



Bioquímica

Las bases
moleculares de la vida

Trudy McKee
James R. McKee

5^a
edición

Bioquímica

Las bases moleculares de la vida

La quinta edición de **Bioquímica. Las bases moleculares de la vida** brinda al estudiante la cobertura correcta de la información que requiere sobre los principios esenciales de esta materia.

Lo nuevo en esta edición:

- Mayor relevancia: nuevas características en los ensayos sobre "Bioquímica en perspectiva" que muestran al alumno cómo se aplicarán los principios bioquímicos en su futura carrera científica.
- Problemas y soluciones: aproximadamente 10% de los problemas presentados al final de cada capítulo son completamente nuevos.
- Mecanismos de reacción: se añadió un mayor número de mecanismos catalíticos para proporcionar al lector una mejor comprensión de las formas por medio de las cuales ocurren las reacciones bioquímicas. Con ello se ha mejorado el equilibrio entre química y biología dentro del texto.
- Nuevas ilustraciones: fueron elaboradas 60 figuras nuevas, en tanto que muchas más de la edición anterior fueron actualizadas y mejoradas, a fin de facilitar la comprensión visual de los procesos bioquímicos.

Visite: www.mhhe.com/medicina/mckee_bioquimica5e

Mc
Graw
Hill
Education

978-607-15-1127-0



Síguenos en
@MHEducacion



Encuétranos en
McGraw-Hill Educación

Visite nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com



Bioquímica

Las bases
moleculares
de la vida

QUINTA EDICIÓN

Trudy McKee
James R. McKee

Traducción:
Martha Elena Araiza Martínez
Anahí Hurtado Chong

**Mc
Graw
Hill**
Education

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • MADRID • NUEVA YORK
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL
NUEVA DELHI • SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editora de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: José Luis González Huerta

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

BIOQUÍMICA. LAS BASES MOLECULARES DE LA VIDA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2014, 2008, 2004, respecto a la tercera edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C. V.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón

C. P. 01376, México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-1127-0

Translated from the fifth English edition of:

Biochemistry: The molecular basis of life

Copyright © 2013, 2009 by Oxford University Press

Copyright © 2003, 1999, 1996 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

All Rights Reserved

ISBN: 978-0-19-992046-4

GRG 12/13

1234567890
Impreso en China

2356789014
Printed in China

Este libro está dedicado a la memoria de nuestro colega y amigo

Joseph L. Rabinowitz, PhD

Profesor Emérito de Bioquímica

University of Pennsylvania

El trabajo revolucionario sobre la síntesis del colesterol hizo posible el desarrollo de los fármacos reductores de colesterol conocidos como estatinas. Joseph también hizo contribuciones importantes en la investigación del metabolismo esteroideo y de la hormona tiroidea.

Estaremos siempre agradecidos a Joseph por su aliento entusiasta a nuestro trabajo.

COMITÉ ASESOR PARA LA REVISIÓN CIENTÍFICA DE LA EDICIÓN EN ESPAÑOL

M. en C. Graciela Quintero Flores

Profesora de las cátedras de Bioquímica Médica
y Química Biológica
Profesora Emérita de la División de Ciencias de la Salud
Universidad de Monterrey
Capítulos 12 y 18

Dr. Óscar Flores Herrera

Dr. en Investigación biomédica básica
Profesor Titular A, TC Sistema Nacional
de Investigadores Nivel I
Profesor de Bioquímica y Biología Molecular
de la carrera de Medicina, UNAM
Capítulo 6

Carlos Alberto Arango Mambuscay

B.Sc. Química, Universidad del Valle, Cali-Colombia,
Ph.D. Química, Cornell University, Ithaca, NY-USA
Profesor del Departamento de Ciencias Químicas
Universidad Icesi, Cali-Colombia
Capítulo 4

M en C. Pedro Miguel Hernández Acosta

MsC. en Química
Docente de la cátedra de Bioquímica
Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud,
Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias
de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana, Cali
Capítulo 8

M. en C. Lizette Susana Hernández Cárdenas

Profesora/Coordinadora del Departamento
de Ciencias Básicas Escuela de Medicina
y Ciencias de la Salud Tec
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores
de Monterrey (ITESM)
Capítulo 11

Dr. Federico Martínez Montes

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina
Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional
Autónoma de México
Profesor Titular de la cátedra de Bioquímica y Biología
Molecular desde hace más de 30 años
Sistema Nacional de Investigadores y miembro
de la Academia Mexicana de Ciencias
Capítulo 10

Lic. Sofía Olvera Sánchez

Bióloga Experimental por la Universidad Autónoma Metro-
politana
Técnica Académica Asociada en la Universidad Nacional
Autónoma de México
Profesora de las cátedras de Bioquímica
y Biología Molecular
Capítulo 10

Dra. Isabel Lara Ayala

Universidad de Lleida

Dr. Luis Gómez Fernández

Universidad Politécnica de Madrid
Capítulo 2

Dr. José Luis Paternaín Suberviola

Universitat Rovira i Virgili
Capítulo 3

Dr. Juan Carlos Frías Martínez

Universidad CEU-Cardenal Herrera

Dra. Ma. Teresa Albelda Gimeno

Universidad CEU-Cardenal Herrera
Capítulo 5

Dr. Miguel Cerezo García

Universidad Jaume I
Capítulo 7

Dra. Diana Valverde Pérez

Universidad de Vigo
Capítulo 17

Dra. Carmen Mateo Mateos

Universidad Católica de Ávila

Contenido

Prefacio xi
Acerca de los autores xv

1 Introducción a la bioquímica 1

1.1 ¿QUÉ ES LA VIDA? 2

1.2 BIOMOLÉCULAS 4

Grupos funcionales de las biomoléculas orgánicas 5
Clases principales de biomoléculas pequeñas 5

1.3 ¿ES LA CÉLULA VIVA UNA FÁBRICA DE PRODUCTOS QUÍMICOS? 12

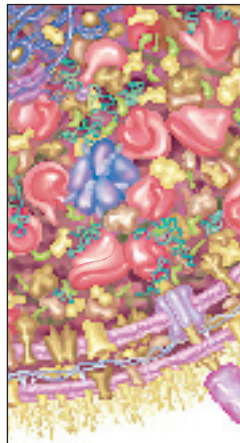
Reacciones bioquímicas 13
Energía 16
Generalidades del metabolismo 17
Orden biológico 18

1.4 BIOLOGÍA DE SISTEMAS 19

Emergencia 20
Robustez 20
Modularidad 21

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

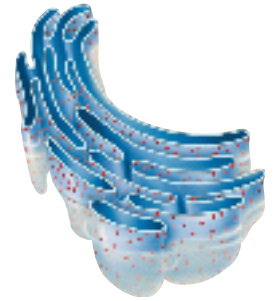
Introducción 22
Resumen del capítulo 22
Lecturas recomendadas 23
Palabras clave 23
Preguntas de revisión 24
Preguntas de análisis 25



Organelos vesiculares 44
Mitocondrias 48
Peroxisomas 50
Plástidos 50
Citoesqueleto 51
Ribosomas 56

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Tecnología celular 57
Resumen del capítulo 59
Lecturas recomendadas 60
Palabras clave 60
Preguntas de revisión 60
Preguntas de análisis 61



2 Las células vivas 27

2.1 TEMAS BÁSICOS 29

Agua 29
Membranas biológicas 29
Autoensamblaje 30
Máquinas moleculares 31
Hacinamiento macromolecular 31
Transducción de señales 32

2.2 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS PROCARIOTAS 32

Pared celular 33
Membrana plasmática 34
Citoplasma 35
Pili y flagelos 36

2.3 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUCARIOTAS 36

Membrana plasmática 37
Reticulo endoplásmico 38
Aparato de Golgi 41
Núcleo 42

3 El agua: la matriz de la vida 62

3.1 ESTRUCTURA MOLECULAR DEL AGUA 63

3.2 ENLACES NO COVALENTES 64

Interacciones iónicas 65
Enlaces de hidrógeno 65
Fuerzas de van der Waals 66

3.3 Propiedades térmicas del agua 67

3.4 Propiedades disolventes del agua 69

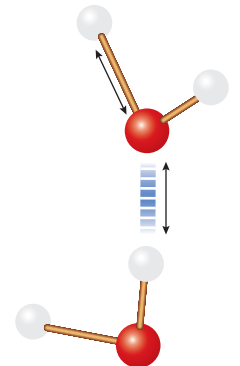
Moléculas hidrófilas, estructuración del agua celular y transiciones sol-gel 69
Moléculas hidrófobas y efecto hidrofóbico 71
Moléculas anfipáticas 72
Presión osmótica 73

3.5 IONIZACIÓN DEL AGUA 77

Ácidos, bases y pH 77
Amortiguadores 79
Amortiguadores fisiológicos 85

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Regulación de volumen celular y metabolismo 87
Resumen del capítulo 88
Lecturas recomendadas 89
Palabras clave 89
Preguntas de revisión 89
Preguntas de análisis 90



4 Energía 91

4.1 Termodinámica 93

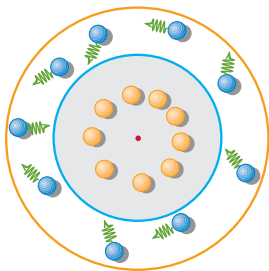
Primera ley de la termodinámica 94
Segunda ley de la termodinámica 96

4.2 Energía libre 98

- Variaciones de la energía libre estándar 98
- Reacciones acopladas 100
- Nueva perspectiva del efecto hidrófobo 102

4.3 Función del ATP 102

- Resumen del capítulo 106
- Lecturas recomendadas 106
- Palabras clave 106
- Preguntas de revisión 107
- Preguntas de análisis 108



5 Aminoácidos, péptidos y proteínas 109

5.1 Aminoácidos 111

- Clases de aminoácidos 113
- Aminoácidos con actividad biológica 114
- Aminoácidos modificados en las proteínas 115
- Estereoisómeros de los aminoácidos 115
- Titulación de los aminoácidos 116
- Reacciones de los aminoácidos 121

5.2 Péptidos 123

5.3 Proteínas 126

- Estructura de las proteínas 127
- El problema del plegamiento 142
- Proteínas fibrosas 145
- Proteínas globulares 148

5.4 Máquinas moleculares 153

- Proteínas motoras 154

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

- Seda de araña y biomimética 155

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

- Tecnología de proteínas 158
- Resumen del capítulo 163
- Lecturas recomendadas 163
- Palabras clave 163
- Preguntas de revisión 164
- Preguntas de análisis 165



6 Enzimas 166

6.1 Propiedades de las enzimas 167

6.2 Clasificación de las enzimas 171

6.3 Cinética enzimática 174

- Cinética de Michaelis-Menten 176
- Gráficas de Lineweaver-Burk 178
- Reacciones de sustratos múltiples 179
- Inhibición enzimática 180
- Cinética enzimática, metabolismo y hacinamiento macromolecular 186

6.4 Catálisis 187

- Reacciones orgánicas y estado de transición 187
- Mecanismos catalíticos 188
- Función de los aminoácidos en la catálisis enzimática 191
- Funciones de los cofactores en la catálisis enzimática 192
- Efectos de la temperatura y el pH en reacciones catalizadas por enzimas 194
- Mecanismos detallados de la catálisis enzimática 196

6.5 Regulación enzimática 197

- Control genético 199
- Modificación covalente 199
- Regulación alostérica 200
- Compartimentación 202

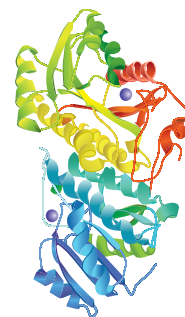
- Resumen del capítulo 204

- Lecturas recomendadas 204

- Palabras clave 205

- Preguntas de revisión 205

- Preguntas de análisis 206



7 Carbohidratos 208

7.1 Monosacáridos 209

- Estereoisómeros de los monosacáridos 210
- Estructura cíclica de los monosacáridos 210
- Reacciones de los monosacáridos 213
- Monosacáridos importantes 219
- Derivados de monosacáridos 221

7.2 Disacáridos 222

7.3 Polisacáridos 223

- Homoglucanos 223
- Heteroglucanos 227

7.4 Glucoconjugados 229

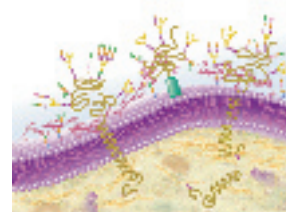
- Proteoglucanos 229
- Glucoproteínas 230

7.5 Código de los azúcares 231

- Lectinas: traductoras del código de los azúcares 233
- Glucidoma 234

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

- Glucómica 235
- Resumen del capítulo 236
- Lecturas recomendadas 236
- Palabras clave 237
- Preguntas de revisión 237
- Preguntas de análisis 238



8 Metabolismo de los carbohidratos 239

8.1 Glucólisis 240

- Reacciones de la vía glucolítica 243
- Destinos del piruvato 249
- Producción de energía a través de la glucólisis 251
- Regulación de la glucólisis 252

- 8.2 Gluconeogénesis 255
 - Reacciones de la gluconeogénesis 255
 - Sustratos de la gluconeogénesis 259
 - Regulación de la gluconeogénesis 260
- 8.3 Vía de las pentosas fosfato 262
- 8.4 Metabolismo de otros azúcares importantes 266
 - Metabolismo de la fructosa 266
- 8.5 Metabolismo del glucógeno 268
 - Glucogénesis 268
 - Glucogenólisis 271
 - Regulación del metabolismo del glucógeno 272

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

El diseño turbo puede ser peligroso 257

- Resumen del capítulo 276
- Lecturas recomendadas 276
- Palabras clave 276
- Preguntas de revisión 277
- Preguntas de análisis 277



- 10.2 Fosforilación oxidativa 317
 - Teoría quimioosmótica 317
 - Síntesis de ATP 320
 - Control de la fosforilación oxidativa 321
 - Oxidación total de la glucosa 322
 - Transporte electrónico desacoplado 326
- 10.3 OXÍGENO, FUNCIONAMIENTO CELULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO 326
 - Especies reactivas de oxígeno 327
 - Sistemas enzimáticos antioxidantes 332
 - Moléculas antioxidantes 334

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Infarto al miocardio: isquemia y reperfusión 337

- Resumen del capítulo 338
- Lecturas recomendadas 338
- Palabras clave 338
- Preguntas de revisión 339
- Preguntas de análisis 339

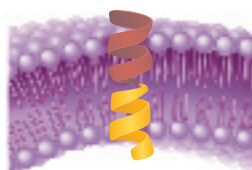
9 Metabolismo aerobio I: ciclo del ácido cítrico 278

- 9.1 Reacciones de oxidación-reducción 280
 - Coenzimas redox 283
 - Metabolismo aeróbico 287
- 9.2 Ciclo del ácido cítrico 287
 - Conversión del piruvato en acetil-CoA 289
 - Reacciones del ciclo del ácido cítrico 292
 - Destino de los átomos de carbono en el ciclo del ácido cítrico 296
 - Ciclo del ácido cítrico anfibólico 296
 - Regulación del ciclo del ácido cítrico 298
 - El ciclo del ácido cítrico y la enfermedad humana 301
 - Ciclo del glioxilato 302

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Historia evolutiva del ciclo del ácido cítrico 304

- Resumen del capítulo 305
- Lecturas recomendadas 306
- Palabras clave 306
- Preguntas de revisión 306
- Preguntas de análisis 307



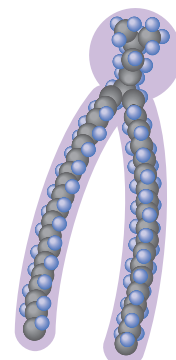
11 Lípidos y membranas 340

- 11.1 Clases de lípidos 341
 - Ácidos grasos 341
 - Eicosanoides 344
 - Triacilgliceroles 347
 - Ésteres de ceras 348
 - Fosfolípidos 348
 - Fosfolipasas 352
 - Esfingolípidos 352
 - Enfermedades del almacenamiento de esfingolípidos 354
 - Isoprenoides 355
 - Lipoproteínas 359
- 11.2 Membranas 362
 - Estructura de la membrana 362
 - Función de la membrana 368

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Botulismo y fusión de membrana 375

- Resumen del capítulo 376
- Lecturas recomendadas 377
- Palabras clave 377
- Preguntas de revisión 378
- Preguntas de análisis 379



10 Metabolismo aerobio II: transporte de electrones y fosforilación oxidativa 308

- 10.1 Transporte de electrones 309
 - Transporte de electrones y sus componentes 309
 - Transporte de electrones: los modelos del estado fluido y el estado sólido 316
 - Inhibidores del transporte electrónico 316

12 Metabolismo de los lípidos 380

- 12.1 Ácidos grasos, triacilgliceroles y rutas de las lipoproteínas 381
- 12.2 Gliceroneogénesis y el ciclo del triacilglicerol 383
 - Degradación de los ácidos grasos 387
 - Oxidación completa de un ácido graso 391
 - Oxidación de los ácidos grasos: dobles enlaces y cadenas impares 393

- Biosíntesis de los ácidos grasos 396
- Regulación del metabolismo de los ácidos grasos en los mamíferos 404
- Metabolismo de las lipoproteínas: la vía endógena 408

12.3 Metabolismo de los lípidos de la membrana 408

- Metabolismo de los fosfolípidos 408
- Metabolismo de los esfingolípidos 411

12.4 Metabolismo de los isoprenoides 411

- Metabolismo del colesterol 411
- La vía biosintética del colesterol y el tratamiento farmacológico 422

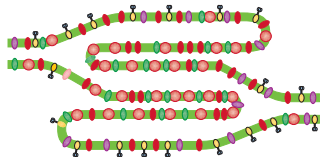
BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Aterosclerosis 409

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Biotransformación 423

- Resumen del capítulo 425
- Lecturas recomendadas 425
- Palabras clave 426
- Preguntas de revisión 426
- Preguntas de análisis 427



13 Fotosíntesis 428

13.1 Clorofila y cloroplastos 429

13.2 Luz 436

13.3 Reacciones a la luz 439

- Fotosistema II y oxidación del agua 441
- Fotosistema I y síntesis de NADPH 443
- Fotofosforilación 445

13.4 Las reacciones dependientes de la luz 446

- El ciclo de Calvin 446
- Fotorrespiración 450
- Alternativas al metabolismo C3 451

13.5 Regulación de la fotosíntesis 453

- Control lumínico de la fotosíntesis 454
- Control de la ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa 455
- Resumen del capítulo 457
- Lecturas recomendadas 457
- Palabras clave 457
- Preguntas de revisión 458
- Preguntas de análisis 458

14 Metabolismo del nitrógeno I: síntesis 460

14.1 Fijación del nitrógeno 461

- Reacción de fijación de nitrógeno 462
- Asimilación de nitrógeno 464

14.2 Biosíntesis de los aminoácidos 465

- Generalidades del metabolismo de los aminoácidos 465

Reacciones de los grupos amino 466

Síntesis de los aminoácidos 470

14.3 Reacciones biosintéticas que involucran aminoácidos 477

- Metabolismo de un carbono 477
- Glutación 483
- Neurotransmisores 484
- Nucleótidos 487
- Hem 496

Resumen del capítulo 497

Lecturas recomendadas 497

Palabras clave 497

Preguntas de revisión 498

Preguntas de análisis 499

15 Metabolismo del nitrógeno II: degradación 500

15.1 Recambio proteínico 501

- Sistema proteasómico de ubiquitina 502
- Sistema de autofagia lisosómica 504

15.2 Catabolismo de los aminoácidos 505

- Desaminación 505
- Síntesis de urea 506
- Control del ciclo de la urea 509
- Catabolismo de los esqueletos carbonados de los aminoácidos 510

15.3 Degradación de neurotransmisores 519

15.4 Degradación de los nucleótidos 519

- Catabolismo de las purinas 520
- Catabolismo de las pirimidinas 522

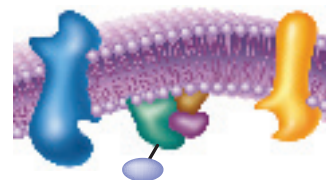
Resumen del capítulo 524

Lecturas recomendadas 524

Palabras clave 524

Preguntas de revisión 525

Preguntas de análisis 525



16 Integración del metabolismo 527

16.1 Visión general del metabolismo 528

16.2 Hormonas y comunicación intercelular 530

- Hormonas peptídicas 530
- Factores de crecimiento 538
- Mecanismos de las hormonas esteroideas y de las tiroideas 539

16.3 Metabolismo en el cuerpo de los mamíferos: división del trabajo 539

- Tubo digestivo 541
- Hígado 541
- Músculos 542
- Tejido adiposo 542
- Cerebro 542
- Riñones 543

16.4 Ciclo alimentación-ayuno 543

- Fase de alimentación 543
- Fase de ayuno 547
- Comportamiento alimentario 547

- Resumen del capítulo 550
- Lecturas recomendadas 551
- Palabras clave 551
- Preguntas de revisión 551
- Preguntas de análisis 552

17 Ácidos nucleicos 553

17.1 DNA 557

- Estructura del DNA: naturaleza de las mutaciones 560
- Estructura del DNA: el material genético 564
- Estructura del DNA: variaciones sobre un tema 566
- Superenrollamiento del DNA 569
- Cromosomas y cromatina 570
- Estructura del genoma 575

17.2 RNA 579

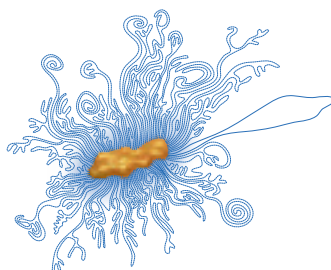
- RNA de transferencia 579
- RNA ribosómico 582
- RNA mensajero 583
- RNA no codificador 583

17.3 VIRUS 584

- Bacteriófago T4 585

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

- Investigaciones forenses 580
- Lecturas recomendadas 587
- Palabras clave 588
- Preguntas de revisión 588
- Preguntas de análisis 589



18 Información genética 590

18.1 Información genética: replicación, reparación y recombinación 593

- Replicación del DNA 593
- Reparación del DNA 602
- Reparaciones directas 604
- Recombinación del DNA 607

18.2 Transcripción 623

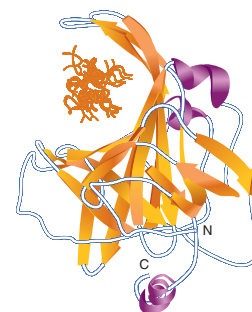
- Transcripción en procariontes 623
- RNAP y el proceso de transcripción procarionte 624
- Transcripción en eucariotes 627

18.3 Expresión génica 633

- Expresión génica en procariontes 635
- Expresión génica en eucariotes 637

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

- Genómica 616
- Resumen del capítulo 645
- Lecturas recomendadas 645
- Palabras clave 645
- Preguntas de revisión 646
- Preguntas de análisis 647



19 Síntesis de proteínas 649

19.1 El código genético 651

- Tendencia en el uso de codones 652
- Interacciones codón-anticodón 653
- Reacción de la aminoacil tRNA sintetasa 654

19.2 Síntesis de proteínas 656

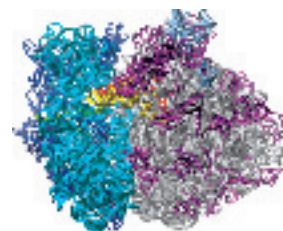
- Síntesis de proteínas en procariontes 659
- Síntesis de proteínas en eucariotes 665

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

- Reasignación de los codones dependiente del contexto 671

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

- Proteómica 682
- Resumen del capítulo 683
- Lecturas recomendadas 683
- Palabras clave 683
- Preguntas de revisión 684
- Preguntas de análisis 685



Apéndice: Soluciones A-1

Glosario G-1

Créditos C-1

Índice alfabético I-1

Prefacio

Bienvenido a la quinta edición de *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida*. Aunque este libro se actualizó y revisó para incluir la investigación más reciente en bioquímica, nuestra misión original permanece sin cambios. Aún creemos que la base de una educación en ciencias biológicas es la comprensión coherente de los principios básicos de la bioquímica. Una vez que se dominan los conceptos bioquímicos, los estudiantes están preparados para enfrentar las complejidades del campo científico de su elección. Con esa finalidad, buscamos presentar una cobertura integral de los sistemas, estructuras y reacciones bioquímicos, pero en el contexto del organismo. Por tanto, hemos intentado mantener un balance único entre química, biología y sus aplicaciones a la medicina y la salud humana.

ORGANIZACIÓN Y ABORDAJE

BALANCE DE LOS PRINCIPIOS QUÍMICOS Y BIOLÓGICOS. Como en las ediciones previas, la quinta edición está diseñada para los estudiantes de ciencias biológicas y para las licenciaturas en química. Se presenta una cobertura minuciosa de los principios, estructuras y reacciones bioquímicos, pero en el contexto biológico que enfatiza su relevancia.

UNA REVISIÓN DE LOS PRINCIPIOS BÁSICOS. Se hicieron pocas suposiciones sobre los antecedentes de un estudiante de química y biología. Para asegurar que todos los estudiantes tengan la preparación suficiente para alcanzar una comprensión significativa de la bioquímica, los primeros cuatro capítulos revisan los principios de temas como los grupos funcionales orgánicos, enlaces no covalentes, termodinámica y estructura celular. Los capítulos mencionados se simplificaron en esta quinta edición, lo que los hace más fáciles de tratar en clase o de asignar para el estudio independiente.

Se introdujeron varios temas en estos capítulos iniciales que luego se continúan en todo el libro. Los ejemplos incluyen los cambios en el volumen celular inducidos por procesos metabólicos que alteran el balance iónico a ambos lados de las membranas; el ensamble automático de biopolímeros como las proteínas en estructuras supermoleculares; y la naturaleza y función de las máquinas moleculares. Otros conceptos importantes que se subrayan incluyen la relación entre la estructura biomolecular y la función, así como la naturaleza dinámica, incesante y autorregulada de los procesos de la vida. También se presentan las generalidades de las principales técnicas físicas y químicas que emplean los bioquímicos para explorar la vida en el plano molecular.

RELEVANCIA EN LA VIDA DIARIA. Como los estudiantes que toman cursos de un semestre de bioquímica provienen de diversos campos y tienen objetivos diferentes en su carrera, esta quinta edición demuestra de manera consistente las fascinantes conexiones entre los principios bioquímicos y los campos de la medicina, nutrición, agricultura, bioingeniería y ciencia forense. Las características como los ensayos “Bioquímica en perspectiva”, y las docenas de ejemplos integrados dentro del texto ayudan a los estudiantes a ver la relevancia de la bioquímica en sus campos de estudio elegidos.

PROGRAMA SUPERIOR PARA SOLUCIÓN DE PROBLEMAS. El pensamiento analítico es un elemento central de cualquier empresa científica y el dominio de los principios bioquímicos requiere el manejo consistente y sostenido de una amplia variedad de problemas. La quinta edición también presenta a los estudiantes un sistema completo para la solución de problemas que incluye los “Problemas desarrollados” efectivos de cada capítulo, ilustrativos de cómo se resuelven los problemas cuantitativos, y docenas de “Preguntas” intercaladas en los capítulos que brindan a los estudiantes la oportunidad de poner en acción su conocimiento en el momento

en que se introducen nuevos conceptos y temas de gran interés. Las “Preguntas de revisión” y “Preguntas de análisis” integradas al final de cada capítulo, que ya en sí eran extensas en la edición previa, se aumentaron en diez por ciento para cada capítulo.

ILUSTRACIONES SENCILLAS Y CLARAS. Los conceptos bioquímicos a menudo requieren un alto grado de visualización, por lo que se desarrolló un programa gráfico que ilustra los procesos complejos. Las páginas de la quinta edición contienen más de 700 figuras a color, muchas de las cuales se intensificaron para hacer una presentación más vívida en tres dimensiones, en una escala y colores consistentes con las estructuras químicas.

ACTUALIDAD. La quinta edición se actualizó y presenta los avances recientes en este campo, al tiempo que se mantiene enfocada en los principios “generales” que son el tema principal del curso de bioquímica de primer grado. De nuevo, estos cambios reflejan el objetivo de una cobertura equilibrada y minuciosa de la química en un contexto biológico. En la siguiente sección se presenta una lista detallada del material actualizado.

LO NUEVO EN ESTA EDICIÓN

Como resultado del ritmo acelerado en el descubrimiento de las ciencias biológicas y de nuestro compromiso para presentar a los estudiantes el sistema de aprendizaje de mayor calidad disponible en cualquier libro de bioquímica, se hicieron las siguientes revisiones en la quinta edición.

- **Mayor relevancia.** Se agregaron cinco nuevos ensayos “Bioquímica en perspectiva” para captar el interés del estudiante. Los temas lo introducen a diversos temas bioquímicos de gran utilidad.
- **Programa ampliado de solución de problemas.** La cuarta edición ya incluía un conjunto extenso de preguntas al final del capítulo. Esa cifra se aumentó casi en 10 por ciento para la quinta edición. Los grupos ampliados de problemas incluyen elementos de distinta dificultad, desde problemas prácticos básicos hasta ejercicios de integración más difíciles.
- **Ilustraciones nuevas.** Con más de 60 figuras nuevas, la quinta edición incorpora de nuevo un programa gráfico superior y ampliado diseñado para ayudar a los estudiantes a desarrollar una noción visual sólida de los procesos bioquímicos. Muchas figuras se intensificaron para lograr una presentación vívida, clara y consistente en color y tres dimensiones.
- **Temas importantes.** La edición previa introdujo dos temas nuevos que se conservaron: hacinamiento macromolecular y biología de sistemas. El hacinamiento macromolecular, el agregado denso de grandes cantidades de proteínas y otras moléculas en las células, tiene un efecto profundo en una gran variedad de procesos vivos. Este concepto proporciona a los estudiantes una visión más realista de la estructura y función celulares. El campo relativamente nuevo de la biología de sistemas es un abordaje de los procesos bioquímicos basado en principios de la ingeniería. Se desarrolló como respuesta a las enormes cantidades abrumadoras de información disponible para los científicos en biología, la biología de sistemas es la investigación asistida por computadora de las complejas interacciones entre las biomoléculas. Nuestra accesible introducción a los principios biológicos de sistemas proporciona a los estudiantes información nueva sobre por qué los procesos biomoleculares son tan complejos. Además, el texto incluye nuevo contenido en áreas de la proteómica, epigenética, enfermedades por plegamiento de proteínas y más.
- **Mayor atención a los mecanismos de reacción.** Los mecanismos catalíticos ayudan a los estudiantes a comprender mejor los medios por los que ocurren las reac-

ciones químicas. Los ejemplos de los temas nuevos incluyen los mecanismos de rubisco e hidroxilación del residuo de prolina. Se conservó una descripción de los papeles de las cadenas laterales de aminoácidos en los mecanismos catalíticos de enzimas, y los mecanismos de las polimerasas de ácido nucleico y la formación de enlaces peptídicos catalizada por el ribosoma. También en este caso se buscó intensificar el balance único del texto entre la química y la biología.

Se encuentra disponibles en Internet (en inglés), un conjunto de recursos adicionales para acompañar la quinta edición, diseñados para ayudar a los estudiantes a dominar el tema y a los instructores a alcanzar estos objetivos.

RECONOCIMIENTOS

Expresamos nuestro aprecio por el esfuerzo de las personas dedicadas que aportaron contenido detallado y revisiones exactas del texto, así como materiales complementarios para la quinta edición:

Werner G. Bergen – Auburn University
Ruth E. Birch – Saint Louis University
David W. Brown – Florida Gulf Coast University
Edward J. Carroll, Jr. – California State University, Northridge
Jiann-Shin Chen – Virginia Tech
Randolph A. Coleman – The College of William and Mary
Kim K. Colvert – Ferris State University
Sulekha Coticone – Florida Gulf Coast University
Bhaksar Datta – Missouri State University
Anjuli Datta – Pennsylvania State University
Siegfried Detke – University of North Dakota
Paula L. Fischhaber – California State University, Northridge
Thomas Frielle – Shippensburg University
Matthew Gage – Northern Arizona University
Paul J. Gasser – Marquette University
Eric R. Gauthier – Laurentian College
Frederick S. Gimble – Purdue University
Mark Gomelsky – University of Wyoming
George R. Green – Mercer University
James Hawker – Florida State University
Kristin Hendrickson – Arizona State University
Tamara Hendrickson – Wayne State University
Andrew J. Howard – Illinois Institute of Technology
Christine A. Hrycyna – Purdue University
Vijaya L. Korlipara – Saint John's University
C. Martin Lawrence – Montana State University
Rich Lomneth – University of Nebraska at Omaha
Madhavan Soundararajan – University of Nebraska at Lincoln
Carrie May – University of New Hampshire
Douglas D. McAbee – California State University, Long Beach
Alexander Melkozerov – Arizona State University
David Moffet – Loyola Marymount University
Rakesh Mogul – California State Polytechnic University, Pomona
Jamil Momand – California State University, Los Angeles

George Nemezc – Campbell University
Jerry L. Phillips – University of Colorado at Colorado Springs
Ramin Radfar – Wofford College
Rachel Roberts – Texas State University–San Marcos
Gordon S. Rule – Carnegie Mellon University
Ben Sandler – Oklahoma State University
Michael G. Sehorn – Clemson University
Steve Seibold – Michigan State University
Andrew Shiemke – West Virginia University
Kevin R. Siebenlist – Marquette University
Deana J. Small – University of New England
Maxim Sokolov – West Virginia University
Salvatore A. Sparace – Clemson University
Ralph A. Stephani – Saint John's University
Anthony P. Toste – Missouri State University
Sandra L. Turchi-Dooley – Millersville University
Harry van Keulen – Cleveland State University
Ales Vancura – Saint John's University
Athena Webster – California State University, East Bay
Lisa Wen – Western Illinois University
Kenneth O. Willeford – Mississippi State University
Wu Xu – University of Louisiana at Lafayette
Laura S. Zapanta – University of Pittsburgh

También deseamos agradecer a quienes revisaron las primeras cuatro ediciones de este libro:

Gul Afshan – Milwaukee School of Engineering
Kevin Ahern – Oregon State University
Mark Annstron – Blackburn College
Donald R. Babin – Creighton University
Stephanie Baker – Erksine College
Bruce Banks – University of North Carolina
Thurston Banks – Tennessee Technological University
Ronald Bartzatt – University of Nebraska, Omaha
Deborah Bebout – The College of William and Mary
Werner Bergen – Auburn University
Steven Berry – University of Minnesota, Duluth
Allan Bieber – Arizona State University

Brenda Braaten – Framingham State College
John Brewer – University of Georgia
Martin Brock – Eastern Kentucky University
Alice Cheung – University of Massachusetts, Amherst
Oscar P. Chilson – Washington University
Sean Coleman – University of the Ozarks
Elizabeth Critser – Columbia College
Michael Cusanovich – University of Arizona
Bansidhar Datta – Kent State University
Danny J. Davis – University of Arkansas
Patricia DePra – Carlow University
William Deutschman – State University of New York, Plattsburgh
Robert P. Dixon – Southern Illinois University – Edwardsville
Patricia Draves – University of Central Arkansas
Lawrence K. Duffy – University of Alaska, Fairbanks
Charles Englund – Bethany College
Nick Flynn – Angelo State University
Clarence Fouche – Virginia Intermont College
Gregory Grove – Pennsylvania State University
Terry Helser – State University of New York, Oneonta
Pui Shing Ho – Oregon State University
Charles Hosler – University of Wisconsin
Holly Huffman – Arizona State University
Larry L. Jackson – Montana State University
John R. Jefferson – Luther College
Craig R. Johnson – Carlow University
Gail Jones – Texas Christian University
Ivan Kaiser – University of Wyoming
Michael Kalafatis – Cleveland State University
Peter Kennelly – Virginia Tech University
Barry Kitto – University of Texas, Austin
Paul Kline – Middle Tennessee State University
James Knopp – North Carolina State University
Hugh Lawford – University of Toronto
Carol Leslie – Union University
Duane LeTourneau – University of Idaho
Robley J. Light – Florida State University
Maria O. Longas – Purdue University, Calumet
Cran Lucas – Louisiana State University – Shreveport
Jerome Maas – Oakton Community College
Arnulfo Mar – University of Texas – Brownsville
Larry D. Martin – Morningside College
Martha McBride – Norwich University
Gary Means – Ohio State University
Joyce Miller – University of Wisconsin – Platteville
Robin Miskimins – University of South Dakota
Rakesh Mogul – California Polytechnic State University
Joyce Mohberg – Governors State University
Bruce Morimoto – Purdue University
Alan Myers – Iowa State University
Harvey Nikkei – Grand Valley State University
Treva Palmer – Jersey City State College
Ann Paterson – Williams Baptist College

Scott Pattison – Ball State University
Allen T. Phillips – Pennsylvania State University
Jennifer Powers – Kennesaw State University
Gordon Rule – Carnegie Mellon University
Tom Rutledge – Ursinus College
Richard Saylor – Shelton State Community College
Edward Senkbeil – Salisbury State University
Ralph Shaw – Southeastern Louisiana University
Andrew Shiemke – West Virginia University
Aaron Sholders – Colorado State University
Ram P. Singhal – Wichita State University
Salvatore Sparace – Clemson University
David Speckhard – Loras College
Narasimha Sreerama – Colorado State University
Ralph Stephani – St. John's University
Dan M. Sullivan – University of Nebraska, Omaha
William Sweeney – Hunter College
Christine Tachibana – Pennsylvania State University
John M. Tomich – Kansas State University
Anthony Toste – Southwest Missouri State University
Toni Trumbo-Bell – Bloomsburg University of Pennsylvania
Craig Tuerk – Morehead State University
Shashi Unnithan – Front Range Community College
Harry van Keulan – Cleveland State University
William Voige – James Madison University
Alexandre G. Volkov – Oakwood College
Justine Walhout – Rockford College
Linette M. Watkins – Southwest Texas State University
Lisa Wen Western – Illinois University
Alfred Winer – University of Kentucky
Beulah Woodfin – University of New Mexico
Kenneth Wunch – Tulane University
Les Wynston – California State University, Long Beach

Deseamos también expresar nuestro aprecio a Jason Noe, editor en jefe; John Haber, editor de desarrollo; Katie Naughton, asistente editorial; Jason Kramer, administrador de mercadotecnia; Adam Glazer, director de mercadotecnia; Patrick Lynch, director editorial, y John Challice, vicepresidente y editor. Reconocemos agradecidos los excelentes esfuerzos del equipo de producción de la Oxford University Press. Agradecemos en particular los esfuerzos de Angela Riley y Barbara Mathieu, editoras de producción en jefe; Steven Cestaro, director de producción; Lisa Grzan, líder del equipo de producción, y Paula Schlosser, directora artística. Un agradecimiento muy especial a Ann Randolph, cuya constante diligencia en este proyecto aseguró la exactitud del texto.

Extendemos nuestro profundo aprecio a las personas que nos alentaron e hicieron posible este proyecto: Ira y Jean Cantor, y Josephine Rabinowitz. Por último, agradecemos a nuestro hijo James Adrian McKee por su paciencia y aliento.

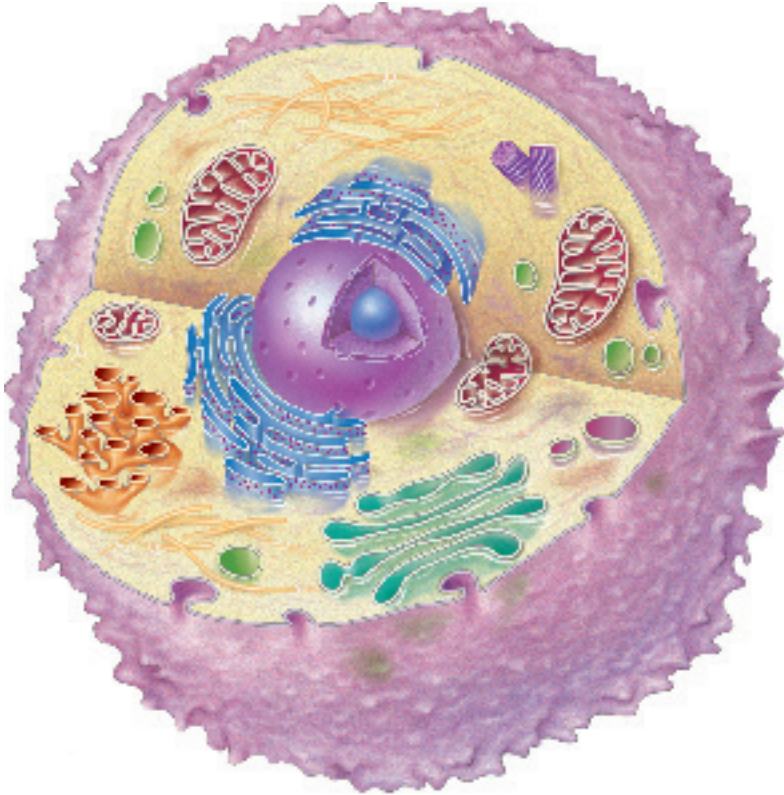
Trudy McKee
 James R. McKee

SOBRE LOS AUTORES

Trudy McKee es bioquímica, ha impartido la materia en la Thomas Jefferson University, Rosemont College, Immaculata College y la University of the Sciences.

James R. McKee es Profesor Asociado de Química en la University of Sciences.

Introducción a la bioquímica



La célula viva Los organismos vivos están formados por una o más células. La capacidad que tienen las células para obtener energía, crecer y reproducirse depende de estructuras complejas.

ESQUEMA

1.1 ¿QUÉ ES LA VIDA?

1.2 BIOMOLÉCULAS

Grupos funcionales de las biomoléculas orgánicas

Clases principales de biomoléculas pequeñas

1.3 ¿ES LA CÉLULA VIVA UNA FÁBRICA DE PRODUCTOS QUÍMICOS?

Reacciones bioquímicas

Energía

Generalidades del metabolismo

Orden biológico

1.4 BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Emergencia

Robustez

Modularidad

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Introducción

Sinopsis

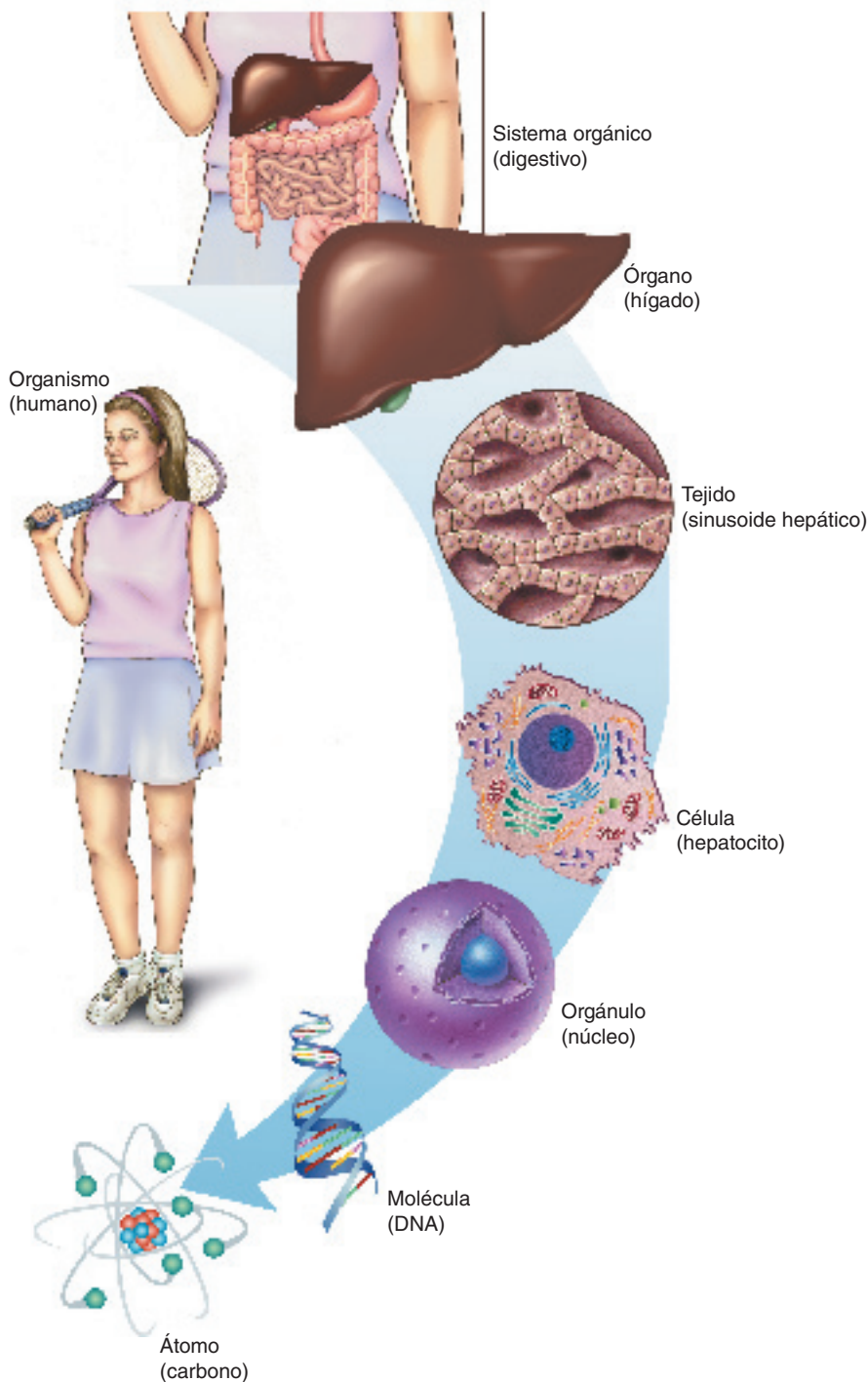
¡CUÁNTO HAN AVANZADO LAS CIENCIAS BIOLÓGICAS! EN POCO MÁS DE UN SIGLO NUESTRO CONOCIMIENTO DE LOS PROCESOS VITALES SE HA TRANSFORMADO DE forma radical. Desde sus modestos inicios a finales del siglo XIX, la bioquímica ha desarrollado herramientas intelectuales y experimentales cada vez más elaboradas para la investigación de los procesos vitales. Actualmente, en los primeros años del siglo XXI, nos hallamos inmersos en una revolución biotecnológica que nadie imaginaba. Ciencias biológicas tan diversas como la medicina, la agricultura y la ciencia forense han generado cantidades inmensas de información. Entender y apreciar la importancia de este fenómeno requiere un conocimiento exhaustivo de los principios bioquímicos subyacentes. En este capítulo se presenta una sinopsis de tales principios. Los capítulos posteriores se centran en la estructura y las funciones de las biomoléculas más importantes y los principales procesos bioquímicos que sustentan la vida.

Este libro está diseñado para proporcionar una introducción a los principios básicos de la bioquímica. El capítulo inicial presenta las generalidades de los principales componentes de los organismos vivos y los procesos biológicos. Después de una breve descripción de la naturaleza del estado vital, se presenta una introducción a las estructuras y funciones de las principales biomoléculas. Esta información va seguida por una revisión general de los procesos bioquímicos más importantes. El capítulo concluye con una breve revisión de los conceptos de la bioquímica experimental moderna y una introducción a la *biología de sistemas*, una estrategia de investigación que estudia a los seres vivos como sistemas integrados y no como conjuntos de componentes aislados y reacciones químicas.

1.1 ¿QUÉ ES LA VIDA?

¿Qué es la vida? A pesar del trabajo de los biólogos durante varios siglos, aún no hay una respuesta definitiva a esta pregunta, engañosamente sencilla. Gran parte de la dificultad para delinear la naturaleza precisa de los seres vivos recae en la abrumadora diversidad del mundo biológico y el solapamiento aparente entre algunas propiedades de la materia viva y la inanimada. Como consecuencia, se ha considerado a la vida una propiedad intangible que desafía cualquier explicación, lo que ha llevado a describirla en términos operativos, como movimiento, reproducción, adaptación y reactividad a estímulos externos. Gracias a los métodos experimentales de la bioquímica, la investigación biológica actual ha establecido que todos los organismos se rigen por las mismas leyes químicas y físicas que el resto del universo.

- 1. La vida es compleja y dinámica.** Todos los organismos se encuentran constituidos por el mismo conjunto de elementos químicos, principalmente carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno, azufre y fósforo. Las **biomoléculas**, es decir, las moléculas sintetizadas por los seres vivos, son orgánicas (basadas en el carbono). Los procesos vitales, como el crecimiento y el desarrollo, utilizan miles de reacciones químicas en las que moléculas muy diversas vibran y giran, interaccionan, colisionan y se reorganizan en moléculas nuevas.
- 2. La vida es organizada y se sustenta a sí misma.** Los seres vivos son sistemas organizados jerárquicamente, es decir, constan de niveles de organización que van desde lo más pequeño (átomos) a lo más grande (organismos) (fig. 1.1). En los sistemas biológicos, las capacidades funcionales dentro de cada nivel de organización provienen de las propiedades estructurales y químicas del nivel sub-

**FIGURA 1.1**

Organización jerárquica de un organismo multicelular: el ser humano

Los organismos multicelulares tienen varios niveles de organización: sistemas orgánicos, órganos, tejidos, células, orgánulos, moléculas y átomos. Se muestran el sistema digestivo y uno de sus órganos componentes (el hígado). El hígado es un órgano multifuncional que posee varias funciones digestivas. Por ejemplo, produce bilis, que facilita la digestión de las grasas y procesa y distribuye las moléculas de alimento absorbidas en el intestino delgado a otras partes del cuerpo. El DNA, una molécula que se encuentra en las células, contiene la información genética que controla el funcionamiento celular.

yacente. Las biomoléculas están formadas por átomos, que a su vez constan de partículas subatómicas. Algunas biomoléculas se unen para formar polímeros, denominados **macromoléculas**. Algunos ejemplos son los ácidos nucleicos, las proteínas y los polisacáridos, que están constituidos respectivamente por nucleótidos, aminoácidos y azúcares. Las células están compuestas por diversas biomoléculas y macromoléculas, dispuestas en estructuras supramoleculares más complejas. En el plano molecular, existen cientos de reacciones bioquímicas que en conjunto mantienen la vida. Estas reacciones están catalizadas por **enzimas** y se organizan en rutas. (Una *ruta bioquímica* consta de una serie de reacciones en las que una molécula específica se convierte en un producto final.) Se denomina

metabolismo a la suma total de todas las reacciones que ocurren en un ser vivo. La capacidad de los seres vivos para regular los procesos metabólicos, a pesar de la variabilidad de sus ambientes interno y externo, se denomina **homeostasis**. En los organismos multicelulares existen otros niveles de organización que incluyen tejidos, órganos y sistemas orgánicos.

3. **La vida es celular.** Las células, las unidades básicas de los seres vivos, se diferencian mucho en su estructura y función, si bien todas están rodeadas por una membrana que controla el intercambio de numerosas sustancias químicas con el entorno. La membrana también participa en la respuesta de la célula al ambiente extracelular. Si se separan los componentes de una célula, se detiene el funcionamiento vital. Las células sólo pueden originarse mediante la división de células existentes.
4. **La vida se fundamenta en la información.** La organización requiere información. Los seres vivos son sistemas que procesan información, porque el mantenimiento de su integridad estructural y sus procesos metabólicos requiere interacciones entre un conjunto enorme de moléculas dentro de las células y entre ellas. La información biológica se expresa en forma de mensajes codificados, incluidos en la estructura tridimensional característica de las biomoléculas. La información genética, que se almacena en las secuencias lineales de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (DNA) denominadas **genes**, especifica a su vez la secuencia lineal de aminoácidos de las proteínas y de qué forma y cuándo se sintetizan esas proteínas. Las proteínas realizan su función al interactuar con otras moléculas. La estructura tridimensional única de cada proteína le permite unirse e interactuar con una molécula específica que tiene una estructura complementaria. La información se transfiere durante el proceso de unión. Por ejemplo, la unión de la insulina, una proteína sintetizada en el páncreas de los vertebrados, a receptores específicos de insulina en la superficie de determinadas células, es una señal que desencadena la captación de la molécula nutriente glucosa.
5. **La vida se adapta y evoluciona.** Todas las formas de vida en la Tierra tienen un origen común y las nuevas formas surgen a partir de otras precedentes. Cada vez que se reproduce un individuo de una población, las modificaciones del DNA causadas por el estrés ambiental y los errores del proceso de replicación pueden dar lugar a **mutaciones** o cambios en la secuencia. La mayoría de las mutaciones son silenciosas; es decir, las repara la célula o no tienen efectos sobre el funcionamiento del organismo. Sin embargo, algunas son nocivas y limitan el éxito reproductor de los descendientes. En ocasiones poco frecuentes, las mutaciones pueden contribuir a aumentar la capacidad del organismo para sobrevivir, adaptarse a circunstancias nuevas y reproducirse. La principal fuerza impulsora de este proceso es la capacidad de explotar fuentes de energía. Los individuos cuyas características les permiten explotar mejor una determinada fuente energética en su hábitat, tendrán una ventaja competitiva cuando los recursos sean limitados. A lo largo de muchas generaciones, la interdependencia de los cambios ambientales y la variación genética origina la acumulación de características favorables y, finalmente, formas de vida cada vez más divergentes.

CONCEPTOS CLAVE



- Todos los organismos vivos obedecen a las mismas leyes físicas y químicas.
- La vida es compleja, dinámica, organizada y automantenible.
- La vida es celular y se basa en la información.
- La vida se adapta y evoluciona.

1.2 BIOMOLÉCULAS

Los seres vivos están formados por miles de moléculas diferentes, inorgánicas y orgánicas. El agua, una molécula inorgánica, supone entre el 50 y el 95% del peso de una célula, y iones como el sodio (Na^+), potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}) y calcio (Ca^{2+}) pueden representar otro 1%. Casi todas las demás clases de moléculas de los seres vivos son orgánicas. Las moléculas orgánicas están formadas principalmente por seis elementos: carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre, y contienen cantidades mínimas (traza) de determinados elementos metálicos y no metálicos. Los átomos de los elementos más comunes en los seres vivos pueden formar con facilidad enlaces covalentes estables, el tipo de enlace que permite la construcción de moléculas tan importantes como las proteínas.

La gran diversidad y complejidad estructural de las moléculas orgánicas se debe a la capacidad de los átomos de carbono para formar cuatro enlaces covalentes simples, bien entre átomos de carbono o bien con otros elementos. Las moléculas orgánicas que contienen muchos átomos de carbono son capaces de adquirir formas complicadas, como estructuras lineales alargadas o cadenas ramificadas y anillos.

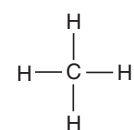
Grupos funcionales de las biomoléculas orgánicas

Se puede considerar que la mayoría de las biomoléculas deriva de la clase más simple de moléculas orgánicas, los **hidrocarburos**. Éstos (fig. 1.2) son moléculas que contienen carbono e hidrógeno y son **hidrófobas**, es decir, insolubles en agua. Todas las demás moléculas orgánicas se forman mediante la unión de otros átomos o grupos de átomos al esqueleto hidrocarbonado. Las propiedades químicas de las moléculas así construidas vienen determinadas por ciertos conjuntos específicos de átomos, denominados **grupos funcionales** (cuadro 1.1). Por ejemplo, los alcoholes se producen cuando los átomos de hidrógeno son reemplazados por grupos hidroxilo ($-\text{OH}$). Así, el metano (CH_4), un componente del gas natural, puede convertirse en metanol (CH_3OH), un líquido tóxico que se utiliza como disolvente en muchos procesos industriales.

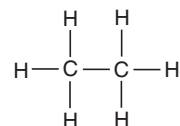
La mayoría de las biomoléculas contiene más de un grupo funcional. Por ejemplo, muchos azúcares tienen numerosos grupos hidroxilo y un grupo aldehído. Los aminoácidos, que son los elementos fundamentales de las proteínas, tienen un grupo amino y un grupo carboxilo. Las distintas propiedades químicas de cada grupo funcional contribuyen al comportamiento de las moléculas que lo contienen.

Clases principales de biomoléculas pequeñas

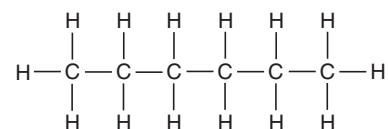
Muchos de los compuestos orgánicos que se encuentran en las células son relativamente pequeños, con pesos moleculares inferiores a 1 000 daltons (Da). (Un dalton, o unidad de masa atómica, equivale a $1/12$ de la masa de un átomo de ^{12}C .) Las células contienen cuatro familias de moléculas pequeñas: aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos y nucleótidos (cuadro 1.2). Los miembros de cada grupo desempeñan



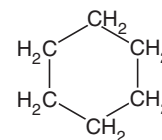
Metano



Etano



Hexano



Ciclohexano

FIGURA 1.2
Fórmulas estructurales de cuantiosos hidrocarburos

CUADRO 1.1 Grupos funcionales importantes de las biomoléculas

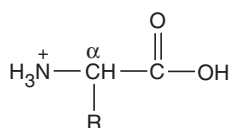
Nombre de la familia	Estructura del grupo	Nombre del grupo	Significado
Alcohol	$\text{R}-\text{OH}$	Hidroxilo	Polar (y por lo tanto hidrosoluble), forma enlaces de hidrógeno
Aldehído	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	Carbonilo	Polar, se encuentra en algunos azúcares
Cetona	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	Carbonilo	Polar, se encuentra en algunos azúcares
Ácido	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Carboxilo	Débilmente ácido, porta una carga negativa cuando dona un protón
Amina	$\text{R}-\text{NH}_2$	Amino	Débilmente básico, porta una carga positiva cuando acepta un protón
Amida	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amido	Polar, pero no tiene carga
Tiol	$\text{R}-\text{SH}$	Tiol	Fácilmente oxidable; puede formar enlaces $-\text{S}-\text{S}-$ (disulfuro)
Éster	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \end{array}$	Éster	Se encuentra en determinadas moléculas lipídicas
Alqueno	$\text{RCH}=\text{CHR}'$	Doble enlace	Componente estructural importante de muchas biomoléculas; p. ej., se encuentra en moléculas lipídicas

CUADRO 1.2 Clases principales de biomoléculas

Molécula pequeña	Polímero	Funciones generales
Aminoácidos	Proteínas	Catálisis y elementos estructurales
Azúcares	Carbohidratos	Fuentes energéticas y elementos estructurales
Ácidos grasos	N.A.	Fuentes energéticas y elementos estructurales de las moléculas lipídicas complejas
Nucleótidos	DNA	Información genética
	RNA	Síntesis de proteínas

varias funciones. En primer lugar, se utilizan en la síntesis de moléculas más grandes, muchas de las cuales son polímeros. Por ejemplo, las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos son polímeros formados, respectivamente, por aminoácidos, monosacáridos y nucleótidos. Los ácidos grasos forman parte de varias clases de lípidos (moléculas insolubles en agua).

En segundo lugar, algunas moléculas tienen funciones biológicas especiales. Por ejemplo, el nucleótido trifosfato de adenosina (ATP) opera como reserva celular de energía química. Por último, muchas moléculas orgánicas pequeñas participan en rutas bioquímicas complejas. A continuación se describen ejemplos de cada clase.

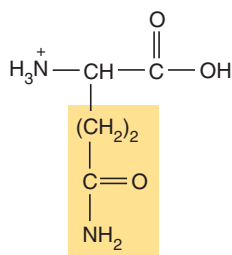
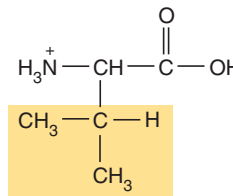
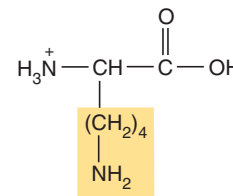
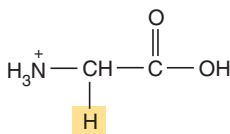
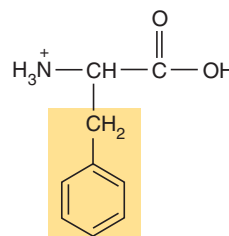
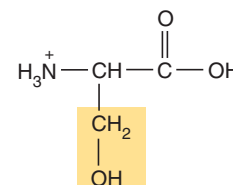
**FIGURA 1.3****Fórmula general para aminoácidos- α**

En 19 de los 20 aminoácidos estándar, el carbono α se une con un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R.

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS Hay cientos de **aminoácidos** naturales, cada uno de los cuales contiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Los aminoácidos se clasifican como α , β o γ , de acuerdo con la posición del grupo amino respecto al grupo carboxilo. En los aminoácidos α , la clase más frecuente, el grupo amino está unido al átomo de carbono (carbono α) adyacente al grupo carboxilo (fig. 1.3). En los aminoácidos β y γ , el grupo amino está unido a los carbonos segundo y tercero, respectivamente, a partir del grupo carboxilo. Otro grupo químico, denominado cadena lateral o grupo R, se une también al carbono α . Una vez incorporados a las proteínas, las propiedades químicas de cada aminoácido vienen determinadas en gran medida por las propiedades de su cadena lateral. Por ejemplo, algunas cadenas laterales son hidrófobas (p. ej., baja solubilidad en el agua), mientras que otras son **hidrófilas** (p. ej., se disuelven con facilidad en agua). La figura 1.4 presenta varios ejemplos de aminoácidos α .

FIGURA 1.4**Fórmulas estructurales de numerosos aminoácidos α**

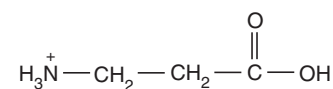
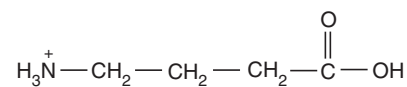
Un grupo R (destacado en amarillo) en la estructura de un aminoácido puede ser un átomo de hidrógeno (p. ej., en la glicina), un grupo hidrocarbonado (p. ej., el grupo isopropilo en la valina) o un derivado del anterior (p. ej., el grupo hidroximetilo en la serina).

**Glutamina****Valina****Lisina****Glicina****Fenilalanina****Serina**

Existen 20 aminoácidos α estándar en las proteínas. Algunos de ellos tienen funciones únicas en los seres vivos. Por ejemplo, la glicina y el ácido glutámico actúan en los animales como **neurotransmisores**, moléculas señalizadoras liberadas por las células nerviosas. Las proteínas contienen también aminoácidos no estándar, que son versiones modificadas de los aminoácidos convencionales. La estructura y la función de las proteínas se alteran con frecuencia por la modificación de determinados residuos aminoácidos mediante fosforilación, hidroxilación u otros cambios químicos. (El término “residuo” se refiere a una biomolécula pequeña que se incorpora a una macromolécula, p. ej., los residuos de aminoácidos en una proteína.) En el caso del colágeno, la proteína mayoritaria del tejido conjuntivo, un porcentaje elevado de los residuos de prolina está hidroxilado. Muchos de los aminoácidos naturales no son aminoácidos α . Entre los ejemplos más notables se encuentran la β -alanina, precursor de la vitamina ácido pantoténico, y el ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor que se encuentra en el cerebro (fig. 1.5).

Las moléculas de aminoácido se utilizan principalmente para la síntesis de polímeros largos y complejos denominados **polipéptidos**. Las moléculas cortas, con una longitud inferior a 50 aminoácidos, se denominan **péptidos** u **oligopéptidos**. Las **proteínas** están formadas por uno o más polipéptidos. Éstos desempeñan una gran variedad de funciones en los seres vivos. Entre los ejemplos se encuentran las proteínas transportadoras, las proteínas estructurales y las enzimas (proteínas catalíticas).

Los aminoácidos individuales forman péptidos (fig. 1.6) y polipéptidos al unirse mediante **enlaces peptídicos**. Estos enlaces amida resultan de una sustitución nucleofílica en que el nitrógeno del grupo amino de un aminoácido ataca al grupo carboxilo de otro a través de su carbono carbonílico. La estructura tridimensional final de los polipéptidos, y por lo tanto su función biológica, se debe en gran medida a las interacciones entre los grupos R (fig. 1.7).

 β -Alanina

GABA

FIGURA 1.5

Ejemplos seleccionados de aminoácidos naturales que no son α -aminoácidos: β -alanina y ácido γ -aminobutírico (GABA)

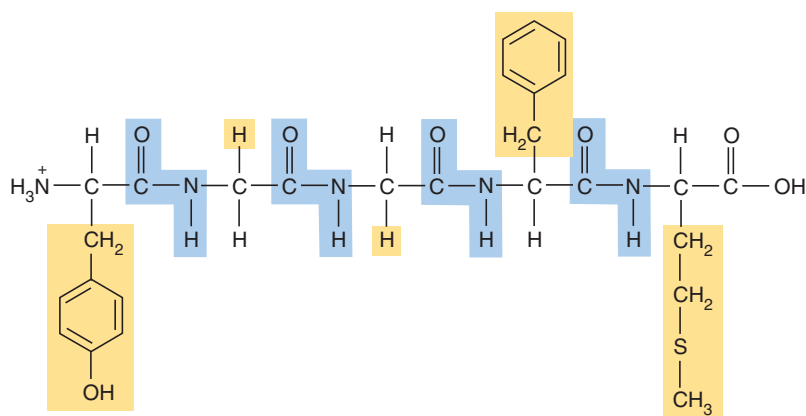
PROBLEMA 1.1

Los seres vivos generan una enorme cantidad de biopolímeros distintos al ensamblar monómeros según secuencias específicas. Un conjunto de tripéptidos, formado cada uno por tres residuos de aminoácidos, contiene sólo dos tipos distintos de aminoácidos: A y B. ¿Cuántos tripéptidos son posibles en este conjunto?

Solución

El número de tripéptidos posibles se obtiene con la fórmula X^n , donde X es el número de aminoácidos constituyentes, y n es la longitud del péptido.

Si se sustituyen los valores en la fórmula, se obtiene $2^3 = 8$. Los ocho tripéptidos son los siguientes: AAA, AAB, ABA, BAA, ABB, BAB, BBA Y BBB. ■

**FIGURA 1.6**

Estructura de la met-enkefalina, un pentapéptido

La met-enkefalina pertenece a una clase de moléculas que poseen actividad de tipo opiácea. La met-enkefalina se encuentra en el cerebro e inhibe la percepción del dolor. (Los enlaces peptídicos están sombreados en color azul. Los grupos R están destacados en color amarillo.)

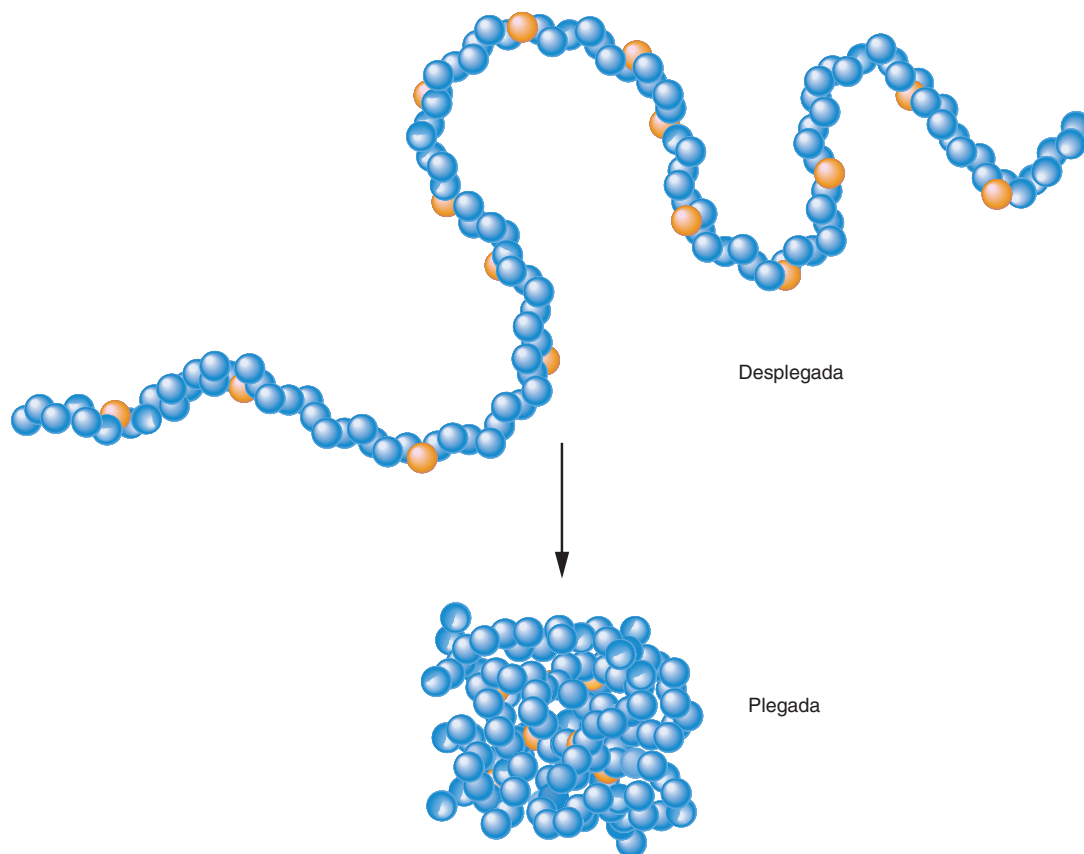


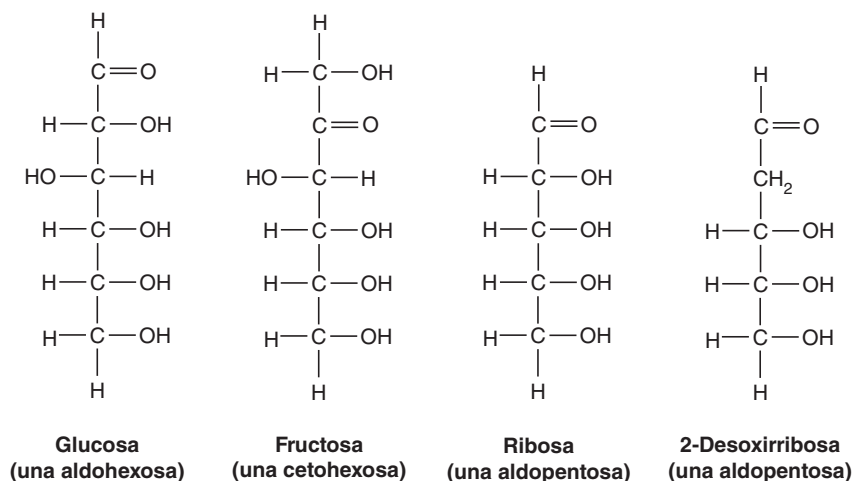
FIGURA 1.7
Estructura polipeptídica

Al adquirir un polipéptido su estructura tridimensional característica, al menos el 50% de los grupos R más hidrófobos (esferas amarillas) quedan escondidos en el interior, alejados del agua. Los grupos hidrófilos se encuentran generalmente en la superficie.

AZÚCARES Y CARBOHIDRATOS Los **azúcares**, los carbohidratos más pequeños, contienen grupos funcionales alcohol y carbonilo. Se describen normalmente según el número de carbonos y el tipo de grupo carbonilo que contienen. Los azúcares que poseen un grupo aldehído se denominan *aldosas* y aquellos que poseen un grupo cetona se denominan *cetosas*. Por ejemplo, el azúcar de seis carbonos denominado glucosa (una fuente de energía importante para la mayoría de seres vivos) es una aldohexosa; la fructosa (azúcar de las frutas) es una cetohehexosa (fig. 1.8).

Los azúcares son las unidades básicas de los carbohidratos, las moléculas orgánicas más abundantes de la naturaleza. Los carbohidratos van desde los azúcares sencillos o **monosacáridos**, como la glucosa y la fructosa, hasta los **polisacáridos**, polímeros que contienen miles de unidades azúcar. Entre estos últimos se encuentran el almidón y la celulosa de las plantas y el glucógeno de los animales. Los carbohidratos desempeñan funciones muy diversas en los seres vivos. Determinados azúcares almacenan cantidades importantes de energía. La glucosa es la principal fuente de energía de tipo carbohidrato en animales y plantas. Muchas plantas utilizan la sacarosa para transportar eficazmente energía a través de sus tejidos. Otros carbohidratos actúan como materiales estructurales. La celulosa es el principal componente estructural de la madera y ciertas fibras vegetales. La quitina, otro tipo de polisacárido, se encuentra en el exoesqueleto de los insectos y los crustáceos.

Algunas biomoléculas incluyen carbohidratos entre sus componentes. Los nucleótidos, las subunidades estructurales de los ácidos nucleicos, contienen ribosa o desoxirribosa. Determinadas proteínas contienen también carbohidratos. Las glu-

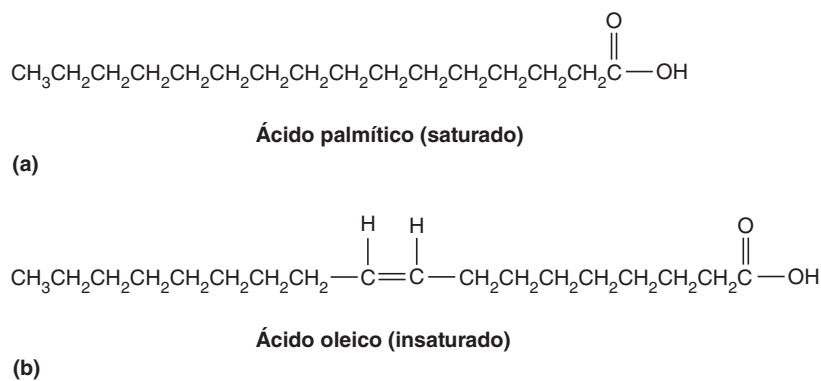
**FIGURA 1.8****Ejemplos de algunos monosacáridos con importancia biológica**

La glucosa y la fructosa son fuentes importantes de energía en los animales y en las plantas. La ribosa y la desoxirribosa son componentes de los ácidos nucleicos. Estos monosacáridos se encuentran en la naturaleza en forma de estructuras anulares.

coproteínas y glucolípidos se encuentran en la superficie externa de las membranas celulares de los organismos multicelulares, donde desempeñan funciones cruciales en las interacciones entre células.

ÁCIDOS GRASOS Los **ácidos grasos** son ácidos monocarboxílicos que en general contienen un número par de átomos de carbono. Los ácidos grasos están representados por la fórmula química $R-COOH$, en la que R es un grupo alquilo que contiene átomos de carbono e hidrógeno. Existen dos tipos de ácidos grasos: los ácidos grasos **saturados**, que no contienen enlaces dobles carbono-carbono, y aquellos ácidos grasos **insaturados**, que poseen uno o varios enlaces de este tipo (fig. 1.9). En condiciones fisiológicas el grupo carboxilo de los ácidos grasos se encuentra en el estado ionizado, $R-COO^-$. Por ejemplo, el ácido graso saturado de 16 carbonos, denominado ácido palmítico, se encuentra como palmitato, $CH_3(CH_2)_{14}COO^-$. Aunque el grupo carboxilo cargado tiene afinidad por el agua, las largas cadenas hidrocarbonadas apolares convierten a la mayoría de ácidos grasos en insolubles en agua.

Los ácidos grasos se encuentran raramente como moléculas independientes (libres) en los seres vivos. La mayor parte se encuentra integrada en la estructura de varias clases de moléculas **lipídicas** (fig. 1.10). Los lípidos son un grupo heterogéneo de sustancias miscibles en disolventes orgánicos, como el cloroformo o la acetona, e insolubles en agua. Por ejemplo, los triacilgliceroles (grasas y aceites) son ésteres que contienen glicerol (un alcohol de tres carbonos con tres grupos hidroxilo) y tres ácidos grasos. Determinadas moléculas de lípidos semejantes a los triacilgliceroles, que se denominan fosfoglicéridos, contienen dos ácidos grasos. En estas moléculas el tercer grupo hidroxilo del glicerol está esterificado con un grupo fosfato, el cual a su vez se une a pequeños compuestos polares como la colina. Los fosfoglicéridos son componentes estructurales muy importantes de las membranas celulares.

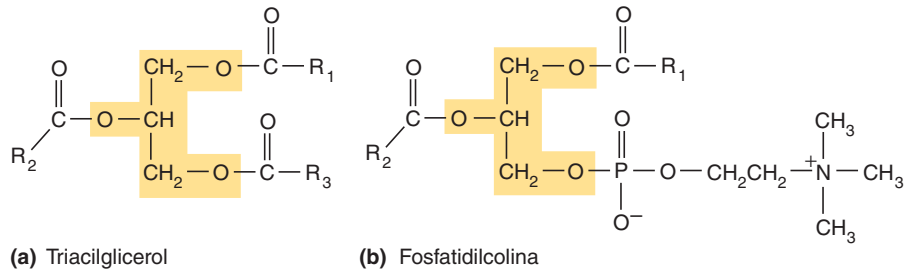
**FIGURA 1.9****Estructura de los ácidos grasos**

(a) Ácido graso saturado. (b) Ácido graso insaturado.

FIGURA 1.10

Moléculas lipídicas que contienen ácidos grasos

(a) Triacilglicerol. (b) Fosfatidilcolina, una clase de fosfoglicérido.



NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Cada **nucleótido** contiene tres componentes: un azúcar de cinco carbonos (ribosa o desoxirribosa), una base nitrogenada y uno o varios grupos fosfato (fig. 1.11). Las bases de los nucleótidos son anillos aromáticos heterocíclicos con varios sustituyentes. Hay dos clases de bases: las purinas bicíclicas y las pirimidinas monocíclicas (fig. 1.12).

Los nucleótidos participan en una gran variedad de reacciones de biosíntesis y de obtención de energía. Por ejemplo, una proporción sustancial de la energía que se obtiene de las moléculas de los alimentos se utiliza para formar los enlaces fosfato

FIGURA 1.11

Estructura de los nucleótidos

Cada nucleótido contiene una base nitrogenada (en este caso, adenina), un azúcar pentosa (ribosa) y uno o varios fosfatos. Este nucleótido es el trifosfato de adenosina.

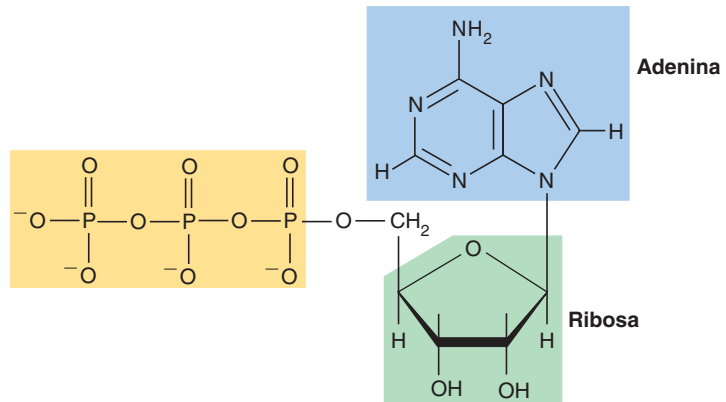
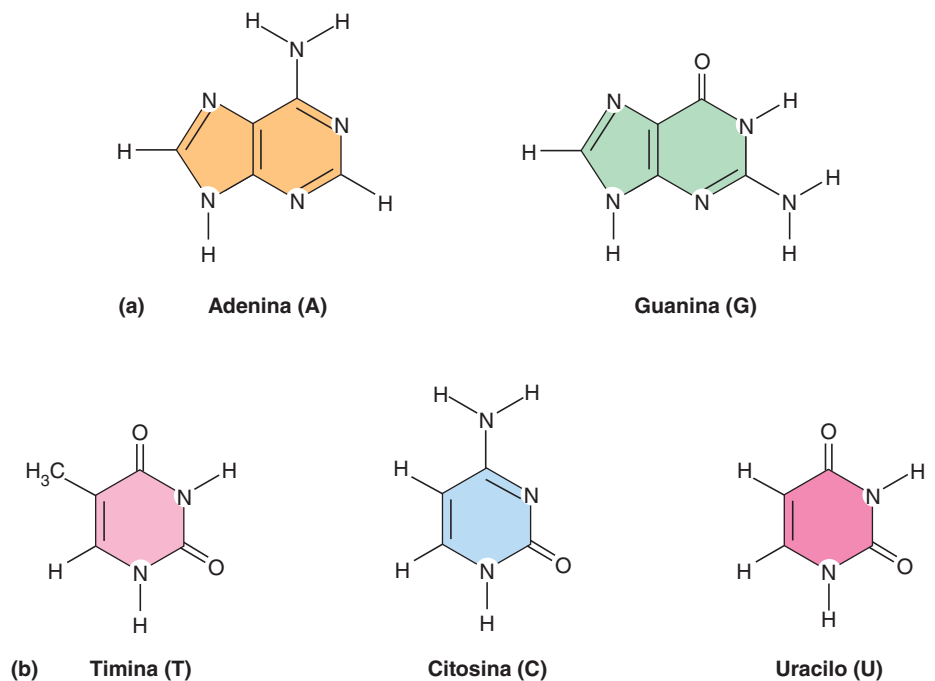


FIGURA 1.12

Bases nitrogenadas

(a) Purinas. (b) Pirimidinas.



de alta energía del trifosfato de adenosina (ATP). Esta energía se libera cuando se hidrolizan los enlaces fosfoanhídrido. Los nucleótidos también tienen una función importante como subunidades estructurales de los ácidos nucleicos. En una molécula de **ácido nucleico**, un gran número de nucleótidos (desde centenares hasta millones) se une mediante enlaces fosfodiéster para formar largas cadenas de polinucleótidos. Hay dos clases de ácidos nucleicos: el DNA y el RNA.

DNA. El DNA (ácido desoxirribonucleico) es el sitio de almacenamiento de la información genética. Su estructura consta de dos cadenas polinucleotídicas antiparalelas que se arrollan entre sí para formar una doble hélice dextrógira (fig. 1.13). Además de la desoxirribosa y el fosfato, el DNA contiene cuatro clases de bases nitrogenadas: las **purinas** adenina y guanina y las **pirimidinas** timina y citosina. La doble hélice se forma por la unión de dos bases complementarias mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Un enlace de hidrógeno es una fuerza de atracción entre el hidrógeno polarizado de un grupo molecular y átomos electronegativos de oxígeno o nitrógeno presentes en grupos moleculares próximos.

Todo el conjunto de secuencias de bases del DNA de un organismo constituye su genoma. El DNA consiste en secuencias codificantes y no codificantes. Las secuencias codificantes, llamadas genes, especifican la estructura de los productos génicos funcionales, como los polipéptidos y las moléculas de RNA. Algunas secuencias no codificantes tienen funciones reguladoras (p. ej., controlan la síntesis de ciertas proteínas), pero aún se desconocen las funciones de otras.

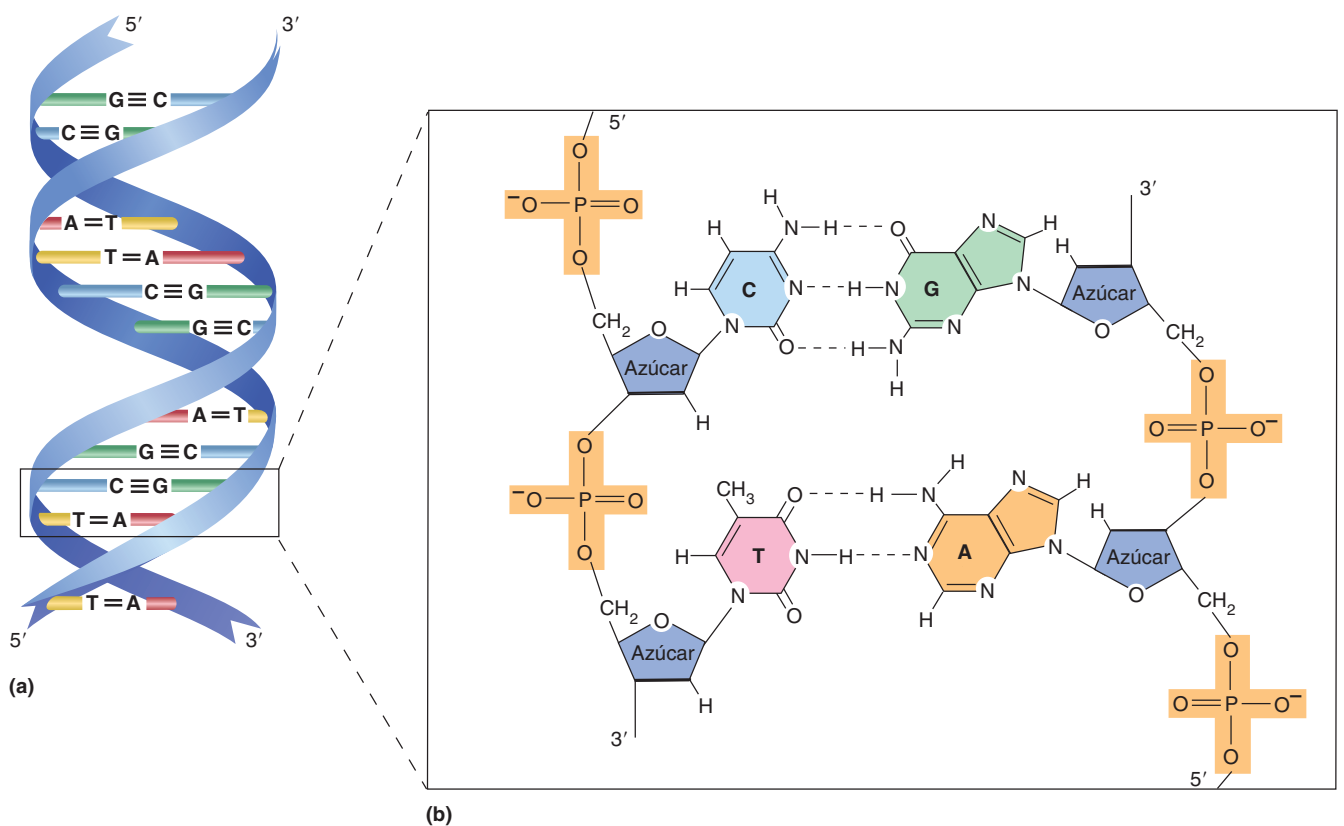


FIGURA 1.13
DNA

(a) Vista esquemática del DNA. Los esqueletos de azúcar-fosfato de la doble hélice están representados por cintas coloreadas. Las bases unidas al azúcar desoxirribosa están en el interior de la hélice. (b) Vista ampliada de dos pares de bases. Obsérvese que las dos cadenas de DNA van en direcciones opuestas definidas por los grupos 5' y 3' de la desoxirribosa. Las bases en las cadenas opuestas se aparean mediante enlaces de hidrógeno. La citosina siempre se aparea con la guanina y la timina siempre se aparea con la adenina.

CONCEPTOS CLAVE



- La mayoría de las moléculas de los seres vivos son orgánicas. Las propiedades químicas de las moléculas orgánicas están determinadas por las disposiciones específicas de los átomos, que se denominan grupos funcionales.
- Las células contienen cuatro familias de moléculas pequeñas: aminoácidos, azúcares, ácidos grasos y nucleótidos.
- Las proteínas, los polisacáridos y los ácidos nucleicos son biopolímeros formados por aminoácidos, azúcares y nucleótidos, respectivamente.

RNA. El ácido ribonucleico es un polinucleótido que se diferencia del DNA en que contiene el azúcar ribosa en lugar de desoxirribosa, y la base uracilo en lugar de timina. En el RNA, como en el DNA, los nucleótidos están unidos por enlaces fosfodiéster. A diferencia de la doble hélice del DNA, el RNA es de cadena sencilla en general. Las moléculas de RNA se pliegan en estructuras tridimensionales complejas creadas por regiones de unión de bases complementarias. Cuando la doble cadena del DNA se desenrolla, una de las cadenas puede servir como plantilla. Las moléculas de RNA se sintetizan mediante el proceso de **transcripción**. La unión de pares de bases complementarias especifica la secuencia de bases nucleotídicas de la molécula de RNA. Existen tres tipos principales de RNA: el RNA mensajero (mRNA), el RNA ribosómico (rRNA) y el RNA de transferencia (tRNA). Cada secuencia o molécula individual de mRNA posee la información que codifica directamente la secuencia de aminoácidos de un polipéptido específico. Los ribosomas, que son estructuras supramoleculares grandes y complejas formadas por rRNA y proteínas, convierten la secuencia de bases del mRNA en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido. Las moléculas de RNA de transferencia actúan como adaptadores durante la síntesis de proteínas.

En los últimos años se han descubierto numerosas moléculas de RNA que no intervienen directamente en la síntesis de proteínas. Estas moléculas de *RNA no codificadoras* (ncRNA) participan en una gran variedad de procesos celulares. Entre otros ejemplos se incluyen el RNA interferente pequeño (siRNA), microRNA (miRNA), RNA nuclear pequeño (snRNA) y RNA nucleolar pequeño (snoRNA). Los RNA interferentes pequeños son componentes esenciales del proceso de *interferencia del RNA*, un mecanismo de defensa antiviral. Los microRNA sincronizan la síntesis de mRNA, y los RNA nucleares pequeños facilitan el proceso mediante el cual las moléculas precursoras de mRNA se transforman en funcionales. Los RNA nucleolares pequeños ayudan a la maduración del rRNA durante la formación de los ribosomas.

Expresión génica. La **expresión génica** controla cuándo y cómo se accede a la información codificada en un gen. El proceso se inicia con la transcripción, el mecanismo por el que la secuencia de bases de un determinado segmento de DNA se utiliza como molde para sintetizar un producto génico. Los **factores de transcripción** son un tipo de proteínas que regula la expresión de los genes codificadores de proteínas, para lo cual se unen a secuencias específicas de DNA llamadas **elementos de respuesta**. Los factores de transcripción se sintetizan, se regulan o ambos como respuesta a un mecanismo de flujo de información iniciado por una molécula de señalización (p. ej., insulina, una proteína que regula varios procesos metabólicos) o un factor abiótico, como la luz.

1.3 ¿ES LA CÉLULA VIVA UNA FÁBRICA DE PRODUCTOS QUÍMICOS?

Incluso las células más simples tienen una capacidad bioquímica tan notable que a menudo se han considerado como fábricas de productos químicos. Igual que nuestras fábricas, los organismos adquieren de su entorno materias primas, energía e información. Manufacturan componentes y devuelven al entorno productos de desecho y calor. Para que esta analogía fuera completa, sin embargo, las fábricas no sólo tendrían que manufacturar y reparar todos sus componentes estructurales y funcionales, sino también construir todas las máquinas que los generan y clonarse a sí mismas, es decir, producir nuevas fábricas. Se ha creado el término **autopoyesis** para describir estas propiedades tan notables de los seres vivos. Cada organismo se considera así un sistema autopoyético, es decir, una entidad autónoma, autoorganizada y autosustentable. La vida surge de una red autorregulada de miles de reacciones bioquímicas.

El flujo constante de energía y nutrientes a través de los organismos y las propiedades funcionales de miles de biomoléculas catalíticas (biocatalizadores) llamados enzimas hacen posible el metabolismo. Las funciones primarias de este proceso son: (1) la adquisición y utilización de energía, (2) la síntesis de moléculas necesarias para

mantener la estructura y el funcionamiento de las células (p. ej., proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos), (3) el crecimiento y desarrollo y (4) la eliminación de los productos de desecho. Los procesos metabólicos requieren cantidades significativas de energía útil. Esta sección comienza con una revisión de las principales clases de reacciones químicas y las características esenciales de las estrategias biológicas para obtener energía. Más adelante se describen los procesos metabólicos y los mecanismos que permiten a los seres vivos mantener sistemas ordenados.

Reacciones bioquímicas

A primera vista, las miles de reacciones que tienen lugar en las células, producen una impresión de gran complejidad. Sin embargo, algunas características del metabolismo permiten simplificar en gran medida esta percepción:

1. Aunque el número de reacciones es muy grande, la variedad de éstas es relativamente pequeña.
2. Las reacciones bioquímicas tienen mecanismos sencillos propios de las reacciones orgánicas.
3. Son relativamente pocas las reacciones que tienen una importancia central en bioquímica (p. ej., aquellas que se utilizan para producir energía, así como sintetizar y degradar los principales componentes celulares).

Entre las clases de reacción más comunes en los procesos bioquímicos se encuentran la sustitución nucleofílica, la eliminación, la adición, la isomerización y la oxidación-reducción.

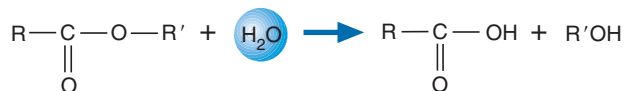
REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA En las reacciones de **sustitución nucleofílica**, como sugiere su nombre, se sustituye un átomo o grupo por otro:



En la reacción general mostrada, la especie atacante (A) se denomina **nucleófilo** (“amante del núcleo”). Los nucleófilos son aniones (átomos o grupos con carga negativa) o especies neutras que poseen pares electrónicos no enlazantes. Los **electrófilos** (“amantes de los electrones”) son deficitarios en densidad electrónica y, por lo tanto, son atacados con facilidad por un nucleófilo. Al formarse un enlace nuevo entre A y B, se rompe el existente entre B y X. El nucleófilo que sale (en este caso X), denominado **grupo saliente**, lo hace con su par de electrones.

Un ejemplo importante de sustitución nucleofílica es la reacción de la glucosa con el ATP (fig. 1.14). En esta reacción, que es el primer paso en la utilización de la glucosa como fuente de energía, el oxígeno del grupo hidroxilo del carbono 6 de la glucosa es el nucleófilo y el átomo de fósforo es el electrófilo. El grupo saliente es el difosfato de adenosina.

Las reacciones de **hidrólisis** son eventos de sustitución nucleofílica en los que el oxígeno de una molécula de agua actúa como nucleófilo. El electrófilo suele ser el carbono del grupo carbonilo de un éster, de una amida o de un anhídrido. (Un **anhídrido** es una molécula que contiene dos grupos carbonilo unidos por un átomo de oxígeno.)



La digestión de muchos nutrientes implica reacciones de hidrólisis. Por ejemplo, las proteínas se degradan en el estómago en una reacción catalizada en condiciones ácidas. Otro ejemplo importante es la rotura de enlaces fosfato del ATP (fig. 1.15). La energía que se obtiene de esta reacción se utiliza para impulsar muchos procesos celulares.

FIGURA 1.14

Ejemplo de sustitución nucleofílica

En la reacción de la glucosa con el ATP, el oxígeno del hidroxilo de la glucosa es el nucleófilo. El átomo de fósforo (el electrófilo) es polarizado por el oxígeno enlazado, de forma que porta una carga positiva parcial. Al producirse la reacción, el par de electrones sin compartir del CH₂OH del azúcar ataca al fósforo, dando lugar a la expulsión del ADP, el grupo saliente.

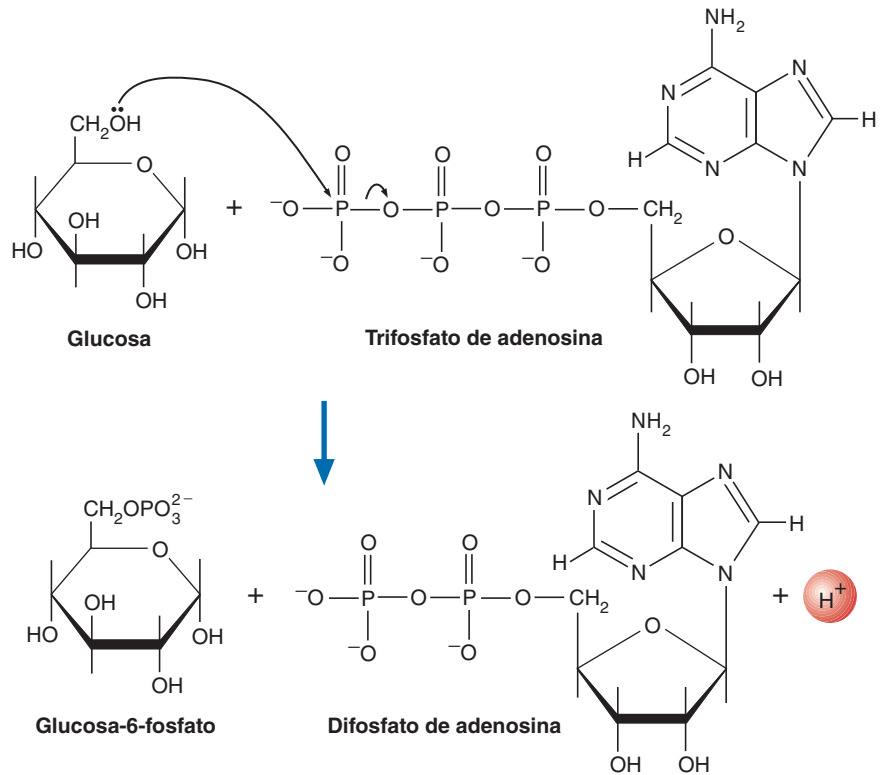
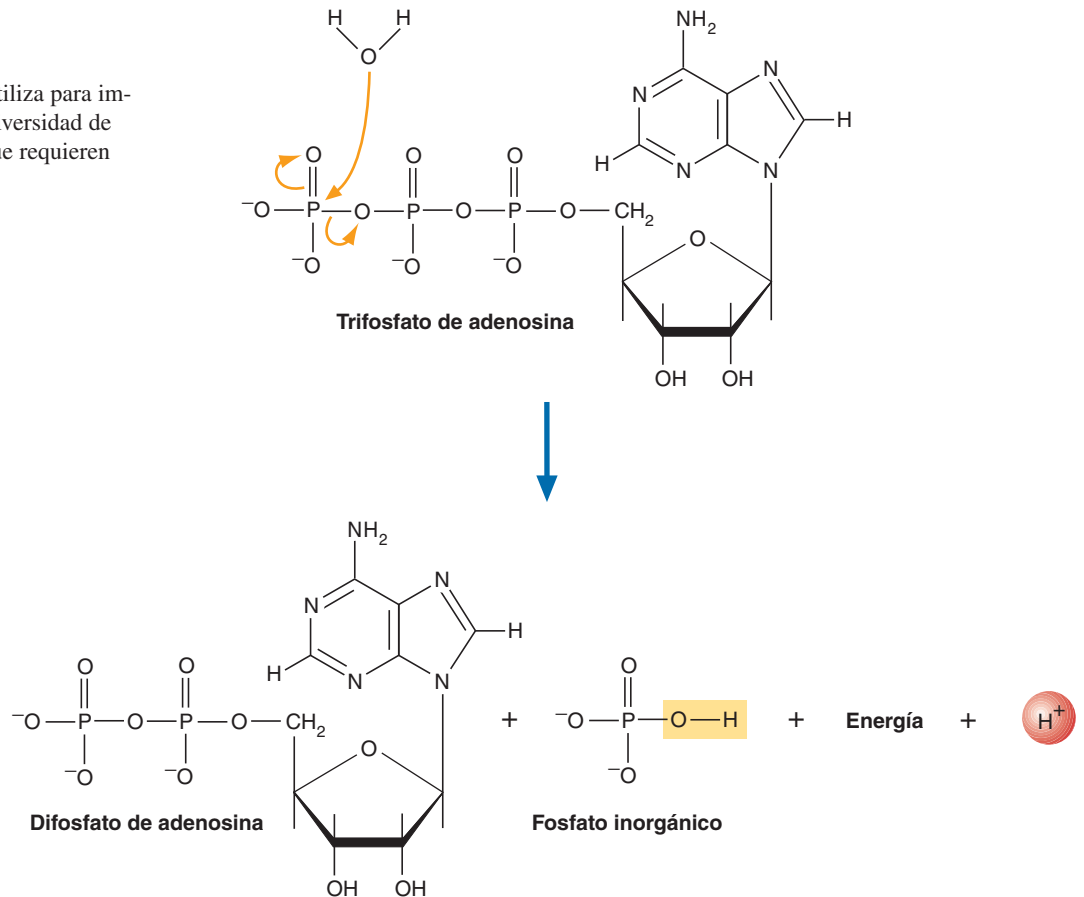


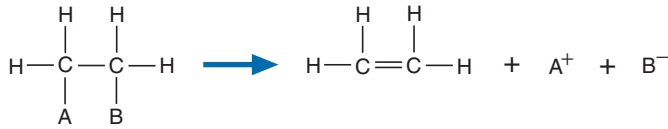
FIGURA 1.15

Reacción de hidrólisis

La hidrólisis del ATP se utiliza para impulsar una sorprendente diversidad de reacciones bioquímicas que requieren energía.

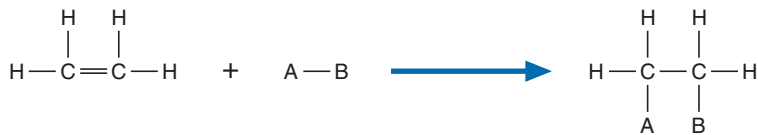


REACCIONES DE ELIMINACIÓN En las **reacciones de eliminación** se forma un doble enlace cuando se eliminan átomos de una molécula.



Una reacción frecuente que afecta a las moléculas con grupos funcionales de alcohol es la eliminación de agua (H_2O). Un ejemplo destacado es la deshidratación del 2-fosfoglicerato, un paso importante en el metabolismo de los carbohidratos (fig. 1.16). Otros productos de las reacciones de eliminación son el amoníaco (NH_3), las aminas (RNH_2) y los alcoholes (ROH).

REACCIONES DE ADICIÓN En las **reacciones de adición** se combinan dos moléculas para formar un solo producto.



La **hidratación** es una de las reacciones de adición más comunes. Cuando se añade agua a un alqueno se produce un alcohol. Un ejemplo bien estudiado es la hidratación del intermediario metabólico fumarato para formar malato (fig. 1.17).

REACCIONES DE ISOMERIZACIÓN En las reacciones de **isomerización** los átomos o los grupos experimentan cambios intramoleculares. Una de las isomerizaciones bioquímicas más comunes es la conversión recíproca entre aldosas y cetosas (fig. 1.18).

REACCIONES DE OXIDACIÓN-REDUCCIÓN Las **reacciones de oxidación-reducción** (también denominadas reacciones **redox**) ocurren cuando hay una transferencia de electrones desde un donador (denominado **agente reductor**) a un aceptor (denominado **agente oxidante**). Cuando los agentes reductores ceden electrones quedan **oxidados**. Al aceptar electrones, los agentes oxidantes quedan **reducidos**. Los dos procesos suceden forzosamente de forma simultánea.

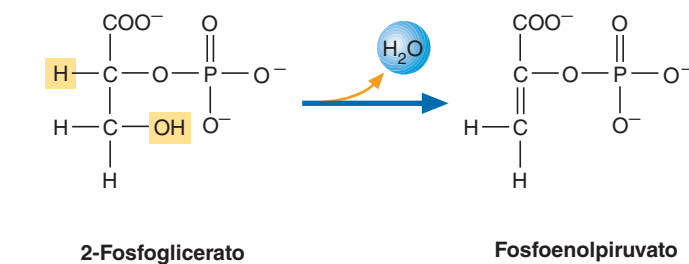


FIGURA 1.16

Reacción de eliminación

Cuando se deshidrata el 2-fosfoglicerato se forma un doble enlace.

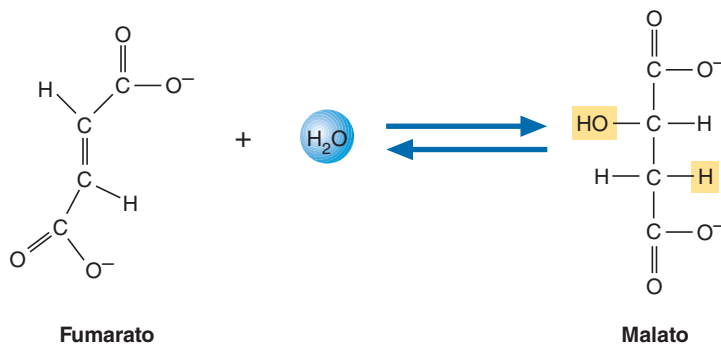


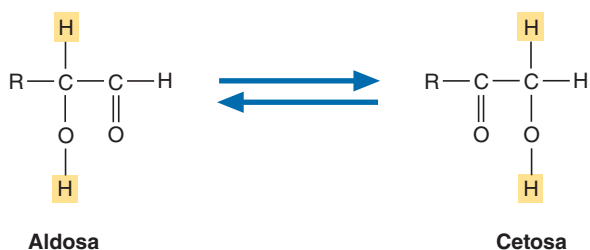
FIGURA 1.17

Reacción de adición

Cuando se añade agua a una molécula que contiene un doble enlace, como el fumarato, se produce un alcohol.

FIGURA 1.18**Reacción de isomerización**

Una clase de reacción bioquímica que se observa con frecuencia es la interconversión reversible de los isómeros de aldosa y cetosa.



No siempre es fácil determinar si las biomoléculas han ganado o perdido electrones. Sin embargo, pueden utilizarse dos reglas sencillas para averiguar si una molécula se ha oxidado o reducido:

1. Se produce una oxidación cuando un átomo de carbono gana oxígeno o pierde hidrógeno:



2. Se produce una reducción cuando un átomo de carbono pierde oxígeno o gana hidrógeno:

**CONCEPTO CLAVE**

Las clases de reacciones más comunes que se encuentran en los procesos bioquímicos son la sustitución nucleofílica, la eliminación, la adición, la isomerización y la oxidación-reducción.

En las reacciones redox biológicas, los electrones se transfieren a aceptores como el nucleótido NAD^+/NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina en forma oxidada/reducida).

Energía

La **energía** se define como la capacidad para realizar un trabajo, es decir, mover materia. A diferencia de nuestras máquinas, que transforman y utilizan la energía en condiciones inhóspitas en cuanto a temperatura, presión y corriente eléctrica, las frágiles máquinas moleculares de los seres vivos deben operar en condiciones mucho más sutiles. Las células generan la mayoría de su energía mediante reacciones redox en las que se transfieren electrones desde una molécula oxidable hasta una molécula con déficit electrónico. En estas reacciones, los electrones se eliminan o añaden con frecuencia en forma de átomos de hidrógeno ($\text{H}\cdot$) o iones hidruro (H^-). Cuanto más reducida está una molécula (es decir, cuantos más átomos de hidrógeno posee), más energía contiene. Por ejemplo, los ácidos grasos contienen en proporción más átomos de hidrógeno que los azúcares y por tanto producen más energía durante su oxidación. Cuando se oxidan los ácidos grasos y los azúcares, sus átomos de hidrógeno se incorporan a las coenzimas redox FAD (dinucleótido de flavina y adenina) o NAD^+ , respectivamente. (Las coenzimas son moléculas pequeñas que operan junto con algunas enzimas y sirven como transportadores de grupos moleculares pequeños o, en este caso, electrones.) Los productos reducidos de este proceso (FADH_2 o NADH , respectivamente) transfieren posteriormente sus electrones a otro aceptor.

Siempre que se transfiere un electrón se libera energía. Las células poseen mecanismos complejos para explotar este fenómeno, de tal forma que parte de la energía liberada pueda ser aprovechada para las necesidades celulares. La característica más destacada de la obtención de energía en la mayoría de las células es la de un flujo electrónico a través de moléculas transportadoras conectadas e inmersas en una membrana. Mediante un proceso regulado, se libera energía y se transfieren electrones entre las moléculas transportadoras. Algunas de estas reacciones redox disipan suficiente energía para promover la síntesis de ATP , la molécula que suministra energía de forma directa para mantener organizadas las funciones y estructuras celulares.

A pesar de sus numerosas semejanzas, los distintos grupos de seres vivos difieren en sus estrategias para adquirir energía del entorno. Los **autótrofos** transforman la energía del sol (**fotosíntesis**) o de algunos compuestos químicos (**quimiosíntesis**) para crear enlaces químicos; se les denomina, respectivamente, **fotoautótrofos** y **quimioautótrofos**. Los **heterótrofos** obtienen energía degradando moléculas de alimento previamente formadas por otros organismos. Los **quimioheterótrofos** utilizan las moléculas de los alimentos como única fuente de energía. Algunos organismos procariotas y un pequeño número de vegetales (p. ej., *Sarracenia alata*, que captura y digiere insectos) son **fotoheterótrofos**, es decir, utilizan como fuentes de energía tanto la luz solar como biomoléculas orgánicas.

La fuente principal de energía para la mayoría de seres vivos es el sol. Organismos fotosintéticos como plantas, determinadas procariotas y las algas, captan directamente energía lumínica y la utilizan para fijar dióxido de carbono (CO_2) en azúcares y otras biomoléculas. Las especies quimioautótrofas obtienen la energía necesaria para la fijación de CO_2 oxidando sustancias inorgánicas como sulfuro de hidrógeno (H_2S), nitrito (NO_2^-) o hidrógeno gaseoso (H_2). La biomasa producida en ambos tipos de procesos es consumida a su vez por heterótrofos que la usan como fuente de energía y de precursores estructurales. En cada paso, al reordenarse los enlaces moleculares, parte de la energía se captura y utiliza para sustentar las complejas estructuras y actividades del organismo. En última instancia toda la energía se desorganiza y se libera al entorno en forma de calor. Las rutas metabólicas que permiten a los seres vivos obtener y utilizar energía se describen brevemente en la siguiente sección. Después se revisan los mecanismos fundamentales mediante los cuales se mantiene el orden celular.

Generalidades del metabolismo

Son todas las reacciones catalizadas por enzimas de un ser vivo. Muchas de estas reacciones están organizadas en vías metabólicas (fig. 1.19), en las que una molécula inicial se va transformando de forma gradual en un producto que la célula utiliza para un fin específico. Por ejemplo, la glucólisis, la ruta generadora de energía que degrada al azúcar glucosa, está constituida por 10 reacciones químicas. Todos los procesos metabólicos de un organismo determinado conforman un vasto patrón reticular de reacciones bioquímicas interconectadas, reguladas de tal manera que se conserven los recursos y se optimice la energía. Existen tres clases de rutas bioquímicas: las metabólicas, las de transferencia de energía y las de transducción de señales.

VÍAS METABÓLICAS Existen dos tipos de vías metabólicas: las anabólicas y las catabólicas. En las **vías anabólicas** o biosintéticas, se producen moléculas complejas a partir de precursores más pequeños. Las unidades estructurales básicas (p. ej., los aminoácidos, los azúcares y los ácidos grasos), producidas por el organismo o adquiridas de los alimentos, se integran en moléculas más grandes y complejas. Dado que la biosíntesis aumenta el orden y la complejidad, las vías anabólicas requieren un aporte de energía. Entre los procesos anabólicos se incluyen la síntesis de polisacáridos y de proteínas, a partir de azúcares y aminoácidos, respectivamente. En las **vías catabólicas** moléculas grandes y complejas se degradan a productos más pequeños y sencillos. Algunas rutas catabólicas liberan energía útil. Una fracción de esta energía se captura y se utiliza para llevar a cabo reacciones anabólicas.

En la figura 1.20 se explica la relación entre los procesos anabólicos y catabólicos. Al degradarse las moléculas de los nutrientes, la energía y el poder reductor (los electrones de alta energía) se conservan en las moléculas de ATP y de NADH, respectivamente. Los procesos de biosíntesis utilizan metabolitos del catabolismo, así como ATP y NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido, una fuente de poder reductor) para generar estructuras y funciones complejas.

VÍAS DE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA Estas rutas capturan energía y la convierten en utilizable por los organismos para llevar a cabo procesos biomoleculares. Un ejemplo lo constituye la absorción de energía lumínica por las moléculas de clorofila y las reacciones redox subsiguientes, que liberan la energía química necesaria para sintetizar una molécula de azúcar.

CONCEPTO CLAVE



En los seres vivos la energía, la capacidad para mover la materia, normalmente se genera mediante reacciones redox.

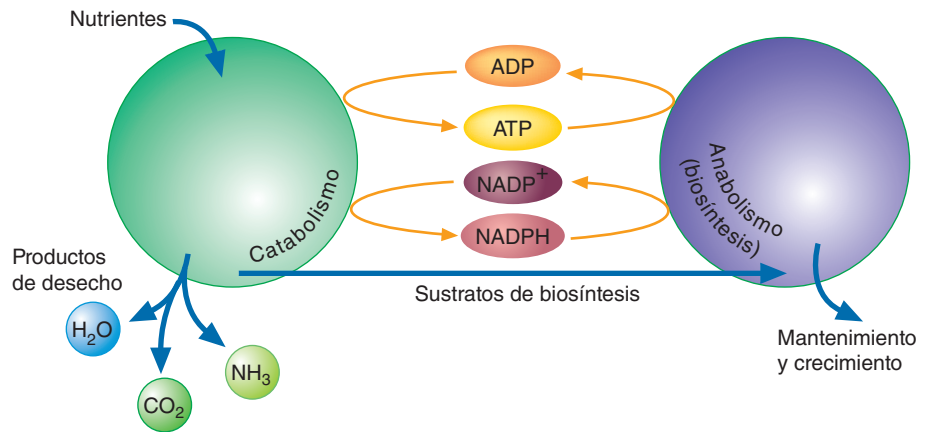


FIGURA 1.19
Una ruta bioquímica

En esta ruta bioquímica la biomolécula A se convierte en la biomolécula D mediante tres reacciones consecutivas. Cada reacción está catalizada por una enzima específica (E).

FIGURA 1.20**Anabolismo y catabolismo**

En los organismos que utilizan oxígeno para generar energía, las vías catabólicas transforman los nutrientes en moléculas pequeñas, que sirven como materiales de partida. La energía (ATP) y el poder reductor (NADPH) que impulsan las reacciones de biosíntesis se generan durante los procesos catabólicos al convertirse determinadas moléculas nutrientes en productos de desecho, como dióxido de carbono y agua.

**CONCEPTOS CLAVE**

- El metabolismo es la suma de todas las reacciones catalizadas por enzimas en un ser vivo.
- Existen tres clases de rutas bioquímicas: metabólicas (anabólica y catabólica), de transferencia de energía y de transducción de señales.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES Las vías de **transducción de señales** permiten a las células recibir información de su entorno y responder a ella. El mecanismo de transducción de señales consta de tres fases: recepción, transducción y respuesta. En la fase inicial o de recepción, una molécula señalizadora como una hormona o un nutriente se une a una proteína receptora. Esta unión inicia la fase de transducción, una cascada de reacciones intracelulares que desencadena la respuesta celular a la señal original. Por ejemplo, la glucosa se une a su receptor en las células pancreáticas secretoras de insulina, con lo cual ésta se libera en el torrente sanguíneo. En general las respuestas se traducen en un aumento o disminución de la actividad de enzimas ya existentes o en la síntesis de nuevas moléculas enzimáticas.

Orden biológico

La unidad coherente que se observa en todos los seres vivos implica la integración funcional de millones de moléculas. En otras palabras, la vida muestra una complejidad muy organizada. A pesar de la gran disparidad de procesos vitales que contribuyen a generar y mantener el orden biológico, la mayoría de éstos puede clasificarse dentro de una de las siguientes categorías: (1) síntesis y degradación de biomoléculas, (2) transporte de iones y moléculas a través de membranas celulares, (3) producción de fuerza y movimiento y (4) eliminación de desechos metabólicos y de otras sustancias tóxicas.

SÍNTESIS DE BIOMOLÉCULAS Los componentes celulares se sintetizan a través un intrincado conjunto de reacciones químicas, muchas de las cuales requieren energía; ésta es aportada de manera directa o indirecta por moléculas de ATP. Las moléculas que se forman en las reacciones de biosíntesis realizan numerosas funciones. Pueden ensamblarse en estructuras supramoleculares (p. ej., las proteínas y los lípidos que constituyen las membranas), funcionar como portadoras de información (p. ej., el DNA y el RNA), o catalizar reacciones químicas (p. ej., las enzimas).

TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS Las membranas celulares regulan el paso de iones y moléculas de un compartimento a otro. Por ejemplo, la membrana plasmática (la membrana externa de las células) es una barrera selectiva. Es responsable del transporte de determinadas sustancias, como los nutrientes que proceden de un entorno relativamente desorganizado al interior celular, más ordenado. Del mismo modo, hay un transporte bidireccional de iones y moléculas en los organelos. Por ejemplo, los ácidos grasos se transportan al interior de un organelo denominado mitocondria para que puedan degradarse y generar energía.

MOVIMIENTO CELULAR Una de las características más destacadas de los seres vivos es el movimiento organizado. Las actividades complejas y coordinadas que se requieren para mantener la vida necesitan de la movilidad de los componentes celulares. Algunos ejemplos en eucariotas son la división celular y el movimiento organelar.

Ambos procesos dependen en gran medida de la estructura y el funcionamiento dinámico de una red compleja de filamentos proteínicos conocida como *citoesqueleto*. Las formas de movimiento celular influyen sobremanera en la capacidad de los organismos para crecer, reproducirse y competir por unos recursos limitados. Como ejemplo, considérese el movimiento de los protistas en su búsqueda de alimento en una charca, o la migración de los leucocitos humanos en su persecución de células extrañas durante una infección. Otros ejemplos más sutiles son el movimiento de enzimas específicas a lo largo de una molécula de DNA durante la replicación cromosómica que precede a la división celular o la secreción de insulina por determinadas células pancreáticas.

ELIMINACIÓN DE RESIDUOS Todas las células vivas producen compuestos de desecho. Por ejemplo, las células animales transforman en última instancia nutrientes como azúcares y aminoácidos en CO_2 , H_2O y NH_3 . Estas moléculas pueden ser tóxicas si no se eliminan adecuadamente. Dicha eliminación es sencilla en algunos casos. Así, el CO_2 difunde en los animales al espacio extracelular y desde allí, tras una conversión breve y reversible a bicarbonato por los eritrocitos, se exhala rápidamente a través del sistema respiratorio. El exceso de H_2O se excreta a través de los riñones. Otras moléculas son tan tóxicas, sin embargo, que los seres vivos han desarrollado mecanismos complejos para llevar a cabo su eliminación. El ciclo de la urea (que se describe en el capítulo 15) es un mecanismo para transformar el amoniaco libre y el exceso de nitrógeno de los grupos amino en urea, una molécula menos tóxica. Esta molécula se elimina del organismo a través de los riñones, como un componente importante de la orina.

Las células contienen también una gran variedad de moléculas potencialmente tóxicas que deben eliminarse. Las células vegetales resuelven este problema transportando dichas moléculas a la vacuola, donde se degradan o se almacenan. Sin embargo, los animales deben utilizar mecanismos de eliminación que dependen de su solubilidad en agua (p. ej., la formación de orina en el riñón). Las sustancias hidrófobas que no pueden fragmentarse en moléculas más sencillas, como las hormonas esteroideas, se transforman en derivados hidrosolubles mediante reacciones específicas. Este mecanismo también se utiliza para solubilizar otras moléculas orgánicas, como fármacos y contaminantes ambientales.

CONCEPTO CLAVE



En los seres vivos, los procesos de complejidad altamente ordenada son mantenidos por un aporte constante de energía.

1.4 BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Los conocimientos generales que se han presentado en este capítulo proceden de la aplicación de herramientas de investigación basadas en el *reduccionismo*. Esta poderosa estrategia, mecanicista en su concepción, estudia el “todo” biológico mediante su “reducción” a las partes que lo componen. A su vez cada parte individual se subdivide, de modo que sea posible determinar las propiedades físico-químicas de sus moléculas y las conexiones entre ellas. El gran avance experimentado por las ciencias biológicas modernas no hubiera sido posible sin la filosofía reduccionista. Pero ésta presenta limitaciones relevantes, puesto que asume que un conocimiento suficientemente detallado de las partes conduce a una comprensión completa del fenómeno. A pesar de los intensos esfuerzos dedicados a esta tarea, todavía está lejos la comprensión plena de los procesos dinámicos de la vida.

En las últimas décadas ha suscitado gran interés un nuevo enfoque, denominado biología de sistemas, que pretende lograr un entendimiento más profundo de los seres vivos. A partir de algunos principios de ingeniería desarrollados inicialmente para construir reactores de propulsión a chorro, la **biología de sistemas** considera a los organismos vivos como sistemas integrados. Cada sistema permite realizar determinadas funciones. En un animal, uno de estos sistemas es el aparato digestivo, que consiste en un conjunto de órganos cuya misión es descomponer los alimentos en moléculas que puedan ser absorbidas por las células intestinales.

Aunque los sistemas diseñados por el ser humano y los seres vivos presentan similitudes notables en algunos aspectos, son significativamente distintos en otros. La diferencia más importante está en el diseño. Cuando los ingenieros planifican

un sistema mecánico o eléctrico complejo, cada componente se crea para realizar una función precisa, y no existen interacciones superfluas o imprevistas entre los componentes de la red. Si consideramos por ejemplo el cableado de una aeronave, cada cable individual está aislado del resto para evitar cortocircuitos. En cambio, los sistemas biológicos han evolucionado por ensayo y error en el transcurso de cientos de millones de años. La evolución, que es la respuesta de las poblaciones biológicas a las presiones de la selección natural, ha sido posible merced a la capacidad de éstas para generar diversidad genética mediante la mutación, las duplicaciones génicas y la adquisición de genes nuevos procedentes de otros organismos. Los componentes de los seres vivos, a diferencia de las partes diseñadas por los ingenieros, no tienen funciones tan precisas, estando además permitida la superposición de tareas. Muchos sistemas bioquímicos se han vuelto extraordinariamente complejos, debido en parte a que son inevitables las interacciones entre los componentes establecidos y partes nuevas potencialmente útiles para el sistema (p. ej., las resultantes de duplicaciones génicas seguidas de mutaciones).

El nuevo enfoque sistemático reviste especial utilidad, dada la incapacidad de la mente humana para analizar las cientos de reacciones bioquímicas que ocurren simultáneamente en un organismo. Para abordar este problema, los biólogos de sistemas han desarrollado nuevos modelos matemáticos y programas informáticos encaminados a comprender, partiendo de datos bioquímicos empíricos, cómo operan estos procesos en el tiempo y en condiciones variables. El potencial de estos modelos se basa en el manejo de grandes bases de datos, con información precisa sobre las concentraciones reales de las biomoléculas y las velocidades de las reacciones bioquímicas en que están implicadas durante el funcionamiento celular. Aunque estas series de datos son todavía incompletas, dicho método analítico ha producido ya algunos éxitos notables. La tecnología necesaria para identificar y cuantificar biomoléculas de todos los tipos sigue depurándose. Los biólogos de sistemas han identificado tres principios centrales que sustentan las complejas y diversas vías bioquímicas descritas en este libro: surgimiento (emergencia), robustez y modularidad.

Emergencia

Se ha descubierto que no siempre es posible comprender el comportamiento de los sistemas complejos a partir del conocimiento de las propiedades de sus partes integrantes. En cada nivel de organización del sistema surgen nuevas propiedades no previstas a partir de interacciones entre las partes. Por ejemplo, la hemoglobina (la proteína que transporta oxígeno en la sangre) necesita hierro ferroso (Fe^{2+}) para funcionar. Si bien el hierro se oxida con facilidad en el mundo inanimado, en la hemoglobina no suele oxidarse aunque se una de forma directa al oxígeno durante el proceso de transporte. Los aminoácidos que recubren el sitio de unión protegen al Fe^{2+} contra la oxidación. Esta protección del hierro ferroso en la hemoglobina es una **propiedad emergente**, es decir, una propiedad conferida por la complejidad y la dinámica del sistema.

Robustez

Los sistemas que permanecen estables a pesar de las perturbaciones se denominan *robustos*. Por ejemplo, el piloto automático de los aviones mantiene una trayectoria de vuelo determinada a pesar de fluctuaciones inevitables en la velocidad del viento o en el funcionamiento mecánico del avión. Todos los sistemas robustos son necesariamente complejos, debido a que la prevención de incidencias requiere un conjunto integrado de mecanismos automáticos que evite los fallos. La robustez de los sistemas mecánicos creados por el ser humano se consigue mediante *redundancia*, es decir, partes duplicadas (p. ej., los generadores eléctricos de emergencia de un aeroplano). Aunque el diseño de los organismos incluye a veces partes redundantes, la robustez de los sistemas biológicos deriva en gran medida de la **degeneración**, esto es, de la capacidad que tienen algunas partes estructuralmente diferentes para realizar funciones idénticas o similares. El código genético proporciona un ejemplo sencillo y bien conocido. De las 64 secuencias de tres bases (llamadas codones) que son posibles en una molécula de mRNA, 61 codones codifican un total de 20 aminoácidos durante la

síntesis de proteínas. Dado que la mayoría de los aminoácidos viene codificada por más de un codón, la degeneración del código genético supone una protección contra mutaciones por sustitución de bases.

Los sistemas robustos tienen elaborados mecanismos de control. En los seres vivos el tipo más común es el **control por retroalimentación** (fig. 1.21), un mecanismo de autorregulación en el cual el producto de un proceso actúa modificando el propio proceso, ya sea de manera negativa o positiva. En la *retroalimentación negativa*, la más común, un producto que se acumula desacelera su propia producción. Muchas rutas bioquímicas son reguladas mediante retroalimentación negativa. Típicamente, el producto de una vía metabólica inhibe una enzima del comienzo de dicha ruta. En el control por *retroalimentación positiva*, el producto incrementa su propia producción. Esta forma de control se encuentra con menos frecuencia en los seres vivos porque tal mecanismo es potencialmente desestabilizador. Si no se controla de manera cuidadosa, el efecto amplificador de un ciclo de retroalimentación positiva puede causar el colapso del sistema. Por ejemplo, en la coagulación sanguínea el conjunto de plaquetas que tapona un vaso sanguíneo dañado no se expande de forma continuada, porque las células sanas adyacentes liberan inhibidores.

Los sistemas a prueba de fallos son costosos, tanto en mecanismos artificiales como en los seres vivos. Restricciones como la disponibilidad de energía hacen necesario establecer prioridades en la asignación de recursos. Así, aunque los sistemas suelen estar protegidos contra cambios ambientales frecuentes, no sucede lo mismo contra episodios lesivos raros o infrecuentes. Esta vulnerabilidad, que recibe el nombre de *fragilidad*, es otra característica inherente a los sistemas robustos. El cáncer, un grupo de enfermedades en las cuales se pierde el control del ciclo celular, ejemplifica la naturaleza “robusta pero frágil” de los sistemas biológicos. A pesar de los controles meticulosos de la división celular en los animales, la acumulación de mutaciones en sólo unos pocos genes que codifican proteínas reguladoras puede causar la proliferación sin control de las células afectadas.

Modularidad

Los sistemas complejos están constituidos típicamente por *módulos*, que son componentes o subsistemas con funciones específicas. Los seres vivos utilizan módulos porque se ensamblan, reordenan, reparan y eliminan con facilidad cuando es necesario. Aunque a menudo es posible aislar los módulos (p. ej., las enzimas extraídas de células en el laboratorio) con alguna o incluso la mayoría de sus propiedades funcionales intactas, su funcionamiento sólo es significativo dentro del contexto del sistema al que pertenecen. En los seres vivos, la modularidad se da en todos los niveles del sistema. Podemos citar como ejemplo en el interior de una célula a los aminoácidos, las proteínas y las rutas bioquímicas. La modularidad es importante porque proporciona la posibilidad de limitar un daño a ciertos componentes, que pueden retirarse y ser sustituidos con facilidad. Así, las células poseen mecanismos para detectar la



Coagulación sanguínea

CONCEPTOS CLAVE



- La biología de sistemas representa un esfuerzo por desentrañar las propiedades funcionales de los seres vivos mediante modelos matemáticos de las interacciones biológicas a partir de cantidades masivas de datos.
- El enfoque de sistemas ha proporcionado indicios sobre la emergencia, la robustez y la modularidad de los seres vivos.

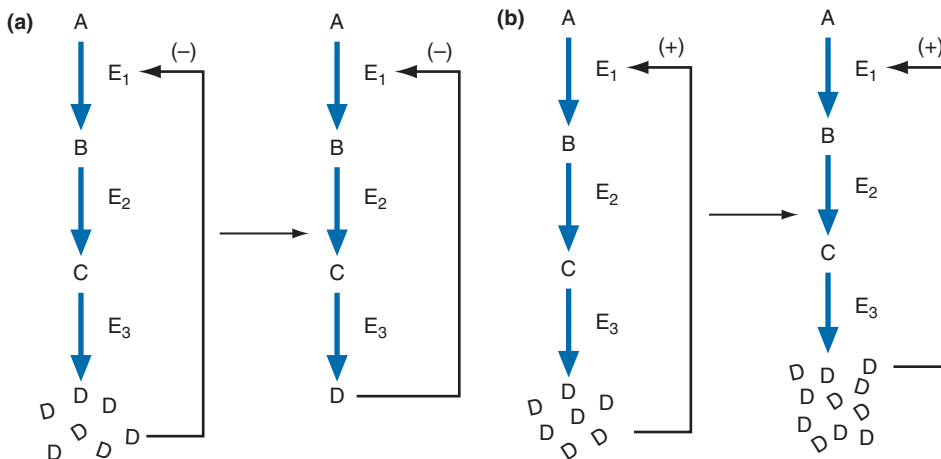


FIGURA 1.21
Mecanismos de retroalimentación

(a) **Retroalimentación negativa.** Conforme se acumulan moléculas de producto, éstas se unen específicamente a una enzima de la ruta e inhiben su actividad. El resultado es una disminución de la síntesis de producto. (b) **Retroalimentación positiva.** Conforme se acumulan moléculas del producto, éstas estimulan una enzima de la ruta, con lo que aumenta la velocidad de síntesis del producto.

presencia de una proteína dañada, destruirla y promover la síntesis de una nueva. Las relaciones funcionales entre módulos en un sistema se manejan por medio de *protocolos*, o conjuntos de reglas que especifican si los módulos interactúan y de qué manera. El mecanismo regulador que controla la síntesis de una proteína específica es un ejemplo de protocolo.

MÉTODOS bioquímicos

Introducción

Las tecnologías bioquímicas aprovechan las propiedades físico-químicas de las biomoléculas: reactividad, tamaño, solubilidad, carga eléctrica neta, movimiento en un campo eléctrico y absorción de radiación electromagnética. A medida que la investigación en ciencias biológicas se ha hecho más compleja, los científicos han sido capaces de proporcionar una imagen cada vez más detallada y coherente del fenómeno vital. El Proyecto Genoma Humano fue un acontecimiento trascendental en este contexto. El objetivo de este esfuerzo de investigación internacional, iniciado a finales del decenio de 1980, era determinar la secuencia de nucleótidos del DNA humano. El subsiguiente desarrollo de la tecnología de secuenciación automatizada del DNA revolucionó la investigación en las ciencias biológicas, pues proporcionó a los científicos una herramienta de “alto rendimiento” (p. ej., rápida, informativa y relativamente económica) para investigar la información almacenada en los genomas, un campo de estudio denominado ahora **genómica**.

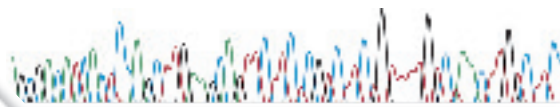
La genómica ha sido especialmente útil en el ámbito de la investigación médica. Una gran cantidad de enfermedades se ha podido vincular a errores en una o más regiones codificantes o en regiones que causan una regulación defectuosa de la expresión génica. Entre los primeros beneficios de este trabajo está el desarrollo de pruebas fiables y sencillas para identificar la predisposición a condiciones patológicas, como la fibrosis quística, el cáncer de mama o algunas hepatopatías. Numerosas tecnologías desarrolladas recientemente han

creado nuevas oportunidades para investigar las bases moleculares de las enfermedades. Por ejemplo, los microchips de DNA (miles de moléculas de DNA dispuestas en una superficie sólida) se usan hoy de manera sistemática para monitorizar la expresión génica de las células. También es posible analizar proteínas rápidamente mediante una combinación de electroforesis en gel y espectrometría de masas. Entre los nuevos campos científicos creados por los métodos de alto rendimiento destacan la **genómica funcional** (la investigación de los patrones de expresión génica) y la **proteómica** (el estudio de los patrones de síntesis proteica y de las interacciones entre proteínas). La ciencia de la **bioinformática** facilita el análisis de las cantidades masivas de datos de secuencia de aminoácidos y ácidos nucleicos que se están generando.

En el pasado los bioquímicos y otros científicos se han beneficiado mutuamente de su trabajo. Por ejemplo, ciertas tecnologías desarrolladas por los físicos, como la difracción de rayos X, la microscopía electrónica y el marcaje con radioisótopos, propiciaron las primeras investigaciones sobre estructura biomolecular. En los últimos años, las ciencias biológicas se han beneficiado en buena medida del trabajo de científicos de la computación, matemáticos e ingenieros. Conforme se ha expandido nuestra base de conocimientos biológicos, también se ha hecho más evidente que los avances futuros en la investigación biológica y biomédica requerirán de los esfuerzos conjuntos de equipos multidisciplinarios de científicos. ■

Resumen del capítulo

1. La bioquímica se puede definir como el estudio de las bases moleculares de la vida. Los bioquímicos han contribuido a los siguientes conocimientos sobre la vida: 1) la vida es compleja y dinámica, 2) la vida está organizada y se mantiene de forma autónoma, 3) la vida es celular, 4) la vida se basa en la información y 5) la vida se adapta y evoluciona.
2. Las células animales y vegetales contienen miles de moléculas distintas. El agua supone entre el 50 y el 90% del peso de una célula y algunos iones como el Na^+ , el K^+ y el Ca^{2+} pueden representar otro 1%. Casi todas las biomoléculas restantes son orgánicas.
3. Muchas de las biomoléculas que se encuentran en las células son relativamente pequeñas, con pesos moleculares inferiores a 1 000 Da. Las células contienen cuatro familias de moléculas pequeñas: aminoácidos, azúcares, ácidos grasos y nucleótidos.
4. El DNA, formado por dos cadenas antiparalelas de polinucleótidos, es el depositario de la información genética de los seres vivos. El DNA contiene secuencias codificantes, llamadas genes, y secuencias no codificantes, algunas de las cuales tienen funciones reguladoras. El RNA es un polinucleótido de cadena sencilla, que difiere del DNA en que contiene el azúcar ribosa en lugar de desoxirribosa y la base uracilo en lugar de timina. Las moléculas de RNA tienen muchas funciones, entre otras la síntesis de proteínas y la regulación de la transcripción. La expresión génica es el proceso que controla si un gen determinado se transcribe y cuándo lo hace, e implica la unión de factores de trans-



- cripción con secuencias reguladoras específicas del DNA llamadas elementos de respuesta.
5. Todos los procesos vitales consisten en reacciones químicas catalizadas por enzimas. Entre las clases de reacciones más habituales en los procesos bioquímicos están: la sustitución nucleófila, la eliminación, la adición, la isomerización y la óxido-reducción.
 6. Los seres vivos requieren un flujo constante de energía para mantener su organización. El principal medio por el cual las células obtienen energía es la oxidación de biomoléculas o de determinados minerales.
 7. El metabolismo es la suma de todas las reacciones que ocurren en un ser vivo. Existen dos tipos de vías metabólicas: anabólicas y catabólicas. Las vías de transferencia de energía capturan ésta y la convierten en formas útiles para promover procesos biomoleculares en los organismos. Las

rutas de transducción de señales, que permiten a las células recibir información de su entorno y responder a ella, constan de tres fases: recepción, transducción y respuesta.

8. La estructura compleja de las células requiere un grado elevado de orden interno. Éste se consigue mediante cuatro mecanismos primarios: síntesis de biomoléculas, transporte de iones y de moléculas a través de membranas, producción de movimiento y eliminación de los productos metabólicos de desecho y otras sustancias tóxicas.
9. La biología de sistemas es un nuevo campo que intenta explicar las propiedades funcionales de los seres vivos aplicando modelos matemáticos a grandes cantidades de datos biológicos. Entre los primeros beneficios de este enfoque están los conocimientos asociados a la emergencia, la robustez y la modularidad.



El lector podrá mejorar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de respuesta múltiple sobre este capítulo introductorio a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Benton, M. J., *When Life Nearly Died: The Greatest Mass Extinction of All Time*, Thames & Hudson, London, 2003.
- Campbell, N. A., and Reece, J. B., *Biology*, 7th ed., Benjamin Cummings, San Francisco, 2008.
- Goodsell, D. S., *The Machinery of Life*, 2nd ed., Springer, New York, 2009.
- Kerr, R. A., Deep Life in the Slow, Slow Lane, *Science* 296:1056–1058, 2002.
- Kring, D. A., and Durda, D. D., The Day the World Burned: The Dinosaur-Killing Impact Set Off a Wave of Wildfires That Consumed Earth's Forests, *Sci. Am.* 289(6):98–105, 2003.
- Newman, D. K., and Banfield, J. F., Geomicrobiology: How Molecular-Scale Interactions Underpin Biogeochemical Systems, *Science* 296:1071–1077, 2002.
- Rothman, S., *Lessons from the Living Cell: The Limits of Reductionism*, McGraw-Hill, New York, 2002.
- Tudge, C., *The Variety of Life: A Survey and a Celebration of All the Creatures That Have Ever Lived*, Oxford University Press, New York, 2000.
- Ward, P. D., Impact from the Deep, *Sci. Am.* 295(4):1071–1077, 2002.

Palabras clave

- | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| ácido graso, 9 | expresión génica, 12 | macromoléculas, 3 | quimioautótrofos, 17 |
| ácido nucleico, 11 | factor de transcripción, 12 | metabolismo, 4 | quimioheterótrofos, 17 |
| agente oxidante, 15 | fotoautótrofos, 17 | módulos, 21 | quimiosíntesis, 17 |
| agente reductor, 15 | fotoheterótrofos, 17 | monosacáridos, 8 | reacciones de adición, 15 |
| aminoácido, 6 | fotosíntesis, 17 | mutaciones, 4 | reacciones de eliminación, 15 |
| anhídrido, 13 | genes, 4 | neurotransmisores, 7 | reduccionismo, 19 |
| autopoyesis, 12 | genómica, 22 | nucleófilo, 13 | reducir, 15 |
| autótrofos, 17 | genómica funcional, 22 | nucleótido, 10 | retroalimentación negativa, 21 |
| azúcares, 8 | grupos funcionales, 5 | oligopéptidos, 7 | retroalimentación positiva, 21 |
| bioinformática, 22 | grupo saliente, 13 | oxidar, 15 | RNA no codificador, 12 |
| biología de sistemas, 19 | heterótrofos, 17 | óxido-reducción (reacción redox), 15 | robustez, 20 |
| biomoléculas, 2 | hidratación, 15 | péptidos, 7 | saturados, 9 |
| control por retroalimentación, 21 | hidrocarburos, 5 | pirimidinas, 11 | sustitución nucleofílica, 13 |
| degeneración, 20 | hidrófilo, 6 | polipéptidos, 7 | transcripción, 12 |
| electrófilos, 13 | hidrófobo, 5 | polisacáridos, 8 | transducción de señales, 18 |
| elemento de respuesta, 12 | hidrólisis, 13 | propiedad emergente, 20 | vías anabólicas, 17 |
| energía, 16 | homeostasis, 4 | proteínas, 7 | vías catabólicas, 17 |
| enlaces peptídicos, 7 | insaturados, 9 | proteómica, 22 | |
| enzimas, 3 | isomerización, 15 | purinas, 11 | |
| | lipídicas, 9 | | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - biomolécula
 - macromolécula
 - enzima
 - metabolismo
 - homeostasis
- Defina los siguientes términos:
 - grupo funcional
 - grupo R
 - grupo carboxilo
 - grupo amino
 - grupo hidroxilo
- Defina los siguientes términos:
 - azúcar
 - monosacárido
 - polisacárido
 - glucosa
 - celulosa
- Defina los siguientes términos:
 - mRNA
 - tRNA
 - rRNA
 - siRNA
 - miRNA
- Defina los siguientes términos:
 - factor de transcripción
 - elemento de respuesta
 - molécula de señalización
 - interferencia de RNA
 - ribosoma
- Defina los siguientes términos:
 - nucleótido
 - electrófilo
 - grupo de salida
 - trifosfato de adenosina
 - anhídrido
- Defina los siguientes términos:
 - reacción de eliminación
 - hidrólisis
 - reacción de adición
 - reacción de deshidratación
 - reacción de hidratación
- Defina los siguientes términos:
 - reacción redox
 - agente oxidante
 - agente reductor
 - NADH
 - Molécula oxidada
- Defina los siguientes términos:
 - FAD
 - ion hidruro
 - energía
 - vía de transporte electrónico
 - coenzima
- Defina los siguientes términos:
 - autótrofo
 - quimioautótrofo
 - fotoautótrofo
 - quimioheterótrofo
 - fotoheterótrofo
- Defina los siguientes términos:
 - vía metabólica
 - vía anabólica
 - vía catabólica
 - glucólisis
 - vía de transducción de señal
- Defina los siguientes términos:
 - biología de sistemas
 - reduccionismo
 - propiedad emergente
 - degeneración
 - control por retroalimentación
- ¿Cuáles son los seis elementos principales de los organismos vivos?
- Identifique los grupos funcionales de las moléculas siguientes

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{C} - \text{H} \end{array}$$

(a)

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{O} \\ || \qquad \qquad \qquad || \\ \text{HO} - \text{C} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} - \text{C} - \text{OH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

(b)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ | \\ \text{SH} \end{array}$$

(c)

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{C} - \text{O} - \text{CH}_3 \end{array}$$

(d)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \qquad \qquad \text{H} \end{array}$$

(e)

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{array}$$

(f)

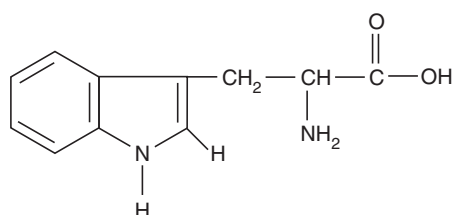
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{CH}_3\text{CCH}_3 \end{array}$$

(g)

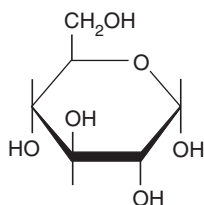
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH} - \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$$

(h)

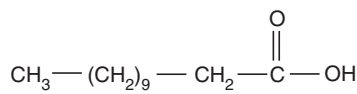
15. Mencione cuatro clases de biomoléculas pequeñas. ¿En qué biomoléculas más grandes se encuentran?
16. Cite dos funciones para cada una de las siguientes biomoléculas:
 - a. ácidos grasos
 - b. azúcares
 - c. nucleótidos
 - d. aminoácidos
17. ¿Cuáles son las funciones del DNA y el RNA?
18. ¿Cómo obtienen energía las células de los enlaces químicos?
19. ¿Cuáles son las características generales de los procesos anabólicos y catabólicos?
20. Asigne los siguientes compuestos a una de las principales clases de biomoléculas:



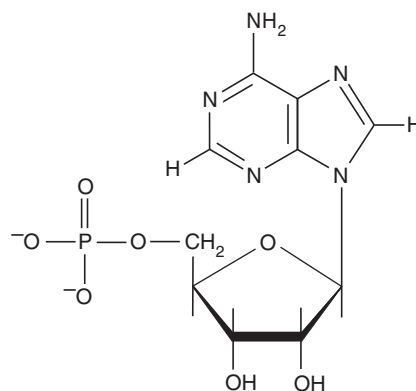
(a)



(b)



(c)



(d)

21. ¿Cuáles son las funciones principales del metabolismo?
22. Presentar un ejemplo de cada una de las siguientes reacciones:
 - a. sustitución nucleofílica
 - b. eliminación
 - c. óxido-reducción
 - d. adición
23. Mencione varios iones importantes que se encuentran en los organismos vivos.
24. Comparar y contrastar las características del piloto automático de un avión con un sistema biológico.
25. Los carbohidratos son bien reconocidos como fuentes de energía metabólica. Mencionar dos funciones críticas más de los carbohidratos en los organismos vivos.
26. ¿Cuáles son las biomoléculas más grandes? ¿Qué funciones tienen en los organismos vivos?
27. Los nucleótidos tienen otras funciones además de ser componentes del DNA y RNA. Mencionar un ejemplo.
28. Mencionar varios productos de desecho que producen las células animales.
29. Comparar las funciones del mRNA, rRNA y tRNA en la síntesis de proteínas.
30. Describir el significado de la frase "robusto, pero frágil".
31. Comparar y contrastar las características generales de los sistemas complejos diseñados por los humanos y los sistemas vivos.
32. Comparar un sistema autopoyético con una fábrica que construye aeronaves.

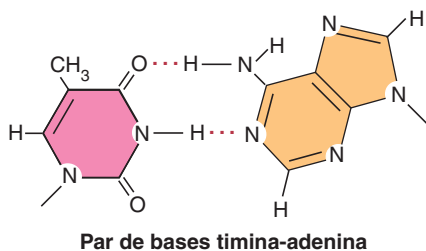
Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

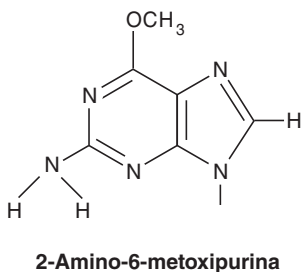
33. Las reacciones bioquímicas se consideran a veces como versiones exóticas de reacciones orgánicas. ¿En qué difieren las reacciones bioquímicas de las usadas en la síntesis orgánica?
34. ¿Por qué los ácidos grasos son la principal reserva energética a largo plazo del organismo?
35. Cuando una sustancia como el cloruro de sodio se disuelve en agua, los iones que se forman quedan rodeados por completo por moléculas de agua que forman estructuras

llamadas esferas de hidratación. Cuando la sal de sodio de un ácido graso se mezcla con agua, el grupo carboxilato de la molécula se hidrata, pero la porción del hidrocarburo hidrófobo de la molécula se hidrata poco o nada. Utilizar un círculo para representar el grupo carboxilato y una línea ondulada para representar la cadena de hidrocarburo, hacer un dibujo que muestre cómo interactúan los ácidos grasos en el agua.

36. Las bases de dos cadenas complementarias de DNA se emparejan entre sí mediante puentes de hidrógeno; es decir,



Se aisló un nuevo nucleótido que contiene la siguiente purina:

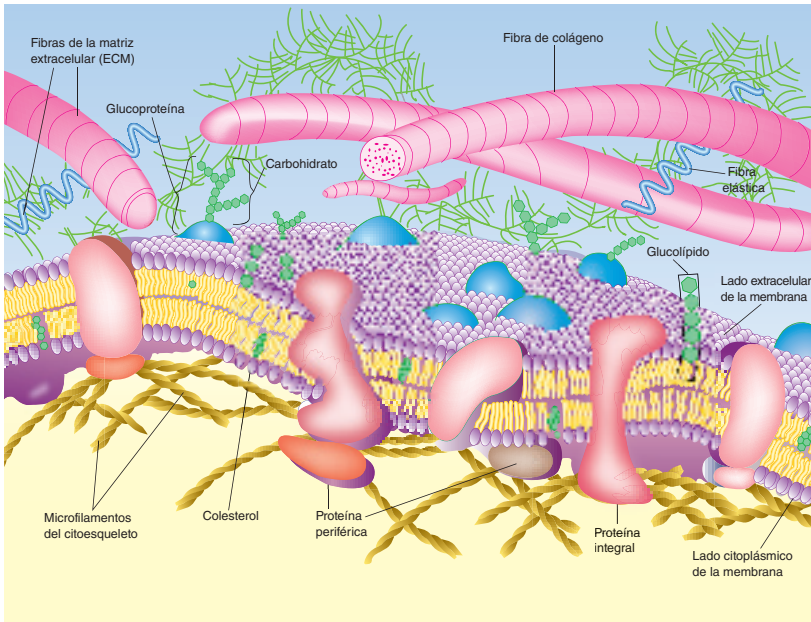


- ¿Cuál de las purinas y pirimidinas normales (adenina, guanina, citosina o timina) esperaría que se apareara con ella?
37. Los elementos como el carbono, hidrógeno y oxígeno, que se encuentran en las biomoléculas forman enlaces covalentes estables. ¿Cuál sería el resultado si los enlaces entre

estos átomos fueran un poco menos o más estables de lo que son en la naturaleza?

38. La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno neurológico devastador causado por la falta de la enzima que degrada una molécula lipídica específica. Cuando esta molécula se acumula en las células cerebrales, un niño por lo demás sano experimenta deterioro motor y mental meses después de nacer y muere alrededor de los tres años de edad. En términos generales, ¿cómo valoraría este fenómeno un biólogo de sistemas?
39. Las células cancerosas de un tumor proliferan sin control y el tratamiento a menudo incluye el uso de fármacos tóxicos en un intento por matarlas. Sin embargo, con frecuencia después del éxito inicial (o sea, reducción del tumor), el cáncer regresa porque desarrolló resistencia a los fármacos. Los bioquímicos identificaron una de las principales causas de este fenómeno, llamado resistencia farmacológica múltiple. Una o más células del tumor expresaron un gen para la glucoproteína-P, una proteína de transporte de la membrana que bombea los fármacos al exterior de las células. En ausencia de moléculas farmacológicas tóxicas, estas células crecen de manera incontrolable y al final se convierten en las células dominantes en el tumor. ¿Qué características de los organismos vivos ilustran este proceso?
40. Se han descubierto cientos de miles de proteínas en los organismos vivos. Sin embargo, sorprendente como es esta diversidad, dichas moléculas representan sólo una pequeña fracción de las que son posibles. Calcule el número total de decapeptidos posibles (moléculas con 10 residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos) que podrían sintetizarse con los 20 aminoácidos estándar. Si se tardara 5 min en escribir la estructura molecular de cada decapeptido posible, ¿cuánto tiempo duraría esa tarea?

Las células vivas



Membrana plasmática de una célula animal La membrana plasmática (PM, *plasma membrane*) está compuesta por una bicapa de lípidos en la que están incrustadas diversas proteínas integrales. Nótese que muchas proteínas integrales y moléculas de lípidos están unidas por enlaces covalentes con carbohidratos. Las proteínas periféricas están unidas mediante enlaces no covalentes con la superficie citoplásmica de la PM. Las células especializadas del tejido conjuntivo de animales superiores llamadas fibroblastos sintetizan y secretan glucoproteínas de la matriz extracelular (ECM, *extracellular matrix*). La superficie interna de la PM está reforzada por la corteza celular, que está compuesta por una red de microfilamentos y otras proteínas.

ESQUEMA

2.1 TEMAS BÁSICOS

- Agua
- Membranas biológicas
- Autoensamblaje
- Máquinas moleculares
- Hacinamiento macromolecular
- Transducción de señales

2.2 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS PROCARIOTAS

- Pared celular
- Membrana plasmática
- Citoplasma
- Pili y flagelos

2.3 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUKARIOTAS

- Membrana plasmática
- Retículo endoplásmico
- Aparato de Golgi
- Núcleo
- Organelos vesiculares
- Mitocondrias
- Peroxisomas
- Plástidos
- Citoesqueleto
- Ribosomas

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

- Tecnología celular

Sinopsis

LAS CÉLULAS SON LAS UNIDADES ESTRUCTURALES DE TODOS LOS SERES VIVOS. UNA CARACTERÍSTICA NOTABLE DE LAS CÉLULAS ES SU DIVERSIDAD: EL CUERPO humano contiene alrededor de 200 clases. Esta gran variedad refleja la diversidad de funciones que las células pueden realizar. Sin embargo, sin importar su forma, tamaño o especie, las células son muy semejantes. Todas están rodeadas por una membrana que las separa de su entorno y todas están formadas por las mismas clases de moléculas.

La jerarquía estructural de la vida en la Tierra se extiende desde la biosfera hasta las biomoléculas. Cada nivel está ligado de forma inseparable con los niveles situados arriba y abajo de él. Sin embargo, las células se consideran las unidades fundamentales de la vida, ya que son las entidades vivas más pequeñas. Las células son complejas e intrincadas máquinas moleculares capaces de percibir su ambiente y reaccionar a él, transformar la materia y la energía, y reproducirse por sí mismas.

Existen dos tipos de células vivas: procariotas y eucariotas. Las procariotas son organismos unicelulares que carecen de núcleo (*pro* = “antes”, *karyon* = “núcleo” o “semilla”). El del RNA de las procariotas reveló que existen dos tipos distintivos: el dominio Bacteria y el dominio Archaea. Aunque su apariencia externa es similar, las diferencias en las propiedades moleculares entre los dos grupos son mayores que aquellas diferencias con las células eucariotas. Algunas especies de bacterias causan enfermedades (p. ej., cólera, tuberculosis, sífilis y tétanos), mientras que otras tienen interés práctico para los seres humanos (p. ej., las usadas para producir alimentos como yogur, queso y pan de levadura). Una característica prominente de los organismos Archaea es su capacidad para ocupar, incluso crecer en hábitat extremos. Las células eucariotas (*eu* = auténtico) están compuestas por células relativamente grandes que tienen un núcleo, un compartimento limitado por membrana que contiene el DNA de la célula. Los animales, plantas, hongos y protistas unicelulares son ejemplos de organismos eucariotas. Las células eucariotas también difieren de las procariotas en tamaño y complejidad. La disparidad de tamaño entre los dos tipos celulares es más evidente cuando se considera el volumen. El volumen de una célula eucariota típica, como un hepatocito (célula del hígado) está entre 6 000 y 10 000 μm^3 . El volumen de la bacteria *Escherichia coli* es mucho menor, entre 2 y 4 μm^3 . Aunque la complejidad estructural de las procariotas es sustancial, la de las eucariotas es varios órdenes de magnitud más grande, sobre todo por compartimentos intracelulares llamados **organelos**. Cada organelo está especializado en realizar tareas específicas. La compartimentación que dan los organelos crea microambientes en los que se pueden regularizar los procesos químicos de manera eficiente. En eucariotas multicelulares, la complejidad aumenta por la especialización celular y los mecanismos de comunicación intercelular.

A pesar de su inmensa diversidad de tamaños, formas y capacidades, las células son muy semejantes. Entre las características comunes de las células procariotas y eucariotas se encuentran su composición química semejante y la utilización universal del DNA como material genético. El objetivo de este capítulo es proporcionar una visión general de la estructura celular. Esta revisión resulta particularmente interesante puesto que las reacciones bioquímicas no se producen de forma aislada. Está cada vez más claro que nuestra comprensión de los procesos vivos queda incompleta sin el conocimiento de su contexto celular. Tras una breve consideración de algunos temas básicos sobre la estructura y funciones celulares, se describen las características estructurales esenciales de las células procariotas y eucariotas con relación a sus funciones bioquímicas.

2.1 TEMAS BÁSICOS

Dentro de todas las células hay centenares de millones de biomoléculas densamente empaquetadas que realizan a un ritmo frenético las miles de tareas que en conjunto constituyen la vida. La aplicación de las técnicas bioquímicas a la investigación de los procesos vitales ha proporcionado conocimientos significativos sobre las singulares propiedades estructurales y químicas de las biomoléculas, que posibilitan sus propiedades funcionales. La comprensión del contexto biológico de los procesos bioquímicos mejorará si se revisan los siguientes conceptos clave:

1. Agua
2. Membranas biológicas
3. Autoensamblaje
4. Máquinas moleculares
5. Hacinamiento macromolecular
6. Transducción de señales

Agua

El agua domina los procesos vitales. Sus propiedades físicas y químicas (descritas en el capítulo 3), que son consecuencia de su estructura polar única y de su concentración elevada, la hacen un componente indispensable para los seres vivos. Entre las propiedades más importantes del agua está su capacidad para interactuar con un gran número de sustancias. De hecho, el comportamiento de las demás moléculas de los seres vivos se define por la naturaleza de sus interacciones con el agua. Las moléculas **hidrófilas**, es decir, aquellas que poseen cargas positivas o negativas o que contienen un número relativamente grande de átomos electronegativos de oxígeno o nitrógeno, se disuelven con facilidad en el agua. Entre los ejemplos de moléculas hidrófilas sencillas se encuentran las sales, como el cloruro de sodio, y los azúcares, como la glucosa. Por el contrario, las moléculas **hidrófobas**, aquellas que poseen pocos átomos electronegativos, no interactúan con el agua, sino que ésta las excluye y quedan confinadas en las regiones no acuosas, como las gotas pequeñas de aceite que se forman cuando se mezclan el aceite y el agua. Cuando se mezclan con agua, las sustancias hidrófobas forman agrupamientos de forma espontánea, reduciendo el contacto entre las cadenas hidrocarbonadas y las moléculas de agua (fig. 2.1). Entre estos dos extremos hay un gran grupo de biomoléculas tanto grandes como pequeñas, cada una de las cuales posee su propio patrón de grupos funcionales hidrófilos e hidrófobos. Los seres vivos explotan la estructura molecular distintiva de cada una de estas biomoléculas.

Membranas biológicas

Las membranas biológicas son estructuras laminares, finas, flexibles y relativamente estables que rodean a todas las células y a los organelos. Estas membranas pueden considerarse como complejos supramoleculares, bidimensionales y no covalentes (es decir, están compuestas por moléculas que se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares no covalentes; págs. 67-68) que crean superficies químicas reactivas y que poseen funciones de transporte únicas entre los compartimientos extracelular e intracelular. También son componentes celulares versátiles y dinámicos que están integrados de forma compleja en todos los procesos vivos. Entre las numerosas funciones fundamentales que se le han asignado a las membranas, la más básica es la de barrera física selectiva. Las membranas impiden la salida de moléculas y de iones fuera de las células o de los organelos hacia sus alrededores, y permiten la entrada oportuna de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho. Además, las membranas poseen funciones significativas en el procesamiento de la información y en la generación de energía.

La mayoría de las membranas biológicas posee la misma estructura básica: una bicapa lipídica formada por fosfolípidos y otras moléculas lipídicas en la que están insertadas, o unidas de forma indirecta, diversas proteínas (fig. 2.2). Los fosfolípidos

CONCEPTOS CLAVE



- Las propiedades físicas y químicas del agua la hacen un componente indispensable para los seres vivos.
- Las moléculas hidrófilas interactúan con el agua, mientras que las moléculas hidrófobas no.

