

# BIOQUÍMICA METABÓLICA

## Conceptos y Tests

Coordinación  
y dirección:

Amando Garrido Pertierra

Tébar

# Bioquímica metabólica

Conceptos y Tests



# Bioquímica metabólica

## Conceptos y Tests

2ª edición

### AUTORES

**Amando Garrido Pertierra**

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Doctor en Ciencias Químicas y en Farmacia. Académico de la Real Academia de Doctores de España, y de la Real Academia de Farmacia.

**José María Teijón Rivera**

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Doctor en Ciencias Químicas. Académico de la Real Academia de Doctores de España.

**María Dolores Blanco Gaitán**

Profesora Titular de Universidad de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Doctora en Ciencias Biológicas.

**Rosa Olmo López**

Profesora Contratada Doctor de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Doctora en Ciencias Químicas.

**César Teijón López**

Profesor Contratado Doctor de Bioquímica, Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad Complutense de Madrid. Doctor en Medicina y Cirugía.

**Belén Castel Seguí**

Médico Adjunto del Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca.

### COLABORADORES

**Carmen Agrasal Aragón**

Doctora en Farmacia.

**Carlos Castel Aznar**

Doctor en Medicina y Cirugía.

### COORDINACIÓN Y DIRECCIÓN CIENTÍFICA

**Amando Garrido Pertierra y José María Teijón Rivera**

Datos de catalogación bibliográfica:

**BIOQUÍMICA METABÓLICA. Conceptos y Tests**  
**2ª edición**

**José Mª Teijón Rivera y Amando Garrido Pertierra**

EDITORIAL TÉBAR, S.L., Madrid, año 2009

ISBN digital: 978-84-7360-457-4

Materias: 577, Bioquímica

Formato: 165 × 240 mm      Páginas: 392

[www.editorialtebar.com](http://www.editorialtebar.com)

**Todos los derechos reservados.**

**Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con la autorización expresa de Editorial Tébar. La infracción de estos derechos puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y siguientes del Código Penal).**

**Bioquímica metabólica. Conceptos y Tests**  
**2ª edición: 2009**

© 2009 Editorial Tébar, S.L.

C/ de las Aguas, 4

28005 Madrid (España)

Tel.: 91 550 02 60

Fax: 91 550 02 61

[pedidos@editorialtebar.com](mailto:pedidos@editorialtebar.com)

[www.editorialtebar.com](http://www.editorialtebar.com)

**ISBN digital: 978-84-7360-457-4**

Diseño editorial: Rebeca Irazábal

Electronic version  
published by



---

# Prólogo

*Actualmente es un hecho constatado que la descripción y el estudio de la inmensa mayoría de los procesos vitales pueden expresarse mediante conceptos, métodos y procedimientos bioquímicos. Materias del área de Ciencias de la Vida, con entidad propia, se están expresando en términos moleculares y todas ellas, sin exclusión, se proyectan de forma continua desde los órganos y tejidos a las moléculas. En este aspecto los recientes descubrimientos sobre el genoma humano refrendan la utilización de moléculas para describir los procesos de la vida, su evolución y su variedad. El conocimiento de los genes, su descripción y, sobre todo, su comprensión permitirá conocer el comportamiento de sus productos (proteínas) y la función y disfunción de ellos. Asimismo, permitirá controlar el desarrollo y la diferenciación de los órganos y el metabolismo y proliferación de las células. Estos hechos, en un futuro próximo, van a constituir avances extraordinarios en las Ciencias y especialmente en la Medicina.*

*Con la idea de facilitar la comprensión de los procesos y mecanismos vitales a los estudiantes de grados, licenciaturas y diplomaturas de Medicina, Biología, Farmacia y Química, y, nacidos de la experiencia como profesores de la materia, han surgido estos libros de Bioquímica. En el de Bioquímica estructural se han descrito las sustancias, sus propiedades y las funciones que realizan en el organismo. En este volumen, Bioquímica metabólica, se estudia las transformaciones de las sustancias las cuales sirven para proporcionar energía y, a su vez, otras sustancias necesarias para un funcionamiento normal del organismo. En esta segunda edición de 2009, se introducen aquellos conceptos necesarios para los nuevos planes de estudio aceptados a nivel europeo. En ambos libros se sigue la misma tónica estructural: una parte teórica y un conjunto de preguntas-tests con las contestaciones razonadas. La parte teórica del presente libro consta de nueve bloques temáticos que, en conjunto, comprenden los aspectos metabólicos y reguladores del organismo; estos contenidos se complementan con temas dedicados a funciones de tejidos especializados, nutrición y virus.*

*Los autores, colaboradores y los directores científicos de esta obra agradecerán las críticas, sugerencias y comentarios acerca de la misma, los cuales serán tenidos en cuenta en ediciones posteriores.*



<b>Bloque 4. La información genética y su regulación</b> .....	149
Introducción .....	149
La información genética .....	150
Regulación de la expresión génica .....	165
Preguntas test .....	172
Respuestas razonadas .....	185
<b>Bloque 5. Sistema endocrino</b> .....	191
Organización del sistema endocrino .....	191
Mecanismos bioquímicos de la acción hormonal .....	193
Estructura de las principales hormonas .....	203
Hormonas hipotalámicas .....	203
Neurotransmisión .....	207
Epífisis o glándula pineal .....	212
Hipófisis posterior o neurohipófisis .....	212
Pars intermedia de la hipófisis .....	216
Hipófisis anterior o adenohipófisis .....	217
Hormonas tiroideas .....	224
Páncreas endocrino .....	229
Hormonas gastrointestinales .....	235
Preguntas test .....	241
Respuestas razonadas .....	252
<b>Bloque 6. Regulación e integración metabólica</b> .....	259
Introducción .....	259
Importancia de la regulación metabólica .....	260
Niveles de regulación metabólica .....	261
Preguntas test .....	272
Respuestas razonadas .....	284
<b>Bloque 7. Metabolismo de los tejidos especializados</b> .....	289
Bioquímica de tejidos especializados Sangre .....	289
La coagulación sanguínea .....	295
Bioquímica de la contracción muscular .....	298
Aspectos bioquímicos del Sistema Nervioso .....	303
Bioquímica de la visión .....	308
Preguntas test .....	313
Respuestas razonadas .....	324
<b>Bloque 8. Nutrición</b> .....	329
Introducción .....	329
Composición química de los alimentos .....	330
Requerimientos de energía .....	335
Requerimientos proteicos .....	338
Equilibrio nutricional .....	338
Digestión y absorción de los alimentos .....	340
Preguntas test .....	344
Respuestas razonadas .....	353

**Bloque 9. Virus** ..... 359

- Introducción ..... 359
- Estructura ..... 360
- Ciclo de multiplicación vírica ..... 362
- Transformación celular a cargo de virus, oncogénesis vírica ..... 368
- Retrovirus ..... 369
- Mecanismos de defensa frente a virus ..... 372
- Preguntas test ..... 373
- Respuestas razonadas ..... 384

**Bibliografía** ..... 391

# Bloque temático 1

---

# Metabolismo de hidratos de carbono

## INTRODUCCIÓN AL METABOLISMO

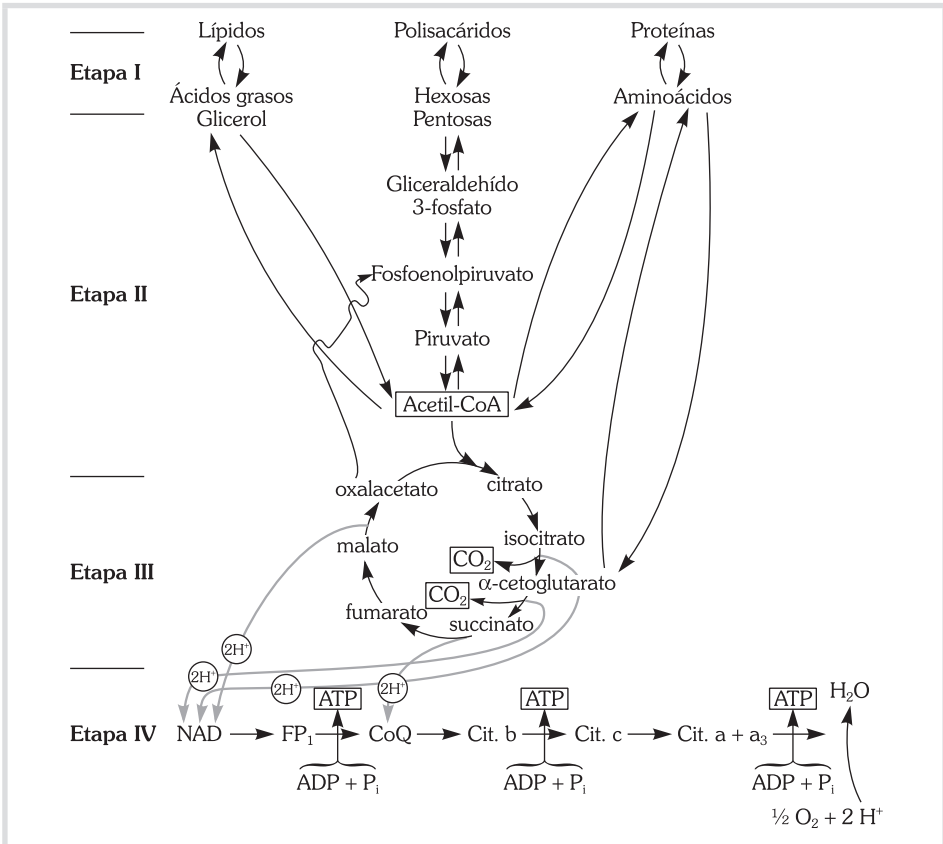
---

Se denomina metabolismo al conjunto de reacciones químicas catalizadas enzimáticamente que de forma regulada y coordinada tienen lugar en las células vivas. El metabolismo se divide en catabolismo, que es la fase degradativa, y en anabolismo que es la fase constructiva o biosintética. El catabolismo es el proceso por el que los nutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas) provenientes del medio ambiente o de los depósitos celulares pueden ser degradados a moléculas sencillas como ácido láctico,  $\text{CO}_2$  o urea. El catabolismo se realiza con liberación de la energía inherente en los nutrientes, parte de la cual se conserva en forma de ATP. En el anabolismo, las moléculas precursoras se unen para formar componentes moleculares de las células como polisacáridos, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Puesto que este proceso aumenta la complejidad de la estructura, requiere energía libre, que es proporcionada por la hidrólisis del ATP. El catabolismo y el anabolismo tienen lugar simultáneamente en las células.

Las etapas del metabolismo de las células aeróbicas se muestran en la figura 1.1. Por lo que respecta al catabolismo se distinguen 4 etapas, las dos primeras tienen lugar en el citosol y las dos restantes en las mitocondrias:

1. En la etapa I, los lípidos, proteínas y polisacáridos son fragmentados en sus componentes precursores: ácidos grasos, azúcares y aminoácidos, respectivamente. Estas rutas son pequeñas, cada una consiste en una o pocos pasos degradativos.
2. La etapa II incluye muchas rutas diferentes como corresponde a la variedad de pequeñas moléculas que los organismos pueden utilizar como combustible. Las rutas de la etapa II degradan estas moléculas a un número pequeño de intermediarios comunes, como piruvato y acetil-CoA.





**FIGURA 1.1.** Las etapas del catabolismo y anabolismo. Las rutas catabólicas se muestran con flechas de color negro intenso y las anabólicas en negro claro. La etapa III es común para ambos procesos, catabólico y anabólico, por ello, se denomina anfibia..

- En las etapas I y II se libera solamente una pequeña fracción de la energía útil de los nutrientes.
3. La etapa III esta constituida por solo una ruta: el ciclo de Krebs o el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). En esta secuencia de reacciones los intermediarios de las rutas I y II se oxidan completamente a CO<sub>2</sub>. Los electrones son transferidos a NAD<sup>+</sup> y FAD<sup>+</sup> con una pequeña liberación de energía. El ciclo de Krebs también sirve como fuente de moléculas precursoras para la biosíntesis.
  4. La etapa IV incluye las reacciones del transporte electrónico y la fosforilación oxidativa. En el transporte electrónico, los electrones incorporados en NADH y FADH<sub>2</sub> durante las etapas II y III se transfieren al oxígeno y, en esta etapa, se libera la mayor parte de la energía útil contenida en las moléculas combustibles iniciales. Esta energía es utilizada para formar ATP mediante el proceso de fosforilación oxidativa.

## LA RUTA GLUCOLÍTICA

---

La glucólisis es la ruta principal del catabolismo de carbohidratos en todas las células del organismo humano. En la glucólisis debemos fijarnos principalmente en los dos pasos que consumen ATP, los dos que producen ATP y las dos reacciones de oxido-reducción que implican la interconversión de  $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$  (figura 1.2). Los tres pasos irreversibles, que están catalizados por la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa controlan la ruta glucolítica; el resto de las reacciones son, en condiciones fisiológicas, fácilmente reversibles.

La reacción que cataliza la hexoquinasa es la primera de la ruta glucolítica. En ella la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato utilizando ATP y como todas las reacciones de fosforilación requieren  $\text{Mg}^{2+}$  como cofactor esencial. El enzima es alostérico y se inhibe en presencia de concentraciones altas de glucosa-6-fosfato. El hígado posee un enzima adicional la glucoquinasa, con un valor de la constante de Michaelis ( $K_m$ ) superior a la de la hexoquinasa, y que entra en acción cuando la concentración de glucosa hepática es alta, lo que sucede después de las comidas.

La fosfofructoquinasa es el enzima alostérico más importante en el control de la glucólisis; se inhibe por niveles altos de ATP y de citrato y se activa por AMP. El tercer paso regulador de la ruta es el catalizado por la piruvato quinasa, que es también un enzima alostérico que se inhibe en presencia de ATP y alanina y se activa por AMP y fructosa-1,6-bisfosfato.

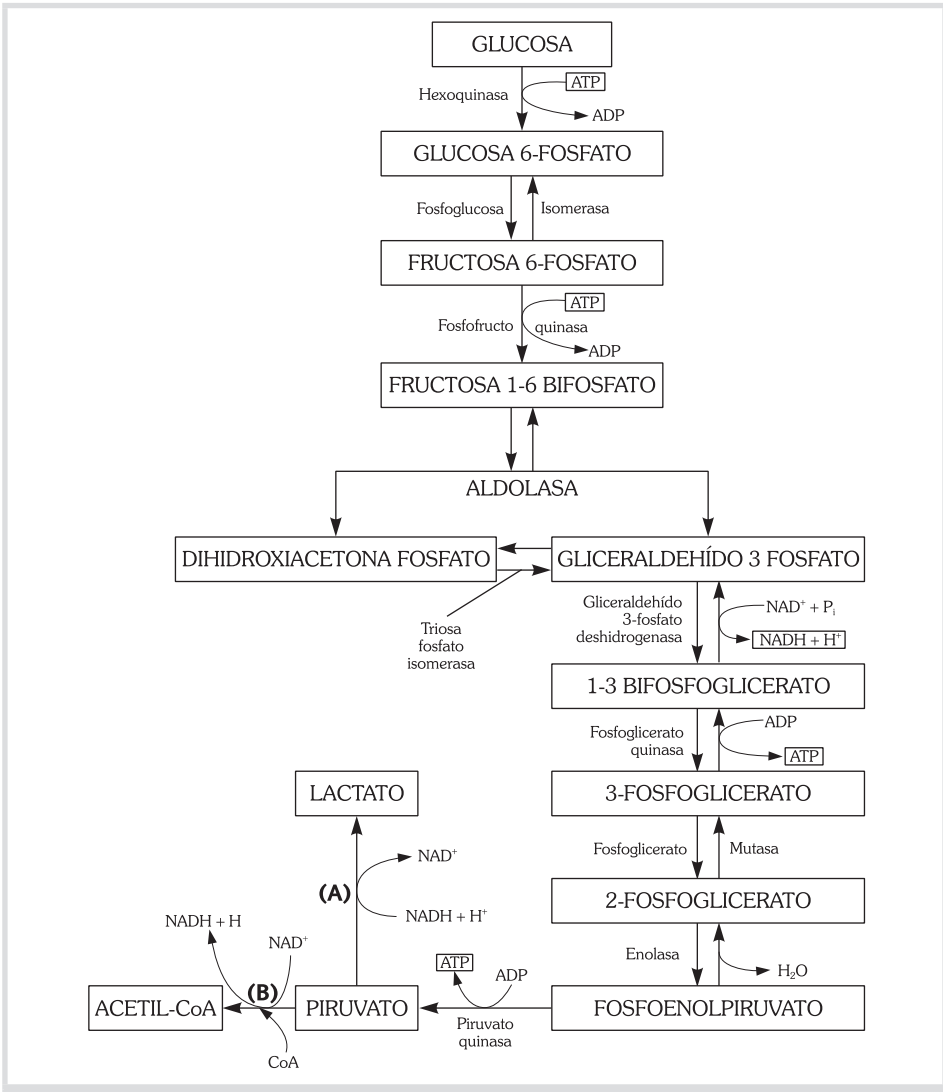
Los intermediarios glucolíticos entre la glucosa y el piruvato se encuentra fosforilados. Como el fosfato está muy ionizado, estos intermediarios no pueden dejar la célula porque no atraviesan la membrana celular. Los grupos fosfatos además de impedir que los intermediarios fosforilados abandonen la célula sirven para fosforilar el ADP a ATP. Como la glucólisis es una ruta esencial, la falta sistemática de uno de los once enzimas glucolíticos es incompatible con la vida. Los profesionales de la Medicina pueden, sin embargo, encontrar pacientes en que los eritrocitos y en ocasiones los leucocitos son deficientes en uno de los enzimas glucolíticos que originan anemia hemolítica, como la piruvato quinasa.

## LOS DESTINOS DEL PIRUVATO

---

El piruvato es un intermediario clave que, según las condiciones de la célula puede reducirse a lactato u oxidarse y descarboxilarse a acetil-CoA.

En *condiciones anaeróbicas*, como el tejido muscular en ejercicio, en enfermedad arteriocoronaria, o en miocardio perfundido inadecuadamente, el NADH producido en la reacción catalizada por la gliceraldehído fosfato deshidroge-



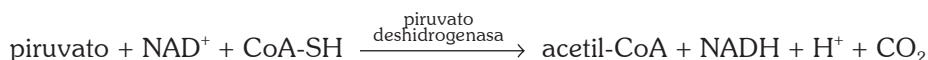
**FIGURA 1.2.** La ruta glucolítica. La ruta es común para células anaeróbicas y aeróbicas. En condiciones anaeróbicas **(A)** el piruvato se reduce por NADH a lactato u otros compuestos, en condiciones aeróbicas **(B)** el piruvato se oxida primero a acetil-CoA y después a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O en el ciclo de Krebs.

nasa se acumula, mientras que la cantidad NAD<sup>+</sup> disminuye considerablemente. Este hecho es suficiente para detener la glucólisis, sino fuera por que la reacción de la lactato deshidrogenasa utiliza el NADH para reducir el piruvato a lactato, regenerando NAD<sup>+</sup>. El NAD<sup>+</sup> se puede volver reducir a NADH mediante la reacción de la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa, por lo que en la

glucólisis anaeróbica, ni se produce ni se consume NADH, y al no haber un aceptor electrónico externo, no hay una oxidación neta de la glucosa.

El ácido láctico producido en los tejidos difunde al corriente sanguíneo y llega al hígado donde es oxidado a piruvato y, por la vía gluconeogénica puede convertirse en glucosa, o puede ser metabolizado aeróbicamente. En acidosis láctica, un desorden metabólico, el ácido láctico se produce a mayor velocidad que es metabolizado por el hígado, apareciendo acidosis metabólica.

En *condiciones aeróbicas* el piruvato es oxidado y descarboxilado para formar un grupo acetil, el cual se combina con el coenzima A (CoA) para formar acetil-CoA y entrar en el ciclo de Krebs. La reacción es catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa un sistema que contiene tres enzimas y cinco coenzimas: TPP, CoA-SH, ácido lipoico, FAD y NAD. El TPP es el pirofosfato de tiamina o vitamina B<sub>1</sub>. La ecuación global es:



La reacción se encuentra en una posición clave del metabolismo, no solo porque sirve de conexión entre la ruta glucolítica y el ciclo de Krebs sino porque el piruvato y el acetil-CoA son componentes de varias rutas biosintéticas y degradativas. Así, el piruvato, además de ser el producto final de la ruta glucolítica, se forma en el catabolismo de aminoácidos, en la oxidación del lactato, y es un precursor de la síntesis de aminoácidos, glucosa y lactato. El acetil-CoA se forma en la degradación de los ácidos grasos y de aminoácidos y es un precursor de la síntesis de ácidos grasos, cuerpos cetónicos, colesterol y otros lípidos de gran importancia biológica.

La actividad de la piruvato deshidrogenasa se encuentra regulada con precisión. Existen dos niveles de regulación sobre el complejo: una rápida, en el que los productos de la reacción (acetil-CoA y NADH) actúan de inhibidores y otra lenta mediante modificación covalente y en la que participan otros dos enzimas: la PDH quinasa y la PDH fosfatasa. Estos enzimas, que constituyen parte integral del complejo PDH, regulan la actividad del mismo a través de un mecanismo de fosforilación y desfosforilación. Valores elevados de las proporciones NADH/NAD, acetil-CoA/CoA-SH y/o ATP/ADP actúan como efectores positivos de la PDH quinasa favoreciendo la formación de la PDH activa, no fosforilada, en PDH fosforilada, poco activa.

## OTRAS RUTAS DEGRADATIVAS DE MONOSACÁRIDOS ---

Aunque el monosacárido principal de la hidrólisis intestinal de carbohidratos (glucógeno, almidón, etc.) es la glucosa, la fructosa y la galactosa aparecen en pequeñas cantidades y sus rutas catabólicas son canalizadas hacia la ruta glucolítica.

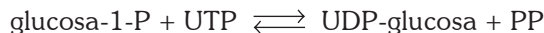
## Catabolismo de la fructosa

Los principales órganos que utilizan la fructosa son el hígado, los riñones y el intestino. La vía más sencilla es la fosforilación de la fructosa a fructosa 6-fosfato, un intermediario de la glucólisis. Sin embargo, esta reacción apenas se produce en tejidos hepáticos. En vez de ella, la fructoquinasa fosforila la fructosa a fructosa 1-fosfato y posteriormente este compuesto se fragmenta, por la fructosa 1,6-bis-fosfato aldolasa, en gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato; este último es un intermediario de la glucólisis. El gliceraldehído se transforma por la triosa quinasa en gliceraldehído 3-fosfato que también se incorpora a la ruta glucolítica.

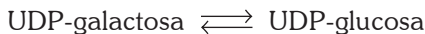
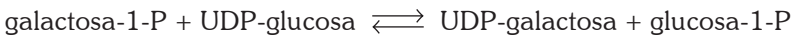
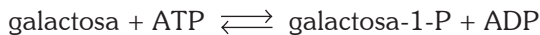
Una deficiencia en fructoquinasa no ocasiona síntomas severos, pero libera fructosa a la orina y es la causa de que los análisis de azúcares reductores resulten positivo y se pueda confundir con una glucosuria. La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa se denomina intolerancia hereditaria a la fructosa y origina un almacenamiento de este monosacárido en el hígado después de la ingestión de fructosa o sacarosa. Esta acumulación produce hipoglucemia (bajos niveles de glucosa en sangre) generalmente acompañada de mareos y vómitos. El tratamiento de esta enfermedad es evitar la fructosa y la sacarosa en la dieta.

## Catabolismo de la galactosa

El catabolismo de este azúcar, que sólo puede ser realizado por las células del hígado y por los eritrocitos, requiere la formación de uridín difosfato glucosa (UDP-glucosa), la cual se forma a partir de glucosa-1-P y UTP:



La galactoquinasa fosforila la galactosa a galactosa-1-P. Posteriormente, una uridiltransferasa libera la glucosa-1-P de UDP-glucosa y origina UDP-galactosa. En humanos se encuentran la galactosa-1-fosfato uridil transferasa y la hexosa-1-fosfato uridil transferasa. La UDP epimerasa cambia la configuración del carbono 4 de la UDP-galactosa para originar UDP-glucosa, un intermediario de la síntesis de glucógeno:



El aumento del nivel de galactosa en suero se denomina galactosemia y puede ser originada por dos deficiencias hereditarias debidas a: la galactoquinasa y a la galactosa-1-P uridil transferasa. En ambos desórdenes, la galactosa se reduce a galactitol, el cual se deposita en las lentes de los ojos, aumentando la presión osmótica ocular y causando cataratas. La deficiencia en la transferasa

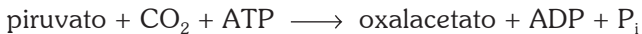
causa que la galactosa-1-P se acumule en las células hepáticas y en eritrocitos, originándose una hepatomegalia, y si la ingestión de galactosa continúa con la dieta se puede provocar un retardo mental. El tratamiento primario en ambos tipos de galactosemia es eliminar los productos lácteos de la dieta, ya que así se elimina la fuente de galactosa.

## GLUCONEOGÉNESIS

---

Gluconeogénesis significa formación de glucosa; implica la conversión de compuestos de tres y cuatro átomos de carbono no glucídicos, en glucosa, de seis átomos de carbono. Los precursores de la gluconeogénesis son el glicerol, el lactato y los cetoácidos piruvato y oxalacetato. El cerebro y el músculo esquelético en ejercicio requieren glucosa como principal combustible. Durante los períodos de ayuno el glucógeno almacenado en el hígado proporciona glucosa durante 12-14 horas. La única fuente de glucosa en ayuno prolongado es la ruta gluconeogénica a partir de los compuestos derivados del catabolismo de lípidos (glicerol) o de aminoácidos (cetoácidos).

La gluconeogénesis se realiza casi enteramente en el hígado, riñones y epitelio intestinal donde se encuentran los enzimas necesarios para la gluconeogénesis. La ruta central de la gluconeogénesis es la vía inversa de la glucólisis (figura 1.3). De las 11 reacciones de la glucólisis existen 8 comunes, que son las reversibles, mientras en las tres restantes, que son irreversibles en dirección glucolítica, la vía gluconeogénica sigue unas reacciones diferentes. Para superar la reacción catalizada por la piruvato quinasa se requieren dos reacciones en dirección gluconeogénica: la primera es la transformación de piruvato en oxalacetato catalizada por la piruvato carboxilasa que requiere como coenzima biotina, y cuyo activador principal es el acetil-CoA:

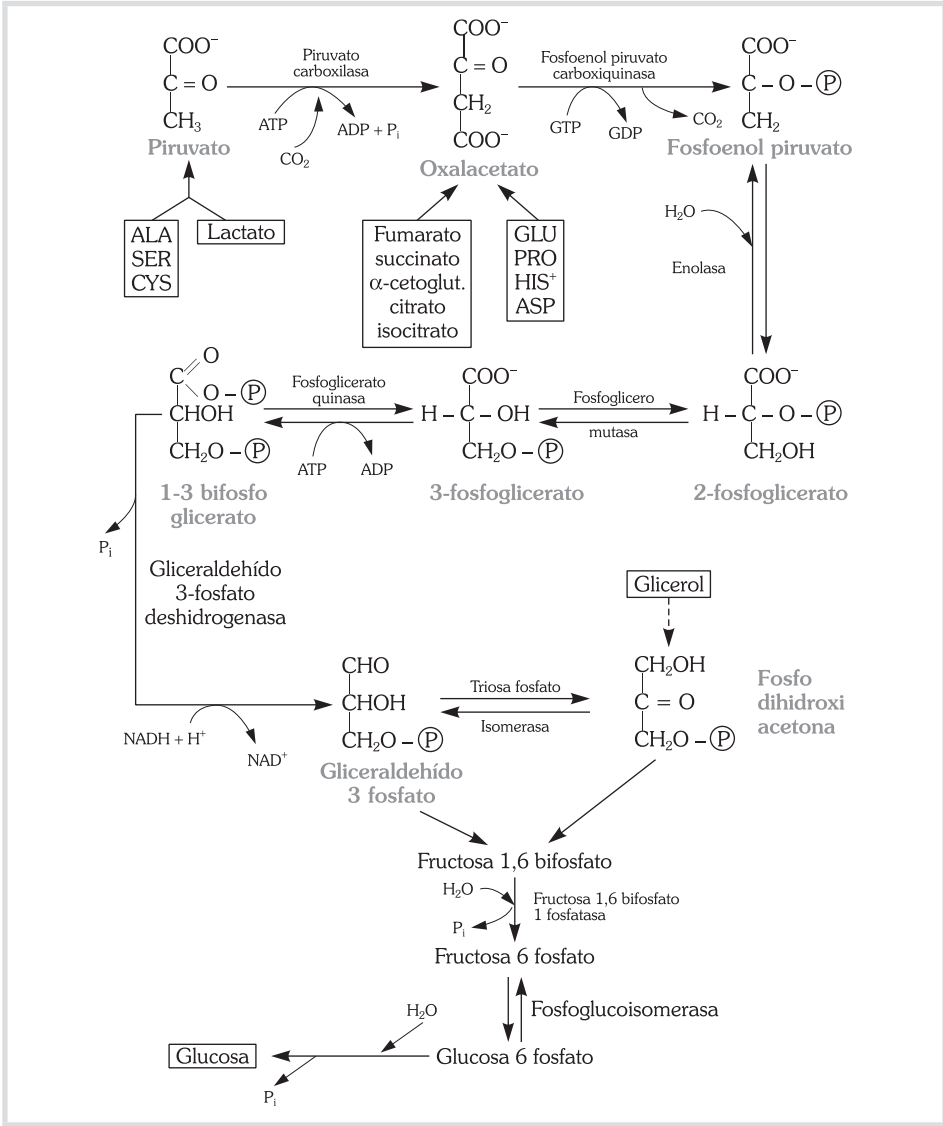


El segundo enzima es el catalizado por la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la cual fosforila y descarboxila el oxalacetato para obtener fosfoenolpiruvato. La reacción requiere GTP el cual se obtiene fosforilando el GDP según:

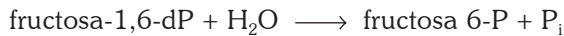


El fosfoenolpiruvato se transforma en 2-fosfoglicerato y este en 3-fosfoglicerato y así continúa la ruta gluconeogénica hasta alcanzar el siguiente paso irreversible, la reacción catalizada por la fosfofructoquinasa. En este caso la ruta gluconeogénica utiliza la reacción catalizada por la fructosa difosfatasa que libera el grupo fosfato del carbono 1 de la fructosa:

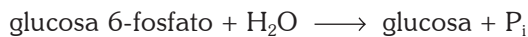




**FIGURA 1.3.** La ruta gluconeogénica. Obsérvese que es una ruta inversa a la glucolítica y que de las 11 reacciones hay 8 comunes por ambas rutas.

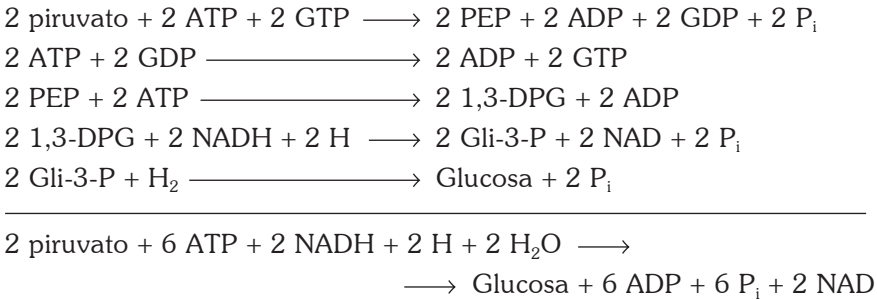


El paso siguiente en que la glucólisis y la gluconeogénesis difieren es la transformación de glucosa 6-P en glucosa, que es el producto final de la ruta. Esta reacción es catalizada por la glucosa 6-fosfatasa:



La enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo I resulta de una deficiencia hereditaria de glucosa 6-fosfatasa. Puesto que este defecto impide el paso final de la gluconeogénesis el hígado y los riñones son incapaces de liberar glucosa a la sangre y las personas que padecen esta enfermedad deben alimentarse cada 3-4 horas para evitar un estado de hipoglucemia.

El conjunto de reacciones para convertir piruvato en glucosa puede resumirse de la siguiente forma:



La gluconeogénesis a partir del piruvato consume 6 moles de ATP y 2 moles de NADH. La glucólisis, produce 2 moles de ATP y 2 NADH.

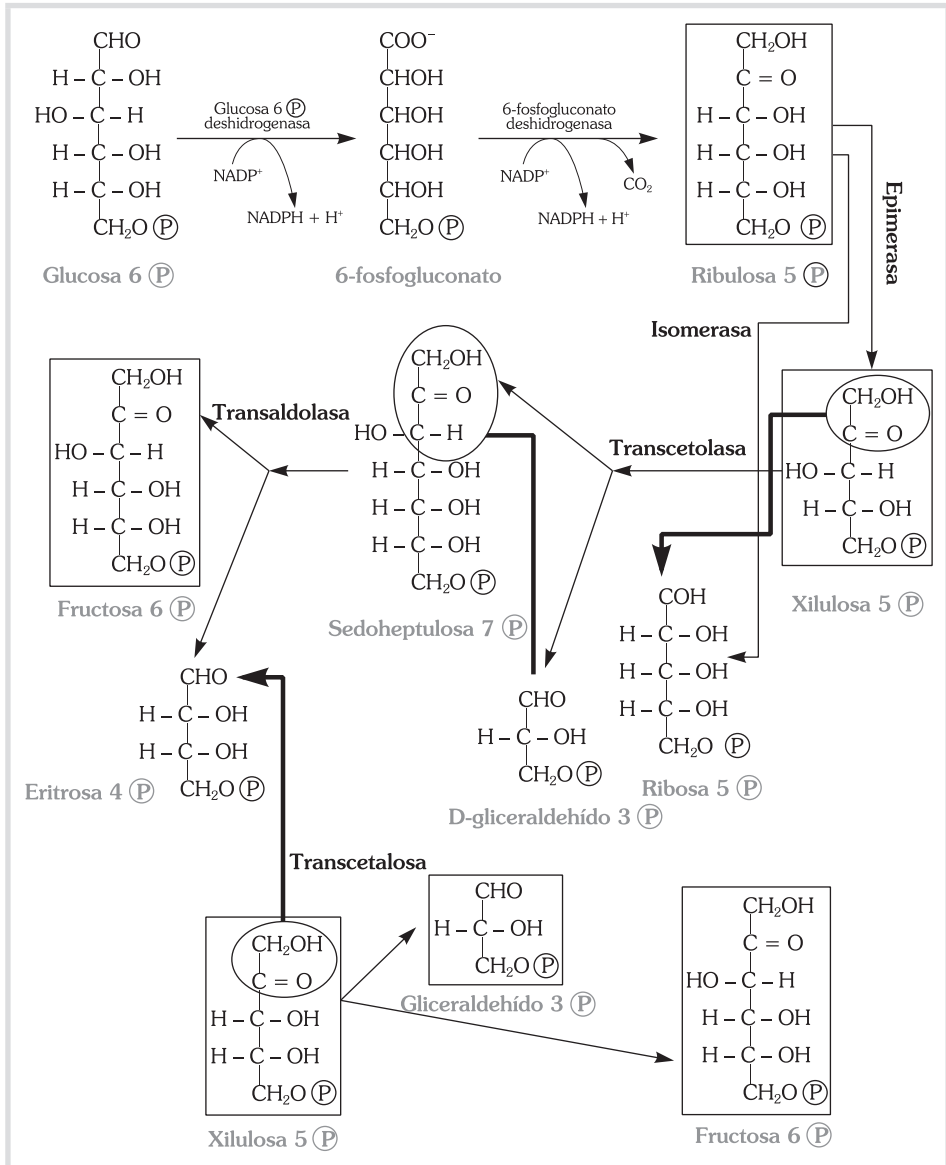
La gluconeogénesis a partir del glicerol, que forma parte de los glicéridos, comienza con la fosforilación de este compuesto para dar gliceril-P el cual posteriormente se oxida a dihidroxiacetona fosfato que, en equilibrio con el gliceraldehído-3-P y posterior condensación, siguen la ruta gluconeogénica y mediante las reacciones catalizadas por la hexosadifosfatasa y la glucosa 6-fosfatasa se convierten en glucosa.

## LA RUTA DE LOS PENTOSAS FOSFATO

Esta ruta también se denomina ruta de las hexosas fosfato o del fosfogluconato, porque este compuesto es un intermediario (figura 1.4). Los objetivos principales de esta ruta son:

- a) Producir ribosa 5-P para la síntesis de nucleótidos
- b) Obtener NADPH para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos y esteroides y para mantener el glutatión en forma reducida en los eritrocitos.
- c) Convertir hexosas en pentosas.

Los órganos que sintetizan los ácidos grasos y esteroides, como las glándulas mamarias, el hígado, la corteza adrenal y el tejido adiposo, canalizan una proporción significativa de glucosa a través de la ruta de los pentosas fosfato. Al menos el 30% de glucosa hepática entra en la ruta de las pentosas fosfato.



**FIGURA 1.4.** La ruta de las pentosas fosfato. Las dos primeras reacciones son irreversibles y constituyen la fase oxidativa. El resto son reacciones reversibles y constituyen la fase no oxidativa.

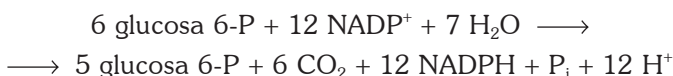
La reacción inicial de la ruta es la catalizada por la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) que mediante el NADP oxida la glucosa-6-P a 6-fosfogluconolactona, produciendo NADPH. La 6-fosfogluconolactona en las células vivas

se hidroliza mediante una lactonasa a 6-fosfogluconato, una reacción irreversible con una elevada variación de energía libre negativa. El 6-fosfogluconato con NADP y mediante la 6-fosfogluconato deshidrogenasa se transforman en ribulosa 5-P y NADPH. Estas reacciones constituyen la fase oxidativa de la ruta de las pentosas fosfato.

La deficiencia hereditaria de la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa es una de las enfermedades más generalizadas de deficiencia enzimática en el mundo (se ha calculado que la padecen mas de 400 millones de personas). La deficiencia de G6PDH impide la formación adecuada de NADPH, y los eritrocitos necesitan este compuesto para mantener el glutatión en estado reducido el cual sirve como regulador de grupos sulfhidrilos para mantener reducidos los residuos de cisteína de la hemoglobina y otras proteínas de la sangre y para proteger a los eritrocitos de agentes oxidantes. Las personas con deficiencia G6PDH desarrollan anemia hemolítica cuando se les suministra medicamentos o determinados alimentos de carácter oxidante.

Las siguientes reacciones de la ruta de las pentosas fosfatos son reacciones reversibles de interconversión de azúcares de 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono y al conjunto de ellas se denomina fase no oxidativa. En esta fase hay una reacción catalizada por una transcetolasa que requiere TPP (pirofosfato de tiamina) como coenzima, por lo que una deficiencia en esta vitamina ocasiona una reducción en la actividad del enzima.

La reacción neta de la ruta de los pentosas fosfato que comprende la fase oxidativa y la no oxidativa es:



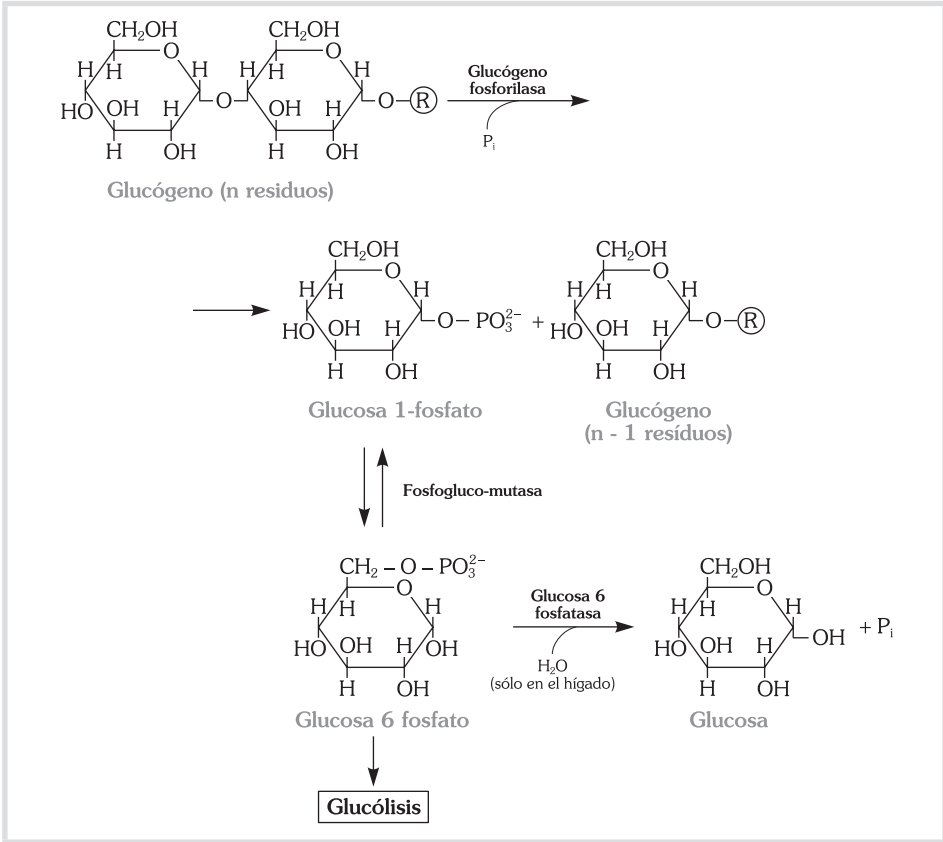
El NADPH se transforma en NADP<sup>+</sup> en las rutas biosintéticas de los ácidos grasos, nucleótidos y esteroides.

## GLUCOGENÓLISIS

---

Glucogenólisis significa lisis o escisión de glucógeno (figura 1.5). El primer paso de la escisión del glucógeno es la fosforilación de sus enlaces glicosídicos β-1,4 por la glucógeno fosforilasa. Este enzima existe en dos formas: fosforilasa b, un dímero inactivo y fosforilasa a, un tetrámero activo con un grupo adicional.

La epinefrina y el glucagón activan la glucogenólisis mediante un conjunto de reacciones en cascada cuyo objetivo es amplificar la señal inicial (figura 1.6). El primer efecto es activar la adenil ciclasa, que se encuentra en las membranas de las células del hígado, para convertir el ATP en AMP-cíclico (AMPc). El

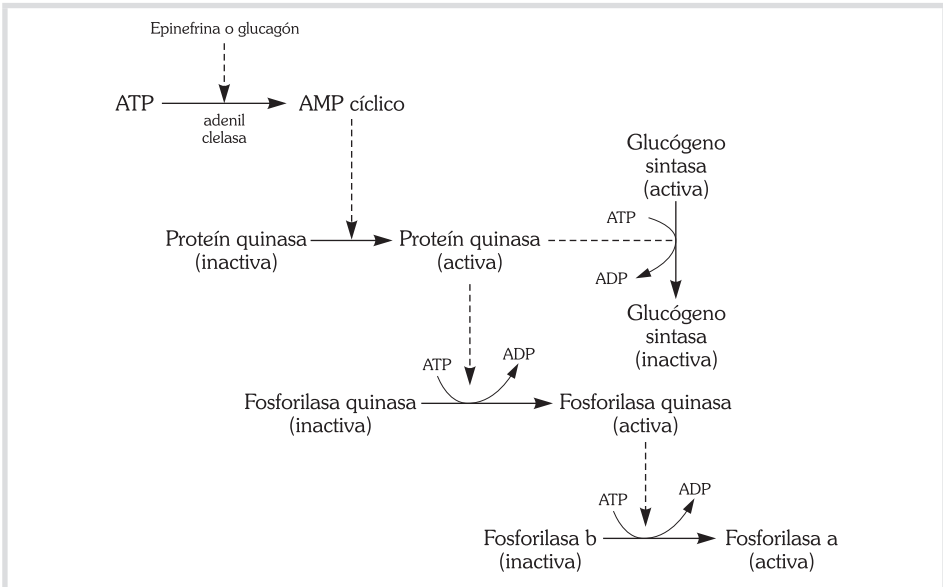


**FIGURA 1.5.** La ruta degradativa del glucógeno o glucogenólisis.

AMPC transforma la proteína quinasa inactiva en activa, la cual a su vez adiciona fosfato a la fosforilasa quinasa para dar fosforilasa quinasa activa. Este enzima adiciona fosfato a la glucógeno fosforilasa b (inactiva) para dar glucógeno fosforilasa a (activa).

Cuando actúa la glucogenólisis se inhibe el proceso inverso que es la síntesis del glucógeno. La proteína quinasa activa, que se forma como resultado de la acción de la epinefrina y el glucagón, adiciona fosfato a la forma activa (desfosfo) de la glucógeno sintasa para originar la forma inactiva (fosfo) y así impedir la formación de glucógeno. De esta forma, en el hígado, la glucogenólisis no actúa simultáneamente con la glucogénesis (síntesis de glucógeno) para evitar los ciclos fútiles o inútiles.

La glucógeno fosforilasa y la glucógeno sintasa se regulan alostéricamente. El AMP estimula la glucógeno fosforilasa b y la glucosa 6-P estimula la glucógeno sintasa.



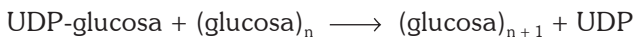
**FIGURA 1.6.** Regulación del metabolismo del glucógeno por reacciones en cascada producidos por el glucagón o la epinefrina. Obsérvese que mientras la degradación del glucógeno se activa, la síntesis de glucógeno se inhibe.

## GLUCOGÉNESIS

Glucogénesis significa síntesis de glucógeno. El primer paso de la glucogénesis es la conversión de glucosa-6-P en glucosa-1-P por la fosfoglucomutasa (figura 1.7), la cual se une a ATP para dar UDP-glucosa:



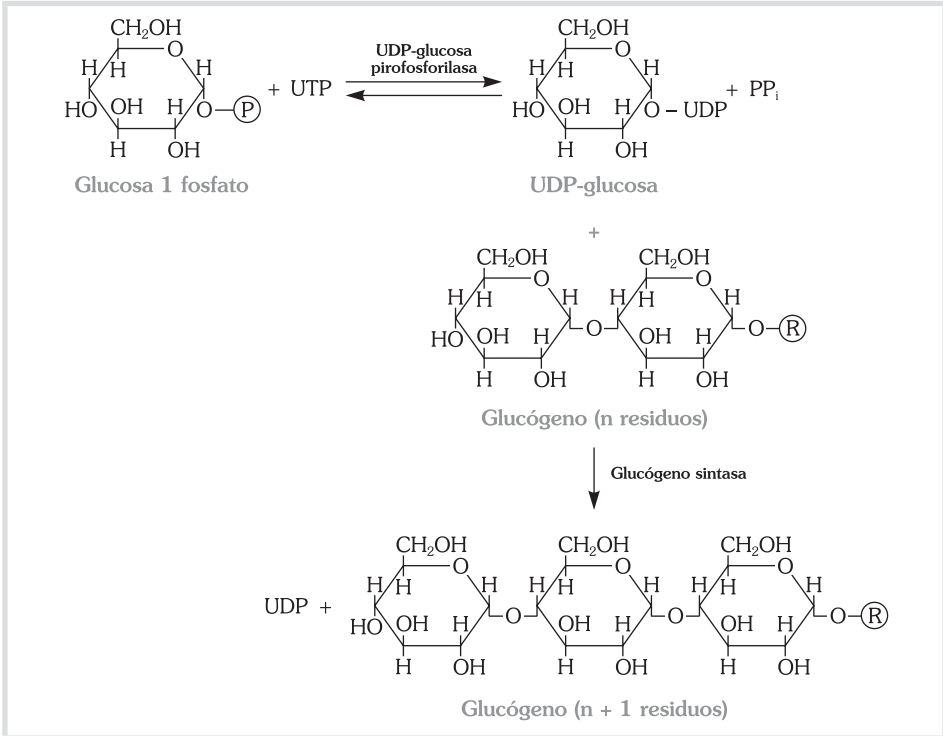
La glucógeno sintasa adiciona la glucosa mediante un enlace 1,4 al glucógeno liberando UDP:



Por cada molécula de glucosa incorporada al glucógeno se consume 1 mol de ATP, el cual se recupera cuando la glucosa-1-P se transforma en glucosa-6-P y entra en la ruta glucolítica. Por consiguiente, teniendo en cuenta esta ruta, se generan 3 moles de ATP por cada mol de glucosa-1-P que se libera del glucógeno.

La insulina, que es segregada por el páncreas y se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus, produce efectos contrarios al glucagón y con el fin de disminuir la glucosa sanguínea reduce la actividad de la glucógeno fosforilasa y





**FIGURA 1.7.** Formación de UDP-glucosa y alargamiento de la cadena de glucógeno.

aumenta la de la glucógeno sintasa, la de la glucoquinasa y la de la fosfofructoquinasa

El proceso de glucogénesis está acoplado al transporte de K<sup>+</sup> al interior de las células. La elevada concentración de potasio en suero sanguíneo, hipercalcemia se suele tratar proporcionando glucosa o insulina para inducir la glucogénesis y de esta forma liberar el K<sup>+</sup> del suero.

## EL CICLO DE KREBS

También se denomina ciclo del ácido cítrico, del ácido tricarbóxico o de los ácidos tricarbóxicos y tiene como funciones principales el ser la ruta central final de las moléculas combustibles y el de proporcionar moléculas precursoras para las rutas biosintéticas.

El carácter cíclico se debe a que, después de una serie de reacciones, se regenera el compuesto de partida, el oxalacetato. En cada vuelta del ciclo de Krebs una molécula de acetilo (del acetil-CoA) de dos átomos de carbono se

condensa con una molécula de ácido oxalacético de cuatro átomos de carbono para formar ácido cítrico, un compuesto de seis átomos de carbono. Este último se oxida mediante una secuencia de reacciones, de tal modo que se liberan dos moléculas de  $\text{CO}_2$  y se regenera una molécula de ácido oxalacético. Este compuesto puede combinarse con otra molécula de acetilo iniciando el ciclo otra vuelta. En cada vuelta se incorpora una molécula de acetilo y se eliminan dos de  $\text{CO}_2$ . Cuando el ciclo está funcionando con fines energéticos una molécula de ácido oxalacético sería suficiente para lograr la oxidación de un número infinito de moléculas de acetilo. En estas condiciones, por cada vuelta se liberan 4 pares de hidrógeno (o sus electrones equivalentes), los cuales pasarán al oxígeno molecular para obtener energía en forma de ATP.

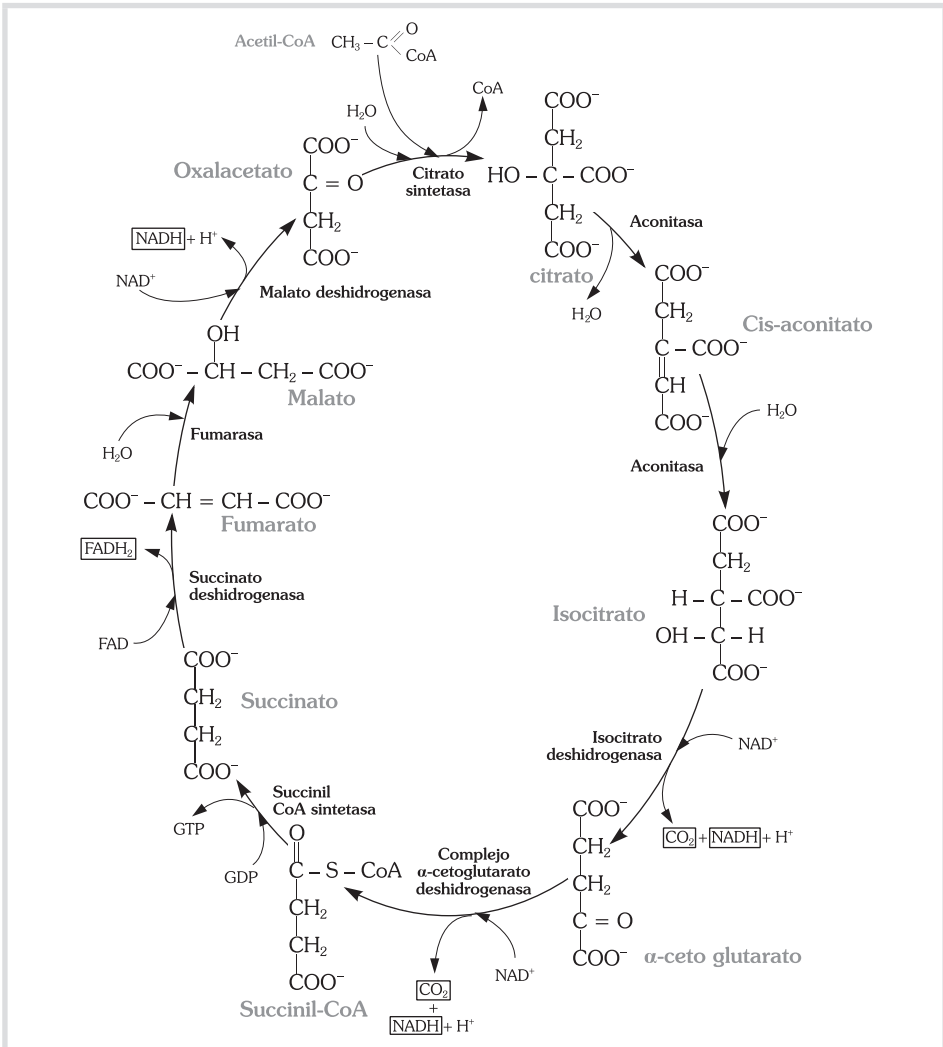
Del conjunto de reacciones del ciclo, que se muestra en la figura 1.8 se puede destacar los siguientes hechos:

1. La primera reacción del ciclo es la condensación de una molécula de acetil-CoA con otra de ácido oxalacético por la acción catalítica de la citrato sintasa. La reacción es irreversible porque la hidrólisis del enlace tioéster del acetil-CoA implica la liberación de una gran cantidad de energía ( $\Delta G^0 = -7,5 \text{ kcal}$ ).
2. Hay cuatro reacciones catalizadas por deshidrogenasas que reducen 3 moléculas de  $\text{NAD}^+$  y una de  $\text{FAD}^+$ : isocitrato deshidrogenasa, complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, succinato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa. En las dos primeras también se producen descarboxilaciones.
3. La reacción catalizada por la succinil-CoA genera un enlace fosfato de alta energía en forma de GTP (equivalente a ATP).
4. Los átomos de carbono que se liberan en forma de  $\text{CO}_2$  por cada vuelta del ciclo no son los mismos que los captados como acetilos.
5. Algunas sustancias inhiben el funcionamiento del ciclo de Krebs, generalmente porque compiten con los sustratos por los enzimas del ciclo. Así, el malonato inhibe la succinato deshidrogenasa y el fluorocitrato la aconitasa. Las sales de arsénico inhiben el complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.

La reacción neta del ciclo es:



Las tres moléculas de NADH y la de  $\text{FADH}_2$  se oxidan en la cadena de transporte electrónico. El oxígeno molecular no participa directamente en el ciclo de Krebs pero éste solo funciona en condiciones aeróbicas porque el NADH y el  $\text{FADH}_2$  únicamente transfieren sus electrones al oxígeno molecular en la cadena respiratoria.



**FIGURA 1.8.** El ciclo de Krebs. Los productos finales (2  $\text{CO}_2$ , 3  $\text{NADH}$  y 1  $\text{FADH}_2$ ) se encuentran enmarcados.

En el ciclo existen tres reacciones que se pueden considerar claves en la regulación y que son catalizadas por los siguientes enzimas:

- **Citrato sintetasa.** Cuando aumentan los niveles de  $\text{NADH}$  y/o  $\text{ATP}$  por encima de lo normal actúan disminuyendo la actividad del enzima y, por tanto, la formación de citrato.
- **Isocitrato deshidrogenasa.** Este enzima alostérico es, como el anterior, inhibido por el  $\text{NADH}$  y  $\text{ATP}$  y estimulado por  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{ADP}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ .

- *$\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa*. Este complejo enzimático está formado por tres enzimas y cinco coenzimas, y es análogo en su estructura al del piruvato deshidrogenasa. Como este, es inhibido por los productos finales de la reacción que cataliza que en el caso del complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa son: el succinil-CoA y el NADH.

Se puede subrayar que la velocidad metabólica del ciclo está regulado de forma general por el producto final de las reacciones de obtención de energía de la respiración, el ATP, y el producto final de las etapas de deshidrogenación del ciclo, el NADH.

La deficiencia vitamínica B<sub>1</sub> ocasiona una enfermedad neurológica y cardiovascular denominada “beriberi”. Los pacientes con este síndrome suelen tener niveles altos de piruvato, lactato y alanina en sangre y baja actividad de los complejos piruvato deshidrogenasa y de  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa. Una terapia lógica es una dieta baja en carbohidratos y la administración de tiamina. En ocasiones la terapia no es tan sencilla ya que una baja actividad del PDH puede tener un origen genético.

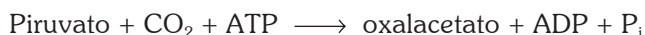
Una deficiencia en piruvato carboxilasa produce también un aumento de piruvato y alanina en sangre ya que el piruvato no puede convertirse en oxalacetato que es el aceptor de grupos acetilo en el ciclo de Krebs.

Las deficiencias en la actividad fumarasa del tejido cerebral y del músculo esquelético ocasionan miopatía mitocondrial; los pacientes con encefalomiopatía mitocondrial mueren a los pocos meses de edad y presentan cantidades anormalmente altas de fumarato en sangre. La administración de sustratos gluconeogénicos como el lactato o la alanina alivian los efectos de la enfermedad.

## REACCIONES ANAPLERÓTICAS

---

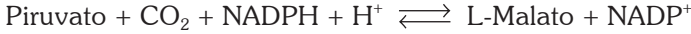
Aunque el ciclo de Krebs es la vía degradativa mas importante para generar ATP el ciclo es esencial para la biosíntesis de compuestos celulares. Cuando los metabolitos son extraídos del ciclo de Krebs, éste deja de funcionar puesto que se interrumpe la formación de oxalacetato y para que el ciclo siga actuando a un ritmo normal existen reacciones denominadas anapleróticas (“de relleno”) que reestablecen los niveles de los intermediarios del ciclo. La mas importante es la carboxilación del ácido pirúvico para formar ácido oxalacético, reacción que es catalizada por la piruvato carboxilasa:



El enzima es alostérico y su modulador positivo es el acetil-CoA. Cuando esta sustancia alcanza un nivel por encima de lo normal activa la reacción favoreciendo la formación de oxalacetato, el cual se condensa con el acetil-CoA

acumulado para formar citrato y de esta forma permitir que el ciclo siga funcionando.

En corazón y tejido muscular actúa principalmente el enzima málico (malato deshidrogenasa dependiente de NADP<sup>+</sup>) y que cataliza la reacción:

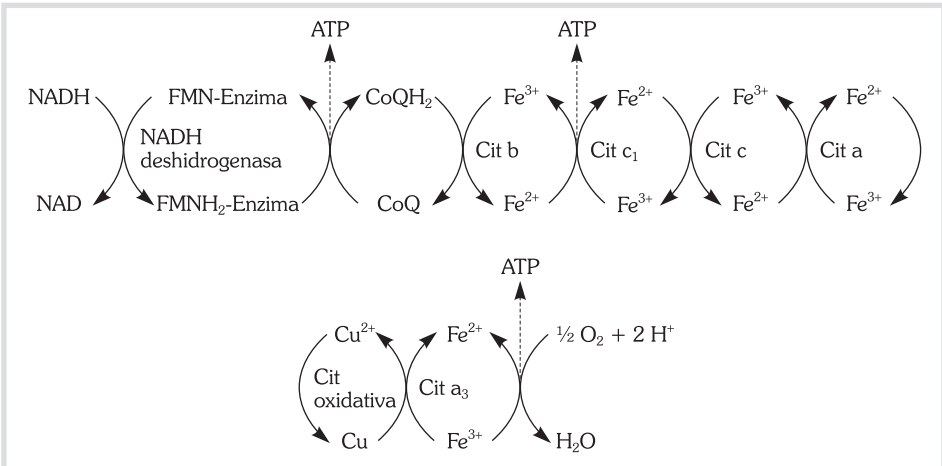


De estas dos reacciones anapleróticas, la que tiene mas importancia cuantitativamente es la catalizada por la piruvato carboxilasa, cuya actividad aumenta con el ejercicio, el ayuno y la diabetes. Curiosamente la actividad del enzima málico se encuentra disminuida en diabetes y aumentada tras la administración de insulina.

## EL TRANSPORTE ELECTRÓNICO Y LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

La cadena de transporte electrónico esta constituida por un conjunto de proteínas acopladas entre si por las que fluyen los electrones que proporcionan la energía necesaria para sintetizar ATP.

La transferencia de electrones se produce como consecuencia de la diferencia de potencial entre los componentes de la cadena (figura 1.9). Los electrones procedentes del NADPH se transfieren al FMN de la NADH-deshidrogenasa,



**FIGURA 1.9.** La cadena de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa. Los electrones fluyen desde el NADH ( $\xi_{\text{NAD}^+/\text{NADH}}^\circ = -0,32$  voltios) al oxígeno ( $\xi_{\frac{1}{2}\text{O}_2/\text{O}_2}^\circ = +0,82$  voltios) a través de las distintas proteínas. Las moléculas de ATP se producen en aquellos puntos en que la diferencia de potencial de oxidorreducción supera la energía de formación del compuesto.

que a su vez los transfiere al CoQ. Posteriormente este compuesto transfiere los electrones a la citocromo reductasa, un complejo que contiene los citocromos b y  $c_1$ . Este, a su vez, reduce al citocromo c, que a su vez transfiere los electrones al que contiene los citocromos a y  $a_3$  que finalmente transfiere los electrones al  $O_2$ , como último receptor para formar  $H_2O$ .

El flujo de entrada de protones hacia la matriz mitocondrial dirige la síntesis de ATP a través de la acción de la ATP sintetasa, canalizando la síntesis de ATP alternativamente en tres centros activos. El flujo de dos electrones a través de cada uno de estos tres complejos genera un gradiente de protones suficiente para, en cada uno de ellos, sintetizar una molécula de ATP. Esto es, por cada NADH oxidado se originan tres moléculas de ATP.

Puesto que el NADH citoplásmico es incapaz de penetrar en la mitocondria la célula utiliza lanzaderas para transferir sus electrones a la cadena respiratoria. La lanzadera glicerolfosfato utiliza glicerol-3-P para dirigir un par de electrones desde el NADH citoplasmático al interior de la mitocondria. El glicerol-3-P penetra a través de la membrana mitocondrial y alcanza la glicerolfosfato deshidrogenasa que se oxida a dihidroxiacetona fosfato reduciendo el FAD a  $FADH_2$ . La lanzadera malato utiliza malato como portador de electrones al interior de la mitocondria. Una vez en el interior, la malato reduce  $NAD^+$  a NADH y el malato a oxalacetato. En la lanzadera de glicerolfosfato por cada NADH oxidado se originan, en la cadena de transporte electrónico, 2 moles de ATP y en la de malato, tres moles de ATP.

Si se tienen en cuenta todas las moléculas de NADH y  $FADH_2$  que se forman en la oxidación completa de glucosa a  $CO_2$  y  $H_2O$  mediante la ruta glucolítica y el ciclo de Krebs, se originan en la cadena de transporte electrónica mediante la fosforilación oxidativa 36-38 moléculas de ATP. Esta cantidad contrasta con el número de ATP que se originan en la glucólisis anaeróbica, esto es cuando no funciona ni el ciclo de Krebs ni la cadena de transporte electrónico, que son únicamente 2 moléculas de ATP. Por ello, el músculo en ejercicio, cuyo metabolismo es anaeróbico, tiene que convertir la glucosa en lactato a un ritmo muy rápido para compensar el bajo rendimiento energético del proceso glucolítico.

El factor que controla la velocidad del transporte electrónico es la disponibilidad del ADP por la célula. En condiciones normales, las cantidades de  $O_2$ , NADH,  $FADH_2$  y  $P_i$  son suficientes para mantener un ritmo adecuado del transporte electrónico y por ello, no influyen en la velocidad metabólica de la célula.

El transporte electrónico está fuertemente acoplado a la fosforilación oxidativa y cuando la cantidad de ADP disminuye, el transporte electrónico se detiene. Este acoplamiento se denomina control respiratorio o regulación por el aceptor. Cuando el transporte electrónico funciona sin la producción simultánea de



ATP se dice que está desacoplado. Este hecho se puede provocar por sustancias, como el 2,4-dinitrofenol (DNP), que se denominan desacoplantes. Otros compuestos, como el cianuro o la antimicina A, denominados inhibidores bloquean el transporte electrónico impidiendo que los electrones fluyan a través de la cadena.

---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 El metabolismo está relacionado con el siguiente proceso:**

- A Extracción de energía del medio ambiente o de los depósitos celulares para convertirla en energía degradable.
- B Extracción de energía del medio ambiente o de los depósitos celulares para utilizarla en la síntesis de compuestos celulares.
- C Extracción de energía de los alimentos para utilizarla en la degradación de compuestos.
- D Extracción de energía de los nutrientes para utilizarla inmediatamente en la organización celular.
- E Extracción de energía de los alimentos para utilizarla en la síntesis de compuestos sencillos como ácido láctico,  $\text{CO}_2$  y urea.

**2 En las células aeróbicas se cumple:**

- A Que durante el catabolismo se distinguen 4 etapas que proporcionan ATP y en el anabolismo 3 etapas que utilizan ATP.
- B Que el número de etapas en el proceso catabólico es el mismo que en el anabólico.
- C Que la etapa III del catabolismo está constituida por una ruta que sirve como fuente de moléculas precursoras para iniciar la biosíntesis.
- D En la IV se libera la mayor parte de la energía contenida en las moléculas combustibles iniciales.
- E Las dos primeras etapas tienen lugar en el núcleo y las dos restantes en las mitocondrias.

**3 El catabolismo se realiza con liberación de la energía útil inherente en los nutrientes, pero ¿en qué proceso se produce mayor energía?**

- A En la fragmentación de proteínas.
- B En la degradación de glucosa a piruvato.
- C En el ciclo de Krebs.
- D En el transporte electrónico.
- E En la degradación de ácidos grasos.

**4 El NADH transporta a la cadena respiratoria dos electrones de alto potencial con objeto de:**

- A Suministrar poder reductor en la biosíntesis de los componentes celulares.

- B) Sintetizar moléculas de ATP en la fosforilación oxidativa.
- C) Utilizar energía en los procesos biosintéticos.
- D) Proporcionar energía a los procesos degradativos.
- E) Suministrar energía a los procesos de oxido-reducción.

**5 Señalar cual de las siguientes afirmaciones sobre la ruta glucolítica es falsa:**

- A) La ruta actúa en condiciones anaeróbicas y aeróbicas.
- B) Existen dos reacciones que consumen ATP y otras dos que producen ATP.
- C) Existen dos reacciones que implican la interconversión de NAD en NADH.
- D) Hay tres reacciones irreversibles que controlan la ruta.
- E) Las tres reacciones irreversibles están catalizadas por la glucoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvatoquinasa.

**6 Respecto a la primera reacción de la ruta glucolítica hay dos enunciados incorrectos:**

- A) Está catalizada por la hexoquinasa y la glucoquinasa en todos los tejidos.
- B) La glucosa se fosforila a glucosa 6-P utilizando ATP.
- C) La hexoquinasa es un enzima alostérico que se inhibe en presencia de altas concentraciones de glucosa 6-P.
- D) Solamente el hígado contiene glucoquinasa además de hexoquinasa.
- E) La glucosa se fosforila a glucosa 6-fosfato utilizando UTP.

**7 De las siguientes afirmaciones relacionadas con la glucosa 6-P sólo hay una correcta:**

- A) Se puede convertir en gliceraldehído 3-P a través de la ruta glicolítica o de los fosfatos de pentosa y posteriormente en glicerol.
- B) Es un ester fosfato con un elevado contenido energético que lo transfiere al ADP.
- C) Reacciona con los fenoles para formar glucurónidos.
- D) Proporciona unidades de glucosa para la síntesis de glucógeno.
- E) Se puede obtener de la glucosa-1-P por una reacción catalizada por una descarboxilasa.

**8 La ruta glucolítica en las células se encuentra localizada en:**

- A Núcleo.
- B Ribosomas.
- C Retículo endoplásmico.
- D Citosol.
- E Mitocondrias.

**9 De entre los cinco enzimas glucolíticos que se indican señale los dos que no son reguladores:**

- A Fructosa 1,6 difosfato aldolasa.
- B Piruvato quinasa.
- C Fosfoglucoisomerasa.
- D Hexoquinasa.
- E Fosfofructoquinasa.

**10 En el proceso glucolítico anaeróbico es cierto que:**

- A En la primera reacción se fosforila la glucosa.
- B La triosa fosfato isomerasa cataliza una reacción en equilibrio desplazada hacia la formación de gliceraldehído 3-fosfato.
- C Hasta el gliceraldehído 3-fosfato no va acompañada de producción de ATP.
- D Desde la glucosa o lactato participan ocho enzimas diferentes.
- E Hay una ganancia neta de NADH.

**11 De las siguientes afirmaciones hay una incorrecta:**

- A Todos los intermediarios glucolíticos entre la glucosa y el piruvato se encuentran fosforilados.
- B Los intermediarios fosforilados no pueden dejar la célula porque no atraviesan la membrana celular.
- C La deficiencia en algún enzima glucolítico de eritrocitos o leucocitos no es incompatible con la vida.
- D La acidosis láctica es un desorden metabólico que se caracteriza por un exceso de lactosa.
- E El NADH producido en la reacción catalizada por la gliceraldehído-fosfato deshidrogenasa se oxida a NAD en la reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa.

**12 ¿Cuáles de las afirmaciones sobre el complejo piruvato deshidrogenasa son falsas?**

- A En su acción intervienen tres actividades enzimáticas y cinco grupos prostéticos diferentes.
- B La transformación que realiza es reversible.

- C El acetil-CoA es un inhibidor.
- D No interviene NAD ni FAD.
- E La vitamina B<sub>1</sub> participa en el proceso.

**13 La lactato deshidrogenasa:**

- A Permite la reoxidación del NADH.
- B Actúa en el tejido muscular, en los esfuerzos intensos de corta duración.
- C En el organismo humano existen siete isoenzimas.
- D El electroforegrama de los isoenzimas de la lactato deshidrogenasa en el suero sanguíneo permite conocer los posibles daños tisulares específicos.
- E En condiciones aeróbicas no actúa la lactato deshidrogenasa.

**14 La transformación de glucosa en dos moléculas de lactato tiene un cambio de energía estándar de -57 kcal/mol. Considerando que para cada molécula de ATP formada se necesitan 7,5 kcal/mol, ¿cuál sería el rendimiento de la glucólisis teniendo en cuenta los ATP obtenidos?**

- A 80,1%.     B 55%.     C 28,6%.     D 26,3%.     E 17,9%

**15 La completa oxidación de glucosa y lactato en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O proporciona 686 y 47 kcal/ml, respectivamente; si se adopta que la formación de ATP requiere 10 kcal/ml ¿en qué margen se encuentra el rendimiento energético de la glucólisis?**

- A 0 - 10%.     B 10 - 20%.     C 20 - 35%.  
 D 35 - 55%.     E 55 - 75%.

**16 La reacción que interconexiona la glucólisis y el ciclo de Krebs está catalizada por:**

- A El complejo  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.
- B La glucosa 6-P deshidrogenasa.
- C El complejo piruvato deshidrogenasa.
- D La isocitrato deshidrogenasa.
- E La citrato sintasa.

**17 Referente al catabolismo de la fructosa es falso que:**

- A Los principales órganos que utilizan la fructosa son el hígado, los riñones y el intestino.

- B La deficiencia en fructoquinasa se puede confundir con glucosuria porque el análisis de azúcares reductores resultan positivos.
- C La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa origina almacenamiento de fructosa en el hígado después de la ingestión de sacarosa.
- D La acumulación de fructosa en intolerancia hereditaria a la fructosa produce hiperglucemia (aumento del nivel de glucosa en la sangre).
- E La primera reacción es la fosforilación de fructosa a fructosa 6-P por ATP.

**18 Indicar cuáles de las afirmaciones son ciertas en el metabolismo de la fructosa:**

- A La conversión de fructosa en gliceraldehído 3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato implica un gasto energético de tres ATP.
- B Para metabolizarse debe transformarse previamente en glucosa.
- C En los riñones se fosforila directamente a fructosa 6-fosfato.
- D Después de la ingestión de sacarosa, la deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa origina un almacenamiento de fructosa en el hígado.
- E El rendimiento energético de su metabolismo anaeróbico es igual que el de la glucosa.

**19 Señale cual de las siguientes afirmaciones sobre el metabolismo de la galactosa es falsa:**

- A La galactosa se fosforila con ATP mediante la galactoquinasa a galactosa-1-P.
- B La galactosa solo se metaboliza por las células del hígado y de eritrocitos.
- C La galactosamina en un aumento de galactosa en el suero sanguíneo.
- D Las cataratas se pueden producir como consecuencia de una deficiencia en galactosa-1-P uridiltransferasa.
- E La hepatomegalia se origina como consecuencia de un descenso en los niveles de galactosa-1-P en hígado.

**20 La gluconeogénesis se realiza en:**

- A El cerebro.
- B El tejido hepático.
- C El músculo esquelético.
- D El tejido adiposo.
- E El corazón.

**21 El objetivo fundamental de la gluconeogénesis es:**

- A La obtención de glucosa a partir de los ácidos grasos.
- B La síntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos.
- C La síntesis de derivados no glucídicos a partir de glucosa.
- D La obtención de glucosa a partir de la hidrólisis de glucógeno.
- E La obtención de glucógeno a partir de precursores glucídicos.

**22 Señalar qué afirmaciones son ciertas respecto a las reacciones anapleróticas:**

- A También se denominan “de relleno”.
- B El piruvato se transforma en oxalacetato por acción de la oxalato deshidrogenasa.
- C El enzima es alostérico y su efector negativo es el acetil-CoA.
- D El enzima málico que actúa en el tejido cardiaco transforma el piruvato en succinato.
- E En diabéticos la actividad del enzima málico se encuentra disminuida.

**23 De las siguientes afirmaciones respecto a la glucogenólisis hay una que es falsa:**

- A Con la glucólisis comparte la ruta central.
- B Consume 6 moles de ATP.
- C Hay tres reacciones características que sirven para superar las tres reacciones irreversibles de la glucólisis.
- D La primera reacción a partir de piruvato está catalizada por la piruvato carboxilasa.
- E La fosfoenolpiruvato carboxiquinasa requiere biotina como cofactor.

**24 El primer enzima regulador de la gluconeogénesis a partir de piruvato es:**

- A Hexoquinasa.
- B Piruvato quinasa.
- C Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.
- D Fosfofructo quinasa.
- E Piruvato carboxilasa.

**25 Señalar el grupo prostético que está unido covalentemente al primer enzima de la gluconeogénesis:**

- A Flavín adenindinucleótido (FAD).
- B Flavín mononucleótido (FMN).
- C Biotina.
- D Tiamina pirofosfato (TPP).
- E Ferroporfirina.

**26 El activador principal de la piruvato carboxilasa es:**

- A ATP.
- B Piruvato.
- C Acetil-CoA.
- D CO<sub>2</sub>.
- E Oxalacetato.

**27 La enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo I resulta de la deficiencia de un enzima que impide la gluconeogénesis, indicar cuál es:**

- A Glucosa-6-fosfatasa.
- B Fosfoglucoisomerasa.
- C Fosfofructoquinasa.
- D Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.
- E Fosfoenolpiruvato carboxilasa.

**28 ¿Qué proceso se considera gluconeogénesis?**

- A Obstrucción de glucosa a partir de metabolito del ciclo de Krebs.
- B Obtención de glucosa a partir de lactato.
- C Obtención de glucosa a partir de lactosa.
- D Obtención de lactato a partir de glucosa.
- E Obtención de glucógeno a partir de glucosa.

**29 La formación de ATP en las células estará dirigida por:**

- A El flujo de salida de protones de las mitocondrias.
- B El flujo de entrada de protones hacia la matriz mitocondrial.
- C El flujo de entrada de electrones a través de la membrana interna mitocondrial.
- D El flujo de salida de electrones desde la matriz.
- E El flujo de protones a través de la membrana celular.



**30** Los enzimas de la gluconeogénesis, excepto el primero y el último, se localizan en:

- A El citosol.
- B Las mitocondrias.
- C El núcleo.
- D El retículo endoplásmico.
- E Los lisosomas.

**31** Señalar los objetivos principales de la ruta de las pentosas fosfato:

- A Producir ribosa 5-P.
- B Obtener NADPH para la síntesis de moléculas.
- C Convertir las hexosas en pentosas.
- D Obtener glucosa a partir de pentosas.
- E Obtener ATP a partir de las pentosas fosforiladas.

**32** El hígado y el tejido adiposo pueden metabolizar una elevada proporción de glucosa, indicar cual:

- A 100%.
- B 10%.
- C 5%.
- D 30%.
- E 50%.

**33** La primera reacción de la ruta de las pentosas fosfato está catalizada por:

- A Gluconato 6-P deshidrogenasa.
- B Glucosa 6-P deshidrogenasa.
- C Transcetolasa.
- D Transaldolasa.
- E Fosfoglucoisomerasa.

**34** Referente al ciclo de Krebs señalar que procesos son verdaderos:

- A Es la fuente principal de NADPH para la síntesis de ácidos verdaderos:
- B Los carbonos del  $\text{CO}_2$  eliminados del ciclo proceden del grupo acetilo del acetyl-CoA.
- C El acetyl-CoA y el oxalacetato reaccionan para formar  $\alpha$ -cetoglutarato.
- D Interviene en la gluconeogénesis a partir del glutamato.
- E El ciclo no puede funcionar en ausencia de  $\text{O}_2$ .

**35** Señalar que procesos son característicos de un ayuno prolongado:

- A Se sintetiza glucosa a partir de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

- B) Se sintetiza glucosa en el hígado partir de aminoácidos.
- C) Se sintetiza glucosa a partir de glucógeno muscular vía glucosa 6-fosfato.
- D) Aumenta la concentración de insulina que inicia la degradación de glucosa en el hígado.
- E) No hay síntesis de glucosa en ningún órgano ni tejido.

**36 Indicar cual de las siguientes sustancias tienen vitamina B<sub>1</sub>:**

- A) Pirofosfato de tiamina (TPP).
- B) Nicotinamín adenín dinucleótido (NAD).
- C) Glucosa 6-fosfato.
- D) FMN (Flavín adenín mononucleósido).
- E) FAD (Flavín adenín dinucleótido).

**37 Una de las siguientes afirmaciones que implican nucleótidos de adenina es verdadera:**

- A) En la reacción de hidroxiacetona fosfato a  $\alpha$ -glicerofosfato se oxida el NADPH.
- B) En la conversión de glucosa 6-P a 6-fosfogluconato se reduce el NAD<sup>+</sup>.
- C) En la formación de oxalacetato a partir de malato interviene FMN.
- D) En la oxidación de piruvato a acetil-CoA interviene el NAD.
- E) En la oxidación de 6-fosfogluconato a ribulosa 5-fosfato se reduce el NAD<sup>+</sup>.

**38 Indicar qué reacciones están catalizadas correctamente por los enzimas indicados:**

- A)  $\text{Fructosa 6-P} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{fructosa 6-fosfatasa}} \text{Fructosa-1,6-bis-P} + \text{ADP}$
- B)  $\text{Piruvato} + \text{CO}_2 + \text{ATP} \xrightarrow{\text{piruvato quinasa}} \text{Oxalacetato} + \text{ADP} + \text{P}_i$
- C)  $\text{PEP} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{piruvato desfosforilasa}} \text{piruvato} + \text{ATP}$
- D)  $\text{Glucosa} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{hexoquinasa}} \text{glucosa 6-P} + \text{ADP}$
- E)  $\text{OAA} + \text{GTP} \xrightarrow{\text{PEP carboxiquinasa}} \text{PEP} + \text{CO}_2 + \text{GDP}$

**39** Indicar cuáles de las siguientes afirmaciones son verdaderas en un niño que padece un defecto en el almacenamiento de glucógeno (enfermedad de Von Gierke):

- A La concentración de lípidos en sangre es baja (hipolipemia).
- B La concentración de glucosa en sangre es anormalmente baja después de un corto período de ayuno.
- C En el hígado la gluconeogénesis disminuye considerablemente.
- D La concentración de ácido láctico en sangre es alta.
- E La actividad de la glucosa 6-fosfatasa en hígado es alta.

**40** La insuficiencia de glutatión reducido en los glóbulos rojos que predispone a una anemia hemolítica es debido a una deficiencia en:

- A Galactosa-1-P uridil transferasa.
- B Gliceraldehído 3-P deshidrogenasa.
- C 6-Fosfogluconato deshidrogenasa.
- D Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- E Lactato deshidrogenasa.

**41** Respecto a la cadena de transporte electrónico, señalar cuales de las siguientes afirmaciones es verdadera:

- A Existen proteínas conjugadas con grupos esteroides denominados citocromos.
- B La velocidad de transporte electrónico aumenta cuando la relación ATP/ADP aumenta.
- C La oxidación de dos H procedentes de la conversión de succinato a fumarato pueden producir 2 ATP.
- D El transporte electrónico no funciona sino tiene acoplada la fosforilación oxidativa.
- E Los inhibidores del transporte electrónico bloquean también la fosforilación oxidativa.

**42** Señalar qué enzimas no intervienen en el control de la glucólisis:

- A Fosfogliceromutasa.
- B Piruvato quinasa.
- C Fosfofructoquinasa.
- D Hexoquinasa.
- E Triosa fosfato isomerasa.

**43** De las siguientes sustancias hay dos que son moduladoras alostéricas positivas de la fosfofructoquinasa:

- A AMP.                       B AMP-cíclico.                       C ATP.  
 D ADP.                       E Citrato.

**44** Un estado de hipoglucemia y vómitos después de la ingestión de sacarosa puede estar relacionado con una deficiencia en:

- A Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.  
 B Galactosa 1-P uridil transferasa.  
 C Glucosa 6-fosfatasa.  
 D Fructoquinasa.  
 E Fructosa-6-bis-fosfato aldosa.

**45** Un almacenamiento reducido de glucógeno puede ser debido a:

- A Ausencia de glucógeno fosforilasa en músculos.  
 B Deficiencia en amilo-1,6-glucosidasa.  
 C Ausencia de glucógeno sintasa en hígado.  
 D Deficiencias en glucosa-6-fosfatasa en hígado y riñones.  
 E Deficiencias en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

**46** Los procesos siguientes producen hipoglucemia excepto dos que originan hiperglucemia:

- A Administración de glucagón.  
 B Tumor pancreático que produce insulina.  
 C Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa.  
 D Hipopituitarismo (conduce a una reducción de hormonas tiroideas y glucocorticoides).  
 E Feocromocitoma (tumor adrenal que causa superproducción de epinefrina).

**47** Señalar cuantas moléculas de NTP (nucleósido trifosfato) se consumen cuando una molécula de glucosa se incorpora al glucógeno:

- A 0.                       B 1.                       C 2.                       D 2,5.                       E 3.

**48** Escribir los productos de las siguientes reacciones del ciclo de Krebs:



- (B) Isocitrato + NAD  $\xrightarrow{\text{isocitrato deshidrogenasa}}$
- (C) Acetil-CoA + oxalacetato  $\xrightarrow{\text{citrato sintasa}}$
- (D) Fumarato  $\xrightarrow{\text{fumarasa}}$
- (E) Malato + NAD<sup>+</sup>  $\xrightarrow{\text{malato deshidrogenasa}}$

**49** La deficiencia grave de tiamina puede provocar fallos en el metabolismo del miocardio porque se requiere en uno de los siguientes procesos:

- (A) Cadena de transporte electrónico.
- (B) Reacciones de la piruvato y  $\alpha$ -cetoglutamato deshidrogenasas.
- (C) Reacción de la isocitrato deshidrogenasa.
- (D) Reacción de la glutamato transaminasa.
- (E) Reacción de la succinato deshidrogenasa.

**50** Señalar cuales de las siguientes transferencias electrónicas no está acompañada de una fosforilación oxidativa:

- (A) NADH deshidrogenasa  $\longrightarrow$  Flavoproteína.
- (B) Citocromo b  $\longrightarrow$  Citocromo c.
- (C) Citocromo a  $\longrightarrow$  Citocromo a<sub>3</sub>.
- (D) Flavoproteína  $\longrightarrow$  CoQ.
- (E) Citocromo c  $\longrightarrow$  Citocromo a

**51** Referente a la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa es cierto que:

- (A) La transferencia de electrones se produce como consecuencia de la diferencia de potencial entre los componentes de la cadena.
- (B) El citocromo a<sub>3</sub> es el que proporciona los electrones directamente al oxígeno.
- (C) El flujo de entrada de protones hacia la matriz mitocondrial dirige la síntesis de ATP.
- (D) El NADH citoplasmático no penetra en la matriz mitocondrial y utiliza lanzaderas para transferir electrones.
- (E) La oxidación aeróbica completa de las moléculas de glucosa proporciona 36-38 moléculas de ATP.

**52** Indicar cuál de las siguientes sustancias actúa como desacoplante electrónico:

- A Aspirina.  B 2,4-dinitrofenol.  C Cianuro.  
 D Antimicina A.  E Penicilina.

**53** Las dos reacciones principales que controlan la velocidad metabólica del ciclo de Krebs son:

- A Malato deshidrogenasa.  B Fumarasa.  
 C Isocitrato deshidrogenasa.  D Succinato deshidrogenasa.  
 E Citrato sintasa.

**54** Un paciente con encefalomiopatía mitocondrial muestra una actividad enzimática disminuida en:

- A Succinato deshidrogenasa.  
 B Oxalacetato deshidrogenasa.  
 C Fumarasa.  
 D  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa.  
 E Citrato sintasa.

**55** Considerando que la combustión de glucosa proporciona 686 kcal/ml y la hidrólisis de ATP 10 kcal/ml ¿en qué margen se encontraría el rendimiento energético del catabolismo de 1 mol de glucosa?

- A 10 - 25%.  B 25 - 50%.  C 50 - 65%.  
 D 65 - 80%.  E 80 - 95%.

**56** Una concentración anormalmente elevada de piruvato y alanina en sangre, es índice de una deficiencia enzimática en:

- A Lactato deshidrogenasa.  
 B Malato deshidrogenasa.  
 C Piruvato carboxilasa.  
 D Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.  
 E Fosfogliceromutasa.

**57** ¿Qué reacciones restablecen los niveles de intermediarios del ciclo de Krebs cuando actúa con fines biosintéticos?

- A Piruvato + HS-CoA + NAD<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  acetil-CoA + NADH + H<sup>+</sup> + CO<sub>2</sub>.  
 B Piruvato + NADH + H<sup>+</sup>  $\longrightarrow$  lactato + NAD<sup>+</sup>.

- C Piruvato +  $\text{CO}_2$  + ATP  $\longrightarrow$  oxalacetato + ADP + P.
- D Piruvato + ATP  $\longrightarrow$  fosfoenolpiruvato + ADP.
- E Piruvato +  $\text{CO}_2$  + NADPH +  $\text{H}^+$   $\longrightarrow$  L-malato +  $\text{NADP}^+$ .

**58 La síntesis de ATP está dirigida por:**

- A Una secuencia de reacciones que requieren transportadores electrones.
- B Una secuencia de reacciones de energía potencial elevada.
- C Un flujo de protones hacia la matriz mitocondrial.
- D Un gradiente de electrones a través de la membrana mitocondrial.
- E Un intermediario con un enlace covalente rico en energía.

**59 ¿Qué enzima(s) interconexiona(n) la vía glucolítica y la ruta de los fosfatos de pentosas?**

- A Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- B Transaldolasa.
- C Transcetolasa.
- D 6-fosfogluconato deshidrogenasa.
- E Lactato deshidrogenasa.

**60 El efector más importante de la ruta de las pentosas fosfato en su fase oxidativa es:**

- A ATP.
- B NADH.
- C  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .
- D ADP.
- E NADPH.

**61 De las siguientes afirmaciones hay una que es verdadera:**

- A La insulina favorece la síntesis del glucógeno, lo mismo que la adrenalina.
- B La insulina inhibe la síntesis del glucógeno, lo mismo que la adrenalina.
- C La insulina y la adrenalina activan la síntesis del glucógeno, mientras que el glucagón lo inhibe.
- D La insulina inhibe la síntesis del glucógeno, mientras que la adrenalina y el glucagón activan su síntesis.
- E La insulina activa la síntesis del glucógeno, mientras que la adrenalina y el glucagón inhiben su síntesis.

**62 La glucógeno sintasa cataliza la transferencia de glucosa desde:**

- A UDP-glucosa a una cadena de glucógeno con más de cuatro residuos de glucosa.

- B) UDP-glucosa a una cadena de glucógeno con menos de cuatro residuos de glucosa.
- C) Glucosa-1-fosfato a una cadena de glucógeno con menos de cuatro residuos de glucosa.
- D) Glucosa-1-fosfato a una cadena de glucógeno con más de cuatro residuos de glucosa.
- E) Glucosa-1-fosfato a una cadena de glucógeno con cualquier número de residuos de glucosa.

---

### RESPUESTAS RAZONADAS

---

**1**  B) El metabolismo es el proceso por el que los nutrientes provenientes del medio ambiente o de los depósitos celulares pueden ser degradado a moléculas sencillas y la energía se utiliza para formar componentes moleculares.

**2**  A),  C) y  D) En el catabolismo se distinguen 4 etapas. La etapa III esta constituida por una sola ruta, el ciclo de Krebs, que sirve como fuente de moléculas precursoras para la biosíntesis. En la etapa 4 se libera la mayor parte de la energía útil contenida en las moléculas combustibles.

**3**  D) En el transporte electrónico, los electrones incorporados en NADH y FADH<sub>2</sub> se transfieren al oxígeno y se libera la mayor parte de la energía útil contenida en las moléculas combustibles iniciales.

**4**  B) La energía útil contenida en la moléculas combustibles es utilizada para formar ATP.

**5**  E) Las tres reacciones irreversibles de la ruta glucolítica están catalizadas por la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa.

**6**  A) y  E) Únicamente el hígado contienen hexoquinasa y glucoquinasa. La glucosa se fosforila a glucosa 6-P mediante ATP.

**7**  A) La glucosa 6-P se convierte en fructosa 6-P esta en fructosa 1,6-bis-fosfato que se escinde en gliceraldehído 3-P y dihidroxiacetona fosfato (ruta glicolítica) o se convierte en 6-fosfogluconato y posteriormente en ribulosa 5-P y ribosa 5-P, para dar sedoheptulosa 7-P y gliceraldehído 3-P. El gliceraldehído-3-P posteriormente se transforma en glicerol.



**8**  D La ruta glucolítica, que pertenece a la etapa II del metabolismo, se realiza en el citosol.

**9**  A y  C Hay tres reacciones irreversibles de la glucólisis catalizadas por los enzimas reguladores hexoquinasa, fosfofructoquinasa y piruvato quinasa.

**10**  A En la transformación a lactato, la primera reacción es la fosforilación de glucosa a glucosa-6-P.

**11**  D En acidosis láctica, el ácido láctico se produce a mayor velocidad de la que es metabolizada por el hígado.

**12**  B y  D.  B La transformación global piruvato  $\rightarrow$  acetil-CoA es irreversible.  D La vitamina B<sub>1</sub> interviene como pirofosfato de tiamina.

**13**  B La lactato deshidrogenasa actúa en los esfuerzos intensos de corta duración, por eso se acumula ácido láctico.

**14**  D 26,3.

**15**  A  $686 - (2 \times 47) = 592$ ;  $20 \times 100/592 = 3,38\%$ .

**16**  C El complejo piruvato deshidrogenasa, un sistema que contiene tres enzimas y cinco coenzimas: TPP, CoA-SH, ácido lipoico, FAD y NAD.

**17**  C,  D,  E.  C En los riñones se fosforila directamente a fructosa 6-fosfato por acción de ATP.  D Después de la ingestión de sacarosa o fructosa, la diferencia de fructosa 1-6-bisfosfato aldolasa almacena fructosa.  E El rendimiento es el mismo ya que se gastan 2 ATP en transformar la fructosa en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato.

**18**  D La deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa se denomina intolerancia hereditaria a la fructosa y origina un almacenamiento de este monosacárido en el hígado después de la ingestión de sacarosa o fructosa que produce hipoglucemia (bajos niveles de fructosa en sangre).

**19**  E La deficiencia en la galactosa-1-P uridil transferasa causa que la galactosa 1-P se acumule en las células hepáticas y en eritrocitos, originándose una hepatomegalia.

**20** **B** La gluconeogénesis se realiza casi enteramente en el hígado, riñones y epitelio intestinal donde se encuentran los enzimas necesarios.

**21** **B** La gluconeogénesis es la conversión de compuestos no glucídicos de tres y cuatro átomos de carbono en glucosa.

**22** **A** y **C**. **A** Se denominan también “de relleno” porque cuando los metabolitos del ciclo de Krebs son extraídos, estas reacciones restablecen sus niveles para que el ciclo siga funcionando. **C** El enzima málico que transforma piruvato en malato se encuentra disminuido en diabéticos porque el metabolismo de glucosa es lento y no se produce suficiente piruvato.

**23** **E** La fosfonolpiruvato carboxiquinasa requiere GTP para transformar el oxalacetato y obtener fosfoenolpiruvato.

**24** **E** La primera reacción de la gluconeogénesis está catalizada por la piruvato carboxilasa.

**25** **C** El primer enzima de la gluconeogénesis es la piruvato carboxilasa que requiere como coenzima biotina.

**26** **C** El acetil-CoA es el activador principal de la piruvato carboxilasa que cuando se acumula cataliza la transformación piruvato → oxalacetato el cual se condensa con acetil-CoA para formar citrato y así disminuir la concentración de acetil-CoA.

**27** **A** La enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo I resulta de una deficiencia hereditaria de la glucosa 6-fosfatasa la cual impide el pase final de la gluconeogénesis en el hígado.

**28** **A** La gluconeogénesis es la obtención de glucosa a partir de compuestos, no hidratos de carbono.

**29** **B** El flujo de entrada de protones hacia la matriz mitocondrial dirige la síntesis de ATP.

**30** **A** Los enzimas de la gluconeogénesis están localizados en el citosol excepto la piruvato carboxilasa (mitocondrial) y la glucosa 6-fosfatasa (retículo endoplásmico).

**31** **A**, **B** y **C** Los objetivos principales de esta ruta son: **A** producir ribosa 5-P para la síntesis de nucleótidos, **B** obtener NADPH para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos y esteroides y para mantener el glutatión en forma reducida en los eritrocitos, y **E** convertir hexosas en pentosas.

**32** **D** Al menos el 30% de la glucosa hepática es metabolizada a través de la ruta de las pentosas fosfato.

**33** **B** La reacción inicial de la ruta está catalizada por la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa que mediante NADP oxida la glucosa 6-P a 6-fosfogluconolactosa.

**34** **D** y **E** Mediante transaminación el glutamato se convierte en  $\alpha$ -oxoglutarato y, a través del ciclo, este compuesto en oxalacetato. Aunque en el ciclo no interviene directamente el  $O_2$  este elemento es necesario para reoxidar el NADH y el  $FADH_2$  en la cadena de transporte electrónico y permitir que el ciclo siga funcionando.

**35** **B** Se sintetiza glucosa a partir de aminoácidos en el hígado.

**36** **A** El pirofosfato de tiamina. La tiamina es la vitamina  $B_1$ .

**37** **D** En la oxidación de piruvato a acetil-CoA catalizada por la piruvato deshidrogenasa intervienen 5 coenzimas, entre ellos, el  $NAD^+$ .

**38** **D** y **E** La glucosa puede ser fosforilada a glucosa 6-P por la hexoquinasa y la glucoquinasa. La reacción catalizada por la fosfonolpiruvato carboxiquinasa es gluconeogénica.

**39** **B** y **D** Como esta enfermedad es debida a una deficiencia de glucosa 6-fosfatasa, la glucosa 6-fosfato no se puede hidrolizar a fosfato y glucosa y en consecuencia la concentración de esta sustancia en sangre disminuye. Asimismo, de la deficiencia del enzima resulta un aumento de los niveles de intermediarios de la ruta glucolítica y, por ello, del ácido láctico.

**40** **D** Una deficiencia en glucosa 6-P deshidrogenasa produce un nivel insuficiente de NADPH el cual sirve para mantener el glutatión en estado reducido y la estructura del eritrocito normal.

**41** **C** y **E** La oxidación de succinato a fumarato origina  $FADH_2$  que entra en la cadena de transporte electrónico a nivel de Co Q y por ello produce

2ATP. Los inhibidores del transporte electrónico en la cadena impiden el proceso de fosforilación oxidativa porque bloquean el flujo de electrones.

**42** **A** y **E** De manera general los enzimas que controlan las rutas metabólicas catalizan reacciones que no están en equilibrio. Las mutasas, racemasas e isomerasas catalizan reacciones que se encuentran en equilibrio.

**43** **A** y **D** Los efectores positivos de la PFK son el AMP y ADP y los inhibidores el ATP y el citrato.

**44** **E** La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfato aldolasa se denomina intolerancia hereditaria a la fructosa y origina un almacenamiento de esta monosacárido que produce hipoglucemia generalmente acompañada de mareos y vómitos.

**45** **E** Ausencia de glucógeno sintasa en hígado. El enzima cataliza la reacción

$$\text{UDP-glucosa} + (\text{glucosa})_n \longrightarrow (\text{glucosa})_{n+1} + \text{UDP}.$$

**46** **A** y **C** La epinefrina y el glucagón activan la glucogenólisis activando la adenilato ciclasa que origina un conjunto de reacciones en cascada proporcionando un aumento de glucosa en sangre.

**47** **C** Una molécula de ATP y una molécula de UTP; en total 2 moléculas de NTP.

**48** **A** Succinato; B:  $\alpha$ -cetoglutarato; C: Citrato; D: Malato; E: Oxalacetato.

**49** **B** Las reacciones piruvato  $\rightarrow$  acetil-CoA y  $\alpha$ -cetoglutarato  $\rightarrow$  succinil-CoA catalizado por la piruvato y  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa, respectivamente, requieren como coenzima pirofosfato de tiamina (TPP).

**50** **A** y **E**.

**51** Todas son correctas.

**52** **B** 2,4-dinitrofenol. Este compuesto impide la formación de ATP aunque la cadena de transporte electrónico continúa funcionando.

**53** **C** y **E** La citrato sintasa y la isocitrato deshidrogenasa.

**54** [E] Fumarasa. La deficiencia en la actividad fumarasa de tejido cerebral ocasiona dicha enfermedad y los pacientes mueren a los pocos meses de edad.

**55** [C] El catabolismo de un mol de glucosa a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  origina en la cadena de transporte electrónico mediante la fosforilación oxidativa 36-38 moléculas de ATP, dependiendo de la lanzadera que se utilice para transferir un par de electrones desde el NADH al interior de la mitocondria. Luego el rendimiento energético estará comprendido entre  $360/686 \times 100$  y  $380/680 \times 100$ .

**56** [C] La deficiencia de piruvato carboxilasa produce un aumento de piruvato y alanina en sangre puesto que el piruvato no puede convertirse en oxalacetato que se condense con acetyl-CoA en el ciclo de Krebs.

**57** [C] y [E] La transformación piruvato  $\rightarrow$  oxalacetato está catalizada por la piruvato carboxilasa y la piruvato  $\rightarrow$  malato por el enzima málico.

**58** [C] Un flujo de protones hacia la matriz mitocondrial.

**59** [B] y [C]. [B] Los enzimas transaldolasa y tanscetolasa intervienen catalizando reversiblemente las transformaciones entre pentosas, hexosas y heptosas.

**60** [E] El NADPH es el producto de las dos reacciones iniciales de la ruta de las pentosas fosfatos y un nivel elevado del mismo inhibe las dos deshidrogenasas de fase oxidativa: la glucosa 6-fosfato y la 6-fosfogluconato.

**61** [E] Niveles altos de insulina indican un estado bien nutrido y por tanto favorecen el acumulo de glucosa en forma glucógeno en el hígado. La adrenalina estimula la degradación del glucógeno en el músculo y, en menor proporción, en el hígado. Cuando el nivel de azúcar es bajo el glucagón aumenta en sangre y favorece la degradación de glucógeno en hígado.

**62** [A] La glucógeno sintasa cataliza la reacción de transferencia de glucosa desde UPD-glucosa a una cadena de polisacárido con más de cuatro residuos de glucosa. Así pues, la síntesis de glucógeno requiere un iniciador que es una proteína, la cual contiene un oligosacárido de unidades  $\alpha$ -1,4 de glucosa, unido al átomo de oxígeno fenólico de un residuo de tirosina.

## Bloque temático 2

---

# Metabolismo de los lípidos

La digestión de los lípidos comienza en el estómago, allí los triacilglicéridos se mezclan con proteínas, hidratos de carbono, jugo gástrico y otras sustancias. La degradación de la mezcla, junto con la acción motriz del estómago, origina una sustancia denominada quimo. Al mismo tiempo que el quimo pasa al duodeno se mezcla con el jugo pancreático el cual contiene sales biliares, lipasa pancreática y esterasa, así como iones bicarbonato, que neutralizan la actividad del quimo.

La hidrólisis de los triacilglicerolos se produce fundamentalmente en el intestino delgado por acción de la lipasa pancreática, este enzima se sintetiza en el páncreas en forma de zimógeno siendo secretado al duodeno a través del conducto linfático, el zimógeno es activado al ser hidrolizado de forma específica por la tripsina, requiriendo para su actividad la presencia de sales biliares e iones  $\text{Ca}^{2+}$ . La lipasa pancreática es específica para ésteres en la posición  $\alpha$  del glicerol, de manera que se escinden ácidos grasos de las posiciones C-1 y C-3, dando como resultado ácidos grasos libres y  $\beta$ -monoacilglicerolos.

Los fosfolípicos son degradados mediante fosfolipasas específicas, éstas se sintetizan en el páncreas también en forma de zimógeno, siendo activadas como las lipasas por proteólisis mediada por tripsina y, de igual modo que ellas, requieren la presencia de sales biliares e iones calcio para su actividad.

Las esterasas son una familia de enzimas menos específicos, que catalizan la hidrólisis de otro tipo de lípidos, tales como ésteres de colesterol, monoacilglicerolos u otros ésteres como el ácido retinóico (vitamina A). A diferencia de los anteriores estos enzimas requieren la presencia de los ácidos biliares para su actividad.

Las sales biliares emulsionan los triacilglicéridos (TG) y ésteres de los ácidos grasos de cadena larga, haciéndolos accesibles a la acción hidrolítica de las lipasas y esterasas intestinales, este proceso de emulsión es posible gracias a la naturaleza anfipática de las sales biliares. De forma que, las sales biliares pue-

den formar micelas y estas solubilizar otros lípidos, tales como fosfolípidos y ácidos grasos, formando las micelas mixtas, en cuyo interior se pueden encontrar otros lípidos insolubles en agua como el colesterol.

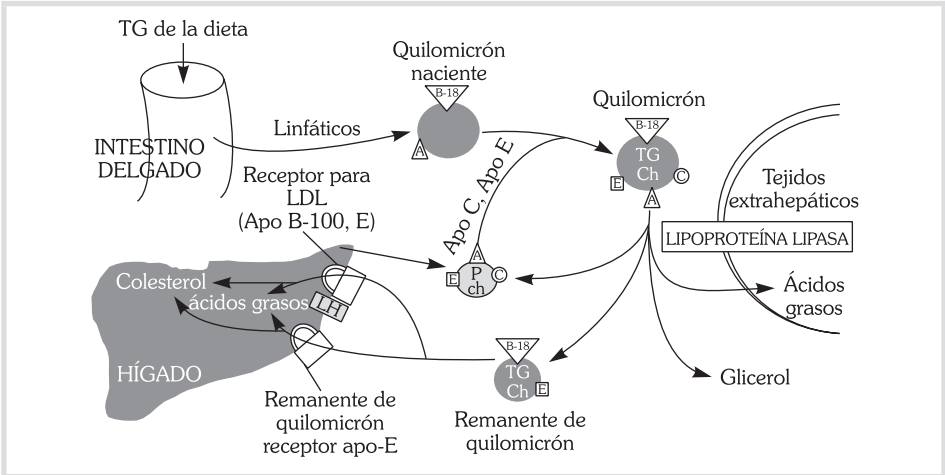
Las micelas son transportadas desde el lumen del intestino delgado hasta la microvellosidades de las células epiteliales del mismo, donde los ácidos grasos de cadena larga se disocian de las micelas y difunden a través de la membrana hasta el citoplasma celular. Las sales biliares son reabsorbidas en el íleon y transportadas vía vena mesentérica superior a la porta y de ésta al hígado, donde entran de nuevo a formar parte de la bilis (circulación enterohepática). Los ácidos grasos que llegan a la superficie de las células son captados y utilizados para la producción de energía principalmente en las mitocondrias.

## **TRANSPORTE DE LAS GRASAS A LOS TEJIDOS: LIPOPROTEÍNAS**

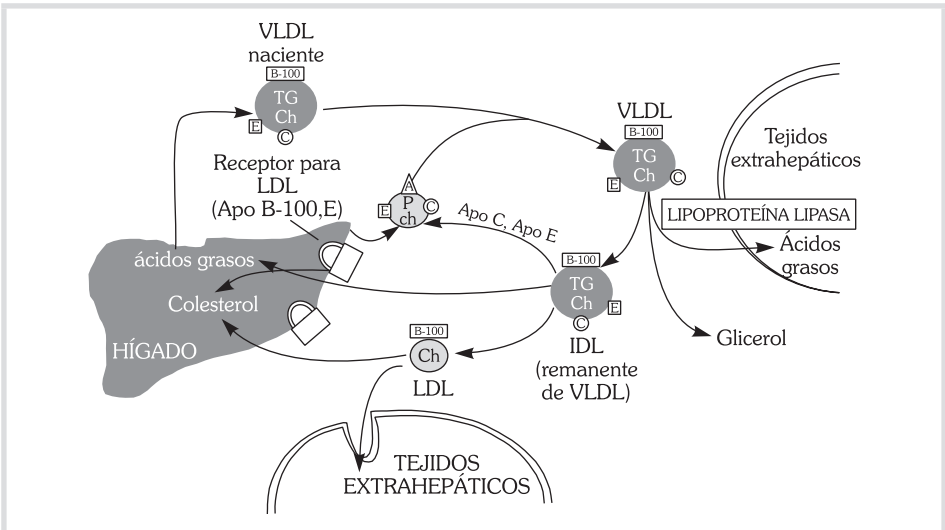
---

Las lipoproteínas son el sistema de transporte de lípidos por el organismo, ayudan a mantener en forma solubilizada unos 500 mg de lípidos por cada 100 ml de sangre. Los quilomicrones que son las lipoproteínas que transportan a los triacilglicéridos exógenos, llevan la grasa del alimento desde el intestino a los tejidos periféricos, especialmente al corazón, al músculo y tejido adiposo (figura 2.1). La VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) desempeñan un papel muy parecido en los triacilglicéridos endógenos (sintetizados en el hígado). Los triacilglicéridos de ambas lipoproteínas se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos en las superficies internas de los capilares de los tejidos periféricos. Esta hidrólisis comporta una activación del enzima extracelular lipoproteína lipasa por la apoproteína C-II. Algunos de estos ácidos grasos liberados se absorben por las células próximas, mientras que otros, que continúan siendo bastante insolubles, forman complejos con la albúmina sérica para ser transportados a células más distantes. Tras la absorción en la célula, el glicerol y los ácidos grasos pueden ser utilizados para obtener energía o, en las células adiposas, utilizarse para volver a sintetizar triacilglicéridos.

A partir de la VLDL se obtienen las IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y los quilomicrones, que son captados por el hígado a través de receptores específicos y degradados posteriormente en los liposomas hepáticos. La apoproteína B-100 se utiliza para la síntesis de las LDL (a partir de las IDL), siendo estas lipoproteínas que transportan el colesterol a los tejidos (figura 2.2). Las HDL (lipoproteínas de alta densidad) desempeñan el papel de eliminar el exceso de colesterol de los tejidos y devolverlo al hígado para su metabolismo o excreción, debido a ello se le denomina colesterol bueno. Existen patologías relacionadas con la síntesis de las lipoproteínas, por ejemplo en la cirrosis hepática crónica, el hígado no es capaz de sintetizar las apoproteínas suficientes, por tanto la grasa sintetizada endógenamente se acumula en el hígado.



