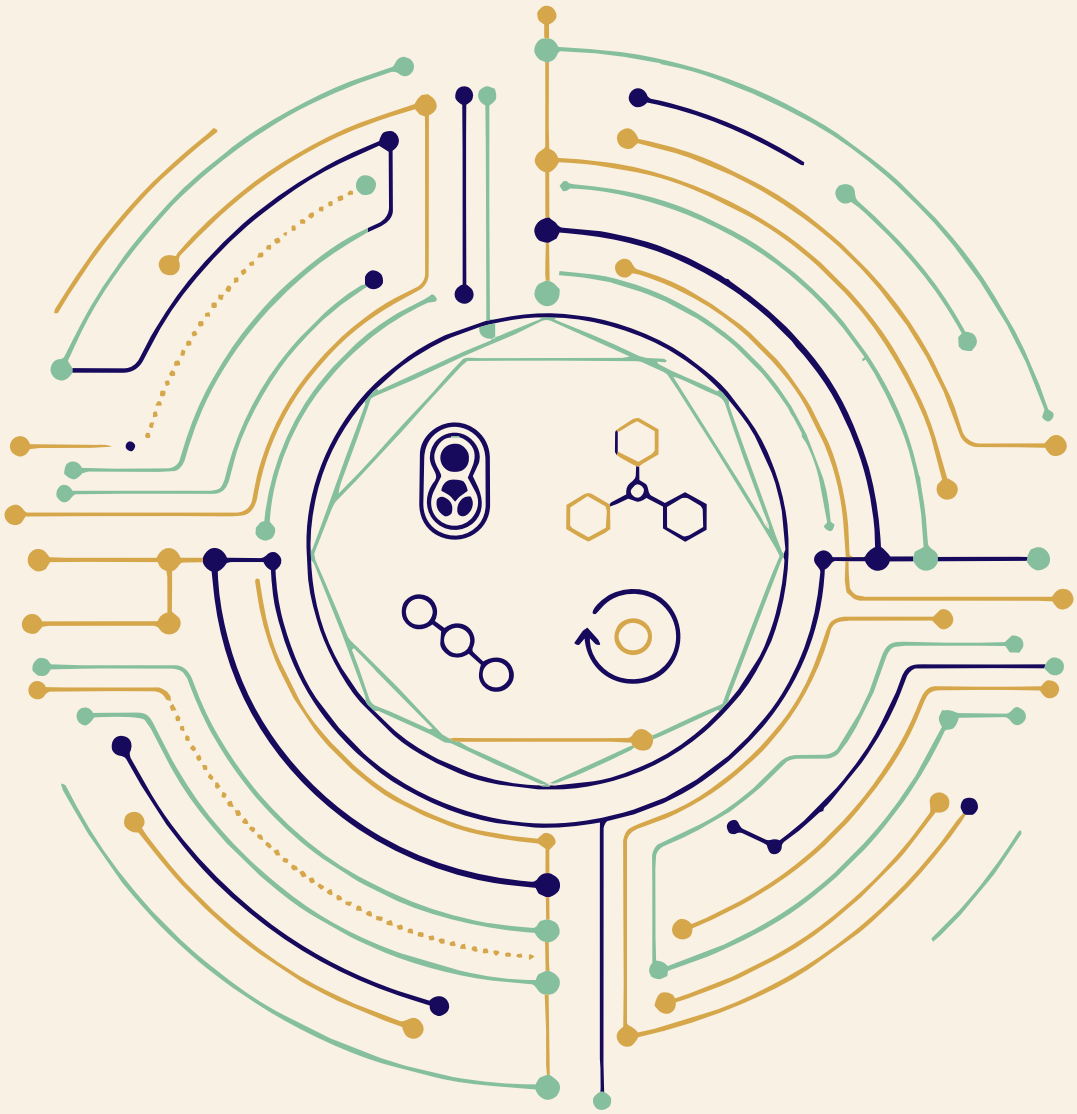


Guía de
Bioquímica Metabólica

Alfonso Olaya Abril y Lara P. Sáez Melero

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Facultad de Ciencias, Universidad de Córdoba

UCOPress
Editorial Universidad de Córdoba

Guía de
Bioquímica Metabólica

Guía de Bioquímica Metabólica. – Córdoba: UCOPress. Editorial Universidad de Córdoba, 2026.

21 x 29,7 cm, 366 pp., il. col.

THEMA: PSB, YPM, JN

Autoría: Alfonso Olaya Abril y Lara P. Sáez Melero

© Alfonso Olaya Abril y Lara P. Sáez Melero

© Edita: UCOPress. Editorial Universidad de Córdoba, 2026
Campus Universitario de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km 396. 14071 Córdoba (España)
Tel.: (+34) 957 218 126
https://ucopress.uco.es · ucopress@uco.es

DOI: https://doi.org/10.21071/000115

eISBN: 978-84-1072-031-2

Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional.

Maquetación: UCOPress

Este libro fue editado bajo un proceso certificado por la Norma ISO 9001:2015

El sello editorial UCOPress somete sus publicaciones de investigación a un riguroso proceso de evaluación con el fin de garantizar su calidad científica. Esta revisión, de carácter anónimo y realizada bajo el sistema de doble evaluación ciega (*double-blind peer review*), es llevada a cabo por dos especialistas de reconocido prestigio en la materia, designados por el Consejo Editorial. La presente publicación ha superado satisfactoriamente este proceso y cumple los criterios de calidad, las normas de estilo y los principios éticos establecidos en las políticas editoriales de UCOPress

Esta publicación se encuentra bajo una licencia internacional Creative Commons BY-NC-SA 4.0. Puede copiar, distribuir, adaptar y crear obras derivadas de este contenido, siempre y cuando le atribuya la autoría original y no utilice esta obra con fines comerciales. Las obras derivadas también deben estar bajo una licencia similar.

Guía de
Bioquímica Metabólica

Alfonso Olaya Abril y Lara P. Sáez Melero

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular,
Facultad de Ciencias, Universidad de Córdoba

UCOPress
Editorial Universidad de Córdoba

ÍNDICE

Prólogo y justificación 11

Referencias 15

Indicaciones para el uso de este libro (dirigido al estudiantado) 19

Indicaciones para el uso de este libro (dirigido al profesorado) 21

Difusión institucional 22

Tema 1. **Introducción al metabolismo, bioenergética y regulación metabólica** 23

RESUMEN 23

RESUMEN EXTENDIDO 27

1.1. Leyes de la termodinámica. Entalpía, entropía y energía libre 27

1.2. Energética celular. Acoplamiento de reacciones 28

1.3. ATP y transferencia de grupos fosforilo 28

1.4. Medidas del ambiente energético celular 29

1.5. Panorámica general del metabolismo. Principales rutas metabólicas 29

1.6. Necesidad del control metabólico. Control hormonal en plantas y animales 30

1.7. Transducción de señales, segundos mensajeros y mecanismos moleculares 31

PREGUNTAS DE TIPO TEST 32

PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA 51

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST 55

Tema 2. **Metabolismo de glúcidos** 59

RESUMEN GENERAL 59

RESUMEN EXTENDIDO 63

2.1. Glucólisis: fases, reacciones y balance energético 63

2.2. Destinos fermentativos del piruvato 63

2.3. Entrada de otros azúcares en la ruta glucolítica 65

2.4. Síntesis de glucosa: gluconeogénesis 67

2.5. Biosíntesis de glucógeno: glucogenogénesis 69

2.6. Degradación de glucógeno: glucogenólisis 69

2.7. Regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis y de la síntesis y degradación del glucógeno ... 72
2.8. Ruta de las pentosas fosfato ... 73
2.9. Fijación fotosintética de CO_2: ciclo de Calvin-Benson ... 75
2.10. Fijación de CO_2 en plantas C4 y plantas CAM ... 75
PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 78
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA ... 103
RESPUESTA A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 107

Tema 3. Metabolismo lipídico ... 113
RESUMEN GENERAL ... 113
RESUMEN EXTENDIDO ... 116
3.1. Absorción y transporte de lípidos ... 116
3.2. Movilización de grasas ... 117
3.3. Transporte de lípidos y colesterol ... 117
3.4. Oxidación de ácidos grasos saturados de cadena par e impar ... 118
3.5. Oxidación de ácidos grasos insaturados ... 121
3.6. Oxidación peroxisomal: el proceso accesorio para AG muy largos ... 122
3.7. Cuerpos cetónicos ... 122
3.8. Biosíntesis de ácidos grasos ... 124
3.9. Regulación del metabolismo de ácidos grasos ... 126
3.10. Síntesis de triacilgliceroles y de glicerofosfolípidos ... 129
3.11. Síntesis de glicerofosfolípidos (lípidos de membrana) ... 129
3.12. Síntesis de lípidos isoprenoides ... 130
PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 133
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA ... 164
RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 169

Tema 4. Ciclo de Krebs y ciclo del glioxilato ... 175
RESUMEN GENERAL ... 175
RESUMEN EXTENDIDO ... 179
4.1. Papel central del ciclo de Krebs ... 179
4.2. Oxidación del piruvato a acetil-CoA ... 179
4.3. Ciclo de Krebs ... 181
4.4. Carácter anfibólico del ciclo y reacciones anapleróticas ... 183
4.5. Ciclo del glioxilato ... 184
PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 185
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA ... 208
RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST ... 211

Tema 5. Metabolismo de compuestos nitrogenados 217
RESUMEN GENERAL 217
RESUMEN EXTENDIDO 222
5.1. Ciclo del nitrógeno en la biosfera 222
5.2. Incorporación del nitrógeno a esqueletos carbonados 223
5.3. Reacciones de transaminación, desaminación y descarboxilación de aminoácidos 225
5.4. Degradación de aminoácidos: aminoácidos glucogénicos y cetogénicos 226
5.5. Destino del amonio: ciclo de la urea y su regulación 227
5.6. Biosíntesis de aminoácidos: aminoácidos esenciales y familias biosintéticas 228
5.7. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de purina 230
5.8. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de pirimidina 231
5.9. Biosíntesis de desoxirribonucleótidos 233
PREGUNTAS DE TIPO TEST 234
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA 260
RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST 264

Tema 6. Cadena de transporte electrónico, fosforilación oxidativa y fotofosforilación 269
RESUMEN GENERAL 269
RESUMEN EXTENDIDO 273
6.1. Organización y funcionamiento de la cadena de transporte electrónico 273
6.2. Mecanismo quimiosmótico 274
6.3. Estructura y mecanismo de acción de la ATP sintasa 275
6.4. Inhibidores y desacoplantes de la cadena transportadora de electrones 276
6.5. Sistemas de lanzadera 277
6.6. Mecanismo molecular de la fotosíntesis 278
6.7. Transporte electrónico no cíclico: síntesis de NADPH 279
6.8. Flujo cíclico de electrones. Fotofosforilación 280
6.9. Fotosíntesis bacteriana 281
PREGUNTAS TIPO TEST 283
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA 313
RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST 316

Tema 7. Integración del metabolismo 321
RESUMEN GENERAL 321
RESUMEN EXTENDIDO 323
7.1. Perfil metabólico de los principales órganos y tejidos 323
7.2. Visión integrada del metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos 324
7.3. Interrelaciones metabólicas en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas 326
7.4. Coordinación entre órganos y tejidos. Integración de la respuesta hormonal 329
PREGUNTAS TIPO TEST 332
PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA 357
RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST 362

Prólogo y justificación

Desde hace más de medio siglo, el aprendizaje del metabolismo constituye un reto persistente en la educación superior en ciencias experimentales y de la salud. Comprender el metabolismo requiere integrar conceptos abstractos, interpretar la complejidad de las rutas metabólicas y conectar procesos que operan en múltiples escalas biológicas, lo que impone una elevada carga cognitiva al estudiantado (Cooper et al., 2017; Michael, 2007; Sweller, 2011). Como consecuencia, muchos estudiantes recurren a la memorización mecánica en lugar de construir una comprensión mecanicista y sistémica de los procesos bioquímicos (Stieff & Raje, 2010).

Además, las concepciones erróneas sobre la regulación metabólica, ampliamente documentadas, evidencian que el aprendizaje significativo en bioquímica requiere no solo incorporar nueva información, sino también reconstruir concepciones previas ingenuas mediante procesos de cambio conceptual (Posner et al., 1982; Duit & Treagust, 2003; Villafañe et al., 2021). Los continuos avances en las ciencias de la vida intensifican estas dificultades, ya que exigen integrar el conocimiento bioquímico clásico —rutas, coenzimas y mecanismos de regulación— con enfoques de nivel sistémico y técnicas de análisis de alto rendimiento (ómicas), para interpretar adecuadamente los datos experimentales actuales (Nehm & Reilly, 2007; Long et al., 2021).

La enseñanza del metabolismo enfrenta una complejidad intrínseca: es una red altamente interconectada, con regulación multinivel y representaciones visuales complejas (vías, flujos, bucles de retroalimentación). Su estudio requiere, por tanto, que el alumnado desarrolle competencias de representación, análisis y transferencia más allá del conocimiento fragmentario (Villafañe et al., 2021; Halmo et al., 2020). En muchos casos, los métodos expositivos tradicionales no proporcionan el soporte estructural necesario para que el alumnado articule explicaciones integradas (Dicheva et al., 2015; Freeman et al., 2014). Por otro lado, diversos estudios y observaciones docentes coinciden en que, debido a su accesibilidad inmediata, cada vez más estudiantes recurren a webs de apuntes y materiales compartidos no verificados, descargando resúmenes o notas elaboradas por otros estudiantes (Sambrook & Rowley, 2010). Sin embargo, en éstos no hay garantía de corrección conceptual ni alineamiento con el temario académico. En varios estudios se evidencia que los estudiantes menos preparados alcanzan menor rendimiento, especialmente cuando dependen de apuntes externos o incompletos (van der Vleuten et al., 2015;

Gharravi, 2018; Lee & Cho, 2022). Este contexto, en el que convergen la complejidad conceptual y la proliferación de recursos no verificados, demanda estrategias docentes estructuradas y materiales de apoyo rigurosos, fidedignos, bien fundamentados y pedagógicamente sólidos que puedan complementar los recursos docentes habituales.

Por otra parte, el profesorado encuentra cada vez más difícil elaborar pruebas de evaluación ya que estas deben renovarse casi de forma continua ante la imposibilidad práctica de evitar que los exámenes acaben en alguna plataforma como las anteriormente indicadas. Con el propósito de atender las necesidades tanto del profesorado como del estudiantado, esta Guía de Bioquímica Metabólica se concibe como un recurso docente integral para el aprendizaje y la evaluación formativa en esta disciplina a nivel de Grado, sin que pretenda ser un material sustitutorio de la bibliografía recomendada en cada curso. Está diseñada, por profesores con amplia experiencia en tareas docentes en Bioquímica metabólica, para integrarse en distintas modalidades docentes —como apoyo a clases magistrales, actividades de aula invertida (mediante autoevaluaciones previas y discusión de concepciones erróneas en el aula) o ejercicios de práctica guiada— y servir de base para la elaboración de materiales de repaso, prácticas y pruebas de evaluación continua.

La guía se estructura en torno a resúmenes generales y por apartados, figuras esquemáticas de las rutas metabólicas y sus mecanismos de regulación, una amplia batería de preguntas tipo test clasificadas según la taxonomía revisada de Bloom, y preguntas de respuesta corta con soluciones orientativas.

Todos los contenidos de esta guía han sido elaborados específicamente para esta obra por los autores, a partir de su experiencia docente en la enseñanza universitaria de la Bioquímica Metabólica y del conocimiento científico y pedagógico relevante. Los textos, resúmenes, esquemas y figuras han sido desarrollados por los autores tomando como referencia los contenidos fundamentales de la bioquímica metabólica y las necesidades docentes identificadas durante su experiencia universitaria. La literatura reciente sobre educación en bioquímica confirma la persistencia de dificultades asociadas a la amplitud y complejidad de estos contenidos y muestra una creciente incorporación de metodologías activas y recursos específicamente diseñados para favorecer su comprensión (Jardim e Silva et al., 2026).

En particular, se han desarrollado recientemente diferentes recursos para facilitar el aprendizaje de las rutas metabólicas mediante herramientas interactivas, actividades de autoevaluación, narrativas y representaciones integradas de los procesos metabólicos (Lee et al., 2024; Macedo & Ide, 2025; McKinlay & Kearns, 2025).

Las preguntas tipo test y las preguntas de respuesta corta son igualmente originales y fueron elaboradas por los autores a partir de los contenidos desarrollados en la propia guía y de su experiencia docente. Los ítems fueron posteriormente revisados y clasificados atendiendo a la taxonomía revisada de Bloom y a su complejidad, así como al número de respuestas correctas en el caso de las preguntas tipo test. Las respuestas y sus justificaciones fueron elaboradas y revisadas por los autores para garantizar su coherencia con los contenidos bioquímicos presentados.

Por tanto, la obra no constituye una recopilación o reproducción de textos, preguntas, figuras o materiales procedentes de otras obras. Las referencias bibliográficas incluidas en la guía tienen como finalidad fundamentar los contenidos científicos y las decisiones pedagógicas adoptadas, y no indicar una procedencia externa de los materiales originales. Cuando un concepto,

afirmación o propuesta pedagógica se fundamenta específicamente en trabajos previos, estos se citan mediante las correspondientes referencias bibliográficas.

Desde el punto de vista pedagógico, este diseño responde a varias finalidades complementarias:

1) Favorecer la comprensión progresiva de los contenidos. Los resúmenes introductorios ofrecen una visión global de cada tema, mientras que los resúmenes por subapartados permiten organizar el estudio en bloques manejables, reduciendo la sobrecarga cognitiva y facilitando la integración jerárquica del conocimiento (Sweller, 2011).
2) Entrenar distintos niveles cognitivos. La clasificación de las preguntas conforme a la taxonomía de Bloom (Anderson & Krathwohl, 2001) permite al alumnado identificar el tipo de razonamiento requerido en cada ítem, desde la evocación de hechos hasta el análisis y la síntesis. Esta reflexión sobre el propio proceso de pensamiento promueve la metacognición y el aprendizaje autónomo (Tanner, 2012).
3) Promover una evaluación coherente y eficaz. La guía integra instrumentos de evaluación que reflejan las prácticas más extendidas y efectivas en educación superior: cuestionarios de tipo test y preguntas de respuesta corta. Esta combinación permite valorar de manera equilibrada tanto el conocimiento declarativo como la capacidad de aplicación y síntesis. Los tests incluidos —con cinco opciones y entre una y tres respuestas correctas— ayudan al estudiantado a familiarizarse con la dinámica de examen desde el inicio del curso, disminuyendo la ansiedad y fortaleciendo la autorregulación (Nicol, 2007). Asimismo, promueven un aprendizaje activo basado en la práctica deliberada y la autorregulación; al requerir que el estudiante genere respuestas, reflexione sobre los errores y consulte las justificaciones de cada ítem, la guía fomenta la participación cognitiva y el aprendizaje autónomo, en consonancia con los principios del aprendizaje activo (Prince, 2004; Freeman et al., 2014).

   Más allá de su función sumativa, las pruebas de opción múltiple bien diseñadas constituyen una poderosa herramienta de aprendizaje: la práctica de recuperación o «testing effect» —fenómeno cognitivo por el cual intentar recordar información a través de pruebas, exámenes, o «quizzes» mejora la memoria a largo plazo de esa información, incluso si el intento de recuperación es fallido— mejora la retención a largo plazo y la transferencia de conocimientos a nuevos contextos (Roediger & Karpicke, 2006; Adesope et al., 2017; Agarwal et al., 2021). En particular, la literatura en educación STEM (*Science, Technology, Engineering, Mathematics*) ha demostrado que los tests con cinco alternativas y posibilidad de múltiples respuestas correctas presentan ventajas sustanciales, tanto para el aprendizaje como para la evaluación:

   a) Fomentan un procesamiento más profundo, al exigir analizar críticamente todas las opciones (Tarrant et al., 2009; Kibble, 2017; Vázquez-García et al., 2019; Medina et al., 2022).
   b) Reducen drásticamente la probabilidad de acierto por azar.
   c) Incrementan la capacidad discriminativa del examen, diferenciando entre conocimiento parcial y completo.

   Estos hallazgos respaldan el empleo de este formato tanto en biología y fisiología como en otras áreas de las ciencias experimentales, al mejorar la validez, fiabilidad y poder formativo del proceso evaluativo. Para asegurar la coherencia pedagógica y la calidad del material, los ítems incluidos en esta guía han sido auditados y clasificados siguiendo criterios de complejidad cognitiva y estructural. En la Tabla 1 se detalla la distribución de las 715 preguntas,

evidenciando un diseño que equilibra el afianzamiento de conceptos fundamentales con el desafío analítico superior.

Tabla 1. *Perfil metodológico y de evaluación de la Guía.*

Dimensión	Subcategoría	n=716	%
Niveles cognitivos (Taxonomía de Bloom)	Bajo: recordar (B1) y comprender (B2)	355	49,5
	Medio: aplicar (B3) y analizar (B4)	251	35,1
	Alto: evaluar (B5) y crear (B6)	110	15,4
Complejidad de respuesta (formato de test)	Simple: 1 opción correcta	292	40,8
	Múltiple: 2 opciones correctas	230	32,1
	Compleja: 3 opciones correctas	194	59,2

Como se desprende de estos datos, más del 50% de la guía requiere niveles de procesamiento medio o alto, y un 61,3% de los ítems presenta múltiples opciones correctas, lo que garantiza una evaluación rigurosa y alineada con los estándares de la educación médica y experimental actual.

4) Complementar con evaluación abierta. Las preguntas de respuesta corta evalúan competencias de síntesis, precisión terminológica y claridad expositiva, esenciales en titulaciones biomédicas (Carless, 2007).

5) Proporcionar retroalimentación formativa. Cada tema incluye una tabla con las respuestas correctas, el nivel de Bloom correspondiente y la justificación de dicha clasificación, lo que convierte la corrección en una oportunidad de aprendizaje explícito. Este enfoque se alinea con los principios de evaluación formativa que promueven transparencia y autorregulación (Black & Wiliam, 2009).

En conjunto, la guía no se limita a preparar al alumnado para superar una evaluación, sino que busca estimular el pensamiento crítico, la integración de conceptos metabólicos y la transferencia de conocimientos a contextos aplicados en biología, medicina, veterinaria y química. Se trata también de un recurso abierto, distribuido bajo licencia Creative Commons, destinado a favorecer su accesibilidad y reutilización. En este sentido, se puede encontrar todo el material que se presenta, en texto plano y en formato Markdown (.md), en el repositorio GitHub (https://github.com/AlfonsoOA/Guia_BioquimicaMetabolica), archivado y preservado permanentemente con el DOI de Zenodo 10.5281/zenodo.22299277), pudiéndose descargar libremente. Esto otorga al libro, además, un enfoque inclusivo ya que, además de seguir las recomendaciones más habituales del Área de Inclusión de la Universidad de Córdoba (presentación de la información de forma clara y concisa, resúmenes y figuras estructurados por pasos, se transmite seguridad a los estudiantes al tener el modelo de examen con antelación, etc.), facilita su adaptación a diferentes posibles necesidades al poder descargar la información y hacer uso de ella en diferentes plataformas y configuraciones.

La elección de una licencia abierta y un repositorio colaborativo no solo facilita la actualización continua del material, sino que contribuye a la equidad educativa al ofrecer recursos de calidad sin restricciones de acceso. Así pues, la guía se contempla como un documento vivo, con posibilidad de adaptar el material a partir de las opiniones de la comunidad docente y recogiendo los planteamientos y consultas de los estudiantes, promoviendo así una cultura de colaboración, transparencia y mejora continua en la enseñanza de la bioquímica. Además de su función

docente, la guía puede servir como base para estudios de innovación e investigación educativa, permitiendo analizar la evolución del rendimiento o de la percepción del alumnado ante metodologías de aprendizaje activo en bioquímica. Fundamentada en la evidencia pedagógica y alineada con las mejores prácticas en educación científica, esta guía pretende contribuir a una enseñanza universitaria del metabolismo más comprensible, equitativa y participativa. Asimismo, busca fortalecer la confianza del estudiantado en materiales docentes verificables y de calidad, promoviendo una cultura de colaboración, transparencia e innovación docente. En última instancia, aspira a consolidar una comunidad educativa comprometida con la mejora continua de la enseñanza y el aprendizaje de la bioquímica.

REFERENCIAS

Adesope, O. O., Trevisan, D. A., & Sundararajan, N. (2017). Rethinking the use of tests: A meta-analysis of practice testing. *Review of Educational Research, 87*(3), 659–701. https://doi.org/10.3102/0034654316689306

Agarwal, P. K., Finley, J. R., Rose, N. S., & Roediger, H. L. (2021). Benefits from retrieval practice are greater for students with lower working memory in STEM classrooms. Educational Psychology Review, 33(3), 1225–1248. https://doi.org/10.1007/s10648-020-09574-3

Anderson, L. W., & Krathwohl, D. R. (2001). *A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives.* Longman.

Black, P., & Wiliam, D. (2009). Developing the theory of formative assessment. *Educational Assessment, Evaluation and Accountability, 21*(1), 5–31.

Carless, D. (2007). Learning-oriented assessment: Conceptual bases and practical implications. *Innovations in Education and Teaching International, 44*(1), 57–66.

Cooper, M. M., Stowe, R. L., & Morsch, L. A. (2017). Chemistry education research—From personal empiricism to evidence, theory, and informed practice. *Chemical Reviews, 117*(18), 10856–10864.

Dicheva, D., Dichev, C., Agre, G., & Angelova, G. (2015). Gamification in education: A systematic mapping study. *Educational Technology & Society, 18*(3), 75–88.

Duit, R., & Treagust, D. F. (2003). Conceptual change: A powerful framework for improving science teaching and learning. *International Journal of Science Education, 25*(6), 671–688.

Freeman, S., Eddy, S. L., McDonough, M., Smith, M. K., Okoroafor, N., Jordt, H., & Wenderoth, M. P. (2014). Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 111*(23), 8410–8415.

Gharravi, A. M. (2018). Impact of instructor-provided notes on the learning and exam performance of medical students in an organ system-based medical curriculum. Advances in Medical Education and Practice, 9, 665–672. https://doi.org/10.2147/AMEP.S172345

Halmo, S. M., Park, A. J., Bhattacharyya, S., & Gillaspy, G. E. (2020). Designing effective active-learning classrooms for biochemistry and molecular biology. *Biochemistry and Molecular Biology Education, 48*(2), 123–132.

Jardim e Silva, M., Cecilio, M. S., & Pazinato, M. S. (2026). Biochemistry learning in higher education: A systematic review on methodologies and teaching resources. *Biochemistry and Molecular Biology Education, 54*(1), 29–48. https://doi.org/10.1002/bmb.70027

Lee, S.-H., & Cho, M.-H. (2022). Individual versus collaborative note-taking: Results of a quasi-experimental study on student note completeness, test performance, and academic writing. *The Internet and Higher Education, 55*, 100873. https://doi.org/10.1016/j.iheduc.2022.100873

Lee, K. Y. R., Ng, Y. N. B., & Chen, M. D. (2024). Adoption of the ADDIE approach in an agile way for the development of biochemistry courseware for learning metabolism. *Journal of Chemical Education, 101*(3), 1292–1301. https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.3c00851

Kibble, J. D. (2017). Best practices in summative assessment. *Advances in Physiology Education, 41*(1), 110–119.

Long, T. M., Arce, J., & Steinke, J. (2021). The use of virtual laboratories in biochemistry education: Student perceptions and conceptual gains. *Biochemistry and Molecular Biology Education, 49*(3), 391–400.

Macedo, D. V., & Ide, B. N. (2025). Educational strategies for teaching metabolic profiles across three endurance training zones. *Advances in Physiology Education, 49*(6), 331–337. https://doi.org/10.1152/advan.00094.2024

McKinlay, J. B., & Kearns, K. (2025). Improving the learning experience in an undergraduate course on microbial metabolism by using an illustrated story. *Biochemistry and Molecular Biology Education, 53*(2), 131–141. https://doi.org/10.1002/bmb.21869

Medina, M. S., Castleberry, A. N., & Persky, A. M. (2022). Strategies for improving multiple-choice assessments in STEM education. *American Journal of Pharmaceutical Education, 86*(5), ajpe8485. https://doi.org/10.5688/ajpe8485

Michael, J. (2007). What makes physiology hard for students to learn? *Advances in Physiology Education, 31*(1), 34–40.

Nehm, R. H., & Reilly, L. (2007). Biology majors' knowledge and misconceptions of natural selection. *BioScience, 57*(3), 263–272.

Nicol, D. J. (2007). E-assessment by design: Using multiple-choice tests to good effect. *Journal of Further and Higher Education, 31*(1), 53–64.

Posner, G. J., Strike, K. A., Hewson, P. W., & Gertzog, W. A. (1982). Accommodation of a scientific conception: Toward a theory of conceptual change. *Science Education, 66*(2), 211–227.

Prince, M. (2004). Does active learning work? A review of the research. *Journal of Engineering Education, 93*(3), 223–231. https://doi.org/10.1002/j.2168-9830.2004.tb00809.x

Roediger, H. L., & Karpicke, J. D. (2006). Test-enhanced learning: Taking memory tests improves long-term retention. *Psychological Science, 17*(3), 249–255. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01693.x

Sambrook, S., & Rowley, J. (2010). Student attitudes towards and use of webnotes. International Journal of Management Education, 8(2), 31–41. https://doi.org/10.3794/ijme.82.252

Stieff, M., & Raje, S. (2010). Expert algorithmic and imagistic problem solving strategies in advanced chemistry. *Spatial Cognition & Computation, 10*(1), 53–81.

Sweller, J. (2011). Cognitive load theory. In J. P. Mestre & B. H. Ross (Eds.), *Psychology of learning and motivation* (Vol. 55, pp. 37–76). Academic Press.

Tanner, K. D. (2012). Promoting student metacognition. *CBE—Life Sciences Education, 11*(2), 113–120.

Tarrant, M., Knierim, A., Hayes, S. K., & Ware, J. (2009). The frequency of item writing flaws in multiple-choice questions used in high stakes nursing assessments. *Nurse Education Today, 29*(4), 385–392.

van der Vleuten, C. P. M., Schuwirth, L. W. T., Driessen, E. W., Dijkstra, J., Tigelaar, D., Baartman, L. K. J., & van Tartwijk, J. (2015). A model for programmatic assessment fit for purpose. *Medical Teacher, 37*(6), 532–537.

Vázquez-García, A., Morales-Martínez, M., & Ramírez-Mendoza, R. (2019). Multiple-answer multiple-choice questions as an alternative to evaluate higher cognitive processes in physiology. *Advances in Physiology Education, 43*(3), 327–332.

Villafañe, S. M., Loertscher, J., Minderhout, V., & Raker, J. R. (2021). The influence of systems thinking on biochemistry learning. *Journal of Chemical Education, 98*(1), 110–121.

Indicaciones para el uso de este libro

(dirigido al estudiantado)

Esta guía está concebida como un recurso de apoyo al aprendizaje autónomo y a la preparación de las evaluaciones en las asignaturas de Bioquímica Metabólica a nivel de Grado. Dividida en siete capítulos, su estructura permite que cada estudiante pueda adaptar su uso según sus necesidades y ritmo de estudio.

Cada tema se organiza en torno a un resumen general, resúmenes por subapartados, figuras esquemáticas y una batería de preguntas tipo test y preguntas de respuesta corta.

Se recomienda la siguiente secuencia de trabajo:

1) Lectura global del resumen del tema, para obtener una visión integrada de los principales procesos y su regulación. No obstante, las palabras no se deben leer como un "todo" ininteligible, es necesario entender lo que significa cada término. Un ejemplo muy claro es la fosforilación a nivel de sustrato debido al elevado potencial de transferencia de fosforilo que presenta el PEP. Es un concepto muy difícil si no se desgrana la información:

- Fosforilación: se forma el ATP porque el ADP adquiere un grupo fosfato.
- A nivel de sustrato: ese fosfato viene de otro sustrato de la célula (a diferencia de lo que ocurre en la fosforilación oxidativa, en la que se une un fosfato inorgánico).
- Potencial de transferencia de fosforilo: el PEP tiene tendencia a ceder su fosfato terminal.

Tal como ocurre cuando se aprende un idioma, siguiendo esta metodología el estudiante consigue "hablar" el lenguaje de la bioquímica que tan abstracto resulta en ocasiones.

2) Estudio progresivo de los subapartados, apoyándose en las figuras para visualizar la secuencia y conexión de las rutas metabólicas. Se recomienda que el alumnado reconstruya sus propias figuras.

3) Autoevaluación mediante las preguntas tipo test, prestando atención a la clasificación según la taxonomía revisada de Bloom, que indica el nivel cognitivo implicado (recordar, comprender, aplicar, analizar, etc.).
4) Revisión de las justificaciones de las respuestas, que permiten identificar errores conceptuales y reforzar la comprensión mecanicista de los procesos.
5) Resolución de las preguntas de respuesta corta, destinadas a consolidar la síntesis y la precisión terminológica.

Este enfoque favorece el aprendizaje activo y autorregulado, en el que el estudiante participa activamente en la construcción de su conocimiento y reflexiona sobre su propio proceso de aprendizaje.

Además, el formato accesible y abierto de la guía facilita su uso en diferentes dispositivos y plataformas, permitiendo descargar el material, realizar anotaciones personales o integrar las preguntas en herramientas de práctica digital. Asimismo, la disponibilidad del texto completo en formato Markdown (.md) dentro del repositorio permite una lectura web nativa en GitHub, facilitando la navegación accesible, la interacción con el material directamente desde el navegador y la propuesta de comentarios o erratas por parte del alumnado.

En definitiva, esta guía no debe entenderse como un sustituto de los manuales de referencia, sino como un instrumento de entrenamiento y comprensión, diseñado para fortalecer la autonomía, la confianza y la capacidad analítica del estudiantado en bioquímica metabólica.

Indicaciones para el uso de este libro

(dirigido al profesorado)

Este material está diseñado también como recurso docente versátil para el profesorado universitario que imparte contenidos de metabolismo en titulaciones biomédicas o experimentales.

La estructura modular de la guía permite su integración en distintas modalidades de enseñanza y evaluación:

a) Como apoyo a clases magistrales, los resúmenes y esquemas facilitan la presentación de los contenidos nucleares, ofreciendo una base visual y conceptual clara.

b) En docencia invertida, las autoevaluaciones previas permiten que el alumnado identifique sus concepciones erróneas antes de la clase, optimizando la discusión y el aprendizaje significativo durante la sesión presencial.

c) En evaluación continua o formativa, la batería de preguntas tipo test y de respuesta corta puede utilizarse para elaborar cuestionarios, prácticas, ejercicios guiados o pruebas diagnósticas.

Cada ítem de test —así como las preguntas de respuesta corta— está clasificado según la taxonomía revisada de Bloom, lo que permite seleccionar preguntas en función del nivel cognitivo que se desea trabajar (desde la evocación de hechos hasta la aplicación y análisis).

Asimismo, las justificaciones incluidas en las tablas de respuestas constituyen una herramienta útil para promover la reflexión y la retroalimentación formativa. El carácter abierto y colaborativo del proyecto, alojado en GitHub y respaldado con preservación permanente mediante DOI en Zenodo (10.5281/zenodo.22299277), facilita que el profesorado pueda adaptar, actualizar o ampliar los contenidos, manteniendo la coherencia conceptual y pedagógica del material original.

Se invita especialmente a la comunidad docente a interactuar y contribuir con nuevas preguntas, figuras o recursos a través de los canales de Discussions (para debates y aportaciones conceptuales) e Issues/Pull Requests (para la revisión y edición directa del texto en formato Markdown), fomentando una comunidad activa de innovación y mejora docente continua en bioquímica.

En suma, esta guía pretende servir no solo como material de aprendizaje, sino también como plataforma de colaboración entre docentes y estudiantes, orientada a promover una enseñanza universitaria del metabolismo más dinámica, participativa y basada en evidencia.

DIFUSIÓN INSTITUCIONAL

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) ha aprobado la difusión de esta obra a través de sus canales institucionales (web, boletines y redes sociales).

SEBBM

Sociedad Española de Bioquímica y Biología molecular

Tema 1.

Introducción al metabolismo, bioenergética y regulación metabólica

RESUMEN

El metabolismo es el conjunto de todas las reacciones químicas que ocurren en una célula u organismo vivo y que permiten mantener la vida, crecer, reproducirse y responder al entorno. Estas reacciones se organizan en rutas metabólicas, catalizadas por enzimas específicas, que convierten unas moléculas en otras siguiendo una lógica química y energética bien definida.

Tradicionalmente se distingue entre catabolismo y anabolismo. El primero es un proceso degradativo, oxidativo y convergente, donde a partir de distintos compuestos se generan unos pocos productos comunes. El catabolismo libera energía en forma de ATP y transportadores reducidos como NADH y $FADH_2$, y produce compuestos químicos sencillos como el dióxido de carbono o el amonio, o bien intermediarios que luego pueden servir como precursores. El anabolismo, en cambio, es un proceso sintético, reductivo y divergente, que consume ATP y NADPH para construir macromoléculas y estructuras celulares a partir de precursores sencillos. Ambos están interconectados: los productos del catabolismo alimentan al anabolismo, y viceversa, en un ciclo dinámico regulado por las necesidades de la célula (Figura 1.1).

La bioenergética estudia cómo se transforma y utiliza la energía en los sistemas biológicos, siempre obedeciendo las leyes de la termodinámica. La primera ley establece que la energía no se crea ni se destruye, solo se transforma; en los organismos vivos, la energía química, lumínica o mecánica se intercambia constantemente con el entorno. La segunda ley señala que en todo proceso espontáneo aumenta la entropía del universo, aunque localmente en una célula pueda disminuir (por ejemplo, en la síntesis de una proteína). La tercera ley, más teórica, afirma que la entropía de un cristal perfecto tiende a cero al acercarse al cero absoluto.

Para describir estos procesos se utilizan magnitudes como la entalpía (ΔH), que refleja el contenido calórico de un sistema; la entropía (ΔS), que mide el desorden; y la energía libre de Gibbs (ΔG), que combina ambas y es el criterio fundamental para decidir si una reacción será espontánea o no: ΔG negativa indica un proceso exergónico, favorable, mientras que una ΔG positiva señala un proceso endergónico que solo puede avanzar si se acopla a otra reacción favorable. Así, en la célula se acoplan sistemáticamente reacciones, de forma que procesos energéticamente desfavorables se hacen posibles al ligarlos con reacciones muy exergónicas.

La hidrólisis del ATP es el ejemplo clásico de este acoplamiento. El ATP, la llamada "moneda energética universal", libera gran cantidad de energía al hidrolizar su enlace fosfoanhídrido terminal. Esta energía se debe, en gran parte, a la repulsión electrostática entre los grupos fosfato, a la estabilización por resonancia de los productos y a la concentración intracelular mantenida de ATP muy por encima del equilibrio. El ATP conecta reacciones catabólicas con las anabólicas, permitiendo que procesos como la síntesis de macromoléculas, el transporte activo o el movimiento celular sean posibles.

Para evaluar el estado energético de una célula se utilizan parámetros como la carga energética (AEC), que integra las concentraciones de ATP, ADP y AMP. Valores altos, próximos a 1, indican abundancia de energía y favorecen procesos anabólicos (que consumen ATP y poder reductor), mientras que valores intermedios o bajos promueven rutas catabólicas para restaurar los niveles de ATP. Otro parámetro útil es el potencial de fosforilación, que depende de la relación entre ATP, ADP y Pi, y refleja cuánta energía libre puede aportar la hidrólisis de ATP en condiciones intracelulares.

El catabolismo celular se organiza en tres grandes etapas. En la primera, los combustibles (glucosa, ácidos grasos o aminoácidos) se transforman en un intermediario común: el acetil-CoA. En la segunda, este acetil-CoA se oxida en el ciclo de Krebs, generando CO_2, una cantidad pequeña de ATP y coenzimas reducidas (de NADH y $FADH_2$), las cuales actúan como transportadores electrónicos. En la tercera, los electrones de NADH y $FADH_2$ se transfieren a la cadena transportadora de electrones, que crea un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna y su energía se aprovecha para sintetizar ATP mediante la fosforilación oxidativa. Este esquema general caracteriza la forma de obtener la energía que utiliza la mayoría de organismos aerobios, mientras que otros organismos pueden recurrir a fermentaciones o respiraciones anaerobias con aceptores distintos al oxígeno.

La regulación metabólica es esencial para la eficiencia y la supervivencia de la célula. Las rutas antiparalelas, como glucólisis y gluconeogénesis, no son simples reversos, sino que incluyen pasos exclusivos e irreversibles catalizados por enzimas diferentes, lo que asegura que ambas rutas no funcionen simultáneamente de forma ineficiente. Además, la compartimentalización celular contribuye a separar procesos opuestos.

Los mecanismos de control operan a distintos niveles. Algunos son de respuesta rápida, como la disponibilidad de sustrato, la regulación alostérica de enzimas clave o las modificaciones postraduccionales (p. ej. fosforilación). Otros son de respuesta lenta, como la regulación hormonal o el control transcripcional de la síntesis y degradación de enzimas. Esto permite que la célula responda tanto de manera inmediata a cambios locales como de forma más sostenida a señales externas.

La transducción de señales explica cómo las células detectan y responden a su entorno. Una molécula señal (hormona, neurotransmisor) se une a un receptor específico y desencadena cascadas intracelulares mediadas por segundos mensajeros como AMPc, Ca^{2+} o IP_3. Estas cascadas amplifican la señal inicial y generan respuestas fisiológicas adaptadas. Las características fundamentales de la transducción son la especificidad, la amplificación, la desensibilización tras estímulos prolongados y la integración de múltiples señales.

En conjunto, este tema introduce los principios básicos de la bioenergética y el metabolismo, mostrando cómo la vida se sostiene en una compleja red de reacciones interconectadas que transforman energía y materia, todo ello regulado finamente por mecanismos químicos, enzimáticos y celulares. Entender estas bases permite responder a preguntas que van desde qué distingue al catabolismo del anabolismo hasta cómo una hormona puede modular el destino de la glucosa o por qué la hidrólisis de ATP impulsa los procesos vitales.

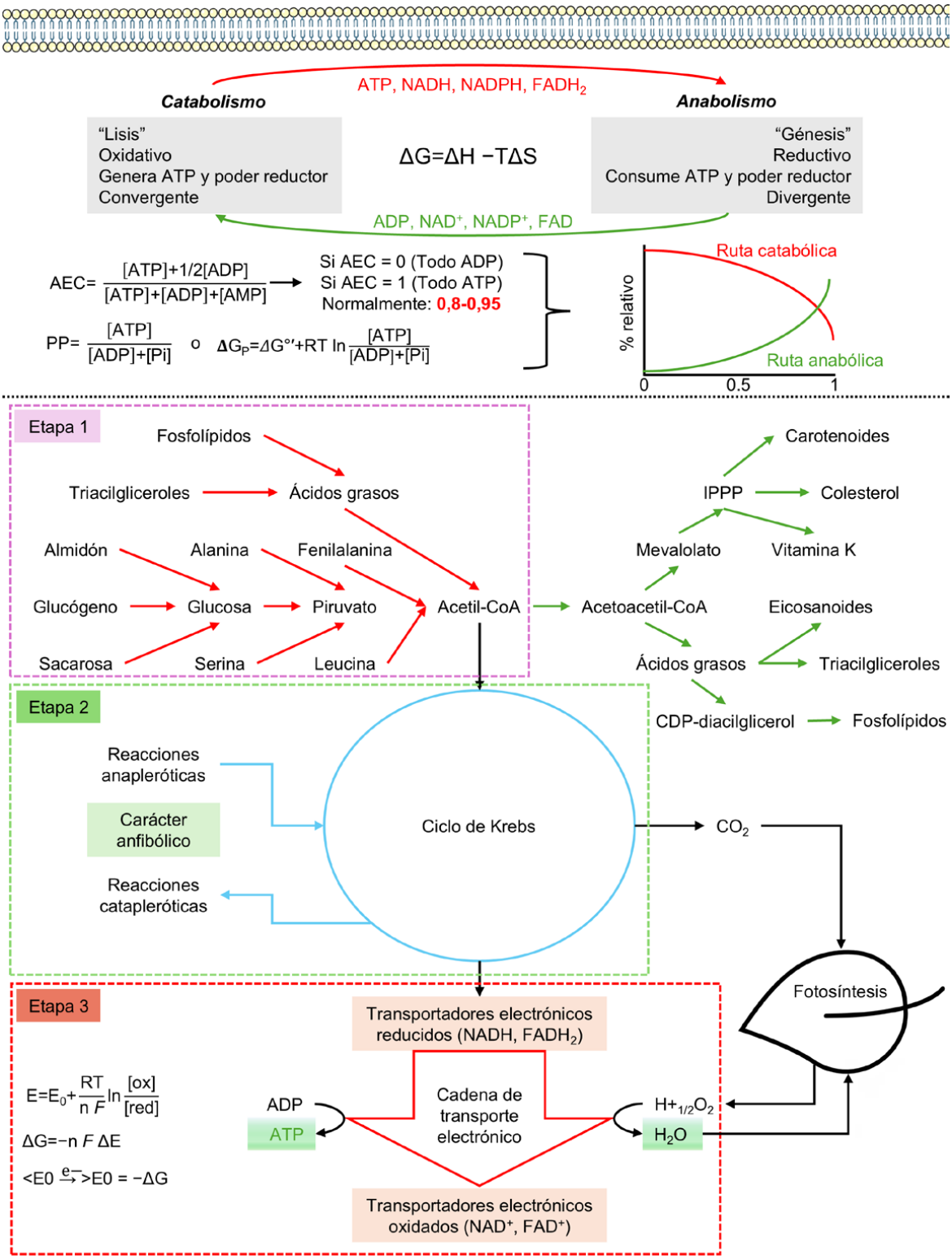


Figura 1.1. Visión general del metabolismo celular. *Se muestra la interrelación entre el catabolismo oxidativo y el anabolismo reductivo, mediada por el flujo de energía (ATP) y poder reductor. Se detallan las tres etapas del catabolismo: (1) degradación de macromoléculas en moléculas sencillas (acetilCoA), (2) oxidación en el Ciclo de Krebs y (3) obtención de energía en la cadena de transporte electrónico y fosforilación oxidativa.*

RESUMEN EXTENDIDO

1.1. Leyes de la termodinámica. Entalpía, entropía y energía libre

Los organismos vivos son sistemas termodinámicamente abiertos que operan en un estado estacionario dinámico, nunca en equilibrio ($\Delta G=0$), ya que esto implicaría la muerte. Para mantener su orden interno (baja entropía), cumplen la Segunda Ley de la Termodinámica tomando energía libre del entorno (luz o nutrientes) y aumentando la entropía global al liberar calor y desechos.

La espontaneidad de las reacciones se rige por la Energía Libre de Gibbs (ΔG), la cual relaciona tres variables: la Entalpía (ΔH), que es una función de estado que representa el calor absorbido o liberado por el sistema a presión constante (J/mol), la Entropía (ΔS), que es otra función de estado que mide la dispersión de energía o desorden en el sistema (J/(mol x K)), y la Temperatura, que es una variable intensiva y el factor de ponderación que modula la contribución de la entropía (ΔS) a la espontaneidad (K). La ΔG viene dada por la Energía Libre de Gibbs ($\Delta G=\Delta H-T\Delta S$, con J/mol como unidades), y la espontaneidad de las reacciones se rige por esta: una reacción es exergónica y espontánea si $\Delta G<0$, y endergónica si $\Delta G>0$. La ΔG depende de estos factores: por ejemplo, una reacción con ΔH y ΔS negativos solo será favorable a bajas temperaturas. Asimismo, también hay que considerar el universo bajo estudio, ya que en el plegamiento proteico la entropía se reduce localmente, pero aumenta al considerar el entorno.

El valor de ΔG real en la célula depende de las concentraciones. Una reacción es favorable si el cociente de acción de masas (Q), que se define como la relación entre las concentraciones de productos y sustratos ([Productos] / [Sustratos]), es menor que la constante de equilibrio (Keq). Por ello, la hidrólisis del ATP es una reacción que siempre tiene ΔG negativo *in vivo* debido a que las concentraciones intracelulares se mantienen muy alejadas del equilibrio. Las enzimas solo aceleran la llegada al equilibrio al reducir la energía de activación, pero no alteran el valor de ΔG ni K_{eq}.

En cuanto a la naturaleza química, el catabolismo es oxidativo, convergente y libera ATP y poder reductor (NADH, $FADH_2$), mientras que el anabolismo es reductivo, divergente y consume ATP y NADPH. Las rutas oxidativas se definen por la pérdida de electrones (p. ej., un alqueno a un ácido carboxílico), mientras que las reductivas implican ganancia (p. ej., un aldehído a un alcohol).

Las fuentes de energía, carbono y electrones definen a los organismos. Según el origen de la energía, se clasifican en quimiótrofos (extraen la energía de compuestos químicos) y fotótrofos (usan la luz). En función del carbono que incorporan, pueden ser autótrofos (usan CO_2) o heterótrofos (usan compuestos orgánicos). Según la fuente de electrones, los organismos se dividen en litótrofos (usan compuestos inorgánicos) y organótrofos (usan compuestos orgánicos). Así, por ejemplo, las plantas son foto-lito-autótrofas, ya que obtienen la energía de la luz, los electrones de compuestos inorgánicos y el carbono del CO_2, y los seres humanos somos quimio-organo-heterótrofos, porque obtenemos energía y electrones de compuestos orgánicos y el carbono de esos mismos compuestos.

1.2. Energética celular. Acoplamiento de reacciones

La célula supera las reacciones termodinámicamente desfavorables (endergónicas, con $\Delta G>0$) mediante el acoplamiento energético, es decir, acoplando estas reacciones a procesos exergónicos (con $\Delta G<0$), como la hidrólisis del ATP. Este mecanismo fundamental se rige por la Ley de Hess, la cual establece que el cambio total de la Energía Libre de Gibbs (ΔG) para una reacción global es la suma de los cambios de ΔG de sus reacciones constituyentes. Por lo tanto, una reacción endergónica puede llevarse a cabo si la ΔG_{total} de la reacción acoplada es negativa ($\Delta G_{total}<0$). Todas las reacciones biológicas acopladas están siempre catalizadas por enzimas específicas y, a menudo, implican coenzimas transportadoras de energía o electrones para facilitar la transferencia de energía o grupos funcionales.

En las reacciones redox biológicas, que frecuentemente se acoplan a la síntesis de ATP, los electrones se transfieren entre pares redox. En un par redox, la forma oxidada es el agente oxidante (acepta electrones, reduciéndose), y la forma reducida es el agente reductor (cede electrones, oxidándose). La dirección espontánea de transferencia de electrones va del par con potencial de reducción estándar (E_0) más negativo (reductor fuerte) al par con E_0 más positivo (oxidante fuerte). Por tanto, siempre debe haber un compuesto que actúe como donador inicial de electrones, como el H_2O (gracias a la energía lumínica) y las clorofilas oxidadas en la fotosíntesis, así como otro compuesto que actúe como aceptor de electrones, como el O_2 en la respiración aeróbica.

Los cofactores NAD^+ y FAD son cruciales en estas transferencias de electrones. La reducción del NAD^+ implica la captación de un ion hidruro (H^-, o $H^+ + 2e^-$), liberando un protón (H^+) al medio. La reducción del FAD es distinta, ya que acepta dos átomos de hidrógeno (2H) para formar $FADH_2$.

1.3. ATP y transferencia de grupos fosforilo

El trifosfato de adenosina (ATP) es la molécula central en el metabolismo energético, compuesta por la base adenina, la pentosa ribosa (no desoxirribosa) y tres grupos fosfato.

El ATP posee un alto potencial de transferencia de fosforilo debido a que su hidrólisis es fuertemente exergónica. Esta gran liberación de energía se explica por tres factores:

- La reducción de la repulsión electrostática que existe entre las cargas negativas de los grupos fosfato unidos en tándem.
- La mayor estabilización por resonancia de los productos de la hidrólisis (ADP y Pi) comparada con la del ATP intacto.
- El ΔG real de la hidrólisis en la célula es incluso más negativo que el valor estándar (ΔG_0) porque la concentración celular de ATP se mantiene muy elevada respecto a la de ADP y Pi, estando lejos del equilibrio.

Para que una molécula pueda generar ATP mediante fosforilación a nivel de sustrato, debe tener un potencial de transferencia de fosforilo superior al del ATP. Esto significa que su energía libre de hidrólisis ($\Delta G_{hidrólisis}$) debe ser más negativa (más exergónica) que la hidrólisis del ATP.

1.4. Medidas del ambiente energético celular

El estado energético de la célula se evalúa principalmente mediante la Carga Energética (*Adenylate Energy Charge*, AEC) y el Potencial de Fosforilación (PP).

La AEC es un índice que integra las concentraciones de ATP, ADP y AMP, definido por la relación:

$$AEC = ([ATP] + ½[ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$$

Dependiendo de los valores que adopte, se favorecen diferentes tipos de reacciones:

- Una AEC alta (cercana a 1, p. ej. 0.98) indica abundancia de energía. Esto favorece las reacciones anabólicas (que consumen ATP) e inhibe las rutas catabólicas generadoras de ATP (como el Ciclo de Krebs o la β-oxidación), buscando disminuir la AEC al consumir ATP y producir ADP. Un aumento en el flujo anabólico disminuye la AEC.
- Una AEC baja (p. ej. 0.5) indica escasez energética. Esto favorece las reacciones catabólicas que forman ATP (como la glucólisis o la fosforilación oxidativa), buscando aumentar la AEC. Un aumento en el flujo catabólico aumenta la AEC.

En determinados contextos, se puede simplificar la ecuación y analizar la relación ATP/ADP o el cociente ATP/AMP. En algunas enzimas clave, los nucleótidos ATP, ADP y AMP actúan como efectores alostéricos, como ocurre con la AMPK (proteína quinasa activada por AMP), que se activa cuando la AEC es baja (↑AMP) para promover las rutas de producción de ATP (catabolismo).

El potencial de transferencia de fosforilo (o potencial de hidrólisis de ATP) de varias moléculas permite la transferencia de energía. La jerarquía de moléculas con alto potencial es clave para la fosforilación a nivel de sustrato, siendo fosfoenolpiruvato (PEP)>creatina fosfato (PCr)>ATP>glucosa-6-fosfato (G6P).

Finalmente, es importante recordar que un paso ligeramente endergónico en una ruta lineal ($\Delta G>0$) puede ser superado, sin necesidad de ATP, manteniendo la concentración del producto muy baja (a través del rápido consumo en el siguiente paso exergónico), asegurando así un flujo neto favorable.

1.5. Panorámica general del metabolismo. Principales rutas metabólicas

El metabolismo integra una gran variedad de rutas anabólicas y catabólicas interconectadas que permiten a la célula obtener energía, sintetizar sus componentes y mantener su organización.

El anabolismo es muy diverso, ya que en las células existen miles de tipos de moléculas distintas que deben formarse a partir de unos pocos precursores comunes. Por el contrario, el catabolismo (concretamente el aerobio) sigue un patrón general dividido en tres etapas que aseguran la máxima eficiencia en la obtención de energía química.

- Etapa I (degradación de combustibles): los nutrientes complejos (glúcidos, lípidos, proteínas) se degradan hasta formar un intermediario común de dos carbonos: el Acetil-CoA.

- Etapa II (ciclo de Krebs): el acetil-CoA se oxida completamente a CO_2 en el ciclo de Krebs. Este proceso genera una pequeña cantidad de GTP (o ATP) por fosforilación a nivel de sustrato, pero su función principal es generar grandes cantidades de poder reductor en forma de NADH y $FADH_2$. Tanto la glucólisis como el ciclo de Krebs son rutas fundamentalmente catabólicas, aunque el ciclo de Krebs también tiene importantes implicaciones en el anabolismo (es anfibólico) e, incluso, puede actuar en dirección reductiva.
- Etapa III (fosforilación oxidativa): los electrones del NADH y $FADH_2$ se transfieren a la cadena respiratoria, lo que finalmente da lugar a la síntesis masiva de ATP.

Los ácidos grasos (p. ej., palmitato o estearato, y por extensión, los triglicéridos) son moléculas altamente reducidas y, por lo tanto, tienen mayor potencial para producir ATP por oxidación completa en comparación con carbohidratos como la glucosa.

El flujo a través de las rutas metabólicas es sensible a la concentración de sustrato (p. ej., ↑ glucosa →↑ glucólisis) y a la carga energética celular. Una baja concentración de ATP o una alta concentración de ADP (indicando baja carga energética) tiende a activar las rutas catabólicas como la glucólisis.

Además de la transferencia de fosforilos al ADP para dar ATP, es importante la transferencia de electrones y átomos de hidrógeno, que se realiza mediante cofactores clave como NAD^+/NADH, FAD/$FADH_2$ y $NADP^+$/NADPH. Finalmente, existen otras moléculas que transfieren grupos funcionales, como los grupos acilo (por la coenzima A) y los grupos metilo (por la SAM).

1.6. Necesidad del control metabólico. Control hormonal en plantas y animales

La regulación metabólica es indispensable para la eficiencia celular. Uno de los principios clave es evitar la operación simultánea e ineficiente de rutas antiparalelas (ej., glucólisis y gluconeogénesis). Esto se logra mediante dos mecanismos principales:

Pasos irreversibles y exclusivos: las rutas antiparalelas no son el simple reverso una de la otra. Incluyen pasos termodinámicamente irreversibles y exclusivos, catalizados por enzimas diferentes. Esta organización obliga a que los puntos de control operen en estas reacciones, asegurando que si una ruta está activa, la otra esté inhibida.

Compartimentalización: la separación de rutas opuestas en diferentes compartimentos celulares (p. ej., síntesis de ácidos grasos en el citosol y oxidación en la mitocondria) también contribuye al control.

El control del flujo metabólico es ejercido por factores de respuesta rápida y respuesta lenta:

- Respuesta rápida: depende fuertemente de la disponibilidad de sustratos y productos, los cuales actúan como reguladores alostéricos de las enzimas clave. Un ejemplo es la respuesta a la baja carga energética (↑ADP/AMP), que activa las rutas catabólicas.
- Respuesta lenta/sostenida: incluye la regulación hormonal y el control transcripcional (síntesis/degradación de enzimas). En situaciones de estrés sistémico (como una sepsis), la alteración del control hormonal puede provocar respuestas metabólicas drásticas, como el aumento de la glucólisis anaerobia y la acumulación de lactato en sangre.

En resumen, la regulación se basa en un control jerárquico que modula la velocidad y dirección de las rutas metabólicas. La irreversibilidad de las reacciones y el control alostérico de enzimas clave se utilizan para responder a las necesidades energéticas y a las señales externas.

1.7. Transducción de señales, segundos mensajeros y mecanismos moleculares

El control del flujo metabólico opera a distintas velocidades:

- Respuesta rápida: mecanismos que actúan en segundos o minutos, incluyendo la disponibilidad de sustrato, la regulación alostérica (cambios conformacionales por efectores) y las modificaciones postraduccionales (p. ej. fosforilación).
- Respuesta lenta: mecanismos que tardan horas o días en manifestarse, incluyendo la regulación hormonal y el control de la concentración de enzimas mediante su síntesis o degradación (regulación transcripcional).

La transducción de señales es el proceso por el cual la célula detecta una señal externa (como una hormona) y genera una respuesta interna. La señal se une a un receptor, activando cascadas intracelulares que a menudo involucran segundos mensajeros como el AMPc, el Ca^{2+} o el IP_3.

Las características fundamentales de la transducción de señales son:

- Especificidad: la señal se une a un receptor específico.
- Ampliación: una molécula señal activa múltiples enzimas.
- Integración: combinación de múltiples señales.
- Desensibilización: adaptación a un estímulo prolongado.

Las modificaciones postraduccionales (p. ej. fosforilación) son cruciales, ya que actúan como interruptores que conectan las señales hormonales y los segundos mensajeros con el control metabólico. Una mutación que impida la fosforilación de una enzima, por ejemplo, resultaría en la pérdida de la respuesta a señales hormonales específicas.

Finalmente, los puntos de control más importantes en una ruta metabólica son los pasos con ΔG real altamente negativo (lejos del equilibrio) e irreversibles, ya que cualquier modulación de la actividad enzimática en estos puntos tiene un gran impacto en el flujo global de la ruta.

PREGUNTAS DE TIPO TEST

1.1. Leyes de la termodinámica. Entalpía, entropía y energía libre

1.1.1. (B1). ¿Cuál(es) de las siguientes características es/son propia(s) del catabolismo?

a) Oxidativo

b) Reductivo

c) Convergencia

d) Divergencia

e) Genera ATP

1.1.2. (B1). ¿Cuál(es) de las siguientes características es/son propia(s) del anabolismo?

a) Oxidativo

b) Reductivo

c) Convergencia

d) Divergencia

e) Consume ATP

1.1.3. (B2). Si en una determinada ruta se está generando NADPH, ¿Qué se podría decir del tipo de metabolismo que está sucediendo y/o de las consecuencias que acarreará?

a) La generación de NADPH es independiente de los procesos metabólicos, por lo que no tendrá influencia sobre ellos

b) Tras un tiempo, se activarán reacciones metabólicas reductoras

c) Se está llevando a cabo un metabolismo aerobio

d) Se está llevando a cabo un metabolismo oxidativo

e) Se está llevando a cabo un metabolismo reductor

1.1.4. (B2). Si en una determinada ruta se está consumiendo NADPH, ¿Qué se podría decir del tipo de metabolismo que está sucediendo y/o de las consecuencias que acarreará?

a) Se está llevando a cabo un metabolismo reductor

b) La generación de NADPH es independiente de los procesos metabólicos, por lo que no tendrá influencia sobre ellos

c) Se activarán reacciones metabólicas reductoras

d) Se está llevando a cabo un metabolismo oxidativo

e) Tras un tiempo, se activarán reacciones metabólicas oxidativas

1.1.5. (B1). Algunos microorganismos obtienen energía mediante la transferencia de electrones a un aceptor distinto del oxígeno. ¿Cómo se denomina este tipo de metabolismo energético?

a) Respiración aeróbica

b) Fotosíntesis anoxigénica

c) Fermentación de nitrato

d) Proceso catabólico para la obtención de energía

e) Respiración anaeróbica

1.1.6. (B3). Una bacteria anaerobia facultativa crece en un medio sin oxígeno pero con nitrato como aceptor final de electrones. ¿Qué proceso está llevando a cabo?

a) Fermentación

b) Respiración anaerobia

c) Respiración aerobia

d) Fotosíntesis anoxigénica

e) Catabolismo ineficiente

1.1.7. (B6). Diseña un experimento sencillo para distinguir entre respiración aerobia y anaerobia en bacterias. ¿Cuál de las siguientes estrategias sería más adecuada(s) para distinguir entre respiración aeróbica y anaeróbica?

a) Medir consumo de O_2 en un medio cerrado

b) Analizar producción de CO_2 en presencia/ausencia de O_2

c) Inhibir la glucólisis con yodoacetato

d) Comparar el crecimiento con y sin aceptor final alternativo (p. ej., nitrato)

e) Medir pH sin condiciones controladas

1.1.8. (B3). En un cultivo mantenido en oscuridad que contiene un polímero orgánico sintético como única fuente de carbono y energía, se observa crecimiento microbiano. ¿Puede concluirse que los microorganismos están degradando dicho polímero?

a) No, ya que pueden crecer fotoheterótrofos

b) No, ya que pueden crecer quimiolitotrofos

c) No, ya que podrían usar procesos de fijación de carbono más allá del ciclo de Calvin

d) Sí, ya que se está inhibiendo a los fotótrofos

e) No, ya que pueden crecer fotoautótrofos

1.1.9. (B6). En el diseño de un medio de cultivo selectivo que favorezca el crecimiento de bacterias quimiolitotróficas. ¿Cuál de las siguientes característica(s) debería tener?

a) Alta concentración de glucosa

b) Disponibilidad de compuestos inorgánicos como fuente de energía

c) Ausencia de fuentes de carbono orgánico

d) Presencia de lactosa como única fuente de carbono

e) Disponibilidad de CO_2 como fuente de carbono

1.1.10. (B2). En la fotosíntesis oxigénica, ¿Qué molécula actúa, en algún momento, como donador inicial de electrones?

a) NADPH

b) H_2O

c) O_2

d) Clorofila excitada

e) Glucosa

1.1.11. (B1). Si un alqueno es transformado en un ácido carboxílico, ¿Qué tipo de metabolismo se está sucediendo?

a) Oxidativo

b) Reductivo

c) Fermentativo

d) Sintético

e) Electrófilo

1.1.12. (B1). Si un grupo aldehído es transformado en un grupo alcohólico, ¿Qué tipo de metabolismo se está sucediendo?

a) Oxidativo

b) Reductivo

c) Nucleófilo

d) Sintético

e) Electrófilo

1.1.13. (B1). ¿Qué parámetro(s) termodinámico(s) tiene(n) como unidades J/mol?

a) Entropía

b) Entalpía

c) Energía libre de Gibbs

d) Las reacciones exergónicas

e) Entropía y entalpía

1.1.14. (B1). ¿Qué variable termodinámica tiene como unidades J/(mol·K)?

a) La entropía

b) La entalpía

c) La energía libre de Gibbs, la entalpía y la entropía

d) La energía libre de Gibbs

e) Ninguna de las mostradas

1.1.15. (B3). ¿Cómo podrá ser termodinámicamente favorable una reacción con $\Delta H = 4000$ J/mol y $\Delta S = 10$ J/(mol·K)?

a) Añadiéndole más enzima, por la relación directamente proporcional entre cantidad de enzima y velocidad

b) Calentando la mezcla de reacción

c) Ya sería termodinámicamente favorable

d) Enfriando la mezcla de reacción

e) Con temperatura alta

1.1.16. (B2). ¿Cómo será una reacción metabólica en condiciones estándar cuando la entalpía y la entropía son positivas?

a) Desfavorable, si la temperatura es alta

b) Desfavorable, si la temperatura es baja

c) La entalpía y la entropía no ejercen efecto sobre las reacciones metabólicas

d) Favorable, si la temperatura es alta

e) Favorable, independientemente de la temperatura

1.1.17. (B2). ¿Cómo será una reacción metabólica en condiciones estándar cuando la entalpía y la entropía son negativas?

a) Desfavorable, si la temperatura es alta

b) Desfavorable, si la temperatura es baja

c) La entalpía y la entropía no ejercen efecto sobre las reacciones metabólicas

d) Favorable, si la temperatura es alta

e) Favorable, si la temperatura es baja

1.1.18. (B5). En un estudio de química se estudia la descomposición de glucosa en condiciones controladas y se observa que tanto el ΔH como el ΔS presentan valores negativos. ¿Qué deduce sobre la espontaneidad de la reacción?

a) Será favorable solo a bajas temperaturas

b) Será favorable solo a altas temperaturas

c) Siempre será espontánea

d) Depende de la magnitud relativa de ΔH y TΔS

e) Nunca será espontánea

1.1.19. (B5). Un químico estudia la descomposición de glucosa en ciertas condiciones controladas y observa que ΔH es positivo pero ΔS es negativo. ¿Qué deduce sobre la espontaneidad de la reacción?

a) Será favorable solo a bajas temperaturas

b) La reacción inversa solo será desfavorable a altas temperaturas

c) Siempre será espontánea la reacción de descomposición

d) La reacción inversa (síntesis de glucosa) siempre será espontánea

e) La reacción de descomposición nunca será espontánea

1.1.20. (B5). Un estudiante afirma: "La entropía siempre aumenta en todas las reacciones celulares". ¿Qué argumentos permiten rebatir su afirmación?

a) En el sistema celular puede disminuir la entropía local

b) En el universo la entropía puede disminuir

c) El plegamiento proteico localmente reduce entropía, pero globalmente aumenta

d) Las enzimas impiden que la entropía cambie

e) Las leyes de la termodinámica deben aplicarse considerando sistema + entorno

1.1.21. (B5). Un investigador propone un modelo metabólico en el que la hidrólisis de ATP en células eucariotas tiene ΔG positivo. ¿Cómo se podría valorar este modelo?

a) Es inviable porque contradice datos experimentales

b) Es correcto porque las enzimas modifican ΔG

c) Es incorrecto: la hidrólisis de ATP tiene ΔG negativo en condiciones celulares

d) El ΔG positivo se observa solo en bacterias

e) Podría ocurrir solo si la [ATP]/[ADP+P_i] fuese muy baja

1.1.22. (B1). ¿Cuáles de los siguientes procesos son endotérmicos?

a) Fusión del hielo

b) Desnaturalización de proteínas por calor

c) Combustión de glucosa

d) Fermentación láctica

e) Evaporación del agua

1.1.23. (B3). Un investigador mide ΔG de una reacción y obtiene un valor positivo. ¿Cuál sería la mejor forma de hacer que ocurra en la célula?

a) Añadir más enzima

b) Acoplarla a una reacción fuertemente exergónica

c) Cambiar las concentraciones de sustrato/producto

d) Enfriar la mezcla

e) Acoplarla a la hidrólisis de ATP

1.1.24. (B2). El plegamiento de proteínas en el medio acuoso es espontáneo porque:

a) Se libera calor al medio

b) La entropía del universo aumenta

c) Los residuos hidrofóbicos se ocultan en el interior

d) Se forman enlaces no covalentes estabilizadores

e) El ΔH siempre es positivo

1.1.25. (B2). La inhibición competitiva de una enzima puede revertirse, sin aplicar ingeniería genética, mediante:

a) Aumento de la temperatura

b) Aumento de la concentración de sustrato

c) Disminución del pH

d) Aumento de la afinidad del sustrato por la enzima

e) Diseño de un análogo de transición más específico

1.1.26. (B5). Un estudiante afirma que "las enzimas cambian el equilibrio químico de una reacción". ¿Cómo se debe corregir esta afirmación?

a) Las enzimas solo aceleran la llegada al equilibrio

b) El valor de ΔG de la reacción no se ve alterado por la enzima

c) Las enzimas reducen la energía de activación, no la energía libre

d) Las enzimas modifican ΔH y ΔS

e) El equilibrio depende de la cantidad de enzima

1.1.27. (B2). El Metabolismo puede definirse como:

a) El conjunto de rutas que consumen energía para sintetizar biomoléculas complejas

b) La suma total de todas las transformaciones químicas que ocurren en la célula

c) La ruta principal de obtención de energía a partir de glucosa

d) El equilibrio dinámico entre el catabolismo (degradación) y el anabolismo (síntesis)

e) El proceso por el cual los organismos mantienen el equilibrio con su entorno

1.1.28. (B2). Una reacción se considera exergónica si cumple las siguientes propiedades termodinámicas:

a) Se requiere un aporte neto de energía libre para que ocurra ($\Delta G>0$)

b) El cambio de entropía (ΔS) del universo es negativo

c) El cambio de energía libre de Gibbs es negativo ($\Delta G<0$)

d) Es espontánea en la dirección en la que está escrita

e) Libera energía útil para realizar trabajo

1.1.29. (B4). Analice las diferencias fundamentales entre catabolismo y anabolismo:

a) El catabolismo consume ATP, mientras que el anabolismo lo genera

b) El catabolismo se caracteriza por ser oxidativo y generalmente convergente

c) El anabolismo genera moléculas transportadoras de electrones como NADPH

d) El anabolismo es reductivo y típicamente divergente, construyendo moléculas complejas

e) Ambas rutas son siempre independientes y nunca comparten intermediarios

1.1.30. (B2). La energía libre de Gibbs estándar (ΔG^0) es un valor constante de referencia. ¿Por qué el valor de energía libre real (ΔG) difiere significativamente de ΔG^0 en el entorno celular?

a) Porque ΔG depende únicamente de la entalpia (ΔH)

b) Porque la temperatura celular (37 °C) no es la estándar (25 °C)

c) Porque las concentraciones reales de sustratos y productos *in vivo* rara vez se encuentran a la concentración estándar de 1 M

d) Porque $\Delta G0$ no considera el pH celular (excepto $\Delta G0$)

e) La ΔG y $\Delta G0$ son siempre iguales en sistemas biológicos

1.1.31. (B5). Un organismo vivo es un sistema termodinámicamente abierto. Si alcanza el equilibrio termodinámico ($\Delta G = 0$), esto implica que:

a) el organismo ha muerto o ya no puede realizar trabajo

b) el organismo está en un estado estacionario (Steady State)

c) las velocidades de las reacciones directas e inversas son iguales

d) la entropía del sistema, en el momento de alcanzar el equilibrio, es máxima

e) el flujo de materia y energía con el entorno se ha detenido

1.1.32. (B2). La Segunda Ley de la Termodinámica establece que la Entropía del Universo siempre aumenta. ¿Cómo la cumplen los organismos vivos?

a) Reduciendo su propia entropía a un valor negativo constante

b) Importando energía libre del medio (luz o nutrientes) para mantener el orden interno

c) Aumentando la Entropía del Entorno al liberar calor y moléculas simples

d) Siendo sistemas abiertos que intercambian materia y energía

e) Almacenando una cantidad infinita de energía libre

1.1.33. (B3). Según la ecuación de Gibbs ($\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln Q$), donde Q es el cociente de acción de masas, ¿Qué condición asegura que una reacción es favorable *in vivo* ($\Delta G<0$)?

a) El valor de la Energía Libre Estándar ($\Delta G0$) debe ser negativo

b) El valor de Q debe ser mucho mayor que K_{eq} (constante de equilibrio)

c) El valor de Q (cociente de productos/reactantes reales) debe ser menor que la Constante de Equilibrio (K_{eq})

d) El valor de Q debe ser pequeño (alta concentración de reactantes)

e) La reacción debe estar en equilibrio

1.1.34. (B2). La Entropía (S) es una medida del desorden de un sistema. ¿Cuál es el principal mecanismo por el cual los organismos vivos, a pesar de ser sistemas altamente ordenados (baja Entropía interna) , son compatibles con las leyes de la termodinámica?

a) Tienen ΔG siempre igual a ΔH

b) Mantienen una temperatura constante (isotermia)

c) Son sistemas abiertos que aumentan la entropía del entorno al liberar calor y desechos, pagando el coste de mantener el orden interno

d) Reciclan todos sus componentes moleculares

e) Operan en condiciones estándar (pH 7,0, 1 M)

1.2. Energética celular. Acoplamiento de reacciones

1.2.1. (B1). ¿Cómo se define el cociente de acción de masas?

a) [Sustratos] / [Productos]

b) [Sustratos]

c) [Productos] x [Sustratos]

d) [Productos] / [Sustratos]

e) [Productos]

1.2.2. (B2). En las siguientes parejas redox: acetoacetato + $2H^+ + 2e^-$ → hidroxibutirato (E'° (V) -0,35) y oxalacetato + $2H^+ + 2\ e^-$ → malato (E'° (V) -0,17), ¿Cuál es el agente reductor?

a) Acetoacetato

b) β-hidroxibutirato

c) Oxalacetato

d) Malato

e) NADH

1.2.3. (B2). En las siguientes parejas redox: acetoacetato + $2H^+$ + 2 e^- → hidroxibutirato (E'º (V) -0,35) y oxalacetato + $2H^+$ + 2 e^- → malato (E'º (V) -0,17), ¿cuál es el agente oxidante?

a) Acetoacetato

b) β-hidroxibutirato

c) Oxalacetato

d) Malato

e) NADH

1.2.4. (B2). De las siguientes parejas redox: acetoacetato + $2H^+$ + 2 e^- → hidroxibutirato (E'º (V) -0,35) y oxalacetato + $2H^+$ + 2 e^- → malato (E'º (V) -0,17), ¿cuál es el par reductor?

a) Acetoacetato/β-hidroxibutirato

b) Acetoacetato/oxalacetato

c) Acetoacetato/malato

d) Oxalacetato/malato

e) Hidroxibutirato/oxalacetato

1.2.5. (B2). De las siguientes parejas redox: acetoacetato + $2H^+$ + 2 e^- → hidroxibutirato (E'º (V) -0,35) y oxalacetato + $2H^+$ + 2 e^- → malato (E'º (V) -0,17), ¿Cuál es el par oxidante?

a) Acetoacetato/β-hidroxibutirato

b) Acetoacetato/oxalacetato

c) Acetoacetato/malato

d) Oxalacetato/malato

e) Hidroxibutirato/oxalacetato

1.2.6. (B2). ¿Qué característica distingue a una reacción redox biológica de una simple transferencia química de electrones?

a) Está catalizada por enzimas específicas

b) Se acopla frecuentemente a procesos de transferencia de energía

c) Siempre ocurre en condiciones estándar

d) Implica coenzimas transportadoras (p. ej., NAD^+/NADH)

e) No sigue las leyes de la termodinámica

1.2.7. (B3). Una reacción altamente endergónica en la célula, como la biosíntesis de glucosa-6-fosfato a partir de glucosa y P_i ($\Delta G \approx +13{,}8$ KJ/mol), se hace favorable al acoplarse con la hidrólisis de ATP. ¿Qué principio termodinámico se aplica aquí?

a) La primera ley de la termodinámica (conservación de la energía)

b) El aumento de la entropía del sistema

c) El principio de acoplamiento energético, donde $\Delta G_{total} = \Delta G_{endergónica} + \Delta G_{exergónica} < 0$

d) La Ley de Hess

e) La energía de activación de la reacción disminuye

1.2.8. (B2). En la reducción de cofactores, la molécula NAD^+ acepta un ion hidruro (H^-, equivalente a $H^+ + 2e^-$), liberando H^+ al medio. La reducción de FAD es diferente porque:

a) FAD acepta dos átomos de hidrógeno (2H), sin liberar H^+ al medio

b) FAD solo participa en reacciones de descarboxilación

c) FAD solo existe en la matriz mitocondrial

d) La reducción de FAD es endergónica

e) La forma reducida de FAD es $FADH_2^+$

1.3. ATP y transferencia de grupos fosforilo

1.3.1. (B1). ¿De dónde proviene, en última instancia, la energía en la hidrólisis del ATP?

a) De la diferencia entre la energía de activación de procesos catalizados y no catalizados

b) De la repulsión electrostática de los grupos fosfato

c) Del aporte energético que le suministra una ATP sintasa

d) De la estabilización por resonancia de la molécula, que reparte las cargas negativas

e) De la disminución de la energía de activación

1.3.2. (B2). La hidrólisis de ATP en condiciones celulares tiene un ΔG más negativo que en condiciones estándar porque:

a) la temperatura es mayor

b) la enzima reduce ΔG

c) las concentraciones intracelulares de ATP/ADP+P_i están lejos del equilibrio

d) el ADP y P_i se estabilizan más en la célula que en solución estándar por la solvatación y la protonación de los productos (ADP y P_i)

e) el ATP intracelular se mantiene en concentraciones elevadas

1.3.3. (B1). ¿Cuál de los siguientes componentes estructurales NO forma parte de la molécula de trifosfato de adenosina (ATP)?

a) Tres grupos fosfato unidos en tándem

b) Un grupo adenina

c) Desoxirribosa

d) Un grupo ribosa

e) Un enlace N-glucosídico entre la adenina y la ribosa

1.3.4. (B3). El ATP posee un alto potencial de transferencia de fosforilo que se debe principalmente a:

a) la reducción de la repulsión electrostática entre las cargas negativas de los grupos fosfato terminales al hidrolizarse

b) la naturaleza endergónica de su hidrólisis

c) la mayor estabilización por resonancia de los productos de la hidrólisis (ADP y P_i) en comparación con la molécula de ATP intacta

d) la alta entropía del ATP

e) la alta energía de activación del ATP

1.3.5. (B3). ¿Qué condición termodinámica debe cumplir una molécula con alto potencial de transferencia de fosforilo (p. ej., fosfoenolpiruvato, PEP) para poder generar ATP?

a) Debe ser un aldehído fosforilado

b) Debe ser un producto final de una ruta catabólica

c) Su $\Delta G_{hidrólisis}$ debe ser más negativa que la hidrólisis de ATP

d) Debe tener un enlace fosfato de baja energía

e) Debe ser un nucleótido diferente de ATP

1.4. Medidas del ambiente energético celular

1.4.1. (B2). La carga energética se define como [ATP]+1/2[ADP] / [ATP]+[ADP]+[AMP]. Un valor de 0,98, ¿Qué determinará?

a) Se favorecerá la fosforilación a nivel de sustrato

b) En cuanto al metabolismo, ningún efecto

c) Se favorecerán las reacciones anabólicas

d) Se favorecerán las reacciones que forman ADP + P_i

e) Se favorecerán las reacciones catabólicas

1.4.2. (B2). La carga energética se define como [ATP]+1/2[ADP] / [ATP]+[ADP]+[AMP]. Un valor de 0,5, ¿Qué determinará?

a) Se favorecerán las reacciones que forman ATP

b) Se favorecerán las reacciones catabólicas

c) Se favorecerán las reacciones que forman ADP+P_i

d) En cuanto al metabolismo, ningún efecto

e) Se favorecerán las reacciones anabólicas

1.4.3. (B2). ¿Cuál(es) de los siguientes parámetros son útiles para determinar el ambiente energético celular?

a) El potencial de desfosforilación

b) Los moles de ATP y glucosa

c) La carga energética

d) El potencial de fosforilación

e) La relación [ATP]+1/2[ADP]/[ATP]+[ADP]+[AMP]

1.4.4. (B2). Si aumenta el flujo de las reacciones catabólicas, ¿Cómo se afectará la carga energética?

a) Disminuirá, al ser una relación

b) Aumentará

c) Disminuirá, al consumirse ATP y producirse ADP+P_i

d) No variará, al no haber relación entre el catabolismo y el cálculo de la carga energética

e) Aumentará, al aumentar el numerador de la ecuación que la define

1.4.5. (B2). Si aumenta el flujo de las reacciones anabólicas, ¿Cómo se afectará la carga energética?

a) Disminuirá, al ser una relación en la que está disminuyendo el numerador

b) Aumentará

c) Disminuirá, al consumirse ADP y producirse ATP

d) No variará, al no haber relación entre el catabolismo y el cálculo de la carga energética

e) Aumentará, al aumentar el numerador de la ecuación que la define

1.4.6. (B4). Se dispone de dos cultivos celulares: uno en hipoxia y otro en normoxia. ¿Qué resultados se esperaría(n) al medir ATP total?

a) El cultivo en hipoxia producirá menos ATP por célula

b) El cultivo en hipoxia dependerá más de la glucólisis anaerobia

c) Ambos producirán igual ATP porque la glucólisis compensa

d) El cultivo en normoxia producirá más ATP mitocondrial

e) Ninguna diferencia significativa

1.4.7. (B3). Un nuevo fármaco aumenta artificialmente la relación [ATP]/[ADP]. ¿Qué rutas metabólicas tenderán a disminuir?

a) Catabolismo

b) Glucogenólisis

c) Gluconeogénesis

d) β-oxidación

e) Síntesis proteica

1.4.8. (B4). El cociente ATP/ADP funciona como un sensor de la carga energética celular. ¿Qué sucede cuando este cociente es alto?

a) Se activa el catabolismo (rutas de degradación)

b) Se inhiben las rutas generadoras de ATP (p. ej., ciclo de Krebs, glucólisis)

c) Se desactiva la síntesis de lípidos

d) Se favorecen las rutas anabólicas (biosíntesis que consumen ATP)

e) La célula entra en ayuno

1.4.9. (B5). Ordene las moléculas ATP, creatina fosfato (PCr), fosfoenolpiruvato (PEP) y glucosa-6-fosfato (G6P) de mayor a menor potencial de transferencia de fosforilo (liberación de energía libre al hidrolizar el grupo fosfato):

a) PEP>PCr>ATP>G6P

b) PCr>PEP>ATP>G6P

c) ATP>PCr>PEP>G6P

d) G6P>ATP>PCr>PEP

e) PEP>ATP>PCr>G6P

1.4.10. (B6). Suponga que un paso de una vía lineal es ligeramente endergónico (ΔG ≈ +2,0 kJ/mol). ¿Qué estrategia celular permite que el flujo neto de la vía continúe en la dirección favorable?

a) Acoplar ese paso con una hidrólisis de ATP inmediata

b) Aumentar la entropía de la reacción

c) Mantener la concentración del producto de esa reacción muy baja (eliminándolo rápidamente en el siguiente paso exergónico)

d) Asegurar una alta concentración del sustrato de esa reacción

e) Acoplar la energía liberada por los pasos exergónicos subsiguientes de la vía

1.4.11. (B3). La carga energética de la célula se mide a través del cociente ATP/AMP. Si una enzima alostérica es regulada por la carga energética, ¿cómo esperaría que respondiera una AMPK (proteína quinasa activada por AMP)?

a) Se activa cuando la carga energética es baja (↑AMP) para activar rutas de producción de ATP

b) Se activa cuando la carga energética es alta (↑ATP)

c) Se inactiva cuando la carga energética es alta (↓AMP) para inhibir el catabolismo y favorecer el anabolismo

d) Activa directamente la glucólisis por fosforilación

e) Su actividad es independiente de la concentración de AMP

1.5. Panorámica general del metabolismo. Principales rutas metabólicas

1.5.1. (B1). ¿Cuál es el metabolito final de la primera etapa de la respiración?

a) Piruvato

b) Glucosa

c) ATP

d) Acetil-CoA

e) Oxalacetato

1.5.2. (B3). ¿Cuál(es) de las siguientes moléculas tiene potencial para producir una mayor cantidad de ATP por oxidación completa en condiciones aeróbicas?

a) Palmitato

b) Glucosa

c) Triglicérido

d) Ácido esteárico

e) Ácido láctico

1.5.3. (B4). Un investigador quiere aumentar el flujo de la glucólisis en una célula cultivada. ¿Cuál(es) de las siguientes estrategias sería más eficaz?

a) Aumentar la concentración de glucosa

b) Inhibir las enzimas que promueven la degradación de la glucosa

c) Disminuir la concentración de ATP intracelular

d) Impedir la entrada de glucosa en la célula

e) Aumentar la concentración de ADP

1.5.4. (B1). ¿Cuáles de los siguientes cofactores son moléculas clave en el metabolismo por su capacidad de transportar electrones y átomos de hidrógeno?

a) Piridoxal-fosfato (PLP)

b) Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD^+)

c) Flavina Adenina Dinucleótido (FAD)

d) Tiamina Pirofosfato (TPP)

e) Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato ($NADP^+$)

1.5.5. (B2). Además de los electrones y los grupos fosforilo, ¿Cuáles de los siguientes grupos químicos se transfieren frecuentemente en el metabolismo mediante cofactores?

a) Grupos acilo (transportados por coenzima A)

b) Grupos hidroxilo (-OH)

c) Grupos metilo (-CH_3, transportados por SAM)

d) Grupos carboxilo (-COOH)

e) Moléculas de agua (H_2O)

1.5.6. (B2). ¿Cuál de los siguientes procesos metabólicos se clasifica fundamentalmente como catabólico?

a) Síntesis de ácidos grasos

b) Glucólisis

c) Gluconeogénesis

d) Síntesis de proteínas

e) Ciclo de Krebs

1.6. Necesidad del control metabólico. Control hormonal en plantas y animales

1.6.1. (B2). ¿Qué características tienen las reacciones que son exclusivas de una ruta que tiene otra antiparalela?

a) Siempre se controlan por hormonas

b) No necesitan ningún control

c) Son irreversibles, requiriéndose de otra enzima(s) para el proceso contrario

d) Suelen concentrarse en puntos intermedios de las rutas

e) Suelen llevarse a cabo simultáneamente

1.6.2. (B2). ¿Qué características tienen las rutas que tienen otra antiparalela?

a) Suele haber pasos exclusivos e irreversibles, catalizados por enzimas distintas

b) Las reacciones clave son termodinámicamente desfavorables

c) Suelen darse, cuando es posible, en compartimentos celulares diferentes

d) La concentración de los metabolitos no influye en el control de "encendido" o "apagado" de dichas rutas

e) Los sustratos y productos ejercen una gran influencia sobre las enzimas que controlan el flujo

1.6.3. (B4). Durante una sepsis (respuesta frente a una infección caracterizada por una disfunción circulatoria aguda que resulta en una perfusión tisular deficiente (choque séptico) que provoca una hipoxia celular o falta de oxígeno), el metabolismo celular cambia drásticamente. ¿Qué efectos metabólicos se esperarían?

a) Aumento de glucólisis anaerobia

b) Mayor producción de ATP mitocondrial

c) Aumento de lactato en sangre

d) Disminución de la glucogenólisis

e) Alteración del control hormonal (p. ej., resistencia a insulina)

1.7. Transducción de señales, segundos mensajeros y mecanismos moleculares

1.7.1. (B2). ¿Cuál(es) de los siguientes mecanismos de control metabólico se pueden considerar de respuesta rápida?

a) Disponibilidad de sustrato

b) Regulación alostérica

c) Modificaciones postraduccionales

d) Regulación hormonal

e) Regulación por síntesis/degradación

1.7.2. (B1). ¿Cuál de los siguientes es un segundo mensajero intracelular?

a) AMPc

b) Ca^{2+}

c) Glucosa

d) NADH

e) IP_3

1.7.3. (B2). ¿Cuál de los siguientes mecanismos de control metabólico se pueden considerar de respuesta lenta?

a) Disponibilidad de sustrato

b) Regulación alostérica

c) Modificaciones postraduccionales

d) Regulación hormonal

e) Regulación por síntesis/degradación de las enzimas

1.7.4. (B2). ¿Cuál de las siguientes características describe el proceso por el cual una única molécula señalizadora al unirse a un receptor genera una gran cantidad de moléculas de segundo mensajero dentro de la célula?

a) Especificidad

b) Ampliación

c) Divergencia

d) Desensibilización

e) Integración

1.7.5. (B2). El cambio conformacional en una enzima al unirse un efector alostérico es un ejemplo de:

a) Regulación hormonal

b) Regulación alostérica

c) Disponibilidad de sustrato

d) Modificación postraduccional

e) Ninguna de las anteriores

1.7.6. (B4). En un experimento, se observa que una mutación en una enzima reguladora impide su fosforilación. ¿Qué efecto metabólico se esperaría?

a) Pérdida de regulación por segundos mensajeros

b) Mayor sensibilidad a los cambios de sustrato

c) Incapacidad de respuesta a señales hormonales específicas

d) Aumento de la velocidad catalítica en todas las condiciones

e) Alteración del control del flujo metabólico

1.7.7. (B2). ¿Cuáles de los siguientes ejemplos corresponden a mecanismos de regulación metabólica de respuesta lenta?

a) Regulación hormonal

b) Síntesis/degradación de enzimas

c) Regulación alostérica

d) Disponibilidad de sustrato

e) Cambios en la transcripción génica

1.7.8. (B4). En una vía metabólica, los pasos que se encuentran lejos del equilibrio (ΔG real muy negativa) y son irreversibles se consideran cruciales porque:

a) no necesitan enzimas para llevarse a cabo

b) son los pasos más lentos de toda la ruta (pasos limitantes)

c) son los principales puntos de control y regulación de la velocidad de la ruta

d) son los únicos pasos que consumen ATP

e) no se ven afectados por los cambios en las concentraciones de sustrato y producto

PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: catabolismo vs. anabolismo

PC1.1. (B1) Mencione dos características opuestas que distinguen al catabolismo del anabolismo en términos de complejidad de moléculas.

Respuesta: *El catabolismo degrada moléculas complejas a sencillas y es convergente. El anabolismo sintetiza moléculas complejas a partir de sencillas y es divergente.*

Bloom: B1, recordar. Exige solo la memorización de la definición básica y opuesta de ambas rutas.

PC1.2. (B3). Si una célula activa predominantemente rutas que consumen ATP y NADPH, ¿Qué estado metabólico (catabólico o anabólico) está aplicando y cuál es la finalidad de dicho proceso?

Respuesta: *Está aplicando el estado anabólico. La finalidad es la síntesis de biomoléculas complejas (p. ej., proteínas, lípidos, glucógeno) para el crecimiento o almacenamiento.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar la regla memorizada (consumo de energía/poder reductor) para clasificar un proceso celular hipotético.

PC1.3. (B5). Argumente por qué una ruta metabólica no puede ser simultáneamente regulada como catabólica y anabólica en un organismo, considerando las leyes de la termodinámica.

Respuesta: *No pueden serlo porque sus efectos energéticos son opuestos. El ΔG de la ruta neta debe ser negativo (catabolismo, liberación) o positivo (anabolismo, consumo). Regular ambas simultáneamente llevaría a un ciclo fútil que disiparía ATP sin beneficio neto, violando la eficiencia termodinámica.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juicio crítico sobre la eficiencia termodinámica y la necesidad de una regulación recíproca (evitar ciclos fútiles).

II. Concepto clave: energía libre de Gibbs (ΔG) y acoplamiento

PC1.4. (B1). ¿Qué indica un valor de energía libre de Gibbs (ΔG) negativo en una reacción química celular?

Respuesta: *Indica que la reacción es espontánea (favorecida termodinámicamente) o exergónica.*

Bloom: B1, recordar. Exige recordar la convención de signo de ΔG para una reacción espontánea.

PC1.5. (B3). Si una reacción en la célula tiene un ΔG>0 y necesita ocurrir para la supervivencia celular, ¿Qué estrategia debe aplicar la célula para hacer que el proceso sea favorable ($\Delta G_{neto}<0$)?

Respuesta: *Debe aplicar el acoplamiento de reacciones, uniendo la reacción endergónica (ΔG>0) a una reacción altamente exergónica (típicamente la hidrólisis del ATP).*

Bloom: B3, aplicar. Exige saber cómo la célula resuelve un problema energético real (reacción ΔG>0) utilizando la estrategia de acoplamiento.

PC1.6 (B6). Proponga un ejemplo de acoplamiento termodinámico utilizando una reacción exergónica común (p. ej., hidrólisis de ATP) para impulsar una reacción endergónica (A→B) y escriba la expresión termodinámica neta resultante.

Respuesta: *Ejemplo: Acoplar ATP+H_2O → ADP+P_i ($\Delta G_1<<0$) a A →B ($\Delta G_2>0$). Expresión Neta: A+ATP+H_2O → B+ADP+P_i. Condición: $\Delta G_{Neto}=\Delta G_1+\Delta G_2<0$.*

Bloom: B6, crear. Requiere sintetizar los conceptos de ΔG, acoplamiento y ATP para construir una ecuación química y termodinámica completa que resuelva el problema.

III. Concepto clave: ATP, hidrólisis y carga energética (AEC)

PC1.7. (B1). Defina el concepto de carga energética (AEC) del adenilato.

Respuesta: *Es el índice que mide la proporción de ATP disponible respecto a la reserva total de adenilatos (ATP+ADP+AMP) en la célula.*

Bloom: B1, recordar. Exige solo la memorización de la fórmula o la definición de AEC.

PC1.8. (B3). Explique la principal razón molecular por la que la hidrólisis del ATP a ADP+P_i es tan exergónica, haciendo referencia al concepto de repulsión electrostática.

Respuesta: *Se debe a la reducción de la repulsión electrostática entre las cargas negativas de los grupos fosfato unidos cuando el fosfato terminal es liberado. Los productos (ADP y P_i) son más estables que el ATP.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere asociar la liberación de energía a una causa física (repulsión electrostática) y la estabilidad de los productos.

PC1.9. (B4). Analice las consecuencias metabólicas de un valor de AEC que se aproxima a 1 y qué tipo de rutas (anabólicas o catabólicas) serían inhibidas y cuáles activadas por esta señal.

Respuesta: *Un AEC≈1 indica alta energía celular (ATP alto). Esto inhibe las rutas Catabólicas (productoras de ATP) y activa las rutas Anabólicas (consumidoras de ATP), ya que la célula tiene energía suficiente para construir macromoléculas.*

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar la señal (AEC≈1) y determinar su efecto bidireccional sobre las rutas opuestas del metabolismo.

IV. Concepto clave: rutas metabólicas y regulación

PC1.10. (B2). Nombra los tres productos ricos en energía que se generan en la segunda etapa del metabolismo aerobio (el ciclo de Krebs).

Respuesta: *Los tres productos son: NADH, $FADH_2$ y GTP (o ATP).*

Bloom: B2, comprender. Exige entender el propósito del ciclo de Krebs más allá del CO_2 (generar transportadores de electrones y ATP).

PC1.11. (B4). ¿Por qué la existencia de rutas metabólicas antiparalelas (p. ej. glucólisis/gluconeogénesis) requiere que haya pasos exclusivos e irreversibles en lugar de ser meramente reacciones reversas?

Respuesta: *Porque los pasos irreversibles (grandes $\Delta G<0$) son los puntos de control. Necesitan ser diferentes en cada dirección (vías separadas) para permitir la regulación recíproca (activar una e inhibir la otra) y evitar los ciclos fútiles que desperdiciarían energía.*

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar la necesidad biológica de la irreversibilidad y de la diferencia de las rutas (regulación recíproca y prevención de ciclos fútiles).

PC1.12. (B5). Si el único punto de control de dos rutas antiparalelas fuera la modificación covalente, evalúe si sería más eficiente regular solo ese paso o también incluir un control alostérico basado en la AEC de la célula.

Respuesta: *Sería más eficiente incluir el control alostérico basado en AEC. La modificación covalente (hormonal) es una señal lenta de largo alcance. El control por AEC es una señal rápida y local del estado energético de la célula, esencial para ajustes inmediatos en el flujo metabólico.*

Bloom: B5, evaluar. Exige comparar la eficiencia de dos tipos de control (covalente vs. alostérico) y justificar por qué su combinación es superior para la supervivencia celular.

V. Concepto clave: transducción de señales

PC1.13. (B2). ¿Qué son los segundos mensajeros en la transducción de señales?

Respuesta: *Son moléculas intracelulares (no proteicas) que se generan o liberan en respuesta a un ligando (el "primer mensajero") y que se encargan de amplificar y transmitir la señal dentro de la célula.*

Bloom: B2, comprender. Exige describir la función y naturaleza del segundo mensajero en el contexto del sistema de señalización.

PC1.14. (B3). Menciona un ejemplo de segundo mensajero y describe su función específica al interaccionar con una proteína intracelular.

Respuesta: *Ejemplo: cAMP (Monofosfato de adenosina cíclico). Su función es activar la Proteína Quinasa A (PKA), que luego fosforila otras enzimas clave, como la glucógeno fosforilasa.*

Bloom: B3, aplicar. Exige nombrar un ejemplo y relacionar su acción con una consecuencia bioquímica conocida.

PC1.15. (B6). Diseñe un mecanismo de apagado (terminación de la señal) para una ruta de transducción que utilice AMPc como segundo mensajero. ¿Qué enzima sería esencial y cuál sería su producto?