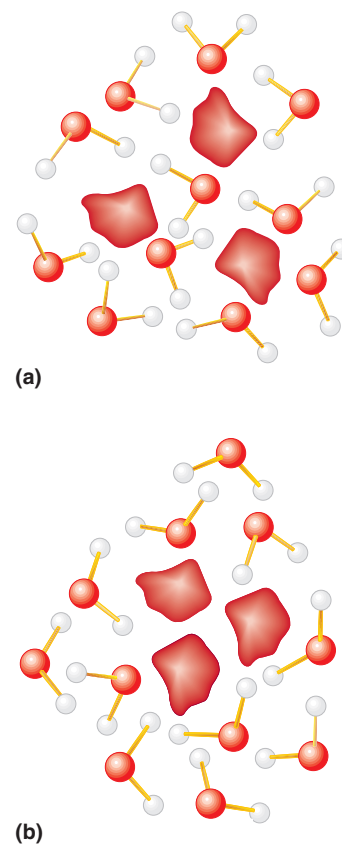


FIGURA 2.1

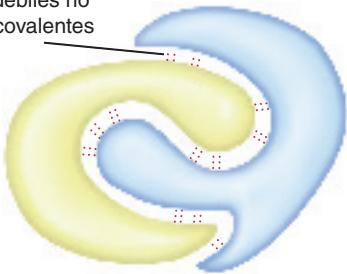
Interacciones hidrófobas entre el agua y las sustancias apolares

Al mezclar sustancias apolares (p. ej., los hidrocarburos) con agua (a), las primeras se fusionan en gotas pequeñas (b). Las interacciones hidrófobas entre las moléculas apolares sólo se producen cuando la cohesión del agua y de otras moléculas polares obliga a las moléculas, o las regiones de las moléculas, apolares a acercarse.

FIGURA 2.2**Estructura de la membrana**

Las membranas biológicas son bicapas de moléculas de fosfolípidos en las que están suspendidas numerosas proteínas. Algunas proteínas se extienden por completo a través de la membrana. También se muestra un modelo tridimensional de un fosfolípido.

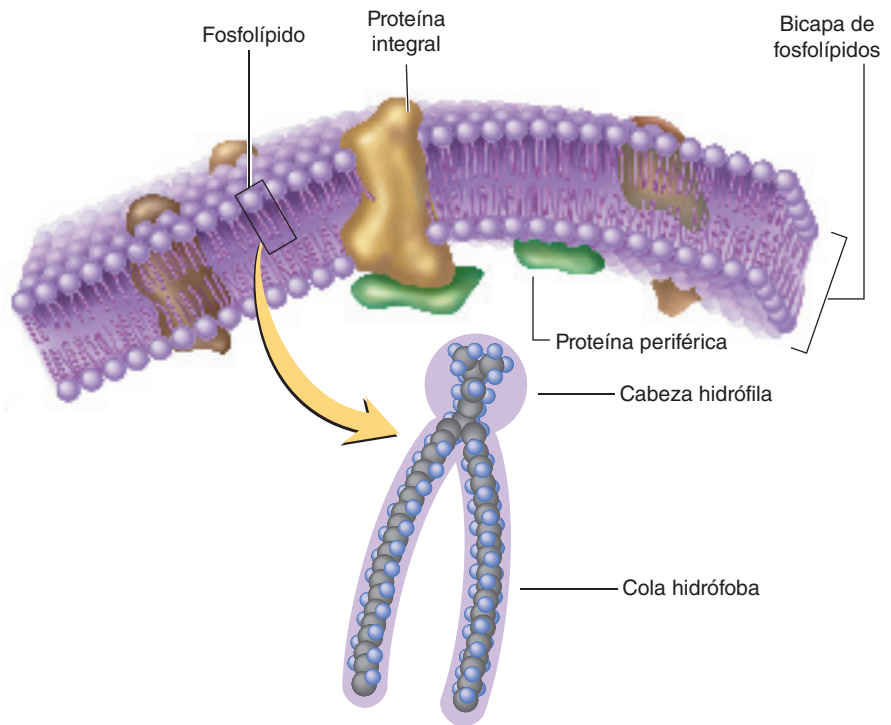
Interacciones débiles no covalentes

**FIGURA 2.3****Autoensamblaje**

La información que permite el autoensamblaje de las biomoléculas consiste en formas complementarias y una distribución de las cargas y de los grupos hidrófobos de las moléculas que interaccionan. Para que se formen las estructuras supramoleculares se requiere un gran número de interacciones débiles. En este esquema, numerosas interacciones débiles no covalentes estabilizan la unión de dos moléculas que poseen formas complementarias.

CONCEPTOS CLAVE

- Cada membrana biológica está formada por una bicapa lipídica en la que las proteínas están insertadas, o unidas de forma indirecta.
- Las membranas biológicas están integradas en forma inseparable en todos los procesos de los seres vivos.



tienen dos características que los hacen perfectos para su función estructural: poseen un grupo polar hidrófilo cargado, o no (denominado “cabeza”) y un grupo hidrófobo, compuesto por dos cadenas de ácidos grasos (denominadas con frecuencia “colas” hidrocarbonadas).

Existen dos clases de proteínas de membrana: integrales y periféricas. Las **proteínas integrales** están integradas en la membrana porque los aminoácidos de las regiones de la proteína situadas dentro de la membrana son hidrófobos. Las **proteínas periféricas** no están embebidas en la membrana, sino que están adheridas a ésta a través de un enlace covalente con una molécula lipídica o por medio de una interacción no covalente con una proteína o un lípido de la membrana. Las proteínas de membrana realizan diversas funciones. Las **proteínas de los conductos** y las **transportadoras** transportan iones y moléculas específicas, respectivamente. Los **receptores** son proteínas con sitios de unión para ligandos extracelulares (moléculas señal). La unión de un ligando a un receptor induce una respuesta celular.

Autoensamblaje

Muchas de las partes funcionales de los seres vivos son estructuras supramoleculares. Entre los ejemplos destacados se encuentran los *ribosomas* (las unidades sintetizadoras de proteínas que se forman a partir de varias clases diferentes de proteínas y de RNA), y los grandes complejos proteínicos, como los sarcómeros de las células musculares o los proteosomas (complejos proteínicos grandes que degradan determinadas proteínas). Según el principio de autoensamblaje, la mayoría de las moléculas que interaccionan para formar complejos supramoleculares estables y funcionales son capaces de hacerlo de forma espontánea porque poseen de forma inherente la información estérica que se requiere. Poseen superficies de formas intrincadas con estructuras complementarias, con distribuciones de carga, con regiones hidrófobas (o con estas últimas dos) que permiten la formación de numerosas interacciones no covalentes (fig. 2.3). El autoensamblaje de estas moléculas es el resultado de un equilibrio entre la tendencia de los grupos hidrófilos para interaccionar con el agua y del agua para excluir a los grupos hidrófobos de las regiones acuosas de la célula. En algunos casos el proceso de autoensamblaje necesita ayuda. Por ejemplo, el plegamiento de algunas proteínas requiere la colaboración de chaperones, moléculas

proteínicas que impiden interacciones inadecuadas durante el proceso de plegamiento. El ensamblaje de determinadas estructuras supramoleculares (p. ej., cromosomas y membranas) requiere una información ya existente; es decir, una estructura nueva debe crearse sobre el molde de una estructura ya existente.

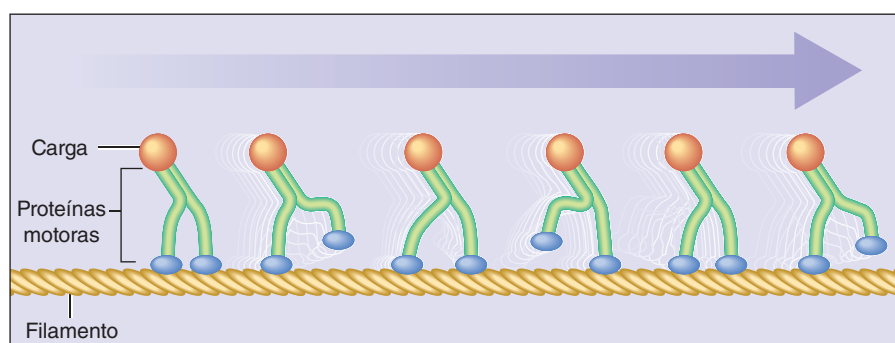
Máquinas moleculares

En la actualidad los investigadores reconocen que muchos de los complejos compuestos por múltiples subunidades que participan en los procesos celulares actúan como máquinas moleculares: entidades físicas con partes móviles que realizan un trabajo, producto de una fuerza y una distancia. Como los dispositivos mecánicos usados por los seres humanos, las máquinas moleculares aseguran que la cantidad precisa de fuerza aplicada produzca la cantidad y la dirección apropiadas de movimiento requerido para realizar una tarea específica. Las máquinas permiten la ejecución de tareas que a menudo serían imposibles sin ellas.

Aunque las máquinas biológicas están formadas por proteínas relativamente frágiles que no pueden soportar las condiciones físicas relacionadas con las máquinas fabricadas por el hombre (p. ej., calor y rozamiento), las dos comparten características importantes. Además de estar formadas por partes móviles, ambos tipos de dispositivos requieren mecanismos transductores de energía; es decir, ambas convierten la energía en movimiento dirigido. A pesar de la diversidad de clases de trabajo que realizan las máquinas biológicas, todas ellas comparten una característica clave: los cambios en las formas tridimensionales de las proteínas impulsados por la energía. Uno o varios de los componentes de las máquinas biológicas unen moléculas de nucleótidos como el ATP o el GTP (guanosín-trifosfato). La unión de los nucleótidos a estas subunidades proteínicas, denominadas **proteínas motoras**, y la consiguiente liberación de energía producida cuando se hidroliza el nucleótido, originan un cambio preciso de la forma de la subunidad (fig. 2.4). A continuación, esta ola de cambios se transmite a las subunidades cercanas en un proceso que se asemeja a la caída de las fichas de dominó. Las máquinas bioquímicas son eficaces en términos relativos, debido a que la hidrólisis de los nucleótidos es esencialmente irreversible; por lo tanto, los cambios funcionales que se producen en cada máquina sólo tienen lugar en una dirección.

Hacinamiento macromolecular

El espacio interior de las células es limitado y está congestionado. Las concentraciones de proteínas, el tipo dominante de macromoléculas celulares, pueden ser hasta de 200 a 400 mg/ml. Se usa el término “hacinamiento” en vez de “concentración” porque las macromoléculas de cada clase suelen estar presentes en cantidades limitadas. En los distintos tipos celulares las estimaciones del volumen ocupado por las macromoléculas, llamado *volumen de exclusión*, varían entre 20 y 40%. Como se ilustra en la figura 2.5, la repulsión estérica inespecífica impide la introducción de macromoléculas adicionales en condiciones de hacinamiento macromolecular. En cambio, el 70% restante del espacio está disponible para moléculas pequeñas. Las consecuencias del hacinamiento macromolecular en los sistemas vivos son significa-



CONCEPTOS CLAVE



- En los seres vivos, las moléculas de las estructuras supramoleculares se ensamblan de forma espontánea.
- Las biomoléculas son capaces de autoensamblarse debido a la información estérica que poseen.

CONCEPTO CLAVE



Muchos complejos moleculares de los seres vivos actúan como máquinas moleculares; es decir, son dispositivos mecánicos con partes móviles que realizan trabajo.

FIGURA 2.4

Máquinas biológicas

Las proteínas realizan trabajo cuando las subunidades proteínicas motoras unen e hidrolizan nucleótidos como el ATP. La energía induce cambios en la forma de una subunidad proteínica motora, produce un cambio ordenado de las formas de las subunidades adyacentes. En este diagrama, un complejo de proteína motora mueve una carga unida (p. ej., una vesícula) al “caminar” a lo largo de un filamento del citoesqueleto.

CONCEPTO CLAVE



Las células están densamente empaquetadas con macromoléculas de diversos tipos. El hacinamiento macromolecular es un factor significativo en una amplia variedad de procesos celulares.

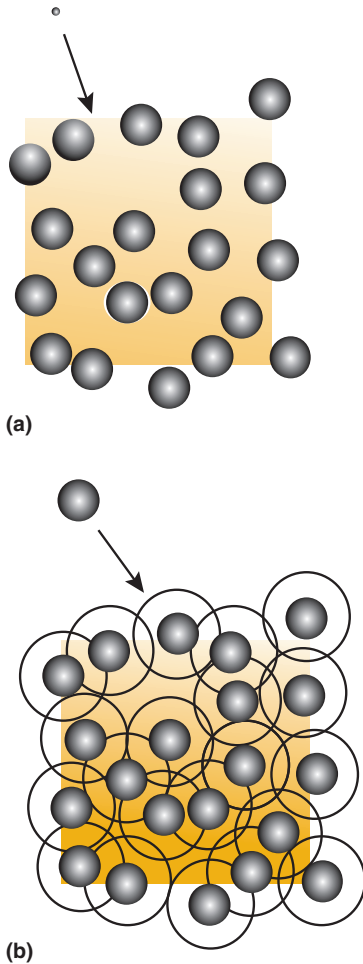


FIGURA 2.5

Volumen de exclusión

Las macromoléculas y las moléculas pequeñas se representan como esferas grandes y con esferas pequeñas, respectivamente. Dentro de cada cuadrado, las macromoléculas ocupan 30% del espacio disponible. (a) Una molécula pequeña que se introduzca puede penetrar virtualmente en 70% del espacio restante. (b) La repulsión estérica entre macromoléculas (círculos grandes) limita la capacidad de estas moléculas para acercarse entre sí. Aunque las macromoléculas ocupan sólo 30% del volumen, se impide el ingreso de otra macromolécula.

tivas. En la actualidad se piensa que éste es un factor importante en las velocidades de reacción bioquímica, en el plegamiento de proteínas, en la unión proteína-proteína, en la estructura cromosómica, en la expresión génica y en la transducción de señales.

Transducción de señales

Si la energía es la fuerza que impulsa los procesos bioquímicos, entonces la información es el poder que especifica lo que ha de hacerse. Los seres autoorganizados son tan complejos que no sólo deben contar con especificaciones estructurales precisas para cada tipo de biomolécula, sino también con especificaciones acerca de cómo, cuándo y dónde debe sintetizarse, utilizarse y degradarse cada tipo. En otras palabras, los seres vivos requieren tanto energía como información para crear orden. Para la supervivencia es necesario que los organismos procesen información de su ambiente. Por ejemplo, las células bacterianas rastrean moléculas de alimento, las plantas se adaptan a niveles de iluminación cambiantes, y los animales tratan de evitar a sus depredadores. La información o las *señales* tienen la forma de moléculas (p. ej., los nutrientes) o de estímulos físicos (p. ej., la luz). Aunque los organismos son bombardeados por señales, pueden adaptarse a condiciones ambientales cambiantes sólo si tienen la capacidad de reconocer, interpretar cada tipo de mensaje y responder a él. El proceso que los organismos utilizan para recibir e interpretar información se conoce como **transducción de señales**. Si bien tanto procariotas como eucariotas procesan información ambiental, la mayoría de los esfuerzos de investigación se han enfocado en la transducción de señales en eucariotas. En consecuencia, el siguiente se concentra en el procesamiento de información en los organismos eucariotas. Entre los ejemplos de moléculas de señal en eucariotas se encuentran los **neurotransmisores** (productos de las neuronas), las **hormonas** (productos de las células glandulares) y las **citocinas** (productos de los leucocitos). Todos los mecanismos de procesamiento de información pueden dividirse en tres fases:

1. **Recepción.** Una molécula de señal externa, llamada **ligando**, se une con un receptor y lo activa.
2. **Transducción.** La unión con el ligando desencadena un cambio en la estructura tridimensional del receptor que origina la conversión de un mensaje o señal primario en un mensaje secundario, a menudo a través de una barrera de membrana.
3. **Respuesta.** Una vez iniciada, la señal interna provoca una cascada de sucesos que incluyen modificaciones covalentes (p. ej., la fosforilación) de proteínas intracelulares. Entre los resultados de este proceso están los cambios de las actividades enzimáticas, de la expresión génica (o ambos), las reconfiguraciones del citoesqueleto, el movimiento celular, o la continuación del ciclo celular (p. ej., el crecimiento o la división de la célula).

La hormona proteínica insulina es una molécula de señal. Cuando se libera desde el páncreas en respuesta a concentraciones sanguíneas de glucosa (glucemia) elevadas, la insulina se une a su receptor en la superficie de una célula blanco. El receptor de insulina es miembro de una clase de receptores llamados *receptores de tirosina cinasa*. Reciben ese nombre porque, al activarse, inician una respuesta intracelular catalizando la transferencia de grupos fosfato a la tirosina (un aminoácido que contiene un grupo OH) en proteínas blanco específicas. Las respuestas celulares inducidas por la unión de insulina a su receptor incluyen captación de glucosa por la célula y aumento de la síntesis de grasa y de glucógeno.

2.2 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS PROCARIOTAS

Las procariotas son un grupo inmenso y heterogéneo. El aspecto externo de la mayoría de las procariotas es semejante: hay formas cilíndricas o de varilla (bacilos), esféricas (cocos) y helicoidales (espirilos). Las procariotas se caracterizan también por su tamaño relativamente pequeño (una célula bacteriana típica con forma de varilla tiene un diámetro de 1 μm y una longitud de 2 μm), por su capacidad para moverse

(p. ej., si tienen flagelos, apéndices en forma de látigos que los impulsan) y por su tinción con colorantes específicos. La mayoría se identifica por características más sutiles. Entre las más útiles de éstas se encuentran las necesidades nutricionales, las fuentes de energía, la composición química y las capacidades bioquímicas. A pesar de su diversidad, la mayoría de las procariotas posee las siguientes características en común: paredes celulares, membrana plasmática, moléculas de DNA circular y ausencia de organelos internos rodeados por membranas. En las figuras 2.6 y 2.7 se ilustran las características anatómicas de una célula típica bacteriana.

Pared celular

La pared celular procariótica es una estructura semirrígida compleja cuya finalidad principal es la de sostén. Mantiene la forma del organismo y lo protege de los daños mecánicos. La resistencia de la pared celular se debe en gran medida a la presencia de una red polimérica constituida por *peptidoglucano*, un complejo covalente de cadenas peptídicas cortas que unen largas cadenas de carbohidratos. El espesor y la composición química de la pared celular y de sus estructuras adyacentes determinan la avidez con que la pared celular capta o retiene colorantes específicos.

La mayoría de las células se diferencian por su retención del colorante violeta de cresilo durante el procedimiento de tinción de Gram. Las que retienen el colorante se denominan *grampositivas*, y las que no lo hacen son las *gramnegativas*. La pared de una célula grampositiva consta de una capa única relativamente gruesa de peptidoglucano localizada fuera de la membrana plasmática. También embebidos en esta capa están los ácidos teicoicos y los polímeros de fosfato de glicerol, de fosfato de ribitol (o ambos), que aportan carga negativa a la superficie celular. Los bacteriófagos se fijan a las células bacterianas mediante polímeros de ácido teicoico antes de la infección.

Las paredes celulares de las bacterias gramnegativas (figs. 2.6 y 2.7) son mucho más complejas que las propias de las células grampositivas. Tienen una capa fina

CONCEPTOS CLAVE



- Los seres vivos reciben, interpretan y responden a la información ambiental por medio de un proceso de transducción de señales.
- La transducción de señales puede dividirse en tres fases: recepción, transducción y respuesta.

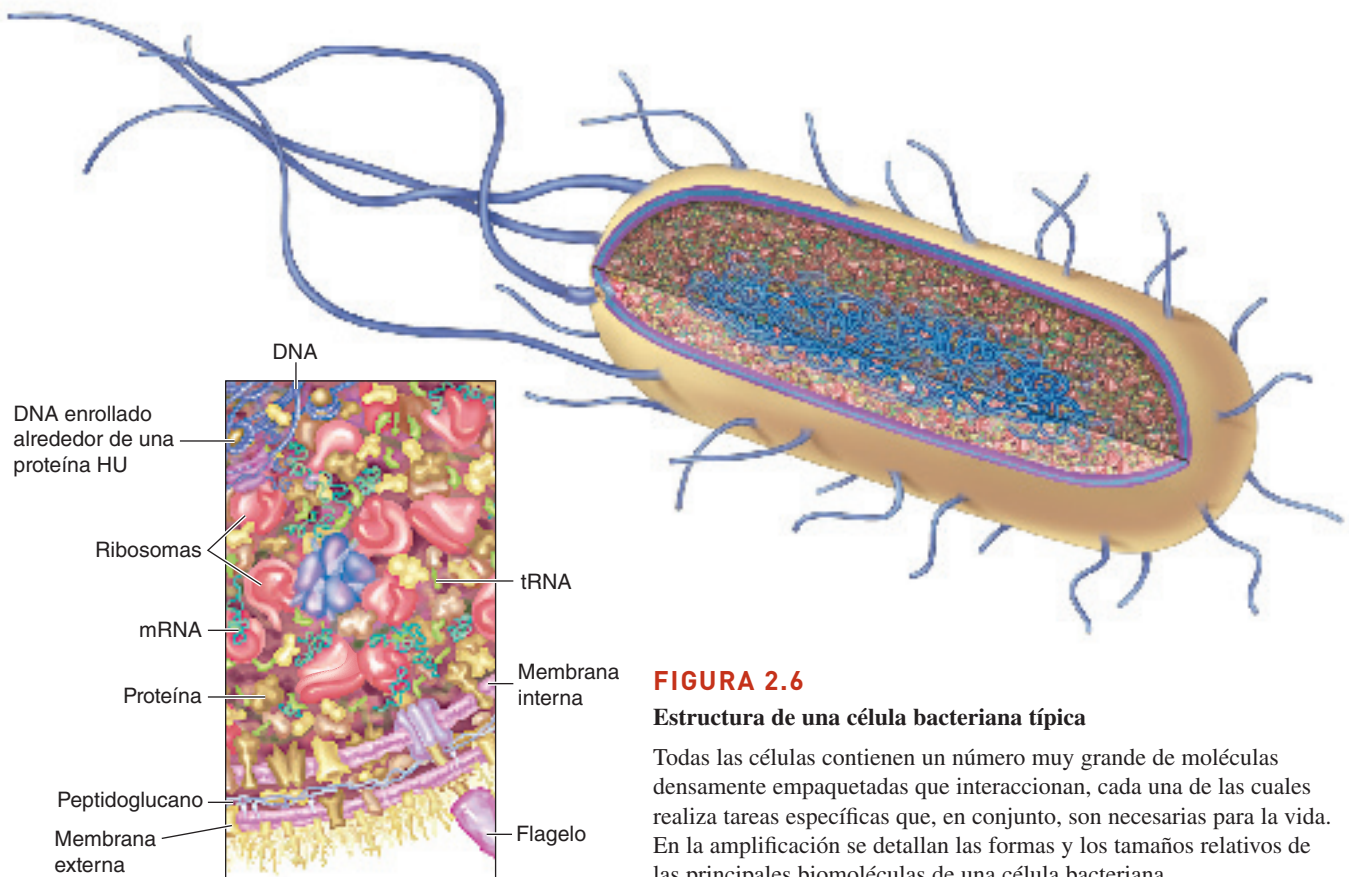
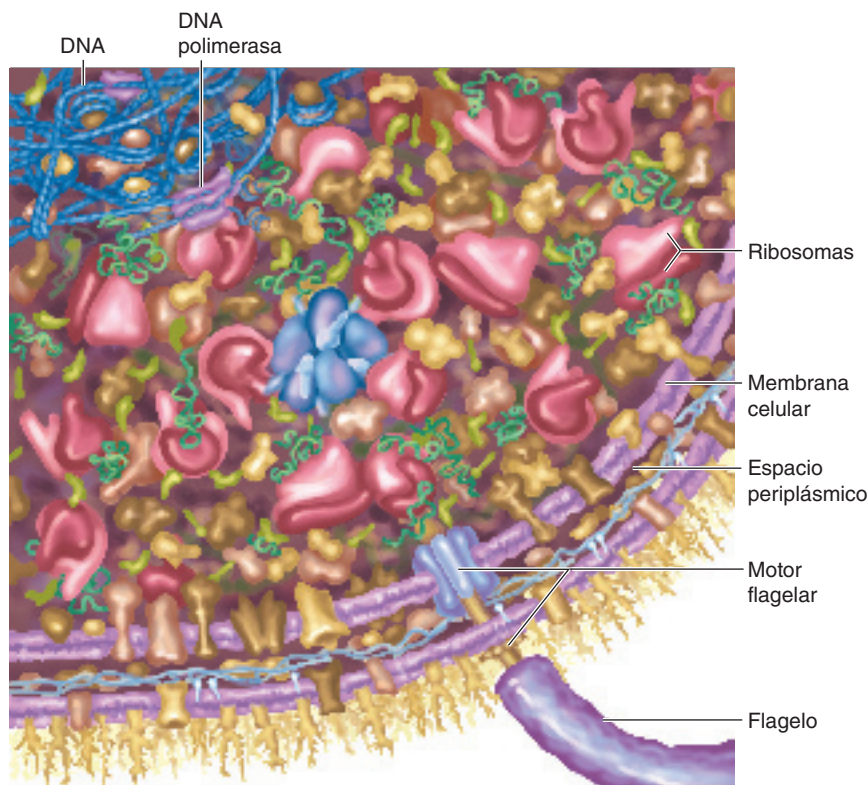


FIGURA 2.6
Estructura de una célula bacteriana típica

Todas las células contienen un número muy grande de moléculas densamente empaquetadas que interactúan, cada una de las cuales realiza tareas específicas que, en conjunto, son necesarias para la vida. En la ampliación se detallan las formas y los tamaños relativos de las principales biomoléculas de una célula bacteriana.

FIGURA 2.7**Célula bacteriana**

Las células bacterianas no son las bolsas de protoplasma que una vez se pensó que eran. Considerando que no tienen compartimentos delimitados por membranas, su estructura interna está sorprendentemente bien organizada. Obsérvese, por ejemplo, la separación espacial entre la molécula de DNA sobregirada (parte superior izquierda) y las otras biomoléculas (véase también la figura 2.6).



de peptidoglucano entre la membrana externa y la membrana plasmática, y dentro del espacio periplásmico. El componente lipídico de la *membrana externa* es lipopolisacárido (LPS) en lugar de fosfolípidos. El LPS, constituido por un lípido fijo a la membrana (lípido A) unido a un polisacárido, actúa como una endotoxina. Las *endotoxinas*, así llamadas porque se liberan cuando la célula se desintegra, son las causantes de síntomas como fiebre y choque en animales infectados por bacterias gramnegativas. La membrana externa es relativamente permeable, y a través de ella se mueven las moléculas pequeñas de las *porinas*, complejos proteínicos transmembrana que contienen conductos. El *espacio periplásmico*, la región entre la membrana externa y la membrana plasmática, está lleno de un líquido gelatinoso que además de peptidoglucanos contiene diversas proteínas. Muchas de éstas participan en la digestión, en el transporte y en la quimiotaxis de proteínas.

Algunas bacterias secretan sustancias, como polisacáridos y proteínas, denominadas colectivamente *glucocálix*. Dependiendo de la estructura y de la composición de este material, que se acumula en el exterior de la célula, el glucocálix puede denominarse cápsula o capa de limo. Algunas especies bacterianas son muy patógenas (producen enfermedades) porque su cápsula les permite evitar la detección o el daño producido por el sistema inmunitario del hospedador y unirse a las células hospedadoras para facilitar la colonización. Las capas de limo, también llamadas *biopelículas*, son acumulaciones desorganizadas de polisacáridos, y se forman cuando los microorganismos se adhieren a una superficie y proliferan. Con el tiempo, a medida que se acumulan más células y material secretado, las biopelículas se hacen más gruesas. Éstas proporcionan a los microorganismos una barrera protectora y son una característica importante en diversas afecciones (p. ej., fibrosis quística y tuberculosis). Las bacterias de las biopelículas son muy resistentes al ataque del sistema inmunitario y al tratamiento antibacteriano.

Membrana plasmática

Justo dentro de la pared celular de las bacterias está la **membrana plasmática** (fig. 2.8), también llamada membrana citoplásmica, una bicapa de fosfolípidos reforzada

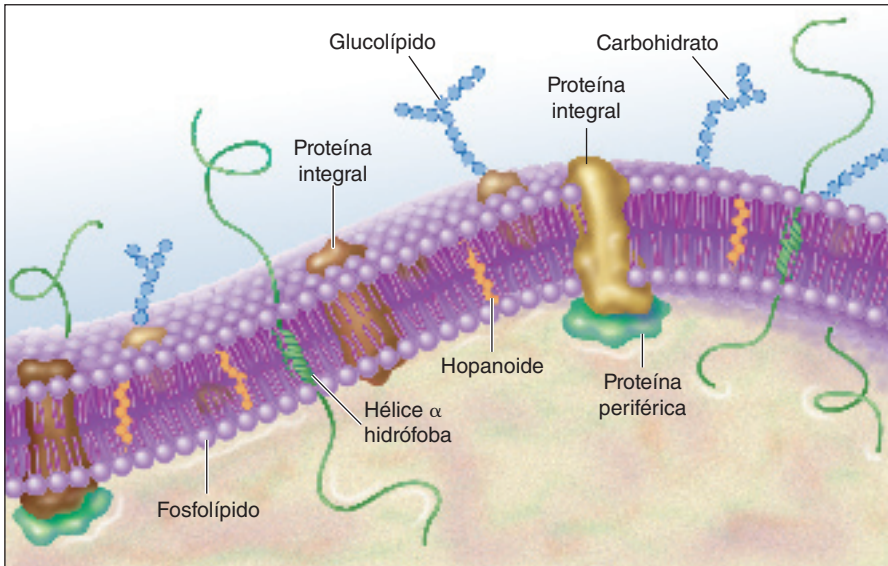


FIGURA 2.8
Membrana plasmática bacteriana

En esta imagen simplificada de la membrana plasmática se señalan varias clases de proteínas y de lípidos. Muchas de estas proteínas y determinados lípidos están unidos de forma covalente a carbohidratos. (Los glucolípidos contienen grupos carbohidrato.) Los hopanoide son moléculas lipídicas complejas que estabilizan las membranas bacterianas.

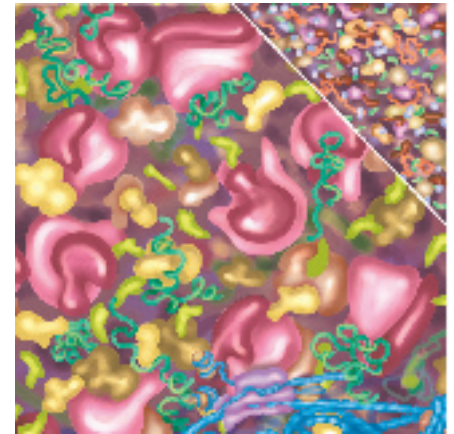
por hopanoide (triterpenoide), un grupo de moléculas relativamente rígidas parecidas a los esterole (como el colesterol) que dan rigidez a las membranas de las células eucariotas. Diversas proteínas están integradas en la bicapa lipídica.

Además de actuar como una barrera de permeabilidad selectiva, la membrana plasmática bacteriana posee proteínas receptoras que detectan nutrientes y toxinas de su ambiente. También se encuentran numerosas clases de proteínas de transporte que participan en la captación de nutrientes y en la eliminación de productos de desecho. Dependiendo de la especie de organismo, también es posible encontrar proteínas implicadas en los procesos de transducción de energía como la **fotosíntesis** (la conversión de la energía lumínica en energía química) y la **respiración** (la oxidación de moléculas de degradación para generar energía).

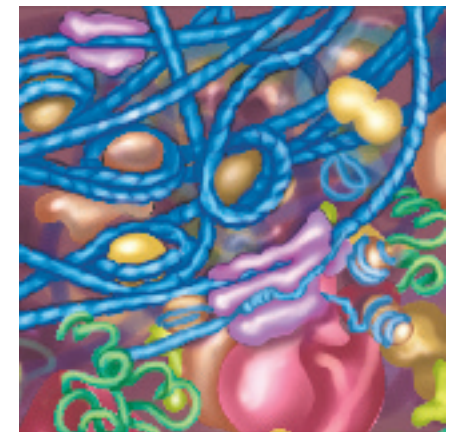
Citoplasma

A pesar de la ausencia de membranas internas, las células procariotas parecen tener compartimentos funcionales (fig. 2.9a). El más evidente es el **nucleoide** (fig. 2.9b), una región espaciosa de forma irregular que contiene una molécula larga de DNA circular denominada **cromosoma**. El cromosoma bacteriano está unido a la membrana plasmática y en general posee numerosas regiones formadas por estructuras sobregiradas y laxas. Dentro del nucleoide también se encuentran los complejos proteínicos que participan en la síntesis de DNA y en la regulación de la expresión de los genes. Muchas bacterias contienen también otras moléculas de DNA circular pequeño denominadas **plásmidos**, que se encuentran fuera del nucleoide. Aunque no son necesarios para la proliferación o para la división de la célula, los plásmidos en general proporcionan a las células cierta ventaja bioquímica sobre las otras células que carecen de ellos. Por ejemplo, en los plásmidos se encuentran con frecuencia segmentos de DNA que codifican la resistencia a los antibióticos. En presencia del antibiótico, las células resistentes sintetizan una proteína que inactiva al antibiótico antes de que éste pueda dañar a la célula. Dichas células continúan creciendo y reproduciéndose, mientras que las células susceptibles mueren.

A bajos aumentos ópticos, el citoplasma de las procariotas tiene un aspecto uniforme y granuloso, excepto por los cuerpos de inclusión, que son unos gránulos grandes que contienen sustancias orgánicas o inorgánicas. Algunas especies utilizan glucógeno o ácido poli- β -hidroxibutírico como polímeros de almacenamiento de carbono. Las inclusiones de polifosfatos son una fuente de fosfato para la síntesis de ácidos nucleicos y de fosfolípidos. Las procariotas que obtienen energía de la oxidación de compuestos de azufre reducidos producen gránulos de azufre. El mineral ferrosomagnetita (Fe_3O_4) forma inclusiones, llamadas magnetosomas, que permiten a algu-



(a)



(b)

FIGURA 2.9
Citoplasma bacteriano

(a) El citoplasma es una mezcla compleja de proteínas, ácidos nucleicos y una enorme variedad de iones y moléculas pequeñas. Por claridad, en el extremo superior derecho sólo se dibujan las moléculas pequeñas. (b) Imagen más cercana del nucleoide. Obsérvese que el DNA está enrollado y plegado alrededor de moléculas proteínicas.

nas especies de organismos procariotas anaerobios acuáticos orientarse con el campo magnético terrestre. El espacio restante en el citoplasma está lleno de ribosomas (máquinas moleculares compuestas de RNA y proteínas que sintetizan polipéptidos) y una cantidad variable de macromoléculas y de metabolitos más pequeños.

Durante mucho tiempo se creyó que las células procariotas carecían de los filamentos de proteínas estructurales que son tan abundantes en las eucariotas. Sin embargo, investigaciones recientes han revelado que las procariotas poseen proteínas con estructuras y funciones similares a las de varias proteínas del citoesqueleto de las eucariotas. FtsZ es una proteína parecida a la tubulina que forma filamentos, la cual genera un anillo constrictor durante la división celular. Los filamentos helicoidales de MreB, una molécula parecida a la actina, forman estructuras de tipo espiral inmediatamente debajo de la membrana citoplásmica de todas las células bacterianas no esféricas y ayudan a mantener la forma celular. Las células bacterianas, como *E. coli*, en las que se ha eliminado el gen que codifica a la molécula MreB son esféricas.

CONCEPTOS CLAVE



- Las células procariotas son pequeñas y estructuralmente sencillas. Están rodeadas por una pared celular y una membrana plasmática. Carecen de núcleo y de otros organelos.
- Sus moléculas de DNA, son circulares y están situadas en una región de forma irregular que se denomina nucleóide.
- A bajos aumentos, los ribosomas y los cuerpos de inclusión parecen estar presentes en un citoplasma.

Pili y flagelos

Muchas células bacterianas tienen apéndices externos. Los *pili* (singular: *pilus*) son estructuras que permiten a las células unirse a las fuentes alimenticias y a los tejidos de los hospedadores. Los *pili* sexuales los utilizan algunas bacterias para transferir información genética de las células donadoras a las receptoras, un proceso que se denomina *conjugación*. En las bacterias, el *flagelo* es un filamento proteínico flexible con forma de espiral que se utiliza para el movimiento. Las células son propulsadas hacia adelante cuando los flagelos giran en sentido contrario al de las manecillas del reloj, mientras que la rotación en sentido opuesto produce la detención y un movimiento tambaleante, que permite a la célula volver a orientarse y realizar un nuevo recorrido hacia adelante. El filamento del flagelo está anclado en la célula por un complejo proteínico (fig. 2.6). Las proteínas motoras de este complejo convierten la energía química en movimiento rotatorio.

PREGUNTA 2.1

El hepatocito (célula del hígado) típico, una célula eucariota casi esférica muy estudiada, tiene un diámetro de unos 20 μm . Calcúlese el volumen de una célula procariota y el de una célula eucariota. Para apreciar la magnitud de la diferencia de tamaño entre las dos clases de células, calcúlese cuántas células bacterianas cabrían dentro de una célula del hígado. (*Sugerencia:* utilícese las fórmulas $V = \pi r^2 h$, para calcular el volumen de un cilindro, y $V = 4\pi r^3/3$, para obtener el volumen de una esfera.)

2.3 ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS EUCARIOTAS

La complejidad estructural de las células eucariotas permite una regulación mucho más elaborada de los procesos vitales que la que es posible en las procariotas. La característica más obvia de las células eucariotas es su gran tamaño (diámetro de 10 a 100 μm) en comparación con el de las procariotas. Y lo que es más importante, el área superficial de la membrana es ampliada en gran medida por la presencia de organelos membranosos. Cada organelo de la célula contiene un conjunto característico de biomoléculas y se especializa en funciones específicas. Los procesos bioquímicos que ocurren dentro de un organelo proceden con eficiencia debido a las concentraciones locales altas de enzimas y a que éstas pueden ser reguladas de forma regional.

La mayoría de los organelos son componentes del **sistema endomembranoso**, un extenso conjunto de membranas internas interconectadas que dividen la célula en compartimentos funcionales. Otros organelos rodeados por membrana son las mitocondrias y los peroxisomas. Sea por contacto físico directo entre compartimentos o mediante vesículas de transporte, el sistema endomembranoso transporta un amplio conjunto de moléculas a través de las células, y hacia adentro y hacia afuera de éstas.

Las **vesículas** son sacos membranosos que se desprenden de una membrana donante y que se fusionan con la membrana de otro compartimento o con la membrana plasmática. Los componentes del sistema endomembranoso son la membrana plasmática, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, el núcleo y los lisosomas.

Aparte de los organelos membranosos, las células eucariotas poseen varios componentes sin membranas. En este grupo se incluyen los ribosomas y el citoesqueleto. Este último es una compleja red dinámica generadora de fuerza formada por filamentos que dan a las células eucariotas forma, soporte estructural y la capacidad de movimiento dirigido de moléculas y de organelos.

Aunque la mayoría de las células eucariotas poseen características estructurales semejantes, no existe una célula eucariota “típica”. Cada tipo celular posee sus propias características estructurales y propiedades funcionales propias. Sin embargo, son lo suficientemente similares para que resulte útil analizar los componentes básicos. En las figuras 2.10 y 2.11 se presentan las estructuras generalizadas de las células de animales y vegetales, las formas principales de los organismos eucariotas multicelulares.

Membrana plasmática

La membrana plasmática aísla la célula del ambiente externo. Está formada por una bicapa lipídica y una enorme cantidad y variedad de proteínas integrales y periféricas (fig. 2.12). Las proteínas de conductos y transportadoras presentes en ella regulan la entrada y la salida de diversos iones y moléculas. Cantidades inmensas de receptores realizan funciones cruciales en la transducción de señales. La superficie extracelular de la célula eucariota está densamente “decorada” con carbohidratos; es decir, muchos de los lípidos y proteínas de la membrana tienen carbohidratos unidos por

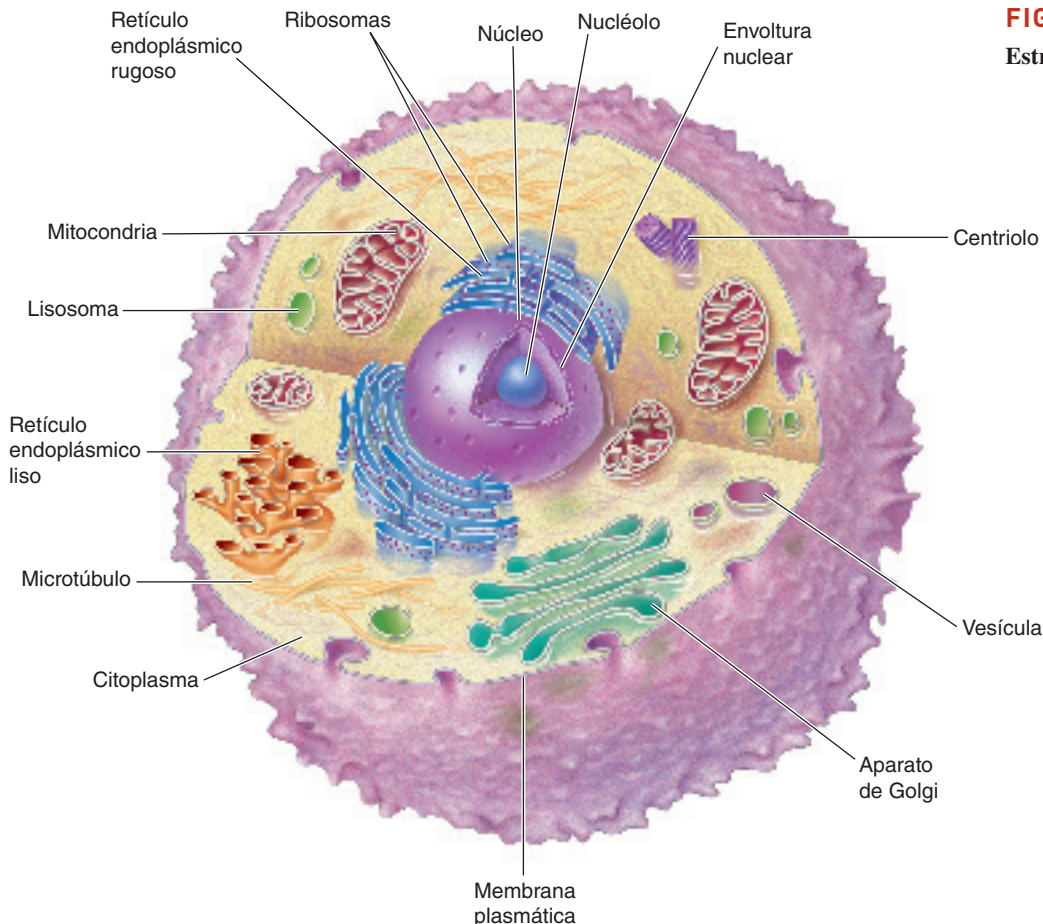
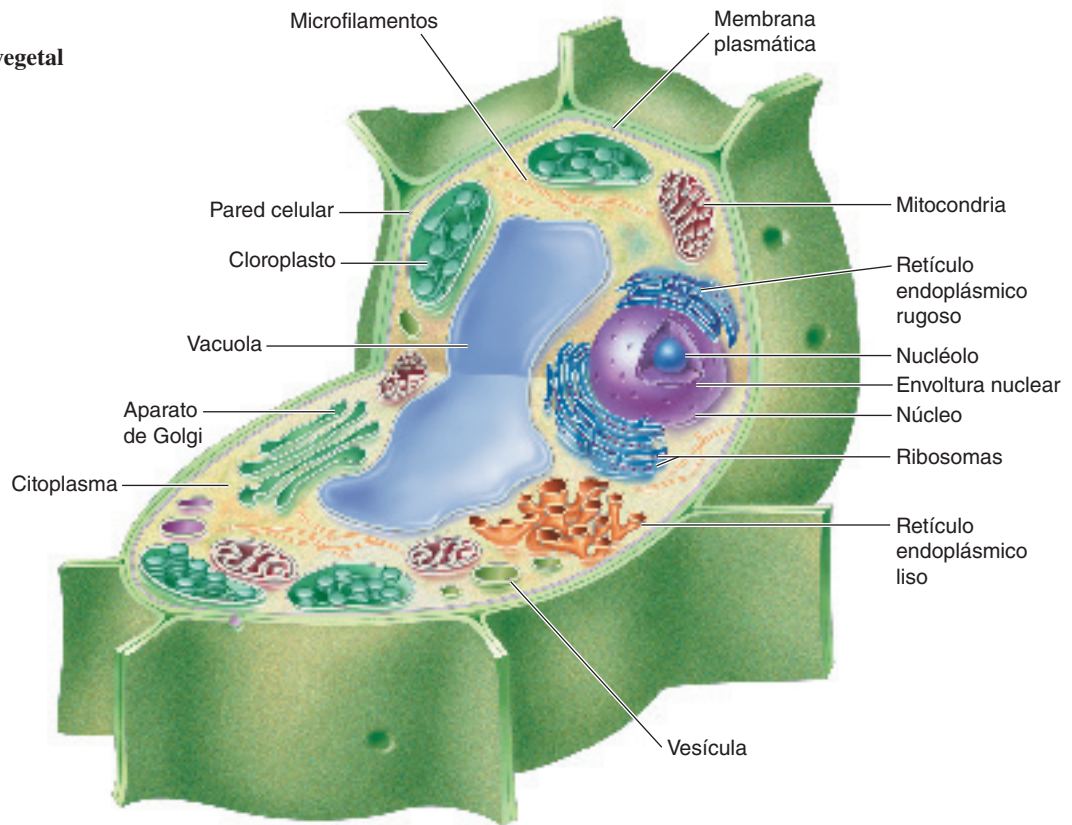


FIGURA 2.10
Estructura de una célula animal

FIGURA 2.11**Estructura de una célula vegetal (planta)**

enlaces covalentes. Esta “capa” de carbohidratos se denomina **glucocáliz** (fig. 2.13) y tiene funciones importantes en el reconocimiento y en la adhesión entre células, en la especificidad de los receptores y en la autoidentificación (un requisito del sistema inmunitario). Los antígenos de grupo sanguíneo básicos son un ejemplo de esta función de autoidentificación.

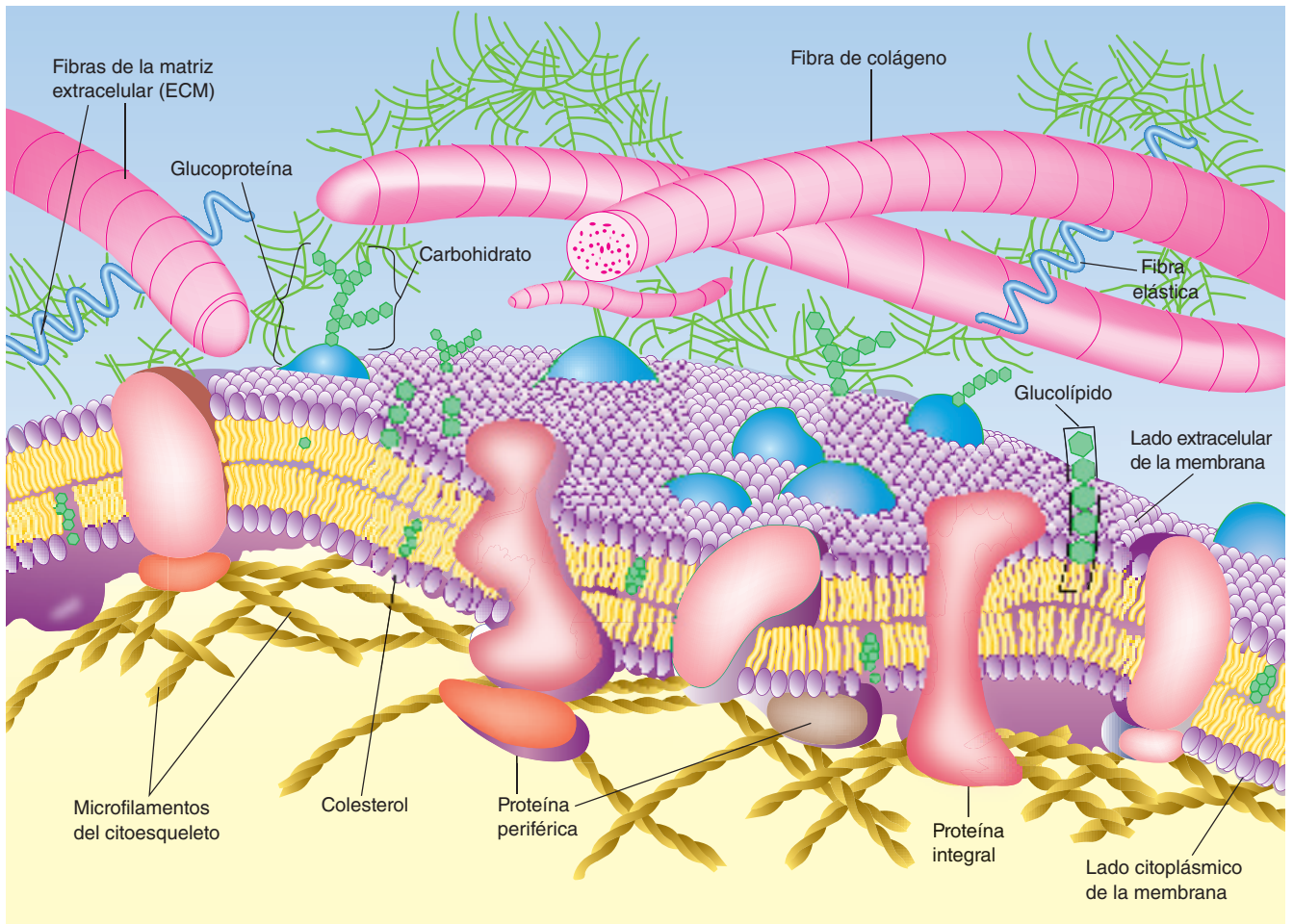
En la mayoría de las células eucariotas la membrana plasmática está protegida por estructuras extracelulares e intracelulares (fig. 2.12). En los tejidos animales, células especializadas llamadas fibroblastos sintetizan y secretan proteínas estructurales y carbohidratos complejos que forman la **matriz extracelular (ECM)**, un material gelatinoso que une a las células entre sí. Además de sus funciones de sostén y de protección, la matriz extracelular interviene en la regulación del comportamiento celular a través de la unión de algunos de sus componentes a receptores de membrana específicos en procesos de señalización mecánicos y químicos de diversos tipos. La superficie interna de la membrana plasmática de las eucariotas está reforzada por una malla tridimensional de proteínas llamada **corteza celular**, que está unida a la membrana mediante una multitud de enlaces no covalentes con proteínas periféricas. En las células animales esta red proteínica da resistencia mecánica a la membrana plasmática y determina la forma de la célula. La corteza celular consta principalmente de componentes del citoesqueleto: actina y varios tipos de proteínas de unión a la actina.

CONCEPTOS CLAVE

- Además de dar resistencia mecánica y forma a la célula, la membrana plasmática participa de forma activa en la selección de las moléculas que pueden entrar o salir de la célula.
- Los receptores localizados sobre la superficie de la membrana plasmática permiten a la célula reaccionar a estímulos externos.

Retículo endoplásmico

El **retículo endoplásmico (ER)** es un sistema de túbulos, vesículas y grandes sacos planos membranosos interconectados. Una indicación de su importancia en el funcionamiento celular es que a menudo constituye más de la mitad de las membranas totales de una célula. Las láminas continuas de membranas de ER plegadas repetidamente encierran un espacio interno denominado *luz* del ER. Este compartimento, que se denomina *espacio de las cisternas*, está separado por completo del citoplasma por la membrana del ER.

**FIGURA 2.12****Membrana plasmática de una célula animal**

La membrana plasmática (PM) está formada por una bicapa lipídica en la cual está embebida una amplia variedad de proteínas integrales. Obsérvese que las numerosas proteínas integrales y moléculas lipídicas están unidas de forma covalente a carbohidratos. Las proteínas periféricas están unidas por enlaces no covalentes a la superficie citoplásmica de la PM. Células especializadas del tejido conjuntivo de los animales superiores, llamadas fibroblastos, sintetizan y secretan las glucoproteínas de la matriz extracelular (ECM). La superficie interna de la PM está reforzada por la corteza celular, constituida por una red de microfilamentos y otras proteínas.

FIGURA 2.13**El glucocáliz**

Micrografía electrónica de la superficie de un linfocito teñido para revelar el glucocáliz (capa superficial celular).

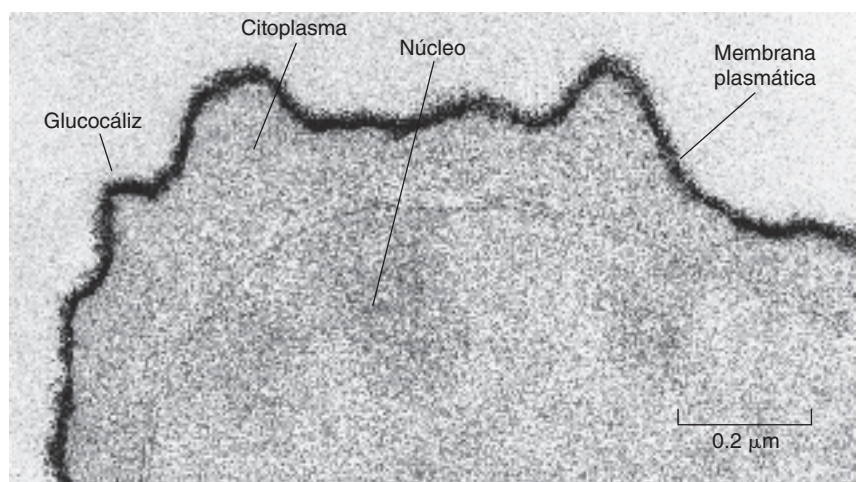
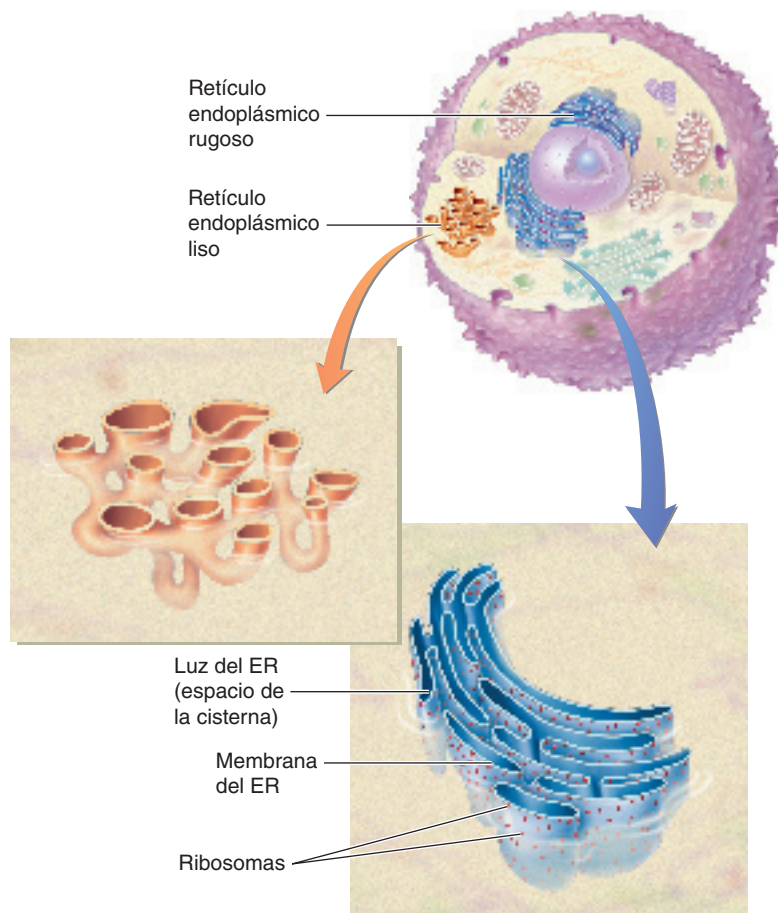


FIGURA 2.14**Retículo endoplásmico**

Existen dos formas de retículo endoplásmico: el retículo endoplásmico rugoso, RER, y el retículo endoplásmico liso, SER.



Como se muestra en la figura 2.14, existen dos formas de retículo endoplásmico: **ER rugoso (RER)** y **ER liso (SER)**. Las propiedades funcionales precisas y los tamaños relativos de ambos tipos de ER varían con el tipo celular y con las condiciones fisiológicas. El RER se denomina así por los numerosos ribosomas que tachonan su superficie citoplásmica. Procesa varias clases de proteínas: proteínas de membrana y proteínas hidrosolubles retenidas dentro del ER, transportadas a otros organelos o secretadas fuera de la célula. Mientras ocurre la síntesis de proteínas en el RER los polipéptidos ingresan y son enfilados, o translocados a través de la membrana.

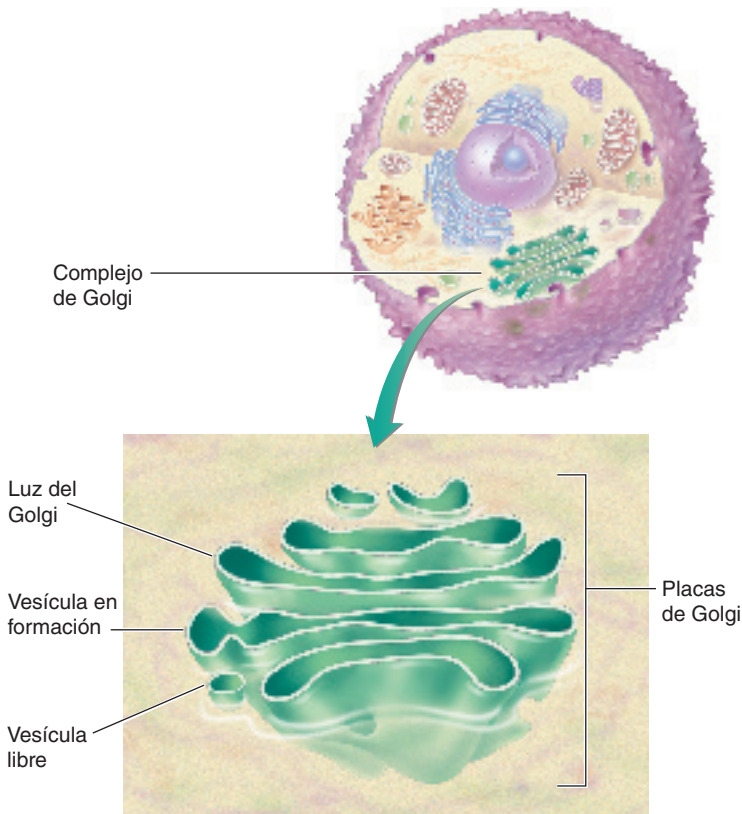
Los polipéptidos transmembrana (los que contienen uno o más segmentos hidrófobos) permanecen embebidos en la membrana porque el proceso de transposición se detiene cuando ingresan a ella segmentos hidrófobos. Cuando los polipéptidos hidrosolubles emergen en la luz del ER, se inicia el proceso de plegamiento, facilitado por enzimas de procesamiento y por chaperones moleculares. Las reacciones de glucosilación (el enlace de grupos carbohidrato a aminoácidos específicos) son un ejemplo notable de las reacciones de procesamiento en el ER. La unión de los chaperones moleculares a segmentos hidrófobos cortos en polipéptidos parcialmente plegados facilita el plegamiento eficiente e impide la agregación. La incapacidad de un polipéptido para plegarse o ensamblarse en un complejo proteínico activa un mecanismo en el cual el polipéptido se desplaza de vuelta al citoplasma, donde es destruido. En determinadas circunstancias de tensión fisiológica, las proteínas mal plegadas comienzan a acumularse en el ER. La **tensión fisiológica del ER**, causada por la acumulación de proteínas mal plegadas, constituye una amenaza para toda la célula y tiene el potencial de trastornar su funcionamiento global. La proteína mal plegada activa la **degradación proteínica relacionada con ER (ERAD)**, un proceso que las marca para su degradación. Si la tensión fisiológica es grave, el ER inicia la **respuesta a proteínas no plegadas (UPR)**. Determinadas señales enviadas al núcleo

inhiben la síntesis de más proteínas, con excepción de nuevas chaperonas. Si el daño no puede repararse, se activa la **respuesta a la sobrecarga del ER (EOR)**. La EOR inicia la *apoptosis*, un proceso que culmina en la muerte de la célula.

El ER liso carece de ribosomas unidos, y sus membranas forman un continuo con las del RER. El tamaño y las propiedades funcionales del SER varían de forma considerable entre los diferentes tipos celulares, en los que puede ser escaso o abundante. En la mayor parte de las células, el SER participa en la síntesis de moléculas lipídicas. También almacena iones calcio (Ca^{2+}), una señal celular de uso común. El SER es en especial abundante en los hepatocitos y en las células de músculo estriado. En los primeros, realiza una amplia variedad de funciones, que incluyen la biotransformación y la síntesis de los componentes lipídicos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), complejos hidrosolubles que transportan los lípidos a las células de los tejidos. Las **reacciones de biotransformación** convierten una enorme variedad de agentes xenobióticos (moléculas extrañas potencialmente tóxicas) y de metabolitos no hidrosolubles en productos más solubles que entonces pueden ser excretados. El SER del músculo estriado está tan especializado tanto en estructura como en función que recibe un nombre distinto, *retículo sarcoplásmico* (SR). La membrana del SR se extiende por toda la célula muscular y está en estrecha proximidad con todas las miofibrillas, los conjuntos organizados de proteínas contráctiles. El SR es un depósito de calcio, la señal que induce la contracción muscular.

Aparato de Golgi

El **aparato de Golgi** (llamado también **complejo de Golgi**) está formado por vesículas membranosas en forma de saco, relativamente grandes y aplanadas que se parecen a una pila de platos. El aparato de Golgi (llamado **dictiosoma** en los vegetales) participa en el empaquetamiento y en la distribución de los productos celulares (p. ej., glucoproteína) hacia los compartimentos internos y externos (fig. 2.15). El aparato de Golgi tiene dos caras. La lámina (o *cisterna*), situada más cerca del ER, está en la cara de formación (*cis*), mientras que la que está en la cara de maduración (*trans*), en gene-



CONCEPTOS CLAVE



- El RER participa principalmente en la síntesis de proteínas. La superficie externa de la membrana del RER está tachonada con ribosomas.
- El SER carece de ribosomas e interviene en la síntesis de lípidos, en la biotransformación y en el almacenamiento de Ca^{2+} .

FIGURA 2.15

Aparato de Golgi

En esencia el aparato de Golgi es una fábrica que sintetiza y/o procesa un grupo diverso de proteínas y lípidos. Más tarde, estas biomoléculas se clasifican para transportarlas a su destino final.

ral está cerca de la porción de la membrana plasmática de la célula involucrada en la secreción. Pequeñas vesículas membranosas que contienen proteínas y lípidos recién sintetizados sobresalen del ER y se funden con la membrana *cis* del aparato de Golgi.

Hasta hace poco se creía que las cisternas de Golgi eran relativamente estacionarias y que las vesículas de proteínas y de lípidos eran el mecanismo de transporte de carga desde un saco de Golgi hasta el siguiente. Conforme las moléculas de carga avanzan por el sistema de Golgi, las enzimas de Golgi las procesan aún más. Investigaciones recientes han planteado la posibilidad de que las cisternas de Golgi se muevan físicamente desde su posición en la cara *cis* hasta la cara *trans* al tiempo que transportan y modifican su carga. Según el *modelo de maduración de las cisternas*, las vesículas de transporte reciclan la membrana y las enzimas del aparato de Golgi de vuelta a la cisterna de Golgi *cis* recién formada. Cuando las moléculas de producto llegan a la cara *trans*, son enviadas a otras partes de la célula. Los productos de secreción, como las enzimas digestivas o las hormonas, se concentran dentro de *vesículas secretoras* (también llamadas *gránulos secretores*) que brotan de la cara *trans*. Los gránulos secretores permanecen almacenados en el citoplasma hasta que se estimula su secreción. El proceso de secreción, denominado **exocitosis**, consiste en la fusión de los gránulos envueltos en membrana con la membrana plasmática (fig. 2.16). A continuación se libera el contenido de los gránulos al espacio extracelular. En los vegetales, las funciones del aparato de Golgi son el transporte de sustancias a la pared celular y la expansión de la membrana plasmática durante el crecimiento celular.

CONCEPTO CLAVE

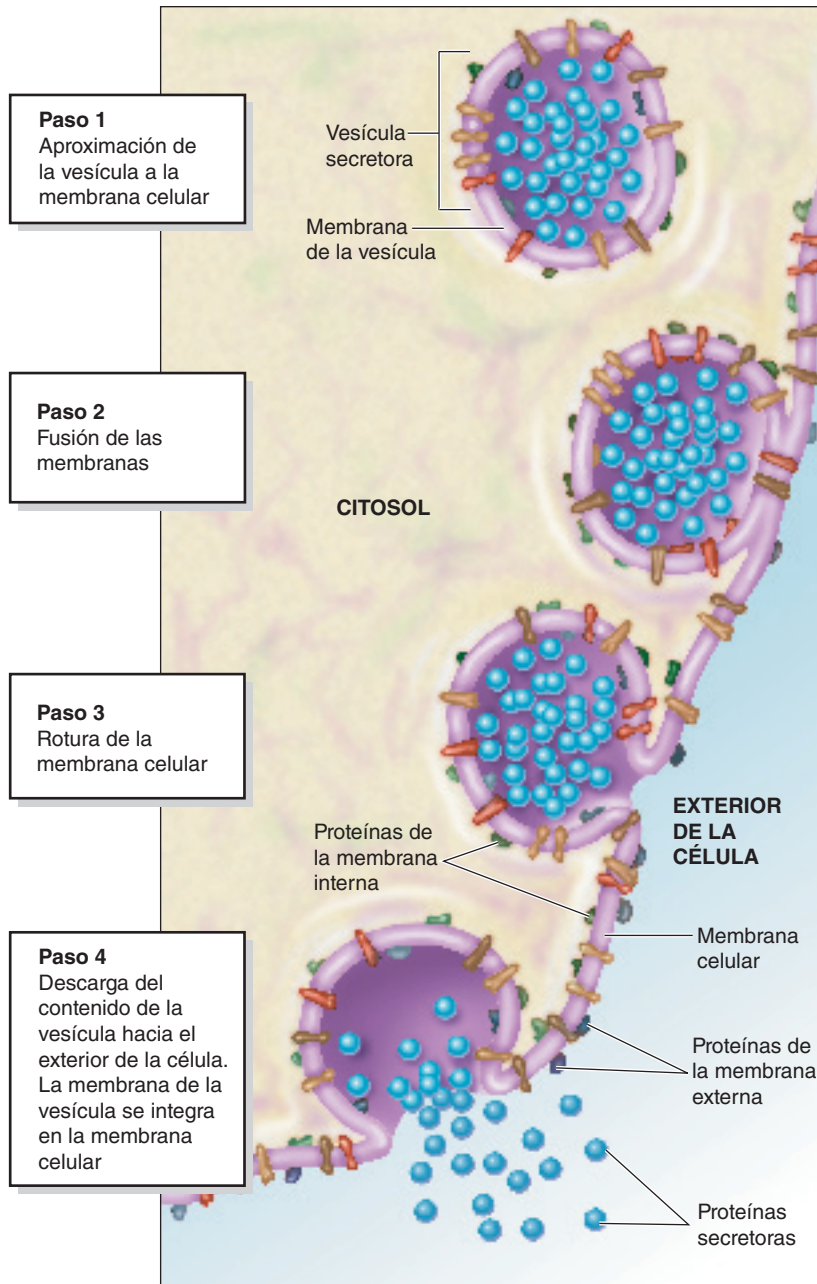


Formado por vesículas membranosas relativamente grandes, planas y en forma de saco, el aparato de Golgi participa en el empaquetamiento y en la secreción de los productos celulares.

Núcleo

El **núcleo** (fig. 2.17), el organelo más notable de las células eucariotas, contiene el genoma de la célula. Las micrografías de baja resolución revelan que la estructura nuclear consiste en un nucleoplasma amorfo rodeado por membrana, la envoltura nuclear. El **nucleoplasma** contiene una red de **fibras de cromatina**, las cuales, durante la fase mitótica del ciclo celular, se condensan para formar los cromosomas que se distribuirán entre las células hijas. La cromatina está muy estructurada, y consiste en DNA y en proteínas de empaquetamiento de DNA conocidas como *histonas*. Los cromosomas individuales ocupan territorios cromosómicos separados, donde los que presentan alta densidad de genes suelen situarse cerca del centro del núcleo y los que tienen genes escasos suelen tener ubicaciones más periféricas. Se piensa que la **matriz nuclear** (o nucleoesqueleto) sirve como un andamiaje dentro del cual se organizan los lazos de cromatina. Es posible que el hacinamiento macromolecular también sea un factor organizador importante. La arquitectura nuclear, es decir, el patrón espacial de la cromatina y de otros complejos macromoleculares del núcleo, es importante por la relación funcional entre la expresión génica y la conformación de la cromatina; existen numerosos sitios funcionales dispersos entre los territorios cromosómicos y a su alrededor. Entre los ejemplos se incluyen los nucléolos, las manchas y los cuerpos de Cajal. El **nucléolo** (una estructura esférica que se tiñe de un tono más oscuro que el resto del núcleo) es el lugar de la síntesis de rRNA y del ensamblaje ribosómico. Las *manchas*, que pueden ser hasta 50 por célula, son sitios de almacenamiento de determinados tipos de componentes de la transcripción. Los cuerpos de Cajal (así llamados en honor del histólogo español Ramón y Cajal, 1852-1934) son sitios en los que ocurren reacciones de procesamiento de mRNA y varios ncRNA.

La **envoltura nuclear** separa del citoplasma las reacciones de duplicación y transcripción del DNA. Al limitar el acceso de las moléculas citoplásmicas, permite una regulación más fina de la expresión génica de lo que sería posible en otras circunstancias. Está formada por dos membranas que se fusionan en estructuras denominadas **poros nucleares**. El espacio entre las membranas, el **espacio perinuclear**, es continuo con la luz del RER. La membrana nuclear externa es continua con el retículo endoplásmico rugoso. Unidos a su superficie citoplásmica hay ribosomas. A diferencia de la membrana externa, la membrana interna contiene proteínas integrales exclusivas del núcleo. Muchas de estas moléculas sirven como puntos de fijación a la lámina nuclear, una malla de proteínas que refuerza la envoltura nuclear. Las láminas nucleares son proteínas estructurales parecidas a los filamentos intermedios

**FIGURA 2.16****Exocitosis**

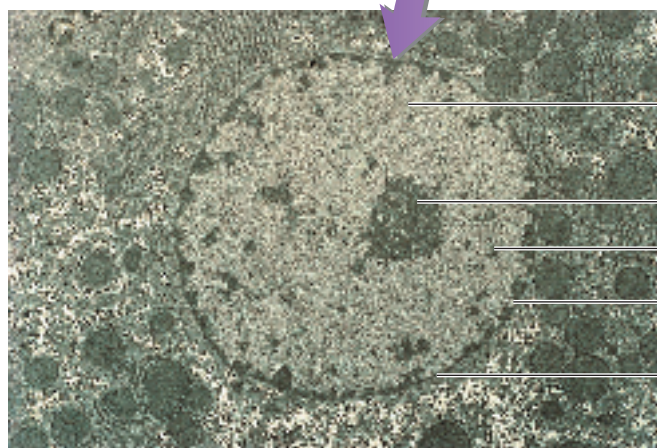
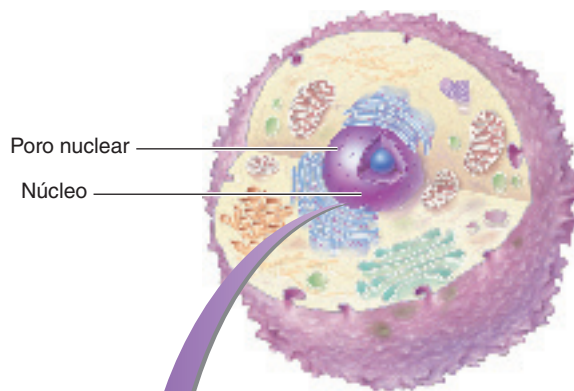
Las proteínas destinadas para ser secretadas por una célula se sintetizan en el ER y se procesan en el aparato de Golgi, donde se empaquetan en vesículas que migran a la membrana plasmática y se fusionan con ésta.

que componen el citoesqueleto citoplásmico. Los poros nucleares (fig. 2.18), denominados complejos de poros nucleares (NPC, *nuclear pore complexes*) son estructuras relativamente grandes y complejas a través de las cuales pasan la mayoría de las moléculas que entra y sale del núcleo. En los vertebrados, su número varía entre 2 000 y 4 000 por núcleo.

Cada NPC es una estructura de 120 MDa (diámetro = 120 nm) que consiste en casi 100 proteínas llamadas nucleoporinas. El centro anular del NPC incrustado a la membrana está unido con una estructura en forma de canasta. Los filamentos que se extienden desde el lado citoplásmico y nucleoplásmico del NPC funcionan como sitios de fijación para las moléculas que luego se transportarán a través del poro. Una red formada por nucleoporinas flexibles que recubren el poro central limitan el transporte por el NPC a sólo aquellas macromoléculas (p. ej., RNA y proteínas grandes) que están unidas a sus proteínas chaperonas de exportación o importación.

FIGURA 2.17**Núcleo eucariota**

El núcleo es un organelo rodeado por una membrana doble, la envoltura nuclear. La envoltura nuclear, una barrera que impide el paso libre de moléculas que impide el paso libre de moléculas entre el compartimento nuclear y el citoplasma, tiene una función reguladora de la expresión génica.



Nucleoplasma

Nucléolo

Cromatina

Poros nucleares

Envoltura nuclear

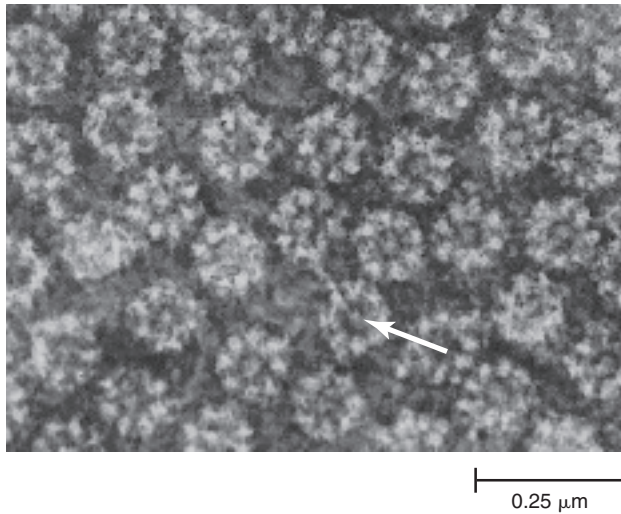
1 μm **CONCEPTOS CLAVE**

- El núcleo contiene la información genética de la célula y la maquinaria para convertir dicha información en un código para síntesis de proteínas.
- El nucléolo tiene una función importante en la síntesis de RNA ribosómico.

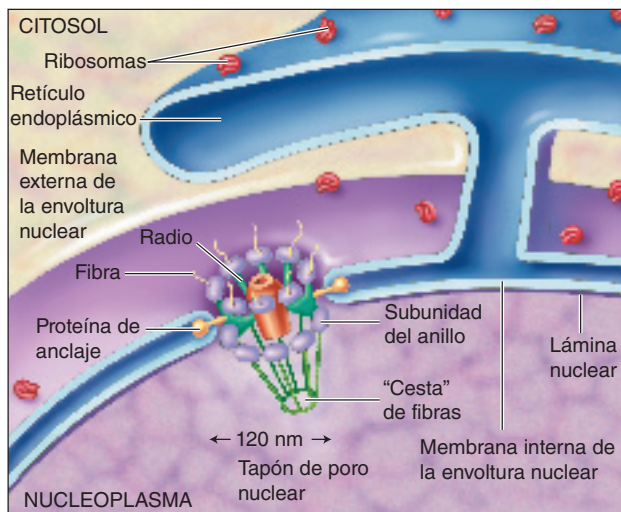
Las sustancias pequeñas, como los iones y proteínas pequeñas (menores de 40 kDa) difunden por el NPC, que tiene un diámetro funcional cercano a 9 nm. El tráfico a través del NPC es rápido y eficiente, está impulsado por la hidrólisis del nucleótido GTP. Cada segundo pasan cerca de 1 000 macromoléculas por cada NPC.

Organelos vesiculares

La célula eucariota contiene una serie de vesículas. Estos pequeños sacos membranosos esféricos contienen materiales producidos en el ER y en el aparato de Golgi o materiales introducidos en la célula por endocitosis, o ambas cosas. La **endocitosis** es el proceso por el cual las células introducen sustancias exógenas. Regiones localizadas de la membrana plasmática rodean el material exógeno y se desprenden para formar vesículas. El proceso endocítico puede ser no regulado, como en la **fagocitosis** masiva (p. ej., en el englobamiento de células extrañas o dañadas por determinados leucocitos), o regulado, vía endocitosis mediada por receptores en depresiones revestidas (fig. 2.19). Algunas vesículas participan en la exocitosis, en la cual la célula secreta materiales. Estas vesículas pueden ser de transporte intermedio o especializadas en una función celular específica. Las células utilizan el **ciclo endocítico**, el reciclaje continuo de la membrana por endocitosis y exocitosis, como medio para remodelar la membrana plasmática. Por ejemplo, como respuesta a un mecanismo de transducción de señal, los receptores para las moléculas como la insulina tienen *regulación descendente* (o sea, existe una disminución neta en el número de receptores para insulina en la membrana plasmática). Como consecuencia de la disminución en la síntesis de receptores para insulina dentro del RER y de una tasa elevada de interiorización y degradación del receptor, disminuye la sensibilidad de la célula a la insulina.

**FIGURA 2.18****Complejo de poro nuclear**

La envoltura nuclear está tachonada de estructuras complejas de poros nucleares, uno de los cuales está señalado con una flecha en la fotografía superior.

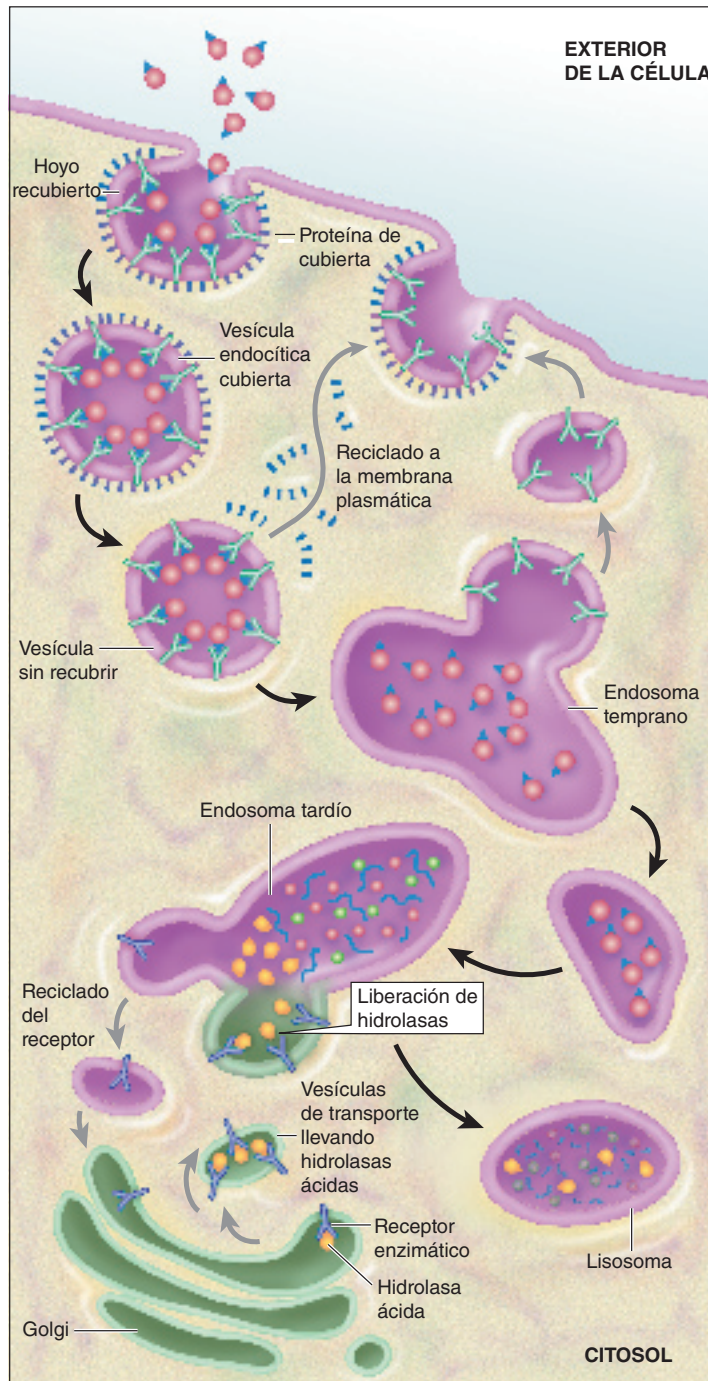


Los **lisosomas** (fig. 2.20) son vesículas que contienen gránulos o agregados de enzimas digestivas. Estas enzimas se denominan *hidrolasas ácidas* porque catalizan el ataque de moléculas de agua a enlaces éster o amida en condiciones ácidas. Por ejemplo, rompen lípidos en ácidos grasos, polisacáridos en azúcares y proteínas en aminoácidos libres. La elevada concentración de protones (pH bajo) en estos organelos es generada por una bomba de protones en la membrana lisosómica. La función de los lisosomas es degradar desechos presentes en la célula mediante un proceso llamado *autofagia*, y participar en la vía endocítica mediada por receptores. Las vacuolas vegetales son organelos vesiculares multifuncionales que contienen numerosas enzimas, algunas de las cuales son similares a las hidrolasas ácidas lisosómicas. Las vacuolas almacenan biomoléculas necesarias para la nutrición, el crecimiento y el desarrollo en los vegetales. Degradan materiales que ya no son necesarios para la célula, acumulan desechos y contribuyen a la turgencia (rigidez) celular.

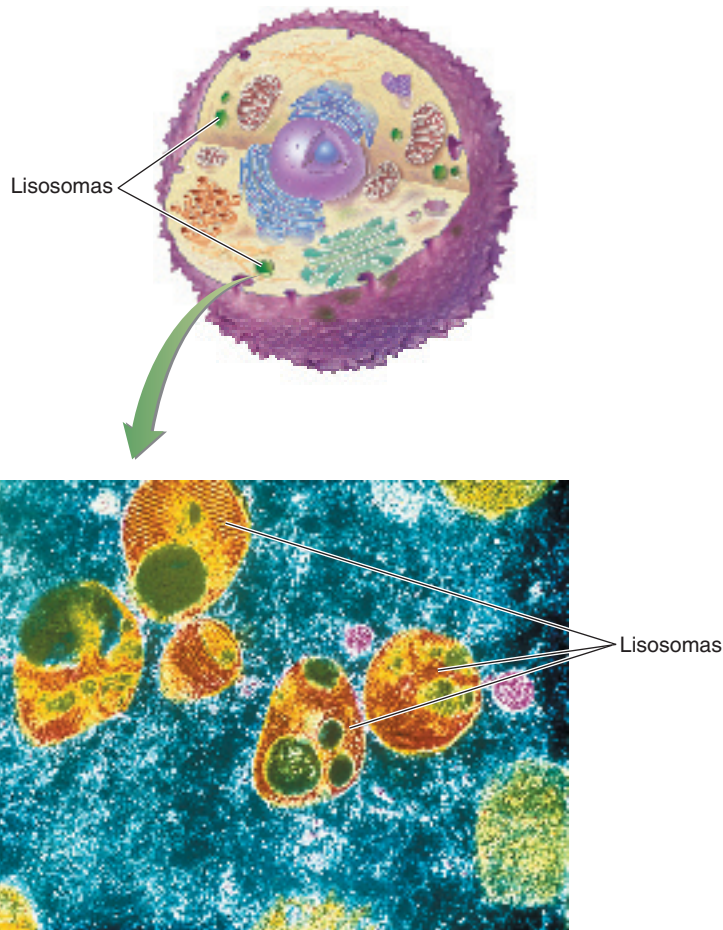
Los lisosomas también participan en diversos procesos secretorios. Los lisosomas de las células remodeladoras de los huesos llamadas osteoclastos pueden fusionarse con la membrana plasmática y liberar enzimas en la superficie del hueso para auxiliar en la resorción ósea. Entre los ejemplos descubiertos en fecha reciente se incluyen la liberación de gránulos α desde las plaquetas y de melanina (el pigmento oscuro que contribuye al color de la piel) desde los melanocitos. En las primeras fases de la agregación plaquetaria (que se inicia con la lesión de un vaso sanguíneo), las plaquetas liberan gránulos α , que contienen diversos ligandos de proteínas adhesivos. En

CONCEPTO CLAVE

La célula contiene varios organelos vesiculares que pueden especializarse en una función específica. Los ejemplos son los lisosomas ricos en hidrolasa ácida y las vacuolas de las plantas y los melanosomas de los melanocitos cutáneos.

**FIGURA 2.19****Endocitosis mediada por receptores**

Las sustancias extracelulares pueden entrar en la célula por endocitosis, un proceso en el que las moléculas receptoras de la membrana plasmática se unen a moléculas específicas o complejos moleculares denominados ligandos. Las regiones especializadas de la membrana plasmática, denominadas depresiones revestidas (hoyos recubiertos), se invaginan de manera progresiva para formar vesículas cerradas. Tras eliminarse las proteínas de revestimiento, la vesícula se fusiona con un endosoma precoz, el precursor de los lisosomas. A continuación se reciclan las proteínas del revestimiento en la membrana plasmática. Durante la maduración del endosoma aumenta la concentración de protones y se liberan los ligandos de sus receptores, los cuales se reciclan al volver a la membrana plasmática. Al continuar la maduración del endosoma, el aparato de Golgi proporciona las hidrolasas lisosómicas. La formación del lisosoma se completa cuando se han transferido todas las hidrolasas al endosoma tardío y la membrana de Golgi se ha reciclado de nuevo en el aparato del mismo nombre.

**FIGURA 2.20****Lisosomas**

Los lisosomas son sacos membranosos que contienen enzimas hidrolíticas, proteínas que degradan polímeros (proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos) y lípidos complejos.

los melanocitos, que son células de la capa basal de la piel, la melanina se acumula en vesículas llamadas melanosomas. Éstos emigran en respuesta a la radiación UV, a las hormonas y a las señales neurales hacia las capas epiteliales de la piel, donde son ingeridas por los queratinocitos (células cutáneas).

PREGUNTA 2.2

En muchas enfermedades genéticas, no existe una enzima lisosómica necesaria para degradar una molécula específica o es defectuosa. La enfermedad de Tay-Sachs es un ejemplo de estas enfermedades, que suelen denominarse *enfermedades de almacenamiento lisosómico*. Las personas afectadas heredan un gen defectuoso de cada progenitor que codifica una enzima que degrada una molécula lipídica compleja. Entre los síntomas se encuentran un retraso mental importante y la muerte antes de los cinco años de edad. ¿Cuál es la naturaleza del proceso que destruye las células del paciente? (*Sugerencia:* la síntesis de la molécula lipídica continúa a una tasa normal.)



**Enfermedades
de almacenamiento
lisosómico**

PREGUNTA 2.3

Alrededor de la mitad de las especies de camaleones del mundo viven en la isla de Madagascar. Estos lagartos son conocidos por su capacidad de cambiar de color dentro de una amplia gama que incluye pardo, negro, blanco, rojo, verde, amarillo y azul. Los camaleones usan también el color como un medio de comunicación y no como mecanismo de camuflaje, tal como ocurre en algunos peces y anfibios. Sugiérase un mecanismo por medio del cual las especies de camaleones cambian de color.

Mitocondrias

Las **mitocondrias** son los organelos en donde ocurre el **metabolismo aerobio**, el mecanismo mediante el cual se captura la energía de los enlaces químicos de las moléculas de alimento y se utiliza para impulsar la síntesis dependiente del oxígeno del trifosfato de adenosina (ATP), la molécula de almacenamiento de energía de las células. Las mitocondrias también son integrantes fundamentales de otros procesos metabólicos. Ejemplos notables son el metabolismo de los aminoácidos, de los lípidos y del hierro y la homeostasis del calcio. En años recientes se ha reconocido además que las mitocondrias son reguladoras clave de la **apoptosis**, la serie de acontecimientos genéticamente programados que conducen a la muerte celular (fig. 2.21). De manera habitual se les ha descrito como estructuras con forma de salchicha con longitudes que van de 1 a 10 μm . Este concepto ha cambiado en grado considerable porque los investigadores ahora saben que las mitocondrias no tienen un tamaño fijo. Más bien, son organelos dinámicos que se dividen (*fisión*), ramifican y fusionan (*fusión*) de manera continua para formar redes extensas.

Cada **mitocondria** está rodeada por dos membranas (fig. 2.22). La **membrana externa** lisa, relativamente porosa, es permeable para la mayoría de las moléculas con masa inferior a 10 000 Da. La **membrana interna**, que es impermeable a los iones y a diversas moléculas orgánicas, se proyecta hacia el interior en pliegues denominados *crestas*. En esta membrana se encuentran integradas estructuras formadas por complejos moleculares que se denominan complejos respiratorios que son causantes de la síntesis de ATP. Asimismo, hay una serie de proteínas que son responsables del transporte de moléculas y de iones específicos.

Juntas, ambas membranas crean dos compartimientos separados: (1) el *espacio intermembrana* y (2) la *matriz*. El espacio intermembrana contiene numerosas enzimas que participan en el metabolismo de los nucleótidos, mientras que la matriz, de consistencia gelatinosa, está formada por una concentración elevada de enzimas, iones y una miríada de moléculas orgánicas pequeñas. La matriz contiene también múltiples moléculas de DNA circular.

El DNA mitocondrial se parece al DNA bacteriano en que ambas moléculas están “desnudas” (p. ej., no están empaquetadas con histonas) y se localizan dentro de un nucleoide. El genoma mitocondrial codifica rRNA, tRNA y varios componentes proteínicos de los complejos respiratorios. Alrededor del 95% de los genes que codifican las moléculas mitocondriales se localizan en los cromosomas nucleares. El número de mitocondrias que una célula posee depende de sus demandas de energía y de su estado fisiológico. Existe una considerable variedad entre los tipos celulares. Por ejemplo, los ovocitos y los hepatocitos pueden contener hasta 100 000 y 1 000 mitocondrias, respectivamente. La mayoría de los tipos celulares tiene varios cientos de ellas. Los eritrocitos (glóbulos rojos) no tienen ninguna. Resulta notable que la configuración de las mitocondrias cambia con el estado fisiológico de la célula. Por ejemplo, se ha observado que la apariencia interna de las mitocondrias hepáticas cambia de forma considerable durante la respiración activa (fig. 2.23). Además, la fragmentación o el hinchamiento desmedido de las mitocondrias son indicadores muy sensibles de daño celular.

CONCEPTOS CLAVE

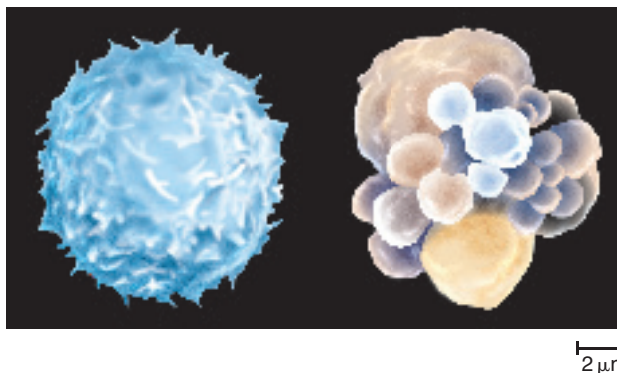


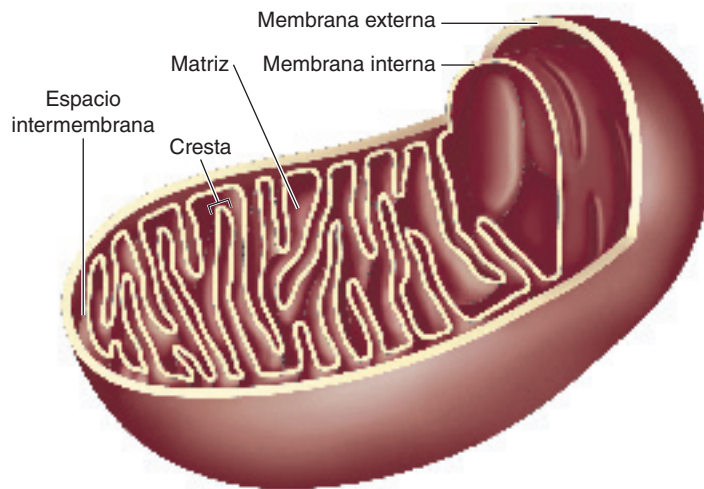
- La respiración aerobia, el proceso que genera la mayoría de la energía que requieren las eucariotas, tiene lugar en las mitocondrias.
- Integradas en la membrana interna de la mitocondria están los complejos respiratorios, donde se sintetiza el ATP.

FIGURA 2.21

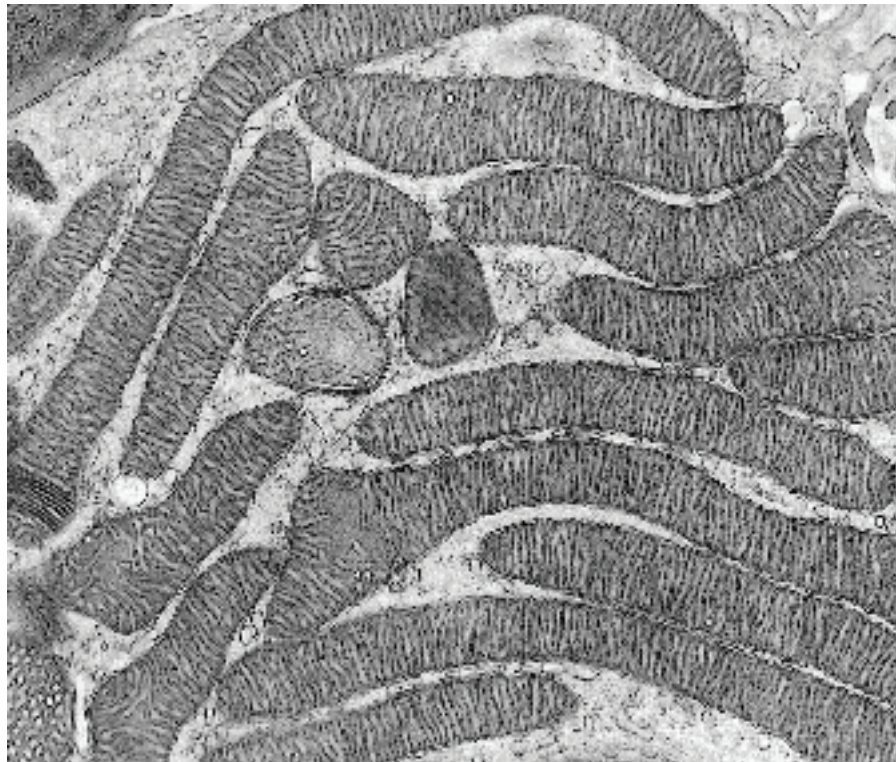
Apoptosis

Leucocitos antes de la apoptosis (izquierda) y durante ella (derecha). La célula apoptótica forma vejigas que finalmente se fragmentan en cuerpos apoptóticos. En última instancia, estos cuerpos serán ingeridos por fagocitos (células del sistema inmunitario que digieren desechos celulares).





(a)



(b)

FIGURA 2.22**Mitocondria**

(a) Membranas y crestas. La estructura interna ilustrada en este diagrama se conoce como modelo de caja debido a la representación hueca de las crestas. Estudios de tomografía electrónica (una técnica microscópica en la cual se usan haces de electrones para crear reconstrucciones tridimensionales de especímenes) han revelado una anatomía más compleja. En las mitocondrias de algunos tejidos se han observado disposiciones complejas de túbulos de la membrana interna que se fusionan y que se dividen. (b) Mitocondrias de la corteza suprarrenal, la capa externa de células de las glándulas suprarrenales, situadas sobre los riñones.

PREGUNTA 2.4

Se ha calculado que las mitocondrias ocupan el 20% del volumen del cuerpo humano. En un adulto promedio la media de mitocondrias se ha estimado en 1×10^{16} (diez mil billones). Suponiendo que una persona común pesa 70 kg, obténgase un cálculo de la masa promedio de una mitocondria.

Peroxisomas

Los **peroxisomas** son pequeños organelos membranosos esféricos que contienen enzimas oxidativas (proteínas que catalizan la transferencia de electrones). Las enzimas de los peroxisomas participan en diversos procesos anabólicos y catabólicos, incluidos la degradación de ácidos grasos, la síntesis de determinados lípidos de membrana y la degradación de bases púricas. Como su nombre sugiere, los peroxisomas son más conocidos por su participación en la producción y en la degradación de moléculas tóxicas conocidas como *peróxidos*. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se genera cuando se utiliza el oxígeno (O_2) molecular para eliminar los átomos de hidrógeno de moléculas orgánicas específicas. Una vez formado, el H_2O_2 debe destruirse de inmediato antes de que dañe a la célula. La biogénesis (formación) de los peroxisomas requiere la síntesis de proteínas y de membrana. Las enzimas y las proteínas de membrana peroxisómicas son codificadas por genes nucleares, sintetizadas en los ribosomas citoplásmicos y luego importadas a los preperoxisomas. Durante muchos años se pensó que los peroxisomas eran organelos autónomos que proliferaban por división de otros preexistentes. En la actualidad hay pruebas sustanciales de que el ER es la fuente de la membrana peroxisómica. El ensamblaje de los peroxisomas, que consiste en la adquisición coordinada de componentes de membrana y proteínicos, requiere de un grupo de proteínas llamadas peroxinas.

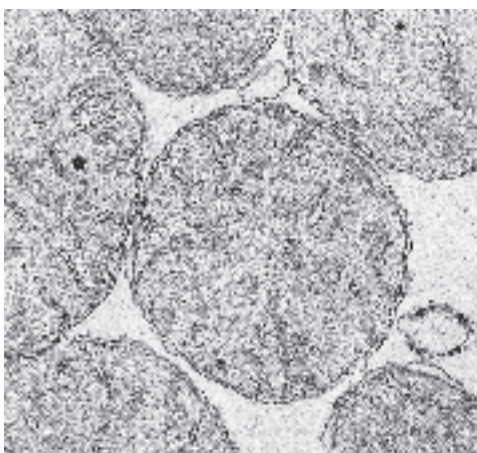
Plástidos

Los **plástidos**, estructuras que sólo se encuentran en las plantas, las algas y algunos protistas, están rodeados por una membrana doble. Aunque la membrana interna no está plegada como en las mitocondrias, con frecuencia hay otra membrana interna separada que se dispone de forma enrevesada. En las plantas, todos los plástidos se forman a partir de *proplástidos*, que son estructuras pequeñas casi incoloras que se encuentran en el meristemo (una región especial de las plantas formada por células indiferenciadas a partir de las cuales se forman los tejidos nuevos). Los proplástidos se desarrollan según las necesidades de cada célula diferenciada. Los plástidos ma-

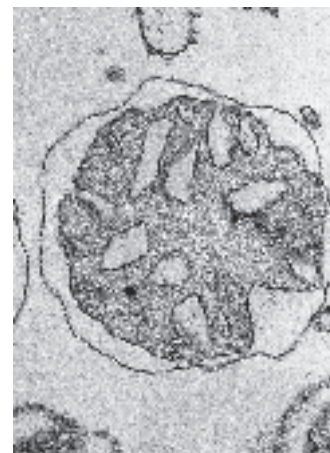
FIGURA 2.23

Mitocondrias de hígado de rata

(a) De baja energía (ortodoxa) y (b) de alta energía (condensada).



(a)



(b)

duros son de dos clases: (1) *leucoplastos*, que almacenan sustancias como el almidón o las proteínas en órganos de almacenamiento (p. ej., las raíces o los tubérculos), y (2) **chromoplastos**, que acumulan los pigmentos que producen los colores de las hojas, de los pétalos de las flores y de las frutas.

Los **cloroplastos** son una clase de cromoplastos que están especializados para realizar la conversión de la energía luminosa en energía química. En este proceso, que se denomina **fotosíntesis** y que se describe en el capítulo 13, se utiliza la energía luminosa para impulsar la síntesis de carbohidratos a partir de CO_2 . La estructura de los cloroplastos (fig. 2.24) es semejante en varios aspectos a la de las mitocondrias. Por ejemplo, la membrana externa es muy permeable, mientras que la membrana interna, relativamente impermeable, contiene proteínas transportadoras especiales que controlan el tráfico molecular hacia adentro y hacia afuera del organelo.

Un sistema complejo de membranas internas plegadas, que se denomina sistema de **membranas de los tilacoides**, es responsable de la función metabólica de los cloroplastos. Por ejemplo, las moléculas de clorofila que captan la energía luminosa durante la fotosíntesis están unidas a proteínas de las membranas de los tilacoides. Determinadas porciones de las membranas de los tilacoides forman estructuras muy apiladas denominadas **grana** (singular: granum), mientras que la membrana completa forma un compartimento conocido como *luz* (o conducto) *tilacoide*. Rodeando a las membranas de los tilacoides hay una sustancia densa con muchas enzimas, análoga a la matriz mitocondrial, denominada **estroma**. Además de las enzimas, el estroma contiene DNA, RNA y ribosomas. Los segmentos de membrana que conectan los grana adyacentes se denominan *láminas del estroma*.

Citoesqueleto

Alguna vez se pensó que el citoplasma era una solución carente de estructura en la que el núcleo estaba suspendido. La investigación ha revelado de forma gradual una intrincada red de soporte formada por fibras, filamentos y proteínas relacionados, denominada **citoesqueleto** (fig. 2.25). Descubrimientos recientes indican que el citoesqueleto es mucho más importante en el funcionamiento celular que lo pensado en un principio. Entre los componentes del citoesqueleto se incluyen los microtúbulos, los microfilamentos y las fibras intermediarias.

Los microtúbulos (con un diámetro de 25 nm), formados por la proteína tubulina, son los constituyentes más grandes del citoesqueleto. La tubulina es un dímero que consta de dos polipéptidos: tubulina α y tubulina β , una molécula de unión al trifosfato de guanosa (GTP). Los **microtúbulos** son filamentos formados por la polimerización reversible de dímeros de tubulina que se ensamblan en tubos huecos semejantes a cuerdas. Dichas estructuras son polares; es decir, sus extremos son diferentes. En el extremo positivo (+), la polimerización puede ocurrir con rapidez, mientras que el extremo negativo (–) crece con mayor lentitud. A medida que el microtúbulo crece por su extremo positivo, se extiende hacia la periferia de la célula. La

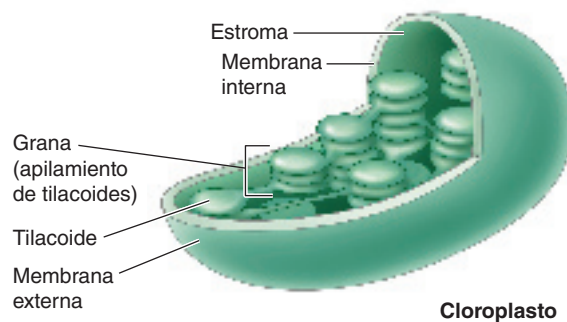
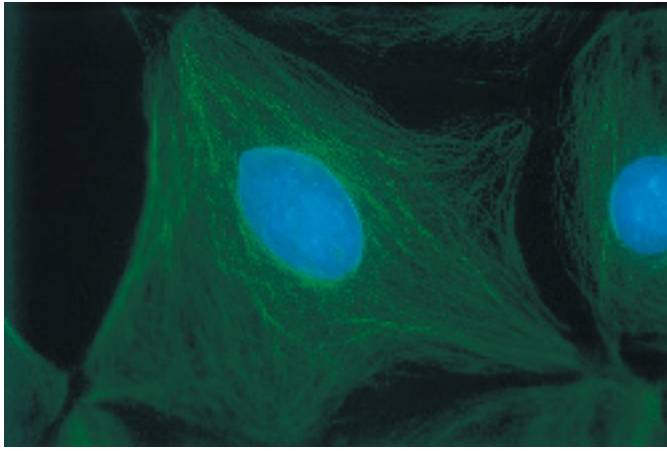


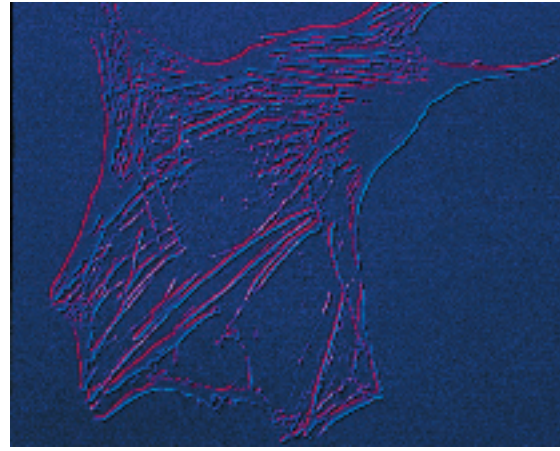
FIGURA 2.24

Cloroplasto

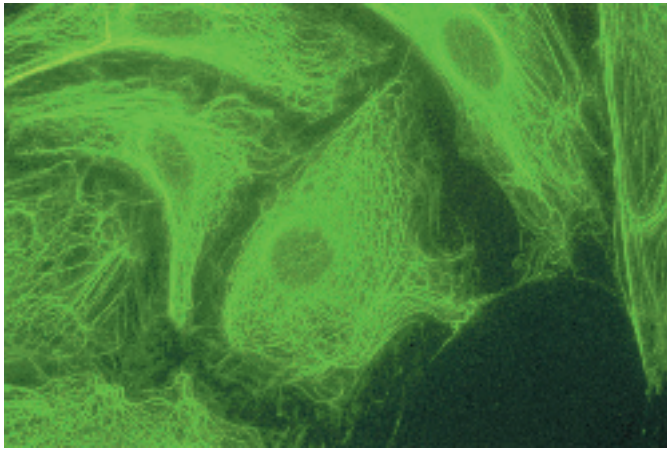
Los cloroplastos convierten energía lumínica en energía química de enlace de las biomoléculas orgánicas.



(a)



(b)



(c)

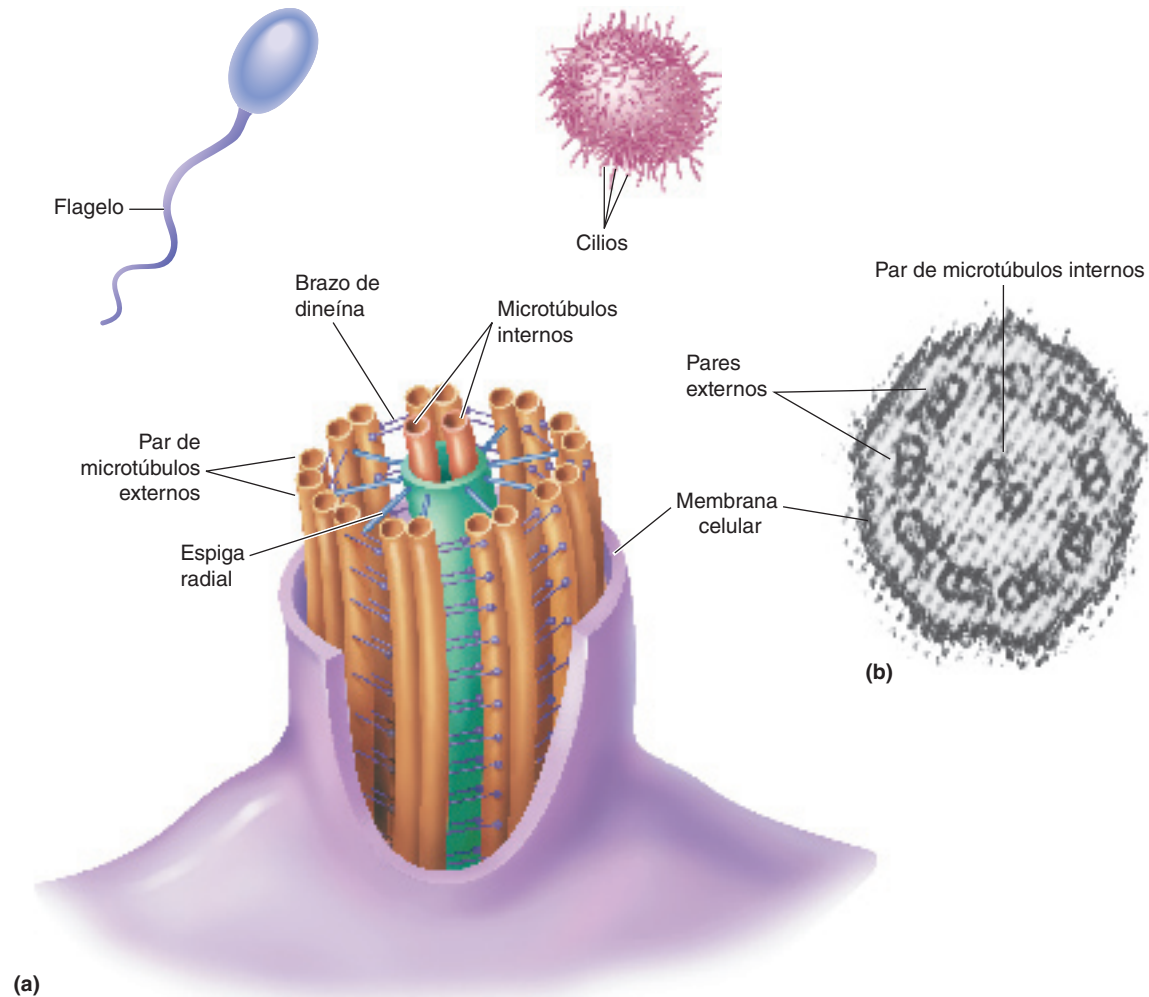
FIGURA 2.25

Citoesqueleto

Los componentes principales del citoesqueleto son los microtúbulos (a), los microfilamentos (b) y los filamentos intermedios (c). La distribución intracelular de cada clase de componente del citoesqueleto se observa mediante la tinción con colorantes fluorescentes.

La dinámica de los microtúbulos es regulada por proteínas relacionadas con los microtúbulos (MAP), una serie de moléculas que controlan su estabilidad favoreciendo o impidiendo el proceso de ensamblaje. Otras funciones de las MAP incluyen guiar a los microtúbulos hacia sitios celulares específicos y establecer enlaces cruzados que formen haces de microtúbulos. Las proteínas motoras dependientes de ATP, cinesina y dineína, se mueven a lo largo de los microtúbulos. En general, la cinesina desplaza las cargas, como vesículas u organelos, hacia el extremo positivo, y la dineína las lleva hacia el extremo negativo. Aunque se encuentran en muchas regiones celulares, los microtúbulos se destacan en las estructuras largas y finas que requieren sustento (p. ej., los axones y las dendritas alargadas de las fibras nerviosas). Se encuentran también en el *huso mitótico* (la estructura que se forma en las células que se dividen y que está a cargo de la dispersión equivalente de los cromosomas en las células hijas) y los finos organelos pilosos de la locomoción, que se conocen como cilios y flagelos (fig. 2.26).

Los cilios y flagelos (fig. 2.26) son apéndices similares a látigos rodeados por membrana plasmática, que están especializados en su función de propulsión. Los ejemplos más notables incluyen los cilios móviles de la superficie de las células traqueales que alejan de los pulmones el moco cargado con detritos, y el flagelo de los espermatozoides que se desplazan en busca del óvulo. Los microtúbulos del centro de los flagelos y cilios, conocido como *axonema*, forman un anillo de nueve pares fusionados con un par central no fusionado (un patrón de $9 + 2$). El movimiento ondulatorio de los cilios y flagelos es el resultado de los pares externos de microtúbulos que se deslizan entre sí. La flexión se produce cuando los cambios estructurales impulsados por ATP en las moléculas de dineína (llamadas “brazos”) hacen que se adhieran y “deslicen” sobre los microtúbulos adyacentes y luego se desprendan.

**FIGURA 2.26****Cilios y flagelos**

(a) Los microtúbulos de las células eucariotas están ordenados en el patrón clásico 9+2. Dos microtúbulos centrales están rodeados por un anillo externo de nueve pares de microtúbulos. El movimiento ondulante (como el de una serpiente) de los flagelos y el batido de los cilios son generados por la fijación y separación de la dineína de un par de microtúbulos externo a otro par adyacente. El movimiento de “caminata” es convertido en flexión porque todos los pares externos están unidos al par de microtúbulos interno por los radios. (b) Micrografía electrónica de transmisión de un corte transversal de un flagelo. Nótese que cientos de proteínas (no se muestran) contribuyen a las propiedades funcionales de los cilios y flagelos.

Los microtúbulos también transportan cargas (p. ej., proteínas del axonema recién sintetizadas) dentro de los cilios y los flagelos. Las cinesinas mueven partículas que contienen moléculas necesarias para el ensamblaje y mantenimiento ciliar o flagelar a lo largo de los pares externos de microtúbulos hacia la periferia celular; este proceso se conoce como *transporte intraflagelar* (IFT, *intraflagellar transport*). Las dineínas mueven sustancias (p. ej., cinesinas que liberaron su carga) en sentido contrario. Una versión inmóvil de cilios, llamados *cilios primarios*, es un rasgo estructural importante de la mayoría de las células de vertebrados.

Los **microfilamentos** son fibras pequeñas (de 5 a 7 nm de diámetro) formadas por polímeros de actina globular (actina G). La forma filamentosa o polimérica (actina F) existe como una bobina de dos polímeros de actina con un extremo positivo y otro negativo. La polimerización, impulsada por la hidrólisis de ATP, es más rápida en el extremo positivo. Como son muy flexibles, los filamentos individuales se entrecruzan

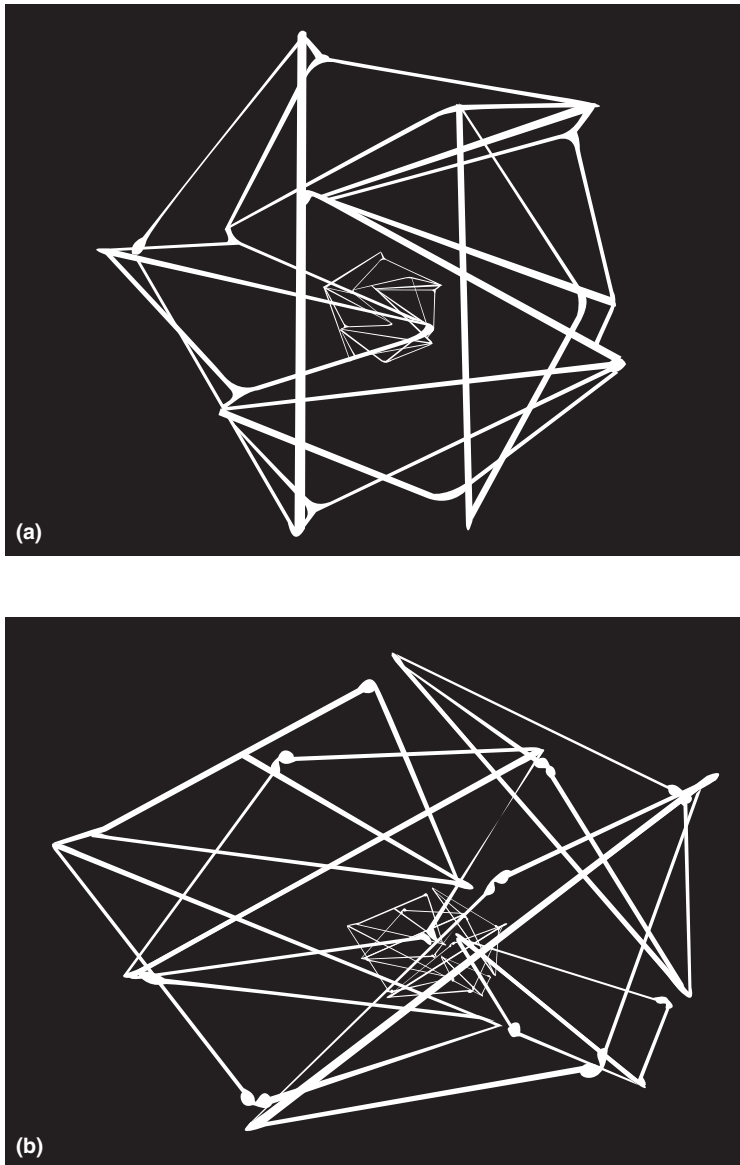
para formar haces de diferentes tamaños. Una gran variedad de proteínas de unión a la actina regulan las propiedades estructurales y funcionales de los microfilamentos: los unen mediante enlaces cruzados, estabilizan, cortan en fragmentos o inhiben (bloqueando su polimerización). Los microfilamentos pueden ejercer fuerza con su simple polimerización o despolimerización. Junto con las miosinas, una gran familia de proteínas motoras dependientes de ATP, los microfilamentos generan fuerzas contráctiles que crean tensión. Entre las funciones importantes de los microfilamentos están su participación en las corrientes citoplásmicas (un proceso que se observa en particular en las células vegetales, donde dichas corrientes desplazan rápidamente organelos como los cloroplastos), el movimiento ameboide (una clase de locomoción creada por la formación de protuberancias citoplásmicas temporales) y la contracción muscular.

Los **filamentos intermedios** (de 8 a 12 nm de diámetro) son un grupo extenso de polímeros flexibles, fuertes y relativamente estables. Le proporcionan a las células un soporte mecánico considerable. Una red de filamentos intermedios (IF) se extiende desde una malla en forma de anillo alrededor del núcleo hasta puntos de inserción en la membrana plasmática. Existen seis clases de proteínas de dichos filamentos, que difieren en sus secuencias de aminoácidos. Las queratinas presentes en la piel y en los folículos capilares y las láminas que refuerzan la envoltura nuclear son ejemplos bien conocidos. Pese a esta diversidad, cada tipo de IF consta de un dominio con forma de varilla flanqueado por dominios globulares de cabeza y cola. Los polipéptidos de los IF se ensamblan en dímeros (dos polipéptidos), tetrámeros (cuatro polipéptidos) y estructuras de orden superior. Implicados en primer lugar en el mantenimiento de la forma celular, los IF tienen especial relevancia en las células sujetas a estrés mecánico.

El citoesqueleto, un sistema mecánico dinámico, es un elemento integral de la mayoría de las actividades celulares. Las propiedades funcionales únicas del citoesqueleto son posibles gracias a un equilibrio de fuerzas mecánicas entre los microtúbulos resistentes a la compresión y la tensión generada por microfilamentos contráctiles. Los IF conectan los microtúbulos y los microfilamentos entre sí, con el núcleo y con la membrana plasmática. Como resultado de esta “arquitectura celular” funcional, se produce un equilibrio continuo de fuerzas opuestas entre todos los elementos del citoesqueleto (fig. 2.27). De este modo, las células vivas se encuentran en un estado constante de inestabilidad dinámica. Vale la pena mencionar que la reorganización del citoesqueleto, inducida por una amplia gama de señales químicas y físicas, es una de las principales características de la mayoría de los procesos celulares.

Entre las funciones más importantes que son posibles gracias a las propiedades del citoesqueleto se hallan las siguientes:

- 1. Morfología celular.** Las células eucariotas presentan una gran variedad de formas, entre las cuales están las amebas en gota, las células del epitelio cilíndrico y las neuronas con una arquitectura ramificada compleja. Los cambios en la forma celular son inducidos por respuestas a señales externas. Por ejemplo, las amebas cambian de morfología con rapidez a medida que se acercan a una fuente de moléculas nutritivas.
- 2. Movimiento celular a gran escala y a pequeña escala.** Los movimientos celulares a gran escala, como las corrientes citoplásmicas y el movimiento ameboide, son posibles gracias a un citoesqueleto dinámico que puede ensamblar y desensamblar con rapidez sus elementos estructurales según las necesidades inmediatas de la célula. Los organelos se mueven dentro de las células porque están unidos a estructuras citoesqueléticas. Por ejemplo, después de la división celular, la extensión de la membrana del retículo endoplásmico desde la membrana nuclear recién formada hasta la periferia celular y la reformación del complejo de Golgi se realizan gracias a la fijación a los microtúbulos. El movimiento ocurre a medida que proteínas motoras específicas unidas a los microtúbulos y al cargamento que se encuentra en la membrana experimentan cambios de conformación dependientes de la hidrólisis de ATP.
- 3. Bioquímica de estado sólido.** En la actualidad se acepta generalmente que muchas de las reacciones bioquímicas que antes se creía que ocurrían dentro de la fase líquida del citoplasma proceden en gran medida en una plataforma citoes-

**FIGURA 2.27****Modelo de reorganización del citoesqueleto**

Ambas estructuras (a y b) son estables y mantenidas juntas por esfuerzos mecánicos balanceados, a saber, cuerdas en tensión y tirantes rígidos. En este caso la “célula” está constituida por tirantes de aluminio y cuerda elástica delgada; el “núcleo”, una esfera geodésica, está hecho de palillos de madera y cuerda elástica blanca. Cuando se aplica una fuerza externa a la estructura (a), se reconfigura en la estructura (b).

quelética. Las vías bioquímicas son más eficientes y más fáciles de controlar cuando las enzimas se ensamblan en complejos sobre una superficie sólida. Son ejemplos notables las reacciones de la glucólisis, una vía generadora de ATP en el metabolismo de los carbohidratos. Se ha observado que la unión de enzimas glucolíticas a los filamentos del citoesqueleto incrementa en gran medida las velocidades de reacción. Los fármacos que alteran la estructura citoesquelética causan desprendimiento de enzimas glucolíticas y disminución rápida en la producción de ATP en el citoplasma.

- 4. Transducción de señales.** Las células son sistemas de procesamiento de información, y el citoesqueleto da continuidad estructural a los mecanismos de transducción de señales. Las proteínas de la cascada de señalización, desde receptores de superficie celular hasta moléculas diana en todo el citoplasma y dentro del núcleo, pueden transmitir información porque se inmovilizan o se unen de forma transitoria a filamentos del citoesqueleto. Varios tipos de proteínas accesorias contribuyen a la versatilidad, a la rapidez y a la precisión del procesamiento de información. En respuesta a señales específicas, proteínas *adaptadoras* y de *anclaje* facilitan el reclutamiento y el ensamblaje de conjuntos específicos

CONCEPTO CLAVE

El citoesqueleto, una red altamente estructurada de filamentos proteínicos, está a cargo del mantenimiento de la morfología celular global, del movimiento a gran escala y a pequeña escala, de la bioquímica de estado sólido y de la transducción de señales.

de proteínas de la cascada de señalización en complejos unidos al citoesqueleto. El sistema de procesamiento de información de las células se asemeja a los *circuitos integrados* (microchips) de las computadoras: son dispositivos de procesamiento de información constituidos por transistores y capacitores, conectados por alambres y accionados por electricidad. En las células vivas una gran cantidad de componentes (complejos de señal, vías bioquímicas y dispositivos de expresión génica) están conectados por filamentos citoesqueléticos. El flujo de información dentro de las células ocurre como resultado de cambios secuenciales en la estructura proteínica inducidos por interacciones entre proteínas.

PREGUNTA 2.5

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por división celular descontrolada. El paclitaxel, un fármaco usado para tratar el cáncer ovárico, se une a los microtúbulos y los estabiliza. En pocas palabras, ¿cuál es la base de la acción anticancerosa del paclitaxel?

Ribosomas

Los **ribosomas** del citoplasma de las eucariotas son complejos de RNA y proteínas, con un diámetro de 20 nm, cuya función es catalizar la biosíntesis de proteínas. Estas estructuras complejas, que están constituidas por diversas proteínas y RNA ribosómico, contienen dos subunidades de forma irregular y tamaño desigual (fig. 2.28). Las subunidades se juntan para formar los ribosomas completos cuando se inicia la síntesis de proteínas; cuando no se utilizan, las subunidades ribosómicas están separadas. En cualquier célula, el número y la distribución de los ribosomas dependen de la actividad metabólica relativa y de las proteínas que se sintetizan. Aunque los ribosomas de las eucariotas son más grandes y complejos que los propios de las procariotas, en general su forma y función son similares.

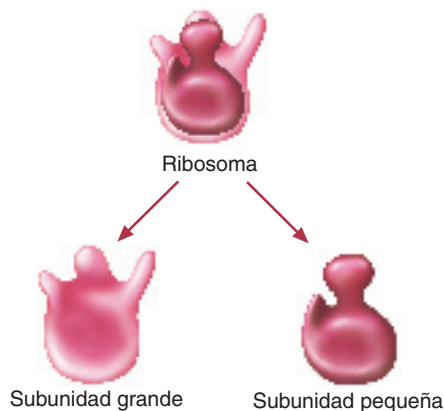


FIGURA 2.28
Ribosoma eucariota

MÉTODOS bioquímicos

Tecnología celular

Durante los últimos 50 años, se ha avanzado en la comprensión del funcionamiento de los seres vivos. Gran parte del conocimiento actual de los procesos bioquímicos se debe de forma directa a innovaciones tecnológicas. Se describen en forma breve tres de las técnicas celulares más importantes usadas en la investigación bioquímica: el fraccionamiento celular, la microscopía electrónica y la autorradiografía.

Fraccionamiento celular

Las técnicas de **fraccionamiento celular** (fig. 2A) permiten el estudio de los organelos celulares de una forma relativamente intacta fuera de las células. Por ejemplo, las mitocondrias en funcionamiento pueden utilizarse para estudiar la generación celular de energía. En estas técnicas, las células se rompen con suavidad y se separan en diversas fracciones que contienen los organelos. Las células pueden romperse mediante varios métodos, aunque la homogeneización es el que se utiliza con mayor frecuencia. En este proceso se coloca una suspensión celular en un tubo de vidrio con un mortero de cristal adaptado, diseñado especialmente o en una licuadora eléctrica. El homogeneizado resultante se separa a continuación en varias fracciones durante un procedimiento denominado **centrifugación diferencial**. Un instrumento refrigerado que se denomina *ultracentrífuga* genera fuerzas centrífugas enormes que separan los componentes celulares según su tamaño, su área de superficie y su densidad relativa. (Pueden generarse fuerzas de hasta 500 000 veces la fuerza de la gravedad, o $500\,000 \times g$, en tubos de ensayo irrompibles que se colocan en el rotor de una ultracentrífuga.) Al inicio, el homogeneizado se hace girar en la ultracentrífuga a una velocidad baja (de 700 a 1 000 g) durante 10 a 20 min. Las partículas más pesadas, como los núcleos, forman un sedimento. Las partículas más ligeras, como las mitocondrias o los lisosomas, permanecen suspendidas en el *sobrenadante*, el líquido por encima del sedimento. Después se transfiere el sobrenadante a otro tubo de centrifuga y se hace girar a una velocidad mayor (15 000 a 20 000 g) durante 10 a 20 min. El sedimento que se obtiene contiene las mitocondrias, los lisosomas y los peroxisomas. El sobrenadante que contiene los **microsomos** (vesículas pequeñas cerradas formadas a partir del ER durante la homogeneización), se transfiere a otro tubo y se hace girar a 100 000 g durante 1 a 2 h. Los microsomas se depositan en el sedimento y el sobrenadante contiene los ribosomas, varias membranas celulares y gránulos como el glucógeno, un polímero de carbohidratos. Tras volver a centrifugar este último sobrenadante

te a 200 000 g durante 2 a 3 h, se recuperan del sedimento los ribosomas y las macromoléculas grandes.

A menudo, las fracciones de organelos obtenidas con este método son suficientemente puras para propósitos de investigación. Una técnica utilizada para purificar más estas fracciones celulares es la **centrifugación por gradiente de densidad** (fig. 2B). En este procedimiento se deposita la fracción de interés en la parte superior de un tubo de centrifuga que contiene una solución formada por una sustancia densa como la sacarosa. (En un tubo de este tipo la concentración de la sa-

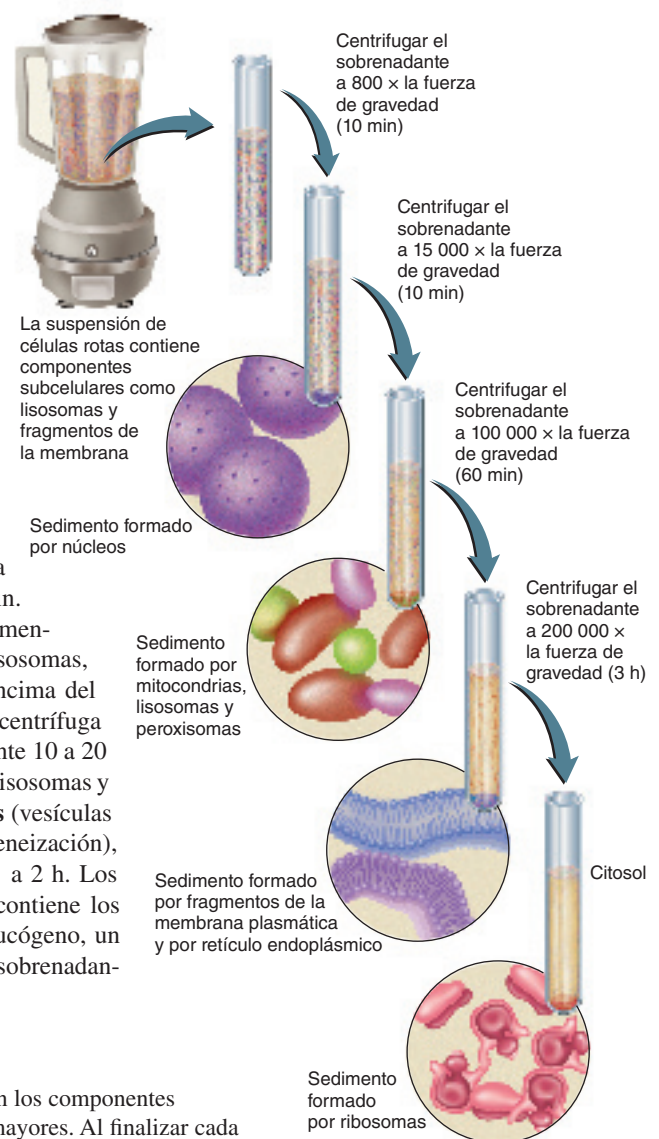


FIGURA 2A

Fraccionamiento celular

Tras la homogeneización de las células en una licuadora, se separan los componentes celulares en una serie de centrifugaciones a velocidades cada vez mayores. Al finalizar cada centrifugación, se separa el sobrenadante, se coloca en un tubo nuevo de centrifuga y se somete de nuevo a una fuerza centrífuga mayor. El sedimento recogido puede resuspenderse en un líquido y ser examinado por medio de microscopía o de pruebas bioquímicas.

MÉTODOS bioquímicos cont.

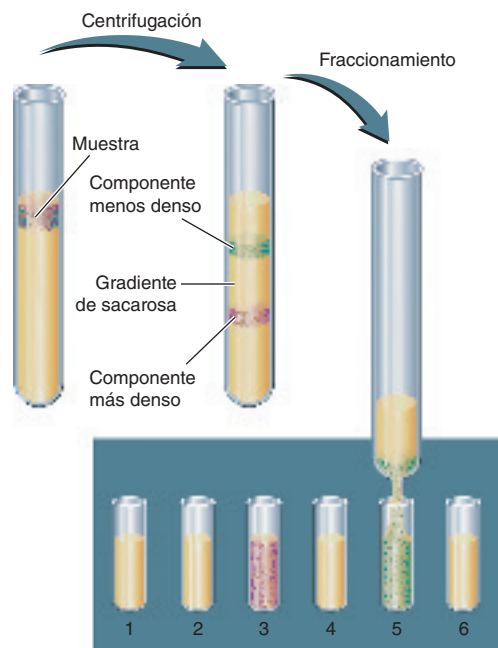


FIGURA 2B

Centrifugación en gradiente de densidad

La muestra se deposita de forma cuidadosa sobre la parte superior de un gradiente previamente formado de una sustancia inerte como la sacarosa. Al aplicarse la fuerza centrífuga, las partículas de la muestra migran a través de las bandas de gradiente según sus densidades. Tras la centrifugación, se pincha el fondo del tubo y se recogen las bandas individuales en tubos separados.

carosa aumenta desde la parte superior a la inferior del tubo.) Durante la centrifugación a velocidad elevada durante varias horas, las partículas se mueven hacia abajo en el gradiente hasta que alcanzan un nivel que tiene una densidad igual a la propia. Entonces se pincha el fondo del tubo de centrifuga de plástico y se recolectan los componentes celulares en gotas. La pureza de las fracciones individuales puede valorarse mediante inspección visual con un microscopio electrónico. No obstante, los de **enzimas marcadoras** (enzimas que se sabe están presentes en concentraciones especialmente elevadas en organelos específicos) se emplean con mayor frecuencia. Por ejemplo, la glucosa-6-fosfatasa, la enzima a cargo de la conversión en el hígado de la glucosa-6-fosfato en glucosa, es un marcador de los microsomas hepáticos. Asimismo, la DNA polimerasa, que participa en la síntesis de DNA, es un marcador de los núcleos.

Microscopía electrónica

El microscopio electrónico (EM) permite obtener una visión de la ultraestructura de la célula que no es posible con el microscopio óptico común. Con el EM se han obtenido ampliificaciones de hasta 1 000 000 \times . Las microfotografías pueden agrandarse de forma fotográfica hasta 10 000 000 \times . En cam-

bio, el microscopio óptico amplifica una imagen alrededor de 1 000 \times . Esta diferencia se debe al mayor poder de resolución del EM. El límite de resolución, que se define como la distancia mínima entre dos puntos que permite distinguirlos como dos puntos separados, es de 0.2 μm utilizando el microscopio óptico. Para el EM el límite de resolución es de alrededor de 0.5 nm. El menor poder de resolución del microscopio óptico está relacionado con la longitud de onda de la luz visible. En general, las longitudes de onda más cortas permiten mayor resolución. El EM utiliza una corriente de electrones en lugar de luz para iluminar las muestras. Como esta corriente de electrones tiene una longitud de onda mucho más corta que la de la luz visible, pueden obtenerse imágenes más detalladas.

Existen dos tipos de EM: el microscopio electrónico de transmisión (TEM) y el microscopio electrónico de barrido (SEM). Igual que el microscopio óptico, el TEM se utiliza para observar muestras finas. Dado que la imagen en el TEM depende de las variaciones de la absorción de los electrones por la muestra, en lugar de las variaciones de la absorción de luz, se utilizan metales pesados como el osmio o el uranio para aumentar el contraste entre los componentes celulares. El microscopio electrónico de barrido se utiliza para obtener imágenes tridimensionales de la estructura celular. A diferencia del microscopio electrónico de transmisión, que utiliza los electrones que han pasado a través de una muestra para formar una imagen, el SEM utiliza los electrones que son emitidos por la superficie de la muestra. Ésta se recubre con una capa fina de un metal pesado y luego se barre con una corriente estrecha de electrones. Los electrones emitidos por la superficie de la muestra, que se denominan en ocasiones *electrones secundarios*, forman una imagen en una pantalla de televisión. Aunque con el SEM sólo pueden observarse características de la superficie, esta forma de microscopía proporciona información muy útil sobre la estructura y la función celulares.

Autorradiografía

La autorradiografía se utiliza para estudiar la localización intracelular y el comportamiento de los componentes celulares. Es una herramienta muy valiosa para la bioquímica. Por ejemplo, es útil para determinar los lugares precisos de la síntesis de DNA, de RNA y de las proteínas dentro de las células eucariotas. En este procedimiento, se exponen células vivas por un tiempo corto a moléculas precursoras marcadas radiactivamente. El radioisótopo más usado es el tritio (^3H). Por ejemplo, la timidina tritiada se utiliza para estudiar la síntesis de DNA, porque la timidina sólo se incorpora a las moléculas de DNA. Tras la exposición al precursor radiactivo, se procesan las células para observarlas mediante microscopía óptica y electrónica. Los portaobjetos se sumergen en una emulsión fotográfica. Después de almacenarlos en la oscuridad, se revela la emulsión mediante técnicas fotográficas estándar. La localización de las moléculas marcadas de forma radiactiva la indica el patrón producido por los granos de plata. ■

Resumen del capítulo

- Las células son las unidades estructurales de todos los seres vivos. Dentro de cada célula hay centenares de millones de biomoléculas densamente empaquetadas. Las propiedades químicas y físicas singulares del agua, el disolvente biológico, son un factor determinante del comportamiento de las demás biomoléculas. Las membranas biológicas son estructuras laminares, finas, flexibles y relativamente estables que encierran a las células y a los organelos. Están formadas por biomoléculas, como los fosfolípidos y las proteínas, que constituyen una barrera física selectiva.
- El autoensamblaje de las estructuras supramoleculares se produce dentro de las células a causa de la información estérica codificada en las formas complejas de las biomoléculas, lo cual permite numerosas interacciones débiles no covalentes entre superficies complementarias. En la actualidad se sabe que muchos de los complejos formados por varias subunidades que participan en los procesos celulares, operan como máquinas moleculares; es decir, son dispositivos mecánicos formados por partes móviles que convierten la energía en movimiento directo. El hacinamiento macromolecular, creado por la densidad de proteínas dentro de la célula, es un factor importante en la amplia variedad de fenómenos celulares. Los mecanismos de transducción de señales permiten a las células procesar información interna y externa.
- Todos los organismos vivos existentes están formados por células procariotas o eucariotas. Las procariotas son más sencillas que las eucariotas. Asimismo, poseen una gran diversidad bioquímica entre las diferentes especies, dado que casi cualquier molécula orgánica puede utilizarse como fuente de alimento por algunas especies de procariotas. A diferencia de los organismos procariotas, los eucariotas llevan a cabo sus funciones metabólicas en compartimentos rodeados por membranas, denominados organelos.
- Aunque las células procariotas carecen de núcleo, tienen una molécula de DNA circular, denominada cromosoma, situada en una región de forma irregular conocida como nucleóide. Numerosas bacterias contienen otras moléculas pequeñas de DNA circular denominadas plásmidos. Estos últimos pueden transportar genes que codifican proteínas con funciones especiales que proporcionan protección, especialización metabólica o ventajas reproductoras para el organismo.
- La membrana plasmática tanto de las procariotas como de las eucariotas realiza varias funciones vitales, de las cuales la más importante es el control de transporte molecular, que es facilitado por proteínas transportadoras y de conductos.
- El retículo endoplásmico (ER) es un sistema de túbulos, membranas y grandes sacos aplastados interconectados que se encuentra en las células eucariotas. Existen dos formas de ER. El ER rugoso, que participa en particular en la síntesis de proteínas, se denomina así por los numerosos ribosomas adheridos a su superficie citoplásmica. La segunda forma carece de ribosomas unidos y se denomina ER liso. Las funciones del ER liso son la síntesis de lípidos y la biotransformación.
- El aparato de Golgi, que está formado por vesículas membranosas relativamente grandes, aplanadas y en forma de saco, se asemeja a una pila de platos; participa en la modificación, en el empaque y en la secreción de productos celulares al interior del compartimento vesicular para su envío a sitios específicos de la célula.
- El núcleo de cualquier eucariota contiene DNA, la información genética de la célula. El RNA ribosómico se sintetiza en el nucléolo, situado dentro del núcleo. La envoltura nuclear separa del citoplasma los procesos de duplicación y de transcripción del DNA; está formada por dos membranas que se fusionan en estructuras llamadas poros nucleares.
- La célula contiene un sistema de organelos vesiculares que participan en el procesamiento de materiales endógenos y exógenos dentro y fuera de la misma y en funciones bioquímicas especializadas. Los lisosomas, las vesículas secretoras, las vacuolas (en los vegetales) y los glioxisomas son organelos vesiculares.
- La respiración aerobia, un proceso por medio del cual las células utilizan O_2 para generar energía, tiene lugar en las mitocondrias. Cada mitocondria está rodeada por dos membranas. La membrana externa lisa es permeable a la mayoría de las moléculas con masas menores de 10 000 Da. La membrana interna, que es impermeable a los iones y a diversas moléculas orgánicas, se proyecta hacia adentro en pliegues denominados crestas. Integradas en esta membrana hay estructuras denominadas complejos respiratorios, que son causales de la síntesis de ATP.
- Los peroxisomas son pequeños organelos membranosos esféricos que contienen varias enzimas oxidativas. Estos organelos participan en la generación y en la degradación de los peróxidos.
- Los plástidos, estructuras que se encuentran sólo en las plantas, en las algas y en algunos protistas, están rodeados por una membrana doble. En ocasiones hay, además, una membrana interna muy desorganizada. Los cromoplastos acumulan los pigmentos que son causales del color de las hojas, de los pétalos de las flores y de las frutas. Los cloroplastos son un tipo de cromoplastos que están especializados en la conversión de la energía lumínica en energía química.
- El citoesqueleto, una red de soporte formada por fibras y filamentos que participa en el mantenimiento de la forma celular, en el movimiento celular a grande y a pequeña escala, en la bioquímica de estado sólido y en la transducción de señales.
- Los ribosomas son grandes complejos de dos subunidades formadas por rRNA/proteínas que se encargan de la síntesis proteínica. El ensamblaje de las dos subunidades alrededor de una molécula de mRNA inicia la síntesis de una proteína ya sea libre en el citoplasma o unida al ER, según el destino de la proteína



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre este capítulo introductorio a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bell, L., Mitochondria Gone Bad, *Sci. News* 175(5):20–23, 2009.
- Goho, A., Our Microbes, Ourselves, *Sci. News* 171:314–316, 2007.
- Goodsell, D. S. *The Machinery of Life*, 2nd ed., Springer-Verlag, New York, 2009.
- Harrison, J. J., Turner, R. J., Marques, L. L. R., and Ceri, H., Biofilms, *Am. Sci.* 93(6):508–515, 2005.
- Ingber, D. E., The Architecture of Life, *Sci. Am.* 278(1):48–57, 1998.
- Lancaster, M. A., and Gleeson, J. G., The Primary Cilium as a Cellular Signaling Center: Lessons from Disease, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 19:220–229, 2009.
- Lane, N., *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*, Oxford University Press, New York, 2005.
- Sears, C. L., A Dynamic Partnership: Celebrating our Gut Flora, *Anaerobe* 11:247–251, 2005.
- Veland, I. R., et al., Primary Cilia and Signaling Pathways in Mammalian Development, Health and Disease, *Nephron Physiol.* 111:39–53, 2009.
- Wilson, M., *Microbial Inhabitants of Humans: Their Ecology and Role in Health and Disease*, Cambridge University Press, Cambridge, 2005.

Palabras clave

- | | | | |
|---|-------------------------------|---------------------------------|--|
| apoptosis, 48 | ER liso (SER), 40 | membrana externa, 48 | proteínas de los conductos, 30 |
| autofagia, 45 | ER rugoso (RER), 40 | membrana interna, 48 | proteínas integrales, 30 |
| biotransformación, 41 | espacio perinuclear, 42 | membrana plasmática, 34 | proteínas motoras, 31 |
| cascada de señalización, 32 | estrés de ER, 40 | membranas de los tilacoides, 51 | proteínas periféricas, 30 |
| centrifugación diferencial, 57 | estroma, 51 | metabolismo aerobio, 48 | proteínas transportadoras, 30 |
| centrifugación en gradiente de densidad, 57 | exocitosis, 42 | microfilamentos, 53 | receptores, 30 |
| chaperona molecular, 40 | fagocitosis, 44 | microsoma, 57 | respiración, 35 |
| ciclo endocítico, 44 | fibras de cromatina, 42 | microtúbulos, 51 | respuesta de proteína no plegada (UPR), 40 |
| citoesqueleto, 51 | filamento intermedio, 54 | mitocondrias, 48 | respuesta por sobrecarga de ER (EOR), 41 |
| cloroplastos, 51 | fotosíntesis, 35 | neurotransmisores, 32 | retículo endoplásmico (ER), 38 |
| corteza celular, 38 | fraccionamiento celular, 57 | núcleo, 42 | ribosomas, 56 |
| cromoplastos, 51 | glucocáliz, 38 | nucleoide, 35 | sistema endomembranoso, 36 |
| cromosoma, 35 | grana, 51 | nucléolo, 42 | transducción de señales, 32 |
| degradación de proteína relacionada con ER (ERAD), 40 | hidrófilos, 29 | nucleoplasma, 42 | vesículas, 37 |
| dictiosoma, 41 | hidrófobos, 29 | organelo, 28 | |
| endocitosis, 44 | hormonas, 32 | organelos vesiculares, 45 | |
| envoltura nuclear, 42 | ligando, 32 | peroxisomas, 50 | |
| enzimas marcadoras, 58 | límite de resolución, 58 | plásmidos, 35 | |
| | lisosomas, 45 | plástidos, 50 | |
| | matriz extracelular (ECM), 38 | poros nucleares, 42 | |
| | matriz nuclear, 42 | proteínas de anclaje, 55 | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba el conocimiento del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los siguientes términos:
 - reacción de biotransformación
 - retículo sarcoplásmico
 - aparato de Golgi
 - cisterna de Golgi
 - exocitosis
- Dibujar un diagrama de un segmento de membrana biológica, indicar las posiciones de las proteínas integrales y periféricas.
- Dibujar un diagrama de una célula bacteriana. Señalar y explicar la función de cada uno de los siguientes componentes:
 - nucleoide
 - plásmido
 - pared celular
 - pelos
 - flagelos

4. Indicar cuál de las siguientes estructuras están presentes en las células procariotas o eucariotas:
 - a. núcleo
 - b. membrana plasmática
 - c. retículo endoplásmico
 - d. mitocondrias
 - e. nucleóide
 - f. citoesqueleto
5. Explicar por qué se usa el término “hacinamiento” a diferencia de “concentrado” para describir las moléculas agrupadas en paquetes densos en el interior de las células vivas.
6. Describir las tres fases de la transducción de señal en los organismos vivos.
7. ¿Cuáles son los componentes del sistema de endomembrana? ¿Cómo se conectan las funciones de estos componentes?
8. Esbozar la función del citoesqueleto en la transducción de señales intracelulares.
9. ¿Cómo participan los lisosomas en la vida de una célula?
10. Los plástidos son estructuras que sólo se encuentran en _____ y se encuentran en dos tipos. Éstos son _____, que se usan para almacenar almidón y proteína, y _____, los que acumulan pigmentos.
11. ¿Qué funciones realiza el citoesqueleto en las células vivas?
12. ¿Cuáles son dos funciones esenciales del núcleo?
13. ¿Qué funciones tienen las proteínas de la membrana plasmática en las células?
14. Describir las funciones del aparato de Golgi.
15. Nombrar las dos formas del retículo endoplásmico. ¿Qué funciones tienen en la célula?
16. Las células eucariotas tienen un sistema de organelos vesiculares. Nombrar y describir tres ejemplos específicos.
17. Describir las funciones del retículo endoplásmico liso en los hepatocitos y en las células musculares.

Preguntas de análisis

Estas preguntas están diseñadas para reforzar la comprensión de todos los conceptos clave descritos hasta ahora, que incluye los capítulos 1 y 2. ¡Es posible que no tengan una respuesta correcta! Los autores presentaron posibles soluciones a estas preguntas en la parte final del libro.

18. La formación de un quiste produce una pérdida funcional catastrófica en la enfermedad renal poliquística. La investigación genética vinculó esta enfermedad con defectos en los genes que codifican proteínas primarias de los cilios. Describir en términos generales de la manera en que el mal funcionamiento de los cilios puede conducir a la formación de quistes renales.
19. Varias bacterias patógenas (p. ej., *Bacillus anthracis*, causa del carbunco) producen una capa mucosa externa llamada cápsula. Las cápsulas pueden estar formadas por polisacáridos o proteína. ¿Qué efecto cree que tendría esta “cubierta” en las interacciones de una bacteria con el sistema inmunitario del hospedador animal?
20. Además de dar soporte, el citoesqueleto inmoviliza enzimas y organelos en el citoplasma. ¿Qué ventajas tiene dicha inmovilización en comparación con permitir que el contenido celular difunda con libertad en el citoplasma?
21. La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria caracterizada por concentraciones sanguíneas altas de colesterol, formación de xantomas (nódulos cargados con lípidos que se forman bajo la piel cerca de los tendones) y aterosclerosis de inicio temprano (formación de placas amarillentas dentro de las arterias). En la forma más leve de esta enfermedad, los pacientes tienen la mitad de los receptores para lipoproteína de baja densidad (LDL) en la membrana plasmática necesarios para que las células se unan con la LDL y la interioricen (la LDL es una lipoproteína plasmática que transporta colesterol y otros lípidos a los tejidos). Estos pacientes sufren el primer ataque cardíaco cuando son adultos jóvenes. En la forma grave de HF, en la que los pacientes no tienen receptores funcionales para LDL, los ataques cardíacos comienzan alrededor de los ocho años de edad, y la muerte se produce unos cuantos años después. Con base en lo aprendido en este capítulo, realice una descripción breve de los procesos celulares defectuosos en la hipercolesterolemia familiar.
22. Los micoplasmas son bacterias inusuales que carecen de paredes celulares. Con un diámetro de $0.3 \mu\text{m}$, se consideran los organismos vivos libres más pequeños. Algunas especies son patógenas para los humanos. Por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae* causa una forma muy grave de neumonía. Si se asume que los micoplasmas son esféricos, calcule el volumen de una célula individual. Compare el volumen de un micoplasma con el de *E. coli*.
23. Las dimensiones aproximadas de los ribosomas procariotas son $14 \times 20 \text{ nm}$. Si los ribosomas ocupan el 20% del volumen de una célula bacteriana, calcule cuántos ribosomas tiene una célula típica como *E. coli*. Asuma que la forma de un ribosoma es más o menos cilíndrica.
24. La célula *E. coli* mide $2 \mu\text{m}$ de largo por $1 \mu\text{m}$ de diámetro, mientras que una célula eucariota típica mide $20 \mu\text{m}$ de diámetro. Si se asume que *E. coli* es una esfera perfecta, calcule el índice superficie/volumen para cada tipo celular [volumen del cilindro, $V = \pi r^2 h$; superficie del cilindro, $A = 2\pi r^2 + 2\pi r h$; volumen de la esfera, $V = 4/3(\pi r^3)$; superficie de una esfera, $A = 4\pi r^2$]. ¿Qué dicen esas cifras sobre los cambios evolutivos que deberían haber ocurrido para generar una célula eucariota eficiente, si se considera que la mayoría de los procesos bioquímicos dependen de procesos de transporte unidos a la membrana?

El agua: la matriz de la vida



El planeta de agua Único entre los planetas del sistema solar, la Tierra es un mundo oceánico. Las propiedades del agua hacen posible la vida en la Tierra.

ESQUEMA

3.1 ESTRUCTURA MOLECULAR DEL AGUA

3.2 ENLACES NO COVALENTES

Interacciones iónicas

Enlaces de hidrógeno

Fuerzas de van der Waals

3.3 PROPIEDADES TÉRMICAS DEL AGUA

3.4 PROPIEDADES DISOLVENTES DEL AGUA

Moléculas hidrófilas, estructuración del agua celular y transiciones sol-gel

Moléculas hidrófobas y efecto hidrofóbico

Moléculas anfipáticas

Presión osmótica

3.5 IONIZACIÓN DEL AGUA

Ácidos, bases y pH

Amortiguadores

Amortiguadores fisiológicos

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Regulación de volumen celular y metabolismo

Sinopsis

LA TIERRA ES ÚNICA ENTRE LOS PLANETAS DE NUESTRO SISTEMA SOLAR, PRINCIPALMENTE POR SUS INMENSOS OCÉANOS. DURANTE MILES DE MILLONES DE años, el agua se produjo a través de interacciones a temperatura elevada entre los hidrocarburos atmosféricos y los silicatos y los óxidos de hierro del manto terráqueo. La humedad alcanzó la superficie del planeta como vapor emitido durante las erupciones volcánicas. Los océanos se formaron al condensarse el vapor y volver de nuevo a la Tierra en forma de lluvia.

Durante millones de años, el agua ha afectado de forma significativa a nuestro planeta. Ya sea cayendo como lluvia, o fluyendo en ríos, el agua ha erosionado las rocas más duras y transformado montañas y continentes. Muchos científicos creen hoy que la vida surgió en un *caldo primigenio* de arcilla y agua. Charcas de arcilla pudieron promover la síntesis de macromoléculas y la acumulación de las estructuras fundamentales de la vida. No es de extrañar que la vida surgiera por accidente en asociación con el agua, dado que esta sustancia posee varias propiedades poco habituales que la hacen muy adecuada para ser la matriz de la vida. Entre éstas se encuentran sus cualidades térmicas y sus características solventes poco comunes. Las propiedades del agua están relacionadas de forma directa con su estructura molecular.

¿Por qué el agua es tan fundamental para la vida? Desde hace mucho tiempo se reconocen su estabilidad química, sus notables propiedades como disolvente y su participación como reactivo bioquímico. Lo que no se ha apreciado en gran medida es la función crucial que la *hidratación* (la interacción no covalente de las moléculas de agua con los solutos) desempeña en la arquitectura, la estabilidad y la dinámica funcional de macromoléculas como las proteínas y los ácidos nucleicos. Ahora se sabe que el agua es un componente indispensable de procesos biológicos tan diversos como el plegamiento de proteínas y el reconocimiento biomolecular en mecanismos de transducción de señales, el autoensamblaje de estructuras supramoleculares como los ribosomas, y la expresión génica. A fin de entender cuán esencial es el agua para los procesos de la vida es necesario revisar su estructura molecular y las propiedades físicas y químicas que resultan de esta estructura.

3.1 ESTRUCTURA MOLECULAR DEL AGUA

La molécula de agua (H_2O) está formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno. El agua tiene una geometría tetraédrica debido a la hibridación sp^3 de su átomo de oxígeno situado en el centro del tetraedro. Dos de las esquinas están ocupadas por átomos de hidrógeno, cada uno de los cuales está unido al átomo de oxígeno por un enlace covalente sencillo (fig. 3.1). Esta disposición otorga a la molécula de agua una geometría flexionada. Las otras dos esquinas están ocupadas por los pares de electrones no apareados del oxígeno. El oxígeno es más electronegativo que el hidrógeno (p. ej., el oxígeno tiene una capacidad mayor para atraer electrones cuando está unido al hidrógeno). Como consecuencia, el átomo de oxígeno que es más grande, tiene una carga parcial negativa (δ^-) y cada uno de los dos átomos de hidrógeno lleva una carga parcial positiva (δ^+) (fig. 3.2). La distribución de los electrones en los enlaces oxígeno-hidrógeno se desplaza hacia el oxígeno y, por ello, el enlace es **polar**. Si las moléculas de agua fueran lineales, como las del dióxido de carbono ($\text{O}=\text{C}=\text{O}$), las polaridades de los enlaces se equilibrarían entre sí y el agua sería no polar. Sin embargo, las moléculas de agua están dobladas (con un ángulo de enlace de 104.5° , un poco menor que el ángulo de 109° de un tetraedro simétrico). Esto se debe a que los

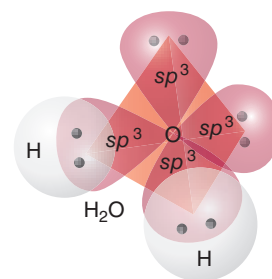


FIGURA 3.1
Estructura tetraédrica del agua

En el agua, dos de los cuatro orbitales sp^3 del oxígeno están ocupados por dos pares solitarios de electrones. Cada uno de los otros dos orbitales sp^3 semillenos se complementa con la adición de un electrón del hidrógeno.

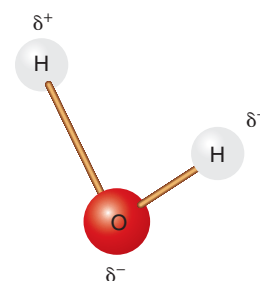


FIGURA 3.2
Cargas de una molécula de agua

Los dos átomos de hidrógeno de cada molécula llevan cargas parciales positivas. El átomo de oxígeno lleva una carga parcial negativa.

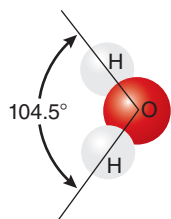


FIGURA 3.3
Modelo espacial
de una molécula de agua

Como la molécula de agua tiene una geometría plegada, la distribución de la carga dentro de la molécula es asimétrica. Por consiguiente, el agua es polar.