**FIGURA 2.1.** Destino metabólico de los quilomicrones. Los quilomicrones se forman y salen al torrente circulatorio, a través de la linfa, cuando pierden contenido en triglicéridos se les denomina remanente de quilomicrón, internándose en el hígado.

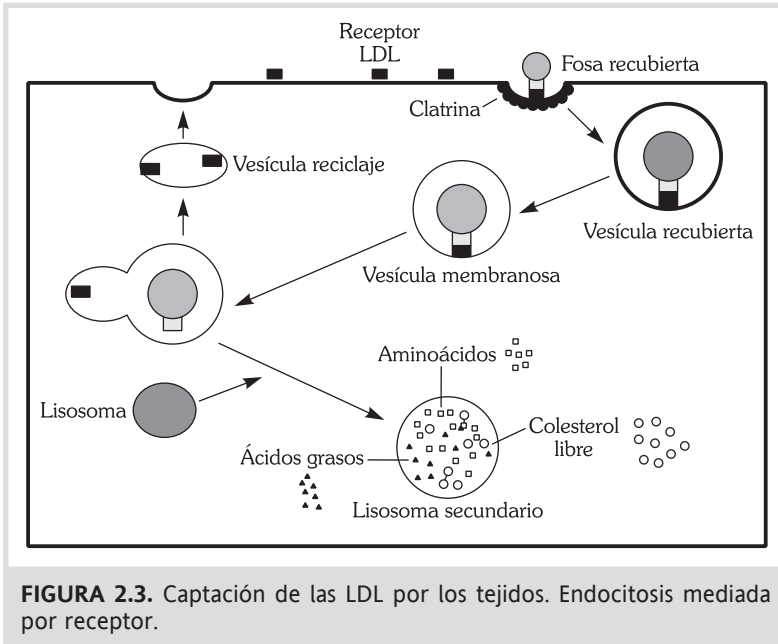


**FIGURA 2.2.** Destino metabólico de las VLDL. Formación de las LDL.

Los niveles de colesterol en sangre dependen de un perfecto equilibrio entre la ingesta y la síntesis de colesterol, por un lado, y su excreción, por otro. Si no están equilibrados se produce una concentración anormalmente elevada de colesterol en la sangre, esta acumulación prolongada contribuye a que se formen placas ateroscleróticas, que son depósitos grasos que recubren las superficies internas de las arterias coronarias, generándose la aterogénesis. Para es-



tudiar esta patología es necesario conocer como es captado el colesterol por los tejidos periféricos, esto se realiza a través de un receptor específico para las LDL (endocitosis mediana por receptor), debido a ello a esta lipoproteína se la denomina colesterol malo. En la figura 2.3 se muestra como se produce la captación de la LDL por los tejidos.



## β-OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Es el principal proceso por el cual los ácidos grasos lineales generan energía. En esta ruta catabólica se van liberando sucesivamente fragmentos de dos átomos de carbono. La β-oxidación se realiza mediante las siguientes etapas:

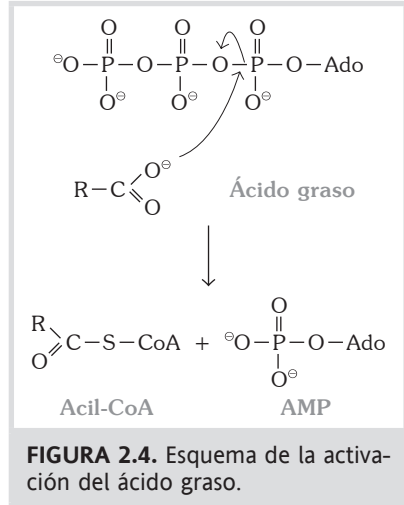
### 1º. Los ácidos grasos son activados por reacción con coenzima A transformándose en acil-CoA

Los enzimas acil-CoA sintetasas convierten a los ácidos grasos libres en tioésteres de coenzima A, ricos en energía. La formación de una molécula de acil-CoA de cadena larga tiene lugar a través de un intermedio, el acil-adenilato unido al enzima, en esta reacción se requiere ATP liberándose pirofosfato, en el proceso. Posteriormente el anión tiolato del coenzima A reacciona con el átomo de carbono carbonílico del intermediario para generar el tioéster acil-CoA. Por último el acil-CoA y el AMP se liberan del enzima, mientras que el

pirofosfato resulta hidrolizado en dos moléculas de fosfato (figura 2.4).

**2º. Los ácidos grasos deben ser transportados a la matriz mitocondrial**

En las células eucarióticas, la β-oxidación tiene lugar en la matriz mitocondrial. Los ácidos grasos de cadena corta (2-10 átomos de carbono) pueden atravesar libremente las membranas mitocondriales, mientras que los ácidos grasos de cadena larga tienen que ser transportados a la matriz mitocondrial para ser oxidados.



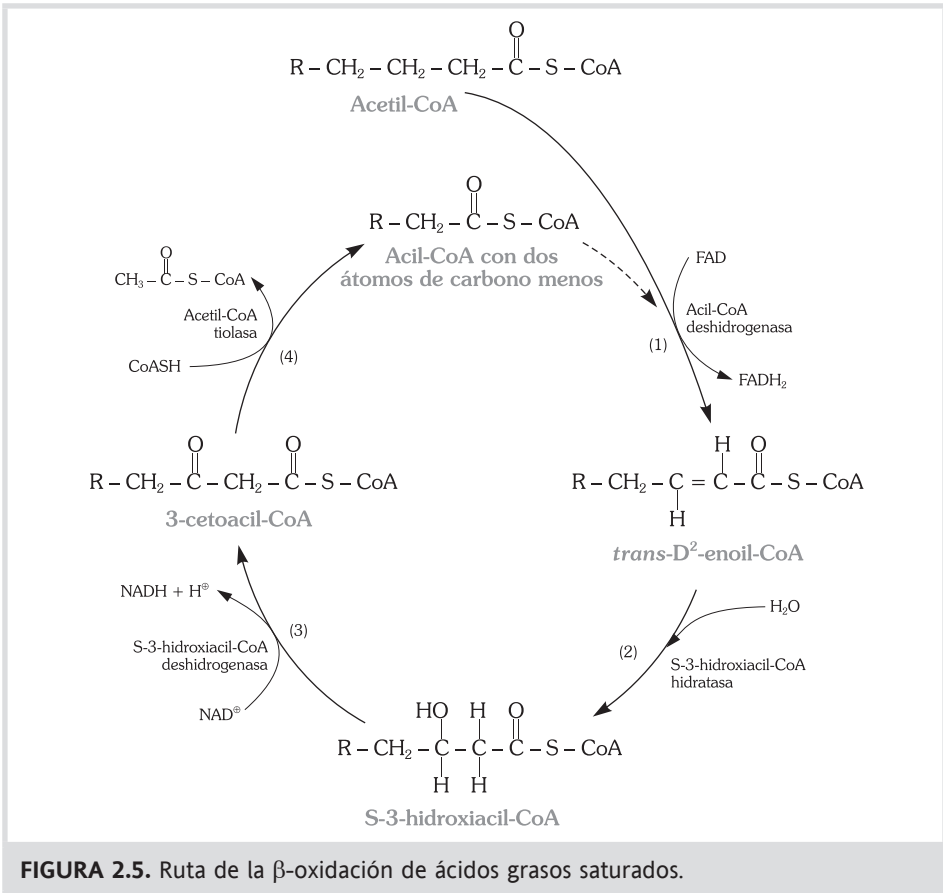
El transportador de los grupos acilo es la L-carnitina (4-trimetilamino-3-hidroxibutirato). La carnitina aciltransferasa I, localizada en la cara externa de la membrana mitocondrial interna, cataliza la transferencia del grupo acilo de cadena larga desde la molécula de acil-CoA al grupo hidróxilo de la carnitina, formándose al respectivo éster O-acilcarnitina, esta molécula es transportada al interior de la mitocondria por la proteína carnitina-acilcarnitina translocasa. La carnitina aciltransferasa II, localizada en la cara interna de la membrana mitocondrial interna, cataliza la transferencia del grupo acilo graso de la O-acilcarnitina al coenzima A procedente del interior de las mitocondrias, regenerándose la molécula de acil-CoA de cadena larga en el interior mitocondrial, con lo que ya puede comenzar el proceso de la β-oxidación.

La acil carnitina transferasa I es inhibida por el malonil-CoA, metabolito intermedio de la lipogénesis que actúa de control para la β-oxidación.

**3º. La β-oxidación de los ácidos grasos saturados consta de la repetición sucesiva de 4 reacciones específicas**

- a) El acil-CoA de cadena larga se convierte en su respectivo trans-Δ<sup>2</sup>-acil-enoil-CoA, por la acción de una acil-CoA deshidrogenasa dependiente de FAD.
- b) Se produce la hidratación del trans-Δ<sup>2</sup>-acil-enoil-CoA, la reacción está catalizada por la trans-Δ<sup>2</sup>-enoil-CoA hidratasa. Esta reacción es estereoespecífica.
- c) El paso final del proceso oxidativo está catalizado por la 3-L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa dependiente de NAD<sup>+</sup>.

d) El 3-cetoacil-CoA se escinde en dos fragmentos por acción de la tiasa, siendo uno de los fragmentos acetil-CoA y el otro una molécula de acil-CoA con dos átomos de carbono menos que puede volver a comenzar el proceso de la β-oxidación (figura 2.5).



**FIGURA 2.5.** Ruta de la β-oxidación de ácidos grasos saturados.

Para determinar el rendimiento energético de esta ruta metabólica hay que tener en cuenta que cada conjunto de oxidaciones que dan lugar a una molécula de acetil-CoA producen también una molécula de  $FADH_2$  (flavoproteína reducida) y un  $NADH$ ; cada una de las flavoproteínas reducidas pueden originar 2 ATP, y cada uno de los  $NADH$  pueden producir 3 ATP, cuando son procesados por la cadena de transporte de electrones.

#### 4.º Reacciones de la β-oxidación de ácidos grasos insaturados

Para los ácidos grasos insaturados el proceso de escisión secuencial de los fragmentos bicarbonados puede generar como intermedio un acil-CoA con un

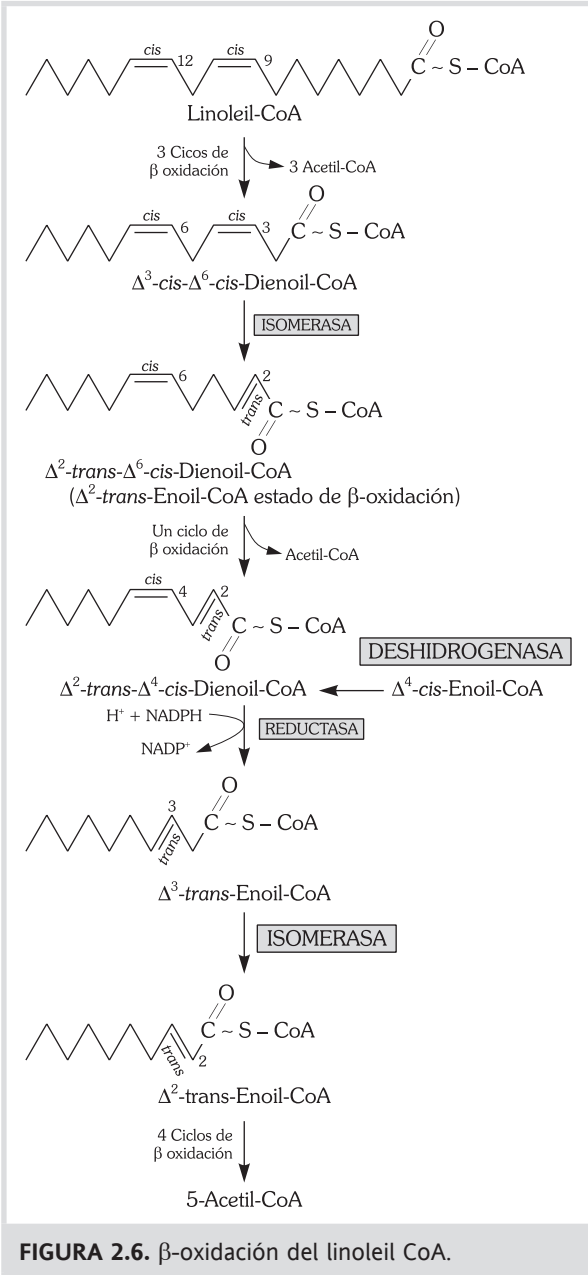


FIGURA 2.6. β-oxidación del linoleil CoA.

doble enlace entre los carbonos 3 y 4, en lugar de entre los carbonos 2 y 3, tal y como requiere la reacción con la enoil-CoA hidratasa. En este caso el enlace cis entre los átomos de carbono 3 y 4 se isomeriza a un enlace trans entre los átomos de carbono 2 y 3 mediante un enzima auxiliar, la enoil-CoA isomerasa, continuando la secuencia regular para la β-oxidación.

Si el doble enlace se encuentra entre los carbonos 4 y 5 del acil-CoA, la acción de la acil-CoA deshidrogenasa provoca la aparición de un trans-2, cis-4-enoil-CoA, este producto es transformado por la 2,4-dienoil-CoA reductasa en presencia de NADPH, rindiendo un trans-3-enoil-CoA. Este último intermedio es el sustrato de la enoil-CoA isomerasa, que produce el trans-2-enoil-CoA necesario para el siguiente ciclo de β-oxidación (figura 2.6).

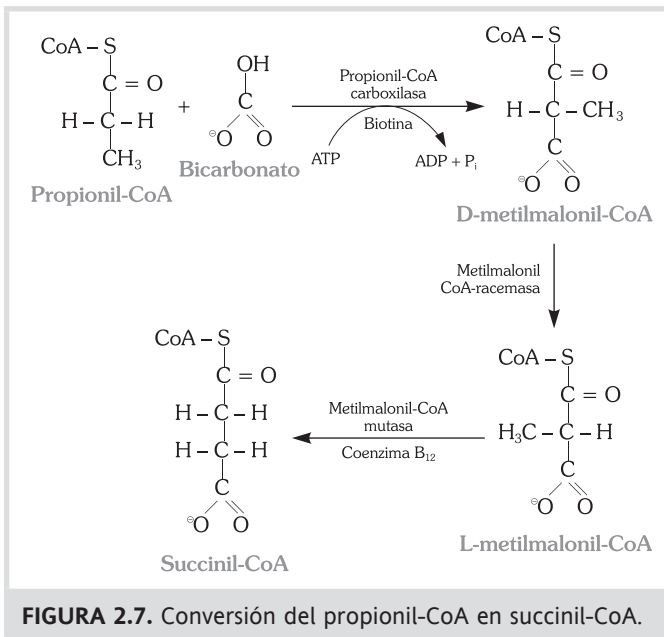
El rendimiento energético, de la oxidación de un ácido graso insaturado frente a la oxidación de un ácido graso saturado, presenta diferencias en la producción de ATP. Así la única

etapa generadora de energía que es distinta en la oxidación de los ácidos grasos insaturados es la reacción de deshidrogenación catalizada por la acil-CoA deshidrogenasa, que es dependiente de FAD.

## 5°. Reacciones de la $\beta$ -oxidación de ácidos grasos con número impar de átomos de carbono

Los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono, son poco frecuentes y generalmente tienen un origen vegetal. La principal diferencia consiste en que se genera acetil-CoA, pero en la última etapa, la cual está catalizada por la tiolasa se produce propionil-CoA, este compuesto se transforma en succinil-CoA, por medio de tres reacciones enzimáticas (figura 2.7).

- Producción de D-metilmalonil-CoA, por incorporación de una molécula de bicarbonato al propionil-CoA, esta reacción está catalizada por la propionil-CoA carboxilasa, y el proceso es dependiente de biotina y ATP.
- La L-metilmalonil-CoA recemasa transforma el D-metilmalonil-CoA en L-metilmalonil-CoA.
- El L-metilmalonil-CoA se convierte en succinil-CoA por la metilmalonil-CoA mutasa, enzima dependiente de coenzima B<sub>12</sub>.



El rendimiento energético de la oxidación de un ácido graso de número impar de átomos de carbono, como por ejemplo el pentadecanoato (15 átomos de carbono) es: de la oxidación de las 6 moléculas de acetil-CoA obtenidas se generan 102 ATP, otras 24 moléculas de ATP se obtienen de la oxidación de succinil-CoA en el ciclo del ácido cítrico. Como en la activación inicial se consumen 2 ATP, y la propionil-CoA carboxilasa utiliza 1 ATP, el rendimiento global es de 123 ATP.

## FORMACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

---

Si el metabolismo de glúcidos y lípidos está equilibrado el destino del acetil-CoA que proviene de la  $\beta$ -oxidación será su oxidación final a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  mediante el ciclo del ácido cítrico o bien a la biosíntesis de ácidos grasos. Existen circunstancias como el ayuno, la diabetes o cualquier situación de incapacidad de obtener glucosa, en las que el organismo utiliza una ruta biosintética que garantice la formación necesaria de glúcidos, de manera que, el oxalacetato, que es la molécula inicial del ciclo del ácido cítrico se utilice para la formación de glucosa, de esta forma la molécula de oxalacetato no es accesible para su condensación con el acetil-CoA obtenido a partir de la  $\beta$ -oxidación. En estas condiciones dicha molécula de acetil-CoA se utiliza para la formación de cuerpos cetónicos a partir de la cetogénesis.

Los cuerpos cetónicos son compuestos de cuatro átomos de carbono de carácter ácido, solubles en agua, se sintetizan en el hígado y son el acetoacetato y el  $\beta$ -hidroxibutirato.

Cuando las concentraciones de acetil-CoA son elevadas, dos moles de acetil-CoA se condensan para formar acetoacetil-CoA, esta molécula puede reaccionar de nuevo con otra molécula de acetil-CoA para dar  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (intermedio tanto en la biosíntesis del colesterol en el citosol, como en la formación de cuerpos cetónicos), catalizado por la HMG-CoA sintasa. En la mitocondria la HMG-CoA produce acetoacetato y acetil-CoA a través de la HMG-CoA liasa. El acetoacetato experimenta una reducción dependiente de NADH para dar lugar al otro cuerpo cetónico el  $\beta$ -hidroxibutirato, o bien en cantidades muy pequeñas, se produce una descarboxilación espontánea a acetona (figura 2.8).

Estos productos pasan a la sangre y son captados por los tejidos periféricos, siendo utilizados como combustibles alternativos a la glucosa y los ácidos grasos. Este hecho es importante pues prolongan el período que un mamífero puede sobrevivir ayunando, reservando la glucosa para el tejido que más la necesita que es el cerebro, que también utiliza la energía que genera el catabolismo de los cuerpos cetónicos. Existen tejidos sin embargo que utilizan el acetoacetato con preferencia a la glucosa incluso en situaciones metabólicamente normales; estos tejidos son el músculo cardíaco y la corteza renal.

Si el acúmulo de estos compuestos es muy elevado, se produce un aumento de los niveles de los cuerpos cetónicos en sangre, lo que debido a su carácter ácido producen desequilibrios más o menos graves, conocidos genéricamente con el nombre de cetosis o cetoacidosis. En estas condiciones el organismo reacciona aumentando la excreción de cuerpos cetónicos en la orina, lo que implica la necesidad de la excreción simultánea de cationes, para mantener el equilibrio electrónico, y de agua para mantener la osmolaridad. Esto puede producir deshidrataciones y pérdidas electrolíticas que, en casos extremos, pueden llegar a producir colapsos.

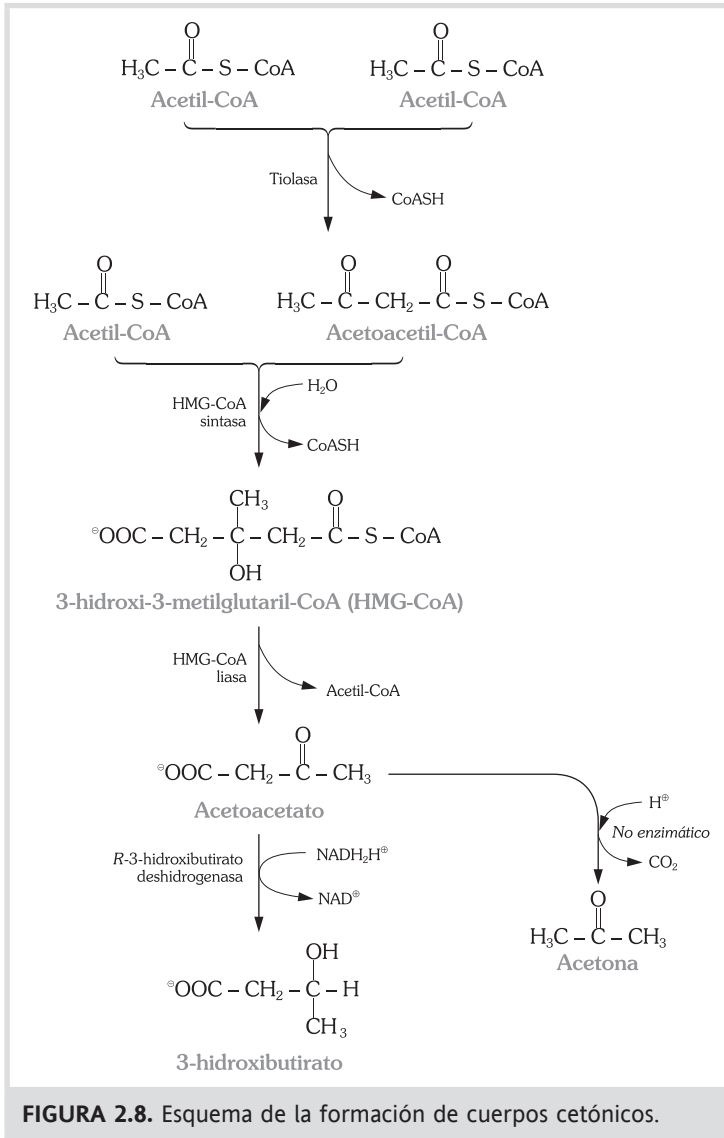


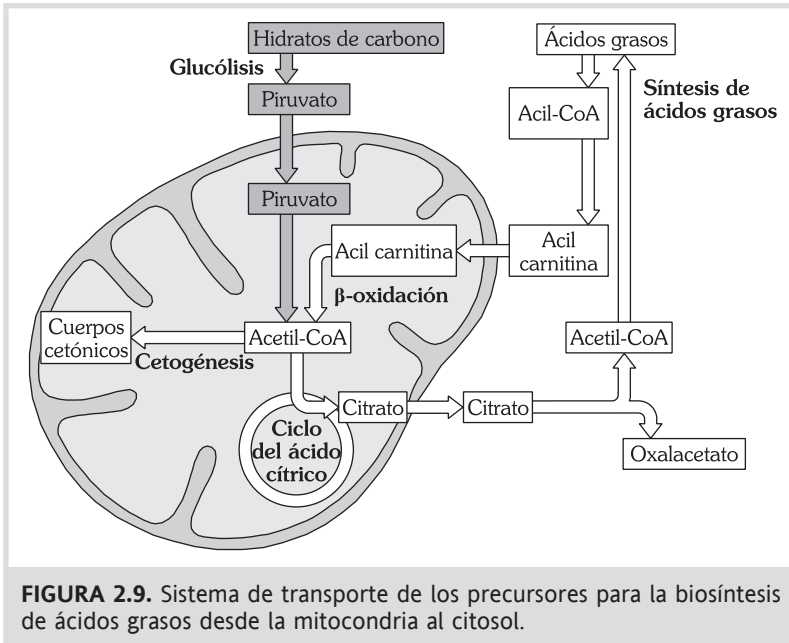
FIGURA 2.8. Esquema de la formación de cuerpos cetónicos.

## BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

En el organismo pueden ser sintetizados todos los ácidos grasos salvo los ácidos grasos esenciales, ya que estos tienen que ser ingeniosos necesariamente en la dieta debido a que el organismo no puede generarlos.

La biosíntesis comienza con acetil-CoA proveniente del catabolismo de aminoácidos cetogénicos o de los hidratos de carbono. Como la obtención de este

precursor tiene lugar en la mitocondria, mientras que la biosíntesis de ácidos grasos tiene lugar fuera, es necesario la existencia de un sistema de lanzadera. Aprovechando la abundancia que existe de citrato en las mitocondrias, compuesto clave por tanto en la síntesis de los ácidos grasos, de manera que el acetil-CoA se condensa en el oxalacetato para formar citrato, el cual es transportado por el transportador de ácidos tricarboxílicos, en el citosol el citrato vuelve a escindirse en acetil-CoA y oxalacetato. En la figura 2.9 se muestra un esquema de como funciona este sistema de lanzadera.



**FIGURA 2.9.** Sistema de transporte de los precursores para la biosíntesis de ácidos grasos desde la mitocondria al citosol.

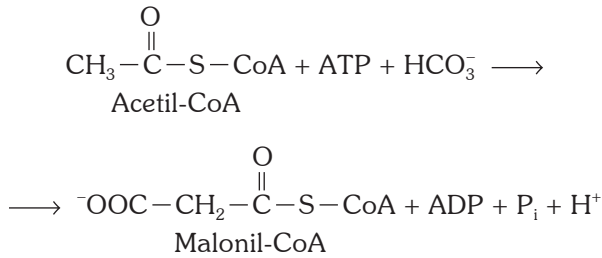
El proceso global de la síntesis de ácidos grasos tiene en general tres etapas catalizadas por sistemas enzimáticos distintos:

1. Biosíntesis de palmitato a partir de acil-CoA.
2. Elongación de la cadena a partir del palmitato.
3. Desaturación.

### Biosíntesis del palmitato a partir de acetil-CoA

Primeramente se forma malonil-CoA a partir de acetil-CoA y bicarbonato, la reacción está catalizada por la acetil-CoA carboxilasa.



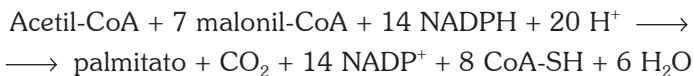


El enzima que cataliza esta reacción es el que está sometido a mayor regulación de la ruta, de forma que esta reacción controla la biosíntesis general de ácidos grasos. El enzima puede encontrarse en dos formas diferentes, una activa, constituida por un agregado molecular, asociada a 20 moléculas de biotina, coenzima típico de las carboxilasas, otra menos activa, asociada a una sola molécula de biotina. El paso de una a otra está controlado por el citrato (metabolito implicado en el sistema de lanzadera), de forma que su presencia activa al enzima, por otro lado el palmitoil-CoA y el malonil-CoA son inhibidores de la síntesis.

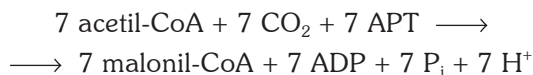
Cada ciclo de adición de unidades de dos carbonos, consiste en una secuencia de reacciones diferentes, todas ellas catalizadas por un complejo multienzimático muy estructurado que se denomina ácido graso sintasa. El ciclo de síntesis transcurre mediante condensación, reducción, deshidratación, reducción (figura 2.10).

Todos los intermedios se activan mediante su unión a una molécula portadora denominada proteína transportadora de grupos acilo (ACP), esta proteína interviene a través de las acciones de la malonil-CoA-ACP transacilasa y de la acetil-CoA-ACP transacilasa, la primera de ellas es muy específica mientras que la acetil-CoA-ACP transacilasa puede reaccionar con otros sustratos de acil-CoA.

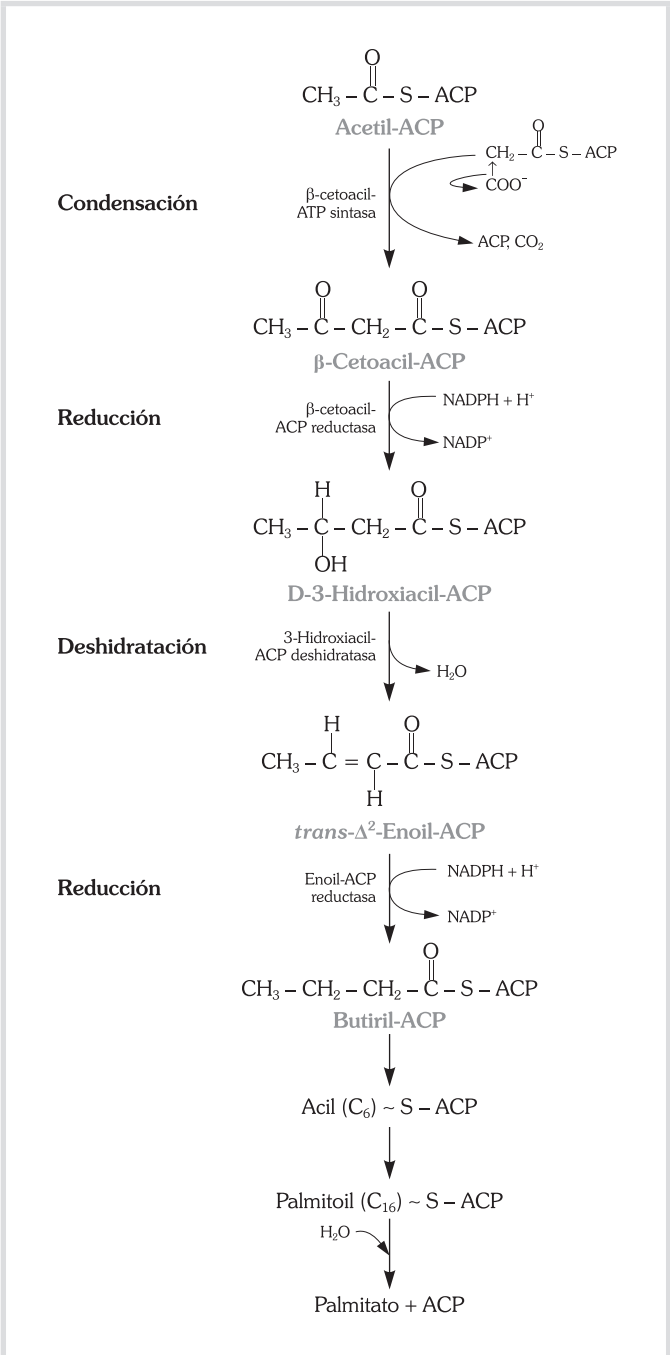
Al igual que en la mayoría de las rutas biosintéticas se requiere energía en forma de ATP y de moléculas reductoras, NADPH, la estequiometría correspondiente a siete ciclos es:



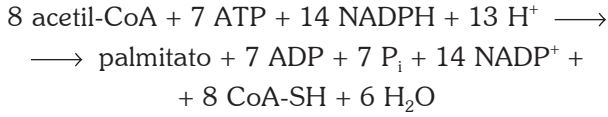
El ATP se utiliza en la síntesis de malonil-CoA:



Por tanto la reacción global es:



**FIGURA 2.10.** Esquema de reacciones para la obtención de palmitato.



Como se ha comentado anteriormente el enzima que cataliza la síntesis de ácidos grasos es un complejo multienzimático, denominado complejo ácido graso sintasa. Este complejo contiene seis moléculas y cada una de ellas tiene dos cadenas polipeptídicas, denominadas subunidades A y B. La subunidad A contiene a la proteína transportadora de acilo, el enzima condensante y la  $\beta$ -cetotioéster reductasa, y la subunidad B contiene las cuatro actividades restantes.

## Elongación de la cadena

Las células de los mamíferos disponen, por una parte de sistemas de elongación de cadena de ácidos grasos, que permiten aumentar ésta hasta 18 carbonos, en el caso de los ácidos grasos saturados y hasta 24 en los insaturados.

## Desaturación de la cadena

Las desaturasas de ácidos grasos son reductasas que permiten introducir dobles enlaces en posición *cis*, en tres sitios diferentes de la cadena, son: las  $\Delta^5$ ,  $\Delta^6$  y  $\Delta^7$  desaturasas. Sin embargo no se pueden introducir dobles enlaces en posiciones posteriores al  $C_9$ , debido a esto los ácidos grasos que presentan dobles enlaces en posiciones más allá de dicho carbono no pueden ser sintetizados por los mamíferos y tienen que ser ingeridos necesariamente en la dieta, son los ácidos grasos esenciales que se corresponden con el ácido linoleico y el linolénico.

## Control de la síntesis de ácidos grasos

La biosíntesis de ácidos grasos se controla en gran medida por mecanismos hormonales. La insulina actúa de diversas formas, uno de sus efectos consiste en estimular la entrada de glucosa en las células, este efecto aumenta el flujo a través de la glucólisis y la reacción con la piruvato deshidrogenasa, que proporciona acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos. Por otro lado activa al complejo piruvato deshidrogenasa, mediante su defosforilación a la forma activa.

Otro punto de regulación es la transferencia de unidades acetilo desde la matriz mitocondrial al citosol, de manera que la actividad de la citrato liasa se controla por la fosforilación y defosforilación del enzima, aunque no se conocen los mecanismos que intervienen en ello.

También está regulada la acetil-CoA carboxilasa, la regulación es de dos tipos:

- a) Regulación alostérica, realizada por distintos moduladores que actúan de forma muy puntual, así metabolitos como el citrato activan el enzima y otros como el palmitoil-CoA o el AMP lo inhiben.
- b) Modificación covalente, existen dos formas del enzima uno activado y otro sin activar, el paso de uno a otro está regulado hormonalmente la insulina lo activa y el glucacón y la adrenalina lo inactivan. Por último también se regula la síntesis a partir de la disponibilidad de equivalentes reductores (NADPH), aproximadamente el 60% de estas moléculas provienen de la ruta de las pentosas fosfato.

## BIOSÍNTESIS DE TRIACILGLICEROLES

---

Los acil-CoA, junto con el glicerol-3-fosfato, son los principales precursores de los triacilglicéridos. La primera ruta predomina en el tejido adiposo, el glicerol-3-fosfato sufre dos esterificaciones sucesivas con acil-CoA, para producir diacilglicerol-3-fosfato (ácido fosfatídico), que es el precursor tanto de los triacilgliceroles como de los fosfoglicéridos. La ruta hacia los triacilgliceroles implica la eliminación hidrolítica del fosfato, seguida de una transferencia de otro grupo acilo procedente de un acil-CoA (figura 2.11).

## METABOLISMO DE GLICEROFOSFOLÍPIDOS

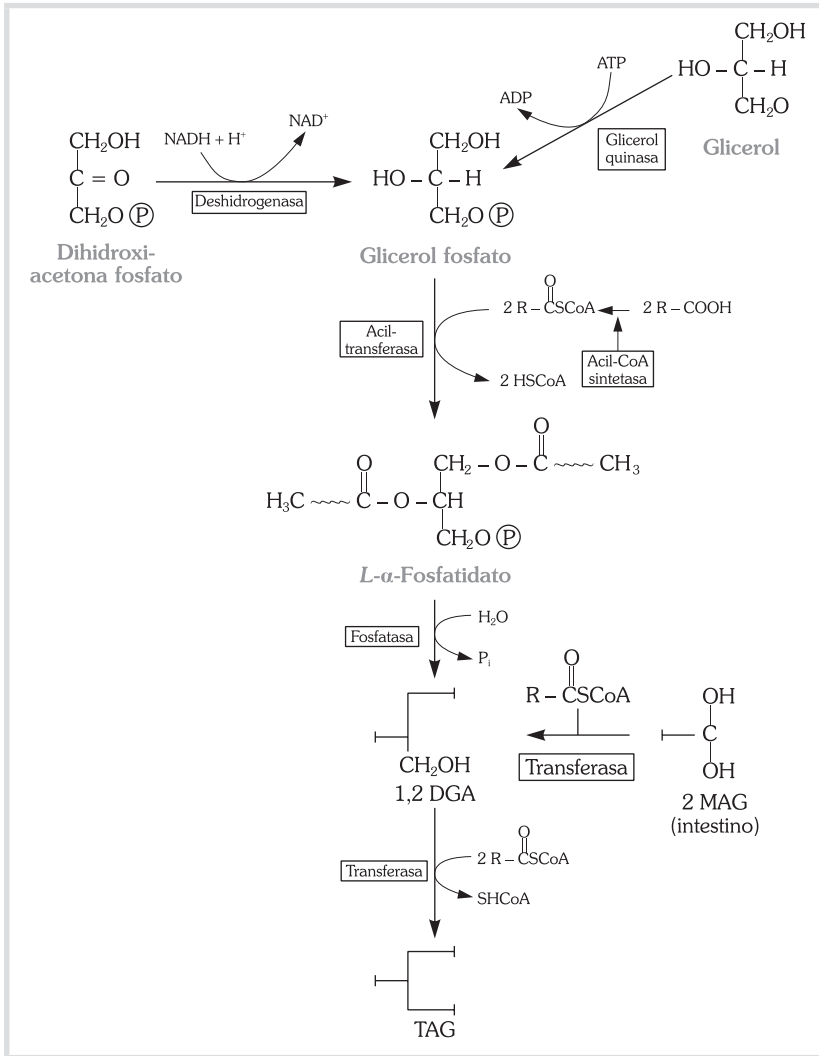
---

### Degradación

La degradación de los fosfolípidos corre a cargo de las fosfolipasas, enzimas que liberan los ácidos grasos componentes de estos compuestos. Tiene lugar de forma continua, en todos los tejidos del organismo. Estas fosfolipasas se clasifican según su especificidad, es decir, según el ácido graso que liberen, en fosfolipasas A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C y D.

Las fosfolipasas están ampliamente distribuidas en la naturaleza: se localizan tanto en el jugo intestinal como en las secreciones bacterianas o en los venenos actuando como enzimas digestivos; por ejemplo, la fosfolipasa A<sub>2</sub> es muy abundante en el veneno de ciertas especies de serpientes. Estos enzimas también actúan en la síntesis de lípidos importantes para el organismo, por ejemplo la fosfolipasa A<sub>2</sub> libera ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas.

Los fosfoglicéridos, mediante la acción conjunta de varias fosfolipasas, pueden ser catabolizados hasta la formación de glicerol-3-fosfato. Los ácidos grasos libres, como los demás productos que se van liberando en esta degradación,



**FIGURA 2.11.** Principales rutas en la biosíntesis de triacilgliceroles en tejidos de mamífero.

pueden ser reutilizados para la síntesis de nuevos fosfolípidos o dirigirse hacia otras rutas metabólicas.

### Síntesis

Como metabolito intermedio utilizan la molécula de ácido fosfatídico al igual que los triacilgliceroles. Para la síntesis de los fosfoglicéridos se une un nucleó-

tido activado CTP, formando un intermediario CDP-diacilglicerol, la hidrólisis del pirofosfato (PP<sub>i</sub>) favorece la reacción hacia la derecha. La porción fosfatidilo reacciona con alcoholes de naturaleza polar obteniéndose los fosfoglicéridos como la fosfatidilserina o el fosfatidil inositol, a partir de la fosfatidilserina se obtienen la fosfatidil etanolamina o la fosfatidilcolina (figura 2.12).

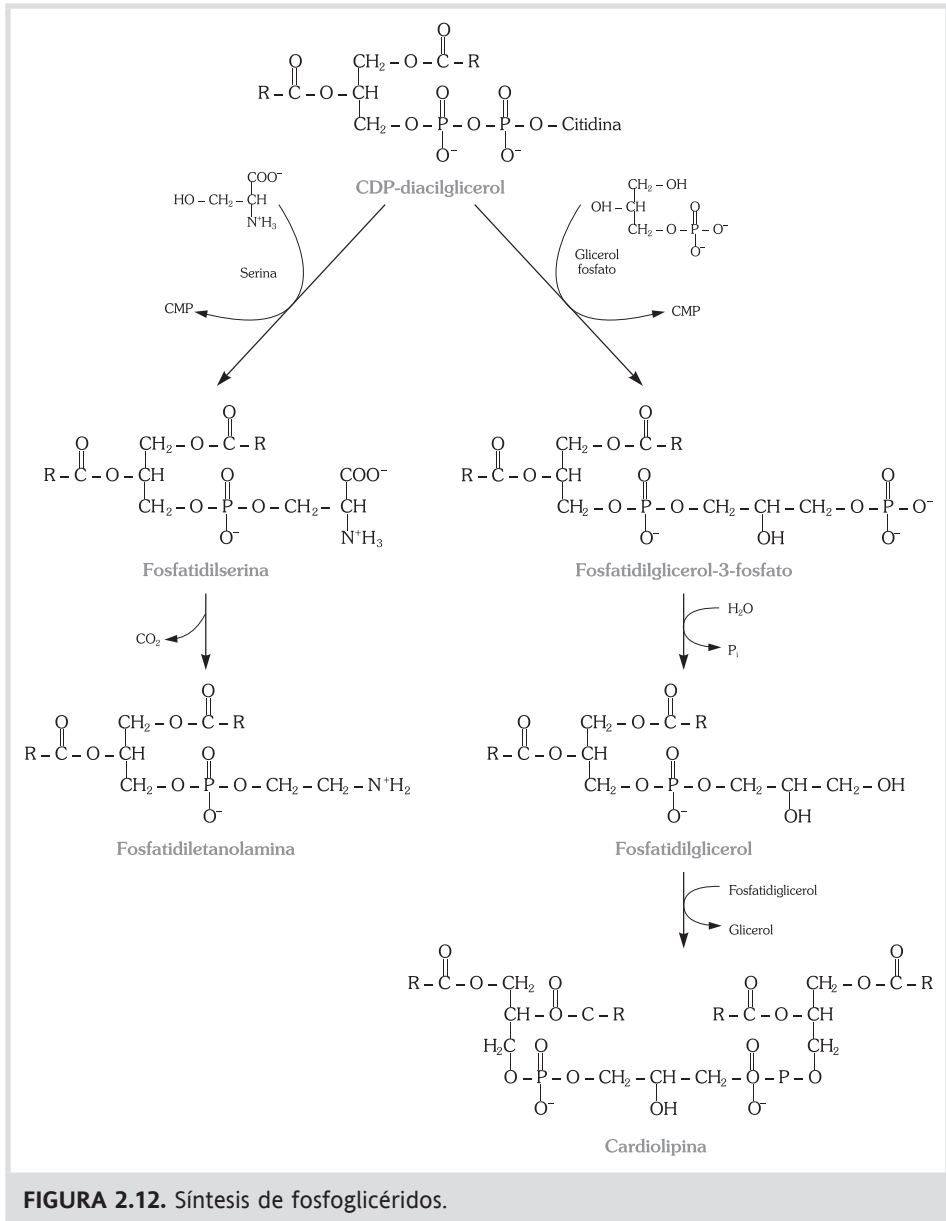
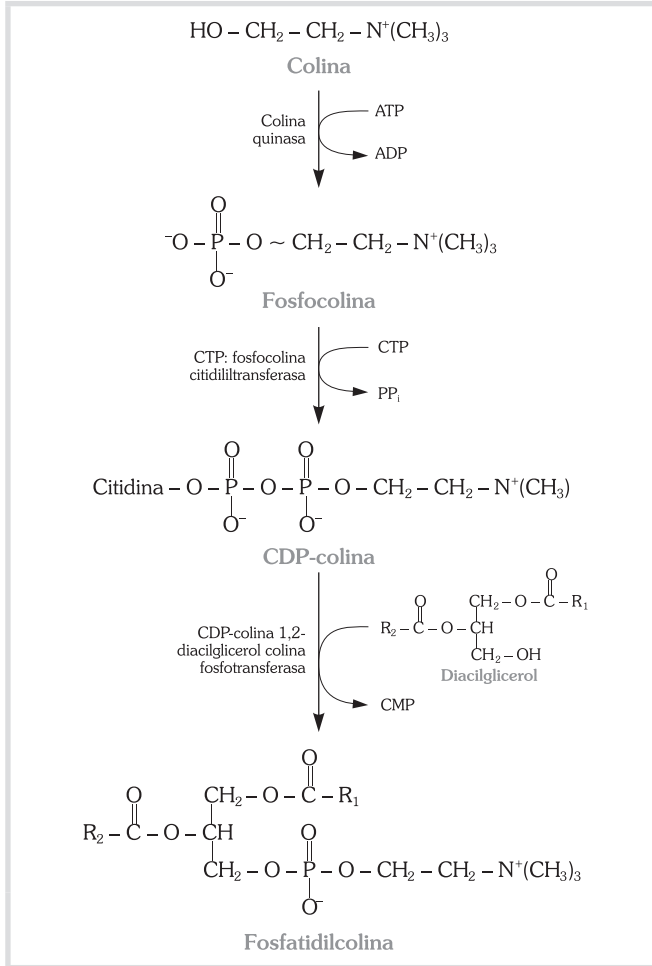


FIGURA 2.12. Síntesis de fosfoglicéridos.

La síntesis de estos dos últimos puede también realizarse de otra manera: la colina o la etanolamina son activadas mediante su unión a CTP y en una reacción posterior son unidas al fosfatidato para formar los dos fosfoglicéridos (figura 2.13).



**FIGURA 2.13.** Síntesis de la fosfatidilcolina.

## METABOLISMO DE ESFINGOLÍPIDOS

### Degradación

El catabolismo de los esfingolípidos se produce en los lisosomas, por la acción de una familia de enzimas hidrolíticos. Estas rutas tiene un gran interés a nivel médico, dada su relación con un grupo de enfermedades congénitas denominadas esfingolipidosis, cada una de las enfermedades se caracteriza por el déficit de uno de los enzimas de la degradación (tabla 2.1).

**TABLA 2.1.** Enfermedades hereditarias del catabolismo de los esfingolípidos.

<b>Enfermedad</b>	<b>Enzima deficitario</b>	<b>Intermedio acumulado</b>
Gangliosidosis GM <sub>1</sub>	β-Galactosidasa	Gangliósido GM <sub>1</sub>
Tay-Sachs	β-N-acetilhexosaminidasa	Gangliósido GM <sub>2</sub>
Fabry	α-Galactosidasa A	Trihexosilceramida
Gaucher	β-glucosidasa	Glucosilceramida
Niemann-Pick	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Lipogranulomatosis de Farber	Ceramidasa	Ceramida
Leucodistrofia de células globoides	β-galactosidasa	Galactosilceramida
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	3-sulfogalactosil-ceramida
Sandhoff	N-acetilhexosaminidasas A y B	Gangliósido GM <sub>1</sub> y globósido

**Síntesis**

La síntesis de esfingosina, un componente común de los esfingolípidos, se realiza mediante la condensación de palmitoil-CoA y serina, formando una amina de 18 átomos de carbono denominada esfinganina. A través de un descarboxilación y dos reducciones posteriores se obtiene la esfingosina. La incorporación de un acil-CoA da origen a la molécula de ceramida. Las esfingomielinas se obtienen por adición de un grupo fosforilo esterificado con colina, procedente de la fosfatidilcolina. Si en lugar del grupo fosfato y la colina, se produce la incorporación secuencial de monosacáridos, se forman los distintos glucoesfingolípidos. La incorporación de los monosacáridos se realiza a través de intermediarios activos mediante unión a CTP o UTP, y está catalizado por la glucosil-transferasas que forman enlaces glucosídicos para producir gangliósidos y cerebrósidos.

**METABOLISMO DE PROSTAGLANDINAS, LEUCOTRIENOS Y TROMBOXANOS**

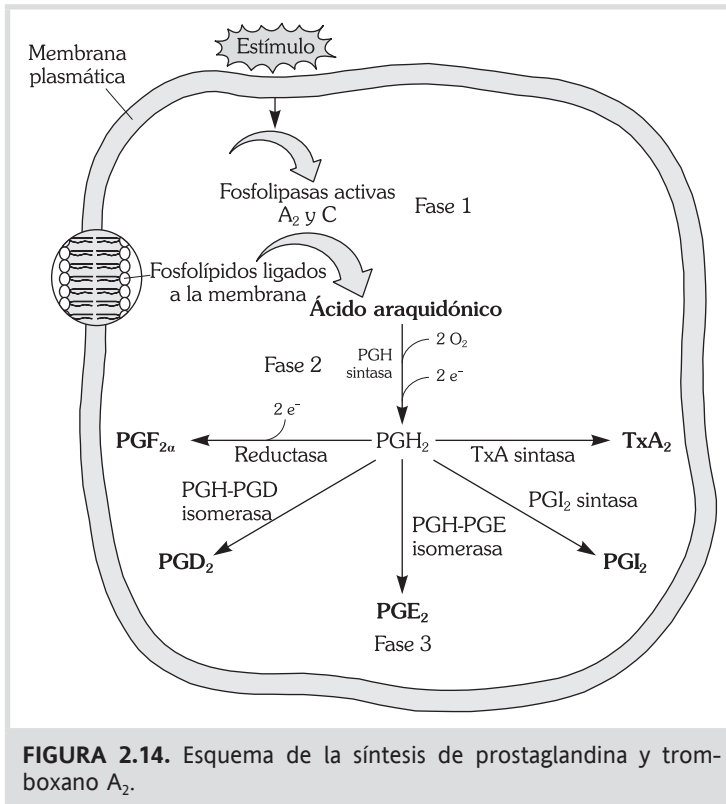
---

**Síntesis y catabolismo**

Las rutas biosintéticas tienen lugar en el retículo endoplásmico, estas rutas se producen en tres fases diferentes:



1. Liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana.
2. Oxigenación del araquidonato para producir  $\text{PGH}_2$ , un endoperóxido de prostaglandina que actúa como precursor de otras prostaglandinas.
3. En función de los enzimas existentes en la célula, la conversión de la PGH en otras prostaglandinas o en tromboxanos (figura 2.14).



La liberación del ácido araquidónico se produce como consecuencia de estímulos específicos de los tejidos por hormonas como la bradiquinina o la adrenalina o bien por proteasas como la trombina. La liberación comporta la acción de una fosfolipasa  $\text{A}_2$  específica sobre la fosfatidilcolina o fosfatidiletanolamina, o la acción de una fosfolipasa C sobre el fosfatidilinositol para dar finalmente araquidonato libre.

En la segunda fase el ácido araquidónico sufre la acción de la PGH sintasa, un enzima bifuncional que tiene dos actividades en una única cadena polipeptídica que contiene un grupo hemo. La primera es una ciclooxigenasa, de manera que introduce dos moléculas de oxígeno, una para formar el anillo y la otra para formar un grupo hidroperoxi en el carbono 15. La segunda actividad se

requiere para producir una reducción de dos electrones del peróxido para dar la  $PGH_2$ . Este enzima está regulado por fármacos, así la aspirina debe su acción antiinflamatoria a que fosforila un residuo de serina de la ciclooxigenasa que es fundamental para su actividad, mientras que el ibuprofeno actúa sobre la segunda actividad de la ciclooxigenasa. En la tercera fase, una serie de enzimas específicos convierten a la  $PGH_2$  en otras prostaglandinas y en tromboxano  $A_2$ .

Cuando sobre el ácido araquidónico actúa la lipooxigenasa, se obtienen los leucotrienos, este enzima añade oxígeno al carbono 5, dando ácido 5-hidroxi-peroxieicosatetraenoico (5-HPETE), una posterior deshidratación para dar el epóxido acoplada con una isomerización de los dobles enlaces da el leucotrieno  $A_4$ . La hidrólisis del anillo epóxido produce el leucotrieno  $B_4$ . La transferencia del grupo tiol del glutatión produce el leucotrieno  $C_4$ .

Todos los eicosanoides se metabolizan de manera extraordinariamente rápida y la mayoría de ellos no superan más que un solo paso por el sistema circulatorio. El pulmón es un lugar importante del catabolismo de las prostaglandinas. Las múltiples rutas catabólicas parecen iniciarse siempre con la conversión en derivados 15-ceto-13,14-dihidro.

## METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES

---

### Síntesis de colesterol

La biosíntesis de colesterol puede dividirse en distintas fases:

- a) Formación del mevalonato.
- b) Síntesis de escualeno a partir del mevalonato.
- c) Ciclación del escualeno a lanosterol y su conversión en colesterol.

La formación del mevalonato comienza con la condensación de dos moléculas de acetil-CoA para dar acetoacetil-CoA, las reacciones son idénticas a las que tienen lugar en la formación de los cuerpos cetónicos, la única diferencia es que la cetogénesis tiene lugar en las mitocondrias, mientras que la biosíntesis de colesterol se produce en el citosol y en el retículo endoplásmico.

La síntesis de colesterol continua con la condensación de una tercera molécula de acetil-CoA de manera que se obtiene 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). La HMG-CoA reductasa cataliza la reducción de cuatro electrones, dependiente de NADPH, transformando a la HMG-CoA en mevalonato.

Las reacciones siguientes se producen en el citosol, en primer lugar se activa el mevalonato mediante tres fosforilaciones sucesivas. La tercera fosforilación, probablemente en la posición 3, sienta las bases para la descarboxilación

para dar isopentil pirofosfato. Esta molécula se isomeriza para dar dimetilalil pirofosfato, este último compuesto reacciona con una segunda molécula de isopentil pirofosfato para dar genaril pirofosfato y este producto reacciona de nuevo con otra molécula de isopentil pirofosfato para generar farnesil pirofosfato.

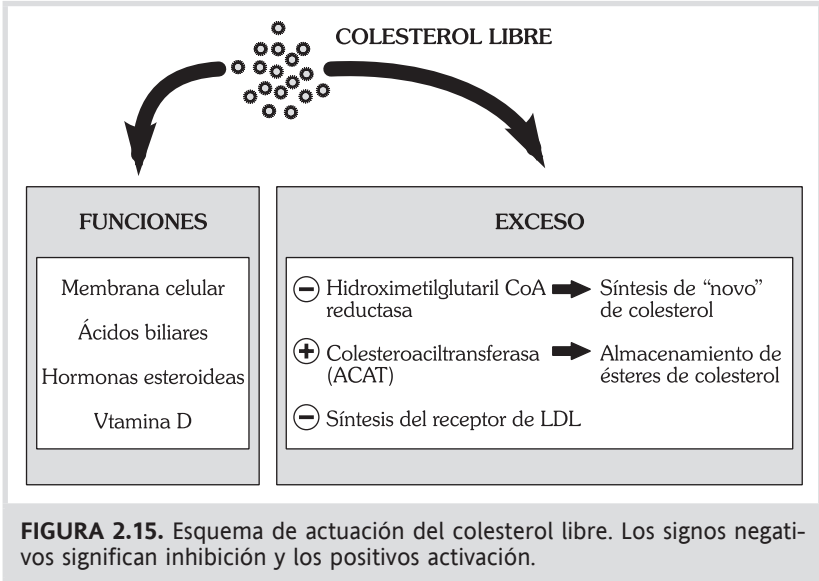
Dos moléculas de farnesil pirofosfato se unen por la acción de la farnesil transferasa (escualeno sintasa) la cual está unida a la membrana del retículo endoplásmico y es dependiente de NADPH, así se genera el preescualeno pirofosfato, que sufre a continuación la eliminación del pirofosfato y un reordenamiento para dar lugar al escualeno.

La transformación del escualeno en lanosterol, se realiza a través de dos reacciones, en la primera a partir de una oxidasa de función mixta se introduce una función epóxido en los carbonos 2 y 3, la protonación de este grupo funcional inicia una serie de cambios tras 1,2 de los grupos metilo y los iones hidruro, para producir lanosterol. A continuación se produce una secuencia de unas 20 reacciones, en las que intervienen reducciones de dobles enlaces y tres desmetilaciones (una del C-14 y dos del C-4), obteniéndose como penúltimo producto el 7-deshidrocolesterol, que sufre una reducción final a colesterol.

El control en la síntesis de colesterol se realiza sobre el enzima limitante del proceso la HMGA-CoA reductasa. La ingesta de colesterol a través de la dieta, inhibe la síntesis endógena de colesterol, por un lado se realiza esta inhibición debido a que se interrumpe la síntesis del enzima a nivel de la transcripción de la misma y por otro lado se modula la actividad del enzima mediante un mecanismo de fosforilación y defosforilación cíclica. La homeostasis del colesterol se controla mediante un mecanismo que coordina el consumo de colesterol en la dieta, la tasa de síntesis de colesterol endógeno en el hígado y en menor medida en intestino y la tasa de utilización de colesterol en las células, en este último mecanismo está implicada una lipoproteína, la LDL, como se ha comentado anteriormente. En la figura 2.15 se muestra un esquema de las funciones del colesterol, y como el exceso de este compuesto actúa sobre distintos sistemas enzimáticos.

## **Síntesis de ácidos biliares y hormonas esteroideas**

La biosíntesis de los ácidos biliares (cólico y quenodexosicólico) es el principal destino metabólico del colesterol. La biosíntesis de los ácidos biliares y las sales biliares (son aquellas en las que el ácido está conjugado con los aminoácidos, taurina y glicina: Taurocolato y glicocolato), transcurre a través de una serie de reacciones en donde hay hidroxilaciones que están catalizadas por oxididasas de función mixta.



**FIGURA 2.15.** Esquema de actuación del colesterol libre. Los signos negativos significan inhibición y los positivos activación.

La biosíntesis de las hormonas esteroideas se realiza fundamentalmente a partir del colesterol en las gónadas, la corteza suprarrenal y en la placenta de las mujeres embarazadas. Una característica general de las hormonas esteroideas es que no se almacenan para su liberación tras la síntesis. La activación de la síntesis de hormonas esteroideas comporta la estimulación de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y una captación de colesterol en las mitocondrias de las células del órgano diana. Allí, un complejo enzimático denominado colesterol desmolasa hidroxila la cadena lateral en los carbonos 20 y 22 y la rompe, para dar la pregnenolona, ésta mediante una deshidrogenación y una isomerización del doble enlace se transforma en la progesterona, y ésta se transforma en el resto de las hormonas esteroideas, glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales.

---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 Referente al metabolismo general de los lípidos, es cierto que:**

- A Se inicia en el intestino delgado donde se unen a proteínas e hidratos de carbono.
- B La hidrólisis de triacilgliceroles se produce por acción de la lipasa pancreática que los escinde en ácidos grasos y glicerol.
- C Los fosfolípidos se hidrolizan mediante fosfolipasas que se sintetizan junto a las sales biliares en el hígado.
- D La circulación enterohepática de las sales biliares consiste en que son reabsorbidos en el intestino delgado, pasan a la sangre y de éstas nuevamente al hígado.
- E El nivel de insulina no influye en la movilización de los lípidos.

**2 La hidrólisis de triacilgliceroles en ácidos grasos libres y glicerol se realiza fundamentalmente en:**

- A Tejido adiposo.
- B Hígado.
- C Intestino.
- D Músculos.
- E Tejido adiposo e intestino.

**3 En el metabolismo de las grasas:**

- A Las lipoproteínas, que transportan los triacilglicéridos (quilomicrones), llevan la grasa al hígado.
- B Al HDL-colesterol y al LDL-colesterol se les denominan, corrientemente, colesterol bueno y malo, respectivamente.
- C Los lípidos se acumulan por igual en el tejido adiposo que en el hepático.
- D Los triacilgliceroles de las VLDL se hidrolizan en glicerol y ácidos grasos, que por la ruta de gluconeogénesis se transforma en glucosa.
- E La cirrosis hepática es una enfermedad relacionada con la síntesis de lipoproteínas.

**4 En la hidrólisis de triacilgliceroles en tejidos adiposos intervienen las lipasas, que están controladas hormonalmente. ¿Cuál de las siguientes hormonas inhibe la lipólisis?**

- A Noradrenalina.
- B Adrenalina.
- C Hormona adrenocorticotropa.
- D Glucagón.
- E Insulina.

**5 Los triacilglicéridos de la dieta son convertidos en la mucosa intestinal en:**

- A Ácidos grasos saturados.
- B Quilomicrones.
- C Cuerpos cetónicos.
- D Ácidos grasos insaturados.
- E Lipoproteínas anormales.

**6 La lipoproteína lipasa:**

- A Es un enzima intracelular.
- B Es estimulada por fosforilación mediada por AMPc.
- C Actúa movilizandoo los triacilgliceroleo almacenadoo en tejido adipooso.
- D Es estimulada por una apoproteína presente en las VLDL.
- E Hidroliza fácilmente los tres ácidos grasos a partir de un triacilgliceroo.

**7 La clatrina es una proteína que interviene en procesos de:**

- A Fusión lisosomal.
- B Exocitosis.
- C Condensación cromosómica.
- D Endocitosis mediada por receptor.
- E Transporte a través de membrana.

**8 La lipoproteína lipasa de los capilares sanguíneos en tejido adipooso y muscular actúa principalmente sobre:**

- A VLDL e IDL.
- B IDL.
- C LDL y HDL.
- D HDL.
- E Quilomicrones y VLDL

**9 La oxidación de uno de los siguientes principios inmediatos proporciona un mayor rendimiento energético para el organismo:**

- A Oxidación de hidratos de carbono.
- B Oxidación de proteínas.
- C Oxidación de ácidos grasos.
- D Todos ellos proporcionan un rendimiento energético parecido.
- E Los de mayor rendimiento son hidratos de carbono y proteínas.

**10 La degradación de ácidos grasos tiene lugar en:**

- A) Matriz mitocondrial y citosol.
- B) Citosol y peroxisoma.
- C) Membrana externa mitocondrial.
- D) Matriz mitocondrial y peroxisoma.
- E) Membrana externa y matriz mitocondrial.

**11 De los cinco compuestos siguientes hay uno que no interviene en el metabolismo de los ácidos grasos y otro que inicia la ruta:**

- A) Ácido mevalónico.
- B) Acil-adenilato.
- C) Acetil-CoA.
- D) NAD.
- E) FAD.

**12 En la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos:**

- A) La ruta consta de cuatro reacciones que se repiten sucesivamente.
- B) En cada etapa hay dos oxidaciones y una reducción.
- C) Cada conjunto de oxidaciones origina cinco ATP.
- D) La oxidación de los ácidos grasos insaturados origina un acetil-CoA con un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 en lugar de entre 2 y 3.
- E) El rendimiento energético de la oxidación de un ácido graso insaturado es igual que el del ácido graso saturado con los mismos átomos de carbono.

**13 De las siguientes reacciones que tienen lugar en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos solo una requiere ATP:**

- A) La reacción catalizada por acil-CoA sintetasa.
- B) La reacción catalizada por acil-CoA deshidrogenasa.
- C) La reacción catalizada por D<sup>2</sup>-enoil hidratasa.
- D) La reacción catalizada por L<sup>(+)</sup>,  $\beta$ -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa.
- E) La reacción catalizada por tiolasa.

**14 En el catabolismo de los ácidos grasos:**

- A) Participan sólo enzimas deshidrogenasas.
- B) Todos los ácidos grasos de más de dos átomos de carbono atraviesan libremente la membrana mitocondrial.
- C) Los ácidos grasos de más de 20 átomos de carbono son transportados por la carnitina.

- D) Una molécula de ácido palmítico necesita nueve vueltas completas en la  $\beta$ -oxidación para convertirse en nueve moléculas de acetil-CoA.
- E) Los ácidos grasos insaturados deben convertirse en saturados en el citoplasma, antes de penetrar en las mitocondrias para someterse a la  $\beta$ -oxidación.

**15** Uno de los siguientes enzimas implicados en la degradación de ácidos grasos requiere vitamina B<sub>12</sub> como cofactor:

- A) Acil-CoA deshidrogenasa.
- B) Tiolasa.
- C) 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa.
- D) Metil-malonil-CoA racemasa
- E) Acil-CoA sintetasa.

**16** No es cierto sobre el metabolismo de los ácidos grasos:

- A) La  $\beta$ -oxidación puede generar ATP, incluso si el acetil-CoA no se oxida a continuación.
- B) La  $\beta$ -oxidación no puede emplear como sustratos ácidos grasos insaturados y de cadena impar.
- C) La sintasa de ácidos grasos tiene capacidad para formar ácidos grasos ramificados.
- D) La acetil-CoA carboxilasa requiere biotina.
- E) Es citrato activa la síntesis de ácidos grasos porque puede producir CO<sub>2</sub> y NADPH en el citosol.

**17** La activación de los ácidos grasos para su degradación consiste en:

- A) Pérdida del grupo carboxilo.
- B) Formación de acil-CoA.
- C) Unión a carnitina.
- D) Formación de un enlace de alta energía con pirofosfato.
- E) Reducción por NAD<sup>+</sup>.

**18** En el metabolismo celular, la carnitina cumple el siguiente papel:

- A) Es fundamental para el transporte extracelular de los ácidos grasos activados.
- B) Cataliza la formación de escualeno.



- C) Es importante en la síntesis de colesterol.
- D) Es esencial para el transporte intracelular de ácidos grasos activados.
- E) Activa la contracción miocárdica.

**19) Ante un contenido muscular patológicamente bajo en carnitina se podría esperar:**

- A) Una mayor tolerancia al ejercicio físico.
- B) Una activación de la acil carnitina transferasa.
- C) Estimulación de la  $\beta$ -oxidación.
- D) Utilización de menor cantidad de glucosa.
- E) Gran debilidad en las extremidades.

**20) ¿Cuál es el principal inhibidor de la carnitin aciltransferasa I?**

- A) Fumarato.
- B) Malonato.
- C) Malonil-CoA.
- D) Acetoacetato.
- E) Acilo graso CoA.

**21) En la degradación de un ácido graso se forman  $FADH_2$  y NADH en proporción:**

- A) 2:1.
- B) 1:3.
- C) 1:2.
- D) 1:1.
- E) 3:1.

**22) La lipólisis está activada en todos los siguientes casos menos uno. ¿Cuál es?**

- A) Hipertermia corporal.
- B) Ayuno.
- C) Hipotermia corporal.
- D) Ejercicio físico.
- E) Diabetes.

**23) ¿Cuál de las siguientes respuestas sobre los llamados cuerpos cetónicos es cierta?**

- A) No se forman en una vía derivada de la  $\beta$ -oxidación.
- B) Son compuestos que se oxidan completamente en el tejido donde se sintetizan.
- C) Se sintetizan en el hígado.
- D) La acetona no se considera cuerpo cetónico.
- E) Se detectan siempre en un individuo con una dieta normal.

**24 Señale que órgano no puede obtener energía a partir de los cuerpos cetónicos:**

- A Miocardio.
- B Músculo esquelético.
- C Hígado.
- D Cerebro.
- E Ningún órgano puede obtener energía directa a partir de los cuerpos cetónicos.

**25 En relación a los cuerpos cetónicos:**

- A Se sintetiza en el tejido adiposo y en los riñones.
- B En su formación intervienen la 3-hidroxi-3-metilglutamil-CoA sintasa (HMG-Co sintasa) y la 3-hidroxi-3-metilglutamil liasa (HMG-Co liasa).
- C En periodos de ayuno, la concentración en sangre aumenta y las células del cerebro los utiliza como combustible.
- D La 3-hidroxibutirato deshidrogenasa transforma el acetoacetato en acetona.
- E El músculo cardiaco y la corteza renal, en ocasiones, los utilizan con preferencia a la glucosa.

**26 Los cuerpos cetónicos:**

- A Se forman por extracción del enzima A del correspondiente intermedio de la  $\beta$ -oxidación.
- B Se sintetizan a partir del  $\beta$ -hidroxi- $\delta$ -metil-glutaril-CoA (HMG CoA) citoplasmático.
- C Son excelentes sustratos energéticos para el hígado.
- D Son el  $\beta$ -hidroxibutirato y el acetoacetato, cuya relación es un reflejo de la relación NADH/NAD<sup>+</sup> hepática.
- E Se forman cuando se interrumpe la  $\beta$ -oxidación.

**27 Un exceso de cuerpos cetónicos en plasma se producirá por activación del:**

- A Metabolismo de la glucosa.
- B Catabolismo del glucógeno.
- C Catabolismo del colesterol.
- D Catabolismo de lípidos.
- E Catabolismo de LDL.

**28 En el catabolismo de los fosfoacilglicéridos sólo una de las siguientes afirmaciones es cierta:**

- A Tiene lugar en el hígado.
- B Los enzimas que intervienen son fundamentalmente fosfolipasas.

- C Su degradación conduce sólo a la liberación de ácidos grasos.
- D El producto final no es el glicerol-3-fosfato.
- E Su degradación no da lugar a precursores hormonales.

**29** ¿Cuál de las siguientes respuestas sobre las fosfolipasas es falsa?

- A Liberan indistintamente ácidos grasos.
- B Pueden actuar como enzimas digestivos.
- C Están ampliamente distribuidas en la naturaleza.
- D Actúan en la síntesis de lípidos fundamentales para el organismo.
- E La fosfolipasa A<sub>2</sub> se encuentra en el veneno de ciertas serpientes.

**30** La lipogénesis tiene lugar en:

- A Mitocondrias.
- B Retículo endoplásmico.
- C Citosol.
- D Núcleo.
- E Citoplasma.

**31** En la biosíntesis de ácidos grasos saturados las unidades de acetilo son aportadas como:

- A Todas como acetil-CoA.
- B La primera como acetil-CoA y el resto como propionil-CoA.
- C Las cuatro primeras como acetil-CoA y el resto como malonil-CoA.
- D La primera como acetil-CoA y el resto como malonil-CoA.
- E La primera como malonil-CoA y el resto como acetil-CoA.

**32** Sobre la biosíntesis de los ácidos grasos:

- A El organismo puede sintetizar todos los ácidos grasos.
- B El proceso se inicia con el acetil-CoA y transcurre en el interior de la mitocondria.
- C Se forma citrato en el interior de la mitocondria y es transportado al citosol donde tiene lugar el proceso.
- D La acetil-CoA carboxilasa transforma acetil-CoA en malonil-CoA, y es el enzima que regula el proceso.
- E Las células de los mamíferos contienen sistemas de elongación de cadena de los ácidos grasos saturados y los aumentan hasta 24 carbonos.

**33** Todas son propiedades de la biosíntesis de ácidos grasos excepto una:

- A Se produce en el citosol.
- B Necesita citrato.
- C La molécula de acetil-CoA sirve como cebador.
- D Necesita carnitina.
- E Está catalizada por un agregado de siete proteínas.

**34** La etapa de la biosíntesis de los ácidos grasos está regulada por:

- A Acetil-CoA carboxilasa.
- B ACP-malonil transferasa.
- C  $\beta$ -cetoacetil-ACP reductasa.
- D ACP-acil transferasa.
- E  $\beta$ -cetoacetil-ACP sintasa.

**35** La ACP (proteína transportadora de acilo), se une a los ácidos grasos durante la síntesis:

- A Por un enlace peptídico.
- B Por un enlace éster.
- C Por un enlace tioéster.
- D Por un enlace éter.
- E Por un enlace imino.

**36** El ácido graso precursor en la mayoría de los organismos de otros ácidos grasos de cadena larga saturados y no saturados es:

- A El ácido oléico.
- B El ácido linoléico.
- C El ácido esteárico.
- D El ácido palmítico.
- E El ácido linolénico.

**37** En relación con la síntesis de ácidos grasos, señale la opción falsa:

- A Los ácidos grasos saturados son sintetizados a partir de acetil-CoA.
- B Se requiere NADPH y  $O_2$ .
- C Los ácidos grasos monoinsaturados son sintetizados a partir del acetil-CoA.
- D Los aminoácidos excedentes constituyen una importante fuente de síntesis de ácidos grasos.
- E El ácido oléico es el más útil para la obtención normal de ácidos grasos poliinsaturados.

- 38 El proceso de elongación de ácidos grasos tiene lugar en:**
- A) Membrana interna mitocondrial.
  - B) Retículo endoplásmico.
  - C) Ribosomas.
  - D) Citoplasma.
  - E) Núcleo.
- 39 ¿Cuál de los siguientes compuestos actúa como reductor en la biosíntesis de ácidos grasos?**
- A) NADH.
  - B) NADPH.
  - C) FAD<sup>+</sup>.
  - D) FADH.
  - E) NADP<sup>+</sup>.
- 40 En la síntesis de ácidos grasos a partir de malonil-CoA interviene el ácido graso sintetasa. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a este enzima es falsa?**
- A) Es un enzima que cataliza directamente el paso de malonil-CoA para formar ácidos grasos.
  - B) Es un complejo multienzimático.
  - C) Es un complejo constituido por dos subunidades idénticas.
  - D) La respuesta anterior es cierta, formándose cada una de las dos subunidades a partir de una molécula de ARNm.
  - E) Contiene una proteína portadora de grupos acilo.
- 41 Solamente uno de los siguientes ácidos grasos no es sintetizado por el ser humano:**
- A) Ácido oléico.
  - B) Ácido aspártico.
  - C) Ácido esteárico.
  - D) Ácido linoléico.
  - E) Ácido araquidónico.
- 42 En la síntesis de ácidos grasos es irreversible la reacción que cataliza:**
- A) Acetiltransacilasa.
  - B) Maloniltransacilasa.
  - C) Acetil-CoA carboxilasa.
  - D)  $\beta$ -cetoacetil-ACP-reductasa.
  - E) 3-hidroxiacetil-ACP-deshidratasa.
- 43 Para la síntesis de una molécula de ácido palmítico se requieren:**
- A) 6 acetil-CoA + 12 NADPH + 6 ATP.
  - B) 4 acetil-CoA + 8 NADPH + 4 ATP.
  - C) 12 acetil-CoA + 4 NADPH + 6 ATP.

D) 8 acetil-CoA + 14 NADPH + 7 ATP.

E) 10 acetil-CoA + 16 NAD<sup>+</sup> + 8 ATP.

**44** La síntesis de ácidos grasos requiere de los siguientes sustratos y coenzimas, excepto:

A) NADPH.

B) NADH.

C) Malonil-CoA.

D) ATP.

E) Acetil-CoA.

**45** ¿Sólo uno de los siguientes factores inhibe la lipogénesis; ¿cuál es?

A) Ayuno.

B) Dieta rica en carbohidratos.

C) Realimentación.

D) Insulina.

E) Dieta pobre en grasas.

**46** En la biosíntesis de triacilgliceroles, ¿cuál de las siguientes respuestas es cierta?

A) No proceden de la esterificación de ácidos grasos.

B) Su síntesis comienza con la formación de lisofosfatidato.

C) Los enzimas que intervienen se encuentran sólo en mitocondrias.

D) Los enzimas que intervienen se encuentran sólo en retículo endoplásmico.

E) Proceden de la desaturación de los ácidos grasos.

**47** La síntesis directa de fosfatidil serina a partir de fosfatidil etanolamina está catalizada por:

A) Una transferasa.

B) Una quinasa.

C) Una fosfatasa.

D) Una fosfolipasa.

E) Una fosfoquinasa.

**48** En la síntesis de fosfatidil colina y fosfatidil etanolamina intervienen una serie de enzimas; ¿cuál de los siguientes es?

A) Una quinasa y una transferasa.

B) Una quinasa y una fosfatasa.

C) Una transferasa y una fosfotransferasa.

D) Quinasa, transferasa y fosfotransferasa.

E) Quinasa y fosfotransferasa.

**49** ¿Cuál de los siguientes fosfoacilglicéridos tiene como precursor el citidín difosfo diacilglicerol?

- A Fosfatidil colina.
- B Fosfatidil etanolamina.
- C Fosfatidil serina.
- D Fosfatidil inositol.
- E Fosfatidil inositol y cardiolipinas.

**50** A partir del glicerol-3-fosfato se forma el fosfatidato, precursor de los fosfoacilglicéridos. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- A Los niveles de glicerol-3-fosfato disminuyen por acción de la epinefrina.
- B Los niveles de glicerol-3-fosfato disminuyen con el consumo de alcohol.
- C Los niveles de glicerol-3-fosfato aumentan con el ayuno.
- D Cuando los niveles de glicerol-3-fosfato aumentan, se activa la síntesis de ácido fosfatídico.
- E La síntesis de ácido fosfatídico está regulada por glicerol fosfato acil transferasa.

**51** ¿Cuál de las siguientes respuestas sobre el diacilglicerol es falsa?

- A Se forma en la degradación del fosfatidil inositol.
- B Se considera un mensajero intracelular del ciclo de degradación del fosfatidil inositol.
- C Su degradación es siempre fosforilarse para formar fosfatidos.
- D Puede fosforilarse o sufrir hidrólisis para formar glicerol y ácidos grasos.
- E Siempre sufre hidrólisis, rara vez fosforilación.

**52** En la síntesis de colesterol el ácido mevalónico se forma a partir de:

- A Dos moléculas de acetil-CoA.
- B Tres moléculas de acetil-CoA.
- C Una molécula de acetil-CoA y dos de  $\text{HCO}_3^-$ .
- D Acetil-CoA y malonil-CoA.
- E Malonil-CoA y  $\text{HCO}_3^-$ .

**53** La síntesis de colesterol está regulada por el enzima:

- A) Farnesil-fosfato sintetasa.
- B) Escualeno epoxidasa.
- C) Acetoacetil CoA tiolasa.
- D) Mevalonato quinasa.
- E) HMG-CoA reductasa.

**54** Casi todos los compuestos mencionados entran a formar parte en la síntesis del colesterol, pero uno de ellos es el compuesto original. ¿Cuál es?

- A) Acetoacetato.
- B) Acetil-CoA.
- C) Mevalonato.
- D) Ácidos grasos.
- E) Malato.

**55** ¿Cuál de las siguientes reacciones en la biosíntesis de colesterol requiere oxígeno molecular?

- A) Acetoacetil-CoA + acetil-CoA + H<sub>2</sub>O → 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA.
- B) Mevalonato → Isopentil pirofosfato.
- C) Isopentil pirofosfato → Geranil pirofosfato.
- D) Geranil pirofosfato → Farnesil pirofosfato.
- E) Escualeno → Epóxido de escualeno.

**56** Al condensarse una molécula de isopentil-pirofosfato con otra de dimetil-alil pirofosfato mediante la sintetasa correspondiente, se obtiene:

- A) Geranilpirofosfato.
- B) Ácido mevalónico.
- C) Farnesilpirofosfato.
- D) Ácido β-hidroxi-metil glutámico.
- E) Gerano-geranil-pirofosfato.

**57** En relación con el colesterol, es cierto que:

- A) El colesterol de la bilis se encuentra unido a los aminoácidos glicina y taurina.
- B) En la ruta biosintética se produce escualeno.
- C) El colesterol es el precursor de glucocorticoides en el hígado.
- D) La HMGA-CoA reductasa controla la síntesis del colesterol.
- E) El exceso de colesterol libre inhibe la actividad de la colesteroacl-transferasa.



**58 Señale la afirmación que sea errónea:**

- A) Todos los átomos de carbono del colesterol proceden del acetato.
- B) En el plasma encontramos un 50% de colesterol libre.
- C) El ácido mevalónico es un compuesto exclusivo de la ruta del colesterol.
- D) Los ácidos biliares son los productos finales del metabolismo del colesterol.
- E) En los adultos el 90% del colesterol se sintetiza en el hígado.

**59 En relación a las prostaglandinas es cierto que:**

- A) No se consideran hormonas.
- B) Las rutas biosintéticas tienen lugar en las mitocondrias.
- C) Se obtienen a partir del ácido araquidónico el cual se libera de los fosfolípidos.
- D) La  $PGH_2$  es una prostaglandina intermedia de la que se puede obtener otras prostaglandinas y tromboxanos.
- E) La aspirina inhibe su síntesis.

**60 Sobre los ácidos biliares y hormonas esteroideas:**

- A) Los ácidos biliares se sintetizan a partir del colesterol en la vesícula biliar.
- B) Se conjugan con la taurina y la glicina, los andrógenos y los estrógenos.
- C) Se sintetizan a partir del colesterol.
- D) Se almacenan en las gónadas después de su síntesis.
- E) La progesterona es la hormona esteroidea de las que se derivan los corticosteroides adrenales.

---

**RESPUESTAS RAZONADAS**

---

**1**  D) El hígado transforma el colesterol en sales biliares que los revierte en el intestino donde actúan como agentes emulsionantes de los lípidos. Una gran proporción de las sales es reabsorbida y, a través de la sangre, vuelven al hígado.

**2**  E) Aunque la lipólisis se realiza en todos los tejidos del organismo, desde el punto de vista cuantitativo se realiza con mayor eficacia en intestino y tejido adiposo.

**3** **B** y **C**. **B** Las HDL tienen la función de eliminar el exceso de colesterol de los tejidos y devolverlo al hígado para su metabolismo o excreción. Las LDL son reconocidas por un receptor específico de las membranas celulares y son captadas por la célula donde liberan el colesterol.

**4** **E** La actividad de la lipasa en tejido adiposo está controlada por hormonas, mediante un sistema de cascada dependiente de AMPc. De las hormonas mencionadas, la insulina es la única que inhibe la lipólisis, por inhibir la adenilato ciclasa.

**5** **B** Las grasas de la dieta son convertidas por las células de la mucosa intestinal en quilomicrones, que las transportan hasta el tejido adiposo y el hígado.

**6** **D** La lipoproteína lipasa es un enzima extracelular que es activada por la apoproteína C-II, apoproteína presente en las VLDL, así como en los quilomicrones.

**7** **D** La clatrina es una proteína que rodea a las LDL-receptor cuando se produce la internalización de las LDL en los tejidos, esta captación se denomina endocitosis mediada por receptor.

**8** **E** La lipoproteína lipasa es activada por la apo C-II presente en los quilomicrones y las VLDL, de forma que los triacilglicérolos exógenos y endógenos que transportan respectivamente ambas lipoproteínas se transforman en ácidos grasos y glicerol.

**9** **C** La total oxidación de los ácidos grasos vía  $\beta$ -oxidación es la que proporciona un mayor rendimiento energético para el organismo: unas 9 kcal/g, a diferencia de las 4 kcal/g que se obtienen de los carbohidratos y las proteínas. Esta energía es de enorme importancia para determinados tejidos como el músculo, para la contracción, o como el tejido adiposo marrón, para la termogénesis.

**10** **E** La  $\beta$ -oxidación comienza con la activación de los ácidos grasos a acil-CoA. Esta reacción tiene lugar en la membrana externa mitocondrial. Los siguientes pasos de la  $\beta$ -oxidación tienen lugar dentro de las mitocondrias.

**11** **A** y **C**. **A** En el catabolismo de los ácidos grasos no intervienen el ácido mevalónico que actúa en el metabolismo de compuestos isoprenoides. **C** El primer compuesto de la ruta es el acil-adenilato unido a la acil-CoA sintetasa y que requiere ATP liberándose pirofosfato en el proceso.

**12** [A], [C] y [D]. [A] La  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos saturados consta de la repetición sucesiva de cuatro reacciones específicas. [C] Cada compuesto de cuatro reacciones produce un  $\text{FADH}_2$  y un  $\text{NADH}$ . Cada  $\text{FADH}_2$  puede originar dos ATP y cada  $\text{NADH}$  puede producir tres ATP en total cinco ATP. [D] En los ácidos grasos insaturados el proceso de escisión puede generar un acil-CoA con un doble enlace entre los carbonos 3 y 4; el enlace *cis* se isomeriza en un enlace *trans* entre 2 y 3 mediante la enoil-CoA isomerasa continuando la secuencia regular para la  $\beta$ -oxidación.

**13** [A] La acil-CoA sintetasa es una tioquinasa citoplasmática que se encarga de activar los ácidos grasos a moléculas de acil-CoA para que puedan entrar en la  $\beta$ -oxidación. Es la única reacción de todo el proceso que requiere ATP.

**14** [D] Los ácidos grasos de 20 o más átomos de carbono deben ser transportados por la carnitina (4-trimetil-amino-3-hidroxi-butirato). Intervienen dos enzimas: la carnitina acetiltransferasa I y la carnitina acetiltransferasa II.

**15** [D] En la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos de número impar de átomos de carbono, se requieren para la transformación del propionil-CoA formado en succinil-CoA tres reacciones adicionales en la última de ellas, la transformación de L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA, el enzima metilmalonil-CoA mutasa requiere vitamina  $\text{B}_{12}$  como cofactor.

**16** [B] El proceso de la  $\beta$ -oxidación si puede emplear como sustratos ácidos grasos insaturados y de cadena impar, lo que sucede es que existen diferencias con respecto a la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos saturados, en el primer caso depende de la posición del doble enlace, así si este se encuentra entre los carbonos 3 y 4 se isomeriza a un doble enlace entre los carbonos 2 y 3 por la acción de una isomerasa, si el doble enlace está entre los carbonos 4 y 5 actúa una deshidrogenasa, una reductasa y la isomerasa. Los ácidos grasos de cadena impar, generan acetil-CoA y propionil-CoA, el cual se transforma en succinil-CoA mediante tres reacciones enzimáticas.

**17** [B] Los ácidos grasos son activados por reacción con el coenzima A transformándose en acil-CoA, que puede ser transportado a la matriz mitocondrial mediante la carnitina, donde comienza la oxidación de dichos ácidos grasos.

**18** [E] En la  $\beta$ -oxidación, los ácidos grasos de cadena larga, así como sus derivados acilo-CoA que traspasan con gran dificultad la membrana mitocondrial, necesitan un sistema de transporte, que es la carnitina, molécula que se encuentra en todos los tejidos, pero es muy abundante en el músculo.

**19** [E] Cuando el contenido muscular en carnitina es patológicamente bajo, se produce una fuerte disminución de la tolerancia al ejercicio físico y una gran debilidad en las extremidades. Esta deficiencia muscular en carnitina impide la reacción catalizada por la acil-carnitina transferasa, bloqueándose la  $\beta$ -oxidación, fuente esencial de energía para muchos tejidos incluidos el muscular, lo que explica la sintomatología que produce este déficit. En este caso en que no se obtiene la energía necesaria para la  $\beta$ -oxidación, el organismo lo compensa parcialmente utilizando una mayor cantidad de glucosa, ya que la entrada de piruvato derivado de la glucólisis a las mitocondrias no es dependiente de la carnitina, pudiéndolo oxidar a acetil-CoA para alimentar el ciclo del ácido cítrico, con la consiguiente producción de energía. Al mismo tiempo, la inhibición de la  $\beta$ -oxidación y la activa formación de citrato a partir de glucosa favorecen la síntesis de ácidos grasos, produciéndose un acúmulo de triacilgliceroles en el músculo de estos pacientes.

**20** [C] La acil carnitina transferasa I es inhibida por el malonil-CoA, metabolito intermedio de la lipogenesis que actúa de control para la  $\beta$ -oxidación.

**21** [D] En la degradación se forma una molécula de  $\text{FADH}_2$  y una de NADH, de la primera podemos obtener 2 ATP y de segunda 3 ATP.

**22** [A] El ayuno, la hipotermia corporal, el ejercicio físico y la diabetes son situaciones en la que la lipólisis está activada; es decir, está estimulada la liberación de ácidos grasos libres en el organismo.

**23** [C] Los cuerpos cetónicos se sintetizan en el hígado en condiciones en las que la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos es alta y difunden a la sangre para su utilización como sustratos energéticos por tejidos extrahepáticos.

**24** [C] El hígado no puede utilizar la energía generada por los cuerpos cetónicos, sin embargo el cerebro además de la glucosa si puede utilizar la energía proporcionada por los cuerpos cetónicos, el músculo cardíaco utiliza el acetoacetato con preferencia a la glucosa incluso en situaciones metabólicas normales.

**25** [B] y [C]. [B] La HMG-CoA sintasa transforma el acetil-CoA y el acetoacetil-CoA en 3-hidro-3-metilglutamil-CoA y la HMG-CoA liasa en acetoacetato y acetil-CoA. [C] El acetoacetato se utiliza con preferencia a la glucosa por el músculo cardíaco y la corteza renal.

**26** [D] Los cuerpos cetónicos son compuestos de cuatro átomos de carbono (el acetoacetato y el  $\beta$ -hidroxibuirato) que se generan cuando el metabolismo

de hidratos de carbono, no es suficiente, es decir en situaciones de ayuno, diabetes, etc., es decir cuando existe una imposibilidad de obtener glucosa en el organismo.

**27** **D** La cetonemia se produce en circunstancias en las que disminuyen las disponibilidades de sustratos hidrocarbonados para los tejidos y se produce un aumento en la movilización de ácidos grasos a partir de los triacilglicéridos del tejido adiposo (activación de la lipólisis).

**28** **B** Las fosfolipasas son los enzimas encargados de la degradación de los fosfolípidos; liberan los ácidos grasos de estos compuestos. Todas las demás afirmaciones son falsas.

**29** **A** Las fosfolipasas se clasifican precisamente según su especificidad; es decir, según el ácido graso que liberen.

**30** **C** La síntesis de ácidos grasos tiene lugar en el citosol, a diferencia de su degradación que tiene lugar en la mitocondria.

**31** **D** Primeramente se forma malonil-CoA a partir de acetil-CoA que proviene del catabolismo de aminoácidos cetogénicos o de los hidratos de carbono, posteriormente se adicionan unidades de malonil-CoA.

**32** **C** y **D**. **C** En el interior de la mitocondria el acetil-CoA se condensa con oxalacetato para formar citrato, que es transportado al exterior donde se escinde en oxalacetato y acetil-CoA, y este último compuesto inicia el proceso de síntesis. **D** La acetil-CoA carboxilasa es el enzima regulador que a su vez es controlado por dos tipos de regulación: alostérica y covalente.

**33** **D** La carnitina es necesaria en el proceso de la oxidación de ácidos grasos, pero no es necesaria para la biosíntesis de los mismos, ya que en este caso se forma citrato que es transportado al citosol por el transportador de ácidos carboxílicos.

**34** **A** El enzima acetil-CoA carboxilasa es el que está sometido a una mayor regulación, dentro de los enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos grasos, por un lado presenta una regulación de tipo alostérico, así por ejemplo el citrato activa al enzima mientras que el palmitoil-CoA y el AMP lo inhiben; también se regula por modificación covalente.

**35** **C** En la biosíntesis de ácidos grasos es necesaria una proteína transportadora de grupos acilo, la ACP, de forma de se transfiere el grupo acilo del acetil-CoA y del malonil-CoA a dicha proteína formándose un enlace de tipo tioéster ya que interviene el azufre.

**36** **D** Para la obtención de los ácidos grasos es necesaria la biosíntesis inicial del palmitato a partir de acetil-CoA, para que posteriormente pueda elongarse la cadena, así como desaturarse en el caso de los ácidos grasos insaturados, en este último caso en los mamíferos no existen sistemas enzimáticos capaces de generar dobles enlaces más allá del carbono 9 y por ello los ácidos grasos que las poseen se les denomina ácidos grasos esenciales, tienen que ser ingeridos en la dieta, y son el linoléico y el linolénico.

**37** **E** La formación de los ácidos grasos insaturados también se realiza como se ha comentado en la respuesta anterior a partir del palmitato, no del oléico.

**38** **B** Los ácidos grasos de cadena más larga se forman en los eucariotas por reacciones de elongación llevadas a cabo gracias a una serie de enzimas localizados en la cara citosólica de la membrana del retículo endoplásmico.

**39** **B** El NADPH es la fuente de hidrógeno para la biosíntesis de ácidos grasos. La mayor parte de este NADPH procede de la siguiente secuencia de reacciones:



Esta reacción está catalizada por la malato deshidrogenasa del citosol.



Esta reacción está catalizada por un enzima málico dependiente de NADP<sup>+</sup>

El piruvato formado se carboxila en las mitocondrias para formar oxalacetato:



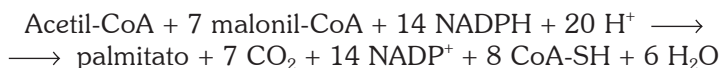
Sumando las tres reacciones se puede comprender que por cada molécula de acetil-CoA transferida al citosol para la síntesis de ácidos grasos se genera una molécula de NADPH. El resto de los NADPH necesarios para el proceso proceden de la vía de la pentosas fosfato.

**40** **A** El ácido graso sintasa es un complejo multienzimático constituido por dos subunidades idénticas, cada una de las cuales contiene los enzimas necesarios para transformar los grupos malonilos en ácido palmítico, así como una molécula transportadora de grupos acil-(ACP).

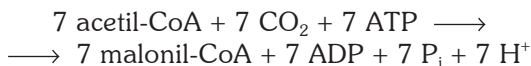
**41** **D** El ácido linolénico tiene dobles enlaces en carbonos superiores al carbono 9, y por tanto en los mamíferos no existen desaturasas que puedan generar dichos enlaces, no se considera el ácido araquidónico como esencial ya que puede obtenerse a partir de los fosfolípidos de membrana.

**42** **C** La formación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA es una reacción irreversible, está catalizada por la acetil-CoA carboxilasa.

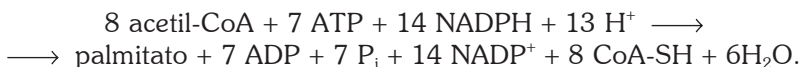
**43** **D** La estequiometría correspondiente a siete ciclos, en la biosíntesis de ácidos grasos es:



El ATP se utiliza en la síntesis de malonil-CoA:



Por tanto la reacción global es:

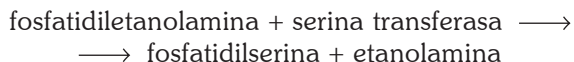


**44** **B** Aunque si se requiere como en casi todos los procesos de biosíntesis el poder reductor, en el caso de la síntesis de ácidos grasos, este poder reductor lo suministra el NADPH, en lugar del NADH.

**45** **A** El control a largo plazo de la lipogénesis se realiza por cambios en la alimentación o en la situación hormonal del individuo. Estos cambios afectan a la concentración de enzimas implicados en la síntesis de ácidos grasos. De los casos mencionados sólo el ayuno sería un inhibidor de la lipogénesis; el resto ejercería el efecto contrario.

**46** **B** Los triacilgliceroles proceden de la esterificación de los ácidos grasos. Su síntesis comienza cuando un ácido graso se activa a acil-CoA, el grupo acilo del acil-CoA se esterifica con el hidroxilo del C<sub>1</sub> del glicerol-3-fosfato para generar lisofosfatidato (1-acil glicerol-3-fosfato). Los enzimas que intervienen en la síntesis de triacilgliceroles se encuentran tanto en retículo endoplásmico como en las mitocondrias.

**47** **A** Las síntesis de fosfatidil serina tiene lugar por transferencia de la serina a la fosfatidil etanolamina, según la siguiente reacción:



**48** **D** La síntesis de lecitinas (fosfatidil colina) y cefalinas (fosfatidiletanolamina) se realiza por rutas análogas a partir del 1,2-diacilglicerol y CDP-colina o CDP-etanolamina, respectivamente: Intervienen los siguientes enzimas: en primer lugar una quinasa, a continuación una transferasa y por último una fosfotransferasa.

**49** **E** Los fosfoacilglicéridos que en sustitución de su base nitrogenada tienen un alcohol, se sintetizan a partir de citidín difosfoacilglicerol formando en la reacción el fosfatidato con CTP. A partir de este sustrato también se sintetizan las cardiolípidinas.

**50** **C** Los niveles de glicerol-3-fosfato están farmacológicamente disminuidos por epinefrina, consumo de alcohol o el ayuno. En estos casos la síntesis de ácido fosfatídico se ve muy disminuida.

**51** **C** El diacilglicerol se forma a partir de fosfatidil inositol 4,5 bifosfato, procedente de la fosforilación del fosfatidil inositol. En su degradación puede seguir dos caminos: fosforilarse, generando fosfatidato, el cual junto con una molécula de CETP rinde CDP-diacilglicerol y CMP o hidrolizarse a glicerol y ácidos grasos.

**52** **B** La formación de mevalonato comienza con la condensación de dos moléculas de acetil-CoA para generar acetoacetil-CoA, la síntesis de colesterol continúa con la condensación de una tercera molécula de acetil-CoA de manera que se obtiene el 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, este compuesto se transforma en ácido mevalónico mediante la HMGA-CoA reductasa.

**53** **E** El control en la síntesis de colesterol se realiza sobre el enzima limitante del proceso la HMGA-CoA reductasa. La ingesta de colesterol a través de la dieta, inhibe la síntesis endógena de colesterol, por un lado se realiza esta inhibición debido a que se interrumpe la síntesis del enzima a nivel de la transcripción de la misma y por otro lado se modula la actividad del enzima mediante un mecanismo de fosforilación y desfosforilación cíclica.

**54** **B** El colesterol se sintetiza a partir de acetil-CoA, molécula que también da lugar a la formación de cuerpos cetónicos.



**55** **E** El epóxido de escualeno se forma en una reacción que utiliza oxígeno molecular y NADPH. En las demás reacciones que transcurren en la biosíntesis del colesterol no se requiere oxígeno molecular.



**56**  A Al condensarse isopentil pirofosfato que proviene del mevalonato, con dimetilalil pirofosfato se genera geranyl pirofosfato y se libera pirofosfato.

**57**  B y  D.  B Una de las tres fases en que se puede dividir la ruta biosintética del colesterol es la formación de escualeno.  D La hidroximetil glucacil-CoA reductasa es el enzima que regula la síntesis de colesterol, inactivándose cuando hay un exceso de colesterol libre y activándose en caso contrario.

**58**  B El colesterol en plasma, se encuentra mayoritariamente esterificado y formando parte de las lipoproteínas LDL.

**59**  D y  E.  D La  $PGH_2$  obtenida del ácido araquidónico mediante la reacción catalizada por la PGH sintasa y a partir de ella se pueden obtener otras prostaglandinas ( $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ , etc.) y tromboxanos, como  $TxA_2$ .  E La aspirina inhibe la síntesis de las prostaglandinas ya que actúa fosforilando un residuo de serina de la ciclooxigenasa e impidiendo su actividad para la formación del anillo.

**60**  C y  E. El colesterol es el precursor de las hormonas esteroideas que forma primeramente pregnenolona y después progesterona que a su vez es la precursora de los andrógenos, de los estrógenos y corticoides adrenales.

## **Bloque temático 3**

---

# **Metabolismo de proteínas y aminoácidos**

### **METABOLISMO DE PROTEÍNAS, AMINOÁCIDOS Y SUS DERIVADOS**

---

Las proteínas ingeridas en la dieta constituyen para el organismo humano la fuente de la mayoría de los aminoácidos. Estas proteínas denominadas exógenas son degradadas en el aparato digestivo mediante la acción de una serie de enzimas proteolíticos, proteasas y peptidasas, que las degradan hasta sus aminoácidos constituyentes, para que sean absorbidos en el intestino, y a través del torrente circulatorio lleguen a todas las células del organismo. Un esquema de este proceso se recoge en la figura 3.1.

Las proteínas endógenas son degradadas por enzimas intracelulares que están localizados en todos los compartimentos intracelulares, aunque tienen su máxima concentración en los orgánulos citoplasmáticos denominados lisosomas. En su interior y a  $\text{pH} \approx 3$ , se acumulan los enzimas degradativos que realizan la rotura de los enlaces peptídicos. Además debido a la capacidad que tienen de unirse a vesículas de fagocitosis (fagosomas) pueden contribuir en la degradación de las proteínas extracelulares.

El jugo gástrico está formado principalmente por pepsinógeno, lipasas y ácido clorhídrico. El pepsinógeno se halla concentrado formando unos gránulos, recubiertos por una membrana dentro de las células principales de la mucosa gástrica. El pH ácido contribuye a la desnaturalización proteica y a la activación del pepsinógeno para producir la proteasa activa: la pepsina. El tiempo en el que se produce este proceso de activación enzimática es más rápido cuanto más ácido sea el pH del estómago. Con la actuación de la pepsina se consigue una proteólisis parcial de las proteínas a polipéptidos más pequeños,

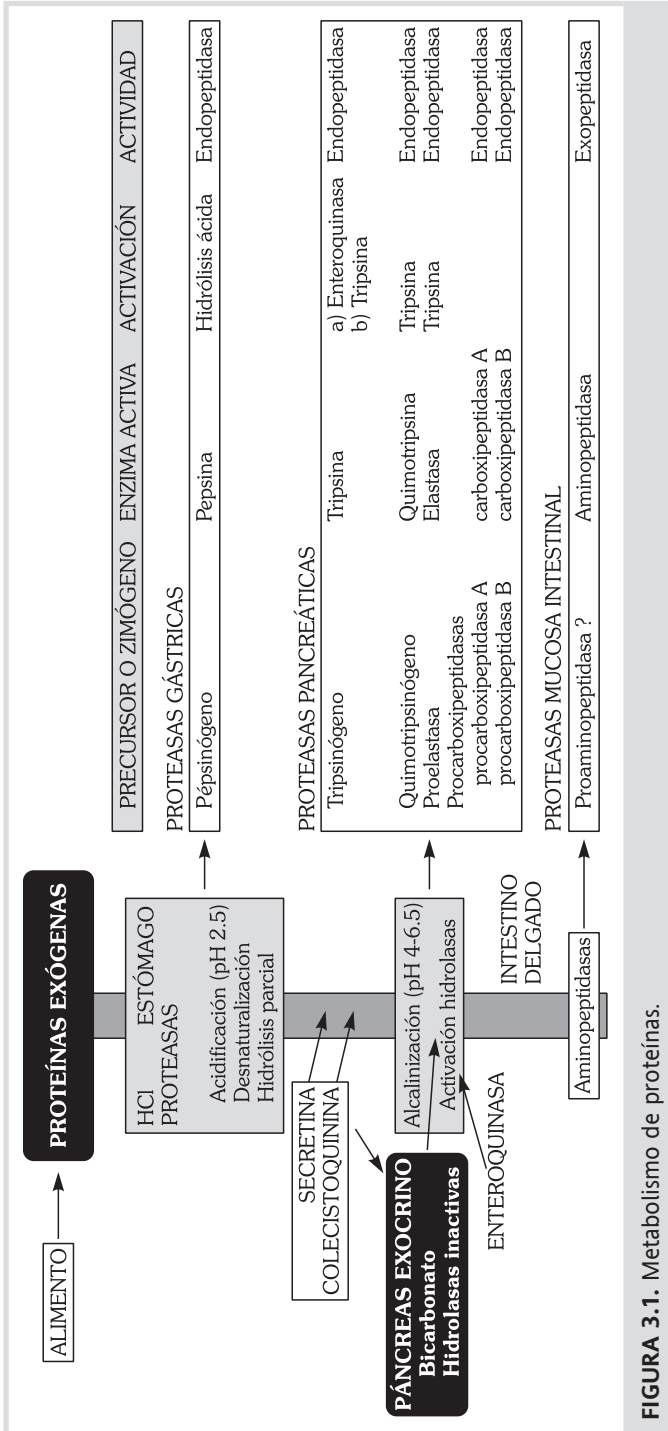


FIGURA 3.1. Metabolismo de proteínas.

que serán totalmente hidrolizadas en el intestino delgado por la acción de las proteasas pancreáticas.

El páncreas elabora el jugo pancreático en una cantidad que puede llegar a superar hasta en 10 veces su peso en zonas específicas del mismo que se denominan en conjunto páncreas exocrino y además tiene la capacidad de producir hormonas en zonas específicas, muy irrigadas, a las que se las conoce como páncreas endocrino.

La secreción exocrina del páncreas está muy finamente regulada tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico y por la llegada del quimo, al duodeno. La secretina desempeña un papel muy importante en los que se encuentra el control de la secreción del componente acuoso, mientras que la colescistoquinina estimula la secreción del componente enzimático.

El componente acuoso, que también es secretado por el páncreas, debido a su alto contenido en bicarbonato, colabora activamente en la neutralización del pH del quimo ácido procedente del estómago, y por tanto ejerce un papel muy importante en la inactivación de la pepsina.

En el jugo pancreático se segregan proteasas en forma de zimógenos inactivos; siendo los más importantes el tripsinógeno, el quimotripsinógeno y la procarboxipeptidasa. Se convierten en enzimas activos mediante el siguiente proceso: el tripsinógeno es transformado en tripsina, por la pérdida de un hexapéptido, mediante un enzima producido en la mucosa duodenal, la enteroquinasa, que es una proteasa específica. La tripsina activa, de forma autocatalítica al propio tripsinógeno, al quimotripsinógeno y a la procarboxipeptidasa. Este mecanismo impide que las proteasas pancreáticas se activen antes de tiempo. Si esto ocurre se produce la autodigestión del páncreas, enfermedad que se conoce con el nombre de pancreatitis, que si no se corrige puede llevar a la muerte.

La mucosa del intestino delgado también produce una serie de enzimas llamados aminopeptidasas y dipeptidasas que ayudan a las proteasas pancreáticas. Las aminopeptidasas hidrolizan los enlaces peptídicos de los aminoácidos terminales de la zona aminoterminal de los oligopéptidos; mientras que las dipeptidasas escinden los dipéptidos que queden.

Globalmente se puede considerar que la digestión de proteínas comienza en el estómago, por la acción de la pepsina que produce unas proteínas de tipo intermedio llamadas peptonas y que va a facilitar el ataque de las proteasas. Dichas peptonas, se degradan posteriormente en el intestino delgado, bajo la acción de la tripsina, la quimotripsina, la carboxipeptidasa, las aminopeptidasas y las dipeptidasas produciendo los L-aminoácidos constituyentes de cada una de las proteínas ingeridas en la dieta, realizándose su absorción por las células de la mucosa intestinal con su paso posterior a sangre y su distribución ulterior a los tejidos tras su paso por el hígado.

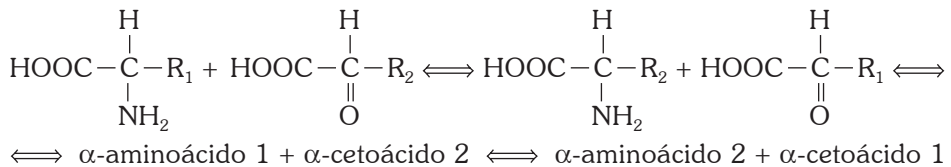
## CATABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las rutas degradativas de los aminoácidos conllevan la separación del grupo amino, y la oxidación total del resto de la molécula (denominado esqueleto carbonado) hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Este camino catabólico sólo se realiza cuando los aminoácidos no son necesarios para la síntesis, cuando hay un exceso debido a una ingesta elevada, o bien cuando por ayuno o por alteraciones en el metabolismo se convierten en el único material combustible accesible.

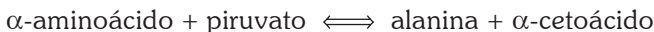
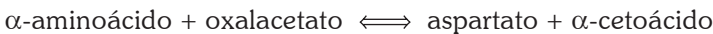
Con pocas excepciones, el primer paso de la degradación de aminoácidos consiste en la eliminación del grupo  $\alpha$ -amino, proceso que suele realizarse a través de varios mecanismos.

### Transaminación

Es el sistema de cesión de los grupos amino a moléculasceptoras. Las reacciones tienen lugar en el citoplasma de las células y están catalizadas por un grupo de enzimas denominados en general transaminasas o aminotransferasas; todas tienen como característica común su grupo prostético: el fosfato de piridoxal, un derivado de la vitamina  $\text{B}_6$ , capaz de fijar primeramente un grupo amino, pasando a piridoxamina, y posteriormente se los cede a la molécula aceptora. Las moléculasceptoras de los grupos amino son en términos generales cetoácidos que al recibir el grupo amino se convierten en aminoácidos y el aminoácido original pasa a ser un cetoácido. La reacción general sería:



Aunque cualquier cetoácido, teóricamente serviría como aceptor de grupos amino, el principal es el  $\alpha$ -cetoglutarato, otros cetoácidos que captan grupos amino, pero en menor escala son el oxalacetato y el piruvato:

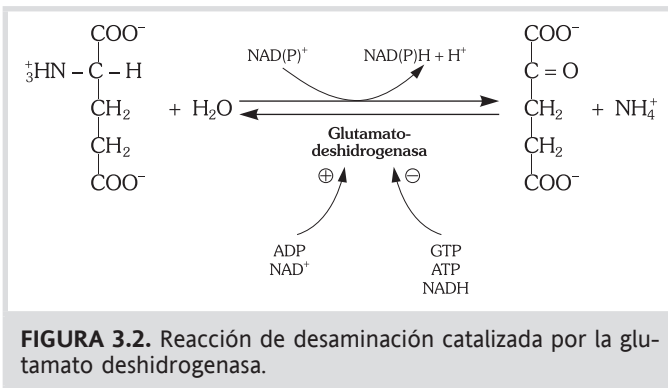


Las reacciones de transaminación se producen en todos los tejidos del organismo, en particular en hígado, riñón y encéfalo. Dentro de las transaminasas, hay algunas ampliamente distribuidas en los tejidos como son la GOT (glutamato/oxalacetato transaminasa o aspartato-amino transferasa) y la GPT (glutamato/piruvato transaminasa o alanino-amino transferasa). Su presencia en concentraciones muy

elevadas en sangre se utiliza como una medida de lesiones en determinados tejidos donde son muy abundantes, hígado y corazón, ya que la destrucción celular en estos órganos provoca el paso de estos enzimas a la sangre.