Respuesta: *El mecanismo de apagado requiere una enzima que inactive el AMPc. Esta es la fosfodiesterasa (PDE). Su producto sería AMP (5'-AMP), el cual no es capaz de activar la PKA.*

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar el conocimiento sobre la necesidad de terminar una señal y proponer la enzima y el producto correctos para inactivar al mensajero.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
1.1.1.	a, c, e	B1	Requiere la memorización y asociación de las características definitorias del catabolismo (oxidativo, convergente, genera ATP).
1.1.2.	b, d, e	B1	Requiere la memorización y asociación de las características definitorias del anabolismo (reductivo, divergente, consume ATP).
1.1.3.	b, d	B2	Exige comprender el rol del NADPH: su generación es un proceso oxidativo para el sustrato (d), y su función es impulsar futuras reacciones reductoras (b).
1.1.4.	a, e	B2	Exige comprender que el consumo de NADPH indica un metabolismo reductor (anabolismo) (a) y que la acumulación de $NADP^+$ resultante activa vías oxidativas (p. ej., ruta de las pentosas) para reponerlo (e).
1.1.5.	d, e	B1	Requiere recordar la definición de respiración anaerobia (aceptor final distinto del O_2, p. ej. NO_3^- en la desnitrificación).
1.1.6.	b	B3	Exige aplicar la definición de respiración anaerobia (uso de un aceptor de electrones inorgánico distinto del O_2) a un escenario biológico específico (bacteria en medio sin O_2 con nitrato).
1.1.7.	a, d	B6	Requiere diseñar una estrategia experimental que diferencie procesos basándose en su principio fundamental (aceptor final de electrones).
1.1.8.	b, c	B3	Exige aplicar el concepto de quimiolitotrofía y autotrofía a un medio selectivo. El estudiante debe deducir que los quimiolitotrofos pueden crecer en oscuridad sin consumir el polímero orgánico.
1.1.9.	b, c, e	B6	Requiere la síntesis de un medio de cultivo (diseño experimental) basándose en los requerimientos nutricionales de un grupo trófico específico (quimiolitótrofos autótrofos: energía inorgánica (b) y carbono inorgánico (CO_2) (e), excluyendo orgánico (c)).
1.1.10.	b, d	B2	Exige comprender el papel químico de las moléculas en la fotosíntesis oxigénica, identificando el H_2O como el donador químico inicial del electrón (que es oxidado a O_2).
1.1.11.	a	B1	Requiere recordar la definición de oxidación en química orgánica (aumento de enlaces C-O o pérdida de H), aplicada a la conversión de alqueno a ácido carboxílico.
1.1.12.	b	B1	Requiere recordar la definición de reducción en química orgánica (aumento de enlaces C-H), aplicada a la conversión de aldehído a alcohol.
1.1.13.	b, c	B1	Requiere la memorización de las unidades del ΔH y ΔG (J/mol).
1.1.14.	a	B1	Requiere la memorización de las unidades de la entropía J/(mol·K).
1.1.15.	b, e	B3	Exige aplicar la ecuación de Gibbs ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) a un escenario con signos $\Delta H>0$ y $\Delta S>0$, deduciendo que se requiere una temperatura alta para que $T\Delta S>\Delta H$.
1.1.16.	b, d	B2	Exige comprender la relación entre los signos termodinámicos ($\Delta H>0, \Delta S>0$) y la dependencia de la temperatura para la espontaneidad.
1.1.17.	a, e	B2	Exige comprender la relación entre los signos termodinámicos ($\Delta H<0, \Delta S<0$) y la dependencia de la temperatura para la espontaneidad (favorable a baja T).
1.1.18.	a, d	B5	Exige evaluar un escenario termodinámico con signos competitivos ($\Delta H<0, \Delta S<0$) y deducir la condición limitante (favorable solo a bajas T) y la dependencia de la magnitud relativa de los términos.
1.1.19.	d, e	B5	Exige evaluar un escenario con ambos términos desfavorables ($\Delta H>0$, $\Delta S<0$): como $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ es positivo a cualquier temperatura, la descomposición nunca es espontánea (e) y la reacción inversa ($\Delta H<0$, $\Delta S>0$) lo es siempre (d).
1.1.20.	a, c, e	B5	Exige evaluar la afirmación de un estudiante frente a la Segunda Ley de la Termodinámica (la entropía global del universo debe aumentar, pero la local puede disminuir).
1.1.21.	a, c, e	B5	Exige evaluar un modelo metabólico contra la realidad termodinámica celular (el ΔG de la hidrólisis de ATP es fuertemente negativo).
1.1.22.	a, b, e	B1	Requiere la memorización de ejemplos de procesos que absorben calor ($\Delta H>0$).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
1.1.23.	b, c, e	B3	Exige aplicar los mecanismos celulares para superar una reacción termodinámicamente desfavorable (ΔG>0), centrándose en el acoplamiento o el cambio de concentraciones (Q).
1.1.24.	b, c, d	B2	Requiere comprender las fuerzas termodinámicas que impulsan el plegamiento proteico, destacando el efecto hidrofóbico (aumento de la entropía del agua) y la formación de enlaces estabilizadores.
1.1.25.	b	B2	Exige comprender el mecanismo de la inhibición competitiva (competencia por el sitio activo) y deducir que solo un aumento del sustrato puede revertir el efecto.
1.1.26.	a, b, c	B5	Exige evaluar el papel de las enzimas según principios termodinámicos, confirmando que solo afectan la cinética (ΔG‡) y no el equilibrio (ΔG).
1.1.27.	b, d	B2	Requiere la comprensión de la definición de metabolismo como la suma total y el equilibrio dinámico de rutas opuestas.
1.1.28.	c, d, e	B2	Requiere la comprensión de las propiedades termodinámicas de una reacción exergónica (ΔG<0) y su capacidad para realizar trabajo.
1.1.29.	b, d	B4	Requiere analizar y contrastar las características de catabolismo (oxidativo, convergente) y anabolismo (reductivo, divergente).
1.1.30.	c	B2	Requiere la comprensión del factor principal que hace que ΔG difiera de ΔG0: las concentraciones reales de los metabolitos *in vivo*.
1.1.31.	a, c	B5	Requiere evaluar las consecuencias termodinámicas de alcanzar el equilibrio (ΔG=0), y su incompatibilidad con el estado vivo (no trabajo).
1.1.32.	b, c, d	B2	Requiere la comprensión de cómo los organismos vivos son compatibles con la Segunda Ley: siendo sistemas abiertos que aumentan la entropía del entorno para mantener el orden interno.
1.1.33.	c, d	B3	Requiere aplicar la ecuación de Gibbs ($\Delta G=\Delta G_0+RT\ln Q$) para determinar que ΔG<0 cuando $Q<K_{eq}$.
1.1.34.	c	B2	Requiere la comprensión de la naturaleza de sistema abierto de los seres vivos como el mecanismo para contrarrestar la tendencia a la entropía interna.
1.2.1.	d	B1	Requiere la memorización de la definición del cociente de acción de masas (Q).
1.2.2.	b	B2	Exige comprender la relación entre el potencial redox (E_0) y la fuerza reductora. El agente reductor es la forma reducida del par con el menor potencial.
1.2.3.	c	B2	Exige comprender la relación entre el potencial redox (E_0) y la fuerza oxidante. El agente oxidante es la forma oxidada del par con el mayor potencial.
1.2.4.	a	B2	Exige comprender qué par actuará como donador de electrones (el par reductor, con el menor potencial) en una reacción acoplada.
1.2.5.	d	B2	Exige comprender qué par actuará como aceptor de electrones (el par oxidante, con el mayor potencial) en una reacción acoplada.
1.2.6.	a, b, d	B2	Requiere distinguir las reacciones redox biológicas de las químicas, entendiendo el papel de los catalizadores (enzimas), el acoplamiento energético (ATP) y los transportadores (coenzimas).
1.2.7.	c	B3	Requiere aplicar el principio de acoplamiento energético para explicar cómo una reacción endergónica se hace favorable con la hidrólisis de ATP.
1.2.8.	a	B2	Requiere comprender la diferencia en la química de reducción de NAD^+ (H^-) frente a FAD (2H).
1.3.1.	b, d	B1	Requiere recordar las causas químicas de la alta energía de hidrólisis del ATP: la repulsión electrostática entre los grupos fosfato cargados negativamente (b) y la estabilización por resonancia, mayor en los productos que en el ATP (d).
1.3.2.	c, d, e	B2	Exige comprender cómo las condiciones celulares (concentraciones ATP>ADP+P_i y mayor hidratación/estabilización de productos) hacen que el ΔG celular sea más negativo.
1.3.3.	c	B1	Requiere recordar la estructura básica del ATP e identificar un componente que NO forma parte (desoxirribosa).
1.3.4.	a, c	B3	Requiere aplicar el conocimiento estructural del ATP para explicar su alto potencial de transferencia (reducción de repulsión y estabilización de productos).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
1.3.5.	c	B3	Requiere aplicar el concepto de Potencial de Transferencia de Fosforilo para determinar la condición termodinámica necesaria para generar ATP (ΔGhidrólisis más negativa).
1.4.1.	c, d	B2	Exige comprender la definición de Carga Energética (EC) e interpretar que un valor alto (≈1) favorece el anabolismo (c) y el consumo de ATP (d).
1.4.2.	a, b	B2	Exige comprender la definición de EC e interpretar que un valor bajo (≈0,5) favorece el catabolismo (b) y la generación de ATP (a).
1.4.3.	c, d, e	B2	Requiere recordar los parámetros estándar utilizados para cuantificar el estado energético de la célula (EC y ΔGp o Potencial de Fosforilación).
1.4.4.	b, e	B2	Exige comprender la relación causal: ↑Catabolismo→↑[ATP]→↑Carga Energética.
1.4.5.	a	B2	Exige comprender la relación causal: ↑Anabolismo→↓[ATP]→↓Carga Energética.
1.4.6.	a, b, d	B4	Exige analizar la diferencia entre dos estados metabólicos (normoxia/hipoxia) y deducir sus consecuencias sobre el rendimiento energético (OP *vs*. Glucólisis).
1.4.7.	a, b, d	B3	Exige aplicar el principio regulador de la EC (alta EC inhibe el catabolismo) para identificar y seleccionar las rutas catabólicas que se verán afectadas (catabolismo, glucogenólisis, β-oxidación).
1.4.8.	b, d	B4	Requiere analizar el impacto de un cociente ATP/ADP alto (carga energética alta): inhibe catabolismo y activa anabolismo.
1.4.9.	a	B5	Requiere evaluar y ordenar correctamente las moléculas según su Potencial de Transferencia de Fosforilo (PEP>PCr>ATP>G6P).
1.4.10.	a, c, e	B6	Requiere diseñar/establecer estrategias para superar un paso endergónico (acoplamiento directo o mantener Q bajo mediante flujo).
1.4.11.	a, c	B3	Requiere aplicar el concepto de Carga Energética y su efecto regulador: baja carga (↑AMP) →activa catabolismo e inhibe anabolismo.
1.5.1.	d	B1	Requiere recordar que el acetil-CoA es el metabolito de convergencia universal que marca el fin de la etapa de preparación.
1.5.2.	a, c, d	B3	Exige aplicar el principio de que el rendimiento energético es proporcional al grado de reducción de la molécula, identificando los lípidos (ácidos grasos C16,C18) como el combustible más reducido.
1.5.3.	a, c, e	B4	Exige analizar el complejo sistema de regulación de la PFK–1 (punto de control clave) para determinar estrategias que aumenten el flujo (↑Sustrato, ↓ATP, ↑ADP/AMP).
1.5.4.	b, c, e	B1	Requiere recordar cuáles son los principales cofactores transportadores de electrones en el metabolismo (NAD^+, FAD, $NADP^+$).
1.5.5.	a, c	B2	Requiere comprender cuáles grupos químicos son transportados por cofactores en el metabolismo (Acilo por CoA, Metilo por SAM).
1.5.6.	b, e	B2	Requiere comprender la clasificación de rutas como Catabólica (Glucólisis y ciclo de Krebs).
1.6.1.	c	B2	Requiere comprender el requisito termodinámico para rutas antiparalelas: la existencia de pasos irreversibles y únicos que requieren enzimas distintas para el camino opuesto.
1.6.2.	a, c, e	B2	Requiere comprender los mecanismos utilizados para el control recíproco y la prevención de ciclos fútiles: irreversibilidad (a), compartimentación (c) y control alostérico por metabolitos clave (e).
1.6.3.	a, c, e	B4	Exige analizar las consecuencias de un estado fisiopatológico complejo (sepsis) en el metabolismo, deduciendo el paso a un metabolismo anaerobio (↑glucólisis/lactato) y el impacto sistémico en la regulación hormonal.
1.7.1.	a, b, c	B2	Requiere distinguir los mecanismos de control por su cinética (rápida = segundos), que implican cambios en la actividad de las enzimas existentes (sustrato, alosterismo, MPT).
1.7.2.	a, b, e	B1	Requiere la memorización de ejemplos de segundos mensajeros comunes (AMPc, Ca^{2+},IP_3).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
1.7.3.	d, e	B2	Requiere distinguir los mecanismos de control por su cinética (lenta = horas/días), que implican cambios en la cantidad de la enzima (síntesis/degradación o cambios en transcripción génica).
1.7.4.	b	B2	Requiere una comprensión contextual de la función de cada término dentro del proceso biológico
1.7.5.	b	B2	Requiere conocer la definición precisa de la regulación alostérica (cambio conformacional inducido por un efector no covalente). La opción (d) es incorrecta, ya que MPT se refiere a modificaciones covalentes.
1.7.6.	a, c, e	B4	Exige analizar el impacto de la pérdida de una modificación postraduccional (fosforilación) sobre la regulación, deduciendo la desconexión del control hormonal y de segundos mensajeros.
1.7.7.	a, b, e	B2	Requiere distinguir los mecanismos de control por su cinética (lenta), que se basan en la regulación de la expresión génica (transcripción, síntesis/degradación enzimática, control hormonal a largo plazo).
1.7.8.	c	B4	Requiere analizar la función regulatoria de los pasos irreversibles (lejos del equilibrio) como puntos de control clave de la vía.

Tema 2.

Metabolismo de glúcidos

RESUMEN GENERAL

Los carbohidratos constituyen una fuente de energía rápida y accesible, además de participar en funciones estructurales y de señalización celular. El metabolismo de los glúcidos es esencial en la célula, por sí mismos y por su relación con otras biomoléculas.

La glucólisis representa la ruta metabólica central que tiene lugar en el citosol de todas las células (Figura 2.1.). El proceso consiste en la oxidación de una molécula de glucosa (6 carbonos) para obtener dos moléculas de piruvato (3 carbonos), junto con la producción neta de 2 ATP y 2 NADH. La primera fase (preparatoria o de inversión) requiere un gasto de ATP. Comienza con la fosforilación de la glucosa, para atraparla en la célula y activarla, y finaliza con la escisión en dos triosas fosfato. En la segunda fase (fase de ganancias) se genera energía neta. Se obtienen directamente 2 ATP mediante fosforilación a nivel de sustrato y, además, se generan otros productos (2 NADH y dos moléculas de piruvato). En condiciones aeróbicas los electrones del NADH pasan a la mitocondria mediante lanzaderas y se utilizan en la cadena de transporte electrónico. El piruvato entra directamente en la mitocondria y se transforma en AcCoA para entrar en el ciclo de Krebs.

En condiciones de hipoxia, el piruvato se destina a la fermentación, que regenera el NAD^+, lo que permite que la glucólisis pueda continuar produciendo ATP. En el músculo esquelético durante ejercicio intenso, el producto de la fermentación del piruvato es el lactato, que pasa al hígado (ciclo de Cori) para ser reconvertido en glucosa. Algunas células presentan un metabolismo altamente glucolítico incluso en presencia de oxígeno (efecto Warburg). Otro proceso similar al ciclo de Cori es el de la glucosa-alanina o ciclo de Cahill, en el que el piruvato se transforma en

alanina por la alanina aminotransferasa, y es la alanina la que se transporta al hígado y vuelve a transformase en piruvato.

Otros azúcares pueden incorporarse a la ruta glucolítica en distintos puntos y se conocen diversas enfermedades causadas por la deficiencia de alguna de las enzimas implicadas en estos procesos.

La gluconeogénesis es la ruta anabólica que sintetiza glucosa a partir de precursores no glucídicos como lactato, glicerol o aminoácidos glucogénicos. Ocurre primariamente en el hígado y riñón, y es esencial para mantener los niveles de glucosa en sangre. Esta ruta comparte siete reacciones reversibles con la glucólisis, pero utiliza enzimas específicas para rodear los tres pasos irreversibles de la ruta de degradación, que suponen los principales puntos de regulación alostérica. El proceso comienza en la mitocondria con la carboxilación del piruvato a oxalacetato (OAA). Este pasa al citosol en forma de malato (que sí tiene transportador) y allí vuelve a convertirse en OAA. Los otros dos rodeos son catalizados por la fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 y la glucosa-6-fosfatasa. Esta última se encuentra fundamentalmente en el hígado y el riñón y es la responsable de que la glucosa se pueda liberar a la sangre. El costo energético total para sintetizar una molécula de glucosa a partir de dos de piruvato es alto: 4 ATP, 2 GTP y 2 NADH.

El glucógeno es el principal carbohidrato de reserva en animales. Está formado por miles de moléculas de glucosa unidas de forma lineal (a1→4) y con ramificaciones (a1→6). La glucogenogénesis requiere UDP-glucosa como precursor activado, que es añadido a la cadena por la glucógeno sintasa. La proteína glucogenina actúa como un cebador (*primer*), catalizando la adición de las primeras unidades de glucosa. La enzima ramificadora corta un fragmento lineal a1→4 y crea una ramificación a1→6. Un déficit en la enzima ramificadora llevaría a la formación de glucógeno con cadenas más largas y menos puntos de ramificación. Las ramificaciones son un beneficio clave, ya que aumentan el número de extremos no reductores y permiten así la obtención simultánea de muchos monómeros de glucosa.

La degradación (glucogenólisis), comienza con la fosforólisis del glucógeno en una reacción muy favorable catalizada por la glucógeno fosforilasa. La glucosa-1-fosfato (G1P) resultante entra directamente en la glucólisis, ahorrando una molécula de ATP en el músculo. La enzima desramificadora no sólo elimina las ramificaciones, sino que también presenta actividad a–1,6-glucosidasa, por lo que libera al citosol glucosa no fosforilada.

La glucólisis y la gluconeogénesis están estrechamente reguladas para asegurar que solo una ruta predomine en un momento dado, previniendo ciclos fútiles costosos. Esta regulación se centra en las enzimas de los pasos irreversibles. Un regulador crucial que determina el flujo metabólico hacia síntesis o la degradación es la fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6BP), un potente inhibidor de la fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 (gluconeogénesis) y, simultáneamente, un activador de la PFK–1 (glucólisis). Además, existe un control hormonal basado en la fosforilación/desfosforilación de enzimas clave, orquestado por

- El glucagón y la adrenalina, que activan la glucogenólisis y desactivan tanto la glucogenogénesis como la glucólisis mediante fosforilación.
- La insulina, que provoca la desfosforilación de enzimas clave, lo que activa la glucólisis y la glucogenogénesis y al mismo tiempo inactiva la glucogenólisis.

La Ruta de las Pentosas Fosfato (RPP) es una vía catabólica alternativa para la glucosa-6-fosfato. Sus objetivos principales son obtener poder reductor en forma de NADPH para la biosíntesis

reductiva (p. ej. la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo) y generar precursores de 5 carbonos (pentosas) para la síntesis de ADN y ARN.

La fase oxidativa de la RPP produce ribulosa-5-fosfato y NADPH. Una alta concentración de NADPH inhibirá la ruta a nivel de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y, por el contrario, una baja concentración la favorecerá. En la fase no oxidativa tiene lugar la interconversión de azúcares fosforilados, conectando la RPP con la glucólisis.

El ciclo de Calvin-Benson es la ruta anabólica que permite a las plantas sintetizar glúcidos en el cloroplasto y no puede ocurrir si no hay luz que genere las condiciones adecuadas. Como fuente de carbono utiliza el CO_2, mientras que as fuentes de energía y electrones son, respectivamente, el ATP y NADPH generados por las reacciones luminosas. La reacción clave es la fijación del CO_2 a la Ribulosa 1,5-bisfosfato (RuBP), catalizada por la Ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa/oxigenasa (RuBisCO). El mayor consumo de ATP y NADPH ocurre en la fase de reducción del 3-fosfoglicerato a gliceraldehído 3-fosfato. La actividad oxigenasa de la RuBisCO da lugar a la fororrespiración, que supone un malgasto de carbono y energía. Las plantas C4 y CAM viven en ambientes donde la fotorrespiración estaría favorecida, pero han desarrollado mecanismos metabólicos especializados para minimizar su efecto: la PEP-carboxilasa cataliza una fijación inicial del CO_2 en compuestos de 4 carbonos. Posteriormente, el CO_2 se vuelve a liberar y se concentra alrededor de la RuBisCO.

Los principales polisacáridos de reserva en las plantas son el almidón y la celulosa, ambos formados por glucosa.

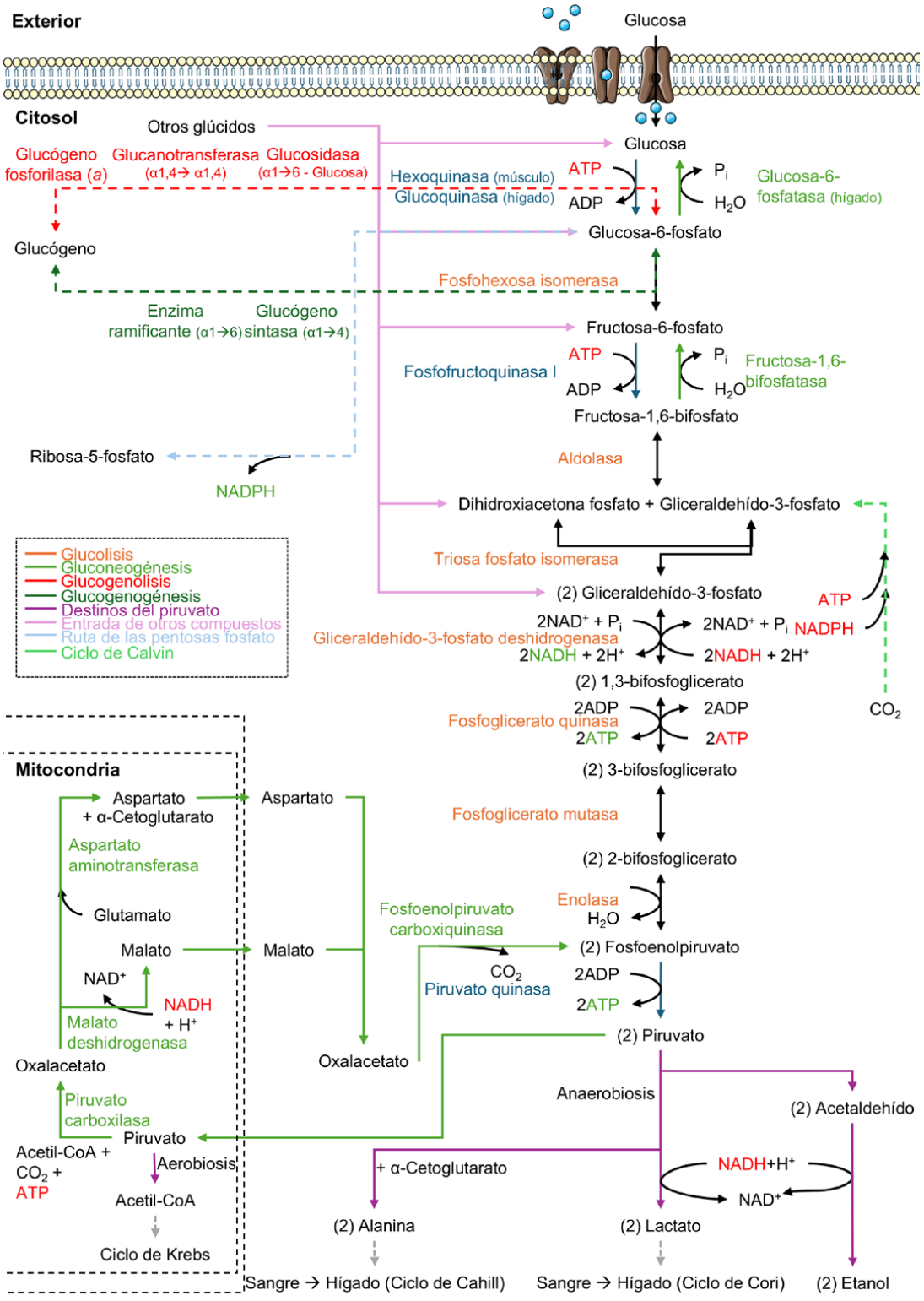


Figura 2.1. Visión integrada del metabolismo de glúcidos. *Esquema general que muestra la interconexión entre las principales rutas catabólicas y anabólicas en el citosol y la mitocondria. se destacan la glucolisis (vía central de oxidaciión), la gluconeogénesis (síntesis de glucosa de novo), y los destinos metabólicos del piruvato en condiciones de aerobiosis (Ciclo de Krebs) y anaerobiosis (fermentación láctica y alcohólica). Se incluyen además las conexiones con la ruta de las pentosas fosfato para la obtención de NADPH y el metabolismo del glucógeno.*

RESUMEN EXTENDIDO

2.1. Glucólisis: fases, reacciones y balance energético

La glucólisis es la ruta catabólica central para la oxidación de la glucosa, ocurriendo íntegramente en el citosol de todas las células. Su objetivo es oxidar una molécula de glucosa (C6) a dos de piruvato (C3), generando energía y precursores. Es la principal vía para obtener ATP en condiciones anaeróbicas (o en células con características especiales, como los eritrocitos, que carecen de mitocondrias, o las neuronas, que no utilizan los ácidos grasos con fines energéticos). El proceso se divide en dos fases (Figura 2.2.):

1) Fase preparatoria (inversión): Requiere un gasto neto de 2 ATP por glucosa. La fosforilación inicial de la glucosa a glucosa-6-fosfato (G6P), catalizada por la hexoquinasa (o glucoquinasa en el hígado), es crucial ya que actúa como "trampa" metabólica (el G6P carece de transportadores, por lo que se evita la pérdida de glucosa) y permite activar la molécula para las reacciones posteriores.
2) Fase de ganancias: Ocurre dos veces por glucosa (una por cada triosa). Genera 4 ATP brutos (gracias a la fosfoglicerato quinasa y la piruvato quinasa) mediante fosforilación a nivel de sustrato, y 2 NADH. La aldolasa escinde la fructosa 1,6-bisfosfato en gliceraldehído-3-fosfato (G3P) y dihidroxiacetonafosfato (DHAP).

El balance energético neto por molécula de glucosa es de +2 ATP y +2 NADH, siendo los principales puntos de regulación y conexión:

a) La hexoquinasa, que tiene alta afinidad por la glucosa (K_M baja) y se inhibe alostéricamente por su producto (G6P). La isoenzima específica del hígado (glucoquinasa) presenta una KM menor y por tanto actúa como sensor de glucosa.
b) La fosfofructoquinasa-1 (PFK1) cataliza el segundo paso de inversión y es el primer paso comprometido e irreversible de la ruta, actuando como el principal punto de control. Un déficit en esta enzima causa la acumulación de metabolitos anteriores (G6P), desviando el exceso hacia la ruta de las pentosas fosfato (RPP).

En condiciones aeróbicas, el NADH citosólico se oxida a NAD^+ mediante lanzaderas (p. ej. malato-aspartato o glicerol-3-P) para que la glucólisis continúe, y sus electrones alimentan la cadena de transporte electrónico mitocondrial.

Un déficit de piruvato quinasa (la última quinasa) en eritrocitos, que dependen de la glucólisis, conlleva una insuficiencia energética (↓ATP), causando anemia hemolítica.

2.2. Destinos fermentativos del piruvato

Cuando el oxígeno es escaso (hipoxia) o la cadena de transporte electrónico está saturada, el piruvato se desvía a las fermentaciones. El objetivo primordial de estas rutas no es generar ATP directamente (solo producen ATP neto a través de la glucólisis que la preceden), sino regenerar NAD^+ a partir del NADH citosólico. Esto es indispensable para asegurar que la glucólisis pueda continuar y la célula siga produciendo los 2 ATP netos (Figura 2.3.).

La fermentación láctica ocurre en el músculo esquelético durante el ejercicio intenso, en eritrocitos (que carecen de mitocondrias) y en tejidos tumorales (que a menudo tienen poco aporte

de oxígeno). La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) cataliza la conversión de piruvato a lactato, consumiendo NADH y regenerando NAD^+. En el músculo, el lactato se acumula y debe ser retirado para prevenir la acidosis metabólica. Esto se logra mediante el ciclo de Cori, donde el lactato se transporta al hígado para ser reconvertido a glucosa por la gluconeogénesis. Este proceso es costoso para el hígado (requiere 6 enlaces de alta energía, 4 ATP y 2 GTP, además de 2 NADH).

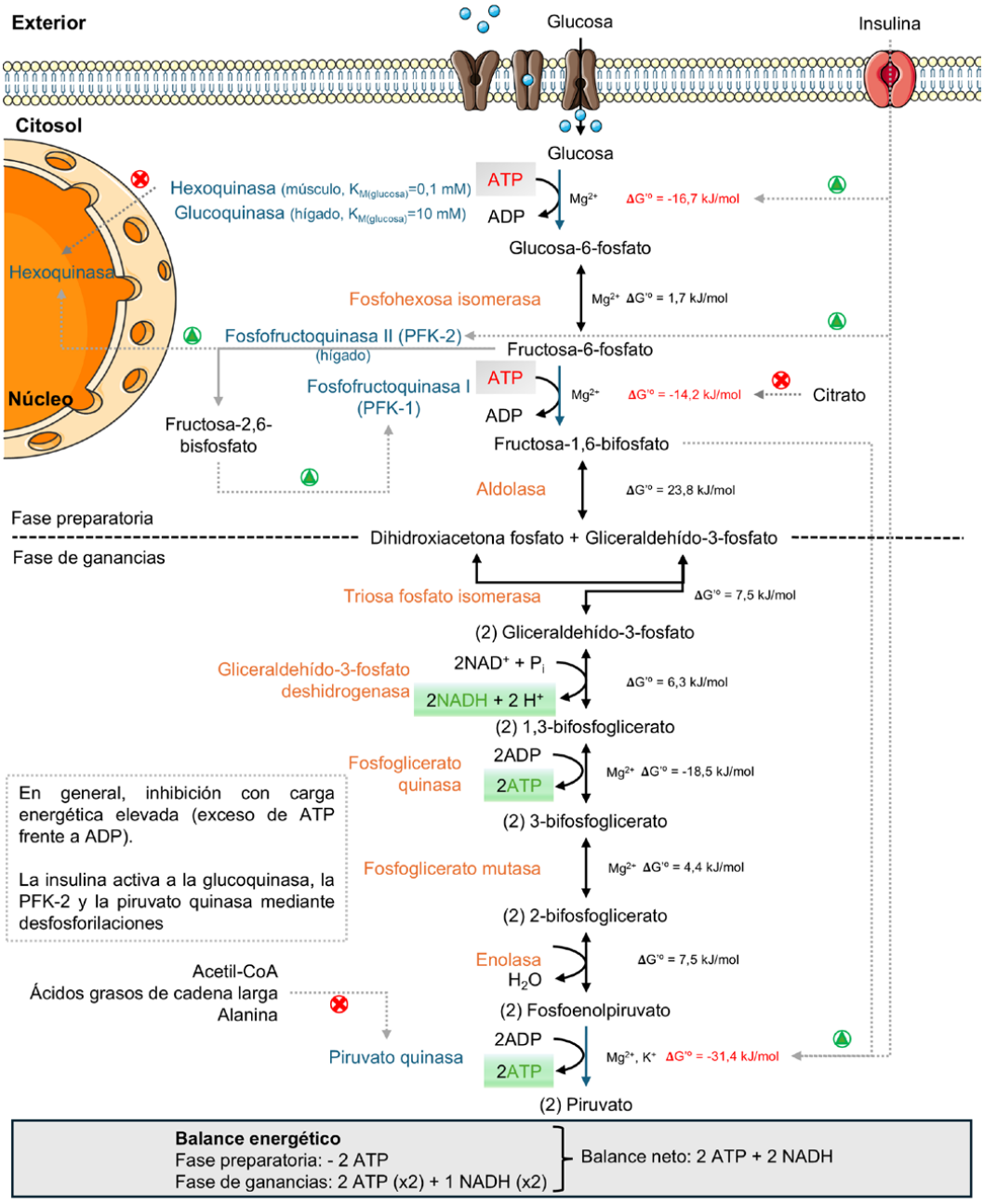


Figura 2.2. La glucólisis: etapas, balance energético y puntos de control alostérico. *Se muestran las dos fases principales de la glucolisis: la fase preparatoria (o de inversión de energía), donde se consumen dos moléculas de ATP para activar la hexosa, y la fase de beneficios (o de generación de energía), donde se recupera la inversión mediante fosforilación a nivel de sustrato, rindiendo ATP y NADH. Se destacan mediante flechas azules los tres pasos irreversibles catalizados por la hexoquinasa, la fosfofructoquinasa1* y la piruvato quinasa, que constituyen los principales puntos de regulación del flujo glucolítico.

En la fermentación alcohólica (p. ej., levaduras) el piruvato se descarboxila para liberar CO_2 (subproducto) y formar acetaldehído. El acetaldehído se reduce después a etanol, regenerando NAD^+.

En células de proliferación rápida, como las tumorales o los macrófagos activados, exhiben un metabolismo altamente glucolítico (glucólisis aerobia), produciendo lactato incluso en presencia de oxígeno (efecto Warburg). Esto les confiere una ventaja porque pueden generar precursores biosintéticos, necesarios para el crecimiento rápido, más que por eficiencia energética global.

El balance energético neto es el de la glucólisis, por lo que, por ejemplo, 5 moléculas de glucosa generarán 10 ATP netos y 10 lactatos (5 glucosas → 10 piruvatos → 10 lactatos).

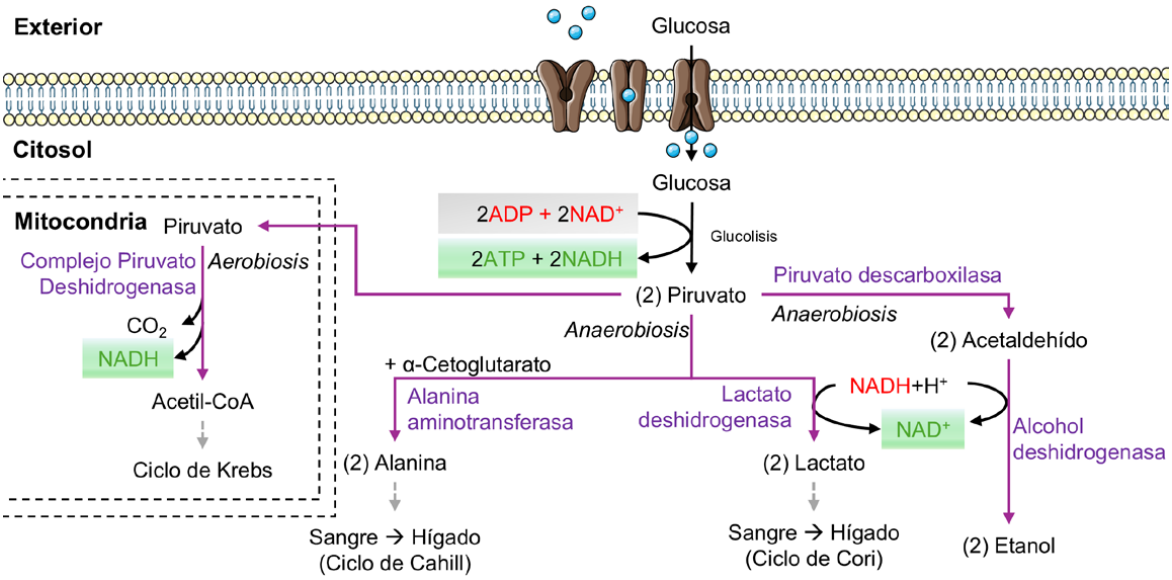


Figura 2.3. Destinos metabólicos del piruvato. *Esquema de las rutas divergentes tras la glucólisis: la vía aeróbica mediante la entrada en la mitocondria y conversión en acetil-CoA, y las vías anaeróbicas (fermentaciones láctica y alcohólica) que permiten regenerar el NAD^+ citosólico. Se incluye la transaminación a alanina como nexo con el metabolismo de aminoácidos y el ciclo de Cahill.*

2.3. Entrada de otros azúcares en la ruta glucolítica

Los disacáridos de la dieta, como la sacarosa (D-glucosa y D-fructosa) o la lactosa (D-glucosa y D-galactosa), deben hidrolizarse para que los monosacáridos puedan entrar en la glucólisis (Figura 2.4.).

La fructosa, que se metaboliza principalmente en el hígado, se incorpora a la fase de ganancias de la glucolisis a nivel del gliceraldehído 3P (G3P) tras una serie de pasos. Por su parte, la galactosa, que es convertida a glucosa-6-fosfato (G6P) para entrar en la ruta glucolítica.

El piruvato es un punto de cruce metabólico clave que puede ser producido por:

- Piruvato quinasa, en el último paso de la glucólisis.

- Alanina aminotransferasa, que convierte la alanina en piruvato (proceso clave en el ciclo de Cahill).
- Lactato deshidrogenasa (LDH), que convierte el lactato en piruvato (paso inicial de la gluconeogénesis a partir de lactato).

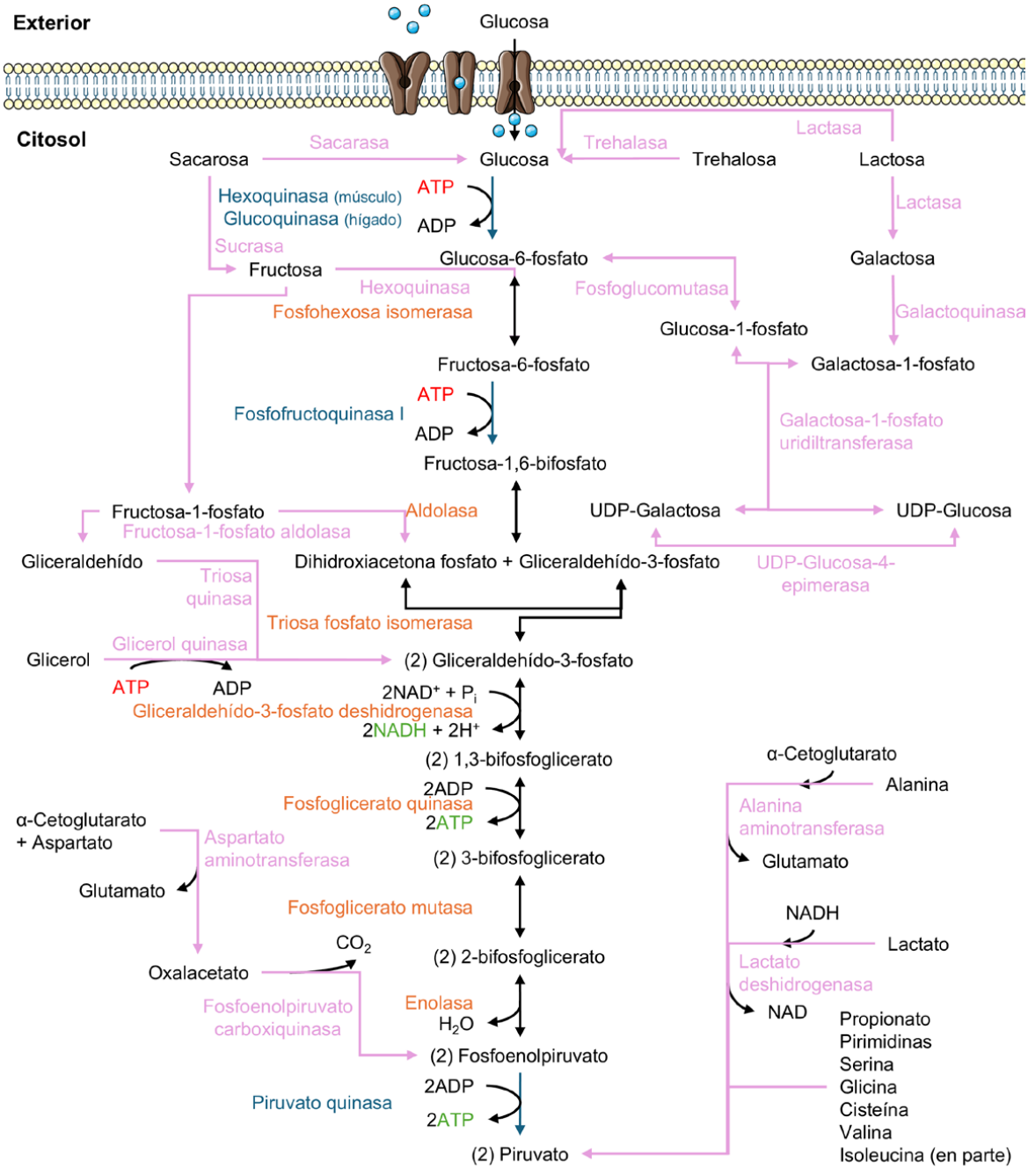


Figura 2.4. Integración de otros compuestos en la vía glucolítica. *Esquema de la entrada de diversos sustratos en las etapas intermedias de la glucólisis. Se detalla la incorporación de disacáridos (sacarosa, trehalosa, lactosa) y monosacáridos (fructosa, galactosa), la entrada del glicerol procedente de lípidos, y la canalización de esqueletos carbonados de aminoácidos (vía alanina, oxalacetato o piruvato) hacia la ruta central para su oxidación o gluconeogénesis.*

Enfermedades derivadas del metabolismo glucídico

Intolerancia a la lactosa

La enzima lactasa cataliza la hidrólisis de la lactosa en D-glucosa y D-galactosa. Un déficit en esta provoca que el disacárido no se escinda y no pueda ser absorbida. En el intestino grueso es fermentada por los microorganismos y libera gases que producen dolor.

Galactosemias

La galactosemia clásica (tipo I) se debe a la deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa. Esta deficiencia tiene dos consecuencias principales:

- Acumulación tóxica: se acumula galactosa-1-fosfato en el hígado y otros tejidos, lo que interfiere gravemente con el metabolismo de la glucosa.
- Ruta del poliol: la galactosa se desvía a la ruta del poliol, donde se forma galactitol, un alcohol de azúcar osmóticamente activo que se acumula en el cristalino y es una causa de cataratas.

2.4. Síntesis de glucosa: gluconeogénesis

La gluconeogénesis (GNG) es una ruta anabólica que sintetiza glucosa a partir de precursores no glucídicos (p. ej. lactato, glicerol, alanina y otros aminoácidos glucogénicos) (Figura 2.5). Es esencial para mantener los niveles de glucosa en sangre durante el ayuno y ocurre predominantemente en el hígado y el riñón.

La GNG comparte siete reacciones reversibles con la glucólisis. Para superar los tres pasos irreversibles de la glucólisis, la GNG utiliza un conjunto de enzimas distintas (los "rodeos"), permitiendo la regulación recíproca y eficiente para prevenir el ciclo fútil (gasto inútil de ATP). Éstos son:

- Piruvato → Fosfoenolpiruvato (PEP): ocurre inicialmente en la mitocondria. La piruvato carboxilasa (PC), una enzima mitocondrial que requiere ATP y bicarbonato (CO_2), convierte el piruvato en oxalacetato (OAA) (un C4). Como el OAA no puede cruzar la membrana mitocondrial, se convierte en malato, que pasa al citosol (lanzadera de malato) y vuelve a transformarse en OAA. Finalmente, la PEP carboxiquinasa lo convierte en PEP.
- Fructosa 1,6-bisfosfato → Fructosa 6-fosfato: catalizado por la fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 (FBPasa-1).
- Glucosa 6-fosfato → Glucosa Libre: catalizado por la glucosa-6-fosfatasa. Esta enzima está ubicada en el retículo endoplasmático del hígado y riñón, ya que su función es liberar glucosa a la sangre para el uso de otros tejidos.

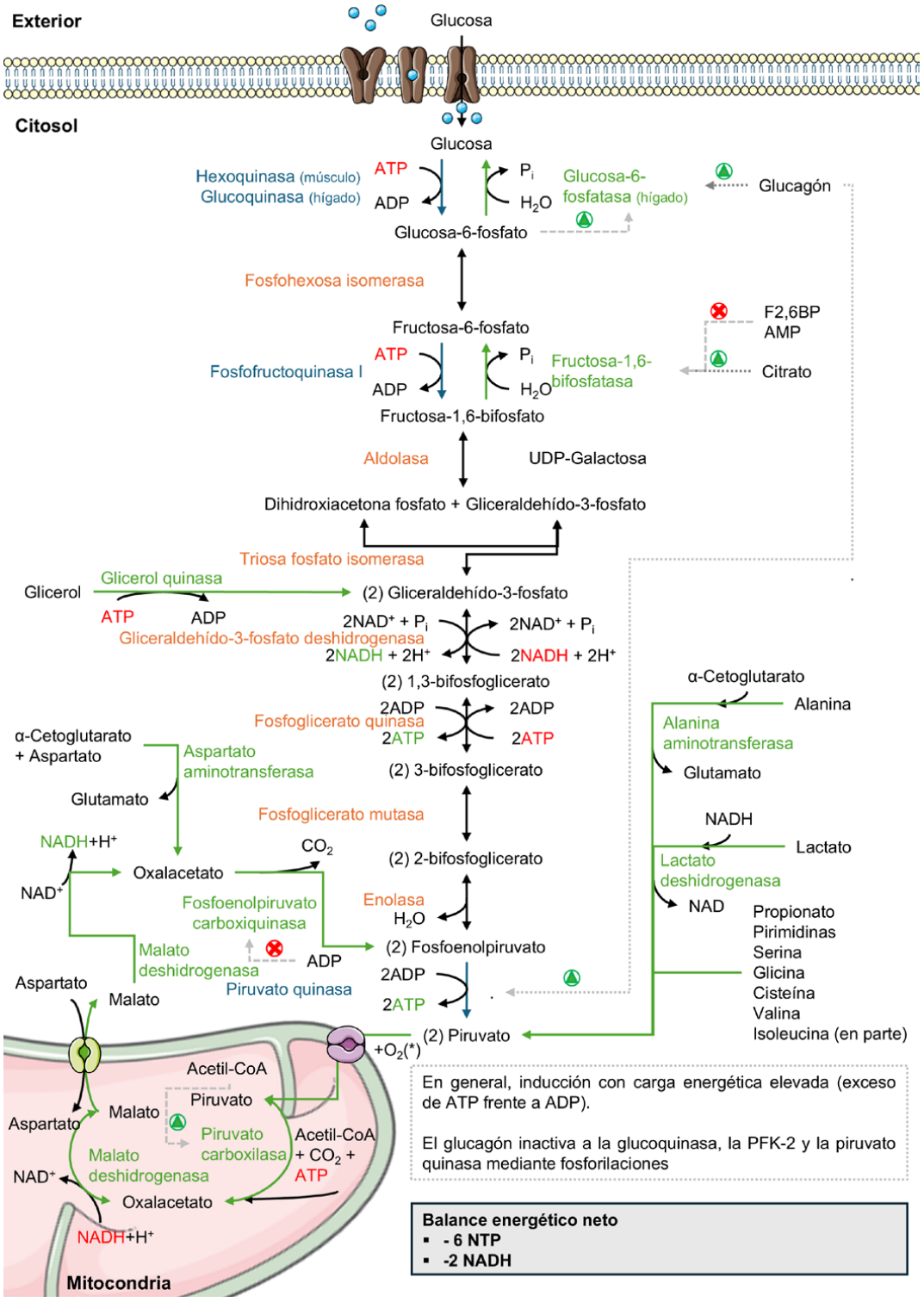


Figura 2.5. La gluconeogénesis: ruta de síntesis de glucosa y regulación por glucagón. *Esquema de la vía anabólica que permite la síntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos (lactato, aminoácidos y glicerol). Se detallan los rodeos enzimáticos necesarios para superar los pasos irreversibles de la glucólisis, destacando la participación mitocondrial de la piruvato carboxilasa y el papel de la malato deshidrogenasa en la lanzadera de equivalentes de reducción. Se indica el balance energético neto negativo (6 NTP) y el control hormonal mediado por el glucagón, que favorece la vía mediante la inactivación de las enzimas glucolíticas.*

Balance energético y regulación

La síntesis de una molécula de glucosa a partir de dos de piruvato es costosa: 4 ATP, 2 GTP y 2 NADH. Por ello está también íntimamente regulada, siendo el regulador clave la fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6BP), la cual actúa como efector alostérico crucial al activar la glucólisis (PFK-1) e inhibir la GNG (FBPasa-1):

- En ayuno (↑glucagón), la F2,6BP disminuye (lo que activa la GNG) y la alta concentración de acetil-CoA (proveniente de la β-oxidación) activa alostéricamente la piruvato carboxilasa (PC), maximizando la GNG.
- Regulación alostérica: se centra en las enzimas de los pasos irreversibles. Una elevada concentración de ATP (alta carga energética) inhibe la glucólisis y activa la GNG.

2.5. Biosíntesis de glucógeno: glucogenogénesis

La glucogenogénesis es la ruta anabólica responsable de la síntesis del glucógeno (Figura 2.6.), el principal carbohidrato de reserva en los animales, que se almacena principalmente en el hígado y el músculo. La ruta es activada por insulina tras una comida, y la glucosa es el monómero usado como bloque de construcción. El proceso se puede dividir en tres etapas:

1) Activación: la glucosa debe activarse antes de incorporarse al polímero. La forma activada es la UDP-glucosa, cuya formación requiere energía del UTP (uridina trifosfato).
2) Elongación: la enzima clave, la glucógeno sintasa, añade residuos de glucosa (provenientes de la UDP-glucosa) a la cadena existente mediante enlaces a1→4.
3) Cebador (*primer*): la proteína glucogenina actúa como un cebador (*primer*), catalizando la adición de las primeras unidades de glucosa hasta formar una cadena corta.

El glucógeno es una molécula altamente ramificada. La ramificación es fundamental para aumentar el número de extremos no reductores, lo que facilita tanto la síntesis como la degradación. De esta ramificación se encarga la enzima ramificadora, que corta un fragmento lineal a1→4 y lo transfiere a un punto interior mediante un enlace a1→6 (una nueva ramificación), creando una ramificación al menos cada 4 residuos. Un déficit en esta enzima lleva a la formación de glucógeno con cadenas mucho más largas y menos puntos de ramificación.

Comparado con otros carbohidratos, el glucógeno, al igual que el almidón (amilopectina) en plantas, está formado por monómeros de glucosa en configuración alfa y presenta ramificaciones. La celulosa, también de glucosa, presenta enlaces beta, que ningún mamífero puede romper.

2.6. Degradación de glucógeno: glucogenólisis

La glucogenólisis es la ruta catabólica que degrada el glucógeno para liberar glucosa, asegurando un suministro rápido de energía, especialmente durante el ayuno o el ejercicio (Figura 2.6.).

Las principales enzimas implicadas en la glucogenólisis son:

- Glucógeno fosforilasa: es la enzima principal y cataliza la fosforólisis (ruptura con fosfato inorgánico, Pi) de los enlaces a1→4 para liberar Glucosa-1-fosfato (G1P). Esta forma representa una ventaja energética: la fosforólisis es energéticamente más favorable que la hidrólisis. El G1P resultante se convierte rápidamente en glucosa-6-fosfato (G6P) y ya está fosforilado, lo que ahorra 1 ATP que normalmente se gastaría en el primer paso de la glucólisis en el músculo (hexoquinasa).
- Enzima desramificadora: elimina las ramificaciones a1→6. Su actividad a1,6-glucosidasa es la que libera glucosa libre al citosol.

Hay que considerar que, como la enzima desramificadora produce glucosa libre, esta glucosa debe ser fosforilada por la hexoquinasa para entrar en la glucólisis (a diferencia de la G1P, que no lo necesita).

Las ramificaciones son cruciales porque aumentan enormemente el número de extremos no reductores, permitiendo que muchas moléculas de la glucógeno fosforilasa actúen simultáneamente y logrando una obtención más rápida de monómeros de glucosa o G1P.

La regulación de la glucógeno fosforilasa se basa en la existencia de dos formas interconvertibles:

- Forma a (activa): típicamente fosforilada (por hormonas como el glucagón o la adrenalina).
- Forma b (inactiva): típicamente desfosforilada

Además, cada forma puede estar en dos estados:

- Estado R (relajado): los centros activos están libres.
- Estado T (tenso): los centros activos están bloqueados.

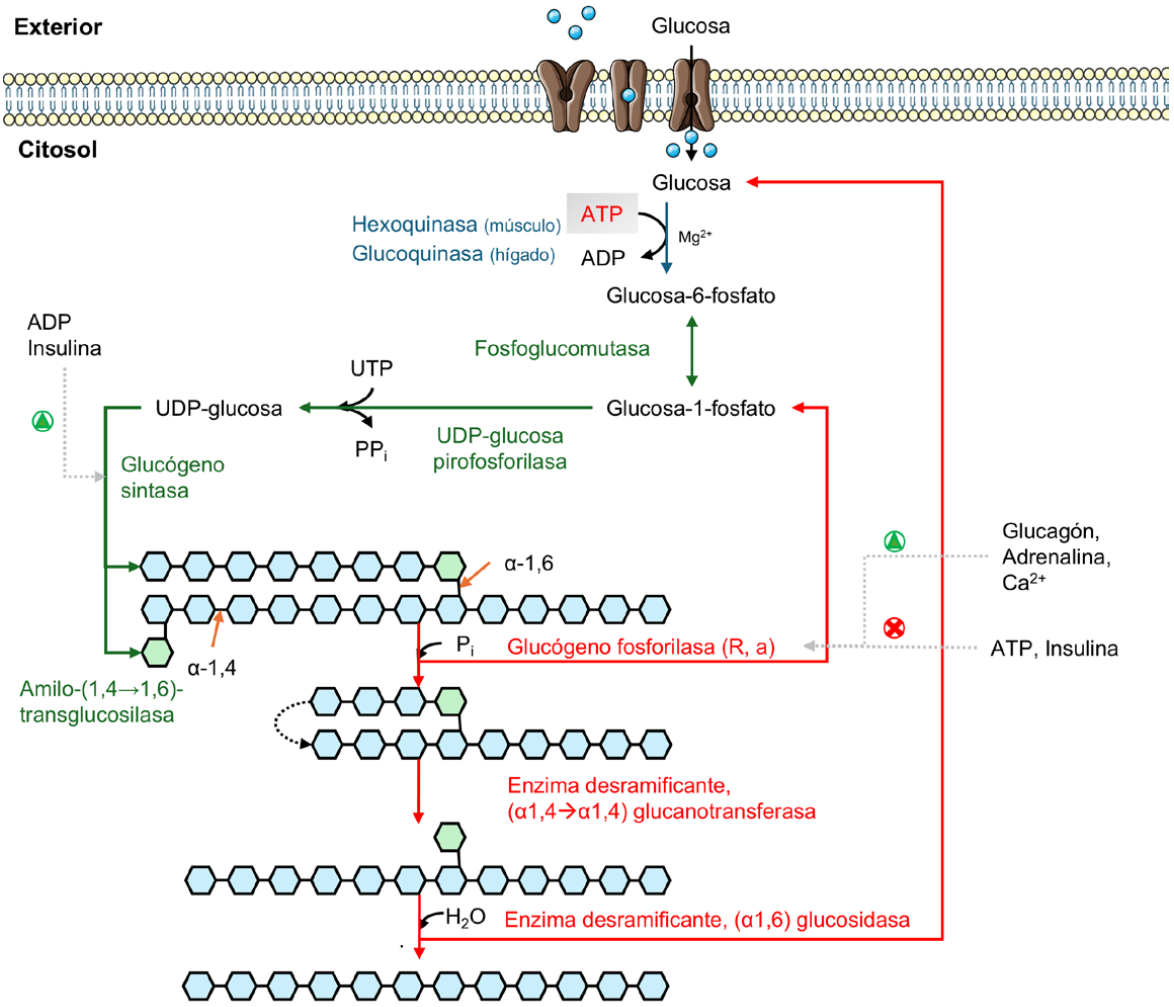


Figura 2.6. Metabolismo del glucógeno: glucogenogénesis y glucogenólisis. *Esquema de las rutas de síntesis y degradación del glucógeno citosólico. Se detalla la activación de la glucosa a UDP-glucosa y la formación de enlaces a1,4 y a1,6 (ramificaciones). Asimismo, se muestra la movilización mediante la glucógeno fosforilasa y las enzimas desramificantes. Se destaca el potente control hormonal: la insulina activa la síntesis, mientras que el glucagón y la adrenalina promueven la degradación para mantener la glucemia o aportar energía rápida al músculo.enzimáticos necesarios para superar los pasos irreversibles de la glucólisis, destacando la participación mitocondrial de la piruvato carboxilasa y el papel de la malato deshidrogenasa en la lanzadera de equivalentes de reducción. Se indica el balance energético neto negativo (6 NTP) y el control hormonal mediado por el glucagón, que favorece la vía mediante la inactivación de las enzimas glucolíticas.*

En el músculo domina la forma b, que suele estar en estado T. La enzima es sensible a la señal hormonal, pero también responde a la carga energética celular:

- Con carga energética baja (↑AMP) el AMP actúa como activador alostérico de la forma b (no fosforilada), desplazándola al estado R (relajado) y activándola rápidamente incluso en ausencia de señal hormonal para asegurar la producción de energía. Por tanto, en baja carga energética, la enzima puede estar en la forma R, fosforilada (a) o forma R, activada alostéricamente (b).

- Con carga energética alta (↑ATP) el ATP actúa como inhibidor y promueve la forma T, desfosforilada (b), el estado inactivo de reposo.

En el hígado domina la forma a en estado R (siempre lista para que no falte glucosa en sangre) y en presencia de glucosa pasa a T.

2.7. Regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis y de la síntesis y degradación del glucógeno

La regulación recíproca es el mecanismo fundamental que coordina rutas opuestas (como la glucólisis y la gluconeogénesis, o la glucogenogénesis y la glucogenólisis) para asegurar que solo una predomine y ajustar el flujo metabólico a las necesidades celulares.

1. El regulador maestro: fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6BP)

La F2,6BP es el efector alostérico crucial que determina el flujo metabólico en el hígado:

- Es un potente activador de la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) (promueve la glucólisis).
- Es un potente inhibidor de la fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 (FBPasa-1) (inhibe la gluconeogénesis).
- Un nivel alto de F2,6BP indica un estado de abundancia de glucosa y favorece la glucólisis máxima.

2. Control hormonal: glucagón e insulina

Las hormonas controlan estas rutas mediante cascadas de señalización que inducen la fosforilación o desfosforilación de enzimas clave, además de la enzima bifuncional PFK-2/FBPasa-2 que regula la concentración de la propia F2,6BP.

Si se produce una señalización por glucagón/adrenalina (ayuno/estrés) se interpreta como una necesidad de glucosa, por lo que el glucagón (o adrenalina) activa la glucogenólisis y desactiva la glucogenogénesis y la glucólisis a través de la fosforilación mediada por la proteína quinasa A (PKA):

- Enzimas relacionadas con el glucógeno: la PKA fosforila y activa a la fosforilasa quinasa, que a su vez fosforila y activa la glucógeno fosforilasa (degradación). Simultáneamente, PKA fosforila e inactiva la Glucógeno Sintasa (almacenamiento).
- Glucólisis/gluconeogénesis: la fosforilación activa la FBPasa-2 e inactiva la PFK-2 (las dos actividades de la enzima bifuncional). Esto resulta en una disminución del F2,6BP. El efecto neto es favorecer la gluconeogénesis y que el hígado exporte glucosa a la sangre.

Si, por el contrario, se produce una señalización por insulina (abundancia) se interpreta como un exceso de glucosa y entonces ésta promueve las rutas de almacenamiento y consumo de glucosa mediante la desfosforilación de enzimas clave (vía fosfoproteín fosfatasas) como:

- Enzimas glucolíticas: la desfosforilación activa enzimas glucolíticas como la piruvato quinasa y, por mecanismos indirectos, la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1). También activa la expresión génica de la glucoquinasa.

- Enzimas del glucógeno: activa a la glucógeno sintasa (almacenamiento) e inactiva a la glucógeno fosforilasa.

En determinadas circunstancias las rutas funcionan en ambos sentidos, generando lo que antiguamente se conocía como "ciclos fútiles" (inútiles). Hoy en día se sabe que este fenómeno está relacionado con la amplificación de señales.

2.8. Ruta de las pentosas fosfato

La ruta de las pentosas fosfato (RPP) es una vía catabólica alternativa a la glucólisis que parte de la glucosa-6-fosfato (G6P) (Figura 2.7.).

Los principales objetivos de la RPP son:

1) Obtención de NADPH (poder reductor): Este producto es imprescindible para la célula, especialmente en tejidos con alta actividad biosintética, como el hígado, ya que es esencial para las biosíntesis reductivas (p. ej. la síntesis de ácidos grasos y colesterol, de ahí su alta actividad en el tejido adiposo). También es crucial en el eritrocito, para mantener el glutatión en su forma reducida ya que permite la protección de la célula frente al estrés oxidativo (ROS). Por lo tanto, ante una situación de estrés oxidativo, es imperativo reforzar la RPP para generar NADPH.
2) Obtención de pentosas: la ribulosa-5-fosfato, principal pentosa obtenida al final de la fase oxidativa, es precursora de la síntesis de ADN y ARN (nucleótidos), fundamental en células en crecimiento rápido.

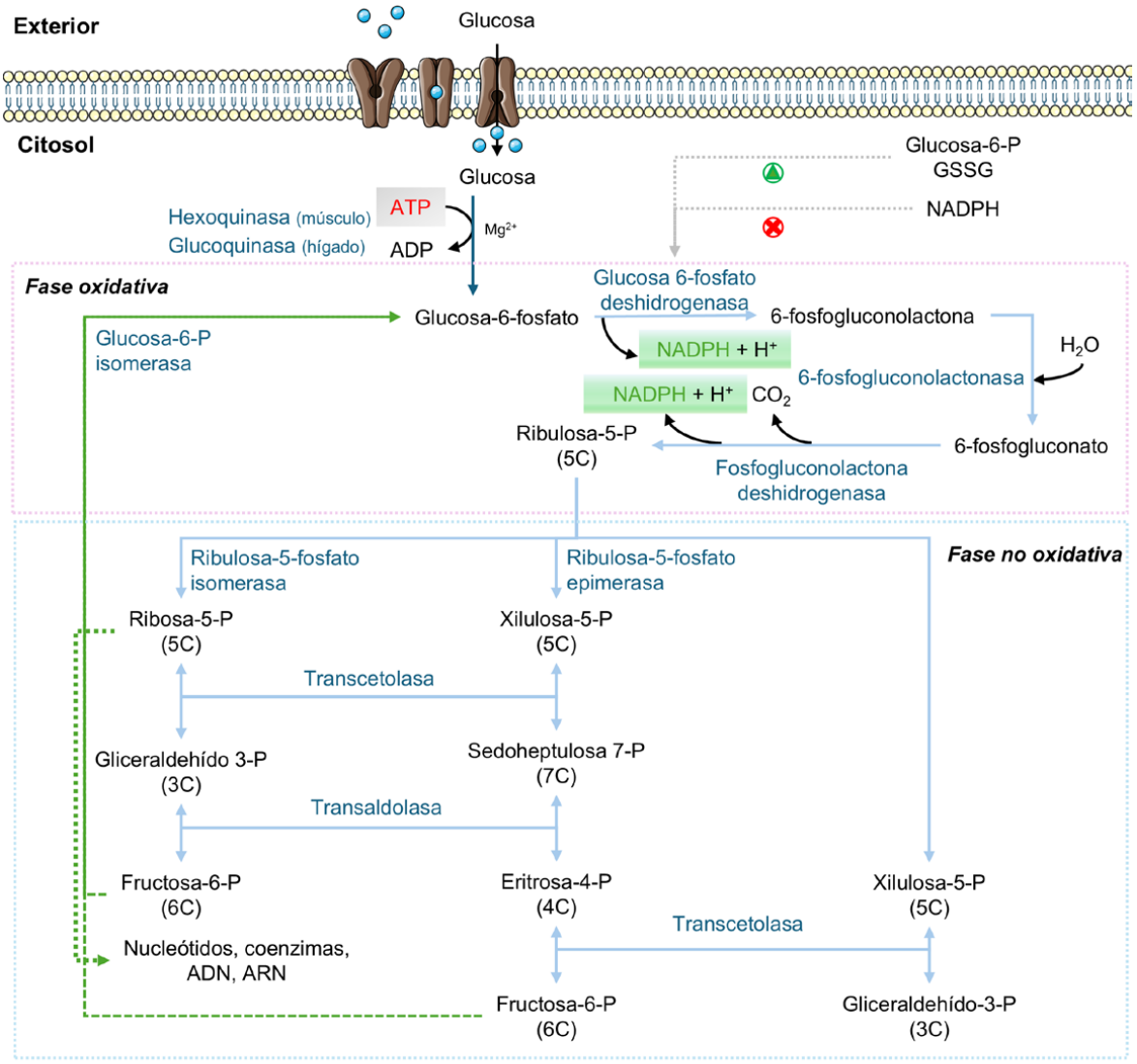
Se diferencian dos fases:

- Fase oxidativa (irreversible): es donde se genera el NADPH y la ribulosa-5-fosfato. El balance general es: G6P + 2 $NADP^+$ → ribulosa-5-P + CO_2 + 2 NADPH.
- Fase no oxidativa (reversible): permite la interconversión de las pentosas con intermediarios glucolíticos (fructosa-6P y gliceraldehído-3P) mediante enzimas como la transcetolasa (que requiere TPP y transfiere C2, generando sedoheptulosa-7P y gliceraldehído-3P) y la transaldolasa (que transfiere C3 y genera fructosa-6P y eritrosa-4P).

En cuanto a su regulación, la enzima reguladora clave es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). La ruta se controla por su producto:

- Inhibición por producto: una alta concentración de NADPH inhibe la G6PDH.
- Activación por demanda: una baja concentración de NADPH o alta de $NADP^+$ favorecerá la RPP.

La RPP y la glucólisis compiten por la G6P. Si el flujo de la glucólisis se inhibe (p. ej. por ↓PFK-1), la G6P se acumula y se desvía automáticamente hacia la RPP, promoviendo la producción de NADPH y el crecimiento celular. Maximizar la RPP requiere estimularla directamente o aumentar la disponibilidad de G6P (p. ej. ↑glucosa).



Se requiere más R5P (nucleótidos) → fase no oxidativa
Se requiere tanto R5P como poder reductor → fase oxidativa + fase no oxidativa
Se requiere más poder reductor → fase oxidativa + fase no oxidativa + glucosa-6-P isomerasa
Se requiere más ATP → fase no oxidativa + intermediarios a la glucolisis + glucosa-6-P isomerasa
Exceso de R5P → fase no oxidativa + glucosa-6-P isomerasa

Figura 2.7. Ruta de las pentosas fosfato: fases oxidativa y no oxidativa. *Esquema de la vía alternativa de oxidación de la glucosa-6-fosfato. Se distingue la fase oxidativa (irreversible), centrada en la generación de NADPH para biosíntesis reductoras y defensa antioxidante, y la fase no oxidativa (reversible), que permite la interconversión de azúcares de 3, 4, 5, 6 y 7 carbonos. Se destaca la formación de ribosa-5-fosfato para la síntesis de nucleótidos y el papel de las enzimas transcetolasa y transaldolasa en la conexión de esta ruta con la glucólisis. Se resumen, además, las diferentes modalidades de la ruta según las necesidades celulares de ATP, NADPH o precursores de ácidos nucleicos.*

2.9. Fijación fotosintética de CO_2: ciclo de Calvin-Benson

El ciclo de Calvin-Benson es la ruta anabólica que permite a las plantas sintetizar glúcidos a partir de CO_2 (Figura 2.8.). Esta vía ocurre en el estroma del cloroplasto (equivalente al citosol para otras rutas). Antiguamente se conocía como fase oscura de la fotosíntesis, pero es un concepto erróneo, ya que siempre ocurre en presencia de luz, aunque no la utilice directamente.

Los principales componentes son:

- Fuente de carbono: el CO_2 atmosférico.
- Fuente de energía/poder reductor: el ATP y NADPH generados durante las reacciones luminosas de la fotosíntesis.

Asimismo, en cuanto al balance energético, hay que considerar que por cada molécula CO_2 y generación de un glúcido (gliceraldehído-3P) se consumen 3 ATP y 2 NADPH, y que el ciclo completo convierte 3 CO_2 en una molécula neta de gliceraldehído-3P (G3P).

El ciclo se divide en tres fases principales:

1) Fijación: la reacción clave es la unión del CO_2 a la molécula aceptora, la ribulosa 1,5-bisfosfato (RuBP). Esta reacción es catalizada por la enzima ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa/oxigenasa (RuBisCO).
2) Reducción: es la fase de mayor gasto energético, donde se utilizan el ATP y el NADPH para convertir el 3-fosfoglicerato en G3P (el primer glúcido de la ruta).
3) Regeneración: se utiliza el G3P restante y más ATP para regenerar la molécula aceptora, la RuBP.

Los glúcidos formados en las células fotosintéticas se usan para obtener el principal polisacárido de almacenamiento en plantas, el almidón (similar al glucógeno en animales, ambos con ramificaciones), y el principal componente estructural, la celulosa (presente en la pared celular). La sacarosa es el principal carbohidrato de transporte de carbonos hacia tejidos no fotosintéticos de la planta.

Más allá de la actividad carboxilasa, la RuBisCO también tiene actividad oxigenasa. Cada 4-5 ciclos, une O_2 a la RbBP en lugar de CO_2, generando sólo una triosa-P y 2-fosfoglicolato (2 carbonos), que no permite la regeneración de la RuBP. Para recuperarla se necesita un proceso adicional (fotorrespiración o ciclo del glicolato), en el que se consume ATP y se desprende CO_2.

2.10. Fijación de CO_2 en plantas C4 y plantas CAM

A temperatura elevada, aumenta solubilidad del O_2 en el citosol y puede llegar a afectar al ciclo de Calvin en el 50 % de los ciclos. Las plantas C4 y CAM habitan en ambientes cálidos, secos y con alta intensidad lumínica y presentan adaptaciones evolutivas desarrolladas para minimizar la fotorrespiración.

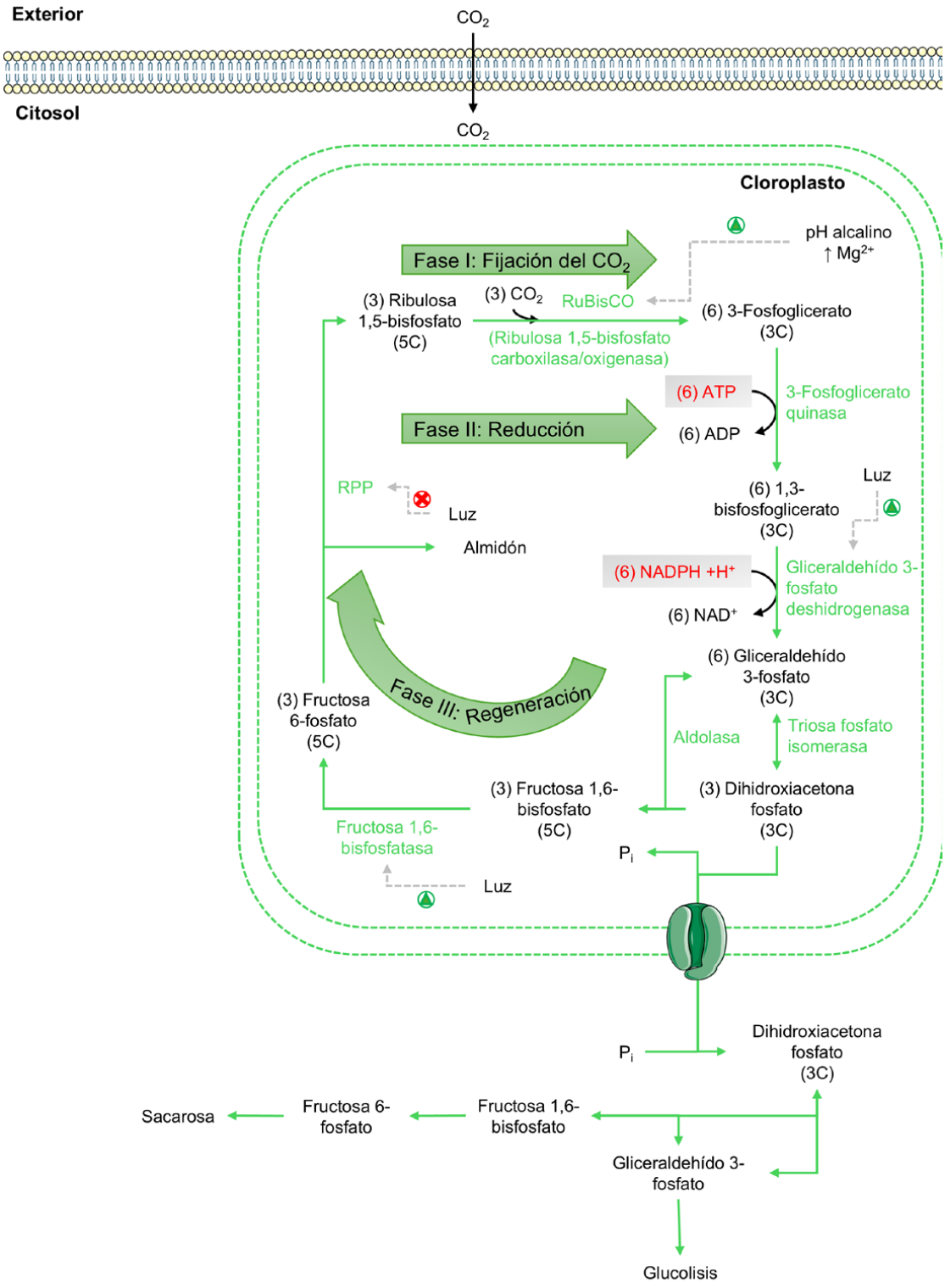


Figura 2.8. El ciclo de Calvin: fijación fotosintética del CO_2. *Esquema de las tres fases del ciclo en el estroma del cloroplasto: Fase I (Fijación), catalizada por la enzima RuBisCO; Fase II (Reducción), con consumo de ATP y NADPH procedentes de la fase lumínica; y Fase III (Regeneración) de la ribulosa-1,5-bisfosfato. Se destaca la exportación de triosas fosfato para la síntesis de almidón (cloroplasto) o sacarosa (citosol) y la regulación por luz, pH y niveles de Mg^{2+}.*

El principal mecanismo para lograr esto es la separación de la fijación inicial del CO_2 y la actividad del Ciclo de Calvin, permitiendo la concentración de CO_2 alrededor de la RuBisCO. Se distinguen las plantas C4 y las plantas CAM.

En las plantas C4 se produce una separación espacial: la captación del CO_2 y la fijación definitiva se realizan en células diferentes:

- Fijación inicial (células del mesófilo, en la epidermis de la hoja): la enzima PEP carboxilasa (con una afinidad muy alta por el CO_2) une el CO_2 al PEP y genera OAA, un compuesto de 4 carbonos (de ahí el nombre C4). El OAA se transforma en malato por la malato deshidrogenasa y se transporta a las células donde está la RuBisCO.
- Ciclo de Calvin (células de la vaina del haz, en el interior de la hoja): el malato recibido se descarboxila y el CO_2 se concentra alrededor de la RuBisCO. De esta manera, la RuBisCO sigue siendo la enzima que realiza la fijación final del CO_2 para sintetizar glúcidos.

La estrategia C4 requiere un gasto energético adicional de 2 ATP por molécula de CO_2 transportada (necesario para regenerar el PEP en el mesófilo), suponiendo un coste adicional y, por tanto, haciendo el proceso menos eficiente que las plantas C3 en ambientes fríos o con baja intensidad lumínica. No obstante, presenta el beneficio de reducir drásticamente la fotorrespiración y aumentar la eficiencia fotosintética en condiciones adversas (alta temperatura y luz intensa).

Por otro lado, en las plantas CAM (Metabolismo Ácido de Crasuláceas), comunes en climas desérticos, se produce una separación temporal: para evitar la pérdida de agua, abren los estomas de noche. Por tanto, el aire (O_2 y CO_2) no entra de día, que es cuando la RuBisCO está activa. Su adaptación consiste en una separación temporal de los procesos de captación (fijación inicial) y fijación definitiva:

- Fijación inicial (de noche): la PEP carboxilasa capta el CO_2 y forma OAA, que se almacena en vacuolas en forma de malato.
- Ciclo de Calvin (de día): el malato de la vacuola sale y libera CO_2 para que la RuBisCO lo utilice en el Ciclo de Calvin.

PREGUNTAS DE TIPO TEST

2.1. Glucólisis: fases, reacciones y balance energético

2.1.1. (B2). La fosforilación inicial de la glucosa a glucosa-6-P por la hexoquinasa/glucoquinasa tiene múltiples implicaciones metabólicas, ¿cuál(es) es/son correcta(s)?

a) Se evita la pérdida de glucosa a través de la membrana, que carece de transportadores para la glucosa-6-P (fenómeno de "trampa")

b) Se libera una gran cantidad de energía en el citosol

c) Aumenta la velocidad de las reacciones de la glucólisis siguientes, al activar la molécula

d) Permite que la glucosa se transporte más fácilmente por la sangre

e) Es el paso limitante de la glucólisis en la mayoría de los tejidos

2.1.2. (B2). La glucólisis es la ruta central del catabolismo de glúcidos. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados la describe(n) correctamente?

a) Es una ruta anabólica que consume energía neta

b) Tiene lugar íntegramente en el citosol en las células eucariotas

c) Es una ruta metabólica en la que se oxida la glucosa y se obtiene piruvato, NADH y ATP neto

d) Es la única forma de obtener ATP en células eucariotas

e) Es la principal vía para obtener energía en condiciones anaeróbicas

2.1.3. (B2). ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son cierto(s) sobre la localización y función de la glucólisis?

a) Todas las reacciones ocurren exclusivamente en el citosol

b) Sirve para obtener glucógeno a partir de glucosa

c) Es un punto de cruce (*hub*) metabólico que enlaza con rutas anaeróbicas (fermentación) y aeróbicas (ciclo de Krebs)

d) Todas las reacciones tienen lugar en la matriz mitocondrial

e) Su velocidad de flujo se adapta a las necesidades de energía y precursores

2.1.4. (B2). La regulación de la glucosa-6-P está controlada por dos enzimas con diferentes propiedades cinéticas. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correctos?

a) La hexoquinasa (músculo, cerebro) tiene mayor afinidad por la glucosa que la glucoquinasa (hígado)

b) La hexoquinasa es inhibida por insulina

c) La glucoquinasa actúa como un sensor de glucosa en el hígado debido a su baja afinidad (alta K_M)

d) Ambas enzimas son alostéricas

e) La hexoquinasa es inhibida por su producto (glucosa-6-P)

2.1.5. (B3). En condiciones aeróbicas, la célula debe regenerar el NAD^+ necesario para que la glucólisis continúe. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correctos sobre el destino del NADH citosólico?

a) El NADH es oxidado a NAD^+ a través de las lanzaderas (Malato-Aspartato o Glicerol-3P)

b) El NADH entra directamente a la matriz mitocondrial a través de transportadores

c) La energía del NADH finalmente alimenta la cadena de transporte electrónico mitocondrial

d) El NADH se acumula en el citosol y bloquea la glucólisis

e) El destino del NADH es siempre la fermentación láctica

2.1.6. (B4). Un paciente presenta déficit en la enzima glucosa-6-P deshidrogenasa. ¿Qué consecuencias metabólicas puedes prever?

a) Disminuye la producción de NADH

b) Disminuye la producción de NADPH

c) Aumenta la susceptibilidad al estrés oxidativo

d) Se afecta la biosíntesis de ácidos grasos

e) Aumenta la actividad de la fosfofructoquinasa-1

2.1.7. (B3). ¿Cuál es el balance energético neto de la glucolisis a partir de tres glucosas?

a) +6 ATP y +6 NADH

b) +2 ATP y +2 NADH

c) +10 ATP y +10 NADH

d) -10 ATP y +20 ATP + 10 NADH, en cada una de las fases

e) +10 NADH en la fase preparatoria

2.1.8. (B3). ¿Cuál es el rendimiento de la fase preparatoria de la glucolisis partiendo de tres glucosas?

a) -6 ATP

b) -2 ATP

c) -8 ATP

d) +2 ATP

e) +12 ATP

2.1.9. (B3). ¿Cuál es el rendimiento de la fase de ganancias de la glucolisis partiendo de tres glucosas?

a) 12 ATP + 6 NADH

b) -12 ATP, – 6 NADH

c) 3 ATP + 3 NADH

d) 6 ATP + 3 NADH

e) 6 ATP + 6 NADH

2.1.10. (B2). Señale la opción en la que aparezcan ordenadas por orden de actuación las siguientes enzimas de la glucolisis (puede haber pasos intermedios sin mostrar):

a) Hexoquinasa, fosfofructoquinasa-2, enolasa, fosfoglicerato quinasa

b) Hexoquinasa, aldolasa, fosfohexosa isomerasa, fosfoglicerato quinasa, piruvato quinasa

c) Fosfoglicerato quinasa, fosfoglicerato mutasa, enolasa

d) Piruvato quinasa, enolasa, fosfoglicerato mutasa, fosfoglicerato quinasa

e) Fosfohexosa isomerasa, fosfofructoquinasa-1, aldolasa, gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa

2.1.11. (B2). ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correcto(s) sobre la obtención de ATP en la glucólisis?

a) La glucólisis produce 4 ATP brutos por molécula de glucosa

b) La piruvato quinasa cataliza la única reacción que produce ATP

c) Las quinasas responsables de fosforilación a nivel de sustrato son fosfoglicerato quinasa y piruvato quinasa

d) La producción de ATP ocurre en la fase de gasto energético

e) El balance neto de ATP es de 2 ATP por molécula de glucosa

2.1.12. (B1). ¿Qué enzima cataliza el primer paso comprometido e irreversible (su producto no puede derivarse a otra ruta metabólica) de la glucólisis?

a) Glucosa 6-P isomerasa

b) Hexoquinasa

c) Fosfofructoquinasa-1

d) Piruvato quinasa

e) Aldolasa

2.1.13. (B2). ¿Cuáles son los productos principales (antes de la isomerización) que resultan de la acción de la aldolasa sobre la fructosa 1,6-bisfosfato?

a) Piruvato y ATP

b) Glucosa-6-P y fructosa-6-P

c) Gliceraldehído-3-P y lactato

d) Gliceraldehído-3-P y acetona-P

e) Gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona-P

2.1.14. (B3). Si se parte de una molécula de fructosa 1,6-bisfosfato que se incorpora directamente a la fase de ganancia de la glucólisis, ¿cuál es el balance energético neto que se obtiene?

a) +2 ATP y +2 NADH

b) +4 ATP y +2 NADH

c) +2 ATP y +1 NADH

d) +4 ATP y +4 NADH

e) +6 ATP y +2 NADH

2.1.15. (B4). Un paciente presenta una variante de la enzima fosfofructoquinasa 1 en el músculo que es constitutivamente inactiva. ¿Qué consecuencia metabólica puedes prever en las células musculares?

a) Aumento de la producción de lactato incluso en reposo

b) Acumulación de fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato

c) Desvío del flujo metabólico hacia la glucogenogénesis

d) Disminución de la síntesis de glucógeno a partir de glucosa

e) Disminución drástica de la glucólisis y la producción de energía

2.1.16. (B4). Un recién nacido presenta un déficit congénito de la enzima fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) en todos los tejidos, siendo más evidente en los eritrocitos. Analizando las consecuencias metabólicas directas en estas células, ¿qué afirmaciones son correctas?

a) Se producirá una acumulación de metabolitos anteriores a la enzima deficiente, como glucosa-6-P (G6P)

b) La célula aumentará significativamente la producción de ATP para compensar la falta de PFK-1

c) Disminuirá drásticamente el flujo a través de la ruta de las pentosas fosfato (RPP)

d) El exceso de G6P se desviará hacia la RPP para generar más NADPH

e) Se incrementará la glucogenogénesis al estar el G6P inhibido por PFK-1

2.1.17. (B5) Evalúe las consecuencias metabólicas y clínicas del déficit congénito de piruvato quinasa (PK) en un eritrocito, una célula que depende casi exclusivamente de la glucólisis para obtener ATP:

a) Se produce una insuficiencia energética (↓ATP) que conlleva a la lisis (ruptura) del eritrocito, causando anemia hemolítica (la principal consecuencia clínica)

b) Se acumula acetil-CoA y se desvía al ciclo de Krebs

c) Se acumula Fructosa-2,6-bisfosfato y se activa la glucólisis

d) Se acumulan intermediarios de la glucólisis anteriores a la piruvato quinasa, como el 2-fosfoglicerato y fosfoenolpiruvato (PEP)

e) El déficit se compensa con la activación de la gluconeogénesis

2.2. Destinos fermentativos del piruvato

2.2.1. (B1) ¿En qué tejidos (o condiciones) tiene lugar la fermentación láctica?

a) En tejidos tumorales, donde el aporte de oxígeno es insuficiente

b) En el músculo durante el ejercicio intenso

c) En el eritrocito, que carece de mitocondrias

d) En el músculo en reposo tras una ingesta con alto contenido de glucosa

e) En el músculo con ejercicio de baja intensidad

2.2.2. (B3). En condiciones de hipoxia, ¿Qué metabolito se acumula en células musculares humanas?

a) Lactato

b) Citrato

c) Acetil-CoA

d) NADH, si no se desvía hacia otras rutas

e) Glucosa-6-P

2.2.3. (B4). En una fermentación alcohólica realizada por levaduras, ¿Cuál es el papel principal de la descarboxilación del piruvato?

a) Generar energía directamente

b) Liberar CO_2 como subproducto

c) Permitir la regeneración de NAD^+

d) Producir acetaldehído

e) Reducir el pH intracelular

2.2.4. (B4). En un caballo sometido a ejercicio intenso, ¿Qué adaptaciones metabólicas se producen en el músculo?

a) Mayor glucólisis anaerobia

b) Acumulación de lactato

c) Aumento de la gluconeogénesis en el propio músculo

d) Depleción rápida de glucógeno muscular

e) Síntesis neta de ácidos grasos

2.2.5. (B5). Un tumor sólido presenta un metabolismo altamente glucolítico incluso en presencia de oxígeno (efecto Warburg). ¿Qué ventaja confiere esto a las células tumorales?

a) Permite generar precursores biosintéticos rápidamente

b) Disminuye la producción de lactato

c) Facilita la proliferación rápida

d) Proporciona ventaja en ambientes hipóxicos

e) Mejora la eficiencia energética global

2.2.6. (B4). Durante una septicemia bacteriana, las células inmunitarias del paciente muestran un metabolismo alterado. ¿Qué cambios se observan en macrófagos activados?

a) Aumento de glucólisis aerobia

b) Producción de lactato incluso en presencia de oxígeno

c) Disminución de la glucogenólisis

d) Mayor dependencia de la cadena respiratoria

e) Metabolismo altamente glucolítico incluso en presencia de oxígeno

2.2.7. (B6). Si tuvieras que diseñar un cultivo celular para maximizar la producción de lactato, ¿qué condiciones implementarías?

a) Hipoxia

b) Alta concentración de oxígeno

c) Alta concentración de glucosa

d) Inhibición de la cadena respiratoria

e) Aumento de NADH oxidasa

2.2.8. (B2). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta sobre las fermentaciones?

a) Permiten la regeneración de transportadores electrónicos en su forma reducida

b) Se producen subproductos como el ácido láctico o el alcohol etílico

c) Permiten que se siga produciendo la glucolisis en condiciones aeróbicas

d) En las fermentaciones alcohólica o láctica permite recuperar NAD^+

e) Permiten la producción de una molécula de ATP por cada piruvato consumido

2.2.9. (B1). ¿Qué enzima cataliza la conversión de piruvato a lactato en condiciones anaeróbicas?

a) Piruvato deshidrogenasa

b) Piruvato carboxilasa

c) Piruvato quinasa

d) Lactato deshidrogenasa

e) Alcohol deshidrogenasa

2.2.10. (B3). Durante el ejercicio intenso, el músculo esquelético recurre a la fermentación láctica. ¿Cuál(es) es/son la(s) consecuencia(s) o razón(es) de este proceso?

a) El lactato producido es exportado al hígado para la gluconeogénesis (ciclo de Cori)

b) El objetivo primordial es regenerar NAD^+ a partir de NADH para mantener la glucólisis

c) La fermentación genera más ATP que la glucólisis y la fosforilación oxidativa combinadas

d) Evita la acidosis celular (pH bajo)

e) Permite que la glucólisis continúe en ausencia de oxígeno o cuando la CTE está saturada

2.2.11. (B5). ¿Qué importancia tiene el ciclo de Cori en el contexto de un esfuerzo físico que induce fermentación láctica?

a) Permite que el lactato producido en el músculo se convierta en glucosa en el hígado

b) Garantiza que el piruvato se desvíe a la fermentación alcohólica en vez de a la glucolisis

c) Es un mecanismo para generar ATP adicional en el músculo

d) Es la ruta principal para la síntesis de ácidos grasos partir de glucosa

e) Previene la acidosis metabólica al retirar lactato del torrente sanguíneo

2.2.12. (B6). Si se intenta diseñar una vía metabólica para la síntesis neta de una molécula de glucosa a partir de dos moléculas de piruvato en el hígado (gluconeogénesis), ¿Qué requerimientos energéticos y logísticos son esenciales para que la ruta sea termodinámicamente favorable?

a) La conversión inicial de piruvato a oxalacetato (OAA) debe consumir ATP

b) Debe operar una lanzadera de Malato para que el OAA mitocondrial acceda al citosol

c) La ruta no es termodinámicamente favorable si requiere GTP, por lo que este nucleótido no se consume

d) La conversión de fructosa 1,6-bisfosfato a fructosa-6-P debe ser catalizada por una quinasa

e) El costo energético total es de 6 enlaces de alta energía (4 ATP y 2 GTP) y 2 NADH

2.2.13. (B3) Un eritrocito humano metaboliza 5 moléculas de glucosa en condiciones anaeróbicas (fermentación láctica). Aplicando el balance neto de la ruta, ¿Cuántos productos de alta energía y producto final se generan en total?

a) 10 ATP, 10 piruvato

b) 5 ATP netos, 5 NADH

c) 20 ATP netos, 10 CO_2

d) 10 ATP netos, 10 lactatos

e) 5 ATP netos, 10 CO_2

2.3. Entrada de otros azúcares en la ruta glucolítica

2.3.1. (B1). ¿Qué reacción lleva a cabo la lactasa?

a) Hidrólisis de la lactosa en D-glucosa y D-galactosa

b) Hidrólisis de trehalosa en D-glucosa

c) Hidrólisis de la sacarosa en D-glucosa y D-fructosa

d) Hidrólisis de lactosa en D-glucosa y D-fructosa

e) Ninguna de las opciones anteriores es correcta

2.3.2. (B2). ¿Cuál(es) de la(s) siguiente(s) enzima(s) permite la obtención de piruvato?

a) Piruvato quinasa

b) Lactato deshidrogenasa

c) Alanina aminotransferasa

d) Aspartato aminotransferasa

e) Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa

2.3.3. (B2). ¿A qué intermediario glucolítico se incorpora principalmente la fructosa en el hígado, una vez que ha sido fosforilada y escindida?

a) Glucosa-6-P

b) Piruvato

c) Fructosa-6-P

d) Gliceraldehído-3-P

e) Acetil-CoA

2.3.4. (B3). En la galactosemia clásica (déficit de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa) , la galactosa no puede metabolizarse. ¿Cuál(es) es/son la(s) consecuencia(s) metabólica(s) y clínica(s) directa(s) de esta deficiencia?

a) Se acumula galactosa-1-fosfato en el hígado, lo que interfiere con el metabolismo de glucosa y causa toxicidad

b) La galactosa se desvía a la ruta del poliol, formando galactitol, que se acumula en el cristalino y causa cataratas

c) La UDP-glucosa se acumula y activa la glucógeno sintasa

d) La galactosa se convierte directamente en glucosa-6-P

e) La enzima galactoquinasa se activa por retroalimentación

2.4. Síntesis de glucosa: gluconeogénesis

2.4.1. (B2). La gluconeogénesis es…

a) una ruta catabólica, lo cual implica consumo de energía

b) una ruta anabólica, lo cual implica consumo de energía

c) una ruta catabólica, implica generación de energía

d) una ruta anabólica, implica generación de energía

e) una ruta que ocurre principalmente en hígado y riñón

2.4.2. (B2). ¿Qué reacciones comparten la glucolisis y la gluconeogénesis?

a) Todas, excepto 3

b) Las siete primeras; las otras tres son distintas

c) Todas las reversibles

d) Todas las irreversibles

e) Todas, excepto las irreversibles

2.4.3. (B2). Glucólisis y gluconeogénesis son rutas opuestas que deben estar recíprocamente reguladas. ¿Cuál(es) es/son la(s) relación(es) estructural(es) o funcional(es) correcta(s)?

a) Comparten un total de cuatro reacciones y tienen seis distintas

b) Ambas comparten siete reacciones reversibles y utilizan tres reacciones distintas (rodeos) para superar los pasos irreversibles

c) Son rutas anfibólicas, ya que generan y consumen intermediarios para otras vías anabólicas

d) Ambas ocurren simultáneamente en el mismo grado en el hígado

e) Tienen funciones opuestas: catabolismo (glucólisis) vs anabolismo (gluconeogénesis)

2.4.4. (B3). La regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis es fundamental para evitar el ciclo fútil. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correcto(s) sobre su regulación?

a) La regulación alostérica se centra en las enzimas que catalizan reacciones fuertemente irreversibles

b) Las enzimas reguladoras de ambos sentidos no pueden ser afectadas por el mismo efector alostérico

c) Los pasos reguladores están separados para permitir la activación de una ruta y la inhibición de la opuesta por el mismo metabolito

d) Todas las enzimas de ambas rutas están reguladas alostéricamente

e) El ATP (alta energía) generalmente inhibe la glucólisis y activa la gluconeogénesis

2.4.5. (B2). En el primer rodeo de la gluconeogénesis, el piruvato se convierte en oxalacetato y luego en fosfoenolpiruvato (PEP). ¿Cuál(es) de los siguientes compuestos son necesarios en este primer paso?

a) Piruvato

b) Lactato

c) Bicarbonato (fuente de CO_2)

d) Glucagón

e) ATP (ya que el paso es altamente endergónico)

2.4.6. (B2). Respecto a la piruvato carboxilasa…

a) es la única enzima de la gluconeogénesis exclusivamente mitocondrial

b) la reacción que cataliza se considera reacción anaplerótica

c) genera oxalacetato, que atraviesa fácilmente la membrana mitocondrial interna

d) genera ATP

e) genera un intermediario de 4 carbonos

2.4.7. (B1). ¿Cuáles de los siguientes compuestos pueden actuar como precursores para la síntesis de glucosa?

a) Lactato

b) Glicerol

c) Acetil CoA

d) Alanina

e) Ácidos grasos

2.4.8. (B2). La piruvato carboxilasa (PC) es clave en la gluconeogénesis. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados describe(n) su función o regulación?

a) Su función es activar el piruvato uniéndole un grupo carboxilo (bicarbonato)

b) Es una enzima mitocondrial que requiere biotina como grupo prostético

c) Es inhibida por altas concentraciones de acetil-CoA

d) Su producto directo es el fosfoenolpiruvato (PEP)

e) Convierte oxalacetato en piruvato

2.4.9. (B4). Ciclos fútiles (cycling) y cascadas de transducción son mecanismos de control metabólico. Analice su función y consecuencias e indique cuál(es) es/son correcta(s):

a) Ambos mecanismos permiten la amplificación de señales metabólicas o hormonales

b) Los ciclos fútiles consumen ATP y generan calor (termogénesis)

c) La transducción de señales (p. ej., glucagón) activa la fosforilación de enzimas que regulan los ciclos fútiles

d) Los ciclos fútiles se definen como un flujo neto igual a cero

e) Solo la transducción de señales tiene lugar en el hígado

2.4.10. (B2). ¿Cómo vuelve el oxalacetato (presente en la mitocondria) al citoplasma para continuar la gluconeogénesis?

a) Se transforma en malato, que pasa al citoplasma por un transportador específico, y vuelve a dar oxalacetato en el citosol

b) Se transforma en malato y queda unido a la membrana

c) A través de un transportador específico de oxalacetato presente en la membrana mitocondrial

d) Por difusión, atravesando la membrana

e) El oxalacetato no necesita pasar al citoplasma, por lo que permanece en la mitocondria

2.4.11. (B1). ¿Cuál de las siguientes enzimas cataliza la reacción que convierte directamente fructosa 1,6-bisfosfato en fructosa 6-fosfato en la gluconeogénesis?

a) Hexoquinasa

b) Fosfofructoquinasa-1

c) Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa

d) Fructosa 1,6-bisfosfatasa-1

e) Glucosa 6-fosfatasa

2.4.12. (B2). ¿Por qué la glucosa-6-fosfatasa se encuentra principalmente en el retículo endoplasmático del hígado y riñón, pero no en el músculo?

a) Porque el músculo no puede realizar la glucolisis

b) Porque el hígado/riñón deben liberar glucosa a la sangre

c) Porque la glucolisis ocurre en el citosol

d) Porque es una enzima que solo se expresa en el corazón

e) Porque el músculo carece de glucosa-6-fosfato

2.4.13. (B3). ¿Cuál es el costo energético total (en equivalentes de alta energía) para sintetizar una molécula de glucosa a partir de dos moléculas de piruvato en la gluconeogénesis?

a) 2 ATP y 2 NADH

b) 4 ATP y 2 GTP

c) 4 ATP, 2 GTP y 2 NADH

d) 6 ATP y 4 GTP

e) 6 ATP y 2 NADPH

2.4.14. (B4). Analice el rol del F2,6BP como regulador alostérico de las vías opuestas (glucólisis vs gluconeogénesis) e indique cuál(es) es/son la(s) predicción(es) correcta(s):

a) El F2,6BP es un activador clave de la PFK-1 (glucólisis)

b) El F2,6BP es un inhibidor potente de la fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 (gluconeogénesis)

c) La regulación por el F2,6BP favorece la activación simultánea de ambas rutas

d) El F2,6BP media la respuesta de glucagón/insulina sobre estas rutas

e) Ambas enzimas son inhibidas por altas concentraciones de ATP

2.4.15. (B5). Evalúe la ventaja evolutiva de tener dos enzimas diferentes y reguladas para catalizar los pasos irreversibles de rutas opuestas e indique cuál(es) de las siguientes opciones es/son correcta(s):

a) Se asegura que ambas rutas compartan los mismos intermediarios reversibles

b) Se garantiza que el gasto energético de la gluconeogénesis sea menor que la ganancia de la glucólisis

c) Reduce la cantidad de enzimas totales necesarias

d) Permite regular el flujo neto de metabolito de manera eficiente y recíproca con un mínimo de cambio en la concentración de efectores

e) Previene el ciclo fútil (gasto de ATP sin flujo neto productivo), asegurando que solo una ruta esté activa en un momento dado

2.4.16. (B4). Analice el efecto de la disminución de F2,6BP en la regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis en el hígado e indique la(s) respuesta(s) correcta(s):

a) Aumenta el flujo a través de la glucólisis

b) Activa la PFK-1

c) El efecto neto es inhibir la glucólisis (vía PFK-1) y activar la gluconeogénesis (vía FBPasa-1)

d) Se favorece la producción y salida de glucosa a la sangre para ser usada por otros tejidos (p. ej., cerebro)

e) Aumenta la conversión de fructosa-6P a fructosa-1,6BP

2.4.17. (B6). Diseñe el escenario metabólico y hormonal ideal que maximice la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de sustratos no glucídicos) y minimice la glucólisis en el hígado:

a) Alta concentración de insulina y alta concentración de fructosa-2,6-bisfosfato (F2,6BP)

b) Baja concentración de glucagón y alta concentración de AMP

c) Ayuno (glucagón alto), baja acetil-CoA, y baja ATP

d) Ayuno/estrés (glucagón/adrenalina altos), baja fructosa-2,6-bisfosfato (F2,6BP), y acetil-CoA alta (necesario para activar la piruvato carboxilasa)

e) Alta concentración de insulina y disponibilidad de aminoácidos

2.5. Biosíntesis de glucógeno: glucogenogénesis

2.5.1. (B1). ¿Cómo se producen las ramificaciones del glucógeno?

a) Se corta un fragmento lineal 1,4 de un extremo y se sitúa en otra posición interna mediante enlace 1,6

b) La glucógeno sintasa introduce al azar glucosas en posición 1,4 y 1,6

c) Se forman ramificaciones al menos cada 4 moléculas de glucosa lineales, normalmente cada 10

d) Las galactosas se colocan en posiciones centrales

e) Mediante la acción de la enzima ramificadora

2.5.2. (B2). Respecto a los carbohidratos de reserva…

a) Sólo pueden encontrarse en las plantas

b) Están formados por monómeros de glucosa

c) Presentan la glucosa en forma alfa, excepto la celulosa

d) La amilopectina y el glucógeno tienen ramificaciones

e) La amilosa y el glucógeno tienen ramificaciones

2.5.3. (B1). ¿Cuáles son los principales carbohidratos de reserva en los diferentes organismos?

a) El almidón en animales

b) El almidón y la sacarosa en plantas

c) El glucógeno en animales

d) La glucosa

e) La celulosa

2.5.4. (B2). La glucogenogénesis (síntesis de glucógeno) es una vía anabólica regulada. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correcto(s)?

a) Su producto final es el glucógeno, una molécula de almacenamiento altamente ramificada

b) Ocurre principalmente en el riñón y el páncreas

c) Requiere la activación de la glucosa en forma de UDP-glucosa para donar residuos de glucosa

d) Consume ATP neto

e) La glucógeno sintasa es la enzima limitante de la ruta

2.5.5. (B2). La glucogenogénesis es activada por insulina después de una comida. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son cierto(s) sobre esta ruta?

a) Es una ruta anabólica que almacena glucosa en forma de glucógeno

b) Requiere energía (uridina trifosfato, UTP) para activar los monómeros de glucosa

c) Ocurre en la matriz mitocondrial

d) Su principal enzima reguladora es la glucógeno fosforilasa

e) Degrada el glucógeno en glucosa-6P

2.5.6. (B1). ¿Cuál es el precursor activado que se añade a la cadena de glucógeno por la glucógeno sintasa?

a) Glucosa-6P

b) ATP-glucosa

c) Glucosa-1-fosfato

d) UDP-glucosa

e) Glucogenina

2.5.7. (B2). ¿Cuál es el papel de la proteína glucogenina en la glucogenogénesis?

a) Es el principal regulador alostérico de la glucógeno sintasa

b) Actúa como una molécula cebadora (primer) y cataliza la adición de las primeras unidades de glucosa

c) Es la enzima que introduce las ramificaciones

d) Convierte la glucosa-6P en glucosa-1P

e) Es un transportador de glucógeno a la membrana

2.5.8. (B4). Un individuo presenta la enfermedad de Andersen (déficit de la enzima ramificadora). ¿Cómo se alteraría la estructura del glucógeno que sintetiza?

a) Se forma glucógeno con cadenas más largas y menos puntos de ramificación

b) El glucógeno sintetizado es completamente soluble

c) Aumenta el número de extremos no reductores

d) Se produce glucógeno con enlaces 1,6 en lugar de 1,4

e) No se produce glucógeno en absoluto

2.6. Degradación de glucógeno: glucogenólisis

2.6.1. (B2). ¿Qué beneficio aportan las ramificaciones al glucógeno?

a) Mejoran su capacidad de atravesar la membrana mitocondrial
b) Permiten la obtención simultánea de muchos monómeros de glucosa
c) Ninguno; el glucógeno no presenta ramificaciones
d) Aumentan el número de galactosas en el citosol
e) Todas son ciertas

2.6.2. (B3). En una situación de reposo, ¿En qué forma y estado esperaríamos encontrar a la glucógeno fosforilasa?

a) a y R
b) b y R
c) a y T
d) b y T
e) r y R

2.6.3. (B3). Si la carga energética celular es baja, ¿En qué estado estará la glucógeno fosforilasa?

a) Forma R, fosforilada
b) Forma T, fosforilada
c) Forma R, desfosforilada
d) Forma T, desfosforilada
e) Forma T, activa

2.6.4. (B3). Si la carga energética celular es alta, ¿En qué estado estará la glucógeno fosforilasa?

a) Forma R, fosforilada
b) Forma T, fosforilada
c) Forma R, desfosforilada
d) Forma T, desfosforilada
e) Forma T, activa

2.6.5. (B1). ¿Qué reacción lleva a cabo la glucógeno fosforilasa?

a) Hidrólisis de la lactosa en D-glucosa y D-galactosa
b) Síntesis de glucógeno a partir de UDP-glucosa
c) Hidrólisis de la sacarosa en D-glucosa y D-fructosa
d) Fosforolisis de glucógeno a glucosa-1P
e) Hidrólisis de glucógeno a glucosa-6P

2.6.6. (B2). ¿Se requiere de la hexoquinasa en algún momento de la glucogenólisis para catabolizar completamente el glucógeno?

a) No, ya que con la glucógeno fosforilasa se obtiene glucosa-1P

b) No, ya que con la glucógeno fosforilasa se obtiene glucosa-6P

c) Sí, ya que con la glucógeno fosforilasa se obtiene glucosa

d) Sí, ya que con la alfa-1,6-glucosidasa se obtiene glucosa

e) Sí, ya que con la alfa-1,4-alfa1,4 glucanotransferasa se obtiene glucosa

2.6.7. (B1). ¿Qué actividad enzimática posee la enzima desramificadora que libera finalmente glucosa libre al citosol?

a) Glucógeno fosforilasa

b) Glucógeno sintasa

c) Glucógeno transferasa (1,4 alpha 1,4)

d) Fosfoglucomutasa

e) Alfa-1,6-glucosidasa

2.6.8. (B2). ¿Por qué la glucógeno fosforilasa libera glucosa-1-P y no glucosa directamente?

a) La reacción de fosforólisis es energéticamente más favorable y el producto está listo para entrar en glucolisis

b) Para evitar que la glucosa salga de la célula

c) Porque la glucosa-1-fosfato es el único producto que puede usar la glucolisis

d) Se promueve la necesidad de ATP en el músculo para el primer paso glucolítico

e) La glucógeno fosforilasa solo actúa sobre los enlaces 1,6

2.6.9. (B3). En una célula muscular durante el ejercicio extenuante, ¿qué efecto tiene la alta concentración de AMP sobre la glucógeno fosforilasa?

a) Actúa como activador alostérico de la forma no fosforilada (b) de la enzima

b) Actúa como inhibidor alostérico de la enzima en la forma a

c) Induce la desfosforilación de la enzima

d) Detiene la glucogenólisis

e) No tiene ningún efecto, solo las hormonas la regulan

2.6.10. (B5). Evalúe el papel de las siguientes estructuras y enzimas en el metabolismo del glucógeno y seleccione la(s) afirmación(es) verdadera(s):

a) La glucógeno fosforilasa libera glucosa libre al citosol mediante una hidrólisis

b) La UDP-glucosa es el precursor activado necesario para que la glucógeno sintasa extienda la cadena

c) La glucogenina actúa como un cebador (primer) al iniciar la síntesis y formar el centro de la partícula

d) La enzima desramificadora es la principal responsable de la producción de glucosa-1-fosfato (G1P)

e) Las ramificaciones a1→6 disminuyen la velocidad de degradación al reducir el número de extremos no reductores

2.7. Regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis y de la síntesis y degradación del glucógeno

2.7.1. (B2) ¿Cuál(es) de la(s) siguiente(s) enzimas se activan mediante desfosforilación en respuesta a la insulina?

a) Glucoquinasa

b) Glucógeno fosforilasa

c) Fosfofructoquinasa-1

d) Fosfofructoquinasa-2

e) Piruvato quinasa

2.7.2. (B1). ¿Cuál de las siguientes hormonas activa la glucogenólisis y desactiva la glucogenogénesis mediante un mecanismo de fosforilación?

a) Insulina

b) Glucagón

c) Cortisol

d) Adrenalina

e) Somatostatina

2.7.3. (B2). La fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6BP) es un regulador crucial en el metabolismo de los glúcidos. ¿Cuál es su función principal?

a) Es el sustrato inicial de la gluconeogénesis

b) Sirve como intermediario en la vía de las pentosas

c) Determinar si el flujo metabólico se dirige hacia la glucolisis o la gluconeogénesis

d) Activar la glucógeno sintasa

e) Ser un cofactor esencial para la hexoquinasa

2.7.4. (B4). Analice la cascada de señalización de glucagón/adrenalina sobre el metabolismo hepático de la glucosa. ¿Cuál(es) es/son la(s) consecuencia(s) correcta(s)?

a) La fosforilación activa la FBPase-2 e inactiva la PFK-2

b) La F2,6BP aumenta su concentración

c) El efecto neto es disminuir el F2,6BP y favorecer la gluconeogénesis

d) Aumenta el flujo de la glucólisis

e) El hígado comienza a exportar glucosa a la sangre para suplir su deficiencia

2.7.5. (B5). En un hepatocito, se observa que los niveles de fructosa 2,6-bisfosfato (F2,6BP) están en su punto más alto, y el cociente ATP/AMP está en su punto más bajo. Evaluando las implicaciones de estas señales, ¿Cuál(es) es/son la(s) predicción(es) correcta(s) sobre el flujo metabólico?

a) Con el tiempo, se favorecerá la gluconeogénesis

b) La enzima piruvato quinasa estará activada covalentemente por PKA

c) La alta concentración de F2,6BP activa alostéricamente a la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1)

d) La glucógeno sintasa se encontrará en su forma inactiva ('b'), ya que no se necesita almacenar glucosa

e) El flujo de glucosa-6-P hacia la glucólisis será máximo

2.7.6. (B4) Analice el impacto de la cascada de señalización del cAMP/PKA (activada por glucagón/adrenalina) sobre el metabolismo del glucógeno en el hígado:

a) La PKA fosforila a la glucógeno sintasa y la activa

b) La PKA fosforila a la glucógeno sintasa y la inactiva (reduciendo el almacenamiento de glucosa)

c) La PKA fosforila a la glucógeno fosforilasa y la inactiva

d) La PKA fosforila a la fosforilasa quinasa, que a su vez fosforila y activa a la glucógeno fosforilasa (promoviendo la degradación)

e) El efecto neto es promover la síntesis de glucógeno

2.8. Ruta de las pentosas fosfato

2.8.1. (B2). La ruta de las pentosas fosfato es imprescindible para la célula, especialmente en tejidos que están en fase de crecimiento rápido. El objetivo de esta ruta degradativa de la glucosa es:

a) Sintetizar glucógeno

b) Obtener precursores para la síntesis de ADN, ARN, etc.

c) Obtener poder reductor en forma de NADPH para la biosíntesis

d) Degradar pentosas

e) Obtener fosfato

2.8.2. (B6). Un investigador quiere maximizar la producción de NADPH en un cultivo celular. ¿Qué estrategia sería más adecuada?

a) Estimular la vía de las pentosas fosfato

b) Inhibir la gluconeogénesis

c) Aumentar la concentración intracelular de glucosa-6-fosfato

d) Activar enzimas dependientes de insulina en hígado

e) Disminuir la glucólisis aerobia

2.8.3. (B4). En un experimento, se observa que la inhibición de la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) reduce drásticamente el flujo glucolítico, pero el flujo de la vía de las pentosas aumenta. ¿Cómo se interpreta este resultado?

a) La glucosa-6P se desvía hacia la vía de las pentosas

b) La hexoquinasa queda inhibida

c) La célula prioriza la producción de NADPH

d) Existe regulación por acumulación de intermediarios

e) No existe conexión entre ambas rutas

2.8.4. (B3). Analice la regulación por producto de la ruta de las pentosas fosfato (RPP) e indique cómo afectarán los siguientes cambios a su flujo:

a) una concentración alta de NADPH activará la G6PDH

b) una concentración baja de NADPH favorecerá la ruta de las pentosas fosfato (RPP)

c) la inhibición por NADPH ocurre principalmente a nivel de la glucosa-6P deshidrogenasa (G6PDH)

d) la ruta de las pentosas fosfato se activa alostéricamente por fructosa-6P

e) una concentración baja de $NADP^+$ favorecerá la RPP

2.8.5. (B3). Ante una situación de estrés oxidativo, ¿Qué ruta metabólica convendría reforzar para hacerle frente?

a) Glucolisis

b) Gluconeogénesis

c) Glucogenólisis

d) Ruta de las pentosas fosfato, fase oxidativa

e) Ruta de las pentosas fosfato, fase no oxidativa, ya que suministra sustrato a la oxidativa

2.8.6. (B3). ¿Cómo afectará una alta concentración de NAD(P)H a la ruta de las pentosas fosfato?

a) La inducirá, ya que es su principal producto

b) La inhibirá, principalmente a nivel de la glucosa 6-P deshidrogenasa

c) La favorecerá, al dar lugar a inducciones generales en todo el metabolismo

d) Le ejercerá el efecto contrario que una concentración elevada de glucosa-6P

e) La ruta de las pentosas fosfato no se ve afectada por los niveles de NADH

2.8.7. (B2). ¿Cuál es el balance de la fase oxidativa de la ruta de las pentosas fosfato?

a) 6 G6P + 12 $NADP^+$ → 5 F6P + 6 CO_2 + 12 NADPH

b) 5 G6P + 10 $NADP^+$ → 5 F6P + 5 CO_2 + 10 NADPH

c) 1 G6P + 2 $NADP^+$ → 0,83 F6P + 1 CO_2 + 2 NADPH

d) 6 G6P + 10 $NADP^+$ → 5 F6P + 5 CO_2 + 10 NADPH

e) 5 G6P + 12 $NADP^+$ → 6 F6P + 6 CO_2 + 15 NADPH

2.8.8. (B1). ¿En cuál(es) de la(s) siguiente(s) reacciones interviene la transcetolasa?

a) De glucosa-6P a gluconolactona-6P

b) De gluconolactona-6P a 6-fosfogluconato

c) De 6-fosfogluconato a ribulosa-5P

d) De xilulosa-5P y ribosa-5P a gliceraldehído-3P y sedoheptulosa-7P

e) De xilulosa-5P y eritrosa-4P a gliceraldehído-3P y fructosa-6P

2.8.9. (B1). ¿Cuál es la principal pentosa fosfato que se obtiene al final de la fase oxidativa de la ruta?

a) Sedoheptulosa-7P

b) Eritrosa-4P

c) Ribulosa-5P

d) Xilulosa-5P

e) Fructosa-6P

2.8.10. (B2). El NADPH es el producto clave de la ruta de las pentosas fosfato. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados describe(n) correctamente su función principal en distintos tejidos?

a) Es el aceptor de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial

b) En el eritrocito, mantiene el glutatión en su forma reducida para combatir el estrés oxidativo (ROS)

c) Actúa como donador de electrones en reacciones anabólicas como la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol

d) Es esencial para la detoxificación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en todas las células

e) Es el principal sustrato energético de la célula

2.8.11. (B3). En la fase no oxidativa de la ruta de las pentosas fosfato, la transaldolasa transfiere un grupo de 3 carbonos. Si reacciona sedoheptulosa-7-P con gliceraldehído-3-P, ¿Qué productos se obtienen?

a) Ribulosa-5P y xilulosa-5P

b) Xilulosa-5P y eritrosa-4P

c) Fructosa-6P y eritrulosa-4P

d) Ribosa-5P y xilulosa-5P

e) Fructosa-6P y eritrosa-4P

2.8.12. (B5). En el tejido adiposo, la ruta de las pentosas fosfato (RPP) es altamente activa, mientras que en el músculo esquelético es menos relevante. Evalúe la razón de esta diferencia.

a) El músculo requiere mucho NADPH para biosíntesis

b) El tejido adiposo necesita ATP de manera continua

c) El tejido adiposo requiere grandes cantidades de NADPH para la biosíntesis de ácidos grasos

d) El músculo no tiene glucosa-6-fosfato para iniciar la ruta

e) La transcetolasa solo está presente en el tejido adiposo

2.8.13. (B3) En la ruta de las pentosas fosfato (RPP), la transcetolasa cataliza la transferencia de un grupo de dos carbonos de la xilulosa-5P (C5) a la ribosa-5P (C5). Aplicando la lógica de transferencia de carbono, ¿Cuál es el producto resultante de la ribosa-5P y cuál es el producto resultante de la xilulosa-5P? Señale la(s) opción(es) correcta(s):

a) Ribosa-5P se convierte en eritrosa-4P (C4)

b) Ribosa-5P (aceptor C5) se convierte en sedoheptulosa-7P (C7) y xilulosa-5P (dador C5) se convierte en gliceraldehído-3P (C3)

c) Ambos se convierten en fructosa-6P (C6)

d) Xilulosa-5P se convierte en eritrosa-4P (C4)

e) Ribosa-5P se convierte en gliceraldehído-3P (C3)

2.9. Fijación fotosintética de dióxido de carbono: ciclo de Calvin-Benson

2.9.1. (B2). El ciclo de Calvin se inicia con la fijación del CO_2 a una molécula preexistente. ¿Cuál es esta molécula aceptora de CO_2 en la primera reacción del ciclo?

a) Ribulosa-1,5-bisfosfato (RuBP)

b) Fructosa-6P (F6P)

c) 3-fosfoglicerato (3PG)

d) Fosfoenolpiruvato (PEP)

e) Ribosa-5P (R5P)

2.9.2. (B1). ¿Cuál es la fuente de carbono durante la reducción fotosintética del C (ciclo de Calvin)?

a) Las reacciones luminosas de la fotosíntesis

b) La glucosa

c) La sacarosa

d) El CO_2

e) El O_2

2.9.3. (B1). ¿Cuál es la fuente de NADPH y ATP durante la reducción fotosintética del C (ciclo de Calvin)?

a) Las reacciones luminosas de la fotosíntesis

b) La glucolisis

c) La glucogenogénesis

d) La respiración

e) La fotorrespiración

2.9.4. (B2). El ciclo de Calvin es la principal ruta de fijación de carbono en plantas. ¿Cuál(es) de los siguientes enunciados es/son correctos sobre su balance?

a) Se forman glúcidos (gliceraldehído-3P) a partir de CO_2 con el gasto de ATP y NADPH

b) El balance neto de carbono es la conversión de 6 moléculas de CO_2 en una molécula de ribosa

c) Por cada molécula de CO_2 fijada, se consumen 3 ATP y 2 NADPH

d) Tiene lugar en el citosol del cloroplasto

e) Utiliza el ATP generado en la fosforilación oxidativa mitocondrial

2.9.5. (B1). ¿En el ciclo de Calvin, cuál es la molécula aceptora del CO_2?

a) La glucosa-6P

b) El ATP

c) La ribulosa 1,5-bisfosfato

d) No se une CO_2, sino CO

e) La ribosa

2.9.6. (B1). ¿Cuáles de estos compuestos se requieren en el ciclo de Calvin?

a) ADP y NADPH

b) ADP y NAD^+

c) ATP y NAD^+

d) ATP y NADPH

e) ATP y glicerol

2.9.7. (B2). Los glúcidos se almacenan y estructuran en las plantas mediante diferentes polisacáridos. ¿Cuál(es) de las siguientes opciones es/son cierta(s) sobre estas moléculas?

a) El almidón es el polisacárido de almacenamiento principal, similar al glucógeno

b) La celulosa es el principal componente estructural de la pared celular

c) Todos están compuestos por unidades de galactosa

d) El almidón tiene más ramificaciones que el glucógeno

e) La sacarosa es el principal polisacárido de transporte

2.9.8. (B1). ¿Cuál es la enzima que cataliza la reacción de fijación del CO_2 con la ribulosa 1,5-bisfosfato en el ciclo de Calvin?

a) Fosfofructoquinasa-1

b) PEP-carboxilasa

c) Fructosa-1,6-bisfosfatasa

d) Ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa/oxigenasa (RuBisCO)

e) Piruvato carboxilasa

2.9.9. (B2). ¿En cuál de las siguientes fases del ciclo de Calvin se produce el mayor gasto energético en forma de ATP y NADPH para convertir la molécula fijada en un glúcido?

a) Fijación del CO_2

b) Reducción del 3-fosfoglicerato a gliceraldehído 3P

c) Regeneración de la ribulosa 1,5-bisfosfato

d) Fotorrespiración

e) Oxidación

2.10. Fijación de CO_2 en plantas C4 y plantas CAM

2.10.1. (B2). ¿Cuál es el principal mecanismo metabólico que utilizan las plantas C4 y CAM para minimizar la fotorrespiración?

a) El aumento de la concentración de oxígeno en el cloroplasto

b) La síntesis continua de RuBisCO

c) Separación espacial (C4) o temporal (CAM) de la fijación inicial del CO_2 y la actividad del ciclo de Calvin

d) La eliminación completa de la RuBisCO de sus células

e) El uso de PEP carboxilasa en las hojas de la raíz

2.10.2. (B4). Las plantas C4 utilizan diferentes estrategias para la fijación de CO_2 a las C3. Analizando la eficiencia y el mecanismo de ambas, ¿cuál(es) es/son la(s) diferencia(s) o similitud(es) clave(s)?

a) La enzima RuBisCO no está presente en las plantas C4

b) Las C4 exhiben una mayor eficiencia fotosintética que las C3 en ambientes fríos o con baja luminosidad

c) En las plantas C4, la PEP carboxilasa realiza la fijación inicial del CO_2 con una alta afinidad

d) Las plantas C4 requieren más moléculas de ATP que la C3 por cada CO_2 fijado para el ciclo de Calvin

e) La RuBisCO sigue siendo la enzima que reduce el CO_2 fijado a 3-fosfoglicerato dentro de las células de la vaina del haz en C4

2.10.3. (B5) Evalúe el coste/beneficio de la estrategia de plantas C4 (separación espacial de la fijación de CO_2) comparada con las plantas C3 en términos de eficiencia energética y fotorrespiración:

a) La estrategia C4 requiere un gasto energético adicional de 2 ATP por molécula de CO_2 transportada, lo que la hace menos eficiente que la C3 en baja temperatura o baja intensidad lumínica

b) El mecanismo C4 reduce drásticamente la fotorrespiración al concentrar CO_2 en las células de la vaina del haz, aumentando la eficiencia a alta temperatura y luz intensa

c) En las C4 se necesita más O_2 para que funcione la RuBisCO

d) Las C4 solo usan PEP carboxilasa y no RuBisCO, por lo que no gastan energía

e) Las C4 tienen menos ATP disponible porque realizan el ciclo de Calvin por la noche

TEMA 2. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: glucólisis y fermentación

PC2.1. (B1). Mencione los dos productos de alto valor energético que se obtienen en la segunda fase (de beneficios) de la glucólisis, además del piruvato.