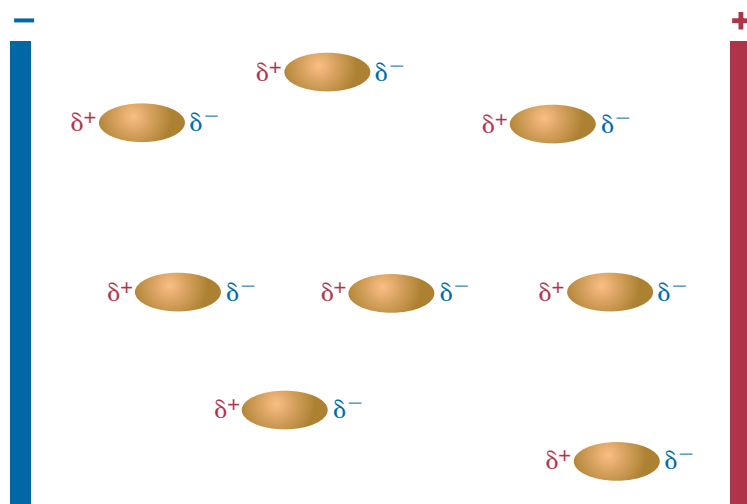


FIGURA 3.4
Dipolos moleculares en un campo eléctrico

Cuando las moléculas polares se sitúan entre placas cargadas, se alinean de forma opuesta al campo.

electrones de los pares solitarios ocupan más espacio que las parejas de electrones de los enlaces O—H (fig. 3.3).

Moléculas como el agua, en las que la carga está separada, se denominan **dipolos**. Cuando los dipolos moleculares se encuentran en un campo eléctrico, se orientan a sí mismos en dirección opuesta a la del campo (fig. 3.4).

Dada la gran diferencia de electronegatividad entre el hidrógeno y el oxígeno, los hidrógenos con deficiencia de electrones de una molécula de agua son atraídos hacia el par de electrones no apareados de otra molécula de agua. (Los hidrógenos unidos al nitrógeno y al flúor se comportan de la misma manera.) En esta interacción, llamada **enlace de hidrógeno** o puente de hidrógeno (fig. 3.5), el hidrógeno es compartido de modo desigual por los dos centros electronegativos: núcleos de oxígeno en el caso de un par de moléculas de agua. El enlace tiene tanto carácter electrostático (iónico) como covalente. Las **interacciones electrostáticas** ocurren entre cualesquiera de dos cargas opuestas parciales (moléculas polares) o bien, completas (iones o moléculas con carga). Los **enlaces covalentes** implican la distribución compartida de electrones con superposición o mezcla de orbitales. El carácter covalente confiere direccionalidad al enlace o interacción, en contraste con el campo de fuerza esférico uniforme que se observa alrededor de un ion.

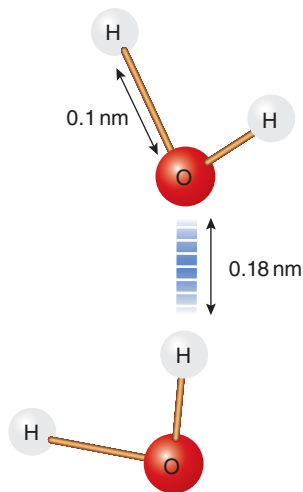


FIGURA 3.5
Enlace de hidrógeno

Cuando los átomos electronegativos de oxígeno de dos moléculas de agua compiten por el mismo átomo de hidrógeno deficiente en electrones, se forma un enlace de hidrógeno. El enlace de hidrógeno se representa mediante líneas paralelas cortas que indican el carácter covalente débil y la direccionalidad del enlace.

3.2 ENLACES NO COVALENTES

Las interacciones no covalentes son por lo general electrostáticas; es decir, se producen entre el núcleo positivo de un átomo y las nubes electrónicas negativas de otro átomo cercano. A diferencia de los fuertes enlaces covalentes, las interacciones no covalentes individuales son relativamente débiles y, por lo tanto, se rompen con facilidad (cuadro 3.1). No obstante, desempeñan una función vital para determinar las propiedades químicas y físicas del agua, y la estructura y la función de las biomoléculas, debido a que el efecto acumulativo de muchas interacciones débiles puede ser considerable. Un gran número de interacciones no covalentes estabilizan las macromoléculas y las estructuras supramoleculares, mientras que la capacidad de estos enlaces para formarse y romperse con rapidez dota a las biomoléculas de la flexibilidad requerida para que se produzca el flujo rápido de información que tiene lugar en los dinámicos procesos vitales. En los seres vivos, las interacciones no covalentes más importantes son las iónicas, las fuerzas de van der Waals y los enlaces de hidrógeno.

CUADRO 3.1 Fuerzas de enlace comunes en los seres vivos*

Tipo de enlace	Fuerza de enlace*	
	kcal/mol [†]	kJ/mol
Covalente	>50	>210
No covalente		
Interacciones iónicas	1-20	4-80
Fuerzas de van der Waals	<1-2.7	<4-11.3
Mixto: enlaces de hidrógeno	3-7	12-29

*La fuerza real varía de forma considerable con la identidad de las especies que interactúan.

[†] 1 cal = 4.184 J.

Interacciones iónicas

Las interacciones iónicas que ocurren entre átomos o grupos cargados no son dirigidas (p. ej., suceden de manera uniforme en el espacio alrededor del centro de la carga). Los iones de carga opuesta, como el sodio (Na^+) y el cloruro (Cl^-), se atraen. Por otra parte, los iones con cargas similares, como el Na^+ y el K^+ (potasio), se repelen. En las proteínas, determinadas cadenas laterales de los aminoácidos contienen grupos ionizables. Por ejemplo, la cadena lateral del aminoácido ácido glutámico se ioniza a pH fisiológico de la siguiente forma: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$. La cadena lateral del aminoácido lisina ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$) a pH fisiológico se ioniza de la siguiente manera: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$. La atracción de las cadenas laterales de los aminoácidos cargados de forma positiva y negativa forma **puentes salinos** ($-\text{COO}^-+\text{H}_3\text{N}-$) y las fuerzas de repulsión creadas cuando las especies cargadas de forma semejante se aproximan son una característica importante de muchos procesos biológicos como el plegamiento de proteínas, la catálisis enzimática y el reconocimiento molecular. Debe observarse que pocas veces se forman puentes salinos estables entre biomoléculas en presencia de agua, debido a que se prefiere la hidratación de los iones y la atracción entre las biomoléculas disminuye de forma significativa. La mayoría de los puentes salinos de las biomoléculas se produce en depresiones relativamente exentas de agua o en las interfaces de biomoléculas donde el agua está excluida.

Enlaces de hidrógeno

Los enlaces covalentes entre el hidrógeno y el oxígeno o el nitrógeno son tan polares que el núcleo de hidrógeno es débilmente atraído hacia el par de electrones solitarios de un oxígeno o de un nitrógeno de una molécula vecina. En la molécula de agua, cada par de electrones sin compartir del oxígeno puede generar una atracción electrostática débil a un átomo de hidrógeno en una interacción, conocida como *enlace de hidrógeno*, con moléculas de agua cercanas (fig. 3.6). Como este enlace es covalente de forma parcial, la fuerza de atracción tiene direccionalidad. La atracción máxima ocurre cuando los dos enlaces O—H de las moléculas de agua participantes son colineales. Los “enlaces” intermoleculares resultantes actúan como puentes entre las moléculas de agua. Ningún enlace de hidrógeno es en especial fuerte (alrededor de 20 kJ/mol) cuando se compara con los enlaces covalentes (p. ej., 393 kJ/mol para los enlaces N—H y 460 kJ/mol para los enlaces O—H). Sin embargo, cuando puede formarse un gran número de enlaces de hidrógeno intermoleculares (p. ej., en los estados líquido y sólido del agua), las moléculas implicadas se convierten en agregados tridimensionales, grandes y dinámicos. En el agua, la cantidad sustancial de energía necesaria para romper estos agregados explica los valores altos de su punto de ebullición y de fusión, de su calor de vaporización y de su capacidad calorífica. Otras propiedades del agua, como la tensión superficial y la viscosidad, se deben también, a su capacidad para formar un gran número de enlaces de hidrógeno.

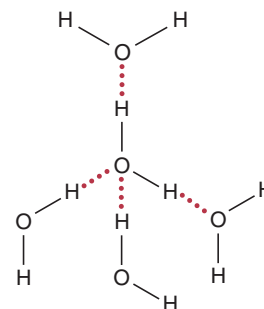


FIGURA 3.6
Agregado tetraédrico de moléculas de agua

En el agua, cada molécula puede formar enlaces de hidrógeno con otras cuatro moléculas de agua.

Fuerzas de van der Waals

Las **fuerzas de van der Waals** son interacciones electrostáticas relativamente débiles que se originan cuando las biomoléculas que contienen dipolos permanentes neutros se aproximan entre sí o a un dipolo inducible (como una nube π). Cuanto más polares y colineales son los grupos involucrados, más fuerte es la interacción de van der Waals. Incluso en hidrocarburos puros (sin enlaces polares como en las regiones hidrofóbicas de las proteínas y de las colas de hidrocarburo de los lípidos), una gran aproximación induce una deslocalización de cargas (los electrones se desplazan y las cargas se dispersan) lo que produce cohesión. La atracción entre las moléculas es máxima a una distancia denominada *radio de van der Waals*. Si se acercan más, se produce una fuerza de repulsión. En los sistemas biológicos la suma de fuerzas de repulsión y de atracción crea la estructura estable y funcional de las grandes biomoléculas y de los complejos biomoleculares.

Hay tres tipos de fuerzas de van der Waals:

- 1. Interacciones dipolo-dipolo.** Estas fuerzas, que se producen entre moléculas que contienen átomos electronegativos, hacen que las moléculas se orienten a sí mismas de tal forma que el extremo positivo de un grupo polar se dirija hacia el extremo negativo de otro (fig. 3.7a). Los enlaces de hidrógeno son un tipo de interacción dipolo-dipolo particularmente fuerte.
- 2. Interacciones dipolo-dipolo inducido.** Un dipolo permanente induce un dipolo transitorio en una molécula cercana al modificar su distribución electrónica (fig. 3.7b). Por ejemplo, una molécula que contiene un grupo carbonilo es débilmente atraída hacia un anillo aromático por la capacidad del dipolo permanente del grupo carbonilo de deslocalizar (desplazar) los electrones de la nube de electrones π del anillo aromático. Las interacciones dipolo-dipolo inducidas son más débiles que las interacciones dipolo-dipolo.
- 3. Interacciones dipolo inducido-dipolo inducido.** El movimiento de los electrones en las moléculas apolares cercanas da lugar a un desequilibrio de carga transitorio en las moléculas adyacentes (fig. 3.7c). Un dipolo transitorio en una molécula polariza los electrones de una molécula vecina. Esta interacción de atracción, que se denomina **fuerza de dispersión de London**, es extremadamente débil. El apilamiento de los anillos de las bases en una molécula de DNA, un ejemplo clásico de este tipo de interacción, es posible debido a la capacidad de los electrones π débilmente retenidos de distribuirse de manera desigual por arriba y por abajo de los anillos paralelos dispuestos en estrecha cercanía. Aunque son débiles de forma individual, estas interacciones que se extienden por toda la longitud de la molécula de DNA proporcionan una estabilidad significativa.

CONCEPTOS CLAVE

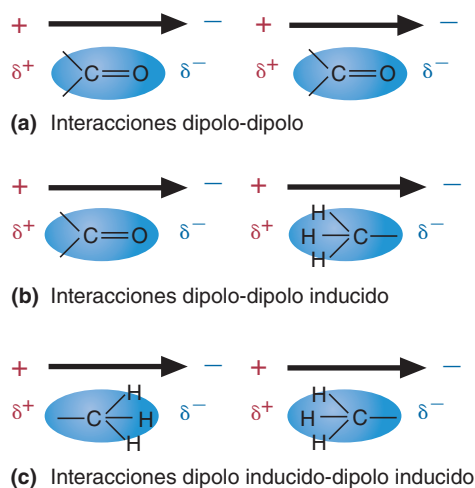


- Los enlaces no covalentes (p. ej., las interacciones iónicas y las fuerzas de van der Waals) son importantes en la determinación de las propiedades físicas y químicas de los sistemas vivos.
- Los enlaces de hidrógeno, con carácter dipolo-dipolo y covalente, constituyen un factor fundamental en las propiedades del agua y en la estructura y en la actividad de las células.

FIGURA 3.7

Interacciones dipolares

Existen tres tipos de interacciones electrostáticas que implican dipolos son: (a) interacciones dipolo-dipolo, (b) interacciones dipolo-dipolo inducido, y (c) interacciones dipolo inducido-dipolo inducido. La facilidad relativa con la que responden los electrones a un campo eléctrico determina la magnitud de las fuerzas de van der Waals. Las interacciones dipolo-dipolo son las más fuertes y las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido las más débiles.



3.3 PROPIEDADES TÉRMICAS DEL AGUA

Quizá la propiedad más singular del agua sea que es un líquido a temperatura ambiente. Si se compara el agua con moléculas parecidas de peso molecular semejante, los puntos de fusión y de ebullición del agua son excepcionalmente elevados (cuadro 3.2). Si ésta siguiera el patrón de compuestos como el sulfuro de hidrógeno, se fundiría a -100°C y herviría a -91°C . En estas condiciones, la mayor parte del agua de la Tierra sería vapor y la vida sería improbable. Sin embargo, el agua en realidad se funde a 0°C y hierve a $+100^{\circ}\text{C}$. Por consiguiente, es un líquido en la mayor parte del intervalo de temperaturas que se encuentran de forma habitual sobre la superficie de la Tierra. El enlace de hidrógeno es el responsable de este comportamiento anómalo.

Cada molécula de agua puede formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas de agua que, a su vez, pueden formar enlaces de hidrógeno con otras moléculas de agua. El número máximo de enlaces de hidrógeno se forma cuando el agua se congela y se convierte en hielo (fig. 3.8). Para romper estos enlaces se requiere energía. Cuando el hielo se calienta hasta su punto de fusión, se rompe alrededor del 15% de los enlaces de hidrógeno. La energía requerida para fundir el hielo (*calor de fusión*) es mucho mayor que la esperada (cuadro 3.3). El agua líquida está formada por agrupaciones de moléculas análogas al hielo cuyos enlaces de hidrógeno se están rompiendo y formando de manera continua. Al aumentar la temperatura, el movimiento y las vibraciones de las moléculas de agua se aceleran y se rompen más enlaces de hidrógeno. Cuando se alcanza el punto de ebullición, las moléculas de agua se liberan una de la otra y se vaporizan.

El agua es un modulador eficaz de la temperatura climática a causa de su alto *calor de vaporización* (la energía que se requiere para evaporar un mol de un líquido bajo la presión de una atmósfera) y de su alta *capacidad calorífica* (la energía que

CUADRO 3.2 Puntos de fusión y de ebullición del agua y de otros tres compuestos del grupo VI que contienen hidrógeno

Nombre	Fórmula	Peso molecular (Da)*	Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$)	Punto de ebullición ($^{\circ}\text{C}$)
Agua	H_2O	18	0	100
Sulfuro de hidrógeno	H_2S	34	-85.5	-60.7
Seleniuro de hidrógeno	H_2Se	81	-50.4	-41.5
Telururo de hidrógeno	H_2Te	129.6	-49	-2

* 1 dalton (Da) = 1 unidad de masa atómica (uma).

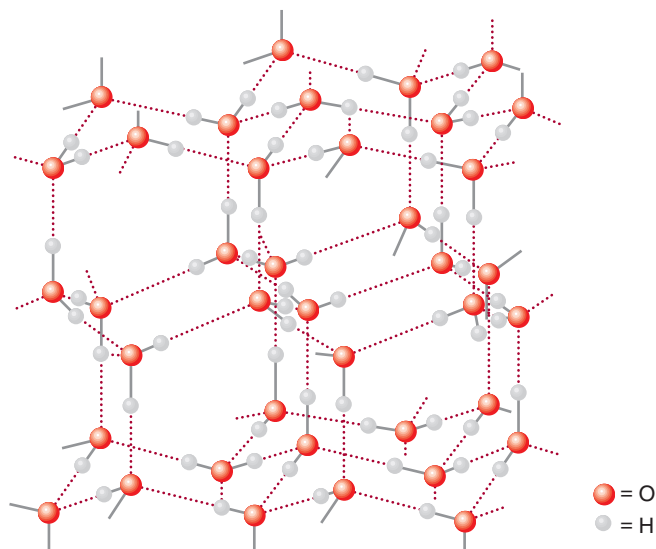


FIGURA 3.8

Enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el hielo

Los enlaces de hidrógeno en el hielo producen una estructura muy abierta. El hielo es menos denso que el agua en su estado líquido.

CUADRO 3.3 Calor de fusión del agua y de otros dos compuestos del grupo VI que contienen hidrógeno

Nombre	Fórmula	Peso molecular (Da)	Calor de fusión* cal/g	J/g
Agua	H ₂ O	18	80	335
Sulfuro de hidrógeno	H ₂ S	34	16.7	69.9
Seleniuro de hidrógeno	H ₂ Se	81	7.4	31

* El calor de fusión es la cantidad de calor que se requiere para convertir 1 g de un sólido en un líquido en su punto de fusión; 1 cal = 4.184 J.

CONCEPTOS CLAVE

- El enlace de hidrógeno es la causa de los puntos de congelación y de ebullición excepcionalmente elevados del agua.
- Debido a que el agua posee una capacidad calorífica elevada, puede absorber y liberar calor con lentitud. El agua desempeña una función importante en la regulación de la temperatura corporal en los seres vivos.

debe añadirse o extraerse para cambiar la temperatura un grado Celsius). El agua también tiene una función importante en la regulación térmica de los seres vivos. Su alta capacidad calorífica, sumada al elevado contenido de agua en la mayoría de los organismos (entre 50 y 95%, dependiendo de la especie), ayuda a mantener la temperatura interna del organismo. La evaporación del agua sirve como mecanismo de enfriamiento. Un ser humano adulto puede eliminar hasta 1 200 g de agua cada día en el aire espirado, en el sudor y en la orina. La pérdida de calor asociada puede representar cerca de 20% del calor total generado por los procesos metabólicos.

PREGUNTA 3.1

El agua (H₂O), el amoníaco (NH₃) y el metano (CH₄) tienen más o menos el mismo peso molecular: 18, 17 y 16 g/mol, respectivamente. Aunque todas estas moléculas tienen estructura tetraédrica, difieren mucho en sus propiedades físicas. Por ejemplo, el calor de fusión disminuye un poco del agua (6.01 kJ/mol) al amoníaco (5.66 kJ/mol) y en grado significativo del agua al metano (0.94 kJ/mol). Dibuje la estructura de estas moléculas y explique la diferencia de propiedades con base en el conocimiento adquirido sobre los enlaces de hidrógeno en el estado sólido. Si fuera posible generar NH₃ sólido (punto de fusión de -97.8°C), ¿se esperaría que fuera más, o menos denso que el amoníaco líquido?

PROBLEMA 3.1

La capacidad que tiene el agua para absorber grandes cantidades de energía (capacidad calorífica) con incrementos mínimos en su temperatura es un factor importante del éxito de la vida en la Tierra. La capacidad calorífica (energía absorbida o liberada por una sustancia cuando cambia su temperatura) viene dada por $q = g \cdot C \cdot \Delta T$, en donde

q = energía en joules

g = masa en gramos

C = capacidad específica

ΔT = cambio en la temperatura

Calcular cuánta energía se requiere para elevar en 10°C la temperatura de 10 g de agua, tomando $C_{\text{H}_2\text{O}} = 4.178 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}$. Luego, calcule la cantidad de energía necesaria para elevar en 10°C la temperatura de 10 g de arena (SiO₂) ($C_{\text{arena}} = 0.74 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}$).

Solución

La energía absorbida por 10 g de agua se determina sustituyendo los valores dados para el agua en la fórmula:

$$q = (10 \text{ g}) (4.178 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}) (10^\circ\text{C}) = 418 \text{ J.}$$

La energía absorbida por la arena se calcula como

$$q = (10 \text{ g}) (0.74 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}) (10^\circ\text{C}) = 56 \text{ J.}$$



3.4 PROPIEDADES DISOLVENTES DEL AGUA

El agua es el disolvente biológico ideal. Disuelve con facilidad una gran diversidad de constituyentes de los seres vivos. Entre los ejemplos se incluyen iones (p. ej., Na^+ , K^+ y Cl^-), azúcares y muchos de los aminoácidos. Su incapacidad para disolver otras sustancias, como los lípidos y determinados aminoácidos, hace posible la existencia de estructuras supramoleculares (p. ej., las membranas) y de numerosos procesos bioquímicos (p. ej., el plegamiento de proteínas). En esta sección se describe el comportamiento en el agua de las sustancias hidrófilas e hidrófobas. Tras esta revisión se presentará un breve resumen de la presión osmótica, una de las propiedades coligativas del agua. Éstas son propiedades físicas que se ven afectadas, no por la estructura específica de los solutos disueltos sino por su número.

Moléculas hidrófilas, estructuración del agua celular y transiciones sol-gel

La estructura dipolar del agua y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno con átomos electronegativos le permiten disolver sustancias iónicas y polares. Las sales, como el cloruro de sodio (NaCl), están unidas mediante fuerzas iónicas. Un aspecto importante de todas las interacciones iónicas en disolución acuosa es la hidratación de los iones. Dado que las moléculas de agua son polares, experimentan atracción hacia iones cargados como el Na^+ y el Cl^- . Alrededor de los iones positivos y de los negativos se forman capas de moléculas de agua, denominadas **esferas de solvatación** (fig. 3.9). El tamaño de la esfera de solvatación depende de la densidad de carga del ion (p. ej., tamaño de la carga por unidad de volumen). Al hidratarse los iones, se reduce la fuerza de atracción entre ellos y la forma cargada se disuelve en el agua. También se disuelven en agua las moléculas orgánicas con grupos ionizables y muchas moléculas orgánicas neutras con grupos funcionales polares, en particular por la capacidad del disolvente para formar enlaces de hidrógeno. Dichas asociaciones se

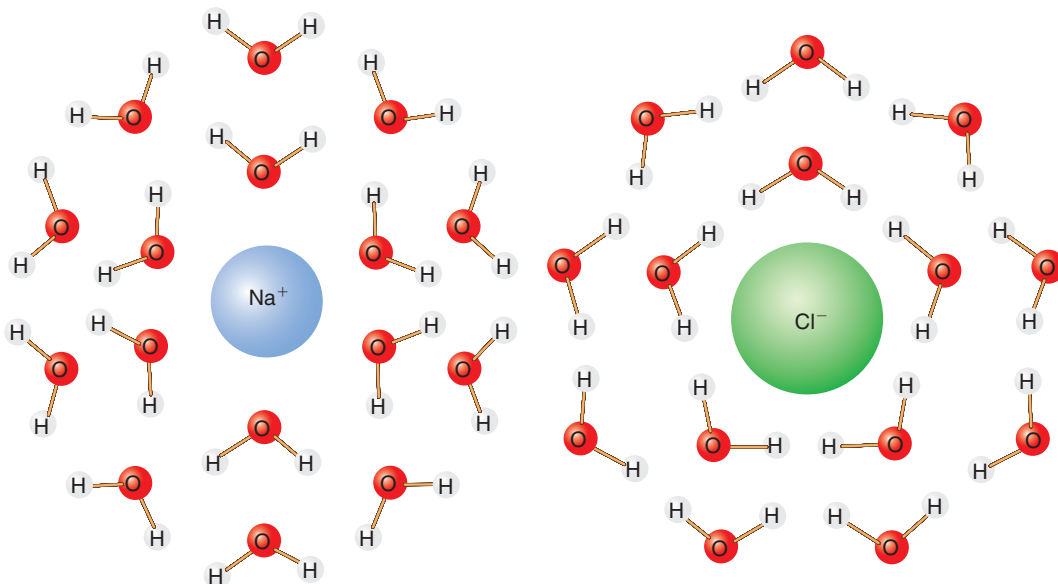


FIGURA 3.9

Esferas de solvatación de las moléculas de agua alrededor de los iones Na^+ y Cl^-

Cuando se disuelve en agua un compuesto iónico como el NaCl , sus iones se separan porque las moléculas polares de agua atraen a los iones más de lo que éstos se atraen entre sí. En realidad, la esfera de solvatación del Na^+ tiene cuatro veces el volumen del Cl^- debido a la mayor densidad de carga del ion sodio (la misma carga unitaria distribuida en un volumen menor).

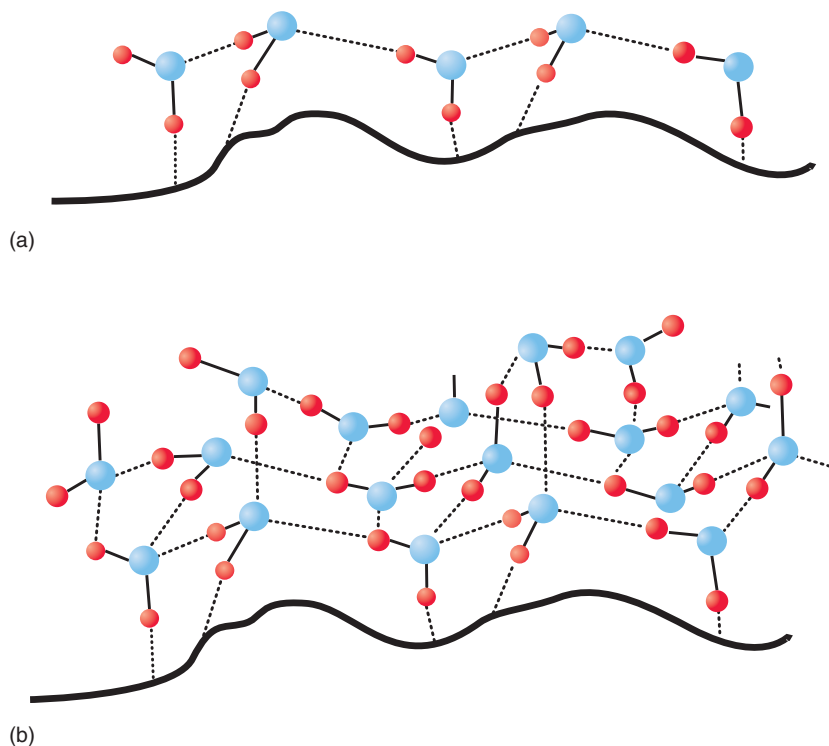
forman entre el agua y los grupos carbonilo de los aldehídos y de las cetonas, y los grupos hidroxilo de los alcoholes. La *constante dieléctrica* determina la capacidad de un disolvente para reducir la atracción electrostática entre las cargas. El agua, que suele denominarse el *disolvente universal* por la gran variedad de sustancias iónicas y polares que puede disolver, posee una constante dieléctrica muy elevada.

AGUA ESTRUCTURADA La disposición de las moléculas de agua en los seres vivos es peculiar. Si bien esta agua se encuentra en forma líquida, la mayor parte de tales moléculas no está en el estado de “masa de agua” (p. ej., no fluye libremente). En cualquier momento, la mayor parte de los miles de millones de moléculas de agua de una célula están unidas de manera no covalente con las macromoléculas y las superficies de membrana densamente compactadas en todo su interior. Por ejemplo, las superficies de las proteínas están cubiertas de cargas positivas, cargas negativas y grupos funcionales polares. Las moléculas dipolares de agua forman fácilmente enlaces de hidrógeno con tales entidades (fig. 3.10). Recuérdese que las moléculas de agua son tetraédricas y que cada una puede formar enlaces de hidrógeno con otras cuatro moléculas de agua. Por esta razón, una sola capa de moléculas de H_2O atrae moléculas adicionales constituyéndose de este modo una red tridimensional ampliada de moléculas de agua. En los agregados celulares, numerosas capas de agua cubren el espacio entre macromoléculas adyacentes. Además, las moléculas de agua en estas capas, denominadas en conjunto *agua estructurada*, están en movimiento perpetuo y se reconfiguran de manera constante. Se intercambian con moléculas de la masa de agua, muy lejos de la superficie de la proteína, en escalas de tiempo que van de los femtosegundos (10^{-15} s) hasta los picosegundos (10^{-12} s). El ritmo del intercambio de una molécula de agua individual depende de cuán restringido está su movimiento. En otras palabras, cuanto más cerca esté una molécula de agua de una superficie polar, más lento será su movimiento. La dinámica del agua estructurada contribuye a la estabilidad estructural de macromoléculas como las proteínas. También facilita la flexibilidad necesaria para el funcionamiento.

FIGURA 3.10

Representación esquemática del agua estructurada

Las superficies polares de las macromoléculas atraen moléculas de agua: (a) es un segmento corto de la superficie de una macromolécula polar con una sola capa de agua, la cual atrae más moléculas adicionales de agua que forman una red tridimensional extendida (b).



TRANSICIONES SOL-GEL El citoplasma, como cualquier material basado en agua que contenga polímeros, tiene las propiedades de un gel. Un *gel* es una mezcla coloidal; en el caso de las células, consiste en biopolímeros con superficies polares vinculadas con agua adsorbida. La gelatina es un ejemplo bien conocido de un gel con fibras de la proteína colágeno suspendidas e hidratadas en una gran cantidad de agua. Las capas de solvatación altamente estructuradas en una matriz de proteínas proporcionan las propiedades viscoelásticas que se reconocen en la gelatina para consumo humano. La estabilidad de un gel depende en gran medida de la longitud del polímero, de sus enlaces cruzados y de la continuidad del agua adsorbida. La libertad de movimiento de los solutos dentro de esta malla o matriz de gel varía con la disposición trabecular (semejante a una esponja) de los polímeros proteínicos. Si se hacen orificios en gelatina solidificada contenida en una placa Petri y se vierte en ellos una disolución de iones inorgánicos, éstos migran al interior del gel con velocidades dependientes de su tamaño y de su grado de hidratación. Los resultados de este efecto de cribado se pueden observar en pocos minutos. Además, el agua de solvatación de la superficie de la gelatina (polímeros de colágeno) para todos los fines prácticos está fija en su posición; es decir, la difusión es limitada.

Los cambios de temperatura (y, por tanto, del movimiento molecular), la arquitectura de la matriz y la inclusión de solutos pueden causar una transición de gel a “sol” o líquido. Las células se comportan de modo similar debido a que las superficies de solvatación de las proteínas poliméricas están muy estructuradas. Las transiciones de gel a sol (de mayor a menor solidez) contribuyen a muchos aspectos del funcionamiento de la célula, en especial al movimiento celular. Los mecanismos principales que originan este tipo de transiciones son la polimerización reversible de la actina G para formar actina F, y la formación subsiguiente de enlaces cruzados entre los filamentos de actina. Estas transiciones están altamente reguladas por mecanismos de transducción de señales que influyen en las concentraciones y en el funcionamiento del llamado grupo de las *proteínas de unión a la actina*. Varias de éstas pueden inhibir la polimerización, o bien inducir el entrecruzamiento de filamentos de actina o cortarlos.

El movimiento ameboide proporciona un ejemplo de la naturaleza altamente regulada de las transiciones celulares sol-gel y de las fuerzas que tales transformaciones crean. La principal característica del movimiento ameboide es la protrusión de una extensión celular llamada *seudópodo* (fig. 3.11). El pseudópodo se proyecta porque los filamentos de actina en polimerización que se encuentran en la corteza celular (el *ectoplasma*) de esta parte aislada de la célula experimentan la formación adicional de enlaces cruzados (una transición de sol a gel). Una vez que esto ha ocurrido, los filamentos de actina en el interior de la célula (el *endoplasma*) se despolimerizan, con lo que ocurre una transición de gel a sol. De manera simultánea, una fuerza contráctil creada por la unión de filamentos de actina a miosina (una proteína motora) en el extremo rezagado de la célula comprime el endoplasma que fluye libremente, con lo cual crea una corriente que se dirige hacia el pseudópodo.

Moléculas hidrófobas y efecto hidrofóbico

La red de solvatación del agua excluye pequeñas cantidades de sustancias apolares mezcladas con agua; es decir, éstas se agrupan en pequeñas gotas. Dicho proceso se denomina *efecto hidrofóbico*. Las moléculas **hidrófobas** (“con aversión por el

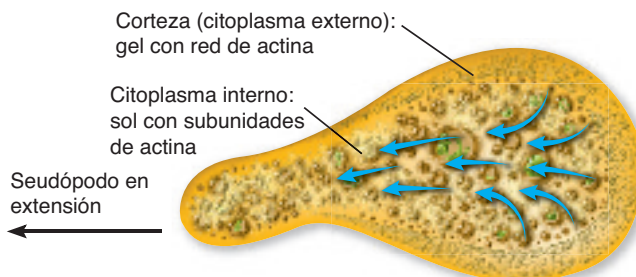


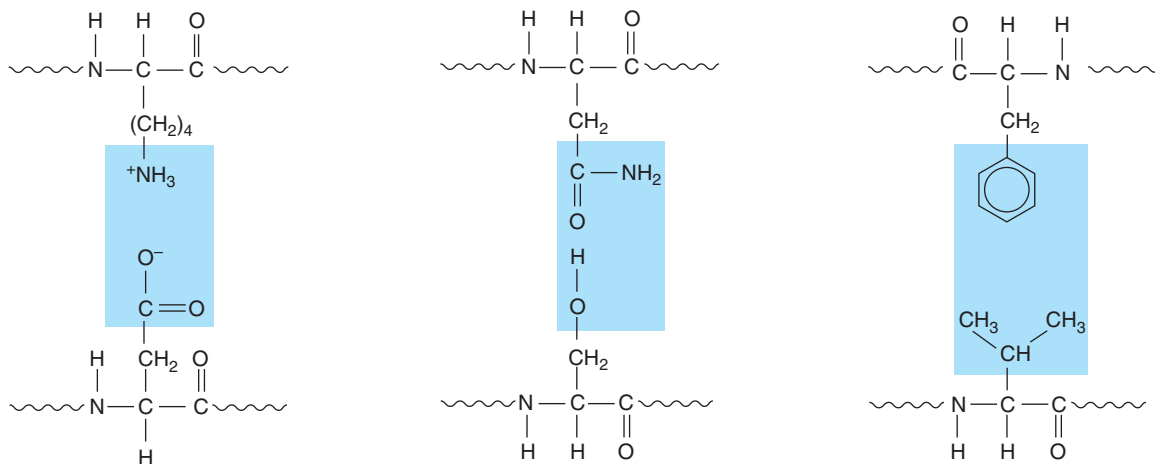
FIGURA 3.11

Movimiento ameboide y transiciones sol-gel

La célula avanza a causa de la coordinación de transiciones sol-gel en la corteza celular (ectoplasma) y en el citoplasma del interior (endoplasma). Una fuerza contráctil en la parte posterior de la célula presiona el endoplasma fluido y lo impulsa hacia adelante.

PREGUNTA 3.2

Las proteínas son polímeros de aminoácidos. La formación de enlaces no covalentes es importante para la determinación de las estructuras tridimensionales de las proteínas. Las interacciones no covalentes, indicadas aquí con rectángulos sombreados, son típicas de las uniones que ocurren entre las cadenas laterales de los aminoácidos.



¿Qué enlace no covalente es el principal responsable de las interacciones indicadas en la figura?

PREGUNTA 3.3

El colágeno, una gran proteína fibrosa, combinado con otras moléculas, forma un material parecido a un gel que se encuentra en componentes del cuerpo que absorben impactos (p. ej., en los tendones y los ligamentos). Explique el cometido del agua estructurada en la función de estos tejidos. [*Pista:* el agua es una sustancia incompresible.]

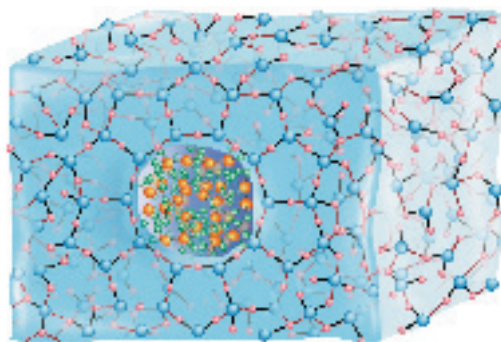
Colágeno que
absorbe impactos



agua”), como los hidrocarburos, son virtualmente insolubles en agua. Su asociación en gotas pequeñas (o, en cantidades grandes, en una capa separada) es consecuencia de las propiedades disolventes del agua, no de la atracción relativamente débil entre las moléculas apolares que se asocian. Cuando se introducen moléculas apolares en un ambiente acuoso, las moléculas de agua se organizan en una estructura similar a una caja que impulsa la región hidrófoba contra sí misma (un proceso de partición o exclusión). Al final, la fase hidrófoba excluida se estabiliza por interacciones de van der Waals entre regiones apolares en estrecha proximidad entre sí (fig. 3.12). La estructura tipo jaula del agua, o *clatrato*, se estabiliza cuando la exposición del material hidrófobo al agua se reduce al mínimo. El efecto hidrófobo es responsable de la generación de membranas lipídicas estables y contribuye a la fidelidad del plegamiento de las proteínas.

Moléculas anfipáticas

Un gran número de biomoléculas denominadas **anfipáticas** contienen grupos polares y apolares. Esta propiedad afecta de forma significativa su comportamiento en el agua. Por ejemplo, los ácidos grasos ionizados son moléculas anfipáticas porque contienen grupos carboxilato hidrófilos y grupos hidrocarbonados hidrófobos. Cuando se mezclan con el agua, las moléculas anfipáticas forman estructuras denominadas

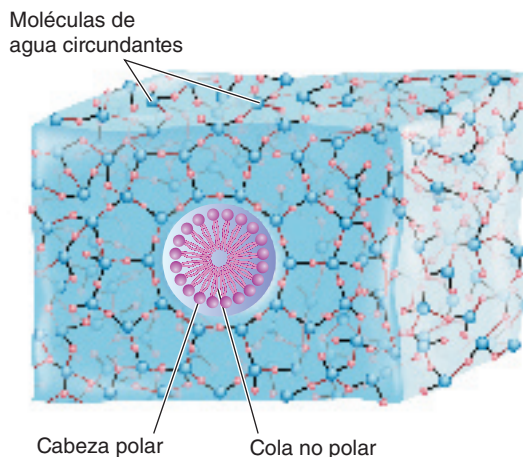
**FIGURA 3.12****Efecto hidrófobo**

Cuando se mezclan moléculas apolares y agua, se forma una jaula de moléculas de agua organizadas con enlaces de hidrógeno para minimizar la exposición a la sustancia hidrófoba. Las moléculas apolares, cuando se encuentran próximas, se atraen entre sí por las fuerzas de van der Waals. No obstante, la fuerza impulsora de la formación de la jaula y la exclusión de la sustancia hidrófoba es la fuerte tendencia de las moléculas de agua a formar enlaces de hidrógeno entre sí. Las moléculas apolares son excluidas porque no pueden formar enlaces de hidrógeno.

micelas (fig. 3.13). En las **micelas**, las entidades cargadas (los grupos carboxilato), denominadas *cabezas polares*, se orientan de tal forma que hacen contacto con el agua. Las “colas” hidrocarbonadas apolares quedan secuestradas en el interior hidrófobo. La tendencia de las biomoléculas anfipáticas a reagruparse de forma espontánea en el agua es una característica importante de numerosos componentes celulares. Por ejemplo, un grupo de moléculas de fosfolípidos formadoras de bicapas constituye la característica estructural básica de las membranas biológicas (cap. 11).

Presión osmótica

Ósmosis es el paso espontáneo de moléculas de disolvente a través de una membrana semipermeable que separa una disolución con menor concentración de soluto de una disolución con mayor concentración. Los poros de la membrana tienen el tamaño suficiente para permitir el paso de las moléculas de disolvente en ambas direcciones, pero son demasiado estrechos para que pasen las moléculas o los iones de soluto (de mayores dimensiones). En la figura 3.14 se explica el movimiento de un disolvente a través de una membrana. Al comenzar el proceso, hay menos moléculas de agua en el lado de la membrana con la concentración elevada de soluto. Con el tiempo, se desplaza más agua desde el lado A (menor concentración de soluto) hasta el lado

**CONCEPTOS CLAVE**

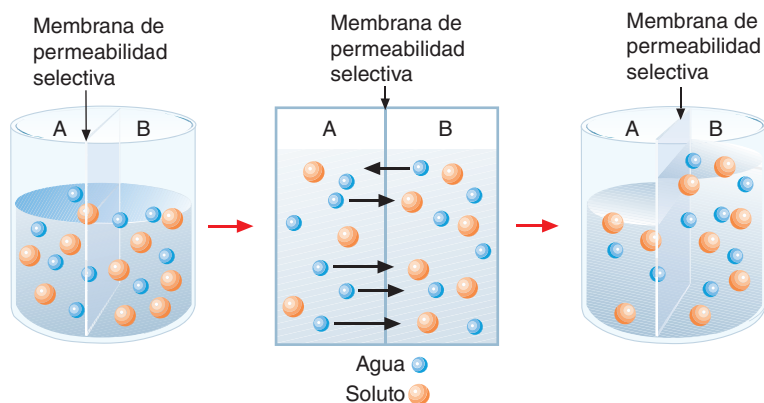
- La estructura dipolar del agua y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno le confieren el poder de disolver muchas sustancias iónicas y polares.
- Las moléculas apolares no pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua y son excluidas mediante la formación de clatrato.
- Las moléculas anfipáticas, como las sales de los ácidos grasos, se reorganizan de forma espontánea en el agua para formar micelas.

FIGURA 3.13**Formación de micelas**

Las cabezas polares de las moléculas anfipáticas se orientan de forma que entran en contacto con las moléculas de agua. Las colas apolares se agregan en el centro, lejos del agua.

FIGURA 3.14**Presión osmótica**

Con el tiempo el agua se difunde desde el lado A (más diluido) al lado B (más concentrado). El equilibrio entre las disoluciones a ambos lados de una membrana semipermeable se obtiene cuando no hay movimiento neto de las moléculas de agua del lado A al lado B. La presión osmótica detiene el flujo neto de agua a través de la membrana.



B (mayor concentración de soluto). Cuanto mayor sea la concentración de agua en una disolución (p. ej., cuando la concentración de soluto sea pequeña), mayor será la cantidad de agua que fluye a través de la membrana.

La **presión osmótica** es la presión que se requiere para detener el flujo neto del agua a través de la membrana. Como causa principal del flujo de agua a través de las membranas celulares, la presión osmótica es una fuerza impulsora en numerosos procesos vitales. Por ejemplo, la presión osmótica parece ser un factor significativo en la formación de la savia en los árboles. En términos estrictos, las membranas celulares no son membranas osmóticas porque permiten el paso de otras sustancias además del disolvente (agua). El término *membrana de diálisis* sería más apropiado.

La presión osmótica depende de la concentración de soluto. Un dispositivo denominado *osmómetro* (fig. 3.15) mide la presión osmótica, que también puede calcularse utilizando la siguiente ecuación, teniendo en cuenta que la presión osmótica final refleja la contribución de todos los solutos presentes.

$$\pi = iMRT$$

donde π = presión osmótica (atm)

i = factor de van't Hoff (refleja la extensión de la ionización de los solutos)

M = molaridad (mol/L)

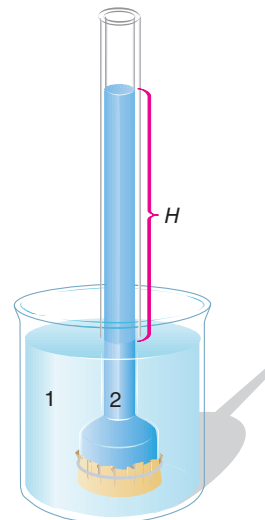
R = constante de los gases (0.082 L · atm/K · mol)

T = temperatura (K)

La concentración de una disolución (solución) puede expresarse en términos de *osmolaridad*. La unidad de osmolaridad es osmoles/litro. En la ecuación anterior, la osmolaridad es igual a iM , donde i (el factor de van't Hoff) representa el grado de ionización de la especie de soluto, que varía con la temperatura. El grado de ionización

FIGURA 3.15**Medida de la ósmosis utilizando un osmómetro**

El volumen 1 contiene agua pura y el volumen 2 una solución de sacarosa. La membrana es permeable al agua, pero no a la sacarosa. Por lo tanto, habrá un movimiento neto de agua hacia el interior del osmómetro. La presión osmótica es proporcional a la altura H de la solución en el tubo.



de una solución 1 M de NaCl es 90%, en tanto que el 10% del NaCl se encuentra en forma de pares iónicos. Por tanto, si

$$i = [\text{Na}^+] + [\text{Cl}^-] + [\text{NaCl}]_{\text{no ionizado}} = 0.9 + 0.9 + 0.1 = 1.9$$

el valor de i para esta solución es 1.9. El valor de i se acerca a 2 en las soluciones de NaCl conforme se van diluyendo. El valor de i de una solución 1 M de un ácido débil que se ioniza un 10% es 1.1. El valor de i para un soluto no ionizable es siempre 1.0. En los problemas 3.2 y 3.3, más adelante, se utiliza el concepto de presión osmótica.

La presión osmótica crea algunos problemas importantes para los seres vivos. En general las células contienen concentraciones bastante elevadas de solutos (es decir, moléculas orgánicas y sales iónicas pequeñas) y concentraciones menores de macromoléculas. Por consiguiente, las células pueden ganar o perder agua debido a la concentración de soluto de su ambiente. Si las células se colocan en una **solución isotónica** (p. ej., la concentración de soluto y de agua es la misma a ambos lados de la membrana plasmática de permeabilidad selectiva) no hay movimiento neto de agua en ninguna dirección a través de la membrana (fig. 3.16). Por ejemplo, los eritrocitos son isotónicos con una solución de NaCl al 0.9%. Cuando las células se introducen en una solución con una menor concentración de soluto (es decir, una **solución hipotónica**), el agua se mueve hacia el interior de las células. Los eritrocitos, por ejemplo, se hinchan y rompen en un proceso denominado *hemólisis* cuando se sumergen en agua pura. En **soluciones hipertónicas**, aquellas con mayores concentraciones de soluto, las células se encogen porque existe un movimiento neto de agua hacia el exterior celular. El encogimiento de los eritrocitos en una disolución hipertónica (p. ej., de NaCl al 3%) se denomina *crenación*.

PROBLEMA 3.2

Cuando se diluye 0.1 g de urea (PM 60) con 100 ml de agua ¿cuál es la presión osmótica de la solución? [Asuma la temperatura ambiente, p. ej., 25°C (298 K).]

Solución

Calcule la molaridad de la solución de urea. La urea no es un electrólito, de modo que el factor de van't Hoff (i) es 1.

$$\text{Molaridad} = \frac{0.10 \text{ g urea} \times 1.0 \text{ mol}}{60 \text{ g}} \times \frac{1}{0.10 \text{ L}} = 1.7 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$$

La presión osmótica a temperatura ambiente se obtiene con la fórmula

$$\pi = iMRT$$

$$\pi = (1) \frac{1.7 \times 10^{-2} \text{ mol}}{\text{L}} \frac{0.0821 \text{ L} \cdot \text{atm}}{\text{K} \cdot \text{mol}} (298 \text{ K})$$

$$\pi = 0.4 \text{ atm}$$

PROBLEMA 3.3

Calcule la presión osmótica de una solución 0.1 M de NaCl a 25°C. Suponga un 100% de ionización del soluto.

Solución

Una solución 0.10 M de NaCl produce 0.2 moles de partículas por litro (0.10 mol de Na^+ y 0.10 mol de Cl^-). La presión osmótica a temperatura ambiente es

$$\pi = \frac{2 \times 0.10 \text{ mol}}{\text{L}} \frac{0.0821 \text{ L} \cdot \text{atm}}{\text{K} \cdot \text{mol}} \times 298 \text{ K}$$

$$\pi = 4.9 \text{ atm}$$

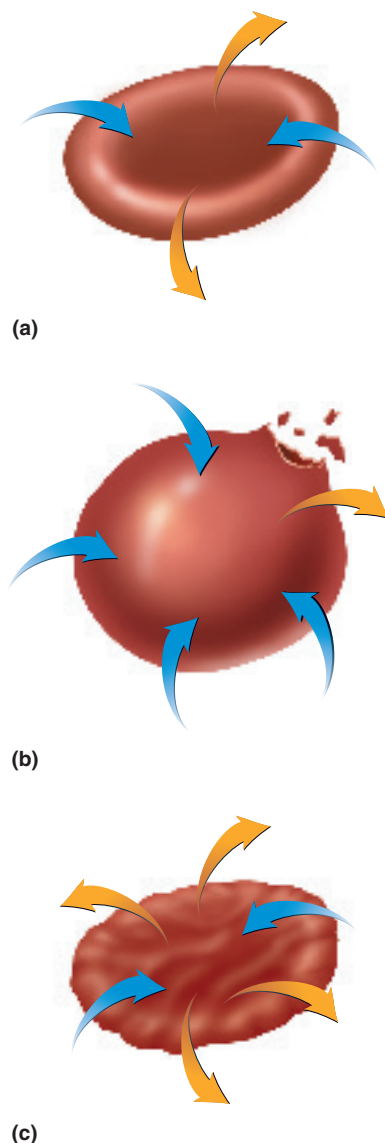


FIGURA 3.16

Efecto de las soluciones hipertónicas e hipotónicas sobre las células animales

(a) Las soluciones isotónicas no modifican el volumen celular porque el agua entra y sale de la célula a la misma velocidad. (b) Las soluciones hipotónicas rompen las células. (c) Las soluciones hipertónicas encogen las células (crenación).

PROLEMA RESUELTO 3.4

La presión osmótica puede utilizarse como un método para estimar la masa molecular de una biomolécula. Determine la masa molecular (m) del compuesto no iónico X ($i = 1$). Cuando se disuelve 1.0 g del compuesto X en 100 ml de agua, la solución tiene una presión osmótica de 0.2 atm a 25°C.

Solución

Calcule la molaridad (M) de la solución usando la fórmula para la presión osmótica.

$$\pi = iMRT$$

$$M = \pi/iRT$$

$$M = (0.20 \text{ atm})/[(1)(0.0821 \text{ L} \cdot \text{atm/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K})]$$

$$M = 8.2 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

Utilice la fórmula para molaridad y la masa y el volumen (V) dados para calcular la masa molecular del compuesto X .

$$M = \text{masa}/[m/V]$$

$$m = \text{masa}/MV$$

$$m = 1.0 \text{ g}/[8.2 \times 10^{-3} \text{ mol/L}(0.1 \text{ L})]$$

$$m = 1.2 \times 10^3 \text{ g/mol}$$

Las macromoléculas tienen escaso efecto directo sobre la osmolaridad celular porque su concentración molar en la célula es relativamente baja. Sin embargo, macromoléculas como las proteínas contienen un gran número de grupos ionizables. Los iones con carga opuesta atraídos por estos grupos tienen un efecto sustancial sobre la osmolaridad intracelular. La naturaleza de este efecto se determina mediante la interacción entre iones hidratados y el agua estructurada asociada con proteínas. El tamaño de la esfera de solvatación de un ion se relaciona de forma inversa con su densidad de carga (cantidad de carga por unidad de volumen). Por ejemplo, los iones de sodio y potasio tienen diámetros no hidratados de 1.96 y 2.66 Å, respectivamente, mientras que sus correspondientes diámetros hidratados son de 9.0 y 6.0 Å. En consecuencia, el volumen hidratado del Na^+ resulta 3.4 veces el del K^+ . Además, dado que la esfera de solvatación del K^+ es mucho menor que la del Na^+ , el ion potasio es mucho más fácil de eliminar para formar pares iónicos con los aniones de superficie de las proteínas. Se requiere significativamente más energía para eliminar la esfera de solvatación del Na^+ , un paso necesario para que el ion sodio se mueva a través de los conductos de iones. Como resultado, la distribución iónica a ambos lados de la membrana celular es desigual, y la tendencia a acumularse dentro de la célula es mucho mayor para el K^+ (159 mM) que para el Na^+ (10 mM). Esta desigualdad se presentaría incluso si no estuvieran presentes las bombas de iones específicas. (Consulte el ensayo de Bioquímica en perspectiva: Regulación de volumen celular y metabolismo, para entender cómo afecta la presión osmótica al volumen celular.)

A diferencia de la mayoría de los iones inorgánicos, los grupos ionizables de las proteínas celulares están fijos dentro de la célula, lo cual confiere una considerable carga negativa neta al ambiente intracelular. Como consecuencia, existe un gradiente electronegativo a través de la membrana celular; es decir, los iones y la carga negativa se distribuyen de manera desigual. El lado citoplásmico de la membrana es fuertemente negativo, un efecto parcialmente neutralizado por iones de potasio. El lado externo de la membrana es positivo debido a la cantidad relativamente grande de iones sodio extracelulares. La existencia de esta asimetría sobre las superficies de la membrana celular da lugar al establecimiento de un gradiente eléctrico denominado **potencial de membrana**, que proporciona los medios para la conducción eléctrica, para el transporte activo e incluso para el transporte pasivo.

Aunque los iones sodio hidratados tienden a ser excluidos del agua estructurada dentro de las células, ocurre cierta filtración de regreso de estos iones a través de la membrana plasmática. Pequeños aumentos intracelulares de $[\text{Na}^+]$ hacen que el citoplasma sea un poco menos negativo. Como resultado, pequeñas cantidades de K^+ salen de la célula desplazándose por su gradiente de concentración. Los animales y las bacterias controlan su volumen celular oponiéndose a este proceso por medio de bombas de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ impulsadas por ATP. El bombeo de iones en estas células requiere cantidades sustanciales de energía.

Varias especies, como algunos protozoos y algas, controlan el volumen celular expulsando agua de forma periódica desde vacuolas contráctiles especiales. Como las células vegetales poseen paredes celulares rígidas, las plantas utilizan la presión osmótica para crear una presión hidrostática interna, denominada *presión turgente*. Este proceso impulsa el crecimiento y la expansión celular y proporciona rigidez a muchas estructuras vegetales.

CONCEPTOS CLAVE

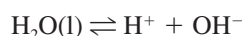


- La ósmosis es el movimiento del agua a través de una membrana semi-permeable desde una solución más diluida a una más concentrada.
- La presión osmótica es la presión ejercida por el agua sobre una membrana semipermeable debido a la diferencia de concentración de los solutos a cada lado de la membrana.

3.5 IONIZACIÓN DEL AGUA

Las moléculas de agua en estado líquido poseen una capacidad limitada de ionización para formar un protón, o ion hidrógeno (H^+), y un ion hidróxido (OH^-). Los protones no existen realmente en solución acuosa. En el agua, un protón se combina con una molécula de agua para formar H_3O^+ , denominado usualmente *ion hidronio*. Por conveniencia, se utilizará H^+ para representar las reacciones de ionización del agua.

La disociación del agua



puede expresarse como

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

donde K_{eq} es la constante de equilibrio de la reacción.

La concentración de agua permanece, en esencia, sin cambio y puede considerarse constante. La expresión para el equilibrio puede reescribirse combinando las dos constantes como sigue:

$$K_{\text{eq}}[\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

El término $K_{\text{eq}}[\text{H}_2\text{O}]$ se conoce como producto iónico del agua o K_w . Después de sustituir el término K_w , la ecuación anterior puede reescribirse de la siguiente manera:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

El valor de K_w para H_2O a 25°C y a 1 atm de presión es de 1.0×10^{-14} y es una característica fija del agua a esos valores de temperatura y de presión. En el agua pura, donde no hay otros contribuyentes de H^+ y OH^- , las concentraciones de estos iones son iguales:

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = (K_w)^{1/2} = (1.0 \times 10^{-14})^{1/2} = 1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$$

Cuando una solución contiene cantidades iguales de H^+ y OH^- , se dice que es *neutra*. Cuando una sustancia iónica o polar se disuelve en agua, puede cambiar los números relativos de H^+ y de OH^- . Las soluciones con exceso de H^+ son *ácidas*, mientras que las que tienen un número mayor de OH^- son *básicas*. La concentración del ion hidrógeno varía en un intervalo muy amplio: en general entre 10^0 y 10^{-14} M, lo cual proporciona la base de la escala de pH ($\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$).

Ácidos, bases y pH

El ion hidrógeno es uno de los más importantes en los sistemas biológicos; su concentración afecta a la mayoría de los procesos celulares y del organismo. Por ejemplo, la estructura y la función de las proteínas y las velocidades de la mayoría de las reacciones bioquímicas son afectadas en gran medida por la concentración del ion

hidrógeno. Además, éste desempeña una función fundamental en procesos como la generación de energía (cap. 10) y la endocitosis.

Muchas biomoléculas poseen propiedades ácidas, básicas o ambas. Los polímeros grandes y complejos macromoleculares suelen tener superficies anfotéricas; es decir, poseen tanto grupos ácidos como básicos. Se dice que un grupo lateral de una molécula es **ácido** si actúa como donante de protones, y **básico** si lo hace como aceptor.

Los ácidos fuertes (p. ej., el HCl) y las bases fuertes (p. ej., el NaOH) se ionizan casi por completo en el agua:



Sin embargo, muchos ácidos y bases no se disocian completamente. Los ácidos orgánicos (compuestos con grupos carboxilo) no se disocian en su totalidad en el agua y se denominan **ácidos débiles**. Las bases orgánicas poseen una capacidad pequeña, aunque cuantificable, para combinarse con los iones hidrógeno. Muchas **bases débiles** comunes contienen grupos amino.

La siguiente reacción describe la disociación de un ácido orgánico:



Observe que el producto que ha perdido protones en la reacción de disociación se denomina **base conjugada**. Por ejemplo, el ácido acético (CH_3COOH) se disocia para formar la base conjugada acetato (CH_3COO^-).

La fuerza de un ácido débil (p. ej., su capacidad para liberar iones hidrógeno) puede determinarse utilizando la siguiente expresión:

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

donde K_a es la constante de disociación del ácido. Cuanto mayor es el valor K_a , más fuerte es el ácido. Como los valores de K_a varían dentro de un amplio intervalo, se expresan utilizando una escala logarítmica:

$$\text{p}K_a = -\log K_a$$

Cuanto menor es el $\text{p}K_a$, más fuerte es el ácido. En el cuadro 3.4 se muestran los valores de las constantes de disociación y los $\text{p}K_a$ de varios ácidos débiles comunes.

CUADRO 3.4 Constantes de disociación y $\text{p}K_a$ de varios ácidos débiles comunes*

Ácido	HA	A ⁻	K_a	$\text{p}K_a$
Ácido acético	CH_3COOH	CH_3COO^-	1.76×10^{-5}	4.76
Ácido carbónico	H_2CO_3	HCO_3^-	4.5×10^{-7}	6.35
Bicarbonato	HCO_3^-	CO_3^{2-}	5.61×10^{-11}	10.33
Ácido láctico	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOO}^- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	1.38×10^{-4}	3.86
Ácido fosfórico	H_3PO_4	H_2PO_4^-	7.25×10^{-3}	2.14
Fosfato diácido	H_2PO_4^-	HPO_4^{2-}	6.31×10^{-8}	7.20

* Las constantes de equilibrio deberían expresarse en términos de actividades en lugar de concentraciones (la actividad es la concentración efectiva de una sustancia en una disolución). Sin embargo, en disoluciones diluidas, las concentraciones pueden sustituirse por las actividades con una exactitud razonable.

La **escala de pH** (fig. 3.17) puede utilizarse para determinar la concentración de iones hidrógeno $[H^+]$:

$$\text{pH} = -\log[H^+]$$

$$[H^+] = \text{antilog}(-\text{pH})$$

En la escala de pH, la neutralidad se define como pH 7; es decir, $[H^+]$ es igual a 1×10^{-7} M. Las soluciones ácidas tienen valores de pH menores de 7; es decir, $[H^+]$ es mayor de 1×10^{-7} M. Aquellas con valores de pH mayores de 7 son básicas o alcalinas.

Es importante señalar que aunque el pK_a y el pH parecen ser expresiones matemáticas semejantes, en realidad no lo son. A temperatura constante, el valor de pK_a de una sustancia es una constante. Por otra parte, los valores de pH de un sistema pueden variar.

Amortiguadores

La regulación del pH es una actividad universal y esencial de los seres vivos. La concentración de iones hidrógeno debe mantenerse dentro de unos límites muy estrechos. Por ejemplo, la sangre humana normal tiene un pH de 7.4. Puede variar entre 7.35 y 7.45, dependiendo de las concentraciones de productos de desecho ácidos y básicos y metabolitos. Algunas enfermedades producen cambios de pH que, si no se corrigen, pueden ser nefastos. La **acidosis**, un trastorno que se produce cuando el pH de la sangre humana desciende por debajo de 7.35, es consecuencia de una

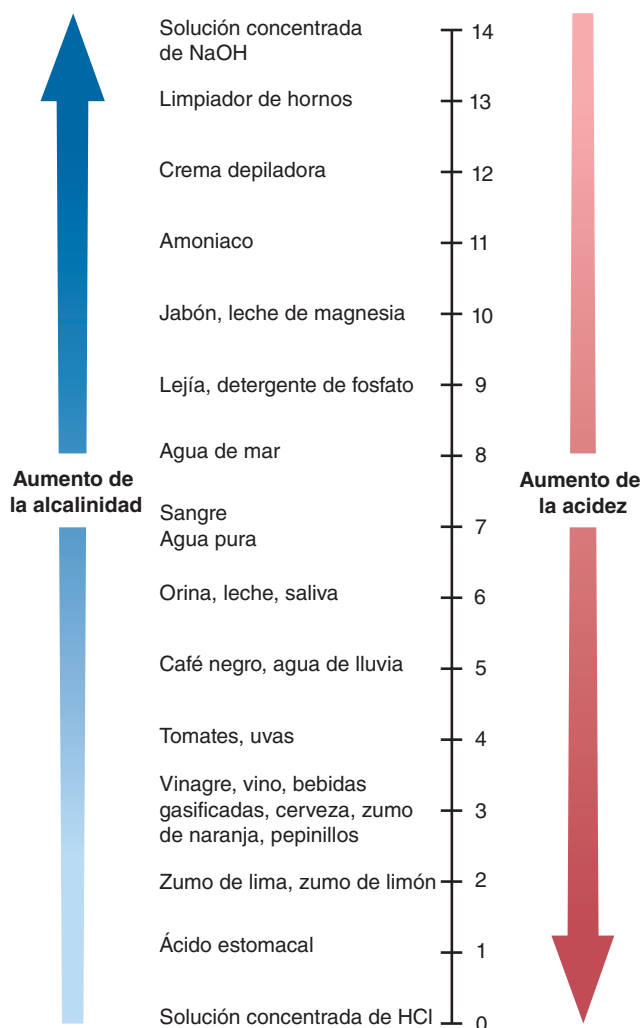


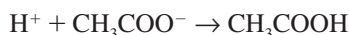
FIGURA 3.17
Escala de pH y valores de pH de líquidos comunes

producción excesiva de ácidos en los tejidos, de pérdida de bases de los líquidos corporales o de incapacidad de los riñones para excretar metabolitos ácidos. La acidosis tiene lugar en determinadas enfermedades (p. ej., en la diabetes mellitus) y durante la inanición. Si el pH de la sangre cae por debajo de 7, el sistema nervioso central se deprime, lo cual conduce al coma y, por último, a la muerte. Cuando el pH aumenta por encima de 7.45, se produce un estado de **alcalosis**. Este trastorno, causado por vómitos prolongados o por la ingestión de cantidades excesivas de fármacos alcalinos, sobreexcita al sistema nervioso central y los músculos entran en un estado de espasmo. Si no se corrige, se producen convulsiones y paro respiratorio.

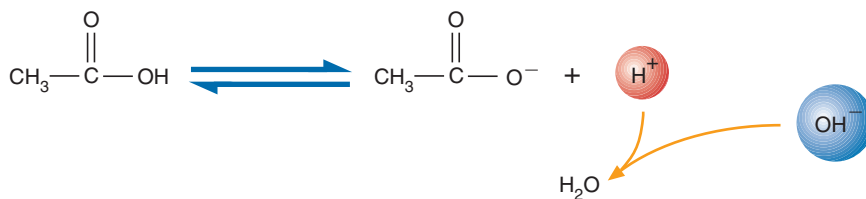
Los **amortiguadores** ayudan a mantener una concentración de iones hidrógeno relativamente constante. Los amortiguadores (disoluciones amortiguadoras) más habituales consisten en ácidos débiles y sus bases conjugadas. Una solución amortiguadora puede oponerse a cambios de pH porque se establece un equilibrio entre los componentes del amortiguador. Por lo tanto, los amortiguadores obedecen al **principio de Le Chatelier**, que establece que si una reacción en equilibrio es sometida a fuerza, el equilibrio se desplazará en la dirección que contrarreste dicha fuerza. Considere una solución que contiene un amortiguador de acetato, formado por ácido acético y por acetato de sodio (fig. 3.18). La disolución amortiguadora se crea mezclando una solución de acetato de sodio con una de ácido acético para obtener una mezcla de equilibrio con el pH y la fuerza iónica correctos.



Si se añaden iones hidrógeno, el equilibrio se desplaza hacia la formación de ácido acético y la concentración de $[\text{H}^+]$ cambia poco:



Si se añaden iones hidróxido, éstos reaccionan con los iones hidrógeno libres para formar agua, el equilibrio se desplaza hacia el ion acetato y el pH cambia poco.



CAPACIDAD AMORTIGUADORA La capacidad de un amortiguador para mantener un pH específico depende de dos factores: (1) la concentración molar del par ácido-base conjugada, y (2) el cociente de sus concentraciones. La capacidad amortiguadora es directamente proporcional a la concentración de los componentes del amortiguador. En otras palabras, cuantas más moléculas del amortiguador estén presentes, mayores cantidades de iones H^+ y OH^- podrán absorberse sin que cambie el pH. La concentración del amortiguador se define como la suma de la concentración del ácido débil y de su base conjugada. Por ejemplo, un amortiguador de acetato 0.2 M puede contener 0.1 mol de ácido acético y 0.1 mol de acetato de sodio en 1 L de H_2O . El mismo amortiguador puede también estar formado por 0.05 moles de ácido acético y 0.15 moles de acetato de sodio en 1 L de H_2O . Los amortiguadores más eficaces son aquellos que contienen concentraciones iguales de ambos componentes, o que su pH es igual a su $\text{p}K_a$. Los sistemas biológicos generan ácidos durante el metabolismo, y la capacidad amortiguadora para su neutralización debe maximizarse. En consecuencia, los amortiguadores biológicos a menudo contienen una concentración más alta de la base conjugada. El amortiguador de bicarbonato es un ejemplo de tal sistema.

ECUACIÓN DE HENDERSON-HASSELBALCH Al elegir o preparar una solución amortiguadora, son útiles los conceptos de pH y de $\text{p}K_a$. La relación entre estas dos

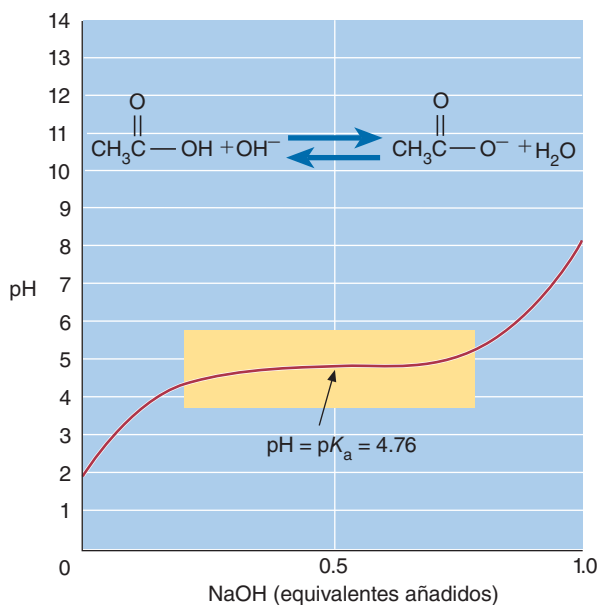


FIGURA 3.18
Titulación de ácido acético con NaOH

La banda sombreada indica el intervalo de pH en el que funciona con efectividad el amortiguador de acetato. La mayor efectividad de un amortiguador se consigue en su valor de pK_a o cerca de él.

magnitudes se expresa en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que deriva de la siguiente expresión de equilibrio:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Despejando $[H^+]$ queda

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Si se toma el logaritmo negativo a ambos lados de la igualdad, se obtiene

$$-\log[H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Si se define el término $-\log [H^+]$ como pH y el término $-\log K_a$ como pK_a , el resultado es

$$pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Si se invierte el término del logaritmo, cambiando entonces su signo, se obtiene la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Es importante tener en cuenta que cuando $[A^-] = [HA]$, la ecuación se transforma en

$$\begin{aligned} pH &= pK_a + \log 1 \\ &= pK_a + 0 \end{aligned}$$

En estas circunstancias, el pH es igual al pK_a . El gráfico de la figura 3.18 ilustra que los amortiguadores son más eficaces cuando están formados por cantidades iguales de un ácido débil y de la base conjugada. La capacidad amortiguadora más eficaz tiene lugar en la parte de la curva de valoración que tiene la pendiente mínima, es decir, una unidad de pH por encima y una unidad por debajo del valor de pK_a . En la gráfica, la abscisa representa los equivalentes añadidos. Aquí, un equivalente es la masa de base que puede aceptar 1 mol de iones H^+ ; un equivalente de ácido proporciona la masa de ácido que puede aceptar un mol de protones.

Los problemas 3.5 al 3.11 son problemas típicos sobre amortiguadores.

CONCEPTOS CLAVE



- Las moléculas de agua en estado líquido poseen una capacidad limitada para ionizarse y formar iones H^+ y OH^- .
- La concentración de iones hidrógeno es una característica crucial de los sistemas biológicos, sobre todo por sus efectos en las velocidades de las reacciones bioquímicas y en la estructura de las proteínas.
- Los amortiguadores, que constan de ácidos débiles y de sus bases conjugadas, evitan los cambios de pH (una medida de $[H^+]$).

PROBLEMA 3.5

Calcule el pH de una mezcla de ácido acético 0.25 M y acetato de sodio 0.10 M. El pK_a del ácido acético es 4.76.

Solución

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]}$$

$$pH = 4.76 + \log \frac{0.10}{0.25} = 4.76 - 0.40 = 4.36$$

**PROBLEMA 3.6**

¿Cuál sería el pH del problema anterior si la mezcla estuviera formada por ácido acético 0.10 M y acetato sódico 0.25 M?

Solución

$$pH = 4.76 + \log \frac{0.25}{0.10} = 4.76 + 0.40 = 5.16$$

**PROBLEMA 3.7**

Calcule el cociente de ácido láctico y lactato que se requiere en un sistema amortiguador de pH 5.00. El pK_a del ácido láctico es 3.86.

Solución

La ecuación

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{lactato}]}{[\text{ácido láctico}]}$$

puede despejarse para obtener

$$\begin{aligned} \log \frac{[\text{lactato}]}{[\text{ácido láctico}]} &= pH - pK_a \\ &= 5.00 - 3.86 = 1.14 \end{aligned}$$

Por lo tanto, el cociente que se requiere es

$$\begin{aligned} \frac{[\text{lactato}]}{[\text{ácido láctico}]} &= \text{antilog } 1.14 \\ &= 13.8 \end{aligned}$$

Para que un amortiguador de lactato tenga un pH de 5, los componentes lactato y ácido láctico deben estar presentes en una proporción de 13.8:1. Un buen amortiguador contiene una mezcla de un ácido débil y su base conjugada en concentraciones casi iguales y el pH amortiguado debe estar dentro de una unidad de pH del pK_a . Por lo tanto, el amortiguador de lactato no es una buena elección en esta situación. Habría sido mejor el amortiguador de acetato.



PROBLEMA 3.8

¿Cuál es el pH de una solución de 100 ml de H_3PO_4 0.01 M y 100 ml de Na_3PO_4 0.01 M?

Solución

Primero hay que determinar qué especies están presentes en la solución. Los dos reactivos interactuarán dando una mezcla compuesta de NaH_2PO_4 0.01 molar (ácido débil) y Na_2HPO_4 (base conjugada).

Usando la ecuación de Henderson-Hasselbalch,

$$\begin{aligned}\text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \\ \text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{0.01 \text{ mol}}{0.01 \text{ mol}} \\ \text{pH} &= \text{p}K_a + \log 1 \\ \text{pH} &= \text{p}K_a + 0, \text{ por tanto} \\ \text{pH} &= \text{p}K_a\end{aligned}$$

Puesto que el $\text{p}K_a$ del Na_2PO_4 es 7.2 (véase el cuadro 3.4), éste es también el pH de la solución. ■

PROBLEMA 3.9

Durante la fermentación del vino, se produce por una reacción bioquímica un amortiguador que consta de ácido tartárico y tartrato ácido de potasio. Suponiendo que en algún momento la concentración de tartrato ácido de potasio es el doble que la de ácido tartárico, calcule el pH del vino. El $\text{p}K_a$ del ácido tartárico es 2.96.

Solución

$$\begin{aligned}\text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{[\text{hidrógeno tartrato}]}{[\text{ácido tartárico}]} \\ &= 2.96 + \log 2 \\ &= 2.96 + 0.30 = 3.26\end{aligned}$$

PROBLEMA 3.10

¿Cuál es el pH de una solución que se prepara mezclando 150 ml de HCl 0.10 M con 300 ml de acetato de sodio (NaOAc) 0.10 M y aforando la mezcla a 1 L? El $\text{p}K_a$ del ácido acético es 4.76.

Solución

La cantidad de ácido presente en la solución se determina multiplicando el volumen de la solución en mililitros por M, la molaridad de la solución; se expresa en milimoles (mmol):

$$150 \text{ ml} \times 0.10 \text{ M} = 15 \text{ mmol de ácido}$$

La cantidad de acetato de sodio se obtiene utilizando la misma ecuación:

$$300 \text{ ml} \times 0.10 \text{ M} = 30 \text{ mmol de base}$$

Cada mol de HCl consumirá 1 mol de acetato de sodio y producirá 1 mol de ácido acético. El resultado será 15 mmol de ácido acético y quedarán 15 mmol de acetato de sodio (es decir, 30 mmol - 15 mmol). Sustituyendo estos valores en la ecuación de Henderson-Hasselbalch se obtiene

$$\begin{aligned}\text{pH} &= 4.76 + \log \frac{15}{15} \\ &= 4.76 + \log 1 \\ &= 4.76\end{aligned}$$

Dado que el término logarítmico es el cociente de dos concentraciones, es posible eliminar el factor volumen y utilizar directamente las cantidades molares. ■

PROBLEMA 3.11

¿Cuál sería el efecto de añadir 50 ml de HCl 0.10 M a la solución del problema 3.10 antes de aforar a 1 L?

Solución

Utilizando la misma ecuación del problema 3.7 la cantidad de HCl sería

$$200 \text{ ml} \times 0.10 \text{ M} = 20 \text{ mmol}$$

que es también igual a la concentración de ácido acético.

La cantidad de acetato de sodio sería

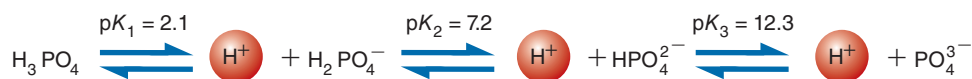
$$30 \text{ mmol} - 20 \text{ mmol} = 10 \text{ mmol}$$

Sustituyendo en la ecuación de Henderson-Hasselbalch se obtiene

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 4.76 + \log \frac{10}{20} \\ &= 4.76 + \log 0.50 \\ &= 4.76 - 0.30 \\ &= 4.46 \end{aligned}$$



ÁCIDOS DÉBILES CON MÁS DE UN GRUPO IONIZABLE Algunas moléculas contienen más de un grupo ionizable. El ácido fosfórico (H_3PO_4) es un ácido poliprótico débil, es decir, puede donar más de un ion hidrógeno (en este caso, tres). Durante la titulación con NaOH (fig. 3.19), estas ionizaciones se producen en pasos, liberándose un protón en cada uno de ellos:

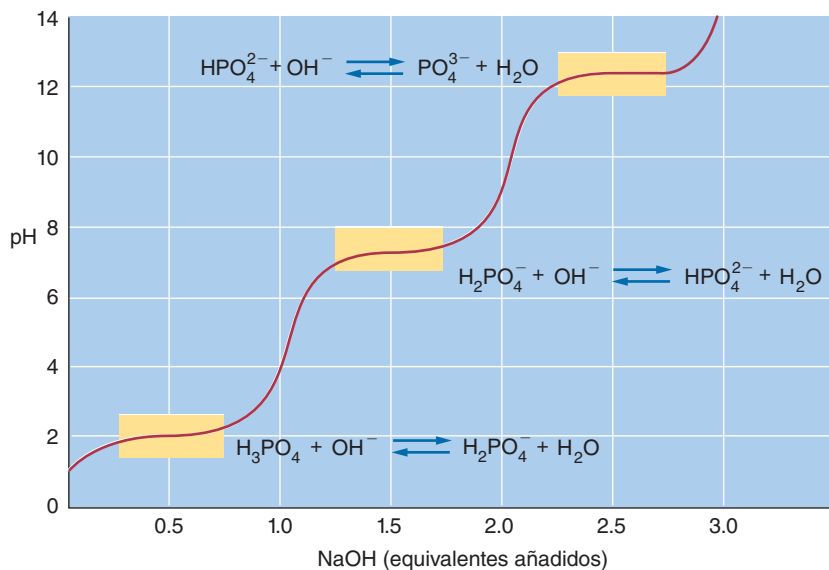


El $\text{p}K_a$ del grupo más ácido se conoce como $\text{p}K_1$. El $\text{p}K_a$ del siguiente grupo más ácido es $\text{p}K_2$ y el del tercer grupo más ácido es $\text{p}K_3$.

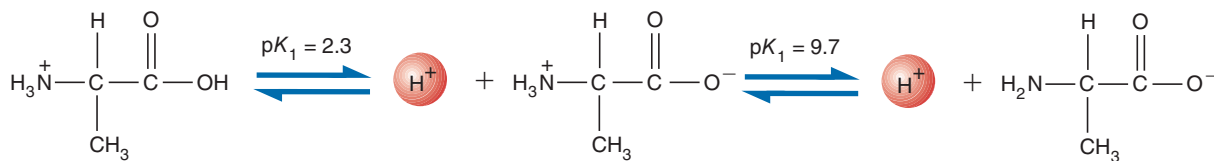
A pH bajo, la mayoría de las moléculas se encuentra totalmente protonada. Al añadir NaOH se liberan los protones en orden decreciente de acidez, ionizándose en último término el protón menos ácido (aquel con el mayor valor de $\text{p}K_a$). Cuando el pH es igual al $\text{p}K_1$, en la disolución existirá la misma cantidad de H_3PO_4 y de H_2PO_4^- .

FIGURA 3.19**Titulación de ácido fosfórico con NaOH**

El ácido fosfórico (H_3PO_4) es un ácido poliprótico que libera tres protones de forma secuencial cuando se valora con NaOH.



Los aminoácidos son biomoléculas que contienen varios grupos ionizables. Como todos los aminoácidos, la alanina contiene un grupo carboxilo y un grupo amino. A pH bajo, ambos grupos se encuentran protonados. Al aumentar el pH durante una titulación con NaOH, el grupo ácido carboxílico (COOH) pierde su protón para formar un grupo carboxilato (COO⁻). La adición de más NaOH origina, en última instancia, que el grupo amino ionizado libere su protón:

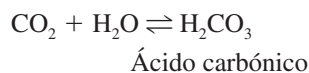


Determinados aminoácidos poseen también cadenas laterales con grupos ionizables. Por ejemplo, la cadena lateral de la lisina posee un grupo amino con estas características. Debido a sus estructuras, la alanina, la lisina y los otros aminoácidos pueden actuar como amortiguadores eficaces en sus valores respectivos de $\text{p}K_a$ o cerca de ellos [p. ej., lisina: $\text{p}K_1 = 2.0$, $\text{p}K_a = 9.0$, $\text{p}K_3$ (grupo R) = 10.7]. Más adelante, en el capítulo 5, se describen la titulación y la capacidad amortiguadora de los aminoácidos.

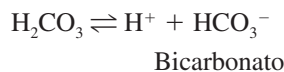
Amortiguadores fisiológicos

Los tres amortiguadores más importantes del organismo son el bicarbonato, el fosfato y las proteínas. Cada uno de ellos está adaptado para resolver problemas fisiológicos específicos del organismo.

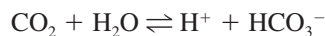
TAMPÓN BICARBONATO El amortiguador de bicarbonato, uno de los sistemas amortiguadores más importantes de la sangre, posee tres componentes. El primero de ellos, el dióxido de carbono, reacciona con el agua para formar ácido carbónico:



Después, el ácido carbónico se disocia muy rápido para formar iones H^+ y HCO_3^- :



Dado que la concentración de H_2CO_3 en sangre es muy baja, las ecuaciones anteriores pueden simplificarse a:



Recuerde que la mayor capacidad amortiguadora se encuentra en el $\text{p}K_a$ del par ácido-base conjugada, o en sus cercanías. El ácido carbónico es diprótico (puede ceder dos iones hidrógeno), con $\text{p}K_1$ de 6.3. En la sangre es crucial mantener el pH en el extremo superior del intervalo de amortiguamiento de este ácido y maximizar la capacidad amortiguadora de la acidez. Por tanto, resulta óptimo que la concentración de la base conjugada, el bicarbonato, sea alta en comparación con la de H_2CO_3 (o CO_2), habitualmente en una proporción de 11 a 1.

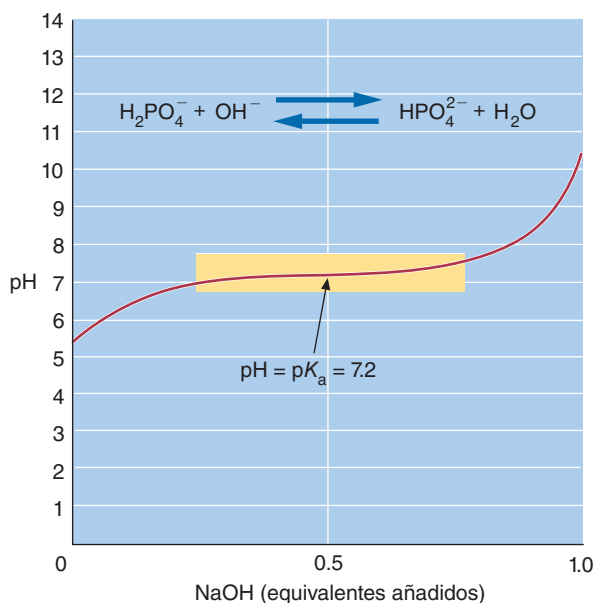
La conversión no catalizada de CO_2 a HCO_3^- y H^+ es un proceso lento:



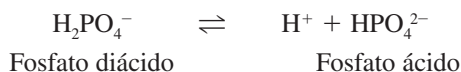
En la sangre, esta reacción se encuentra catalizada por la enzima anhidrasa carbónica, obteniéndose velocidades tan elevadas como 10^6 moléculas de CO_2 convertidas a bicarbonato por segundo. En ese sentido, la anhidrasa carbónica es una de las enzimas más eficientes del organismo. La concentración de CO_2 se mantiene baja, y es regulada mediante cambios en la frecuencia respiratoria. La concentración de bicarbonato permanece elevada porque los riñones excretan H^+ . Cuando se producen cantidades excesivas de HCO_3^- el riñón excreta el bicarbonato. A medida que se agrega ácido (un producto de desecho metabólico) al sistema de bicarbonato del organismo, disminuye la concentración de HCO_3^- y se forma CO_2 . Dado que el exceso de CO_2 se exhala, la proporción de HCO_3^- y CO_2 permanece inalterada.

FIGURA 3.20**Titulación de H_2PO_4^- con una base fuerte**

La banda sombreada indica el intervalo de pH en el que el par ácido débil-base conjugada $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ opera de forma eficaz como amortiguador.



AMORTIGUADOR DE FOSFATO El sistema tampón fosfato consta de un par ácido débil-base conjugada $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ (fig. 3.20):



Podría pensarse que el amortiguador fosfato, con un pK_a de 7.2, es una elección excelente para amortiguar la sangre. Aunque el pH de 7.4 de la sangre encaja muy bien dentro de la capacidad de este sistema amortiguador, las concentraciones de H_2PO_4^- y de HPO_4^{2-} de la sangre son demasiado bajas como para tener un efecto importante. En cambio, el sistema fosfato es un amortiguador importante en los líquidos intracelulares, donde su concentración es aproximadamente 75 miliequivalentes (meq) por litro. La concentración de fosfato en los líquidos extracelulares, como la sangre, es de alrededor de 4 meq/L. Dado que el pH normal de los líquidos celulares es aproximadamente 7.2 (con un intervalo de 6.9 a 7.4), en general existe una mezcla equimolar de H_2PO_4^- y de HPO_4^{2-} . Aunque las células contienen otros ácidos débiles, estas sustancias no son importantes como amortiguadores ya que sus concentraciones son bastante bajas y sus valores de pK_a son mucho menores que el pH intracelular. Por ejemplo, el ácido láctico tiene un pK_a de 3.86.

Hemoglobina y pH

**CONCEPTO CLAVE**

Los amortiguadores más importantes del organismo son el de bicarbonato (en la sangre), el de fosfato (en los líquidos intracelulares) y el de proteínas.

AMORTIGUADOR DE PROTEÍNAS Las proteínas son una fuente significativa de capacidad amortiguadora. Formadas por aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos, las proteínas contienen varias clases de grupos ionizables en las cadenas laterales, que pueden ceder o aceptar protones. Debido a que en los seres vivos las proteínas están presentes en una concentración significativa, son amortiguadores muy efectivos. Por ejemplo, la hemoglobina, la proteína transportadora de oxígeno, es la biomolécula más abundante en los eritrocitos. Dada su estructura y concentración celular elevada, la hemoglobina desempeña una función esencial en el mantenimiento del pH sanguíneo. La albúmina sérica y otras proteínas presentes en cantidades elevadas también amortiguan la sangre.

PREGUNTA 3.4

La diarrea grave es una de las causas más comunes de muerte en los niños pequeños. Uno de los efectos principales de la diarrea es la excreción de cantidades importantes de bicarbonato de sodio. ¿En qué dirección se desplaza el sistema amortiguador de bicarbonato en estas circunstancias? ¿Cómo se denomina el trastorno resultante?

Diarrea



Bioquímica EN PERSPECTIVA

Regulación de volumen celular y metabolismo

¿Hay relación entre el metabolismo y el volumen celular?

Las células vivas están en constante peligro. Hasta los más pequeños cambios en el equilibrio de los solutos entre su interior y el entorno celular, hace que sean vulnerables a los cambios de presión osmótica potencialmente perjudiciales. Cualquier incapacidad para controlar el equilibrio osmótico puede llevar a distorsiones en la forma y el volumen que ponen en riesgo la función celular. En los organismos pluricelulares como los animales, sin embargo, las células individuales no suelen estar expuestas a las fluctuaciones importantes en la osmolaridad de su entorno. En cambio, ahora se sabe que están sometidas continuamente a estímulos debido a las variaciones internas derivadas de los procesos metabólicos normales. Las tareas sistemáticas como la asimilación de nutrientes (p. ej., azúcares, ácidos grasos y aminoácidos), la excreción de desechos (p. ej., H^+ y CO_2) y los procesos metabólicos como la síntesis y degradación de macromoléculas (p. ej., proteínas y glucógeno) ocasionan desequilibrios osmóticos.

Algunos trabajos de investigación han puesto de manifiesto que las células poseen sofisticados mecanismos capaces de

corregir con rapidez incluso los menores cambios producidos en la osmolaridad. El mecanismo que resulta más fácilmente comprensible es el intercambio de iones orgánicos a través de membranas (fig. 3A). Por ejemplo, cuando una célula está sintetizando una proteína, la reducción resultante en la concentración de aminoácidos hace que salga agua de la célula. La célula responde importando K^+ , Na^+ y Cl^- (intercambiándolo por HCO_3^-) a través de complejos canales de membrana especializados. El gradiente osmótico creado por este proceso ocasiona el flujo de agua hacia el interior celular, restaurando así el volumen normal de la misma. Cuando se degrada una proteína, ocurre el proceso opuesto. El aumento en la concentración de aminoácidos osmóticamente activos induce que la célula se hinche. Entonces, como consecuencia de ello, diferentes iones (p. ej., K^+ , Cl^- y HCO_3^-) y posteriormente el agua, salen de la célula a través de la membrana plasmática de modo que el volumen de la célula se restaura.

El volumen celular también puede ser controlado mediante la síntesis de sustancias osmóticamente activas llamadas **osmolitos**. Por ejemplo, cuando ciertas células están sometidas a estrés osmótico, producen grandes cantidades de alcoholes (p. ej., sorbitol), aminoácidos o derivados de aminoácidos como la taurina. También se han observado células que restauran el equilibrio osmótico sintetizando o degradando macromoléculas como el glucógeno. Actualmente se des-

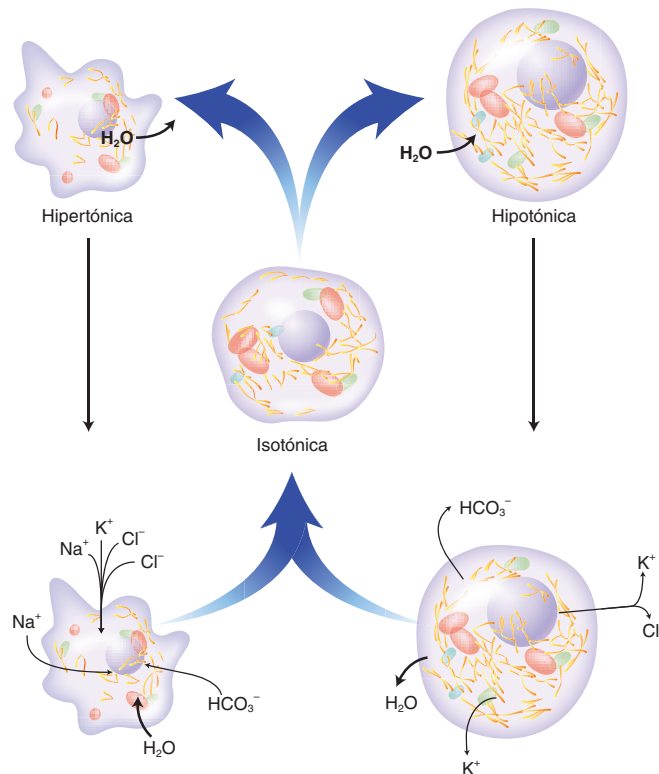


FIGURA 3A

Cambios de presión osmótica y volumen celular

Las células se encogen cuando se exponen a un medio hipertónico o cuando diversos procesos bioquímicos reducen la cantidad de partículas osmóticamente activas. El equilibrio osmótico de la célula se restaura cuando los iones inorgánicos como el Na^+ , K^+ y Cl^- penetran mediante conductos y bombas de cationes. Los iones pueden ser intercambiados con iones de carga similar o pueden ser transportados a lo largo de un gradiente de Na^+ o K^+ . La célula vuelve a su volumen normal conforme el agua retorna a ella. Las células se hinchan cuando se introducen en un medio hipotónico o cuando aumenta la concentración de partículas osmóticamente activas por medio del transporte o la degradación de macromoléculas. El equilibrio osmótico se restaura con la expulsión de iones inorgánicos, seguida por la salida del agua.

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

conocen con exactitud los mecanismos mediante los cuales las células controlan el equilibrio osmótico. Se sabe que los cambios de volumen celular señalados por distorsiones del citoesqueleto causan alteraciones en la expresión de genes, algunos de los cuales codifican la síntesis de proteínas del canal de membrana y osmolitos.

Las células de los animales vertebrados usan los cambios de volumen celular como dispositivo de transducción de señales. Un cambio de volumen celular, desencadenado por un conjunto específico de condiciones fisiológicas, inicia una respuesta

programada. Los aumentos de volumen celular promueven la proliferación o migración celular. Por ejemplo, la migración de neutrófilos, un importante proceso en el funcionamiento del sistema inmunitario, es promovida por la inflamación celular. Cuando se reduce el volumen celular pueden ocasionarse procesos como la diferenciación celular (un proceso en el cual una célula sufre cambios drásticos en su desarrollo, como cambios de forma, actividad metabólica y respuesta a moléculas señaladoras), o la muerte celular programada (un proceso regulado que confiere ventajas al organismo).

RESUMEN: Las células vivas están constantemente ocupadas en controlar el equilibrio de solutos a través de sus membranas. La asimilación de nutrientes, la excreción de desechos y los procesos metabólicos como la síntesis de macromoléculas afectan este equilibrio. Cualquier deficiencia significativa incapaz de corregir los desequilibrios puede causar cambios de volumen celular potencialmente letales.

Resumen del capítulo

1. Las moléculas de agua (H_2O) están formadas por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno. Cada átomo de hidrógeno está unido al átomo de oxígeno por un enlace covalente sencillo. Los enlaces oxígeno-hidrógeno son polares y las moléculas de agua son dipolos. Una consecuencia de la polaridad del agua es que sus moléculas se atraen unas a otras mediante fuerzas electrostáticas entre el oxígeno de una molécula y el hidrógeno de otra. Este tipo de interacción se denomina enlace de hidrógeno.
2. Los enlaces no covalentes son relativamente débiles y se rompen con facilidad. Desempeñan una función vital en la determinación de las propiedades físicas y químicas del agua y de las biomoléculas. Las interacciones iónicas tienen lugar entre átomos o grupos cargados. Aunque cada enlace de hidrógeno no es muy fuerte en comparación con los enlaces covalentes, un gran número de ellos tiene un efecto significativo sobre las moléculas implicadas. Entre dipolos permanentes, inducidos o ambos, se producen fuerzas de van der Waals, que pueden ser de atracción o de repulsión.
3. El agua posee una capacidad calorífica excepcionalmente elevada. Sus puntos de ebullición y fusión son mucho mayores que los de compuestos con estructura y peso molecular comparables. La formación de enlaces de hidrógeno es la causa de este comportamiento anómalo.
4. El agua es un disolvente extraordinario. Su estructura dipolar y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno le permiten disolver muchas sustancias iónicas y polares.
5. En los seres vivos, la mayor parte de las moléculas de agua están estructuradas; es decir, están unidas de manera no covalente con las superficies de macromoléculas y membranas. Las redes de moléculas de agua que se forman actúan como puentes entre las macromoléculas que se encuentran distribuidas ampliamente en el citoplasma. El citoplasma tiene las propiedades de un gel, una sustancia viscoelástica semisólida que se opone al flujo y almacena energía mecánica. Los geles pueden experimentar transiciones reversibles a un estado líquido o sol.
6. Las moléculas hidrófobas son virtualmente insolubles en agua. Cuando se introducen moléculas apolares en un ambiente acuoso, éstas forman gotas pequeñas rodeadas por moléculas de agua que se reorganizan en su configuración más favorable en términos energéticos.
7. Las moléculas anfipáticas contienen tanto grupos polares como apolares. Los ácidos grasos son moléculas anfipáticas que forman micelas cuando se colocan en agua.
8. Varias propiedades físicas del agua cambian cuando se disuelven en ella diferentes moléculas de soluto. La más importante para los seres vivos es la presión osmótica, que es la presión que impide el flujo de agua a través de las membranas celulares. Las macromoléculas apenas tienen un efecto directo en la osmolaridad celular. La gran cantidad de grupos ionizables presentes en estas moléculas atrae iones de carga opuesta. La red de agua estructurada que rodea las macromoléculas como las proteínas tiende a excluir al Na^+ , debido a su volumen de hidratación relativamente grande. La asimetría de carga entre un lado y otro de la membrana celular (negativa en su interior y positiva en el exterior) crea un gradiente eléctrico llamado potencial de membrana.
9. Las moléculas de agua en estado líquido poseen una capacidad limitada para ionizarse y formar un ion hidrógeno (H^+) y un ion hidróxido (OH^-). Cuando una solución contiene las mismas cantidades de H^+ y OH^- , se dice que es neutra. Las soluciones con un exceso de H^+ son ácidas, mientras que aquellas con un mayor número de OH^- son básicas. Debido a que los ácidos orgánicos no se disocian por completo en el agua, se denominan ácidos débiles. La constante de disociación de los ácidos K_a es una medida de la fuerza de un ácido débil. Como los valores de K_a varían en un intervalo grande, en su lugar se utilizan los valores de pK_a ($-\log K_a$).
10. El ion hidrógeno es uno de los iones más importantes presentes en los sistemas biológicos. La escala de pH expresa de forma conveniente la concentración de iones hidrógeno. El pH se define como el logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno.

11. Como la concentración de iones hidrógeno afecta de forma significativa a los procesos vivos, no es sorprendente que la regulación del pH sea una actividad esencial y universal de los seres vivos. La concentración de iones hidrógeno en general se mantiene dentro de unos márgenes estrechos. Debido a que los amortiguadores se combinan con los iones

H^+ , ayudan a mantener relativamente constante la concentración de iones hidrógeno. La capacidad de una solución de resistir los cambios de pH se denomina capacidad amortiguadora. La mayoría de los amortiguadores están formados por un ácido débil y su base conjugada.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre el agua a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Diamond, J., *Collapse: How Societies Choose to Fail or Succeed*, Penguin, New York, 2005.
- Gerstein, M., and Levitt, M., Simulating Water and the Molecules of Life, *Sci. Am.* 279(5):100–105, 1998.
- Lang, F., and Waldeger, S., Regulating Cell Volume, *Am. Sci.* 85:456–463, 1997.
- Leterrier, J.-F., Water and the Cytoskeleton, *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-Grand)* 47(5):901–923, 2001.
- Pollack, G. H., *Cells, Gels and the Engine of Life*, Ebner and Sons, Seattle, Washington, 2001.
- Segel, I. H., *Biochemical Calculations*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1976.

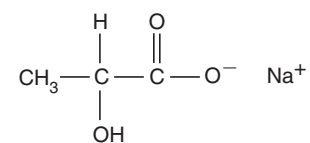
Palabras clave

- | | | | |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| ácidos, 78 | dipolos, 64 | interacciones electrostáticas, 64 | polar, 63 |
| ácidos débiles, 78 | enlaces covalentes, 64 | interacciones hidrofóbicas, 71 | potencial de membrana, 76 |
| acidosis, 79 | enlace de hidrógeno, 64 | micelas, 73 | presión osmótica, 74 |
| alcalosis, 80 | escala de pH, 80 | moléculas anfipáticas, 72 | principio de Le Chatelier, 80 |
| amortiguadores, 80 | esferas de solvatación, 69 | osmolitos, 87 | puentes salinos, 65 |
| bases, 78 | fuerza de dispersión de London, 66 | ósmosis, 73 | solución hipertónica, 75 |
| base conjugada, 78 | fuerzas de van der Waals, 66 | | solución hipotónica, 75 |
| bases débiles, 78 | | | solución isotónica, 75 |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - calor de fusión
 - esfera de solvatación
 - anfipático
 - micela
 - efecto hidrófobo
- Defina los siguientes términos:
 - ósmosis
 - presión osmótica
 - disolución isotónica
 - potencial de membrana
 - ion de hidronio
- Defina los siguientes términos:
 - ácido
 - base
 - ácido débil
 - base débil
 - base conjugada
- Defina los siguientes términos:
 - amortiguador
 - acidosis
 - alcalosis
 - pH
 - pK_a
- ¿Cuál es la concentración de ion hidrógeno en una disolución de pH 8.3?
- Describa cómo preparar un amortiguador de fosfato 0.1 M con un pH de 7.2. ¿Qué cociente de base conjugada a ácido se usaría?
- ¿Cuál es la osmolaridad de una solución de fosfato de sodio (Na_3PO_4) 1.3 M? Suponga una ionización de un 85% para esta solución.
- Una bolsa de diálisis con una solución de fructosa 3 M se introduce en las soluciones que siguen. ¿En qué dirección fluye el agua en cada caso?
 - lactato de sodio 1 M
 - lactato de sodio 3 M
 - lactato de sodio 4.5 M



- Una solución de ácido acético 0.1 M y acetato de sodio 0.1 M tiene un pH de 4.76. Determine el pK_a del ácido acético. ¿Cuál es la K_a para el ácido acético?

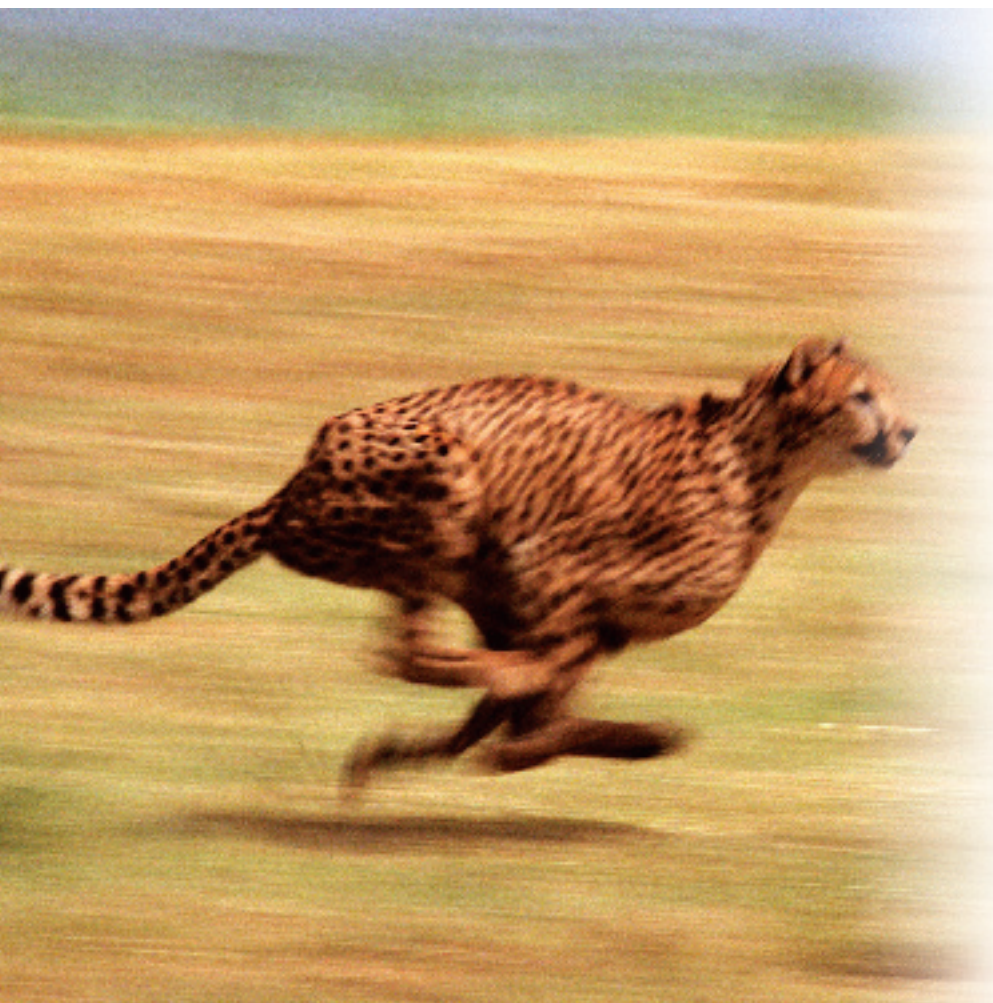
10. ¿Qué interacciones tienen lugar entre las siguientes moléculas y iones?
- agua y amoníaco
 - lactato y ion amonio
 - benceno y octano
 - tetracloruro de carbono y cloroformo
 - cloroformo y dietiléter
11. ¿Cuáles de las siguientes moléculas se esperaría que tenga momento dipolar?
- CCl_4
 - CHCl_3
 - H_2O
 - CH_3OCH_3
 - CH_3CH_3
 - H_2
12. ¿Cuáles de las siguientes moléculas se esperaría que formen micelas?
- NaCl
 - CH_3COOH
 - $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{NH}_4^+$
 - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^-\text{Na}^+$
 - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
13. Describa cómo se puede aumentar la capacidad amortiguadora de un amortiguador de acetato 0.1 M.
14. ¿Cuáles de las siguientes moléculas o iones son ácidos débiles? Explicar.
- HCl
 - H_2PO_4^-
 - CH_3COOH
 - HNO_3
 - HSO_4^-
15. ¿Qué efecto tiene la hiperventilación sobre el pH sanguíneo?
16. Calcule la proporción de fosfato diácido a fosfato de hidrógeno en la sangre a un pH de 7.4. La K_a es 6.3×10^{-8} .
17. Calcule el pH de una solución que se prepara mezclando 300 ml de ascorbato ácido de sodio 0.25 M y 150 ml de HCl 0.2 M. El pK_{a1} del ácido ascórbico es 4.04.
18. ¿Cuál es el pH de una solución que es 1×10^{-8} M en HCl?
19. Calcule el pH de una mezcla 1 M de ácido benzoico y 1 M de benzoato sódico. El pK_a del ácido benzoico es 4.2.
20. Los detergentes que son buenos formadores de micelas a menudo tienen propiedades antibacterianas. Considerando la estructura de la membrana celular, sugiérase una razón para esta acción antibacteriana.
21. Determine el pH de una solución compuesta por ácido acético 1 M y acetato sódico 1 M.
22. ¿Cuál sería el pH de la solución en la pregunta 21 si se agrega 1 ml de HCl 1 M?
23. Muchas moléculas son polares, pero no forman una cantidad significativa de enlaces de hidrógeno. ¿Qué es tan inusual en el agua que hace posible los enlaces de hidrógeno?

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

24. Los iones de sodio y potasio tienen cargas idénticas; sin embargo, el volumen hidratado del Na^+ es 3.4 veces el del K^+ . Explique por qué.
25. Muchas frutas pueden conservarse caramelizándolas. La fruta se sumerge en una disolución azucarada muy concentrada y luego se deja que cristalice el azúcar. ¿Cómo conserva el azúcar a la fruta?
26. Explique por qué el hielo es menos denso que el agua. Si el hielo no fuera menos denso que el agua, ¿cómo se verían afectados los océanos?, ¿cómo se afectaría el desarrollo de la vida sobre la Tierra?
27. ¿Por qué no puede utilizarse el agua de mar para regar plantas?
28. Explique cómo se transportan al hígado los ácidos producidos en el metabolismo sin que se perturbe en gran medida el pH de la sangre.
29. La escala de pH es válida sólo para el agua. ¿Por qué?
30. La gelatina es una mezcla de proteínas y principalmente agua. Explique cómo se solidifica la mezcla agua-proteína.
31. Se ha descrito al agua como disolvente universal. Si esta declaración fuera estrictamente cierta, ¿podría haber surgido la vida en un medio acuoso? Explique.
32. Los alcoholes (ROH) son semejantes al agua en términos estructurales. ¿Por qué los alcoholes no son disolventes tan poderosos como el agua para los compuestos iónicos? [*Pista:* el metanol es un disolvente más eficaz para los compuestos iónicos que el propanol.]
33. Durante situaciones de estrés, algunas células del cuerpo convierten el glucógeno en glucosa. ¿Qué efectos tiene esta conversión sobre el equilibrio osmótico celular? Explique cómo afrontan las células esta situación.
34. La fuerza de las interacciones iónicas es más débil en el agua que en un medio anhidro. Explique por qué el agua debilita estas interacciones.
35. El calor absorbido o liberado por una sustancia (q) puede calcularse usando la siguiente ecuación: $q = mc\Delta T$, donde m es la masa en gramos, c es el calor específico y ΔT es el cambio de temperatura. Utilice los siguientes valores para calcular la energía que se requiere a fin de convertir un gramo de hielo a 0°C en 1 g de vapor a 100°C . El calor específico del agua es de $4.25 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}$. El calor de fusión (la cantidad de calor necesaria para convertir un sólido en líquido a la temperatura de su punto de fusión) del hielo es de 335 J/g . El calor de vaporización del agua es de 2258 J/g .
36. Calcule la energía requerida para convertir sulfuro de hidrógeno (H_2S) sólido en gas. El calor específico del H_2S es de $1.03 \text{ J/g} \cdot ^\circ\text{C}$. Sus calores de fusión y de vaporización son de 69.9 y 549 J/g , respectivamente. Compare la respuesta obtenida con el valor para el agua.
37. Considere el siguiente compuesto:
- $$\text{Cl}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_2-\text{COOH}$$
- ¿Podría esta molécula organizarse en una bicapa lipídica? En caso afirmativo, ¿cuál sería su aspecto?
38. El agua forma enlaces de hidrógeno más fuertes que el amoníaco. Sugiera una razón.
39. Cuando el ácido acético se ioniza (desprotona) en condiciones normales, tanto el protón saliente como el anión acetato son solvatados por moléculas de agua. ¿Se esperaría que el pK_a del ácido acético fuera mayor o menor en ausencia de agua? Explique la respuesta.

Energía



Transformación de la energía. El guepardo, el animal terrestre más rápido del planeta, transforma la energía de los enlaces químicos de los alimentos en la energía necesaria para perseguir y capturar sus presas.

ESQUEMA

4.1 TERMODINÁMICA

Primera ley de la termodinámica
Segunda ley de la termodinámica

4.2 ENERGÍA LIBRE

Variaciones de la energía libre estándar
Reacciones acopladas
Nueva perspectiva del efecto hidrófobo

4.3 FUNCIÓN DEL ATP

Sinopsis

LA ENERGÍA ES REALMENTE ESENCIAL PARA LA VIDA, PERO ¿QUÉ ES Y POR QUÉ ES TAN IMPRESCINDIBLE PARA LOS SERES VIVOS? LA ENERGÍA ES EL CONSTITUYENTE fundamental del universo. La relación entre la materia y su energía equivalente está definida por la famosa ecuación de Einstein: $E = mc^2$. En otras palabras, la energía y la materia son interconvertibles: la materia es energía condensada. La energía total (E) en joules ($\text{kg} \cdot \text{m}^2/\text{s}^2$) de una partícula es igual a la masa (m) en kilogramos de la partícula multiplicada por la velocidad de la luz ($c = 3.0 \times 10^8 \text{ m/s}$) al cuadrado. Sin embargo, la energía se define en general como la capacidad para realizar trabajo. El **trabajo** es el movimiento molecular organizado que provoca el desplazamiento de un objeto mediante el uso de fuerza y que produce un cambio físico específico (p. ej., la fuerza del flujo de agua mueve las paletas de una turbina en una planta hidroeléctrica). La energía se presenta en muchas formas interconvertibles: gravitacional, nuclear, de radiación, química, mecánica, eléctrica y térmica (calor).

La radiación electromagnética, la energía eléctrica y la energía química son fuentes de energía de alta calidad, en tanto que el calor es energía de baja calidad. Compárese por ejemplo el potencial de trabajo de la electricidad que ingresa en un edificio llevada por cables eléctricos y la energía calorífica que irradia de una bombilla. En las circunstancias apropiadas, sin embargo, el calor puede ser energía útil. Por ejemplo, el flujo de calor del núcleo de la Tierra al manto, y dentro del manto por el movimiento del magma, es una importante fuerza que contribuye a los ciclos biogeoquímicos.

La energía fluye continuamente a través de la biosfera. Se origina como energía solar o geotérmica e impulsa el flujo de materia (p. ej., nutrientes) y los procesos bioquímicos en los seres vivos. Hay tres mecanismos de generación de energía que utilizan los seres vivos: fotosíntesis, quimioorganotrofia y quimiolitotrofia. La fotosíntesis (capítulo 13) es un proceso que convierte energía luminosa en energía de enlaces químicos (ATP). Los quimioorganotrofos y los quimiolitótrofos son heterótrofos que generan ATP oxidando compuestos orgánicos e inorgánicos, respectivamente. Todos estos métodos de captura y transformación de energía comprenden reacciones de oxidación-reducción (redox) (que se describen en el capítulo 9) en las que los electrones se transfieren de un **donador de electrones** a un **aceptor de electrones**. Los seres vivos usan la energía provista por el ATP para impulsar miles de máquinas moleculares. El trabajo realizado por estas máquinas incluye el mantenimiento de gradientes de concentración y la síntesis de biomoléculas.

La investigación de las transformaciones energéticas que acompañan a los cambios físicos y químicos de la materia se denomina **termodinámica**. Los principios de la termodinámica se utilizan para evaluar el flujo y los intercambios de materia y de energía. La **bioenergética**, una rama de la termodinámica, estudia las transformaciones de la energía en los seres vivos. Es en particular útil para determinar la dirección y la cuantía con la que se producen reacciones bioquímicas específicas. Estas reacciones son afectadas por tres factores. Dos de éstos, la **entalpía** (el conte-

nido total de calor) y la **entropía** (el desorden), están relacionados con la primera y la segunda ley de la termodinámica, respectivamente. El tercer factor, que se denomina **energía libre** (la energía disponible para realizar un trabajo químico y una medida de la espontaneidad de las reacciones químicas), se explica a través de una relación matemática entre la entalpía y la entropía.

El capítulo comienza con algunos conceptos termodinámicos básicos y su relación con las reacciones bioquímicas. A continuación se expone una discusión sobre la energía libre, una medida útil de la espontaneidad de las reacciones químicas. El capítulo termina con una descripción de la estructura y de la función del ATP y de otros compuestos con alto contenido energético.

4.1 TERMODINÁMICA

El concepto moderno de energía es un invento de la Revolución Industrial. En el siglo XIX las investigaciones sobre la relación entre el trabajo mecánico y el calor condujeron al descubrimiento de un conjunto de reglas, denominadas *leyes de la termodinámica*, que describen las transformaciones energéticas:

- 1. Primera ley de la termodinámica:** la cantidad total de energía del universo es constante. La energía no se crea ni se destruye, sólo puede transformarse de una forma a la otra.
- 2. Segunda ley de la termodinámica:** el desorden del universo aumenta siempre. En otras palabras, los procesos físicos y químicos se producen de manera espontánea sólo cuando incrementan el desorden del universo.
- 3. Tercera ley de la termodinámica:** al acercarse la temperatura de un cristal sólido perfecto al cero absoluto (0 K), el desorden se aproxima a cero.

Las dos primeras leyes son herramientas eficaces utilizadas por los bioquímicos para investigar las transformaciones de la energía en los sistemas vivos.

La termodinámica estudia las transformaciones del calor y de la energía en un “universo” compuesto por un sistema y su entorno (fig. 4.1). El sistema se define según el interés del investigador; por ejemplo, puede ser un organismo completo, una sola célula, o una reacción que tiene lugar en un matraz. En un *sistema abierto* la materia y la energía se intercambian entre el sistema y sus alrededores. Si sólo se puede intercambiar energía con el entorno, se dice que el sistema es *cerrado*. Los seres vivos, que consumen nutrientes de sus alrededores y liberan a ellos productos de desecho, son sistemas abiertos.

Las funciones termodinámicas incluyen la entalpía, la entropía y la energía libre. El conocimiento de esas funciones permite a los bioquímicos pronosticar si un proceso será espontáneo (*termodinámicamente favorable*). La espontaneidad no indica por sí misma que ocurrirá una reacción, únicamente indica que puede suceder si se presentan las condiciones adecuadas. Las reacciones ocurren sólo si hay suficiente energía para el sistema. Tales reacciones se describen como *cinéticamente favorables*.

Varias propiedades termodinámicas son funciones de estado: sólo dependen de sus estados inicial y final y son independientes de las vías utilizadas para ir desde el estado inicial hasta el estado final. Por ejemplo, el contenido energético de una molécula de glucosa es el mismo sin importar si se ha sintetizado mediante la fotosíntesis o por la degradación de la lactosa (azúcar de la leche). Sin embargo, la forma en que se distribuye la energía en una reacción no es fija, sino que la regula el sistema, o la vía, que experimenta el cambio. Por ejemplo, las células utilizan parte de la energía de las moléculas de glucosa para realizar trabajo celular, como la contracción muscular. El resto se libera en forma de energía calorífica desordenada.

El trabajo y el calor no son funciones de estado; sus valores varían según la vía utilizada. Si las moléculas de glucosa se queman en un recipiente de laboratorio, la reacción global es la misma; sin embargo, toda la energía de los enlaces químicos de la glucosa se transforma directamente en calor y se realiza muy poco o ningún traba-

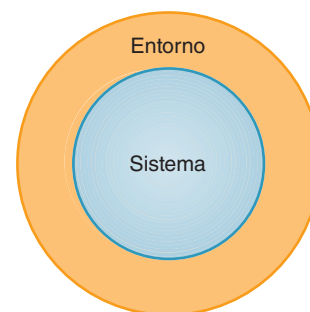


FIGURA 4.1
Universo termodinámico

Un universo está formado por un sistema y su entorno.

jo mensurable. El contenido energético de las moléculas de glucosa es el mismo en ambos procesos; sin embargo, el trabajo realizado es diferente en cada uno de ellos.

El intercambio de energía entre un sistema y sus alrededores sólo puede producirse de dos formas: el calor (q), movimiento molecular aleatorio, puede transferirse al sistema o fuera de él, o el sistema puede realizar trabajo (w) sobre su entorno o el entorno realizar trabajo sobre el sistema. La energía se transfiere en forma de calor cuando el sistema y sus alrededores tienen temperaturas diferentes y en forma de trabajo cuando una fuerza mueve un objeto.

Primera ley de la termodinámica

La primera ley de la termodinámica expresa la relación entre la energía interna (E) de un sistema cerrado y el calor (q , o movimiento desorganizado) y el trabajo (w , o movimiento organizado) transferidos entre el sistema y sus alrededores. Es una aseveración alterna de la ley de *conservación de la energía*: la energía total de un sistema aislado (p. ej., el universo) es constante. En otras palabras, para un sistema cerrado

$$\Delta E = q + w \quad (1)$$

donde ΔE = cambio de energía del sistema

q = calor absorbido o liberado por el sistema

w = trabajo realizado por o sobre el sistema

Los químicos definen el término entalpía (H), una medida de la energía interna del sistema:

$$H = E + PV \quad (2)$$

donde PV = trabajo de presión-volumen, es decir, el trabajo realizado sobre o por un sistema que implica cambios de la presión y del volumen.

En sistemas bioquímicos la presión es casi constante y los cambios de volumen son insignificantes. Entonces, los cambios de entalpía son en esencia iguales a los cambios de energía interna:

$$\Delta H = \Delta E \quad (3)$$

Cuando ΔH es negativa ($\Delta H < 0$), el proceso, o la reacción, libera calor y se denomina **exotérmico**. Cuando ΔH es positiva ($\Delta H > 0$), se absorbe calor del entorno y el proceso se llama **endotérmico**. En los procesos **isotérmicos** ($\Delta H = 0$), no se intercambia calor con el entorno.

La ecuación (3) indica que la variación de energía total de un sistema biológico es equivalente al calor producido o absorbido por el sistema. Dado que la entalpía de un reactivo o producto es una función de estado (independiente de la vía utilizada), entonces el cambio de entalpía de una reacción particular que forme a dicha sustancia puede usarse para calcular el ΔH de cualquier otra reacción que la involucre. Si se conoce la suma de los valores de ΔH ($\Sigma\Delta H$) de los reactivos y de los productos, puede calcularse el cambio de entalpía de la reacción utilizando la siguiente ecuación:

$$\Delta H_{\text{reacción}} = \Sigma\Delta H_{\text{productos}} - \Sigma\Delta H_{\text{reactivos}} \quad (4)$$

En cálculos de entalpía se utiliza usualmente la entalpía estándar de formación por mol (25°C , 1 atm), representada por ΔH_f° . H_f° es la energía que se desprende o que se absorbe cuando se forma 1 mol de una sustancia, bajo condiciones estándar, a partir de sus elementos más estables. Téngase en cuenta que la ecuación (4) no puede predecir la dirección de una reacción química. Sólo puede determinar el flujo de calor. Los problemas 4.1 y 4.2 ofrecen cálculos de entalpía estándar.

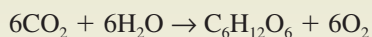
CONCEPTOS CLAVE



- A presión constante, el cambio de entalpía de un sistema ΔH es igual al flujo de energía calorífica.
- Si ΔH es negativo, la reacción o el proceso es exotérmico. Si ΔH es positivo, la reacción o el proceso es endotérmico. En los procesos isotérmicos no se intercambia calor con el entorno.

PROBLEMA 4.1

Dados los siguientes valores de ΔH_f° , donde ΔH_f° es el cambio de energía necesario para producir un compuesto a partir de sus elementos, calcúlese la ΔH_f de la reacción



	ΔH_f°	
	kcal/mol	kJ/mol
$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	-304.7	-1 274.9
CO_2	-94.0	-393.3
H_2O	-68.4	-286.2
O_2	0	0

Las unidades en este cuadro se definen de la siguiente manera: 1 kcal es la energía necesaria para elevar la temperatura de 1 000 g de agua 1°C; el joule (J) es una unidad de energía que está sustituyendo de forma gradual a la caloría (cal) en el uso científico (1 cal = 4.184 J).

Solución

La entalpía total de una reacción es igual a la suma de los valores de entalpía de los productos menos la de los reactivos.

$$\begin{array}{rcl}
 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} & \rightarrow & \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 \\
 6(-393.3) + 6(-286.2) & & -1\,274.9 + 6(0) \\
 -2\,359.8 + (-1\,717.2) & & -1\,274.9 \\
 \Delta H = -1\,274.9 - (-4\,077.0) & = & 2\,802.1 \text{ kJ/mol}
 \end{array}$$

La ΔH positiva indica que la reacción es endotérmica. ■

PROBLEMA 4.2

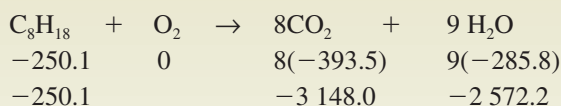
Dados los datos siguientes, calcúlese el cambio en el rendimiento de un auto cuando éste se convierte de usar gasolina (*n*-octano) como combustible a etanol. Supóngase que el auto tiene un rendimiento de 30 mi/gal [12.8 km/L] de gasolina.

ΔH_f (kJ/mol)	Densidad (g/ml)	Masa (g/mol)
CO_2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	46.1
H_2O	0.80	114.2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	0.70	
Octano	-250.1	

Solución

1. Calcular la energía producida por mol, para cada molécula.

$$\begin{array}{rcl}
 \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{O}_2 & \rightarrow & 2\text{CO}_2 + 3\text{H}_2\text{O} \\
 -277.7 & 0 & 2(-3\,935) \quad 3(-285.8) \\
 -277.7 & & -787.0 \quad -857.4 \\
 \Delta H = -1\,644.4 - (-277.7) & = & -1\,366.7 \text{ kJ/mol}
 \end{array}$$

PROBLEMA 4.2 (cont.)

$$\Delta H = -5\,720.2 - (-250.1) = -5\,470.1 \text{ kJ/mol}$$

2. Calcular el número de moles por litro para cada combustible que se quema.

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \quad (0.80 \text{ g/ml})(1\,000 \text{ ml})/46.1 \text{ g/mol} = 17.4 \text{ mol}$$

$$n\text{-Octano} \quad (0.70 \text{ g/ml})(1\,000 \text{ ml})/114.2 \text{ g/mol} = 6.1 \text{ mol}$$

3. Calcular la cantidad de energía producida por litro de cada combustible y el cambio en el rendimiento cuando el combustible se cambia de gasolina a etanol.

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \quad (17.4 \text{ mol})(1\,366.7 \text{ kJ/mol}) = -23\,780.6 \text{ kJ}$$

$$n\text{-Octano} \quad (6.1 \text{ mol})(5\,470.1 \text{ kJ/mol}) = -33\,367.6 \text{ kJ}$$

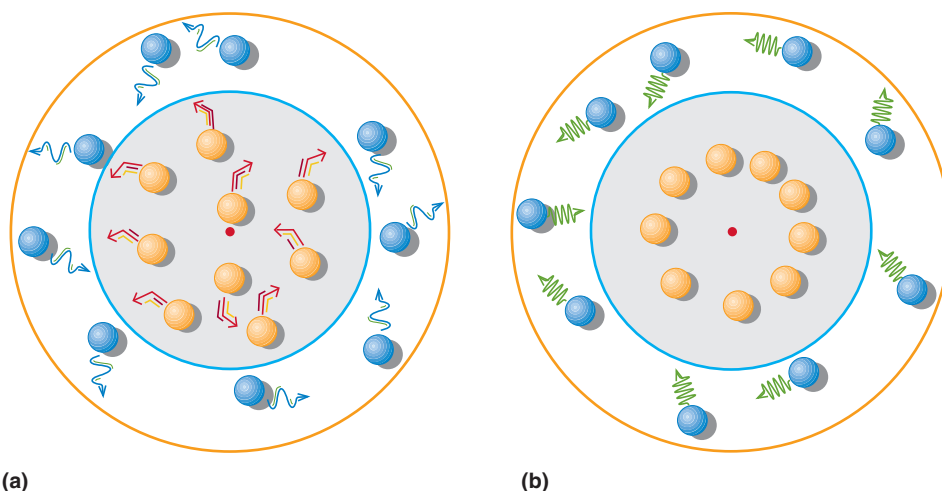
$$\begin{aligned} \text{Producción relativa de calor (etanol}/n\text{-octano)} &= -23\,780.6 \text{ kJ}/-33\,367.6 \text{ kJ} \\ &= 0.7 \end{aligned}$$

Suponiendo que un auto que usa gasolina tiene un rendimiento de 12.8 km/L, entonces al cambiarlo a etanol dará $(0.7)(12.8 \text{ km/L}) = 9.0 \text{ km/L}$. ■

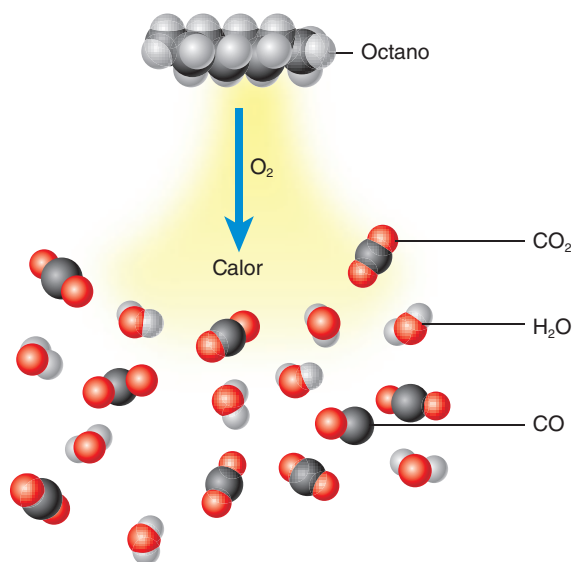
Segunda ley de la termodinámica

La primera ley explica los cambios de energía que pueden ocurrir durante un proceso, pero no puede utilizarse para pronosticar qué tanto se ejecutará un proceso. En algunas circunstancias, el que determinados procesos sucedan parece ser obvio: por ejemplo, el comportamiento del hielo a temperatura ambiente, o el de la gasolina en una máquina de combustión interna. La experiencia dicta que el hielo se funde a temperaturas por encima de 0°C y que las moléculas de gasolina pueden convertirse en energía en presencia de oxígeno para formar CO_2 y H_2O . Cuando se producen cambios físicos o químicos con liberación de energía se dice que son **espontáneos**. Los procesos no espontáneos son los que ocurren cuando se requiere un aporte constante de energía para mantener un cambio. La experiencia nos enseña que determinados procesos no sucederán: el hielo no se forma a temperaturas por encima de 0°C , y no se forman moléculas de gasolina a partir de los gases expulsados por el tubo de escape de un motor. En otras palabras, de forma intuitiva se sabe que hay una direccionalidad en estos procesos y que pueden realizarse con facilidad predicciones sobre su resultado. Cuando la experiencia no es suficiente para permitir hacer predicciones sobre la espontaneidad y la dirección, debe utilizarse la segunda ley. Según la segunda ley, todos los procesos espontáneos se producen en la dirección que incrementa el desorden total del universo (un sistema y sus alrededores) (fig. 4.2). Como resultado de los procesos espontáneos, la materia y la energía se desorganizan más. Por ejemplo, las moléculas de gasolina son hidrocarburos en los que los átomos de carbono están unidos con una disposición ordenada. Cuando se quema la gasolina, los átomos de carbono en los productos gaseosos se dispersan de manera aleatoria (fig. 4.3). De forma similar, la energía que se libera al quemarse la gasolina se desordena más; se diluye y es menos útil. En el motor de un automóvil, el aumento de la presión del gas en los cilindros impulsa los pistones y hace que el automóvil se mueva. Cuando se comparan la energía química de las moléculas de gasolina y la energía cinética que mueve al coche, es evidente que una cantidad significativa de energía no realiza un trabajo útil, sino que se disipa (se dispersa) en los alrededores, como lo evidencian los gases expulsados y el motor caliente.

El grado de desorden de un sistema se mide por la función de estado denominada **entropía** (S). Cuanto más desordenado está un sistema, mayor es el valor de su entropía. Según la segunda ley, el cambio de entropía del universo es positivo para todo

**FIGURA 4.2****Representación de una célula viva como un sistema termodinámico**

(a) Las moléculas de la célula y sus alrededores se encuentran en un estado relativamente desordenado. (b) La célula libera calor como consecuencia de las reacciones que crean orden entre las moléculas del interior de la célula. Esta energía aumenta el movimiento aleatorio y, por lo tanto, el desorden de las moléculas fuera de la célula (lo que se representa como resortes más comprimidos en las moléculas exteriores). El proceso produce un cambio neto positivo de entropía. El descenso de entropía de la célula se compensa con creces por un aumento de la entropía del entorno.

**FIGURA 4.3****Combustión de la gasolina**

Cuando se queman hidrocarburos como el octano, la liberación de energía va acompañada de la conversión de moléculas muy ordenadas del reactivo a productos gaseosos relativamente desordenados, como CO_2 y H_2O . Sin embargo, la combustión de la gasolina es ineficiente; es decir, también se liberan otras sustancias, como el contaminante ambiental monóxido de carbono (CO).

proceso espontáneo. El aumento puede suceder en cualquier parte del universo, ya sea el sistema o su entorno (ΔS_{sis} o ΔS_{ent}):

$$\Delta S_{\text{univ}} = \Delta S_{\text{sis}} + \Delta S_{\text{ent}}$$

Las células no incrementan su desorden interno cuando consumen y metabolizan los nutrientes. En cambio, el entorno del organismo aumenta su entropía. Por ejemplo, las moléculas de alimento que consumen los seres humanos para proporcionar la energía y el material estructural necesarios para mantener sus complejos cuerpos se convierten en un enorme número de productos de desecho desordenados (p. ej., CO_2 , H_2O y calor) que se expulsan al entorno.

CONCEPTOS CLAVE



- La segunda ley de la termodinámica establece que el universo tiende a desorganizarse.
- El aumento de entropía puede suceder en cualquier parte del universo del sistema.
- En los procesos de los seres vivos, el aumento de entropía ocurre en su entorno.

Aunque la entropía puede considerarse como energía no utilizable, su formación no es una actividad inútil. Se dice que algunas reacciones son impulsadas por la entropía porque el aumento de entropía del sistema supera la ganancia de entalpía, lo cual produce una reacción espontánea. (Por definición, se producirá un proceso espontáneo. Sin embargo, la velocidad a la que tiene lugar puede ser muy rápida o muy lenta.) En los procesos irreversibles, los cuales suceden sólo en una dirección, la entropía y la entalpía son las fuerzas impulsoras. La entropía dirige a un sistema hacia el equilibrio con sus alrededores. Una vez que el proceso alcanza el equilibrio (p. ej., no hay un cambio neto en ninguna dirección), ya no hay ninguna fuerza que lo impulse.

Para predecir si un proceso es espontáneo, debe conocerse el signo de ΔS_{univ} . Por ejemplo, si el valor de ΔS_{univ} de un proceso es positivo (p. ej., aumenta la entropía del universo), entonces el proceso es espontáneo. Si ΔS_{univ} es negativo, no se produce el proceso, sino que tiene lugar el proceso inverso de manera espontánea. Si ΔS_{univ} es igual a cero, no tiende a producirse ningún proceso. Los organismos que están en equilibrio con su entorno están muertos.

4.2 ENERGÍA LIBRE

Aunque la entropía del universo siempre aumenta en un proceso espontáneo, su medición es poco práctica debido a que deben conocerse tanto ΔS_{sis} como ΔS_{ent} . Una función termodinámica más conveniente para predecir la espontaneidad de un proceso es la energía libre, que puede obtenerse a partir de la expresión de ΔS_{univ} :

$$\Delta S_{\text{univ}} = \Delta S_{\text{ent}} + \Delta S_{\text{sis}}$$

El ΔS_{ent} se define como la cantidad de calor intercambiada por Kelvin (K) de temperatura en el curso de un cambio físico o químico específico. En consecuencia, el ΔS_{ent} se puede definir como:

$$\Delta S_{\text{ent}} = -\Delta H/T$$

Sustituyendo

$$\Delta S_{\text{univ}} = -\Delta H/T + \Delta S_{\text{sis}}$$

Multiplicando ambos lados por $-T$:

$$-T\Delta S_{\text{univ}} = \Delta H - T\Delta S_{\text{sis}}$$

Josiah Gibbs definió $-T\Delta S_{\text{univ}}$ como la función de estado denominada *cambio de energía libre de Gibbs* o ΔG :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S_{\text{sis}}$$

A temperatura y presión constantes, el cambio en la energía libre es negativo cuando ΔS_{univ} es positivo, lo cual refleja una reacción espontánea que se dice es **exergónica** (fig. 4.4). Si ΔG es positivo, se dice que el proceso es **endergónico** (no espontáneo). Cuando ΔG es cero, el proceso se encuentra en equilibrio. Como en otras funciones termodinámicas, ΔG no proporciona información sobre las velocidades de reacción. Éstas dependen del mecanismo preciso por el que se produce un proceso y se discuten en el apartado de la cinética (capítulo 6).

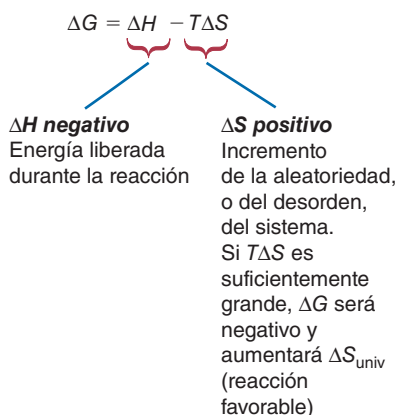


FIGURA 4.4

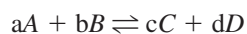
Ecuación de la energía libre de Gibbs

A presión constante, la entalpía (H) es esencialmente igual al contenido total de energía del sistema. Un proceso es espontáneo si disminuye su energía libre. A temperatura y presión constantes, los cambios de energía libre (ΔG) son negativos si disminuye la entalpía o si el término de entropía $T\Delta S$ es suficientemente grande.

Variaciones de la energía libre estándar

El *estado estándar* proporciona una base uniforme para los cálculos de la energía libre. La energía libre estándar, ΔG° , está definida para reacciones a 25°C (298 K) y a 1.0 atm de presión con todos los solutos a una concentración 1.0 M.

El cambio de energía libre estándar se relaciona con la constante de equilibrio de la reacción, K_{eq} . Ésta es el valor del cociente de reacción en el equilibrio cuando las velocidades de las reacciones en ambos sentidos son iguales. Para una reacción la



constante de equilibrio se relaciona con el cociente de reacción en equilibrio de la reacción:

$$K_{\text{eq}} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

Con base en la observación de que la energía libre de un gas ideal depende de su presión (concentración) y de que la función de estado G puede manipularse de forma análoga a la función de estado H , se obtiene la ecuación siguiente:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

Si se permite que la reacción vaya hasta el equilibrio, ΔG será 0 y la expresión se reduce a

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{\text{eq}}$$

Esta ecuación permite calcular ΔG° si se conoce K_{eq} . Dado que la mayoría de las reacciones bioquímicas tienen lugar a pH 7 o en sus cercanías ($[H^+] = 1.0 \times 10^{-7}$ M), se hace esta excepción en la regla de concentración de soluto 1.0 M de la bioenergética y el cambio de energía libre se expresa como $\Delta G^{\circ'}$.

PROBLEMA 4.3

Para la reacción $\text{HC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^- + \text{H}^+$, calcúlese ΔG° y $\Delta G^{\circ'}$. Supóngase que $T = 25^\circ\text{C}$. La constante de ionización del ácido acético es 1.8×10^{-5} . ¿Es espontánea esta reacción? Recuerdese que

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^-][\text{H}^+]}{[\text{HC}_2\text{H}_3\text{O}_2]}$$

Solución

1. Cálculo de ΔG° .

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= -RT \ln K_{\text{eq}} \\ &= -(8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K}) \ln(1.8 \times 10^{-5}) \\ &= 27\,071 = 27.1 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

ΔG° indica que en estas condiciones la reacción no es espontánea.

2. Cálculo de $\Delta G^{\circ'}$. Utilícese la relación entre el cambio de energía libre y el cambio de energía libre estándar.

En este ejemplo la expresión es

$$\Delta G^{\circ'} = \Delta G^\circ + RT \ln [H^+]$$

Sustituyendo valores se obtiene

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ'} &= 27\,071 \text{ J/mol} + (8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K})(\ln 10^{-7}) \\ &= 27\,071 - 39\,939 \\ &= -12\,867 = -12.9 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

En las condiciones especificadas para ΔG° (p. ej., concentraciones 1 M para todos los reactivos, incluido el H^+) la ionización del ácido acético no es espontánea, como lo indica el ΔG° positivo. Sin embargo, cuando el valor de pH es 7, la reacción se hace espontánea. Un valor bajo de $[H^+]$ hace que la ionización de un ácido débil, como el ácido acético, sea un proceso más probable, como indica el valor negativo de $\Delta G^{\circ'}$. ■

Reacciones acopladas

Muchas reacciones químicas en los seres vivos poseen valores positivos de $\Delta G^{\circ'}$. Por fortuna, los valores de energía libre son aditivos en cualquier secuencia de reacciones.



Obsérvese que las reacciones (1) y (2) están acopladas (p. ej., tienen un intermediario común, C). Si el valor neto de $\Delta G^{\circ'}$ ($\Delta G_{\text{global}}^{\circ'}$) es suficientemente negativo, la formación de los productos F y G es un proceso exergónico.

La conversión de la glucosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato ilustra el principio de las reacciones acopladas (fig. 4.5). El intermediario común en esta secuencia de reacciones es la fructosa-6-fosfato. Dado que la formación de fructosa-6-fosfato a partir de glucosa-6-fosfato es endergónica ($\Delta G^{\circ'}$ es $+1.7$ kJ/mol), no se espera que la reacción se produzca tal y como está escrita (al menos bajo condiciones estándar). La conversión de fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato es muy exergónica, debido a que está acoplada a la rotura del enlace fosfoanhídrido del ATP. (La rotura del enlace fosfoanhídrido del ATP para formar ADP proporciona aproximadamente -30.5 kJ/mol. El ATP en los seres vivos se discute en la sección 4.3.) Dado que $\Delta G_{\text{global}}^{\circ'}$ para las reacciones acopladas es negativo, las reacciones sí tienen lugar en la dirección escrita en condiciones estándar.

CONCEPTO CLAVE



La energía libre es una función termodinámica que puede utilizarse para pronosticar la espontaneidad de un proceso. Las reacciones espontáneas son exergónicas ($-\Delta G$). Las reacciones no espontáneas son endergónicas ($+\Delta G$).

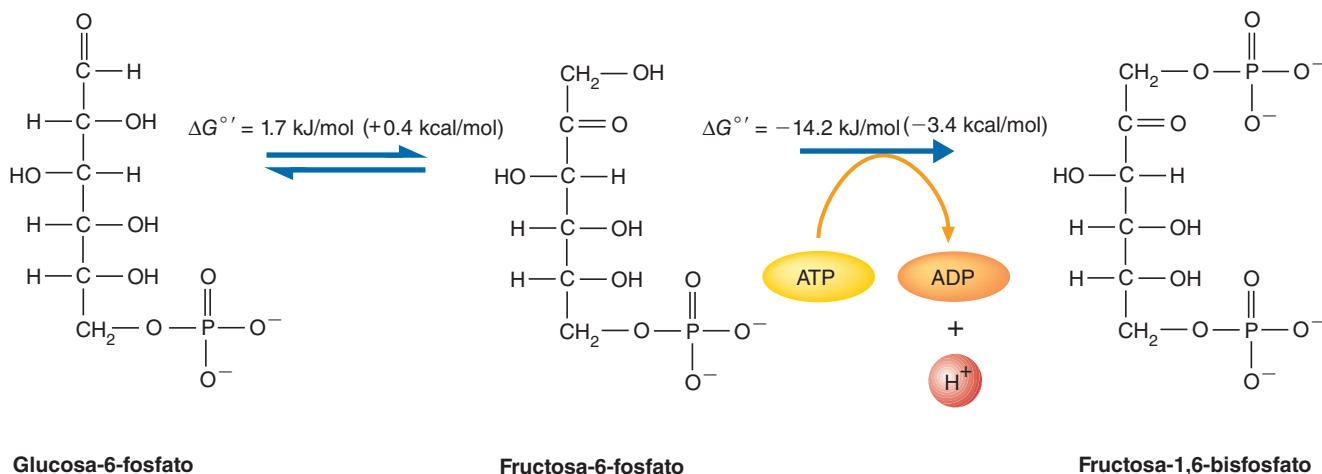


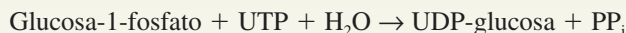
FIGURA 4.5

Reacción acoplada

El valor neto de $\Delta G^{\circ'}$ de las dos reacciones es -12.5 kJ/mol (-3.0 kcal/mol).

PROBLEMA 4.4

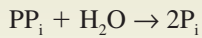
El glucógeno se sintetiza a partir de glucosa-1-fosfato. Para incorporarse al glucógeno, la glucosa-1-fosfato se convierte a un derivado del nucleótido difosfato de uridina (UDP). El UDP sirve como un excelente grupo saliente en la reacción de condensación para formar el polímero glucógeno. La reacción es



donde PP_i es el compuesto inorgánico pirofosfato.

PROBLEMA 4.4 (cont.)

Si el valor de $\Delta G^{\circ'}$ de esta reacción es aproximadamente cero, ¿es favorable esta reacción? Si el PP_i se hidroliza, entonces



donde P_i es el compuesto inorgánico ortofosfato.

La pérdida de energía libre ($\Delta G^{\circ'}$) es -33.5 kJ. ¿Cómo afecta esta segunda reacción a la primera? ¿Cuál es la reacción global? Determinar el valor de $\Delta G^{\circ'}$ global.

Solución

La reacción global es



$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ'}_{\text{global}} &= \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción 1}} + \Delta G^{\circ'}_{\text{reacción 2}} \\ &= 0 + (-33.5 \text{ kJ}) \\ &= -33.5 \text{ kJ}\end{aligned}$$

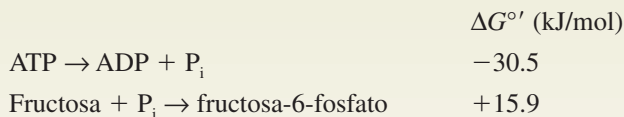
La hidrólisis del PP_i impulsa la formación de UDP-glucosa hacia la derecha. ■

PROBLEMA 4.5

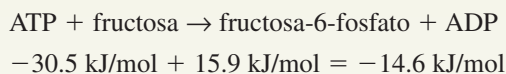
Considérese la reacción siguiente en la que el azúcar fructosa reacciona con ATP para formar fructosa-6-fosfato:



Calcúlese la constante de equilibrio de la reacción, dados los siguientes valores de energía libre para las dos mitades de la reacción:

**Solución**

1. Sumar los valores de energía libre para las dos reacciones



2. Determinar el valor de K_{eq} usando la ecuación

$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ} &= -RT \ln K_{\text{eq}} \\ -14\,600 \text{ J/mol} &= (-8.315 \text{ J/mol K})(298 \text{ K})(2.303) \log K_{\text{eq}} \\ -14\,600 \text{ J/mol} &= -(5\,706.5 \text{ J/mol}) \log K_{\text{eq}}\end{aligned}$$

$$\log K_{\text{eq}} = 2.6$$

$$K_{\text{eq}} = 398.1$$



PREGUNTA 4.1

Al interior de las células las concentraciones de ATP y de los productos de su hidrólisis (ADP y P_i) son mucho menores que las concentraciones estándar 1 M. Por lo tanto, el valor real de la energía libre de hidrólisis del ATP ($\Delta G'$) es distinto del valor de la energía libre estándar ($\Delta G^{\circ'}$). Desafortunadamente, es difícil obtener una medida exacta de las concentraciones de los componentes celulares. Por esta razón, sólo pueden hacerse cálculos aproximados. La siguiente ecuación incluye una corrección para concentraciones no estándar:

$$\Delta G' = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[\text{ADP}][P_i]}{[\text{ATP}]}$$

La temperatura es de 37°C. Supóngase que el pH es de 7. En una célula hepática, las concentraciones (mM) son las siguientes:

$$\text{ATP} = 4.0, \quad \text{ADP} = 1.35, \quad P_i = 4.65$$

$$\Delta G^{\circ'} = -30.5 \text{ kJ/mol}$$

¿Cuál es el valor verdadero de $\Delta G'$ para la hidrólisis de ATP en estas condiciones?

Nueva perspectiva del efecto hidrófobo

El entendimiento de la agregación espontánea de sustancias no polares en agua se facilita al considerar los principios de la termodinámica. Cuando las moléculas no polares se mezclan con agua, rompen las interacciones energéticamente favorables de los enlaces de hidrógeno del agua. Los enlaces de hidrógeno que estabilizan las estructuras altamente ordenadas en forma de jaula alrededor de agrupamientos de moléculas no polares restringen el movimiento de las moléculas de agua, lo cual resulta en un decremento de la entropía. En consecuencia, la energía libre de las moléculas no polares que se disuelven es desfavorable (p. ej., ΔG es positivo porque ΔH es positivo y $-T\Delta S$ es muy positivo). Sin embargo, el descenso de entropía es proporcional al área de contacto entre las moléculas no polares y el agua. La agregación de moléculas no polares disminuye de forma significativa la superficie en contacto con el agua y, por lo tanto, el agua queda menos ordenada (p. ej., el cambio de entropía, ΔS , es ahora positivo). Dado que $-T\Delta S$ se hace negativo, la energía libre del proceso es negativa y, por lo tanto, procede de forma espontánea. La exclusión espontánea de grupos y moléculas hidrófobos por la interacción del agua con otras moléculas de agua o con grupos polares cercanos es un factor importante en procesos biológicos como el plegamiento de proteínas y el ensamblaje de estructuras supramoleculares como las membranas.

4.3 FUNCIÓN DEL ATP

El trifosfato de adenosina (ATP) es un nucleótido que desempeña una función muy importante en las células. La hidrólisis del ATP (fig. 4.6) proporciona de forma inmediata y directa la energía libre para impulsar una variedad inmensa de reacciones bioquímicas endergónicas. Producido a partir de ADP y P_i con la energía liberada por la degradación de las moléculas de los alimentos y de las reacciones luminosas de la fotosíntesis, el ATP impulsa varias clases de procesos (fig. 4.7), entre los que se encuentran (1) la biosíntesis de biomoléculas, (2) el transporte activo de sustancias a través de las membranas celulares y (3) el trabajo mecánico, como la contracción muscular.

El ATP está idealmente adaptado para su función como moneda energética universal debido a su estructura (fig. 4.8). Su molécula es un nucleótido formado por adenina, ribosa y una unidad trifosfato. Sus dos grupos fosforilo terminales ($-\text{PO}_3^{2-}$) están unidos mediante enlaces fosfoanhídrido. Aunque los anhídridos se hidrolizan con facilidad, los enlaces fosfoanhídrido del ATP son suficientemente estables en condiciones intracelulares moderadas. Existen enzimas específicas que facilitan la hidrólisis del ATP.

La tendencia del ATP a hidrolizarse, que también se denomina **potencial de transferencia de grupos fosforilo**, no es única. Diversas biomoléculas pueden transferir

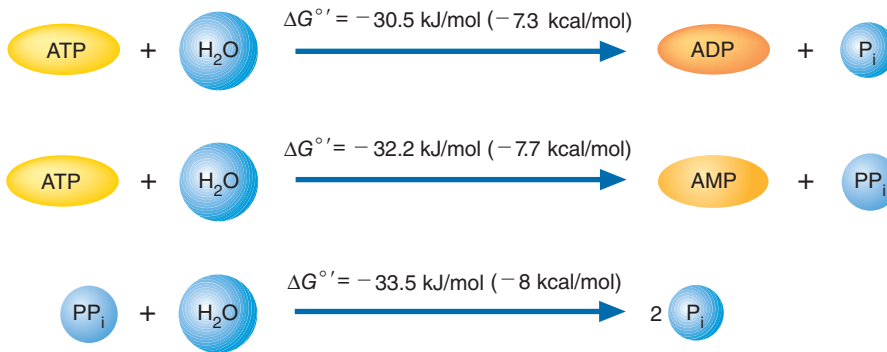


FIGURA 4.6
Hidrólisis del ATP

El ATP puede hidrolizarse para formar ADP y P_i (ortofosfato) o AMP (monofosfato de adenosina) y PP_i (pirofosfato). El último puede hidrolizarse subsiguientemente y formar ortofosfato, liberando más energía libre. La hidrólisis del ATP para formar AMP y pirofosfato se utiliza con frecuencia para impulsar reacciones con valores de $\Delta G^{\circ'}$ positivos elevados o para garantizar que una reacción proceda hasta completarse.

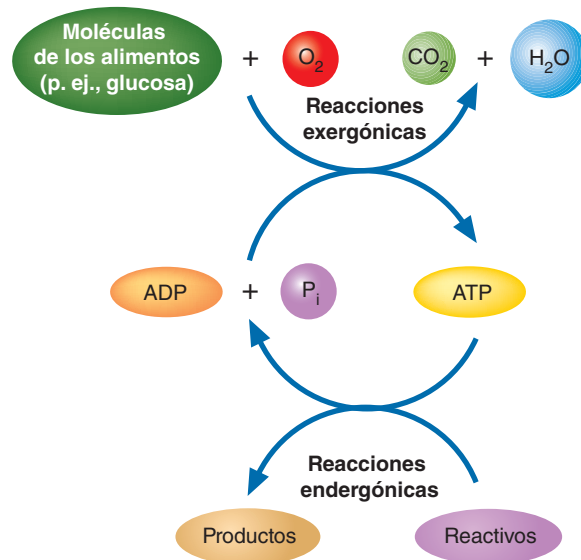


FIGURA 4.7
Función del ATP

El ATP es un intermediario en el flujo de energía desde las moléculas de los alimentos hasta las reacciones biosintéticas del metabolismo.

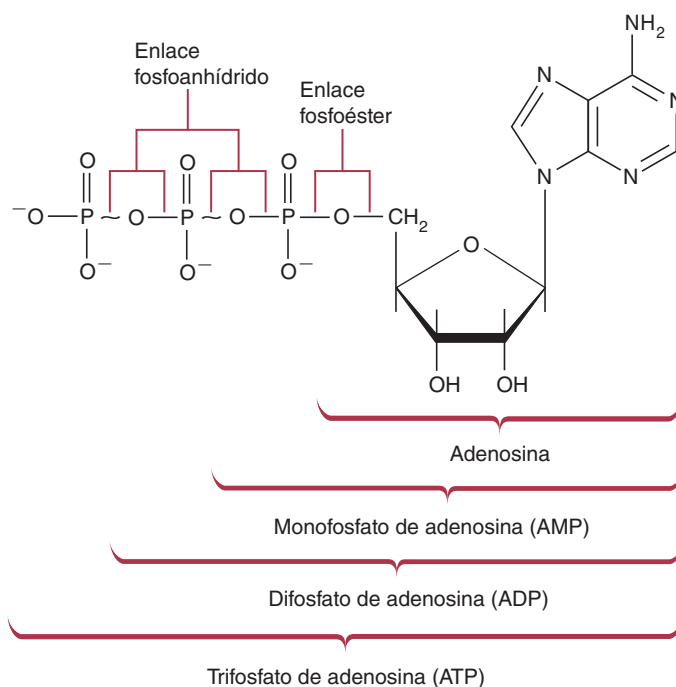


FIGURA 4.8
Estructura del ATP

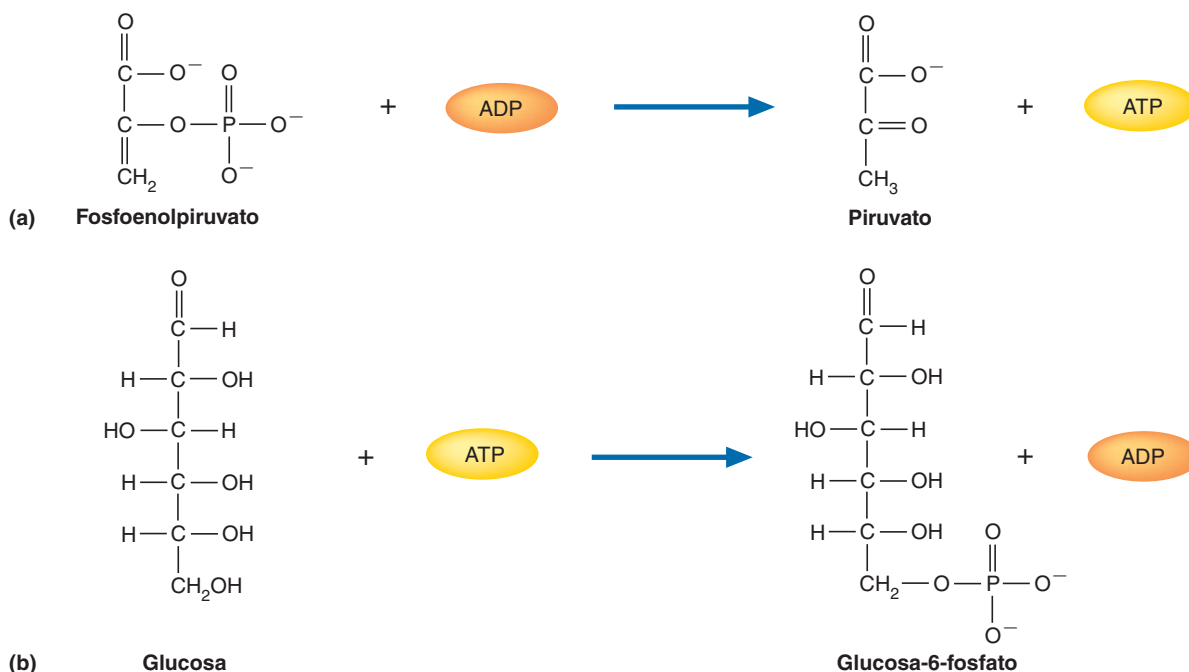
El símbolo (~) en el ATP representa enlaces que se hidrolizan con facilidad.

CUADRO 4.1 Energía libre estándar de la hidrólisis de biomoléculas fosforiladas selectas

Molécula	$\Delta G^{\circ'}$	
	kcal/mol	kJ/mol
Glucosa-6-fosfato	-3.3	-13.8
Fructosa-6-fosfato	-3.8	-15.9
Glucosa-1-fosfato	-5	-20.9
ATP \rightarrow ADP + P _i	-7.3	-30.5
ATP \rightarrow AMP + PP _i	-7.7	-32.2
PP _i \rightarrow 2P _i	-8.0	-33.5
Fosfocreatina	-10.3	-43.1
Glicerato-1,3-bisfosfato	-11.8	-49.4
Carbamoil fosfato	-12.3	-51.5
Fosfoenolpiruvato	-14.8	-61.9

grupos fosfato a otros compuestos. En el cuadro 4.1 se proporcionan varios ejemplos importantes.

Los compuestos fosforilados con valores de hidrólisis $\Delta G^{\circ'}$ muy negativos poseen potenciales de transferencia de grupos fosforilo más elevados que aquellos compuestos con valores negativos más pequeños. Dado que el ATP tiene un potencial medio de transferencia de grupos fosforilo, puede ser un transportador intermediario de grupos fosforilo de compuestos de energía más elevada, como el fosfoenolpiruvato, a compuestos de baja energía (fig. 4.9). De ahí que el ATP sea la “moneda energéti-

**FIGURA 4.9****Transferencia de grupos fosforilo**

(a) Transferencia de un grupo fosforilo desde el fosfoenolpiruvato al ADP. Como se considera en el capítulo 8, esta reacción es uno de los dos pasos que forman ATP durante la glucólisis, una vía metabólica de reacciones que degradan la glucosa.

(b) Transferencia de un grupo fosforilo del ATP a la glucosa. El producto de esta reacción, la glucosa-6-fosfato, es el primer intermediario que se forma durante la glucólisis.

ca” de los sistemas vivos, debido a que las células usualmente transfieren el fosfato acoplando reacciones a la hidrólisis del ATP. Los dos enlaces fosfoanhídrido del ATP con frecuencia se denominan “de alta energía”. Sin embargo, el término *enlace de alta energía* en la actualidad se considera inapropiado, pues indica inestabilidad del enlace y, por lo tanto, su capacidad para participar en reacciones, en vez del valor cuantitativo de la energía del enlace. Para entender por qué la hidrólisis del ATP es tan exergónica, deben considerarse varios factores.

1. Para los valores característicos de pH intracelular, la unidad trifosfato del ATP lleva tres o cuatro cargas negativas que se repelen entre sí. La hidrólisis del ATP reduce la repulsión electrostática.
2. Debido a la *estabilización por resonancia*, los productos de la hidrólisis son más estables que el mismo ATP que tiene resonancia restringida. Cuando una molécula tiene dos o más estructuras alternativas que sólo se diferencian en la posición de los electrones, el resultado se denomina **híbrido de resonancia**. Los electrones en un híbrido de resonancia con varias estructuras contribuyentes poseen mucha menos energía que los de aquéllos que tienen pocas estructuras contribuyentes. En la figura 4.10 se ilustran las estructuras contribuyentes del híbrido de resonancia del fosfato.
3. Los productos hidrolizados del ATP, bien ADP y P_i , o bien AMP y PP_i , se solvatan con más facilidad que el ATP. Es importante recordar que las moléculas de agua que forman las esferas de solvatación alrededor de los iones aíslan a unos de otros. La disminución resultante de la fuerza de repulsión entre los grupos fosforilo impulsa la reacción hidrolítica.
4. Ocurre un incremento del desorden causado por un aumento en el número de moléculas. El ATP se convierte en dos moléculas (ADP y P_i) y las dos se mueven ahora al azar.