### Desaminación oxidativa

Muchos aminoácidos, a través de las reacciones de transaminación, ceden su grupo amino al  $\alpha$ -cetoglutarato formando glutamato. Este aminoácido, es transportado al interior de la mitocondria por un sistema de transporte específico, y en la matriz mitocondrial separa su grupo amino. Esta reacción produce la eliminación directa de un grupo amino en forma de amoniaco. Se denomina desaminación y es catalizada por la glutamato deshidrogenasa, un enzima denominado así porque en el proceso se produce además una reacción de oxidorreducción. Puede utilizar como coenzimas tanto el  $\text{NAD}^+$  como  $\text{NADP}^+$ , y el producto de la reacción es el a-cetoglutarato (figura 3.2).



**FIGURA 3.2.** Reacción de desaminación catalizada por la glutamato deshidrogenasa.

### Desactivación tóxica y excreción de amoníaco

Aunque el amoníaco es un participante universal en la síntesis y degradación de aminoácidos, su acumulación en concentraciones anormales tiene consecuencias tóxicas. Por lo tanto, las células con un catabolismo activo de aminoácidos deben ser capaces de realizar una desactivación tóxica y/o una excreción del amoníaco con la misma rapidez con que éste se genera. La forma de excreción del amoníaco depende del medio ambiente donde vivan los organismos. Así los animales amoniotélicos lo excretan directamente, habitualmente son especies acuáticas, ya que no tienen ningún problema para disolver el amoníaco en agua. Los uricotélicos, lo excretan en forma de ácido úrico, los animales correspondientes a este grupo son los reptiles terrestres, los pájaros y los insectos, el ácido úrico es bastante insoluble en agua, precipita y puede

excretarse sin un pérdida de agua importante y sin que se eleve la presión osmótica. Cuando el amoníaco se excreta en forma de urea, al grupo de animales generalmente terrestres se le denomina ureotélicos, dentro de este grupo se encuentra el ser humano.

La urea se sintetiza casi exclusivamente en el hígado y se transporta posteriormente a los riñones para su excreción. El amoníaco no es liberado a sangre como tal molécula. En su transporte, hasta el hígado para su detoxificación, o hasta los riñones para su excreción, se utiliza una forma molecular no lesiva que es la glutamina. Esta molécula es inocua e inerte, atraviesa fácilmente las membranas, y es transportada por la sangre hasta alcanzar las mitocondrias de las células hepáticas y renales, donde se convierte de nuevo en glutamato y amoníaco, por acción de la glutaminasa (figura 3.3). En órganos tales como, músculo, cerebro o riñón, donde la producción de amoníaco puede incrementarse notablemente, se utiliza esta vía como sistema de seguridad para evitar los efectos tóxicos de la acumulación de este compuesto.

En el músculo esquelético, la alanina desarrolla un papel muy importante en el transporte de los grupos amino hasta el hígado, a través del ciclo de la glu-

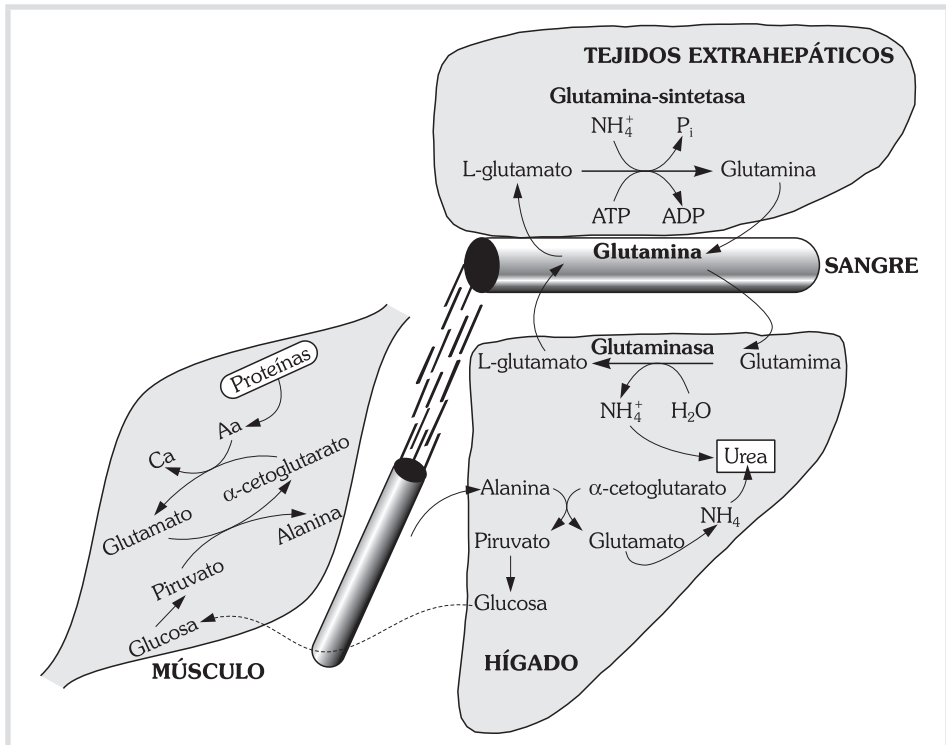


FIGURA 3.3. Transporte de amoníaco a través de glutamina y alanina.

cosa-alanina o simplemente ciclo de la alanina (figura 3.3). Los aminoácidos degradados a nivel muscular pasan, mediante transaminación, el grupo amino al glutamato y éste lo cede al piruvato para convertirse en alanina. La alanina es transportada al hígado, donde se produce la reacción inversa, que liberará de forma directa el amoníaco. El piruvato se reciclará a través de la ruta gluconeogénica para formar glucosa. Así las fibras musculares en una situación anaerobia de fuerte trabajo muscular y a través de un único transportador, se liberan del amoníaco formado y además se genera en el hígado, material glucídico, que no ha sido oxidado en su totalidad, reservando toda la energía producida para la contracción muscular.

### CICLO DE LA UREA

La ruta de síntesis de urea, es cíclica y fue descubierta por Hans Krebs y Kurtz Henseleit en 1932. El ciclo de la urea consta de 5 reacciones secuenciales, las dos primeras reacciones tienen lugar en la mitocondria, mientras que las tres restantes en el citosol, en ambos casos casi exclusivamente en las células hepáticas (figura 3.4).

- 1. La primera reacción consiste en la condensación de una molécula de amoníaco y una de anhídrido carbónico para producir un aldehído de

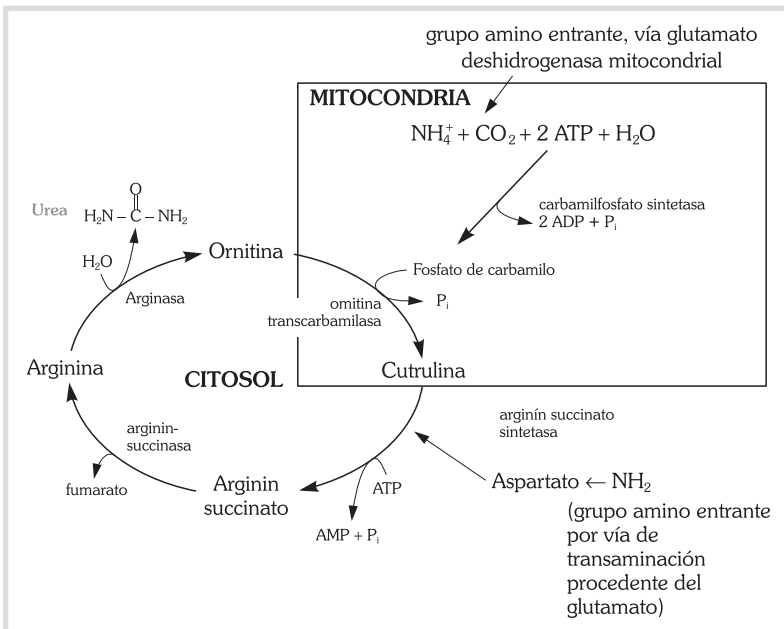


FIGURA 3.4. Ciclo de la urea.

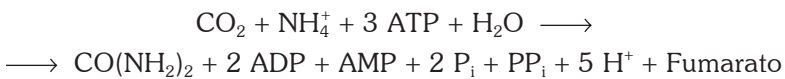


tipo mixto el carbamoilfosfato, el enzima que cataliza esta reacción es la carbamoilfosfato sintetasa I, con consumo de ATP. Este enzima se distingue de la citosólica (carbamoilfosfato sintetasa II), porque esta última toma parte en la biosíntesis de pirimidinas.

2. En la segunda reacción, el carbamoilfosfato cede su grupo carbamoilo a un aminoácido no proteico, la ornitina, para generar citrulina, el enzima es la ornitina transcarbamilasa, este enzima está asociado a la carbamoilfosfato sintetasa I, en la matriz mitocondrial. La citrulina sale de la mitocondria a través de un transportador específico, que es una proteína situada en la membrana mitocondrial interna.
3. La tercera reacción consiste en una condensación, que permite incorporar un segundo grupo amino proveniente del aspartato a la citrulina para formar arginosuccinato. Para esta reacción se requiere energía en forma de ATP, y el enzima que la cataliza es la argininasuccinato sintetasa.
4. Posteriormente el argininasuccinato se escinde para generar fumarato y arginina, que son un metabolito intermediario del ciclo del ácido cítrico y un aminoácido no proteico respectivamente. Esta reacción está catalizada por el enzima arginina-succinato liasa.
5. La última reacción está catalizada por la arginasa, la cual rompe la molécula de arginina, para generar urea y ornitina, esta última es transportada a la mitocondria de forma que se pueda volver a generar el ciclo.

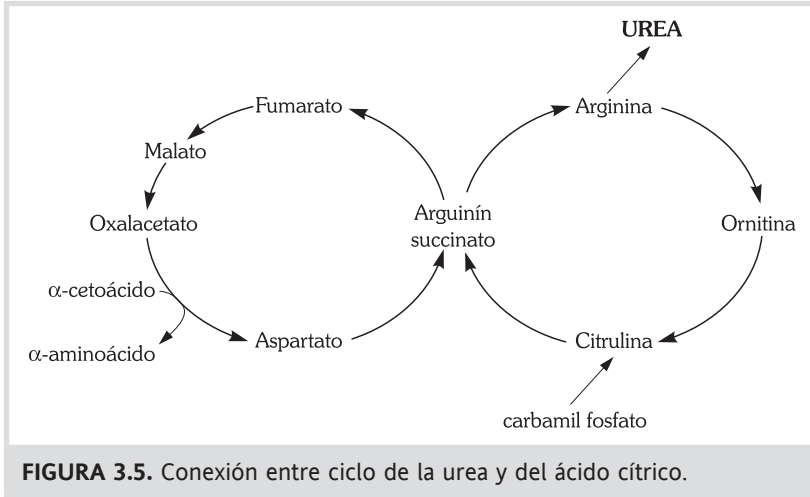
Las cuatro primeras reacciones están catalizadas por enzimas que se encuentran en el hígado, riñón y la mucosa intestinal, sin embargo, la arginasa es exclusivamente hepática, lo que refuerza la idea de que el ciclo de la urea se desarrolla exclusivamente en el hígado; en los otros tejidos la arginina formada se utiliza para la biosíntesis de proteínas.

La estequiometría del ciclo de la urea es:



El ciclo de la urea está ligado al ciclo del ácido cítrico gracias al fumarato formado en el ciclo de la urea (figura 3.5), el fumarato se hidrata formando malato, que se oxida dando oxalacetato, este intermediario puede seguir varias vías:

- a) Sufrir una transaminación dando lugar al aspartato.
- b) Formar citrato uniéndose al acetil-CoA.
- c) Seguir la vía gluconeogénica para formar glucosa.
- d) Convertirse en piruvato.



**FIGURA 3.5.** Conexión entre ciclo de la urea y del ácido cítrico.

El control del balance nitrogenado se apoya tanto en los correctos valores de entrada como de salida, con lo cual, la regulación del ciclo debe ser lo bastante precisa para lograr un apropiado equilibrio en dicho balance. En condiciones de ingesta normal de proteínas, la urea constituye alrededor del 80% de compuestos nitrogenados de la orina. En situaciones de una ingesta elevada de proteína o en la situación contraria, en el ayuno se produce una degradación elevada de las proteínas ingeridas en el primer caso, o de proteínas endógenas en el segundo que conllevan a una mayor síntesis de las enzimas del ciclo.

La regulación se realiza, por un lado a largo plazo, de forma que se controlan las cantidades de enzima que actúan en el ciclo, y por otro lado a corto plazo, donde se regula alostéricamente el primer enzima del ciclo, la carbamoilfosfato sintetasa I, que se activa por el N-acetilglutamato, el cual se sintetiza en la mitocondria cuando los niveles de arginina y glutamato son elevados.

Desde el punto de vista clínico los niveles circulantes de urea son de gran interés, teniendo en cuenta que estos niveles dependen de: la dieta, el metabolismo proteico y de la función renal; factores que alteren la cantidad o el tipo de las proteínas ingeridas o su destino y metabolización, así como las variaciones en la función renal influirán sobre los niveles séricos de urea.

Por otra parte, los defectos genéticos en cualquiera de los enzimas del ciclo de la urea disminuyen la capacidad de formar urea a partir de amoníaco, por lo que este metabolito se eleva en el organismo, cualquier otra alteración del hígado (coma hepático). Este estado es conocido con el nombre general de hiperamonemias, puede producir enfermedades mentales, retraso del desarrollo, y en último extremo, coma y muerte. Cuando la concentración de amonio se eleva se desplaza el equilibrio de la reacción catalizada por la glutamato deshi-

drogenasa hacia la formación de glutamato, este compuesto reacciona con el ion amonio dando glutamina, compuesto tóxico para el cerebro.

Para contrarrestar estos efectos las personas no pueden ingerir una dieta rica en proteínas, pero esta disminución en la ingesta tiene unos límites ya que existen aminoácidos esenciales que son necesarios para una vida normal. El problema se resuelve, administrándoles una dieta con los cetoácidos de dichos aminoácidos esenciales, que serán aminados en las células por las amino-transferasas.

## **DEGRADACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO DE LOS AMINOÁCIDOS**

---

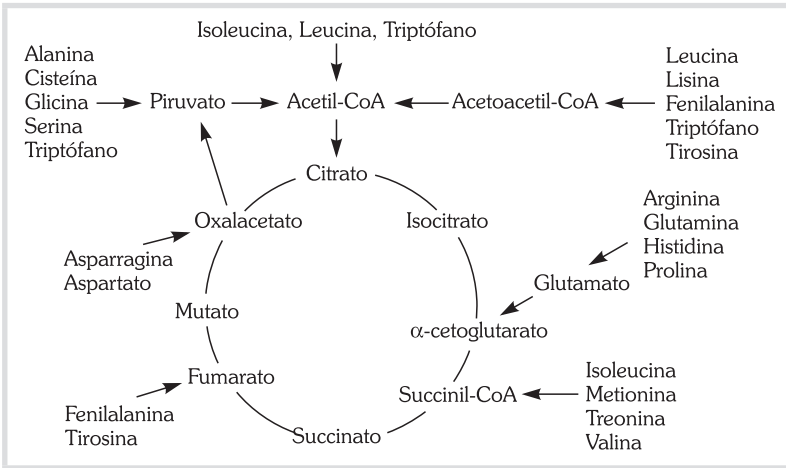
Existen 20 rutas catabólicas para la degradación de los esqueletos carbonados, que se corresponden con los 20 aminoácidos proteicos, sin embargo, el aporte energético de esta cadenas carbonadas es muy pequeño, por tanto la actividad de cada una de estas rutas solo depende de las necesidades o de los excedentes de cada aminoácido.

Estas 20 rutas catabólicas convergen en metabolitos, del ciclo del ácido cítrico o bien del metabolismo intermediario, como piruvato, acetil-CoA y acetoacetil-CoA. A los aminoácidos que se degradan a piruvato o a algún metabolito del ciclo de Krebs se les denomina glucogénicos (aspartato, asparagina, valina, metionina, treonina, glutamato, glutamina, histidina, prolina, alanina, cisteína, glicocola, serina y arginina), mientras que los que lo hacen a acetil-CoA y a acetoacetil-CoA son los cetogénicos (leucina, lisina). Esta clasificación sin embargo, no es absoluta, ya que existen algunos, denominados mixtos (triptófano, fenilalanina, tirosina e isoleucina) que son a la vez glucogénicos y cetogénicos (figura 3.6).

La mayor parte del catabolismo de aminoácidos se lleva a cabo en el hígado, donde se pensaba originalmente que era el único órgano encargado de este proceso. Sin embargo, aunque en el hígado se realiza del orden del 75 al 80% de todo el catabolismo aminoacídico, existen algunas excepciones. Los aminoácidos ramificados, como son la leucina, la isoleucina y la valina, se oxidan como combustibles principalmente en el músculo esquelético, ya que tienen una transaminasa inexistente en el hígado, que permite formar los cetoácidos correspondientes. Este proceso transcurre también en el tejido adiposo, riñón o cerebro, pero en menor cuantía.

### **Carácter precursor de los aminoácidos**

Los aminoácidos también pueden ceder parte de sus esqueletos, para formar algunos productos nitrogenados de gran interés biológico. Así pueden ser pre-



**FIGURA 3.6.** Destino de los esqueletos carbonados de los aminoácidos.

cursores del grupo hemo, de porfirinas, de las bases púricas y pirimidínicas, de ciertos coenzimas, nucleótidos y ácidos nucleicos, así como de numerosos neurotransmisores y hormonas. En concreto la histamina, procede de la histidina y es una sustancia involucrada en procesos de alergia que tiene una gran actividad vasodilatadora, la liberación de histamina en los traumatismos contribuye a producir una peligrosa reducción de la presión sanguínea que puede contribuir a que se produzca un shock, los antihistamínicos se utilizan como fármacos para el tratamiento de las alergias y otras inflamaciones, porque impiden la unión de la histamina a sus receptores.

La serotonina procede de la descarboxilación del triptófano, el NAD<sup>+</sup> y el NADP<sup>+</sup> también derivan de este aminoácido, mientras que las catecolaminas, dopamina, norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina) derivan de la tirosina.

De la tirosina también se obtienen las melaninas; la síntesis de éstas tiene lugar en los melanocitos, dependiendo de las reacciones enzimáticas a partir de la tirosina se obtienen la melanina roja y la melanina negra, el color de la piel es un balance entre ambos tipos, en los albinos existe un déficit genético de uno de los enzimas, la tirosinasa, que hace que el individuo carezca de pigmentación en la piel.

A partir de la ornitina se obtiene la putrescina (1,4 diaminobutano), se le da este nombre ya que se aisló por primera vez de la carne en descomposición, a partir de este compuesto se pueden obtener poliamidas, la espermidina y espermina, de la lisina se puede obtener la cadaverina.

La serina es muy activa metabólicamente, interviene en la biosíntesis de fosfolípidos, de aminoácido como la cisteína y de nucleótidos de purina, la glicoco-

la desempeña también múltiples papeles, como precursor del glutatión, de nucleótidos de purina y de porfirinas.

La creatina interviene como reservorio o almacén energético del músculo. En su síntesis están implicados varios órganos: comienza en el riñón, a partir de dos aminoácidos (arginina y glicina) que dan lugar al ácido guanidoacético (GAA) y ornitina gracias a un enzima denominado transaminidasa.

El ácido guanidoacético pasa al compartimento plasmático y a través de la circulación sistémica se distribuye entre los diferentes órganos, pero sólo el páncreas y en el hígado por metilación de este ácido se forma la creatina (guanido acético metilado). El enzima responsable de la metilación es una metiltransferasa que emplea como coenzima un donador de grupos metilo, la S-adenosil-metionina (SAM).

La creatina pasa a la circulación sistémica y en el músculo y cerebro se fosforila formándose la creatinafosfato o fosfocreatina. Este éster fosforilado actúa como reservorio energético a nivel muscular, su potencial de transferencia de grupos fosfato es más alto que el del ATP:



Esta reacción esta catalizada por la creatina quinasa, transfiriéndose de forma reversible un grupo fosforilo desde la fosfocreatina hasta el ADP para formar ATP. La creatina fosfato mantiene una concentración de ATP alta durante los períodos de ejercicio muscular. Por hidrólisis del éster fosfato se forma la creatinina.

En los últimos años se ha descrito una nueva función para la arginina, que es ser el precursor de un segundo mensajero y neurotransmisor. Este nuevo regulador se ha identificado como el óxido nítrico (NO), este compuesto gaseoso, se ha identificado inicialmente como un agente de transducción de señal en la vasodilatación de las células vasculares endoteliales y del músculo liso subyacente. Diversas señales que reducen la presión sanguínea e inhiben la agregación plaquetaria utilizan al NO como intermediario. Otras funciones de esta molécula son por ejemplo la neurotransmisión en el sistema nervioso y la estimulación del pene.

## Aminoacidopatías

En el hombre se han identificado muchos defectos genéticos de los enzimas que catalizan la degradación de los esqueletos carbonados de los aminoácidos. Esto puede conllevar la acumulación de metabolitos intermediarios, o la intensificación de rutas metabólicas alternativas para poder transformar los metabolitos acumulados, o por último la existencia de un déficit en otros me-

tabolitos necesarios en el lugar donde se produce la deficiencia enzimática, lo que normalmente provoca alteraciones neurológicas, retrasos mentales y en algunos casos la muerte. Las alteraciones en el metabolismo de aminoácidos se pone de manifiesto en los fluidos del organismo, mayoritariamente en sangre y sobre todo en orina, de ahí el nombre genérico de aminoacidurias.

Una de las rutas en la que los defectos genéticos de sus enzimas provoca enfermedades congénitas es el catabolismo de la fenilalanina, cuando se produce un déficit en el primer enzima la fenilalanina hidroxilasa se produce la fenilcetonuria, provocando un acúmulo tanto de la fenilalanina como de uno de sus derivados el fenilpiruvato. Estos metabolitos producen retraso mental, ya que interfieren en el desarrollo normal del sistema nervioso. El tratamiento dietético del neonato con una dieta controlada muy baja en fenilalanina y con cantidades adecuadas en tirosina (la cual deriva de la fenilalanina) produce buenos resultados.

Otra enfermedad congénita relacionada con el metabolismo de aminoácidos en concreto de leucina, valina e isoleucina es la enfermedad de la orina de "jarabe de arce", en ella la descarboxilación oxidativa de estos aminoácidos está bloqueada, por tanto se elevan los niveles en sangre y en orina de los tres aminoácidos, así como de sus cetoácidos, la orina de estos pacientes tiene un olor característico de jarabe de arce, siendo una enfermedad mortal salvo que se aplique a estos pacientes una dieta casi exenta en estos aminoácidos en los primeros días de vida.

## BIOSÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS

---

La síntesis de aminoácidos se desarrolla a un ritmo variable, dependiente de las necesidades que existan en la célula respecto a cada aminoácido particular. En los mamíferos existen rutas anabólicas para los aminoácidos considerados como no esenciales (alanina, arginina, asparragina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina).

Existe un grupo de aminoácidos considerados esenciales que en los adultos son, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina, que tienen que ser ingeridos en la dieta, ya que o bien no pueden sintetizarse, o el ritmo de síntesis no cubre las necesidades del organismo. En la infancia la arginina y la histidina también son considerados como aminoácidos esenciales, y en niños prematuros, es necesario incluir a la tirosina y la cisteína.

Los 20 aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas se pueden dividir en seis familias biosintéticas atendiendo al origen de los átomos de carbono. Cada una de las fuentes de carbono es un intermediario importante en alguna de las principales rutas metabólicas (esquema II). Así por ejemplo en la glicoli-

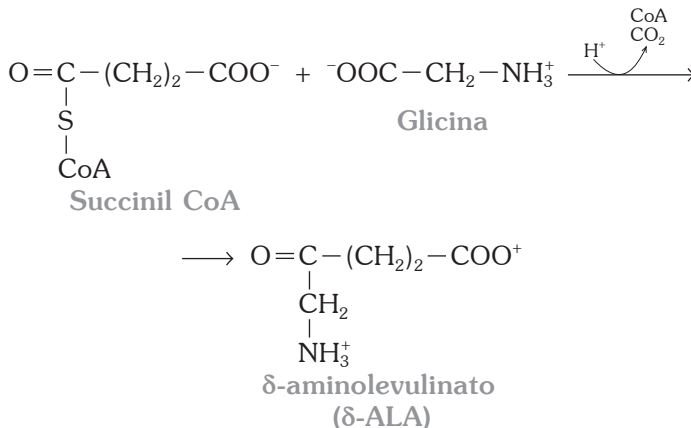
sis se genera 3-fosfoglicerato, fosfoenolpiruvato y piruvato que serían precursores de la familia de la serina, de los aminoácidos aromáticos y del piruvato, respectivamente, por su parte intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, tales como  $\alpha$ -cetoglutarato y oxalacético por una simple reacción de transaminación generan glutámico y aspártico los cuales constituyen dos nuevas familias, a partir de los cuales pueden obtenerse el resto de los aminoácidos (figura 3.7), finalmente la ruta de las pentosas fosfato suministra la eritrosa 4-fosfato, necesaria para la biosíntesis de aminoácidos aromáticos y ribosa 5-fosfato precursor necesario para la síntesis de histidina.

## METABOLISMO DE PORFIRINAS. METABOLISMO DEL GRUPO HEMO

---

### Biosíntesis del grupo hemo

El grupo prostético, hemo presente en diversas proteínas, y el sistema de anillos de corrina del coenzima B<sub>12</sub>, derivan de la glicocola y el succinil-CoA, tanto en bacterias como en animales. La biosíntesis comienza por la condensación de glicina y succinil-CoA, generándose  $\delta$ -aminolevulinato ( $\delta$ -ALA), esta reacción, limitante del proceso, está catalizada por la  $\delta$ -aminolevulinato sintasa, enzima mitocondrial dependiente de PLP. El grupo hemo inhibe alostéricamente al enzima y además reprime su síntesis.



El siguiente paso en la síntesis es extramitocondrial y consiste en la condensación de dos moléculas de  $\delta$ -ALA, para formar porfobilinógeno, reacción catalizada por la  $\delta$ -aminolevulinato deshidratasa. Esta reacción es sensible al plomo, por ello en el envenenamiento por plomo (saturismo) se excreta gran cantidad de  $\delta$ -ALA.

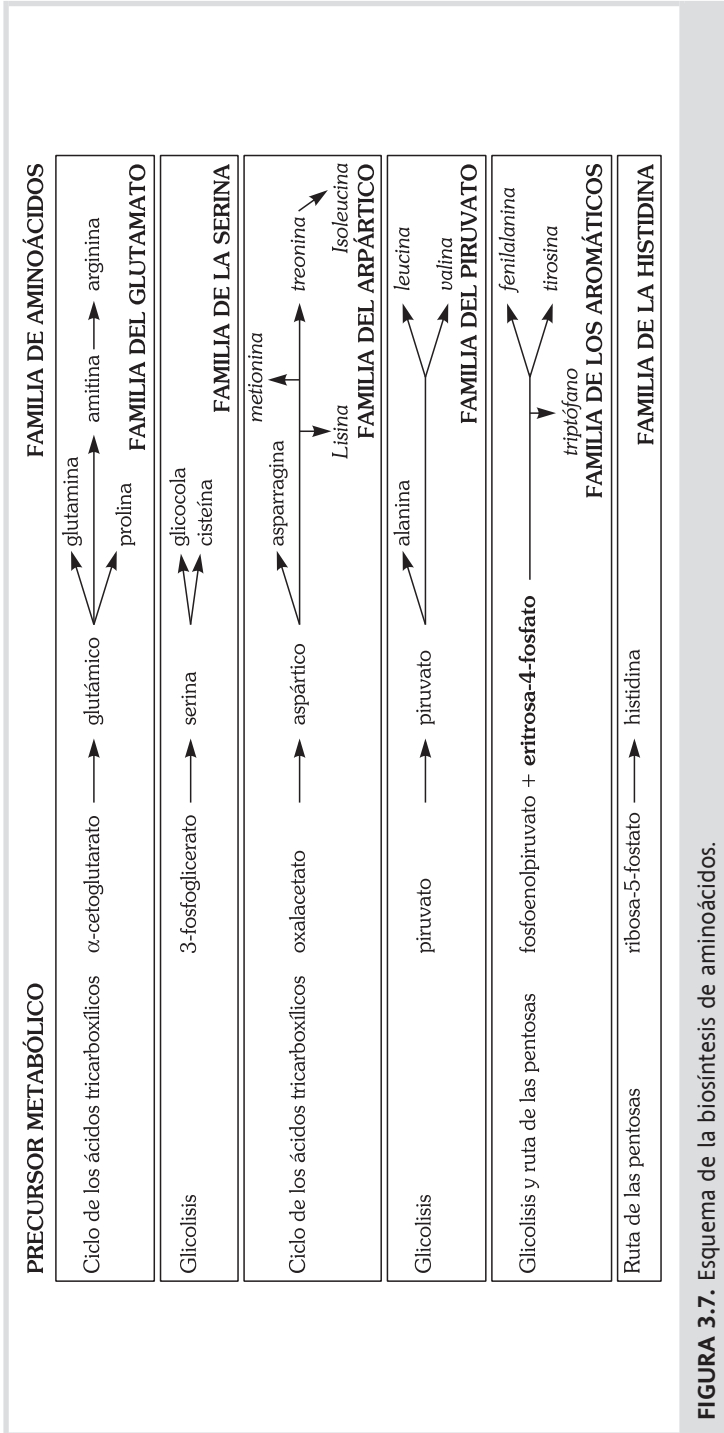
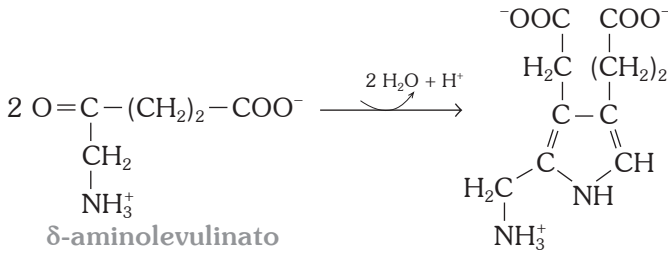
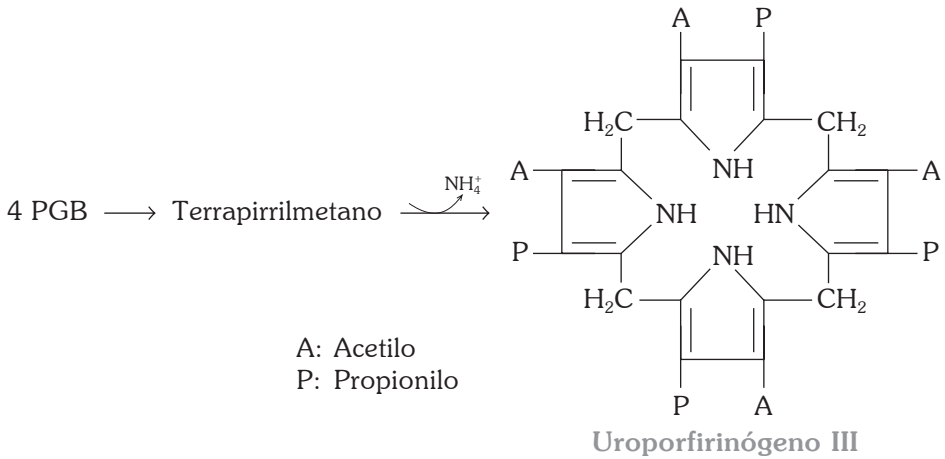


FIGURA 3.7. Esquema de la biosíntesis de aminoácidos.

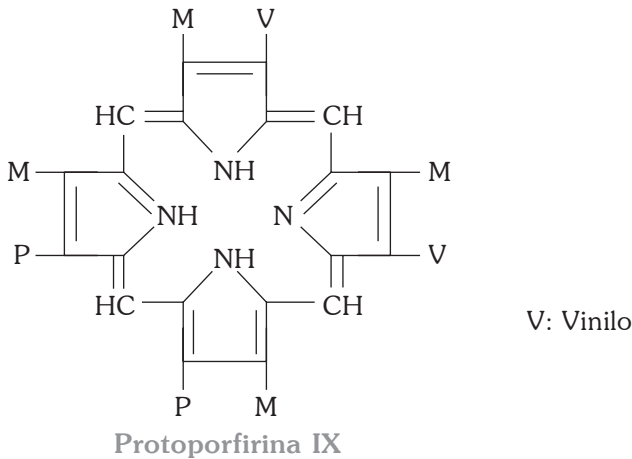




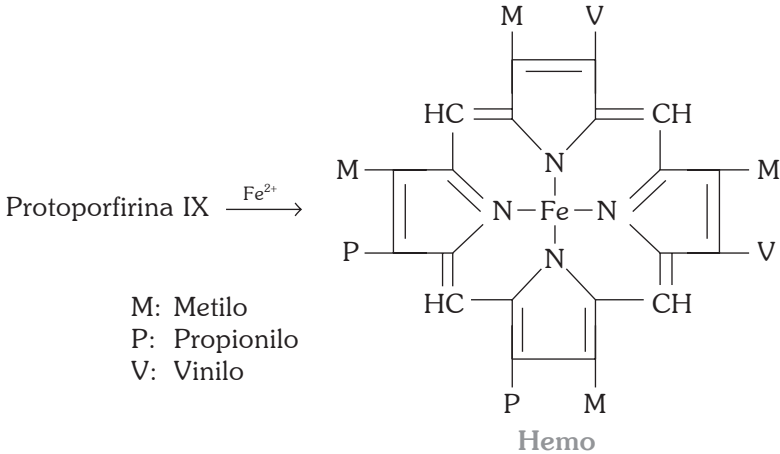
La uroporfirinógeno I sintasa cataliza la condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno, para formar el tetrapirrimetano.



Los radicales acetato de uroporfirinógeno III se decarboxilan a metilos, formándose un nuevo compuesto que es el coproporfirinógeno III. A continuación dos grupos propiónicos se convierten en vinílicos, formándose el protoporfirinógeno IX.



La incorporación del hierro en forma ferrosa a la protoporfirina IX se realiza gracias a la ferroquelatasa formándose así el grupo hemo.



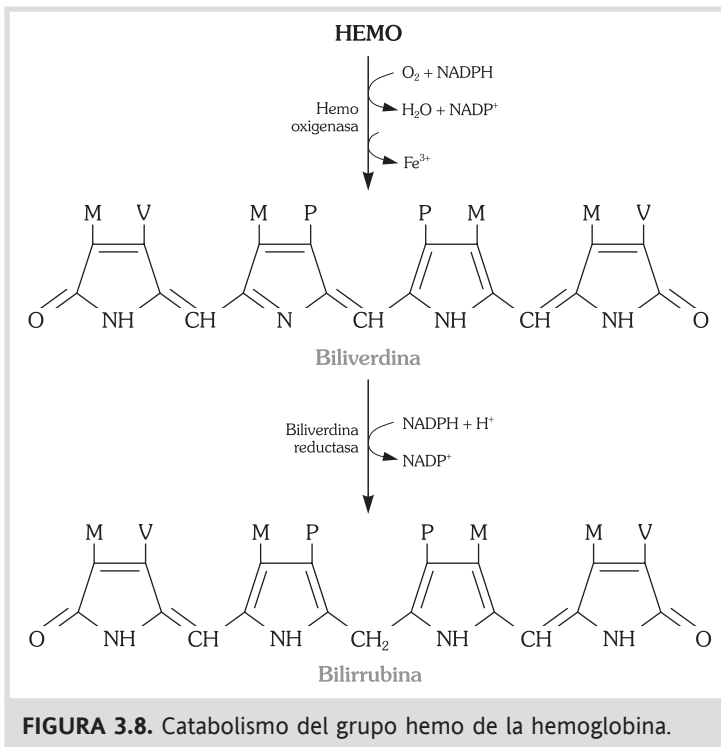
El hemo se une a diferentes proteínas dando lugar a la hemoglobina, mioglobina, citocromos, peroxidasa, etc. En condiciones normales la cantidad de hemoglobina que produce la médula ósea es la adecuada a las necesidades de los distintos tejidos.

Los defectos congénitos del metabolismo del grupo hemo se conocen como porfirias. Existen tres clases:

- a) Porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Günther: la uroporfirinógeno III cosintasa esta a un tercio de su concentración normal, se eleva por tanto el uroporfirinógeno I que se deposita en los tejidos, y finalmente se excreta por la orina y las heces. La orina es de color rojo, y los dientes de estos pacientes son fluorescentes bajo la acción de la luz ultravioleta, y la piel se hace muy sensible a la luz. Esta enfermedad se transmite con un carácter autosómico recesivo.
- b) Protoporfiria eritropoyética, manifiesta síntomas semejantes a la anterior pero más leves, en este caso la deficiencia esta en la ferroquelatasa, transmitiéndose con carácter autosómico dominante.
- c) Porifira agua intermitente, se transmite con carácter autosómico dominante, decrece la actividad de la uroporfirinógeno sintasa y se produce un aumento compensatorio del nivel de la  $\delta$ -aminolevulinato sintasa. En consecuencia, la concentración de  $\delta$ -ALA y de porfobilinógeno hepáticos alcanzan niveles tan elevados que estos compuestos se excretan por orina. La mayoría de los individuos con este tipo de patología no muestran síntomas clínicos, hasta que éstos no son provocados por fármacos como los estrógenos, sulfamidas, barbitúricos, plomo, arsénico, etc. La enfermedad suele causar dolores abdominales agudos y alteraciones neurológicas.

## Catabolismo del grupo hemo. Formación de pigmentos biliares

Los eritrocitos tienen una vida media de 120 días, produciéndose un recambio continuo de los mismos. Los eritrocitos segregados por la médula ósea son fagocitados por macrófagos del sistema retículo endotelial, sobre todo en bazo. La hemoglobina se cataboliza a biliverdina (primer pigmento biliar) por la hemo oxigenasa dependiente de NADPH, la cual oxida los puentes meteno existentes entre los anillos de la protoporfirina. La biliverdina para poder formarse se reduce por acción de la biliverdina reductasa, originando el pigmento biliar bilirrubina (figura 3.8).



La bilirrubina, es un producto altamente tóxico que es transportado al hígado por medio de proteínas plasmáticas, en especial por la albúmina y la  $\alpha$ -globulinas. En este tejido, la bilirrubina se conjuga con dos moléculas de glucuronato, formándose diglucuronido de bilirrubina, el cual es un compuesto hidrosoluble que se segrega por la bilis, el enzima que cataliza esta reacción es la bilirrubina-UDP glucuroniltransferasa. El átomo de hierro que se libera en la conversión del hemo en biliverdina se transporta a la médula ósea mediante la transferrina, y se almacena en la ferritina.

La bilirrubina conjugada llega vía biliar al intestino, sufriendo una serie de reducciones por acción de las bacterias y enzimas intestinales, formándose compuestos cromógenos, llamados urobilinógenos. Estos compuestos no tienen ningún papel metabólico directo y en parte son excretados por la orina, a la que confiere su típico color ámbar. Otra parte del urobilinógeno es absorbido por vía portal, recuperado de nuevo por el hígado y reexcretado por la bilis. Esto es lo que se conoce como “ciclo enterohepático de los pigmentos biliares”. El resto del urobilinógeno que no ha sido reabsorbido por el hígado pasa al intestino, donde la acción continua de microorganismos lo convierten en estercobilinógeno que se oxida inmediatamente a estercobilina, sustancia intensamente pigmentada que confiere en parte su color característico a las heces.

Existen una serie de patologías relacionadas con el catabolismo del grupo hemo, denominadas en general ictericias, consisten en la acumulación de bilirrubina libre, conjugada o de sus derivados, dando una coloración amarillenta o verdosa, a la piel, mucosas y plasma. Así, existe la ictericia crónica ligera o enfermedad de Gilbert que afecta a la UDP-glucuronil transferasa. En el síndrome de Crigler-Najjar existe un déficit hereditario, con carácter autosómico recesivo, que en los homocigotos da lugar a ictericias y encefalopatías graves.

Hay dos clases de hiperbilirrubinemias:

- a) *No conjugadas*: Debidas a la acumulación de bilirrubina libre. Dentro de éstas se encuentra la ictericia fisiológica del recién nacido, en la cual existe una mala conjugación por falta de maduración y también las lesiones hepatocelulares por hepatotóxicos como el cloroformo, alcohol, etc.
- b) *Conjugadas*: Debidas al aumento de bilirrubín diglucurónido, como los daños hepáticos causados por fármacos, hormonas, infecciones víricas o bacterianas.

## METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS: BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

---

Las rutas metabólicas que conducen a la formación de nucleótidos son: las vías de novo y las vías de recuperación. **La síntesis de novo** de los nucleótidos empieza a partir de sus precursores metabólicos, aminoácidos, ribosa-5-fosfato,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ . **Las rutas de recuperación** reciclan las bases libres y los nucleósidos liberados a partir de la ruptura de los ácidos nucleicos.

El anillo de purina se obtiene a partir de la ribosa-5-fosfato, sobre el que se forma paso a paso un núcleo purínico, lo que conduce a la formación de un nucleótido. El de pirimidina se sintetiza como ácido orótico u orotato, unido a ribosa-5-fosfato, y se transforma en los nucleótidos de pirimidina.

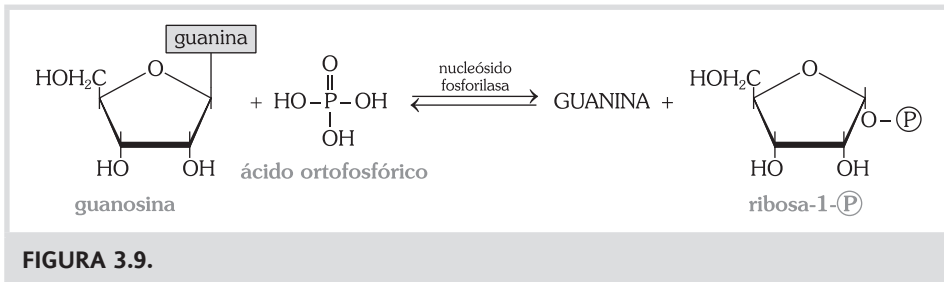
Muchas células disponen de mecanismos de recuperación o salvamento para recuperar las bases libres que resultan de la degradación hidrolítica de los nucleótidos. Tanto las purinas como las pirimidinas comparten varios precursores importantes en las vías de síntesis de novo. El 5-fosfo- $\alpha$ -D-ribosa-1-pirofosfato (PRPP), resulta esencial para ambos tipos de bases. Las concentraciones intracelulares de nucleótidos están reguladas mediante una serie de enzimas controlados alostéricamente. Los 2-desoxirribonucleótidos se generan directamente a partir de los ribonucleótidos.

## Vías de recuperación o salvamento

En los animales, la hidrólisis extracelular de los ácidos nucleicos ingeridos constituye la principal vía de obtención de bases y nucleósidos. Los procesos de degradación son similares a los que intervienen en la digestión proteica.

La fragmentación se inicia en los enlaces fosfodiéster internos, catalizada por endonucleasas, como la ribonucleasa o la desoxirribonucleasa pancreática, que actúan digiriendo los ácidos nucleicos en el intestino delgado; así se generan oligonucleótidos, que se fragmentan de forma exonucleotídica por acción de los enzimas denominados fosfodiesterasas, generándose mononucleótidos.

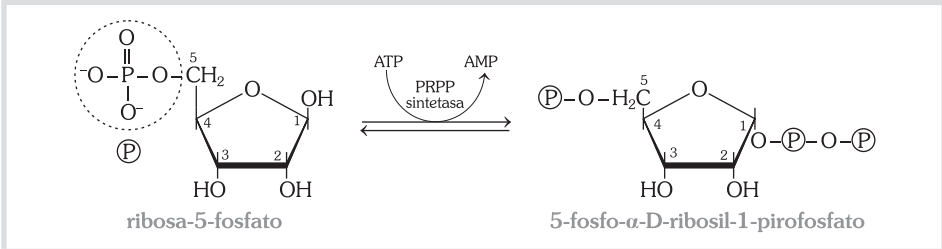
Los nucleótidos pueden fragmentarse de forma hidrolítica mediante un grupo de fosfomonoesterasas denominadas nucleotidasas, dando ortofosfato y el correspondiente nucleósido, que sufre ruptura para dar la base por acción de la nucleósido fosforilasa (figura 3.9).



Estas reacciones son reversibles. Si las bases o los nucleósidos no se reutilizan para la síntesis de ácidos nucleicos a través de las rutas de salvamento, las bases púricas y pirimidínicas continúan degradándose, hasta ácido úrico o  $\beta$ -ureido propionato.

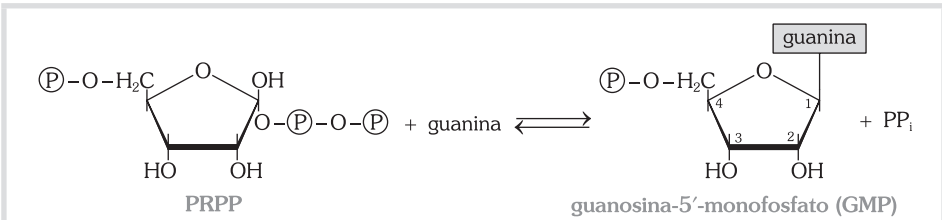
Otra ruta de salvamento o recuperación es la que sintetiza nucleósidos 5'-fosfato directamente a partir de las bases libres. En esta ruta interviene una clase de enzimas denominados fosforribosiltransferasas y un azúcar fosfato activado, el 5-fosfo- $\alpha$ -D-ribosil-1-pirofosfato (PRPP). El PRPP es un intermediario clave

en la síntesis de novo de los nucleótidos púricos y pirimidínicos. Se forma por acción de la PRPP sintetasa que activa el C<sub>1</sub> de la ribosa-5-fosfato mediante la transferencia al mismo del grupo pirofosfato del ATP (figura 3.10).



**FIGURA 3.10.** Síntesis de 5-fosfo-α-D-ribosil-1-pirofosfato (PRPP).

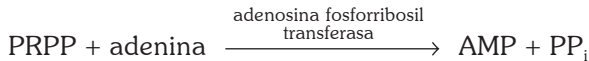
La fosforribosiltransferasa cataliza la transferencia reversible de una base libre a la ribosa del PRPP, dando lugar a un nucleósido monofosfato y pirofosfato (figura 3.11).



**FIGURA 3.11.**



Igualmente

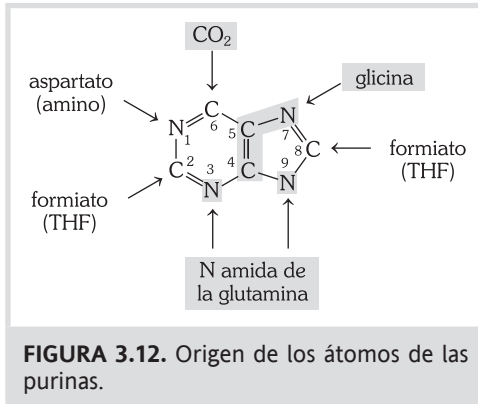


### Biosíntesis de novo de los nucleótidos de purina

Los dos precursores de los nucleótidos purínicos de los ácidos nucleicos son la adenosina 5'-monofosfato (AMP) y la guanosina-5'-monofosfato (GMP). Estos nucleótidos contienen respectivamente las bases púricas adenina y guanina.

El anillo purínico se sintetiza de novo en las células de los mamíferos utilizando aminoácidos como dadores de C y N, y CO<sub>2</sub> como dador de C (figura 3.12).

La vía de biosíntesis de las purinas, que conduce a la síntesis de inosina 5'-monofosfato (IMP) o ácido inosínico, consiste en diez pasos metabólicos.



Varias de las reacciones requieren la hidrólisis de ATP,

Todos los enzimas implicados en la síntesis de los nucleótidos purínicos se encuentran en el citosol de la célula. La ruta biosintética parte del 5-fosfo- $\alpha$ -D-ribosil-1-pirofosfato (PRPP) (figura 3.13).

El paso limitante es la formación de 5-fosforribosilamina (PRA) a partir de PRPP y glutamina (reacción 1).



Para la formación del ácido inosínico (IMP) a partir de la D-ribosa-5-fosfato se han utilizado 5 ATP y en conjunto seis grupos fosfato de alta energía, teniendo en consideración que el grupo pirofosfato desplazado del 5-fosforribosil-1-pirofosfato resulta finalmente hidrolizado a ortofosfato por una pirofosfatasa.

Las células de los vertebrados contienen las actividades enzimáticas que catalizan varios de los pasos de esta ruta en dominios separados de enzimas multifuncionales. Así en las reacciones 2, 3 y 5 las actividades enzimáticas forman parte de un enzima o proteína trifuncional. Las actividades de las reacciones 6 y 7 y las de los pasos 9 y 10 están presentes en otras proteínas bifuncionales.

### Síntesis de AMP Y GMP

El ácido inosínico (IMP) es el primer ribonucleótido formado en la ruta de novo, es el precursor común de la síntesis de los ácidos adenílico (AMP) y guanílico (GMP).

La conversión de IMP en AMP precisa la incorporación de un grupo amino procedente del aspartato. Una diferencia importante consiste en la utilización de GTP, en lugar de ATP, como fuente de energía en la síntesis del adenil succinato. El GMP se forma por oxidación del IMP utilizando  $NAD^+$  e incorporando a continuación un grupo amino procedente de la glutamina, necesitando ATP que se hidroliza a AMP +  $PP_i$  (figura 3.14).

En el metabolismo, los nucleótidos son activos, principalmente, en forma de nucleósidos trifosfato. El GMP y el AMP se convierten en sus correspondientes trifosfatos a través de dos reacciones de fosforilación sucesivas. La conversión en los difosfatos comporta la acción de quinasas específicas dependientes de ATP:

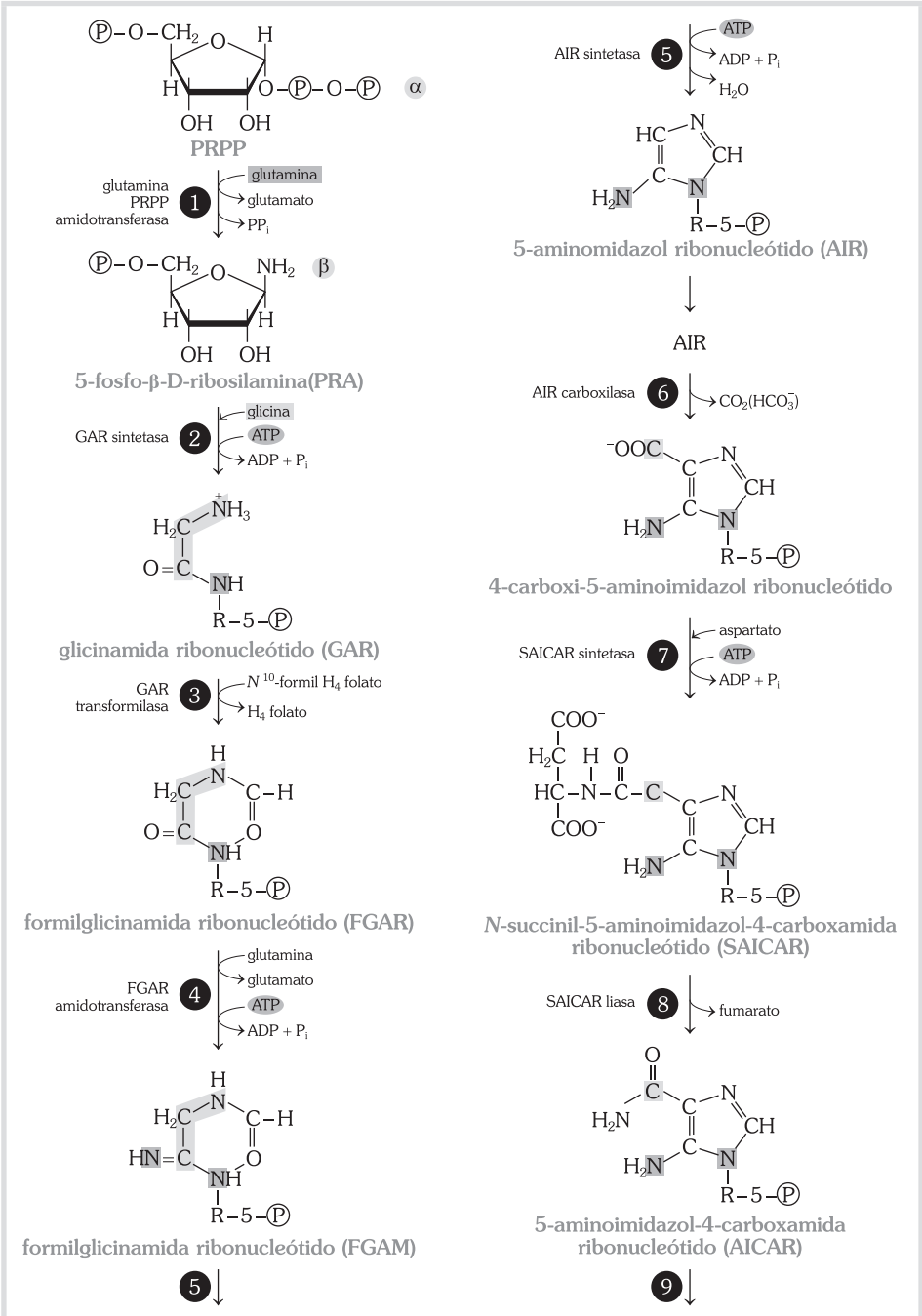
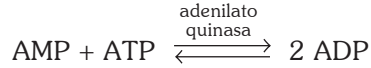
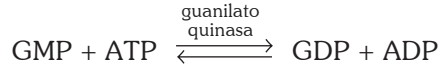
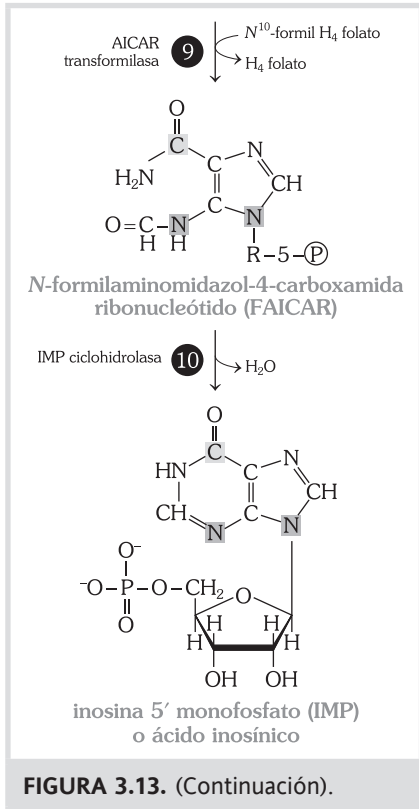
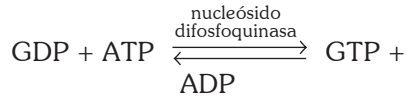


FIGURA 3.13. Síntesis del IMP (ácido inosínico). R-5-P representa el grupo 5-fosfo-D-ribosilo.





La fosforilación del ADP a ATP se produce a través del metabolismo energético o a partir de ADP por acción de la adenilato quinasa. El ATP es el donador de fosfato para la conversión del GDP y otros nucleótidos difosfato al nivel de trifosfatos, mediante la acción de la nucleósido difosfoquinasa:

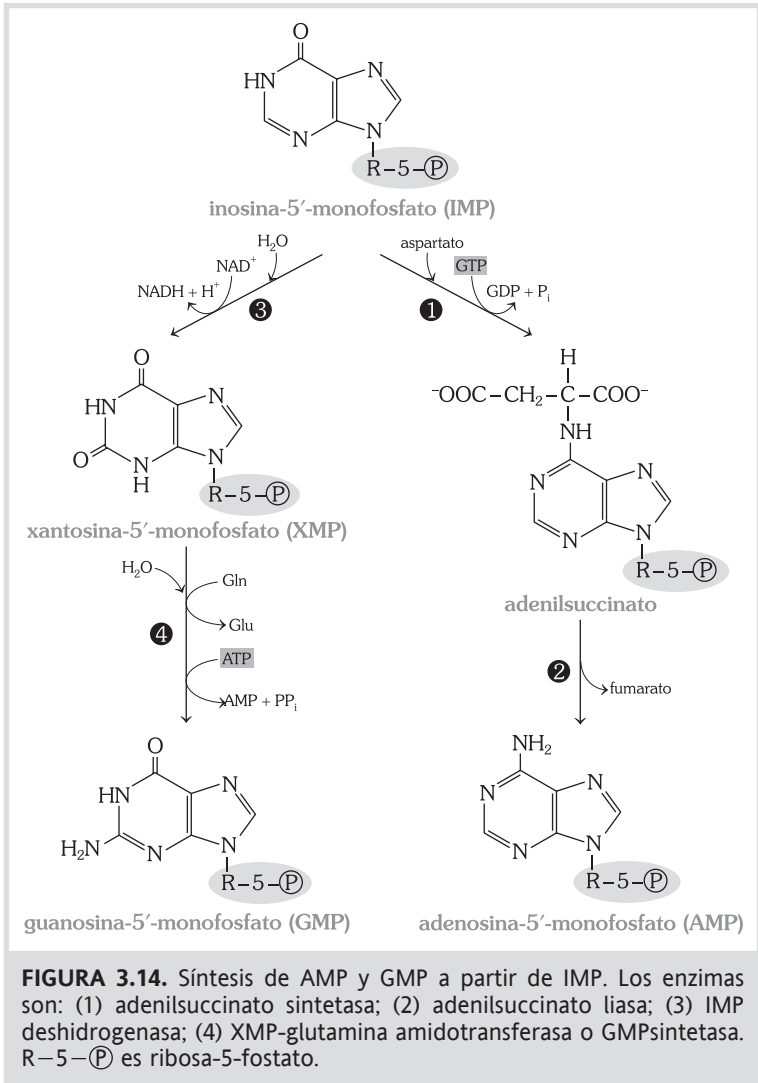


### Regulación de la síntesis de nucleótidos purínicos

Tres mecanismos importantes de retroinhibición cooperan en la regulación de la velocidad de la síntesis de novo de nucleótidos purínicos. El punto clave de regulación es la formación de 5-fosforribosilamina a partir de 5-fosforribosil-1-pirofosfato, reacción catalizada por la glutamina-PRPP amidotransferasa, que está regulada alostéricamente por los productos finales de la ruta IMP, GMP y AMP, estos nucleótidos actúan como efectores negativos. El PRPP es un efector positivo (figura 3.15).

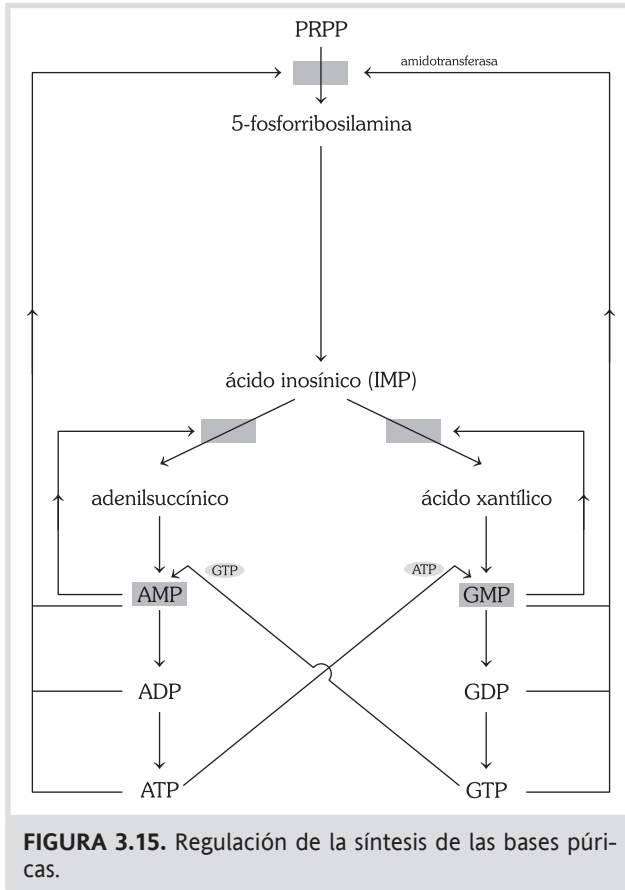
El segundo mecanismo de control en la síntesis del GMP a partir del IMP es la IMP deshidrogenasa, enzima limitante de la velocidad y regulada por el GMP, que actúa como un inhibidor competitivo e inhibe la formación de XMP. De la misma forma, una acumulación de AMP inhibe la formación de adenilsuccinato por la adenilsuccinato sintetasa, que es el enzima limitante de la velocidad, actuando el AMP como inhibidor competitivo.

El tercer mecanismo consiste en que se precisa GTP para la conversión de IMP en AMP, y se precisa ATP para la conversión de IMP en GMP, un control recíproco que tiende a mantener un balance entre la síntesis de los dos ribonucleótidos. Tanto el AMP como el GMP son inhibidores de su propia síntesis (figura 3.15).



### Biosíntesis *de novo* de nucleótidos de pirimidina

Los ribonucleótidos de pirimidina son la uridina 5'-monofosfato (UMP) o uridilato y la citidina 5'-monofosfato (CMP) o citidilato, que contienen las pirimidinas uracilo y citosina, respectivamente. La síntesis *de novo* conduce a UMP en seis pasos metabólicos, se necesita la presencia de carbamoil fosfato, aspartato y PRPP, tiene lugar de forma distinta a la síntesis de purinas, puesto que el anillo de pirimidina se forma en primer lugar y a continuación se engancha la ribosa-5-fosfato procedente del PRPP (figura 3.16).



La carbamoil fosfato sintetasa II es citosólica, y diferente de la carbamoil fosfato sintetasa I mitocondrial del ciclo de la urea. El carbamoil fosfato reacciona con el aspartato para dar N-carbamoilaspartato en el primer paso de la síntesis de pirimidinas. Esta reacción está catalizada por la aspartato carbamoil transferasa o aspartato transcarbamoilasa, y constituye la etapa determinante de la biosíntesis de pirimidinas.

La formación de orotato a partir de dihidroorotato está catalizada por un enzima mitocondrial, dihidroorotato deshidrogenasa. Los otros enzimas de la ruta se encuentran en el citosol formando parte de proteínas multifuncionales. Por ejemplo aquí las actividades de la orotato fosforribosil transferasa y OMP descarboxilasa se encuentran en una proteína bifuncional, definida como UMP sintasa; un defecto en esta proteína bifuncional conduce a un raro trastorno clínico conocido como aciduria orótica hereditaria; se caracteriza por fuerte anemia, retraso en el crecimiento y elevados niveles de excreción del ácido orótico.

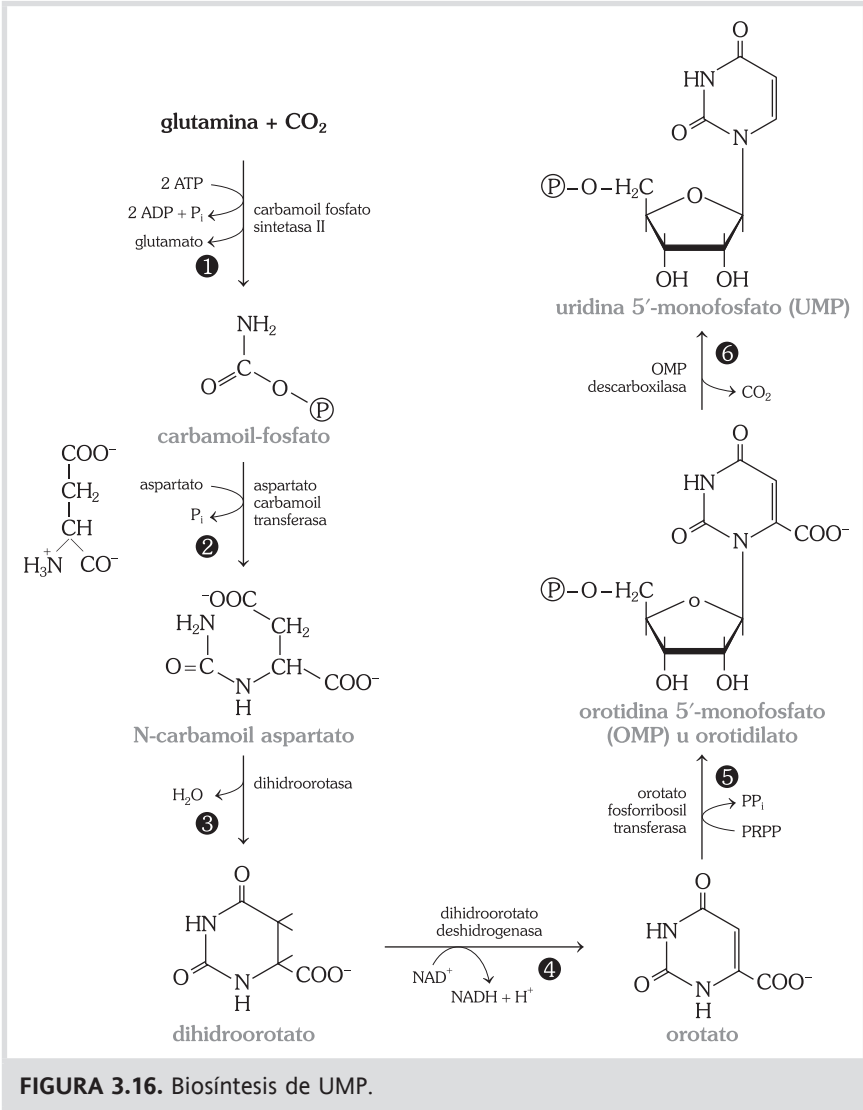
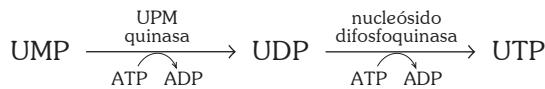


FIGURA 3.16. Biosíntesis de UMP.

El UTP es también un sustrato para la síntesis de CTP, por lo cual la célula tiene UTP y CTP suficientes para la síntesis de ácidos nucleicos.



La CTP sintetasa cataliza la formación de CTP a partir de UTP y la glutamina como dador del grupo amino (figura 3.17).

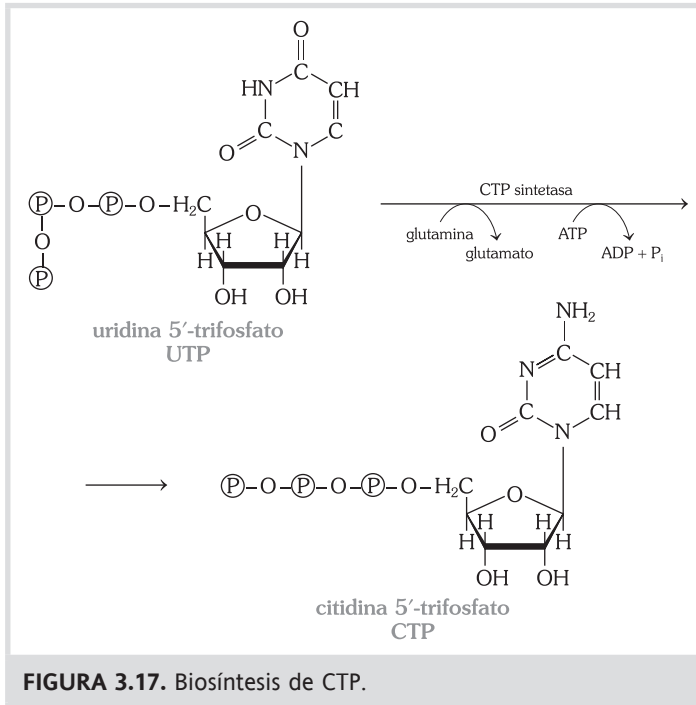


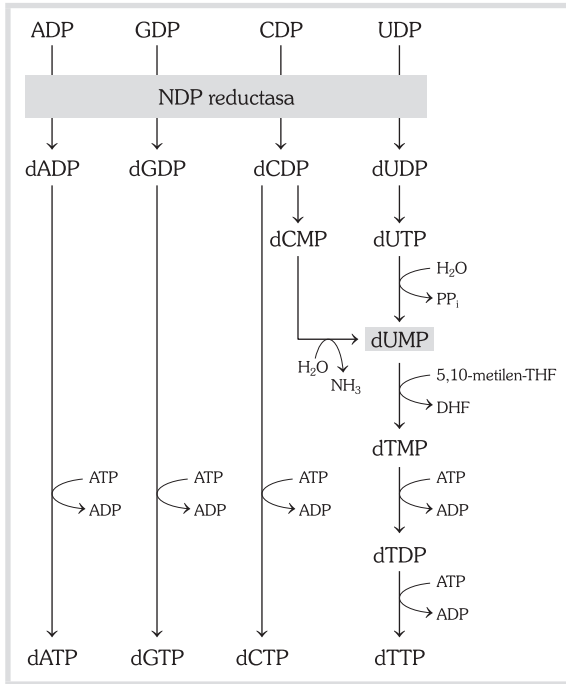
FIGURA 3.17. Biosíntesis de CTP.

### Regulación de la síntesis de nucleótidos pirimidínicos

En las células de los mamíferos la regulación de la síntesis se produce a nivel de la carbamoil fosfato sintetasa II, que es inhibida por UTP, un producto final de la vía, y activada por el PRPP. El UMP no inhibe la carbamoil fosfato sintetasa II pero sí compete con el OMP, inhibiendo la OMP descarboxilasa. La conversión de UTP en CTP está regulada, ya que este último inhibe el enzima (CTP sintetasa), de forma que las células pueden mantener un equilibrio entre nucleótidos de uridina y citidina.

### Síntesis de desoxirribonucleótidos

Los desoxirribonucleótidos, las piezas de construcción del ADN, contienen 2'-desoxirribosa en vez de ribosa como pentosa, no se sintetizan a partir de la desoxirribosa como elemento de construcción, derivan de los correspondientes ribonucleótidos a través de unas reacciones en que el átomo de carbono en posición 2' de la D-ribosa del ribonucleótido se reduce directamente para dar lugar al derivado 2'-desoxi. Los sustratos para esta reacción, catalizada por el enzima ribonucleótido reductasa (NDP-reductasa), son ribonucleótidos difosfato (ADP, GDP, UDP y CDP). Éstos son reducidos directamente a los correspondientes desoxi-análogos (dADP, dGDP, dUDP y dCDP) por un sistema enzimático múltiple (figura 13.18).

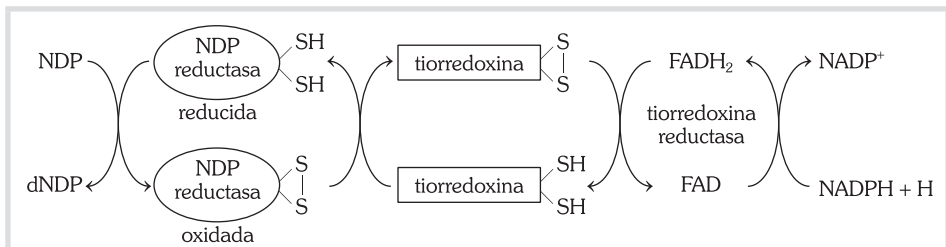


**FIGURA 3.18.** Reducción de los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos.

La reducción de la D-ribose de los ribonucleósidos difosfato a 2'-desoxi-D-ribose precisa un par de átomos de hidrógeno que, en último término, proporciona el  $NADP^+$ , pero son trasladados a la NDP-reductasa a través de un intermedio proteico que actúa como transportador de hidrógenos, la tiorredoxina. La tiorredoxina es una pequeña proteína termoestable, contiene 108 restos de aminoácidos, de masa molecular 12000, tiene dos grupos tioles en la secuencia Cys-Gly-Pro-Cys. Estos tioles experimentan una oxidación reversible a disulfuro, con lo que reducen los azufres del sitio activo de la NDP-reductasa, es decir, los grupos  $-SH$  transportan

átomos de hidrógeno desde el  $NADPH$  hasta el ribonucleósido difosfato. La tiorredoxina oxidada o disulfuro se reduce por el  $NADPH$  por acción de la tiorredoxina reductasa ( $M = 68.000$ ), que contiene dos moléculas de  $FAD$  como cofactor. La tiorredoxina reducida es utilizada a continuación por la NDP reductasa para reducir los nucleósidos difosfato (NDP) a desoxirribonucleósidos difosfato (figura 3.19).

Otra fuente de equivalentes de reducción para la NDP-reductasa es el glutatión (GSH), que actúa como reductor de una proteína relacionada con la tio-



**FIGURA 3.19.** Reducción de los ribonucleótidos por la ribonucleótido reductasa (NDP reductasa).

redoxina, denominada glutarredoxina. La glutarredoxina reducida transfiere a continuación el poder reductor del glutati6n a la NDP-reductasa.

Sea cual sea el transportador que actúe como cofactor principal para la NDP reductasa, el origen 6ltimo de los electrones es el NADPH.

## Biosíntesis de los desoxirribonucle6tidos de timina

Una vez formados, tres de los difosfatos (dADP, dGDP y dCDP) se convierten directamente en los correspondientes trifosfatos por acci6n de la nucle6sido difosfatoquinasa.

La biosíntesis de desoxitimidina trifosfato (dTTP) tiene lugar, en parte, a partir del dUDP producido mediante la NDP reductasa, y en parte, a partir de los nucle6tidos de desoxicitidina; la proporci6n varía en distintas células y organismos (figura 3.18).

Las dos rutas de *novo* conducen a desoxiuridín monofosfato (dUMP), que es el sustrato para la síntesis de nucle6tidos de timina:

- 1) El dUDP se fosforila a dUTP, que se rompe por una difosfohidrolasa muy activa, la dUTPasa.
- 2) El dCDP se defosforila a dCMP, que sufre entonces una desaminaci6n a dUMP por una aminohidrolasa denominada dCMP desaminasa.

Esta 6ltima reacci6n constituye un punto de ramificaci6n para la síntesis de los dNTP pirimidínicos; el enzima requiere dCTP como activador alostérico y se inhibe por dTTP.

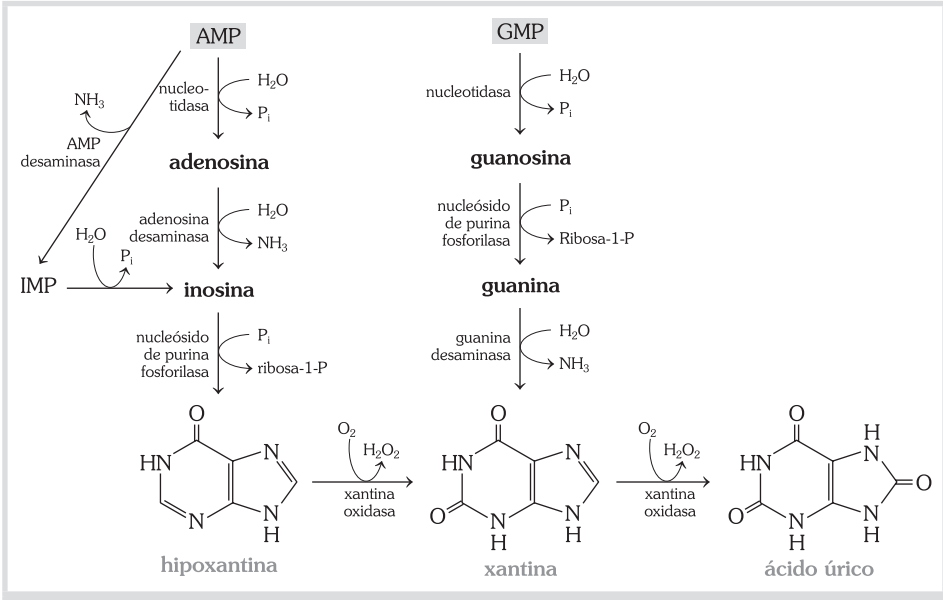
El dUMP actúa como sustrato para la formaci6n de desoxitimidina monofosfato (dTMP) catalizada por la timidilato sintasa. El dTMP, una vez formado, se convierte en dTTP mediante dos fosforilaciones sucesivas.

## Degradaci6n de purinas: síntesis de ácido úrico

El catabolismo de los nucle6tidos de purina da lugar a ácido úrico a través de diversas rutas (figura 3.20).

Las rutas específicas utilizadas varían en los diversos organismos y en distintos tejidos del mismo organismo. Así, por ejemplo, el AMP o bien se desamina para producir ácido inosínico (IMP) o se hidroliza para transformarse en adenosina. La desaminaci6n es activa en el músculo, mientras que la hidrólisis predomina en la mayor parte de los demás tejidos animales.

En las rutas de degradaci6n, la adenosina se desamina por la adenosina desaminada (ADA) para dar inosina. Sobre la inosina y la guanosina actúa la nu-



**FIGURA 3.20.** Degradación de nucleótidos de purina. Formación de ácido úrico.

leósido de purina fosforilasa para formar hipoxantina y guanina, respectivamente.

La guanina se desamina a xantina por la guanina desaminasa, un enzima abundante en el cerebro y el hígado de los mamíferos.

La hipoxantina se oxida a xantina, y la xantina a ácido úrico, por acción de la xantina oxidasa. Los electrones obtenidos de la oxidación de los sustratos se transfieren a cada uno de estos transportadores, que finalmente reducen el O<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sobre la que actúa una catalasa que la descompone en H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub>, luego es el oxígeno molecular el aceptor de electrones en esta reacción.

El urato es el producto final de la degradación de las purinas y se excreta como tal por la orina.

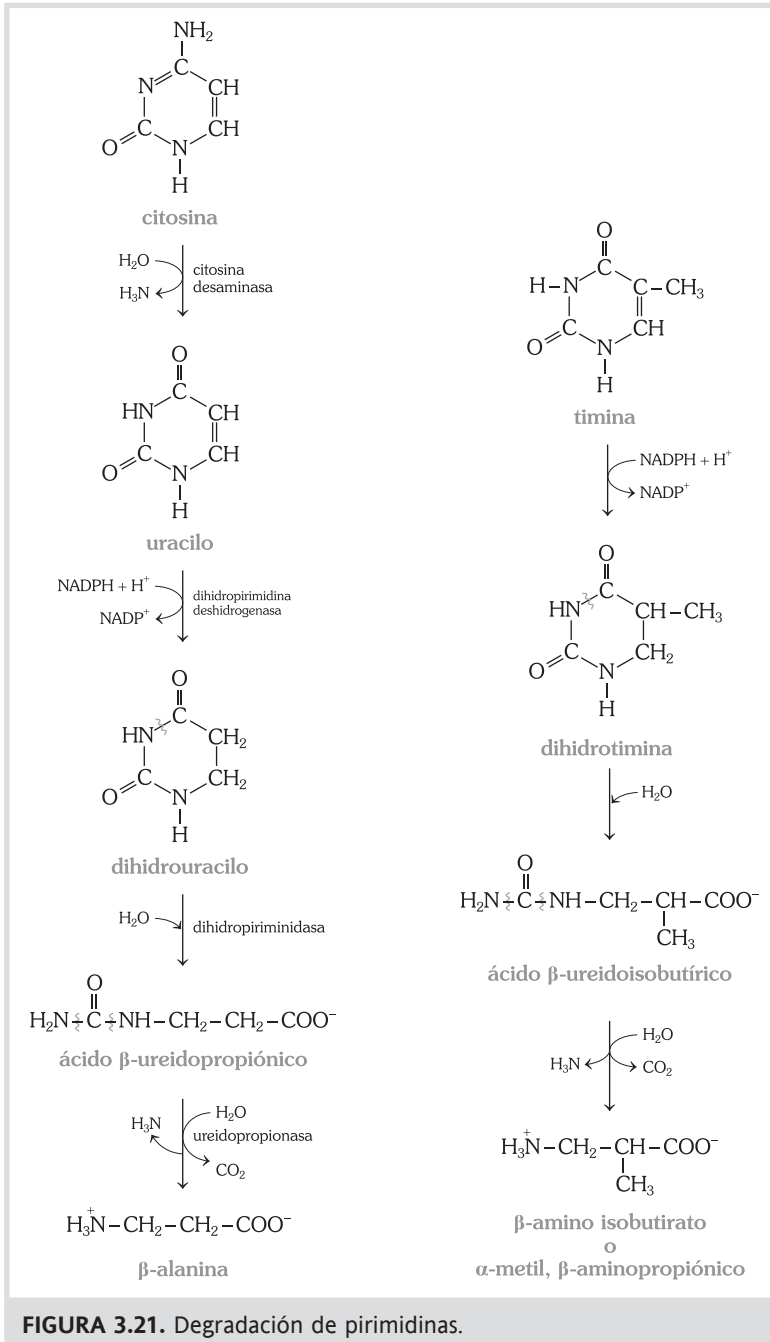
Una sobreproducción de ácido úrico es la causa de la gota. La gota es una enfermedad que afecta a las articulaciones y a los riñones, provocada por una concentración elevada de ácido úrico en la sangre y en los tejidos.

### Degradación de pirimidinas

El recambio de los ácidos nucleicos da lugar a la liberación de nucleótidos de pirimidina y purina. La degradación de los nucleótidos de pirimidina se produce por diversas rutas, que conducen a la producción de uracilo y timina.



El uracilo y la timina continúan degradándose mediante reacciones análogas, aunque los productos finales son diferentes (figura 3.21).



**FIGURA 3.21.** Degradación de pirimidinas.

La citosina y el uracilo se degradan finalmente hasta  $\beta$ -alanina,  $\text{NH}_4^+$  y  $\text{CO}_2$ . La  $\beta$ -alanina se utiliza en la biosíntesis del coenzima-A.

La degradación de timina conduce a  $\beta$ -aminoisobutirato,  $\text{NH}_4^+$  y  $\text{CO}_2$ . El  $\beta$ -aminoisobutirato es excretado en la orina humana, y se origina exclusivamente a partir de la degradación de timina.

### Fármacos anticancerosos que bloquean las vías de biosíntesis de nucleótidos

Las células cancerígenas se multiplican más rápidamente que las células de los tejidos normales y por ello requieren mayor suministro de nucleótidos para la síntesis de ADN y ARN. Es por ello que las células cancerosas suelen ser más sensibles que las células normales a inhibidores de la biosíntesis de nucleótidos. Existe un gran número de agentes quimioterapéuticos que actúan por inhibición de uno o más enzimas de las rutas de biosíntesis de nucleótidos.

La glutamina actúa como dador de nitrógeno en distintas reacciones de la biosíntesis de nucleótidos. Los centros de unión de la glutamina son parecidos en muchos de estos enzimas, y la mayoría resultan fuertemente inhibidos por análogos de la glutamina como la azaserina y la acivicina. Ambos son ejemplos de inhibidores suicidas, y parecen ser buenos agentes anticancerígenos.

Otros enzimas que resultan útiles para la acción de agentes farmacológicos son la timidilato sintasa y la dihidrofolato reductasa (figura 3.22). Estos enzimas representan la única vía celular para la síntesis de timina. Un inhibidor que actúa sobre la timidilato sintasa es el 5-fluorouracilo (5-FU), un importante agente quimioterápico. En la célula, a través de las vías de recuperación, el 5-FU se convierte en 5-fluorodesoxiuridilato (desoxinucleósido monofosfato) (F-dUMP). Este análogo de dUMP inhibe irreversiblemente a la timidilato sintasa después de actuar como sustrato normal durante una parte del ciclo catalítico.

La síntesis de dTMP también puede bloquearse inhibiendo la regeneración del tetrahidrofolato. Análogos estructurales del dihidrofolato, como el metotrexato (ameptoterina) y la aminopterina son potentes inhibidores competitivos de la dihidrofolato reductasa. El metotrexato es un fármaco valioso en el tratamiento de muchos tumores de crecimiento rápido, tales como leucemia aguda y coriocarcinoma.

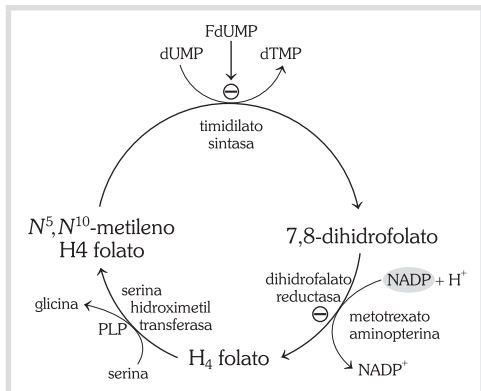


FIGURA 3.22. mm.

---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 El primer enzima que actúa en las proteínas de la dieta es:**

- A Tripsina.                       B Amilasa.                       C Pepsina.  
 D Quimotripsina.                 E Carboxipeptidasa.

**2 Todos los siguientes son enzimas pancreáticos, excepto uno. ¿Cuál?**

- A Amilasa.                       B Fosfatasa alcalina.         C Lipasa.  
 D Ribonucleasa.                 E Tripsina.

**3 La tripsina:**

- A Se produce como tal en el páncreas.  
 B Se libera como tripsinógeno por el intestino delgado.  
 C Es una exopeptidasa.  
 D Cataliza la hidrólisis de enlaces peptídicos en que de los aminoácidos es básico.  
 E Es activa a pH ácido.

**4 Las siguientes peptidasas gástricas y pancreáticas son activadas por la tripsina, a excepción de:**

- A Tripsina.                       B Pepsina A.                       C Quimotripsina.  
 D Elastasa.                       E Carboxipeptidasa B.

**5 En la reacción de transaminación interviene una vitamina (como integrante del coenzima de la descarboxilación de aminoácidos), que es una de las siguientes:**

- A Tiamina.                       B Riboflavina.                       C Piridoxina.  
 D Ácido tióctico.                 E Niacina.

**6 Las reacciones de transaminación:**

- A Se dan exclusivamente en la mitocondria.  
 B Incorporan el grupo amino de glucosamina a un aminoácido.  
 C Utilizan un ATP para dar ADP.  
 D Transfieren un grupo amino entre dos aminoácidos.  
 E Forman como intermedio una base de Schiff.

**7** ¿Cuál de los siguientes compuestos sirve como aceptor de grupos amino procedentes de la degradación de muchos aminoácidos?

- A) Glutamina.                       B) Asparragina.                       C)  $\alpha$ -cetoglutarato.  
 D) Glutámico.                       E) Oxalato.

**8** Las proteínas plasmáticas se sintetizan:

- A) En el páncreas.  
 B) En los riñones.  
 C) En la pared del intestino delgado.  
 D) En el hígado casi exclusivamente.  
 E) En la médula ósea.

**9** En el catabolismo de los aminoácidos en los mamíferos, el  $\text{NH}_2$  se elimina en forma de:

- A) Ácido úrico.                       B) Ion amonio.                       C) Alanina.  
 D) Urea.                               E) Alantoína.

**10** En relación con el amoniaco y su papel en el metabolismo proteico señale la proposición falsa:

- A) Proviene de un carbono en posición alfa.  
 B) Es altamente susceptible de oxidación.  
 C) El amoniaco es altamente tóxico, la urea no.  
 D) En el ser humano debe derivar hacia un compuesto hidrosoluble.  
 E) Es el producto final del catabolismo de proteínas.

**11** ¿Cuál es, desde el punto de vista metabólico, el principal centro orgánico de producción de amoniaco?

- A) Nefrona.                               B) Músculo.                               C) Hepatocito.  
 D) Neurona.                               E) Células intestinales.

**12** Una de las siguientes vías metabólicas no es propia del amoniaco:

- A) Síntesis de creatinina.  
 B) Eliminación urinaria bajo la forma de ion amonio.  
 C) Síntesis de glutamina.  
 D) Síntesis de ácido glutámico.  
 E) Síntesis de carbamoil fosfato.

**13** La hiperamonemia, producida como consecuencia de una grave degeneración hepática, da lugar a:

- A Retraso mental.
- B Acúmulo de glutamina.
- C Alteraciones en el desarrollo.
- D Solo se producen si se ingieren muchas proteínas.
- E a, b y c son ciertas.

**14** El amoniaco se neutraliza mediante un proceso de fijación de éste a un aminoácido, con formación de otro aminoácido dicarboxílico que permitirá una sucesión de acontecimientos catabólicos. Indique de qué aminoácido se trata:

- A Glutamato.                       B Glutamina.                       C  $\alpha$ -cetoglutarato.
- D Oxalacetato.                       E Fumarato.

**15** La fuente de nitrógeno en el ciclo glucosa-alanina proviene de uno de los siguientes compuestos:

- A Aminoácidos con azufre.                       B Aminoácidos aromáticos.
- C Aminoácidos ramificados.                       D Arginina, glicina y metionina.
- E Bases púricas y pirimidínicas.

**16** En la glutamato deshidrogenasa es cierto que:

- A Utilizan como coenzima exclusivamente  $\text{NAD}^+$ .
- B Cataliza una reacción reversible.
- C En la desaminación utiliza ATP.
- D El ADP y el NAD son inhibidores.
- E El proceso de desaminación implica una reacción de oxidación-reducción.

**17** No es cierto respecto a la glutamina:

- A Su nitrógeno amídico constituye una forma no tóxica de transporte del amoniaco.
- B Es la principal fuente de amoniaco en la orina.
- C En el hombre se emplea para la síntesis de asparagina.
- D Es un efector alostérico en la síntesis de urea.
- E Es un intermediario en la síntesis de purinas y pirimidinas.

**18** El amoniaco es un producto altamente tóxico para las células, especialmente para el cerebro, ¿cuál de los siguientes aminoácidos se encarga de transportar amoniaco desde muchos tejidos periféricos al hígado?

- A Fenilalanina.                       B Glutamina.                       C Tirosina.  
 D Lisina.                                       E Triptófano.

**19** El ciclo de la urea también se denomina:

- A Ciclo de Krebs.  
 B Ciclo de los ácidos tricarbónicos.  
 C Ciclo de Krebs-Henseleit.  
 D Ciclo de Coleman.  
 E Ciclo de Gilford.

**20** En relación al ciclo de la urea:

- A Cada vuelta del ciclo, con la formación de carbamil fosfato equivale a la energía de hidrólisis de cuatro ATP.  
 B El aporte de nitrógeno se realiza exclusivamente a través del carbamil fosfato.  
 C Todos los enzimas que intervienen en el ciclo se encuentran en la mitocondria.  
 D La arginasa se encuentra entre el argininsuccinato y la arginina.  
 E La arginasa cataliza la etapa más irreversible del ciclo.

**21** ¿Cuál de los siguientes compuestos no participa en el ciclo de la urea?

- A Ornitina.                                       B Citrulina.  
 C Carbamoil fosfato.                       D Ácido malónico.  
 E Ácido aspártico.

**22** El modulador positivo más importante en la síntesis del carbamoil fosfato en el ciclo de la urea es:

- A Glutamina.                       B N-acetilglutamato.                       C Arginina.  
 D Aspártico.                       E Glutámico.

**23** En la síntesis de una molécula de urea se utilizan:

- A 3 ATP con 4 enlaces de alta energía.  
 B 4 ATP con 3 enlaces de alta energía.

- C) 2 ATP con 3 enlaces de alta energía.
- D) 2 ATP con 2 enlaces de alta energía.
- E) 1 ATP con 2 enlaces de alta energía.

**24** En el ciclo de la urea, la liberación de esta molécula tiene lugar:

- A) En el citosol por la acción de arginasa.
- B) En el citosol por la acción de ornitina transcarbamilasa.
- C) En mitocondria por acción de ornitina transcarbamilasa.
- D) En mitocondria por acción de arginasa.
- E) En el citosol por argininosuccinato liasa.

**25** La producción de amoniaco en la reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa no cumple con una de las afirmaciones siguientes:

- A) Funciona con  $\text{NAD}^+$ .
- B) Requiere  $\text{NADP}^+$ .
- C) Se produce a través de una base de Schiff como intermediario.
- D) Se ve favorecida por la eliminación de los productos de la reacción.
- E) Puede invertirse, consumiéndose amoniaco, si éste se encuentra en exceso.

**26** ¿Cual de los siguientes enzimas pertenecientes al ciclo de la urea es el único ubicado en la matriz mitocondrial?

- A) Ornitina-transcarbamilasa.
- B) Argininosuccinato sintetasa.
- C) Argininosuccinato liasa.
- D) Arginasa.
- E) Carbamoilfosfato sintetasa II.

**27** En la conexión ciclo de Krebs-ciclo de la urea interviene directamente:

- A) Arginina.
- B)  $\alpha$ -cetoglutarato.
- C) Oxalacetato.
- D) Aspartato.
- E) Fumarato.

**28** Todos los siguientes aminoácidos conducen a la producción de acetoacetyl-CoA, excepto:

- A) Leucina.
- B) Arginina.
- C) Lisina.
- D) Fenilalanina.
- E) Tirosina.

**29 De los siguientes aminoácidos uno sólo es cetogénico, pero no glucogénico:**

- A Isoleucina.                       B Triptófano.                       C Fenilalanina.  
 D Tirosina.                           E Leucina.

**30 La cadena carbonada de la tirosina puede producir:**

- A Fumarato.                                       B Oxalacetato.  
 C Acetoacetil-CoA.                               D La A y la B son ciertas.  
 E La A y la C son ciertas.

**31 La tirosina es un importante aminoácido precursor de todas las siguientes sustancias, excepto una, ¿cuál es?**

- A Adrenalina.                       B Noradrenalina.                       C Tiroxina.  
 D Glutatión.                       E Melaninas.

**32 El aminoácido más sencillo que existe, la glicocola, es un precursor de componentes de gran importancia biológica. Sólo uno de los compuestos siguientes no se forma a partir de él:**

- A Porphirinas.                       B Purinas.                       C Creatina.  
 D Glutatión.                       E Putrescina.

**33 La histidina (aminoácido básico con grupo imidazol), existe una etapa o situación en la que se considera como aminoácido esencial:**

- A Infancia.                       B Senectud.                       C Embarazo.  
 D Vegetarianismo.                       E Encefalopatía hepática.

**34 Es el aminoácido precursor de la epinefrina:**

- A Glicina.                       B Triptófano.                       C Serina.  
 D Tirosina.                       E Hidroxilisina.

**35 ¿Cuál de las siguientes sustancias se acumula en pacientes fenilcetonúricos?**

- A Ácido ascórbico.                       B Ácido fenilpirúvico.  
 C Ácido fumárico.                       D Ácido homogentísico.  
 E Ácido acetoacético.



**36** En la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce existe una elevación sérica de:

- A Leu, Ile, Val.  B Ácido metilmalónico.  
 C Ácido glutámico y aspártico.  D Fenilalanina.  
 E Triptófano.

**37** Creatina y creatinina son compuestos nitrogenados vecinos bioquímicamente. De las siguientes afirmaciones señale la(s) correcta(s):

- A La creatina se sintetiza a expensas de dos aminoácidos (Arg y Gli), en el riñón.  
 B La creatina ingerida puede influir sobre el pool de creatina corporal.  
 C La creatina y su fosfato correspondiente experimentan una deshidratación no enzimática e irreversible para formar creatinina. Sin embargo la creatina no aparece normalmente en la orina.  
 D La creatina se excreta normalmente por la orina y su tasa diaria se ha utilizado como una medida de la masa muscular total.  
 E Todas las anteriores son correctas.

**38** La creatinina en el riñón sano:

- A Filtra y se reabsorbe parcialmente por los túbulos.  
 B Filtra y se reabsorbe totalmente por los túbulos.  
 C No filtra y no es reabsorbida por los túbulos.  
 D Filtra y además se secreta en los túbulos.  
 E Sufre una reacción enzimática convirtiéndola en un compuesto más hidrosoluble.

**39** La vía metabólica de la fenilalanina comienza siempre con su transformación irreversible hacia cuál de los aminoácidos siguientes:

- A Triptófano.  B Leucina.  C Prolina.  
 D Isoleucina.  E Tirosina.

**40** ¿Cuál es el cofactor coenzimático que más se relaciona con el metabolismo de los aminoácidos?

- A Tiamina-pirofosfato.  B Biotina.  C Ácido fólico.  
 D Ácido pantoténico.  E Piridoxal fosfato.

**41** ¿De dónde procede el esqueleto carbonado de los siguientes aminoácidos: glutamato, glutamina, prolina y arginina?

- A Del  $\alpha$ -cetoglutarato.  B Del 3-fosfoglicerato.  
 C Del oxalacetato.  D Del piruvato.  
 E De la ribosa 5-fosfato.

**42** De los aminoácidos que se citan, sólo uno procede de la ribosa 5-fosfato, ¿cuál es?

- A Fenilalanina.  B Tirosina.  C Triptófano.  
 D Histidina.  E Valina.

**43** La asparragina, aminoácido no esencial, se sintetiza a partir de:

- A Piruvato.  B Oxalacetato.  C Aspartato.  
 D Glutamato.  E  $\alpha$ -cetoglutarato.

**44** De los siguientes enzimas que intervienen en la biosíntesis de aminoácidos, sólo uno de ellos no utiliza PLP como coenzima. ¿Cuál es?

- A Cistationina sintasa.  B Serina transhidroximetilasa.  
 C Aspartato aminotransferasa.  D Alanina aminotransferasa.  
 E Glicina sintasa.

**45** El grupo hemo se sintetiza en:

- A Hígado.  B Bazo.  
 C Médula ósea.  D En los tres tejidos anteriores.  
 E En el hígado y en la médula ósea.

**46** En el catabolismo del grupo hemo:

- A Interviene la biliverdina reductasa que tiene como coenzima NADH.  
 B Los urobilinógenos se forman en el hígado.  
 C La hiperbilirrubinemia no conjugada es la responsable de la ictericia fisiológica del recién nacido.  
 D La enfermedad de Gilbert es un defecto en el gen de la UDP-glucoronil-transferasa.  
 E La bilirrubina es transportada por los  $\beta$ - y  $\gamma$ -globulinas de la sangre.

**47 De los isómeros de porfirinógeno sólo un tipo da origen al grupo hemo:**

- A El tipo I.                       B El tipo II.                       C El tipo III.  
 D El tipo IV.                       E El tipo V.

**48 El porfobilinógeno es un metabolito de interés en el diagnóstico de ciertas porfirias, que se origina como condensación de dos moléculas de:**

- A Ácido 5-hidroxiacetilacetico.                       B Ácido  $\delta$ -aminolevulínico.  
 C Ácido homovanílico.                       D Ácido vanilmandélico.  
 E Ácido úrico.

**49 Entre los defectos congénitos del metabolismo del grupo hemo:**

- A La porfiria eritropoyética es debida a una deficiencia en la aldolasa.  
 B La porfiria crónica debido a una deficiencia de la homoglutarato 1,2-dioxigenasa que provoca una orina de color rojo.  
 C La enfermedad de Günther se caracteriza por una concentración baja de la uroporfinógeno III cosintasa.  
 D En porfiria intermitente disminuye la actividad de la  $\delta$ -aminolevulinato sintasa y aumenta la de uroporfinógeno sintasa.  
 E La porfiria y protoporfiria congénitas se transmiten con carácter autosómico dominante.

**50 ¿Cuántos grupos carboxílicos, presentan las moléculas de uroporfirina en sus cadenas laterales?**

- A Cuatro.                       B Seis.                       C Ocho.                       D Dos.                       E Diez.

**51 Con relación a los urobilinógenos una afirmación es equivocada:**

- A Se forman en el intestino.  
 B Se eliminan en grandes cantidades por la orina en casos de ictericia obstructiva.  
 C Aumentan en la orina y heces en casos de ictericia hemolítica.  
 D Por oxidación se transforman en urobilinas.  
 E Se detectan fácilmente en la orina.

**52 En los casos de intoxicación por plomo, ¿cuál es el mecanismo de aumento de excreción urinaria de ácido aminolevulínico y de coproporfirina III?**

- A) Aumento de la degradación del grupo hemo.
- B) Aparición de una anemia hemolítica intravascular.
- C) Inhibición del enzima  $\delta$ -amino dehidratasa.
- D) Competencia entre el hierro fisiológico y el plomo exógeno por ocupar el lugar metálico en el anillo tetrapirrólico.
- E) El plomo induce la destrucción intrahemática de la hemoglobina.

**53 La etapa inicial en el metabolismo degradativo de la hemoglobina tiene lugar al producirse:**

- A) La conversión en biliverdina.
- B) Apertura del anillo tetrapirrólico.
- C) La conversión en bilirrubina.
- D) Reducción hepática.
- E) La conjugación hepática con ácido glucorónico.

**54 En una situación hemolítica la hiperbilirrubinemia se manifiesta como bilirrubina no conjugada; en tal supuesto, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?**

- A) La bilirrubina se filtra fácilmente por el riñón.
- B) La bilirrubina se encuentra fija en proteínas circulantes.
- C) En el análisis predomina la bilirrubina indirecta.
- D) Formación de urobilinógeno.
- E) Formación de estercobilina.

**55 El enzima responsable de la conjugación de la bilirrubina es:**

- A) Bilirrubina esterasa.
- B) Bilirrubina conjugasa.
- C) Gluconil-transferasa.
- D) Glucuronil-transferasa.
- E) Glutamato deshidrogenasa.

**56 Los átomos de C 4 y 5 del anillo de las purinas proceden del:**

- A) Aspartato.
- B) Glicina.
- C) Fórmico.
- D) Oxalato.
- E) Anhídrido carbónico.

**57 Señalar cuál de las siguientes frases no es correcta:**

- A) El enzima fosforilbosil pirofosfato amidotransferasa (PRPP-amidotransferasa) regula la velocidad de síntesis de las purinas.
- B) La PRPP-amidotransferasa también intervienen en la síntesis de nucleótidos pirimidinas.

- C El IMP es el precursor inmediato del AMP y del GMP.
- D El formil-TH es un compuesto clave en la síntesis de purinas porque introduce los C 8 y 6.
- E El metotrexato bloquea al síntesis de las bases púricas porque inhibe la DUF-reductasa.

**58 Indicar qué frase es verdadera:**

- A La primera reacción en la síntesis de nucleótidos de pirimidina es la formación de fosfatidil inositol.
- B La primera reacción en la síntesis de nucleótidos de pirimidina es la formación de carbamil fosfato.
- C La síntesis de nucleótidos de pirimidinas se realiza en la mitocondria.
- D La síntesis de nucleósidos de pirimidina se realiza en el citoplasma.
- E B y D son correctas.

**59 Una de las siguientes frases es verdadera:**

- A La biosíntesis del ácido orótico es indispensable para la biosíntesis del nucleótidos de pirimidina.
- B La biosíntesis del ácido orótico es indispensable para la biosíntesis de nucleótidos de purina.
- C El ácido uróico interviene como intermediario tanto en la biosíntesis de nucleósidos púreos como pirimidínicos.
- D El ácido orótico se encuentra en concentraciones bajas en la orina de personas con aciduria orótica.
- E El ácido orótico es el intermediario común del ácido citidínico y el desoxitimidínico.

**60 Los desoxirribonucleótidos se sintetizan:**

- A Por una ruta similar a la de los ribonucleótidos.
- B Por oxidación directa del carbono 2' de la D-ribosa del correspondiente ribonucleótido.
- C Por reducción directa del carbono 2' de la D-ribosa del nucleósido difosfato.
- D Por reducción del carbono 2' de la D-ribosa de los nucleósidos trifosfatos.
- E Por reducción del carbono 2' de la D-ribosa de los nucleósidos monofosfatos.

**61** Relacionar en las dos columnas siguientes los fármacos y su análogo estructural:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> A) Alopurinol     | <input type="checkbox"/> ① Glutamina.              |
| <input type="checkbox"/> B) AZT            | <input type="checkbox"/> ② Ácido tetrahidrofólico. |
| <input type="checkbox"/> C) Metotrexato    | <input type="checkbox"/> ③ Bases.                  |
| <input type="checkbox"/> D) 5-fluoruracilo | <input type="checkbox"/> ④ Hipoxantina.            |
| <input type="checkbox"/> E) Azoserina      | <input type="checkbox"/> ⑤ Uracilo.                |

**62** Indicar las reacciones o las rutas que inhiben los fármacos de la columna primera de la propuesta anterior.

**63** La deficiencia de la actividad en la hipoxantina (guanina) fosforibosil transferasa produce:

- A) Alteración en el metabolismo de las pirimidinas.
- B) Incrementos de fosforibosil-pirofosfatasa.
- C) Alteración del metabolismo de purinas.
- D) Síndrome de Lesch-Hyham.
- E) Incremento de uratos en sangre.

**64** Señalar cuáles de las siguientes frases no son ciertas:

- A) Los nucleósidos y desoxinucleósidos se parecen en que poseen dos grupos hidroxilos unidos a un anillo que contiene oxígeno.
- B) Un nucleótido cuando se hidroliza químicamente en condiciones alcalinas proporciona nucleósidos y fosfato, y en condiciones ácidas fosfato, un azúcar y una base.
- C) Los nucleótidos de adenina están presentes como componentes de las moléculas de coenzima A,  $\text{NAD}^+$  y FAD.
- D) Los polinucleótidos están formados de nucleósido trifosfato.
- E) Un desoxinucleósido debe contener una de las cuatro bases presentes en el ADN.

---

## RESPUESTAS RAZONADAS

---

**1**  C) El jugo gástrico está formado principalmente por pepsinógeno, lipasas y ácido clorhídrico. El pepsinógeno se transforma en pepsina. Este enzima actúa sobre el bolo alimenticio, de manera que se consigue la proteólisis par-

cial de las proteínas a polipéptidos más pequeños, que serán hidrolizados totalmente en el intestino delgado por acción de las proteasas pancreáticas.

**2** **B** La fosfatasa alcalina no es un enzima pancreático, a diferencia de las demás que son enzimas que actúan sobre los distintos principios inmediatos, hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

**3** **D** La tripsina es una endopeptidasa, su actividad óptima se alcanza a pH 8 e hidroliza preferentemente los enlaces peptídicos en los que el resto carboxilo es aportado por aminoácidos básicos como la arginina y la lisina.

**4** **B** La pepsina se un enzima gástrico que se forma a partir de pepsinógeno. La tripsina activa de forma autocatalítica al propio tripsinógeno, al quimotripsinógeno y a la procarboxipeptidasa.

**5** **C** Las reacciones de transaminación están catalizadas por las transaminasas o aminotransferasas, todas ellas tienen una característica común su grupo prostético que es el fosfato de piridoxal.

**6** **E** El proceso de transaminación consiste en la transferencia de un grupo amino a un cetoácido, de forma que este al recibir el grupo amino se transforma en un aminoácido y el aminoácido de partida en un cetoácido, estas reacciones no consumen ATP.

**7** **C** El  $\alpha$ -cetoglutarato al recibir el grupo amino del aminoácido se transforma en glutamato y el aminoácido en su correspondiente cetoácido.

**8** **D** En el retículo endoplásmico de los hepatocitos, menos las inmunoglobulinas, que se sintetizan en las células sanguíneas, concretamente en los linfocitos B.

**9** **D** Los mamíferos son ureotélicos, y excretan el amoniaco en forma de urea.

**10** **D** Si, ya que la forma de excreción del amoniaco depende del medio donde se habite, el ser humano necesita que el amoniaco derive a un compuesto hidrosoluble como es la urea para evitar pérdidas de agua importantes y que se eleve la presión osmótica.

**11** **B** Aunque también se puede producir amoniaco en cerebro o riñón, principalmente se genera en músculo sobre todo cuando se realiza ejercicio físico.

**12** **A** En la síntesis de creatina están implicados dos aminoácidos directamente que son la arginina y la glicocola.

**13** **E** Como consecuencia del incremento en iones amonio, se produce un incremento en la síntesis de glutamina, que puede conllevar alteraciones en el desarrollo, retraso mental e incluso el coma y la muerte. No necesariamente se producen solamente si existe una gran ingesta de proteínas, ya que pueden ser debidas a alteraciones en los enzimas del ciclo de la urea.

**14** **A** Por medio de la glutamina sintetasa, en muchos tejidos, el amoniaco se combina con el glutamato para sintetizar glutamina en una reacción con coste energético.

**15** **C** En el músculo esquelético, la alanina desarrolla un papel fundamental en el transporte de grupos amino hasta el hígado. Los aminoácidos que suministran estos grupos amino son sobre todo los ramificados.

**16** **B** y **C**; **B** La reacción que cataliza es reversible. **C** El proceso implica una reacción de óxido-reducción, por eso el enzima se denomina deshidrogenasa.

**17** **D** El ciclo de la urea a corto plazo se regula en el primer enzima del ciclo de forma alostérica por el N-acetilglutamato.