Respuesta: *Los dos productos de alto valor energético, por cada glucosa, son el ATP (neto de 2 ATP) y el NADH.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la información (productos principales) de una ruta conocida.

PC2.2. (B3). En condiciones anaeróbicas (p. ej. ejercicio intenso), el piruvato muscular se desvía a lactato. ¿Cuál es el propósito biológico fundamental de esta reacción, más allá de poder seguir produciendo ATP?

Respuesta: *El propósito fundamental es regenerar el NAD^+ a partir de NADH. El NAD^+ regenerado es esencial para que la glucólisis (paso de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) pueda continuar produciendo ATP en ausencia de oxígeno.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la fermentación para explicar la función de una ruta metabólica en una situación específica (condición anaeróbica).

PC2.3. (B5). Si una célula muscular defectuosa no pudiera desviar el piruvato a lactato durante el ejercicio intenso, evalúe la consecuencia inmediata en su capacidad de generar energía.

Respuesta: *La consecuencia inmediata sería el colapso de la glucólisis, ya que no se regeneraría el NAD^+. La ruta se detendría en el paso de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, y la célula dejaría de generar ATP por esa vía, obligando a detener el ejercicio.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere un juicio crítico sobre el efecto del fallo de una enzima clave en el flujo metabólico y la consecuencia funcional (producción de energía).

II. Concepto clave: GNG / regulación recíproca

PC2.4. (B1). Nombra las enzimas clave de la gluconeogénesis (GNG) que "rodean" los pasos irreversibles de la glucólisis.

Respuesta: *Las enzimas clave son: piruvato carboxilasa (y PEPCK), fructosa-1,6-bisfosfatasa y glucosa-6-fosfatasa.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la información (nombres de enzimas).

PC2.5. (B4). ¿Cuál es la función principal de la molécula reguladora fructosa-2,6-bisfosfato (F2,6BP) en el control recíproco de la glucólisis y la gluconeogénesis?

Respuesta: *La F2,6BP es un regulador alostérico clave. Activa la enzima clave de la glucólisis (PFK-1) e inhibe la enzima clave de la GNG (fructosa-1,6-bisfosfatasa). Asegura que sólo una de las dos rutas sea activa en un momento dado.*

Bloom: B4, analizar. Requiere desglosar la doble función de la molécula reguladora y explicar cómo esta acción opuesta coordina la actividad de las rutas.

PC2.6. (B6). Diseñe una estrategia de regulación para el hígado, basada en F2,6BP y AMP, que asegure la activación de la gluconeogénesis en un estado de bajo aporte energético (AMP alto).

Respuesta: *El AMP, a alta concentración, inhibiría la GNG. Sin embargo, hay otra señal que debe ser más fuerte: el glucagón que excreta el páncreas en respuesta a la falta de glucosa en sangre. El glucagón reduciría la concentración de F2,6BP (mediante la activación de la actividad fosfatasa de la PFK-2/FBPasa-2). Al no haber F2,6BP que inhiba a la fructosa-1,6-bisfosfatasa se permitiría el flujo de la GNG, priorizando la producción de glucosa para el resto del cuerpo*.

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar cómo dos señales (hormonal →F2,6BP y energética →AMP) interactúan en el hígado para lograr un objetivo fisiológico complejo.

III. Concepto clave: almacenamiento y rutas alternativas

PC2.7. (B2) ¿Por qué la reacción catalizada por la hexoquinasa en la glucolisis (glucosa→glucosa-6-fosfato) es fundamental para evitar la pérdida de glucosa en la célula?

Respuesta: *La fosforilación a glucosa-6-fosfato (G6P) es crucial porque la G6P es una molécula cargada negativamente. Al ser cargada, y al no haber transportador específico para ésta, no puede atravesar la membrana plasmática (es atrapada en la célula), evitando su difusión y su pérdida*.

Bloom: B2, comprender. Requiere entender la implicación física de un paso bioquímico (la fosforilación) en la compartimentalización celular.

PC2.8. (B3) Explica la ventaja energética de la glucogenólisis (degradación del glucógeno) en el músculo en comparación con una simple hidrólisis del glucógeno.

Respuesta: *La glucogenólisis usa la glucógeno fosforilasa, que produce glucosa-1-fosfato. Este producto (tras convertirse a glucosa-6-fosfato) ya está fosforilado y evita el gasto de un ATP de la hexoquinasa en el inicio de la glucólisis. La ventaja es un mayor rendimiento neto de ATP, además de garantizar que no se pierda*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la ruta de degradación para calcular y justificar una ventaja funcional (ahorro de ATP).

PC2.9. (B4) Nombra los dos productos principales de la ruta de las pentosas fosfato (RPP) y analice su función en la célula.

Respuesta: *Los productos son:*

- *NADPH: se usa como poder reductor en rutas anabólicas (principalmente lipogénesis y síntesis de colesterol) y para proteger a la célula del estrés oxidativo (manteniendo el glutatión reducido).*
- *Ribosa-5-fosfato: se usa como precursor en la síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y coenzimas (ATP, NAD^+).*

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar los productos de la RPP y explicar los distintos roles funcionales de cada uno en la célula.

IV. Concepto clave: ciclos con lactato y CO_2

PC2.10. (B2) Describe brevemente el ciclo de Cori, especificando qué molécula se transporta del músculo al hígado y cuál es el coste energético que asume el hígado.

Respuesta: *La molécula que se transporta del músculo al hígado es el lactato (producto de la fermentación). El hígado lo usa para hacer glucosa mediante gluconeogénesis, la cual vuelve a la sangre. La gluconeogénesis cuesta 6 equivalentes de ATP (4 ATP + 2 GTP) por glucosa; como la glucólisis en el músculo recupera 2 ATP, el coste neto del ciclo para el organismo es de 4 ATP.*

Bloom: B2, comprender. Requiere describir un ciclo interorgánico, nombrar la molécula y describir la consecuencia energética (coste de ATP).

PC2.11. (B5) Evalúe el impacto metabólico de una mutación que impide la captación de lactato por el hígado durante el ejercicio intenso. ¿Cómo intentaría el organismo compensar la hipoglucemia y la acidosis resultantes?

Respuesta: *El organismo sufriría acidosis láctica (el lactato se acumula) e hipoglucemia postejercicio. Intentaría compensar aumentando la GNG a partir de otras fuentes (p. ej. desde alanina) y maximizaría el uso de cuerpos cetónicos y ácidos grasos para reducir la demanda de glucosa por parte del cerebro.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el impacto de un fallo en una ruta interorgánica e hipotetizar las respuestas compensatorias sistémicas.

PC2.12. (B6) Diseñe la estrategia bioquímica que deben aplicar las plantas C4 para evitar la fotorrespiración en condiciones de calor y alta luminosidad. ¿Qué enzima y qué producto se utiliza inicialmente?

Respuesta: *En estas condiciones hay mucho O_2 disuelto y la actividad oxigenasa de la RuBisCO comprometería la fijación del CO_2. Las plantas C4 separan espacialmente los procesos de captación y fijación del CO_2. En las células más externas (mesófilo), la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEP carboxilasa) une CO_2 al Fosfoenolpiruvato (PEP). El oxalacetato (OAA) formado se reduce a malato por la malato deshidrogenasa y se transporta a las células de la vaina del haz, donde se encuentra la RuBisCO. Allí el malato se descarboxila y la RuBisCO utiliza el CO_2 liberado, sin riesgo de "equivocarse" con O_2.*

Bloom: B6, Crear. Exige sintetizar una estrategia bioquímica compleja de la fotosíntesis (separación espacial) para resolver un problema ambiental (fotorrespiración), nombrando las enzimas y productos clave.

TEMA 2. RESPUESTA A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
2.1.1.	a, c	B2	Comprender el concepto de "trampa metabólica" y la función de activación de la fosforilación inicial.
2.1.2.	b, c, e	B2	Comprender las características clave de la glucolisis: ruta catabólica, localización citosólica y productos netos.
2.1.3.	a, c, e	B2	Comprender la localización (citosol), el rol de encrucijada metabólica (*hub*) y la naturaleza regulada de la glucolisis.
2.1.4.	a, c, e	B2	Comprender las diferencias cinéticas (K_M) entre hexoquinasa (alta afinidad) y glucoquinasa (sensor de glucosa) y la inhibición de la hexoquinasa por su producto.
2.1.5.	a, c	B3	Aplicar el conocimiento del destino del NADH citosólico en condiciones aeróbicas (lanzaderas y cadena de transporte electrónico - CTE).
2.1.6.	b, c, d	B4	Analizar las consecuencias del déficit de G6PDH, la enzima que inicia la fase oxidativa de la RPP: disminuye la producción de NADPH (b), lo que aumenta la susceptibilidad al estrés oxidativo al no poder mantenerse el glutatión reducido (c) y limita la biosíntesis de ácidos grasos (d).
2.1.7.	a	B3	Aplicar el balance neto de la glucolisis por molécula (2 ATP netos, 2 NADH) para 3 moléculas (6 ATP netos, 6 NADH).
2.1.8.	a	B3	Aplicar el gasto de la fase preparatoria (-2 ATP por glucosa) para 3 moléculas (-6 ATP).
2.1.9.	a	B3	Aplicar la producción bruta de la fase de ganancia (4 ATP, 2 NADH por glucosa) para 3 moléculas (12 ATP, 6 NADH).
2.1.10.	c, e	B2	Comprender la secuencia de reacciones de la glucolisis.
2.1.11.	a, c, e	B2	Comprender los puntos de producción de ATP: 4 brutos, 2 netos y enzimas clave (fosfoglicerato quinasa y piruvato quinasa).
2.1.12.	c	B1	Recordar que la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) cataliza el primer paso comprometido e irreversible.
2.1.13.	e	B2	Recordar los productos de la aldolasa: gliceraldehído-3P y dihidroxiacetona-P.
2.1.14.	b	B3	Aplicar el balance energético de la fase de ganancia (a partir de fructosa 1,6-bisfosfato): 4 ATP brutos y 2 NADH (neto en esta fase).
2.1.15.	b, e	B4	Analizar la consecuencia de la inactividad de una enzima clave (PFK-1 o similar) en el músculo: acumulación de sustratos anteriores e inhibición de la ruta.
2.1.16.	a, d	B4	Analizar la acumulación de metabolitos (G6P) anterior a la PFK-1 deficiente y el desvío hacia rutas alternativas (p. ej. RPP) para consumir el exceso.
2.1.17.	a, d	B5	Evaluar el impacto de un déficit de piruvato quinasa (PK) en un eritrocito (célula dependiente de glucolisis) que conlleva ↓ATP, lisis (anemia) y acumulación de intermediarios anteriores a PK.
2.2.1.	a, b, c	B1	Recordar los tejidos o condiciones donde ocurre la fermentación láctica (eritrocitos, músculo intenso, tumores hipóxicos).
2.2.2.	a, d	B3	Aplicar el concepto de hipoxia: se acumulan productos de desvío (lactato) y la forma reducida de los transportadores (NADH).
2.2.3.	b, d	B4	Analizar las reacciones de la fermentación alcohólica: la descarboxilación produce CO_2 y acetaldehído.
2.2.4.	a, b, d	B4	Analizar las adaptaciones al ejercicio intenso: alta glucolisis anaerobia, ↑ lactato y ↓ glucógeno.
2.2.5.	a, c, d	B5	Evaluar la ventaja del efecto Warburg: rápida generación de precursores para proliferación y supervivencia en hipoxia, aunque con menor eficiencia energética.
2.2.6.	a, b, e	B4	Analizar el metabolismo glucolítico en macrófagos activados (similar al Warburg): ↑ glucolisis aerobia y producción de lactato en presencia de O_2.

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
2.2.7.	a, c, d	B6	Diseñar condiciones para maximizar lactato: alta glucosa, hipoxia o Inhibición de CTE (para forzar la fermentación láctica).
2.2.8.	b, d	B2	Comprender la función de las fermentaciones: regenerar NAD^+ y generar subproductos (láctico, etanol).
2.2.9.	d	B1	Recordar la enzima clave de la fermentación láctica: lactato deshidrogenasa.
2.2.10.	a, b, e	B3	Aplicar las consecuencias de la fermentación láctica en músculo: regenerar NAD^+ para glucolisis y lactato para ciclo de Cori.
2.2.11.	a, e	B5	Evaluar la importancia del ciclo de Cori: convertir lactato a glucosa en el hígado y evitar acidosis.
2.2.12.	a, b, e	B6	Diseñar una ruta de gluconeogénesis a partir de piruvato: PC consume ATP, necesita la Lanzadera de malato y el coste total es 4 ATP, 2 GTP y 2 NADH.
2.2.13.	d	B3	Aplicar el balance de la fermentación láctica (2 ATP netos, 2 lactato por 1 glucosa) para 5 moléculas (10 ATP netos, 10 lactato).
2.3.1.	a	B1	Recordar la función de la lactasa: hidrólisis de lactosa en glucosa y galactosa.
2.3.2.	a, b, c	B2	Identificar las enzimas que generan piruvato (PK), que lo pueden consumir (LDH) y que lo generan a partir de aminoácidos (alanina aminotransferasa).
2.3.3.	d	B2	Recordar que la fructosa, tras la acción de la aldolasa B en el hígado, se incorpora como gliceraldehído-3P.
2.3.4.	a, b	B3	Aplicar las consecuencias de la galactosemia: acumulación de galactosa-1P (tóxica) y desvío a galactitol (cataratas).
2.4.1.	b, e	B2	Comprender la gluconeogénesis como ruta anabólica (consume energía) que ocurre principalmente en hígado y riñón.
2.4.2.	a, c, e	B2	Comprender que la gluconeogénesis y glucolisis comparten las 7 reacciones reversibles, y tienen 3 (o 4 en total) distintas.
2.4.3.	b, c, e	B2	Comprender las similitudes (7 reacciones reversibles) y diferencias (3 rodeos, funciones opuestas) de ambas rutas.
2.4.4.	a, c, e	B3	Aplicar los principios de regulación recíproca: regulación en pasos irreversibles, separación de pasos para activación/inhibición opuesta, y el ATP inhibe glucolisis y activa gluconeogénesis.
2.4.5.	a, c, e	B2	Recordar los requisitos del primer rodeo: piruvato, bicarbonato y ATP (consumo).
2.4.6.	a, b, e	B2	Comprender las características de la piruvato carboxilasa: mitocondrial, reacción anaplerótica y genera un intermediario de 4 carbonos (oxalacetato).
2.4.7.	a, b, d	B1	Recordar los precursores glucogénicos: lactato, glicerol y aminoácidos (p. ej. alanina). El acetil-CoA y los ácidos grasos no son precursores netos.
2.4.8.	a, b	B2	Comprender la función de la piruvato carboxilasa (PC): enzima mitocondrial que requiere biotina y activa el piruvato por carboxilación.
2.4.9.	a, b, c	B4	Analizar el rol de ciclos fútiles (termogénesis, consumo de ATP) y cascadas de transducción (amplificación, regulación de ciclos) en el control metabólico.
2.4.10.	a	B2	Comprender el transporte de oxalacetato mitocondrial: se transforma en malato (lanzadera) que pasa al citosol y revierte a oxalacetato.
2.4.11.	d	B1	Recordar la enzima que cataliza el paso fructosa 1,6-bisfosfato→fructosa 6P en gluconeogénesis: fructosa 1,6-bisfosfatasa-1 (FBPasa-1).
2.4.12.	b	B2	Comprender la razón de la localización de la glucosa-6-fosfatasa (RE del hígado/riñón): su función es liberar glucosa a la sangre.
2.4.13.	c	B3	Aplicar el costo energético de la gluconeogénesis a partir de 2 piruvato: 4 ATP, 2 GTP y 2 NADH (6 enlaces de alta energía).
2.4.14.	a, b, d	B4	Analizar el rol del F2,6BP: activador de PFK-1 (glucolisis) e inhibidor de FBPasa-1 (gluconeogénesis).

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
2.4.15.	d, e	B5	Evaluar la ventaja evolutiva de los Rodeos (enzimas diferentes) en los pasos irreversibles: Regulación recíproca eficiente y prevención del ciclo fútil.
2.4.16.	c, d	B4	Analizar el efecto de la ↓F2,6BP: ↓PFK-1 y ↑FBPasa-1, lo que Inhibe la glucólisis y Activa la gluconeogénesis, favoreciendo la salida de glucosa (hígado).
2.4.17.	d	B6	Sintetizar un escenario (condiciones metabólicas y hormonales) que optimice dos rutas opuestas (gluconeogénesis ↑ y glucolisis ↓), integrando conocimiento sobre la regulación hormonal (glucagón/adrenalina) y alostérica (F2,6BP, acetil-CoA).
2.5.1.	a, c, e	B1	Recordar la enzima (e) y el mecanismo (a) que lleva a cabo la formación de las ramificaciones (a1→6) del glucógeno. (c) es una propiedad estructural.
2.5.2.	b, c, d	B2	Entender y distinguir las propiedades químicas y estructurales clave de los carbohidratos de reserva (monómeros, forma anomérica y presencia de ramificaciones en amilopectina/glucógeno).
2.5.3.	c	B1	Recordar los principales polisacáridos de reserva en animales (glucógeno) y plantas (almidón).
2.5.4.	a, c, e	B2	Comprender los aspectos clave de la ruta de la glucogenogénesis: producto final (a) y forma activada del sustrato (c).
2.5.5.	a, b	B2	Comprender la naturaleza de la ruta (anabólica y de almacenamiento) (a) y el requerimiento energético con UTP (b) para activar los monómeros.
2.5.6.	d	B1	Recordar el sustrato activado para la glucógeno sintasa (UDP-glucosa).
2.5.7.	b	B2	Comprender la función específica de la glucogenina como molécula cebadora (primer) para iniciar la síntesis.
2.5.8.	a	B4	Analizar la consecuencia estructural directa de la pérdida de la enzima ramificadora (enfermedad de Andersen): se forman cadenas lineales más largas con menos ramificaciones.
2.6.1.	b	B2	Comprender la ventaja funcional de la estructura ramificada: la rápida movilización de glucosa al aumentar el número de extremos no reductores disponibles para la glucógeno fosforilasa.
2.6.2.	d	B3	Aplicar el conocimiento de la regulación alostérica y covalente de la glucógeno fosforilasa a un estado fisiológico (reposo): la enzima se encuentra en su forma menos activa (b, desfosforilada) y en el estado T (tensa).
2.6.3.	a	B3	Aplicar el conocimiento de la regulación de la glucógeno fosforilasa a un estado de baja energía: la necesidad de degradar glucógeno requiere activar la enzima, lo cual se logra con la forma más activa (forma a, fosforilada) y en el estado R (relajada).
2.6.4.	d	B3	Aplicar el conocimiento de la regulación alostérica por alta energía (p. ej. ↑ATP, ↑glucosa-6P) a la glucógeno fosforilasa: se favorece la forma menos activa (b, desfosforilada) y el estado T (tensa).
2.6.5.	d	B1	Recordar la reacción catalizada por la glucógeno fosforilasa (fosforólisis para liberar glucosa-1-P).
2.6.6.	d	B2	Comprender que la enzima desramificadora libera una glucosa libre (no fosforilada) mediante su actividad a-1,6-glucosidasa. Esta glucosa requiere de la hexoquinasa/glucoquinasa para ser fosforilada y entrar en glucolisis.
2.6.7.	e	B1	Recordar la actividad enzimática de la enzima desramificadora que libera glucosa libre (a-1,6-glucosidasa).
2.6.8.	a	B2	Comprender la ventaja energética de la reacción de fosforólisis (ahorro de un ATP para el músculo) y el destino metabólico del producto (listo para la glucolisis).
2.6.9.	a	B3	Aplicar el conocimiento del efecto regulatorio del AMP (indicador de baja energía) en el músculo: activa alostéricamente la forma menos activa (b) de la glucógeno fosforilasa, promoviendo la glucogenólisis.
2.6.10	b, c	B5	Evaluar la veracidad de múltiples afirmaciones que resumen y comparan aspectos clave de la glucogenogénesis y glucogenólisis (precursor activado, función del cebador y reacción enzimática).

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
2.7.1.	d, e	B2	Comprender que la insulina activa el flujo glucolítico (rutas anabólicas/generadoras de energía) mediante la desfosforilación de enzimas clave como la piruvato quinasa (e), y al aumentar el flujo en la PFK-1 (c)
2.7.2.	b, d	B1	Recordar las hormonas (glucagón y adrenalina) que activan las rutas catabólicas (glucogenólisis) y desactivan las anabólicas (glucogenogénesis) por cascadas de fosforilación (vía PKA).
2.7.3.	c	B2	Comprender el papel central del F2,6BP como regulador maestro que dirige el flujo metabólico entre glucolisis (activador de PFK-1) y gluconeogénesis (inhibidor de FBPase-1).
2.7.4.	a, c, e	B4	Analizar y rastrear la cascada de glucagón/adrenalina (→ PKA) y deducir sus múltiples consecuencias: fosforilación de PFK-2/FBPase-2 (a), disminución de F2,6BP y favor de GNG (c), y exportación de glucosa (e).
2.7.5.	c, e	B5	Evaluar el impacto de un estado de alta glucólisis (↑F2,6BP y ↓ATP/AMP), concluyendo que el flujo glucolítico será máximo (e) debido a la activación alostérica de la PFK-1 (c).
2.7.6.	b, d	B4	Analizar y rastrear las consecuencias de la cascada cAMP/PKA sobre el glucógeno: activación de la degradación (glucógeno fosforilasa ↑ vía P-quinasa, d) e inactivación de la síntesis (glucógeno sintasa ↓, b).
2.8.1.	b, c	B2	Comprender los dos productos principales de la RPP: NADPH (poder reductor, c) y Ribosa-5P (precursor de nucleótidos, b).
2.8.2.	a, c, d	B6	Diseñar una estrategia para maximizar un producto metabólico (NADPH) basada en el conocimiento de la ruta (RPP, a) y el aumento de su sustrato inicial (glucosa-6P, c) y la activación hormonal por insulina (d).
2.8.3.	a, c, d	B4	Analizar un resultado experimental y deducir la relación reguladora entre la glucolisis y la RPP: la inhibición de PFK-1 provoca acumulación de intermediarios (d) que desvían G6P (a) hacia la RPP para generar NADPH (c).
2.8.4.	b, c	B3	Aplicar el principio de retroalimentación por producto a la RPP: el NADPH inhibe la G6PDH (c), por lo tanto, una baja concentración de NADPH favorecerá la ruta (b).
2.8.5.	d	B3	Aplicar el conocimiento de la función del NADPH (generado en la fase oxidativa de RPP) a un contexto de necesidad celular (defensa antioxidante).
2.8.6.	b, d	B3	Aplicar el principio de inhibición por producto (el NADPH inhibe) a la enzima limitante (G6PDH), y correlacionarlo con un efecto contrario al de la G6P (d).
2.8.7.	a, c	B2	Comprender la estequiometría de la fase oxidativa de la RPP (oxidación de 6 G6P para regenerar 5 hexosas y producir 12 NADPH, o la estequiometría unitaria).
2.8.8.	d, e	B1	Recordar los sustratos/productos de las dos reacciones catalizadas por la transcetolasa (transferencia de C2).
2.8.9.	c	B1	Recordar el producto clave (y primera pentosa) de la fase oxidativa es la ribulosa-5P.
2.8.10.	b, c, d	B2	Comprender las funciones clave del NADPH como poder reductor en anabolismo (c) y defensa antioxidante (b, d).
2.8.11.	e	B3	Aplicar la regla de transferencia de 3 carbonos de la transaldolasa a los sustratos dados (C7 + C3 → C6 + C4: fructosa-6P + eritrosa-4P).
2.8.12.	c	B5	Evaluar la función metabólica específica del tejido adiposo (biosíntesis de ácidos grasos) y correlacionarla con el producto clave de la RPP (NADPH), que es esencial para este proceso.
2.8.13.	b	B3	Aplicar la regla de transferencia de C2 de la transcetolasa a los sustratos (xilulosa-5P (dador C5) → C3; ribosa-5P (aceptor C5) → C7).
2.9.1.	a	B2	Comprender cuál es la molécula aceptora inicial del ciclo de Calvin.
2.9.2.	d	B1	Recordar la fuente de carbono (CO_2) que se fija en el ciclo de Calvin.
2.9.3.	a	B1	Recordar las fuentes de ATP y NADPH para el ciclo de Calvin provienen de las reacciones luminosas.

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
2.9.4.	a, c	B2	Comprender el balance de entradas (ATP, NADPH, CO_2) y salidas (G3P) del ciclo de Calvin.
2.9.5.	c	B1	Recordar la molécula aceptora del CO_2 en la primera etapa del ciclo (ribulosa 1,5-bisfosfato).
2.9.6.	d	B1	Recordar los cofactores energéticos necesarios para el ciclo de Calvin (ATP y NADPH).
2.9.7.	a, b	B2	Comprender los principales polisacáridos en plantas: almidón como almacenamiento (a) y celulosa como estructural (b).
2.9.8.	d	B1	Recordar la enzima clave que cataliza la fijación de CO_2 (RuBisCO).
2.9.9.	b	B2	Comprender las fases del ciclo de Calvin, identificando la fase de reducción como aquella donde se consume el mayor gasto energético (ATP y NADPH).
2.10.1.	c	B2	Comprender la estrategia clave de las plantas C4 y CAM: la separación espacial o temporal de la fijación inicial del CO_2 para concentrarlo y minimizar la fotorrespiración.
2.10.2.	c, d, e	B4	Analizar las diferencias entre C3 y C4, enfocándose en la alta afinidad de la PEP carboxilasa (c), el costo energético adicional (d) y el rol final de la RuBisCO (e).
2.10.3.	a, b	B5	Evaluar el equilibrio costo/beneficio de la estrategia C4: el gasto energético extra (a) se compensa con una mayor eficiencia al reducir drásticamente la fotorrespiración a altas temperaturas/luz (b).

Tema 3.

Metabolismo lipídico

RESUMEN GENERAL

El metabolismo de los lípidos representa un sistema complejo de gestión energética y estructural que comienza con la necesidad de superar la hidrofobicidad de estas moléculas en el medio acuoso corporal (Figura 3.1.). En la ruta exógena, los triacilgliceroles (TAG) y el colesterol de la dieta son emulsionados en el intestino delgado gracias a las sales biliares. Estas actúan como detergentes que fragmentan las grasas en micelas mixtas, lo que aumenta exponencialmente la superficie de acción para la lipasa pancreática. Cualquier deficiencia en este proceso de emulsión, ya sea por cálculos biliares o patologías como la fibrosis quística, deriva en una reducción de la asimilación de grasas que se manifiesta como esteatorrea. Una vez que los ácidos grasos son absorbidos por los enterocitos, se re-esterifican y se empaquetan en quilomicrones, cuya formación depende críticamente de la apolipoproteína ApoB48. Estos grandes complejos viajan por el sistema linfático hacia la sangre para distribuir su carga mediante la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), la cual se activa por la presencia de ApoCII en la superficie de la lipoproteína.

Cuando el organismo requiere energía de sus reservas, se activa el proceso de lipólisis en el tejido adiposo. Bajo el control hormonal del glucagón y la adrenalina, se desencadena una cascada de señalización mediada por el AMPc que activa la proteín quinasa A (PKA). Esta enzima fosforila a la lipasa sensible a hormonas (HSL) y a la perilipina, permitiendo que las lipasas degraden secuencialmente los TAG en ácidos grasos y glicerol. Mientras que los ácidos grasos viajan unidos a la albúmina para ser oxidados en otros tejidos, el glicerol es captado por el hígado para integrarse en la gluconeogénesis. En paralelo a esta movilización, el hígado gestiona la ruta endógena exportando lípidos en forma de VLDL, portadoras de ApoB100. Tras ceder parte de su carga, las VLDL se transforman en LDL, ricas en colesterol, cuya función es la entrega de este lípido a los tejidos periféricos. El exceso de colesterol celular es recuperado por las HDL

a través del transporte reverso, donde la enzima LCAT facilita su esterificación para un retorno eficiente al hígado.

La extracción de energía propiamente dicha ocurre mediante la β-oxidación en la matriz mitocondrial. Este proceso requiere una activación previa del ácido graso a acil-CoA en el citosol y su posterior transporte al interior de la mitocondria mediante la lanzadera de carnitina. La carnitina aciltransferasa I (CAT I) es el principal punto de regulación de esta entrada. Dentro de la matriz, el ácido graso se acorta en unidades de dos carbonos en cada ciclo de oxidación, generando acetil-CoA, NADH y $FADH_2$. El rendimiento energético de esta ruta es superior al de los glúcidos; por ejemplo, el palmitato (C16) rinde 106 ATP. En ácidos grasos de cadena impar, el ciclo final genera propionil-CoA, un precursor glucogénico que requiere biotina y vitamina B_{12} para su transformación. Por otro lado, los ácidos grasos de cadena muy larga (superiores a C20) sufren una oxidación previa en los peroxisomas que no genera ATP directamente, sino peróxido de hidrógeno y calor. Cuando la producción de acetil-CoA supera la capacidad del ciclo de Krebs —frecuente en el ayuno prolongado por el agotamiento del oxalacetato—, el hígado sintetiza cuerpos cetónicos como el acetoacetato y el β-hidroxibutirato. Estos compuestos son combustibles hidrosolubles vitales para el cerebro, aunque su acumulación excesiva en la diabetes descompensada puede provocar una cetoacidosis metabólica grave.

En estados de abundancia energética, la insulina promueve la biosíntesis de ácidos grasos en el citosol. Dado que el acetil-CoA se genera en la mitocondria y no puede cruzar su membrana, se utiliza la lanzadera de citrato, donde la citrato liasa libera el precursor en el citosol a cambio de ATP. El paso limitante de esta síntesis es la formación de malonil-CoA mediante la acetil-CoA carboxilasa (ACC), enzima que utiliza biotina y es inhibida por el propio producto final, el palmitato. La elongación de la cadena es llevada a cabo por el complejo ácido graso sintasa (FAS), que requiere NADPH proveniente de la ruta de las pentosas fosfato y de la enzima málica. Una vez sintetizado el palmitato, este puede ser modificado por elongasas y desaturasas en el retículo endoplásmico. Sin embargo, las limitaciones de las desaturasas humanas para introducir dobles enlaces más allá de la posición Δ^9 obligan a la ingesta de ácidos grasos esenciales como los omega-3 y omega-6.

La regulación de este metabolismo es exquisitamente recíproca para evitar ciclos fútiles: el malonil-CoA actúa como un inhibidor alostérico de la CAT I, bloqueando la β-oxidación mientras ocurre la síntesis. Finalmente, los ácidos grasos pueden integrarse en triacilgliceroles para almacenamiento o en glicerofosfolípidos para las membranas, partiendo siempre del ácido fosfatídico como precursor común. En el caso del colesterol, su síntesis sigue la vía del mevalonato, con la HMG-CoA reductasa como enzima clave. Este lípido es precursor de hormonas esteroideas como el cortisol y la testosterona, así como de los ácidos biliares, única vía de excreción del colesterol. A diferencia de otros organismos que poseen el ciclo del glioxilato, los animales no pueden transformar los ácidos grasos en glucosa de forma neta, ya que los carbonos del acetil-CoA se pierden como CO_2 en el ciclo de Krebs.

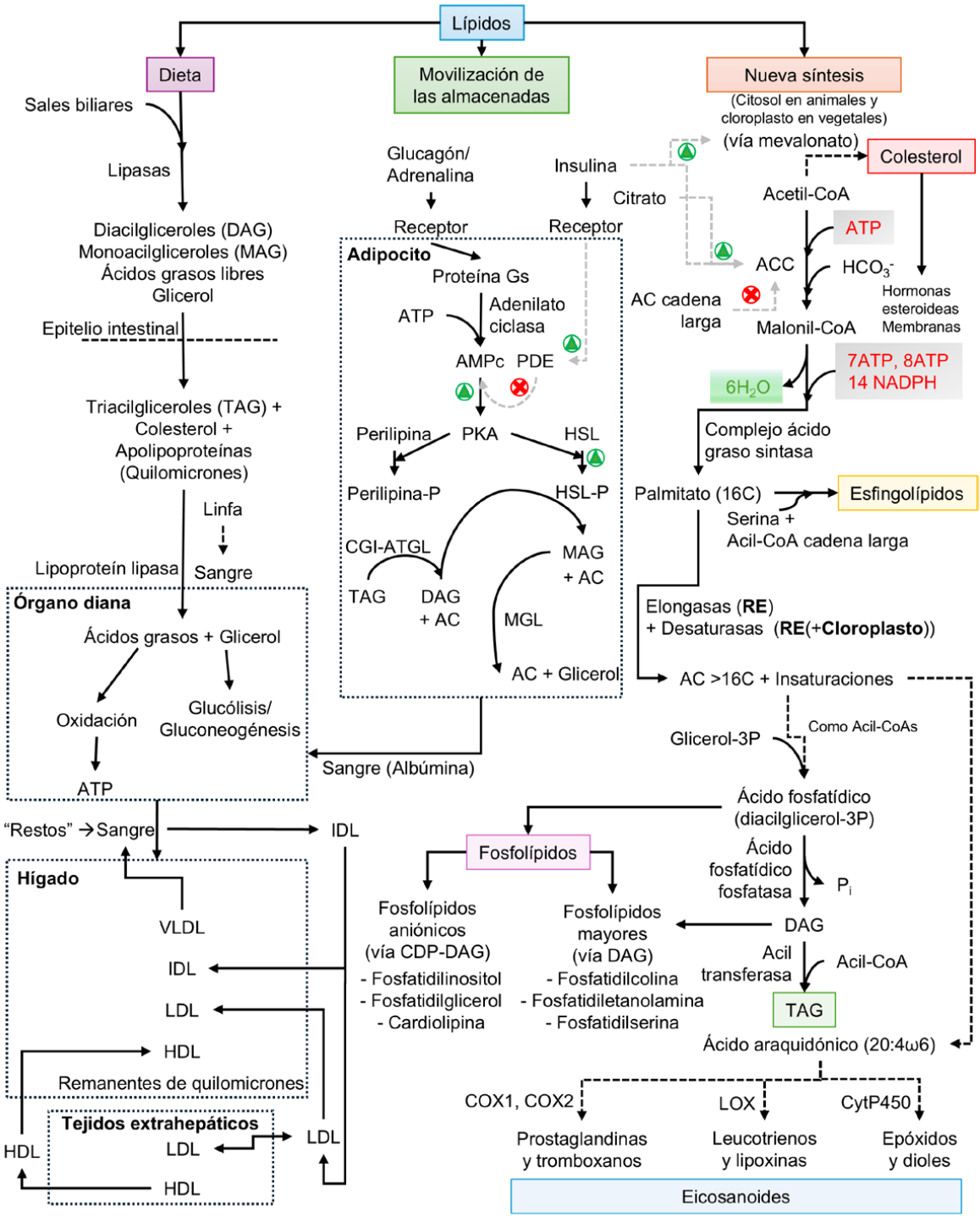


Figura 3.1. Visión general del metabolismo lipídico: rutas de transporte, movilización y biosíntesis. *El esquema integra la ruta exógena (absorción intestinal y quilomicrones) y la ruta endógena (transporte de lípidos hepáticos vía VLDL). A la derecha, se detalla la síntesis de novo de lípidos. Finalmente, se muestra la movilización de reservas desde el tejido adiposo mediante la hidrólisis de triacilgliceroles (TAG) para suministrar ácidos grasos a los tejidos periféricos.*

RESUMEN EXTENDIDO

3.1. Absorción y transporte de lípidos

Los lípidos son moléculas hidrofóbicas que no pueden viajar libremente por la sangre hasta los tejidos. Para la incorporación de lípidos de la dieta, esencialmente triacilgliceroles (TAG) y colesterol, es necesario un sistema complejo que permita superar la insolubilidad de las grasas en un medio acuoso. Este proceso, conocido como ruta exógena, comienza en el intestino delgado y requiere varios pasos.

A) Digestión y emulsión (asimilación de grasas)

Los lípidos exógenos se solubilizan gracias a las sales biliares, derivados del colesterol sintetizados en el hígado y almacenados en la vesícula biliar hasta su liberación al intestino. Las sales biliares actúan como detergentes, fragmentando las gotas y formando micelas mixtas (ácidos biliares/TAG) que aumentan enormemente la superficie de acción de las lipasas hidrosolubles, principalmente la lipasa pancreática.

Un bloqueo o deficiencia en la liberación de sales biliares (p. ej, por cálculos biliares o enfermedades como la fibrosis quística que obstruyen los conductos) provoca una reducción de la emulsión y de la accesibilidad de las lipasas. El resultado es una reducción en la asimilación de grasas, que aparecerán en las heces (esteatorrea).

La inhibición de la lipasa pancreática o el secuestro de las sales biliares son estrategias efectivas para reducir la absorción de grasas de la dieta.

B) Transporte intestinal y lipoproteínas

Los ácidos grasos son absorbidos por los enterocitos, donde se re-esterifican para formar TAG y colesterol esterificado (proceso en el que interviene la ACAT para el colesterol). A continuación, estos lípidos son empaquetados en grandes complejos lipoproteicos llamados quilomicrones (QM) que permiten el transporte de lípidos por la sangre. Los QM son lipoproteínas de gran tamaño y muy baja densidad cuya apolipoproteína estructural, la ApoB48, es esencial para su secreción desde el intestino.

La abetalipoproteinemia se debe a la deficiencia de ApoB48, lo que impide la formación y secreción de quilomicrones. Esto resulta en una asimilación de grasas casi nula, acumulación de TAG en los enterocitos y deficiencias severas de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

C) Distribución y maduración de lipoproteínas

Los QM pasan al sistema linfático y de ahí a la sangre para distribuir su carga de lípidos en los tejidos periféricos. Los ácidos grasos de los TAG presentes en los QM son hidrolizados por la lipoproteína lipasa (LPL) localizada en el endotelio de los capilares, principalmente del músculo y el tejido adiposo. La LPL se activa por ApoCII, por lo que-la falta de ApoCII impide la llegada de los TAG a los tejidos.

3.2. Movilización de grasas

La movilización de grasas (lipólisis) es el proceso mediante el cual se utilizan los triacilgliceroles (TAG) almacenados en el tejido adiposo, la principal reserva energética del cuerpo. En este proceso, de "extracción de reservas" y que se activa en estados de déficit energético como el ayuno o el ejercicio, las grasas son hidrolizadas para liberar ácidos grasos (AG) y glicerol.

A) Activación y regulación de la lipólisis

Las grasas se encuentran en el adipocito en forma de gota, recubiertas por una capa de proteínas llamada perilipina. La lipólisis es activada por hormonas catabólicas como el glucagón y la adrenalina, siguiendo una secuencia ordenada de pasos:

- Activación de la señal: estas hormonas se unen a receptores acoplados a proteínas G triméricas (Gs), lo que activa la enzima adenilato ciclasa y produce AMPc (segundo mensajero).
- Cascada de PKA: el AMPc activa la proteín quinasa A (PKA).
- Fosforilación de enzimas: la PKA cataliza la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas (HSL). También se forforila la perilipina, lo que permite que la proteína co-activadora CGI (CGI-58) se disocie de esta y active la primera lipasa, la lipasa de triacilglicerol adiposo (ATGL).
- Actuación coordinada: La activación coordinada de la ATGL (que hidroliza TAG a diacilglicerol) y la HSL (que hidroliza diacilglicerol a monoacilglicerol) y la posterior monoacilglicerol lipasa (MGL) permite la degradación completa de los TAG (triacilglicerolisis). La fosforilación de la HSL y la perilipina son esenciales para que la gota lipídica se reorganice y las lipasas accedan secuencialmente a su sustrato.

B) Destino de los productos de la lipólisis

Los productos de la lipólisis siguen diferentes rutas:

- Ácidos grasos (AG): salen del adipocito y viajan por la sangre unidos a la albúmina hacia tejidos extrahepáticos (principalmente músculo y corazón) para ser oxidados (β-oxidación) y obtener energía. El acetil-CoA resultante no es precursor de la gluconeogénesis.
- Glicerol: es transportado al hígado. Es el único producto de la lipólisis que puede ser utilizado como precursor para la gluconeogénesis o entrar en la glucólisis.

3.3. Transporte de lípidos y colesterol

Las lipoproteínas son la forma en que los TAG y el colesterol se transportan entre tejidos.

En la ruta exógena, los QM se utilizaban para aprovechar los TAG de la dieta (para oxidarlos o para almacenarlos) y los remanentes llegan hasta el hígado.

En la ruta endógena, los TAG formados en el hígado a partir de otros compuestos (p. ej., exceso de glucosa) y los que llegan como residuos de los QM, se envían al tejido adiposo para su

almacenamiento. Esos lípidos salen del hígado unidos a la apoproteína ApoB100 y forman las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que además incorporan otras apoenzimas como APoCII y ApoE. En el tejido adiposo, igual que ocurre con los QM, la LPL libera los ácidos grasos de la VLDL, que entran en el adipocito y se vuelven a esterificar para formar TAG, los cuales se almacenan hasta que son requeridos para obtener energía. La pérdida de TAG conlleva que la densidad de la lipoproteína sea mayor y pase a denominarse lipoproteína de baja densidad (LDL), cuya composición lipídica es fundamentalmente colesterol. La función principal de las LDL es entregar colesterol a los tejidos extrahepáticos y al hígado, siendo reconocidas por los receptores gracias a la ApoB100 o ApoE.

El exceso de colesterol de los tejidos vuelve al hígado como lipoproteína de alta densidad (HDL) en lo que se conoce como transporte reverso de colesterol. Contienen la enzima LCAT (lecitina:colesterol aciltransferasa), que esterifica el colesterol libre. También intercambian lípidos y apolipoproteínas (ApoCII y ApoE) con otras lipoproteínas como VLDL y quilomicrones.

La movilización de las grasas puede aplicarse a estrategias para la pérdida de peso mediante la quema de grasas. Algunas de estas estrategias podrían ser: activar la cascada de AMPc en el adipocito, inhibir la acetil-CoA carboxilasa (ACC) bloqueando la síntesis de AG, aumentar la actividad de la carnitina aciltransferasa I (CAT I), para favorecer la β-oxidación, etc.

3.4. Oxidación de ácidos grasos saturados de cadena par e impar

La β-oxidación es la ruta metabólica clave para extraer energía de nuestras reservas de grasa. Es una ruta altamente eficiente, que tiene lugar en la matriz mitocondrial para la mayoría de los ácidos grasos. Este proceso de degradación se lleva a cabo en tres etapas consecutivas: activación, transporte y oxidación cíclica (Figura 3.2.).

3.4.1. Activación y el "peaje" de carnitina

Antes de que un ácido graso pueda ser oxidado, debe ser activado uniéndose a una molécula de coenzima A (CoA). Esta reacción ocurre en el citosol y consume el equivalente a dos enlaces de alta energía (ATP→AMP+2P_i) y resultando en un acil-CoA de cadena larga.

Una vez activado, ese acil-CoA no puede cruzar libremente la membrana mitocondrial interna, por lo que necesita un sistema de transporte especializado: la lanzadera de carnitina. La enzima carnitina aciltransferasa I (CAT I), localizada en la membrana externa, transfiere el grupo acilo a la molécula de carnitina para formar acilcarnitina. Una vez dentro de la matriz, la CAT II revierte el proceso, liberando el acil-CoA para que comience la β-oxidación. CAT I es el punto de control principal del transporte de ácidos grasos a la mitocondria.

3.4.2. El ciclo de oxidación y el alto rendimiento energético

Dentro de la matriz, la β-oxidación es un proceso cíclico de cuatro reacciones repetitivas catalizadas secuencialmente por la acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y la tiolasa. En cada "vuelta" del ciclo, el ácido graso se acorta en dos carbonos (C2), liberando una molécula de acetil-CoA y generando poder reductor: 1 NADH y 1 $FADH_2$.

El rendimiento energético de esta ruta es notablemente superior al de los carbohidratos, dado el alto grado de reducción de los ácidos grasos. Por ejemplo, la oxidación completa de un ácido graso de 16 carbonos (palmitato) requiere 7 ciclos (generando 7 NADH y 7 $FADH_2$) y produce un total de 8 moléculas de acetil-CoA. Al contabilizar la energía generada por la cadena respiratoria y el ciclo de Krebs (a partir del acetil-CoA), el rendimiento neto es de aproximadamente 106 ATP. La oxidación total del mismo número de carbonos provenientes de glucosa (algo menos de tres moléculas) sólo rendiría 80 ATP.

3.4.3. Ácidos grasos especiales: cadena impar y patologías

Aunque la mayoría de los ácidos grasos son de cadena par, los de cadena impar también se oxidan mediante la β-oxidación. Sin embargo, en el último ciclo, en lugar de producirse dos moléculas de Acetil-CoA, se genera una molécula de acetil-CoA y una de propionil-CoA (C3).

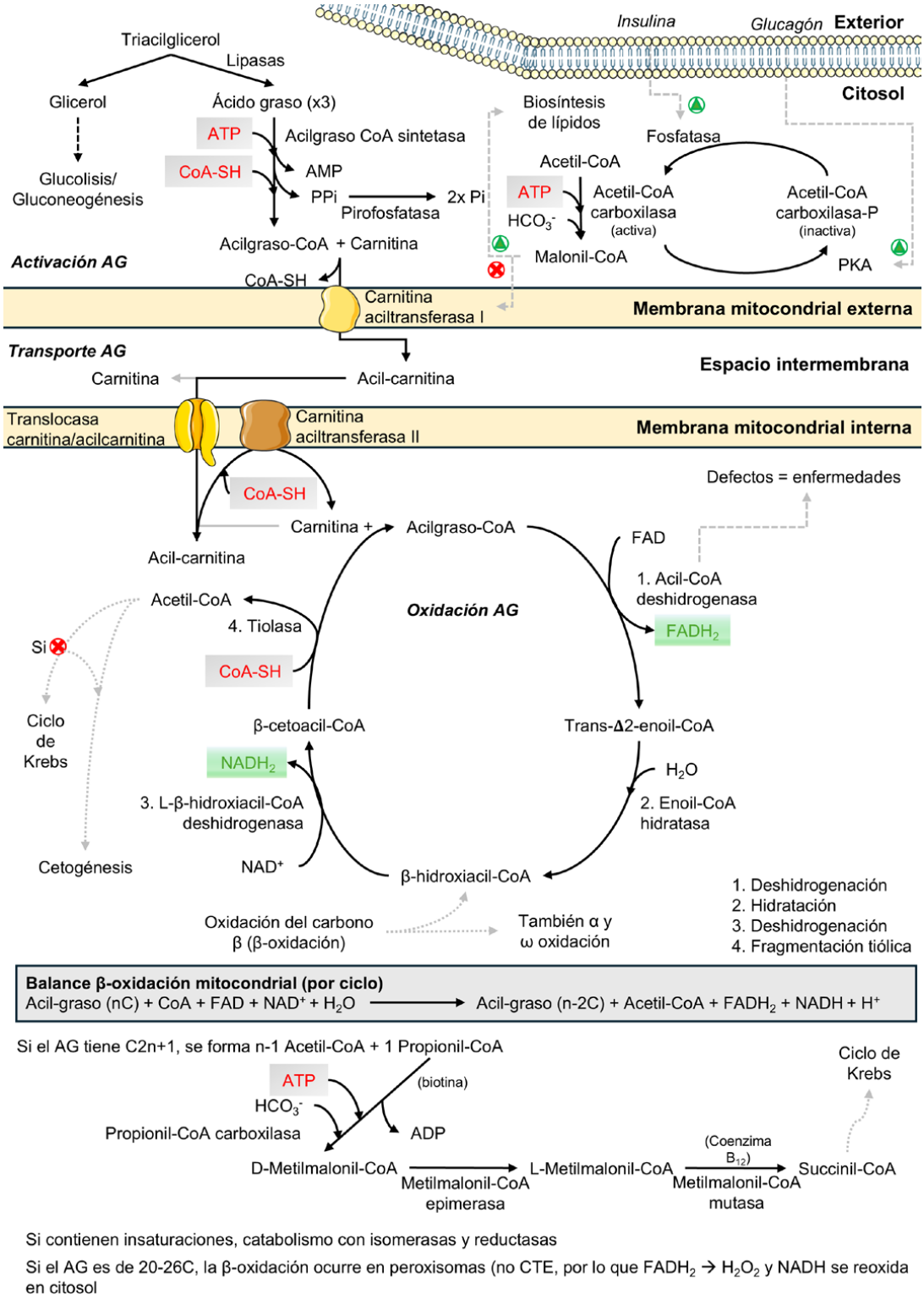


Figura 3.2. Catabolismo de ácidos grasos: activación, transporte mitocondrial y β-oxidación. *El esquema detalla desde la activación de los ácidos grasos en el citosol (vía acil-CoA sintetasa) hasta su entrada en la matriz mitocondrial mediante la lanzadera de carnitina. Se describe la β-oxidación, que libera unidades de acetil-CoA para el ciclo de Krebs. En la parte inferior se incluye el balance energético por ciclo, el metabolismo de ácidos grasos de cadena impar y con insaturaciones, así como la mención a la oxidación en peroxisomas para ácidos de cadena muy larga (VLCFA).*

El destino del propionil-CoA es crucial: se transforma en succinil-CoA (un intermediario del ciclo de Krebs), lo que lo convierte en un precursor glucogénico (capaz de producir glucosa, a diferencia del acetil-CoA). Esta reacción requiere dos cofactores esenciales: biotina y vitamina B_{12}.

Un fallo en la β-oxidación, como la deficiencia de alguna deshidrogenasa, se manifiesta con hipoglucemia grave en ayuno y niveles anormalmente bajos de cuerpos cetónicos, ya que no se puede generar el acetil-CoA necesario.

3.5. Oxidación de ácidos grasos insaturados

La oxidación de ácidos grasos insaturados presenta desafíos para el ciclo de la β-oxidación estándar, ya que la presencia de dobles enlaces y su configuración *cis* obstaculizan la acción de las enzimas vistas previamente. Para superarlo, se requiere la intervención de enzimas accesorias.

La β-oxidación es un proceso diseñado para actuar sobre la configuración *trans* de un doble enlace en la posición Δ^2. Los ácidos grasos insaturados, comunes en la dieta, suelen presentar:

- Doble enlace en posición incorrecta (p. ej., Δ^3 en lugar de Δ^2).
- Doble enlace en configuración incorrecta (*cis*).

3.5.1. Oxidación de ácidos grasos monoinsaturados (p. ej., oleico, 18:1 Δ9)

Para la oxidación de los ácidos grasos con un solo doble enlace (monoinsaturados), se requiere una enzima accesoria, la Δ^3-enoil-CoA isomerasa. Esta enzima actúa cuando el doble enlace se encuentra en la posición Δ^3 y en configuración *cis* (p. ej., después de 3 ciclos de β-oxidación del oleico). Su función es triple:

- Mueve el doble enlace de la posición Δ^3 a la Δ^2.
- Cambia la configuración de *cis* a *trans*.
- Permite que el acil-CoA siga la β-oxidación estándar a partir de la siguiente enzima, la enoil-CoA hidratasa.

En cuanto al rendimiento energético, la acción de la isomerasa evita el primer paso de deshidrogenación del ciclo de β-oxidación (el paso catalizado por la acil-CoA deshidrogenasa), por lo que se evita la producción de un $FADH_2$ en ese ciclo en comparación con un ácido graso saturado de la misma longitud. Esto resulta en una ligera reducción en el rendimiento energético total.

3.5.2. Oxidación de ácidos grasos poliinsaturados (p. ej., linoleico, 18:2 Δ9,Δ12)

Los ácidos grasos con dos o más dobles enlaces (poliinsaturados) requieren una segunda enzima accesoria. La 2,4-dienoil-CoA reductasa consume una molécula de NADPH para reducir los dos dobles enlaces conjugados a un solo doble enlace *trans* en posición Δ^3. A continuación, la Δ^3-enoil-CoA isomerasa traslada el doble enlace a la posición Δ^2 permitiendo la continuación de la β-oxidación.

Una deficiencia en la 2,4-dienoil-CoA reductasa afecta la oxidación de los AG poliinsaturados, lo que bloquea su β-oxidación y compromete gravemente la capacidad del paciente para obtener energía de ellos.

3.6. Oxidación peroxisomal: el proceso accesorio para AG muy largos

Es importante recordar que los AG de cadena muy larga (C20 o más) no se oxidan directamente en la mitocondria. La β-oxidación peroxisomal se encarga de acortar estos AG de cadena muy larga hasta un tamaño adecuado para su procesamiento en la mitocondria.

La principal diferencia de este proceso respecto a la β-oxidación mitocondrial, es que en el peroxisoma no está acoplado a la generación de ATP. En su primera reacción, los electrones no pasan por la cadena de transporte electrónico, sino que se transfieren al oxígeno directamente, generando peróxido de hidrógeno (H2O2) y calor. El acetil-CoA resultante tras cada "vuelta" debe ser exportado a la mitocondria para su oxidación en el ciclo de Krebs.

3.7. Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos representan una fuente de energía hidrosoluble y transportable. Se producen durante estados metabólicos que implican una alta oxidación de ácidos grasos, como el ayuno prolongado o la diabetes mellitus tipo I descompensada.

3.7.1. Síntesis (cetogénesis)

La cetogénesis ocurre exclusivamente en la mitocondria del hepatocito (células del hígado) (Figura 3.3.). Este proceso se activa cuando la β-oxidación de los ácidos grasos es excesivamente alta y, por tanto, se generan grandes cantidades de acetil-CoA que superan la capacidad de procesamiento del ciclo de Krebs.

El principal factor que desvía el Acetil-CoA hacia la cetogénesis es el agotamiento del oxalacetato (OAA) mitocondrial. En el ayuno o la diabetes, el OAA se utiliza para la gluconeogénesis (síntesis de glucosa), dejándolo indisponible para condensarse con el acetil-CoA y formar citrato, el primer paso del ciclo de Krebs. Este exceso de acetil-CoA se canaliza hacia su condensación para la síntesis de cuerpos cetónicos

3.7.2. Tipos y consumo de cuerpos cetónicos

Los tres cuerpos cetónicos principales son:

- Acetoacetato. Es un cetoácido, es decir, un ácido débil.
- β-Hidroxibutirato. Es el más abundante en la sangre. Se forma a partir del Acetoacetato por reducción de su grupo ceto a hidroxilo.
- Acetona. Se produce por la descarboxilación del acetoacetato. Es un producto volátil que se exhala, causando el "hedor cetónico".

El hígado sintetiza estos cuerpos cetónicos, pero no puede consumirlos porque carece de la enzima tioforasa (3-cetoacil-CoA transferasa), necesaria para el primer paso de su degradación. Por lo tanto, el hígado los exporta a tejidos extrahepáticos (músculo, riñón y, crucialmente, el cerebro durante el ayuno) para que sirvan como fuente de energía. Estos tejidos consumen el D-β-hidroxibutirato para generar acetil-CoA y, así, alimentar su ciclo de Krebs.

3.7.3. Cetoacidosis y acidosis

La cetoacidosis diabética es una complicación grave de la diabetes no controlada. Se debe a un estado de ayuno celular extremo (falta de acción de la insulina), que provoca:

- Hiperactivación de la lipólisis: la falta de insulina desinhibe la CAT I (como se verá en el apartado de regulación, 3.2), permitiendo un flujo masivo de ácidos grasos a la mitocondria.
- Sobreproducción de cetoácidos: el acetil-CoA generado en exceso se desvía a la cetogénesis.
- Acidosis: la acumulación de los cetoácidos (acetoacetato y β-hidroxibutirato) en la sangre excede la capacidad amortiguadora del sistema bicarbonato, reduciendo el pH sanguíneo y causando la acidosis metabólica.

En resumen, la acidosis es causada por la sobreproducción de ácidos débiles en el hígado, no por un problema en la degradación de los cetoácidos en el músculo o cerebro.

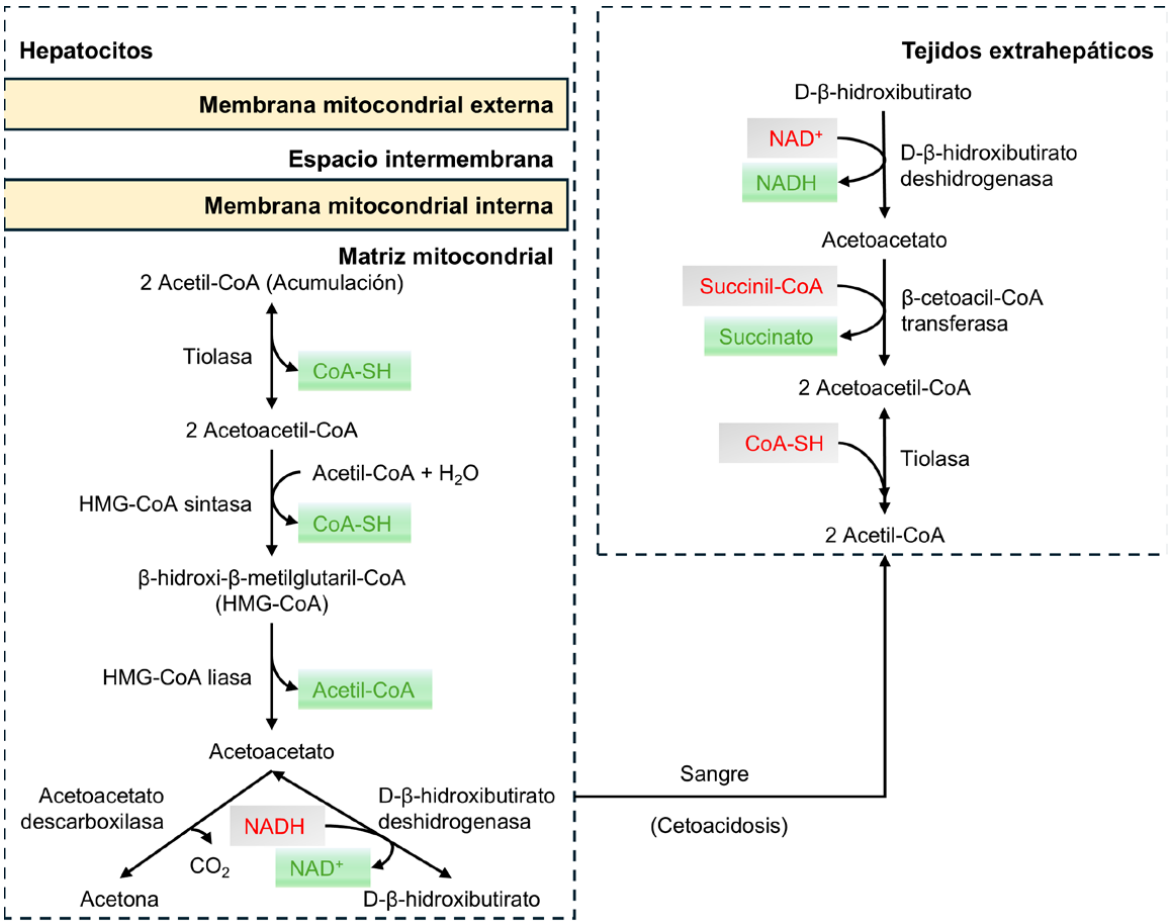


Figura 3.3. Cetogénesis y cetólisis: síntesis y utilización de cuerpos cetónicos. *El esquema integra los procesos metabólicos que ocurren durante el déficit de glucosa. En los hepatocitos (izquierda), se detalla la formación de cuerpos cetónicos (acetoacetato, D- β-hidroxibutirato y acetona) a partir de la acumulación de acetil-CoA, destacando la enzima clave HMG-CoA sintasa. En la parte derecha, se describe la cetólisis en tejidos extrahepáticos, donde el D- β-hidroxibutirato y el acetoacetato son reconvertidos en acetil-CoA para su oxidación en el ciclo de Krebs. Se resalta la función de la β-cetoacil-CoA transferasa, enzima ausente en el hígado que garantiza que este órgano no consuma los cuerpos cetónicos que produce.*

3.8. Biosíntesis de ácidos grasos

La biosíntesis de ácidos grasos (lipogénesis) ocurre en el citosol durante períodos de exceso de energía (estado postprandial). Es un proceso reductivo que requiere NADPH y que utiliza acetil-CoA como unidad de construcción de C2 (Figura 3.4.). En las plantas, tanto los precursores como el poder reductor se encuentran en el estroma de los cloroplastos. Sin embargo, en los eucariotas no fotosintéticos, el acetil-CoA se genera primariamente en la mitocondria. Se debe tener en cuenta que la fuente de acetil-CoA en este caso no es la β-oxidación (no tendría sentido degradar ácidos grasos para sintetizarlos), sino otros procesos como la descarboxilación oxidativa del piruvato o el catabolismo de algunos aminoácidos.

3.8.1. La lanzadera de citrato: un desvío esencial y costoso

La membrana mitocondrial interna es impermeable al acetil-CoA. Para superar este problema, y poder llevar el acetil-CoA al lugar de la síntesis, el organismo utiliza la lanzadera de citrato.

Dentro de la mitocondria, el acetil-CoA debe unirse al oxalacetato (OAA) para formar citrato, una reacción catalizada por la citrato sintasa (el primer paso del ciclo de Krebs). A diferencia del acetil-CoA, el citrato sí puede ser transportado activamente a través de la membrana mitocondrial interna hacia el citosol.

En el citosol, el citrato se escinde de nuevo en sus componentes, acetil-CoA y OAA, por medio de la enzima citrato liasa. Esta reacción es costosa energéticamente, ya que consume una molécula de ATP. El acetil-CoA liberado queda disponible para la biosíntesis de ácidos grasos.

- Regeneración del oxalacetato (OAA) y obtención de NADPH

El OAA producido en el citosol debe regresar a la mitocondria para que el ciclo de transporte continúe. Sin embargo, el OAA citosólico no puede cruzar la membrana directamente, por lo que debe reciclarse utilizando una de estas dos vías, dependiendo de los requerimientos celulares:

Entrada en forma de malato. El OAA se reduce a malato, que entra en la mitocondria a través de un transportador y es oxidado de nuevo a OAA por la malato deshidrogenasa. De esta forma se trasladan equivalentes de reducción: se gasta NADH en el citosol y se produce NADH en la mitocondria, que se puede utilizar para generar ATP.

Transporte como piruvato (vía mayoritaria). La enzima málica lleva a cabo la descarboxilación oxidativa del malato, con liberación de NADH. El piruvato resultante regresa a la mitocondria y se transforma en OAA gracias a la acción de la piruvato carboxilasa, que requiere ATP. Con esta vía se gasta NADH en el citosol y se produce NADPH también en el citosol. Esta reacción es crucial porque genera NADPH, la principal fuente de poder reductor necesaria para las reacciones de reducción en la síntesis de ácidos grasos.

- Consecuencias de una deficiencia en el transporte de acetil -CoA

Un fallo en la lanzadera de citrato (p. ej., por un déficit del transportador o de la citrato liasa) bloqueará la síntesis de ácidos grasos al no disponer de acetil-CoA en el citosol. Además, la acumulación de acetil-CoA en la matriz mitocondrial, tendrá dos consecuencias principales:

- Inhibición de la piruvato deshidrogenasa (PDH): los altos niveles de acetil-CoA inhiben a este complejo enzimático, bloqueando la entrada de glucosa al metabolismo oxidativo.
- Desvío a cetogénesis: el exceso de acetil-CoA disponible en la mitocondria se desvía a la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis), incluso en un estado de alta energía (postprandial), en un intento anómalo por reducir su concentración.

3.8.2. Acetil-CoA carboxilasa y ácido graso sintasa

En esencia, la biosíntesis de ácidos grasos consiste en la unión secuencial de unidades de dos carbonos. Sin embargo, la ácido graso sintasa (FAS) no puede incorporar el acetil-CoA a la cadena creciente, por lo que la molécula debe activarse previamente.

1. Acetil-CoA carboxilasa (ACC): el paso limitante

El punto limitante y de mayor control de la síntesis de ácidos grasos es la formación del precursor activo de C3, el malonil-CoA. La ACC cataliza la carboxilación del acetil-CoA mediante la adición de una molécula de CO_2:

$$\text{Acetil-CoA+ATP+}HCO_3^- \rightarrow \text{Malonil-CoA+ADP+Pi}$$

La ACC requiere el cofactor vitamínico biotina (vitamina B7) para fijar el CO_2. La formación de cada malonil-CoA consume una molécula de ATP (gasto inicial para la síntesis). Una vez formado, el malonil-CoA es el donante de las unidades de dos carbonos (C2) que se añaden a la cadena de ácido graso creciente.

3.8.3. Ácido graso sintasa (FAS): el complejo multienzimático

Una vez generado el malonil-CoA, la elongación de la cadena es catalizada por la ácido graso sintasa (FAS). En vertebrados, la FAS es un complejo multienzimático que funciona como una "fábrica" donde los intermediarios no se liberan, sino que permanecen unidos covalentemente al complejo. La síntesis ocurre por la adición secuencial de unidades de C2 provenientes del malonil-CoA a la cadena en crecimiento. En el proceso, las reacciones clave son dos reacciones de reducción sucesivas, para las cuales el NADPH (generado principalmente por la lanzadera de citrato/enzima málica y la ruta de las pentosas fosfato) es el donador de electrones esencial (poder reductor). Una deficiencia de NADPH impide estas reducciones, deteniendo la síntesis. El producto final de la FAS es siempre el palmitato (C16:0), un ácido graso saturado de 16 carbonos, que se libera del complejo por una reacción de hidrólisis catalizada por una tioesterasa.

En plantas, la síntesis se lleva a cabo por enzimas independientes y por tanto, se liberan intermediarios más cortos, necesarios para su metabolismo.

3.8.4. Elongasas y desaturasas.

Para generar la gran variedad de ácidos grasos encontrados en el organismo (más largos, insaturados, y sus derivados), el palmitato debe ser modificado posteriormente mediante las enzimas elongasas y desaturasas.

1. Elongasas: aumento de la longitud

Las elongasas son sistemas enzimáticos que operan en el RE y se encargan de alargar la cadena del palmitato (C16) y otros ácidos grasos. Éstas funcionan mediante la adición de unidades de dos carbonos (C2), provenientes del malonil-CoA, de forma similar a la FAS. No obstante, las elongasas permiten la formación de ácidos grasos de cadena más larga, como el estearato (C18:0) y otros AG muy largos (C20 o más), que son cruciales para ciertos lípidos de membrana.

La inhibición de las elongasas provocaría la acumulación del producto inicial (palmitato) y una disminución en la proporción de AG de cadena larga (C18 y C20 fundamentalmente).

3.8.5. Desaturasas: introducción de dobles enlaces

Las desaturasas son enzimas esenciales, también localizadas en el RE, que introducen dobles enlaces en las cadenas saturadas o monoinsaturadas. Funcionan como oxidasas de función mixta: utilizan el O_2 (oxígeno molecular) para oxidar a la molécula diana (el AG) y, simultáneamente, oxidan un donador de electrones (NADH o NADPH), reduciendo el O_2 a H_2O en el proceso.

Los mamíferos (incluidos los humanos) tienen una limitación estricta en la introducción de los dobles enlaces. Las desaturasas humanas no pueden crear dobles enlaces más allá del carbono Δ^9 (contando desde el extremo carboxilo). Esta limitación es la razón por la que los ácidos grasos omega-3 y omega-6, que tienen su primer doble enlace en Δ^{12} y Δ^{15} respectivamente, son considerados esenciales y deben obtenerse de la dieta. El organismo puede alargar y modificar estas cadenas esenciales, pero no crearlas *de novo*.

3.9. Regulación del metabolismo de ácidos grasos

El metabolismo de los ácidos grasos está coordinado de forma exquisita para evitar que la célula intente simultáneamente construir y quemar lípidos. Esta regulación recíproca se orquesta alrededor de dos enzimas principales: la acetil-CoA carboxilasa (ACC) , implicada en la síntesis, y la carnitina aciltransferasa I (CAT I), que supone el paso limitante del transporte para la oxidación.

La regulación clave es hormonal, estableciendo el estado metabólico de la célula:

- Estado de abundancia (alta insulina): tras una comida rica en carbohidratos o calorías, la insulina actúa para promover el almacenamiento. Su acción central es activar la ACC mediante desfosforilación, lo que dispara la síntesis de malonil-CoA, el precursor de la biosíntesis de ácidos grasos. Al mismo tiempo, se inactiva la lipasa sensible a hormona (HSL) por desfosforilación, frenando la degradación de grasas almacenadas. También se activa el transporte de acetil-CoA al citosol (vía lanzadera de citrato) para alimentar la lipogénesis.
- Estado de carencia (alto glucagón): en ayuno, el glucagón activa la PKA, que fosforila y, por lo tanto, desactiva la ACC, lo que detiene la biosíntesis de ácidos grasos. La PKA también activa la HSL, promoviendo la movilización de grasas y su β-oxidación para obtener energía.

La coordinación más directa entre la biosíntesis y la oxidación la proporciona el malonil-CoA, el producto de la ACC:

- Cuando la ACC está activa (alta insulina, alta ingesta de carbohidratos), el malonil-CoA aumenta. Esta molécula es un potente inhibidor alostérico de la CAT I. De esta forma, el malonil-CoA bloquea la entrada de ácidos grasos a la mitocondria, impidiendo así la β-oxidación. Este es el mecanismo directo que previene la degradación de grasas durante el periodo de síntesis.
- En ayuno, la ACC está inactiva y los niveles de malonil-CoA caen, lo que desinhibe la CAT I, permitiendo que la oxidación ocurra sin restricción. La CAT I activa permite la β-oxidación, y la ACC inactiva reduce drásticamente el transporte de acetil-CoA al citosol, permitiendo la quema de ácidos grasos y frenando su síntesis.

La ACC también es regulada por otros metabolitos que reflejan el estado energético: el citrato, implicado en el transporte del acetil-CoA al citosol, actúa como activador alostérico, señalando abundancia. Por el contrario, el palmitato (producto final de la FAS) actúa como inhibidor alostérico, indicando el exceso de ácidos grasos.

Para minimizar la síntesis de TAG y colesterol, p. ej., en una estrategia nutricional, es fundamental mantener niveles bajos de insulina y altos de glucagón, como ocurre durante el ayuno o en dietas pobres en carbohidratos. Estas condiciones favorecen la inhibición de la ACC y la HMG-CoA reductasa, limitando la lipogénesis y la síntesis de colesterol, al mismo tiempo que promueven la β-oxidación de los ácidos grasos.

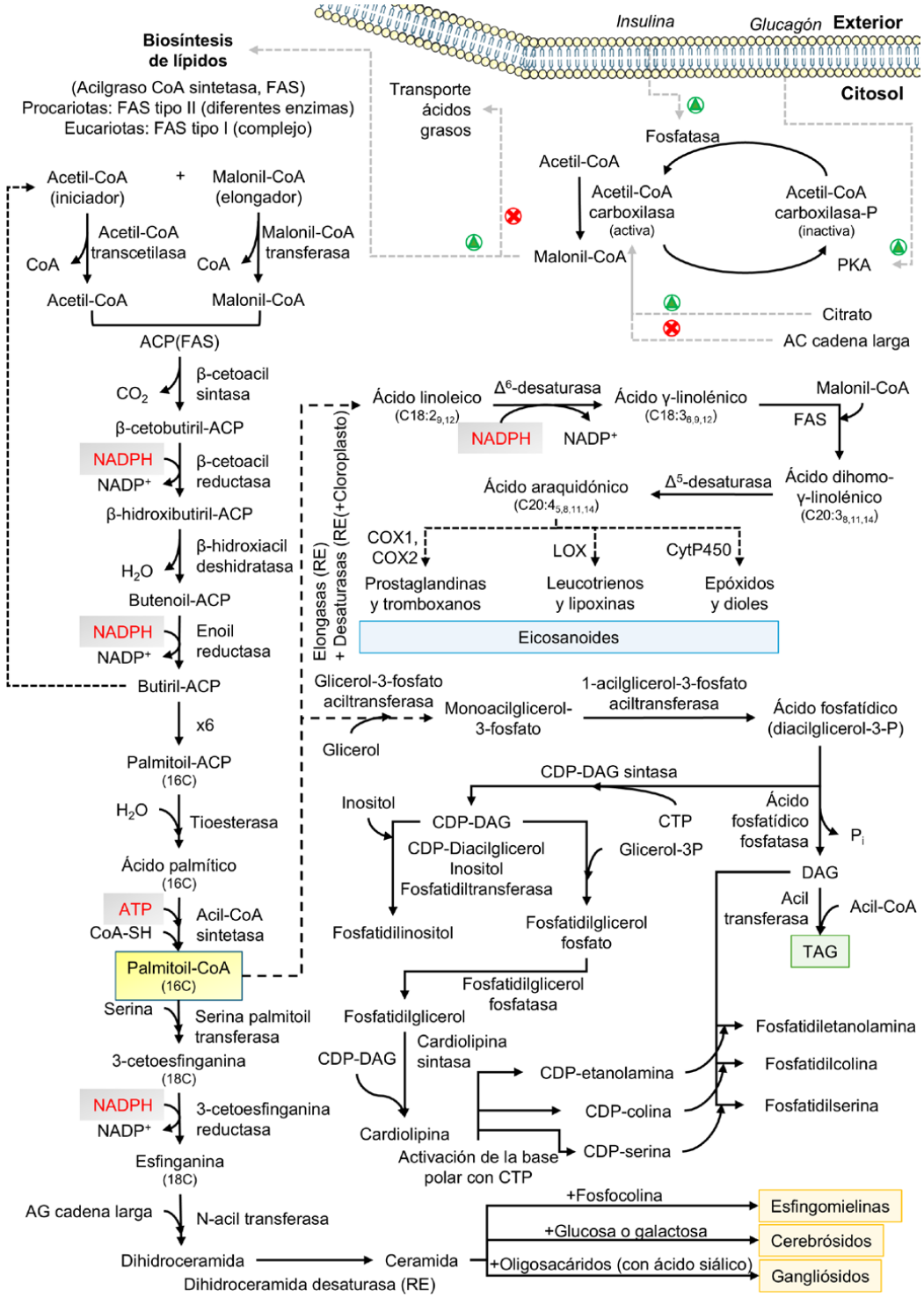


Figura 3.4. Anabolismo lipídico: síntesis de ácidos grasos, eicosanoides y lípidos complejos. *Se describe la biosíntesis de* novo *de palmitato (16C) en el citosol mediante el complejo multienzimático FAS y el uso de NADPH como poder reductor. Se detalla la regulación de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) por citrato (activador) y acil-CoA de cadena larga (inhibidor), así como su control hormonal por insulina y glucagón. La figura también ilustra la elongación y desaturación para formar ácido araquidónico, precursor de los eicosanoides (vías COX, LOX y CytP450). Finalmente, se muestra la convergencia en la síntesis de triacilgliceroles (TAG), fosfolípidos (vía CDP-DAG o activación de la base polar) y esfingolípidos (esfingomielinas, cerebrósidos y gangliósidos).*

3.10. Síntesis de triacilgliceroles y de glicerofosfolípidos

Los ácidos grasos, ya sean recién sintetizados o ingeridos en la dieta, tienen dos destinos mayoritarios: incorporación en tricilgliceroles (TAG) para el almacenamiento de energía o incorporación en los glicerofosfolípidos que forman las membranas. Ambos tipos de lípidos comparten un precursor: el ácido fosfatídico. La síntesis se lleva a cabo principalmente en el retículo endoplásmico (RE) y en el citosol.

El ácido fosfatídico es el precursor común. Este consiste en un esqueleto de glicerol-3-fosfato con dos ácidos grasos (AG) esterificados en las posiciones C1 y C2 y un grupo fosfato en C3. Por lo tanto, los triacilgliceroles (TAG) y los fosfolípidos tienen en común el glicerol y dos ácidos grasos.

La síntesis del ácido fosfatídico se inicia a partir del glicerol-3-fosfato (G3P), que proviene de la fosforilación del glicerol por la glicerol quinasa o de la reducción del DHAP (un intermediario glucolítico) por NADH. Esta última reacción acopla la glucólisis a la lipogénesis.

El primer paso de la ruta consiste en la acilación del G3P en los grupos hidroxilo de los carbonos 1 y 2, catalizada por la glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT). El ácido fosfatídico resultante supone el punto de bifurcación hacia la síntesis de TAG o glicerofosfolípidos. Esta enzima es crítica, ya que su bloqueo detendría la síntesis de ambos tipos de lípidos.

Para formar TAG (lípidos de reserva), el ácido fosfatídico sigue dos pasos:

1) Eliminación del fosfato: el grupo fosfato se elimina mediante una hidrólisis catalizada por la fosfatídico fosfohidrolasa (o lipina), generando diacilglicerol (DAG).
2) Acilación final: el DAG recibe un tercer AG (proveniente de un acil-CoA) en la posición C3, reacción catalizada por la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT).

El bloqueo de enzimas clave como la GPAT, la fosfatídico fosfohidrolasa o la DGAT eliminaría la capacidad de la célula para sintetizar TAG.

3.11. Síntesis de glicerofosfolípidos (lípidos de membrana)

Los glicerofosfolípidos contienen un esqueleto de glicerol, dos acilos (en C1 y C2) y una cabeza polar en C3. Generalmente el ácido graso del C1 es saturado y el de C2 insaturado. La cabeza polar (p. ej,. etanolamina, serina, colina) contiene un grupo hidroxilo y se une al glicerol mediante un enlace fosfodiéster, es decir, con un grupo fosfato que hace de puente entre las dos moléculas. Una de ellas debe activarse con citidín difosfato (CDP), lo que implica un consumo de energía. La unión se produce de dos formas distintas:

- Activación de la cabeza polar (ruta más común en eucariotas): El CDP se une a la cabeza y la molécula activada (p. ej., CDP-colina) reacciona luego con el diacilglicerol (DAG) para formar el fosfolípido (p. ej., fosfatidilcolina). Un aumento en la concentración de DAG y CDP-Colina maximiza la síntesis de fosfatidilcolina.

- Activación del ácido fosfatídico (ruta en bacterias y levaduras): el ácido fosfatídico se activa con CTP a CDP-diacilglicerol, el cual reacciona con el hidroxilo de la cabeza polar para formar el fosfolípido.

Dado que los procariotas sólo utilizan la segunda estrategia, esta vía constituye una diana selectiva para el desarrollo de antibióticos.

- Otros fosfolípidos derivados de ácidos grasos

Existen otros lípidos de membrana algo más complejos que mantienen el glicerol como esqueleto, como la cardiolipina, el inositol 3-fosfato o los plasmalógenos. Otros se forman a partir de otra molécula armazón: la esfingosina. La unión de un ácido graso da lugar a la ceramida y la unión de distintas cabezas polares formará esfingomielina, cerebrósidos, etc.

3.12. Síntesis de lípidos isoprenoides

El colesterol es el lípido isoprenoide más destacado y es crucial para la estructura de las membranas y la producción de derivados esteroideos. La síntesis de lípidos isoprenoides, conocida como la vía del mevalonato, ocurre principalmente en el citosol y el retículo endoplásmico (RE) (Figura 3.5.).

La síntesis de colesterol es un proceso altamente costoso, que consume 18 ATP y 14 NADPH por cada molécula de colesterol producida. Aunque en última instancia los carbonos provienen del acetil-CoA, el precursor es el mevalonato:

- Formación de HMG-CoA y mevalonato: la ruta comienza con la condensación de dos moléculas de acetil-CoA, dando acetoacetil-CoA (C4), la unión de un tercer acetil-CoA da lugar al HMG-CoA (C6). A continuación, la HMG-CoA reductasa cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato (C6). Este es el paso limitante de toda la biosíntesis.
- Unidades de isopreno: el mevalonato es fosforilado y descarboxilado para generar las unidades de isopreno activado (C5). Estas unidades se polimerizan secuencialmente hasta formar el escualeno (C30), que se modifica para dar lugar a la molécula de colesterol (C27).
- Regulación del colesterol: la HMG-CoA reductasa

La HMG-CoA reductasa está sujeta a una compleja regulación coordinada por el estado energético, hormonal y la concentración de colesterol libre (esteroles):

- Regulación por insulina/glucagón: la insulina (estado de alta energía) promueve la desfosforilación y, por lo tanto, la activación de la HMG-CoA reductasa, lo que acelera la síntesis de colesterol. El glucagón y la AMPK (baja energía) inactivan la enzima por fosforilación.
- Regulación por esteroles (colesterol): el colesterol libre es un regulador maestro, que actúa a varios niveles.
- Control transcripcional y degradación: un nivel alto de colesterol en el RE reprime la transcripción del gen de la HMG-CoA reductasa (a través del complejo SREBP/SCAP) y promueve la degradación proteolítica de la enzima, reduciendo su cantidad a largo plazo.
- Inhibición alostérica: el colesterol libre también ejerce una inhibición alostérica directa sobre la actividad enzimática.

El uso de estatinas, que son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca una disminución de la síntesis de colesterol intracelular. Como respuesta compensatoria, la célula aumenta el número de receptores de LDL en la membrana para captar más colesterol del torrente sanguíneo, reduciendo así el colesterol plasmático.

- Destino y derivados del colesterol

El colesterol es un precursor fundamental, a partir del cual se sintetizan:

- Hormonas esteroideas, como la progesterona, el cortisol, la testosterona, y la aldosterona. Esta síntesis implica el acortamiento de la cadena lateral y varias reacciones de hidroxilación. Un déficit enzimático, como la falta de cortisol 21-hidroxilasa (síndrome adrenogenital), provoca la reducción del cortisol y aldosterona y una acumulación de los precursores (progesterona) que se desvían hacia la síntesis de andrógenos, causando la patología.
- Ácidos biliares: la vía principal para la excreción del colesterol del organismo es su conversión a ácidos biliares en el hígado, que luego son excretados por vía fecal. Estrategias dietéticas para reducir el colesterol (como el aumento de fibra soluble) buscan secuestrar estos ácidos biliares y promover su excreción.
- Conexión glucogénica

En plantas, hongos y muchos microorganismos, los ácidos grasos pueden ser utilizados para sintetizar glucosa: el ciclo del glioxilato permite la formación de oxalacetato (OAA) a partir del acetil-CoA generado durante la β-oxidación. El OAA entrará en la gluconeogénesis y formará glucosa. Sin embargo, los animales no disponen de este ciclo, por lo que la β-oxidación no puede proporcionar material para la síntesis neta de glucosa y los dos carbonos del acetil-CoA se consumen por completo en el ciclo de Krebs, liberándose como CO_2.