CONCEPTOS CLAVE



- La hidrólisis del ATP proporciona de forma inmediata y directa la energía libre que impulsa una gran variedad de reacciones bioquímicas endergónicas.
- Dado que el ATP posee un potencial intermedio de transferencia de grupos fosforilo, puede transportar grupos fosforilo de compuestos con mayor energía a compuestos con menor energía.
- El ATP es la moneda energética de los sistemas vivos.

PREGUNTA 4.2

Caminar consume cerca de 62 kcal/km (100 kcal/milla). En la hidrólisis del ATP ($ATP \rightarrow ADP + P_i$), la reacción que impulsa la contracción muscular, $\Delta G^{\circ'}$ es -7.3 kcal/mol (-30.5 kJ/mol). Calcúlese cuántos gramos de ATP deben producirse para caminar un kilómetro. La síntesis de ATP está acoplada a la oxidación de la glucosa ($\Delta G^{\circ'} = -686$ kcal/mol). ¿Cuántos gramos de glucosa se metabolizan en realidad para producir esta cantidad de ATP? (Supóngase que sólo se utiliza la oxidación de la glucosa para generar ATP y que el 40% de la energía producida en este proceso se emplea para fosforilar el ADP. El peso molecular de la glucosa es 180 g y el del ATP es 507 g.)

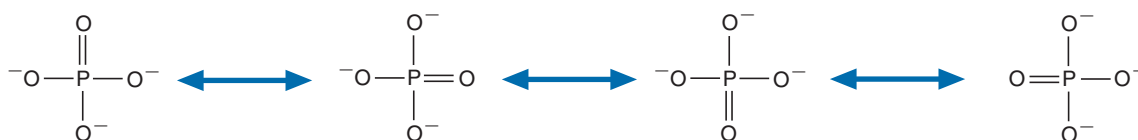


FIGURA 4.10

Estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia del fosfato

A pH fisiológico, el ortofosfato es HPO_4^{2-} . En esta figura, H^+ no está asignado de forma permanente a ninguno de los cuatro átomos de oxígeno.

Resumen del capítulo

1. Todos los seres vivos requieren energía de forma inevitable. La bioenergética estudia las transformaciones energéticas y puede usarse para determinar la dirección y la cuantía con las que proceden las reacciones bioquímicas. La entalpía (una medida del contenido de calor) y la entropía (una magnitud del desorden) se relacionan, respectivamente, con la primera y la segunda ley de la termodinámica. La energía libre (la porción de la energía total disponible para realizar trabajo) está vinculada con una relación matemática entre la entalpía y la entropía.
2. Las transformaciones energéticas y caloríficas suceden en un “universo” formado por un sistema y sus alrededores. En un sistema abierto se intercambian materia y energía entre el sistema y su entorno. Si puede intercambiarse energía, pero no materia, con el entorno, se dice que el sistema es cerrado. Los seres vivos son sistemas abiertos.
3. Varias magnitudes termodinámicas son funciones de estado; es decir, su valor no depende de la vía utilizada para crear o degradar una sustancia específica. Algunos ejemplos de funciones de estado son la energía total, la energía libre, la entalpía y la entropía. Algunas magnitudes como el trabajo y el calor no son funciones de estado, pues dependen de la vía utilizada.
4. La energía libre, una función de estado que relaciona la primera y la segunda leyes de la termodinámica, representa el máximo trabajo útil que puede obtenerse de un proceso. Los procesos exergónicos, o sea, aquellos en los que disminuye la energía libre ($\Delta G < 0$), son espontáneos. Si el cambio de energía libre es positivo ($\Delta G > 0$), el proceso se denomina endergónico. Un sistema se encuentra en equilibrio cuando el cambio de energía libre es cero. La energía libre estándar (ΔG°) está definida para reacciones a 25°C, 1 atm de presión y concentraciones de soluto 1 M. El pH estándar en bioenergética es 7. En este libro se utiliza el cambio de energía libre estándar $\Delta G^{\circ'}$ a pH 7.
5. La hidrólisis del ATP proporciona la mayor parte de la energía libre que requieren los procesos vivos. El ATP está perfectamente adaptado para su función como moneda energética universal, dado que es un fosfoanhídrido relativamente inestable y tiene un potencial de transferencia de grupos fosforilo, el cual es intermediario en la producción de otras biomoléculas fosforiladas.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre energía a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bustamante, C., Liphardt, J., and Ritort, F., The Nonequilibrium Thermodynamics of Small Systems, *Phys. Today* 58(7):43–48, 2005 [http://www.physicstoday.org].
- Falkowski, P. G., Fenchel, T., and Delong, E. F., The Microbial Engines That Drive Earth's Biogeochemical Cycles, *Science* 320:1034–1039, 2008.
- Hanson, R. W., The Role of ATP in Metabolism, *Biochem. Educ.* 17:86–92, 1989.
- Ho, M. W., *The Rainbow and the Worm: The Physics of Organisms*, 3rd ed. World Scientific Publishing, Singapore, 2008.
- Mascarelli, A. L., Low Life, *Nature* 459:770–773, 2009.
- Pross, A., The Driving Force for Life's Emergence: Kinetic and Thermodynamic Considerations, *J. Theor. Biol.* 220:393–406, 2003.
- Rubi, J. M., The Long Arm of the Second Law, *Sci. Am.* 299(5):62–67, 2008.
- Schneider, E. D., and Sagan, D., *Into the Cool: Energy Flow, Thermodynamics and Life*, University of Chicago Press, Chicago, 2005.
- Schrödinger, E., *What Is Life?* Cambridge University Press, Cambridge, 1944.

Palabras clave

aceptor de electrones, 92
 bioenergética, 92
 cambios espontáneos, 96
 ciclo biogeoquímico, 92
 donador de electrones, 92

energía libre, 93
 entalpía, 92
 entropía, 93, 96
 híbrido de resonancia, 105
 litótrofos, 92

potencial de transferencia de grupos fosforilo, 102
 proceso endergónico, 98
 proceso exergónico, 100
 quimiolitótrofos, 92

reacción endotérmica, 94
 reacción exotérmica, 94
 reacción isotérmica, 94
 termodinámica, 92
 trabajo, 92

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - termodinámica
 - bioenergética
 - entalpía
 - entropía
 - energía libre
- Defina los siguientes términos:
 - trabajo
 - reacción exotérmica
 - reacción endotérmica
 - proceso isotérmico
 - proceso espontáneo
- Defina los siguientes términos:
 - reacción exergónica
 - reacción endergónica
 - potencial de transferencia de grupos fosforilo
 - sistema disipativo
 - enlace fosfoanhídrido
- Defina los siguientes términos:
 - reacción redox
 - híbrido de resonancia
 - quimiolitótforo
 - donador de electrones
 - ciclo biogeoquímico
- ¿Cuáles de las siguientes magnitudes termodinámicas son funciones de estado? Explicar.
 - trabajo
 - entropía
 - entalpía
 - energía libre
- ¿Cuáles de las siguientes reacciones podrían ser impulsadas por acoplamiento con la hidrólisis del ATP? (El valor de ΔG° en kJ/mol de cada reacción está indicado entre paréntesis.)

$$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i \quad (-30.5)$$
 - Piruvato + $\text{P}_i \rightarrow$ fosfoenolpiruvato (+31.7)
 - Glucosa + $\text{P}_i \rightarrow$ glucosa-6-fosfato (+13.8)
 - Fructosa-6-fosfato \rightarrow fructosa + P_i (-15.9)
 - Maltosa + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ 2 glucosa (-15.5)
 - Glicerol + $\text{P}_i \rightarrow$ glicerol fosfato (+9.2)
- La K_a de la ionización del ácido fórmico es 1.8×10^{-4} . Calcúlese el ΔG° de esta reacción.
- La siguiente reacción es catalizada por la enzima glutamina sintasa:

$$\text{ATP} + \text{glutamato} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i + \text{glutamina}$$
 Utilícense las siguientes ecuaciones (con los valores de ΔG° proporcionados en kJ/mol) para calcular el ΔG° de la reacción global.

$$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i \quad (-30.5)$$

$$\text{Glutamina} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{glutamato} + \text{NH}_3 \quad (-14.2)$$
- Entre paréntesis se indican los valores de ΔG° (kJ/mol) de las siguientes reacciones.

$$\text{Acetato de etilo} + \text{agua} \rightarrow \text{alcohol etílico} + \text{ácido acético} \quad (-19.7) \quad (\text{i})$$

$$\text{Glucosa-6-fosfato} + \text{agua} \rightarrow \text{glucosa} + \text{P}_i \quad (-13.8) \quad (\text{ii})$$
 Indicar si cada una de las siguientes aseveraciones es cierta, falsa o indeterminada. Explíquense las respuestas.
 - La velocidad de la reacción (i) es mayor que la velocidad de la reacción (ii).
 - La velocidad de la reacción (ii) es mayor que la velocidad de la reacción (i).
 - Ninguna de las reacciones es espontánea.
 - La reacción (ii) puede ser usada para sintetizar ATP a partir de ADP y P_i .
- En condiciones estándar, ¿cuáles de las siguientes afirmaciones son verdaderas?
 - $\Delta G = \Delta G^{\circ}$
 - $\Delta H = \Delta G$
 - $\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln K_{\text{eq}}$
 - $\Delta G^{\circ} = \Delta H - T\Delta S$
 - $P = 1 \text{ atm}$
 - $T = 273 \text{ K}$
 - $[\text{reactivos}] = [\text{productos}] = 1 \text{ M}$
- ¿Cuál de los siguientes compuestos se esperaría que liberara la menor cantidad de energía libre al hidrolizarse? Explicar.
 - ATP
 - ADP
 - AMP
 - Fosfoenolpiruvato
 - Fosfocreatina
- ¿Cuáles afirmaciones son verdaderas y cuáles son falsas? Modifíquese cada enunciado falso para que sea verdadero.
 - En un sistema cerrado no se intercambia ni materia ni energía con el entorno.
 - Las funciones de estado son independientes de la vía utilizada.
 - Un proceso es isotérmico si $\Delta H = 0$.
 - El signo y la magnitud de ΔG dan información importante sobre la dirección y la velocidad de una reacción.
 - En el equilibrio, $\Delta G = \Delta G^{\circ}$.
 - Para que dos reacciones se acoplen, deben tener un intermediario común.
- ¿Qué afirmaciones con relación al cambio de energía libre son verdaderas?
 - El cambio de energía libre es una medida de la velocidad de una reacción.
 - El cambio de energía libre es una medida de la cantidad máxima de trabajo disponible a partir de una reacción.
 - El cambio de energía libre es constante para una reacción en cualquier condición.
 - El cambio de energía libre está relacionado con la constante de equilibrio para una reacción específica.
 - El cambio de energía libre es igual a cero en el equilibrio.
- Considérese la siguiente reacción:

$$\text{Glucosa-1-fosfato} \rightarrow \text{glucosa-6-fosfato}$$

$$\Delta G^{\circ} = -7.1 \text{ kJ/mol}$$
 ¿Cuál es la constante de equilibrio de esta reacción a 25°C?

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

- Muchas sales producen calor cuando se disuelven en agua y entonces la solución se calienta reflejando el hecho de que el término ΔH es positivo. En otros casos, la solución se pone bastante fría y el término de entalpía es negativo. ¿Qué debe cumplirse en la ecuación de Gibbs para que estas reacciones sean espontáneas?
- El piruvato se oxida para formar dióxido de carbono y agua y libera 1 142.2 kJ/mol. Si también ocurre el transporte electrónico, se producen cerca de 12.5 moléculas de ATP. La energía libre de hidrólisis del ATP es -30.5 kJ/mol. ¿Cuál es la eficiencia aparente de producción de ATP?
- En la reacción

$$\text{ATP} + \text{glucosa} \rightarrow \text{ADP} + \text{glucosa-6-fosfato}$$
 ΔG° es -16.7 kJ/mol. Suponiendo que las concentraciones de ATP y de ADP son ambas 1 M y tienen una $T = 25^\circ\text{C}$, ¿qué proporción de glucosa-6-fosfato a glucosa permitiría que comenzara la reacción inversa?
- La termodinámica se basa en el comportamiento de grandes cantidades de moléculas. Dentro de la célula, sin embargo, en un determinado momento puede sólo haber unas pocas moléculas de un tipo particular. ¿Son aplicables las leyes de la termodinámica en estas circunstancias?
- Cuando se disuelven sales en el agua a menudo la solución se calienta. Dicho proceso es exotérmico. Cuando se disuelven en agua otras sales, como el cloruro de amonio, la solución se enfría, lo cual indica un proceso endotérmico. Dado que los procesos endotérmicos no suelen ser espontáneos, ¿por qué se disuelve el cloruro de amonio en el agua?
- De las tres magnitudes termodinámicas: ΔH , ΔG y ΔS , ¿cuál proporciona el criterio de espontaneidad más útil de una reacción? Proporciónese una explicación de la respuesta.
- ¿Qué factores hacen al ATP adecuado como “moneda energética” de la célula?
- Se ha descrito a la materia como energía condensada. Usando la ecuación de Einstein, calcúlese la cantidad de energía en 1 mg de polvo. ¿Cuánta hulla tendría que ser quemada (liberando 393.3 kJ/mol) para producir una cantidad equivalente de energía? Supóngase que la hulla es carbón puro.
- A partir de los siguientes datos calcúlese el valor de K_{eq} de la reacción de desnaturalización de la lactoglobulina β a 25°C :

$$\Delta H^\circ = -88 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^\circ = 0.3 \text{ kJ/mol}$$
- La energía libre de hidrólisis del ATP en sistemas sin Mg^{2+} es -35.7 kJ/mol. Cuando la concentración de este ion es 5 mM, $\Delta G^\circ_{\text{observado}}$ es aproximadamente -31 kJ/mol a pH 7 y 38°C . Sugiérase una razón posible que justifique este efecto.
- Realícese un balance de la siguiente reacción y calcúlese el valor de ΔH :

$$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$$
 donde los valores de ΔH (kcal/mol) son los siguientes:

$$\begin{aligned} \text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH} & (-211.4) \\ \text{O}_2 & (0) \\ \text{CO}_2 & (-94) \\ \text{H}_2\text{O} & (-68.4) \end{aligned}$$
- Considérense las siguientes reacciones y sus valores de ΔG° :

$$\text{Acetato de etilo} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{etanol} + \text{acetato} \quad (-19.6 \text{ kJ/mol})$$

$$\text{Acetil-S-CoA} \rightarrow \text{acetato} + \text{CoASH} \quad (-31 \text{ kJ/mol})$$
 Explíquese por qué las reacciones de hidrólisis de los tioésteres tienen valores más negativos de ΔG° que los de los ésteres.

CAPÍTULO 5

Aminoácidos, péptidos y proteínas



Una telaraña construida con fibra de seda. La secuencia de aminoácidos de la proteína de la seda de araña y el proceso de giro de la fibra de la seda de araña se combinan para formar el hilo de la araña, uno de los materiales más fuertes del planeta.

ESQUEMA

5.1 AMINOÁCIDOS

Clases de aminoácidos

Aminoácidos con actividad biológica

Aminoácidos modificados en las proteínas

Estereoisómeros de los aminoácidos

Titulación de los aminoácidos

Reacciones de los aminoácidos

5.2 PÉPTIDOS

5.3 PROTEÍNAS

Estructura de las proteínas

El problema del plegamiento

Proteínas fibrosas

Proteínas globulares

5.4 Máquinas moleculares

Proteínas motoras

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

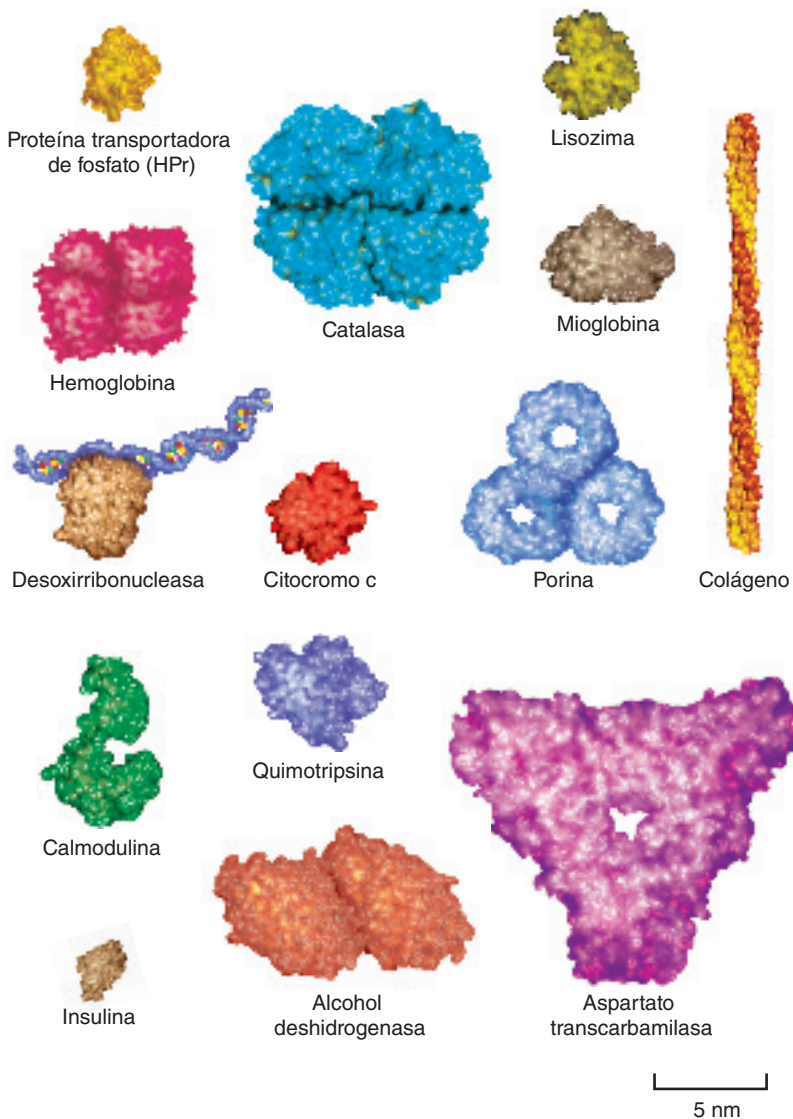
Seda de araña y biomimética

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Tecnología de proteínas

Sinopsis

LAS PROTEÍNAS SON HERRAMIENTAS MOLECULARES QUE REALIZAN UNA SORPRENDENTE VARIEDAD DE FUNCIONES. ADEMÁS DE SERVIR COMO MATERIALES estructurales en todos los organismos vivos (p. ej., actina y miosina en las células musculares animales) las proteínas participan en funciones tan diversas como la catálisis, la regulación metabólica, el transporte y la defensa. Las proteínas están compuestas de uno o más polipéptidos, polímeros no ramificados de 20 aminoácidos distintos. Los genomas de la mayoría de los organismos especifican las secuencias de aminoácidos de miles o decenas de miles de proteínas.



Las proteínas son un grupo diverso de macromoléculas (fig. 5.1). Esta diversidad está directamente relacionada con las posibilidades de combinación de cada monómero de los 20 aminoácidos. En teoría, los aminoácidos pueden unirse para formar moléculas proteicas de cualquier tamaño o secuencia imaginable. Considérese por ejemplo una proteína hipotética compuesta por 100 aminoácidos. El número posible total de combinaciones de tal molécula es la cantidad astronómica de 20^{100} . Sin embargo, de los trillones de secuencias proteicas posibles, sólo una pequeña fracción (aproximadamente no más de dos millones) es producida realmente por los seres vivos. Una razón importante de esta notable discrepancia es el complejo conjunto de propiedades estructurales y funcionales de las proteínas naturales, que han surgido y evolucionado durante billones de años en respuesta a la presión selectiva. Entre dichas propiedades se encuentran (1) las características estructurales que hacen del plegamiento proteínico un proceso relativamente rápido y exitoso, (2) la presencia de sitios de unión que son específicos para una, o un grupo pequeño de moléculas, (3) un balance apropiado entre flexibilidad y rigidez estructurales, de modo que se mantenga el funcionamiento, (4) una estructura superficial adecuada para el ambiente inmediato de una proteína (p. ej., hidrófobo en las membranas e hidrófilo en el citoplasma) y (5) la vulnerabilidad de las proteínas a las reacciones de degradación cuando se dañan o dejan de ser útiles.

FIGURA 5.1
Diversidad proteínica

Las proteínas se presentan en una diversidad enorme de tamaños y formas.

Las proteínas pueden distinguirse en base a su número de aminoácidos (llamados **residuos de aminoácidos**), a su composición global de grupos aminoácido, y a la secuencia de éstos. En la figura 5.1 se presentan ejemplos selectos de la diversidad de las proteínas. Las moléculas con pesos moleculares que van desde varios miles hasta varios millones de daltons (Da) se denominan **polipéptidos**. Aquellas con pesos mo-

leculares bajos, que constan de menos de 50 aminoácidos, se denominan **péptidos**. El término **proteína** describe específicamente las moléculas con un contenido de más de 50 aminoácidos. Cada proteína consta de una o de varias cadenas polipeptídicas.

Este capítulo comienza con una revisión de las estructuras y de las propiedades químicas de los aminoácidos. Después se describen las características estructurales y funcionales de los péptidos y de las proteínas y el proceso de plegamiento proteínico. Se hace énfasis a lo largo del capítulo en la íntima relación que hay entre la estructura y la función de los polipéptidos. En el capítulo 6 se discute el funcionamiento de las enzimas, un grupo especialmente importante de las proteínas. En el capítulo 19 se describe la síntesis de las proteínas.

5.1 AMINOÁCIDOS

La hidrólisis de cada polipéptido genera un conjunto de aminoácidos, que se conoce como *composición de aminoácidos* de la molécula. En la figura 5.2 se muestran las estructuras de los 20 aminoácidos que se encuentran con regularidad en las proteínas.

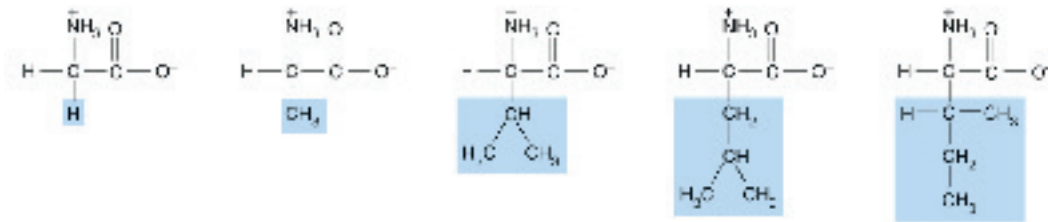
Estos aminoácidos se denominan *estándar*. En el cuadro 5.1 se enumeran las abreviaturas de los aminoácidos estándar. Obsérvese que 19 de ellos tienen la misma estructura general (fig. 5.3). Estas moléculas contienen un átomo de carbono central (el carbono α) al que están unidos un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y un grupo R (cadena lateral). La excepción, la prolina, difiere de los otros aminoácidos estándar en que su grupo amino es secundario, formado por un anillo cerrado entre el grupo R y el nitrógeno del grupo amino. La prolina confiere rigidez a la cadena peptídica debido a que no es posible la rotación alrededor del carbono α . Esta característica estructural tiene implicaciones significativas en la estructura y, por lo tanto, en la función de las proteínas con un contenido elevado de prolina.

Los aminoácidos *no estándar* son residuos de aminoácidos que se han modificado químicamente después de haberse incorporado a un polipéptido o los aminoácidos que se encuentran en los seres vivos pero que no se encuentran en las proteínas.

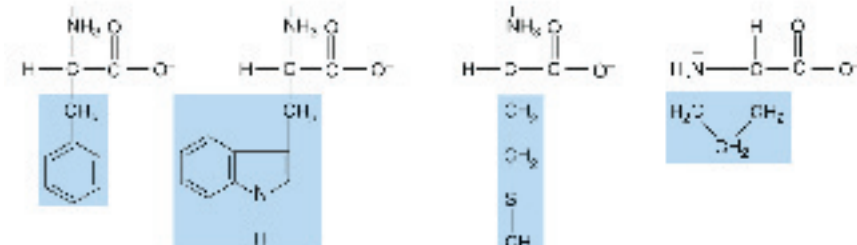
CUADRO 5.1 Nombres y abreviaturas de los aminoácidos estándar

Aminoácido	Abreviatura de tres letras	Abreviatura de una letra
Ácido aspártico	Asp	D
Ácido glutámico	Glu	E
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Cisteína	Cys	C
Fenilalanina	Phe	F
Glicina	Gly	G
Glutamina	Gln	Q
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Tirosina	Tyr	Y
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Valina	Val	V

Aminoácidos apolares



Glicina (Gly) Alanina (Ala) Valina (Val) Leucina (Ieu) Isoleucina (Ile)



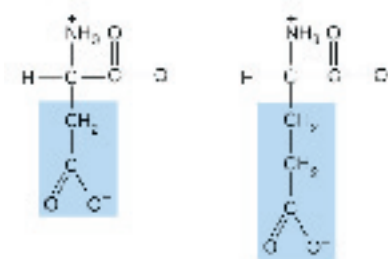
Fenilalanina (Phe) Triptófano (Trp) Metionina (Met) Prolina (Pro)

Aminoácidos polares



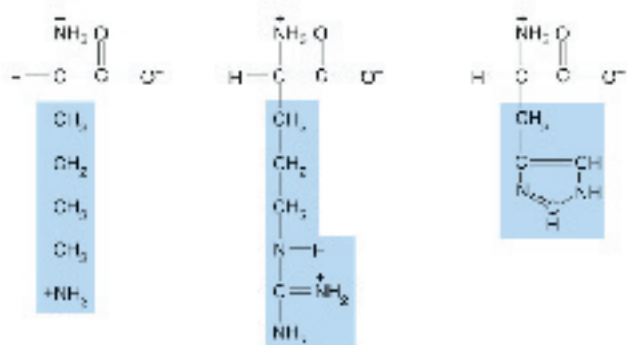
Serina (Ser) Treonina (Thr) Tirosina (Tyr) Asparagina (Asn) Glutamina (Gln) Cisteína (Cys)

Aminoácidos ácidos



Aspartato (Asp) Glutamato (Glu)

Aminoácidos básicos



Lisina (Lys) Arginina (Arg) Histidina (His)

FIGURA 5.2

Los aminoácidos estándar

El estado de ionización de los aminoácidos de esta ilustración representa la especie dominante a pH 7. Las cadenas laterales están indicadas por los recuadros sombreados.

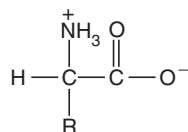


FIGURA 5.3

Estructura general de los aminoácidos α

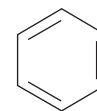


FIGURA 5.4
Benceno

Los aminoácidos no estándar encontrados en las proteínas casi siempre resultan de *modificaciones postraduccionales* (cambios químicos que siguen a la síntesis de proteínas). La selenocisteína, una excepción a esta regla, se describe en el capítulo 19.

A pH de 7, el grupo carboxilo de un aminoácido se encuentra en su forma de base conjugada ($-\text{COO}^-$) y el amino en su forma de ácido conjugado ($-\text{NH}_3^+$). De este modo, cada aminoácido puede comportarse como un ácido o como una base. El término **anfótero** se utiliza para describir esta propiedad. Las moléculas neutras que llevan un número igual de cargas positivas y de negativas se denominan **zwitteriones**. El grupo R proporciona a cada aminoácido sus propiedades únicas.

Clases de aminoácidos

Dado que la secuencia de aminoácidos determina la configuración tridimensional final de cada proteína, sus estructuras se analizan detalladamente en las siguientes cuatro subsecciones. Los aminoácidos se pueden clasificar según su capacidad para interactuar con el agua. Utilizando este criterio, pueden distinguirse cuatro clases: (1) apolares, (2) polares, (3) ácidos y (4) básicos.

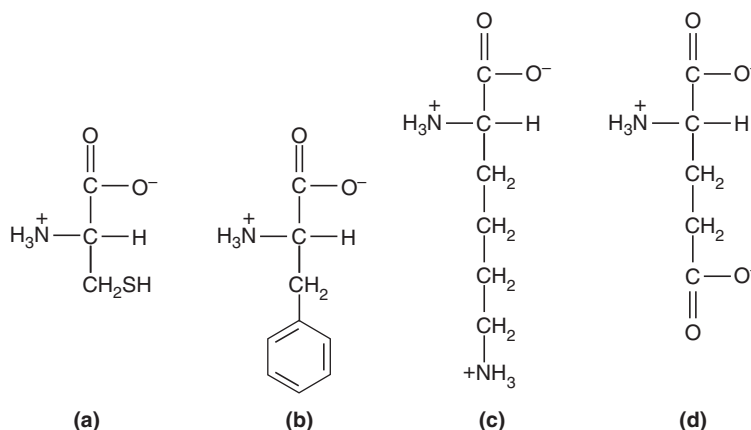
AMINOÁCIDOS APOLARES Los aminoácidos apolares contienen principalmente grupos R hidrocarbonados sin cargas positivas o negativas. Dado que interactúan poco con el agua, los aminoácidos apolares (p. ej., hidrófobos) tienen un cometido importante en el mantenimiento de la estructura tridimensional de las proteínas. En este grupo se encuentran dos tipos de hidrocarburos en las cadenas R: las aromáticas y las alifáticas. Los hidrocarburos **aromáticos** contienen estructuras cíclicas que los constituyen en una clase de hidrocarburos insaturados con nubes electrónicas π conjugadas. El benceno es uno de los hidrocarburos aromáticos más simples (fig. 5.4). El término **alifático** se refiere a hidrocarburos no aromáticos, como el metano y el ciclohexano. La fenilalanina y el triptófano contienen estructuras de anillo aromático. La glicina, la alanina, la valina, la leucina, la isoleucina y la prolina poseen grupos R alifáticos. En las cadenas laterales alifáticas de la metionina hay un átomo de azufre. La metionina contiene un grupo tioéter ($-\text{S}-\text{CH}_3$) en su cadena lateral. Su derivado, la adenosilmetionina S (SAM), es un importante metabolito que sirve como donador de metilo en numerosas reacciones bioquímicas.

AMINOÁCIDOS POLARES Dado que los aminoácidos polares poseen grupos funcionales capaces de formar enlaces (por puentes) de hidrógeno, interactúan de forma sencilla con el agua (los aminoácidos polares se describen como “hidrófilos” o “afines al agua”). Pertenecen a esta categoría, la serina, la treonina, la tirosina, la asparagina y la glutamina. La serina, la treonina y la tirosina contienen un grupo hidroxilo polar, que les permite participar en la formación de enlaces por puente de hidrógeno, un factor importante en la estructura proteínica. Los grupos hidroxilo tienen otras funciones en las proteínas. Por ejemplo, la formación del éster de fosfato de la tirosina es un mecanismo de regulación habitual. Además, los grupos $-\text{OH}$ de la serina y de la treonina son puntos de unión para los carbohidratos. La asparagina y la glutamina son derivados amida de los aminoácidos ácidos: del ácido aspártico y del ácido glutámico, respectivamente. Dado que el grupo funcional amida es muy polar, la capacidad de formar enlaces por puente de hidrógeno de la asparagina y de la glutamina posee un efecto significativo en la estabilidad proteínica. El grupo sulfhidrilo ($-\text{SH}$) de la cisteína es muy reactivo y es un componente importante de muchas enzimas. También se une con metales (p. ej., iones hierro y cobre) en las proteínas. Además, los grupos sulfhidrilo de dos moléculas de cisteína se oxidan con facilidad en el compartimento extracelular para formar un compuesto disulfuro llamado cistina.

AMINOÁCIDOS ÁCIDOS Dos aminoácidos estándar poseen cadenas laterales con grupos carboxilo. Las cadenas laterales del ácido aspártico y del glutámico tienen carga negativa a pH fisiológico, por lo que suelen llamarse aspartato y glutamato.

PREGUNTA 5.1

Califique los aminoácidos estándar según si sus estructuras son apolares, polares, ácidas o básicas.



CONCEPTO CLAVE



Los aminoácidos se clasifican según su capacidad para interactuar con el agua. Utilizando este criterio pueden distinguirse cuatro clases: apolares, polares, ácidos y básicos.

AMINOÁCIDOS BÁSICOS Los aminoácidos básicos poseen carga positiva a pH fisiológico. Por lo tanto, pueden formar enlaces iónicos con los aminoácidos ácidos. La lisina, que tiene un grupo amino en la cadena lateral, acepta un protón del agua para formar el ácido conjugado (—NH_3^+). Cuando se oxidan y después se condensan las cadenas laterales de las moléculas de lisina en las fibras de colágeno, un vital componente estructural de los ligamentos y de los tendones, se forman fuertes enlaces cruzados intramoleculares e intermoleculares. Debido a que el grupo guanidino de la arginina tiene un intervalo de pK_a de 11.5 a 12.5 en las proteínas, siempre está protonado a pH fisiológico y, en consecuencia, no actúa en las reacciones ácido-base. Por otra parte, la cadena lateral imidazol de la histidina, es una base débil porque sólo se ioniza de manera parcial en un pH de 7, ya que su pK_a es cercano a 6. Su capacidad, en condiciones fisiológicas, para aceptar o donar protones como respuesta a los pequeños cambios en el pH tiene un papel importante en la actividad catalítica de muchas enzimas.

Aminoácidos con actividad biológica

Además de su función principal como componentes de las proteínas, los aminoácidos poseen muchas otras funciones biológicas.

1. Numerosos aminoácidos α o sus derivados actúan como mensajeros químicos (fig. 5.5). Por ejemplo, la glicina, el glutamato, el ácido γ -aminobutírico (GABA, un derivado del glutamato) y la serotonina y la melatonina (derivados del triptófano) son **neurotransmisores**, sustancias liberadas por una célula nerviosa que influyen sobre la función de una segunda célula nerviosa o sobre una célula muscular. La tiroxina (un derivado de la tirosina que se produce en la glándula tiroidea de los animales) y el ácido indolacético (un derivado del triptófano que se encuentra en las plantas) son **hormonas**, moléculas de señalización química producidas en una célula que regulan la función de otras células.
2. Los aminoácidos son precursores de diversas moléculas complejas que contienen nitrógeno. Entre los ejemplos se encuentran las bases nitrogenadas que componen los nucleótidos y los ácidos nucleicos, el hemo (el grupo orgánico que contiene el hierro necesario para la actividad biológica de varias proteínas importantes) y la clorofila (un pigmento de importancia crucial en la fotosíntesis).
3. Numerosos aminoácidos estándar y no estándar actúan como intermediarios metabólicos. Por ejemplo, la arginina (fig. 5.2), la citrulina y la ornitina (fig. 5.6) son componentes del ciclo de la urea (cap. 15). La síntesis de urea, una molécula que se forma en el hígado de los vertebrados, es el principal mecanismo para eliminar los desechos nitrogenados.

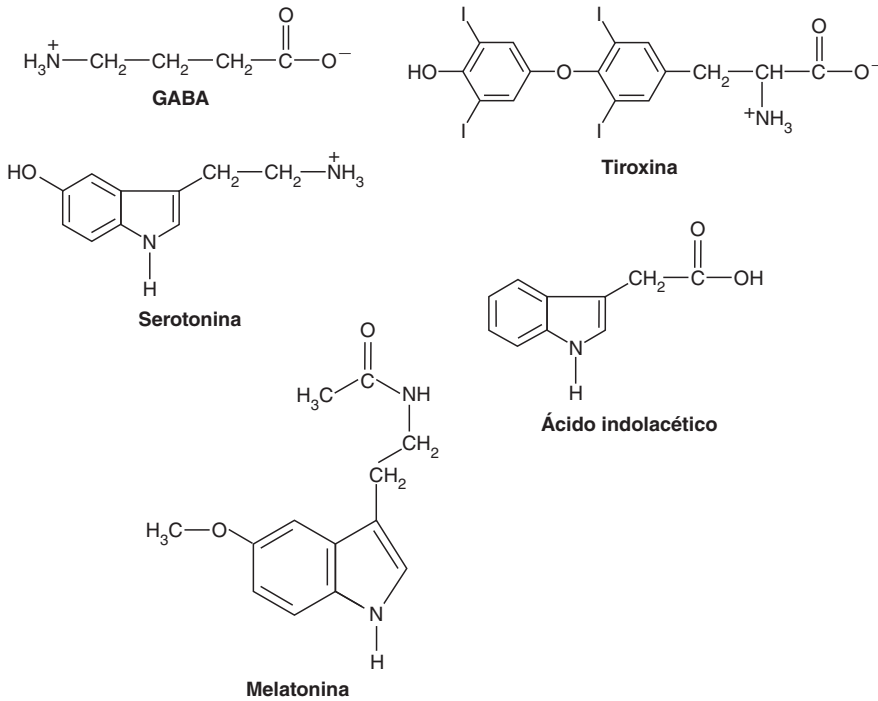


FIGURA 5.5
Algunos derivados de aminoácidos

Aminoácidos modificados en las proteínas

Muchas proteínas contienen derivados de aminoácidos que se forman tras la síntesis de la cadena polipeptídica. Entre estos aminoácidos modificados se encuentra el ácido γ -carboxiglutámico (fig. 5.7), un residuo de aminoácido que se une al calcio que se encuentra en la protrombina, una proteína utilizada en el proceso de coagulación de la sangre. La 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina son componentes estructurales importantes del colágeno, la proteína más abundante del tejido conjuntivo. Suele utilizarse la fosforilación de los aminoácidos que contienen grupos hidroxilo, como la serina, la treonina y la tirosina, para regular la actividad de las proteínas. Por ejemplo, la síntesis del glucógeno está muy restringida cuando la enzima glucógeno sintetasa está fosforilada. En el capítulo 19 se consideran otros dos aminoácidos modificados, la selenocisteína y la pirolisina.

Estereoisómeros de los aminoácidos

Debido a que los carbonos α de 19 de los 20 aminoácidos estándar están unidos a cuatro grupos diferentes (p. ej., a un hidrógeno, a un grupo carboxilo, a un grupo amino y a un grupo R), se denominan **carbonos asimétricos** o **quirales**. La glicina es

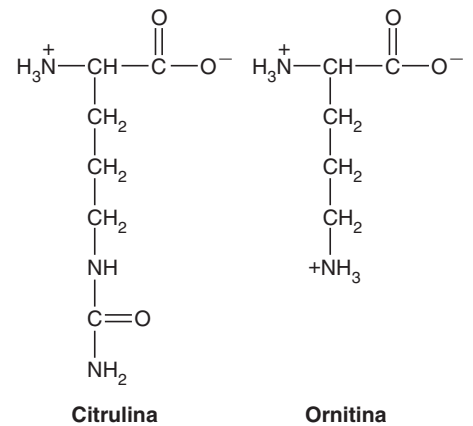


FIGURA 5.6
Citrulina y ornitina

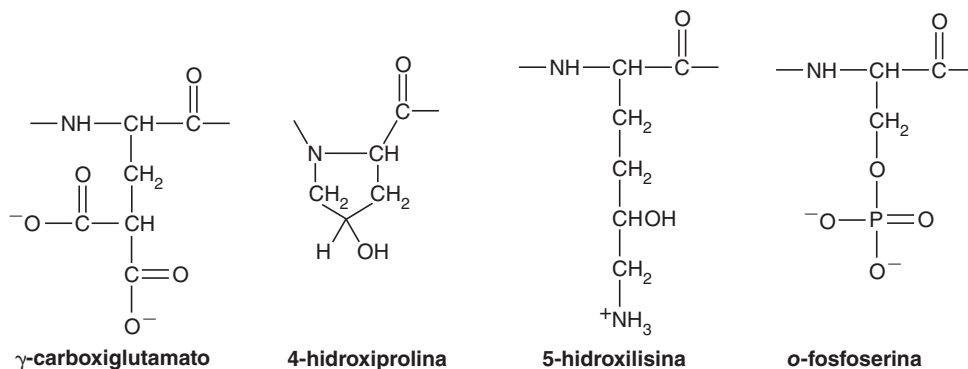
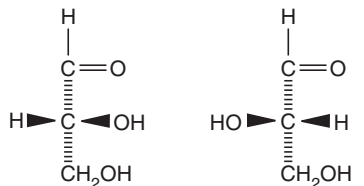
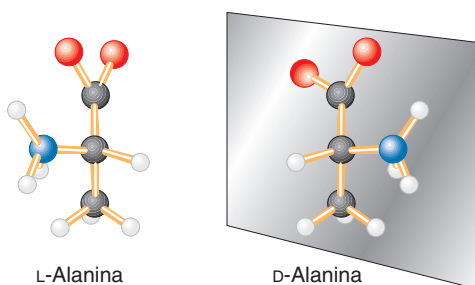


FIGURA 5.7
Algunos residuos de aminoácidos modificados que se encuentran en los polipéptidos

FIGURA 5.8**Dos enantiómeros**

La L-alanina y la D-alanina son imágenes especulares una de otra. (Nitrógeno = esfera azul grande; hidrógeno = esfera gris pequeña; carbono = esfera negra; oxígeno = esfera roja.)



D-Gliceraldehído **L-Gliceraldehído**

FIGURA 5.9**D- y L-Gliceraldehído**

Estas moléculas son imágenes especulares una de otra.

CONCEPTOS CLAVE

- Las moléculas con un átomo de carbono asimétrico o quiral difieren sólo en la disposición espacial de los átomos unidos al carbono.
- Las formas especulares (imágenes en el espejo) de una molécula se denominan enantiómeros.
- En los seres vivos la mayoría de las moléculas asimétricas posee sólo una forma estereoisomérica.

una molécula simétrica puesto que su carbono α está unido a dos hidrógenos. Las moléculas con carbonos quirales pueden existir como **estereoisómeros**, moléculas que sólo se diferencian en la disposición espacial de sus átomos. En la figura 5.8 se muestran las representaciones tridimensionales de los estereoisómeros del aminoácido alanina. Obsérvese en la figura que los átomos de los dos isómeros están unidos en el mismo patrón excepto por la posición del grupo amino y del átomo de hidrógeno. Estos dos isómeros son

imágenes especulares de sí mismos. Moléculas así, denominadas **enantiómeros**, no pueden superponerse una sobre otra. Las propiedades físicas de los enantiómeros son idénticas, excepto que desvían la luz polarizada en un plano en direcciones opuestas. (La luz polarizada en un plano, se produce haciendo pasar la luz sin polarizar a través de un filtro especial, las ondas luminosas sólo vibran en un plano.) Las moléculas que poseen esta propiedad se denominan **isómeros ópticos**.

El gliceraldehído es el compuesto de referencia para los isómeros ópticos (fig. 5.9). Un isómero del gliceraldehído desvía el haz de luz en el sentido de las manecillas del reloj y se denomina dextrógiro (se distingue por el signo +). El otro isómero del gliceraldehído, denominado levógiro (que se distingue por el signo -), desvía el haz en la dirección opuesta en el mismo grado. A los isómeros ópticos se les suele denominar **D** o **L** (p. ej., D-glucosa, L-alanina) para indicar la similitud de la disposición de los átomos alrededor de un carbono asimétrico de una molécula con la de los átomos alrededor del carbono asimétrico de cualquiera de los isómeros del gliceraldehído.

Debido a que muchas biomoléculas tienen más de un carbono quiral, las letras **D** y **L** sólo se refieren a las relaciones estructurales de una molécula con cualquiera de los isómeros del gliceraldehído, no con la dirección en la que desvían la luz polarizada en un plano. La mayoría de las moléculas asimétricas que se encuentran en los seres vivos se presentan en una sola forma estereoisomérica, **D** o **L** bien. Por ejemplo, con pocas excepciones, en las proteínas sólo hay aminoácidos **L**.

La quiralidad ha tenido un efecto importante sobre las propiedades estructurales y funcionales de las biomoléculas. Por ejemplo, las hélices α que giran a la derecha que se observan en las proteínas son consecuencia de la presencia de aminoácidos **L**. Los polipéptidos que se sintetizan en el laboratorio con una mezcla de aminoácidos **D** y **L** no forman hélices. Además, como las enzimas son moléculas quirales, la mayoría se une a moléculas de sustrato en una sola forma enantiómera o enantiomérica. Las proteasas, enzimas que degradan proteínas al hidrolizar los enlaces peptídicos, no pueden degradar polipéptidos artificiales formados por aminoácidos **D**.

PREGUNTA 5.2

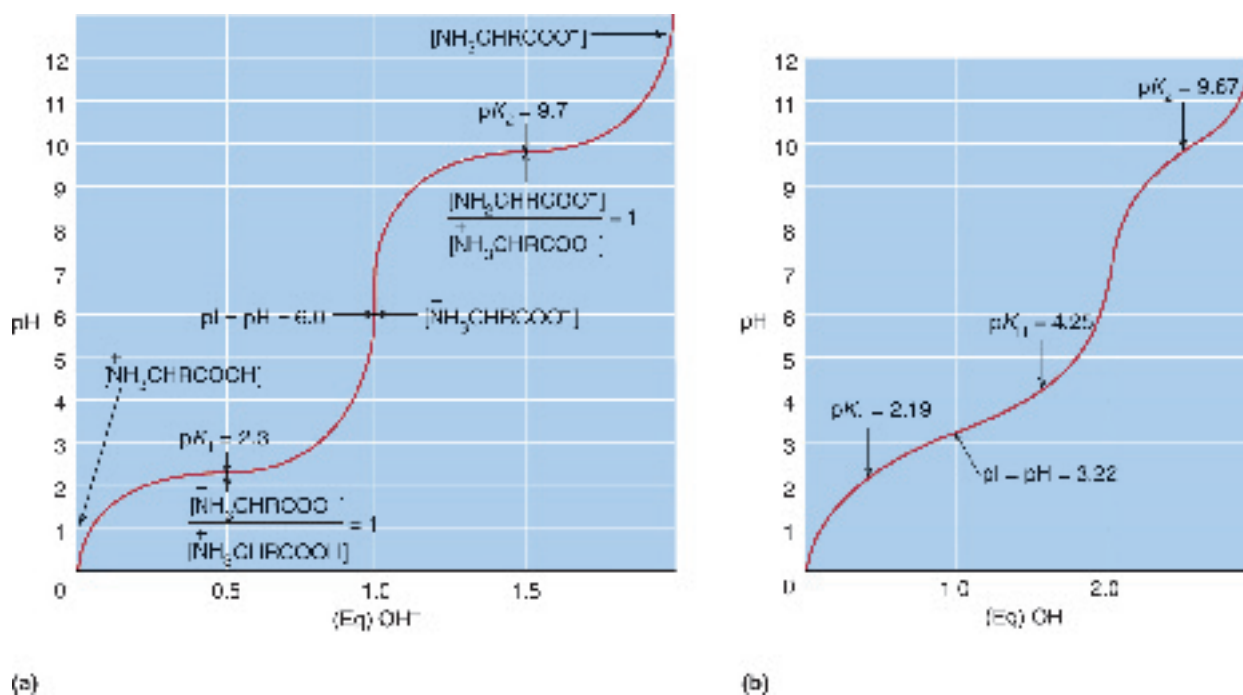
Determinadas especies bacterianas poseen capas externas formadas por polímeros de aminoácidos **D**. Las células del sistema inmunitario, cuya tarea es atacar y destruir a las células externas, no pueden destruir estas bacterias. Sugiera una razón para este fenómeno.

Titulación de los aminoácidos

Debido a que los aminoácidos contienen grupos ionizables (cuadro 5.2), la forma iónica predominante de estas moléculas en solución depende del pH. La titulación de un aminoácido ilustra el efecto del pH sobre su estructura (fig. 5.10a). La titulación también es una herramienta útil para determinar la reactividad de las cadenas laterales de los aminoácidos. Considérese la alanina, un aminoácido sencillo con dos grupos titulables. Durante la titulación con una base fuerte como el NaOH, la alanina pierde dos protones de forma escalonada. En una solución muy ácida (p. ej., a pH 0), casi todas las moléculas de alanina se encuentran en la forma en la que el grupo

CUADRO 5.2 Valores de pK_a de los grupos ionizables de los aminoácidos

Aminoácido	$pK_1(-COOH)$	$pK_2(-NH_3^+)$	pK_R
Glicina	2.34	9.60	
Alanina	2.34	9.69	
Valina	2.32	9.62	
Leucina	2.36	9.60	
Isoleucina	2.36	9.60	
Serina	2.21	9.15	
Treonina	2.63	10.43	
Metionina	2.28	9.21	
Fenilalanina	1.83	9.13	
Triptófano	2.83	9.39	
Asparagina	2.02	8.80	
Glutamina	2.17	9.13	
Prolina	1.99	10.60	
Cisteína	1.71	10.78	8.33
Histidina	1.82	9.17	6.60
Ácido aspártico	2.09	9.82	3.86
Ácido glutámico	2.19	9.67	4.25
Tirosina	2.20	9.11	10.07
Lisina	2.18	8.95	10.79
Arginina	2.17	9.04	12.48

**FIGURA 5.10****Titulación de dos aminoácidos**

(a) Alanina y (b) ácido glutámico. Las formas ionizadas del ácido glutámico se ilustran en la página 118.

carboxilo no está cargado. En estas circunstancias la carga neta de la molécula es +1, debido a que el grupo amonio está protonado. Si se reduce la concentración de H^+ , el grupo carboxilo pierde su protón y se transforma en un grupo carboxilato con carga negativa. (En un ácido poliprótico, los primeros protones que se pierden son los del grupo con el pK_a menor.) Una vez que el grupo carboxilo ha perdido su protón, la alanina no tiene carga neta y es eléctricamente neutra. El pH al que se produce esto se denomina **punto isoelectrico** (pI). El punto isoelectrico de la alanina puede calcularse de la siguiente manera:

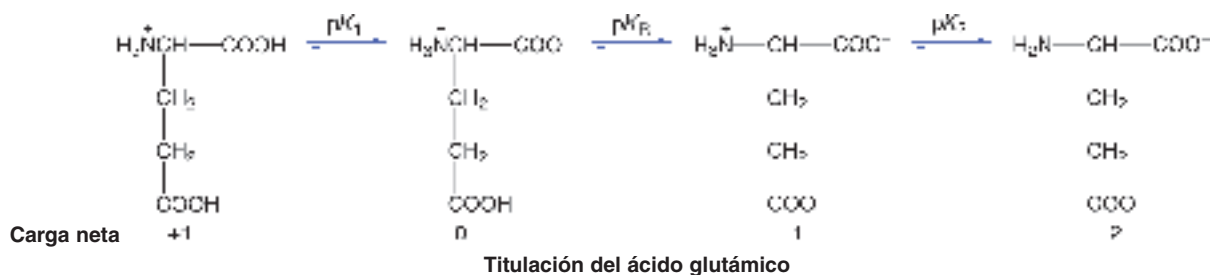
$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

Los valores de pK_1 y de pK_2 de la alanina son, respectivamente, 2.34 y 9.9 (cuadro 5.2). El valor de pI de la alanina es por lo tanto

$$pI = \frac{2.34 + 9.69}{2} = 6.02$$

Al continuar la titulación, el grupo amonio pierde su protón, dejando el grupo amino sin carga. Entonces la molécula tiene una carga neta negativa debida al grupo carboxilo.

Los aminoácidos con cadenas laterales ionizables tienen curvas de titulación más complejas. Por ejemplo, el ácido glutámico tiene un grupo carboxilo en la cadena lateral (fig. 5.10b). A pH bajo, el ácido glutámico tiene una carga neta de +1. Al añadir la base, el grupo α -carboxilo pierde un protón para transformarse en un grupo carboxilato. El glutamato ahora no tiene carga neta.



Conforme se añade más base, el segundo grupo carboxilo pierde un protón y la molécula tiene una carga de -1. La adición de más base hace que el ion amonio pierda su protón. En este punto, el glutamato tiene una carga neta de -2. El valor de pI del glutamato es el del pH que se encuentra entre los valores de pK_a de los dos grupos carboxilo (p.ej., los valores a ambos lados de la forma zwitterión):

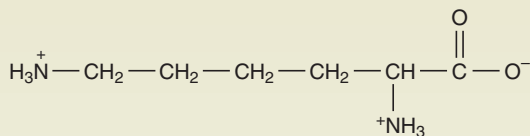
$$pI = \frac{2.19 + 4.25}{2} = 3.22$$

Los problemas 5.1 a 5.3 son ejemplos de titulación.

Cuando los aminoácidos se incorporan en polipéptidos, los grupos α -amino y α -carboxilo pierden sus cargas. En consecuencia, excepto los residuos de los grupos α -amino y α -carboxilo (los aminoácidos que se encuentran al principio y al final, respectivamente, de una cadena polipeptídica), todos los grupos ionizables de las proteínas son los grupos de las cadenas laterales de siete aminoácidos: histidina, lisina, arginina, aspartato, glutamato, cisteína y tirosina. Es importante resaltar que los valores de pK_a de estos grupos difieren de los correspondientes a aminoácidos libres. Los valores de pK_a de grupos R individuales son afectados por sus posiciones dentro de los microambientes proteínicos. Por ejemplo, cuando los grupos R de dos residuos de aspartato están en estrecha cercanía, el pK_a de uno de los grupos carboxilato se eleva. La importancia de este fenómeno se hará evidente cuando se expongan los mecanismos catalíticos de las enzimas (sección 6.4).

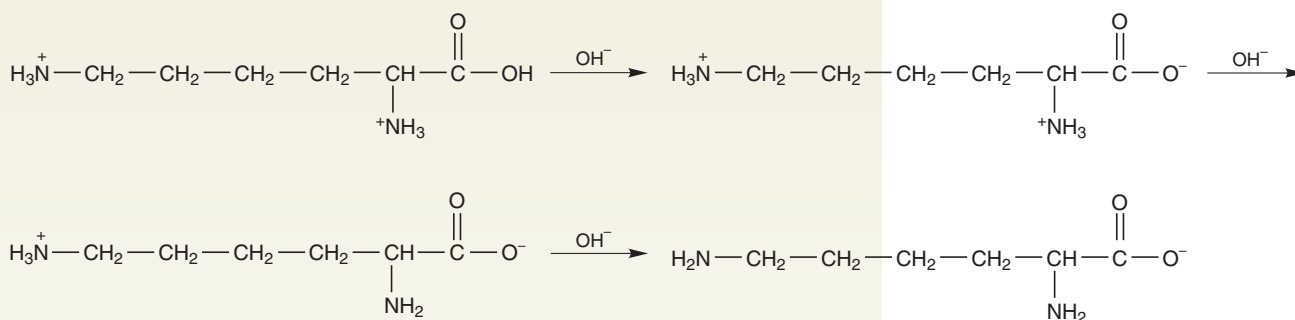
PROBLEMA 5.1

Considere el siguiente aminoácido y sus valores de pK_a :



$$pK_{a1} = 2.18, \quad pK_{a2} = 8.95, \quad pK_{aR} = 10.79$$

a. Dibuje la estructura del aminoácido al cambiar el pH de la disolución de muy ácido a muy básico.

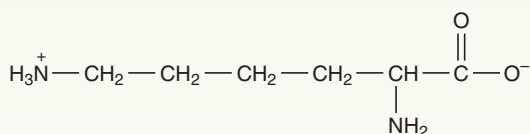
Solución (a)

Los hidrógenos ionizables se pierden en el orden de la acidez, ionizándose primero los más ácidos.

b. ¿Qué forma del aminoácido se observa en el punto isoelectrónico?

Solución (b)

La forma presente en el punto isoelectrónico es la eléctricamente neutra:



c. Calcule el punto isoelectrónico.

Solución (c)

El punto isoelectrónico es el promedio de los dos pK_a que encierran el zwitterión:

$$pI = \frac{pK_2 + pK_R}{2} = \frac{8.95 + 10.79}{2} = 9.87$$

CONCEPTOS CLAVE

- La titulación es útil para determinar el potencial de ionización relativo de grupos ácidos y de grupos básicos en un aminoácido o péptido.
- El pH en el que un aminoácido no posee carga neta es su punto isoelectrónico.

PROBLEMA 5.2

a. Represente la *curva* de titulación del aminoácido lisina.

Solución (a)

Aparecen mesetas a los pK_a y se centran alrededor de 0.5 equivalentes (Eq), 1.5 Eq y 2.5 Eq de base. Existe un aumento brusco a 1 Eq, a 2 Eq y a 3 Eq. El punto isoeléctrico está en el punto medio del aumento brusco entre el pK_{a1} y el pK_{aR} .

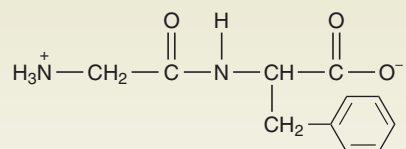
b. ¿En qué dirección se mueve el aminoácido cuando se coloca en un campo eléctrico a los valores de pH siguientes: 1, 3, 5, 7, 9, 12? *Opción 1*: no se mueve. *Opción 2*: hacia el *cátodo* (electrodo negativo). *Opción 3*: hacia el *ánodo* (electrodo positivo).

Solución (b)

En valores de pH menores del pI (en este caso, 9.87), el aminoácido tiene carga positiva y se desplaza al cátodo. Por lo tanto, el aminoácido de este problema se desplaza al cátodo a valores de pH de 1, 3, 5, 7 y 9. El aminoácido tendrá carga negativa en un pH de 12. En esta condición, el aminoácido se desplazará al ánodo. ■

PROBLEMA 5.3

Considere el siguiente dipéptido:



a. ¿Cuál es su punto isoeléctrico?

Solución (a)

El punto isoeléctrico es el promedio de los valores de pK_a del grupo amino de la glicina y el grupo carboxilo de la fenilalanina (obtenidos del cuadro 5.2).

$$pI = (9.60 + 1.83)/2 = 5.72$$

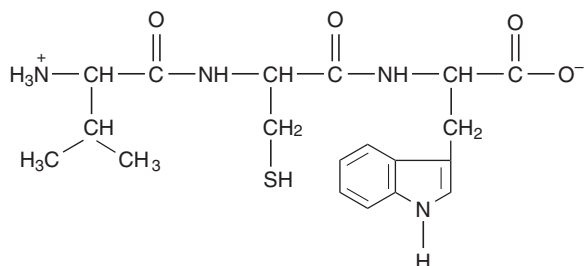
b. ¿En qué dirección se desplazará el dipéptido a pH de 1, 3, 5, 7, 9 y 12?

Solución (b)

En valores de pH inferiores al del pI , el dipéptido se moverá hacia el cátodo (o sea, valores de 1, 3 y 5). En un pH superior al pI , el dipéptido se desplazará al ánodo. Estos valores son 7, 9 y 12. ■

PREGUNTA 5.3

Calcule el punto isoeléctrico del siguiente tripéptido:



Asumir que los valores de pK_a indicados para los aminoácidos en el cuadro 5.2 son aplicables a este problema.

Reacciones de los aminoácidos

Los grupos funcionales de las moléculas orgánicas determinan las reacciones que pueden experimentar. Los aminoácidos con sus grupos carboxilo, grupos amino y varios grupos R pueden experimentar numerosas reacciones químicas. Sin embargo, la formación de los enlaces peptídico y de puente disulfuro son de especial interés debido a su efecto sobre la estructura proteínica. La formación de bases de Schiff es otra reacción importante.

FORMACIÓN DEL ENLACE PEPTÍDICO Los polipéptidos son polímeros lineales formados por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Los **enlaces peptídicos** (fig. 5.11) son enlaces amida que se forman cuando el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno α -amino de un aminoácido ataca al carbono α -carboxilo de otro en una reacción de sustitución de acilo nucleófila. En seguida se muestra una reacción general de sustitución de acilo:



Los aminoácidos unidos, en un polipéptido, se denominan *residuos de aminoácidos* dado que la formación del enlace peptídico es una reacción de deshidratación (p. ej., se elimina una molécula de agua).

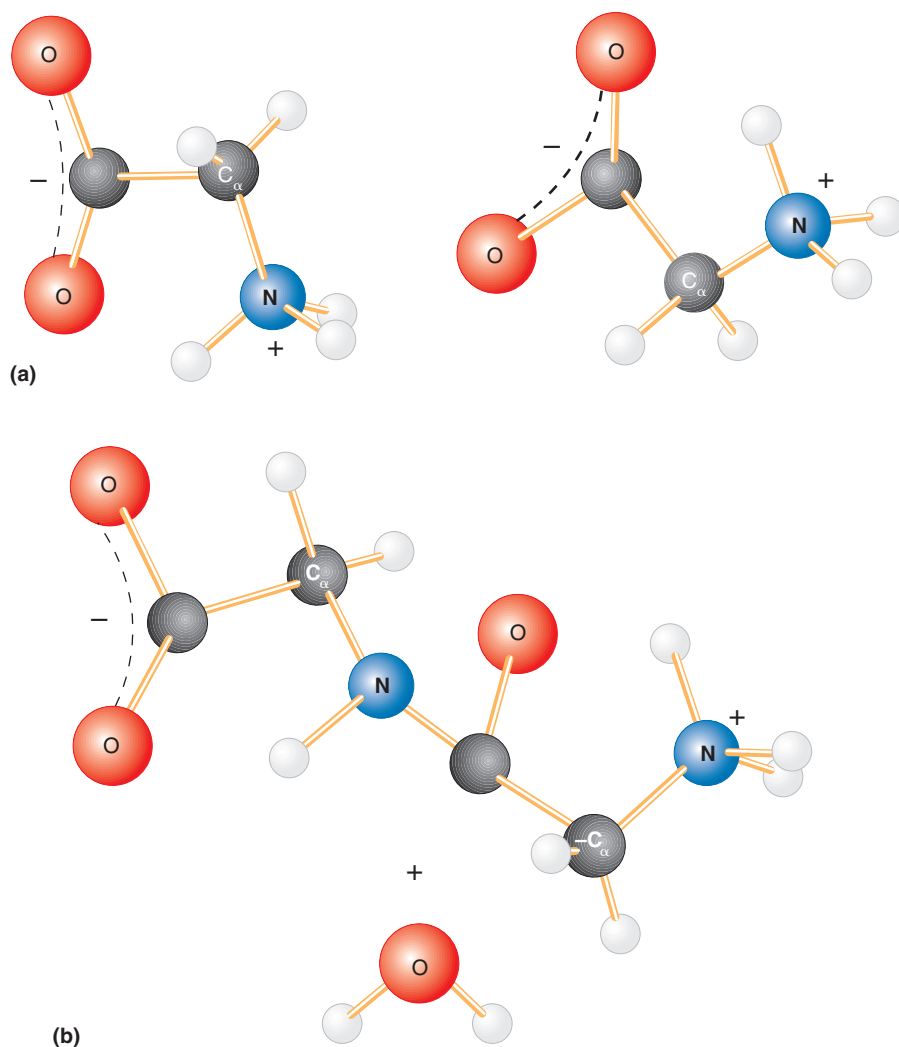
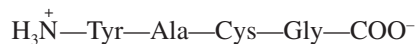


FIGURA 5.11
Formación de un dipéptido

(a) Se forma un enlace peptídico cuando el grupo α carboxilo de un aminoácido reacciona con el grupo amino de otro. (b) En la reacción se forma una molécula de agua.

Cuando dos aminoácidos se unen, el producto se llama dipéptido. Por ejemplo, la glicina y la serina pueden formar los dipéptidos glicilserina y serilglicina. Al añadirse los aminoácidos y alargarse la cadena, el prefijo refleja el número de residuos: un tripéptido contiene tres residuos de aminoácidos, un tetrapéptido cuatro, y así sucesivamente. Por convención, el residuo de aminoácido con el grupo amino libre se denomina residuo *N-terminal* y se escribe a la izquierda. El grupo carboxilo libre en el residuo *C-terminal* aparece a la derecha. Los péptidos se nombran utilizando su secuencia de aminoácidos, empezando por su residuo *N-terminal*. Por ejemplo,



es un tetrapéptido denominado tirosilalanilcisteinilglicina.

Los polipéptidos grandes tienen estructuras tridimensionales bien definidas. Esta estructura, que se denomina conformación nativa de la molécula, es una consecuencia directa de su *secuencia de aminoácidos* (el orden en el que éstos están unidos). Dado que todos los enlaces que conectan a los residuos de aminoácidos consisten en enlaces sencillos, puede esperarse que cada polipéptido experimente cambios de conformación constantes producidos por la rotación alrededor de los enlaces sencillos. Sin embargo, la mayoría de los polipéptidos se pliega de manera espontánea en una forma única biológicamente activa. A principios de la década de 1950, Linus Pauling (1901-1994, premio Nobel de Química en 1954) y sus colegas propusieron una explicación. Con estudios de difracción de rayos X, determinaron que el enlace peptídico (1.33 Å) es rígido y plano (fig. 5.12). Una vez que descubrió que los enlaces C—N que se unen cada dos aminoácidos son más cortos que otros tipos de enlaces C—N (1.45 Å), Pauling dedujo que los enlaces peptídicos tienen un carácter parcial de doble enlace.

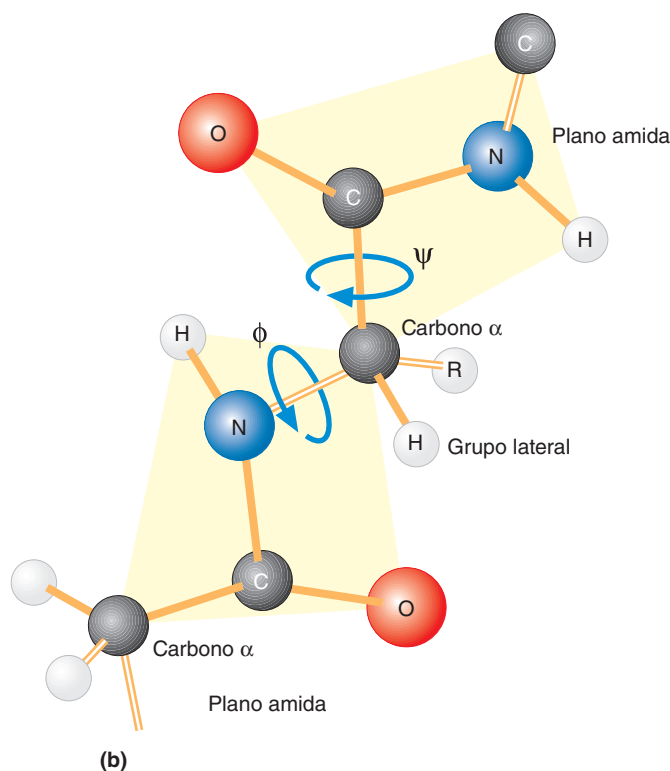
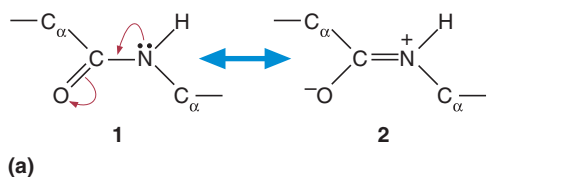


FIGURA 5.12

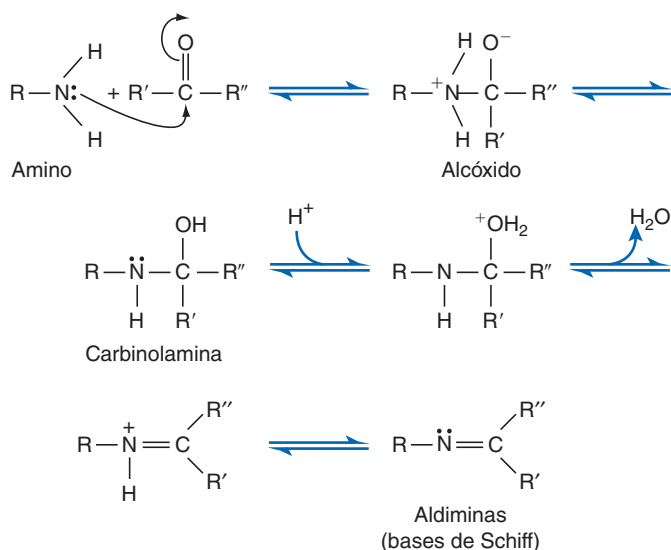
Enlace peptídico

(a) Formas de resonancia del enlace peptídico. (b) Dimensiones de un dipéptido. Los grados de libertad conformacionales de una cadena polipeptídica están limitados a giros alrededor de los enlaces $\text{C}\alpha\text{—C}$ y $\text{C}\alpha\text{—N}$, por ser rígidos los enlaces peptídicos. Los giros correspondientes se representan respectivamente como ψ y ϕ .

(Esto indica que los enlaces peptídicos son híbridos de resonancia.) Debido a la rigidez del enlace peptídico, por lo menos un tercio de los enlaces del esqueleto polipeptídico no puede girar con libertad. En consecuencia, existen límites en el número de posibilidades conformacionales.

OXIDACIÓN DE LA CISTEÍNA El grupo sulfhidrido de la cisteína es muy reactivo. La reacción más común de este grupo es una oxidación reversible que forma un disulfuro. La oxidación de dos moléculas de cisteína forma cistina, una molécula que contiene un enlace disulfuro (fig. 5.13). Cuando dos residuos de cisteína forman uno de estos enlaces, éste se denomina **punto de disulfuro**. Este enlace puede producirse en una cadena individual para formar un anillo o entre dos cadenas independientes para formar un puente intermolecular. Los puentes disulfuro ayudan a estabilizar muchos polipéptidos y proteínas.

FORMACIÓN DE BASES DE SCHIFF Moléculas como los aminoácidos que poseen grupos amino primarios pueden reaccionar de forma reversible con grupos carbonilo. Las moléculas de imina producidas por esta reacción a menudo reciben el nombre de **bases de Schiff**. En una reacción de adición nucleófila, un nitrógeno de un grupo amino ataca al carbono electrófilo de un grupo carbonilo para formar un producto alcóxico. La transferencia de un protón del grupo amino al oxígeno para formar una molécula de carbinolamina, seguida de la transferencia de otro protón de un catalizador ácido, convierte al oxígeno en un buen grupo saliente (OH_2^+). La eliminación subsiguiente de una molécula de agua, seguida de la pérdida de un protón del nitrógeno produce imina. Los ejemplos más importantes de formación de bases de Schiff en bioquímica se presentan en el metabolismo de los aminoácidos. Las bases de Schiff, denominadas **aldiminas**, que se forman por la reacción reversible de un grupo amino con un grupo aldehído, son *intermediarios* (especies formadas durante una reacción) en las reacciones de transaminación (pág. 466).



5.2 PÉPTIDOS

Aunque sus estructuras son menos complejas que las de las moléculas proteínicas más grandes, los péptidos poseen actividades biológicas significativas. Se consideran ahora la estructura y la función de varios ejemplos interesantes, que se presentan en el cuadro 5.3.

El tripéptido glutatión (γ -glutamil-L-cisteinilglicina) contiene un enlace γ -amida poco habitual. (Obsérvese que al enlace peptídico contribuye el grupo γ -carboxilo del residuo de ácido glutámico y no el grupo α -carboxilo.)

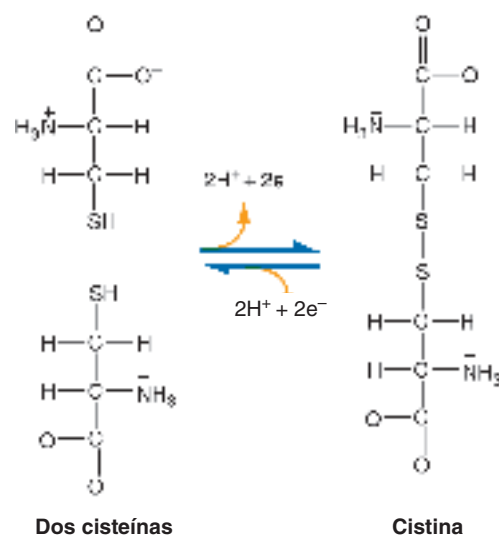


FIGURA 5.13

Oxidación de dos moléculas de cisteína para formar cistina

El enlace disulfuro en un polipéptido se denomina puente disulfuro.

CONCEPTOS CLAVE



- Los polipéptidos son polímeros formados por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. El orden de los aminoácidos en el polipéptido se denomina secuencia de aminoácidos.
- Los puentes disulfuro, formados por la oxidación de residuos de cisteína, son un elemento estructural importante en los polipéptidos y en las proteínas.
- Las bases de Schiff son iminas que se forman cuando grupos amino reaccionan de manera reversible con grupos carbonilo.

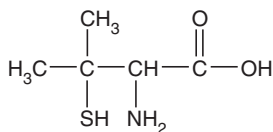


FIGURA 5.14

Estructura de la penicilamina



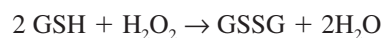
PREGUNTA 5.4

En los líquidos extracelulares, como la sangre (pH de 7.2 a 7.4) y la orina (pH 6.5), los grupos sulfhidrido de la cisteína (pK_a 8.1) están protonados y experimentan oxidación para formar cistina. En los péptidos y en las proteínas, el carácter nucleófilo de los grupos tiol protonados libres se aprovecha para estabilizar la estructura proteínica y en reacciones de transferencia de tiol, aunque los aminoácidos libres en los líquidos hísticos pueden ser problemáticos debido a la baja solubilidad de la cistina. En una enfermedad genética denominada *cistinuria*, el transporte defectuoso de la cistina a través de la membrana origina una eliminación excesiva de cistina en la orina. La cristalización del aminoácido produce la formación de cálculos (piedras) en los riñones, en los uréteres o en la vejiga urinaria. Los cálculos pueden producir dolor, infecciones y hematuria. La concentración de cistina en el riñón se reduce aumentando de forma masiva la ingestión de líquidos y la administración de D-penicilamina. Se cree que la penicilamina (fig. 5.14) es eficaz debido a la formación del disulfuro de penicilamina-cisteína, que es sustancialmente más soluble que la cistina. ¿Cuál es la estructura del disulfuro de penicilamina-cisteína?

CUADRO 5.3 Péptidos seleccionados de importancia biológica

Nombre	Secuencia de aminoácidos
Glutatión	
Oxitocina	
Vasopresina	
Factor natriurético auricular	

El glutatión (GSH) se encuentra en casi todos los organismos y participa en la síntesis de proteínas y de DNA, en el metabolismo de fármacos y de toxinas ambientales, en el transporte de aminoácidos y en otros procesos biológicos importantes. Un grupo de las funciones del glutatión explota su efectividad como agente reductor. El glutatión protege a las células de los efectos destructores de la oxidación al reaccionar con sustancias como los peróxidos ($\text{R}-\text{O}-\text{O}-\text{R}$), productos derivados del metabolismo del O_2 . Por ejemplo, en los eritrocitos, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) oxida el hierro de la hemoglobina a su forma férrica (Fe^{3+}). La metahemoglobina, el producto de esta reacción, es incapaz de unirse al O_2 . El glutatión evita la formación de metahemoglobina al reducir el H_2O_2 en una reacción catalizada por la enzima glutatión peroxidasa. En el producto oxidado GSSG, se unen dos tripéptidos por medio de un enlace disulfuro:



Debido a la elevada proporción GSH:GSSG que se presenta de forma habitual en las células, el glutatión es un antioxidante intracelular importante. Se utiliza la abreviatura GSH porque el componente reductor de la molécula es el grupo —SH del residuo de cisteína.

Los péptidos son una clase de moléculas señalizadoras que utilizan los organismos multicelulares para regular sus complejas actividades. La interrelación dinámica entre los procesos opuestos, denominada *homeostasis*, mantiene un ambiente interno estable. En la actualidad se conocen moléculas peptídicas con funciones antagónicas que afectan la regulación de numerosos procesos (p. ej., la regulación de la presión sanguínea). A continuación se describen las funciones de algunos péptidos en cada uno de estos procesos.

La presión sanguínea, la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos, es influida por varios factores, como el volumen y la viscosidad sanguínea. Dos péptidos que afectan al volumen sanguíneo son la vasopresina y el factor natriurético auricular. La vasopresina, que también se denomina hormona antidiurética (ADH), contiene nueve residuos de aminoácidos. Se sintetiza en el hipotálamo, una pequeña estructura del cerebro que regula una gran variedad de funciones, entre las que se encuentran el equilibrio hídrico, el apetito, la temperatura corporal y el sueño. En respuesta a una baja presión arterial (hipotensión) o a una alta concentración sanguínea de Na^+ (hipernatremia), los osmorreceptores del hipotálamo inducen la secreción de vasopresina. Esta hormona estimula la reabsorción de agua en los riñones iniciando un mecanismo de transducción de señales que inserta acuaporinas (conductos de agua) en la membrana de los túbulos renales. La presión sanguínea aumenta conforme el agua fluye en favor de su gradiente de concentración a través de las células de los túbulos y de nuevo a la sangre. El factor natriurético auricular (ANF, *auricular natriuretic factor*), un péptido producido por células especializadas en el corazón, como respuesta al estiramiento, y en el sistema nervioso, estimula la producción de orina diluida, un efecto opuesto al de la vasopresina. El ANF ejerce su efecto en parte mediante el incremento en la excreción de Na^+ , lo que aumenta la excreción de agua, y por inhibición de la secreción renal de renina. (La renina es una enzima que cataliza la formación de angiotensina, una hormona que induce vasoconstricción.)

La estructura de la vasopresina es notablemente similar a la de otro péptido producido en el hipotálamo llamado oxitocina, la molécula señal que estimula la secreción de leche por las glándulas mamarias durante la lactancia. La oxitocina que se produce en el útero estimula la contracción del músculo uterino durante el parto. Dado que la ADH y la oxitocina tienen estructuras semejantes, no es sorprendente que las funciones de las dos moléculas se solapen. La oxitocina tiene una actividad antidiurética ligera y la vasopresina tiene cierta actividad del tipo de la oxitocina.



Vasopresina y oxitocina

PREGUNTA 5.5

Escríbase la estructura completa de la oxitocina. ¿Cuál sería la carga neta de esta molécula a un pH 7.3 (el pH fisiológico promedio), a un pH 4 y a un pH 9? Indique los átomos de la oxitocina que potencialmente forman enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua.

PREGUNTA 5.6

Los elementos estructurales de la vasopresina que le permiten unirse a sus receptores son el anillo hexapéptido rígido y los residuos de aminoácidos que se encuentran en las posiciones 3 (Phe) y 8 (Arg). La cadena lateral aromática de la fenilalanina (que encaja en un sitio de unión hidrófobo del receptor) y la gran cadena lateral con carga positiva de la arginina son elementos estructurales de especial importancia. Compare las estructuras de la vasopresina y de la oxitocina y explique por qué sus funciones se superponen. Sugiera lo que ocurriría con las propiedades de unión de la vasopresina si la arginina que se encuentra en la posición 8 se sustituye por lisina.

CONCEPTO CLAVE



Aunque pequeños en comparación con otras moléculas proteínicas, los péptidos tienen actividad biológica significativa. Participan en diversos procesos de transducción de señales.

5.3 PROTEÍNAS

De todas las moléculas que se encuentran en los seres vivos, las proteínas son las que tienen las funciones más diversas, como lo sugiere la siguiente relación:

1. **Catálisis.** Las *enzimas* son proteínas que dirigen y aceleran miles de reacciones bioquímicas en procesos como la digestión, la captura de energía y la biosíntesis. Estas moléculas tienen propiedades notables. Por ejemplo, pueden aumentar la velocidad de reacción de 10^6 a 10^{12} veces. Pueden realizar esta proeza en condiciones de pH y temperatura moderadas, dado que pueden inducir o estabilizar las formas tensas de los intermediarios de reacción. Entre los ejemplos se encuentran la ribulosa difosfato carboxilasa, una enzima importante en la fotosíntesis, y la nitrógenasa, un complejo proteínico que es responsable de la fijación del nitrógeno.
2. **Estructura.** Las proteínas estructurales suelen tener propiedades muy especializadas. Por ejemplo, el colágeno (el componente principal de los tejidos conjuntivos) y la fibroína (la proteína de la seda) poseen una fuerza mecánica significativa. La elastina, una proteína semejante a la goma que se encuentra en las fibras elásticas, está presente en varios tejidos del organismo (p. ej., en los vasos sanguíneos y en la piel) que para actuar de forma adecuada deben ser elásticos.
3. **Movimiento.** Las proteínas participan en todos los movimientos celulares. Por ejemplo, la actina, la tubulina y otras proteínas forman el citoesqueleto. Las proteínas del citoesqueleto son activas en la división celular, en la endocitosis, en la exocitosis y en el desplazamiento ameboide de los leucocitos.
4. **Defensa.** Una extensa variedad de proteínas son protectoras. En los vertebrados, por ejemplo, la queratina, una proteína que se encuentra en las células de la piel, ayuda a proteger al organismo contra los daños mecánicos y químicos. Las proteínas implicadas en la coagulación hemática, el fibrinógeno y la trombina, impiden la pérdida de sangre cuando los vasos sanguíneos se lesionan. Los linfocitos producen las inmunoglobulinas (o anticuerpos) cuando organismos extraños, como las bacterias, invaden a un organismo. La unión de los anticuerpos a un organismo invasor es el primer paso para su destrucción.
5. **Regulación.** La unión de una molécula hormonal o de un factor de crecimiento a los receptores en sus células diana modifica la función celular. Entre los ejemplos de hormonas peptídicas se encuentran la insulina y el glucagón: ambos regulan la concentración sanguínea de glucosa. La hormona del crecimiento estimula el desarrollo y la división celulares. Los factores de crecimiento son polipéptidos que controlan la división y la diferenciación de las células animales. Algunos ejemplos son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).
6. **Transporte.** Muchas proteínas actúan como transportadoras de moléculas o de iones a través de las membranas o entre las células. Entre los ejemplos de proteínas transportadoras de membrana están la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa y el transportador de glucosa. Otras proteínas transportadoras son la hemoglobina, que lleva O_2 a los tejidos desde los pulmones, y las lipoproteínas LDL y HDL, que transportan los lípidos insolubles por el torrente sanguíneo. La transferrina y la ceruloplasmina son proteínas séricas que transportan, hierro y cobre.
7. **Almacenamiento.** Determinadas proteínas actúan como reserva de nutrientes esenciales. Por ejemplo, durante el desarrollo la ovoalbúmina de los huevos de las aves y la caseína de la leche de mamíferos son fuentes abundantes de nitrógeno orgánico. Las proteínas vegetales, como la zeína, tienen una función semejante en la germinación de las semillas.
8. **Respuesta al estrés.** La capacidad de los organismos para sobrevivir a diversos tipos de estrés abiótico está mediada por determinadas proteínas. Entre los ejemplos se encuentran el citocromo P_{450} , un grupo diverso de enzimas que se encuentran en los animales y en las plantas que de forma habitual transforman a un gran número de contaminantes orgánicos tóxicos en derivados menos tóxicos, y la metalotioneína, una proteína intracelular con abundante cisteína que virtualmente se encuentra en todas las células de los mamíferos y que se une y

secuestra metales tóxicos como el cadmio, el mercurio y la plata. Las temperaturas muy elevadas y otros tipos de estrés dan lugar a la síntesis de una clase de proteínas denominadas **proteínas de choque térmico** (hsps) que promueven el plegamiento correcto de las proteínas dañadas.

Si esas proteínas se dañan de forma grave, las hsps estimulan su degradación. (Determinadas hsps actúan en el proceso normal de plegamiento proteínico.) Las células están protegidas de la radiación por enzimas reparadoras de DNA. En años recientes, ciertas investigaciones han revelado que numerosas proteínas tienen múltiples funciones, en ocasiones no relacionadas entre sí. Alguna vez consideradas un fenómeno raro, las **proteínas multifuncionales** constituyen una clase diversa de moléculas. Es un ejemplo notable la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD). Como su nombre indica, la GAPD es una enzima que cataliza la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato, un intermediario en el catabolismo de la glucosa. Ahora se sabe que la proteína GAPD interviene en procesos tan diversos como la duplicación y la reparación del DNA, la endocitosis y los eventos de la fusión de membranas.

Las proteínas también se categorizan con base en semejanzas en las secuencias de aminoácidos y en su forma tridimensional global. Las **familias de proteínas** están formadas por moléculas relacionadas por su similitud en la secuencia de aminoácidos. Evidentemente, tales proteínas comparten un ancestro común. Dos familias de proteínas clásicas son la de las hemoglobinas (proteínas de transporte de oxígeno en la sangre) y la de las inmunoglobulinas, anticuerpos producidos por el sistema inmunitario en respuesta a antígenos (sustancias extrañas). Algunas veces las proteínas con relación más distante se clasifican en **superfamilias**. Por ejemplo, la superfamilia de las globinas incluye proteínas que contienen al grupo hemo, las cuales participan en la unión y/o en el transporte de oxígeno. Además de las hemoglobinas y las mioglobinas (proteínas de unión a oxígeno en células musculares), la superfamilia de las globinas incluye a la neuroglobina y a la citoglobina (proteínas de unión al oxígeno en el encéfalo y en otros tejidos, respectivamente) y las leghemoglobinas (proteínas secuestradoras de oxígeno en los nódulos radiculares de las leguminosas).

Dada su diversidad, las proteínas suelen clasificarse de otras dos maneras: por su forma y por su composición. Las proteínas se clasifican en dos grupos principales según su morfología. Como su nombre sugiere, las **proteínas fibrosas** son moléculas largas con forma de varilla que son insolubles en agua y físicamente resistentes. Las proteínas fibrosas, como las queratinas de la piel, del pelo y de las uñas, tienen funciones estructurales y protectoras. Las **proteínas globulares** son moléculas esféricas compactas y en general hidrosolubles. Generalmente, las proteínas globulares tienen funciones dinámicas. Por ejemplo, casi todas las enzimas tienen estructuras globulares. Otros ejemplos son las inmunoglobulinas y las proteínas de transporte hemoglobina y albúmina (un transportador de ácidos grasos en la sangre).

Según su composición, las proteínas se clasifican en simples o conjugadas. Las proteínas simples, como la albúmina sérica y la queratina, contienen sólo aminoácidos. Por el contrario, cada **proteína conjugada** consta de una proteína simple combinada con un componente no proteico, que se denomina **grupo protésico**. (Una proteína sin su grupo protésico se denomina **apoproteína**. Una molécula proteínica combinada con su grupo protésico se denomina **holoproteína**.) Los grupos protésicos desempeñan una tarea importante, a veces crucial, en el funcionamiento de las proteínas. Las proteínas conjugadas se clasifican según la naturaleza de su grupo protésico. Por ejemplo, las **glucoproteínas** contienen carbohidratos, las **lipoproteínas** contienen moléculas de lípidos y las **metaloproteínas** portan iones metálicos. De manera semejante, las **fosfoproteínas** poseen grupos fosfato y las **hemoproteínas** poseen grupos hemo.

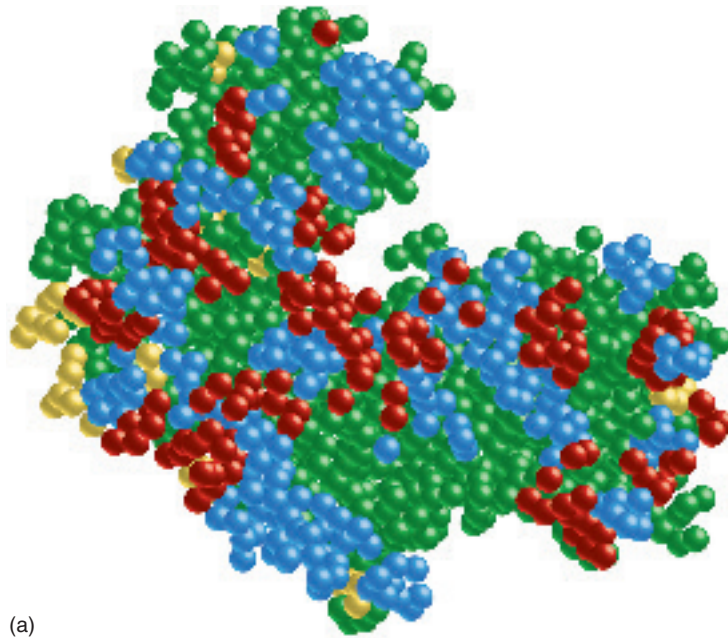
Estructura de las proteínas

Las proteínas son moléculas extraordinariamente complejas. Los modelos completos que ilustran incluso las más pequeñas de las cadenas polipeptídicas son casi imposibles de comprender. Las imágenes más simples que resaltan las características específicas de una molécula resultan útiles. En la figura 5.15 se muestran dos métodos para presentar la información estructural de las proteínas. Más adelante se

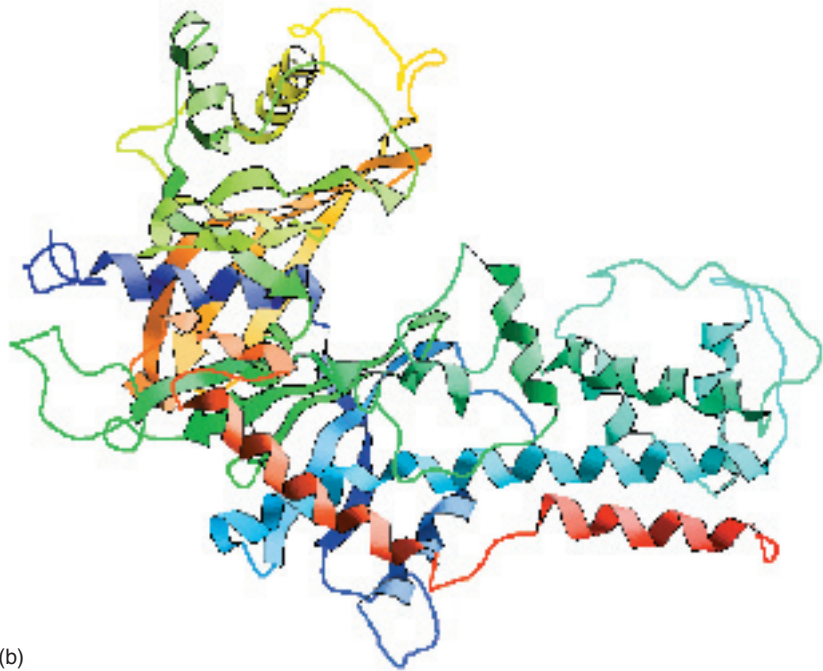
FIGURA 5.15

Enzima adenilato cinasa

(a) Modelo espacial que ilustra el volumen ocupado por los componentes moleculares y la forma global.
 (b) En el modelo de cintas los segmentos plegados β están representados por flechas. Las hélices α aparecen como cintas espirales.



(a)



(b)

ilustra otra representación estructural, que se denomina modelo de barras y esferas (figs. 5.37 y 5.39).

Los bioquímicos han diferenciado varios niveles en la organización estructural de las proteínas. La **estructura primaria**, la secuencia de aminoácidos, es especificada por la información genética.

Al plegarse la cadena polipeptídica se forman determinadas disposiciones localizadas de aminoácidos adyacentes (no necesariamente contiguos) que constituyen la **estructura secundaria**. La forma tridimensional global que asume un polipéptido se denomina **estructura terciaria**. Se dice que las proteínas que constan de dos o más cadenas polipeptídicas (o subunidades) tienen **estructura cuaternaria**.

ESTRUCTURA PRIMARIA Cada polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos específica. Las interacciones entre los residuos de aminoácidos determinan la estructura tridimensional de la proteína, su función y sus relaciones con otras proteínas. Los polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos semejantes y se han originado a partir de un mismo gen ancestral, se dice que son **homólogos**. Se han utilizado comparaciones de secuencias de polipéptidos homólogos para detectar las relaciones genéticas entre distintas especies. Por ejemplo, en el estudio de la evolución de las especies, se han utilizado con mucha frecuencia las homologías de secuencia de la proteína redox mitocondrial citocromo c. Las comparaciones de la secuencia del citocromo c, una molécula esencial para la producción de energía, de numerosas especies, han revelado una gran conservación de su secuencia. Se presume que los residuos de aminoácidos que son idénticos en las proteínas homólogas, que se denominan *invariables*, son esenciales para la función de una proteína. (En el citocromo c los residuos invariables interactúan con el hemo, un grupo protésico, o con determinadas proteínas que participan en la generación de energía.)

ESTRUCTURA PRIMARIA, EVOLUCIÓN Y ENFERMEDADES MOLECULARES Como resultado de procesos evolutivos, con el tiempo las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos cambian debido a alteraciones aleatorias y espontáneas de las secuencias de DNA, las cuales se denominan mutaciones. Una cantidad significativa de cambios en la secuencia primaria no afecta la función de un polipéptido. Se dice que algunas de estas sustituciones son *conservativas*, puesto que se sustituye un aminoácido con una cadena lateral con características químicas semejantes. Por ejemplo, en determinadas posiciones de la secuencia la leucina y la isoleucina, las cuales contienen cadenas laterales hidrófobas, pueden sustituirse una por la otra sin que se afecte la función. Algunas posiciones de la secuencia son significativamente menos estrictas. Estos residuos, a los que se les denomina *variables*, al parecer tienen funciones inespecíficas en la función del polipéptido.

Se han hecho sustituciones en lugares conservados y variables para trazar las relaciones evolutivas. Estos estudios suponen que cuanto mayor es el tiempo desde que dos especies se han separado, mayor es el número de diferencias en la estructura primaria de un determinado polipéptido. Por ejemplo, se cree que el ser humano y el chimpancé se separaron hace relativamente poco tiempo (quizá hace sólo cuatro millones de años). Esta suposición, que se fundamenta principalmente en evidencias fósiles y anatómicas, la respaldan los datos de la secuencia primaria del citocromo c que indican que la proteína es idéntica en ambas especies. Se cree que los canguros, las ballenas y las ovejas, cuyas moléculas de citocromo c se diferencian sólo en 10 residuos de la proteína humana, evolucionaron a partir de un antecesor común que vivió hace más de 50 millones de años. Resulta interesante el hecho de que, muy a menudo, la estructura tridimensional global no se modifica a pesar de numerosos cambios en la secuencia de aminoácidos. Las proteínas codificadas por genes que divergieron hace millones de años suelen presentar una forma muy similar.

Sin embargo, las mutaciones también pueden ser perjudiciales. Los efectos de tales cambios al azar en la secuencia génica van de moderados a graves. Los organismos individuales con sustituciones no conservativas de aminoácidos en los residuos invariables del citocromo c no son viables. Las mutaciones pueden tener un profundo efecto sin ser letales de inmediato. La drepanocitosis provocada por una hemoglobina mutante, es ejemplo de un grupo de enfermedades a las que Linus Pauling denominó **enfermedades moleculares**, fue el primero que demostró utilizando la electroforesis que los pacientes con drepanocitosis tienen una hemoglobina mutante. La hemoglobina del ser humano adulto (HbA) está formada por dos cadenas α idénticas y dos cadenas β iguales. La drepanocitosis es consecuencia de la sustitución de un solo aminoácido en la cadena β de la HbA. El análisis de las moléculas de hemoglobina de los pacientes con drepanocitosis revela que la única diferencia entre la HbA y la hemoglobina drepanocítica (HbS) se encuentra en el residuo del aminoácido 6 de la cadena β (fig. 5.16). Debido a la sustitución de una valina hidrófoba por un ácido glutámico con carga negativa, las moléculas de HbS se agregan para formar estructuras rígidas en forma de varilla en el estado desoxigenado (fig. 5.17).

CONCEPTOS CLAVE



- La estructura primaria de un polipéptido es su secuencia de aminoácidos. Los aminoácidos están conectados por enlaces peptídicos.
- Los residuos de aminoácidos que son esenciales para la función de una molécula se denominan invariables.
- Las proteínas con secuencias de aminoácidos y funciones semejantes y con un origen común se denominan homólogas.



Enfermedades moleculares

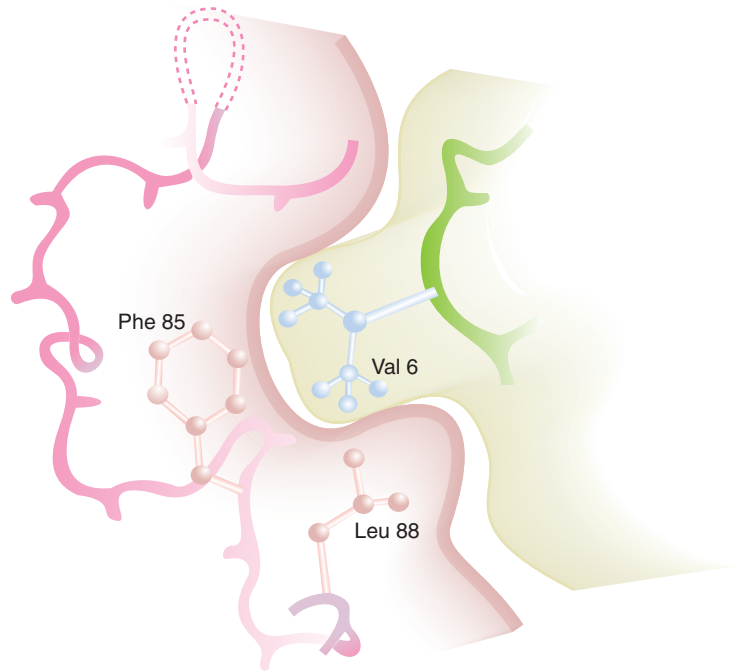
FIGURA 5.16**Segmentos de la cadena β en la HbA y en la HbS**

Las personas que poseen el gen de la hemoglobina drepanocítica producen cadenas β con valina en lugar de ácido glutámico en el residuo 6.

Hb A	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys
Hb S	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys
	1	2	3	4	5	6	7	8

FIGURA 5.17**Hemoglobina drepanocítica**

Las moléculas de HbS se agregan en filamentos con forma de varilla porque la cadena lateral hidrófoba de la valina, el aminoácido sustituto en la cadena β , interactúa con un sitio hidrofóbico en una segunda molécula de hemoglobina.



Los eritrocitos del paciente adquieren forma de hoz y son susceptibles a la hemólisis, lo que produce una anemia grave. La capacidad de unión al oxígeno de estos eritrocitos está reducida. La obstrucción intermitente de los capilares por las células con forma de hoz contribuye con la hipoxia de los tejidos. La drepanocitosis se caracteriza por dolor extremo, el consiguiente daño orgánico y la muerte prematura.

Hasta hace poco tiempo, debido a la naturaleza debilitante de la drepanocitosis, las personas afectadas no solían sobrevivir más allá de la infancia. Por lo tanto podría predecirse que la mutación perjudicial que produce esta enfermedad sería eliminada rápidamente de las poblaciones humanas. Sin embargo, el gen de la drepanocitosis no es tan poco frecuente como se esperaría. La drepanocitosis se produce sólo en las personas que han heredado dos copias del gen drepanocítico. Estas personas, llamadas *homocigotas*, heredan una copia del gen defectuoso de cada progenitor. Se dice que cada uno de los padres tiene el *rasgo drepanocítico*, y se denominan *heterocigotos* porque tienen un gen HbA normal y un gen HbS defectuoso. Estas personas llevan vidas normales a pesar de que un 40% de su hemoglobina es HbS. La incidencia del rasgo drepanocítico es muy elevada en algunas regiones de África. En estas regiones el paludismo, producido por el parásito *Plasmodium* del mosquito *Anopheles*, es un problema de salud grave. Las personas que portan el rasgo drepanocítico son menos vulnerables al paludismo debido a que sus eritrocitos ofrecen un ambiente menos favorable para el crecimiento del parásito que las células normales. Debido a que los portadores del rasgo drepanocítico sobreviven al paludismo con mayor probabilidad que las personas normales, la incidencia del gen drepanocítico ha permanecido elevada. (En algunas zonas, hasta el 40% de la población nativa tiene el rasgo drepanocítico.)

PREGUNTA 5.7

Una enfermedad genética denominada *deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* se hereda de una forma semejante a la de la drepanocitosis. La enzima defectuosa no puede proporcionar a los eritrocitos cantidades suficientes de la molécula antioxidante dinucleótido fosfato de adenina y nicotinamida NADPH (cap. 8). El NADPH protege de la oxidación a las membranas celulares y a otras estructuras celulares. Describa en términos generales el patrón de herencia de esta enfermedad molecular. ¿Cuál podría ser la causa de que el fármaco antipalúdico primaquina, que estimula la formación de peróxidos, produzca casos devastadores de anemia hemolítica en los portadores del gen defectuoso? ¿Es sorprendente que esta anomalía genética se encuentre a menudo en poblaciones africanas y mediterráneas?

ESTRUCTURA SECUNDARIA La estructura secundaria de los polipéptidos consta de varios patrones repetitivos. Los tipos de estructura secundaria que se observan con mayor frecuencia son la hélice α y la lámina plegada β . Estas dos últimas estructuras están estabilizadas por enlaces por puente de hidrógeno entre los grupos carbonilo y N—H del esqueleto polipeptídico. Como los enlaces peptídicos son rígidos, los carbonos α son puntos de giro (pivote) para la cadena polipeptídica. Varias propiedades de los grupos R (p. ej., tamaño y carga, si la hay) unidos al carbono α influyen en los ángulos ϕ y ψ . Ciertos aminoácidos fomentan o inhiben patrones específicos de estructura secundaria. Muchas proteínas fibrosas están formadas casi por completo por patrones de estructura secundaria.

La *hélice α* es una estructura rígida en forma de varilla que se origina cuando una cadena polipeptídica se enrolla en una conformación helicoidal dextrógira (fig. 5.18). Se forman enlaces por puente de hidrógeno entre el grupo N—H de cada aminoácido y el grupo carbonilo del aminoácido que se encuentra cuatro residuos más adelante. Existen 3.6 residuos de aminoácidos por cada vuelta de la hélice, y la distancia entre los puntos correspondientes de cada vuelta es 0.54 nm. Los grupos R de los aminoácidos se extienden hacia afuera de la hélice. Debido a varias restricciones estructurales (p. ej., la rigidez de los enlaces peptídicos y los límites permitidos de los valores de los ángulos ϕ y ψ), determinados aminoácidos no estimulan la formación de la hélice α . Por ejemplo, el grupo R de la glicina (un átomo de hidrógeno) es tan pequeño que la cadena polipeptídica puede ser demasiado flexible. Por otro lado, la prolina tiene un anillo rígido que impide que gire el enlace N—C $_{\alpha}$. Además, la prolina no tiene grupo N—H disponible para formar los enlaces por puente de hidrógeno dentro de la cadena, los cuales son cruciales en la estructura de la hélice α . Las secuencias de aminoácidos con grandes cantidades de aminoácidos cargados (p. ej., el glutamato y el aspartato) y grupos R voluminosos (p. ej., el triptófano) son también incompatibles con las estructuras de la hélice α .

Las *láminas plegadas β* se forman cuando se alinean dos o más segmentos de la cadena polipeptídica uno al lado del otro (fig. 5.19). Cada segmento individual se denomina cadena β . En lugar de estar enrollada, cada cadena β está extendida por completo. Las láminas plegadas β son estabilizadas por enlaces por puente de hidrógeno que se forman entre los grupos N—H y carbonilo del esqueleto polipeptídico de cadenas adyacentes. Las láminas plegadas β son paralelas o antiparalelas. En las estructuras de láminas plegadas β *paralelas*, los enlaces por puente de hidrógeno de las cadenas polipeptídicas están dispuestos en la misma dirección; en las cadenas antiparalelas dichos enlaces se encuentran en direcciones opuestas. En ocasiones se observan láminas β paralelas y antiparalelas mezcladas.

Muchas proteínas globulares contienen combinaciones de las estructuras secundarias hélice α y lámina plegada β (fig. 5.20). Estos patrones se denominan **estructuras supersecundarias** o **motivos estructurales**. En la *unidad $\beta\alpha\beta$* , dos láminas plegadas β paralelas están conectadas mediante un segmento de hélice α . La estructura de las unidades $\beta\alpha\beta$ es estabilizada por interacciones hidrófobas entre cadenas laterales apolares que se proyectan desde las superficies de interacción de las cadenas β y de la hélice α . Los cambios súbitos en la dirección de un polipéptido implican elementos estructurales llamados bucles o asas. El *giro β* , un tipo de asa encontrado a menudo, es

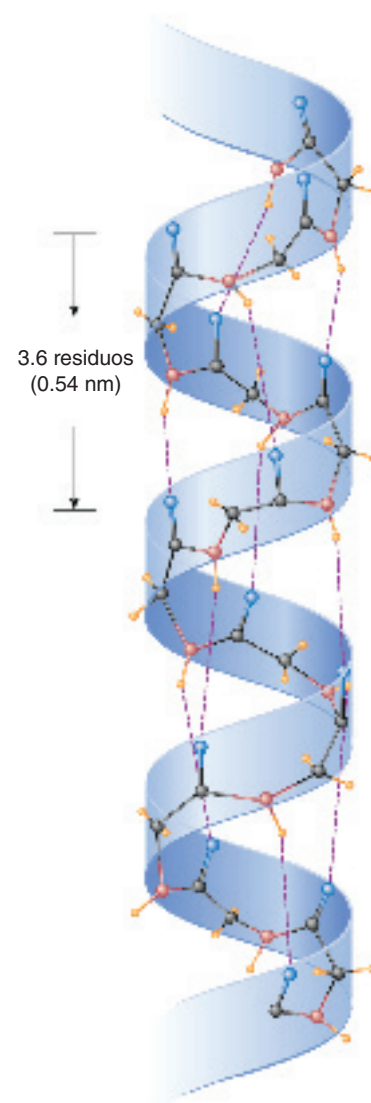


FIGURA 5.18
Hélice α

Se forman enlaces de hidrógeno entre grupos carbonilo y N—H a lo largo del eje mayor de la hélice α . Nótese que hay 3.6 residuos por vuelta de la hélice, que tiene un paso de 0.54 nm.

FIGURA 5.19

Lámina plegada β

(a) Dos formas de lámina plegada β : antiparalela y paralela. Los enlaces de hidrógeno están representados por líneas punteadas. (b) Una proyección más detallada de la lámina plegada β antiparalela.

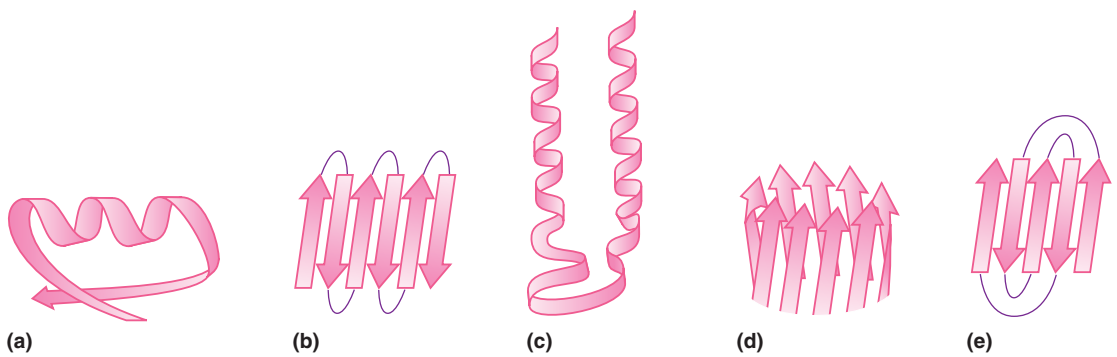
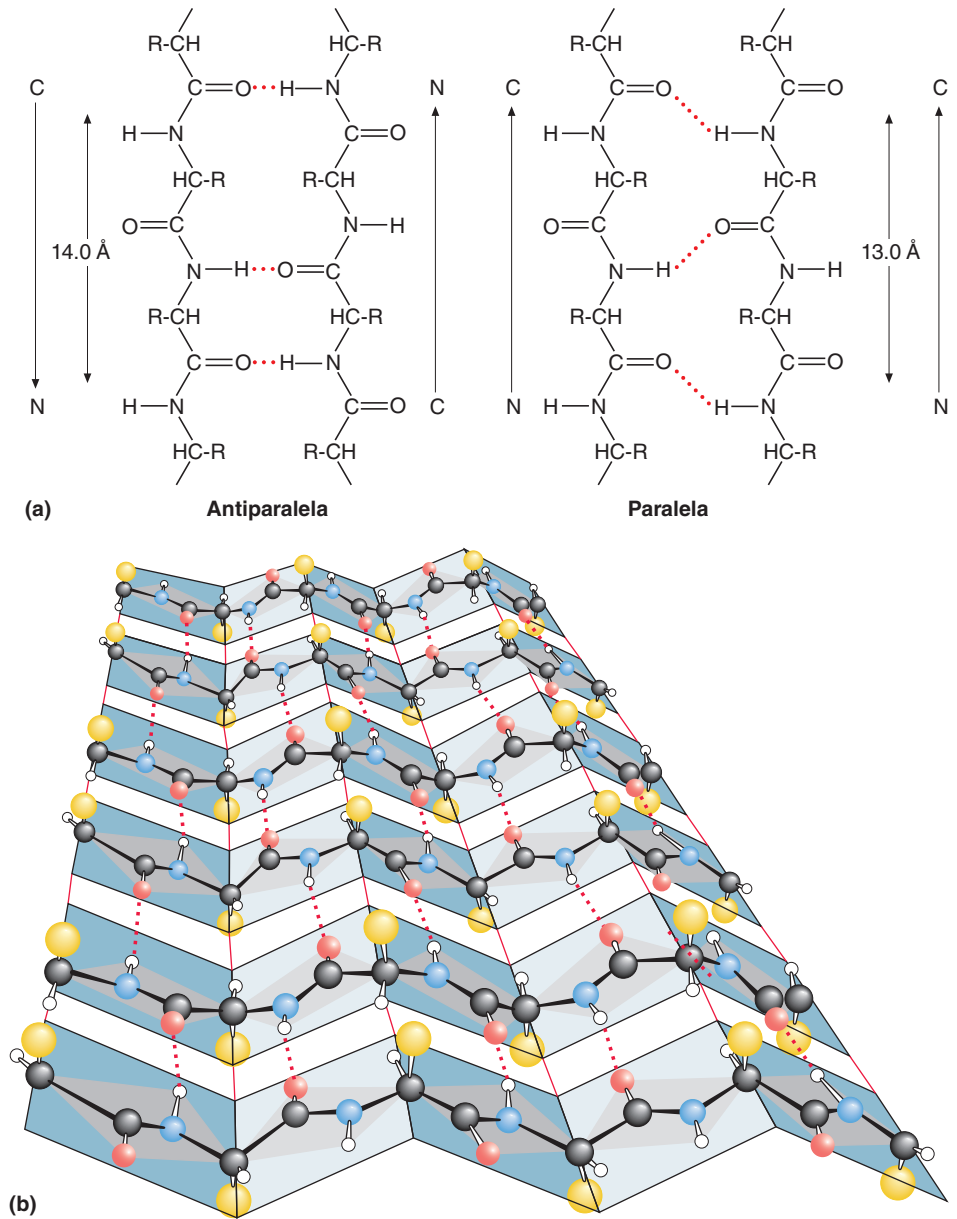


FIGURA 5.20

Estructuras supersecundarias seleccionadas

(a) Unidades $\beta\alpha\beta$, (b) meandro β , (c) unidad $\alpha\alpha$, (d) barril β y (e) llave griega. Nótese que las cadenas β se indican con flechas. Las puntas de flecha señalan hacia el extremo C.

un giro de 180° formado por cuatro residuos. El oxígeno carbonilo del primer residuo del bucle forma un puente de hidrógeno con el hidrógeno amida del cuarto residuo. Es frecuente hallar residuos de glicina y de prolina en los giros β . La ausencia de un grupo lateral orgánico en la glicina permite que una prolina contigua asuma una orientación *cis* (en el mismo lado del plano del péptido), y puede formarse un giro cerrado en una cadena polipeptídica. La prolina es un residuo que impide la formación de la hélice, debido a que altera la dirección de la cadena polipeptídica. El *giro β* es común en proteínas con abundantes segmentos de hélice α .

En el patrón *meandro β* están conectadas dos láminas β antiparalelas mediante aminoácidos polares y glicinas para realizar un cambio más abrupto de la dirección de la cadena polipeptídica denominado reverso o *giro de horquilla*. En las *unidades $\alpha\alpha$* (o hélice-lazo-hélice), dos regiones de hélice α sucesivas separadas por un lazo no helicoidal se alinean de una forma determinada debido a la compatibilidad de las cadenas laterales. Se forman numerosas disposiciones de barriles β cuando varias configuraciones de lámina β se repliegan sobre sí mismas. Cuando una lámina β antiparalela se dobla sobre sí misma en un patrón que se asemeja a un diseño de alfarería griega, el motivo estructural se denomina *llave griega*.

ESTRUCTURA TERCIARIA Aunque las proteínas globulares suelen contener cantidades significativas de elementos estructurales secundarios, otros factores contribuyen con su estructura. El término *estructura terciaria* señala las conformaciones tridimensionales únicas que asumen las proteínas globulares cuando se pliegan en sus estructuras nativas (biológicamente activas) y se insertan los grupos protésicos, si es el caso. El **plegamiento proteínico**, un proceso en el que una molécula desorganizada *naciente* (recién sintetizada) adquiere una estructura muy organizada, se produce como consecuencia de las interacciones que ocurren entre las cadenas laterales de su estructura primaria. La estructura terciaria tiene varias características importantes:

1. Muchos polipéptidos se pliegan de tal forma que los residuos de aminoácidos distantes en la estructura primaria quedan cerca.
2. Debido al eficaz empaquetamiento al plegarse la cadena polipeptídica, las proteínas globulares son compactas. Durante este proceso, la mayoría de las moléculas de agua quedan excluidas del interior de la proteína, permitiendo las interacciones entre los grupos polares y apolares.
3. Las proteínas globulares grandes (es decir, aquellas con más de 200 residuos de aminoácidos) suelen contener varias unidades compactas denominadas dominios. Los *dominios* (fig. 5.21) son segmentos independientes en términos estructurales que poseen funciones específicas (p. ej., la unión de un ion o de una molécula pequeña). La estructura tridimensional central de un dominio se denomina **pliegue**. Dos ejemplos bien conocidos de pliegues son el pliegue Rossmann de unión a nucleótidos y el pliegue de las globinas. Los dominios se clasifican con base en la estructura de su motivo central. Algunos ejemplos son α , β , α/β y $\alpha + \beta$. Los dominios α están formados exclusivamente por hélices α , y los dominios β constan de cadenas β antiparalelas. Los dominios α/β contienen diversas combinaciones de una hélice α alternada con cadenas β (motivos $\beta\alpha\beta$). Los dominios $\alpha + \beta$ son principalmente láminas β desde las cuales se proyectan una o más hélices α . La mayoría de las proteínas contienen dos o más dominios.
4. Varias proteínas procariotas, llamadas **proteínas modulares** o de **mosaico**, contienen copias duplicadas o imperfectas, de uno o más dominios, que se unen en serie. La fibronectina (fig. 5.22) contiene tres dominios repetitivos: F1, F2 y F3, que se encuentran en diversas proteínas de la matriz extracelular (ECM); contienen sitios de unión para otras moléculas de ECM como el colágeno y el sulfato de heparán, así como receptores de superficie celular. Los módulos de dominio son codificados por secuencias genéticas creadas por duplicaciones génicas (copias extra de algunos genes que surgen debido a errores en la duplicación del DNA). Los seres vivos utilizan tales secuencias para formar nuevas proteínas. Por ejemplo, el dominio estructural de las inmunoglobulinas se encuentra no sólo en los anticuerpos, sino también en diversas proteínas de la superficie celular.

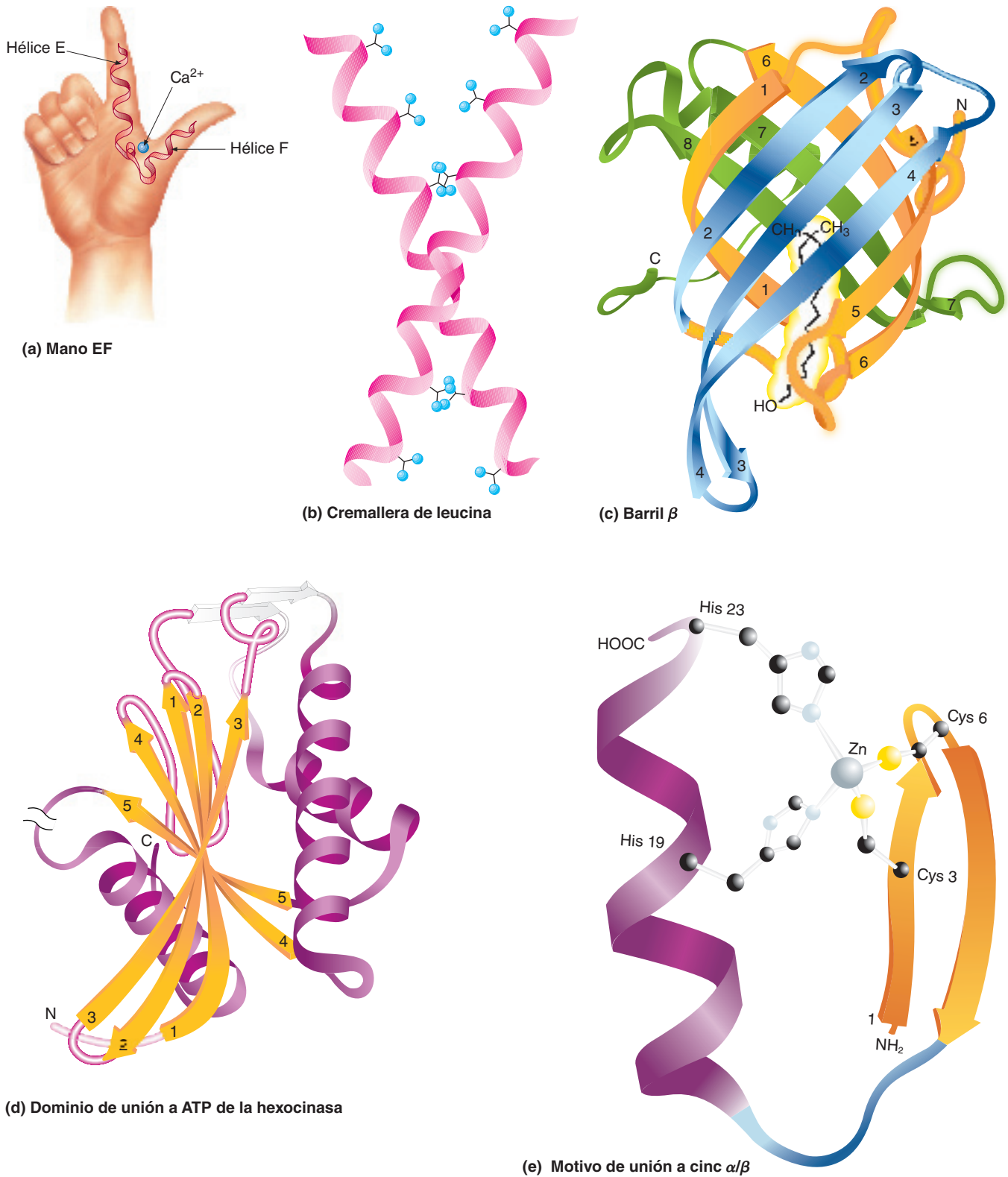
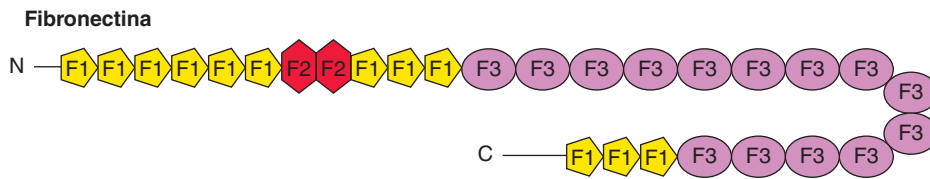


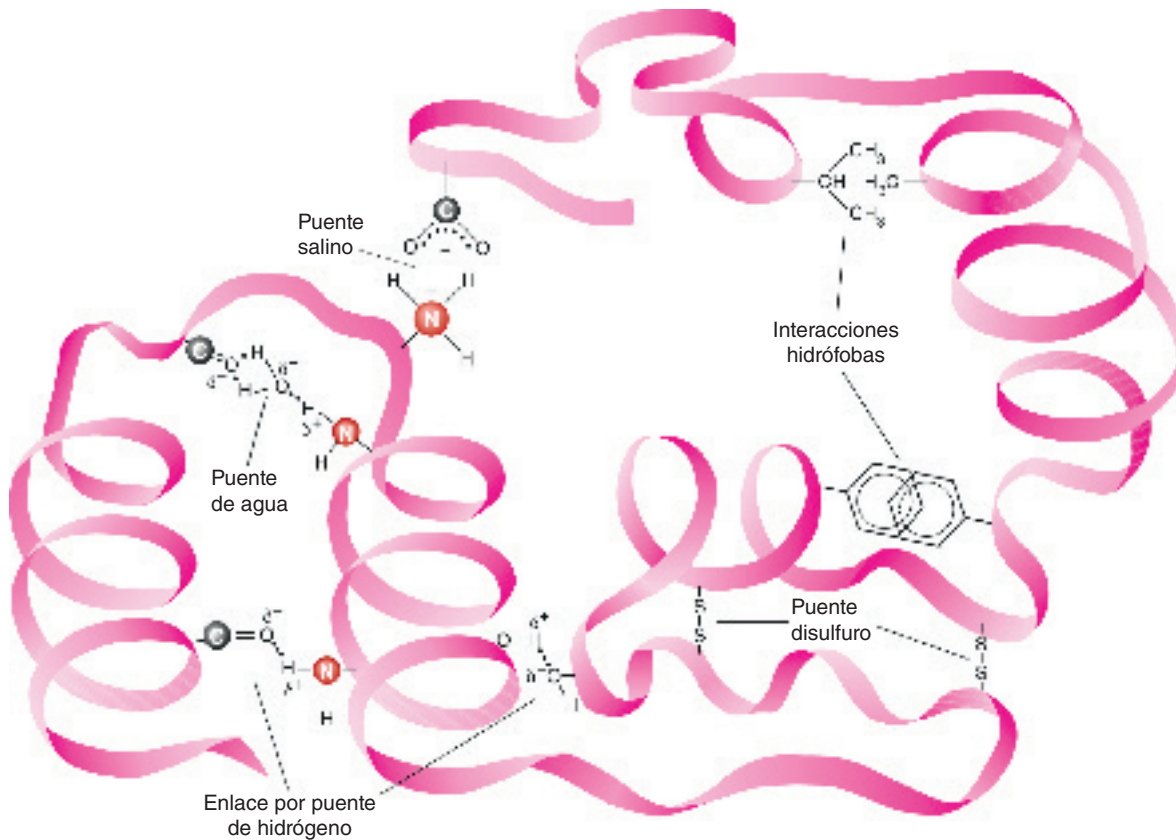
FIGURA 5.21

Dominios selectos que se encuentran en numerosas proteínas

(a) La mano EF, una configuración de hélice-lazo-hélice que se une específicamente a Ca^{2+} , y (b) la cremallera de leucina, un dominio de unión a DNA, son dos ejemplos de dominios α . (c) Proteína humana de unión a retinol, un tipo de dominio barril β (el retinol, una molécula pigmento visual, se muestra en amarillo). (d) Dominio de unión a ATP de la hexocinasa, un tipo de dominio α/β . (e) Motivo de unión a cinc α/β , característica central de numerosos dominios de unión a DNA.

**FIGURA 5.22****Estructura de la fibronectina**

La fibronectina es una proteína mosaico compuesta de múltiples copias de los módulos F1, F2 y F3.

**FIGURA 5.23****Interacciones que mantiene la estructura terciaria**

La estructura terciaria se estabiliza por las interacciones siguientes (fig. 5.23):

1. **Interacciones hidrófobas.** Al plegarse un polipéptido, los grupos R hidrófobos se acercan debido a que son excluidos del agua. Luego, las moléculas de agua muy ordenadas en cubiertas de solvatación se liberan del interior, aumentando el desorden (entropía) de las moléculas de agua. La variación de entropía favorable es una fuerza impulsora fundamental en el plegamiento proteínico. Es importante resaltar que unas pocas moléculas de agua permanecen en el centro de las proteínas plegadas, donde cada una forma hasta cuatro enlaces por puente de hidrógeno con el esqueleto del polipéptido. La estabilización aportada por las pequeñas moléculas de agua “estructural” puede liberar al polipéptido de sus interacciones internas. Se piensa que el aumento resultante de la estabilidad de la cadena polipeptídica tiene un cometido crítico en la unión de moléculas llamadas **ligandos** a sitios específicos. La unión a ligandos es una función importante de las proteínas.
2. **Interacciones electrostáticas.** La interacción electrostática más fuerte en las proteínas se produce entre los grupos iónicos de carga opuesta. Denominados **puentes salinos**, estos enlaces no covalentes son significativos sólo en las regiones de la proteína donde está excluida el agua, debido a la energía que se requiere para eliminar las moléculas de H₂O de los grupos iónicos cerca de la superficie.

Se ha observado que los puentes salinos contribuyen con las interacciones entre las subunidades adyacentes en las proteínas complejas. Lo mismo ocurre con las interacciones electrostáticas más débiles (ion-dipolo, dipolo-dipolo y de van der Waals). Éstas son significativas en el interior de la proteína plegada y entre las subunidades o en las interacciones proteína-ligando. (En las proteínas que constan de varias cadenas polipeptídicas cada polipéptido se denomina **subunidad**.) Los sitios de unión del ligando son huecos de las proteínas en los que el agua está excluida.

3. **Enlaces por puente de hidrógeno.** Se forma un número significativo de enlaces por puente de hidrógeno en el interior de una proteína y sobre su superficie. Además de formar enlaces por puente de hidrógeno entre sí, las cadenas laterales polares de los aminoácidos pueden interactuar con el agua o con el esqueleto polipeptídico. De nuevo, la presencia de agua impide la formación de enlaces por puente de hidrógeno con otras especies.
4. **Enlaces covalentes.** Las uniones covalentes se crean por reacciones químicas que alteran la estructura del polipéptido durante su síntesis o después. (En la Sección 19.2 se describen ejemplos de estas reacciones, que se denominan modificaciones postraduccionales.) Los enlaces covalentes más destacados en la estructura terciaria son los puentes disulfuro, que se encuentran en muchas proteínas extracelulares. En los ambientes extracelulares estos enlaces fuertes protegen, en parte, a la estructura proteínica de los cambios adversos de pH o de concentración salina. Las proteínas intracelulares no contienen enlaces disulfuro debido a las elevadas concentraciones citoplásmicas de agentes reductores.
5. **Hidratación.** Como se describió con anterioridad, el agua estructurada es una importante estabilizadora de la estructura proteínica. La capa de hidratación dinámica que se forma alrededor de una proteína (fig. 5.24) también contribuye con la flexibilidad requerida para la actividad biológica.

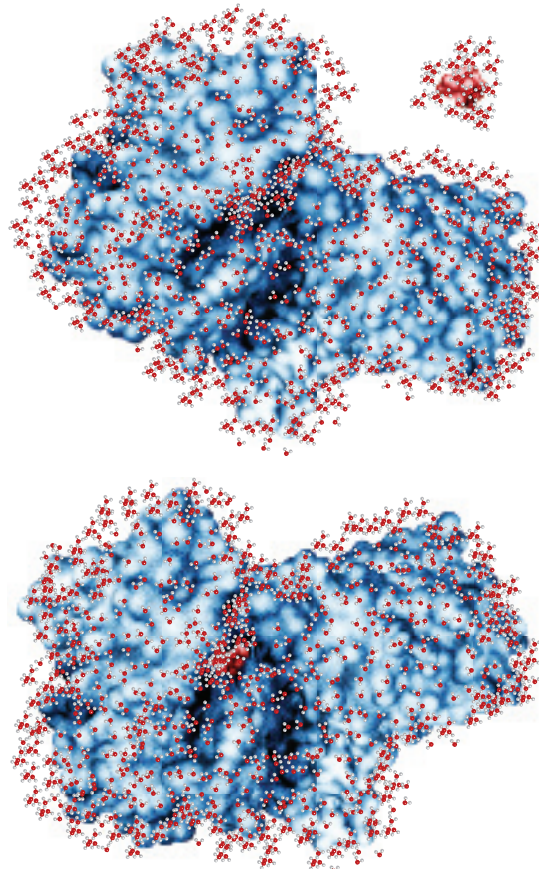


FIGURA 5.24

Hidratación de una proteína

Tres capas de moléculas de agua estructurada rodean un modelo espacial de la enzima hexocinasa, antes y después de unirse al azúcar glucosa. La hexocinasa es una enzima que cataliza el ataque nucleófilo del grupo hidroxilo en el carbono 6 de la glucosa sobre el fósforo del fosfato terminal del ATP. Cuando la molécula de glucosa hidratada entra al sitio de unión en una hendidura de la enzima, se desprende de sus moléculas de agua y desplaza las que ocupan el sitio de unión. El proceso de exclusión de agua promueve el cambio de conformación que acerca entre sí los dominios para crear el sitio catalítico. La exclusión de agua de este sitio catalítico también impide la hidrólisis de ATP no productiva.

Sin embargo, no se ha determinado por completo cuál es la naturaleza precisa de las fuerzas que impulsan el plegamiento de las proteínas (que se describe en las págs. 142 a 143). Aunque está claro que el plegamiento proteínico es un proceso favorable en términos termodinámicos, con una variación de energía libre global negativa. Según la ecuación de la energía libre:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

una variación de energía libre negativa en un proceso es el resultado de un equilibrio entre las variaciones de entalpía y entropía favorables y desfavorables. Al plegarse un polipéptido, los valores de ΔH favorables (negativos) son en parte el resultado del secuestro de las cadenas laterales hidrófobas en el interior de la molécula y de la optimización de otras interacciones no covalentes. Se oponen a estos factores la disminución desfavorable de la entropía que tiene lugar al plegarse el polipéptido desorganizado en su estado nativo muy ordenado. El cambio de entropía del agua que rodea la proteína es positivo, en virtud de la menor organización del agua al pasar del estado desplegado al plegado de la proteína. Para la mayoría de las moléculas polipeptídicas la variación de energía libre neta entre los estados plegado y desplegado es relativamente modesta (la energía equivalente a numerosos enlaces por puente de hidrógeno). El equilibrio precario entre las fuerzas favorables y desfavorables permite a las proteínas la flexibilidad que requieren para su función biológica.

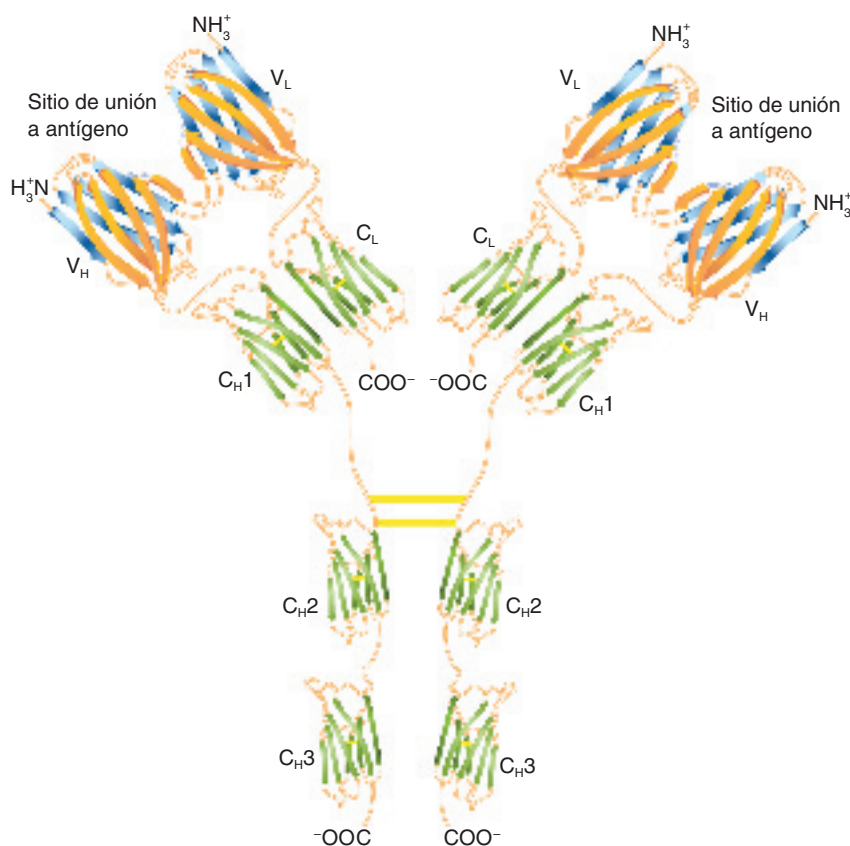


FIGURA 5.25

Estructura de la inmunoglobulina G

La IgG es un anticuerpo compuesto por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) que juntas constituyen una molécula en forma de Y. Cada una de las cadenas pesadas y ligeras contiene dominios en forma de barril β constantes (C) y variables (V) (el clásico pliegue de las inmunoglobulinas). Las cadenas se mantienen unidas por puentes disulfuro (líneas amarillas) y por interacciones no covalentes. Los dominios variables de las cadenas H y L forman el sitio que se une a los antígenos (moléculas ajenas). Muchas proteínas antigénicas se unen a la superficie externa de estos sitios. Nótese que los puentes disulfuro también son una característica estructural dentro de cada dominio constante.

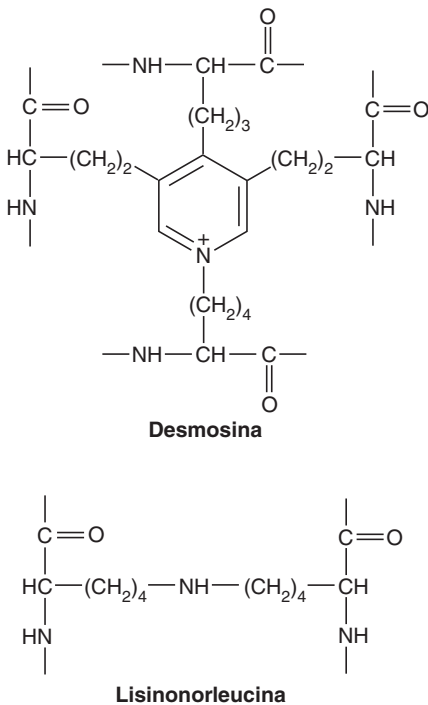


FIGURA 5.26
Enlaces de desmosina y de
lisinorleucina

ESTRUCTURA CUATERNARIA Muchas proteínas, en particular las que tienen pesos moleculares elevados, están formadas por varias cadenas polipeptídicas. Como se ha mencionado, a cada componente polipeptídico se le denomina subunidad. Las subunidades en un complejo proteínico pueden ser idénticas o bastante diferentes. Las proteínas con múltiples subunidades en las que algunas o todas son idénticas se denominan **oligómeros**. Los oligómeros están formados por **protómeros**, que pueden estar formados por una o por varias subunidades. Un gran número de proteínas oligoméricas contienen dos o cuatro subunidades protoméricas, denominadas dímeros y tetrameros, respectivamente. Parece haber varias razones para que existan las proteínas con múltiples subunidades:

1. La síntesis de subunidades aisladas es más eficaz que aumentar sustancialmente la longitud de una única cadena polipeptídica.
2. En los complejos supramoleculares, como las fibras de colágeno, la sustitución de componentes más pequeños desgastados o dañados puede realizarse de manera más eficaz.
3. Las interacciones complejas de varias subunidades sirven para regular la función biológica de una proteína.

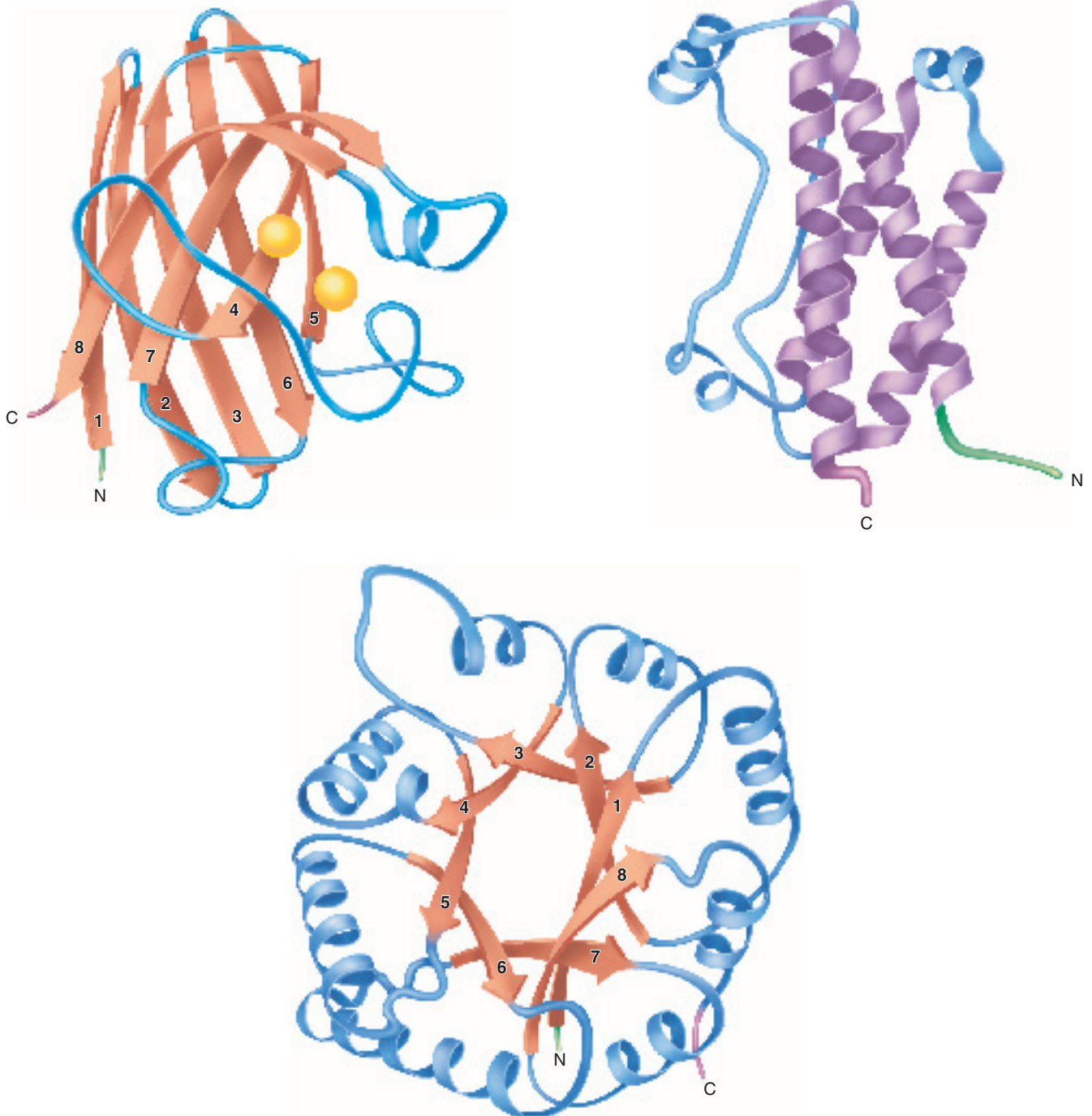
Las subunidades polipeptídicas se ensamblan y se mantienen unidas por interacciones no covalentes, como las interacciones hidrófobas y electrostáticas, los enlaces por puente de hidrógeno, y por entrecruzamientos covalentes. Como en el plegamiento proteínico, el efecto hidrófobo es claramente el más importante debido a que las estructuras de las superficies de interconexión complementarias entre las subunidades son semejantes a las observadas en el interior de los dominios de las proteínas globulares. Aunque son menos numerosos, los entrecruzamientos covalentes estabilizan de forma significativa determinadas proteínas con múltiples subunidades. Entre los ejemplos más destacados se encuentran los puentes disulfuro de las inmunoglobulinas (fig. 5.25) y los enlaces de desmosina y de lisinorleucina en determinadas proteínas del tejido conjuntivo. Los entrecruzamientos de *desmosina* (fig. 5.26) conectan mediante enlaces covalentes cuatro cadenas polipeptídicas en la proteína elastina del tejido conjuntivo, semejante a la goma. Se forman como consecuencia de diversas reacciones que implican la oxidación y la condensación de las cadenas laterales de lisina. Un proceso semejante provoca la formación de *lisinorleucina*, una estructura entrecruzada que se encuentra en la elastina y en el colágeno.

Con mucha frecuencia las interacciones entre las subunidades están afectadas por la unión de los ligandos. En el **alosterismo**, el control de la función proteínica mediante la unión de ligandos, la unión de un ligando a un lugar específico en una proteína desencadena un cambio conformacional que altera su afinidad por otros ligandos. Los cambios conformacionales inducidos por ligandos en dichas proteínas se denominan **transiciones alostéricas**, y los ligandos que las desencadenan **efectores o moduladores**. Los efectos alostéricos pueden ser positivos o negativos, dependiendo de si la unión del efector aumenta o disminuye la afinidad de la proteína por otros ligandos. En las páginas 151 a 153 se describe uno de los ejemplos mejor comprendidos de los efectos alostéricos, la unión reversible del O₂ y de otros ligandos a la hemoglobina. (Debido a que las enzimas alostéricas desempeñan un papel clave en el control de los procesos metabólicos, el alosterismo se discute más adelante en las Secciones 6.3 y 6.5.)

PROTEÍNAS NO ESTRUCTURADAS En el modo tradicional de percibir las proteínas, la función de un polipéptido es determinada por su estructura tridimensional específica y relativamente estable. Sin embargo, como resultado de las nuevas metodologías genómicas y de las nuevas aplicaciones de diversas formas de espectroscopia, en los últimos años se ha hecho evidente que muchas proteínas no están estructuradas en parte o en su totalidad. Las proteínas no estructuradas se conocen como **IUP (proteínas intrínsecamente no estructuradas)**. Si el desorden de la estructura es total, se usa el término **proteínas originalmente desplegadas**. La mayoría de las IUP son eucarióticas. Resulta sorprendente que más del 30% de las proteínas de las eucariotas estén parcial o totalmente desordenadas, mientras que sólo alrededor del 2 y del 4%

PREGUNTA 5.8

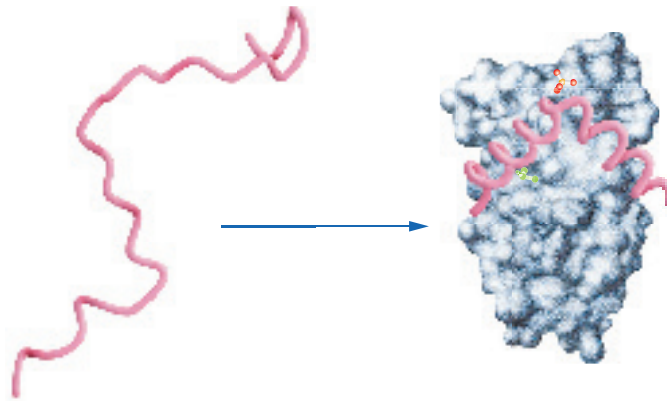
Revise las siguientes ilustraciones de proteínas globulares. Identifique ejemplos de estructuras secundaria y supersecundaria.

**PREGUNTA 5.9**

Describe las interacciones no covalentes que pueden producirse entre los grupos de las cadenas laterales siguientes, en los polipéptidos plegados: (a) serina y glutamato; (b) arginina y aspartato; (c) treonina y serina; (d) glutamina y aspartato; (e) fenilalanina y triptófano.

FIGURA 5.27**Unión proteínica desordenada**

El dominio KID fosforilado (pKID), intrínsecamente desordenado (izquierda), de la proteína reguladora de la transcripción CREB busca el dominio KIX de las proteínas coactivadoras de la transcripción CBP (derecha) y se une a él. Cuando pKID se une a KIX, se pliega y forma un par de hélices.

**CONCEPTOS CLAVE**

- Los bioquímicos diferencian cuatro niveles de organización estructural en las proteínas.
- En la estructura primaria, los residuos de aminoácidos están conectados mediante enlaces peptídicos.
- La estructura secundaria de los polipéptidos está estabilizada por enlaces por puente de hidrógeno. Los ejemplos destacados de estructura secundaria son las hélices α y las láminas plegadas β .
- La estructura terciaria es la conformación tridimensional única que asume una proteína debido a las interacciones que ocurren entre las cadenas laterales de los aminoácidos. Varios tipos de interacciones estabilizan la estructura terciaria: las interacciones hidrófobas y electrostáticas, los enlaces por puente de hidrógeno y determinados enlaces covalentes.
- Las proteínas que constan de varias subunidades polipeptídicas separadas exhiben una estructura cuaternaria.
- Las subunidades se mantienen unidas por enlaces no covalentes y covalentes. Ciertas proteínas están desestructuradas de forma parcial o total.

de las proteínas de las archaea y de las bacterias, respectivamente, pueden describirse como no estructuradas. El plegamiento de las IUP en conformaciones tridimensionales estables es impedido por secuencias sesgadas de aminoácidos que contienen altos porcentajes de residuos polares y con carga (p. ej., Ser, Gln, Lys y Glu) y bajas cantidades de residuos hidrófobos (p. ej., Leu, Val, Phe y Trp).

Las IUP tienen diversas de funciones. Muchas intervienen en la regulación de procesos tales como la transducción de señales, la transcripción, la traducción y la proliferación celular. Segmentos desordenados muy extendidos y maleables permiten a la molécula “buscar” compañeros de unión. Un ejemplo representativo es la proteína de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina cíclico (CREB), una proteína reguladora de la transcripción que se considera más adelante (cap. 18) la cual se une al CRE, un tipo de secuencia de DNA llamada *elemento de respuesta del monofosfato de adenosina cíclico*. Cuando el pKID (*kinase inducible domain*, dominio inducible por cinasa) de la CREB es fosforilado por una cinasa (una enzima que fija grupos fosfato a cadenas laterales de aminoácidos específicos), pierde su estructura. El dominio pKID no estructurado es entonces capaz de buscar un dominio de la proteína de unión a CREB (CBP) llamado KIX (dominio de unión a KID) y unirse a él (fig. 5.27). Como sucede a menudo con las IUP, el dominio pKID desordenado pasa a una conformación más ordenada cuando se une al dominio KIX de la CBP. Como resultado de la unión CREB-CBP, la CREB forma un dímero que modifica la expresión de determinados genes cuando se une a su elemento de respuesta.

PÉRDIDA DE LA ESTRUCTURA PROTEÍNICA Considerando las pequeñas diferencias de energía libre de las proteínas plegadas y desplegadas, no es sorprendente que la estructura proteínica sea muy sensible a los factores del entorno. Muchos agentes físicos y químicos pueden perturbar la conformación nativa de una proteína. El proceso de desorganización de la estructura, que puede o no implicar desplegamiento, se denomina **desnaturalización**. (Ésta en general no incluye la rotura de los enlaces peptídicos.) Dependiendo del grado de desnaturalización, la molécula puede perder de forma parcial o total su actividad biológica. La desnaturalización con frecuencia da lugar a cambios observables de las propiedades físicas de las proteínas. Por ejemplo, la albúmina de huevo (la clara) soluble y transparente se hace insoluble y opaca tras calentarla. Como muchas desnaturalizaciones, cocinar huevos es un proceso irreversible.

El ejemplo siguiente de desnaturalización reversible lo comprobó en la década de 1950 Christian Anfinsen, quien compartió el premio Nobel de Química en 1972. La ribonucleasa pancreática bovina (una enzima digestiva presente en el ganado que degrada el RNA) se desnaturaliza cuando se trata con β -mercaptoetanol y urea 8 M (fig. 5.28). Durante este proceso, la ribonucleasa, formada por un solo polipéptido con cuatro puentes disulfuro, se despliega por completo y pierde toda su actividad biológica. La eliminación cuidadosa de los agentes desnaturalizantes por medio de diálisis produce el repliegue correcto del polipéptido y se vuelven a formar los enlaces disulfuro. El hecho de que el experimento de Anfinsen condujera al restablecimiento total de la actividad catalítica de la enzima proporcionó conocimientos importantes sobre las funciones de diferentes fuerzas y de la estructura primaria en

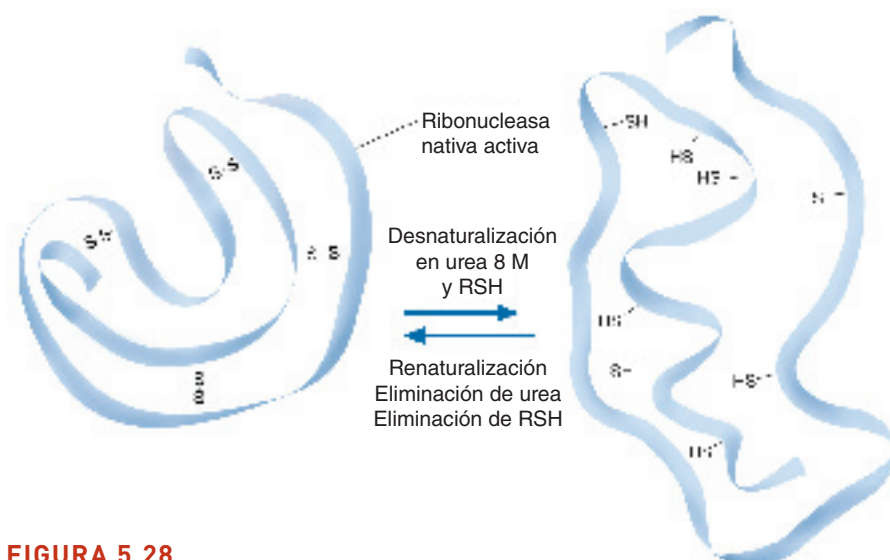


FIGURA 5.28

Experimento de Anfinsen

La ribonucleasa desnaturalizada por medio de urea 8 M y de un mercaptano (RSH; un reactivo que reduce los disulfuros a grupos sulfhidrilo) puede renaturalizarse eliminando la urea y el RSH y el ambiente oxidante que reduce los disulfuros.

el plegamiento de proteínas. Sin embargo, la mayoría de las proteínas que se tratan de forma similar no se renaturalizan.

Entre las condiciones desnaturalizantes se incluyen las siguientes:

1. **Ácidos y bases fuertes.** Los cambios de pH alteran el estado de protonación de algunos grupos laterales de la proteína, lo cual altera los patrones de los enlaces por puente de hidrógeno y de los puentes salinos. Al acercarse la proteína a su punto isoeléctrico, ésta se hace insoluble y precipita en la solución.
2. **Solventes orgánicos.** Los solventes orgánicos hidrosolubles, como el etanol, interfieren con las interacciones hidrófobas, debido a que interactúan con los grupos R apolares y forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua y con los grupos polares de las proteínas. Algunos solventes apolares también interrumpen las interacciones hidrófobas.
3. **Detergentes.** Los detergentes interrumpen las interacciones hidrófobas, haciendo que las proteínas se desplieguen en cadenas polipeptídicas extendidas. Se dice que estas moléculas son **anfipáticas** porque tienen tanto componentes hidrófobos como hidrófilos.
4. **Agentes reductores.** En presencia de reactivos como la urea, los agentes reductores (como β -mercaptoetanol) convierten los puentes disulfuro en grupos sulfhidrilo. La urea rompe los enlaces por puente de hidrógeno y las interacciones hidrófobas.
5. **Concentración salina.** Cuando la concentración de sal aumenta en una solución acuosa de proteína, algunas de las moléculas de agua que interactúan con los grupos ionizables de la proteína son atraídas hacia los iones de la sal. A medida que disminuye el número de moléculas de solvente disponibles para interactuar con estos grupos, las interacciones proteína-proteína aumentan. Si la concentración de sal es suficientemente elevada, quedan tan pocas moléculas de agua disponibles para interactuar con grupos ionizables, que las esferas de solvatación alrededor de los grupos ionizados de la proteína desaparecen. Las moléculas proteínicas se agregan y precipitan. Este proceso se denomina *salting out* (*precipitación de proteínas por medio de sales*). Debido a que dicho procedimiento es reversible y en cada proteína se produce a diferentes concentraciones de sal, suele emplearse como un primer paso en la purificación de proteínas.

6. **Iones metálicos pesados.** Los metales pesados, como el mercurio (Hg^{2+}) y el plomo (Pb^{2+}), afectan de varias maneras la estructura proteínica. Pueden romper los puentes salinos al formar enlaces iónicos con los grupos con carga negativa. Los metales pesados también forman enlaces con los grupos sulfhidrilo, un proceso que puede provocar cambios significativos en la estructura y en la función proteínica. Por ejemplo, el Pb^{2+} se une a los grupos sulfhidrilo de dos enzimas de la vía de síntesis del grupo hemo. El descenso de la síntesis de hemoglobina que se produce da lugar a una anemia grave. (En la anemia disminuye por debajo de lo normal el número de eritrocitos o la concentración de hemoglobina.) La anemia es uno de los síntomas que se mide con mayor facilidad en el envenenamiento por plomo.
7. **Cambios de temperatura.** Al aumentar la temperatura, aumenta la velocidad de vibración molecular. Por último se rompen las interacciones débiles como los enlaces por puente de hidrógeno, y la proteína se despliega. Algunas proteínas son más resistentes a la desnaturalización por el calor, y este hecho puede utilizarse en los procedimientos de purificación.
8. **Agresión mecánica.** La agitación y la trituración rompen el equilibrio de las fuerzas que mantienen la estructura proteínica. Por ejemplo, la espuma que se forma al batir vigorosamente la clara de huevo contiene proteínas desnaturalizadas.

El problema del plegamiento

La relación directa entre la secuencia primaria de una proteína y su conformación tridimensional final y, por extensión, su actividad biológica, se encuentra entre las suposiciones más importantes de la bioquímica moderna. Ya se mencionó uno de los principales fundamentos de este paradigma: la serie de experimentos que realizó Christian Anfinsen a finales de la década de 1950. Anfinsen, trabajando con la RNAasa pancreática bovina, demostró que en condiciones favorables una proteína desnaturalizada puede replegarse a su estado nativo y biológicamente activo (fig. 5.28). Este descubrimiento sugirió que podía predecirse la estructura tridimensional de cualquier proteína si se comprenden las propiedades físicas y químicas de los aminoácidos y las fuerzas que impulsan el proceso de plegamiento (p. ej., las rotaciones de los enlaces, las consideraciones de la energía libre y el comportamiento de los aminoácidos en ambientes acuosos). Desafortunadamente, varias décadas de una concienzuda investigación con las herramientas más sofisticadas de las que se dispone (p. ej., la cristalografía de rayos X y la NMR, en combinación con la mutagénesis dirigida y los modelos matemáticos con ordenadores) sólo produjeron progresos limitados. En resumen, este trabajo ha revelado que el plegamiento proteínico es un proceso escalonado en el que una característica inicial es la formación de la estructura secundaria (hélice α y lámina plegada β). Las interacciones hidrófobas parecen ser una fuerza importante en el plegamiento. Además, las sustituciones de aminoácidos introducidas de forma experimental en determinadas proteínas revelan que los cambios de los aminoácidos de la superficie en pocas ocasiones afectan a la estructura de la proteína. Por el contrario, las sustituciones de los aminoácidos dentro del centro hidrófobo suelen provocar variaciones estructurales importantes de la conformación.

En los últimos años, los bioquímicos han realizado avances importantes en la investigación sobre el plegamiento proteínico. Los investigadores del plegamiento proteínico han determinado que el proceso no consiste, como se pensó al principio, en una sola vía, sino en varias. Como se presenta en la figura 5.29a, un panorama energético con una forma de embudo parece describir mejor la forma en la que un polipéptido desplegado con su propio y único conjunto de restricciones (p. ej., su secuencia de aminoácidos, las modificaciones que sufre después de la traducción y las características ambientales del interior de la célula como la temperatura, el pH y el hacinamiento molecular) gestiona su camino hacia un estado plegado de baja energía. Dependiendo en gran medida de su tamaño, un polipéptido puede o no formar intermediarios (especies que existen el tiempo suficiente para detectarse) que son momentáneamente atrapados en pozos de energía local (fig. 5.29b). Las moléculas pequeñas (con menos de 100 residuos) suelen plegarse sin formación de

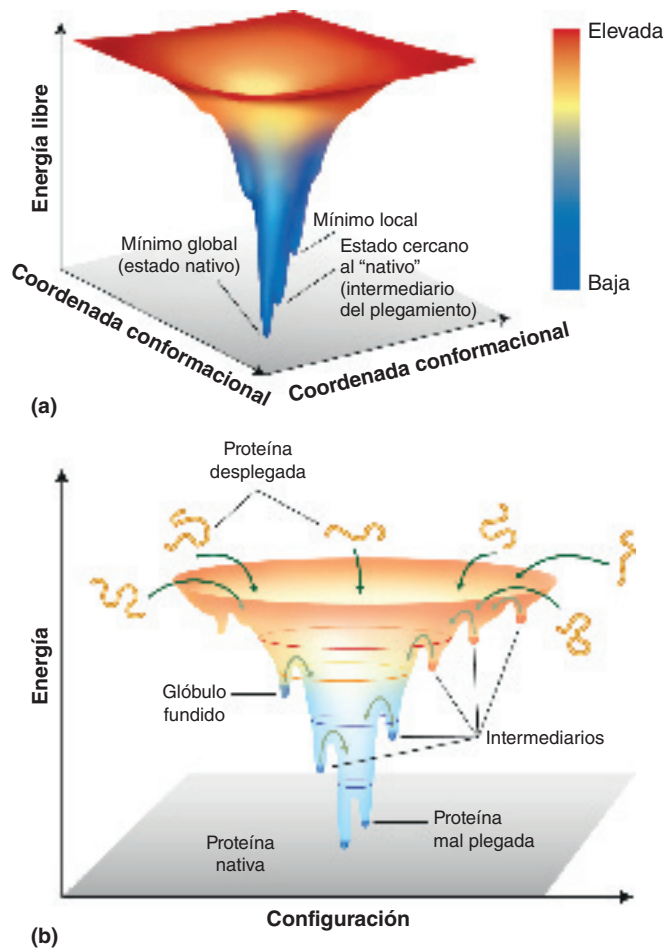


FIGURA 5.29
Panorama energético del plegamiento proteínico

(a) Se utilizan colores para indicar el nivel de entropía del polipéptido que se pliega. Al avanzar el plegamiento, el polipéptido se desplaza desde un estado desordenado (entropía elevada, rojo) hacia una conformación progresivamente más ordenada hasta que se consigue su estructura singular biológicamente activa (menor entropía, azul). (b) Una representación del estado de conformación de un polipéptido durante el plegamiento: los polipéptidos pueden plegarse en sus estados nativos mediante numerosas vías diferentes. Muchas moléculas forman intermediarios transitorios, mientras que otras pueden quedar atrapadas en un estado mal plegado.

