
Werner Müller-Esterl

Bioquímica

Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida

Con la colaboración de Ulrich Brandt, Olivier Anderka, Stefan Kieß, Katrin Ridinger
y Michael Plenikowski



EDITORIAL
REVERTÉ

Barcelona · Bogotá · Buenos Aires · Caracas · México

Registro bibliográfico (ISBD)

Müller-Sterl, Werner

[Biochemie : Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler. Español]

Biología : fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida / Werner Müller-Sterl ; [versión española por Josep Joan Centelles Serra]. – Barcelona : Reverté, 2008

XX, 657 p. : il. col. ; 28 cm.

Traducción de: Biochemie : Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler. – Índice

DL CO-1362-2008. – ISBN 978-84-291-7393-2

1. Bioquímica. I. Centelles Serra, Josep Joan, trad. II. Título.
577.1

Título de la obra original:

Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler

Versión original publicada en lengua alemana:

**Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag,
Slevogtstr. 3-5, 69126 Heidelberg, Germany**

Copyright © 2004 Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Versión española por:

Dr. Josep Joan Centelles Serra
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de Barcelona

Edición en español:

© Editorial Reverté, S. A., 2008

ISBN: 978-84-291-7393-2

Propiedad de:

EDITORIAL REVERTÉ, S. A.

Loreto, 13-15. Local B
08029 Barcelona. ESPAÑA
Tel: (34) 93 419 33 36
Fax: (34) 93 419 51 89
reverte@reverte.com

Reservados todos los derechos. La reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos quedan rigurosamente prohibidas sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes.

Impreso en España - *Printed in Spain*

Depósito Legal: CO-1362-2008

Impresión y encuadernación: Taller de Libros, S. L.

Prefacio

Al inicio de este milenio tuvo lugar el desciframiento del genoma humano. Ello ha causado una inundación de información científica que ha afectado y cambiado todos los aspectos de las ciencias de la vida, entre ellas la Bioquímica, la Biología Molecular y la Genética Molecular. Actualmente casi no pasa ni una semana sin que se exploren las causas de una enfermedad o las bases moleculares de un proceso fisiológico.

Al caminante que inicia su trayecto a través de esta área de la ciencia de tan rápida expansión seguramente no le resulta fácil tener un buen conocimiento de ella. Por ello me excitó mucho cuando Werner Müller-Esterl, durante mi estancia como profesor invitado en la Johann Wolfgang Goethe-Universität en el año 2002, me contó su trabajo sobre un nuevo libro de texto de Bioquímica. Terminado ya, este libro concebido como una “iniciación para estudiantes de medicina y ciencias de la vida”, demuestra que es posible presentar a los estudiantes un material bioquímico tan extenso en un formato útil y atractivo. En Estados Unidos un libro como éste se describiría como *Biochemistry in a nut shell*, es decir, un libro compacto y con su disciplina científica presentada mediante ejemplos lógicos.

Hace medio siglo empecé mis estudios de medicina en Frankfurt am Main. Envidio un poco a los estudiantes actuales que pueden disponer de una guía de Bioquímica y Biología Molecular como ésta, que presenta de un modo razonable y didáctico los temas, y que fluye con un estilo bien legible y atrae además por sus magníficas figuras. ¡Deseo para este libro un éxito duradero y una amplia difusión!

Günter Blobel

New York, junio de 2004

Introducción

¡Es un placer trabajar en bioquímica! Probablemente ninguna otra materia ha tenido una explosión científica similar a la que ha vivido en las últimas dos o tres décadas la bioquímica y la biología molecular. Al profundizar en las disciplinas relacionadas (química, biología celular, genética, fisiología, farmacología), la bioquímica se fue transformando en una disciplina universal: Raramente se puede encontrar un campo experimental en las ciencias de la vida que *no* utilice los métodos y técnicas de la bioquímica.

Otra razón, que hace tan divertido trabajar y enseñar bioquímica, es el amplio espectro de libros de texto destacados. ¿Por qué entonces uno más? La filosofía de este libro era ya desde el principio la de no competir con obras extensas de bioquímica de mil páginas. La meta era más bien ordenar los principios y los conceptos básicos de esta disciplina en desarrollo dinámico y presentarlas en una estructura clara. Este libro pretende cerrar la brecha entre las pesadas “Biblias” de la bioquímica y los breves “Libros de lectura elementales” para la preparación de exámenes.

Esta filosofía tiene su precio: Para recortar la parte de relleno de los temas a un espacio restringido, deben tratarse enfoques con puntos difíciles junto a temas superficiales. Por ello, este libro no puede ser aproximadamente completo o casi legalista. Más bien, quiere mostrar el camino y conducir a través del fascinante cosmos de las biomoléculas, y parar en las principales estaciones –que ya son suficientes– exponiendo allí lo más importante. El ser humano, y con él los mamíferos, se encuentran pues como ejemplos en el plano principal, mientras que están menos representadas las plantas superiores, las bacterias y los virus. Si el material que queda de ello despierta el placer del lector en la bioquímica, ¡el objetivo esencial de este libro se habrá conseguido!

Werner Müller - Esterl

Frankfurt, junio 2004

Agradecimientos

Un escritor no escribe a solas, sino que precisa de un gran número de ayudantes, consejeros, gente de apoyo y ocasionalmente también mentores. Mi agradecimiento va en primer lugar a mis colegas Uli Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kieß y Katrin Ridinger, así como al artista gráfico Michael Plenikowski, cuyos valiosos consejos han contribuido a la comprensión de este trabajo. Agradezco también a mi colega de Mainz Alfred Maelicke, que estaba ya en los albores del libro. Por su cuidadosa lectura y paciencia infinita agradezco a Frank Wigger y a Bettina Saglio de la editorial Spektrum, pero también a Karin von der Saal y a Michael Weller, que desafortunadamente no han sobrevivido para ver el libro terminado.

Ningún libro de texto descubre de nuevo la ciencia; también éste se apoya en los conocimientos, la intuición y el arte de experimentar de una generación entera de bioquímicos que construyeron los cimientos de la bioquímica y la biología molecular modernas. Agradezco al equipo de mis colegas, que me ayudaron con su examen crítico de los capítulos: Sucharit Bhakdi, Universität Mainz (cap. 33); Manfred Blessing, Universität Leipzig (cap. 22, 23); Johannes Buchner, Technische Universität München (cap. 4, 5); Hans-Joachim Galla, Universität Münster (cap. 26, 27); Andrej Hasilik, Universität Marburg (cap. 19); Ludger Hengst, Max-Planck-Institut für Biochemie, München (cap. 32); Volker Herzog, Universität Bonn (cap. 31); Albert Jeltsch, Internationale Universität Bremen (cap. 18, 21); Hartmut Kleinert, Universität Mainz (cap. 17, 20); Ulrike Müller, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt (cap. 27); Mats Paulsson, Universität Köln (cap. 8, 9); Klaus Preissner, Universität Gießen (cap. 13, 14); Thomas Renné, Universität Würzburg (cap. 15); Stefan Rose-John, Universität Kiel (cap. 28, 29, 30); Dietmar Schomburg, Universität Köln (cap. 11, 12); Arne Skerra, Technische Universität München (cap. 10); Markus Thelen, Istituto di Ricerca in Biomedicina, Bellinzona, Suiza (cap. 28, 29); Ritva Tikkanen, Universität Frankfurt (cap. 31). Un agradecimiento especial para mis amigos y colegas, que revisaron de modo crítico partes enteras del libro: Falk Fahrenholz, Universität Mainz (capítulos 24-33); Thomas Link, Universität Frankfurt (cap. 4-15); Bernd Ludwig, Universität Frankfurt (cap. 16-23); Hermann Schägger, Universität Frankfurt (cap. 6, 7, 35-46). Finalmente agradezco a los estudiantes de medicina Fredrik Brundin y Nils Opitz por equilibrar el contenido del vademecum y al resto de colaboradores del Institut für Biochemie II por su entusiasmo, sus conocimientos de la materia y su comprensión.

Este libro de texto está por un lado escrito en idioma claro, y su ajuste original se creó en gran parte en el extranjero: Doy mis más sinceras gracias por la hospitalidad de Lou Ferman y Alvin Schmaier, Ann Arbor, MI, USA; Claudio y Misako Sampaio, Camburi y São Paulo, Brasil; Lasse Björck, Lund, Suecia así como a Piero Geppetti, Ferrara, Italia. Cuando pienso en estos aspectos del trabajo, ¡empezaría gustosamente de nuevo desde el principio! Gracias finalmente a mi esposa Anni y nuestros hijos Roman y Lucie, a los que dedico este trabajo por buenos motivos.

Indicaciones para el uso de este libro

El presente libro de texto, concebido como introducción en la bioquímica, se ha desglosado en cinco grandes partes, que siguen una organización lógica. La **parte I**, breve, ofrece una visión general sobre la **arquitectura molecular de la vida**: el lector obtiene aquí las armas fundamentales de (bio)química y biología celular que usará en las siguientes cuatro partes principales. Las biomoléculas más versátiles se encuentran en el punto central de la **parte II, estructura y función de las proteínas**. La construcción específica para estas proteínas se encuentra en los genes: **parte III, almacenamiento y expresión de la información genética** se ocupa de las moléculas portadoras de la información genética y presenta los numerosos mecanismos de procesamiento de la información genética. El intercambio molecular de la información es el tema central de la bioquímica: **parte IV, transducción de señal en membranas biológicas** muestra los procesos de comunicación inter- e intracelular y presenta una visión dinámica de las reglas de investigación. La **parte V, conversión de energía y biosíntesis** trata sobre el repertorio casi inagotable de reacciones del metabolismo, que se tratará de forma “condensada”. Con ello se cierra el círculo de la química de la vida, que se encuentra al principio de este libro de texto.

Una serie de elementos didácticos ayuda al lector a proteger su visión general y que, a pesar de que haya muchos “árboles”, pueda ver el “bosque”:

- Las cinco partes principales se estructuran en **46 capítulos** y **389 secciones**, que **resumen los temas**, algunos fenómenos importantes y conocimientos destacados.
- Las palabras en **negrita** sirven para estructurar los fragmentos y permiten una rápida orientación y recapitulación. Las declaraciones centrales se presentan en letra **cursiva**.
- Alrededor de 1000 nuevos **gráficos** a menudo clarifican conceptos difíciles de forma más sencilla (procedencia de las ilustraciones [PI] en el apéndice a partir de la pág. 627). Los **bocadillos** indican al lector los conceptos principales.
- Para una rápida orientación, las biomoléculas más importantes se ordenan en grupos de 15 tablas de una página entera.
- Cerca de 200 entradas marcadas como **digresión** profundizan temas del texto principal e introducen algunos fenómenos interesantes de bioquímica y medicina. Hay cuatro tipos de esas digresiones, que se reconocen a través de los iconos:



Aspectos de la estructura molecular



Explicaciones de fenómenos de biología celular



Conceptos de procesos patológicos y referencias médicas



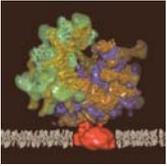
Métodos de investigación bioquímicos importantes

- El contenido del **vademecum** para médicos se cubre casi completamente en el libro. También esto –enfático en el orden de aprobación– el crecimiento conjunto de la bioquímica y la biología molecular se refleja ampliamente en el libro.
- En el texto se introducen numerosos “ratones” , que indican aspectos que son especialmente recomendables para buscar en Internet.

Índice breve

Prefacio	V		
Introducción	VII		
Agradecimientos	VIII		
Indicaciones para el uso de este libro	IX		
Parte I: La arquitectura molecular de la vida			
1. Química, la base de la vida	3		
2. Las biomoléculas: componentes de la vida	17		
3. Las células: la organización de la vida	39		
Parte de tablas	61		
Parte II: Estructura y función de las proteínas			
4. Las proteínas son las herramientas de la célula	79		
5. Niveles de la arquitectura proteica	87		
6. Proteínas bajo escrutinio	104		
7. Exploración de la estructura proteica	115		
8. Las proteínas como componentes estructurales	124		
9. Las proteínas como motores moleculares	134		
10. Dinámica de las proteínas de unión a oxígeno	142		
11. Las proteínas como catalizadores moleculares	154		
12. Mecanismos de la catálisis	161		
13. Regulación de la actividad enzimática	172		
14. Cascadas enzimáticas de la sangre	187		
15. Sistemática de las proteínas	197		
Parte III: Almacenamiento y expresión de la información hereditaria			
16. Ácidos nucleicos: estructura y organización	207		
17. Transcripción de la información genética	217		
18. Traducción: descodificación de la información genética	231		
19. Procesamiento postraduccional y clasificación de proteínas	246		
20. El control de la expresión genética	268		
21. Replicación: la copia de la información genética	281		
22. Tecnologías de DNA recombinante	295		
23. Modificación de la información genética	313		
Parte IV: Transducción de señal en membranas biológicas			
24. Estructura y dinámica de las membranas biológicas		339	
25. Proteínas como portadores de función en las biomembranas		350	
26. Bombas iónicas y canales de membrana		362	
27. Bases moleculares de la excitación neuronal		377	
28. Principios de la comunicación intercelular mediante hormonas		392	
29. Transducción de señal mediante receptores acoplados a proteína G		403	
30. Transducción de señal mediante receptores acoplados a enzimas		419	
31. Estructura y dinámica del citoesqueleto		431	
32. Ciclo celular y muerte celular programada		447	
33. Bases moleculares del sistema inmunitario		458	
Parte V: Conversión de energía y biosíntesis			
34. Principios básicos del metabolismo		479	
35. La glucólisis, el prototipo de una ruta metabólica		489	
36. El ciclo de Krebs, el elemento central del metabolismo		499	
37. Fosforilación oxidativa: transporte electrónico y síntesis de ATP		507	
38. Ruta de los fosfatos de pentosas: un módulo metabólico adaptativo		522	
39. Gluconeogénesis y ciclo de Cori		528	
40. Biosíntesis y degradación del glucógeno		535	
41. Síntesis de ácidos grasos y β -oxidación		549	
42. Biosíntesis de colesterol, esteroides y lípidos de membrana		562	
43. Degradación de los aminoácidos y ciclo de la urea		581	
44. Biosíntesis de los aminoácidos y del hemo		592	
45. Preparación y utilización de nucleótidos		605	
46. Coordinación e integración del metabolismo		614	
Procedencia de las ilustraciones		627	
Índice alfabético de materias		631	

Índice de contenidos



Parte I: La arquitectura molecular de la vida

1. Química, la base de la vida 3

1.1 Cuatro elementos dominan la naturaleza viva 1.2 Los modelos moleculares representan los enlaces y el orden de los átomos en el espacio 1.3 Los sustituyentes en el átomo de carbono poseen un significado funcional 1.4 La isomería enriquece la diversidad molecular 1.5 Las interacciones no covalentes son de naturaleza electrostática 1.6 El agua tiene una estructura ordenada 1.7 El agua es un enlace reactivo 1.8 Los líquidos biológicos están tamponados 1.9 Las células están bajo presión osmótica

2. Las biomoléculas: componentes de la vida 17

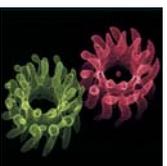
2.1 Cuatro clases de biomoléculas dominan la química de la vida 2.2 Los monosacáridos son los componentes básicos de los hidratos de carbono 2.3 Las aldohexosas son monosacáridos con un anillo base similar al del pirano 2.4 Los disacáridos conectan con enlaces glicosídicos 2.5 Los polisacáridos son material de reserva y de sostén 2.6 Los nucleótidos son los componentes básicos de los ácidos nucleicos 2.7 Los polinucleótidos poseen una direccionalidad 2.8 El flujo de información genética fluye del DNA a través del RNA hacia las proteínas 2.9 El conjunto de componentes de las proteínas comprende 20 aminoácidos 2.10 Los aminoácidos se diferencian por su cadena lateral 2.11 Los aminoácidos actúan como ácidos y bases 2.12 Los aminoácidos forman una cadena polipeptídica 2.13 Los triacilgliceroles son prototipos de lípidos 2.14 Los fosfolípidos y los glicolípidos son componentes de las biomembranas 2.15 Los lípidos se organizan espontáneamente en membranas

3. Las células: la organización de la vida 39

3.1 La evolución prebiótica creó los protobiontes 3.2 La evolución biológica explica la uniformidad y la diversidad de la vida 3.3 Las células eucariotas están compartimentadas 3.4 Los orgánulos celulares estructuran el citoplasma 3.5 El ciclo de división celular eucariota transcurre en cuatro fases 3.6 Las células se diferencian y forman unidades 3.7 Las células son sistemas abiertos y funcionan como transformadoras de energía 3.8 Un aumento de desorden es una importante fuerza motriz de las reacciones químicas 3.9 La energía libre determina el equilibrio de una reacción 3.10 Las reacciones bioquímicas están acopladas 3.11 La vida se caracteriza por propiedades de sistema específicas

Parte de tablas 61

grupos funcionales • lípidos • hidratos de carbono • aminoácidos • nucleótidos • vitaminas • mensajeros



Parte II: Estructura y función de las proteínas

4. Las proteínas son las herramientas de la célula 79

4.1 Los ligandos se unen a las proteínas y modifican su conformación 4.2 Las enzimas se unen a los sustratos y los convierten en productos 4.3 Los ligandos se comunican mediante efectos alostéricos 4.4 La unión y la hidrólisis de los nucleótidos controla las

proteínas motoras 4.5 Las proteínas reguladoras se controlan a menudo mediante fosforilación 4.6 Las enzimas se adaptan a las necesidades metabólicas 4.7 Las proteínas pueden reaccionar a las tensiones mecánicas

5. Niveles de la arquitectura proteica 87

5.1 La estructura de las proteínas está ordenada jerárquicamente 5.2 Los aminoácidos se unen formando cadenas polipeptídicas 5.3 Los polipéptidos pueden modificarse tras su síntesis 5.4 Los enlaces peptídicos planos definen el nodo central de la proteína 5.5 La hélice α es un prominente elemento de la estructura secundaria 5.6 Las láminas plegadas β y los giros β forman prolongadas estructuras secundarias 5.7 Los elementos de estructura secundaria forman motivos repetitivos 5.8 Las interacciones no covalentes estabilizan la estructura terciaria 5.9 Las proteínas globulares se pliegan formando estructuras compactas 5.10 Varias subunidades forman la estructura cuaternaria de las proteínas 5.11 Las proteínas se pliegan gradualmente hasta alcanzar su conformación nativa 5.12 Las proteínas pueden desnaturalizarse reversiblemente 5.13 Las proteínas se pueden confeccionar a medida

6. Proteínas bajo escrutinio 104

6.1 Las proteínas deben estar disueltas en una disolución acuosa para su purificación 6.2 La cromatografía de filtración en gel separa las proteínas según su tamaño 6.3 La cromatografía de intercambio iónico separa las proteínas de distinta carga 6.4 La cromatografía de afinidad utiliza las propiedades de unión específicas de las proteínas 6.5 La electroforesis analiza cualitativamente una mezcla de proteínas 6.6 El enfoque isoeléctrico separa las proteínas según su punto de neutralidad 6.7 La electroforesis capilar combina alta capacidad de separación con cortos tiempos de separación 6.8 El análisis con anticuerpos identifica proteínas 6.9 Los tests de enzimoanálisis cuantifican las proteínas de mezclas complejas

7. Exploración de la estructura proteica 115

7.1 La secuenciación de Edman descifra la estructura primaria de una proteína 7.2 La síntesis química de los péptidos sigue el proceso de Merrifield 7.3 La espectrometría de masas determina la masa exacta de proteínas y péptidos 7.4 El análisis de la estructura por rayos X descifra la conformación proteica 7.5 La espectroscopia de resonancia nuclear analiza las proteínas en disolución

8. Las proteínas como componentes estructurales 124

8.1 Las proteínas estructurales constituyen la matriz del tejido conectivo 8.2 Las modificaciones postraduccionales estabilizan la triple hélice 8.3 El entrecruzamiento químico estabiliza las fibrillas de colágeno 8.4 Las alteraciones en los enlaces del colágeno provocan enfermedades graves 8.5 La elastina confiere flexibilidad al tejido conectivo 8.6 Los proteoglicanos y los glicosaminoglicanos confieren resistencia contra las fuerzas de compresión 8.7 Las proteínas de adhesión son componentes importantes de la matriz extracelular

9. Las proteínas como motores moleculares 134

9.1 Las fibras del músculo esquelético contienen haces ordenados de filamentos proteicos 9.2 Los filamentos gruesos y delgados se deslizan entre sí en la contracción 9.3 Las cabezas de miosina unen e hidrolizan ATP 9.4 La estructura de la cabeza de miosina se conoce en detalle atómico 9.5 Un estímulo eléctrico causa la contracción muscular 9.6 La musculatura lisa se contrae tras una fosforilación reversible de miosina 9.7 La distrofia muscular de Duchenne se produce por un defecto del gen de la distrofina

10. Dinámica de las proteínas de unión a oxígeno 142

10.1 La mioglobina une oxígeno mediante su grupo prostético 10.2 La curva de disociación del oxígeno de la mioglobina es hiperbólica 10.3 La hemoglobina es una proteína tetramérica 10.4 La unión de oxígeno por la hemoglobina es cooperativa 10.5 La oxihemoglobina y la desoxihemoglobina se diferencian en su estructura espacial 10.6 Dos modelos diferentes describen el comportamiento cooperativo 10.7 El 2,3-bisfosfoglicerato se une al poro central de la hemoglobina 10.8 La protonación de la hemoglobina facilita la cesión de O_2 en los capilares 10.9 Las hemoglobinopatías se deben a defectos moleculares de la hemoglobina 10.10 El hierro es reabsorbido, transportado y almacenado con la ayuda de proteínas especializadas

11. Las proteínas como catalizadores moleculares 154

11.1 Las enzimas tienen una elevada especificidad de sustrato y de reacción 11.2 El centro activo se forma de aminoácidos reactivos 11.3 Las enzimas se clasifican según el tipo de reacción catalizada 11.4 El estado de transición se encuentra entre el sustrato y el producto de una reacción 11.5 Las enzimas disminuyen la energía libre de activación de las reacciones

12. Mecanismos de la catálisis 161

12.1 Las enzimas utilizan diferentes estrategias de catálisis 12.2 Las enzimas unen preferiblemente el estado de transición
12.3 La lactato deshidrogenasa transfiere hidriones estereoespecíficamente 12.4 La tríada catalítica constituye el corazón del centro activo de la tripsina 12.5 La tripsina forma un intermediario acilo covalente 12.6 Las proteasas tienen diversas funciones biológicas 12.7 Las ribozimas son ácidos ribonucleicos catalíticamente activos

13. Regulación de la actividad enzimática 172

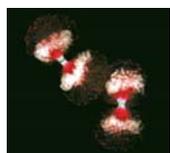
13.1 Las constantes de velocidad caracterizan las reacciones químicas 13.2 La ecuación de Michaelis-Menten describe una cinética enzimática sencilla 13.3 La constante de Michaelis y el número de recambio son magnitudes de una enzima 13.4 La cinética enzimática ayuda en el análisis de mecanismos enzimáticos 13.5 Los inhibidores competitivos se unen al centro activo e impiden la entrada del sustrato 13.6 Las concentraciones elevadas de sustrato anulan la inhibición competitiva 13.7 Los inhibidores que se unen covalentemente inhiben de forma irreversible 13.8 Los reguladores alostéricos modulan la actividad enzimática 13.9 Los efectores heteroalostéricos se unen a las subunidades reguladoras 13.10 La fosforilación reversible regula la actividad enzimática 13.11 La rotura proteolítica dirigida puede activar los zimógenos

14. Cascadas enzimáticas de la sangre 187

14.1 Las cascadas proteolíticas controlan la formación y disolución de los coágulos sanguíneos 14.2 El inicio de la cascada de la coagulación tiene lugar por el factor tisular 14.3 Los monómeros de fibrina se asocian formando una red 14.4 Los factores de coagulación poseen una estructura modular 14.5 La inhibición y la proteólisis controlan la coagulación sanguínea 14.6 El sistema fibrinolítico disuelve los trombos 14.7 Un defecto en los factores de coagulación provoca hemofilia

15. Sistemática de las proteínas 197

15.1 Las mutaciones y las duplicaciones impulsan la evolución proteica 15.2 Los dominios son las piezas del puzzle de la evolución proteica 15.3 Las comparaciones de secuencia rastrean posiciones clave de proteínas relacionadas 15.4 La comparación de estructuras terciarias revela la existencia de parentescos distantes 15.5 Las proteínas se detallan en los bancos de datos 15.6 El número de proteínas es mayor que el de genes



Parte III: Almacenamiento y la expresión de la información hereditaria

16. Ácidos nucleicos: estructura y organización 207

16.1 Las hebras de DNA antiparalelas forman una doble hélice 16.2 La asimetría de los pares de bases genera surcos pequeños y grandes 16.3 Los cromosomas son complejos de DNA e histonas 16.4 Los nucleosomas constituyen los miembros de una cadena de cromatina 16.5 El genoma de *E. coli* tiene forma de anillo

17. Transcripción de la información genética 217

17.1 Los ácidos ribonucleicos son productos de la transcripción 17.2 La transcripción comienza en la región promotora 17.3 La RNA-polimerasa va desenrollando la doble hélice 17.4 Las células eucarióticas poseen tres RNA-polimerasas 17.5 El RNA eucariótico pasa por una maduración 17.6 El proceso de corte y empalme elimina los intrones del RNA inmaduro 17.7 El espliceosoma es un complejo multicatalítico 17.8 El corte y empalme alternativo y la corrección del RNA aumentan la variabilidad estructural 17.9 La RNA-polimerasa I produce RNA ribosómico 17.10 Los RNA de transferencia son modificados con posterioridad a la transcripción

18. Traducción: descodificación de la información genética 231

18.1 Los tripletes de bases son unidades genéticas de información 18.2 Los ácidos ribonucleicos de transferencia tienen una estructura bipolar 18.3 Los ribosomas sirven de bancos de trabajo durante la traducción 18.4 Los factores de iniciación controlan la fase inicial de la traducción 18.5 Unos "robots" moleculares ensamblan la cadena polipeptídica 18.6 La biosíntesis de proteínas es un proceso económico 18.7 El control de la traducción cuesta energía 18.8 Muchos antibióticos son inhibidores de la traducción