**18** **B** La glutamina es un forma no lesiva de transporte de amoniaco, esta molécula puede atravesar fácilmente la membrana y es transportada por la sangre hasta alcanzar la mitocondria de las células renales y hepáticas, donde se convierte en glutamato y amoniaco, por acción de la glutaminasa.

**19** **C** El ciclo de la urea se denomina también ciclo de Krebs-Henseleit.

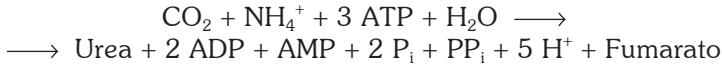
**20** **A** y **C**; **A** Se utilizan dos ATP en la síntesis del carbamil fosfato y otros dos ATP en la reacción catalizada por arginin-succinato sintetasa ( $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} + \text{P}$ ). **C** La irreversibilidad de esta reacción es primordial ya que establece el sentido del ciclo.

**21** **D** En el ciclo de la urea, el amoniaco se condensa con anhídrido carbónico formando el carbamoil fosfato, este compuesto cede su grupo carbamoilo a la ornitina para generar citrulina, el aspartato cede un nuevo grupo amino a la citrulina para formar arginosuccinato.



**22** [B] La molécula de N-acetilglutamato es la que regula a la carbamoil sintetasa I, y por tanto controla la síntesis de carbamoil fosfato y en definitiva regula el ciclo de la urea.

**23** [A] El balance final del ciclo de la urea es:



**24** [A] El ciclo de la urea, comienza en la mitocondria donde tienen lugar las dos primeras reacciones las restantes tienen lugar en el citosol, la formación de urea por tanto se realiza en el citosol donde la molécula de arginina se escinde en ornitina y urea por la acción de la arginasa.

**25** [C] La reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa es la reacción de desaminación oxidativa de aminoácidos en la cual se produce un proceso de oxidorreducción, donde el glutamato se transforma en  $\alpha$ -cetoglutarato, pero no transcurre a través de la formación de una base de Schiff.

**26** [A] La ornitina transcarbamilasa cataliza la segunda reacción del ciclo de la urea, la cual transcurre en la mitocondria, y consiste en la formación de citrulina a partir de ornitina y el carbamoilfosfato. La citrulina sale de la mitocondria mediante un transportador específico. La carbamoil sintetasa II es citosólica y toma parte en la biosíntesis de pirimidinas.

**27** [E] El ciclo de Krebs y el ciclo de la urea están ligados gracias al fumarato formado en este último ciclo, el fumarato se hidrata formando malato, que se oxida dando oxalacetato, este último compuesto puede seguir varias vías una de ellas es la formación de citrato uniéndose al acetyl-CoA.

**28** [B] La cadena carbonada de la arginina conduce a un intermediario del ciclo de Krebs, que es el  $\alpha$ -cetoglutarato, todas las demás cadenas carbonadas producen acetoacetyl-CoA, si bien la tirosina puede generar también fumarato.

**29** [E] La leucina es junto con la lisina los únicos aminoácidos puramente cetogénicos, la serina es puramente glucogénico y el resto son mixtos, ya que pueden degradarse a un intermediario del ciclo de Krebs o a piruvato, o bien a acetyl-CoA y a acetoacetyl-CoA.

**30** [E] La tirosina es un aminoácido mixto, ya que se puede descomponer en fumarato (intermedio del ciclo de Krebs) y en acetoacetyl-CoA.

**31** **D** El glutatión no deriva de la tirosina, sino de la glicocola, la adrenalina, la noradrenalina, la tiroxina y las melaninas derivan de la tirosina.

**32** **E** Todos los compuestos mencionados se forman a partir de la glicocola excepto la putrescina compuesto que proviene de la ornitina.

**33** **A** Aunque en edad adulta la histidina no está considerada como un aminoácido esencial, en la infancia sí es necesario ingerirlo en la dieta.

**34** **D** La epinefrina o adrenalina es un derivado de la tirosina.

**35** **B** En la fenilketonuria existe una deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa provocando un acúmulo tanto de la fenilalanina como de uno de sus derivados el fenilpirúvico.

**36** **A** La decarboxilación oxidativa de la leucina, valina e isoleucina esta bloqueada en la enfermedad congénita de la orina de jarabe de arce.

**37** **E** La creatina y la creatinina si se sintetizan a partir de glicocola y arginina en riñón, si se ingiere creatina influye en la síntesis de la misma por parte del organismo, la creatinina se forma a partir de la creatina y si se ha utilizado antiguamente para la medida de la actividad muscular, aunque en la actualidad se mide la actividad de la creatina quinasa.

**38** **D** La creatinina se elimina por filtración glomerular y en menor grado por secreción tubular, pero no se reabsorbe de forma significativa en los túbulos.

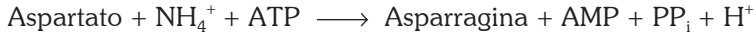
**39** **E** La fenilalanina pertenece a la familia de los aminoácidos aromáticos que derivan del fosfoenolpiruvato y la eritrosa-4-fosfato, la tirosina se obtiene a partir de la fenilalanina.

**40** **E** En los procesos de transaminación de los aminoácidos los enzimas implicados tienen un cofactor que es un derivado de la vitamina B<sub>12</sub>, que es el piridoxal fosfato.

**41** **A** Los aminoácidos mencionados son no esenciales y todos ellos provienen del  $\alpha$ -cetoglutarato, formando la familia del glutamato.

**42** **D** La histidina es el único aminoácido cuyo esqueleto carbonado procede de la ribosa-5-fosfato.

**43** **C** La asparragina se sintetiza por aminación del aspartato den la siguiente reacción:



El dador de nitrógenos en esta reacción es la glutamina.

**44** **E** El coenzima piridoxal fosfato actúa con todos los enzimas excepto con la glicina sintasa.

**45** **D** El grupo hemo puede sintetizarse en hígado y bazo, aunque mayoritariamente lo hace en médula ósea.

**46** **C** y **D**; **C** La hiperbilirrubinemia no conjugada debida a la acumulación de bilirrubina libre es la causante de la ictericia ginecológica del recién nacido.  
**D** La enfermedad o síndrome de Gilbert, denominada también ictericia crónica ligera, es debida a un defecto en el gen de la UDP-glucoril-transferasa.

**47** **C** Aunque inicialmente se forma el de tipo I este se transforma en porfirinógeno III a partir de la uroporfirinógeno III sintasa.

**48** **B** Se forma a partir de dos moléculas de  $\delta$ -aminolevulínico, y en las porfirias agudas intermitentes existe un descenso en la actividad de la uroporfirinógeno sintasa, produciéndose un acúmulo de porfobilinógeno y  $\delta$ -aminolevulínico que se expulsan por la orina.

**49** **C** La enfermedad de Günther o porfiria eritropoyética congénita tiene una concentración de uroporfirinógeno III alrededor de un tercio de lo normal que aumenta el nivel de uroporfirinógeno I.

**50** **C** Tendrían ocho grupos carboxílicos.

**51** **B** Las ictericias son patologías relacionadas con el catabolismo del grupo hemo, el urobilinógeno no tiene ningún papel metabólico directo y en parte es excretado por la orina a la que confiere su color ámbar.

**52** **C** El plomo inhibe al enzima  $\delta$ -amino dehidratasa y produce saturnismo, que consiste en un acúmulo de  $\delta$ -aminolevulinato.

**53** **B** La apertura del anillo tetrapirrólico, para transformarse posteriormente en el primer pigmento biliar que es la biliverdina, la cual se convierte posteriormente en bilirrubina.

**54** **A** La bilirrubina es un compuesto altamente tóxico, que en el hígado se combina con dos moléculas de glucuronato, formando un compuesto hidrosoluble que se segrega por las bilis.

**55** **D** El enzima sería la bilirrubín-UDP glucuronil transferasa.

**56** **B** Los dos átomos de carbono 4 y 5 e incluso el N7 proceden de la glicina.

**57** **D** El formil TH4 es un conjunto clave en la síntesis de las purinas, porque introduce los carbonos 8 y 6.

**58** **E** La primera reacción para la síntesis del anillo de pirimidinas es la formación del carbamil fosfato a expensas de anhídrido carbónico, ATP y glutamina en el citoplasma.

**59** **A** En la vía biosintética de los nucleótidos de pirimidina se determinó que el precursor inmediato de los mismos es el ácido orótico que se condensa con la D-ribosa.

**60** **C** Por reducción directa del carbono 2' de la D-ribosa de los nucleótidos difosfato ADP, GDP, CDP y UDP.

**61** **A**-④, **B**-③, **C**-②, **D**-⑤ y **E**-①.

**62** Alopurinol la xantina oxidasa en la enfermedad de la gota; el AZT se transforma en el derivado 5'-trifosfato e interrumpe la síntesis de ADN en el SIDA. El metotrexato inhibe la DH reductasa en la biosíntesis de purinas. El 5'-fluoruracilo es un análogo del uracilo que inhibe la timidilato sintetasa y se utiliza en el tratamiento del cáncer. La azoserina es un análogo de la glutamina e inhibe la síntesis de nucleótidos de purina.

**63** **C**, **D** y **E** El síndrome de Lesch-Hyham es una alteración del metabolismo de purinas y al ser el enzima clave en las rutas de reciclaje de las bases púricas éstas tienen que ser sintetizadas por la vía de nuevo y por tanto todas las bases púricas procedentes de la hidrólisis de los ácidos nucleicos generan un aumento de ácido úrico en sangre.

**64** **A** y **E** Mientras los nucleósidos poseen grupo hidróxilo en las posiciones 2' y 3', los desoxirribonucleósidos son 2'-desoxi compuestos y falta el grupo 2' desoxiuridina que contiene uracilo. Un desoxinucleósido puede contener otras bases, como 2'-desoxiuridina.

## Bloque temático 4

# La información genética y su regulación

### INTRODUCCIÓN

---

Todas las células utilizan como material genético el ácido desoxirribonucleico (ADN) a excepción de algunos virus que utilizan el ácido ribonucleico (ARN).

Las moléculas de ADN tienen una estructura que les permite llevar a cabo las dos funciones básicas del material genético:

- a) Portar la información para la síntesis de las diferentes proteínas celulares.
- b) Asegurar la continuidad genética entre generaciones, mediante la capacidad de replicación o copia de la información que se transmite a la descendencia.

La molécula de ADN está formada por desoxirribonucleótidos, constituidos a su vez por bases, azúcares (desoxirribosa) y grupos fosfatos. Las bases de la molécula de ADN son las responsables de la información genética y los azúcares y fosfatos tienen una función estructural. La molécula de ARN está constituida por nucleótidos, formados a su vez por bases, azúcares (ribosa) y grupos fosfatos.

El ADN y el ARN son los **ácidos nucleicos**. Su nombre hace referencia a que estos compuestos están formados por grupos ácidos (ácido fosfórico), y a que fueron localizados inicialmente en el núcleo de la célula. Actualmente, se sabe que los ácidos nucleicos no sólo están presentes en el núcleo celular sino que también existen en las mitocondrias, los ribosomas y en el citosol.

En 1953 J. Watson y F. Crick postularon que la estructura del ADN era una doble hélice con las bases en el interior y los azúcares y fosfatos en el exterior. Con este modelo no solo explicaban las propiedades y características de la molécula de ADN como portadora de la información genética, sino también sugerían un simple mecanismo por el que dicha información pasaba de los padres a los hijos. La hipótesis resultó pronto una confluencia extraordinaria de ideas, teorías y proyectos de naturaleza bioquímica, genética y de física molecular de la que surgió el denominado *dogma central de la genética molecular*. Este dogma establece que la información genética en las células fluye según “ADN → ARN → proteína” y definen tres procesos en la conservación y transmisión de la información genética. El primero es la replicación donde el ADN forma moléculas de ADN hijas idénticas. El segundo es la transcripción en el cual el mensaje genético del ADN se transcribe en la forma de ARN. El tercero es la traducción en el que el mensaje es descodificado y utilizado en la síntesis de proteínas.

## LA INFORMACIÓN GENÉTICA

---

### El ADN como portador del mensaje genético

Aunque el ADN fue descubierto hace unos 150 años no se identificó como el portador del mensaje genético hasta 1943 en que Avery y sus colaboradores descubrieron que el ADN extraído de una cepa virulenta de la bacteria *Peumococcus*, trasformaba permanentemente a otra no virulenta de la misma especie. La evidencia de que el ADN portaba la información genética fue obtenida también de varios experimentos y observaciones posteriores:

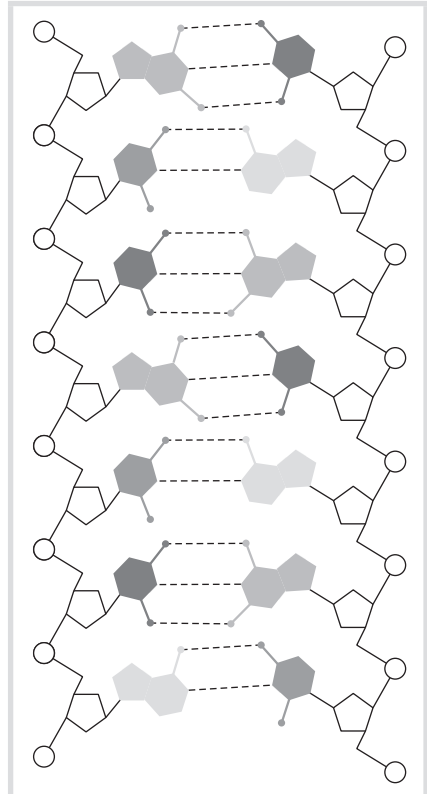
1. La composición de bases varía de unas especies a otras.
2. Los ADN aislados de diferentes tejidos de la misma especie tienen la misma composición de bases.
3. La composición de ADN en una especie, no cambia con la edad, estado nutricional o por cambios del medio ambiente.
4. Las cantidades de las 4 bases, Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) y Timina (T) están relacionadas de tal forma que el número de residuos de Adenina es igual al número de residuos de Timina ( $A = T$ ) y los de Guanina igual a los de Citosina ( $G = C$ ). Así, la suma de los residuos de purina es igual a la de los residuos de pirimidina ( $A + G = C + T$ ).

### La estructura del ADN: modelo de Watson-Crick

La estructura tridimensional de la molécula de ADN fue propuesta por Watson y Crick (1953) basándose en la equivalencia de las bases ( $A = T$ ;  $G = C$ ) y en

el análisis de los diagramas difracción de rayos X de fibras de ADN (figura 4.1), sus puntos más relevantes son:

1. Las moléculas de ADN están formadas por dos cadenas helicoidales de nucleótidos enrolladas alrededor del mismo eje y formando una doble hélice. Las dos cadenas, cordones o hebras son antiparalelas, esto es, sus puentes fosfodiéster 3'-5' están en dirección opuesta.
2. Las unidades de fosfato y desoxirribosa se encuentran en el exterior de la hélice, mientras que en el interior se encuentran las bases.
3. El diámetro de la hélice es constante: las bases están siempre separadas a una distancia determinada, y cada 10 residuos nucleótidos se completa una vuelta de la hélice.
4. Debido a impedimentos estéricos el emparejamiento de las bases es adenina-timina y guanina-citosina. Estos pares de bases, unidos por puentes de hidrógeno mantienen las cadenas unidas.
5. El orden de las bases define el mensaje genético. Una cadena es complemento de la otra.



**FIGURA 4.1.** Modelo de Watson y Crick para la estructura del ADN. La estabilidad de la doble hélice se mantiene por los enlaces de hidrógeno A = T y C ≡ G entre las bases que se encuentran en el interior de la misma.

### Cromosomas y genes

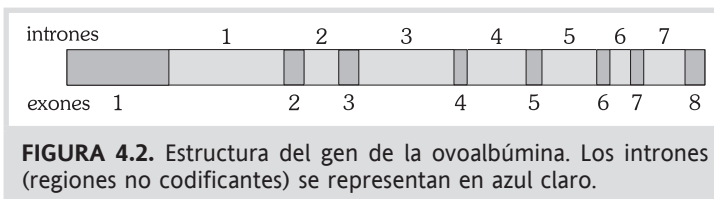
Las moléculas de ADN de células animales y bacterias son extraordinariamente largas y no pueden ser aisladas intactas de las células porque se rompen en el proceso de extracción y en el manejo. La simple agitación o pipeteo de una disolución de ADN causa una fragmentación. Los cromosomas bacterianos o los ADN de virus contienen una larga molécula duplohelicoidal que generalmente es circular. El cromosoma del bacteriógrafo λ de *E. coli* es una molécula circular con un peso molecular de 32 millones y una longitud de 17,2 μ. El

cromosoma de *E. coli* consiste en una enorme molécula de ADN de 1,2 moléculas de longitud, un peso molecular de 2.000 millones y 4,2 millones de pares de bases.

Las células de los animales y vegetales contienen varios o muchos cromosomas dependiendo de las especies. Cada cromosoma contiene una o más moléculas de ADN muy largas. La longitud total del ADN de la célula humana tiene alrededor de 2 metros y un número de  $3,0 \times 10^9$  pares de bases.

Un gen es una secuencia de ADN que se expresa de manera específica, codificando una cadena polipeptídica a través del ARN mensajero o produciendo formas estables de ARN distintos del mensajero o participando en procesos de regulación de la expresión génica. A los primeros se les denomina **genes estructurales** y a los segundos **genes reguladores**. Por regla general, los genes ocupan posiciones constantes en la cadena de ADN y, en consecuencia, se corresponderán con segmentos determinados en los cromosomas. En los virus, el material genético es reducido y puede estar en forma de ADN o ARN. En las bacterias, existe normalmente un sólo cromosoma circular que contiene, en la mayoría de los casos, una única copia de cada gen; disponen, además, de ADN extracromosómico circular que constituye los denominados plásmidos que permanecen siempre aislados aunque, en determinadas ocasiones pueden integrarse en el cromosoma circular, de forma temporal. En conjunto, su contenido genético es casi doscientas veces mayor que en el caso de los virus, y su regulación es, por lo general, a nivel de transcripción, dependiente de una organización funcional denominada operón, que consiste en una secuencia reguladora con centros de control que ejercen su acción sobre un conjunto de genes estructurales.

En el caso de las células eucarióticas la complejidad es mucho mayor, en gran medida porque el número de genes es del orden de 20 veces superior al de las bacterias. En éstos, es frecuente que existan regiones codificantes o exones, separadas por fragmentos no codificantes o intrones (figura 4.2), cuya expresión en el ARN es posteriormente eliminada del transcrito primario mediante cortes y empalmes durante la fase de maduración. En el ADN de las eucariotas pueden distinguirse tres tipos de secuencias: de elevada reiteración, moderadamente repetidas y de copia única o muy escasa; relacionadas unas con la codificación y otras con el control.





Un gen puede tener desde 300 a 6.000 o más pares de nucleótidos (pesos moleculares entre 100.000 a 2.000.000) correspondiendo a una cadena de unos 100 a 1.800 residuos aminoacídicos. El tamaño de un gen determina cualquier proteína y puede ser calculado multiplicando el número de residuos aminoacídicos por 3. Este hecho procede de que se requiere una secuencia de 3 nucleótidos en el ADN denominado *codón* para codificar un aminoácido. Muchas proteínas contienen dos o más cadenas polipeptídicas que son codificadas por diferentes genes.

Puede deducirse mediante métodos de mapeo genético la exacta localización de los genes en el cromosoma. A menudo los genes que especifican los enzimas individuales de un sistema multienzimático se localizan unos adyacentes a los otros en el cromosoma y pueden ser transcritos y traducidos como un grupo o conjunto denominado *operón*.

## Mutaciones

Una mutación es una alteración permanente en una secuencia de ADN, capaz de modificar la información genética previa, lo que repercute en el producto final de su expresión, codificando proteínas diferentes, si es que el fenómeno afecta a genes estructurales, o interfiriendo en procesos de control si se trata de secuencias de regulación de la expresión genética. Lo más importante es su trascendencia, porque puede transmitirse a generaciones futuras a través de procesos normales de replicación. El ADN genómico que contiene la información genética de la célula resulta irremplazable, al no disponerse más que de una o dos copias completas, según sea su condición de célula haploide o diploide, por lo que, ante la perspectiva de producción de errores, existen diferentes mecanismos de reparación para prevenir los efectos de modificaciones espontáneas inducidas por mutágenos o los fallos que tienen lugar en procesos normales de replicación.

Los tipos de mutaciones más frecuentes son, la sustitución de pares de bases por otros, la eliminación de pares de bases, la inserción de uno o más pares de bases y la introducción de modificaciones que afectan a la disposición de los nucleótidos. La más común de ellas, la sustitución de bases, puede ser de dos tipos: **transiciones**, cuando se sustituye una purina por otra purina o una pirimidina por otra pirimidina, y **transversiones**, cuando se sustituye una purina por una pirimidina o viceversa.

Existen sustancias que tienen el carácter de mutágenos químicos, unas por ser análogas de bases como el 5-bromo-uracilo o la 2-amino-purina, causantes de transiciones AT GC; y otras por provocar modificaciones químicas en las bases, por ejemplo, la hidroxilamina, que afecta específicamente a la citosina provocando su transformación en un derivado que se apareja con adenina para dar lugar a una transición CG AT. También el ácido nitroso es otro agen-

te modificador capaz de provocar desaminaciones que transforman la adenina en hipoxantina, la citosina en uracilo y la guanina en xantina, originando transiciones AT GC.

Otros agentes tienen naturaleza física, como las radiaciones ionizantes y luz ultravioleta. La luz UV provoca la aparición de enlaces covalentes entre timinas contiguas, dando lugar a dímeros que alteran la estructura del ADN e impiden cualquier proceso de expresión genética o replicación a partir de ellos.

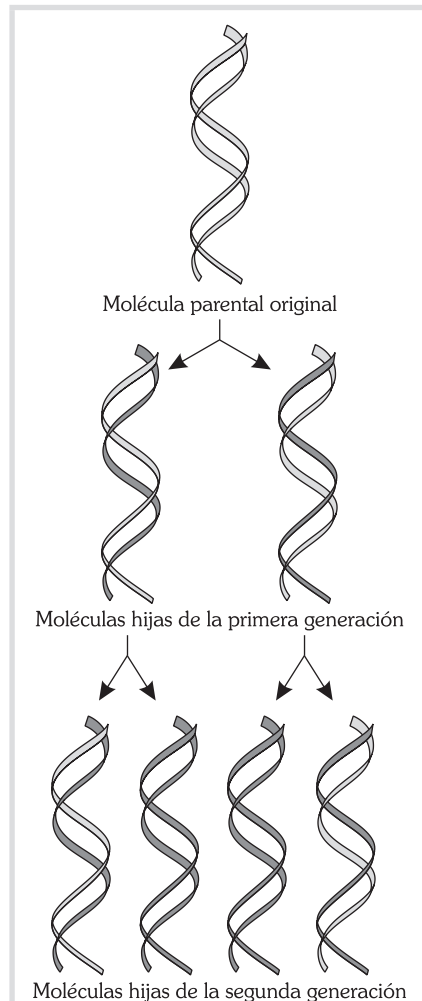
## Replicación del ADN

La replicación es el proceso de síntesis de ADN que permite obtener una copia exacta de otra previa que actúa como molde.

Watson y Crick con su modelo del ADN explican fácilmente el proceso de replicación proponiendo que es semiconservativo, esto es, que las dos cadenas del ADN de la célula hija una procede del ADN parental y la otra se sintetiza de nuevo. Meselson y Stahl comprobaron experimentalmente esta hipótesis empleando la técnica de sedimentación de equilibrio en gradiente de densidad, marcando el ADN con el isótopo pesado de nitrógeno ( $N^{15}$ ) durante el crecimiento de bacterias de *E. coli* en un medio con  $^{15}NH_4Cl$  como única fuente de nitrógeno y trasladando las bacterias a un medio de nitrógeno  $^{14}N$  (isótopo natural). Después de varios ciclos de replicación, explicaron cuál era la distribución de esos isótopos del nitrógeno en las moléculas de ADN. Este experimento puso de manifiesto que la hipótesis de Watson y Crick acerca de la replicación de ADN era correcta (figura 4.3).

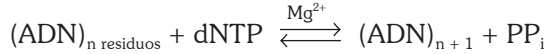
## Los mecanismos de replicación del ADN

Los enzimas que llevan a cabo la replicación del ADN se denominan polimerasas.



**FIGURA 4.3.** Proceso de replicación semiconservativo del ADN. Cada cadena parental sirve de molde a una cadena naciente.

A. Kornberg y col., en 1956 descubrieron y aislaron de extractos de células de *E. coli* la polimerasa I, llamada así porque posteriormente se descubrieron otras ADN polimerasas. La ADN polimerasa I cataliza la adición de unidades de desoxirribonucleótidos al extremo 3' de una cadena de ADN.



El enzima requiere los cuatro desoxirribonucleósidos-5'-trifosfato (dATP, dGTP, dTTP y dCTP) iones  $Mg^{2+}$  para sintetizar ADN. El símbolo dNTP indica cualquier desoxirribonucleósido-5'-trifosfato. El enzima une desoxirribonucleótidos en el extremo 3-OH libre de la cadena que sufre la elongación y que avanza en el sentido  $5' \rightarrow 3'$ . El enzima requiere una *cadena cebadora* con un grupo 3-OH libre y un *ADN molde* que contenga una región de una sola hebra. El  $PP_i$ , producto de la reacción es posteriormente hidrolizado a  $2 P_i$  ( $2 PO_4H_3$ ) por una pirofosfatasa inorgánica lo cual permite que la reacción de la polimerasa I se desplace a la derecha y el proceso de síntesis continúe.

La polimerasa I puede actuar como exonucleasa corrigiendo errores en dirección  $3' \rightarrow 5'$  y  $5' \rightarrow 3'$ . Así, comprueba el resultado de cada polimerización antes de incorporar el siguiente nucleótido y elimina los residuos incorrectamente apareados del extremo del cebador antes de continuar la polimerización.

En *E. coli*, la bacteria en que se encontró por primera vez la polimerasa I, se descubrió en 1969 otras dos polimerasas, denominadas II y III. Las ADN polimerasas II y III se parecen a la polimerasa I en varios aspectos:

- Catalizan la síntesis de ADN dirigida por un molde a partir de los 4 dNTP.
- Requieren un cebador con un grupo 3'-OH libre.
- La síntesis se realiza en la dirección  $5' \rightarrow 3'$  y
- Poseen actividad exonucleasa  $3' \rightarrow 5'$ .

Actualmente se cree que "in vivo" la polimerasa III sintetiza la mayor parte del ADN, que elimina el cebador y rellena los espacios vacíos, mientras la II participa en la reparación del ADN.

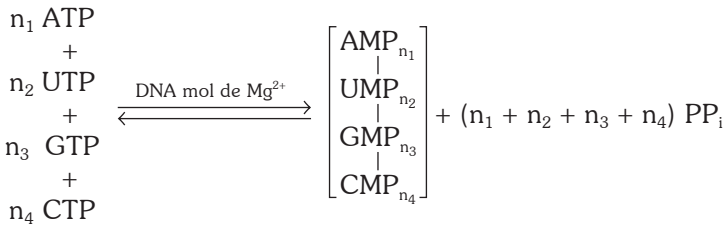
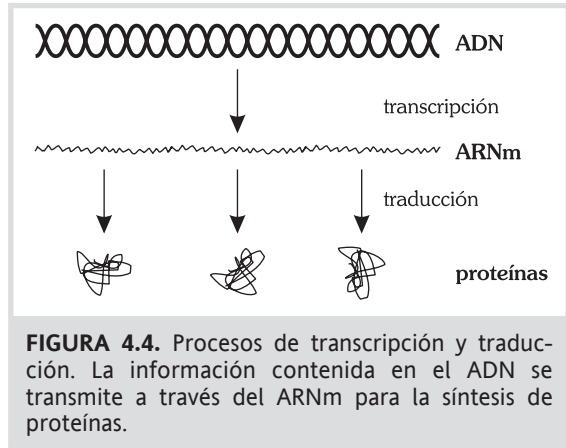
Además de estas tres proteínas se cree que el proceso de replicación intervienen más de 20 proteínas de las que en muy pocas se conoce su función como la helicasa, que desenrolla la doble hélice, la primasa que sintetiza el ARN cebador, las SSB, que estabilizan las regiones de hebras sencillas y la ADN ligasa que une los extremos del ADN.

## El proceso de transcripción

El ADN contiene la información no solo para producir otras moléculas de ADN como hemos visto, sino también para sintetizar moléculas de ARN (*transcrip-*

ción) que posteriormente van a dar lugar a las proteínas (*traducción*) (figura 4.4). El ADN no sólo sintetiza ARNm sino también otras formas estables de ARN como el ARNt y el ARNr.

Los enzimas que transcriben la información genética del ADN al ARN se denominan ARN polimerasas. Estos enzimas, a diferencia de las ADN polimerasas, no requieren de moléculas iniciadoras pero de forma semejante a ellas necesitan los 4 nucleósidos trifosfato y sintetizan en dirección 5' → 3' sobre moldes 3' → 5'.



En las células procariotas, como *E. coli*, solo se ha descrito una ARN polimerasa formada por dos subunidades  $\alpha$ , una  $\beta$ , una  $\beta'$  y una  $\sigma$ . En las células eucariotas existen tres ARN polimerasas denominadas I, II y III. La ARN polimerasa I realiza entre el 50-70% de la transcripción celular, se localiza en el nucleolo y transcribe los ARN ribosomales (ARNr); la polimerasa II se encuentra en el núcleo y sintetiza a las ARN precursores de los ARN mensajeros (ARNm) y finalmente la polimerasa III, que también se encuentra en el núcleo sintetiza los ARN de transferencia (ARNt).

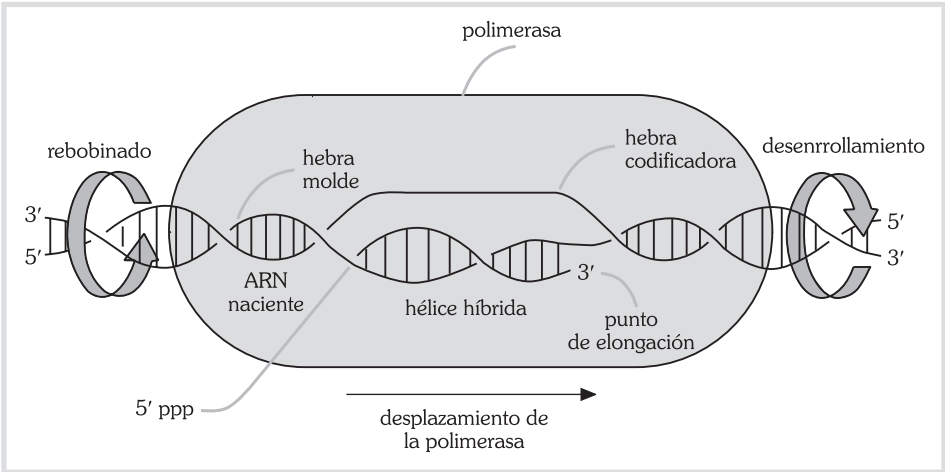
En la transcripción solo una de las dos cadenas del ADN sirve de molde. Algunos genes dentro del mismo cromosoma se transcriben de una de las cadenas y otras de la cadena opuesta. Para que se inicie el proceso de transcripción se requiere:

- a) una secuencia señal en el ADN: centro promotor y
- b) una o varias proteínas que reconozcan este centro y guíen a la ARN polimerasa.

Cuando se comparan las secuencias de muchos centro promotores, o simplemente promotores, procarióticos se pone en evidencia una característica nota-

ble, existen dos tramos de secuencias comunes uno 35 pares de base antes del punto de iniciación y el otro 10 pares de bases. Las bases se identifican con número positivos (hacia el extremo 3' del gen) o con números negativos (hacia el extremo 5') a partir del inicio de la transcripción. El fragmento -10 se denomina *caja Pribnow* tiene 6 pares de bases y es la más crítica en el reconocimiento de la ARN polimerasa. En células eucarióticas los promotores son más largos ya que poseen varias ARN polimerasas. Los promotores reconocidos por la polimerasa II tiene una secuencia equivalente a la Pribnow llamada *caja TATA* y se localiza alrededor de -30.

En *E. coli* la proteína  $\sigma$  capacita a la ARN polimerasa para reconocer los promotores y participa en la separación de las cadenas para que se transcriba una de ellas. La iniciación de la transcripción no requiere iniciadores. El primer ribonucleótido tiene 3 fosfatos en su extremo 5' y es pppG o pppA (figura 4.5).



**FIGURA 4.5.** La ARN polimerasa recibe instrucciones de una cadena del ADN para catalizar la síntesis de ARN.

Una vez iniciada la transcripción,  $\sigma$  se separa y la polimerización se lleva a cabo en dirección 5'  $\rightarrow$  3' similar a la replicación. La ARN polimerasa no corrige errores, pero la síntesis de muchos transcritos compensa la menor fidelidad en la transcripción. La terminación de la transcripción está controlada con gran exactitud: las regiones transcritas de los moldes de ADN contienen señales de terminación (*stop signals*); la más sencilla es una región palindrónica rica en GC seguida de una región rica en AT. El transcrito de ARN de este ADN palindrónico es autocomplementario. Por ello, sus bases se pueden emparejar para formar una estructura en horquilla con un tallo y un bucle, estructura favorecida por su elevado contenido en residuos GC. En algunos ARNm esta estructura es suficiente para concluir la terminación, en otros se requiere de la proteína  $\rho$  para que este proceso se lleve a cabo.

La transcripción se puede inhibir por la actinomicina D, la rifampicina y la estreptolidigina. La actinomicina D se intercala con las bases de ADN de doble cadena, principalmente en una región rica en guanina; si se usa a dosis bajas inhibe la síntesis de ARNm sin afectar la replicación del ADN. La rifampicina y la estreptolidigina inhiben directamente a la ARN polimerasa. La  $\alpha$ -amanitina inhibe la ARN polimerasa II de bacterias.

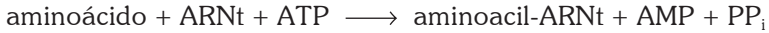
## El proceso de traducción (biosíntesis de proteínas)

La traducción constituye el último paso que materializa la información contenida en el ADN, mediante la descodificación de órdenes que determinan finalmente la secuencia de cadenas polipeptídicas concretas. Unas moléculas del tipo ARN de transferencia actúan como adaptadores encargados de hacer corresponder las distintas órdenes genéticas, transcritas desde el ADN a ARNm, y dirigir la inserción de aminoácidos de forma específica, de tal manera que se establece una correspondencia entre la secuencia de nucleótidos y la cadena de aminoácidos sintetizada, correspondencia que sustenta el concepto de código genético. El orden en el que aparecen los distintos nucleótidos en el ADN es, pues, determinante de la composición del polipéptido que se sintetiza, concretamente, se sabe que cada grupo de tres constituye una orden genética elemental que dirige la inserción de un aminoácido determinado y es conocido como codón. El conjunto de codones responsables de la síntesis de una cadena polipeptídica completa se ordena a lo largo de una secuencia de ADN constituyendo un gen. La síntesis de proteínas tiene lugar en fases. Tres son comunes a otros procesos de síntesis de cadenas complejas: iniciación, elongación y finalización. Un grupo de proteínas se estructuran formando los ribosomas, verdaderas maquinarias de montaje en la síntesis de proteínas en las que los diferentes tipos de ARNr desempeñan un papel activo junto a proteínas. Los ribosomas son orgánulos celulares desprovistos de membrana que están constituidos en su mayor parte por diferentes tipos de ARN ribosómico (ARNr) y proteínas que actúan, en realidad, como un sistema multienzimático que dirige el proceso de síntesis de proteínas.

La activación de los aminoácidos es una fase preparatoria que tiene un objetivo doble:

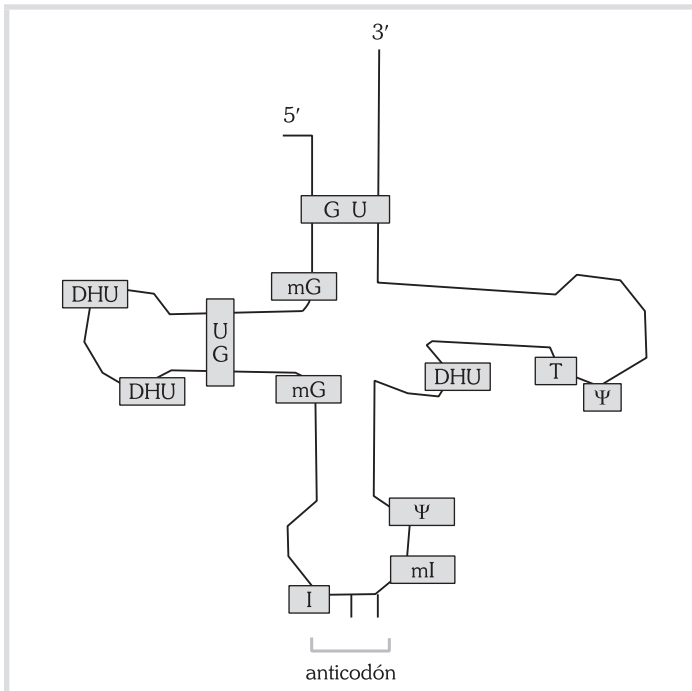
- a) Capacitar a los distintos aminoácidos para que puedan ser incorporados a la cadena naciente que se va a sintetizar, mediante su unión a un transportador que es el ARNt; y
- b) Establecer un sistema de correspondencias, mediado por el propio ARNt, al que se unen de forma específica, a través del cual puede ser interpretado el código genético.

Las aminoacil-ARNt sintetetas, son específicas de la unión de un aminoácido a su ARNt correspondiente. Son enzimas dependientes de ATP y  $Mg^{2+}$  que catalizan la reacción:



En la que el pirofosfato liberado es hidrolizado a fosfato inorgánico, lo que hace que el proceso tenga un balance energético favorable.

Cada aminoacil-ARNt sintetasa resulta doblemente específica: Por un lado, lo es de uno de los 20 aminoácidos y, por otro, de un tipo concreto de ARNt. Este hecho es de vital importancia porque permite establecer una línea de correspondencia unívoca entre un aminoácido determinado y una secuencia anticodón, característica del ARNt al que se une; y es en base a esta relación como cada uno de los codones del ARNm, dirige la inserción de un aminoácido específico, a través de la secuencia anticodón del ARNt, a la cual se acoplan. El reconocimiento del ARNt por la aminoacil-ARN sintetasa específica, depende de nucleótidos situados en posiciones críticas (figura 4.6), que difieren de un ARNt a otro, localizándose preferentemente en los brazos anticodón y del aminoácido.

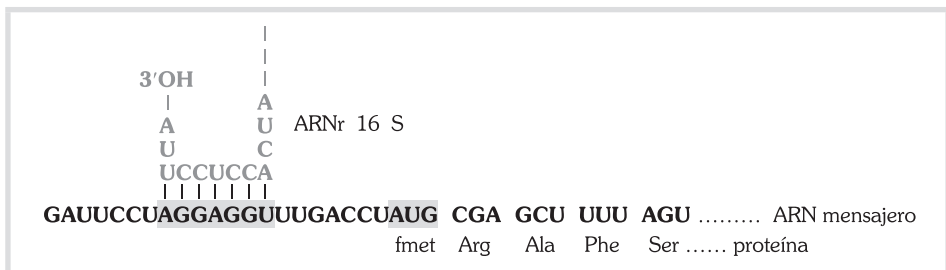


**FIGURA 4.6.** Puntos críticos en el reconocimiento del ARNt(Ala) de levadura. (DHU: dihidrouridina; I: inosina; ml: metilinosina; mG: metilguanosina; Ψ: pseudourinina; T: ribotimidina.

La fase de iniciación de la traducción comienza con la unión del ARNm al ribosoma, en la que intervienen factores de iniciación, y posterior incorporación de un ARNt iniciador que, en procariotas, codifica la formilmetionina (f-MET) y, en eucariotas, la metionina (MET), pero en ambos casos se trata de un RNA de transferencia distinto del que introduce la metionina en lugares intermedios durante el proceso de elongación de la cadena polipeptídica.

En procariotas, la metionil-ARNt-sintetasa incorpora primero el aminoácido y, posteriormente, es introducido un radical formilo en el grupo  $\alpha$ -amino de la metionina, por acción de una transformilasa, dando lugar al definitivo N-formilmetionil-ARNt. En los eucariotas, aunque el aminoácido no está formilado, el ARNt que actúa de iniciador es distinto al que incorpora la metionina a lo largo de la síntesis. Todos los RNA de transferencia que se unen a la metionina, sean iniciadores o no, disponen de un mismo anticodón (UAC) y, por tanto, su incorporación está dirigida por un mismo codón del ARNm que es el AUG.

El proceso de iniciación es bien conocido en las bacterias. La formación del complejo de iniciación comienza con la incorporación al ribosoma de un factor conocido como IF-3 (factor de iniciación 3). Seguidamente se une el ARNm, de forma que el triplete iniciador 5'-AUG queda situado en un lugar específico. Esto ocurre así gracias a la existencia, en el ARNm, de secuencias iniciadoras, próximas a AUG, conocidas como secuencias de Shine-Dalgarno (figura 4.7), las cuales se aparean con regiones específicas de ARN ribosómico, forzando así una localización concreta del triplete. Son estas secuencias las que permiten, además, distinguir entre el triplete iniciador y el que codifica la inserción de metionina en posiciones internas del polipéptido. Los diferentes aminoacil-ARNt que entran, ocupan, en primer lugar, el locus aminoacilo, sin embargo, y debido a la posición en la que se dispone AUG, en el ribosoma, durante la iniciación, el N-formilmetionil ARNt se sitúa directamente en el lugar peptidilo. El siguiente paso es la incorporación del factor IF-2 unido a GTP y la fijación del f-MET-ARNt al ribosoma que se une al codón de inicio AUG.



**FIGURA 4.7.** Secuencias de Shine-Dalgarno próximas a AUG en el ARNm.

En las células eucarióticas se conocen hasta nueve factores de iniciación distintos. Uno de ellos, la proteína fijadora del casquete de ARNm (residuo de



7-metil-guanosina en el extremo 5' del ARNm), permite la fijación del ARNm al ribosoma. A diferencia de procariotas, el ARNm eucariótico carece de secuencia identificadora, por lo que el triplete AUG iniciador se localiza posteriormente mediante un barrido del mensajero, en el que participan factores eIF4-A, eIF4-B y eIF4-F, y se procede a la unión del Met-ARNt, facilitada por el factor eIF2.

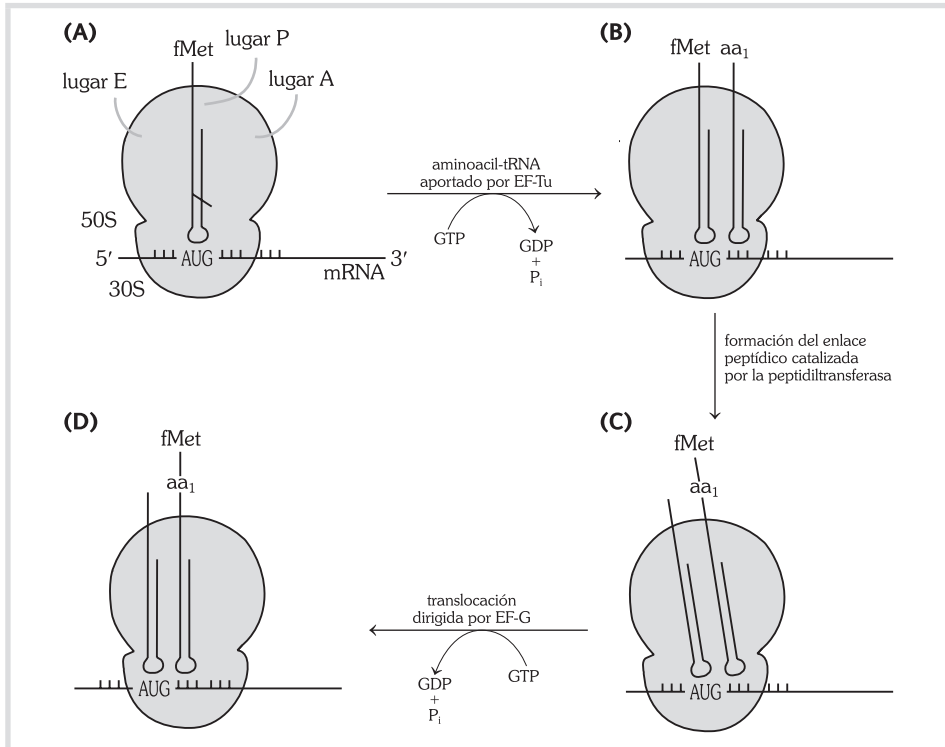
Tras las fases de activación de aminoácidos e iniciación, la inserción sistemática de aminoácidos para construir un péptido, según las indicaciones codificadas por el ARNm, tiene lugar a través del ciclo de elongación. El proceso es bien conocido en bacterias. Los requisitos para su puesta en funcionamiento son:

- a) La presencia de un complejo de iniciación con las características explicadas anteriormente.
- b) Factores proteicos de elongación consistentes en tres proteínas designadas como EF-G, EF-Tu y EF-Ts.
- c) El aminoacil-ARNt que corresponda al siguiente codón del ARNm, inmediato al AUG en dirección 3', y
- d) GTP.

La elongación se desarrolla mediante tres pasos que se repiten de forma cíclica (figura 4.8). En el primero, el aminoacil-ARNt se une al factor EF-Tu que, previamente, ha incorporado GTP. A continuación, todo el conjunto se incorpora al lugar A (Aminoacilo) del complejo de iniciación activo. En el segundo paso, se produce la transferencia del resto aminoacilo (en este caso formilmetionina) desde el ARNt que se encuentra en el lugar P (Peptidilo), al que ocupa el lugar A, estableciéndose un enlace peptídico entre ambos aminoácidos. El grupo  $\alpha$ -amino del aminoácido que ocupa el lugar A, ejerce una acción nucleofílica sobre el enlace éster que une el resto aminoacilo con el ARNt del locus P, desplazándolo de éste. El resultado es que, en el lugar A, el ARNt que lo ocupa muestra en su extremo 3' los dos aminoácidos, en el orden en el que entraron, en tanto que, en el lugar P, el primer ARNt que se fijó aparece desacilado.

El tercer paso corresponde a la translocación del ribosoma que se desplaza en dirección 3' hasta que un nuevo codón se sitúa en el locus A, mientras que el ARNt con los dos aminoácidos (dipeptidil-ARNt) ha pasado a ocupar el locus P y el ARNt desacilado es liberado. Este proceso requiere la participación del factor EF-G o translocasa y GTP.

Posteriormente se repite el mismo esquema, esto es, incorporación de un nuevo RNA<sub>t</sub> que sea complementario de la secuencia codón, acción peptidil transferasa que traslada el dipéptido del lugar P al lugar A, mediante enlace peptídico, lo que da lugar a un tripéptidil-ARNt y, posteriormente, nueva translocación.



**FIGURA 4.8.** Ciclo de elongación. **(A)** Complejo de iniciación. **(B)** Incorporación del aminoacil-ARNt siguiente, con intervención del factor EF-Tu. **(C)** Unión peptídica catalizada por la peptidiltransferasa. **(D)** Desplazamiento del ribosoma, con posterior expulsión del ARNt desacylado.

ción del ribosoma. En cada uno de estos pasos intervienen los factores indicados y GTP como aporte de energía. Así, el ciclo se va repitiendo en tanto que el ribosoma se desplaza en dirección 3', incorporando un nuevo aminoácido cada vez, con lo que la cadena polipeptídica se alarga desde su extremo amino hacia el carboxilo terminal. El mismo ARNm puede ser leído por varios ribosomas a la vez que constituyen un polirribosoma, lo que aumenta la eficacia del proceso.

En eucariotas, el ciclo de elongación sigue pasos similares, con factores denominados eEF-1 $\alpha$ , eEF-1 $\beta\gamma$  y eEF-2, cuyas acciones se corresponden con los de procariontes EF-Tu, EF-Ts y EF-G.

El proceso de elongación continúa hasta que se incorpora un triplete que tiene como significado la finalización de la síntesis. En procariontes participan tres factores de liberación (RF) que intervienen en la rotura del enlace que une la cadena polipeptídica al ARNt, en la liberación como polipéptido libre y en la

separación de las subunidades del ribosoma que, de esta forma, queda inactivo. El factor RF-1 reconoce los codones terminadores UAG y UAA, en tanto que RF-2 reconoce a UGA y UAA. En eucariotas un solo factor de liberación eRF reconoce los tres codones de finalización.

Posteriormente la cadena polipeptídica entra en una fase de maduración en la que es sometida a plegamiento y modificaciones que incluyen proteólisis en puntos específicos, modificación de cadenas laterales de determinados aminoácidos, formación de enlaces covalentes entre puntos determinados, generalmente puentes disulfuros entre restos de cisteína, e incorporación de grupos prostéticos, entre las más relevantes.

La posibilidad de interferir de forma específica e irreversible sobre la mayor parte de los procesos que constituyen la síntesis de proteínas, a través de sustancias inhibitoras, es un fenómeno ampliamente utilizado en la naturaleza como estrategia competitiva entre los distintos seres vivos, especialmente microorganismos. Antibióticos y toxinas integran la mayor parte del arsenal de este tipo de sustancias. Los aminoglucósidos (estreptomina, neomicina, tobramicina, etc.) actúan inhibiendo la síntesis bacteriana de proteínas en etapas iniciales de activación y en la formación del complejo iniciador. La estreptomina impide la translocación del ribosoma a lo largo del ARNm lo que bloquea la traducción e impide la incorporación de nuevos ribosomas. Las tetraciclinas se unen a ribosomas bacterianos impidiendo la incorporación del aminoacil-ARNt al locus A y, además, ejercen un efecto quelante sobre el  $Mg^{2+}$ , dificultando la unión de las dos subunidades ribosómicas. Los fenicoles (cloranfenicol) bloquean la transferencia de la cadena peptídica del locus P al locus A, impidiendo la formación del enlace peptídico, efecto que puede aparecer también en algunas células eucarióticas, lo que explica la toxicidad de estos fármacos.

Otro grupo de inhibidores con especial repercusión en el hombre son las toxinas. La toxina diftérica, procedente del *Corynebacterium diphtheriae*, actúa sobre el factor de elongación eucariótico eEF-2, responsable de la translocación del ribosoma. La toxina produce una ADP-ribosilación en un resto modificado de la histidina, denominado diftamida. La transformación de la diftamida bloquea la capacidad de eEF-2 para promover el desplazamiento del ribosoma sobre el ARNm. También la ricina, procedente del ricino, tiene una acción inhibitoria sobre los ribosomas eucarióticos.

## El código genético: características generales

El código genético es la relación entre la secuencia de bases en el ácido desoxirribonucleico (ADN, o de su ARNm) y la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

En la figura 4.9 se muestra el código genético resumen del trabajo realizado entre 1961 y 1964, principalmente por M. Niremberg, H. G. Khorana y S. Ochoa. En el código genético existen 64 codones para representar a los 20 aminoácidos. Algunos aminoácidos como la leucina, anginina y serina están codificados por 6 codones, otros por 2 a 4 y el triptófano y la metionina solo por 1. Hay 3 codones UAG, UAA y UAG que actúan de señales de terminación de la traducción (proceso de la síntesis de proteínas). Se dice que el código es degenerado porque un mismo aminoácido está codificado por más de un codón.

1ª Posición	2ª Posición								3ª Posición
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UGU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U C A G
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Final	UGA	Final	
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Final	UGG	Trp	
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U C A G
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U C A G
	AUU	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U C A G
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	

**FIGURA 4.9.** El código genético. El código es idéntico para todos los organismos desde las bacterias a los humanos.

La existencia de 61 codones para los 20 aminoácidos implica, al menos 61 ARNt, uno para codón. Actualmente se ha demostrado que hay varios ARNts que tienen anticodones que interactúan con más de un codón; estos ARNts tienen uracilo (U) o inosínico (I) en el extremo 5' del anticodón; en estos casos se ha demostrado que la complementariedad de las bases es menos estricta.

El orden en que se lee un codón es 5'-3', como corresponde a la dirección de avance del ribosoma, y el triplete anticodón del ARNt se inserta en dirección 3'-5', es decir, que la primera base del codón se aparea con la tercera del anticodón. De los tres nucleótidos del ARNt, el primero de ellos puede formar combinaciones mediante puentes de hidrógeno más débiles que las uniones A-U y G-C. Este hecho sustenta la **hipótesis del balanceo**, que afecta a la unión de los ARNt al ARNm, y que justifica la existencia de más de un codón

para la mayoría de los aminoácidos. Según esto, los dos primeros nucleótidos del codón establecen uniones estrictas, con el tercero y segundo del anticodón, respectivamente, siendo responsables de la especificidad definitiva de la secuencia, en tanto que la tercera base del triplete codón puede unirse, de manera menos específica, con el primero del anticodón, lo que hace que un mismo aminoácido pueda ser codificado por secuencias que se diferencien en el tercero de los nucleótidos. Así, arginina o leucina disponen de hasta seis secuencias codificadoras, mientras que triptófano o metionina sólo de una.

Como regla general, el ARNm es leído desde el triplete iniciador AUG, hacia el extremo 3', siguiendo la secuencia de codones, en un único marco de lectura, es decir, considerando la primera base contigua al AUG como inicio del triplete y así sucesivamente, hasta llegar a un triplete terminador. Una posibilidad de modificación del marco de lectura de un ARNm es la edición postranscripcional, como sucede en el caso de la síntesis de la apolipoproteína B de la LDL (lipoproteína de baja densidad), en el hombre, que permite la síntesis de las formas hepática e intestinal de la misma, a partir de un único ARNm, por acción de un enzima citosina desaminasa intestinal, que provoca la transformación de un codón específico CAA en el triplete de finalización UAA, resultando así la forma corta intestinal de la proteína.

El código genético es el mismo en todos los seres vivos, y a esta característica se la conoce como "*universalidad del código genético*". Hay algunas excepciones como el de las mitocondrias. En mitocondrias humanas el codón UGA de terminación se traduce por triptófano y AUA codifica para metionina en lugar de isoleucina.

El hecho de que el código este degenerado proporciona una menor incidencia de posibles mutaciones en el proceso de síntesis. Si no fuera así habría 20 tripletes (o codones) que codificarían los 20 aminoácidos y quedaría 44 tripletes de terminación. Esto podría dar una mayor probabilidad de mutación en la terminación de la cadena, lo que traería como consecuencia la síntesis de proteínas inactivas.

## REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

---

Un animal está formado por un conjunto de células que difieren en su morfología y función; sin embargo, todas las células se generan a partir de una sola. Actualmente conocemos que todas las células de un organismo tienen la misma información genética y que lo que las diferencia es la expresión selectiva de las diferentes secuencias de ADN. Ese hecho significa que en los organismos superiores cada célula regula, por una parte, la expresión de una serie de genes que codifican las moléculas implicadas en las reacciones metabólicas básicas y en la generación de estructuras comunes, y por otra, los genes que definen su estado y tipo de diferenciación.

En los organismos más simples como las células bacterianas la regulación de la expresión génica opera sobre la información relacionada en su adaptabilidad al medio externo. En las células eucarióticas existen además otros niveles de regulación, como por ejemplo a nivel de procesamiento y transporte de ARNm. Estas células tienen una gran cantidad de ADN y presentan una mayor complejidad en cuanto organización del genoma, estructura molecular de los cromosomas y moléculas implicadas en la transcripción.

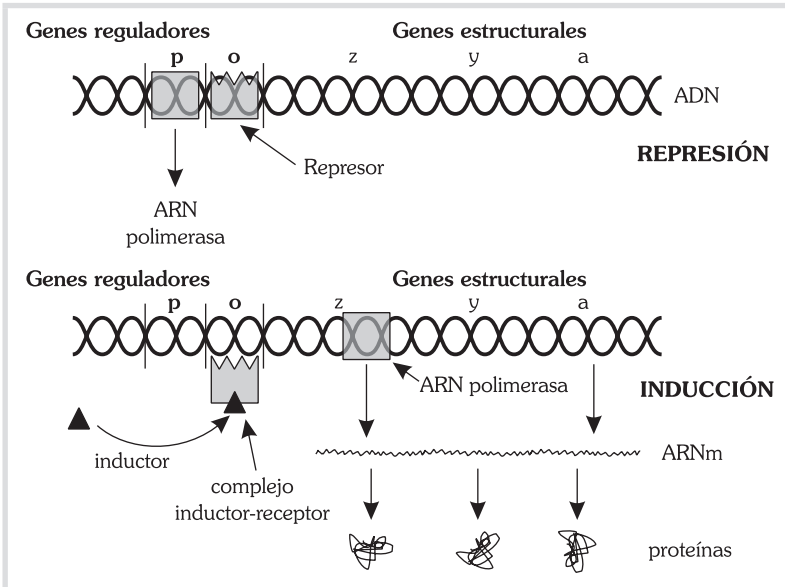
## Regulación génica en procariotas

Estos organismos poseen una gran capacidad para adaptarse al medio en que vive regulando la expresión de sus genes y acoplándose a las condiciones del entorno. Ello determina que, de acuerdo con la economía energética solo se sinteticen las proteínas que la célula necesita y no aquellas que no van a ser utilizadas, ya que el proceso de biosíntesis es muy costoso desde el punto de vista energético. Cuando *E. coli* crece en un medio que contiene glucosa como fuente de carbono y energía posee unos niveles muy bajos de los enzimas que intervienen en la utilización de otros azúcares, por ejemplo lactosa. Si a *E. coli* se le hace crecer en un medio con lactosa como fuente de carbono y energía induce la *síntesis coordinada de tres proteínas* relacionadas con la utilización o el catabolismo de la lactosa, en especial la  $\beta$ -galactosidasa, que aumenta unas 1.000 veces por célula de cuando crece en glucosa. Esto es, hay compuestos como la lactosa que inducen la síntesis de enzimas que intervienen en su metabolismo. El proceso se denomina inducción y las moléculas que lo producen inductores.

Existe el caso contrario a la inducción, que se denomina *represión*. Así hay enzimas que intervienen en la síntesis de ciertas moléculas, por ejemplo, triptófano. Cuando hay triptófano en el medio de cultivo, las células reprimen la síntesis de los enzimas que biosintetizan ese aminoácido; si se retira el triptófano cesa la represión y se inicia la síntesis de los enzimas necesarios para producirlo.

El control de la síntesis de proteínas en las células procariotas se lleva a cabo regulando, principalmente, la transcripción de los genes correspondientes. El control se realiza sobre *genes reguladores*, susceptibles de regulación y en contraposición de los *genes constitutivos* que se leen de manera constante cualquiera que sean las condiciones a que se someten las células. Los genes constitutivos codifican las *proteínas constitutivas*, proteínas que se necesitan en cantidades adecuadas en todos los momentos de la vida celular.

En 1961, Jacob y Monod publicaron sus estudios sobre el comportamiento de *E. coli* y una serie de mutantes cuando crecían en lactosa y propusieron un modelo de regulación (figura 4.10). A la unidad de regulación para el catabolismo de la lactosa le denominaron operón *lac*. Un operón está constituido por:



**FIGURA 4.10.** El operón *lac*. Cuando no hay lactosa en el medio, el represor actúa sobre el operador y no hay transcripción del ARNm. La presencia de lactosa permite que el inductor se una al represor liberando el operador y permitiendo que la ARN polimerasa sintetice ARNm y después los enzimas de la degradación de la lactosa.

- a) un gen regulador que codifica un represor,
- b) un operador, que es la secuencia de ADN a la que se une el represor y
- c) una serie de genes que se transcriben en un solo ARNm o ARNm policistrónico (cistrón = gen) y que codifica para proteínas implicadas en una vía metabólica común.

La transcripción del ARNm policistrónico está regulada por la interacción operador (ADN)-regulador (proteína).

El operón lactosa es un ejemplo clásico de sistema de inducción. La transcripción de los genes estructurales (x, y, a) que van a dar un *ARNm policistrónico* y que lleva la información para la síntesis de los tres enzimas que permiten la metabolización de la lactosa por la célula, requiere la unión de la ARN polimerasa a la zona del promotor (p). Cuando la bacteria crece en, por ejemplo glucosa, un represor actúa sobre el operador y no se producen la síntesis de los enzimas que utilizan la lactosa. Cuando esta sustancia se encuentra en el medio como única fuente de carbono y energía, un inductor (*alolactosa*, procedente de la lactosa) se une al represor variando la conformación del mismo y liberándolo del operador permitiendo que la ARN polimerasa sintetice el ARN mensajero y los enzimas de la degradación de la lactosa.

La regulación transcripcional de los operones en bacterias no solo afecta los genes de los procesos catabólicos, sino que también actúa en la regulación de enzimas de las rutas anabólicas, como en el control de la síntesis de enzimas que participan en la biosíntesis de aminoácidos. En ausencia de triptófano (Trp) en el medio de cultivo se sintetizan los cinco enzimas que participan en la síntesis de este aminoácido, pero en su presencia se reprime. Los genes de los cinco enzimas biosintéticos se encuentran ocupando posiciones adyacentes dentro del *operón del triptófano*. Cuando las concentraciones de este aminoácido son bajas la ARN polimerasa se une al promotor de la unidad de transcripción y se sintetizan los enzimas biosintéticos. El gen regulador de este operón codifica para una proteína reguladora (*aporrepressor*) que posee muy baja afinidad por el operador. Sin embargo, en presencia de Trp (*correpressor*), el apo-represor varía su conformación dando lugar a la formación del represor que se une al operador bloqueando la transcripción. Por ello, el triptófano controla la expresión del operón *trp* mediante un mecanismo de control negativo de la transcripción.

## Regulación de la expresión génica en eucariotas

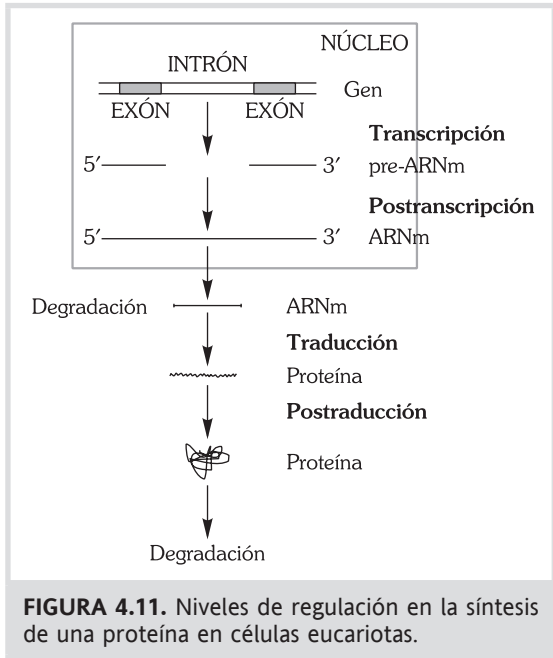
Aunque la expresión génica, tanto en eucariotas como en procariontes está controlada, principalmente, por el inicio de la transcripción la regulación en las eucariotas es más compleja que en las células bacterianas. Frente a los 4.000 genes presentes en el genoma bacteriano el humano posee unos 38.000, aunque no todos se expresan por igual en todas las células. A pesar de que todas las células poseen la misma información genética, una serie de proteínas se sintetizan en todos los tipos de células (proteínas constitutivas), mientras que otras son específicas de tejidos o células determinadas, pudiendo sintetizarse en cantidades abundantes como la hemoglobina o en pequeñas cantidades los receptores hormonales y los mensajeros. Se calcula que la célula eucariota expresa únicamente un 7% de su genoma, mientras que el 93% restante permanece silencioso. Esto ha llevado a pensar que en estas células existe un mecanismo general de represión y que la regulación está dada principalmente por la inducción selectiva de los genes. La mayoría de los modelos de regulación proponen la existencia de un número reducido de proteínas reguladoras que actúan en combinaciones diferentes y que pueden regularse unas a otras. Estas proteínas serían suficientes para la generación de un gran número de programas de expresión génica.

Una determinada proteína con células eucariotas puede estar regulada a diferentes niveles que se muestran en la figura 4.11.

## Mecanismos de control de la expresión genética en eucariotas

En las células eucariotas se han descubierto secuencias de bases que modifican la frecuencia de la transcripción a partir de un promotor. Estas secuencias





**FIGURA 4.11.** Niveles de regulación en la síntesis de una proteína en células eucariotas.

“potenciadoras” se han hallado cerca o próximos a los genes que codifican inmunoglobulinas, hormonas y en algunos virus. Se ha propuesto que el mecanismo de acción es a través de un cambio conformacional del ADN que favorece la unión de la ARN polimerasa a los promotores vecinos. En algunos casos, la regulación supone la amplificación o pérdida de secuencias específicas de ADN. Puede concluirse que en los organismos superiores la diferenciación celular es un proceso programado de represión e inducción de genes. Este proceso produce poblaciones de células que se diferencian entre sí

por el tipo de información que reprimen y expresan en un momento dado. Los mecanismos de represión e inducción actúan durante largos períodos de tiempo e inclusive algunos pueden ser permanentes; en las bacterias estos mecanismos son rápidos y transitorios.

## Recombinaciones genéticas

La recombinación genética “in vivo”, se produce por la aparición de mutaciones, combinación de cromosomas femeninos y masculinos durante la reproducción sexual, recombinación generalizada durante el apareamiento de cromosomas homólogos en la meiosis y por combinaciones genéticas incluidas por recombinación y transposición.

En los organismos superiores hay dos clases de recombinación genética, generalizada y específica de sitio u homóloga. En la primera se producen intercambios genéticos entre dos moléculas de ADN cualesquiera o segmentos de la misma molécula, que comparten una región extensa con secuencias homólogas. En la recombinación específica de sitio, el intercambio se lleva a cabo entre dos moléculas de ADN que tienen un pequeño número de bases homólogas flanqueadas por secuencias extensas no homólogas.

Existen elementos genéticos móviles denominados transposones que pueden infectar células de vertebrados como virus de ARN. Durante la infección el

ARN del virus transcribe una molécula de ARN que se inserta en el genoma celular. Los retrovirus pueden inducir tumores por varios mecanismos. En la especie humana se han descubierto dos clases de retrovirus capaces de inducir un tipo poco frecuente de leucemia y una tercera clase que es la responsable de inducir el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### **Recombinación genética “in vitro”. Ingeniería genética**

La construcción de moléculas recombinantes “in vitro” se base en el conocimiento de los mecanismos de replicación del ADN, de la estructura, organización y regulación de la expresión génica, así como del conocimiento y uso de los enzimas que actúan sobre el ADN. El conjunto de estos procesos es lo que se considera Ingeniería genética. El objetivo de esta tecnología es aislar genes (o secuencias concretas de ADN), reproducirlos en grandes cantidades dentro o fuera de la célula analizando, modificando y reinsertando dentro de un organismo; modificando por tanto la constitución genética del mismo. Ello permite varias aplicaciones:

- a) Producir grandes cantidades del producto codificado por el gen.
- b) Estudiar las consecuencias que una determinada modificación del gen puede ocasionar en el funcionamiento celular y
- c) Sustituir un gen defectuoso por otro adecuado.

Para construir una molécula recombinante se requiere:

- a) Identificar un fragmento o fragmentos de ADN que se desee clonar.
- b) Un vehículo molecular capaz de replicarse.
- c) Inserción de los fragmentos de ADN en el vehículo molecular.

Para identificar una secuencia concreta dentro de los miles o centenares de miles de fragmentos que forman la población global del ADN celular es un proceso que requiere disponer de una sonda o marcador concreto que permita seleccionar el gen elegido dentro del conjunto de fragmentos que se obtienen al hidrolizar con un enzima el genoma celular. La obtención de sondas para determinados genes ha sido posible gracias a la obtención de ADN complementarios (cADN), sintetizados a partir de la molécula de ARNm del gen, o bien mediante la síntesis química de pequeñas cadenas de secuencia de ADN complementarias a la cadena codificante del gen; estas se pueden deducir del conocimiento de la secuencia de un fragmento de la cadena polipeptídica por el codificada.

El ADN se amplifica “in vitro” mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o también “in vivo” mediante la introducción en una célula (generalmente una bacteria) y la posterior amplificación del número de copias del gen, a medida que se multiplica el organismo hospedador de dicho gen.

Los vehículos moleculares deben de cumplir algunos requisitos como:

- a) Tener un tamaño pequeño y ser fácil de purificar.
- b) Autorreplicarse de forma eficaz.
- c) Conocer la secuencia de bases.
- d) Ser fácil de identificar.
- e) Contener sitios de reconocimiento de enzimas de restricción, y
- f) Disponer de métodos sencillos para identificar las moléculas recombinantes.

Los vehículos más utilizados son los replicones de bacterias: plásmidos y fagos.

Para generar fragmentos de ADN se suele utilizar la digestión con enzimas de restricción. La utilización de varias enzimas con sitios de ruptura específicas origina un elevado número de fragmentos de ADN que permite construir bibliotecas de genes o genotecas. Hay otro método que es la síntesis enzimática de fragmentos de ADN a partir de moldes de ARNm; estos fragmentos se denominan cADN y se utilizan para obtener genes específicos.

Una vez obtenidos los fragmentos de ADN, los extremos se pueden modificar enzimáticamente para favorecer su unión al ADN del replicón que funcionará como vehículo molecular para introducirlos por transformación en la bacteria.

Estos fragmentos también pueden marcarse radiactivamente para utilizarse como sonda, principalmente en experimentos de hibridación de tipo Southern y Northern.

En el método Southern se purifica el ADN que se quiere analizar, luego se fragmenta con enzimas de restricción y se separan los fragmentos por electroforesis en geles de agarosa. Se pasa los fragmentos a un filtro, se trata con álcali y se agrega la sonda con un fragmento de ADN marcado radiactivamente y desnaturalizado. Posteriormente el filtro se lava, se seca y se pone en contacto con una película de fotografía. Al revelar la película las secuencias que hibridan con la sonda aparecen en pequeñas líneas de color negro. En el método Northern la hibridación es ARN(filtro)-ADN(sonda). En este método el ARNm total se separa por electroforesis en un gel, se transfiere a un filtro y se hibrida con el ADN radiactivo. En este caso se detecta la presencia de moléculas de ARNm con secuencias complementarias al ADN de la sonda.

---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 Señalar qué afirmación sobre el ADN no es cierta:**

- (A) Es el portador genético en todas las células.
- (B) Algunos virus no lo contienen.
- (C) Está constituido por desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos.
- (D) Los grupos azúcares y fosfatos tienen una función estructural.
- (E) El orden de las bases es el responsable de la información genética.

**2 Sobre la base de que el ADN es el portador del mensaje genético, indicar qué afirmación es cierta:**

- (A) El ADN de las células hepáticas es diferente al de las del páncreas.
- (B) La alimentación influye notablemente sobre la composición del ADN.
- (C) El proceso de envejecimiento provoca la disminución del ADN celular.
- (D) La composición de bases varía de unas especies a otras.
- (E) Las bases púricas y pirimidinas se encuentran relacionadas según:  
 $A + T = C + G$ .

**3 Referente a la estructura del ADN, no es cierto que:**

- (A) Las bases se encuentran en el interior de la molécula.
- (B) Que esté constituida por dos hebras o cordones que se complementan.
- (C) El emparejamiento de las bases es específico: Adenina-guanina y citosina-timina.
- (D) El diámetro de la hélice es constante: las bases están separadas siempre a la misma distancia.
- (E) La estructura del ADN es estable gracias a los puntos de hidrógeno que se establecen entre las bases.

**4 ¿Qué significa que la replicación del ADN es semiconservativa?**

- (A) Que las dos cadenas de ADN de las células hija proceden de las dos de la célula parental.
- (B) Que ninguna de las dos cadenas de ADN procede de la célula parental.
- (C) Que la mitad de una cadena de ADN hija procede de ADN del padre y la otra mitad de la otra cadena.

- D) Que una cadena del ADN procede del ADN parental y la otra se sintetiza de nuevo.
- E) Que las dos cadenas del ADN se sintetizan de nuevo a partir de las cadenas de ADN parental.

**5 La replicación del ADN es realizada por enzimas que se denominan:**

- A) Polimerasas.
- B) Deshidrogenasas.
- C) Fosfatasas.
- D) Quinasas.
- E) Hidrolasas.

**6 El RNA se diferencia del DNA en lo siguiente:**

- A) El azúcar es distinto en el DNA y en el RNA.
- B) El RNA lleva uracilo en vez de timina.
- C) El uracilo del RNA empareja con adenina.
- D) Los genes de los virus pueden originarse tanto del DNA como del RNA.
- E) Sus estructuras son diferentes.

**7 Los desoxirribonucleótidos, unidades constituyentes del ADN, están formados por:**

- A) Bases y azúcares.
- B) Azúcares, fosfato y bases inorgánicas.
- C) Bases, azúcares y fosfatos.
- D) Bases púricas, fosfatos y azúcares.
- E) Bases pirimidínicas y fosfatos.

**8 La polimerasa I requiere para su actividad:**

- A) Cualquier ion metálico bivalente.
- B) Las cuatro clases de desoxirribonucleósido-5' trifosfato.
- C) Un ADN molde con 5'-OH libres.
- D) Un ADN molde con grupos 3'-OH libres.
- E) Un ADN cebador o "primer".

**9 Sobre cromosomas y genes señalar qué (o cuáles) afirmaciones son ciertas:**

- A) El cromosoma de *E. coli* contiene varias moléculas de ADN.
- B) Las células vegetales y animales contienen más de un cromosoma.

- C Un gen es un segmento de cromosoma que codifica la cadena polipeptídica de una proteína.
- D Una proteína de un peso molecular de 3.000 está codificada por un fragmento de 1.000 nucleótidos.
- E Una secuencia de 3 nucleótidos consecutivos es un codón.

**10 Referente a las formas y/o tamaños de los genes no es cierto que:**

- A El cromosoma (o genoma) de *E. coli* es circular y contiene  $4,2 \times 10^6$  pares de bases.
- B La longitud total del ADN de las células humanas es de 2 metros y contiene  $3,0 \times 10^9$  pares de bases.
- C El ADN de algunos de algunos orgánulos celulares como el de las mitocondrias es idéntico al del núcleo.
- D Los tamaños de los genes de una misma célula son idénticos.
- E El tamaño de un gen bacteriano en número de nucleótidos es el del número de residuos de aminoácidos de la proteína multiplicado por tres.

**11 Una de las proteínas indicadas a continuación no participa en el proceso de replicación de ADN:**

- A Pirofosfatasa inorgánica.
- B ADN polimerasa III.
- C SSB.
- D ADN ligasa.
- E Fosfatasa ácida.

**12 En el proceso de replicación del ADN es cierto que:**

- A La ADN polimerasa I participa en la replicación pero no en la reparación del ADN.
- B La ADN polimerasa II se parece a la I en que posee actividad exonucleasa  $5' \rightarrow 3'$ .
- C Los ADN polimerasa I, II y III tienen actividad de síntesis en dirección  $5' \rightarrow 3'$  pero no en dirección  $3' \rightarrow 5'$ .
- D "In vivo" la polimerasa que actúa sintetizando realmente las hebras de ADN es la III.
- E Después de la síntesis del nuevo ADN el cebador es eliminado por la polimerasa II.

**13 Sobre las mutaciones en el ADN indicar qué respuestas no son correctas:**

- A Existen agentes mutagénicos químicos muy efectivos.
- B Algunos se producen espontáneamente.
- C Las mutaciones nunca se producen durante la replicación.
- D Se originan por ruptura del ADN.
- E El cambio de una base del ADN por otra se considera una mutación.

**14 A nivel molecular las mutaciones espontáneas se pueden producir como consecuencia de:**

- A La ruptura de enlaces de hidrógeno entre las bases.
- B La acción de enzimas defectivos.
- C La ruptura de enlaces entre D-desoxirribosa y el fosfato.
- D Las formas resonantes de las bases.
- E La ruptura de enlaces entre la D-desoxirribosa y la base.

**15 ¿Qué papel tiene el RNAm en el organismo?**

- A Un papel estructural.
- B Sirve de molde para la síntesis proteica.
- C La secuencia de aminoácidos de una determinada proteína no es siempre la traducción de la secuencia de bases del RNAm.
- D No todas las proteínas celulares se sintetizan a partir de este RNA.
- E Transporta el aminoácido al ribosoma.

**16 Dos frases de las indicadas abajo no son correctas:**

- A El ADN lleva la información genética para la síntesis de ADN y de ARN.
- B Los enzimas que sintetizan ARN se denominan ARN polimerasas, son semejantes a los ADN polimerasas, pero no requieren moléculas iniciadoras.
- C En células eucariotas se han descubierto los enzimas ARN polimerasa I, II y III.
- D Todos los genes del mismo cromosoma se transcriben de la misma cadena de ADN.
- E Para que se inicie el proceso de transcripción el ARN porta varias señales.

**17 ¿Qué se entiende por transcripción del DNA?**

- A Es la síntesis del DNA.
- B Es un proceso complejo opuesto al de replicación.
- C Es la degradación del DNA.
- D Es un mecanismo regulado por DNA polimerasas.
- E Es igual en células procariotas y eucariotas.

**18 A nivel de los enzimas que intervienen en la síntesis del RNA, ¿existe alguna diferencia entre células pro y eucariotas?**

- A No existe ninguna diferencia.
- B En bacterias sólo existe un tipo de RNA polimerasa, a diferencia de las células eucariotas, en que intervienen tres RNA polimerasas diferentes.
- C En las células procariotas los diferentes tipos de RNA se sintetizan por distintas polimerasas.
- D En las células eucariotas sólo se han descubierto dos tipos de RNA polimerasas.
- E Las RNA polimerasas son las mismas en todas las células.

**19 Respecto a la síntesis de ARN en células eucarióticas señalar qué frases son correctas:**

- A La ARN polimerasa III, transcribe los genes que codifican el ARNt.
- B La actinomicina D inhibe a dosis bajas, la replicación del ADN sin afectar la síntesis de ARNm.
- C La ARN polimerasa II que sintetiza los promotores de la ARNm es inhibida por la  $\alpha$ -amanitina.
- D Las ARN polimerasas como los ADN polimerasas poseen actividad correctora de la función de polimerización.
- E Los promotores de las células eucarióticas son más numerosos que los de las procariotas, pero más pequeños.

**20 Sobre la ARN polimerasa de bacterias no es cierto que:**

- A Sea insensible a la rifampicina.
- B Que la subunidad  $\sigma$  reconozca a los promotores.
- C Reconozca las señales de terminación que son regiones palindrómicas ricos en GC.



- D) Que inicie el proceso de transcripción porque reconoce dos regiones, una de ellas denomina caja TATA.
- E) Esté formada por 2 subunidades  $\alpha$ , una  $\beta$ , otra  $\beta'$  y una quinta denominada  $\sigma$ .

**21 Existen dos frases sobre el código genético incorrectas:**

- A) El código genético es degenerado.
- B) Todos los codones que contiene codifican aminoácidos.
- C) Protege la síntesis proteica contra las mutaciones.
- D) Cada codón representa un aminoácido específico.
- E) La metionina y el triptófano son codificados por un codón.

**22 Señalar qué frase sobre el código genético es la correcta:**

- A) Es diferente en células procariotas y eucariotas.
- B) Hay varios ARNt, que tiene anticodones que interaccionan con más de un codón.
- C) De los 64 codones identificados, 41 codifican aminoácidos.
- D) En mitocondrias humanas hay 4 codones de terminación.
- E) En la mayoría de los casos la degeneración implica la primera base del triplete.

**23 Las mutaciones se producen como consecuencia de:**

- A) Las formas resonantes de las bases.
- B) La ruptura del DNA.
- C) La ruptura del RNA.
- D) La ruptura de los enlaces entre bases.
- E) La acción de enzimas de replicación defectuosos.

**24 Las mutaciones son:**

- A) Ocasionales.
- B) Permanentes.
- C) Generalizadas.
- D) Ambiguas.
- E) Transitorias.

**25 Las mutaciones se pueden producir por la acción de:**

- A) Ácido clorhídrico.
- B) Hipoxantina.
- C) Ácido nitroso.
- D) Xantina.
- E) Luz ultravioleta (UV)

**26 De los 64 codones identificados:**

- A) 24 de ellos codifican aminoácidos.
- B) 34 de ellos codifican aminoácidos.
- C) 40 de ellos codifican aminoácidos.
- D) 61 de ellos codifican aminoácidos.
- E) Todos ellos codifican aminoácidos.

**27 En la biosíntesis proteica los aminoacil-ARNt sintetasa son enzimas:**

- A) Sintetizadores de aminoácidos.
- B) Sintetizadores del ARNt.
- C) Activadores de ARNt.
- D) Activadores de aminoácidos.
- E) Activadorae de ARNt y aminoácidos simultáneamente.

**28 Los ARN de transferencia de deficiente especificidad:**

- A) Son distintos estructuralmente.
- B) Están siempre unidas al ATP.
- C) Tienen un diseño estructural común.
- D) Presentan un número de nucleótidos diferente.
- E) Están siempre fosforilados.

**29 Señalar en qué consiste la teoría del balanceo:**

- A) En el desplazamiento alternativo de la secuencia de bases.
- B) En el desplazamiento del ARNm entre las dos subunidades del ribosoma.
- C) En el desplazamiento de los aminoácidos a lo largo del ARNm.
- D) En la unión de los aminoácidos a varios ARNt.
- E) En el reconocimiento del ARNt por más de un codón del ARNm.

**30 Indicar cuáles de las siguientes frases son correctas:**

- A) El ARN mensajero reconoce al primer aminoácido de la cadena proteica.
- B) El ARN reconoce el anticodón de un ARN de transferencia.
- C) Los ribosomas coordinan las interacciones entre ARNts, ARNm y proteínas.
- D) Los ribosomas proporcionan energía para la activación de los aminoácidos.
- E) Son reservorios de ARNt.

**31 En la biosíntesis de proteínas intervienen:**

- A Exclusivamente ribosomas.
- B Sólo moléculas de RNA de transferencia (ARNt).
- C Sólo moléculas de RNA mensajero (ARNm).
- D Muchas proteínas distintas.
- E Todos los elementos anteriores.

**32 Señalar qué frases respecto de la traducción son correctas:**

- A El ARN mensajero siempre se traduce en la dirección 5' → 3'.
- B Los ribosomas proporcionan la energía para la traducción.
- C El ARN mensajero se traduce indistintamente en la dirección 3' → 5' y 5' → 3'.
- D Los aminoácidos van uniéndose directamente al ARNm.
- E La señal de iniciación con el ARNm incluye una secuencia homóloga en el ARNr de 16S y el codón de iniciación AUG o GUC.

**33 La síntesis de proteínas se realiza:**

- A Desde el grupo amino al carboxilo.
- B Desde el grupo carboxilo al amino.
- C Indistintamente desde un grupo u otro.
- D Desde un grupo u otro según el tipo de proteína que se vaya a sintetizar.
- E Mediante uniones entre péptidos de distinta longitud.

**34 En todos los casos los aminoácidos para poder ser utilizados en la biosíntesis proteica deben estar:**

- A Oxidados.
- B Reducidos.
- C Activados.
- D Unidos a proteínas transportadoras.
- E Unidos a la cubierta externa del ribosoma.

**35 En la biosíntesis proteica de procariotas no es cierto que:**

- A Una molécula de ARN mensajero pueda ser traducida por un número variable de ribosomas.
- B Una molécula de ARN mensajero es traducida por cinco ribosomas.
- C La formilmetionil-ARNt inicia el proceso de síntesis proteica.

- D) El metionil-ARNt inicia el proceso de biosíntesis proteica.
- E) El codón de iniciación es AUG o GUG.

**36** Los codones que no especifican a ningún aminoácido son:

- A) UAU.
- B) UAA.
- C) UAG.
- D) UGA.
- E) CUU.

**37** La biosíntesis proteica finaliza:

- A) Cuando existen factores de liberación que reconocen los codones terminales.
- B) Se terminan las moléculas de ARNt.
- C) Se traduce toda la cadena de ARNm.
- D) Se disocia el ribosoma en dos subunidades.
- E) Se inactivan los factores de elongación.

**38** ¿Cuál o cuáles de las fases de la biosíntesis proteica requieren aporte de energía?

- A) Iniciación.
- B) Elongación.
- C) Terminación.
- D) Iniciación y terminación.
- E) Las tres fases requieren aporte energético.

**39** Una molécula de RNA mensajero puede ser traducida por:

- A) Sólo un ribosoma.
- B) Sólo dos ribosomas.
- C) Cinco ribosomas.
- D) Quince ribosomas.
- E) Un número variable de ribosomas.

**40** Señalar qué sustancias inhiben la síntesis de proteínas en las células eucariotas:

- A) Tetraciclina.
- B) Estreptomicina.
- C) Cloramfenicol.
- D) Cicloheximida.
- E) Kanamicina.

**41** En relación a los ácidos nucleicos indicar qué frases son verdaderas:

- A) El apareamiento de las bases tiene lugar entre una púrica y otra pirimidínica.
- B) El enlace entre una base guanina y otra citosina origina dos enlaces de hidrógeno.
- C) Las dos cadenas polinucleóticas en el ADN tiene polaridad opuesta.

- D) Un par de bases enlazadas en el ADN de la doble hélice tiene una estructura hemisférica.
- E) Cuando la base apareada es timina el enlace es menos efectivo que el uracilo por la interferencia que el grupo 5-metilo en el enlace de hidrógeno.

**42 Dos de las siguientes frases sobre la síntesis del polinucleótido poli-U no son ciertas:**

- A) La hidrólisis completa proporciona uracilo, ribosa y fosfato.
- B) En una electroforesis migrará al polo positivo.
- C) Cuando se utiliza como mensajero sintético en una preparación ribosomal se incorpora un aminoácido determinado a un péptido.
- D) Forma una doble hélice apareándose consigo mismo.
- E) Actúa como un ARN de transferencia para fenilalanina.

**43 En relación con la síntesis de proteínas, indicar qué frases no son ciertas:**

- A) Un aminoácido se une a la molécula de ARNt por un enlace éster de un grupo 2'-hidroxilo de la ribosa.
- B) En la síntesis de muchas moléculas proteicas, un residuo metionina es liberado del extremo N-terminal.
- C) El ARN mensajero es traducido desde el extremo 3' al 5'.
- D) Una cadena polipeptídica está asociada con las dos subunidades mayores ribosomales.
- E) El ARN mensajero tiene generalmente en el extremo 5', una secuencia de bases que codifica para un péptido precursor.

**44 Referente al aislamiento del ADN no es cierto que:**

- A) Para aislar el ADN se puede emplear la ultracentrifugación normal.
- B) El ADN se puede fragmentar por endonucleasas de restricción.
- C) Los fragmentos de restricción obtenidos de la degradación del ADN se pueden separar por electroforesis.
- D) Los plásmidos se pueden romper por endonucleasas de restricción.
- E) Existen ADN endonucleasas y ADN exonucleasas.

**45 Sobre el análisis de los ácidos nucleicos es cierto que:**

- A) La técnica de Southern se utiliza para el análisis de fragmentos de ADN.

- B) La técnica de Southern es especialmente efectiva para detectar ARNt.
- C) En la técnica de Southern los fragmentos de ácido nucleico separados por electroforesis en agarosa se transfieren a una membrana de nitrocelulosa.
- D) La técnica de Northern sirve para analizar la concentración de ARNt.
- E) La técnica de Northern se utiliza en estudio del control de la expresión génica del ADN.

**46 Entre las aplicaciones de la ingeniería genética se encuentran:**

- A) Modificar las cantidades de ARN celular.
- B) Producir grandes cantidades del producto codificado por el gen.
- C) Estudiar las consecuencias que una determinada modificación del gen puede ocasionar en el funcionamiento celular.
- D) Sustituir un gen defectuoso por otro normal.
- E) Introducir proteínas en la célula para controlar la expresión génica.

**47 Indicar cuál(es) de las siguientes afirmaciones es(son) objetivo(s) en ingeniería genética:**

- A) Conocer la naturaleza de los genes.
- B) Sustituir el gen de un enzima defectuoso por un gen normal.
- C) Estudiar el fenotipo de un gen modificado.
- D) Producir grandes cantidades del producto codificado por un gen.
- E) Caracterizar los RNA mensajeros.

**48 Un vehículo molecular o factor de clonación debe cumplir:**

- A) Poseer un tamaño grande para clonar varios fragmentos de ADN a la vez.
- B) Replicarse únicamente cuando lo hace el genoma de la célula.
- C) Poseer sitios definidos de reconocimiento para endonucleasas de restricción.
- D) Conocer algunas de las secuencias de bases de algunos fragmentos.
- E) Poseer marcadores que permitan su identificación.

**49 Los factores o vectores de clonación:**

- A) Deben poseer gran tamaño para llevar mayor información.
- B) No es necesario conocer su secuencia de bases.
- C) Deben carecer de autorreplicación.

- D) No requieren poseer marcadores.
- E) Deben poseer secuencias dianas o sitios de reconocimientos a enzimas de restricción.

**50 Sobre el cADN:**

- A) Se sintetiza exclusivamente a partir de ARNm.
- B) Suele poseer intrones y exones.
- C) No puede hibridar con fragmentos de ADN.
- D) Está formado por una cadena de polinucleótidos.
- E) Puede servir para seleccionar un clon de una genoteca.

**51 Señalar qué frase relativa a la recombinación genética no es correcta:**

- A) La secuencia completa del genoma humano se conoció en el año 2000.
- B) La técnica de PCR permite amplificar secuencias concretas de ADN.
- C) Para obtener la secuencia de un gen no es necesaria la clonación.
- D) Actualmente se conocen millares de marcadores genéticos diferentes.
- E) Se puede amplificar una secuencia de ADN introduciéndola en el genoma de una bacteria.

**52 Una de las siguientes afirmaciones con respecto a la expresión génica en *E. coli* es falsa:**

- A) La glucosa reprime la síntesis de enzimas catabólicos de otros azúcares.
- B) Algunos aminoácidos reprimen la síntesis de los enzimas que participan en su síntesis.
- C) Determinados azúcares inducen la síntesis de enzimas catabólicos.
- D) Posee una capacidad limitada para regular la síntesis de enzimas.
- E) La cantidad de proteína se puede regular a nivel genético.

**53 Señalar qué frases sobre la utilización de lactosa por *E. coli* son ciertas:**

- A) La lactosa induce más de 1.000 veces la síntesis de la  $\beta$ -galactosidasa.
- B) La lactosa induce la transcripción de más de un gen del operón *lac*.
- C) La lactosa inhibe la síntesis de la  $\beta$ -galactosidasa.

- D) La presencia de glucosa activa la acción inductora de la lactosa.
- E) La glucosa inhibe la síntesis de los enzimas catabólicos de la lactosa.

**54 Señalar qué afirmación respecto al operón es cierta:**

- A) El represor se une a los genes estructurales.
- B) El operador y el promotor se encuentran en secuencias muy separadas del ADN.
- C) El represor se une a la ARN polimerasa e inhibe su actividad.
- D) El represor tiene gran afinidad por el gen regulador.
- E) El represor se une al operador.

**55 Dos de las afirmaciones respecto al control del operón triptófano en *E. coli* son ciertas:**

- A) La unión del triptófano al apo-represor disminuye la afinidad de este por el operador.
- B) La unión del triptófano al apo-represor estimula la transcripción de los genes estructurales.
- C) El triptófano se une a una proteína específica denominada apo-represor.
- D) El triptófano estimula directamente la transcripción de los genes estructurales.
- E) El triptófano regula la expresión del operón *trp* mediante un mecanismo del control negativo a nivel de transcripción.

**56 Una de las afirmaciones sobre el control de la expresión genética no es cierta:**

- A) El genoma bacteriano contiene unos 4.000 genes diferentes.
- B) El genoma humano contiene unos 38.000 genes.
- C) La mayoría de los genes eucariotas se encuentran en el núcleo.
- D) El citoplasma eucariota es donde se transcribe la mayoría de los genes.
- E) Todas las células de un animal superior contienen el material genético completo.

**57 Referente a la síntesis de proteínas en células procariontas y eucariotas no es cierto que:**

- A) Las proteínas denominadas “constitutivas” se sintetizan constantemente y prácticamente en todas las células.



- B Las proteínas denominadas “inducibles” se sintetizan en presencia del sustrato inductor.
- C Hay proteínas, en las células eucariotas, que son específicas de tejidos y se sintetizan en grandes cantidades.
- D Generalmente todos los genes que codifican los enzimas degradativos de un compuesto se encuentran en el mismo operón.
- E La síntesis de proteínas se realiza en el proceso de traducción.

**58 De las siguientes afirmaciones sobre procesos génicos es cierta:**

- A La recombinación genética se puede producir por la aparición de mutaciones.
- B La aplicación génica es muy frecuente en mamíferos.
- C La amplificación génica se produce en respuesta de una señal externa.
- D En células procariotas no se ha observado translocación de genes.
- E La recombinación genética se puede producir por transposición.

---

## RESPUESTAS RAZONADAS

---

- 1**  C El ADN está constituido únicamente por desoxirribonucleótidos.
- 2**  D La composición de las bases varía de unas especies a otras.
- 3**  C El emparejamiento de las bases es específico: adenina-timina y citosina-guanina.
- 4**  D Que una cadena de ADN procede del ADN parental y la otra se sintetiza de nuevo.
- 5**  A Se denominan polimerasas y se conocen al menos tres que se denominan polimerasa I, II y III.
- 6** Todas las frases son correctas.
- 7**  C Los desoxirribonucleótidos están constituidas por bases, azúcar y fosfato.

**8**  B,  D y  E La polimerasa I requiere las 4 desoxirribonucleósidos-5-trifosfato, un ADN molde con grupos 3'-OH libres, un ADN cebador y específicamente iones  $Mg^{2+}$ .

**9**  B,  C y  E Las células vegetales y animales contienen más de un cromosoma. Un gen es un segmento de cromosoma que codifica una cadena proteica. Un codón es una secuencia de 3 nucleótidos consecutivos.

**10**  C y  D El ADN de los orgánulos celulares es diferente al del núcleo de la célula. Los tamaños de los genes son diferentes y corresponden al tamaño de la proteína que codifican.

**11**  E Fosfatasa ácida.

**12**  C y  D Las tres polimerasas tienen en común cuatro acciones entre las que se encuentran que sintetizan la cadena en dirección  $5' \rightarrow 3'$  pero no  $3' \rightarrow 5'$  y la polimerasa III es la que "in vivo" sintetiza las hebras del nuevo ADN.

**13**  C y  D Las mutaciones se pueden originar durante la replicación y de hecho una de las funciones de la ADN polimerasa I es corregir errores y se originan por ruptura del ADN.

**14**  D Las formas resonantes (tautómeras) que puedan presentar las bases hacen que se apareen de forma diferente: la forma amino de la adenina se aparea con la citidina en vez de la timina, y esta mutación queda permanente.

**15**  B El ARN sirve de molde y dirige la síntesis de todas las proteínas celulares; su secuencia de bases se traducirá en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

**16**  D y  C Algunos genes del mismo cromosoma se transcriben de una cadena y otros de la cadena opuesta. Las señales para el proceso de transcripción se encuentran en el ADN.

**17**  E Es el proceso en que el ADN sintetiza ARN, la secuencia de bases del ARN es complementaria a la de una de las hebras del ADN. El proceso se lleva a cabo gracias a la ARN polimerasa.

**18** **B** La síntesis de los diferentes ARN corre a cargo de un solo tipo de ARN polimerasa en el caso de las bacterias, a diferencia de lo que ocurre en las células eucariotas, en las que intervienen tres tipos de ARN polimerasas diferentes que controlan tres modelos distintos de transcripción.

**19** **A** y **C** La ARN polimerasa III que se encuentra en el núcleo transcribe los ARNt. La ARN polimerasa II, que también se encuentra en el núcleo sintetiza los precursores de la ARNm y es inhibida por la  $\alpha$ -amanitina.

**20** **D** Para que se inicie el proceso de transcripción en bacterias la ARN polimerasa debe reconocer dos tramos de secuencias una -35 y otra -10 del punto de inicio del proceso. Este último tramo se denomina caja Pribnow. En células eucariotas Caja TATA.

**21** **B** y **D** No todos los codones codifican aminoácidos ya que hay tres que son señales de terminación de cadena.

**22** **B** Existen unos ARNts que tienen anticodones que interactúan con más de un codón, estos ARNt tienen uracilo (U) o inosínico (I) en el extremo 5' del anticodón.

**23** **A** Las formas resonantes (o tautómeras) de las bases hacen que éstas se apareen de forma diferente: la forma imino de la adenina se aparea en la citidina en vez de en la timina, y esta mutación queda permanente.

**24** **B** Cualquier cambio en el ADN se acompaña de apareamientos de bases diferentes a los originales y permanecen siempre.

**25** **C** y **E**; **C** El ácido nitroso produce, dentro del ADN por desaminación, la adenina en hipoxantina, la citosina en uracilo y la guanina en xantina originando transiciones AT GC. **E** La luz UV provoca enlaces covalentes entre Timinas contiguas dando lugar a dímeros que alteran la estructura del ADN.

**26** **D** De los 64 codones identificados únicamente 3 son codones de terminación.

**27** **D** Los aminoacil sintetasa, enzimas específicas para cada aminoácido y su correspondiente ARNt, activan el aminoácido. El proceso tiene lugar con la aportación de energía mediante ATP. El aminoácido activado, posteriormente, es transferido al correspondiente ARNt.

**28** **C** Los ARN de transferencia aunque con diferente especificidad para cada aminoácido, tienen una estructura semejante. Están formados por cadenas simples de ADN con un número muy semejante de nucleótidos que oscila alrededor de 80. Su estructura se representa como una hoja de trébol manteniendo estable por los enlaces entre bases apareadas. Los estudios de difracción de rayos X indican el ARNt tiene una estructura tridimensional en forma de L.

**29** **E** La teoría del balanceo se basa en que algunas moléculas de ARN de transferencia pueden reconocer más de un codón de la estructura del ARN mensajero debido a que la tercera base del codón es menos específica que las otras dos bases.

**30** **B** y **C** El ARN mensajero reconoce el anticodón de un ARN de transferencia y los ribosomas coordinan las interacciones entre ARNts, ARNm y proteínas.

**31** **E** La biosíntesis de proteínas o traducción es un proceso complejo que precisa de la acción de varios factores.

**32** **A** y **C** Siempre la dirección de traducción del ARNm es  $5' \rightarrow 3'$ . La dirección de traducción debe ser la misma que la de transcripción ya que el ARNm puede traducirse al mismo tiempo que se va sintetizando. La señal de iniciación en el ARNm incluye una secuencia homóloga en el ARNr de 16S y el codón de iniciación AUG o GUC.

**33** **A** La biosíntesis se realiza mediante la adición secuenciada de aminoácidos desde el grupo amino hacia el carboxilo. En todos los casos los aminoácidos se unen al grupo carboxilo de la cadena polipéptidica que se está formando.

**34** **C** Los aminoácidos deben estar activados en forma de aminoacil-ARNt. La unión del aminoácido a su correspondiente ARNt se verifica mediante el OH del ARNt.

**35** **B** y **D** No es cierto que una molécula de ARN mensajero sea traducida por cinco ribosomas sino por un número variable y, en las células procariontas, el proceso de síntesis proteica lo inicia el formilmetronil-ARNt.

**36** **B**, **C** y **D** Que codifican el final de la cadena y por tanto ningún aminoácido.

**37** **A** La biosíntesis de proteínas finaliza cuando ciertos factores proteicos o de liberación se unen a los codones terminales UAA, UGA y UAG ya que las células normales no tienen ARNts con anticodones complementarios de estas señales de parada.

**38** **B** La fase elongación que consiste en el acoplamiento del aminoacil-ARNt al segundo lugar de unión del ribosoma, el movimiento de transposición de este aminoacil-ARNt desde el 2º lugar de unión al 1º con la liberación consiguiente de una molécula de ARNt y el movimiento del ARNm hasta el siguiente codón, requiere energía que es proporcionada por GTP.

**39** **E** Varios ribosomas pueden traducir simultáneamente una misma molécula de ARNm.

**40** **D** Cicloheximida.

**41** **A**, **C** y **D** Siempre en la molécula de ADN se aparean las bases púricas con las pirimidínicas. Las dos cadenas polinucleóticas de ADN tiene polaridad opuesta. 5'-TATG-3'. 3'-ATAC-5'

**42** **D** y **E** Es extremadamente improbable que U se aparee consigo mismo. El poli-U no actúa como mensajero de la fenilalanina.

**43** **A** y **C** La unión es a través del grupo 3'-hidróxilo del ácido adenílico. La traducción tiene lugar en la dirección 5' → 3'.

**44** **A** Para aislar el ADN se emplea centrifugación en determinadas condiciones: gradiente de CsCl, precipitación, etc.

**45** **A** y **C** La técnica de Southern se utiliza para el análisis de fragmentos de ADN. En ella los fragmentos separados por electroforesis en geles de agarosa se transfieren a una membrana de nitrocelulosa.

**46** **B**, **C** y **D**.

**47** **B**, **C** y **D**.

**48** **C** y **D** Poseer sitios o secuencias diana de eudonucleasas de restricción y marcadores que faciliten su identificación.

- 49**  C Deben de contener sitios de reconocimiento de enzimas de restricción para que al ser contados por éstos generen fragmentos de ADN que se pueden utilizar para construir genotecas.
- 50**  C El cADN puede servir para seleccionar un clon determinado en una genoteca.
- 51**  C La clonación es un proceso esencial para obtener la secuencia de un gen.
- 52**  D Todas las células procariotas entre los que se encuentra *E. coli* tienen gran capacidad para regular la expresión génica y para adaptarse a las condiciones del medio.
- 53**  A,  B y  C La lactosa, cuando se encuentra como única fuente de carbono, induce más de 1.000 veces la síntesis de la  $\beta$ -galactosidasa y la transcripción de varios genes del operón *lac*. La presencia de glucosa en el medio inhibe la síntesis de enzimas catabólicos de la lactosa.
- 54**  E El represor se une al operador.
- 55**  C y  E El triptófano se une a una proteína específica denominada apo-represor y mediante un mecanismo a nivel de transcripción regula la expresión del operón.
- 56**  D No es cierto que en el citoplasma eucariota se transcriba la mayoría de los genes sino en el núcleo.
- 57**  C y  D En las células eucariotas de un organismo superior hay algunas proteínas que se sintetizan en grandes cantidades y otras en pequeñas cantidades como inmunoglobulinas y hormonas.
- 58**  A y  E La recombinación genética “in vivo” se puede producir por la aparición de mutaciones, combinación de cromosomas, transposición, apareamiento de cromosomas homólogos, etc.

# Bloque temático 5

---

## Sistema endocrino

### ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO

---

Se conoce con el nombre de Endocrinología a la ciencia que estudia la estructura, función y patología de las glándulas de secreción interna.

Esencialmente, la secreción, en el hombre, puede ser de carácter *exocrino* cuando sale al exterior también conocido con el nombre de excreción, *endocrina* cuando la secreción de una célula o conjunto de ellas va a realizar su acción lejos de su origen a través de la sangre principalmente, *paracrina* cuando la acción se realiza sobre las células vecinas a la célula productora, *autocrina* cuando la secreción de la célula va a repercutir directamente sobre dicha célula. Finalmente podemos incluir una variante de estas secreciones que se conoce con el nombre de *feromonas* caracterizadas por que su acción biológica la realizan a través del medio externo principalmente al aire; ese tipo de secreción tiene una particularidad especial en el sentido de que las secreciones influidas principalmente por las propias hormonas sexuales van a ejercer un importante papel en la atracción sexual para la procreación en los vertebrados.

Las hormonas son sustancias elaboradas por las glándulas de secreción interna que, siendo en general transportadas por el torrente sanguíneo en el medio interno, van a actuar de reguladores en las células diana o células blanco. Hoy se les conoce también como *primeros mensajeros* en la excitación celular, igual que ocurre con los factores de crecimiento tisular.

Por su estructura las hormonas se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- a) *Hormonas aminas*: Se derivan de los aminoácidos, preferentemente de la fenilalanina, la tirosina y el triptófeno. Son:
  - *Médula suprarrenal*: Adrenalina y noradrenalina.
  - *Tiroides*: Tiroxina y triyodotironina.
  - *Glándula epífisis*: Melatonina o melanotonina.
- b) *Hormonas esteroideas*: Derivan del colesterol; por ser insolubles en agua necesitan un transportador en la sangre al que se unen siendo generalmente una proteína. Son:

- *Ovario*: Estradiol, progesterona.
  - *Testículo*: Testosterona.
  - *Corteza suprarrenal*, hay que distinguir tres tipos diferentes:
    - Glucocorticoides: cortisol.
    - Andrógenos: (DHEA) dehidroepiandrosterona, androstendiona.
    - Mineralcorticoides: DOCA (desoxicorticosterona), aldosterona.
- c) *Hormonas polipeptídicas*: Están formadas por una secuencia de aminoácidos en forma de hélice con un terminal amino (N) y otro carboxilo (C). Son solubles en agua, tiene poder antigénico lo que les confiere especificidad y se hidrolizan por enzimas proteolíticos. Son:
- *Hipotálamo*: GRH (hormona liberadora de hormona del crecimiento), somatostatina TRH (hormona liberadora de hormona estimulante del tiroides), LH-RH o GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), CRH (hormona liberadora de corticotrofina).
  - *Hipófisis anterior*: GH (hormona del crecimiento), TSH (hormona estimulante del tiroides), LH (hormona luteotropa), FSH (hormona folículo estimulante), ACTH (hormona corticotropa), prolactina.
  - *Hipófisis media*: LPH (lipotropina), MSH (hormona melano-estimulante).
  - *Hipófisis posterior*: Oxitocina, vasopresina o ADH.
  - *Tiroides*: Calcitonina.
  - *Paratiroides*: PTH (paratohormona).
  - *Páncreas*: Insulina, glucagón.
  - *Corazón*: Péptido atrial natriurético.
  - *Aparato digestivo*: Secretina, gastrina, motilina, bombesina, VIP (Péptido intestinal vasoactivo), GIP (péptido inhibidor gástrico), colecisto quinina páncreo zimina (CCPCZ), ...
  - *Hígado*: Angiotensina.
  - *Riñón*: Renina, 1-25 dihidroxicolecalciferol.
  - *Hueso*: Osteocalcina.
  - *Tejido adiposo*: Leptina.
  - *Factores de crecimiento*: Plaquetario, fibroblástico, epidérmico, somatomedinas, eritropoyetina, endotelina, etc.

## Etapas en la vida de las hormonas

Las hormonas son moléculas portadoras de información, bien estimulante o relentizante, hacia determinadas células sensibles. Esto quiere decir que sus



acciones biológicas más importantes son: morfogenética, integradora y mantenedora de las constantes del medio interno.

Dichas acciones se realizan sobre todo el organismo a través de las células, las cuales tienen los receptores sensibles, que pueden ser tanto estimulantes como inhibidores.

Hoy se aceptan dos módulos diferentes de acción hormonal:

- *Módulo de receptor fijo*: De carácter hidrófilo y en el que la hormona no penetra en la célula.
- *Módulo de receptor móvil*: De carácter hidrófobo y en el que la hormona sí penetra en la célula.

Así pues, las principales etapas de una hormona son:

- 1º. *En la propia glándula*: Síntesis y almacenamiento, que se hace preferentemente en forma de prohormona. Secreción de dicha hormona por parte de la célula que es generalmente de carácter pulsátil y que en condiciones fisiológicas sigue unos ciclos de carácter horario, diario, mensual e incluso anual.
- 2º. *Transporte en el medio interno*: Puede ser bien libre o unido a proteínas; en sangre se cumple la ecuación siguiente;
 
$$\text{Concentración en sangre} = \text{Secreción} + \text{Transformación periférica} - \text{Eliminación}$$
- 3º. *Acción sobre los receptores de las células diana*: Precisamente donde pueden aparecer resistencias periféricas a las hormonas.
- 4º. *Degradación*: Principalmente a nivel hepático por gluco y sulfoconjugación.
- 5º. *Eliminación*: Puede ser hepática y renal; así, se puede cuantificar los niveles de las hormonas por sus precursores o por ellas mismas, y también por sus principales catabolitos en orina.

## MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA ACCIÓN HORMONAL ———

### Receptores celulares del tipo fijo

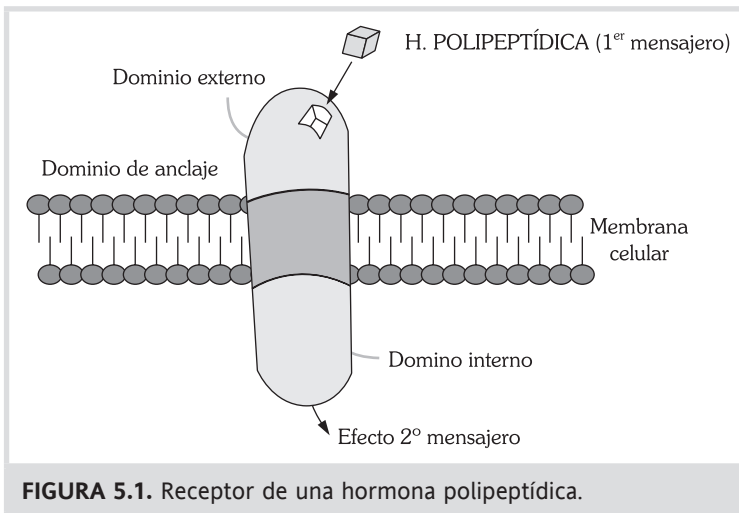
Actualmente, se acepta que hay tres grupos principales de aminoácidos y secuencias peptídicas que actúan sobre los diversos receptores, estos son:

- Hormonas peptídicas, formadas por uno o varios aminoácidos.
- Hormonas esteroideas.
- Factores de crecimiento.

En esta clasificación, el tercer grupo, formado por los factores de crecimiento, es de aparición más reciente; se ha demostrado que estos factores actúan frecuentemente a nivel local, es decir, en su función paracrina, e incluso en el propio tejido secretor con función autocrina y, por supuesto, en el tipo de receptor fijo a través de la sangre.

Así como las hormonas esteroideas actúan directamente en el interior celular, es decir, tipo del receptor móvil, las hormonas peptídicas, los factores de crecimiento, la serotonina y las catecolaminas se unen a receptores celulares específicos localizados en la membrana celular sin que actúen directamente en el núcleo, por lo que pertenecen al tipo del receptor fijo.

Estos receptores poseen “un dominio externo” fijador de los ligandos, que suelen ser las hormonas, “un dominio de anclaje” tras membrana y un “dominio interno” que transmite las señales de la célula (figura 5.1).

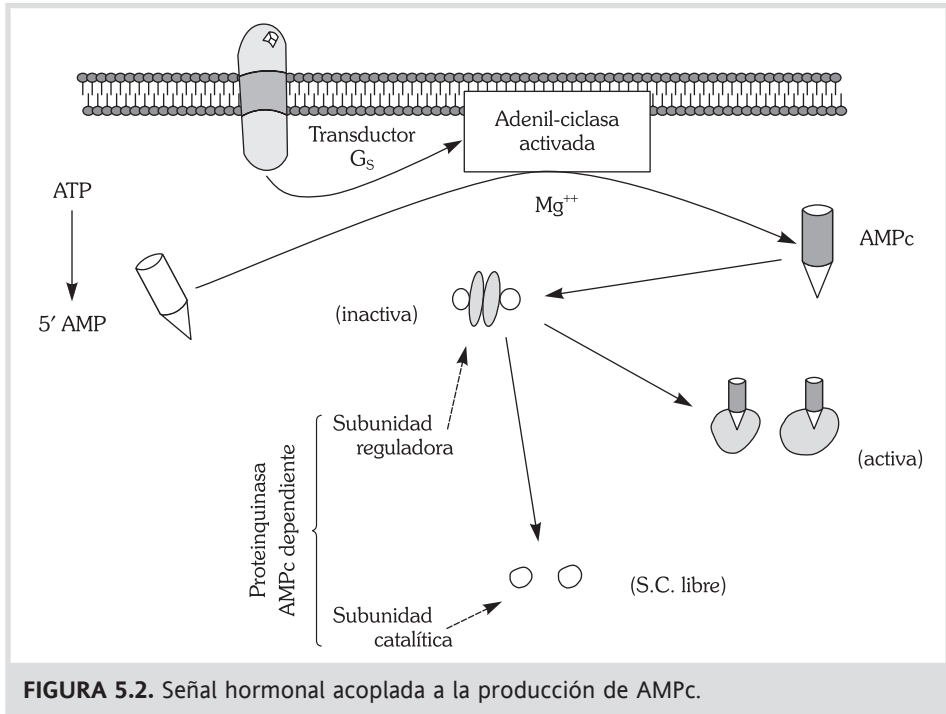


**FIGURA 5.1.** Receptor de una hormona polipeptídica.

Los receptores poseen dos especificidades: la alta afinidad de unión por el único ligando de su hormona y su posterior influencia en el interior celular.

El receptor hormonal está acoplado a un enzima esencial, la adenilciclase (o adenilato ciclase) a través del transductor  $G_s$ . Esta adenilciclase se acopla a muchos receptores y sólo se activa cuando la hormona se une al receptor específico. Esta activación hace que se estimule el paso del 5'AMP al 3'5'AMPc (AMP-cíclico o AMPc) intracelulares, luego el AMPc, que es el *segundo mensajero* se une a las dos subunidades reguladoras de la proteinquinasa AMPc dependiente, liberando las dos subunidades catalíticas (figura 5.2).

El AMP-cíclico, se une a las dos subunidades reguladoras y se liberan las subunidades catalíticas, que van fosforilar varios substratos, que son proteín-



**FIGURA 5.2.** Señal hormonal acoplada a la producción de AMPc.

quinasas que se activan sucesivamente gracias a la fosforilación de la proteína-quinasa AMPc dependiente.

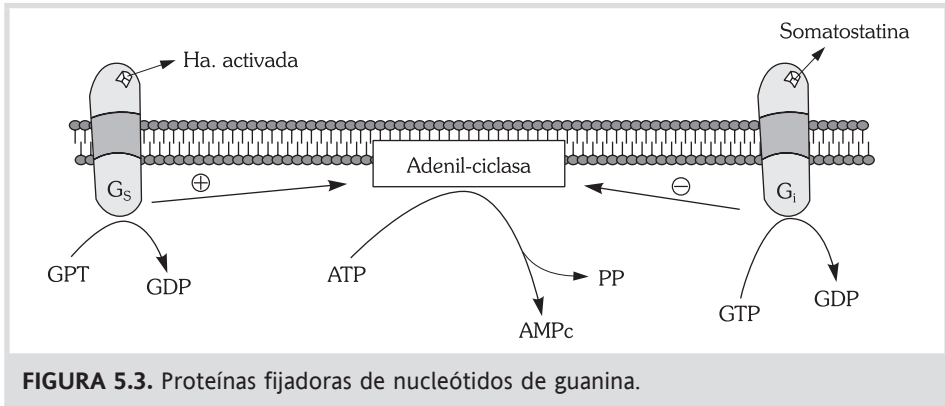
La regulación del AMPc se produce por acción de:

- Fosfoproteínfosfatasas.
- Proteínquinasa Ca dependiente.
- Proteínquinasa fosfolípido dependiente.

Las proteínas G fijadoras de nucleótidos de guanina más conocidas, la G<sub>s</sub> y la G<sub>i</sub>, están acopladas a los receptores celulares de superficie de las hormonas peptídicas en el dominio interno y también a la adenilciclase. La G<sub>s</sub> es estimuladora y la G<sub>i</sub> es inhibidora de la producción de AMPc (figura 5.3).

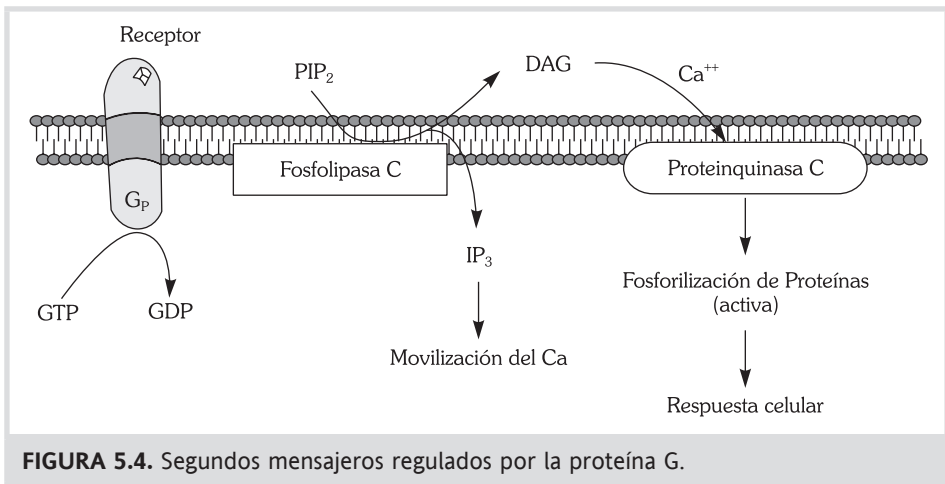
Clases de proteínas G más conocidas:

- Las proteínas G<sub>s</sub> (estimuladora) y G<sub>i</sub> (inhibidora), con subunidades α, β, γ.
- La proteína G<sub>p</sub> que actúa en la vía de los fosfoinosítidos.
- La proteína G<sub>T</sub> o transducina, que actúa sobre la rodopsina.
- La proteína G<sub>o</sub> de características no bien conocidas.



**FIGURA 5.3.** Proteínas fijadoras de nucleótidos de guanina.

Otro tipo de segundos mensajeros que también es regulado por la proteína G se conoce como la vía del fosfoinositol ( $P_i$ ). Este sistema de receptor está acoplado a una proteína G denominada  $G_p$ , la cual también se encuentra acoplada al enzima fosfolipasa C, que rompe los lípidos siguientes ligados a la membrana: el fosfatidil inositol 4,5 difosfato ( $PIP_2$ ) en el inositoltrifosfato ( $IP_3$ ) y en el diacilglicerol (DAG). Estos son los únicos segundos mensajeros que definen bien las dos vías por separado (figura 5.4).



**FIGURA 5.4.** Segundos mensajeros regulados por la proteína G.

El DAG permanece unido a la membrana celular y actúa como cofactor, junto con el calcio, en la activación de la proteínquinasa C, la cual a su vez, modula la sensibilidad del receptor al estímulo hormonal y activa la fosforilación de múltiples proteínas intracelulares, ya que hay varias isoformas de dicho enzima. El  $IP_3$  hace que se libere el calcio del retículo endoplásmico del calciosoma al interior celular en forma libre.

El calcio externo puede entrar a través de la membrana por los canales de calcio ligados al receptor o al potencial de membrana y luego interaccionar con las proteínas diana de las siguientes formas:

- Activar directamente a la proteinquinasa C.
- Unirse a diversas proteínas, principalmente: troponina C, parvalbúmina, calmodulina.

La calmodulina ligada al calcio (CaM) se une a múltiples enzimas, siendo específica y además posee cuatro dominios fijadores del calcio al igual que la troponina C. También existe otra vía en la que la calcio-calmodulina que actúa como segundo mensajero, implica a una proteína llamada Ca-calmodulinaquinasa (CaM quinasa II) que tiene una amplia especificidad de sustrato (figura 5.5).

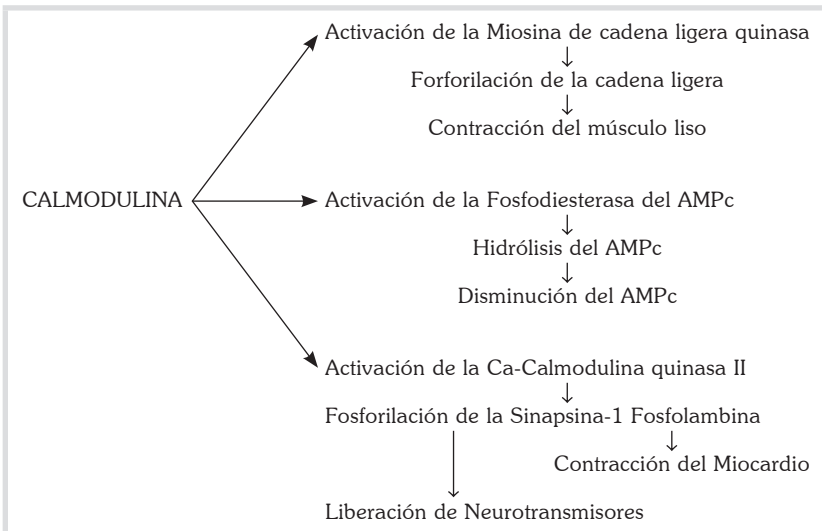
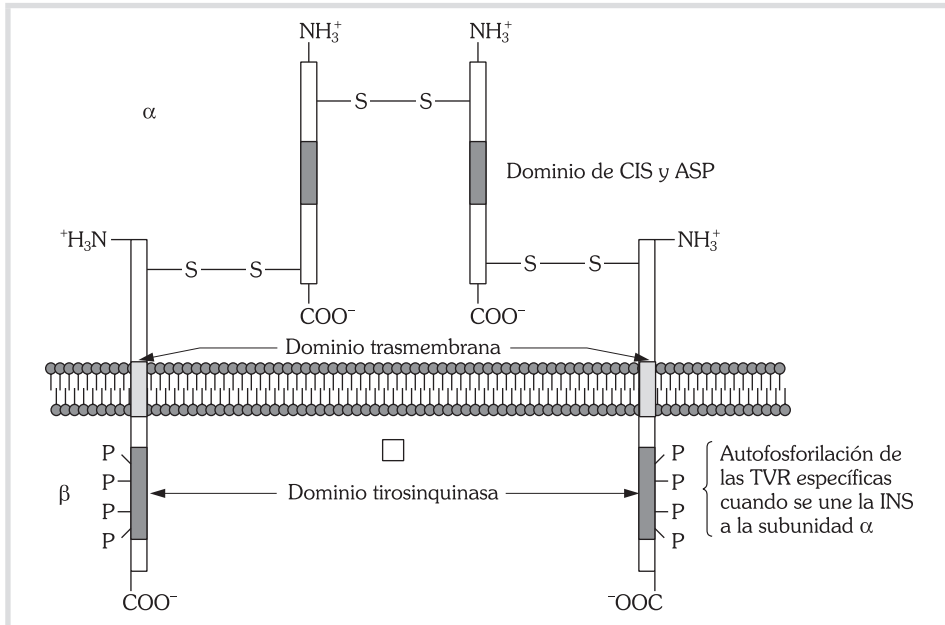


FIGURA 5.5. La vía de la calmodulina.

### Receptor de insulina

Es un heterotetrámero formado por cuatro glucoproteínas ( $\alpha_2 \beta_2$ ) cuya vida media oscila entre las 7 y las 12 horas:

- Las subunidades  $\alpha$  son extracelulares y están formadas por una cadena de 719 a 731 aminoácidos y su PM es de 130.000 D.
- Las subunidades  $\beta$  son intracelulares, están formadas por 62 aminoácidos, es de 95.000 D y están unidas entre sí por puentes disulfuro (figura 5.6).



**FIGURA 5.6.** Receptor de la insulina.

El complejo hormona receptor se introduce en la célula, metabolizándose la hormona en los lisosomas y reciclándose el receptor que vuelve a la membrana. La magnitud de la fijación hormona receptor está en función de la afinidad y del número de receptores, lo que varía según el tejido, temperatura, pH, composición lipídica e iónica y concentración de insulina (fenómenos patológicos de resistencia a la insulina), el gen del receptor de la insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19.

El ciclo de proteínas RAS en la cascada de la insulina, está formado por tres proteínas llamadas H, K y N, codificadas por tres cromosomas, con un PM de 21.000 D y actúa en la transducción de las señales en todas las células nucleadas.

El dominio tirosinquinasa transmite los ordenes a través de las proteínas Gs al sistema adenilciclase por una parte y por otra parte, por la energía que desprenden el paso GTP a GDP, sobre la fosfolipasa C.

Hay varias hipótesis que intentan explicar más la acción de la insulina en las células periféricas. Una posible es que la insulina se une a la subunidad externa del receptor y entonces la subunidad intracelular que tiene actividad proteínquinasa, fosforila determinadas tirosinas. Esto supone que se ponga en marcha la fosforilación de la proteína G<sub>s</sub>, la cual, a su vez actúa sobre la fosfolipasa específica para el componente de la membrana glucosil fosfatidil inositol.

El inositol fosfoglicano liberado por este proceso es candidato a ser el segundo mensajero de la insulina, pero dado que los efectos celulares de la insulina son más variados que los de cualquier otra hormona peptídica, la idea de que sólo actúa un único mensajero se le considera simplista. Esto también lo corrobora la presencia del diacilglicerol, el otro producto de la degradación del glucosil fosfatidil inositol, que puede también desempeñar un papel importante.

Un ejemplo de ello en patología humana es lo que puede ocurrir en la *diabetes mellitus* no insulino dependiente, en la que hay un buen aporte de insulina en las células diana, pero estas tienen una resistencia que las hace insensibles a dicha hormona. Hoy se acepta que esto es de origen genético. Estos defectos genéticos pueden ser múltiples ya que pueden ser muy variados los defectos de la transducción de las hormonas peptídicas.

### Receptores de los factores de crecimiento

Son proteínas que regulan la proliferación, diferenciación y funciones de algunas células en el organismo humano (figura 5.7).

#### Características:

1. La proteína de reconocimiento de ligando posee un dominio transmembrana y otro intracelular de la proteinquinasa de la tirosina (tirosinquinasa).
2. El receptor transmembrana es un solo polipéptido sin actividad enzimática del dominio intracelular.
3. El receptor consiste en dos proteínas transmembrana de gran afinidad para el ligando estimulador.
4. Los diversos receptores de los factores de crecimiento pueden tener disposiciones variables de estos dominios.
5. La proteinquinasa de la tirosina puede ser: del dominio intracelular y de la membrana receptora.
6. Los receptores de crecimiento y/o citoquinas pertenecen a varias subfamilias. Suelen tener una subunidad  $\alpha$  específica y otra  $\beta$  que suele ser común:

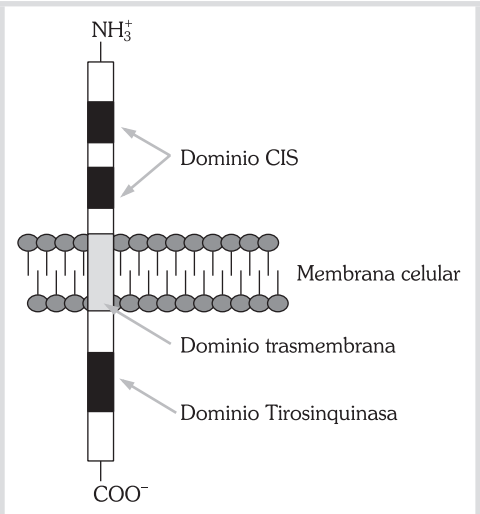


FIGURA 5.7. Fosfoproteína unida al receptor por la región inmunorreactiva.

- $\alpha$  es una glucoproteína de 50 aminoácidos y un PM de 70.000 D.
- $\beta$  es una glucoproteína de un solo segmento transmembrana de 130.000 D.

### Mecanismo de acción de las hormonas esteroideas

El receptor estrogénico es una proteína soluble que, al unirse al estrógeno a temperatura fisiológica, se introduce en el compartimento nuclear de la célula. Este tipo de receptor también es utilizado para las hormonas tiroideas, la vitamina D, el ácido retinoico e incluso el oncogén Herb-A.

Se ha demostrado recientemente que estos receptores se encuentran tanto en el citoplasma como en el núcleo y su distribución se modifica con la fijación de los esteroides y con el tipo de éstos. Por ejemplo, en el núcleo hay más receptores específicos para los estrógenos que para los glucocorticoides o viceversa.

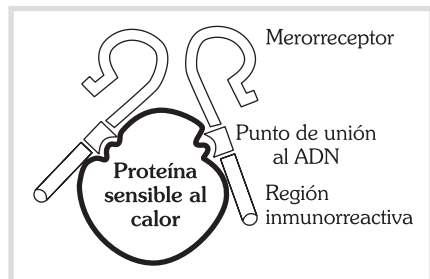
**Características químicas:** Son proteínas que se encuentran en escasa cantidad, son lábiles y sensibles al calor y a las proteasas.

Su tamaño oscila entre los 65.000 D de peso para los receptores de los estrógenos y 105.000 D para los de la progesterona.

Tienen varios puentes disulfuro y se pueden distinguir en ellos tres partes:

- A) *Merorreceptor* es el fragmento con capacidad de unión al esteroide y tiene un PM aproximado de 30.000 D terminado en un grupo carboxilo; está formado por 250 aminoácidos aproximadamente.
- B) *Fragmento con capacidad de unión al ADN*, que se activa al calentar al receptor suavemente a 25 °C y se une al ADN nuclear, está formado por unos 70 aminoácidos.
- C) *Extremo amino del receptor que se conoce como región inmunorreactiva* por su capacidad anti-génica. Estas tres partes constituyen la fosfoproteína (figura 5.8).

Una proteína de 90.000 D sensible al calor, sin capacidad de unión al esteroide, se encuentra fosforilada y se une al receptor en el punto de unión al ADN cuando están activados formando un dímero y separándose al ser activado por la fijación del esteroide al merorreceptor (figura 5.9).



**FIGURA 5.8.** Fosfoproteína unida al receptor por la región inmunorreactiva.



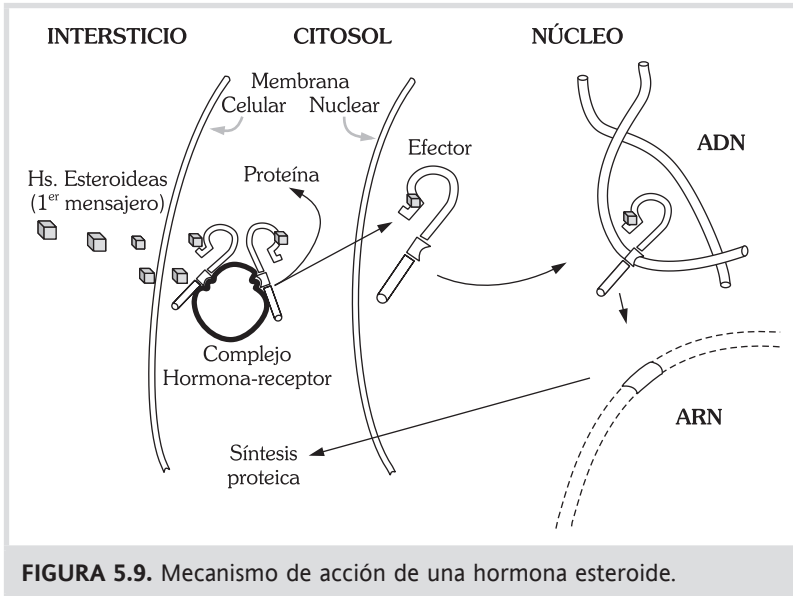


FIGURA 5.9. Mecanismo de acción de una hormona esteroide.

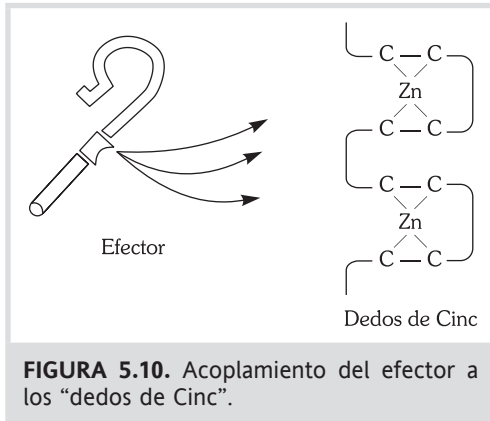
### Efectos celulares de los esteroides

El mecanismo de acción esteroidea implica las siguientes fases:

- 1º. Llegada del esteroide.
- 2º. Formación del complejo esteroide-receptor.
- 3º. Activación del complejo.
- 4º. Traslado del complejo al núcleo por acción de una proteína ácida específica.
- 5º. Unión del complejo al ADN nuclear.
- 6º. Modificación de la expresión genética a través del ARN mensajero.
- 7º. Síntesis proteica.

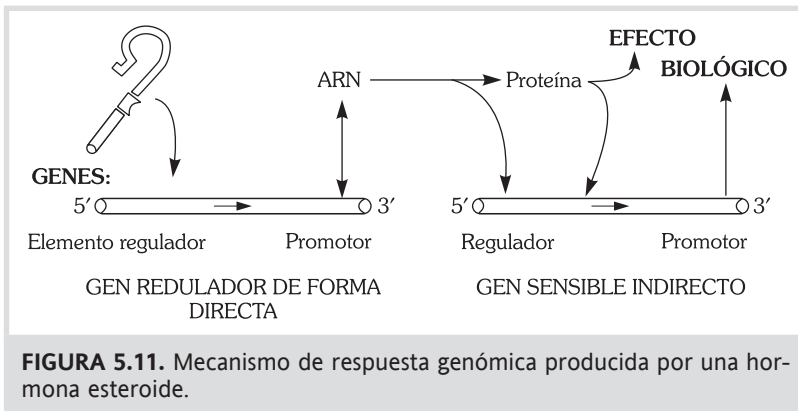
Una vez activado el complejo, éste a través de la membrana nuclear, se une al ADN o a su fragmento específico de ADN, el cual contiene siempre los aminoácidos cisteína e histidina, tan separados como lo permite la unión coordinada de una molécula de Zn para dar lugar a la formación de los “dedos de Zn”, los cuales se ha postulado que, permiten que la proteína se coloque en los surcos principales del ADN (figura 5.10).

La respuesta genómica frente al esteroide se puede dividir en dos grandes grupos:



**FIGURA 5.10.** Acoplamiento del efector a los “dedos de Cinc”.

- 1º. *Genes reguladores directos.*  
Son genes que responden a los pocos minutos de su exposición frente al esteroide y cuya respuesta no se bloquea por la inhibición de la síntesis proteica.
- 2º. *Genes sensibles indirectos.*  
Son genes que necesitan horas de exposición antes de dar lugar a una respuesta cuantificable, que puede ser bloqueada por la inhibición de la síntesis proteica (figura 5.11).



**FIGURA 5.11.** Mecanismo de respuesta genómica producida por una hormona esteroide.

El gen regulado de forma directa responde al receptor aumentando su tasa de transcripción, generalmente, al cabo de pocos minutos de su exposición al esteroide.

A su vez, el producto de esta interacción directa actúa con el gen regulado de forma indirecta para producir el efecto biológico tardío.

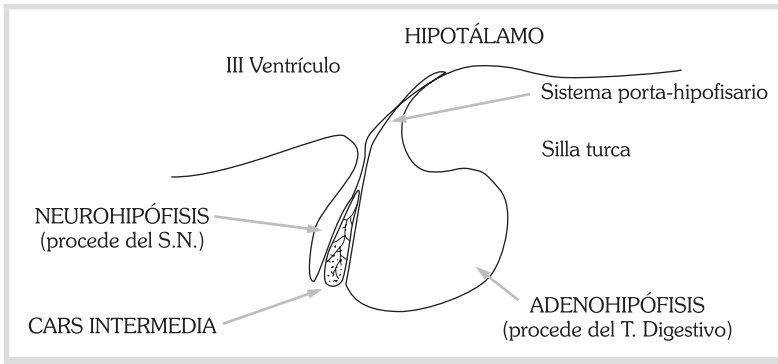
Hoy, se sabe que muchos proto-oncogenes son regulados hormonalmente y a su vez pueden modular la transcripción genética inducida por los esteroides llegando a tener una importante acción permisiva en el crecimiento celular. Gracias a ellos, se ha podido conocer mejor el mecanismo de acción de las hormonas esteroideas en algunos trastornos, como por ejemplo: la feminización testicular, el raquitismo resistente a la vitamina D, el pseudohipoaldosteronismo y el hipotiroidismo resistente a las hormonas tiroideas. También estos conocimientos nos abren un gran futuro para el tratamiento de los tumores hormonodependientes.

## ESTRUCTURA DE LAS PRINCIPALES HORMONAS

Debido el gran número de hormonas a estudiar en su estructura, no bien conocida en su totalidad, vamos a comenzar hablando de las hormonas que componen el conjunto hipotálamo-hipófisis. Dado que es un conjunto no bien delimitado puesto que el hipotálamo se relaciona perfectamente con la hipófisis en su parte posterior, hablaremos en primer lugar de las hormonas hipotálamicas, en segundo lugar de las hormonas hipofisarias componentes de la hipófisis posterior o neurohipófisis, a continuación trataremos en un pequeño apartado sobre las hormonas de la *Pars intermedia* y en último lugar estudiaremos las hormonas que componen la adenohipófisis.

## HORMONAS HIPOTALÁMICAS

Los centros cerebrales superiores actúan sobre el hipotálamo a través de las terminaciones nerviosas que segregan los *neurotransmisores*. El hipotálamo responde con la secreción de las *hormonas reguladoras* que, a través de la eminencia media, actúan sobre la hipófisis anterior o adenohipófisis (figura 5.12).



**FIGURA 5.12.** Diagrama de la hipófisis y algunas partes del hipotálamo.

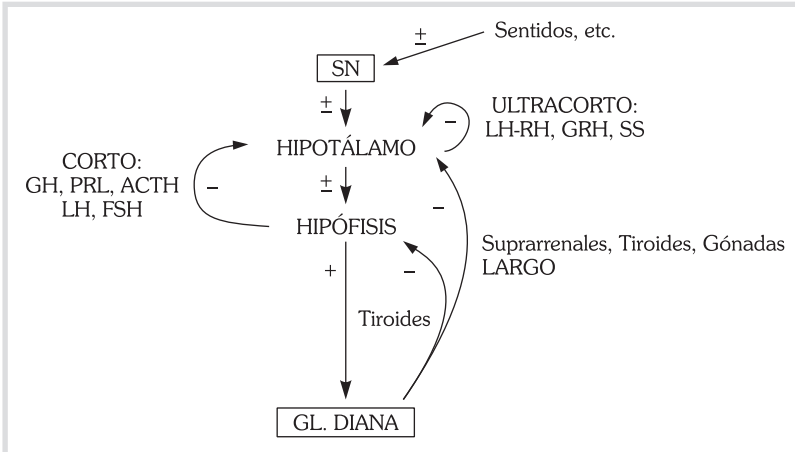
A su vez, la adenohipófisis responde con la secreción de sus correspondientes *hormonas tróficas* estimulantes de las glándulas diana, después, estas últimas segregan sus respectivas hormonas que producirán sus efectos metabólicos y actuarán de retrocontrol (*feed-back*) a nivel hipofisario y/o hipotalámico sobre la liberación de las hormonas tróficas y reguladoras.

Hoy se ha visto que el antiguo concepto unitario consistente en que cada factor hipotalámico corresponde una hormona hipofisaria, no es cierto, ya que un solo factor puede actuar sobre varias hormonas a la vez.

Antes de estudiar cada hormona por separado, es importante comprender el concepto de retrocontrol o retroinhibición que consiste en la capacidad de

modular la secreción de las sustancias, que, previamente, han desencadenado la secreción de la hormona en los diversos ejes hormonales.

Estos retrocontroles pueden ser: largos, corto y ultracortos (figura 5.13).



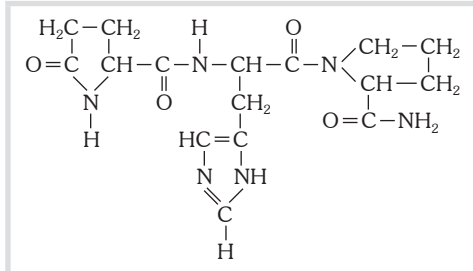
**FIGURA 5.13.** Tipos de controles de las hormonas hipotalámicas.

Vamos a estudiar las hormonas hipotalámicas mejor conocidas. Hoy se usa indistintamente el término de factores y de hormonas, aunque se tiende a llamar hormonas a las ya sintetizadas y mejor conocidas, mientras que el término factor se deja para las que aún no están totalmente definidas.

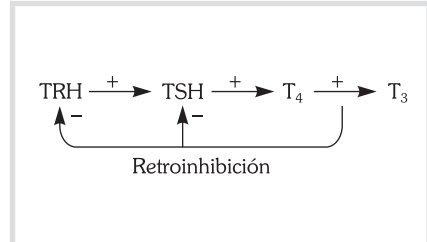
La primera hormona hipotalámica encontrada fue el CRF (Schally 1955), pero su estructura definitiva no se conoció hasta 1981, por lo que se denomina con las siglas de **CRH**. Tiene una estructura de 41 aminoácidos muy similar al angiotensinógeno. Su precursor es una proteína de 194 aminoácidos, tiene una vida media de 3 ½ horas, y actúa a través del AMPc estimulando a: ACTH, αMSH, βLPH y βendorfina.

El **TRH** es un tripéptido cíclico cuya estructura es del l-piro-glutamil-histidil-prolinamida se produce en el hipotálamo por acción de la TRH sintetasa en presencia del AMPc y se sabe que hay un precursor de ella que es el proTRH formado por 8 aminoácidos. y, como todas las hormonas hipotalámicas, se acumula en la eminencia media (figura 5.14).

Su vida media en sangre es de sólo cuatro minutos y su acción principal la realiza a través del sistema adenilciclasa en presencia de oxígeno, calcio y sodio, sobre la adenohipófisis estimulando la secreción de TSH y de prolactina, pero también puede estimular a la FSH en el hombre, a la LH en el pico ovulatorio de la mujer, e incluso, a la GH en la acromegalia (figura 5.15).



**FIGURA 5.14.** L-piro-glutamil-histidil-prolinamida (TRH).



**FIGURA 5.15.** Esquema de retrocontrol o retroinhibición de la secreción de una hormona.

Este esquema del eje hipotalámico-hipofisotiroides es importante para comprender las pruebas diagnósticas que hoy utilizamos. También es importante señalar la acción de la TRH como neurotransmisor sobre el Sistema Nervioso Central.

El **LH-RH** o también conocido como **Gn-RH** es la hormona hipotalámica que actúa principalmente sobre ambas gonadotropinas hipofisarias la LH y la FSH, estimulándolas. Como la anterior, también puede estimular la secreción de GH en la acromegalia.

La **LH-RH** actúa a través del sistema adenilciclasa y su vida media en sangre es de unos 5 minutos solamente, porque es atacado por endopeptidasas que escinden la molécula entre los aminoácidos 6 y 7. El **LHRH** tiene dos retrocontroles principales, ambos negativos, uno largo y otro ultracorto.

La *Somatostatina* o **GIH** o **SS** es la hormona inhibidora prácticamente universal. Se sintetiza como pre-pro-SS formada por 116 aminoácidos, se escinde en dos fracciones, una que se conoce con el nombre de secuencia líder n terminal de 24 aminoácidos, y otra formada por la pro-SS que tiene 92 aminoácidos, la cual a su vez se va a escindir en somatostatina formando un dímero de 28 aminoácidos, y finalmente a su vez este dímero se escinde en la somatostatina de 14 aminoácidos.

Sus acciones son muy cortas ya que tiene una vida media en sangre de 4 minutos actuando a nivel celular sobre el sistema adenilciclasa que lo inhibe. El dímero de la somatostatina formado por 28 aminoácidos tiene una acción más larga, sobre todo inhibiendo la insulina, el glucagón y a la gastrina. También como la LHRH es capaz de actuar como neurotransmisor e incluso inhibiendo a la GH.

Esta acción inhibidora la realiza principalmente a nivel hipotálamo-hipofisario y en el tubo digestivo, donde también se sintetiza.

Sobre la hipófisis inhibe: GH, TSH tras la TRH y FSH tras la TRH en el hombre.

Sobre el páncreas: insulina, glucagón y péptido pancreático.

Sobre tubo digestivo:

- *Endocrino*: Gastrina, CCPZ, secretina, VIP, GIP, motilina.
- *Exocrino*: Pepsina, factor intrínseco, ácido clorhídrico, amilasa.

Sobre el riñón: la renina.

El **GRH** o **GHRH** es la hormona liberadora de la hormona de crecimiento. Se sintetiza de los núcleos arcuato y ventromedial. Está formado por dos isómeros con igual acción biológica de 40 y 44 aminoácidos y actúa también sobre el AMPc.

Se sintetiza como precursor de 13.000 D de PM formando la pre-pro-GH-RH (107 aminoácidos) que normalmente capta otro aminoácido, la serina, formándose entonces este precursor con 108 aminoácidos. Su síntesis viene codificada por el cromosoma 20, y su actividad biológica viene dada por la secuencia de aminoácidos entre el primero y el veintinueve.

Estimula: tirosina, cortisol, catecolaminas, andrógenos, y se cree que también la serotonina. La inhiben GABA, estrógenos y aminoácidos excitotóxicos (glutamina y aspartato).

Casi todas las hormonas hipotalámicas vistas se encuentran comercializadas y se usan en la clínica de dos formas, para pruebas diagnósticas y con fines terapéuticos. Con este segundo fin se siguen teniendo problemas técnicos principalmente por su vida tan corta. Se intenta soslayar por la obtención de *análogos*, los cuales se obtienen modificando parcialmente la molécula original.

Hasta aquí se han visto las hormonas hipotalámicas; a continuación citaremos dos factores hipotalámicos conocidos parcialmente.

- El **MIF** que es el factor inhibidor de la MSH, está formado por 3 aminoácidos que son parte de la secuencia de los 9 aminoácidos que componen la oxitocina.

Se ha descrito el “*péptido anorexígeno*” formado por 3 aminoácidos, disminuye el ácido clorhídrico, la pepsina, la gastrina e insulina.

**Leptina**: Es una hormona recientemente descubierta, producida en el adipocito blando y formada por 146 aminoácidos. La estimula la insulina y los glucocorticoides.

Se une a las proteínas en sangre y actúa sobre los receptores del cerebro estimulando al sistema nervioso simpático y al neuropéptido, y se inhibe al LH-RH. Sus efectos biológicos más importantes y mejor conocidos son:

- Disminuye la ingesta alimentaria y aumenta la termogénesis con una acción de adecuación reproductora.

En la obesidad humana se ha demostrado recientemente que hay un aumento de la resistencia a la Leptina por parte de los centros cerebrales superiores e hipotalámicos.

## NEUROTRANSMISIÓN

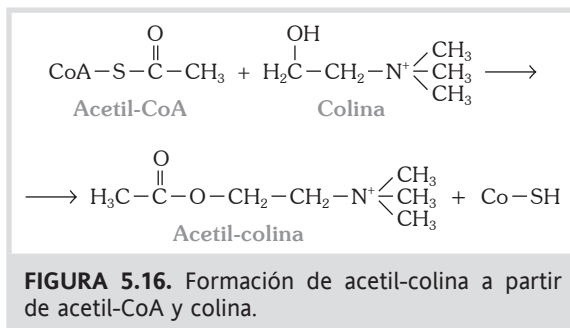
Es la transmisión de las señales excitadoras o inhibitoras entre las neuronas, así como entre las neuronas y el músculo o las glándulas de secreción y, normalmente, está mediada esta neurotransmisión por los *neurotransmisores*.

Los neurotransmisores pueden ser de dos tipos diferentes:

- *De origen eléctrico:* Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>.
- *De origen químico:*
  - Acetilcolina.
  - Aminas biógenas: catecolaminas, serotonina, GABA, histamina...
  - Polipéptidos: encefalinas, endorfinas, adrenomedulina, TRH, LH-RH, somatostatina, gastrina, secretina, CCPZ, VIP, GIP, oxitocina, vasopresina.

### Acetilcolina

Se sintetiza en el extremo presináptico de la neurona por transferencia del grupo acetilo del acetil-CoA a la colina por acción del enzima específico colina-acetil-transferasa (figura 5.16).



La llegada del potencial de acción desencadena la apertura de los canales del Ca<sup>++</sup> reguladas por voltaje, los cuales activan la exocitosis de la acetil-colina en las vesículas presinápticas. El receptor de la acetil-colina es una glucopro-

teína pentamérica transmembrana de 250.000 D. La unión de dos moléculas de acetil-colina, una por cada subunidad  $\alpha$  induce alostéricamente la apertura del canal  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  difundiendo al interior. Después la molécula de acetil-colina se degrada en pocos milisegundos por acción de la actilcolinesterasa (75.000 D) en sus metabolitos correspondientes que son la colina y acetato.

## Catecolaminas

Son aminas fenólicas dihidroxiladas siendo las más importantes biológicamente: la dopamina, la noradrenalina o norepinefrina y la adrenalina o epinefrina.

**Síntesis:** Su síntesis se realiza principalmente en la médula adrenal y en todas las estructuras derivadas del sistema nervioso. La médula produce más adrenalina y el Sistema nervioso simpático más noradrenalina, la dopamina es un producto intermediario que se produce en todo el Sistema nervioso.

El aminoácido esencial para dicha síntesis es la fenilalanina, que se toma en los alimentos (figura 5.17).

La fenilalanina se oxida en posición *para* dentro del hígado por acción del enzima fenilalanina hidroxilasa, este enzima es inhibido, a su vez, cuando hay un exceso de adrenalina por un fenómeno de alosterismo.

En el último paso (figura 5.17) obtiene la adrenalina por metilación de la noradrenalina por una transferasa (PNMT), que es específica de las células cromafines de la médula suprarrenal en el hombre, y necesita para su acción como cofactor al  $\text{Mg}^{++}$ .

Una vía secundaria de obtención de estas catecolaminas es a través de la tiramina y octopamina, pero hoy se cree que es poco importante.

Las catecolaminas tienen una vida media en sangre de 2 h, por lo que circulan unidas a la albúmina y se almacenan en los gránulos de las células cromafines de la médula suprarrenal unidas a la cromogranina A (figura 5.18).

**Degradación:** La catecol-o-metil-transferasa (COMT) es el enzima que va a iniciar la degradación tanto en el hígado como en el riñón, de la noradrenalina y la adrenalina, que las metoxila en el hidroxilo<sub>3</sub> y aparecen la normetaadrenalina y metaadrenalina (figura 5.19).

Después actúa la monoaminoxidasa (MAO), de localización mitocondrial y no específica, apareciendo el aldehído 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico común para ambos productos anteriores.

Finalmente por acción del aldehído-reductasa se forma el ácido valinilmandélico, que es el principal catabolito (40%) ya que el resto se puede eliminar en



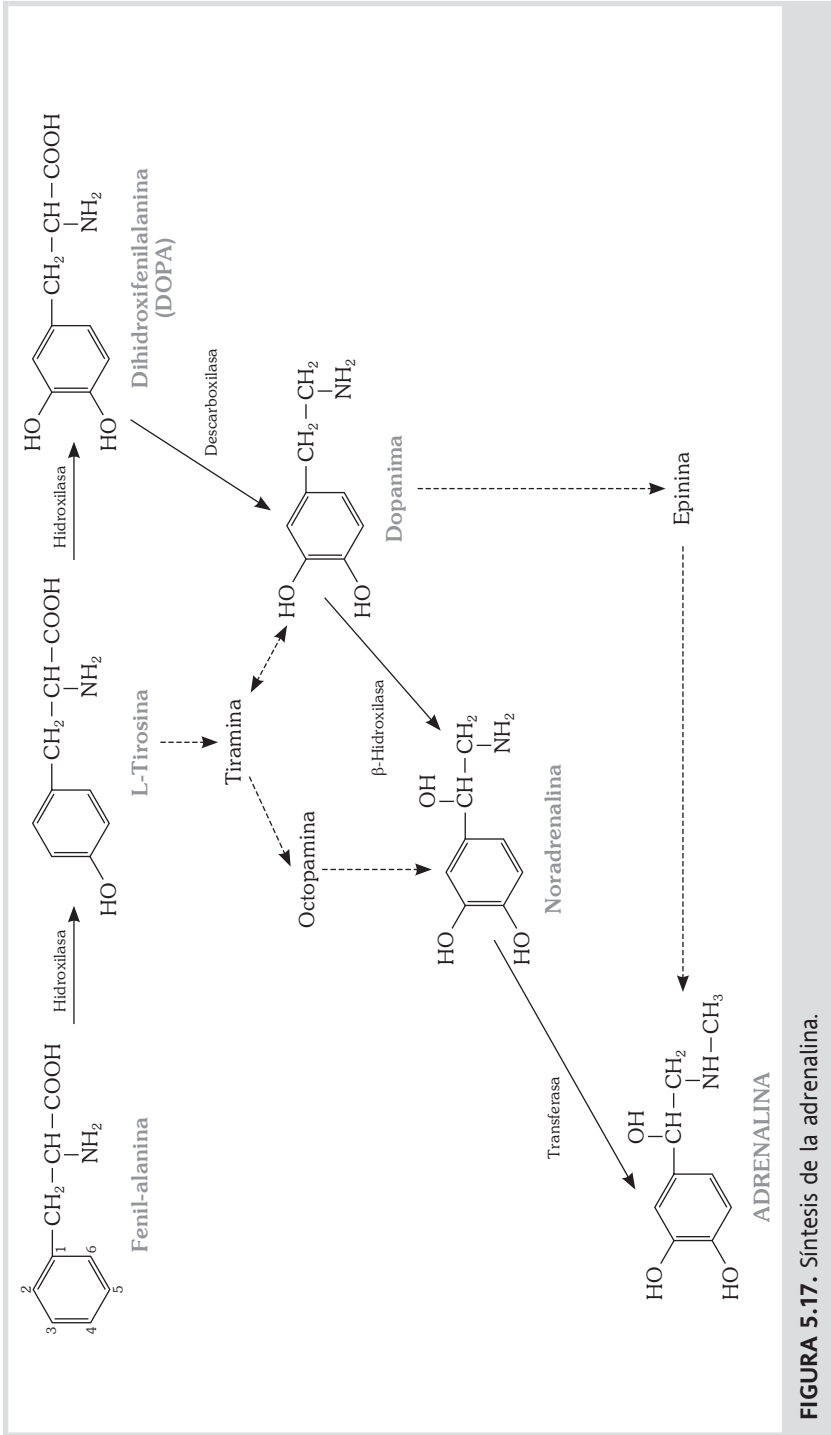
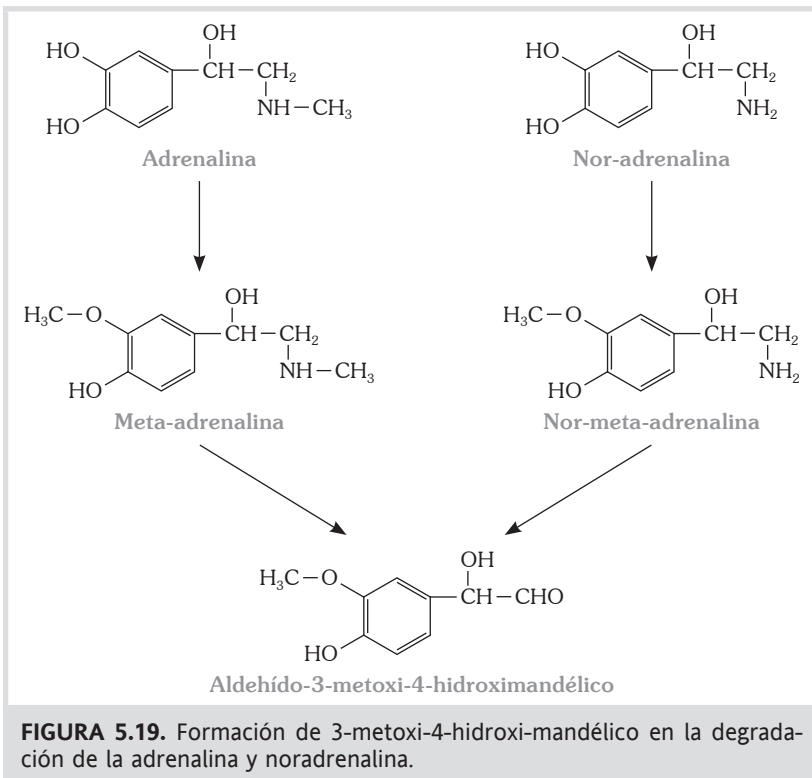
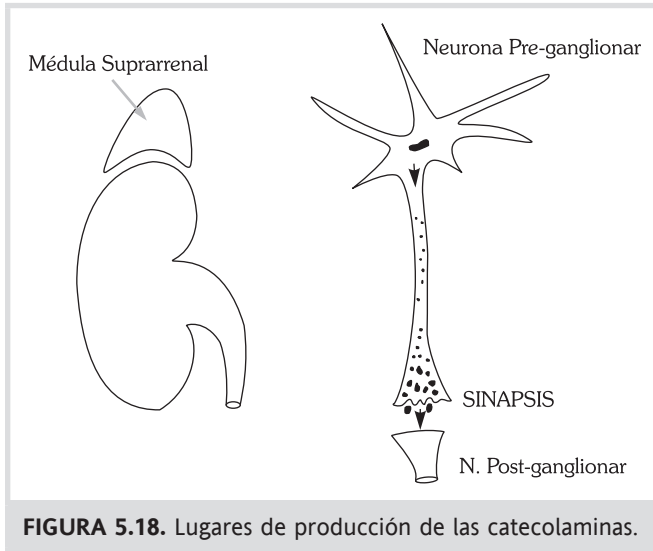
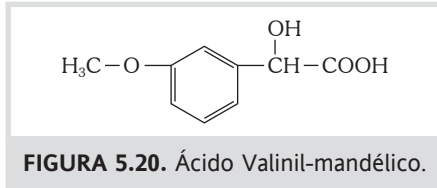


FIGURA 5.17. Síntesis de la adrenalina.



forma libre, o conjugada, o como otros productos menores, todos ellos se miden en orina (figura 5.20).

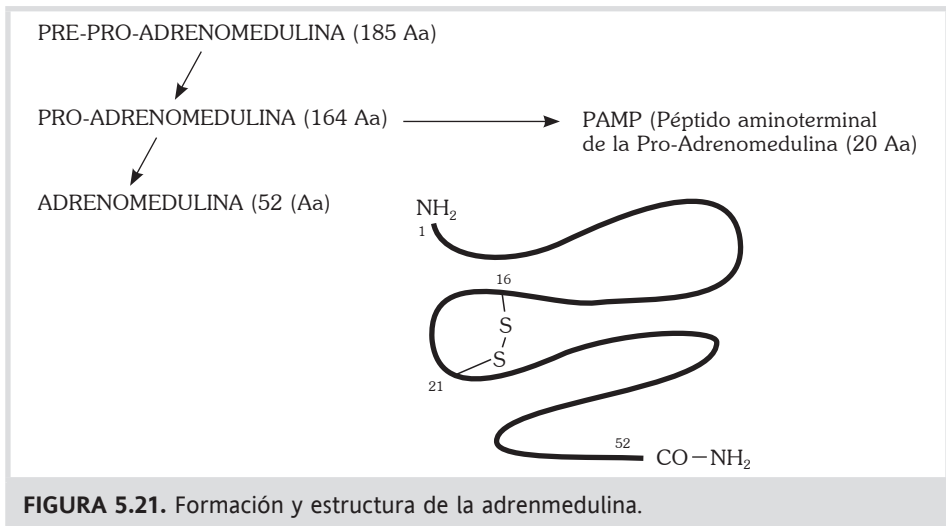


### Adrenomedulina (ADM)

**Producción:** Se realiza principalmente a nivel de la médula adrenal y de las células endoteliales.

**Estructura:** La Adrenomedulina humana está formada por 52 aminoácidos con un enlace disulfuro entre los aminoácidos.

Su gen está constituido por 4 axones y 3 intrones en el cromosoma 11 (figura 5.21).



**Acción biológica:** Se realiza a través del  $Ca^{++}$  y la proteinquinasa C intracelulares, las acciones más importantes las realiza en el organismo humano como:

- Hipotensión por vasodilatación y aumento del rendimiento cardiaco.
- Aumento de la diuresis y de la natriuresis.

- Disminución de la sed.
- Acción broncodilatadora.
- Disminución de la ACTH.
- Acción neurotransmisora principalmente, sobre el sistema nervioso central.

Se metaboliza en los pulmones y se encuentra elevada en la HTA, en la insuficiencia renal crónica, en el infarto de miocardio y en el hipertiroidismo.

### EPÍFISIS O GLÁNDULA PINEAL

---

Es una pequeña glándula situada por encima de la hipófisis y alojada dentro del cerebro. Segrega una sustancia con propiedades no bien conocidas que es la melatonina o melanotonina, y es el Pinealocito la célula que la forma a partir del triptofano.

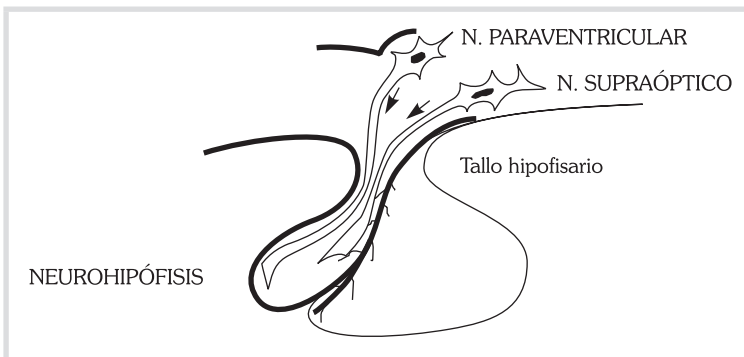
Su función está en relación con el ritmo luz oscuridad, aumentando con la oscuridad y parece que tiene cierto papel inhibitor sobre el ovario y el testículo. En el adulto generalmente se encuentra calcificada la pineal y también parece que actúa despigmentando la piel.

Su acción se realiza a nivel celular a través de AMPc y tiene menor acción sobre el tiroides y suprarrenales.

### HIPÓFISIS POSTERIOR O NEUROHIPÓFISIS (figura 5.22)

---

Todas estas formaciones tienen el mismo origen embriológico derivado de una envaginación del techo del tercer ventrículo.



**FIGURA 5.22.** Área anatómica del tallo hipofisal.

Los núcleos hipotalámicos supraóptico (NSO) y paraventricular (NPV) están unidos a la neurohipófisis por fascículos de fibras nerviosas (axones) sin mielina y constituyen el tracto paraventriculo-supraóptico-hipofisario, terminan en la neurohipófisis formando una densa red sobre la superficie de los capilares.

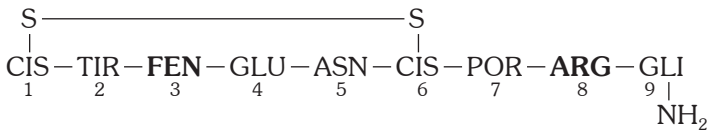
En realidad todos estos elementos hay que considerarlos como una unidad funcional.

En la neurohipófisis se han encontrado varias hormonas que son péptidos de pequeño tamaño.

### Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)

Se produce en el núcleo supraóptico y baja por los axones unida a la neurofisi-sina II, formando la pro-vasopresina que es inactiva, hasta la neurohipófisis.

Es un nonapéptido con un puente disulfuro entre las cisteínas que están en posición 1 y 6, su PM es de 1.110 D. En el hombre el aminoácido en la 8ª posición es arginina y en el resto de las especies lisina:

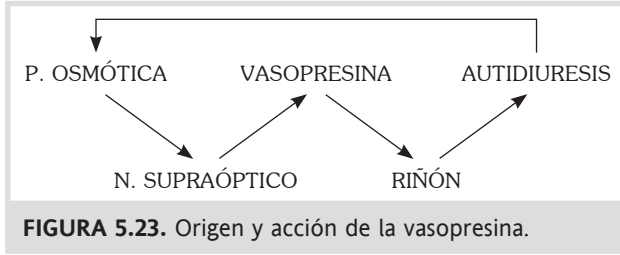


Su vida media en sangre es de unos 8 minutos actuando a través del AMPc. La fosfolipasa C actúa sobre los receptores **RV1a** vascular produciendo vasoconstricción y glicogenólisis. La fosfolipasa C actúa sobre los **RV1b** antehipo-fisario teniendo acción coricotrópica.

La adenilciclase actúa sobre los **RV2** a dos niveles:

- *Renal*: Ejerciendo un control sobre el agua y la urea.
- *Extrarrenal*: Produciendo acción vasodilatadora y favoreciendo la coagu-lación de la sangre.

Estimulan su secreción: la hemoconcentración, el estrés, el dolor, las hemorra-gias, la anestesia y la nicotina. La concentración de vasopresina disminuye por el alcohol principalmente. Regula la eliminación de agua en el riñón dis-minuyendo la diuresis al aumentar la reabsorción de agua a nivel del asa de Henle y contrae las arterias. Para estas acciones existen los tipos receptores que ya hemos dicho: los V1 con su acción vasopresora, que también pueden actuar del IP<sub>3</sub>; los V2 tienen efecto antidiurético y como ya hemos dicho ac-túan a través de la AMPc (figura 5.23).



Otras acciones de la Vasopresina principalmente de carácter estimulante son:

- Contracción intestinal.
- Agregación plaquetaria.
- Potenciación de la acción del CRH sobre la ACTH.

Su déficit produce en el hombre la enfermedad conocida como *diabetes insípida*.

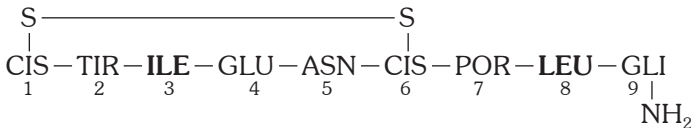
Existen una serie de análogos con las siguientes acciones preferentes:

- *Acción antidiurética:* Desmopresina.
- *Acción vasoconstrictora:* Felipresina, ornipresina, terlipresina.

### Oxitocina

Se produce en el núcleo paraventricular y desciende por los axones a la neurohipófisis.

Es otro nonapéptido de PM similar a la vasopresina con un puente disulfuro en las cisteínas que están en la posición 1 y 6. Sólo se diferencia de la vasopresina en los aminoácidos 3 y 8.

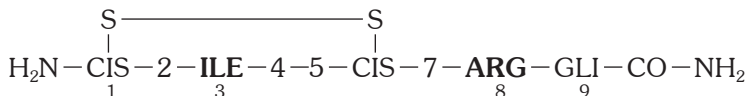


Estimula la contractura del útero en el parto y la eyección láctea, y también estimula la secreción de prolactina y del ACTH.

Ambas hormonas se metabolizan en el hígado y en el riñón por acción de unos enzimas específicos que son la vasopresina y la oxitocinasa.

## Vasocitina

Se produce en el epéndimo, que se encuentra cercano a la epífisis.



Esta hormona es intermedia entre la vasopresina y la oxitocina y su función posiblemente sea antagonodotropa.

La *isotocina* y la *mesotocina* son las oxitocinas de los peces y de otros animales no mamíferos.

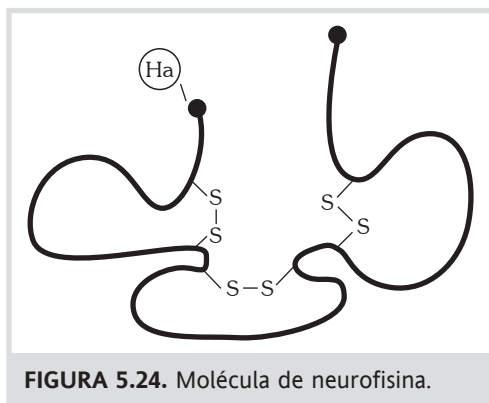


FIGURA 5.24. Molécula de neurofisina.

Una vez sintetizadas la vasopresina y la oxitocina, se acoplan a una proteína rica en cisteína, capaz de fijar varias moléculas de las hormonas y cuyo PM es de 25.000 D, es la neurofisina (o proteína de Van Dike) que también se sintetiza en el hipotálamo (figura 5.24).

Se han visto tres clases de esta proteína, la neurofisina I, II y III, están formadas por 95 aminoácidos. Las uniones de la neurofisina a las hormonas forman unos gránulos (gomori +) que son específicos de la neurohipófisis. Estas neurofisinas no poseen ninguna actividad fisiológica intrínseca y su única misión es la de transporte y protección de dichas hormonas ante una posible degradación enzimática.

Así pues, sólo es el lugar de almacenamiento y de paso de estas hormonas a la sangre. Últimamente, se ha demostrado que la velocidad intraaxonal de este material neurosecretor es de 1-2 mm/h y su almacenamiento es, concretamente, en las terminaciones de los axones.

Así pues, sólo es el lugar de almacenamiento y de paso de estas hormonas a la sangre. Últimamente, se ha demostrado que la velocidad intraaxonal de este material neurosecretor es de 1-2 mm/h y su almacenamiento es, concretamente, en las terminaciones de los axones.

La neurofisina I se une a la oxitocina considerándose su prohormona, la pro-oxitocina, luego esta neurofisina I se metaboliza a la III. Los estrógenos estimulan la secreción de esa prooxitocina. Al salir a la sangre ambas prohormonas se desdoblán en la hormona y su correspondiente neurofisina. La vasopresina lo hace por pulsos y la oxitocina por descargas continuas.

Su vida media en sangre es de unos 4 minutos aproximadamente, y luego se hidrolizan por unas peptidasas entre los aminoácidos 7 y 8, o entre el 8 y 9.

## PARS INTERMEDIA DE LA HIPÓFISIS

---

Está formada por escaso número de células basófilas que se encuentran entre la *pars distalis* y la *pars nervosa* de la hipófisis. Estas células segregan la LPH y la MSH u hormona melanoestimulante, de la que se han obtenido tres clases:

A)  $\alpha$ -MSH: Especies animales, y además esta secuencia de aminoácidos es exactamente igual que los primeros trece aminoácidos que componen a los 39 del ACTH, con la particularidad de que el grupo  $\text{NH}_2$  terminal libre de la serina está en forma acetilada. Este tridecapéptido tiene un PM de 1.500 D.

B)  $\beta$ -MSH: Tiene una estructura más compleja y variable según las especies animales. En el hombre está formado por 22 aminoácidos con un PM de 2.600 D.

Hay una secuencia de 7 aminoácidos entre ambas MSH y el ACTH con la  $\beta$ -LPH (lipotropina), en la  $\alpha$ -MSH va del 4 al 10 y en la  $\beta$ -MSH del 11 al 17, siendo esta secuencia la fundamental para tener acción biológica.

La vida media de ambas MSH en sangre es de 10 minutos. Su principal acción es la de regular la pigmentación de la piel, estimulándola al hacer que se disperse la melanina que tienen los melanocitos de la piel. Esta acción la realizan estimulando al AMPc de estas células.

C.  $\gamma$ -MSH: Se caracteriza por estar formada por 12 aminoácidos y estructuralmente no tiene la misma secuencia de los 7 aminoácidos que tienen las anteriores.

Esta acción melanoestimulante, aunque en menor grado también la tiene el ACTH por tener en su molécula la misma secuencia de dichos 7 aminoácidos.

## Lipotropinas (LPH)

Se han aislado en el hipotálamo e hipófisis de diversas especies animales dos péptidos que activan la metabolización de las grasas del organismo, son:

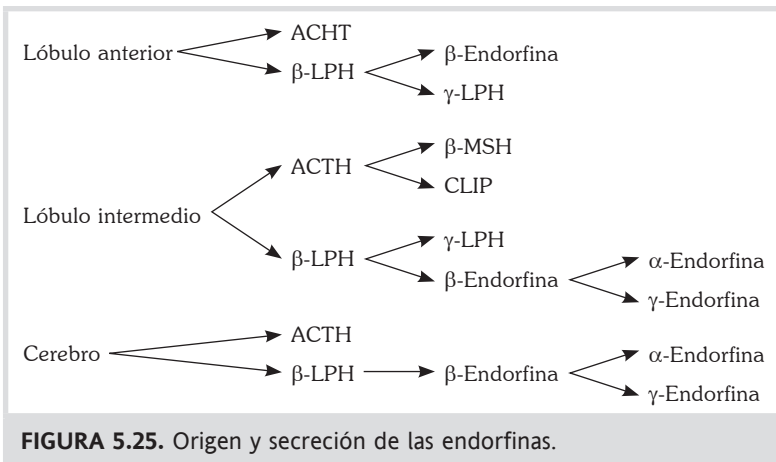
- $\beta$ -LPH: Formada por 91 aminoácidos y con un PM de 9.000 D.
- $\gamma$ -LPH: De 58 aminoácidos y PM 6.000 D, esta tiene alguna actividad de la MSH y del ACTH.

Se cree que ambas lipotropinas son precursoras de otras hormonas y también se han encontrado fracciones proteicas con acción opiácea que pueden formar parte de estas lipotropinas, las más conocidas son:



- ENCEFALINAS:
  - *Leucinaencefalina*: Formada por 5 aminoácidos.
  - *Metioninaencefalina*: También formada por 5 aminoácidos.
- ENDORFINAS:
  - $\alpha$ -*endorfina*: Formada por 16 aminoácidos, tiene una acción psicoestimulante.
  - $\beta$ -*endorfina*: Formada por 31 aminoácidos y acción opiácea.
  - $\gamma$ -*endorfina*: Formada por 17 aminoácidos y acción neuroléptica.
  - *Dinorfina*: Con igual acción analgésica que las endorfinas.

Se cree que el polipéptido *propiomelanocortina* es una macromolécula de 38.000 D de PM precursora de las hormonas y neurotransmisores que interviene de forma esquemática en la figura 5.25.



## HIPÓFISIS ANTERIOR O ADENOHIPÓFISIS

La adenohipófisis está formada, principalmente, por tres clases de células:

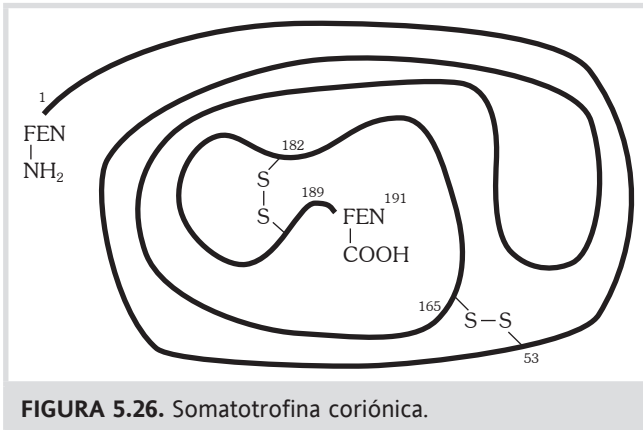
- Células acidófilas productoras de GH (hormona del crecimiento) y PRL (prolactina).
- Células basófilas productoras de ACTH (hormona adrenocorticotropa), TSH (hormona estimulante del tiroides), LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculoestimulantes).
- Células cromofobas, son células inmaduras que se pueden convertir en los otros tipos de células.

## Hormona de crecimiento

Es una proteína formada por 191 aminoácidos y 21.800 D de PM, posee dos puentes disulfuro entre las cisteínas que ocupan los lugares 53-165 y 182-189. Es de cadena única y no tiene CH.

La actividad promotora del crecimiento se encuentra, de forma preferente, en la secuencia de los aminoácidos que van del 80 al 140.

Los *locus* de la GH humana consisten en un complejo de 5 genes relacionados entre sí, que se localizan en el cromosoma 17. Sólo el gen GH-N se expresa en la hipófisis y dirige la síntesis de la GH. El GH-V no es capaz de sintetizarla. Los otros tres genes dirigen la síntesis de la somatotrofina coriónica en la gestación (figura 5.26).



La síntesis se realiza a través del precursor pre-pro-GH (28.000 D de PM) debido a la adición de un polipéptido de 30 aminoácidos al extremo amino terminal, por lo que está formado por 221 aminoácidos.

Hay varias formas circulantes de GH, las más frecuentes son los dímeros unidos por puentes disulfuro que son segregados por la hipófisis, pero tienen menor actividad biológica, se ha encontrado una variante de la GH de 20.000 D que se diferencia por carecer de los aminoácidos 32 a 46, y constituye el 10% al 20% de la GH circulante.

La secreción se realiza por las células somatotropas que constituyen el 40% de las células adenohipofisarias aproximadamente, lo que hace que el contenido hipofisario de GH sea de 10 a 15 mg.

La secreción es por pulsos con picos de hasta 60 ng/ml. Con una periodicidad de 3 a 4 h, para el hombre es de 350  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  y de 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  para la mujer, al día.

Los niveles plasmáticos de GH son muy elevados en el recién nacido, después, van bajando durante la infancia para luego incrementarse ligeramente en la fase prepuberal. Luego irá disminuyendo en la adolescencia y permanece estable hasta los 30 años para, posteriormente, disminuir de forma progresiva.

Los factores de regulación pueden ser primarios o secundarios:

a) *Primarios:*

- GH-RH (estimula la síntesis de secreción de GH) también se conoce como GRH.
- Somatostatina: inhibe la secreción de GH y también se puede encontrar por las siglas SS.

b) *Secundarios:*

No vamos a especificarlos todos, sólo vamos a decir que pueden ser: neurotransmisores (catecolaminas, serotonina, etc.), neuropéptidos (opiáceos, TRH, Galanina, etc.), señales metabólicas (glucosa, AGL, etc.), hormonas (GH por autocontrol, tiroxina, glucocorticoides, etc.) y es importante mencionar aquí la fase REM del sueño.

**Metabolismo y acciones:** Tiene una vida media en sangre de 25 minutos y se metaboliza en el hígado principalmente. La acción inductora de la proliferación tisular se realiza a través de la somatomedina C o IGF-I que tiene una estructura similar a la de la pro-insulina, se sintetiza en el hígado principalmente y también en el riñón y en los cartílagos del hueso. La GH tiene una acción anabólica incrementando la síntesis de proteínas y la retención de N. La hormona incrementa la lipólisis y la cetogénesis teniendo, además cierta acción diabetogénica.

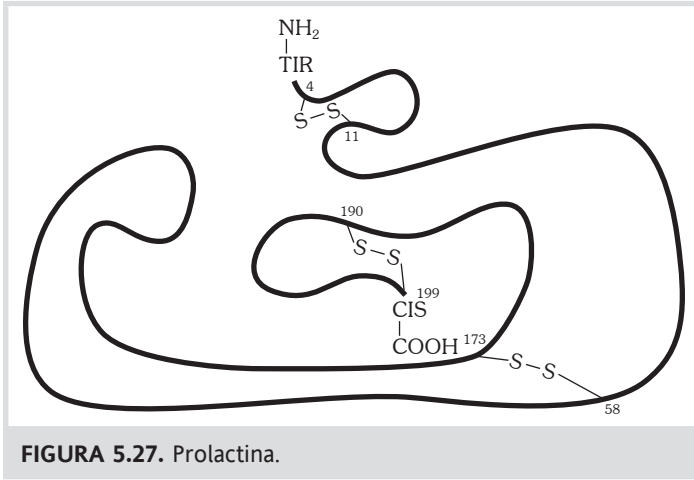
## PRL (prolactina)

El origen celular puede ser en la hipófisis anterior y extrahipofisario; en la hipófisis anterior principalmente son las células acidófilas y luego las células somatomatotrofas las que sintetizan la pro-Hprl conteniendo la hipófisis entre 100 y 200 µg, siendo su secreción muy rápida.

En la extrahipófisis se puede sintetizar en las membranas deciduales en la gestación y también fuera de ella en el endometrio y en el miometrio así como en los linfocitos T (figura 5.27).

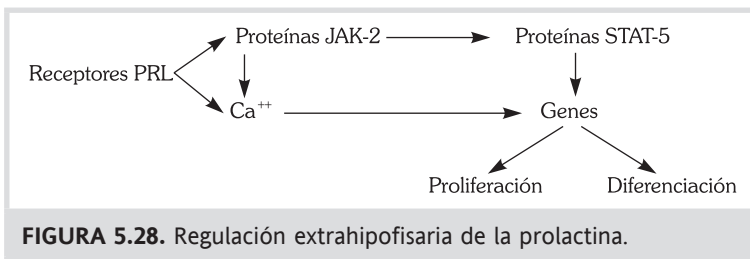
Es un polipéptido de 199 aminoácidos con un PM de 23.000 D con tres puentes disulfuro entre las cisteínas 4 y 11, 58 y 173, 190 y 199.

Los genes directores en la síntesis de la prolactina se encuentran en el cromosoma 6 que tiene dos mensajeros que a su vez posee cada uno un promotor proxi-



mal utilizado en la adenohipófisis y otro distal que se utiliza en las células extrahipofisarias. La regulación en su síntesis se realiza por la transcripción de este gen de la prolactina que está relacionado con los esteroides y con las hormonas hipotalámicas, siendo los principales: el PIT-I, los estrógenos, el Ca y el AMPc (la dopamina inhibe a este AMPc el cual a su vez inhibe la producción de PRL).

La regulación extrahipofisaria viene dada esencialmente por los estrógenos y los progesterona. Los receptores de la PRL son los receptores de las citoquinas que activan a los factores de transcripción a través de las proteínas Jak-2 sobre los trasductores Stat-5 (figura 5.28).



La regulación de la PRL se realiza principalmente mediante una retroinhibición contra la dopamina, de tal manera que cuando aumenta la PRL estimula a la dopamina y a su vez este aumento de la dopamina es capaz de inhibir la producción de PRL. Hay otras sustancias que regulan su síntesis y secreción como son:

- *Estimulan:* TRH, VIP, angiotensina II, serotonina.
- *Inhiben:* Los péptidos opiáceos principalmente, también la SS, la GABA (ácido  $\gamma$ -amino-butírico).

El control de la secreción y de las formas circulantes se determinan esencialmente por RIA (radioinmunoanálisis), y los niveles normales en plasma humano se encuentran entre 5 y 20 ng/ml.

Las formas circundantes de la PRL en plasma son:

- Monomérica de 199 aminoácidos, es la descrita anteriormente.
- Big PRL con un PM de 48 a 56.000 D, es la forma dimérica.
- Big big PRL con un PM de 150.000 D.
- PRL glicosilada: tiene el 30% de actividad biológica.

La vida media es de unos 30 minutos aproximadamente y se metaboliza también en hígado y riñón. Su control se hace bien a nivel local principalmente por la dopamina o bien a nivel periférico por los estrógenos. Sus acciones fisiológicas son esenciales en la reproducción humana llegando a influir en la fertilidad y también actúan sobre las suprarrenales e incluso tienen efectos metabólicos.

## **ACTH (hormona adrenocorticotropa)**

La ACTH es otro polipéptido de cadena recta formada por 39 aminoácidos y con un PM de 4.500 D. Los tres primeros aminoácidos tienen una secuencia idéntica para el ACTH, y para la  $\alpha$ -MSH, lo que hace que este ACTH tenga también el poder de pigmentar la piel, siendo esto lo que ocurre en la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), en la que hay una gran producción de ACTH, ya que esta hormona tiene como misión estimular la secreción de los esteroides suprarrenales.

En su estructura, las variaciones de especie están entre los aminoácidos de las posiciones 25 a 33, siendo, además, los que tiene mayor poder antigénico.

La secuencia biológica activa llega hasta el aminoácido 24 y la actividad de la serina N terminal es indispensable, esta actividad empieza a partir del aminoácido 13 y aumenta a medida que se alarga la cadena. Hoy existen comercializados ACTH sintéticos con actividad fisiológica completa formados por los primeros 24 aminoácidos.

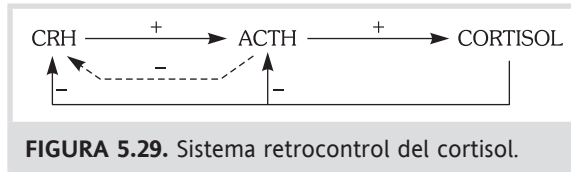
Su acción esencial es la de estimular la esteroidogénesis suprarrenal.

Acciones biológicas del ACTH:

- *Melanoestimulante*: 7 aminoácidos (4-10).
- *Lipolítica*: 5 aminoácidos (6-10).
- *Esteroidogénica*: 8 aminoácidos (8-13).
- *Antigénica*: 9 aminoácidos (25-33).

Su vida media en sangre, en el hombre, es de unos 20 minutos y se determina en clínica también por radioinmunoanálisis.

Aumenta, como la PRL y la GH, ante cualquier estrés, se segrega por pulsos y tiene un ciclo circadiano con mayores niveles sanguíneos por la mañana disminuyendo con el transcurso del día (figura 5.29).

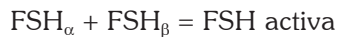
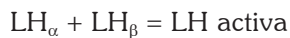
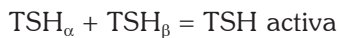


Su acción, a nivel celular, se realiza estimulando el AMPc en presencia del  $\text{Ca}^{++}$  y se metaboliza en el hígado y en las suprarrenales.

Es imprescindible para la vida por ser necesario su estímulo sobre la producción del cortisol suprarrenal.

## TSH (hormona estimulante del tiroides)

Es, junto con las gonadotrofinas, una glucoproteína formada por dos cadenas polipeptídicas o subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , esenciales para su actividad biológica. De esta dos, la subunidad  $\alpha$  es muy similar a la subunidad  $\alpha$  de la LH y FSH, hasta el punto de que se pueden intercambiar las subunidades  $\alpha$  de la TSH y de la LH o de la FSH sin que varíe la actividad biológica tanto para la TSH como para las dos gonadotrofinas, sino varía su respectiva subunidad  $\beta$ .



Las dos subunidades están unidas por un enlace N-glucosídico y la subunidad  $\beta$  tiene el poder antigénico y le confiere especificidad.

Contiene los siguientes carbohidratos: manosas, fucosas, glucosaminas y galactosaminas.

### Bioquímica:

- $\text{TSH}_{\alpha}$ : Tiene unos 89 aminoácidos ( $\text{H}_2\text{N-VAL} \dots \text{SER-COOH}$ ).
- $\text{TSH}_{\beta}$ : Tiene 112 aminoácidos con seis puentes disulfuro ( $\text{H}_2\text{N-FEN} \dots \text{TIR-COOH}$ ).

Su PM es de 28.000 D.

Se determina por radioinmunoanálisis y su vida media en sangre es de 36 minutos.

La TSH actúa a nivel celular estimulando al AMPc, se transporta por la sangre y estimula las células foliculares del tiroides aumentando la secreción de las hormonas tiroideas:

- Aumenta el tamaño y vascularización del tiroides.
- Aumenta la captación del Iodo.
- Activa la organificación del I estimulando la síntesis de tiroxinas y triyodotironina.
- Aumenta la liberación de dichas hormonas tiroideas.
- Facilita la acción de la desyodasa que convierte la tiroxina en triyodotironina.
- También estimula la lipólisis.

## Gonadotrofinas

Son la FSH (hormona foliculoestimulante) y la LH (hormona luteinizante).

### **FSH**

Es también una glucoproteína asimétrica de la que el 18% de su composición son CH en los que el 3,4% son ácidos siálicos y también tiene 7 puentes disulfuro entre sus 14 cisteínas componentes.

Está formada por dos subunidades:

- FSH<sub>α</sub>: Con unos 89 aminoácidos (H<sub>2</sub>N-VAL ... SER-COOH).
- FSH<sub>β</sub>: Con 15 aminoácidos (H<sub>2</sub>N-SER ... LIS-COOH).

Tiene un PM de 32.000 D y se encuentra en forma de monómero, dímero y tetrámero en condiciones normales en el hombre.

Su vida media en sangre es de 70 minutos y también se determina por radioinmunoanálisis (RIA).

Su acción biológica principal es la de estimular la maduración del folículo de Graaf en el ovario por lo que aumenta la secreción de estrógenos. A nivel del testículo en el hombre también actúa estimulando la espermatogénesis, y se cree que actúa estimulando la síntesis de la ICSH.

**LH**

También es otra glucoproteína formada en un 16% por carbohidratos.

Su PM es de 30.000 D y está formada también por dos subunidades:

- LH<sub>α</sub>: Con 89 aminoácidos (H<sub>2</sub>N-VAL ... SER-COOH).
- LH<sub>β</sub>: Con 115 aminoácidos (H<sub>2</sub>N-SER ... GLI-COOH).

Como para la TSH, tanto la FSH como la LH, la subunidad β tiene mayor especificidad y poder antigénico, aunque es necesaria la unión de las dos subunidades por el enlace N-glucosídico para tener acción biológica.

La LH tiene una vida media en sangre de 190 minutos y también se determina por radioinmunoanálisis.

La acción biológica esencial de esta gonadotropina es la de estimular la ovulación y la formación y mantenimiento del cuerpo lúteo en el ovario, por lo que aumenta la producción de progesterona, es esencial para tener una función reproductora correcta que haya un pico ovulatorio de la LH aproximadamente en la mitad del ciclo menstrual.

En el hombre, a nivel del testículo, estimula la secreción de testosterona por las células de Leyding favoreciendo así también la espermatogénesis.

**HORMONAS TIROIDEAS**

La glándula tiroides, situado en la cara anterior del cuello, además de segregar la calcitonina, que es una hormona polipeptídica, segrega principalmente dos hormonas yodadas derivadas de la L-tirosina, por tanto son aminoácidos con la particularidad de que sólo son activos en forma levógina. La 3,5,3',5'tetra-yodotironina (tiroxina o T<sub>4</sub>) es la prohormona elaborada por las células foliculares que se metaboliza en 3,5,3'triyodotironina (T<sub>3</sub>) y es esta última la hormona más activa biológicamente.

La formación de estas hormonas depende de la cantidad de iodo endógeno y exógeno disponibles, por lo que es indispensable que entre en la alimentación tanto la tirosina como el iodo (I).

La biosíntesis de las hormonas tiroideas sigue las etapas siguientes (figura 5.30):

- 1º. Captación del 20 al 40% del iodo (I) de los alimentos.
- 2º. Oxidación del iodo inorgánico por acción de la peroxidasa en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- 3º. Yodación de la L-Tirosina a monoyodotirosina (MYT) por una yodasa.



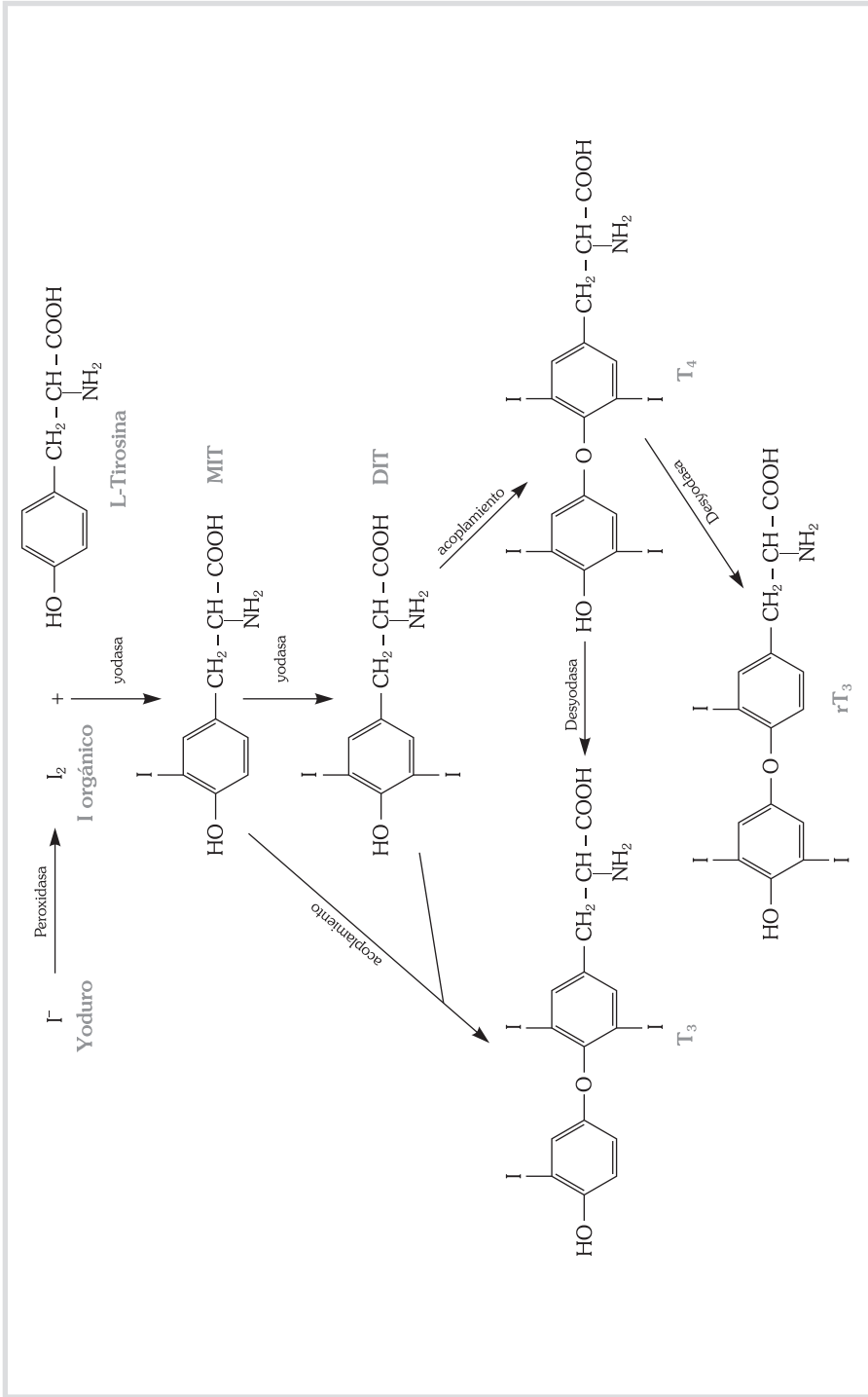


FIGURA 5.30. Biosíntesis de la hormona tiroidea  $T_3$ .

- 4°. Nueva yodación de la monoyodotirosina a diyodotirosina (DIT) por otra yodasa.
- 5°. Condensación de dos moléculas de DIT para formar tiroxina ( $T_4$ ).
- 6°. Condensación de un MIT con un DIT para formar la triyodotironina ( $T_3$ ).
- 7°. Posteriormente a nivel periférico, la  $T_4$  se desyoda principalmente a  $T_3$  y en menor proporción a  $rT_3$  ( $T_3$  reversa) sin casi actividad hormonal.

La tiroglobulina es una glucoproteína intrafolicular que sirve de almacén de las hormonas tiroideas. Está formada por cuatro cadenas lineales polipeptídicas, su PM es de 660.000 D y contiene 5.000 aminoácidos de los que 115 son L-tirosina, 10% carbohidratos y unos 26 átomos de iodo. La tiroglobulina es hidrolizada por una proteasa liberándose: aminoácidos, MIT, DIT,  $T_3$  y  $T_4$ . Estos dos últimos pueden pasar a través de los tirocitos a la sangre, pero el MIT y el DIT son desyodados en estas células por la desyodasa yodotirosina-deshalogenasa en presencia de NADPH, y así puede utilizar de nuevo el iodo y la L-tirosina.

En resumen, la secreción de la célula tiroidea va a ser esencialmente de  $T_4$  y  $T_3$  pero también pueden haber mínimas cantidades de DIT,  $T_3$  tiroalbúmina y tiroglobulina. A nivel periférico dos tercios de la  $T_4$  se convierte en  $T_3$ . Esta monodeyodación se puede realizar en cualquier tejido periférico, pensando que es un proceso oxidativo.

Una vez segregadas las hormonas tiroideas se unen a una proteína transportadora del tipo de las globulinas pero, sólo la  $T_4$  y  $T_3$  que queden libres van a ser capaces de tener acción periférica, no las que están unidas a la proteína transportadora porque no cruzan la membrana celular, dicha proteína transportadora se conoce como TBG. La TBG es una glucoproteína de 36.000 D de PM y se sintetiza en el hígado, su concentración en sangre es de 1 a 2 mg/100 ml y facilitan su producción los estrógenos y la disminuyen los andrógenos y los glucocorticoides. Su vida media en sangre es de 4 días.

Hay otra proteína transportadora que es una prealbúmina (TBPA), pero esta es baja en glúcidos (1%) contrariamente a la TBG que tiene 32%, y tiene un PM de 50.000 D. Su concentración en sangre es de 25 mg/100 ml, teniendo una vida media de 2 días. La  $T_4$  se distribuye en sangre de la siguiente manera: 70% unida a la TBG, 20% unida a la TBPA, 10% unida a la albúmina y sólo una mínima proporción de 0,03% es la que se encuentra libre. La  $T_3$  circulante de forma aproximada se reparte así: 65% unida a la TBG, 35% unida a la albúmina y 0,3% se encuentra libre, no uniéndose a la TBPA.

El tiroides produce diez veces más de  $T_4$  que de  $T_3$  por lo que en los sujetos normales la  $T_3$  viene a suponer la mitad de la  $T_4$  en sangre.

La acción biológica de las hormonas tiroideas es a nivel celular introduciéndose en su interior hasta el núcleo. Sus acciones más importantes son las de esti-

mular o aumentar la actividad del sistema nervioso, el sistema óseo, el metabolismo general, principalmente el catabolismo, el sistema cardiovascular, el aparato digestivo y el sistema muscular.

Estas hormonas se determinan en sangre por radioinmunoanálisis y su vida media en sangre para la T<sub>4</sub> es de 6 a 8 días, y para la T<sub>3</sub> de 1 día solamente (figura 5.31).

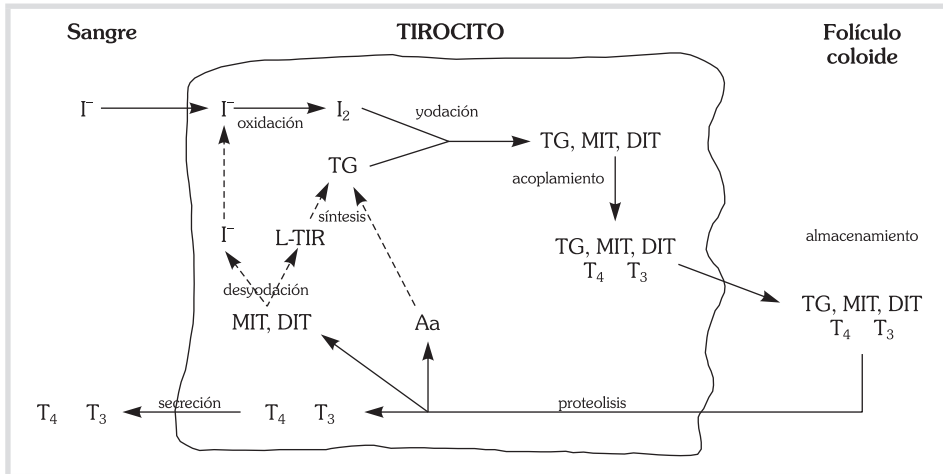


FIGURA 5.31. Rutas metabólicas de las hormonas tiroideas.

### Calcitonina

Es una hormona polipeptídica sintetizada por las células claras o parafoliculares o células C del tiroides que se encuentra dentro de dicha glándula, por esto se le llamaba a esta hormona tirocalcitonina. Sin embargo estas células sólo son intratiroides en los mamíferos, en el resto forman una glándula independiente.

No se reconocen los mecanismos íntimos de su síntesis. En la actualidad se conoce su estructura en el salmón (que es la más activa biológicamente), buey, cerdo, cordero y en el hombre.

Sólo vamos a describir la humana, se diferencia del resto sólo la secuencia de algunos aminoácidos. Es un polipéptido lineal de 36 aminoácidos con un puente disulfuro de las cisteínas 1 y 7, y su PM es de 3.600 D.

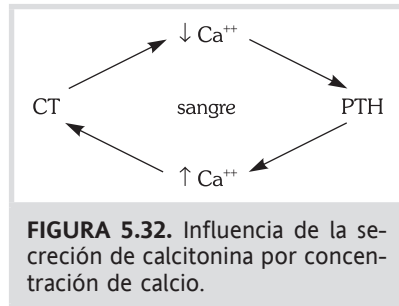
Su actividad biológica viene dada por la longitud del polipéptido y sus aminoácidos terminales, principalmente la prolinamida terminal.

Se han encontrado tres presentaciones químicas diferentes:

- *Forma monomérica*: Que es la descrita anteriormente.
- *Forma dimérica*: Está formada por dos moléculas de calcitonina unidas por puentes disulfuro y su PM es doble. No tiene actividad biológica y se cree que es la procalcitonina.
- *Forma "L"*: Se diferencia de las otras por ser soluble en lípidos, no se conoce bien su actividad.

La calcitonina se transporta en sangre unida a la albúmina y globulinas, siendo su vida media en el hombre de 4 a 12 minutos. Su poder antigénico se debe principalmente a los aminoácidos 12 a 18 y actualmente se determina por RIA.

La secreción de calcitonina está en relación directa con la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  en sangre (calcemia), siendo su principal acción metabólica la disminución de la calcemia, que los consigue actuando sobre el hueso y el riñón. En el hueso, impide que este suelte  $\text{Ca}$  a la sangre y en el riñón favorece la excreción de  $\text{Ca}$  y fosfatos (figura 5.32).



**FIGURA 5.32.** Influencia de la secreción de calcitonina por concentración de calcio.

## Parathormona (PTH)

La PTH se sintetiza y segrega en las células principales de las glándulas paratiroides, que son de número par y variable, y se encuentran vecinas a la glándula tiroides. Aunque se conoce mejor su estructura, la mejor conocida y más estudiada es la de origen bovino.

En el hombre se conoce la secuencia activa formada por 37 aminoácidos. En el buey, se sintetiza como pre-pro-PTH, siendo un péptido formado por 115 aminoácidos, luego se pierden los primeros 25 aminoácidos del extremo  $\text{NH}_2$  terminal, dando lugar a la pro-PTH, posteriormente por acción de las peptidasas del grupo de las hidrolasas se desprenden otros 6 aminoácidos originando la parathormona. La secuencia de los 6 aminoácidos es idéntica también para el hombre.

En el hombre, se cree que hay varias isohormonas, y dentro de los 37 aminoácidos sintetizados y a se han encontrado 2 isohormonas: la b-PTH y la p-PTH. La diferencia entre ambas es exclusivamente que a nivel del aminoácido 18 en la primera hay una metionina y en la segunda hay una leucina.

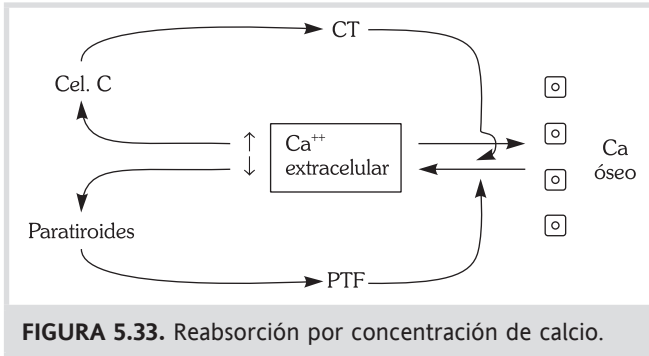
La biosíntesis de la PTH es un proceso dependiente del  $\text{Ca}^{++}$  actuando a través del sistema adenilciclasa. Su PM es aproximadamente de 9.500 D. Se cree, que las células paratiroides lo que segregan es la pro-PTH y es, des-

pués, en sangre o en las células diana donde se hidrolizan los 6 aminoácidos por acción de una hidrolasa.

La secreción de esta hormona está en relación inversa a la concentración del  $Ca^{2+}$  en la sangre. También se determina por RIA, pero es difícil porque circula en sangre con diversos PM ya que se va fragmentado y variando su actividad biológica.

Su acción a nivel celular es por el sistema del receptor móvil, habiéndose encontrado en el interior de las mitocondrias. Las principales acciones de la PTH van encaminadas a mantener la homeostasis del Ca a nivel del hueso, y sobre todo en la sangre; lo realiza principalmente de dos maneras:

- *Riñón*: Aumenta la reabsorción del Ca y la eliminación del P, y estimula la síntesis del 1,25-dihidroxicolecalciferol.
- *Hueso*: Aumenta la resorción ósea del Ca (figura 5.33).



En el metabolismo fosfo-cálcico es esencial también la acción de la vitamina D, considerada hoy como una verdadera hormona, pero de la que no se habla en este lugar ya que se ha hecho en el apartado de lípidos.

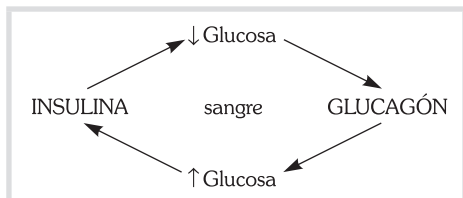
## PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino se encuentra en los islotes de Langerhans y está formado, esencialmente, por cuatro tipos de células capaces de sintetizar una hormona peptídica diferente. El páncreas humano contiene aproximadamente 10.000.000 millones de islotes, con un peso aproximado de 1 g.

Los tipos celulares más conocidos son:

- *Células a* ( $\alpha_2$ ): Segregan glucagón.
- *Células b* ( $\beta$ ): Segregan insulina.
- *Células d*: Segregan somatostatina.
- *Células pp* ( $\omega$ ): Segregan péptido pancreático y gastrina.

La función de la gastrina pancreática no es bien conocida, se piensa que estimula la producción exocrina del páncreas, de todas formas se estudiará esta hormona dentro del apartado de las hormonas gastrointestinales.



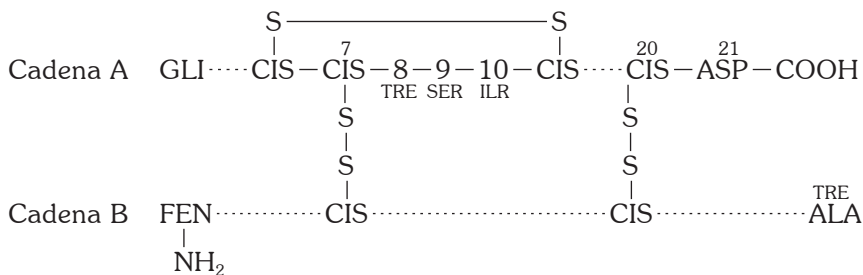
**FIGURA 5.34.** Regulación de la concentración de glucosa en sangre por insulina y glucagón.

La somatostatina, ya se ha hablado de ella en el capítulo de hormonas hipotalámicas, por lo que aquí sólo nos vamos a detener en la insulina y el glucagón, siendo ambas hormonas muy importantes en la regulación de los hidratos de carbono, la proteínas y los lípidos, y su secreción está modulada por la concentración de glucosa en la sangre (figura 5.34).

## Insulina

Fue la primera hormona peptídica de la que se ha conocido totalmente la secuencia de sus aminoácidos componentes.

La insulina está formada por dos cadenas peptídicas (A y B) unidas entre sí por dos puentes disulfuro. La cadena A (glicil) contiene 21.000 aminoácidos y un puente disulfuro intrapeptídico entre las cisteínas en posición 6 y 11. La cadena B (fenilalanil) contiene 30 aminoácidos.



Los puentes disulfuro entre ambas cadenas unen las cisteínas 7 de la A con la 7 de la B, y la 20 con la 19, y son catalizados por la proteindisulfuroisomerasa.

Las diferencias secuenciales entre las especies están en los aminoácidos 8, 9 y 10 de la cadena A, y la característica más constante de la insulina de todas las especies es la posición de los puentes disulfuro, siendo necesario que estos puentes estén intactos para que se realice la actividad biológica.

En el hombre, estos aminoácidos de la cadena a son: treonina (8), serina (9) e insoeucina (10). También hay otro aminoácidos en la cadena B característico para el hombre, pero que no influye en la actividad biológica de la propia

insulina, y es el aminoácido 30 en el que la alanina es sustituida por una treonina.

Todas las insulinas son activas en diferentes especies, por lo que no hay especificidad de especie. Esto hace pensar que los aminoácidos situados en las posiciones 8, 9 y 10 de la cadena A no intervienen en la actividad fisiológica y son los responsables de la antigenicidad y por tanto de la formación de anticuerpos; explicándose así los fenómenos de alergia y de resistencia a la insulina, relativamente frecuentes entre los diabéticos tratados con insulinas de otras especies.

La insulina tiene un PM de 5.700 D, forma dímeros de doble PM por la unión de dos núcleos imidazol de dos moléculas diferentes con el ion  $Zn^{++}$ . Los dímeros pueden asociarse según el pH de la solución en que se encuentren, en grupos de 3 ó 4. Estas formas diméricas son las que circulan en la sangre y son preferentes las examéricas (formadas por tres dímeros).

La insulina se forma en la célula B a partir de una molécula peptídica lineal de 110 aminoácidos que contiene las dos cadenas A y B unidas por puentes disulfuro, es la pre-pro-insulina. Luego pierde 24 aminoácidos y se forma la pro-insulina.

Este precursor tiene un PM de 9.000 D y se ha encontrado en el páncreas; circula en pequeña proporción por la sangre sin que tenga actividad biológica, y está formada por 86 aminoácidos.

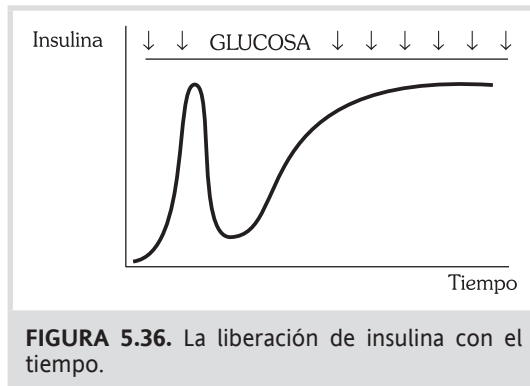
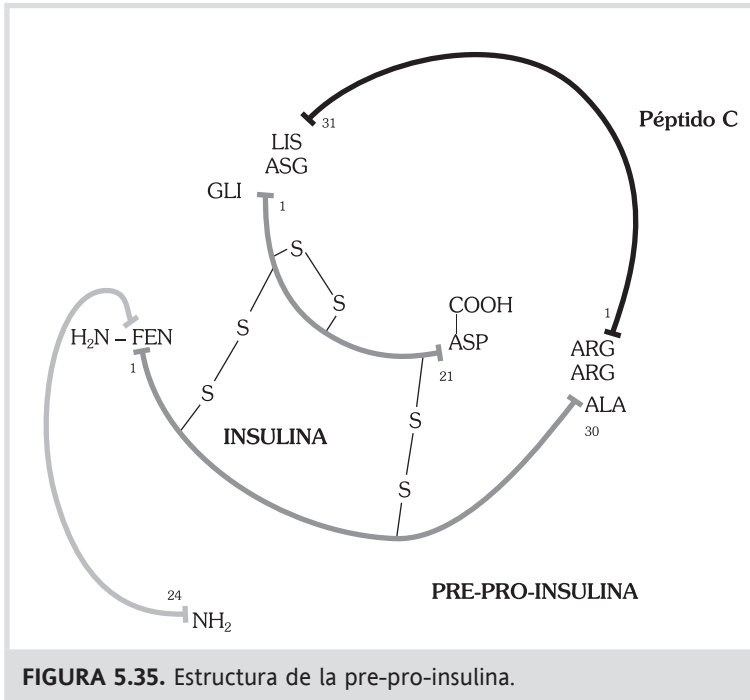
La escisión de esta pro-insulina origina la insulina y el péptido C. Este péptido C es el polipéptido de unión de la pro-insulina, disminuido en 3 moléculas de arginina y 1 de lisina que tiene en los extremos, por lo que está formada por 31 aminoácidos. Su PM es de 3.000 D y tiene poder antigénico por la secuencia de aminoácidos del 9 al 22.

Normalmente, esta separación se realiza en el interior del gránulo de almacenamiento de la célula B, aunque no en su totalidad, y se realiza por la acción secuencial de los enzimas convertasas y de la carboxipeptidasa H (figura 5.35).

Entre el 60 y el 80% de las células de los islotes de Langerhans son del tipo B y cada una de ellas tiene aproximadamente 1,7  $\mu$ U de insulina, por lo que todo el páncreas viene a tener unas 200 U. Cada día pasan a la vena pancreática del hombre entre 25 y 50 U, siendo su vida media en sangre de unos 30 minutos. Se mide por radioinmunoanálisis y se encuentra en sangre en muy pequeña proporción unida a la albúmina y el resto circula libre.

La secreción de insulina en la célula B tiene dos fases:

- 1º. De liberación rápida de la insulina almacenada (Pool labil).
- 2º. De liberación lenta de la insulina que se va sintetizando (figura 5.36).



Además de la glucosa también actúan estimulando la secreción de la insulina:

- Hidratos de carbono: posiblemente la fructosa.
- Proteínas: arginina, alanina y leucina.
- Lípidos: ácidos grasos saturados y cuerpos cetónicos.



- Hormonas intestinales: secretina, gastrina, GIP, CCPZ.
- Hormonas pancreáticas: glucagón y se cree que también la GH y los corticoides.
- Catecolaminas.

Inhiben la secreción de insulina: la somatostatina y la prostaglandina A.

El estímulo fisiológico principal para la secreción de insulina es la glucosa, entra en la célula B y estimula al AMPc en su producción y también a través del  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, el resultado es el aumento de la síntesis en la secreción por hemiocitosis (ver receptor de insulina en la 1ª parte de este capítulo).

La concentración en sangre periférica para el péptido C es de 0,4 pmols/ml y de insulina de 0,01 pmols/ml, el hígado destruye y aclara la cantidad de insulina circulante, pero no la del péptido C, por ello hay un aumento de insulina circulante en las hepatopatías (cirrosis, etc.).

Como ya hemos dicho el receptor celular para la insulina es una proteína formada por un heterotetrámero con dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$ , las primeras son extracelulares y de la  $\beta$  hay una de dominio extracelular, y otra de dominio citosólico que actúa sobre la actividad tirosinquinasa, la cual va a activar la transducción celular.

La insulina actúa a nivel celular sobre varios niveles:

- A) Sobre la membrana: aumenta el transporte de glucosa y aminoácidos, y aumenta la concentración de receptores de: transferrina, factores de crecimiento, actividad de la bomba Na-K y de la fosfodiesterasa del AMPc.
- B) Sobre el citosol: estimula a la glucogeno sintetasa, a la piruvato quinasa, al acetil-CoA carboxilasa y al ácido graso sintasa, e inhibe a la lipasa.
- C) Sobre la mitocondria actúa estimulando a la piruvato deshidrogenasa.
- D) Sobre el núcleo induce la transcripción principalmente de la glucoquinasa, ácido graso sintasa y gliceraldehído 3-P-deshidrogenasa e inhibe a la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

## Glucagón

Es sintetizado y segregado principalmente por las células A de los islotes pancreáticos, pero también se sintetiza un polipéptido similar en el intestino, por lo que se le conoce con el nombre de *enteroglucagón*.

**Estructura y síntesis:** Es un polipéptido lineal formado por 29 aminoácidos con un PM de 3.450 D.



Su degradación se realiza, esencialmente, en el hígado y en el riñón, en el primero se ha visto que lo realiza una endopeptidasa específica (glucagonasa), escindiéndolo entre los aminoácidos 2º y 3º.

Agentes que actúan sobre el glucagón:

- Estimulan:
  - Hipoglucemia.
  - Aminoácidos.
  - Catecolaminas.
  - Cortisol.
  - Gastrina, CC-PZ, GIP.
- Inhiben:
  - Secretina.
  - SS (somatostatina).

Efectos biológicos del glucagón:

- Estimula:
  - Glucogenólisis, glucogénesis.
  - Lipólisis, cetogénesis.
  - Proteólisis, transporte de aminoácidos.
  - Secreción de insulina.
  - Motilidad gastro-intestinal.
  - Inotropismo y cronotropismo cardiacos.
- Inhibe:
  - Secreción de CIH gástrico.

## **Péptido pancreático**

Como su nombre indica, es un polipéptido formado por 36 aminoácidos y un PM de 4.200 D. No se conocen bien sus acciones, pero parece que disminuye el tono muscular del tubo digestivo y a su vez estimula la secreción del HCl en el estómago.

## **HORMONAS GASTROINTESTINALES**

---

Son polipéptidos producidos por determinados grupos celulares situados a lo largo de todo el tubo digestivo. Estos grupos celulares poseen ciertas características endocrinas, ya que sus productos se liberan a la sangre bajo la influen-

cia de estímulos alimentarios principalmente, interviniendo activamente en la regulación de las actividades motoras secretora y tróficas de todo el conjunto del aparato digestivo.

A continuación vamos a ver dichas hormonas, pero solo estudiaremos las más importantes.

## Gastrina (G-17)

Es el más potente agente secretagogo gástrico, estimulando la secreción ácida y de pepsina. Juega un importante papel mediador químico de la secreción gástrica en respuesta a la alimentación.

Es un heptadecapéptido lineal con 17 aminoácidos, estructuralmente se han visto dos clases de esta hormona: gastrina I y gastrina II.