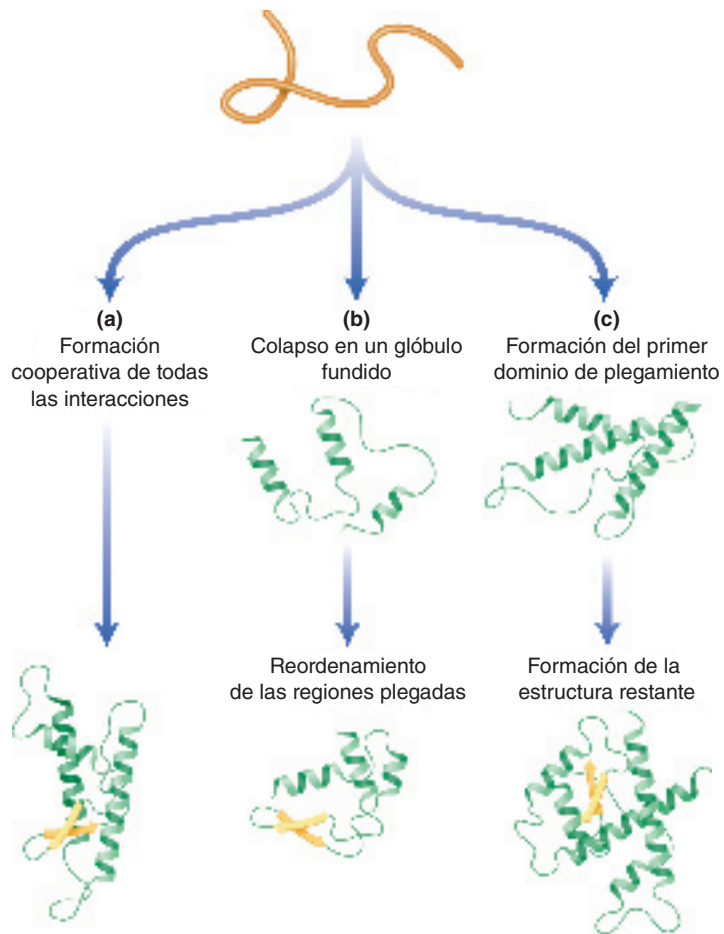
intermediarios (fig. 5.30a). Conforme estas moléculas emergen del ribosoma, comienza un proceso de plegamiento rápido y cooperativo en el que las interacciones de las cadenas laterales facilitan la formación y el alineamiento de las estructuras secundarias. El plegamiento de los polipéptidos más grandes suele requerir la formación de varios intermediarios (fig. 5.30b, c). En muchas de estas moléculas o en los dominios dentro de una molécula, la forma colapsada de manera hidrófoba del intermediario se denomina **glóbulo fundido**. El término **glóbulo fundido** se refiere a un estado globular en parte organizado de un polipéptido en proceso de plegamiento y que se asemeja al estado nativo de la molécula. Dentro de un glóbulo fundido las interacciones terciarias entre las cadenas laterales de los aminoácidos son fluctuantes, es decir, aún no se han estabilizado.

Asimismo, está cada vez más claro que el plegamiento y el direccionamiento de muchas proteínas en las células se produce con la colaboración de un grupo de moléculas que ahora se denominan **chaperones moleculares**. Estas moléculas, la mayoría de las cuales parecen ser proteínas de choque térmico (hsps), al parecer se encuentran en todos los organismos. Se han encontrado varias clases de chaperones moleculares en organismos que van desde las bacterias hasta los animales superiores y las plantas. Además, también se encuentran en muchos orgánulos eucariotas, como las mitocondrias, los cloroplastos y el retículo endoplásmico (ER). Existe un grado elevado de homología de secuencia entre los chaperones moleculares de todas las especies investigadas hasta ahora. A continuación se describen las propiedades de numerosas de estas moléculas importantes.

CHAPERONES MOLECULARES Los chaperones moleculares, al parecer, ayudan a las proteínas desplegadas de dos formas. En primer lugar, durante un tiempo finito

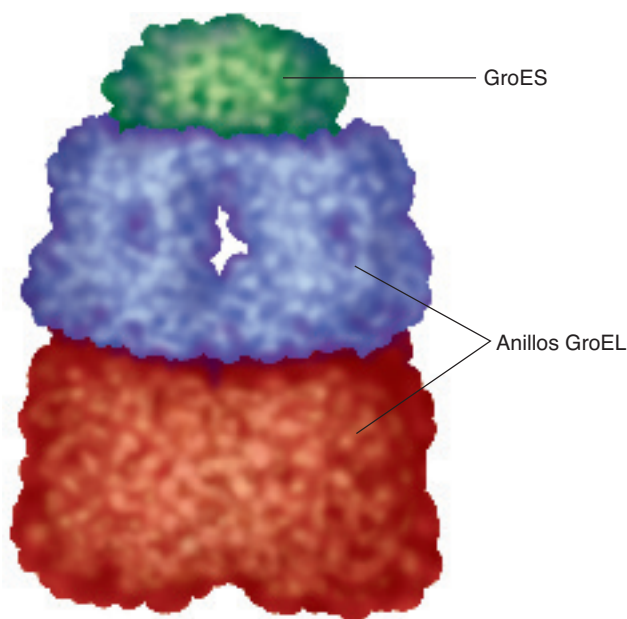
FIGURA 5.30**Plegamiento proteínico**

(a) En muchas proteínas pequeñas, el plegamiento es cooperativo y no se forman intermediarios. (b) En algunas proteínas más grandes, el plegamiento requiere la formación inicial de un glóbulo fundido y luego un reordenamiento en la conformación nativa. (c) Las proteínas grandes con varios dominios siguen una vía más compleja en la que cada uno de los dominios se pliega de forma separada antes de que la molécula llegue a su conformación nativa.



entre la síntesis y el plegamiento, las proteínas deben estar protegidas de las interacciones proteína-proteína inadecuadas. Por ejemplo, ciertas proteínas de las mitocondrias y de los cloroplastos deben permanecer desplegadas hasta que se insertan en la membrana de un organelo. En segundo lugar, las proteínas deben plegarse de forma rápida y precisa en sus conformaciones correctas. Algunas deben ensamblarse en complejos formados por múltiples subunidades. Las investigaciones del plegamiento proteínico en diversos organismos han revelado que en este proceso participan dos clases principales de chaperones.

- 1. Hsp70.** Las proteínas **hsp70** son una familia de chaperones moleculares que se unen a las proteínas y las estabilizan durante las primeras fases del plegamiento. Numerosos monómeros de la **hsp70** se unen a segmentos hidrófobos cortos de los polipéptidos desplegados, impidiendo de esta manera la formación de los glóbulos fundidos. Cada clase de **hsp70** posee dos sitios de unión, uno para un segmento proteínico desplegado y otro para el ATP. La liberación de un polipéptido de una **hsp70** requiere la hidrólisis del ATP. Se requieren **hsp70** mitocondriales y del ER para la translación a través de la membrana de algunos polipéptidos.
- 2. Hsp60.** Una vez que un polipéptido desplegado es liberado de la **hsp70**, se pasa a un miembro de una familia de chaperones moleculares conocida como **hsp60** (también llamadas **chaperoninas** o *Cpn60*), que intermedia el plegamiento proteínico. Las **hsp60** forman una gran estructura compuesta por dos anillos de siete subunidades apilados. La proteína desplegada entra en la cavidad hidrófoba del complejo **hsp60** (fig. 5.31). El sistema **hsp60**, que consiste en dos anillos y cavidades idénticas, aumenta la velocidad y eficiencia del proceso de plegado. La hidrólisis del ATP convierte una cavidad en un microambiente hidrófilo que

**FIGURA 5.31**

Modelo espacial de la chaperonina de *E. coli* denominada complejo GroES-GroEL

GroES (una *co-chaperonina*, o *hsp10*) es un anillo de siete subunidades que descansa sobre GroEL (una *chaperonina*, o *hsp60*) que está formada por dos anillos apilados de siete subunidades con una cavidad en la que se produce el plegamiento de proteínas, dependiente de ATP.

facilita el colapso del centro hidrófobo de la proteína que se está plegando hasta la forma de glóbulo fundido. Se requieren de 15 a 20 s para que las 7 moléculas de ATP hidrolicen las subunidades anulares y se complete el proceso de plegamiento. En el estado (ADP)₇, el carácter hidrofóbico de la cavidad se restaura, la cámara se abre y se libera la proteína o dominio plegado. Ahora puede unirse una proteína no plegada para repetir el ciclo. El plegado de las proteínas sucede en dos ciclos en forma superpuesta, según el estado de unión ATP/ADP de las dos cavidades.

Además de promover el plegamiento de las proteínas nacientes, las chaperonas moleculares dirigen el repliegue de las proteínas parcialmente desplegadas como consecuencia de condiciones agresivas. Si no es posible el repliegue, las chaperonas promueven la degradación proteínica. En la figura 5.32 se presenta una visión esquemática del plegamiento proteínico. Los efectos del plegamiento anormal de las proteínas en la salud humana pueden ser considerables. Tanto la enfermedad de Alzheimer como la de Huntington son trastornos neurodegenerativos causados por acumulaciones de agregados proteínicos insolubles. (Véase *Biochemistry in Perspective essay Protein Folding and Human Disease*, en línea.)

Proteínas fibrosas

Las proteínas fibrosas contienen por lo general proporciones elevadas de estructuras secundarias regulares, como hélices α y láminas plegadas β . Como consecuencia de sus formas de varilla o de lámina, muchas proteínas fibrosas tienen funciones estructurales en vez de dinámicas. La queratina (fig. 5.33) es una proteína fibrosa formada por haces de hélices α , mientras que las cadenas polipeptídicas de la fibroína de la seda (fig. 5.34) están dispuestas en láminas plegadas β antiparalelas. A continuación se describen con algún detalle las características estructurales del colágeno, la proteína más abundante en los vertebrados.

COLÁGENO El colágeno es sintetizado por células de tejido conjuntivo, que lo secretan al espacio extracelular para formar parte de la matriz de este tejido. Las 20 familias principales de moléculas de colágeno incluyen muchas proteínas muy relacionadas que poseen diversas funciones. Las moléculas de colágeno genéticamente distintas de la piel, de los huesos, de los tendones, de los vasos sanguíneos y de la córnea proporcionan a estas estructuras muchas de sus propiedades especiales (p. ej., la fuerza tensora de los tendones y la transparencia de la córnea).

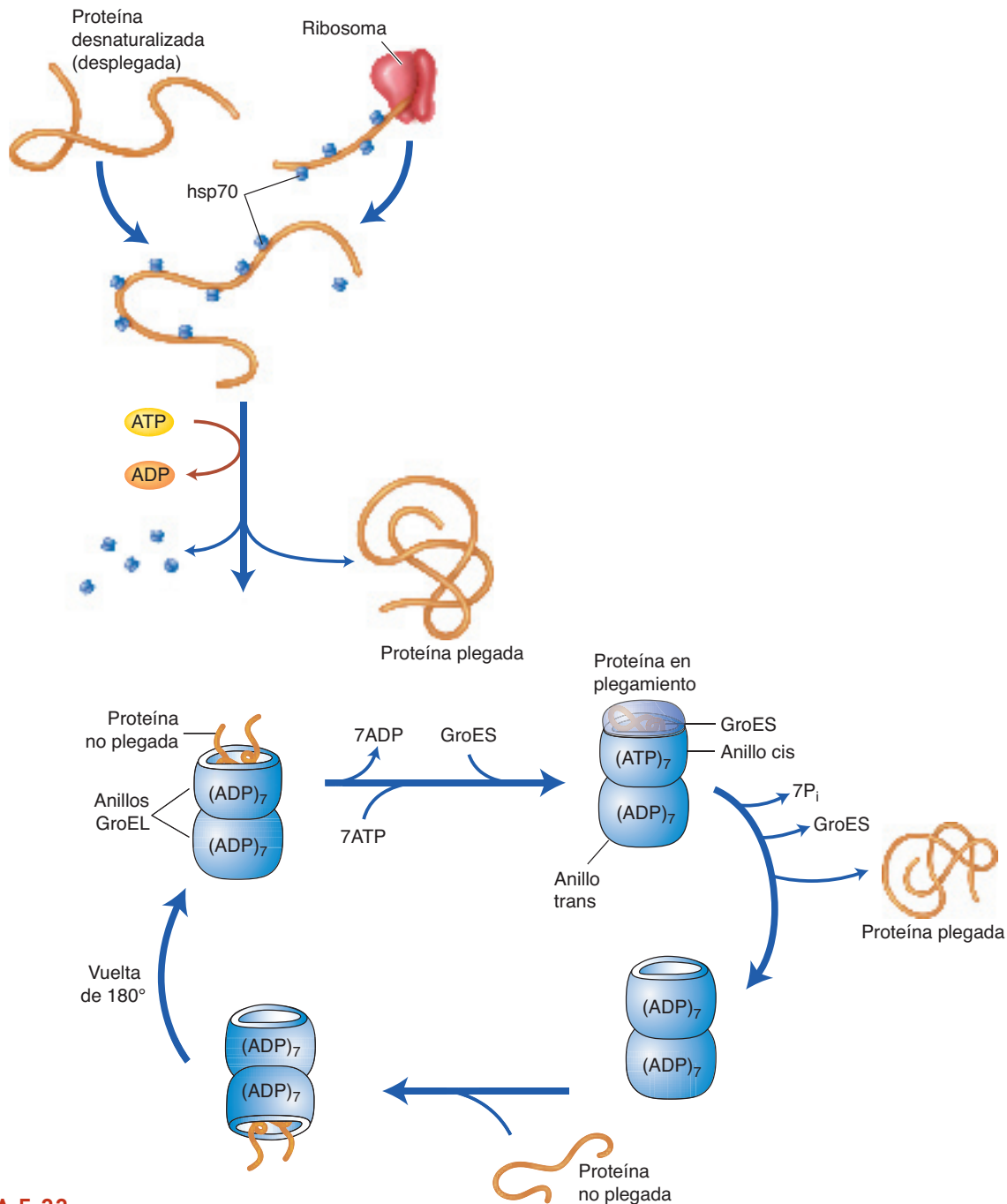
CONCEPTOS CLAVE



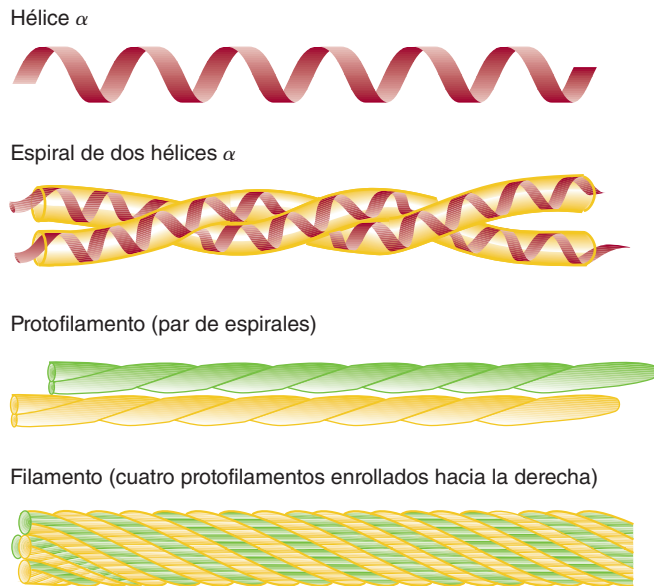
- Toda la información que se requiere para que cada polipéptido recién sintetizado se pliegue en su conformación biológicamente activa está codificada (contenida) en la secuencia primaria de la molécula.
- Algunos polipéptidos relativamente sencillos se pliegan de manera espontánea en sus conformaciones nativas.
- Otras moléculas más grandes requieren la asistencia de proteínas que se denominan chaperones moleculares para asegurar el plegamiento correcto.



Enfermedades de Alzheimer y de Huntington

**FIGURA 5.32****Plegamiento de proteínas asistido por chaperones moleculares**

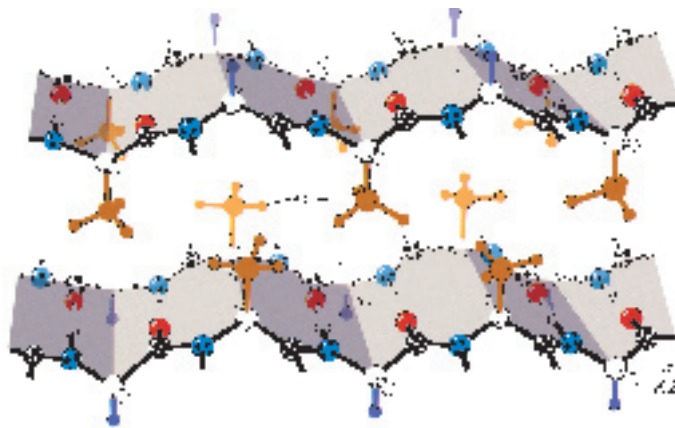
Los chaperones moleculares se unen de manera transitoria a las proteínas nacientes y a las proteínas desplegadas (desnaturalizadas por condiciones agresivas). Los miembros de la familia hsp70 estabilizan las proteínas nacientes y reactivan algunas proteínas desnaturalizadas. Muchas proteínas requieren también las proteínas hsp60 para alcanzar sus conformaciones finales. En *E. coli*, las proteínas celulares que no se pliegan de manera espontánea requieren procesamiento mediante el complejo GroEL-GroES. [Nótese que durante el ciclo de plegamiento el anillo GroEL cubierto por GroES se conoce como anillo *cis*. El otro anillo unido, el que aún no inicia un ciclo de plegamiento de proteína, se llama anillo *trans*.] Al principio del ciclo de plegamiento, una proteína no plegada (o un dominio proteínico) se une de manera laxa mediante interacciones hidrofóbicas a la entrada de la cavidad de uno de los anillos GroEL-(ADP)₇. El intercambio ADP/ATP convierte la cavidad en un microambiente hidrofóbico ampliado que luego atrapa el sustrato proteínico bajo una tapa GroES. A continuación, la hidrólisis secuencial de 7 moléculas de ATP convierte la cavidad en un microambiente hidrofílico, lo que impulsa la formación del estado de glóbulo fundido del estrato proteínico y el avance del proceso de plegamiento. Cuando ya se hidrolizaron las siete moléculas de ATP, se restablece la superficie hidrofóbica de la cavidad, y GroES y la proteína recién plegada salen del anillo GroEL. Mientras, el anillo trans GroEL-(ATP)₇ ya comenzó la captación, atrapamiento y proceso de plegamiento para otra proteína o dominio no plegado.

**FIGURA 5.33** **α -Queratina**

Los dominios helicoidales α en forma de varilla de dos polipéptidos de queratina forman una espiral. Dos hileras de estos dímeros colocadas de modo antiparalelo constituyen un protofilamento superenrollado. Enlaces por puente de hidrógeno y puentes disulfuro son las interacciones principales entre las subunidades. Cientos de filamentos, cada uno de los cuales contiene cuatro protofilamentos, forman una macrofibrilla. Cada célula pilosa, también llamada fibra, contiene numerosas macrofibrillas. Cada pelo consta de múltiples células muertas repletas de moléculas de queratina. Además de en el pelo, las queratinas también se encuentran en la lana, en la piel, en los cuernos y en las uñas.

FIGURA 5.34**Modelo molecular de la fibroína de la seda**

En la fibroína, la proteína fibrosa de la seda producida por los gusanos de seda, las cadenas polipeptídicas están ordenadas en conformaciones de lámina plegada β antiparalelas completamente extendidas. Obsérvese que los grupos R de las alaninas de un lado de la lámina plegada β se interdigitan con residuos semejantes de la lámina adyacente. Las fibras de seda (fibroína embebida en una matriz amorfa) son flexibles porque las láminas plegadas están unidas laxamente unas con otras (principalmente por fuerzas de van der Waals débiles) y se deslizan con facilidad entre sí.



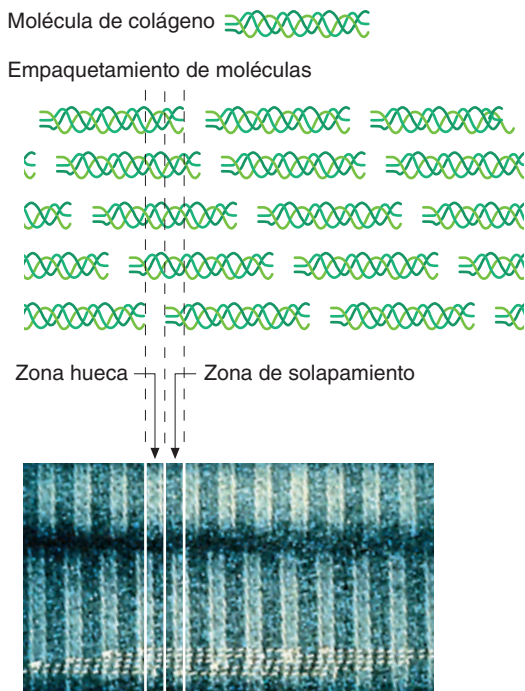
El colágeno está formado por tres hélices polipeptídicas levógiras que están enrolladas una sobre la otra para formar una triple hélice dextrógira (fig. 5.35). Las moléculas de colágeno tipo I, que se encuentran en los dientes, en los huesos, en la piel y en los tendones, tienen aproximadamente 300 nm de longitud y 1.5 nm de grosor. Cerca del 90% del colágeno que se encuentra en el ser humano es de tipo I.

La composición de aminoácidos del colágeno es característica. La glicina constituye alrededor de un tercio de los residuos de aminoácidos. La prolina y la 4-hidroxiprolina pueden representar hasta el 30% de la composición de aminoácidos de una molécula de colágeno. También están presentes cantidades pequeñas de 3-hidroxiprolina y de 5-hidroxilisina. Algunos residuos específicos de prolina y de lisina de la secuencia primaria del colágeno se hidroxilan dentro del ER rugoso tras sintetizarse los polipéptidos. Estas reacciones, que se estudian en el capítulo 19, requieren ácido ascórbico.

La secuencia de aminoácidos del colágeno está formada en su mayoría por un gran número de tripletes redundantes con la secuencia Gly—X—Y, donde X y Y son a menudo prolina e hidroxiprolina. También se encuentra en la posición Y la hidroxilisina. Diversos grupos de carbohidratos sencillos se encuentran unidos al grupo hidroxilo de los residuos de hidroxilisina. Se ha sugerido que se requieren los carbohidratos del colágeno para la *fibrilogénesis*, el ensamblaje de las fibras de colágeno en sus localizaciones extracelulares, como los tendones y los huesos.

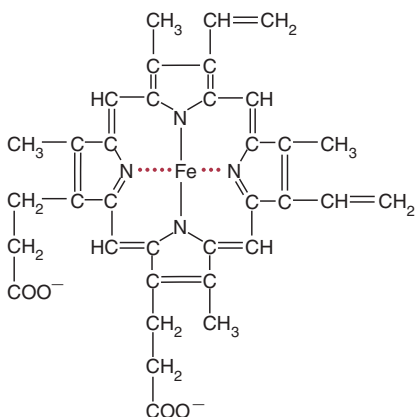
FIGURA 5.35**Fibrillas de colágeno**

Las bandas se forman por moléculas de colágeno escalonadas. Las estriaciones cruzadas están separadas unos 680 Å. Cada molécula de colágeno tiene una longitud de unos 3 000 Å.



La enzima lisil oxidasa convierte algunos de los grupos laterales de las lisinas y de las hidroxilisinas en aldehídos mediante desaminación oxidativa, lo que facilita la formación no enzimática espontánea de la aldimina fortalecida, y entrecruzamientos aldólicos. (Un enlace cruzado aldol se forma en una reacción, llamada **condensación aldólica**, en la cual dos aldehídos forman un enlace aldehído α,β -insaturado. En las reacciones de condensación se elimina una molécula pequeña, en este caso H_2O .) También se producen entrecruzamientos entre los carbohidratos ligados a la hidroxilisina y el grupo amino de otros residuos de lisina y de hidroxilisina de moléculas adyacentes. El aumento de los entrecruzamientos, con la edad, conduce a la fragilidad y a la rotura de las fibras de colágeno que ocurren al envejecer.

La glicina es notable en las secuencias de colágeno debido a que la triple hélice se forma por enlaces por puente de hidrógeno intercatenarios con participación de los residuos de glicina. Por lo tanto, cada tercer residuo está muy cerca de las otras dos cadenas. La glicina es el único aminoácido con un grupo R lo suficientemente pequeño para el espacio disponible. Los grupos R más grandes desestabilizarían la estructura de la superhélice. La triple hélice se fortalece aún más por los enlaces por puente de hidrógeno que se forman entre los polipéptidos (producidos en primera instancia por el gran número de residuos de hidroxiprolina) y por los enlaces lisino-norleucina, que estabilizan las formaciones ordenadas de triples hélices en la fibrilla final de colágeno.

**FIGURA 5.36****Hemo**

El grupo hemo consta de un anillo de porfirina (formado por cuatro pirroles) con Fe^{2+} en el centro.

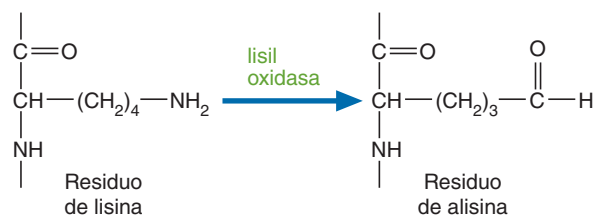
Proteínas globulares

Las funciones biológicas de las proteínas globulares en general implican la unión precisa de pequeños ligandos o de grandes macromoléculas como los ácidos nucleicos u otras proteínas. Cada proteína posee una o más cavidades o hendiduras únicas cuya estructura es complementaria a la de ligandos específicos. Tras la unión del ligando, la proteína experimenta un cambio conformacional que está ligado a un suceso bioquímico. Por ejemplo, la unión del ATP a la miosina en las células musculares es un suceso crítico en la contracción muscular.

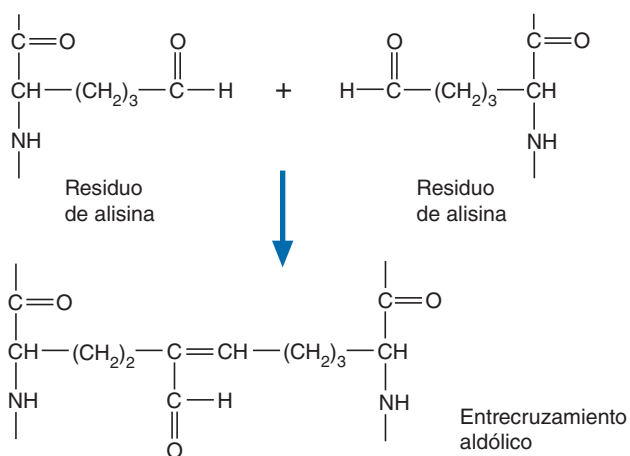
Las proteínas mioglobina y hemoglobina que se unen al oxígeno son ejemplos interesantes y bien analizados de proteínas globulares. Ambas son miembros de las hemoproteínas, un grupo especializado de proteínas que contiene el grupo protésico hemo. Aunque el grupo hemo (fig. 5.36) en ambas proteínas es responsable de la

PREGUNTA 5.10

Los entrecruzamientos covalentes contribuyen con la fortaleza del colágeno. La primera reacción en la formación de los entrecruzamientos está catalizada por la enzima lisil oxidasa, que contiene cobre, la cual convierte los residuos de lisina en el aldehído alisina:



La alisina reacciona a continuación con otros grupos aldehído o amino de las cadenas laterales para formar enlaces cruzados. Por ejemplo, dos residuos de alisina reaccionan para formar un producto aldol con enlace cruzado:



En una enfermedad denominada *latirismo*, que se produce en el ser humano y en otros animales, una toxina (β -aminopropionitrilo) que se encuentra en los guisantes dulces (*Lathyrus odoratus*) inactiva a la lisil oxidasa. Considere la abundancia de colágeno en los animales y sugiera algunos síntomas probables de esta enfermedad.

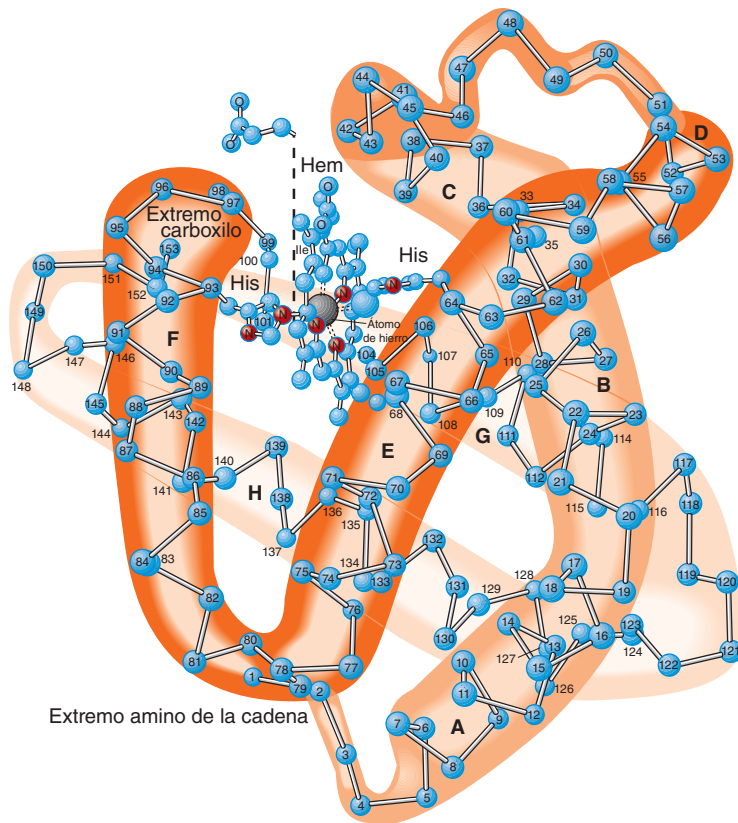


unión reversible del oxígeno molecular, las funciones fisiológicas de la mioglobina y de la hemoglobina son muy diferentes. Las propiedades químicas del grupo hemo dependen del ion Fe^{2+} que se localiza en el centro del grupo protésico. El átomo de hierro, que forma seis enlaces coordinados, está unido a los cuatro nitrógenos ubicados en el centro del anillo de protoporfirina. Hay otros dos enlaces coordinados disponibles, uno en cada lado de la estructura plana del hem. En la mioglobina y en la hemoglobina el quinto enlace de coordinación es para el átomo de nitrógeno de un residuo de histidina y el sexto se encuentra disponible para la unión del oxígeno. Además de servir como un reservorio para el oxígeno dentro de las células musculares, la mioglobina facilita la difusión intracelular del oxígeno en las células con un metabolismo activo. La función de la hemoglobina, la proteína principal de los eritrocitos, es aportar oxígeno a las células de todo el cuerpo. La comparación de la arquitectura de estas dos proteínas explica varios principios importantes de la estructura, de la función y de la regulación de las proteínas.

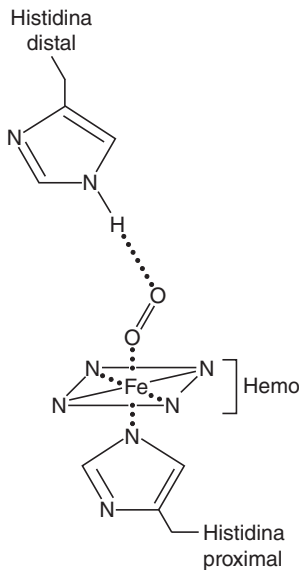
MIOGLOBINA La mioglobina, que se encuentra en una concentración elevada en los músculos esquelético y cardíaco, proporciona a estos tejidos su color rojo característico. Los mamíferos que se sumergen, como las ballenas (que permanecen bajo el agua durante periodos prolongados), poseen concentraciones elevadas de mioglobina

FIGURA 5.37**Mioglobina**

Con la excepción de los grupos de cadena lateral de dos residuos de histidina, sólo se muestran los átomos de carbono α del polipéptido de globina. Las ocho hélices de la mioglobina se designan de la A a la H. El grupo hemo posee un átomo de hierro que se une reversiblemente con el oxígeno. Para mejorar la claridad se ha desplazado una de las cadenas laterales de ácido propiónico del hemo.



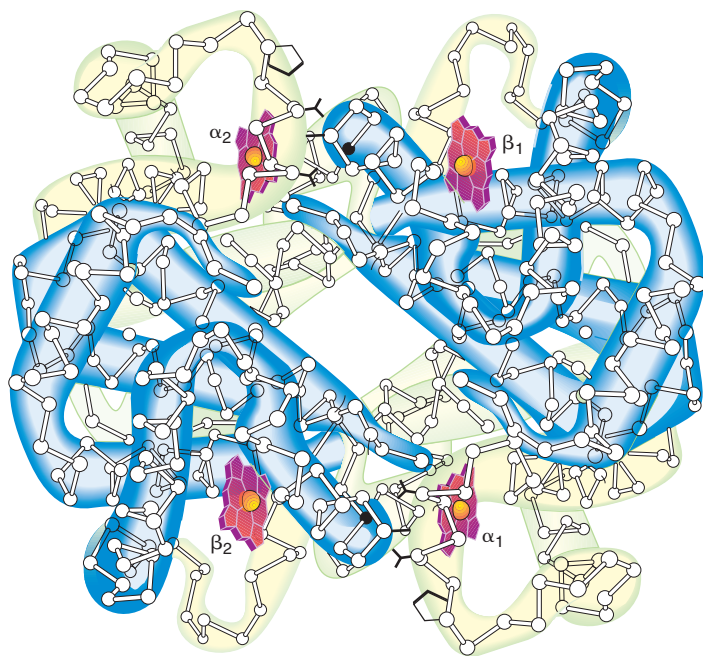
en sus músculos. Dadas las concentraciones tan elevadas de mioglobina, estos músculos son en general de color marrón. El componente proteínico de la mioglobina, el cual se denomina globina, es una cadena polipeptídica única que contiene ocho segmentos de hélice α (fig. 5.37). La cadena de globina plegada forma una hendidura que encierra casi por completo al grupo hemo. El grupo hemo libre $[\text{Fe}^{2+}]$ posee una afinidad elevada por el O_2 y se oxida de forma irreversible para formar hematina $[\text{Fe}^{3+}]$. La hematina no puede unirse al O_2 . Las interacciones no covalentes entre las cadenas laterales de los aminoácidos y el anillo de porfirina apolar, dentro de la hendidura de unión del oxígeno, disminuye la afinidad del hemo por el O_2 . La reducción de la atracción protege al Fe^{2+} de la oxidación y permite la unión reversible del O_2 . Todos los aminoácidos que interactúan con el grupo hemo son apolares, con la excepción de dos histidinas, una de las cuales (la histidina proximal) se une directamente al átomo de hierro (fig. 5.38). La otra (la histidina distal) estabiliza el sitio de unión del oxígeno.

**FIGURA 5.38**

Sitio de unión al oxígeno del hemo creado por una cadena de globina plegada

HEMOGLOBINA La hemoglobina es una molécula casi esférica que se encuentra en los eritrocitos, donde su función principal es transportar oxígeno de los pulmones a todos los tejidos del cuerpo. Recuérdese que la HbA está formada por dos cadenas α y dos cadenas β (fig. 5.39). La molécula de HbA se denomina $\alpha_2\beta_2$. [No obstante, hay otro tipo de hemoglobina en el adulto: cerca del 2% de la hemoglobina humana es HbA₂, que contiene cadenas δ (delta) en lugar de cadenas β .] Antes del nacimiento se sintetizan numerosos polipéptidos de hemoglobina adicionales. La cadena ϵ (épsilon), que aparece en la vida embrionaria temprana, y la cadena γ , que se encuentra en el feto, se parecen mucho a la cadena β . Dado que las hemoglobinas $\alpha_2\epsilon_2$ y $\alpha_2\gamma_2$ poseen una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina $\alpha_2\beta_2$ (HbA), el feto puede absorber preferentemente el oxígeno del torrente sanguíneo materno.

Aunque las configuraciones tridimensionales de la mioglobina y de las cadenas α y β de la hemoglobina son muy semejantes, sus secuencias de aminoácidos poseen muchas diferencias. La comparación de estas moléculas de docenas de especies ha descubierto nueve residuos de aminoácidos invariables.

**FIGURA 5.39****Hemoglobina**

La proteína contiene cuatro subunidades, denominadas α y β . Cada subunidad contiene un grupo hemo que se une reversiblemente con el oxígeno.

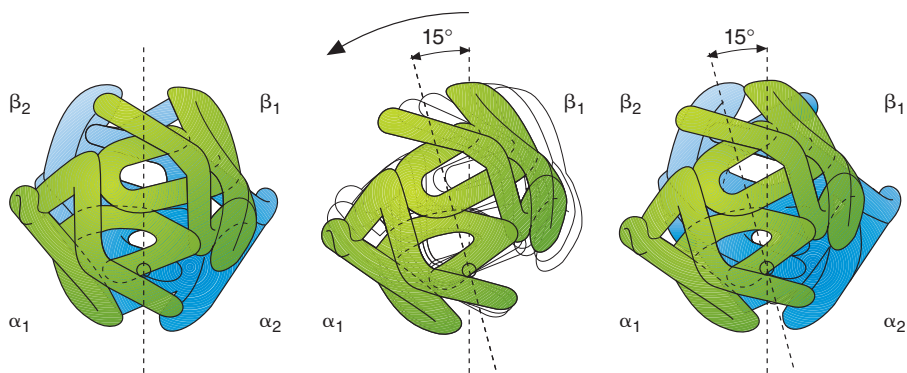
Muchos de éstos afectan de forma directa al sitio de unión del oxígeno, mientras que otros estabilizan los segmentos peptídicos de hélice α . Los residuos restantes pueden variar de manera considerable. Sin embargo, la mayoría de las sustituciones son conservadoras. Por ejemplo, cada interior del polipéptido permanece apolar.

Las cuatro cadenas de la hemoglobina están dispuestas en dos dímeros idénticos, llamados $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_2$. Cada polipéptido de globina posee una unidad de unión al grupo hemo semejante a la descrita para la mioglobina. Aunque tanto la mioglobina como la hemoglobina se unen al oxígeno de forma reversible, la última molécula posee una estructura compleja y unas propiedades de unión más complicadas. Las numerosas interacciones no covalentes (la mayoría hidrófobas) entre las subunidades en cada dímero $\alpha\beta$ permanecen en gran medida sin cambios cuando la hemoglobina se interconvierte en sus formas oxigenada y desoxigenada. En contraste, el número relativamente pequeño de interacciones entre los dos dímeros cambia de forma sustancial durante esta transición. Cuando la hemoglobina está oxigenada, los puentes salinos y determinados enlaces por puente de hidrógeno se rompen mientras que los dímeros $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_2$ se deslizan uno sobre otro y giran 15° (fig. 5.40). La conformación desoxigenada de la hemoglobina (desoxiHb) suele denominarse estado T (tenso) y la hemoglobina oxigenada (oxiHb) se dice que está en el estado R (relajado). Los reajustes inducidos por el oxígeno en los contactos entre los dímeros son casi simultáneos. En otras palabras, un cambio conformacional en una subunidad se propaga con rapidez a las otras subunidades. Por consiguiente, la hemoglobina se alterna entre dos conformaciones estables, los estados T y R.

Debido a las interacciones de las subunidades, la curva de disociación del oxígeno posee una forma sigmoidea (fig. 5.41). La unión del primer O_2 a la hemoglobina potencia la unión de otro O_2 a la misma molécula. Este patrón de unión, que se denomina **unión cooperativa**, es consecuencia de los cambios de la estructura tridimensional de la hemoglobina que inician cuando se une el primer O_2 . La unión del primer O_2 facilita la unión de las tres moléculas de O_2 restantes a las moléculas tetraméricas de hemoglobina. En los pulmones, donde la presión parcial de O_2 es elevada, la hemoglobina se satura rápidamente (se convierte al estado R). En los tejidos sin O_2 , la hemoglobina libera la mitad de su oxígeno. A diferencia de la hemoglobina, la curva de disociación de la mioglobina tiene una forma hiperbólica. Este patrón de unión más simple, una consecuencia de la estructura menos compleja de la mioglobina, refleja varios aspectos de la función de esta proteína en el almacenamiento de oxígeno.

FIGURA 5.40**Transición alostérica de la hemoglobina**

Cuando se oxigena la hemoglobina, los dímeros $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_2$ se deslizan uno sobre otro y giran 15° .

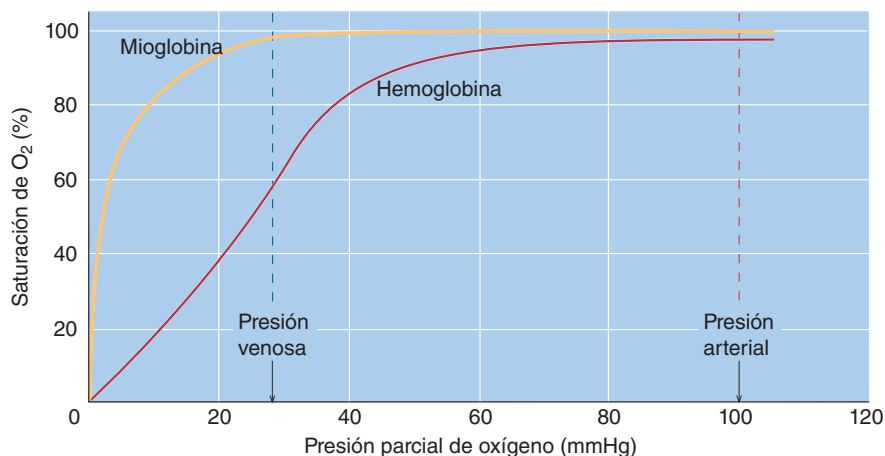


(a) Desoxihemoglobina

(b) Oxihemoglobina

FIGURA 5.41**Las curvas de equilibrio miden la afinidad de la hemoglobina y de la mioglobina por el oxígeno**

La sangre arterial, enriquecida con oxígeno, la libera en los tejidos. La sangre venosa, proveniente de los tejidos, es baja en oxígeno.



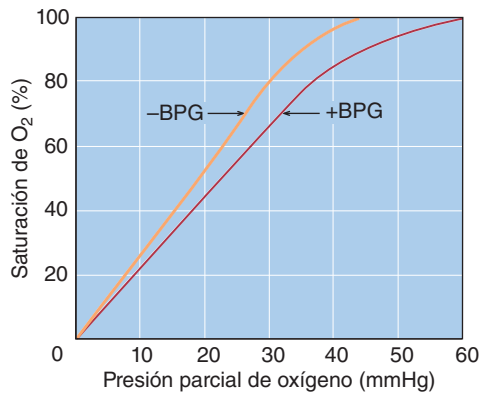
Dado que su curva de disociación está a la izquierda de la curva de la hemoglobina, la mioglobina suelta el oxígeno sólo cuando la concentración de oxígeno de la célula muscular es muy baja (p. ej., en el ejercicio extenuante). Además, como la mioglobina tiene una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina, el oxígeno se desplaza de la sangre al músculo.

La unión de ligandos diferentes al oxígeno afecta las propiedades de unión de la hemoglobina al oxígeno. Por ejemplo, la disociación del oxígeno de la hemoglobina se potencia al disminuir el pH. Por este mecanismo, denominado *efecto Bohr*, el oxígeno se reparte en las células según sus necesidades. Las células con un metabolismo activo, que requieren cantidades importantes de oxígeno para generar energía, producen también cantidades considerables del producto de desecho CO_2 . Al difundirse el CO_2 en la sangre, éste reacciona con el agua para formar HCO_3^- e H^+ . (El amortiguador de bicarbonato se estudió en la pág. 85.) La unión subsiguiente de H^+ a varios grupos ionizables en las moléculas de hemoglobina potencia la disociación del O_2 al convertir la hemoglobina a su estado T. (Los iones hidrógeno se unen preferentemente a la desoxihb. Cualquier aumento de la concentración de H^+ estabiliza la conformación desoxi de la proteína y, por lo tanto, desplaza la distribución de equilibrio entre los estados T y R.) Cuando se unen un número pequeño de moléculas de CO_2 a los grupos terminales amino de la hemoglobina (formando grupos carbamato o $-\text{NHCOO}^-$) se estabiliza más la forma desoxi (estado T) de la proteína.

El 2,3-difosfoglicerato (BPG) (denominado también glicerato-2,3-difosfato) es asimismo un regulador importante de la función de la hemoglobina. Aunque la mayoría de las células sólo contiene cantidades mínimas de BPG, los eritrocitos contienen una cantidad considerable. El BPG deriva del glicerato-1,3-difosfato, un intermediario de la degradación de la glucosa, un compuesto rico en energía. En ausencia

CONCEPTOS CLAVE

- Una función de las proteínas globulares suele ser la unión a ligandos pequeños o a otras macromoléculas.
- Las propiedades de unión al oxígeno de la mioglobina y de la hemoglobina son determinadas en parte por el número de subunidades que contienen.

**FIGURA 5.42**

Efecto del 2,3-difosfoglicerato (BPG) sobre la afinidad entre el oxígeno y la hemoglobina

En ausencia de BPG (-BPG) la hemoglobina tiene una afinidad elevada por el O₂; cuando está presente el BPG y se une a la hemoglobina (+BPG), desciende la afinidad de ésta por el O₂.

de BPG, la hemoglobina tiene una afinidad muy elevada por el oxígeno (fig. 5.42). Como con el H⁺ y con el CO₂, la unión del BPG estabiliza la desoxiHb. Una molécula de BPG con carga negativa se une en la cavidad central del interior de la hemoglobina que está revestida con aminoácidos con carga positiva.

En los pulmones se invierte el proceso. Una concentración elevada de oxígeno impulsa la conversión de la configuración desoxiHb a la oxiHb. El cambio de la estructura tridimensional de la proteína iniciado por la unión de la primera molécula de oxígeno libera el CO₂, el H⁺ y el BPG unidos. El H⁺ se vuelve a combinar con el HCO₃⁻ para formar ácido carbónico, que posteriormente se disocia para formar CO₂ y H₂O. Luego, el CO₂ difunde de la sangre a los alveolos.

PREGUNTA 5.11

La hemoglobina fetal (HbF) se une al BPG en menor medida que la HbA. ¿Por qué la HbF tiene una afinidad mayor por el oxígeno que la hemoglobina materna?

PREGUNTA 5.12

La mioglobina almacena O₂ en el tejido muscular para ser utilizado por las mitocondrias sólo cuando la célula tiene un déficit de oxígeno, mientras que la hemoglobina puede transportar O₂ de manera eficaz desde los pulmones y liberarlo de manera discriminatoria a las células que lo necesitan. Describa las características estructurales que permiten a estas dos proteínas realizar funciones separadas.

5.4 MÁQUINAS MOLECULARES

El movimiento deliberado es el sello distintivo de los organismos. Este comportamiento asume miríadas de formas que van del *sprint* plusmarquista de 110 km/h del guepardo hasta movimientos más sutiles como la migración de los leucocitos en el cuerpo de los animales, las corrientes citoplásmicas en las células vegetales, el transporte intracelular de los orgánulos y el desenrollamiento del DNA catalizado enzimáticamente. Las proteínas formadas por múltiples subunidades responsables de estos fenómenos (p. ej., la sarcómera muscular y otros tipos diversos de componentes citoesqueléticos, así como la polimerasa de DNA) funcionan como máquinas biológicas. Las máquinas se definen como dispositivos mecánicos con partes móviles que realizan trabajo (el producto de fuerza y distancia). Cuando las máquinas se utilizan de modo correcto, permiten la ejecución de tareas que a menudo serían imposibles sin ellas. Aunque las máquinas biológicas están formadas por proteínas relativamente frágiles que no soportan las condiciones físicas en que operan las máquinas creadas por el ser humano (como calor y fricción), ambos tipos comparten características

importantes. Además de tener partes móviles, todas las máquinas requieren mecanismos transductores de energía; esto es, convierten energía en movimiento dirigido.

A pesar de la amplia diversidad de tipos de movimiento en los seres vivos, en todos los casos los cambios de conformación de las proteínas inducidos por energía dan por resultado un trabajo. Los cambios de conformación de las proteínas ocurren cuando a ellas se une un ligando. Si un ligando específico se une a una subunidad de un complejo proteínico formado por múltiples subunidades, el cambio en la conformación de dicha subunidad afectará la forma de las subunidades adyacentes. Tales cambios son reversibles; es decir, la proteína revierte a su conformación previa cuando de ella se disocia el ligando. Para que las complejas máquinas biológicas realicen trabajo es necesario que el cambio conformacional y por tanto los cambios funcionales ocurran de manera ordenada y dirigida. En otras palabras, una fuente de energía (por lo común la hidrólisis de ATP o GTP) impulsa una secuencia de cambios conformacionales de subunidades adyacentes en una dirección funcional. El funcionamiento dirigido de esta y de otras máquinas biológicas es posible gracias a que la hidrólisis de los nucleótidos es irreversible en condiciones fisiológicas.

Proteínas motoras

A pesar de su diversidad funcional, todas las máquinas biológicas poseen uno o más componentes proteínicos que se unen a nucleósidos trifosfato (NTP). Estas subunidades, llamadas NTPasas, funcionan como transductores mecánicos o **proteínas motoras**. Los cambios en la conformación de una proteína motora, impulsados por la hidrólisis de NTP, a su vez provocan cambios estructurales en subunidades adyacentes de la máquina molecular. Las proteínas de unión a NTP realizan una amplia variedad de funciones en los organismos eucariotas, la mayoría de las cuales corresponde a una, o a más, de las siguientes categorías.

- 1. Motores clásicos.** Las proteínas motoras clásicas son ATPasas que mueven una carga a lo largo de un filamento de proteína, como se mostró antes (fig. 2.5). Los ejemplos mejor conocidos son las **miosinas**, que se mueven a lo largo de filamentos de actina, y las **cinesinas** y las **dineínas**, que transportan vesículas y organelos a lo largo de microtúbulos. Las **cinesinas** “caminan” por los microtúbulos hacia el extremo (+) desde el centrosoma (el centro organizador de microtúbulos). Las **dineínas** “caminan” por los microtúbulos hacia el extremo (–), al centrosoma.
- 2. Temporizadores.** La función de determinadas proteínas de unión a NTP es proporcionar un periodo de demora durante un proceso complejo para asegurar la exactitud. La síntesis de la proteína procariota EF-Tu (sección Bioquímica en perspectiva: EF-Tu, una proteína motora, cap. 19) es un ejemplo bien conocido. La lentitud relativa de la hidrólisis de GTP por EF-Tu cuando está unida a un aminoacil-tRNA da el tiempo suficiente para que el complejo se disocie del ribosoma si la unión de secuencias de bases de tRNA-mRNA no es correcta.
- 3. Conmutadores de microprocesamiento.** Diversas proteínas de unión al GTP actúan como interruptores moleculares en las vías de transducción de señales. Son ejemplos las subunidades β de las proteínas G triméricas. Numerosos mecanismos de control de señales intracelulares son regulados por las proteínas G.
- 4. Factores de ensamble y desensamble.** Numerosos procesos celulares requieren el ensamble rápido y reversible de subunidades proteínicas en complejos moleculares más grandes. Entre los ejemplos más impresionantes de polimerización de subunidades proteínicas están el ensamble de la tubulina y de la actina en microtúbulos y en microfibrilamentos, respectivamente. La lenta hidrólisis de GTP por monómeros de tubulina y de ATP por monómeros de actina, tras la incorporación de estas moléculas en sus respectivos filamentos poliméricos, promueve sutiles cambios de conformación que más tarde permiten el desensamble.

La proteína motora mejor caracterizada es la miosina. En la sección en línea en el ensayo *Biochemistry in Perspective “Myosin: A Molecular Machine”* se presenta la estructura y función de la miosina en los fenómenos moleculares de la contracción muscular.

Bioquímica EN PERSPECTIVA

Seda de araña y biomimética

¿Qué proteínas del hilo de araña lo han hecho el tema de una investigación que vale cientos de millones de dólares?

La araña hembra de seda de oro de Madagascar (*Nephila madagascariensis*) (fig. 5A) es una araña grande (12.7 cm o 5 pulgadas de longitud) llamada así por la seda de color amarillo brillante que produce. En un esfuerzo reciente y sorprendente, dos empresarios de Madagascar supervisaron la creación de una tela de brocado de 3.3 m hecha a mano con seda de araña (fig. 5B). La gran cantidad de seda necesaria para esta labor se obtuvo utilizando, literalmente, miles de arañas de seda de oro. (Después de tirar con la mano la hebra de seda, las arañas se liberaron.) La fibra de seda usada en el proceso de tejido se enrolló en hebras de 96 hilos. Resulta sorprendente que cuando la tela de Madagascar se expuso en un museo de Nueva York, los propietarios desafiaron a un testigo a romper una hebra de una de las borlas. Fue incapaz de hacerlo y comparó la fuerza del material con la de una cadena de seguro para bicicleta.

Además de telas, la seda de araña ligera y biodegradable es preferible a las fibras artificiales para diversas aplicaciones, como los componentes de tendones y ligamentos artificiales, hilo quirúrgico (p. ej., suturas oculares) y armaduras ligeras



FIGURA 5A

La araña de seda de oro *Nephila madagascariensis*

La vista de las arañas es deficiente. Casi siempre se colocan en el centro de la telaraña, desde donde percibe la llegada de una presa mediante la vigilancia de las vibraciones en las hebras de la red con los pelos sensibles que cubren varias partes de su cuerpo.



FIGURA 5B

Detalle del tejido de seda de la araña de Madagascar.

El diseño es un patrón clásico de tejido de Madagascar.

(p. ej., chalecos antibalas y cascos). Esta fibra es deseable no sólo por sus notables propiedades mecánicas, sino porque las arañas la producen a temperatura y presión ambientales, con agua como solvente. En contraste, el polímero Kevlar, una aramida (amida aromática) derivado del petróleo se sintetiza al forzar una mezcla de monómeros casi en ebullición disueltos en ácido sulfúrico a través de pequeños orificios en un hilador industrial (un dispositivo con múltiples poros que se usa para convertir un polímero en fibras individuales). Sin embargo, a pesar del enorme esfuerzo y los millones de dólares de inversión, la mayoría de las aplicaciones de la seda de araña no se han materializado por la simple razón de que no existe una fuente adecuada. La solución obvia sería criar arañas, similar a la práctica con más de 5 000 años de antigüedad (originada en China) de cultivar gusanos de seda domesticados (*Bombyx mori*). (La seda de este gusano es menos resistente y elástica que la seda de araña.) Desafortunadamente, la crianza de arañas para seda no es factible desde el punto de vista comercial, ya que estos arácnidos son caníbales. (En ambientes cerrados, estos artrópodos agresivos se comen entre sí.) El manejo de miles de arañas por separado también es imposible de hacer por el costo. (La creación de la tela de Madagascar costó 500 000 dólares.) Una estrategia alternativa es la síntesis industrial biomimética de la seda de araña artificial. La biomimética resuelve los problemas de ingeniería mediante la emulación de procesos biológicos, como el hilado de seda de araña. Desafortunadamente, el éxito ha sido limitado. Por ejemplo, los intentos para usar tecnología de DNA recombi-



Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

nante y sintetizar seda de araña mediante la inserción de los genes de la seda en bacterias y levaduras para recuperar luego las proteínas de la seda han sido decepcionantes. Se ha tenido poco éxito con cabras transgénicas, animales a los que se insertó el gen de la proteína de la seda arácnida. Los esfuerzos por hilar la proteína de la seda de cabra, purificada de la leche del animal, produjo fibras con propiedades mecánicas inferiores, con diámetros mucho más gruesos (10-60 μm) que la seda natural de la araña (2.5-5 μm). Sin embargo, los esfuerzos de investigación continúan porque el objetivo de los ingenieros industriales bien vale la inversión: la seda de araña artificial biodegradable y segura para el ambiente ofrecerá una alternativa a las fibras derivadas del petróleo. En este esfuerzo, los científicos investigarán la estructura de la seda de araña y el proceso de hilado biológico.

Estructura de la seda de araña

La seda del hilo está compuesta por dos proteínas, espidroína 1 y espidroína 2, con masa molecular que fluctúa entre 200 a 350 kDa. La composición de aminoácidos de la espidroína es distintiva porque la mayoría de los residuos son glicina (42%) y alanina (25%), con menores cantidades de aminoácidos que tienen cadenas laterales más voluminosas (Arg, Tyr, Gln, Ser, Leu y Pro). Ambas proteínas espidroína contienen dos tipos principales de unidades repetidas: secuencias poli-alanina (5 a 10 residuos) y motivos enriquecidos con glicina, como poliGlyAla, GlyProGlyGlyX (donde X a menudo es Gln) y GlyGlyX (donde X puede ser varios aminoácidos). En la proteína de seda madura, las secuencias polialanina y poliGlyAla forman hojas con plegamiento β antiparalelas, las estructuras microcristalinas que dan la fuerza tensil a la seda (fig. 5C). Las hojas plegadas β están conectadas por secuencias enriquecidas con glicina que forman una espiral aleatoria, las espirales β (similares a los giros β), y estructuras helicoidales GlyGlyX que en conjunto constituyen una matriz amorfa y elástica.

Ensamble de la fibra de seda de araña

La producción de la fibra del hilo de seda arácnida brinda una rara oportunidad para observar el plegamiento de la proteína tal como ocurre en un organismo vivo. El proceso de hilado (fig. 5D) comienza en la glándula ampulácea del abdomen arácnido, donde las células epiteliales secretan la espidroína hacia la luz glandular. La proteína de la seda, conocida como materia prima, está muy concentrada (hasta al 50%). En esta etapa, la conformación globular de la espidroína (alrededor del 30% en hélices α) asegura su solubilidad en agua y previene su agregación. La materia prima de la seda se exprime a través de una glándula ampulácea y el embudo estrecho que conecta con el conducto hilador. En esta parte, la materia prima fluida empieza a asumir las propiedades de un cristal líquido conforme los ejes longitudinales de las moléculas proteínicas se obligan a adquirir una orientación paralela. El

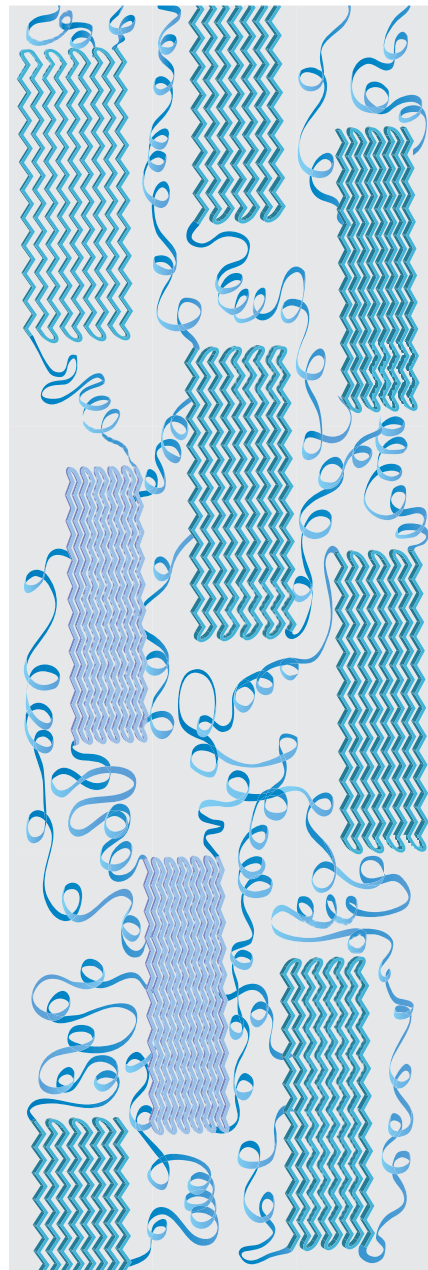


FIGURA 5C

Vista esquemática de un segmento de filamento de la seda de araña

No se conoce la estructura exacta de la seda de araña. Se sabe que dos tipos de hojas plegadas β (muy ordenadas y menos ordenadas) son las que explican la fuerza de la seda. Se relacionan entre sí mediante secuencias polipeptídicas que forman la espiral aleatoria, hélices levóginas y espirales β que aportan la elasticidad. Las sedas difieren en su contenido de hojas plegadas β y de espiral aleatorias. Por ejemplo, la seda del hilo de arrastre tiene mayor contenido de hojas plegadas β que la seda de captura. ▶

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

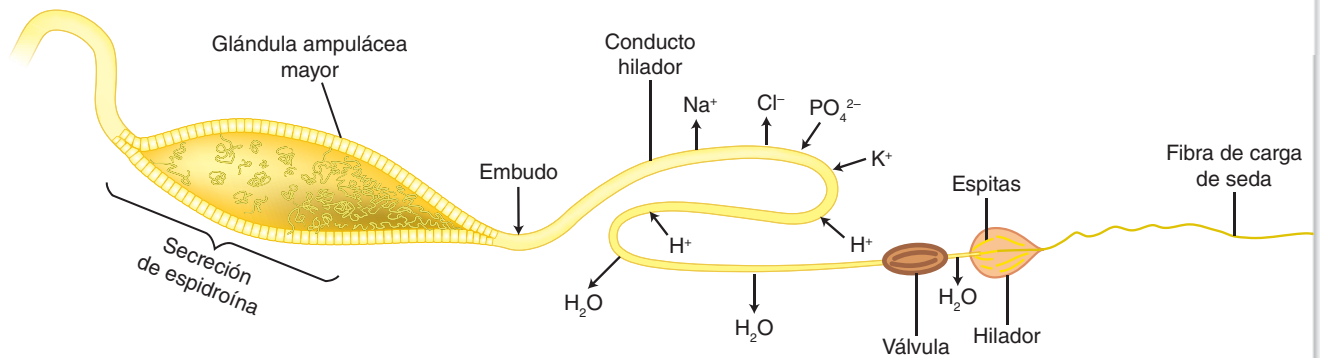


FIGURA 5D

Procesamiento de la seda del cable de arrastre

Después de la secreción de las espiroínas a la luz de la glándula ampulácea mayor, se desplazan hacia el embudo, por donde salen al inicio del conducto hilador. Como resultado de la fuerza en cizalla y otras fuerzas (p. ej., presión sobre la pared de la glándula ampulácea y la tracción que ejerce la araña sobre la fibra de seda fuera del hilador), las espiroínas de la materia prima de la seda se comprimen y se les obliga a alinearse con respecto a su eje longitudinal. Conforme el polímero de seda avanza por el conducto cada vez más estrecho, los cambios bioquímicos (p. ej., Na^+ , K^+ e H^+) convierten las hélices α en hojas plegadas β hidrófobas que expulsan el agua. Después de pasar por la válvula, el polímero se impulsa por una de varias espitas. Varios filamentos emergentes se enrollan para formar una fibra de seda que la araña extrae del hilador.

conducto hilador con forma S ahusada tiene tres segmentos. Conforme la proteína avanza por los segmentos, se forma el polímero de seda naciente como resultado del aumento en la fuerza en cizalla (fuerza aplicada por la pared paralela del conducto) y varios cambios en el ambiente bioquímicos. Dentro del conducto se extraen el Na^+ y el Cl^- , y el fosfato y el K^+ se bombean hacia adentro. Se cree que el aumento en el índice K^+/Na^+ , combinado con la secreción de fosfato e H^+ inducen la conversión de las conformaciones helicoidales α en hojas con plegamiento β . Al principio, las hojas plegadas β tienen orientación aleatoria y al final se les fuerza a adoptar una alineación paralela con el eje longitudinal del filamento. En el tercer segmento del conducto, las células epiteliales bombean grandes cantidades de agua, liberadas de la proteína de seda conforme aumentan las interacciones hidrófobas. Se cree que la válvula al final del conducto actúa como pinza que sujeta la seda y como un medio para reiniciar el proceso de hilado si la seda se rompe. A continuación, el polímero de seda entra a una de las numerosas espitas dentro del hilador (fig. 5E). Conforme sale el filamento de seda y se evapora el resto del agua, se solidifica. Los filamentos de múltiples espitas se envuelven entre sí para formar una fibra parecida a un cable. El diámetro y fuerza de la fibra dependen de la tensión muscular dentro de la válvula del hilador y la velocidad con la que la araña la expulsa.



FIGURA 5E

Ilustración de las espitas del hilador de seda de una araña

Nótese los filamentos emergentes que se enrollan entre sí para formar una fibra.

RESUMEN. La seda de araña biodegradable, ligera y fuerte tiene una enorme cantidad de aplicaciones potenciales. Los esfuerzos intensos de la investigación, aunque todavía infructuosos, se han enfocado en la duplicación del proceso natural por el que las arañas producen esta notable fibra.

MÉTODOS bioquímicos

Tecnología de proteínas

Los seres vivos producen una impresionante variedad de proteínas. Como resultado, no es sorprendente que se hayan dedicado tiempo, esfuerzo y fondos considerables a investigar sus propiedades. Desde que Frederick Sanger determinó la secuencia de la insulina bovina en 1953, se han dilucidado las estructuras de miles de proteínas.

En contraste con los 10 años que se requirieron para secuenciar la insulina, las tecnologías actuales permiten determinar la secuencia de aminoácidos de una proteína en unos cuantos días por medio de la espectrometría de masas. Es posible generar la secuencia de residuos de una proteína a partir de su secuencia de DNA o de mRNA si se dispone de esta información. Después de un breve repaso de los métodos de purificación de proteínas, aquí se describirán el método de la espectrometría de masas. Una forma más antigua de conocer la secuencia primaria de los polipéptidos, el método de degradación de Edman, se describe en un recuadro Bioquímica en el laboratorio, “Secuenciación de proteínas: el método de degradación de Edman”. Obsérvese que todas las técnicas para aislar, purificar y caracterizar proteínas aprovechan las diferencias de carga, el peso molecular y las afinidades de unión. Muchas de estas tecnologías se aplican a la investigación de otras biomoléculas.

Purificación

El análisis de proteínas comienza con el aislamiento y la purificación. La extracción de una proteína requiere la rotura y la homogeneización de la célula (véase Métodos bioquímicos: tecnología celular, en el cap. 2). A menudo este proceso es seguido por centrifugación diferencial y, si la proteína es un componente de un orgánulo, por centrifugación en gradiente de densidad. Tras obtener la fracción que contiene la proteína, para potenciar la purificación pueden utilizarse varios métodos relativamente rudimentarios. En la precipitación de proteínas **por medio de sales** se utilizan concentraciones elevadas de sales como el sulfato de amonio $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$. Debido a que cada proteína tiene un punto de “precipitación” característico, esta técnica elimina muchas impurezas. (Las proteínas que no se quieren y que permanecen en solución se desechan posteriormente cuando el líquido se decanta.) Cuando las proteínas se encuentran unidas con fuerza a la membrana, suelen ser útiles para su extracción los solventes orgánicos o los detergentes. La diálisis (fig. 5F) se utiliza de forma rutinaria para eliminar las impurezas de peso molecular bajo como las sales, los disolventes y los detergentes.

Al irse purificando la muestra proteínica, para conseguir una mayor purificación se emplean métodos más sofisticados. Las técnicas que se emplean con más frecuencia son la cromatografía y la electroforesis.

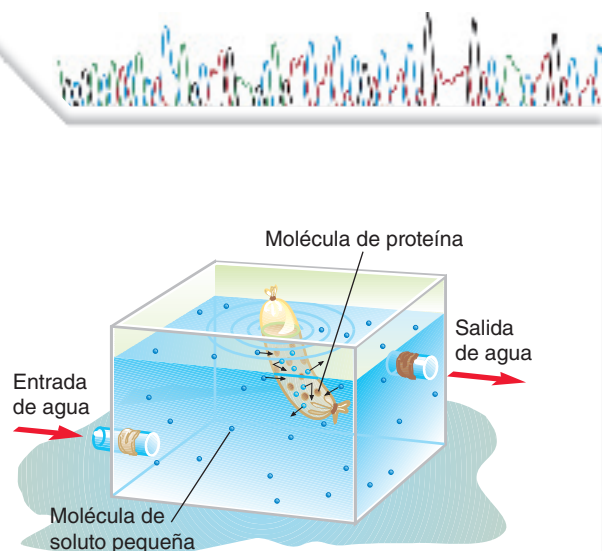


FIGURA 5F

Diálisis

Las proteínas siempre se separan por diálisis de las impurezas de bajo peso molecular. Cuando una bolsa de diálisis (una membrana semipermeable artificial) que contiene extracto celular se suspende en agua o una solución amortiguada, las moléculas pequeñas pasan por los poros de la membrana. Si el solvente fuera de la bolsa se renueva de manera continua, se eliminan todas las impurezas de bajo peso molecular del interior.

Cromatografía

La cromatografía que se diseñó originalmente para separar sustancias de peso molecular bajo, como los azúcares y los aminoácidos, se ha convertido en una herramienta inestimable en la purificación de proteínas. Existe una extensa variedad de técnicas cromatográficas, que pueden utilizarse para separar mezclas de proteínas según las propiedades moleculares, como el tamaño, la forma y el peso, o determinadas afinidades de unión. Con frecuencia para obtener, de manera indiscutible, una proteína pura deben emplearse varias técnicas de forma secuencial.

En todos los métodos cromatográficos, la mezcla proteínica se disuelve en un líquido conocido como **fase móvil**. Al pasar las proteínas a través de la **fase estacionaria** (una matriz sólida), se separan unas de otras debido a su distribución diferente entre las dos fases. El movimiento relativo de cada molécula es consecuencia de su capacidad para permanecer asociada con la fase estacionaria mientras continúa fluyendo la fase móvil.

Los tres métodos cromatográficos que se emplean de forma habitual en la purificación de proteínas son la cromatografía de filtración en geles, la cromatografía de intercambio iónico y la cromatografía por afinidad. La **cromatografía de filtración en geles** (fig. 5G) es una forma de cromatografía por exclusión de tamaños en la cual una columna empaquetada con un polímero gelatinoso separa a las moléculas según su tamaño y su forma. Las moléculas que son mayores que los

MÉTODOS bioquímicos cont.

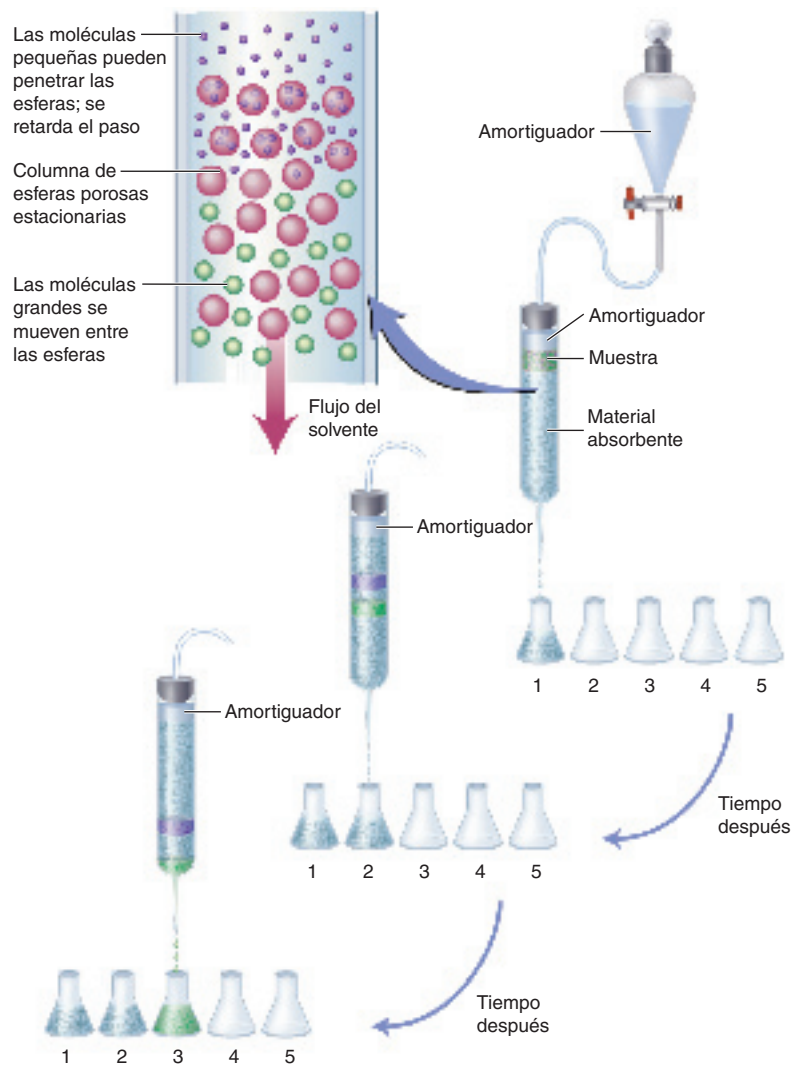


FIGURA 5G

Cromatografía de filtración en geles

En la cromatografía de filtración en geles la fase estacionaria es un polímero gelatinoso con poros de tamaños seleccionados por el experimentador para separar moléculas según sus dimensiones. La muestra se aplica en la parte superior de la columna y se eluye con el amortiguador (la fase móvil). Al producirse la elución, las moléculas más grandes viajan con mayor rapidez a través del gel que las moléculas más pequeñas, cuyo avance se lentifica debido a que pueden penetrar en los poros. Si se recogen las fracciones, las moléculas más grandes aparecen en las primeras fracciones y en las últimas las moléculas más pequeñas.

poros del gel quedan excluidas y por lo tanto se mueven con rapidez a través de la columna. Las moléculas que son más pequeñas que los poros del gel difunden dentro y fuera de los poros, de forma que se retrasa su movimiento por la columna. Las diferencias de estas velocidades separan la mezcla de proteínas en bandas, que se recogen separadas.

La **cromatografía de intercambio iónico** separa las proteínas según su carga. Las resinas de intercambio aniónico,

que están formadas por materiales con carga positiva, se unen de forma reversible con los grupos con carga negativa de una proteína. De igual forma, las resinas de intercambio catiónico se unen a los grupos con carga positiva. Tras eliminar las proteínas que no se han unido a la resina, se recupera la proteína de interés por medio de un cambio adecuado del pH del solvente y de la concentración salina, o de ambos. (Un cambio de pH altera la carga neta de la proteína.)



MÉTODOS bioquímicos cont.

La **cromatografía por afinidad** utiliza las singulares propiedades biológicas de cada proteína; es decir, utiliza la afinidad de unión no covalente especial entre la proteína y una molécula especial, el ligando. Éste está unido de forma covalente a una matriz insoluble, que se coloca en una columna. Tras pasar a través de la columna las moléculas de proteína que no se unen, la proteína de interés se separa alterando las condiciones que afectan a la unión (p. ej., el pH o la concentración salina).

Electroforesis

Las proteínas se mueven en un campo eléctrico como consecuencia de su carga eléctrica. En este proceso, que se denomina **electroforesis**, las moléculas se separan unas de otras debido a las diferencias de su carga neta. Por ejemplo, las moléculas con carga neta positiva migran hacia el electrodo con carga negativa (cátodo), mientras que las moléculas con carga neta negativa se mueven hacia el electrodo con carga positiva (ánodo). Las moléculas sin carga neta no se desplazan.

La electroforesis, una de las técnicas que más se utilizan en bioquímica, se realiza casi siempre utilizando geles como los de poliacrilamida o de agarosa. El gel, que actúa de forma semejante a como lo hace en la cromatografía de filtración en geles, también actúa para separar a las proteínas según su peso molecular y su forma. Por consiguiente, la electroforesis en gel es muy eficaz para separar mezclas complejas de proteínas o de otras moléculas.

Las bandas que se producen en una separación electroforética en gel pueden tratarse de varias formas. Pueden cortarse las bandas específicas del gel después de observarlas con luz ultravioleta. Cada corte que contiene la proteína se eluye con el amortiguador y se prepara para su posterior análisis. Debido a su elevado poder de resolución, la electroforesis en gel suele utilizarse para valorar la pureza de las muestras de proteínas. La tinción de los geles con un colorante, como el azul brillante de Coomassie, es un método que se emplea mucho para valorar de forma rápida el éxito de un paso de purificación.

La **electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS** (SDS-PAGE) resulta una variación ampliamente usada de la electroforesis, que puede emplearse para determinar el peso molecular (fig. 5E). El SDS (dodecil sulfato de sodio), un detergente con carga negativa, se une a las regiones hidrófobas de las moléculas de proteína, lo cual hace que las proteínas se desnaturalicen y asuman forma de varillas. Debido a que la mayoría de moléculas se une al SDS de manera casi proporcional a sus pesos moleculares, durante la electroforesis las proteínas tratadas con SDS migran hacia el ánodo (polo +) sólo en relación con su peso molecular.

Espectrometría de masas

La **espectrometría de masas** (MS) es una técnica poderosa y sensible para separar e identificar moléculas y determinar su masa aprovechando diferencias en sus relaciones entre masa

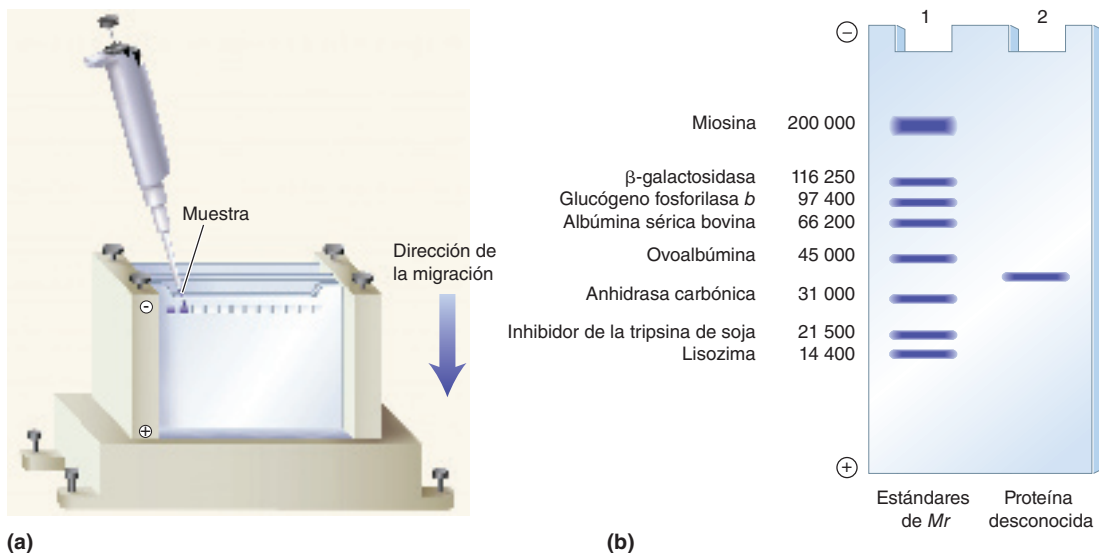


FIGURA 5H

Electroforesis en gel

- (a) Aparato para geles. Las muestras se cargan en los pocillos. Tras aplicar el campo eléctrico, las proteínas se mueven en el gel.
 (b) Las moléculas se separan y se mueven en el gel en función de su peso molecular y de su forma.

MÉTODOS bioquímicos cont.

y carga (m/z). En un espectrómetro de masas, por un campo magnético fluyen moléculas ionizadas (fig. 5I). La fuerza del campo magnético desvía los iones dependiendo de las proporciones m/z ; los iones más ligeros son más desviados de la trayectoria rectilínea que los más pesados. Un detector mide la desviación de cada ion. Además de la identificación de proteínas y de la determinación de la masa, la MS también permite detectar cofactores ligados y modificaciones en las proteínas. Dado que el análisis por MS implica la ionización y la vaporización de las sustancias por investigar, el uso de macromoléculas térmicamente inestables como proteínas y ácidos nucleicos no fue factible sino hasta que se desarrollaron métodos como la ionización por electroaspersión y la ionización por desorción láser asistida por matrices (MALDI).

En la ionización por electroaspersión, una solución que contiene la proteína de interés se rocía en presencia de un campo eléctrico intenso en un puerto del espectrómetro. A

medida que las gotitas de proteína salen del dispositivo de inyección, por lo común un tubo de vidrio ultrafino, las moléculas proteínicas adquieren carga. En la MALDI, un pulso láser vaporiza la proteína, que se embebe en una matriz sólida. Una vez que la muestra se ha ionizado, sus moléculas (ahora en la fase gaseosa), se separan conforme a sus relaciones m/z individuales. Un detector dentro del espectrómetro de masas produce un pico para cada ion. En un proceso computarizado, la información concerniente a la masa de cada ion se compara con datos de iones de estructura conocida y se usa a fin de determinar la identidad molecular de la muestra.

Para los análisis de secuencias de aminoácidos se hace uso de MS en tándem (dos espectrómetros de masas conectados en serie, MS/MS). Una proteína de interés, a menudo extraída de una banda en un gel, es entonces digerida por una enzima proteolítica. Después, el digerido proteínico se inyecta en el primer espectrómetro, que separa los oligopéptidos confor-

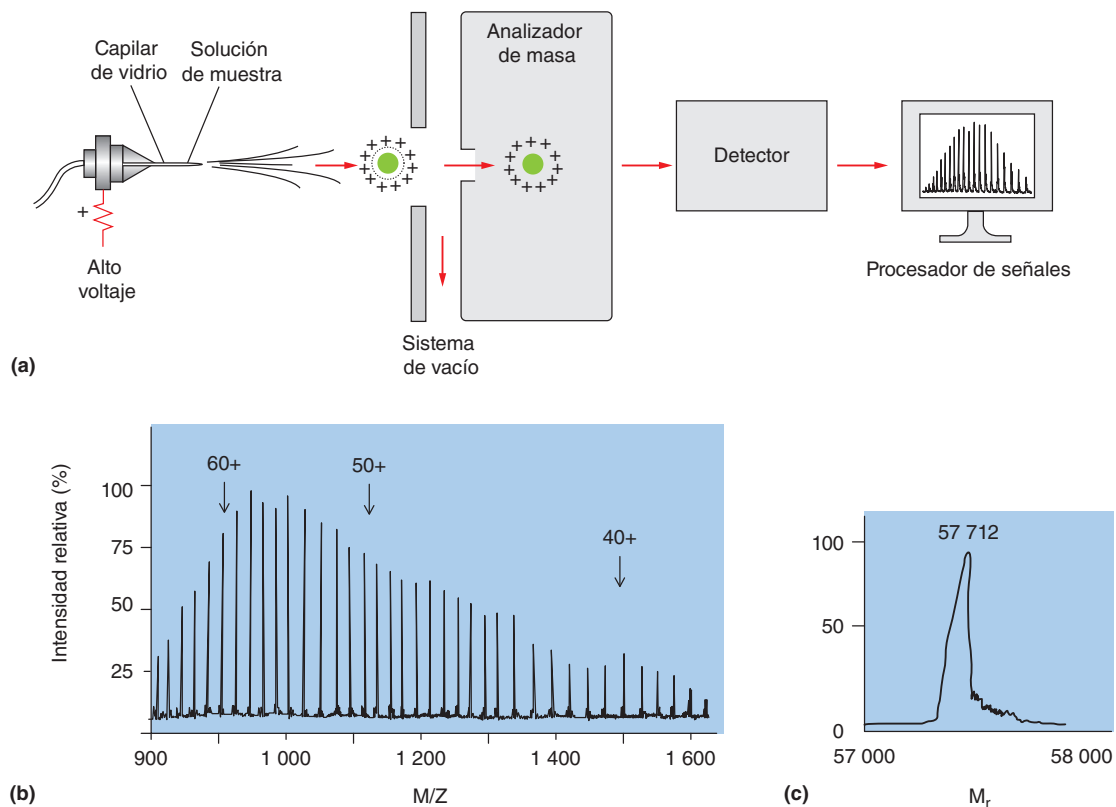


FIGURA 5I

Espectrometría de masas

(a) Pasos principales en la ionización por electroaspersión. La muestra (una proteína disuelta en un solvente) se inyecta mediante un capilar de vidrio en la cámara de ionización. La diferencia de voltaje entre la aguja de electroaspersión y el puerto de inyección genera los iones proteínicos. El solvente se evapora durante esta fase. Los iones ingresan en el espectrómetro de masas, que entonces mide sus proporciones m/z . (b) Un espectro de masas por electroaspersión, que muestra las proporciones m/z de varios picos. (c) Análisis por ordenador de los datos que indica la masa molecular de la proteína (M_r = peso molecular).

MÉTODOS bioquímicos cont.

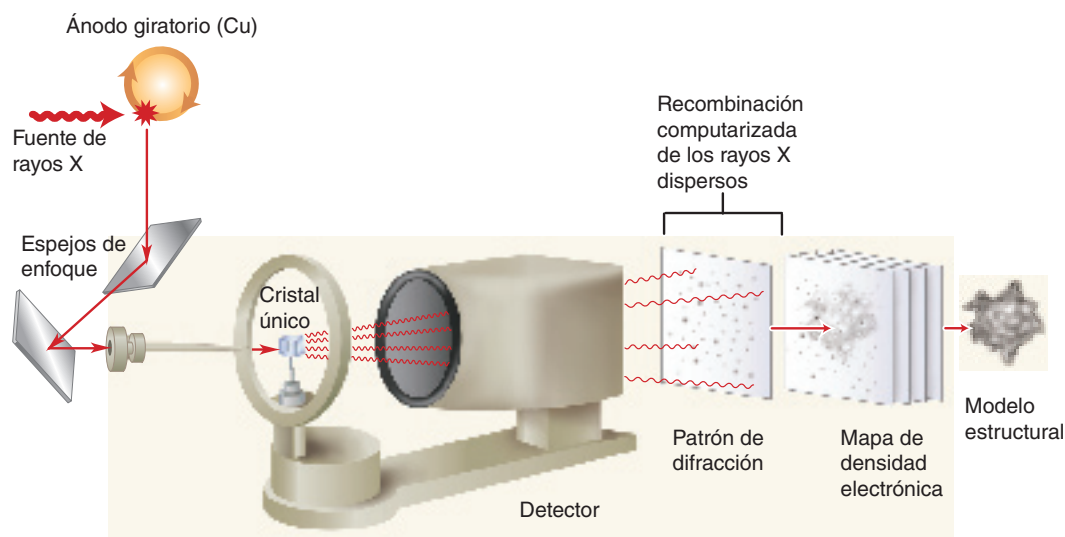


FIGURA 5J

Diagrama esquemático de la cristalografía de rayos X

Los rayos X son útiles en el análisis de las biomoléculas debido a que el intervalo de sus longitudes de onda es semejante a la magnitud de los enlaces químicos. Por consiguiente, el poder de resolución de la cristalografía de rayos X es equivalente a las distancias interatómicas.

me a sus relaciones m/z . Uno a uno, cada ion oligopéptido es dirigido a una cámara de colisión, donde se fragmenta mediante choques con moléculas de gas inerte caliente. Los productos iónicos, péptidos cuyo tamaño difiere entre sí por un residuo, se dirigen entonces secuencialmente a un segundo espectrómetro de masa. Una ordenador identifica cada pico y determina de manera automática la secuencia de aminoácidos de los péptidos.

El proceso se repite entonces con oligopéptidos derivados de la digestión con otra enzima. El ordenador utiliza la información de la secuencia obtenida de ambos digeridos para determinar la secuencia de aminoácidos del polipéptido original.

Predicción de la función basada en la secuencia proteínica

Una vez que se aísla, purifica y secuencia un polipéptido, el siguiente paso lógico es determinar su función. Esta tarea casi siempre comienza con una búsqueda en la base de datos de secuencias proteínicas conocidas. BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) es un programa informático (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast) que permite hacer búsquedas rápidas de secuencias conocidas para encontrar concordancias con la secuencia proteínica desconocida (la secuencia de búsqueda). Las bases de datos de secuencias proteínicas (p. ej., UniProt [*Universal Protein resource*] www.uniprot.org) son lo bastante grandes para que el 50% de las búsquedas de comparación de secuencia tengan concordancias con semejanza suficiente para deducir la función.

Cristalografía de rayos X

La mayor parte de la información tridimensional de la estructura de las proteínas se ha obtenido mediante cristalografía de rayos X. Debido a que en las proteínas la distancia de un enlace es aproximadamente 0.15 nm, la radiación electromagnética que se utiliza para determinar la estructura de las proteínas debe tener una longitud de onda corta. Las longitudes de onda de la luz visible [$(\lambda) = 400\text{-}700\text{ nm}$], claramente no tienen poder de resolución suficiente para las biomoléculas. Sin embargo, los rayos X tienen longitudes de onda muy cortas (0.07-0.25 nm).

En la cristalografía de rayos X se exponen especímenes cristalinos muy ordenados a un haz de rayos X (fig. 5J). Al golpear los rayos X el cristal, son dispersados por los átomos de éste. El patrón de difracción que resulta se registra en dispositivos de cargas acopladas (CCD). Los patrones de difracción se utilizan para construir un mapa de densidad electrónica. Debido a que no hay una lente para recombinar los rayos X dispersos, la imagen tridimensional se reconstruye matemáticamente. Los programas informáticos actuales realizan estos cálculos demasiado complejos y laboriosos. La estructura tridimensional de un polipéptido también puede determinarse con el *modelado homólogo*, un método basado en la observación de que la estructura tridimensional de la proteína se conserva más que las secuencias proteínicas. Se construye un modelo estructural a partir de los datos de difracción de rayos X de una o más proteínas homólogas en el *Protein Data Bank* (www.pdb.org). ■

Resumen del capítulo

1. Los polipéptidos son polímeros de aminoácidos. Las proteínas pueden constar de una o de varias cadenas polipeptídicas.
2. Cada aminoácido contiene un átomo de carbono central (el carbono α) al que están unidos un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y un grupo R. Además de constituir las proteínas, los aminoácidos poseen otras funciones biológicas. Según su capacidad para interactuar con el agua, los aminoácidos pueden separarse en cuatro clases: apolares, polares, ácidos y básicos.
3. La titulación de los aminoácidos y de los péptidos explica el efecto del pH sobre sus estructuras. Se denomina punto isoeléctrico el pH al que una molécula carece de carga neta.
4. Los aminoácidos experimentan diversas reacciones químicas. Tres reacciones son especialmente importantes: la formación de los enlaces peptídicos, la oxidación de la cisteína y la formación de bases de Schiff.
5. Las proteínas tienen una amplia gama de funciones en los seres vivos. Además de servir como materiales estructurales, participan en la regulación metabólica, en el transporte, en la defensa y en la catálisis. Algunas proteínas son multifuncionales; es decir, tienen dos o más funciones al parecer no relacionadas. También pueden clasificarse en familias y en superfamilias, conforme a las semejanzas en su secuencia, en su forma y en su composición. Las proteínas fibrosas (p. ej., el colágeno) son moléculas largas, con forma de varilla, que son insolubles en agua y físicamente duras. Las proteínas globulares (p. ej., la hemoglobina) son moléculas esféricas compactas que por lo general son hidrosolubles.
6. Los bioquímicos diferencian cuatro niveles de estructura proteínica. La estructura primaria, la secuencia de aminoácidos, está determinada por la información genética. Al plegarse la cadena polipeptídica, los patrones locales de plegamiento constituyen la estructura secundaria de la proteína. La forma tridimensional global que asume un polipéptido se denomina estructura terciaria. Las proteínas que constan de dos o más polipéptidos poseen estructura cuaternaria. Numerosas proteínas, en especial las que participan en procesos regulatorios en eucariotas, están parcial o totalmente no estructuradas. Muchas condiciones físicas y químicas desorganizan la estructura proteínica. Los agentes desnaturizantes son los ácidos o las bases fuertes, los agentes reductores, los solventes orgánicos, los detergentes, las concentraciones salinas elevadas, los metales pesados, los cambios de temperatura y las agresiones mecánicas.
7. Uno de los aspectos más importantes de la síntesis de proteínas es el plegamiento de los polipéptidos en sus conformaciones con actividad biológica. A pesar de décadas de investigación sobre las propiedades físicas y químicas de las cadenas polipeptídicas, aún no se ha resuelto el mecanismo por el cual una secuencia primaria dicta la conformación final de la molécula. Muchas proteínas requieren de chaperones moleculares para plegarse en su conformación tridimensional final. Ahora se sabe que el plegamiento incorrecto de las proteínas es una característica importante de varias enfermedades humanas, como la de Alzheimer y la de Huntington.
8. Las proteínas fibrosas (p. ej., la α -queratina y el colágeno), que contienen altas proporciones de hélices α y de láminas plegadas β , tienen funciones estructurales en lugar de dinámicas. A pesar de sus variados cometidos, la mayoría de las proteínas globulares tiene características que les permiten unirse a ligandos o sitios específicos en determinadas macromoléculas. Estos sucesos de unión implican cambios conformacionales en la estructura de las proteínas globulares.
9. La actividad biológica de las proteínas complejas con varias subunidades con frecuencia se regula por interacciones alostéricas en las que ligandos pequeños se unen a la proteína. Cualquier cambio de la actividad de la proteína se debe a cambios de las interacciones entre las subunidades de la proteína. Los efectores pueden aumentar o disminuir la función de una proteína.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre aminoácidos, péptidos y proteínas a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bustamonte, C., Of Torques, Forces, and Protein Machines, *Protein Sci.* 13:3061–65, 2004.
- Dyson, H. J., and Wright, P. E., Intrinsically Unstructured Proteins and Their Functions, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6(3):197–208, 2005.
- Fink, A. L., Natively Unfolded Proteins, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 15:35–41, 2005.
- Heim, M., Keerl, D., and Scheibel, T., Spider Silk: From Soluble Protein to Extraordinary Fiber, *Angewandte Chem. Int. Ed.* 48:3584–3596, 2009.
- Lindorff, K., Rogen, P., Poci, E., Vendruscolo, M., and Dobson, M., Protein Folding and the Organization of the Protein Topology Universe, *Trends, Biochem. Sci.* 30(1):13–19, 2005.
- Mattos, C., Protein-Water Interactions in a Dynamic World, *Trends Biochem. Sci.* 27(4):203–208, 2002.
- Schnabel, J., Protein Folding: The Dark Side of Proteins, *Nature* 484:828–829, 2010.
- Tompa, P., Szasz, C., and Buday, L., Structural Disorder Throws New Light on Moonlighting. *Trends Biochem. Sci.* 30(9):484–489, 2005.

Palabras clave

aldivinas, 123
alosterismo, 138

antígeno, 127
apoproteína, 127

bases de Schiff, 123
carbono asimétrico, 115

carbono quiral, 115
chaperones moleculares, 143

- chaperoninas, 144
 cinesina, 154
 condensación aldólica, 148
 cromatografía por afinidad, 160
 cromatografía de filtración en geles, 158
 cromatografía de intercambio iónico, 159
 desnaturalización, 140
 dineína, 154
 efectores, 138
 electroforesis, 160
 electroforesis en gel de poli(acrilamida) con SDS, 160
 elemento de respuesta, 140
 enantiómeros, 116
 enfermedad de Alzheimer, 145
 enfermedad de Huntington, 145
- enfermedades moleculares, 129
 enlaces peptídicos, 121
 espectrometría de masas, 160
 estereoisómeros, 116
 estructura cuaternaria, 128
 estructura primaria, 128
 estructura secundaria, 128
 estructura supersecundaria, 131
 estructura terciaria, 128
 familias de proteínas, 127
 fase estacionaria, 158
 fase móvil, 158
 fosfoproteínas, 127
 glóbulo fundido, 143
 glucoproteínas, 127
 grupo prostético, 127
 hemoproteína, 127
 hidrocarburo alifático, 113
 hidrocarburo aromático, 113
 holoproteína, 127
- hormonas, 114
 hsp60, 144
 hsp70, 144
 isómeros ópticos, 116
 ligandos, 135
 lipoproteínas, 127
 metaloproteínas, 127
 miosina, 154
 moduladores, 138
 molécula anfipática, 141
 molécula anfótera, 113
 motivos, 131
 neurotransmisores, 114
 oligómeros, 138
 péptidos, 111
 plegamiento proteínico, 133
 pliegue, 133
 polipéptidos, 110
 polipéptido homólogo, 129
 proteína, 111
 proteína conjugada, 127
 proteína modular, 133
 proteínas fibrosas, 127
- proteínas globulares, 127
 proteínas intrínsecamente no estructuradas, 138
 proteínas motoras, 154
 proteínas multifuncionales, 127
 proteínas originalmente desplegadas, 138
 proteínas de choque térmico, 127
 protómeros, 138
 puente disulfuro, 123
 puentes salinos, 135
 punto isoelectrico, 118
 residuos de aminoácidos, 110
 separación por sal, 158
 subunidad, 136
 superfamilia de proteínas, 127
 transición alostérica, 138
 unión cooperativa, 151
 zwitteriones, 113

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. Tal vez el lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los términos siguientes:
 - estructura supersecundaria
 - promotor
 - fosfoproteína
 - desnaturalización
 - cromatografía por intercambio iónico
- Definir los términos siguientes:

a. Motivo proteínico	d. Zwitterión
b. Proteína conjugada	e. Electroforesis
c. Dineína	
- Definir los términos siguientes:
 - Metaloproteína
 - Hormona
 - Holoproteína
 - Proteína sin estructura intrínseca
 - Cinesina
- Definir los términos siguientes:

a. Hidrocarburo alifático	d. Carbono quiral
b. Neurotransmisor	e. Estereoisómero
c. Carbono asimétrico	
- Definir los términos siguientes:

a. Isómero óptico	d. Puente disulfuro
b. Punto isoelectrico	e. Base de Schiff
c. Enlace peptídico	
- Definir los términos siguientes:
 - Aldimina
 - Proteína de choque de calor
 - Proteína multifuncional
 - Familia proteínica
 - Superfamilia proteínica
- Definir los términos siguientes:
 - Proteínas de funciones múltiples
 - Proteína fibrosa
 - Proteína globular
 - Grupo prostético
 - Apoproteína
- Definir los términos siguientes:

a. Polipéptido homólogo	d. Proteína en mosaico
b. Enfermedad molecular	e. Ligando
c. Pliegue proteínico	
- Definir los términos siguientes:
 - Puente salino
 - Oligómero
 - Transición alostérica
 - Desnaturalización de proteínas
 - Molécula anfipática
- Definir los términos siguientes:

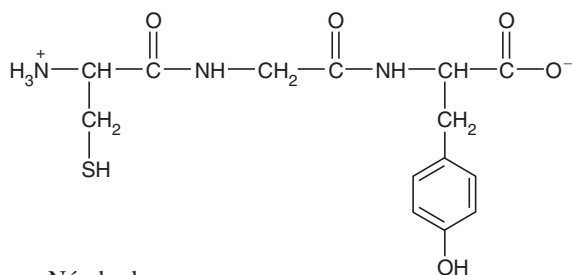
a. Chaperona molecular	d. Proteína motora
b. Chaperonina	e. Estructura primaria
c. Unión cooperativa	
- Definir los términos siguientes:

a. Condensación aldólica	d. Estructura secundaria
b. Carbono α	e. Hoja plegada β
c. Aminoácido hidrofóbico	
- La arginina tiene los siguientes valores de pK_a :

$$pK_1 = 2.17, pK_2 = 9.04, pK_R = 12.48$$

Indicar la estructura y carga neta de la arginina en los siguientes valores de pH: 1, 4, 7, 10, 12.

13. Considerar la siguiente molécula



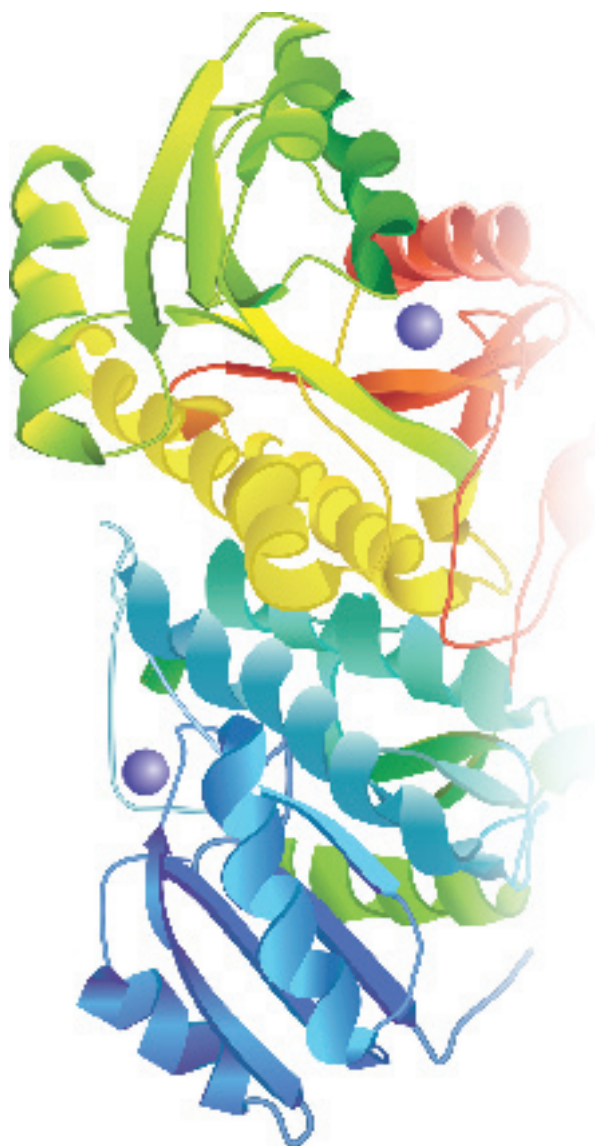
- Nómbrela
 - Usar los símbolos de tres letras para los aminoácidos representados en la molécula
- La rotación alrededor del enlace peptídico en la glicilglicina está disminuida. Dibuje las formas de resonancia del enlace peptídico y explique por qué.
 - Enumere seis funciones de las proteínas en el cuerpo.
 - Indique el nivel de estructura proteínica al cual contribuye cada uno de los siguientes:
 - Secuencia de aminoácidos
 - Hoja plegada β
 - Enlace por puente de hidrógeno
 - Enlace por puente disulfuro
 - ¿Cuál es el tipo de estructura secundaria *más* probable para la siguiente secuencia de aminoácidos?
 - Poliprolina
 - Ala—Val—Ala—Val—Ala—Val—
 - Poliglicina
 - Gly—Ser—Gly—Ala—Gly—Ala
 - Enumerar tres factores que no permiten la formación de una hélice α .
 - La desnaturalización es la pérdida de la función proteínica por cambio estructural o reacción química. ¿En qué nivel de estructura proteínica o por qué reacción química actúa cada uno de los siguientes agentes desnaturalizantes?
 - Calor
 - Ácido fuerte
 - Solución salina saturada
 - Solventes orgánicos (p. ej., alcohol o cloroformo)
 - Un polipéptido tiene un valor pI alto. Sugerir qué aminoácidos podrían ser.
 - Esbozar los pasos para aislar una proteína típica. ¿Qué se logra en cada paso?
 - Esbozar los pasos para purificar una proteína. ¿Qué criterios se usan para evaluar la pureza?
 - Enumerar los tipos de cromatografía usados para purificar proteínas. Describir cómo funciona cada método de separación.
 - Describir las fuerzas participantes en el plegamiento de proteínas.
 - Hacer una descripción breve de las funciones de las chaperonas moleculares en el plegamiento de proteínas.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan sólo una respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

- En el interior de las proteínas suelen encontrarse residuos como la valina, la leucina, la isoleucina, la metionina y la fenilalanina, mientras que la arginina, la lisina, el ácido aspártico y el ácido glutámico en general se encuentran en la superficie de las proteínas. Sugiérase una razón para esta observación. ¿Dónde se esperaría encontrar la glutamina, la glicina y la alanina?
- Las proteínas que sintetizan los seres vivos adoptan una conformación con actividad biológica, pero cuando estas proteínas se preparan en el laboratorio normalmente no suelen adoptar de forma espontánea sus conformaciones activas. ¿Por qué?
- El sitio activo de una enzima contiene secuencias que están conservadas debido a que participan en la actividad catalítica de la proteína. Sin embargo, el volumen de una enzima no es parte del sitio activo. Debido a que se requiere una cantidad sustancial de energía para ensamblar las enzimas, ¿por qué son usualmente tan grandes?
- Una proteína estructural puede incorporar cantidades grandes de agua inmovilizada como parte de su estructura. Sugiérase de qué forma “congelan” el agua las moléculas proteínicas en un lugar y la hacen parte de la estructura proteínica.
- Debido a su tendencia a evitar al agua, los aminoácidos apolares desempeñan una función importante en la formación y en el mantenimiento de la estructura tridimensional de las proteínas. Sugiérase cómo realizan dichas moléculas esta hazaña.
- Considérese el siguiente tripéptido:
Gly—Ala—Val
 - ¿Cuál es el punto isoeléctrico aproximado?
 - ¿En qué dirección se moverá el tripéptido cuando se coloque en un campo eléctrico a pH 1, 5, 10 y 12?
- Cuando la proteína multifuncional gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) cataliza una reacción clave en la glucólisis (una vía metabólica del citoplasma), lo hace como un homotetrámero (con cuatro subunidades idénticas). El monómero GAPD es una enzima de reparación del DNA nuclear. Describáse en términos generales las propiedades de la estructura de las proteínas multifuncionales que permiten que ocurra este fenómeno.
- Dada la siguiente secuencia de un decapeptido, ¿cuáles aminoácidos se esperaría que estuvieran en la superficie de esta molécula una vez que se plegara en su conformación nativa?
Gly—Phe—Tyr—Asn—Tyr—Met—Ser—His—Val—Leu
- La endorfina β , un péptido opiáceo, es secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis (una glándula situada en la base del encéfalo de los mamíferos) en respuesta a estrés o a dolor. Como en el caso de otras moléculas señal, los efectos de la endorfina β en su tejido diana (las neuronas) se producen cuando se une a su receptor. En términos generales, esbócese el proceso por el cual podría aislarse y caracterizar la estructura del receptor de la endorfina.

Enzimas



Alcohol deshidrogenasa

Las alcohol deshidrogenasas [ADH] son una clase de enzimas que protegen a los organismos de los efectos tóxicos de alcoholes endógenos y exógenos. Una gran proporción de las ADH requiere iones de cinc para propósitos catalíticos y estructurales.

ESQUEMA

6.1 PROPIEDADES DE LAS ENZIMAS

6.2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMAS

6.3 CINÉTICA ENZIMÁTICA

Cinética de Michaelis-Menten

Gráficas de Lineweaver-Burk

Reacciones de sustratos múltiples

Inhibición enzimática

Cinética enzimática, metabolismo y hacinamiento macromolecular

6.4 CATÁLISIS

Reacciones orgánicas y estado de transición

Mecanismos catalíticos

Función de los aminoácidos en la catálisis enzimática

Funciones de los cofactores en la catálisis enzimática

Efectos de la temperatura y del pH en reacciones catalizadas por enzimas

Mecanismos detallados de la catálisis enzimática

6.5 REGULACIÓN ENZIMÁTICA

Control genético

Modificación covalente

Regulación alostérica

Compartimentación

Sinopsis

LOS BIOQUÍMICOS HAN INVESTIGADO LAS ENZIMAS [CATALIZADORES BIOLÓGICOS] POR MÁS DE 130 AÑOS. MUCHO ANTES DE QUE TUVIERAN UNA COMPRENSIÓN realista de las bases físicas del estado vivo, los bioquímicos apreciaron de manera instintiva la importancia de las enzimas. Con la aplicación de tecnologías concebidas por los bioquímicos, los biólogos fueron determinando gradualmente las propiedades de los sistemas biológicos. Este trabajo demostró finalmente que casi todo proceso en los seres vivos sucede a causa de reacciones catalizadas por enzimas. Hasta fechas recientes todas las enzimas conocidas eran proteínas, pero investigaciones innovadoras revelaron que las moléculas de RNA también tienen propiedades catalíticas. Este capítulo trata sobre las proteínas catalíticas, mientras que las características de las moléculas catalíticas de RNA se describen en el capítulo 18.

Sin enzimas, la mayor parte de las miles de reacciones bioquímicas que sustentan los procesos vitales ocurrirían a velocidades imperceptibles. Determinaciones recientes de las velocidades de las reacciones no catalizadas (no mejoradas) en agua van desde 5 s para la hidratación del CO_2 hasta 1 100 millones de años para la descarboxilación de la glicina. En contraste, las reacciones catalizadas por enzimas suelen ocurrir en lapsos que van de los microsegundos a los milisegundos. De hecho, las enzimas son el medio por el cual los organismos canalizan el flujo de energía y materia. En la actualidad, como resultado de la acumulación de datos procedentes de la dinámica de proteínas (estudios de movimiento conformacional) y del análisis del hacinamiento macromolecular, la investigación de enzimas está experimentando cambios revolucionarios. Por ejemplo, según los puntos de vista tradicionales, el funcionamiento de las enzimas depende casi por completo de las formas complementarias y de las interacciones catalíticas entre las moléculas reactivas y sus sitios de unión más o menos flexibles. Sin embargo, en fechas recientes se demostró que la función catalítica de determinadas enzimas puede vincularse con movimientos internos que se extienden por toda la molécula de proteína. De modo similar, ahora se reconoce que las enzimas funcionan en condiciones muy distintas de aquellas en las que se han estudiado (p. ej., moléculas purificadas en baja concentración). Por el contrario, el ambiente *in vivo* de las enzimas es un medio hacinado parecido a un gel. Como resultado de investigaciones recientes, los modelos de la cinética enzimática están evolucionando y los métodos de experimentación, de colecta de datos y de simulación se hacen más sofisticados y más próximos a las condiciones reales *in vivo*. En el presente capítulo se revisan las propiedades estructurales y funcionales de las enzimas.

6.1 PROPIEDADES DE LAS ENZIMAS

Las enzimas poseen varias propiedades notables (cuadro 6.1). En primer lugar, las velocidades de las reacciones catalizadas por enzimas a menudo son espectacularmente elevadas. Se han observado aumentos de la velocidad de 10^7 a 10^{19} veces. En segundo lugar, en marcado contraste con los catalizadores inorgánicos las enzimas son sumamente específicas para las reacciones que catalizan, y rara vez forman productos secundarios. Por último, debido a sus estructuras relativamente grandes y complejas, las enzimas pueden regularse. Esto es en particular importante en los seres vivos, que deben conservar energía y materias primas. ¿Cómo funcionan las enzimas? Para responder a esta pregunta es necesario revisar la función de los catalizadores. Por definición, un **catalizador** aumenta la velocidad de una reacción química, pero no se altera de forma permanente por la reacción. Los catalizadores realizan esta hazaña debido a que disminuyen la energía de activación que se requiere para una reacción química. En otras palabras, los catalizadores ofrecen una vía de reacción alterna que

CUADRO 6.1 Características clave de las enzimas

- Aumentan las velocidades de reacción
- Obedecen las leyes de la termodinámica (p. ej., no tienen efecto sobre los valores de K_{eq})
- Catalizan las reacciones directas y las inversas de las reacciones reversibles
- Presentes usualmente en bajas concentraciones porque no son consumidas por las reacciones
- Controladas mediante mecanismos regulatorios
- El estado de transición de los sustratos reactivos se une en los sitios activos de la enzima

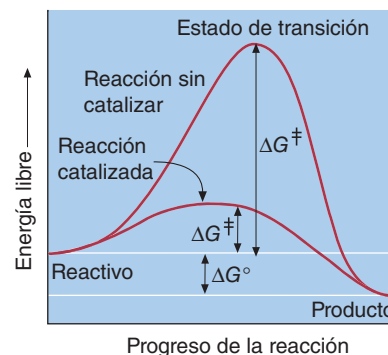
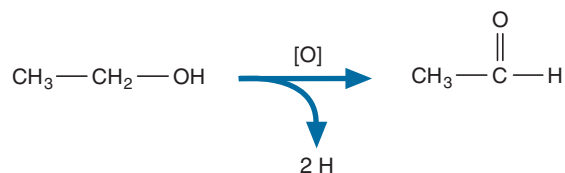


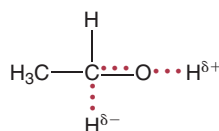
FIGURA 6.1
Un catalizador reduce la energía de activación de una reacción

Un catalizador altera la energía libre de activación ΔG^\ddagger y no la energía libre estándar ΔG° de la reacción.

requiere menos energía (fig. 6.1). En el ápice de ambas vías de reacción de la figura 6.1 se produce un **estado de transición**. La energía libre de activación, ΔG^\ddagger , se define como la cantidad de energía para convertir 1 mol de moléculas de **sustrato** (reactivo) desde el estado basal (la forma estable de baja energía de una molécula) al estado de transición. En la reacción de oxidación del etanol para formar acetaldehído



este estado de transición podría observarse como



Obsérvese que el H alcohólico está empezando a separarse como un ion H^+ y el H del metileno está empezando a partir como ion hidruro (H^-)

Para que ocurran a una velocidad útil, la mayoría de las reacciones químicas requiere un aporte inicial de energía. A temperaturas por encima del cero absoluto (-273.1°C o 0 K), todas las moléculas poseen energía vibratoria, que aumenta al calentar las moléculas. Considere la siguiente reacción espontánea:



Conforme aumenta la temperatura, las moléculas que vibran (A y B) tienen mayor probabilidad de chocar. Una reacción química ocurre cuando las moléculas que chocan poseen una cantidad mínima de energía denominada **energía de activación** (E_a) o, con mayor frecuencia en bioquímica, *energía libre de activación* (ΔG^\ddagger). No todas las colisiones producen reacciones químicas, debido a que sólo una fracción de las moléculas posee la energía suficiente o la orientación correcta para reaccionar (p. ej., para romper los enlaces o para reagrupar los átomos en moléculas de producto). Se pueden incrementar las colisiones aumentando la temperatura de la reacción o la concentración de los reactivos para aumentar las velocidades de formación de productos. Sin embargo, elevar la temperatura en los sistemas vivos es poco realista por el daño estructural a las biomoléculas, y la concentración de la mayoría de los reactivos es relativamente baja. Los seres vivos utilizan enzimas para eludir estas restricciones. Cada tipo de enzima contiene una superficie de unión única e intrincada, que se denomina **sitio activo**. Cada sitio activo es una hendidura o grieta en una gran molécula de proteína en la que se pueden unir moléculas de sustrato en una orientación que favorece la catálisis. Sin embargo, el sitio activo es más que un sitio de unión. Varias de las cadenas laterales de los aminoácidos que recubren este sitio participan de forma activa en el proceso catalítico.

La forma y la distribución de la carga del sitio activo de una enzima limitan los movimientos y las conformaciones permitidas del sustrato, haciendo que éste se asemeje más al estado de transición. En otras palabras, la estructura del sitio activo se utiliza para orientar de forma óptima al sustrato. Como resultado, el complejo enzima-sustrato se convierte en producto y enzima libre sin el requerimiento de alta energía del estado de transición limitado. Como consecuencia, la velocidad de reacción se incrementa en grado significativo respecto a la de la reacción no catalizada. Varios factores más (que se describen en la sección 6.4) también contribuyen al incremento de la velocidad.

Las enzimas, como todos los catalizadores, no alteran el equilibrio de la reacción, sino que aumentan la velocidad hacia el equilibrio. Considere la siguiente reacción reversible:



Sin un catalizador, el reactivo A se convierte a producto B a una determinada velocidad. Debido a que es una reacción reversible, B también se convierte en A. La expresión de la velocidad para la reacción directa es $k_F[A]^n$, y para la reacción inversa es $k_R[B]^m$. Los superíndices n y m representan el orden de la reacción, que refleja el mecanismo por el que A se convierte en B, y viceversa. Un orden de reacción de 2 para la conversión de A en B indica que es un proceso bimolecular y que las moléculas de A deben colisionar para que se produzca la reacción (sección 6.3). En el equilibrio, las velocidades de las reacciones directa e inversa son iguales:

$$k_F[A]^n = k_R[B]^m \quad (1)$$

que se reagrupa a

$$\frac{k_F}{k_R} = \frac{[B]^m}{[A]^n} \quad (2)$$

El cociente de las constantes directa e inversa es la constante de equilibrio:

$$K_{eq} = \frac{[B]^m}{[A]^n} \quad (3)$$

Por ejemplo, en la ecuación (3), si $m = n = 1$ y $k_F = 1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y $k_R = 1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, entonces:

$$K_{eq} = \frac{10^{-3}}{10^{-6}} = 10^3$$

En el equilibrio, por lo tanto, la proporción entre los productos y los reactivos es de 1 000 a uno.

En una reacción catalizada, las velocidades de reacción directa e inversa aumentan, pero la K_{eq} (en este caso 1 000) permanece sin cambio. Si el catalizador aumenta tanto la velocidad directa como la inversa por un factor de 100, entonces la velocidad directa se hace 100 000, y la inversa se transforma en 100. Debido al impresionante aumento de la velocidad de la reacción directa que hace posible el catalizador, el equilibrio se alcanza en segundos o minutos, en lugar de horas o días.

Es importante reconocer que la teoría del equilibrio químico supone condiciones ideales. Por ejemplo, las soluciones ideales contienen solutos en tan baja concentración que no existen interacciones como la repulsión estérica o las fuerzas de atracción. Sin embargo, la mayoría de las reacciones que ocurren en solución se desvía de la idealidad. En tales circunstancias, las constantes de equilibrio se basan no en las concentraciones de soluto, sino en actividades, cantidades llamadas *concentraciones efectivas* que toman en cuenta las interacciones intermoleculares. La concentración efectiva o *actividad* (a) de un soluto es igual a:

$$a = \gamma c \quad (4)$$

donde γ es un factor de corrección denominado *coeficiente de actividad*, que depende del tamaño y de la carga de la especie y de la fuerza iónica de la solución en que la especie está reaccionando, y c es la concentración en moles por litro. El impacto de este fenómeno puede ser considerable. Por ejemplo, la capacidad de unión al oxígeno de la hemoglobina, la proteína predominante en los eritrocitos, difiere en varios órdenes de magnitud dependiendo de si se mide dentro de los eritrocitos o en un amortiguador diluido. La constante de equilibrio para una reacción en condiciones no ideales está dada por:

$$K_{eq}^o = \gamma_B[B]/\gamma_A[A] = K_{eq}^i \Gamma \quad (5)$$

donde K_{eq}^i es la constante ideal y Γ es el factor de no idealidad, que es el cociente de los coeficientes de actividad de los productos y de los reactivos. Debe hacerse notar que los bioquímicos tradicionalmente han minimizado las interacciones inespecíficas al realizar las investigaciones de enzimas y de otras moléculas en soluciones diluidas. En el último decenio se ha hecho cada vez más evidente que es necesario reevaluar la suposición de condiciones ideales. En consecuencia, muchos investigadores usan ahora “agentes de hacinamiento” de alto peso molecular como el dextrán (un polímero de glucosa producido por algunas bacterias) o albúmina sérica para simular las condiciones intracelulares en los estudios enzimáticos. Los experimentos con enzimas en presencia de agentes de hacinamiento son más parecidos a aquellos en que se realizan mediciones directas *in vivo*, pero el ambiente del experimento sigue siendo demasiado homogéneo y difiere en grado significativo de las condiciones heterogéneas hacinadas *in vivo*. Diseñar experimentos y modelos que reproduzcan las condiciones *in vivo* es un desafío para los bioquímicos actuales.

La especificidad enzimática es una propiedad de las enzimas que se explica en parte por el modelo de llave y cerradura propuesto por Emil Fischer en 1890. Cada enzima se une a un solo tipo de sustrato debido a que el sitio activo y el sustrato poseen estructuras complementarias. La forma global del sustrato y su distribución de carga le permiten entrar e interactuar con el sitio activo de la enzima. En una variante moderna del modelo de llave y cerradura propuesta por Daniel Koshland, denominada *modelo de ajuste inducido*, se toma en cuenta la estructura flexible de las proteínas (fig. 6.2). En este modelo, el sustrato no se ajusta con precisión a un sitio activo rígido. En vez de ello, las interacciones no covalentes entre la enzima y el sustrato modifican la estructura tridimensional del sitio activo, adecuando la forma de éste a la del sustrato en su conformación de estado de transición.

Aunque la actividad catalítica de algunas enzimas sólo depende de las interacciones entre los aminoácidos del sitio activo y el sustrato, otras enzimas requieren componentes no proteínicos para realizar sus actividades. Los **cofactores** enzimáticos pueden ser iones, como el Mg^{2+} o el Zn^{2+} , o moléculas orgánicas complejas denominadas **coenzimas**. El componente proteínico de una enzima que carece de un cofactor esencial se denomina **apoenzima**. Las enzimas intactas con sus cofactores unidos se denominan **holoenzimas**.

Las actividades de algunas enzimas pueden regularse. Los ajustes de la velocidad de las reacciones catalizadas por las enzimas permiten a las células responder con eficacia a los cambios en el ambiente. Los organismos pueden controlar las actividades enzimáticas de forma directa, principalmente mediante la unión de activadores o inhibidores, la modificación covalente de las moléculas enzimáticas, o de manera indirecta regulando la síntesis de enzimas. (El control de la síntesis de enzimas requiere de cambios en la expresión génica, un tema que se considera en los capítulos 18 y 19.)

CONCEPTOS CLAVE

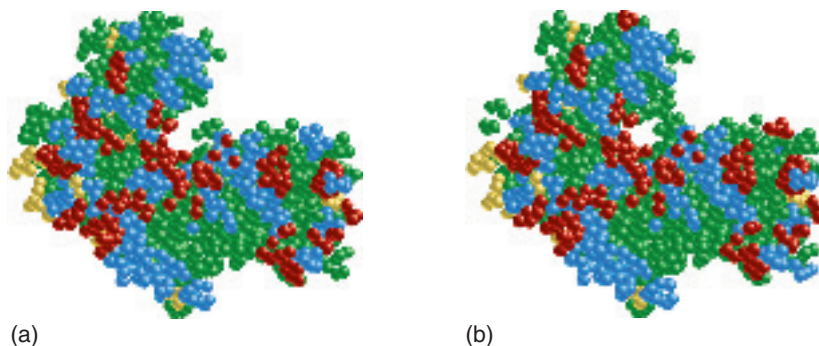


- Las enzimas son catalizadores.
- Los catalizadores modifican la velocidad de una reacción debido a que proveen una vía de reacción alternativa que requiere menos energía de activación que la reacción sin catalizar.
- La mayoría de las enzimas son proteínas.

FIGURA 6.2

Modelo de ajuste inducido

La unión del sustrato produce un cambio conformacional de la enzima. La hexocinasa, un único polipéptido con dos dominios se muestra (a) antes y (b) después de la unión de la glucosa. Los dominios se mueven uno con relación al otro para cerrarse alrededor de una molécula de glucosa (no mostrada).



PREGUNTA 6.1

Las hexocinasas son una clase de enzimas las cuales catalizan la fosforilación de las hexosas (azúcares con seis carbonos), dependiente del ATP. Las hexocinasas sólo se unen a azúcares D-hexosa y no a sus contrapartes levóginas. En términos generales, describa las características de la estructura de una enzima que hacen posible esta especificidad.

6.2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMAS

En la primera época de la bioquímica, las enzimas se denominaban según el capricho de sus descubridores. Con frecuencia, los nombres no proporcionaban indicios sobre su función (p. ej., tripsina), o se utilizaban varios nombres para la misma enzima. Las enzimas solían llamarse añadiendo el sufijo *-asa* al nombre del sustrato. Por ejemplo, la ureasa cataliza la hidrólisis de la urea. Para eliminar la confusión, la Unión Internacional de Bioquímica (IUB, *International Union of Biochemistry*) instituyó un esquema sistemático para nombrar a las enzimas. Ahora cada enzima se clasifica y se nombra según la clase de reacción química que cataliza. En este esquema, a cada enzima se le asigna una clasificación de cuatro números y un nombre con dos partes denominado *nombre sistemático*. Además, la IUB sugiere para el uso cotidiano una versión más corta del nombre sistemático denominada *nombre recomendado*. Por ejemplo, a la alcohol:NAD⁺ oxidoreductasa (E.C. 1.1.1.1) de forma habitual se le llama alcohol deshidrogenasa. (Las letras E.C. son la abreviatura de *Enzyme Commission*, Comisión de enzimas, de la IUB.) Debido a que muchas enzimas fueron descubiertas antes de instituirse la nomenclatura sistemática, en muchos casos se conservaron los nombres antiguos ya establecidos.

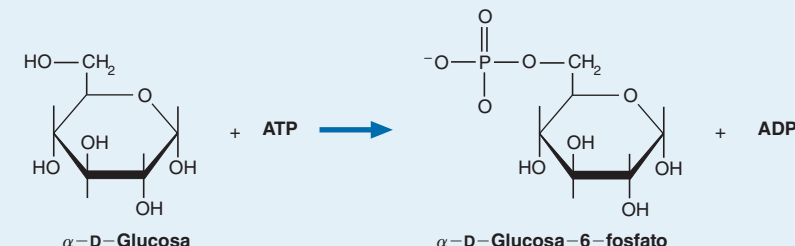

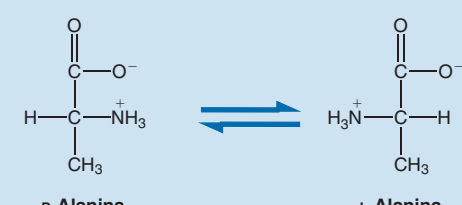
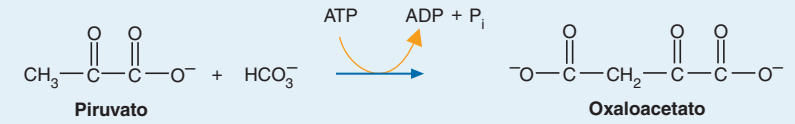
Las seis categorías principales de enzimas son las siguientes:

- 1. Oxidorreductasas.** Las **oxidoreductasas** catalizan reacciones redox en las cuales cambia el estado de oxidación de uno o más átomos en una molécula. La oxidación-reducción en los sistemas biológicos implica reacciones de transferencia de uno o dos electrones acompañadas del cambio compensatorio en la cantidad de hidrógeno y de oxígeno en la molécula. Son ejemplos notables las reacciones redox facilitadas por las deshidrogenasas y las reductasas. Por ejemplo, la alcohol deshidrogenasa cataliza la oxidación de etanol y de otros alcoholes, y la reductasa de ribonucleótido cataliza la reducción de ribonucleótidos para formar desoxirribonucleótidos. Las oxigenasas, las oxidasas y las peroxidasas se encuentran entre las enzimas que utilizan O₂ como aceptor de electrones.
- 2. Transferasas.** Las **transferasas** transfieren grupos moleculares de una molécula donadora a una aceptora. Entre tales grupos están el amino, el carboxilo, el carbonilo, el metilo, el fosforilo y el acilo (RC=O). Los nombres comunes de las transferasas a menudo incluyen el prefijo *trans*; son ejemplos las transcarboxilasas, las transmetilasas y las transaminasas.
- 3. Hidrolasas.** Las **hidrolasas** catalizan reacciones en las que se logra la rotura de enlaces como C—O, C—N y O—P por la adición de agua. Entre las hidrolasas están las esterasas, las fosfatasas y las proteasas.
- 4. Liasas.** Las **liasas** catalizan reacciones en las que ciertos grupos (p. ej., H₂O, CO₂ y NH₃) se eliminan para formar un doble enlace, o se añaden a un doble enlace. Son ejemplos de liasas las descarboxilasas, las hidratasas, las deshidratasas, las desaminasas y las sintasas.
- 5. Isomerasas.** Las **isomerasas**, un grupo heterogéneo de enzimas, catalizan varios tipos de reordenamientos intramoleculares. Las isomerasas de los azúcares interconvierten *aldosas* (azúcares que contienen aldehídos) en *cetosas* (azúcares que contienen cetona). Las epimerasas catalizan la inversión de átomos de carbono asimétricos y las mutasas catalizan la transferencia intramolecular de grupos funcionales.

6. Ligasas. Las **ligasas** catalizan la formación de enlaces entre dos moléculas de sustrato. Por ejemplo, la DNA ligasa une fragmentos de cadenas de DNA. Los nombres de muchas ligasas incluyen el término *sintetasa*. Varias otras ligasas se denominan carboxilasas.

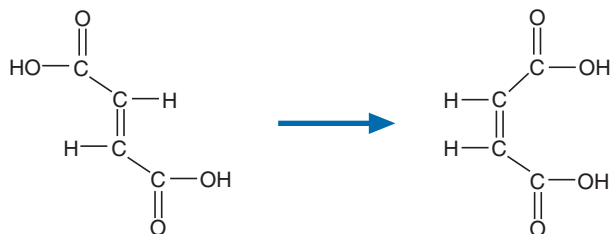
En el cuadro 6.2 se proporciona un ejemplo de cada clase de enzima.

CUADRO 6.2 Ejemplos seleccionados de enzimas

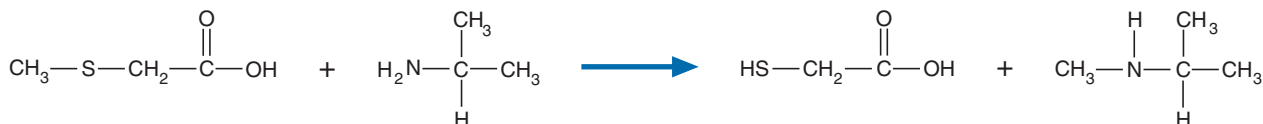
Clase enzimática	Ejemplo	Reacción catalizada
Oxidoreductasa	Alcohol deshidrogenasa	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{CH}_3\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH} + \text{NADH} + \text{H}^+$
Transferasa	Hexocinasa	 <p style="text-align: center;">$\alpha\text{-D-Glucosa} + \text{ATP} \longrightarrow \alpha\text{-D-Glucosa-6-fosfato} + \text{ADP}$</p>
Hidrolasa	Quimotripsina	$\text{Polipéptido} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Péptidos}$
Liasa	Descarboxilasa de piruvato	 <p style="text-align: center;">Piruvato \longrightarrow Acetaldehído + Dióxido de carbono</p>
Isomerasa	Racemasa de alanina	 <p style="text-align: center;">D-Alanina \rightleftharpoons L-Alanina</p>
Ligasa	Carboxilasa de piruvato	 <p style="text-align: center;">Piruvato + $\text{HCO}_3^- \xrightarrow{\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i}$ Oxaloacetato</p>

PREGUNTA 6.2

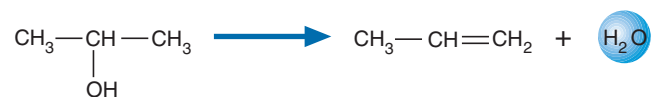
¿Qué tipo de enzima cataliza cada una de las siguientes reacciones?



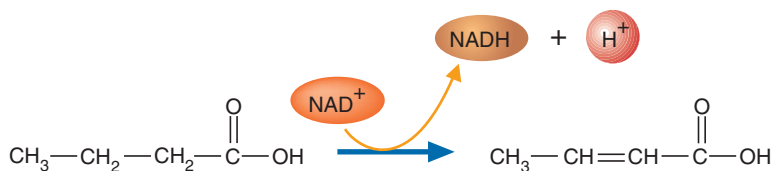
(a)



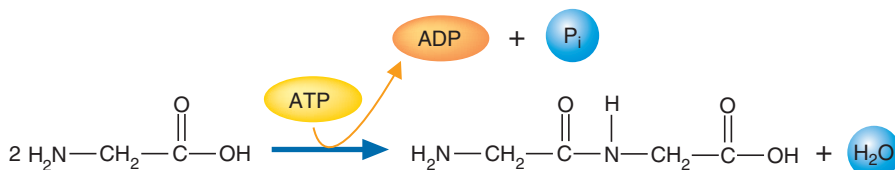
(b)



(c)



(d)



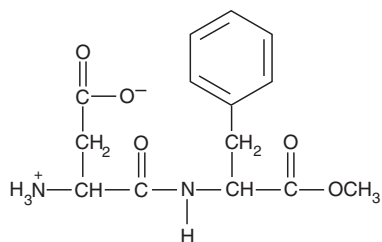
(e)



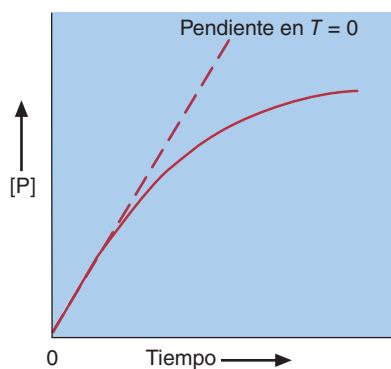
(f)

PREGUNTA 6.3

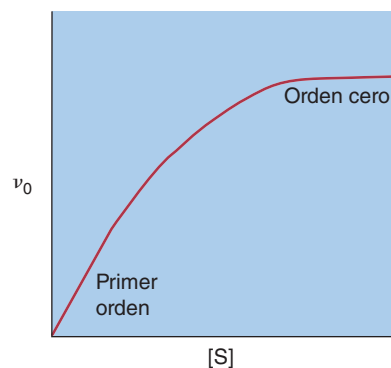
El aspartame, un edulcorante artificial, tiene la siguiente estructura:



Tras ser consumido en alimentos o bebidas, se degrada en el tubo digestivo en sus moléculas componentes. Mencione los productos de este proceso. ¿Qué clase de enzimas participan?



(a)



(b)

FIGURA 6.3

Estudios de cinética enzimática

(a) Conversión de sustrato en producto por unidad de tiempo. La pendiente de la curva en $t = 0$ es igual a la velocidad inicial de la reacción. (b) Gráfica de velocidad inicial v contra concentración de sustrato $[S]$. La velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de sustrato sólo cuando $[S]$ es baja. Cuando $[S]$ se eleva lo suficiente para saturar la enzima, la velocidad de la reacción es de orden cero con respecto al sustrato. A concentraciones intermedias de sustrato, la reacción es de orden mixto (p. ej., el efecto del sustrato sobre la velocidad de reacción está en transición).

6.3 CINÉTICA ENZIMÁTICA

En el capítulo 4 se mencionó que los principios de la termodinámica pueden predecir la espontaneidad de una reacción pero no su velocidad. La **velocidad** de una reacción bioquímica se define como el cambio de la concentración de un reactivo o producto por unidad de tiempo. La velocidad inicial v_0 de la reacción $A \rightarrow P$, donde A y P son moléculas de sustrato y de producto, respectivamente, es:

$$v_0 = \frac{-\Delta[A]}{\Delta t} = \frac{\Delta[P]}{\Delta t} \quad (6)$$

donde $[A]$ = concentración del sustrato
 $[P]$ = concentración del producto
 t = tiempo

La velocidad inicial (v_0) es la velocidad de una reacción cuando la $[A]$ es mucho mayor que la concentración de la enzima E, $[E]$, y el tiempo de reacción es muy corto. Las mediciones de v_0 se realizan justo después de mezclar la enzima y el sustrato porque es posible suponer que la reacción inversa (p. ej., la conversión del producto en sustrato) aún no ha ocurrido en un grado apreciable.

El estudio cuantitativo de la catálisis enzimática, conocido como **cinética enzimática**, proporciona información sobre las velocidades de reacción. Los estudios cinéticos también miden la afinidad de las enzimas por los sustratos y por los inhibidores y permiten entrever los mecanismos de reacción. A su vez, la cinética enzimática ayuda a comprender las fuerzas que regulan las vías metabólicas. La velocidad de la reacción $A \rightarrow P$ es proporcional a la frecuencia con la que las moléculas que reaccionan forman el producto. La velocidad de reacción es:

$$v_0 = k[A]^x \quad (7)$$

donde v_0 = velocidad inicial

k = una constante de velocidad que depende de las condiciones de la reacción (p. ej., la temperatura, el pH y la fuerza iónica)

x = orden de la reacción

Combinando las ecuaciones (6) y (7), se obtiene:

$$\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A]^x \quad (8)$$

El *orden de reacción* es la suma de los exponentes de los términos de concentración en la expresión de velocidad, se determina de forma empírica, es decir, mediante experimentación (fig. 6.3). La determinación del orden de una reacción permite obtener ciertas conclusiones del mecanismo de la reacción. Se dice que una reacción sigue una *cinética de primer orden* si la velocidad depende de la primera potencia de la concentración de un solo reactivo y sugiere que el paso limitante de la velocidad es una reacción unimolecular (p. ej., no se requieren colisiones moleculares). En la reacción $A \rightarrow P$ se supone que la ecuación experimental de velocidad es:

$$\text{Velocidad} = k[A]^1 \quad (9)$$

Si $[A]$ se duplica, se observa que la velocidad también. La reducción de $[A]$ a la mitad reduce la velocidad de reacción observada a la mitad. En las reacciones de primer orden la concentración del reactivo es una función del tiempo, de modo que k se expresa en unidades de s^{-1} . En cualquier reacción, el tiempo que se requiere para que se consuma la mitad de las moléculas reaccionantes se denomina *vida media* ($t_{1/2}$).

En la reacción $A + B \rightarrow P$, si el orden de A y B es uno en cada caso, se dice que la reacción es de *segundo orden* y A y B deben colisionar para que se forme el producto (una reacción bimolecular):

$$\text{Velocidad} = k[A]^1[B]^1 \quad (10)$$

En estas circunstancias, la velocidad de reacción depende de las concentraciones de los dos reactivos. En otras palabras, tanto A y B, forman parte del paso determinante de la velocidad de reacción. Las constantes de velocidad de segundo orden se miden en unidades de $M^{-1}s^{-1}$.

Algunas veces las reacciones de segundo orden incluyen reactivos como el agua que están presentes en gran exceso:



La expresión de velocidad de segundo orden es:

$$\text{Velocidad} = k[A]^1 [H_2O]^1 \quad (11)$$

Sin embargo, la reacción parece ser de primer orden debido a que el agua se encuentra presente en exceso y la $[H_2O]$ es en esencia constante. Estas reacciones se dice que son de *seudo-primer orden*. Las reacciones de hidrólisis en los sistemas bioquímicos se tratan como de pseudo-primer orden debido a la sustantiva disponibilidad del segundo reactivo, el H_2O , en los ambientes acuosos.

Otra posibilidad es que sólo uno de los dos reactivos participe en el paso determinante de la velocidad y aparezca solo en la expresión de velocidad. En el ejemplo anterior, si la velocidad es igual a $k[A]^2$, entonces el paso limitante de la velocidad implica colisiones entre moléculas de A. El agua participa en un paso rápido que no limita la velocidad en el mecanismo de la reacción.

Cuando la adición de un reactivo no altera la velocidad de una reacción, se dice que ésta es de *orden cero* para dicho reactivo. En la reacción $A \rightarrow P$, la expresión de velocidad determinada experimentalmente bajo tales condiciones es

$$\text{Velocidad} = k[A]^0 = k \quad (12)$$

La velocidad es constante debido a que la concentración del reactivo es suficientemente elevada para saturar todos los sitios catalíticos en las moléculas enzimáticas. En el problema 6.1 se da un ejemplo para determinar el orden de reacción.

El orden de reacción también puede caracterizarse de otra manera. Es posible usar un término teórico para caracterizar reacciones simples: la *molecularidad* se define como el número de moléculas que colisionan en una reacción de un solo paso. Una reacción *unimolecular* $A \rightarrow B$ tiene molecularidad de uno, mientras que una reacción *bimolecular* $A + B \rightarrow C + D$ tiene molecularidad de dos.

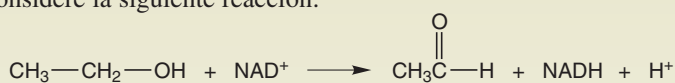
CONCEPTOS CLAVE



- La cinética enzimática es el estudio cuantitativo de la catálisis de las enzimas.
- Los estudios cinéticos miden las velocidades de reacción y la afinidad de las enzimas por los sustratos y por los inhibidores.
- La cinética proporciona también conocimientos sobre los mecanismos de las reacciones.

PROBLEMA 6.1

Considere la siguiente reacción:



Dados los siguientes datos de velocidad, determine el orden de cada reactivo y el orden global de la reacción.

Concentraciones iniciales (mol/L)		
Etanol	NAD ⁺	Velocidad (mmol/s)
0.1	0.1	1×10^2
0.2	0.1	2×10^2
0.1	0.2	2×10^2
0.2	0.2	4×10^2

Solución

La expresión de velocidad inicial global es:

$$\text{Velocidad} = k[\text{etanol}]^x [\text{NAD}^+]^y$$

Para evaluar x y y , determine el efecto que tiene sobre la velocidad de reacción el aumento de la concentración de un reactivo mientras se mantiene constante la concentración del otro.

Para este experimento, al duplicar la concentración de etanol se duplica la velocidad de la reacción; por lo tanto, x es uno. Duplicar la concentración de NAD^+ duplica también la velocidad de la reacción, así que y también es uno. La expresión de velocidad es entonces:

$$\text{Velocidad} = k[\text{etanol}]^1 [\text{NAD}^+]^1$$

La reacción es de primer orden para ambos reactivos y de segundo orden en términos globales. ■

Cinética de Michaelis-Menten

Uno de los modelos más útiles en la investigación sistemática de las velocidades enzimáticas fue propuesto por Leonor Michaelis y Maud Menten en 1913. El concepto del complejo enzima-sustrato, enunciado por vez primera por Victor Henri en 1903, es fundamental para el modelo cinético de Michaelis-Menten. Cuando el sustrato S se une al sitio activo de una enzima E, se forma un complejo intermedio (ES). Durante el estado de transición el sustrato se convierte en producto. Tras un lapso breve, el producto se disocia de la enzima. Este proceso puede resumirse así:



donde k_1 = constante de velocidad para la formación de ES

k_{-1} = constante de velocidad para la disociación de ES

k_2 = constante de velocidad de la formación del producto y su liberación del sitio activo

La ecuación (13) ignora la reversibilidad del paso en el que el complejo ES se convierte en enzima y producto. Se permite esta simplificación si la velocidad de reacción se cuantifica cuando la [P] es aún muy baja. Recuérdese que en la mayoría de los estudios cinéticos se determinan las velocidades iniciales. Además, muchas enzimas tienen poca afinidad por el producto, de modo que es poco probable la reacción inversa.

Según el modelo de Michaelis-Menten, tal como se concibe en la actualidad, se asume que (1) k_{-1} es despreciable en comparación con k_1 , y (2) la velocidad de formación de ES es igual a la velocidad de su degradación durante la mayor parte del curso de la reacción (p. ej., [ES] permanece igual durante toda la reacción). Esta última premisa se denomina *suposición del estado estacionario de equilibrio dinámico*. La expresión general de la velocidad de reacción es

$$\text{Velocidad} = \frac{\Delta P}{\Delta t} = k_2[ES] \quad (14)$$

Para que sea de utilidad, la velocidad de una reacción debe definirse en términos de [S] y [E]. La velocidad de formación de ES es igual a $k_1[E][S]$, mientras que la velocidad de disociación de ES es igual a $(k_{-1} + k_2)[ES]$. La suposición del estado estacionario iguala estas dos velocidades:

$$k_1[E][S] = (k_{-1} + k_2)[ES] \quad (15)$$

$$[ES] = \frac{[E][S]}{(k_{-1} + k_2)/k_1} \quad (16)$$

Michaelis y Menten introdujeron una nueva constante, K_m (conocida como *constante de Michaelis*):

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (17)$$

También derivaron la ecuación:

$$v = \frac{V_{\text{máx}} [S]}{[S] + K_m} \quad (18)$$

donde $V_{\text{máx}}$ = velocidad máxima que puede alcanzar la reacción. Esta ecuación, conocida ahora como *ecuación de Michaelis-Menten*, ha demostrado ser muy útil para definir determinados aspectos del comportamiento enzimático. Por ejemplo, cuando [S] es igual a K_m , el denominador de la ecuación (18) es igual a $2[S]$, y v es igual a $V_{\text{máx}}/2$ (fig. 6.4). El valor de K_m determinado experimentalmente (medido en moles por litro de sustrato) se considera una constante que es característica de la enzima y el sustrato en condiciones específicas. Puede reflejar la afinidad de la enzima por su sustrato. (Si k_2 es mucho menor que k_{-1} , es decir, $k_2 \ll k_{-1}$, entonces el valor de K_m se aproxima a k_1 . En estas circunstancias, K_m es la constante de disociación del complejo ES.) Cuanto menor es el valor de K_m , menor es la [S] requerida para llegar a $1/2 V_{\text{máx}}$ y, por lo tanto, mayor es la "afinidad" de la enzima por el sustrato.

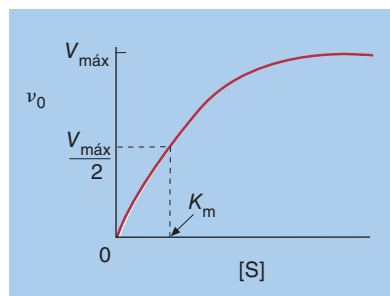


FIGURA 6.4

Velocidad de reacción inicial v_0 y concentración de sustrato [S] para una reacción típica catalizada por una enzima

La enzima tiene la mitad de la velocidad máxima a la concentración del sustrato K_m .

Las propiedades cinéticas de una enzima también se utilizan para determinar su eficiencia catalítica. El **número de recambio** (k_{cat}) de una enzima se define como:

$$k_{\text{cat}} = \frac{V_{\text{máx}}}{[E_t]} \quad (19)$$

donde k_{cat} = número de moléculas de sustrato convertidas en producto en cada unidad de tiempo por una molécula de enzima en condiciones de saturación
 $[E_t]$ = concentración total de enzima

En condiciones fisiológicas, $[S]$ es usualmente mucho menor que K_m . Se obtiene una medida más útil de la eficacia catalítica reordenando la ecuación (19) de la siguiente forma:

$$V_{\text{máx}} = k_{\text{cat}}[E_t] \quad (20)$$

y sustituyendo esta función en la ecuación de Michaelis-Menten (ecuación 18):

$$v = \frac{k_{\text{cat}}[E_t][S]}{K_m + [S]} \quad (21)$$

Cuando $[S]$ es muy baja, $[E_t]$ es aproximadamente igual a $[E]$ y la ecuación (21) se reduce a:

$$v = (k_{\text{cat}}/K_m)[E][S] \quad (22)$$

En la ecuación (22) el término k_{cat}/K_m , también llamado **constante de especificidad**, es la constante de velocidad de segundo orden para una reacción en la que $[S] \ll K_m$, una situación común en los sistemas biológicos. En esta reacción, la $[S]$ es lo suficientemente baja para que el valor de k_{cat}/K_m refleje la relación entre la velocidad catalítica y la afinidad de unión del sustrato. Un sustrato con elevada constante de especificidad tendrá baja K_m (alta afinidad) y elevada eficiencia cinética (alto número de recambio). La constante de especificidad puede ser muy útil cuando se comparan diferentes sustratos para la misma enzima. Cuando la $[S]$ es baja y la $[E_t]$ puede cuantificarse de manera exacta, se cumple la ecuación (22). En el cuadro 6.3 se proporcionan ejemplos de valores de k_{cat} , K_m y k_{cat}/K_m de algunas enzimas. Debe tenerse en cuenta que el límite superior del valor de k_{cat}/K_m para una enzima no puede exceder del valor máximo de la velocidad a la que la enzima puede unirse a las moléculas de sustrato (k_1). Este límite es impuesto por la velocidad de difusión del sustrato al sitio activo de la enzima. El *límite del control de difusión* de las reacciones enzimáticas es aproximadamente 10^8 a $10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Varias enzimas, como las del cuadro 6.3, poseen valores de k_{cat}/K_m que se aproximan al límite del control de difusión. Debido a que dichas enzimas convierten el sustrato a producto prácticamente cada vez que el sustrato se difunde al sitio activo, se dice que han conseguido la *perfección catalítica*. Para enzimas en vías bioquímicas que no logran este grado elevado de eficiencia catalítica, los seres vivos superan el límite del control de difusión organizándolas en complejos multienzimáticos. En estos complejos, los sitios activos de las enzimas están tan próximos que la difusión no es un factor en la transferencia de las moléculas de sustrato y de producto.

PROBLEMA 6.2

Considere la gráfica de Michaelis-Menten de la figura 6.5. Identifique los siguientes puntos de la curva:

- $V_{\text{máx}}$
- K_m

Solución

Referirse a la figura 6.4.

- $V_{\text{máx}}$ es la velocidad máxima que puede alcanzar la enzima. Incrementos adicionales de la concentración de sustrato no aumentan la velocidad.
- $K_m = [S]$ en $V_{\text{máx}}/2$

CONCEPTOS CLAVE



- El modelo cinético de Michaelis-Menten explica varios aspectos del comportamiento de muchas enzimas.
- Cada enzima tiene una K_m característica para un sustrato particular bajo condiciones especificadas.

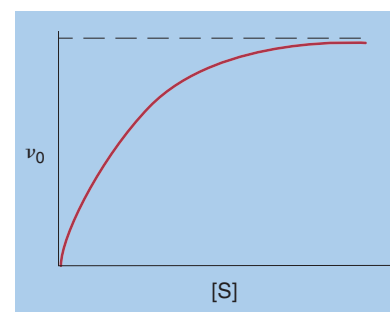


FIGURA 6.5
Gráfica de Michaelis-Menten

CUADRO 6.3 Valores de k_{cat} , K_m y k_{cat}/K_m de enzimas seleccionadas

Enzima	Reacción catalizada	$k_{\text{cat}}(\text{s}^{-1})$	$K_m(\text{M})$	$k_{\text{cat}}/K_m (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$
Acetilcolinesterasa	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$ <p style="text-align: center;">Acetilcolina</p> $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^- + \text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}^+$ <p style="text-align: center;">Acetato Colina</p>	1.4×10^4	9×10^{-5}	1.6×10^8
Anhidrasa carbónica	$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	4×10^5	0.026	1.5×10^7
Catalasa	$2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$	4×10^7	1.1	4×10^7
Fumarasa	$^-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^- + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$ <p style="text-align: center;">Fumarato</p> $^-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$ <p style="text-align: center;">Malato</p>	8×10^2	5×10^{-6}	1.6×10^8
Triosafosfato isomerasa	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}^- \rightleftharpoons$ <p style="text-align: center;">Gliceraldehído-3-fosfato</p> $\text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}-\text{O}^-$ <p style="text-align: center;">Dihidroxiacetona fosfato</p>	4.3×10^3	4.7×10^{-4}	2.4×10^8

Fuente: Adaptado de A. Fersht, Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding, 2nd ed., W. H. Freeman, New York, 1999.

La actividad enzimática se expresa en *unidades internacionales* (UI). Una UI se define como la cantidad de enzima que produce 1 μmol de producto por minuto. La *actividad específica* de una enzima, una magnitud que se utiliza para supervisar la purificación de la enzima, se define como el número de unidades internacionales por miligramo de proteína. [Recientemente se introdujo una nueva unidad de medida de la actividad enzimática, denominada *katal*. Un katal (kat) indica la cantidad de enzima que transforma 1 mol de sustrato por segundo. Un katal es igual a 6×10^7 UI.]

Gráficas de Lineweaver-Burk

Los valores de K_m y $V_{\text{máx}}$ para una enzima se determinan cuantificando las velocidades iniciales de la reacción a varias concentraciones de sustrato. Se pueden obtener valores aproximados de K_m y $V_{\text{máx}}$ construyendo una gráfica como la de la figura 6.4. Con una transformación algebraica de los datos se puede derivar una determinación más exacta de esos valores. La ecuación de Michaelis-Menten, cuya gráfica es una hipérbola,

$$v = \frac{V_{\text{máx}}[\text{S}]}{[\text{S}] + K_m}$$

puede reordenarse obteniendo su expresión recíproca:

$$\frac{1}{v_0} = \frac{K_m}{V_{\text{máx}}} \frac{1}{[\text{S}]} + \frac{1}{V_{\text{máx}}}$$

Se trazan los recíprocos de las velocidades iniciales frente a los recíprocos de las concentraciones de sustrato. En una gráfica de estas características, conocida como *gráfica de dobles recíprocos de Lineweaver-Burk*, la línea recta que se genera tiene la forma $y = mx + b$, donde y y x son variables ($1/v$ y $1/[S]$, respectivamente) y m y b son constantes ($K_m/V_{m\acute{a}x}$ y $1/V_{m\acute{a}x}$, en el mismo orden). La pendiente de la línea recta es $K_m/V_{m\acute{a}x}$ (fig. 6.6). Como se indica en la figura 6.6, la intercepción sobre el eje vertical es $1/V_{m\acute{a}x}$. La intercepción sobre el eje horizontal es $-1/K_m$.

El siguiente es un ejemplo de un problema de cinética que utiliza la gráfica de Lineweaver-Burk.

PROBLEMA 6.3

Considere la gráfica de Lineweaver-Burk de la figura 6.7. Identifique:

- $-1/K_m$
- $1/V_{m\acute{a}x}$
- $K_m/V_{m\acute{a}x}$

Solución

- $A = -1/K_m$
- $B = 1/V_{m\acute{a}x}$
- $K_m/V_{m\acute{a}x} = \text{pendiente}$

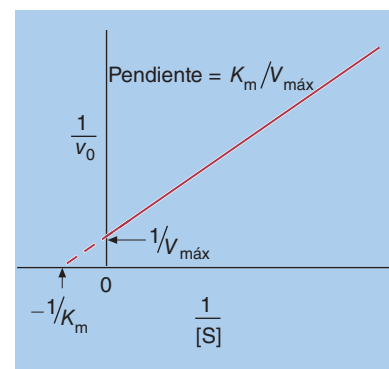


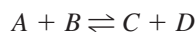
FIGURA 6.6

Gráfica de Lineweaver-Burk o de los dobles recíprocos

Si una enzima obedece la cinética de Michaelis-Menten, una gráfica del recíproco de la velocidad de reacción $1/v_0$ como función del recíproco de la concentración de sustrato $1/[S]$ se ajusta a una línea recta. La pendiente de la línea es $K_m/V_{m\acute{a}x}$. La intersección con el eje vertical es $1/V_{m\acute{a}x}$ y la intersección con el eje horizontal es $-1/K_m$.

Reacciones de sustratos múltiples

La mayoría de las reacciones bioquímicas implican dos o más sustratos. La reacción de sustratos múltiples (o multisustrato) más común, la reacción de dos sustratos, se representa como:



En la mayoría de estas reacciones ocurre la transferencia de un grupo funcional específico desde un sustrato hacia el otro (p. ej., grupos fosfato o metilo), o bien se realizan reacciones de oxidación-reducción en las que las coenzimas redox (p. ej., $NAD^+/NADH$ o $FAD/FADH_2$) son los sustratos. El análisis cinético de reacciones de dos sustratos es por necesidad más complicado que el de las reacciones con un sustrato. Sin embargo, para la mayoría de los casos a menudo basta con la determinación de la K_m para cada sustrato (cuando el otro está presente en cantidades de saturación). Con base en el análisis cinético, las reacciones multisustrato pueden dividirse en dos clases: secuenciales y de doble desplazamiento.

REACCIONES SECUENCIALES Una reacción secuencial no puede proceder sino hasta que todos los sustratos se han unido al sitio activo de la enzima. Existen dos mecanismos secuenciales posibles: el ordenado y el aleatorio. En un mecanismo ordenado de dos sustratos, el primer sustrato debe unirse a la enzima antes que el segundo para que la reacción proceda hasta la formación de producto. La notación para tales reacciones, creada por W. W. Cleland, es



En un mecanismo secuencial aleatorio, los sustratos pueden unirse en cualquier orden y los productos se pueden liberar en cualquier orden.

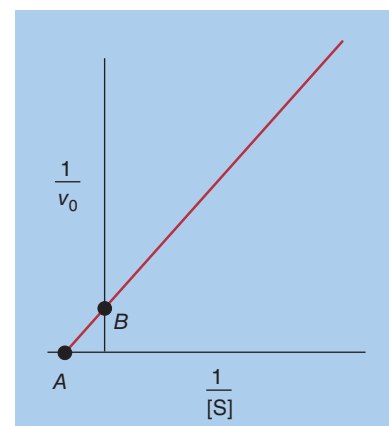
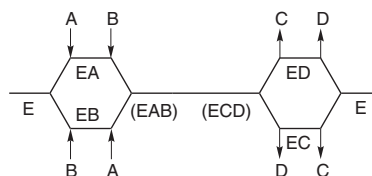
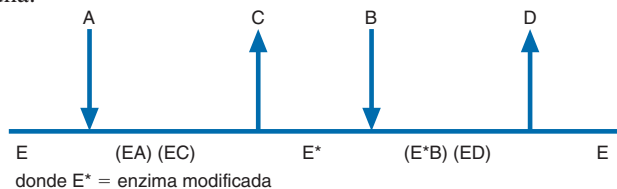


FIGURA 6.7

Gráfica de Lineweaver-Burk



REACCIONES DE DOBLE DESPLAZAMIENTO En un mecanismo de doble desplazamiento, o de “ping-pong”, el primer producto se libera antes de que el segundo sustrato se una.