19. Procesamiento postraduccional y clasificación de proteínas 246

19.1 Las células clasifican las proteínas tras la traducción 19.2 Las secuencias señal dirigen las proteínas hacia las mitocondrias 19.3 Las proteínas nucleares poseen secuencias de localización nuclear 19.4 Las secuencias señal dirigen los ribosomas al retículo endoplasmático 19.5 Las secuencias de transferencia regulan la integración de proteínas en la membrana 19.6 Las modificaciones postraducionales dotan a las proteínas de funciones adicionales 19.7 El dolicolfosfato transfiere las cadenas de oligosacáridos a las proteínas 19.8 Las proteínas lisosómicas incluyen una señal de clasificación 19.9 Las glicosilaciones terminales tienen lugar en la región media del Golgi 19.10 El transporte vesicular es un proceso específico y dirigido 19.11 Las pequeñas proteínas G regulan el transporte vesicular 19.12 La ubiquitina regula la degradación de las proteínas citosólicas

20. El control de la expresión genética 268

20.1 El operón *lac* regula la expresión de genes para la utilización de hidratos de carbono 20.2 Un control de regulación bilateral ajusta la utilización de hidratos de carbono 20.3 Un complejo formado por factores de transcripción generales controla la expresión genética 20.4 Los reguladores de genes se unen a segmentos específicos de DNA 20.5 Las proteínas HTH se unen a secuencias palindrómicas 20.6 Los receptores hormonales pertenecen a la clase de proteínas dedo de cinc 20.7 *Enhancer* y *silencer* se encuentran lejos del promotor 20.8 La modificación química de las histonas controla la expresión genética 20.9 La metilación de regiones ricas en CG inactiva los genes

21. Replicación: la copia de la información genética 281

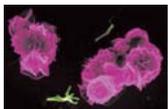
21.1 La replicación del DNA es semiconservativa 21.2 Las proteínas que unen *origin* inician la replicación 21.3 La síntesis de la hebra rezagada transcurre en varias fases 21.4 La telomerasa termina el 5'-terminal de una hebra rezagada 21.5 La replicación transcurre con una precisión excepcional 21.6 La reparación posreplicativa garantiza una alta precisión 21.7 Las topoisomerasas desenrollan las hebras del DNA 21.8 Los nucleosomas se redistribuyen durante la replicación

22. Tecnologías de DNA recombinante 295

22.1 Las endonucleasas de restricción rompen el DNA en lugares definidos 22.2 Las moléculas de DNA pueden recombinarse 22.3 La rotura dirigida de cadenas posibilita la secuenciación de DNA 22.4 Los ácidos nucleicos pueden hibridar unos con otros 22.5 La hibridación posibilita una localización cromosómica 22.6 La reacción en cadena de la polimerasa multiplica segmentos de DNA definidos 22.7 Las bibliotecas de DNA permiten la identificación de genes desconocidos 22.8 Los polimorfismos de longitud en los fragmentos de restricción posibilitan la identificación de genes relevantes en enfermedades 22.9 El uso terapéutico de las proteínas recombinantes expresadas 22.10 La mutagénesis dirigida ayuda a aclarar las funciones de las proteínas

23. Modificación de la información genética 313

23.1 La transición y la transversión son sustituciones frecuentes 23.2 La reparación del DNA es rápida y eficiente 23.3 Los sistemas de reparación eliminadores aseguran la integridad de la información hereditaria 23.4 Las recombinaciones de DNA aportan variedad genética 23.5 La separación del cruzamiento de hebras puede realizarse por dos vías 23.6 La diversidad de anticuerpos se basa en la recombinación dirigida 23.7 La recombinación somática y la amplificación genética son la base de la plasticidad del DNA 23.8 Los transposones son elementos genéticos móviles 23.9 Los retrovirus integran su DNA en el genoma huésped 23.10 Los animales transgénicos permiten el análisis funcional de los productos genéticos individuales 23.11 La terapia génica posibilita el tratamiento de las enfermedades hereditarias 23.12 El ser humano descifra su propio genoma 23.13 El análisis genético *in silico* aporta valiosos conocimientos



Parte IV: Transducción de señal en membranas biológicas

24. Estructura y dinámica de las membranas biológicas 339

24.1 Los fosfolípidos forman espontáneamente en disolución acuosa dobles capas 24.2 Las membranas biológicas son estructuras dinámicas 24.3 Las membranas lipídicas tienen una permeabilidad selectiva 24.4 Las membranas biológicas son asimétricas y cargadas 24.5 El retículo endoplasmático produce membranas asimétricas 24.6 La composición y la distribución de los lípidos en las membranas biológicas cambia 24.7 Las membranas biológicas forman un mosaico fluido de proteínas 24.8 Los detergentes disuelven las membranas biológicas 24.9 Los sistemas funcionales de membrana pueden reconstituirse

25. Proteínas como portadores de función en las biomembranas 350

25.1 Las proteínas integrales atraviesan las membranas biológicas 25.2 Las proteínas periféricas de membrana se unen unilateralmente a la capa lipídica 25.3 Las proteínas de membrana se mueven en la capa lipídica 25.4 Las proteínas de membrana confieren a las membranas su variedad funcional 25.5 Las proteínas de transporte median el intercambio de materia a través de las membranas 25.6 El transporte a través de las membranas puede ser unidireccional o bidireccional 25.7 Las bombas y los canales pasan iones a través de las barreras de membrana

26. Bombas iónicas y canales de membrana 362

26.1 La $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ trabaja en modo antiporte 26.2 Los gradientes de iones impulsan el transporte de materia a través de las membranas 26.3 Los transportadores de protones eliminan el lastre de H^+ celular 26.4 Los transportadores ABC llevan iones, lípidos y fármacos a través de las membranas 26.5 Los canales iónicos forman poros temporales en las membranas 26.6 Los canales iónicos regulados por potencial detectan los cambios de potencial 26.7 El receptor nicotínico de la acetilcolina es un canal de iones regulado por ligando 26.8 Los ligandos regulan la apertura de canales de los receptores 26.9 Los poros celulares permiten el intercambio de materia entre células vecinas

27. Bases moleculares de la excitación neuronal 377

27.1 En la membrana celular se origina un potencial de reposo 27.2 El gradiente de K^+ decide predominantemente el potencial de reposo 27.3 Las células nerviosas pueden, tras un impulso, responder con un potencial de acción 27.4 Los potenciales de acción progresan unidireccionalmente, estereotipados y a menudo saltando 27.5 Los neurotransmisores transfieren los mensajeros a la sinapsis química 27.6 Los neurotransmisores pueden actuar como excitadores o inhibidores 27.7 Los neuropéptidos y las toxinas modulan la actividad sináptica

28. Principios de la comunicación intercelular mediante hormonas 392

28.1 La comunicación intercelular utiliza diversas modalidades 28.2 Los sistemas de señales endocrinos son selectivos, amplificadores y flexibles 28.3 Los receptores intracelulares actúan como factores de transcripción 28.4 El monóxido de nitrógeno es un mensajero gaseoso 28.5 Las proteohormonas se liberan de precursores inactivos 28.6 Los receptores de la superficie celular activan las cascadas de señalización intracelulares 28.7 Las proteínas que se unen a GTP enlazan cadenas de señalización 28.8 Los efectores integran señales de diferentes receptores

29. Transducción de señal mediante receptores acoplados a proteína G 403

29.1 Los receptores acoplados a proteína G cruzan siete veces la membrana 29.2 Las proteínas G modulan la actividad de la adenilato ciclasa 29.3 Las quinasas fosforilan y desensibilizan los receptores acoplados a proteínas G 29.4 La endocitosis de receptores utiliza vesículas cubiertas de clatrina 29.5 El cAMP aumenta la expresión genética mediante factores de transcripción 29.6 Las células sensoriales utilizan rutas de señal dependientes de proteína G 29.7 El inositol trifosfato deja libre el Ca^{2+} de la reserva intracelular 29.8 El Ca^{2+} y la calmodulina trabajan a dúo 29.9 El diacilglicerol activa la proteína quinasa C

30. Transducción de señal mediante receptores acoplados a enzimas 419

30.1 Los receptores acoplados a enzimas poseen en general actividad tirosina quinasa 30.2 Los ligandos inducen dimerización y autofosforilación 30.3 Los receptores acoplados a enzimas activan proteína G monomérica 30.4 GTP-Ras activa la ruta de señal de las MAP quinasas 30.5 Las proteínas mutadas tienen un potencial oncogénico 30.6 Las citoquinas usan receptores asociados a tirosina quinasa 30.7 Las integrinas son receptores asociados a la matriz celular

31. Estructura y dinámica del citoesqueleto 431

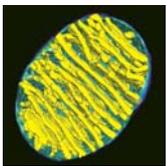
31.1 Tres tipos de filamentos proteicos constituyen el citoesqueleto 31.2 Los microtúbulos son estructuras dinámicas del citoesqueleto 31.3 Los filamentos intermedios proporcionan soporte mecánico 31.4 La agregación de actina a los filamentos está estrictamente regulada 31.5 Las proteínas que unen actina se agrupan y conectan los filamentos en una red 31.6 Los filamentos de actina constituyen un andamio para la célula 31.7 Las estructuras proteicas estabilizan las membranas de los eritrocitos 31.8 Los filamentos de actina y los microtúbulos forman carriles para las proteínas motoras 31.9 Las selectinas y las proteínas CAM median la adhesión celular

32. Ciclo celular y muerte celular programada 447

32.1 Las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas regulan el ciclo celular eucariótico 32.2 La activación de CDK1 inicia la mitosis 32.3 CDK4 controla el punto de restricción en la fase G1 32.4 El supresor de tumores p53 modula la actividad de CDK 32.5 Una cascada enzimática causa la muerte celular programada 32.6 Las caspasas rompen proteínas de función específicas de la célula

33. Bases moleculares del sistema inmunitario 458

33.1 El sistema del complemento ataca a los invasores bacterianos 33.2 El complejo terminal forma poros en la membrana bacteriana 33.3 El sistema inmunitario natural utiliza receptores de gran similitud 33.4 Las proteínas MHC presentan antígenos sobre la superficie celular 33.5 Los linfocitos forman el nodo central del sistema inmunitario adaptativo 33.6 Las células T organizan la defensa inmunitaria mediada por células 33.7 Las células T colaboradoras estimulan las células B 33.8 Las células T citotóxicas empujan las células infectadas a la muerte 33.9 Las células B organizan la respuesta inmunitaria humoral 33.10 Las cadenas de anticuerpos constan de dominios variables y constantes 33.11 La hipermutación somática conduce a la maduración de afinidad de las células B



Parte V: Conversión de energía y biosíntesis

34. Principios básicos del metabolismo 479

34.1 Las reacciones bioquímicas obedecen a las leyes de la termodinámica 34.2 El ATP es el portador universal de energía 34.3 El NADH y el FADH₂ son los portadores de electrones más importantes 34.4 La coenzima A es el portador de grupos acilo más importante 34.5 Las rutas catabólicas desembocan en el ciclo de Krebs 34.6 La regulación de los procesos metabólicos tiene lugar multilateralmente

35. La glucólisis, el prototipo de una ruta metabólica 489

35.1 La ruta glucolítica recorre diez etapas 35.2 La formación de gliceraldehído-3-fosfato cuesta ATP 35.3 La oxidación de gliceraldehído-3-fosfato aporta ATP 35.4 La producción de piruvato genera ATP 35.5 El balance energético de la glucólisis es positivo 35.6 Otros hidratos de carbono entran en la ruta glucolítica 35.7 La glucólisis está sujeta a un estricto control

36. El ciclo de Krebs, el elemento central del metabolismo 499

36.1 La descarboxilación oxidativa de piruvato libera acetil-CoA 36.2 El ciclo de Krebs es una secuencia cerrada de nueve reacciones individuales 36.3 Las oxidoreductasas liberan equivalentes de reducción NADH y FADH₂ 36.4 El ciclo de Krebs sirve para rutas catabólicas y anabólicas 36.5 El ciclo de Krebs está sujeto a un control riguroso

37. Fosforilación oxidativa: transporte electrónico y síntesis de ATP 507

37.1 El NADH citosólico alcanza la cadena de respiración mediante una desviación 37.2 Dos accesos alimentan la cadena del transporte electrónico 37.3 El complejo I transfiere electrones desde el NADH a la cadena respiratoria 37.4 Diferentes deshidrogenasas dependientes de FAD constituyen otra entrada a la cadena respiratoria 37.5 La citocromo c reductasa transfiere electrones al citocromo c 37.6 La citocromo c oxidasa transfiere electrones al oxígeno molecular 37.7 El transporte electrónico y la fosforilación están acoplados 37.8 Un nanomotor de rotación sintetiza ATP 37.9 Una translocasa deja fluir los nucleótidos a través de las membranas 37.10 Los desacoplantes causan un "cortocircuito" en la batería de protones 37.11 La "combustión" de 1 mol de glucosa genera hasta 30 mol de ATP

38. Ruta de los fosfatos de pentosas: un módulo metabólico adaptativo 522

38.1 La ruta de los fosfatos de pentosas transcurre en dos fases 38.2 La fase oxidativa libera NADPH y ribulosa-5-fosfato 38.3 La fase no oxidativa interconvierte hidratos de carbono 38.4 La ruta de los fosfatos de pentosas sirve para necesidades celulares cambiantes

39. Gluconeogénesis y ciclo de Cori 528

39.1 La gluconeogénesis transcurre en diez etapas enzimáticas 39.2 Una carboxilación transitoria da lugar a fosfoenolpiruvato por la vía del oxalacetato 39.3 Dos fosfatasa son las enzimas clave de la gluconeogénesis 39.4 La glucólisis y la gluconeogénesis se regulan recíprocamente 39.5 El ciclo de Cori relaciona la glucólisis muscular y la gluconeogénesis hepática

40. Biosíntesis y degradación del glucógeno 535

40.1 El glucógeno es un polímero de glucosa ramificado 40.2 La síntesis de glucógeno se realiza en cuatro etapas enzimáticas 40.3 La glucógeno sintasa es la enzima clave para la producción de glucógeno 40.4 Una transglucosilasa ramifica la cadena creciente de glucógeno 40.5 La glucogenólisis incluye cinco etapas enzimáticas 40.6 La glucógeno fosforilasa es la enzima clave de la glucogenólisis 40.7 Una enzima bifuncional desramifica el glucógeno 40.8 Trastornos de la degradación del glucógeno conducen a enfermedades de reserva 40.9 Las señales hormonales regulan el metabolismo del glucógeno

41. Síntesis de ácidos grasos y β -oxidación 549

41.1 La estructura de los ácidos grasos determina sus propiedades 41.2 Las lipasas hidrolizan triacilglicéridos a ácidos grasos libres 41.3 La acilcarnitina es el medio de transporte de los ácidos grasos 41.4 La β -oxidación separa sucesivas unidades C_2 de los ácidos grasos 41.5 Dos enzimas adicionales permiten la degradación de ácidos grasos insaturados 41.6 En caso de una oferta excesiva de acetil-CoA se generan cuerpos cetónicos 41.7 La síntesis de ácidos grasos no es una simple inversión de la β -oxidación 41.8 La ácido graso sintasa es una enzima multifuncional 41.9 Los ácidos grasos se producen por una condensación múltiple de unidades C_2 41.10 En el citosol se producen ácidos grasos de cadena larga e insaturados 41.11 El ácido araquidónico es el precursor de las prostaglandinas y de los tromboxanos

42. Biosíntesis de colesterol, esteroides y lípidos de membrana 562

42.1 El colesterol se produce por condensación múltiple de acetil-CoA 42.2 A partir de isopentenilpirofosfato se genera un intermediario reactivo 42.3 La HMG-CoA reductasa regula la biosíntesis de colesterol 42.4 Las lipoproteínas regulan el transporte y la utilización del colesterol 42.5 Las LDL se internalizan por endocitosis mediada por un receptor 42.6 Alteraciones en la utilización de colesterol conducen a hiperlipidemias 42.7 Los ácidos biliares y las hormonas esteroideas se originan del colesterol 42.8 Los ácidos biliares son detergentes naturales 42.9 La progesterona es el precursor común de todas las hormonas esteroideas 42.10 El ácido fosfatídico es el precursor común de todos los fosfoglicéridos 42.11 El CDP-diacilglicerol es un intermediario activado de la síntesis de fosfolípidos 42.12 La CDP-colina es un intermediario activado para la fosfatidilcolina 42.13 La ceramida es el precursor de todos los esfingolípidos 42.14 Alteraciones en la degradación de esfingolípidos conducen a enfermedades de reserva lipídica

43. Degradación de los aminoácidos y ciclo de la urea 581

43.1 Las transaminaciones retiran los grupos α -amino de los aminoácidos 43.2 El ciclo de la urea recicla los iones amonio con un gasto energético 43.3 El esqueleto carbonado de los aminoácidos alcanza el ciclo de Krebs 43.4 La acetil-CoA es el producto principal de la familia C_2 43.5 La degradación de la familia C_3 converge en el piruvato 43.6 El oxalacetato, el succinato y el fumarato son intermediarios de la familia C_4 43.7 La deshidrogenasa de cadena ramificada forma intermediarios de la familia C_{4-5} 43.8 El α -oxoglutarato es un punto de coincidencia en la degradación de la familia C_5

44. Biosíntesis de los aminoácidos y del hemo 592

44.1 El grupo α -amino se origina a partir del nitrógeno molecular 44.2 El esqueleto carbonado de los aminoácidos se obtiene de intermediarios del metabolismo 44.3 Sencillas reacciones producen ocho aminoácidos no esenciales 44.4 El 3-fosfoglicerato es un precursor de la serina, la glicina y la cisteína 44.5 Las rutas del corimato y el antranilato conducen a aminoácidos aromáticos 44.6 La homoserina es el componente para la metionina, la treonina y la isoleucina 44.7 Los aminoácidos son precursores de las hormonas y neurotransmisores 44.8 La porfirina se origina de la glicina y el succinil-CoA 44.9 La degradación del hemo genera bilirrubina y biliverdina

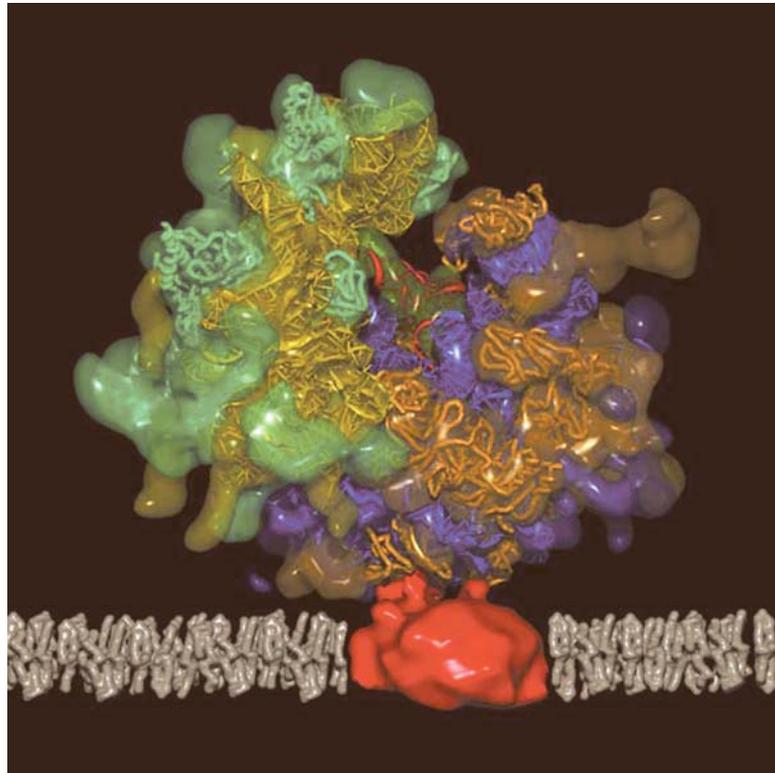
45. Preparación y utilización de nucleótidos 605

45.1 En la síntesis *de novo* de nucleótidos de purina participan diez reacciones 45.2 En la segunda fase se forma gradualmente el sistema de anillo de purina 45.3 La biosíntesis de nucleótidos de purina se controla estrictamente 45.4 Carbamoilfosfato, aspartato y PRPP son los componentes de la biosíntesis de pirimidinas 45.5 Los nucleótidos trifosfato se originan utilizando ATP 45.6 Los desoxirribonucleótidos se originan de los nucleósidos difosfato 45.7 El fluorouracilo es un inhibidor irreversible de la timidilato sintasa 45.8 La urea y el ácido úrico son importantes productos de la degradación de los nucleótidos

46. Coordinación e integración del metabolismo 614

46.1 Las estrategias metabólicas de las células son universales 46.2 La glucosa-6-fosfato, el piruvato y el acetil-CoA marcan los puntos nodales metabólicos 46.3 Los metabolismos del hígado, el músculo, el tejido adiposo y el cerebro están coordinados 46.4 Las hormonas orquestan el metabolismo conjunto del organismo 46.5 El organismo reacciona ante las situaciones de estrés con adaptaciones del metabolismo 46.6 Los defectos en el metabolismo de la glucosa conducen a enfermedades graves

Parte I: La arquitectura molecular de la vida



Sobre la Tierra existe un número inmenso de formas de vida diferentes. Las ciencias biológicas procuran poner orden en esta fascinante variedad de vida. Actualmente se conocen y se han clasificado casi dos millones de formas diferentes, pero de hecho existen muchas más. Todas son formas vivas, ¿pero cómo se define la vida? Encontrar una definición universal es difícil; es más fácil nombrar las características importantes que distinguen a los seres vivos: capacidad para el crecimiento y el desarrollo siguiendo las reglas de un programa genético, posibilidad de regeneración y reproducción, movimiento, delimitación con respecto al entorno y un elevado orden interior, reacción y adaptación al entorno, así como –en las formas más desarrolladas– percepción, memoria y conciencia. Los organismos vivos

se diferencian claramente de la materia inorgánica inanimada, como las rocas, el agua o el aire. Sin embargo, la vida siempre está ligada a la materia inanimada: se basa en sencillas uniones químicas y complejas macromoléculas bioquímicas que siguen las leyes físicas, sin disponer, no obstante, de las propiedades cruciales de la vida. Es en realidad la organización de estas moléculas la que produce la unidad básica de la vida: la célula. La bioquímica se mueve como ciencia en la amplia área entre átomos, moléculas, células y organismos; explora los procesos moleculares sobre los que se basa todo ser vivo, e indaga en la estructura, función y actuación de las macromoléculas que facilitan el proceso de la vida. En los capítulos de

introducción queremos analizar esta arquitectura molecular de la vida en detalle.

Modelo de un ribosoma. El modelo, que se realizó con criomicroscopía electrónica, muestra un ribosoma de levadura que se une al canal proteico Sec61 (rojo) del retículo endoplasmático (gris: membrana del RE). Por cortesía de Roland Beckmann (Humboldt-Universität Berlin), Joachim Frank (State University of New York, Albany) y Günter Blobel (Rockefeller University, New York).

Química, la base de la vida



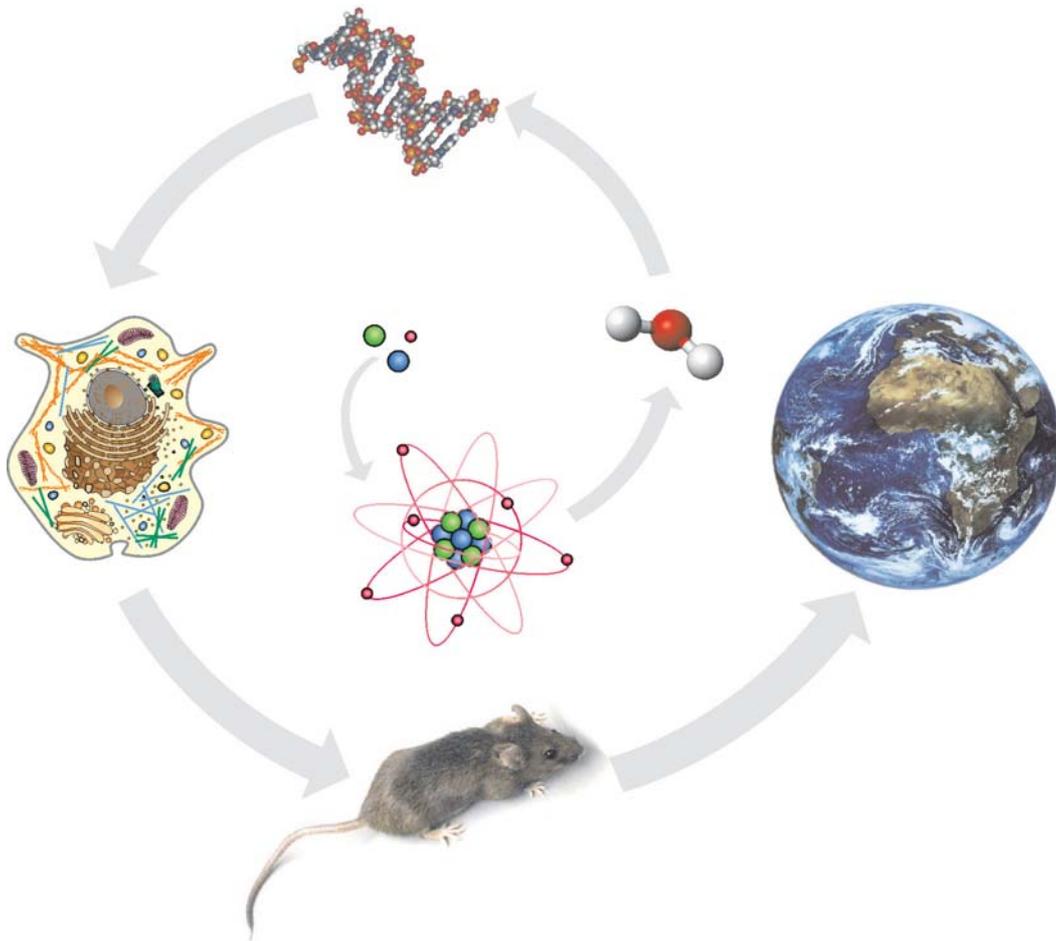
Toda la vida se basa en la química, y todos los organismos vivos están constituidos por enlaces químicos. Por ello, empezamos nuestro viaje a través del imperio de la bioquímica meditando sobre los componentes químicos más sencillos: los átomos y las moléculas.