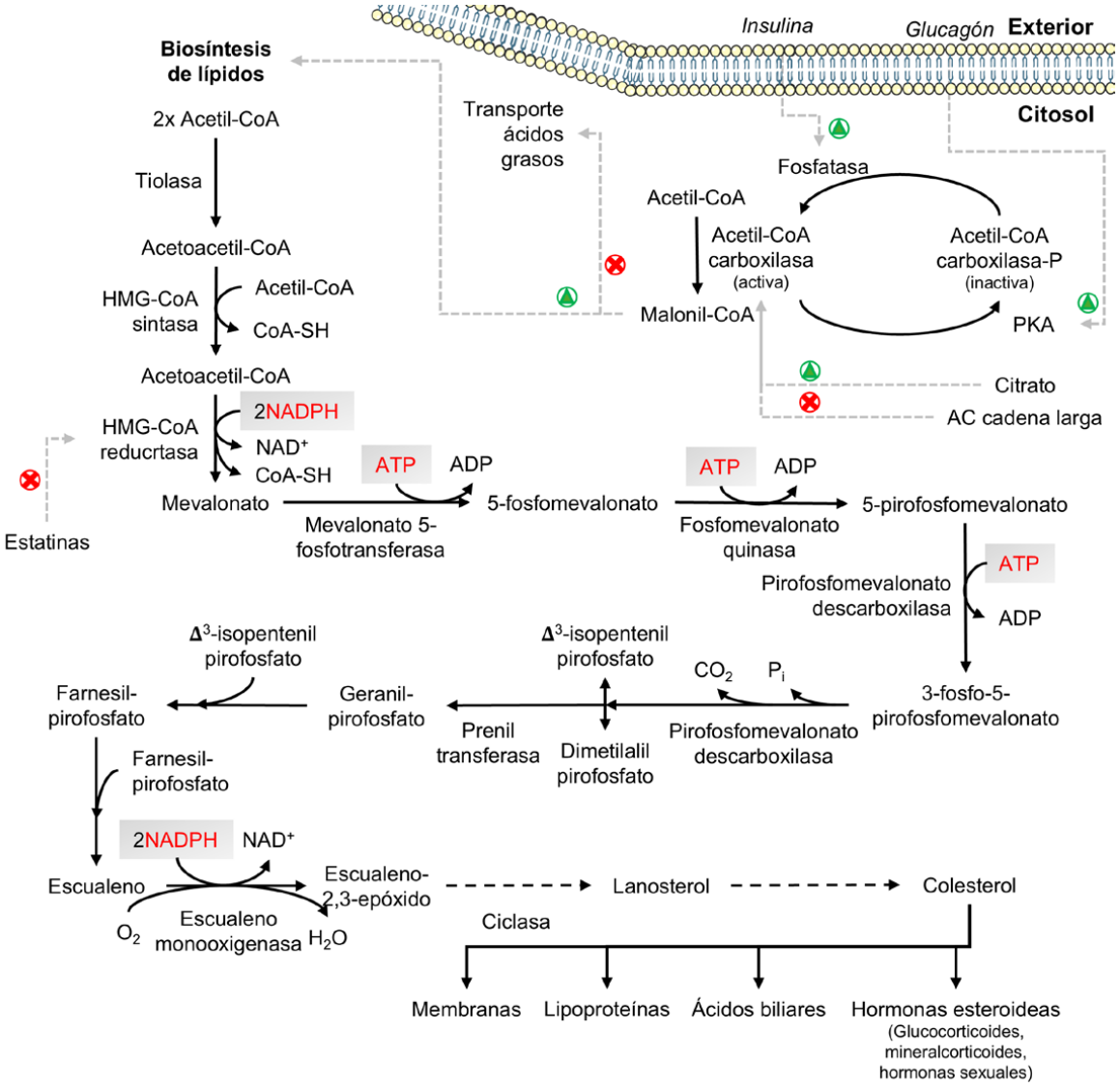


Figura 3.5. Biosíntesis del colesterol y derivados esteroideos. *El esquema detalla la ruta de síntesis del colesterol desde el acetil-CoA, destacando la formación de mevalonato mediante la enzima reguladora HMG-CoA reductasa (punto de control clave y diana de las estatinas). Se ilustra la progresión hacia unidades de isopreno activado, la condensación en escualeno y la posterior ciclación a lanosterol y colesterol. En la fase final, se muestran las rutas divergentes para la síntesis de ácidos biliares, el empaquetado en lipoproteínas y la transformación en hormonas esteroideas (progesterona, cortisol, aldosterona, testosterona y estradiol), subrayando el papel del colesterol como precursor esencial de moléculas de señalización biológica.*

TEMA 3. PREGUNTAS DE TIPO TEST

3.1. Absorción y transporte de lípidos

3.1.1. (B2). ¿Cuáles de las siguientes opciones se pueden relacionar con la asimilación de grasas de la dieta?

a) Las lipasas hidrosolubles

b) Las sales biliares

c) Las lipoproteínas

d) La carnitina acil-transferasa I

e) La apolipoproteína ApoCV

3.1.2. (B3). ¿Cómo afectaría un cálculo biliar al proceso de asimilación de grasas de la dieta?

a) Disminuirá, porque se reduciría la formación de quilomicrones

b) Se reducirá (A) al estar afectada la liberación de las sales biliares

c) Disminuirá, al disminuir las lipasas hidrosolubles

d) Disminuirá, porque se reducirá la accesibilidad de las lipasas hidrosolubles

e) Aumentará, porque se inducirá la liberación de lipasas hidrosolubles

3.1.3. (B2). ¿Cuál de los siguientes mecanismos es útil para la obtención de grasas?

a) Emulsión de las grasas (generalmente insolubles en medios acuosos)

b) Dieta y movilización de grasas almacenadas

c) Nueva síntesis a partir de precursores

d) Formación de cuerpos cetónicos

e) Lipolisis

3.1.4. (B3). En la fibrosis quística se pueden llegar a taponar conductos internos como los conductos biliares, ¿Cómo afecta esto a la formación de quilomicrones (A) y la asimilación de grasas (B)?

a) Permitirá la reconversión de grasas a triacilglicéridos, con lo que aumenta tanto A como B

b) Se incrementarán, al estar potenciada la acción de las lipasas hidrosolubles

c) Se reducirán tanto A como B, al estar afectada la liberación de lipasas hidrosolubles

d) Se reducirá tanto A como B, al estar afectada la emulsión de las grasas

e) Se reducirá A y aumentará la excreción de grasas

3.1.5. (B1). ¿Qué apolipoproteína activa a la lipoproteín lipasa extracelular en los tejidos diana?

a) ApoB100, al unirse al receptor de las LDL

b) ApoH, por su unión a la cardiolipina

c) ApoCII, con la presencia de ApoAIII

d) ApoB48, relacionada también con la secreción de quilomicrones

e) ApoCII, sin la presencia de ApoAIII

3.1.6. (B1). ¿Cómo se llaman los complejos formados por los lípidos y las proteínas que los transportan?

a) Adipoproteínas

b) Lipoproteínas

c) Lipasas

d) Proteoacilos

e) Adipocitos

3.1.7. (B1). ¿Qué características tienen los quilomicrones?

a) Gran tamaño, densidad alta

b) Gran tamaño, densidad baja

c) Tamaño pequeño, densidad alta

d) Tamaño pequeño, densidad baja

e) Tamaño pequeño, densidad muy alta

3.1.8. (B1). ¿Cuál es la función principal de la apolipoproteína B48?

a) Activar la lipoproteín lipasa en los capilares

b) Unirse al receptor de LDL en el hígado

c) Constituir el componente esencial de los quilomicrones que permite su ensamblaje y secreción

d) Transportar colesterol desde los tejidos periféricos al hígado

e) Ser un componente fundamental de las HDL

3.1.9. (B3). Un paciente presenta niveles extremadamente bajos de apolipoproteína CII. ¿Cómo afectaría este déficit al metabolismo de los quilomicrones?

a) Los quilomicrones no podrían transferir sus TAG a los tejidos periféricos (músculo/adipocito)

b) Los quilomicrones se secretarían directamente del intestino a la circulación sistémica sin pasar por el sistema linfático

c) La lipoproteín lipasa (LPL) se activaría más rápidamente, acelerando la hidrólisis

d) La LPL se inactivaría, pero los TAG se hidrolizarían por lipasas intracelulares

e) Se reduciría la captación de quilomicrones remanentes por el hígado

3.1.10. (B4). Un investigador está diseñando una nueva lipoproteína artificial para el transporte de un fármaco. Si el objetivo es que sea reconocida por el hígado para su eliminación, ¿Qué apolipoproteína(s) debe incorporar al complejo?

a) ApoB48

b) ApoA1

c) ApoCII

d) ApoB100

e) ApoE

3.1.11. (B5). Se evalúa a un paciente con déficit de ApoB48. Señale las consecuencias más graves de esta patología para la nutrición.

a) El hígado no podrá exportar VLDL

b) La asimilación de grasas de la dieta será casi nula

c) Habrá deficiencias severas en las vitaminas liposolubles (A, D, E, K)

d) Los TAG se acumularán en el hígado

e) Los TAG serán excretados en las heces (esteatorrea)

3.1.12. (B5). Evaluando la función y el metabolismo de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y las LDL (lipoproteínas de baja densidad) , ¿Qué afirmación(es) es/son correcta(s)?

a) Las VLDL se sintetizan en el hígado para exportar lípidos endógenos (principalmente TAG) a los tejidos periféricos

b) Las LDL son captadas por el hígado y los tejidos periféricos a través de la ApoB48

c) Las VLDL adquieren ApoCII y ApoE de las HDL en la circulación para su maduración

d) Las LDL son lipoproteínas nacientes sin apenas modificaciones en circulación

e) La función principal de las LDL es entregar colesterol a los tejidos extrahepáticos que tienen el receptor de ApoB100/E

3.1.13. (B6). Se está diseñando un nuevo fármaco para tratar la hiperlipidemia. Si el objetivo es reducir la absorción de grasas de la dieta y, secundariamente, disminuir las VLDL circulantes, ¿Cuál(es) de las siguientes estrategias de diseño bioquímico es/son la(s) más efectiva(s)?

a) Desarrollar un inhibidor que bloquee la actividad de la lipasa pancreática en el lumen intestinal

b) Desarrollar un inhibidor que bloquee la lipoproteín lipasa (LPL) en los capilares

c) Desarrollar una molécula que secuestre las sales biliares y evite la formación de micelas

d) Desarrollar un activador de la HMG-CoA reductasa hepática

e) Desarrollar un inhibidor de la acil-CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT), ya que ACAT esterifica el colesterol libre que se ensambla en quilomicrones

3.2. Movilización de grasas

3.2.1. (B1). ¿Cómo se realiza el transporte de colesterol entre los tejidos?

a) Se transporta unido a apoproteínas formando lipoproteínas

b) Es necesario un paso previo de activación por glucosa que requiere ATP

c) No se transporta entre tejidos: se sintetiza en cada tejido que lo necesita

d) Los animales no pueden transportar el colesterol

e) Todas las afirmaciones son falsas

3.2.2. (B2). ¿Cuál de estas afirmaciones NO es correcta?

a) La lipólisis genera ácidos grasos y glicerol

b) La movilización de grasas es un proceso inducido por el glucagón e implica la inactivación de lipasas

c) La activación de los ácidos grasos se lleva a cabo en el citoplasma

d) La carnitina permite importar ácidos grasos del citosol a la mitocondria

e) La principal función de la α-oxidación en los peroxisomas de mamíferos es acortar la cadena de ácidos grasos largos

3.2.3. (B1). ¿Cuál es la principal reserva de energía de una persona?

a) El colesterol

b) Los triglicéridos

c) Las proteínas de membrana

d) Los lípidos de membrana

e) Las lipoproteínas

3.2.4. (B2). ¿Qué provoca la activación por AMPc de la PKA en el adipocito durante la movilización de grasas almacenadas?

a) La fosforilación y activación de la HSL y la MGL

b) La fosforilación de la perilipina, lo que permite la unión de CGI para activar a la HSL

c) La fosforilación y activación de la HSL y la fosforilación de la perilipina, que permite la activación de la ATGL a través de CGI

d) La actuación secuencial de ATGL, HSL y MGL para producir la triacilglicerolisis

e) La formación de diacilgliceroles a partir de la ATGL

3.2.5. (B2). ¿Qué provoca la adrenalina sobre la movilización de grasas almacenadas?

a) La actuación de una proteína G trimérica que acaba activando a una adenilato ciclasa

b) El efecto contrario al glucagón

c) La formación de mono- y diacilgliceroles como productos finales

d) La liberación de glicerol que puede ser sustrato de la glucolisis y/o la gluconeogénesis

e) La fosforilación de la perilipina

3.2.6. (B4). Una mutación provoca que la perilipina en los adipocitos no pueda ser fosforilada por la PKA. ¿Qué consecuencias tendrá esto en la lipólisis inducida por glucagón?

a) La HSL no se activará, pero la ATGL actuará sin restricción

b) La ATGL se activará pero no tendrá acceso a la gota lipídica

c) Se impedirá la translocación de CGI al adipocito

d) Se reducirá drásticamente la actividad de la ATGL y HSL

e) La gota lipídica no se reorganizará para permitir el acceso secuencial de las lipasas

3.2.7. (B3). En un paciente que sufre Fiebre del Mediterráneo Familiar y experimenta episodios de lipólisis intensiva, ¿Cuál de los siguientes compuestos podría ser un precursor de la gluconeogénesis?

a) Acetil-CoA

b) Acetoacetato

c) Ácido palmítico

d) Glicerol

e) Ácido butírico

3.2.8. (B6). Para diseñar un fármaco que favorezca la quema de grasas para la pérdida de peso, ¿Qué efecto(s) propondría que tuviera el fármaco en el metabolismo lipídico?

a) Bloquear la lipasa sensible a hormona (HSL)

b) Activar la cascada de señalización de AMPc en el adipocito

c) Inhibir la acetil-CoA carboxilasa (ACC)

d) Aumentar la concentración de malonil-CoA citosólico

e) Aumentar la actividad de carnitina aciltransferasa I (CAT I)

3.2.9. (B4). Analizando el metabolismo de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) , ¿Cuál(es) de las siguientes funciones o características es/son correcta(s)?

a) Tienen la menor densidad y el mayor contenido de triglicéridos

b) Contienen la enzima LCAT (lecitina:colesterol aciltransferasa) , que esterifica el colesterol libre

c) Su principal apolipoproteína es la ApoB100, crucial para su secreción

d) Participan en el proceso de transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado

e) Intercambian lípidos y apolipoproteínas (p. ej., ApoCII y ApoE) con VLDL y quilomicrones a través de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)

3.2.10. (B6). Se busca inducir artificialmente en un adipocito un estado metabólico que combine alto nivel energético (ATP alto) con una activación persistente de la lipólisis. ¿Cuál(es) de las siguientes modificaciones genéticas o farmacológicas lograría(n) mejor este estado anómalo?

a) Inactivar la adenilato ciclasa (AC) para reducir la producción de cAMP

b) Mutar la lipasa sensible a hormona (HSL) para que sea constitutivamente activa independientemente de la fosforilación por PKA

c) Mutar el receptor de glucagón para que esté permanentemente inactivo

d) Inhibir selectivamente la fosfodiesterasa que degrada el cAMP

e) Mutar, para que sea constitutivamente activa, la subunidad Gsa de la proteína G que activa la adenilato ciclasa

3.3. Oxidación de ácidos grasos saturados de cadena par e impar

3.3.1. (B3). Si se oxidara un ácido graso de 21 carbonos (C21), ¿Cuál sería el número de ciclos de β-oxidación y los productos finales generados?

a) 10 ciclos; 10 acetil-CoA y 1 propionil-CoA

b) 10 ciclos; 11 acetil-CoA y 1 propionil-CoA

c) 9 ciclos; 9 acetil-CoA y 1 propionil-CoA

d) 9 ciclos; 10 acetil-CoA y 1 propionil-CoA

e) 11 ciclos; 10 acetil-CoA y 1 propionil-CoA

3.3.2. (B3). ¿Cuántos ATP se producen por la oxidación completa de una molécula de acil-CoA (C16) en la mitocondria, considerando 2,5 ATP por NADH y 1,5 ATP por $FADH_2$?

a) 106 ATP

b) 120 ATP

c) 108 ATP

d) 129 ATP

e) 131 ATP

3.3.3. (B3). Si se oxidara un TAG que contiene tres ácidos grasos (AG), uno de 16C, otro de 18C y otro de 20C, ¿Cuántas moléculas de acetil-CoA se generarían en total a partir de los 3 AG?

a) 16 acetil-CoA

b) 27 acetil-CoA

c) 25 acetil-CoA

d) 30 acetil-CoA

e) 18 acetil-CoA

3.3.4. (B4): Analizando la β-oxidación de un ácido graso monoinsaturado (p. ej. oleato, C18:1Δ9), ¿Qué afirmación(es) es/son correcta(s)?

a) Se requiere la participación de la enzima enoil-CoA isomerasa

b) Se genera menos acetil-CoA que en el caso del estearato (C18:0)

c) Se produce una reducción del rendimiento energético total debido a que se evita la generación de un $FADH_2$ en un ciclo

d) La β-oxidación se detiene en el doble enlace sin poder continuar

e) El número total de ciclos de oxidación realizados será de 8

3.3.5. (B5): Se evalúa el rendimiento energético del palmitato (C16), asumiendo un rendimiento de 2,5 ATP/NADH y 1,5 ATP/$FADH_2$, y un gasto inicial de 2 enlaces de alta energía, ¿Qué afirmación(es) sobre el cálculo es/son correcta(s)?

a) El número total de ciclos de β-oxidación es 8

b) Se producen 7 moléculas de NADH y 7 moléculas de $FADH_2$ en los ciclos de oxidación

c) Se generan 8 moléculas de acetil-CoA, que entrarán al ciclo de Krebs

d) La producción total de ATP solo a partir de los acetil-CoA (suponiendo 10 ATP/acetil-CoA) es de 80 ATP

e) El rendimiento total neto de ATP es 115 ATP

3.3.6. (B6). Diseñando una molécula para aumentar el consumo de ácidos grasos en el músculo esquelético, ¿Cuál(es) de los siguientes mecanismos de acción es/son los más efectivos?

a) Un fármaco que actúe como agonista del receptor de PPARa, promoviendo la transcripción de genes de β-oxidación y de la CAT I

b) Un inhibidor de la AMPK en el tejido adiposo

c) Un inhibidor de la enzima acetil-CoA carboxilasa 2 (ACC2) mitocondrial

d) Un compuesto que reduzca los niveles citosólicos de malonil-CoA

e) Un activador de la lipasa sensible a hormona (HSL)

3.3.7. (B6). Se sospecha que un neonato padece una enfermedad metabólica rara causada por un defecto en la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) mitocondrial. Diseñando un protocolo de diagnóstico, ¿Cuál(es) de los siguientes hallazgos metabólicos en sangre o en orina sería(n) el(los) más indicativo(s) de este déficit?

a) Un nivel anormalmente bajo de cuerpos cetónicos en sangre después de un ayuno prolongado

b) Un nivel excesivamente bajo de AG de cadena larga (C16,C18) en sangre

c) La presencia de acilcarnitinas específicas de cadena media (C6,C8,C10) en suero

d) Hipoglucemia grave durante el ayuno debido a la incapacidad de generar acetil-CoA para estimular la piruvato carboxilasa y apoyar la gluconeogénesis

e) Acumulación de propionil-CoA en la orina

3.3.8. (B3). Un recién nacido presenta aciduria metilmalónica, causada por un déficit de la metilmalonil-CoA mutasa, que convierte metilmalonil-CoA en succinil-CoA, en el metabolismo de ácidos grasos de cadena impar. ¿Qué rutas metabólicas se verían afectadas directamente y cómo?

a) El ciclo de Krebs se detendría por falta de succinato totalmente

b) Se acumularía propionil-CoA y acetil-CoA

c) Se afectaría la oxidación de los ácidos grasos de cadena impar

d) Se acumularía metilmalonil-CoA y otros ácidos orgánicos

e) Se afectaría la oxidación de AG insaturados

3.3.9. (B1). ¿Qué característica tiene el último compuesto carbonado en la β-oxidación de un ácido graso de cadena impar?

a) Tiene tres carbonos (propionil-CoA)

b) Tiene tres carbonos (acetil-CoA)

c) Tiene dos carbonos (propionil-CoA)

d) Tiene dos carbonos (acetil-CoA)

e) No existen estos ácidos grasos

3.3.10. (B1). La β-oxidación de los ácidos grasos…

a) se lleva a cabo en la matriz mitocondrial

b) se lleva a cabo a través de un complejo enzimático

c) consume NADH

d) se lleva a cabo con la participación del CO_2

e) todas las respuestas anteriores son falsas

3.3.11. (B1). La degradación de un ácido graso necesita (por este orden):

a) Transporte a la mitocondria, activación, oxidación

b) Activación, transporte a la mitocondria, oxidación

c) Activación, transporte al citosol, oxidación

d) Activación, transporte a la mitocondria, reducción

e) Transporte a la mitocondria, activación, reducción

3.3.12. (B1). ¿Qué función tiene la carnitina en relación con los ácidos grasos?

a) Facilita su transporte al interior de la mitocondria

b) Promueve su unión al glicerol

c) Permite el anclaje a la membrana plasmática

d) Cataliza su oxidación

e) Impide que entren a la mitocondria

3.3.13. (B1). La β-oxidación de un ácido graso de cadena par proporciona directamente…

a) acetil-CoA y ADP

b) acetil-CoA y poder reductor ($FADH_2$/NADH)

c) acetil-CoA y poder reductor (FAD/NAD^+)

d) acil-CoA y ATP

e) acil-CoA y NAD^+

3.3.14. (B1). En la β-oxidación de los ácidos grasos…

a) se utiliza malonil-CoA como donante de unidades de C2

b) se consume NADH y $FADH_2$

c) participa un complejo enzimático

d) se genera acetil-CoA como unidad de C2

e) participa el CO_2

3.3.15. (B5). Un estudiante compara la energía obtenida por la oxidación completa de 1 mol de glucosa frente a 1 mol de ácido palmítico. ¿Qué conclusión es correcta?

a) La glucosa produce más ATP porque se oxida más rápido

b) El ácido palmítico produce más ATP por su mayor grado de reducción

c) Ambas moléculas producen igual cantidad de ATP

d) La oxidación de ácidos grasos es más eficiente energéticamente que la de glúcidos

e) La glucosa no genera CO_2

3.3.16. (B2). ¿Cómo sería la reacción global de la primera fase de la oxidación de los ácidos grasos (su activación) si se llevase a cabo en el citosol?

a) Ácido graso + ATP + CoA-SH → acil graso-CoA + AMP + PP_i

b) Ácido graso + ATP + CoA-SH → acil graso-CoA + AMP + $2P_i$

c) Ácido graso + CoA-SH → acil graso-CoA + $2P_i$

d) Ácido graso + ATP → acil graso-CoA + AMP + $2P_i$

e) Ácido graso + AMP + CoA-SH → acil graso-CoA + ATP + $2P_i$

3.3.17. (B1). Indique el orden de actuación de las enzimas que llevan a cabo la β-oxidación de los ácidos grasos

a) Acil-graso CoA sintasa, carnitina acil-transferasa I, carnitina acil-transferasa II y acil-CoA deshidrogenasa

b) Enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

c) Acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

d) Acil-graso CoA sintasa, carnitina acil-transferasa I, carnitina acil-transferasa II y acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

e) Acil-CoA deshidrogenasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, tiolasa

3.3.18. (B1). Indique el orden de actuación de las enzimas que llevan a cabo la oxidación de los ácidos grasos

a) Acil-graso CoA sintasa, carnitina acil-transferasa I, carnitina acil-transferasa II y acil-CoA deshidrogenasa

b) Enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

c) Acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

d) Acil-graso CoA sintasa, carnitina acil-transferasa I, carnitina acil-transferasa II, acil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, tiolasa

e) Acil-CoA deshidrogenasa, L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, enoil-CoA hidratasa, tiolasa

3.3.19. (B3). ¿Cuántos acetil-CoA se generarán y cuántos ciclos se requerirán para oxidar un ácido graso de 4 carbonos?

a) 4 acetil-CoA, 4 vueltas

b) 2 acetil-CoA, 2 vueltas

c) 4 acetil-CoA, 2 vueltas

d) 2 acetil-CoA, 1 vuelta

e) 8 acetil-CoA, 7 vueltas

3.3.20. (B3). ¿Cuántos acetil-CoA se generarán y cuántos ciclos se requerirán para oxidar el ácido mirístico (14:0, ácido tetradecanoico)?

a) 6 acetil-CoA, 6 vueltas

b) 5 acetil-CoA, 7 vueltas

c) 7 acetil-CoA, 5 vueltas

d) 14 acetil-CoA, 14 vueltas

e) 7 acetil-CoA, 6 vueltas

3.3.21. (B3). El ácido caproico es un ácido graso sencillo de seis átomos de carbono que se oxida mediante β-oxidación. ¿Cuántas moléculas de acetil-CoA, $FADH_2$ y de NADH se producen en esta oxidación?

a) 6 de acetil-CoA, 6 de $FADH_2$ y 6 de NADH

b) 4 de acetil-CoA, 3 de $FADH_2$ y 3 de NADH

c) 3 de acetil-CoA, 3 de $FADH_2$ y 3 de NADH

d) 3 de acetil-CoA, 2 de $FADH_2$ y 2 de NADH

e) 6 de acetil-CoA, 4 de $FADH_2$ y 4 de NADH

3.3.22. (B3). ¿Cuántos acetil-CoA se generarán y cuántos ciclos se requerirán para oxidar el ácido lignocérico (24:0)?

a) 24 acetil-CoA, 23 vueltas

b) 12 acetil-CoA, 12 vueltas

c) 8 acetil-CoA, 7 vueltas

d) 12 acetil-CoA, 11 vueltas

e) 6 acetil-CoA, 5 vueltas

3.3.23. (B2). ¿Cuál(es) de la(s) siguiente(s) afirmación(es) de la oxidación de los ácidos grasos es cierta?

a) Ocurre únicamente en la matriz de la mitocondria y del peroxisoma

b) La α-oxidación de los ácidos grasos puede ocurrir en el retículo endoplásmico

c) En la ω-oxidación interviene el citocromo P450

d) Se pueden requerir isomerasas, hidratasas y/o carboxilasas

e) Puede darse en los glioxisomas

3.3.24. (B3). En estado de reposo y tras una copiosa ingesta de alimentos, ¿cómo afectará la suplementación con carnitina a la "quema" de grasas?

a) El catabolismo de ácidos grasos estará inhibido

b) Este aminoácido permitirá una mayor quema de grasas, pero el proceso estará inhibido por la ingesta reciente

c) Permitirá la entrada de más acil-CoA al interior de la mitocondria

d) La acil-carnitina que se podría formar no podrá entrar al interior de la mitocondria, al inhibirse el transportador

e) No será efectiva, ya que la insulina conduciría a la activación de la acetil-CoA carboxilasa

3.3.25. (B3). ¿Cómo influirá la acetil-CoA carboxilasa sobre el catabolismo de ácidos grasos en hipoglucemia?

a) Estará activa, permitiendo la formación de malonil-CoA

b) Estará activa y, por tanto, se permitirá la inhibición de la carnitina aciltransferasa I

c) La hipoglucemia no influye sobre la regulación de la acetil-CoA carboxilasa

d) Estará inactiva y, por tanto, se permitirá la actividad de la carnitina aciltransferasa I

e) Estará inactiva y, por tanto, se sintetizará malonil-CoA

3.3.26. (B3). ¿Cómo influirá la acetil-CoA carboxilasa sobre el catabolismo de ácidos grasos en hiperglucemia?

a) Estará activa, permitiendo la formación de malonil-CoA

b) Estará activa y, por tanto, se permitirá la inhibición de la carnitina aciltransferasa I

c) La hiperglucemia no influye sobre la regulación de la acetil-CoA carboxilasa

d) Estará inactiva y, por tanto, se permitirá la actividad de la carnitina aciltransferasa I

e) Estará inactiva y, por tanto, se sintetizará malonil-CoA

3.3.27. (B4). ¿Qué cambios en el patrón del metabolismo de lípidos se producirían como consecuencia de una mutación en la carnitina aciltransferasa I de músculo en la que la proteína mutante hubiese perdido su afinidad hacia el malonil-CoA pero no su actividad catalítica?

a) Se aumentaría el anabolismo lipídico

b) Disminuiría constantemente la cantidad de ácidos grasos en el músculo

c) Aumentaría constantemente la cantidad de grasas

d) Aumentarían los niveles de acetoacetato

e) Se esperaría un aumento en los niveles de la carnitina aciltransferasa II

3.3.28. (B1). ¿Cuál de las siguientes moléculas son sustrato(s) para la gluconeogénesis tras la lipólisis?

a) Ácidos grasos de cadena larga

b) Glicerol

c) Acetil-CoA

d) Acetoacetato

e) Propionil-CoA (tras su conversión a succinil-CoA)

3.3.29. (B2). ¿Por qué la β-oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético no contribuye directamente a mantener los niveles de glucosa en sangre?

a) El acetil-CoA generado es un precursor glucogénico

b) El NADH y $FADH_2$ generados solo pueden entrar en el ciclo de Krebs

c) El acetil-CoA no puede usarse para la síntesis de glucosa en mamíferos

d) El glicerol no se libera en el músculo esquelético, sino en el adipocito

e) El piruvato y el OAA son consumidos por el ciclo de Krebs ya que el músculo no realiza la gluconeogénesis

3.3.30. (B3). ¿Cuántos ATP netos se obtienen de la oxidación completa del propionil-CoA generado a partir de la β-oxidación de un ácido graso impar (Cn) sabiendo que la conversión de propionil-CoA→succinato consume 1 ATP y que el succinato da 1 GTP, 1 $FADH_2$ y 2 NADH?

a) 12,5 ATP

b) 17,5 ATP

c) 18,5 ATP

d) 19,5 ATP

e) 18 ATP

3.3.31. (B3). Calcule las unidades de acetil-CoA, NADH y $FADH_2$ generadas por la β-oxidación completa del ácido láurico (C12:0).

a) 6 acetil-CoA, 6 NADH, 6 $FADH_2$

b) 6 acetil-CoA, 5 NADH, 5 $FADH_2$

c) 12 acetil-CoA, 11 NADH, 11 $FADH_2$

d) 5 acetil-CoA, 5 NADH, 6 $FADH_2$

e) 6 acetil-CoA, 6 NADH, 5 $FADH_2$

3.3.32. (B3). En un paciente con una deficiencia en la carnitina aciltransferasa II (CAT II), ¿Qué tipo de metabolitos se esperaría encontrar en altas concentraciones en la matriz mitocondrial?

a) Acil-CoA de cadena larga

b) Carnitina libre

c) Malonil-CoA

d) Acetil-CoA

e) Acilcarnitina

3.4. Oxidación de ácidos grasos insaturados

3.4.1. (B2). ¿Qué enzima(s) se requiere(n) en la β-oxidación para la oxidación completa de un ácido graso monoinsaturado como el ácido oleico (18:1, Δ^9)?

a) Tiolasa y L-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa

b) Acil-CoA deshidrogenasa y enoil-CoA hidratasa

c) Epimerasa y reductasa

d) Δ^3-enoil-CoA isomerasa

e) Propionil-CoA carboxilasa

3.4.2. (B4). ¿Cómo se resuelve el problema de la configuración cis de los dobles enlaces durante la β-oxidación de un ácido graso insaturado?

a) Mediante una reductasa que consume NADPH

b) Mediante una Δ^3-enoil-CoA isomerasa que cambia la posición y la configuración a *trans*

c) Mediante la acil-CoA deshidrogenasa

d) Mediante una epimerasa que revierte el doble enlace

e) Se requiere la β-oxidación en el peroxisoma

3.4.3. (B4). ¿Qué consecuencias tendría un déficit de 2,4-dienoil-CoA reductasa en la oxidación de lípidos?

a) Se afectaría la oxidación de los AG de cadena impar

b) Se impediría la oxidación de AG monoinsaturados (p. ej., oleico)

c) Se acumularían AG poliinsaturados en las membranas

d) Se bloquearía la β-oxidación de poliinsaturados que necesitan esta enzima

e) No afectaría a la β-oxidación ya que esta enzima es accesoria

3.4.4. (B5). En un paciente que presenta un defecto genético en la enzima 2,4-dienoil-CoA reductasa, ¿Cómo evaluaría la capacidad de este paciente para obtener energía de la β-oxidación?

a) No tendría problemas para obtener energía de ningún AG insaturado

b) Tendría problemas para oxidar todos los AG insaturados

c) La obtención de energía a partir de AG poliinsaturados se vería severamente comprometida

d) La β-oxidación de AG saturados de cadena larga sería normal

e) Afectaría principalmente a los AG con más de un doble enlace

3.4.5. (B5). Evaluando las diferentes localizaciones de los procesos de oxidación de ácidos grasos (AG), ¿Qué afirmación(es) sobre la β-oxidación y la oxidación peroxisomal es/son correcta(s)?

a) La β-oxidación peroxisomal acorta AG de cadena muy larga (C20+)

b) La β-oxidación mitocondrial se inicia con una acil-CoA deshidrogenasa que usa NAD^+

c) La β-oxidación peroxisomal es una vía de acortamiento de AG que no genera ATP directamente: los electrones pasan al O_2 formando H_2O_2 y la energía se disipa como calor

d) La β-oxidación mitocondrial es el único proceso que requiere la carnitina para transportar AG activados

e) El acetil-CoA generado en el peroxisoma debe ser exportado a la mitocondria o al citosol para su posterior metabolismo

3.4.6. (B4). La β-oxidación de ácidos grasos insaturados requiere enzimas accesorias. Si se oxidara un ácido graso poliinsaturado como el ácido linoleico (18:2, Δ^9,Δ^{12}), ¿Qué tipo de enzimas serían necesarias, además de las 4 enzimas de la β-oxidación estándar?

a) Tiolasa y enoil-CoA hidratasa

b) Epimerasa y Δ^3-enoil-CoA isomerasa

c) Δ^3-enoil-CoA isomerasa y acil-CoA deshidrogenasa

d) Δ^3-enoil-CoA isomerasa

e) 2,4-dienoil-CoA reductasa

3.4.7. (B6). Para determinar el número exacto de ATP producidos por la oxidación de un ácido graso insaturado de 18 carbonos (p. ej. 18:1, Δ^9), es necesario restar el ATP que se habría generado en un AG saturado equivalente. ¿Cuál(es) es/son la(s) razón(es) de esta diferencia de rendimiento?

a) El ácido insaturado requiere un ciclo de β-oxidación adicional

b) La isomerasa requerida no consume ATP directamente, pero evita la producción de un $FADH_2$

c) El ácido insaturado genera 2 acetil-CoA menos que el saturado

d) Se consume 1 NADPH para reducir el doble enlace trans

e) Se omite la primera acil-CoA deshidrogenasa de un ciclo de β-oxidación

3.5. Cuerpos cetónicos

3.5.1.(B1). ¿Dónde tiene lugar la síntesis de los cuerpos cetónicos?

a) En cualquier célula

b) En los cloroplastos

c) En el músculo

d) En la mitocondria del hepatocito

e) En el citosol de las neuronas

3.5.2. (B1). Los cuerpos cetónicos…

a) Se degradan en el hígado

b) Son el acetil-CoA y las cetosas

c) Se sintetizan en el cerebro

d) Se forman a partir de glucosa

e) Son el acetoacetato, el β-hidroxibutirato y la acetona

3.5.3. (B2). ¿En qué condiciones se produce una acumulación excesiva de cuerpos cetónicos?

a) Ayuno breve
b) Diabetes tratada
c) Ejercicio suave
d) Ayuno prolongado
e) Dieta alta en calorías

3.5.4. (B2). ¿En cuál de las siguientes situaciones se induciría la formación de cuerpos cetónicos?

a) En un estado de reposo físico en una persona sin enfermedades
b) Tras la necesidad de obtener energía a partir de los azúcares por β-oxidación
c) En un ayuno prolongado
d) Al dar lugar al hedor cetónico
e) Ante la necesidad de llevar a cabo la gluconeogénesis

3.5.5. (B2). La cetoacidosis diabética es una complicación grave caracterizada por una cetonemia y acidosis elevadas. ¿Qué eventos metabólicos contribuyen a esta patología?

a) La falta de glucagón inhibe la lipólisis
b) La sobreproducción de acetil-CoA excede la capacidad del ciclo de Krebs
c) La oxidación de los cuerpos cetónicos consume acetil-CoA en el hígado
d) La acetil-CoA carboxilasa está inactiva, reduciendo el malonil-CoA
e) La acumulación de acetoacetato y β-hidroxibutirato reduce el pH sanguíneo

3.5.6. (B4). ¿Qué condición(es) metabólica(s) es/son esencial(es) para que el hígado sintetice cuerpos cetónicos pero no los consuma?

a) Alto OAA mitocondrial
b) Baja concentración de acetil-CoA
c) Alto cociente NADH/NAD^+ mitocondrial
d) Inactivación de la tioforasa hepática
e) Baja demanda energética por parte de los hepatocitos

3.5.7. (B3). Un paciente en ayuno prolongado utiliza sus cuerpos cetónicos como principal fuente de energía cerebral. ¿Qué compuesto es utilizado por las neuronas para generar acetil-CoA y entrar al ciclo de Krebs?

a) Acetona
b) Ácido acético
c) HMG-CoA
d) Acetil-CoA libre
e) β-hidroxibutirato

3.5.8. (B5). Se evalúa a un paciente con diabetes tipo I descompensada (cetoacidosis). ¿Qué fenómeno(s) metabólico(s) es/son el(los) principal(es) factor(es) que conduce(n) a la acidosis?

a) El consumo excesivo de acetil-CoA por el ciclo de Krebs

b) La producción de grandes cantidades de acetoacetato y β-hidroxibutirato (ácidos débiles) en el hígado

c) La excreción de acetona a través de la respiración

d) La falta de OAA en el hígado

e) El exceso de cuerpos cetónicos en la sangre excede la capacidad amortiguadora del organismo

3.5.9. (B5): En un paciente con diabetes mellitus tipo I descompensada, se produce una acidosis metabólica debido a la acumulación de cuerpos cetónicos. Evaluando la razón bioquímica, ¿qué proceso(s) subyacente(s) contribuye(n) a la excesiva producción de cetoácidos?

a) La falta de insulina desinhibe la enzima carnitina aciltransferasa I (CAT I), permitiendo un transporte descontrolado de ácidos grasos a la mitocondria

b) El exceso de acetil-CoA generado por la β-oxidación supera la capacidad del ciclo de Krebs, debido a la falta de intermediarios oxalacetato

c) La β-oxidación se detiene prematuramente debido a la falta de NAD^+

d) La lipólisis en el tejido adiposo es hiperactivada, liberando una cantidad masiva de ácidos grasos al torrente sanguíneo

e) La enzima HMG-CoA sintasa es inhibida por AMPK

3.5.10. (B6): Se busca diseñar una molécula que pueda ser utilizada por el cerebro como fuente de energía alternativa a la glucosa durante el ayuno prolongado, pero que no sea un cuerpo cetónico. ¿Qué característica(s) estructural(es) debería tener esta molécula?

a) Ser una molécula pequeña e hidrosoluble capaz de cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica

b) Ser una molécula capaz de ser oxidada directamente por la β-oxidación en la mitocondria cerebral

c) Generar piruvato en lugar de acetil-CoA al ser metabolizada

d) Ser un sustrato que se pueda convertir fácilmente en acetil-CoA dentro de la célula

e) Tener una alta energía libre de Gibbs de hidrólisis para que su oxidación sea muy exergónica

3.6. Biosíntesis de ácidos grasos

3.6.1. (B1). ¿Por qué el acetil-CoA debe unirse al oxalacetato (OAA) como paso previo a la síntesis de ácidos grasos?

a) Para salir de la mitocondria (en forma de citrato)

b) Para conseguir poder reductor en la mitocondria

c) Para poder unirse a la carnitina

d) Para salir de la mitocondria (en forma de oxalacetato)

e) Para entrar en la mitocondria por la lanzadera de citrato

3.6.2. (B1). ¿Cómo se transporta el acetato desde la mitocondria al citosol?

a) Por difusión a través de la membrana

b) A través de la ATPasa

c) Aprovechando su potencial redox

d) Mediante la lanzadera de citrato

e) El acetato no es necesario en el citosol para ningún proceso

3.6.3. (B2). En el citosol, para que el citrato pueda liberar acetil-CoA y continuar la biosíntesis de AG, debe ocurrir una reacción clave. ¿Cuál(es) de las siguientes afirmaciones describe(n) correctamente este proceso?

a) Se requiere la enzima citrato sintasa

b) El OAA resultante del proceso se transporta directamente a la mitocondria

c) El citrato se escinde en acetil-CoA y OAA

d) Se consume una molécula de ATP en la reacción

e) El NADPH es necesario para esta reacción

3.6.4. (B3). Al transportar acetil-CoA de la mitocondria al citosol, el OAA formado en el citosol debe volver a la mitocondria. ¿Qué vía(s) utiliza(n) para regenerar piruvato y reingresar a la matriz?

a) El OAA atraviesa directamente la membrana mitocondrial

b) Reducción a malato y posterior oxidación por la enzima málica (produciendo NADPH)

c) Descarboxilación del OAA por la PEP carboxiquinasa

d) El OAA se convierte a succinato y reingresa al ciclo de Krebs

e) El OAA se reduce a malato y entra a la matriz

3.6.5. (B4): ¿Cuál(es) de las siguientes situaciones o consecuencias se produciría(n) al analizar un déficit en la lanzadera de citrato (que transporta acetil-CoA desde la mitocondria al citosol) en una célula hepática en estado postprandial (alta insulina)?

a) Acumulación de acetilCoA en la matriz mitocondrial

b) Aumento de la síntesis de ácidos grasos en el citosol

c) Inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) debido a la alta concentración de acetilCoA mitocondrial

d) Aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis) en la mitocondria

e) Reducción de la β-oxidación

3.7. AcetilCoA carboxilasa y ácido graso sintasa

3.7.1. (B1). ¿Qué tipo de ácidos grasos sintetiza la ácido graso sintasa (FAS) de los animales?

a) Siempre saturados, con 8 átomos de carbono

b) Ácidos grasos con una insaturación en posición central

c) Siempre saturados, con 16 átomos de carbono

d) Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)

e) La ácido graso sintasa no sintetiza ácidos grasos, sino que participa en la β-oxidación de los mismos

3.7.2. (B1). ¿Cómo se forma el malonil-CoA y para qué?

a) Por acción de la acetil-CoA carboxilasa

b) Con participación de biotina

c) Mediante la unión de un CO_2 al acetil-CoA para activarlo

d) A partir de la rotura de la molécula de colesterol para comenzar la síntesis de hormonas

e) Por la unión de un CO_2 al acetil-CoA para transportarlo a la mitocondria

3.7.3. (B1). Para incorporar las unidades de 2 C al ácido graso creciente, el AcCoA se tiene que activar en forma de…

a) Acetilcolina

b) Mevalonato

c) Acil carnitina

d) Malonil-CoA

e) Isopreno

3.7.4. (B1). ¿Cuál es el donador de electrones en el proceso de la biosíntesis de los ácidos grasos?

a) ATP

b) NADPH

c) H2O

d) No hay reacciones de oxidorreducción

e) NAD^+

3.7.5. (B2). En el proceso de biosíntesis de un ácido graso, cuando éste alcanza los 16 átomos de carbono…

a) Se libera de la FAS y se une a otro ácido graso

b) Queda unido a la FAS hasta que se introducen las insaturaciones

c) Se activa para unirse a la acetil-CoA carboxilasa

d) Pasa al núcleo y se produce la β-oxidación

e) Se libera de la FAS por una reacción de hidrólisis

3.7.6. (B1). El malonil-CoA se forma a partir de acetil-CoA mediante la adición de CO_2. ¿Cuál es el cofactor vitamínico esencial para esta reacción de carboxilación?

a) Ácido ascórbico (vitamina C)

b) Cobalamina (vitamina B12)

c) Biotina (vitamina B7)

d) Tiamina (vitamina B1)

e) Riboflavina (vitamina B2)

3.7.7. (B2). En la biosíntesis de ácidos grasos, la ácido graso sintasa (FAS) actúa como un complejo multienzimático. ¿Qué características describen su mecanismo?

a) Los intermediarios de la síntesis se unen covalentemente al CoASH

b) El proceso se lleva a cabo en la matriz mitocondrial

c) El elongamiento ocurre mediante la adición de unidades de 2C a partir de malonilCoA

d) Se requiere poder reductor en forma de NADPH

e) Se requiere ATP en cada paso de condensación

3.7.8. (B3). Si se inhibe selectivamente la enzima citrato liasa citosólica, ¿qué proceso metabólico de lípidos se vería más afectado?

a) La β-oxidación de AG de cadena larga

b) La cetogénesis

c) La biosíntesis de ácidos grasos

d) La movilización de TAG

e) La síntesis de colesterol

3.7.9. (B4). Una deficiencia en NADPH en el citosol debida a, por ejemplo, una baja actividad de la ruta de las pentosas fosfato, ¿cómo afectaría a la biosíntesis de AG?

a) La FAS se inhibiría alostéricamente por acetil-CoA

b) La acetil-CoA carboxilasa se activaría

c) Las reacciones de reducción de la FAS no podrían ocurrir

d) La tasa neta de síntesis de AG se reduciría drásticamente

e) Aumentaría la formación de malonil-CoA

3.7.10. (B3). En el proceso de síntesis de AG por la FAS, el malonil-CoA proporciona unidades de 2C. ¿Cuál es el gasto energético (directo y de poder reductor) total que se requiere para añadir una unidad de C2 (un ciclo) a la cadena creciente?

a) 1 ATP (carboxilación) y 1 NADPH

b) 2 ATP (carboxilación) y 1 NADPH

c) 1 ATP (carboxilación del acetil-CoA inicial)

d) 2 NADPH

e) 1 acetil-CoA y 1 malonil-CoA (como precursores)

3.8. Elongasas y desaturasas

3.8.1. (B1). ¿El hepatocito puede introducir insaturaciones en los ácidos grasos?

a) Sí, pero nunca más allá del carbono 9

b) Sí, pero siempre más allá del carbono 9

c) Sí, en cualquier posición

d) No puede introducir ninguna

e) Sí, con la ayuda de desaturasas

3.8.2. (B2). Las oxidasas de función mixta son enzimas que participan en numerosas reacciones del proceso biosintético de lípidos. Estas enzimas…

a) oxidan el agua produciendo O_2 y reducen a la molécula diana

b) oxidan a un donador de electrones y a la molécula diana. El O_2 se reduce a H_2O

c) oxidan el oxígeno produciendo H_2O y reducen al NADH

d) oxidan al $NADP^+$

e) oxidan y reducen un compuesto indistintamente

3.8.3. (B2). ¿Cuál es la limitación biosintética que explica que los ácidos grasos omega-3 y omega-6 sean considerados 'esenciales' para los humanos?

a) La ácido graso sintasa no puede sintetizar AG con más de 16 carbonos

b) El cuerpo humano no puede introducir dobles enlaces en absoluto

c) Las desaturasas humanas no pueden introducir dobles enlaces más allá del carbono Δ^9

d) Las elongasas humanas no pueden aumentar la longitud de la cadena de AG

e) Los humanos deben obtenerlos de la dieta porque no podemos introducir insaturaciones en C12 y C15 (omega-3 y omega-6)

3.8.4. (B4). En un experimento *in vitro*, se inhiben las elongasas citosólicas. ¿Qué consecuencias directas se pueden observar en la composición lipídica de la célula?

a) Aumentará la producción de AG de cadena impar

b) Disminuirá la proporción de AG de C18 y C20

c) Aumentará la producción de colesterol

d) El producto final de la FAS (C16:0) se acumulará

e) Disminuirá la síntesis de fosfolípidos

3.9. Regulación del metabolismo de ácidos grasos

3.9.1. (B4). ¿Cómo regula la insulina el metabolismo coordinado de los ácidos grasos?

a) Desactiva la acetil-CoA carboxilasa (ACC) por fosforilación

b) Activa la ACC por desfosforilación

c) Activa la lipasa sensible a hormona (HSL)

d) Activa la CAT I inhibiendo la ACC

e) Reduce el transporte de acetil-CoA al citosol

3.9.2. (B4). ¿Qué mecanismo(s) regula(n) directamente la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su β-oxidación?

a) La activación de la lipasa sensible a hormona (HSL) por glucagón

b) La inhibición de la carnitina aciltransferasa I (CAT I) por el malonil-CoA

c) La fosforilación de la acetil-CoA carboxilasa (ACC)

d) El AMP activa la CAT I

e) La concentración de acetil-CoA mitocondrial

3.9.3. (B4). La acetil-CoA carboxilasa (ACC) es una enzima clave. ¿Qué molécula(s) ejerce(n) una regulación alostérica sobre la ACC?

a) Glucagón (fosforilación)

b) Insulina (desfosforilación)

c) Malonil-CoA

d) Citrato (activador)

e) Acil-CoA de cadena larga (inhibidor)

3.9.4. (B6). Para crear una estrategia dietética que minimice la síntesis de TAG y colesterol en el hígado, ¿qué medidas debe considerar en la regulación hormonal y alostérica?

a) Mantener niveles bajos de insulina y altos de glucagón

b) Aumentar la ingesta de glucosa para inhibir la glucogenolisis

c) Incluir alimentos que aumenten el acil-CoA de cadena larga (inhibidor de ACC)

d) Utilizar fármacos que inhiban alostéricamente la HMG-CoA reductasa

e) Asegurar una ingesta alta de carbohidratos para aumentar el acetil-CoA citosólico

3.9.5. (B4). ¿Cómo se coordina la regulación de la oxidación y la biosíntesis de AG en el hígado en condiciones de ayuno prolongado (alto glucagón)?

a) El glucagón activa la acetil-CoA carboxilasa (ACC) por fosforilación

b) Se inhibe la CAT I por el alto malonil-CoA

c) La PKA fosforila y desactiva la ACC

d) La CAT I está activa al no haber malonil-CoA, permitiendo la β-oxidación

e) Disminuye la biosíntesis al reducirse el transporte de acetil-CoA al citosol

3.9.6. (B4). Un individuo con una dieta rica en carbohidratos pero pobre en grasas, ¿qué patrón de regulación de las enzimas clave del metabolismo lipídico presentará?

a) La HSL estará fosforilada e inactiva

b) La acetil-CoA carboxilasa (ACC) estará desfosforilada y activa

c) Los niveles de malonil-CoA serán bajos

d) La carnitina aciltransferasa I (CAT I) estará inhibida

e) Se activará el transporte de acetil-CoA al citosol para la lipogénesis

3.10. Síntesis de triacilgliceroles y de glicerofosfolípidos

3.10.1. (B2). ¿Qué característica estructural comparten los triglicéridos y los fosfolípidos?

a) Sólo el glicerol
b) El glicerol y dos ácidos grasos
c) El glicerol y un grupo fosforilo
d) Su precursor, el ácido fosfatídico
e) Todo, son nombres distintos para la misma molécula

3.10.2. (B1). El intermediario común en la biosíntesis de triacilgliceroles y glicerofosfolípidos es:

a) El glicolato
b) El ácido araquidónico
c) La serina
d) El ácido fosfatídico
e) El isopreno activado

3.10.3. (B1). ¿Cuál es el precursor común de los triglicéridos y los fosfolípidos?

a) El colesterol
b) La carnitina
c) Cualquier eicosanoide
d) El ácido fosfatídico (dos ácidos grasos y un glicerol-P)
e) El ácido fosfatídico (tres ácidos grasos y un fosfato)

3.10.4. (B3). En la síntesis de fosfolípidos a partir de ácido fosfatídico, ¿qué mecanismo(s) se utiliza(n) para activar uno de los precursores (glicerol o cabeza polar) mediante CDP?

a) El ácido fosfatídico se activa con CDP a CDP-diacilglicerol para reaccionar con un alcohol
b) Un alcohol se activa con CDP a CDP-alcohol para reaccionar con el ácido fosfatídico
c) Se puede activar el diacilglicerol con CDP a CDP-diacilglicerol (en eucariotas)
d) La glicerol quinasa activa el glicerol
e) En muchos casos, el diacilglicerol se une a una cabeza polar previamente activada con CDP

3.10.5. (B6). Un investigador busca aumentar la producción de fosfatidilcolina (PC) en células. Para maximizar la síntesis, ¿qué precursores y enzimas debería asegurar que estén activos o disponibles?

a) Alta concentración de diacilglicerol y CDP-colina

b) Alta actividad de la glicerol quinasa

c) Bloqueo de la fosfatasa del ácido fosfatídico

d) Alta actividad de la fosfatidilcolina sintasa

e) Alta actividad de la HMG-CoA reductasa

3.10.6. (B5): Evaluando la ruta de biosíntesis de triacilgliceroles (TAG) en el hígado durante la alimentación excesiva, ¿qué afirmación(es) explica(n) correctamente la regulación de esta vía?

a) La insulina promueve la síntesis al desfosforilar y activar la acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el citosol

b) El glucagón activa la síntesis de TAG al fosforilar las enzimas lipogénicas

c) El citrato actúa como activador alostérico de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), indicando un exceso de acetil-CoA y energía mitocondrial

d) Se requiere la reducción de DHAP a glicerol-3-fosfato (G3P) usando NADH, lo que acopla la glucólisis a la lipogénesis

e) La enzima limitante (ACC) es activada alostéricamente por su producto, el palmitoil-CoA

3.10.7. (B6). Se requiere diseñar una cepa de levadura que haya perdido por completo la capacidad de sintetizar triacilgliceroles (TAG) y fosfolípidos derivados de DAG a partir de la vía del glicerol3fosfato. ¿Cuál(es) de las siguientes modificaciones genéticas sería(n) la(s) más crítica(s)?

a) Eliminación de la enzima glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT), ya que cataliza el primer paso de acilación

b) Sobreexpresión constitutiva de la HMG-CoA reductasa

c) Eliminación de la enzima fosfátido fosfohidrolasa (lipina)

d) Eliminación de la enzima diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), que cataliza el paso final de formación de TAG

e) Inhibición completa de la carnitina aciltransferasa I (CAT I)

3.11. Síntesis de lípidos isoprenoides

3.11.1. (B1). La biosíntesis de lípidos isoprenoides (como el colesterol) comienza con la activación del acetilCoA. ¿Qué molécula(s) son un(os) precursor(es) clave(s) en esta ruta?

a) Malonil-CoA

b) Ácido linoleico

c) Isopreno libre

d) Acetoacetil-CoA

e) Mevalonato

3.11.2. (B3). La vía del mevalonato para la síntesis de isoprenoides utiliza HMG-CoA como intermediario clave. ¿De qué molécula se deriva el HMG-CoA utilizado en esta vía?

a) Malonil-CoA

b) Colesterol

c) Propionil-CoA

d) Acetil-CoA

e) Ácido graso

3.11.3. (B2). ¿Cuáles de estas moléculas derivan del colesterol?

a) Todas las hormonas

b) Las hormonas esteroideas

c) El malonil-CoA

d) Los ácidos biliares

e) Los fosfolípidos de membrana

3.11.4. (B2). En relación con la biosíntesis del colesterol:

a) La síntesis de mevalonato es el paso limitante, catalizado por la HMG-CoA reductasa

b) No hay un paso limitante en la biosíntesis del colesterol

c) Se requieren 18 moléculas de ATP

d) Comienza con la unión de dos moléculas de acetato por acción de la tiolasa

e) Requiere la síntesis de malonil-CoA

3.11.5. (B1). Las hormonas esteroideas se sintetizan a partir…

a) De cualquier ácido graso
b) Del colesterol
c) Del malonil-CoA
d) De las sales biliares
e) De compuestos solubles en agua

3.11.6. (B1). ¿Cuál es el paso limitante en la biosíntesis del colesterol?

a) La síntesis de mevalonato catalizada por la HMG-CoA reductasa
b) No hay un paso limitante en la biosíntesis del colesterol
c) La oxidación del mevalonato, catalizada por la HMG-CoA reductasa
d) La unión de dos moléculas de acetato por acción de la tiolasa
e) La síntesis de malonil-CoA

3.11.7. (B2). ¿Qué señal/es regula/n la síntesis y transporte del colesterol?

a) No hay una regulación del transporte y síntesis del colesterol
b) Hormonas, estado energético y concentración intracelular de esteroles
c) Solo hay una regulación energética
d) El colesterol solo se ve afectado por las hormonas en su transporte y síntesis
e) Los esteroides

3.11.8. (B2). ¿Cómo se regula el paso limitante de la síntesis de colesterol (catalizado por la HMG-CoA reductasa) ?

a) La enzima es activada por glucagón y adrenalina (fosforilación)
b) La insulina promueve su desfosforilación y, por lo tanto, su activación
c) El colesterol libre inhibe la enzima a nivel alostérico y promueve su degradación
d) Es activada por el AMP (baja energía) para asegurar la síntesis de colesterol
e) La regulación se lleva a cabo únicamente por la ApoCII

3.11.9. (B3). Si un paciente toma estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), ¿Qué efecto directo se esperaría en la síntesis de colesterol y LDL?

a) Disminución de la síntesis de colesterol y aumento del número de receptores de LDL en la superficie celular

b) Aumento de la síntesis de colesterol y disminución de LDL

c) Aumento de la HMG-CoA reductasa y disminución de LDL

d) Disminución de la síntesis de colesterol y ácidos biliares

e) Aumento de mevalonato y HMG-CoA

3.11.10. (B4). ¿Qué hormona(s) esteroidea(s) se sintetiza(n) a partir de colesterol mediante el acortamiento de la cadena lateral y la hidroxilación?

a) Aldosterona

b) Testosterona

c) Progesterona

d) Estradiol

e) Cortisol

3.11.11. (B3). ¿Cuál es la vía principal para la excreción del colesterol del organismo?

a) Conversión a hormonas esteroideas

b) β-oxidación

c) Excreción directa en las heces

d) Conversión a ácidos biliares y posterior excreción fecal

e) Transporte en forma de quilomicrones remanentes

3.11.12. (B4). Un déficit en la cortisol 21-hidroxilasa provoca el síndrome adrenogenital (AGS). ¿Qué consecuencia(s) metabólica(s) inmediata(s) se puede(n) deducir en la cascada de la síntesis de esteroides?

a) Aumentará la síntesis de cortisol y aldosterona

b) Se reducirá la síntesis de cortisol y aldosterona

c) Aumentará la producción de andrógenos

d) Se acumularán progesterona y 17-hidroxiprogesterona

e) Se detendrá la síntesis de colesterol

3.11.13. (B5). Evalúe la principal razón por la que la β-oxidación no puede proporcionar material para la síntesis neta de glucosa en mamíferos.

a) El glicerol liberado en la lipólisis se consume inmediatamente

b) El acetil-CoA producido es consumido directamente por la cetonogénesis

c) Los ácidos grasos son moléculas altamente reducidas y no sirven como precursores glucogénicos

d) No existe una vía en mamíferos para convertir el acetil-CoA en OAA (precursor de glucosa)

e) El acetil-CoA en el ciclo de Krebs se consume completamente como CO_2

3.11.14. (B5). Evalúe las razones por las que la HMG-CoA reductasa es el principal punto de regulación de la síntesis de colesterol.

a) Es la única reacción irreversible de la vía

b) El producto mevalonato es tóxico si se acumula

c) El colesterol libre inhibe su actividad y promueve su degradación (control a corto y largo plazo)

d) Está sujeta a una compleja regulación transcripcional a través de SREBP

e) La inhibición de esta enzima produce ácidos biliares

3.11.15. (B5). Evaluando los mecanismos de regulación de la HMG-CoA reductasa (paso limitante en la síntesis de colesterol), ¿qué afirmación(es) describe(n) una forma correcta de control de esta enzima?

a) El colesterol actúa sobre proteínas de membrana (SCAP/SREBP) para reprimir la transcripción del gen de la reductasa

b) La insulina la inactiva por fosforilación a través de una quinasa

c) La AMPK la activa por desfosforilación, indicando bajo estado energético

d) El aumento de la concentración de colesterol en el RE promueve la degradación proteolítica de la enzima

e) El glucagón la inactiva al mantenerla fosforilada mediante la AMPK o la PKA

3.11.16. (B6). Un nutricionista diseña una dieta para un paciente con hipercolesterolemia familiar leve. Evaluando las rutas metabólicas, ¿Qué componente(s) nutricional(es) debería(n) ser prioritario(s) para reducir el colesterol plasmático?

a) Aumentar la ingesta de fibra soluble para secuestrar y promover la excreción de sales biliares

b) Aumentar la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) que tienen efectos antiinflamatorios y pueden reducir la síntesis hepática de VLDL

c) Aumentar la ingesta de colesterol de la dieta

d) Reducir drásticamente la ingesta de AG de cadena corta (C4–C8)

e) Reducir la ingesta de carbohidratos simples para limitar la producción hepática de acetil-CoA y, por ende, de VLDL y colesterol

3.11.17. (B5). En relación con la síntesis de lípidos de membrana y derivados isoprenoides, evalúe la veracidad de las siguientes implicaciones metabólicas y clínicas:

a) El diseño de un antibiótico que inhiba la formación de CDP-diacilglicerol sería selectivo contra bacterias y levaduras, sin afectar la síntesis de glicerofosfolípidos en el tejido humano

b) El tratamiento con estatinas reduce el colesterol plasmático principalmente porque bloquea la captación de LDL mediante la degradación proteolítica de sus receptores

c) Un aumento sostenido en la relación insulina/glucagón favorece la síntesis de colesterol al promover el estado de desfosforilación de la HMG-CoA reductasa

d) En pacientes con déficit de 21-hidroxilasa, la incapacidad de sintetizar cortisol provoca un desvío metabólico de los precursores hacia la síntesis de andrógenos

e) La administración de fibra soluble reduce la colesterolemia al interferir en la recirculación de ácidos biliares, forzando al hígado a consumir colesterol endógeno para reponerlos

TEMA 3. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: absorción, transporte y movilización (lipólisis)

PC3.1. (B1). Mencione la lipoproteína encargada de transportar los lípidos dietéticos recién absorbidos desde el intestino.

Respuesta: *La lipoproteína encargada de transportar los lípidos dietéticos es el quilomicrón.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de un nombre clave en la ruta de absorción de lípidos.

PC3.2. (B3). En el adipocito, ¿cuál es el mecanismo de transducción de señales (segundo mensajero y fosforilación) que activa la lipólisis?

Respuesta: *El glucagón o la adrenalina se unen al receptor, activando la ruta cAMP. El cAMP es el segundo mensajero que activa la PKA. La PKA fosforila (activa) la lipasa sensible a hormonas (HSL), iniciando la lipólisis.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la ruta de señalización para describir el mecanismo (hormona →II Mensajero →PKA→HSL).

PC3.3. (B6). Diseñe el destino metabólico de los dos productos de la lipólisis: ácidos grasos y glicerol. Explique dónde se utilizan y por qué no pueden invertirse (es decir, glicerol a ácidos grasos).

Respuesta: *Los ácidos grasos viajan unidos a la albúmina y se oxidan en la mitocondria (β-oxidación) para obtener energía. El glicerol va al hígado para la gluconeogénesis. Las vías no pueden invertirse porque el hígado no puede reconvertir el glicerol de nuevo en los ácidos grasos de cadena larga porque el glicerol no puede generar ácidos grasos por sí mismo.*

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar el flujo de los dos productos de la lipólisis y justificar su destino en función de la capacidad enzimática de los tejidos.

II. Concepto clave: β-oxidación y regulación

PC3.4. (B1). ¿Cuál es el compartimento celular donde ocurre la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y qué molécula transporta los ácidos grasos activados a ese compartimento?

Respuesta: *Ocurre en la matriz mitocondrial. La molécula que los transporta es la carnitina.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la ubicación celular y la molécula transportadora de la β-oxidación.

PC3.5. (B4). ¿Qué enzima de la lanzadera de carnitina actúa como el principal punto de control de la β-oxidación? Analice la función de esta enzima al ser inhibida.

Respuesta: *La enzima principal de control es la carnitina aciltransferasa I (CAT I). Su inhibición por el efector alostérico malonil-CoA (producto de la Lipogénesis) detiene el transporte de ácidos grasos a la mitocondria, asegurando que la β-oxidación y la Lipogénesis no ocurran simultáneamente*.

Bloom: B4, analizar. Requiere identificar el punto de control y desglosar cómo su inhibición afecta el flujo metabólico general y la regulación recíproca.

PC3.6. (B5). Un paciente tiene una deficiencia de vitamina B_{12} (cofactor esencial de la metilmalonil-CoA mutasa). Evalúe las consecuencias metabólicas en la oxidación de los ácidos grasos de cadena impar y el impacto energético.

Respuesta: *La deficiencia impediría la conversión de propionil-CoA a succinil-CoA (mediante la metilmalonil-CoA mutasa), causando acumulación de intermediarios metabólicos que podrían ser tóxicos. El impacto energético no sería total, ya que la mayor parte de la energía proviene del acetil-CoA, pero se perdería la contribución de los 3 carbonos finales de los AG impares a través del ciclo de Krebs*.

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el impacto de un fallo de cofactor en una vía específica (oxidación de AG impares) y predecir las consecuencias metabólicas y energéticas.

III. Concepto clave: biosíntesis de lípidos y acetil-CoA

PC3.7. (B1). ¿Cuál es el paso limitante de la biosíntesis de ácidos grasos y qué enzima lo cataliza?

Respuesta: *El paso limitante es la formación de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. La enzima que lo cataliza es la acetil-CoA carboxilasa (ACC)*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación del paso y la enzima clave de la lipogénesis.

PC3.8. (B3). ¿Mediante qué forma molecular y lanzadera sale el acetil-CoA de la matriz mitocondrial al citosol para la biosíntesis de ácidos grasos?

Respuesta: *El acetil-CoA se condensa con el oxalacetato (OAA) para formar citrato. El citrato se transporta al citosol a través de la lanzadera de citrato (transportador de tricarboxilato). En el citosol, la citrato liasa rompe el citrato para regenerar acetil-CoA*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la ruta de transporte intermembrana del acetil-CoA y nombrar la molécula y la lanzadera.

PC3.9. (B4). La insulina activa la acetil-CoA carboxilasa (ACC) por desfosforilación. Analice cómo este cambio en la ACC afecta indirectamente a la β-oxidación y por qué.

Respuesta: *La activación de la ACC aumenta la producción de malonil-CoA. El malonil-CoA es un potente inhibidor alostérico de la carnitina aciltransferasa I (CAT I), deteniendo el transporte de ácidos grasos a la mitocondria. Así, la insulina promueve el almacenamiento (lipogénesis) e inhibe la oxidación (catabolismo).*

Bloom: B4, analizar. Requiere desglosar la cascada de regulación hormonal (insulina→ACC) y su consecuencia indirecta y recíproca en una ruta opuesta (ACC→malonil-CoA→CAT I→β-oxidación).

IV. Concepto clave: cetogénesis y lípidos complejos

PC3.10. (B1). ¿En qué órgano se sintetizan los cuerpos cetónicos y por qué ese órgano no puede consumirlos para obtener energía?

Respuesta: *Se sintetizan en el hígado. El hígado no puede consumirlos porque carece de la enzima tioforasa (3-cetoácido-CoA transferasa), necesaria para activar el acetoacetato.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la ubicación de la ruta y la enzima limitante del consumo en el hígado.

PC3.11. (B3). ¿Cuál es el intermediario común que comparten las vías de síntesis de triacilgliceroles (TAG) y glicerofosfolípidos?

Respuesta: *El intermediario común que comparten ambas vías es el ácido fosfatídico.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de las rutas de biosíntesis de lípidos complejos para identificar el punto de convergencia.

PC3.12. (B4). ¿Cuál es la causa metabólica directa del desvío de acetil-CoA a cetogénesis durante el ayuno prolongado?

Respuesta: *La causa directa es que el oxalacetato (OAA), necesario para que el acetil-CoA entre al Ciclo de Krebs, se desvía a la gluconeogénesis en el hígado. Esto provoca un "atasco" de acetil-CoA que solo tiene la opción de convertirse en cuerpos cetónicos para ser exportado.*

Bloom: B4, analizar. Requiere desglosar la conexión entre la gluconeogénesis (supervivencia) y la cetogénesis (exportación) a través del OAA.

V. Concepto clave: biosíntesis y regulación del colesterol

PC3.13. (B1). ¿Cuál es el paso limitante y la enzima clave de la biosíntesis de colesterol?

Respuesta: *El paso limitante es la formación de mevalonato. La enzima clave es la HMG-CoA reductasa*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación del paso y la enzima clave de la biosíntesis de colesterol.

PC3.14. (B4). Mencione dos tipos de moléculas biológicas derivadas directamente del colesterol y analice brevemente su función crucial en el organismo.

Respuesta: *1) Hormonas esteroideas (p. ej. cortisol, testosterona): son mensajeros químicos esenciales que controlan el metabolismo, el estrés, y las características sexuales. 2) Ácidos biliares (o sales biliares): son cruciales para la digestión y absorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino*.

Bloom: B4, analizar. Requiere nombrar derivados y explicar su función sistémica vital.

PC3.15. (B5). El colesterol libre (producto) inhibe su propia síntesis. Evalúe el mecanismo de acción de las estatinas (fármacos) para reducir el colesterol en sangre a corto y largo plazo, basándose en la regulación de la enzima clave.

Respuesta: *Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, reduciendo inmediatamente la síntesis hepática de colesterol. A largo plazo, una baja concentración de colesterol desencadena la síntesis de receptores de LDL en la superficie celular, lo que aumenta la captación de LDL (colesterol "malo") del torrente sanguíneo, reduciendo así los niveles circulantes*.

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el efecto del fármaco en dos niveles de regulación: la inhibición directa de la enzima y el efecto compensatorio en la expresión del receptor.

VI. Concepto clave: elongación, insaturación y TAG

PC3.16. (B1). ¿Cuál es el límite en la posición de los dobles enlaces que las desaturasas de mamíferos pueden introducir, y por qué esto hace que los omega-3 y omega-6 sean esenciales?

Respuesta: *Las desaturasas de mamíferos solo pueden introducir dobles enlaces hasta la posición carbono 9 (Δ^9). Esto hace que los omega-3 y omega-6 sean esenciales porque requieren insaturaciones en posiciones más allá de C9 que el organismo no puede sintetizar*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la limitación enzimática y su consecuencia nutricional.

PC3.17. (B2). ¿Qué función cumplen las sales biliares en la digestión de los triacilglicéridos y por qué son necesarias?

Respuesta: *Las sales biliares actúan como detergentes/emulsionantes. Son necesarias porque fragmentan los TAG (lípidos insolubles) en gotitas más pequeñas, aumentando la superficie de contacto para que las lipasas puedan actuar eficientemente en el medio acuoso intestinal.*

Bloom: B2, comprender. Requiere describir la función de las sales biliares en términos de solubilidad y accesibilidad enzimática.

PC3.18. (B3). Describe el proceso por el cual la insulina regula la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y cómo esto se relaciona con la síntesis de triacilgliceroles (TAG).

Respuesta: *La insulina activa la ACC mediante desfosforilación, un proceso que es señal de abundancia. La ACC produce malonil-CoA, el precursor de los ácidos grasos. Estos ácidos grasos se esterifican con el glicerol-3-fosfato para formar TAG, promoviendo el almacenamiento de energía en el tejido adiposo*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la acción hormonal para describir la activación de la enzima clave y cómo esto afecta la síntesis del producto final (TAG).

TEMA 3. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
3.1.1.	a, b, c	B2	Identificar los componentes clave (lipasas, sales biliares, lipoproteínas) que participan en la asimilación/digestión de grasas.
3.1.2.	a, b, d	B3	Aplicar la función de las sales biliares (emulsión) y predecir el efecto de un bloqueo (cálculo biliar) en la asimilación de grasas.
3.1.3.	a, b, c	B2	Identificar los diferentes mecanismos y fuentes para la obtención de grasas disponibles para el metabolismo.
3.1.4.	c, d	B3	Aplicar el conocimiento de la función de los conductos biliares (emulsión) para predecir el impacto de la fibrosis quística en la asimilación de grasas.
3.1.5.	e	B1	Recordar la función específica de la apolipoproteína ApoCII en la activación de la Lipoprotein Lipasa.
3.1.6.	b	B1	Recordar la definición de lipoproteínas como complejos de lípidos y proteínas de transporte.
3.1.7.	b	B1	Recordar las propiedades fisicoquímicas de los quilomicrones (gran tamaño, baja densidad).
3.1.8.	c	B1	Recordar la función principal de la ApoB48 en los quilomicrones (secreción y estructura).
3.1.9.	a	B3	Aplicar la función de la ApoCII (activación de LPL) para predecir la consecuencia de su déficit en la hidrólisis de TAG.
3.1.10.	d, e	B4	Analizar las apolipoproteínas responsables del reconocimiento por el hígado (ApoB100, ApoE) y seleccionarlas para un diseño artificial.
3.1.11.	b, c, e	B5	Evaluar las consecuencias funcionales de un déficit de ApoB48 (ausencia de quilomicrones) en la nutrición (asimilación de grasas, vitaminas liposolubles, esteatorrea).
3.1.12.	a, c, e	B5	Evaluar la función de las lipoproteínas, distinguiendo el origen de VLDL (hígado), su destino (entrega de TAG) y la función de LDL (entrega de colesterol) y ApoB100.
3.1.13.	a, c, e	B6	Diseñar estrategias farmacológicas (inhibición de lipasa pancreática, secuestro de sales biliares, inhibición de ACAT) para reducir la absorción de grasas de la dieta (Quilomicrones).
3.2.1.	a	B1	Recordar la forma de transporte de lípidos insolubles (lipoproteínas).
3.2.2.	b, e	B2	Comprender que la movilización de grasas, inducida por glucagón, implica la activación de lipasas (la inactivación es incorrecta). La e también es incorrecta: la α-oxidación peroxisomal actúa sobre AG ramificados; el acortamiento de AG de cadena muy larga corresponde a la β-oxidación peroxisomal.
3.2.3.	b	B1	Recordar que los Triglicéridos (TAG) son la principal reserva energética.
3.2.4.	c	B2	Comprender la cascada de activación de la lipólisis por PKA (fosforilación/activación de HSL y fosforilación de perilipina para activar ATGL).
3.2.5.	a, d, e	B2	Identificar los efectos de la adrenalina (vía Proteína G/AC/cAMP) y los productos y pasos de la lipólisis (liberación de glicerol, fosforilación de perilipina).
3.2.6.	d, e	B4	Analizar el papel regulador de la fosforilación de Perilipina (activación de ATGL y HSL) y predecir el impacto de su déficit.
3.2.7.	d	B3	Aplicar el conocimiento de que solo el glicerol de la lipólisis es precursor de la gluconeogénesis.
3.2.8.	b, c, e	B6	Diseñar un fármaco que favorezca la β-oxidación: ↑ Lipólisis (↑AMPc), ↓ Biosíntesis (↓ACC) y ↑ Transporte mitocondrial (↑CAT I).
3.2.9.	b, d, e	B4	Analizar las funciones esenciales de HDL: transporte reverso de colesterol, esterificación por LCAT y el papel de CETP en el intercambio de lípidos y Apo.
3.2.10.	b, d, e	B6	Diseñar un estado metabólico anómalo (alta ATP + lipólisis) mediante modificaciones genéticas (HSL constitutiva, Gsa activa) o farmacológicas (inhibición de fosfodiesterasa) que hiperactiven la cascada de cAMP/PKA/HSL.

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
3.3.1.	c	B3	Aplicar la regla para AG impares: 2n−3 ciclos; (n − 3)/2 ciclos; (n − 3)/2 acetil-CoA
3.3.2.	c	B3	Calcular el ATP neto para C16:0 (7 ciclos → 7 $FADH_2$ y 7 NADH) y 8 acetil-CoA → total 108 ATP.
3.3.3.	b	B3	Calcular el acetil-CoA total: 8 + 9 + 10 = 27 acetil-CoA
3.3.4.	a, c, e	B4	Analizar la β-oxidación de AG insaturados: identificar enzimas accesorias requeridas (enoil-CoA isomerasa), el impacto energético (evitar $FADH_2$) y el número de ciclos completos (8).
3.3.5.	b, c, d	B5	Evaluar el cálculo del rendimiento energético del palmitato (C16), validando la cantidad de acetil-CoA (8), ciclos (7) y la producción de NADH/$FADH_2$.
3.3.6.	a, c, d	B6	Diseñar una estrategia para aumentar la β-oxidación muscular, enfocándose en la regulación clave (PPARa) y la desinhibición de la CAT I (reduciendo malonil-CoA con un inhibidor de ACC2).
3.3.7.	a, c, d	B6	Diseñar un protocolo diagnóstico para un déficit enzimático (MCAD), identificando las consecuencias metabólicas directas (acumulación de acilcarnitinas C6-C10) e indirectas (hipoglucemia, baja cetogénesis) en ayuno.
3.3.8.	c, d	B3	Aplicar el conocimiento de la ruta de propionil-CoA para predecir que su déficit afectaría la oxidación de AG impares y causaría la acumulación de metilmalonil-CoA.
3.3.9.	a	B1	Recordar el producto final de la β-oxidación de un ácido graso de cadena impar (propionil-CoA, 3 carbonos).
3.3.10.	a	B1	Recordar la localización subcelular principal de la β-oxidación (matriz mitocondrial).
3.3.11.	b	B1	Recordar el orden secuencial de los pasos: Activación → Transporte → Oxidación.
3.3.12.	a	B1	Recordar la función esencial de la carnitina en el transporte de acil-CoA a la matriz mitocondrial.
3.3.13.	b	B1	Recordar los productos directos de cada ciclo de β-oxidación de cadena par (acetil-CoA y poder reductor).
3.3.14.	d	B1	Recordar que el producto final de la β-oxidación, y su unidad de C2, es el acetil-CoA.
3.3.15.	b, d	B5	Evaluar y comparar el rendimiento energético de la oxidación de lípidos (mayor grado de reducción) frente a glúcidos.
3.3.16.	b	B2	Comprender la reacción de activación de AG, incluyendo el consumo de 2 enlaces de alta energía (ATP→AMP+$2P_i$).
3.3.17.	c	B1	Recordar el orden secuencial de las 4 enzimas del ciclo de la β-oxidación.
3.3.18.	d	B1	Recordar el orden completo de la oxidación de AG: Activación, Transporte y Ciclo de β-oxidación (que incluye las 4 enzimas).
3.3.19.	d	B3	Aplicar la fórmula de β-oxidación para calcular productos y ciclos para un AG C4 (4/2 = 2 acetil-CoA; 4/2 − 1 = 1 ciclo)
3.3.20.	e	B3	Aplicar la fórmula de β-oxidación para calcular productos y ciclos para un AG C14 (14/2 = 7 acetil-CoA; 14/2 − 1 = 6 ciclos)
3.3.21.	d	B3	Calcular productos y poder reductor para un AG C6 (6/2 = 3 acetil-CoA; 6/2 − 1 = 2 NADH y 2 $FADH_2$)
3.3.22.	d	B3	Aplicar la fórmula de β-oxidación para calcular productos y ciclos para un AG C24 (24/2 = 12 acetil-CoA; 24/2 − 1 = 11 ciclos)
3.3.23.	c, d, e	B2	Identificar las localizaciones subcelulares de las diferentes oxidaciones de AG y la necesidad de enzimas accesorias.
3.3.24.	a, e	B3	Aplicar la regulación de la β-oxidación por la insulina (↑ACC→↑malonil-CoA→↓CAT I) para concluir que la suplementación con carnitina no será efectiva.
3.3.25.	d	B3	Aplicar la regulación hormonal (glucagón/hipoglucemia) sobre la ACC (inactivación) y el consecuente efecto sobre la CAT I (desinhibición → oxidación).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
3.3.26.	a, b	B3	Aplicar la regulación hormonal (insulina/hiperglucemia) sobre la ACC (activación) y el consecuente efecto sobre la CAT I (inhibición → biosíntesis).
3.3.27.	b, d	B4	Analizar las consecuencias de una pérdida de regulación de la CAT I (oxidación constante), lo que llevaría a la disminución de grasas y aumento de cuerpos cetónicos.
3.3.28.	b, e	B1	Recordar que el glicerol del TAG y, en los AG de cadena impar, el propionil-CoA (vía succinil-CoA) son los únicos sustratos de la gluconeogénesis procedentes de los lípidos en mamíferos.
3.3.29.	c, e	B2	Comprender que el acetil-CoA generado no es glucogénico y que el glicerol se libera principalmente en el adipocito.
3.3.30.	b, e	B3	Calcular el ATP neto de la oxidación completa del propionil-CoA: –1 ATP consumido + 1 GTP + 1 $FADH_2$ (1,5) + 2 NADH (5) + 1 ATP (piruvato quinasa) + 10 ATP del acetil-CoA = 17,5 ATP.
3.3.31.	b	B3	Calcular el rendimiento de acetil-CoA (12/2 = 6), NADH y $FADH_2$ (12/2 – 1 = 5)
3.3.32.	e	B3	Aplicar la función de la CAT II (regenerar acil-CoA en la matriz) para predecir el metabolito que se acumula en su déficit (acilcarnitina).
3.4.1.	d	B2	Identificar una excepción a la regla general de la β-oxidación. Requiere relacionar la estructura del sustrato (ácido graso monoinsaturado) con la especificidad de las enzimas de la ruta.
3.4.2.	b	B4	Analizar el mecanismo de la Δ^3-enoil-CoA isomerasa (cambiar cis→trans y mover el doble enlace).
3.4.3.	c, d	B4	Analizar que el déficit de la 2,4-dienoil-CoA reductasa bloquearía la β-oxidación de AG poliinsaturados.
3.4.4.	c, d, e	B5	Evaluar que la 2,4-dienoil-CoA reductasa solo afecta a AG con más de un doble enlace (poliinsaturados).
3.4.5.	a, c, e	B5	Evaluar y diferenciar la β-oxidación mitocondrial de la peroxisomal, destacando la función peroxisomal (acortar C20+), en la que los electrones pasan al O_2 (H_2O_2) y la energía se disipa como calor, y la necesidad de exportar acetil-CoA.
3.4.6.	d, e	B4	Analizar la necesidad de enzimas accesorias (isomerasa y reductasa) para la oxidación de AG poliinsaturados.
3.4.7.	b, e	B6	Justificar la diferencia de rendimiento energético (↓$FADH_2$) en AG insaturados debido a la omisión de la acil-CoA deshidrogenasa por acción de la isomerasa.
3.5.1.	d	B1	Recordar la localización de la síntesis de cuerpos cetónicos: mitocondria del hepatocito.
3.5.2.	e	B1	Recordar la composición de los cuerpos cetónicos: acetoacetato, β-hidroxibutirato y acetona.
3.5.3.	d	B2	Comprender que la cetogénesis es inducida por alta β-oxidación y baja glucosa/OAA (ayuno, diabetes, ejercicio prolongado).
3.5.4.	c	B2	Comprender que el ayuno prolongado conduce a la sobreproducción de acetil-CoA y OAA insuficiente, induciendo la cetogénesis.
3.5.5.	b, d, e	B2	Comprender que la cetoacidosis diabética se debe a la sobreproducción de acetil-CoA por β-oxidación constante (ACC inactiva) y la acumulación de ácidos en sangre.
3.5.6.	d, e	B4	Analizar las condiciones hepáticas: Tioforasa (enzima de consumo) inactiva en el hígado y baja demanda energética para exportar cuerpos cetónicos.
3.5.7.	e	B3	Aplicar el conocimiento de que el D-β-hidroxibutirato es el cuerpo cetónico más abundante que atraviesa la barrera hematoencefálica y es oxidado.
3.5.8.	b, e	B5	Evaluar que la acidosis es causada por la producción de ácidos débiles (acetoacetato y β-hidroxibutirato) en exceso.
3.5.9.	a, b, d	B5	Evaluar la patología de la cetoacidosis diabética, correlacionando la falta de insulina con la hiperactivación de la lipólisis, la desinhibición de CAT I y el exceso de acetil-CoA que no puede entrar al ciclo de Krebs (falta de OAA).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
3.5.10.	a, d, e	B6	Diseñar una fuente de energía cerebral no cetónica alternativa: establecer los requisitos estructurales (pequeña, hidrosoluble para cruzar BHE) y metabólicos (conversión a acetil-CoA para alta energía).
3.6.1.	a	B1	Recordar que el acetil-CoA forma citrato para poder salir de la mitocondria hacia el citosol.
3.6.2.	d	B1	Recordar que el transporte se realiza mediante la lanzadera de citrato.
3.6.3.	c, d	B2	Comprender la reacción de la citrato liasa citosólica: Citrato→acetil-CoA+OAA con consumo de ATP.
3.6.4.	b, c, e	B3	Aplicar las vías de retorno del OAA citosólico: malato→piruvato (vía enzima málica con NADPH y PEP carboxiquinasa).
3.6.5.	a, c, d	B4	Analizar las consecuencias de un bloqueo en la lanzadera de citrato: acumulación de acetil-CoA mitocondrial, inhibición de PDH por ese exceso y desvío del acetil-CoA a la cetogénesis.
3.7.1.	c	B1	Recordar que la FAS animal sintetiza el ácido palmítico (C16:0).
3.7.2.	a, b, c	B1	Recordar que el malonil-CoA se forma por acetil-CoA carboxilasa, con biotina y adición de CO_2.
3.7.3.	d	B1	Recordar que la unidad de C2 se incorpora como malonil-CoA.
3.7.4.	b	B1	Recordar que el donador de electrones en la biosíntesis (reducciones) es el NADPH.
3.7.5.	e	B2	Comprender que el C16 se libera de la FAS mediante una reacción de hidrólisis (actividad tioesterasa).
3.7.6.	c	B1	Recordar que la biotina es el cofactor de las carboxilasas (ACC).
3.7.7.	c, d	B2	Describir el mecanismo de la FAS: adición de unidades C2 a partir de malonil-CoA y necesidad de NADPH.
3.7.8.	c	B3	Aplicar la función de la citrato liasa (genera acetil-CoA citosólico) para predecir que su inhibición afecta la biosíntesis de AG.
3.7.9.	c, d	B4	Analizar que el déficit de NADPH impediría las reacciones de reducción de la FAS, reduciendo drásticamente la síntesis.
3.7.10.	c, d, e	B3	Determinar el gasto energético por ciclo de FAS: 1 ATP (previo para malonil-CoA) y 2 NADPH (reducciones).
3.8.1.	a, e	B1	Recordar la capacidad del hepatocito de introducir insaturaciones (desaturasas), pero con la limitación de no ir más allá del carbono 9.
3.8.2.	b	B2	Describir el mecanismo de las oxidasas de función mixta (oxidan dos sustratos y reducen O_2 a H_2O).
3.8.3	c, e	B2	Comprender que la limitación biosintética (no Δ^{12} ni Δ^{15}) hace que omega-3 y omega-6 sean esenciales.
3.8.4.	b, d	B4	Analizar la inhibición de las elongasas: ↓ AG largos (C18,C20) y ↑ acumulación del producto C16:0.
3.9.1.	b	B4	Analizar la regulación hormonal: la insulina activa la ACC por desfosforilación (favorece la biosíntesis).
3.9.2.	b, e	B4	Analizar la regulación de la β-oxidación: el malonil-CoA inhibe la CAT I (bloqueo primario) y la concentración de acil-CoA (disponibilidad de sustrato) también influye.
3.9.3.	d, e	B4	Analizar la regulación alostérica de la ACC: citrato (activador) y acil-CoA de cadena larga (inhibidor).
3.9.4.	a, c, d	B6	Diseñar una estrategia de inhibición de TAG/colesterol: ↓insulina (↓ACC), ↑acil-CoA (↓ACC) e ↓HMG-CoA reductasa.
3.9.5.	c, d, e	B4	Analizar la regulación coordinada bajo ayuno/glucagón (↓ACC por fosforilación →↑CAT I).
3.9.6.	b, d, e	B4	Analizar la regulación coordinada bajo dieta rica en carbohidratos/insulina (↑ACC activa →↓CAT I).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
3.10.1.	b, d	B2	Describir las similitudes estructurales y de síntesis: glicerol + 2 AG y el precursor ácido fosfatídico.
3.10.2	d	B1	Recordar el intermediario común: ácido fosfatídico.
3.10.3	d	B1	Recordar el precursor común: ácido fosfatídico (dos ácidos grasos y un glicerol-P).
3.10.4	a, e	B3	Aplicar los dos mecanismos de activación con CDP: activación del ácido fosfatídico o activación de la cabeza polar.
3.10.5	a, d	B6	Diseñar una estrategia para aumentar PC: asegurar precursores (diacilglicerol, CDP-colina) y alta actividad de la fosfatidilcolina sintasa.
3.10.6.	a, c, d	B5	Evaluar la regulación de la biosíntesis de TAG en estado postprandial: activación por insulina y citrato de la ACC, y acoplamiento con la glucólisis (vía NADH, G3P).
3.10.7.	a, c, d	B6	Diseñar una cepa sin síntesis de TAG/Fosfolípidos: identificar los puntos de bloqueo más críticos de la vía del glicerol-3-fosfato (GPAT, Lipina, DGAT).
3.11.1.	d, e	B1	Recordar los precursores de la vía del mevalonato: acetil-CoA→acetoacetil-CoA→HMG-CoA→mevalonato.
3.11.2.	d	B3	Aplicar la secuencia de la vía: el HMG-CoA se deriva del acetil-CoA.
3.11.3.	b, d	B2	Identificar los derivados del colesterol: hormonas esteroideas y ácidos biliares.
3.11.4.	a, c	B2	Describir la biosíntesis del colesterol: paso limitante (HMG-CoA reductasa) y alto coste energético (~18 ATP).
3.11.5.	b	B1	Recordar que las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol.
3.11.6.	a	B1	Recordar el paso limitante: síntesis de mevalonato catalizada por la HMG-CoA reductasa.
3.11.7.	b	B2	Comprender que la regulación del colesterol depende de hormonas, estado energético y concentración de esteroles.
3.11.8.	b, c	B2	Describir la regulación de la HMG-CoA reductasa: insulina la activa por desfosforilación y el colesterol la inhibe y degrada.
3.11.9.	a	B3	Aplicar el efecto de las estatinas: ↓síntesis de colesterol→↑ receptores de LDL (para captar más colesterol de la sangre).
3.11.10.	c, e	B4	Analizar la ruta de síntesis: progesterona y cortisol se forman a partir de colesterol por acortamiento de cadena e hidroxilación.
3.11.11.	d	B3	Aplicar el conocimiento de que la vía principal de excreción del colesterol es la conversión a ácidos biliares.
3.11.12.	b, c, d	B4	Analizar las consecuencias de un bloqueo enzimático (21-hidroxilasa): ↓cortisol/aldosterona (b), acumulación de precursores (progesterona, 17-hidroxiprogesterona) (d) y su desvío hacia la síntesis de andrógenos (c).
3.11.13.	d, e	B5	Evaluar que la β-oxidación no es glucogénica en mamíferos porque el acetil-CoA no puede convertirse en OAA (ausencia del ciclo del glioxilato).
3.11.14.	c, d	B5	Evaluar las razones del control principal: la HMG-CoA reductasa está sujeta a un complejo control a corto y largo plazo (colesterol y SREBP).
3.11.15.	a, d, e	B5	Evaluar la compleja regulación de la HMG-CoA reductasa: represión transcripcional y degradación proteolítica por colesterol, e inactivación por fosforilación mediada por glucagón/AMPK.
3.11.16.	a, b, e	B6	Diseñar una dieta para hipercolesterolemia: seleccionar componentes nutricionales que actúen sobre las vías metabólicas clave (fibra → ↓sales biliares, ↓carbohidratos → ↓acetil-CoA/VLDL, AGPI → ↓VLDL).
3.11.17.	c, d, e	B5	Evaluar implicaciones de la síntesis de glicerofosfolípidos e isoprenoides: regulación hormonal de la HMG-CoA reductasa (c), desvío hacia andrógenos en el déficit de 21-hidroxilasa (d) y efecto de la fibra sobre la recirculación de ácidos biliares (e). La a es falsa porque los humanos también sintetizan CDP-diacilglicerol, y la b porque las estatinas aumentan los receptores de LDL.

Tema 4.

Ciclo de Krebs y ciclo del glioxilato

RESUMEN GENERAL

El metabolismo energético en condiciones aeróbicas se centraliza en la matriz mitocondrial, siendo la oxidación del piruvato la puerta de entrada principal al ciclo de Krebs (CK) y el punto donde convergen el catabolismo de glúcidos y aminoácidos.

La oxidación del piruvato y sus puntos de control

El piruvato, una molécula clave proveniente de la glucólisis o de aminoácidos glucogénicos (como la alanina o la serina), se transforma de manera irreversible en acetil-CoA mediante el complejo piruvato deshidrogenasa (CPD). Este complejo es dependiente de cinco coenzimas esenciales, destacando la tiamina pirofosfato (TPP) (derivada de la vitamina B1) para la reacción de descarboxilación.

La deficiencia de TPP o un defecto genético en el CPD (como en la enfermedad de Leigh) bloquea esta ruta, forzando al piruvato a desviarse hacia la fermentación láctica, lo que resulta en la acumulación de piruvato y lactato y la manifestación clínica de acidosis láctica.

El CPD es estrictamente regulado por modificación covalente. En condiciones de suficiencia energética (altas concentraciones de ATP y NADH), estas moléculas activan la piruvato deshidrogenasa quinasa. Esta quinasa fosforila el CPD, inactivándolo para frenar la entrada de

carbono al CK. Por el contrario, en deficiencia energética (alto ADP, Ca^{2+}), la quinasa se inhibe, permitiendo que el CPD se desfosforile y active.

El ciclo de Krebs: carácter anfibólico y regulación

El ciclo de Krebs o ciclo del ácido tricarboxílico (CK), que se localiza en la matriz mitocondrial, es la vía final de oxidación de los esqueletos de carbono, siendo el acetil-CoA el punto de entrada común para el catabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (Figura 4.1.).

Por cada molécula de acetil-CoA que se oxida, se genera un alto rendimiento energético: 3 NADH, 1 $FADH_2$ y 1 GTP (o ATP). Los electrones de NADH y $FADH_2$ se dirigen a la cadena de transporte de electrones (CTE) para la producción de ATP oxidativo.

Enzimas clave y puntos de control

El ciclo presenta tres reacciones esencialmente irreversibles que actúan como puntos clave de regulación:

1) Citrato sintasa: une acetil-CoA y oxalacetato (OAA) para formar citrato. Es inhibida por altas concentraciones de productos como ATP y NADH.
2) Isocitrato deshidrogenasa: cataliza la primera descarboxilación, generando NADH. Es el principal punto de control, siendo activada por ADP (baja energía) y Ca^{2+} (señal de actividad muscular), e inhibida por ATP y NADH.
3) α-cetoglutarato deshidrogenasa: cataliza la segunda descarboxilación. Al igual que el CPD, también es un complejo que requiere TPP. Su inhibición (por fármacos o mutación) provoca la acumulación de α-cetoglutarato.

Una enzima con localización especial es la succinato deshidrogenasa, que genera $FADH_2$ y es la única enzima del CK que se encuentra anclada a la membrana mitocondrial interna, formando parte del Complejo II de la CTE. Su inhibición por malonato lleva a la acumulación de succinato y a la reducción del flujo de electrones hacia la CTE. Por otro lado, la fumarasa cataliza la hidratación del fumarato a malato con alta estereoespecificidad; su deficiencia resulta en la acumulación de fumarato.

Consecuencias de la regulación y anaplerosis

El CK posee un carácter anfibólico, siendo vital no solo para la producción de energía, sino también para el aporte de intermediarios para la biosíntesis (rutas anabólicas). Por ejemplo, el succinil-CoA se desvía para la síntesis del grupo hemo, y el citrato se exporta al citosol para iniciar la lipogénesis.

La acumulación de citrato en el citosol actúa como una señal de alta energía, ejerciendo un doble efecto regulador: activa la acetil-CoA carboxilasa (estimulando la síntesis de ácidos grasos) e inhibe la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1) (frenando la glucólisis).

Para reponer los intermediarios desviados (reacciones catabólicas), existen las reacciones anapleróticas ("de relleno"). La más importante en el hígado es la conversión de piruvato a OAA por la piruvato carboxilasa. Esta enzima es crucial y se activa alostéricamente por un exceso de acetil-CoA, asegurando que siempre haya OAA disponible para iniciar el ciclo y evitar el estancamiento.

En un estado de ayuno prolongado o dieta cetogénica, el OAA es desviado a la gluconeogénesis para generar glucosa. Esta disminución de OAA en la mitocondria limita la entrada del acetil-CoA (proveniente de la β-oxidación), obligándolo a desviarse hacia la cetogénesis (producción de cuerpos cetónicos).

Hipoxia y toxicidad

En condiciones de hipoxia (baja disponibilidad de oxígeno) o intoxicación por cianuro (que bloquea la CTE), la reoxidación de NADH y $FADH_2$ se bloquea. Esto provoca la acumulación de estas coenzimas reducidas, lo que inhibe por producto a las deshidrogenasas del CK, ralentizando el ciclo y forzando la conversión de piruvato a lactato para intentar regenerar NAD^+ y mantener la glucólisis.

El ciclo del glioxilato: síntesis de azúcares a partir de grasas

El ciclo del glioxilato (CG) es una ruta metabólica crucial que permite la síntesis neta de carbohidratos a partir de acetil-CoA (derivado de la degradación de ácidos grasos) (Figura 4.1.). Esta vía es vital para plantas (especialmente durante la germinación de semillas) y microorganismos (como las bacterias patógenas que lo usan para sobrevivir en entornos pobres en glucosa dentro del huésped).

Mecanismo y ausencia en mamíferos

El CG es una variación del ciclo de Krebs que evita las dos etapas descarboxilativas (los pasos que liberan CO_2) del CK, permitiendo que el carbono se preserve para la biosíntesis. Dos moléculas de acetil-CoA entran al ciclo para generar finalmente una molécula de cuatro carbonos (OAA), que se desvía a la gluconeogénesis.

Para ello, requiere dos enzimas únicas, cuya presencia en un experimento confirmaría la activación de la ruta:

- Isocitrato liasa: rompe el isocitrato en succinato (que continúa en el CK) y glioxilato.
- Malato sintasa: condensa el glioxilato con una segunda molécula de acetil-CoA para formar malato, que se convierte en OAA.

La clave para entender esta ruta es que los mamíferos carecen de la isocitrato liasa y la malato sintasa. Esta ausencia enzimática explica por qué el acetil-CoA derivado de los ácidos grasos no es glucogénico en humanos.

La regulación de la elección entre el CK y el CG depende de la necesidad anabólica y la disponibilidad de acetato. Si se requiere biomasa, la isocitrato deshidrogenasa se inactiva (por fosforilación), desviando el isocitrato hacia la isocitrato liasa para impulsar el ciclo del glioxilato.

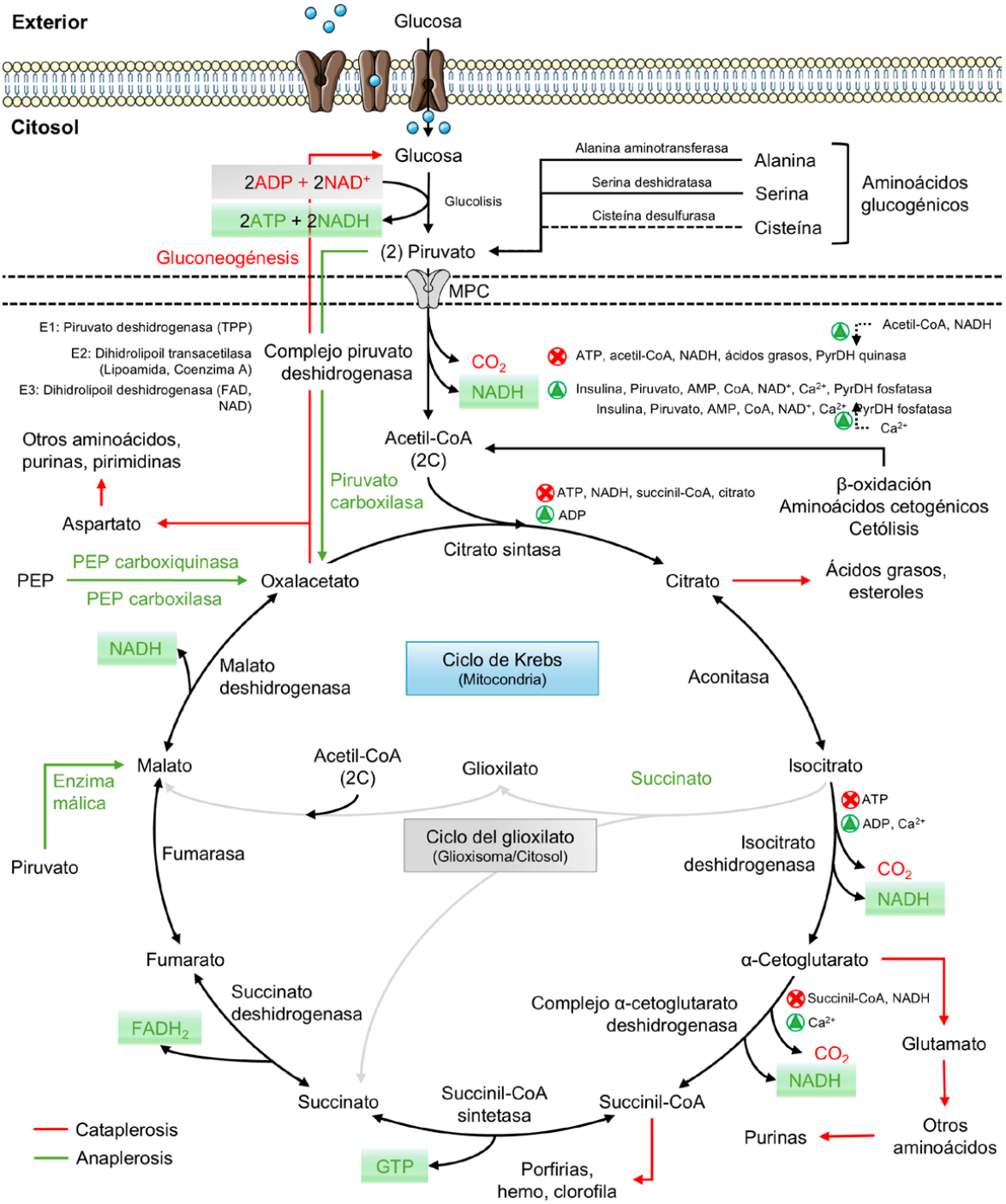


Figura 4.1. Integración del metabolismo central: Ciclo de Krebs, reacciones anapleróticas y cataplerótica. *Se detalla la entrada de sustratos vía piruvato deshidrogenasa y β-oxidación, así como la regulación de los puntos de control clave. Se diferencian las rutas de anaplerosis (en verde) y las de cataplerosis (en rojo), que desvían intermediarios hacia la síntesis de glucosa, aminoácidos, porfirinas y ácidos grasos. Además, se incluye la conexión con el ciclo del glioxilato (gris), permitiendo la síntesis neta de glucosa a partir de acetil-CoA en organismos específicos.*

RESUMEN EXTENDIDO

4.1. Papel central del ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs (CK), o ciclo del ácido tricarboxílico, constituye el epicentro de la bioenergética celular en organismos aeróbicos. Su importancia es estratégica debido a su naturaleza anfibólica: no solo actúa como la vía final común para la oxidación total de glúcidos, lípidos y proteínas (catabolismo), sino que también suministra precursores críticos para la síntesis de aminoácidos, grupos porfirínicos y bases nitrogenadas (anabolismo).

Ubicado en la matriz mitocondrial, el ciclo funciona como un sensor del estado energético. Para mantener su continuidad ante la retirada de intermediarios para la biosíntesis, el ciclo depende de las reacciones anapleróticas (o de relleno), que aseguran una concentración constante de metabolitos para que la producción de ATP no se detenga.

4.2. Oxidación del piruvato a acetil-CoA

El piruvato se sitúa en el corazón de esta red metabólica, actuando como el nexo que unifica las rutas degradativas del citosol con la maquinaria oxidativa de la mitocondria. Su versatilidad se manifiesta en la capacidad de canalizar esqueletos de carbono provenientes de distintas fuentes hacia un pool común:

- Origen glucolítico: como producto final de la degradación de la glucosa en el citoplasma.
- Origen proteico: a través de la degradación de aminoácidos glucogénicos específicos:
- Alanina: mediante una transaminación catalizada por la alanina aminotransferasa (ALT).
- Serina: a través de una deshidratación mediada por la serina deshidratasa.
- Cisteína: tras la eliminación de su grupo azufrado por acción de la cisteína desulfurasa (o vía cisteína aminotransferasa).

Una vez generado en el citosol, el piruvato accede a la matriz mitocondrial a través de un transportador específico (transportador de piruvato mitocondrial o MPC). En la matriz, el piruvato se somete a una descarboxilación oxidativa para convertirse en acetil-CoA, la molécula de entrada universal al ciclo. Esta reacción, catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa (CPD), es un paso irreversible y altamente regulado. Al ser el "punto de no retorno", este compromiso metabólico asegura que los carbonos se oxiden completamente a CO_2, vinculando definitivamente la glucólisis con la respiración celular.

El CPD se conforma de tres enzimas, E1, piruvato deshidrogenasa, E2, dihidrolipoil transacetilasa; y E3, dihidrolipoil deshidrogenasa. A su vez, requiere cinco coenzimas, siendo la tiamina pirofosfato (TPP, derivada de la vitamina B1) la que participa directamente en la descarboxilación y transferencia del grupo aldehído llevadas a cabo en la E1. El lipoato (ácido lipoico), en la E2, a su vez, se encarga del transporte de grupos acilo dentro del complejo. El ácido lipoico es sensible a toxinas como el arsénico (As^{3+}), que al unirse a sus grupos sulfhidrilo de la forma reducida de la lipoamida, bloquea la actividad del CPD. El mecanismo de acción del CPD es el siguiente:

1) E1 acepta un grupo aldehído de 2 C procedente del piruvato y lo une a la TPP, formando hidroxietil-TPP. El grupo carboxilo del piruvato se desprende en forma de CO_2.
2) El grupo aldehído se transfiere al brazo oscilante de lipoamida en E2, oxidándose a acetilo. Éste se une mediante un enlace tioéster de alta energía, que explica por qué luego el CoA-SH puede aceptar ese grupo.
3) El grupo acetilo se transfiere al CoA-SH, formándose acetil-CoA.
4) E3 oxida a la lipoamida reducida transfiriendo 2 H^+ al FAD.
5) El $FADH_2$ se oxida por el NAD^+, produciendo NADH.

El CPD es un punto de control estricto, regulado por el estado energético mediante modificación covalente (fosforilación/desfosforilación) y retroalimentación alostérica.

- Con suficiencia energética se inactiva. Cuando las concentraciones de ATP, NADH y acetil-CoA son altas (señal de abundancia), estas moléculas activan la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK). La PDK procede a fosforilar la subunidad E1 (piruvato deshidrogenasa) en sus residuos de serina, lo que resulta en la inactivación del CPD, frenando la producción de acetil-CoA para el ciclo de Krebs. El NADH y acetil-CoA también inhiben la enzima por retroalimentación alostérica directa.
- Con deficiencia energética se activa. Cuando el ATP es bajo, la PDK está inactiva, y se activa por Ca^{2+} (sobre todo en músculo) la piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP), que desfosforila al CPD, permitiendo su activación. Esto permite que una fosfatasa desfosforile y active el CPD, acelerando la entrada de carbono para la producción de energía.

Situaciones en las que se produzca un bloqueo de esta reacción, ya sea por una deficiencia congénita severa de la PDH, por un bloqueo por toxinas como el arsénico o por deficiencia en vitamina B1 (tiamina, que se necesita para la síntesis del cofactor TPP) conlleva a una disminución inmediata de acetil-CoA mitocondrial y la acumulación de piruvato. El piruvato se desvía al metabolismo anaeróbico, generando lactato y provocando acidosis metabólica. Es por ello que tanto el lactato, como el piruvato y la alanina (precursor fácil de piruvato) se puedan utilizar como marcadores para determinar un déficit en la función del PDH. No obstante, conviene recordar que, si las necesidades celulares lo requieren, el piruvato se puede volver a transformar en glucosa mediante la gluconeogénesis. Sin embargo, el acetil-CoA no se puede convertir en piruvato en animales, de ahí que éstos no puedan fabricar azúcares a partir de las grasas.

Una estrategia para mitigar el efecto de un déficit de PDH es la dieta cetogénica (rica en lípidos), que permite al organismo utilizar cuerpos cetónicos como fuente de acetil-CoA sin depender del PDH para generar energía para el cerebro. Farmacológicamente, el dicloroacetato (DCA) puede administrarse para inhibir la PDK, manteniendo activa la PDH residual.

Aunque la descarboxilación del piruvato es la fuente principal de acetil-CoA en condiciones de dieta rica en glúcidos, el organismo dispone de otras rutas críticas para asegurar el suministro de sustrato al ciclo de Krebs, especialmente en diferentes estados nutricionales o tejidos específicos:

- β-oxidación de ácidos grasos: es la fuente mayoritaria de acetil-CoA durante el ayuno prolongado o el ejercicio aeróbico sostenido. En la matriz mitocondrial, las cadenas de ácidos grasos se fragmentan secuencialmente en unidades de dos

carbonos. Cada ciclo de oxidación libera una molécula de acetil-CoA, que entra directamente al ciclo para maximizar la producción de ATP.

- Catabolismo de aminoácidos cetogénicos: los esqueletos de carbono de aminoácidos como la leucina y la lisina (estrictamente cetogénicos), junto con la isoleucina, triptófano, fenilalanina, tirosina y treonina (tanto glucogénicos como cetogénicos), pueden degradarse hasta acetil-CoA o acetoacetil-CoA. Esta ruta es vital para el aprovechamiento energético de las proteínas dietéticas o endógenas.
- Oxidación de cuerpos cetónicos (cetólisis): en tejidos extrahepáticos (como el músculo esquelético, el corazón o el cerebro en ayunas), el acetoacetato y el β-hidroxibutirato procedentes del hígado se reconvierten en acetil-CoA. Esto permite que estos órganos vitales mantengan el flujo del ciclo de Krebs cuando la disponibilidad de glucosa es baja.

Toda esta convergencia e interrelaciones metabólicas garantizan que, independientemente del combustible disponible (glúcidos, lípidos o proteínas), la célula pueda generar el mismo intermediario clave para alimentar la maquinaria oxidativa de la mitocondria.

4.3. Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs (CK), o ciclo del ácido tricarboxílico, es la vía metabólica central de la matriz mitocondrial en organismos aeróbicos. Actúa como el punto de convergencia para el catabolismo oxidativo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos, cuya finalidad es la oxidación completa del grupo acetilo del acetil-CoA a dos moléculas de CO_2.

Sin embargo, su importancia biológica reside en la conservación de la energía libre liberada durante estas oxidaciones. Por cada molécula de acetil-CoA oxidada, el ciclo genera:

- Poder reductor: 3 moléculas de NADH y 1 de $FADH_2$, que transportan los electrones hacia la cadena respiratoria.
- Energía química directa: 1 molécula de GTP (o ATP) mediante fosforilación a nivel de sustrato.

Además de su función energética, el ciclo posee un carácter anfibólico, ya que sus intermediarios sirven como precursores para diversas rutas biosintéticas. Es, por tanto, el motor del sistema oxidativo y la principal fuente de equivalentes reductores para la síntesis de ATP durante el metabolismo aeróbico.

El ciclo se inicia con la citrato sintasa, que une el acetil-CoA (la molécula de entrada común) con el oxalacetato (OAA) para formar citrato. A partir de allí, el citrato es transformado por la aconitasa en isocitrato.

Las reacciones de descarboxilación oxidativa son clave; las llevan a cabo la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa (CDH). La IDH convierte el isocitrato en α-cetoglutarato y genera la primera molécula de NADH, además de la primera molécula de CO_2 por descarboxilación oxidativa. El CDH convierte el α-cetoglutarato en succinil-CoA y genera el segundo NADH y CO_2. Al ser un complejo, requiere coenzimas como el TPP (tiamina pirofosfato), NAD^+ y lipoato. La inhibición de esta enzima provoca la acumulación de α-cetoglutarato.

Luego, la succinil-CoA sintasa genera succinato y la única molécula de alta energía del ciclo, el GTP (o ATP, dependiendo de la subunidad β de la enzima, que es la que confiere especificidad por el nucleótido). Posteriormente, el succinato se transforma en fumarato por la succinato deshidrogenasa, la cual genera $FADH_2$ y es la única enzima del CK anclada a la membrana mitocondrial interna (es el complejo II de la CTE). Esta enzima muestra estereoselectividad y su inhibición por el malonato provoca la acumulación de succinato y una reducción en el flujo de electrones a la CTE y, por tanto, de ATP oxidativo.

Finalmente, la fumarasa cataliza la hidratación con alta estereoespecificidad de fumarato a malato (su deficiencia acumula fumarato), y la malato deshidrogenasa regenera el OAA generando el tercer NADH. En total, por cada acetil-CoA, el ciclo produce 3 NADH, 1 $FADH_2$ y 1 GTP.

El CK se regula en sus tres reacciones esencialmente irreversibles: citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa (IDH) y α-cetoglutarato deshidrogenasa.

- Inhibición por alta energía: el ATP y el NADH actúan como inhibidores alostéricos de las enzimas deshidrogenasas clave (IDH y α-cetoglutarato deshidrogenasa) y de la citrato sintasa.
- Activación por baja energía: el ADP y el Ca^{2+} activan la IDH (y el Ca^{2+} activa a la α-cetoglutarato deshidrogenasa y a la PDH fosfatasa, que activa la PDH).
- Control de la entrada (PDH): la inactivación del CPD (piruvato deshidrogenasa) se debe principalmente a la fosforilación catalizada por la PDH quinasa en estados de alta energía (alto ATP, NADH y acetil-CoA). El exceso de acetil-CoA (como en una dieta cetogénica) activa la PDH quinasa, inactivando la PDH por fosforilación.

Si el ciclo de Krebs se bloquea se produce una acumulación de citrato y lipogénesis: un exceso de ATP inhibe la IDH, lo que provoca que el citrato se acumule y se exporte al citosol. Esto actúa como una señal de exceso de acetil-CoA mitocondrial, que: 1) activa la acetil-CoA carboxilasa (favoreciendo la lipogénesis); y 2) inhibe la PFK-1 (frenando la glucólisis). La inhibición de la aconitasa por fluorocitrato también provoca la acumulación de citrato.

Las condiciones de hipoxia, por el uso de desacoplantes o por bloqueo de la CTE (con cianuro, por ejemplo), conllevan el bloqueo de la CTE. En estas condiciones la reoxidación de NADH y $FADH_2$ se bloquea, provocando su acumulación. Esto inhibe las deshidrogenasas del CK por producto, ralentizando el ciclo y el ATP oxidativo, y favoreciendo el desvío del piruvato a lactato (fermentación láctica) en el citosol para regenerar NAD^+.

En células proliferativas y tumores (como los que dependen de la glutaminólisis), el rol del CK más relevante es aportar intermediarios para biosíntesis (carácter anfibólico). El metabolito que se incrementa principalmente a través de la glutaminólisis es el α-cetoglutarato, reforzando el ciclo.

La evaluación de la actividad del CK se puede realizar midiendo el consumo de O_2 y la producción de CO_2, cuantificando la relación NADH/NAD^+, o usando trazadores isotópicos de ^{13}C.

4.4. Carácter anfibólico del ciclo y reacciones anapleróticas

El ciclo de Krebs (CK) se clasifica como anfibólico porque no solo participa en el catabolismo (oxidación del acetil-CoA a CO_2), sino también en el anabolismo, al generar y proveer intermediarios útiles para biosíntesis. El proceso de extracción de intermediarios para la biosíntesis se denomina cataplerosis. En este sentido cabe destacar:

- El citrato y el malato se extraen de la mitocondria para el citosol. El citrato es el precursor esencial del acetil-CoA citosólico, necesario para la síntesis de lípidos y colesterol. El malato puede ser precursor de piruvato a través de la enzima málica.
- El α-cetoglutarato actúa como precursor para la síntesis de glutamato y otros aminoácidos por transaminación. La glutaminólisis (uso de glutamina por células proliferativas, como en el cáncer) alimenta el ciclo vía α-cetoglutarato, lo que refuerza el ciclo y provee precursores para la síntesis de aspartato y nucleótidos.
- El succinil-CoA es un precursor clave en la síntesis de porfirinas y el grupo hemo.
- El oxalacetato (OAA) es precursor de aspartato y otros aminoácidos, además de servir como sustrato para la gluconeogénesis.