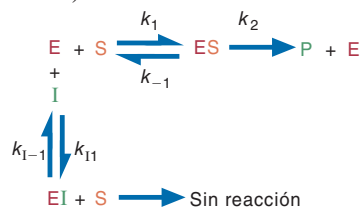
En tal reacción, la enzima es modificada por la primera fase de la reacción; su forma original se restablece durante la segunda fase, en la que el segundo sustrato es convertido en producto.

Inhibición enzimática

La actividad de las enzimas puede ser inhibida. Las moléculas que reducen la actividad de una enzima, denominadas **inhibidores**, incluyen muchos fármacos, antibióticos, conservadores alimentarios, venenos y metabolitos de procesos bioquímicos normales. Las investigaciones sobre la inhibición y los inhibidores enzimáticos llevadas a cabo por los bioquímicos son importantes por varias razones. Lo primero y más notable es que en los seres vivos la inhibición enzimática es un medio importante para regular las vías metabólicas. Una gran cantidad de pequeñas biomoléculas son utilizadas comúnmente para modular las velocidades de reacciones enzimáticas específicas de modo que las necesidades del organismo sean satisfechas de manera consistente. En segundo lugar, numerosos tratamientos clínicos se fundamentan en la inhibición enzimática. Por ejemplo, muchos antibióticos y otros fármacos reducen o suprimen la actividad de enzimas específicas. El tratamiento más eficaz contra el SIDA utiliza varios fármacos que incluyen inhibidores de proteasas, moléculas que desactivan a una enzima vírica que se requiere para formar nuevos virus. Por último, las investigaciones sobre la inhibición enzimática han permitido a los bioquímicos desarrollar técnicas para indagar la arquitectura física y química y las propiedades funcionales de las enzimas.

La inhibición enzimática puede ser reversible o irreversible. La **inhibición reversible** ocurre cuando el efecto inhibitorio de un compuesto se puede contrarrestar incrementando la concentración del sustrato o retirando el compuesto inhibidor mientras la enzima permanece intacta. La inhibición reversible es **competitiva** si el inhibidor y el sustrato se unen al mismo sitio, **no competitiva** si el inhibidor se une a un sitio distinto del sitio activo y **acompetitiva** si el sitio de unión al inhibidor se crea después de que el sustrato se une a la enzima. La **inhibición irreversible** ocurre cuando la unión al inhibidor desactiva de manera permanente la enzima, por lo común a través de una reacción covalente que la modifica químicamente.

INHIBIDORES COMPETITIVOS Los inhibidores competitivos se unen de forma reversible a la enzima libre, y no al complejo ES, para formar un complejo enzima-inhibidor (EI, *enzyme-inhibitor*).



El sustrato y el inhibidor compiten por el mismo sitio en la enzima. Tan pronto como el inhibidor se une, el acceso del sustrato al sitio activo queda bloqueado. La concentración del complejo EI depende de la concentración del inhibidor libre y de la constante de disociación K_i :

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]} = \frac{k_{-1}}{k_{11}}$$

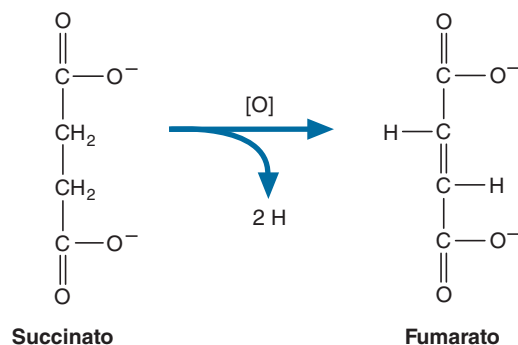
donde K_i es una medida de la afinidad de unión de la enzima al inhibidor.

Debido a que el complejo EI se disocia con facilidad, la enzima queda disponible de nuevo para unirse con el sustrato. En presencia de un inhibidor competitivo, la actividad de la enzima disminuye al aumentar K_m , sin que cambie $V_{\text{máx}}$ (fig. 6.8), porque el complejo EI no participa en el proceso catalítico. Como $V_{\text{máx}}$ no cambia, el efecto de un inhibidor competitivo sobre la actividad se revierte al aumentar la concentración de sustrato. A $[S]$ elevadas, todos los sitios activos se llenan con el sustrato y la velocidad de reacción alcanza el valor que se observa sin el inhibidor. La ecuación de Michaelis-Menten para la inhibición competitiva que toma en cuenta la formación de $[EI]$ se obtiene incorporando un término para el efecto del inhibidor sobre K_m :

$$v = \frac{V_{\text{máx}}[S]}{[S] + \alpha K_m}$$

donde $\alpha = 1 + [I]/K_i$. El término α es una función tanto de la concentración del inhibidor competitivo como de su afinidad por el sitio activo de la enzima. El valor de K_m (la $[S]$ a la que $v = 1/2 V_{\text{máx}}$) aumenta de manera proporcional al factor α en presencia del inhibidor. Al término αK_m se le llama a menudo K_m aparente (K_m^{ap}).

Las sustancias que se comportan como inhibidores competitivos (p. ej., reducen la afinidad aparente de una enzima por el sustrato) suelen tener una estructura semejante a la del sustrato. Entre estas moléculas hay productos de la reacción, análogos del sustrato que no se metabolizan o derivados del sustrato. La succinato deshidrogenasa, una enzima del ciclo de Krebs del ácido cítrico (cap. 9), cataliza una reacción redox que convierte el succinato en fumarato.



Esta reacción es inhibida por el malonato (fig. 6.9). Éste se une al sitio activo de la enzima, pero no puede ser convertido en producto. Las moléculas que semejan una estructura del estado de transición de un sustrato, conocidas como *análogos del estado de transición*, pueden ser inhibidores competitivos especialmente eficientes. Se unen al sitio activo de la enzima con mayor afinidad que el sustrato. El oseltamivir, que se usa para prevenir y tratar la influenza, se convierte en el hígado como un análogo del estado de transición del ácido siálico (un azúcar de nueve carbonos). La unión del oseltamivir al sitio activo de la enzima viral neuraminidasa inhibe la escisión del ácido siálico de ciertas proteínas celulares anfitrionas, impidiendo con ello la liberación de nuevos virus desde las células infectadas.

INHIBIDORES NO COMPETITIVOS En algunas reacciones catalizadas por enzimas el inhibidor puede unirse tanto a la enzima libre como al complejo enzima-sustrato:

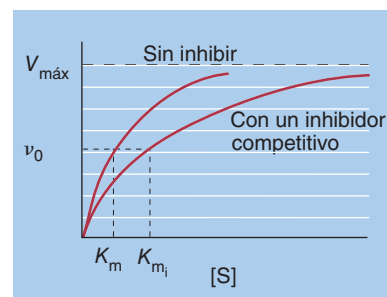


FIGURA 6.8
Gráfica de Michaelis-Menten de actividad enzimática sin inhibir comparada con inhibición competitiva

La velocidad inicial v_0 se grafica contra la concentración de sustrato $[S]$. Con la inhibición competitiva, la $V_{\text{máx}}$ permanece constante y la K_m aumenta.

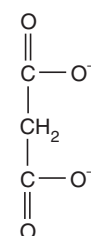


FIGURA 6.9
Malonato

disminuye, dando la apariencia de mayor afinidad por el sustrato. La ecuación de Michaelis-Menten que describe la inhibición acompetitiva es

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{\alpha'[S] + K_m}$$

donde $\alpha' = 1 + [I]/K_i'$. Debido a que un inhibidor acompetitivo se une sólo a ES, el equilibrio $E + S \rightleftharpoons ES$ se desplaza a la derecha dando como resultado aumentar la cantidad de ES disponible para unirse al sustrato. El valor de V_{\max} ($V_{\max}^{ap} = V_{\max}/\alpha'$) disminuye por un factor de α' . La inhibición acompetitiva se observa más a menudo en el caso de enzimas que se unen a más de un sustrato.

ANÁLISIS CINÉTICO DE LA INHIBICIÓN ENZIMÁTICA La inhibición competitiva, la no competitiva y la acompetitiva pueden distinguirse mediante gráficas de los dobles recíprocos (fig. 6.11a-e). En dos conjuntos de determinaciones de velocidad, la concentración de la enzima se mantiene constante. En el primer experimento se establecen la velocidad y los parámetros cinéticos (K_m y V_{\max}) de la enzima sin inhibir. En el segundo experimento se incluye una cantidad constante de inhibidor en cada análisis enzimático. La figura 6.11 exhibe los diferentes efectos que tienen los inhibidores sobre la actividad enzimática. La inhibición competitiva aumenta la K_m de la enzima, pero la V_{\max} permanece inalterada. (Esto se muestra en la gráfica de doble

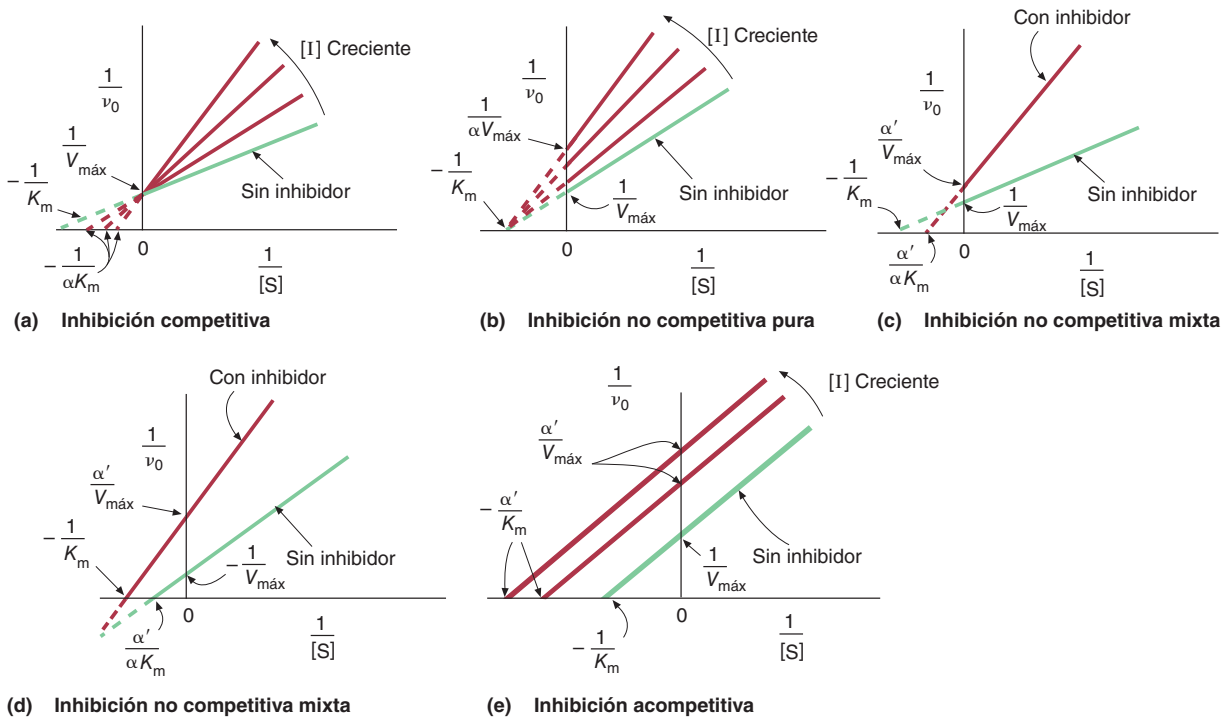


FIGURA 6.11

Análisis cinético de la inhibición enzimática

(a) Inhibición competitiva. Al graficar $1/v$ contra $1/[S]$ en presencia de varias concentraciones del inhibidor no se modifica la intersección con el eje vertical (p. ej., $1/V_{\max}$, de modo que V_{\max} no cambia), pero sí aumenta la intersección con el eje horizontal (p. ej., $-1/K_m$, de modo que K_m aumenta). La ecuación de Lineweaver-Burk para inhibición competitiva es $1/v = (\alpha K_m/V_{\max})(1/[S]) + 1/V_{\max}$. (b) Inhibición no competitiva. Las gráficas de $1/v$ contra $1/[S]$ en presencia de varias concentraciones del inhibidor se cruzan en el mismo punto sobre el eje horizontal, $-1/K_m$. En la inhibición no competitiva pura se asume que las constantes para ES y EIS permanecen iguales. En la inhibición no competitiva mixta las gráficas de $1/v$ contra $1/[S]$ se cruzan por arriba del eje horizontal (c) si K_{ib}' es mayor que K_{ia} , o por debajo del eje horizontal (d) si K_{ib}' es menor que K_{ia} . La ecuación de Lineweaver-Burk para inhibición no competitiva mixta es $1/v = (\alpha K_m/V_{\max})(1/[S]) + \alpha'/V_{\max}$. (e) Inhibición acompetitiva. Las gráficas de $1/v$ contra $1/[S]$ en presencia de varias concentraciones del inhibidor exhiben un decremento en K_m (α'/K_m) y un decremento en V_{\max} (α'/V_{\max}) de tal manera que la pendiente de la línea no cambia pero la línea se desplaza hacia arriba y hacia la izquierda. La ecuación de Lineweaver-Burk para la inhibición acompetitiva es $1/v = (K_m/V_{\max})(1/[S]) + \alpha'/V_{\max}$.

recíproco como un desplazamiento de la intercepción horizontal.) En la inhibición no competitiva pura (p. ej., $K_{ia} = K_{ib}$), $V_{m\acute{a}x}$ disminuye (p. ej., la intercepción vertical se desplaza); en este caso poco frecuente la K_m no cambia porque los valores de k para la unión a la E y al complejo ES son los mismos. En la inhibición no competitiva mixta, estos valores de k difieren porque el sitio de unión del inhibidor está muy cerca del sitio activo y sus actividades de unión se interfieren mutuamente. En consecuencia, cambian $V_{m\acute{a}x}$ y K_m . En tales casos las gráficas de $1/v$ contra $1/[S]$ se intersecarán a la izquierda del eje vertical ya sea arriba del eje horizontal si K_i' es mayor que K_i , o abajo del eje si K_i' es menor que K_i . En la inhibición acompetitiva cambian tanto K_m como $V_{m\acute{a}x}$, aunque su cociente (p. ej., la pendiente $K_m/V_{m\acute{a}x}$) permanece igual.

INHIBICIÓN IRREVERSIBLE En la inhibición reversible el inhibidor puede disociarse de la enzima debido a que se une mediante enlaces no covalentes. Los inhibidores irreversibles usualmente se unen de forma covalente a la enzima, con frecuencia a la cadena lateral de un residuo de aminoácido del sitio activo. Por ejemplo, las enzimas que contienen grupos sulfhidrilo libres pueden reaccionar con agentes alquilantes como el yodoacetato:



CONCEPTOS CLAVE



- La inhibición reversible de enzimas puede ser competitiva, no competitiva o acompetitiva.
- Los inhibidores competitivos compiten con el sustrato por el mismo sitio en la enzima libre de forma reversible.
- Los inhibidores no competitivos pueden unirse tanto a la enzima como al complejo enzima-sustrato porque se unen a un sitio distinto del sitio activo.
- Los inhibidores acompetitivos sólo se unen al complejo enzima-sustrato y no a la enzima libre.
- Los inhibidores irreversibles suelen unirse de modo covalente a la enzima.

La gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, una enzima de la vía glucolítica (cap. 8), se inactiva mediante alquilación con yodoacetato. Las enzimas que utilizan grupos sulfhidrilo para formar enlaces covalentes con cofactores metálicos con frecuencia son inhibidos en forma irreversible por metales pesados (p. ej., el mercurio y el plomo). La anemia que es sintomática de envenenamiento por plomo se produce en parte por la unión de éste a un grupo sulfhidrilo de la ferroquelatasa. Ésta cataliza la inserción de Fe^{2+} en el grupo prostético hemo de la hemoglobina.

El problema 6.4 está relacionado con la inhibición enzimática.

PROBLEMA 6.4

Considere la gráfica de Lineweaver-Burk de la figura 6.12.

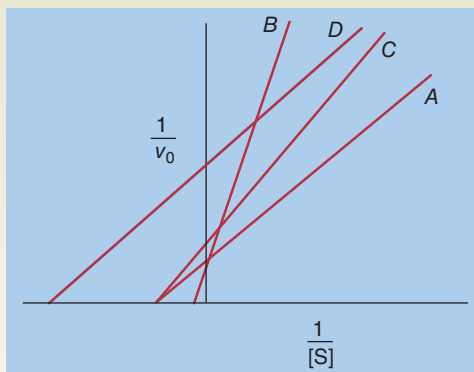


FIGURA 6.12

Gráfica de Lineweaver-Burk

- Línea A = reacción catalizada por enzima normal
- Línea B = adición del compuesto B
- Línea C = adición del compuesto C
- Línea D = adición del compuesto D

Identifíquese el tipo de acción inhibitoria de los compuestos B, C y D.

Solución

El compuesto B es un inhibidor competitivo porque sólo cambió la K_m . El compuesto C es un inhibidor no competitivo puro porque sólo cambió la $V_{m\acute{a}x}$. El compuesto D es un inhibidor acompetitivo porque cambia tanto la K_m como la $V_{m\acute{a}x}$.

PROBLEMA 6.5

Una enzima tiene una K_m de $10 \mu\text{M}$. Cuando se agregan $5 \mu\text{M}$ de un inhibidor competitivo, se encuentra que la K_i es $2.5 \mu\text{M}$. Determine a) el valor de α , y b) K_m^{ap} .

Solución

a. El valor de α se determina como sigue:

$$\alpha = 1 + [I]/K_i = 1 + 5 \mu\text{M}/2.5 \mu\text{M} = 1 + 2 = 3$$

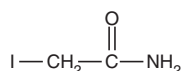
b. K_m^{ap} , el valor de la medición de K_m cuando se inhibe la enzima, se calcula como sigue:

$$\alpha = K_m^{\text{ap}}/K_m$$

$$K_m^{\text{ap}} = \alpha K_m = (3)(10 \text{ mM}) = 30 \text{ mM}$$

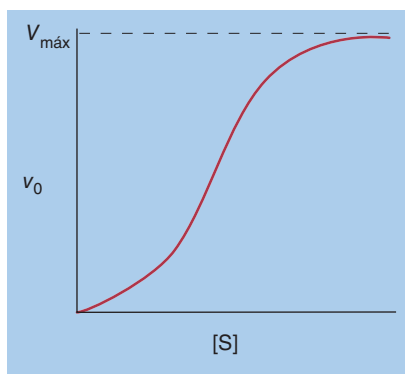
**PREGUNTA 6.4**

La yodoacetamida es un inhibidor irreversible de varias enzimas que tienen un residuo de cisteína en sus sitios activos. Tras examinar su estructura, pronostíquese el producto de la reacción de la yodoacetamida con una enzima así.



ENZIMAS ALOSTÉRICAS Aunque el modelo de Michaelis-Menten es una herramienta inestimable, no explica las propiedades cinéticas de muchas enzimas. Por ejemplo, las gráficas de velocidad de reacción frente a concentración de sustrato de muchas enzimas con varias subunidades son a menudo sigmoideas en lugar de hiperbólicas, como lo predice el modelo de Michaelis-Menten (fig. 6.13). Estos efectos se ven en un grupo importante de enzimas denominadas **enzimas alostéricas**. Obsérvese que la curva de unión del sustrato de la figura 6.13 se parece a la curva de unión del oxígeno a la hemoglobina.

Las propiedades de las enzimas alostéricas se discuten más adelante en este capítulo.

**FIGURA 6.13****Perfil cinético de una enzima alostérica**

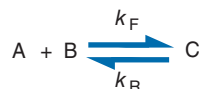
La curva de unión sigmoidea que presentan muchas enzimas alostéricas se asemeja a la curva de unión cooperativa del O_2 a la hemoglobina.

PREGUNTA 6.5

Beber metanol puede producir ceguera en el ser humano, así como acidosis grave potencialmente letal. El metanol es tóxico porque es convertido a formaldehído y ácido fórmico en el hígado por las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa. El envenenamiento con metanol se trata por medio de diálisis e infusiones de bicarbonato y de etanol. Explique por qué se utiliza cada tratamiento.

Cinética enzimática, metabolismo y hacinamiento macromolecular

El objetivo final de las investigaciones sobre cinética enzimática es desarrollar una comprensión realista del metabolismo de los seres vivos. A pesar del gran acervo de conocimientos acumulados durante muchas décadas acerca de las vías bioquímicas y de las propiedades cinéticas de las enzimas *in vitro* (“en vidrio”, es decir, determinadas en el laboratorio), la comprensión de los procesos metabólicos en las células “vivas” es difícil de lograr. Ahora se piensa que una razón importante de esta falta de éxito radica en las suposiciones de la ley de acción de masas. Según esta regla, cuando se calcula la constante de equilibrio de una reacción como



se hace la suposición de que la velocidad de la reacción directa (hacia la derecha) es *lineal* (p. ej., directamente proporcional) para las concentraciones de A y B, y que la velocidad de la reacción inversa (k_R) es lineal con respecto a la concentración de C. Para que sea válido el valor de K_{eq} deducido para esta reacción o para cualquier otra, se asume además que 1) el sistema en el que ocurre la reacción es homogéneo (p. ej., la mezcla del contenido es uniforme) y 2) las moléculas que interactúan se mueven al azar y de manera independiente entre sí. Ahora se entiende que en condiciones de hacinamiento *in vivo*, ninguna de estas suposiciones parece cumplirse. El interior hacinado de las células es demasiado heterogéneo (p. ej., hay una enorme variedad de especies moleculares) y está repleto de macromoléculas, membranas, componentes citoesqueléticos y otros obstáculos que limitan el movimiento de las moléculas. Este fenómeno se denomina **hacinamiento macromolecular**. Entre sus efectos observados dentro de las células están el aumento de los valores de las concentraciones efectivas de las macromoléculas, la mejoría en el plegamiento de proteínas y en las afinidades de unión, los cambios de las velocidades de reacción y de las constantes de equilibrio y menores velocidades de difusión. Estos efectos son *no lineales*, o sea, son difíciles de predecir. Por ejemplo, los valores cinéticos *in vivo* (p. ej., K_m , $V_{m\max}$ y K_{eq}) de cada reacción bioquímica dependen del coeficiente de actividad de su enzima y de las velocidades de difusión del sustrato y de las moléculas efectoras, ninguno de los cuales es fácil de describir en el ambiente heterogéneo de la célula. La lenta difusión del sustrato puede superarse segregando las reacciones en microcompartimentos en los que la concentración de sustrato es relativamente elevada, o incorporando algunas o todas las enzimas de una vía en complejos llamados *metabolones*, en los que los intermediarios de la vía se transfieren o “canalizan” directamente de un sitio activo al siguiente. Estos microambientes tienen su propia y singular composición iónica que promueve la eficiente operación de las enzimas que ahí residen. Es un gran reto para los bioquímicos identificar estas condiciones locales y duplicarlas *in vitro* para facilitar la investigación de enzimas específicas y determinar parámetros cinéticos realistas. Las discrepancias entre los resultados obtenidos *in vivo*, *in vitro* e *in silico* (mediante simulación por computadora) sugieren que una enzima aislada de su vía metabólica y de otras vías que la intersecan no funciona con los mismos parámetros cinéticos.

A pesar de las intimidantes complejidades de las células vivas, los biólogos de sistemas se han empeñado en desarrollar nuevas estrategias para investigar los procesos metabólicos. A menudo este trabajo lo realizan ingenieros metabólicos, científicos industriales que mejoran las capacidades metabólicas de microorganismos que se utilizan en la manufactura de productos comerciales. Entre las herramientas más importantes usadas por los ingenieros metabólicos hay simulaciones dinámicas por computadora de procesos metabólicos basadas en datos obtenidos *in vivo* e *in vitro*. El modelo matemático en el que se basa la simulación por computadora se construye a partir de datos y de ecuaciones cinéticas que definen el *flujo metabólico*, la velocidad del flujo de metabolitos como sustratos, productos e intermediarios en las vías bioquímicas. (A pesar de las limitaciones de los valores de cinética *in vitro* recién descritos, se les reconoce como invaluable datos de referencia durante las primeras

fases del desarrollo de modelos.) El fin último de una simulación por computadora es acercarse al comportamiento en estado de equilibrio dinámico *in vivo* de los procesos metabólicos y predecir cómo reaccionarán éstos a cambios de parámetros como la disponibilidad de nutrientes o a enzimas mutantes. Los conocimientos ya obtenidos a partir de simulaciones por computadora (véase Glucólisis y los motores a reacción, en el capítulo 8) garantizan que la modelación y la simulación de vías *in silico* serán más importantes en futuras investigaciones en cinética enzimática.

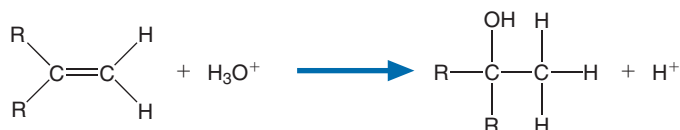
6.4 CATÁLISIS

A pesar de lo valiosos que son los estudios cinéticos, no aclaran los mecanismos catalíticos de las enzimas. [Un *mecanismo* debe describir cómo se rompen los enlaces y se forman nuevos en la conversión de sustrato(s) a producto(s).] Las investigaciones de los mecanismos enzimáticos buscan relacionar la actividad enzimática con la estructura y función del sitio activo. En el estudio de estos mecanismos se utilizan métodos como la cristalografía de rayos X, la inactivación química de las cadenas laterales del sitio activo y el modelado con compuestos simples como sustratos y como inhibidores.

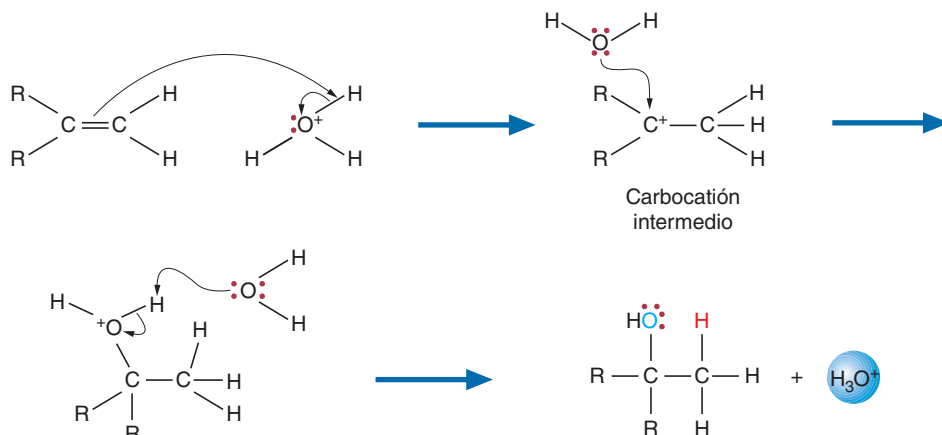
Reacciones orgánicas y estado de transición

Las reacciones bioquímicas siguen el mismo conjunto de reglas que las reacciones estudiadas en química orgánica. Las características esenciales de ambas son la reacción que ocurre entre átomos deficientes en electrones (electrófilos) y átomos ricos en electrones (nucleófilos), y la formación de estados de transición. Cada una se discute de forma breve.

Se forman enlaces químicos cuando un nucleófilo dona un par de electrones a un electrófilo. Por ejemplo, en la reacción



los electrones π del doble enlace nucleófilo reaccionan con un átomo de hidrógeno parcialmente positivo de un ion hidronio electrófilo. Como en todas las reacciones orgánicas, la formación del producto se realiza en varios pasos.



Esta descripción paso a paso se denomina **mecanismo de reacción**. Las flechas curvas ilustran el flujo de electrones desde un nucleófilo hacia un electrófilo. Durante el curso de la reacción se forman uno o más intermediarios. Un **intermediario** es una especie que existe durante un tiempo finito (10^{-13} s o menos) y luego se transforma en producto. En el ejemplo se forma un intermediario carbocatión cuando electrones π del doble enlace atacan a un ion hidronio electrófilo. (Un **carbocatión**, o ion carbonio, contiene un átomo de carbono con carga positiva deficiente en electrones.) Este tipo de intermediario es estabilizado por los grupos R que reducen la carga

positiva en el átomo de carbono. El estado de transición es estabilizado además por cadenas laterales dentro del sitio activo. En el siguiente paso de la reacción, un par de electrones del átomo de oxígeno de una molécula de agua forma un enlace σ con el átomo de carbono con carga positiva. En el paso final el alcohol se produce por la transferencia de un protón a otra molécula de agua. Otros ejemplos de intermediarios reactivos observados en reacciones bioquímicas son los **carbaniones** (aniones de carbono nucleófilos con tres enlaces y un par de electrones no compartido) y los **radicales libres** (una especie muy reactiva con al menos un electrón no apareado).

En cualquier reacción química, sólo moléculas que alcanzan la condición activada conocida como estado de transición pueden convertirse en moléculas de producto. La conversión de una molécula reactiva estable en una activada es análoga al proceso de rodar una roca colina arriba, que requiere energía. Una vez que la roca alcanza la cima, basta un ligero empujón para hacerla rodar por el otro lado, liberando energía en el proceso. Conforme a la teoría del estado de transición, la velocidad de reacción la determina el número relativo de moléculas de reactivo que poseen energía suficiente para vencer la barrera de la energía de activación (E_a) (fig. 6.1). Las velocidades de reacción aumentan si es posible reducir la E_a . Las enzimas lo logran principalmente estabilizando el estado de transición. (En la siguiente sección se describen varios factores que las enzimas usan para realizar esta hazaña.) Sin embargo, una característica relevante del proceso de estabilizar el estado de transición es la afinidad relativa de los sitios activos por el sustrato, el producto y el estado de transición. Las investigaciones con análogos de estados de transición, moléculas estables muy parecidas al estado de transición, han revelado que los sitios activos de la enzima se unen al estado de transición con más fuerza que a las moléculas de sustrato o de producto. El diagrama de energía para una reacción de dos pasos de la figura 6.14 ilustra la diferencia entre un intermediario (una especie reactiva con un lapso de vida finito) y un estado de transición (una especie inestable con máxima energía libre).

Mecanismos catalíticos

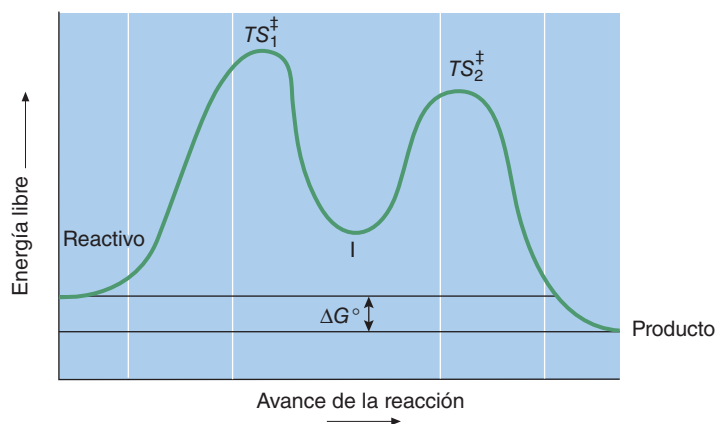
A pesar de una extensa investigación, sólo se conocen en detalle los mecanismos de unas pocas enzimas. Se sabe que éstas logran velocidades catalíticas mucho más altas que otros catalizadores porque sus sitios activos poseen estructuras singularmente aptas para promover la catálisis. Varios factores contribuyen a la catálisis enzimática; los más importantes son los efectos de proximidad y de tensión, los efectos electrostáticos, la catálisis acidobásica y la catálisis covalente. La canalización cuántica, que ocurre cuando se transfiere el hidrógeno, se revisa en un ensayo en línea denominado *Biochemistry in Perspective*. Se debe advertir que ninguno de estos factores catalíticos excluye a cualquiera de los demás. En grados variables, todos participan en cada tipo de mecanismo catalítico.

EFFECTOS DE PROXIMIDAD Y DE TENSION Para que ocurra una reacción bioquímica, el sustrato debe aproximarse mucho a los grupos funcionales catalíticos (grupos de las cadenas laterales que participan en un mecanismo catalítico) dentro del sitio

FIGURA 6.14

Perfil energético de una reacción de dos pasos

Los máximos de energía son los estados de transición pasajeros TS_1^\ddagger y TS_2^\ddagger , y el mínimo de energía es el intermediario (I).



activo. Además, el sustrato debe orientarse de forma precisa hacia los grupos catalíticos. Una vez situado el sustrato de manera correcta, un cambio de la conformación enzimática puede originar un complejo enzima-sustrato tenso. Esta tensión ayuda a llevar al complejo enzima-sustrato al estado de transición.

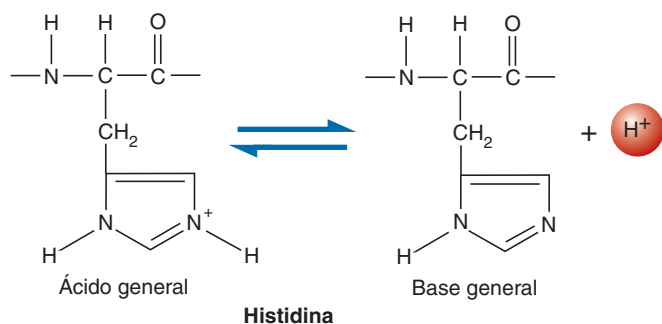
EFFECTOS ELECTROSTÁTICOS Recuérdese que la fuerza de las interacciones electrostáticas es inversamente proporcional a la hidratación de las especies participantes (cap. 3). Las capas de hidratación aumentan la distancia entre los centros de carga y reducen la atracción electrostática. Debido a que el agua es excluida en gran medida del sitio activo cuando el sustrato se une, a menudo la constante dieléctrica local es baja. La distribución de carga en el sitio activo relativamente anhidro puede facilitar el posicionamiento óptimo de las moléculas de sustrato e influir en su reactividad química. Además, se piensa que a la catálisis contribuyen las interacciones electrostáticas débiles como las que ocurren entre dipolos permanentes e inducidos tanto en el sitio activo como en el sustrato.

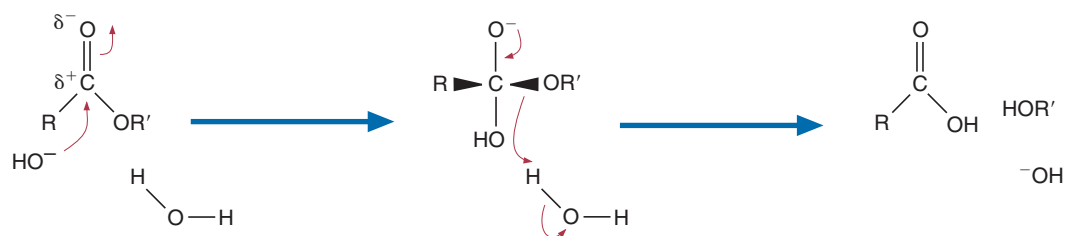
CATÁLISIS ACIDOBÁSICA La catálisis acidobásica (transferencia de protones) es un factor importante en las reacciones químicas. Por ejemplo, considere la hidrólisis de un éster:



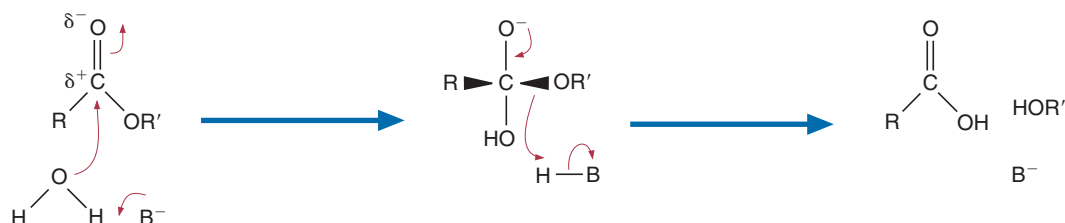
Dado que el agua es un nucleófilo débil, la hidrólisis de ésteres es relativamente lenta en solución neutra, pero se realiza mucho más rápido si se eleva el pH. Cuando el ion hidróxido ataca al átomo de carbono polarizado del grupo carbonilo (fig. 6.15a), se forma un intermediario tetraédrico. Cuando éste se descompone, se transfiere un protón desde una molécula de agua cercana. La reacción culmina cuando se libera el alcohol. Sin embargo, la catálisis de ion hidróxido no es práctica en los sistemas vivos. Las enzimas utilizan varios grupos funcionales que se comportan como bases generales para transferir protones con eficiencia. Tales grupos pueden colocarse de manera precisa en relación con el sustrato (fig. 6.15b). La hidrólisis de ésteres también puede ser catalizada por un ácido general (fig. 6.15c). Cuando el oxígeno del grupo carbonilo del éster se une al protón, el átomo de carbono se hace más electrófilo. Entonces el éster se hace más susceptible al ataque nucleófilo de una molécula de agua.

Dentro de los sitios activos de la enzima, los grupos funcionales en las cadenas laterales de la histidina (imidazol), del aspartato y del glutamato (carboxilato), de la tirosina (hidroxilo), de la cisteína (sulfhidrilo) y de la lisina (amina) pueden actuar como donadores de protones (llamados ácidos generales) o como aceptores de protones (llamados bases generales), dependiendo de su estado de protonación. Cada uno de estos grupos de cadena lateral tiene un valor característico de pK_a que puede ser influido por átomos cargados o polares cercanos. Por ejemplo, la cadena lateral de la histidina con frecuencia participa en la catálisis acidobásica concertada debido a que su intervalo de pK_a es cercano al pH fisiológico. El anillo imidazol protonado puede servir como ácido general, y el anillo imidazol desprotonado puede servir como base general:

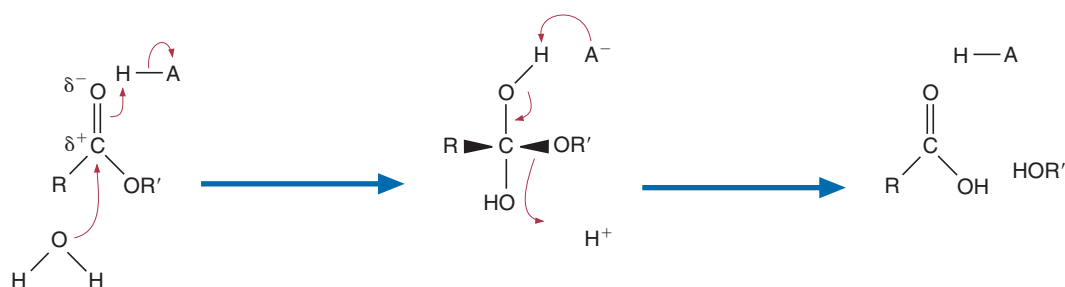




(a) Catálisis por ion hidróxido



(b) Catálisis por base general



(c) Catálisis por ácido general

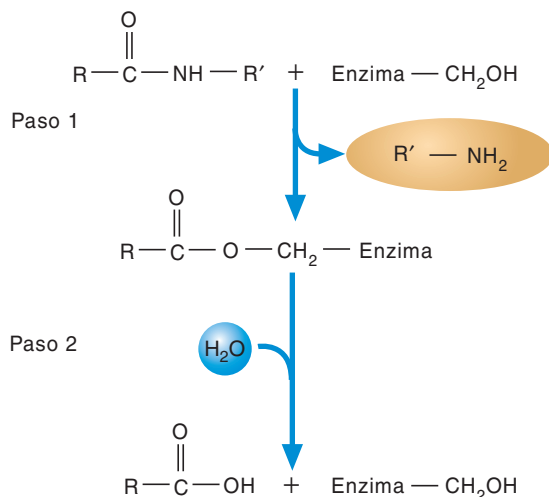
FIGURA 6.15**Hidrólisis de ésteres**

Los ésteres pueden hidrolizarse de varias maneras: (a) catálisis por iones hidróxido libres, (b) catálisis por una base general y (c) catálisis por un ácido general. Una flecha de color representa el movimiento de un par de electrones durante cada mecanismo.

Dentro del sitio activo de las proteasas de serina (una clase de enzimas proteolíticas como la tripsina y la quimotripsina), la estrecha proximidad de un grupo carboxilato de aspartato a la histidina eleva el pK_a de ésta. En consecuencia la histidina, actuando como una base general, extrae un protón de una cadena lateral cercana de serina y con ello convierte el oxígeno de la serina en un mejor nucleófilo.

CATÁLISIS COVALENTE En algunas enzimas un grupo de cadena lateral nucleófila forma un enlace covalente inestable con un grupo electrófilo en el sustrato. Como recién se describió, las proteasas de serina utilizan el grupo $-\text{CH}_2-\text{OH}$ de la serina como un nucleófilo para hidrolizar enlaces peptídicos. Durante el primer paso, el nucleófilo (p. ej., el oxígeno de la serina) ataca al grupo carbonilo del sustrato peptídico.

Cuando se forma el enlace estérico, el enlace peptídico se rompe. El intermediario aciloenzima resultante es hidrolizado por el agua en una segunda reacción:



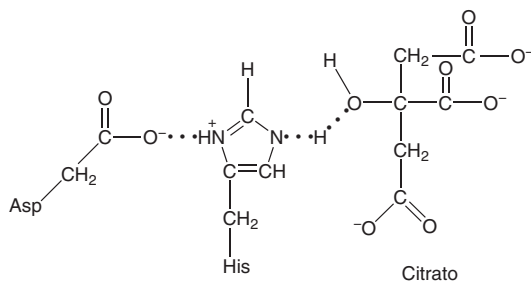
Algunas otras cadenas laterales de aminoácidos pueden actuar como nucleófilos. El grupo sulfhidrilo de la cisteína y los grupos carboxilato del aspartato y del glutamato pueden realizar esta función.

Función de los aminoácidos en la catálisis enzimática

Los sitios activos de las enzimas están recubiertos con cadenas laterales de aminoácidos que están muy próximas como resultado del proceso de plegamiento de las proteínas y que juntas crean un microambiente propicio para la catálisis. Las funciones de las cadenas laterales de los sitios activos se agrupan en dos categorías principales: catalíticas y no catalíticas. Los residuos catalíticos participan de forma directa en el mecanismo de la catálisis, mientras que los residuos no catalíticos tienen funciones de apoyo. De los 20 aminoácidos presentes en las proteínas (fig. 5.2), sólo los que tienen cadenas laterales polares y con carga participan realmente en la catálisis. Estos aminoácidos (y sus grupos de cadenas laterales) son: serina, treonina y tirosina (hidroxilo); cisteína (tiol); glutamina y asparagina (amida); glutamato y aspartato (carboxilato); lisina (amina); arginina (guanidinio), e histidina (imidazol).

Extensas investigaciones han revelado que los mecanismos catalíticos requieren el posicionamiento preciso de una o más unidades catalíticas que están compuestas de dos o tres cadenas laterales de aminoácidos llamadas díadas o tríadas, respectivamente. Aunque es vasto el número de enzimas, las unidades catalíticas están formadas por relativamente pocas combinaciones de aminoácidos. Algunos ejemplos comunes son las díadas arginina-arginina, carboxilato-carboxilato y carboxilato-histidina. La díada arginina-arginina es una unidad catalítica en la cinasa de adenilato, una enzima que cataliza la transferencia de grupos fosforilo del ATP a otros nucleótidos. El efecto polarizador de las dos argininas sobre los oxígenos del grupo fosfato convierte a este último en un buen grupo saliente. Se encuentran díadas carboxilato-carboxilato en los sitios activos de las proteasas aspárticas, una familia de enzimas proteolíticas como la pepsina, que los animales utilizan para digerir las proteínas de los alimentos. La estrecha proximidad de los dos grupos carboxilo del aspartato, con carga negativa, eleva el pK_a de uno de los aspartatos haciéndolo menos ácido y más básico. Su mejorada capacidad de aceptar un protón inicia un mecanismo hidrolítico acidobásico. Las propiedades funcionales de las díadas aspartato-histidina se deben a un anillo de imidazol polarizado por la estrecha proximidad del grupo carboxilato con carga negativa del aspartato. En el sitio activo de la aconitasa, la enzima que cataliza la

isomerización de citrato para formar isocitrato, la histidina actúa como un ácido general y protona al grupo —OH del citrato haciéndolo un mejor grupo saliente.



El HOH resultante es mantenido en el sitio activo por la histidina el tiempo suficiente para poder atacar al intermediario y generar el isómero del citrato (isocitrato). Resulta muy notable que la díada aspartato-histidina también sea un componente de la muy investigada tríada Asp-His-Ser de la proteasa de serina. La estrecha proximidad del grupo carboxilato del aspartato con el grupo imidazol de la histidina eleva el pK_a de este último, con lo cual incrementa su capacidad de extraer un protón de la serina. La serina desprotonada se convierte así en un mejor nucleófilo.

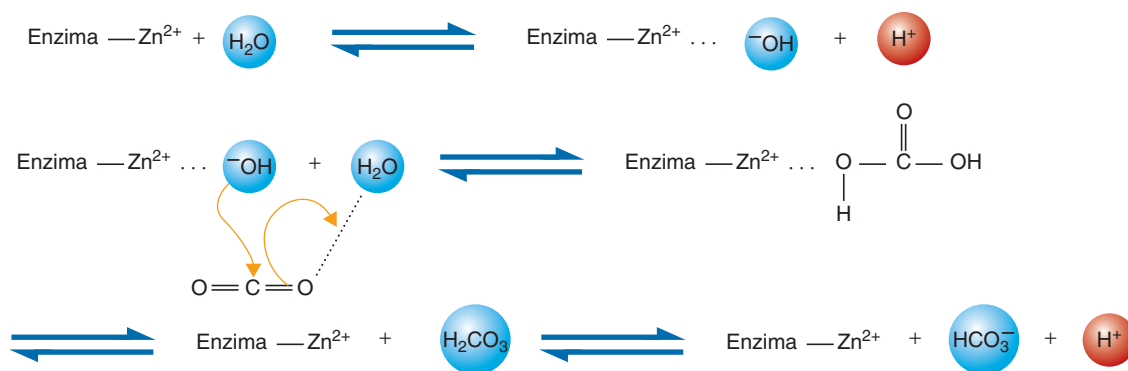
Las funciones de los grupos laterales no catalíticos, que incluyen orientación del sustrato y estabilización del estado de transición, son más sutiles que las de los residuos catalíticos. Por ejemplo, la especificidad del sustrato de la quimotripsina, que se manifiesta en la rotura de enlaces peptídicos en el extremo terminal C de los aminoácidos aromáticos triptófano, tirosina y fenilalanina, es posible gracias al tamaño relativamente grande de la cavidad hidrófoba localizada dentro del sitio activo que acomoda a las cadenas laterales aromáticas y las orienta. El intermediario **oxianión** (una especie molecular con un oxígeno de carga negativa, fig. 6.18) que se forma durante el mecanismo catalítico es estabilizado por interacciones entre el grupo carbonilo del enlace peptídico del sustrato y los hidrógenos de la amida de los residuos de serina y glicina de la cadena principal.

Funciones de los cofactores en la catálisis enzimática

Además de las cadenas laterales de los aminoácidos del sitio activo, muchas enzimas requieren cofactores no proteínicos, a saber, cationes metálicos y coenzimas. Cada grupo tiene propiedades estructurales y reactividades químicas muy distintas.

METALES Los metales importantes en los seres vivos son de dos clases: metales alcalinos y alcalinotérreos (p. ej., Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+}) y metales de transición (p. ej., Zn^{2+} , Fe^{2+} y Cu^{2+}). En las enzimas, los metales alcalinos y alcalinotérreos están unidos de forma laxa y suelen tener funciones estructurales. En cambio, los metales de transición tienen funciones clave en la catálisis, ya sea unidos a grupos funcionales como el carboxilato, el imidazol o el hidroxilo, o como componentes de grupos prostéticos como el Fe^{2+} del hemo.

Varias propiedades de los metales de transición los hacen útiles en la catálisis. Los iones metálicos proporcionan una concentración elevada de carga positiva que es en especial útil para la unión de las moléculas pequeñas. Debido a que los metales de transición actúan como *ácidos de Lewis* (aceptores de pares electrónicos), son eficaces electrófilos. (Las cadenas laterales de los aminoácidos son electrófilos deficientes debido a que no pueden aceptar pares de electrones sin compartir.) Debido a que sus valencias dirigidas de la capa *d* les permiten interactuar con dos o más ligandos, los iones metálicos ayudan al sustrato a orientarse dentro del sitio activo. Como consecuencia, el complejo enzima-ion metálico polariza al sustrato y estimula la catálisis. Por ejemplo, la anhidrasa carbónica es la enzima que cataliza la hidratación reversible del CO_2 para formar bicarbonato (HCO_3^-). Su sitio activo contiene un cofactor de cinc (Zn^{2+}) que está coordinado con tres cadenas laterales de histidina. El ion cinc polariza una molécula de agua haciendo que un grupo OH se una al Zn^{2+} . El grupo OH (que actúa como nucleófilo) ataca al CO_2 y lo convierte en HCO_3^- :



Por último, como los metales de transición tienen dos o más estados de valencia, pueden actuar como mediadores en reacciones de oxidación-reducción al ganar o perder electrones de forma reversible. Por ejemplo, la oxidación reversible del Fe^{2+} para formar Fe^{3+} es importante en la función del citocromo P_{450} , un tipo de enzima que procesa sustancias tóxicas en los animales.

PREGUNTA 6.6

El cobre es un cofactor en varias enzimas, entre ellas la oxidasa de lisil y la dismutasa de superóxido. La ceruloplasmina, una glucoproteína azul oscura, es la principal proteína con alto contenido de cobre de la sangre. Se utiliza para transportar al Cu^{2+} y mantener una concentración apropiada de él en los tejidos corporales. La ceruloplasmina cataliza también la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} , una reacción importante del metabolismo del hierro. Debido a que aquel metal se encuentra con abundancia en los alimentos, la deficiencia de cobre es poco frecuente en el ser humano. Los síntomas de deficiencia son anemia, leucopenia (reducción de la concentración de leucocitos en la sangre), defectos óseos y debilidad de las paredes arteriales. El cuerpo dispone de protección parcial contra la exposición a una cantidad excesiva de cobre (y de otros metales) por la metalotioneína, una proteína pequeña que se une a metales y que posee una gran proporción de residuos de cisteína. Ciertos metales (en especial el cinc y el cadmio) inducen la síntesis de metalotioneína en el intestino y en el hígado.

En el *síndrome de Menkes*, la absorción intestinal de cobre es deficiente. ¿Cómo pueden tratarse los niños afectados para evitar los síntomas de la enfermedad, que incluyen convulsiones, retraso del crecimiento y cabello quebradizo?



Síndrome de Menkes

PREGUNTA 6.7

En otra enfermedad hereditaria poco frecuente, llamada *enfermedad de Wilson*, se acumulan cantidades excesivas de cobre en el tejido hepático y en el cerebral. Un síntoma destacado de la enfermedad es el depósito de cobre en capas que rodean la córnea de color verdoso-marrón, denominadas anillos de Kayser-Fleischer. Ahora se sabe que la enfermedad de Wilson es causada por la deficiencia de una proteína dependiente de ATP que transporta cobre a través de las membranas celulares. Aparentemente, se requiere la proteína transportadora para incorporar al cobre a la ceruloplasmina y expulsar el exceso de cobre. La enfermedad de Wilson se trata, además de con una dieta baja en cobre, con sulfato de cinc y con el agente quelante penicilamina. Describa cómo actúan estos tratamientos. (*Pista*: la metalotioneína tiene mayor afinidad por el cobre que por el cinc.)



Enfermedad de Wilson

COENZIMAS Las coenzimas son moléculas orgánicas que dan versatilidad química a las enzimas porque aportan grupos reactivos que no están presentes en las cadenas laterales de sus aminoácidos o porque pueden actuar como transportadoras de



moléculas de sustrato. Algunas coenzimas sólo se unen de manera transitoria a la enzima y son esencialmente cosustratos, mientras que otras están unidas con firmeza por medio de enlaces covalentes o no covalentes. A diferencia de los catalizadores ordinarios, la estructura de las coenzimas sí es modificada por las reacciones en las que participan. Sus formas catalíticamente activas deben regenerarse antes de que pueda ocurrir otro ciclo catalítico. Las coenzimas unidas de forma transitoria suelen regenerarse mediante una reacción catalizada por otra enzima, mientras que las coenzimas firmemente unidas se regeneran durante una etapa del ciclo catalítico. La mayoría de las coenzimas derivan de las vitaminas. Las **vitaminas** (nutrientes orgánicos que se requieren en cantidades pequeñas en la alimentación del ser humano) se dividen en dos clases: hidrosolubles y liposolubles. Además, existen determinadas sustancias semejantes a las vitaminas que los organismos pueden sintetizar en cantidades suficientes para facilitar reacciones catalizadas por enzimas. Algunos ejemplos son el ácido lipoico, la carnitina, la coenzima Q, la bipterina, la *S*-adenosilmetionina y el ácido *p*-aminobenzoico.

Las coenzimas pueden clasificarse conforme a su función en tres grupos: de transferencia de electrones, de transferencia de grupos y con potencial de transferencia de alta energía. Entre las coenzimas que participan en reacciones redox (transferencia de electrones o de hidrógeno) se incluyen el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP^+), el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), el mononucleótido de flavina (FMN), la coenzima Q (CoQ) y la tetrahidrobiopterina (BH_4). Coenzimas como el pirofosfato de tiamina (TPP), la coenzima A (CoASH) y el fosfato de piridoxal intervienen en la transferencia de grupos aldehído, acilo y amino, respectivamente. Las transferencias de un carbono, que constituyen un grupo diverso de reacciones en las que se transfieren átomos de carbono en diversos estados de oxidación entre sustratos, requieren biotina, tetrahidrofolato (TH_4) o *S*-adenosilmetionina (SAM). Los nucleótidos, conocidos por su potencial de transferencia de alta energía, funcionan como coenzimas en el sentido de que activan intermediarios metabólicos o sirven como donadores de fosfato o como transportadores de moléculas pequeñas, o ambas cosas. Son ejemplos de estos últimos la UDP-glucosa, un intermediario en la síntesis de glucógeno, y el CDP (difosfato de citidina)-etanolamina, un intermediario en la síntesis de ciertos lípidos. En tales casos el nucleótido funciona como transportador molecular y como un buen grupo saliente en reacciones subsecuentes. Los numerosos enlaces no covalentes que se forman cuando se une al sitio activo de la enzima garantizan que el metabolito capturado se posicione de forma correcta. Obsérvese que las estructuras de coenzimas como el NAD^+ , el NADP^+ , el FAD, el FMN y la CoASH también contienen componentes de nucleótidos de adenina. En el cuadro 6.4 se presenta una lista de las vitaminas y sustancias semejantes a las vitaminas, de sus formas coenzimáticas y de las reacciones que facilitan, además de las páginas en las que se describen sus propiedades estructurales y funcionales.

CONCEPTOS CLAVE



- Las cadenas laterales de los aminoácidos del sitio activo de las enzimas catalizan transferencias de protones y sustituciones nucleófilas. Otras reacciones requieren cofactores no proteicos, es decir, cationes metálicos y coenzimas.
- Los iones metálicos son electrófilos eficaces y ayudan a orientar al sustrato dentro del sitio activo. Además, determinados cationes metálicos intervienen en las reacciones redox.
- Las coenzimas son moléculas orgánicas que tienen diversas funciones en la catálisis enzimática.

PREGUNTA 6.8

Identifíquese cada uno de los siguientes compuestos como cofactor, coenzima, apoenzima, holoenzima, o ninguno de ellos. Explique cada respuesta.

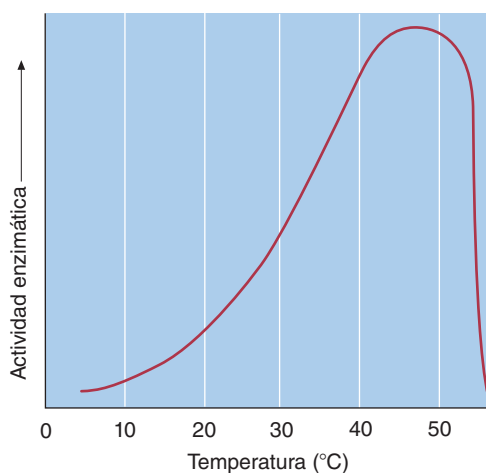
- | | |
|---|--------------------|
| a. Zn^{2+} | e. NAD^+ |
| b. alcohol deshidrogenasa activa | f. CDP-etanolamina |
| c. alcohol deshidrogenasa carente de Zn^{2+} | g. biotina |
| d. FMN | |

Efectos de la temperatura y del pH en reacciones catalizadas por enzimas

Cualquier factor ambiental que distorsiona la estructura proteínica puede alterar la actividad enzimática. Las enzimas son especialmente sensibles a variaciones de la temperatura y del pH.

CUADRO 6.4 Vitaminas, moléculas similares a vitaminas, y sus formas coenzimáticas

Moléculas	Forma coenzimática	Reacción o proceso promovido	Véase página
Vitaminas hidrosolubles			
Tiamina (B ₁)	Pirofosfato de tiamina	Descarboxilación, transferencia de grupo aldehído	290
Riboflavina (B ₂)	FAD y FMN	Redox	283
Piridoxina (B ₆)	Fosfato de piridoxal	Transferencia de grupo amino	467
Ácido nicotínico (niacina)	NAD ⁺ y NADP ⁺	Redox	283
Ácido pantoténico	Coenzima A	Transferencia de acilo	287
Biotina	Biotina	Carboxilación	397
Ácido fólico	Ácido tetrahidrofólico	Transferencia de grupos de un carbono	477
Vitamina B ₁₂	Desoxiadenosilcobalamina, metilcobalamina	Reestructuraciones intramoleculares	481
Ácido ascórbico (vitamina C)	Desconocida	Hidroxilación	334
Vitaminas liposolubles			
Vitamina A	Retinal	Visión, crecimiento y reproducción	335
Vitamina D	1,25-Dihidroxicolecalciferol	Metabolismo del calcio y del fosfato	357
Vitamina E	Desconocida	Antioxidante de lípidos	334
Vitamina K	Desconocida	Coagulación de la sangre	356
Moléculas similares a vitaminas			
Coenzima Q	Coenzima Q	Redox	311
Biopterina	Tetrahydrobiopterina	Redox	477
S-Adenosilmetionina	S-Adenosilmetionina	Metilación	480
Ácido lipoico	Lipoamida	Redox	290

**FIGURA 6.16****Efecto de la temperatura sobre la actividad enzimática**

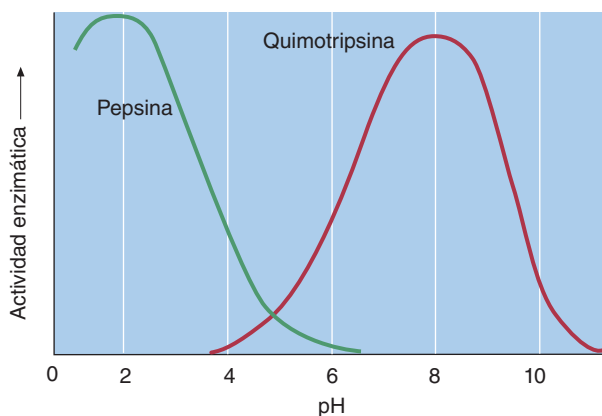
Modestos aumentos de temperatura aumentan la velocidad de las reacciones catalizadas por enzimas porque aumenta el número de colisiones entre la enzima y el sustrato; pero el aumento de la temperatura puede disminuir la velocidad de la reacción ya que la actividad catalítica se pierde debido a que el calor desnaturaliza a la enzima.

TEMPERATURA La temperatura afecta a todas las reacciones químicas. En general, cuanto mayor es la temperatura, mayor es la velocidad de reacción; es decir, es mayor el número de colisiones. La velocidad de reacción crece debido a que hay más moléculas con energía suficiente para entrar en el estado de transición. Las velocidades de las reacciones catalizadas por enzimas también aumentan con la temperatura. Sin embargo, las enzimas son proteínas que se desnaturalizan a temperaturas elevadas. La *temperatura óptima* de una enzima, aquella a la que actúa con su máxima eficiencia (fig. 6.16), se determina en el laboratorio en condiciones específicas de pH, fuerza iónica y concentraciones de solutos. En los seres vivos no hay una única temperatura óptima definible para las enzimas.

pH La concentración de iones hidrógeno, expresada como un valor de pH, afecta a las enzimas de diversas formas. En primer lugar, la actividad catalítica está relacionada con el estado iónico del sitio activo. Los cambios en la concentración de iones hidrógeno pueden afectar a la ionización de los grupos del sitio activo. Por ejemplo,

FIGURA 6.17**Efecto del pH sobre dos enzimas**

Cada enzima tiene un pH en el que es más activa. Un cambio del pH puede alterar los grupos ionizables dentro del sitio activo o afectar la conformación de la enzima.



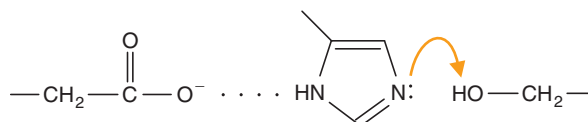
la actividad catalítica de cierta enzima requiere la forma protonada del grupo amino de una cadena lateral. Si el pH se vuelve tan alcalino que el grupo pierde su protón, la actividad enzimática puede disminuir. Además, pueden ser afectados los sustratos. Si un sustrato contiene un grupo ionizable, un cambio del pH puede alterar su capacidad para unirse al sitio activo. En segundo lugar, los cambios en los grupos ionizables pueden alterar la estructura terciaria de la enzima. Los cambios drásticos del pH a menudo provocan desnaturalización.

Aunque unas pocas enzimas toleran cambios importantes de pH, la mayoría son activas sólo dentro de un intervalo estrecho de pH. Por esta razón, los seres vivos emplean amortiguadores para regular rigurosamente el pH. El valor de pH en el que la actividad de una enzima es máxima se denomina **pH óptimo** (fig. 6.17). Los pH óptimos de las enzimas, determinados en laboratorio, varían de manera considerable. Por ejemplo, el pH óptimo de la pepsina, una enzima proteolítica que se produce en el estómago, es alrededor de 2. Para la quimotripsina, que digiere las proteínas en el intestino delgado, el pH óptimo es aproximadamente 8.

Mecanismos detallados de la catálisis enzimática

Cada una de las miles de enzimas que se han investigado tiene una estructura, una especificidad de sustrato y un mecanismo de reacción únicos. Durante las décadas pasadas se han investigado con ahínco los mecanismos de diversas enzimas. En las subsecciones siguientes se describen los mecanismos catalíticos de dos enzimas bien caracterizadas.

QUIMOTRIPSINA La quimotripsina es una proteína de 27 000 Da que pertenece a la familia de las proteasas de serina. Los sitios activos de todas las proteasas de serina contienen un conjunto característico de residuos de aminoácidos, a menudo llamado tríada de proteasa de serina. En el sistema de numeración de la quimotripsina son Asp 102, His 57 y Ser 195. Los estudios de la enzima cristalizada unida a análogos de sustrato han revelado que estos residuos están cerca unos de otros en el sitio activo. El residuo de serina del sitio activo desempeña un papel especialmente importante en los mecanismos catalíticos de este grupo de enzimas. Las proteasas de serina son inhibidas de forma irreversible por el diisopropilfluorofosfato (DFP). También, en las enzimas inhibidas por el DFP, el inhibidor se une de forma covalente a la Ser 195 y nunca a alguna de las otras 29 serinas. La reactividad especial de la Ser 195 se atribuye a la proximidad de la His 57 y de la Asp 102. El anillo imidazol de la His 57 se encuentra entre el grupo carboxilo de la Asp 102 y el grupo $\text{—CH}_2\text{OH}$ de la Ser 195. El grupo carboxilo de la Asp 102 polariza a la His 57, permitiéndole así actuar como una base general (p. ej., se fomenta la captura de un protón por el grupo imidazol):



La eliminación del protón del grupo OH de la serina la convierte en un nucleófilo más eficaz.

La quimotripsina cataliza la hidrólisis de los enlaces peptídicos adyacentes a los aminoácidos aromáticos. En la figura 6.18 se exhibe el mecanismo probable de esta reacción. El paso (a) de la figura muestra el complejo inicial enzima-sustrato. El posicionamiento de los residuos de aminoácidos dentro del sitio activo, incluida la tríada catalítica de Asp 102, His 57 y Ser 195, crea una posición temporalmente desocupada llamada hueco de oxianión. Además, el sitio activo aporta una cavidad de unión hidrófoba para la cadena lateral de la fenilalanina del sustrato. El oxígeno nucleófilo del hidroxilo de la Ser 195 lanza un ataque nucleófilo contra el carbono del carbonilo del sustrato. El intermediario tetraédrico que se forma (paso b) está suficientemente distorsionado para que el oxianión recién formado sea estabilizado por la formación de enlaces de hidrógeno con los hidrógenos amídicos de Ser 195 y Gly 193, e ingrese en el hueco del oxianión. Se piensa que la formación del intermediario tetraédrico, semejante al estado de transición, y su unión preferencial a la enzima son la razón de la eficiencia catalítica de las proteasas de serina.

El intermediario tetraédrico se descompone después para formar el intermediario acilo-enzima unido de forma covalente (paso c). Se cree que la His 57, al actuar como ácido general, facilita esta descomposición. En los pasos (d) y (e) se revierten los dos pasos previos. Con el agua actuando como nucleófilo atacante, se forma un intermediario tetraédrico (oxianión). Al llegar al paso (f) (el complejo final enzima-producto) se ha roto el enlace entre el oxígeno de la serina y el carbono del carbonilo. La serina vuelve a formar un enlace de hidrógeno con la His 57.

ALCOHOL DESHIDROGENASA Las alcohol deshidrogenasas (ADH) son un grupo variado de enzimas que se distribuyen en los tres dominios de seres vivos (Bacteria, Archaea y Eucariota). Catalizan la oxidación reversible de alcoholes para formar aldehídos o cetonas. En la siguiente reacción, oxidación de etanol, se suprimen dos electrones y dos protones de la molécula de alcohol. La coenzima NAD^+ actúa como un aceptor de ion hidruro (H^-).



La mayoría de las ADH están compuestas por dos o cuatro subunidades, cada una con dos iones cinc. Un ion cinc, ubicado en el sitio activo, es crucial para la catálisis, mientras que el otro tiene una función estructural. El sitio activo de la alcohol deshidrogenasa contiene también dos residuos de cisteína (Cys 48 y Cys 174) y un residuo de histidina (His 67), todos ellos coordinados con un ion cinc (fig. 6.19a). Tras la unión del NAD^+ al sitio activo, el sustrato etanol entra y se une al Zn^{2+} como anión alcoholato (fig. 6.19b). El efecto electrostático del Zn^{2+} estabiliza el estado de transición. Al descomponerse el intermediario, se transfiere el ion hidruro del sustrato al anillo de nicotinamida del NAD^+ . Después de liberarse el producto aldehídico del sitio activo, el NADH también se disocia.

CONCEPTOS CLAVE

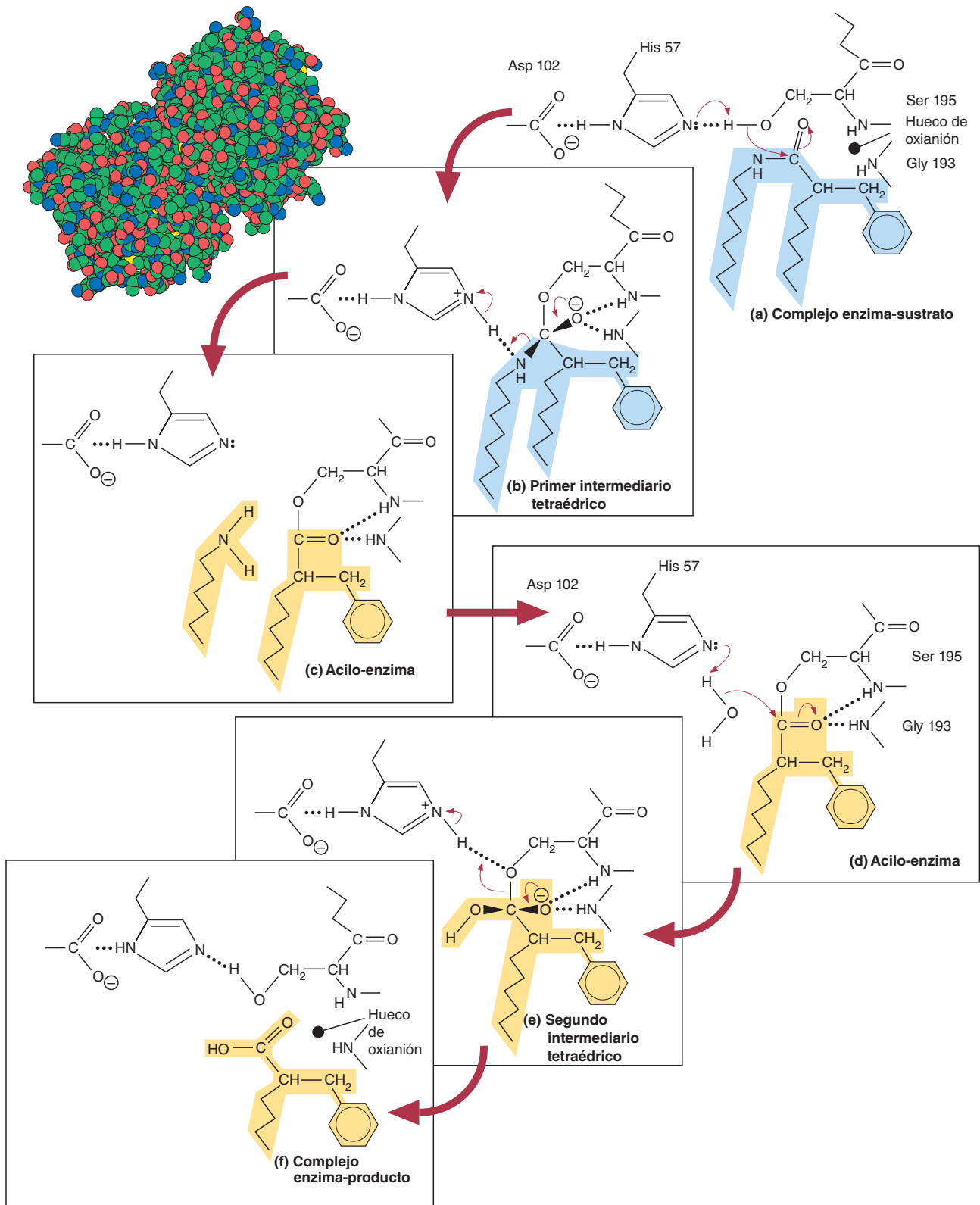


- Cada enzima posee estructura, especificidad de sustrato y mecanismo de reacción únicos.
- Cada mecanismo es afectado por factores promotores de la catálisis que quedan determinados por la estructura del sustrato y por el sitio activo de la enzima.

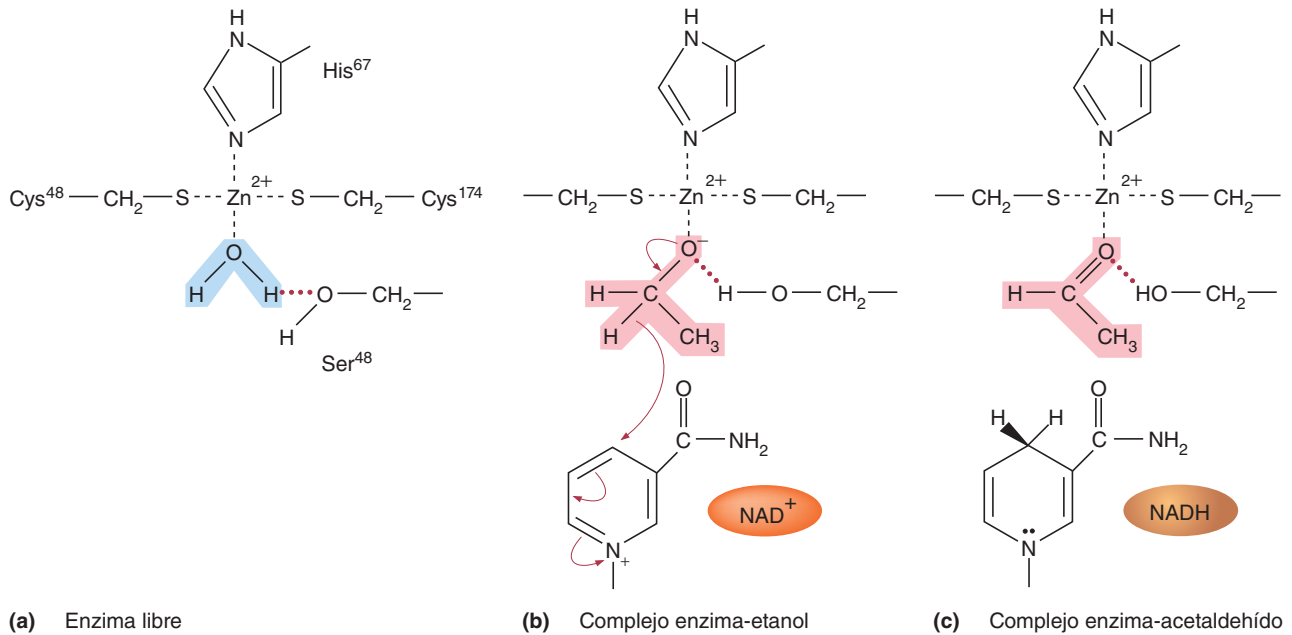
6.5 REGULACIÓN ENZIMÁTICA

Los seres vivos tienen mecanismos sofisticados para regular sus extensas redes de vías bioquímicas. La regulación es esencial por varias razones:

1. **Mantenimiento de un estado ordenado.** La regulación de cada vía da lugar a la producción de las sustancias que se requieren para mantener la estructura y la función celulares de forma oportuna y sin desperdiciar recursos.
2. **Conservación de la energía.** Las células se aseguran de consumir sólo los nutrientes suficientes para satisfacer sus requerimientos de energía mediante un control constante de las reacciones que la generan.

**FIGURA 6.18****Mecanismo probable de acción de la quimotripsina**

Hay una etapa de acilación rápida durante la cual el extremo carbonilo del enlace peptídico diana del sustrato se transfiere a la enzima para formar un aducto acilo-enzima y el extremo amino del sustrato abandona el sitio activo. Sigue una segunda etapa, de desacilación lenta, que libera el extremo carbonilo del sustrato.

**FIGURA 6.19****Grupos funcionales del sitio activo de la alcohol deshidrogenasa**

(a) Sin un sustrato, una molécula de agua es uno de los ligandos del ion Zn^{2+} . (b) El sustrato etanol probablemente se une al Zn^{2+} como anión alcoholato, desplazando a la molécula de agua. (c) El NAD^+ acepta un ion hidruro del sustrato y se forma el producto aldehído.

3. Capacidad de respuesta a los cambios ambientales. Las células pueden realizar ajustes relativamente rápidos a los cambios de temperatura, pH, fuerza iónica y concentración de nutrientes, debido a que pueden aumentar o disminuir las velocidades de reacciones específicas.

La regulación de las vías bioquímicas se logra principalmente ajustando las concentraciones y las actividades de determinadas enzimas. El control se realiza mediante (1) control genético, (2) modificación covalente, (3) regulación alostérica y (4) compartimentación.

Control genético

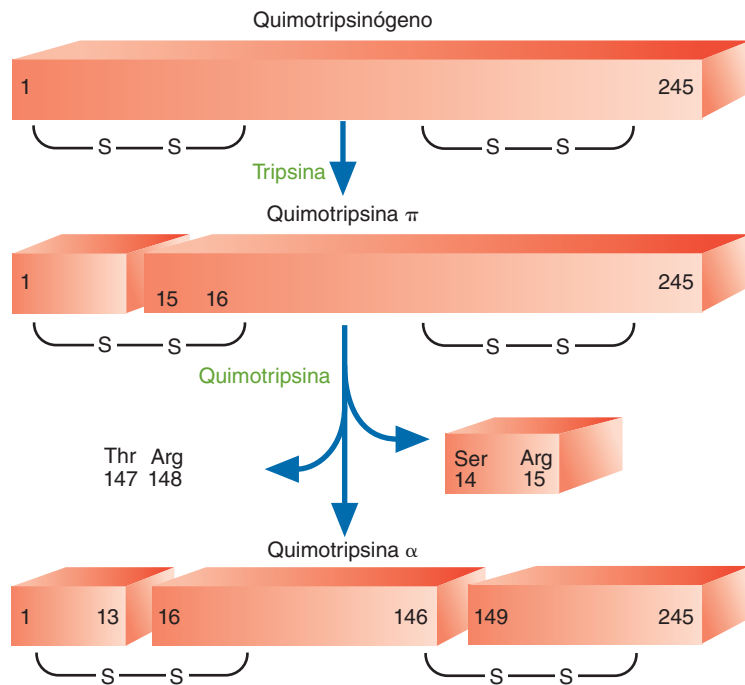
La síntesis de enzimas en respuesta a variaciones de las necesidades metabólicas, un proceso que se denomina **inducción enzimática**, permite a las células responder de forma eficiente a los cambios en su ambiente. Por ejemplo, las células de *E. coli* cultivadas sin el azúcar lactosa no pueden metabolizar al principio este nutriente cuando se introduce en el medio de cultivo de la bacteria. Sin embargo, la introducción de lactosa en ausencia de glucosa activa los genes que codifican las enzimas necesarias para utilizar la lactosa como fuente de energía. Tras consumirse toda la lactosa, se interrumpe la síntesis de estas enzimas.

Modificación covalente

Algunas enzimas son reguladas por la interconversión reversible entre sus formas activa e inactiva. Estos cambios de función son producidos por varias modificaciones covalentes. Muchas de estas enzimas poseen residuos específicos que pueden ser fosforilados y desfosforilados. Por ejemplo, la fosforilasa de glucógeno (cap. 8) cataliza la primera reacción de la degradación del glucógeno, una molécula que almacena

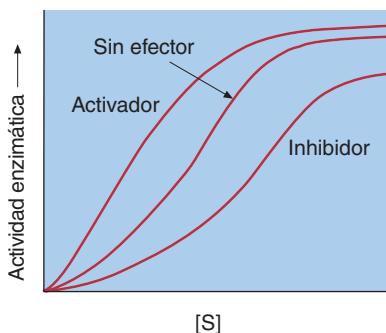
FIGURA 6.20**Activación del quimotripsinógeno**

El zimógeno inactivo quimotripsinógeno se activa en varios pasos. Tras su secreción al intestino delgado, el quimotripsinógeno es convertido a π -quimotripsina cuando la tripsina, otra enzima proteolítica, rompe el enlace peptídico entre la Arg 15 y la Ile 16. Más adelante, las moléculas recortadas de quimotripsina se activan unas a otras mediante la eliminación de dos segmentos polipeptídicos para provocar la formación de la quimotripsina α .



energía en forma de carbohidratos. En un proceso controlado por hormonas, la forma inactiva de la enzima (fosforilasa de glucógeno b) se convierte a la forma activa (fosforilasa de glucógeno a) por adición de un grupo fosfato a un residuo específico de serina. Otros tipos de modificación covalente reversible son la metilación, la acetilación y la nucleotidilación (la adición covalente de un nucleótido).

Varias enzimas se sintetizan y almacenan en forma de precursores inactivos denominados **proenzimas** o **zimógenos**. Éstos se convierten en las enzimas activas por la rotura irreversible de uno o varios enlaces peptídicos. Por ejemplo, el quimotripsinógeno se produce en el páncreas. Tras ser secretado hacia el intestino delgado, se convierte en su forma activa que se encarga de digerir las proteínas de los alimentos en varios pasos (fig. 6.20).

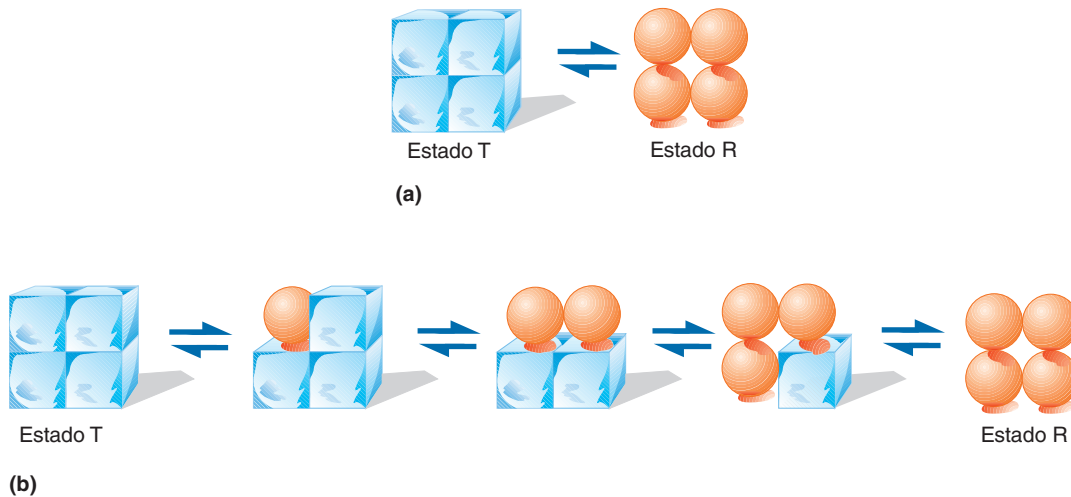
**FIGURA 6.21****Velocidad de una reacción catalizada por una enzima en función de la concentración de sustrato**

La actividad de las enzimas alostéricas es influida por efectores positivos (activadores) y por efectores negativos (inhibidores).

Regulación alostérica

En cada vía bioquímica hay una o más enzimas cuya actividad catalítica puede modularse (p. ej., aumentarse o reducirse) mediante unión de moléculas efectoras. Esta unión de ligandos a los *sitios alostéricos* de tales enzimas induce rápidos cambios de conformación que pueden incrementar o reducir su velocidad de unión al sustrato. La gráfica de una reacción catalizada por una enzima alostérica difiere de las que corresponden a enzimas que siguen la cinética de Michaelis-Menten. En lugar de ello, la curva de velocidad es sigmoidea (fig. 6.21). Si el ligando es el mismo que el sustrato (p. ej., si la unión de un sustrato favorece la unión de más sustrato), se dice que los efectos alostéricos son *homotrópicos*. En los *efectos heterotrópicos* intervienen ligandos moduladores, que son diferentes del sustrato. La mayoría de las enzimas alostéricas son enzimas multisubunitarias con múltiples sitios de unión a sustratos y efectores.

Dos modelos teóricos, el concertado y el secuencial (fig. 6.22), intentan explicar el comportamiento de las enzimas alostéricas. En el *modelo concertado* (o *simétrico*), se supone que la enzima sólo existe en dos estados: T (tenso) y R (relajado). Los activadores se unen a la conformación R y la estabilizan, mientras que los inhibidores hacen lo propio con la conformación T. El término *concertado* se aplica a este modelo porque se cree que las conformaciones de todas las subunidades proteínicas

**FIGURA 6.22****Modelos de interacción alostérica**

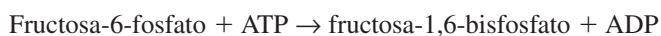
(a) En el modelo concertado, la enzima existe sólo en dos conformaciones, el estado relajado (R) y el tenso (T). Los sustratos y los activadores poseen una mayor afinidad por el estado R. Los inhibidores favorecen el estado T. (b) En el modelo secuencial, una subunidad adopta una conformación R al unirse al sustrato. Cuando la primera subunidad cambia su conformación, se modifica la afinidad de las subunidades cercanas por el ligando.

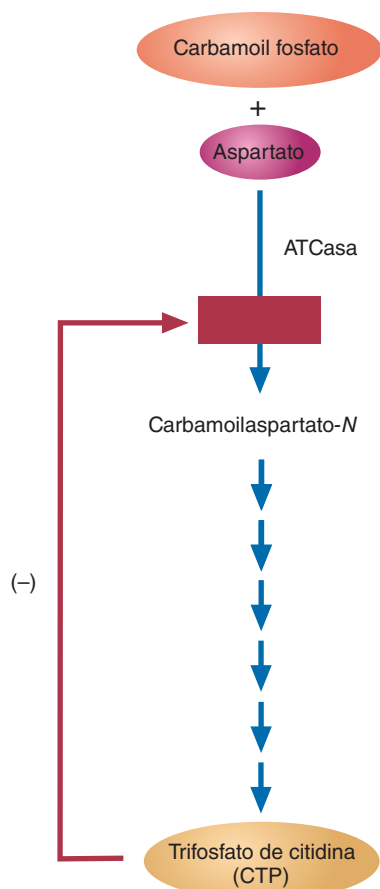
cambian de manera simultánea cuando se une el primer efector. (Este rápido cambio concertado de la conformación mantiene la simetría global de la proteína.) La unión de un activador desplaza el equilibrio a favor de la forma R. Un inhibidor desplaza el equilibrio hacia la conformación T.

El modelo concertado explica algunas propiedades de las enzimas alostéricas, pero no todas. Por ejemplo, explica la **cooperatividad positiva**, en la cual el primer ligando incrementa la unión de ligandos subsiguientes, pero no la **cooperatividad negativa**, un fenómeno observado en enzimas en las que la unión de un primer ligando reduce la afinidad de la enzima por ligandos semejantes. Además, el modelo concertado no permite conformaciones híbridas. Dos ejemplos de enzimas cuyo comportamiento parece ser consistente con el modelo concertado son la transcarbamoilasa de aspartato (ATCasa) de *E. coli* y la fosfofructocinasa (PFK).

La ATCasa cataliza el primer paso de una vía de reacción que conduce a la síntesis del nucleótido pirimídico llamado trifosfato de citidina (CTP) (fig. 6.23). El CTP actúa como inhibidor de la actividad de la ATCasa. Desplaza la curva de velocidad a la derecha, lo que indica un incremento de la K_m aparente de la ATCasa, que corresponde a una menor velocidad de actividad de la enzima a una concentración dada de sustrato. La inhibición de la ATCasa por medio de CTP es un ejemplo de inhibición por retroalimentación negativa, el proceso en el cual el producto de una vía inhibe la actividad de una enzima al principio o casi al principio de una vía bioquímica, o en un punto de ramificación. El nucleótido púrico ATP actúa como activador. La activación de la ATCasa por ATP es lógica porque la biosíntesis de ácidos nucleicos requiere cantidades relativamente iguales de nucleótidos púricos y pirimídicos. Cuando la concentración de ATP es mayor que la de CTP, se activa la ATCasa. Cuando la concentración de ATP es menor que la de CTP, el efecto neto sobre la ATCasa es de inhibición.

La fosfofructocinasa cataliza una reacción importante de la glucólisis: la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP al grupo OH del C-1 de la fructosa-6-fosfato.



**FIGURA 6.23****Inhibición por retroalimentación**

La ATCasa (transcarbamoilasa de aspartato) cataliza el primer paso de la síntesis del CTP. La unión del CTP, el producto de la vía, a la ATCasa inhibe la enzima.

La fosfofructocinasa está formada por cuatro subunidades idénticas, cada una con un sitio activo y varios sitios alostéricos.

El estado R de la enzima es estabilizado por ADP y AMP (un indicador sensible del agotamiento de ATP y de la necesidad de energía de la célula).

El estado T es estabilizado por moléculas como el ATP y otras, que son indicadores de que la energía celular es alta.

En el modelo secuencial, propuesto inicialmente por Daniel Koshland, la unión de un ligando a una subunidad flexible de una proteína multisubunitaria induce un cambio de conformación que se transmite de manera sucesiva a las subunidades adyacentes. El modelo secuencial más elaborado da cabida a conformaciones intermedias que tal vez sean representaciones más realistas del funcionamiento de algunas enzimas. El modelo también incluye la cooperatividad negativa (la unión de un ligando a una subunidad induce cambios de conformación en subunidades adyacentes que hacen menos probable la unión de ligandos). Por lo tanto, se puede considerar al modelo secuencial como un modelo general que explica todas las posibilidades alostéricas. Desde este punto de vista, el modelo concertado es sólo un ejemplo simple del modelo secuencial.

Hay dos aspectos importantes de la regulación alostérica que deben destacarse. Primero, los modelos concertado y secuencial son modelos teóricos, es decir, el comportamiento de muchas proteínas alostéricas parece más complejo de lo que explica cualquiera de esos modelos. Por ejemplo, la unión cooperativa del O_2 a la hemoglobina (la proteína alostérica más estudiada) parece exhibir características de ambos modelos. La unión del primer O_2 inicia una transición concertada $T \rightarrow R$ que implica pequeños cambios de conformación de cada subunidad (una característica del modelo secuencial). Además, se han observado especies de hemoglobina con sólo uno o dos O_2 unidos.

Un segundo aspecto, más importante, es que no hay reglas simples que expliquen la regulación metabólica. Por ejemplo, han fracasado los intentos de incrementar el flujo metabólico de ciertas vías en organismos como levaduras mediante manipulaciones que incrementen la síntesis de enzimas alostéricas. (El *flujo* es la velocidad de recambio de moléculas en una vía.) Sólo se observaron aumentos de flujo cuando todas las enzimas en la vía se incrementaron. Parece ser que la regulación de una vía es el resultado de aportaciones regulatorias que en mayor o menor grado hacen todas las enzimas o la mayoría de ellas.

Compartimentación

La compartimentación, creada por la infraestructura celular, es un recurso importante para regular reacciones bioquímicas, porque la separación física hace posible el control independiente. La intrincada arquitectura interna de las células contiene compartimentos (p. ej., los organelos de las eucariotas) y microcompartimentos de diversos tipos (p. ej., enzimas individuales o complejos multiproteínicos unidos a membranas o a filamentos citoesqueléticos). La compartimentación celular resuelve varios problemas interrelacionados:

- 1. División y control.** La separación física de reacciones en mutua competencia (p. ej., aquellas en las que una revierte lo hecho por otra, como en el caso de las cinasas y las fosfatasa) permite una regulación coordinada que impide el derroche de recursos.
- 2. Barreras a la difusión.** En el interior hacinado de las células, la difusión de moléculas de sustrato es un factor potencialmente limitante de las velocidades de reacción. Las células evitan este problema creando microambientes en los que se concentran las enzimas y sus sustratos, y mediante la canalización de metabolitos, que es la transferencia de moléculas de producto de una enzima a la siguiente en un complejo multienzimático.

3. **Condiciones de reacción especializadas.** Determinadas reacciones requieren de un ambiente con propiedades únicas. Por ejemplo, el bajo pH dentro de los lisosomas facilita las reacciones hidrolíticas.
4. **Control de daños.** La segregación de productos potencialmente tóxicos de las reacciones protege a otros componentes celulares.

El control metabólico global requiere la integración de todas las vías bioquímicas de la célula, lo que se logra en parte mediante mecanismos de transporte que transfieren metabolitos y moléculas de señal entre los compartimentos.

CONCEPTOS CLAVE



- Todas las vías bioquímicas son reguladas para mantener el estado ordenado de las células.
- La regulación se realiza mediante el control genético, la modificación covalente de las enzimas, la regulación alostérica y la compartimentación celular.

PREGUNTA 6.10

Determinadas enzimas participan en el metabolismo de fármacos que alteran o potencian ciertos procesos fisiológicos. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico suprime el dolor y los antibióticos destruyen microorganismos infecciosos. Una vez que se toma el fármaco, éste se absorbe y se distribuye en los tejidos, donde realiza su función. Por último, las moléculas del fármaco se procesan (principalmente en el hígado) y se excretan. La dosis de cada fármaco que los médicos prescriben se basa en la cantidad que se requiere para conseguir un efecto terapéutico y en su velocidad promedio de eliminación del cuerpo. Varias reacciones preparan las moléculas de los fármacos para su eliminación, por ejemplo reacciones de oxidación, de reducción y de conjugación. (En las reacciones de conjugación, pequeños grupos polares o ionizables se unen a la molécula de un fármaco para aumentar su solubilidad.) La cantidad de determinadas enzimas afecta de forma directa la capacidad de un paciente para metabolizar un fármaco específico. Por ejemplo, la isoniazida se emplea para tratar la tuberculosis, una enfermedad crónica muy infecciosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis*. El fármaco se metaboliza mediante *N*-acetilación, en la cual se forma un enlace amídico entre el sustrato y un grupo acetilo. La velocidad a la que se acetila la isoniazida determina su eficacia clínica.

Se proporciona la misma dosis de isoniazida a dos pacientes con tuberculosis que tienen peso corporal y síntomas semejantes. Aunque ambos toman la dosis prescrita, uno de los sujetos no presenta mejoría clínica significativa. El otro se cura. Al parecer son factores genéticos los causales de las diferencias del metabolismo de los fármacos. ¿Se puede sugerir una razón por la que estos pacientes reaccionan de modo tan diferente a la isoniazida? ¿Cómo pueden los médicos incrementar el porcentaje de pacientes que se curan?



Tuberculosis

Resumen del capítulo

1. Las enzimas son catalizadores biológicos. Aumentan la velocidad de una reacción al proporcionar una vía de reacción alternativa que requiere menos energía que la reacción sin catalizar. A diferencia de algunos catalizadores inorgánicos, la mayoría de las enzimas catalizan reacciones a temperaturas templadas. Además, las enzimas son específicas para las clases de reacciones que catalizan. Cada clase de enzima tiene una superficie de unión única e intrincada denominada sitio activo. El sustrato se une al sitio activo de la enzima, que consiste en una pequeña hendidura o grieta en una gran molécula de proteína. En el modelo llave-cerradura de la acción enzimática las estructuras del sitio activo de la enzima y del estado de transición del sustrato son complementarias. En el modelo de ajuste inducido se asume que la molécula de proteína es flexible.
2. Cada enzima se clasifica y se le denomina según la clase de reacción que cataliza. Existen seis categorías principales de enzimas: oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas.
3. La cinética enzimática consiste en el estudio cuantitativo de la catálisis enzimática. Según el modelo de Michaelis-Menten, cuando el sustrato S se une al sitio activo de una enzima E , se forma un complejo de estado de transición ES . Durante el estado de transición, el sustrato se convierte en producto. Tras un tiempo, el producto se disocia de la enzima. El símbolo $V_{\text{máx}}$ es la velocidad máxima de la reacción y K_m es una constante de afinidad llamada constante de Michaelis. Las determinaciones experimentales de K_m y $V_{\text{máx}}$ se realizan con las gráficas de los dobles recíprocos de Lineweaver-Burk.
4. El número de recambio (k_{cat}) es una medida del número de moléculas de sustrato que se convierten en producto en cada unidad de tiempo mediante una enzima cuando ésta está saturada con el sustrato. Debido a que en condiciones fisiológicas la $[S]$ es relativamente baja ($[S] \ll K_m$), la constante de especificidad k_{cat}/K_m es una medida más fiable de la eficiencia catalítica de las enzimas.
5. La inhibición enzimática puede ser reversible o irreversible. En la inhibición reversible, el inhibidor puede disociarse de la enzima. Las clases más comunes de inhibición reversible son competitiva, no competitiva y acompetitiva. Al parecer, las suposiciones de la ley de acción de masas en que se basa el análisis enzimático *in vitro* no se cumplen en el espacio interior hacinado y heterogéneo de los seres vivos. Los inhibidores irreversibles usualmente se unen de manera covalente a las enzimas.
6. El modelo de Michaelis-Menten no explica las propiedades cinéticas de las enzimas alostéricas. La mayoría de las enzimas alostéricas son proteínas con varias subunidades. La unión del sustrato o efector a una subunidad afecta a las propiedades de unión de otras subunidades.
7. Las enzimas utilizan los mismos mecanismos catalíticos que los catalizadores no enzimáticos. Varios factores contribuyen a la catálisis enzimática: efectos de proximidad y de tensión, efectos electrostáticos, catálisis acidobásica y catálisis covalente. Los mecanismos enzimáticos son afectados por combinaciones de estos factores.
8. Las cadenas laterales de los aminoácidos del sitio activo facilitan la transferencia de protones y las sustituciones nucleófilas, además de estabilizar el estado de transición. Muchas enzimas utilizan cofactores no proteínicos (metales y coenzimas) para facilitar reacciones.
9. Las enzimas son sensibles a factores ambientales como la temperatura y el pH. Cada enzima posee una temperatura y un pH óptimos.
10. Las reacciones químicas de las células están organizadas en una serie de vías bioquímicas. Las vías se controlan principalmente ajustando las concentraciones y las actividades de las enzimas por medio del control genético, de la modificación covalente, de la regulación alostérica y de la compartimentación.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre enzimas a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Agarwal, P. K., Enzymes: An Integrated View of Structural Dynamics and Function, *Microbial Cell Factories* 5:2–14, 2006 [http://www.microbialcellfactories.com/contents/5/1/2].
- Grams, S., Alcohol and Science: The Party Gene, *Nature* 438:1068–1069, 2005.
- Gutteridge, A., and Thornton, J. M., Understanding Nature's Toolkit, *Trends Biochem. Sci.* 30(11):622–629, 2005.
- Palson, B., The Challenges of In Silico Biology, *Nature Biotechnol.* 18:1147–1150, 2000.
- Schnell, S., and Turner, T. E., Reaction Kinetics in Intracellular Environments with Macromolecular Crowding: Simulations and Rate Laws, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 85:234–260, 2004.
- Storey, K. B. (ed.), *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*, Wiley-Liss, Hoboken, New Jersey, 2004.
- Thomson, J. M., et al., Resurrecting Ancestral Alcohol Dehydrogenases from Yeast, *Nat. Genet.* 37:630–635, 2005.
- Wolfenden, R., and Snider, M. J., The Depth of Chemical Time and the Power of Enzymes as Catalysts, *Acc. Chem. Res.* 34(12):938–945, 2001.
- Woolfit, M., and Wolfe, K., The Gene Duplication That Greased Society's Wheels, *Nat. Genet.* 37:566–567, 2005.

Palabras clave

apoenzima, 170	cooperatividad positiva, 201	inhibición irreversible, 180	oxianión, 192
carbanión, 188	energía de activación, 168	inhibición no competitiva, 180, 182	oxidorreductasa, 171
carbocación, 187	enzima, 167	inhibición reversible, 180	pH óptimo, 196
catalizador, 167	enzima alostérica, 185	inhibidor, 180	proenzima, 200
cinética enzimática, 174	estado de transición, 185	intermediario, 187	radical libre, 188
coeficiente de actividad, 169	hacinamiento	isomerasa, 171	sitio activo, 168
coenzima, 170	macromolecular, 186	liasa, 171	sustrato, 168
cofactor, 170	hidrolasas, 171	ligasa, 172	transferasa, 171
constante de especificidad, 177	holoenzimas, 170	mecanismo de reacción, 187	velocidad, 174
cooperatividad negativa, 201	inducción enzimática, 199	número de recambio, 177	vitamina, 194
	inhibición competitiva, 180		zimógeno, 200

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

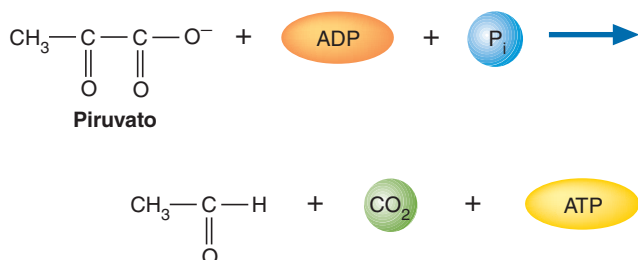
- Los seres vivos deben regular la velocidad de procesos catalíticos. Explique cómo regula la célula las reacciones enzimáticas.
- Varios factores contribuyen a la catálisis enzimática. ¿Cuáles son? Explique brevemente el efecto de cada uno.
- Describa la inhibición por retroalimentación negativa.
- Describa los dos modelos que explican la unión de las enzimas alostéricas. Utilice cualquier modelo para explicar la unión del oxígeno a la hemoglobina.
- ¿Qué propiedades de los metales de transición los hacen útiles como cofactores enzimáticos?
- El cambio de entalpía ΔH de la siguiente reacción es -28.2 kJ/mol:

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$$
 Explique por qué la glucosa ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) es estable en una atmósfera con oxígeno durante periodos apreciables.
- Las enzimas actúan reduciendo la energía de activación de una reacción. Describa varias formas en las que se logra esto.
- En la cinética enzimática, ¿por qué se hacen las mediciones al comienzo de una reacción?
- La histidina se utiliza a menudo como ácido general o como base general en la catálisis enzimática. Considérense los valores de $\text{p}K_a$ de los grupos laterales de los aminoácidos del cuadro 5.2 para sugerir una razón por la que esto es así.
- Las enzimas son estereoquímicamente específicas; es decir, suelen convertir sólo una forma estereoisomérica de sustrato en producto. ¿Por qué esta especificidad es inherente a su estructura?
- Defínanse los siguientes términos:
 - oxigenasa
 - epimerasa
 - proteasa
 - hidroxilasa
 - oxidasa
- Defínanse los siguientes términos:
 - metabolón
 - in vivo*
 - in vitro*
 - in silico*
 - flujo metabólico
- Dibuje las estructuras de los aminoácidos cuyas cadenas laterales participan más a menudo en mecanismos catalíticos cuando se encuentran en los sitios activos de enzimas.
- Describa la compartimentación dentro de las células eucariotas. ¿Qué problemas resuelve este fenómeno en los seres vivos?
- En cualquier enzima dada, el sitio activo es sólo una pequeña porción de toda la molécula. La síntesis de esta máquina molecular relativamente grande requiere una enorme cantidad de energía celular. Explique por qué se tolera esta ineficiencia.
- ¿Un mecanismo de reacción se altera por la presencia de un catalizador? Explique.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento, incluyendo este capítulo y todos los que le preceden. Es factible que no tengan sólo una respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

17. Considere la siguiente reacción:



Utilizando los datos siguientes, determine el orden de la reacción para cada sustrato y el orden global de la reacción.

Experimento	Concentración (mol/L)			Velocidad (mol L ⁻¹ s ⁻¹)
	Piruvato	ADP	P _i	
1	0.1	0.1	0.1	8 × 10 ⁻⁴
2	0.2	0.1	0.1	1.6 × 10 ⁻³
3	0.2	0.2	0.1	3.2 × 10 ⁻³
4	0.1	0.1	0.2	3.2 × 10 ⁻³

18. Considere los siguientes datos para una reacción de hidrólisis catalizada por una enzima en presencia y en ausencia del inhibidor I:

[Sustrato] (M)	ν_0 (μmol/min)	ν_{0i} (μmol/min)
6 × 10 ⁻⁶	20.8	4.2
1 × 10 ⁻⁵	29	5.8
2 × 10 ⁻⁵	45	9
6 × 10 ⁻⁵	67.6	13.6
1.8 × 10 ⁻⁴	87	16.2

Utilizando una gráfica de Michaelis-Menten, determine la K_m de la reacción sin inhibir y de la reacción inhibida.

19. Utilice los datos de la tabla de la pregunta 18 para realizar lo siguiente:

- Realice las gráficas de Lineweaver-Burk de los datos.
- Explique la significancia de la intersección horizontal, la intersección vertical y la pendiente.
- Identifique el tipo de inhibición que se está determinando.

20. Se realizaron dos experimentos con la enzima ribonucleasa. En el experimento 1 se determinó cómo afectaba a la velocidad de reacción el aumentar la concentración de sustrato. En el experimento 2, las mezclas de reacción fueron idénticas a las del experimento 1, excepto que se agregó a cada tubo 0.1 mg de un compuesto desconocido. Realice una gráfica de los datos de acuerdo con el método de Lineweaver-Burk. Determine el efecto del compuesto desconocido sobre la actividad enzimática. (La concentración de sustrato se mide en milimoles por litro. La velocidad se

determina mediante el cambio de la densidad óptica por hora.)

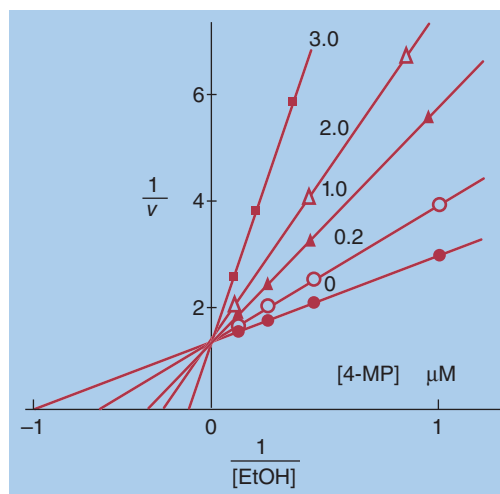
Experimento 1		Experimento 2	
[S]	ν	[S]	ν
0.5	0.81	0.5	0.42
0.67	0.95	0.67	0.53
1	1.25	1	0.71
2	1.61	2	1.08

- Describa el mecanismo de la quimotripsina. Muéstrase cómo participan en la reacción los residuos de aminoácidos del sitio activo.
- Numerosos alcoholes inhiben a la alcohol deshidrogenasa (ADH). Utilizando los datos de la tabla siguiente, calcúlese los valores k_{cat}/K_m para cada uno de los alcoholes. ¿Cuál de los alcoholes de la lista es metabolizado con mayor facilidad por la alcohol deshidrogenasa?

Parámetros cinéticos de la ADH de testículo de hámster

Sustrato	K_m (μM)	k_{cat} (min ⁻¹)
Etanol	960	480
1-butanol	440	450
1-hexanol	69	182
12-hidroxidodecanoato	50	146
Todo- <i>trans</i> -retinol	20	78
Alcohol bencílico	410	82
2-butanol	250 000	285
Ciclohexanol	31 000	122

- El 4-metil pirazol (4-MP) se ha desarrollado como una alternativa más duradera y menos tóxica que el etanol en el tratamiento del envenenamiento por etilenglicol. A continuación se muestra una gráfica de Lineweaver-Burk de la inhibición de la alcohol deshidrogenasa por varias concentraciones de 4-metil pirazol. ¿Qué tipo de inhibición parece exhibir esta molécula?



24. La catalasa tiene una K_m de 25 mM y un k_{cat} de $4.0 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ con H_2O_2 como sustrato. La anhidrasa carbónica tiene una K_m de 26 mM y una k_{cat} de $4.0 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$. ¿Qué sugieren estos datos acerca de estas dos enzimas?
25. Considere la siguiente reacción, junto con los datos sobre su velocidad.



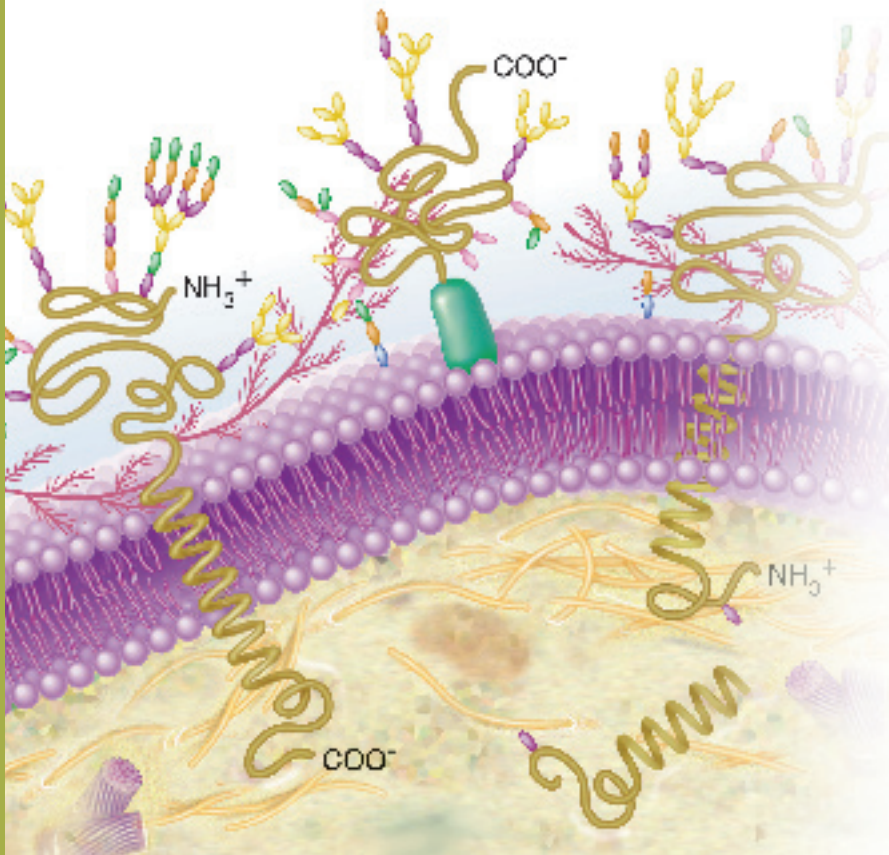
[A] (mM)	[B] (mM)	Velocidad (mM/s)
0.05	0.05	2×10^7
0.10	0.05	4×10^7
0.05	0.10	4×10^7
0.10	0.10	8×10^7

¿Cuál es la expresión para la velocidad global de esta reacción? ¿Cuál es su orden?

26. Revise los siguientes valores aproximados de K_m del etanol y el acetaldehído para la ADH1 en *Saccharomyces cerevisiae* y explique por qué estos datos apoyan la función observada de esta enzima en el metabolismo del etanol dentro del organismo.

	K_m (etanol)	K_m (acetaldehído)
ADH1	20 000 μM	1 500 μM

Carbohidratos



Azúcares y células Las moléculas de azúcar moldean el paisaje molecular de los organismos vivos. Los carbohidratos unidos a proteínas de membrana y lípidos son, en especial, prominentes en la superficie externa de las células.

ESQUEMA

7.1 MONOSACÁRIDOS

Estereoisómeros de los monosacáridos

Estructura cíclica de los monosacáridos

Reacciones de los monosacáridos

Monosacáridos importantes

Derivados de los monosacáridos

7.2 DISACÁRIDOS

7.3 POLISACÁRIDOS

Homoglucanos

Heteroglucanos

7.4 GLUCOCONJUGADOS

Proteoglucanos

Glucoproteínas

7.5 CÓDIGO DE LOS AZÚCARES

Lectinas: traductoras del código de los azúcares

Glucidoma

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Glucómica

Sinopsis

LOS CARBOHIDRATOS NO SON SÓLO UNA FUENTE IMPORTANTE DE PRODUCCIÓN RÁPIDA DE ENERGÍA EN LAS CÉLULAS, TAMBIÉN SON LAS ESTRUCTURAS fundamentales de las células y componentes de numerosas rutas metabólicas. En la actualidad se reconoce que los polímeros de azúcares unidos a proteínas y a lípidos son un sistema de codificación de alta densidad. Los seres vivos aprovechan la vasta diversidad estructural de estas moléculas para producir la capacidad informática necesaria para los procesos vitales. En este capítulo se describe la estructura y la química de moléculas de carbohidratos típicas que están presentes en los seres vivos, y se introduce la glucómica, la investigación del código de los azúcares.

Los carbohidratos, las biomoléculas con más abundancia en la naturaleza, son un vínculo directo entre la energía solar y la energía de los enlaces químicos de los seres vivos. (Más de la mitad de todo el carbono “orgánico” se encuentra en los carbohidratos.) Se forman durante la *fotosíntesis* (cap. 13), proceso bioquímico en el que se captura la energía luminosa y se utiliza para impulsar la biosíntesis de moléculas orgánicas con energía abundante a partir de las moléculas con poca energía: CO_2 y H_2O . La mayoría de los carbohidratos contienen carbono, hidrógeno y oxígeno en una proporción $(\text{CH}_2\text{O})_n$, de aquí su nombre. Se han adaptado a una amplia diversidad de funciones biológicas, como fuentes de energía (p. ej., la glucosa), como elementos estructurales (p. ej., la celulosa y la quitina en los vegetales y en los insectos, respectivamente) y como precursores de la producción de otras biomoléculas (p. ej., aminoácidos, lípidos, purinas y pirimidinas). Los carbohidratos se clasifican en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, según el número de unidades de azúcares sencillos que contengan; también son partes integrales de otras biomoléculas. Un grupo extenso de *glucoconjugados* (moléculas proteínicas y lipídicas con grupos de carbohidratos ligados de forma covalente) están repartidos entre todas las especies vivientes, de manera más notoria, entre los organismos eucariotas. Determinados carbohidratos (los azúcares ribosa y desoxirribosa) son elementos estructurales de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos.

Este capítulo proporciona fundamentos para comprender los complejos procesos de los seres vivos, revisando la estructura y la función de los carbohidratos y de los glucoconjugados más comunes. El capítulo termina con una consideración del *código de los azúcares*, el mecanismo mediante el cual se utiliza la estructura de los carbohidratos para codificar información biológica.

7.1 MONOSACÁRIDOS

Los **monosacáridos** o azúcares sencillos son aldehídos o cetonas polihidroxiados. Recuerde que en el capítulo 1 se menciona que los monosacáridos con un grupo funcional aldehído se denominan **aldosas**, mientras que los que tienen un grupo ceto se denominan **cetosas** (fig. 7.1). Las aldosas y las cetosas más sencillas son, respectivamente, el gliceraldehído y la dihidroxiacetona (fig. 7.2). Los azúcares se clasifican también según el número de átomos de carbono que contienen. Por ejemplo, los azúcares más pequeños, denominados *triosas*, contienen tres átomos de carbono. Los azúcares de cuatro, cinco y seis átomos de carbono se llaman *tetrosas*, *pentosas* y *hexosas*, respectivamente. Los monosacáridos más abundantes en las células son las pentosas y las hexosas. A menudo se describe a los monosacáridos con nombres como aldohexosas y cetopentosas, que combinan información sobre el número de átomos de carbono y sobre los grupos funcionales. Por ejemplo, la glucosa, un azúcar de seis carbonos que contiene un aldehído, se denomina aldohexosa.

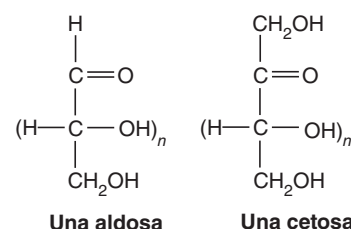


FIGURA 7.1
Fórmulas generales de las formas aldosa y cetosa de los monosacáridos

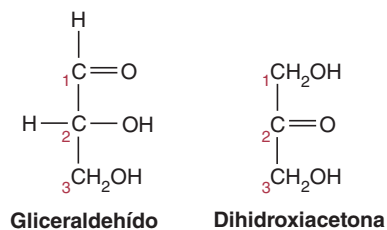
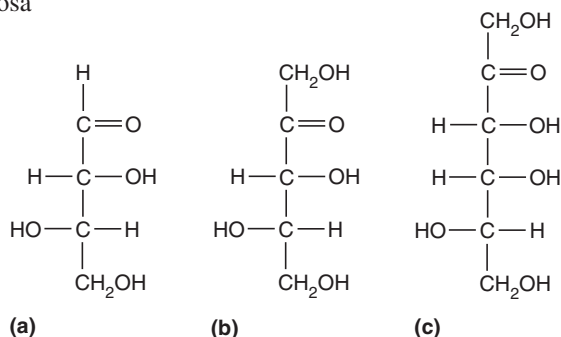


FIGURA 7.2
Gliceraldehído (una aldotriosa) y dihidroxiacetona (una cetotriosa)

Las estructuras de los azúcares que se ilustran en las figuras 7.1 y 7.2 se denominan proyecciones de Fischer (en honor del gran químico alemán ganador del premio Nobel, Emil Fischer). En estas estructuras, el esqueleto hidrocarbonado se esquematiza de forma vertical con el carbono más oxidado en la parte superior. Se conjetura que las líneas horizontales se proyectan hacia el observador y que las líneas verticales se alejan de él.

PREGUNTA 7.1

Identifique la clase de cada uno de los siguientes azúcares. Por ejemplo, la glucosa es una aldohexosa



Estereoisómeros de los monosacáridos

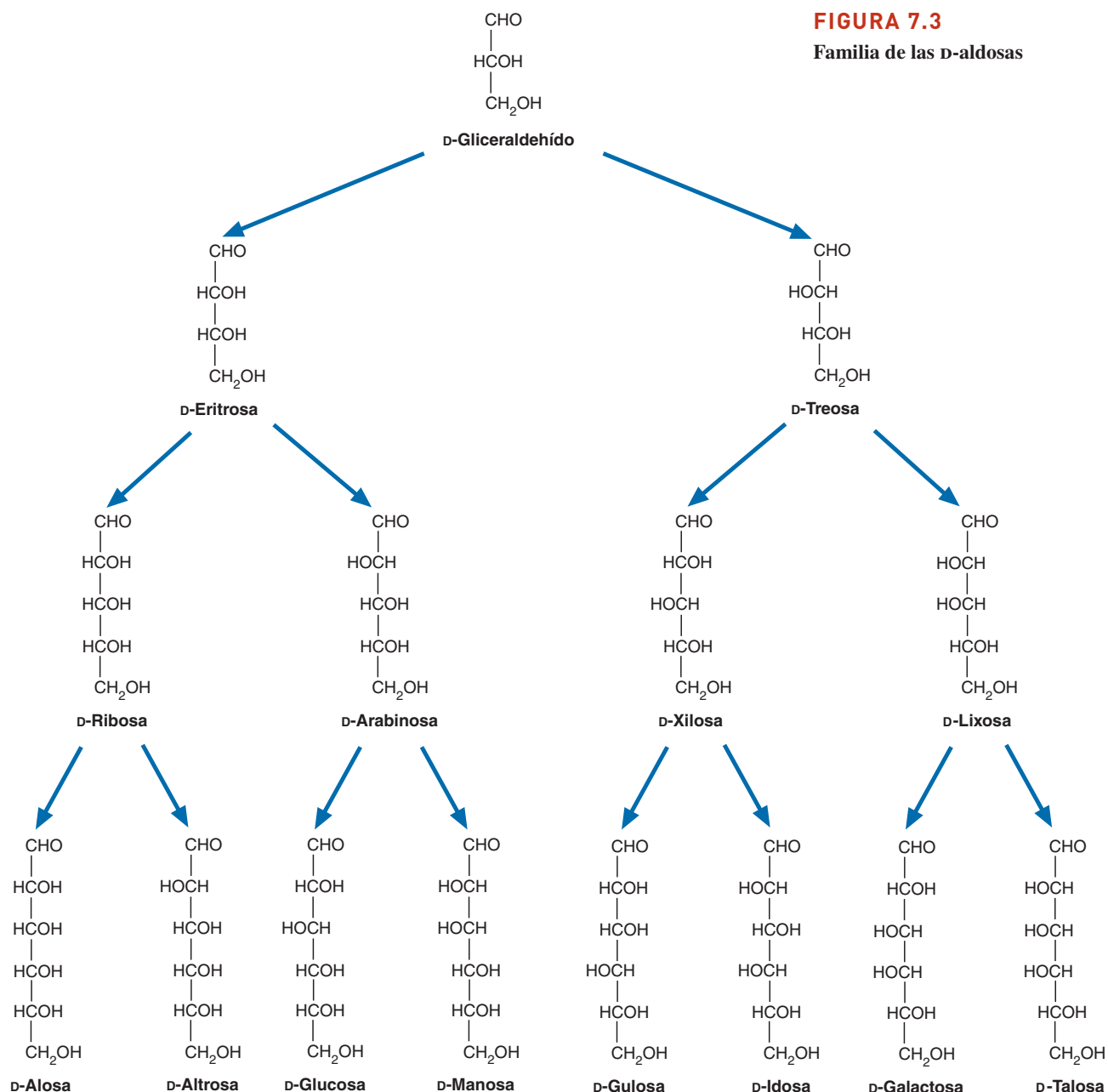
Cuando el número de átomos de carbono quirales aumenta en los compuestos con actividad óptica, también lo hace el número de isómeros ópticos posibles. El número total de éstos puede determinarse utilizando la regla de van't Hoff: un compuesto con n átomos de carbono quirales tiene un máximo de 2^n estereoisómeros posibles. Por ejemplo, cuando n es igual a 4, existen 2^4 o 16 estereoisómeros (8 D y 8 L).

En los isómeros ópticos, el carbono de referencia es el carbono asimétrico que está más alejado del carbono carbonilo. Su configuración es semejante a la del carbono asimétrico en el D-gliceraldehído o en el L-gliceraldehído. Casi todos los azúcares naturales tienen la configuración D. Pueden considerarse derivados de la triosa D-gliceraldehído (las aldosas) o de la triosa no quiral dihidroxiacetona (las cetosas). (Obsérvese que aunque la dihidroxiacetona no tiene un carbono asimétrico, es claramente el compuesto de referencia para las cetosas.) En la familia de las D-aldosas (fig. 7.3), que contiene los monosacáridos biológicos más importantes, el grupo hidroxilo se encuentra hacia la derecha sobre el átomo de carbono quiral más alejado del carbono más oxidado (en este caso el grupo aldehído) de la molécula (p. ej., el carbono 5 en un azúcar de seis carbonos).

Los estereoisómeros que no son enantiómeros (isómeros especulares) se denominan **diastereoisómeros**. Por ejemplo, las aldopentosas D-ribosa y L-ribosa son enantiómeros, al igual que la D-arabinosa y la L-arabinosa (fig. 7.4). Los azúcares D-ribosa y D-arabinosa son diastereoisómeros porque son isómeros pero no imágenes especulares. Los diastereoisómeros que se diferencian en la configuración de un único átomo de carbono asimétrico se denominan **epímeros**. Por ejemplo, D-glucosa y D-galactosa son epímeros porque sus estructuras sólo se diferencian en la configuración del grupo OH del carbono 4 (fig. 7.3). La D-manosa y la D-galactosa no son epímeros, porque sus configuraciones difieren en más de un carbono.

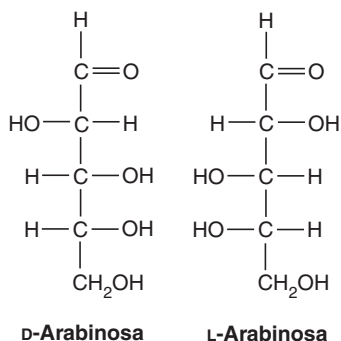
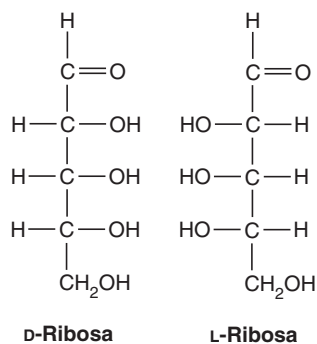
Estructura cíclica de los monosacáridos

Los azúcares que contienen cuatro o más carbonos se encuentran principalmente en formas cíclicas. La formación del anillo se produce en solución acuosa debido a que los grupos aldehído y cetona reaccionan de manera reversible con los grupos hidroxilo presentes en el azúcar para formar **hemiacetales** y **hemicetales** cíclicos, respectivamente. Los hemiacetales y hemicetales ordinarios, que se forman cuando las moléculas que contienen un grupo funcional aldehído o cetona reaccionan con un



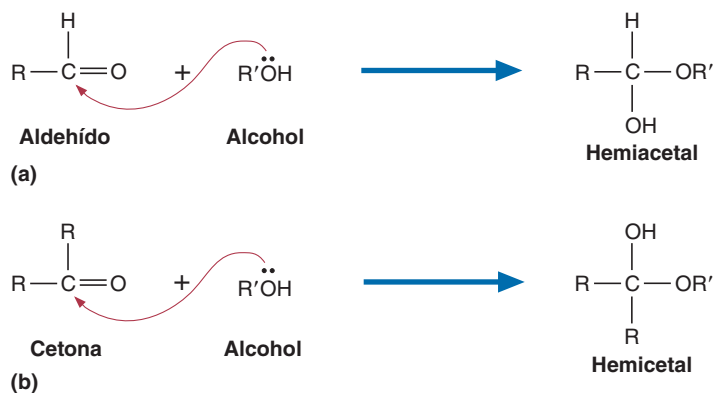
alcohol, son inestables y reierten con facilidad a sus formas aldehído o cetona (fig. 7.5). Sin embargo, cuando el grupo aldehído o cetona y el grupo funcional alcohol son parte de la misma molécula se produce una reacción de ciclación intramolecular que puede formar productos estables. Los anillos cíclicos hemiacetal y hemicetal más estables contienen cinco o seis átomos. Al producirse la ciclación, el carbono carbonilo se transforma en un nuevo centro quiral. Este carbono se denomina *átomo de carbono anomérico*. Los dos diastereoisómeros posibles que pueden formarse durante la reacción de ciclación se denominan **anómeros**.

En los azúcares aldosa, el grupo hidroxilo del hemiacetal recién formado se produce en el carbono 1 (el carbono anomérico). Como el carbono anomérico es quiral, pueden formarse dos estereoisómeros de la aldosa: el α anómero o el β anómero. En las proyecciones de Fischer, el hidroxilo anomérico α se produce hacia la derecha y el β hidroxilo hacia la izquierda (fig. 7.6). Es importante señalar que los anómeros se definen con relación a la clasificación de azúcares D y L. Las reglas anteriores sólo se aplican a los azúcares D, los más comunes de la naturaleza. En los azúcares L

**FIGURA 7.4**

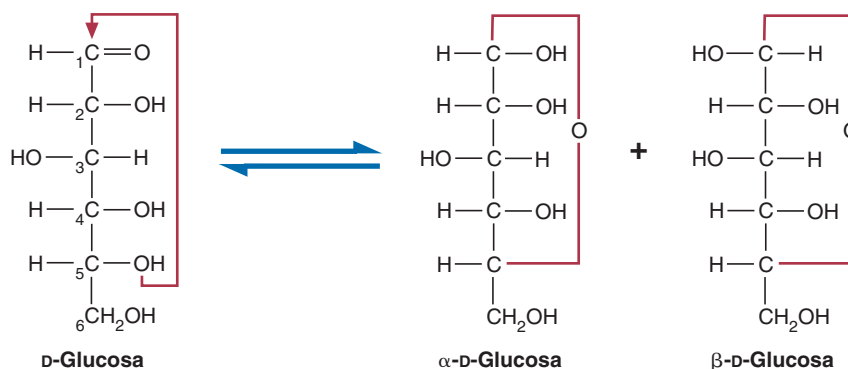
Isómeros ópticos D-ribosa y L-ribosa y D-arabinosa y L-arabinosa

La D-ribosa y la D-arabinosa son diastereoisómeros; es decir, no son imágenes especulares.

**FIGURA 7.5**

Formación de hemiacetales y de hemicetales

(a) De un aldehído. (b) De una cetona.

**FIGURA 7.6**

Estructura de monosacárido

Formación de la estructura hemiacetal de la glucosa. Se forman los anómeros α y β de la glucosa. Nótese que los ángulos rectos en el enlace hemiacetal de los modelos de Fischer de monosacáridos no representan grupos metileno.

el grupo OH anomérico α está por encima del anillo. La ciclación de los azúcares se observa mejor con las estructuras de Haworth.

ESTRUCTURAS DE HAWORTH Las proyecciones de Fischer de las moléculas de azúcar cíclicas utilizan un enlace largo para indicar la estructura de anillo. El químico inglés W. N. Haworth ideó una imagen más exacta de la estructura de los carbohidratos (fig. 7.7). Las estructuras de Haworth representan de forma más apropiada los ángulos y las longitudes de los enlaces que las representaciones de Fischer. En las presentaciones de Haworth de las aldosas, el grupo hidroxilo del carbono anomérico se encuentra sobre el anillo del mismo lado que el grupo CH_2OH (la posición “arriba”) o debajo del anillo al lado opuesto del grupo CH_2OH (la posición “abajo”). Para los azúcares D, cuando el grupo hidroxilo está abajo, la estructura es la forma anomérica α . Si el grupo hidroxilo está arriba, se trata de la forma anomérica β . En los azúcares L se invierte esta regla: el grupo OH anomérico α está arriba del anillo y el grupo OH anomérico β está debajo del anillo.

Los anillos hemiacetálicos de cinco miembros se denominan furanosas por su semejanza estructural con el furano (fig. 7.8). Por ejemplo, la forma cíclica de la fructosa que se describe en la figura 7.9 se denomina fructofuranosa. Los anillos de seis miembros se denominan piranosas por su semejanza con el pirano. La glucosa, en la forma piranosas, se denomina glucopiranosas.

CONCEPTOS CLAVE



- Los monosacáridos, que pueden ser polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas son aldosas o cetosas.
- Los azúcares que contienen cuatro o más carbonos tienen principalmente formas cíclicas.
- Las aldosas o las cetosas cíclicas son hemiacetales o hemicetales, respectivamente.

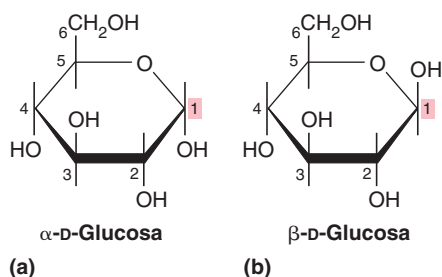


FIGURA 7.7

Estructuras de Haworth de los anómeros de la D-glucosa

(a) α -D-Glucosa. (b) β -D-Glucosa. Nótese que en la química de los carbohidratos, los hidrógenos unidos a carbonos en anillos de azúcar pueden representarse por medio de líneas sencillas.

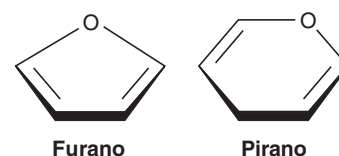
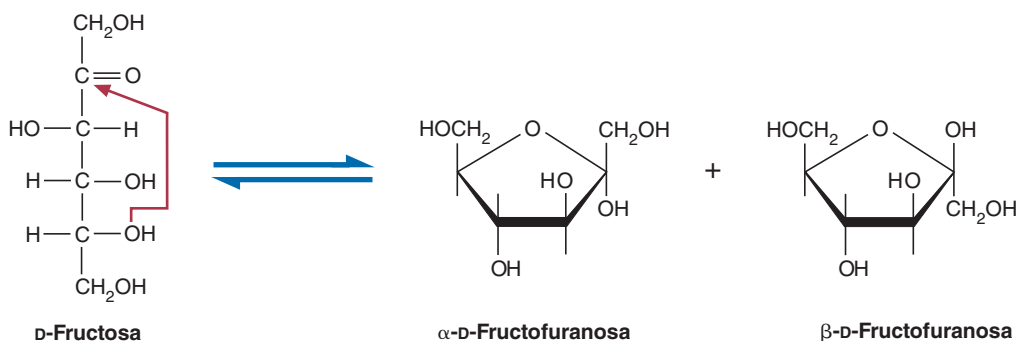
FIGURA 7.8
Furano y pirano

FIGURA 7.9

Representaciones de Fischer y de Haworth de la D-fructosa

ESTRUCTURAS CONFORMACIONALES Aunque las fórmulas de proyección de Haworth suelen utilizarse para representar la estructura de los carbohidratos, son simplificaciones. El análisis de los ángulos de los enlaces y los estudios con rayos X han demostrado que las *fórmulas conformacionales* son representaciones más exactas de la estructura de los monosacáridos (fig. 7.10). Las estructuras conformacionales son más exactas porque ilustran la naturaleza fruncida de los anillos de los azúcares.

Los *modelos espaciales*, cuyas dimensiones son proporcionales a los radios de los átomos de van der Waals, proporcionan también información estructural útil (figs. 7.21, 7.22 y 7.23).

Los monosacáridos experimentan la mayoría de las reacciones que son típicas de los aldehídos, de las cetonas y de los alcoholes. A continuación se describen las más importantes de éstas en los seres vivos.

MUTARROTACIÓN Las formas α y β de los monosacáridos se interconvierten con facilidad cuando se disuelven en agua. Este proceso espontáneo, denominado **mutarrotación**, produce una mezcla de equilibrio de las formas α y β en las estructuras de anillo de la furanosa y de la piranosa. La proporción de cada forma varía con cada tipo de azúcar. Por ejemplo, la glucosa se encuentra de forma predominante como una mezcla de las formas α piranosa (38%) y β piranosa (62%) (fig. 7.11). La mayoría de la fructosa se encuentra en las formas α furanosa y β furanosa. La cadena abierta que se forma durante la mutarrotación puede participar en reacciones de oxidación-reducción.

Reacciones de los monosacáridos

Los grupos carbonilo e hidroxilo de los azúcares pueden experimentar varias reacciones químicas. Entre las más importantes están la oxidación, la reducción, la isomerización, la esterificación, la formación de glucósidos y la glucosilación.

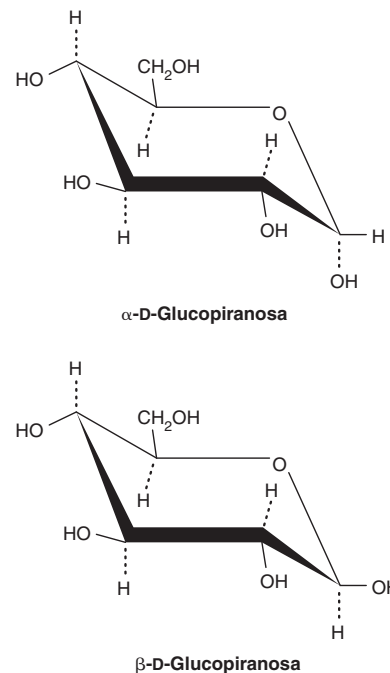
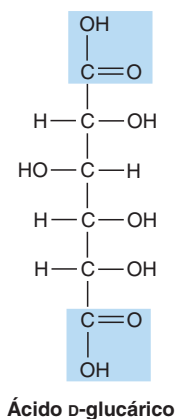
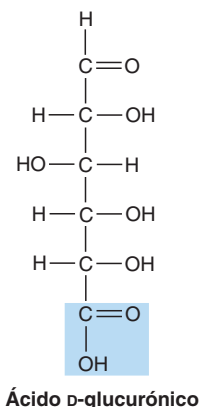
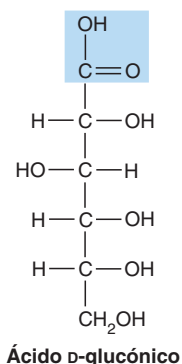


FIGURA 7.10

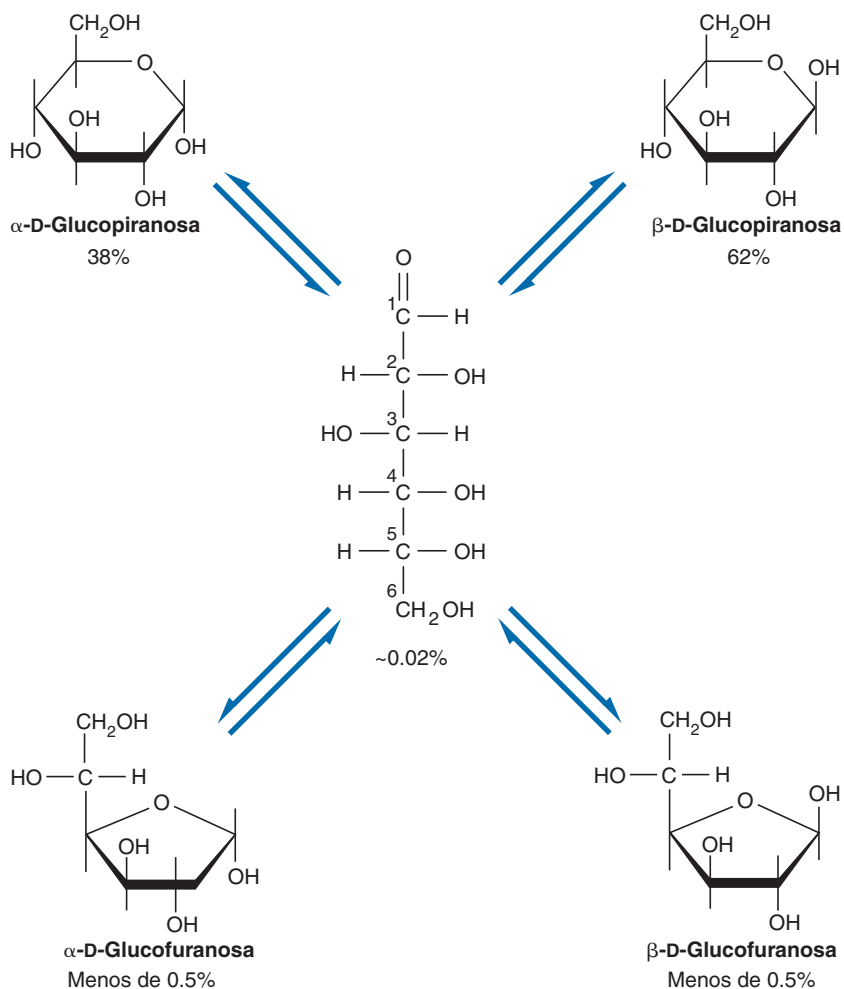
Representaciones de la estructura de α -D-glucosa y β -D-glucosa

FIGURA 7.11**Mezcla de equilibrio de la D-glucosa**

Cuando se disuelve la glucosa en agua a 25°C, las formas anoméricas del azúcar experimentan interconversiones muy rápidas. Cuando se alcanza el equilibrio (p. ej., no hay un cambio neto de la cantidad de cada forma), la solución de glucosa contiene los porcentajes que se indican.

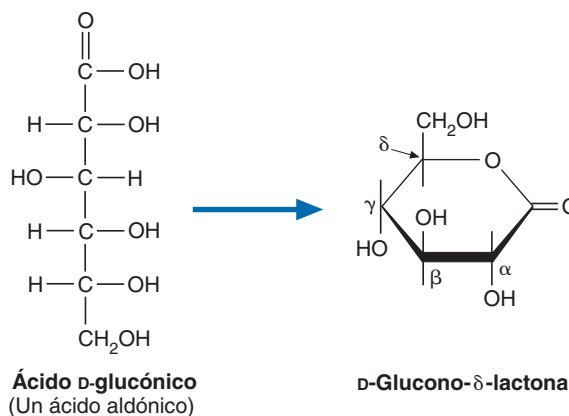
**FIGURA 7.12****Productos de la oxidación de la glucosa**

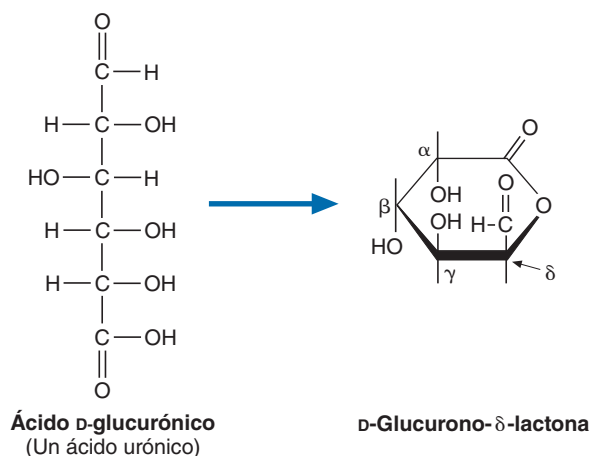
Se han resaltado los grupos recién oxidados.



OXIDACIÓN En presencia de agentes oxidantes, de iones metálicos como el Cu^{2+} y de determinadas enzimas, los monosacáridos se oxidan con facilidad. La oxidación de un grupo aldehído origina un **ácido aldónico**, mientras que la oxidación de un grupo terminal CH_2OH (pero no del grupo aldehído) da lugar a un **ácido urónico**. La oxidación del aldehído y del CH_2OH produce un **ácido aldárico** (fig. 7.12).

Los grupos carbonilo de los ácidos aldónicos y de los ácidos urónicos pueden reaccionar con un grupo OH de la misma molécula para formar un éster cíclico conocido como **lactona**:





Las lactonas se encuentran de forma habitual en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido L-ascórbico, también conocido como vitamina C (fig. 7.13), es un derivado lactona del ácido D-glucurónico. Es sintetizado por todos los mamíferos excepto por los cobayos, los simios, los murciélagos frugívoros y, por supuesto, los seres humanos. Estas especies deben obtenerlo de los alimentos, de aquí el nombre vitamina C. El ácido ascórbico es un potente reductor; es decir, protege a las células de las especies altamente reactivas de oxígeno y nitrógeno. Además, es necesario para las reacciones de hidroxilación del colágeno.

Los azúcares que pueden ser oxidados por agentes oxidantes débiles como el reactivo de Benedict se denominan **azúcares reductores** (fig. 7.14). La reacción sólo se produce con azúcares que pueden revertir a la forma de cadena abierta, todos los monosacáridos son azúcares reductores. Por lo tanto, todas las aldosas son azúcares reducidos. Las cetosas como la fructosa son azúcares reducidos porque se convierten en aldosas por reacciones de isomerización (véase más adelante).

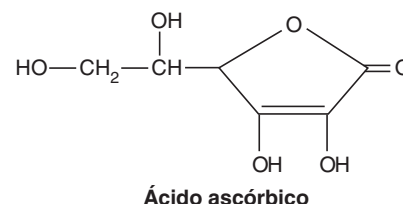


FIGURA 7.13
Estructura del ácido ascórbico

El ser humano y el cobayo no sintetizan ácido ascórbico porque carecen de oxidasa de gluconolactona, una de las tres enzimas necesarias para sintetizar el ácido a partir de su precursor glucuronato.

REDUCCIÓN La reducción de los grupos aldehído y cetona de los monosacáridos produce los alcoholes azúcares (**alditoles**). Por ejemplo, la reducción de la D-glucosa proporciona D-glucitol, que también se conoce como D-sorbitol (fig. 7.15). Los alcoholes azúcares se utilizan de forma comercial en preparaciones alimentarias y farmacéuticas. Por ejemplo, el sorbitol mejora el periodo de conservación de los dulces porque ayuda a evitar la pérdida de humedad. La adición de jarabe de sorbitol a las frutas edulcoradas de forma artificial envasadas en latas reduce el regusto desagradable del edulcorante artificial sacarina. Una vez que se consume, el sorbitol se convierte en fructosa en el hígado.

ISOMERIZACIÓN Los monosacáridos experimentan varios tipos de isomerizaciones. Por ejemplo, tras varias horas una solución alcalina de D-glucosa también contiene

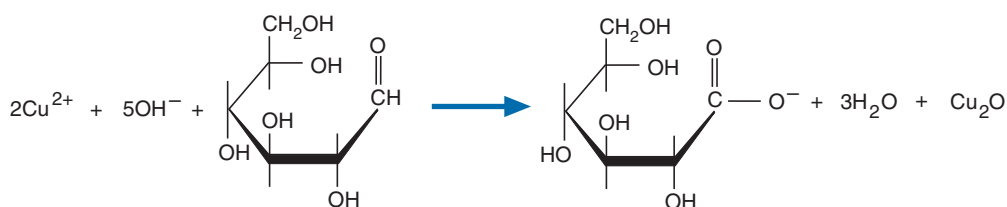


FIGURA 7.14
Reacción de la glucosa con el reactivo de Benedict

El reactivo de Benedict, sulfato de cobre (II) en una solución de carbonato de sodio y citrato de sodio, se reduce por el monosacárido glucosa. La glucosa se oxida para formar la sal del ácido glucónico. La reacción forma también un precipitado pardo-rojizo de Cu_2O y otros productos de oxidación (que no se muestran).

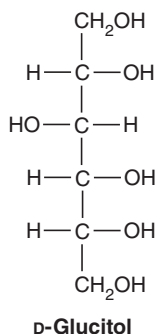


FIGURA 7.15
Reducción en el laboratorio de la glucosa para formar D-glucitol (sorbitol)

D-manosa y D-fructosa. Ambas isomerizaciones implican un desplazamiento intramolecular de un átomo de hidrógeno y una nueva ubicación de un doble enlace (fig. 7.16). El intermediario que se forma se denomina **enodiol**. La transformación reversible de la glucosa en fructosa es un ejemplo de interconversión aldosa-cetosa. La conversión de glucosa en manosa se denomina **epimerización**, debido a que cambia la configuración de un solo carbono asimétrico. En el metabolismo de los carbohidratos tienen lugar varias reacciones catalizadas por enzimas que implican enodioses (cap. 8).

ESTERIFICACIÓN Como todos los grupos OH libres, los de los carbohidratos pueden convertirse en ésteres por reacciones con ácidos. La esterificación suele cambiar en gran medida las propiedades físicas y químicas de los azúcares. Los ésteres fosfato y sulfato de los carbohidratos se encuentran entre los más comunes de la naturaleza.

Los derivados fosforilados de determinados monosacáridos son componentes metabólicos importantes de las células que a menudo se forman durante reacciones con ATP. Son importantes porque muchas transformaciones bioquímicas utilizan reacciones de sustitución nucleófila. Éstas requieren un grupo saliente. En una molécula de carbohidrato lo más probable es que este grupo sea un OH. Sin embargo, como los grupos OH son malos grupos salientes, es poco probable cualquier reacción de sustitución. El problema se resuelve convirtiendo un grupo OH adecuado en un éster fosfato, que después puede ser desplazado por un nucleófilo entrante. Como consecuencia, una reacción lenta se produce ahora con mayor rapidez.

Los ésteres sulfato de las moléculas de carbohidratos se encuentran, de manera predominante en los componentes proteoglucanos del tejido conjuntivo. Como los ésteres sulfato están cargados, se unen a grandes cantidades de agua y de iones pequeños. Asimismo participan en la formación de puentes salinos entre las cadenas de carbohidratos.

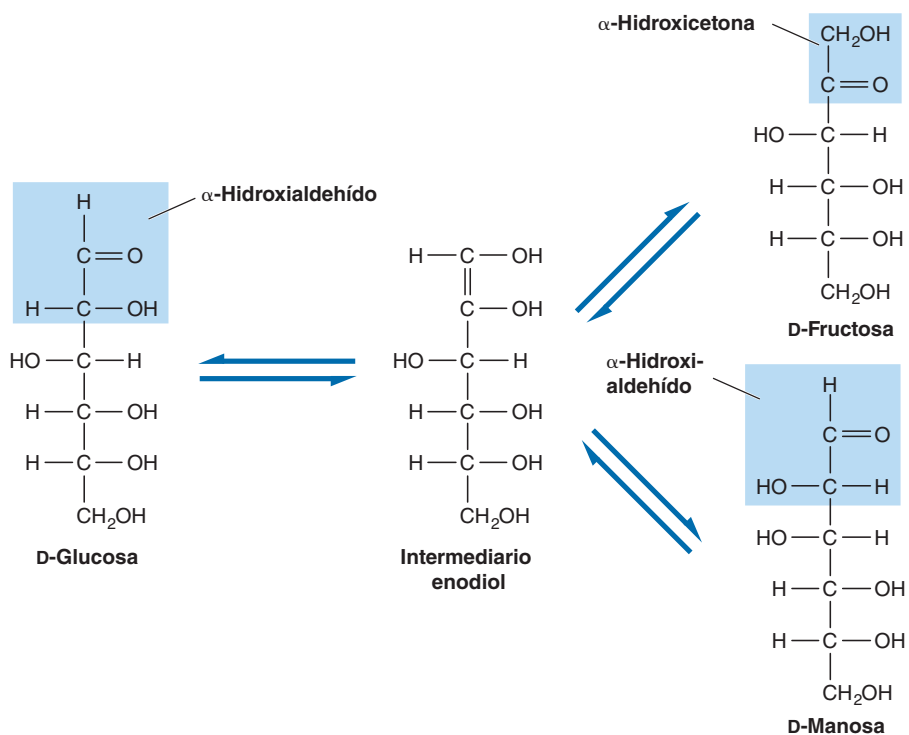


FIGURA 7.16
Isomerización de la D-glucosa para formar D-manosa y D-fructosa
En este proceso se forma un intermediario enodiol.

PREGUNTA 7.2

Dibuje los siguientes compuestos:

- α y β anómeros de la D-galactosa
- derivados de la galactosa en forma de ácido aldónico, de ácido urónico y de ácido aldárico
- galactitol
- δ -lactona del ácido galactónico

FORMACIÓN DE GLUCÓSIDOS Los hemiacetales y hemicetales reaccionan con los alcoholes para formar el correspondiente **acetal** o **cetal** (fig. 7.17). Cuando la forma cíclica hemiacetal o hemicetal del monosacárido reacciona con un alcohol, el nuevo enlace se denomina **enlace glucosídico**, y el compuesto se denomina **glucósido**. El nombre del glucósido especifica el componente de azúcar. Por ejemplo, los acetales de la glucosa y los cetales de la fructosa se denominan *glucósido* y *fructósido*, respectivamente. Además, los glucósidos derivados de azúcares con anillos de cinco miembros se denominan *furanósidos*; los derivados de azúcares con anillos de seis integrantes se denominan *piranósidos*. El ejemplo relativamente sencillo que se muestra en la figura 7.18 ilustra la reacción de la glucosa con el metanol para formar dos tipos anoméricos de glucósidos metilados. Debido a que los glucósidos son acetales, son estables en soluciones básicas. Las moléculas de carbohidratos que sólo contienen grupos acetal no dan resultados positivos con el reactivo de Benedict. (La formación del acetal “bloquea” un anillo para que no pueda experimentar oxidación o mutarrotación.) Sólo los hemiacetales actúan como agentes reductores.

Si se forma un enlace acetal entre el grupo hidroxilo hemiacetal de un monosacárido y el grupo hidroxilo de otro monosacárido, el glucósido que se forma se denomina **disacárido**. Una molécula que contiene un gran número de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos se denomina **polisacárido**.

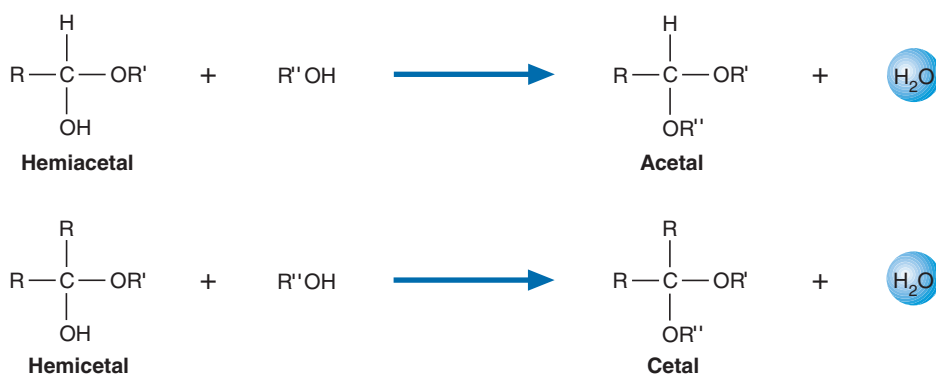


FIGURA 7.17

Formación de acetales y cetales

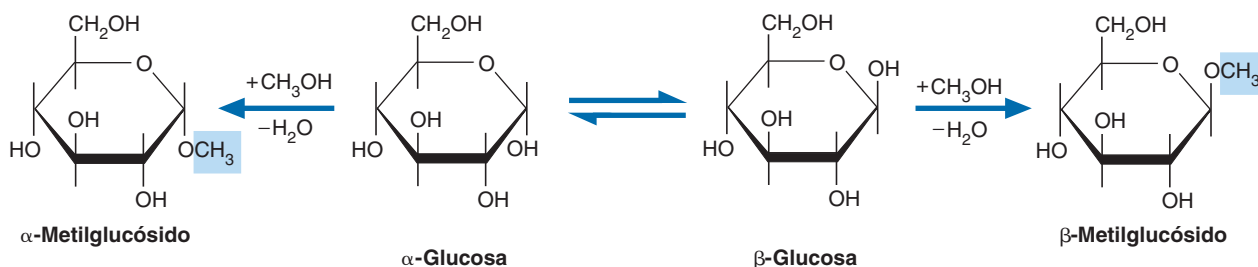


FIGURA 7.18

Formación de metil glucósido

Los componentes de los glucósidos que no son carbohidratos se denominan agluconas. Los grupos metilo sombreados son agluconas.

PREGUNTA 7.3

Dibuje la estructura de una molécula de D-glucosamina unida a treonina a través de un enlace β glucosídico.

PREGUNTA 7.4

Los glucósidos se encuentran frecuentemente en la naturaleza. Un ejemplo es la salicina (fig. 7.19), un compuesto presente en la corteza de los sauces, que posee propiedades antipiréticas (reductoras de la fiebre) y analgésicas. Identifique los componentes carbohidrato y aglucona (no carbohidrato) de la salicina.

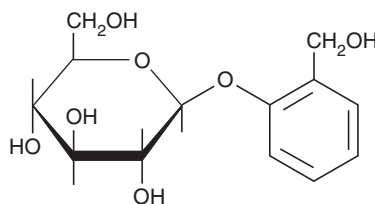


FIGURA 7.19
Salicina

REACCIONES DE GLUCOSILACIÓN Las reacciones de glucosilación unen azúcares o glucanos (polímeros de azúcar) a proteínas o a lípidos. Análogas a la formación de glucósidos entre moléculas de azúcar, las reacciones de glucosilación, catalizadas por las glucosil transferasas, forman enlaces glucosídicos entre carbonos anoméricos en determinados glucanos y entre átomos de nitrógeno u oxígeno en otros tipos de moléculas. Por ejemplo, los enlaces glucosídicos N y glucosídicos O son características estructurales notables de las glucoproteínas.

Los azúcares reductores también pueden interactuar con átomos de nitrógeno nucleófilos en reacciones no enzimáticas. Estas reacciones de *glucación* ocurren con rapidez en presencia de calor (p. ej., al cocinar alimentos que contienen azúcar) o lentamente en el cuerpo cuando hay un exceso de moléculas de azúcar. El ejemplo mejor investigado es la reacción que ocurre entre la glucosa y el nitrógeno amino de la cadena lateral de residuos de lisina en las proteínas. La glucación no enzimática de proteínas, llamada reacción de Maillard (en honor al químico francés que la descubrió en 1912), comienza con el ataque nucleófilo del nitrógeno amino al carbono anomérico del azúcar reductor (fig. 7.20). La base de Schiff que se genera se reconfigura para formar una cetoamina estable llamada *producto de Amadori*. Tanto la base de Schiff unida a una proteína como el producto de Amadori pueden experimentar reacciones adicionales (p. ej., oxidaciones, transposiciones y deshidrataciones) para generar otros productos unidos a proteínas, llamados colectivamente productos finales avanzados de la glucación (AGE, *advanced glycation ends products*). Productos reactivos con carbonilo, como el compuesto dicarbonilo glioxal (CHOCHO), causan la formación rápida de enlaces cruzados con proteínas y la creación de aductos. (Un **aducto** es el producto de una reacción de adición, es decir, las reacciones de dos moléculas para formar una tercera molécula.) En consecuencia, la glucación cambia las propiedades estructurales y funcionales de las proteínas. Por ejemplo, la glucación de proteínas de larga vida como el colágeno y la elastina altera la estructura de los tejidos vascular y conjuntivo. Además, los AGE inducen la producción de moléculas como las citocinas, que promueven procesos inflamatorios. La acumulación de AGE se ha vinculado con trastornos relacionados con el envejecimiento como enfermedades vasculares, trastornos neurodegenerativos y artritis. En una enfermedad vascular, la *ateroesclerosis*, las células que recubren los vasos sanguíneos arteriales se dañan por la formación de AGE. El daño mediado por AGE inicia un proceso de reparación que incluye a los macrófagos y factores de crecimiento, lo que desencadena un proceso inflamatorio que conduce al desarrollo de depósitos llamados *placa* que ocluyen



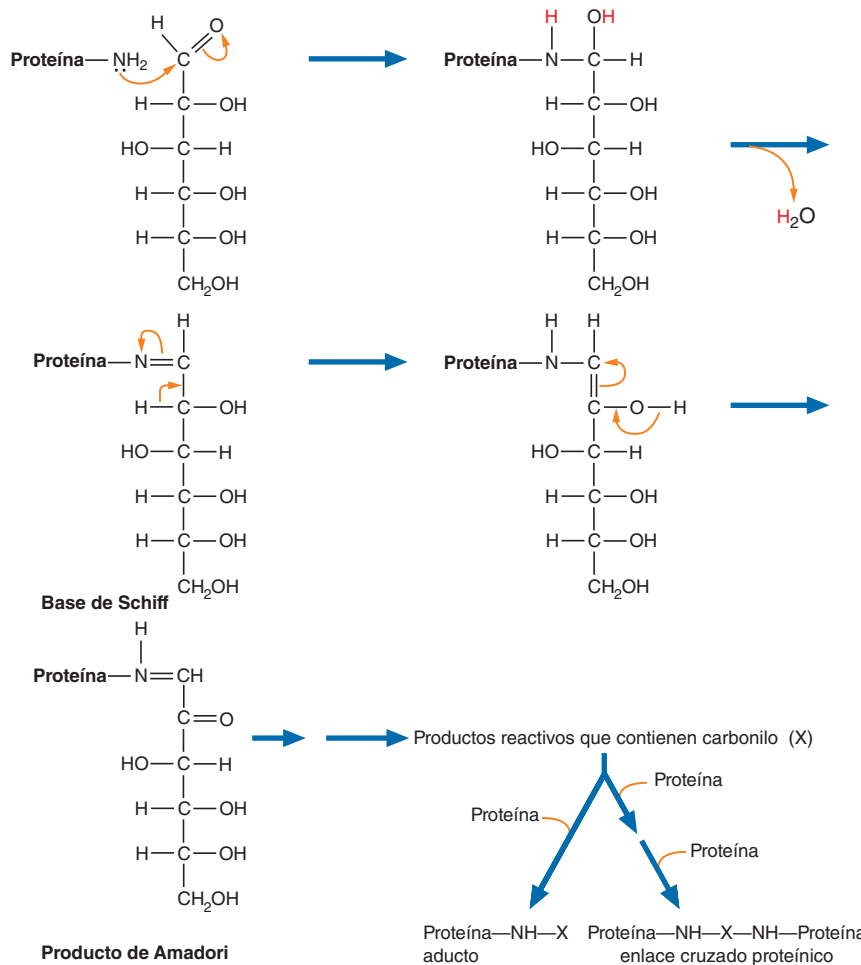


FIGURA 7.20
Reacción de Maillard

Cualquier molécula que contenga un grupo amino puede experimentar la reacción de Maillard, de modo que los nucleótidos y las aminas también reaccionan con moléculas de glucosa. Dado que las proteínas tienen mayor exposición a altas concentraciones de azúcares simples circulantes, participan más en el proceso.

la arteria. Por último se ve afectada la capacidad de los vasos sanguíneos para nutrir los tejidos cercanos. Las concentraciones sanguíneas de glucosa demasiado altas que se observan en la diabetes mellitus causan una forma acelerada de aterosclerosis, así como muchos otros cambios patológicos relacionados con los AGE.