Las moléculas simples se forman, al igual que las complejas macromoléculas biológicas, mediante diversas reacciones a partir de un reducido número de elementos químicos, y obedecen a las leyes físicas. Se debe dedicar una especial atención a los enlaces químicos, especialmente a las interacciones no covalentes entre moléculas en disoluciones acuosas.

Cuatro elementos dominan la naturaleza viva

1.1

Desde la perspectiva química, los seres vivos destacan al principio por su enorme complejidad: diez mil tipos diferentes de moléculas constituyen de manera altamente organizada una célula viva. Por el contrario, la materia inanimada es bastante sencilla y está constituida por unos pocos componentes. Se puede apreciar un orden jerárquico ascendente en la formación de los seres vivos a partir de la materia inanimada: las par-



1.1 Ordenación jerárquica de la vida. A partir de las partículas elementales, la complejidad va aumentando continuamente desde los átomos, las moléculas sencillas como el H_2O , las macromoléculas biológicas como una doble hélice de DNA, las células aisladas, los tejidos, los organismos pluricelulares, hasta llegar al ecosistema de nuestro planeta. Las células son las más pequeñas unidades funcionales de la vida.

tículas subatómicas, como electrones, protones y neutrones, forman los **átomos**, que a su vez se unen mediante reacciones químicas para generar **moléculas** (figura 1.1). Mediante concatenación se originan las macromoléculas, que a su vez son la base de la **célula** como la más pequeña unidad capaz de vivir. Las células se ordenan para formar los tejidos y generar **organismos** pluricelulares, como las plantas y los animales, que son la última parte del complejo ecosistema de nuestro planeta. Empezaremos en el escalón más bajo de esta jerarquía.

Los átomos (del griego *atomon*, “aquello que no se puede dividir”)  no se ven ya según la visión de la física nuclear como los componentes básicos de la materia; han perdido ese estatus a favor de las partículas elementales, como los quarks o los leptones. Sin embargo, para nuestros fines es suficiente tratar con protones, electrones y neutrones como los componentes básicos del átomo, pues todas las demás partículas sólo desempeñan un papel directo en reacciones nucleares y no en reacciones químicas. *Una característica de un elemento químico  es su número atómico, que indica la cantidad de protones existentes en el núcleo.* El número atómico determina de manera decisiva las propiedades químicas de un elemento. De un elemento existen a menudo diversas “variantes”: son los **isótopos** , que se diferencian entre sí por su **número másico** (la suma de protones y neutrones), pero *no* por sus propiedades químicas. Sin embargo, los isótopos son importantes, ya que tienen una gran utilidad en el diagnóstico médico y la terapia, pero también en la investigación bioquímica (digestión 1.1).

Algunos isótopos son **radioisótopos**, que se desintegran emitiendo radiación. Otros isótopos representan variantes estables de un elemento. La masa de un isótopo se indica con un superíndice, por ejemplo ^{14}C .

De los casi 90 elementos químicos naturales que existen, cuatro de ellos constituyen el “fundamento” del mundo vivo: el hidrógeno (H), el oxígeno (O), el carbono (C) y el nitrógeno (N) forman casi el 96% de la masa corporal de los humanos. Estos cuatro elementos son además, junto con el helio y el neón, los principales elementos del universo, aunque a diferencia de estos gases nobles “prefieren” enlaces (químicos) covalentes (figura 1.2). La proporción elevada de hidrógeno y oxígeno contenida en la biomasa se refleja en la relevancia que el agua (H_2O) tiene para la vida. Los siguientes elementos se encuentran en la materia viva en proporción menor (juntos constituyen aproximadamente el 3% de la masa corporal humana): los metales alcalinos y alcalinotérreos **sodio** (Na), **potasio** (K), **magnesio** (Mg) y **calcio** (Ca), el halógeno **cloro** (Cl), el **azufre** (S) y el **fósforo** (P). Estos últimos forman también enlaces covalentes: el azufre tiene un papel importante en la estructura de las proteínas, y el fósforo es indispensable para el intercambio de energía celular (sección 3.10) y el control del aumento de la señal. El sodio y el potasio están presentes como cationes monovalentes (Na^+ , K^+); el magnesio y el calcio como cationes divalentes (Mg^{2+} , Ca^{2+}); el cloro como anión monovalente (Cl^-). Entre otros aspectos, estos iones son los encargados de la formación del potencial de membrana eléctrico (sección 27.1) y forman parte de la señalización de la



Digestión 1.1: Los isótopos en bioquímica

Muchos experimentos de bioquímica se realizan con moléculas marcadas con isótopos (tabla 1.1). De esta forma, entre un elevado número de moléculas no marcadas se puede seguir el “destino” de unas pocas moléculas marcadas. Con esta **técnica de trazado** se pueden identificar intermediarios del metabolismo, localizar biomoléculas en células y tejidos, así como analizar procesos de transporte y relaciones de proporcionalidad. Si se alimentan ratas con acetato marcado con el isótopo de carbono ^{14}C y a continuación se aísla colesterol del hígado, se encuentra el isó-

po radiactivo allí de nuevo. De esta forma se ha podido observar que todos los átomos de C del colesterol provienen del intermediario del metabolismo acetyl-CoA (sección 42.1). Los radioisótopos pueden verse mediante **autorradiografía** o ser cuantificados con un **contador de centelleo** . Las moléculas marcadas con isótopos no radiactivos se diferencian en su masa de las moléculas no marcadas. La base de esta diferencia de masa pudo demostrar la replicación semi-conservativa del DNA (sección 2.18). Los isótopos no radiactivos, como el ^{13}C y el ^{15}N , tienen además un papel importante en la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (sección 7.5).

Tabla 1.1 Isótopos escogidos con relevancia bioquímica.

Isótopo	Aplicación actual
^3H (tritio)	Marcaje de proteínas con leucina marcada con ^3H
^{35}S (azufre)	Marcaje de proteínas con metionina o cisteína que contiene ^{35}S
^{32}P (fósforo)	Marcaje de ácidos nucleicos construido con α - ^{32}P -nucleótido trifosfatos
^{13}C , ^{15}N (carbono, nitrógeno)	Marcaje de proteínas para la determinación de la estructura mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear

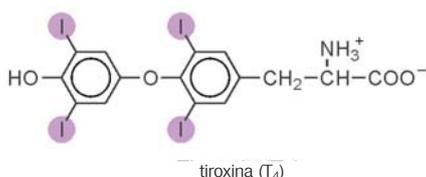
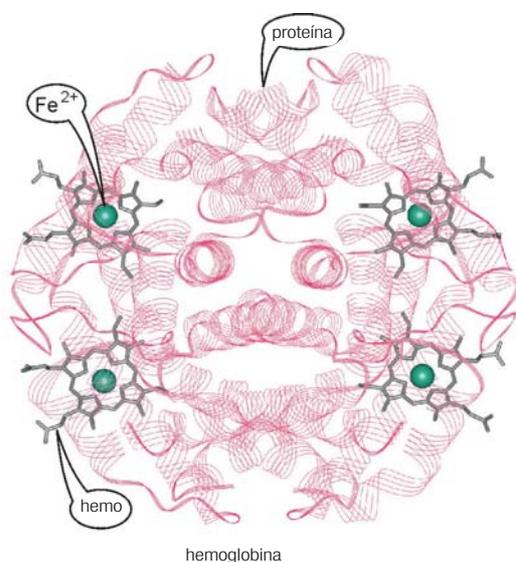
																1 H 1,008											2 He
3 Li	4 Be											5 B 10,81	6 C 12,01	7 N 14,01	8 O 16,00	9 F 19,00	10 Ne										
11 Na 22,99	12 Mg 24,30											13 Al 26,98	14 Si 28,09	15 P 30,97	16 S 32,07	17 Cl 35,45	18 Ar										
19 K 39,10	20 Ca 40,08	21 Sc	22 Ti	23 V 50,94	24 Cr 52,00	25 Mn 54,94	26 Fe 55,85	27 Co 58,93	28 Ni 58,69	29 Cu 63,55	30 Zn 65,39	31 Ga 69,72	32 Ge	33 As 74,92	34 Se 78,96	35 Br 79,90	36 Kr										
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo 95,94	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I 126,9	54 Xe										
55 Cs	56 Ba	La-Lu	72 Hf	73 Ta	74 W 183,8	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn										
87 Fr	88 Ra	Ac-Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Uuu	112 Uub																

lantánidos actínidos

1.2 Sistema periódico de los elementos. Encima de los símbolos de los elementos se encuentra el número de orden y debajo el peso atómico relativo en dalton. Los elementos 57-71 (lantánidos) y 89-103 (actínidos) no se presentan por separado. Los cuatro elementos H, C, N y O (rojo) constituyen alrededor del 96% de la masa de las células vivas. Otros siete elementos (rosa) constituyen el 3%. Un gran número de elementos (principalmente metales) se encuentran en trazas (amarillo) y su proporción en conjunto es <0,1%. Por orden de mayor a menor relevancia (indicado en el propio número de orden) se encuentran los elementos menos importantes biológicamente.

célula (sección 29.8). La tercera categoría incluye los **elementos traza** ⚗ , de los cuales la biomasa posee una proporción >0,01%. Los elementos traza son principalmente metales, como el hierro (Fe) y el zinc

(Zn), pero algunos también son elementos no metálicos, como el yodo (I) y el selenio (Se). En caso de que falte alguno de estos elementos, pueden producirse deficiencias graves (digestión 1.2).



1.3 Hemoglobina y tiroxina. La hemoglobina requiere para el transporte de oxígeno cuatro iones Fe^{2+} que están ligados a la proteína mediante grupos hemo. La tiroxina (T_4) se forma en las células foliculares de la glándula tiroidea por yodación de los restos de tirosina de la proteína de almacenamiento tiroglobulina (sección 44.7).



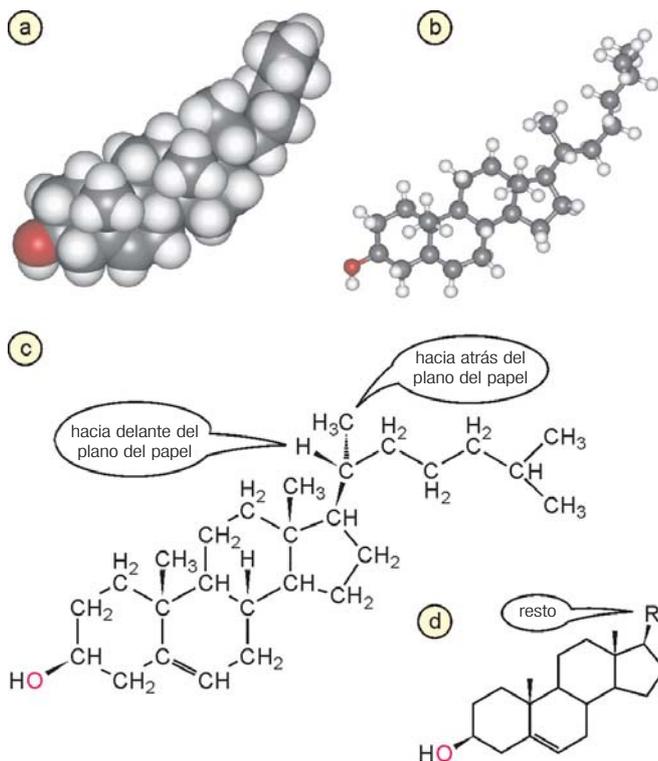
Digestión 1.2: Deficiencias debido a una falta de elementos traza

Cuatro **cationes de hierro** (Fe^{2+}) son el componente central de la **hemoglobina**, la proteína transportadora de oxígeno de la sangre (figura 1.3). Nuestro cuerpo produce diariamente alrededor de doscientos mil millones de pequeños cuerpos sanguíneos rojos, cada uno repleto de hemoglobina. En este proceso se reutiliza el hierro de las células viejas; una parte más pequeña se elimina a través del intestino o en hemorragias y debe ser reemplazada. La anemia con descenso del rendimiento físico está producida por pérdidas crónicas de sangre, interrupción de la resorción o deficiencia en el contenido de hierro en la alimentación. Las consecuencias de una falta de yodo, el componente de las hormonas de la glándula tiroidea triyodotironina (T_3) y **tiroxina** (T_4), son serias. Los adultos desarrollan una reserva de yodo en la que almacenan por completo la pequeña cantidad de yodo que poseen. Si una mujer embarazada tiene falta de yodo, el feto puede sufrir trastornos irreversibles de carácter físico y mental debido a la falta de hormonas de la glándula tiroidea. Como regla profiláctica, es preferible utilizar sal yodada en las comidas para prevenir el **cretinismo endémico**.

1.2

Los modelos moleculares representan los enlaces y el orden de los átomos en el espacio

Los átomos forman moléculas mediante **enlaces químicos** σ . Las moléculas interesantes desde el punto de vista de la bioquímica ofrecen un amplio espectro, desde las uniones más sencillas como en el H_2O , pasando por las moléculas orgánicas de medida “intermedia” como los azúcares, hasta las macromoléculas como las proteínas. ¿Cómo es posible “hacerse una idea” de estas moléculas? Los que más se acercan a la realidad son los **modelos de bolas o esferas**, que presentan la disposición y la expansión de los átomos en el espacio (figura 1.4). La medida y la forma de los átomos en los modelos de bolas se determinan mediante su comportamiento en el enlace y su radio de Van der Waals. El **radio de Van der Waals** marca la “esfera privada” de cada átomo, es decir, la distancia a la cual no puede acercarse otro átomo cuando se une a éste sin que la nube electróni-



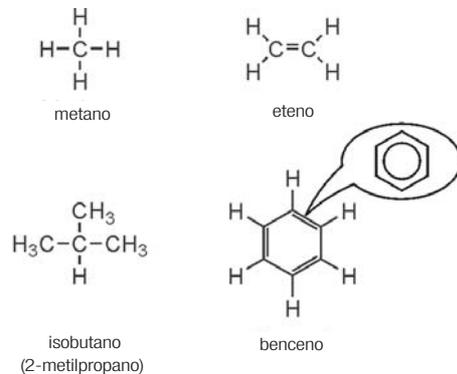
1.4 Modelos moleculares del colesterol. a) Un modelo de bolas muestra la molécula en que los radios de Van der Waals de los átomos están definidos como un espacio lleno. b) En el modelo de bolas y varillas se pueden observar mejor los átomos individuales y sus correspondientes uniones. c) La presentación de la fórmula es la más fácil y la más clara, aunque no ofrece una buena presentación espacial de la molécula. d) En la presentación de la fórmula reducida no se muestran los enlaces C-C los átomos individuales de C y de H. Una cuña negra indica un enlace hacia delante del plano del papel, mientras que una cuña con rayas discontinuas indica hacia atrás.

ca cargada equitativamente cause una fuerte repulsión. No tan reales, pero más claros, son los **modelos de bolas y varillas**, en los que se representan los átomos uniendo bolas pequeñas con varillas. Estos modelos permiten reconocer mejor el comportamiento del enlace y la posición relativa de los átomos en las moléculas complejas. Una representación más “minimalista” de las moléculas se expresa con la **fórmula estructural**, donde las uniones se dibujan simplemente mediante una o más líneas entre los símbolos de los elementos. En representaciones extremadamente reducidas se llega a eliminar los símbolos en los enlaces entre átomos de carbono. La letra “R” en el lugar de un elemento significa **resto**, es decir, una parte de la molécula que para la visión de ésta no es explícitamente necesaria. Para macromoléculas biológicas como las proteínas aprenderemos otras formas de representación que mostrarán estas estructuras sumamente complejas.

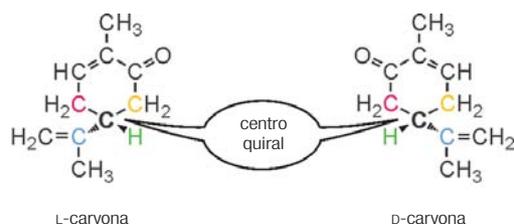
1.3

Los sustituyentes en el átomo de carbono poseen un significado funcional

En cantidad, el hidrógeno y el oxígeno son los elementos dominantes de la vida. Así, los humanos están fundamentalmente compuestos por agua (aproximadamente un 70% de su peso corporal). Sin embargo, en su “peso en seco” predomina otro elemento: *los enlaces químicos que forma la materia orgánica en la célula constan de más de un 50% de carbono*. El atributo “orgánico” referido a estas moléculas se utilizó inicialmente de modo erróneo en el sentido en que se enten-



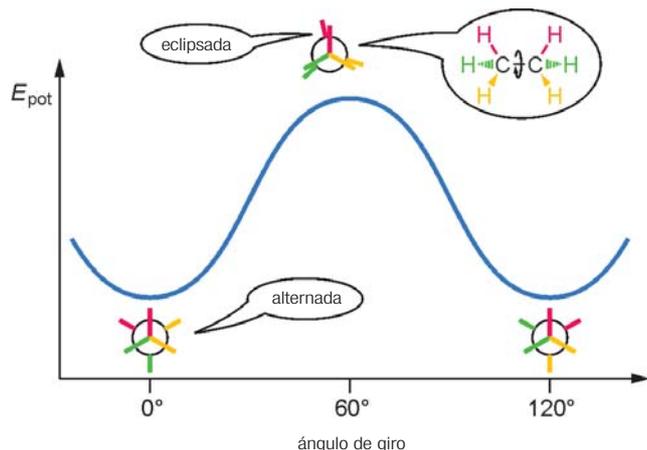
1.5 Hidrocarburos simples. El metano es el hidrocarburo más simple. El eteno posee dos uniones, vía el doble enlace, a átomos de C, y es un material de partida para la síntesis de materia. El isobutano es el hidrocarburo ramificado más sencillo y se utiliza como medio de refrigeración. El benceno es un hidrocarburo cíclico cuyos electrones de los dobles enlaces están deslocalizados a lo largo de todo el anillo, por lo que se simboliza a menudo como un hexágono con un “anillo de electrones”.



1.12 Enantiómeros de carvona. El metabolito de plantas carvona es un ejemplo de la especificidad de la biosíntesis de los enantiómeros: el D-carvona da al comino su gusto característico, y el L-carvona a la menta.

pareja molecular que el enantiómero “colocable”. Esto se aprecia en el metabolito de plantas **carvona**, que aparece tanto en la forma D como en la forma L (figura 1.12): el enantiómero D huele a comino y la forma L a menta; ambos enantiómeros se unen a diferentes receptores olfativos.

Otro caso de estereoisomería es la **isomería de conformación**. Por **conformación** se entiende la ordenación tridimensional de los átomos en una molécula. Los enlaces sencillos C-C son de libre giro, los sustituyentes de los átomos de C próximos pueden rotar de manera relativa unos con respecto a los otros y tomar diversas ordenaciones, como se presenta en el caso simple del “rotámero” del etano (figura 1.13). Existen, pues, diversos isómeros de conformación o **confórmers** de una molécula (sección 2.5). A diferencia de los isómeros de *configuración*, los isómeros de *conformación* son a menudo más fáciles de analizar, a no ser que dispongan de sustituyentes “voluminosos” que impidan la rotación libre. Las macromoléculas biológicas, como las proteí-



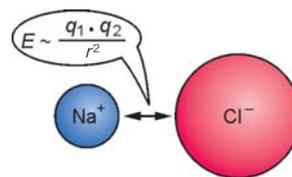
1.13 Rotámeros del etano. Los dos grupos CH_3 del etano pueden rotar en el enlace sencillo central (arriba a la derecha). En la llamada proyección de Newman, la molécula se muestra a lo largo de su eje C-C; el círculo simboliza un átomo de carbono. El rotámero con la energía potencial más baja posee una conformación “alternada”: los sustituyentes H de los dos átomos de C se colocan lo más separados unos de otros. En la conformación “eclipsada”, sin embargo, los sustituyentes se colocan uno detrás de otro (presentan poca separación). Su elevada energía de potencial se debe al impedimento por el contacto de los electrones de enlace C-H.

nas o el DNA, poseen muchos enlaces que pueden girar libremente; por ello, el número de conformaciones posibles es extremadamente elevado. En realidad estas biomoléculas toman una o algunas pocas conformaciones estables energéticamente. *En las proteínas o el DNA, los isómeros de conformación pueden adoptar estructuras marcadamente distintas: estos diferentes estados de conformación son a menudo cruciales para la función de estas biomoléculas.*

1.5

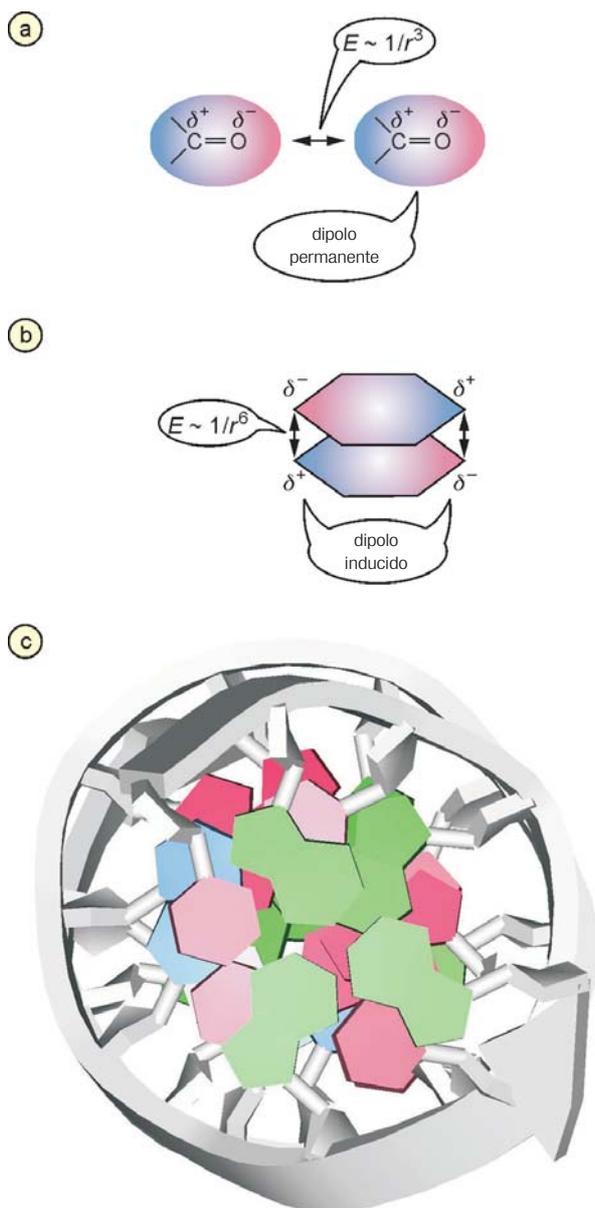
Las interacciones no covalentes son de naturaleza electrostática

Por lo que hemos visto hasta ahora, las biomoléculas son compuestos orgánicos que reaccionan entre sí mediante los grupos funcionales y que poseen enlaces covalentes estables. Estas propiedades por sí solas no pueden explicar las estructuras “artísticas” de las proteínas, la doble hélice del DNA ni la doble capa de las moléculas lipídicas. Tampoco pueden explicar las interacciones “más volátiles”, pero determinantes, de las biomoléculas: una enzima que lee la información genética del DNA no establece en ningún momento un enlace covalente con su matriz de DNA. Todos estos fenómenos responden a **interacciones no covalentes**, es decir, fuerzas de atracción entre iones o moléculas que *no* resultan en un enlace químico. *Todas las interacciones no covalentes son de naturaleza electrostática: se basan en la ley de atracción electrostática.* De modo más obvio se producen entre pares de iones, como el Na^+ y el Cl^- (figura 1.14). En los cristales de la sal común se produce este enlace iónico o **punto salino** de forma tan fuerte como algunos enlaces covalentes. En los sistemas biológicos estas interacciones no covalentes son generalmente mucho más débiles dado que las cargas están rodeadas de agua (sección 1.6). Las interacciones iónicas poseen un alcance relativamente superior: la energía que se necesita para separar los elementos entre sí disminuye gradualmente con la distancia.



1.14 Interacción electrostática. Según la ley de Coulomb, la energía potencial E de una interacción de dos iones cargados opuestamente es proporcional al producto de las cargas q . Disminuye de forma inversamente proporcional al cuadrado de la distancia r a que se encuentren los iones. Las fuerzas de atracción electrostática se extienden ampliamente en el espacio (en comparación con la longitud de un enlace covalente).

Las moléculas de átomos con diferente electronegatividad están polarizadas de forma permanente; hablamos en este caso de **dipolos permanentes**. La molécula dipolar más conocida es la de H_2O . Las cargas parciales de dos dipolos se atraen igual que las cargas totales de los iones; sin embargo, la interacción de los dipolos no es tan fuerte (figura 1.15a). *La energía de la interacción entre dos dipolos permanentes disminuye al aumentar la distancia en un factor $1/r^3$* . Junto a los dipolos permanentes también existen dipolos inducidos. Veamos el

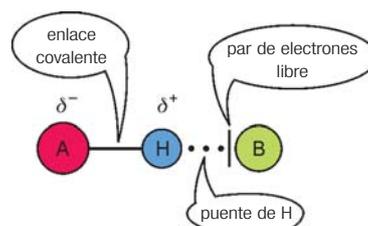


1.15 Interacciones dipolares. a) Las cargas contrarias de dipolos permanentes se atraen; por ello es importante la orientación relativa de las moléculas una respecto a la otra. b) Las fuerzas de dispersión actúan entre moléculas que poseen polaridad cambiante, como entre dos anillos de benceno. Las parejas de moléculas deben acercarse mucho, de modo que las fuerzas de dispersión tengan validez. c) La vista de la doble hélice del DNA muestra que las bases coloreadas en el espacio interior están “agrupadas” densamente unas con otras; las fuerzas de dispersión estabilizan esta agrupación de bases.

caso del benceno, que *per se* es completamente apolar, pero que dispone de una nube dilatada de electrones π . La distribución o **dispersión** de estos electrones no es estática sino que fluye. Un campo eléctrico que, por ejemplo, se genera a partir de un ion cercano, influye en la distribución electrónica del anillo del benceno: hablamos de un **dipolo inducido**. En el caso extremo de una inducción se polarizan recíprocamente dos moléculas que anteriormente eran apolares. Ajustan sus fluctuaciones electrónicas la una con respecto a la otra de tal forma que entre ambas se genera una fuerza de atracción (figura 1.15b). Hablamos así de **fuerzas de dispersión** o de **fuerzas de London**. Este tipo de interacciones son determinantes en la formación de una doble hélice de DNA (figura 1.15c). En conjunto, las interacciones entre dipolos permanentes o inducidos se conocen como **fuerzas de Van der Waals**.