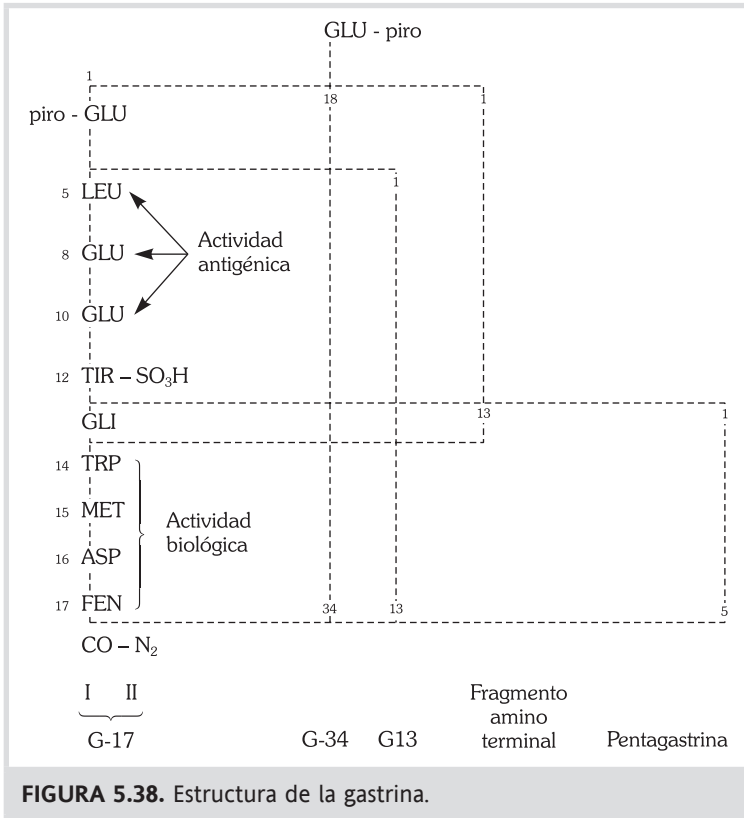
La gastrina II se distingue por la presencia de un radical sulfato que esterifica al grupo OH del residuo de tirosina situado en la posición 12, es una gastrina sulfatada. Otros dos aspectos fundamentales en esta molécula son que los cinco grupos consecutivos de glu, le confieren un carácter fuertemente electronegativo y los dos grupos de los extremos, el piroglutamil en el extremo N-terminal y el residuo fenilalaninamida en la extremidad C-terminal. La actividad biológica se debe a la secuencia de los aminoácidos situados en las posiciones 14, 15, 16 y 17 (figura 5.38).

Se han aislado diversas gastrinas de origen animal que difieren en los aminoácidos situados en las posiciones 5, 8 y 10 de sus estructuras. Las más conocidas son:

- 1º. La big gastrina, está formada por 34 aminoácidos y en ella la secuencia C-terminal del 18 al 34 aminoácido es idéntica a la gastrina G17, se cree que esta big gastrina es un precursor de la G17.
- 2º. Mini gastrina, es un tridecapéptido idéntico al fragmento terminal 5-17 de la forma normal G17.
- 3º. Big big gastrina, es una molécula aún no bien caracterizada y que es mayor que la anterior.
- 4º. Fragmento aminoterminal 1-13 que se halla presente en el plasma de sujetos que padecen gastrionomas.

La vida media de la G17 es de 3 minutos. Su degradación se realiza por la acción de la carboxiaminopeptidasa y de una dipeptidasa a nivel renal, y a nivel del hígado y del intestino también se degrada por acción de una amidasa.

Se han determinado más de 550 análogos de la gastrina, siendo el más importante la *pentagastrina* que contiene los cinco aminoácidos terminales, ha sido sintetizada y se usa como prueba diagnóstica en la clínica diaria.



La gastrina se sintetiza en las células fúndicas del antro pilórico y en menor proporción en el duodeno.

En los factores de su secreción, por una parte está la estimulación vagal, a través de la acetilcolina y por otra parte está la estimulación química por contacto de los alimentos y secreciones gástricas con la mucosa del antro, ambos tienen papel estimulante de su secreción. Por el contrario, inhiben su secreción la disminución del pH a nivel del antro principalmente y de forma secundaria también son inhibitorias las siguientes hormonas: somatostatina, glucagón, secretina, VIP y GIP.

### Colecistoquinina-pancreozimia (CCQ-PZ)

Primero se creía que eran dos hormonas independientes, pero después se les denominó conjuntamente por la imposibilidad de separación física. Es un polipéptido lineal formado por 22 aminoácidos estando su estructura primaria emparentada con la gastrina y la ceruleína. La secuencia del pentapéptido terminal es la misma en los tres polipéptidos.

La parte C-terminal de la molécula es la más importante para el ejercicio de su actividad biológica. Su fragmento de mayor actividad es el compuesto por los aminoácidos situados en las posiciones 29 a 33.

Se produce en el duodeno y primeras asas del yeyuno por las células I.

Los factores estimulantes de su secreción son principalmente las peptonas, aminoácidos, oligopéptidos, emulsiones de grasas, ácidos grasos de cadena larga, CIH y el Ca, en menor cuantía también la distensión intestinal y las sales biliares.

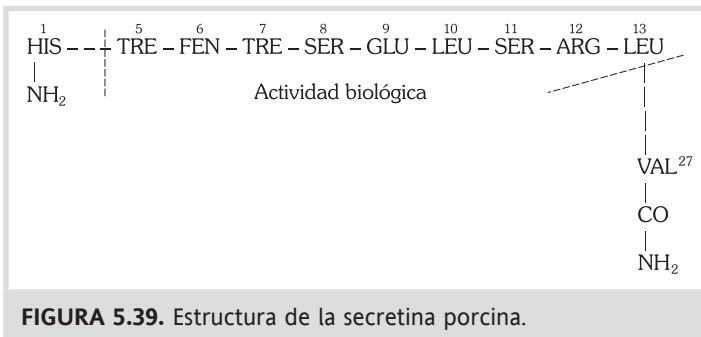
Su concentración en sangre es de 25 pg/ml y como todas las hormonas gastrointestinales se determina por radioinmunoanálisis. Sus acciones esenciales son la contracción de la vesícula biliar por una parte y por otra estimular el crecimiento y excreción del páncreas exocrino. Su vida media es de unos 6 minutos.

## Secretina

Su presencia se demostró al haber encontrado una secreción pancreática que se hacía manifiesta post-el estímulo por vía sanguínea debido precisamente a esta hormona.

La estructura de la secretina porcina es la de un polipéptido lineal de 27 aminoácidos con carácter fuertemente básico. Esta molécula está muy emparentada con el glucagón en 14 aminoácidos y también con el VIP y GIP, y su actividad biológica depende de la integridad de la secuencia principalmente de los aminoácidos 5 a 13.

Un análogo sintético con una actividad biológica del 80% es la tirosilsecretina (figura 5.39).



Se segrega por las células S que se encuentran ubicadas en el duodeno y en las primeras asas del yeyuno, su mejor estimulante es el HCl y en menor propor-

ción los aminoácidos y los ácidos grasos, sus efectos más importantes son: estimulantes, la secreción de  $H_2O$ , e iones bicarbonatados por parte de las células ductales del páncreas exocrino. Inhibidoras, sobre la secreción del ácido gástrico y su motilidad. También se han visto otros efectos estimulantes sobre todo a nivel hepático con la secreción de  $HO$ , a nivel gástrico estimulando la secreción de pepsina, a nivel intestinal y la fosfatasa alcalina y finalmente la lipólisis. Esta acción se realiza a través del sistema adenilciclasa, su vida media en sangre es de unos 17 minutos, inactivándose en el hígado y se ha visto una concentración en ese momento después de la ingesta de alimentos, de 400 pg/ml.

### **Péptido inhibidor gástrico (GIP)**

Es un polipéptido formado por 43 aminoácidos con un peso de 5.105 D, siendo su estructura semejante en 15 aminoácidos para el glucagón pancreático la secretina y el VIP. Se segrega en las células K del duodeno y del yeyuno, y actúa inhibiendo la motilidad y secreción gástrica, y potenciando la respuesta insulínica a la sobrecarga de glucosa. Como el resto de hormonas, aumenta después de la ingesta de alimentos encontrándose unos niveles en sangre de 200 pg/ml.

### **Péptido intestinal vasoactivo (VIP)**

Está formado por 28 aminoácidos y con un PM de 3.400 D, y como se ha indicado varias veces es semejante al glucagón, secretina y GIP. Se segrega por las células  $D_1$  del ileón y colon y su concentración en sangre llega a los 80 pg/ml.

A través de su estímulo sobre el AMPc actúa:

- Aparato digestivo: disminuye la secreción de HCl y pepsina, y relaja la vesícula biliar.
- Aparato circulatorio: aumenta la contracción cardiaca y es vasodilatador periférico, disminuyendo la tensión arterial.
- Sobre el aparato respiratorio: aumenta su ritmo.
- Favorece la secreción de  $H_2O$  y electrolitos por el intestino y estimula la glucólisis y lipólisis.

Como el GIP también tiene un cierto papel neurotransmisor.

### **Bombesina**

Es un péptido de 14 aminoácidos producido por las células H en el estómago y duodeno.

Su secreción estimula la motilidad intestinal y el HCl gástrico así como la contracción de la vesícula biliar y por otra parte, es un hipertensor arterial y aumenta la secreción de H<sub>2</sub>O y enzimas pancreáticos.

## Enteroglucagón

Es un polipéptido con efectos biológicos que recuerdan a los del glucagón pancreático. Se segrega principalmente en el *fundus* gástrico por las células A<sub>1</sub> y en el intestino por las células EgL.

Se han encontrado dos variedades diferentes:

- Tipo I de menor PM (3.500 D), y semejante al glucagón.
- Tipo II de mayor PM (7.000 D); se cree que es el precursor del tipo I.

El tipo I es el activo biológicamente; actúa a través del sistema adenilciclasa sobre los receptores pancreáticos del glucagón.

## Gastrona

Es una glucoproteína con un PM de 18.000 D y formada por un 18% de carbohidratos.

Se identifica en el antro gástrico y en el bulbo duodenal, y parece que su acción es la de inhibir la secreción gástrica de HCl.

## Neurotensina

Es un polipéptido formado por 13 aminoácidos y un PM de 1.692 D.

Como su nombre indica tiene su principal acción neurotransmisora y también se sintetiza en el hipotálamo, donde realiza su principal acción.

## Motilina

Es un polipéptido de 22 aminoácidos y PM 2.700 D. Se libera en las células Ec<sub>2</sub> duodenales a través del estímulo alcalino (pH 10). Actúa estimulando la actividad motriz del estómago.

Hay otras hormonas gastrointestinales que por su poca importancia o poco conocimiento no vamos a describirlas; Principalmente son: bolbogastrona, incretina, villiquinina, enterooxintina, quimodenina, motilina, duocrinina, enterocrinina y enterogastrona.



---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 Referente a la naturaleza química de las hormonas:**

- A La tiroxina se deriva del triptófano.
- B El cortisol es una proteína.
- C La prolactina es un péptido.
- D La insulina está formada por tres cadenas peptídicas.
- E La gastrina es un tetrapéptido.

**2 La concentración hormonal en sangre depende de:**

- A La secreción de la propia glándula.
- B La transformación periférica.
- C Del aclaramiento o eliminación.
- D De la A y de la C conjuntamente.
- E De la A, B y C globalmente.

**3 Respecto a las hormonas:**

- A Tienen que actuar siempre unidas a proteínas.
- B Tienen que pasar a la circulación sanguínea para alcanzar las células diana.
- C Regulan la actividad de los enzimas pero no su síntesis.
- D Pueden acelerar la síntesis de otras hormonas pero no disminuirlas.
- E Modifican el metabolismo de algunos compuestos en las células.

**4 La osteocalcina es:**

- A Una hormona esteroidea.
- B Un polipéptido de secreción ósea.
- C Un intermediario de la GH.
- D Una hormona intestinal.
- E Un neurotransmisor.

**5 Receptores hormonales:**

- A Poseen un “dominio externo”, un “dominio de anclaje” y un “dominio interno”.
- B Su naturaleza no es proteica.
- C Todas las hormonas, incluso las esteroideas, el receptor está acoplado a la adenilciclase.

- D) Sólo se conocen los específicos de las hormonas esteroideas.
- E) Los receptores hormonales se pueden activar por sustancias intracelulares.

**6 La secreción “autocrina” consiste en que:**

- A) El producto sintetizado sale al exterior.
- B) La hormona se transporta por la sangre.
- C) La hormona actúa sobre células vecinas.
- D) La sustancia sintetizada actúa sobre la propia célula.
- E) La sustancia sintetizada actúa sobre el hígado.

**7 Las hormonas polipeptídicas se caracterizan por:**

- A) Presentar similitudes estructurales con las hormonas esteroideas.
- B) Circular en sangre unidas a proteínas transportadoras.
- C) Circular libremente.
- D) No presentan similitudes estructurales con las hormonas esteroideas.
- E) C y D son correctas.

**8 Las hormonas tipo esteroide se caracterizan por:**

- A) Que no se almacenan.
- B) Se sintetizan en la mitocondria.
- C) No se sintetizan en la mitocondria.
- D) A y B son correctas.
- E) A y C son correctas.

**9 Las hormonas de tipo esteroide también se caracterizan por:**

- A) Presentar características similares a las hormonas polipeptídicas.
- B) Sintetizarse en los mismos orgánulos celulares que las hormonas polipeptídicas.
- C) Almacenarse en gránulos de secreción.
- D) Necesitan de la presencia de concentraciones adecuadas de cobalto.
- E) Todo lo anterior es incorrecto.

**10 Una prohormona:**

- A) Es un precursor hormonal biológicamente.
- B) Es un precursor hormonal con actividad equivalente a la de la propia hormona.

- C Es un precursor hormonal que presenta grupos funcionales diferentes a los de la propia hormona que potencian su actividad hormonal.
- D Es un precursor hormonal con actividad disminuida con respecto a la propia hormona.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**11 La síntesis de las hormonas esteroideas se produce a partir de:**

- A Una molécula precursora específica para cada una de ellas.
- B Una molécula precursora común a todas ellas.
- C Glicerol como precursor común.
- D Colesterol como precursor únicamente de las hormonas producidas en las suprarrenales.
- E B y C son correctas.

**12 La secreción de hormonas proteicas se produce por:**

- A Por difusión facilitada.
- B Por difusión simple.
- C Por un proceso de exocitosis.
- D Por un proceso de contracorriente.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**13 La prohormona de una hormona polipeptídica tiene como fundamental característica:**

- A Tener un peso molecular mayor que la propia hormona.
- B Tener un peso molecular igual que dicha hormona.
- C Ser un isómero óptimo.
- D A y C son correctas.
- E B y C son correctas.

**14 Las hormonas esteroideas:**

- A Se sintetizan como prohormonas inactivas.
- B Se sintetizan como prohormonas activas.
- C Derivan de aminoácidos.
- D Derivan del ácido araquidónico.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**15 En el aparato de Golgi de la célula:**

- A Se sintetizan las hormonas proteicas.
- B Se sintetizan las hormonas esteroides.
- C Se empaquetan las hormonas proteicas en gránulos de secreción.
- D Se empaquetan las hormonas esteroides en gránulos de secreción.
- E Se sintetizan las hormonas esteroides.

**16 En el ribosoma celular:**

- A Se sintetizan las hormonas proteicas.
- B Se sintetizan las hormonas esteroides.
- C Se hidrolizan las hormonas proteicas.
- D Se aromatizan las hormonas esteroides.
- E Todo lo anterior es correcto.

**17 Para la secreción de hormonas proteicas es necesario:**

- A Altas concentraciones de cobalto.
- B Altas concentraciones de calcio.
- C Altas concentraciones de magnesio.
- D Altas concentraciones de cobre.
- E Altas concentraciones de hierro.

**18 Las hormonas esteroides que se transportan en sangre:**

- A Circulan en su mayoría unidas a proteínas transportadoras específicas.
- B Circulan en su mayoría unidas a ferritina sérica.
- C Pueden circular en parte en forma libre.
- D A y C son correctas.
- E B y C son correctas.

**19 La proteinquinasa AMPc dependiente necesita la presencia inmediata para su activación de:**

- A Ion magnesio.
- B El transductor  $G_s$ .
- C El AMPc.
- D El dominio transmembrana.
- E Todos los elementos mencionados.

**20 Los glucocorticoides son componentes del eje:**

- A Hipotálamo-hipófiso-tiroideo.
- B Hipotálamo-hipófiso-adrenal.
- C Hipotálamo-hipófiso-ovárico.
- D Hipotálamo-hipófiso-testicular.
- E Hipotálamo-hipófiso-pancreático.

**21 En el mecanismo de acción de una hormona esteroidea se produce:**

- A Interacción hormona-receptor a nivel de la membrana celular.
- B Interacción hormona-receptor a nivel nuclear.
- C Internalización de la hormona de la célula diana.
- D A y C son correctas.
- E B y C son correctas.

**22 En el mecanismo de acción de una hormona polipeptídica se produce:**

- A Interacción hormona-receptor a nivel de la membrana celular.
- B Interacción hormona-receptor a nivel del citoplasma.
- C Interacción hormona-receptor a nivel microsomal.
- D Interacción hormona-receptor a nivel nuclear.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**23 Las hormonas sexuales masculinas:**

- A Ejercen efectos centrales únicamente.
- B Ejercen efectos periféricos únicamente.
- C Ejercen sus efectos a nivel nuclear.
- D Ejercen sus efectos a través de la unión hormona-receptor a nivel de la membrana nuclear.
- E Todo lo anterior es correcto.

**24 Las hormonas de tipo polipeptídico se almacenan en:**

- A El aparato de Golgi.
- B Gránulos citoplasmáticos.
- C Gránulos nucleares.
- D Agregados moleculares citoplasmáticos.
- E Agregados moleculares en los lisosomas.

**25 La síntesis de las hormonas de tipo polipeptídico:**

- A Se sintetizan en la mitocondria.
- B Se sintetizan en el núcleo.
- C Se sintetizan a partir de aminoácidos.
- D Se sintetizan a partir de ácidos grasos.
- E A y D son correctas.

**26 Las proteínas G se encuentran en el dominio interno del receptor fijo y se caracterizan por:**

- A Ser precursoras del  $IP_3$ .
- B Estimular de forma inmediata a la calmodulina.
- C Estimular a la somatostatina.
- D Ser fijadores del ATP.
- E Ser fijadores de nucleótidos de guanina.

**27 El DAG es importante en el receptor celular fijo porque:**

- A Estimula a la proteinquinasa C.
- B Estimula el  $PIP_2$ .
- C Facilita la movilización del Ca a través de fosfolipasa.
- D Activa la síntesis del  $IP_3$ .
- E Inhibe la fosforilación de las proteínas celulares.

**28 La calmodulina, entre otras acciones, se caracteriza porque:**

- A Inhibe la contracción del músculo liso.
- B Inhibe la acción de la fosfodiesterasa del AMPc.
- C Disminuye la producción del AMPc.
- D Inhibe la liberación de neurotransmisores.
- E Activa la síntesis de ARNm.

**29 En el receptor de insulina, el dominio tirosinquinasa actúa en:**

- A La subunidad  $\alpha$ .
- B El dominio CIS y ASP.
- C El inositol-fosfoglicano.
- D La autofosforilación de las T y R específicas.
- E Son receptores del tipo móvil.

**30 La presencia de AMP cíclico (AMPc) en la célula:**

- A Se considera el primer mensajero.
- B Su síntesis tiene lugar en el núcleo.
- C Inhibe la degradación de las hormonas esteroides.
- D Su concentración actúa sobre la respuesta fisiológica a la hormona.
- E Se considera el segundo mensajero.

**31 Los receptores de los factores de crecimiento tisular se definen como:**

- A Una subunidad  $\alpha$  de 70.000 D y una  $\beta$  de 130.000 D.
- B Dos subunidades  $\alpha$  de 70.000 D y dos  $\beta$  de 130.000 D.
- C Dos subunidades  $\alpha$  de 130.000 D y dos  $\beta$  de 95.000 D.
- D Dos subunidades  $\alpha$  de 130.000 D y dos  $\beta$  de 95.000 D.
- E Son receptores de tipo móvil.

**32 El merorreceptor es una parte importante del:**

- A Receptor de tipo fijo.
- B Región inmunorreactiva.
- C Receptor esteroideo.
- D Es el fragmento con capacidad de unión al ADN.
- E Ninguna respuesta es correcta.

**33 El gen regulador de forma directa al esteroide se caracteriza por:**

- A Un efecto biológico lento.
- B Un efecto biológico inmediato.
- C Puede ser bloqueado por un inhibidor de la síntesis proteica.
- D Actuar a través del gen sensible indirecto.
- E Contener los “dedos de Zn”.

**34 No es cierto que:**

- A La gastrina se produce en el intestino.
- B La calcitonina se produce en las paratiroides.
- C La melatonina se produce en la glándula pineal.
- D La ADH se produce en el hipotálamo.
- E La aldosterona se produce en las suprarrenales.

**35 Sabemos que la hormona de crecimiento (GH):**

- A Es una hormona de tipo esteroide.
- B Modifica la absorción de yodo.
- C Modifica la presión arterial.
- D Ejerce sus efectos a nivel nuclear.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**36 En relación a las hormonas hipotalámicas:**

- A Los neurotransmisores son sustancias segregadas por las terminaciones nerviosas que actúan sobre el hipotálamo.
- B El TRH es un tripéptido cíclico que se produce por acción de la TRH sintetasa en presencia de AMPc.
- C La LH-RH actúa principalmente sobre las gonodotrofinas hipofisarias.
- D La somatostatina o GIH inhibe la síntesis de la insulina y el glucagon.
- E Todo lo anterior es cierto.

**37 Lo correcto es que:**

- A La oxitocina regula el balance hídrico.
- B La TRH regula la secreción de TSH.
- C La TRH regula la secreción de MSH.
- D La TRH regula la secreción de ADH.
- E La ADH regula las contracciones uterinas.

**38 ¿Qué relación es la adecuada?**

- A FSH-TSH.
- B LH-TSH.
- C TRH-TSH.
- D LHRH-TSH.
- E ACTH-TSH.

**39 En el mecanismo de acción de TSH sobre el tiroides se produce:**

- A Interacción hormona-receptor a nivel de la membrana.
- B Aumento de la actividad del enzima adenilato ciclasa.
- C Aumento de la concentración intracelular de AMPc.
- D A y C son correctas.
- E A, B, C y D son correctas.



**40 El mecanismo de retroinhibición entre el testículo y la hipófisis se establece por modificaciones en la secreción de:**

- A ACTH y testosterona.
- B LH y testosterona.
- C LHRH y TSH.
- D TRH y estradiol.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**41 Un eje endocrino se define por:**

- A Interacción simple entre una glándula endocrina y su hormona correspondiente.
- B Interacción múltiple entre una glándula endocrina y todas las hormonas por ella producidas.
- C Interacciones a nivel hipofisario únicamente.
- D Interacciones a nivel periférico únicamente.
- E Todo lo anterior es incorrecto.

**42 ¿Cuál es la frase correcta? Señálela:**

- A La calcemia está regulada por la vitamina B<sub>6</sub>.
- B La calcemia está regulada por la PTH.
- C La calcemia no se modifica por la calcitonina.
- D La vitamina B<sub>6</sub> estimula la PTH.
- E La calcitonina estimula a la vitamina B<sub>6</sub>.

**43 ¿Qué relación es falsa?**

- A LH-testosterona.
- B LHRH-LH.
- C LHRH-FSH.
- D LHRH-ACTH.
- E Testosterona-LHRH.

**44 La hormona hipofisaria prolactina:**

- A Forma parte del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.
- B Forma parte del eje hipotálamo-hipófiso-pancreático.
- C Forma parte del sistema gastrointestinal.
- D Forma parte del sistema cardiovascular.
- E Todo la anterior es incorrecto.

**45 El eje tiroideo está compuesto por:**

- A Una glándula endocrina.
- B Dos glándulas endocrinas.
- C Tres glándulas endocrinas.

- D) Tres glándulas endocrinas y un tejido diana.
- E) Todo lo anterior es incorrecto.

**46 La insulina se caracteriza por:**

- A) Se sintetiza en la célula B del islote pancreático.
- B) Se sintetiza como prohormona.
- C) Se almacena en gránulos de secreción.
- D) Está formada por dos cadenas polipeptídicas.
- E) Todo lo anterior es correcto.

**47 La estructura del ACTH se caracteriza por:**

- A) Tener el colesterol en su molécula.
- B) Ser un polipéptido de 9 aminoácidos.
- C) Ser un polipéptido de 39 aminoácidos.
- D) Ser un oligopéptido de 2 aminoácidos.
- E) Tener carbohidratos en su molécula.

**48 La vasotocina se caracteriza por:**

- A) Se produce en el epéndimo y tiene acción antigonadotropa.
- B) Está formada por 10 aminoácidos.
- C) Es la oxitocina de los peces.
- D) Es un catabolito de la propiomelanocortina.
- E) Es un derivado del triptófano.

**49 En la *Pars Intermedia* hipofisaria se sintetiza la  $\beta$ -LPH:**

- A) Tiene un peso molecular de 6.000 D y 58 aminoácidos.
- B) Tiene un peso molecular de 9.000 D y 91 aminoácidos.
- C) Tiene un peso molecular de 1.500 D y 13 aminoácidos.
- D) Tiene un peso molecular de 2.600 D y 22 aminoácidos.
- E) Tiene un peso molecular de 28.000 D y 221 aminoácidos.

**50 Sobre las hormonas hipofisarias:**

- A) La vasopresina es una proteína con un peso molecular superior a 100.000 D.
- B) La oxitocina inhibe la contractura del útero en el parto y en la producción láctea.
- C) Las lipotropinas son péptidos que activan el metabolismo lípido.

- D) Entre los factores de regulación de la hormona de crecimiento se encuentran las encefalinas y las endorfinas.
- E) La prolactina es una proteína de 1.000 aminoácidos que se metaboliza en el hígado.

**51 Los receptores de la prolactina son:**

- A) Del tipo  $IP_3$ .
- B) Derivados del DAG.
- C) Del tipo de receptor móvil.
- D) Son del tipo de las citoquinas JAK-2.
- E) Ninguno de los anteriores.

**52 La  $\gamma T_3$  triyodotironina reversa es una H. tiroidea que tiene los átomos de iodo en las posiciones:**

- A) 3-5-3'-5'.
- B) 3-5-3'.
- C) 3-3'-5'.
- D) 3-5-5'.
- E) 3'-5-5'.

**53 El pre-pro-glucagón está formado por 180 aminoácidos, de él derivan los polipéptidos siguientes:**

- A) Glicerina + GLP-1 + GLP-2.
- B) Oxintomodulina + neomedulina.
- C) Glucagón + mesotocina.
- D) Glicerina + péptido C.
- E) Enteroglucagón + neurofina II.

**54 La pentagastrina, tiene sus 5 aminoácidos en la secuencia de la gastrina en posición:**

- A) 1 al 5.
- B) 6 al 10.
- C) 1 al 15.
- D) 12 al 16.
- E) 13 al 17.

**55 El Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) está formado por:**

- A) 28 aminoácidos.
- B) 43 aminoácidos.
- C) 14 aminoácidos.
- D) 13 aminoácidos.
- E) 22 aminoácidos.

**56 Sobre las proteínas G:**

- A) Son fijadores de nucleótidos de guanina.
- B) Existen tres clases  $G_s$ ,  $G_i$  y  $G_o$ .

- C La  $G_s$  actúa sobre la rodopsina.
- D La  $G_p$  se encuentra unida al inositoltrifosfato ( $IP_3$ ).
- E La  $G_i$  inhibe la síntesis de AMPc.

---

## RESPUESTAS RAZONADAS

---

**1**  C La prolactina es un péptido de 199 aminoácidos y un PM de 23.000 D.

**2**  E Recordemos que las hormonas se transportan en el medio interno por la ecuación:

$$\text{Concentración en sangre} = \text{Secreción} + \text{Transformación} - \text{Eliminación}$$

**3**  C Actúan sobre las actividades enzimáticas o sobre el control de la expresión de algunos genes para modificar el metabolismo.

**4**  B La osteocalcina es una hormona polipeptídica sintetizada por los osteoclastos, que son células ubicadas en la matriz ósea y que son fundamentales en la resorción.

**5**  A Los receptores poseen un “dominio externo” fijador de las hormonas, un “dominio de anclaje” y un “dominio interno” que transmite las señales.

**6**  D Cuando la acción biológica es sobre las células diana a distancia es la secreción endocrina, sobre las células vecinas es paracrina y sobre el exterior es propiamente la excreción.

**7**  E Las hormonas proteicas tienen como característica fundamental la de circular libremente por el torrente sanguíneo, y la de no presentar similitudes estructurales con las hormonas esteroideas. Por tanto, no circulan unidas a ninguna proteína.

**8**  D Las hormonas esteroideas según se sintetizan, dada su gran solubilidad en los lípidos de membrana pueden salir libremente y, por tanto no se almacenan y por otro lado, al menos una parte de su síntesis se produce en la mitocondria.

**9** [E] No presentan similitudes estructurales con las proteínas, no se sintetizan en los mismos orgánulos celulares que las proteínas, ya que su síntesis se produce en el retículo endoplasmático liso y en la mitocondria, mientras que las proteínas se sintetizan en el ribosoma, y no necesitan de la presencia de cobalto para su síntesis.

**10** [D] Por definición, una prohormona es el precursor biosintético inmediato de la hormona, que presenta una actividad hormonal menor que la de la hormona de la que es precursor en general.

**11** [B] Todas las hormonas esteroideas, independientemente de la glándula endocrina en la que son producidas, tienen como precursor biosintético común que es en primera instancia la molécula de colesterol.

**12** [C] Se conoce que la secreción de hormonas proteicas se realiza mediante la fusión de la membrana del gránulo de secreción con la membrana citoplasmática de la célula que hace que se rompa la membrana citoplasmática y se vierta el contenido del gránulo de almacenamiento hacia la sangre. A este proceso se le denomina exocitosis.

**13** [A] En general, las hormonas proteicas que se sintetizan como prohormonas lo hacen incrementando el número de aminoácidos que conforman su cadena, por lo que su peso molecular es siempre mayor. En el momento de la liberación se produce la hidrólisis del enlace peptídico adecuado, con lo que la molécula presente en circulación es la de la hormona activa.

**14** [E] Las hormonas esteroideas no se sintetizan nunca como prohormonas y al no ser de tipo polipeptídico no derivan de aminoácidos y tampoco derivan del ácido araquidónico, ya que se sabe que derivan del colesterol.

**15** [C] En el aparato de Golgi las cadenas polipeptídicas sintetizadas en el ribosoma se procesan y empaquetan en gránulos de almacenamiento para su posterior secreción. Como ya hemos reiterado, las hormonas esteroideas no se almacenan en gránulos y se sintetizan en el retículo endoplasmático liso y la mitocondria.

**16** [A] Como se ha puesto de manifiesto, es en el ribosoma donde se sintetizan todas las hormonas proteicas, no se sintetizan las hormonas esteroideas que son producidas por la mitocondria y el retículo endoplasmático liso y menos aún se producen procesos de aromatización.

**17** **B** Se conoce que la presencia de calcio es imprescindible para que produzca el proceso de exocitosis, pero ninguno de los otros iones, al menos a la luz de los conocimientos actuales es requerido para que se produzca la secreción de hormonas proteicas.

**18** **D** Las hormonas esteroideas tienen cada una de ellas un transportador proteico específico, pero además pueden circular en parte como hormona libre. No se transportan unidas a ferritina, ya que esta proteína tiene otras funciones como es la de transportar el hierro.

**19** **C** Efectivamente, todos son necesarios a lo largo del proceso de acción del sistema adenil-ciclasa, pero sólo el AMPc es el que la activa separado la subunidad reguladora y la catalítica.

**20** **B** Se ha demostrado que únicamente se produce en las glándulas suprarrenales, en la zona cortical y por tanto no puede pertenecer a otro eje endocrino.

**21** **E** La existencia de dos afirmaciones correctas hacen que sea la contestación E la única válida, ya que engloba todo lo que es correcto en la pregunta. No sería válido B, ya que C también sería correcta, pero la respuesta E anula las dos.

**22** **A** La característica fundamental del mecanismo de acción de las hormonas polipeptídicas es la unión de la hormona con el receptor de la membrana. Las hormonas polipeptídicas no presentan receptores en ningún orgánulo celular.

**23** **C** Las hormonas sexuales masculinas pertenecen al grupo de hormonas esteroideas y en su mecanismo de acción es imprescindible que la hormona se internalice y se une a su receptor nuclear.

**24** **B** La característica fundamental de las células productoras de hormonas proteicas es la existencia de gránulos de secreción que contienen o bien la prohormona que se procesa en el momento de la secreción o bien la hormona en el caso de que no se sintetice como prohormona.

**25** **C** Las hormonas proteicas se sintetizan en los ribosomas y por lo tanto, ni se sintetizan en la mitocondria ni en el núcleo. Los precursores de las hormonas proteicas son los aminoácidos y no los ácidos grasos.

**26** [E] Son fijadores de los nucleótidos de guanina, jugando su papel estimulante o inhibidor, gracias a la energía facilitada por la conversión del GTP en GDP en el dominio interno del receptor celular fijo.

**27** [A] A través de la proteína  $G_p$  la fosforilasa C estimula el paso del  $PIP_2$  a DAG y al  $IP_3$ . Luego, este DAG (Diacil-glicerol), activado por el  $Ca^{++}$  de la membrana estimula a la proteinquinasa C, esencial para que se realice la respuesta celular.

**28** [C] Disminuye los niveles del AMPc porque activa a la fosfodiesterasa del AMPc, la cual, a su vez, va a estimular la hidrólisis del AMPc sintetizado disminuyendo su concentración.

**29** [D] Cuando se une la molécula de insulina a la subunidad  $\alpha$ , su estímulo llega al dominio interno de la tirosinquinasa, la cual activa a las tirosina específicas fosforilándose y activando, a través de la proteína  $G_s$ , al sistema adenilciclasa.

**30** [D] y [C]. [D] La concentración de AMPc condiciona la respuesta fisiológica de la hormona de naturaleza proteica. [C] La hormona, primer mensajero, actúa sobre la adenilciclase que sintetiza AMPc, que es el segundo mensajero.

**31** [A] Aunque, pueden ser algo variables, los receptores de las citoquinas o factores de crecimiento suelen tener una sola subunidad  $\alpha$  de 70.000 D, y una sola subunidad  $\beta$  de 130.000 D.

**32** [C] El merorreceptor es una parte del receptor esteroideo, que tiene un peso molecular aproximado de 30.000 D, y está formado por unos 250 aminoácidos. Se une al fragmento con capacidad de unión a ADN.

**33** [B] La respuesta genómica frente al esteroide se realiza de forma inmediata sobre el gen regulador directo a través del elemento regulador y después del promotor sobre el ARN y este después sobre el gen sensible indirecto.

**34** [B] La respuesta genómica frente al esteroide se realiza de forma inmediata sobre el gen regulador directo a través del elemento regulador y después del promotor sobre el ARN y este después sobre el gen sensible indirecto.

**35** [E] La hormona de crecimiento es una hormona polipeptídica, y por tanto no es de tipo esteroideo, no ejerce efectos a nivel del tiroides (la captación de yodo por tanto no la afecta), no se ha descrito que actúe sobre la presión

arterial tampoco ya que su acción principal es la de promover el crecimiento. Por tanto todas las afirmaciones sobre la hormona son incorrectas.

**36**  E Las frases A, B, C y D son ciertas.

**37**  B La TRH no está involucrada en la regulación ni de ACTH ni de MSH y la oxitocina está involucrada en la regulación de la contractilidad uterina, mientras que la ADH está encargada de regular el balance hídrico.

**38**  C La hormona hipotalámica TRH está encargada de la regulación de TSH y no de otra hormona. En esta relación se trata que sepa relacionar las hormonas reguladoras con las glándulas reguladoras y por tanto éstas pertenecen a glándulas diferentes y no a la misma glándula como ocurre en las contestaciones A, B y D. Asimismo, se conoce que la hormona hipotalámica LHRH regula la secreción de LH y FSH no la de TSH.

**39**  E Todo lo que se afirma en los distintos apartados es correcto.

**40**  B Tanto la LH como la testosterona son componentes del eje hipófiso-testicular. No está involucrado en este eje ni la ACTH ni la TSH ni la TRH. Hay una afirmación que es correcta, luego la respuesta E no es correcta.

**41**  E Un eje endocrino se define por la interacción múltiple entre las hormonas producidas por tres glándulas componentes de cada uno de los ejes endocrinos existentes, luego nada de lo que dicen las contestaciones es correcto.

**42**  B La calcemia está regulada por PTH, la calcitonina si modifica la calcemia y la vitamina B<sub>6</sub> no está involucrada ni en la regulación de la calcemia ni en la regulación de la secreción de PTH. Asimismo la calcitonina no modifica la secreción de vitamina B<sub>6</sub>.

**43**  D La LHRH no está involucrada en la regulación del ACTH y el resto de las contestaciones ponen de manifiesto las relaciones que se pueden establecer entre las hormonas que componen el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal.

**44**  E La prolactina no pertenece a ningún eje endocrino dentro del concepto clásico. Sería pues una hormona que puede ejercer efectos generalizados.

**45**  C Como todos los ejes endocrinos está compuesto por tres glándulas endocrinas que en este caso sería: hipotálamo, hipófisis y tiroides.



**46** [E] La insulina se sintetiza en la célula β del islote pancreático, se sintetiza como prohormona, se almacena en gránulos de secreción que están presentes en el citoplasma celular y como hormona activa está formada por dos cadenas polipeptídicas unidas por dos puentes disulfuro.

**47** [C] El ACTH está formado por 39 aminoácidos con las siguientes acciones biológicas:

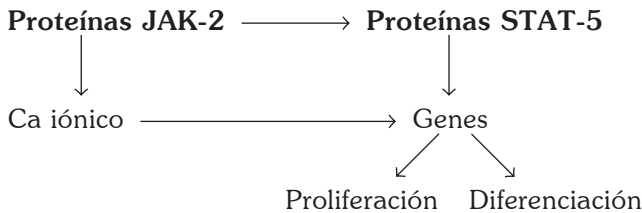
- Secuencia 4 a 10 (7 aminoácidos) melanoestimulante.
- Secuencia 6 a 10 (5 aminoácidos) lipolítica.
- Secuencia 13 a 20 (8 aminoácidos) esteroideogénica.
- Secuencia 25 a 33 (9 aminoácidos) antigénica.

**48** [A] La vasotocina se sintetiza en el epéndimo y tiene acción antogonadotropia. Es una hormona intermedia entre la oxitocina y la vasopresina teniendo, en su estructura, una cadena lineal de 9 aminoácidos y un puente S – S entre las cisteínas en posición 1 y 6.

**49** [B] La β-lipotropina (LPH) está formada por 91 aminoácidos y tiene un PM de 9.000 D. La γ-LPH tiene 58 aminoácidos y un PM de 6.000 D. Los 13 aminoácidos y 1.500 D de PM corresponden a la α-MSH, la β-MSH está formada por 22 aminoácidos con un PM de 2.600 D y la pre-pro-GH tiene 221 aminoácidos y su PM es de 28.000 D.

**50** [C] Las lipotropinas (β-LPH y γ-LPH) son dos péptidos que activan la metabolización de las grasas.

**51** [D] El receptor de la PRL es del tipo de las citoquinas:



**52** [C] La T<sub>3</sub> es 3-3'-5' triyodotironina.

La T<sub>4</sub> o tiroxina es 3-3'-5-5' tetrayodotironina.

La T<sub>3</sub> o triyodotironina es 3-5-3' triyodotironina.

El resto son catabolitos inactivos.

**53**  A El *pre-pro-glucagón* está formado por la suma de la glicerina, la cual a su vez es precursora de la oxintomodulina y del glucagón y del GLP-1 y GLP-2. La neomedulina, la mesotocina, el péptido C y la neurofisina no tiene ninguna relación conocida.

**54**  E Sólo los últimos 5 aminoácidos de la secuencia de los 17 de la gastrina forman la pentagastrina, correspondiendo a esta secuencia la que tiene mayor actividad biológica. Igual ocurre con las gastrinas G-34 y G-13.

**55**  A El VIP está formado por 28 aminoácidos y un PM de 3.400 D. Los 43 aminoácidos los tiene el GiP, 14 aminoácidos la bombesina, la neurotensina está formada por 13 aminoácidos y la motilina es un polipéptido lineal de 22 aminoácidos.

**56**  A y  C.  A Las proteínas G están acopladas a los receptores de superficie y son fijadores de nucleótidos de guanina.  C La  $G_i$  actúa directamente sobre el enzima adenilciclase que cataliza la formación de AMPc.

## Bloque temático 6

---

# Regulación e integración metabólica

### INTRODUCCIÓN

---

Las transformaciones que sufren las distintas sustancias químicas en el interior de la célula se llevan a cabo por medio de reacciones químicas, las cuales generalmente están catalizadas por enzimas. De esta forma un determinado compuesto, que llamamos precursor, se transforma en otro, y éste a su vez participa en una nueva reacción química que dará como resultado una nueva sustancia química, y así sucesivamente se irán produciendo una serie de transformaciones que finalizarán en unos casos con la eliminación de grupos químicos y en otros con su adquisición, hasta llegar a un último compuesto diferente del inicial y que denominamos producto final. El producto final, dependiendo del tipo de biomolécula de que se trate, podrá ser almacenado o utilizado en la formación de estructuras, o bien será eliminado como producto de desecho. Cada una de las reacciones que ha condicionado la aparición de un producto final, va a estar catalizada por un enzima diferente que conduce la transformación. Esta secuencia de reacciones en cadena constituye una vía metabólica. En cada célula coexisten numerosas vías metabólicas, entre ellas van a operar diversos grados de interdependencia, así las vías metabólicas paralelas van a estar conectadas con frecuencia por medio de coenzimas que transfieren algún o algunos grupos químicos de un metabolito intermediario de una vía a un metabolito intermediario de la otra. En otras ocasiones, estos grupos químicos no son transportados por coenzimas, sino por determinados metabolitos que los transfieren de una vía multienzimática a otra, o desde un compartimento celular a otro, jugando de esta forma un papel catalítico. De lo dicho anteriormente se deduce que cuando dos vías metabólicas paralelas quedan conectadas se hacen interdependientes. Un ejemplo de interconexión

entre vías paralelas mediante un coenzima está representado por la utilización del  $\text{NAD}^+$  (nicotinamida adenina dinucleótido) durante la glicolisis anaerobia así como en la degradación de ácidos grasos.

En otras ocasiones un metabolito intermediario puede participar en varias reacciones por ser el sustrato de más de un enzima, si bien los productos obtenidos son de distinta naturaleza, dando de esta forma origen a vías metabólicas que terminan en compuestos diferentes. Este es el caso de las vías metabólicas divergentes. Un buen ejemplo de esto lo constituyen las vías metabólicas que parten de glucosa-6-fosfato para dar, ácido pirúvico por glicolisis anaerobia, o glucógeno por glucogenogénesis, o bien dar origen al ciclo de las pentosas fosfato, etc.

Por otra parte existen las denominadas vías metabólicas convergentes, las cuales se inician en compuestos diferentes dando al final de las cadenas multienzimáticas un producto final común. Un ejemplo de esto puede ser el metabolito intermediario acetil-CoA que es producto final de la degradación metabólica tanto de azúcares, como de ácidos grasos y aminoácidos cetogénicos.

Cuando varias vías metabólicas conducen a la formación de un producto final común y de él parten a su vez varias vías metabólicas, denominamos a ese metabolito intermediario, *encrucijada metabólica*. Un ejemplo de encrucijada metabólica lo constituye el ácido pirúvico que puede ser el resultado de vías metabólicas convergentes y generar vías metabólicas divergentes. Por último señalar que las vías metabólicas suelen aparecer de forma cíclica. De esta manera un determinado metabolito se regenera después de haber participado en una secuencia de reacciones que han significado la transformación de otro metabolito. Un ejemplo lo encontramos en el ciclo del ácido cítrico.

## IMPORTANCIA DE LA REGULACIÓN METABÓLICA

---

Como vemos en las células humanas se llevan a cabo innumerables reacciones químicas que necesitan por una parte de una regulación propia e individualizada y por otra de una coordinación global, permitiendo de esta forma un resultado final doble:

1º. *Producción de un trabajo útil.*

2º. *Mínimo gasto energético.*

El metabolismo se ha modificado en el curso de la evolución, de tal forma que se han ido seleccionando los seres vivos que disponían de la mayor eficacia metabólica posible, esto es, los que aprovechan al máximo la energía, o dicho con otras palabras aquéllos que son capaces, porque disponen de mecanismos adecuados, de sintetizar en cada instante, las biomoléculas que les son necesarias, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo, y

con el menor coste energético, dando como resultado una mayor adaptación al medio.

Todo esto se ha ido logrando progresivamente a través de la especialización metabólica de las diferentes células que componen los distintos órganos del cuerpo confiriendo a cada uno de ellos funciones específicas. De esta forma cualquier situación cambiante, (a veces brusca y que puede poner en peligro la existencia), va a producir en nuestro organismo multitud de transformaciones bioquímicas, y que muchas rutas metabólicas estén en estado funcional, mientras que otras transformaciones y por consiguiente vías metabólicas, permanezcan inactivas. Para que el resultado de todas estas activaciones e inhibiciones sea óptimo, esto es, adecuado a la necesidad vital del organismo en cada momento y situación de su vida, estas transformaciones y en consecuencia las rutas metabólicas, deberán estar reguladas a nivel individual y coordinadas a nivel colectivo, como ya indicábamos anteriormente.

En el hombre operan dos grandes sistemas integradores, esencialmente adaptativos, que son el *sistema nervioso* y el *sistema endocrino*, estableciéndose amplias y profundas vinculaciones entre ambos. En las células individuales van a ocurrir también fenómenos adaptativos. Estos corresponden, fundamentalmente, a modificaciones del metabolismo celular y, por lo tanto, de las vías metabólicas que son su esencia.

## NIVELES DE REGULACIÓN METABÓLICA

---

Existen distintos *niveles de regulación*, como son:

1. Nivel somático.
2. Nivel de órganos.
3. Nivel celular.
4. Nivel molecular.

### Nivel somático

Las funciones del cuerpo humano están reguladas por dos importantes sistemas de comunicación intercelular o sistemas de control: *El Sistema Nervioso* (S.N.) y *El Sistema Endocrino*.

La coordinación de la actividad celular en relación a las necesidades del organismo se creía que estaba mediada por dos mecanismos distintos e independientes: *la transmisión sináptica* y *la hormonal*. En el S.N., cada neurona va a transmitir información a un conjunto de neuronas a través de la sinapsis, liberando un neurotransmisor que causa efectos eléctricos inmediatos en la mem-

brana post-sináptica. Los dos grupos clásicos de neurotransmisores son las aminas activas y los aminoácidos. Desde hace algunos años se ha añadido un nuevo grupo, el de los *péptidos*. Por su parte, las glándulas del sistema endocrino, van a liberar sustancias muy activas, las *hormonas*. Estas sustancias de composición química muy variada, se van a distribuir por todo el organismo a través de la sangre, produciendo cambios metabólicos en las células efectoras, las cuales se sitúan lejos del punto de liberación de la hormona, siendo sus efectos de lenta aparición y larga duración en comparación con los producidos en la comunicación sináptica. De esta forma el sistema endocrino cumple una *función reguladora e integradora del metabolismo* de los diferentes órganos, modificando armónicamente la velocidad de los procesos en los diferentes tejidos, para que de su actividad multifuncional resulte una mejor adaptación al medio que permita la supervivencia del organismo. Por ejemplo, bajo la influencia del ayuno se secretan *glucagón* y *adrenalina*, las cuales al menos ejercen estas acciones: Movilización del glucógeno hepático y liberación de glucosa a la circulación periférica. Estimulación de la formación hepática de glucosa a expensas de metabolitos no glicídicos (*gluconeogénesis*). Estimulación del catabolismo de los aminoácidos en el hepatocito. Movilización de la grasa del tejido adiposo, con entrega de ácidos grasos libres a la sangre. De esta forma se provee de nutrientes a los tejidos que los requieren de forma indispensable, como cerebro, músculo cardiaco, etc., a expensas de las reservas energéticas hepáticas y del tejido adiposo.

Las hormonas tienen una vida relativamente corta, pues una vez secretadas a la sangre y recogidas en diferente magnitud por los diferentes tejidos, son modificadas e inactivadas en los mismos lugares donde ejercen su acción o, lo que es más frecuente, en el tejido hepático.

Por otra parte en la acción hormonal se observan con frecuencia antagonismos complementarios, es decir que los efectos de diferentes hormonas son completamente opuestos en un mismo proceso. Volviendo al ejemplo anterior, el glucagón ejerce acciones opuestas a las de la insulina. En otras ocasiones dos hormonas producen efectos sinérgicos, ejerciendo acciones complementarias pero agonistas como es el caso anteriormente mencionado del glucagón y de la adrenalina.

La secreción hormonal no se produce de forma continua, sino de forma intermitente, y de acuerdo con la intensidad de estímulos específicos.

Además no es infrecuente que algunas hormonas actúen como estimulantes o como inhibitoras de la secreción de otras hormonas. Un ejemplo lo constituyen los *glucocorticoides* secretados por la corteza suprarrenal, que inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) secretada por la adenohipófisis, que a su vez es la que estimula la secreción de los primeros, estableciéndose un circuito de regulación negativa entre las distintas hormonas y sus acciones.

En resumen, las hormonas modifican los procesos fisiológicos en los que intervienen al interactuar con los tejidos en grado variable.

Sobre el mecanismo de la acción hormonal puede decirse, que muchas de las acciones de las hormonas se explican por la modificación que producen sobre el metabolismo celular a través de variaciones en la cantidad o en la actividad de los sistemas multienzimáticos.

Las hormonas esteroideas actúan sobre los sistemas responsables de la síntesis proteica, activando los genes responsables de la transcripción y traducción del mensaje genético, para que se sinteticen los enzimas necesarios para la catálisis de reacciones específicas. Por otro lado, las hormonas de naturaleza peptídica actúan provocando cambios en la actividad enzimática a través de la activación del sistema AMP-cíclico (AMPc) de la superficie celular, que a su vez desencadenará las reacciones necesarias para la obtención de funciones específicas.

El AMPc se forma en las células por la acción de la adenilato ciclasa que actúa sobre el ATP, reacción que es prácticamente irreversible. El AMPc será destruido por medio de una fosfodiesterasa (enzima constitutivo muy extendido), que lo transforma en adenilato.

En un mismo tejido, la adenilato ciclasa responde a diferentes hormonas, si bien su activación se produce por el hecho de estar asociada a otras proteínas de membrana de carácter regulador que son en definitiva a las que se une la hormona de forma específica, determinando esta unión específica la activación del enzima. Estas proteínas tienen por tanto la misión de ser los *receptores hormonales* o lugares específicos donde se fijan las hormonas para ejercer su acción. Así, la forma activa de la adenilato ciclasa es un complejo ternario hormona-receptor-enzima. La adenilato ciclasa es un solo enzima, aunque se puede asociar en distinta proporción a diferentes receptores, cuya especificidad hormonal varía de una célula a otra. Las acciones catalíticas de la adenilato ciclasa y fosfodiesterasa, van a determinar la concentración de AMPc.

Una gran variedad de procesos son modificados a nivel celular por el AMPc, cuya concentración a su vez es modificada por la acción hormonal. Esta multiplicidad de efectos se consiguen debido a que el AMPc activa proteínas-quinasa, que catalizan la fosforilación de enzimas, las cuales resultan modificadas en su actividad, dando lugar finalmente a la modificación del metabolismo. El efecto que la fosforilación tiene sobre los enzimas puede ser inhibidor y/o activador, dependiendo del tipo de enzimas presente en cada tejido.

De esta forma se explica que un mismo estímulo hormonal que actúe sobre distintos tejidos, active procesos bioquímicos diferentes y que diversas hormonas produzcan efectos biológicos similares en un mismo tejido. Por ejemplo, el glucagón provoca glucogenolisis a nivel hepático, que implica la existencia en

el hepatocito de receptores para la adenilciclase, capaces de interactuar con esta hormona. Además implica que el AMPc, cuyo nivel intracelular ha aumentado, modifique a través de la activación de proteín-quinasas dos enzimas claves en la síntesis y degradación del glucógeno. De esta forma provocará la fosforilación de la glucógeno-sintasa y con ello su inactivación, y la fosforilación de la glucógeno-fosforilasa que en este caso resultará activada.

Por otro lado el glucagón va a tener otros efectos metabólicos en otro tipo de células como es el caso de los adipocitos en los que va a estimular la lipólisis a través de una lipasa que es activada por fosforilación. Otras hormonas como son: adrenalina, ACTH etc., van a tener un efecto similar sobre el adipocito, debido a que la adenilato ciclase se puede unir a distintos tipos de receptores como hemos comentado.

Finalmente añadir que el conocimiento actual del control que ejerce el Sistema Nervioso Central (S.N.C.) sobre la secreción endocrina ha experimentado profundos cambios en los últimos años. Todas las hormonas hipofisarias son susceptibles de ser reguladas por el hipotálamo. Esto implica que la actividad de otras estructuras cerebrales, incluyendo la corteza, pueden modificar el equilibrio endocrino.

Por otra parte los datos publicados acerca de la importancia de los estímulos psicofisiológicos sobre la secreción hormonal, son aún escasos y los conocimientos sobre estos aspectos avanzan muy lentamente en relación a las investigaciones sobre las vías y conexiones cerebrales. No obstante, el gran impulso actual de la investigación bioquímica y fisiológica sobre péptidos, ha permitido clarificar procesos endocrinos poco conocidos, y ha obligado a replantear las bases de la regulación neuroendocrina.

## Nivel de órganos

La regulación va a depender también de las especializaciones metabólicas de algunos órganos. Así en el hombre la regulación metabólica varía según el órgano de que se trate.

Durante el proceso de diferenciación se producen cambios acentuados en la estructura y en la función celular, que se acompañan de marcados cambios en el contenido enzimático. Cada célula, a excepción de las células sexuales maduras (haploides) y células muy especializadas como los eritrocitos, posee la información genética necesaria para la síntesis de todos los enzimas presentes en el organismo y con ello la posibilidad de llevar a cabo las diferentes rutas metabólicas, sin embargo, sólo una proporción de los cistrones se expresa, y lo hace en forma diferente de una a otra célula diferenciada. Esto implica que existan mecanismos precisos de *control de la expresión génica*. El mecanismo de control del contenido enzimático, se ha demostrado que se encuentra bajo



la influencia en buena parte de algunas hormonas. Así las células susceptibles de estimulación hormonal son capaces de aumentar notablemente y en forma específica el contenido celular de ciertos enzimas, recibiendo este fenómeno el nombre de *inducción hormonal*.

Aunque todas las células del organismo humano son capaces de llevar a cabo las rutas principales del metabolismo, los distintos tejidos y órganos muestran características metabólicas relativas a su grado de especialización que tienen como resultado una mayor eficacia y máxima economía.

El tejido muscular lleva a cabo aproximadamente el 50% del total del metabolismo energético en condiciones de reposo, siendo este porcentaje mucho mayor bajo determinadas condiciones de actividad física. Cuando el músculo se encuentra en situación de reposo, los combustibles fundamentales para producir ATP son los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos, que se convierten en acetil-CoA y de esta forma ingresan en el ciclo de los ácidos tricarbónicos donde son oxidados. Cuando el músculo trabaja activamente además de ácidos grasos, va a utilizar glucosa. El porcentaje de grasas quemadas será directamente proporcional al grado de entrenamiento físico previo que tenga el individuo e inversamente proporcional al porcentaje de carbohidratos utilizados, sobre todo cuando se trate de ejercicios físicos de larga duración y alta intensidad. La glucosa utilizada en mayor o menor grado será degradada por glicolisis anaerobia hasta la formación de piruvato. Solo el piruvato será en parte transformado en acetil-CoA ya que la mayor parte es reducido a lactato, suplementando así la producción de ATP que fundamentalmente proviene de la oxidación de los ácidos grasos en el ciclo de Krebs. El ácido láctico así formado, pasa a la sangre, alcanzando el hígado donde por gluconeogénesis será transformado en glucosa. La glucosa a su vez, pasará al torrente circulatorio alcanzando de nuevo el músculo activo. De esta forma se establece un ciclo glucosa-ácido láctico-glucosa entre el músculo en actividad y el hígado, que recibe el nombre de ciclo de Cori en honor a su descubridor.

Las células del tejido adiposo contienen grandes cantidades de triglicéridos. Tanto el glucagón como la adrenalina disponen de receptores específicos en la membrana del adipocito, de tal forma que al unirse a ellos van a disparar la formación de AMPc. El AMPc activa a una proteína-fosfoquinasa que cataliza la fosforilación del enzima lipoproteín-lipasa a expensas del ATP, pasando así a su forma activa. La lipoproteín-lipasa presenta niveles aumentados en aquellos individuos que practican ejercicio físico de forma regular. Este enzima cataliza la hidrólisis de los triglicéridos presentes en la célula adiposa. Los ácidos grasos libres producidos son cedidos a la circulación periférica y de esta forma serán un excelente combustible para aquellos tejidos que necesitan energía a largo plazo.

En las células adiposas, la insulina, hormona secretada por las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos de Langerhans provoca inhibición de la adenilato ciclasa, oponiéndose así a los efectos de la adrenalina y del glucagón.

El músculo cardiaco presenta actividad metabólica permanente, canalizándose por vía aerobia. Las células cardiacas utilizan para la obtención de ATP: glucosa, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, que se oxidarán en el ciclo del ácido cítrico. En el tejido cardiaco no se almacena ni glucógeno ni grasa.

El cerebro por su parte, posee un metabolismo aeróbico muy activo. En situación de reposo utiliza aproximadamente el 20% del consumo total de oxígeno. El combustible preferente que utiliza es la glucosa y debido a que prácticamente no almacena glucógeno, va a depender segundo a segundo de la glucosa sanguínea. En efecto, si el nivel de la glucemia desciende por debajo de valores críticos, aunque sea por poco tiempo, pueden aparecer signos de alteraciones cerebrales que incluso llegan a ser graves e irreversibles.

El cerebro no tiene capacidad metabólica para oxidar ácidos grasos libres, solo en caso de necesidad puede hacer uso del ácido  $\beta$ -hidroxibutírico. Así en períodos de ayuno prolongado se producen grandes cantidades de cuerpos cetónicos a nivel hepático a expensas de la grasa corporal y el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico se constituye en combustible alternativo para el cerebro, que lo oxida mediante el ciclo de Krebs.

Por último los riñones poseen un metabolismo aeróbico muy activo y muestran una amplia variedad en la utilización de sustratos energéticos. De esta forma pueden utilizar glucosa, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y aminoácidos a los que degradan a través el ciclo del ácido cítrico.

## Nivel celular

La presencia de compartimentos en la célula eucariótica permite la realización de diferentes rutas metabólicas en los diferentes compartimentos. A modo de ejemplo la glicolisis anaerobia, la vía de las pentosas fosfato y la síntesis de ácidos grasos, tienen lugar en el citoplasma celular, mientras que la oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de los ácidos tricarbónicos y la fosforilación oxidativa se llevan a cabo en la mitocondria. Sin embargo otros procesos como ocurre con la gluconeogénesis, se van a llevar a cabo en ambos compartimentos. De esta forma el destino final de una biomolécula va a depender de donde esté ubicada, es decir si se encuentra en el citoplasma celular o en la matriz mitocondrial. En efecto, los ácidos grasos que se hallen presentes en el interior de la mitocondria serán degradados rápidamente, en cambio los que se encuentren en la porción citosólica serán esterificados. De esta forma, la compartimentación celular produce un ahorro energético importante en lo que se refiere a la síntesis proteica. Así, un conjunto de enzimas podrán ser utilizados en diferentes procesos metabólicos al situarse en diferentes compartimentos celulares, esto es darán productos finales diferentes según consideremos un compartimento u otro. Para lograr esto, los procesos metabólicos tendrán una regulación diferente, salvando de esta forma el inconveniente que supondría

la activación o la inhibición simultaneas. Esto se logra a través de las isozimas. Las *isozimas* presentan estructuras moleculares diferentes, aunque su función biológica sea similar, si bien, estas diferencias estructurales permiten ligeras divergencias de propiedades que los adecúan mejor a la función a desempeñar en cada compartimento celular. Las isozimas son el resultado de la duplicación de genes preexistentes, siendo posteriormente modificados dando una expresión que se podrá utilizar para diferentes fines como hemos dicho anteriormente.

## Nivel molecular

La regulación a este nivel va a ser ejercida por interacciones alostéricas, y modificaciones covalentes.

### ***Interacciones alostéricas***

El flujo de las biomoléculas en la mayoría de las vías metabólicas, está determinado en gran parte por el nivel y actividad de ciertos enzimas, más que por la concentración de sustratos. De esta forma la actividad catalítica responderá a una necesidad anabólica o catabólica determinada. Los posibles puntos de regulación metabólica son reacciones catalizadas por enzimas alostéricos. Estos enzimas se suelen localizar al comienzo de la secuencia multienzimática y las reacciones que catalizan van a ser esencialmente irreversibles.

Cuando un inhibidor o activador modifica la actividad catalítica por medio de su unión al enzima en un punto diferente del sitio catalítico o activo se le denomina *inhibidor* o *activador alostérico* y al enzima que posee ese sitio de unión, *enzima alostérico*. Los enzimas alostéricos van a estar sometidos a diferentes señales que aumentan o disminuyen su actividad, permitiendo de esta forma y de una manera rápida que se lleve a cabo o no una determinada vía metabólica. A veces inhibidores y activadores compiten por analogía por el sitio alostérico, dando lugar a situaciones complejas desde el punto de vista cinético, que permiten un afinamiento considerable en el control y la adaptación de un proceso metabólico. En las rutas degradativas que conducen a la producción de ATP, éste va a actuar como un inhibidor alostérico, mientras que el ADP por el contrario, estimulará la actividad del enzima alostérico. En las rutas anabólicas el producto biosintético final suele actuar como inhibidor alostérico. Todo esto tiene como objetivo, que cada molécula se sintetice en la cantidad necesaria para la célula. Por otro lado algunos enzimas alostéricos son capaces de responder a dos o más moduladores específicos, que pueden ser los productos de dos o más secuencias metabólicas diferentes. De este modo resultan integradas las velocidades de dos o más sistemas multienzimáticos.

El comportamiento alostérico se explica mediante dos modelos que reciben los nombres de *modelo concertado* y *modelo secuencial*. Ambos modelos proponen que el enzima es un oligómero compuesto por varias subunidades. El modelo concertado postula que todos los monómeros que forman parte de la estructura del enzima alostérico pueden estar en dos estados conformacionales diferentes: uno tenso (T), incapaz de unirse al sustrato y otro relajado (R) con gran afinidad por éste. Estos dos estados están en equilibrio ( $T \leftrightarrow R$ ), en ausencia de sustrato el equilibrio se encuentra muy desplazado hacia la forma tensa. Por el contrario en presencia de sustrato el equilibrio se encuentra muy desplazado hacia la forma relajada del enzima alostérico. La unión de una molécula de sustrato a la forma relajada, estabiliza un sitio de unión libre de otra molécula de sustrato, este tipo de interacción recibe el nombre de interacción homotrópica (moléculas del mismo tipo). Cuando la unión de un ligando al enzima estabiliza un lugar de unión para otro ligando diferente, hablamos de interacción heterotrópica. El modelo secuencial se diferencia del anterior en que no supone la existencia de un equilibrio entre las dos formas del enzima R y T. Por otro lado propone que la unión del sustrato al enzima se realiza en cualquiera de sus subunidades, provocando un cambio en la estructura de la misma, dando oligómeros con subunidades R y T. El cambio conformacional en una subunidad hace más probable un cambio en la estructura de otra subunidad adyacente modificando su afinidad por el sustrato. Este modelo explicaría tanto las interacciones homotrópicas positivas como negativas.

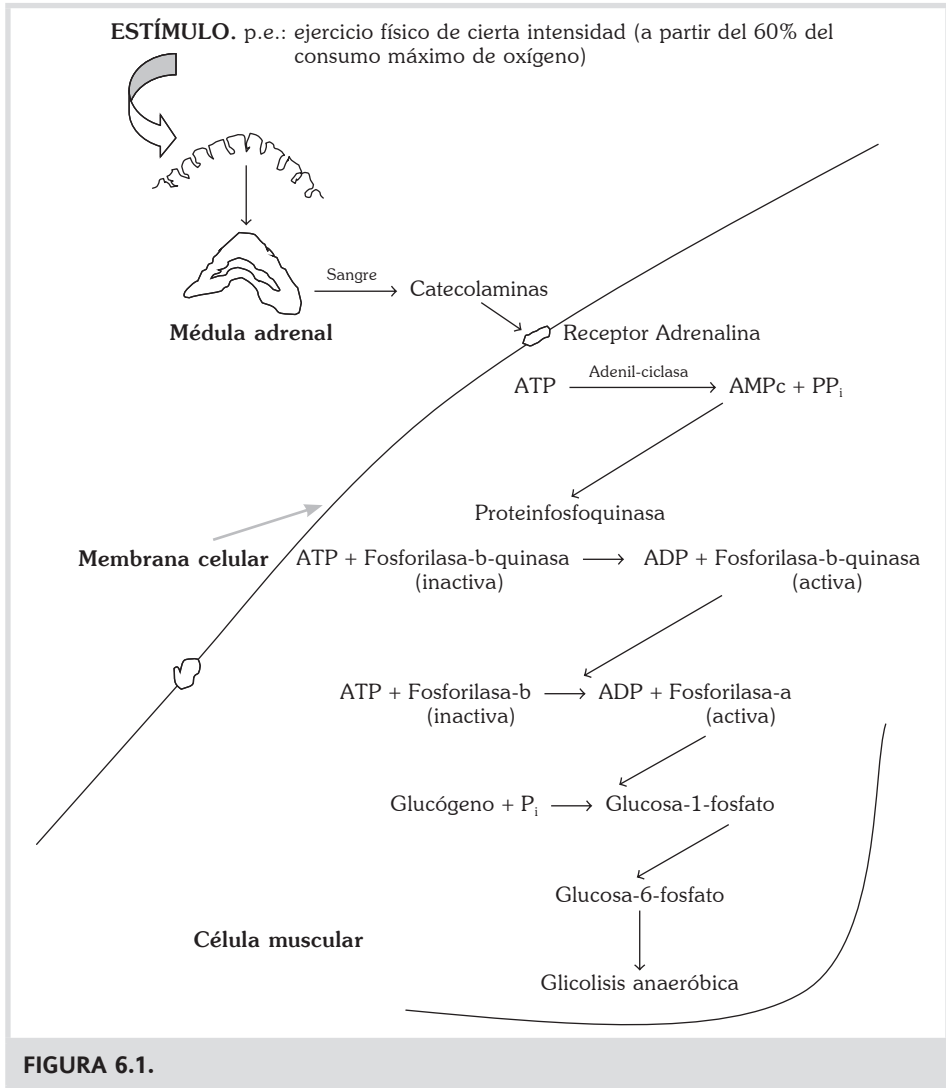
### **Modificación covalente**

Además del control alostérico un enzima puede estar regulado en su actividad por modificaciones covalentes. En efecto, numerosos enzimas pueden experimentar fosforilación u otras modificaciones químicas, que van a tener un gran significado biológico. Así, hay enzimas que al unirse o por el contrario al liberar pequeños grupos químicos aumentan o disminuyen su actividad catalítica respectivamente. Hay por lo tanto un cambio en la estructura primaria de la proteína. Las reacciones conocidas y que participan con diferente frecuencia en la regulación de enzimas por modificación covalente son: fosforilación, adenililación, uridililación, adenosindifosforribosilación, oxidación de grupos tioles y las respectivas reacciones inversas. Estas modificaciones covalentes van a estar a su vez catalizadas por enzimas específicos que se hallan sujetos también a regulación de su actividad, sea por modificación covalente o alostérica. La modificación química puede no sólo alterar la actividad catalítica, esto es activar o inhibir un enzima, sino también puede variar mucho su susceptibilidad a modificaciones alostéricas, lo que permite una versatilidad muy grande de regulación. En este tipo de control encontramos que las modificaciones covalentes que se producen en determinados enzimas afectan a etapas finales de vías metabólicas, con lo cuál se adecúan las velocidades de diferentes rutas metabólicas.

Existen muchos ejemplos de regulación metabólica pero quizás el mejor conocido lo constituya la *regulación del almacenamiento y liberación de glucógeno*. La síntesis o la degradación del glucógeno se produce en una dirección o en la contraria por acción de dos enzimas diferentes que son la glucógeno-sintasa (*síntesis*) y la glucógeno-fosforilasa (*degradación*). Estas enzimas son alostéricas, estando regulada su actividad por distintos grupos de moduladores. Pues bien, en la regulación alostérica de la glucógeno-fosforilasa, existe otro nivel de regulación superpuesto: el de las hormonas adrenalina y glucagón, que provocan la degradación del glucógeno en el músculo esquelético y en el hígado respectivamente.

La cantidad de glucógeno almacenado en el hígado va a depender de la dieta, mientras que la almacenada en el músculo va a estar en función del grado de entrenamiento previo en la actividad física que presente la persona. Si bien el músculo esquelético contiene una cantidad menor de glucógeno que el hígado, el glucógeno muscular es esencial para los mamíferos, debido a que su degradación por la glucógeno-fosforilasa constituye una fuente inmediata de glucosa-6-fosfato para la glicolisis anaerobia hasta ácido láctico, que proporciona energía para una actividad muscular inmediata e intensa. La degradación del glucógeno muscular catalizada por la glucógeno-fosforilasa, se inicia por estimulación de la hormona adrenalina, secretada por la médula adrenal. En la respuesta de lucha o huida que se desencadena frente a cualquier situación de estrés, se libera de forma inmediata adrenalina a la sangre desde la médula adrenal, alcanzando así los músculos que entran en actividad. En ellos la molécula de adrenalina se une específicamente a los receptores de la célula muscular activando un enzima que forma parte de la superficie interna de la membrana y que se denomina adenilato ciclasa (figura 6.1). Este enzima cataliza la conversión de ATP en AMPc y pirofosfato. La cantidad de AMPc formada puede elevarse hasta más de cien veces por encima del valor que posee en la célula en reposo. Este es el primer paso de la cascada amplificadora que finalmente provoca la estimulación de la glucógeno-fosforilasa para degradar el glucógeno, formando glucosa-1-fosfato y a partir de ella, glucosa-6-fosfato.

Posteriormente el AMPc hace posible el segundo paso de amplificación de la señal hormonal, activando específicamente el enzima fosforilasa- $\beta$ -quinasa-quinasa, que a su vez activará el enzima fosforilasa- $\beta$ -quinasa, al catalizar su fosforilación a expensas del ATP. Una vez que el enzima se activa por adición de un grupo fosforilo, éste va a permitir el tercer paso de amplificación de la señal hormonal. Así por acción catalítica de este último enzima se produce la conversión de la fosforilasa- $\beta$  a su forma activa, fosforilasa- $\alpha$ , por fosforilación de esta a expensas de nuevas moléculas de ATP. La cuarta y última etapa de amplificación es llevada a cabo por la fosforilasa- $\alpha$  que provoca la degradación del glucógeno en unidades de glucosa-1-fosfato; estas moléculas ingresarán en el caso de la célula muscular en la glicolisis anaerobia, debido a la acción del enzima fosfoglucomutasa que las transforma en glucosa-6-fosfato.



Todos los pasos descritos de amplificación, estimulan de forma importante la glicólisis, lo que se traduce en la producción de grandes cantidades de ATP en el músculo, permitiendo de esta forma la contracción muscular, esto es la posibilidad de “luchar o huir” de nuestro organismo. Cuando el estímulo desaparece, como por ejemplo es el cese de la actividad física, el enzima fosfodiesterasa (*enzima constitutivo*) hidroliza al AMP-cíclico dando ácido adenílico. El descenso de concentración que provoca en el AMPc tiene como resultado la reversión de los enzimas activados a sus formas inactivas.

Por el contrario cuando se produce el requerimiento de energía por parte de las células y consecuentemente la glucosa sanguínea desciende por debajo de sus niveles periféricos fisiológicos, se secreta a la sangre el glucagón, hormona elaborada por las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans pancreáticos, la cuál actúa sobre las células hepáticas a través de receptores específicos situados en la membrana del hepatocito, de forma análoga a la descrita para la adrenalina en relación con la célula muscular. De esta forma se activa la adenilato ciclasa provocando una serie de etapas amplificadoras que son similares aunque no iguales a las descritas anteriormente para el tejido muscular. La glucógeno fosforilasa hepática es finalmente estimulada, produciendo de esta forma la degradación del glucógeno a glucosa-1-fosfato, la cuál y como ya hemos visto se transformará en glucosa-6-fosfato. Igual que ocurría en la célula muscular, la célula hepática puede consumir este metabolito por glicolisis anaerobia o bien almacenarlo en forma de glucógeno. Además el tejido hepático podrá exportarlo a la sangre a diferencia del tejido muscular, debido a la presencia en sus células de un enzima denominado glucosa-6-fosfatasa que permite a la glucosa atravesar con facilidad la membrana del hepatocito.

En cuanto la necesidad energética desaparece al aumentar la glucemia, el estímulo sérico también desaparece, volviéndose a restablecer la normalidad. De esta forma la secreción de glucagón se inhibe y el sistema retorna a su estado de reposo.

---

## PREGUNTAS TEST

---

### 1 En relación con la regulación metabólica:

- A El sistema endocrino sincroniza la velocidad de los procesos en los diferentes órganos y tejidos.
- B La secreción hormonal se produce en pequeñas cantidades y de forma continua.
- C Las hormonas nunca actúan sobre otras hormonas.
- D El AMPc regula una gran variedad de procesos metabólicos.
- E Muchas hormonas actúan produciendo variaciones en la actividad o la cantidad de los enzimas.

### 2 El ácido pirúvico:

- A Es producto final de vías metabólicas divergentes.
- B Es una encrucijada metabólica.
- C Es producto final de vías metabólicas convergentes.
- D Es sustrato de partida de vías metabólicas divergentes.
- E Participa en una vía metabólica con función cíclica.

### 3 El metabolismo de los órganos y tejidos:

- A En el tejido adiposo se sintetizan los cuerpos cetónicos.
- B En el tejido muscular se realiza la mitad del metabolismo energético en una actividad física intensa.
- C El ciclo de Cori es el ciclo que se establece entre el músculo en actividad y el hígado debido a la transformación glucosa-ácido láctico-glucosa.
- D En el músculo, en intensa actividad, la glucosa se transforma en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ .
- E En el hígado los lípidos mediante gluconeogénesis se transforman en glucosa.

### 4 El acetil-CoA:

- A Se puede considerar como producto final de vías metabólicas convergentes.
- B Es producto final de la degradación de aminoácidos.
- C Es producto final de vías metabólicas paralelas.
- D Todo lo anterior es correcto.
- E Todo lo anterior es falso.



**5 El NAD podría representar un ejemplo de interconexión por medio de coenzimas:**

- A Entre vías metabólicas paralelas.
- B No de coenzima y sí de metabolito entre vías metabólicas paralelas.
- C Todo lo anterior es cierto.
- D Todo lo anterior es falso.
- E Sólo de metabolito en vías metabólicas divergentes.

**6 En las vías metabólicas convergentes:**

- A Los sustratos de partida tienen estructura química parecida.
- B Los sustratos de partida tienen estructura química idéntica.
- C Los sustratos de partida tienen estructura muy diferente.
- D Dan productos finales diferentes.
- E Todo lo anterior es falso.

**7 El hígado puede liberar glucosa a la sangre y el músculo no. Esto es debido a que:**

- A El hígado carece de glucosa-6-fosfatasa.
- B El hígado posee glucosa-6-fosfatasa y el músculo no.
- C El músculo presenta glucosa-6-fosfatasa.
- D La membrana de la célula muscular es libremente permeable a la glucosa.
- E La pregunta no es correcta.

**8 En las células adiposas la insulina provoca en la adenil-ciclasa:**

- A Inhibición.
- B Activación.
- C El mismo efecto que adrenalina.
- D El mismo efecto que glucagón.
- E Dependerá de las proteínas asociadas a la adenil-ciclasa.

**9 Los receptores de membrana:**

- A Son todos iguales.
- B Son específicos e iguales para aquellos tipos hormonales que provocan igual efecto.
- C Son específicos de cada tipo de hormona.
- D Nada de lo anterior es correcto.
- E Su especificidad es cambiante.

**10 El AMP-cíclico:**

- A Activa los receptores de membrana.
- B Inhibe a una proteínfosfoquinasa.
- C Activa a una proteínfosfoquinasa.
- D Inhibe a los receptores de membrana.
- E Inhibe a los receptores de membrana y activa a una proteínfosfoquinasa.

**11 La lipoproteín-lipasa presenta:**

- A Niveles disminuidos en individuos que practican la carrera.
- B Niveles aumentados en aquellos individuos que practican la carrera de vez en cuando.
- C Niveles aumentados en individuos de vida sedentaria.
- D Sus niveles independientes de que se haga ejercicio físico o no.
- E Niveles aumentados en individuos que realizan ejercicio de manera regular.

**12 Los niveles aumentados de lipoproteín-lipasa dan como resultado:**

- A Una mayor dependencia de glucosa.
- B Una mayor dependencia de sacarosa.
- C Las dos respuestas anteriores son ciertas.
- D Una mejor adaptación al ejercicio de larga duración.
- E Una peor adaptación al ejercicio de larga duración

**13 Los niveles aumentados de lipoproteín-lipasa:**

- A Provocan obesidad.
- B Provocan mayor consumo de la grasa corporal.
- C Provocan anorexia.
- D Provocan mejores resultados en ejercicios de corta duración y gran intensidad.
- E Provocan agujetas.

**14 La cantidad de glucógeno almacenado en el músculo depende:**

- A Del grado de entrenamiento previo.
- B Del tipo de dieta.
- C A y B son correctas.

- D) Todo lo anterior es falso.
- E) Del tipo de vida anterior.

**15 La regulación metabólica es necesaria:**

- A) Para desperdiciar menos energía.
- B) Para adaptar mejor el organismo al medio ambiente.
- C) Para un aporte adecuado de metabolitos a las células.
- D) Sobre todo para producir un trabajo útil.
- E) Todo lo anterior es cierto.

**16 La modificación covalente de un enzima:**

- A) Afecta a la estructura primaria de la proteína.
- B) No afecta a la estructura primaria y sí a su conformación espacial.
- C) No afecta a la estructura de la proteína.
- D) Solo afecta a la estructura cuaternaria de la proteína.
- E) Solo afecta a la estructura terciaria de la proteína.

**17 Las reacciones que no provocan modificación covalente son:**

- A) Fosforilación.
- B) Adenililación.
- C) Uridililación.
- D) Adenosindifosforribosilación.
- E) Oxidación de grupos alcohólicos.

**18 Las reacciones que provocan modificación covalente:**

- A) No están catalizadas enzimáticamente.
- B) Están catalizadas por enzimas específicos.
- C) Están catalizadas por enzimas inespecíficos.
- D) Todo lo anterior no es correcto.
- E) Están catalizadas sólo algunas por enzimas específicos.

**19 Se dice que hay modificación covalente cuando se produce en el enzima:**

- A) Liberación de pequeños grupos químicos.
- B) Unión a pequeños grupos químicos.
- C) Unión o liberación de pequeños grupos químicos.
- D) Oxidación de grupos tioles.
- E) Todo lo anterior es correcto.

**20 La modificación covalente va a provocar en el enzima:**

- A) Aumento de su actividad catalítica.
- B) Disminución de su actividad catalítica.
- C) Aumento o disminución de la actividad catalítica dependiendo de los casos.
- D) Sólo un cambio en la estructura primaria que no afecta la actividad del enzima.
- E) Todo lo anterior es correcto.

**21 Enzimas reguladores alostéricos:**

- A) El centro activo es también el centro regulador.
- B) Los enzimas suelen estar constituidos por una larga cadena proteica denominada monómero.
- C) En las rutas degradativas o catabólicas, que conducen a la producción de ATP, éste suele ser el inhibidor alostérico.
- D) Los enzimas siempre responden a un modulador o efector de la misma ruta metabólica.
- E) En el modelo secuencial la unión del sustrato al enzima tiene lugar en una determina subunidad.

**22 En los enzimas reguladores por modificación covalente:**

- A) Cuando existe este tipo de enzimas no intervienen los alostéricos.
- B) Intervienen en procesos como la fosforilación y la oxidación de grupos tioles.
- C) Son las únicas sustancias reguladoras que actúan en el metabolismo del glucógeno.
- D) La cantidad mayor de glucógeno se almacena en el músculo esquelético.
- E) Las catecolaminas inician una cascada de reacciones que terminan por activar la glucógeno fosforilasa del músculo.

**23 ¿Qué significado biológico tiene la regulación de reacciones inversas en la modificación covalente?**

- A) Ninguno.
- B) Ahorro energético.
- C) La producción de biomoléculas en la cantidad necesaria.
- D) No se conoce.
- E) B y C son correctas.

**24** Cuando la modificación covalente afecta a etapas finales de diferentes vías metabólicas permite:

- A) Adecuar sus velocidades.
- B) Que cada vía lleve una velocidad regulada.
- C) No adecuar sus velocidades.
- D) Todo lo anterior es falso.
- E) A y B son correctas.

**25** La susceptibilidad de un enzima a modificaciones alotéricas puede variar por:

- A) Fosforilación.
- B) Aminación.
- C) Desaminación.
- D) Reducción de grupos tioles.
- E) A y D son correctas.

**26** La inhibición de la fosfofructoquinasa conduce a:

- A) Una acumulación de fructosa-6-fosfato.
- B) Un descenso de fructosa-6-fosfato.
- C) A y B son falsas.
- D) Una acumulación de fructosa 1,6-difosfato.
- E) Una activación de la glicolisis anaeróbica.

**27** La piruvato deshidrogenasa:

- A) Cataliza una reacción reversible.
- B) Cataliza una reacción irreversible.
- C) Su inhibición induce la transformación de acetil-CoA a piruvato.
- D) Se activa por una concentración elevada de acetil-CoA.
- E) Todo lo anterior es falso.

**28** La concentración periférica de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres:

- A) Desciende en la diabetes mellitus.
- B) Se elevan solo en la diabetes tipo II y no en la tipo I.
- C) No se elevan durante el ayuno prolongado.
- D) Se elevan solo en la diabetes tipo I y no en la tipo II.
- E) Todo lo anterior es falso.

**29 La síntesis de glucógeno hepático responde:**

- A A los niveles periféricos de insulina.
- B No se ve afectada por los niveles sanguíneos de glucagón.
- C Se ve afectada por niveles séricos de adrenalina.
- D Se ve afectada por los niveles circulantes de ACTH.
- E Todo lo anterior es correcto.

**30 Los compartimentos celulares:**

- A Son un nivel de regulación en la célula eucariótica.
- B La glucólisis, la vía de los fosfatos de pentosa y la síntesis de ácidos grasos tienen lugar en las mitocondrias.
- C El ciclo de Krebs se realiza en el citoplasma.
- D Los ácidos grasos que se encuentran en la mitocondria se degradan después de esterificarse.
- E Los isozimas o isoenzimas catalizan la misma reacción pero su estructura molecular es diferente.

**31 Al control de la glucemia contribuye:**

- A El glucógeno muscular.
- B El glucógeno almacenado en las células nerviosas.
- C El glucógeno hepático.
- D El glucógeno almacenado en las células renales.
- E Todo lo anterior es cierto.

**32 El control de la actividad de los enzimas reguladores es frecuentemente ejercido por:**

- A La cinética michaeliana.
- B Necesidades anabólicas determinadas.
- C Necesidades catabólicas determinadas.
- D Todo lo anterior es cierto.
- E B y C son ciertas.

**33 El control de la actividad de los enzimas reguladores puede ser ejercido por:**

- A Una baja concentración de ATP.
- B Una alta concentración de ADP.
- C Una baja concentración de ADP.

- D) Una alta concentración de ATP.
- E) Todo lo anterior es correcto.

**34 El control de la actividad de los enzimas reguladores la pueden ejercer:**

- A) Estímulos externos a la célula.
- B) Señales hormonales.
- C) La fosforilación de proteínas enzimáticas las cuales determinan siempre una disminución de su actividad específica.
- D) La constante de Michaelis para el sustrato de los enzimas.
- E) A y B son ciertas.

**35 La glucosa-6-fosfato activa a la glucógeno sintetasa:**

- A) Se trata de una inhibición por producto final.
- B) Activación por precursor.
- C) Represión enzimática.
- D) Inducción enzimática.
- E) Nada de lo anterior es cierto.

**36 La activación de la piruvato-quinasa por la fructosa-difosfato es:**

- A) Es una modificación por metabolito intermediario.
- B) Inhibición por producto final.
- C) Es una activación por precursor.
- D) Inducción enzimática.
- E) Modificación por coenzima.

**37 El ácido cítrico es un inhibidor de la fosfofructoquinasa (enzima marcapasos). Un aumento de ácido cítrico puede significar:**

- A) Una disminución de la degradación.
- B) Mayor síntesis de glucógeno.
- C) Aumento de síntesis de grasas.
- D) Todo lo anterior puede ser cierto.
- E) Todo lo anterior es falso.

**38 Las vías que parten de glucosa-6-fosfato y acaban con formación de glucógeno, glicolisis anaerobia, ciclo de las pentosas fosfato y formación de uronatos.**

- A) Son vías metabólicas divergentes.
- B) Son vías metabólicas convergentes.
- C) Son vías metabólicas paralelas.
- D) A y C son ciertas.
- E) Nada de lo anterior es correcto.

**39** Cuando un determinado metabolito es recuperado después de haber participado en una secuencia de reacciones que han significado la transformación de otro decimos que:

- A) La vía metabólica es lineal.
- B) La vía metabólica es cíclica.
- C) Se trata de dos vías metabólicas divergentes.
- D) Estamos ante una encrucijada metabólica.
- E) Se trata de dos vías metabólicas convergentes.

**40** Sobre la adenilciclase actúa:

- A) Sólo adrenalina.
- B) Cualquier tipo de hormona.
- C) En su gran mayoría hormonas de naturaleza proteica o derivados de aminoácidos.
- D) Hormonas de naturaleza esteroidea.
- E) Hormonas de naturaleza proteica y esteroidea.

**41** La adenilciclase:

- A) Se asocia a diferentes hormonas.
- B) Se asocia a lípidos de membrana.
- C) Está permanentemente activa.
- D) Se asocia a proteínas que la estabilizan y que tienen carácter regulador.
- E) Es activada por proteínas de membrana.

**42** Los receptores de membrana:

- A) Marcan la especificidad hormonal.
- B) Determinan el tipo de adenilciclase.
- C) Son inespecíficos.
- D) Determinan la especificidad hormonal y tipo de adenilciclase.
- E) Marcan la especificidad hormonal que no varía de una célula a otra.



**43 La gluconeogénesis:**

- A Se puede llevar a cabo en los eritrocitos.
- B Se puede llevar a cabo en el hepatocito.
- C Se realiza en la mitocondria.
- D Se realiza en el citoplasma.
- E B y C son correctas.

**44 Cuáles de los componentes siguientes del cuerpo humano no son capaces de oxidar los cuerpos cetónicos hasta dióxido de carbono:**

- A Eritrocitos.
- B Cerebro.
- C Corazón.
- D Músculo esquelético.
- E Riñón.

**45 Cuáles de los componentes siguientes del cuerpo son capaces de sintetizar cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos:**

- A Eritrocitos.
- B Cerebro.
- C Músculo esquelético.
- D Hígado.
- E Riñón.

**46 Los enzimas alostéricos:**

- A Usualmente se encuentran situados al comienzo de la cadena multienzimática.
- B Catalizan reacciones reversibles.
- C Modifican su actividad al unirse al sitio catalítico un inhibidor alostérico.
- D Modifican su actividad al unirse al sitio catalítico un activador alostérico.
- E A y C son ciertas.

**47Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta:**

- A En el modelo concertado pueden ocurrir efectos homotrópicos negativos.
- B En el modelo secuencial no pueden ocurrir efectos homotrópicos positivos.
- C En el modelo secuencial no pueden ocurrir efectos homotrópicos negativos.
- D Todo lo anterior es falso.

- E En el modelo concertado no pueden ocurrir efectos homotrópicos positivos.

**48 En el modelo secuencial:**

- A Pueden existir polímeros tipo RT.  
 B Solo pueden existir polímeros en estado T o en estado R.  
 C Nunca existen polímeros tipo RT.  
 D Todo lo anterior es falso.  
 E Existe un equilibrio entre las formas R y T del enzima.

**49 En el modelo concertado:**

- A Pueden existir polímeros RT.  
 B Nunca existen polímeros tipo RT.  
 C La forma T del monómero tiene mas afinidad por el substrato que la forma R.  
 D No existe un equilibrio entre las formas R y T del enzima.  
 E La ausencia de substrato desplaza el equilibrio hacia la forma relajada del enzima.

**50 Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa:**

- A Las interacciones heterotrópicas no ocurren en el modelo concertado.  
 B Las interacciones homotrópicas ocurren con ligandos del mismo tipo.  
 C Las interacciones heterotrópicas ocurren cuando un ligando activador modifica la afinidad de la unión del enzima con otro ligando.  
 D Las interacciones heterotrópicas ocurren cuando un ligando inhibidor modifica la afinidad de la unión del enzima con otro ligando.  
 E El modelo concertado explica los efectos homotrópicos positivos.

**51 Las reacciones iniciales de la mayoría de las secuencias metabólicas:**

- A Son reacciones reversibles.  
 B Son reacciones irreversibles desde el punto de vista termodinámico.  
 C Generalmente no son sitios adecuados para el control metabólico.  
 D A menudo son sitios de control metabólico.  
 E B y D son correctas.

**52** **Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:**

- A Para una molécula determinada, su vía anabólica suele ser la inversa del proceso catabólico.
- B El anabolismo permite la síntesis de macromoléculas a partir de precursores pequeños, y no requiere aporte de energía.
- C El anabolismo permite la síntesis de moléculas pequeñas a partir de macromoléculas y requiere aporte de energía.
- D El anabolismo permite la síntesis de macromoléculas a partir de precursores pequeños, y requiere abastecimiento de energía.
- E Un modificador que se encuentra en el sitio alostérico no afecta al sitio catalítico.

**53** **El modelo concertado para los enzimas alostéricos supone que:**

- A No todos los enzimas alostéricos son polímeros.
- B Las transiciones de estado a estado afectan a todas las subunidades.
- C Cada subunidad dispone de un sitio catalítico pero no todas disponen de un sitio alostérico.
- D Las transiciones de estado a estado no afectan a todas las subunidades.
- E C y D son correctas.

**54** **El modelo concertado para los enzimas alostéricos supone que:**

- A Todos los enzimas alostéricos son polímeros.
- B Cada subunidad tiene tanto un sitio catalítico como un sitio alostérico.
- C A y B son correctas.
- D Los enzimas alostéricos son monómeros.
- E Solo una subunidad tiene un sitio catalítico y otro alostérico.

**55** **La regulación metabólica:**

- A Surge como proceso de adaptación al medio.
- B Surge como proceso evolutivo ciego.
- C Surge como proceso evolutivo dirigido.
- D Es un proceso inmutable en el tiempo.
- E Dentro de algunas eras geológicas, la descendencia de un determinado hombre, estará mejor adaptada al entorno de ese nuevo tiempo.

---

**RESPUESTAS RAZONADAS**

---

**1** **A**, **D** y **E**. **A** El sistema endocrino cumple una función reguladora e integradora del metabolismo, manteniendo una coordinación entre los diferentes órganos y tejidos. **D** El AMPc regula, mediante su concentración, la cual es modificada a su vez por algunas hormonas, una gran cantidad de procesos metabólicos. **E** Muchas hormonas actúan modificando la síntesis o la actividad de los enzimas.

**2** **B** El ácido pirúvico resulta de varias transformaciones de los azúcares, de algunos aminoácidos, de ciertos componentes del ciclo de Krebs etc., y a su vez da origen a muy diversos compuestos.

**3** **C** La glucosa en el tejido muscular en ejercicio se transforma en lactato, que pasa a la sangre y alcanza el hígado. En este órgano el lactato se transforma, mediante gluconeogénesis en glucosa que pasa a la sangre y puede volver el músculo. Éste es el ciclo de Cori.

**4** **A** El acetyl-CoA deriva tanto del metabolismo de azúcares como del de los ácidos grasos, y de algunos aminoácidos.

**5** **A** El coenzima NAD es utilizado durante la glicólisis así como en la oxidación de ácidos grasos interconectando estas dos vías paralelas.

**6** **C** Las vías metabólicas convergentes parten de substratos de estructura química muy diferente.

**7** **B** Las células hepáticas presentan glucosa-6-fosfatasa, la actividad catalítica de este enzima produce glucosa que atraviesa con facilidad la membrana celular.

**8** **A** Los efectos que provoca la insulina sobre las células adiposas son siempre los mismos, siendo contrarios a los que provoca adrenalina y glucagón, esto es va a provocar inhibición de la adenil-ciclasa.

**9** **C** Cada hormona dispone de receptores específicos y esta no cambia.

**10** **C** El AMP-cíclico va a activar a una proteínfosfoquinasa.

**11** [E] La lipoproteinlipasa presenta niveles aumentados en individuos que practican ejercicio físico de larga duración de forma regular.

**12** [D] La lipoprotein-lipasa cataliza la hidrólisis de los triglicéridos presentes en el adipocito. La movilización de ácidos grasos ahorra azúcares debido a que provee a la célula muscular de combustible alternativo.

**13** [B] La lipoprotein-lipasa cataliza la hidrólisis de triglicéridos. Los ejercicios de gran intensidad son fundamentalmente anaeróbicos.

**14** [A] La cantidad de glucógeno almacenado en músculo depende del grado de entrenamiento que la persona tenga previamente a su determinación.

**15** [E] Para la producción de un trabajo útil en unas determinadas condiciones ambientales, con el menor costo energético.

**16** [A] La modificación covalente produce un cambio en la estructura primaria de la proteína.

**17** [E] Oxidación de grupos alcohólicos.

**18** [A] Las modificaciones covalentes están catalizadas todas ellas por enzimas específicos, que a su vez están sujetos a regulación.

**19** [E] En general cuando hay unión o liberación de pequeños grupos químicos.

**20** [C] La modificación covalente va a alterar la actividad catalítica, activándola o inhibiéndola.

**21** [C] En las rutas degradativas que se origina ATP, éste suele ser el inhibidor alostérico y el ADP el activador.

**22** [B] y [C]. [B] Los enzimas reguladores por modificación covalente participan en procesos de fosforilación, adenosildifosfato-ribosilación, uridililación, adenililación y oxidación de grupos tioles. [C] La degradación del glucógeno muscular catalizada por la glucógeno fosforilasa se inicia por la adrenalina y sigue por una cascada de reacciones, que amplifican la señal inicial notablemente, hasta activar el enzima.

**23**  E Producir biomoléculas en la cantidad adecuada a las necesidades de la célula.

**24**  A Cuando afecta a etapas finales de rutas metabólicas permite la regulación adecuada de sus velocidades.

**25**  E Puede variar por modificación covalente.

**26**  A La inhibición de la fosfofructoquinasa conduce a la acumulación de su sustrato, la fructosa-6-fosfato.

**27**  B La reacción catalizada por la piruvato deshidrogenasa es irreversible y no existen reacciones alternativas para transformar el acetil-CoA en piruvato.

**28**  E La concentración sérica de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres, se va a elevar tanto en la diabetes mellitus tipo I y II, como, durante el ayuno prolongado, debido en un caso (diabetes) a no poder utilizar la glucosa sanguínea, o bien, a no disponer de reservas de glucosa (ayuno prolongado).

**29**  E La síntesis de glucógeno hepático se va a ver afectada por distintos tipos de hormonas entre las que se encuentran: insulina, glucagón, adrenalina y ACTH.

**30**  A y  C.  A Los compartimentos celulares permiten la realización de rutas inversas (como glucólisis y gluconeogénesis) simultáneamente, por ello es una forma de regulación metabólica.  C Las isozimas, que catalizan la misma reacción, son diferentes estructuralmente y estas diferencias se traducen en diferentes propiedades para llevar a cabo su función celular.

**31**  C Va a contribuir solo donde lo encontramos significativamente almacenado (hígado y músculo) y además desde donde se pueda liberar a la sangre: hígado.

**32**  E Los enzimas reguladores son frecuentemente alostéricos estando regulados en su actividad por diferentes señales que pueden ser de tipo metabólico.

**33**  E Los enzimas reguladores son usualmente alostéricos, como dijimos anteriormente, estando regulados en su actividad por diferentes señales que pueden ser de tipo energético.

- 34**  E La actividad enzimática va a ser ejercida con frecuencia por señales de tipo hormonal.
- 35**  B Uno de los destinos de la glucosa-6-fosfato es llegar a formar glucógeno.
- 36**  C Se trata como en la pregunta precedente de una activación por precursor.
- 37**  D Se trata de una modificación por metabolitos intermediarios.
- 38**  A Cuando un metabolito intermediario participa en varias reacciones por ser sustrato de más de un enzima, como los productos son de distinta naturaleza y dan origen a vías metabólicas que terminan en compuestos diferentes, hablamos de vías metabólicas divergentes.
- 39**  B Se trata de una vía metabólica con función cíclica.
- 40**  C Las hormonas que actúan sobre adenilciclasa son en su mayoría de naturaleza proteica o derivados de aminoácidos.
- 41**  D Se asocia a proteínas que tienen calidad de receptores hormonales.
- 42**  A Los receptores de membrana son los sitios específicos donde se fijan las hormonas para ejercer su acción.
- 43**  B La gluconeogénesis se lleva a cabo en mitocondria y citoplasma.
- 44**  A Los cuerpos cetónicos pueden ser oxidados hasta dióxido de carbono prácticamente en todos los tejidos que contienen mitocondrias (cerebro, riñón, corazón, músculo esquelético, etc.) pero no en el hígado. Las células sin mitocondrias, como los eritrocitos no pueden oxidar los cuerpos cetónicos.
- 45**  D Los cuerpos cetónicos son sintetizados principalmente en el hígado.
- 46**  A Se suelen localizar al comienzo de la secuencia multienzimática, y las reacciones que catalizan son esencialmente irreversibles. Alostérico significa que actúa en lugar diferente del sitio activo.

**47** **D** En el modelo concertado solo pueden ocurrir efectos homotrópicos positivos, mientras que en el modelo secuencial pueden darse efectos homotrópicos positivos y negativos.

**48** **A** El modelo secuencial no supone la existencia de un equilibrio entre las dos formas del enzima, pudiendo existir polímeros con subunidades R y T.

**49** **B** En el modelo concertado todas las subunidades que componen el polímero pueden estar en dos estados conformacionales T o R. La forma R tiene gran afinidad por el sustrato y en ausencia de este el equilibrio se desplaza hacia la forma tensa (T).

**50** **A** Cuando la unión de un ligando al enzima estabiliza un lugar de unión para otro ligando diferente hablamos de interacción heterotrópica, interacciones que pueden ocurrir en el modelo concertado.

**51** **E** A menudo, al principio de la secuencia metabólica existen etapas enzimáticas irreversibles, que suelen ser puntos de regulación metabólica.

**52** **D** Aunque pueden aparecer los mismos intermediarios en las vías, tanto anabólicas como catabólicas, una vía no es simplemente la inversa de la otra. Cuando un modificador se fija en el sitio alostérico, afecta al sitio activo.

**53** **B** En el modelo concertado los enzimas alostéricos son polímeros de subunidades, cada uno de los ellos con un sitio catalítico y un sitio alostérico para la fijación de modificadores. Además este modelo supone, que los cambios de la conformación afecta a todas las subunidades.

**54** **C** Tanto el modelo concertado como el secuencial suponen que los enzimas alostéricos son polímeros de subunidades, cada uno de ellos con un sitio activo y otro alostérico.

**55** **B** La evolución no pronostica nada en concreto, solo es cambio, que en algunas ocasiones, supone para el individuo una mejor adaptación al medio.



## Bloque temático 7

# Metabolismo de los tejidos especializados

### BIOQUÍMICA DE TEJIDOS ESPECIALIZADOS SANGRE

**Generalidades.** En los animales superiores la sangre es un tejido líquido que cumple múltiples funciones muy necesarias para la salud y la vida misma. Una de las más importantes es que transporta oxígeno desde los pulmones hasta las células y anhídrido carbónico desde estas a los pulmones. Además lleva sustancias nutritivas desde el intestino al hígado y sirve de vehículo para la excreción de los productos de deshecho por los riñones. También participa en el metabolismo de algunas sustancias y tiene un papel esencial en la regulación del pH, la temperatura, el equilibrio de fluidos entre los compartimentos celulares y la protección y defensa frente a agentes infecciosos.

La sangre es un líquido viscoso de color rojo opaco, con una densidad media de 1,055 g/ml, un pH comprendido entre 7,33 y 7,50. Representa el 8-10 por 100 del peso corporal y así, una persona de 70 kg de peso contiene aproximadamente 5,5 litros de sangre. La sangre circulante consta de una parte líquida (plasma) que constituye un 55-60% del volumen sanguíneo y de elementos celulares que corresponde a los eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

### Los componentes celulares de la sangre

**Eritrocitos.** Los eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos son las células sanguíneas que participan directamente en el transporte del oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Los eritrocitos normales son discos bicóncavos con un diámetro medio de aproximadamente 7,8  $\mu$ m. Las formas de los eritrocitos pueden cambiar mucho cuando atraviesan los capilares. En realidad son células que pueden deformarse adoptando casi cualquier forma. Además, debido a que posee una membrana celular excesiva en relación a la cantidad de material que encierra, la deformación no fuerza la membrana demasiado y, en

consecuencia, la célula no se rompe, como sucede con las de otras clases. En los varones de la especie humana el número medio de eritrocitos por microlitro ( $\mu\text{l}$ ) es de 5.200.000 y en las mujeres de 4.700.000, aunque varios factores, como la altitud a la que viven las personas, pueden afectar estas cifras (tabla 7.1).

TABLA 7.1. Componentes celulares de la sangre y valores normales.	
Componentes celulares	Número de células/ $\mu\text{L}$
<b>A) Eritrocitos o glóbulos rojos</b>	$3,6 \cdot 10^6$ - $5,0 \cdot 10^6$ (Mujeres) $4,2 \cdot 10^6$ - $5,4 \cdot 10^6$ (Hombres)
<b>B) Leucocitos o globulos blancos</b>	
1. <i>Granulocitos</i>	
a) Neutrófilos	3.000 - 7.000
b) Eosinófilos	50 - 400
c) Basófilos	25 - 100
2. <i>Agranulocitos</i>	
a) Linfocitos	1.000 - 2.000
b) Monocitos	100 - 600
<b>C) Plaquetas o trombocitos</b>	$150 \cdot 10^3$ - $360 \cdot 10^3$

Los eritrocitos, además de transportar hemoglobina, participan en el equilibrio ácido-base de la sangre, ya que la hemoglobina es una excelente sustancia reguladora de dicho equilibrio y contienen enzimas para llevar a cabo reacciones de algunas rutas metabólicas. Estas células tienen la capacidad de concentrar la hemoglobina en el líquido celular hasta unos 34 g/dl. La concentración nunca se eleva por encima de este valor porque constituye un límite metabólico del mecanismo de formación de hemoglobina en la célula. Cuando la formación de hemoglobina en la médula ósea es deficiente, el porcentaje de hemoglobina en las células puede reducirse considerablemente por debajo de este valor, y reducirse también el volumen de hematíes debido a la menor cantidad de hemoglobina que ocupa la célula.

Cuando el hematocrito (volumen celular expresado en porcentaje) y la cantidad de hemoglobina de cada célula son normales, la sangre completa de los varones contiene una media de 16 gramos de hemoglobina por decilitro y la de las mujeres una media de 14 g/dl. Cada gramo de hemoglobina pura es capaz de combinarse con unos 1,39 ml de oxígeno. Por lo tanto, un varón normal puede transportar más de 21 ml de oxígeno combinados con la hemoglobina por cada decilitro de sangre y una mujer normal 19 ml.

Las células sanguíneas derivan, en la médula ósea, de las células llamadas células progenitoras común (*multipotenciales*) que dan origen a las células madre hematopoyéticas *pluripotenciales* y a las células madre linfopoyéticas. A

medida que estas células se reproducen, hecho que sucede a lo largo de lo vida de una persona, una porción de ellas permanece en la médula ósea, exactamente igual que las células originales, aunque su número disminuye con la edad. Sin embargo, la mayor parte de las células madre pluripotenciales se diferencia para formar las distintas clases de células sanguíneas: eritrocitos, monocitos, neutrófilos, etc.

La proliferación y reproducción de las diferentes células madre están controladas por múltiples proteínas llamadas *inductores de la proliferación*, cada uno con características diferentes. Estos inductores de la proliferación promueven este proceso, pero no la diferenciación de las células, ya que esta función está destinada a otro grupo de proteínas denominadas *inductoras de la diferenciación*. La formación de los inductores de la proliferación y diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. Por ejemplo, en el caso de los eritrocitos, la exposición del organismo a un bajo nivel de oxígeno durante un período largo provoca la inducción de la proliferación, la diferenciación y la producción de un número muy elevado de eritrocitos. En el caso de algunos leucocitos, las enfermedades infecciosas provocan la proliferación, la diferenciación y la formación final de tipos específicos de leucocitos que son necesarios para combatir la infección.

El principal factor que estimula la producción de eritrocitos es una hormona circulante denominada *eritropoyetina*, una glucoproteína con un peso de unos 34.000 daltons, y las células destinadas a la producción de eritrocitos se denominan células sensibles a la eritropoyetina. Cuando los eritrocitos pasan de la médula ósea al sistema sanguíneo normalmente circulan una media de 120 días, antes de ser destruidos. Aunque los eritrocitos maduros no tienen núcleo, mitocondrias, ni retículo endoplasmático, sí contienen enzimas y por ello son capaces de metabolizar la glucosa y formar pequeñas cantidades de adenosín trifosfato, ATP) y de la forma reducida del nicotinamín adenina dinucleótido fosfato (NADPH). El NADPH sirve a los eritrocitos de muchas e importantes formas:

1. Manteniendo la flexibilidad de la membrana celular.
2. Manteniendo el transporte de iones a través de la membrana.
3. Manteniendo el hierro de la hemoglobina de la célula en estado ferroso, en lugar de férrico (que provoca la formación de metahemoglobina incapaz de transportar oxígeno) y
4. Evitando la oxidación de las proteínas de lo hematíes, ya que sus procesos metabólicos se hacen progresivamente menos activos con el tiempo, y las células se hacen cada vez más frágiles.

Como el eritrocito maduro carece de orgánulos subcelulares, no es una célula viva como las demás, puesto que no puede sintetizar proteínas, glucógeno ni lípidos y es incapaz de llevar a cabo la fosforilación oxidativa. En consecuen-

cia, su metabolismo muy reducido, queda limitado a la glucólisis, ciclo de las pentosas fosfato, y algunas reacciones de oxidorreducción y del metabolismo nucleotídico. Estas rutas y reacciones son justamente las precisas para mantener las necesidades energéticas durante los 4 meses de vida media celular. El eritrocito requiere esta energía para la realización del transporte iónico (sodio, potasio y cloro, principalmente), y para mantener el hierro de la hemoglobina en forma divalente y los grupos sulfhidrilo de las proteínas enzimáticas y de la hemoglobina.

**Leucocitos.** Los leucocitos o glóbulos blancos se dividen en dos tipos principales: los granulocitos y los agranulocitos. Los primeros reciben su nombre de los gránulos que contiene el citoplasma de estas células. Sin embargo, cada una de ellas contiene un núcleo multiglobulado por lo que también se denominan leucocitos polimorfonucleares (PMN). Los agranulocitos no contienen gránulos y sus núcleos son monolobulares. No son necesariamente de forma esférica y se les suele denominar leucocitos mononucleares. Los granulocitos y los monocitos se forman, como los eritrocitos, de las células madres hematopoyéticas y los linfocitos de las células madre linfopoyéticas y, en los que también intervienen el bazo, el timo y las amígdalas. Después de su conformación son transportados en la sangre a diferentes regiones, órganos y tejidos en donde se necesiten. El sistema endocrino es un regulador importante del número de leucocitos en la sangre. Las hormonas afectan su producción, su almacenamiento, la liberación hacia los tejidos y su desintegración. El promedio de vida de los leucocitos varía de 13 a 20 días, después de los cuales las células son destruidas en el sistema linfático o, simplemente, se excretan. La principal función de los leucocitos es combatir las infecciones, defender al organismo mediante la fagocitosis contra la invasión de microorganismos extraños y transportar y distribuir anticuerpos.