Monosacáridos importantes

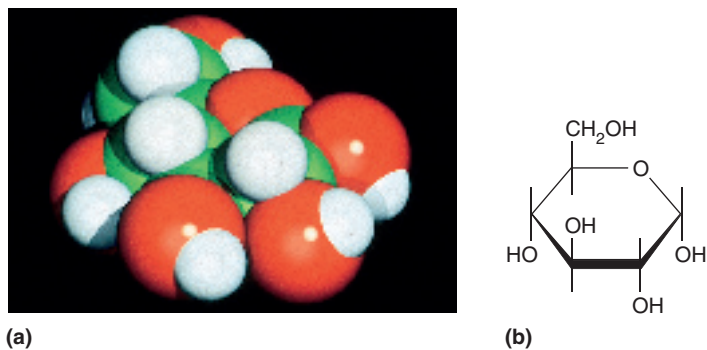
Entre los monosacáridos más importantes de los seres vivos se encuentran la glucosa, la fructosa y la galactosa. Se describen de forma breve las principales funciones de estas moléculas.

GLUCOSA La D-glucosa, que al principio se denominó dextrosa, se encuentra en cantidades importantes en todo el mundo vivo (fig. 7.21). Es el principal combustible de las células. En los animales, la glucosa es la fuente de energía preferida de las células cerebrales y de las células que tienen pocas mitocondrias o que carecen de ellas, como los eritrocitos. Las células que tienen un aporte limitado de oxígeno, como las del globo ocular, utilizan también grandes cantidades de glucosa para generar energía. Las fuentes de glucosa en la dieta son el almidón de las plantas y los disacáridos lactosa, maltosa y sacarosa.

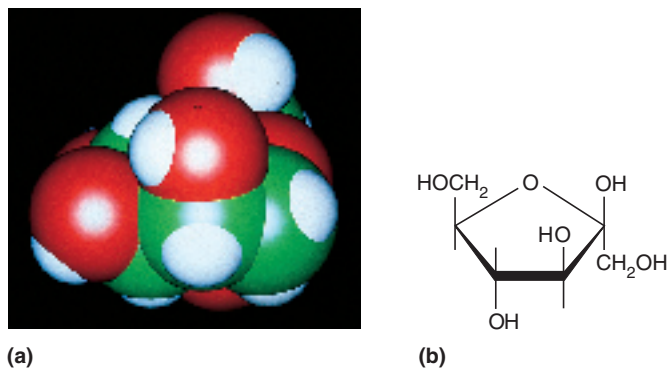
FRUCTOSA La D-fructosa, originalmente denominada levulosa, suele llamarse azúcar de la fruta por su contenido elevado en los frutos. Se encuentra también en algunos vegetales y en la miel (fig. 7.22). Esta molécula es un miembro importante de la familia de azúcares cetosas. Por gramo, la fructosa es dos veces más dulce que la sacarosa. Por lo tanto, puede utilizarse en cantidades menores. Por esta razón, la fruc-

FIGURA 7.21 **α -D-Glucopiranososa**

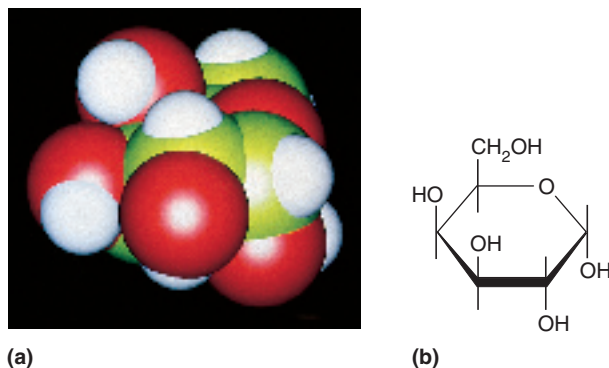
Compare la información que proporcionan estas dos representaciones. (a) Modelo espacial, con los átomos de carbono, de oxígeno y de hidrógeno en colores verde, rojo y blanco, respectivamente, y (b) la estructura de Haworth.

**FIGURA 7.22** **β -D-Fructofuranosa**

(a) Modelo espacial y (b) estructura de Haworth.

**FIGURA 7.23** **α -D-Galactopiranososa**

(a) Modelo espacial y (b) estructura de Haworth.



tosa se utiliza a menudo como edulcorante en los productos alimenticios procesados. Se utilizan cantidades importantes de fructosa en el sistema reproductor masculino. Ésta se sintetiza en las vesículas seminales y después se incorpora al semen. Los espermatozoides utilizan el azúcar como fuente de energía.

CONCEPTO CLAVE

La glucosa, la fructosa y la galactosa se encuentran entre los monosacáridos más importantes de los seres vivos.

GALACTOSA La galactosa es necesaria para sintetizar diversas biomoléculas (fig. 7.23), entre las que se encuentran la lactosa (en las glándulas mamarias lactantes), los glucolípidos y determinados fosfolípidos, proteoglicanos y glucoproteínas. La síntesis de estas sustancias no disminuye por el consumo deficiente de galactosa o del disacárido lactosa (la fuente alimentaria principal de galactosa), porque el azúcar se sintetiza con facilidad a partir de la glucosa-1-fosfato.

En la *galactosemia*, una enfermedad genética, se carece de una enzima necesaria para metabolizar la galactosa. Se acumulan galactosa, galactosa-1-fosfato y galactitol (un derivado alcohol azúcar) que producen daño hepático, cataratas y retraso mental grave. El único tratamiento eficaz es el diagnóstico precoz y una alimentación sin galactosa.



Derivados de los monosacáridos

Los azúcares sencillos pueden convertirse en compuestos relacionados desde el punto de vista químico. Varios son componentes metabólicos y estructurales importantes en los seres vivos.

ÁCIDOS URÓNICOS Se debe recordar que los ácidos urónicos se forman cuando se oxida el grupo terminal CH_2OH de un monosacárido. Dos ácidos urónicos son importantes en los animales: el ácido D -glucurónico y su epímero, el ácido L -idurónico (α - D -glucuronato y β - L -iduronato en la fig. 7.24). En las células hepáticas el ácido glucurónico se combina con moléculas como los esteroides, determinados fármacos y la bilirrubina (un producto de degradación de la proteína transportadora de oxígeno hemoglobina) para mejorar su hidrosolubilidad. Este proceso ayuda a eliminar los productos de desecho del cuerpo. Tanto el ácido D -glucurónico como el ácido L -idurónico son abundantes en los componentes carbohidratos del tejido conjuntivo.

AMINOAZÚCARES En los aminoazúcares un grupo hidroxilo (con mayor frecuencia el del carbono 2) está sustituido por un grupo amino (fig. 7.25). Estos compuestos son constituyentes comunes de las moléculas complejas de carbohidratos unidas a las proteínas y a los lípidos celulares. Los aminoazúcares más comunes de las células animales son la D -glucosamina y la D -galactosamina y suelen estar acetilados. Una molécula de este tipo es la N -acetilglucosamina. El ácido N -acetilneuramínico (la forma más común de ácido siálico) es un producto de condensación de la D -manosamina y del ácido pirúvico, un ácido 2-cetocarboxílico. Los ácidos siálicos son cetosas que contienen nueve átomos de carbono que pueden amidarse con ácido acético o ácido glicólico (ácido hidroxiacético). Son componentes comunes de las glucoproteínas y los glucolípidos.

DESOXIAZÚCARES Los monosacáridos en los que un grupo OH se ha sustituido por un H se denominan *desoxiazúcares*. La L -fucosa (formada a partir de la D -manosa por reacciones de reducción) y la 2-desoxi- D -ribosa son dos desoxiazúcares importantes de las células (fig. 7.26). La fucosa suele encontrarse entre los componentes carbohidratos de las glucoproteínas, como las que determinan los grupos sanguíneos

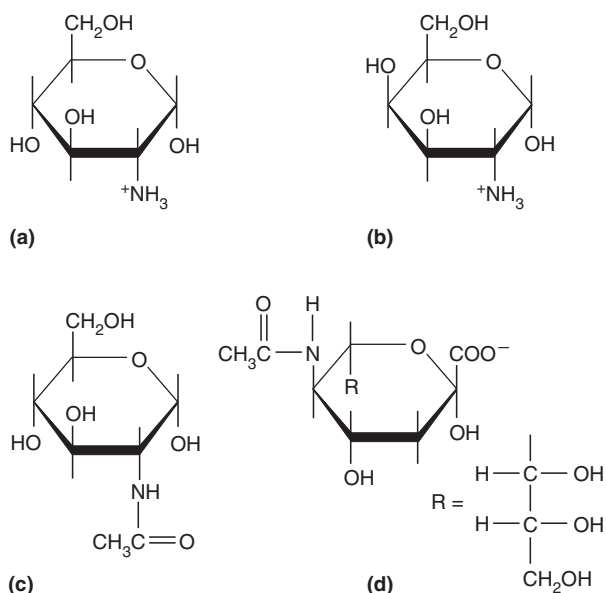


FIGURA 7.25

Aminoazúcares

(a) α - D -Glucosamina, (b) α - D -galactosamina, (c) N -acetil- α - D -glucosamina y (d) ácido N -acetilneuramínico (ácido siálico).

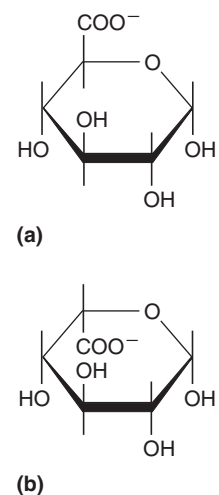


FIGURA 7.24

Ácidos urónicos

(a) α - D -Glucuronato y (b) β - L -iduronato.

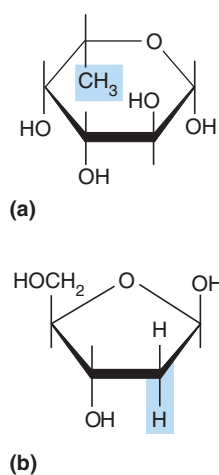


FIGURA 7.26

Desoxiazúcares

(a) β - L -Fucosa (6-desoxigalactosa) y (b) 2-desoxi- β - D -ribosa. Los átomos de carbono que tienen grupos $-\text{OH}$ sustituidos por $-\text{H}$ están sombreados.

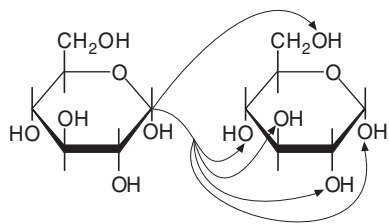


FIGURA 7.27

Enlaces glucosídicos

Entre los monosacáridos se pueden formar varios tipos de enlaces glucosídicos. El azúcar α -D-glucopiranososa (que se muestra a la izquierda) puede formar teóricamente enlaces glucosídicos con cualquiera de los grupos funcionales alcohólicos de otro monosacárido, en este caso otra molécula de α -D-glucopiranososa.

Intolerancia a la lactosa



ABO sobre la superficie de los eritrocitos. Antes se mencionó la 2-desoxirribosa, el azúcar pentosa componente del DNA (fig. 1.10).

7.2 DISACÁRIDOS

Los disacáridos son moléculas formadas por dos monosacáridos unidos mediante un enlace glucosídico. Cuando un monosacárido está unido a través de su átomo de carbono anomérico al grupo hidroxilo del carbono 4 de otro monosacárido, el enlace glucosídico se denomina 1,4. Debido a que el grupo hidroxilo anomérico potencialmente puede estar en la configuración α o en la β , pueden formarse dos disacáridos posibles cuando se unen dos moléculas de azúcar: $\alpha(1,4)$ o $\beta(1,4)$. También se producen otras variedades de enlaces glucosídicos [p. ej., enlaces α o $\beta(1,1)$, (1,2), (1,3) y (1,6)] (fig. 7.27).

La digestión de los disacáridos y de otros carbohidratos se produce a través de enzimas sintetizadas por las células que recubren el intestino delgado. La deficiencia de alguna de éstas produce síntomas desagradables cuando se ingiere el disacárido no digerible. Como los carbohidratos se absorben principalmente en forma de monosacáridos, cualquier molécula de disacárido sin digerir pasa al intestino delgado, donde la presión osmótica extrae agua de los tejidos circundantes (provocando diarrea). Las bacterias del colon digieren los disacáridos (los fermentan), produciendo gas (distensión y dolor cólico). La deficiencia más común que se conoce es la *intolerancia a la lactosa*, que puede producirse en la mayoría de los adultos excepto en aquellos con antepasados del norte de Europa y de determinados grupos africanos. Se origina por la gran reducción de la síntesis de la enzima lactasa tras la infancia, la intolerancia a la lactosa se trata eliminando el azúcar de la alimentación o (en algunos casos) tratando los alimentos con la enzima lactasa.

La **lactosa** es un disacárido que se encuentra en la leche. Está formado por una molécula de galactosa unida por el grupo hidroxilo del carbono 1, a través de un enlace glucosídico β , con el grupo hidroxilo del carbono 4 de una molécula de glucosa (fig. 7.28). Como el carbono anomérico de la galactosa está en la configuración β , el enlace entre los dos monosacáridos se denomina $\beta(1,4)$. Como el componente de glucosa contiene un grupo hemiacetal, la lactosa es un azúcar reductor.

La **maltosa**, conocida también como azúcar de malta, es un producto intermedio de la hidrólisis del almidón y no parece existir en forma libre en la naturaleza. La maltosa es un disacárido con un enlace glucosídico $\alpha(1,4)$ entre dos moléculas de D-glucosa. En solución, el carbono anomérico libre experimenta una mutarrotación, que da lugar a una mezcla equilibrada de maltosas α y β (fig. 7.29).

La **celobiossa**, un producto de degradación de la celulosa, contiene dos moléculas de glucosa ligadas por un enlace $\beta(1,4)$ glucosídico (fig. 7.30). Como la maltosa,

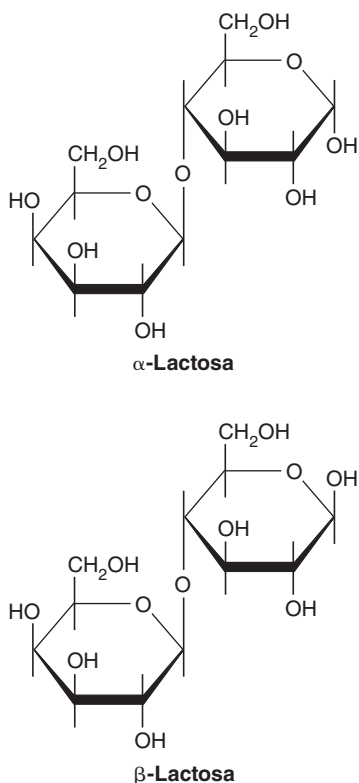


FIGURA 7.28

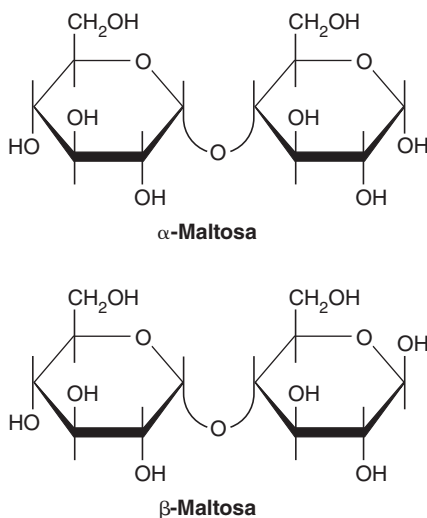
 α -Lactosa y β -lactosa

FIGURA 7.29

 α -Maltosa y β -maltosa

cuya estructura es idéntica excepto por la dirección del enlace glucosídico, la celobiosa no existe en la naturaleza en forma libre.

La **sacarosa** (el azúcar común de mesa: azúcar de caña o azúcar de remolacha), se produce en las hojas y en los tallos de las plantas. Es una fuente de energía que se transporta por toda la planta. La sacarosa, que contiene un residuo de α glucosa y otro de β fructosa, se diferencia de los azúcares antes descritos en que los monosacáridos están unidos por un enlace glucosídico entre ambos carbonos anoméricos (fig. 7.31). Como ninguno de los anillos de monosacárido puede revertir a la forma de cadena abierta, la sacarosa es un azúcar no reductor.

PREGUNTA 7.5

¿Cuáles de los azúcares o derivados de azúcares siguientes son azúcares reductores?

- glucosa
- fructosa
- α -metil-D-glucósido
- sacarosa

¿Cuáles de los compuestos anteriores pueden experimentar mutarrotación?

7.3 POLISACÁRIDOS

Los polisacáridos, también llamados **glucanos**, están formados por grandes cantidades de monosacáridos conectados por enlaces glucosídicos. Los glucanos más pequeños, llamados **oligosacáridos**, son polímeros que contienen hasta unos 10 o 15 monómeros y que con mayor frecuencia se encuentran unidos a polipéptidos en ciertas glucoproteínas y a algunos glucolípidos. Entre los grupos de oligosacáridos mejor caracterizados están los unidos a la membrana y a proteínas secretoras. Existen dos grandes clases de oligosacáridos: con enlaces N y con enlaces O. Los oligosacáridos con enlaces N están unidos a polipéptidos por un enlace glucosídico N que se forma con el grupo amida de la cadena lateral del aminoácido asparagina. Existen tres tipos principales de oligosacáridos unidos a asparagina: los que tienen grandes cantidades de manosa, los híbridos y los complejos (fig. 7.32). Los oligosacáridos con enlaces O están unidos a polipéptidos por los grupos hidroxilo de las cadenas laterales de los aminoácidos serina o treonina en cadenas polipeptídicas o por los grupos hidroxilo de lípidos de la membrana. Estas moléculas pueden tener estructura lineal o ramificada. Los polisacáridos pueden dividirse en dos clases: **homoglucanos**, formados por un solo tipo de monosacárido, y **heteroglucanos**, que contienen dos o más tipos de monosacáridos.

Homoglucanos

Los **homoglucanos** que abundan en la naturaleza son el almidón, el glucógeno, la celulosa y la quitina. Cuando se hidrolizan el almidón, el glucógeno y la celulosa, todos producen D-glucosa. El almidón y el glucógeno son las moléculas de almacenamiento de glucosa de las plantas y de los animales, respectivamente. La celulosa es el componente estructural más importante de las células vegetales. Cuando se hidroliza la **quitina**, el principal componente de los exoesqueletos de los artrópodos (como los insectos y los crustáceos) y de las paredes celulares de muchos hongos, produce el derivado de glucosa N-acetilglucosamina.

Los polisacáridos como el almidón y el glucógeno, a diferencia de las proteínas y de los ácidos nucleicos, no tienen un peso molecular fijo. El tamaño de tales moléculas refleja el estado metabólico de la célula que las produce. Por ejemplo, cuando la glucemia es alta (p. ej., después de una comida), el hígado sintetiza glucógeno. Las moléculas de glucógeno en un animal bien nutrido pueden tener pesos moleculares hasta de 2×10^7 Da. Cuando la glucemia desciende, las enzimas hepáticas comienzan a degradar las moléculas de glucógeno, liberando glucosa en el torrente sanguíneo. Si el animal sigue sin comer, el proceso continúa hasta que las reservas de glucógeno casi se agotan.

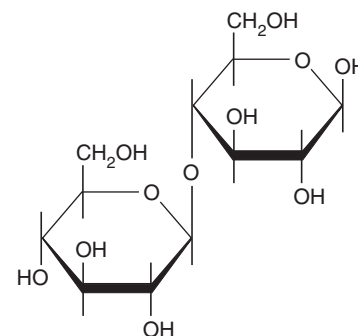


FIGURA 7.30
 β -Celobiosa

CONCEPTOS CLAVE



- Los disacáridos son glucósidos formados por dos unidades de monosacárido.
- La maltosa, la lactosa, la celobiosa y la sacarosa son ejemplos de disacáridos.

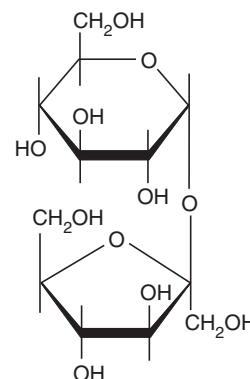
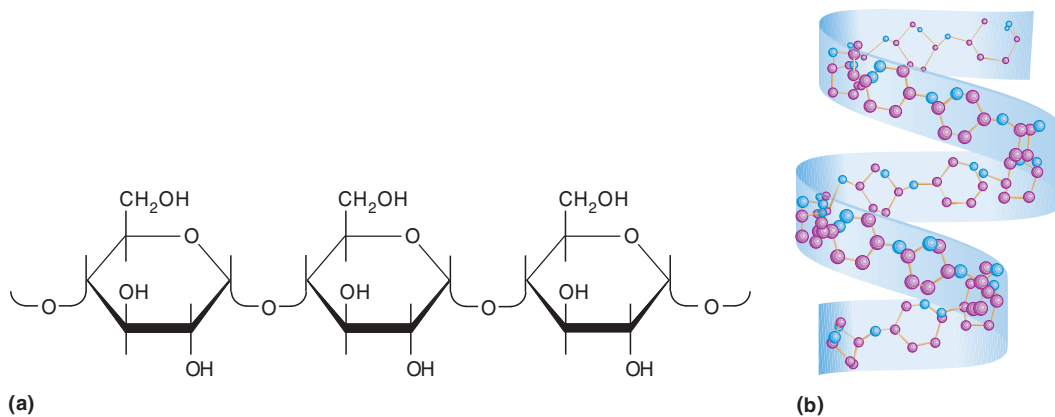
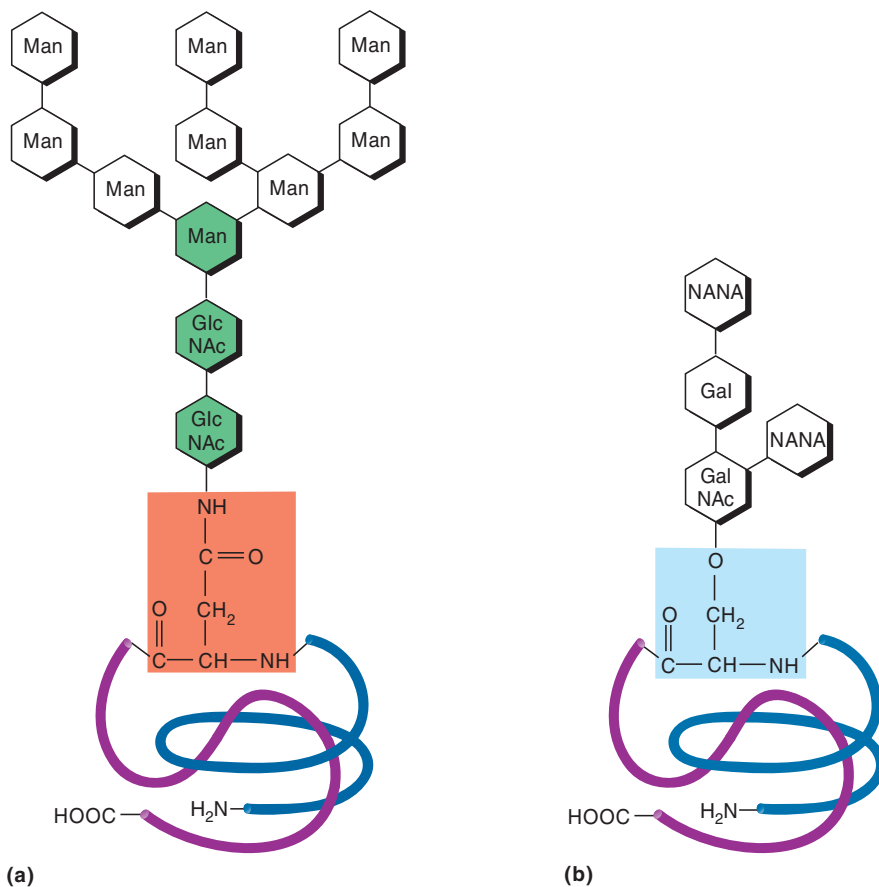


FIGURA 7.31
Sacarosa

Los residuos de glucosa y fructosa están unidos por un enlace $\alpha, \beta(1,2)$ glucosídico.

FIGURA 7.32**Oligosacáridos unidos a polipéptidos**

Dos clases de oligosacáridos se unen con proteínas: (a) las ligadas por *N* y (b) las ligadas por *O*. Los oligosacáridos ricos en manosa son un ejemplo de los ligados por *N*, que se unen con polipéptidos a través de un residuo de asparagina. Los oligosacáridos ligados por *N* complejos e híbridos (no se muestran) contienen otros residuos de azúcar [p. ej., ácido siálico (SA) y/o galactosa (Gal)] además de manosa (Man) y *N*-acetilglucosamina (GlcNAc). Los oligosacáridos unidos por *O* contienen ácido *N*-acetilneuramínico (NANA), además de manosa, galactosa y residuos *N*-acetilglucosamina.

**FIGURA 7.33****Amilosa**

(a) Los residuos de D-glucosa de la amilosa están unidos a través de enlaces $\alpha(1,4)$ glucosídicos. (b) El polímero amilosa forma una hélice levógira.

ALMIDÓN El almidón, la reserva energética de las células, es una fuente significativa de carbohidratos en la alimentación humana. La mayor parte del valor nutritivo de los principales alimentos mundiales (p. ej., las patatas, el arroz, el maíz y el trigo) proviene del almidón. En el almidón se encuentran juntos dos polisacáridos: la amilosa y la amilopectina.

La **amilosa** está formada por cadenas largas sin ramificar de residuos de D-glucosa que están unidos por enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$ (fig. 7.33). Varios polisacáridos, incluyendo los dos tipos de almidón, poseen un *extremo reductor* en el que el anillo

puede abrirse para formar un grupo aldehído libre con propiedades reductoras. Los carbonos anoméricos internos de dichas moléculas participan en enlaces acetal y no son libres de actuar como agentes reductores.

El peso molecular de las moléculas de amilosa, en general con varios miles de residuos de glucosa, oscila entre 150 000 y 600 000 Da. Debido a que las moléculas lineales de amilosa forman largas hélices apretadas, su forma compacta es ideal para su función de almacenamiento. La prueba del yoduro para el almidón actúa porque el yodo molecular se inserta en estas hélices. (El color azul intenso de una prueba positiva procede de las interacciones electrónicas que ocurren entre las moléculas de yodo y los residuos de glucosa, que provienen de la amilosa, en orden helicoidal.)

La otra forma de almidón, la **amilopectina**, es un polímero ramificado que contiene enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$ y $\alpha(1,6)$. Los puntos de ramificación $\alpha(1,6)$ pueden producirse cada 20-25 residuos de glucosa e impiden la formación de una hélice (fig. 7.34a). El número de unidades de glucosa en la amilopectina puede variar desde unos pocos miles hasta un millón.

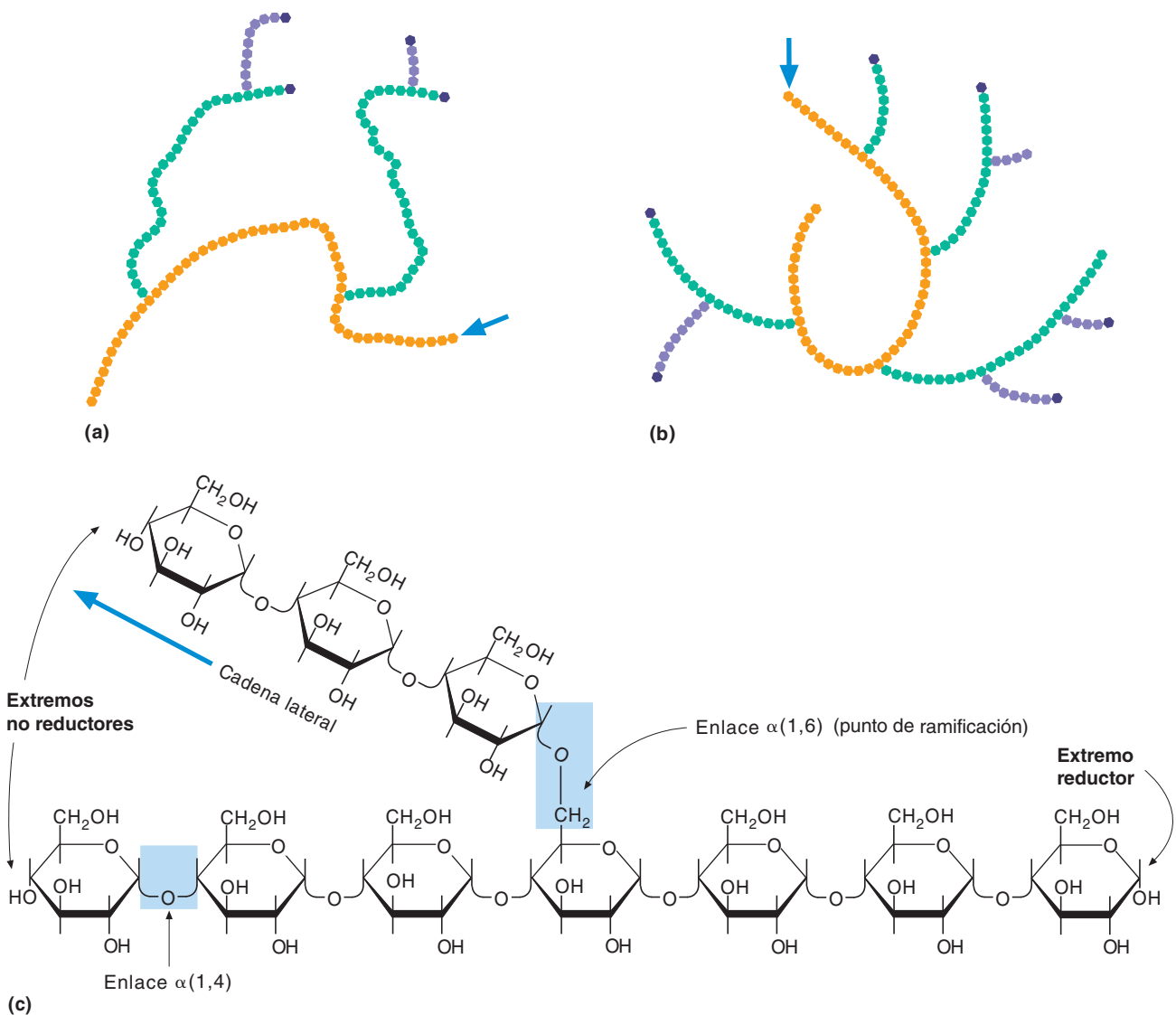


FIGURA 7.34

(a) Amilopectina y (b) glucógeno

Cada hexágono representa una molécula de glucosa. Obsérvese que cada molécula sólo tiene un extremo reductor (flecha) y numerosos extremos no reductores. (c) Detalle de (a) o de (b).

La digestión del almidón comienza en la boca, donde la enzima salival amilasa α inicia la hidrólisis de los enlaces glucosídicos. La digestión continúa en el intestino delgado, donde la amilasa α pancreática hidroliza al azar todos los enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$, excepto aquellos cercanos a los puntos de ramificación. Los productos de la amilasa α son la maltosa, el trisacárido maltotriosa y las dextrinas límite α [oligosacáridos que suelen contener ocho unidades de glucosa con uno o más puntos de ramificación $\alpha(1,6)$]. Varias enzimas que segregan las células que recubren el intestino delgado convierten estos productos intermedios en glucosa. Las moléculas de glucosa se absorben a continuación en las células intestinales. Tras pasar al torrente sanguíneo, son transportadas al hígado y después al resto del cuerpo.

GLUCÓGENO El **glucógeno** es el carbohidrato de almacenamiento de energía de los vertebrados. Se encuentra con mayor abundancia en las células hepáticas y en las musculares. (El glucógeno puede constituir hasta del 8 a 10% del peso húmedo de las células hepáticas y del 2 al 3% del de las células musculares.) El glucógeno (fig. 7.34b) tiene una estructura semejante a la de la amilopectina, excepto que tiene más puntos de ramificación, posiblemente cada cuatro residuos de glucosa en el centro de la molécula. En las regiones más externas de las moléculas de glucógeno, los puntos de ramificación no están tan cercanos (alrededor de cada ocho a 12 residuos). Como la molécula es más compacta que otros polisacáridos ocupa poco espacio, una característica importante en los cuerpos animales que se mueven. Como la hidrólisis de los monómeros de glucosa ocurre desde muchos extremos no reductores de la molécula de glucógeno, la movilización de energía puede ser muy rápida.

PREGUNTA 7.6

Se ha calculado que para incorporar una molécula de glucosa al glucógeno deben gastarse dos enlaces fosfato de alta energía. ¿Por qué se almacena la glucosa en el músculo y en el hígado en forma de glucógeno, y no como moléculas individuales de glucosa? En otras palabras, ¿por qué es ventajoso para la célula gastar energía metabólica para polimerizar las moléculas de glucosa? (*Pista:* además de las razones dadas en la sección 7.3, véase el cap. 3 para consultar otro problema que soluciona la polimerización de la glucosa.)

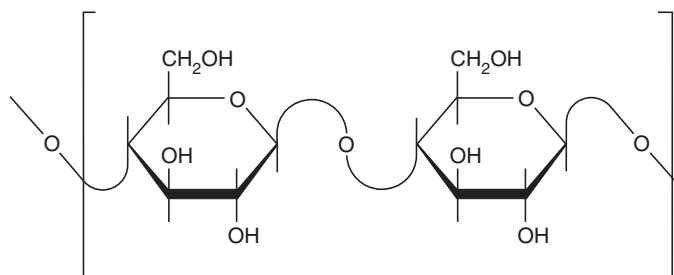
CELULOSA La **celulosa** es un polímero formado por residuos de D-glucopiranososa unidos por enlaces $\beta(1,4)$ glucosídicos (fig. 7.35). Es el polisacárido estructural más importante de las plantas. Debido a que la celulosa representa casi un tercio de la biomasa de las plantas, es la sustancia orgánica más abundante de la tierra. Cada año se producen aproximadamente 100 trillones de kg de celulosa.

Las moléculas de celulosa sin ramificar, que pueden contener hasta 12 000 unidades de glucosa cada una, se mantienen juntas por enlaces de hidrógeno para formar flejes en forma de láminas denominadas *microfibrillas* (fig. 7.36). Con una fuerza tensil comparable a la del alambre de acero, las microfibrillas de celulosa son componentes de las paredes celulares primarias y secundarias de las plantas, en las que constituyen un marco estructural que protege y sostiene a la célula.

Sólo los microorganismos que poseen la enzima celulasa tienen la capacidad de digerir la celulosa. Determinadas especies animales (p. ej., las termitas y las vacas)

FIGURA 7.35

La unidad de disacárido repetida en la celulosa.



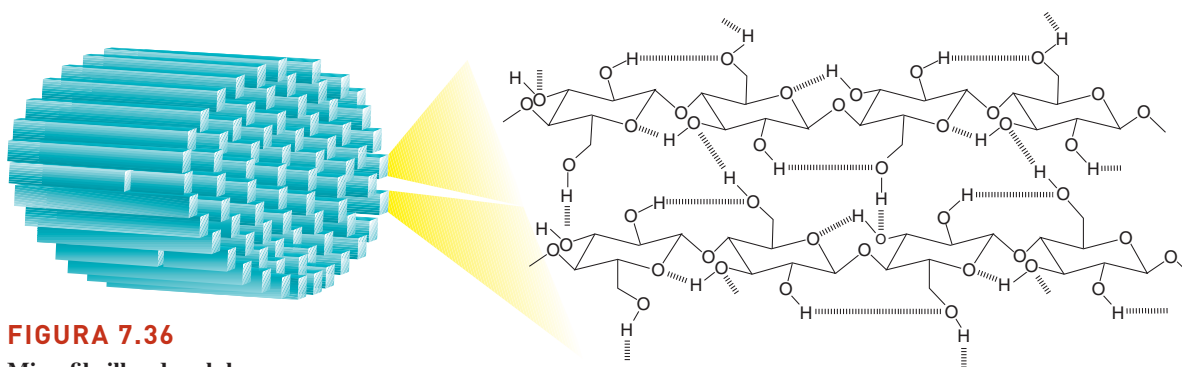


FIGURA 7.36

Microfibrillas de celulosa

Los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre moléculas de celulosa adyacentes son, en gran medida, causales de la gran fortaleza de la celulosa.

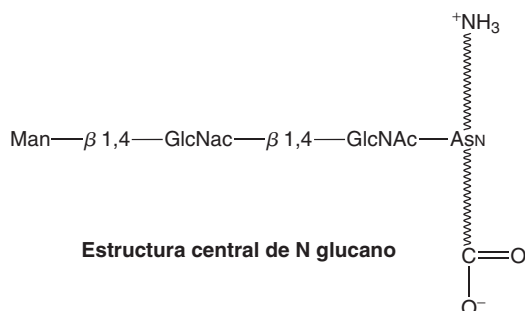
utilizan dichos microorganismos en sus tubos digestivos para digerir la celulosa, cuya degradación produce glucosa tanto para el microorganismo como para el hospedador. Aunque muchos animales no pueden digerir las plantas que contienen celulosa, estas sustancias desempeñan una función vital en la nutrición. La celulosa es uno de numerosos productos vegetales que constituyen la fibra dietética, la cual en la actualidad se considera importante para mantener una buena salud.

Debido a sus propiedades estructurales, la celulosa posee una importancia económica enorme. Los productos textiles (p. ej., el algodón, el lino y la ramina), la madera y el papel deben muchas de sus características singulares a su contenido de celulosa.

Heteroglucanos

Los heteroglucanos son polímeros de carbohidratos de alto peso molecular que contienen más de una clase de monosacárido. Las principales clases de heteroglucanos hallados en los mamíferos son heteropolisacáridos con enlaces N y con enlaces O (glucanos N y glucanos O) unidos a proteínas, los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular y los componentes de glucano de los glucolípidos y de las anclas de GPI (glucosilfosfatidilinositol). A continuación se exponen la estructura y las propiedades de los glucanos N, de los glucanos O y de los glucosaminoglucanos. La revisión sobre los glucolípidos y las anclas de GPI, un medio de fijación de proteínas periféricas a la membrana, se difiere al capítulo 11.

GLUCANOS N Y GLUCANOS O Muchas proteínas tienen oligosacáridos con enlaces N y con enlaces O, los cuales pueden constituir una proporción significativa del peso molecular de la molécula. Los oligosacáridos con enlaces N (**glucanos N**) están unidos por un enlace β glucosídico entre el carbono anomérico central de la *N*-acetilglucosamina y un nitrógeno amida de la cadena lateral de un residuo de asparagina. Además de la *N*-acetilglucosamina, los azúcares más comunes entre los glucanos N son la manosa, la galactosa, el ácido *N*-acetilneuramínico, la glucosa. Observe que todos los glucanos N tienen la misma estructura central:



Los oligosacáridos con enlaces O (**glucanos O**) tienen un disacárido central de galactosil- β -(1,3)-*N*-acetilgalactosamina unido a una proteína a través de un enlace

α glucosídico con el oxígeno hidroxilo de residuos de serina o de treonina. En los colágenos, el disacárido central con enlace β puede ser Gal-Gal o Glc-Gal y está unido al oxígeno hidroxilo de la cadena lateral de la 5-hidroxilisina. Otros azúcares presentes en los glucanos O son el ácido *N*-acetilneuramínico, la xilosa, el ácido siálico y la fucosa.

GLUCOSAMINOGLUCANOS Los **glucosaminoglucanos** (GAG) son polímeros lineales con unidades repetitivas de disacáridos (fig. 7.37). Muchos de los residuos de azúcares son aminoderivados. Existen cinco clases de GAG: ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, heparina y sulfato de heparano, y sulfato de queratano. Las unidades repetitivas contienen un ácido hexurónico (un ácido urónico que contiene seis átomos de carbono), excepto el sulfato de queratán, que contiene galactosa. En general, también se encuentra presente un sulfato de *N*-acetilhexosamina, excepto en el ácido hialurónico, que contiene *N*-acetilglucosamina. Muchas unidades disacárido contienen grupos funcionales carboxilo y sulfato. Los GAG se clasifican según sus residuos de azúcares, los enlaces entre estos residuos y la presencia y la localización de los grupos sulfato.

A pH fisiológico los GAG tienen muchas cargas negativas. La repulsión de carga separa a los GAG entre ellos. Además, las cadenas polipeptídicas relativamente inflexibles son muy hidrófilas. Los GAG ocupan un enorme volumen con relación a su masa porque atraen grandes cantidades de agua. Por ejemplo, el ácido hialurónico hidratado ocupa un volumen 1 000 veces mayor que en su estado seco.

CONCEPTO CLAVE



Los polisacáridos, formados por un gran número de unidades de monosacárido, se utilizan para almacenar energía y como materiales estructurales.

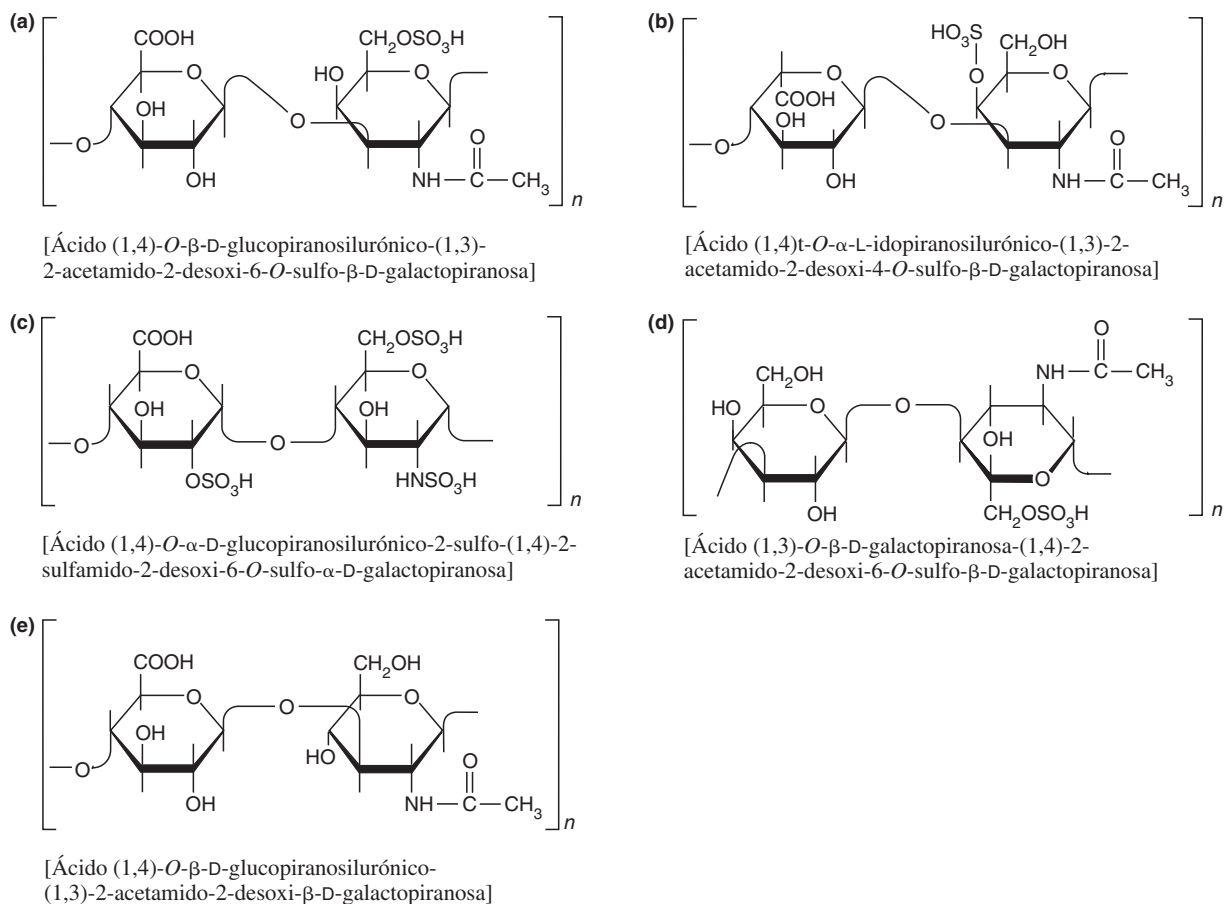


FIGURA 7.37

Estructuras de glucosaminoglucano

Los GAG son heteropoliosacáridos no ramificados largos que contienen una unidad repetitiva: (a) sulfato de condroitina, (b) sulfato de dermatano, (c) heparina, (d) sulfato de heparano y (e) ácido hialurónico.

7.4 GLUCOCONJUGADOS

Los compuestos que se producen por enlaces covalentes entre moléculas de carbohidratos y moléculas proteínicas y lipídicas se denominan de forma genérica **glucoconjugados**. Estas sustancias tienen efectos significativos sobre la función de las células individuales, así como sobre las interacciones célula-célula de los organismos multicelulares. Existen dos clases de conjugados carbohidrato-proteína: los proteoglicanos y las glicoproteínas. Aunque ambos tipos moleculares contienen carbohidratos y proteínas, sus estructuras y funciones parecen, en general, ser bastante diferentes. Los *glucolípidos* (cap. 11), que son moléculas lipídicas que contienen oligosacáridos, se encuentran de forma predominante en la superficie externa de las membranas plasmáticas.

Proteoglicanos

Los **proteoglicanos** se distinguen de las glicoproteínas más comunes por su contenido muy elevado de carbohidratos, que pueden constituir hasta 95% del peso seco en dichas moléculas. Éstas se encuentran en superficies celulares o se secretan dentro de la matriz extracelular. Todos los proteoglicanos contienen cadenas de GAG. Estas cadenas están unidas a moléculas proteínicas (conocidas como *proteínas centrales*) por enlaces N u O glucosídicos. La diversidad de los proteoglicanos es consecuencia del número de diferentes proteínas centrales y de la gran variedad de clases y de longitudes de las cadenas de carbohidratos. Entre los ejemplos se incluyen los sindecanos, los glicicanos y el agregcano. Los sindecanos son una clase de proteoglicanos con sulfato de heparán y sulfato de condroitina en los cuales la proteína central es una proteína transmembrana. Los glicicanos son proteoglicanos que contienen sulfato de heparán y que están unidos a la membrana celular por anclas de GPI. El agregcano, un proteoglicano que abunda en los cartílagos, consta de una proteína central a la que se unen más de 100 cadenas de sulfato de condroitina y unas 40 cadenas de sulfato de queratán. A su vez, al ácido hialurónico se unen hasta 100 monómeros de agregcano para formar un agregado de proteoglicano (fig. 7.38).

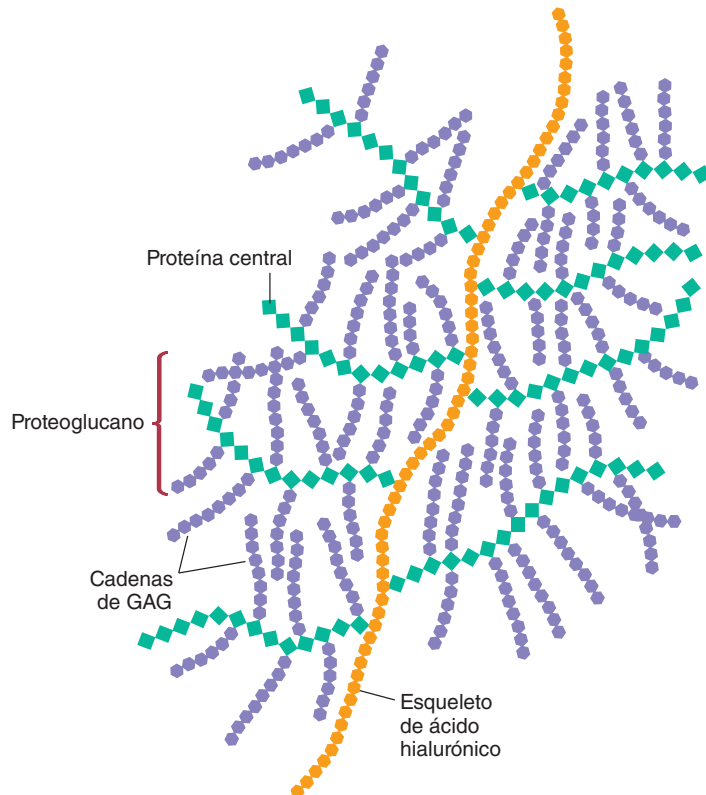


FIGURA 7.38

Agregado de proteoglicano

Los agregados de proteoglicano se encuentran de forma característica en la matriz extracelular del tejido conjuntivo. La unión no covalente de cada monómero de agregcano al ácido hialurónico a través de la proteína central se realiza por medio de dos proteínas ligadoras (que no se muestran). Los proteoglicanos interactúan con numerosas proteínas fibrosas de la matriz extracelular, como el colágeno, la elastina y la fibronectina (una glicoproteína implicada en la adhesión celular).

Además de sus funciones, en la organización de las matrices extracelulares, participan en todos los procesos celulares que implican acciones en las superficies celulares. Por ejemplo, los sindecanos unidos a la membrana y los glicoproteínas que se unen a moléculas de señal específicas (como los factores de crecimiento) son componentes de varias vías de transducción de señales que regulan el ciclo celular. Debido a su gran cantidad de cadenas de GAG poliónicas, los agregados capturan grandes volúmenes de agua. En consecuencia, estas moléculas ocupan miles de veces más espacio que una molécula densamente empaquetada con la misma masa. La fortaleza, la flexibilidad y la elasticidad del cartílago son posibles gracias a la combinación de una rigidez compresiva debida a la repulsión entre los GAG con carga negativa y la resistencia a la tensión de las fibras de colágeno.

Se han identificado varias enfermedades genéticas, conocidas como *mucopolisacaridosis*, asociadas con el metabolismo de los proteoglicanos. Debido a que estos últimos se sintetizan y se degradan de forma constante, su acumulación excesiva (producida por la ausencia o por la deficiencia de enzimas lisosómicas) tiene consecuencias graves. En el *síndrome de Hurler*, por ejemplo, la deficiencia de una enzima específica produce la acumulación de sulfato de dermatán. Entre los síntomas se encuentran retraso mental, deformaciones del esqueleto y la muerte a una edad temprana. Como la enfermedad de Tay-Sachs, el síndrome de Hurler es un trastorno autosómico recesivo (p. ej., se hereda de cada progenitor una copia del gen defectuoso).

Síndrome de Hurler



Glucoproteínas

Las glucoproteínas se definen habitualmente como proteínas unidas de forma covalente a carbohidratos por enlaces N u O. La composición de carbohidratos de las glucoproteínas varía del 1% a más del 85% del peso total. Los carbohidratos que se encuentran son monosacáridos y disacáridos como los unidos a la proteína estructural colágeno y oligosacáridos ramificados sobre las glucoproteínas plasmáticas. Aunque a veces se considera que las glucoproteínas incluyen a los proteoglicanos, por razones estructurales se consideran de forma separada. En las glucoproteínas hay una ausencia relativa de ácidos urónicos, de grupos sulfato y de unidades disacárido repetidas que son característicos de los proteoglicanos.

Como se mencionó, los grupos carbohidrato de las glucoproteínas están unidos al polipéptido por un enlace glucosídico N entre la *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) y el aminoácido asparagina (Asn), o a través de un enlace glucosídico O entre la *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) y el grupo hidroxilo de un aminoácido, serina (Ser) o treonina (Thr). La primera clase de glucoproteínas se denomina *ligadas a la asparagina* y la última es la de *tipo mucina*. Los oligosacáridos unidos a la asparagina se construyen en una molécula lipídica unida a la membrana y se unen de modo covalente con residuos asparagina durante la síntesis de proteínas (cap. 19). Varias reacciones adicionales en la luz del retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi forman las estructuras finales de los oligosacáridos con enlaces N. Son ejemplos de proteínas con oligosacáridos unidos a asparagina la proteína transportadora de hierro transferrina y la ovalbúmina, una proteína de almacenamiento nutricional de los huevos de las gallinas. Las unidades de carbohidrato (glucano O) tipo mucina varían de forma considerable en cuanto a tamaño y a estructura, desde disacáridos como la Gal-1,3-GalNAc, hallada en la glucoproteína anticongelante de algunos peces antárticos, hasta los complejos oligosacáridos de grupo sanguíneo como los del sistema ABO.

FUNCIONES DE LAS GLUCOPROTEÍNAS Las glucoproteínas son un grupo diverso de moléculas que son constituyentes ubicuos de la mayoría de los seres vivos (cuadro 7.1). Se encuentran en las células, en formas solubles y unidas a la membrana, y en los líquidos extracelulares. Los animales vertebrados, en especial, poseen abundantes glucoproteínas. Entre estas sustancias se encuentran las proteínas transportadoras de metales transferrina y ceruloplasmina, los factores de la coagulación de la sangre y muchos de los componentes del complemento (proteínas que participan en la destrucción celular durante las reacciones inmunitarias). Varias hormonas son glucoproteínas. Considérese, por ejemplo, la hormona estimulante del folículo (FSH), producida por la glándula hipófisis anterior. La FSH estimula el desarrollo de los óvulos y de

CUADRO 7.1 Glucoproteínas

Tipo	Ejemplo	Fuente	Peso molecular (Da)
Enzima	Ribonucleasa B	Bovino	14 700
Inmunoglobulina	Inmunoglobulina A	Ser humano	160 000
	Inmunoglobulina M	Ser humano	950 000
Hormona	Gonadotropina coriónica	Placenta humana	38 000
	Hormona estimulante del folículo	Ser humano	34 000
Proteína de membrana	Glucoforina	Eritrocitos humanos	31 000
Lectina	Lectina de papa	Papa	50 000
(proteínas de unión a carbohidratos)	Aglutinina de soja	Soja	120 000
	Lectina de ricino	Ricino	120 000

los espermatozoides. Además, muchas enzimas son glucoproteínas. Un ejemplo muy estudiado es la ribonucleasa (RNasa), la enzima que degrada el ácido ribonucleico. Otras glucoproteínas son proteínas integrales de la membrana (cap. 11). De éstas, son ejemplos muy interesantes la $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ (una bomba iónica que se encuentra en la membrana plasmática de las células animales) y los antígenos principales de histocompatibilidad (marcadores celulares de superficie que se utilizan para determinar la compatibilidad entre los donantes y los receptores de órganos).

Investigaciones recientes se han concentrado en estudiar el modo en que los carbohidratos estabilizan las proteínas e intervienen en procesos de reconocimiento en organismos multicelulares. La presencia de carbohidratos en moléculas proteínicas las protege de la desnaturalización. Por ejemplo, la RNasa A bovina es más susceptible a la desnaturalización por calor que su contraparte glucosilada la RNasa B. Otros estudios han demostrado que las glucoproteínas con azúcares abundantes son relativamente resistentes a la proteólisis (digestión de los polipéptidos por reacciones hidrolíticas catalizadas por enzimas). Como los carbohidratos se encuentran en la superficie de las moléculas, pueden proteger a las cadenas polipeptídicas de las enzimas proteolíticas.

En las glucoproteínas, los carbohidratos parecen afectar la función biológica. En algunas glucoproteínas esta contribución se entiende mejor que en otras. Por ejemplo, un contenido elevado de residuos de ácido siálico es la causa de la viscosidad elevada de las mucinas salivales (las proteínas lubricantes de la saliva). Los residuos de disacáridos de las glucoproteínas anticongelantes de los peces antárticos forman enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. Este proceso retarda el desarrollo de los cristales de hielo.

Ahora se sabe que las glucoproteínas, como los componentes del glucocáliz, son importantes en fenómenos complejos de reconocimiento. Un ejemplo notable es el receptor de insulina, cuya unión a la insulina facilita el transporte de moléculas de glucosa al interior de células de numerosos tipos. Lo realiza en parte reclutando transportadores de glucosa en la membrana plasmática. Una variedad de glucoproteínas de la superficie de las células participa además en la adhesión celular, un proceso crítico en las interacciones célula-célula de crecimiento y diferenciación (fig. 7.39). De estas sustancias, las mejor caracterizadas se denominan moléculas de adhesión celular (CAM, *cell adhesion molecules*). Entre los ejemplos se incluyen las *selectinas* (interacciones célula-célula transitorias), las *integrinas* (implicadas en la fijación celular a los componentes de la matriz extracelular) y las *cadherinas* (responsables de la unión dependiente de Ca^{2+} de células dentro de un tejido). Las funciones de los glucoconjugados en los procesos vitales se revisan con más detalle en la siguiente sección.

7.5 CÓDIGO DE LOS AZÚCARES

Los seres vivos requieren capacidades de codificación extraordinariamente grandes porque cada suceso de transferencia de información, sea la conversión de un sustrato en un producto dentro del sitio activo de una enzima, la transducción de una señal hormonal o la interiorización de una célula bacteriana por un macrófago, es iniciado por la unión específica de una molécula única a otra que ha sido seleccionada entre

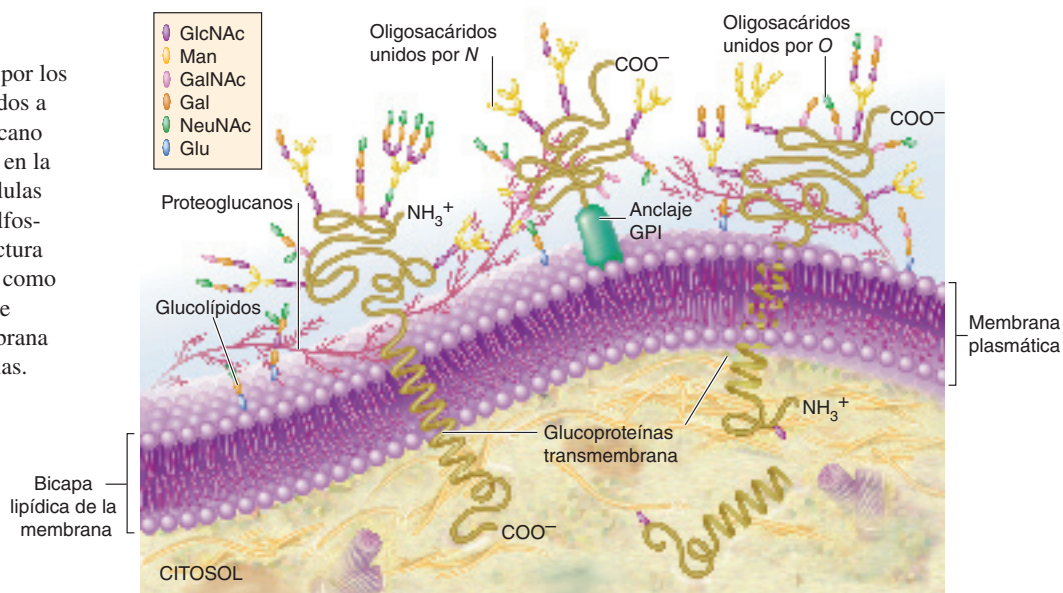
CONCEPTOS CLAVE



- Los glucoconjugados son biomoléculas en las que los carbohidratos están unidos de forma covalente a proteínas o a lípidos.
- Los proteoglicanos están formados por cantidades relativamente grandes de carbohidratos (unidades GAG) unidos de forma covalente a pequeños componentes polipeptídicos.
- Las glucoproteínas son proteínas ligadas de forma covalente a carbohidratos a través de enlaces N u O.

FIGURA 7.39**Glucocáliz**

El glucocáliz está formado por los grupos de carbohidrato unidos a la glucoproteína, proteoglicano y glucolípidos componentes en la superficie externa de las células eucariotas. El GPI (glucosilfosfatidilinositol) es una estructura especializada que funciona como ancla y fija diversos tipos de oligosacáridos con la membrana plasmática de algunas células.



millones de moléculas cercanas. En otras palabras, el funcionamiento de sistemas tan complejos como los seres vivos requiere de un repertorio correspondientemente grande de códigos moleculares. Para tener éxito como mecanismo de codificación, una clase de moléculas debe tener una gran capacidad de variaciones morfológicas, debido al colosal número de mensajes distintos que deben descifrarse de manera rápida y sin ambigüedades.

Desde hace más de 50 años los esfuerzos de las investigaciones para entender el flujo de información en los biosistemas se centraron principalmente en los ácidos nucleicos DNA y RNA. Como resultado de este trabajo monumental, los científicos estaban convencidos que hallarían que unos 100 000 genes codificaban las proteínas en el ser humano. En cambio, el análisis de los datos generados por el Proyecto del Genoma Humano reveló un número mucho menor: las estimaciones varían (dependiendo de la metodología y de los programas informáticos utilizados) entre 20 000 y 25 000 genes codificadores de proteínas.

Cualesquiera que sean las razones de esta cantidad sorprendentemente baja, se sabe que los seres vivos tienen dos estrategias para expandir la capacidad de codificación de sus genes: el corte y empalme alternativo y la modificación covalente. El *corte y empalme alternativo* (descrito en el cap. 18) es un mecanismo por el cual las eucariotas producen varios polipéptidos a partir del mismo gen cortando transcritos de mRNA y luego empalmando varias combinaciones de fragmentos de RNA. Cada tipo de producto de mRNA empalmado se traduce en un polipéptido único. Las *modificaciones postraduccionales* (descritas en el cap. 19) son cambios catalizados por enzimas en la estructura de una proteína que ocurren después de su síntesis.

De todos los tipos de modificaciones postraduccionales (p. ej., la fosforilación, la acetilación y la escisión proteolítica), la glucosilación es el más importante en términos de capacidad codificadora, como lo ilustra el siguiente ejemplo. Se debe recordar que sólo 20 aminoácidos explican la enorme diversidad de proteínas observada en los seres vivos. El número total de hexapéptidos que pueden sintetizarse a partir de estos aminoácidos es impresionante: $6.4 \times 10^7 = 20^6$. Los carbohidratos tienen propiedades estructurales (p. ej., variaciones de enlaces glucosídicos, ramificaciones e isómeros anoméricos) que les dan una capacidad codificadora significativa. A diferencia de los enlaces peptídicos, que se forman sólo entre los grupos amino y carboxilo de los aminoácidos para crear una molécula peptídica lineal, los enlaces glucosídicos entre monosacáridos pueden ser mucho más variables. En consecuencia, el número potencial de permutaciones en los oligosacáridos es sustancialmente mayor que el pronosticado para los péptidos. Por ejemplo, el número total de hexasacáridos lineales

les y ramificados posibles que pueden formarse a partir de 20 monosacáridos simples o modificados es 1.44×10^{15} . Además de sus inmensas posibilidades combinatorias, los oligosacáridos (unidos a proteínas o a lípidos) tienen una propiedad más: su inflexibilidad relativa (en comparación con los péptidos), lo cual les permite unirse de manera más precisa con ligandos.

Lectinas: traductoras del código de los azúcares

Una vez que la información se ha codificado, debe traducirse. La interpretación del código de los azúcares la realizan las **lectinas**. Éstas son proteínas de unión a carbohidratos (CBP, *carbohydrate-binding proteins*) que no son anticuerpos ni tienen actividad enzimática. Originalmente descubiertas en plantas, ahora se sabe que existen en todos los organismos. Las lectinas, que suelen estar formadas por dos o cuatro subunidades, poseen dominios de reconocimiento que se unen a grupos carbohidrato específicos a través de enlaces de hidrógeno, de fuerzas de van der Waals y de interacciones hidrófobas. Entre los procesos biológicos que implican unión a lectina se incluye una gama de interacciones célula-célula (fig. 7.40). Son ejemplos notables las infecciones por microorganismos, los mecanismos de muchas toxinas y procesos fisiológicos como la adhesión por rodamiento de los leucocitos.

Muchas infecciones bacterianas se inician cuando los microorganismos se fijan con firmeza a las células del hospedador. A menudo la fijación es mediada por el enlace de lectinas bacterianas a oligosacáridos ubicados en la superficie celular. *Helicobacter pylori*, agente causal de gastritis y de úlceras estomacales, posee varias



Gastritis y úlceras estomacales

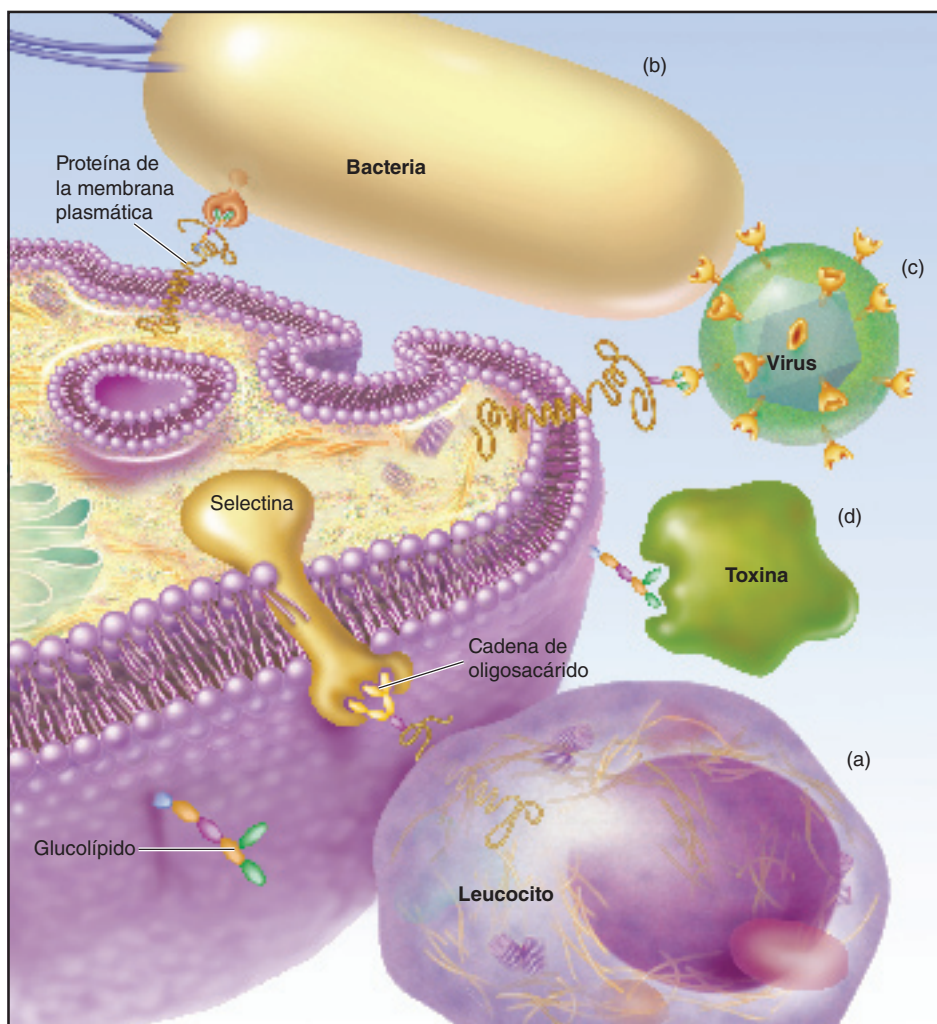


FIGURA 7.40

Función de los oligosacáridos en el reconocimiento biológico

La unión específica de lectinas (proteínas que se unen a carbohidratos) a los grupos oligosacárido (óvalos coloreados) de las moléculas de glucoconjugados es una característica esencial de muchos fenómenos biológicos. (a) Interacciones célula-célula (p. ej., la adhesión por rodamiento de los leucocitos), (b y c) infecciones celulares por patógenos y (d) unión de toxinas (p. ej., la toxina del cólera) a las células.

lectinas que le permiten establecer una infección crónica en la capa mucosa que recubre al estómago. Una de estas lectinas se une con gran afinidad a una porción del determinante de grupo sanguíneo tipo O, un oligosacárido. Tal circunstancia explica la observación de que las personas con sangre tipo O tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar úlceras que los sujetos con otros tipos sanguíneos. Sin embargo, los individuos con sangre tipo A o B no son inmunes a la infección, dado que la bacteria también puede usar otras lectinas para adherirse.

Los efectos dañinos de muchas toxinas bacterianas ocurren sólo después de la endocitosis en las células del hospedador, un proceso que inicia con la asociación ligando-lectina. La unión de la subunidad B de la toxina del cólera a un glucolípido localizado en la superficie de las células intestinales causa la captación de la subunidad A, tóxica. Una vez interiorizada, la subunidad A interrumpe el mecanismo que regula el transporte de cloruros, un proceso que causa diarrea potencialmente letal.

La adhesión por rodamiento leucocitario es un ejemplo bien conocido de una interacción célula-célula mediada por la unión a lectina. Cuando un tejido animal es dañado por un microorganismo infeccioso o por un traumatismo físico, emite moléculas de señal que desencadenan un proceso inflamatorio. En respuesta a algunas de estas moléculas, las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos cercanos producen e insertan en su membrana plasmática una proteína llamada selectina. Las selectinas, una familia de lectinas que actúan como moléculas de adhesión celular, son exhibidas en la superficie de las células endoteliales. Se unen de manera transitoria al ligando *selectina* (un oligosacárido) que se encuentra sobre leucocitos como los neutrófilos. Estos sucesos de unión relativamente débil pueden servir para frenar el rápido movimiento de los neutrófilos que fluyen en la sangre, lo que da la apariencia de que ruedan en la superficie de la luz del vaso sanguíneo. Una vez que inicia el rodamiento y que los leucocitos se acercan al sitio de inflamación, éstos encuentran otras moléculas de señal que los hacen expresar en sus superficies otra lectina llamada *integrina*. La unión de la integrina con su ligando oligosacárido en la superficie endotelial del vaso sanguíneo hace que los neutrófilos dejen de rodar, tras lo cual experimentan cambios que les permiten abrirse paso entre las células del endotelio y migrar al sitio infectado, donde consumen y degradan las bacterias y los desechos celulares.

Glucidoma

El término **glucidoma**, derivado de *glúcido* (dulce) y *oma* (como en genoma), se creó para describir el conjunto total de azúcares y glucanos que una célula u organismo produce. Los glucidomas están en flujo constante, porque al reaccionar a las señales ambientales las células realizan ajustes biológicos finos modificando las estructuras de los glucanos fijas a proteínas y a lípidos. Esta capacidad se debe en gran medida a que no hay un molde para la biosíntesis de glucanos. En comparación con las biosíntesis de ácidos nucleicos y de proteínas, que son procesos mediados por moldes (p. ej., se producen múltiples copias idénticas utilizando una secuencia de bases nucleotídicas), los glucanos se construyen de forma escalonada, en una línea de montaje dentro del retículo endoplasmático y del complejo de Golgi. Debido a factores como variaciones en las concentraciones de precursores nucleotídicos de azúcares y la localización de enzimas procesadoras de glucano, los componentes glucano de cada tipo de glucoproteína pueden producirse en varias formas ligeramente distintas que reciben el nombre de **glucoformas**. Se ha sugerido que este fenómeno, llamado **microheterogeneidad**, podría ser un medio por el cual las células están en posibilidad de generar ligandos para la transducción de señales específicos de células o de tejidos, o bien un mecanismo por el que las células eluden patógenos cuya unión a determinados glucanos inicia un proceso infeccioso, o ambas cosas.

CONCEPTOS CLAVE



- La modificación covalente de biomoléculas como las proteínas y los lípidos proporciona a los organismos vivos una enorme capacidad codificadora.
- La totalidad de los azúcares y de los glucanos producidos por una célula u organismo constituye su glucidoma.
- A menudo, las glucoproteínas se producen en versiones ligeramente distintas llamadas glucoformas.

PREGUNTA 7.7

El código de los azúcares, que es un mecanismo diverso y sutil de codificación de información en el que no intervienen moldes, se ha descrito como un sistema “análogo”, mientras que el procesamiento de la información genética (la síntesis proteínica dirigida por DNA y por RNA) se considera que es “digital”. Explicar.

MÉTODOS bioquímicos

Glucómica

¿Cómo se investigan las estructuras de los carbohidratos? La estructura de los carbohidratos se ha investigado por más de un siglo. Aún así, para mediados del siglo XX y a pesar de prodigiosos esfuerzos, las investigaciones de los glucanos se situaban más atrás de las dedicadas a los ácidos nucleicos y proteínas. ¿Por qué? Primero, los biólogos creían que los carbohidratos actúan sólo como materiales estructurales y fuentes energéticas. Segundo, la tecnología necesaria para analizar sus complejidades estructurales aún no se había desarrollado. Sin embargo, durante los últimos 25 años se ha dado cada vez más reconocimiento a la función de los carbohidratos como mediadores de información en los procesos biológicos. Junto con el desarrollo de poderosas técnicas químicas y físicas, este conocimiento dio lugar a un progreso significativo en la determinación de la estructura de los carbohidratos.

La **glucómica** es la investigación de las propiedades estructurales y funcionales de todos los glucanos de un tipo celular u organismo. Su caracterización estructural comienza con la liberación de oligosacáridos de las glucoproteínas o glucolípidos purificados. Los oligosacáridos unidos con las proteínas pueden liberarse mediante enzimas llamadas glucosidasas o por métodos químicos como la hidrazinólisis y la eliminación β . En la hidrazinólisis se usa hidrazina (NH_2NH_2) para dividir los enlaces glucosil-amina entre un residuo de azúcar y un residuo de asparagina. La eliminación β es la división no hidrolítica catalizada por una base de un *O*-glucano unido por enlace covalente con el grupo hidroxilo de un residuo de serina o treonina de una proteína. Los glucolípidos se tratan con enzimas llamadas lipasas que catalizan la eliminación de un componente lipídico. Una vez que los oligosacáridos se liberan de un glucoconjugado, se separan por intercambio iónico, cromatografía en gel o de afinidad o varios métodos electroforéticos, o combinación de estos métodos. A continuación se determina la composición del monosacárido de un oligosacárido purificado mediante hidrólisis ácida, seguida de la formación de derivados monosacáridos volátiles. A su vez, éstos se analizan por técnicas de separación a alta temperatura conocidas como cromatografía de gas y líquido (GLC, *gas-liquid chromatography*) sola o GLC combinada con espectrometría de masas (GLC-MS). En la GLC se separan los componentes volátiles de una mezcla basándose en sus tendencias relativas para disolverse en una fase estacionaria impregnada de líquido a través de la cual fluye una fase móvil gaseosa.

La determinación de las posiciones originales y los enlaces precisos de los monosacáridos componentes de un oligo-

sacárido comienza con una técnica química llamada metilación exhaustiva. En este método, un agente metilante, como el yoduro de metilo, convierte los tres grupos OH libres del oligosacárido en grupos OCH_3 . Después de que la hidrólisis ácida rompe los enlaces glucosídicos, pero no los enlaces de éter metílico, los productos metilados se analizan por GLC. El análisis revela la posición del grupo OH libre en cada molécula, lo que marca la posición de un enlace glucosídico. El tratamiento de los oligosacáridos con una exoglucosidasa revela la identidad de los residuos de azúcar terminales del extremo no reductor.

Otras técnicas que se usan para analizar la estructura oligosacárida incluyen MALDI MS y resonancia magnética nuclear (NMR, *nuclear magnetic resonance*). La NMR es un tipo de espectroscopia en la que los núcleos atómicos, como ^1H y ^{13}C , que tienen propiedades magnéticas, se alinean con un campo magnético potente. Los bioquímicos capacitados determinan las estructuras tridimensionales de los carbohidratos y otras biomoléculas con pulsos cortos de radiación electromagnética. El análisis de la absorción revela la identidad de los núcleos y sus ambientes químicos.

En los últimos años se desarrollaron *chips de azúcar*, también llamados glucochips (micromatrices) para analizar las propiedades de unión específicas de las proteínas que se unen con los glucanos. Un glucochip es un tipo de micromatriz, una pastilla de vidrio, plástico o silicio en el cual se imprimen cientos o miles de oligosacáridos distintos por métodos robóticos. (En un principio, las micromatrices se desarrollaron para analizar los perfiles de expresión génica.) Cada punto en el glucochip contiene un glucano específico. Estas matrices se usan para caracterizar la especificidad de las proteínas de unión con glucanos (lectinas de la superficie de un tipo celular o un virus particular). Después de agregar la proteína de unión con glucano muestra a cada punto de glucano en la pastilla, se retiran las proteínas no unidas de la muestra mediante un lavado suave. Luego se analiza la micromatriz para determinar cuáles proteínas de unión con glucano persisten. En un protocolo usual, las proteínas de la muestra se unen al principio con un anticuerpo. Después del lavado, se aplica a la pastilla un segundo anticuerpo marcado con una molécula fluorescente que se vincula con el primer anticuerpo. El patrón de unión con carbohidratos se determina mediante un análisis asistido por ordenador. En este proceso de detección, la presencia e intensidad de la fluorescencia, o su ausencia, indican qué glucanos son ligados para la proteína de unión.

RESUMEN: Gracias a tecnologías como GLC, MALDI MS, NMR y glucochips, los investigadores descubren las propiedades estructurales y funcionales de la enorme cantidad de carbohidratos que existen en los organismos vivos.

Resumen del capítulo

1. Los carbohidratos, las moléculas orgánicas más abundantes de la naturaleza, se clasifican en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, según el número de unidades de azúcares sencillos que contengan. Los carbohidratos también son componentes de otras biomoléculas. Los glucoconjugados son moléculas de proteínas y de lípidos con grupos carbohidrato unidos de forma covalente. Entre ellos están los proteoglicanos, las glucoproteínas y los glucolípidos.
2. Los monosacáridos con un grupo funcional aldehído se denominan aldosas y los que tienen un grupo cetona se conocen como cetosas. Los azúcares sencillos pertenecen a la familia D o a la L cuando la configuración del carbono asimétrico más alejado del grupo aldehído o cetona se asemeja al isómero D o al L del gliceraldehído. La familia de las D-aldosas contiene los azúcares de mayor importancia biológica.
3. Los monosacáridos que contienen cinco o seis carbonos existen en formas cíclicas, resultado de las reacciones entre los grupos hidroxilo y grupos aldehído (producto hemiacetal) o cetona (producto hemicetal). Tanto en los anillos de cinco miembros (furanos) como en los de seis carbonos (piranos), el grupo hidroxilo unido con el carbono anomérico se encuentra debajo (α) o arriba (β) del plano del anillo para los azúcares D. La interconversión espontánea entre las formas α y β se llama mutarrotación.
4. Los azúcares sencillos experimentan diversas reacciones químicas. Los derivados de estas moléculas, como los ácidos urónicos, los aminoazúcares, los desoxiazúcares y los azúcares fosforilados, tienen funciones importantes en el metabolismo celular. Las reacciones de glucosilación unen azúcares a proteínas y a lípidos. Las reacciones de glucación son reacciones no enzimáticas en las cuales azúcares reductores reaccionan con nitrógenos nucleófilos.
5. Los hemiacetales y los hemicetales reaccionan con alcoholes para formar acetales y cetales, respectivamente. Cuando las formas hemiacetal o hemicetal cíclicas de un monosacárido reaccionan con un alcohol, el nuevo enlace se denomina enlace glucosídico y el compuesto se llama glucósido. Las moléculas en las que el azúcar se une con una fracción no carbohidrato (aglucona) mediante un enlace glucosídico se llaman glucósidos.
6. Los enlaces glucosídicos se forman entre el carbono anomérico de un monosacárido y uno de los grupos hidroxilo libres de otro monosacárido. Los disacáridos son carbohidratos formados por dos monosacáridos. Los oligosacáridos, carbohidratos que contienen hasta 10 a 15 monosacáridos, suelen encontrarse unidos a proteínas y a lípidos. Los polisacáridos, que están formados por un gran número de monosacáridos, pueden tener una estructura lineal, como la celulosa y la amilosa, o ramificada, como el glucógeno y la amilopectina. En la actualidad se denominan glucanos a los oligosacáridos y a los polisacáridos. Pueden constar de un solo tipo de azúcar (homoglucanos) o de varios tipos (heteroglucanos).
7. Cuando se hidrolizan los tres homopolisacáridos más comunes que se encuentran en la naturaleza (almidón, glucógeno y celulosa) todos producen glucosa D. La celulosa es un material estructural de los vegetales; el almidón y el glucógeno son medios de almacenamiento de glucosa en las células vegetales y en los animales, respectivamente. La quitina, el material estructural principal de los exoesqueletos de los insectos, está formada por residuos de *N*-acetilglucosamina unidos en cadenas no ramificadas. Las principales clases de heteroglucanos, polímeros de carbohidratos que contienen más de un tipo de monosacárido, son los glucanos N y los glucanos O, los glucosaminoglucanos y los componentes glucano de los glucolípidos y de las anclas de GPI.
8. La heterogeneidad enorme de los proteoglicanos, que se encuentran de manera predominante en la matriz extracelular de los tejidos, les permite desempeñar diversas funciones, aún mal entendidas, en los seres vivos. Las glucoproteínas se encuentran en las células en formas solubles y unidas a las membranas y en los líquidos extracelulares. Las estructuras diversas de los glucoconjugados, entre los que se encuentran los proteoglicanos, las glucoproteínas y los glucolípidos, les permiten desempeñar funciones importantes en la transferencia de información en los seres vivos. El glucidoma es el conjunto total de azúcares y de glucanos que una célula u organismo produce.



El lector incrementará su aprendizaje visitando **el sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre carbohidratos a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Andrews, Z. B., and Horvath, Why Calories Taste Delicious: Eating and the Brain, *Scientific American.com/Mind Matters*, Sept. 2008.
- Feizi, T., and Chai, W., Oligosaccharide Microarrays to Decipher the Glyco Code, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5(7):582–588, 2004.
- Freeze, H., Genetic Defects in the Human Glycome, *Nat. Rev. Gene.* 7(7):537–551, 2006.
- Gabius, H.-J., Biological Information Transfer Beyond the Genetic Code: The Sugar Code, *Naturwissenschaften* 87(3):108–121, 2000.
- Maeder, T., Sweet Medicines, *Sci. Am.* 287(1):40–47, 2002.
- Merry, A. H., and Merry, C. L. R., Glycoscience Finally Comes of Age, *EMBO Rep.* 6(10):900–903, 2005.
- Meyers, B., and Brewer, M. S., Sweet Taste in Man: A Review, *J. Food Sci.* 73(6):R81–R90, 2008.
- Reed, D. R., Tanaka, T., and McDaniel, A. H., Diverse Tastes: Genetics of Sweet and Bitter Taste Perception, *Physiol. Behav.* 88:215–226, 2006.
- Sasisekharan, R., and Myette, J. R., The Sweet Science of Glycobiology, *Am. Sci.* 91:432–441, 2003.
- Seeberger, P. H., Exploring Life's Sweet Spot, *Nature* 437:1239, 2005.
- Shriver, Z., Raguram, S., and Sasisekharan, R., Glycomics: A Pathway to a Class of New and Improved Therapeutics, *Nat. Rev. Drug Discovery* 3(10):863–873, 2004.

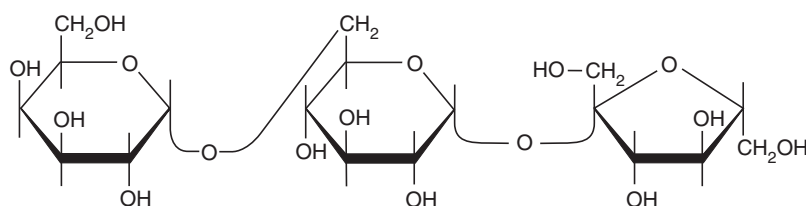
Palabras clave

acetal, 217	celulosa, 226	glucoformas, 234	maltosa, 222
ácido aldárico, 214	cetal, 217	glucógeno, 226	microheterogeneidad, 234
ácido aldónico, 214	diastereoisómeros, 210	glucidoma, 234	monosacáridos, 209
ácido urónico, 214	disacárido, 217	glucosaminoglucanos, 228	mutarrotación, 213
aducto, 218	enodiol, 216	glucósido, 217	oligosacárido, 223
alditoles, 215	enlace glucosídico, 217	hemiacetales, 210	polisacárido, 217
aldosas, 209	epimerización, 216	hemicetales, 210	proteoglucanos, 229
amilopectina, 225	epímeros, 210	heteroglucanos, 223	quitina, 223
amilosa, 224	glucanos, 223	homoglucanos, 223	sacarosa, 223
anómeros, 211	glucanos N, 227	lactona, 214	
azúcares reductores, 215	glucanos O, 227	lactosa, 222	
celobiosa, 222	glucoconjugados, 229	lectinas, 233	

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los siguientes términos:
 - Hemiacetal
 - Hemicetal
 - Anómero
 - Furano
 - Pirano
- Definir los siguientes términos:
 - Reacción de Maillard
 - Base de Schiff
 - Producto Amadori
 - Aducto
 - Producto que contiene un carbonilo reactivo
- Definir los siguientes términos:
 - Homoglucano
 - Heteroglucano
 - Amilosa
 - Amilopectina
 - Enterocito
- Presentar un ejemplo de cada uno de los siguientes:
 - Epímero
 - Enlace glucosídico
 - Azúcar reductor
 - Monosacárido
 - Anómero
 - Diastereómero
- ¿Qué relación estructural se indica con el término azúcar D? ¿Por qué tanto la glucosa (+) (desvía la luz polarizada a la derecha) y la fructosa (-) (desvía la luz polarizada a la izquierda) se clasifican como azúcares D?
- Mencione un ejemplo de cada una de las siguientes clases de compuestos:
 - Glucoproteína
 - Proteoglucano
 - Disacárido
 - Glucosaminoglucano (GAG)
- ¿Cuál es la diferencia entre un heteroglucano y un homoglucano? Mencione ejemplos.
- ¿Cuáles de los siguientes carbohidratos son reductores y cuáles son no reductores?
 - Almidón
 - Celulosa
 - Fructosa
 - Sacarosa
 - Ribosa
- La rafinosa, el trisacárido más abundante en la naturaleza, se encuentra en los cereales y en numerosas verduras (p. ej., espárragos, col y frijoles). La hidrólisis de la rafinosa produce galactosa y sacarosa.
 - Presente un nombre sistemático para este trisacárido.
 - ¿La rafinosa es un azúcar reductor o no reductor?
 - ¿La rafinosa es capaz de mutarrotación?



10. Presente al menos una función de cada uno de los siguientes:
 - a. Glucógeno
 - b. Glucosaminoglucanos
 - c. Glucoconjugados
 - d. Proteoglucanos
 - e. Glucoproteínas
 - f. Polisacáridos
11. Las cadenas de polímero de los glucosaminoglucanos están muy separadas y se unen con gran cantidad de agua.
 - a. ¿Cuáles grupos funcionales del polímero hacen posible esta unión con el agua?
 - b. ¿Qué tipo de enlace participa?
12. En las glucoproteínas, ¿cuáles son los tres aminoácidos a los que se unen más a menudo los grupos carbohidrato? ¿Con qué grupo funcional se une el glucano en cada caso?
13. Las cadenas de sulfato de condroitina se han comparado con una red grande para pescar, por su matriz pasan las mo-

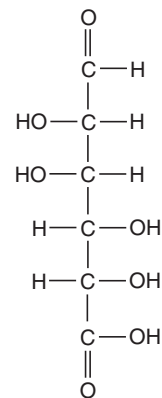
léculas pequeñas, pero no las grandes. Utilice la estructura del sulfato de condroitina y la de los proteoglucanos para explicar esta analogía.

14. Definir el término *azúcar reductor*. ¿Qué característica estructural tiene un azúcar reductor?
15. Comparar las estructuras de los proteoglucanos y las glucoproteínas. ¿Cómo se relacionan sus diferencias estructurales con sus funciones?
16. Clasifique los siguientes pares de azúcares como enantiómeros, diastereómeros, epímeros o un par aldosa-cetosa.
 - a. D-eritrosa y D-treosa
 - b. D-glucosa y D-manosa
 - c. D-ribosa y L-ribosa
 - d. D-aldosa y D-galactosa
 - e. D-gliceraldehído y dihidroxiacetona

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

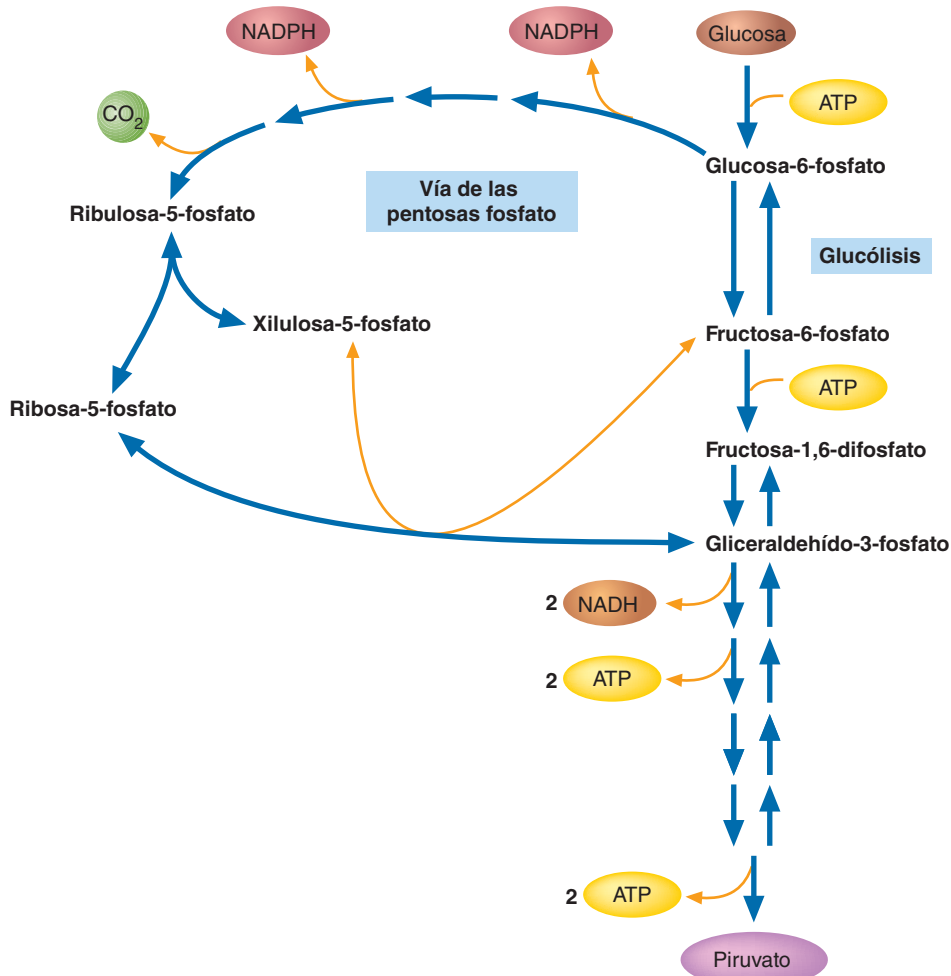
17. La β galactosidasa es una enzima que hidroliza sólo los enlaces $\beta(1,4)$ de la lactosa. Un trisacárido desconocido se convierte en maltosa y galactosa por acción de la galactosidasa β . Dibujar la estructura del trisacárido.
18. Los esteroides son moléculas policíclicas, liposolubles, derivadas del colesterol que son muy insolubles en agua. La reacción con el ácido glucurónico vuelve mucho más hidrosoluble al esteroide y permite su transporte en la sangre. ¿Qué características estructurales del ácido glucurónico aumentan su solubilidad?
19. Muchas bacterias están rodeadas por una cubierta de proteoglucano. Utilice su conocimiento sobre las propiedades de esta sustancia para sugerir una función de tal cubierta.
20. Desde hace tiempo se reconoce que la leche materna protege a los lactantes de las enfermedades infecciosas, sobre todo las que afectan el tubo digestivo. La principal razón de esta protección parece ser un grupo grande de oligosacáridos que son componentes de la leche materna. Sugiera una explicación del efecto protector de tales oligosacáridos.
21. La cubierta de los artrópodos (p. ej., langostas y saltamontes) y de los moluscos (p. ej., ostras y caracoles) contiene un polisacárido. Puede extraerse de estas fuentes si se sumergen las cubiertas en ácido clorhídrico diluido frío para disolver el carbonato de calcio. La sustancia filiforme que se forma está compuesta por moléculas lineales de cadena larga. La hidrólisis con ácido hirviente produce D-glucosamina y ácido acético en cantidades equimolares. La hidrólisis enzimática más ligera produce N-acetil-D-glucosamina como único producto. Los enlaces del polisacárido son idénticos a los de la celulosa. ¿Cuál es la estructura de este polímero?
22. El ácido algínico, aislado del alga marina y usado como agente espesante en helados y otros alimentos, es un polímero de ácido D-manurónico con enlaces $\beta(1,4)$ glucosídicos.
 - a. Dibuje la estructura del ácido algínico.
 - b. ¿Por qué esta sustancia actúa como agente espesante?



Ácido D-manurónico

23. ¿Cuál es el número máximo de estereoisómeros para el ácido D-manurónico?
24. Cuando la glucosa se reduce sólo se produce un alditol. Sin embargo, cuando la fructosa se somete a la misma reacción se producen dos azúcares diastereoméricos. Dibuje sus estructuras.
25. Se descubrió que un oligosacárido aislado de un organismo contiene dos residuos de glucosa y uno de galactosa. La metilación exhaustiva seguida de hidrólisis produjo dos glucosas con grupos metoxi en las posiciones 2, 3 y 6, y galactosa con grupos metoxi en las posiciones 2, 3, 4 y 6. ¿Cuál es la estructura del oligosacárido original?
26. El compuesto olestra se ha usado en ciertos bocadillos como alternativa a las grasas y aceites. Su estructura consiste en una molécula de sacarosa en la que todos los grupos hidroxilo libres formaron ésteres con ácido oleico (un ácido graso monoinsaturado de 18 carbonos). Las moléculas de olestra no contienen calorías porque son enormes y no pueden digerirse. Dibuje la estructura del olestra. Utilice la abreviatura R—COOH para referirse al ácido oleico.

Metabolismo de los carbohidratos



Metabolismo de carbohidratos: glucólisis y la vía de la pentosa fosfato

fosfato Si la célula requiere más NADPH que moléculas de ribosa, puede derivar los productos de la fase no oxidativa de la vía de la pentosa fosfato hacia la glucólisis. Como ilustra el esquema general de las dos vías, el exceso de ribulosa-5-fosfato puede convertirse en los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

ESQUEMA

8.1 GLUCÓLISIS

Reacciones de la vía glucolítica
Destinos del piruvato
Producción de energía a través de la glucólisis
Regulación de la glucólisis

8.2 GLUCONEOGÉNESIS

Reacciones de la gluconeogénesis
Sustratos de la gluconeogénesis
Regulación de la gluconeogénesis

8.3 VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

8.4 METABOLISMO DE OTROS AZÚCARES IMPORTANTES

Metabolismo de la fructosa

8.5 METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

Glucogénesis
Glucogenólisis
Regulación del metabolismo del glucógeno

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

El diseño turbo puede ser peligroso

Sinopsis

LOS CARBOHIDRATOS TIENEN NUMEROSAS FUNCIONES CRUCIALES EN LOS PROCESOS METABÓLICOS DE LOS SERES VIVOS. SIRVEN COMO FUENTES DE ENERGÍA Y como elementos estructurales de las células. Este capítulo se enfoca en el estudio de una de las funciones de los carbohidratos, la producción de energía. En virtud de que el monosacárido glucosa es una fuente de energía notable en casi todas las células, se hace gran énfasis en su síntesis, degradación y almacenamiento.

Las células se encuentran en un estado de actividad incesante. Para mantenerse “vivas”, las células dependen de reacciones bioquímicas complejas y muy coordinadas. Los carbohidratos son una fuente importante de la energía que impulsa estas reacciones. En este capítulo se revisan las vías del metabolismo de los carbohidratos. Durante la **glucólisis**, una vía antigua que se encuentra en casi todos los organismos, se captura una cantidad pequeña de energía al convertir una molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato. El glucógeno, una forma de almacenamiento de glucosa en los vertebrados, se sintetiza por **glucogénesis** cuando la concentración de glucosa es alta y se degrada por **glucogenólisis** cuando el aporte de glucosa es insuficiente. La glucosa también puede sintetizarse a partir de precursores distintos de los carbohidratos por medio de reacciones denominadas **gluconeogénesis**. La **vía de las pentosas fosfato** permite a las células convertir la glucosa-6-fosfato, un derivado de la glucosa, en ribosa-5-fosfato (el azúcar que se utiliza para sintetizar los nucleótidos y los ácidos nucleicos) y en otras clases de monosacáridos; en esta vía también se produce NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido), un agente reductor celular importante. En el capítulo 9 se considera el *ciclo del glioxilato*, utilizado por algunos organismos (principalmente plantas) para producir carbohidratos a partir de ácidos grasos. En el capítulo 13 se describe la *fotosíntesis*, un proceso en el cual se captura energía lumínica para impulsar la síntesis de carbohidratos.

La síntesis y la utilización de la glucosa, el combustible principal de la mayoría de los organismos, son el centro de cualquier exposición sobre el metabolismo de los carbohidratos. En los vertebrados, la glucosa se transporta en la sangre por todo el cuerpo. Cuando las reservas de energía celular son bajas, la glucosa se degrada por la vía glucolítica. Las moléculas de glucosa que no se requieren para producir energía inmediata se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y en los músculos. La satisfacción de los requerimientos de energía de muchos tejidos (p. ej., el encéfalo, los eritrocitos y las células de los músculos esqueléticos en actividad) depende de un flujo ininterrumpido de glucosa. Según sean las necesidades metabólicas de la célula, la glucosa también puede utilizarse para sintetizar, por ejemplo, otros monosacáridos, ácidos grasos y determinados aminoácidos. En la figura 8.1 se resumen las principales vías del metabolismo de los carbohidratos en los animales.

8.1 GLUCÓLISIS

La glucólisis ocurre en casi todas las células vivas, al menos en poca cantidad. Se cree que esta serie de reacciones está entre las más antiguas de todas las vías bioquímicas. Tanto las enzimas como el número y los mecanismos de los pasos de la vía son muy semejantes en las procariontas y en las eucariotas. Además, la glucólisis es un proceso anaerobio, que debió ser necesario en la atmósfera carente de oxígeno de la Tierra pre-eucariota.

En la glucólisis, que también se denomina *vía de Embden-Meyerhof-Parnas*, cada molécula de glucosa se divide y se transforma en dos unidades de tres carbonos (piruvato). Durante este proceso se oxidan numerosos átomos de carbono. La pequeña cantidad de energía que se captura durante las reacciones glucolíticas (alrededor del 5% de la total disponible) se almacena de forma temporal en dos moléculas de ATP

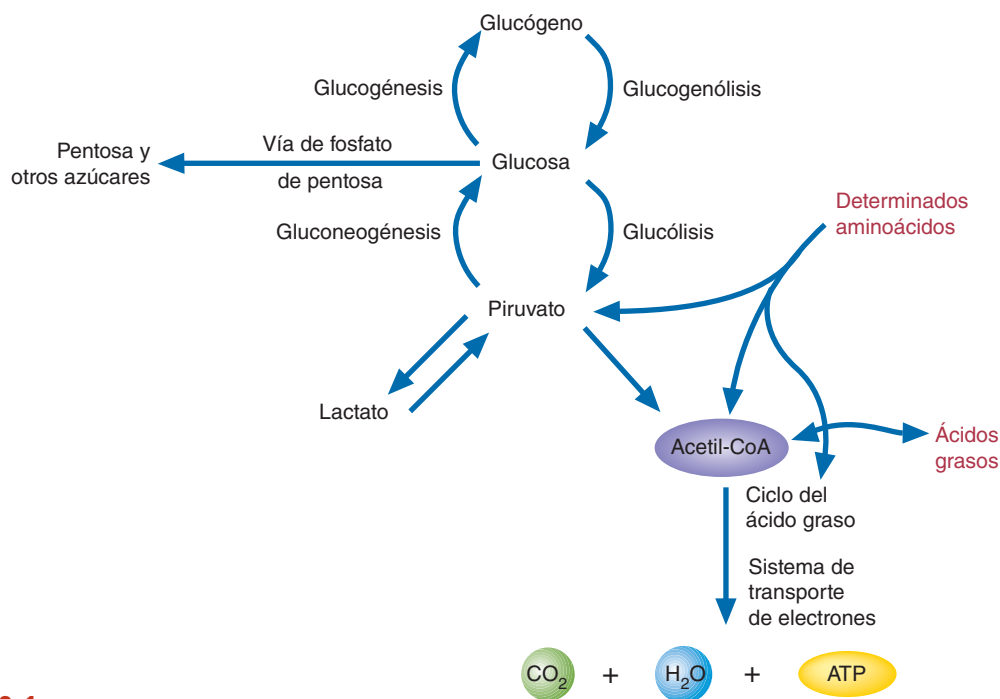


FIGURA 8.1

Principales vías del metabolismo de los carbohidratos

En los animales, el exceso de glucosa se convierte por glucogénesis en su forma de almacenamiento, el glucógeno. Cuando se necesita glucosa como fuente de energía o como molécula precursora en los procesos de biosíntesis, se degrada glucógeno por glucogenólisis. La glucosa se convierte en ribosa-5-fosfato (un componente de los nucleótidos) y NADPH (un poderoso agente reductor) por la vía de las pentosas fosfato. La glucosa se oxida por glucólisis, una vía que genera energía, que la convierte en piruvato. En ausencia de oxígeno, el piruvato se convierte en lactato. Cuando se encuentra presente el oxígeno, el piruvato se degrada más para formar acetil-CoA. De esta molécula pueden extraerse, por el ciclo del ácido cítrico y por el sistema de transporte electrónico, cantidades significativas de energía en forma de ATP. Obsérvese que el metabolismo de los carbohidratos está ligado de forma compleja con el metabolismo de otros nutrientes. Por ejemplo, pueden usarse lactato y ciertos aminoácidos para sintetizar glucosa (gluconeogénesis). La acetil-CoA también se genera por la degradación de los ácidos grasos y de determinados aminoácidos. Cuando hay exceso de acetil-CoA, una vía diferente la convierte en ácidos grasos.

(trifosfato de adenosina o adenosina trifosfato) y una de NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido) (la forma reducida de la coenzima NAD^+). El destino metabólico subsiguiente del piruvato depende del organismo que se considere y de sus circunstancias metabólicas. En los **organismos anaerobios** (aquellos que no utilizan oxígeno para generar energía), el piruvato puede convertirse en productos de desecho como etanol, ácido láctico, ácido acético y moléculas semejantes. Utilizando el oxígeno como aceptor electrónico terminal, los organismos aerobios, como los animales y los vegetales, oxidan por completo el piruvato para formar CO_2 y H_2O en un complejo mecanismo escalonado, conocido como **respiración aerobia** (caps. 9 y 10).

La glucólisis (fig. 8.2), que consta de 10 reacciones, sucede en dos fases:

1. La glucosa se fosforila dos veces y se fracciona para formar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P). Las dos moléculas de ATP que se consumen durante esta fase son como una inversión, porque esta etapa crea los sustratos reales de la oxidación.
2. El gliceraldehído-3-fosfato se convierte en piruvato. Se producen cuatro moléculas de ATP y dos de NADH. Debido a que se han consumido dos ATP en la primera fase, la producción neta de moléculas de ATP por molécula de glucosa es dos.

La vía glucolítica puede resumirse en la siguiente ecuación:



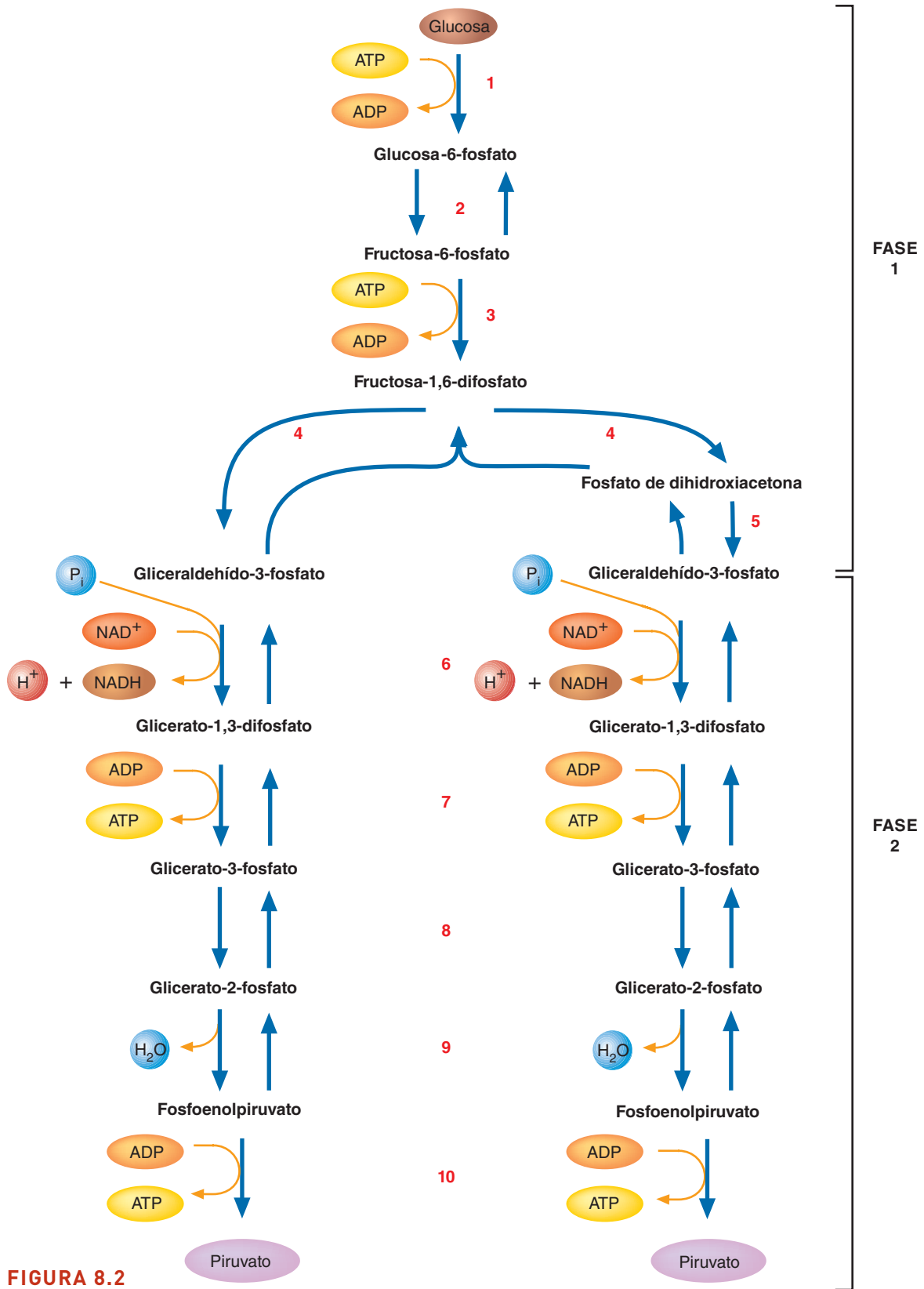


FIGURA 8.2

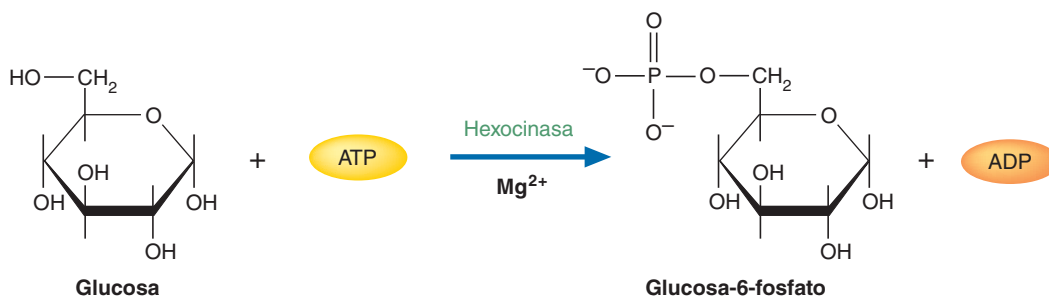
Vía glucolítica

En la glucólisis, una vía con 10 reacciones, cada molécula de glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato. Además, se producen dos moléculas de ATP y dos de NADH. Las reacciones con flechas dobles son reacciones reversibles y las que tienen una sola flecha son reacciones irreversibles que sirven como puntos de control de la vía.

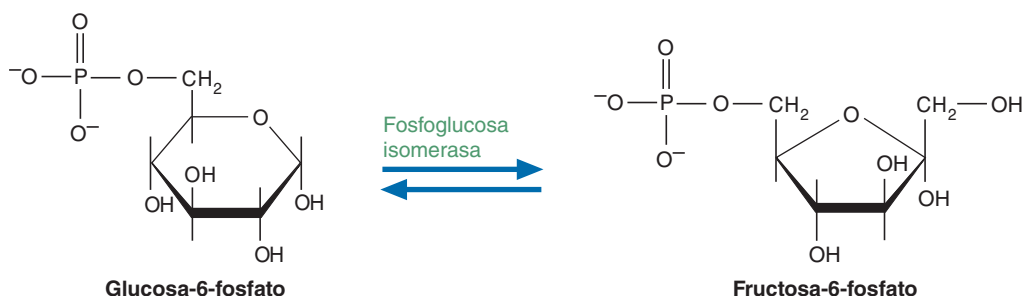
Reacciones de la vía glucolítica

En la figura 8.3 se resume la glucólisis. Las 10 reacciones de la vía glucolítica son las siguientes:

- Síntesis de glucosa-6-fosfato.** Justo después de entrar en una célula, la glucosa y otras moléculas de azúcar se fosforilan. Este proceso impide el transporte de la glucosa hacia afuera de la célula y aumenta la reactividad del oxígeno en el éster fosfato resultante. Numerosas enzimas, denominadas hexocinasas, catalizan la fosforilación de las hexosas en todas las células del organismo. El ATP, un cosustrato de la reacción, forma complejos con el Mg^{2+} . (Los complejos ATP- Mg^{2+} son comunes en las reacciones catalizadas por cinasas.) En condiciones intracelulares la reacción es irreversible; es decir, la enzima no tiene capacidad para retener o acomodar el producto de la reacción en su sitio activo, sin importar la concentración de G-6-P.

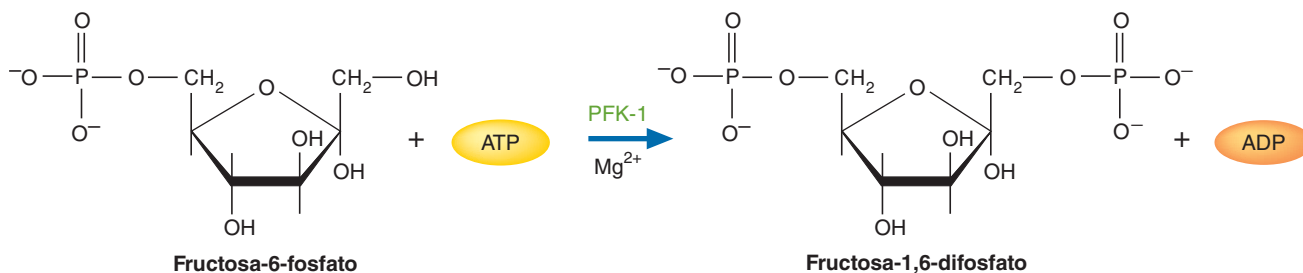


- Conversión de la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato.** Durante la reacción 2 de la glucólisis, la aldosa glucosa-6-fosfato se convierte en la cetosa fructosa-6-fosfato por medio de la fosfoglucosa isomerasa (PGI) en una reacción fácilmente reversible:



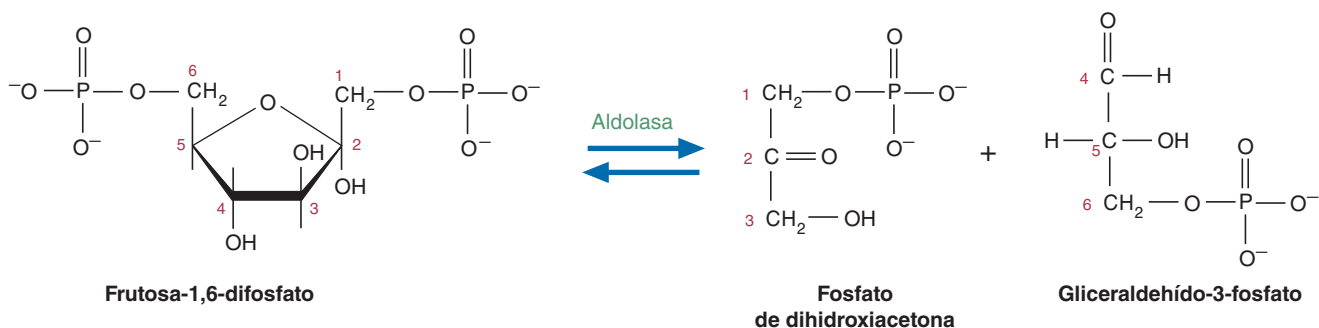
Recuérdese que la reacción de isomerización de la glucosa y de la fructosa comporta un intermediario enediol (fig. 7.16). Esta transformación hace que el C-1 del producto de fructosa esté disponible para la fosforilación. El grupo hidroxilo hemiacetal de la glucosa-6-fosfato es más difícil de fosforilar.

- Fosforilación de la fructosa-6-fosfato.** La fosfofructocinasa-1 (PFK-1) cataliza de forma irreversible la fosforilación de la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-1,6-difosfato:



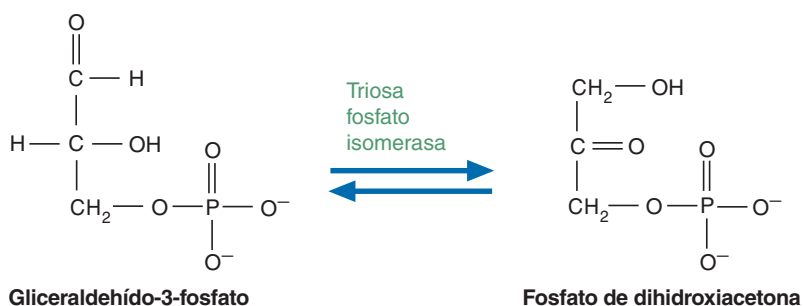
La reacción catalizada por PFK-1 es irreversible en las condiciones celulares. Por lo tanto, es el primer paso específico en la glucólisis. A diferencia de la glucosa-6-fosfato y la fructosa-6-fosfato, sustrato y producto respectivos de la reacción previa, la fructosa-1,6-difosfato no puede ser revertida a fructosa-6-fosfato utilizando la misma enzima o desviarse a otras vías. La inversión de una segunda molécula de ATP tiene varios propósitos. En primer lugar, debido a que el ATP se utiliza como agente fosforilante, la reacción procede con un gran descenso de energía libre. Tras sintetizarse la fructosa-1,6-difosfato, la célula queda comprometida para la glucólisis. Como al final la fructosa-1,6-difosfato se divide en dos triosas, otra finalidad de la fosforilación es prevenir que cualquier producto ulterior difunda fuera de la célula, porque las moléculas con carga eléctrica no cruzan las membranas con facilidad.

- 4. Desdoblamiento de la fructosa-1,6-difosfato.** La fase 1 de la glucólisis finaliza con el desdoblamiento de la fructosa-1,6-difosfato en dos moléculas de tres carbonos: gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) y fosfato de dihidroxiacetona (DHAP). Esta reacción es una **escisión aldólica**, de ahí el nombre de la enzima: aldolasa. Las escisiones aldólicas son inversas a las condensaciones aldólicas. En las escisiones aldólicas los productos son un aldehído y una cetona.



Aunque el desdoblamiento de la fructosa-1,6-difosfato es en la mayor parte de los casos desfavorable ($\Delta G^{\circ} = +23.8 \text{ kJ/mol}$), la reacción ocurre debido a que los productos se consumen con rapidez en la siguiente reacción de la vía.

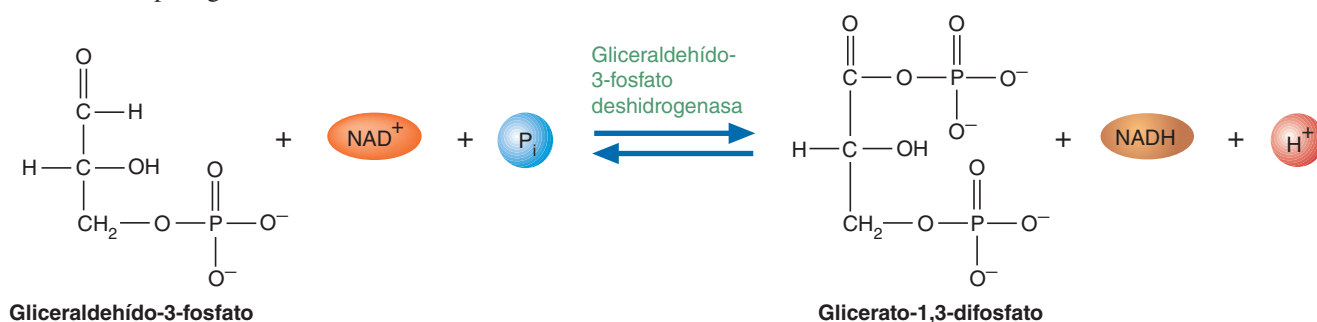
- 5. Interconversión del gliceraldehído-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato.** De los dos productos de la reacción de la aldolasa, sólo el G-3-P se utiliza como sustrato para la reacción siguiente de la glucólisis. Para que la otra unidad de tres carbonos entre a la vía de la glucólisis, la triosa fosfato isomerasa cataliza la conversión reversible del DHAP en G-3-P:



Tras esta reacción, la molécula original de glucosa se ha convertido en dos moléculas de G-3-P.

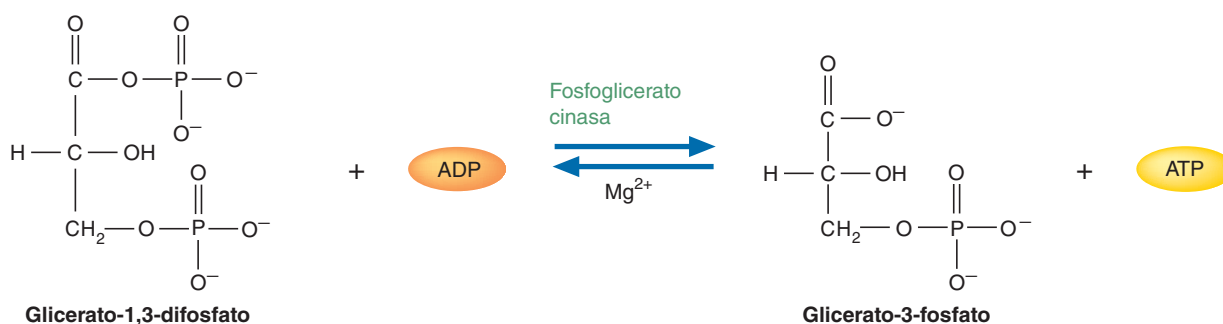
- 6. Oxidación del gliceraldehído-3-fosfato.** Durante la reacción 6 de la glucólisis, el G-3-P se oxida y se fosforila. El producto, el glicerato-1,3-difosfato contiene

un enlace de alta energía fosfoanhídrido, que puede utilizarse en la siguiente reacción para generar ATP:



Este proceso complejo está catalizado por la glicerinaldehído-3-fosfato deshidrogenasa, un tetrámero formado por cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad contiene un sitio de unión para el G-3-P y otro para el NAD⁺ un agente oxidante. Al formar la enzima un enlace covalente tioéster con el sustrato (fig. 8.4), se transfiere al NAD⁺, un ion hidruro (H:⁻) en el sitio activo. El NADH, la forma reducida del NAD⁺, abandona el sitio activo y es reemplazado por un NAD⁺ que ingresa. El aducto acilo-enzima es atacado por el fosfato inorgánico y el producto abandona el sitio activo.

- 7. Transferencia del grupo fosfato.** En esta reacción se sintetiza ATP al catalizar la fosfoglicerato cinasa la transferencia de un grupo fosfato de energía elevada del glicerato-1,3-difosfato al ADP:



La reacción 7 es un ejemplo de fosforilación en nivel del sustrato. Debido a que la síntesis de ATP es endérgica, requiere una fuente de energía. En las **fosforilaciones en el nivel del sustrato** se produce el ATP debido a la transferencia de un grupo fosfato desde un sustrato con un potencial elevado de transferencia de grupo fosfato (1,3-difosfoglicerato) (véase el cuadro 4.1) para producir un compuesto con menor potencial de transferencia (ATP) y por tanto $\Delta G < 0$. Debido a que se forman dos moléculas de glicerato-1,3-difosfato por cada molécula de glucosa, esta reacción produce dos moléculas de ATP y se recupera la inversión de energía de los enlaces fosfato. Cualquier síntesis posterior de ATP puede considerarse un rendimiento de esta inversión. La síntesis de ATP en la vía más adelante representa una ganancia neta.

- 8. Interconversión del 3-fosfoglicerato y del 2-fosfoglicerato.** El glicerato-3-fosfato tiene un potencial bajo de transferencia de grupo fosfato. Como tal, es un mal candidato para la síntesis posterior de ATP (el valor de ΔG° para la síntesis de ATP es de -30.5 kJ/mol). Las células convierten el glicerato-3-fosfato, éster fosfato de baja energía, en fosfoenolpiruvato (PEP), que posee un potencial de transferencia de grupo fosfato excepcionalmente elevado. (Las energías libres estándar de la hidrólisis del glicerato-3-fosfato y del PEP son -12.6 y -61.9 kJ/mol, respectivamente.) En el primer paso de esta conversión (reacción 8), la fosfoglicerato mutasa cataliza la conversión de un compuesto fosforilado en C-3 en uno fosforilado en C-2 a través de un ciclo de adición/eliminación de dos pasos.

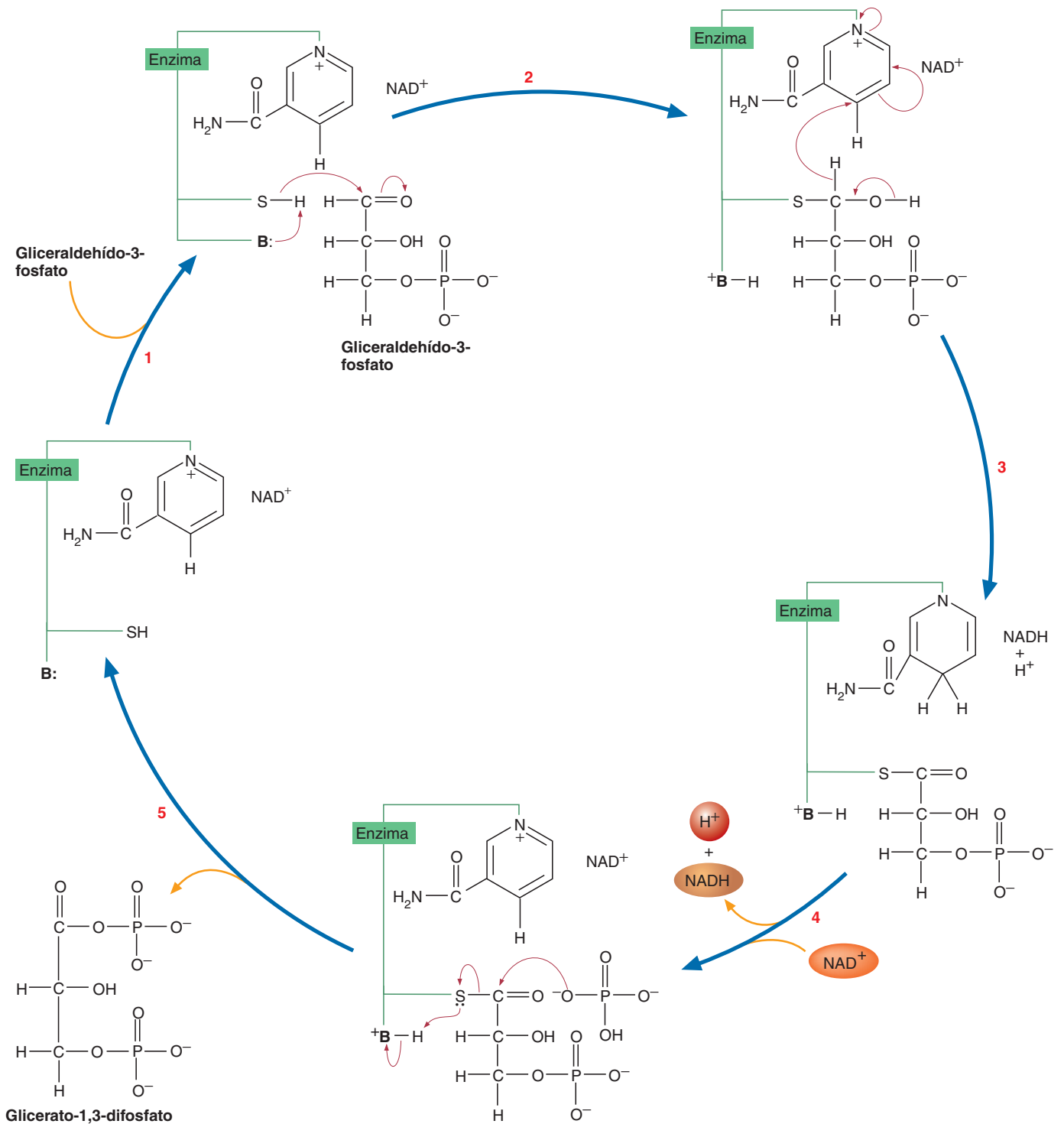
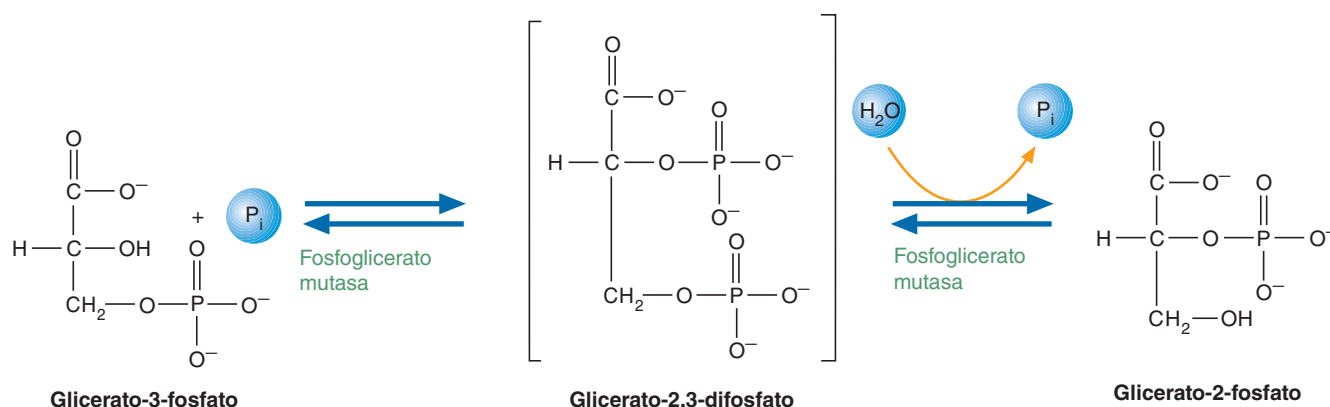


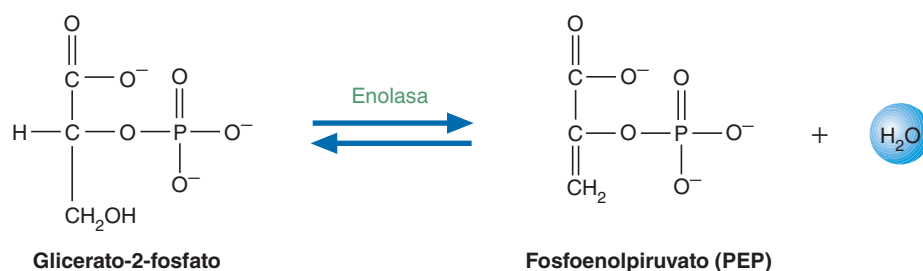
FIGURA 8.3

Reacciones de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa

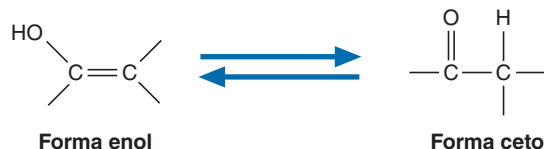
En el primer paso el sustrato, el gliceraldehído-3-fosfato, entra en el sitio activo. Al catalizar la enzima la reacción del sustrato con un grupo sulfhidrilo dentro del sitio activo (paso 2), el sustrato se oxida (paso 3). El NADH unido de manera no covalente se intercambia por un NAD⁺ citoplásmico¹ (paso 4). El desplazamiento de la enzima por el fosfato inorgánico (paso 5) libera el producto, glicerato-1,3-difosfato, volviendo así la enzima a su forma original.



9. Deshidratación del 2-fosfoglicerato. La enolasa cataliza la deshidratación del glicerato-2-fosfato para formar PEP:

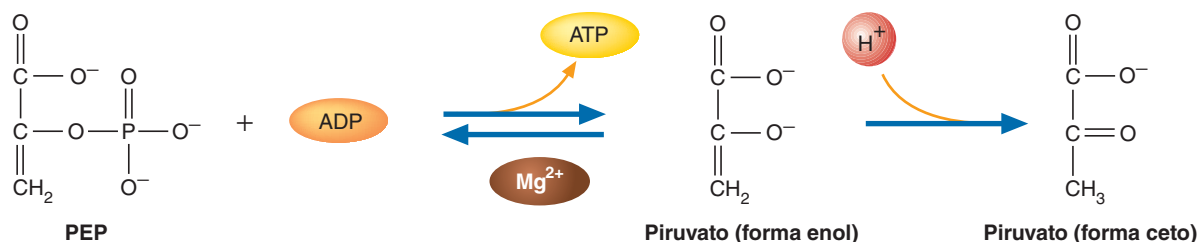


El PEP posee un potencial de transferencia de grupo fosfato mayor que el glicerato-2-fosfato debido a que contiene un grupo enol-fosfato en lugar de un éster fosfato simple. La razón de esta diferencia queda clara en la siguiente reacción. Los aldehídos y las cetonas tienen dos formas isoméricas. La forma *enol* contiene un doble enlace carbono-carbono y un grupo hidroxilo. Los enoles se encuentran en equilibrio con la forma *ceto*, más estable, que contiene el carbonilo. La interconversión de las formas ceto y enol, que también se llaman **tautómeros**, se denomina **tautomerización**:



Esta tautomerización está restringida por la presencia del grupo fosfato, igual que la estabilización de resonancia del ion fosfato libre. Como consecuencia, en la reacción 10 está muy favorecida la transferencia del fosfato al ADP.

10. Síntesis de piruvato. En la reacción final de la glucólisis, la piruvato cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosfato desde el PEP al ADP. Se forman dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.



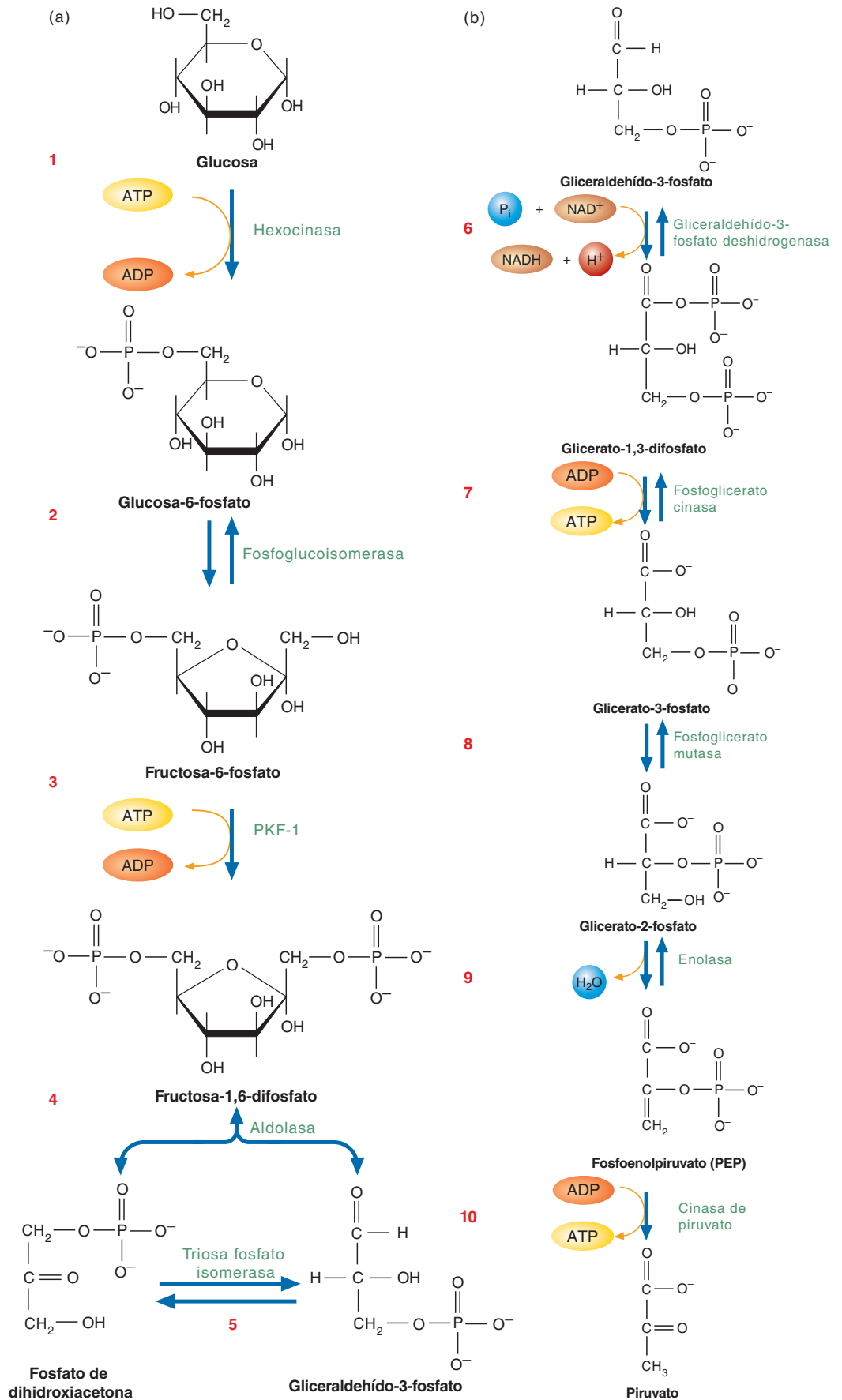
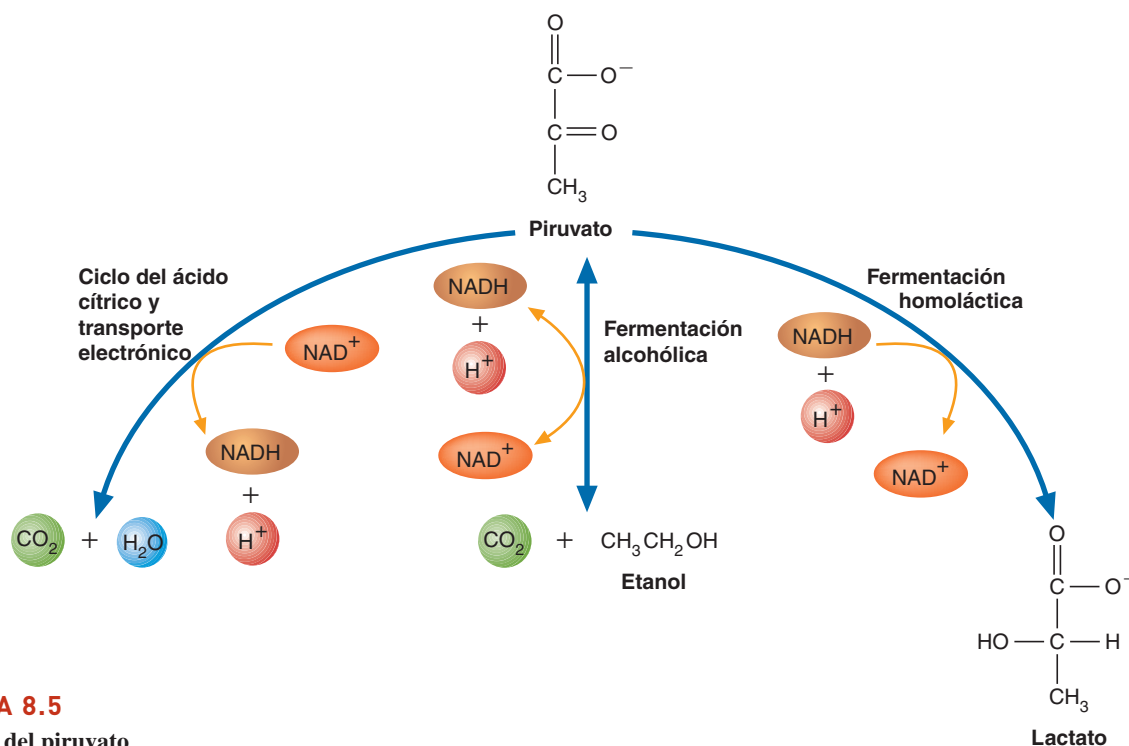


FIGURA 8.4
Reacciones de la glucólisis

En total, ocurren 10 reacciones en la vía glucolítica. (a) En la etapa 1, las reacciones 1 a 5 convierten la glucosa en gliceraldehído-3-fosfato. En esta etapa se consumen dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa. (b) En la etapa 2, las reacciones seis a 10 convierten el gliceraldehído-3-fosfato en piruvato. Además de piruvato, las reacciones de la etapa 2 producen 4 ATP y 2 NADH por cada molécula de glucosa.

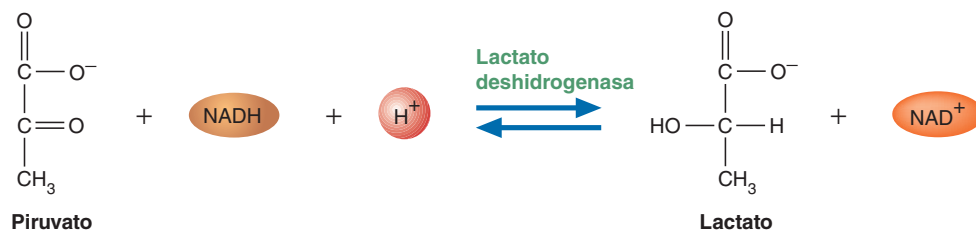
**FIGURA 8.5****Destinos del piruvato**

Cuando se dispone de oxígeno (*izquierda*), los organismos aerobios oxidan por completo el piruvato hasta CO_2 y H_2O . En ausencia de oxígeno, el piruvato puede convertirse en varias clases de moléculas reducidas. En algunas células (p. ej., en las levaduras), se producen etanol y CO_2 (*centro*). En otras (p. ej., en las células musculares), tiene lugar la fermentación homoláctica en la cual el lactato es el único producto orgánico (*derecha*). Algunos microorganismos utilizan reacciones de fermentación heteroláctica (que no se muestran) que producen además de lactato otros ácidos o alcoholes. En todos los procesos de fermentación el fin principal es regenerar el NAD^+ para que la glucólisis pueda continuar.

Esta reacción es irreversible por el alto potencial de transferencia del grupo fosforilo de PEP (cuadro 4.1). La conversión espontánea (tautomerización) de la forma fenólica de piruvato a la forma ceto más estable produce una pérdida enorme de energía libre. La figura 8.4 ilustra las 10 reacciones de la glucólisis.

Destinos del piruvato

En términos de energía, el resultado de la glucólisis es la producción de dos moléculas de ATP y dos de NADH por cada molécula de glucosa. El piruvato, el otro producto de la glucólisis, es aún una molécula con abundante energía que produce una cantidad sustancial de ATP. Sin embargo, el que pueda producirse más energía o no depende del tipo celular y de la disponibilidad de oxígeno. En condiciones aerobias, la mayoría de las células del cuerpo convierte el piruvato en acetil-CoA, que es el sustrato entrante para el **ciclo del ácido cítrico**, una vía anfibólica que oxida por completo dos carbonos del grupo acetilo para formar CO_2 , y las moléculas reducidas NADH y FADH_2 . (Una **vía anfibólica** funciona en los procesos anabólicos y en los catabólicos.) El **sistema de transporte electrónico**, una serie de reacciones de oxidación-reducción, transfiere electrones desde el NADH y desde el FADH_2 hasta el O_2 para formar agua. La energía liberada durante el transporte de electrones está acoplada a un mecanismo que sintetiza ATP. En condiciones anaerobias se impide la oxidación posterior del piruvato. Un gran número de células y de organismos lo compensan convirtiendo esta molécula en un compuesto orgánico más reducido y regenerando el NAD^+ que se requiere para que continúe la glucólisis (fig. 8.5). (Recuérdese que la molécula NAD^+ aceptora del ion hidruro es un cosustrato en la reacción catalizada por gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa.) Este proceso de regeneración del NAD^+ se denomina **fermentación**. Las células musculares y determinadas especies bacterianas (p. ej., *Lactobacillus*) producen NAD^+ al transformar el piruvato en lactato:

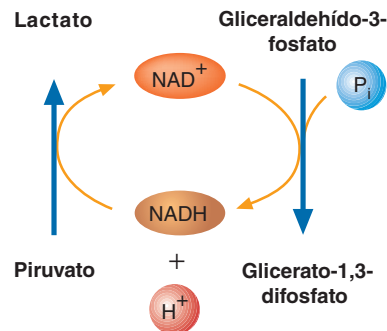


En las células musculares que se contraen rápidamente la demanda de energía es elevada. Tras reducirse el suministro de O_2 , la *fermentación del ácido láctico* proporciona NAD^+ suficiente para permitir que continúe la glucólisis (con su bajo nivel de producción de ATP) durante un periodo corto (fig. 8.6).

FIGURA 8.6

Reciclaje del NADH durante la glucólisis anaerobia

El NADH producido durante la conversión del gliceraldehído-3-fosfato en glicerato-1,3-difosfato se oxida cuando el piruvato se convierte en lactato. Este proceso permite a la célula continuar produciendo ATP en condiciones anaerobias mientras la glucosa está disponible.

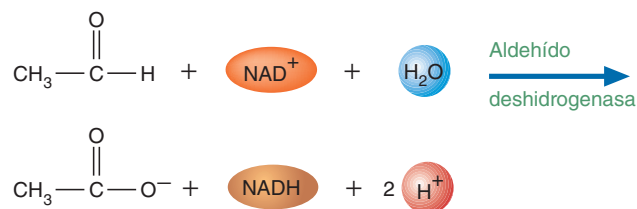


PREGUNTA 8.1

La mayoría de las moléculas de etanol se elimina en el hígado por medio de dos reacciones. En la primera, el etanol se oxida para formar acetaldehído. Esta reacción, catalizada por la alcohol deshidrogenasa, produce grandes cantidades de NADH:

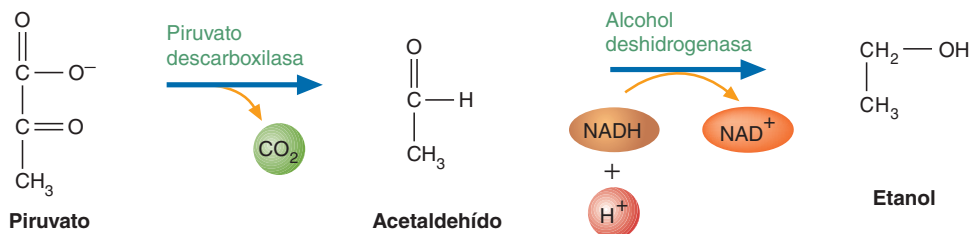


Poco después de su producción, el acetaldehído se convierte en acetato por la aldehído deshidrogenasa, la cual cataliza una reacción que también produce NADH:



Un efecto común de la intoxicación por alcohol es la acumulación de lactato en la sangre. Explique por qué se produce este efecto.

En las levaduras y en ciertas especies bacterianas, el piruvato se descarboxila para formar acetaldehído, que posteriormente se reduce por el NADH para formar etanol. (En una reacción de **descarboxilación**, un ácido orgánico pierde un grupo carboxilo en forma de CO_2 .)



Este proceso, llamado fermentación alcohólica, se utiliza comercialmente para producir vino, cerveza y pan. Determinadas especies bacterianas producen alcoholes diferentes al etanol. Por ejemplo, *Clostridium acetobutylicum*, un microorganismo relacionado con el agente causal del botulismo y con el del tétanos, produce butanol. Hasta hace poco, este microorganismo se utilizaba comercialmente para sintetizar butanol, un alcohol que se emplea para producir detergentes y fibras sintéticas. En la actualidad, un proceso de síntesis que emplea petróleo ha sustituido a la fermentación microbiana.

Producción de energía a través de la glucólisis

Durante la glucólisis, la energía liberada cuando la glucosa se degrada a piruvato se acopla a la fosforilación de ADP, con un rendimiento neto de dos ATP. Sin embargo, la evaluación de los cambios de energía libre estándar de las reacciones individuales (fig. 8.7) no explica la eficacia de esta vía. Un método más útil para valorar las variaciones de energía libre considera las condiciones (p. ej., el pH y las concentraciones de metabolitos) en las que operan en realidad las células. Como se muestra en la figura 8.7, las variaciones de energía libre medidas en los eritrocitos indican que sólo tres reacciones (la 1, la 3 y la 10, véase fig. 8.4) poseen valores de ΔG significativamente negativos. Estas reacciones, catalizadas (respectivamente) por la hexocinasa, la PFK-1 y la piruvato cinasa, para todos los fines prácticos son irreversibles; es decir, cada una se produce hasta completarse en el sentido en que están escritas.

CONCEPTOS CLAVE



- Durante la glucólisis, la glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato. Una pequeña cantidad de energía se captura en dos moléculas de ATP y una de NADH por cada triosa.
- En los organismos anaerobios, el piruvato se convierte en productos de desecho en un proceso denominado fermentación.
- En presencia de oxígeno las células de los organismos aerobios convierten el piruvato en CO_2 y H_2O .

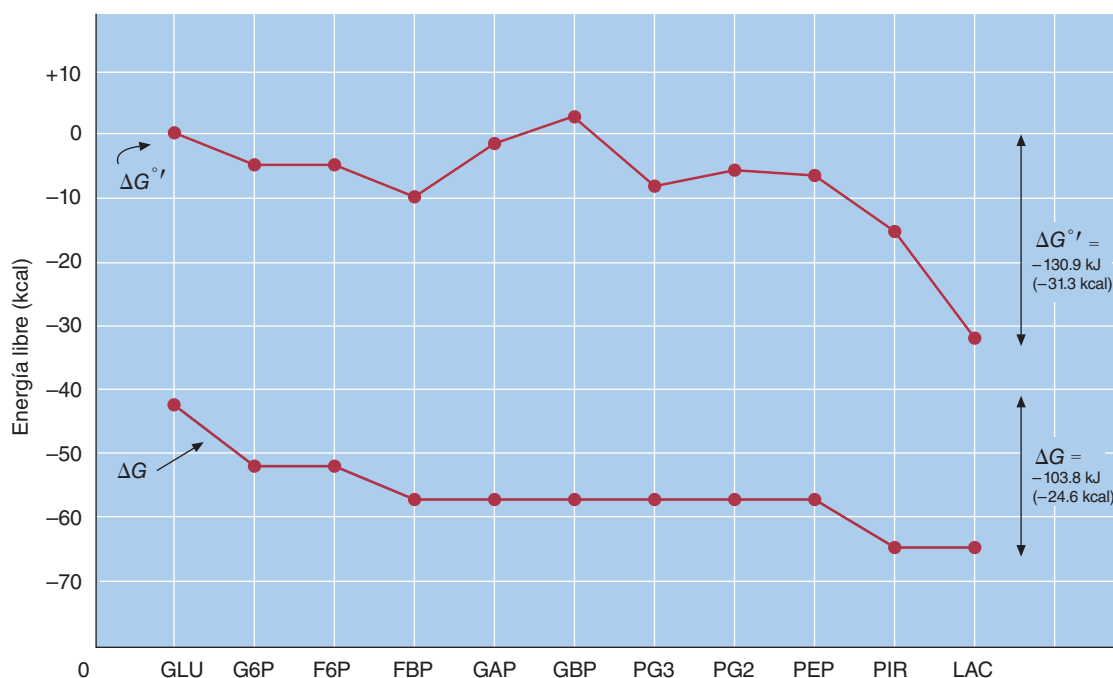


FIGURA 8.7

Variaciones de energía libre durante la glucólisis en los eritrocitos

Obsérvese que las variaciones de energía libre estándar ($\Delta G^{\circ'}$) para las reacciones de la glucólisis no muestran un patrón consistente (gráfica superior). Por el contrario, los valores de energía libre reales (ΔG), basados en las concentraciones de los metabolitos registradas en los eritrocitos (gráfica inferior), ilustran con claridad por qué las reacciones 1, 3 y 10 (la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato y de fosfoenolpiruvato en piruvato, respectivamente) son irreversibles. La fácil reversibilidad de las reacciones restantes la indican sus valores de ΔG cercanos a cero. (GLU = glucosa, G6P = glucosa-6-fosfato, F6P = fructosa-6-fosfato, FBP = fructosa-1,6-difosfato, GAP = gliceraldehído-3-fosfato, PG3 = glicerato-3-fosfato, PG2 = glicerato-2-fosfato, PEP = fosfoenolpiruvato, PIR = piruvato, LAC = lactato.) Obsérvese que la conversión de DHAP en GAP no se considera en esta lista, porque el FBP se desdobra en GAP y en DHAP, que se reconvierte en GAP.

Los valores de las reacciones restantes (la 2 y de la 4 a la 9) son tan cercanos a cero que operan cerca del equilibrio. En consecuencia, estas últimas reacciones son fácilmente reversibles; las variaciones sutiles de las concentraciones de los sustratos o de los productos pueden alterar la dirección de cada reacción. No es sorprendente que en la gluconeogénesis (sección 8.2), la vía por la que puede generarse glucosa a partir de piruvato y de otros sustratos específicos, participen todas las enzimas glucolíticas excepto las que catalizan las reacciones 1, 3 y 10. La gluconeogénesis utiliza enzimas diferentes para evitar los pasos irreversibles de la glucólisis.

Regulación de la glucólisis

El ritmo al que opera la vía glucolítica en la célula se controla sobre todo por las propiedades cinéticas de sus isoenzimas hexocinasa y la regulación alostérica de las enzimas que catalizan las tres reacciones irreversibles: hexocinasa, PFK-1 y piruvato cinasa.

LAS HEXOCINASAS El hígado animal tiene cuatro hexocinasas. Tres de estas enzimas (hexocinasas I, II y III) se encuentran en concentraciones variables en otros tejidos, donde se unen de manera reversible con un conducto aniónico (llamado *porina*) en la membrana externa de las mitocondrias. Como resultado, el ATP es accesible. Estas isoenzimas tienen gran afinidad por la glucosa en relación con su concentración sanguínea; o sea que alcanzan la mitad de su saturación con concentraciones menores de 0.1 mM, aunque la concentración de glucosa sea cercana a 4 a 5 mM. Además, las hexocinasas I, II o III se inhiben por la glucosa-6-fosfato, el producto de la reacción. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es baja, estas proteínas permiten que las células como las del cerebro y el músculo obtengan glucosa suficiente. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es alta, las células no fosforilan más moléculas de glucosa de las que necesitan para cubrir sus necesidades inmediatas. La cuarta enzima, llamada hexocinasa IV (o glucocinasa), cataliza la misma reacción, pero sus propiedades cinéticas son distintas. La glucocinasa (GK) se encuentra en el hígado y en ciertas células del páncreas, intestino y cerebro; requieren una concentración de glucosa mucho más alta para su actividad óptima (cerca de 10 mM) y no se inhibe con glucosa-6-fosfato. En el hígado, la GK desvía la glucosa para almacenarla como glucógeno. Esta capacidad aporta los recursos usados para mantener la glucemia, una función primordial del hígado. Por consiguiente, después de una comida con carbohidratos, el hígado no extrae grandes cantidades de glucosa de la sangre para la síntesis de glucógeno hasta que otros tejidos han satisfecho sus requerimientos de esta molécula. Se cree que en los tipos celulares en los que existe, GK actúa como *sensor de glucosa*. Como la glucocinasa no suele funcionar a su ritmo máximo, es muy sensible a los pequeños cambios en la glucosa sanguínea. Su actividad está vinculada con una vía de transducción de señal. Por ejemplo, la liberación de insulina (la hormona que favorece la captación de glucosa en las células musculares y del tejido adiposo) desde las células β pancreáticas, como respuesta a la concentración creciente de glucosa, se inicia por la GK. La regulación hepática de la GK implica su unión con la proteína reguladora de GK (GKRP), un proceso iniciado por las concentraciones altas de fructosa-6-fosfato. Después, GKRP/GK se traslada al núcleo. Cuando la glucemia se eleva después de una comida, GKRP libera GK (causada por el intercambio con fructosa-1-fosfato) y GK regresa por los poros nucleares para fosforilar de nuevo a la glucosa.

REGULACIÓN ALOSTÉRICA DE LA GLUCÓLISIS Las reacciones catalizadas por las hexocinasas I, II y III, PFK-1 y piruvato cinasa pueden activarse y desactivarse mediante efectores alostéricos. En general, los efectores alostéricos son moléculas cuya concentración en las células es un indicador sensible del estado metabólico de las mismas. Algunos efectores alostéricos son productos metabólicos. Por ejemplo, las hexocinasas I, II y III se inhiben por el exceso de glucosa-6-fosfato. Varias moléculas relacionadas con la obtención de energía también actúan como efectores alostéricos. Por ejemplo, una concentración elevada de AMP (indicador de baja producción energética) activa la piruvato cinasa. En contraste, estas enzimas se inhiben por la

concentración alta de ATP (indicador de que los requerimientos energéticos de la célula están cubiertos). El acetil-CoA, que se acumula cuando hay abundancia de ATP, inhibe la piruvato cinasa.

De las tres enzimas clave de la glucólisis, la PFK-1 es la que se regula en forma más estricta. Su actividad se inhibe alostéricamente por concentraciones altas de ATP y citrato, indicadores de que la carga energética celular está cubierta y de que el ácido cítrico, el principal elemento de la capacidad generadora de energía celular, redujo su actividad. El AMP es un activador alostérico de PFK-1. La concentración de AMP, que aumenta cuando la carga energética de la célula es baja, es un mejor factor predictivo del déficit de energía que la concentración de ADP. La fructosa-2,6-difosfato, un activador alostérico de la actividad de PFK-1 en el hígado, se sintetiza por acción de la fosfofructocinasa-2 (PFK-2) como respuesta a las señales hormonales relacionadas con la glucemia (fig. 8.8). Cuando la concentración sérica de glucosa es alta, el aumento de fructosa-2,6-difosfato estimulado por hormonas incrementa la actividad de PFK-1 (activa la glucólisis) y disminuye la actividad de la enzima que cataliza la reacción inversa, la fructosa-1,6-difosfatasa (inhibe la gluconeogénesis, sección 8.2). El AMP es un inhibidor alostérico de la fructosa-1,6-difosfatasa. La PFK-2 es una enzima con doble función que se comporta como fosfatasa cuando se fosforila como respuesta a la hormona glucagon (se libera a la sangre en respuesta a la glucemia baja, véase más adelante), y actúa como cinasa cuando se desfosforila como respuesta a la hormona insulina (glucemia elevada). La fructosa-2,6-difosfato, producida por la modificación covalente de la PFK-2 inducida por medios hormonales, es un indicador de concentraciones elevadas de glucosa disponible y activa alostéricamente la PFK-1. La fructosa-1,6-difosfato que se acumula, activa la piruvato cinasa, proporcionando un mecanismo de control de alimentación positiva (es decir, la fructosa-1,6-difosfato es un activador alostérico). La regulación alostérica de la glucólisis se resume en el cuadro 8.1.