Por supuesto todas las variedades de las interacciones nombradas están “permitidas”: los dipolos permanentes pueden interactuar con iones, y los iones o dipolos permanentes pueden atraer dipolos inducidos. De importante relevancia para la bioquímica es una variación sobre este tema: los **puentes de hidrógeno** (puentes de H) muestran la respuesta para las características estructuras de las proteínas, denominadas hélice α y lámina β (secciones 5.5 y 5.6). Para un puente de H se requiere, en principio, un **donador de puente de hidrógeno A-H** (figura 1.16); para ello A debe ser un elemento electronegativo, como el oxígeno o el nitrógeno, de forma que el hidrógeno contenga una carga parcial positiva. El puente se “completa” con un **aceptor de puente de hidrógeno B**, que posee un par de electrones libres que *no* forman un enlace covalente. El puente de H es un “híbrido” de enlace covalente e interacción no covalente: su energía es generalmente superior a la de una interacción no covalente. La longitud del puente es relativamente fija y los átomos se acercan más que si estuviesen unidos con enlace no covalente con su “correspondiente” radio de Van der Waals.

La relevancia de las interacciones no covalentes para el mundo vivo radica precisamente en ser tan débiles. Comparadas con un enlace covalente, se necesita una



1.16 Puentes de hidrógeno. El donador A es un elemento electronegativo que otorga una carga parcial positiva al hidrógeno. Éste interactúa con el par de electrones libre del aceptor B. Los puentes de H se simbolizan con tres puntos.

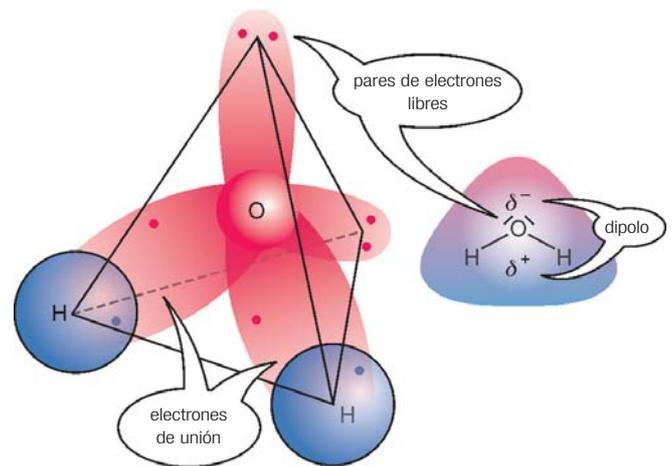
décima o hasta una centésima parte de la energía para romperlas. Las interacciones no covalentes permiten con ello un juego de intercambio dinámico de las biomoléculas. En resumen, el contenido de energía de muchas interacciones débiles es suficientemente grande como para otorgar a las biomoléculas enormes un carácter duradero, que no es fijo ni rígido sino que puede reaccionar con flexibilidad y dinamismo a las influencias externas.

El agua tiene una estructura ordenada

1.6

Sin agua H_2O no hay vida. Todas las células precisan una matriz en la que diez mil biomoléculas puedan moverse e interactuar en un espacio tupido. El agua está omnipresente en nuestra biosfera, y éste es presumiblemente el motivo por el que no nos solemos fijar más en sus excepcionales propiedades. En realidad, el H_2O se diferencia claramente de otras moléculas pequeñas y de estructura aparentemente similar; así, el sulfuro de hidrógeno (H_2S) es un gas a -61°C y el amoníaco (NH_3) a -33°C , mientras que el agua en la Tierra se encuentra mayoritariamente en estado líquido. Para entender esto debemos ver la estructura de la molécula de H_2O más de cerca. El oxígeno tiene seis electrones en la capa exterior. Cuatro de ellos forman pares libres que no participan en uniones. Los dos restantes establecen la unión con los átomos de H. El H_2O es una molécula dipolar: los electrones del hidrógeno se encuentran gran parte de su tiempo cerca del átomo de O, que con ello consigue una carga parcial negativa.

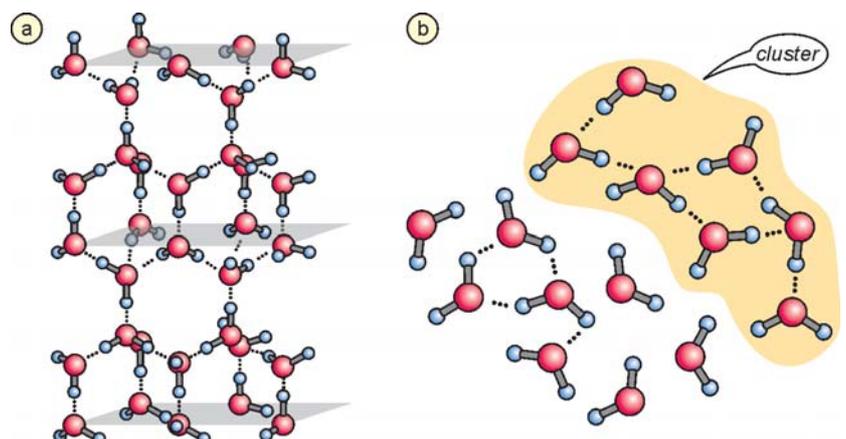
El agua posee, por tanto, dos átomos de hidrógeno, que llevan una carga parcial positiva, y un átomo de oxígeno con dos pares de electrones libres. *Con ello, la molécula de H_2O cumple los requisitos para actuar como donador y como aceptor de puentes de H.* Posee

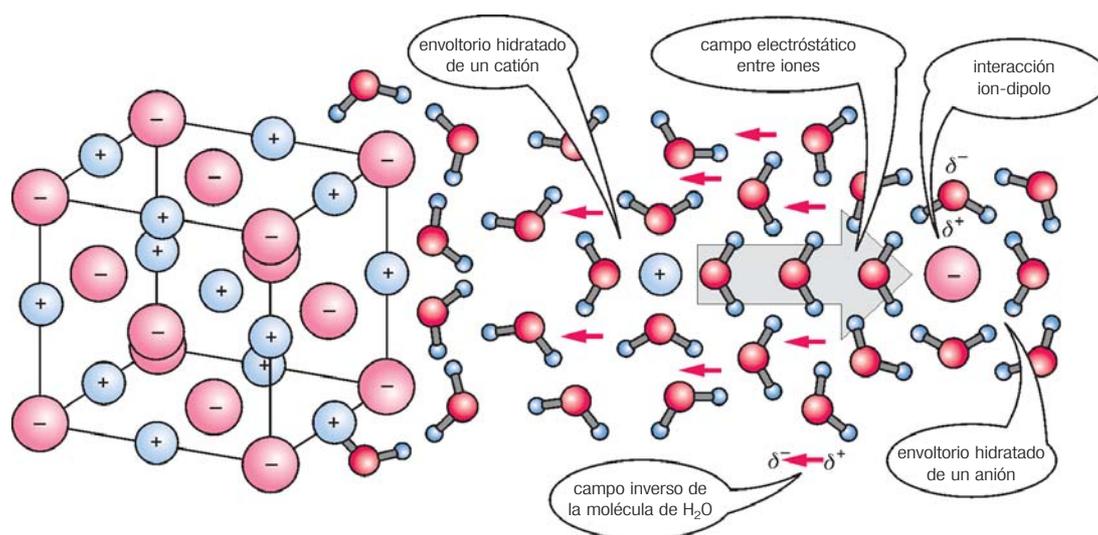


1.17 Estructura de la molécula de agua. La presentación de orbitales (izquierda) muestra los dos pares de electrones libres del oxígeno. Los otros dos electrones de la capa exterior se encuentran cada uno con un electrón de hidrógeno en una órbita de unión. La molécula de agua posee una geometría tetraédrica: el átomo de O se coloca en el centro de un tetraedro y los dos átomos de H y los pares de electrones libres del oxígeno se colocan en las esquinas. La presentación de la fórmula (derecha) muestra la dipolaridad de la molécula de agua.

pues los dos efectos: una molécula de agua puede funcionar como donador o aceptor de dos puentes de H en cada caso. Veamos la geometría tetraédrica de la molécula de agua: el átomo de O ocupa el centro de una pirámide imaginaria en la cual los dos átomos de H se disponen en esquinas vecinas y los dos pares de electrones libres del átomo de O toman las otras posiciones en las esquinas (figura 1.17). El hielo posee una simetría perfecta, donde cada molécula de agua forma cuatro puentes de H: en dos de ellos actúa como donadora y en los otros dos como aceptora (figura 1.18a). Después de la descongelación, en estado líquido mantiene una parte de su estructura altamente ordenada (a pesar del movimiento térmico de la molécula). Se puede presentar el agua líquida como una agrupación dinámica en la que se producen continuas uniones y roturas de las agrupaciones (en inglés, *cluster*) de las moléculas unidas con puentes (figura 1.18b). La ex-

1.18 Estructura del agua. a) El hielo consiste en una red cristalina regular, altamente ordenada, de moléculas de agua dispuestas de modo tetraédrico. b) En el agua líquida se encuentra una parte de la molécula de agua en una estructura ordenada (*cluster*), de naturaleza breve.





1.19 Solubilidad de las sales en agua. Las moléculas de H₂O pueden disolver iones de una red cristalina (izquierda) sustituyendo unos pocos enlaces iónicos fuertes por incontables interacciones ion-dipolo. En el proceso, los cationes (Na⁺) y los aniones (Cl⁻) se rodean de un envoltorio hidratado (derecha). Las moléculas polares de H₂O se orientan y debilitan mediante un campo eléctrico inverso la fuerza de atracción entre los aniones y los cationes disueltos.

tensa red de enlaces no covalentes evita que el agua se evapore rápidamente; a la presión atmosférica no hierve hasta los 100 °C.

El agua es la matriz “ideal” para la vida, porque en ella se pueden disolver muchos tipos diferentes de moléculas **hidrofilicas** (“afines al agua”) a altas concentraciones. Para ello es crucial de nuevo la polaridad del H₂O. Muchas sales se disuelven muy bien en agua y sus iones se rodean con un voluminoso **envoltorio hidratado** (figura 1.19). En este proceso de disolución intervienen muchas interacciones ion-dipolo débiles que sustituyen algunas pocas interacciones ion-ion fuertes. Los puentes salinos ya no son fuertes en presencia de agua porque el envoltorio hidratado que rodea la carga de los iones desmorona la estructura. Un motivo de ello es la elevada **constante dieléctrica** del agua, que es indicadora de su polaridad y polarizabilidad. Al disolver una sal en agua aumentan los dipolos de la molécula de agua debido al campo eléctrico de los iones vecinos y se autopolarizan. *Se crea entonces un campo inverso que debilita la interacción electrostática de los iones y “enmascara” su carga.* Por eso los iones, a concentraciones elevadas, se disponen en disolución acuosa sin mantener sus enlaces iónicos.

Las interacciones dipolo-dipolo y los puentes de hidrógeno hacen muy solubles en agua las moléculas orgánicas con grupos funcionales, como por ejemplo los azúcares, los aminoácidos y los nucleótidos. Sin embargo, los hidrocarburos puros son completamente apolares y se habla de “repulsión al agua”, es decir, son **hidrofóbicos**, no tienen de ninguna manera una interacción energética con el H₂O. Por el contrario, el agua los “empuja” juntos y constituyen “jaulas” alrededor de las moléculas hidrofóbicas agregadas (basta

pensar en una gota de aceite en el agua). Volveremos a este **efecto hidrofóbico** más adelante (sección 5.8), pues participa decisivamente en el plegamiento de las proteínas. Aparte de esto, estudiaremos dentro de los lípidos un tipo de compuestos anfílicos, es decir, compuestos que poseen un comportamiento de “conflicto dual” con respecto al agua (sección 2.13).

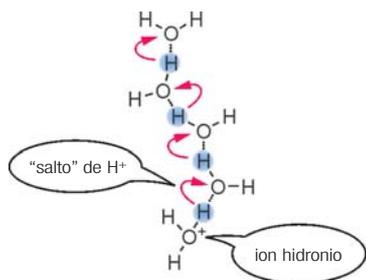
1.7

El agua es un enlace reactivo

Hasta ahora hemos conocido al agua como una molécula polar sin carga. Sin embargo, también puede ionizarse; *en agua pura, aproximadamente una de diez millones de moléculas se disocia a temperatura ambiente en un protón y un hidroxilo:*



Cada uno de los iones que se generan tiene una **concentración molar** de 10⁻⁷ M (M significa mol/l). En realidad, en disolución acuosa no existe ningún H⁺ libre, incluso aunque por simplicidad se represente de este modo: el protón se asocia con la molécula de H₂O para formar el **ion hidronio H₃O⁺**. Es evidente que los protones se pueden mover muy rápido en el agua y, en consecuencia, las reacciones de que forman parte pueden transcurrir de modo rápido. Realmente no son los H⁺ individuales los que se mueven por “prolongados” caminos (figura 1.20). Los protones y los iones hidroxilo (como iones reactivos) forman parte de muchas reacciones bioquímicas. Pueden activar biomoléculas, y a altas concentraciones incluso destruirlas (pense-



1.20 Protones “saltadores”. Un ion hidronio puede ceder su protón “excedente” a una molécula de agua vecina. Por ello, el puente de H de los protones puede pasar al H₂O vecino para formar uniones covalentes: la molécula de H₂O vecina se transforma en H₃O⁺. Éste puede asimismo ceder de nuevo otro H⁺ vía puente de H. Mediante este “efecto dominó” los protones se mueven de modo rápido, como si fuera posible por difusión auténtica: cada H⁺ individual realiza un tramo diminuto, vuelve y envía al siguiente H⁺.

mos, por ejemplo, en el ácido del jugo gástrico, cuya función primaria consiste en “desintegrar” las proteínas de la alimentación).

La disociación del agua se encuentra, como todas las reacciones químicas, en un **equilibrio** que reacciona hacia delante y hacia atrás. La reacción de equilibrio se cuantifica mediante una constante de equilibrio (aquí denominada **constante de disociación**) y describe el cociente de concentraciones de **productos** (materia generada) y **sustratos** (materia destruida), simbolizando estas concentraciones con corchetes:

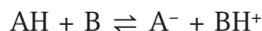
$$K = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} \quad (1.1)$$

Dado que la elevada concentración del agua pura ([H₂O] = 55,5 M) prácticamente no cambia por la disociación de un “puñado” de moléculas, se incluye dentro de la constante. Con ello se obtiene el **producto iónico del agua K_w**, una constante física del agua dependiente de la temperatura:

$$K_w = [H^+][OH^-] = 10^{-14} \text{ M}^2 \quad (1.2)$$

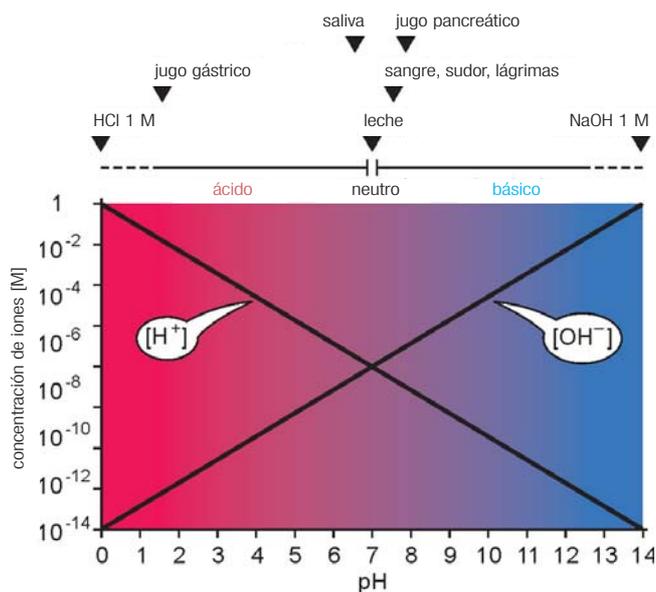
En agua pura, [H⁺] es siempre igual a [OH⁻], o sea 10⁻⁷ M. En la práctica se usa mayoritariamente el logaritmo decimal de la concentración negativa de H⁺. Una concentración de protones de 10⁻⁷ M corresponde, según esta convención, a un **valor de pH** de 7 (del latín, *pondus hydrogenii*). Un decrecimiento en una unidad de pH significa también una disminución de diez veces en la [H⁺]. Cuando se disuelve una materia en agua que aumenta la [H⁺] disminuye de manera inversamente proporcional la [OH⁻], ya que el producto iónico es una constante (figura 1.21). Esto funciona también en el caso contrario. Las disoluciones con un pH < 7 son ácidas, las disoluciones básicas poseen un pH > 7, y las disoluciones neutras tienen un pH de 7. Con excepción del jugo gástrico (pH ≈ 1,5), los principales fluidos humanos tienen un pH entre 6,5 y 8,0.

Los ácidos y las bases pueden cambiar las concentraciones de H⁺ y de OH⁻ de una disolución acuosa. Según la definición de Brønstedt, los ácidos son **donadores de protones**, es decir, moléculas que ceden protones, y las bases **aceptores de protones**, es decir, moléculas que toman protones. Una reacción general ácido-base tiene, pues, la siguiente forma:



Mediante la cesión de protones, un ácido AH se transforma en su **base conjugada** A⁻, mientras que la base B genera su **ácido conjugado** BH⁺ mediante la captura de protones. Con bases fuertes, como el hidróxido de sodio (NaOH), o ácidos fuertes, como el ácido clorhídrico (HCl), el equilibrio se desplaza completamente hacia la derecha: en la práctica, cada molécula de ácido clorhídrico en disolución cede su protón. Por el contrario, con ácidos y bases débiles existe un “auténtico” equilibrio entre el ácido y la base conjugada o con la base y el ácido conjugado. Los grupos funcionales de las moléculas orgánicas son a menudo ácidos o bases. Así, un grupo ácido carboxílico (R-COOH) puede ceder un protón y generar el conjugado grupo carboxilato (R-COO⁻), mientras que el grupo amino básico (R-NH₂) adopta la forma conjugada de amonio (R-NH₃⁺) mediante la captura de protones. Para la constante de disociación de los ácidos con H₂O se obtiene la siguiente ecuación:

$$K = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[AH][H_2O]} \quad \text{o} \quad K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[AH]} \quad (1.3)$$



1.21 Valor de pH. La ordenada muestra en escala logarítmica la concentración de protones [H⁺] y de iones hidroxilo [OH⁻]. El producto de estas concentraciones de iones K_w es una constante; por ello cambian [H⁺] y [OH⁻] de modo recíproco. HCl 1M tiene un pH de 0 ([H⁺] = 10⁰ M) y NaOH 1 M un pH de 14 ([H⁺] = 10⁻¹⁴ M). Se muestran los valores de pH típicos de los fluidos corporales.

Con la K_a , la $[H_2O]$ se integra de nuevo en la constante como valor prácticamente invariable. El valor negativo del logaritmo decimal de estas constantes de disociación se describe como **valor de pK_a** :

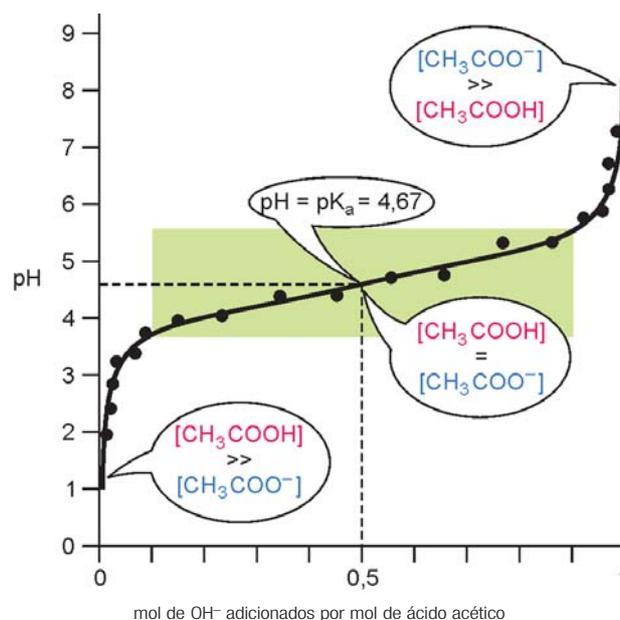
$$pK_a = -\log K_a \quad (1.4)$$

El valor de pK_a indica la fuerza de un ácido. Cuanto menor sea el valor de pK_a , más fuerte es el ácido. Lo mismo vale para un ácido débil y su base conjugada, y viceversa.

Los líquidos biológicos están tamponados

1.8

Si a un litro de agua pura se le añade una gota de ácido clorhídrico a una concentración de 1 M, el pH baja de 7 a 5; por su parte, la concentración de protones aumenta repentinamente en un factor de 100. Para muchas biomoléculas esto sería un salto mortal, pues sólo toleran fluctuaciones mínimas en el pH. Por eso el pH del citosol o de la sangre se mantiene constante gracias a los tampones. Para entender cómo funciona un **tampón** veamos una **curva de valoración** para el **ácido acético** (un ácido relativamente débil), con un pK_a de 4,67. Al empezar la valoración prevalece la forma ácida CH_3COOH (figura 1.22). Al añadir la base fuerte NaOH, que capta los protones cuantitativamente, el ácido acético disminuye para generar su base conjugada **acetato** (CH_3COO^-). El pH de la disolución se mide con un **pHmetro**, un aparato que mide el potencial eléctrico dependiente de la concentración de protones. La curva de valoración tiene un punto de inflexión con un valor



1.22 Valoración del ácido acético. Para determinar el valor de pK_a del ácido acético se va adicionando más y más base fuerte NaOH y se mide el pH; los puntos gruesos indican un valor de medida. En el punto de inflexión de la curva de valoración se puede leer el valor de pK_a . En la zona “verde”, o sea, en una unidad de pH por debajo o por encima del pK_a , el valor de pH cambia sólo mínimamente durante la valoración: aquí posee el ácido acético la máxima capacidad tamponadora.

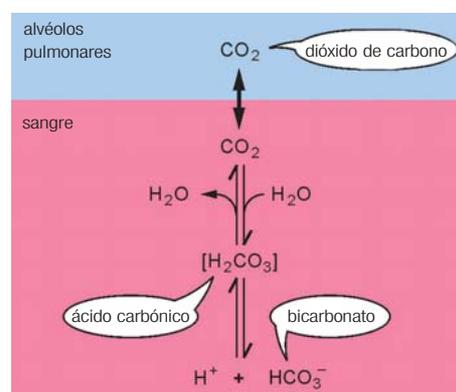
de pH que depende del valor de pK del ácido acético. Aquí el cambio de pH es menor por cada cantidad de NaOH añadida. Cuando $pH = pK_a$, los ácidos y las bases conjugadas se encuentran a la misma concentración, ambos pueden capturar iones H^+ o OH^- que se regeneran, manteniendo así el valor de pH constante. El sistema de tamponación más importante de la sangre está formado por la pareja ácido-base de ácido carbónico y bicarbonato (digestión 1.3).



Digestión 1.3: Tamponación del pH en la sangre

El valor de pH del plasma sanguíneo humano se encuentra en $7,40 \pm 0,03$; está sujeto sólo a fluctuaciones mínimas. El equilibrio de **ácido carbónico** (H_2CO_3) y bicarbonato (HCO_3^-) representa el sistema de tampón más importante de la sangre (figura 1.23). Se trata en realidad de dos equilibrios, pues el ácido carbónico libre escapa de la disolución acuosa generando una molécula de H_2O y formando el gas **dióxido de carbono** (CO_2). Disociado, por ejemplo por el trabajo muscular, se acumula en gran cantidad ácido láctico y el pH disminuye, por lo que el HCO_3^- toma los protones libres. El equilibrio se desplaza entonces desde el HCO_3^- por la vía del inestable H_2CO_3 en dirección al CO_2 que se elimina a través de los pulmones. Si por el contrario aumenta el valor de pH de la sangre, se forma más HCO_3^- a partir del H_2CO_3 y la sangre puede captar más CO_2 . Las alteraciones de este equilibrio debidas a enfermeda-

des de los pulmones y los riñones, o por diabetes mellitus, pueden conducir a **acidosis** ($pH < 7,37$) o **alcalosis** ($pH > 7,43$).

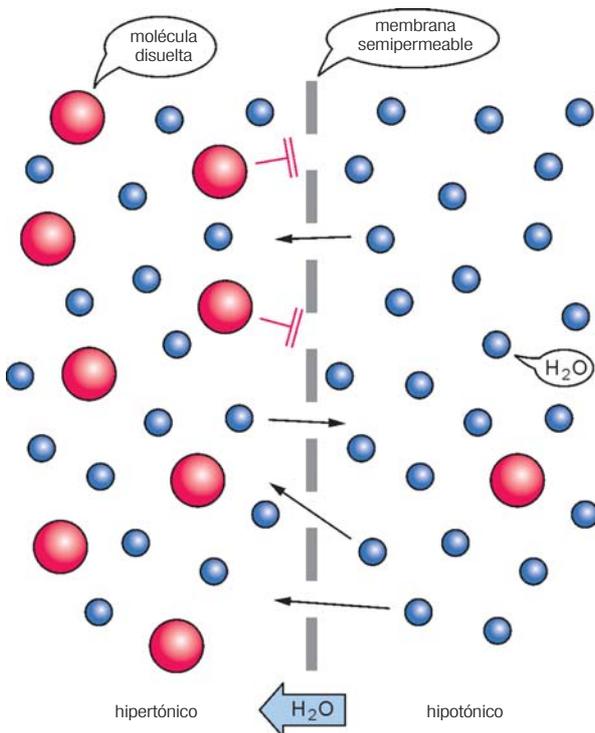


1.23 Tampón ácido carbónico/bicarbonato en sangre. Este par ácido/base es en especial eficaz porque el aire de la respiración es prácticamente una reserva ilimitada para formar ácido carbónico/bicarbonato vía la captura o la cesión de CO_2 .