La continua extracción (cataplerosis) de intermediarios del CK para rutas biosintéticas agotaría rápidamente la concentración de oxalacetato (OAA). Una baja concentración de OAA limitaría la condensación con acetil-CoA y, por lo tanto, frenaría el ciclo. Por esta razón, existen las reacciones anapleróticas (del griego, rellenar), que sirven para reabastecer el ciclo y mantener la concentración de OAA (el sustrato limitante). La enzima principal, pero no la única, relacionada con la anaplerosis es la piruvato carboxilasa (PC). Esta PC convierte piruvato en OAA. La PC es activada alostéricamente por un exceso de acetil-CoA. Esta activación asegura que si hay mucho combustible (acetil-CoA) listo para entrar al CK (o a la cetogénesis), haya suficiente OAA disponible para la condensación. No obstante, la PC no solo reabastece el CK, sino que también es el paso inicial y clave de la gluconeogénesis (GNG) al producir el OAA necesario.

Con ayuno prolongado y cetogénesis, el hígado, ante la necesidad de glucosa, hace que el OAA se desvíe masivamente hacia la gluconeogénesis. Esto provoca una disminución de OAA disponible para el CK, lo que a su vez limita la condensación con acetil-CoA. El exceso de acetil-CoA no consumido es entonces desviado a la cetogénesis (producción de cuerpos cetónicos). Si la PEPCK (enzima clave de la GNG) se inhibe en este estado, el OAA se acumularía en la mitocondria, pero el acetil-CoA seguiría desviándose a cetogénesis.

En tejido cardiaco y músculo, tejidos con alta oxidación de aminoácidos, el aspartato y el glutamato son fuentes anapleróticas cruciales, reabasteciendo el ciclo por transaminación (vía OAA o α-cetoglutarato).

El desabastecimiento de OAA en el CK (que puede ocurrir en ayuno) se puede compensar con la administración de precursores glucogénicos como el propionato (que entra vía succinil-CoA) o aminoácidos como aspartato/glutamato.

Aunque el CK se considera una vía aeróbica, en condiciones anaeróbicas prolongadas en mamíferos, el ciclo no se detiene porque dependa directamente del O_2, sino porque la CTE se bloquea, lo que impide la regeneración de NAD^+. El resultante acumulo de NADH inhibe las deshidrogenasas clave, ralentizando el CK. El organismo intenta compensar esto con la fermentación, que regenera NAD^+ en el citosol.

4.5. Ciclo del glioxilato

El ciclo del glioxilato es una ruta metabólica anabólica especializada, esencial en organismos como bacterias patógenas (ej., *Mycobacterium tuberculosis*) y semillas en germinación que dependen de las grasas almacenadas (lípidos) como única fuente de carbono y energía.

El objetivo principal del ciclo del glioxilato es la síntesis neta de carbohidratos (gluconeogénesis) a partir del acetil-CoA (dos carbonos, C2) derivado de la β-oxidación de ácidos grasos. Esto es crucial para la supervivencia en entornos pobres en glucosa (como el huésped para las bacterias o la oscuridad para la semilla en germinación), donde se necesita glucosa para la pared celular o el crecimiento.

El ciclo modifica el ciclo de Krebs (CK) para evitar las dos descarboxilaciones oxidativas (pérdida de CO_2) llevadas a cabo por la isocitrato deshidrogenasa y el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa en el CK, logrando una ganancia neta de intermediarios de carbono: entran dos moléculas de acetil-CoA (C2) y se obtiene una molécula de succinato (C4). Para ello el ciclo consta de dos enzimas únicas:

- Isocitrato liasa (IL): es la enzima clave. Rompe el isocitrato en succinato (C4, el producto que se salva de la oxidación) y glioxilato (C2). La pérdida de esta enzima (IL) bloquea el ciclo del glioxilato.
- Malato sintasa (MS): cataliza la condensación del glioxilato (C2) con una segunda molécula de acetil-CoA (C2) para formar malato (C4). La malato sintasa es un marcador confirmatorio de la ruta. Su eliminación impide la formación de malato y, por ende, la síntesis de carbohidratos a partir de grasas.

El flujo de carbono entre el CK y el ciclo del glioxilato se regula recíprocamente mediante el destino del isocitrato y la actividad de la isocitrato deshidrogenasa (IDH):

- Cuando la fuente de carbono es glucosa, la IDH se mantiene activa, dirigiendo el isocitrato al CK para oxidación completa.
- Cuando la fuente es acetato (de grasas), la IDH es fosforilada e inactivada por una quinasa específica. El isocitrato se desvía entonces a la isocitrato liasa (IL), activando el ciclo del glioxilato.

El ciclo se lleva a cabo en el glioxisoma (en plantas y hongos) o en el citosol (en bacterias). El succinato sale del glioxisoma/citoplasma y entra en la mitocondria. Allí, las enzimas del CK lo convierten en OAA, el cual se exporta al citosol para iniciar la gluconeogénesis (GNG) y sintetizar glucosa.

El ciclo del glioxilato no existe en mamíferos. Esta ausencia es la razón metabólica por la cual la β-oxidación de ácidos grasos (que produce acetil-CoA) no puede conducir a la síntesis neta de glucosa (GNG): por cada dos carbonos que entran al CK como acetil-CoA, dos carbonos se pierden inmediatamente como CO_2 en las descarboxilaciones, impidiendo una ganancia neta de OAA (precursor de la GNG).

TEMA 4. PREGUNTAS DE TIPO TEST

4.1. Papel central del ciclo de Krebs en el metabolismo intermediario

4.1.1. (B3). ¿Qué ocurrirá en un perro con deficiencia de vitamina B_1 (tiamina) ?

a) Disminuirá la β-oxidación

b) Se reducirá la actividad de la piruvato deshidrogenasa

c) Se acumularán piruvato y lactato en sangre

d) Mejorará la síntesis de glucógeno

e) Aumentará la fosforilación oxidativa

4.1.2. (B3). ¿Qué metabolito serviría como indicador en una analítica para confirmar una deficiencia de PDH?

a) Lactato

b) Oxalacetato

c) Piruvato

d) Alanina

e) Citrato

4.1.3. (B5). ¿Qué prueba de laboratorio confirmaría déficit de PDH en un paciente pediátrico?

a) pH sanguíneo alto

b) Acidosis láctica

c) Elevación de piruvato

d) Hiperglucemia

e) Aumento de GTP

4.2. Oxidación del piruvato a acetilCoA

4.2.1. (B1). ¿Qué enzimas permiten la generación de piruvato a partir de alanina y serina respectivamente?

a) Alanina y serina aminotransferasas, respectivamente

b) Alanina deshidratasa y serina aminotransferasa, respectivamente

c) Treonina deshidrogenasa, alanina aminotransferasa y serina dehidratasa, respectivamente

d) Alanina aminotransferasa y serina dehidratasa, respectivamente

e) Treonina aldolasa, aldehído deshidrogenasa y acetato tioquinasa

4.2.2. (B2) ¿Qué coenzima del complejo piruvato deshidrogenasa se encarga de la descarboxilación y transferencia del grupo aldehído (A) y del transporte de grupos acilo (B)?

a) El lipoato para A y el TPP para B

b) El NADH, tanto de A como de B

c) La tiamina pirofosfato (TPP) para A y la coenzima A para B

d) El TPP para A y el lipoato para B

e) El TPP tanto para A como para B

4.2.3. (B1). ¿Qué enzima(s) del complejo piruvato deshidrogenasa se encarga(n) de la descarboxilación del piruvato?

a) La dihidrolipoil transacetilasa y la dihidrolipoil deshidrogenasa

b) La piruvato deshidrogenasa y la dihidrolipoil transacetilasa

c) La piruvato deshidrogenasa

d) La dihidrolipoil transacetilasa

e) La dihidrolipoil deshidrogenasa

4.2.4. (B1). De las coenzimas del complejo piruvato deshidrogenasa, ¿cuál se encarga de la descarboxilación?

a) Lipoato

b) Tiamina pirofosfato

c) NADH

d) $FADH_2$

e) Coenzima A

4.2.5. (B2). ¿Cómo afectará una alta concentración de NADH al complejo piruvato deshidrogenasa considerando el mecanismo de modificación covalente?

a) Lo inhibirá alostéricamente

b) Permitirá su actividad al reprimir a la piruvato deshidrogenasa quinasa

c) Lo inhibirá mediante la activación de la piruvato deshidrogenasa quinasa

d) Permitirá su activación mediante la desfosforilación de la piruvato deshidrogenasa quinasa

e) Lo inhibirá mediante la fosforilación de la dihidrolipoil transacetilasa

4.2.6. (B2). Los alcohólicos frecuentemente desarrollan deficiencias de tiamina porque el etanol disminuye la absorción de la vitamina. ¿Cuál de las siguientes enzimas se vería más afectada por una deficiencia de tiamina?

a) Piruvato deshidrogenasa

b) Succinato deshidrogenasa

c) Malato deshidrogenasa

d) α-cetoglutarato deshidrogenasa

e) Fumarasa

4.2.7. (B2). La conversión de piruvato en acetil CoA y CO_2:

a) Se inhibe cuando la piruvato deshidrogenasa quinasa se activa por NADH

b) Es reversible

c) Implica la participación del ácido lipoico

d) Es fosforilado por una proteína quinasa en presencia de ATP

e) Ocurre en el citosol

4.2.8. (B2). Ante una situación de suficiencia energética, ¿Qué papel jugará la piruvato deshidrogenasa quinasa?

a) Fosforilará residuos de serina de la piruvato deshidrogenasa (E1)

b) Inactivará a la piruvato deshidrogenasa (E1) mediante fosforilación

c) Inactivará a la dihidrolipoil deshidrogenasa (E3) mediante fosforilación

d) Activará a la piruvato deshidrogenasa (E1) mediante fosforilación

e) Activará a la dihidrolipoil transacetilasa (E2) mediante fosforilación

4.2.9. (B2). Ante una situación de deficiencia energética, ¿Qué papel jugará la piruvato deshidrogenasa quinasa?

a) Estará inactivada, permitiendo la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa

b) Activará a la piruvato deshidrogenasa (E1) mediante fosforilación

c) Inactivará a la piruvato deshidrogenasa (E1) mediante fosforilación

d) Activará a la dihidrolipoil transacetilasa (E2) mediante fosforilación

e) Fosforilará residuos de serina de la piruvato deshidrogenasa (E1)

4.2.10. (B3). En un paciente con déficit de piruvato deshidrogenasa, ¿Qué consecuencia metabólica inmediata se observa?

a) Acumulación de lactato

b) Disminución de acetil-CoA

c) Disminución de la β-oxidación

d) Acidosis metabólica

e) Aumento del ciclo de Krebs

4.2.11. (B6). Un paciente pediátrico padece de un déficit congénito y severo de la piruvato deshidrogenasa (PDH). ¿Qué estrategia metabólica o farmacológica, en conjunto, propondría usted para minimizar la acidosis láctica y proveer de energía al cerebro?

a) Dieta cetogénica, aumentando la ingesta de lípidos

b) Inhibir la piruvato carboxilasa (PC) para reducir la demanda de oxalacetato (OAA)

c) Administrar dicloroacetato (DCA) para inhibir la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK)

d) Administrar suplementos de tiamina y lipoato para maximizar la actividad residual del complejo

e) Favorecer la producción de glucosa mediante una dieta rica en carbohidratos

4.2.12. (B5). El arsénico (As^{3+}) se une covalentemente a los grupos tiol (-SH) del lipoato. Evalúe las consecuencias inmediatas y a corto plazo de una intoxicación por arsénico en el metabolismo cerebral.

a) Se incrementará el flujo del ciclo de Krebs al inhibirse la isocitrato deshidrogenasa

b) Acumulación de piruvato y α-cetoglutarato por el bloqueo de complejos con lipoato

c) Una disminución drástica en la producción de acetil-CoA y succinil-CoA mitocondriales

d) Desvío del piruvato citosólico hacia la producción de lactato, generando acidosis láctica

e) Aumento significativo en la producción de GTP/ATP debido a una vía compensatoria

4.2.13. (B5). Evalúe cómo una alta concentración de ATP, NADH y acetil-CoA en la matriz mitocondrial regula la entrada de carbono al ciclo de Krebs a partir del piruvato.

a) El acetil-CoA activa alostéricamente a la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK)

b) El ATP actúa como aceptor de fosfato para desfosforilar e inactivar a la PDH

c) La activación de la PDK conduce a la fosforilación e inactivación de la piruvato deshidrogenasa (PDH)

d) El aumento de NADH y acetil-CoA inhibe directamente al complejo PDH (E3 y E2, respectivamente) por retroalimentación

e) La concentración alta de acetil-CoA actúa como un activador para la citrato sintasa, forzando la entrada al ciclo

4.3. Ciclo de Krebs

4.3.1. (B1). ¿Cuál de las siguientes enzimas se encargan de la formación de $FADH_2$ en el ciclo de Krebs?

a) Succinato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa

b) Isocitrato deshidrogenasa, cetoglutarato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa

c) Succinil-CoA sintetasa

d) Succinato deshidrogenasa

e) Citrato sintasa, aconitasa y fumarasa

4.3.2. (B2) ¿Cuáles de las siguientes son afirmaciones verdaderas sobre los diferentes tipos de sistemas de energía en el cuerpo humano?

a) El sistema ATP-PCr se utiliza principalmente para movimientos cortos y explosivos

b) El sistema ATP-PCr requiere oxígeno para funcionar eficazmente

c) El sistema oxidativo sólo utiliza carbohidratos como fuente de combustible

d) El sistema oxidativo es la principal fuente de ATP durante el ejercicio prolongado en estado estable

e) El sistema glucolítico puede provocar la acumulación de lactato en los músculos

4.3.3. (B1). ¿Qué enzimas se encargan, respectivamente, de la generación de α-cetoglutarato y de succinato en el ciclo de Krebs?

a) Isocitrato deshidrogenasa y succinil-CoA hidratasa

b) Fumarasa e isocitrato deshidrogenasa

c) Isocitrato deshidrogenasa y succinil-CoA sintasa

d) Isocitrato deshidrogenasa y complejo cetoglutarato deshidrogenasa

e) α-cetoglutarato deshidrogenasa y citrato sintasa

4.3.4. (B1). ¿Qué enzimas se encargan de la generación de succinato y de fumarato en el ciclo de Krebs?

a) Isocitrato deshidrogenasa y succinil-CoA sintasa

b) Succinato deshidrogenasa y fumarasa, respectivamente

c) Succinil-CoA sintetasa y succinato deshidrogenasa, respectivamente

d) Complejo cetoglutarato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa, respectivamente

e) α-cetoglutarato deshidrogenasa y fumarasa

4.3.5. (B1). ¿Qué enzimas se encargan de la generación de isocitrato y de succinil-CoA en el ciclo de Krebs?

a) Isocitrato deshidrogenasa y succinil-CoA sintasa, respectivamente

b) Aconitasa y succinil-CoA sintasa, respectivamente

c) Aconitasa y complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa, respectivamente

d) Citrato sintasa y complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa, respectivamente

e) Malato deshidrogenasa e isocitrato deshidrogenasa, respectivamente

4.3.6. (B2). ¿Cuáles de las siguientes características posee la succinato deshidrogenasa?

a) Estereoselectividad

b) Estereoespecificidad

c) Acoplamiento con la cadena de transporte electrónico

d) Es capaz de alterar el equilibrio de la reacción

e) Reacción reversible

4.3.7. (B2). ¿Cuáles de las siguientes características posee la fumarasa?

a) Estereoselectividad

b) Estereoespecificidad

c) Acoplamiento con la cadena de transporte electrónico

d) Es capaz de alterar el equilibrio de la reacción

e) Reacción reversible

4.3.8. (B3). ¿Número de NADH, $FADH_2$ y GTP que se generan a partir de cinco moléculas de acetil-CoA en el ciclo de Krebs?

a) 5 NADH, 5 $FADH_2$ y 10 GTP

b) 3 NADH, 1 $FADH_2$ y 1 GTP

c) 15 NADH, 5 $FADH_2$ y 5 GTP

d) 10 NADH, 5 $FADH_2$ y 10 GTP

e) De forma neta, no se forma ninguno de los anteriores compuestos

4.3.9. (B3). ¿Cuántos NADH, $FADH_2$ y GTP que se generan a partir de tres moléculas de acetil-CoA en el ciclo de Krebs?

a) 9 NADH, 3 $FADH_2$ y 3 GTP

b) 3 NADH, 1 $FADH_2$ y 1 GTP

c) 15 NADH, 5 $FADH_2$ y 5 GTP

d) 10 NADH, 5 $FADH_2$ y 10 GTP

e) 6 NADH, 2 $FADH_2$ y 2 GTP

4.3.10. (B1). ¿Qué enzima del ciclo de Krebs se encuentra anclada a la membrana mitocondrial interna?

a) Isocitrato deshidrogenasa

b) Citrato sintasa

c) Malato deshidrogenasa

d) Succinato deshidrogenasa

e) Fumarasa

4.3.11. (B1). ¿Qué coenzima es esencial para la α-cetoglutarato deshidrogenasa?

a) TPP (tiamina pirofosfato)

b) NAD^+

c) $FADH_2$

d) Biotina

e) Lipoato

4.3.12. (B1). ¿Qué molécula es el punto de entrada común al ciclo de Krebs para los carbohidratos, lípidos y aminoácidos?

a) Lactato

b) Succinato

c) Acetil-CoA

d) Oxalacetato

e) Citrato

4.3.13. (B1). En condiciones aeróbicas, ¿Cuál es la localización principal del ciclo de Krebs en células eucariotas?

a) Citoplasma

b) Núcleo

c) Membrana plasmática

d) Matriz mitocondrial

e) Retículo endoplásmico

4.3.14. (B3). ¿Qué ocurrirá en una célula si se inhibe la succinato deshidrogenasa con malonato?

a) Se acumula succinato

b) Disminuye el flujo de electrones en la cadena respiratoria

c) Aumenta la síntesis de GTP

d) Se favorece la gluconeogénesis

e) Se reduce la producción de ATP oxidativo

4.3.15. (B3). ¿Qué metabolito se acumularía si se inhibe la fumarasa?

a) Citrato

b) Malato

c) Fumarato

d) Succinato

e) α-cetoglutarato

4.3.16. (B3). En una intoxicación por cianuro, ¿Qué ocurre con el ciclo de Krebs?

a) Se bloquea la reoxidación de NADH y $FADH_2$

b) Aumenta el consumo de oxígeno

c) Se detiene progresivamente por falta de aceptores de electrones

d) Se acumula acetil-CoA

e) Se favorece la producción de lactato

4.3.17. (B3). En un perro tratado con un inhibidor de la α-cetoglutarato deshidrogenasa, ¿Qué metabolito se acumularía?

a) Citrato

b) α-cetoglutarato

c) Malato

d) Succinato

e) Oxalacetato

4.3.18. (B4). En un cultivo bacteriano se observa acumulación de succinato. ¿Qué hipótesis es más consistente?

a) Inhibición de la succinato deshidrogenasa

b) Activación de la fumarasa

c) Deficiencia de O_2 en el medio

d) Incremento de citrato sintasa

e) Aumento de α-cetoglutarato deshidrogenasa

4.3.19. (B4). Un paciente presenta déficit en fumarasa. ¿Qué efectos metabólicos se esperan?

a) Aumento de malato

b) Acumulación de fumarato

c) Disminución de la producción de NADH

d) Aumento del ciclo de la urea

e) Reducción del flujo de electrones a la cadena respiratoria

4.3.20. (B4). En la enfermedad de Leigh (déficit de PDH), ¿qué vía metabólica compensatoria se activa?

a) β-oxidación

b) Glucólisis

c) Ciclo del glioxilato

d) Síntesis de colesterol

e) Fermentación láctica

4.3.21. (B4). Un tumor depende del metabolismo de glutamina (glutaminólisis). ¿Qué metabolito del ciclo de Krebs se incrementa principalmente?

a) α-cetoglutarato

b) Succinil-CoA

c) Malato

d) Citrato

e) GTP

4.3.22. (B4). En condiciones de hipoxia, ¿Cómo se ve alterado el ciclo de Krebs?

a) Se acumulan NADH y $FADH_2$ por falta de reoxidación

b) Se ralentiza la producción de ATP oxidativo

c) La glucólisis se detiene

d) Se incrementa la conversión de piruvato a lactato

e) Se activa la cadena respiratoria

4.3.23. (B4). ¿Qué cambios en el ciclo de Krebs explicarían la producción de lactato en tejidos musculares durante ejercicio intenso?

a) Acumulación de NADH por falta de oxígeno

b) Disminución de OAA

c) Inhibición de fumarasa

d) Reducción de la actividad de PDH

e) Aumento de malato

4.3.24. (B4). En un ensayo enzimático se inhibe específicamente la α-cetoglutarato deshidrogenasa. ¿Qué metabolitos cambian?

a) Aumenta succinato

b) Se acumula α-cetoglutarato

c) Disminuye NADH

d) Se reduce la producción de GTP en el ciclo

e) Aumenta fumarato

4.3.25. (B4). ¿Qué conclusión se obtiene si un paciente presenta niveles altos de citrato en sangre?

a) Exceso de acetil-CoA mitocondrial

b) Disminución de β-oxidación

c) Desviación hacia lipogénesis

d) Deficiencia en glucólisis

e) Inhibición de PFK-1

4.3.26. (B4). En células proliferativas, ¿qué rol del ciclo de Krebs es más relevante?

a) Generar ATP exclusivamente

b) Aportar intermediarios para biosíntesis

c) Reducir lactato

d) Proveer citrato para síntesis de lípidos

e) Generar propionato

4.3.27. (B4). ¿Qué alteraciones metabólicas indicarían una inhibición de malato deshidrogenasa?

a) Acumulación de malato

b) Disminución de OAA

c) Reducción de NADH mitocondrial

d) Acumulación de fumarato

e) Incremento de GTP

4.3.28. (B4). Un ratón con mutación en citrato sintasa presenta baja producción de citrato. ¿Qué consecuencias se esperan?

a) Disminución de la entrada de acetil-CoA al ciclo

b) Menor producción de NADH

c) Incremento de fumarato

d) Mayor exportación de citrato al citosol

e) Deficiencia en lipogénesis hepática

4.3.29. (B4). ¿Qué enzima del ciclo de Krebs es también parte de la cadena de transporte de electrones?

a) Citrato sintasa

b) Aconitasa

c) Isocitrato deshidrogenasa

d) Succinato deshidrogenasa

e) Malato deshidrogenasa

4.3.30. (B5). Evalúe la importancia del ciclo de Krebs como diana terapéutica en cáncer.

a) No tiene relevancia

b) Los tumores dependen de intermediarios biosintéticos del ciclo

c) Inhibidores de enzimas clave pueden limitar proliferación

d) No afecta al metabolismo tumoral

e) La glutaminólisis tumoral refuerza al ciclo

4.3.31. (B5). ¿Qué implicaciones clínicas tiene una deficiencia de fumarasa hereditaria?

a) Es inocua

b) Provoca acumulación de fumarato tóxico

c) Asocia efectos relacionados con deficiencia energética

d) Se compensa con el ciclo del glioxilato

e) Reduce la producción de NADH y ATP

4.3.32. (B5). ¿Qué estrategia sería más efectiva para evaluar la actividad del ciclo en tejidos humanos?

a) Medir consumo de O_2 y producción de CO_2

b) Cuantificar niveles de NADH/NAD^+

c) Medir pH sanguíneo

d) Determinar lactato en orina

e) Usar trazadores isotópicos de ^{13}C en acetato

4.3.33. (B5). Evalúe la siguiente afirmación: "La β-oxidación de ácidos grasos puede generar glucosa en humanos vía ciclo de Krebs".

a) Falso, porque el acetil-CoA no puede convertirse en OAA

b) Verdadero, porque se forma citrato

c) Falso, el acetil-CoA se oxida a CO_2

d) Verdadero, en el hígado únicamente

e) Falso, los mamíferos no tienen la ruta de glioxilato

4.3.34. (B5). Un fármaco inhibe selectivamente la α-cetoglutarato deshidrogenasa. ¿Cómo evaluaría su impacto en células humanas?

a) Reducción de NADH y ATP

b) Incremento de OAA

c) Acumulación de α-cetoglutarato

d) Aumento de lipogénesis

e) Posible efecto antitumoral por limitar intermediarios

4.3.35. (B6). Diseñe un fármaco hipotético que reduzca la lipogénesis hepática. ¿Qué enzima o metabolito sería la mejor diana?

a) Inhibir citrato sintasa

b) Activar fumarasa

c) Bloquear la exportación de citrato al citosol

d) Inhibir acetil-CoA carboxilasa

e) Activar malato deshidrogenasa

4.3.36. (B6). Para aumentar la producción de energía en células musculares, ¿Qué modificación experimental propondría?

a) Inhibir la PDH

b) Sobreexpresar malato deshidrogenasa

c) Aumentar la actividad de citrato sintasa

d) Reducir fumarasa

e) Incrementar la disponibilidad de OAA

4.3.37. (B6). Diseñe un modelo de levaduras incapaces de oxidar completamente la glucosa (vía respiratoria).

a) Eliminar la piruvato deshidrogenasa

b) Inhibir la fumarasa

c) Eliminar la isocitrato deshidrogenasa

d) Eliminar la citrato sintasa

e) Bloquear el transporte mitocondrial de piruvato

4.3.38. (B2). ¿Cuál de las siguientes reacciones del ciclo de Krebs se encuentra regulada?

a) El paso de α-cetoglutarato a succinato por el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa

b) El paso de fumarato a malato por la fumarasa

c) El paso de oxalacetato y acetil-CoA a citrato por la citrato sintasa

d) El paso de isocitrato a α-cetoglutarato por la isocitrato deshidrogenasa

e) El paso de fumarato a malato por la malato deshidrogenasa

4.3.39. (B2). ¿Cuál de las siguientes reacciones del ciclo de Krebs se encuentra regulada?

a) El paso de α-cetoglutarato a succinato por el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa

b) El paso de α-cetoglutarato a succinil-CoA por el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa

c) El paso de oxalacetato y acetil-CoA a citrato por la citrato sintasa

d) El paso de isocitrato a α-cetoglutarato por la isocitrato deshidrogenasa

e) El paso de fumarato a malato por la malato deshidrogenasa

4.3.40. (B2). En la regulación alostérica del ciclo, ¿qué molécula activa la isocitrato deshidrogenasa?

a) NADH

b) ADP

c) ATP

d) FAD

e) Ca^{2+}

4.3.41. (B4). En un hígado con exceso de ATP, ¿qué ocurre con la isocitrato deshidrogenasa y la acumulación de metabolitos?

a) La isocitrato deshidrogenasa se inhibe

b) Se activa la α-cetoglutarato deshidrogenasa

c) El citrato se acumula y se exporta al citosol

d) Aumenta la síntesis de oxalacetato

e) Se favorece la lipogénesis

4.3.42. (B4). ¿Qué ocurre en células hepáticas si el citrato se acumula en el citosol?

a) Se activa la acetil-CoA carboxilasa

b) Se estimula la síntesis de ácidos grasos

c) Se inhibe la lipogénesis

d) Se activa la glucogenólisis

e) Se inhibe la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1)

4.3.43. (B6). Diseñe una estrategia de ingeniería genética en una bacteria para maximizar la producción de ATP (vía ciclo de Krebs) a partir de acetil-CoA, minimizando al mismo tiempo el desvío de α-cetoglutarato a la biosíntesis de aminoácidos.

a) Introducir una mutación que haga que la isocitrato deshidrogenasa (IDH) sea constitutivamente activa (insensible a ATP/NADH)

b) Sobreexpresar la citrato sintasa para aumentar el flujo inicial del ciclo

c) Diseñar una IDH menos sensible a la inhibición por parte de NADH y ATP

d) Diseñar una α-cetoglutarato deshidrogenasa constitutivamente activa (insensible a inhibición por succinil-CoA/NADH)

e) Bloquear la piruvato carboxilasa para reducir la anaplerosis al ciclo

4.3.44. (B5). Evalúe la consecuencia metabólica de un aumento drástico en la relación NADH/NAD^+ en la matriz mitocondrial durante el ciclo de Krebs.

a) Activación de la citrato sintasa debido al alto nivel de energía

b) Inhibición de la isocitrato deshidrogenasa por exceso de producto (NADH)

c) Disminución de la actividad de la α-cetoglutarato deshidrogenasa debido a la inhibición por producto (NADH)

d) Ralentización general del flujo del ciclo debido a la saturación de las enzimas deshidrogenasas clave

e) Desvío masivo de los intermediarios del ciclo hacia reacciones anapleróticas

4.3.45. (B5). Evalúe el papel fisiológico del Ca^{2+} como regulador de la velocidad del ciclo de Krebs en el músculo esquelético durante el ejercicio intenso.

a) El Ca^{2+} secuestra el citrato, reduciendo la entrada de acetil-CoA al ciclo

b) El Ca^{2+} activa directamente la piruvato deshidrogenasa fosfatasa, lo que activa a la PDH

c) El Ca^{2+} activa alostéricamente a la α-cetoglutarato deshidrogenasa para aumentar el flujo

d) El aumento de Ca^{2+} actúa como un indicador de necesidad energética (contracción) y activa enzimas clave

e) El Ca^{2+} inhibe la isocitrato deshidrogenasa, promoviendo la acumulación de citrato

4.3.46. (B2). ¿Cuál es el principal factor que determina la inactivación del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) en un estado de alta energía (↑ATP, ↑NADH)?

a) La activación alostérica de la succinato deshidrogenasa

b) La inhibición por retroalimentación del acetil-CoA

c) La acumulación de malato

d) La fosforilación catalizada por la piruvato deshidrogenasa quinasa

e) La desfosforilación catalizada por la piruvato deshidrogenasa fosfatasa

4.3.47. (B2). ¿Cuáles de las siguientes moléculas actúan como inhibidores alostéricos de las enzimas deshidrogenasas reguladas del ciclo de Krebs (IDH y α-cetoglutarato DH), señalando un alto estado energético?

a) ADP

b) ATP

c) Ca^{2+}

d) NADH

e) Acetil-CoA

4.3.48. (B3). Si una persona ingiere una dieta rica en grasas y pobre en carbohidratos (cetogénica) , ¿qué ocurrirá con la regulación de la piruvato deshidrogenasa (PDH) en el hígado?

a) La PDH se activará por desfosforilación

b) La PDH se inactivará por fosforilación

c) El piruvato se oxidará completamente a acetil-CoA

d) El exceso de acetil-CoA activará la PDH quinasa

e) Aumentará la oxidación de glucosa

4.3.49. (B4). El fluoroacetato es un compuesto tóxico que, una vez convertido a fluoroacetil-CoA, forma fluorocitrato, un potente inhibidor de la Aconitasa. ¿Qué metabolito se acumularía inmediatamente antes del bloqueo?

a) Isocitrato

b) Succinato

c) Oxalacetato

d) Citrato

e) α-cetoglutarato

4.4. Carácter anfibólico y reacciones anapleróticas

4.4.1. (B2). ¿Por qué el ciclo de Krebs se considera anfibólico?

a) Porque ocurre en la matriz mitocondrial

b) Porque solo degrada sustratos

c) Porque participa en rutas catabólicas y anabólicas

d) Porque requiere oxígeno directamente

e) Porque genera intermediarios útiles para biosíntesis

4.4.2. (B2). ¿Qué ocurre con el ciclo de Krebs en condiciones anaeróbicas prolongadas en mamíferos?

a) Se ralentiza por acumulación de NADH

b) Se activa por aumento de oxígeno

c) Se detiene al acumularse acetil-CoA

d) Depende de la regeneración de NAD^+ por fermentación

e) No se ve afectado

4.4.3. (B2). ¿Qué efecto tiene un exceso de acetil-CoA sobre la piruvato carboxilasa?

a) La inhibe, disminuyendo la gluconeogénesis
b) La activa, favoreciendo la producción de oxalacetato
c) No tiene efecto
d) Asegura disponibilidad de OAA para el ciclo de Krebs
e) La activa, favoreciendo la β-oxidación

4.4.4. (B3). ¿Qué ocurrirá con los niveles de OAA en un hígado sometido a ayuno prolongado?

a) Disminuyen por la desviación hacia gluconeogénesis
b) Se mantienen constantes
c) Limitan la condensación con acetil-CoA
d) Se acumulan para favorecer lipogénesis
e) Se transforman en lactato

4.4.5. (B3). En rumiantes, ¿Por qué es esencial la anaplerosis del OAA?

a) Porque gran parte del OAA se desvía a la gluconeogénesis para sintetizar glucosa
b) Porque el ciclo del glioxilato está inactivo
c) Porque el propionato no se puede metabolizar
d) Se necesita para la síntesis de lípidos
e) Porque la abundancia de acetil-CoA de ácidos grasos requiere OAA para entrar en el ciclo

4.4.6. (B3). En una rata sometida a dieta cetogénica, ¿Qué ocurre con el ciclo de Krebs hepático?

a) Disminuye la disponibilidad de OAA
b) Se incrementa la oxidación de glucosa
c) Aumenta la síntesis de glucógeno
d) Se desvía el acetil-CoA hacia cuerpos cetónicos
e) Se incrementa la anaplerosis con propionato

4.4.7. (B3). ¿Qué efecto tendría la mutación en la piruvato carboxilasa sobre la gluconeogénesis?

a) No se forma OAA a partir de piruvato
b) Aumenta la síntesis de glucosa
c) Se incrementa la síntesis de citrato
d) Disminuye el reabastecimiento del ciclo de Krebs
e) Se favorece la lipogénesis

4.4.8. (B4). ¿Qué metabolito conecta el ciclo de Krebs con la síntesis de porfirinas y hemo?

a) Succinil-CoA

b) Citrato

c) Oxalacetato

d) α-cetoglutarato

e) Fumarato

4.4.9. (B4). En un hígado en ayuno prolongado, ¿Qué rutas comparten oxalacetato como intermediario crítico?

a) Ciclo de Krebs

b) Gluconeogénesis

c) β-oxidación

d) Síntesis de aminoácidos

e) Lipólisis

4.4.10. (B5). En un perro con fallo hepático, ¿Qué función del ciclo de Krebs estaría más comprometida?

a) Producción de ATP muscular

b) Provisión de intermediarios para biosíntesis hepática

c) Captación de lactato muscular

d) Generación de glucógeno

e) Producción de NADH para fosforilación oxidativa

4.4.11. (B6). Diseñe el mecanismo por el cual la glutaminólisis se convierte en una vía metabólica central en muchas células cancerosas, permitiendo la proliferación.

a) La glutaminasa convierte la glutamina en glutamato, que alimenta el ciclo vía α-cetoglutarato

b) Se inhibe la enzima málica, forzando al piruvato a la gluconeogénesis

c) El α-cetoglutarato generado se desvía anapleróticamente para la síntesis de aspartato y otros precursores nucleotídicos

d) El flujo por la mitad anaplerótica del ciclo (por α-cetoglutarato) contribuye a la síntesis de citrato, precursor de lípidos

e) El proceso se utiliza para generar grandes cantidades de NADH para la cadena respiratoria

4.4.12. (B5). En un hígado durante el ayuno, si se inhibe la enzima clave de la gluconeogénesis PEP carboxiquinasa (PEPCK), evalúe las consecuencias inmediatas sobre el ciclo de Krebs y la cetogénesis.

a) El oxalacetato (OAA) se acumularía en la matriz mitocondrial

b) Aumentaría la condensación de OAA con acetil-CoA por citrato sintasa, acelerando el ciclo de Krebs

c) El acetil-CoA no podría condensar con OAA, siendo desviado hacia la cetogénesis para formar cuerpos cetónicos

d) La piruvato carboxilasa (PC) se inhibiría por retroalimentación alostérica

e) Aumentaría la producción de glucosa a partir de glicerol

4.4.13. (B6). Para compensar el agotamiento de intermediarios del ciclo (OAA) en un modelo experimental de ayuno y alta demanda de glucosa, ¿Qué intervención anaplerótica sería más efectiva?

a) Administrar un precursor glucogénico como el propionato (vía succinil-CoA)

b) Inhibir la citrato sintasa para evitar el consumo de OAA

c) Sobreexpresar la piruvato carboxilasa (PC) para aumentar la conversión de piruvato a OAA

d) Administrar aspartato/glutamato, que pueden reabastecer el ciclo por transaminación (vía OAA o α-cetoglutarato)

e) Aumentar la β-oxidación para producir más acetil-CoA

4.4.14. (B5). Evalúe por qué el carácter anfibólico del ciclo de Krebs, aunque esencial, hace que las reacciones anapleróticas sean estrictamente necesarias.

a) El ciclo de Krebs se acelera masivamente en condiciones anabólicas

b) Los intermediarios del ciclo (como citrato, α-cetoglutarato, OAA) son extraídos continuamente para rutas biosintéticas (anabólicas)

c) El acetil-CoA es constantemente desviado a la cetogénesis, lo que requiere OAA

d) La extracción de intermediarios disminuye la concentración de OAA, lo que frenaría la condensación con acetil-CoA

e) Las reacciones anapleróticas sirven para reabastecer el ciclo, manteniendo la disponibilidad del oxalacetato, sustrato limitante

4.4.15. (B2). El proceso por el cual los intermediarios del ciclo de Krebs son extraídos para su utilización en otras rutas biosintéticas se denomina:

a) Anaplerosis

b) Gluconeogénesis

c) Glucogenólisis

d) Cataplerosis

e) Ciclo del glioxilato

4.4.16. (B2). ¿Cuáles de los siguientes intermediarios del ciclo de Krebs se extraen de la mitocondria para servir como precursores en rutas de biosíntesis citosólica (cataplerosis)?

a) Succinil-CoA

b) Citrato

c) Isocitrato

d) α-cetoglutarato

e) Malato

4.4.17. (B3). En el tejido cardiaco sometido a ejercicio intenso, la anaplerosis es crucial. ¿Cuál es la principal fuente anaplerótica en este órgano, caracterizado por alta oxidación de aminoácidos?

a) Piruvato vía piruvato carboxilasa

b) Aspartato y glutamato vía transaminación

c) Propionato vía succinil-CoA

d) Acetil-CoA vía acetil-CoA carboxilasa

e) Lactato vía lactato deshidrogenasa

4.4.18. (B4). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones analiza correctamente la función y regulación de la piruvato carboxilasa (PC) ?

a) Es la enzima clave de la gluconeogénesis citosólica

b) Es inhibida alostéricamente por acetil-CoA

c) Se inactiva en condiciones de ayuno

d) Genera OAA a partir de piruvato solo para la GNG, nunca para el ciclo de Krebs

e) Es activada por exceso de acetil-CoA para reabastecer OAA al ciclo de Krebs

4.5. Ciclo del glioxilato

4.5.1. (B2). ¿En cuál de las siguientes circunstancias se movilizarían las grasas almacenadas?

a) Ejercicio anaeróbico (rápido e intenso)

b) Germinación de una semilla

c) Exceso de glucosa en la dieta

d) Exceso de grasas en la dieta

e) Fotosíntesis

4.5.2. (B2). ¿Cuál(es) de la(s) siguiente(s) afirmación(es) sobre el ciclo del glioxilato es(son) correcta(s)?

a) Impide la generación de oxalacetato suficiente como para emplearlo en la gluconeogénesis

b) Permite la síntesis neta de carbohidratos a partir de la degradación de ácidos grasos

c) Presenta a la isocitrato liasa y a la enzima málica como enzimas exclusivas

d) Entran dos moléculas de 2 carbonos y se obtiene una de 4 carbonos

e) Se puede regular a nivel de la citrato sintasa

4.5.3. (B2). ¿Cuál de las siguientes enzimas me permitiría confirmar que se está llevando a cabo el ciclo del glioxilato porque estaría sobrerrepresentada en un experimento de expresión diferencial frente a una condición en la que no se esté produciendo dicho ciclo?

a) Malato deshidrogenasa

b) Enzima málica

c) Malato sintasa

d) Citrato sintasa

e) Aconitasa

4.5.4. (B2). ¿Cuál(es) de la(s) siguiente(s) afirmación(es) sobre el ciclo del glioxilato es(son) correcta(s)?

a) Permite la síntesis neta de carbohidratos a partir del acetil-CoA obtenido por degradación de ácidos grasos

b) Presenta a la isocitrato liasa y a la enzima málica como enzimas exclusivas

c) Permite evitar las dos descarboxilaciones oxidativas que tienen lugar en el ciclo de Krebs

d) Permite la utilización de acetato como fuente de carbono

e) Permite la generación de glioxilato suficiente como para realizar la fotosíntesis

4.5.5. (B2). ¿Qué función cumple el ciclo del glioxilato en bacterias patógenas dentro del huésped?

a) Permite sobrevivir en entornos pobres en glucosa usando grasas como fuente de carbono

b) Facilita la síntesis de proteínas de membrana

c) Permite la gluconeogénesis a partir de acetato

d) Desactiva la β-oxidación

e) Inhibe la síntesis de carbohidratos

4.5.6. (B3). ¿Qué vía metabólica se verá más afectada en *Mycobacterium tuberculosis* si pierde la enzima isocitrato liasa?

a) Ciclo de Krebs

b) Ciclo del glioxilato

c) Fosforilación oxidativa

d) Glucólisis

e) Gluconeogénesis

4.5.7. (B3). En bacterias que usan el ciclo del glioxilato, ¿qué ocurre si se elimina la malato sintasa?

a) No se forma malato a partir de glioxilato

b) Se bloquea la entrada de acetil-CoA al ciclo

c) Se reduce la capacidad de sintetizar carbohidratos a partir de grasas

d) Se favorece la β-oxidación

e) Se acumula succinato

4.5.8. (B4). En bacterias que alternan entre ciclo de Krebs y glioxilato, ¿qué regula la elección de ruta?

a) El nivel de ATP

b) Disponibilidad de acetato como fuente de carbono

c) La concentración de oxígeno

d) Necesidad de gluconeogénesis

e) Presencia de NADPH

4.5.9. (B4). En el ciclo del glioxilato, ¿qué enzimas permiten evitar las descarboxilaciones oxidativas del ciclo de Krebs?

a) Isocitrato deshidrogenasa

b) α-cetoglutarato deshidrogenasa

c) Isocitrato liasa

d) Malato sintasa

e) Fumarasa

4.5.10. (B6). Para diseñar bacterias capaces de sobrevivir solo con acetato, ¿qué modificación sería imprescindible?

a) Introducir el ciclo del glioxilato

b) Eliminar fumarasa

c) Inhibir la malato sintasa

d) Sobreexpresar isocitrato liasa

e) Reducir succinato deshidrogenasa

4.5.11. (B5). Evalúe el principal beneficio evolutivo y metabólico del ciclo del glioxilato en organismos (como semillas en germinación o bacterias) que dependen de las grasas como única fuente de carbono.

a) Permite la síntesis neta de carbohidratos (gluconeogénesis) a partir de acetil-CoA derivado de lípidos

b) Aumenta la producción de ATP a partir de la succinato deshidrogenasa

c) Evita la pérdida de carbono en forma de CO_2 que ocurre en el ciclo de Krebs

d) Genera succinato y malato como precursores de OAA y azúcares

e) Se inhibe la isocitrato liasa para evitar el consumo de acetil-CoA

4.5.12. (B6). Diseñe un experimento con trazadores isotópicos (^{14}C en acetil-CoA) para confirmar que una bacteria patógena está utilizando el ciclo del glioxilato (en lugar del ciclo de Krebs) para realizar gluconeogénesis a partir de grasas.

a) Se esperaría encontrar la marca radioactiva en el succinato y el malato

b) Se observaría una alta producción de $^{14}CO_2$ liberado por la α-cetoglutarato deshidrogenasa

c) Se detectaría la radioactividad en glucosa recién sintetizada (vía OAA → PEP → glucosa)

d) Se observaría una ausencia de $^{14}CO_2$ en los productos de la respiración

e) La radioactividad solo se encontraría en citrato e isocitrato, sin avanzar más

4.5.13. (B5). Evalúe por qué la β-oxidación de ácidos grasos, que produce acetil-CoA (dos carbonos) en mamíferos, no puede dar lugar a la síntesis neta de glucosa (gluconeogénesis).

a) El acetil-CoA es oxidado completamente a CO_2 por el ciclo de Krebs, sin ganancia neta de intermediarios

b) El acetil-CoA inhibe a la piruvato carboxilasa, impidiendo la formación de OAA

c) Por cada dos carbonos que entran como acetil-CoA, dos carbonos se pierden como CO_2 en las descarboxilaciones del ciclo

d) Los mamíferos carecen de las enzimas exclusivas del ciclo del glioxilato (isocitrato liasa y malato sintasa)

e) El OAA generado a partir de acetil-CoA se consume inmediatamente para generar más citrato

4.5.14. (B6). Diseñe un mecanismo de regulación recíproca en una bacteria para que el ciclo de Krebs se active cuando la fuente de carbono es glucosa y el ciclo del glioxilato se active cuando la fuente es acetato (derivado de grasas).

a) La isocitrato deshidrogenasa (IDH) se activa (no fosforilada) por un bajo nivel de AMP (indicador de abundancia de energía)

b) La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es fosforilada e inactivada por una quinasa específica en presencia de acetil-CoA (indicador de fuente grasa)

c) El isocitrato se desvía a la isocitrato liasa cuando la IDH está inactiva, activando el ciclo del glioxilato

d) La isocitrato liasa se inhibe por succinil-CoA, que solo se produce en el ciclo del glioxilato

e) El glioxilato activa constitutivamente la isocitrato deshidrogenasa

4.5.15. (B2). ¿Cuál es el producto neto de 4 carbonos (C) que se obtiene por cada dos moléculas de acetil-CoA que entran en el ciclo del glioxilato?

a) Citrato

b) Acetato

c) Glioxilato

d) Succinato

e) Oxalacetato

4.5.16. (B3). Si la isocitrato deshidrogenasa (IDH) del ciclo de Krebs compite con la isocitrato liasa (IL) por el sustrato isocitrato, ¿Qué consecuencia metabólica tiene que prevalezca la actividad de la IL?

a) Se detiene la producción de succinato

b) Aumenta la producción de NADH

c) Aumenta la síntesis de ATP

d) Se pierde carbono en forma de CO_2

e) Se permite la síntesis neta de carbohidratos

4.5.17. (B4). En semillas en germinación, el ciclo del glioxilato se lleva a cabo en un orgánulo especializado denominado glioxisoma. ¿Qué pasos o moléculas analizan correctamente el flujo de carbono entre el glioxisoma y la mitocondria?

a) El malato se transporta del glioxisoma a la mitocondria para oxidarse

b) El OAA se exporta directamente del glioxisoma al citosol

c) El succinato sale del glioxisoma y entra en la mitocondria para formar OAA

d) El OAA generado en la mitocondria se exporta al citosol para gluconeogénesis

e) El acetil-CoA se sintetiza en la mitocondria y se transporta al glioxisoma

TEMA 4. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: complejo piruvato deshidrogenasa (CPD)

PC4.1. (B1). ¿Cuál es la función del complejo piruvato deshidrogenasa (CPD) y cuál es el producto principal que genera?

Respuesta: *La función es catalizar la descarboxilación oxidativa del piruvato. El producto principal que genera es el acetil-CoA.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la función enzimática y el producto de esta vía de transición.

PC4.2. (B3). Explique cómo las condiciones de suficiencia energética (alta ATP) regulan el CPD.

Respuesta: *En condiciones de suficiencia energética, el ATP (y NADH) activan la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa. Esta quinasa fosforila (inactiva) al CPD, deteniendo la producción de acetil-CoA a partir de piruvato y promoviendo el almacenamiento (p. ej., gluconeogénesis).*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la ruta de regulación para explicar cómo una señal metabólica específica (suficiencia de energía) afecta la actividad del complejo.

PC4.3. (B4) ¿Qué consecuencia tendría un déficit de tiamina (vitamina B1) en el metabolismo energético del cerebro? Analice la ruta afectada.

Respuesta: Un déficit de tiamina (necesaria como tiamina pirofosfato (TPP)) afectaría gravemente la actividad del CPD y del complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa. Esto reduciría drásticamente la capacidad de oxidar glucosa para obtener ATP en el cerebro (órgano altamente glucosa-dependiente), llevando a un déficit energético neuronal.

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar el rol de un cofactor (vitamina B1) en la función de un complejo enzimático clave y predecir el impacto sistémico en un órgano dependiente.

II. Concepto clave: ciclo de Krebs (CK)

PC4.4. (B1). ¿Qué genera la oxidación completa de una molécula de acetil-CoA en el CK en términos de poder reductor?

Respuesta: *Genera tres moléculas de NADH y una molécula de $FADH_2$ (por vuelta de ciclo).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de los productos principales del CK.

PC4.5. (B2). ¿Por qué se considera al ciclo de Krebs (CK) la vía final de oxidación de esqueletos de carbono?

Respuesta: Se considera la vía final porque el CK acepta acetil-CoA proveniente del metabolismo de los glúcidos, lípidos y aminoácidos, y cataliza su oxidación completa a las formas más estables y energéticamente pobres (CO_2).

Bloom: B2, comprender. Requiere explicar el rol central del CK como un punto de convergencia y el destino final de los esqueletos carbonados.

PC4.6. (B6). Diseñe un mecanismo para detener la oxidación en el CK y desviar los intermediarios a la biosíntesis. Especifique qué enzima debería ser activada y cuál intermediario desviado.

Respuesta: *Se podría activar la ATP citrato liasa (ACL) en el citosol. Esta enzima escinde el citrato (un intermediario del CK que se acumula por inhibición de la isocitrato deshidrogenasa) para regenerar acetil-CoA y OAA en el citosol, desviando así el carbono para la biosíntesis de ácidos grasos.*

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar cómo desviar el flujo de un ciclo central a un proceso biosintético, nombrando la enzima y el intermediario correcto.

III. Concepto clave: anaplerosis y anfibolismo

PC4.07. (B1). Recordar: ¿Qué son las reacciones anapleróticas y cuál es la enzima que cataliza la reacción anaplerótica más importante en el hígado?

Respuesta: *Son reacciones que rellenan o reponen los intermediarios del ciclo de Krebs cuando estos han sido desviados para la biosíntesis. La enzima más importante en el hígado es la piruvato carboxilasa.*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación del concepto y la enzima clave.

PC4.8. (B2). Describe la doble función reguladora del citrato cuando se acumula en el citosol (función anabólica y función catabólica).

Respuesta:

- *Función anabólica (biosíntesis): actúa como la fuente de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos (citrato→acetil-CoA).*
- *Función catabólica (inhibición): actúa como un regulador alostérico que inhibe la fosfofructoquinasa-1 (PFK-1), frenando la glucólisis.*

Bloom: B2, comprender. Requiere explicar el papel anfibólico y regulador del citrato en el citosol (convergencia de rutas).

PC4.9. (B5). Un hepatocito desvía continuamente OAA para la gluconeogénesis en ayuno. Evalúe qué tipo de reacción (anaplerótica o catabólica) debe aumentar el hepatocito para que el CK pueda seguir funcionando y suministrando energía al hígado.

Respuesta: *El hepatocito debe aumentar las reacciones anapleróticas, específicamente la catalizada por la piruvato carboxilasa (piruvato→OAA). Esto es necesario para reponer el OAA consumido por la GNG y asegurar que el CK pueda continuar su función catabólica (oxidación) para generar la energía (ATP) necesaria para la GNG y otras funciones hepáticas.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el impacto de un proceso (consumo de OAA por GNG) y determinar el mecanismo compensatorio esencial para mantener el funcionamiento del CK.

IV. Concepto clave: ciclo del glioxilato (CG)

PC4.10. (B1). ¿Cuál es la diferencia fundamental entre el ciclo del glioxilato (CG) y el CK en términos de destino del carbono?

Respuesta: *La diferencia fundamental es que el CG evita los dos pasos de descarboxilación (CO_2) del CK, permitiendo la preservación del carbono para la biosíntesis de glúcidos*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la diferencia estructural y funcional de los ciclos.

PC4.11. (B2). ¿Qué enzima única del CG permite la preservación del carbono del isocitrato?

Respuesta: *La enzima única es la isocitrato liasa. Esta enzima rompe el isocitrato en dos moléculas: glioxilato y succinato, desviando el Isocitrato antes de la primera descarboxilación*.

Bloom: B2, comprender. Requiere entender la enzima clave y describir su acción en el contexto de la preservación del carbono.

PC4.12. (B4). ¿Por qué los ácidos grasos (y acetil-CoA) no son glucogénicos en mamíferos y cómo se relaciona esto con el CG?

Respuesta: *Los ácidos grasos no son glucogénicos en mamíferos porque el acetil-CoA que generan solo puede entrar al CK para ser oxidado a CO_2 o desviado a cetogénesis. El acetil-CoA no puede usarse para la síntesis neta de OAA (precursor de glucosa) porque los mamíferos carecen de las enzimas clave del CG (isocitrato liasa y malato sintasa).*

Bloom: B4, analizar. Requiere desglosar la limitación metabólica del acetil-CoA en mamíferos y correlacionarla con la ausencia de una ruta biosintética específica (CG).

TEMA 4. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.1.1.	b, c	B3	Aplicar el conocimiento de la función coenzimática de la tiamina (TPP) en la piruvato deshidrogenasa (PDH) para predecir las consecuencias metabólicas directas de su deficiencia (inhibición de PDH y desvío de piruvato a lactato).
4.1.2.	a, c, d	B3	Aplicar el conocimiento del bloqueo de la PDH para identificar los metabolitos que se acumularán inmediatamente aguas arriba del punto de bloqueo o a través de rutas de desvío (piruvato, lactato, alanina).
4.1.3.	b, c	B5	Evaluar la información clínica y analítica de un déficit de PDH para seleccionar las pruebas de laboratorio más confirmatorias (elevación de sustrato/producto y consecuencia clínica), descartando indicadores menos específicos.
4.2.1.	d	B1	Recordar la enzima específica (alanina aminotransferasa y serina dehidratasa) responsable de la generación de piruvato a partir de aminoácidos glucogénicos.
4.2.2.	d	B2	Relacionar las funciones específicas (descarboxilación, transporte de acilo) con la coenzima correspondiente (TPP y lipoato), demostrando entendimiento del mecanismo secuencial del complejo PDH.
4.2.3.	c	B1	Recordar la subunidad enzimática específica del complejo PDH (piruvato deshidrogenasa, E1) que cataliza la reacción de descarboxilación.
4.2.4.	b	B1	Recordar la coenzima específica (TPP) que facilita la descarboxilación dentro del complejo PDH.
4.2.5.	c	B2	Explicar el mecanismo de regulación del PDH: interpretar cómo un alto nivel de NADH (señal energética) conduce a la activación de la PDH quinasa y, por ende, a la inhibición covalente del complejo.
4.2.6.	a	B2	Relacionar la deficiencia de la vitamina (tiamina) con la función de su coenzima (TPP) para identificar la enzima dependiente más afectada, en un contexto fisiológico/clínico (alcoholismo).
4.2.7.	a, c	B2	Interpretar las características fundamentales de la reacción de la PDH, incluyendo su regulación por la quinasa/NADH y la participación esencial del ácido lipoico.
4.2.8.	a, b	B2	Describir el papel de la PDH quinasa en un estado de suficiencia energética, identificando las acciones específicas de fosforilación e inactivación del complejo.
4.2.9.	a	B2	Describir el papel de la PDH quinasa en un estado de deficiencia energética, identificando que la quinasa está inactiva, permitiendo la actividad del complejo.
4.2.10.	a, b, d	B3	Aplicar la consecuencia de la PDH bloqueada para predecir las manifestaciones metabólicas inmediatas derivadas de la acumulación de piruvato (acumulación de lactato y, consecuentemente, acidosis metabólica).
4.2.11.	a, c, d	B6	Diseñar una terapia compleja para un déficit enzimático grave (PDH), integrando conceptos de rutas alternativas (cetogénesis como fuente de energía cerebral), regulación alostérica (DCA inhibe PDK, activando la PDH) y corrección coenzimática.
4.2.12.	b, c, d	B5	Evaluar el impacto de la inhibición de un cofactor esencial (lipoato en As^{3+}) que afecta a dos complejos clave (PDH y α-cetoglutarato DH) para deducir una cadena causal de acumulación de sustratos y las consecuencias clínicas (acidosis láctica).
4.2.13.	a, c, d	B5	Evaluar cómo múltiples señales de alto estado energético (ATP, NADH, acetil-CoA) convergen para regular un paso irreversible, distinguiendo entre mecanismos alostéricos directos (NADH, acetil-CoA) y el mecanismo de modificación covalente (activación de PDK por acetil-CoA).
4.3.1.	d	B1	Recordar la enzima específica del ciclo de Krebs que reduce FAD a $FADH_2$ (succinato deshidrogenasa).
4.3.2.	a, d, e	B2	Comprender las características, cinética y papel funcional de los tres sistemas energéticos humanos (ATP-PCr para explosividad, glucolítico para lactato, y oxidativo para ejercicio prolongado).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.3.3.	c	B1	Recordar la secuencia del ciclo de Krebs e identificar las enzimas que catalizan la formación de los intermediarios α-cetoglutarato (isocitrato deshidrogenasa) y succinato (succinil-CoA sintasa).
4.3.4.	c	B1	Recordar la secuencia del ciclo de Krebs e identificar las enzimas que catalizan la formación de succinato (succinil-CoA sintasa) y fumarato (succinato deshidrogenasa).
4.3.5.	c	B1	Recordar la secuencia del ciclo de Krebs e identificar las enzimas que catalizan la formación de isocitrato (aconitasa) y succinil-CoA (complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa).
4.3.6.	a, c	B2	Comprender las propiedades cinéticas y estructurales de la succinato deshidrogenasa: su capacidad para distinguir y actuar sobre un único estereoisómero (a) y su acoplamiento con la cadena de transporte electrónico como complejo II (c).
4.3.7.	b, e	B2	Comprender las propiedades cinéticas y estructurales de la fumarasa: su capacidad para distinguir y actuar sobre un único estereoisómero (b) y la reversibilidad de la reacción de hidratación del fumarato (e).
4.3.8.	c	B3	Aplicar la estequiometría de una vuelta del ciclo de Krebs (3 NADH, 1 $FADH_2$, 1 GTP) para calcular los productos netos a partir de 5 moléculas de acetil-CoA.
4.3.9.	a	B3	Aplicar la estequiometría de una vuelta del ciclo de Krebs (3 NADH, 1 $FADH_2$, 1 GTP) para calcular los productos netos a partir de 3 moléculas de acetil-CoA.
4.3.10.	d	B1	Recordar la única enzima del ciclo de Krebs que se encuentra anclada a la membrana mitocondrial interna (succinato deshidrogenasa, complejo II).
4.3.11.	a, b, e	B1	Recordar las coenzimas esenciales para el complejo α-cetoglutarato deshidrogenasa (un complejo α-cetoácido DH dependiente de TPP, lipoato y NAD^+ entre otros).
4.3.12.	c	B1	Recordar el rol del acetil-CoA como metabolito central de la oxidación de carbohidratos, lípidos y aminoácidos que alimenta el ciclo de Krebs.
4.3.13.	d	B1	Recordar la principal localización subcelular del ciclo de Krebs en eucariotas (matriz mitocondrial).
4.3.14.	a, b, e	B3	Aplicar la inhibición por malonato a la succinato deshidrogenasa para predecir la ↑succinato y el impacto directo en la CTE (↓flujo →↓ATP).
4.3.15.	c	B3	Aplicar el conocimiento de la fumarasa para predecir la acumulación de su sustrato inmediato (fumarato) ante una inhibición.
4.3.16.	a, c, e	B3	Aplicar el bloqueo de la CTE por cianuro (complejo IV) para deducir ↑NADH/$FADH_2$, detención del ciclo y desvío a fermentación láctica (↑lactato).
4.3.17.	b	B3	Aplicar el conocimiento de la α-cetoglutarato DH para predecir la acumulación de su sustrato inmediato (α-cetoglutarato) ante una inhibición.
4.3.18.	a, c	B4	Analizar las causas de ↑succinato: inhibición directa (succinato deshidrogenasa) o bloqueo indirecto por ↓O_2 (que frena toda la respiración y, por ende, el ciclo).
4.3.19.	b, c, e	B4	Analizar el efecto de la deficiencia de fumarasa: ↑fumarato y ↓NADH (por la malato DH subsiguiente), resultando en una ↓ en el flujo de electrones y ATP.
4.3.20.	b, e	B4	Analizar las consecuencias de un déficit en PDH (↑piruvato) para deducir la activación de la glucólisis y la fermentación láctica como vías compensatorias para generar ATP y NAD^+.
4.3.21.	a	B4	Analizar la glutaminólisis como vía anaplerótica clave, identificando al α-cetoglutarato como el principal metabolito que ingresa al ciclo a partir de la glutamina.
4.3.22.	a, b, d	B4	Analizar el impacto de la hipoxia: bloqueo de la CTE (↑NADH/$FADH_2$), ↓ATP oxidativo y activación de la fermentación láctica para compensar la falta de NAD^+.
4.3.23.	a, d	B4	Analizar la conexión entre ejercicio intenso y ↑lactato: ↓O_2→↑NADH (frena PDH y TCA) →↑piruvato→lactato (para regenerar NAD^+).
4.3.24.	b, c, d	B4	Analizar el bloqueo de la α-cetoglutarato DH: ↑α-cetoglutarato, ↓ producción de NADH y ↓GTP (por falta de succinil-CoA).
4.3.25.	a, c, e	B4	Analizar el significado de ↑citrato (alto estado energético/ ↑acetil-CoA) y su doble función como inhibidor alostérico de PFK-1 y precursor para la lipogénesis.

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.3.26.	b, d	B4	Analizar el rol prioritario del ciclo de Krebs en células proliferativas: su carácter anfibólico, aportando intermediarios (citrato) para la biosíntesis de lípidos.
4.3.27.	a, b, c	B4	Analizar la inhibición de malato deshidrogenasa: ↑malato (sustrato), ↓OAA (producto/sustrato limitante) y ↓NADH (cofactor producido en la reacción).
4.3.28.	a, b, e	B4	Analizar la inhibición de citrato sintasa: ↓ entrada de acetil-CoA, ↓ flujo general y ↓ producción de NADH, con la consecuente ↓lipogénesis (vía citrato).
4.3.29.	d	B4	Analizar la localización y función dual de succinato deshidrogenasa como enzima no soluble del ciclo de Krebs y componente integral de la CTE (complejo II).
4.3.30.	b, c, e	B5	Evaluar el rol del TCA en cáncer, enfocándose en la dependencia de intermediarios (glutaminólisis) y la justificación para inhibidores como estrategia para limitar la proliferación (bloqueo anabólico).
4.3.31.	b, c, e	B5	Evaluar las consecuencias clínicas de la deficiencia de fumarasa: acumulación de fumarato (con toxicidad neurológica) y deficiencia energética (↓NADH/ATP) por el bloqueo metabólico.
4.3.32.	a, b, e	B5	Evaluar las mejores estrategias para medir la actividad del ciclo: medidas directas de respiración (O_2/CO_2), redox (NADH/NAD^+) y flujo de carbono (trazadores isotópicos).
4.3.33.	a, c, e	B5	Evaluar la afirmación de GNG a partir de acetil-CoA, concluyendo que es falsa por la ausencia del ciclo del glioxilato en humanos y el balance de carbono nulo en el TCA (acetil-CoA→2CO_2).
4.3.34.	a, c, e	B5	Evaluar el impacto de inhibir la α-cetoglutarato DH: ↑α-cetoglutarato, ↓ energía (NADH/ATP) y la posible utilidad como fármaco antitumoral al limitar la disponibilidad de intermediarios.
4.3.35.	a, c, d	B6	Diseñar una estrategia antilipogénica enfocándose en las dianas clave: el precursor (inhibir citrato sintasa), el transporte (bloquear exportación citrato) y el paso limitante de la síntesis de AG (inhibir acetil-CoA carboxilasa).
4.3.36.	b, c, e	B6	Diseñar una modificación para ↑energía en músculo, enfocándose en aumentar la velocidad de los pasos limitantes: citrato sintasa (entrada), OAA (co-sustrato) y malato deshidrogenasa (generación de NADH).
4.3.37.	a, c, e	B6	Diseñar una modificación para bloquear la entrada de glucosa al TCA y la oxidación, eliminando la PDH, el transporte de piruvato o la isocitrato deshidrogenasa (que detiene el ciclo).
4.3.38.	c, d	B2	Comprender que la regulación del flujo metabólico en el ciclo de Krebs se ejerce principalmente en sus pasos irreversibles, que son las reacciones de condensación (citrato sintasa) y las deshidrogenaciones clave (isocitrato deshidrogenasa y α-cetoglutarato deshidrogenasa).
4.3.39.	b, c, d	B2	Identificar y comprender que las tres enzimas alostéricamente reguladas y que controlan el flujo son citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa y α-cetoglutarato deshidrogenasa.
4.3.40.	b, e	B2	Comprender la regulación alostérica de la isocitrato deshidrogenasa, identificando los efectores que señalan un bajo estado energético o una alta demanda (ADP y Ca^{2+}) como sus activadores.
4.3.41.	a, c, e	B4	Analizar el impacto de un ↑ATP: inhibe la isocitrato deshidrogenasa, provocando la acumulación y exportación de citrato al citosol. Este citrato citosólico es el precursor metabólico para la lipogénesis.
4.3.42.	a, b, e	B4	Analizar la función dual del citrato exportado al citosol: actúa como precursor (↑síntesis de AG vía activación de acetil-CoA carboxilasa) y como señal energética de saciedad (↓glucólisis vía inhibición de PFK-1).
4.3.43.	a, c, d	B6	Diseñar una estrategia para forzar un flujo oxidativo máximo (ATP) y reducir el anabolismo (α-cetoglutarato extraído), lo que exige eliminar la inhibición de las deshidrogenasas clave (IDH y α-cetoglutarato DH) por productos de alto estado energético.
4.3.44.	b, c, d	B5	Evaluar que un ↑NADH/NAD^+ indica que la CTE está saturada (alto estado reducido). El NADH es un inhibidor por producto de las principales deshidrogenasas del ciclo (IDH y α-cetoglutarato DH), ralentizando el flujo total para equilibrar la producción de reductores.

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.3.45.	b, c, d	B5	Evaluar el Ca^{2+} como el principal mecanismo para acoplar la demanda energética (contracción muscular) con la producción de energía: activa la PDH y las dos deshidrogenasas del ciclo (IDH y α-cetoglutarato DH), aumentando el flujo de acetil-CoA y el rendimiento del ciclo.
4.3.46.	d	B2	Comprender que la inactivación de la PDH es un control a corto plazo mediado por la fosforilación de la enzima, catalizada por la PDH quinasa.
4.3.47.	b, d	B2	Identificar al ATP y al NADH como los efectores alostéricos que indican un alto nivel de energía y poder reductor, respectivamente, e inhiben las enzimas clave para ralentizar el ciclo.
4.3.48.	b, d	B3	Aplicar el concepto de control recíproco: el exceso de acetil-CoA (por β-oxidación) activa la PDH quinasa (d), lo que resulta en la fosforilación e inactivación de la PDH (b), desviando piruvato a gluconeogénesis.
4.3.49.	d	B4	Analizar la secuencia del ciclo e identificar el sustrato de la aconitasa: citrato. Al inhibirse esta enzima, se acumula el sustrato en ese punto del ciclo.
4.4.1.	c, e	B2	Comprender que el carácter anfibólico del ciclo de Krebs se debe a su participación tanto en rutas catabólicas (oxidación de acetil-CoA) como en rutas anabólicas (provisión de intermediarios para biosíntesis de lípidos, nucleótidos y aminoácidos).
4.4.2.	a, d	B2	Comprender que la ausencia de O_2 (anaeróbica) impide la reoxidación de NADH, lo que provoca su acumulación y la inhibición de las deshidrogenasas del ciclo, ralentizándolo. El NAD^+ necesario se regenera por fermentación.
4.4.3.	b, d	B2	Comprender que el acetil-CoA es un activador alostérico de la piruvato carboxilasa (PC), garantizando la producción de OAA (anaplerosis) para que pueda condensar con el exceso de acetil-CoA y permitir la entrada al ciclo.
4.4.4.	a, c	B3	Aplicar el escenario de ayuno: el OAA se desvía a la gluconeogénesis (GNG), lo que disminuye su concentración mitocondrial y limita el paso de citrato sintasa, frenando el ciclo.
4.4.5.	a, e	B3	Aplicar el metabolismo de rumiantes: ↑acetil-CoA (de AG) necesita OAA para oxidarse, pero el OAA se desvía masivamente a la GNG (ya que su principal fuente de carbono es el propionato).
4.4.6.	a, d	B3	Aplicar el escenario cetogénico: ↓OAA (por GNG) → el acetil-CoA no puede entrar al ciclo y se desvía hacia la síntesis de cuerpos cetónicos.
4.4.7.	a, d	B3	Aplicar el bloqueo de piruvato carboxilasa: se impide la formación de OAA a partir de piruvato, lo que bloquea el reabastecimiento del ciclo y detiene la gluconeogénesis (paso anaplerótico clave).
4.4.8.	a	B4	Analizar la conexión entre el ciclo y el hemo: el succinil-CoA (intermediario del ciclo) se condensa con glicina para iniciar la síntesis de porfirinas y, por tanto, el hemo.
4.4.9.	a, b, d	B4	Analizar la centralidad del OAA en el hígado en ayuno: es un intermediario crítico en el ciclo de Krebs, precursor en la gluconeogénesis y precursor en la síntesis de aminoácidos (vía aspartato).
4.4.10.	b, e	B5	Evaluar el fallo hepático: el hígado es el centro energético, y la disfunción compromete su capacidad para generar energía (↓NADH/ATP) y su rol de provisión de intermediarios clave (GNG, urea, lípidos).
4.4.11.	a, c, d	B6	Diseñar el modelo de glutaminólisis tumoral, donde a) la glutamina alimenta el ciclo vía α-cetoglutarato para bifurcarse; c) a aspartato (nucleótidos) y d) a citrato (lípidos), manteniendo el anabolismo de la célula cancerosa.
4.4.12.	a, b	B5	Evaluar el bloqueo de PEPCK en ayuno: a) el OAA deja de convertirse en PEP y se acumula en la matriz; b) al haber más OAA disponible, aumenta su condensación con acetil-CoA por la citrato sintasa, de modo que el acetil-CoA entra en el ciclo de Krebs en lugar de desviarse a la cetogénesis.
4.4.13.	a, c, d	B6	Diseñar la anaplerosis: a) Administrar precursores que entren en la ruta (propionato). c) Sobreexpresar la enzima anaplerótica principal (PC). d) Administrar aminoácidos que se transaminen a intermediarios del ciclo (aspartato/glutamato).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.4.14.	b, d, e	B5	Evaluar la necesidad de anaplerosis: b) la extracción constante de intermediarios (anfibolismo) d) reduce la concentración de OAA, que es el sustrato limitante. e) Reabastecer el OAA es vital para mantener la oxidación de acetil-CoA.
4.4.15.	d	B2	Recordar y comprender que anaplerosis es reabastecimiento (suministro) y cataplerosis es extracción (consumo) de intermediarios para rutas externas.
4.4.16.	b, e	B2	Identificar los intermediarios clave de extracción: citrato (precursor de acetil-CoA para lípidos) y malato (precursor de OAA para GNG o transportador en lanzaderas).
4.4.17.	b	B3	Aplicar el metabolismo específico del corazón: el músculo cardiaco y esquelético obtienen su principal aporte anaplerótico mediante la transaminación de aminoácidos como aspartato o glutamato a OAA y α-cetoglutarato, respectivamente.
4.4.18.	e	B4	Analizar la regulación alostérica de la PC: es activada por un exceso de acetil-CoA para reabastecer el OAA, asegurando así el primer paso del ciclo de Krebs.
4.5.1.	b	B2	Comprender que la germinación de semillas (y el metabolismo de patógenos) dependen de la movilización de grasas (β-oxidación) como única fuente de carbono y energía, lo que requiere el ciclo del glioxilato para GNG.
4.5.2.	b, d, e	B2	Comprender las características del ciclo del glioxilato: b) Síntesis neta de carbohidratos a partir de grasas; d) balance neto (2 acetil-CoA→succinato de 4C); e) Regulación clave a nivel de citrato sintasa (entre otras).
4.5.3.	c	B2	Identificar la malato sintasa como una de las enzimas exclusivas del ciclo del glioxilato, y por tanto, su sobreexpresión es un marcador inequívoco de la ruta en comparación con el ciclo de Krebs.
4.5.4.	a, c, d	B2	Comprender las ventajas del ciclo del glioxilato: a) Permite la GNG neta desde acetil-CoA; c) Evita las dos descarboxilaciones del ciclo de Krebs (conservación del C); d) Utiliza acetato (acetil-CoA) como fuente de carbono.
4.5.5.	a, c	B2	Comprender el rol del ciclo en patógenos: a) les permite sobrevivir usando grasas (acetil-CoA) en entornos pobres en glucosa; c) esto se logra a través de la gluconeogénesis a partir de acetato (vía acetil-CoA).
4.5.6.	b	B3	Aplicar el conocimiento de que la isocitrato liasa es una enzima exclusiva y esencial para el ciclo del glioxilato, por lo que su pérdida bloquea directamente esta ruta.
4.5.7.	a, c	B3	Aplicar la función de la malato sintasa: a) su eliminación impide la formación de malato y, por lo tanto, c) reduce la capacidad neta de generar carbohidratos (GNG).
4.5.8.	b, d	B4	Analizar que la elección de ruta se basa en la función: b) acetato (fuente de C de grasas) activa el ciclo anabólico; d) Necesidad de GNG activa el ciclo anaplerótico para obtener OAA.
4.5.9.	c, d	B4	Analizar que las dos enzimas exclusivas (isocitrato liasa y malato sintasa) actúan como un bypass que evita las dos descarboxilaciones oxidativas (por IDH y α-cetoglutarato DH), logrando un balance positivo de carbono.
4.5.10.	a, d	B6	Diseñar una bacteria acetótrofa requiere a) introducir el ciclo del glioxilato y d) sobreexpresar la isocitrato liasa (la enzima que inicia el bypass que conserva el carbono).
4.5.11.	a, c, d	B5	Evaluar el beneficio evolutivo: a) Permite GNG neta a partir de acetil-CoA (lípidos); c) Evita la pérdida de carbono como CO_2 (las descarboxilaciones); d) Genera succinato/malato como precursores de OAA y azúcares.
4.5.12.	a, c, d	B6	Diseñar el experimento: d) la clave es la ausencia de $^{14}CO_2$ (no hay descarboxilaciones). a) La marca aparecería en succinato/malato y c) en la glucosa (producto final de GNG).
4.5.13.	a, c, d	B5	Evaluar el balance de carbono en mamíferos: a) el acetil-CoA se oxida completamente a CO_2 en el ciclo de Krebs. c) balance nulo (2C entran, 2C se pierden). d) Carecen de las enzimas exclusivas del ciclo del glioxilato para evitar la pérdida de carbono.
4.5.14.	b, c	B6	Diseñar el control recíproco por modificación covalente: b) acetil-CoA (grasas) activa una quinasa que fosforila e inactiva la IDH (ciclo de Krebs). c) El isocitrato acumulado se desvía hacia la isocitrato liasa (activando el ciclo del glioxilato).

Pregunta	Opciones correctas	Bloom	Justificación del nivel
4.5.15.	d	B2	Recordar que, al evitar las descarboxilaciones, el ciclo genera succinato (4C) de manera neta, el cual se incorpora al ciclo de Krebs para GNG.
4.5.16.	e	B3	Aplicar la función de bypass de la isocitrato liasa: al evitar la descarboxilación se conserva el carbono y se permite la síntesis neta de carbohidratos (GNG) a partir de lípidos.
4.5.17.	c, d	B4	Analizar el flujo interorganelar: c) el succinato (producto neto) sale del glioxisoma y entra en la mitocondria para formar OAA. d) el OAA resultante en la mitocondria se exporta al citosol (como malato/aspartato) para iniciar la gluconeogénesis.

Tema 5.

Metabolismo de compuestos nitrogenados

RESUMEN GENERAL

El metabolismo nitrogenado constituye el eje central de la síntesis de macromoléculas esenciales como proteínas y ácidos nucleicos. Aunque el nitrógeno es muy abundante, la biodisponibilidad es limitada y su incorporación a los seres vivos requiere de una compleja red biológica que abarca desde la captación inicial del nitrógeno hasta su excreción final. Este proceso puede dividirse en tres etapas críticas: la entrada del nitrógeno en la biosfera, su movilización y almacenamiento tisular, y las rutas para su eliminación (Figura 5.1.).

El ciclo comienza con la fijación de nitrógeno atmosférico (N_2), un proceso exclusivo de ciertos microorganismos que poseen el complejo de la nitrogenasa. Esta enzima reduce el N_2 a amonio (NH_4^+), un paso energéticamente costoso que depende de un flujo constante de electrones proporcionado por la ferredoxina, se retroinhibe por amonio (cuya presencia se puede aumentar en suelos mediante la fertilización nitrogenada) y es sensible a oxígeno. Asimismo, una mutación que inactive la ferredoxina detendría el proceso por la imposibilidad de transferir los electrones a la nitrogenasa. Una vez en el suelo, el amonio se integra en el ciclo biogeoquímico mediante la nitrificación (conversión a nitrito y posteriormente a nitrato por bacterias aeróbicas) o se pierde mediante la desnitrificación (retorno a N_2 en condiciones anaeróbicas y regreso a la atmósfera). Por otro lado, existen otras transformaciones de moléculas nitrogenadas que se relacionan con el ciclo básico, entre ellas la amonificación y los procesos anammox, comammox y DNRA (Reducción desasimilativa de Nitrato a Amonio).

El amonio libre es extremadamente tóxico, por lo que los seres vivos han evolucionado sistemas de asimilación rápida. En plantas y bacterias, el sistema GS-GOGAT (formado por la glutamina sintetasa, GS, y la glutamato sintasa, GOGAT) incorpora eficientemente el nitrógeno. En animales, el nitrógeno se obtiene exclusivamente por ingesta. La maduración de zimógenos en el sistema digestivo da lugar a proteasas activas que liberan aminoácidos. Estos se absorben en el intestino y llegan al hígado, donde se utilizan, se distribuyen o se catabolizan. En este contexto, la glutamina sintetasa actúa como la principal vía de captura, transformando el glutamato en glutamina (que representa una forma de transporte seguro de NH_4^+) a la vez que consume ATP. Ello hace que una inhibición de la glutamina sintetasa en animales provocaría la acumulación de amonio libre y glutamato en el citosol.

Una vez incorporado, el nitrógeno se mantiene en un pool constante gracias al recambio proteico. Las proteínas intracelulares son degradadas de forma controlada por el sistema ubiquitina-proteasoma, donde la ubiquitina marca a las proteínas (especialmente aquellas con señales como las secuencias PEST) para su destrucción. El fallo en este sistema conlleva la acumulación de proteínas ubiquitinadas, lo que da lugar a alteraciones en el control del ciclo celular y una disminución de la degradación regulada de proteínas.

Cuando los aminoácidos se catabolizan —ya sea por una dieta fundamentalmente proteica o por ayuno prolongado—, el grupo amino se separa del esqueleto de carbono. Ambos siguen rutas diferentes, pero conectadas, siendo el esqueleto de carbono reutilizado como fuente de energía o precursores metabólicos. En mamíferos, el exceso de nitrógeno debe ser transportado al hígado para su excreción, pero requiere un sistema complejo debido a la toxicidad del amonio. La primera etapa de esta movilización es la transaminación en el propio tejido periférico, donde el fosfato de piridoxal (PLP, vitamina B_6) facilita la transferencia de grupos amino al α-cetoglutarato, formando un nuevo α-cetoácido y glutamato. Este glutamato actúa como el gran colector de nitrógeno que viajará a la mitocondria del hepatocito para sufrir una desaminación oxidativa mediada por la glutamato deshidrogenasa (GDH). Esta requiere NAD^+ (o $NADP^+$) y libera amonio libre para el ciclo de la urea. Una mutación en la GDH o una reducción del NAD^+ mitocondrial disminuiría la desaminación oxidativa, llevando a la acumulación de glutamato y, finalmente, a la hiperamonemia (acumulación de NH_4^+ en sangre), lo que obligaría a incrementar la síntesis de glutamina como medida de emergencia.

Para que este transporte hacia el hígado sea seguro y no tóxico, el organismo emplea tres vehículos principales:

- Glutamina: transporta el NH_4^+ desde la mayoría de los tejidos.
- Alanina: transporta el NH_4^+ y el esqueleto de carbono del músculo al hígado (ciclo glucosa-alanina).
- Aspartato: es fundamental para la eliminación de nitrógeno, ya que aporta el segundo grupo amino en el ciclo de la urea.

Según el destino de su esqueleto carbonado, los aminoácidos se clasifican:

a) Glucogénicos: los 18 aminoácidos que generan piruvato o algún intermediario del ciclo de Krebs y, por tanto, pueden utilizarse para la síntesis de glucosa. Valina es un ejemplo que genera succinil-CoA.

b) Cetogénicos puros: aquellos que solo generan acetil-CoA o acetoacetil-CoA (precursores de cuerpos cetónicos). Son la leucina y la lisina.

c) Mixtos (glucogénicos y cetogénicos): isoleucina, fenilalanina, triptófano y tirosina.

En una dieta cetogénica se emplearán preferentemente los aminoácidos cetogénicos como leucina y lisina, así como los mixtos como fenilalanina y tirosina. Los aminoácidos proteinogénicos también son precursores de otros compuestos esenciales:

- Glutamato: por descarboxilación, genera el neurotransmisor inhibitorio GABA.
- Triptófano: precursor de la serotonina.
- Fenilalanina y tirosina: precursores de las catecolaminas.
- Glicina y arginina: forman la creatina y, posteriormente, la fosfocreatina.
- Glutamato, cisteína y glicina: forman el tripéptido antioxidante glutatión (GSH).
- Lisina: es esencial para la síntesis de colágeno y la estabilidad estructural de proteínas fibrosas.
- Metionina: precursor de *S*-adenosilmetionina (SAM) (principal donador de grupos metilo), carnitina y poliaminas.
- Serina: mediante la enzima serina hidroximetiltransferasa, aporta unidades de un carbono necesarias para la síntesis de nucleótidos y para la disponibilidad de glicina.

Alteraciones en esta parte del metabolismo provocan enfermedades, como la fenilcetonuria. Esta se produce por una deficiencia en la fenilalanina hidroxilasa, lo que impide la formación de tirosina y causa la acumulación de fenilalanina en sangre.

El destino final del nitrógeno sobrante es la excreción, que según el organismo se puede hacer en forma de amonio, ácido úrico o urea. En mamíferos, el exceso de amoníaco se canaliza hacia el ciclo de la urea, cuyo objetivo es eliminarlo en una forma no tóxica. Este ciclo se inicia en la matriz mitocondrial con la carbamoil fosfato sintetasa I (CPSI), activada alostéricamente por el N-acetilglutamato y que condensa NH_4^+ libre, CO_2 y ATP para formar carbamoilfosfato. La NAG sintasa sintetiza este activador, por lo que su inhibición se traduce en una disminución de la activación de la CPSI y, consecuentemente, en hiperamonemia.

El ciclo se completa en el citosol y tiene una conexión metabólica directa con el ciclo de Krebs (CK) a través del ciclo de aspartato-argininosuccinato. El aspartato aporta el segundo grupo amino de la urea, y el fumarato (un producto intermedio del ciclo de la urea) se reincorpora al CK para generar OAA. Esta conexión, conocida como el "doble ciclo de Krebs", permite reducir el gasto energético de la eliminación del nitrógeno. Las deficiencias enzimáticas en el ciclo de la urea (e.g., déficit de argininosuccinato liasa) provocan la acumulación del metabolito previo (argininosuccinato) y, lo que es más grave, hiperamonemia.

Finalmente, el nitrógeno se elimina a través del catabolismo de los nucleótidos, que se basa en un equilibrio entre la degradación para excreción y el reciclaje para el ahorro celular (si bien los nucleótidos se pueden sintetizar también mediante vías *de novo*).

En humanos, el catabolismo de las purinas produce ácido úrico, que se excreta. La enzima xantina oxidasa cataliza los pasos finales, y la inhibición de esta enzima (por fármacos como el alopurinol) provoca la acumulación de hipoxantina y xantina. La inhibición de esta enzima es la estrategia farmacológica empleada para tratar la gota (asociada a elevados niveles de ácido úrico que cristaliza en articulaciones).

La vía de salvamento de purinas, mediada por la enzima HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa), es crucial. Su deficiencia provoca la acumulación de hipoxantina y guanina, dando lugar al grave síndrome de Lesch-Nyhan.

En la síntesis *de novo* se utilizan aminoácidos como precursores. En esta síntesis *de novo* la IMP deshidrogenasa es esencial para la formación de GMP. Su inhibición selectiva reduce la síntesis de GMP y es una estrategia inmunosupresora utilizada para bloquear la proliferación linfocitaria.

A diferencia de las purinas, la degradación de pirimidinas produce intermediarios muy solubles (β-alanina y β-aminoisobutirato) que pueden ser oxidados a CO_2 y NH_4^+ o integrarse en el metabolismo energético.

Las vías de salvamento de pirimidinas (como uracilo o timina) implican la utilización de enzimas del tipo fosforribosiltransferasas y quinasas específicas, permitiendo recuperar nucleótidos sin el alto coste de la síntesis *de novo*.

La síntesis *de novo* de pirimidinas se inicia con la formación de carbamoilfosfato en el citosol, catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa II (CPSI I), que utiliza glutamina y CO_2 como precursores. Una inhibición de la CPSI I bloquearía la formación de carbamoilfosfato citosólico y, por tanto, reduciría la síntesis de pirimidinas.

Los precursores inmediatos en la síntesis *de novo* son el aspartato, el carbamoilfosfato y el PRPP. La orotato fosforribosil transferasa es la enzima que convierte el orotato en OMP (precursor de UMP). Su deficiencia provoca la acumulación de orotato y se asocia a anemia megaloblástica.

La enzima ribonucleótido reductasa (RNR) es la única responsable de convertir los ribonucleótidos (NDP) en desoxirribonucleótidos (dNDP), paso esencial para la síntesis de ADN. Requiere cofactores como la tiorredoxina y el glutatión (siendo el NADPH la fuente indirecta de poder reductor). Además, está estrictamente regulada: el dATP la inhibe por retroalimentación, evitando la reducción excesiva de ribonucleótidos. Una deficiencia en la enzima adenosina desaminasa (ADA) provoca la acumulación de dATP en los linfocitos, lo que inhibe la RNR, bloquea la proliferación celular y causa inmunodeficiencia grave combinada (SCID).

Debido a su rol en la síntesis de ADN en células proliferativas, los inhibidores de la RNR se emplean en quimioterapia para detener la progresión del ciclo celular. Otro fármaco citotóxico, el 5-fluorouracilo, actúa inhibiendo la timidilato sintasa, bloqueando la síntesis de dTMP y, por ende, la producción de dTTP.

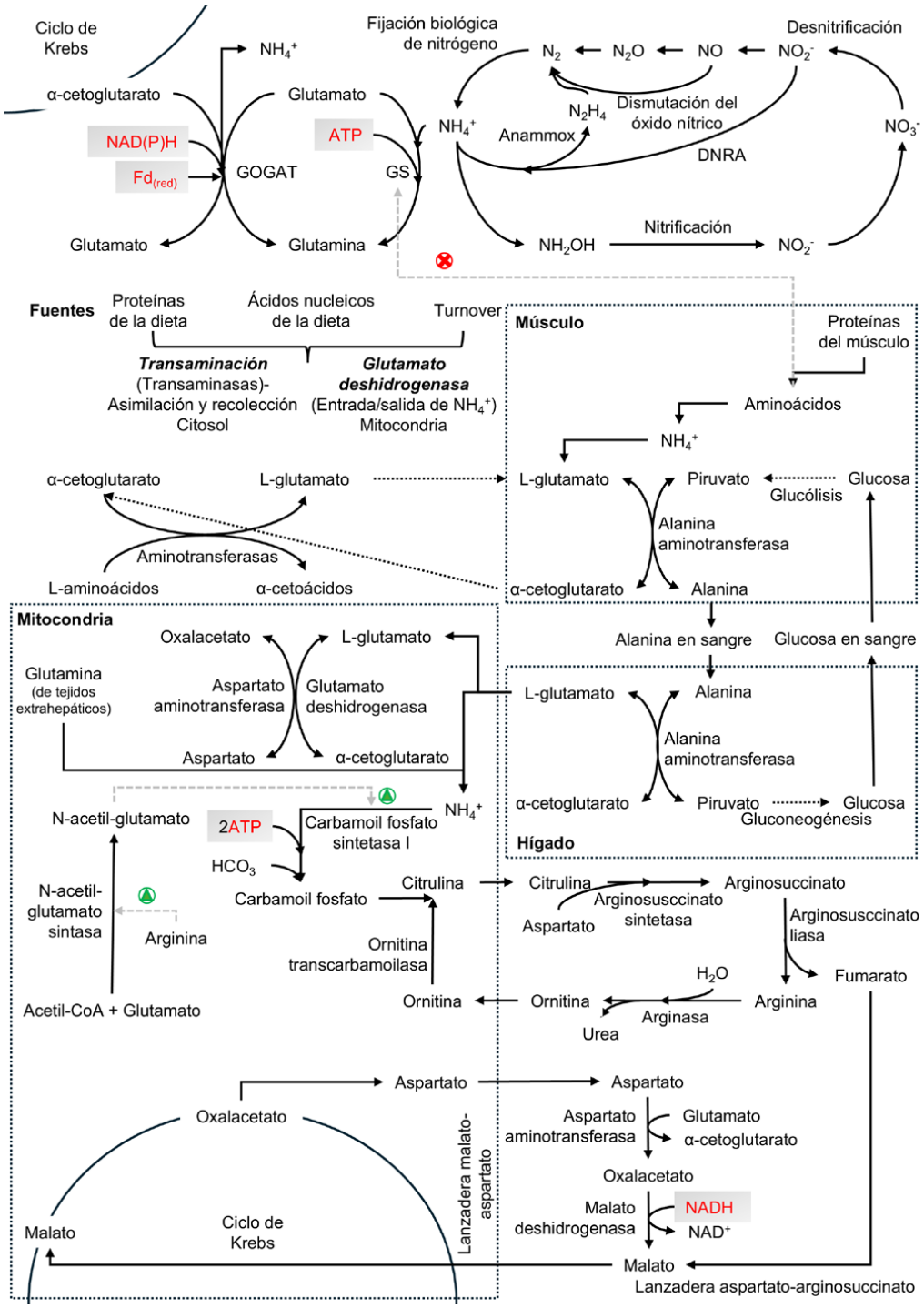


Figura 5.1. Integración del metabolismo del nitrógeno: desde la fijación biológica hasta el ciclo de la urea. *Esquema global que representa la interconexión de las rutas nitrogenadas. En la parte superior se detallan los procesos biogeoquímicos de fijación biológica, nitrificación, desnitrificación, anammox y DNRA (reducción desasimilativa de nitrato a amonio). Se muestra la incorporación del amonio al esqueleto de carbono mediante el sistema GS/GOGAT. En el ámbito del metabolismo animal, se ilustra el flujo de grupos amino a través de reacciones de transaminación y desaminación oxidativa (GDH), el transporte interórganos vía ciclo glucosa-alanina, y la eliminación del exceso de nitrógeno mediante el ciclo de la urea en el hígado. Se destaca la conexión entre el ciclo de la urea y el ciclo de Krebs a través de la lanzadera aspartato-argininosuccinato (el "doble ciclo de Krebs").*

RESUMEN EXTENDIDO

5.1. Ciclo del nitrógeno en la biosfera

El nitrógeno es un componente esencial de las biomoléculas, principalmente proteínas y ácidos nucleicos. Aunque es muy abundante en la naturaleza, las formas directamente asimilables por los organismos son limitadas, por lo que su disponibilidad debe quedar garantizada. La transformación de las diversas formas inorgánicas da lugar al ciclo del nitrógeno, que comprende la fijación biológica del N_2 atmosférico en amoníaco (NH_3), la nitrificación (conversión del amonio en nitrito y nitrato) y la devolución de nitrógeno a la atmósfera como N_2 mediante la desnitrificación.

El ciclo del nitrógeno describe la serie de transformaciones del nitrógeno entre sus diversas formas, siendo esencial para la vida, ya que es un componente clave de proteínas y ácidos nucleicos. En este ciclo, la incorporación de nitrógeno nuevo al sistema biológico (fijación) y la interconversión de sus formas inorgánicas son procesos principalmente microbianos.

El nitrógeno atmosférico (N_2) es inerte debido a la alta estabilidad de su triple enlace. La fijación biológica de nitrógeno (FBN) es el único proceso biológico capaz de romper este enlace para reducir el N_2 a amoníaco (NH_3), que en solución acuosa a pH 7 (condiciones celulares), se encuentra en su forma protonada (amonio, NH_4^+). La FBN es exclusiva de ciertos organismos procariotas (como las bacterias *Rhizobium*) y arqueas (algunas metanogénicas de los órdenes *Methanococcales*, *Methanobacteriales* y *Methanosarcinales*), demostrando una interdependencia ecológica crítica donde la vida eucariota depende indirectamente de este metabolismo bacteriano.

La enzima clave, la nitrogenasa, requiere un alto consumo de ATP para superar la energía de activación del triple enlace del N_2 (16-24 ATP/N_2 fijado). Adicionalmente, requiere un flujo constante de electrones de alta energía, suministrados por moléculas como la ferredoxina o flavodoxina. Una mutación que inactive la ferredoxina detendría el proceso por la imposibilidad de transferir electrones a la nitrogenasa.

La nitrogenasa es sensible a la retroinhibición, de tal forma que la disponibilidad de NH_4^+ en el suelo (por ejemplo, a través de fertilizantes nitrogenados) reduce la fijación biológica de N_2. Además, se inactiva por O_2, si bien las bacterias han desarrollado estrategias para protegerla, como la leghemoglobina en los nódulos de las leguminosas.

Una vez que el nitrógeno está en el suelo como NH_4^+ (ya sea por fijación o por descomposición orgánica a partir de la descomposición de moléculas orgánicas nitrogenadas, amonificación), entra en una serie de transformaciones microbianas secuenciales:

- Nitrificación: es un proceso aeróbico llevado a cabo por bacterias quimiolitotrofas (Nitrosomonas y Nitrobacter). Oxidan el amonio (NH_4^+) a nitrito (NO_2^-) y luego a nitrato (NO_3^-).
- Desnitrificación: es un proceso que se lleva a cabo en condiciones anóxicas (o anaeróbicas) por bacterias anaerobias facultativas. En este proceso, el nitrato (NO_3^-) actúa como aceptor final de electrones y se reduce a N_2 gaseoso. La desnitrificación reduce la fertilidad del suelo al liberar el nitrógeno a la atmósfera. Sin embargo, este proceso es esencial en el tratamiento biológico de aguas residuales ya que convierte el nitrógeno contaminante (NH_4^+/urea) en N_2 inerte.

La comprensión del ciclo del nitrógeno es fundamental para interpretar los procesos biológicos de los ecosistemas y también por su elevado impacto económico en la agricultura, la gestión de aguas y la industria.

Las plantas absorben nitrógeno inorgánico, principalmente en forma de nitrato, que se reduce intracelularmente primero a nitrito y posteriormente a amonio para incorporarse a la materia orgánica. Por tanto, la nitrificación es vital: la eliminación de los microorganismos nitrificantes del suelo provocaría una disminución drástica en la disponibilidad de nitrato, afectando negativamente la nutrición vegetal en general. Sin embargo, en el caso de las leguminosas, adaptadas a aprovechar el amonio generado por sus bacterias simbiontes (*Rhizobium*), esta situación podría resultar favorable, ya que dispondrían también del amonio acumulado por no oxidarse a nitrato. En cuanto a la desnitrificación, si bien una actividad excesiva reduce la fertilidad del suelo al liberar el nitrógeno a la atmósfera, resulta un proceso esencial en el tratamiento biológico de aguas residuales para convertir el nitrógeno contaminante (NH_4^+/urea) en N_2 inerte.

Por otro lado, el uso masivo de fertilizantes nitrogenados (NH_4^+/nitrato) tiene dos grandes impactos ecológicos:

- Eutrofización: el exceso de nitrato lixiviado (escorrentía) se evalúa como la causa principal de la eutrofización de cuerpos de agua, lo que lleva a la proliferación de algas y a la posterior creación de zonas muertas anóxicas.
- Óxido nitroso: el exceso de nitrógeno aumenta la liberación de óxido nitroso (N_2O) (un subproducto de la desnitrificación), el cual es un gas de efecto invernadero potente.

En humanos, el balance nitrogenado es el equilibrio entre el nitrógeno ingerido (principalmente en proteínas) y el nitrógeno excretado. Una dieta totalmente libre de proteínas resulta en un balance nitrogenado negativo (la excreción supera la ingesta), ya que el organismo debe activar la degradación neta de proteínas corporales (recambio proteico) para obtener los aminoácidos esenciales necesarios para funciones vitales. Balances positivos se dan en periodos de crecimiento, gestación o recuperación de lesiones.

5.2. Incorporación del nitrógeno a esqueletos carbonados

Las plantas, hongos y microorganismos pueden incorporar nitrógeno inorgánico a sus biomoléculas en forma de amonio directamente o a partir de la reducción de nitrato o nitrito. Los animales, por el contrario, dependen exclusivamente del nitrógeno orgánico, que obtienen al ingerir proteínas (y otros compuestos nitrogenados) presentes en otros organismos. Por otra parte, dada la poca biodisponibilidad del nitrógeno, los organismos han desarrollado mecanismos para reutilizar las moléculas que lo contienen. Este apartado se centra en cómo los organismos capturan el nitrógeno inorgánico (NH_4^+) en esqueletos carbonados orgánicos y cómo se gestiona y renueva el componente más grande de los compuestos nitrogenados: las proteínas.

El amonio resulta tóxico para la célula a concentraciones elevadas, ya que puede alterar el equilibrio osmótico y el pH intracelular debido a su carga positiva, además de interferir con rutas metabólicas esenciales. Los organismos han desarrollado mecanismos eficientes para su rápida incorporación en compuestos orgánicos a concentraciones bajas (enzima con alta afinidad). La vía principal es la síntesis de glutamina a partir de glutamato, catalizada por la glutamina sintetasa (GS), una enzima presente en todos los seres vivos. En esta reacción, el ATP desempeña

un papel esencial ya que su hidrólisis permite la activación del glutamato mediante la formación del intermediario γ-glutamil-fosfato. Esta activación no solo proporciona la energía necesaria para hacer la reacción irreversible (ΔG negativa), sino que también aumenta de forma drástica la afinidad de la enzima por el NH_4^+. La otra vía por la que el amonio podría incorporarse a las biomoléculas es la aminación reductiva del 2oxoglutarato (2-OG) mediante la acción de la GDH, pero esta enzima, que es reversible, suele funcionar fisiológicamente en sentido opuesto (catabolismo) por su baja afinidad por el amonio (K_M elevada) y, por tanto, cataliza la desaminación oxidativa del glutamato y liberando NH_4^+ y α-cetoglutarato.

Los microorganismos y plantas incorporan el amonio a la materia orgánica gracias al sistema GS-GOGAT, en el que la síntesis de glutamina por la GS se acopla a la actividad de la glutamato sintasa (o glutamato:2oxoglutarato aminotransferasa, GOGAT), la cual transfiere el nitrógeno amida de la glutamina recién sintetizada (equivalente al nitrógeno reducido del amonio) al 2-OG, resultando dos moléculas de glutamato. El balance neto es la incorporación de amonio al 2-OG en forma de glutamato. El sistema GS–GOGAT es altamente eficiente en las condiciones fisiológicas normales (baja concentración de amonio) y "fuerza" la incorporación del nitrógeno con gasto de ATP, superando esa limitación de concentración. La pérdida de GOGAT hace que la glutamina se acumule, inhibiendo a la GS por retroalimentación y bloqueando la asimilación neta.

Los animales no tienen la GOGAT, por lo que no pueden llevar a cabo la asimilación neta de N inorgánico (como se vio anteriormente, la GDH actúa casi completamente en sentido catabólico). La incorporación de N se realiza a partir de la dieta. En humanos, la ingesta de proteínas provoca la liberación al estómago y al intestino de zimógenos, que se activan para dar proteasas. Estas descomponen las proteínas y los aminoácidos liberados son absorbidos por el intestino y transportados hasta el hígado, donde se reutilizan para la síntesis de proteínas séricas, proteínas estructurales del propio hígado, se liberan al plasma para mantener el pool, o bien se catabolizan.

En humanos, existen algunas circunstancias en las que la degradación de proteínas está especialmente activa y se requiere una gestión del nitrógeno a nivel sistémico, como una dieta rica en proteínas, un ayuno severo o la diabetes mellitus.

La glutamina es la principal forma no tóxica y eléctricamente neutra de transportar el NH_4^+ (encapsulado en su grupo amida) desde los tejidos periféricos al hígado o a través de la barrera hematoencefálica. La alanina es la otra transportadora clave, y constituye la forma principal de transportar el NH_4^+ y el esqueleto de carbono desde el músculo al hígado (ciclo glucosa-alanina).

En el hígado, la GDH opera principalmente en los hepatocitos periportales (desaminación para ciclo de la urea). La GS perivenosa (en las células que rodean la vena hepática) actúa como enzima de 'rescate' o 'limpieza', capturando el NH_4^+ que haya escapado a la destoxificación periportal para evitar su entrada a la circulación sistémica. Esta arquitectura hepática (periportal *vs*. perivenosa) se conoce como "metabolismo hepático zonal" y asegura la "limpieza" total del amonio antes de que la sangre vuelva al corazón.

Otro factor importante en la dinámica del nitrógeno es el recambio proteico, un proceso fundamental para mantener un pool constante de aminoácidos libres y para el control de calidad celular, eliminando proteínas mal plegadas o dañadas. También permite a la célula responder rápidamente a señales externas mediante la eliminación selectiva de proteínas reguladoras y catalíticas.

El mecanismo dominante para la degradación controlada de proteínas intracelulares es el sistema ubiquitina-proteasoma. La degradación se inicia cuando una proteína es marcada con una cadena de ubiquitina (poliubiquitinación). El proceso requiere ATP para la activación de la ubiquitina por la enzima E1, formando un enlace tioéster de alta energía, la E2 (enzima conjugadora) que transporta la ubiquitina desde la E1 hasta la E3; y las ubiquitina ligasas (E3), que reconocen señales específicas en la proteína sustrato. Estas señales son desnaturalización o secuencias de vida media corta como los motivos PEST (ricas en P, E, S, T). La fosforilación puede crear un sitio de reconocimiento para la E3.

Posteriormente, el complejo proteico proteasoma 26S (localizado en el núcleo y el citosol) es el encargado de la proteólisis. Es altamente selectivo porque requiere el reconocimiento de la etiqueta de poliubiquitina. La subunidad 19S del proteasoma consume ATP para desplegar la proteína y translocarla a la cámara catalítica (20S), donde se degrada en péptidos. Células carentes de un proteasoma funcional experimentarán la acumulación de proteínas ubiquitinadas y una disminución de la degradación regulada, lo que lleva a alteraciones en el control del ciclo celular (ej., estabilización de ciclinas o p53 por falta de degradación).

5.3. Reacciones de transaminación, desaminación y descarboxilación de aminoácidos

El destino de los aminoácidos es muy diferente según el organismo y la situación metabólica. En general, los microorganismos pueden utilizar los aminoácidos del entorno como fuente de carbono, de nitrógeno y de energía. Las plantas no catabolizan los aminoácidos con fines energéticos, sino producción de intermediarios para otras rutas biosintéticas. En los animales herbívoros la oxidación de los aminoácidos sólo cubre una mínima parte de sus necesidades energéticas, mientras que en los carnívoros supone hasta el 90 %. Este subapartado describe los procesos clave del catabolismo de los aminoácidos.

El hígado desempeña un papel central actuando como el principal órgano encargado de recoger y eliminar los excedentes nitrogenados del organismo. Los aminoácidos de la dieta llegan al hígado desde el intestino y, en caso necesario, se catabolizan. Sin embargo, los aminoácidos de los tejidos periféricos procedentes del recambio proteico, comienzan su catabolismo en el propio tejido.

La transaminación es la primera etapa en el catabolismo de la mayoría de los aminoácidos. Es una reacción reversible y fundamentalmente citosólica que transfiere el grupo amino de un aminoácido a un α-cetoácido (el esqueleto de carbono correspondiente), formando un nuevo aminoácido y un nuevo α-cetoácido. El aceptor de grupos amino más común es el α-cetoglutarato. Al aceptar el grupo amino, se convierte en glutamato, que actúa como el colector central de casi todo el nitrógeno amino. Estas reacciones requieren el fosfato de piridoxal (PLP) (derivado de la vitamina B_6), que actúa como un "almacén temporal" del grupo amino (formando piridoxamina fosfato). El nitrógeno, recogido en el glutamato, debe ser transportado al hígado de forma segura (no tóxica) para su eliminación, como se indicó anteriormente.

La desaminación es el paso donde el nitrógeno se libera como NH_4^+ para su posterior eliminación a través del ciclo de la urea. Se lleva a cabo a través de la desaminación oxidativa del glutamato: Esta es la reacción clave y ocurre exclusivamente en la mitocondria del hepatocito. La cataliza la glutamato deshidrogenasa (GDH), que requiere NAD^+ (o $NADP^+$) como aceptor de electrones. Esta GDH, en la mitocondria hepática, funciona hacia la desaminación (sentido

catabólico) porque el NH_4^+ se está consumiendo constantemente en el ciclo de la urea, desplazando el equilibrio.