**Plaquetas.** Las plaquetas o trombocitos son células mononucleares de forma redondeada u oval y aplanadas. Se forman principalmente en la médula ósea. Su vida media es de unos 7,5 días; normalmente, dos terceras partes de todas las plaquetas circulan en la sangre, mientras el resto permanece en el bazo. Su función principal es la de participar en la coagulación y formación del coágulo sanguíneo. También sirven para mantener la integridad vascular y la vasoconstricción y tienen capacidad para captar, almacenar, transportar y liberar aminas vasoactivas, el tromboxano  $A_2$  y el factor plaquetario 3.

## Alteraciones de los componentes celulares

Las alteraciones que afectan a los eritrocitos pueden ser clasificadas en dos grandes grupos, teniendo en cuenta sus manifestaciones clínicas más características. Las *anemias*, que vienen definidas por una reducción del número de eritrocitos, de la concentración de hemoglobina o del valor del hematocrito, y

las *policitemias*, que vienen definidas por una elevación en el número de eritrocitos. Por otra parte, las alteraciones en los leucocitos según sean por un número superior al normal o inferior se denominan leucocitosis o leucopenia, respectivamente. Debido a que hay varios tipos de leucocitos, las variaciones en el número de los diferentes tipos pueden reflejar una amplia variedad de trastornos como infección, leucemia, agranulocitosis, etc. Por lo que respecta a las plaquetas una disminución en el número de las mismas corresponde a una trombocitopenia que se puede manifestar en casos de hemorragia.

En relación a las anemias estas pueden ser debido a pérdida de sangre, disfunción de la médula ósea, y deficiencia vitamínica de B12 o del ácido fólico. Las anemias hemolíticas se originan por diferentes alteraciones de los eritrocitos y muchas de las cuales son hereditarias. Las células, que presentan gran fragilidad, se rompen al pasar por los capilares, especialmente en el bazo. En ocasiones el número de eritrocitos formados es normal, o incluso mayor de lo normal, pero su vida es tan corta que se produce una anemia grave.

Se han descrito diferentes clases de anemias, siendo las más frecuentes:

- *Anemia hemolítica esferocítica o esferocitosos hereditaria*. En este tipo de anemia los hematíes pierden su forma natural de disco bicóncavos y pasan a ser esféricos y de tamaño menor. En estas células existe una deficiencia en la síntesis de una de las dos cadenas de la espectrina, la proteína de membrana que circunda y protege al eritrocito como una malla. Los eritrocitos con esta deficiencia no pueden comprimirse porque la membrana carece de estructura y al pasar a través de la pulpa esplénica, o simplemente por una ligera compresión, se rompen con facilidad.
- *Anemia de células falciforme o drepanocitosis*. Esta enfermedad es debida a que los eritrocitos contienen una hemoglobín denominada hemoglobina S, formada con cadenas  $\beta$  anormales. Se denomina así porque en presencia de oxígeno precipita en cristales alargados dentro de los eritrocitos que le dan un aspecto de hoz. La hemoglobina precipitada lesiona la membrana celular produciendo células muy frágiles.
- *Eritroblastosis fetal*. Este tipo de anemia se origina cuando los hematíes Rh-positivos del feto reaccionan con los anticuerpos Rh-negativos de la madre. Estos anticuerpos debilitan las células provocando una ruptura rápida y haciendo que el recién nacido sufra un anemia grave.
- *Enzimopatologías eritrocitarias*. Esta clase de anemia es debida a una deficiencia en algunos de los enzimas del metabolismo intermediario del eritrocito, generalmente los del metabolismo de la glucosa. Es posible subdividir las enzimopatologías en grupos de acuerdo con la vía metabólica donde se localiza la deficiencia: glucolítica, fosfatos de pentosa, nucleotídico, etc. Todas ellas se caracterizan, en general, por la ausencia de esferocitosis, presión osmótica y hemoglobina normales. Los defectos enzimáticos pueden aparecer bajo formas homocigóticas o heterocigóticas, acompañados de he-

molisis celular y cuyo mecanismo desencadenante se desconoce en la mayoría de los casos. También se describen como anemias hemolíticas no esferocíticas de carácter hereditario.

## Componentes líquidos de la sangre

**Plasma sanguíneo.** El plasma sanguíneo es un líquido de color amarillento, con una densidad entre 1,015 y 1,035. El plasma humano contiene un elevado porcentaje de agua (90-92%). Por ello, su importancia fisiológica se debe a las propiedades especiales del agua: Buen disolvente, elevado calor específico, alta conductividad calorífica y elevado calor latente de evaporación. El resto de los componentes del plasma son proteínas y otros compuestos orgánicos como glucosa, ácidos grasos, triglicéridos, colesterol y ácido úrico, e inorgánicos como cloruros, calcio, hierro, potasio, magnesio y sodio.

Las proteínas constituyen la mayor parte de la materia sólida del plasma (6-8% del plasma). Se han diferenciado mas de cincuenta moléculas plasmáticas consideradas estas como aquellas proteínas que han sido segregadas activamente a la sangre, y cuya presencia no se debe a una lesión tisular o a la alteración de la permeabilidad capilar. Pero si se tiene en cuenta todas las que aparecen disueltas en el plasma el número pasa de doscientas, de las que más de setenta han sido aisladas y purificadas. Las proteínas plasmáticas suelen agruparse en función de su movilidad electroforética, esto es en función de la distancia que migran cuando se las somete a la acción de un campo eléctrico. Las fracciones que se suelen determinar en un análisis corriente son la *albúmina*, las *globulinas* y el *fibrinógeno* (tabla 7.2). Las proteínas plasmáticas tienen funciones muy diversas como el mantener la presión osmótica de la sangre, participar en el equilibrio electrolítico, proporcionar aminoácidos a los tejidos y transportar sustancias de naturaleza muy diversa como iones metálicos, ácidos grasos y hormonas.

**TABLA 7.2.** Concentración y proporción de las fracciones electroforéticas de proteínas plasmáticas.

Proteínas	Concentración (g/dl)	Proporción (% del total)
Albúmina	4-5	50-60
Globulina $\alpha_1$	0,3-0,6	5-13
Globulina $\alpha_2$	0,4-0,9	7-12
Globulinas $\beta$	0,6-1,1	10-14
Globulinas $\gamma$	0,7-1,5	12-19
Fibrinógeno	0,3	5

## LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

---

**Generalidades.** Una lesión a nivel de la pared vascular debido a agentes externos (heridas) o internos produce hemorragias que tienen que ser controladas de forma rápida ya que su continuidad provocaría la muerte del organismo.

La coagulación sanguínea o trombogénesis es la etapa final de un proceso secuencial que se inicia con la adhesión de las plaquetas sanguíneas a los vasos lesionados, continúa con la agregación de estas células para formar una barrera física que impide el paso de la sangre y concluye con la formación de un coágulo sanguíneo insoluble. Para evitar la hemorragia al proceso anterior, se suma el cierre del vaso sanguíneo por un mecanismo de vasoconstricción debido a que se origina una contracción reactiva de la musculatura lisa. Al proceso total se le denomina *hemostasia*.

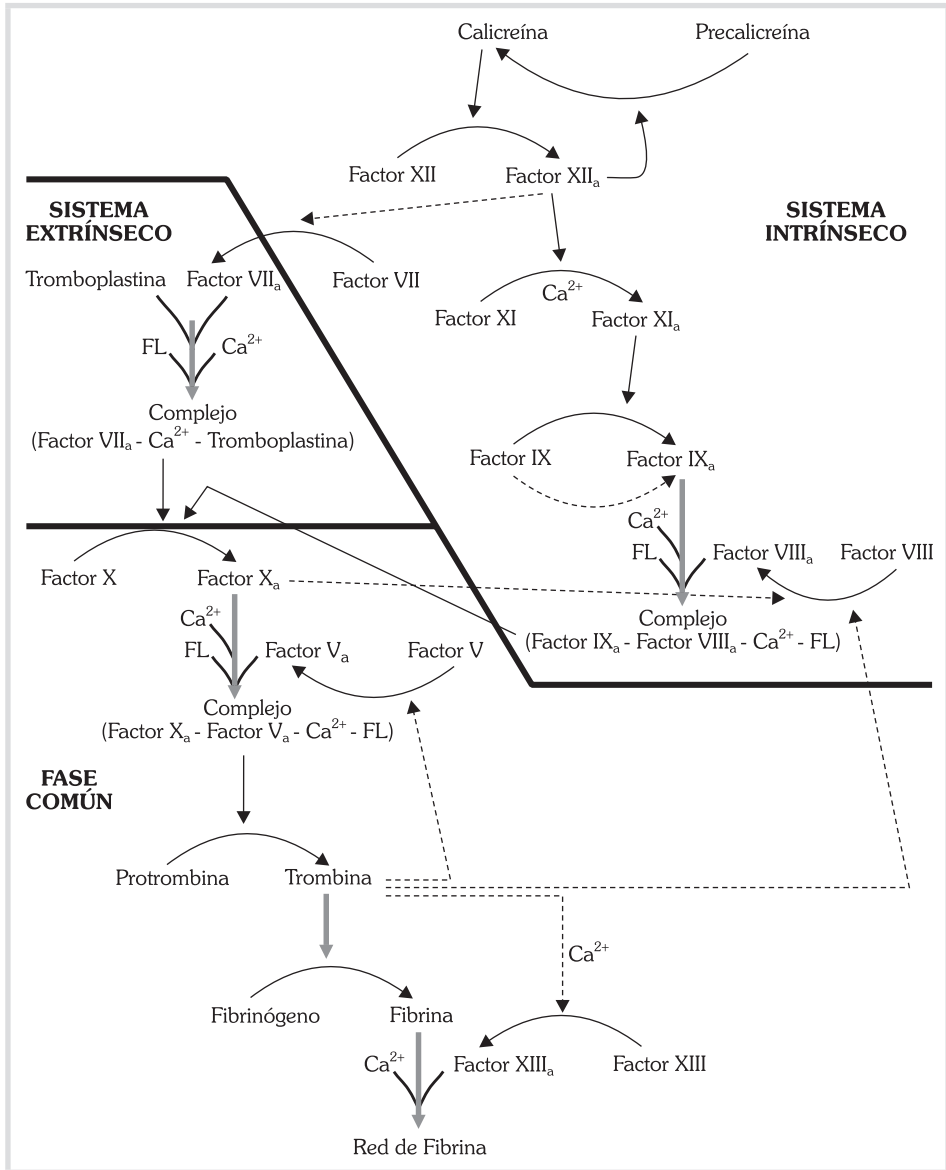
Cuando las plaquetas que circulan por la sangre alcanzan un endotelio dañado o desprendido inmediatamente se adhieren a ese lugar y se empieza a liberar un gran número de sustancias, entre ellas *aminas vasoactivas* (serotonina y epinefrina), ADP y tromboxano  $A_2$ . Estas sustancias actúan sobre otras plaquetas que circulan por la sangre las cuales, se adhieren sobre las primeras produciéndose el proceso de agregación plaquetaria y dando lugar a la formación del trombo plaquetario o coágulo primario. Este elemento es un tapón inestable que se opone a la salida de sangre y constituye la superficie necesaria para que se inicie el proceso de coagulación.

### Mecanismo de la coagulación sanguínea

El mecanismo de la coagulación sanguínea transcurre a través de una activación sucesiva de factores plasmáticos o tisulares. El número de factores que intervienen en la coagulación es tan elevado que el Comité Internacional de los Factores de la Coagulación Sanguínea ha establecido una nomenclatura en la que cada factor se designa por medio de un número romano en el orden cronológico de su descubrimiento, y sus formas activas por un subíndice.

El mecanismo comprende una fase independiente y una fase común. La fase independiente implica la interconexión de dos sistemas: intrínseco y extrínseco.

**Sistema intrínseco.** Cuando la sangre entra en contacto con el tejido conectivo (colágeno) se produce la activación parcial del *factor XII* (factor de contacto o factor Hageman). Este factor activado, activa a su vez un mecanismo de cascada característico en el que intervienen otros factores y complejos (figura 7.1).



**FIGURA 7.1.** Esquema de la coagulación sanguínea con indicación de los procesos intrínsecos y extrínsecos y la fase común. Las formas activas se reconocen por un subíndice. FL, fosfolípido.

El factor XII activado actúa también sobre la *precalicreína* (factor Fletcher) y forma *calicreína*, un enzima proteolítico que, por un sistema de activación recíproca, actúa a su vez sobre el mismo factor XII escindiendo un enlace peptídico y dando lugar a un dímero formado por una cadena proteica de unos



28.000 daltons y otra de 50.000. La ruptura de un segundo enlace peptídico de la cadena ligera produce el *factor XIIIa* una serina proteasa activada. La activación del factor XIIIa es también importante en el proceso de fibrinólisis y en las reacciones inflamatorias.

El *factor XI*, activado por el factor XIIIa, cataliza la activación del factor IX. El XIa junto con el *factor VIII* activado, los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y un fosfolípido constituyen el complejo Factor IXa-factor VIIIa- $\text{Ca}^{2+}$ -fosfolípido, que es la parte del sistema intrínseco que interviene en la activación del factor X en la fase común.

**Sistema extrínseco.** El sistema extrínseco es la segunda vía para la activación del *factor X*. Se inicia con la liberación de un factor contenido en los tejidos, la tromboplastina que forma un complejo activo con el factor VIIa plasmático y el  $\text{Ca}^{2+}$  en presencia del factor XIIIa.

La unión de la forma activa del factor VII a la tromboplastina y al  $\text{Ca}^{2+}$  produce un cambio conformacional en el factor constituyendo el complejo [Factor VIIa- $\text{Ca}^{2+}$ -tromboplastina]. La tromboplastina es una lipoproteína con un porcentaje lipídico que, dependiendo de los tejidos, varía desde el 72% en el cerebro al 36% en los pulmones, siendo el resto proteína y carbohidratos.

**Fase común.** La primera etapa en la fase común a la activación del factor X que requiere la existencia del complejo formado por el IXa,  $\text{Ca}^{2+}$  y tromboplastina y el complejo formado por el factor XIIIa, el factor IX,  $\text{Ca}^{2+}$  y fosfolípidos. En la activación del factor VIII interviene la *trombina*; este factor tiene actividad de factor Von Willebrand.

La activación del factor X constituye la etapa clave de la coagulación ya que está regulada por las dos vías: intrínseca y extrínseca. La formación de *protrombina* a trombina está catalizada por el complejo [Factor Xa- $\text{Ca}^{2+}$ -factor Va-fosfolípido]. La protrombina se encuentra libre en el plasma sanguíneo a una concentración de 70-100 mg/ml, es una glicoproteína de una sola cadena que se sintetiza en el hígado en un proceso dependiente de la vitamina K. El fibrinógeno se transforma en fibrina por la acción proteolítica de la trombina sobre el fibrinógeno cuya concentración en el plasma es alta, 1,5-4,0 mg/ml. Posteriormente la fibrina sufre un proceso de polimerización originando, en primer lugar, un coágulo blanco y posteriormente, en un proceso que requiere XIIIa como catalizador, el coágulo duro o red de fibrina.

**Inhibición de la coagulación.** Los procesos que conducen a la formación del coágulo están bloqueados por una serie de efectos fisiológicos y bioquímicos que aseguran la ausencia de trombos intravasculares. Los *inhibidores internos* son proteínas plasmáticas como la  $\alpha_1$ -antitripsina, la  $\alpha_1$ -antiquimotripsina, la  $\alpha$ -macroglobina, la antitrombina III y la  $\alpha_2$ -antiplasmina.

*Inhibidores externos* de la agregación plaquetaria son las ciclooxidasas, como por ejemplo la aspirina, que impide la formación de las concentraciones ade-

cuadas de troboxano A. También se puede inhibir el proceso de coagulación de forma rápida mediante la administración intravenosa de heparina que potencia la acción de la antitrombina III varios cientos de veces. La inhibición de la coagulación a largo plazo se produce mediante la administración de sustancias que antagonizan la acción de la vitamina K.

**Trombolisis.** El coágulo formado en la hemostasia se destruye por acción fagocitaria (fagocitosis) o es arrastrada, pudiendo producir la obstrucción de las vías periféricas. Cuando la fibrina no es necesaria se degrada mediante la acción de la plasmina, una endopeptidasa que se encuentra como zimógeno inactivo en el plasma (*plasminógeno*) que es una proteína que se forma en el hígado. La transformación en plasmina se inicia por sustancias activadoras presentes en la sangre o por sustancias activadoras presentes en los tejidos.

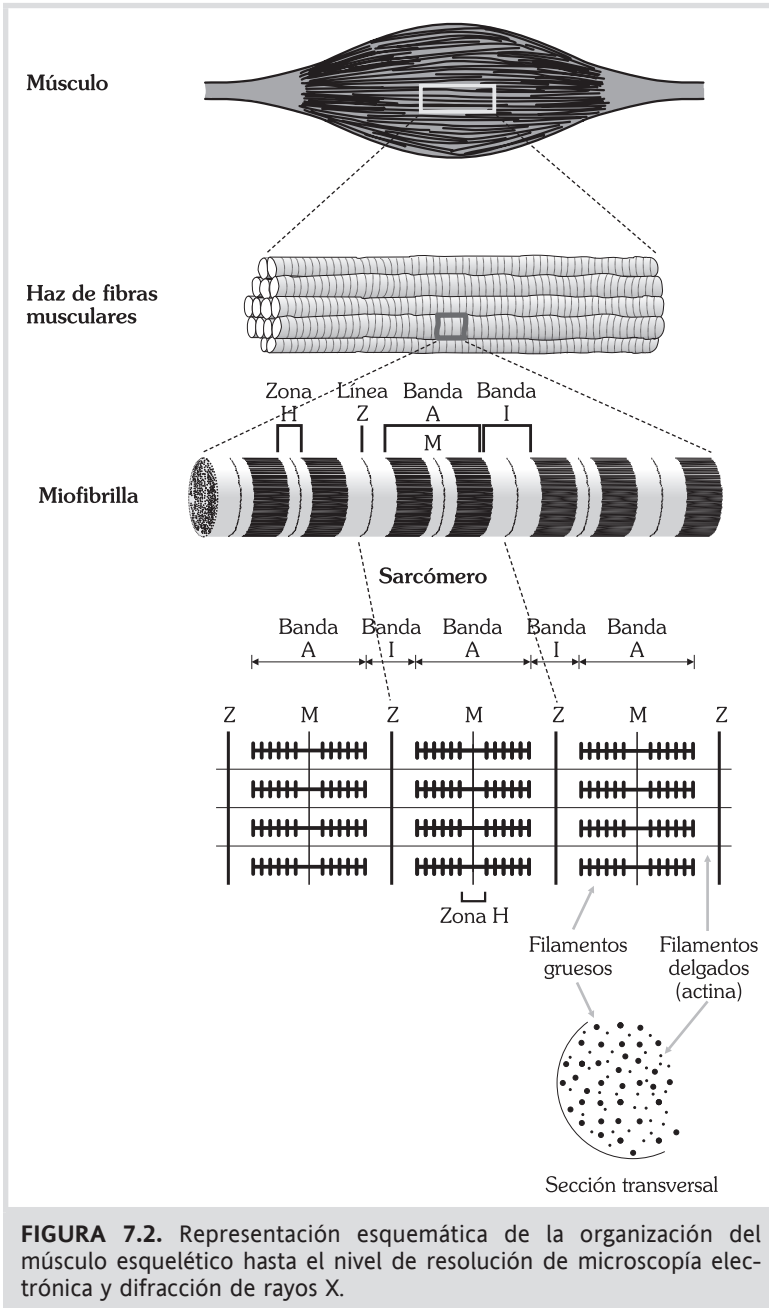
## BIOQUÍMICA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

**Generalidades.** La motricidad es un atributo esencial de los organismos vivos que pueden expresarse de formas muy diversas. La forma de expresión de la motricidad va desde el transporte intracelular de partículas al movimiento de contracción de la célula muscular. Las células musculares se han diferenciado para realizar las funciones motoras de los organismos superiores. Atendiendo, sus aspectos morfológicos se organizan en tres clases o tipos de tejidos:

- a) El músculo esquelético o estriado que se dedica al trabajo mecánico
- b) El músculo liso que se dedica al movimiento de las paredes de los órganos huecos; tracto gastrointestinal, respiratorio, vasos sanguíneos y sistema reproductor.
- c) El músculo cardíaco que tiene características comunes a los otros dos y, está dedicado al movimiento del corazón.

Los tres tipos de células están constituidos por proteínas especializadas capaces de deslizarse entre sí en respuesta a determinados estímulos y transforman la energía química proveniente del ATP o de otras sustancias ricas en energía, en trabajo mecánico.

El músculo esquelético o estriado es un conjunto de fibras (células) musculares hacinadas, rodeadas por una membrana plasmática o sarcolema. En el fluido intracelular (sarcoplasma) se encuentra un sistema membranoso formado por estructuras tubulares y cisternas que se denomina retículo sarcoplásmico. El sarcoplasma contiene enzimas glucolíticos compuestos energéticos como ATP y fosfato de creatina y otros metabolitos como ADP, AMP, fosfato, aminoácidos y electrólitos. La célula muscular está formada por unidades características funcionales repetidas que se denominan sarcómeros (figura 7.2).



**FIGURA 7.2.** Representación esquemática de la organización del músculo esquelético hasta el nivel de resolución de microscopía electrónica y difracción de rayos X.

Los sarcómeros están separados unos de otros por las líneas Z. En cada sarcómero se distinguen dos zonas: la banda A (anisótropa es decir con propiedades ópticas dependientes de la dirección en que se determinan) y las bandas I

(isotrópicas). Dentro de la banda A hay una zona central más clara que se denomina zona H.

**Las proteínas de las fibras musculares.** Las fibras musculares contienen un conjunto de proteínas necesarias para la organización de los filamentos, la estabilización de la estructura y la regulación de la actividad contráctil.

La *miosina* es una proteína de peso molecular elevado y que al microscopio electrónico se observa que tiene forma de varilla con dos cabezas globulares. Está constituida por dos cadenas polipeptídicas grandes (200.000 daltons) que se conocen como cadenas pesadas y otras 4 de menor tamaño, no idénticas que se denominan cadenas ligeras. Las cadenas pesadas están arrolladas en forma de  $\alpha$ -hélice a lo largo de casi toda su longitud. Sus funciones bioquímicas más importantes son:

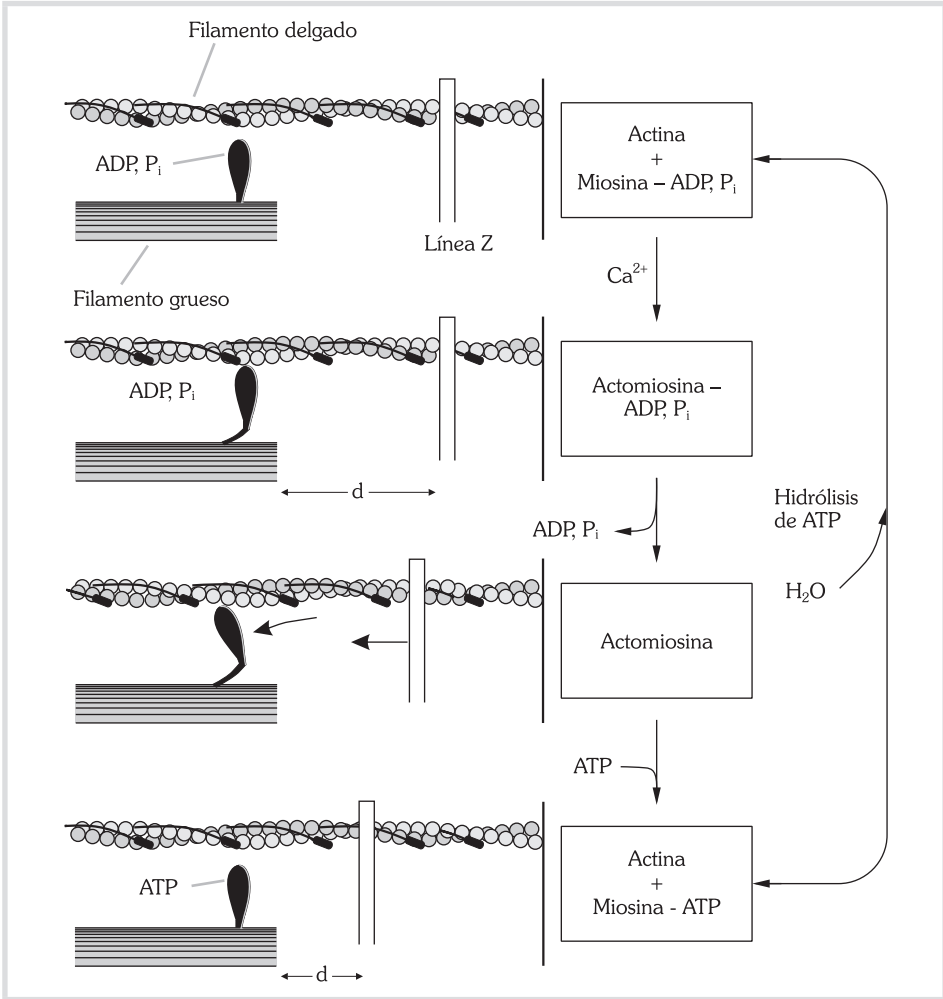
- a) Hidroliza el ATP para obtener energía para la contracción muscular. Esta actividad ATPasa es estimulada por iones  $\text{Ca}^{2+}$ .
- b) Se une a la forma polimerizada de actina para producir la fuerza generadora de la contracción muscular.

La actina es la proteína estructural de los filamentos delgados. Se encuentra en dos formas, la actina G (*actina globular*) y la actina F (*actina fibrosa*). La forma G es el monómero, estable en agua destilada y, que en condiciones adecuadas se polimeriza formando estructuras helicoidales.

Otras dos proteínas esenciales para la actividad contráctil son la tropomiosina, una proteína fibrosa que se une lateralmente a los filamentos delgados y la troponina, proteína globular formada por tres subunidades diferentes, que se sitúan regularmente a lo largo también del filamento delgado. La troponina C (TnC), es la unidad con afinidad por  $\text{Ca}^{2+}$ ; la troponina I (TnI) que inhibe ATPasa de la actomiosina y la Troponina T (TnT) que une el complejo de troponina a la tropomiosina e interacciona directamente con la TnI, Tn C y tropomiosina. Ambas regulan la interacción de la actina y la miosina y la hidrólisis del ATP.

## Mecanismos de contracción y relajación

Estos mecanismos han sido estudiados a fondo en los músculos estriados. Como se ha indicado los filamentos delgados están compuestos principalmente de F-actina, una hélice de doble cordón constituida por subunidades de monómeros de G-actina. Los filamentos gruesos están constituidos por varios centenares de moléculas de miosina. El mecanismo de contracción consiste en un interdeslizamiento de los filamentos delgados y gruesos. (*Teoría de los filamentos deslizantes*), para que se produzca el acortamiento del sarcómero (figura 7.3).



**FIGURA 7.3.** Mecanismo de contracción muscular y los cambios químicos que le acompañan. El esquema muestra cómo se deslizan los filamentos de actina y miosina que producen la contracción. Obsérvese el acortamiento de la distancia “d” entre la línea Z y el filamento grueso.

El acortamiento se realiza por el movimiento de las cabezas de miosina del filamento grueso que se acoplan al delgado y por cambio de su posición, tiran del filamento delgado hacia el centro del sarcómero, para desprenderse de él. Este proceso se repite en muchas cabezas de miosina hasta que se consigue una contracción.

La energía para este proceso procede del ATP que está ligado a la cabeza de la miosina. La energía libre de la hidrólisis del ATP se conserva en virtud de un cambio de conformación en la cabeza de miosina capaz de mover la actina. La

contracción de las fibras de los músculos se desencadena por la excitación de las células motoras; los axones de estas células forman sinapsis con las fibras musculares estriadas. Por un impulso neurotransmisor nervioso se libera acetilcolina (*un neurotransmisor*) en las terminaciones nerviosas, que origina que la membrana plasmática de las fibras se despolarice y se desencadene los procesos intracelulares de contracción por introducción del  $\text{Ca}^{2+}$  en el sarcoplasma. El  $\text{Ca}^{2+}$  es el elemento que une la excitación eléctrica de las fibras musculares con la contracción. En el citoplasma celular, el calcio actúa sobre la troponina y la tropomiosina.

En cuanto finaliza la despolarización de la membrana de la fibra muscular, la concentración del  $\text{Ca}^{2+}$  en el citoplasma desciende rápidamente. La contracción de la fibra muscular se extingue y comienza la relajación. La disminución de  $\text{Ca}^{2+}$  se produce, por una parte, porque no se libera más  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico de las fibras de los músculos del esqueleto y por otra porque el  $\text{Ca}^{2+}$  se bombea para que vuelva al retículo sarcoplásmico por medio de la calcio-ATPasa, con consumo de ATP.

La rigidez muscular aparece por una falta de ATP debida a la fatiga muscular (calambres) a la muerte (*rigor mortis*).

## La contracción en los músculos liso y cardiaco

En el músculo liso no hay troponina y la actividad contráctil es regulada directamente por el filamento grueso (miosina). El proceso de regulación implica la fosforilación reversible de las cadenas ligeras de la miosina por un enzima denominado *quinasa de la cadena ligera de la miosina* (MLCK). Esta fosforilación es necesaria para la activación de la ATPasa de la miosina por la actina. La MLCK se activa por iones  $\text{Ca}^{2+}$  en presencia de *calmodulina*, una proteína que se une al  $\text{Ca}^{2+}$  y que modifica su estructura. Cuando cesa el estímulo se produce la desfosforilación de la MLCK por acción de una fosforilasa independiente de calcio. La relajación es más lenta que el músculo estriado, ya que este proceso de desfosforilación transcurre a menor velocidad que en el descenso de los niveles sarcoplásmicos de calcio en el músculo esquelético.

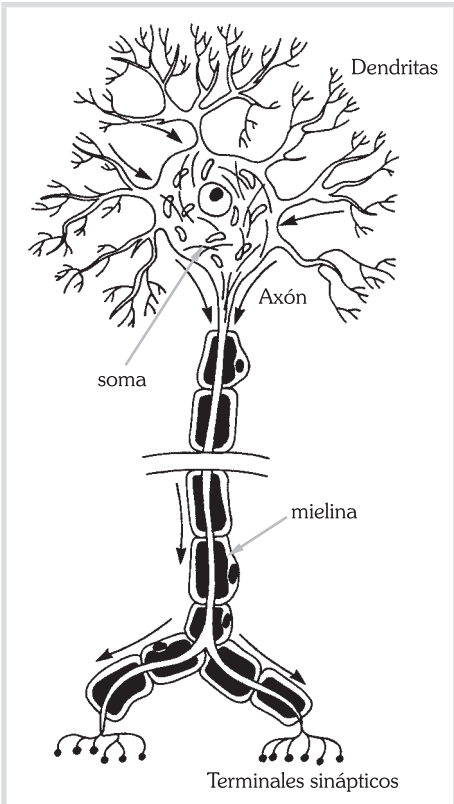
La concentración del músculo liso está modulada por la *adrenalina* y otras hormonas  $\beta$ -adrenérgicas. La adrenalina pone en funcionamiento la cascada de la adenilato ciclasa con el aumento simultáneo de los niveles de AMPc intracelulares. Ello activa a la proteína quinasa dependiente de AMPc y fosforila a MLCK. Cuando se encuentra fosforilada la MLCK, su afinidad por el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina disminuye, y por tanto se estabiliza la forma inactiva de MLCK, con lo que disminuye la proporción de miosina fosforilada en el músculo, lo que origina su relajación.

En el músculo cardiaco el sistema principal de estimulación de la contracción es el calcio y las proteínas *tropomiosina* y *troponina*. La contracción de las

células cardíacas se produce por la despolarización de la membrana celular como ocurría en el músculo esquelético. La variación de potencial de la membrana provoca la apertura de los canales de sodio, potasio y de calcio para que estos elementos pasen del retículo endoplásmico y tubular al citoplasma.

## ASPECTOS BIOQUÍMICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

**Generalidades.** Los organismos multicelulares como consecuencia de la evolución y del tamaño han desarrollado sistemas de comunicación que les permite poner en contacto sus diferentes órganos y células. Los animales superiores para tal fin utilizan el *sistema hormonal* y el *sistema nervioso*. Mediante las hormonas libradas al torrente circulatorio se facilita la interacción entre las diferentes partes del organismo y mediante el sistema nervioso se obtiene la base necesaria para recibir y emitir señales desde los órganos periféricos hasta el cerebro. El sistema nervioso actúa utilizando *impulsos nerviosos* que se transmiten a través de las membranas de ciertas células, y compuestos químicos específicos denominados *neurotransmisores*.



**FIGURA 7.4.** Estructura de una neurona. Las dendritas conducen las señales hacia el cuerpo celular que los transmite al axón.

El sistema nervioso está constituido por las células nerviosas y las células de la neuraglia o de sostén. Las neuronas están especializadas en captar señales del medio ambiente interior y exterior o de otras células nerviosas y transmitir las bien a otras células nerviosas o a células de órganos inervados. Las neuronas constan de un cuerpo neuronal (*soma*), las dendritas que son prolongaciones que permiten recibir impulsos externos y el axón, una prolongación especial para emitir y transmitir los impulsos propios (figura 7.4). La transmisión de las señales entre las neuronas se realiza a través del espacio sináptico en el que la variación de potencial se transforma en una señal química (*neurotransmisor*). Cada organismo humano tiene más de 100 millones de neuronas y cada una de ellas se conecta con otras neuronas por unas 1.000 sinapsis.

El aporte energético de las neuronas es proporcionado por la degradación oxidante de la glucosa y cuerpos cetónicos. El ATP es necesario para establecer o restablecer el potencial de membrana en reposo, para la biosíntesis de sustancias y para el transporte a través del axón.

Las células de la neuraglia llenan las zonas restantes del espacio sináptico, forman la estructura de la mielina alrededor de los axones e influyen en la velocidad de transmisión de señales. También en la inactivación de determinados neurotransmisores al contrario que las neuronas, las células neurálgicas pueden dividirse.

## Potencial de membrana y potencial de acción

Las neuronas como casi todas las células, mantienen una diferencia de potencial entre la parte interior y exterior de la membrana, que en condiciones de reposo es entre ambos lados de  $-75$  mV, siendo la parte interna negativa. La existencia de este potencial de membrana es posible gracias, principalmente, a la enorme diferencia entre la concentración de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a uno y otro lado de la membrana neuronal. En situación de reposo, la membrana es impermeable al  $\text{Na}^+$ , poco permeable al  $\text{Cl}^-$  y permeable al  $\text{K}^+$ . Para mantener estos gradientes iónicos, las neuronas utilizan una gran variedad de bombas iónicas y mecanismos de intercambio que extraen el  $\text{Na}^+$  del interior al tiempo que introducen el  $\text{K}^+$ . El paso de estos iones a través de la membrana tiene lugar por canales que operan de forma dependiente del potencial de membrana. La más importante es la ATPasa.  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  o *bomba de sodio*, que mantiene los gradientes iónicos a expensas de la energía de hidrólisis del ATP; Por cada ATP hidrolizado se bombea dos iones  $\text{Na}^+$  al interior y tres iones  $\text{K}^+$  al exterior. Por eso el interior de la membrana de la neurona está cargada negativamente y el exterior positivamente. La actividad de la ATPasa  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  es regulada por una gran cantidad de efectores entre los que se encuentran hormonas y neurotransmisores como la vasopresina y las catecolaminas noradrenalina y dopamina, las cuales ejercen su acción a través de procesos de fosforilación del enzima catalizados por proteína quinasas dependientes de AMPc, y por cambios conformacionales provocados por alteraciones de las propiedades físicas de la membrana.

El potencial de acción se puede definir como un cambio en el voltaje del potencial de membrana, que va desde la electronegatividad del estado de reposo hasta valores positivos durante un corto período de tiempo. Este cambio en el potencial de reposo se produce como consecuencia de la actuación de tres tipos de estímulos: químicos (neurotransmisores, ácidos, bases, etc.), mecánicos (vibración, pinchazo, aplastamientos) o eléctricos. El potencial de membrana se encuentra en un valor de reposo de  $-60$  a  $-75$  mV y debido a un aumento de la permeabilidad el potencial se vuelve más positivo, este fenómeno se de-



nomina *despolarización*. Si alcanza un valor determinado (alrededor de  $-55$  mV) llamado potencial umbral, el cambio de polarización se torna mucha más rápido hasta alcanzar un máximo (unos  $+25$  mV) para volver a un valor de reposo; este proceso se denomina repolarización. En algunos tipos de neuronas el potencial llega a hacerse, durante un breve período de tiempo, más negativo que el potencial de reposo, o período de hiperpolarización, regresando posteriormente al valor de reposo inicial.

El potencial de acción se produce como consecuencia de alteraciones en la permeabilidad de la membrana a los iones. El factor principal en la producción de la despolarización y de la repolarización de la membrana neuronal durante el potencial de acción es la apertura o cierre de los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  voltaje dependiente, esto es, canales que modifican su permeabilidad en respuesta a cambios de voltaje. Cuando el potencial de membrana alcanza el *potencial umbral* se abren los canales para el paso de  $\text{Na}^+$  (aumento de la permeabilidad para el  $\text{Na}^+$ ). La entrada de iones sodio es tan fuerte ( $100.000 \text{ Na}^+/\text{mseg}/\text{canal}$ ) que produce una inversión de la polaridad de la membrana. Cuando esta fase de *despolarización* (también conocida como *excitación*) llega al máximo se ponen en marcha otros procesos que dan lugar a la finalización del potencial de acción. La permeabilidad para el sodio se reduce y la afluencia de  $\text{Na}^+$  cesa. Por otra parte la apertura transitoria de canales para el  $\text{K}^+$  produce una salida transitoria de iones  $\text{K}^+$ . Ambos efectos conducen a la *repolarización* de la membrana.

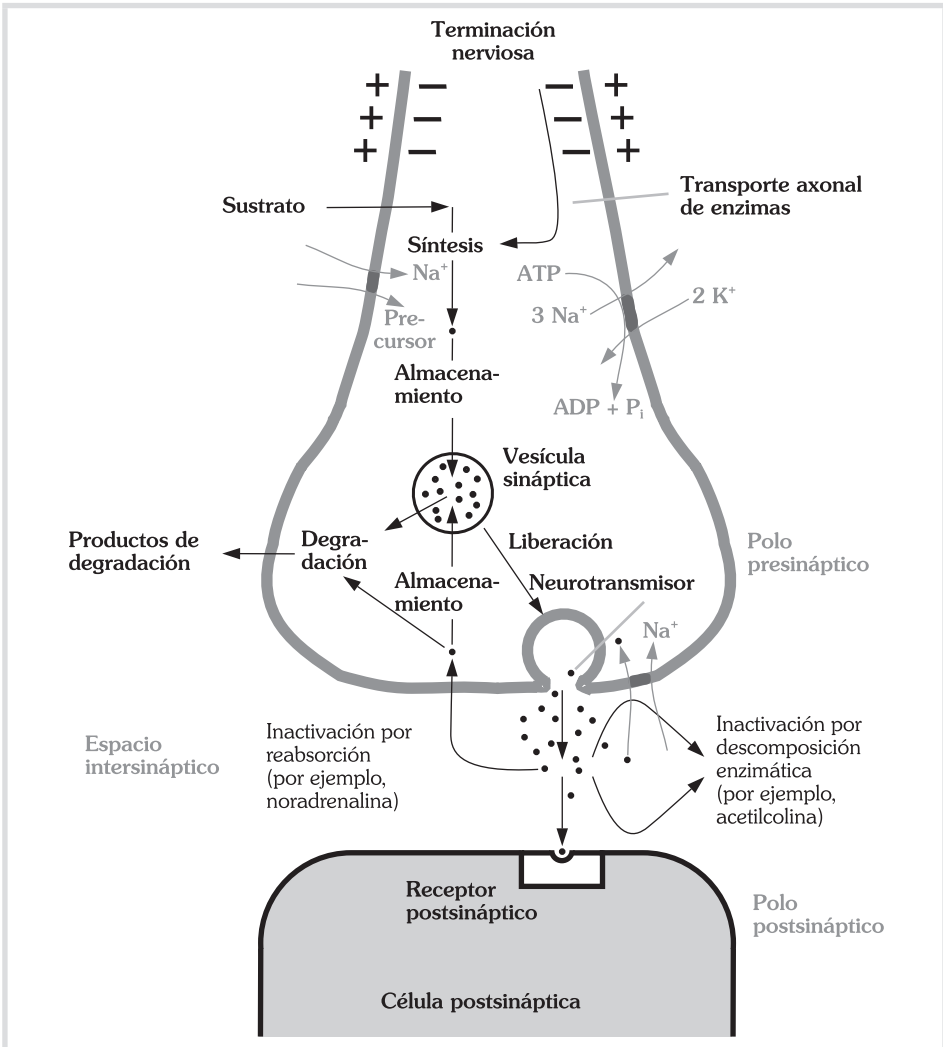
El potencial de acción se propaga automáticamente a lo largo del axón hasta la terminación nerviosa. La amplitud del potencial de acción no disminuye con la distancia y su velocidad de propagación es constante estando determinada por la dimensión y estructura del axón.

Además del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  hay otros iones que participan en el desarrollo del potencial de acción como son los iones  $\text{Ca}^{2+}$ . Se han descrito diferentes canales para la entrada de calcio; existe un tipo de canal de calcio voltaje dependiente que permite también el paso de iones  $\text{Na}^+$ , por lo que se denomina canal de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$ .

## La transmisión sináptica

La sinapsis es una unidad morfológica funcional que se constituye entre dos células y que consta de tres estructuras (figura 7.5):

- a) Polo o terminal presináptico, que es la porción extrema del axón.
- b) Espacio o hendidura sináptica.
- c) Polo postsináptico que es una región especializada de la membrana neuronal, bien de la dendrita o del soma y en determinadas ocasiones de una fibra muscular o de una célula secretora.



**FIGURA 7.5.** La transmisión química a través de la sinapsis. En ella se puede observar una serie de procesos como el sistema dependiente del sodio, la biosíntesis de neurotransmisores, la entrada de calcio, el proceso de exocitosis intersináptica, el reconocimiento de neurotransmisores y la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

Aunque algunas sinapsis operen mediante comunicaciones eléctricas directas entre neuronas, la gran mayoría de los contactos sinápticos implican un proceso de transmisión química. El terminal sináptico es una región especializada de la neurona, cuya función consiste en liberar un neurotransmisor cuando es estimulado por una señal eléctrica que llega a través del axón. La concentración de neurotransmisor es proporcional a la intensidad del impulso nervioso. Para realizar esta transformación de señal eléctrica en señal química el termi-

nal dispone de una serie de mecanismos que le permiten mantener un potencial eléctrico de membrana adecuado mediante una conveniente compartimentación iónica.

Al llegar el impulso nervioso al terminal presináptico provoca la apertura de los canales de calcio para permitir la entrada de este elemento en el terminal a favor de un gradiente de concentración. El calcio en el interior del terminal provoca la fusión de las vesículas con la membrana plasmática y la liberación de los neurotransmisores. Este proceso, por consiguiente, se halla acoplado a la entrada de calcio a través de canales dependientes de voltaje y responde a la despolarización de la membrana plasmática; el proceso termina cuando desaparece el calcio de las zonas activas. El neurotransmisor liberado atraviesa el espacio sináptico y se fija sobre receptores específicos que están presentes en la neurona postsináptica en un mecanismo claramente unidireccional.

## Los neurotransmisores y los receptores específicos

Los neurotransmisores son biomoléculas que producen una respuesta biodinámica cuando actúan sobre un tejido. Estas sustancias se sintetizan en las neuronas y se liberan por la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . Existen receptores específicos que reconocen al neurotransmisor el cual puede ser activado o bloqueado por agonistas o antagonistas, respectivamente.

Según su estructura química se clasifican en: acetilcolina; aminoácidos modificados como la catecolaminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina), las indolaminas (serotonina) y la histamina; aminoácidos (ácido aspártico y glutámico, glicina, y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)); péptidos opiáceos y los nucleósidos y nucleótidos de la adenina (adenosina, AMP, ADP y ATP).

Los neurotransmisores pueden ser excitadores o inhibidores. En la sinapsis excitadoras, la unión del neurotransmisor a la membrana postsináptica produce la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$ , con la consiguiente despolarización e inducción del potencial de acción. En las inhibidoras, otros neurotransmisores (como el GABA) producen la hiperpolarización de la membrana por apertura de los canales del  $\text{Cl}^-$  dificultando la propagación del potencial de acción.

La sinapsis excitadoras e inhibidoras tienen características que permiten su diferenciación morfológica. Así las excitadoras se encuentran normalmente entre el axón y una terminal dendrítica, las vesículas de neurotransmisores son esféricas y las membranas pre y postsináptica son desiguales. Las inhibidoras se encuentran normalmente entre el axón y el cuerpo celular o zona inicial de la dendrita, las vesículas son ovoides, y las membranas pre y postsináptica son simétricas.

Como se ha indicado anteriormente, los neurotransmisores después de ser liberados por el terminal nervioso, difunden en el espacio intersináptico e interaccio-

nan con sitios específicos de reconocimiento molecular que existen en la membrana de la neurona adyacente, los receptores postsinápticos y, en algunos casos, con la propia membrana de la misma neurona, a través de autorreceptores.

Los receptores de los neurotransmisores son proteínas integrales de la membrana que, debido a su estructura reconocen específicamente, por acomplamiento espacial, el neurotransmisor, así como sus agonistas y antagonistas. La interacción del neurotransmisor con el receptor induce una serie de cambios en las propiedades de la membrana que implican dos mecanismos generales que responden al modelo de receptor-ionóforo o al de receptor-segundo mensajero. Generalmente los receptores de neurotransmisores tienen un lugar de unión para la molécula de transmisión y un poro que atraviesa la membrana y presenta permeabilidad selectiva para cierto tipo de iones. El neurotransmisor reconoce grupos de la proteína receptora y esta unión provoca un cambio en la conformación. Entonces el poro se abre y los iones situados a uno y otro lado de la membrana se mueven según unos gradientes electroquímicos. El resultado final es la conversión de una señal química en una señal eléctrica.

Los neurotransmisores puede producir más de un efecto en la membrana post-sináptica, efectos diferentes en sinapsis distintas. Ello se debe a que los neurotransmisores tienen varias clases de receptores. Los receptores son proteínas de membrana y las clases más comunes son: nicotínico y muscarínico para la acetilcolina,  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos para la adrenalina y noradrenalina, DA1 y DA2 para la Dopamina,  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$  para la histamina y  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\phi$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  para los péptidos opiáceos.

## BIOQUÍMICA DE LA VISIÓN

---

**Generalidades.** El proceso de la visión es de gran complejidad y en él participan muchas clase de células especializadas. Los rayos de luz refractados por la córnea y dirigidos hacia el cristalino llegan a la retina, una delgada capa de tejido situada en la parte posterior del ojo. La retina es capaz de transformar las imágenes ópticas en impulsos nerviosos que son conducidos al cerebro a través del nervio óptico. Por último, el cerebro procesa, las señales nerviosas para producir la percepción visual.

### Estructura de la retina

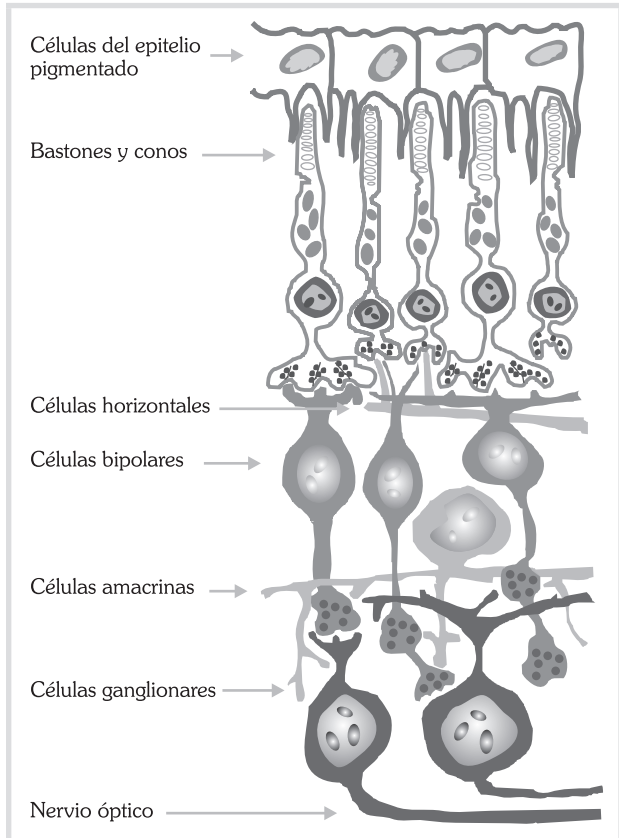
La retina está formada por diez capas o banda de células conectadas entre si mediante sinapsis. Después de la primera capa llamada pigmentaria aparecen las células fotorreceptoras que son de dos tipos: conos y bastones. Estas células se distinguen morfológica y funcionalmente aunque presentan algunas características comunes: son alargadas con un estrecho cilio central que separa

dos partes con una morfología muy distinta: los segmentos externo e interno.

En la retina humana existen 3 millones de conos y 100 millones de bastones. Estas células son neuronas muy especializadas que recogen el estímulo luminoso y establecen uniones sinápticas con las células bipolares (figura 7.6). Estas están conectadas con las células ganglionares, cuyos extremos se integran en el nervio óptico y llegan hasta el cerebro.

En los bastones, responsables de la visión en blanco y negro en luz tenue, el segmento interior, esto es, el dirigido hacia la luz incidente, contiene el núcleo celular y las mitocondrias para el suministro de energía, mientras que el

segmento exterior contiene una serie de vesículas discoidales aplanadas cuya proteína de la membrana está constituida casi exclusivamente por rodopsina.



**FIGURA 7.6.** Organización celular de la retina. Las células receptoras de la luz, bastones y conos, se distinguen morfológica y funcionalmente entre sí.

### El ciclo virtual de la rodopsina

La rodopsina es una lipoproteína con dos componentes, la opsina una proteína de 38.000 daltons de peso molecular y un lípido, el 11-cis-retinal, capaz de absorber la luz ya que posee numerosos dobles enlaces en su estructura. El 11-cis-retinal se encuentra unido covalentemente a la opsina mediante un enlace de base de Schiff al grupo  $\epsilon$ -amino de un resto de lisina de la opsina.

La luz incidente estereoisomeriza el 11-cis-retinal a todo-trans-retinal. El 11-cis-retinal es termodinámicamente inestable, mientras que el todo-trans-re-

tinal es estable por lo que se desestabiliza la interacción con la opsina y la unión covalente se hidroliza. El pigmento visual rojo se vuelve incoloro (decoloración). Esta transformación implica varias reacciones intermedias:

La primera reacción, que requiere luz, se denomina fase luminosa y el resto de reacciones fase oscura (figura 7.7). El pigmento visual se regenera en una reacción de isomerización en el que todo-*trans*-retinal mediante una isomerasa se transforma en 11-*cis*-retinal, el cual se combina con la opsina. El todo-*trans*-retinal se forma en el hígado y en el intestino a partir del  $\beta$ -caroteno (provitamina A).

En los conos, responsables de la visión en color, hay tres moléculas de opsina diferentes que producen las diferencias de las longitudes de onda máximas absorbidas para la luz de onda corta o larga en los conos rojos, verdes y azules. Sin embargo el grupo prostético es siempre el 11-*cis*-retinal. Los procesos fotoquímicos son parecidos a los que se producen en los bastones.

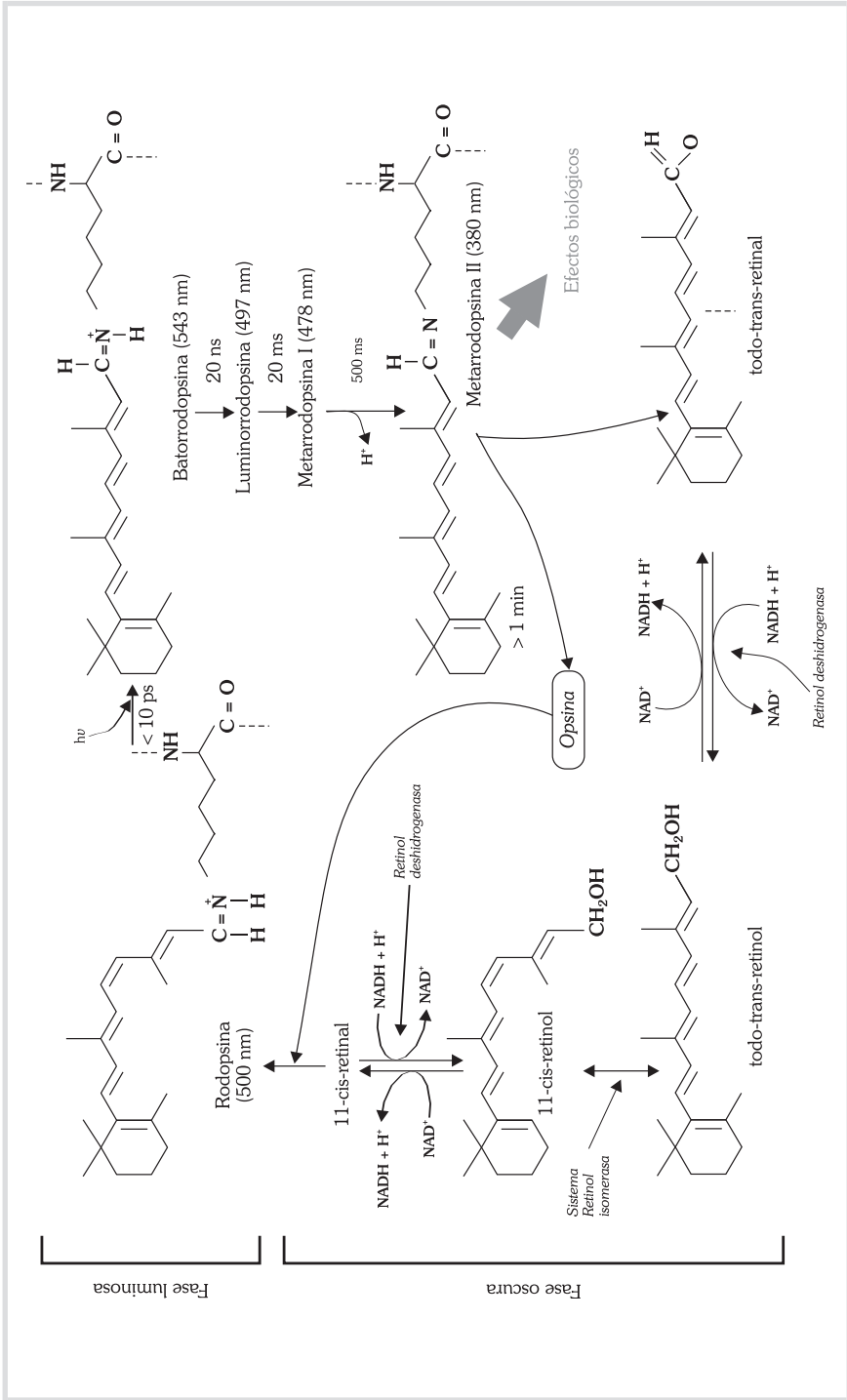
El daltonismo es una enfermedad de la visión de colores que se produce por ausencia de la opsina de bastones correspondientes a la absorción del rojo o del verde.

## La señal eléctrica

La señal eléctrica se produce como consecuencia de una hiperpolarización del bastón o del cono debido a un cambio en la permeabilidad de la membrana plasmática al  $\text{Na}^+$ . En la obscuridad existe un potencial de membrana de carga negativa dentro (aproximadamente  $-40$  mV), como resultado de la distribución asimétrica de los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a través de la membrana. En la parte inferior del segmento interno la membrana contienen una ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}$  que mantiene estos gradientes con consumo de ATP. El ion  $\text{K}^+$  puede volver a salir al exterior por difusión, mientras que la entrada de  $\text{Na}^+$ . Tiene lugar a través de canales específicos. Por consiguiente, en condiciones de obscuridad, el  $\text{Na}^+$  fluye al interior del fotorreceptor difunde al segmento interno y es expulsado al exterior por medio de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}$ . Cuando la célula fotorreceptora es excitada lumínicamente, se cierran los canales del sodio y el catión se acumula en el exterior de la célula, con lo que el potencial de membrana, como resultado de la hiperpolarización, alcanza un máximo de  $-60$  mV. El grado de polarización regula a su vez la liberación del neurotransmisor acumulado en la terminal sináptica de los conos y los bastones, el glutamato, que determina la generación de un impulso que es transmitido a través de las células bipolares y del nervio óptico hasta el cerebro.

## Alteraciones de la visión

Varios millones de personas en el mundo están aquejados de minusvalías en la visión. Muchas de estas patologías están causadas por alteraciones molecu-



**FIGURA 7.7.** Organización celular de la retina. Las células receptoras de la luz, bastones y conos, se distinguen morfológica y funcionalmente entre sí.

lares. Así, la ceguera al color está provocada por la aparición de opsinas deficientes cuya alteración tiene su origen en el gen que las codifica y pueden tener distinto grado, desde la ceguera a un color o el daltonismo (el paciente no distingue entre los colores rojo y verde) hasta la visión en blanco y negro. La ceguera nocturna estacionaria congénita es una enfermedad hereditaria debida a una alteración en la función de los bastones. La retinitis pigmentaria es un proceso degradativo y progresivo que afecta al epitelio pigmentario, y que comienza en ceguera nocturna para ir progresando hasta ceguera total. La deficiencia en vitamina A produce xerolftalmia y ceguera nocturna. Este deficiencia puede ser consecuencia de un aporte insuficiente con la dieta alimentaria o de una absorción defectuosa en el aparato digestivo. Este último caso se conoce como el síndrome de Bassen-Kornzweing.



---

## PREGUNTAS TEST

---

### 1 Referente a las células sanguíneas:

- A Los eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos son, en condiciones normales, más abundantes en las mujeres que en los hombres.
- B La concentración máxima que puede alcanzar la hemoglobina en los eritrocitos es de 43 g/dl.
- C Los glóbulos rojos contienen núcleo y mitocondrias pero no contienen retículo endoplasmático.
- D Los eritrocitos se derivan de las células madre linfopoyéticas.
- E La proliferación, reproducción y diferenciación de las células madre están controladas por inductores de la proliferación y de la diferenciación.

### 2 Indicar cuál de las siguientes frases son correctas:

- A La sangre no es un tejido ya que es un líquido viscoso.
- B La sangre tiene un pH ligeramente básico.
- C La fracción líquida se denomina plasma y constituye el 80% del volumen sanguíneo.
- D Una persona adulta de 70 kg contiene aproximadamente 4,5 litros de sangre.
- E La fracción celular de la sangre contiene eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

### 3 Referente a los eritrocitos, no es cierto que:

- A También se denominan glóbulos rojo y hematíes.
- B En la especie humana el número de eritrocitos de los hombres es superior al de las mujeres.
- C Aunque su función principal es la de transportar hemoglobina. También son capaces de metabolizar algunas sustancias.
- D Intervienen en la regulación ácido-base de la sangre.
- E Las células madres hematopoyéticas pluripotenciales se diferencian exclusivamente en eritrocitos.

### 4 Sobre los componentes celulares de la sangre:

- A La función principal de los leucocitos es combatir las infecciones.
- B Los agranulocitos tienen forma esférica y son leucocitos polinucleares.

- C El promedio de vida de los leucocitos es 120 días.
- D Las plaquetas no tienen núcleo y se forman en el bazo.
- E Las plaquetas intervienen en la coagulación sanguínea.

**5 De las siguientes frases señalar las correctas:**

- A La proliferación y la reproducción de las células madre hematopoyética están controladas por inducciones específicas de naturaleza proteína.
- B El inductor principal de la producción de eritrocitos se denomina eritropoyética y es una proteína de peso superior a 100 Kd.
- C Las enfermedades infecciosas pueden provocar la proliferación de leucocitos.
- D El número de eritrocitos es prácticamente constante y no depende de factores externos.
- E Las plaquetas sirven para mantener la integridad vascular y la vasoconstricción.

**6 Los eritrocitos, aunque carecen de orgánulos celulares tiene capacidad de:**

- A Sintetizar proteínas y ácidos nucleicos.
- B Llevar a cabo la fosforilación oxidativa.
- C Sintetizar NADPH y ATP.
- D Sintetizar glucógeno.
- E Transportar iones.

**7 Relacionar el tipo de enfermedad con la alteración que le corresponde:**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> A Anemia hemolítica no esferocítica. | ① Número de eritrocitos elevado.                                |
| <input type="checkbox"/> B Anemia hemolítica esferocítica.    | ② Hemoglobina con cadenas anormales.                            |
| <input type="checkbox"/> C Eritroblastosis fetal.             | ③ Eritrocitos del feto RH-positivos y de la madre RH negativos. |
| <input type="checkbox"/> D Trombocitopenia.                   | ④ Deficiencias en enzimas del metabolismo intermediario.        |
| <input type="checkbox"/> E Policitemia.                       | ⑤ Deficiencia en una de las cadenas de la espectrina.           |
| <input type="checkbox"/> F Drepanocitos.                      | ⑥ Número de plaquetas disminuido.                               |

**8 Sobre las proteínas plasmáticas no es correcto que:**

- A Sean secretadas activamente o la sangre.
- B Su presencia no es ocasionada por lesiones tisulares.
- C Constituyen la mayor parte de la materia sólida de plasma.
- D Se clasifican según su movilidad electroforética.
- E Transportan oxígeno a los tejidos.

**9 Uno de los grupos que aparecen no corresponde a proteínas plasmáticas:**

- A Globulinas  $\alpha_1$ .
- B Globulinas  $\alpha_2$ .
- C Globulinas  $\beta$ .
- D Globulinas  $\gamma$ .
- E Globulinas  $\delta$ .

**10 Se conoce como hemostasia:**

- A La coagulación sanguínea.
- B La adhesión de las plaquetas a los vasos lesionados.
- C La agregación de las plaquetas.
- D Al conjunto de los tres procesos anteriores.
- E A ninguno de ellos.

**11 La hemostasia la inicia:**

- A La aminas vasoactivas.
- B Los eritrocitos.
- C Las leucocitos.
- D Las plaquetas.
- E El tromboxano A.

**12 Señalar cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la anti-trombina es correcta:**

- A Constituye un factor principal del sistema intrínseco de la coagulación.
- B Constituye un factor esencial de la fase común de la coagulación.
- C Impiden el paso de fibrinógeno a fibrina.
- D Constituye un factor primordial en la formación del coágulo.
- E Impiden la agregación plaquetaria.

**13 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?**

- A En la agregación plaquetaria es necesaria la presencia de ADP.
- B La activación del factor XIII produce la estabilidad de la red de fibrina.

- C El factor XIIa interviene en los sistemas intrínseco y extrínseco.
- D La formación de protrombina es el paso limitante del mecanismo extrínseco de la coagulación.
- E La vitamina K es esencial en la síntesis de factores coagulantes.

**14 Al factor XII también se le conoce como:**

- A Factor Fleteher.
- B Factor Hageman.
- C Factor de contacto.
- D Factor Von Willebrand.
- E Factor estabilizador de la fibrina.

**15 Señalar cuál de las siguientes funciones de los factores de coagulación sanguínea es verdadera:**

- A El factor antihemofílico (VIII) activa a la protrombina.
- B El factor XI activa el factor IX.
- C La precalicreína activa al factor VII.
- D El factor VIII es característico del sistema extrínseco.
- E El fibrinógeno activa a la protrombina.

**16 La conversión del factor X en la Xa:**

- A Se favorece por el factor IXa intrínseco.
- B Se favorece por el factor VIIa extrínseco.
- C Se favorece la conversión de XII en XIIa.
- D Se favorece por el factor Va.
- E Se favorece directamente la conversión del fibrinógeno en fibrina.

**17 En el mecanismo de la coagulación es cierto que:**

- A El fibrinógeno se insolubiliza y precipita en las plaquetas.
- B El fibrinógeno se insolubiliza por polimerización en los eritrocitos.
- C El fibrinógeno se insolubiliza por polimerización en los leucocitos.
- D El fibrinógeno se insolubiliza por polimerización en los linfocitos.
- E El fibrinógeno se insolubiliza por polimerización en presencia del calcio.

**18 Alteraciones de los componentes celulares de la sangre:**

- A Las policitemias son debidas a la reducción del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

- B Las anemias hemolíticas pueden ser debidas a diferencias de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico.
- C La drepanocitosis es una anemia debida a que los eritrocitos contienen una hemoglobina formada por cadenas β anormales.
- D Las enzimopatologías eritrocitarias son anemias debidas a deficiencias de los enzimas del metabolismo del eritrocito.
- E En la eritroblastosis fetal los eritrocitos Rh-negativos del feto reaccionan con los anticuerpos Rh-positivos de la madre.

**19 Durante la agregación plaquetaria se origina:**

- A Liberación de Ca<sup>2+</sup> para que el fibrinógeno pase a fibrina.
- B Liberación de ATP para proporcionar energía al sistema intrínseco.
- C Liberación de serotonina que produce vasodilatación.
- D Liberación de serotonina que produce vasoconstricción.
- E Liberación de plasmina que se encuentra en forma de plasminógeno.

**20 La presencia de trombina induce:**

- A El paso de fibrinógeno a fibrina.
- B Agregación plaquetaria.
- C Vasodilatación.
- D Vasoconstricción.
- E La formación de calicreína.

**21 En la contracción muscular, qué secuencia es la correcta:**

- A Calcio-troponina-actina-miosina.
- B Calcio-troponina-tropomiosina-actina.
- C Acetil colina-calcio-troponina-tropomiosina.
- D Acetil colina-calcio-tropomiosina-troponina.
- E Acetil colina-calcio-actina-miosina.

**22 En la contracción muscular:**

- A Existen cinco tipos de tejidos musculares.
- B Los sarcómeros están separados por bandas A.
- C En la banda A hay una zona central que se denomina I.
- D La miosina es una proteína que está constituida por cuatro cadenas polipeptídicas de gran tamaño y dos cadenas de menor tamaño.
- E La troponina C tiene afinidad por Ca<sup>2+</sup> y la troponina I inhibe la ATPasa de la actomiosina.

**23 Respecto al sarcómero:**

- A Son las unidades de repetición en la miofibrillas.
- B Se acorta en la fase de relajación.
- C Se acorta por efecto de tropomiosina.
- D La zona H está situada en el centro de la banda A.
- E La banda I y la banda A se superponen.

**24 La actina es una proteína que:**

- A Cambia su conformación en presencia de ATP.
- B Cambia su conformación en contacto en la troponina.
- C Cambia su conformación en presencia de calcio.
- D Cambia su conformación por acción de la acetil colina.
- E Cambia su conformación en presencia de sodio.

**25 La acetil colina es una sustancia que:**

- A Actúa sobre el sarcómero.
- B Actúa sobre el sarcolema.
- C Estimula la actividad de la miosina.
- D Se libera por un impulso nervioso en las terminaciones nerviosas.
- E Para su acción requiere ATP.

**26 Señalar qué frases son incorrectas:**

- A El neurotransmisor se encuentra almacenado en el citoplasma.
- B Cada molécula del neurotransmisor se encuentra almacenada en un gránulo.
- C El neurotransmisor se libera en forma continua.
- D Se requiere iones sodio para que se produzca la liberación del neurotransmisor.
- E La liberación del neurotransmisor favorece la movilización de los  $\text{Ca}^{2+}$ .

**27 En el proceso de relajación:**

- A Aumenta la concentración de calcio en citoplasma.
- B Se libera calcio del retículo endoplásmico.
- C Se utiliza ATP para bombear calcio al retículo endoplásmico.
- D En el sarcoplasma del músculo relajada existe una alta concentración de iones calcio.
- E Los iones calcio se fijan directamente a la tropomiosina para inducir un cambio conformacional.

**28 La troponina:**

- A Esta compuesta de varias subunidades polipeptídicas diferentes.
- B La TnC se puede unir a iones calcio y sufrir cambios conformacionales.
- C La TnI se inhibe por la acetil-colinesterasa.
- D La TnT se une a la actomiosina.
- E Es una proteína fibrosa que se une a los filamentos delgados.

**29 De las siguientes proteínas hay una monomérica:**

- A Miosina.
- B Actina G.
- C Tropomiosina.
- D Actina F.
- E Troponina.

**30 Sobre el sistema nervioso:**

- A Las neuronas captan señales del medio exterior pero no del interior.
- B El ATP que proporciona la energía para restablecer el potencial de membrana en reposo para el transporte de señales.
- C La despolarización es el cambio de potencial desde un valor muy electronegativo a otro menor.
- D El factor principal en los procesos de despolarización y de la repolarización es la captación de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- E Existe un tipo de canal  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^+$ .

**31 El sistema nervioso:**

- A Facilita la relación entre los órganos a través de la sangre.
- B Recibe mensajes y los emite desde los órganos periféricos hasta el cerebro.
- C Lo constituyen únicamente las células nerviosas.
- D Las neuronas transmiten las señales no solo a otras neuronas sino a otros tipos de células.
- E Las neuronas se dividen cada 10 años.

**32 Las células neurálgicas:**

- A Aumentan el impulso nervioso a través del axón.
- B Contienen numerosas dendritas que permiten recibir los impulsos externos.
- C Rodean el espacio sináptico e influyen en la velocidad de transmisión de señales.

- D) Suponen más del 85% del volumen total del sistema nervioso.
- E) En ellos se produce la síntesis de algunos neurotransmisores.

**33** Respecto a la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ :

- A) Su actividad es regulada por hormonas y neurotransmisores.
- B) Por cada ATP hidrolizado se bombea tres iones  $\text{Na}^+$  al interior y 2  $\text{K}^+$  al exterior.
- C) Es la responsable de la degradación del neurotransmisor.
- D) Sirve para mantener un potencial positivo en la membrana.
- E) La concentración de iones sodio en el interior es igual a la de iones potasio en el exterior.

**34** Señalar cuál de las siguientes frases sobre el potencial de acción es correcta:

- A) Es un cambio de voltaje del potencial de membrana que va desde valores positivos a valores negativos.
- B) Se produce como consecuencia de estímulos externos.
- C) Depende de la concentración extracelular de potasio.
- D) Se produce por efecto del aumento de la concentración intracelular de sodio.
- E) Depende de la actividad ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

**35** La despolarización de la membrana neuronal se produce por:

- A) Aumento del potencial de membrana.
- B) Disminución del potencial de membrana.
- C) Excitación permanente.
- D) Alcanza un máximo en un corto espacio de tiempo.
- E) Se mantiene constante.

**36** El potencial de reposo de la membrana:

- A) Es positivo para el potasio y negativo para el sodio.
- B) Mantiene a la membrana permeable al  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .
- C) Es debido a la diferencia entre las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .
- D) Mantiene las concentraciones de los iones iguales en ambos lados de la membrana.
- E) Mantiene la concentración de  $\text{Na}^+$  mucho mayor en el exterior que en el interior.



**37 La sinapsis se caracteriza por:**

- A Ser un espacio interneuronal.
- B Ser una terminación nerviosa.
- C Ser un espacio y dos células.
- D Almacenar neurotransmisores.
- E Ser un contacto interneuronal.

**38 En la terminal sináptica:**

- A El neurotransmisor se encuentra almacenado en el citoplasma.
- B Cada molécula del neurotransmisor se encuentra almacenada en un grado de almacenamiento
- C El neurotransmisor se libera en forma continua.
- D Los insecticidas inhiben la sinápsis.
- E La liberación del neurotransmisor depende de la entrada de calcio al interior celular.

**39 Respecto a las células de la neuraglia:**

- A Sintetizan el neurotransmisor que actúa en la sinápsis.
- B Degradan el neurotransmisor que actúa en la sinápsis.
- C Sintetizan las vesículas.
- D Captan los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y los dirigen a la neurona.
- E Sintetizan el ATP para la liberación del neurotransmisor.

**40 El impulso nervioso se transmite en la sinápsis por:**

- A Liberación de iones sodio a través de unos canales.
- B Activación de los canales de calcio en la terminación presináptica.
- C Activación de los canales de calcio en la terminación postsináptica.
- D Activación de los enzimas proteolíticos.

**41 La acetilcolinesterasa:**

- A Cataliza la síntesis de acetilcolina.
- B Estimula la liberación del impulso, nervioso en el cerebro.
- C Aumenta la concentración intercelular de potasio.
- D Repolariza la membrana presináptica.
- E Repolariza la membrana postsináptica.

**42 Señalar la relación directa entre neurotransmisor y receptor:**

- A Acetilcolina: muscarínico.
- B GABA: DA1.

- C Dopamina: Nicotínico.  D Vitamina:  $\beta$ -adrenérgico.  
 E Péptido opiáceo: Nicotínico.

**43 Referente a la estructura del retinol señalar qué frase es incorrecta:**

- A El 11-cis-retinal es de naturaleza lipídica.  
 B El 11-cis-retinal se isomeriza por efecto de la luz en todo-trans-retinal.  
 C Tiene un anillo de  $\beta$ -ionona derivado del caroteno.  
 D La capacidad de interactuar con la luz se basa en un carácter hidrofóbico.  
 E Es capaz de absorber la luz porque posee varios dobles enlaces en su estructura.

**44 Indicar qué tipo de enlace existe entre el 11-cis-retinal y la opsin:**

- A Un enlace de hidrógeno.  
 B Interacción hidrofóbica.  
 C Un enlace peptídico.  
 D Un enlace de naturaleza electrostática.  
 E Un enlace de base de Schiff.

**45 El caroteno (provitamina A) se transforma en todo-trans-retinal en:**

- A La retina.  B Los riñones.  C El hígado.  
 D Intestino.  E El intestino y la retina conjuntamente.

**46 En neurotransmisión:**

- A La acetilcolina es un neurotransmisor de naturaleza nucleotídica.  
 B Los receptores de la acetilcolina son polisacáridos.  
 C En las sinapsis inhibitoras se aumenta el potencial de acción.  
 D Cuando la membrana neuronal está polarizada es más permeable al  $\text{Na}^+$  que al  $\text{K}^+$ .  
 C Los neurotransmisores tienen varias clases de receptores.

**47 Durante el proceso visual:**

- A El pigmento visual de color rojo cambia al color azul.  
 B El pigmento visual no cambia de color.

- C El pigmento visual se decolora a través de varias reacciones.
- D El pigmento visual cambia a un color complementario.
- E El pigmento visual se regenera mediante una reacción de ionización

**48 Durante la transmisión de la señal eléctrica se produce:**

- A Una disminución de la concentración intracelular de sodio.
- B Un aumento de la concentración intracelular de sodio.
- C Un aumento de la concentración intracelular de potasio.
- D Un aumento de la concentración de 11-cis-retinal.
- E Una disminución de la concentración de opsina.

**49 Durante el proceso de visión es cierto que:**

- A Se produce la hidrólisis del enlace covalente que mantiene unidas la opsina y el 11-cis-retinal.
- B Se produce la hidrólisis del enlace covalente que mantiene unidas la molécula de opsina en el todo-trans-retinal.
- C Se produce la hidrólisis del enlace covalente que mantiene unidas la molécula de opsina con el todo-cis-retinal.
- D Se produce la interacción entre la rodopsina y el ATP.
- E Se produce la hidrólisis del enlace covalente que mantiene unidas la molécula de opsina con el 11-trans-retinal.

**50 Las reacciones que se producen en el proceso de visión son:**

- A Reacciones de oxidación.
- B Reacciones de reducción.
- C Reacción de hidroxilación.
- D Reacción de isomerización.
- E Reacción de oxigenación.

**51Cuál de las siguientes frases sobre los trastornos de la visión es incorrecta:**

- A El síndrome de Bassen-Kornzweig se relaciona con una mala absorción de vitamina A.
- B El daltonismo se debe a una alteración en el gen que codifica la opsina.
- C El déficit de vitamina A produce xeroftalmia.
- D La retinitis pigmentaria se debe a una malformación del riñón.
- E La ceguera nocturna estacionaria congénita es debida a una alteración en la función de los bastones.

---

**RESPUESTAS RAZONADAS**

---

**1** **E** La proliferación y diferenciación de las células madre están controladas por los inductores de la proliferación y la diferenciación por los inductores de la diferenciación.

**2** **B** y **E** La sangre tiene un pH comprendido entre 7,33 y 7,50. La fracción celular de la sangre corresponde a eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

**3** **E** De las células madres hematopoyéticas pluripotenciales se diferencian no solo los eritrocitos, sino también los leucocitos granulocitos, los monocitos y las plaquetas.

**4** **A** y **E**. **A** La función principal de los leucocitos es combatir las infecciones, defender al organismo mediante la fagocitosis contra la invasión de microorganismos extraños y transportar y distribuir anticuerpos. **E** Las plaquetas participan en la coagulación sanguínea y sirven para mantener la integridad vascular.

**5** **C** y **E** Las enfermedades infecciosas provocan la proliferación, la diferenciación y la formación de leucocitos. Entre otras funciones las plaquetas sirven para mantener la integridad vascular y la vasoconstricción.

**6** **C** y **E** Los eritrocitos tienen un metabolismo muy reducido, pero son capaces de llevar a cabo la ruta glucolítica (obtener ATP) y la de los fosfatos de pentosa (obtener NADPH). La energía la requiere para, entre otros procesos, transportar iones como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^+$ .

**7** **A**-④, **B**-⑤, **C**-③, **D**-⑥, **E**-①, y **F**-①.

**8** **E** Las proteínas plasmáticas transportan varias sustancias, pero no oxígeno, esta función corresponde a la hemoglobina.

**9** **E** Las globulinas  $\delta$ .

**10** **D** Al conjunto de los tres procesos anteriores ya que, por orden, implica la adhesión de las plaquetas a los vasos lesionados, la agregación de aquellos para formar una barrera y la coagulación sanguínea.

**11**  D Las plaquetas que cuando circulan por la sangre toman contacto con la lesión en la pared vascular.

**12**  C La antitrombina es una sustancia antagónica de la trombina; ésta cataliza la transformación de fibrinógeno en fibrina, la antitrombina impide este paso y por tanto la coagulación.

**13**  D La formación de protrombina no es un paso limitado ya que esta sustancia se encuentra libre en el plasma sanguíneo.

**14**  B y  C El factor XII es el factor de contacto o factor Hageman y es el que inicia el mecanismo de cascada del sistema intrínseco.

**15**  B En el sistema intrínseco el factor XIa actúa sobre el factor IX transformándolo en una forma activa.

**16**  A y  B Se favorece por el factor IXa del sistema intrínseco y el VIIa del sistema extrínseco.

**17**  C Para que el fibrinógeno se polimerice y pase a fibrina es imprescindible la presencia de calcio.

**18**  C y  D.  C La drepanocitosis, una anemia de células falciformes, es debida a que los eritrocitos contienen una hemoglobina S, formada con cadenas  $\beta$  anormales.  D Las enzimopatologías eritrocitarias son debidas a deficiencias en algunos enzimas, generalmente, del metabolismo de la glucosa.

**19**  D Cuando las plaquetas alcanzan un endotelio dañado se adhieren y liberan un gran número de sustancias, entre ellas la serotonina que produce vaso constricción para disminuir los vasos sanguíneos y ayudar a contener la hemorragia.

**20**  A La trombina es el factor que cataliza el paso de fibrinógeno a fibrina y que actúa sobre otros factores en la fase común y el sistema intrínseco.

**21**  C La acetil colina favorece la introducción del calcio en el sarcoplasma para que interaccione con la troponina y la tropomiosina.

**22**  C La troponina C (TnC) es la unidad con afinidad por  $\text{Ca}^{2+}$ ; la troponina I (TnI) inhibe la ATPasa de la actomiosina.

**23**  A y  D El sarcómero son las unidades repetidas de las miofibrillas y la zona H está situada en el centro de la banda A.

**24**  A y  D La actina cambia su conformación en presencia de ATP y la  $\text{Ca}^{2+}$ .

**25**  B y  D Actúa sobre la membrana plasmática o sarcolema y se libera por un impulso nervioso en las terminaciones nerviosas.

**26**  E Cuando un impulso nervioso llega se libera el neurotransmisor que produce una despolarización de la membrana y favorece la introducción del  $\text{Ca}^{2+}$  en el sarcoplasma.

**27**  C Se utiliza ATP para bombear el calcio al retículo endoplásmico mediante la Calcio-ATPasa.

**28**  A y  B La troponina es una proteína globular formada por varias subunidades polipeptídicas diferentes que se sitúan a lo largo de los filamentos delgadas. La subunidad TnC tiene afinidad por el calcio.

**29**  B La Actina G es una proteína monomérica.

**30**  B y  C.  B El ATP es necesario para establecer o restablecer el potencial de membrana en reposo, para la biosíntesis de sustancias y el transporte de señales a través del axón.  C La despolarización es el cambio de potencial de membrana de un valor entre  $-60$  a  $-75$  eV a uno más positivo.

**31**  B y  D El sistema nervioso recibe y emite señales desde los órganos periféricos hasta el cerebro; las neuronas captan señales del medio ambiente o de otras células nerviosas y las transmiten bien a otras células nerviosas o a células de órganos inervados.

**32**  E Rodean el espacio sináptico e influyen en la velocidad de transmisión de señales.

**33**  A Su actividad es regulada por hormonas y neurotransmisores.

**34**  B Se produce como consecuencia de estímulos externos: eléctricos, químicos o mecánicos.

**35** **B** y **D** El potencial pasa de valores negativos a positivos ( $-75$  a  $-55$  y después  $+25$  mV) alcanzando el potencial que caracteriza a las células con altos contenidos en sodio y en breve espacio de tiempo cuando supera el potencial umbral.

**36** **C** El potencial de reposo de la membrana es debido a la diferencia entre las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a ambos lados de la membrana.

**37** **C** La sinápsis es una unidad morfológica funcional que se constituye entre dos células y un espacio sináptico.

**38** **E** Los neurotransmisores se almacenan en vesículas en el terminal nervioso y son liberados en un proceso que depende de calcio.

**39** **B** Las células de la neuraglia degradan el neurotransmisor que actúa en la sinápsis.

**40** **B** La activación de los canales de calcio es lo que hace que se libere el neurotransmisor al espacio sináptico y se propague hacia la siguiente neurona.

**41** **E** La acetilcolinesterasa inhibe la acción de la acetilcolina sobre la membrana postsináptica y por tanto la repolariza, mientras que la acción de la acetilcolina sobre dicha membrana es despolarizante.

**42** **C** Los receptores DA1 y DA2 son específicos para la dopamina.

**43** **D** La capacidad de interactuar con la luz no se debe a un carácter hidrofóbico sino a los numerosos dobles enlaces que tiene la estructura.

**44** **E** El grupo  $\epsilon$ -amino de un residuo de la lisina de la molécula de opsina con el grupo aldehído del 11-cis-retinal forman una base de Schiff.

**45** **C** y **D** El todo-trans-retinal se forma en el hígado y el intestino a partir de  $\beta$ -caroteno (provitamina A).

**46** **E** Los neurotransmisores tienen varias clases de receptores:  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos para la adrenalina y noradrenalina,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\phi$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  para los opiáceos, etc.

**47** **C** El pigmento visual se decolora a través de varias reacciones.

**48**  A Se produce una disminución de la concentración intracelular de sodio; el 11-cis-retinal y la opsina no modifican su concentración.

**49**  A En el proceso de visión se produce la hidrólisis del enlace covalente entre la opsina y el 11-cis-retinal.

**50**  A,  B y  D Se producen reacciones de isomerización (11-cis-retinal en todo-trans-retinal), de reducción (todo-trans-retinal en todo-trans-retinal) y de oxidación (11-cis-retinal en 11-cis-retinol).

**51**  D La retinitis pigmentaria es un problema degradativo y progresivo que afecta al epitelio pigmentario.



# Bloque temático 8

---

## Nutrición

### INTRODUCCIÓN

---

El organismo humano necesita el aporte de alimentos para su crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las funciones corporales y mentales, lo que requiere a su vez el control de la homeostasia o mantenimiento de las condiciones vitales del medio interno. Mantener la constancia del medio interno, además de una necesidad para que todas las células se mantengan vivas, es una tarea común de todos los órganos y sistemas de la economía, y la nutrición lo hace en parte posible.

La nutrición es la ciencia que estudia los distintos procesos a través de los cuales el organismo utiliza los elementos químicos contenidos en los alimentos, denominados nutrientes, que son los que contribuyen a su actividad vital. Su objetivo fundamental es el aportar los *nutrientes* necesarios para cubrir las necesidades individuales sin generar excedentes ni carencias, lo que se califica como equilibrio nutricional.

Los alimentos cumplen tres funciones básicas:

1. Aporte de la energía necesaria, proporcionando los sustratos oxidables.
2. Formación y mantenimiento de la estructura corporal, aportando los monómeros necesarios para la síntesis de moléculas propias.
3. Regulación de la actividad metabólica, aportando los elementos necesarios para la catálisis enzimática.

Los alimentos aportan la energía contenida en los enlaces químicos de sus moléculas, energía que las células obtienen a través de reacciones catabólicas acopladas a la *síntesis* del ATP. El adenosín trifosfato (ATP) va a servir de moneda energética para llevar a cabo los distintos tipos de trabajo celular) *mecánico* como la contracción muscular; *síntesis* de moléculas propias para el crecimiento y renovación de las estructuras orgánicas, a través de reacciones anabólicas y gracias al empleo de los monómeros que aportan los alimentos y *transporte* selectivo de sustancias a través de la membrana celular.

Un mismo alimento puede cumplir las tres, dos o solo una de dichas funciones, por lo que se aconseja el consumo variado de alimentos y en las cantidades adecuadas según su composición, para hacer frente a las demandas individuales, las cuales varían con la edad, sexo, peso, talla, nivel de actividad física, circunstancias personales como embarazo y lactancia y circunstancias medioambientales como humedad, temperatura, altitud, etc.

## COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS ALIMENTOS

---

En nutrición es importante conocer la cantidad y calidad de los elementos que aportan los alimentos. A continuación se describen de forma resumida sus características más importantes.

### Elementos nutritivos o nutrientes

Son aquellos utilizados en los procesos vitales. Incluyen los azúcares, lípidos, proteínas, agua, vitaminas y minerales. Solo los tres primeros aportan la energía química necesaria para los distintos tipos de trabajo celular, mientras que todos ellos contribuyen a la formación y renovación de las estructuras corporales y a la regulación de la compleja actividad metabólica que tiene lugar en todas las células del organismo.

Las vitaminas y minerales se requieren en cantidades muy pequeñas, por lo que se denominan *micronutrientes* en contraposición a los demás elementos que se requieren en cantidades muy superiores y que se denominan *macronutrientes*.

Aunque todos los nutrientes deben ser aportados en una alimentación equilibrada, es preciso distinguir entre elementos **esenciales y no esenciales**. Son nutrientes esenciales aquellos que necesariamente hay que ingerir para no generar carencias ya que no pueden sintetizarse en el organismo y se consideran nutrientes no esenciales a los que si pueden sintetizarse de manera endógena.

### Azúcares

Constituyen la principal fuente de energía en cualquier dieta. Se encuentran en alimentos de origen tanto animal como vegetal, fundamentalmente en forma de polisacáridos, los más importantes desde el punto de vista nutricional son el almidón y el glucógeno, por ser hidrolizables o digeribles y la celulosa y otros polímeros como hemicelulosas, gomas, pectinas, etc., englobados como fibra alimenticia o dietética, no son digeribles y por lo tanto no contribuyen a la nutrición, si bien ayudan a regular el peristaltismo intestinal al dar volumen a las heces, evitando así el estreñimiento. El almidón es el más abundante de

los azúcares complejos y se encuentra en el grano de los cereales y productos elaborados con ellos, como el pan, pastas, pastelería, etc., también se encuentra en tubérculos como la patata y en legumbres y algunas raíces comestibles. El glucógeno es un polisacárido de reserva de origen animal que se almacena en hígado y músculo.

Una característica importante de los azúcares es que no son elementos esenciales en la dieta, ya que el organismo los puede sintetizar a partir de precursores de origen lipídico o de aminoácidos mediante la gluconeogénesis.

La producción industrial de azúcares refinados hidroliza parcialmente los almidones, liberando monosacáridos y disacáridos de absorción rápida, los cuales intervienen en la patogénesis de la diabetes tipo II o del adulto.

### **Lípidos**

Incluyen un conjunto de compuestos de cierta heterogeneidad, aunque desde el punto de vista nutricional son los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol los más importantes. Los triglicéridos son los más abundantes y constituyen una importante fuente de energía, mientras que los fosfolípidos forman parte de la membrana celular y de las vainas de mielina. El colesterol también es un elemento estructural y funcional de la membrana celular además de un precursor de importantes componentes biológicos como las sales biliares, las hormonas esteroideas y la vitamina D<sub>3</sub>. Los lípidos se encuentran en alimentos de origen animal y vegetal. En su composición suelen estar presentes los ácidos grasos que cuando presentan dobles enlaces en su cadena reciben el nombre de insaturados, siendo el grado de insaturación variable. El ácido monoinsaturado oleico, se encuentra en gran proporción en el aceite de oliva. Cuando los ácidos poseen un doble enlace o más, no pueden ser sintetizados por el organismo, es el caso de los ácidos linoleico y linolénico, presentes en los aceites de girasol, maíz, soja, etc. Y del araquidónico, presente en grasas animales y cuya importancia radica en ser el precursor de las prostaglandinas, sustancias de tipo regulador presentes en la mayoría de los tejidos. Todos ellos reciben el nombre genérico de Vitamina F, formando parte del grupo de los compuestos esenciales que es preciso aportar en la dieta. Las grasas saturadas son sólidas a temperatura ambiente y se encuentran en cantidades importantes en los animales terrestres y en los aceites vegetales de coco y palma, muy empleados en pastelería y bollería. Las vitaminas liposolubles A, D, K y E también es preciso aportarlas en la dieta por tratarse de compuestos esenciales, aunque no se requiere una ingesta diaria dada la capacidad de almacenamiento de las mismas.

### **Proteínas**

Son los únicos macronutrientes que contienen nitrógeno, por lo que en su degradación se obtienen además de agua y anhídrido carbónico, urea como

producto nitrogenado. Están integradas por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Como sabemos, existen 20 aminoácidos proteicos, de los cuales la mitad aproximadamente no pueden sintetizarse en el organismo, siendo por tanto obligatoria su administración en la dieta al tratarse de compuestos esenciales. Los alimentos de origen animal proporcionan gran cantidad de proteínas y éstas contienen todos los aminoácidos esenciales. Los alimentos de origen vegetal aportan menos cantidad de proteínas y también de peor calidad en relación con la proporción de aminoácidos esenciales, por lo que es conveniente mezclar dichos alimentos para suplementar su valor nutricional. Las proteínas tienen múltiples funciones, cuantitativamente las más importantes son las funciones plásticas o estructurales; además intervienen en la regulación de las funciones celulares y orgánicas al ser de naturaleza proteica los enzimas, muchas hormonas y neurotransmisores; participan en la defensa del organismo a través de las inmunoglobulinas y factores de la coagulación; ejercen funciones de transporte, en el plasma y la hemoglobina en el interior de los eritrocitos y además aportan energía metabólica como sustratos oxidables.

### **Minerales**

Son elementos químicos que se encuentran en nuestro organismo en forma de compuestos inorgánicos y en menor proporción en forma de compuestos orgánicos. Aunque se necesitan en cantidades muy pequeñas, son elementos esenciales para el organismo. Los minerales no tienen función energética, pero forman parte de estructuras orgánicas y están presentes en los líquidos intra y extracelular donde participan en numerosos procesos fisiológicos: formando parte como cofactores de enzimas reguladores del metabolismo; en la transmisión del impulso nervioso; contracción muscular; mantenimiento de la composición y pH de los líquidos corporales; coagulación sanguínea y transporte a través de membranas; como elementos estructurales de huesos y dientes, etc.

Sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo y azufre, son los que están presentes en mayor proporción, mientras que hierro, cromo, cinc, cobre, cobalto, flúor, manganeso, yodo, etc., se denominan elementos traza u oligoelementos dadas las necesidades mucho menores de los mismos. Se encuentran en alimentos tanto animales como vegetales e incluso son aportados por el agua de bebida de determinadas zonas.

### **Vitaminas**

Son un grupo de sustancias de diferente composición química que necesitamos en cantidades muy pequeñas pero que no podemos sintetizar, por lo que son compuestos esenciales a aportar en la dieta. Según su naturaleza química se clasifican en dos grandes grupos:

- a) *Vitaminas hidrosolubles* que incluyen todas las vitaminas del Complejo B, Vitamina C, Niacina, Folacina, Biotina y ácido pantoténico.
- b) *Vitaminas liposolubles*, que incluyen las vitaminas A, D, E y K.

Sus funciones y las enfermedades carenciales que se producen por su falta de aporte en la dieta se recogen de manera esquemática en la tabla 8.1.

<b>Vitamina</b>	<b>Funcion</b>	<b>Enf. carencial</b>
Vitamina A (Retinol)	Trofismo epitelial. Visión	Xeroftalmía. Ceguera nocturna
Vitamina D (Calciferol)	Metabolismo fosfocálcico	Raquitismo, Osteomalacia
Vitamina E (Tocoferol)	Antioxidante	Arreflexia, Oftalmoplejía.
Vitamina K (Quinona)	Síntesis de protrombina	Hipotrombinemia
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina)	Coenzima metabólico	Beri-Beri
Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina)	Coenzima metabólico	Estomatitis angular.
Vitamina B <sub>6</sub> (Piridoxina)	Coenzima metabólico	Anemia. Convulsiones
Vitamina B <sub>12</sub> (Cobalamina)	Hematopoyesis	Anemia Perniciosa
Vitamina C (Ac. Ascórbico)	Oxido-reducción celular	Escorbuto
Ac. Nicotínico (Niacina)	Coenzima metabólico	Pelagra
Ac. Fólico (Folacina)	Hematopoyesis	Anemia Megaloblástica
Biotina	Coenzima metabólico	Dermatitis, anemia.
Ac. Pantoténico	Coenzima A	Dermatitis, calambres.

## **Agua**

Es el componente mas abundante del organismo, representando alrededor del 60% del peso corporal total. Se distribuye en dos grandes compartimentos, intra y extracelular. El intracelular representa un 33% del peso corporal total mientras que el extracelular solo el 23%, estando distribuido entre los compartimentos intersticial y vascular. Constituye el disolvente orgánico por excelencia siendo el soporte líquido de la sangre, linfa, secreciones digestivas, transpiración, heces y orina. El volumen de agua corporal se mantiene constante gracias al equilibrio entre la ingesta regulada a través del mecanismo de la sed y las perdidas controladas por el riñón a través del mecanismo de formación de la orina y bajo control neuroendocrino. El agua forma parte de los alimentos y de la preparación de las comidas y en esta forma ingresamos aproxima-

damente 1.000 ml/día. Como agua de bebida se ingresan alrededor de 1.500 ml/día y como agua de oxidación o producto terminal del metabolismo oxidativo se producen unos 300 ml/día. No obstante es preciso recordar que el contenido en agua de los distintos alimentos es muy diferente por lo que la mayor parte de la ingesta diaria debe hacerse como agua de bebida. El contenido en agua de los productos frescos exceptuando los cereales, varía del 55-93%. El de las carnes (55-75%) es menor que el de los pescados (60-80%) y sobretodo inferior a la mayoría de los productos vegetales (74-94%).

## Elementos naturales no nutricionales

En este segundo grupo se incluyen una serie de elementos que forman parte de la esencia de algunos alimentos lo que los diferencia de aquellos otros que han sido añadidos con distintos fines por ejemplo aditivos, conservantes, etc., o que están presentes de forma accidental provocando su contaminación, como puede ocurrir con insecticidas, pesticidas e incluso con abonos empleados en el control agroalimentario.

### *Sustancias antinutritivas*

Son sustancias con capacidad para reducir el valor nutritivo de los alimentos que las contienen. Pueden ser:

**Antiproteínas.** Cuando interfieren con la utilización digestiva o metabólica de las proteínas. Los inhibidores enzimáticos son muy frecuentes en la alimentación humana. Las antitripsinas consideradas como protectores naturales de los alimentos proteicos, están presentes en alimentos de origen animal y vegetal. En la clara de huevo por ejemplo se ha identificado una antitripsina termolábil u ovomucoide y en la leche también existe un factor similar, los cuales se destruyen en segundos al calentar por encima de 85 °C. En los calostros de los mamíferos las antitripsinas evitan la destrucción de anticuerpos, mientras que en el reino vegetal representan una defensa frente a hongos y parásitos. Se han aislado antitripsinas en las judías, soja, guisantes, cacahuetes y lentejas entre otros alimentos, cuyo consumo crudo puede interferir con un crecimiento normal. Otros inhibidores enzimáticos son los taninos, que por el contrario son muy termoestables y que interfieren además la absorción de hierro y vitaminas del complejo B, aunque su presencia en la alimentación humana no es relevante.

**Antivitaminas.** Que inactivan o aumentan las necesidades de vitaminas. Se encuentran de forma natural en muchos alimentos tanto de origen animal como vegetal, tienen carácter termolábil y suelen actuar hidrolizando, oxidando o formando complejos con las vitaminas impidiendo así su absorción.

**Antiminerales.** Que interfieren parcial o totalmente con la asimilación de ciertos minerales. Entre ellas se encuentran las sustancias bociógenas presen-

tes en nabos, coles, rábanos, soja, ajo, etc., productoras de bocio al inhibir el transporte de yodo necesario para la síntesis de hormonas tiroideas. Al ser sustancias termolábiles pueden ser destruidas por cocción. El ácido oxálico y sus sales, presentes en numerosos alimentos, entre otros, espinacas, plátanos, patatas, cacao, café, té, interfieren la absorción de hierro, magnesio, cobre, calcio y fósforo. El ácido fítico y sus sales, presentes en los cereales, legumbres y frutos secos oleaginosos, no se alteran con la cocción y forman compuestos insolubles con los minerales interferidos, fundamentalmente calcio y en menor proporción hierro, zinc, magnesio y cobre.

### **Sustancias tóxicas**

Son sustancias que en pequeña cantidad producen alteraciones en el organismo; las más importantes son:

**Alcaloides.** Muy extendidas en el reino vegetal, de sabor amargo lo que favorece su rechazo. Algunos como la cocaína han sido ampliamente utilizados aunque al margen de la nutrición.

**Pseudoalcaloides.** Como la solanina que se acumula en los brotes verdes de las patatas pudiendo alcanzar niveles de toxicidad elevados. Se le atribuye capacidad teratogénica en relación con la espina bífida. Las xantinas, presentes en plantas exóticas y utilizadas en la elaboración de bebidas o infusiones (té, café, colas, etc.) estimulan al Sistema Nervioso y al cardiovascular relacionándose con patología cardiovascular. Las hidracinas, presentes en setas comestibles como el champiñón de cultivo, tienen carácter termolábil y se relacionan con sintomatología de tipo digestivo además de atribuírsele efectos potencialmente cancerígenos.

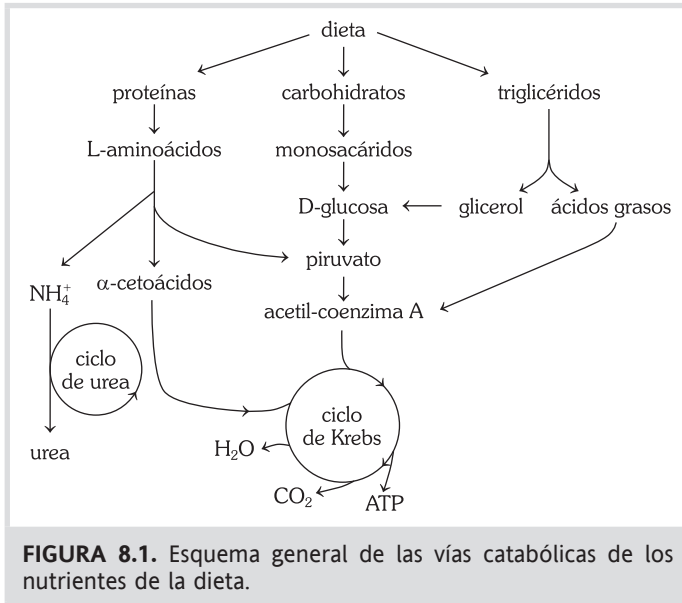
## **REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA**

---

Uno de los objetivos de la nutrición es el de proporcionar energía al organismo para su actividad vital. Para ello se requiere la oxidación de los nutrientes por parte de las células (figura 8.1).

El valor calórico de los nutrientes y de los alimentos que los aportan se expresa en **kilocalorías** (kcal). Una kilocaloría es la cantidad de calor necesaria para aumentar en un grado centígrado la temperatura de un kilogramo de agua que esté a 14,5 °C. Actualmente también se emplea el kilojulio por ser una unidad de trabajo (1 kcal = 4,18 kJ).

El valor energético de los componentes de la dieta se determina midiendo la energía liberada tras la combustión completa de los mismos en presencia de oxígeno y en una bomba calorimétrica. Con este procedimiento se demuestra que todos los nutrientes no poseen el mismo valor energético, así:



**FIGURA 8.1.** Esquema general de las vías catabólicas de los nutrientes de la dieta.

1 g de azúcares proporciona 4 kcal, 1 g de grasas 9 kcal y 1 g de proteínas 5,3 kcal de las que solo se aprovechan 4 por el organismo, ya que durante el metabolismo se produce urea que aún conserva cierto contenido energético. Además el efecto térmico de las proteínas que es bastante elevado, lo que implica un gasto energético importante en su utilización digestiva y metabólica. También se puede determinar el gasto energético de una persona por *calorimetría directa* midiendo en una cámara aislada el calor generado por el organismo, o bien calculando el calor producido a partir del oxígeno consumido y del anhídrido carbónico producido esto es por *calorimetría indirecta*.

Las *Necesidades diarias de energía* del organismo se distribuyen en tres grandes bloques, cuya suma representa los requerimientos totales en condiciones fisiológicas:

- a) Metabolismo basal.
- b) Actividad física.
- c) Acción dinámico-específica de los alimentos.

**Metabolismo basal (mg).** Es la energía necesaria por el organismo para mantener las funciones vitales en condiciones de reposo físico y mental y en ayunas, en un medio de temperatura confortable. Se calcula a partir del oxígeno consumido, considerando que un litro de oxígeno equivale a 4.825 kcal por metro cuadrado de superficie corporal y por hora. En la clínica se suele utilizar la variación en porcentaje sobre un valor medio de referencia. Las va-



riaciones entre +15 y -15 se consideran normales para un valor estándar de  $40 \text{ kcal/m}^2 \cdot \text{h}$ , calculado como promedio para varones jóvenes. El mg varía con la edad, sexo, equilibrio hormonal, etc., por ser factores que inciden en la composición corporal individual, alcanzando los valores máximos en períodos de crecimiento. Aumentan el metabolismo basal las dietas hipercalóricas e hiperproteicas; hipertiroidismo; acromegalia; Síndrome de Cushing; fiebre; fármacos como adrenalina, cafeína, anfetaminas y hormona del crecimiento. Disminuyen el mg la desnutrición; hipotiroidismo; insuficiencia hipofisaria; enfermedad de Addison y ciertos fármacos (hipnóticos, anestésicos, hipotiroideos y sedantes).

**Actividad física.** El gasto energético que genera la actividad física para un mismo individuo es variable y puede controlarse voluntariamente a diferencia de lo que ocurre con la energía del mg. Existen numerosos cálculos generalmente aceptados, que tratan de orientar acerca de las necesidades de energía para los distintos tipos de trabajo físico en adultos normales de ambos sexos. De forma sencilla se resumen los distintos tipos de trabajo físico en tres grupos, teniendo en cuenta las necesidades de energía (kcal) en relación al peso corporal (kg) y tiempo de duración del trabajo (horas):

Trabajo ligero (oficina, comercio, estudiantes)	3,24 kcal/kg/hora.
Trabajo moderado (agricultura, industria ligera)	5,70 kcal/kg/hora.
Trabajo pesado (leñador, metalúrgico, atleta)	8,04 kcal/kg/hora.

Además del tiempo empleado en la actividad laboral, es preciso contabilizar el tiempo dedicado a aquellas actividades de ocio y tiempo libre que implican también un extra de energía y que del mismo modo han sido calculadas y recogidas en tablas para su conocimiento y control.

En valores medios, las mujeres presentan una menor demanda de energía que los hombres debido a su composición corporal y en líneas generales a una menor tasa de trabajo físico que suele ser menos intenso que el del varón con todas las reservas que suponen las excepciones. El gasto energético promedio para mujeres adultas sanas es de 2.000-2.300 kcal de las cuales unas 1.200 se requieren para el metabolismo basal y el resto para el trabajo físico. En el hombre las necesidades medias de energía se calculan en torno a 2.100-2.400, siendo la mitad aproximadamente para el mg y la otra mitad para el trabajo físico.

**Acción dinámico-específica de los alimentos.** También denominada termogénesis inducida por la dieta, que incluye las necesidades de energía planteadas por la ingesta, digestión, absorción y metabolismo de los alimentos. Este efecto se encuentra corregido en los cálculos dietéticos normales por lo que no es necesario tenerlos en cuenta a la hora de calcular las necesidades de energía individuales.

## REQUERIMIENTOS PROTEICOS

---

Además de los requerimientos energéticos diarios, el organismo necesita un aporte mínimo de proteínas para mantener el **balance nitrogenado**. Este concepto se basa en la idea de que las proteínas son las únicas macronutrientes que poseen nitrógeno en su estructura y por lo tanto es posible establecer el balance entre el aporte y la eliminación de nitrógeno, el cuál será positivo cuando la ingesta supere la eliminación y negativo cuando las pérdidas superen la ingesta, siendo deseable un balance cero, es decir que la ingesta y las pérdidas estén en equilibrio. Los requerimientos de proteínas obedecen fundamentalmente a la necesidad de aminoácidos para la síntesis proteica, por lo que es fácilmente comprensible que en determinadas etapas del crecimiento y desarrollo (infancia, adolescencia, embarazo, lactancia) la demanda de los mismos esté aumentada, mientras que en los adultos que ya han completado las etapas de crecimiento, las necesidades de mantenimiento y renovación van a ser menores. A este respecto es preciso recordar que aproximadamente el 50% de los aminoácidos proteicos son esenciales, por lo que en caso de suministrar proteínas que no los aporten en cantidad suficiente, será preciso suplementarlas adecuadamente. También es importante recordar que las proteínas pueden ser utilizadas para abastecer las necesidades de energía en ausencia de otros sustratos energéticos, por lo que la función plástica en estos casos aumentaría los requerimientos proteicos. En los países desarrollados los requerimientos proteicos recomendados por la FAO/WHO para los individuos adultos se han establecido en 0,8 g/kg/día, algo inferiores a los aconsejados en nuestro país de 1 g/kg/día. Mientras que las recomendaciones para los recién nacidos y los niños son muy superiores a las de los adultos (2,2 g/kg/día en los 6 primeros meses de vida y 2 g hasta los 12 meses, para ir disminuyendo progresivamente hasta 1,5 g a los 6 años y 1,2 g a los 10 años) siendo también superiores las demandas durante embarazo y lactancia, debiendo suplementarse en 30 y 20 g/kg/día respectivamente.

## EQUILIBRIO NUTRICIONAL

---

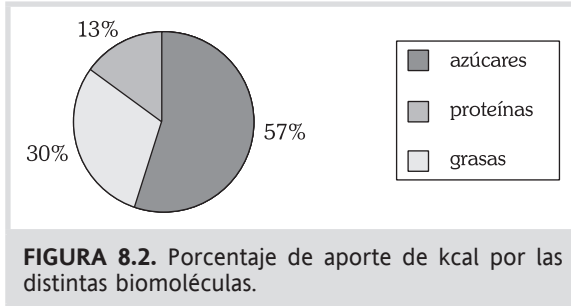
Para poder establecer un aporte nutricional equilibrado que no genere ni carencias ni excedentes y que contemple los requerimientos individuales para los distintos nutrientes, es preciso tener en cuenta a modo de conclusión general lo siguiente:

Determinar el aporte energético diario, lo que puede hacerse de forma sencilla calculando el mg y el tipo de actividad laboral y de ocio que el sujeto lleva a cabo a lo largo del día.