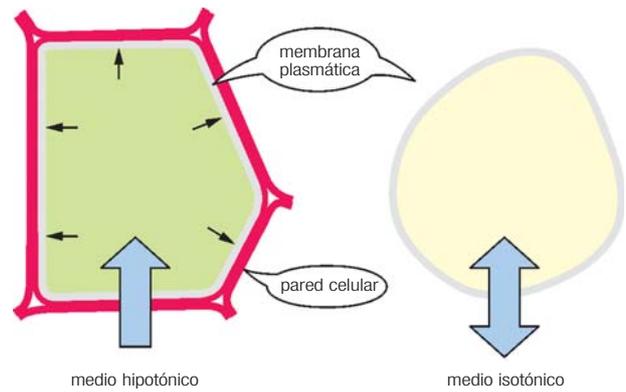
1.9

Las células están bajo presión osmótica

El líquido celular –el **citósol** (sección 3.3)– es una disolución acuosa altamente concentrada con numerosos solutos, como iones inorgánicos, pequeñas moléculas orgánicas y grandes macromoléculas. La membrana plasmática que lo rodea es permeable al agua, o sea, que el H_2O puede cruzar esta barrera divisoria mediante difusión directa \rightarrow . Las proteínas que forman poros, como en el caso de la aquaporina, sirven como canales de agua y aceleran el “tránsito” a través de la membrana. La mayoría de las moléculas citosólicas no pueden cruzar esta barrera hacia el mundo exterior sin más, por lo que hablamos de una **membrana semipermeable** (sección 24.3). Esto tiene importantes consecuencias físicas: en un lado de la membrana plasmática las concentraciones de los solutos disueltos es superior que en el otro, y así el agua “lucha por conseguir” una concentración igual creando un torrente en el lado con la diso-



1.24 Ósmosis. Una disolución hipertónica (izquierda) con una gran cantidad de moléculas disueltas, que debido a su medida no pueden pasar por los poros de la membrana, posee una concentración inferior efectiva de moléculas de H_2O que una disolución hipotónica (derecha). Desde el lado de la disolución hipotónica cruza una molécula de H_2O por los poros de la membrana hacia el lado hipertónico. Se produce un flujo neto de H_2O hacia la parte hipertónica.



1.25 Presión osmótica. Las células de las plantas y bacterias poseen una fuerte pared celular. En un entorno hipotónico, un torrente de agua entra a la célula hasta que la membrana plasmática contacta con la pared celular. Entonces se detiene el flujo neto en la célula porque la pared celular soporta la presión osmótica e impide la explosión de la célula. Las células animales, que “sólo” poseen una membrana plasmática, explotarían en un medio hipotónico; por ello deben rodearse de un medio isotónico.

lución más concentrada. Este flujo de agua, denominado **ósmosis** \rightarrow , es un fenómeno estático: una disolución con una concentración inferior (una **disolución hipotónica**) significa que requiere de una concentración elevada del disolvente H_2O . La posibilidad de que el H_2O se coloque en vez de una molécula disuelta en el poro de la membrana y que pueda pasar es, por tanto, mayor en el lado de la concentración hipotónica que en el lado de la **disolución hipertónica** con una concentración más elevada de moléculas disueltas (figura 1.24).

Sin un impedimento de salida de masa, en un medio hipotónico la célula se hincharía y finalmente explotaría. Para poder mantenerse contra esta **presión osmótica**, las bacterias y las células de las plantas cubren su membrana plasmática con una fuerte pared celular (figura 1.25). Las células animales se rodean con una **disolución isotónica**, es decir, la actividad osmótica de los solutos disueltos en el fluido extracelular se corresponde en gran medida con la del fluido intracelular. Por ello, para las infusiones intravenosas se usan disoluciones salinas isotónicas, cuya concentración de sales se adapta al plasma sanguíneo y con ello también a las células sanguíneas.

El límite a través de una membrana semipermeable complica de muchas formas la vida de una célula. *Para la mayoría de las sustancias se requieren sistemas de transporte especializados para que puedan pasar a través de una membrana.* Por otro lado, una membrana plasmática semipermeable –como veremos más adelante– hace del todo posible la vida. Después de habernos familiarizado con los elementos, los enlaces químicos y el agua como la base de la vida, llega el turno de las macromoléculas, el “emblema” del mundo vivo.

Las biomoléculas: componentes de la vida

2

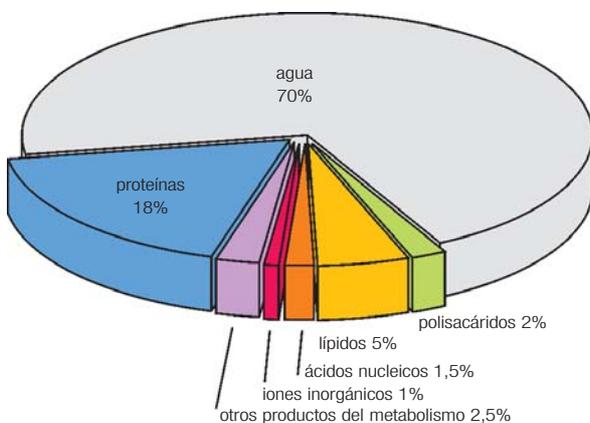
La bioquímica moderna dirige su atención a las estructuras que se establecen entre el mundo animado y el inanimado: las macromoléculas biológicas, como las proteínas, los lípidos, los hidratos de carbono y los ácidos nucleicos, son productos de actividad biológica así como material de partida para los procesos biológicos de construcción y composición. Sin embargo, en sí, estas biomoléculas son estructuras inanimadas. Podemos decir que son los componentes de la vida que posibilitan los complejos procesos bioquímicos que tienen lugar en las células y en los organismos. Del mismo modo que en un juego de construcción se utilizan unas pocas piezas diferentes que encajan perfectamente entre sí, también las biomoléculas se caracterizan por seguir un principio de combinación discreta.

proteínas, con aproximadamente un 18% como herramientas de la célula realizan una labor estructural múltiple y funcional. El grupo de la materia grasa o **lípidos** representa aproximadamente un 5% del peso de la célula.

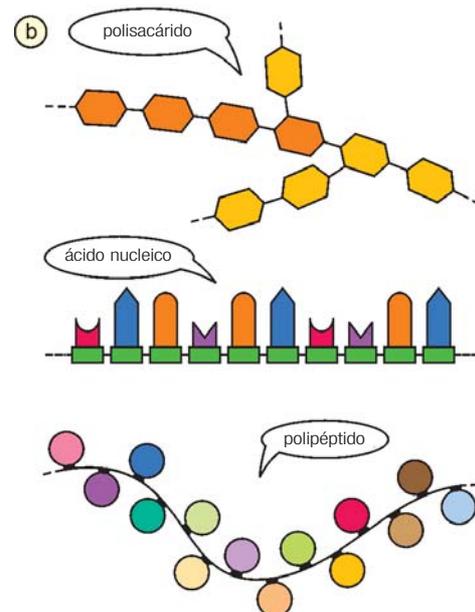
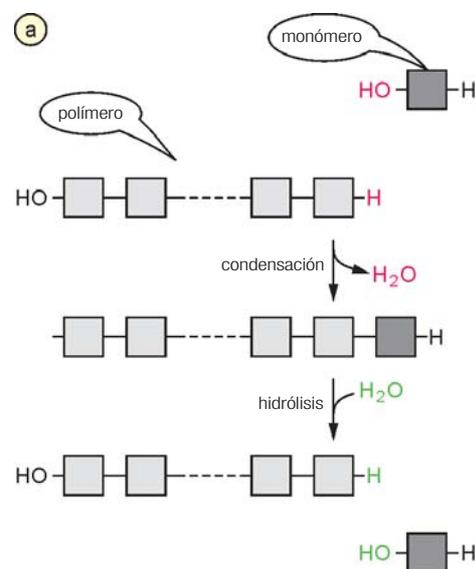
Cuatro clases de biomoléculas dominan la química de la vida

2.1

La química de la vida tiene lugar en un medio acuoso, por eso no sorprende que aproximadamente un 70% del peso de una célula viva sea agua (figura 2.1). La parte principal de las moléculas orgánicas la conforman las



2.1 Resumen de la distribución de la materia de una célula de mamífero. Los valores se muestran como porcentajes del peso total de una célula viva. La distribución en una célula bacteriana es muy parecida: simplemente la parte de los ácidos nucleicos es aquí superior.



2.2 Síntesis y formación de polímeros por condensación e hidrólisis. a) Presentación sencilla. b) Prototipos de biopolímeros. Para su biosíntesis se necesitan componentes "activados" para los que la célula debe emplear energía en forma de ATP (sección 3.10).

la; son importantes como nutrientes y desempeñan un papel estructural destacado en las membranas biológicas. Los **hidratos de carbono**, también llamados sacáridos o azúcares, son significativos proveedores de energía, pero realizan también tareas estructurales: conforman aproximadamente un 2% del peso de la célula. Con un 1,5% les siguen los **ácidos nucleicos**, que son los portadores de información de las células. Finalmente encontramos iones inorgánicos, como Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^- y HPO_4^{2-} , que en conjunto forman aproximadamente el 1% del peso total de la célula.

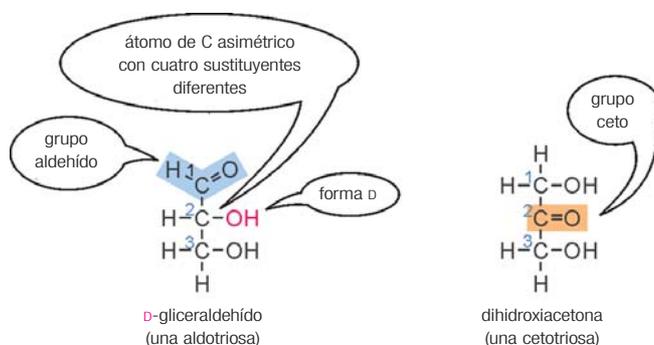
Las biomoléculas mencionadas pertenecen a tipos de materia completamente diferentes. A excepción de los lípidos, que incluso *sin* enlace covalente pueden constituir grandes estructuras moleculares, las grandes **biomoléculas**, como las proteínas, los hidratos de carbono y los ácidos nucleicos, se forman por **condensación**, o sea, por disociación del agua, a partir de sus constituyentes monoméricos (figura 2.2). La secuencia de los constituyentes en los biopolímeros covalentes asociados y la longitud de la cadena de la **macromolécula** que se forma son, pues, extremadamente variables. Sin embargo, el número de constituyentes básicos diferentes es muy limitado; de esta forma, en los dos tipos principales de ácidos nucleicos se encuentran sólo cinco nucleótidos diferentes, y las proteínas utilizan un conjunto de 20 aminoácidos estándar. Los hidratos de carbono presentan un espectro claramente más amplio, compuesto por más de 100 tipos de monómeros, entre los que sin embargo predominan unos pocos componentes básicos, como la glucosa, la galactosa, la ribosa y la desoxirribosa. *Las proteínas y los ácidos nucleicos constituyen en general cadenas lineales, sin ramificaciones, mientras que los polisacáridos son a menudo ramificados.* Todas las macromoléculas se descomponen por **hidrólisis**, que a menudo lleva a sus componentes básicos.

componentes más versátiles de la vida: sirven como transformadores y reserva de energía, reconocen y forman parte de la estructura celular y constituyen estructuras mecánicas de soporte y protección para células, tejidos u organismos enteros. Ejemplos de ellos son los monosacáridos **glucosa** (dextrosa o azúcar en la sangre) y **fructosa**, los disacáridos **sacarosa** (azúcar de caña) y **lactosa** (azúcar de leche), y el oligosacárido ácido **heparina**, un inhibidor de la coagulación sanguínea. El **glucógeno** y el **almidón**, que son polisacáridos que contienen glucosa, funcionan como reserva intermedia de energía en animales y plantas. El polisacárido **quitina** forma, junto con el carbonato cálcico, el duro exoesqueleto de los artrópodos. La **celulosa**, un gigante dentro de los polisacáridos, es la materia básica de las plantas; con una producción anual de alrededor de 10^{12} toneladas, la celulosa constituye la biomolécula más sintetizada.

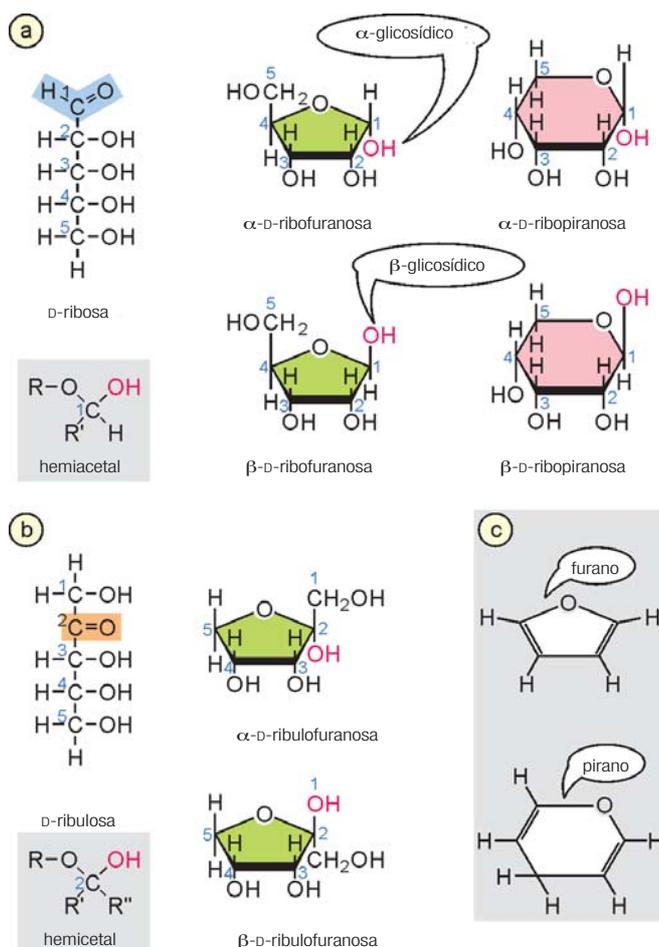
La estructura de los **monosacáridos** es relativamente fácil: su fórmula básica es $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ (de ahí la denominación hidrato de carbono), donde $n \geq 3$. Los monosacáridos con tres átomos de C se conocen como **triosas**; los que contienen cuatro átomos de C, tetrasas; los de cinco, pentosas; los de seis, hexosas; los de siete, heptosas, y así sucesivamente. Los monosacáridos más sencillos son el gliceraldehído y la dihidroxiacetona (figura 2.3). Los dos **isómeros de constitución**, que se obtienen del polialcohol glicerol, tienen diferentes grupos funcionales: los grupos **aldehído** del gliceraldehído forman las **aldosas**, mientras que los grupos **cetona** de la dihidroxiacetona forman las **cetosas**. Si bien la dihidroxiacetona es una molécula simétrica, el gliceraldehído posee, por su átomo de C asimétrico en la posición C2, un **centro quiral**. Por ello, esta molécula puede encontrarse en dos imágenes especulares, los **enantiómeros** L y D (sección 1.3). En la naturaleza dominan, para los hidratos de carbono, los enantiómeros D, mientras que para los aminoácidos abundan los enantiómeros L.

2.2 Los monosacáridos son los componentes básicos de los hidratos de carbono

Básicamente los hidratos de carbono $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$ son cetonas y aldehídos orgánicos relativamente pequeños, con dos o más grupos hidroxilo que contienen carbono, hidrógeno y oxígeno. Sus derivados pueden contener también nitrógeno, fósforo o azufre (tabla de hidratos de carbono). En función del grado de polimerización se diferencia entre los azúcares sencillos o monosacáridos y los azúcares complejos, como los disacáridos, los oligosacáridos y los polisacáridos (del griego *sakcharon*, 'azúcar'). *Los hidratos de carbono se encuentran entre los*



2.3 Estructura de las triosas. Los dos hidratos de carbono son isómeros de constitución. La numeración de la cadena de C empieza por el extremo que lleva el grupo aldehído o cetona. El átomo asimétrico de C del gliceraldehído posibilita dos enantiómeros: junto a la forma D (del latín *dextrum*, 'derecha') existe la forma L (del latín *laevum*, 'izquierda'), que es más inusual.



2.4 Estructura de las pentosas más importantes. La aldosa D-ribosa y la cetosa D-ribulosa se muestran como cadenas abiertas (proyección de Fischer) o como forma cíclica (proyección de Haworth) en (a) y en (b). En el C1 se presentan dos formas anulares (furanosa o piranososa), cada una con dos posibles colocaciones del grupo hidroxilo glicosídico (α o β). Las cetopentosas aparecen sólo en forma de furanosa; construyen el hemicetal (R: otro resto de hidrocarburo). Para comparar se muestran el furano y el pirano (c).

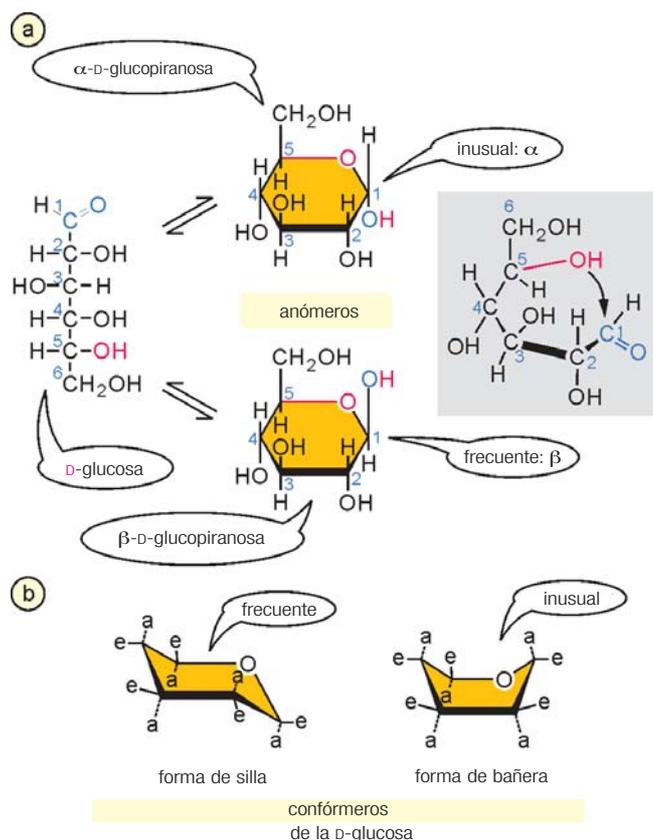
Entre los monosacáridos predominan las **pentosas** y las **hexosas**; las tetrasas y las heptosas son más raras. *Las pentosas y las hexosas se presentan preferentemente como anillos de cinco o seis eslabones, que se originan por una reacción intramolecular y están en equilibrio químico con sus formas lineales* (figura 2.4). Las triosas y las tetrasas se encuentran prácticamente sólo como estructuras lineales, pues la energía del anillo de los derivados cíclicos sería demasiado grande; por el contrario, los potenciales heterociclos de siete u ocho para las hexosas y las heptosas son demasiado inestables, de modo que también se forman preferiblemente como sistemas anulares de cinco o seis átomos. Fijémonos ahora en la pentosa **ribosa**: el grupo aldehído del C1 y el grupo hidroxilo de C4 se unen cerrando un anillo de **hemicetal**, parecido al anillo aromático heterocíclico, denominado **anillo de furano** (figura 2.4). En esta reacción no se elimina *ninguna* molécula de agua; además, se origina en C1 un átomo de C asimétrico

cuyo grupo hidroxilo puede tomar dos orientaciones: posiciones α o β . El nuevo grupo hidroxilo glicosídico en C1 es, a diferencia de los otros grupos hidroxilo restantes de la molécula, especialmente reactivo.

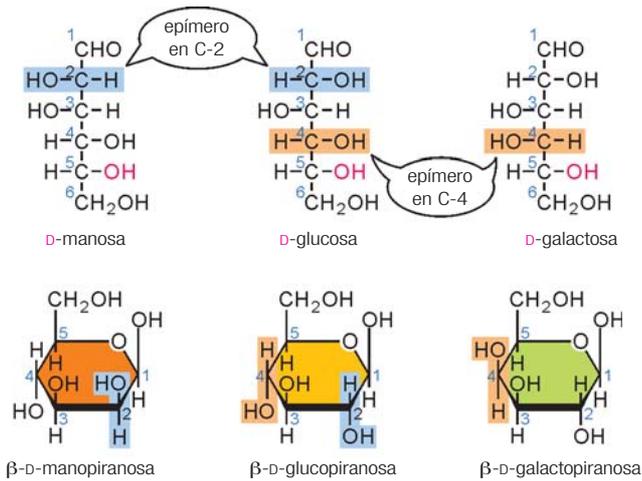
2.3

Las aldohexosas son monosacáridos con un anillo base similar al del pirano

La aldohexosa **glucosa** se cicla prácticamente cerrándose en un anillo de piranososa (figura 2.5). Los monosacáridos cíclicos se representan por lo general en perspectiva con la ayuda de la **proyección de Haworth**, en la cual "delante" en el anillo se marcan los enlaces anchos y "detrás" se marcan estrechos; además, el C1 se coloca por convención a la derecha (figura 2.5). El grupo hidroxilo glicosídico de C1 puede estar en la parte inferior (forma α) o en la parte superior (forma β) del plano del anillo: para este tipo especial de isomería de conformación usamos el término **anomería**, por lo que decimos



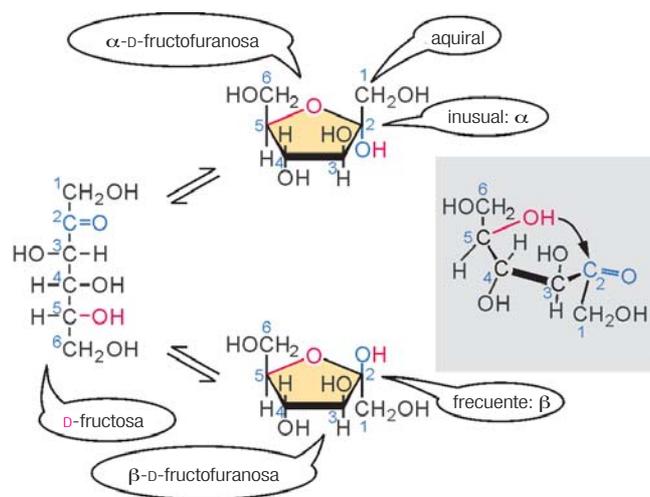
2.5 Glucosa y su anómero. a) Mediante el cierre del anillo a partir de un grupo aldehído y uno hidroxilo (sobre fondo gris) se origina un hemicetal intramolecular, cuyo átomo de C asimétrico libera los dos anómeros α -D-glucosa (36%) y β -D-glucosa (64%) en forma de piranososa. b) Entre los dos isómeros de conformación, la β -D-glucopiranososa prefiere la forma de silla, en la que todos los sustituyentes grandes se encuentran en disposiciones ecuatoriales y apenas dificultan con su volumen. a, axial; e, ecuatorial.



2.6 Glucosa y sus epimeros más importantes.

que el C1 está constituido por un **centro anomérico**. Los anómeros α y β se encuentran en equilibrio mediante la forma lineal: son **interconvertibles**. Sin embargo, en la ciclación de las aldohexosas no se forma *de facto* ningún sistema de anillo *plano*: muchas piranosas pueden tomar una **conformación de bañera** o de **silla**. En estos isómeros de conformación (confórmers), los sustituyentes se colocan en **axial** y, por lo tanto, verticales al eje de simetría del anillo, o en **ecuatorial** y con ello más o menos en el plano del anillo. *Una de las formas de los anómeros con el grupo hidroxilo glicosídico "libre" es la que polimeriza*. Así, la forma polimerizada de la D-glucosa está presente en el glucógeno y en el almidón solamente en forma α, mientras que la celulosa utiliza exclusivamente su forma β.

En las aldohexosas no sólo el C5 es un centro quiral: excepto el C1 y el C6, todos los demás átomos de



2.7 Fructosa, una cetohehexosa. Mediante el cierre del anillo a partir de un grupo ceto y uno hidroxilo (sobre fondo gris) se origina un hemiacetal intramolecular, el homólogo de los hemiacetales de las aldosas. Se dibujan los dos anómeros de la D-fructofuranosa, donde la forma β prevalece considerablemente. C1 lleva dos átomos de H y por eso *no* es quiral.

C son también "estereogénicos" Combinatoriamente rinden $2^4 = 16$ estereoisómeros de aldohexosas con una fórmula suma $C_6H_{12}O_6$, entre los que se encuentra la glucosa. Las aldohexosas más importantes son la **D-glucosa**, la **D-manosa** y la **D-galactosa** (figura 2.6). La D-glucosa y la D-galactosa se diferencian exclusivamente por su configuración en C2: se trata, pues, de **epimeros** (sección 1.4). Otra pareja de epimeros son la D-glucosa y la D-galactosa, que se diferencian por la colocación de sus sustituyentes en C4.