Glutamato + NAD^+ + H_2O → α-cetoglutarato + NH_4^+ + NADH

Una mutación en la GDH o una reducción del NAD^+ mitocondrial (por ejemplo, por fallo hepático) disminuirá la desaminación oxidativa, ya que NAD^+ es un sustrato limitante. Esto provocará la acumulación de glutamato y, lo que es más grave, acumulación de amonio libre en sangre (hiperamonemia), lo que obliga al organismo a incrementar la síntesis de glutamina como medida de emergencia para encapsular el NH_4^+ tóxico.

Algunos aminoácidos como la serina y la treonina pueden sufrir una desaminación hidrolítica directa (sin transaminación previa), catalizada por deshidratasas y que también requiere PLP. Por ejemplo, la serina se convierte directamente en piruvato y NH_4^+.

Existe otra reacción de transaminación imprescindible para el metabolismo del nitrógeno. Se trata de la transferencia del grupo amino del glutamato al oxalacetato vía la enzima (AST o GOT), para dar lugar al aspartato. El Asp es un aminoácido central, aunque su papel es de eliminación y no de transporte periférico, ya que aporta el segundo grupo amino directamente al ciclo de la urea.

Las reacciones de descarboxilación eliminan el grupo carboxilo (-COOH) de un aminoácido en forma de CO_2 para producir una amina biológicamente activa o un neurotransmisor, como el GABA a partir de la descarboxilación del glutamato, la histamina a partir de la histidina o las catecolaminas a partir de tirosina. En las descarboxilaciones, el cofactor vuelve a ser el PLP, que, por tanto, sirve tanto para mover el grupo amino como para quitar el carboxilo.

5.4. Degradación de aminoácidos: aminoácidos glucogénicos y cetogénicos

La degradación de los aminoácidos comienza con la eliminación del nitrógeno (vía transaminación y desaminación), dejando atrás el esqueleto de carbono. El destino metabólico de este esqueleto carbonado determina la clasificación de cada aminoácido.

Los aminoácidos se clasifican en tres grupos según si sus esqueletos carbonados se convierten en precursores de glucosa, de cuerpos cetónicos, o de ambos:

a) Aminoácidos glucogénicos: son aquellos cuyo esqueleto de carbono se degrada a piruvato o a alguno de los intermediarios del ciclo de Krebs (como α-cetoglutarato u oxalacetato). Esto significa que pueden utilizarse para la síntesis neta de glucosa (gluconeogénesis). Por ejemplo, la alanina, tras la desaminación, genera directamente piruvato. La valina es otro ejemplo, que se degrada hasta succinil-CoA. La gran mayoría de los aminoácidos se incluyen en esta categoría.
b) Aminoácidos cetogénicos puros: son solo dos, la leucina y la lisina. Su degradación produce exclusivamente acetil-CoA o acetoacetil-CoA, los cuales son precursores de los cuerpos cetónicos y no pueden generar una ganancia neta de oxalacetato para la gluconeogénesis (porque en animales no hay ciclo del glioxilato que convierta acetil-CoA en piruvato u oxalacetato). Estos aminoácidos se emplearán preferentemente en una dieta cetogénica.

c) Aminoácidos mixtos: son aquellos que tienen vías de degradación duales, generando tanto intermediarios glucogénicos como cetogénicos. Ejemplos de estos son la isoleucina, fenilalanina, triptófano y tirosina. En una dieta cetogénica, tanto los cetogénicos puros como los mixtos (particularmente fenilalanina y tirosina) serán utilizados para producir cuerpos cetónicos.

El fallo en la degradación de aminoácidos específicos da lugar a errores innatos del metabolismo que son clínicamente importantes, como por ejemplo:

- Fenilcetonuria (PKU): esta patología se debe a la deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa, que normalmente convierte la fenilalanina en tirosina. La deficiencia provoca la acumulación de fenilalanina en sangre, lo que puede causar daño neurológico y da lugar a la fenilcetonuria. Asimismo, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial. La fenilalanina hidroxilasa utiliza como cofactor la tetrahidrobiopterina (BH_4), y un fallo en la síntesis de éste provoca un cuadro clínico similar a la PKU.
- Enfermedad del jarabe de arce (MSUD): esta enfermedad afecta a los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina). Se debe al déficit del complejo α-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada. La consecuencia es la acumulación de estos aminoácidos y sus cetoácidos derivados, los cuales son neurotóxicos.

5.5. Destino del amonio: ciclo de la urea y su regulación

Los animales eliminan el exceso de nitrógeno en forma de amonio libre (peces, amonotélicos) o bien incorporándolo a moléculas con carbonos totalmente oxidados: ácido úrico (aves y reptiles, uricotélicos) o urea (mamíferos, ureotélicos).

El ciclo de la urea es la ruta metabólica esencial en el hígado de los mamíferos para convertir el amonio tóxico (NH_4^+) en la urea soluble y no tóxica para su excreción. Este proceso, aunque costoso en términos energéticos, se activa como prioridad fisiológica absoluta ante un exceso de nitrógeno. Se requiere la hidrólisis de 4 enlaces de alta energía por molécula de urea ya que se gastan 3 ATP, pero uno de ellos se rompe hasta AMP + PP^i, lo que equivale a 2 enlaces de alta energía, sumando un total de 4.

La primera reacción clave tiene lugar en la matriz mitocondrial del hepatocito, un paso de vital importancia para la detoxificación. La enzima carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I) cataliza la condensación del NH_4^+ libre con CO_2 (bicarbonato en solución) y ATP para formar carbamoilfosfato. La CPS I es la enzima limitante del ciclo y es activada alostéricamente por el N-acetilglutamato (NAG). La síntesis de NAG (por la N-acetilglutamato sintasa NAGS) se dispara cuando hay un exceso de los precursores glutamato y arginina, lo que asegura que el ciclo se active solo cuando el catabolismo de aminoácidos es alto. La inhibición de la NAGS o la falta de NAG resulta en la disminución de la activación de CPS I, llevando a la hiperamonemia.

El grupo carbamilo se transfiere a la ornitina para dar citrulina , que sale al citosol y se activa con gasto de 2 equivalentes de ATP a AMP-citrulina. Este intermediario acepta el segundo grupo amino y se transforma en argininosuccinato, que se escinde en fumarato y arginina. Esta se escinde para dar urea y la ornitina que vuelve a la mitocondria para aceptar un nuevo grupo carbamilo, cerrando el ciclo. La conexión entre el ciclo de la urea y el ciclo de Krebs (CK) es tan

estrecha que se denomina el "Biciclo de Krebs", el cual permite reducir el gasto energético de la eliminación del nitrógeno:

- El aspartato entrega su nitrógeno y su esqueleto sale como fumarato.
- Este fumarato citosólico puede volver al CK, donde su oxidación a oxalacetato genera NADH. Esto permite recuperar parte de la energía invertida en la síntesis de la urea (reduciendo el coste neto).

Las deficiencias en las enzimas del ciclo (p. ej., ornitina transcarbamoilasa OTC o argininosuccinato liasa ASL) provocan hiperamonemia inevitable, ya que se bloquea la vía principal de consumo de NH_4^+.

a) El déficit de ASL provoca la acumulación de argininosuccinato (el metabolito previo) e hiperamonemia. La arginina se convierte en un aminoácido esencial ya que no se puede regenerar, requiriendo suplementación.
b) El déficit de OTC bloquea el consumo de carbamoilfosfato. Este compuesto se desvía al citosol (a través de la carbamoil fosfato sintetasa II) para la síntesis de pirimidinas, lo que causa aciduria orótica como marcador molecular.

El manejo de una crisis de hiperamonemia aguda requiere una estrategia combinada para reducir la carga de nitrógeno:

- Dieta estricta: aplicar una dieta hipoproteica estricta para reducir la ingesta de nitrógeno.
- Agentes "scavenger": administración de agentes como el fenilbutirato (agentes "scavenger" o "eliminadores") para excretar el exceso de nitrógeno en vías alternativas secundarias no dependientes del ciclo hepático.
- Suplementación esencial: suplementar con el aminoácido del ciclo que se haya vuelto esencial debido al bloqueo (ej., arginina en el caso de déficit de ASL o citrulina en déficit de OTC).

5.6. Biosíntesis de aminoácidos: aminoácidos esenciales y familias biosintéticas

La degradación de aminoácidos es un proceso que se intensifica en situaciones como el ayuno prolongado (para obtener energía de la proteína muscular) o tras una dieta fundamentalmente proteica (para procesar el exceso de nitrógeno). Es crucial entender que, tras la eliminación del nitrógeno (que se detoxifica en la urea), el esqueleto de carbono se reutiliza para energía o biosíntesis (Figura 5.2.); el nitrógeno y el esqueleto de carbonos siguen rutas diferentes pero conectadas.

Los aminoácidos proteinogénicos actúan como precursores para la síntesis de una amplia gama de compuestos necesarios para el metabolismo celular. Estos aminoácidos se agrupan en familias biosintéticas según el intermediario metabólico del que se deriven:

- Familia del α-cetoglutarato: incluye al glutamato (vía transaminación) y sus derivados: glutamina, prolina y arginina. Además, el glutamato es precursor del GABA (neurotransmisor) y, junto con la cisteína y glicina, del antioxidante glutatión.

- Familia del oxalacetato: produce aspartato (vía transaminación) y asparagina. El aspartato es vital no solo para las proteínas, sino como donador de nitrógeno en el ciclo de la urea y en la síntesis de nucleótidos.
- Familia de la serina/glicina: derivan del 3-fosfoglicerato (glucólisis). La glicina es el precursor de las porfirinas (grupo hemo) y de la creatina. La enzima serina hidroximetiltransferasa es el puente crítico entre el metabolismo de aminoácidos y el de unidades monocarbonadas, al transferir un grupo metileno al tetrahidrofolato (THF), derivado del ácido fólico. Este es un transportador versátil que transfiere grupos en varios estados de oxidación (formilo, metileno, etc.), esenciales para fabricar el anillo de las purinas.
- Familia de la metionina: la metionina es el precursor de la *S*-adenosilmetionina (SAM), el principal donador de grupos metilo en la célula. Una deficiencia de metionina provoca una disminución de SAM, carnitina y poliaminas. La metionina se sintetiza a partir de la metilación de la homocisteína, un proceso que requiere THF como dador de unidades de un carbono. La acumulación homocisteína (hiperhomocisteinemia) suele estar ligada a deficiencias de B12 o folato y es un marcador de riesgo cardiovascular.
- Familia aromática: la fenilalanina (esencial) se convierte en tirosina, y esta es el precursor inmediato de las catecolaminas (como la dopamina, adrenalina) y de la melanina. El triptófano es el precursor directo de la serotonina (un neurotransmisor) y del cofactor NAD^+.
- Lisina: este aminoácido es fundamental para la síntesis de colágeno y la estabilidad estructural de otras proteínas fibrosas. Una dieta deficiente en lisina afecta directamente a estas estructuras.

El ácido fólico (vitamina B_9) es crucial, ya que el THF es esencial para transferir unidades de un carbono. Una deficiencia de ácido fólico afecta directamente a la biosíntesis de metionina (a partir de homocisteína) y, lo que es más crítico, para la división celular, a la biosíntesis de nucleótidos de purina y de dTMP (timina).

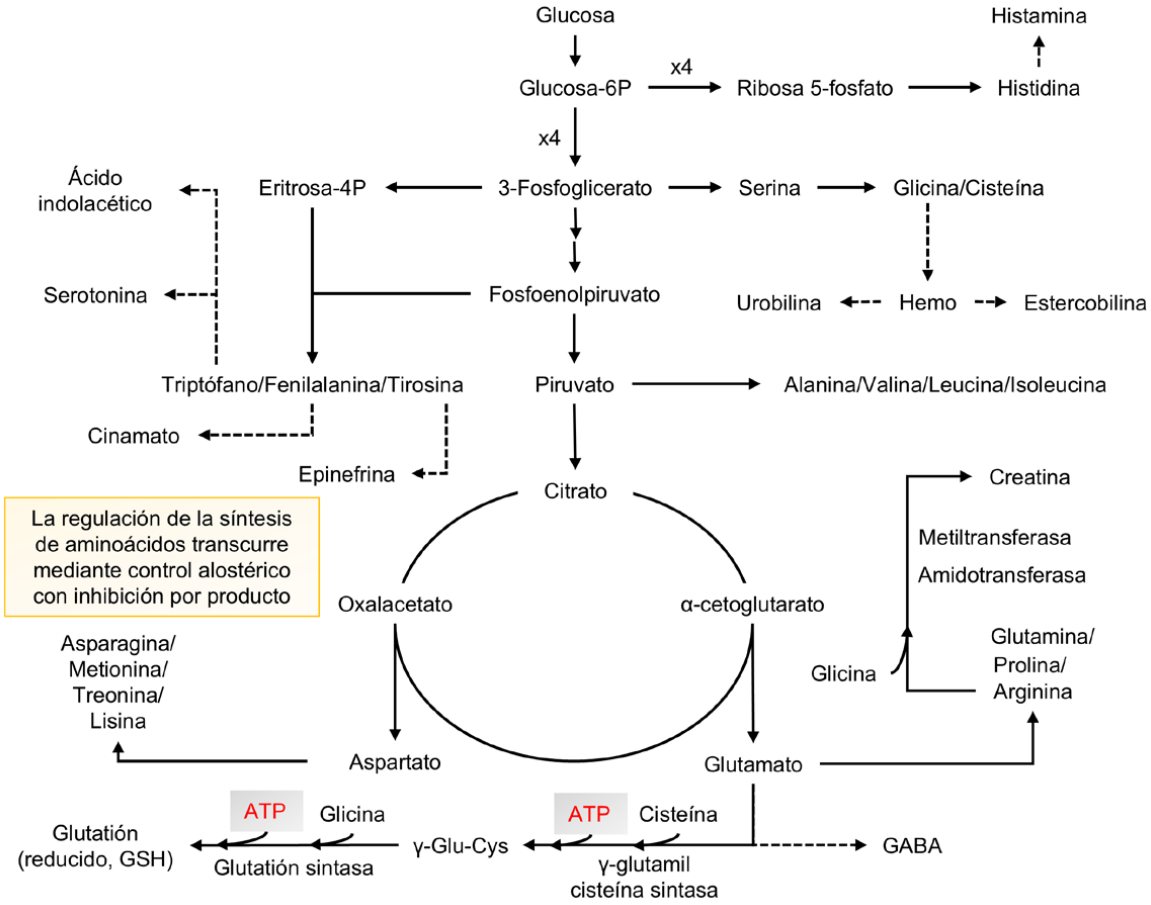


Figura 5.2. Interconexión entre el metabolismo central y la biosíntesis de aminoácidos y sus derivados. *Esquema de las familias biosintéticas organizadas según su precursor metabólico. Se ilustra cómo los intermediarios de la glucólisis, la ruta de las pentosas fosfato y el ciclo de Krebs derivan en la síntesis de aminoácidos. Se destacan las rutas hacia aminas biogénicas y compuestos de importancia fisiológica, como la histamina, el glutatión (GSH), el neurotransmisor GABA, la creatina y el grupo hemo.*

5.7. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de purina

Las purinas (adenina y guanina) son moléculas esenciales para la estructura del ADN/ARN y el almacenamiento de energía (ATP/GTP).

Las purinas se forman a través de dos rutas principales:

- Vía *de novo*: el anillo de purina se construye átomo por átomo directamente sobre la molécula de PRPP (fosforribosil pirofosfato). Los donadores de átomos son la glicina (aporta la mayor parte del esqueleto), la glutamina (nitrógenos), el aspartato (nitrógeno N_1), el CO_2 y, crucialmente, el formil-THF (unidades de un carbono). Sin el THF (vitamina B9), la síntesis *de novo* de purinas se detiene totalmente.

La vía está controlada por la enzima PRPP glutamina amidotransferasa, que es activada alostéricamente por su sustrato (PRPP) y se inhibe por retroalimentación por los productos finales (AMP y GMP). La enzima IMP deshidrogenasa es esencial para la formación de GMP. Su inhibición

puede usarse como terapia inmunosupresora porque reduce la síntesis de GMP, bloqueando la proliferación linfocitaria (células inmunes).

- Vía de salvamento o recuperación: es una ruta energéticamente económica, lo que la hace preferida en cerebro y otros tejidos. La enzima clave es la HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa), que recicla las bases libres de purina (hipoxantina y guanina) uniéndolas de nuevo al PRPP. Su deficiencia provoca que la vía de salvamento se reduzca, lo que conlleva la acumulación de hipoxantina y guanina. Estas bases son desviadas a la degradación, resultando en la acumulación de ácido úrico y el desarrollo del síndrome de Lesch-Nyhan.

La degradación de los nucleótidos de purina, primero a nucleósidos y luego a bases libres, es la etapa final del catabolismo y culmina en la excreción de nitrógeno en animales (Figura 5.3.). No obstante, si bien la principal vía de excreción del nitrógeno en humanos es en forma de urea, la degradación de purinas da lugar a la formación de ácido úrico. Para ello es esencial la enzima xantina oxidasa, que cataliza las reacciones finales de la degradación: hipoxantina → xantina → ácido úrico.

La enfermedad conocida como "gota" se asocia con elevados niveles de ácido úrico en la sangre, que forma depósitos de cristales en las articulaciones, causando dolor e inflamación. El fármaco estándar para la gota es el alopurinol, cuya justificación metabólica principal es que inhibe la xantina oxidasa, reduciendo la producción de ácido úrico y provocando la acumulación de hipoxantina y xantina (compuestos más solubles).

5.8. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de pirimidina

A diferencia de las purinas, la síntesis de pirimidinas construye el anillo antes de unirlo a la ribosa. Los precursores inmediatos del carbamoilfosfato son el amonio (NH_4^+) o la glutamina (que dona NH_4^+) y el CO_2. Este paso limitante lo cataliza la carbamoil fosfato sintetasa II (CPS II), la cual produce carbamoilfosfato citosólico a partir de la glutamina y CO_2 para la síntesis de pirimidinas.

Es fundamental notar la compartimentalización del CP. El CP mitocondrial (CPS I) es el único que alimenta el ciclo de la urea, mientras que el CP citosólico (CPS II) alimenta la síntesis de pirimidinas. No obstante, el déficit de ornitina transcarbamoilasa (OTC) en la mitocondria desvía el CP acumulado al citosol, causando una sobreproducción de pirimidinas que desemboca en aciduria orótica.

El paso comprometido en células animales es la reacción catalizada por la aspartato transcarbamoilasa (ATCasa), que une CP y aspartato. El proceso continúa hasta formar orotato. La enzima orotato fosforribosil transferasa participa en la conversión de orotato en OMP (→UMP →CTP) y su deficiencia produce acumulación de orotato y una condición conocida como anemia megaloblástica, ya que la falta de nucleótidos impide la maduración correcta de los eritrocitos.

El catabolismo de las pirimidinas produce intermediarios altamente solubles (β-alanina y β-aminoisobutirato) que pueden oxidarse a CO_2 y NH_4^+, evitando los problemas de precipitación (cristales) propios del ácido úrico de las purinas.

La formación de dTMP (precursor de la timina para el ADN) es un paso crucial y una diana terapéutica. Su síntesis, a partir de dUMP, es catalizada por la enzima timidilato sintasa.

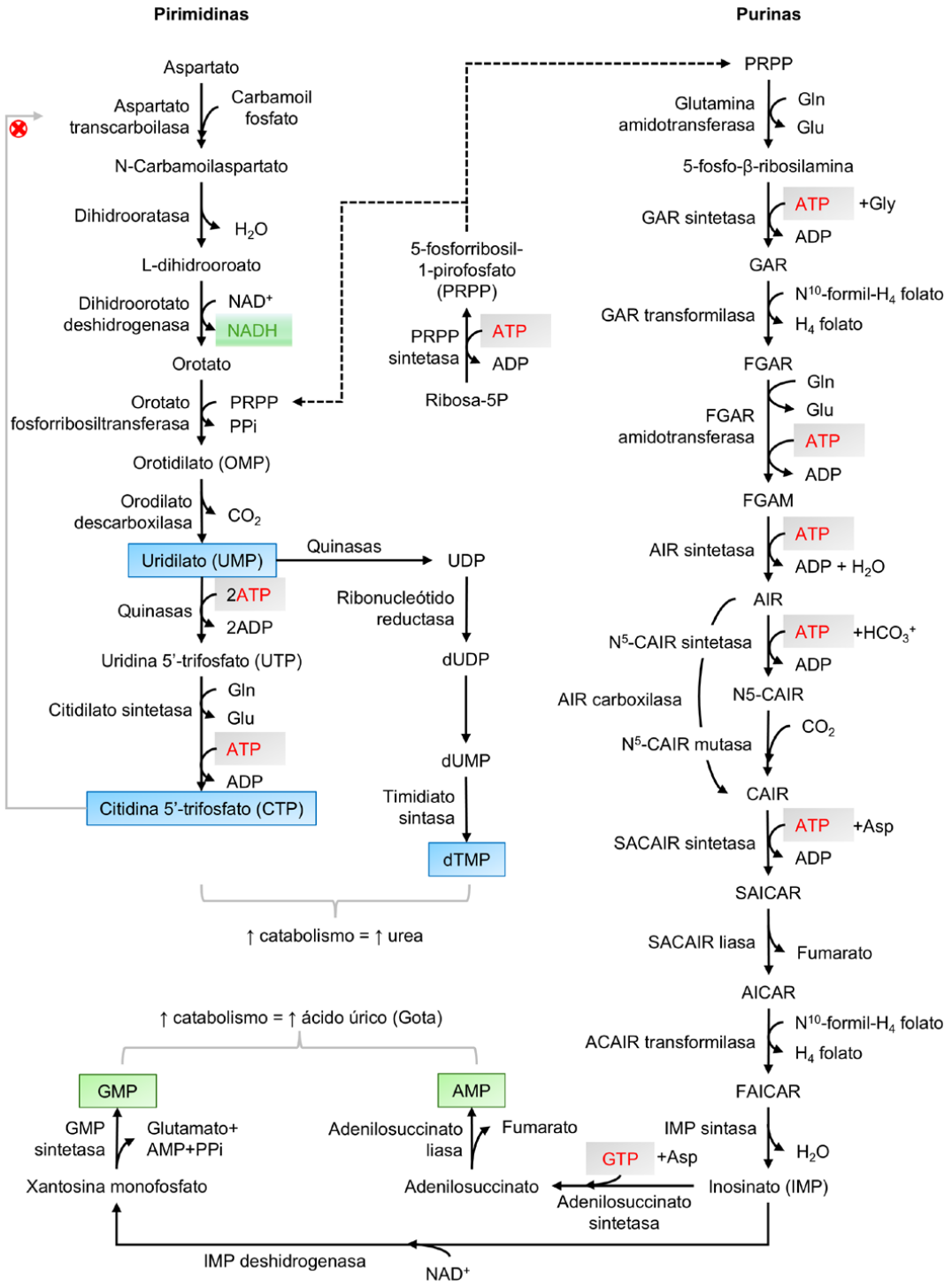


Figura 5.3. Rutas de biosíntesis de novo y destino catabólico de los nucleótidos de purina y pirimidina. *Esquema comparativo de las vías de síntesis para los nucleótidos de pirimidina (izquierda) y purina (derecha). En las pirimidinas, se destaca la formación del anillo de orotato previa a su unión con el PRPP y la regulación por retroinhibición de la aspartato transcarbamoilasa. En las purinas, se ilustra la construcción secuencial del anillo sobre la base de ribosa-5-P activada, resaltando la dependencia de derivados del folato (N10.formil-H4-folato) y el elevado coste energético en forma de ATP. Se subraya la formación de dTMP vía timidilato sintasa y la interconexión con el catabolismo: mientras que el exceso de pirimidinas se elimina como urea, la degradación de purinas (GMP/AMP) conduce a la formación de ácido úrico.*

El fármaco 5-fluorouracilo es un agente quimioterapéutico que actúa inhibiendo selectivamente la timidilato sintasa, bloqueando la síntesis de dTMP y, por ende, la producción de dTTP, esencial para la replicación del ADN en células de rápida división como las cancerosas.

5.9. Biosíntesis de desoxirribonucleótidos

La síntesis de desoxirribonucleótidos (dNDP) es un proceso crucial e irreversible que prepara la célula para la replicación del ADN. La formación de dNDP es el "cuello de botella" de la replicación del ADN, ya que convierte los bloques de construcción del ARN en bloques de ADN. Este paso lo lleva a cabo la ribonucleótido reductasa (RNR), la única enzima capaz de reducir el 2'-OH de la ribosa. Este proceso requiere un flujo de electrones desde el NADPH, que mantiene reducidos los grupos sulfhidrilo del centro activo de la RNR a través de proteínas transportadoras como la tiorredoxina o el glutatión.

La RNR posee dos sitios de control: uno de actividad general y otro de especificidad. El ATP activa la enzima, mientras que el dATP la inhibe por retroalimentación.

El estado de las enzimas involucradas en la síntesis de desoxirribonucleótidos tiene una relación crucial con el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, en la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA), los niveles de dATP se disparan masivamente en los linfocitos, bloqueando la RNR. Sin dNDPs no hay síntesis de ADN, lo que causa la inmunodeficiencia grave combinada (SCID) o niños burbuja. Otro ejemplo se encuentra en la síntesis de dTMP (timina). Esta requiere la enzima timidilato sintasa (TS) y metilen-tetrahidrofolato. Si la TS se bloquea (por ejemplo, con fármacos como el 5-fluorouracilo), se produce un bloqueo de la síntesis de dTMP (→dTTP), causando la acumulación de dUTP que intenta incorporarse al ADN, desencadenando ciclos de reparación que agotan la célula.

Por otro lado, estas enzimas también son dianas de terapias, como la quimioterapia mediada por el 5-fluorouracilo (5-FU). Este actúa como un inhibidor suicida de la TS. Al bloquearse la síntesis de dTMP, la célula intenta usar dUTP en el ADN, lo que activa mecanismos de reparación frenéticos que acaban fragmentando el genoma (muerte por falta de timina). Esto detiene la progresión del ciclo celular en tumores de rápida división.

TEMA 5. PREGUNTAS DE TIPO TEST

5.1. Ciclo del nitrógeno en la biosfera

5.1.1. (B3). La enzima nitrogenasa requiere un alto consumo energético para reducir N_2. ¿Cuál es la razón principal de este gasto de energía y qué moléculas se consumen?

a) El consumo de NADH como poder reductor y ADP para la disociación

b) El alto coste de mantener la enzima lejos del oxígeno (O_2) para evitar su inactivación

c) La alta estabilidad del triple enlace del N_2 molecular, que requiere el consumo de ATP para impulsar la reducción

d) La necesidad de grandes cantidades de FAD y NAD^+ para oxidar el NH_4^+ producido

e) El consumo de electrones de ferredoxina o flavodoxina para el proceso de reducción

5.1.2. (B2). ¿Cómo obtienen el nitrógeno los animales?

a) Fijando el N_2 atmosférico mediante la nitrogenasa

b) Mediante el consumo de otros seres vivos que ya lo hayan incorporado previamente

c) El nitrógeno no se incorpora, simplemente se recicla

d) Mediante el ciclo de la urea

e) Por reducción del nitrato del suelo

5.1.3. (B3). Un paciente consume una dieta totalmente libre de proteínas. ¿Qué consecuencias inmediatas se observarían en su balance nitrogenado y en el recambio proteico?

a) El balance nitrogenado se mantendría neutro, ya que solo se necesitarían aminoácidos esenciales

b) Se produciría un balance nitrogenado negativo, pues la excreción de N superaría la ingesta

c) El organismo activaría la degradación neta de proteínas corporales para obtener aminoácidos esenciales

d) La síntesis de proteínas se aceleraría para compensar la falta de proteína dietética

e) Aumentaría significativamente la actividad de las bacterias fijadoras de N_2 en el intestino

5.1.4. (B4). El proceso de fijación biológica de nitrógeno es metabólicamente exclusivo de organismos procariotas. ¿Qué implicación tiene esto para la biosfera y los organismos eucariotas?

a) Los eucariotas pueden sintetizar NH_4^+ directamente, por lo que no dependen de los procariotas

b) Implica que la disponibilidad de nitrógeno utilizable para plantas y animales es un cuello de botella energético, limitado a la capacidad procariota

c) La fijación de N_2 es la única fuente de nitrógeno nuevo en el planeta

d) Demuestra una interdependencia ecológica crítica, donde la vida eucariota depende indirectamente del metabolismo de las bacterias

e) Las plantas pueden absorber N_2 de la atmósfera si tienen leghemoglobina

5.1.5. (B4). ¿Qué consecuencias inmediatas y a largo plazo se observarían si se eliminaran selectivamente las bacterias nitrificantes (Nitrosomonas y Nitrobacter) en un ecosistema terrestre?

a) Un aumento inmediato en la concentración de N_2 atmosférico

b) Una mejora en la absorción de NH_4^+ por las plantas

c) La acumulación de NH_4^+ en el suelo, llevando a la toxicidad del mismo en exceso

d) Una disminución drástica en la disponibilidad de nitrato (NO_3^-), la forma de nitrógeno preferida por muchas plantas

e) El cese completo de la desnitrificación

5.1.6. (B3). En un ecosistema agrícola tratado con fertilizantes nitrogenados, ¿qué efecto inmediato se espera sobre la fijación biológica de N_2?

a) Se reducirá, al estar el amonio disponible en el suelo

b) Aumentará por retroalimentación positiva

c) Permanecerá estable independientemente de la concentración de N

d) Se favorecerá la desnitrificación en condiciones anaerobias

e) Se inducirá la síntesis de nitrogenasa en plantas

5.1.7. (B2). La desnitrificación se caracteriza porque…

a) Convierte nitrato en N_2

b) Se produce sólo en plantas

c) No tiene relevancia ecológica

d) Implica bacterias anaerobias facultativas

e) Aumenta la fertilidad del suelo

5.1.8. (B4). Un cultivo de Rhizobium presenta una mutación que inactiva la ferredoxina. ¿Qué consecuencia tendría en la fijación de nitrógeno?

a) No se podrán transferir electrones a la nitrogenasa

b) Se acumulará NH_4^+ en el citoplasma

c) Se incrementará la producción de nitrato

d) La planta compensará produciendo ureasa

e) El proceso de fijación se detendría

5.1.9. (B3). Para la eliminación eficiente del nitrógeno de aguas residuales (proveniente principalmente de NH_4^+ y urea) mediante el tratamiento biológico, el sistema debe llevar a cabo una serie de transformaciones microbianas secuenciales. ¿Qué procesos o requerimientos metabólicos son esenciales para la conversión final del nitrógeno contaminante en N_2 gaseoso inerte?

a) Un estado inicial aeróbico que permita la oxidación del amonio a nitrato (nitrificación) a través de bacterias quimiolitotrofas

b) La necesidad de enzimas transaminasas para liberar el nitrógeno directamente en forma gaseosa

c) Una fase posterior en condiciones anóxicas donde el nitrato actúe como aceptor final de electrones para su reducción a N_2 (desnitrificación)

d) La activación de la glutamato deshidrogenasa (GDH) para canalizar el amonio a la síntesis de glutamato

e) Mantener el pH constantemente bajo (ácido) para inhibir la amonificación

5.1.10. (B5). La aplicación masiva de fertilizantes nitrogenados sintéticos (NH_4^+) en la agricultura moderna ha alterado significativamente el ciclo del nitrógeno global. ¿Cuál(es) de las siguientes afirmaciones evalúa(n) correctamente el impacto ecológico de este exceso de nitrógeno antropogénico?

a) La fijación biológica de nitrógeno en la glutamina sintetasa se duplica para compensar el exceso de amonio en el suelo

b) El exceso de nitrato lixiviado (escorrentía) se evalúa como la causa principal de la eutrofización de cuerpos de agua, lo que lleva a la creación de zonas muertas anóxicas

c) El incremento de amonio en el suelo inhibe la nitrificación, deteniendo por completo la producción de nitrato y nitrito

d) Se incrementan las emisiones de óxido nitroso, un gas de efecto invernadero potente

e) El impacto más severo es la sobreactivación de la glutamato deshidrogenasa en las plantas, volviéndolas tóxicas

5.2. Incorporación de nitrógeno a esqueletos carbonados

5.2.1. (B3). ¿Qué papel desempeña el ATP en la reacción de la glutamina sintetasa (GS), que hace de esta vía la preferida para la asimilación a bajas concentraciones de amonio?

a) El ATP actúa como inhibidor alostérico, lo que reduce la velocidad de reacción

b) La hidrólisis de ATP proporciona la energía libre (ΔG negativa) necesaria para impulsar la síntesis de glutamina, haciéndola irreversible

c) El ATP se consume para la fosforilación del NH_4^+ antes de la reacción

d) El ATP activa al glutamato creando el intermediario γ-glutamil fosfato, que aumenta la afinidad de la enzima por el NH_4^+

e) El ATP se regenera en la reacción de GS, haciéndola energéticamente favorable

5.2.2. (B3). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones refleja correctamente la importancia funcional del recambio proteico (*turnover*) en la economía celular?

a) Permite a la célula responder rápidamente a señales externas (hormonas o factores de crecimiento) mediante la eliminación selectiva de proteínas regulatorias

b) Es un proceso catabólico utilizado únicamente para obtener energía en condiciones de ayuno

c) Asegura un control de calidad constante, eliminando proteínas mal plegadas o dañadas que podrían formar agregados tóxicos

d) Es el principal mecanismo para la degradación de proteínas de la dieta en el intestino

e) Consume ADP y NADH como fuente de energía

5.2.3. (B3). Si un animal presenta inhibición de la glutamina sintetasa, ¿qué metabolito se acumulará en el citosol?

a) Alanina

b) Glutamato

c) Oxalacetato

d) Amonio libre

e) Citrulina

5.2.4. (B3). En el recambio proteico, ¿qué señal activa la ubiquitina ligasa?

a) Desnaturalización de la proteína

b) Elevada concentración de ATP

c) Secuencias PEST en la proteína

d) Baja concentración de oxígeno

e) Unión a ribosomas libres

5.2.5. (B4). Una célula mutante carece de proteasoma funcional. ¿Qué consecuencias metabólicas esperarías?

a) Acumulación de proteínas ubiquitinadas

b) Aumento de aminoácidos libres

c) Alteraciones en el control del ciclo celular

d) Mejora en la degradación proteica mitocondrial

e) Disminución de la degradación regulada de proteínas

5.2.6. (B3). Si una bacteria que utiliza el sistema GS-GOGAT se cultiva en un medio con alta concentración de amonio, ¿cuál de las siguientes enzimas vería su actividad disminuida como mecanismo de regulación?

a) Glutamato deshidrogenasa

b) Glutamato sintasa (GOGAT)

c) Glutamina sintetasa (GS)

d) Alanina aminotransferasa

e) Carbamoil fosfato sintetasa I

5.2.7. (B4). Si una proteína reguladora del ciclo celular presenta una mutación que elimina las secuencias PEST y, al mismo tiempo, las ubiquitina ligasas están sobreexpresadas, ¿qué consecuencia metabólica prevalecería en el control celular?

a) Degradación acelerada y muerte celular

b) Estabilización de la proteína y detención del ciclo celular

c) Estabilización de la proteína por falta de la señal de reconocimiento, llevando a una posible proliferación descontrolada

d) Acumulación de ubiquitina libre en el citosol

e) La proteína se degradaría igualmente en la mitocondria

5.2.8. (B3). En una célula hepática en un estado de alta energía (ATP elevado) y baja concentración de NH_4^+, ¿qué ajuste regulatorio se espera ver en las enzimas glutamato deshidrogenasa (GDH) y glutamina sintetasa (GS)?

a) GDH se activa por ATP para iniciar el catabolismo de aminoácidos

b) GDH se inhibe por la alta carga energética (GTP o ATP) para conservar el glutamato

c) GS se hiperactiva por ATP para almacenar el glutamato como glutamina

d) Ambas enzimas se activan simultáneamente

e) GDH se activa para conservar el glutamato

5.2.9. (B4). En un hepatocito periportal con una alta carga energética (elevado GTP y ATP) después de una comida rica en proteínas, ¿cómo se regularía la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) y cuál sería la principal ruta de eliminación del amonio (NH_4^+)?

a) La GDH se activa por el GTP y el glutamato se desamina en la mitocondria

b) La GDH se inhibe alostéricamente por el GTP para conservar el glutamato para otras vías biosintéticas

c) La GDH se activa por el ATP para canalizar el glutamato a la síntesis de glutamina

d) La GDH se inhibe por ADP, y el NH_4^+ se elimina mediante el sistema GS-GOGAT

e) La GDH no se regula en este estado; el exceso de glutamato se exporta

5.2.10. (B3). El sistema GS-GOGAT y la glutamato deshidrogenasa (GDH) tienen diferentes eficiencias para asimilar NH_4^+. ¿Qué afirmación describe correctamente el contexto metabólico en el que cada vía es la preferida?

a) La GDH se prefiere cuando las concentraciones de NH_4^+ son bajas

b) La GDH se activa en estados de baja energía (ADP alto) para el catabolismo de aminoácidos, pero no para la asimilación

c) El sistema GS-GOGAT es metabólicamente más económico que la GDH

d) El sistema GS-GOGAT es más eficiente a bajas concentraciones de NH_4^+ porque usa ATP para la activación del glutamato (alta afinidad)

e) La GDH solo funciona en el músculo esquelético

5.2.11. (B3). Tras la ingesta de una comida rica en proteínas, la mayoría de los aminoácidos liberados pasan al hígado. ¿Cuál es el destino metabólico dominante de estos AA recién absorbidos en el hepatocito?

a) La síntesis de glucosa vía gluconeogénesis es el destino primario

b) La mayor parte se utiliza inmediatamente para la síntesis de proteínas séricas y estructurales del propio hígado o para la distribución de aminoácidos a otros tejidos

c) El nitrógeno del exceso de aminoácidos se elimina inmediatamente a través del ciclo de la urea

d) Se almacenan en grandes cantidades en forma de glutamina en el citosol

e) Se utilizan para la síntesis de nucleótidos y bases nitrogenadas

5.2.12. (B5). Se propone diseñar un fertilizante que inhiba selectivamente la nitrato reductasa en las bacterias desnitrificantes. Evalúe el impacto ecológico principal de esta estrategia.

a) Aumentaría la concentración de nitrato (NO3−) en el suelo, lo que incrementaría su lixiviación a aguas subterráneas

b) Reduciría la cantidad de NH_4^+ disponible para las plantas

c) Disminuiría significativamente la emisión de óxidos de nitrógeno (N_2O y NO) a la atmósfera, compuestos con alto impacto de efecto invernadero

d) Se bloquearía la fijación de nitrógeno (N_2 a NH_4^+)

e) Aumentaría la nitrificación en el suelo

5.2.13. (B3). La glutamina es la molécula preferida para el transporte de nitrógeno a través de la barrera hematoencefálica y desde tejidos periféricos al hígado. ¿Qué características soportan este rol?

a) La glutamina es una molécula eléctricamente neutra a pH fisiológico

b) Contiene solo un grupo nitrogenado, por lo que su transporte es más sencillo

c) Es el único aminoácido capaz de atravesar la barrera hematoencefálica

d) Contiene un segundo grupo amino (grupo amida) que encapsula el NH_4^+ tóxico de forma segura

e) Es un aminoácido cetogénico

5.2.14. (B3). ¿Qué implicaciones funcionales tiene la localización nuclear y citosólica del proteasoma 26S en la regulación celular?

a) El proteasoma está siempre activo en ambos compartimentos sin regulación

b) Solo las proteínas citosólicas son susceptibles a la degradación por ubiquitina

c) Permite la degradación oportuna de factores de transcripción y otras proteínas reguladoras con vida media corta en el núcleo

d) Asegura el control de calidad y la regulación de la señalización citosólica mediante la degradación de proteínas clave (p. ej., IκB, el inhibidor de NF-κB)

e) La actividad proteasomal se limita a la degradación de proteínas dañadas en la mitocondria

5.2.15. (B3). En un estado de ayuno prolongado o en una dieta hiperproteica, la célula necesita degradar aminoácidos para obtener energía. ¿Qué se observa en la regulación alostérica de la glutamato deshidrogenasa (GDH) mitocondrial en estas condiciones?

a) La GDH se inhibe por la acumulación de ADP (baja energía)

b) La GDH se activa por el GTP (alta energía)

c) La GDH se activa por el ADP y la GDP, lo que indica un estado de baja carga energética y promueve la obtención de α-cetoglutarato para el ciclo de Krebs

d) La GDH se inhibe por el NADH (producto) y el GTP (alta energía)

e) Se promueve la síntesis de glutamina para el transporte

5.2.16. (B4). Un microorganismo GS-GOGAT mutante pierde la actividad de la glutamato sintasa (GOGAT). Este defecto causa un problema de asimilación neta de nitrógeno. ¿Qué se perdería metabólicamente en la célula debido a este fallo?

a) El nitrógeno asimilado por la GS se conservaría en la glutamina y no podría ser transferido al α-cetoglutarato para formar glutamato (el esqueleto carbonado de asimilación)

b) Se acumularía glutamato y NH_4^+ en el citosol

c) La glutamina se acumularía, provocando una inhibición por retroalimentación sobre la GS

d) Aumentaría la actividad de la glutamato deshidrogenasa para compensar

e) Se detendría el ciclo de Krebs por falta de α-cetoglutarato

5.2.17. (B4). Analizando el mecanismo de ubiquitinación, ¿Cuál es el rol energético y el propósito del enlace tioéster (Ub–E1 o Ub–E2) formado en el proceso?

a) El enlace tioéster es un enlace de alta energía que transfiere el grupo amino al sustrato

b) El enlace tioéster activa la ubiquitina haciéndola susceptible de ser transferida al sustrato por la E3

c) La formación del enlace tioéster requiere una enzima E4 adicional

d) La energía liberada por la hidrólisis del ATP por la E1 se conserva en el enlace tioéster para impulsar la posterior unión isopeptídica

e) El enlace tioéster se forma únicamente cuando la proteína sustrato está desnaturalizada

5.2.18. (B4). Las secuencias PEST (ricas en prolina, glutamato, serina y treonina) y la regla del N-terminal son vías que inician la degradación proteica. ¿Qué señales moleculares son comunes en estas vías?

a) La unión de una única ubiquitina (monoubiquitinación)

b) La fosforilación de un residuo de serina o treonina, que puede crear un sitio de reconocimiento para la E3 ligasa

c) La presencia de una metionina acetilada en el N-terminal

d) La presencia de secuencias intrínsecas de vida media corta, como el motivo PEST

e) El fallo del proteasoma 19S

5.2.19. (B4). La compartimentalización de las enzimas de asimilación y destoxificación en el hígado es crucial. ¿Qué papel desempeña la glutamina sintetasa (GS) perivenosa en el contexto de la GDH periportal?

a) La GS perivenosa es la principal ruta para la síntesis de glutamina para su exportación al riñón

b) Actúa como una enzima de 'rescate' o 'limpieza', capturando el NH_4^+ que haya escapado de los hepatocitos periportales para evitar que entre en la circulación sistémica (cerebral)

c) Sintetiza glutamato a partir de glutamina para el ciclo de Krebs

d) Regula la actividad de la GDH mediante modificación covalente

e) Produce glutamato para el recambio proteico

5.2.20. (B3). En la regulación del nitrógeno, los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos son transferidos inicialmente al α-cetoglutarato mediante transaminación. ¿Qué moléculas son transportadoras o aceptoras clave de este nitrógeno desde los tejidos periféricos al hígado?

a) Oxalacetato (aceptor inicial en la transaminación)

b) Glutamato (primer aceptor directo de grupos amino)

c) Glutamina (principal forma no tóxica de transporte desde la mayoría de los tejidos)

d) Citrulina (intermediario del ciclo de la urea, no de transporte)

e) Alanina (principal forma de transporte del grupo amino desde el músculo, vía el ciclo de glucosa-alanina)

5.2.21. (B3). ¿Qué procesos dentro del sistema ubiquitina-proteasoma requieren el consumo directo de ATP a ADP y Pi y por qué?

a) El reconocimiento de las secuencias PEST por la E3 ligasa

b) La activación de la ubiquitina por la enzima E1 para formar un enlace tioéster

c) La subunidad 19S del proteasoma requiere ATP para desplegar la proteína sustrato y translocarla al núcleo catalítico

d) La transferencia de ubiquitina de E2 a E3

e) La proteólisis de los péptidos dentro del núcleo 20S

5.2.22. (B3). ¿Qué hace único al mecanismo del proteasoma 26S respecto a otras proteasas (como las lisosomales o digestivas) para el control celular?

a) Es la única proteasa capaz de degradar proteínas pequeñas

b) Es altamente selectivo porque su actividad catalítica está condicionada al reconocimiento de la etiqueta de poliubiquitina

c) Su actividad catalítica es independiente de la energía (ATP)

d) El proceso de degradación ocurre en una cámara protegida (el núcleo 20S), evitando la proteólisis indiscriminada en el citosol

e) Solo degrada proteínas que contienen aminoácidos cetogénicos

5.2.23. (B6). Se ha identificado un inhibidor irreversible de la glutamina sintetasa (GS) en un cultivo celular. Diseñe una estrategia de rescate metabólico que permita a la célula seguir creciendo y sintetizando proteínas en presencia del inhibidor.

a) Aumentar la concentración de NH_4^+ para forzar la GDH (glutamato deshidrogenasa) en el sentido de asimilación

b) Bloquear la actividad del proteasoma para evitar la degradación proteica

c) Suplementar con glutamina exógena, ya que es esencial para la síntesis de purinas y otros compuestos nitrogenados

d) Suplementación con todos los aminoácidos no esenciales que se sintetizan a partir de la glutamina (p. ej., asparagina)

e) Activar el ciclo de la urea para eliminar el inhibidor

5.2.24. (B5). Un nuevo fármaco contra el cáncer actúa bloqueando la degradación proteasomal de las proteínas reguladoras (p. ej., p53 o ciclinas) que inducen apoptosis. Evalúe el riesgo metabólico principal y el efecto de este mecanismo.

a) El riesgo es una toxicidad sistémica debida a la acumulación de proteínas ubiquitinadas en células sanas

b) El efecto deseado es la estabilización de la proteína p53, lo que lleva al arresto del ciclo celular y la apoptosis en las células cancerosas

c) Bloquearía el ciclo de la urea por falta de aminoácidos

d) El fármaco solo funciona si la célula está en alto estado energético (ATP alto)

e) El riesgo es la inhibición inespecífica de la degradación de proteínas esenciales para otras funciones celulares y de control de calidad

5.3. Reacciones de transaminación, desaminación y descarboxilación de aminoácidos

5.3.1. (B2). ¿Cuáles son los aminoácidos centrales implicados en el transporte y eliminación del amoníaco en los mamíferos?

a) Aspartato en la eliminación

b) Fenilalanina procedente del cerebro

c) Alanina procedente del músculo

d) Ácido úrico

e) Glutamina procedente del resto de tejidos

5.3.2. (B2). En el proceso de eliminación del nitrógeno, ¿qué reacción ocurre en la mitocondria del hepatocito?

a) Transaminación de la glutamina

b) Desaminación oxidativa del glutamato

c) Descarboxilación de la alanina

d) Unión del oxalacetato al aspartato

e) Escisión de la ornitina

5.3.3. (B2). En la transaminación, el grupo amino se transfiere a…

a) Urea

b) Un α-cetoácido

c) Una base púrica

d) El α-cetoglutarato

e) NADPH

5.3.4. (B3). Una mutación en la glutamato deshidrogenasa mitocondrial provocará…

a) Disminución de la desaminación oxidativa

b) Acumulación de oxalacetato

c) Acumulación de glutamato

d) Excreción excesiva de amoníaco

e) Inhibición de la glicólisis

5.3.5. (B2). ¿Qué aminoácido se descarboxila para producir el neurotransmisor GABA?

a) Serina

b) Glutamato

c) Histidina

d) Glicina

e) Aspartato (como excitador alternativo)

5.3.6. (B4). En un hígado con mutación que reduce el NAD^+ mitocondrial, ¿qué efecto tendría sobre la eliminación de nitrógeno?

a) Se reduce la desaminación oxidativa

b) La transaminación se mantiene activa

c) Se acumula amonio en sangre

d) Se intensifica el ciclo de la urea

e) Se incrementa la síntesis de glutamina

5.3.7. (B3). La serina y la treonina son dos de los pocos aminoácidos que pueden ser desaminados directamente (sin transaminación previa) para liberar amonio. ¿Qué afirmaciones analizan correctamente el mecanismo de esta reacción de deshidratación-desaminación?

a) La serina se convierte directamente a oxalacetato y amonio por la acción de la serina deshidratasa

b) La reacción es un ejemplo de desaminación oxidativa que requiere NAD^+

c) La reacción es una desaminación no oxidativa (por deshidratación) que convierte la serina en piruvato y NH_4^+

d) La reacción requiere fosfato de piridoxal (PLP) como coenzima

e) Se trata de un proceso citosólico, al igual que la transaminación

5.4. Degradación de aminoácidos: aminoácidos glucogénicos y cetogénicos

5.4.1. (B1). Señale el/los aminoácido(s) cetogénico(s).

a) Alanina

b) Leucina

c) Lisina

d) Aspartato

e) Glicina

5.4.2. (B2). ¿Qué aminoácidos producen tanto glucosa como cuerpos cetónicos?

a) Isoleucina

b) Fenilalanina

c) Leucina

d) Triptófano

e) Glicina

5.4.3. (B3). En una dieta cetogénica, ¿qué aminoácidos se emplearán preferentemente?

a) Leucina y lisina

b) Glutamina y aspartato

c) Alanina y glicina

d) Fenilalanina y tirosina

e) Valina

5.4.4. (B4). Un paciente con deficiencia en fenilalanina hidroxilasa, ¿qué alteraciones presenta en su metabolismo nitrogenado?

a) Acumulación de fenilalanina

b) Formación no controlada de tirosina

c) Posible fenilcetonuria

d) Mejora de la degradación de glicina

e) Disminución de leucina

5.4.5. (B3). La valina se considera…

a) Aminoácido cetogénico puro

b) Aminoácido glucogénico

c) Aminoácido aromático

d) Precursor de succinil-CoA

e) Aminoácido no proteinogénico

5.4.6. (B2). ¿Cuál es el esqueleto carbonado intermedio inmediato generado tras la desaminación de la alanina, que la clasifica como aminoácido glucogénico?

a) Oxalacetato

b) Glutamato

c) Acetil-CoA

d) Piruvato

e) α-cetoglutarato

5.4.7. (B3). La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) se debe a un déficit en el complejo α-cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada. ¿Qué consecuencias metabólicas se esperarían en el paciente?

a) Acumulación de alanina y serina

b) Acumulación de leucina, isoleucina y valina (aminoácidos de cadena ramificada)

c) Acumulación de citrulina en el hígado

d) Acumulación de sus cetoácidos derivados que son neurotóxicos

e) Inhibición del ciclo de la urea

5.5. Destino del amonio: ciclo de la urea y su regulación

5.5.1. (B1). ¿Dónde se localiza la primera reacción del ciclo de la urea (carbamoil fosfato sintetasa I)?

a) Citoplasma
b) Matriz mitocondrial
c) Retículo endoplásmico
d) Núcleo
e) Aparato de Golgi

5.5.2. (B2). ¿Qué molécula activa alostéricamente la carbamoil fosfato sintetasa I?

a) Urea
b) ATP
c) N-acetilglutamato
d) Fumarato
e) Aspartato

5.5.3. (B3). Un paciente con déficit de argininosuccinato liasa presentará…

a) Acumulación de argininosuccinato
b) Disminución de citrulina
c) Exceso de ornitina
d) Hiperamonemia
e) Acumulación de glutamato

5.5.4. (B4). ¿Qué efecto tendría la inhibición de la N-acetilglutamato sintasa en el ciclo de la urea?

a) Incremento de fumarato
b) Disminución de la activación de carbamoil fosfato sintetasa I
c) Aumento de la síntesis de arginina
d) Acumulación de amonio en sangre
e) Disminución de succinil-CoA

5.5.5. (B3). ¿Qué molécula conecta el ciclo de la urea con el de Krebs?

a) Fumarato
b) NADH
c) Urea
d) Arginina
e) Aspartato

5.5.6. (B6). Diseñe la estrategia terapéutica combinada más efectiva para manejar la crisis de hiperamonemia aguda en un neonato con un defecto genético severo en el ciclo de la urea (p. ej., déficit de OTC), priorizando la destoxificación inmediata del amonio.

a) Administrar dosis elevadas del activador N-acetilglutamato (NAG) para forzar la activación de la CPS restante

b) Mantener una dieta hiperproteica para proporcionar esqueletos carbonados y NH_4^+ para el ciclo de Krebs, y suplementar con ATP

c) Aplicar una dieta hipoproteica estricta junto con la administración de agentes "scavenger" (p. ej., fenilbutirato) para excretar nitrógeno en vías secundarias y suplementar con arginina/citrulina (según el defecto)

d) Promover el shunt del carbamoil fosfato hacia la síntesis de pirimidinas para eliminar el NH_4^+ a través de la aciduria orótica

e) Administrar inhibidores de la glutamina sintetasa para evitar que los tejidos periféricos envíen glutamina (portadora de nitrógeno)

5.5.7. (B3). El ciclo de la urea se considera un proceso anaplerótico/cataplerótico que se solapa con el ciclo de Krebs. ¿Qué rol metabólico desempeña el aspartato en el ciclo de la urea y cuál es el destino de su esqueleto carbonado?

a) El aspartato aporta el amonio libre a la carbamoil fosfato sintetasa (CPSI)

b) Dona el segundo grupo amino para formar argininosuccinato

c) Se regenera a partir de ornitina en el citosol

d) Su esqueleto carbonado se libera como fumarato al citosol, que puede reingresar al ciclo de Krebs

e) Es el producto de la hidrólisis de la arginina

5.5.8. (B4). Un paciente pediátrico presenta una deficiencia en la enzima ornitina transcarbamoilasa (OTC), la enzima más común en los defectos del ciclo de la urea. ¿Qué consecuencias metabólicas y moleculares son esperadas debido a este bloqueo?

a) La arginina se acumula en la mitocondria e inhibe la N-acetilglutamato sintasa

b) La hiperamonemia es inevitable, ya que se bloquea el principal punto de consumo de NH_4^+ unido al carbamoil fosfato

c) La ornitina se acumula y se desvía a la síntesis de glutamato

d) El carbamoil fosfato producido se acumula en la matriz mitocondrial y se desvía al citosol para la síntesis de pirimidinas, causando aciduria orótica

e) El aspartato no puede ser sintetizado, deteniendo el aporte del segundo amino

5.5.9. (B5). El ciclo de la urea es termodinámicamente favorable, pero requiere la hidrólisis de 4 enlaces de alta energía por molécula de urea sintetizada. Evalúe qué condiciones metabólicas justifican la activación de esta ruta, priorizando la detoxificación sobre la conservación de energía.

a) La detección de un exceso de los precursores glutamato y arginina, ya que la arginina es un activador alostérico clave de la N-acetilglutamato sintasa (NAGS) que inicia el ciclo

b) Una baja carga energética (alto ADP/AMP), que indica la necesidad de conservar ATP

c) Un estado de hiperamonemia severa causada por la desaminación oxidativa de glutamato, obligando a la destoxificación como prioridad fisiológica absoluta

d) Concentración elevada de malato en el citosol para impulsar el ciclo de Krebs

e) La inhibición de la glutaminasa para preservar la glutamina en la sangre

5.5.10. (B2). ¿Qué molécula dona el segundo grupo amino que se incorpora directamente al esqueleto del ciclo de la urea en el citosol?

a) Glutamato

b) Glutamina

c) Carbamoil fosfato

d) Arginina

e) Aspartato

5.5.11. (B6). Diseñe el tratamiento terapéutico más adecuado para un paciente con déficit severo de argininosuccinato liasa (ASL), que priorice tanto la detoxificación del amonio como la suplementación de aminoácidos esenciales.

a) Administrar fenilbutirato junto con una dieta hiperproteica

b) Administrar arginina para compensar su déficit (que se convierte en un aminoácido esencial)

c) Administrar N-acetilglutamato (NAG) para activar la carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I)

d) Utilizar agentes “scavenger” para excretar el nitrógeno en rutas alternativas y controlar la hiperamonemia

e) Administrar grandes dosis de aspartato

5.6. Biosíntesis de aminoácidos: aminoácidos esenciales y familias biosintéticas

5.6.1. (B2). En relación con la degradación de aminoácidos en humanos:

a) Se elimina toda la molécula en un único paso

b) Se acumula el exceso de nitrógeno

c) El esqueleto de carbono se reutiliza

d) Tiene relación directa con la síntesis de urea

e) El nitrógeno y el esqueleto de carbonos siguen rutas diferentes pero conectadas

5.6.2. (B1). Los aminoácidos que se pueden utilizar para la síntesis de glucosa se denominan glucogénicos. ¿Cuáles son?

a) Todos

b) Ninguno

c) Sólo la alanina

d) Sólo los aromáticos

e) Los 18 aminoácidos que generan piruvato o algún intermediario del ciclo de Krebs

5.6.3. (B2). ¿En qué situaciones metabólicas se da el catabolismo de los aminoácidos?

a) Nunca, los aminoácidos siempre se reutilizan

b) Durante el ayuno prolongado, para obtener energía y precursores a partir de la proteína muscular

c) En una dieta fundamentalmente proteica

d) Con una dieta normal, tras la ingesta de una gran cantidad de alimentos ricos en proteínas

e) Con una dieta cetogénica y rica en proteínas

5.6.4. (B1). Aminoácido precursor de serotonina:

a) Triptófano

b) Tirosina

c) Glicina

d) Prolina

e) Alanina

5.6.5. (B2). Aminoácido precursor de catecolaminas:

a) Glicina
b) Tirosina
c) Fenilalanina
d) Valina
e) Alanina

5.6.6. (B3). Una dieta deficiente en lisina afecta a…

a) La síntesis de purinas
b) La síntesis de colágeno
c) La producción de NADPH
d) La estabilidad estructural de proteínas fibrosas
e) La síntesis de creatina

5.6.7. (B3). En una deficiencia de metionina, ¿qué metabolito disminuirá?

a) *S*-adenosilmetionina (SAM)
b) Serotonina
c) Carnitina
d) GABA
e) Poliaminas

5.6.8. (B4). Una mutación en la enzima serina hidroximetiltransferasa repercute directamente en…

a) La síntesis de nucleótidos (por falta de unidades de un carbono)
b) La síntesis de urea
c) La disponibilidad de glicina
d) El ciclo del glioxilato
e) La síntesis de catecolaminas

5.6.9. (B1). ¿Qué aminoácidos no esenciales de las familias del oxalacetato y del piruvato se sintetizan directamente a partir de la reacción de transaminación con el glutamato?

a) Serina
b) Glicina
c) Aspartato
d) Prolina
e) Alanina

5.6.10. (B3). El ácido fólico (vitamina B9) actúa como dador/aceptor de unidades de un carbono en forma de tetrahidrofolato (THF). ¿Qué procesos metabólicos se verían directamente afectados por una deficiencia de ácido fólico?

a) Biosíntesis de urea

b) Síntesis de carnitina

c) Biosíntesis de metionina a partir de homocisteína

d) Biosíntesis de dTMP (timina) a partir de dUMP

e) Biosíntesis de nucleótidos de purina

5.6.11. (B2). ¿Qué molécula es el precursor inmediato de los átomos de nitrógeno y carbono que se incorporan a las porfirinas y, finalmente, al grupo hemo?

a) Glutamato

b) Valina

c) Triptófano

d) Glicina

e) Ornitina

5.7. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de purina

5.7.1. (B1). ¿Cuáles son los compuestos que utilizan los animales para excretar el N?

a) Urea, ácido úrico y amoníaco

b) Urea, ácido úrico y glucosa

c) Los nucleótidos

d) El N no se elimina nunca, siempre se recicla

e) Todas son ciertas

5.7.2. (B3). El ciclo de la urea y el ciclo de Krebs…

a) Se utilizan para sintetizar glucosa a partir de los aminoácidos cetogénicos

b) Tienen lugar íntegramente en el citosol

c) Se pueden conectar de forma que se reduce el gasto energético de la eliminación del nitrógeno

d) Están conectados a través del fumarato y oxalacetato

e) Siempre funcionan simultáneamente para obtener energía y captar nitrógeno

5.7.3. (B1). ¿Cuál es el objetivo del ciclo de la urea?

a) Eliminar el exceso de amoníaco
b) Transportar el amoníaco por la sangre
c) Transportar aminoácidos
d) Obtener energía a partir de moléculas sencillas
e) Almacenar el amoníaco en los riñones

5.7.4. (B1). ¿Cuál es el producto final de la degradación de purinas en humanos?

a) Ácido úrico
b) Amoníaco
c) Urea
d) Xantina
e) Hipoxantina

5.7.5. (B2). La inhibición de la xantina oxidasa provoca…

a) Aumento de ácido úrico
b) Acumulación de hipoxantina
c) Acumulación de alopurinol
d) Acumulación de xantina
e) Aumento de nitratos

5.7.6. (B3). La enfermedad de la gota se asocia con…

a) Elevados niveles de ácido úrico
b) Excreción excesiva de urea
c) Depósitos de cristales en articulaciones
d) Deficiencia de aspartato
e) Disminución de ornitina

5.7.7. (B4). En pacientes con déficit de la enzima HGPRT, ¿qué ocurre?

a) Se reduce la vía de salvamento de purinas
b) Disminuye la degradación de pirimidinas
c) Se acumulan hipoxantina y guanina
d) Aparece síndrome de Lesch-Nyhan
e) Mejora la síntesis de nucleótidos

5.7.8. (B5). ¿Por qué la inhibición de inosina monofosfato (IMP) deshidrogenasa puede usarse como terapia inmunosupresora?

a) Porque reduce la síntesis de GMP, esencial para proliferación linfocitaria

b) Aumenta la degradación de pirimidinas

c) Incrementa la disponibilidad de ácido fólico

d) Bloquea la síntesis de ADN en células inmunes

e) Mejora la síntesis de proteínas musculares

5.7.9. (B1). ¿Qué compuesto aporta el átomo N1 del anillo de purina en la síntesis de la inosina monofosfato (IMP), el nucleótido de purina central?

a) Glutamina

b) Aspartato

c) Glicina

d) Amonio libre

e) Urea

5.7.10. (B4). En la síntesis *de novo* de purinas, el paso comprometido es la reacción catalizada por la PRPP glutamina amidotransferasa. ¿Qué factores analizan correctamente la regulación de esta enzima?

a) Se activa por altos niveles de glutamato

b) Se activa por ATP para garantizar la energía de la síntesis

c) Se inhibe por retroalimentación al unirse a altas concentraciones de los productos finales (AMP y GMP)

d) Es activada alostéricamente por su sustrato, el PRPP (fosforribosil pirofosfato)

e) Se inhibe irreversiblemente por alopurinol

5.7.11. (B5). El alopurinol es el fármaco estándar para el tratamiento de la gota. ¿Cuál es la principal justificación metabólica de su uso?

a) Activa el reciclaje de purinas en la vía de salvamento

b) Aumenta la excreción renal de ácido úrico

c) Inhibe la xantina oxidasa, reduciendo la producción de ácido úrico a partir de hipoxantina y xantina

d) Bloquea la síntesis *de novo* de purinas

e) Inhibe la síntesis de PRPP

5.8. Biosíntesis y degradación de nucleótidos de pirimidina.

5.8.1. (B2). En relación a la síntesis de aminoácidos en células humanas:

a) El α-cetoglutarato y el piruvato son precursores

b) La síntesis de aminoácidos es muy cara energéticamente y se favorece el reciclaje de estos y la obtención por la dieta

c) Como excepción, la síntesis de aminoácidos no consume energía

d) Sólo se pueden sintetizar los más sencillos; el resto son esenciales

e) Se pueden sintetizar todos los que necesiten en cada momento

5.8.2. (B2). Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se encuentran en la secuencia de las proteínas. ¿Tienen alguna función además de esta?

a) Sí, son precursores de lípidos de membrana

b) Sí, son precursores de otros compuestos importantes, como porfirinas, neurotransmisores y nucleótidos

c) Sí, a través de la glicina y arginina se forma la creatina y posteriormente la fosfocreatina

d) Sí, glutamato, cisteína y glicina forman el péptido antioxidante más importante GSH

e) Sí, en situación de ayuno pueden generar ácidos grasos para reserva

5.8.3. (B1). ¿Las células humanas pueden sintetizar todos los aminoácidos proteinogénicos?

a) No pueden sintetizar ningún aminoácido, todos deben ser ingeridos en la dieta

b) No, sólo los esenciales

c) Sí, si tienen energía suficiente

d) Sólo se pueden sintetizar los más sencillos; el resto son esenciales

e) Todas las respuestas anteriores son ciertas

5.8.4. (B1). Señale el(los) precursor(es) inmediato(s) del carbamoilfosfato en la síntesis de pirimidinas.

a) Urea

b) Amonio y CO_2

c) Glicina

d) Glutamina

e) Oxalacetato

5.8.5. (B2). La orotato fosforribosil transferasa participa en la…

a) Biosíntesis de purinas
b) Síntesis de UMP
c) Degradación de pirimidinas
d) Síntesis de carbamoilfosfato
e) Conversión de orotato en OMP

5.8.6. (B3). Una deficiencia de orotato fosforribosil transferasa produce…

a) Acumulación de orotato
b) Disminución de urea
c) Exceso de GMP
d) Anemia megaloblástica
e) Aumento de carbamoilfosfato

5.8.7. (B3). El fármaco 5-fluorouracilo actúa inhibiendo la…

a) Adenilato sintasa
b) Timidilato sintasa
c) La síntesis de dTMP
d) IMP deshidrogenasa
e) Producción de dTTP

5.8.8. (B4). ¿Qué efecto tendría una inhibición selectiva de la carbamoilfosfato sintetasa II?

a) No se afectaría la síntesis de nucleótidos
b) Se reduciría la síntesis de pirimidinas
c) Se incrementaría la síntesis de purinas
d) Se bloquearía la formación de carbamoilfosfato citosólico
e) Aumentaría la síntesis de ácido úrico

5.8.9. (B2). ¿Qué enzima cataliza el paso comprometido en la síntesis *de novo* de pirimidinas en las células animales?

a) Carbamoil fosfato sintetasa I
b) Orotato fosforribosil transferasa
c) Carbamoil fosfato sintetasa II (CPS II)
d) PRPP glutamina amidotransferasa
e) Aspartato transcarbamoilasa (ATCasa)

5.8.10. (B4). El carbamoil fosfato (CP) es un metabolito central que se produce en dos localizaciones y rutas distintas en la célula animal. ¿Qué afirmaciones analizan correctamente el origen y el destino del CP?

a) El CP producido en el citosol alimenta el ciclo de la urea

b) El CP mitocondrial (CPS I) es el único origen del nitrógeno para el ciclo de la urea

c) El CP citosólico (CPS II) se sintetiza a partir de glutamina y CO_2 para la síntesis de pirimidinas

d) El CP citosólico es inhibido alostéricamente por N-acetilglutamato

e) El déficit de ornitina transcarbamoilasa desvía el CP mitocondrial al citosol para síntesis de pirimidinas

5.9. Biosíntesis de desoxirribonucleótidos

5.9.1. (B2). Los aminoácidos proteinogénicos son aquellos que se encuentran en la secuencia de las proteínas. ¿Tienen alguna función además de esta?

a) Sí, también son precursores de otros compuestos importantes, como porfirinas, neurotransmisores y lípidos de membrana

b) Sí, también son precursores de otros compuestos importantes, como porfirinas, neurotransmisores y nucleótidos

c) No, los aminoácidos sólo forman las proteínas y éstas sintetizan cualquier compuesto que la célula necesite

d) No, aunque en situaciones de estrés pueden transformarse en ácido palmítico

e) Sí, en situación de ayuno pueden generar ácidos grasos para reserva

5.9.2. (B1). ¿Cuáles son los precursores de la síntesis de novo de las pirimidinas?

a) Aspartato, carbamoilfosfato y fosforribosil pirofosfato

b) Aspartato, urea y amoníaco

c) Alanina, adenosina y amonio

d) Glucosa, carbamoilfosfato y pirofosfato

e) Glucosa y galactosa

5.9.3. (B1). La ribonucleótido reductasa convierte…

a) NDP en dNDP

b) NTP en dNTP

c) NMP en NDP

d) Ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos

e) ATP en dATP

5.9.4. (B2). ¿Qué cofactores necesita la ribonucleótido reductasa?

a) NADH

b) Tiorredoxina

c) Glutatión

d) Biotina

e) NADPH como fuente indirecta

5.9.5. (B3). ¿Cómo regula el dATP a la ribonucleótido reductasa?

a) La inhibe por retroalimentación

b) Estimula la síntesis de pirimidinas

c) Evita la reducción excesiva de ribonucleótidos

d) Disminuye la síntesis de GTP

e) Bloquea la síntesis de desoxirribonucleótidos

5.9.6. (B4). En un paciente con déficit de adenosina desaminasa (ADA), ¿qué ocurre con los linfocitos?

a) Acumulan dATP, inhibiendo la ribonucleótido reductasa

b) Sufren inmunodeficiencia grave combinada (SCID)

c) Aumentan la síntesis de purinas

d) Mejoran la síntesis de pirimidinas

e) Se reduce la proliferación celular

5.9.7. (B5). ¿Por qué los inhibidores de la ribonucleótido reductasa se emplean en quimioterapia?

a) Porque bloquean la síntesis de ADN en células proliferativas

b) Mejoran la síntesis de proteínas

c) Detienen la progresión del ciclo celular

d) Reducen la degradación de purinas

e) Incrementan la producción de ATP

5.9.8. (B3). La enzima ribonucleótido reductasa (RNR) es esencial para la síntesis de ADN al convertir los ribonucleótidos (NDP) en desoxirribonucleótidos (dNDP). ¿Qué afirmaciones describen correctamente su mecanismo y regulación?

a) Su actividad requiere la reducción de un grupo sulfhidrilo mediante la tiorredoxina o glutarredoxina para regenerar el sitio activo tras cada ciclo catalítico

b) Utiliza NADPH como poder reductor directo para la conversión de ribosa a desoxirribosa

c) Su actividad se regula por un sitio alostérico primario, el sitio de actividad, que se une a ATP (activación) o dATP (inhibición)

d) Es la única enzima de la ruta que se encuentra activa únicamente durante la fase G1 del ciclo celular

e) Convierte dUDP en dUMP y luego en dTMP

5.9.9. (B4). La síntesis del desoxirribonucleótido de timina (dTMP) es un punto clave de control en el metabolismo de nucleótidos. Si la enzima timidilato sintasa (TS) o su coenzima esencial (metilen-tetrahidrofolato) se bloquean mediante un agente quimioterapéutico, ¿qué consecuencia metabólica se espera a nivel celular?

a) Acumulación de dTMP debido a la falta de dUTP como sustrato

b) La RNR detiene completamente la síntesis de todos los dNDP debido a la inhibición por retroalimentación

c) Aumento de la síntesis de purinas para compensar la falta de timina

d) Bloqueo de la síntesis de dTMP y consecuentemente, una incorporación de dUTP en el ADN (en lugar de dTTP), lo que desencadena ciclos de reparación que agotan los recursos celulares

e) Se promueve la desaminación de dUTP para formar dTMP

TEMA 5. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: fijación de N_2 y nitrificación

PC5.13. (B1). ¿Cuál es la función biológica de la enzima nitrogenasa y qué cofactor metálico requiere para su actividad?

Respuesta: *Su función biológica es catalizar la fijación del nitrógeno atmosférico (N_2) a amonio (NH_4^+). Requiere el cofactor metálico hierro-molibdeno (FeMo).*

Bloom: B1, Recordar. Exige la simple recuperación de la función enzimática y el cofactor esencial.

PC5.14. (B2). ¿Qué es la desnitrificación y cómo afecta a la fertilidad del suelo?

Respuesta: *La desnitrificación es el proceso por el cual los microorganismos reducen los nitratos (NO_3^-) nuevamente a N_2 (nitrógeno gaseoso). Afecta negativamente a la fertilidad del suelo porque elimina la forma de nitrógeno asimilable por las plantas (nitratos), devolviéndolo a la atmósfera*.

Bloom: B2, comprender. Requiere describir el proceso biológico y explicar su consecuencia ecológica/agrícola.

PC5.15. (B3). Explique el concepto de balance de nitrógeno y cómo se manifiesta en un individuo adulto que consume una dieta adecuada para mantener su peso corporal.

Respuesta: *El balance de nitrógeno es la diferencia entre el nitrógeno ingerido (principalmente como proteínas) y el nitrógeno excretado (principalmente como urea). Un individuo adulto con una dieta adecuada y peso corporal estable está en balance de nitrógeno neutro o cero, lo que significa que el nitrógeno ingerido es igual al nitrógeno excretado (la síntesis de proteínas es igual a la degradación).*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el concepto de balance de nitrógeno para describir un estado fisiológico (mantenimiento del peso) y su consecuencia metabólica.

II. Concepto clave: degradación de proteínas y amonio

PC5.1. (B1). ¿Cuál es la vía principal de detoxificación del amonio libre (NH_4^+) en los tejidos de mamíferos para evitar su toxicidad?

Respuesta: *La vía principal es la síntesis de glutamina, catalizada por la enzima glutamina sintetasa*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la molécula y la enzima clave de la detoxificación inicial de NH_4^+.

PC5.2. (B3). Explique cómo se inicia la degradación controlada de proteínas intracelulares mediante el sistema ubiquitina-proteasoma, especificando la función de la ubiquitina.

Respuesta: *La ubiquitina es una pequeña proteína que actúa como una "etiqueta de muerte". Se une a la proteína diana a través de enzimas E1, E2 y E3. La poliubiquitinación de la proteína la marca para su reconocimiento y degradación por el complejo 26S proteasoma*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento del sistema de degradación para describir la función de una molécula clave (ubiquitina) en el proceso de marcaje.

PC5.3. (B4). Describa las dos formas principales en que el NH_4^+ se transporta desde el músculo hasta el hígado de forma segura, y analice por qué esto es necesario.

Respuesta: *Las dos formas son: 1) Como glutamina (vía glutamato+NH_4^+). 2) Como alanina (vía ciclo glucosa-alanina). Es necesario porque el amonio libre es altamente tóxico para el sistema nervioso central, y debe ser transportado de forma no tóxica para su conversión final a urea en el hígado*.

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar los dos mecanismos de transporte interorgánico y explicar la justificación fisiológica (toxicidad del NH_4^+).

III. Concepto clave: catabolismo de aminoácidos y ciclo de la urea

PC5.4. (B1). ¿Cuál es la principal enzima reguladora del ciclo de la urea y qué molécula es su activador alostérico clave?

Respuesta: *La principal enzima reguladora es la carbamoil fosfato sintetasa I (CSP II). Su activador alostérico clave es el N-acetilglutamato (NAG).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la enzima y el regulador alostérico.

PC5.5. (B3). Explique el papel del glutamato en las reacciones de transaminación (transaminasas) y la función de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH).

Respuesta: *El glutamato actúa como el colector central de grupos amino. En la transaminación, transfiere su grupo NH_2 a α-cetoácidos, convirtiéndose en α-cetoglutarato (y viceversa). La GDH cataliza su desaminación oxidativa para liberar el amonio libre que entra al ciclo de la urea*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento del rol central del glutamato para describir dos funciones enzimáticas relacionadas (transaminación y GDH).

PC5.6. (B4). Analice la conexión metabólica entre el ciclo de la urea y el ciclo de Krebs y la consecuencia de una deficiencia en la enzima argininosuccinato liasa.

Respuesta: *Ambos ciclos están conectados por la lanzadera aspartato-argininosuccinato. El fumarato se genera en el ciclo de la urea y es un intermediario del Ciclo de Krebs. Una deficiencia de la argininosuccinato liasa (la enzima que libera el fumarato) provoca la acumulación de argininosuccinato y, crucialmente, conduce a una hiperamonemia (acumulación de NH_4^+), ya que el ciclo queda bloqueado*.

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar la conexión entre los dos ciclos y predecir la consecuencia metabólica de la deficiencia de una enzima clave.

IV. Concepto clave: destino del esqueleto carbonado (AA)

PC5.7. (B1). ¿Qué significa que un aminoácido sea glucogénico y cuál es el destino final del esqueleto carbonado de un AA glucogénico?

Respuesta: *Significa que su esqueleto carbonado puede ser convertido en glucosa. El destino final del esqueleto carbonado es convertirse en un intermediario del ciclo de Krebs o piruvato (precursores de la gluconeogénesis)*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la definición y el destino metabólico del esqueleto carbonado.

PC5.8. (B3). Mencione los dos aminoácidos clasificados como cetogénicos puros y explique por qué se les clasifica así.

Respuesta: *Los dos aminoácidos son leucina y lisina. Se clasifican como cetogénicos puros porque sus esqueletos carbonados solo se degradan a acetil-CoA o acetoacetil-CoA (que solo pueden formar cuerpos cetónicos o ácidos grasos) y no pueden producir glucosa neta*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la clasificación metabólica para nombrar los AA y justificar su destino (no glucogénico).

PC5.9. (B5). Evalúe el impacto en el metabolismo de un ayuno prolongado si un individuo tuviera una mutación que le impidiera metabolizar aminoácidos glucogénicos.

Respuesta: *El individuo experimentaría una hipoglucemia severa e intratable después de agotar el glucógeno hepático. La gluconeogénesis (vía de supervivencia clave en ayuno prolongado) se vería gravemente comprometida, ya que los esqueletos carbonados de los AA (principal fuente de GNG en este estado) no estarían disponibles para formar glucosa para el cerebro*.

Bloom: B5, evaluar. Requiere un juicio crítico sobre el impacto del fallo de una ruta metabólica específica (GNG a partir de AA) en la homeostasis sistémica durante una situación de estrés (ayuno).

V. Concepto clave: biosíntesis de nucleótidos

PC5.10. (B1). ¿Cuál es la ruta biosintética iniciada en el citosol que requiere la acción de la enzima carbamoil fosfato sintetasa II (CSP II)?

Respuesta: *La ruta biosintética es la síntesis de nucleótidos de pirimidina (ej., UTP, CTP).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la ruta biosintética asociada a la enzima citosólica.

PC5.11. (B2). ¿Cuál es la función de la enzima ribonucleótido reductasa (RNR) y por qué es esencial para la síntesis de ADN?

Respuesta: *La función de la RNR es reducir los ribonucleótidos (ARN precursores) a desoxirribonucleótidos (ADN precursores). Es esencial porque el ADN requiere desoxirribosa y es la única forma en que la célula puede generar los bloques de construcción necesarios para la replicación del ADN*.

Bloom: B2, comprender. Requiere describir la función de la enzima y explicar su rol en la síntesis de ADN.

PC5.12. (B4) Analizar: ¿Por qué la inhibición de la enzima xantina oxidasa es un tratamiento eficaz contra la gota?

Respuesta: *La gota es causada por la acumulación de ácido úrico (producto final del catabolismo de las purinas) que precipita en las articulaciones. La xantina oxidasa es la enzima que cataliza los pasos finales de esta degradación (hipoxantina→xantina→ácido úrico). Inhibirla reduce directamente la producción de ácido úrico, disminuyendo sus niveles en sangre y aliviando los síntomas de la gota*.

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar la patología de la gota y correlacionar la acción de una enzima (y su inhibición farmacológica) con el producto que causa la enfermedad.

TEMA 5. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
5.1.1.	c, e	B3	Aplicar los conocimientos de la estabilidad molecular del N_2 y la bioquímica de la nitrogenasa para identificar las moléculas (ATP y electrones) y el mecanismo termodinámico que superan el triple enlace
5.1.2.	b	B2	Comprender cómo los animales obtienen nitrógeno a partir de la dieta (proteínas)
5.1.3.	b, c	B3	Aplicar el concepto de balance nitrogenado y la función de los AA esenciales para predecir las consecuencias fisiológicas de una situación metabólica extrema
5.1.4.	b, d	B4	Analizar las implicaciones ecológicas y la interdependencia metabólica entre reinos. El estudiante debe descomponer el ciclo global del nitrógeno y determinar el rol limitante de un grupo metabólico
5.1.5.	c, d	B4	Analizar el efecto cascada de la eliminación de un paso central del ciclo. El estudiante debe predecir el destino del sustrato (acumulación de NH_4^+) y la escasez del producto (NO_3^-) vital para las plantas
5.1.6.	a, d	B3	Aplicar la regulación de la fijación biológica de N_2 en un ecosistema agrícola: el amonio disponible reprime la fijación, y el exceso de nitrato favorece la desnitrificación en condiciones anaerobias
5.1.7.	a, d	B2	Comprender la desnitrificación (reducción de NO_3^-) y sus condiciones (anaerobias)
5.1.8.	a, e	B4	Analizar las consecuencias de una mutación en la ferredoxina: sin su donador de electrones, la nitrogenasa no puede reducir el N_2 y la fijación se detiene
5.1.9.	a, c	B3	Aplicar el conocimiento del ciclo del nitrógeno a aguas residuales: predecir el rol de la nitrificación/desnitrificación
5.1.10.	b, d	B5	Evaluar impacto de fertilizantes nitrogenados en ecosistemas: desequilibrio del ciclo de N
5.2.1.	b, d	B3	Aplicar el conocimiento del mecanismo de la GS para determinar el doble rol del ATP: termodinámico (hacer la reacción irreversible) y mecanístico (activación del glutamato)
5.2.2.	a, c	B3	Aplicar el concepto de recambio proteico a funciones celulares específicas de regulación y control de calidad, más allá de la función básica de obtención de AA
5.2.3.	b, d	B1	Aplicar la reacción de la GS (glutamato + NH_4^+ + ATP → glutamina) para predecir que su inhibición acumula los sustratos: glutamato y amonio libre
5.2.4.	a, c	B2	Aplicar los mecanismos de reconocimiento de las ubiquitina ligasas (E3): las proteínas desnaturalizadas o con secuencias PEST son marcadas para su degradación
5.2.5.	a, c, e	B1	Analizar las consecuencias de la pérdida del proteasoma: acumulación de proteínas ubiquitinadas, menor degradación regulada de proteínas y alteración del control del ciclo celular (ciclinas)
5.2.6.	c	B1	Aplicar la regulación del sistema GS-GOGAT: con amonio abundante, la actividad de la GS disminuye, ya que no es necesaria la asimilación de alta afinidad que consume ATP
5.2.7.	c	B2	Analizar el papel de las secuencias PEST como señal de degradación: sin ellas la proteína no es reconocida aunque haya exceso de ubiquitina ligasas, se estabiliza y puede favorecer una proliferación descontrolada
5.2.8.	b	B3	Aplicar la regulación alostérica de la GDH: una carga energética alta (GTP, ATP) la inhibe y se conserva el glutamato
5.2.9.	b	B1	Analizar la regulación de la GDH en el hepatocito periportal con alta carga energética: el GTP la inhibe alostéricamente y el glutamato se conserva para otras vías biosintéticas
5.2.10.	d	B3	Aplicar las diferencias entre GS-GOGAT (alta afinidad por el NH_4^+, con gasto de ATP) y GDH (baja afinidad) para identificar el contexto en que se prefiere cada vía
5.2.11.	b, c	B3	Aplicar el conocimiento sobre el metabolismo aminoacídico hepático postprandial para priorizar las rutas: la síntesis de proteínas vs la eliminación del nitrógeno tóxico (urea)

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
5.2.12.	a, c	B5	Evaluar las consecuencias globales de una manipulación del ciclo. El estudiante debe juzgar el efecto deseado (retención de N para la cosecha) frente a los efectos colaterales (contaminación del agua y reducción de gases de efecto invernadero)
5.2.13.	a, d	B2	Aplicar las propiedades de la glutamina (neutra a pH fisiológico y con un grupo amida adicional que retiene el NH_4^+) para explicar su papel como transportador no tóxico de nitrógeno
5.2.14.	c, d	B3	Aplicar el conocimiento sobre la localización subcelular para inferir el tipo de proteínas que regula en cada compartimento (factores de transcripción en núcleo vs señalización en citosol)
5.2.15.	c, d	B2	Aplicar la regulación alostérica de la GDH: con baja carga energética la activan ADP y GDP, y la inhiben GTP y NADH; así se obtiene α-cetoglutarato para el ciclo de Krebs
5.2.16.	a, c	B2	Analizar la función de la GOGAT: sin ella el nitrógeno de la glutamina no se transfiere al α-cetoglutarato para formar glutamato, y la glutamina acumulada inhibe por retroalimentación a la GS
5.2.17.	b, d	B4	Analizar la transferencia de energía y el mecanismo bioquímico de la ubiquitinación implica descomponer el rol del ATP y del enlace tioéster como intermediarios de alta energía para la transferencia
5.2.18.	b, d	B3	Analizar las señales comunes de degradación: secuencias intrínsecas de vida media corta (PEST) y fosforilación de serina o treonina, que crea sitios de reconocimiento para la E3 ligasa
5.2.19.	b	B1	Analizar la compartimentalización hepática del metabolismo del nitrógeno: la GS perivenosa actúa como sistema de rescate del NH_4^+ que escapa a los hepatocitos periportales
5.2.20.	b, c, e	B2	Aplicar el flujo del nitrógeno de los aminoácidos: el glutamato es el primer aceptor de los grupos amino, y la glutamina (desde la mayoría de los tejidos) y la alanina (desde el músculo) los transportan al hígado
5.2.21.	b, c	B3	Aplicar el balance energético de la ruta para identificar los dos pasos obligatorios que consumen ATP: la activación (E1) y el trabajo mecánico del proteasoma (19S)
5.2.22.	b, d	B3	Aplicar los principios de funcionamiento y regulación de las proteasas para identificar las características distintivas del proteasoma: selectividad por ubiquitina y protección mecánica del sitio activo
5.2.23.	c, d	B6	Crear o diseñar una solución metabólica completa. El estudiante debe sintetizar el conocimiento sobre el rol esencial de la glutamina como precursor de otros AA y nucleótidos para proponer el suplemento directo del producto y sus derivados
5.2.24.	a, b	B5	Evaluar la eficacia y los riesgos de una intervención farmacológica. El estudiante debe juzgar el mecanismo de acción deseado (b es el objetivo) frente a las consecuencias adversas de bloquear una ruta tan central (a y e son riesgos)
5.3.1.	a, c, e	B1	Comprender el papel de la glutamina (desde la mayoría de los tejidos) y de la alanina (desde el músculo) en el transporte del amoníaco al hígado, y del aspartato como donador del segundo nitrógeno de la urea
5.3.2.	b	B1	Comprender que la desaminación oxidativa del glutamato por la GDH ocurre en la mitocondria del hepatocito y libera el NH_4^+ para el ciclo de la urea
5.3.3.	b, d	B2	Comprender que en la transaminación el grupo amino se transfiere a un α-cetoácido, habitualmente el α-cetoglutarato, que se convierte en glutamato
5.3.4.	a, c	B3	Aplicar la función de la GDH mitocondrial (desaminación oxidativa del glutamato) para predecir que su defecto reduce la liberación de NH_4^+ y acumula glutamato
5.3.5.	b	B2	Comprender que el GABA se forma por descarboxilación del glutamato (glutamato descarboxilasa, dependiente de PLP)
5.3.6.	a, b, e	B2	Analizar las consecuencias de un déficit de NAD^+ mitocondrial: disminuye la desaminación oxidativa del glutamato por la GDH, mientras la transaminación (que no depende del NAD^+) se mantiene activa y el NH_4^+ se desvía hacia la síntesis de glutamina
5.3.7.	c, d	B3	Analizar el mecanismo de serina deshidratasa: reacción directa de deshidratación (PLP-dependiente) que produce piruvato y amonio

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
5.4.1.	b, c	B1	Recordar la clasificación de aminoácidos por el destino de su esqueleto carbonado
5.4.2.	a, b, d	B2	Comprender que isoleucina, fenilalanina y triptófano (como la tirosina) son a la vez glucogénicos y cetogénicos, porque su esqueleto carbonado genera intermedia-rios gluconeogénicos y acetil-CoA o acetoacetil-CoA
5.4.3.	a, d	B2	Aplicar la clasificación de los AA por el destino de su esqueleto carbonado: en una situación cetogénica se emplean los cetogénicos puros (leucina, lisina) y los mixtos (fenilalanina, tirosina)
5.4.4.	a, c	B1	Analizar las consecuencias del déficit de fenilalanina hidroxilasa: acumulación de fenilalanina (fenilcetonuria) y falta de síntesis de tirosina, que pasa a ser esencial
5.4.5.	b, d	B2	Aplicar la clasificación de la valina: aminoácido glucogénico de cadena ramificada cuyo esqueleto carbonado se convierte en succinil-CoA
5.4.6.	d	B2	Comprender el destino de alanina tras transaminación con cetoglutarato (piruvato)
5.4.7.	b, d	B3	Aplicar el conocimiento de MSUD (déficit cetoácido deshidrogenasa) para pre-decir la acumulación de AA de cadena ramificada y sus cetoácidos neurotóxicos
5.5.1.	b	B1	Recordar la localización de la carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I) (matriz mitocondrial)
5.5.2.	c	B2	Comprender la regulación alostérica de la CPS I por N-acetilglutamato (NAG) (activador)
5.5.3.	a, d	B3	Aplicar las consecuencias del déficit de argininosuccinato liasa: acumulación de argininosuccinato e hiperamonemia
5.5.4.	b, d	B4	Analizar el impacto de la inhibición de NAG sintasa: ↓NAG → ↓CPS I → ↓urea → hiperamonemia
5.5.5.	a, e	B3	Aplicar la conexión ciclo de urea-ciclo de Krebs: aspartato y fumarato (lanzadera aspartato-argininosuccinato)
5.5.6.	c	B6	Diseñar la estrategia terapéutica (dieta hipoproteica, scavengers, suplementación de intermedios esenciales) para una crisis de hiperamonemia
5.5.7.	b, d	B3	Comprender el rol de aspartato (dona segundo N) y fumarato (esqueleto carbona-do de aspartato) en la conexión con Krebs
5.5.8.	b, d	B4	Analizar las consecuencias del déficit de OTC: hiperamonemia y aciduria orótica (desvío de CP a pirimidinas)
5.5.9.	a, c	B5	Evaluar las condiciones metabólicas que justifican el alto gasto energético del ciclo de la urea (hiperamonemia y activadores)
5.5.10.	e	B2	Recordar el segundo donante de nitrógeno para la urea (aspartato)
5.5.11.	b, d	B6	Diseñar la terapia para déficit de ASL: suplementación con arginina (se convierte en AA esencial) y uso de scavengers
5.6.1.	c, d, e	B2	Comprender la degradación de AA: esqueletos carbonados reutilizados (Krebs/ GNG) y nitrógeno a urea
5.6.2.	e	B1	Recordar la definición de AA glucogénicos (los 18 que generan piruvato o inter-mediarios de Krebs)
5.6.3.	b, c, d	B2	Comprender las situaciones de catabolismo de AA (ayuno prolongado, dieta hi-perproteica e ingesta abundante de proteínas)
5.6.4.	a	B1	Recordar el AA precursor de serotonina (triptófano)
5.6.5.	b, c	B2	Comprender el origen de las catecolaminas (tirosina y su precursor fenilalanina)
5.6.6.	b, d	B3	Aplicar la función de lisina (esencial) para predecir el impacto en la síntesis de colágeno y estructuras fibrosas
5.6.7.	a, c, e	B3	Aplicar la ruta de la metionina: metionina es precursora de SAM (donador de me-tilos) → síntesis de carnitina y poliaminas
5.6.8.	a, c	B4	Analizar la función de la serina hidroximetiltransferasa: genera glicina y unidades de un carbono (THF) esenciales para síntesis de nucleótidos
5.6.9.	c, e	B1	Recordar la síntesis por transaminación directa a partir de OAA (aspartato) y piru-vato (alanina)

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
5.6.10.	c, d, e	B3	Aplicar la función de THF (ácido fólico activo) como dador C1 en síntesis de purinas, dTMP y metionina
5.6.11.	d	B2	Recordar el AA precursor del hemo (glicina, junto con succinil-CoA)
5.7.1.	a	B1	Recordar los principales productos de excreción de N en animales (urea, ácido úrico, amoníaco)
5.7.2.	c, d	B3	Aplicar la conexión ciclo de la urea-ciclo de Krebs (fumarato/aspartato) para optimizar energía
5.7.3.	a	B1	Recordar el objetivo primario del ciclo de la urea (eliminar amoniaco tóxico)
5.7.4.	a	B1	Recordar el producto final de la degradación de purinas en humanos (ácido úrico)
5.7.5.	b, d	B2	Comprender las consecuencias de la inhibición de la xantina oxidasa: acumulación de sustratos (hipoxantina y xantina)
5.7.6.	a, c	B3	Aplicar la relación gota-ácido úrico: hiperuricemia → cristalización → depósitos en articulaciones
5.7.7.	a, c, d	B4	Analizar las consecuencias del déficit de HGPRT: reducción de vía de salvamento, acumulación de guanina/hipoxantina, síndrome de Lesch-Nyhan
5.7.8.	a, d	B5	Evaluar el uso de inhibidores de IMP deshidrogenasa (micofenolato) como inmunosupresor (↓GMP → ↓proliferación linfocitaria)
5.7.9.	b	B1	Recordar el compuesto que dona el N1 del anillo de purina (aspartato)
5.7.10.	c, d	B4	Analizar la regulación de PRPP glutamina amidotransferasa: activación por PRPP e inhibición por productos finales (AMP/GMP)
5.7.11.	c	B5	Evaluar el mecanismo farmacológico del alopurinol: inhibidor de xantina oxidasa para ↓ácido úrico
5.8.1.	a, b, d	B2	Comprender precursores (α-cetoglutarato/piruvato) y limitaciones de síntesis de AA en humanos (esenciales por dieta)
5.8.2.	b, c, d	B2	Comprender funciones adicionales de AA (porfirinas, neurotransmisores, nucleótidos, creatina, glutatión)
5.8.3.	d	B1	Recordar que humanos no sintetizan AA esenciales
5.8.4.	d	B1	Recordar los precursores de carbamoil fosfato sintetasa II para pirimidinas (glutamina y CO_2)
5.8.5.	b, e	B2	Comprender el rol de orotato fosforribosil transferasa (conversión de orotato → OMP → UMP)
5.8.6.	a, d	B3	Aplicar las consecuencias de déficit de orotato fosforribosil transferasa: acumulación de orotato y anemia megaloblástica (↓nucleótidos)
5.8.7.	b, c, e	B3	Aplicar el mecanismo de acción de 5-fluorouracilo: inhibidor de timidilato sintasa (↓dTMP síntesis)
5.8.8.	b, d	B4	Analizar la inhibición selectiva de CPS II: bloqueo de CP citosólico → ↓síntesis de pirimidinas
5.8.9.	c	B2	Recordar la enzima reguladora de la síntesis de pirimidinas en animales (CPS II; en bacterias, la ATCasa)
5.8.10.	c, e	B4	Analizar el doble origen del carbamoil fosfato: CPS I mitocondrial (a partir de NH_4^+, para el ciclo de la urea) y CPS II citosólica (a partir de glutamina, para las pirimidinas), y su conexión en el déficit de OTC
5.9.1.	b	B2	Comprender función adicional de AA en biosíntesis (nucleótidos)
5.9.2.	a	B1	Recordar precursores *de novo* de pirimidinas (aspartato, CP, PRPP)
5.9.3.	a, d	B1	Recordar la función de ribonucleótido reductasa (RNR): NDP → dNDP
5.9.4.	b, c, e	B2	Comprender los cofactores de RNR: tiorredoxina/glutatión (dadores directos), NADPH (fuente indirecta)
5.9.5.	a, c, e	B3	Aplicar la regulación de RNR: inhibición por dATP (retroalimentación), ↓síntesis de dNDP
5.9.6.	a, b, e	B4	Analizar la cascada de déficit de ADA: acumulación de dATP → inhibición RNR → ↓proliferación linfocitaria → SCID

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
5.9.7.	a, c	B5	Evaluar el uso quimioterapéutico de inhibidores de RNR: bloqueo de síntesis de ADN → detención del ciclo celular
5.9.8.	a, c	B3	Comprender el mecanismo y regulación de RNR: requiere tiorredoxina (reducción) y se regula alostéricamente por ATP/dATP
5.9.9.	d	B4	Analizar el bloqueo de timidilato sintasa: ↓dTMP → incorporación de dUTP en ADN → ciclos de reparación y agotamiento celular

Tema 6.

Cadena de transporte electrónico, fosforilación oxidativa y fotofosforilación

RESUMEN GENERAL

El metabolismo oxidativo culmina en la membrana mitocondrial interna con la cadena de transporte electrónico (CTE). Este sistema cumple una doble función vital: por un lado, permite la reoxidación de los cofactores (NADH y $FADH_2$) para que las rutas catabólicas previas puedan continuar; por otro, acopla la energía liberada en ese flujo de electrones a la síntesis de ATP. Este proceso se rige por el mecanismo quimiosmótico de Peter Mitchell, que vincula el gradiente de protones generado con la actividad de la ATP sintasa.

La CTE se compone de cuatro complejos proteicos principales anclados en la membrana mitocondrial interna (Figura 6.1.). La transferencia de electrones es exergónica y ocurre siempre desde un transportador con potencial de reducción (E_0) más negativo (alta energía) a uno más positivo (baja energía). Los transportadores electrónicos se distinguen por su función:

- Transportadores de un electrón (1 e): incluyen los grupos hemo de los citocromos y los centros hierro-azufre (Fe-S). El citocromo *c* es un transportador periférico y móvil que conecta el complejo III con el IV.

- Transportadores de uno o dos electrones (1 o 2 e): las flavinas (FMN, FAD) y la ubiquinona (Q). La ubiquinona es crucial por su cola isoprenoide, que le confiere liposolubilidad y le permite difundir lateralmente en la membrana.

El flujo se inicia en los complejos I y II, puntos de entrada de los electrones:

- Complejo I (NADH deshidrogenasa): acepta electrones del NADH (vía FMN) y los transfiere a la ubiquinona. Este complejo bombea 4 protones (H^+) por cada NADH a la matriz.
- Complejo II (succinato deshidrogenasa): acepta electrones del $FADH_2$ (del ciclo de Krebs) y los transfiere a la ubiquinona. Es la única excepción, ya que no bombea protones al espacio intermembrana y, por lo tanto, no contribuye directamente al gradiente.
- Complejo III (citocromo *bc1*): cataliza el ciclo Q para transferir electrones de la liposoluble QH_2 al citocromo *c*. Este complejo también bombea H^+ a la matriz. La antimicina A lo inhibe específicamente.
- Complejo IV (citocromo *c* oxidasa): recibe los electrones del citocromo *c* y reduce el aceptor final, el oxígeno (O_2) en el caso de la respiración aeróbica, a agua (H_2O) en el sitio catalítico (hemo a_3-CuB). Este complejo bombea H^+ y es el sitio de acción del cianuro (CN^-) y el CO, cuyo bloqueo paraliza toda la CTE.

La energía liberada por la transferencia electrónica es utilizada por los complejos I, III y IV para bombear protones desde la matriz al espacio intermembrana (lado P). Esta acumulación genera la fuerza protón-motriz (Δp), que consta de la diferencia de potencial eléctrico (ΔΨ) y el gradiente de pH (ΔpH). El lado P es más positivo y ácido que la matriz (lado N).

La ATP sintasa (F_0F_1), a veces conocida como complejo V, aprovecha el flujo de H^+ de vuelta a la matriz para sintetizar ATP. Es una nanomáquina rotatoria que funciona según el modelo del cambio de unión:

1) El cilindro c y el eje gamma (γ) rotan al paso de los H^+ a través del canal F0.
2) Esta rotación induce cambios conformacionales en las subunidades β de F_1 (suelta, tensa, abierta). La energía del Δp no se usa directamente para la síntesis de ATP, sino para forzar la liberación del ATP ya formado de la subunidad β en la conformación abierta (O). El inhibidor oligomicina bloquea el canal de H^+ de F_0.

La fosforilación oxidativa se regula principalmente por la disponibilidad de ADP. Como ejemplos, destacar:

a) Estado 4 (inactivo): ADP bajo. El Δp alcanza un máximo, actuando como un freno termodinámico que ralentiza la CTE y el consumo de O_2.
b) Desacoplantes (p. ej., DNP, UCP1): Estos agentes crean un atajo para los H^+ a través de la membrana, disipando el Δp. Al eliminar el freno termodinámico, la CTE se acelera drásticamente (aumentando el consumo de O_2), pero la síntesis de ATP cae a cero. La energía liberada se disipa como calor. En este estado, el cociente P/O disminuye a un mínimo. La termogenina (UCP1) es un desacoplante fisiológico del tejido adiposo pardo (TAP).

El NADH citosólico debe transferir sus electrones mediante lanzaderas que definen el rendimiento final de ATP. La más eficiente es la lanzadera malato-aspartato (MAS) ya que genera

NADH en la matriz y da lugar a 2.5 ATP. Otra es la lanzadera glicerol-3-fosfato (G3P), que al generar $FADH_2$ en la membrana, es menos eficiente (1.5 ATP).

En el cloroplasto, la energía lumínica se utiliza para crear un gradiente de H^+ a través de la membrana tilacoidal, un proceso llamado fotofosforilación. El flujo de electrones plastidial puede ser no cíclico (esquema en Z) o cíclico.

- El flujo de electrones no cíclico es lineal e involucra los dos fotosistemas, produciendo tanto ATP como NADPH. El fotosistema II (PS II - P680), que contiene la clorofila P680 (clorofila *a* con magnesio, Mg), absorbe la luz. El $P680^+$ repone el electrón mediante la escisión fotolítica del agua (H_2O), liberando O_2 (fotosíntesis oxigénica). Este proceso es catalizado por el manganeso (Mn) en el complejo de escisión del agua. Luego, el complejo citocromo *b6f* recibe electrones (vía plastoquinona) y bombea H^+ hacia el lumen del tilacoide, generando Δp. Finalmente, el fotosistema I (PS I - P700) recibe electrones (vía plastocianina) y la Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR) utiliza la Fd reducida para sintetizar el NADPH (poder reductor).

Los productos, ATP y NADPH, son utilizados en el ciclo de Calvin (fase oscura). La ATP sintasa (CF_0CF_1) utiliza el flujo de H^+ del lumen al estroma.

Por otro lado, el flujo electrónico cíclico se activa cuando la concentración de NADPH es alta y se requiere más ATP. En esta, el electrón de la ferredoxina se desvía y regresa al complejo citocromo *b6f* (vía plastoquinona). Como resultado, se observa que solo participa el PS I y se genera únicamente ATP, ajustando la relación ATP:NADPH para el ciclo de Calvin.

Las bacterias purpúreas realizan fotosíntesis sin O_2, usando dadores de electrones alternativos (p. ej. H_2S). Para ello, poseen un solo centro de reacción (p. ej., P870 con bacterioclorofila) y operan mediante flujo cíclico para generar ATP. El NADPH lo obtienen mediante la reducción inversa de electrones (reverse electron flow), un proceso que usa la energía del ATP para forzar la reducción de NAD^+. Los carotenoides son esenciales en estos sistemas para la fotoprotección.