Una vez establecidas las kcal/día, se distribuyen entre los macronutrientes, teniendo en cuenta las necesidades proteicas para mantener el balance nitroge-

nado. Aunque en nuestro país no se han establecido objetivos nutricionales, se recogen los porcentajes que en opinión de los expertos están ampliamente aceptados, así:

Azúcares .....	55-60%
Grasas .....	30%
Proteínas .....	10-13%



**FIGURA 8.2.** Porcentaje de aporte de kcal por las distintas biomoléculas.

Los azúcares deben aportar la mayor parte de la energía en cualquier tipo de dieta, administrados mayoritariamente en forma de almidones y pequeñas cantidades en forma de azúcares sencillos de absorción rápida. El aporte de fibra debe asegurarse a través del consumo de pan integral y legumbres, así como de frutas y verduras crudas que también van a aportar vitaminas y minerales esenciales y por tanto su consumo resulta imprescindible en una alimentación equilibrada.

El 30% de grasas puede aumentarse discretamente cuando se consume de forma habitual el aceite de oliva, distribuyéndose en base a nuestros hábitos alimenticios y a la luz de los conocimientos actuales de forma algo distinta a como se hace en otros países. Debe reservarse un 14-15% para el ácido monoinsaturado oleico y solo un 7-8% para los ácidos grasos poliinsaturados y grasas saturadas respectivamente. La ingesta de colesterol debe reducirse al igual que en otros países, siendo recomendable no superar los 300 mg, lo que obliga de forma casi general a disminuir el consumo de huevos a tres unidades/semana.

La ingesta de proteínas para hacer frente al balance nitrogenado, supone alrededor del 14% de las necesidades totales de energía, la mitad de las cuales deben aportarse como alimentos de origen animal y la otra mitad de origen vegetal, debiendo reducirse de forma especial además del consumo de huevos, el de carnes rojas.

Además de satisfacer las necesidades de energía y de proteínas, es importante aportar los ácidos grasos esenciales, de ahí la distribución sugerida del consumo de grasas. Imprescindible resulta también el aporte de las pequeñas canti-

dades de vitaminas y minerales requeridos. Existen múltiples combinaciones para satisfacer estas necesidades y numerosas tablas sobre la composición de los alimentos que recogen además las necesidades mínimas diarias de estos nutrientes y los alimentos que los contienen. Una recomendación general respetando la distribución porcentual descrita, sería la de consumir alimentos variados, e incluir de manera abundante alimentos crudos del grupo de las frutas y verduras, ya que la cocción destruye muchas vitaminas.

## DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS ALIMENTOS

---

Los alimentos que ingerimos para que las células reciban los nutrientes necesarios para su integridad, no pueden ser utilizados directamente por ellas, sino que han de ser degradados antes de pasar a la sangre, lo que ocurre en los distintos segmentos del aparato digestivo a través de la *digestión y absorción*, con la ayuda de otros órganos, como el hígado y el páncreas.

El conjunto de procesos que tienen lugar en el aparato digestivo desde la ingestión de alimentos hasta la absorción de nutrientes, es el resultado de una serie de mecanismos secretores y motores cuya finalidad última es escindir las grandes moléculas en sus componentes más sencillos, aptos para atravesar la pared intestinal. Todos estos mecanismos actúan simultáneamente en los distintos segmentos del tubo digestivo y se encuentran bajo control neuroendocrino.

Los mecanismos motores del aparato gastrointestinal, permiten la fragmentación de los alimentos en partículas pequeñas y la progresión del mismo a la velocidad apropiada para que puedan actuar las distintas secreciones y tenga lugar la digestión y posterior absorción de los nutrientes. La primera etapa de la digestión ocurre en la boca con la masticación e insalivación de los alimentos, que proporciona la trituración mecánica y mezcla con la saliva que facilita la deglución e inicia la digestión de los azúcares. La masticación es un conjunto de movimientos complejos pero voluntarios que termina con la deglución, la cuál se inicia de forma voluntaria pero se completa automáticamente. A partir de que el alimento es deglutido todo el proceso digestivo ocurre de forma involuntaria y solo la eliminación de los productos residuales será facilitada de forma voluntaria en la defecación.

**Digestión y absorción de los azúcares.** Se lleva a cabo por la actuación de diversos enzimas que actúan a diferentes niveles del tubo digestivo. La *amilasa salival* inicia la digestión en la boca. La saliva mezclada con el alimento permite la actuación de la amilasa hasta que es inactivada en el estómago por el HCl. El jugo gástrico no posee ningún enzima específico para el almidón que va a continuar su degradación en el intestino delgado gracias a la presencia de la *amilasa pancreática e intestinal* que degrada el almidón hasta maltosa y dextrinas las cuales son desdobladas junto con los disacáridos de la

dieta hasta monosacáridos por *disacaridasas específicas* presentes en la membrana del borde en cepillo de las células epiteliales de la pared duodenal. Así, la sacarasa desdobra la sacarosa en glucosa y fructosa; la lactasa desdobra la lactosa en glucosa y galactosa; la isomaltosa hidroliza las dextrinas hasta glucosa al igual que hace la maltasa con la maltosa. Un importante número de adultos presentan una actividad de lactasa nula o reducida lo que les produce intolerancia a la lactosa que se acumula en el intestino grueso donde produce meteorismo, por la acción de las bacterias intestinales, y diarreas. Los monosacáridos procedentes de la digestión, junto con los que contienen los alimentos, se absorben fundamentalmente en el yeyuno. La glucosa y la galactosa por un mecanismo de transporte activo acoplado al sodio, estableciéndose fenómenos de inhibición competitiva entre ambos. Una vez que ambos monosacáridos se encuentran en el interior celular, su paso a la sangre se realiza por difusión facilitada. La fructosa se absorbe por difusión pasiva y en el interior de la célula es convertida en parte en glucosa antes de llegar a la sangre.

**Digestión y absorción de los lípidos.** Ocurre a nivel del intestino delgado por la acción de los enzimas lipolíticos de los jugos pancreático e intestinal que desdoblan los triglicéridos en monoglicéridos y ácidos grasos. En el jugo gástrico también parece existir una lipasa que hidroliza los triglicéridos de cadena corta. Los productos obtenidos por la hidrólisis de los lípidos suelen ser compuestos insolubles en los jugos digestivos que han de incorporarse para su solubilización a las micelas mixtas de las sales biliares, colesterol y fosfolípidos que componen la bilis, procedente de la vesícula biliar. Una vez incorporados a las micelas, ya puede llevarse a cabo la absorción a través de la membrana de las microvellosidades, y mediante un proceso de difusión pasiva. De esta forma se absorben más del 95% de los lípidos de la dieta en el duodeno, eliminándose una mínima parte de los mismos en las heces. Una vez en el interior de las células de la pared duodenal, los productos de la digestión de los lípidos se unen a proteínas de bajo peso molecular para su transporte hasta el retículo endoplásmico liso, donde los triglicéridos son reesterificados a partir de monoglicéridos y ácidos grasos. Igual ocurre con el colesterol libre que vuelve a esterificarse y con los fosfolípidos. Posteriormente se produce la agrupación de los lípidos que son rodeados de betalipoproteínas formando los quilomicrones, los cuales salen de la célula y se incorporan a los vasos quilíferos centrales de las microvellosidades. Ya en el sistema linfático son drenados al conducto torácico izquierdo. No obstante los ácidos grasos de cadena corta y media abandonan las células sin volverse a reesterificar y sin incorporarse a los quilomicrones, pasando directamente a los capilares sanguíneos para ser recogidos por la circulación venosa portal.

**Digestión y absorción de las proteínas.** Se inicia en el estómago por acción de la pepsina del jugo gástrico, dando lugar a péptidos de distinto tamaño y aminoácidos. La digestión continúa en el intestino gracias a la tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa y elastasa del jugo pancreático que siguen

produciendo aminoácidos y péptidos, convertidos finalmente en aminoácidos por peptidasas del borde en cepillo de las células intestinales. Algunos péptidos pequeños pueden absorberse como tales e hidrolizarse posteriormente en el interior de las células. De esta forma se produce la absorción de la mayor parte de los productos terminales de la digestión de las proteínas a nivel del intestino delgado, por un mecanismo de transporte activo acoplado al sodio, de forma similar a la absorción de monosacáridos. Aunque en proporciones muy pequeñas también es posible la absorción de proteínas por pinocitosis. Una pequeña cantidad de péptidos no absorbidos llega al intestino grueso donde es degradado por la flora intestinal.

**Absorción de las vitaminas.** Las vitaminas no requieren ninguna transformación digestiva previa a su absorción. Las hidrosolubles disponen de mecanismos específicos para cada una de ellas. Las vitaminas C, B<sub>1</sub> y biotina se absorben por un mecanismo de transporte activo, la vitamina B<sub>6</sub> por simple difusión, y el ácido fólico y la vitamina B<sub>2</sub> por difusión facilitada. La vitamina B<sub>12</sub> se absorbe por un mecanismo complejo que incluye su fijación inicial a un componente proteico de la saliva denominado proteína R, que después es degradada por los enzimas proteolíticos, fijándose la vitamina al factor intrínseco secretado por las células parietales del estómago. El complejo así formado es resistente a la acción de los enzimas absorbiéndose en el íleon por pinocitosis. Ya en el interior celular el factor intrínseco es degradado y la vitamina pasa a la sangre almacenándose en el hígado. La atrofia de la mucosa gástrica produce mala absorción de la vitamina B<sub>12</sub>, importante factor de maduración de los eritrocitos, cuya deficiencia produce la anemia perniciosa.

Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se incorporan a las micelas mixtas formadas por las sales biliares y los productos terminales de la digestión de los lípidos. En las células intestinales se incluyen en los quilomicrones, pasando a la linfa y a través de ella a la sangre. Todas las vitaminas liposolubles se almacenan en mayor o menor cuantía, movilizándose de sus depósitos cuando el organismo las necesita. Las vitaminas hidrosolubles por el contrario no pueden almacenarse, eliminándose el exceso por vía renal.

**Absorción del agua y los iones.** Tanto el agua procedente de la alimentación (2 litros), como la que forma parte de las secreciones digestivas (7 litros), se reabsorbe en un 80% a nivel del intestino delgado. El resto se absorbe en el intestino grueso y solo alrededor del 1% se elimina con las heces. El agua se desplaza por osmosis siguiendo los movimientos de los solutos. El sodio se absorbe prácticamente en su totalidad en el intestino delgado mediante mecanismos de cotransporte asociados a los monosacáridos, aminoácidos o ácidos biliares, o bien por otros mecanismos como es el intercambio por hidrogeniones o el simple desplazamiento a favor de un gradiente electroquímico creado por la actividad de la bomba sodio-potasio. El cloro se reabsorbe de forma pasiva acompañando al sodio en el duodeno y en el yeyuno. El potasio se reabsorbe de forma activa en el intestino delgado y se secreta en el intestino

grueso, siendo ambos mecanismos estimulados por la aldosterona. El bicarbonato se absorbe básicamente en el yeyuno en forma de ácido carbónico que posteriormente se disocia en agua y anhídrido carbónico que difunde posteriormente hacia la sangre. En el íleon e intestino grueso, se produce la secreción de bicarbonato desde las células epiteliales para neutralizar el exceso de ácidos producidos por las bacterias de la flora intestinal. El calcio se absorbe de forma pasiva en el intestino delgado y una vez en el interior de las células se fija a proteínas específicas, pasando a la sangre por transporte activo. La hormona D actúa en todos los pasos de la absorción y transporte, que se ve reducida cuando falta la vitamina D en sus formas hidroxiladas. Además el pH local influye en la absorción, que se favorece a pH alcalino y se reduce a pH ácido y en presencia de factores quelantes del calcio. El hierro se absorbe en el intestino delgado en un 10%. La mejor forma de absorción es como grupo hemo y en menor proporción como hierro iónico presente en alimentos de origen vegetal. La presencia de ácido facilita la absorción, mientras que los agentes quelantes capaces de fijarse al hierro la disminuyen. En el interior de la célula intestinal se produce la unión a una globulina de transporte, la transferrina, que lo vehicula por la sangre hasta los lugares de utilización, fundamentalmente la médula ósea y el exceso es almacenado en el hígado en forma de ferritina y hemosiderina. El fosfato y magnesio, pueden absorberse también de forma activa en el intestino delgado.

Una vez absorbidos los productos terminales de la digestión de los macronutrientes, así como los micronutrientes que no necesitan transformación digestiva alguna, sus destinos metabólicos les conducen a distintas rutas sirviendo en unos casos al depósito de energía y en otros a la formación de estructuras o de compuestos biológicos de gran importancia para el normal funcionamiento del organismo. Posteriormente se produce la eliminación de los productos de desecho a través de las heces, finalizando así el proceso nutricional. Desde el punto de vista de la digestión, todos y cada uno de los pasos que se suceden en el proceso digestivo deben realizarse adecuadamente para una buena utilización de los nutrientes. La alteración de cualquiera de los mecanismos digestivos, afectará por tanto al equilibrio nutricional.

---

## PREGUNTAS TEST

---

### 1 Referente a los nutrientes:

- A Se pueden considerar esenciales porque no pueden sintetizarse de manera endógena.
- B Los requerimientos mínimos no dependen de la edad.
- C Todas las proteínas tienen el mismo valor nutricional.
- D Los lípidos tienen un rendimiento energético menor que los azúcares.
- E Hay algunos lípidos esenciales para el organismo.

### 2 Una nutrición equilibrada es aquella que:

- A Se adapta a las necesidades individuales.
- B No genera excedentes ni carencias.
- C Tiene en cuenta la edad, sexo, peso y talla.
- D Contempla el nivel de actividad física y de ocio a lo largo del día.
- E Todo lo anterior.

### 3 Los alimentos cumplen las siguientes funciones:

- A Energética, plástica y catalítica.
- B Solo aportan energía.
- C Solo intervienen en la renovación de las estructuras orgánicas.
- D No aportan ningún tipo de elementos reguladores.
- E Aportan fundamentalmente moléculas de ATP.

### 4 En la composición química de los alimentos se encuentran:

- A Exclusivamente macronutrientes.
- B Nutrientes y compuestos esenciales.
- C Macro y micronutrientes.
- D Nutrientes y elementos naturales no nutricionales.
- E Exclusivamente nutrientes esenciales.

### 5Cuál de los siguientes nutrientes no tiene función energética:

- A Proteínas.
- B Lípidos.
- C Vitaminas.
- D Azúcares.
- E Todos tienen función energética.



**6 Los únicos nutrientes no esenciales en la dieta son:**

- A Azúcares.  B Vitaminas.  C Lípidos.  
 D Proteínas.  E Minerales.

**7 La principal fuente de energía en cualquier dieta la constituyen:**

- A Las proteínas.  B El agua.  C Los minerales.  
 D Los azúcares.  E Los lípidos.

**8 Carbohidratos en el organismo:**

- A Constituyen la principal fuente energética del organismo.  
 B La celulosa y la hemicelulosa son importantes desde el punto de vista energético.  
 C Sólo una parte de las moléculas de triacilglicerol se convierte en glucosa.  
 D La  $\alpha$ -amilasa hidroliza los enlaces  $\beta$ -glicosídicos de la celulosa.  
 E La maltosa es un disacárido que no se hidroliza en el organismo.

**9Cuál de los siguientes alimentos no contiene almidón:**

- A Cereales.  B Carne de ternera.  C Patatas.  
 D Pastas.  E Pan.

**10 El proceso mediante el cual el organismo sintetiza glucosa a partir de precursores no glucídicos se denomina:**

- A Glucólisis.  B Glucogénesis.  
 C Glucogenogénesis.  D Gluconeogénesis.  
 E Lipoglucogénesis.

**11Cuál de los siguientes polímeros no forma parte de la fibra dietética:**

- A Hemicelulosa.  B Gomas.  C Pectinas.  
 D Celulosa.  E Glucógeno.

**12 Una de las principales funciones de los fosfolípidos es:**

- A La contracción muscular.  
 B La coagulación sanguínea.  
 C La catálisis enzimática.

- D Formar parte de la membrana celular.
- E La transmisión del impulso nervioso.

**13 Referente al metabolismo lipídico:**

- A Los triglicéridos y los fosfolípidos son una importante fuente de energía.
- B Los lípidos solamente se encuentran en los animales.
- C Algunos lípidos se absorben directamente del lumen intestinal y pasan al hígado.
- D Las vitaminas liposolubles se sintetizan en el hígado.
- E El colesterol en el hígado puede transformarse en sales biliares, hormonas esteroides y/o vitamina D.

**14 El oleico es un ácido graso:**

- A Saturado.
- B Poliinsaturado.
- C Monoinsaturado.
- D Mixto.
- E Ninguna respuesta es correcta.

**15 Los ácidos grasos linoleico y linolénico son:**

- A Grasas saturadas.
- B Nutrientes no esenciales.
- C Grasas insaturadas.
- D Se encuentran fundamentalmente en animales terrestres.
- E Ninguna respuesta es correcta.

**16 Los nutrientes esenciales son aquellos que:**

- A Hay que aportarlos en la dieta necesariamente.
- B No es necesario aportarlos en la dieta porque el organismo los puede sintetizar.
- C Solo es preciso aportarlos en caso de fiebre.
- D Se deben aportar en la dieta para ahorrar energía metabólica.
- E Proceden del catabolismo de los azúcares.

**17Cuál de los siguientes nutrientes se considera esencial:**

- A Glucosa.
- B Fructosa.
- C Vitamina C.
- D Maltosa.
- E Galactosa.

**18** **Cuál de los siguientes nutrientes contiene nitrógeno:**

- A Cinc.                       B Lactosa.                       C Ácido oleico.  
 D Agua.                       E Ninguno de los anteriores.

**19** **Los únicos nutrientes que contienen nitrógeno son:**

- A Las proteínas.                       B Los azúcares.  
 C Los triglicéridos.                       D Los ácidos grasos.  
 E Todas las respuestas son ciertas.

**20** **Sobre proteínas y minerales:**

- A Los aminoácidos son los únicos nutrientes que contienen nitrógeno.  
 B Muchas proteínas participan en el sistema de defensa de los organismos.  
 C Los alimentos de origen vegetal proporcionan proteínas de mejor calidad que los de origen animal.  
 D Algunos minerales se los denomina oligoelementos o alimentos traza.  
 E Los minerales proporcionan energía al organismo.

**21** **Señale entre las siguientes respuestas la que no corresponde a un elemento traza:**

- A Cinc.                       B Flúor.                       C Iodo.                       D Hierro.                       E Sodio.

**22** **Cuál es la función principal de la vitamina K:**

- A Antioxidante.                       B Coenzima metabólico.  
 C Óxido-reducción celular.                       D Síntesis de protrombina.  
 E Hematopoyesis.

**23** **El raquitismo y la osteomalacia se producen por una deficiencia de vitamina:**

- A Vitamina D.                       B Ácido Fólico.  
 C Ácido Pantoténico.                       D Vitamina C.  
 E Hierro.

**24** **El escorbuto se debe a una falta de:**

- A Vitamina A.                       B Vitamina D.                       C Cinc.  
 D Cobre.                       E Vitamina C.

**25 La carencia de Vitamina B<sub>12</sub> produce:**

- A Anemia ferropénica.  B Anemia perniciosa.  
 C Dermatitis.  D Convulsiones.  
 E Xeroftalmía.

**26 Relacionar la diferencia vitamínica con su posible enfermedad:**

Vitaminas: Vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, vitamina A, vitamina B<sub>1</sub>, ácido nicotínico, biotina.

Enfermedades carenciales: dermatitis, xeroftalmia, Beri-Beri, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, pelagra.

**27 Qué porcentaje del peso corporal total corresponde a agua:**

- A 10%.  B 33%.  C 23%.  D 60%.  E 90%.

**28 El líquido extracelular corresponde al volumen de agua del:**

- A Compartimento vascular.  
 B Compartimento intracelular.  
 C Compartimento intersticial.  
 D Compartimentos vascular e intersticial.  
 E Compartimentos intersticial e intracelular.

**29 El contenido en agua de la carne oscila entre:**

- A 55-75%.  B 60-80%.  C 75-90%.  D 40-90%.  E 30%.

**30 El agua de oxidación producida en el metabolismo representa:**

- A 100 ml/d.  B 300 ml/d.  C 800 ml/d.  
 D 850 ml/d.  E 950 ml/d.

**31 El ácido fólico interfiere fundamentalmente la asimilación de:**

- A Calcio.  B Sodio.  C Potasio.  
 D Fósforo.  E Ninguna respuesta es correcta.

**32 Las antitripsinas presentes en la clara de huevo son sustancias:**

- A Termolábiles.  
 B Termoestables.  
 C Su estabilidad no depende de la temperatura.

- D Se destruyen por el calor.
- E A y D son ciertas.

**33 Las xantinas son sustancias tóxicas presentes en:**

- A El te, café, bebidas de cola, etc.
- B Cereales.
- C Champiñones de cultivo.
- D Legumbres y frutos secos.
- E Fruta fresca.

**34 Una kcal es la cantidad de calor necesaria para:**

- A Elevar en 1 °C la temperatura de 1 kg de agua que esté a 14,5 °C.
- B Disminuir en 1 °C la temperatura de 1 kg de agua que esté a 14,5 °C.
- C Aumentar la temperatura de 1 kg de agua en 1 °C.
- D Aumentar la temperatura en 10 °C de 1 kg de agua que esté a 14,5 °C.
- F No tiene nada que ver con la temperatura del agua.

**35 El valor energético de las grasas es:**

- A Igual al de los azúcares.
- B Igual al de las proteínas.
- C Menor que el de los azúcares.
- D Menor que el de las proteínas.
- E Algo superior al doble del de azúcares y proteínas.

**36 Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta:**

- A 1 g de azúcar proporciona 4 kcal.
- B 1 g de grasa proporciona 9 kcal.
- C 1 g de proteínas proporciona 5,3 kcal.
- D 1 g de proteínas proporciona 4 kcal útiles.
- E 1 g de vitamina A proporciona 1,5 kcal.

**37 Se define el metabolismo basal (mg) como:**

- A La energía necesaria para el mantenimiento de las funciones vitales en condiciones de ayuno y reposo físico y mental.
- B La energía necesaria para la actividad física en situación de ayuno.
- C La energía necesaria para la escisión de macromoléculas en el catabolismo.
- D La energía necesaria para la síntesis de moléculas propias.
- E La energía necesaria para la digestión de los alimentos.

**38 Energía metabólica:**

- A 1 g de lípidos proporciona más energía que 1 g de carbohidratos más 1 g de proteínas.
- B Las necesidades energéticas diarias se distribuyen en cinco bloques que implican todos los requerimientos en condiciones normales.
- C La energía necesaria para mantener las funciones vitales en condiciones adecuadas y en reposo se denominan metabolismo basal.
- D El gasto energético que genera actividad física para un mismo organismo es constante, como el metabolismo basal.
- E Los requerimientos energéticos de los recién nacidos son menores que los adultos.

**39 La acción dinámico-específica de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta engloba las necesidades de energía generadas por:**

- A Ingesta de alimentos.
- B Digestión de alimentos.
- C Absorción de nutrientes.
- D Metabolismo de nutrientes.
- E Todo lo anterior.

**40 La necesidad de aportar un mínimo de proteínas en la dieta obedece a:**

- A Aporte específico de energía.
- B Mantenimiento del balance nitrogenado.
- C Mantenimiento del metabolismo basal.
- D Contribución a la termogénesis inducida por los alimentos.
- E Todo lo anterior.

**41 La calidad de una proteína se debe fundamentalmente a su:**

- A Contenido y proporción de aminoácidos esenciales.
- B Contenido de aminoácidos no esenciales.
- C Valor energético.
- D Poder antioxidante.
- E Estructura terciaria.

**42 Las recomendaciones nutricionales de ingesta proteica establecidas para individuos adultos en los países desarrollados son:**

- A 0,5 g/kg/día.
- B 0,8 g/kg/día.
- C 1,5 g/kg/día.
- D 2,0 g/kg/día.
- E 5,5 g/kg/día.

**43 Los azúcares deben aportar en una dieta equilibrada:**

- A 55-60% de la energía total.       B 30% de la energía total.  
 C 5-10% de la energía total.       D 40% de la energía total.  
 E 15% de la energía total.

**44 Las grasas de la dieta deben proporcionar una parte de los requerimientos energéticos totales que en nuestra cultura y a la luz de los conocimientos actuales debe ser la siguiente:**

- A 14-15% de la energía total.       B 7-8% de la energía total.  
 C 30% de la energía total.       D 15-20% de la energía total.  
 E 40% de la energía total.

**45 Las proteínas de origen vegetal deben suministrar:**

- A El total de las necesidades de proteínas.  
 B El 50% de las necesidades de energía.  
 C La mitad de las proteínas a ingerir.  
 D No deben incluirse en la dieta.  
 E Solo deben aportarse en dietas especiales.

**46Cuál de los siguientes enzimas no interviene en la digestión de los azúcares:**

- A Amilasa salival.       B Sacarasa.       C Lactasa.  
 D Isomaltasa.       E Pepsina.

**47 Los monosacáridos se absorben fundamentalmente en:**

- A Duodeno.       B Estómago.       C Colon.  
 D Yeyuno.       E Íleon.

**48 La glucosa y la galactosa se absorben por un mecanismo de:**

- A Difusión pasiva.  
 B Difusión facilitada.  
 C Transporte activo.  
 D Transporte activo acoplado al sodio.  
 E Osmosis.

**49 La fructosa se absorbe por:**

- A) Difusión pasiva.
- B) Cotransporte asociado al calcio.
- C) Transporte activo.
- D) Difusión facilitada.
- E) Ninguna de las respuestas es correcta.

**50 El 95% de los lípidos de la dieta se absorben en:**

- A) Duodeno.
- B) Yeyuno.
- C) Íleon.
- D) Ciego.
- E) Colon.

**51 La digestión de los lípidos se inicia en:**

- A) Boca.
- B) Esófago.
- C) Estómago.
- D) Intestino delgado.
- E) Intestino grueso.

**52 La digestión de las vitaminas se lleva a cabo gracias a:**

- A) Las lipasas pancreáticas.
- B) Las disacaridasas del borde en cepillo.
- C) La quimotripsina.
- D) Amilasa salival.
- E) No necesitan digestión.

**53 Los aminoácidos se absorben en el duodeno por un mecanismo similar a:**

- A) Los monosacáridos.
- B) Las vitaminas liposolubles.
- C) Al hierro.
- D) Los lípidos.
- E) Al agua.

**54 La vitamina B<sub>12</sub> requiere para su absorción:**

- A) La presencia de bilis.
- B) La presencia de ácidos.
- C) La presencia de álcalis.
- D) La presencia de factor intrínseco.
- E) Todo lo anterior.



**55** La absorción del agua se realiza mayoritariamente en el intestino delgado por un mecanismo:

- A) Pasivo, siguiendo a los solutos por osmosis.
- B) Contra gradiente y con gasto de energía.
- C) Por un mecanismo de cotransporte acoplado al hierro.
- D) Por difusión pasiva.
- E) Por difusión facilitada.

**56** El calcio se absorbe:

- A) De forma pasiva en el intestino delgado.
- B) De forma activa en el intestino grueso.
- C) De forma activa en el intestino delgado.
- D) De forma pasiva en el intestino grueso.
- E) Bajo el control de la aldosterona.

---

## RESPUESTAS RAZONADAS

---

**1**  C) El ácido linoleico y el linolénico son esenciales ya que realizan funciones importantes en el organismo y éste no puede sintetizarlos.

**2**  E) Una dieta equilibrada es aquella que aporta los nutrientes necesarios para cubrir las necesidades individuales, las cuales varían con la edad, sexo, peso, talla, modo de vida, clima, etc., sin generar excedentes ni carencias.

**3**  A) Los alimentos cumplen tres funciones básicas: proporcionan los sustratos oxidables necesarios para cubrir las necesidades de energía. Ejercen una función plástica al aportar los monómeros para la síntesis de moléculas necesarias para el crecimiento desarrollo y mantenimiento de la estructura corporal. Intervienen en la regulación del metabolismo al aportar elementos imprescindibles para la catálisis enzimática.

**4**  D) En la composición química de los alimentos se encuentran sustancias que contribuyen a la nutrición humana y se denominan nutrientes, y sustancias que no cumplen ningún objetivo nutricional y que además interfieren dicha función. Estos componentes naturales se denominan no nutricionales para diferenciarlos de los que se añaden con alguna finalidad o bien están presentes de manera accidental generalmente como contaminantes. A estos últimos se les denomina sustancias xenobióticas.

**5**  C Los únicos nutrientes capaces de proporcionar energía son los azúcares, lípidos y proteínas. Las vitaminas se requieren en pequeñas cantidades para funciones específicas diferentes para cada una de ellas.

**6**  A Los azúcares no son esenciales ya que el organismo puede sintetizarlos a partir de precursores sencillos mediante la gluconeogénesis, en la que utiliza como precursores aminoácidos, glicerol y ácidos grasos, mientras que el resto de los enunciados mencionados no pueden sintetizarse por ninguna ruta anabólica en ninguno de los órganos de nuestra economía.

**7**  D Los azúcares son la fuente energética principal de cualquier dieta, ya que su función principal es la de aportar energía de forma sencilla para las diversas funciones del organismo.

**8**  C De un triacilglicérido o triglicérido sólo se convierte el glicerol en glucosa, los ácidos grasos se degradan en moléculas de acetil-CoA que entran en el ciclo de Krebs.

**9**  B El almidón es un polisacárido presente en alimentos de origen vegetal.

**10**  D Gluconeogénesis significa formación de glucosa “de novo”, es decir a partir de precursores no glucídicos.

**11**  E El glucógeno es un polisacárido digerible por tanto no forma parte de la fibra dietética que se caracteriza por la falta de enzimas para su hidrólisis, si bien contribuye a regular el peristaltismo intestinal, por lo que se considera útil como componente de los alimentos.

**12**  D Los fosfolípidos son componentes estructurales de las membranas celulares.

**13**  C y  E.  C Algunos de los lípidos absorbidos en el lumen intestinal penetran directamente en el hígado en forma de fosfolípidos por la vena porta.  E El colesterol, que es un elemento estructural y funcional de la membrana celular, es el precursor de dichas sustancias.

**14**  C El ácido oleico es un ácido que solo presenta un doble enlace en su estructura, por lo tanto es monoinsaturado.

**15** **C** Los ácidos grasos linoleico y linolénico son grasas insaturadas por presentar dobles enlaces en su estructura.

**16** **A** Se consideran nutrientes esenciales todos los que el organismo no puede sintetizar y por lo tanto deben ser aportados por la dieta para que no se desarrollen enfermedades carenciales.

**17** **C** Las vitaminas no pueden sintetizarse en el organismo y por lo tanto se consideran nutrientes esenciales.

**18** **E** Los únicos nutrientes que contienen nitrógeno son las proteínas.

**19** **A** Los únicos nutrientes que contienen nitrógeno son las proteínas.

**20** **B** y **D**. **B** Las proteínas participan en los sistemas de defensa como las inmunoglobulinas y los factores de coagulación. **D** Existen minerales que son esenciales y que se requieren en pequeña proporción por el organismo como el cromo, cinc, cobre, flúor, etc. y se denominan oligoelementos o alimentos traza.

**21** **E** La denominación de elementos traza se debe a que se necesitan en cantidades mucho menores que los oligoelementos, tal es el caso del cinc, flúor, yodo, hierro, etc.

**22** **D** La Vitamina K es necesaria en el hígado, para la síntesis de protrombina y algunos otros factores de la coagulación. Al ser una vitamina liposoluble se almacena aunque de forma limitada, pero además es sintetizada por la flora bacteriana intestinal.

**23** **A** La Vitamina D cumple su función más importante en el metabolismo fosfocálcico, por lo que su carencia produce raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

**24** **E** La falta de Vitamina C produce escorbuto que se manifiesta por el sangrado de las encías.

**25** **B** La Vitamina B<sub>12</sub> es un importante factor de maduración celular, cuya carencia se manifiesta por la falta de maduración de los hematíes en la eritropoyesis. El resultado es la producción de eritrocitos inmaduros de gran tamaño, cuyo funcionamiento es deficiente lo que se traduce finalmente en un tipo de anemia denominada perniciosa.

- |           |                                |                       |
|-----------|--------------------------------|-----------------------|
| <b>26</b> | Vitamina B <sub>12</sub> ..... | Anemia perniciosa     |
|           | Ácido fólico .....             | Anemia megaloblástica |
|           | Vitamina A .....               | Xeroftalmia           |
|           | Vitamina B <sub>1</sub> .....  | Beri-Beri             |
|           | Ácido nicotínico .....         | Pelagra               |
|           | Biotina .....                  | Dermatitis            |
- 27**  D El 60% del peso corporal total en los adultos es agua.
- 28**  D Se denomina líquido extracelular a todo el que ocupa los compartimentos intersticial y vascular.
- 29**  A El contenido en agua de la carne oscila entre 55-75%, siendo inferior al de los pescados y al de la mayor parte de los alimentos vegetales.
- 30**  B El agua de oxidación es la que se produce en el organismo como producto terminal del catabolismo, siendo un volumen muy pequeño en relación con las necesidades que de este nutriente tiene el cuerpo humano.
- 31**  A El ácido fítico es un antinutriente presente en cereales, legumbres y frutos secos, inalterable por la cocción, que forma compuestos insolubles con algunos elementos interfiriendo su absorción.
- 32**  E Alguna de las sustancias antinutricionales que forman parte de los alimentos como las antitripsinas tienen un papel protector natural en relación con la reproducción de la especie que las produce, sin embargo pueden ser destruidas por la cocción al tratarse de sustancias termolábiles.
- 33**  A Algunos pseudoalcaloides como las xantinas, usados en la elaboración de bebidas refrescantes e infusiones presentan toxicidad por sus efectos sobre el S.N. y el cardiovascular.
- 34**  A La kcal es la unidad utilizada para expresar el contenido energético de los alimentos y equivale a la cantidad de calor necesaria para aumentar en 1 °C la temperatura de 1 kg de agua que esté a 14,5 °C.
- 35**  E La combustión completa de 1 g de grasa en presencia de oxígeno en una bomba calorimétrica, produce 9 kcal, algo más del doble de la que producen la combustión de la misma cantidad de azúcares y de proteínas.
- 36**  E Las vitaminas y los oligoelementos no tienen función energética.

**37** (A) El metabolismo basal es la cantidad de energía necesaria para mantener la actividad vital (temperatura corporal, pH, permeabilidad de las membranas biológicas, etc.) de las células en condiciones de reposo físico, mental y en ayunas.

**38** (C) Metabolismo basal es la energía necesaria por el organismo para mantener las funciones vitales en condiciones de reposo físico y mental en ayunas y en condiciones adecuadas.

**39** (E) Las transformaciones de los alimentos para su utilización, desde su ingesta hasta su utilización metabólica, pasando por la digestión y absorción, representa un gasto de energía denominado acción dinámico-específica de los alimentos o termogénesis inducida por la dieta.

**40** (B) Al ser las proteínas los únicos nutrientes que contienen nitrógeno en su estructura es posible establecer el balance entre la ingesta y las pérdidas diarias, que debe estar en equilibrio.

**41** (A) El valor biológico de las proteínas depende de su estructura primaria, es decir del tipo y proporción de aminoácidos. Las proteínas vegetales tienen menor proporción de aminoácidos esenciales por lo que deben mezclarse distintos alimentos para conseguir proteínas de buena calidad.

**42** (B) Los requerimientos proteicos recomendados por la FAO/WHO para los adultos es de 0,8 g/kg/día, algo inferiores a los recomendados actualmente en nuestro país.

**43** (A) La función de los azúcares es fundamentalmente energética, siendo responsables de la concentración de azúcar en sangre o glucemia. La regulación de la glucemia es imprescindible para garantizar los requerimientos de energía por las neuronas y satisfacer en general las demandas energéticas del organismo de la forma más sencilla desde una perspectiva metabólica.

**44** (C) Actualmente y teniendo en cuenta nuestras costumbres dietéticas y su relación con la salud, los requerimientos de grasas se aconseja cubrirlos de forma algo diferente al de otros países que empiezan a considerar como ejemplo nuestra dieta mediterránea.

**45** (C) Las proteínas de origen vegetal son de menor calidad nutricional que las de origen animal. Algunas de estas proteínas son deficitarias en aminoácidos esenciales o bien los contienen en proporciones inadecuadas, por lo que

es preciso aportar los requerimientos proteicos en una proporción equivalente para ambos tipos de proteínas.

**46**  E La pepsina es un enzima presente en el jugo gástrico cuya función es hidrolizar los enlaces peptídicos de las proteínas.

**47**  A Los monosacáridos resultantes de la hidrólisis de las proteínas, se absorben fundamentalmente en el duodeno.

**48**  D Los monosacáridos glucosa y galactosa se absorben por un mecanismo de transporte activo acoplado al sodio.

**49**  A La fructosa es un monosacárido que se absorbe por difusión pasiva.

**50**  A Los lípidos de la dieta se absorben casi en su totalidad en el duodeno.

**51**  D La digestión de los lípidos se inicia en el duodeno, primera porción del intestino delgado, que es en donde por primera vez los alimentos se ponen en contacto con las lipasas y con la bilis procedentes de las secreciones pancreática, intestinal y biliar respectivamente.

**52**  E Las vitaminas no necesitan digestión, absorbiéndose como tales por distintos procedimientos.

**53**  A Los aminoácidos se absorben en el duodeno por transporte activo acoplado al sodio, de forma similar a la absorción de monosacáridos.

**54**  D La vitamina B<sub>12</sub> se absorbe formando un complejo con el factor intrínseco producido por las células parietales del estómago.

**55**  A El agua sigue a los solutos por osmosis, absorbiéndose mayoritariamente en el intestino delgado, lugar donde se produce la absorción de la mayoría de los productos terminales de la digestión.

**56**  A El calcio se absorbe de forma pasiva en el intestino delgado.

# Bloque temático 9

---

## Virus

### INTRODUCCIÓN

---

Los virus son agentes infecciosos, parásitos intracelulares obligados de células tanto procariontas (bacteriófagos) como eucariotas vegetales y animales, que se caracterizan por su estructura simple y su particular ciclo de vida. En general están constituidos por una cápsula de naturaleza proteica que contiene uno o varios fragmentos de ADN o ARN convencional, monocatenario o bicatenario y algunas proteínas. Algunos virus se recubren de una membrana lipídica, procedente casi siempre de las células que infectan, a la que añaden proteínas de origen viral, unas glucosiladas que se extienden hacia el exterior y otras que quedan por debajo de la bicapa lipídica. A pesar de disponer de información genética carecen, sin embargo, de la maquinaria capaz de expresarla, razón por la cual han de utilizar la de las células que infectan. Como consecuencia de ello, sólo manifiestan actividad vital mientras se encuentran desarrollando su ciclo de infección en el interior del huésped, mientras que como partículas extracelulares no detentan características propias de seres vivos, siendo posible incluso su cristalización como si fueran simples estructuras macromoleculares.

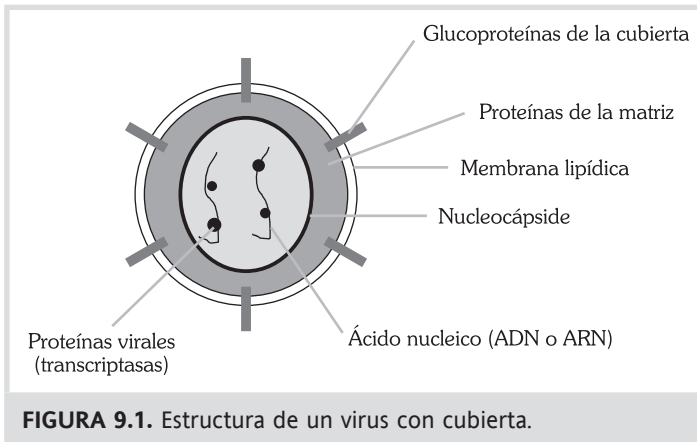
Están provistos de adecuados dominios moleculares, formando parte de su estructura, mediante los que pueden fijarse de forma específica a receptores de las células diana a las cuales infectan. Una vez en su interior, toman el control de la misma, inhibiendo las actividades celulares normales, y desviando el proceso de síntesis a la replicación del genoma viral y síntesis de sus propias proteínas utilizando para ello los recursos e infraestructura celular. Además de la maquinaria metabólica, el uso de precursores y de ribosomas celulares, el genoma viral codifica también sus propias proteínas de control, junto con las de su cubierta estructural. Tras el ensamblado de nuevas partículas víricas se produce la salida al exterior finalizado así su ciclo de multiplicación.

A lo largo de la evolución los virus han desarrollado múltiples estrategias para eludir los mecanismos de defensa del organismo afectado, lo que les confiere un carácter singularmente patógeno, responsables en unos casos de la muerte celular y en otros de su transformación lo que conduce a enfermedades potencialmente letales (sida, rabia, polio, cáncer, etc.). Sin embargo, con el desarro-

llo de la ingeniería genética se ha encontrado una aplicación que pone a los virus al servicio de técnicas para la manipulación de genomas, utilizando sus cápsides como vectores para transportar genes insertados en el virus, al interior de células receptoras, aprovechando su capacidad infecciosa.

## ESTRUCTURA

La organización básica de un virus muestra una cápsula de naturaleza proteica, la *cápside*, en cuyo interior se encuentra el ácido nucleico que contiene el genoma, acompañado de algunas proteínas internas, constituyendo en conjunto la *nucleocápside*. En algunos casos, alrededor de ésta se extiende una *cubierta* lipídica con proteínas virales (figura 9.1). La misión fundamental de las estructuras externas es proteger el genoma del virus contra la acción de nucleasas y facilitar la fijación de éste a las células diana, mediante sus receptores. Su tamaño oscila desde más pequeños como el poliovirus (30 nm) hasta los que se aproximan al tamaño de bacterias pequeñas (virus de la viruela, 400 nm).



En relación a la morfología de la cápside pueden ser considerados tres tipos fundamentales: Icosaédrica, cilíndrica (viriones helicoidales) y los que, con independencia de la forma de su cápside, van provistos de una cubierta externa de morfología variada, por lo común esférica. En cuanto a su estructura, se organiza mediante el ensamblaje de unidades proteicas repetidas siguiendo un patrón geométrico. En los virus icosaédricos, estas unidades pueden corresponder a uno o varios tipos de proteínas y se denominan *capsómeros*, que siguen un modelo de simetría hexagonal, pentagonal o alternando ambos como en el virus del sida, en tanto que en los helicoidales muestran un sólo tipo de proteína, *protómeros*, que se organizan siguiendo un patrón helicoidal. Las proteínas que integran la cápside están codificadas por genes estructurales ví-



ricos que determinan su naturaleza. Cualquier mutación que se produzca en ellos durante los continuos ciclos de replicación contribuyen a la variabilidad en las características externas del virus que viene a dificultar el desarrollo de una defensa inmunitaria por parte de los organismos infectados.

Con respecto a la cubierta, está constituida por una bicapa lipídica procedente, por lo general, de la célula huésped y proteínas virales que pueden corresponder a dos tipos diferentes: *Proteínas de la matriz* que se distribuyen por la cara interior de la cubierta, estableciendo una conexión entre ésta y la cápside y *Glucoproteínas* que atraviesan perpendicularmente la membrana, formando prolongaciones que emergen hacia el exterior de la cubierta confiriéndole determinadas propiedades al virus como por ejemplo la capacidad hemaglutinizante del virus de la gripe.

En el interior de la nucleocápside se localiza el ácido nucleico que constituye el genoma del virus, así como algunas proteínas que corresponden a enzimas polimerasas y otros factores de regulación. En los virus de ADN se han hallado proteínas básicas similares a las histonas que contribuyen al plegamiento del ácido nucleico.

Como ya se ha indicado, según la naturaleza de su ácido nucleico pueden ser de ADN o ARN, sin que coexistan ambos, de cadena simple o doble. En función de ello puede establecerse la clasificación que aparece en la tabla 9.1.

**TABLA 9.1.** Clasificación de los virus según su ácido nucleico.

Tipo	Cadenas	Grupo	Enfermedad
ARN	MONOCATENARIO	Picornavirus Togavirus Ortomixovirus Paramixovirus Rabdovirus Coronavirus Arenavirus Retrovirus	Polio Fiebre amarilla, Rubeola Gripe Parotidis, Sarampión Rabia Resfriados Virus Lassa VIH
	BICATENARIO	Reovirus	Respiratoria-Gastrointestinal
ADN	MONOCATENARIO	Parvovirus	
	BICATENARIO	Adenovirus Papovavirus Herpesvirus Poxvirus	Respiratoria Papiloma Herpes Viruela

Las cadenas de ARN son lineales y de menor tamaño que las de ADN, pudiendo aparecer una o varias. Las de ADN pueden adoptar configuración tanto lineal como circular. El reducido espacio que representa la cápside obliga a un

empaquetamiento del ácido nucleico, en especial en el caso de ADN de doble cadena, que suelen asociarse a proteínas del tipo de las histonas con lo que logran un plegamiento similar al de la cromatina celular. La información genética que contienen es escasa, en algunos casos tan sólo los genes necesarios para la configuración de la cápside, en otros, se incluye, también información para codificar proteínas necesarias en el proceso de multiplicación, que no pueden ser suplantadas por las del huésped.

Con frecuencia, se ha observado que algunos virus incorporan en su genoma genes procedentes de la célula huésped, especialmente aquellos que ya disponen de un repertorio de genes relativamente amplio (50-60), adquiriendo así la posibilidad de producir sus propias versiones de las proteínas que originariamente proceden de líneas celulares a las que infectan, en especial las que modulan la respuesta inmune, las de señalización intracelular o las que regulan la proliferación celular. Un hecho particularmente importante es que algunos de estos genes modificados podrían llegar a constituir oncogenes, como más adelante se discutirá.

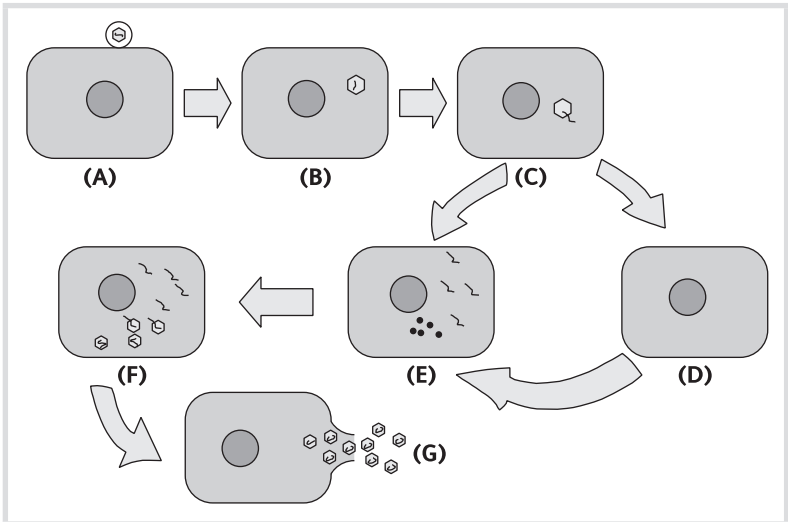
## CICLO DE MULTIPLICACIÓN VÍRICA

---

El proceso de multiplicación vírica tiene lugar en una serie de fases (figura 9.2) que comienza con la adsorción, fijación e interiorización del virus en la célula diana, sigue con la transcripción de su material genético, expresión temprana del mismo, expresión tardía de proteínas estructurales, replicación del genoma del virus, ensamblaje y maduración de nuevas partículas víricas y finalmente salida al exterior. En ocasiones el virus entra en una fase de latencia, a menudo incorporado el ácido nucleico en el genoma celular, y permanece así un tiempo variable, hasta la reactivación del proceso de multiplicación. Se definen, pues, dos vías en el proceso de infección viral:

**Vía lítica.** Característica de formas virulentas, correspondiente al proceso sin interrupción. Una vez liberado el ácido nucleico en el interior celular, resultan inhibidas las funciones de síntesis celular y se procede a la replicación y expresión del genoma viral, haciendo uso de los recursos energéticos de la célula, así como de precursores y maquinaria de síntesis de ésta, generándose en definitiva numerosas copias del ácido nucleico del virus y de sus proteínas estructurales y de regulación con las que se organizan numerosas cápsides. Tras un período de maduración en el que, por diversos mecanismos, se produce el ensamblaje de la cápside y la incorporación en su interior del genoma vírico y de las proteínas que se requieran resultará un contingente de nuevas partículas virales que saldrán al exterior, provocando la lisis celular y su muerte.

**Vía lisogénica.** Es propia de virus que son considerados moderados. Son capaces de integrar de una forma estable el genoma vírico, en forma de ADN, en el ADN celular, constituyendo así una forma latente que se conoce como



**FIGURA 9.2.** Esquema general del ciclo de multiplicación de un virus: **(A)** Adsorción y fijación del virus a la superficie celular. **(B)** Interiorización del virus y pérdida de la cubierta. **(C)** Apertura de la cápside y salida del ácido nucleico. **(D)** Incorporación del ácido nucleico y fase de latencia que caracteriza a la vía LISOGÉNICA de infección. Una vez reactivado, el proceso continúa como la vía LÍTICA. **(E)** Transcripción del ácido nucleico, síntesis de proteínas virales y replicación. **(F)** Ensamblaje y maduración de nuevas partículas víricas. **(G)** Salida al exterior y lisis celular.

provirus, aunque también puede permanecer quiescente en el citoplasma celular (por ejemplo en el caso del Herpes). Esta situación puede prolongarse, transmitiéndose el genoma viral, junto con el ADN celular, a la línea celular descendiente, cuando se duplica la célula infectada. Sin embargo, no constituye una forma estable, por lo que en determinadas condiciones puede reactivarse el proceso y adquirir el virus la capacidad lítica, de nuevo.

### Adsoción, fijación e interiorización en la célula huésped

La infección de una célula por un virus determinado es un proceso que reviste cierta especificidad. Si la célula carece de los receptores adecuados para permitir la fijación del virus, o, habiéndose producido la entrada del virus en la célula, ésta carece de determinadas moléculas necesarias para que pueda continuar el ciclo de multiplicación, el proceso se verá imposibilitado y con respecto al virus en cuestión, se designan a este tipo de células, *resistentes* o *permissivas* en el caso de que puedan producirse los primeros pasos de la infección sin que sea posible culminar el proceso. Por el contrario, aquella otra que no presenta obstáculo alguno al ciclo de multiplicación vírica es una célula

la *sensible* al virus. En definitiva, cada tipo de virus puede realizar su ciclo completo de multiplicación en un rango específico de tipos celulares.

La adsorción del virus a la superficie celular se produce, en primer lugar, como consecuencia de interacciones moleculares generalizadas y, seguidamente, el establecimiento de otras más específicas entre moléculas de la nucleocápside o de la cubierta, si dispone de ella, y determinadas estructuras de la membrana celular, que actúan como receptores específicos, por ejemplo, CD4 y quimiocinas en el caso de VIH 1, o con moléculas de ácido siálico de las membranas de hematíes y células de mucosas y las hematíes y células de mucosas y las hemaglutininas del virus de la gripe. Tras la fijación del virus a la superficie celular, tiene lugar la penetración en su interior, completa en el caso de virus de células animales, a diferencia de lo que sucede con los bacteriófagos, en los que sólo se desplaza el contenido de la nucleocápside, al interior de la bacteria.

El acceso al interior puede obedecer a tres mecanismos distintos:

- a) Fusión de la cubierta lipídica con la membrana celular.
- b) Inclusión en un fagosoma.
- c) Traslocación directa a través de la membrana celular.

Una vez en el interior de la célula, la disgregación de la cápside libera el ácido nucleico viral, junto con los enzimas necesarios para el proceso de multiplicación, entrando en la denominada *fase de eclipse* que se caracteriza porque no es posible recuperar viriones infectantes a partir de la célula, pero sí ácido nucleico con capacidad infectiva (en el caso de los virus con cubierta, el eclipse tiene lugar desde el momento en que se pierde ésta). Dependiendo del carácter lítico o lisogénico del virus, la expresión temprana de enzimas del virus detienen la síntesis celular, para iniciar la vírica (lítica) o, por el contrario, puede incluso estimularse la actividad sintética del huésped (lisogénica).

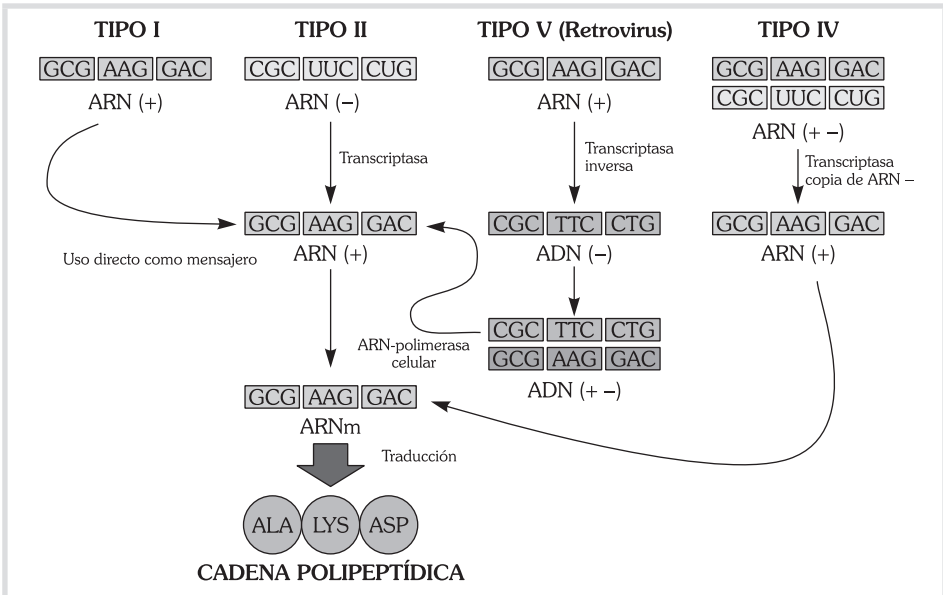
## Expresión del genoma vírico

Un proceso prioritario en la expresión del genoma vírico es la *transcripción* de éste en ARNm y su correspondiente *traducción* por el dispositivo de síntesis celular, para que sean así codificadas proteínas virales tanto de control como estructurales. Finalmente, la *replicación* del ácido nucleico en numerosas copias es el objetivo final para lograr la multiplicación del virus. En el caso de los retrovirus tiene lugar un particular proceso de *transcripción inversa* de ADN a partir de ARN.

**Transcripción.** La forma en la que el ácido nucleico del virus haya de ser transcrito en ARNm dependerá de si se trata de ADN o ARN y de si es mono o bi-catenario. En los virus que contienen ADN son utilizadas directamente las

polimerasas celulares. En caso de ser monocatenario un requisito previo es completar la cadena complementaria. En el caso de los ARN-virus, pueden darse hasta cinco situaciones distintas, según el tipo de cuestión (figura. 9.3):

- **Tipo I.** Correspondiente a virus con ARN del mismo sentido que el mensajero (ej. Picornavirus). Requiere proteínas tempranas para la regulación del proceso y en concreto de polimerasa ARN dependiente para iniciar el proceso de replicación. En consecuencia, la misma cadena de ARN viral es utilizada como mensajero.
- **Tipo II.** Disponen de una sola cadena de ARN (-) de sentido contrario a la del mensajero (ej. Paramixovirus). No existen polimerasas celulares dependientes de ARN, por tanto, el propio virus debe aportar una transcriptasa viral capaz de utilizar como molde una molécula de ARN (-). La actividad del enzima promueve la creación de 5 a 8 cadenas de ARN (+) mensajero que será utilizado para codificar proteínas virales.
- **Tipo III.** Virus con ARN (-) de sentido contrario al mensajero, pero repartido en varias cadenas (ej. Ortomixovirus). Al igual que sucedía con



**FIGURA 9.3.** Formación del ARN mensajero según los diferentes tipos de ARN-virus: **Tipo I:** Utilización directa del ARN viral como mensajero. **Tipo II:** Copia previa por medio de transcriptasa viral, en ARN+ utilizado como mensajero. **Tipo IV:** Copia previa de la cadena - en ARN+ por medio de transcriptasa viral y utilización como mensajero. **Tipo V:** Retrovirus, actuación de la transcriptasa inversa para copiar una cadena de ADN-, se completa el ADN de doble cadena. La transcripción del ARN tiene lugar mediante polimerasas celulares.

los del tipo II, cada cadena conteniendo un gen habrá de ser transcrita a ARN (+) mediante una transcriptasa viral.

- **Tipo IV.** Virus con ARN de doble cadena, en varios segmentos (ej. Reovirus). En éstos, cada uno de los filamentos (-) es copiando a ARN (+) mediante una transcriptasa viral originando así otros tantos ARNm monocistronicos.
- **Tipo V.** Corresponde a los Retrovirus que desarrollan el proceso de una forma particular. Como más adelante se describirá, este grupo hace una copia de su genoma en ADN que se integrará en el genoma celular, a partir del cual se expresará formando ARNm por un proceso normal de transcripción. Cuenta para ello con un enzima exclusivo que debe aportar el virus, junto con el material genético, la *transcriptasa inversa*, capaz de generar una copia de ADN utilizando como molde el ARN viral.

**Traducción.** Los ARNm del virus son traducidos aprovechando los ribosomas, enzimas, precursores y factores de la célula huésped, desplazando previamente a los mensajeros celulares. La síntesis de proteínas responde a dos momentos, *síntesis temprana* que tiene lugar en los momentos iniciales de la infección, en la que son codificadas polimerasas, promotores, enzimas de regulación y proteasas. Posteriormente, tendrá lugar una *síntesis tardía*, en la que el proceso se orienta a la síntesis masiva de proteínas estructurales así como de regulación relacionadas con el ensamblaje de la cápside y factores de liberación.

Los virus con una sola molécula de ácido nucleico que contiene la totalidad de su genoma se expresan sintetizando una única molécula precursora poli-proteica que posteriormente sufre un proceso de clivaje específico por acción de proteasas virales, dando lugar a las distintas proteínas que requiere el virus. Cuando el genoma va repartido en varias cadenas, serán sintetizados otros tantos ARNm que codificarán proteínas separadas.

**Replicación.** Para proveer de suficientes copias de genoma vírico que se incorporarán a cápsides neoformadas, tiene lugar un proceso de replicación que adoptará formas específicas según el tipo de cadena que ostente el virus. En los virus de ARN de cadena simple, por mediación de replicasa víricas, tiene lugar la formación de intermediarios de signo contrario al del genoma viral para, posteriormente, ser utilizados cada uno de ellos como molde de copia, en una nueva acción de la replicasa, dando lugar a cadenas de ARN con el signo apropiado. En los de ARN de doble cadena, un enzima transcriptasa vírica reproduce las cadenas de signo + y posteriormente una replicasa efectúa la síntesis de las cadenas complementarias, de signo -, que se aparearán convenientemente dando lugar a réplicas de doble cadena. Por su parte, los retrovirus obtienen copia del genoma vírico mediante transcripción normal del ADN insertado en el genoma celular, utilizando ARN-polimerasas del huésped, aunque en algunos casos la síntesis tiene lugar en el citoplasma, y utilizan para

ello polimerasas de la célula huésped (ej. Adenovirus) o, por el contrario, ADN-polimerasas codificadas a partir de ARNm vírico (ej. Herpesvirus).

## Morfogénesis vírica y liberación celular

Corresponde a la fase donde tiene lugar el ensamblaje de la cápside y la incorporación del genoma vírico junto a las proteínas que hayan de ir junto a éste en la nucleocápside, posterior maduración del conjunto y salida definitiva de virión al exterior. Este proceso discurre con algunas diferencias, según el tipo de virus en cuestión.

**Virus sin cubierta.** En los virus de ARN desnudos, se advierte que la aparición de la cápside y la incorporación del ácido nucleico es un proceso casi simultáneo, mientras que en los ADN, difieren en el tiempo. Las proteínas de la cápside surgen primero como cadenas polipeptídicas que se asocian para formar capsómeros que finalmente se organizan primero como procápsides y más tarde como verdaderas nucleocápsides, tras la incorporación del ácido nucleico.

La entrada del ácido nucleico va generalmente asociada a la activación de precursores proteicos que fijan el ácido nucleico y sellan la cápside. Se ha visto que en la maduración del poliovirus, la entrada del ARN vírico activa el desdoblamiento de un precursor polipeptídico, que determina la aparición de otro polipéptido que cubre y cierra la cápside. Una vez formados se acumulan en el citoplasma, próximos al lugar de salida, que tiene lugar por mediación de pequeñas yemas que se abren al exterior o por autólisis celular. Los virus que maduran en el núcleo celular muestran una liberación más lenta tendiendo a acumularse en el citoplasma celular.

**Virus con cubierta.** En este tipo de virus es necesario que se produzca la unión de las proteínas de la cápside con el ácido nucleico para que se inicie la formación de la cubierta. Las proteínas de la cápside pueden observarse poco tiempo después de la infección en la proximidades del núcleo o, en algunos casos, dentro de éste (ej. peste aviar, gripe), probablemente como mecanismo para proteger el ácido nucleico de la acción de nucleasas citoplasmáticas. Paralelamente, en determinados puntos de membrana, por lo general celular y en algunos casos la nuclear, comienzan a insertarse proteínas víricas que desplazan a las propias de la célula. Las glucoproteínas emergen hacia fuera, en la cara externa, mientras que las que constituyen la matriz quedan ubicadas en el lado citoplasmático de la membrana, fijas probablemente al extremo interior de las glucoproteínas. Hacia estos lugares se desplazan las nucleocápsides, de manera que se adhieren a la proteína matriz y por gemación comienza a formarse una esfera alrededor de la cápside que finalmente se escinde, liberándose así la partícula vírica.

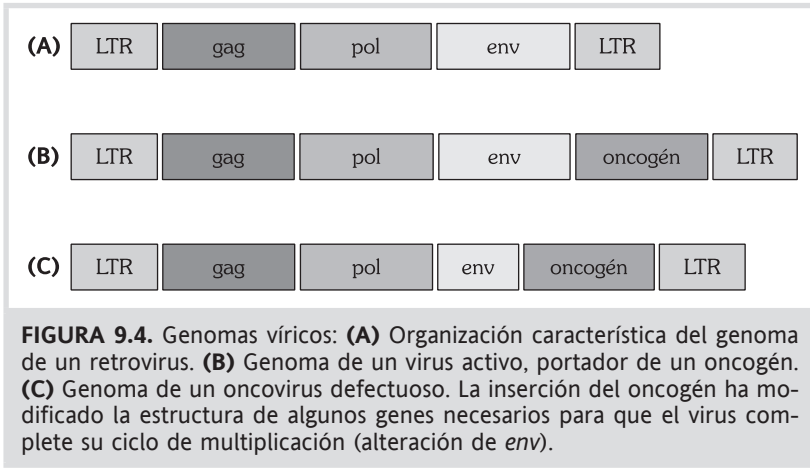
## TRANSFORMACIÓN CELULAR A CARGO DE VIRUS, ONCOGÉNESIS VÍRICA

---

La infección de ciertas células animales por determinados virus puede producir alteraciones en el genoma celular que conducen a la transformación de éste en neoplásica, originando así diferentes tipos de tumores. Virus con ADN y ARN, especialmente los retrovirus, constituye los representantes más notorios de virus oncógenos.

Existen en el genoma de las células determinados genes cuya expresión controlan la tasa de crecimiento y multiplicación celular codificando en general para tirosina-quinasa, proteína G, factores de crecimiento, receptores de hormonas, entre otros. Se ha comprobado que gran parte de su secuencia coincide con otros genes relacionados con la aparición de tumores, los *oncogenes*, por lo que se les conoce como proto-oncogenes. La transformación de un proto-oncogén en oncogén activo puede producirse por mutación en zonas específicas de control del gen, como lograron demostrar Tabin y colaboradores, en relación con el oncogén del carcinoma de vejiga, el cual se diferenciaba del proto-oncogén en un pequeño segmento de bases en las que un triplete GGC se había modificado alterando una guanina por timina, GTC, codificando el aminoácido valina en lugar de glicina. Una alteración de esta naturaleza en una región de control del gen que modula la proliferación celular (proto-oncogén) puede determinar su transformación en oncogén activo y el crecimiento y multiplicación descontrolada de la célula y, por consiguiente, su malignización. Pero también puede suceder que la presencia del oncogén sea consecuencia de la incorporación en la célula de un genoma extraño, a través de una infección vírica. En efecto, bien porque el virus sea portador del mismo o bien porque el genoma vírico se integre en una región próxima a un proto-oncogén que resulte transformado por los promotores víricos, la consecuencia de ello puede ser la transformación de la célula. Se conoce un número importante de retrovirus que contienen, además de su genoma, genes adicionales que tienen el carácter de oncogén (figura 9.4), procedentes de las células que infecta. Durante el proceso de multiplicación los virus se apropian de genes de la célula huésped. En algunos casos pueden tratarse de proto-oncogenes celulares que son fragmentados durante su incorporación al genoma viral o pueden ser objeto de mutaciones en los posteriores ciclos de replicación, situaciones que, en cualquier caso, podría provocar su transformación en oncogenes. Se ha comprobado, por ejemplo, que la transcriptasa inversa tiene una frecuencia de error relativamente alta (1 nucleótido por cada 20.000 inserciones). Un fenómeno como este que explica la alta capacidad de variación que tienen los retrovirus, puede justificar también la aparición de mutaciones que provoquen la transformación en oncogén. Se conocen más de 40 oncogenes retrovirales, algunos de los cuales tienen gran semejanza con los encontrados en determinados tumores humanos.





## RETROVIRUS

Son ARN-virus en cuyo ciclo de multiplicación se produce la integración del genoma vírico en el ADN celular, gracias a la acción de un enzima característico, la transcriptasa inversa que permite la formación de una copia complementaria de ADN a partir del ARN vírico. Su importancia estriba en que muchos de sus integrantes están relacionados con la aparición de tumores (*oncovirus*) y otros con síndromes de inmunodeficiencia (*lentivirus*). Su transmisión puede ser por vía *endógena*, cuando integrados en forma de provirus, se propagan con la división celular, de células madres a células hijas, o bien *exógena* cuando se produce la infección de unas células a otras (VIH-virus del SIDA- o HTLV-virus de la leucemia de células T humanas).

Poseen una cubierta externa formada por una bicapa lipídica procedente de la membrana celular en la que se incorporan proteínas víricas glucosiladas en forma de espículas con especificidad para los receptores CD4. Disponen de una matriz proteica (proteína p17) y una estructura rígida central que forma la nucleocápside (proteína p24). El material genético está constituido por dos cadenas de ARN monocatenario y acompañado a éstas se disponen moléculas de transcriptasa inversa que se fijan al ácido nucleico. Los retrovirus cuentan sistemáticamente con tres genes: **gag**, que codifica la poliproteína que contiene las proteínas integrantes del núcleo del virus y proteasa vírica. El gen **pol** expresa una poliproteína que contienen la transcriptasa inversa la cual dispone de dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , siendo codificada habitualmente la unidad  $\beta$ , puesto que la  $\alpha$  es un fragmento contenido en ésta, que se extrae por medio de una proteasa vírica. La poliproteína contiene además un enzima integrado necesario para unir el ADN vírico al genoma celular. Finalmente, el gen **env** codifica otra poliproteína de la cual se obtienen las proteínas que compo-

nen la cubierta del virus. Cada extremo de la cadena de ARN muestra una secuencia de varios centenares de nucleótidos que se conoce como fragmento LTR (repeticiones terminales largas), las cuales resultan copiadas en ADN viral por la transcriptasa inversa. Tales secuencias contienen información necesaria para el proceso de integración y porciones de control de la expresión génica viral.

La transcriptasa inversa regula tres tipos de reacciones:

- a) Síntesis de ADN dependiente de ARN.
- b) Degradación de ARN.
- c) Síntesis de ADN dirigida por ADN.

Para que se inicie su actividad es necesario un ARN<sub>t</sub> (transferente) que actúe como cebador, el cual forma parte del contenido del virus, procedente de infecciones anteriores, apareándose en el extremo 3', con la secuencia complementaria correspondiente al ARN vírico. La dirección de síntesis del ADN es 5'-3', como es normal en las ADN y ARN polimerasas. Lo mismo que sucede con otras polimerasas de ARN, esta transcriptasa no tiene la capacidad de corrección de errores de inserción por lo que, como se indicó con anterioridad, mantiene una tasa relativamente alta de error, lo que constituye una característica de la replicación de los genomas basados en ARN y por la misma razón, justifica la elevada variabilidad en las cepas víricas de esta naturaleza.

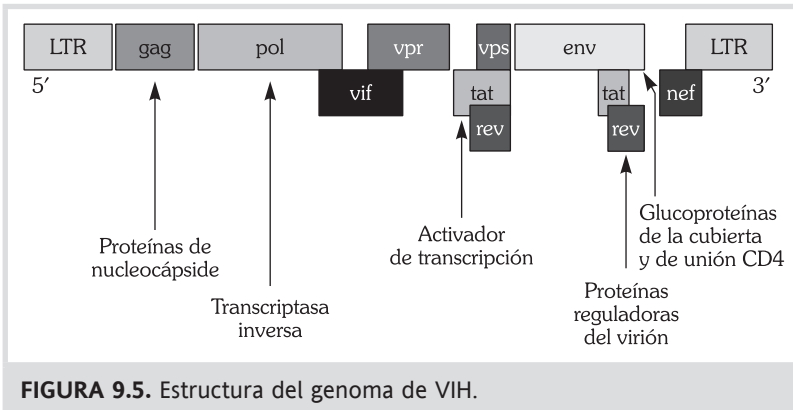
En relación al ciclo replicativo de los retrovirus, responde al esquema general de infección vírica:

- a) Adsorción, fusión e internalización del virus gracias a receptores específicos.
- b) Transcripción inversa, con génesis de una primera cadena de ADN complementaria de la de ARN y posterior construcción de la segunda cadena de ADN tras la degradación enzimática de la de ARN originaria.
- c) Integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped, proceso en el que también participan enzimas reparadores de la célula que completan el proceso de inserción como si se tratase de la reparación de una cadena de ADN dañada.

Si el retrovirus es portador de un oncogén podría provocar la transformación de la célula en neoplásica. En caso de virus no oncogénicos, el gen vírico integrado se expresa para dar lugar a ciclos proliferativos que pueden determinar la muerte celular, tras la expresión temprana de proteínas reguladoras y tardía de los genes estructurales, morfogénesis del virus, maduración y salida. Puede suceder, sin embargo que tras la inserción del ADN vírico en el genoma celular, se inicie una fase de latencia que dure hasta que determinados factores de activación sean estimulados, lo que determinará el reinicio del ciclo de multiplicación.

**Virus de la inmunodeficiencia humana VIH.** Es un retrovirus perteneciente al grupo de Lentivirus que constituye el factor causal del Síndrome de Inmunodeficiencia en el hombre. Actúa con preferencia sobre los receptores DC4 de los linfocitos T y otras líneas celulares que incluyen monocitos y macrófagos, células de la microglía, células de Langrehans, células gliales, fibroblastos, entre otras. La infección comienza por a interacción de proteínas de envoltura (gp 120 en VIH1 y gp 125 en VIH2), con receptores CD4 y  $\beta$ -quimiocinas del tipo CCR5 y CSCR4. Seguidamente tiene lugar la fusión de membranas que está mediada por proteínas transmembrana de la cubierta (gp41) y posterior internalización del virus. Una vez liberado el contenido de la nucleocápside, entra en acción la transcriptasa inversa y se produce la integración del genoma viral en el ADN celular, dando lugar a un provirus. Sigue a continuación un período de latencia prolongado, en el que la presencia del provirus en la célula no produce manifestaciones de enfermedad ni alteraciones patológicas.

Diversos mecanismos pueden reactivar el proceso de infección. Se han señalado la presencia de antígenos y la acción de citoquinas o de mitógenos como estímulos que pueden activar factores transcripcionales (genes *tat* y *vpr*) (figura 9.5), cuya expresión coincide con un incremento de ARN y proteínas virales, con lo que termina la fase de latencia. En el VIH, la expresión génica sigue también una temporalización de manera que se produce una fase temprana con la manifestación de genes reguladores (*tat* y *vpr*), a la que sigue otra tardía en la que el protagonismo es para genes estructurales y enzimáticos (*gag*, *pol* y *env*) y un gen regulador (*rev*).



**FIGURA 9.5.** Estructura del genoma de VIH.

El montaje del virus se inicia con la agregación citoplasmática de la nucleoproteína con proteínas procedentes de la expresión de los genes *gag* y *pol*, constituyendo así la nucleocápside, la cual se traslada a la membrana celular, sobre la que se han añadido las proteínas víricas de la cubierta (glucosilada y matricial). Se recubre la nucleocápside con ella y se activa el proceso de gemación

por mediación de la proteína vpu. Por último tiene lugar el desprendimiento del virus que previamente ha activado el factor de infectividad (vit). Este paso lleva consigo la lisis de la célula infectada.

La reducción en el número de linfocitos T CD4 facilitados y la producción de moléculas inmunosupresoras codificadas por el virus (gp 120, gp 141) produce una importante disminución de la respuesta inmune que hace vulnerable al individuo a infecciones oportunistas, desarrollo de células neoplásicas y disminución de la hipersensibilidad retardada. Alterna además el normal funcionamiento de las células T que disminuyen la citotoxicidad específica, reducen su capacidad de cooperación con linfocitos B y la producción de interleucina IL-2 e interferón  $\gamma$ . Paralelamente, otras estirpes celulares se ven alteradas: tiene lugar una activación policlonal de linfocitos B y la reducción de la quimiotaxis y la expresión de antígenos HLA-II en monocitos y macrófagos. Todo ello conduce a una situación de inmunodepresión severa y permanente y la muerte por infecciones oportunistas se produce con una tasa muy elevada.

## MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A VIRUS

---

En los animales, el sistema inmunitario cuenta con mecanismos capaces de enfrentarse a infecciones por virus. Así, la posibilidad de responder frente a los antígenos virales con anticuerpos específicos, ha permitido la preparación de vacunas que logran una inmunidad eficaz contra un importante número de enfermedades víricas. Por el contrario, debido a estrategias evasivas por parte de los virus y de la elevada capacidad de variación de los determinantes antigénicos que manifiestan algunos de ellos, hacen poco eficaces, si no inútiles, el uso de vacunas frente a éstos. Una camino alternativo es el que ofrece la farmacoterapia utilizando productos que actúen específicamente inhibiendo enzimas o factores de regulación claves en el proceso de multiplicación viral. Por ejemplo la AZT (3' azido-2-didesoxitimidina) capaz de bloquear la actividad de la transcriptasa inversa en los linfocitos T CD4 infectados, representa una de las mejores armas actuales en la lucha contra el SIDA y ha permitido aumentar la esperanza de vida en pacientes aquejados de esta enfermedad.

Por otra parte, la mayoría de las células animales tienen la capacidad de producir, ante una infección vírica, ciertas moléculas proteicas, capaces de activar la expresión de genes que producen el bloqueo de la replicación vírica o provocar efectos similares, proporcionando una resistencia frente a una amplia gama de virus. Son los denominados *interferones*, que corresponden a dos grupos diferentes, los de **Tipo I** (*interferones*  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\omega$ ) que son producidos por la mayoría de las células del organismo y están bien capacitados para promover resistencia vírica y los de **Tipo II** (*interferón*  $\gamma$ ), cuya síntesis se produce solo en dos estirpes celulares, linfocitos T y células NK, sustancia clave en la coordinación de maniobras defensivas del sistema inmunitario.

---

**PREGUNTAS TEST**

---

**1 Caracteres generales de los virus:**

- A Son agentes infecciosos de los animales y vegetales.
- B Todos están formados por ADN y proteínas.
- C No contienen lípidos.
- D Algunos poseen ADN y ARN conjuntamente.
- E Son incapaces de expresar por sí solos la información genética.

**2 Señale la afirmación correcta:**

- A La mayoría de los virus son parásitos celulares.
- B Los virus infectan cualquier tipo de célula, indistintamente.
- C Los virus manifiestan actividades vitales sólo durante su permanencia en la célula huésped.
- D Los virus carecen de características propias de seres vivos.
- E C y D son correctas.

**3 Estructura de los virus:**

- A Poseen una cápsula proteica rodeando a los ácidos nucleicos.
- B Contienen proteínas de la matriz que se distribuyen por la cara interior de la cubierta.
- C tienen glucoproteínas que ponen en contacto la matriz con el exterior atravesando la membrana lipídica.
- D En ocasiones contienen ARN bicatenario.
- E Pueden incorporar genes extraños a su genoma.

**4 Indique cual de los siguientes componentes no forman parte de la nucleocápside:**

- A Capsómeros.
- B ADN.
- C Glucoproteínas.
- D Nucleoproteínas.
- E Enzima transcriptasa.

**5 Los virus son parásitos celulares:**

- A Facultativos.
- B Exclusivamente animales.
- C Anaerobios.
- D Sólo de bacterias y de células animales.
- E Todas son correctas.

**6 Una estructura opcional en los virus es:**

- A La cápside.
- B La nucleoproteína.
- C El ácido nucleico.
- D La cubierta lipídica.
- E Todas son correctas.

**7 Las proteínas de la matriz unen:**

- A La capa lipídica con la nucleocápside.
- B Las glucoproteínas con el ácido nucleico viral.
- C El ácido nucleico con la nucleocápside.
- D La capa lipídica con receptores.
- E Correctas A y C.

**8 En los virus con cubierta:**

- A Las proteínas glucosiladas se extienden por el lado interior de la misma.
- B Unidades de nucleoproteína se proyectan hacia el exterior de la capa lipídica.
- C Las proteínas de la cápside se insertan en la bicapa lipídica.
- D Glucoproteínas víricas se insertan en la bicapa lipídica.
- E Proteínas del huésped constituyen la matriz.

**9 Los protómeros son unidades estructurales propias de:**

- A La cubierta en virus encapsulados.
- B Nucleocápside de virus icosaédricos.
- C Cápside de virus helicoidales.
- D Nucleoproteínas que van unidas al ácido nucleico del virus.
- E La matriz proteica.

**10 En relación a las unidades que constituyen la cápside de los virus icosaédricos:**

- A Son capsómeros formados de una o varios tipos de proteína.
- B Se denominan protómeros constituidos por dos o más tipos de proteína.
- C Son monómeros de un sólo tipo de proteína.
- D Son dímeros formados por dos tipos de proteínas.
- E Todas las respuestas son incorrectas.

**11 La capacidad hemaglutinizante del virus de la gripe es debido a:**

- A) Receptores específicos situados en la cápside.
- B) La presencia de la bicapa lipídica en la cubierta.
- C) La capacidad antigénica de proteínas matriciales.
- D) Los glucolípidos que forman parte de la cubierta exterior.
- E) Las glucoproteínas que atraviesan perpendicularmente la capa lipídica.

**12 El genoma vírico:**

- A) La información genética que contiene es grande.
- B) En algunos virus hay un solapamiento de genes.
- C) Los virus que contienen ARN poseen un núcleo de genes más elevado que los de ADN.
- D) El genoma tiene exclusivamente configuración circular.
- E) Algunos genes víricos pueden transformarse en oncógenos.

**13 El genoma viral se encuentra dispuesto:**

- A) En cadenas de ADN y ARN que se sitúan conjuntamente en la cápside.
- B) En determinados casos, en cadenas circulares de ARN.
- C) Nunca en fragmentos separados de ácido nucleico.
- D) En forma de ADN o ARN mono o bi-catenario, pero nunca ambos a la vez.
- E) A y B son correctas.

**14 El virus del sarampión porta su genoma en:**

- A) ADN bicatenario en anillo.
- B) ARN y utiliza transcriptasa inversa.
- C) ARN monocatenario.
- D) ADN monocatenario.
- E) ARN bicatenario.

**15 En los virus de ARN:**

- A) Las cadenas son dobles y mayores que las de ADN.
- B) Las cadenas son siempre simples.
- C) Aparecen siempre dos o más cadenas dobles o simples.

- D) Las cadenas son siempre lineales y menores que los de ADN.
- E) Correctas B y D.

**16 Con respecto a la información genética contenida en el ácido nucleico del virus:**

- A) Contiene sólo la necesaria para sintetizar la cápside.
- B) En ocasiones incorpora genes procedentes del huésped.
- C) Lleva información para codificar proteínas estructurales y de control.
- D) Contiene información para la codificación de la membrana lipídica, en los encapsulados.
- E) Son correctas B y C.

**17 En relación con el ciclo de multiplicación viral:**

- A) La vía lisogénica es propia de virus moderados.
- B) En la vía lisogénica, la forma que adopta el virus establece en el huésped se denomina provirus.
- C) Es posible que un provirus se reactive, en determinadas circunstancias.
- D) Algunos provirus no integran su ácido nucleico en el ADN celular.
- E) Todas son correctas.

**18 Señale lo incorrecto:**

- A) Los hematíes son resistentes a las glucoproteínas del virus de la gripe.
- B) Las células con receptores CD4 son sensibles al VIH.
- C) Las células permisivas carecen e impiden determinados pasos del ciclo del virus.
- D) La adsorción se inicia gracias a interacciones moleculares generalizadas.
- E) Los fagos infectan sólo las células procariotas.

**19 Se denominan células permisivas, respecto de un determinado virus a las que permiten:**

- A) La realización del ciclo completo del virus.
- B) Sólo la adsorción a su superficie.
- C) Sólo la adsorción y fijación.
- D) La interiorización, pero no la culminación del ciclo completo.
- E) Ninguna es correcta.



**20 Con respecto a la penetración del virus:**

- A Los virus sólo introducen el ácido nucleico en el interior de la célula.
- B Los fagos pueden introducir opcionalmente su ADN.
- C Los virus animales se introducen completos en las células que infectan.
- D Algunos virus animales sólo introducen proteínas víricas necesarias para su ciclo.
- E A y D son correctas.

**21 Sobre la multiplicación viral:**

- A Penetran íntegramente en la célula huésped.
- B Solamente se multiplica en el interior de la célula.
- C Hay virus que permanecen incorporados al genoma de la célula huésped.
- D La vía lisogénica es característica de los virus de formas virulentas.
- E Mediante la vía lisogénica, un virus se puede multiplicar más rápido que por la vía lítica.

**22 En el interior de la célula, la multiplicación del virus:**

- A Es siempre en el citoplasma celular.
- B Se produce exclusivamente en el núcleo.
- C En el virus de la gripe se produce en las mitocondrias.
- D Algunos virus de ARN utilizan polimerasas del huésped.
- E Todas las respuestas son falsas.

**23 En relación con el acceso del virus al interior celular:**

- A Puede ser por traslocación directa, desde el exterior.
- B En algunos casos, el virus provoca la formación de un fagosoma.
- C Los virus con cubierta fusionan la doble capa lipídica con la membrana celular.
- D Son ciertas B y C.
- E Todas son correctas.

**24 La fase de eclipse se caracteriza por:**

- A La aparición súbita de virus infectantes.
- B La imposibilidad de recuperar viriones infectantes a partir de la célula.
- C La imposibilidad de recuperar ni viriones ni ácido nucleico infectante.

- D La entrada en estado de latencia del proceso infeccioso.
- E B y C son correctas.

**25 En la expresión del genoma vírico:**

- A En el proceso de transcripción el virus utiliza sus polimerasas.
- B El tipo V de los ARN-virus contiene un enzima denominado transcriptasa inversa que genera una copia de ARN a partir de ADN.
- C Los ARNm se traducen utilizando las mitocondrias, precursores y mensajeros de la célula huésped.
- D El proceso de síntesis tardía utiliza polimerasas, enzimas de regulación y proteasas.
- E Los ARN de doble cadena utilizan una transcriptasa vírica que reproduce las cadenas de signo - para efectuar la síntesis de los de signo +.

**26 Son procesos propios de la expresión del genoma vírico:**

- A Transcripción en ARNm.
- B Delección.
- C Replicación en ARNt.
- D Transcripción inversa en ARN de doble cadena.
- E A, C y D son correctas.

**27 Con respecto a la transcripción:**

- A El objetivo es la formación de ARN transferentes.
- B Se realiza siempre con polimerasas celulares.
- C Utiliza polimerasas celulares en algunos ARN-virus.
- D Se realiza en dirección  $3' \rightarrow 5'$  en virus con ARN.
- E Es necesaria la participación de una polimerasa vírica en ARN-virus.

**28 En relación con la transcripción en virus de ADN:**

- A En los monocatenarios es necesario completar previamente la condición de doble cadena.
- B Utilizan directamente polimerasas celulares.
- C Se realiza en dirección  $5' \rightarrow 3'$ .
- D No requieren la participación de transcriptasa inversa.
- E Todas son correctas.

**29 En el caso de los virus tipo II:**

- A) Requieren la participación de la transcriptasa inversa dependiente de ARN.
- B) Debe aportar ARN polimerasas dependientes de ARN.
- C) Utilizan directamente su ácido nucleico como ARN mensajero.
- D) Es obligada la transcripción de su ácido nucleico a ARN (+).
- E) Son correctas B y C.

**30 Los ARNm del virus:**

- A) Desplazan a los ARNm celulares de los ribosomas.
- B) No pueden utilizar ARNt celular.
- C) Solo utilizan ribosomas celulares y transferentes víricos.
- D) Codifican en primer lugar proteínas estructurales.
- E) Correctas A y B.

**31 En los virus desnudos, la aparición de cápsides e incorporación del ácido nucleico:**

- A) Se hacen de manera simultánea en todos los casos.
- B) En los de ARN son procesos que se producen casi al mismo tiempo.
- C) En los de ADN se produce al mismo tiempo.
- D) Son procesos que se dan independientemente del ácido nucleico que porte el virus.
- E) Son simultáneos en el caso de virus lisogénicos.

**32 Con respecto a los virus con cubierta:**

- A) Se forma con anterioridad a la aparición de la cápside.
- B) Esta se forma siempre a partir de la membrana celular.
- C) En ocasiones la membrana puede proceder del núcleo de la célula.
- D) Las glucoproteínas se incorporan una vez acoplada la membrana a la cápside.
- E) Las proteínas de la matriz son las últimas en incorporarse a la nueva partícula vírica.

**33 Relacionar las siguientes enfermedades: gripe, herpes, viruela, respiratoria-gastrointestinal y rabia con tipos de ARN y ADN.**

**34 Un proto-oncogén es:**

- A Una secuencia cualquiera mutada en el genoma de una célula.
- B Un fragmento de ácido nucleico vírico potencialmente oncogénico.
- C El primer paso en la malignización de una célula.
- D Un gen normal de una célula que controla procesos de crecimiento y proliferación celular.
- E Un gen vírico permanentemente insertado en el genoma celular.

**35 En relación con la oncogénesis vírica:**

- A Sólo los retrovirus son oncógenos.
- B Los virus oncógenos son de ARN.
- C Cualquier virus es potencialmente oncógeno.
- D Los virus oncógenos adoptan la vía lítica de infección.
- E Todas la respuestas son incorrectas.

**36 Un oncogén puede aparecer en la célula por:**

- A Una mutación en promotores de genes estructurales.
- B Alteraciones puntuales en zonas de control de genes que codifiquen tirosina-quinasa.
- C Inserción directa por infección de un virus oncógeno.
- D Por modificación de un proto-oncogén por inserción próxima de un genoma extraño.
- E Correctas B, C y D.

**37 Los lentivirus son:**

- A Virus lisogénicos de ADN.
- B Retrovirus relacionados con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- C Retrovirus productores de tumores.
- D Virus de ARN cíclico.
- E Ninguna respuesta es correcta.

**38 En los retrovirus, el gen que codifica la transcriptasa inversa es:**

- A pol.
- B gag.
- C rev.
- D env.
- E tat.

**39 En relación con la transcriptasa inversa:**

- A Se sintetiza como una poliproteína.
- B Participa en la síntesis de ADN en dirección 3' → 5'.
- C Se sintetiza junto con un enzima integrado.
- D Sintetiza ADN a partir de ARN transferente.
- E A y C son correctas.

**40 La transcriptasa inversa participa en la:**

- A Síntesis de ARN dependiente de ADN.
- B Degradación de ARN.
- C Síntesis de ADN dependiente de ARN.
- D Reparación de cadenas de ADN erróneas.
- E B y C son correctas.

**41 El VIH, además de fijarse a linfocitos T-CD4, presenta afinidad por:**

- A Fibroblastos.
- B Histiocitos.
- C Macrófagos.
- D Miocitos.
- E A y C son correctas.

**42 La reactivación del proceso de infección del VIH se produce por:**

- A Activación temprana de genes gag y pol.
- B Estímulos como la presencia de citoquinas que estimulan genes como tat y vpr.
- C Efecto de mitógenos sobre genes rev, pol y vit.
- D Acción de citoquinasa sobre genes pol, gag y tat.
- E Todas son correctas.

**43 En el virus VIH, la proteína vpu provoca:**

- A Activación de la síntesis de la nucleocápside.
- B Inicio del desplazamiento de la nucleocápside hacia la membrana celular.
- C La inserción de glucoproteínas en la membrana de la cápsula.
- D Activa la infectividad del virus.
- E Activa el proceso de gemación para la salida del virus.

**44** El último paso anterior a la salida del virus VIH, al final del ciclo infectivo es:

- A) Adición de glucoproteína por medio del enzima vpu.
- B) Actuación de la proteína gap que inicia la gemación.
- C) Acción de la proteína vip que activa la infectividad del virus.
- D) Estimulación de la gemación por la proteína rev.
- E) Correctas C y D.

**45** La entrada del ácido nucleico vírico y sellado de la cápside, para la constitución de la nucleocápside va asociada a:

- A) La activación de genes estructurales.
- B) La activación de precursores proteicos.
- C) Glicosilación de proteínas de membrana.
- D) La acción de enzimas integrasas.
- E) La acción de enzimas duplicasas.

**46** La disminución de la quimiotaxis y de la expresión de antígeno HLA-II, es un efecto propio de la infección del VIH sobre:

- A) Linfocitos T.
- B) Linfocitos B.
- C) Monocitos.
- D) Macrófagos.
- E) C y D son correctas.

**47** La acción de la 3-azido-2-desocitimidina se ejerce sobre:

- A) Transcriptasa inversa.
- B) Receptores CD4.
- C) Replicasa de ARN.
- D) Integrasa de ADN.
- E) Transcriptasa de ADN.

**48** En relación con la producción de interferones:

- A) Se sintetizan por células específicas.
- B) La mayoría de las células producen interferones  $\alpha$  y  $\beta$ .
- C) Los linfocitos T son productores de interferón  $\gamma$ .
- D) La producción de interferones tiene lugar en células infectadas por virus.
- E) Son correctas B, C y D.

**49** En relación con retrovirus:

- A) Cuando contienen un oncogén adoptan la vía lítica de infección.
- B) La transcriptasa tiene también acción degradadora de ARN.

- C) Requieren un ARNt viral para iniciar la transcripción del genoma.
- D) Son incapaces de promover la producción de interferón.
- E) Correctas B y C.

**50 Una característica distintiva de los virus es:**

- A) Que pueden disponer de ácido nucleico ADN o ARN.
- B) Poseen una estructura simple.
- C) Su particular ciclo de vida.
- D) Que su constitución es proteica.
- E) B y C son correctas.

**51 En relación con la expresión de su genoma, los virus:**

- A) De ARN (-) requieren de forma ineludible la participación de una transcriptasa viral.
- B) De ADN no pueden utilizar ARN polimerasas celulares.
- C) Los de ARN (+) no pueden utilizar polimerasas celulares.
- D) Los de ARN (+) necesitan una transcriptasa viral.
- E) A y B son correctas.

**52 En un virus oncogénico:**

- A) Por lo general, su genoma modificado hace imposible la vía lítica.
- B) Habitualmente muestra su capacidad oncogénica sobre diferentes organismos.
- C) Son de ARN y ADN.
- D) Inducen su acción directamente o provocando la transformación de un proto-oncogén celular.
- E) Todas son correctas.

**53 Los retrovirus:**

- A) Sistemáticamente poseen los genes pol, gag, env.
- B) Son todos oncógenos.
- C) Algunos se transmiten en forma de provirus.
- D) Presentan la matriz constituida por proteínas p17 y p120.
- E) A y C son correctas.

**54 Los virus de ARN de cadena doble:**

- A) Utilizan directamente polimerasas celulares.
- B) Requieren la participación de transcriptasa viral.
- C) Necesitan ADN-polimerasas.
- D) Necesitan ARNt como cebador.
- E) Todas son incorrectas.

**55 En el virus de la gripe las proteínas de la cápside, una vez formadas, se disponen en:**

- A) El núcleo.
- B) El retículo endoplasmático.
- C) Las mitocondrias.
- D) La membrana celular.
- E) Todas son incorrectas.

**56 El proceso por el que el virus obtiene numerosas copias de su genoma corresponde a:**

- A) Trasducción.
- B) Traducción.
- C) Transcripción.
- D) Replicación.
- E) Transcripción inversa.

---

**RESPUESTAS RAZONADAS**

---

**1**  E) A pesar de disponer de información genética carecen de maquinaria capaz de expresarla por lo que han de utilizar la de las células que infectan.

**2**  C) Por carecer de los dispositivos necesarios para expresar la información genética, los virus manifiestan actividad propia de los seres vivos mientras se encuentran desarrollando su ciclo de infección.

**3** Todas son correctas.

**4**  C) Las glucoproteínas son propias de la cubierta.

**5**  E) Los virus son parásitos celulares obligados, específicos de diferentes tipos celulares procariontes y eucariontes.

**6**  D) En algunos casos, alrededor de la nucleocápside se extiende una cubierta lipídica con proteínas virales.



**7** **A** Las proteínas de la matriz se distribuyen por la cara interior de la cubierta, estableciendo una conexión entre ésta y la cápside.

**8** **D** En los virus con cubierta, las glucoproteínas víricas se insertan en la bicapa lipídica de forma perpendicular a ésta, proyectándose hacia el exterior.

**9** **C** La cápside en los virus helicoidales muestran un sólo tipo de proteína que constituye protómeros.

**10** **A** En los virus icosaédricos la cápside se organiza a partir de unidades formadas por una o varias proteínas, denominadas capsómeros.

**11** **D** Las glucoproteínas que atraviesan perpendicularmente la membrana, formando prolongaciones que emergen hacia el exterior de la cubierta confieren determinadas propiedades al virus como por ejemplo la capacidad hemaglutinizante del virus de la gripe.

**12** **B** y **E**. **B** En algunos virus, sobre todo aquellos que contienen genomas pequeños, se ha comprobado un solapamiento de genes. **E** Algunos genes modificados pueden constituirse o transformarse en oncógenos.

**13** **D** El ácido nucleico de los virus puede ser ADN o ARN, sin que coexistan ambos, de cadena simple o doble.

**14** **C** Corresponde al grupo de los paramixovirus, que son de ARN monocatenario.

**15** **D** Las cadenas de ARN son lineales y de menor tamaño que las de ADN.

**16** **E** La información genética que contienen codifica para proteínas de control y estructurales, necesarias para la realización del ciclo de infección. También se ha observado que algunos virus incorporan en su genoma genes procedentes de la célula huésped.

**17** **E** La vía lisogénica caracteriza a los virus moderados frente a los virulentos que adoptan la vía lítica de infección. La adopción en éstos de una forma latente, generalmente por incorporación del genoma viral en el ADN celular, se denomina provirus. Algunos provirus como es el caso del herpesvirus, permanecen quiescentes en el citoplasma celular.

**18** **A** La capacidad de fijación de las glucoproteínas del virus de la gripe sobre moléculas de ácido siálico de las membranas de los hematíes, fenómeno que justifica la capacidad hemaglutinizante del virus, hacen de los glóbulos rojos células sensibles a la infección.

**19** **D** Las células permisivas, frente a un virus, permiten el desarrollo de los primeros pasos de la infección, incluso la interiorización, sin que sea posible culminar el proceso.

**20** **C** Tras la fijación del virus a la superficie celular, tiene lugar la penetración en su interior, completa en el caso de virus de células animales, a diferencia de lo que sucede con los bacteriófagos, en los que sólo se desplaza el contenido de la nucleocápside, al interior de la bacteria.

**21** **B** y **C**. **B** Los virus obtienen la energía y los materiales para su multiplicación de la célula huésped. **C** Los virus considerados moderados integran de una forma estable su genoma en la del huésped, constituyendo una forma latente que se conoce como provirus.

**22** **E** Algunos virus realizan el proceso de replicación en el citoplasma celular (Adenovirus). Los virus con ARN como ácido nucleico no pueden producir réplicas del mismo con polimerasas celulares porque éstas son dependientes de ADN.

**23** **E** El acceso al interior puede obedecer a tres mecanismos distintos: Fusión de la cubierta lipídica con la membrana celular; Inclusión en un fagosoma; Traslocación directa a través de la membrana celular.

**24** **B** La denominada fase de eclipse se caracteriza porque no es posible recuperar viriones infectantes a partir de la célula, pero sí ácido nucleico con capacidad infectiva.

**25** Ninguna es correcta.

**26** **A** Son procesos de la expresión del genoma vírico la transcripción de éste en ARNm y su correspondiente traducción por el dispositivo de síntesis celular, la replicación del ácido nucleico en numerosas copias es el objetivo final para lograr la multiplicación del virus. En el caso de los retrovirus tiene lugar un particular proceso de transcripción inversa de ADN a partir de ARN.

**27** [E] Los virus de ARN necesitan una transcriptasa de origen viral porque las existentes en la célula son dependientes de ADN y por tanto inservibles para los propósitos del virus.

**28** [E] En los virus que contienen ADN son utilizadas directamente las polimerasas celulares. En los de cadena simple ha de completarse previamente la cadena complementaria. La dirección de síntesis de todas las polimerasas es  $5' \rightarrow 3'$ . La transcriptasa inversa es utilizada solo por los retrovirus (ARN).

**29** [E] Disponen de una sola cadena de ARN (-) de sentido contrario a la del mensajero. El propio virus debe aportar una transcriptasa viral capaz de utilizar como molde una molécula de ARN (-). La actividad del enzima promueve la creación de 5 a 8 cadenas de ARN (+) mensajero que será utilizado para codificar proteínas virales.

**30** [A] Los ARNm del virus son traducidos aprovechando los ribosomas, enzimas, precursores y factores de la célula huésped, desplazando previamente a los mensajeros celulares.

**31** [B] En los virus de ARN desnudos, se advierte que la aparición de la cápside y la incorporación del ácido nucleico es un proceso casi simultáneo.

**32** [C] En este tipo de virus es necesario que se produzca la unión de las proteínas de la cápside con el ácido nucleico para que se inicie la formación de la cubierta. Las proteínas de la cápside pueden observarse poco tiempo después de la infección en las proximidades del núcleo o, en algunos casos, dentro de éste (ej. peste aviar, gripe), probablemente como mecanismo para proteger el ácido nucleico de la acción de nucleasas citoplasmáticas.

**33** Gripe ..... ARN monocatenario  
 Herpes ..... ADN bicatenario  
 Viruela ..... ADN bicatenario  
 Respiratoria-gastrointestinal ..... ADN bicatenario  
 Rabia ..... ADN monocatenario

**34** [D] Existen en el genoma de las células determinados genes cuya expresión controlan la tasa de crecimiento y multiplicación celular codificado en general para tirosina-quinasa, proteína G, factores de crecimiento, receptores de hormonas, entre otros. Se ha comprobado que gran parte de su secuencia coincide con otros genes relacionados con la aparición de tumores, los oncogenes, por lo que se les conoce como proto-oncogenes.

**35** [E] Los virus oncógenos pueden ser de ADN y ARN. Son virus que incorporan su genoma al celular en forma de provirus. Habitualmente la incorporación del oncogén al genoma del virus lo modifica de tal manera que lo hace incompetente para continuar con el proceso lítico de infección.

**36** [E] La transformación de un proto-oncogén en oncogén activo puede producirse por mutación en zonas específicas de control del gen. También puede suceder que la presencia del oncogén sea consecuencia de la incorporación en la célula de un genoma extraño, a través de una infección vírica.

**37** [B] Son retrovirus relacionado con síndromes de inmunodeficiencia adquirida.

**38** [A] El gen pol expresa una poliproteína que contiene la transcriptasa inversa la cual dispone de dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ .

**39** [E] La transcriptasa inversa se sintetiza como una poliproteína que contiene, además, un enzima integrasa necesario para unir el ADN vírico al genoma celular. La dirección de síntesis del ADN es  $5' \rightarrow 3'$ , como es normal en las ADN y ARN polimerasas.

**40** [E] La transcriptasa inversa regula tres tipos de reacciones: a) Síntesis de ADN dependiente de ARN, b) Degradación de ARN y c) Síntesis de ADN dirigida por ADN. Para que inicie su actividad es necesario un ARNt (transferente) que actúe como cebador, el cual forma parte del contenido del virus, procedentes de infecciones anteriores.

**41** [E] El VIH es un retrovirus perteneciente al grupo de Lentivirus que constituye el factor causal del Síndrome de Inmunodeficiencia en el hombre. Actúa con preferencia sobre linfocitos T CD4 y otras líneas celulares que incluyen monocitos y macrófagos, células de la microglía, células de Langerhans, células gliales y fibroblastos, entre otras.

**42** [B] Diversos mecanismos pueden activar el proceso de infección. Se han señalado la presencia de antígenos y la acción de citoquinasas o de mitógenos como estímulos que pueden activar factores transcripcionales.

**43** [E] En el ciclo de multiplicación del VIH, se activa el proceso de gemación por mediación de la proteína vpu.

**44** **C** Por último tiene lugar el desprendimiento del virus que previamente ha activado el factor de infectividad (vit).

**45** **B** La entrada del ácido nucleico va generalmente asociada a la activación de precursores proteicos que fijan el ácido nucleico y sellan la cápside.

**46** **E** En la infección por VIH, además de los efectos sobre los linfocitos T CD4, otras estirpes celulares se ven alteradas: tiene lugar una activación policlonal de linfocitos B y la reducción de la quimiotaxis y la expresión de antígenos HLA-II en monocitos y macrófagos.

**47** **A** La AZT (3' azido-2-didesoxitimidina) es capaz de bloquear la actividad de la transcriptasa inversa en los linfocitos T CD4 infectados.

**48** **E** La mayoría de las células animales tienen la capacidad de producir, ante una infección vírica, ciertas moléculas proteicas, capaces de activar la expresión de genes que producen el bloqueo de la replicación vírica o provocar efectos similares, proporcionando una resistencia frente a una amplia gama de virus. Son los denominados interferones, que corresponden a dos grupos diferentes, los de Tipo I (interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\tau$ ,  $\omega$ ) que son producidos por la mayoría de células del organismo y están bien capacitados para promover resistencia vírica y los de Tipo II (interferón  $\gamma$ ), cuya síntesis se produce sólo en dos estirpes celulares, linfocitos T y células NK.

**49** **E** La transcriptasa inversa regula tres tipos de reacciones: a) Síntesis de ADN dependiente de ARN, b) Degradación de ARN y c) Síntesis de ADN dirigida por ADN. Para que inicie su actividad es necesario un ARNt (transferente) que actúe como cebador.

**50** **E** Los virus son agentes infecciosos, parásitos intracelulares obligados de células tanto procariotas (bacteriófagos) como eucariotas vegetales y animales, que se caracterizan por su estructura simple y su particular ciclo de vida.

**51** **A** En los virus ARN (-) de sentido contrario a la del mensajero (ej. Paramixovirus), como no existen polimerasas celulares dependientes de ARN, es el propio virus quien debe aportar una transcriptasa viral capaz de utilizar como molde una molécula de ARN (-).

**52** **E** La presencia de un oncogén puede ser consecuencia de la incorporación en la célula de un genoma extraño, a través de una infección vírica. Virus

con ADN y ARN, especialmente los retrovirus, constituyen los representantes más notorios de virus oncógenos. Se conocen más de 40 oncogenes retrovirales, algunos de los cuales tienen gran semejanza con los encontrados en determinados tumores humanos.

**53** [E] Su transmisión puede ser por vía endógena, cuando integrados en forma de provirus, se propagan con la división celular, de células madres a células hijas, o bien exógena cuando se produce la infección de unas células a otras (VIH —virus del SIDA— o HTLV —virus de la Leucemia de células T humanas—). Los retrovirus cuenta sistemáticamente con tres genes: gag, que codifica la poliproteína que contiene las proteínas integrantes del núcleo del virus y proteasa vírica. El gen pol expresa una poliproteína que contiene la transcriptasa inversa y el gen env codifica otra poliproteína de la cual se obtienen las proteínas que componen la cubierta del virus.

**54** [B] En los virus con ARN de doble cadena, en varios segmentos (ej. Reovirus), cada uno de los filamentos (–) es copiado a ARN (+) mediante una transcriptasa viral originando así otros tantos ARNm monocistrónicos.

**55** [A] Las proteínas de la cápside pueden observarse poco tiempo después de la infección en las proximidades del núcleo o, en algunos casos, dentro de éste (ej. peste aviar, gripe), probablemente como mecanismo para proteger el ácido nucleico de la acción de nucleasas citoplasmáticas.

**56** [D] La replicación del ácido nucleico en numerosas copias es el objetivo final para lograr la multiplicación del virus.

---

# Bibliografía

- ALBERT, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J. y RAFF, M. (2004): *Biología Molecular de la Célula*. Ediciones Omega, Barcelona.
- BAYNES, J. W. y DOMINICZACK, M. H. (2006): *Bioquímica Médica*. (2ª ed.). Elsevier Mosby.
- DEVLIN, T. M. (2004): *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. (4ª ed.). Editorial Reverté, S.A.
- GARCÍA-SEGURA, J. M.; GAVILANES, J. G.; MARTÍNEZ DEL POZO, A.; MONTERO, F.; OÑADERRA, M. y VIVANCO, F. (1996): *Técnicas instrumentales de análisis en Bioquímica*. Editorial Síntesis, Madrid.
- GARRETT, R. H. and GRISHAM, C. M. (2009): *Biochemistry*. (4th ed.). Ed. Brooks-Cole.
- GARRIDO, A. (2002): *La unidad de la vida*. Editorial Tébar, Madrid.
- GARRIDO, A.; TEJÓN, J. M.; BLANCO, M. D.; VILLAVERDE, C.; MENDOZA, C. y RAMÍREZ, J. (2006): *Fundamentos de Bioquímica Metabólica*. (2ª ed.). Editorial Tébar.
- GARRIDO PERTIERRA, A. (1990): *Fundamentos de Química Biológica*. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid.
- GONZÁLEZ DE BUITRAGO, J. M.; ARILLA, E.; RODRÍGUEZ-SEGADE, S. y SÁNCHEZ POZO, A. (1998): *Bioquímica Clínica*. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid.
- LODISH H., BERK A., ZIPORSKY S. L.; MATSUDAIRA P., BALTIMORE D. y DARNELL, J. E. (2002) (4ª Ed.): *Biología Celular y Molecular*. Editorial Panamericana.
- LOZANO, J. A.; GALINDO, J. D.; GARCÍA-BORRÓN, J. C.; MARTÍNEZ-LIARTE, J. H.; PEÑAFIEL, R. y SOLANO, F. (2005): *Bioquímica y biología molecular para las ciencias de la salud*. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid.
- MACARULLA, J. M. y GOÑI, F. M. (1994): *Bioquímica Humana*. (2ª ed.). Editorial Reverté, S.A., Barcelona.
- MATHEWS, C. K. y VAN HOLDE, K. E. (2002): *Bioquímica*. (3ª ed.). Addison Wesley, España.
- McKEE, T. y McKEE, J. R. (2003): *Bioquímica. La base molecular de la vida*. (3ª ed.). McGraw-Hill. Interamericana.
- MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K. y RODWELL, V. W. (2007): *Harper. Bioquímica ilustrada*. (17ª ed.). Editorial El Manual Moderno, México.

- NELSON, D. L.; COX, M. M. y CUCHILLO, C. M. (2008): *Lehninger principios de Bioquímica*. (4<sup>a</sup> ed.). Ediciones Omega.
- SMITH, C.; MARKS, A. D. y LIEBERMAN, M. (2006): *Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*. MacGraw-Hill-Interamericana.
- STRYER, L., BERG, J. M. y TYMOEZKO J. L. (2003): *Bioquímica*. (5<sup>a</sup> ed.). Editorial Reber-té, Barcelona.
- VOET, D. y VOET, J. G. (2006): *Bioquímica*. (3<sup>a</sup> ed.). Editorial Médica Panamericana.
- WATSON, J. D.; BAKER, T. A.; BELL, S. P.; GANN, A.; LEVINE, M. y LOSICK, R. (2006): *Biología Molecular del Gen*. (5<sup>a</sup> ed.). Editorial Médica Panamericana.