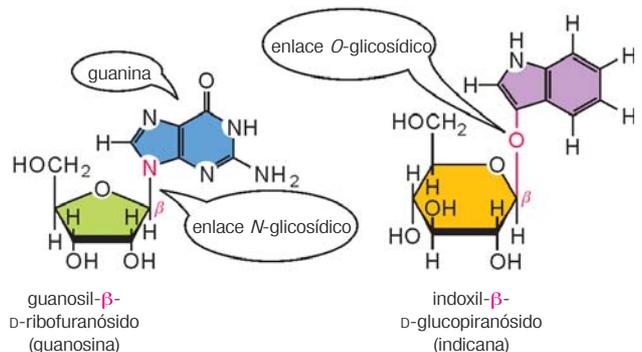
Las hexosas pueden encontrarse tanto en forma de aldehído como de cetona. El grupo ceto está posicionado principalmente en C2, donde las cetohehexosas poseen un centro asimétrico menos que las aldohexosas, y por ello también "sólo" tienen ocho formas de estereoisómeros. La cetohehexosa más importante es la **D-fructosa** (figura 2.7), que puede constituir tanto la forma furanosa como la piranososa, aunque la primera predomina con aproximadamente un 60%

2.4

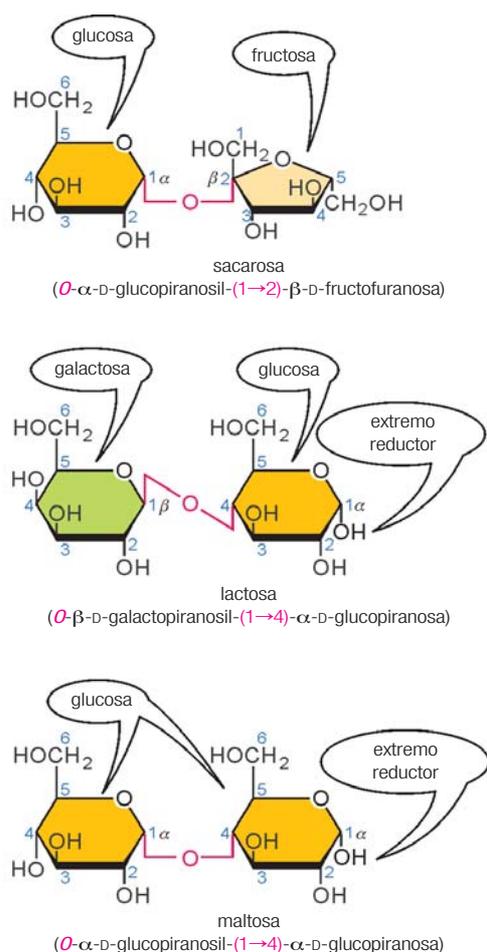
Los disacáridos conectan con enlaces glicosídicos

El grupo hidroxilo reactivo, que pertenece al hemiacetal de las furanosas y las piranosas, puede formar enlaces glicosídicos: por la reacción con aminos forman **enlaces N-glicosídicos**, que casi siempre se encuentran en la configuración β (figura 2.8). Derivados N-glicosídicos importantes son los ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos de los ácidos nucleicos. El grupo hidroxilo glicosídico reacciona también fácilmente con otros grupos hidroxilo. En estos casos se forman **enlaces O-glicosídicos** que pueden tener configuración α o β; se encuentran sobre todo en los polisacáridos.

A partir del enlace O-glicosídico entre dos monosacáridos se forman **disacáridos** como la sacarosa (azúcar de caña), la lactosa (azúcar de la leche) y la mal-



2.8 Enlaces glicosídicos. Como ejemplo se muestran aquí el ribonucleósido guanosina y el gluconucleósido indicana, un precursor del colorante azul índigo (por ejemplo para los pantalones tejanos).



2.9 Disacáridos importantes. El átomo de C anomérico, que lleva un grupo hidroxilo glicosídico libre, se muestra como “extremo reductor” porque el grupo carbonilo, después de la apertura del anillo, puede oxidarse a una función carboxilo y con ello ser él mismo un reductor (sección 40.1). En la sacarosa, los dos grupos glicosídicos del enlace α -1,2 están ocupados, por lo que *no* posee ningún extremo reductor. Para facilitar la comprensión se han eliminado todos los átomos de H del anillo. Esta representación de Haworth simplificada se utiliza también en las próximas figuras.

tosa (azúcar de malta), que contienen todos D-glucopiranosil (figura 2.9). La **sacarosa** (en inglés *sucrose*) , que se extrae fundamentalmente del azúcar de caña y de la remolacha azucarera, es un disacárido con un enlace α -1,2-glicosídico entre el OH de C1 de la α -D-glucosa y el OH de C2 del β -D-fructofuranosido. La **lactosa**, que posee un enlace β -1,4-glicosídico de la β -D-galactosa con la α -D-glucosa, se encuentra en grandes cantidades en la leche; una deficiencia en el metabolismo para descomponer el azúcar de la leche provoca intolerancia a la lactosa (digresión 2.1). La **maltosa** es un dímero α -1,4-D-glucopiranosido, que en la manufactura de la malta se libera en grandes cantidades del almidón. En la fabricación de cerveza , la enzima maltasa parte la maltosa de la cebada germinada en glucosa, que reacciona posteriormente en la fermentación alcohólica de la levadura para formar etanol.

Digresión 2.1: Intolerancia a la lactosa

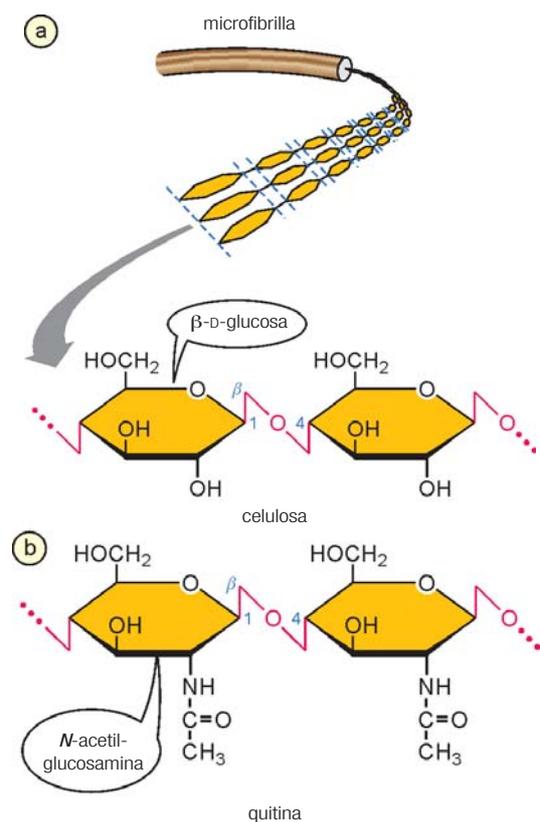
La lactosa es un componente fundamental de la leche materna. Los bebés y los niños pequeños pueden romper este disacárido con la ayuda de la enzima lactasa y absorber los monosacáridos glucosa y galactosa a través del epitelio del intestino delgado hacia la sangre. La producción de lactasa disminuye en los organismos adultos, aunque la mayoría de los europeos del norte disponen aún de suficiente lactasa en el intestino para fraccionar la lactosa ingerida con los alimentos. Sin embargo, en las poblaciones asiática y africana, la expresión del gen de la lactasa disminuye drásticamente, de modo que muchos adultos no pueden soportar los productos lácteos: el consumo de leche les conduce a una acumulación en el intestino grueso de lactosa no digerida y no reabsorbida. Las bacterias intestinales destruyen el exceso de lactosa generando productos tóxicos que provocan diarrea y calambres. Sin embargo, la leche pretratada con lactasa es tolerada. Esta tolerancia de los europeos del norte parece una adaptación evolutiva relativamente reciente, que pudo tener un efecto positivo tras la introducción de la producción industrial de leche en las ganaderías europeas.

Por la condensación de más monómeros se generan a partir de los disacáridos otras unidades, conocidas en este caso como **oligosacáridos**; si se continúan agregando unidades se obtienen polisacáridos. Los **homoglicanos** están formados sólo por monosacáridos del mismo tipo, mientras que éstos son de diferentes tipos en los **heteroglicanos**. Los oligosacáridos y los polisacáridos participan como componentes de los glicosaminoglicanos, proteoglicanos, glicoproteínas y glicolípidos, donde desempeñan funciones biológicas importantes. Volveremos más adelante a ellos.

2.5

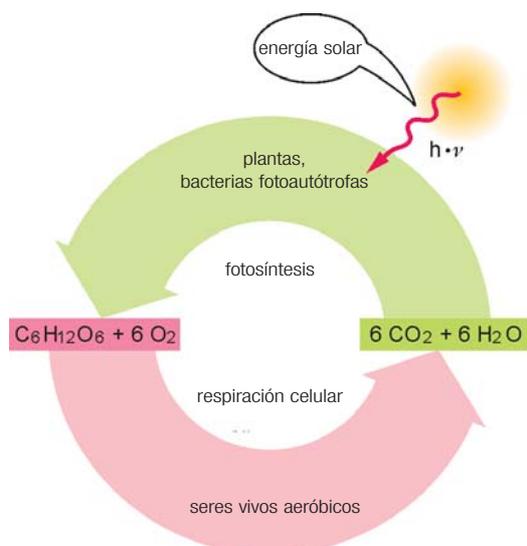
Los polisacáridos son material de reserva y de sostén

Los hidratos de carbono pueden condensarse para formar largos **polisacáridos** , que en las plantas y los animales cumplen importantes funciones de reserva; así, por ejemplo, el **almidón** de las plantas, que constituye un componente importante de nuestra alimentación, es una mezcla de dos polímeros de glucosa. Consta de un 20-30% de **amilosa**, en la que las unidades de α -D-glucopiranosil están unidas por un enlace α -1,4-glicosídico y dan lugar a polímeros lineales que adquieren forma helicoidal. También el componente principal, la **amilopectina** (70-80%) consta de enlaces α -1,4-glicosídicos de α -D-glucopiranosil, que aproximadamente cada 25 unidades se ramifican mediante



2.11 La celulosa y la quitina son importantes polisacáridos estructurales. El disacárido que se obtiene en la descomposición de la celulosa (a) se denomina celobiosa. Cuando el carbonato cálcico se almacena en el recubrimiento curtido de la quitina (b) se forman, por ejemplo, los duros caparazones de los cangrejos.

del metabolismo lo ocupa el intercambio de energía: la energía necesaria para las reacciones bioquímicas se toma de la energía de la radiación solar, que construye moléculas bioquímicas y las hace utilizables. Para que el **ciclo del carbono** biológico pueda funcionar, el



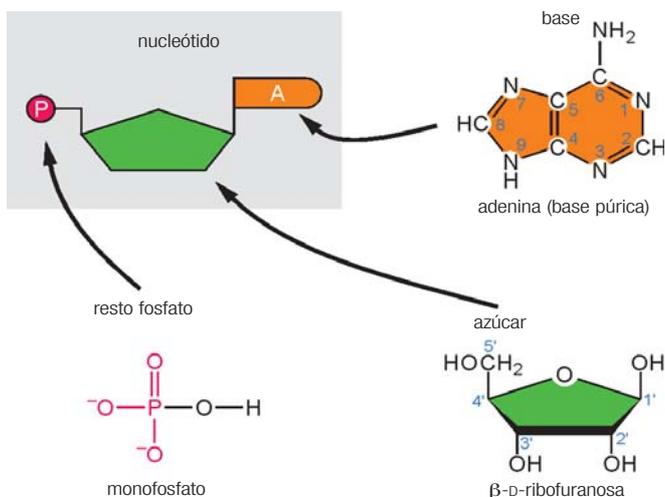
2.12 El ciclo del carbono. El hidrato de carbono glucosa ($C_6H_{12}O_6$) sirve como transportador de energía intermediario; se forma en la fotosíntesis y se utiliza en los procesos de respiración celulares, donde libera energía utilizable bioquímicamente.

monosacárido glucosa desempeña un papel central (figura 2.12). En la fotosíntesis de las plantas, que es un proceso inducido por la energía solar, a partir de dióxido de carbono y agua se obtienen glucosa y oxígeno, que constituyen el "combustible" bioquímico de la respiración celular y generan CO_2 y H_2O .

2.6

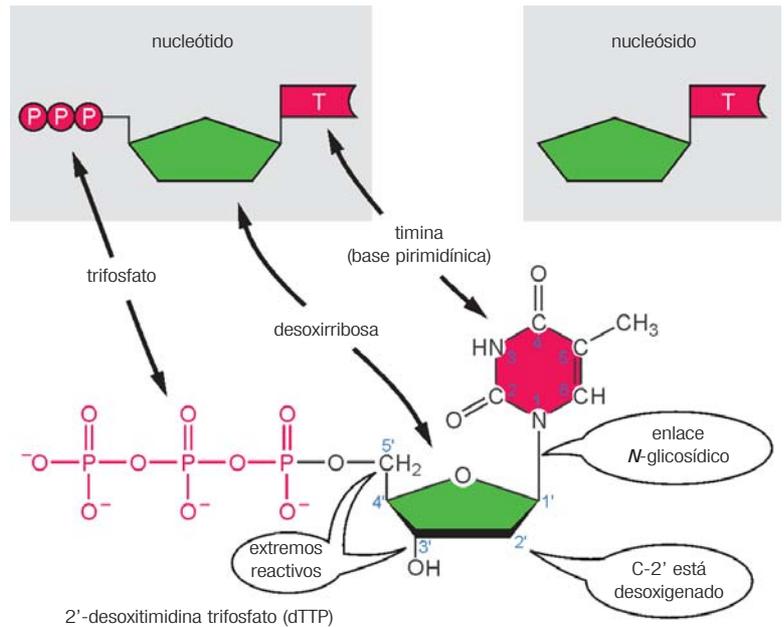
Los nucleótidos son los componentes básicos de los ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son la reserva de información de las células. Como biopolímeros de cadena larga están compuestos por unidades de nucleótidos cuya estructura lineal contiene toda la información completa sobre el plan de constitución, el desarrollo y el funcionamiento de un ser vivo. Esta información de la herencia se encuentra en los organismos pluricelulares mayoritariamente en el núcleo de la célula, de ahí la denominación de ácidos *nucleicos*. Hay dos tipos de ácidos nucleicos: el **ácido ribonucleico** o **RNA** (del inglés, *ribonucleic acid*), que está compuesto por cuatro ribonucleótidos diferentes, y el **ácido desoxirribonucleico** o **DNA** (del inglés, *deoxyribonucleic acid*), que consta de cuatro desoxirribonucleótidos diferentes (tabla de nucleótidos). En la célula, el DNA constituye la memoria de la información hereditaria, mientras que el RNA es en general una "copia de trabajo" del DNA; significa una transcripción de la parte importante de la información del DNA. Un **nucleótido** consta asimismo de tres componentes: monosacárido, base y resto de fosfato (figura 2.13). La parte del hidrato de carbono es

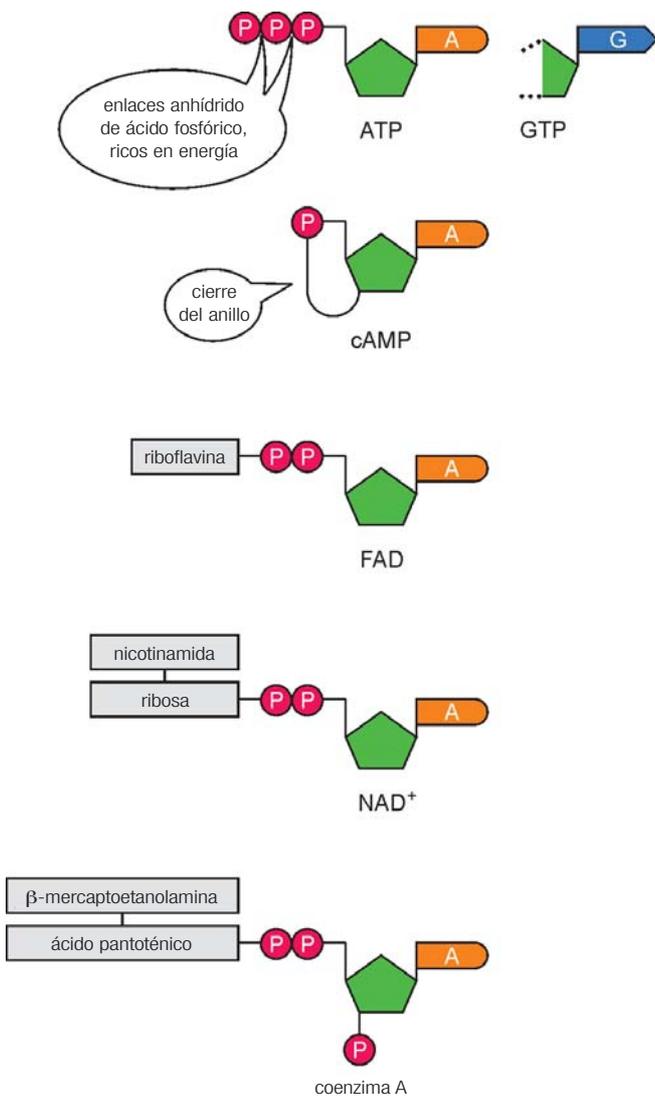


2.13 Los nucleótidos constan de una base, un azúcar y un resto de fosfato. Como ejemplo se muestran aquí la adenina como base y la β -D-ribosa como azúcar. Para distinguir los átomos del anillo de la base y del azúcar, las posiciones de la ribosa se indican con un apóstrofo (se nombran como tres prima, cinco prima...). El nucleótido completo (sobre fondo gris) se representa aquí de forma simbólica.

2.14 Estructura de los nucleósidos y los nucleótidos. En el nucleótido 2'-desoxitimidintrifosfato, la base timina está mediante enlace N-glicosídico unida al monosacárido β-D-desoxirribofuranosa, que a su vez se enlaza mediante su grupo 5'-hidroxilo a un resto de trifosfato. Por su parte, los nucleósidos constan sólo de base y azúcar (sobre fondo gris: representación simbólica).



2'-desoxitimidina trifosfato (dTTP)



2.15 Algunos nucleótidos y sus derivados (representaciones simbólicas). El ATP es el proveedor de energía más importante de la célula (sección 3.10).

siempre una pentosa: β-D-ribofuranosa para el RNA o bien β-D-2'-desoxirribofuranosa para el DNA. Como bases se usan heterociclos que contienen nitrógeno del tipo de la pirimidina y la purina.

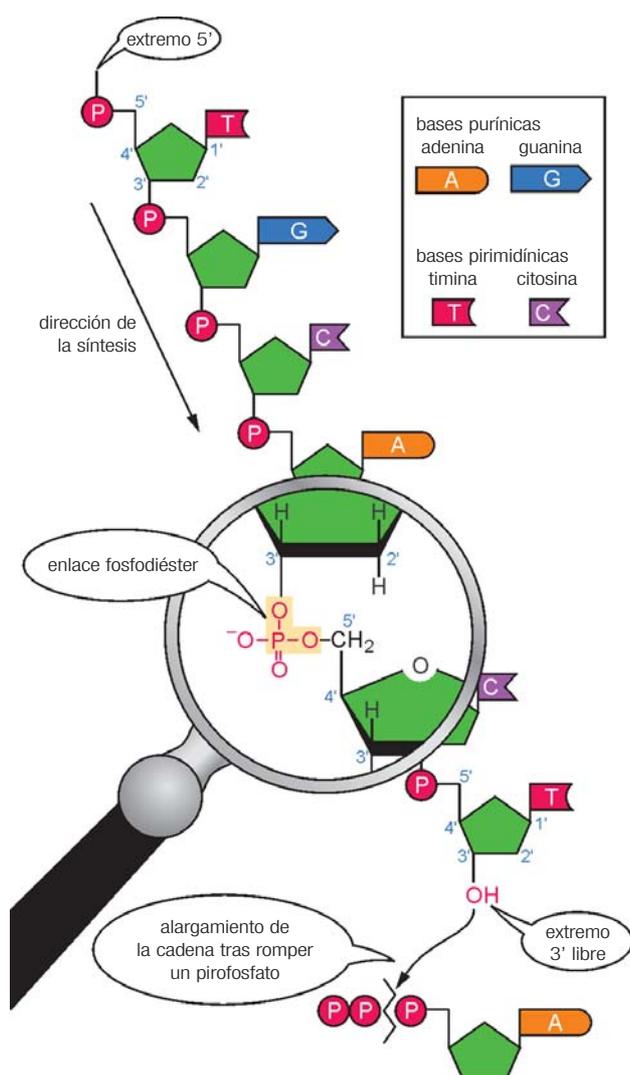
Las **bases púricas** adenina (A) y guanina (G) son bicíclicas y contienen cuatro átomos de N. Por su parte, las **bases pirimidínicas** citosina (C), timina (T) y uracilo (U) están compuestas de un heterociclo con dos átomos de N. La adenina, la guanina y la citosina participan en los dos tipos de ácidos nucleicos, mientras que la timina (T) *sólo* está presente en el DNA y el uracilo (U) *sólo* en el RNA. Un **nucleósido** se forma a partir de la unión N-glicosídica de una base con la posición 1' de un azúcar; por esterificación del grupo hidroxilo 5'-terminal del azúcar con ácido fosfórico se forma el nucleótido. En función del número de los restos fosfato (máximo tres) unidos, diferenciamos entre nucleósidos monofosfato, difosfato y trifosfato. Un nucleótido típico para la síntesis del DNA es el 2'-**desoxitimidina trifosfato** (dTTP) (figura 2.14).

Los nucleótidos a menudo se representan por abreviaturas, por ejemplo dTT para la 2'-**desoxitimidina trifosfato** y UTP para la **uridina trifosfato**. No son solamente constituyentes de los ácidos nucleicos, sino que además (normalmente en forma modificada) desempeñan funciones importantes durante el metabolismo: ribonucleótidos como la **adenosina trifosfato** (ATP) y la **guanosina trifosfato** (GTP) actúan como portadores de energía y de grupos fosfato; la **adenosina monofosfato cíclica** (cAMP) como mensajero intracelular, y los nucleótidos, como la **nicotinamida adenosina dinucleótido** (NAD⁺), la **flavina adenina dinucleótido** (FAD) y la **coenzima A** (CoA), como **cofactores** en las reacciones enzimáticas (figura 2.15).

Los polinucleótidos poseen una direccionalidad

2.7

En la síntesis de ácidos nucleicos, los nucleósidos trifosfatos (NTP) se unen para formar polímeros lineales (figura 2.16). En general, los nucleótidos tienen dos lugares de unión: el extremo fosforilado 5' terminal y el grupo hidroxilo libre 3' (figura 2.14). Inicialmente, el grupo hidroxilo libre 3' se une a un primer nucleótido con el grupo α -fosfato de 5' (también denominado grupo fosfato interno) de un segundo nucleótido mediante un enlace covalente fosfodiéster (-P-O-P-) con la rotura de un difosfato (pirofosfato). El dinucleótido formado lleva en el extremo 5' un grupo fosfato y en el extremo 3' un grupo hidroxilo libre, por el que se continuará prolongando la cadena: *los ácidos nucleicos crecen en dirección 5'-3' y por*



2.16 Polimerización de los nucleótidos para formar la secuencia de DNA 5'-TGCACT-3' de una hebra. El grupo fosfato central situado entre dos restos de desoxirribosa forma un enlace fosfodiéster.

ello poseen una direccionalidad 5'-3'. Puesto que los componentes azúcares fosfato de un ácido nucleico son todos iguales, las bases diferentes son las que marcan usualmente la secuencia de la cadena determinada mediante el código de una letra de las bases, también en el sentido 5'-3'.

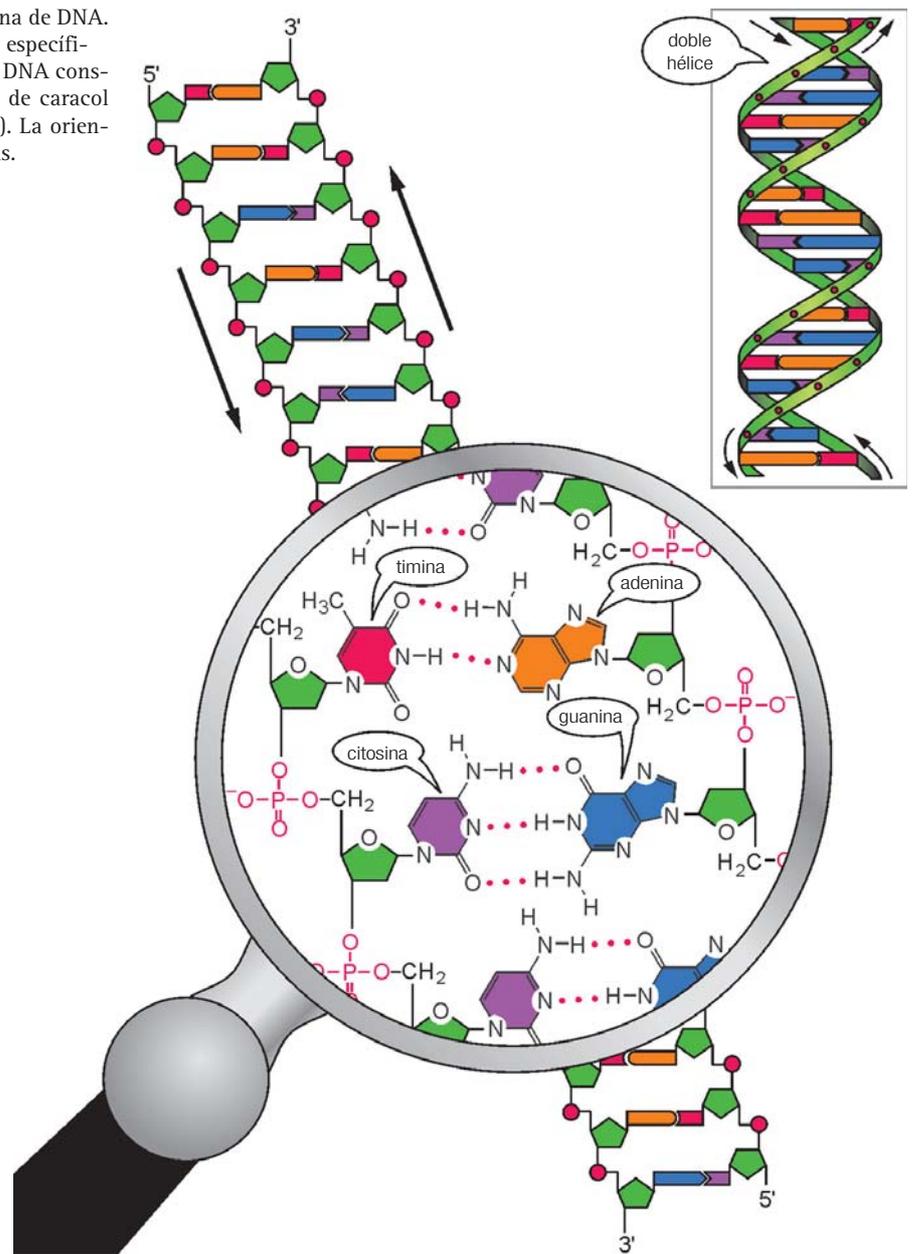
Si sólo se unen algunos nucleótidos se forman los **oligonucleótidos**; los polímeros más largos se llaman **polinucleótidos**. Los oligonucleótidos, que se forman *in vitro* (del latín, en el tubo de ensayo), desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico médico y forense (digresión 2.2). *Los polinucleótidos pueden ser extremadamente largos: una única molécula de DNA puede llevar enlazados de modo continuo más de 100 millones de nucleótidos.* Dos cadenas de DNA, con orientaciones contrarias, pueden unirse mediante puentes de hidrógeno entre sus bases para formar una **dobles cadena** estable (figura 2.17). En ella, G se asocia específicamente con C, y A con T: hablamos de pares de **bases complementarias**, que interactúan unas con otras.