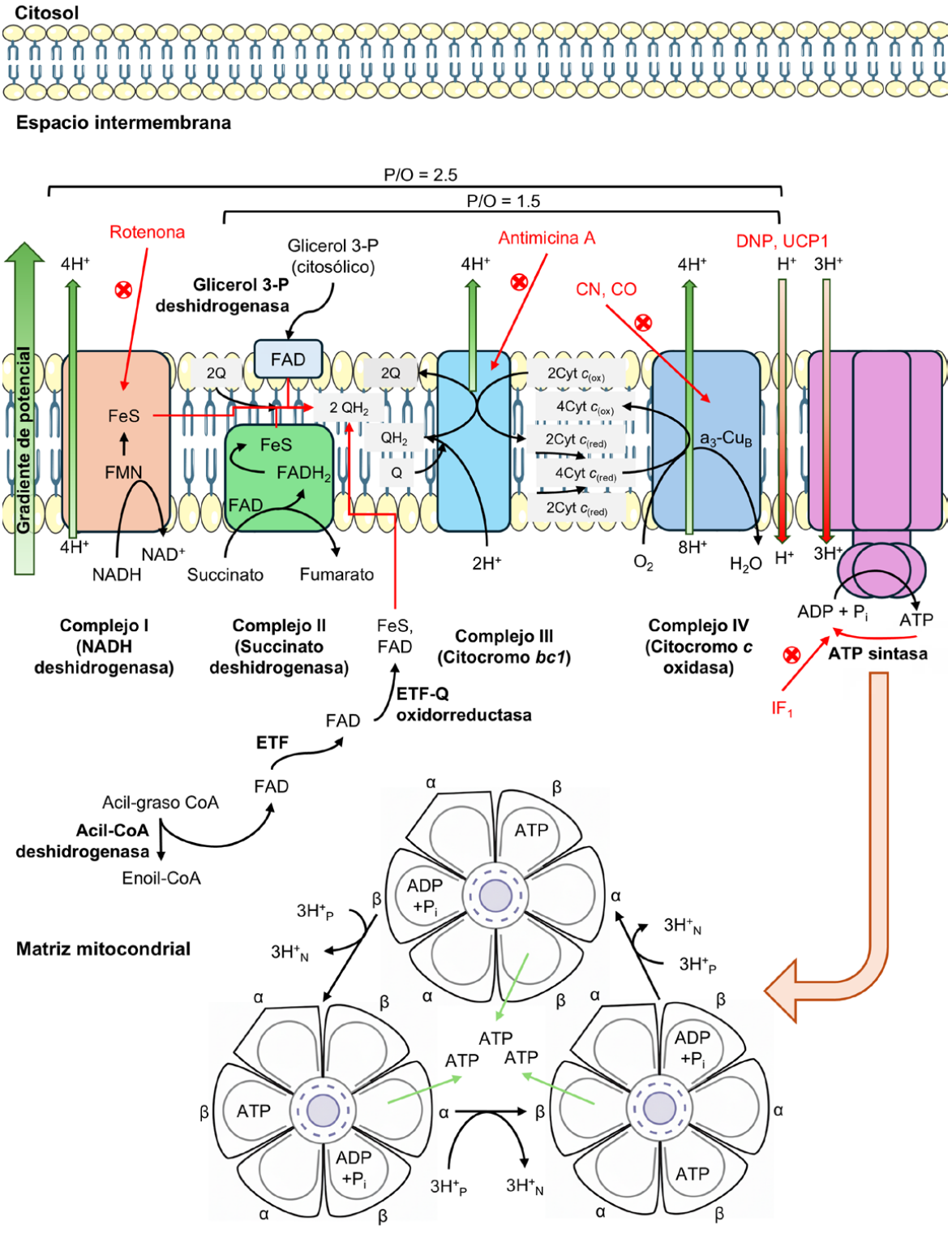


Figura 6.1. Fosforilación oxidativa: cadena de transporte de electrones y síntesis de ATP. *Esquema de los complejos I-IV en la membrana mitocondrial interna, mostrando el flujo de electrones desde el NADH y $FADH_2$ hacia el oxígeno. Se detallan los puntos de bombeo de protones (H+), los lugares de acción de inhibidores (rotenona, cianuro, CO) y el mecanismo quimiosmótico de la ATP sintasa para la generación de ATP, incluyendo el papel de los agentes desacoplantes.*

RESUMEN EXTENDIDO

6.1. Organización y funcionamiento de la cadena de transporte electrónico

La cadena de transporte electrónico (CTE) es el sistema multienzimático encargado de acoplar la reoxidación exergónica de los cofactores (NADH y $FADH_2$) con la generación de un gradiente electroquímico. Su función es doble: actúa como el motor que recupera la disponibilidad de NAD^+ y FAD para el catabolismo celular y, simultáneamente, transduce la energía química de los electrones en energía potencial almacenada como fuerza protón-motriz.

El flujo electrónico es una cascada de reacciones exergónicas que se mueve espontáneamente desde transportadores con un potencial de reducción (E0) más negativo (alta energía) hacia uno más positivo (baja energía), siendo el oxígeno (O_2), en la respiración aeróbica, el aceptor final.

Los transportadores se clasifican según su capacidad de transferencia:

- Transportadores de un solo electrón (1e–): Son esenciales para evitar la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y siempre involucran el cambio de estado de oxidación de un metal. Incluyen los grupos hemo (en los citocromos), los centros hierro-azufre (Fe-S) y los centros de cobre (Cu). El citocromo *c* es un transportador móvil soluble que se mueve entre el complejo III y el IV.
- Transportadores de uno o dos electrones ($1e^-$ o $2e^-$): Son las flavinas (FMN/FAD) y la ubiquinona (Q).

La CTE consta de cuatro complejos fijos y dos transportadores móviles (ubiquinona y citocromo *c*) (Figura 6.1.):

- Complejo I (NADH deshidrogenasa): Acepta dos electrones del NADH (siendo el FMN el primer aceptor) y los transfiere a la ubiquinona (Q) tras pasar por una serie de centros de hierro-azufre (Fe-S), reduciéndola a ubiquinol (QH_2). La energía liberada se utiliza para bombear cuatro protones (H^+) desde la matriz al espacio intermembrana.
- Complejo II (succinato deshidrogenasa): Era la única enzima del ciclo de Krebs anclada a la membrana, participando también en la CTE. Acepta electrones del succinato (a través de su cofactor FAD) y se los entrega a la ubiquinona. Este complejo no bombea protones, por lo que no contribuye directamente al gradiente. Esto explica que el rendimiento energético del $FADH_2$ es menor que el del NADH y por qué el ratio P/O diferente. El ratio P/O (Fosfato/Oxígeno) es un índice numérico que mide la eficiencia energética de la respiración celular. Se define como el número de moléculas de ATP sintetizadas (fósforo inorgánico incorporado) por cada átomo de oxígeno reducido a agua (1/2 O_2). Representa cuántas moléculas de ATP obtenemos según el punto de entrada de los electrones en la cadena, de forma que si la entrada de los electrones se produce por el complejo I (vía NADH), al bombearse 10 protones en total (4 C_I + 4 C_{III} + 2 C_{IV}), el ratio P/O es aproximadamente de 2.5. Asimismo, si la entrada es por el complejo II (vía $FADH_2$), al saltarse el Complejo I y bombear solo 6 protones (4 C_{III} + 2 C_{IV}), el ratio P/O es menor, aproximadamente de 1.5.

La ubiquinona (CoQ) actúa como un puente móvil liposoluble gracias a su cola isoprenoide, lo que le permite difundir lateralmente. Acepta $2e^-$ y $2H^+$ de los complejos I, II y de otras deshidrogenasas, entregando QH_2 al complejo III.

- Complejo III (citocromo bc1): Este complejo es crucial porque sintoniza la transferencia de $2e^-$ (del QH_2) a un $1e^-$ (al citocromo *c*). Esto se logra mediante el ciclo Q, que implica los tres estados de la ubiquinona (QH_2, $Q^{\cdot-}$, Q) y permite la translocación de $4H^+$ hacia el espacio intermembrana por cada QH_2 oxidado y 2 citocromos *c* reducidos.
- Complejo IV (citocromo *c* oxidasa): recibe $1e^-$ del citocromo *c* y es el punto final de la cadena. Utiliza el hemo a_3 y el CuB como sitio catalítico para reducir el O_2 a H_2O, consumiendo los electrones y protones finales, y bombea dos protones más. Por cada molécula de O_2 a dos de H_2O se necesitan 4 e^- (es decir, 4 citocromos *c* reducidos).

Toda la energía liberada en esta secuencia de transferencia se utiliza para bombear protones al espacio intermembrana, creando el gradiente que se utilizará para sintetizar ATP.

6.2. Mecanismo quimiosmótico

El modelo de Peter Mitchell postula que la energía de la oxidación se conserva transitoriamente en un gradiente electroquímico antes de ser convertida en energía química (ATP). En este sentido, la energía liberada por el flujo electrónico a través de los complejos I, III y IV no se utiliza directamente para sintetizar ATP, sino para bombear protones (H^+) desde la matriz mitocondrial (lado N) al espacio intermembrana (lado P). Esta acumulación de protones genera la fuerza protón-motriz (Δp), que actúa como "reservorio de energía" y es directamente responsable de impulsar la síntesis de ATP. El Δp es la suma de dos componentes:

- Diferencia de potencial eléctrico (ΔΨ): El lado P (espacio intermembrana) se vuelve más positivo que el lado N (matriz). Este es el componente dominante.
- Gradiente de pH (ΔpH): El lado P se vuelve más ácido (pH menor) que el N.

Para que esta fuerza impulse la síntesis de ATP, la membrana mitocondrial interna debe ser impermeable a protones (H^+), forzándolos a regresar a la matriz únicamente a través de la ATP sintasa. Si hubiera fugas, la energía se perdería.

El oxígeno (O_2) es el aceptor final de electrones, lo que lo convierte en el factor limitante más crítico. Su ausencia (hipoxia) o el bloqueo de su punto de consumo paraliza toda la CTE. En el complejo IV se consumen $4e^-$ y $4H^+$ de la matriz para reducir una molécula de O_2 a 2 de H_2O (2 H^+ químicos) y, además, utiliza la energía de esta reducción para bombear 2 H^+ adicionales al espacio intermembrana, contribuyendo al Δp. Si se bloqueara el complejo IV, por ejemplo por una intoxicación con cianuro (CN–), el cual se une al hierro del hemo a_3 en el complejo IV, el NADH se acumularía (ya que la CTE se detiene por retroacción). Ello acarrearía una disminución del consumo de O_2 y la estimulación de las vías fermentativas como vía de emergencia para generar ATP y reoxidar el NADH a NAD^+.

La fosforilación oxidativa se regula principalmente por la disponibilidad del aceptor final, el ADP (control respiratorio). Esto se ilustra perfectamente al analizar el Estado 4 de la CTE, el cual se caracteriza por bajas concentraciones de ADP y máximo Δp. El gradiente elevado actúa como un freno termodinámico sobre la CTE, ralentizando el consumo de O_2. Sin embargo, el uso de desacoplantes (p. ej., DNP, UCP1), sustancias que aumentan la permeabilidad de la membrana a H^+, crean un "atajo" para los protones al disipar el Δp (eliminando el freno). Con ello se consigue que la CTE se acelere drásticamente (aumentando el consumo de O_2) y que la síntesis de ATP disminuya a cero o se mantenga baja. Ello conlleva a que el cociente P/O disminuya

significativamente, reflejando una pérdida total de eficiencia energética. Por otro lado, la energía liberada por la CTE se puede disipar como calor gracias a desacoplantes fisiológicos como la termogenina (UCP1), del tejido adiposo pardo (TAP), lo cual conlleva la producción de calor.

Para que la ATP sintasa funcione, los sustratos deben ingresar a la matriz, para ello se requiere de los siguientes transportadores:

- Translocasa de adenilato (ANT): es una proteína antiporte que intercambia ADP^{3-} (citosol) por ATP^{4-} (matriz). Como saca una carga más negativa que la que entra, consume parte del potencial eléctrico ($\Delta\Psi$).
- Transportador de fosfato (P_i): Es un simporte H^+/P_i que introduce P_i aprovechando el gradiente de pH (el flujo de H^+ hacia el interior).

Sin embargo, se ha de tener en cuenta que el intercambio de nucleótidos por la ANT (ATP por ADP) y la entrada de fosfato son procesos "caros". Se estima que de los protones que regresan a la matriz, aproximadamente el 25% de la energía se gasta solo en estos transportes, mientras que el resto lo usa la ATP sintasa para el cambio conformacional.

6.3. Estructura y mecanismo de acción de la ATP sintasa

La ATP sintasa (complejo F_0F_1) es una nanomáquina rotatoria esencial que convierte la energía potencial del gradiente de protones (Δp) en la energía química del ATP. Se compone de dos unidades principales, que actúan como un motor acoplado:

- F_0 (motor de membrana): es una estructura hidrofóbica anclada en la membrana mitocondrial interna que forma el canal para el flujo de H^+. Incluye el cilindro c (el rotor de membrana) y la subunidad a (parte del estátor o parte fija).
- F_1 (parte catalítica): es un esferoide hidrofílico que se extiende hacia la matriz compuesto por subunidades a y β, formando un esferoide, y la subunidad γ (el eje rotatorio que conecta F_0 y F_1). El sitio catalítico se encuentra en las subunidades β (que unen ADP+P_i y ATP). Las partes que no rotan (estátor) son la subunidad a de F_0 y las subunidades que anclan F_1 a la membrana (como las subunidades b y δ).

El mecanismo de acción se describe por el modelo del cambio de unión (o de unión por rotación):

- Rotación impulsada por H^+: el flujo de protones (H^+) desde el espacio intermembrana (lado P, alta concentración) hacia la matriz (lado N, baja concentración) ocurre a través del canal F_0 y provoca la rotación del cilindro de subunidades c.
- El movimiento del cilindro c hace girar la subunidad γ (eje rotatorio) 120° por cada 3 H^+ que pasan. La rotación de la subunidad γ induce cambios conformacionales secuenciales en las subunidades β de F_1:
- Suelta (Loose, L): une ADP y P_i débilmente.
- Tensa (Tight, T): cataliza la síntesis real del ATP (unión ADP+P_i), la cual ocurre casi espontáneamente sin requerir una gran entrada de energía en este paso.
- Abierta (Open, O): la energía mecánica se utiliza para forzar la liberación del ATP ya formado hacia la matriz.

Así pues, el verdadero gasto energético (la fuerza mecánica de la subunidad γ) se produce al separar el ATP recién formado del sitio activo (conformación abierta). Asimismo, se ha de remarcar también que el número de subunidades c varía según la especie (p. ej., 8 en humanos, 10 en levaduras, 14 en cloroplastos). Esto determina cuántos protones se necesitan para dar una vuelta completa (360º). En humanos, al ser 8 subunidades para producir 3 ATP, la eficiencia es muy alta. Con todo ello, la ATP sintasa convierte la energía del Δp en energía mecánica, y luego en energía química.

La ATP sintasa está sujeta a una estricta regulación, que se coordina con la CTE:

- Regulación por carga energética: la fosforilación oxidativa se reprime con altas concentraciones de ATP (alta carga energética) y se activa con ADP disponible (Estado 3).
- Inhibición de la ATPasa: la actividad ATPasa (hidrólisis de ATP a ADP y P_i, que ocurre en la matriz) es la reacción inversa. En condiciones de bajo O_2 o pH de la matriz bajo (p. ej., aumento de ácido láctico), se impide la actividad ATPasa por la dimerización y unión del factor IF_1 a F_1, evitando la hidrólisis innecesaria de ATP.

Inhibidores como la oligomicina bloquean el canal de protones de F_0, deteniendo el flujo de H^+ y la síntesis de ATP. No obstante, la síntesis de ATP también depende del transporte de ADP y P_i hacia la matriz. Si la translocasa (ANT) se inhibe, la síntesis de ATP disminuye al no disponer F_1 de sustrato (ADP).

6.4. Inhibidores y desacoplantes de la cadena transportadora de electrones

El estudio de los agentes que interfieren con la cadena de transporte electrónico (CTE) y la ATP sintasa ha sido crucial para desvelar el mecanismo quimiosmótico. Estos agentes se dividen en inhibidores (que bloquean el flujo de electrones o protones) y desacoplantes (que disipan el gradiente de protones).

Los inhibidores bloquean un punto específico de la CTE. Su efecto es la parálisis de todo el flujo electrónico posterior y la acumulación de las especies reducidas previas. Esto tiene graves consecuencias metabólicas:

- Inhibidores del complejo I (NADH deshidrogenasa), como la rotenona. Bloquean la transferencia de e^- del NADH a la ubiquinona. Esto reduce la reoxidación de NADH, lo que detiene el ciclo de Krebs por falta de NAD^+, y disminuye la síntesis de ATP y el consumo de O_2.
- Inhibidores del complejo III (citocromo *bc1*), como la antimicina A, que se une al centro Q*p* del complejo III, bloqueando la transferencia de e^- del ubiquinol al citocromo *c1*.
- Inhibidores del complejo IV (citocromo *c* oxidasa), como el cianuro (CN^-) y el monóxido de carbono (CO). Compiten con el O_2 por el sitio de unión en el complejo IV, bloqueando la reducción de O_2 a H_2O. Este es el bloqueo más letal ya que provoca la disminución del consumo de O_2, parálisis de la CTE (por retroacción) y la acumulación de NADH y $FADH_2$ en la matriz.
- Inhibidores de la ATP sintasa (acoplamiento quimiosmótico), los cuales bloquean el canal de H^+ o la función catalítica de la ATP sintasa, como la oligomicina. Esta bloquea el canal de protones de F_0, impidiendo que los H^+ regresen a la matriz. Como consecuencia, la síntesis de ATP disminuye drásticamente. El flujo bloqueado provoca una acumulación máxima del

gradiente de protones (Δp). Este Δp excesivo actúa como un freno termodinámico sobre los complejos I, III y IV (ralentizando la CTE y el consumo de O_2). La célula entra en el Estado 4 de respiración.

Los desacoplantes separan la CTE (flujo electrónico y bombeo de H^+) de la ATP sintasa (síntesis de ATP) al aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a los H^+, ya que actúan como canales de protones alternativos. Al no poder conservarse la energía como ATP, esta se libera obligatoriamente como calor. Asimismo, mientras que los inhibidores disminuyen el consumo de O_2, los desacoplantes lo disparan (lo aumentan al máximo), ya que eliminan el "freno" del gradiente.

6.5. Sistemas de lanzadera

La membrana mitocondrial interna es impermeable al NADH y al NAD^+. Sin embargo, la glucólisis y otras vías citosólicas (como la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa) producen NADH que debe ser reoxidado a NAD^+ para que estas rutas continúen. Para transferir los electrones del NADH citosólico al interior de la mitocondria y la CTE, existen dos sistemas principales de lanzadera, que definen el rendimiento energético final de la oxidación de la glucosa en diferentes tejidos (Figura 6.2.).

1. Lanzadera del malato-aspartato (MAS) (alta eficiencia)

La MAS es la lanzadera más eficiente y opera en tejidos con una alta demanda energética sostenida, como el corazón, el riñón y el hígado. En el citoplasma, el NADH cede sus electrones al oxalacetato, reduciéndolo a malato. El malato puede atravesar la membrana mitocondrial interna. Una vez dentro de la matriz, el malato se oxida a oxalacetato, regenerando una molécula de NADH en la matriz. El NADH de la matriz entra directamente en el complejo I de la CTE. Esto tiene lugar porque el oxalacetato no tiene transportador. Por eso, una vez en la matriz, debe convertirse en aspartato (mediante una transaminación con glutamato) para poder salir de nuevo al citosol. De ahí viene el nombre de la lanzadera: Malato (para entrar) - Aspartato (para salir).

Produce 2.5 ATP por cada NADH citosólico, lo que resulta en un rendimiento energético total de 32 ATP por molécula de glucosa en estos tejidos (p. ej., hígado).

2. Lanzadera del glicerol-3-fosfato (G3P) (baja eficiencia)

La G3P es una lanzadera menos eficiente, pero más rápida, por eso es la vía preferida por tejidos como el músculo esquelético y el cerebro. En el citoplasma, el NADH cede sus electrones al dihidroxiacetona fosfato, reduciéndolo a glicerol 3-fosfato (con NAD^+ como aceptor citosólico). En la cara externa de la membrana mitocondrial interna, la glicerol 3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial transfiere los electrones directamente al FAD, el cual a su vez los entrega a la ubiquinona (Q). Los electrones, por lo tanto, entran en la CTE a través del complejo II, evitando el complejo I.

Produce 1.5 ATP por cada NADH citosólico, lo que resulta en un rendimiento energético total de 30 ATP por molécula de glucosa en estos tejidos (ej., músculo esquelético).

En tejidos que normalmente utilizan la MAS (como el hígado), si esta se inactiva, la G3P podría activarse como vía alternativa para reoxidar el NADH citosólico.

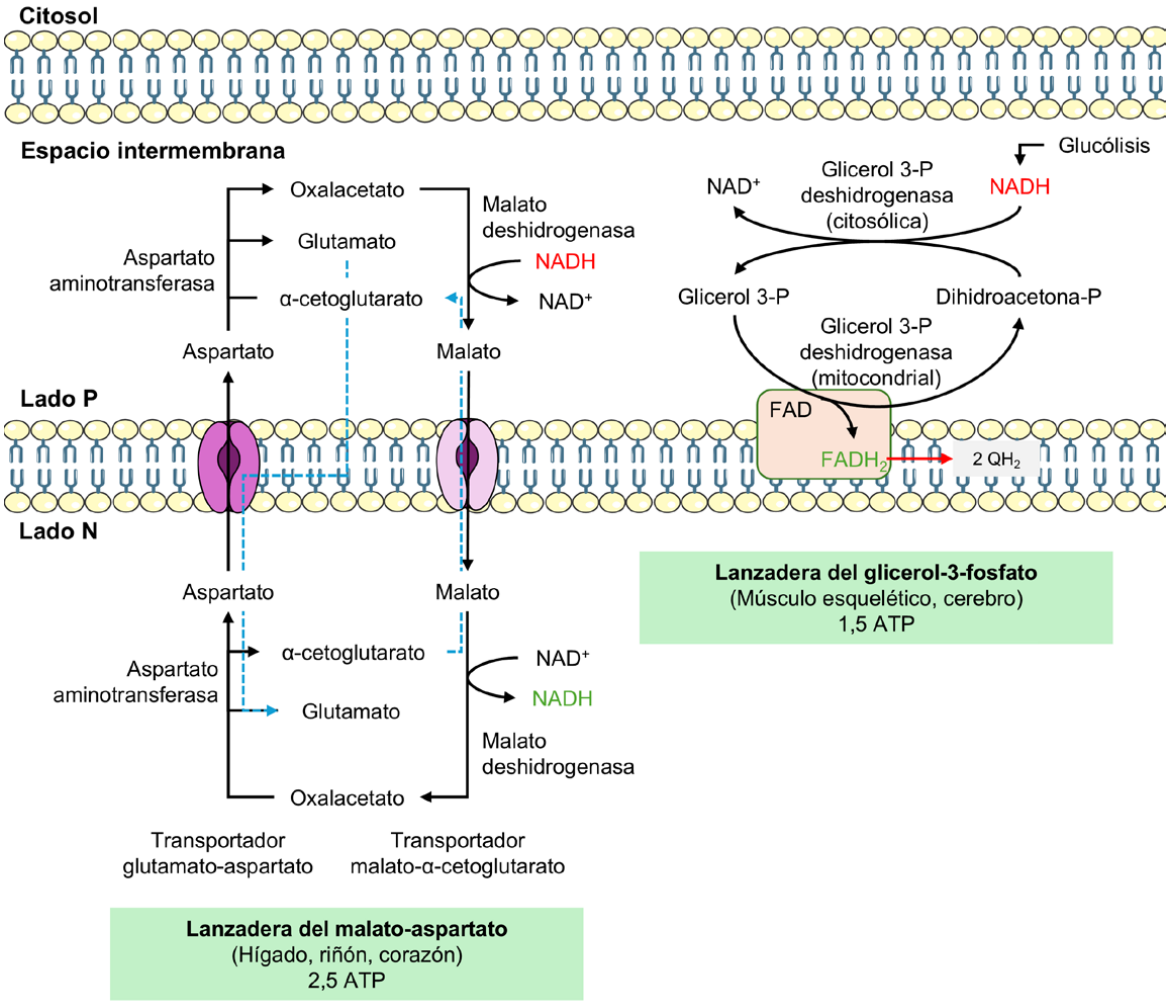


Figura 6.2. ***Sistemas de lanzadera para el transporte de equivalentes de reducción.*** *Esquema comparativo de las dos vías principales para la reoxidación del NADH citosólico. A la izquierda, la lanzadera del malato-aspartato (predominante en hígado, riñón y corazón), que permite obtener un rendimiento de 2,5 ATP por NADH al entregar los electrones al Complejo I. A la derecha, la lanzadera del glicerol-3-fosfato (característica de músculo esquelético y cerebro), que entrega electrones al FAD de la cadena respiratoria, resultando en un rendimiento menor de 1,5 ATP. Se detallan los transportadores de membrana y las enzimas deshidrogenasas y aminotransferasas implicadas en ambos procesos.*

6.6. Mecanismo molecular de la fotosíntesis

La fotosíntesis es un proceso endergónico ($\Delta G>0$) que utiliza la energía lumínica para convertir CO_2 y H_2O en azúcares. La primera etapa, las reacciones lumínicas, ocurre en la membrana de los tilacoides y convierte la energía lumínica en energía química (ATP y NADPH) mediante un flujo de electrones.

El aparato fotosintético se organiza en torno a dos fotosistemas (PS) que actúan en serie, además de contener los pigmentos antena. Éstos son moléculas, como la clorofila *b* y los carotenoides

capturan fotones de diferentes longitudes de onda y transfieren la energía por resonancia al centro de reacción (Figura 6.3.).

El corazón de cada fotosistema es una molécula especializada de clorofila *a*, que contiene magnesio (Mg) y es el punto donde la energía lumínica se convierte en energía química (separación de carga), son los llamados centros de reacción (P680 y P700).

6.7. Transporte electrónico no cíclico: síntesis de NADPH

El transporte electrónico no cíclico, a menudo llamado esquema Z, representa el flujo de electrones lineal desde el agua hasta el $NADP^+$, que es el aceptor final de electrones en esta vía. El proceso genera tanto el poder reductor (NADPH) como la energía (ATP) necesarios para la fase oscura (el ciclo de Calvin).

- Fotosistema II (PS II) - P680: La energía de los pigmentos antena excita el P680 (→P680*). El P680* transfiere su e^- a la feofitina (el primer aceptor), iniciando la cadena. El $P680^+$ oxidado resultante es un oxidante sumamente fuerte (potencial redox muy positivo), el único capaz de "arrancar" electrones del H_2O en un proceso llamado escisión fotolítica del agua. Además, la escisión del agua no solo repone los electrones al $P680^+$, sino que también libera protones (H^+) directamente en el lumen del tilacoide. Este proceso es catalizado por el manganeso (Mn) en el complejo de escisión de agua (OEC), liberando O_2 (uno de los productos primarios del PS II). El electrón de la feofitina pasa a la plastoquinona (PQ). El complejo citocromo *b6f* recibe electrones de la plastoquinona y cataliza un ciclo Q tilacoidal, produciéndose también, por tanto, translocación de protones (bombeo de H^+) hacia el lumen del tilacoide para generar la fuerza protón-motriz. Por lo tanto, el lumen del tilacoide se convierte en el lado con la concentración más alta de H+. Posteriormente, el citocromo *b6f* transfiere el e^- a la plastocianina (PC), que es el transportador móvil que conecta físicamente el PS II con el PS I.
- Fotosistema I (PS I) - P700. El $P700^+$ (oxidado por la luz) es rellenado por el e^- transportado por la plastocianina. El e^- pasa por una serie de aceptores hasta la ferredoxina (Fd). Finalmente, la enzima ferredoxina-$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR) utiliza el e^- de la Fd para reducir el $NADP^+$ a NADPH (el segundo producto primario), que se utilizará en el ciclo de Calvin (fase oscura).

El rendimiento de la fotofosforilación no cíclica genera una relación de aproximadamente 1.5 ATP por cada 1 NADPH. Si el ciclo de Calvin se detiene (p. ej. por falta de CO_2), los productos de la fase lumínica, ATP y NADPH, se acumularían en el estroma, lo que detendría el flujo electrónico por falta de aceptores ($NADP^+$ y ADP).

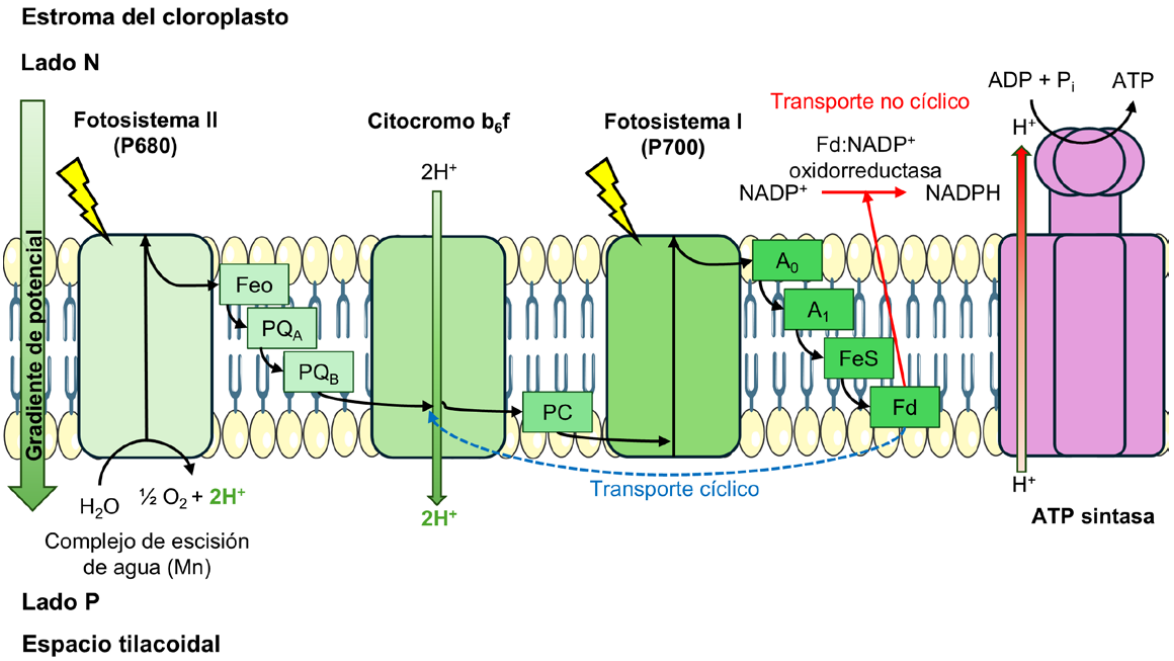


Figura 6.3. **Fase luminosa de la fotosíntesis: esquema en Z y fotofosforilación**. *Representación del transporte electrónico en la membrana tilacoidal. Se muestra la fotólisis del agua en el Fotosistema II (P680), el flujo de electrones a través del complejo citocromo b_6f y la excitación final en el Fotosistema I (P700) para reducir NADP⁺ a NADPH (transporte no cíclico). Se diferencia el transporte cíclico de electrones (línea discontinua azul) y la generación del gradiente de protones (H^+) hacia el espacio tilacoidal para la síntesis de ATP mediante la ATP sintasa.*

6.8. Flujo cíclico de electrones. Fotofosforilación

Si bien el flujo electrónico no cíclico genera ATP y NADPH en una proporción de aproximadamente 1.5:1, el ciclo de Calvin (fase oscura) a menudo requiere más ATP de lo que esta proporción proporciona. Para satisfacer esta demanda de energía adicional, los cloroplastos activan el flujo electrónico cíclico. Esta ruta se activa bajo condiciones de alta concentración de NADPH (cuando la célula ya tiene suficiente poder reductor y el ciclo de Calvin está saturado).

El flujo cíclico es una ruta simplificada que tiene como única finalidad generar ATP adicional (fotofosforilación) sin producir NADPH ni liberar O_2. En este solo participa el fotosistema I (PS I) (P700); el PS II y la escisión del agua se evitan.

- El electrón que sale del PS I y es aceptado por la ferredoxina (Fd) se desvía de la Fd:NADP⁺ oxidorreductasa (FNR). En su lugar, la Fd reducida transfiere el electrón de vuelta al complejo citocromo *b6f* a través de la plastoquinona (PQ).
- El electrón completa el circuito regresando al P700⁺ a través del complejo *b6f* y la plastocianina (PC). El paso del electrón por el complejo *b6f* bombea H^+ hacia el lumen, generando el Δp que es utilizado por la ATP sintasa para sintetizar ATP.

El flujo cíclico, al generar solo ATP, permite ajustar la relación ATP:NADPH para cumplir con los requerimientos estequiométricos del ciclo de Calvin.

Tanto en la mitocondria como en el cloroplasto, la ATP sintasa es termodinámicamente reversible. Por tanto, es posible que la ATP sintasa invierta su función y actúe como una ATPasa (hidrolizando ATP a ADP+Pi) para bombear protones en contra del gradiente (ΔG de hidrólisis de ATP es suficiente para impulsar el bombeo). En condiciones específicas, como cuando la CTE está inhibida o en ciertas bacterias que requieren mantener el Δp para otras funciones (p. ej. transporte), la hidrólisis de ATP se utiliza para mantener la fuerza protón-motriz a costa de la energía celular. Se observa una disipación de ATP y un aumento de ADP y Pi en el lado donde ocurre la hidrólisis (matriz o citosol bacteriano).

Finalmente, es crucial recordar que la eficiencia de la fotofosforilación en el cloroplasto también se ve afectada por factores iónicos. El Mg^{2+} es esencial para neutralizar parte de la carga positiva (ΔΨ) generada por el alto pH en el lumen. Su déficit reduciría el ΔpH útil, disminuyendo la eficiencia de la ATP sintasa.

6.9. Fotosíntesis bacteriana

La fotosíntesis bacteriana difiere fundamentalmente de la vegetal en que es predominantemente anoxigénica; es decir, no utiliza agua (H_2O) como dador de electrones y, por lo tanto, no produce oxígeno (O_2). En su lugar, utilizan dadores de electrones con un potencial de reducción más negativo (p. ej., sulfuro de hidrógeno, H_2S) o compuestos orgánicos.

La mayoría de las bacterias fotosintéticas, como las bacterias purpúreas, solo poseen un tipo de fotosistema, pero no todas las bacterias anoxigénicas son iguales. Las purpúreas tienen un fotosistema tipo PSII (centros de Fe-Quinona), mientras que las verdes del azufre tienen un fotosistema tipo PSI (centros de Fe-S). Esto explica por qué las verdes pueden reducir NAD^+ directamente y las purpúreas no. En las bacterias purpúreas encontramos un pigmento llamado bacterioclorofila *a* (P870), que absorbe en el infrarrojo cercano. Esto permite a estas bacterias vivir en nichos ecológicos (zonas profundas) donde la luz visible ya ha sido absorbida por algas o plantas superiores.

Al tener un solo fotosistema, realizan predominantemente fotofosforilación cíclica: la luz excita el P870, que expulsa un electrón. Este electrón regresa al $P870^+$ oxidado (completando un ciclo) después de pasar por una cadena de transporte que incluye un complejo citocromo y un transportador lipofílico (como la ubiquinona o plastoquinona). Este flujo cíclico bombea protones y genera el Δp, que es utilizado por la ATP sintasa para sintetizar ATP.

Funcionalmente, el ciclo es similar al ciclo Q mitocondrial o tilacoidal, ya que la ubiquinona (Q) media la transferencia electrónica a través de la membrana, contribuyendo a la fuerza protón-motriz.

Como no realizan flujo no cíclico completo, la reducción de NAD^+ a NADH (o $NADP^+$ a NADPH) para la biosíntesis no es directa. Para obtener el poder reductor, utilizan dos mecanismos principales:

- Dadores alternativos: algunas bacterias (como las verdes del azufre) utilizan dadores de electrones con un E_0 suficientemente negativo (p. ej. H_2S) que puede reducir directamente el NAD^+.

- Reducción inversa de electrones (reverse electron flow): cuando el dador de electrones es insuficiente o tiene un potencial más positivo, la bacteria emplea la energía del ATP generado cíclicamente para forzar a los electrones a fluir "hacia atrás" (en contra de su gradiente de potencial redox) y reducir el NAD^+ a NADH.

La fotosíntesis bacteriana anoxigénica no tiene equivalente funcional al complejo IV mitocondrial, ya que no consumen O_2. Los carotenoides desempeñan un papel crítico en la fotoprotección de estos organismos, protegiendo los centros de reacción del daño oxidativo causado por la luz intensa. Al igual que en la mitocondria o el cloroplasto, la inhibición de la ATP sintasa en estas bacterias provoca la acumulación del Δp, lo que a su vez ralentiza el flujo cíclico por retroinhibición.

TEMA 6. PREGUNTAS TIPO TEST

6.1. Organización y funcionamiento de la cadena de transporte electrónico

6.1.1. (B6). Diseñe un sistema de transferencia electrónica artificial que se base únicamente en la capacidad de transferir electrones de uno en uno para minimizar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). ¿Qué características debe tener el sistema?

a) Debe incluir centros metálicos (Fe o Cu) que cambien su estado de oxidación (p. ej., Fe^{2+}/Fe^{3+})

b) Debe incluir grupos hemo o proteínas hierro-azufre (Fe-S) como transportadores

c) Debe evitar transportadores de cobre (Cu), ya que son propensos a formar ROS

d) Debe evitar el uso de transportadores flavínicos (FMN/FAD) o quinonas (Q) en el segmento de un solo electrón

e) Debe evitar el uso de citocromos tipo *c*

6.1.2. (B5). La ubiquinona es capaz de aceptar 2 electrones y 2 protones, y liberar ambos. Evalúe la importancia de esta propiedad en la CTE mitocondrial.

a) Actúa como un puente móvil entre los complejos I/II/G3PDH y el complejo III

b) Permite el transporte de protones de la matriz al espacio intermembrana durante su ciclo de reducción y oxidación

c) Es un inhibidor competitivo del complejo II

d) Su capacidad de aceptar dos electrones simultáneamente favorece el ciclo Q y sintoniza la transferencia con los citocromos de 1 electrón

e) Es el aceptor final de electrones en la cadena respiratoria

6.1.3. (B5). La ubiquinona (CoQ) posee una cola isoprenoide liposoluble. Evalúe cómo la presencia de esta cola define el mecanismo y el rol de la CoQ en la CTE.

a) Permite su rápida difusión lateral en el entorno hidrofóbico de la bicapa lipídica (*pool* de CoQ)

b) La cola isoprenoide actúa como un sitio de unión para el oxígeno

c) Asegura que la transferencia electrónica ocurra en la membrana, acoplando la oxidación de NADH/$FADH_2$ a la entrega de electrones al complejo III

d) La liberación de protones ocurre hacia el espacio intermembrana (lado P) al oxidarse el ubiquinol (QH_2) en el ciclo Q

e) La cola le permite unirse covalentemente a los centros Fe-S del complejo III

6.1.4. (B3). Considerando los pares redox NO_3^- + 2 H^+ + $2e^-$ → NO_2^- + H_2O (E_0' = +0,42 V) y ubiquinona + $2H^+$ + $2e^-$ → ubiquinol (E_0' = + 0,05 V), identifique los componentes correctos de la reacción y la transferencia.

a) La reacción global es energéticamente desfavorable (ΔG > 0)

b) El ubiquinol (QH_2) actúa como agente reductor y dona electrones

c) Los electrones se transferirán del par del NO_3^- (E_0' más positivo) al par de la ubiquinona

d) Los electrones se transferirán del par de la ubiquinona (E_0' más negativo) al par del NO_3^- (E_0' más positivo)

e) La reacción espontánea global es: ubiquinol + NO_3^- + $2H_{matriz}^+$ → ubiquinona + NO_2^- + H_2O

6.1.5. (B4). Considerando los pares redox FAD + $2H^+$ +$2e^-$ → $FADH_2$ (E_0' = -0,22 V) y piruvato + $2H^+$ + $2e^-$ → lactato (E_0' = - 0,19 V), analice las consecuencias bioquímicas de una posible reacción espontánea.

a) La reacción sería inhibida por el $FADH_2$

b) El $FADH_2$ actúa como agente reductor y dona electrones al piruvato (aceptor)

c) El FAD/$FADH_2$ es el par con mayor potencial de reducción (E_0')

d) El piruvato se reduce a lactato, mientras el $FADH_2$ se oxida a FAD

e) La transferencia de electrones se produce del par del FAD (E_0' más negativo) al par del piruvato (E_0' más positivo)

6.1.6. (B3). Considerando los pares redox FAD + $2H^+$ +$2e^-$ → $FADH_2$ (E_0' = -0,22 V) y piruvato + $2H^+$ + $2e^-$ → lactato (E_0' = - 0,19 V), ¿cuál es el par reductor y qué compuesto es el agente oxidante?

a) Par piruvato/lactato, piruvato como agente oxidante

b) Par FAD/$FADH_2$, $FADH_2$ como agente oxidante

c) Par FAD/$FADH_2$, piruvato como agente oxidante

d) Par piruvato/lactato, $FADH_2$ como agente oxidante

e) Par $FADH_2$/piruvato, piruvato como agente oxidante

6.1.7. (B2). ¿Cuáles de las siguientes vías permiten la reducción de la ubiquinona en la cadena de transporte electrónico mitocondrial?

a) Complejo III

b) Complejo I

c) Complejo IV

d) Complejo II

e) Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa

6.1.8. (B5). Un inhibidor reversible y específico del citocromo b del complejo III es añadido a mitocondrias activas. Evalúe las consecuencias inmediatas de este bloqueo en el ciclo Q y la CTE.

a) Se acumularía el ubiquinol reducido (QH_2) en la membrana por imposibilidad de transferir electrones al complejo III

b) El NADH se consumiría rápidamente debido a la aceleración del complejo I

c) El citocromo c permanecería en su forma oxidada (Fe^{3+}) ya que no recibiría electrones del complejo III

d) La síntesis de ATP aumentaría debido al gradiente de protones máximo

e) La transferencia electrónica desde el complejo I y II se detendría por acumulación del producto (QH_2) y falta de aceptor oxidado

6.1.9. (B1). ¿Cuáles son los sustratos tras un ciclo Q completo?

a) $QH_2 + 2H^+_N$ + cyt c_1 (ox)

b) $Q + 4H^+_P + 2$ cyt c_1 (red)

c) $Q + 4H^+_N + 2$ cyt c_1 (red)

d) $QH_2 + 2$ cyt c_1 (ox) + $2H^+_N$

e) $Q + 2H^+_P + QH_2$ + cyt c_1 (red)

6.1.10. (B1). ¿Cuáles son los productos, en la ecuación neta, tras un ciclo Q?

a) $QH_2 + 2H^+_N$ + cyt c_1 (ox)

b) $Q + 4H^+_P + 2$ cyt c_1 (red)

c) $Q + 4H^+_N + 2$ cyt c_1 (red)

d) $QH_2 + {}^*Q^- + 2H^+_N$ + cyt c_1 (ox)

e) $Q + 2H^+_P + QH_2$ + cyt c_1 (red)

6.1.11. (B2). Indique las afirmaciones verdaderas sobre el ciclo Q en el complejo III (citocromo bc_1).

a) Permite la translocación de protones hacia el lado P (espacio intermembrana mitocondrial)

b) Es el punto donde el NADH cede sus electrones directamente al complejo III

c) Sirve para sintonizar la transferencia electrónica entre moléculas capaces de aceptar y transferir dos electrones y las que son capaces de aceptar y transferir un electrón

d) Permite la transferencia electrónica desde el ubiquinol (QH_2) a los citocromos del complejo III, consumiendo dos moléculas de citocromo *c* por QH_2 oxidado

e) El intermediario semirreducido (semiquinona) es el único que participa

6.1.12. (B6). Diseñe la secuencia más correcta y completa de transferencia electrónica desde el NADH hasta el aceptor final (O_2), identificando los transportadores clave.

a) NADH → FAD → Fe-S → CoQ → cyt *b* → Fe-S → cyt *c1* → cyt *c* → cyt *a* → cyt a_3 → O_2

b) El NADH cede electrones a la flavina mononucleótido (FMN) en el complejo I

c) El citocromo c actúa como transportador móvil soluble para entregar electrones del complejo III al complejo IV

d) La secuencia general de complejos es: I (o II) → CoQ → III → citocromo *c* → IV

e) El $FADH_2$ entra en el complejo I y sigue la misma ruta que el NADH

6.1.13. (B1). ¿Cuál es el sitio catalítico del complejo IV?

a) El centro de a_3

b) El centro de CuB

c) El centro de a_3-CuA

d) El centro de a_3-CuB

e) El centro de Fe-Cu

6.1.14. (B1). ¿Qué hemo del complejo III acepta, en el sitio Q_P, el segundo electrón del ubiquinol y lo conduce hacia el sitio Q_N durante el ciclo Q?

a) Citocromo *a*

b) Citocromo *b*

c) Citocromo b_L

d) Citocromo *c*

e) Centro Fe-S de Rieske

6.1.15. (B2). ¿Cuál es la función del Mn (manganeso) en la CTE mitocondrial?

a) Aceptar electrones del citocromo *c*

b) Ayudar en el bombeo de protones a través de la membrana

c) Formar el sitio de unión al O_2

d) No participa en el complejo IV; es esencial en el complejo de escisión de agua (OEC) del PSII fotosintético

e) Transportar protones fuera de la matriz

6.1.16. (B4). Analice las consecuencias funcionales y energéticas de la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona (Q) en el complejo I (NADH deshidrogenasa).

a) Se transfieren dos electrones a la ubiquinona, reduciéndola a ubiquinol (QH_2)

b) Se bombean dos protones hacia el espacio intermembrana por cada dos electrones transferidos

c) El cambio de energía libre liberado por la transferencia electrónica es utilizado para bombear 4 protones hacia el espacio intermembrana

d) La transferencia es energéticamente desfavorable ($\Delta G > 0$) y requiere hidrólisis de ATP

e) La FMN (flavina mononucleótido) es el primer aceptor de electrones en el complejo I

6.1.17. (B2). ¿Cuál es el destino de los protones (H^+) bombeados desde la matriz mitocondrial a través de los complejos I, III y IV?

a) Se acumulan en el citosol

b) Se acumulan en el espacio intermembrana, contribuyendo a la fuerza protón-motriz

c) Son utilizados por la glucólisis

d) Se unen directamente al O_2

e) Son consumidos por el complejo II

6.1.18. (B1). ¿Cuál es el cofactor que, dentro del complejo II, acepta electrones del succinato?

a) FAD

b) FMN

c) Citocromo *b*

d) Hemo *a*

e) Citocromo *c*

6.1.19. (B1). La forma oxidada del aceptor final de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial es:

a) NADH

b) $FADH_2$

c) O_2

d) H_2O

e) Ubiquinol (QH_2)

6.1.20. (B1). ¿Qué grupo prostético contienen los citocromos y que permiten la transferencia electrónica?

a) Grupo hemo

b) Centros Fe-S

c) FMN

d) FAD

e) Ubiquinona

6.1.21. (B1). ¿Qué complejo(s) de la cadena de transporte electrónico mitocondrial no contribuye(n) a la generación del gradiente de protones?

a) Complejo II

b) Complejo I

c) Complejo III

d) Complejo IV

e) ATP sintasa

6.1.22. (B1). ¿Qué centro metálico es el aceptor final de electrones en el complejo IV antes de la unión del oxígeno?

a) Hemo a_3

b) CuB

c) CuA

d) Hemo b_L

e) Hemo b_H

6.1.23. (B1). ¿Cuál de los siguientes cofactores es una flavina que acepta electrones del NADH?

a) FAD

b) FMN

c) Hemo

d) Hierro-azufre

e) Coenzima Q

6.1.24. (B1). ¿Cuáles son los productos resultantes de la reducción del oxígeno en el complejo IV?

a) H^+ y O_2

b) H_2O

c) NADH

d) $FADH_2$

e) Citocromo *c* oxidado

6.1.25. (B1). ¿Qué intermediarios del ciclo Q están involucrados en la transferencia electrónica en el complejo III?

a) QH_2

b) Q^-

c) Q

d) Citocromo *a*

e) Hemo a_3

6.1.26. (B1). ¿Qué transportador es soluble y se mueve entre el complejo III y el complejo IV?

a) Ubiquinona

b) Citocromo *c*

c) FMN

d) NADH

e) Hemo *b*

6.1.27. (B1). ¿Qué transportadores internos contiene el complejo I?

a) FMN

b) Centros Fe-S

c) Hemo

d) Citocromo *c*

e) Ubiquinona

6.1.28. (B1). ¿Qué cofactores se oxidan y se reducen en la transferencia electrónica del complejo III?

a) Hemo *b*

b) Hemo c_1

c) FMN

d) Hemo *a*

e) FAD

6.1.29. (B1). ¿Cuáles son las funciones del complejo IV (citocromo c oxidasa)?

a) Reducir el O_2 a H_2O

b) Oxidación de NADH

c) Bombear protones

d) Oxidación del citocromo *c*

e) Reducción de ubiquinona

6.1.30. (B1). ¿Qué molécula cede electrones al complejo III en la segunda mitad del ciclo Q?

a) Citocromo *c*

b) Ubiquinol (QH_2)

c) Centro Fe-S

d) Citocromo c_1

e) Citocromo *a*

6.1.31. (B1). ¿Qué centros de la cadena de transporte electrónico son capaces de transferir un único electrón?

a) Citocromos

b) Centros Fe-S

c) Cobre (Cu)

d) FAD

e) Ubiquinona

6.1.32. (B1). ¿Qué ocurre con la energía liberada durante la transferencia de electrones a través de la CTE?

a) Se utiliza para bombear protones al espacio intermembrana

b) Se acumula como calor

c) Se usa directamente para sintetizar ATP

d) Se utiliza para oxidar el NADH

e) Se usa para reducir el agua

6.2. Mecanismo quimiosmótico

6.2.1. (B4). En un paciente con intoxicación por cianuro, que bloquea el complejo IV de la cadena respiratoria, ¿qué consecuencias metabólicas inmediatas se esperan?

a) Acumulación de NADH

b) Disminución de consumo de oxígeno

c) Aumento de síntesis de ATP mitocondrial

d) Estimulación de la glucólisis anaerobia

e) Mayor producción de CO_2

6.2.2. (B4). Una cepa bacteriana mutante carece de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (principal fuente de NADPH). ¿Qué consecuencia tendría en su metabolismo?

a) Aumento de β-oxidación

b) Defecto en biosíntesis de ácidos grasos

c) Mayor susceptibilidad al estrés oxidativo

d) Producción aumentada de ATP

e) Acumulación de radicales libres

6.2.3. (B4). Si un fármaco aumenta la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a protones (H^+) de forma inespecífica, analice las consecuencias a nivel de fuerza protón-motriz y producción de energía.

a) Se desacoplará la fosforilación oxidativa

b) Disminuirá la síntesis de ATP

c) La cadena transportadora se detendrá

d) Se liberará energía en forma de calor

e) La CTE se ralentizará porque no hay protones disponibles

6.2.4. (B2). ¿De dónde procede la energía necesaria para la translocación de protones que ocurre en la cadena de transporte electrónico mitocondrial?

a) De la hidrólisis del ATP y otras moléculas con alta carga energética

b) De la transferencia electrónica desde una pareja redox a otra de potencial de reducción más positivo

c) De la transferencia electrónica desde una pareja redox a otra de potencial de reducción más negativo

d) De la transferencia electrónica desde una pareja redox a otra de potencial de reducción menor

e) De la energía solar

6.2.5. (B3). ¿Qué factor o componente es directamente responsable de la fuerza protón-motriz (Δp) que impulsa la síntesis de ATP?

a) La alta concentración de NADH en la matriz mitocondrial

b) La diferencia de potencial eléctrico (ΔΨ) a través de la membrana mitocondrial interna

c) La diferencia de potencial redox entre O_2 y NADH

d) El gradiente de pH (ΔpH) a través de la membrana mitocondrial interna

e) La rotenona y el cianuro

6.2.6. (B4). ¿Cómo se relaciona el complejo IV (citocromo *c* oxidasa) con la fuerza protón-motriz (Δp) y el oxígeno?

a) El complejo IV consume 4 electrones y 4 protones (H^+) de la matriz para reducir O_2 a 2 H_2O

b) Bombea 8 protones por cada molécula de O_2 reducida, contribuyendo al Δp

c) Es el principal punto de regulación por ATP y ADP en la CTE

d) Utiliza el cambio de energía libre de la reducción del O_2 para bombear 2 protones por cada ½ O_2 consumido (además de los 2 H^+ químicos)

e) Solo es activo cuando el O_2 está a baja concentración

6.2.7. (B5). En un experimento, se mide la CTE mitocondrial en Estado 4 (CTE funcionando muy lentamente, ADP bajo o ausente y gradiente de protones máximo, con una alta acumulación de protones en el espacio intermembrana). ¿Qué se esperaría observar al evaluar el efecto de la adición de un desacoplante (p. ej., DNP)?

a) La CTE se detiene, ya que DNP es un inhibidor de la ATP sintasa

b) El gradiente de protones (ΔpH) aumenta al máximo

c) La tasa de consumo de O_2 (actividad de la CTE) aumentaría drásticamente, ya que DNP elimina la retroinhibición del Δp

d) La síntesis de ATP se mantendría en cero o disminuiría, ya que el Δp se disipa

e) El cociente P/O disminuiría significativamente, ya que el consumo de O_2 se desacopla de la producción de ATP

6.2.8. (B2). ¿Cuál es la principal diferencia de potencial eléctrico (ΔΨ) generada por el bombeo de protones a través de la membrana mitocondrial interna?

a) El lado P (espacio intermembrana) es más negativo que el lado N (matriz)

b) El lado P (espacio intermembrana) es más positivo que el lado N (matriz)

c) No hay diferencia de potencial, solo gradiente de pH

d) El potencial eléctrico es mayoritariamente responsable del gradiente de pH

e) El potencial eléctrico es la fuerza impulsora de la CTE

6.2.9. (B2). ¿Qué condición es necesaria para que la fuerza protón-motriz (Δp) impulse la síntesis de ATP?

a) Que la membrana sea permeable a iones Na^+

b) Que la membrana mitocondrial interna sea impermeable a protones (H^+)

c) Que el ADP se encuentre solo en el lado P

d) Que la CTE esté inhibida

e) Que se añada un desacoplante

6.2.10. (B2). ¿Cómo se define el Estado 3 (Activo) de la fosforilación oxidativa?

a) Cuando el O_2 es escaso

b) Cuando hay mucho ATP y poco ADP

c) Cuando la CTE está activa y hay sustrato (NADH/succinato) y aceptor (ADP/P_i) disponibles

d) Cuando se añade oligomicina

e) Cuando el gradiente de protones es máximo

6.2.11. (B4). Analice cómo la termogenina (UCP1) afecta el cociente P/O (moles de ATP sintetizados/átomos de O consumidos) en una célula de tejido adiposo pardo (TAP).

a) Aumenta el P/O porque aumenta la velocidad de la CTE

b) Disminuye el P/O porque desacopla la síntesis de ATP del consumo de O_2, permitiendo que la CTE funcione sin generar ATP

c) Aumenta el P/O porque UCP1 consume directamente el O_2

d) Mantiene el P/O constante, solo consume el gradiente de forma diferente

e) El P/O no es medible en presencia de UCP1

6.2.12. (B5). ¿Por qué la deficiencia de oxígeno (hipoxia) es el factor limitante más crítico en la respiración celular eucariota, a pesar de que la CTE también requiere sustratos como NADH y ADP?

a) El NADH se acumula y se oxida por la lanzadera del malato-aspartato

b) El O_2 es el aceptor final de electrones con el potencial redox más alto; su ausencia paraliza el complejo IV y, por retroacción, toda la CTE y el ciclo de Krebs

c) La falta de O_2 inhibe la ATP sintasa

d) La falta de O_2 inhibe el complejo I

e) El O_2 se necesita para la síntesis de ADP

6.2.13. (B6). Diseñe una medida terapéutica de emergencia para una intoxicación aguda por inhibidores de la CTE (como cianuro o rotenona) que sea independiente de la síntesis de ATP mitocondrial.

a) Suministrar grandes cantidades de ATP exógeno para reemplazar la producción mitocondrial

b) Administrar antídotos que capten el cianuro (p. ej., hidroxocobalamina) o, para la rotenona, sustratos que cedan electrones después del complejo I (p. ej., succinato)

c) Forzar la reoxidación del NADH mediante vías metabólicas secundarias de emergencia (p. ej., estimulación de la glucólisis para producir lactato)

d) Aplicar un desacoplante como el DNP para forzar la reanudación de la CTE

e) Oxigenar al paciente con oxígeno al 100% como medida de soporte

6.2.14. (B3). Para que la ATP sintasa funcione, el ADP y el fosfato (P_i) deben ingresar a la matriz mitocondrial. ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre este transporte son ciertas?

a) El transportador de fosfato (P_i) es electrogénico y se impulsa por el gradiente de potencial eléctrico ($\Delta\Psi$)

b) El transportador de fosfato P_i es un simporte de H^+/P_i que aprovecha el gradiente de pH (los protones que ingresan) para mover el fosfato

c) La translocasa de adenilato (ANT) transporta ADP_3^- desde la matriz hacia el citosol

d) La translocasa de adenilato (ANT) es una proteína antiporte que intercambia ADP_3^- (citosol) por ATP^{4-} (matriz), consumiendo parte del potencial eléctrico

e) Este transporte es energéticamente neutro

6.3. Estructura y mecanismo de acción de la ATP sintasa

6.3.1. (B2). En cuanto al mecanismo de acción de la ATP sintasa…

a) La entrada de 3 H^+ del lado P al lado N hace que gire el esferoide a_3-β_3

b) La entrada de 3 H^+ del lado P al lado N hace que gire el cilindro de subunidades *c*

c) La entrada de 3 H^+ del lado N al lado P hace que gire el cilindro de subunidades *c*

d) El paso de 3 H^+ provoca una rotación de 120º de la subunidad γ

e) Los sitios de unión al ADP+P_i y ATP se encuentran en las subunidades β

6.3.2. (B2). En cuanto a la regulación de la fosforilación oxidativa…

a) Se reprimirá con altas concentraciones de ATP (o carga energética)

b) El aumento de pirúvico y láctico inhibe la actividad ATPasa de la ATP sintasa

c) Se inducirá con bajas concentraciones de ADP (o carga energética)

d) Se favorecerá la actividad ATPasa por polimerización y unión a dos ATP sintasas de IF_1

e) Se impedirá la actividad ATPasa por la dimerización y unión a dos ATP sintasas de IF_1

6.3.3. (B1). ¿En qué parte del complejo F_0F_1 (ATP sintasa) tiene lugar el proceso catalítico de la síntesis de ATP?

a) En el cilindro c de F_0

b) En las subunidades β del esferoide F_1

c) En la subunidad a de F_0

d) En el tallo γ

e) En la subunidad δ de F_1

6.3.4. (B2). ¿Cuál es la función principal de la subunidad γ (gamma) de la ATP sintasa?

a) Proporcionar el canal de entrada para los protones

b) Contener los sitios catalíticos que unen ADP y P_i

c) Actuar como el eje rotatorio que traduce el movimiento del cilindro *c* en cambios conformacionales en los sitios catalíticos (subunidades β)

d) Anclar el esferoide F_1 a la membrana

e) Inhibir la actividad ATPasa en condiciones de hipoxia

6.3.5. (B5). Evalúe el mecanismo de síntesis de ATP de la ATP sintasa respecto a su eficiencia termodinámica.

a) El gradiente de protones proporciona la energía suficiente para la síntesis de ATP en el sitio activo

b) La energía de la rotación del eje γ se usa primariamente para forzar la liberación del ATP ya sintetizado de la subunidad β

c) La síntesis real (unión ADP+P_i) se logra en la conformación «tensa» (tight) sin requerir una gran entrada de energía en ese paso catalítico

d) La ATP sintasa es una máquina molecular rotatoria que convierte la energía del Δp en energía mecánica, y luego en energía química

e) La síntesis de ATP está acoplada a la hidrólisis de GTP en la matriz

6.3.6. (B2). ¿Qué subunidades de la ATP sintasa (F_0F_1) forman la parte que está fija y no rota (estátor)?

a) Subunidades β y subunidades a

b) Cilindro *c*

c) Subunidades β y subunidades γ

d) La subunidad a de F_0 y el tallo que une F_1 a F_0

e) Subunidades a y cilindro *c*

6.3.7 (B1). ¿Qué es el cilindro *c* de la ATP sintasa?

a) Una subunidad que rota en la membrana

b) Una subunidad que hidroliza ATP

c) Una subunidad que bombea electrones

d) La subunidad a de F_0

e) El eje central de F_1

6.3.8 (B2). ¿Qué ocurre con la energía que mueve el rotor (cilindro *c* y eje gamma) de la ATP sintasa?

a) Convierte la conformación de la subunidad beta de suelta a tensa, y de tensa a abierta

b) Se usa para fosforilar directamente el ADP

c) Se disipa en forma de calor

d) Se utiliza para oxidar el NADH

e) Se usa para desfosforilar el ATP

6.3.9 (B1). ¿Qué estado conformacional de la subunidad beta (β) de la ATP sintasa favorece la liberación del ATP?

a) Abierta (open)

b) Suelta (loose)

c) Tensa (tight)

d) Cerrada (closed)

e) Semiabierta

6.3.10. (B1). ¿Qué es la oligomicina?

a) Un desacoplante

b) Un inhibidor de la ATP sintasa que bloquea el canal de protones de F0

c) Un inhibidor del complejo I

d) Un inhibidor del complejo IV

e) Un transportador de electrones

6.3.11. (B2). ¿Qué consecuencia tiene la inhibición de la translocación de ATP/ADP a través de la membrana mitocondrial interna?

a) Aumenta la síntesis de ATP

b) Disminuye la síntesis de ATP al no disponer F1 de sustrato (ADP) en la matriz

c) Aumenta la carga energética citosólica

d) Se acumula NADH

e) Se consume más oxígeno

6.3.12. (B2). ¿Cuáles son los productos y su ubicación final tras la hidrólisis de ATP por la ATP sintasa (actividad ATPasa)?

a) ADP y P_i liberados en el lado N (matriz)

b) ATP liberado en el lado P

c) H^+ bombeados del lado P al lado N

d) ADP y P_i liberados en el lado P

e) Solo ADP liberado en la matriz

6.3.13. (B1). ¿Qué subunidades forman parte del estátor de la ATP sintasa?

a) a

b) b

c) δ

d) c

e) γ

6.4. Inhibidores y desacoplantes de la cadena transportadora de electrones

6.4.1. (B3). Un cultivo bacteriano crece en condiciones de alta disponibilidad de oxígeno pero con un inhibidor de la ATP sintasa. ¿Qué ocurrirá?

a) Se acumulará un gradiente de protones en la membrana

b) Disminuirá la producción de ATP

c) Se incrementará la oxidación de NADH sin generar ATP

d) Se estimulará la síntesis de glucógeno

e) Se reducirá el consumo de oxígeno

6.4.2. (B4). Si se administra un inhibidor de la ATP sintasa en células eucariotas, analice las consecuencias inmediatas sobre la fosforilación oxidativa y la CTE

a) Disminuirá drásticamente la síntesis de ATP al bloquearse la entrada de protones a la matriz

b) Aumentará el gradiente de protones (Δp) en la mitocondria, lo que ralentiza la CTE

c) Se acelerará la cadena transportadora de electrones para compensar la falta de ATP

d) Aumentará la carga energética citosólica y la mitocondrial

e) Se acumularán NADH y $FADH_2$ en la matriz debido a la ralentización de la CTE

6.4.3. (B4). Si se bloquea el complejo I (NADH deshidrogenasa) de la cadena respiratoria mitocondrial, analice las consecuencias a nivel de transporte electrónico y energía.

a) Se reduce la reoxidación de NADH, lo que detiene el ciclo de Krebs y otras rutas productoras de NADH

b) La reoxidación de $FADH_2$ también se detiene

c) Disminuye la síntesis de ATP mitocondrial, dado que la principal fuente de electrones está bloqueada

d) Disminuye el consumo de oxígeno porque hay menos electrones fluyendo hacia el complejo IV

e) El gradiente de protones aumenta

6.4.4. (B4). Se diseña un experimento con un inhibidor específico del complejo IV (citocromo *c* oxidasa). Analice las consecuencias metabólicas anticipadas al momento de la inhibición.

a) El consumo de O_2 se acelera debido a la acumulación de electrones

b) Acumulación de NADH y $FADH_2$ ya que la CTE se detiene y no pueden reoxidarse

c) Disminución del consumo de O_2 ya que el aceptor final está bloqueado

d) Aumento en la concentración de citocromo c oxidado

e) Parálisis de la fosforilación oxidativa por cese del bombeo de protones y del flujo electrónico

6.4.5. (B1). ¿Qué compuesto inhibe específicamente la transferencia de electrones del citocromo a al O_2 en el complejo IV?

a) Rotenona

b) Oligomicina

c) Dinitrofenol (DNP)

d) Cianuro (CN^-)

e) Antimicina A

6.4.6. (B2). El dinitrofenol (DNP) es un desacoplante químico de la fosforilación oxidativa. ¿Cuál es su mecanismo de acción?

a) Bloquea la transferencia de electrones entre el complejo III y el IV

b) Transporta protones (H^+) a través de la membrana mitocondrial interna disipando el gradiente de pH y el $\Delta\Psi$

c) Inhibe la rotación de la subunidad F1 de la ATP sintasa

d) Bloquea la oxidación de NADH en el complejo I

e) Actúa como aceptor final de electrones en lugar del O_2

6.4.7. (B4). Se añade oligomicina (inhibidor de la ATP sintasa) a mitocondrias en Estado 3 (con ADP disponible). Analice las consecuencias cuantitativas e indique el posible rescate experimental.

a) La tasa de consumo de O_2 permanece igual, pero el ATP disminuye

b) El gradiente de protones disminuye a cero

c) La tasa de consumo de O_2 disminuirá drásticamente (pasando al Estado 4) debido al incremento del gradiente de protones (retroinhibición)

d) La adición posterior de un desacoplante (p. ej., DNP) restauraría el consumo de O_2, ya que disipa el gradiente acumulado

e) La ATP sintasa queda inhibida por bloqueo del canal de protones (F_0) impidiendo el retorno de H^+ a la matriz

6.4.8. (B5). En el contexto de la termogénesis sin temblor en el tejido adiposo pardo (TAP), evalúe el papel de la proteína UCP1 (termogenina).

a) UCP1 es un inhibidor que bloquea la ATP sintasa para evitar la síntesis de ATP

b) UCP1 es un desacoplante fisiológico que permite el reingreso de protones a la matriz, disipando el Δp y liberando energía como calor

c) UCP1 aumenta la eficiencia del ciclo de Krebs para producir más NADH

d) Su activación es crítica para la regulación de la temperatura en neonatos y animales que hibernan al generar calor

e) Al disipar el Δp, la actividad de la CTE (consumo de O_2) se mantiene alta, pero el cociente P/O disminuye a casi cero

6.4.9. (B3). El monóxido de carbono (CO) es un gas que actúa como inhibidor de la CTE. ¿Cuál es su mecanismo y consecuencia principal?

a) Inhibe el complejo I (NADH deshidrogenasa), causando acumulación de NADH

b) Compite con el O_2 por el sitio de unión en el complejo IV (citocromo c oxidasa), bloqueando la reducción del O_2 y deteniendo toda la CTE

c) Desacopla la fosforilación oxidativa al transportar protones

d) El bloqueo de la CTE resulta en una rápida disminución de ATP y la muerte celular

e) Inhibe el ciclo Q en el complejo III

6.4.10. (B2). ¿Qué inhibidor de la CTE se une específicamente al centro Q_N (Q_i) del complejo III, bloqueando el ciclo Q?

a) Rotenona

b) Oligomicina

c) Cianuro

d) Antimicina A

e) DNP

6.4.11. (B1). ¿Qué inhibidor se dirige al complejo I (NADH deshidrogenasa)?

a) Cianuro

b) Antimicina A

c) Rotenona

d) Oligomicina

e) DNP

6.4.12. (B2). ¿Cuál es la consecuencia directa de un desacoplante sobre la temperatura corporal?

a) Aumento de la temperatura (calor) debido a la disipación del gradiente de protones

b) Disminución de la temperatura debido al cese de la síntesis de ATP

c) La temperatura permanece constante

d) Solo afecta a la temperatura en el tejido adiposo pardo

e) Disminución de la actividad del ciclo de Krebs

6.5. Sistemas de lanzadera

6.5.1. (B2). ¿En qué órgano(s) se obtendrá(n) un(os) mayor(es) rendimiento(s) energético(s) y por qué?

a) En el cerebro, por el uso de la lanzadera del glicerol-3-fosfato, que da lugar a $FADH_2$

b) En el riñón, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a NADH

c) En el corazón, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a NADH

d) En el músculo esquelético, por el uso de la lanzadera del glicerol-3-fosfato, que da lugar a $FADH_2$

e) En el músculo esquelético, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a $FADH_2$

6.5.2. (B3). ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones sobre la lanzadera malato-aspartato son ciertas?

a) En el citoplasma, el oxalacetato se reduce a malato, que puede atravesar la membrana mitocondrial

b) Una vez dentro de las mitocondrias, el malato se oxida a oxalacetato, regenerando NADH en la matriz

c) El aspartato se convierte en oxalacetato en el citoplasma, que luego cruza la membrana mitocondrial

d) La lanzadera malato-aspartato es el mecanismo principal para transportar ATP fuera de las mitocondrias

e) La lanzadera malato-aspartato se utiliza para transportar el NADH producido en el citoplasma a las mitocondrias

6.5.3. (B4). ¿Cuántos ATP se formarán a partir de una molécula de glucosa tras llevarse a cabo la glucólisis, oxidación del piruvato, ciclo de Krebs y cadena de transporte electrónico en músculo esquelético e hígado?

a) 35 y 37, respectivamente

b) 36 y 34, respectivamente

c) 30 y 32, respectivamente

d) 32 y 30, respectivamente

e) 34 y 36, respectivamente

6.5.4. (B2). ¿En qué órgano(s) se obtendrá(n) un(os) menor(es) rendimiento(s) energético(s) y por qué?

a) En el cerebro, por el uso de la lanzadera del glicerol-3-fosfato, que da lugar a $FADH_2$

b) En el músculo esquelético, por el uso de la lanzadera del glicerol-3-fosfato, que da lugar a $FADH_2$

c) En el músculo esquelético, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a $FADH_2$

d) En el riñón, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a NADH

e) En el corazón, por el uso de la lanzadera del malato-aspartato, que da lugar a NADH

6.5.5. (B2). ¿Qué coenzima se regenera (forma oxidada) en el citosol en la reacción de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa citosólica?

a) FAD

b) NAD^+

c) $NADP^+$

d) Coenzima A

e) ubiquinona (Q)

6.5.6. (B4). Analice la diferencia en el rendimiento energético entre las lanzaderas de glicerol-3-fosfato (G3P) y malato-aspartato (MAS) para el NADH citosólico.

a) La G3P transfiere electrones al FAD de la G3P deshidrogenasa mitocondrial, que los cede a la ubiquinona, generando aproximadamente 1,5 ATP por NADH citosólico

b) La G3P es más eficiente que la MAS porque evita el paso por el complejo I

c) La MAS transfiere electrones al NAD^+ mitocondrial, entrando en el complejo I y generando aproximadamente 2,5 ATP por NADH citosólico

d) Ambas lanzaderas son igualmente eficientes en todos los tejidos del cuerpo

e) Los tejidos con mayor demanda energética (p. ej., corazón, hígado) suelen utilizar la lanzadera malato-aspartato por su mayor rendimiento de ATP

6.5.7. (B2). La glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial, parte de la lanzadera, transfiere electrones a...

a) NAD^+

b) $NADP^+$

c) citocromo *c*

d) FAD

e) coenzima A

6.5.8. (B1). ¿Qué intermediarios son necesarios para el funcionamiento de la lanzadera del glicerol-3-fosfato?

a) Dihidroxiacetona fosfato

b) Glicerol 3-fosfato

c) Oxalacetato

d) Aspartato

e) Citrulina

6.5.9. (B3). En un individuo con una mutación que inactiva la lanzadera de malato-aspartato, ¿qué ruta metabólica se activaría en el hígado para reoxidar el NADH citosólico?

a) La lanzadera del glicerol-3-fosfato, aunque con menor eficiencia

b) El ciclo de Krebs

c) La fermentación láctica, ya que el NADH citosólico no podría reoxidarse

d) La β-oxidación de ácidos grasos

e) La lanzadera de fosfato-creatina

6.6. Mecanismo molecular de la fotosíntesis

6.6.1. (B1). ¿En qué estructura se produce el ciclo Q tilacoidal?

a) Complejo II

b) Complejo III

c) Complejo citocromo b_6f

d) Fotosistema II

e) Fotosistema I

6.6.2. (B2). ¿Cuál(es) de la siguiente(s) afirmaciones es cierta en cuanto a las reacciones lumínicas?

a) Se producen únicamente transferencias por resonancia

b) El citocromo b_6f permite la conexión del fotosistema II con el I

c) El Mn es esencial en el mecanismo de reacción involucrado en la escisión del agua

d) El complejo de escisión de agua se encuentra en el fotosistema I

e) En el fotosistema I hay cantidades equivalentes de clorofila a y b

6.6.3. (B1). ¿Qué transportador soluble del lumen conecta el complejo citocromo b_6f con el fotosistema I?

a) Feofitina

b) Plastocianina

c) Complejo citocromo b_6f

d) Fotosistema P700

e) Plastoquinona B

6.6.4. (B1). ¿En cuál de los siguientes elementos de la cadena de transporte electrónico que transcurre en los cloroplastos tiene lugar la translocación de protones?

a) Fotosistema II (P680)

b) Fotosistema II (P700)

c) Plastocianina

d) Complejo citocromo b_6f

e) Fotosistema I (P700)

6.6.5. (B1). ¿Qué pigmento es la molécula central de la reacción en los centros de reacción fotosintéticos (P680 y P700)?

a) Feofitina

b) Carotenoide

c) Clorofila *b*

d) Clorofila *a*

e) Plastoquinona (PQ)

6.6.6. (B5). Evalúe los pasos esenciales y las propiedades clave para que la energía lumínica absorbida en el fotosistema II (PSII) se traduzca en flujo de electrones.

a) La clorofila a (P680) transfiere un electrón a la plastocianina directamente

b) La energía se transfiere por resonancia de los pigmentos antena hasta P680, que se excita ($P680^*$) y transfiere el electrón a la feofitina

c) El $P680^+$ oxidado es un oxidante sumamente fuerte (E_0' positivo) que debe reponer su electrón mediante la escisión fotolítica del agua

d) El manganeso (Mn) en el complejo de escisión de agua (OEC) acepta electrones del $P680^+$

e) El electrón transferido sale del PSII y se dirige hacia el complejo citocromo b_6f vía plastoquinona (PQ)

6.6.7. (B1). ¿Qué molécula acepta el electrón de alta energía directamente de $P680^*$ en el fotosistema II?

a) Feofitina

b) Plastoquinona B (PQB)

c) Plastocianina (PC)

d) Citocromo b_6f

e) Ferredoxina (Fd)

6.6.8. (B2). ¿Cuál es la principal función de los pigmentos antena (p. ej. clorofila *b* y carotenoides) en los fotosistemas?

a) Realizar la reducción del $NADP^+$

b) Capturar fotones de diferentes longitudes de onda y transferir la energía por resonancia al centro de reacción

c) Escindir moléculas de agua

d) Bombear protones al lumen del tilacoide

e) Transportar electrones entre los complejos

6.6.9. (B1). ¿Cuáles son los productos primarios del fotosistema II?

a) O_2

b) Electrones (para la CTE)

c) NADPH

d) ATP

e) H^+ en el estroma

6.6.10. (B1). ¿Qué ion metálico es esencial en el centro de reacción P700 del fotosistema I?

a) Manganeso (Mn)

b) Hierro (Fe)

c) Cobre (Cu)

d) Calcio (Ca)

e) Magnesio (Mg)

6.6.11. (B2). ¿Por qué la escisión fotolítica del agua ocurre solo en el PSII y no en el PSI?

a) El PSI no tiene pigmentos antena

b) El PSI no tiene suficiente energía

c) El $P680^+$ es un oxidante mucho más fuerte (potencial redox más positivo) que el $P700^+$ y es el único capaz de «arrancar» electrones al agua

d) El PSI solo usa el flujo cíclico

e) La luz no llega al PSI

6.6.12. (B1). ¿Qué ocurre con la energía libre de Gibbs de la reacción global de la fotosíntesis?

a) Es negativa (exergónica)

b) Es positiva (endergónica), pero está impulsada por la energía solar

c) Es cero (equilibrio)

d) Es igual a la energía libre de la reducción de $NADP^+$

e) Es igual a la energía libre de la escisión del agua

6.7. Transporte electrónico no cíclico: síntesis de NADPH

6.7.1. (B3). En el flujo electrónico no cíclico de la fotosíntesis, ¿cuáles son los productos finales primarios y cuál es su destino principal?

a) Solo ATP y O_2

b) NADPH (con alto poder reductor) y ATP (energía), que son utilizados en el ciclo de Calvin (fase oscura)

c) $FADH_2$ y ATP, que se usan para la reducción de nitrato

d) Solo O_2 como producto de desecho

e) La ferredoxina (Fd) reducida transfiere los electrones a la Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR) para formar NADPH

6.7.2. (B4). ¿Cómo se analiza la contribución del complejo citocromo b_6f a la síntesis de ATP en la fotofosforilación no cíclica?

a) Es el único complejo que genera ATP en la fotosíntesis

b) Actúa como el aceptor final de electrones

c) Funciona como una bomba de protones al acoplar la oxidación del plastoquinol (PQH_2) con la translocación de protones al lumen del tilacoide

d) Transfiere electrones directamente de la feofitina al P700

e) El gradiente de protones resultante impulsa la ATP sintasa (CF0CF1)

6.7.3. (B6). Diseñe un experimento para maximizar la producción de NADPH en un sistema de tilacoides aislados que lleva a cabo fotofosforilación no cíclica y evalúe la necesidad de ATP en este escenario.

a) Bloquear el complejo b_6f para evitar la translocación de protones y forzar la síntesis de NADPH

b) Iluminar las muestras en presencia de $NADP^+$ exógeno (aceptor final) y mantener la actividad del complejo de escisión de agua (OEC)

c) Añadir DNP para desacoplar el gradiente y aumentar así la síntesis de ATP

d) El NADPH se genera en la reacción catalizada por la Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR), que es el paso final del flujo no cíclico

e) El ATP es necesario para los pasos de regeneración y fosforilación del ciclo de Calvin, pero su producción no es el objetivo primario en este experimento de maximización de NADPH

6.7.4. (B1). ¿Qué enzima cataliza la reacción final de la fotofosforilación no cíclica?

a) ATP sintasa

b) Plastoquinol oxidasa

c) Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR)

d) Complejo de escisión de agua

e) Citocromo b_6f

6.7.5. (B2). ¿Cuál es el destino de los protones generados por la escisión del agua y por el complejo b_6f?

a) Se acumulan en el lumen del tilacoide

b) Se acumulan en el estroma

c) Se usan para reducir el $NADP^+$

d) Se usan para oxidar la plastocianina

e) Se liberan a la matriz mitocondrial

6.7.6. (B2). ¿Cuál es la relación de ATP:NADPH ideal generada por la fotofosforilación no cíclica?

a) Aproximadamente 1,5 ATP por 1 NADPH

b) 2 ATP por 1 NADPH

c) 1 ATP por 2 NADPH

d) 4 ATP por 1 NADPH

e) 1 ATP por 1 NADPH

6.7.7. (B3). En un cloroplasto con condiciones óptimas para el flujo no cíclico, ¿qué compuestos se espera que se acumulen inmediatamente si el ciclo de Calvin se detiene?

a) ATP

b) NADPH

c) ADP

d) Pi

e) O_2

6.8. Flujo cíclico de electrones. Fotofosforilación

6.8.1 (B5). En ciertas condiciones (ej. bacterias o sistemas *in vitro*), la ATP sintasa puede funcionar al revés (hidrolizando ATP para bombear protones). Evalúe este fenómeno en base a la termodinámica y la función.

a) Es posible en condiciones fisiológicas específicas (p. ej., para mantener el Δp cuando la CTE es lenta o está inhibida)

b) Solo ocurre en mitocondrias en presencia de grandes cantidades de ADP

c) El ΔG de la hidrólisis de ATP (reacción exergónica) proporciona la energía suficiente para bombear protones en contra del gradiente

d) Se observaría disipación de ATP celular y un aumento en la concentración de ADP y P_i

e) El fenómeno es imposible porque el eje γ solo gira en una dirección

6.8.2. (B2). Indique la secuencia más correcta de transferencia electrónica que tiene lugar en los fotosistemas de plantas (flujo no cíclico)

a) P700>A_0>A1>Fe-S>Ferredoxina>Fd:$NADP^+$ oxirreductasa>$NADP^+$

b) P680>Pheo>PQ_A>PQ_B>complejo Cyt b_6f>PC> P700>A_0>A_1>Fe-S>Ferredoxina>Fd:$NADP^+$ oxirreductasa>$NADP^+$

c) P700>Pheo>PQ_A>PQ_B>complejo Cyt b_6f>PC> P680>A_0>A_1>Fe-S>Ferredoxina>Fd:$NADP^+$ oxirreductasa>$NADP^+$

d) P680> A_0>A_1>Fe-S>Ferredoxina>Fd:$NADP^+$ oxirreductasa>$NADP^+$

e) P680>A_0>PQ_A>PQ_B>complejo Cyt b_6f>PC> P700>A_0>A_1>Fe-S>Ferredoxina>Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa>$NADP^+$

6.8.3. (B3). En la fotofosforilación cíclica, el flujo de electrones se limita al fotosistema I (PS I). ¿Qué producto(s) clave(s) se genera(n) y cuál es el propósito metabólico de esta ruta?

a) Solo se genera ATP (sin NADPH ni O_2) a través del bombeo de protones por el complejo b_6f

b) Genera NADPH y ATP en una relación 1:1

c) Sirve para reponer el déficit de electrones en el P680

d) El propósito es producir ATP extra para procesos en el estroma que requieren más ATP que NADPH (ciclo de Calvin)

e) Utiliza el P680 como dador de electrones inicial

6.8.4. (B5). Evalúe la regulación bioquímica que promueve el flujo electrónico cíclico sobre el no cíclico en el cloroplasto.

a) Se promueve cuando el PSII está dañado y el PSI está funcionando plenamente

b) Se activa cuando la concentración de NADPH es alta (la célula ya tiene suficiente poder reductor) y se necesita más ATP

c) Se inhibe cuando hay ferredoxina (Fd) reducida

d) La ferredoxina (Fd) reducida desvía los electrones de la Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR) al complejo b_6f a través de la plastoquinona

e) El propósito es ajustar la relación ATP:NADPH a un valor mayor para cubrir las necesidades del ciclo de Calvin

6.8.5. (B5). Evalúe el impacto de una baja concentración de Mg^{2+} en el lumen del tilacoide sobre la eficiencia de la fotofosforilación.

a) Disminuye la actividad del complejo b_6f

b) Aumenta la síntesis de NADPH

c) Aumenta el ΔpH al aumentar la permeabilidad de la membrana

d) El Mg^{2+} es esencial para neutralizar parte de la carga positiva en el lumen (ΔΨ), por lo que su déficit reduciría el ΔpH útil y la eficiencia de la ATP sintasa

e) Aumenta la tasa de transferencia electrónica entre P680 y P700

6.8.6. (B1). ¿Qué molécula transfiere electrones desde la ferredoxina (Fd) reducida de vuelta al complejo b_6f en el flujo cíclico?

a) Plastocianina

b) Plastoquinona (PQ)

c) Citocromo *c*

d) FNR

e) P700

6.8.7. (B2). ¿Cuál es la finalidad del flujo electrónico cíclico en plantas?

a) Producir ATP adicional

b) Producir O_2

c) Producir NADPH

d) Reemplazar la escisión del agua

e) Reducir el $NADP^+$

6.8.8. (B2). ¿Qué fotosistema participa exclusivamente en el flujo cíclico de electrones?

a) Fotosistema II (P680)

b) Fotosistema I (P700)

c) Complejo b_6f

d) ATP sintasa

e) Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa

6.8.9. (B3). Si se inhibe el complejo Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa (FNR), ¿qué flujos electrónicos se verán favorecidos?

a) El flujo no cíclico

b) El flujo cíclico

c) El flujo mitocondrial

d) La escisión del agua

e) La respiración oscura

6.8.10. (B5). Una nueva mutación hace que la ATP sintasa funcione al revés (hidrolizando ATP para bombear protones). ¿Cómo evaluarías este fenómeno?

a) Es posible en condiciones fisiológicas específicas (p. ej., bacterias en gradiente inverso)

b) Siempre ocurre en mitocondrias

c) El ΔG de la hidrólisis de ATP permitiría bombear protones en contra del gradiente

d) Se observaría disipación de ATP celular

e) El fenómeno es imposible en cualquier célula

6.8.11. (B1). ¿Qué ion metálico es esencial en el complejo de escisión de agua (OEC) del fotosistema II (PSII) para la producción de O_2?

a) Fe (Hierro)

b) Cu (Cobre)

c) Zn (Zinc)

d) Mn (Manganeso)

e) Mg (Magnesio)

6.9. Fotosíntesis bacteriana

6.9.1. (B1). ¿Cuál es la principal diferencia entre la fotosíntesis de las plantas y la de las bacterias verdes del azufre?

a) Solo las plantas usan clorofila

b) Las bacterias no usan agua como dador de electrones, sino que usan compuestos como sulfuro de hidrógeno (H_2S)

c) Las bacterias solo usan el ciclo de Calvin

d) Las bacterias tienen PS I y PS II acoplados

e) Solo las bacterias producen ATP

6.9.2. (B2). ¿Qué característica distingue a las bacterias purpúreas no del azufre en términos de su fotofosforilación?

a) Realizan un flujo de electrones no cíclico que produce O_2

b) Generalmente solo poseen un fotosistema tipo II (P870), por lo que realizan fotofosforilación cíclica para producir ATP

c) Usan agua como dador de electrones

d) Necesitan NADH exógeno para reducir ferredoxina

e) No tienen cadena de transporte electrónico

6.9.3. (B3). Si una bacteria fotosintética anoxigénica (P870) necesita NADPH para la biosíntesis, ¿cómo obtiene este poder reductor?

a) Genera NADPH directamente mediante el flujo cíclico

b) Utiliza el flujo cíclico para generar ATP, y luego emplea parte de la energía del ATP para reducir NAD^+ a NADH mediante el proceso de reducción inversa de electrones

c) Usa compuestos orgánicos como dadores de electrones para reducir $NADP^+$

d) Bloquea el fotosistema II

e) Aprovecha dadores de electrones con potenciales de reducción más negativos que el $NADP^+/NADPH$ ($E^\circ = -0{,}32$ V), como el H_2S ($E^\circ = -0{,}23$ V)

6.9.4. (B4). ¿Cómo se analiza la analogía funcional entre el ciclo Q mitocondrial y el flujo de electrones en el centro de reacción del fotosistema bacteriano (P870)?

a) Ambos ciclos usan el agua como dador de electrones

b) Ambos ciclos son no cíclicos y producen ATP y NADPH

c) Ambos sistemas tienen un transportador lipofílico (ubiquinona o plastoquinona) que media la transferencia electrónica a través de la membrana, contribuyendo a la fuerza protón-motriz

d) Ambos sistemas utilizan la enzima ferredoxina:$NADP^+$ oxidorreductasa

e) El electrón expulsado del P870 vuelve al P870 oxidado ($P870^+$) después de pasar por la cadena de transporte, formando un ciclo completo

6.9.5. (B6). Diseñe un sistema metabólico en un microorganismo que sintetice ATP de forma eficiente en un ambiente anóxico (sin O_2), basándose en la fotofosforilación bacteriana.

a) Debe bloquearse el P870 y administrarse NADH exógeno para forzar la reducción inversa

b) Debe poseer un centro de reacción (P870) capaz de expulsar un electrón por energía lumínica y reciclar ese electrón a través de un complejo citocromo para bombear protones (flujo cíclico de electrones)

c) La ATP sintasa (F_0F_1) debe estar orientada para permitir el flujo de protones (fuera → dentro o viceversa) impulsado por el gradiente creado por el flujo cíclico

d) Debe realizar la escisión del agua (dador de electrones) para mantener la cadena de transporte

e) Se debe evitar la producción de NADPH vía flujo no cíclico, dado que la mayoría de estas bacterias lo obtienen por reducción inversa de electrones usando ATP o dadores alternativos

6.9.6. (B1). ¿Qué pigmento es característico del centro de reacción de las bacterias purpúreas?

a) Clorofila *a* (P680)

b) Clorofila *b* (P700)

c) Bacterioclorofila *a* (P870)

d) Feofitina

e) Carotenoide

6.9.7. (B2). ¿Cuál es el principal rol de los carotenoides en la fotosíntesis bacteriana?

a) Proteger los centros de reacción contra el daño oxidativo (fotoprotección)

b) Actuar como aceptor de electrones primario

c) Bombear protones

d) Escindir moléculas de agua

e) Activar la reducción inversa de electrones

6.9.8. (B1). La reducción inversa de electrones en bacterias anoxigénicas utiliza la energía de qué molécula para reducir el NAD^+?

a) ATP

b) NADPH

c) H_2S

d) O_2

e) $FADH_2$

6.9.9. (B2). ¿Qué complejo transportador es el equivalente funcional del complejo IV mitocondrial en las bacterias fotosintéticas anoxigénicas (P870)?

a) El complejo b_6f

b) El fotosistema I

c) La Fd:$NADP^+$ oxidorreductasa

d) No existe un equivalente funcional, ya que no consumen O_2 como aceptor final

e) El centro de reacción P870

6.9.10. (B3). Si se aplica un inhibidor de la ATP sintasa a una bacteria purpúrea, ¿qué ocurrirá con el flujo cíclico?

a) El flujo cíclico se detiene inmediatamente

b) El flujo cíclico se ralentizará debido a la acumulación del gradiente de protones (Δp)

c) El flujo cíclico se acelera

d) La bacteria comenzará a escindir agua

e) Se detendrá la reducción inversa de electrones

TEMA 6. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: cadena de transporte electrónico (CTE)

PC6.1. (B1). Nombra la característica molecular esencial que le permite a la ubiquinona (Q) desempeñar su papel en la CTE.

Respuesta: *La característica esencial es su naturaleza liposoluble (hidrófoba), que le permite difundir libremente en la membrana mitocondrial interna y transportar electrones entre los complejos*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la característica física de la molécula que define su función.

PC6.2. (B2). Explica la diferencia funcional crítica entre el complejo I (NADH deshidrogenasa) y el complejo II (succinato deshidrogenasa) en relación con la fuerza protón-motriz (Δp).

Respuesta: *El complejo I es una bomba de protones, por lo que contribuye a la Δp (bombea H^+ al espacio intermembrana). El complejo II no bombea protones a través de la membrana, por lo que su contribución a la Δp es nula*.

Bloom: B2, comprender. Requiere describir la función de los complejos en términos del proceso (contribución o no a la Δp).

PC6.3. (B4). ¿Por qué la inhibición del complejo IV por agentes como el cianuro paraliza toda la CTE? Analice la consecuencia directa de esta inhibición.

Respuesta: *El complejo IV es el punto final de la cadena, donde los electrones se transfieren al oxígeno (O_2), reduciéndolo a H_2O. Al inhibirse, el complejo IV permanece en estado reducido, creando un "atasco" de electrones. Esto impide que todos los complejos anteriores se reoxiden (complejo III→II→I), y colapsa el flujo total de electrones.*

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar el rol del O_2 y el complejo IV como punto final y explicar cómo su bloqueo afecta la reoxidación de los complejos anteriores.

II. Concepto clave: fuerza protón-motriz (Δp) y ATP sintasa

PC6.4. (B1). Defina la fuerza protón-motriz (Δp) en la mitocondria, mencionando sus dos componentes principales.

Respuesta: *Es la energía potencial almacenada en el gradiente de H^+ generado a través de la membrana mitocondrial interna. Sus dos componentes son: el potencial de membrana (ΔΨ) (gradiente de carga eléctrica) y el gradiente de pH (ΔpH) (gradiente de concentración de H^+).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la definición y sus dos componentes.

PC6.5. (B3). Explique, según el modelo del cambio de unión, ¿cuál es el verdadero propósito de la energía liberada por el gradiente de H^+ que fluye a través de la ATP sintasa?

Respuesta: *El verdadero propósito del flujo de H^+ a través de la ATP sintasa no es formar el ATP en sí, sino provocar un cambio conformacional en los sitios activos de la subunidad F1. Este cambio conformacional libera el ATP ya formado y fuertemente unido.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el modelo del cambio de unión para describir la función precisa del flujo de H^+ en la liberación del producto.

PC6.6. (B6). Diseñe un experimento conceptual utilizando un agente desacoplante (p. ej., DNP) para demostrar que el flujo de electrones (CTE) y la síntesis de ATP son procesos separables. ¿Qué se mediría en el "Estado 4" (sin ADP)?

Respuesta: *En el "Estado 4", la CTE está frenada porque el alto Δp inhibe el bombeo de H^+. Al añadir el DNP, este elimina el Δp (introduciendo H^+). Se mediría un aumento drástico del consumo de O_2 (flujo de electrones) sin un aumento en la síntesis de ATP. Esto demuestra que la CTE puede funcionar independientemente y que está controlada por el Δp, no por el ATP directamente*.

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar el mecanismo de los desacoplantes y el concepto del Δp para diseñar un experimento que demuestre la separabilidad de la oxidación y la fosforilación.

III. Concepto clave: rendimiento y lanzaderas

PC6.7. (B1). ¿En qué contexto metabólico se activa el flujo cíclico de electrones en el cloroplasto y cuál es su producto neto exclusivo?

Respuesta: *Se activa cuando la célula necesita más ATP que NADPH para sus rutas de biosíntesis. Su producto neto exclusivo es ATP (sin producción de NADPH ni O_2).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la condición de activación y el producto.

PC6.8. (B2). ¿Por qué la lanzadera glicerol-3-fosfato (G3P) es menos eficiente en términos de rendimiento de ATP en comparación con la lanzadera malato-aspartato (MA)?

Respuesta: *La lanzadera G3P transfiere los electrones del NADH citosólico directamente a la ubiquinona (Q), saltándose el complejo I. Esto resulta en el bombeo de menos protones por par de electrones, lo que reduce el Δp y, por tanto, el rendimiento de ATP (1,5 ATP vs 2,5 ATP de la MA).*

Bloom: B2, comprender. Requiere describir la diferencia en el punto de entrada de los electrones a la CTE y explicar por qué esto impacta el rendimiento final.

PC6.9. (B4). ¿Cuál es el doble propósito metabólico de la escisión fotolítica del agua en el fotosistema II (PS II) durante la fotosíntesis?

Respuesta: *El doble propósito es: 1) Liberar O_2 a la atmósfera como producto de desecho. 2) Suministrar los electrones necesarios para rellenar el hueco de electrones oxidado del P680 en el PS II, asegurando la continuidad del flujo no cíclico de electrones.*

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar un proceso fotoquímico y explicar sus dos consecuencias metabólicas separadas (producto y sustrato).

IV. Concepto clave: fotosíntesis bacteriana y desacoplamiento

PC6.10. (B3). Las bacterias fotosintéticas anoxigénicas carecen de PS II y solo usan flujo cíclico para producir ATP. Explique cómo obtienen el NADPH (poder reductor) necesario para el ciclo de Calvin si no lo generan directamente.

Respuesta: *Obtienen el NADPH mediante un proceso de reducción inversa de electrones ("reverse electron flow"). Utilizan el Δp generado por el flujo cíclico y una fuente externa de electrones (H_2S por ejemplo), invirtiendo el flujo de electrones en un complejo para generar NADPH a costa de ATP.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la bioenergética bacteriana para explicar cómo resuelven el problema de obtener NADPH con una CTE incompleta.

PC6.11. (B5). Evalúe el mecanismo de acción de las proteínas desacoplantes (UCP1) en el tejido adiposo marrón (BAT) y el beneficio fisiológico de este desacoplamiento.

Respuesta: *El UCP1 crea un canal en la membrana mitocondrial interna que permite a los H^+ volver a la matriz sin pasar por la ATP sintasa. Esto disipa el Δp como calor en lugar de usarlo para sintetizar ATP. El beneficio fisiológico es la termogénesis sin temblor, esencial para la regulación de la temperatura corporal, especialmente en neonatos o hibernación.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el efecto funcional de la UCP1 (cortocircuito de protones) y explicar el resultado fisiológico clave (producción de calor).

PC6.12. (B6). Proponga un mecanismo químico que imite la función del UCP1 (proteína desacoplante) sin ser una proteína. Describa la característica química clave que debería poseer esta molécula.

Respuesta: *La molécula debería ser un ionóforo protónico lipofílico, como el DNP (dinitrofenol). Su característica química clave debe ser la capacidad de captar un protón (H^+) en el lado P (espacio intermembrana) y, gracias a su solubilidad en lípidos, transportarlo a través de la membrana para liberarlo en el lado N (matriz), repitiendo el ciclo.*

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar la función del desacoplamiento y traducirla a un requisito químico para una molécula no proteica.

TEMA 6. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
6.1.1.	a, b, d	B6	Concebir un sistema novedoso (CTE artificial) basado en la comprensión de los mecanismos de transferencia electrónica (uno vs. dos electrones) y el problema de las ROS.
6.1.2.	a, b, d	B5	Juzgar el valor y la relevancia de la propiedad redox específica de la ubiquinona (aceptar $2e^-$ y $2H^+$) en el contexto de la función de la CTE y el ciclo Q.
6.1.3.	a, c, d	B5	Juzgar el valor de una característica estructural (cola liposoluble) para determinar el mecanismo y rol del transportador en el entorno de la membrana mitocondrial.
6.1.4.	b, d, e	B3	Aplicar principios de termodinámica bioquímica (potenciales redox E_0 y ΔG) para predecir la dirección espontánea del flujo de electrones y definir la reacción global.
6.1.5.	b, d, e	B4	Descomponer la situación en sus componentes (pares redox) y determinar la dirección de la transferencia y las consecuencias de la reacción espontánea.
6.1.6.	c	B3	Aplicar los conceptos de termodinámica redox para identificar el par reductor (más negativo) y el compuesto oxidante.
6.1.7.	b, d, e	B2	Comprender y enumerar las múltiples vías (complejo I, II, G3PDH) de reducción de la ubiquinona en la membrana.
6.1.8.	a, c, e	B5	Juzgar los efectos de un bloqueo específico en un punto clave (complejo III) sobre el resto de la ruta metabólica (ciclo Q, flujo aguas arriba y aguas abajo).
6.1.9.	d	B1	Recordar los sustratos necesarios para un ciclo Q completo
6.1.10.	b	B1	Recordar los productos netos de un ciclo Q
6.1.11.	a, c, d	B2	Comprender la función dual del ciclo Q: translocación de H^+ y sintonización de la transferencia de electrones.
6.1.12.	b, c, d	B6	Construir o concebir la secuencia correcta y completa de la CTE (desde el inicio hasta el fin, incluyendo componentes clave) a partir del conocimiento de sus partes.
6.1.13.	d	B1	Recordar el sitio catalítico de reducción de O_2 en el complejo IV
6.1.14.	c	B1	Recordar el componente del complejo III involucrado en el ciclo Q
6.1.15.	d	B2	Comprender la especificidad biológica: diferenciar la función del Mn entre CTE y OEC fotosintético.
6.1.16.	a, c, e	B4	Descomponer la función del complejo I en aspectos de transferencia de electrones, conservación de energía (ΔG y bombeo de protones) y componentes internos.
6.1.17.	b	B2	Comprender el destino de los protones bombeados para la generación de la fuerza protón-motriz (Δp)
6.1.18.	a	B1	Recordar el cofactor que acepta electrones del succinato en el complejo II
6.1.19.	c	B1	Recordar la identidad del aceptor final de electrones (O_2)
6.1.20.	a	B1	Recordar el grupo prostético de los citocromos
6.1.21.	a, e	B1	Recordar qué complejos no bombean protones o consumen el gradiente
6.1.22.	a, b	B1	Recordar los centros metálicos finales del complejo IV que aceptan electrones antes del O_2
6.1.23.	b	B1	Recordar la flavina específica del complejo I
6.1.24.	b	B1	Recordar el producto final de la reducción del O_2
6.1.25.	a, b, c	B1	Recordar los intermediarios de la ubiquinona involucrados en el ciclo Q
6.1.26.	b	B1	Recordar el transportador soluble que conecta C-III y C-IV
6.1.27.	a, b	B1	Recordar los transportadores internos del complejo I
6.1.28.	a, b	B1	Recordar los cofactores hemo del complejo III

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
6.1.29.	a, c, d	B1	Recordar las funciones principales del complejo IV
6.1.30.	b	B1	Recordar la molécula que transfiere e^- de vuelta al C-III en la segunda ronda del ciclo Q
6.1.31.	a, b, c	B1	Recordar qué centros son capaces de transferir un único electrón
6.1.32.	a	B1	Recordar el destino de la energía liberada por la CTE (bombeo de H^+)
6.2.1.	a, b, d	B4	Analizar el efecto en cascada de un inhibidor terminal (cianuro) sobre CTE (freno), NADH (acumulación) y vías secundarias (glucólisis).
6.2.2.	b, c, e	B4	Analizar las consecuencias metabólicas y de protección celular por la falta de NADPH (biosíntesis y estrés oxidativo).
6.2.3.	a, b, d	B4	Descomponer el efecto (disipación de H^+) en sus consecuencias sobre el gradiente electroquímico (Δp) y la función de la ATP sintasa.
6.2.4.	b	B2	Comprender que la energía para el bombeo de H^+ proviene del flujo exergónico de e^- desde un E_0 bajo a uno más alto.
6.2.5.	b, d	B3	Aplicar el concepto de fuerza protón-motriz (Δp) como la suma de los componentes eléctrico (ΔΨ) y de concentración (ΔpH).
6.2.6.	a, d	B4	Analizar el doble rol estequiométrico del C-IV: consumir H^+ químicos para formar H_2O y bombear H^+ impulsados por la energía libre del proceso.
6.2.7.	c, d, e	B5	Juzgar y predecir los efectos de un desacoplante en una condición experimental específica (Estado 4), basándose en la comprensión del acoplamiento.
6.2.8.	b	B2	Comprender la polaridad del potencial eléctrico (ΔΨ): el lado P (espacio intermembrana) es positivo.
6.2.9.	b	B2	Comprender la condición esencial para que el Δp se mantenga y sea funcional (impermeabilidad de la membrana a H^+).
6.2.10.	c	B2	Comprender la definición y condiciones para el Estado 3 de la fosforilación oxidativa.
6.2.11.	b	B4	Analizar cómo un desacoplante fisiológico (UCP1) disminuye el cociente P/O al separar la CTE de la síntesis de ATP.
6.2.12.	b	B5	Evaluar la jerarquía de los factores limitantes: justificar por qué la ausencia de O_2 (aceptor final) paraliza toda la vía.
6.2.13.	b, c, e	B6	Concebir una solución o plan de acción ante un problema (intoxicación), basándose en vías metabólicas alternativas para generar energía o aliviar el bloqueo.
6.2.14.	b, d	B3	Aplicar el conocimiento de los transportadores clave (P_i/H^+ simporte y ANT antiporte electrogénico).
6.3.1.	b, d, e	B2	Comprender el mecanismo de rotación de la ATP sintasa (H^+ mueve cilindro c y eje γ) y la ubicación del sitio activo (β).
6.3.2.	a, b, e	B2	Comprender los mecanismos de regulación por carga energética (ATP alto) y la inhibición de ATPasa por IF_1.
6.3.3.	b	B1	Recordar la subunidad donde tiene lugar la catálisis de ATP
6.3.4.	c	B2	Comprender la función de la subunidad γ: traducir la energía de la rotación del rotor al estátor para el cambio conformacional.
6.3.5.	b, c, d	B5	Juzgar la eficiencia y el mecanismo de la ATP sintasa, enfocándose en cómo la energía rotacional se traduce en la síntesis y liberación del ATP.
6.3.6.	a, d	B2	Comprender qué subunidades componen el estátor (fijo) de la ATP sintasa.
6.3.7.	a	B1	Recordar que el cilindro c es la subunidad que rota en la membrana (F_0)
6.3.8.	a	B2	Comprender cómo la energía mecánica de la rotación convierte los estados conformacionales de la subunidad β (L→T→O).
6.3.9.	a	B1	Recordar qué estado conformacional (abierta) favorece la liberación de ATP
6.3.10.	b	B1	Recordar el mecanismo de acción de la oligomicina (inhibidor de F_0)

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
6.3.11.	b	B2	Comprender la consecuencia de bloquear el transporte de ATP/ADP: disminuye el sustrato (ADP) en la matriz, reduciendo la síntesis
6.3.12.	a	B2	Comprender la ubicación de los productos de la hidrólisis de ATP (actividad ATPasa) en la matriz (N)
6.3.13.	a, b, c	B1	Recordar las subunidades del estátor (a, b y δ), que no rotan
6.4.1.	a, b, e	B3	Aplicar el efecto de un inhibidor de ATP sintasa en la CTE: acumula Δp (freno), ATP ↓, y O_2 ↓
6.4.2.	a, b, e	B4	Descomponer las consecuencias del bloqueo de la ATP sintasa en los componentes anteriores de la ruta: gradiente de protones y flujo electrónico
6.4.3.	a, c, d	B4	Descomponer el efecto de un bloqueo específico (complejo I) en el metabolismo global, incluyendo el ciclo de Krebs, consumo de O_2 y síntesis de ATP
6.4.4.	b, c, e	B4	Descomponer las consecuencias del bloqueo del aceptor final (O_2) sobre el flujo de electrones, el estado de los cofactores y la producción de ATP
6.4.5.	d	B1	Recordar el inhibidor específico del complejo IV (cianuro)
6.4.6.	b	B2	Comprender el mecanismo de un desacoplante químico (DNP): transporta H^+ disipando el Δp.
6.4.7.	c, d, e	B4	Descomponer la situación experimental (Estado 3 + inhibidor) para predecir los resultados (consumo de O_2, gradiente, ATP) y proponer una acción de "rescate"
6.4.8.	b, d, e	B5	Juzgar el papel de UCP1 como un desacoplante fisiológico y su impacto en la termorregulación y el cociente P/O
6.4.9.	b, d	B3	Aplicar el mecanismo de intoxicación por CO: compite con O_2 en C-IV, bloqueando la CTE y causando ATP ↓
6.4.10.	d	B2	Comprender la especificidad de antimicina A: identificar que se une al centro Q_N del C-III
6.4.11.	c	B1	Recordar el inhibidor específico del complejo I (rotenona)
6.4.12.	a	B2	Comprender la consecuencia biofísica de un desacoplante: la energía del Δp se libera como calor, causando aumento de temperatura
6.5.1.	b, c	B2	Comprender la diferencia de rendimiento energético basada en la lanzadera específica de cada órgano (MAS produce NADH→2,5 ATP)
6.5.2.	a, b, e	B3	Aplicar el conocimiento estructural de la lanzadera malato-aspartato para determinar las transformaciones correctas y su propósito (e^- de $NADH_{citosol}$→$NADH_{matriz}$)
6.5.3.	c	B4	Analizar y calcular el rendimiento de ATP de la glucosa, diferenciando las ATP generadas por la lanzadera G3P (músculo/cerebro: 30 ATP) vs. lanzadera MAS (hígado/corazón/riñón: 32 ATP)
6.5.4.	a, b	B2	Comprender la diferencia de rendimiento energético basada en la lanzadera específica de cada órgano (G3P produce $FADH_2$→1,5 ATP)
6.5.5.	b	B2	Comprender la estequiometría de la primera reacción de la lanzadera G3P: G3P deshidrogenasa citosólica oxida NADH a NAD^+
6.5.6.	a, c, e	B4	Descomponer las dos lanzaderas para comparar sus mecanismos, el punto de entrada en la CTE y el rendimiento de ATP resultante
6.5.7.	d	B2	Comprender el mecanismo de la G3P deshidrogenasa mitocondrial: transfiere e^- a su FAD y de este a la ubiquinona
6.5.8.	a, b	B1	Recordar los intermediarios específicos de la lanzadera G3P
6.5.9.	a	B3	Aplicar el conocimiento de las lanzaderas: si falla MAS, el hígado activará la lanzadera alternativa (G3P) para reoxidar NADH citosólico
6.6.1.	c	B1	Recordar la ubicación del ciclo Q en los tilacoides (complejo citocromo b_6f)
6.6.2.	b, c	B2	Comprender las funciones clave de las reacciones lumínicas: la conexión entre fotosistemas (b_6f) y el papel del Mn en la fotólisis del agua
6.6.3.	b	B1	Recordar el transportador soluble que conecta Cito b_6f y PS I (plastocianina)

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
6.6.4.	d	B1	Recordar el complejo que bombea protones en la fotofosforilación no cíclica (complejo citocromo b_6f)
6.6.5.	d	B1	Recordar el pigmento central en los centros de reacción fotosintéticos (clorofila *a*)
6.6.6.	b, c, e	B5	Juzgar los pasos críticos de la foto-oxidación del P680 y su acoplamiento con el complejo de escisión de agua para mantener el flujo electrónico
6.6.7.	a	B1	Recordar el aceptor primario de e^- del P680 (feofitina)
6.6.8.	b	B2	Comprender el rol de los pigmentos antena: aumentar la eficiencia de captación y transferir energía por resonancia.
6.6.9.	a, b	B1	Recordar los productos del PS II (además de H^+ en el lumen) (O_2 y e^-)
6.6.10.	e	B1	Recordar el ion metálico central en el anillo de clorofila a (Mg)
6.6.11.	c	B2	Comprender la razón termodinámica: $P680^+$ es un oxidante más fuerte (E_0 muy positivo) que $P700^+$ y es el único capaz de oxidar H_2O
6.6.12.	b	B1	Recordar el carácter de la fotosíntesis: ΔG positivo (endergónica) impulsado por energía externa (luz)
6.7.1.	b, e	B3	Aplicar el conocimiento del flujo no cíclico: determinar los productos finales (ATP y NADPH) y su destino (ciclo de Calvin)
6.7.2.	c, e	B4	Analizar el rol del complejo b_6f: identificar su función de bomba de H^+ (ciclo Q tilacoidal) y cómo el gradiente resultante impulsa ATP sintasa
6.7.3.	b, d, e	B6	Concebir una estrategia experimental (condiciones y reactivos) para maximizar la producción de un producto específico (NADPH) en el contexto de la fotosíntesis
6.7.4.	c	B1	Recordar la enzima final que reduce $NADP^+$ en el flujo no cíclico (FNR)
6.7.5.	a	B2	Comprender el destino de los H^+ bombeados/generados en la fotofosforilación: acumulación en el lumen del tilacoide (P)
6.7.6.	a	B2	Comprender la estequiometría de la fotofosforilación no cíclica: produce 1.5 ATP por NADPH (relación≈1.5:1)
6.7.7.	a, b	B3	Aplicar el concepto de control metabólico: si el ciclo de Calvin se detiene (consumidor de ATP y NADPH), estos compuestos se acumularán
6.8.1.	a, c, d	B5	Juzgar la posibilidad y las consecuencias termodinámicas y funcionales del funcionamiento inverso de la ATP sintasa (hidrólisis para generar Δp)
6.8.2.	b	B2	Comprender la secuencia Z correcta del flujo de e^- en los fotosistemas acoplados (PSII→citocromo b_6f→PSI→$NADP^+$)
6.8.3.	a, d	B3	Aplicar el conocimiento del flujo cíclico: determinar el único producto (ATP) y la finalidad (suplir déficit de ATP para ciclo de Calvin)
6.8.4.	b, d, e	B5	Juzgar el valor de la regulación del flujo cíclico, ligando la necesidad de un mayor cociente ATP:NADPH con el mecanismo bioquímico que lo activa
6.8.5.	d	B5	Evaluar el efecto del Mg^{2+}: su déficit impide compensar la carga del lumen, aumenta el ΔΨ y limita el ΔpH útil, reduciendo la eficiencia de la ATP sintasa
6.8.6.	b	B1	Recordar el transportador que recicla e^- de Fd al citocromo b_6f en el flujo cíclico (plastoquinona)
6.8.7.	a	B2	Comprender el propósito principal del flujo cíclico: producir ATP adicional
6.8.8.	b	B2	Comprender qué fotosistema es exclusivo en el flujo cíclico (PSI)
6.8.9.	b	B3	Aplicar el efecto de un inhibidor (FNR): bloquear el flujo no cíclico favorece la ruta alternativa (flujo cíclico) para reoxidar Fd
6.8.10.	a, c, d	B5	Evaluar la reversibilidad de la ATP sintasa: determinar que la hidrólisis de ATP (ΔG negativo) puede bombear H^+ (aumentando Δp) y disipar ATP.
6.8.11.	d	B1	Recordar el ion metálico esencial en el complejo de escisión de agua (Mn)
6.9.1.	b	B1	Recordar la diferencia clave: bacterias anoxigénicas no usan agua (H_2S u otros e^- dadores)

Pregunta	Opciones Correctas	Bloom	Justificación del nivel
6.9.2.	b	B2	Comprender la característica de las bacterias purpúreas: solo tienen PS II (P870), lo que limita a la fotofosforilación cíclica
6.9.3.	b	B3	Aplicar el conocimiento de bacterias (P870): determinar que usan el ATP del flujo cíclico para reducción inversa de electrones y obtener NADPH
6.9.4.	c, e	B4	Analizar la analogía de P870: identificar la similitud con ciclo Q (transportador lipofílico y Δp) y la naturaleza cíclica de su flujo de e^-
6.9.5.	b, c, e	B6	Concebir un sistema biológico viable (microorganismo) que use fotofosforilación cíclica para generar ATP eficientemente en ausencia de oxígeno
6.9.6.	c	B1	Recordar el pigmento característico de bacterias purpúreas (bacterioclorofila *a*)
6.9.7.	a	B2	Comprender la función de los carotenoides en bacterias: proteger los centros de reacción (fotoprotección)
6.9.8.	a	B1	Recordar la fuente de energía para la reducción inversa de electrones (ATP)
6.9.9.	d	B2	Comprender la diferencia de función: no hay complejo IV porque no usan O_2 como aceptor final
6.9.10.	b	B3	Aplicar el efecto de un inhibidor de ATP sintasa (oligomicina): aumenta Δp, lo que ralentiza el flujo de e^- cíclico (retroinhibición)

Tema 7.