Para una división celular el material hereditario debe duplicarse de modo idéntico, y por lo tanto replicarse. La complementariedad de las dos cadenas de DNA permite una **replicación semiconservativa**: con la rotura de la cadena doble y la síntesis gradual de nuevas cadenas, a partir de las dos "cadenas matriz" disponibles, se forman dos moléculas de DNA idénticas que pueden usarse para las dos células hijas (figura 2.18).

Digresión 2.2: Los oligonucleótidos en medicina forense

El diagnóstico criminalista (medicina forense) utiliza métodos de biología molecular para aclarar los crímenes. Así, por ejemplo, pequeñas cantidades de material hereditario humano de sangre, pelo o espermatozoides que se encuentran en la escena del crimen pueden señalar con alta seguridad un individuo. Para ello se sintetizan fragmentos de oligosacáridos, que presentan un "rastreo" de pedazos de fragmentos del DNA humano, cuyo contenido puede ser analizado en el DNA encontrado (sección 22.6). Para ello se crean *in vitro* copias del DNA encontrado en las pistas, se rompen con "tijeras" moleculares –las nucleasas– y posteriormente se realiza una electroforesis. La muestra característica originada del DNA fragmentado libera una "huella dactilar" que prácticamente es diferente para cada persona y que por ello es característica de cada individuo. La comparación con muestras de DNA, obtenidas de muestras biológicas de la persona sospechosa, permite la identificación del autor con alta seguridad.

2.17 Apareamiento de bases en la doble cadena de DNA. Mediante puentes de hidrógeno () G se asocia específicamente con C, y A con T. La doble cadena de DNA constituye una doble hélice en forma de escalera de caracol que gira hacia la derecha (arriba a la derecha). La orientación de las cadenas se indica con las flechas.



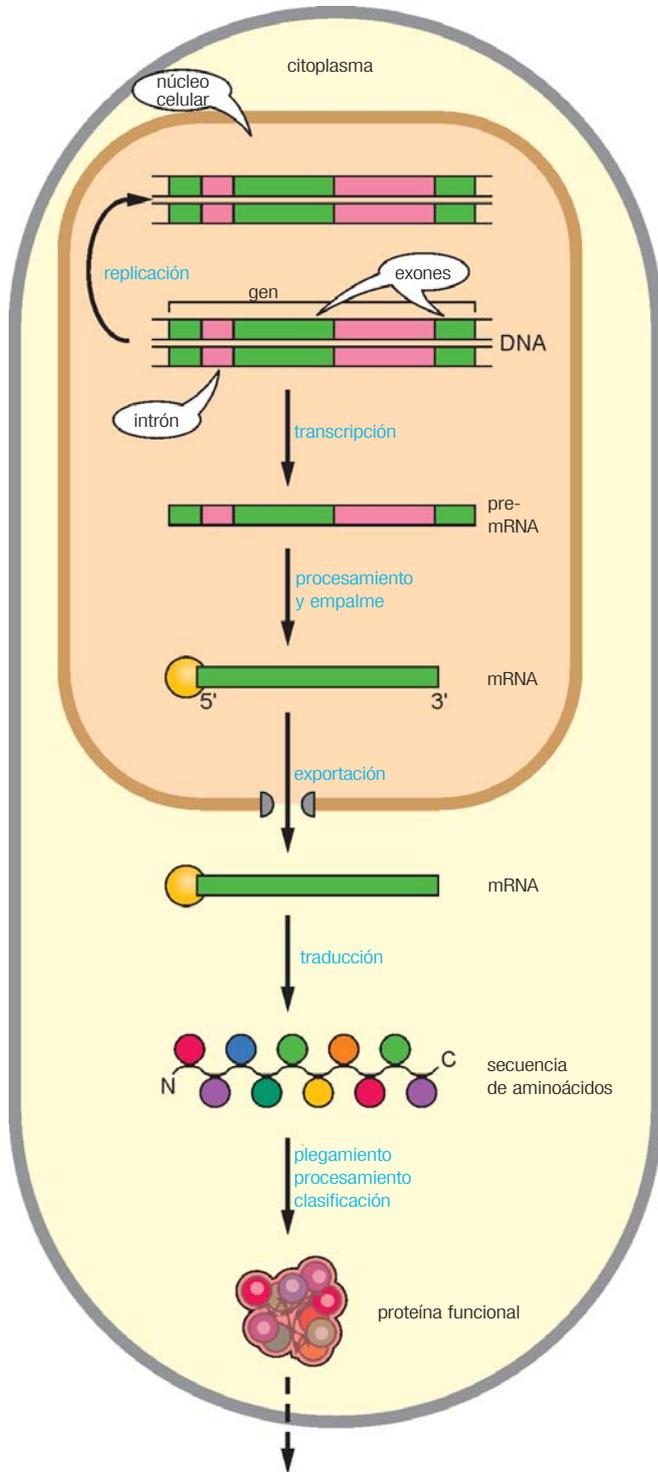
2.18 Replicación semiconservativa. Para simplificar aquí sólo se muestra una parte de DNA corta con nueve pares de bases. La síntesis que se produce a lo largo de los carriles de las dos cadenas individuales de DNA conduce a dos dobles cadenas de DNA idénticas, cada una con cadena parental conservada (verde) y una nueva cadena hija sintetizada (amarillo); por ello la replicación es semiconservadora.

más compleja. El **genoma humano** ☞ , es decir, el conjunto de la información de la herencia humana, contiene los 30 000 genes codificadores de proteínas, de los cuales, por medio de diversos “trucos”, se genera un número mucho mayor de proteínas acabadas; el conjun-

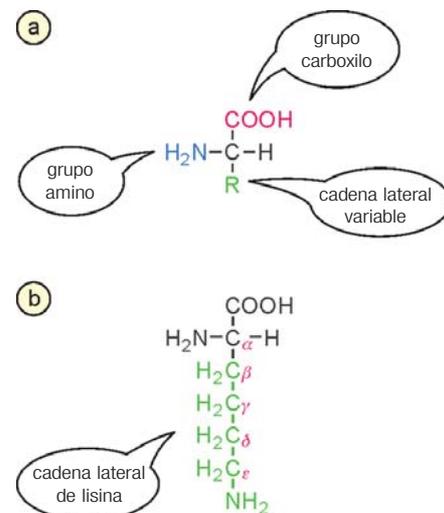
to de estas proteínas se denomina **proteoma** ☞ . Como macromoléculas poliméricas, las proteínas surgen de la unión lineal de 20 aminoácidos diferentes plegados de forma precisa (tabla de aminoácidos); en general, las cadenas polipeptídicas acabadas adoptan una estructura espacial definida. La variedad de las proteínas se deriva de las opciones casi ilimitadas de combinación, en las cuales las 20 letras del alfabeto de las proteínas se pueden combinar para formar “palabras”. La característica estructural común a todos los **aminoácidos proteínógenos** es un átomo de C central (C_α), alrededor del cual se agrupan cuatro sustituyentes: un átomo de H, un grupo amino ($-\text{NH}_2$), un grupo carboxilo (COOH) y una cadena lateral variable (R) que es característica para cada aminoácido (figura 2.21).

A excepción del α -aminoácido más pequeño, la glicina, que en lugar de una cadena lateral lleva otro átomo de H, todos los aminoácidos proteínógenos poseen cuatro sustituyentes diferentes en C_α ; constan, pues, de un centro quiral y pueden presentar dos enantiómeros D y L (figura 2.22). Los procesos de síntesis biológica son muy “enantioselectivos” y liberan proteínas que constan exclusivamente de **L- α -aminoácidos**. A no ser que se especifique lo contrario, nos referiremos siempre a la forma L del aminoácido. Hoy en día aún no se sabe con exactitud por qué en la evolución de las proteínas los L-aminoácidos predominan frente a los D-enantiómeros.

En el medio prácticamente neutro de las células, con un $\text{pH} \approx 7,4$, los grupos carboxilo y amino de los aminoácidos están ionizados; el grupo carboxilo está desprotonado y se encuentra en la forma carboxilato (COO^-), mientras que el grupo amino toma un protón para generar su forma amonio ($-\text{NH}_3^+$) (figura 2.23).



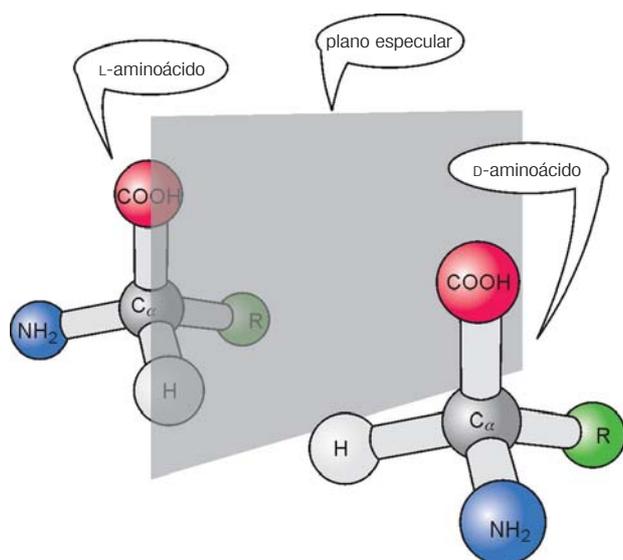
2.20 Recorrido del DNA hacia la proteína en las células dotadas de núcleo. En el núcleo, el DNA se transcribe a pre-mRNA, que madura posteriormente a mRNA final. Tras su exportación al citosol, el mRNA se traduce en los ribosomas a su respectiva secuencia de aminoácidos; en este proceso, los tRNA transportadores de aminoácidos se encargan de descodificar la secuencia de RNA, es decir, se encargan de la propia traducción. [PI]



2.21 Estructura de los aminoácidos proteicos. En general (a): el átomo de carbono central se señala como C_α ; con R (resto) se indican las cadenas laterales variables; por ejemplo, para el aminoácido lisina (b) el átomo de C de la cadena lateral se nombra con C_β , C_γ , etc.

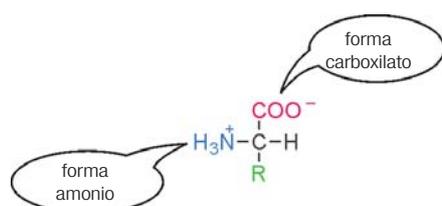
2.10

Los aminoácidos se diferencian por su cadena lateral



2.22 Formas enantiómeras de los α -aminoácidos. Las formas L y D no pueden solaparse con un simple giro. El centro quiral es en cada caso el átomo C_{α} . Algunos péptidos bacterianos contienen también D-aminoácidos, que no se forman durante la traducción sino mediante modificaciones posteriores.

Las cargas de esta **forma zwitteriónica** dotan en general a los aminoácidos "libres" de una buena solubilidad en agua. En la unión polimérica de las proteínas, los grupos amino y carboxilo forman enlaces peptídicos con liberación de agua; estos enlaces no llevan ya ninguna carga (figura 2.30). La parte restante se describe como **resto aminoácido** o simplemente como "resto". *En el polímero, las propiedades de las cadenas laterales son las únicas que determinan el grado de solubilidad en agua de la proteína.*

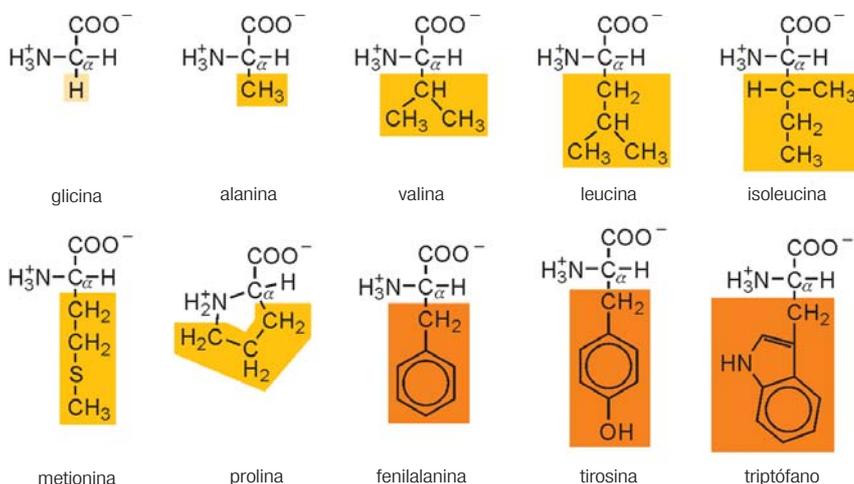


2.23 Aminoácidos como zwitteriones. A pH fisiológico, el grupo aminoácido tiene, a causa de la captura de un protón, la forma amonio cargada positivamente, mientras que el grupo del ácido carboxílico está presente como carboxilato con carga negativa.

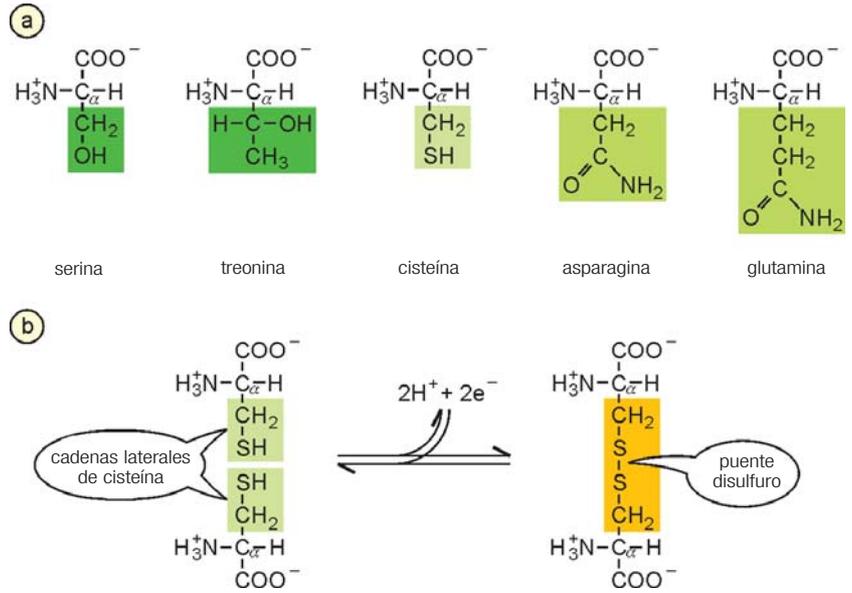
2.24 Aminoácidos con cadenas laterales apolares. La glicina lleva un átomo de hidrógeno en la posición de la cadena lateral. Seis aminoácidos poseen cadenas laterales alifáticas de diferente medida y geometría; tres aminoácidos tienen cadenas laterales aromáticas.

Los aminoácidos proteinógenos se denominan también **aminoácidos estándar**. Sus denominaciones comunes se derivan a menudo de la fuente de la que fueron aislados por primera vez; así, por ejemplo, la asparagina de los espárragos (*Asparagus officinalis*). A menudo los aminoácidos se representan con una abreviatura; el denominado **código de tres letras** acostumbra a formarse a partir de las tres primeras letras de la denominación común, por ejemplo "Gly" para glicina. Para secuencias largas de aminoácidos se prefiere utilizar el **código de una letra**, por ejemplo "G" para glicina. *En función de su cadena lateral, los aminoácidos se diferencian en tamaño, forma, polaridad eléctrica o carga y reactividad química; esta variedad en los constituyentes contribuye de forma decisiva a la diversidad proteica.* Dependiendo de la **polaridad de su cadena lateral**, los aminoácidos se clasifican en tres grandes grupos. La mitad (diez) de todos los aminoácidos estándar dispone de una cadena lateral apolar (figura 2.24). Estos aminoácidos apolares se disuelven bastante mal en agua y, debido al denominado efecto hidrofóbico, tienden a su agregación, que a su vez desempeña un papel considerable en el plegamiento proteico.

La glicina, como "enano" dentro de los aminoácidos, ocupa un lugar especial: si hay un "paso estrecho" en una estructura proteica se deja a menudo para este resto, que es el mínimo posible. La alanina, la valina, la leucina, la isoleucina, la metionina y la prolina son **cadenas laterales apolares alifáticas**. La alanina, la valina y la leucina se diferencian por el número de átomos de C de su cadena lateral. La leucina y la isoleucina son isómeros de constitución. *Esta variedad de tamaños de las cadenas laterales hidrofóbicas permite rellenar "de forma exacta" el espacio interior de las proteínas.* La



2.25 Aminoácidos con cadenas laterales polares. a) La serina y la treonina llevan un grupo alcohólico; la cisteína, un grupo tiol; la asparagina y la glutamina, un grupo carboxamida. b) Los grupos tiol de dos cisteínas pueden oxidarse al puente disulfuro hidrofóbico.

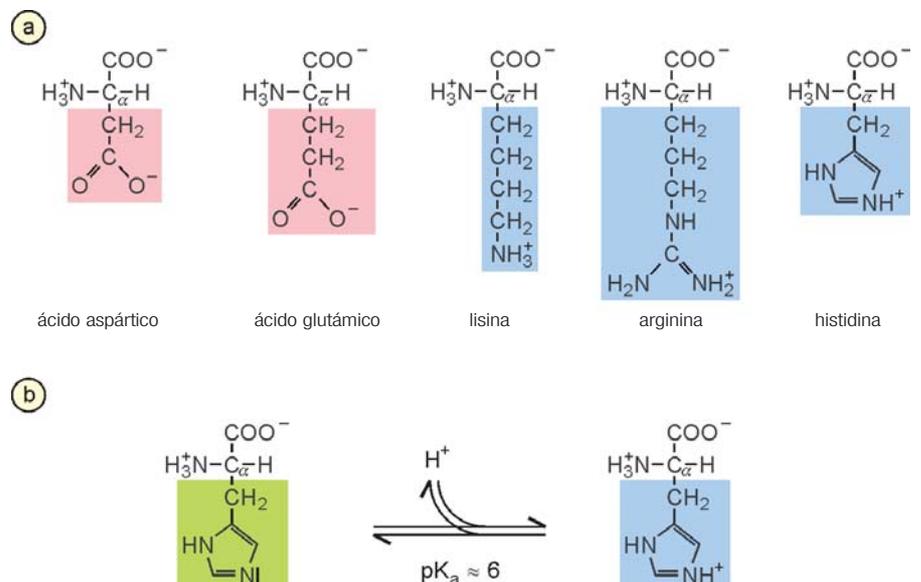


metionina lleva un grupo tioéter apolar (-S-CH₃) en la cadena lateral. La prolina es el único aminoácido que contiene un grupo α-amino secundario (-NH-); en este grupo, la cadena lateral se cierra formando un heterociclo pirrolidínico. Esto restringe la libertad de conformación de la prolina, hecho que a su vez tiene efectos sobre el plegamiento de la proteína. La fenilalanina, la tirosina y el triptófano llevan grandes **cadenas laterales aromáticas** con ámbulos cerrados; la tirosina y el triptófano son claramente menos hidrofóbicos que la fenilalanina debido al grupo hidroxilo y al átomo de nitrógeno, respectivamente. *Los sistemas π aromáticos de estos aminoácidos absorben la luz ultravioleta en la zona de aproximadamente 280 nm; esto es importante para analizar las proteínas durante el proceso de purificación.*

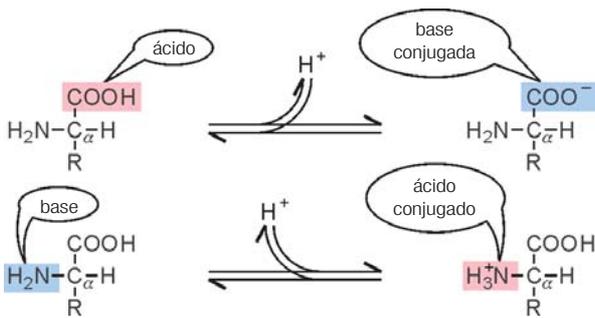
El quinteto formado por la serina, la treonina, la cisteína, la asparagina y la glutamina tiene **cadenas laterales hidrofílicas** polares: sus grupos funcionales for-

man puentes de H con el agua que las rodea. La serina y la treonina llevan un grupo hidroxilo en la cadena lateral de diferente longitud (figura 2.25a). Los grupos hidroxilo son químicamente reactivos y desempeñan importantes papeles en la catálisis enzimática y en la regulación de la actividad. La asparagina y la glutamina se derivan, respectivamente, del ácido aspártico y del ácido glutámico, y disponen de cadenas laterales de diferente longitud con un grupo carboxamida (-CONH₂) no cargado. El grupo tiol (-SH) da a la cisteína una naturaleza polar. Dos cisteínas pueden oxidar sus grupos tiol formando un **puente disulfuro** (-C-S-S-C-) covalente (figura 2.25b). *Los puentes disulfuro son de gran relevancia para la estructura de las proteínas porque posibilitan enlaces covalentes adicionales dentro de una misma proteína, pero también entre dos proteínas.*

Los aminoácidos con **cadenas laterales cargadas** son los más hidrofílicos (figura 2.26a). Los grupos car-



2.26 Aminoácidos con cadenas laterales cargadas. a) El ácido aspártico y el ácido glutámico se diferencian por un grupo metileno. La lisina es el único aminoácido que lleva dos grupos amino primarios en las posiciones α y ε. El grupo guanidino protonado de la arginina se estabiliza por la resonancia entre el doble enlace y el par de electrones libres del nitrógeno aminico. b) El valor de pK de la cadena lateral de la histidina se encuentra cercano al punto neutro.



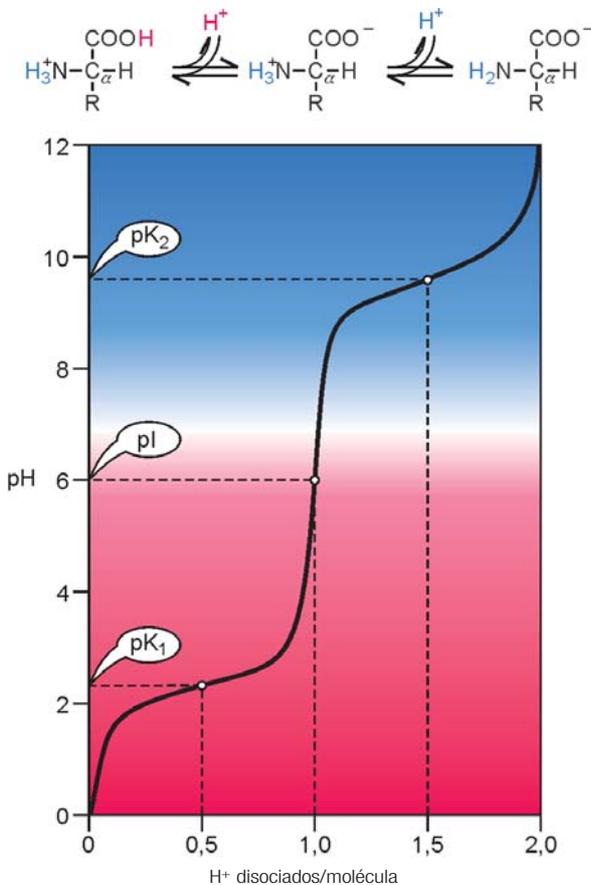
2.28 Aminoácidos como anfóteros. El ácido está en equilibrio con su base conjugada (-COO⁻) y la base con su ácido conjugado (-NH₃⁺).

doble función son **anfóteras** y se denominan también **anfóteros**. En ellas, el grupo amino actúa como aceptor de protones y el grupo carboxilo como donador de protones. Si los dos grupos funcionales están cargados, se habla de un **zwitterión**.

Basándonos en la **curva de valoración** de la glicina vamos a analizar con mayor precisión el anfoterismo (figura 2.29). A valores bajos de pH, los grupos amino y carboxilo están completamente protonados: la glicina se encuentra en su forma catiónica

(NH₃⁺CH₂COOH). La valoración con una base fuerte como el hidróxido de sodio (NaOH) genera una curva con tres puntos de inflexión: en el primer punto de inflexión, a pH 2,3, un 50% de la molécula se encuentra en la forma catiónica y el otro 50% en la forma zwitteriónica (NH₃⁺CH₂COO⁻) con un grupo carboxilo desprotonizado. El punto de inflexión a pH 9,6 marca la desprotonización del grupo amino: la mitad de las moléculas de glicina ha cambiado de la forma zwitteriónica a la forma aniónica (NH₂CH₂COO⁻). Estos dos puntos se corresponden a los valores de pK para los grupos carboxilo y amino. En el punto central de inflexión (pH 6,0) ha finalizado en gran parte la primera desproteización; la segunda empieza justo entonces: la glicina lleva en este **punto isoelectrico (pI)** una carga neta nula (NH₃⁺CH₂COO⁻). *Un aminoácido no se encuentra en disolución acuosa en forma no cargada*. El pI es una propiedad de los aminoácidos; en el caso de la glicina es la media aritmética de los dos valores de pK, es decir, aproximadamente 6.

Si la cadena lateral de un aminoácido posee otro grupo ácido o básico, en su curva de valoración presenta un nuevo punto de inflexión. En una proteína son valorables –aparte de los aminoácidos terminales– solamente los grupos cargados de la cadena lateral, puesto que los grupos α-amino y α-carboxilo se han enlazado entre sí (figura 2.30). Por lo tanto, para una proteína pueden aparecer pocos puntos de inflexión individuales, ya que sólo hay cinco tipos de cadenas laterales ionizables y los grupos amino y carboxilo terminales. Además, el entorno de la proteína puede modificar el valor de pK de determinadas cadenas laterales, bien mediante interacciones electrostáticas, bien mediante puentes de hidrógeno. Por el contrario, el punto isoelectrico de las proteínas en el cual se equilibran las cargas opuestas de todos los grupos ácidos y básicos es, en general, fácil de medir. *El rango de pI de las proteínas es grande; así, las histonas que unen DNA poseen un pI >10, mientras que la enzima de la digestión, la pepsina, tiene un pI <1*. Las diferencias en los valores de pI, y por lo tanto en las cargas netas, constituyen la base químico-física para el proceso de separación de mezclas de proteínas (sección 6.3 y siguientes).

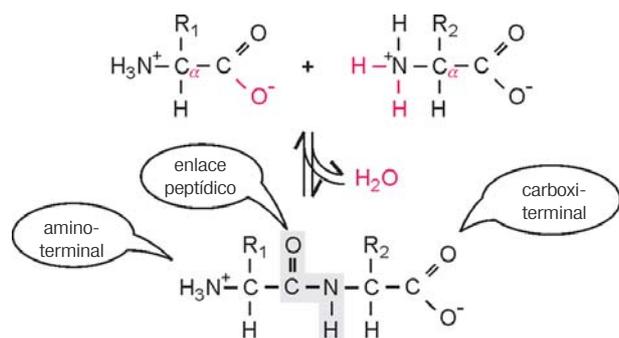


2.29 Curva de valoración de la glicina. Eje de abscisas: número de protones por molécula de glicina que se disocian por aporte de NaOH. Eje de ordenadas: valor de pH de la disolución ácida (rojo) y alcalina (azul). Arriba: desproteización gradual de la glicina (desde la izquierda).

2.12

Los aminoácidos forman una cadena polipeptídica

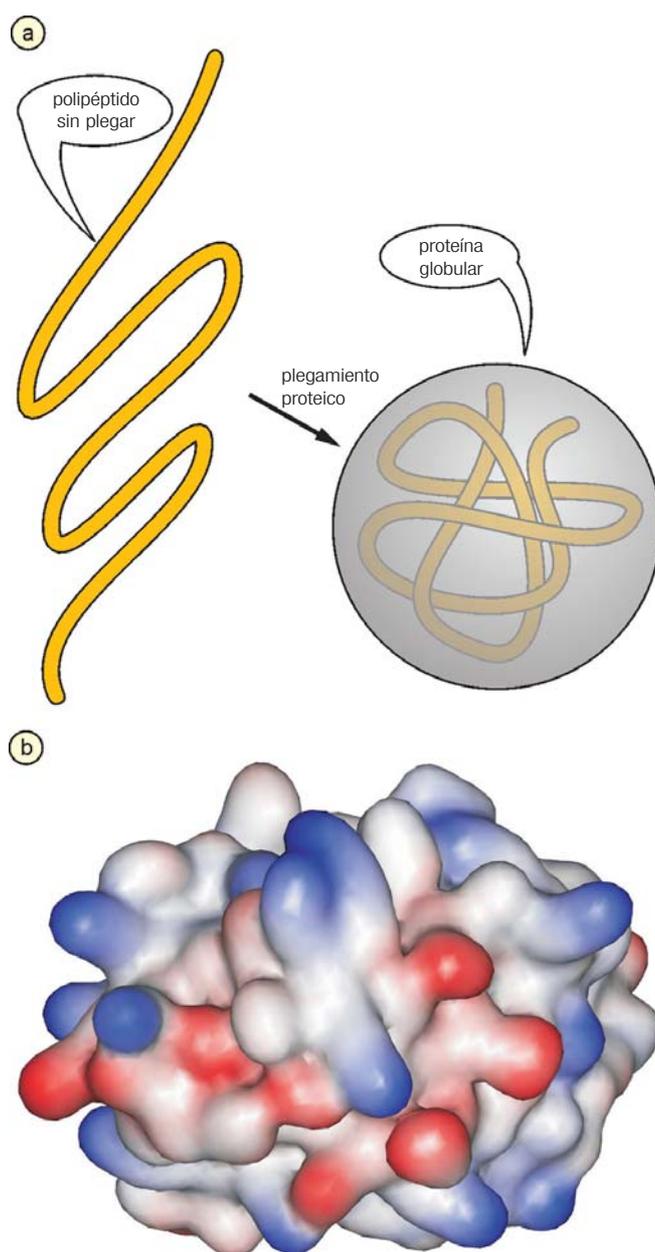
La unión de aminoácidos para formar polímeros requiere una activación de estos componentes con la utilización de ATP (sección 18.2). Simplificando podemos



2.30 Unión de los aminoácidos a un polímero. Los enlaces peptídicos forman el "hoyo central" de un polipéptido, del cual sobresalen las cadenas laterales R_1 , R_2 , etc. como "costillas"

describir la reacción entre dos aminoácidos como una **condensación**, en la cual el grupo α -carboxilo de un primer aminoácido se une al grupo α -amino de un segundo aminoácido con la liberación de agua. El enlace covalente resultante $-\text{CO}-\text{NH}-$ se denomina **enlace peptídico** (figura 2.30) y es un caso especial de un enlace amida. El dipéptido que se forma tiene un amino-terminal y un carboxi-terminal, al cual se puede unir un tercer aminoácido: *la biosíntesis de proteínas evoluciona siempre del amino-terminal al carboxi-terminal, de modo que la cadena de polipéptido emergente posee una direccionalidad*. De esta forma, las **secuencias de aminoácidos** se indican siempre siguiendo esta ordenación: $\text{NH}_3^+-\text{Lys}-\text{Val}-\text{Asp}-\text{Ser}-\text{COO}^-$ (KVDS) es, por la forma de escribir y también por sus propiedades, completamente diferente a $\text{NH}_3^+-\text{Ser}-\text{Asp}-\text{Val}-\text{Lys}-\text{COO}^-$ (SDVK). La secuencia de aminoácidos de una proteína se denomina también **estructura primaria**.

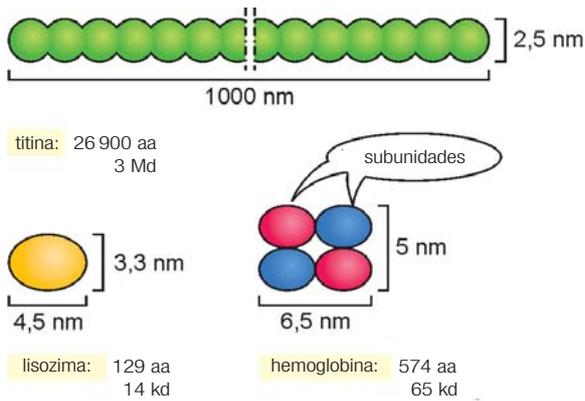
Un polímero formado por unos pocos aminoácidos se llama **oligopéptido**. Ejemplos típicos son la hormona bradicinina, que cuenta con nueve restos de aminoácidos, y el glucagón (una hormona contraria a la insulina), que es algo más larga ya que cuenta con 29 restos. A partir de aproximadamente 50 restos se habla de **polipéptidos** o proteínas; sin embargo, el paso de los oligopéptidos a los polipéptidos es bastante difuso. Los polipéptidos son primero "hilos" largos que la célula va hilando artísticamente" conforme a las instrucciones de su secuencia de aminoácidos y con la ayuda de los chaperones (moléculas "gobernantes"), los polipéptidos se doblan formando una estructura tridimensional. Lo más frecuente son las formas esféricas: las **proteínas globulares** (figura 2.31). Esta forma esférica es consecuencia del efecto hidrofóbico: *en el interior de las proteínas se encapsulan las cadenas laterales hidrofóbicas huyendo del entorno acuoso, mientras que las cadenas laterales polares, y sobre todo las cadenas laterales cargadas, se sitúan en la superficie*. Además de todo esto, en el



2.31 Estructura espacial de una proteína. a) Un polipéptido lineal se dobla para formar una estructura globular de proteína. b) Contorno superficial de la proteína citocromo c acabada de doblar. Las cargas negativas (rojo) y positivas (azul) se encuentran en la superficie de la estructura más compactada, casi con forma de esfera.

plegamiento proteico también son relevantes las interacciones electrostáticas, los puentes de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals. Las **proteínas fibrosas**, como el colágeno (figura 2.32), que presentan funciones mecánicas de soporte y sostén en las células y los tejidos, poseen una estructura larga y estirada.

La longitud de los polipéptidos, y con ello la medida de las proteínas, puede variar considerablemente: una proteína pequeña, como la lisozima (presente en la clara de huevo de gallina), que puede romper la pared celular de las bacterias, consta de 129 restos y tiene una masa molecular de 14 000 dalton (14 kd)



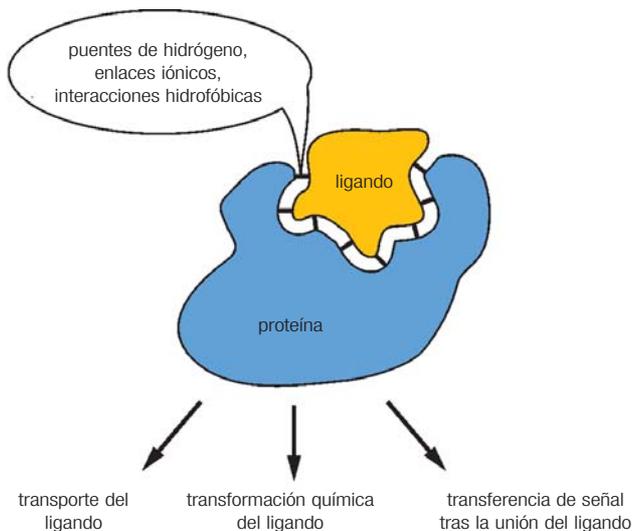
2.32 Tamaño de las proteínas. La hemoglobina contiene dos subunidades α y otras dos β con 574 restos de aminoácidos (65 kd).

(figura 2.32). La titina (presente en el músculo humano) tiene en cambio un tamaño genuinamente "titánico," de alrededor de 26 900 aminoácidos, con una masa de 3×10^6 dalton (3 Md). Está compuesta por un único polipéptido que se dobla en aproximadamente 300 fragmentos globulares o **dominios** que se agrupan uno junto a otro adoptando la forma de un collar de perlas. La **masa molecular** de una proteína se puede calcular de forma aproximada a partir del número de restos del polipéptido multiplicando por 110 dalton la masa media de un resto de aminoácido. La mayoría de las proteínas posee una masa molecular de entre 5 y 250 kd. *Las proteínas constan a menudo de una única cadena polipeptídica; sin embargo, pueden ser multimeros (del griego meros, "trozo") formados por varios polipéptidos iguales (homomultímeros) o diferentes (heteromultímeros).* Así, por ejemplo, la hemoglobina Hb , el transportador de oxígeno de los glóbulos rojos, es un heterotetrámero, es decir, un "cuatro partes" con dos

pares de polipéptidos diferentes (figura 2.32). Las **subunidades** de la hemoglobina no se unen entre sí por enlaces peptídicos o puentes disulfuro, sino que lo hacen principalmente por interacciones iónicas y puentes de hidrógeno.

La enorme variedad de proteínas hace difícil establecer generalizaciones sobre sus funciones y actuaciones. *Una característica común a la mayoría de las proteínas es que pueden reconocer específicamente otras moléculas y unirse a ellas* (figura 2.33). Estos **ligandos** pueden ser otras proteínas, DNA, polisacáridos, pequeñas moléculas orgánicas y también moléculas gaseosas o iones metálicos. La fuerza de la unión específica entre la proteína y el ligando se denomina **afinidad**. El reconocimiento del ligando "específico" depende de su complementariedad estructural con respecto a la proteína: puede llenar –al contrario de los falsos– ligandos– el lugar de unión disponible. El ligando y la proteína pueden interactuar mediante puentes de hidrógeno y enlaces iónicos o interacciones hidrofóbicas formando uniones reversibles. Por otro lado, las enzimas se pueden unir a sus ligandos (denominados generalmente **sustratos**) temporalmente también de manera covalente.

Lo que pasa después de la unión del ligando depende del tipo de proteína reconocedora: las proteínas transportadoras, como la hemoglobina, llevan su ligando O_2 a lugares lejanos. Las enzimas, como la lisozima, catalizan reacciones químicas y modifican con ello el ligando unido. Las proteínas receptoras, como el receptor para el neurotransmisor dopamina DA , tras la unión con el ligando transmiten una "señal" a una proteína diana situada en el interior celular. Otras proteínas receptoras, como el receptor de LDL, se ocupan de recibir su ligando en la célula diana; en el caso de la LDL (del inglés, *low density lipoprotein*) importan a la célula sobre todo los lípidos.

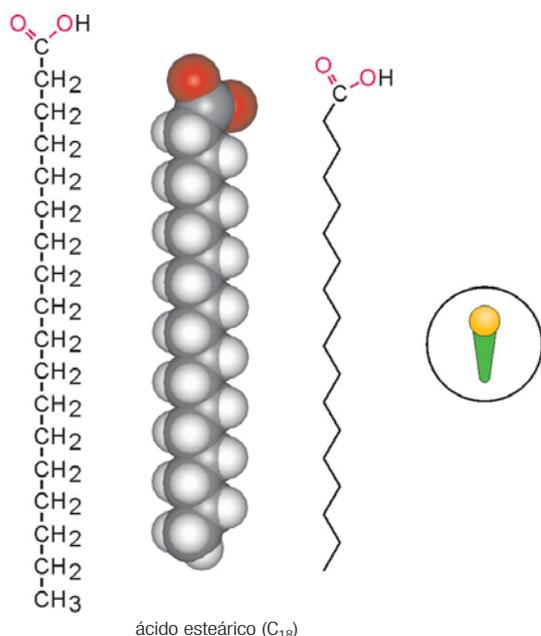


2.33 Reconocimiento molecular mediante proteínas. Las proteínas ofrecen en su superficie una forma adecuada al ligando correcto, uniéndose a él de forma específica y reversible. También intervienen en la unión del ligando las fuerzas de Van der Waals.

2.13

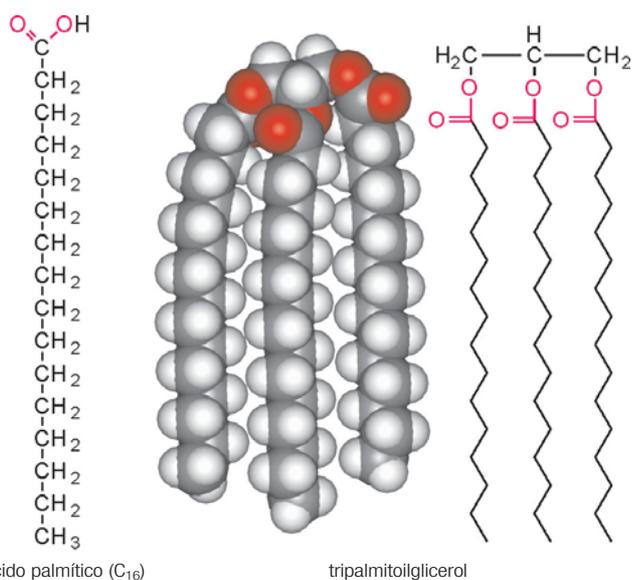
Los triacilgliceroles son prototipos de lípidos

El cuarto tipo de componentes biológicos está formado por un grupo heterogéneo de moléculas, los **lípidos** (del griego *lipos*, "grasa") L . *Los lípidos realizan una importante función como componentes biológicos de las membranas, como reserva de energía y como mensajeros de la comunicación celular.* A diferencia de los hidratos de carbono, los nucleótidos y los aminoácidos, los lípidos no forman *ninguna* macromolécula polimérica con enlaces covalentes. Otra característica común a todos los lípidos es su difícil solubilidad en agua y la



2.34 Estructura de un ácido graso. El ácido esteárico contiene 18 átomos de C. Fórmula estructural (izquierda), modelo de bolas (centro) y representación simplificada (derecha). En el círculo: símbolo para el ácido graso.

buena solubilidad en medios de disolución orgánicos; por ello se incluyen en el grupo de los lípidos sustancias tan diferentes como las grasas, las ceras, los aceites, los esteroides y los isoprenoides (tabla de lípidos). Las moléculas de lípidos son a menudo anfifílicas (sinónimo: anfipáticas; del griego *amphi*, que contiene dos partes), es decir, constan de una parte polar, hidrofílica, y una parte apolar, hidrofóbica. Esta **anfifilia** permite a los lípidos asociarse en medio acuoso a uniones de muchas moléculas, como las membranas o las micelas.

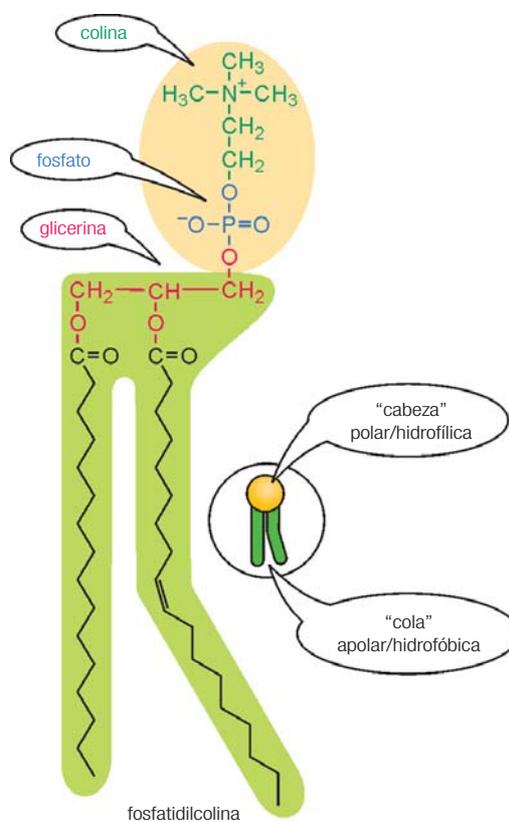


2.35 Estructura de una molécula de grasa. Tripalmitoilglicerol en un modelo de bolas (centro) y en una representación más sencilla (derecha); para comparar, se incluye la fórmula estructural de un ácido palmítico libre (izquierda).

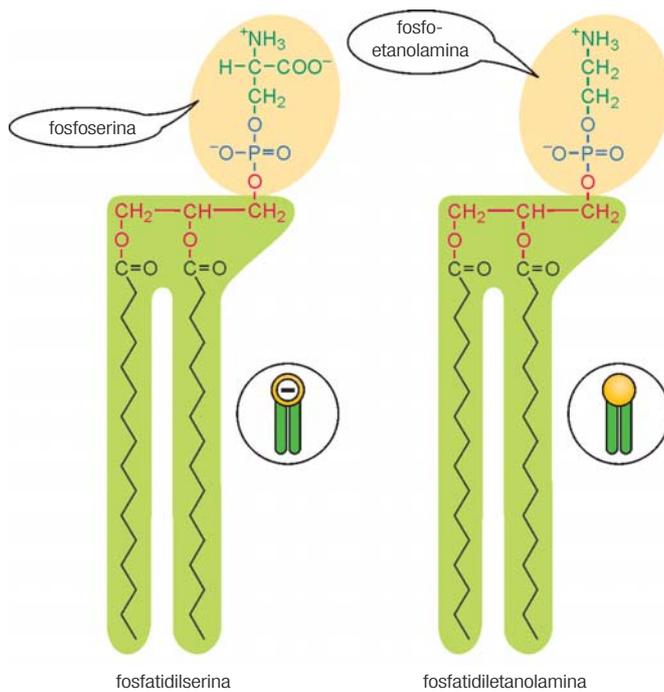
Para poder entender estos fenómenos importantes trataremos en primer lugar los ácidos grasos.

Los **ácidos grasos** son componentes de lípidos de reserva y lípidos de membrana. Poseen una cola hidrofóbica de hidratos de carbono y una cabeza hidrofílica con un grupo carboxilo (figura 2.34). Los ácidos grasos naturales **no son ramificados** y poseen generalmente un número par de átomos de C (C₁₆, C₁₈, etc.). Si son **saturados** no llevan ningún doble enlace en su cadena carbonada. En cambio, los ácidos grasos **insaturados** poseen dobles enlaces C=C y pueden ser insaturados con una o más insaturaciones (nomenclatura: digresión 41.1). Los dobles enlaces están generalmente separados por un grupo metileno (-CH₂-), por lo que **no son conjugados**. Se encuentran en general en la configuración *cis*, o sea, los átomos de C contiguos están orientados hacia el mismo lado y generan con ello una doblez en la cadena del hidrocarburo (figura 2.36).

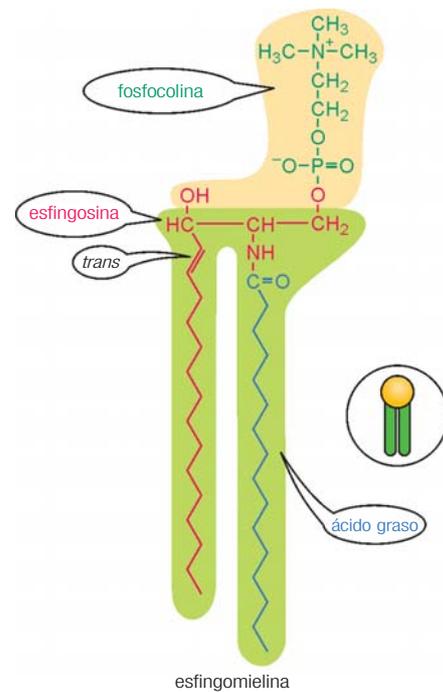
Por esterificación de tres moléculas de ácido graso (restos acilo) con los tres alcoholes del glicerol se forman **grasas** o **triacilglicerol** (figura 2.35). Muchos triacilglicerol llevan tres restos acilo idénticos, pero hay también tipos "mixtos" con dos o tres restos acilo



2.36 Estructura de un fosfoglicérido. Los componentes de la estructura de la fosfatidilcolina se marcan coloreados; una representación simbólica está dibujada a la derecha. Los restos acil son palmitato (izquierda) y oleato (derecha).



2.37 Fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. Para simplificar se representan aquí sólo restos acil saturados con 16 átomos de C (palmitato); los símbolos respectivos están rodeados con un círculo.



2.38 Estructura química de una esfingomielina. En el esqueleto de la esfingosina (rojo) están fijados el grupo fosfocolina (verde) y un resto de ácido graso (palmitato; azul) mediante un enlace amida. En el círculo: símbolo de la esfingomielina (tabla de lípidos).

diferentes. Los ácidos carboxílicos de la grasa tienen en general una longitud de entre 14 y 24 átomos de C; en los seres humanos predominan el C₁₆ (ácido palmítico) y el C₁₈ (ácido esteárico). El grado de saturación y la longitud de la cadena del resto acilo determinan esencialmente las propiedades de la grasa: cuanto más corta e insaturada es la cadena del resto acilo, más fluida y volátil es la grasa. Las grasas vegetales están muy insaturadas y a temperatura ambiente a menudo son líquidas; se denominan **aceites**. Mediante la hidratación de sus dobles enlaces, las grasas se “endurecen” artificialmente; de esta forma se pueden obtener la manteca de cacahuete y la margarina a partir de aceites vegetales. En el interior de las células grasas –los **adipocitos**–, los triacilglicérolos forman pequeñas gotas esféricas (en inglés, *lipid droplets*) que pueden alcanzar hasta 1 mm de diámetro.

fosfolípidos, denominados en general **fosfoglicéridos**, contienen un resto de glicerol al igual que los triacilglicérolos. Dos grupos hidroxilo vecinos están esterificados con largas cadenas de ácido graso, que usualmente no están ramificados y que contienen entre 14 y 24 átomos de C. Los restos acil pueden ser saturados o insaturados con hasta seis dobles enlaces, que típicamente poseen una configuración *cis*. Los restos acil más comunes son de nuevo el ácido palmítico (C₁₆) y el ácido oleico (C₁₈), un sencillo ácido graso insaturado. El tercer grupo hidroxilo del resto de glicerol está unido mediante un enlace fosfodiéster a un aminoalcohol (colina, serina, etanolamina) o a un polialcohol como por ejemplo el inositol. La “cabeza” hidrofílica del fosfato y las “colas” hidrofóbicas de los grupos acil hacen del fosfolípido el prototipo de unión anfifílica.

Algunos fosfoglicéridos importantes son la **fosfatidilcolina** y la **fosfatidiletanolamina** (figura 2.37). La carga positiva del grupo amino del aminoalcohol compensa la carga negativa del resto de fosfato: nos encontramos ante uniones zwitteriónicas. En la **fosfatidilserina**, el resto serina porta, junto con los grupos amino e hidroxilo, un resto carboxilato que aporta una carga neta negativa al fosfoglicérido. El **fosfatidilinositol**, que también tiene carga negativa, se encuentra sólo en cantidades pequeñas en las biomembranas; sin embargo, desempeña un importante papel como anclaje para proteínas de membrana (sección 25.2) y como estadio inicial para las sustancias mensajeras biológicas (sección 29.7).

2.14

Los fosfolípidos y los glicolípidos son componentes de las biomembranas

Las membranas biológicas están formadas por moléculas anfifílicas que se clasifican en tres clases principales: fosfolípidos, glicolípidos y colesterol. Los **fosfolípidos** se dividen a su vez en dos subgrupos: los glicero-