Integración del metabolismo

RESUMEN GENERAL

Visión de conjunto y especialización tisular

El metabolismo en mamíferos se define por la necesidad de mantener un estado estacionario dinámico, regulando el flujo de nutrientes y energía para adaptarse a las variaciones del medio, como el ciclo alimentación/ayuno o el ejercicio. Esta compleja coordinación se logra mediante la especialización metabólica de los órganos y una intrincada red de control hormonal y alostérico.

El hígado es el principal centro de la homeostasis de la glucosa, comportándose como un glucostato, donde la glucosa-6-fosfato es el metabolito clave. En el estado postprandial, capta el exceso de glucosa para sintetizar glucógeno y lípidos (lipogénesis). En el ayuno, activa la glucogenólisis y, más críticamente, la gluconeogénesis (GNG), única en tener la enzima glucosa-6-fosfatasa que permite la exportación de glucosa a la sangre, un privilegio que comparte con el riñón, pero no con el músculo. Además, el hígado es el centro de detoxificación nitrogenada, realizando el ciclo de la urea. En ayuno prolongado (inanición), el riñón puede llegar a aportar hasta el 20-25% de la glucosa sanguínea mediante gluconeogénesis, utilizando principalmente el esqueleto de la glutamina.

El músculo esquelético es un gran almacén de glucógeno y un consumidor de energía. En reposo, prefiere los ácidos grasos (AG) como combustible; durante el ejercicio intenso, recurre a la glucólisis anaeróbica y libera lactato (ciclo de Cori) o alanina (ciclo de alanina) para que el hígado los convierta en glucosa. El cerebro es un consumidor obligatorio de glucosa bajo condiciones

normales, mientras que el músculo cardíaco es altamente aeróbico y depende constantemente de los AG y los cuerpos cetónicos.

El tejido adiposo blanco es el reservorio energético principal (triacilgliceroles, TAG). Su rol está inversamente regulado: la insulina promueve el almacenamiento y reduce la lipólisis, mientras que el glucagón y la adrenalina la estimulan. El tejido adiposo marrón (BAT), en contraste, utiliza la proteína UCP1 para desacoplar la fosforilación oxidativa, generando calor en lugar de ATP (termogénesis).

Conexión de rutas y control recíproco

El acetil-CoA y el piruvato son los metabolitos centrales que conectan el catabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos. El acetil-CoA de la β-oxidación o de la descarboxilación del piruvato puede entrar al ciclo de Krebs para generar ATP o servir como precursor de la síntesis de lípidos y colesterol en el citosol (exportado como citrato). En el hígado durante el ayuno, el acetil-CoA se utiliza para formar cuerpos cetónicos (cetogénesis) debido a que el oxalacetato (OAA), necesario para la citrato sintasa, es desviado a la gluconeogénesis. Este desvío de OAA a GNG es clave para entender la cetogénesis.

La regulación recíproca de rutas opuestas, como la glucólisis y la GNG, asegura que solo una opere a alta velocidad en un momento dado. Esta regulación se logra mediante efectores alostéricos y la modificación postraduccional (MPT). El principal regulador es la fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-BP): alta concentración favorece la glucólisis (activando PFK-1) y una baja concentración favorece la GNG (activando F-1,6-BPasa).

Es de especial interés mencionar el papel regulador clave del malonil-CoA. Este, que actúa como donador de 2C en la síntesis de AG y se forma a partir de acetil-CoA gracias a la acetil-CoA carboxilasa (activada por insulina), inhibe a la carnitina aciltransferasa I (CAT-I), relacionada con la entrada de AG a la mitocondria. Esto explica por qué el hígado no quema grasa mientras la está fabricando.

El papel central de las hormonas y respuestas metabólicas

El control hormonal es crucial. La insulina, segregada por las células beta del páncreas en respuesta a la hiperglucemia (a través del ATP generado por el metabolismo de la glucosa), es la principal hormona anabólica. Promueve el almacenamiento de glucógeno y lípidos e inhibe las vías catabólicas como la lipólisis (inhibiendo la HSL) y la GNG. Por el contrario, el glucagón (de las células alfa) es la principal hormona catabólica en el ayuno, actuando principalmente sobre el hígado para movilizar glucosa y AG. Otras hormonas hiperglucemiantes, como la adrenalina (estrés agudo y ejercicio) y el cortisol (estrés crónico), amplifican la respuesta catabólica, esta última induciendo proteólisis para suministrar AA para la GNG. En la regulación del apetito, la leptina (saciedad, largo plazo) y la grelina (apetito, corto plazo) mantienen el equilibrio energético.

En el ayuno, el metabolismo se adapta en fases: se agota el glucógeno hepático (primeras 12-24h), la GNG toma el relevo utilizando lactato, glicerol y aminoácidos del músculo (esqueletos carbonados), y finalmente, en el ayuno prolongado, el hígado aumenta la cetogénesis para que el cerebro utilice cuerpos cetónicos como fuente de energía, conservando la proteína muscular y la glucosa.

La diabetes mellitus (DM) es la alteración metabólica paradigmática. En la DM Tipo I, el déficit absoluto de insulina conduce a un estado metabólico de "inanición" extrema, con hiperglucemia descontrolada, lipólisis sin inhibición y, críticamente, cetoacidosis por exceso de cuerpos cetónicos. La DM tipo II se caracteriza por la resistencia a la insulina, afectando principalmente al GLUT4 en el músculo y adiposo, impidiendo la correcta captación de glucosa e induciendo una hiperglucemia que puede desencadenar una diuresis osmótica (pérdida de agua por el riñón).

RESUMEN EXTENDIDO

7.1. Perfil metabólico de los principales órganos y tejidos

El metabolismo en mamíferos es una red coordinada de rutas que busca la homeostasis de nutrientes y energía, un proceso gestionado por la especialización de órganos clave.

El hígado actúa como el principal glucostato, manteniendo el nivel de glucosa en sangre constante (Figura 7.1.). Su versatilidad se debe a la presencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa, que le permite desfosforilar la glucosa-6-fosfato y exportar glucosa a la circulación, un privilegio que solo comparte con el riñón (y no con el músculo).

En un estado postprandial (bien alimentado), el hígado capta el exceso de glucosa (utilizando el transportador GLUT2), sintetiza glucógeno y realiza lipogénesis (síntesis de ácidos grasos y VLDL) a partir del excedente de acetil-CoA. Sin embargo, en estado de ayuno revierte sus rutas, activando la glucogenólisis (movilización rápida de glucosa) y la gluconeogénesis (GNG), utilizando sustratos como lactato (del ciclo de Cori), glicerol y aminoácidos (AA).

El hígado cataboliza los ácidos grasos (β-oxidación) como principal fuente de energía en ayuno, generando gran cantidad de acetil-CoA, que luego se usa para producir cuerpos cetónicos (cetogénesis) para el cerebro. No obstante, el hígado no puede utilizarlos como combustible al carecer de tioforasa. Además, es el centro de detoxificación de nitrógeno a través del ciclo de la urea.

Por su parte, el músculo esquelético es un gran almacén de glucógeno y un consumidor energético con alta flexibilidad metabólica. Su captación de glucosa depende de la insulina, que moviliza el transportador GLUT4. En reposo o con ejercicio moderado su combustible principal son los ácidos grasos libres y, en menor medida, los cuerpos cetónicos. Los AA (principalmente los de cadena ramificada, BCAA) también pueden usarse como combustible, sobre todo en ayuno. Sin embargo, con ejercicio intenso (anaerobio), recurre a sus propias reservas de glucógeno y a la glucólisis para producir ATP rápidamente. Libera al torrente sanguíneo el producto final de la glucólisis en condiciones anaeróbicas y la fermentación láctica, el lactato (ciclo de Cori), y el grupo amino de los AA en forma de alanina (ciclo de la alanina), los cuales son enviados al hígado para la GNG. Como se dijo, el músculo carece de glucosa-6-fosfatasa, lo que le impide exportar glucosa a la sangre, limitando su glucógeno a su propio consumo.

El cerebro es un consumidor obligado de glucosa bajo condiciones fisiológicas normales, ya que los ácidos grasos no atraviesan la barrera hematoencefálica. Su captación de glucosa es insulinoindependiente (GLUT3). En ayuno prolongado, se adapta al uso de cuerpos cetónicos como fuente principal de acetil-CoA. La piruvato deshidrogenasa (PDH) es clave para su metabolismo

oxidativo de la glucosa; un déficit obligaría a la dependencia de cuerpos cetónicos y desvío de piruvato a lactato.

Asimismo, el músculo cardíaco es un órgano de metabolismo exclusivamente aerobio y posee una alta densidad mitocondrial. Sus combustibles preferidos son los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos, siendo muy adaptable. La entrada de AG de cadena larga requiere la enzima CPT-I. A diferencia del músculo esquelético, que produce lactato cuando se agota, el músculo cardíaco puede metabolizar el lactato que otros órganos liberan ya que tiene una alta afinidad por él para convertirlo en piruvato y oxidarlo en el ciclo de Krebs.

El tejido adiposo blanco (TAB) es el principal reservorio energético, con la función de almacenar y movilizar triacilgliceroles (TAG). El almacenamiento es promovido por la insulina al activar a la lipasa lipoproteica (LPL), que se encuentra en la cara externa de los capilares y sirve para hidrolizar los TAG de los quilomicrones y las VLDL, permitiendo que los ácidos grasos puedan entrar al adipocito. La movilización de los ácidos grasos (lipólisis) es estimulada por hormonas catabólicas como el glucagón y la adrenalina (a través de la activación de la HSL).

El tejido adiposo pardo (TAP o BAT) se especializa en la termogénesis sin escalofríos. Su función está controlada por la noradrenalina, que activa la proteína UCP1 (termogenina). UCP1 desacopla totalmente la fosforilación oxidativa de la CTE en la mitocondria, permitiendo que la energía de los AG se disipe como calor en lugar de ATP.

El riñón (insulino-Independiente) complementa el papel del hígado, especialmente en el ayuno prolongado. Comparte la enzima glucosa-6-fosfatasa y realiza GNG a partir de lactato y AA. Un sustrato preferente es la glutamina (exportada por el músculo), cuyo catabolismo en el riñón no solo produce glucosa, sino que también genera NH_4^+ y libera bicarbonato a la sangre, contribuyendo a neutralizar la acidosis metabólica (p. ej., en cetoacidosis) en ayunos prolongados.

7.2. Visión integrada del metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos

La integración metabólica se centra en el flujo de esqueletos carbonados y poder reductor a través de rutas convergentes y divergentes, con el acetil-CoA como el metabolito central que conecta el catabolismo de los tres macronutrientes. Este es el producto final de la glucólisis (tras la actuación del complejo piruvato deshidrogenasa), la β-oxidación de ácidos grasos y el catabolismo de ciertos aminoácidos (AA). Es la molécula central tanto para el catabolismo oxidativo (vía ciclo de Krebs) como para la biosíntesis de lípidos (lipogénesis, colesterol y cuerpos cetónicos) (Figura 7.2.). Además, hay que considerar que la PDH es irreversible en mamíferos, lo que explica por qué el acetil-CoA no puede convertirse en glucosa y es la razón química por la cual la leucina (cetogénica) no es glucogénica.

Durante el catabolismo, el acetil-CoA se condensa con el oxalacetato (OAA) para formar citrato (citrato sintasa), entrando en el ciclo de Krebs. Sin embargo, durante el anabolismo, y con exceso de glucosa, este conduce a un alto flujo de acetil-CoA en la mitocondria. El citrato se exporta al citosol (lanzadera del citrato), donde se escinde para proporcionar acetil-CoA (precursor de ácidos grasos y colesterol) y OAA citosólicos. Además, la propia lanzadera de citrato aporta NADPH adicional gracias a la enzima málica (cuando el malato citosólico vuelve a piruvato). La síntesis de lípidos también requiere NADPH, principalmente suministrado por la ruta de las pentosas fosfato (RPP).

La síntesis y la degradación de lípidos están estrictamente reguladas para evitar ciclos fútiles:

- Lipogénesis/β-oxidación: la molécula clave es el malonil-CoA (intermediario de la síntesis de ácidos grasos). Un aumento de malonil-CoA en el citosol inhibe la enzima carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), deteniendo así la entrada de ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria y, por lo tanto, bloqueando la β-oxidación y la cetogénesis.
- Regulación de colesterol: la síntesis y el transporte de colesterol se controlan por hormonas, el estado energético y, críticamente, por la concentración intracelular de esteroles (retroalimentación).

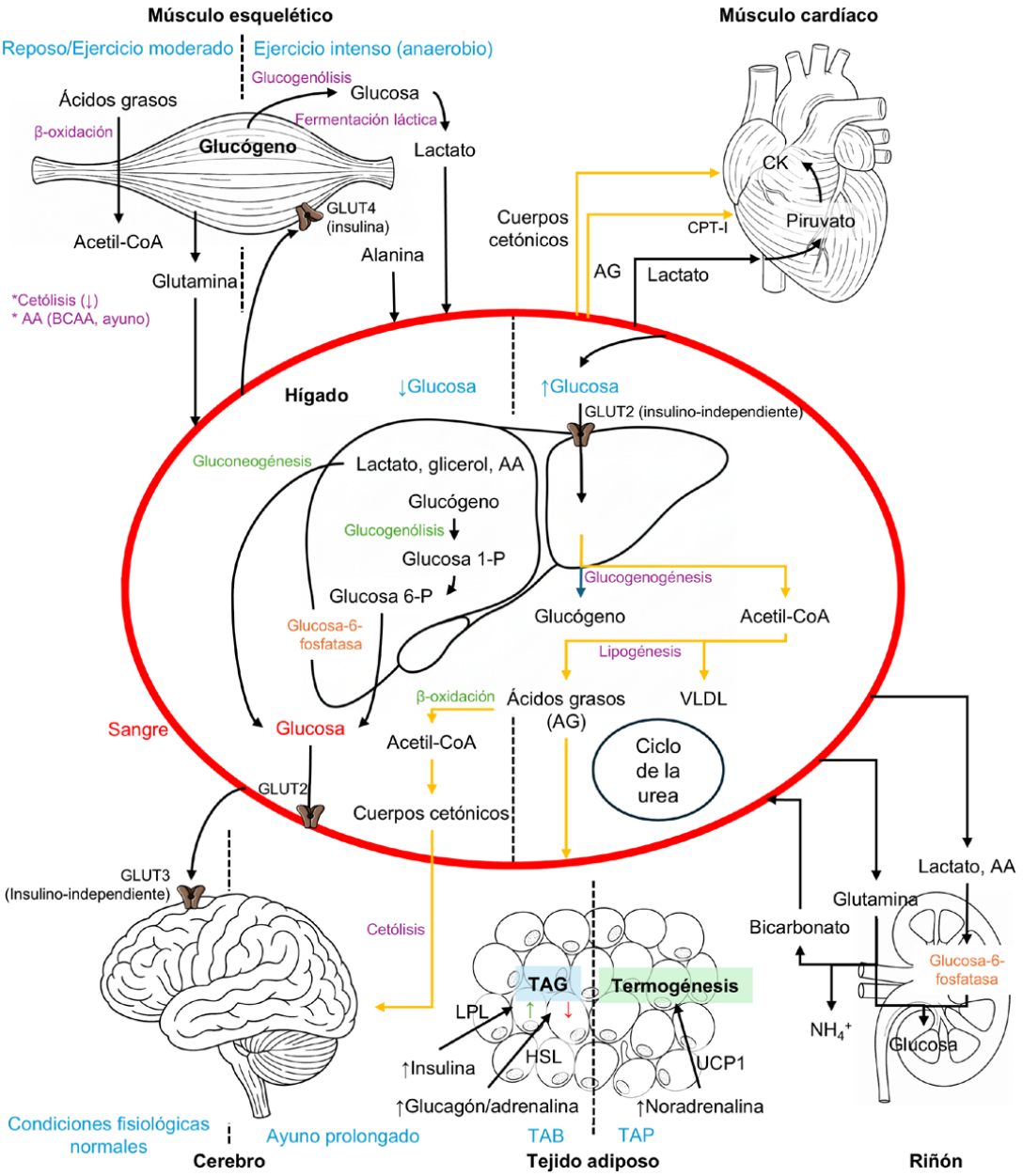


Figura 7.1. Integración del metabolismo interórganos en diferentes estados fisiológicos. *Esquema de las principales conexiones metabólicas entre hígado, músculo (esquelético y cardíaco), tejido adiposo, cerebro y riñón. Se contrastan las rutas activas en condiciones de saciedad o ejercicio moderado frente a situaciones de ayuno prolongado o ejercicio intenso. Se destaca la función del ciclo glucosa-lactato*

(Cori), el papel de los cuerpos cetónicos como combustible alternativo y la regulación por transportadores específicos (GLUT) y señales hormonales.

Los AA se catabolizan para producir intermediarios de OAA o acetil-CoA:

- AA glucogénicos: pueden generar OAA, piruvato u otros intermediarios del ciclo de Krebs, permitiendo la gluconeogénesis
- AA cetogénicos: producen acetil-CoA o acetoacetil-CoA (precursores de cuerpos cetónicos). La leucina es un AA puramente cetogénico y, por lo tanto, no puede contribuir a la gluconeogénesis en mamíferos
- AA glucogénicos y cetogénicos: AA como la isoleucina o la fenilalanina producen ambos tipos de intermediarios

El destino del OAA y piruvato depende de la regulación recíproca, controlada por moléculas y el estado nutricional (p. ej., ayuno):

1) Señales energéticas:

   - ATP/citrato: inhiben la glucólisis (PFK-1) y activan la GNG (F-1,6-BPasa, solo ATP)
   - AMP: activa la glucólisis e inhibe la GNG
   - Acetil-CoA: Activa la piruvato carboxilasa (el primer paso de la GNG), favoreciendo la síntesis de glucosa, e inhibe a la PDH. Este doble efecto asegura que el piruvato no se oxide en el ciclo de Krebs cuando el hígado necesita fabricar glucosa
   - Fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-BP): Es el regulador alostérico más importante. Una baja concentración de F-2,6-BP (típica del ayuno) inhibe la glucólisis y activa la gluconeogénesis (al desinhibir la F-1,6-BPasa), lo que se acompaña de alta actividad de cAMP (señal hormonal de glucagón)

2) Compartimentalización: la integración también depende de la localización. Por ejemplo, la GNG requiere NADH en el citosol. Si el sustrato es lactato, el NADH se genera directamente en el citosol. Si el sustrato es alanina, el OAA debe salir de la mitocondria como malato (utilizando la lanzadera del malato-aspartato), lo que permite generar el NADH citosólico necesario para el paso de 1,3-BPG→G-3-P.

7.3. Interrelaciones metabólicas en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas

La supervivencia y la homeostasis metabólica dependen de la coordinación entre órganos, una respuesta orquestada por el equilibrio hormonal frente a desafíos como el ayuno, el ejercicio y las enfermedades como la diabetes (Figura 7.3.).

La respuesta a la hipoglucemia (ayuno) busca restaurar la glucemia y movilizar combustibles alternativos, estando controlada por la disminución de insulina y el aumento de hormonas catabólicas (glucagón y adrenalina).

- En fases tempranas de ayuno (0-12h) la fuente principal de glucosa es la glucogenólisis hepática.

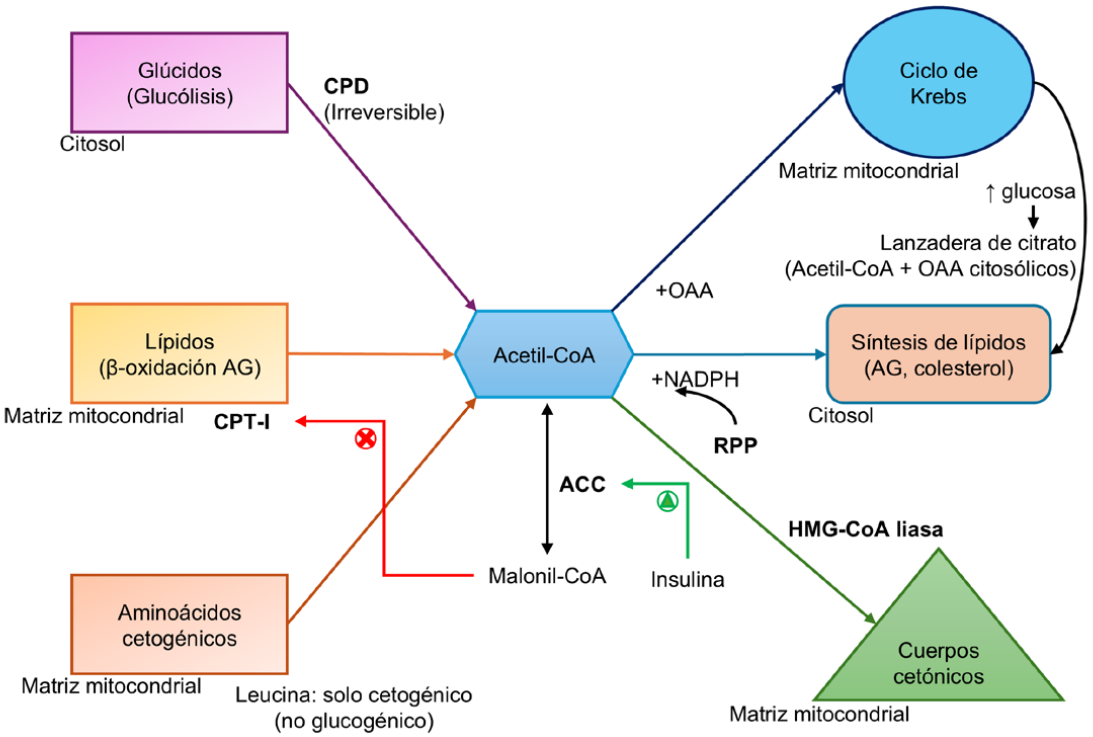


Figura 7.2. El acetilCoA como encrucijada metabólica y su regulación. *Esquema integrador que muestra el origen del acetil-CoA a partir de glúcidos, lípidos y aminoácidos cetogénicos. Se detalla su destino hacia el ciclo de Krebs o la síntesis de cuerpos cetónicos en la mitocondria, así como su exportación al citosol (vía lanzadera de citrato) para la síntesis de ácidos grasos y colesterol. Se destacan puntos de control clave como la regulación de la ACC por insulina y el papel del malonil-CoA en la inhibición de la CPTI, coordinando así la síntesis y degradación lipídica.*

- En fases intermedias (12-24h): La glucogenólisis se agota. La gluconeogénesis (GNG) se convierte en la fuente principal, utilizando principalmente el glicerol (de la lipólisis, que se convierte en dihidroxiacetona fosfato) y el lactato del músculo.
- En fases tardías (Post-24h) la GNG se sostiene utilizando aminoácidos del músculo esquelético (principalmente alanina y glutamina). El riñón contribuye también con GNG a partir de glutamina.

Así pues, en ayuno prolongado, el hígado maximiza la cetogénesis (paso de acetil-CoA a cuerpos cetónicos), un mecanismo de exportación de energía soluble. Este cambio en el combustible permite al cerebro obtener el 50-70% de su energía de cuerpos cetónicos, reduciendo la necesidad de GNG y, crucialmente, disminuyendo la proteólisis muscular (pérdida de masa muscular) para la supervivencia.

En este contexto, el glucagón es el principal factor que promueve la lipólisis (activando a la lipasa sensible a hormonas, HSL), mientras que la acetil-CoA carboxilasa se inactiva por fosforilación (vía AMPK) para detener la lipogénesis.

Por otro lado, con respecto al ejercicio, va a ser la intensidad con la que se realice el factor determinante:

- Si es intenso, se generará un ambiente anaeróbico. En este contexto, el músculo utiliza su glucógeno y la glucólisis. El piruvato se desvía principalmente a lactato (acumulación) para regenerar NAD^+. La glucógeno fosforilasa se activa por calcio (Ca^{2+}) liberado durante la contracción y por fosforilación (vía adrenalina).
- Si es prolongado, pero de menor intensidad, el ambiente seguirá siendo aeróbico y el organismo prioriza la β-oxidación de ácidos grasos en el músculo para ahorrar glucógeno y el hígado mantiene la glucemia por GNG. La adrenalina (respuesta de estrés) amplifica la glucogenólisis y la lipólisis.

La diabetes mellitus (DM) es la alteración metabólica central, caracterizada por la hiperglucemia y el desequilibrio hormonal.

La DM Tipo I (DM1) se define por la deficiencia absoluta de insulina. Esto genera un estado de inanición extrema con sobreexpresión de rutas catabólicas: glucogenólisis, GNG, lipólisis y cetogénesis. La falta de insulina impide la inhibición de la HSL. La cetoacidosis diabética (CAD) es una consecuencia patológica directa del exceso de acetil-CoA proveniente de la lipólisis descontrolada, lo que fuerza la alta producción de cuerpos cetónicos (acetoacetato, β-hidroxibutirato), acidificando la sangre. Un déficit de la enzima HMG-CoA liasa (necesaria para la cetogénesis) resultaría en hipocetonemia y acumulación de precursores.

La DM Tipo II (DM2) se caracteriza por la resistencia a la insulina en los tejidos diana, especialmente el músculo esquelético. La obesidad mórbida contribuye a esto debido a que el tejido adiposo disfuncional libera adipocinas proinflamatorias y lípidos derivados que interfieren con la señalización interna de la insulina. La resistencia provoca hiperglucemia y obliga al músculo a una dependencia aumentada de ácidos grasos como combustible. Los síntomas de desarrollo de DM2 es una alta glucemia, que supera el umbral renal y provoca diuresis osmótica (glucosa en orina arrastra agua), lo que explica la poliuria y la polidipsia (sed excesiva).

Entre otros retos metabólicos se podrían resaltar:

- Regulación del apetito: la hormona grelina (estómago) estimula el apetito, mientras que la leptina (tejido adiposo) reduce el apetito (señal de saciedad).
- Termogénesis: en fiebre o por el BAT, se genera calor mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (p. ej., UCP1) o por la activación de ciclos inútiles que disipan energía como calor.
- Efecto del alcohol: el consumo de alcohol puede causar hipoglucemia porque la oxidación del alcohol genera gran cantidad de NADH, que agota el NAD^+ citosólico necesario para el paso clave de la GNG (lactato→piruvato).
- Dieta hiperproteica: una comida rica en proteínas y baja en carbohidratos activa la GNG a partir de alanina (para evitar la hipoglucemia al no haber carbohidratos) y el ciclo de la urea (para eliminar el exceso de nitrógeno).

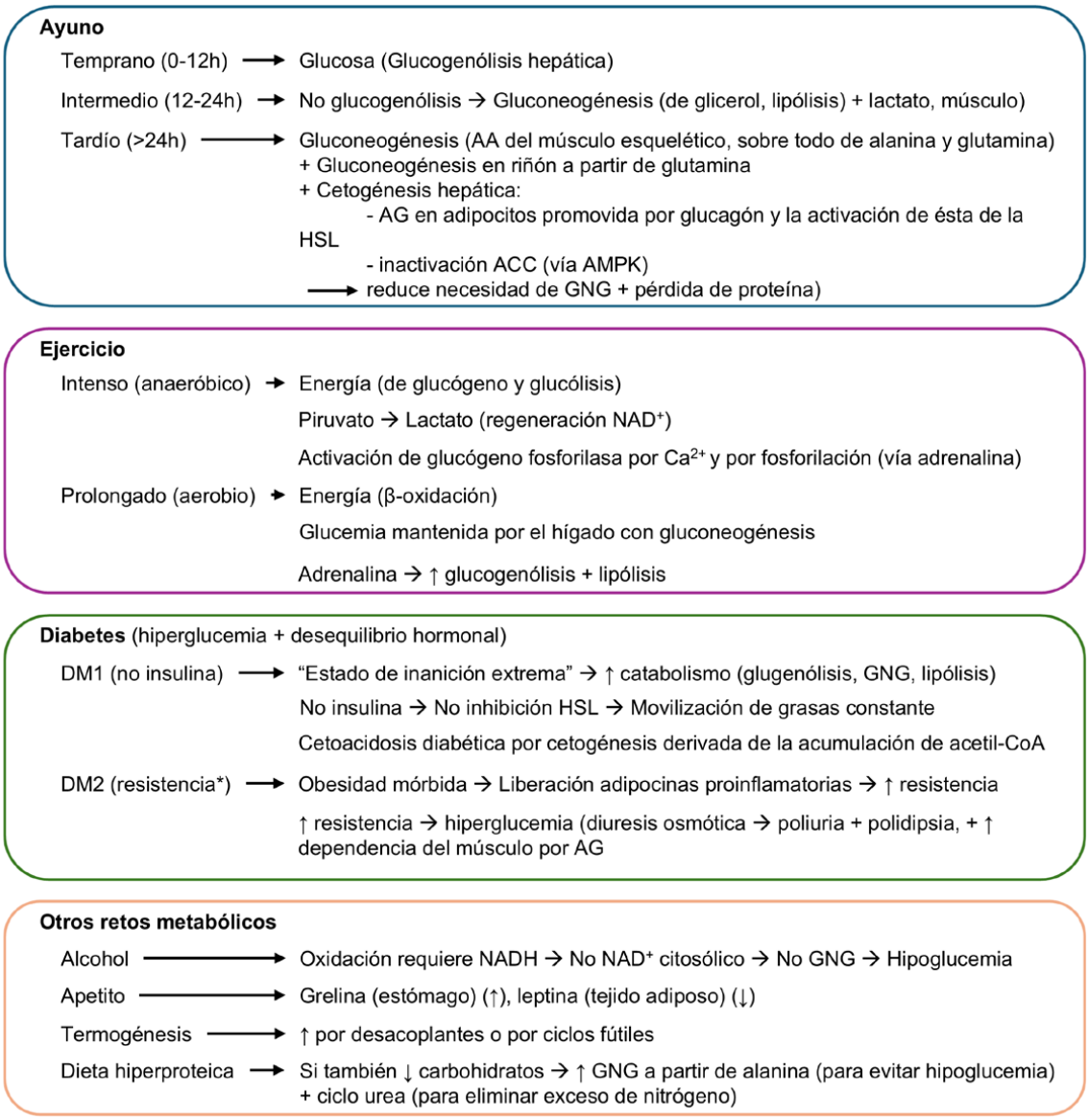


Figura 7.3. **Adaptaciones metabólicas clave en distintas situaciones fisiológicas y patológicas.** *Resumen que detalla las variaciones en el flujo de sustratos y la actividad de las rutas bioquímicas según el estado del organismo. Se analizan las etapas del ayuno (temprano, intermedio y tardío), la respuesta al ejercicio físico (aeróbico e intenso), las alteraciones en la diabetes tipo 1 y tipo 2, y el impacto de factores adicionales como el consumo de alcohol, la termogénesis y las dietas hiperproteicas.*

7.4. Coordinación entre órganos y tejidos. Integración de la respuesta hormonal

La coordinación metabólica se centra en el eje insulina-glucagón y se amplifica con hormonas de estrés como la adrenalina y el cortisol (Figura 7.4.). Estas señales garantizan que los nutrientes se almacenen o se movilicen de forma eficiente en respuesta a las necesidades sistémicas.

El páncreas es el sensor y controlador primario de la glucemia, sintetizando hormonas de efecto contrario (antagónico) en sus islotes:

- Insulina (células beta): hormona de la abundancia. Se secreta cuando la glucosa en sangre aumenta después de cada comida. Su principal función es retirar glucosa de la sangre y promover el anabolismo. Las células beta son sensores eficientes gracias a la enzima glucoquinasa (que solo es activa a altas concentraciones de glucosa) y al transportador GLUT2. La glucosa entra, se metaboliza a ATP, y el ATP cierra los canales de K^+, provocando la despolarización y la exocitosis de insulina. Ejerce efectos sobre varios macronutrientes:
  - Glúcidos: promueve la síntesis de glucógeno al activar la glucógeno sintasa (desfosforila). Activa el transporte de glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo (movilizando GLUT4)
  - Lípidos: promueve la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles e inhibe la lipólisis al desactivar la lipasa sensible a hormonas (HSL)
- Glucagón (células alfa): hormona de la escasez. Se libera cuando hay falta de nutrientes (hipoglucemia). Produce:
  - Sobre glúcidos: activa la glucogenólisis al activar la glucógeno fosforilasa (fosforila) e inhibe la glucólisis y promueve la gluconeogénesis
  - Sobre lípidos: activa la lipólisis y la cetogénesis en el hígado

Otras hormonas modulan el metabolismo en situaciones de estrés crónico o agudo:

- Cortisol (estrés crónico): hormona con efecto diabetogénico (similar a un estado de resistencia a la insulina). Aumenta la proteólisis (degradación de proteínas) en el músculo para suministrar aminoácidos al hígado, promoviendo la GNG. Además, inhibe la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo.
- Adrenalina (estrés agudo/ejercicio): tiene un potente efecto hiperglucemiante al activar la glucogenólisis en el hígado y el músculo (vía cAMP) y la lipólisis.

Los fallos enzimáticos o la pérdida de la sensibilidad hormonal tienen un impacto sistémico severo:

- Fallo de gluconeogénesis (p. ej., mutación en fructosa-1,6-bisfosfatasa): causa dificultad para mantener la glucemia en ayuno, lo que obliga al organismo a una dependencia aumentada de ácidos grasos como fuente energética y conduce a la acumulación de lactato en sangre, ya que el ciclo lactato–piruvato–glucosa queda bloqueado.
- Resistencia a la insulina: en el DM2, el fallo en la señalización en el músculo esquelético reduce su capacidad de captar glucosa, lo que conduce a la hiperglucemia.

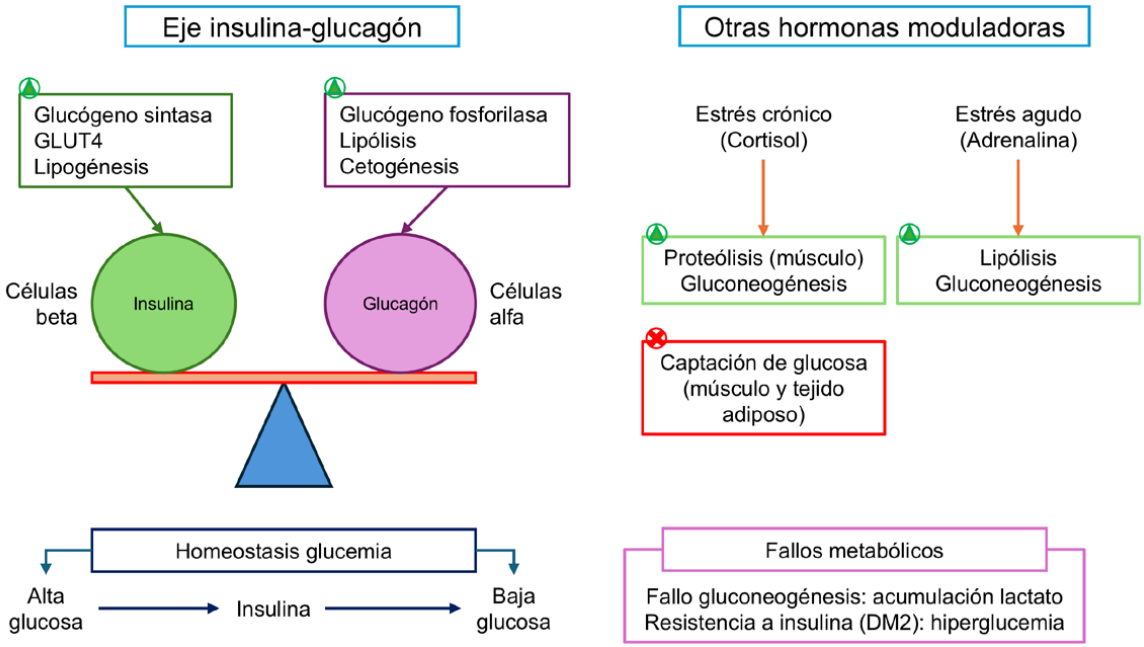


Figura 7.4. Control hormonal de la homeostasis de la glucemia y moduladores del estrés. *El esquema ilustra el equilibrio del eje insulina-glucagón en la regulación de la glucosa sanguínea. Se detallan las rutas activadas por la insulina (anabolismo y captación de glucosa) frente a las promovidas por el glucagón (catabolismo y cetogénesis). Asimismo, se muestra el papel de las hormonas del estrés (cortisol y adrenalina) en la movilización de reservas y los fallos metabólicos asociados a la resistencia insulínica y defectos en la gluconeogénesis.*

TEMA 7. PREGUNTAS TIPO TEST

7.1. Perfil metabólico de los principales órganos y tejidos

7.1.1. (B1). ¿Cuál es la función del hígado en cuanto al metabolismo de los carbohidratos?

a) Mantener el nivel adecuado de glucosa en la sangre (homeostasis)
b) Eliminar toda la glucosa del torrente sanguíneo
c) Fosforilar los aminoácidos glucogénicos
d) Sintetizar glucosa a partir de ribosas fosfato
e) Ninguna afirmación es correcta

7.1.2. (B2). El tejido adiposo…

a) nunca aumenta de tamaño
b) sólo sirve para almacenar energía en forma de ácidos grasos
c) responde al glucagón cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos
d) sólo responde a señales neuronales
e) almacena triglicéridos

7.1.3. (B2). El hígado posee glucosa-6-fosfatasa, lo cual explica que…

a) puede formar glucógeno
b) puede exportar a otros tejidos la glucosa que sintetiza
c) es capaz de utilizar la glucosa para obtener poder reductor
d) es capaz de utilizar la glucosa formada en el cerebro
e) puede desfosforilar la glucosa-6-fosfato y obtener glucosa

7.1.4. (B2). Un aumento sostenido de glucagón en sangre producirá:

a) Estimulación de la gluconeogénesis
b) Estimulación de la glucogenólisis
c) Estimulación de la glucólisis en hígado
d) Estimulación de la síntesis de glucógeno
e) Aumento de lipólisis en tejido adiposo

7.1.5. (B1). ¿Qué tipo de metabolismo se observa en el músculo cardíaco?

a) Exclusivamente aerobio, por lo que contiene muchas mitocondrias

b) Exclusivamente aerobio, aunque no tiene mitocondrias

c) Aerobio o anaerobio, según la energía disponible

d) Exclusivamente anaerobio

e) Aerobio si no hay oxígeno

7.1.6. (B1). ¿Cuál es el principal sustrato energético utilizado por el cerebro en condiciones fisiológicas normales (bien alimentado)?

a) Cuerpos cetónicos

b) Ácidos grasos

c) Glucosa

d) Aminoácidos

e) Lactato

7.1.7. (B3). ¿Por qué el músculo esquelético, a diferencia del hígado, no puede liberar glucosa al torrente sanguíneo?

a) El músculo carece de transportadores GLUT2

b) El glucógeno muscular es estructuralmente diferente

c) Carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa

d) La hexoquinasa muscular es insensible al control hormonal

e) El músculo exporta NADH en lugar de glucosa

7.1.8. (B3). Si un individuo ha estado en ayuno durante 48 horas, ¿Qué sustratos utiliza su músculo esquelético en reposo para obtener energía?

a) Glucosa proveniente del hígado

b) Ácidos grasos libres

c) Lactato del cerebro

d) Cuerpos cetónicos (en menor medida)

e) Aminoácidos (principalmente BCAAs)

7.1.9. (B4). Analice las consecuencias metabólicas de una deficiencia total de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH) en el cerebro.

a) Reducción severa de la síntesis de acetil-CoA a partir de glucosa

b) Aumento inmediato del uso de glucosa para ATP

c) Desvío del piruvato a lactato y alanina

d) Dependencia obligada de cuerpos cetónicos como única fuente de acetil-CoA

e) Aumento de la gluconeogénesis

7.1.10. (B2). ¿Cuál de las siguientes es una función metabólica clave del tejido adiposo blanco?

a) Producir VLDL

b) Exportar glucosa

c) Almacenar triacilgliceroles

d) Realizar gluconeogénesis

e) Exportar IDL

7.1.11. (B1). ¿Qué tipo de lípidos son los principales sustratos energéticos del músculo en reposo o ejercicio moderado?

a) Glucosa

b) Cuerpos cetónicos

c) Colesterol

d) Ácidos grasos

e) VLDL

7.1.12. (B3). Un paciente con un defecto genético en la enzima carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I) tendrá dificultad para utilizar:

a) Glucosa

b) Ácidos grasos de cadena larga

c) Cuerpos cetónicos

d) Aminoácidos

e) Ácidos grasos de cadena corta

7.1.13. (B1). ¿Qué hormona regula la captación de glucosa por el tejido muscular y adiposo mediante el transportador GLUT4?

a) Glucagón

b) Adrenalina

c) Cortisol

d) Insulina

e) Leptina

7.1.14. (B2). ¿Cuál de las siguientes funciones es única del hígado, entre los órganos principales, en el metabolismo de los aminoácidos?

a) Síntesis de proteínas

b) Eliminación del exceso de nitrógeno en forma de urea

c) Catabolismo para obtener energía

d) Síntesis de glutamina

e) Transaminación de aminoácidos

7.1.15. (B3). En un ayuno nocturno, la principal fuente de acetil-CoA para el hígado procede de:

a) Glucosa de la dieta

b) β-oxidación de ácidos grasos

c) Catabolismo de aminoácidos ramificados

d) Glucogenólisis

e) Lactato proveniente del músculo

7.1.16. (B4). ¿Cuáles de las siguientes afirmaciones son ciertas sobre el metabolismo de los ácidos grasos en el hígado?

a) El hígado puede formar cuerpos cetónicos (cetogénesis)

b) El hígado almacena la mayor parte de los triacilgliceroles del organismo

c) El hígado puede catabolizar ácidos grasos (β-oxidación)

d) El hígado puede exportar triacilgliceroles en forma de VLDL

e) El hígado puede utilizar LDL como fuente principal de energía en ayuno

7.1.17. (B2). ¿Qué papel juega el ciclo de Cori en la interrelación entre músculo esquelético e hígado?

a) El músculo exporta alanina que el hígado convierte en glucosa

b) El músculo exporta lactato que el hígado utiliza para gluconeogénesis

c) El hígado exporta cuerpos cetónicos que el músculo usa

d) El músculo exporta glucosa que el hígado almacena

e) El hígado exporta urea que el músculo elimina

7.1.18. (B3). El ciclo de la alanina permite al músculo esquelético deshacerse del grupo amino de los aminoácidos. ¿Qué compuestos son transportados por este ciclo?

a) Glutamato del músculo y lactato del hígado

b) Alanina del músculo y glucosa del hígado

c) Glucosa del músculo y urea del hígado

d) Piruvato del músculo y alanina del hígado

e) Nitrógeno (NH_3) unido a un grupo carbonado y glucosa en un ciclo coordinado

7.1.19. (B2). ¿Qué órganos son considerados insulinoindependientes para la captación de glucosa?

a) Músculo esquelético

b) Tejido adiposo

c) Cerebro

d) Eritrocitos

e) Hígado

7.1.20. (B3). El riñón puede realizar gluconeogénesis en ayuno prolongado. ¿Cuál es un sustrato preferente para esta función, que además ayuda a neutralizar la acidosis?

a) Alanina

b) Lactato

c) Glicerol

d) Piruvato

e) Glutamina

7.1.21. (B4). El tejido adiposo pardo (BAT) realiza termogénesis sin escalofríos. ¿Qué condición debe cumplirse para que esto ocurra?

a) Ausencia de UCP1

b) Activación por noradrenalina

c) Desacoplamiento total de la fosforilación oxidativa por UCP1

d) Producción de ATP a partir de glucosa

e) Uso exclusivo de cuerpos cetónicos como combustible

7.1.22. (B5). Si se diseñara un fármaco para tratar la obesidad, ¿Cuál de los siguientes enfoques de acción en el tejido adiposo pardo (BAT) sería el más eficaz para promover la pérdida de peso?

a) Inhibir la lipólisis para evitar la liberación de ácidos grasos

b) Promover la transcripción y activación de la UCP1 para aumentar el gasto energético

c) Bloquear la captación de glucosa en el BAT

d) Inhibir la termogénesis para conservar energía

e) Aumentar la síntesis de triacilgliceroles

7.1.23. (B1). ¿Cuál es el principal destino de la glutamina exportada por el músculo durante el ayuno?

a) Ser usada como fuente de glucosa en el hígado

b) Ser usada para síntesis proteica en el riñón

c) Ser usada como fuente de nitrógeno en el riñón

d) Ser usada como fuente de glucógeno en el hígado

e) Ser usada como fuente de acetil-CoA en el corazón

7.1.24. (B2). ¿Cuáles son los principales sustratos energéticos del músculo en un ejercicio de alta intensidad y corta duración (anaerobio)?

a) Ácidos grasos

b) Glucosa (vía glucólisis)

c) Cuerpos cetónicos

d) Glucógeno (vía glucogenólisis)

e) Aminoácidos

7.1.25. (B3). ¿Qué función comparten el hígado y el riñón durante la gluconeogénesis?

a) Usan acetil-CoA como sustrato principal

b) Convierten el lactato en glucosa

c) Poseen glucosa-6-fosfatasa

d) Utilizan aminoácidos como sustrato

e) Están regulados por insulina

7.2. Visión integrada del metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos

7.2.1. (B2). ¿Qué señales regulan la síntesis y transporte del colesterol?

a) No hay una regulación del transporte y síntesis del colesterol

b) Hormonas

c) Solo hay una regulación energética

d) El estado energético y la concentración intracelular de esteroles

e) Los esteroides

7.2.2. (B2). ¿Cuál es el intermediario metabólico central que conecta directamente el catabolismo de la glucosa, los ácidos grasos y la mayoría de los aminoácidos?

a) Piruvato

b) Acetil-CoA

c) Oxalacetato

d) Citrato

e) Lactato

7.2.3. (B3). El oxalacetato (OAA) es un metabolito clave en la integración. ¿Cuál de los siguientes procesos lo consume o lo genera?

a) Generación: piruvato carboxilasa; Consumo: aspartato aminotransferasa

b) Generación: ciclo de Krebs; Consumo: gluconeogénesis

c) Generación: glucogenólisis; Consumo: síntesis de urea

d) Generación: catabolismo de aminoácidos glucogénicos; Consumo: citrato sintasa

e) Generación: β-oxidación; Consumo: lipogénesis

7.2.4. (B3). Para que un exceso de glucosa se convierta en ácidos grasos para almacenamiento (lipogénesis), ¿cuáles de los siguientes procesos deben activarse o aumentar?

a) Glucólisis hasta piruvato y acetil-CoA

b) Gluconeogénesis

c) β-oxidación

d) Transporte de citrato de la mitocondria al citosol

e) Ciclo del glioxilato

7.2.5. (B2). ¿Qué compuestos son considerados glucogénicos (pueden generar glucosa) y cetogénicos (pueden generar cuerpos cetónicos) a la vez?

a) Piruvato

b) Ácidos grasos de cadena par

c) Glucosa

d) Aminoácidos (isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano)

e) Lactato

7.2.6. (B4). Un aumento en la concentración de malonil-CoA en el citosol (debido a la síntesis de ácidos grasos) provoca:

a) Inhibición de la β-oxidación

b) Inhibición de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I)

c) Inhibición de la cetogénesis

d) Activación de la gluconeogénesis

e) Aumento del transporte de citrato

7.2.7. (B1). ¿Cuál es la principal molécula de transporte de nitrógeno no tóxico desde el músculo esquelético hasta el hígado, especialmente durante el ayuno?

a) Urea

b) Amonio (NH_4^+)

c) Glutamato

d) Alanina

e) Aspartato

7.2.8. (B3). ¿Qué proceso permite al hígado producir más NADH en el citosol para soportar la gluconeogénesis?

a) El ciclo de Cori

b) La salida de malato de la mitocondria y su oxidación a OAA en el citosol

c) La oxidación de cuerpos cetónicos

d) La β-oxidación mitocondrial

e) La glucogenólisis

7.2.9. (B4). El estado de ayuno en el hígado se caracteriza por:

a) Alta actividad de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (GNG)

b) Baja concentración de fructosa-2,6-bisfosfato (inhibidor de GNG)

c) Alta concentración de cAMP (estimulador de glucogenólisis)

d) Alta actividad de la piruvato quinasa (glucólisis)

e) Alta actividad de la acetil-CoA carboxilasa (lipogénesis)

7.2.10. (B3). Si un individuo consume una dieta hipercalórica rica en carbohidratos, ¿Cuáles de los siguientes compuestos estarán altos y se utilizarán para la síntesis de lípidos?

a) Glucagón y NADH

b) cAMP y cuerpos cetónicos

c) Insulina y citrato (saliendo de mitocondria)

d) acetil-CoA y NADPH (de RPP)

e) Alanina y glutamina

7.2.11. (B5). Si se miden los niveles de acetil-CoA en el hígado, ¿Una alta concentración de esta molécula favorece la gluconeogénesis o la glucólisis y por qué?

a) Glucólisis, porque activa la PDH

b) Glucólisis, porque es el precursor de la glucosa

c) Gluconeogénesis, porque activa la piruvato carboxilasa

d) Gluconeogénesis, porque inhibe la fructosa-1,6-bisfosfatasa

e) Gluconeogénesis, porque es un inhibidor de la hexoquinasa

7.2.12. (B4). Analice el impacto de los siguientes metabolitos en la regulación recíproca de glucólisis y gluconeogénesis.

a) ATP: activa la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis

b) AMP: activa glucólisis e inhibe gluconeogénesis

c) Citrato: activa la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis

d) Fructosa-2,6-bisfosfato: activa glucólisis e inhibe gluconeogénesis

e) Acetil-CoA: inhibe glucólisis y activa gluconeogénesis

7.2.13. (B2). ¿Cuál es la ruta que permite la obtención de NADPH necesario para la lipogénesis en el citosol?

a) Glucólisis

b) Ciclo de Krebs

c) Ruta de las pentosas fosfato (RPP)

d) Fosforilación oxidativa

e) Gluconeogénesis

7.2.14. (B4). Un aumento en la ingesta de alanina y lactato como sustratos glucogénicos durante el ayuno llevará a:

a) Aumento neto de la cetogénesis

b) Aumento de la síntesis de glucosa y su liberación a la sangre

c) Aumento de la síntesis de oxalacetato en la mitocondria

d) Disminución de la urea producida

e) Aumento del consumo de ATP en el proceso de gluconeogénesis

7.2.15. (B1). ¿Qué compuesto cetogénico puro no puede contribuir a la gluconeogénesis en mamíferos?

a) Alanina

b) Piruvato

c) Leucina

d) Glutamato

e) Valina

7.2.16. (B2). La síntesis de glucógeno y la glucogenólisis se regulan recíprocamente por:

a) Regulación alostérica exclusiva

b) Modificación covalente reversible (fosforilación/desfosforilación)

c) Concentración de acetil-CoA

d) Concentración de malonil-CoA

e) Hormonas (insulina y glucagón)

7.2.17. (B3). Aplicando los conceptos de compartimentalización, ¿Qué acetil-CoA (citoplasmático o mitocondrial) es el precursor directo de la síntesis de colesterol y por qué?

a) Mitocondrial, porque acetil-CoA se genera allí

b) Mitocondrial, porque la HMG-CoA reductasa está en la mitocondria

c) Citoplasmático, porque el acetil-CoA sale como citrato y se escinde en el citosol

d) Citoplasmático, porque la síntesis ocurre exclusivamente en el citosol

e) Mitocondrial, porque la lipogénesis ocurre allí

7.2.18. (B4). Si se inhibe la malato deshidrogenasa citosólica, ¿Qué rutas metabólicas se verían comprometidas en el hígado de un animal bien alimentado?

a) Lanzadera del citrato (lipogénesis) por falta de retorno de NAD^+

b) Glucólisis por falta de NAD^+

c) Gluconeogénesis por la incapacidad de usar piruvato

d) Metabolismo del aspartato por falta de oxalacetato citosólico

e) Ciclo de Krebs por falta de malato

7.2.19. (B1). ¿Cuál es la molécula central en el metabolismo de los lípidos que se utiliza tanto para la cetogénesis como para la síntesis de ácidos grasos y colesterol?

a) Glicerol-3-fosfato

b) Acetil-CoA

c) Malonil-CoA

d) Triacilglicerol

e) Oxalacetato

7.2.20. (B6). Diseñe una estrategia de regulación para un nuevo aminoácido glucogénico que actúa como señal de abundancia de nutrientes en el hígado. ¿Qué enzima clave del metabolismo de la glucosa debería regular y cómo?

a) Inhibir la glucosa-6-fosfatasa

b) Activar la fructosa-1,6-bisfosfatasa

c) Activar la piruvato quinasa (para glucólisis)

d) Inhibir la piruvato carboxilasa

e) Activar la glucógeno sintasa

7.3. Interrelaciones metabólicas en situaciones fisiológicas y patológicas

7.3.1. (B3). En un perro con hipoglucemia severa, ¿qué vías metabólicas se activan para restaurar la glucemia?

a) Gluconeogénesis

b) Glucogenólisis

c) Síntesis de glucógeno

d) Lipólisis en tejido adiposo

e) Fosforilación oxidativa

7.3.2. (B4). En un individuo con diabetes tipo I no tratada, ¿qué procesos metabólicos están sobreexpresados debido a la falta de insulina y el predominio de glucagón?

a) Glucogenogénesis

b) Glucogenólisis y gluconeogénesis

c) Síntesis de ácidos grasos

d) Lipólisis y cetogénesis

e) Captación de glucosa por el músculo

7.3.3. (B4). La cetoacidosis diabética es una consecuencia patológica del metabolismo. ¿Cuáles son las causas metabólicas directas de esta condición?

a) Alta producción hepática de cuerpos cetónicos (β-hidroxibutirato y acetoacetato)

b) Disminución de la gluconeogénesis

c) Aumento de la síntesis de glucógeno

d) Consumo total de glucosa

e) Exceso de acetil-CoA proveniente de lipólisis descontrolada

7.3.4. (B3). En la diabetes tipo II, una de las características es la resistencia a la insulina. ¿Qué tejido es particularmente afectado en su capacidad de captar glucosa debido a esta resistencia?

a) Hígado

b) Cerebro

c) Músculo esquelético

d) Páncreas

e) Riñón

7.3.5. (B2). ¿Cuál es la principal fuente de sustrato para la gluconeogénesis hepática tras 24 horas de ayuno?

a) Ácidos grasos

b) Cuerpos cetónicos

c) Aminoácidos (principalmente alanina y glutamina)

d) Glucógeno hepático

e) Lactato

7.3.6. (B4). Analice cómo la obesidad mórbida puede conducir a la resistencia a la insulina.

a) El exceso de lípidos en el hígado activa la gluconeogénesis

b) El tejido adiposo disfuncional libera adipocinas proinflamatorias que interfieren con la señalización de la insulina

c) La leptina aumenta la captación de glucosa por el músculo

d) El exceso de ácidos grasos y sus derivados lipídicos (diacilgliceroles) interfieren con las rutas de señalización de la insulina

e) La obesidad disminuye el glucagón

7.3.7. (B3). Si un paciente sufre una enfermedad hepática severa que impide la correcta gluconeogénesis, ¿Qué sustrato energético deberá recibir de forma continua para evitar la hipoglucemia?

a) Alanina

b) Glucosa

c) Ácidos grasos

d) Cuerpos cetónicos

e) Lactato

7.3.8. (B2). En un ejercicio de alta intensidad y corta duración, el piruvato en el músculo se desvía principalmente hacia:

a) Ciclo de Krebs

b) Gluconeogénesis

c) Lactato (para regenerar NAD^+)

d) Alanina

e) Glucógeno

7.3.9. (B4). Una mutación que hace que el receptor de insulina en el músculo permanezca constantemente activo (independiente de la insulina) resultaría en:

a) Hipoglucemia incluso en ayuno

b) Aumento de la síntesis de glucógeno muscular

c) Hiperglucemia constante

d) Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo

e) Resistencia a la insulina

7.3.10. (B5). El uso de cuerpos cetónicos por el cerebro en ayuno prolongado se considera un mecanismo de:

a) Ahorro de proteínas musculares

b) Ahorro de glucosa (disminuyendo la necesidad de GNG)

c) Aumento del consumo de O_2

d) Adaptación metabólica para la supervivencia

e) Disminución de la lipólisis

7.3.11. (B3). En una situación de fiebre alta, ¿Qué rutas metabólicas se activan para generar calor (termogénesis) en los tejidos con mayor intensidad?

a) Síntesis de ATP

b) Ciclos inútiles o desacoplamiento (p. ej., UCP1 o ciclos sustrato)

c) Glucogenogénesis

d) Gluconeogénesis

e) Lipogénesis

7.3.12. (B1). ¿Cuál es la principal fuente de glucosa en las primeras 12 horas de ayuno?

a) Gluconeogénesis a partir de lactato

b) Lípidos del tejido adiposo

c) Glucógeno hepático (glucogenólisis)

d) Proteínas musculares

e) Glucógeno muscular

7.3.13. (B2). ¿Por qué el glicerol liberado por la lipólisis se utiliza como sustrato glucogénico?

a) Es un precursor directo del piruvato

b) Se convierte directamente en glucosa

c) Se convierte en dihidroxiacetona fosfato (DHAP), un intermediario de GNG

d) Activa la piruvato carboxilasa

e) Es transportado directamente al cerebro

7.3.14. (B4). Analice las consecuencias de un déficit de la enzima HMG-CoA liasa (necesaria para la cetogénesis).

a) Hipoglucemia en ayuno prolongado

b) Acumulación de HMG-CoA y metabolitos precursores

c) Hipocetonemia (niveles bajos o nulos de cuerpos cetónicos)

d) Aumento de la gluconeogénesis

e) Aumento de la lipólisis

7.3.15. (B2). ¿Qué órganos contribuyen al suministro de aminoácidos (alanina y glutamina) para la gluconeogénesis hepática en ayuno prolongado?

a) Músculo esquelético

b) Tejido adiposo

c) Intestino delgado

d) Cerebro

e) Páncreas

7.3.16. (B5). Para un atleta que corre un maratón (ejercicio prolongado), ¿Qué enfoque metabólico priorizaría su cuerpo para mantener el rendimiento y por qué?

a) Aumentar el uso de glucosa para obtener ATP rápido

b) Maximizar el uso de ácidos grasos (β-oxidación) para ahorrar glucógeno

c) Aumentar la glucogenólisis muscular al máximo

d) Mantener la glucemia por GNG hepática para el cerebro

e) Movilizar aminoácidos musculares como fuente de energía

7.3.17. (B3). ¿Qué característica diferencia la diabetes tipo I de la tipo II a nivel hormonal?

a) Tipo II no tiene glucagón

b) Tipo I se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina

c) Tipo I tiene resistencia a la insulina

d) Tipo II no tiene cuerpos cetónicos

e) Tipo I tiene hiperglucemia

7.3.18. (B4). Una persona que realiza un ejercicio moderado y prolongado experimentará:

a) Aumento del consumo de O_2 (metabolismo aeróbico)

b) Activación de la β-oxidación en el músculo

c) Acumulación de lactato en sangre

d) Disminución de la glucemia solo si no bebe agua

e) Uso exclusivo de glucógeno muscular

7.3.19. (B1). ¿Qué hormona se segrega en el estómago durante el ayuno para estimular el apetito?

a) Leptina

b) Insulina

c) Colecistoquinina (CCK)

d) Glucagón

e) Grelina

7.3.20. (B6). Diseñe una intervención nutricional para un paciente con resistencia a la insulina (DM2) dirigida a reducir la lipólisis del tejido adiposo.

a) Suministrar glucagón para activar la HSL

b) Aumentar la sensibilidad a la insulina con fármacos (p. ej., tiazolidinedionas)

c) Reducir el consumo de carbohidratos para aumentar glucemia

d) Promover la activación de la fosfodiesterasa para degradar cAMP

e) Eliminar la glucosa de la dieta

7.3.21. (B2). Durante un ayuno prolongado (sin que se llegue a requerir el consumo de las propias proteínas)…

a) se sintetizan ácidos grasos para tener reservas

b) el músculo esquelético utiliza los ácidos grasos del tejido adiposo para obtener energía

c) el hígado forma glucógeno

d) el cerebro consume lactato

e) todas las afirmaciones son falsas

7.3.22. (B1). ¿Cuál es el principal factor hormonal que promueve la lipólisis en el tejido adiposo durante el ayuno?

a) Insulina

b) Glucagón

c) Leptina

d) Cortisol

e) Estrógenos

7.3.23. (B2). En un ayuno de varios días (ayuno prolongado), el cuerpo prioriza la gluconeogénesis para:

a) Mantener la reserva de glucógeno muscular

b) Producir aminoácidos

c) Suministrar glucosa a las células dependientes (eritrocitos, cerebro parcial)

d) Aumentar la cetogénesis

e) Aumentar la lipólisis

7.3.24. (B3). ¿Qué ocurre con la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis a medida que el ayuno progresa de 12 a 72 horas?

a) Glucogenólisis aumenta y GNG disminuye

b) Glucogenólisis se agota/disminuye y GNG aumenta drásticamente

c) Ambas disminuyen hasta detenerse

d) Ambas permanecen estables

e) Glucogenólisis se mantiene y GNG se mantiene baja

7.3.25. (B4). El paso de acetil-CoA a cuerpos cetónicos en el hígado durante el ayuno:

a) Depende del flujo de ácidos grasos liberados por el tejido adiposo

b) Ocurre porque el oxalacetato se desvía a gluconeogénesis

c) Se realiza a través de la piruvato quinasa

d) Está activado por la insulina

e) Es un mecanismo de exportación de energía soluble al cerebro y músculo

7.3.26. (B2). ¿Cuál es el principal compuesto que se acumula en el músculo durante el ejercicio intenso anaeróbico?

a) Piruvato

b) Glucosa

c) Lactato

d) Alanina

e) Acetil-CoA

7.3.27. (B1). ¿Cuál de las siguientes hormonas tiene un efecto hiperglucemiante (aumenta la glucemia)?

a) Insulina

b) Leptina

c) Adrenalina

d) Somatostatina

e) Grelina

7.3.28. (B3). Durante el ejercicio, el músculo esquelético realiza la activación de la glucogenólisis y glucólisis. ¿Qué mecanismos hormonales y alostéricos están implicados en su activación?

a) Insulina y acetil-CoA

b) Adrenalina (vía cAMP) y AMP/calcio

c) Glucagón y citrato

d) Leptina y malonil-CoA

e) Cortisol y piruvato

7.3.29. (B4). Un paciente con DM1 se inyecta una dosis excesiva de insulina. ¿Cuáles son las consecuencias inmediatas de esta sobredosis?

a) Hiperglucemia

b) Aumento de la captación de glucosa por músculo y adiposo

c) Inhibición de la lipólisis y cetogénesis

d) Cetoacidosis

e) Hipoglucemia severa

7.3.30. (B2). La característica distintiva de la diabetes tipo II a nivel celular es:

a) Ausencia de insulina

b) Ausencia de receptores de glucagón

c) Resistencia de los tejidos a la acción de la insulina

d) Hiperproducción constante de insulina

e) Daño directo en las células beta del páncreas

7.3.31. (B3). En un ayuno de 3 semanas, ¿Cuál es el porcentaje aproximado de energía que obtiene el cerebro a partir de cuerpos cetónicos?

a) 10%

b) 30%

c) 50%-70%

d) 100%

e) 0%

7.3.32. (B5). Si se administrara malonil-CoA (o un análogo) a un ratón en ayuno, ¿Qué efecto tendría sobre la capacidad del hígado de realizar cetogénesis?

a) La cetogénesis aumentaría, ya que malonil-CoA es un precursor

b) La cetogénesis se inhibiría debido al bloqueo de la CPT-I

c) No tendría efecto, malonil-CoA solo regula la lipogénesis

d) El ratón moriría por hipoglucemia inmediata

e) Aumentaría el uso de glucosa

7.3.33. (B4). Analice las causas metabólicas de la poliuria (micción excesiva) y polidipsia (sed excesiva) en la diabetes mellitus.

a) Alta glucemia que supera el umbral renal

b) Inhibición de la hormona antidiurética (ADH)

c) Presencia de glucosa en la orina que arrastra agua (diuresis osmótica)

d) Bajos niveles de cuerpos cetónicos

e) Aumento del glucógeno hepático

7.3.34. (B2). ¿Qué hormona tiene la función de reducir el apetito y es secretada por el tejido adiposo?

a) Grelina

b) Glucagón

c) Leptina

d) Insulina

e) Cortisol

7.3.35. (B5). Si un individuo en ayuno prolongado experimenta un estrés repentino (lucha/huida), la liberación de adrenalina provoca:

a) Activación de la glucogenólisis hepática y muscular

b) Activación de la lipogénesis

c) Inhibición de la insulina y aumento de glucagón

d) Aumento de la captación de glucosa en músculo

e) Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo

7.3.36. (B4). La pérdida de masa muscular en estados patológicos avanzados se debe a:

a) Degradación de proteínas musculares para aportar alanina a la GNG

b) Aumento de la síntesis de glucógeno

c) Inhibición de la lipólisis

d) Predominio de hormonas catabólicas (cortisol, glucagón)

e) Uso preferente de glucosa por el músculo

7.3.37. (B1). ¿Qué ocurre con la acetil-CoA carboxilasa (paso limitante de la lipogénesis) durante el ayuno?

a) Se activa por insulina

b) Se inactiva por fosforilación (vía AMPK)

c) Se activa por citrato

d) Se inactiva por malonil-CoA

e) No se ve afectada

7.3.38. (B2). ¿Por qué es importante para la supervivencia el uso de cuerpos cetónicos por el cerebro en ayuno prolongado?

a) Son más energéticos que la glucosa

b) Son los únicos combustibles del cerebro

c) Reduce la dependencia de glucosa, disminuyendo la proteólisis muscular

d) Elimina el exceso de acetil-CoA del hígado

e) Activa la gluconeogénesis renal

7.3.39. (B3). Si se consume una comida rica en proteínas y baja en carbohidratos, ¿Qué rutas se activarían en el hígado y por qué?

a) Lipogénesis por el exceso de acetil-CoA

b) Gluconeogénesis a partir de alanina para evitar hipoglucemia

c) Glucogenogénesis por la alta insulina

d) Ciclo de la urea para eliminar el nitrógeno de los aminoácidos

e) Cetogénesis por el exceso de acetil-CoA

7.3.40. (B4). La glucogenólisis muscular se activa rápidamente durante el ejercicio intenso. ¿Cómo se activa la enzima glucógeno fosforilasa en este contexto?

a) Por la unión de calcio (Ca^{2+}) liberado durante la contracción

b) Por glucagón liberado por el páncreas

c) Por insulina para aumentar la glucosa

d) Por fosforilación (vía adrenalina)

e) Por glucosa-6-fosfato

7.3.41. (B6). Diseñe un modelo de tratamiento farmacológico para un paciente con DM2 que actúe en el hígado. El fármaco debería:

a) Inhibir la glucógeno sintasa

b) Inhibir la gluconeogénesis (reducir la producción hepática de glucosa)

c) Activar la fructosa-1,6-bisfosfatasa

d) Aumentar la sensibilidad a la insulina en el hepatocito

e) Bloquear la piruvato carboxilasa

7.3.42. (B1). ¿Qué compuesto metabólico inhibe la lipasa sensible a hormonas (HSL) en el tejido adiposo?

a) Glucagón

b) Adrenalina

c) Cortisol

d) Insulina

e) Leptina

7.3.43. (B3). El consumo de alcohol puede provocar hipoglucemia. ¿Cuál es la razón metabólica de esto en el hígado?

a) El alcohol inhibe la glucogenólisis

b) El alcohol activa la insulina

c) El NADH generado por la oxidación del alcohol agota el NAD^+ citosólico necesario para la GNG

d) El alcohol inhibe la piruvato carboxilasa

e) El alcohol se convierte en glucosa

7.3.44. (B5). Evalúe las consecuencias metabólicas de la privación de agua y alimento (inanición) frente a la privación solo de alimento (ayuno con agua).

a) En inanición, la lipólisis se detiene

b) En inanición, la glucogenólisis y GNG son prioritarias para el cerebro

c) La inanición requiere un aumento en la producción de cuerpos cetónicos

d) La inanición solo utiliza glucosa

e) La inanición disminuye el glucagón

7.3.45. (B4). La resistencia a la insulina reduce la capacidad del músculo de captar glucosa. ¿Qué sucede con la fuente energética principal del músculo en un individuo DM2 no controlado?

a) Aumenta la glucogenogénesis

b) Dependencia aumentada de ácidos grasos como combustible

c) Disminuye el consumo de O_2

d) Aumenta la glucemia postprandial

e) Aumenta la captación de alanina

7.4.Coordinación entre órganos y tejidos. Integración de la respuesta hormonal

7.4.1. (B4). Una mutación en la fructosa-1,6-bisfosfatasa (enzima clave de la gluconeogénesis) tendría como consecuencia:

a) Dificultad para mantener glucemia en ayuno

b) Acumulación de lactato en sangre

c) Mayor producción de glucógeno hepático

d) Dependencia aumentada de ácidos grasos como fuente energética

e) Aumento de la síntesis de ácidos nucleicos

7.4.2. (B1). El glucagón…

a) se sintetiza por las células alfa pancreáticas

b) es sintetizado por el cerebro después de una comida

c) indica falta de nutrientes

d) activa el almacenamiento de lípidos

e) sirve para retirar glucosa de la sangre y almacenarla en el hígado

7.4.3. (B2). ¿Qué relación existe entre la insulina y el glucagón?

a) Son hormonas con efectos contrarios

b) Son nombres distintos para la misma hormona

c) Ambas se sintetizan en el páncreas

d) Se sintetizan en el páncreas y nunca pasan a la sangre

e) Actúan siempre ante la falta de nutrientes

7.4.4. (B2). ¿Los transportadores de glucosa responden a insulina?

a) Sí, todos

b) No, ninguno

c) Sí, en algunos tejidos, como el músculo esquelético

d) Sólo los del cerebro

e) Sólo los del páncreas

7.4.5. (B1). La cantidad de insulina en sangre…

a) presenta valores estables durante todo el día

b) aumenta después de cada comida

c) disminuye tras cada comida

d) aumenta por la noche

e) disminuye justo antes de comer

7.4.6. (B4). La insulina y el glucagón regulan la glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa. ¿Cómo actúan recíprocamente?

a) Insulina desfosforila ambas, glucagón fosforila ambas

b) Insulina fosforila sintasa y glucagón desfosforila fosforilasa

c) Insulina activa la glucógeno sintasa (desfosforila) y glucagón activa la glucógeno fosforilasa (fosforila)

d) Ambas hormonas utilizan la fosforilación/desfosforilación como mecanismo de control

e) Ambas se regulan por el cAMP

7.4.7. (B2). ¿Cuál es el principal efecto de la insulina sobre el metabolismo lipídico?

a) Activa la lipólisis

b) Aumenta la cetogénesis

c) Promueve la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles

d) Promueve el consumo de cuerpos cetónicos

e) Inhibe la lipasa sensible a hormonas (HSL)

7.4.8. (B6). Diseñe una señal de control que asegure que las células beta del páncreas liberen insulina sólo cuando haya alta glucosa y energía celular.

a) La glucosa entra por GLUT2, se metaboliza a ATP, y el ATP cierra los canales de K^+

b) La glucosa entra y activa la glucógeno sintasa

c) El glucagón cierra los canales de K^+

d) El cAMP activa la liberación de insulina

e) La despolarización abre canales de Ca^{2+} y la entrada de Ca^{2+} desencadena la exocitosis de la insulina

7.4.9. (B5). Evalúe el efecto del cortisol (hormona del estrés) en la integración del metabolismo.

a) Activa la lipogénesis

b) Disminuye la gluconeogénesis hepática

c) Aumenta la proteólisis para suministrar aminoácidos a la GNG

d) Inhibe la captación de glucosa por el músculo y adiposo (efecto diabetogénico)

e) Inhibe la glucogenólisis

7.4.10. (B3). ¿Qué característica metabólica permite al páncreas actuar como un sensor de glucosa eficiente?

a) Posee glucosa-6-fosfatasa

b) Expresa GLUT4 sensible a insulina

c) Expresa la glucoquinasa (alta K_M), que sólo es activa a altas concentraciones de glucosa

d) Es el único órgano con glucagón

e) No consume glucosa

TEMA 7. PREGUNTAS DE RESPUESTA CORTA

I. Concepto clave: coordinación hígado-músculo

PC7.1. (B1). ¿Qué enzima clave está ausente en el músculo esquelético que sí está presente en el hígado, y cuya ausencia determina que el músculo no pueda liberar glucosa a la sangre?

Respuesta: *La enzima clave ausente es la glucosa-6-fosfatasa*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la enzima que define la función de un órgano.

PC7.2. (B2). Explique el papel metabólico opuesto del hígado y el músculo esquelético en el metabolismo de la glucosa durante el ayuno.

Respuesta: *El hígado tiene un rol catabólico/glucogénico, liberando glucosa a la sangre (vía glucogenólisis y gluconeogénesis) para mantener la glucemia sistémica. El músculo tiene un rol consumidor/almacenador, utiliza su propio glucógeno solo para sus necesidades energéticas y es incapaz de exportar glucosa*.

Bloom: B2, comprender. Requiere describir las funciones opuestas de los dos órganos en un estado fisiológico específico.

PC7.3. (B4). Compare y contraste la función metabólica de los ciclos de Cori y de la alanina durante el ejercicio intenso en el músculo. ¿Cuál es el principal sustrato exportado por el músculo en cada caso y qué destino tienen en el hígado?

Respuesta: *Ambos ciclos son interorgánicos y exportan metabolitos no glucémicos.*

- *Ciclo de Cori: exporta lactato. El hígado lo convierte en glucosa (GNG)*
- *Ciclo de la alanina: exporta alanina. El hígado utiliza su grupo amino para la urea y el esqueleto carbonado (piruvato) para la gluconeogénesis*

La diferencia principal es que el ciclo de la alanina transporta el nitrógeno tóxico (NH_4^+), mientras que el de Cori gestiona el subproducto de la glucólisis anaeróbica.

Bloom: B4, analizar. Exige desglosar y comparar las funciones de dos rutas relacionadas en un estado fisiológico, especificando el intercambio y la finalidad.

PC7.4. (B5). Evalúe el impacto metabólico de una deficiencia total en la enzima glucógeno fosforilasa del músculo esquelético. ¿Cómo afectaría esto la capacidad del músculo para realizar ejercicio intenso y su rol en la homeostasis de la glucosa sistémica?

Respuesta: *El músculo sería incapaz de degradar su glucógeno (su reserva de glucosa rápida). Esto provocaría una intolerancia severa al ejercicio intenso/anaeróbico y calambres, ya que no podría obtener energía rápidamente. Sin embargo, su impacto en la homeostasis de la glucosa sistémica (niveles en sangre) sería mínimo, ya que el músculo no tiene glucosa-6-fosfatasa y, por lo tanto, no exporta glucosa a la sangre en ninguna condición.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar el efecto de una deficiencia enzimática en dos niveles: la funcionalidad del órgano (ejercicio) y su impacto sistémico (glucemia), comparando ambos roles.

II. Concepto clave: regulación recíproca (glúcidos y lípidos)

PC7.5. (B1). ¿Qué es la fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-BP) y cuál es su efecto sobre las enzimas clave de la glucólisis (PFK–1) y la gluconeogénesis (F-1,6-BPasa)?

Respuesta: *Es una molécula reguladora alostérica del metabolismo de la glucosa. Aumenta la actividad de la PFK–1 (glucólisis) y disminuye la actividad de la F-1,6-BPasa (gluconeogénesis).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación del efector alostérico y su acción recíproca.

PC7.6. (B3). Describa cómo las hormonas insulina y adrenalina/glucagón ejercen un control recíproco sobre la lipólisis en el tejido adiposo, haciendo referencia a la enzima clave lipasa sensible a hormonas (HSL).

Respuesta:

- *Glucagón/adrenalina: indican falta de energía, activan la ruta cAMP→PKA, la cual fosforila y activa la HSL, promoviendo la lipólisis.*
- *Insulina: indica abundancia, activa una fosfodiesterasa que reduce el cAMP y activa una fosfatasa que desfosforila e inactiva la HSL, deteniendo la lipólisis.*

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la transducción de señales para describir la acción opuesta de las hormonas en una enzima clave.

PC7.7. (B5). Evalúe el mecanismo por el cual la desviación del oxalacetato (OAA) en el hígado durante el ayuno integra el catabolismo de lípidos (β-oxidación) y la cetogénesis.

Respuesta: *El OAA se desvía a la gluconeogénesis para producir glucosa para el cerebro. Al no haber suficiente OAA disponible en la mitocondria, el acetil-CoA proveniente de la β-oxidación no puede entrar en el ciclo de Krebs. Esto resulta en la acumulación de acetil-CoA, que se desvía obligatoriamente a la síntesis de cuerpos cetónicos como única vía de exportación de energía.*

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar la interconexión entre tres rutas (GNG, β-oxidación y cetogénesis) y explicar cómo el desvío de un intermediario clave (OAA) determina el flujo global.

III. Concepto clave: estados metabólicos y patología

PC7.8. (B2). Describa la estrategia adaptativa del organismo durante el ayuno prolongado para conservar la proteína muscular. ¿Cuál es la nueva fuente de energía para el cerebro que permite este ahorro?

Respuesta: *La estrategia adaptativa es cambiar la principal fuente de combustible para el cerebro de glucosa a cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxibutirato). Este cambio reduce drásticamente la demanda de glucosa, disminuyendo la necesidad de gluconeogénesis y, por lo tanto, conservando los aminoácidos musculares (los esqueletos carbonados) que, de otro modo, se hubieran sacrificado*.

Bloom: B2, comprender. Requiere describir la adaptación sistémica a un estado nutricional y explicar la consecuencia de ese cambio de combustible.

PC7.9. (B5). Explique la cascada de eventos que conduce a la cetoacidosis diabética (CAD) en un paciente con DM1 (déficit absoluto de insulina), interconectando la hiperglucemia, la lipólisis descontrolada y la aceleración de la cetogénesis.

Respuesta: *La falta de insulina implica: 1) hiperglucemia (la glucosa no entra a los tejidos). 2) activación descontrolada de la lipólisis (no hay insulina para inhibir la HSL), liberando AG masivos. 3) el hígado recibe AG masivos y, sin insulina, el malonil-CoA es bajo, lo que desinhibe la CAT I y acelera la β-oxidación y cetogénesis. Esto produce un exceso de cuerpos cetónicos, que son ácidos, causando la acidosis metabólica característica de la CAD*.

Bloom: B5, evaluar. Requiere juzgar y encadenar múltiples fallos metabólicos causados por una sola deficiencia hormonal y su consecuencia patológica.

PC7.10. (B6). Proponga un fármaco hipotético que pudiese tratar la hiperglucemia y el desequilibrio lipídico en la diabetes, cuyo único mecanismo fuera la activación de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) hepática. Justifique el doble beneficio metabólico.

Respuesta: *Un activador de la ACC aumentaría el malonil-CoA hepático.*

- *Beneficio lipídico: el malonil-CoA inhibe la CAT I, reduciendo la β-oxidación y la cetogénesis*
- *Beneficio glucídico: la reducción de la β-oxidación disminuye la producción de NADH y ATP en la mitocondria. Esto libera la inhibición de la PFK–1 por citrato y favorece el metabolismo de la glucosa (glucólisis), ayudando a reducir la glucemia*

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar el conocimiento de la regulación recíproca para diseñar un fármaco y justificar su efecto en dos vías metabólicas distintas (glúcidos y lípidos).

IV. Concepto clave: cerebro y eritrocitos

PC7.11. (B1). Además de la glucosa, ¿cuál es el único otro combustible que el cerebro puede utilizar significativamente como fuente de energía, especialmente en el ayuno prolongado?

Respuesta: *Son los cuerpos cetónicos (3-hidroxibutirato y acetoacetato).*

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de la fuente de energía alternativa del cerebro.

PC7.12. (B3). Explique el destino metabólico del lactato producido por los eritrocitos (glóbulos rojos) en el torrente sanguíneo, y cómo esta vía beneficia a otro órgano.

Respuesta: *Los eritrocitos, al carecer de mitocondrias, solo pueden realizar la glucólisis anaeróbica, produciendo lactato constantemente. El lactato viaja por la sangre hasta el hígado, donde entra en el ciclo de Cori y es convertido en glucosa a través de la gluconeogénesis, beneficiando al hígado y al propio eritrocito*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la limitación metabólica de los eritrocitos para describir el flujo de su producto al ciclo interorgánico.

PC7.13. (B6). Diseñe una ventaja evolutiva para la ausencia de mitocondrias en los eritrocitos en términos de homeostasis sistémica de la glucosa.

Respuesta: *La ausencia de mitocondrias asegura que los eritrocitos no puedan oxidar la glucosa completamente a CO_2 (no compiten por la glucosa). Esto garantiza que la glucosa (un nutriente limitado) se preserve para los tejidos obligatorios (como el cerebro) y que el eritrocito produzca lactato que, a su vez, sirve como sustrato glucogénico para el hígado (vía ciclo de Cori), cerrando un ciclo de apoyo a la homeostasis de la glucosa*.

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar la consecuencia de una característica estructural (ausencia de mitocondrias) y traducirla a una ventaja evolutiva en la coordinación metabólica sistémica.

V. Concepto clave: hormonas de estrés (cortisol/adrenalina)

PC7.14. (B1). Nombra las dos acciones principales del cortisol (hormona del estrés) en el metabolismo de la proteína y la glucosa.

Respuesta: *Las dos acciones principales son: 1) aumento de la proteólisis (degradación de proteínas). 2) inhibición de la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo*.

Bloom: B1, recordar. Exige la simple recuperación de los efectos metabólicos de una hormona.

PC7.15. (B3). Describa el mecanismo por el cual la adrenalina afecta al metabolismo del glucógeno y del lípido en un escenario de "lucha o huida" (estrés agudo).

Respuesta: *La adrenalina activa la ruta cAMP. El cAMP activa la glucógeno fosforilasa (degradando glucógeno) y la HSL (degradando lípidos). El efecto es la movilización inmediata de glucosa (para el cerebro y el músculo) y de ácidos grasos (para energía muscular), preparando al organismo para la acción rápida*.

Bloom: B3, aplicar. Requiere usar el conocimiento de la transducción de señales para describir el efecto de la hormona en un contexto fisiológico específico.

PC7.16. (B6). Proponga un mecanismo por el cual el cortisol (estrés crónico) contribuye a un estado de resistencia a la insulina a largo plazo en el músculo y el tejido adiposo.

Respuesta: *El cortisol disminuye la expresión y/o la translocación del transportador de glucosa GLUT4 en el músculo y el adipocito. Al haber menos GLUT4 en la membrana, la célula es menos sensible a la señal de la insulina para captar glucosa. Esto provoca que los niveles de glucosa en sangre permanezcan altos, creando un estado de "efecto diabetogénico" o resistencia*.

Bloom: B6, crear. Exige sintetizar el conocimiento de la regulación hormonal (cortisol) y su efecto molecular (GLUT4) para explicar la causa de una patología compleja (resistencia a la insulina).

TEMA 7. RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE TIPO TEST

Pregunta	Opción(es) Correcta(s)	Bloom	Justificación del nivel
7.1.1.	a	B1	Recordar las funciones del hígado respecto a la glucosa
7.1.2.	c, e	B2	Comprender las dos funciones principales del tejido adiposo: almacenamiento de TAG y respuesta a hormonas catabólicas como el glucagón
7.1.3.	b, e	B2	Comprender la función de la glucosa-6-fosfatasa (desfosforilación) y su consecuencia funcional (exportación de glucosa)
7.1.4.	a, b, e	B2	Comprender los efectos catabólicos del glucagón en hígado (GNG, glucogenólisis) y tejido adiposo (lipólisis)
7.1.5.	a	B1	Recordar la característica metabólica del músculo cardiaco (dependencia aerobia)
7.1.6.	c	B1	Recordar el sustrato energético primario del cerebro en condiciones normales (glucosa)
7.1.7.	c	B3	Aplicar el conocimiento de la compartimentación enzimática para explicar la diferencia funcional entre órganos (el músculo no libera glucosa por falta de G6Pasa)
7.1.8.	b, d, e	B3	Aplicar el conocimiento del estado de ayuno prolongado al músculo: usa AG como primario, cuerpos cetónicos como secundario y AA catabolismo
7.1.9.	a, c, d	B4	Analizar la ruta de la PDH: su bloqueo impide acetil-CoA a partir de glucosa, desviando a lactato/alanina y forzando el uso de cuerpos cetónicos
7.1.10.	c	B2	Comprender la función primordial del tejido adiposo blanco (almacenamiento de TAG)
7.1.11.	d	B1	Recordar el sustrato energético preferente del músculo en reposo (ácidos grasos)
7.1.12.	b	B3	Aplicar el conocimiento de CPT-I: es necesaria para la β-oxidación mitocondrial de AG de cadena larga
7.1.13.	d	B1	Recordar la hormona clave para la translocación de GLUT4 (insulina)
7.1.14.	b	B2	Comprender la función exclusiva del hígado en la detoxificación nitrogenada (ciclo de la urea)
7.1.15.	b	B3	Aplicar el conocimiento del ayuno nocturno: β-oxidación de AG suministra acetil-CoA y ATP al hígado
7.1.16.	a, c, d	B4	Analizar todas las funciones lipídicas del hígado: cetogénesis, β-oxidación y exportación de VLDL
7.1.17.	b	B2	Comprender el ciclo de Cori: músculo lactato→ hígado glucosa (GNG)
7.1.18.	b, e	B3	Aplicar el concepto de transporte de nitrógeno no tóxico mediante el ciclo de la alanina como nexo entre músculo e hígado
7.1.19.	c, d, e	B2	Recordar/comprender qué tejidos usan transportadores GLUT constitutivos (independientes de insulina)
7.1.20.	e	B3	Aplicar la función GNG del riñón y su papel en la acidosis: glutamina proporciona C y NH_4^+ (excretado) para neutralizar H^+
7.1.21.	b, c	B4	Analizar el BAT: activación por noradrenalina y el mecanismo molecular (UCP1) para desacoplar la FO
7.1.22.	b	B5	Evaluar una estrategia para la obesidad: UCP1 promueve termogénesis sin ATP, aumentando el gasto energético
7.1.23.	c	B1	Recordar el destino de la glutamina en ayuno (riñón para NH_4^+)
7.1.24.	b, d	B2	Comprender la fuente energética del ejercicio intenso (glucólisis y glucogenólisis de glucosa/glucógeno)
7.1.25.	b, c, d	B3	Aplicar qué pasos y sustratos son comunes en la GNG de hígado y riñón (lactato, G-6-Pasa, AA)
7.2.1.	b, d	B2	Comprender la regulación del colesterol (hormonal, energética y esteroles)

Pregunta	Opción(es) Correcta(s)	Bloom	Justificación del nivel
7.2.2.	b	B2	Comprender que el acetil-CoA es el punto de convergencia del catabolismo de los tres macronutrientes
7.2.3.	a, b, d	B3	Aplicar el rol central del OAA en GNG (consumo) y CK (citrato sintasa) / AA (transaminación) (generación)
7.2.4.	a, d	B3	Aplicar los requisitos para la lipogénesis: glucosa a acetil-CoA y su exportación como citrato
7.2.5.	d	B2	Recordar qué AA son glucogénicos y cetogénicos a la vez
7.2.6.	a, b, c	B4	Analizar el efecto de malonil-CoA: inhibe la CPT-I para bloquear β-oxidación y cetogénesis
7.2.7.	d	B1	Recordar el principal transportador N en ayuno (alanina)
7.2.8.	b	B3	Aplicar que la GNG requiere NADH citosólico, suministrado por la oxidación del malato a OAA en el citosol
7.2.9.	a, b, c	B4	Analizar el estado de ayuno en el hígado: GNG activada (F-1,6-BPase alta, F-2,6-BP baja), glucogenólisis por cAMP y lipogénesis (ACC) baja
7.2.10.	c, d	B3	Aplicar el estado postprandial hipercalórico: insulina alta, citrato (precursor acetil-CoA) y NADPH (RPP)
7.2.11.	c	B5	Evaluar cómo un metabolito específico (acetil-CoA) actúa como interruptor alostérico para priorizar la gluconeogénesis sobre la glucólisis
7.2.12.	b, d, e	B4	Analizar la regulación recíproca de glucólisis/GNG por efectores alostéricos: ATP, AMP y F-2,6-BP
7.2.13.	c	B2	Comprender que la RPP es la fuente principal de NADPH para biosíntesis (lipogénesis)
7.2.14.	b, c, e	B4	Analizar la entrada de lactato/alanina: →piruvato→OAA→glucosa con consumo de ATP
7.2.15.	c	B1	Recordar qué AA son cetogénicos puros (leucina y lisina) y no glucogénicos
7.2.16.	b, e	B2	Recordar/comprender los mecanismos de regulación de las vías del glucógeno (hormonal y MPT)
7.2.17.	c	B3	Aplicar el conocimiento de la compartimentalización: la síntesis de lípidos y colesterol ocurre en el citosol a partir de acetil-CoA transportado como citrato
7.2.18.	a, b	B4	Analizar la MDH citosólica en el hígado bien alimentado: reduce el OAA a malato, regenerando NAD^+ para la glucólisis y permitiendo el retorno de la lanzadera del citrato (y el NADPH de la enzima málica)
7.2.19.	b	B1	Recordar el precursor de todos los lípidos mencionados (acetil-CoA)
7.2.20.	c, e	B6	Crear un sistema de señalización: la abundancia requiere almacenar (glucógeno sintasa) y catabolizar (piruvato quinasa) la glucosa
7.3.1.	a, b, d	B3	Aplicar el conocimiento de la hipoglucemia: activa la GNG y glucogenólisis hepática
7.3.2.	b, d	B4	Analizar la DM1 (falta de insulina): glucagón dominante →GNG/glucogenólisis y lipólisis/cetogénesis
7.3.3.	a, e	B4	Analizar la cetoacidosis: alta producción de CC debido a un exceso de acetil-CoA
7.3.4.	c	B3	Aplicar el concepto de resistencia a la insulina en DM2: afecta principalmente a GLUT4 (músculo y adiposo)
7.3.5.	c	B2	Recordar la fuente principal de C para GNG tras el agotamiento del glucógeno (AA del músculo)
7.3.6.	b, d	B4	Analizar la obesidad/IR: inflamación del adiposo e interferencia lipídica (DAG) con la señal insulina
7.3.7.	b	B3	Aplicar la función del hígado: si falla la GNG, el único remedio es suministrar el producto final (glucosa)
7.3.8.	c	B2	Comprender el ejercicio anaeróbico: piruvato→lactato para regenerar NAD^+
7.3.9.	a, b	B4	Analizar la activación constitutiva del receptor de insulina: simula exceso de insulina→hipoglucemia y aumento de glucógeno muscular

Pregunta	Opción(es) Correcta(s)	Bloom	Justificación del nivel
7.3.10.	a, b, d	B5	Evaluar la estrategia de supervivencia del cerebro en ayuno prolongado como un mecanismo de ahorro proteico crítico
7.3.11.	b	B3	Aplicar el concepto de fiebre/termogénesis: se logra a través de ciclos de sustrato (inútiles) o desacoplamiento (UCP1)
7.3.12.	c	B1	Recordar el primer almacén usado en el ayuno (glucógeno hepático)
7.3.13.	c	B2	Comprender la entrada del glicerol: a DHAP, intermediario de GNG
7.3.14.	a, b, c	B4	Analizar la HMG-CoA liasa: su déficit impide cetogénesis, acumula HMG-CoA y causa hipoglucemia
7.3.15.	a, c	B2	Recordar los órganos que suministran AA para la GNG (músculo e intestino)
7.3.16.	b, d	B5	Evaluar y priorizar las rutas metabólicas necesarias para el rendimiento deportivo de larga duración (ahorro de glucógeno y uso de grasas)
7.3.17.	b	B3	Aplicar la diferencia clave: DM1 es déficit absoluto de insulina, DM2 es resistencia
7.3.18.	a, b	B4	Analizar el ejercicio moderado/prolongado: aeróbico (O2) y uso de AG (β-oxidación)
7.3.19.	e	B1	Recordar la hormona del apetito (grelina)
7.3.20.	b, d	B6	Crear una estrategia para DM2/lipólisis: aumentar sensibilidad insulina o reducir cAMP
7.3.21.	b	B2	Comprender el ayuno: el músculo usa AG del adiposo para energía
7.3.22.	b	B1	Recordar la hormona lipolítica clave (glucagón)
7.3.23.	c	B2	Comprender el propósito de la GNG: glucosa para órganos obligatorios
7.3.24.	b	B3	Aplicar la progresión del ayuno: el glucógeno se agota y la GNG toma el relevo
7.3.25.	a, b, e	B4	Analizar la cetogénesis: flujo AG, desvío de OAA a GNG y exportación de energía
7.3.26.	c	B2	Recordar el producto anaeróbico (lactato)
7.3.27.	c	B1	Recordar hormonas hiperglucemiantes (adrenalina, glucagón, cortisol)
7.3.28.	b	B3	Aplicar la regulación en el ejercicio: adrenalina (cAMP) y AMP/Ca^{2+}
7.3.29.	b, c, e	B4	Analizar el exceso de insulina: ↑captación, ↓catabolismo→hipoglucemia
7.3.30.	c	B2	Comprender la definición de DM2 (resistencia a la insulina)
7.3.31.	c	B3	Aplicar el conocimiento de la adaptación cerebral en ayuno prolongado (cambio glucosa→CC)
7.3.32.	b	B5	Evaluar las consecuencias sistémicas de la inhibición de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I) sobre la capacidad cetogénica
7.3.33.	a, c	B4	Analizar la diuresis osmótica: glucemia alta →glucosa en orina → arrastre de H_2O
7.3.34.	c	B2	Recordar la hormona de la saciedad (leptina)
7.3.35.	a, c, e	B5	Evaluar la respuesta metabólica aguda ante el estrés (adrenalina) integrando la activación de rutas catabólicas en múltiples tejidos
7.3.36.	a, d	B4	Analizar la caquexia: catabolismo proteico por hormonas catabólicas
7.3.37.	b	B1	Recordar la regulación de ACC en ayuno (inactivación por fosforilación).
7.3.38.	c	B2	Comprender el beneficio evolutivo del uso de CC: ahorro de glucosa y proteína muscular
7.3.39.	b, d	B3	Aplicar la comida alta en proteína: AA→GNG para mantener glucemia + urea para eliminar N
7.3.40.	a, d	B4	Analizar la GF muscular en ejercicio: Ca^{2+} (alostérica) y adrenalina (fosforilación)
7.3.41.	b, d	B6	Crear un tratamiento DM2: Inhibir GNG (metformina) y/o ↑sensibilidad insulina
7.3.42.	d	B1	Recordar el inhibidor de HSL (insulina)
7.3.43.	c	B3	Aplicar la hipoglucemia por alcohol: el NADH generado consume NAD^+→ bloqueo de MDH citosólica (necesaria para GNG)
7.3.44.	b, c	B5	Evaluar y comparar las adaptaciones metabólicas entre diferentes estados de privación nutricional (inanición vs. ayuno con agua)

Pregunta	Opción(es) Correcta(s)	Bloom	Justificación del nivel
7.3.45.	b, d	B4	Analizar la IR en DM2: ↓glucosa en músculo →↑AG como combustible →↑glucemia
7.4.1.	a, b, d	B4	Analizar el déficit de F-1,6-BPasa: ↓GNG, ↑lactato y ↑AG para energía
7.4.2.	a, c	B1	Recordar el origen celular y la función señalizadora básica del glucagón
7.4.3.	a, c	B2	Comprender la relación de antagonismo hormonal entre insulina y glucagón en la homeostasis global
7.4.4.	c	B2	Comprender la regulación del GLUT4 (músculo/adiposo)
7.4.5.	b	B1	Recordar la respuesta postprandial de la insulina
7.4.6.	c, d	B4	Analizar los mecanismos de regulación recíproca mediante modificación covalente (fosforilación) de enzimas antagónicas
7.4.7.	c, e	B2	Comprender los efectos lipogénicos de la insulina (↑síntesis y ↓lipólisis)
7.4.8.	a, e	B6	Diseñar un modelo de acoplamiento estímulo-secreción basado en el estado energético celular y el flujo iónico en el páncreas
7.4.9.	c, d	B5	Evaluar el impacto multiorgánico del cortisol y su efecto diabetogénico mediante la integración de la proteólisis y la resistencia a la insulina
7.4.10.	c	B3	Aplicar el concepto de sensor glucosa: la glucoquinasa (K_M alta) garantiza que solo responde a altas glucemias

La *Guía de Bioquímica Metabólica* es un recurso docente diseñado para facilitar la comprensión integrada de las principales rutas metabólicas y sus mecanismos de regulación en las titulaciones universitarias de ciencias experimentales y de la salud.

Organizada en siete capítulos, combina resúmenes estructurados, figuras esquemáticas y una amplia colección de preguntas de evaluación, tanto de tipo test como de respuesta corta. Sus 716 preguntas tipo test, clasificadas según la taxonomía revisada de Bloom, permiten trabajar diferentes niveles cognitivos, desde la adquisición de conocimientos hasta su aplicación y análisis. Las respuestas incluyen justificaciones que favorecen la identificación de errores conceptuales y el aprendizaje autónomo.

Concebida como una herramienta complementaria a la bibliografía de referencia, la guía está orientada tanto al estudio independiente del alumnado como al diseño de actividades docentes y estrategias de evaluación formativa por parte del profesorado. Su distribución bajo licencia Creative Commons y la disponibilidad de los materiales en un repositorio abierto facilitan su acceso, reutilización y actualización, promoviendo una enseñanza de la bioquímica más participativa, rigurosa y basada en la evidencia.

50 años 1976-2026 UCOPress Editorial Universidad de Córdoba