REGULACIÓN HORMONAL La glucólisis también es regulada por las hormonas peptídicas glucagon e insulina. El **glucagon**, liberado por las células α del páncreas cuando la glucemia es baja, activa la función fosfatasa de la PFK-2, con lo que reduce la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula. Como resultado, disminuyen la actividad de la PFK-1 y el flujo a través de la glucólisis. En el hígado, el glucagon

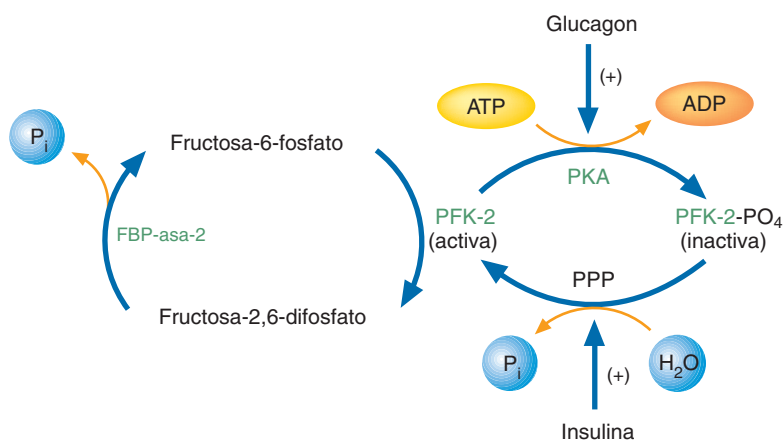


FIGURA 8.8.

Nivel de regulación de fructosa-2,6-difosfato

La glucólisis se estimula cuando se sintetiza fructosa-2,6-difosfato, activador de PFK-1, por acción de PFK-2. A su vez, PFK-2 se activa por una reacción de desfosforilación catalizada por la fosfoproteína fosfatasa (PPP), una enzima activada por la insulina. PFK-2 es una proteína bifuncional, con dos actividades enzimáticas: PFK-2 y fructosa-2,6-difosfatasa-2 (FBP-asa-2). Como resultado, la reacción de desfosforilación también inhibe la FBP-asa-2, la actividad enzimática que convierte la fructosa-2,6-difosfato en fructosa-6-fosfato. La glucólisis se inhibe cuando la concentración de fructosa-2,6-difosfato es baja, lo cual es resultado de una reacción de fosforilación catalizada por la proteína cinasa A (PKA) y estimulada por el glucagon que desactiva a PFK-2.

CUADRO 8.1 Regulación alostérica de la glucólisis

Enzima	Activador	Inhibidor
Hexocinasa		Glucosa-6-fosfato, ATP
PFK-1	Fructosa-2,6-difosfato, AMP	Citrato, ATP
Piruvato cinasa	Fructosa-1,6-difosfato, AMP	Acetil-CoA, ATP

también desactiva la piruvato cinasa. Los efectos del glucagon, inducidos por la unión a su receptor en las superficies de las células diana, son mediados por AMP cíclico (cAMP). El AMP cíclico (cAMP) se sintetiza a partir de ATP en una reacción catalizada por adenilato ciclasa, una proteína de la membrana plasmática. Una vez sintetizado, el cAMP se une a la proteína cinasa A (PKA) y la activa. La PKA inicia entonces una cascada de reacciones de fosforilación/desfosforilación que modifican las actividades de un conjunto diverso de enzimas y de factores de transcripción. Los **factores de transcripción** son proteínas que regulan o inician la síntesis de RNA al unirse a secuencias específicas de DNA llamadas **elementos de respuesta**.

La **insulina** es una hormona peptídica que las células β del páncreas secretan cuando la glucemia se eleva. Sus efectos en la glucólisis incluyen activación de la función cinasa de PFK-2, lo que incrementa la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula; esto a su vez aumenta el flujo glucolítico. En células que contienen transportadores de glucosa sensibles a la insulina (el músculo y el tejido adiposo pero no el hígado ni el encéfalo), esta última promueve la transposición de transportadores de glucosa a la superficie celular. Cuando la insulina se une a su receptor de superficie celular, la proteína receptora experimenta varias reacciones de autofosforilación, que desencadenan numerosas cascadas de señalización intracelular que implican la fosforilación y la desfosforilación de enzimas y de factores de transcripción diana. Muchos de los efectos de la insulina en la expresión génica son mediados por la SREBP1c, una proteína de unión al elemento regulador esteroide. Como resultado de la activación de la SREBP1c, aumenta la síntesis de glucocinasa y de la cinasa de piruvato.

AMPK: UN INTERRUPTOR MAESTRO METABÓLICO La proteína cinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima con una función crucial para el metabolismo energético. Al principio se descubrió como un regulador del metabolismo de lípidos, ahora se sabe que la AMPK influye también en el metabolismo de la glucosa. Una vez activada la AMPK como resultado de aumento de la proporción AMP:ATP de la célula, la AMPK fosforila proteínas diana (enzimas y factores de transcripción). La AMPK desactiva vías anabólicas (p. ej., la síntesis de proteínas y la producción de lípidos) y activa vías catabólicas (p. ej., la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos). Entre los efectos reguladores de la AMPK en la glucólisis se incluyen los siguientes. En músculo cardíaco y en los músculos esqueléticos, la AMPK promueve la glucólisis al facilitar el reclutamiento (inducido por estrés o ejercicio) de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. En células cardíacas, la AMPK estimula la glucólisis al activar la PFK-2. La estructura y las propiedades funcionales de la AMPK se describen en el capítulo 12.

PREGUNTA 8.2

La insulina es una hormona que secreta el páncreas cuando aumenta la glucemia. Su función que se observa con mayor facilidad es la reducción de la concentración sanguínea de azúcar al valor normal. La unión de la insulina a la mayoría de las células del organismo estimula el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática. La capacidad de una persona para responder a una comida con carbohidratos al reducir con rapidez la concentración sanguínea de glucosa se denomina *tolerancia a la glucosa*. Los animales con deficiencia de cromo tienen una menor tolerancia a la glucosa; es decir, no pueden retirar la glucosa de la sangre con suficiente velocidad. Se cree que el metal facilita la unión de la insulina a las células. ¿Es posible que el cromo actúe como un activador alostérico o como un cofactor?

Intolerancia a la glucosa



PREGUNTA 8.3

Louis Pasteur, el gran químico y microbiólogo francés del siglo XIX, fue el primer científico en observar que las células que pueden oxidar la glucosa por completo y producir CO_2 y H_2O la utilizan con mayor velocidad en ausencia de O_2 que en su presencia. El O_2 parece inhibir el consumo de glucosa. Explique en términos generales el significado de este hallazgo, que se denomina en la actualidad efecto Pasteur.

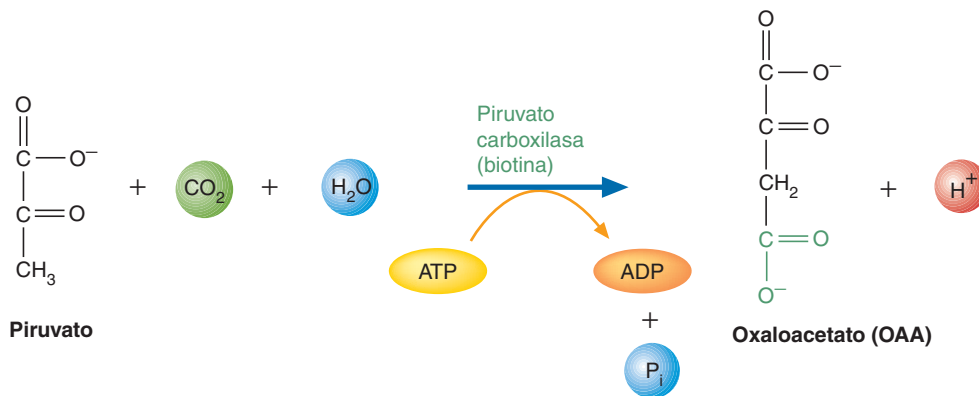
8.2 GLUCONEOGÉNESIS

La gluconeogénesis, la formación de moléculas nuevas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, ocurre principalmente en el hígado. Los precursores son el lactato, el piruvato, el glicerol y determinados α -cetoácidos (moléculas que derivan de los aminoácidos). En determinadas situaciones (p. ej., acidosis metabólica o inanición) el riñón puede producir pequeñas cantidades de glucosa. Entre las comidas se mantienen concentraciones sanguíneas adecuadas de glucosa por medio de la hidrólisis del glucógeno hepático. Cuando se agota el glucógeno hepático (p. ej., por un ayuno prolongado o por ejercicio vigoroso), la vía de la gluconeogénesis proporciona al organismo la cantidad de glucosa adecuada. El cerebro y los eritrocitos dependen exclusivamente de la glucosa como fuente de energía.

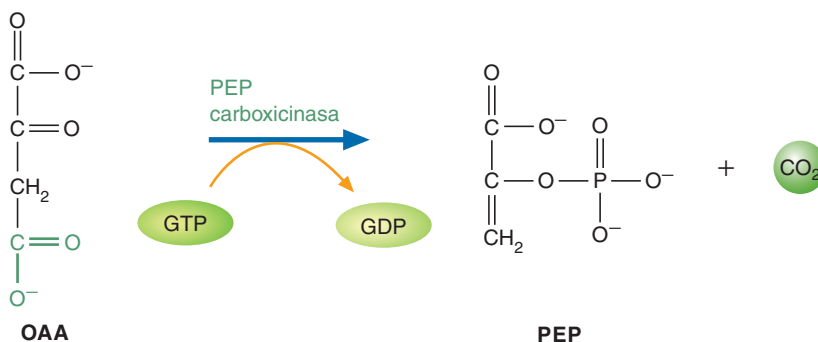
Reacciones de la gluconeogénesis

La secuencia de reacciones de la gluconeogénesis es, en gran medida, la inversa de la glucólisis. Sin embargo, es importante recordar que tres reacciones glucolíticas (las reacciones catalizadas por la hexocinasa, la PFK-1 y la piruvato cinasa) son irreversibles. En la gluconeogénesis, para evitar estos obstáculos, se utilizan reacciones alternativas catalizadas mediante enzimas diferentes. Después se resumen las reacciones únicas de la gluconeogénesis. En la figura 8.9 se presentan la vía gluconeogénica completa y sus relaciones con la glucólisis. Las reacciones de circunvalación de la gluconeogénesis son las siguientes:

- Síntesis de PEP.** La síntesis de PEP a partir de piruvato requiere dos enzimas: la piruvato carboxilasa y la PEP carboxicinasa. La piruvato carboxilasa, que se encuentra dentro de las mitocondrias, convierte el piruvato en oxaloacetato (OAA):



La transferencia de CO_2 para formar el producto OAA está mediada por la coenzima *biotina*, que se une de manera covalente dentro del sitio activo de la enzima. El OAA se descarboxila y se fosforila por medio de la PEP carboxicinasa en una reacción impulsada por la hidrólisis del trifosfato de guanosina (GTP):



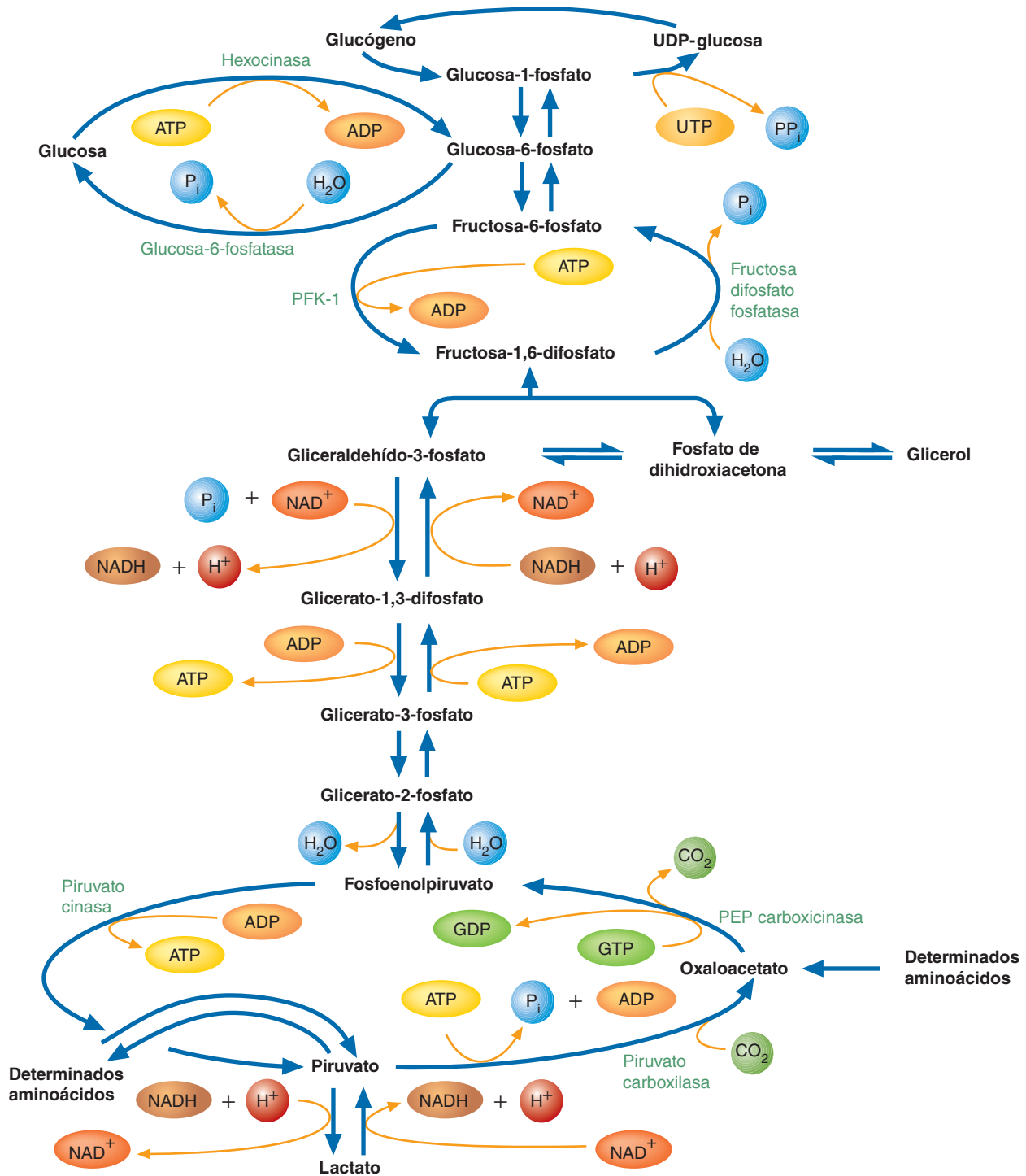


FIGURA 8.9
Metabolismo de los carbohidratos: gluconeogénesis y glucólisis

En la gluconeogénesis, que tiene lugar cuando la concentración sanguínea de azúcar es baja y está agotado el glucógeno hepático, se invierten 7 de las 10 reacciones de la glucólisis. Tres reacciones glucolíticas irreversibles se evitan mediante otras reacciones. Los principales sustratos de la gluconeogénesis son determinados aminoácidos (que proceden de los músculos), el lactato (que se forma en los músculos y en los eritrocitos) y el glicerol (que se produce en la degradación de los triacilglicérols). En cambio con las reacciones de la glucólisis, que sólo ocurren en el citoplasma, las reacciones de la gluconeogénesis catalizadas por la piruvato carboxilasa y en algunas especies por PEP carboxinasa se producen en las mitocondrias. La reacción catalizada mediante glucosa-6-fosfatasa ocurre en el retículo endoplásmico. Nótese que la gluconeogénesis y la glucólisis no suceden al mismo tiempo. En la glucólisis, el piruvato se convierte en acetil-CoA (no se muestra) o en lactato.

Bioquímica EN PERSPECTIVA

El diseño turbo puede ser peligroso

¿Por qué las vías de diseño turbo deben controlarse de manera rigurosa?

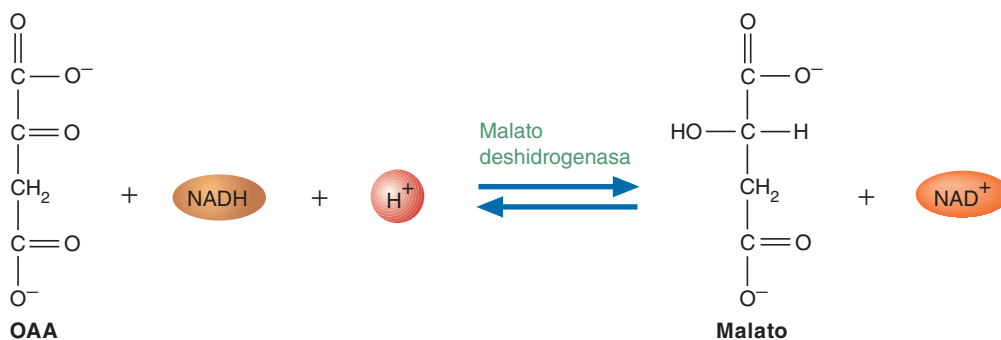
Las vías catabólicas con diseño turbo, como la glucólisis, están optimizadas y son eficientes. Sin embargo, las fases iniciales de estas vías deben someterse a regulación negativa para prevenir la acumulación de intermediarios y el abuso del sustrato energético. Dos de las cuatro moléculas de ATP producidas a partir de cada molécula de glucosa se reingresan a la etapa de entrada de sustrato de la vía para impulsarla. Como indica su uso en la mayoría de los organismos vivos actuales, la glucólisis ha sido una estrategia generadora de energía con éxito tremendo. Sin embargo, no es perfecta. En ciertas circunstancias el diseño turbo de la glucólisis vuelve a algunas células vulnerables a un fenómeno llamado “muerte acelerada por sustrato”.

Por ejemplo, ciertos tipos de células de levaduras mutantes son incapaces de crecer en condiciones anaeróbicas con glucosa a pesar de tener una vía glucolítica funcional. Estos

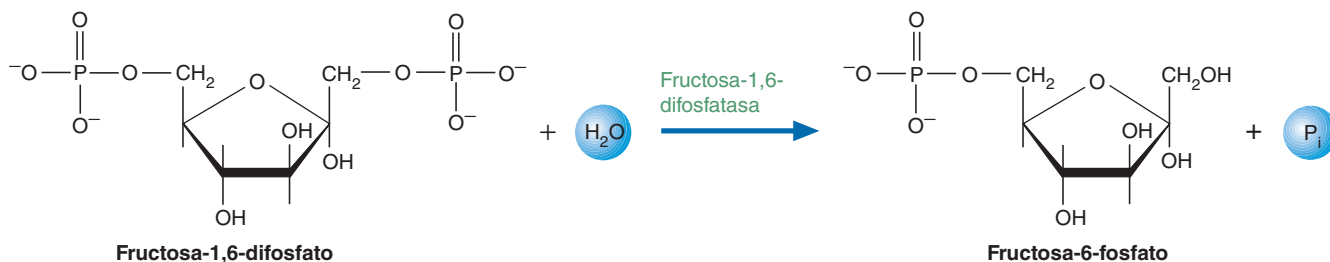
mutantes mueren cuando se exponen a altas concentraciones de glucosa. Resulta sorprendente, pero los esfuerzos de investigación revelaron que la causa son los defectos en *TPS1*, el gen que codifica la subunidad catalítica de la trehalosa-6-fosfato sintasa. La trehalosa-6-fosfato (Tre-6-P), un disacárido α -(1,1) de glucosa, es un soluto compatible (véase el ensayo de Bioquímica en perspectiva titulado Agua, estrés abiótico y solutos compatibles en el cap. 3 en línea) usado por las levaduras y varios organismos más para resistir varias formas de estrés abióticos. Al parecer, Tre-6-P es un inhibidor normal de HK (y tal vez un transportador de glucosa). En ausencia de una proteína TPS1 funcional y cuando la glucosa se vuelve disponible, el flujo glucolítico en las células mutantes se acelera con rapidez. En un tiempo relativamente corto y como resultado del diseño turbo de la vía, la mayor parte del fosfato disponible ya se incorporó a los intermediarios glucolíticos y la cantidad de ATP en la célula es demasiado baja para sostener los procesos celulares. Este y otros ejemplos similares de muerte celular acelerada por sustrato en otras especies proporcionan información sobre la importancia de los intrincados mecanismos reguladores de los organismos vivos.

RESUMEN. Los defectos en el intrincado mecanismo regulador que controla una vía con diseño turbo pueden hacer que un organismo sea vulnerable a la muerte acelerada por sustrato a través del flujo descontrolado en la vía.

La PEP carboxicinasa se encuentra dentro de las mitocondrias de algunas especies y en el citoplasma de otras. En el ser humano, esta actividad enzimática se encuentra en ambos compartimientos. Debido a que la membrana mitocondrial interna es impermeable al OAA, las células que carecen de PEP carboxicinasa (PEPCK) mitocondrial transfieren el OAA al citoplasma utilizando, por ejemplo, la **lanzadera del malato**. En este proceso, el OAA se convierte en malato por la malato deshidrogenasa mitocondrial. Posterior al transporte del malato a través de la membrana mitocondrial, la reacción inversa (para formar OAA) es catalizada por la malato deshidrogenasa citoplásmica. La lanzadera de malato permite que la gluconeogénesis continúe porque aporta el NADH necesario para la reacción catalizada por la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa.



2. Conversión de la fructosa-1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato. La reacción irreversible de la glucólisis catalizada por la PFK-1 se evita por la fructosa-1,6-difosfatasa:



Esta reacción exergónica ($\Delta G^{\circ} = -16.7$ kJ/mol) es también irreversible en condiciones celulares. El ATP no se regenera, y también se produce fosfato inorgánico (P_i). La fructosa-1,6-difosfatasa es una enzima alostérica. Su actividad la estimula el citrato y la inhiben el AMP y la fructosa-2,6-difosfato.

3. Formación de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfatasa, que sólo se encuentra en el hígado y el riñón, cataliza la hidrólisis irreversible de la glucosa-6-fosfato para formar glucosa y P_i. A continuación, la glucosa se libera en el torrente sanguíneo.

Como se ha señalado, cada una de las reacciones anteriores está empatada con una reacción opuesta irreversible en la glucólisis. Cada conjunto de estas reacciones emparejadas se denomina *ciclo de sustrato*. Debido a que están reguladas de forma coordinada (un activador de la enzima que cataliza la reacción directa sirve como inhibidor de la enzima que cataliza la reacción inversa), se desperdicia muy poca energía a pesar de que ambas enzimas pueden estar funcionando en cierto nivel al mismo tiempo. El *control de flujos* (la regulación del flujo de sustrato y la eliminación del producto) es más eficaz si la acumulación transitoria de un producto se encausa de vuelta al ciclo. La velocidad catalítica de la enzima en sentido directo permanecerá elevada si la concentración del sustrato se maximiza. La ganancia de eficacia catalítica compensa con creces la pequeña pérdida de energía del reciclado del producto.

La gluconeogénesis es un proceso que consume energía. En lugar de generar ATP (como la glucólisis), la gluconeogénesis requiere la hidrólisis de seis enlaces fosfato de alta energía.

Hipertermia maligna

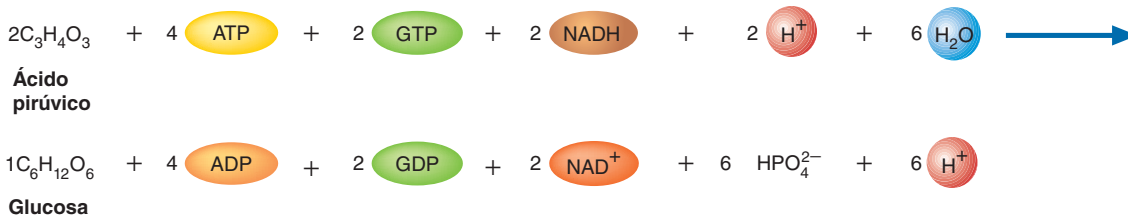


PREGUNTA 8.4

La *hipertermia maligna* es una enfermedad hereditaria poco frecuente que se desencadena por determinados anestésicos durante las operaciones quirúrgicas. Un aumento considerable (y peligroso) de la temperatura corporal (hasta 44°C) se acompaña de rigidez muscular y acidosis. La contracción muscular excesiva inicia por una gran liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, un organelo de almacenamiento de calcio de las células musculares. La acidosis es consecuencia de una producción excesiva de ácido láctico. El tratamiento oportuno para reducir la temperatura corporal y contrarrestar la acidosis, es esencial para salvar la vida del paciente. Un factor que probablemente contribuye con esta enfermedad es el ciclo derrochador entre la glucólisis y la gluconeogénesis. Explique por qué es éste un argumento razonable.

PREGUNTA 8.5

Tras examinar la vía gluconeogénica, explique cada componente de la ecuación. (*Pista*: la hidrólisis de cada nucleótido libera un protón.)



PREGUNTA 8.6

Los pacientes con la *enfermedad de von Gierke* (una enfermedad de almacenamiento de glucógeno) carecen de actividad glucosa-6-fosfatasa. Dos síntomas notables de esta enfermedad son la hipoglucemia en ayunas y la acidosis láctica. Explique por qué se producen estos síntomas.



Enfermedad de von Gierke

Sustratos de la gluconeogénesis

Como se mencionó antes, numerosos metabolitos son precursores gluconeogénicos. Se describen de forma breve tres de los sustratos más importantes.

El lactato lo liberan los eritrocitos y otras células que carecen de mitocondrias o que tienen concentraciones bajas de oxígeno. En el **ciclo de Cori**, las células musculares liberan lactato durante el ejercicio (fig. 8.10). Después de transferir el lactato al hígado, se reconvierte en piruvato a través de la lactato deshidrogenasa y luego en glucosa por gluconeogénesis.

El glicerol, un producto del metabolismo de las grasas en el tejido adiposo, se transporta al hígado en la sangre y luego se convierte en glicerol-3-fosfato por medio de la glicerol cinasa. La oxidación del glicerol-3-fosfato para formar DHAP ocurre cuando la concentración citoplásmica de NAD^+ es relativamente elevada.

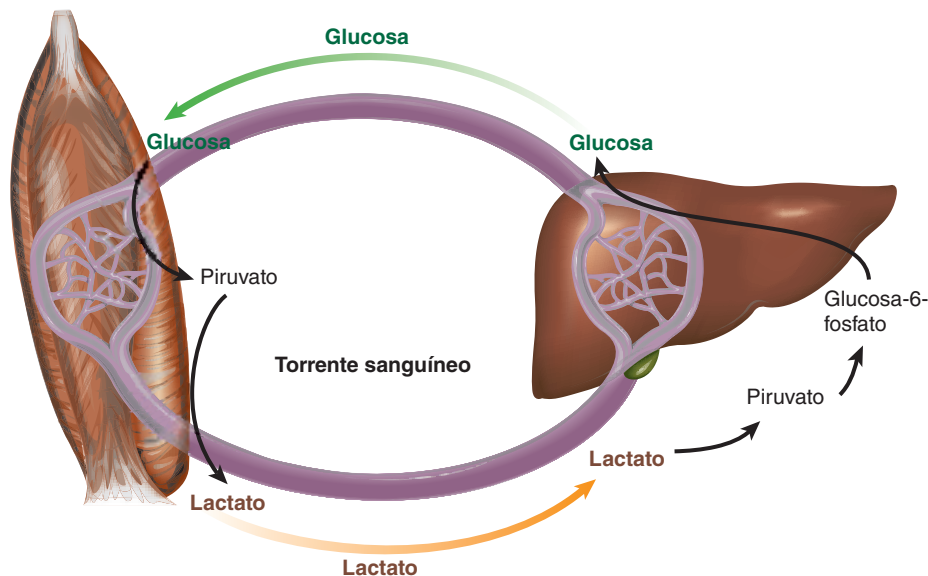
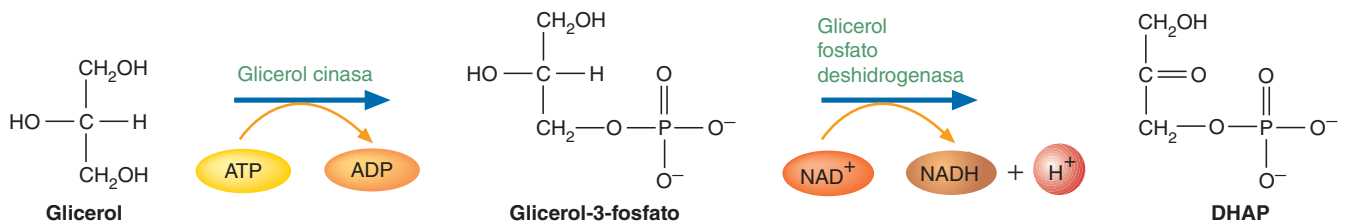
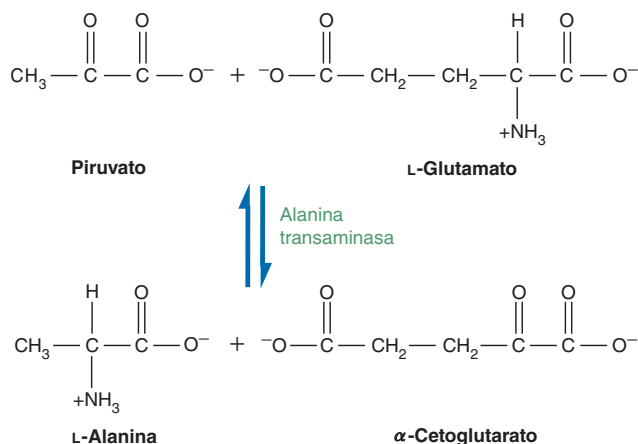


FIGURA 8.10
Ciclo de Cori

Durante el ejercicio extenuante se produce lactato en las células musculares en condiciones anaerobias. Tras pasar a través de la sangre al hígado, el lactato se convierte en glucosa mediante gluconeogénesis.

De todos los aminoácidos que pueden convertirse en intermediarios glucolíticos (moléculas denominadas *glucogénicas*), la alanina es quizá el más importante. Cuando el músculo en ejercicio produce cantidades grandes de piruvato, parte de estas moléculas se convierten en alanina por medio de una reacción de transaminación con participación del glutamato:



Después de su transporte al hígado, la alanina se reconvierte en piruvato y luego en glucosa. El **ciclo glucosa-alanina** (fig. 8.11) tiene numerosos propósitos. Además de su función en el reciclaje de cetoácidos α entre el músculo y el hígado, el ciclo glucosa-alanina es un mecanismo de transporte del nitrógeno en forma de grupo amino al hígado. En los α -cetoácidos, que en ocasiones se les denomina esqueletos de carbono, un grupo carbonilo está unido directamente al grupo carboxilo. Una vez que la alanina llega al hígado se reconvierte en piruvato. El nitrógeno amino se incorpora luego en la urea o se transfiere a otros α -cetoácidos para restaurar el balance de aminoácidos en el hígado (cap. 15).

Regulación de la gluconeogénesis

Igual que en otras vías metabólicas, la velocidad de la gluconeogénesis está afectada en primer lugar por la disponibilidad de los sustratos, por los efectores alostéricos y por las hormonas. No es sorprendente que la gluconeogénesis sea estimulada por las

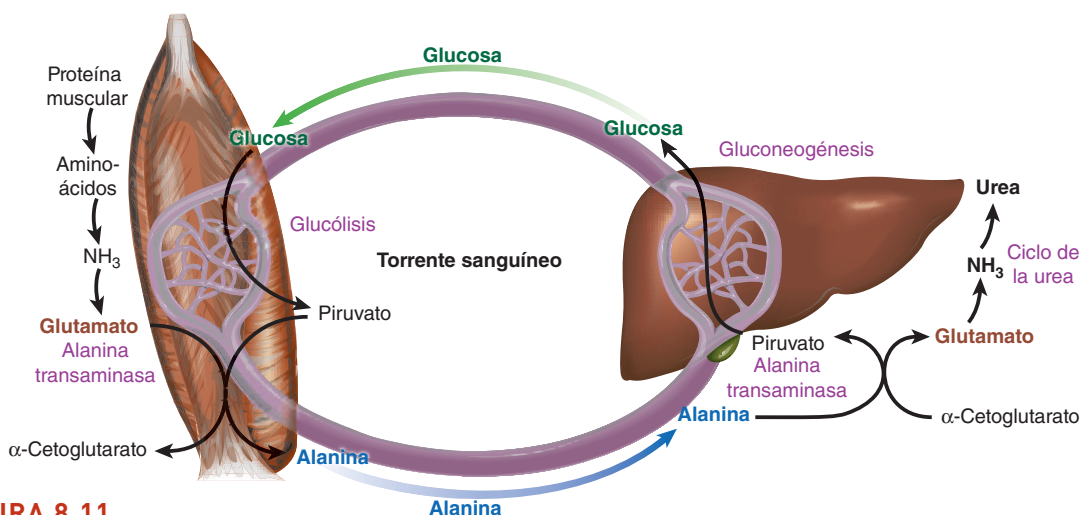


FIGURA 8.11
Ciclo glucosa-alanina

La alanina se forma a partir de piruvato en el músculo. Tras su transporte al hígado, la alanina se reconvierte en piruvato por medio de la transaminasa de alanina. Finalmente, el piruvato se utiliza en la síntesis de glucosa. Debido a que los músculos no pueden sintetizar urea a partir del nitrógeno de los aminoácidos, se utiliza el ciclo glucosa-alanina para transferir el nitrógeno amino al hígado.

concentraciones elevadas de lactato, de glicerol y de aminoácidos. Una alimentación abundante en grasas, la inanición y un ayuno prolongado proporcionan grandes cantidades de estas moléculas.

Las cuatro enzimas clave de la gluconeogénesis (la piruvato carboxilasa, la PEP carboxicinas, la fructosa-1,6-difosfatasa y la glucosa-6-fosfatasa) son afectadas en grados variables por los moduladores alostéricos. Por ejemplo, a la fructosa-1,6-difosfatasa la activa el ATP y la inhiben el AMP y la fructosa-2,6-difosfato. La acetil-CoA activa la piruvato carboxilasa. (La concentración de acetil-CoA, un producto de la degradación de los ácidos grasos, es especialmente elevada durante la inanición.) La figura 8.12 presenta las generalidades de la regulación alostérica de la glucólisis y la gluconeogénesis.

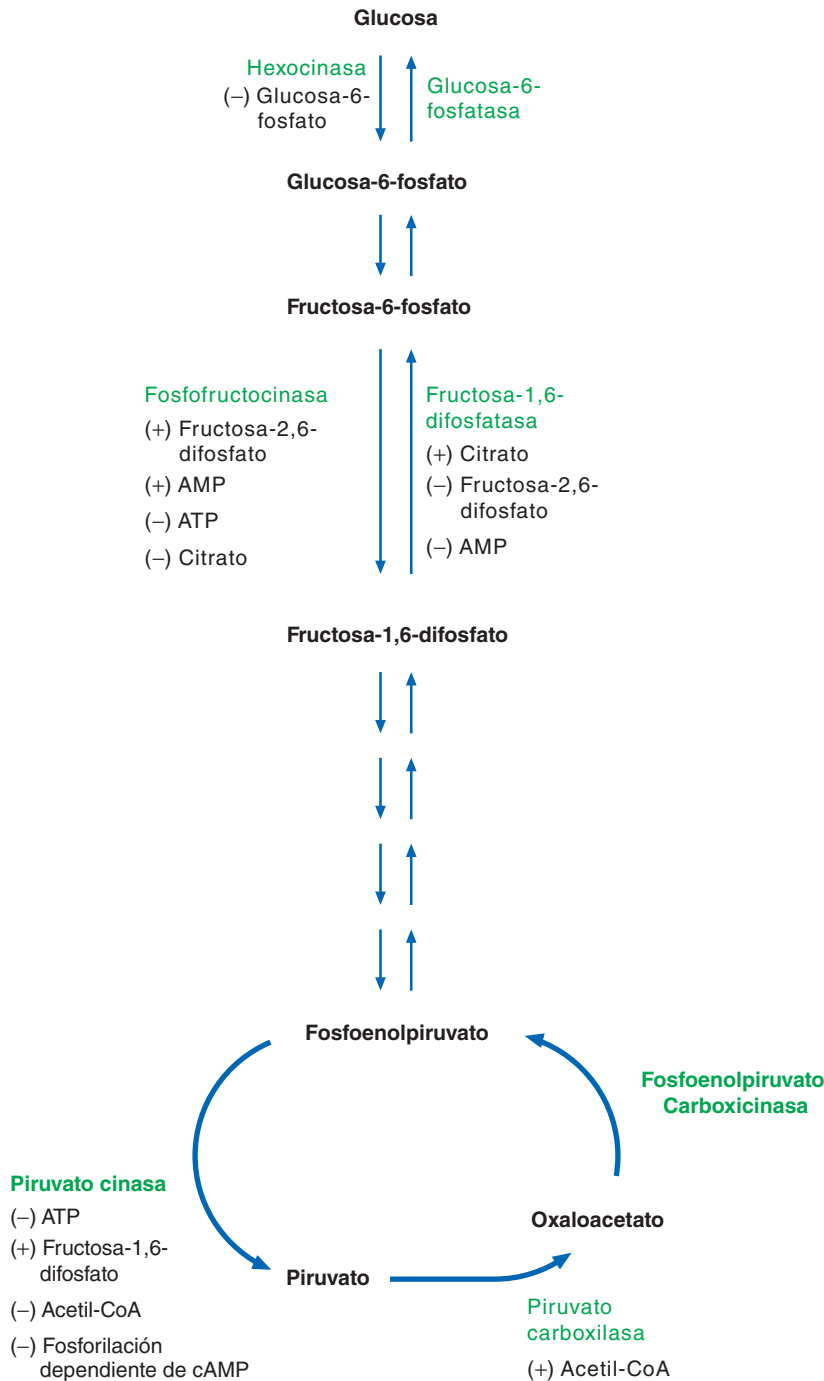


FIGURA 8.12

Regulación alostérica de la glucólisis y de la gluconeogénesis

Las enzimas clave en la glucólisis y en la gluconeogénesis son reguladas por efectores alostéricos. Activador, +; inhibidor, -.

Como en otras vías bioquímicas, las hormonas afectan la gluconeogénesis al modificar las concentraciones de efectores alostéricos y enzimas clave determinantes de la velocidad. Como se mencionó antes, el glucagon deprime la síntesis de fructosa-2,6-difosfato, lo que libera la inhibición de la fructosa-1,6-difosfatasa y desactiva la enzima glucolítica piruvato cinasa a través de una reacción de fosforilación iniciada por el cAMP. Las hormonas también influyen en la gluconeogénesis al alterar la síntesis enzimática. Por ejemplo, la síntesis de enzimas gluconeogénicas es estimulada por el cortisol, una hormona esteroidea producida en la corteza de las glándulas suprarrenales que facilita la adaptación del organismo a condiciones estresantes. Por último, la acción de la insulina provoca la síntesis de nuevas moléculas de glucocinasa, de PFK-1 (inducida por la SREBP1c) y de PFK-2 (favorecida por la glucólisis). La insulina también deprime la síntesis (una vez más a través de la SREBP1c) de PEP carboxicinasa, fructosa-1,6-difosfatasa y glucosa-6-fosfatasa. La acción del glucagon conduce a la síntesis de más moléculas de PEP carboxicinasa, de fructosa-1,6-difosfatasa y de glucosa-6-fosfatasa.

Estas hormonas realizan dicha función alterando el estado de fosforilación de determinadas proteínas diana de las células hepáticas, que a su vez modifican la expresión de los genes. El punto clave a recordar es que la insulina y el glucagon tienen efectos opuestos en el metabolismo de los carbohidratos. La dirección del flujo de metabolitos (o sea, si se activa la glucólisis o la gluconeogénesis) depende sobre todo de la relación insulina/glucagon. Tras una comida con carbohidratos, dicho cociente se eleva y predomina en el hígado la glucólisis sobre la gluconeogénesis. Tras un periodo de ayuno o luego de una comida con pocos carbohidratos y muchas grasas, el cociente insulina/glucagon es bajo y predomina en el hígado la gluconeogénesis sobre la glucólisis. El segundo regulador importante del control recíproco de la glucólisis y de la gluconeogénesis es la disponibilidad de ATP, ya que las cantidades elevadas de AMP, el producto de baja energía de la hidrólisis del ATP, incrementan el flujo a través de la glucólisis a expensas de la gluconeogénesis, y las cantidades bajas de AMP incrementan el flujo a través de la gluconeogénesis a expensas de la glucólisis. Aunque el control del ciclo PFK-1/fructosa-1,6-difosfatasa podría parecer suficiente para esta vía, el control en la etapa de la piruvato cinasa es clave debido a que permite la retención máxima de PEP, una molécula con un potencial de transferencia de fosfato muy elevado.

CONCEPTOS CLAVE



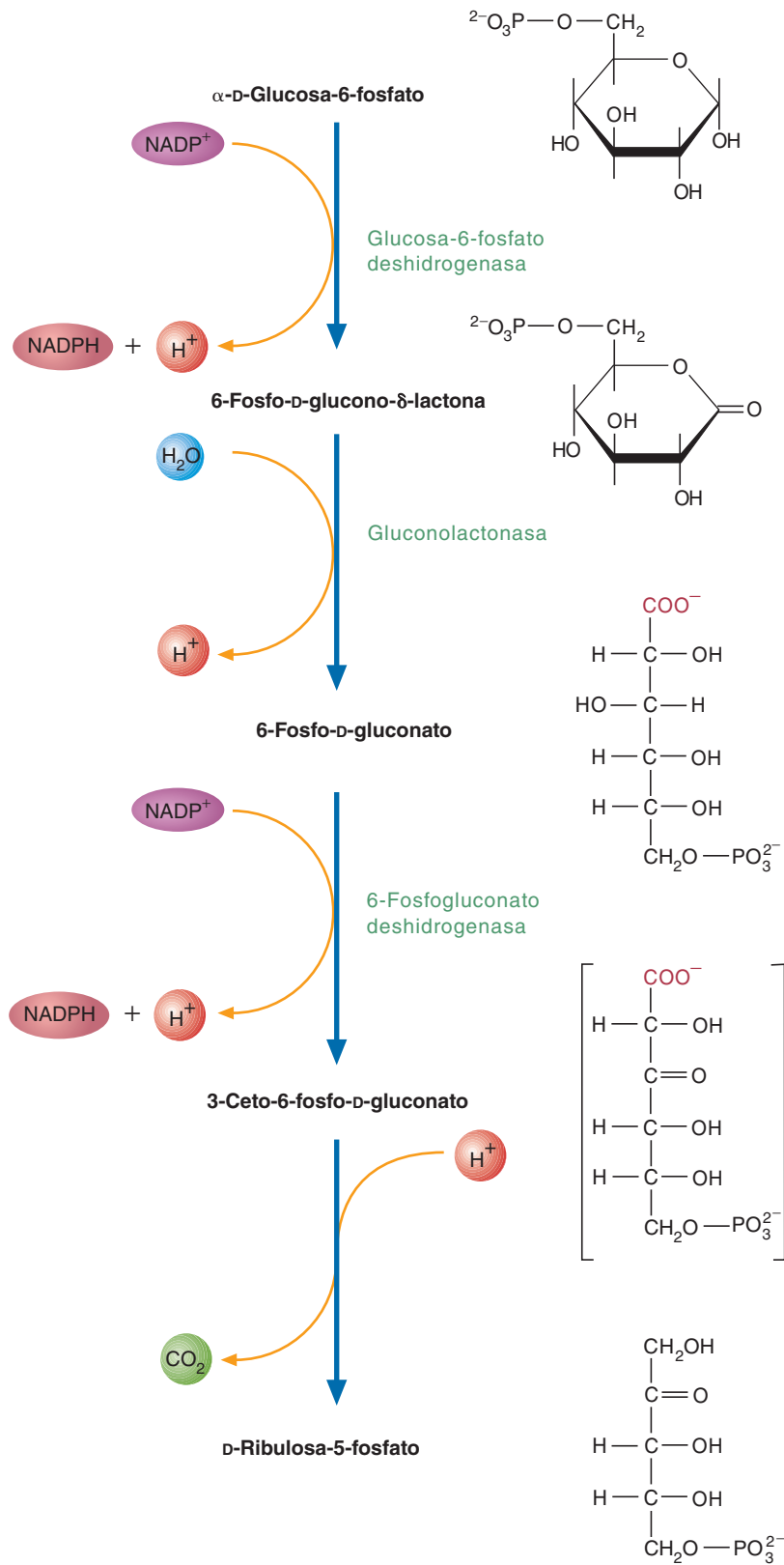
- La gluconeogénesis, la síntesis de moléculas nuevas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, ocurre principalmente en el hígado.
- La secuencia de reacciones es la inversa de la glucólisis, excepto por tres reacciones que evitan los pasos irreversibles de la glucólisis.

8.3 VÍA DE LAS PENTOSAS FOSFATO

La ruta de las pentosas fosfato es otra vía metabólica de oxidación de la glucosa en la que no se genera ATP. Sus productos principales son el NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido), un agente reductor que se requiere en varios procesos anabólicos, y la ribosa-5-fosfato, un componente estructural de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. La vía de las pentosas fosfato se produce en el citoplasma en dos fases: la oxidativa y la no oxidativa. En la fase oxidativa de la vía, la conversión de la glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato va acompañada de la producción de dos moléculas de NADPH. En la fase no oxidativa se producen la isomerización y la condensación de varias moléculas de azúcar diferentes. Tres intermediarios de este proceso que son útiles en otras vías son la ribosa-5-fosfato, la fructosa-6-fosfato y el gliceraldehído-3-fosfato.

La fase oxidativa de la vía de las pentosas fosfato consta de tres reacciones (fig. 8.13a). En la primera reacción, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato. La 6-fosfogluconolactona y el NADPH son los productos de esta reacción. A continuación la 6-fosfo-D-glucono- δ -lactona se hidroliza para producir 6-fosfo-D-gluconato. Durante la descarboxilación oxidativa del 6-fosfogluconato, una reacción que produce ribulosa-5-fosfato, se produce una segunda molécula de NADPH.

Estas reacciones proporcionan una cantidad sustancial del NADPH que se requiere para los procesos reductores (p. ej., la biosíntesis de lípidos) y los mecanismos antioxidantes. Por esta razón, esta vía es más activa en las células en las que se



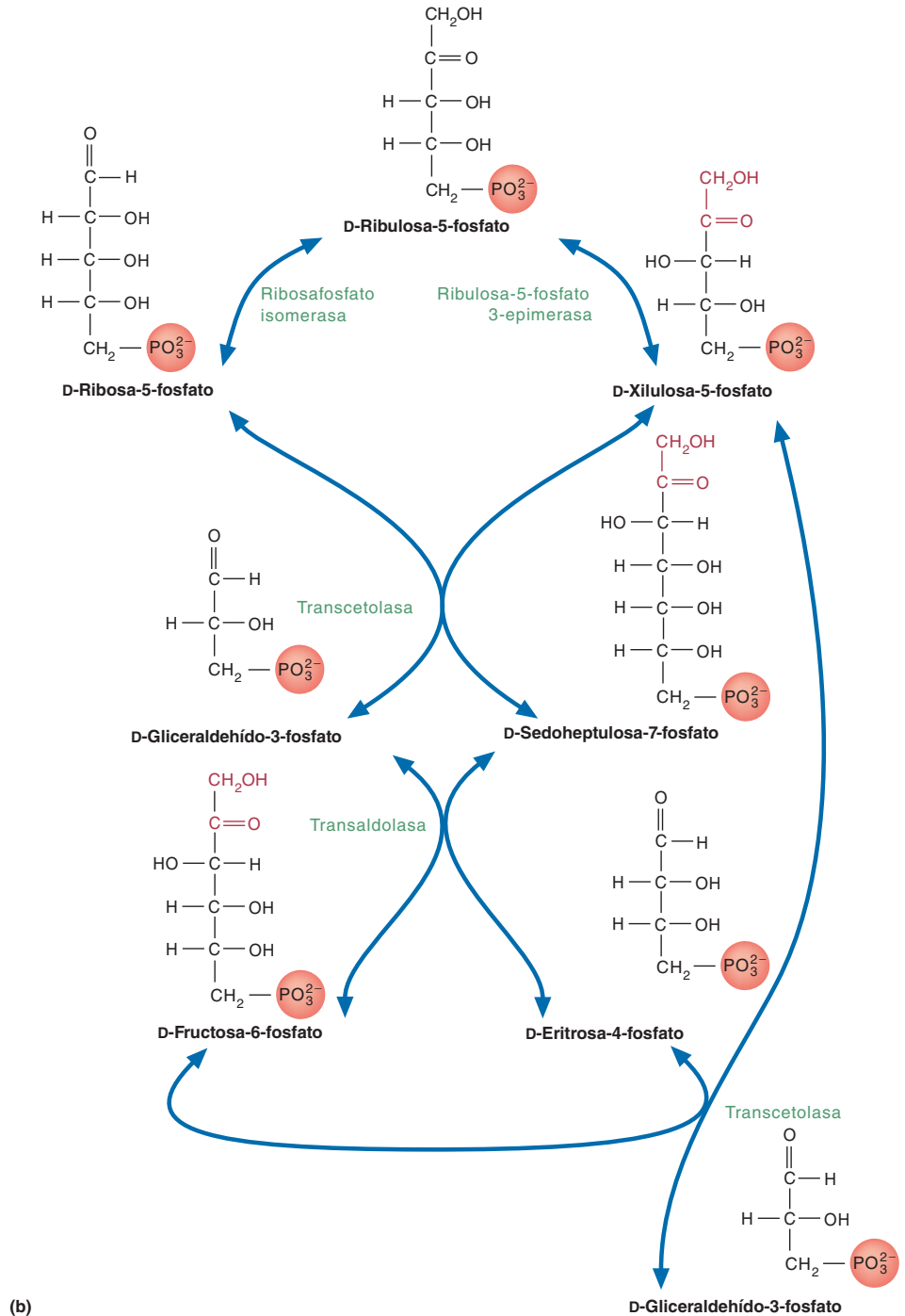
(a)

FIGURA 8.13a**Vía de las pentosas fosfato**

(a) Fase oxidativa. El NADPH es un producto importante de estas reacciones.

FIGURA 8.13b**Vía de las pentosas fosfato**

(b) Fase no oxidativa. Cuando las células requieren más NADPH que pentosas fosfato, las enzimas de la fase no oxidativa convierten la ribosa-5-fosfato en los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.



(b)

sintetizan cantidades relativamente grandes de lípidos, por ejemplo, en las del tejido adiposo, de la corteza de las glándulas suprarrenales, de las glándulas mamarias y del hígado. El NADPH también es un antioxidante potente. (Los **antioxidantes** son sustancias que impiden la oxidación de otras moléculas. En el capítulo 10 se describen sus acciones en los procesos vitales.) Por consiguiente, la fase oxidativa de la vía de las pentosas fosfato también es bastante activa en las células con riesgo alto de experimentar daño oxidativo, como los eritrocitos.

La fase no oxidativa comienza con la conversión de la ribulosa-5-fosfato en ribosa-5-fosfato, por medio de la ribulosa-5-fosfato isomerasa, o en xilulosa-5-fosfato, a través de la ribulosa-5-fosfato epimerasa. Durante las reacciones restantes de la vía (fig. 8.13b), la transcetolasa y la transaldolasa catalizan las interconversiones de tri-

sas, pentosas y hexosas. La *transcetoalasa* es una enzima que requiere TPP (pirofosfato de tiamina) que transfiere unidades de dos carbonos de una cetosa a una aldosa. (El TPP es la forma coenzimática de la tiamina, conocida también como vitamina B₁.) La transcetoalasa cataliza dos reacciones. En la primera, la enzima transfiere una unidad de dos carbonos de la xilulosa-5-fosfato a la ribosa-5-fosfato, produciendo gliceraldehído-3-fosfato y sedoheptulosa-7-fosfato. En la segunda, una unidad de dos carbonos de otra molécula de xilulosa-5-fosfato se transfiere a la eritrosa-4-fosfato para formar una segunda molécula de gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato. La *transaldolasa* transfiere unidades de tres carbonos desde una cetosa a una aldosa. En la reacción catalizada por la transaldolasa, se transfiere una unidad de tres carbonos desde la sedoheptulosa-7-fosfato al gliceraldehído-3-fosfato. Los productos que se forman son fructosa-6-fosfato y eritrosa-4-fosfato. El resultado de la fase no oxidativa de la vía es la síntesis de ribosa-5-fosfato y de los intermediarios glucolíticos gliceraldehído-3-fosfato y fructosa-6-fosfato.

Cuando no se requieren azúcares pentosas para las reacciones de biosíntesis, los metabolitos de la porción no oxidativa de la vía se convierten en intermediarios glucolíticos que pueden degradarse posteriormente para generar energía o convertirse en moléculas precursoras para procesos de biosíntesis (fig. 8.14). Por esta razón, la vía

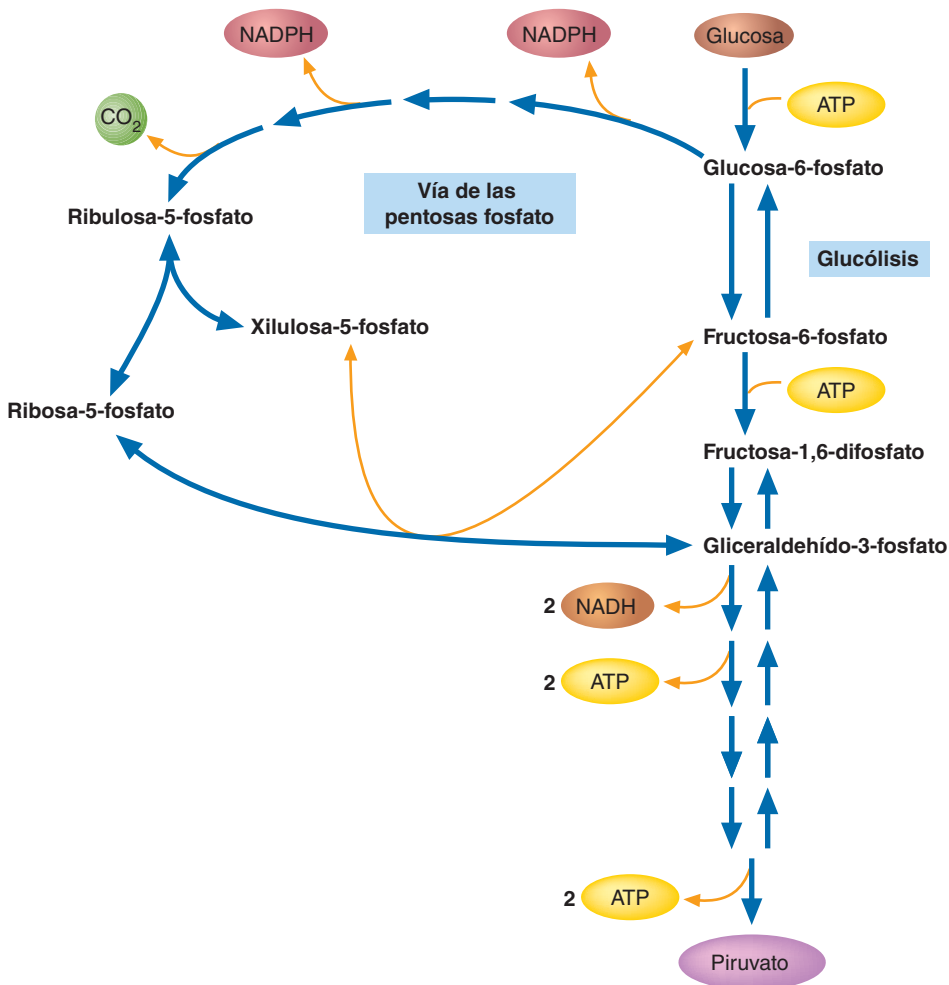


FIGURA 8.14

Metabolismo de los carbohidratos: glucólisis y vía de las pentosas fosfato

Si la célula requiere más moléculas de NADPH que de ribosa, puede canalizar los productos de la fase no oxidativa de la vía de las pentosas fosfato hacia la glucólisis. Como explica esta visión general de las dos vías, el exceso de ribosa-5-fosfato puede convertirse en los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

CONCEPTO CLAVE

La vía de las pentosas fosfato produce NADPH, ribosa-5-fosfato y los intermediarios glucolíticos fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato.

de las pentosas fosfato también se denomina *derivación de las hexosas monofosfatadas*. En los vegetales, la vía de las pentosas fosfato participa en la síntesis de glucosa durante las reacciones oscuras de la fotosíntesis (cap. 13).

La vía de las pentosas fosfato se regula para satisfacer los requerimientos momentáneos de NADPH y de ribosa-5-fosfato. La fase oxidativa es muy activa en células como los eritrocitos o los hepatocitos, donde las demandas de NADPH son elevadas. (La síntesis de lípido es un consumidor principal de NADPH.) Por el contrario, la fase oxidativa está virtualmente ausente en células como las de los músculos, que sintetizan pocos lípidos o que no lo hacen. La G-6-PD cataliza un paso regulador clave en la vía de las pentosas fosfato. La inhibe el NADPH y la estimulan el GSSG, la forma oxidada del glutatión antioxidante, y glucosa-6-fosfato. Además, la alimentación con un elevado contenido de carbohidratos incrementa la síntesis de G-6-PD y de fosfogluconato deshidrogenasa.

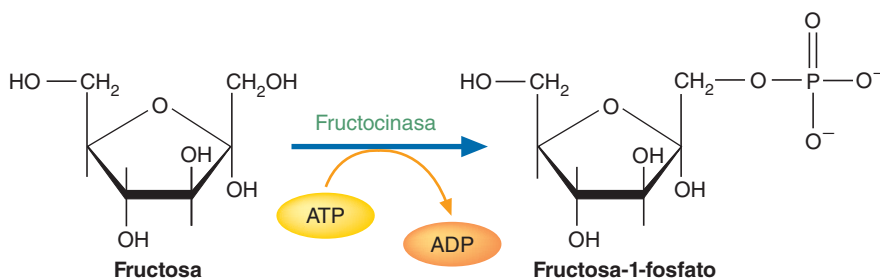
8.4 METABOLISMO DE OTROS AZÚCARES IMPORTANTES

Otros azúcares diferentes de la glucosa son importantes en los vertebrados. Los más notables son la fructosa, la galactosa y la manosa. Junto con la glucosa, estas moléculas son los azúcares que se encuentran con mayor frecuencia en los oligosacáridos y en los polisacáridos. Son también fuentes importantes de energía. En la figura 8.15 se presentan las reacciones por medio de las cuales estos azúcares se convierten en intermediarios glucolíticos. Enseguida se discute el metabolismo de la fructosa, un componente importante de la alimentación del ser humano.

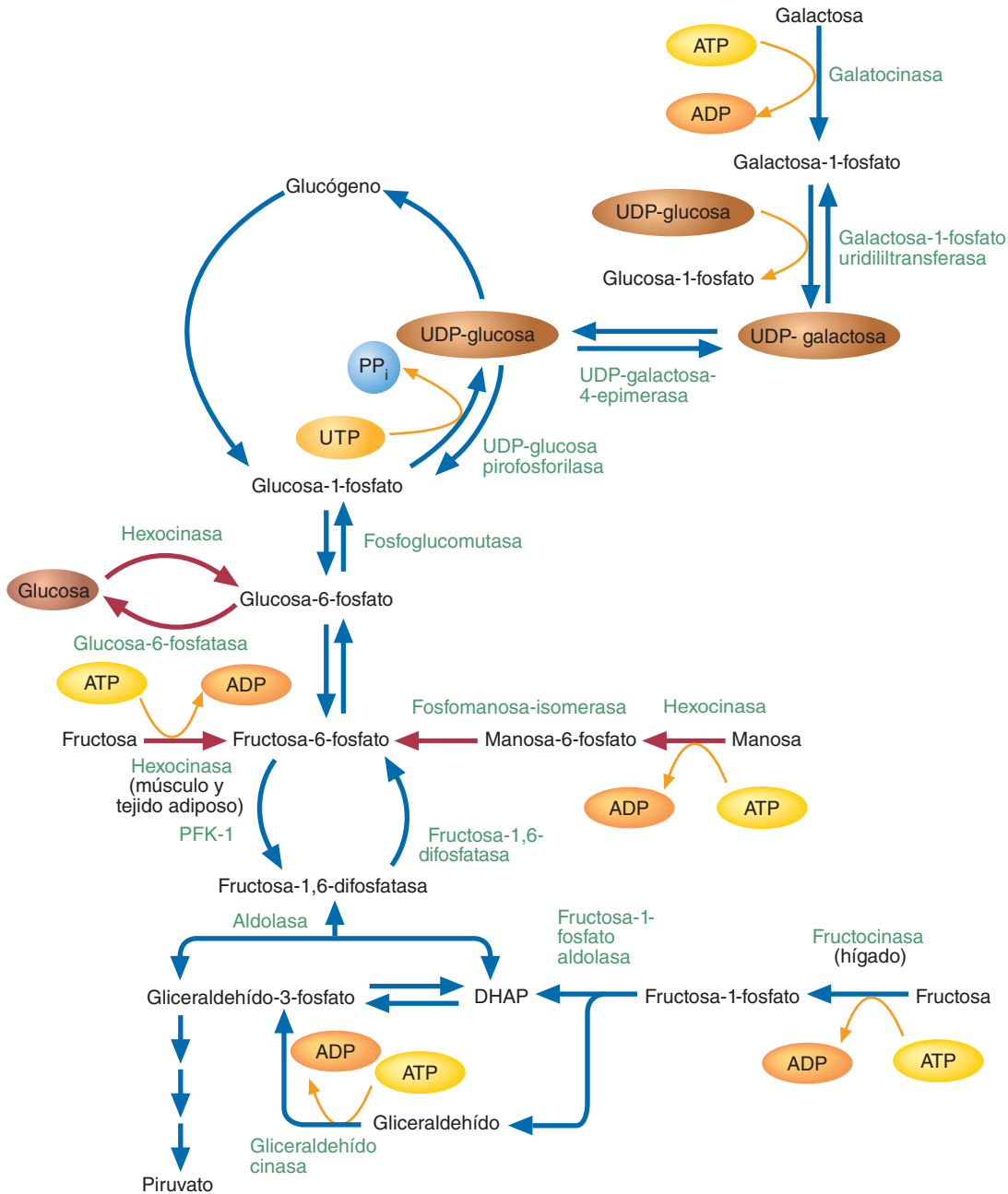
Metabolismo de la fructosa

Las fuentes alimentarias de fructosa son las frutas, la miel, la sacarosa y el jarabe de maíz con grandes cantidades de fructosa (también llamado simplemente alta fructosa), un edulcorante de bajo costo utilizado en una gran variedad de alimentos y de bebidas procesados.

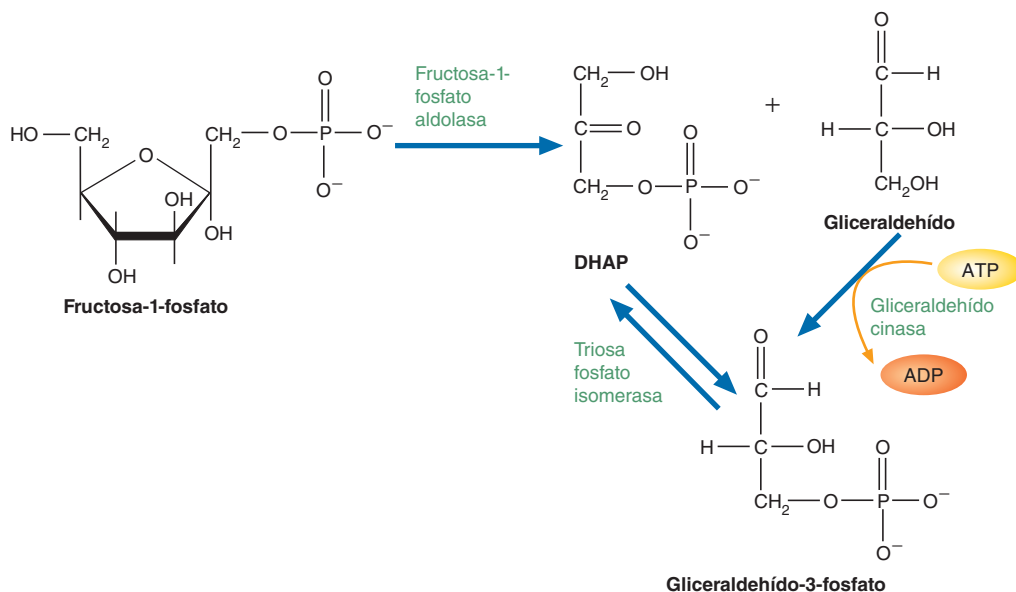
La fructosa, la segunda fuente de carbohidratos en la alimentación humana (sólo detrás de la glucosa), puede entrar en la vía glucolítica por dos caminos. En el hígado, la fructosa se convierte en fructosa-1-fosfato por medio de la fructocinasa:



Cuando la fructosa-1-fosfato penetra en la vía glucolítica, primero se divide en fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) y gliceraldehído mediante la fructosa-1-fosfato aldolasa. Luego el DHAP se convierte en gliceraldehído-3-fosfato por medio de la triosa fosfato isomerasa. El gliceraldehído-3-fosfato se genera a partir de gliceraldehído y de ATP por la cinasa de gliceraldehído.

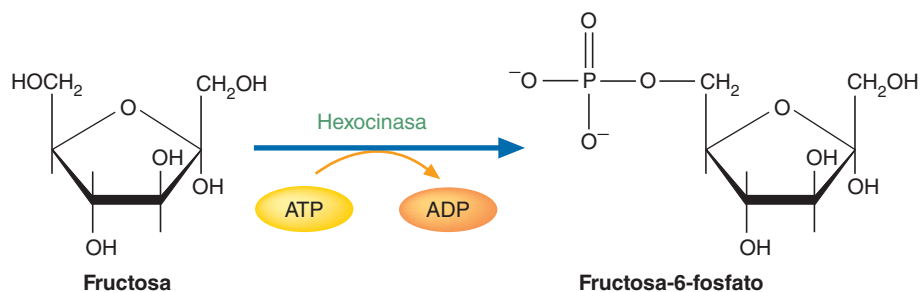
**FIGURA 8.15****Metabolismo de los carbohidratos: otros azúcares importantes**

La fructosa entra en la vía glucolítica por dos caminos. En las células hepáticas, donde se metaboliza la mayoría de las moléculas de fructosa, la fructocinasa convierte el azúcar en fructosa-1-fosfato, que luego se divide en DHAP y gliceraldehído. En los músculos y en el tejido adiposo, la fructosa es fosforilada por la hexocinasa para formar el intermediario glucolítico fructosa-6-fosfato. La galactosa se convierte en galactosa-1-fosfato, que luego reacciona con UDP-glucosa para formar UDP-galactosa. Esta última es convertida en su epímero, UDP-glucosa, el sustrato para la síntesis de glucógeno. La manosa es fosforilada por la hexocinasa para formar manosa-6-fosfato, que luego se isomeriza a fructosa-6-fosfato.



La conversión de la fructosa-1-fosfato en intermediarios glucolíticos evita dos pasos reguladores (las reacciones catalizadas por la hexocinasa y por la PFK-1); de esta forma, en comparación con lo que ocurre con la glucosa, la entrada de la fructosa en la vía glucolítica es esencialmente no regulada.

En los músculos y en el tejido adiposo, la fructosa se convierte en el intermediario glucolítico fructosa-6-fosfato por conducto de la hexocinasa. Debido a que las hexocinasas tienen baja afinidad por la fructosa, esta reacción tiene una importancia menor a no ser que el consumo de fructosa sea excepcionalmente elevado.



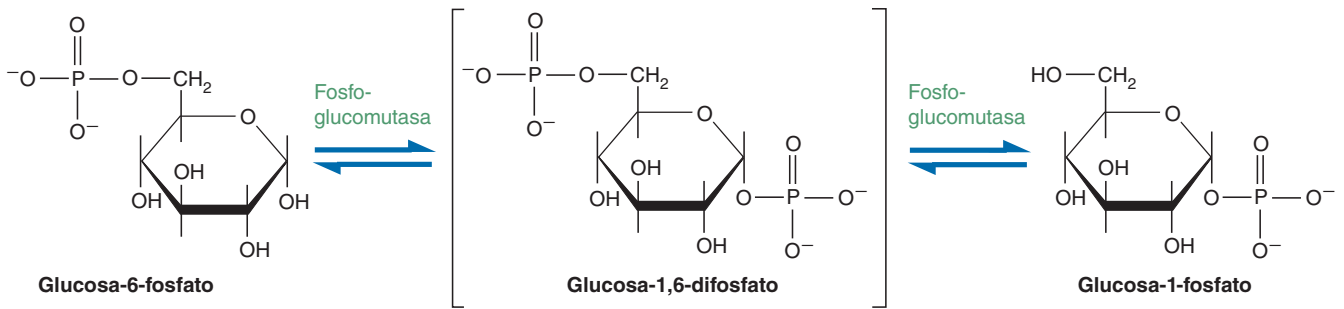
8.5 METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El glucógeno almacena la glucosa. La síntesis y la degradación del glucógeno se regulan con precaución para que pueda disponerse de suficiente glucosa para las necesidades energéticas del organismo. La glucogénesis y la glucogenólisis están controladas principalmente por tres hormonas: insulina, glucagon y epinefrina.

Glucogénesis

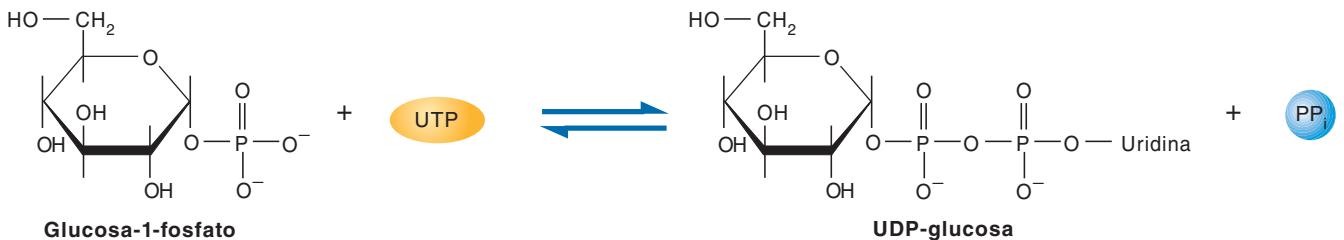
La síntesis de glucógeno ocurre después de una comida, cuando la concentración sanguínea de glucosa se eleva. Se sabe desde hace mucho tiempo que después de ingerir una comida con carbohidratos ocurre la glucogénesis hepática. La síntesis de glucógeno a partir de glucosa-6-fosfato implica la siguiente serie de reacciones.

1. **Síntesis de glucosa-1-fosfato.** La glucosa-6-fosfato se convierte de forma reversible en glucosa-1-fosfato a través de la fosfoglucomutasa, una enzima que contiene un grupo fosfato unido a un residuo de serina reactivo:

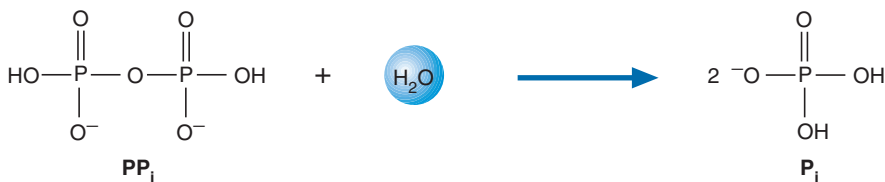


El grupo fosfato de la enzima se transfiere a la glucosa-6-fosfato, formando glucosa-1,6-difosfato. Al formarse la glucosa-1-fosfato, el grupo fosfato unido a C-6 se transfiere al residuo de serina de la enzima.

- 2. Síntesis de UDP-glucosa.** La formación del enlace glucosídico es un proceso endergónico. La formación de productos derivados del azúcar con un buen grupo saliente proporciona la fuerza impulsora para la mayoría de las reacciones de transferencia de azúcares. Por esta razón, la síntesis de un nucleótido-azúcar es una reacción común que precede a la transferencia de azúcar y a los procesos de polimerización. El difosfato de uridina-glucosa (UDP-glucosa) es más reactiva que la glucosa y se mantiene de forma más segura en el sitio activo de las enzimas que catalizan las reacciones de transferencia (denominadas glucosil transferasas). La formación de UDP-glucosa, cuyo valor de $\Delta G'^{\circ}$ es cercano a cero, es una reacción reversible catalizada por la UDP-glucosa pirofosforilasa:



Sin embargo, la reacción se completa debido a que el pirofosfato (PP_i) es hidrolizado de inmediato y de forma irreversible por la pirofosforilasa con una pérdida grande de energía libre ($\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$):



(Recuérdese que la eliminación del producto desplaza el equilibrio de la reacción hacia la derecha. Esta estrategia celular es habitual.)

- 3. Síntesis de glucógeno a partir de UDP-glucosa.** La formación de glucógeno a partir de UDP-glucosa requiere dos enzimas: (a) de la glucógeno sintasa, que cataliza la transferencia del grupo glucosilo del UDP-glucosa a los extremos no reductores del glucógeno (fig. 8.16a), y (b) de la amilo- $\alpha(1,4 \rightarrow 1,6)$ -glucosil transferasa (enzima ramificante), que crea los enlaces $\alpha(1,6)$ para las ramificaciones de la molécula (fig. 8.16b).

La síntesis de glucógeno requiere de un tetrasacárido preexistente formado por cuatro residuos glucosilo con enlaces $\alpha(1,4)$. El primero de estos residuos se une a un residuo de tirosina específico en una proteína “cebadora” que recibe el nombre de *glucogenina*. Después, la sintasa de glucógeno y una enzima ramificante extienden la cadena de glucógeno. En el citoplasma de las células hepáticas y en las musculares de animales bien alimentados pueden observarse

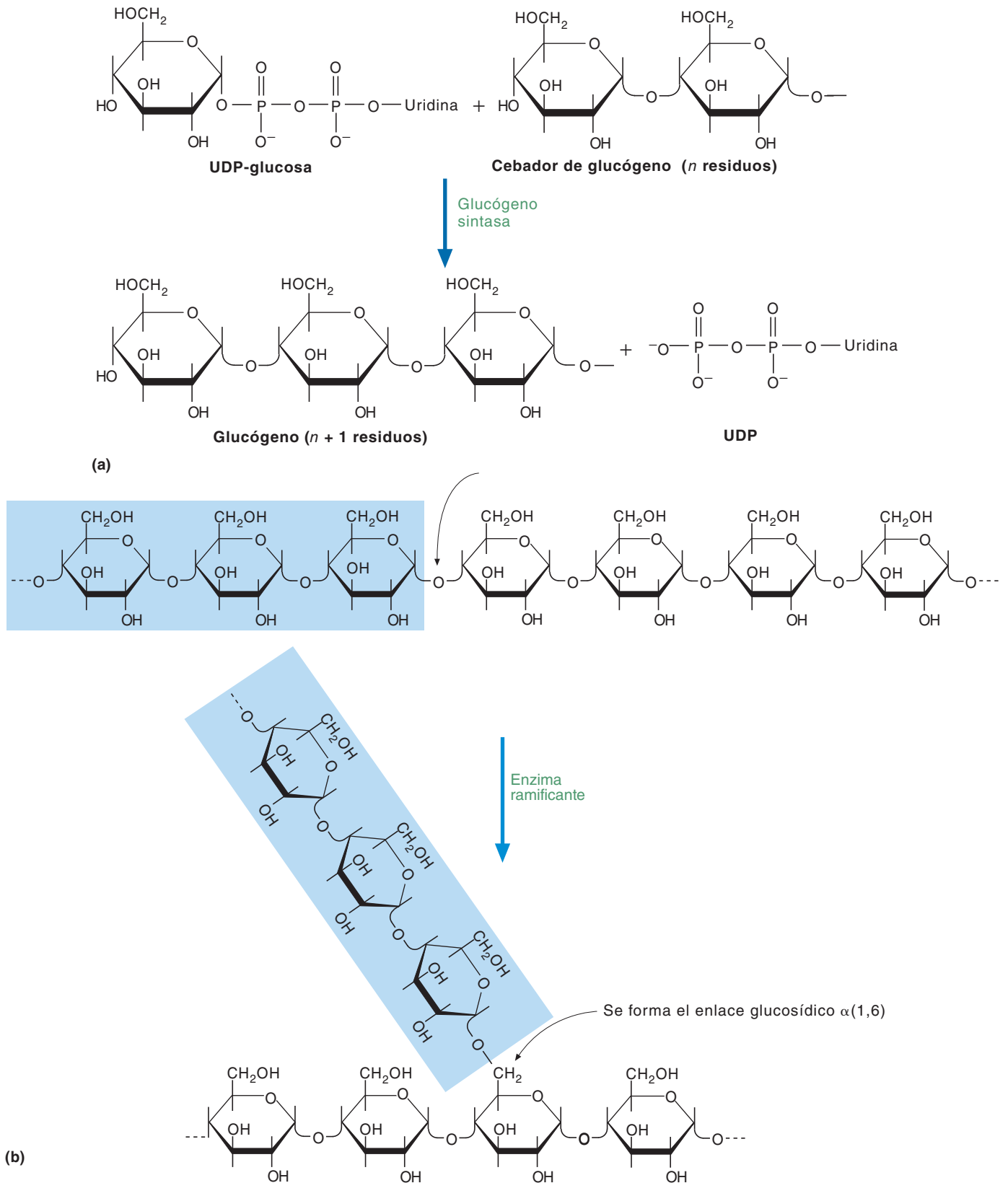


FIGURA 8.16
Síntesis de glucógeno

(a) La enzima glucógeno sintasa rompe el enlace éster del UDP-glucosa y forma un enlace glucosídico $\alpha(1,4)$ entre la glucosa y la cadena creciente de glucógeno. (b) La enzima ramificante es la causal de la síntesis de enlaces $\alpha(1,6)$ en el glucógeno.

gránulos grandes de glucógeno, cada uno formado por una sola molécula de glucógeno muy ramificada. Las enzimas causales de la síntesis y de la degradación del glucógeno recubren cada gránulo.

Glucogenólisis

La degradación del glucógeno requiere las dos reacciones siguientes:

1. Eliminación de la glucosa de los extremos no reductores del glucógeno.

La glucógeno fosforilasa utiliza fosfato inorgánico (P_i) para romper los enlaces $\alpha(1,4)$ de las ramificaciones externas del glucógeno para formar glucosa-1-fosfato. La glucógeno fosforilasa se detiene cuando llega a cuatro residuos de glucosa del punto de ramificación (fig. 8.17). (Una molécula de glucógeno que se ha degradado hasta estos puntos de ramificación se denomina *dextrina límite*.)

2. Hidrólisis de los enlaces glucosídicos $\alpha(1,6)$ en los puntos de ramificación del glucógeno.

La amilo- $\alpha(1,6)$ -glucosidasa, que también se denomina enzima desramificante, comienza a eliminar los puntos de ramificación $\alpha(1,6)$ al transferir los tres residuos de glucosa más externos de los cuatro unidos al punto de

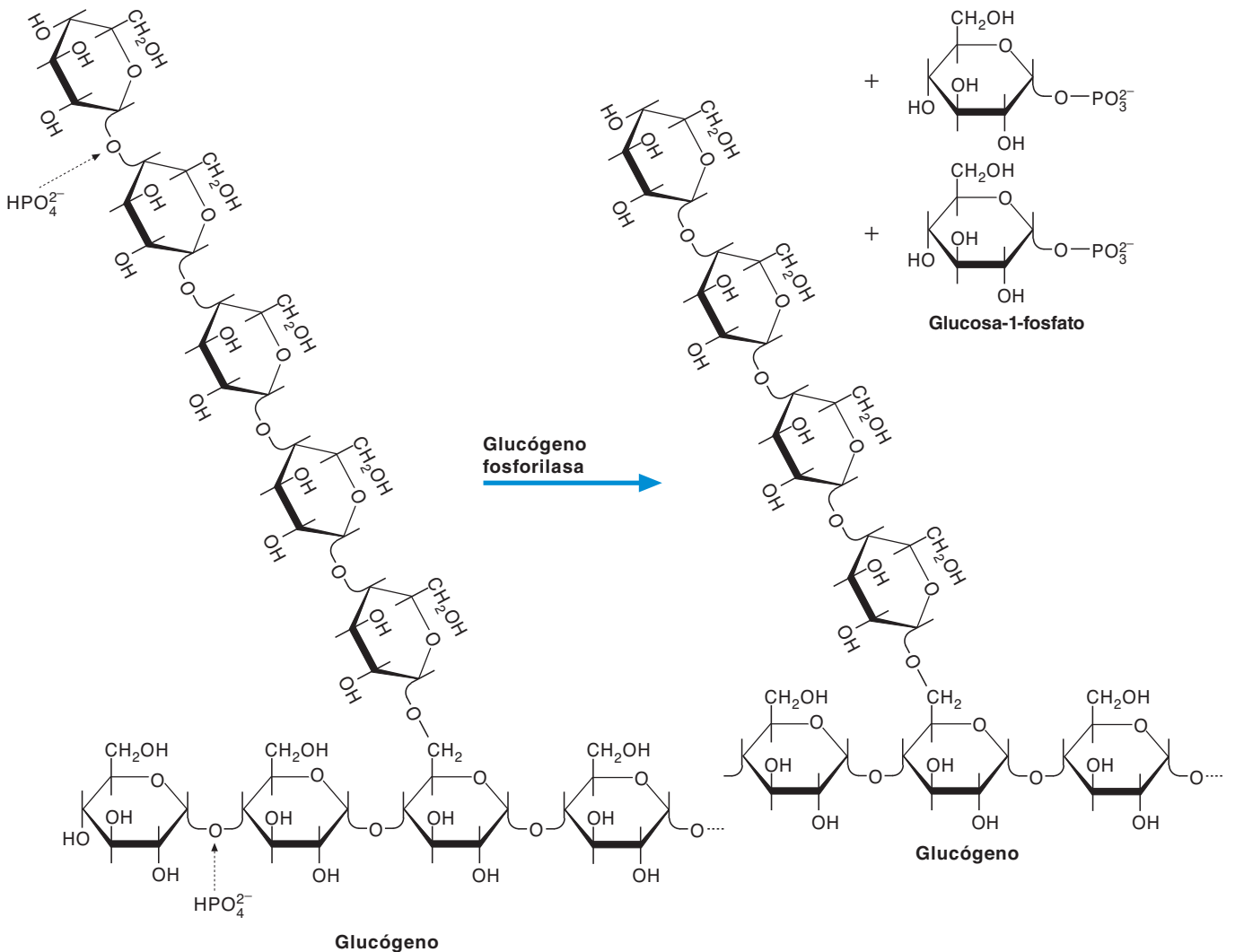


FIGURA 8.17

Degradación del glucógeno

La glucógeno fosforilasa cataliza la separación de los residuos de glucosa de los extremos no reductores de una cadena de glucógeno para formar glucosa-1-fosfato. En esta ilustración se retira un residuo glucosa de cada extremo no reductor. El desprendimiento de residuos glucosa continúa hasta que en cada punto de ramificación quedan cuatro residuos.

ramificación a un extremo no reductor cercano. Luego elimina al único residuo de glucosa unido en cada punto de ramificación. El producto de esta última reacción es glucosa libre (fig. 8.18).

La glucosa-1-fosfato, principal producto de la glucogenólisis, es desviada a la glucólisis en las células musculares con el propósito de generar energía para la contracción muscular. En los hepatocitos la glucosa-1-fosfato se convierte en glucosa, por medio de la fosfoglucomutasa y de la glucosa-6-fosfatasa, y se libera en la sangre. En la figura 8.19 se presenta un resumen de la glucogenólisis.

Regulación del metabolismo del glucógeno

El metabolismo del glucógeno es regulado cuidadosamente para evitar el derroche de energía. Tanto la síntesis como la degradación son controladas por un mecanismo complejo en el que participan la insulina, el glucagón, la epinefrina y reguladores alostéricos. El páncreas libera glucagón cuando la glucemia decae en las horas posteriores a una ingestión. Éste se une a receptores en los hepatocitos e inicia un proceso de transducción de señales que eleva las concentraciones intracelulares de cAMP. El segundo mensajero, cAMP, amplifica la señal original del glucagón e inicia una cascada de fosforilación que conduce a la activación de la glucógeno fosforilasa, junto con varias otras proteínas. En segundos, la glucogenólisis provoca la liberación de glucosa en el torrente sanguíneo.

Cuando está ocupado, el receptor de insulina se convierte en una enzima tirosina cinasa activa que produce una cascada de fosforilación, que en última instancia tiene un efecto opuesto al del sistema glucagón/cAMP: las enzimas de la glucogenólisis se inhiben y las enzimas de la glucogénesis se activan. La insulina aumenta también la velocidad de captación de glucosa por numerosos tipos de células diana, pero no en las células hepáticas o en las cerebrales.

El estrés emocional o la agresión física liberan epinefrina de la médula suprarrenal. La epinefrina estimula la glucogenólisis e inhibe la glucogénesis. En situaciones de urgencia, cuando se libera epinefrina en cantidades relativamente grandes, la producción masiva de glucosa proporciona la energía que se requiere para controlar la situación. Este efecto se denomina respuesta de lucha o huida. La epinefrina inicia el proceso al activar la adenilato ciclasa en las células hepáticas y en las musculares. También se cree que otros dos segundos mensajeros, los iones calcio y el inositol trifosfato (cap. 16), participan en la acción de la epinefrina.

Tanto la glucógeno sintasa (GS) como la glucógeno fosforilasa poseen conformaciones activas e inactivas que se interconvierten por modificación covalente. La forma activa de la glucógeno sintasa, conocida como forma I (independiente), se convierte en la forma inactiva o D (dependiente) mediante fosforilación. La actividad de la GS puede someterse a modulación fina en respuesta a una gama de intensidades de señal, porque es desactivada por reacciones de fosforilación catalizadas por una gran cantidad de cinasas. Desde el punto de vista fisiológico, las cinasas más importantes son la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) y la caseína cinasa 1 (CS1). A diferencia de lo que ocurre en el caso de la GS, la forma inactiva de la glucógeno fosforilasa (fosforilasa b) se convierte en la forma activa (fosforilasa a) por la fosforilación de un residuo específico de serina. La enzima fosforilante se denomina fosforilasa cinasa. La fosforilación de la glucógeno sintasa y de la fosforilasa cinasa está catalizada por una proteína cinasa, PKA, que se activa por medio del cAMP. La síntesis de glucógeno tiene lugar cuando la glucógeno sintasa y la glucógeno fosforilasa se han desfosforilado. Esta conversión está catalizada por la fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1), que también inactiva a la fosforilasa cinasa. Vale la pena mencionar que la PP1 se mantiene unida tanto con la glucógeno sintasa como con la glucógeno fosforilasa por una proteína de ancla llamada PTG (proteína dirigida a glucógeno, por sus iniciales en inglés). Los efectos del glucagón, insulina y epinefrina en el metabolismo del glucógeno se resumen en la figura 8.20.

Numerosos reguladores alostéricos también regulan el metabolismo del glucógeno. En las células musculares, tanto los iones calcio liberados durante la contracción muscular como el AMP se unen a sitios en la glucógeno fosforilasa b y promueven

CONCEPTOS CLAVE



- Durante la glucogénesis, la glucógeno sintasa cataliza la transferencia del grupo glucosilo del UDP-glucosa a los extremos no reductores del glucógeno, y la enzima ramificante del glucógeno cataliza la formación de los puntos de ramificación.
- La glucogenólisis requiere la glucógeno fosforilasa y la enzima desramificante. El metabolismo del glucógeno está regulado por la acción de tres hormonas, el glucagón, la insulina y la epinefrina, más varios reguladores alostéricos.

FIGURA 8.18
Degradación del glucógeno por
enzima desramificante

Los puntos de ramificación del glucógeno son eliminados por la enzima desramificante amilo- $\alpha(1,6)$ -glucosidasa. Después de transferir la unidad de tres residuos que precede al punto de ramificación hacia un extremo no reductor cercano de la molécula de glucógeno, la enzima rompe el enlace $\alpha(1,6)$, con lo que libera una molécula de glucosa.

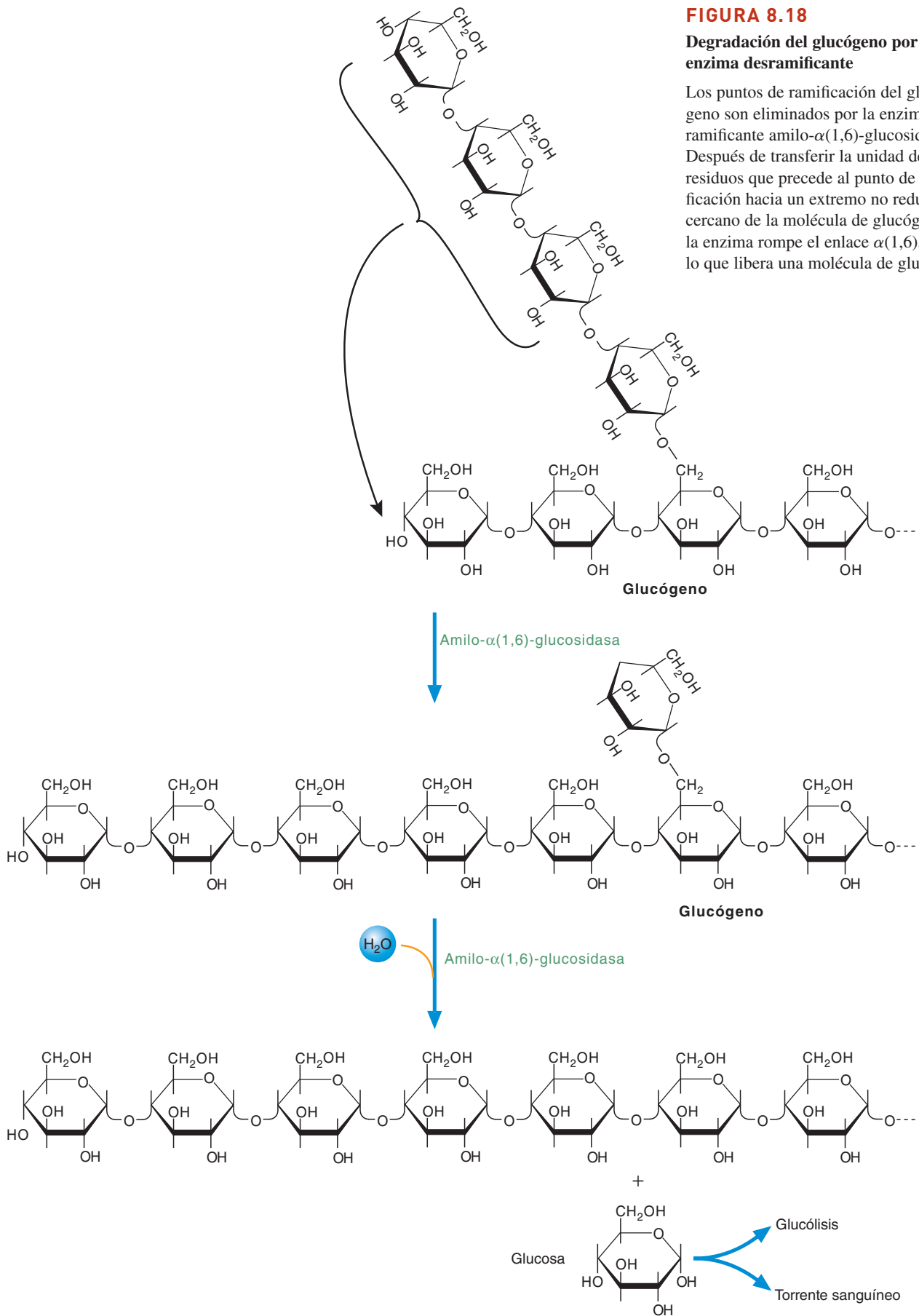
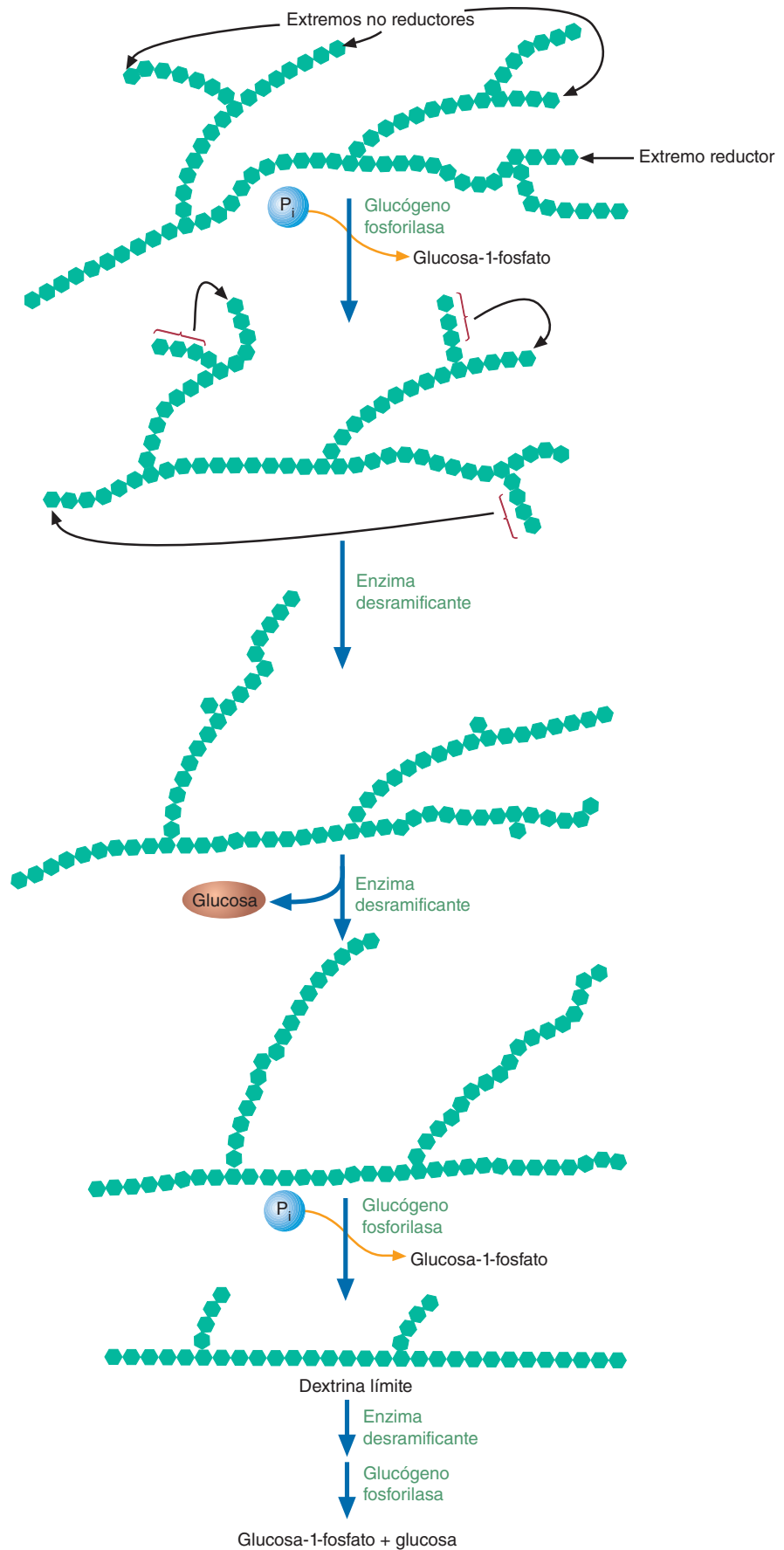
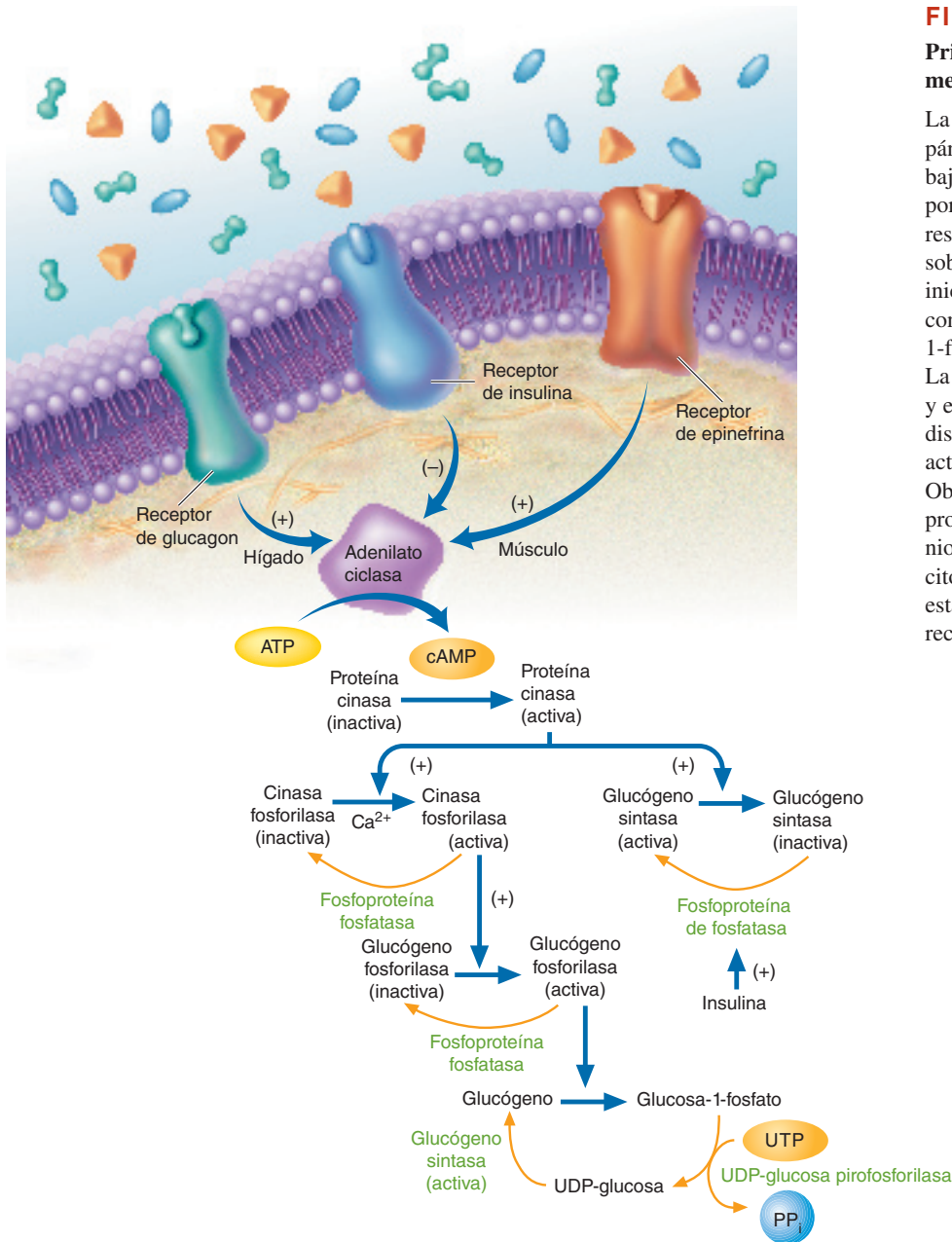


FIGURA 8.19

Degradación del glucógeno: resumen

La fosforilasa de glucógeno rompe los enlaces $\alpha(1,4)$ del glucógeno para producir glucosa-1-fosfato hasta que llega a cuatro residuos de glucosa de un punto de ramificación. La enzima desramificante transfiere tres de estos residuos a un extremo no reductor cercano y libera el cuarto residuo como glucosa libre. Las acciones repetidas de ambas enzimas pueden conducir a la degradación completa del glucógeno.



**FIGURA 8.20****Principales factores que afectan el metabolismo del glucógeno**

La unión del glucagon (liberado por el páncreas como respuesta a glucemia baja) y/o de la epinefrina (liberada por las glándulas suprarrenales como respuesta al estrés) a sus receptores sobre la superficie de las células diana inicia una cascada de reacciones que convierten el glucógeno en glucosa-1-fosfato y que inhiben la glucogénesis. La insulina inhibe la glucogénesis y estimula la glucogénesis, en parte disminuyendo la síntesis de cAMP y activando la fosfoproteína fosfatasa. Observe que la adenilato ciclasa es una proteína transmembranal cuyos dominios funcionales sobresalen hacia el citoplasma. En favor de la claridad, en esta ilustración la adenilato ciclasa aparece como una proteína citoplásmica.

su conversión en fosforilasa a. El proceso inverso, la conversión de fosforilasa a en fosforilasa b, es promovido por altas concentraciones de ATP y de glucosa-6-fosfato. La actividad de la glucógeno sintasa es estimulada por la glucosa-6-fosfato. En los hepatocitos, la glucosa es un regulador alostérico que promueve la inhibición de la fosforilasa de glucógeno.

PREGUNTA 8.7

Las enfermedades de almacenamiento de glucógeno se producen por defectos hereditarios de la síntesis o de la degradación del glucógeno. Los pacientes con la *enfermedad de Cori*, ocasionada por una deficiencia de la enzima desramificante, poseen hígados agrandados (*hepatomegalia*) y concentraciones sanguíneas de azúcar bajas (**hipoglucemia**). ¿Puede usted sugerir qué causa estos síntomas?



Enfermedad de Cori

Resumen del capítulo

1. La glucosa domina el metabolismo de los carbohidratos, puesto que es un combustible importante en la mayoría de los organismos. Si las reservas de energía son bajas, la glucosa se degrada mediante la vía glucolítica. Las moléculas de glucosa que no se requieren para la producción inmediata de energía se almacenan en forma de glucógeno (en los animales) o de almidón (en los vegetales).
2. Durante la glucólisis, la glucosa se fosforila y se fracciona para formar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato. Cada una de ellas se convierte después en una molécula de piruvato. Una pequeña cantidad de energía se captura en dos moléculas de ATP y dos moléculas de NADH. En los organismos anaerobios el piruvato se convierte en productos de desecho. Durante este proceso se regenera el NAD^+ , en la forma que pueda continuar la glucólisis. En presencia de O_2 , los organismos aerobios convierten el piruvato en acetil-CoA y después en CO_2 y en H_2O . La glucólisis se controla en primera instancia mediante la regulación alostérica de tres enzimas —la hexocinasa, la PFK-1 y la piruvato cinasa— y por las hormonas glucagon e insulina.
3. Durante la gluconeogénesis se sintetizan moléculas de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos (lactato, piruvato, glicerol y determinados aminoácidos). La secuencia de las reacciones de la gluconeogénesis es, en gran medida, la inversa de la glucólisis. Las tres reacciones glucolíticas irreversibles (la síntesis de piruvato, la conversión de fructosa-1,6-difosfato en fructosa-6-fosfato y la formación de glucosa a partir de glucosa-6-fosfato) se sustituyen por reacciones alternativas energéticamente favorables.
4. La vía de las pentosas fosfato, en la que se oxida la glucosa-6-fosfato, se produce en dos fases. En la fase oxidativa se forman dos moléculas de NADPH al convertirse la glucosa-6-fosfato en ribulosa-5-fosfato. En la fase no oxidativa se sintetizan ribosa-5-fosfato y otros azúcares. Cuando las células necesitan más NADPH que ribosa-5-fosfato, un componente de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos, los metabolitos de la fase no oxidativa se convierten en intermediarios glucolíticos.
5. Otros tipos de azúcares diferentes a la glucosa son importantes en el metabolismo de los carbohidratos. Entre éstos se encuentran la fructosa, la galactosa y la manosa.
6. El sustrato en la síntesis de glucógeno es el UDP-glucosa, una forma activada del azúcar. La UDP-glucosa pirofosforilasa cataliza la formación de UDP-glucosa a partir de glucosa-1-fosfato y UTP (trifosfato de uridina). La glucosa-6-fosfato se convierte en glucosa-1-fosfato mediante la fosfoglucomutasa. La síntesis de glucógeno requiere dos enzimas: la glucógeno sintasa y la enzima ramificante. La degradación de glucógeno requiere de la glucógeno fosforilasa y de la enzima desramificante. El equilibrio entre la glucogénesis (síntesis de glucógeno) y la glucogenólisis (degradación de glucógeno) está regulado de forma cuidadosa por varias hormonas (insulina, glucagon y epinefrina) y por reguladores alostéricos.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre el metabolismo de los carbohidratos a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bakker, B. M., Mensonides, F. I. C., Teusink, B., van Hoek, P., Michels, P. A. M., and Westerhoff, H. V., Compartmentation Protects Trypanosomes from the Dangerous Design of Glycolysis, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 97(5):2087–2092, 2000.
- Fothergill-Gilmore, L. A., and Michels, P. A., Evolution of Glycolysis, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 59:105–135, 1993.
- Frommer, W. B., Schulze, W. X., and LaLonde, S., Hexokinase, Jack-of-All-Trades, *Science* 300:261, 263, 2003.
- Malik, V. S., Schulze, M. B., and Hu, F. B., Intake of Sugar-Sweetened Beverages and Weight Gain: A Systematic Review, *Am. J. Clin. Nutr.* 84:274–288, 2006.
- Payne, V. A., Arden, C., Wu, C., Lange, A. J., and Agius, L., Dual Role of Phosphofructokinase-2/Fructose Bisphosphatase-2 in Regulating the Compartmentation and Expression of Glucokinase in Hepatocytes, *Diabetes* 54:1949–1957, 2005.
- Piskur, J. et al., How Did *Saccharomyces cerevisiae* Evolve to Become a Good Brewer? *Trends Genet.* 22(4):183–186, 2006.
- Teusink, B., Walsh, M. C., van Dam, K., and Westerhoff, H. V., The Danger of Metabolic Pathways with Turbo Design, *Trends Biochem. Sci.* 23(5):162–169, 1998.

Palabras clave

antioxidante, 264	factores de transcripción, 254	glucólisis, 240	sistema de transporte electrónico, 249
ciclo de Cori, 259	fermentación, 249	gluconeogénesis, 240	tautomerización, 247
ciclo del ácido cítrico, 249	fosforilación en nivel del sustrato, 245	hipoglucemia, 275	tautómeros, 247
ciclo glucosa-alanina, 260	glucagon, 253	insulina, 254	vía anfibólica, 249
descarboxilación, 250	glucogénesis, 240	lanzadera del malato, 257	vía de las pentosas fosfato, 240
elementos de respuesta, 254	glucogenólisis, 240	organismos anaerobios, 241	
epinefrina, 272		respiración aerobia, 241	
escisión aldólica, 244			

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba el conocimiento del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los términos siguientes:
 - Glucólisis
 - Vía de la pentosa fosfato
 - Gluconeogénesis
 - Glucogenólisis
 - Glucogénesis
- Describa las funciones de las siguientes moléculas:
 - insulina
 - glucagon
 - fructosa-2,6-difosfato
 - UDP-glucosa
 - cAMP
 - GSSG
 - NADPH
- ¿En qué lugares de la célula eucariota ocurren los siguientes procesos?
 - gluconeogénesis
 - glucólisis
 - vía de las pentosas fosfato
- Defina la fosforilación en el nivel del sustrato. ¿Qué dos reacciones de la glucólisis se encuentran dentro de esta categoría?
- ¿Cuál es la razón principal por la que los organismos como las levaduras producen alcohol?
- ¿Por qué no se oxida el piruvato a CO_2 y a H_2O en condiciones anaerobias?
- Describa la forma en la que la epinefrina estimula la conversión de glucógeno en glucosa.
- La glucólisis ocurre en dos fases. Describa lo que sucede en cada fase.
- ¿Qué efectos tienen las siguientes moléculas sobre la gluconeogénesis?
 - lactato
 - ATP
 - piruvato
 - glicerol
 - AMP
 - acetil-CoA
- Describa las condiciones fisiológicas que activan la gluconeogénesis.
- Las dos reacciones siguientes constituyen un ciclo derrochador:

$$\text{Glucosa} + \text{ATP} \rightarrow \text{glucosa-6-fosfato}$$

$$\text{Glucosa-6-fosfato} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{glucosa} + \text{P}_i$$

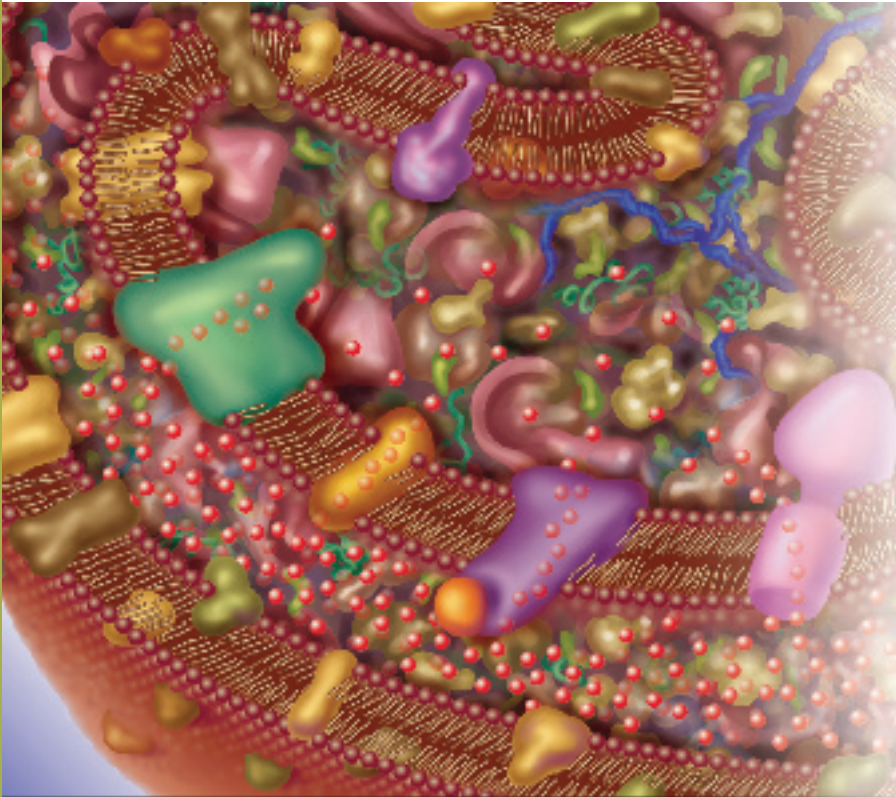
Sugiera cómo se evitan o se controlan estos ciclos derrochadores.
- Explique por qué la hidrólisis de ATP ocurre en una fase tan temprana de la glucólisis, una vía productora de ATP.
- Describa las diferentes funciones del glucógeno en el hígado y en los músculos.
- Describa el destino del piruvato en condiciones tanto anaerobias como aerobias.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan sólo una respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

- La síntesis de glucógeno requiere una pequeña cadena cebadora. Explique, dada esta limitación, cómo se sintetizan las moléculas nuevas de glucógeno.
- ¿Por qué se metaboliza la fructosa con mayor rapidez que la glucosa?
- En la oxidación aerobia, el oxígeno es el agente oxidante principal (aceptor electrónico). Nómbrense dos agentes oxidantes comunes en la fermentación anaerobia.
- ¿Por qué es importante que la gluconeogénesis no sea la vía inversa exacta de la glucólisis?
- Compare las fórmulas estructurales del etanol, del acetato y del acetaldehído. ¿Qué molécula está más oxidada? ¿Cuál es la más reducida? Explíquense las respuestas.
- El consumo de grandes cantidades de gaseosas y de alimentos procesados que se edulcoran con jarabe de maíz alto en fructosa se ha vinculado con obesidad. Después de revisar las figuras 8.1 y 8.16, sugiera una razón probable para este fenómeno.
- Las dietas drásticas causan tanto reducción de las reservas de grasa como pérdida de la masa muscular. Utilice reacciones bioquímicas para rastrear la conversión de las proteínas musculares en moléculas de glucosa.
- Las células de un cultivo se nutren con moléculas de glucosa marcadas con ^{14}C en el carbono 2. Rastréese la etiqueta radiactiva durante una ronda completa de la vía de las pentosas fosfato.

Metabolismo aerobio I: ciclo del ácido cítrico



Células aerobias En las células aerobias la mayor parte de la energía se genera dentro de las mitocondrias. El dióxígeno (O_2) es el aceptor electrónico final en la oxidación de las moléculas de nutrientes.

ESQUEMA

9.1 REACCIONES DE OXIDACIÓN-REDUCCIÓN

Coenzimas redox
Metabolismo aerobio

9.2 CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

Conversión del piruvato en acetil-CoA
Reacciones del ciclo del ácido cítrico
Destino de los átomos de carbono en el ciclo del ácido cítrico
Ciclo del ácido cítrico anfibiólico
Regulación del ciclo del ácido cítrico
El ciclo del ácido cítrico y la enfermedad humana
Ciclo del glioxilato

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Historia evolutiva del ciclo del ácido cítrico

Sinopsis

LOS ORGANISMOS AEROBIOS MODERNOS TRASLADAN LA ENERGÍA DE LOS ENLACES QUÍMICOS EN LAS MOLÉCULAS DEL ALIMENTO A LA ENERGÍA DEL ENLACE del ATP y para eso utilizan el oxígeno como aceptor terminal de los electrones extraídos de las moléculas de alimento. La capacidad para usar oxígeno en la oxidación de nutrientes como la glucosa y ácidos grasos produce una cantidad de energía mucho mayor que la fermentación.

La liberación de oxígeno por acción de las cianobacterias comenzó hace cerca de 2 300 millones de años. Aún así, muchos datos geoquímicos indican que el oxígeno no empezó a acumularse en la atmósfera durante varios cientos de millones de años. En este enorme intervalo temporal, el potente agente oxidante O_2 reaccionó con iones y moléculas reducidas, lo que comenzó la transición gradual de un ambiente reductor a uno oxidante. Estas reacciones incluyen la síntesis de nitrógeno molecular a partir de amoníaco ($4 NH_3 + 3 O_2 \rightarrow 2 N_2 + 6 H_2O$) y la conversión de iones metálicos hidrosolubles en óxidos metálicos insolubles. Por ejemplo, la reacción de oxígeno con la gran cantidad de Fe^{2+} en el océano primitivo condujo a la formación de los depósitos de hierro en banda. Conforme empezó a acumularse el oxígeno atmosférico hace 2 000 millones de años, los organismos existentes se enfrentaron a un problema muy grave: iones tóxicos de oxígeno y peróxidos, referidos como *especies reactivas de oxígeno* (ROS, *reactive oxygen species*). Las ROS reaccionan con las biomoléculas y las dañan o destruyen. Por consiguiente, la exposición a O_2 actuó como una intensa presión de selección. Las especies que existieron en este periodo evolucionaron mediante la adaptación al oxígeno o se extinguieron. Los organismos modernos se clasifican con base en las estrategias que usan para enfrentar las ROS o usar el O_2 en la generación de energía:

1. Los **anaerobios obligados** son organismos que sólo crecen en ausencia de oxígeno (es decir, viven en ambientes con bajo contenido de oxígeno como la tierra). Utilizan procesos fermentadores para satisfacer sus necesidades energéticas.
2. Los **anaerobios tolerantes** al aire, que dependen también de la fermentación para sus necesidades energéticas, poseen enzimas destoxificantes y moléculas antioxidantes que les protegen de los productos tóxicos del oxígeno.
3. Los **anaerobios facultativos** poseen los mecanismos necesarios para eliminar a los metabolitos del oxígeno y también pueden generar energía utilizando el oxígeno como aceptor electrónico cuando se encuentra presente el gas.
4. Los **aerobios obligados** dependen en gran medida del oxígeno para producir energía. Se protegen a sí mismos de las consecuencias potencialmente peligrosas de la exposición al oxígeno con mecanismos complejos formados por enzimas y por moléculas antioxidantes.

El metabolismo aerobio consiste en los siguientes procesos bioquímicos: el ciclo del ácido cítrico, la vía de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa (fig. 9.1). En los organismos eucariotas estos procesos suceden dentro de las mitocondrias (fig. 9.2). El ciclo del ácido cítrico es una vía metabólica en la que fragmentos de dos carbonos procedentes de las moléculas orgánicas combustibles se oxidan para formar CO_2 (dióxido de carbono), y las coenzimas NAD^+ (dinucleótido de nicotinamida y adenina), y FAD (dinucleótido de flavina y adenina) se reducen para formar

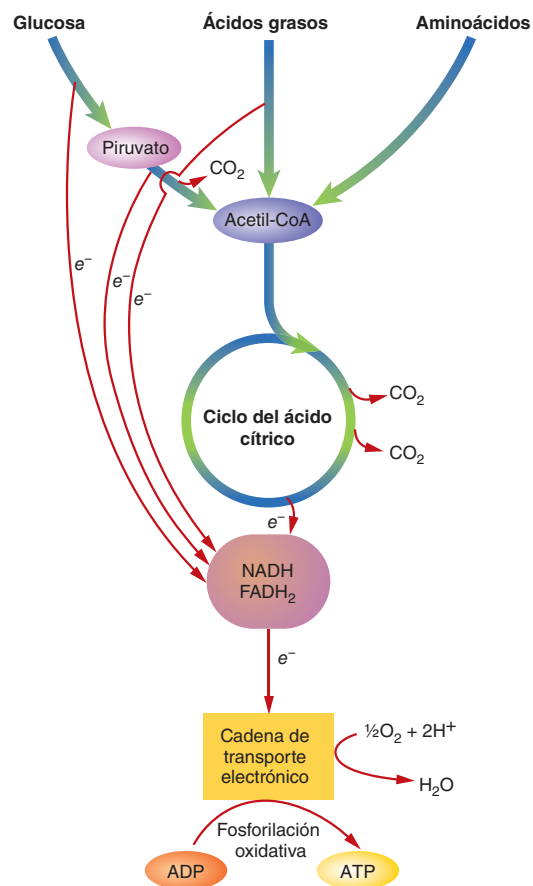


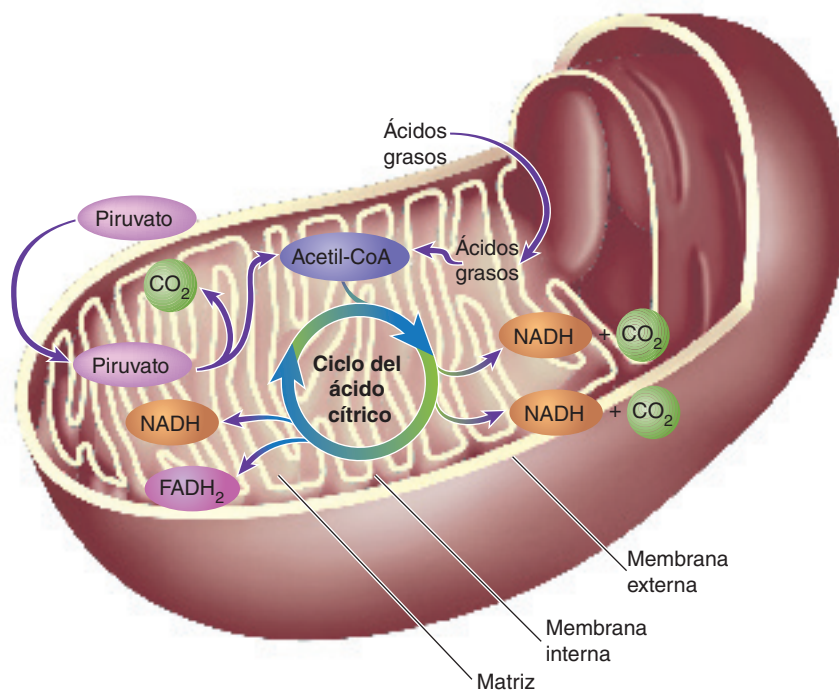
FIGURA 9.1

Panorama general del metabolismo aeróbico

En el metabolismo aeróbico moléculas nutritivas como la glucosa, los ácidos grasos y algunos aminoácidos se degradan para formar acetil-CoA, que ingresa en el ciclo del ácido cítrico. Los transportadores de electrones (e^-), producidos por la degradación de la glucosa y de los ácidos grasos y por varias reacciones de dicho proceso, donan electrones a la cadena de transporte electrónico mediante el $NADH$ y el $FADH_2$. La energía capturada por la cadena de transporte electrónico se usa entonces para sintetizar ATP en un proceso denominado fosforilación oxidativa. Obsérvese que el O_2 , el aceptor final de electrones en el metabolismo aeróbico, se combina con protones para formar moléculas de agua.

FIGURA 9.2**Metabolismo aerobio en las mitocondrias**

En las células eucariotas, el metabolismo aerobio ocurre dentro de la mitocondria. La acetil-CoA, el producto de la oxidación del piruvato, de los ácidos grasos y de determinados aminoácidos (que no se muestran), se oxida por medio de las reacciones del ciclo del ácido cítrico dentro de la matriz mitocondrial. Los productos principales del ciclo son las coenzimas reducidas NADH y FADH₂ y el CO₂. Los electrones de energía elevada del NADH y del FADH₂ se ceden a continuación a la cadena de transporte electrónico (ETC), un conjunto de transportadores de electrones de la membrana interna. El aceptor electrónico terminal de la ETC es el O₂. La energía que deriva del mecanismo de transporte electrónico impulsa la síntesis de ATP al crear un gradiente de protones a través de la membrana interna. La gran superficie plegada de la membrana interna está tachonada por complejos ETC, numerosos tipos de proteínas transportadoras y la ATP sintasa, el complejo enzimático causal de la síntesis de ATP.

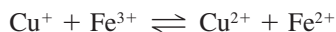


NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina en su forma reducida) y FADH₂ (dinucleótido de flavina y adenina reducido). La vía de transporte electrónico, que también se denomina cadena de transporte electrónico (ETC), es un mecanismo mediante el cual los electrones se transfieren del NADH y FADH₂ a una serie de transportadores de electrones que se reducen y luego se oxidan en secuencia. El aceptor final es el oxígeno. En la fosforilación oxidativa, la energía liberada por el transporte de electrones se captura en forma de un gradiente de protones que impulsa la síntesis de ATP, la moneda energética de los organismos vivos.

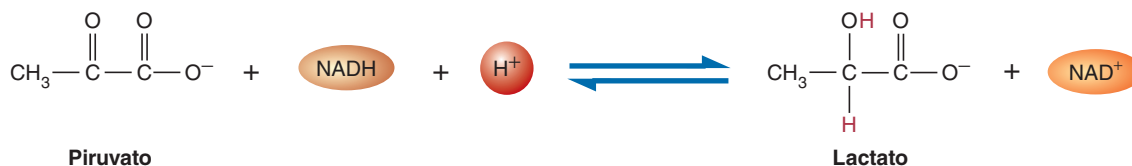
Este capítulo inicia con una revisión de las reacciones de oxidación-reducción y de la relación entre el flujo electrónico y la transducción de energía. Después se presenta una descripción detallada del ciclo del ácido cítrico, la vía central del metabolismo aerobio, y de sus funciones en la generación de energía y en la biosíntesis. En el capítulo 10 continúa la revisión del metabolismo aerobio con la descripción del transporte electrónico y de la fosforilación oxidativa, medios con los que los organismos aerobios utilizan el oxígeno para generar cantidades significativas de ATP. Finaliza con una revisión del *estrés oxidativo*, un conjunto de reacciones en las que los metabolitos tóxicos del oxígeno dañan la célula. También se describen los principales mecanismos que los seres vivos utilizan para protegerse del estrés oxidativo.

9.1 REACCIONES DE OXIDACIÓN-REDUCCIÓN

En los seres vivos, tanto los procesos que capturan energía como los que la liberan constan en gran medida de reacciones redox. Recuerde que las reacciones redox se producen cuando se transfieren electrones de un donador electrónico (reductor) a un aceptor electrónico (oxidante). En algunas reacciones redox sólo se transfieren electrones. Por ejemplo, en la reacción



se transfiere un electrón del Cu⁺ al Fe³⁺. El Cu⁺, el agente reductor, se oxida para formar Cu²⁺. Mientras tanto, el Fe³⁺ se reduce a Fe²⁺. Sin embargo, en muchas reacciones se transfieren electrones y protones. Por ejemplo, la reacción catalizada por la

**FIGURA 9.3****Reducción del piruvato mediante el NADH**

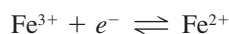
En esta reacción redox se transfiere un ion hidruro (H^-) del NADH al piruvato y el producto es protonado por el medio circundante para formar lactato.

deshidrogenasa de lactato comienza con la transferencia de un ion hidruro, esto es, un núcleo de hidrógeno y dos electrones de NADH a piruvato. Se obtiene un protón (H^+) del ambiente (fig. 9.3) para formar los productos finales lactato y NAD^+ .

Las reacciones redox se entienden mejor si se separan en dos semirreacciones. Por ejemplo, en la reacción entre el cobre y el hierro, el ion Cu^+ pierde un electrón para convertirse en Cu^{2+} :



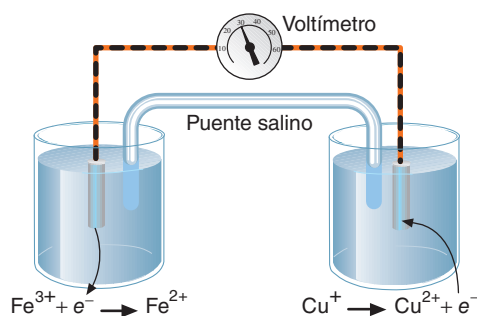
Esta ecuación indica que el Cu^+ es el donador del electrón. (Juntos, el Cu^+ y el Cu^{2+} constituyen un **par redox conjugado**.) Al perder el Cu^+ un electrón, el Fe^{3+} gana un electrón para formar Fe^{2+} :



En esta semirreacción, el Fe^{3+} es un aceptor de electrones. La separación de las reacciones redox resalta que los electrones siempre son los intermediarios comunes entre las semirreacciones.

Los constituyentes de las semirreacciones pueden observarse en una celda electroquímica (fig. 9.4). Cada semirreacción ocurre en un contenedor individual o *media celda*. El movimiento de electrones que se genera en la media celda que experimenta la oxidación (p. ej., $\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+} + e^-$) genera un voltaje (o diferencia de potencial) entre las dos medias celdas. El signo del voltaje (que se mide con un voltímetro) es positivo o negativo según la dirección del flujo de electrones. La magnitud de la diferencia de potencial es una medida de la energía que impulsa la reacción.

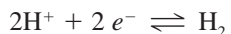
La tendencia de una sustancia específica a ganar electrones se denomina **potencial de reducción**. El **potencial de reducción estándar** de una sustancia se mide en una celda galvánica respecto a un electrodo de hidrógeno estándar. Una celda estándar tiene todos los solutos a una concentración 1.0 M, todos los gases a 1 atm de presión,

**FIGURA 9.4****Celda electroquímica**

Los electrones fluyen de la media celda con $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ (cátodo) a través del voltímetro hacia la media celda con $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ (ánodo). El puente salino que contiene KCl completa el circuito eléctrico. El voltímetro mide el potencial eléctrico, que impulsa los electrones desde una media celda a la otra.

y a una temperatura de 25°C. El potencial de reducción para la semirreacción $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2(\text{g})$ contra el electrodo de hidrógeno estándar se fija en 0.00 V.

En bioquímica, la semirreacción de referencia es:



cuando pH = 7
temperatura = 25°C
presión = 1 atm

En estas condiciones el potencial de reducción del electrodo de hidrógeno es -0.42 V cuando se mide frente al electrodo de hidrógeno estándar en el que la concentración del ion hidrógeno es 1 M. Las sustancias con potenciales de reducción menores de -0.42 V (p. ej., aquellas con valores más negativos) tienen una afinidad menor por los electrones que el H^+ . Las sustancias con potenciales de reducción mayores (p. ej., aquellas con valores más positivos) tienen una afinidad mayor por los electrones (cuadro 9.1). El pH en el electrodo de análisis es 7.0 para cada una de las semirreacciones redox y el pH del electrodo estándar de referencia es 0 o la $[\text{H}^+]$ es 1.0 M.

Una sustancia con un potencial de reducción más negativo (menos positivo) recibe electrones de una sustancia con potencial de reducción más positivo, y el potencial global de celda ($\Delta E^{\circ'}$) será positivo. La relación entre $\Delta E^{\circ'}$ y $\Delta G^{\circ'}$ es

$$\Delta G^{\circ'} = -nF \Delta E^{\circ'}$$

donde $\Delta G^{\circ'}$ = el estándar de energía libre a un pH dado

n = número de electrones que se transfieren

F = constante de Faraday (96 485 J/V · mol)

CUADRO 9.1 Potenciales de reducción estándar*

Semirreacción redox	Potenciales de reducción estándar ($E^{\circ'}$) (V)
$2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2$	-0.42
α -cetoglutarato + $\text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow$ isocitrato	-0.38
$\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{NADPH}$	-0.324
$\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{NADH}$	-0.32
$\text{S} + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2\text{S}$	-0.23
$\text{FAD} + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{FADH}_2$	-0.22
Acetaldehído + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow$ etanol	-0.20
Piruvato + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow$ lactato	-0.19
Oxaloacetato + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow$ malato	-0.166
$\text{Cu}^{2+} + e^- \rightarrow \text{Cu}^+$	+0.16
Fumarato + $2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow$ succinato	+0.031
Citocromo b (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ citocromo b (Fe^{2+})	+0.075
Citocromo c_1 (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ citocromo c_1 (Fe^{2+})	+0.22
Citocromo c (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ citocromo c (Fe^{2+})	+0.235
Citocromo a (Fe^{3+}) + $e^- \rightarrow$ citocromo a (Fe^{2+})	+0.29
$\text{NO}_3^- + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	+0.42
$\text{NO}_2^- + 8\text{H}^+ + 6e^- \rightarrow \text{NH}_4^+ + 2\text{H}_2\text{O}$	+0.44
$\text{Fe}^{3+} + e^- \rightarrow \text{Fe}^{2+}$	+0.77
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	+0.82

* Por convención, las reacciones redox se escriben con el agente reductor a la derecha del agente oxidante y el número de electrones que se transfieren. En este cuadro los pares redox se dan en orden creciente de acuerdo con los valores de $E^{\circ'}$. Entre más negativo sea el valor de $E^{\circ'}$ de un par redox, menor será la afinidad del componente oxidado por los electrones. Entre más positivo sea el valor de $E^{\circ'}$ mayor será la afinidad del componente oxidado del par redox por los electrones. En condiciones adecuadas, una semirreacción redox reduce cualquiera de las semirreacciones que se encuentran por debajo en el cuadro.

ΔE° = diferencia del potencial de reducción entre el donador de electrones y el aceptor de electrones en condiciones estándar.

Los seres vivos utilizan coenzimas redox como portadores de electrones de alta energía. A continuación se describen los ejemplos más prominentes.

Coenzimas redox

Las formas de coenzima de las vitaminas ácido nicotínico y riboflavina son portadores universales de electrones. Sus propiedades estructurales y funcionales son las siguientes.

ÁCIDO NICOTÍNICO Existen dos formas coenzimáticas del ácido nicotínico: **dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)** y **fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP)**. Estas coenzimas existen en formas oxidadas (NAD^+ y NADP^+) y reducidas (NADH y NADPH). Las estructuras de NAD^+ y NADP^+ contienen adenosina y el derivado ribosilo N de la nicotinamida, que están unidos entre sí por un grupo pirofosfato (fig. 9.5a). El NADP^+ tiene un fosfato adicional unido al grupo OH 2' de la adenosina. (Los átomos del anillo del azúcar en un nucleótido se designan con un símbolo "prima" para distinguirlos de los átomos de la base.) Tanto el NAD^+ como el NADP^+ portan electrones para varias enzimas en un grupo conocido como deshidrogenasas. (Las deshidrogenasas catalizan reacciones de transferencia de hidruro. Muchas de ellas que catalizan reacciones implicadas en la generación de energía utilizan la coenzima NADH . Las enzimas que requieren NADPH suelen catalizar reacciones biosintéticas. Un pequeño número de deshidrogenasas pueden usar NADH o NADPH .)

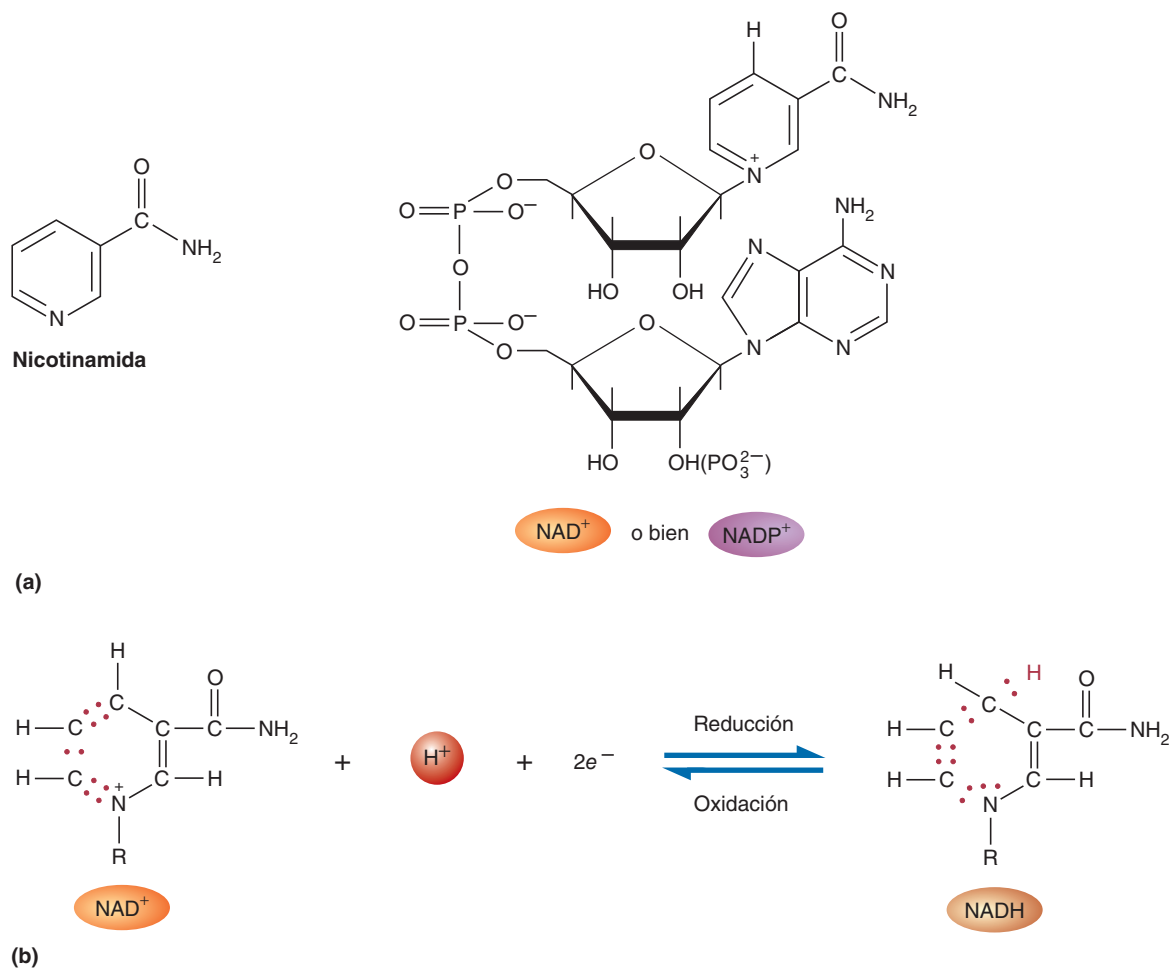
La deshidrogenasa alcohólica cataliza la oxidación reversible del etanol para formar acetaldehído:



Durante esta reacción el NAD^+ acepta un ion hidruro del etanol, la molécula sustrato que sufre la oxidación. El producto se desprotona para formar la molécula de acetaldehído. La reducción reversible de NAD^+ se ilustra en la figura 9.5b.

En la mayoría de las reacciones catalizadas por deshidrogenasas, el NAD^+ (o el NADP^+) se une sólo de manera transitoria a la enzima. Después de que la versión reducida de la coenzima se libera de la enzima, dona el ion hidruro a otra molécula (llamada *aceptor de electrones*) con potencial de reducción más positivo que el del NADH .

RIBOFLAVINA La riboflavina (vitamina B_2) es un componente de dos coenzimas: **mononucleótido de flavina (FMN)** y **dinucleótido de flavina y adenina (FAD)** (fig. 9.6). Los FMN y FAD funcionan como grupos prostéticos estrechamente unidos en una clase de enzimas conocidas como **flavoproteínas**. Éstas son un grupo diverso de catalizadores; funcionan como deshidrogenasas, oxidasas e hidroxilasas. Estas enzimas, utilizan el grupo isoaloxacina del FAD o del FMN como donador o aceptor de dos átomos de hidrógeno. El FMN tiene un cometido fundamental en la conexión

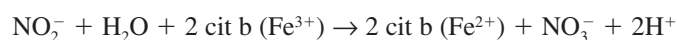
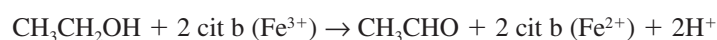
**FIGURA 9.5****Dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)**

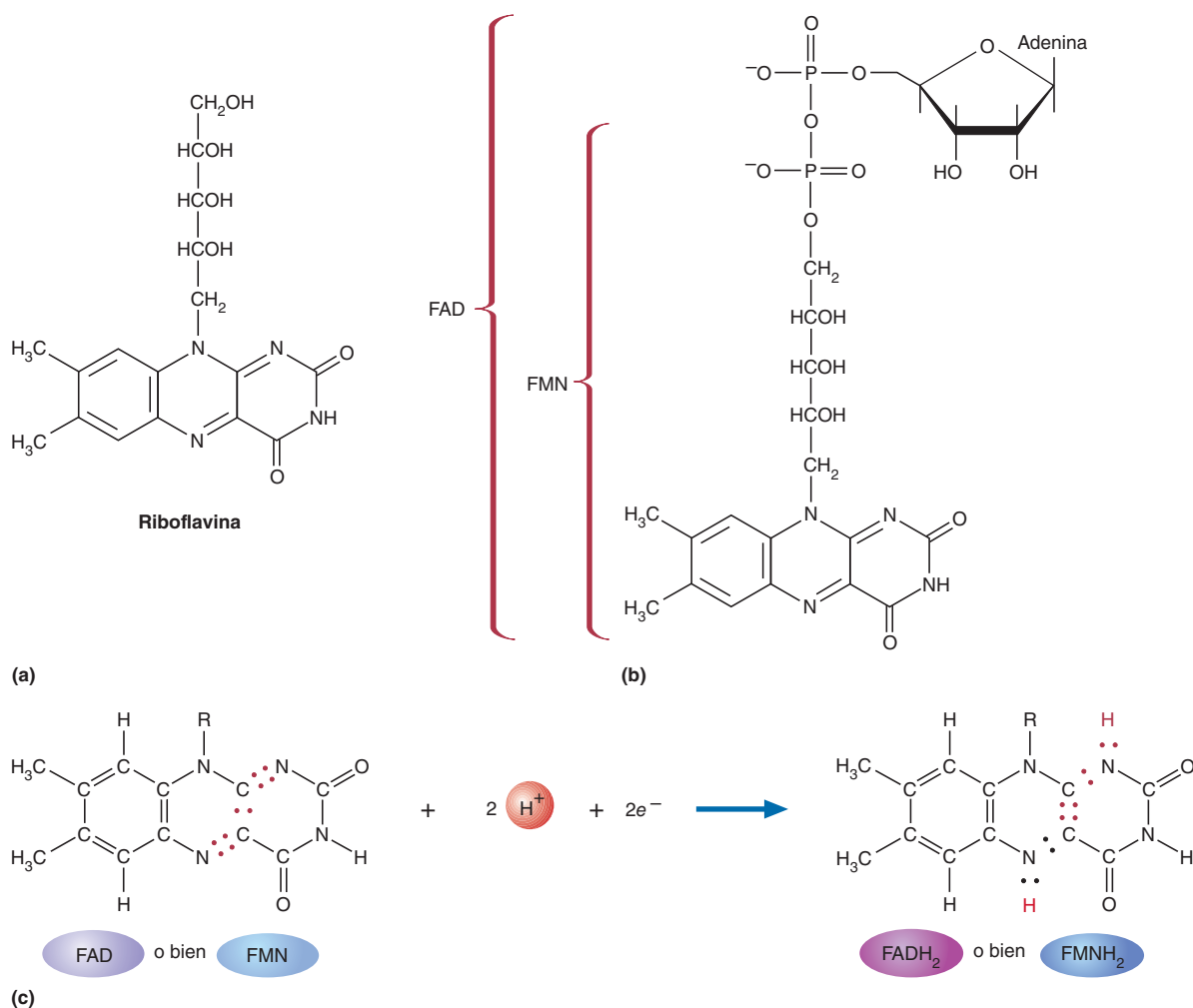
(a) Nicotinamida y NAD(P)^+ . (b) Reducción reversible de NAD^+ a NADH . Para simplificar la ecuación, sólo se muestra el anillo de la nicotinamida. El resto de la molécula se representa con la letra R.

entre las reacciones de transferencia de dos electrones en la matriz mitocondrial y las reacciones de transferencia de un electrón de la cadena de transporte electrónico, puesto que puede transferir un átomo de hidrógeno a la vez. La succinato deshidrogenasa es un ejemplo notable de una flavoproteína. Cataliza la oxidación del succinato para formar fumarato, una reacción importante en el ciclo del ácido cítrico.

PREGUNTA 9.1

Utilice el cuadro 9.1 para determinar cuál de las siguientes reacciones procede tal como está escrita:

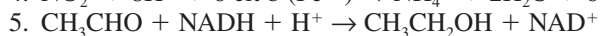
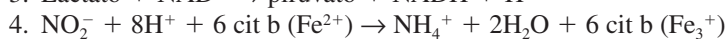
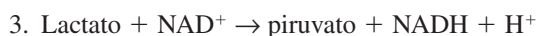
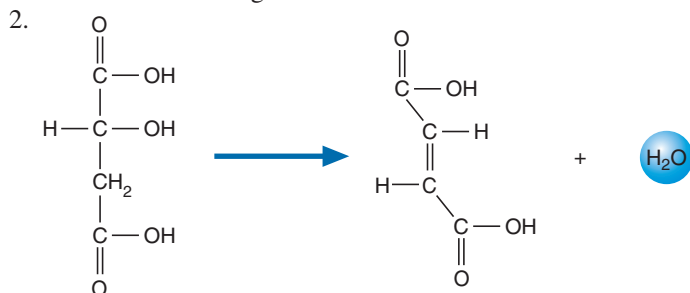
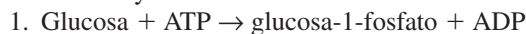


**FIGURA 9.6****Coenzimas de flavina**

(a) La vitamina riboflavina consiste en un sistema anular de isoaloxazina vinculado con ribitol (un alcohol formado por la reducción del grupo carbonilo con CH₂OH). (b) FAD y FMN. (c) Reducción reversible de coenzimas de flavina: para simplificar la ecuación, sólo se muestra el sistema anular de la isoaloxazina. El resto de la coenzima se representa con la letra R.

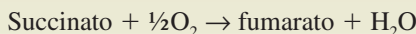
PREGUNTA 9.2

¿Cuáles de las siguientes reacciones son redox? Para cada reacción redox identifique el oxidante y el reductor.

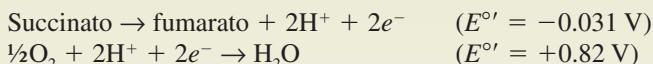


PROBLEMA 9.1

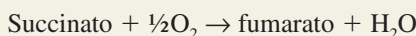
Utilice los siguientes potenciales de media celda para calcular: (a) el potencial global de celda y (b) $\Delta G^{\circ'}$.



Las semirreacciones son

**Solución**

Se escribe la reacción del fumarato como una oxidación (menor potencial de reducción), se balancea si el número de electrones transferidos difiere entre las dos semirreacciones (no es necesario en este caso), y se suman las dos reacciones para obtener la reacción neta.



a. El potencial global se define por la relación

$$\begin{aligned} \Delta E^{\circ'} &= E^{\circ'} (\text{aceptor de electrones}) - E^{\circ'} (\text{donador de electrones}) \\ \Delta E^{\circ'} &= (+0.82 \text{ V}) - (-0.031 \text{ V}) \\ \Delta E^{\circ'} &= +0.85 \text{ V} \end{aligned}$$

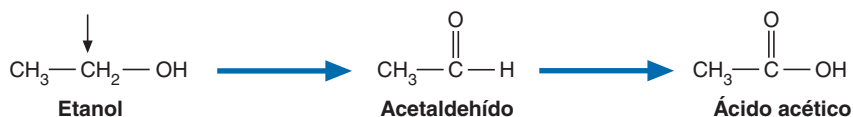
b. Se utiliza la fórmula para encontrar $\Delta G^{\circ'}$.

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ'} &= nF\Delta E^{\circ'} \\ &= -(2)(96.5 \text{ kJ/V}\cdot\text{mol})(0.85 \text{ V}) \\ &= -164.05 \text{ kJ/mol} \\ &= -164 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

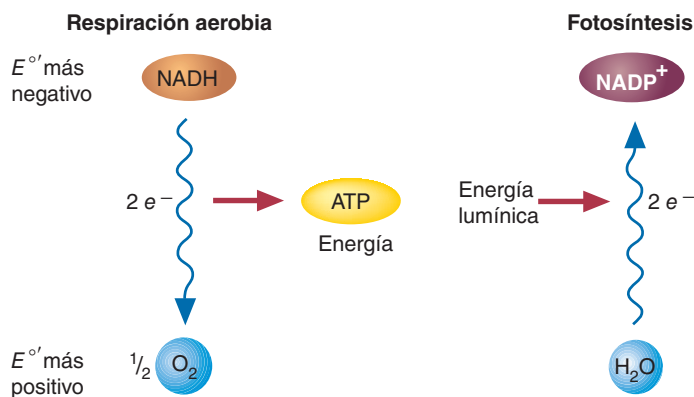
PREGUNTA 9.3

Dado que las reacciones redox tienen una función importante en los procesos vitales, los bioquímicos necesitan determinar el estado de oxidación de los átomos de una molécula. En uno de los métodos el estado de oxidación de un átomo se determina asignando números a los átomos de carbono según el tipo de grupos unidos a ellos. Por ejemplo, a un enlace con un hidrógeno se le asigna el valor -1 . Un enlace con otro átomo de carbono vale 0 , y un enlace con un átomo electronegativo, como el oxígeno o el nitrógeno, tiene un valor de $+1$. Los valores de un átomo de carbono en una molécula pueden variar de -4 (p. ej., CH_4) a $+4$ (CO_2). Observe que el metano es una molécula de alta energía y el dióxido de carbono es una molécula de baja energía. Al cambiar el estado de oxidación del carbono de -4 (metano) a $+4$ (dióxido de carbono) se libera una gran cantidad de energía. Este proceso es, por lo tanto, muy exotérmico.

El etanol se degrada en el hígado mediante una serie de reacciones redox. Identifique el estado de oxidación del átomo de carbono que se indica en cada molécula de la siguiente secuencia de reacción:

**PREGUNTA 9.4**

Cuando el CO_2 se incorpora en moléculas orgánicas durante la fotosíntesis, ¿se oxida o se reduce?

**FIGURA 9.7****Flujo electrónico y energía**

El flujo electrónico puede utilizarse para generar y capturar energía en la respiración aerobia. La energía también puede utilizarse para impulsar el flujo electrónico en la fotosíntesis. Nótese que la energía capturada por la fotosíntesis en los enlaces químicos de los azúcares y otras biomoléculas se libera por la respiración aerobia y se utiliza para sintetizar ATP.

Metabolismo aerobio

La mayor parte de la energía libre de las células aerobias se captura por la cadena de transporte electrónico (ETC) mitocondrial. Durante este proceso, los electrones se transfieren desde un par redox con un potencial de reducción más negativo (NADH/NAD⁺) a aquellos con potenciales de reducción más positivos. El último componente del sistema es el par $H_2O/ \frac{1}{2}O_2$:



La energía libre que se desprende al pasar el par de electrones del NADH al O_2 en condiciones estándar se calcula de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ'} &= -nF\Delta E^{\circ'} \\ &= -2(96.5 \text{ kJ/V}\cdot\text{mol})[0.815 - (-0.32)] \\ &= -220 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

Una porción significativa de la energía libre que se genera al moverse los electrones del NADH al O_2 en la cadena de transporte electrónico se utiliza para sintetizar ATP.

Es importante resaltar que en varios procesos metabólicos, los electrones se mueven desde pares redox con potenciales de reducción más positivos hasta aquellos con potenciales de reducción más negativos. Evidentemente se requiere energía. El ejemplo más destacado de este fenómeno es la fotosíntesis (cap. 13). Los organismos fotosintetizadores utilizan la energía lumínica capturada para impulsar los electrones de los donadores electrónicos, como el agua, a los aceptores electrónicos con potenciales de reducción más negativos (fig. 9.7). Los electrones energizados regresan al final a los aceptores con potenciales de reducción más positivos, proporcionando de esta manera energía para la síntesis de ATP y la reducción del CO_2 para formar carbohidratos.

En la sección 9.2 se contempla el ciclo del ácido cítrico. En esta vía, que es la primera fase del metabolismo aerobio, la energía liberada por la oxidación de fragmentos de dos carbonos procedentes de la glucosa, de los ácidos grasos y de algunos aminoácidos se convierte en las coenzimas reducidas NADH y $FADH_2$.

CONCEPTOS CLAVE



- En los seres vivos, los procesos que capturan energía y los que la liberan constan principalmente de reacciones redox.
- En las reacciones redox los electrones se mueven entre un donador y un aceptor electrónicos.
- En muchas reacciones se transfieren electrones y protones.
- En los sistemas biológicos, la mayoría de las reacciones redox implican la transferencia de iones hidruro (NADH/NAD⁺) o de átomos de hidrógeno ($FADH_2/FAD$).

9.2 CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

El ciclo del ácido cítrico (fig. 9.8) es un conjunto de reacciones bioquímicas que utilizan los organismos aerobios para liberar la energía química almacenada en el grupo acetilo de dos carbonos de la acetil-CoA. Ésta se encuentra formada por un grupo acetilo que procede de la degradación de los carbohidratos, de los lípidos y de algunos aminoácidos, que está unido a la molécula transportadora de acilo **coenzima A** (fig. 9.9). La acetil-CoA se sintetiza a partir de piruvato (un producto parcialmente oxidado de la degradación de los azúcares y de determinados aminoácidos) en una serie de reacciones. La acetil-CoA también es el producto del catabolismo de

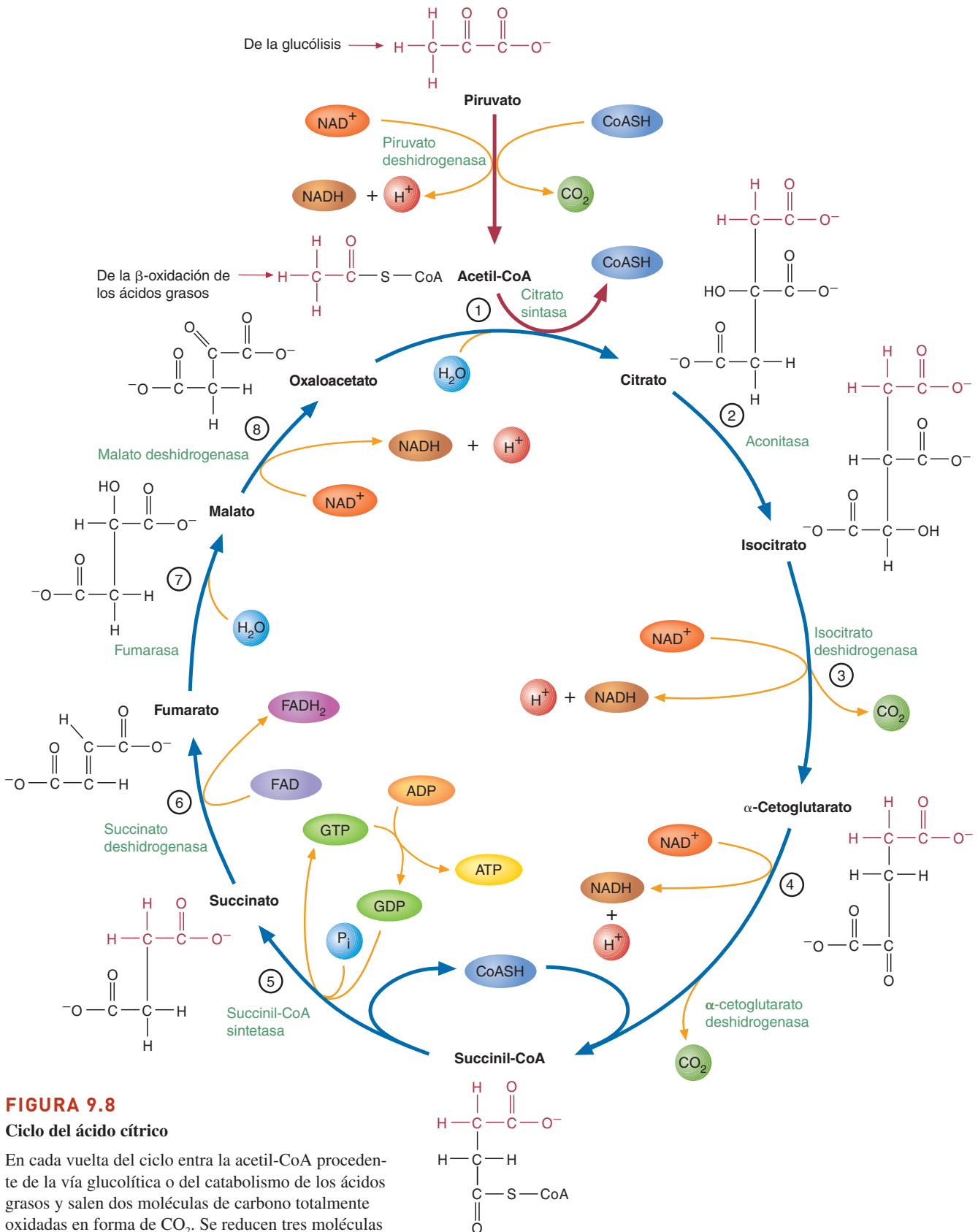
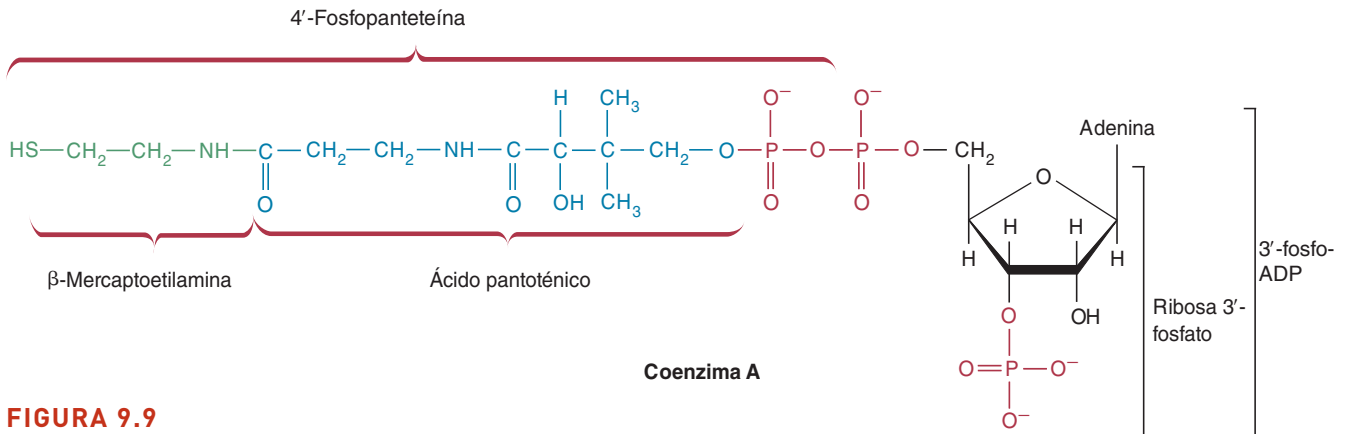


FIGURA 9.8
Ciclo del ácido cítrico

En cada vuelta del ciclo entra la acetil-CoA procedente de la vía glucolítica o del catabolismo de los ácidos grasos y salen dos moléculas de carbono totalmente oxidadas en forma de CO_2 . Se reducen tres moléculas de NAD^+ y una molécula de FAD . Se genera una molécula de GTP (interconvertible con el ATP) en una reacción de fosforilación en el nivel del sustrato.

**FIGURA 9.9****Coenzima A**

En la coenzima A un fosfato 3' derivado del ADP está unido al ácido pantoténico a través de un enlace éster fosfato. El grupo β -mercaptoetilamina de la coenzima A está unido al ácido pantoténico por un enlace amida. La coenzima A es un transportador de grupos acilo cuyo tamaño va desde un grupo acetilo hasta ácidos grasos de cadena larga. Debido a que el grupo SH reactivo forma un enlace tioéster con los grupos acilo, la coenzima A suele abreviarse como CoASH. Nótese que el azufre es un mejor grupo donador que el oxígeno. Por consiguiente, el enlace carbono-azufre de un tioéster es un enlace de alta energía, más fácil de dividir que el enlace carbono-oxígeno de un éster.

los ácidos grasos (que se describe en el cap. 11) y de determinadas reacciones del metabolismo de los aminoácidos (cap. 15). En el ciclo del ácido cítrico, los átomos de carbono se oxidan a CO_2 y los electrones se transfieren al NAD^+ y al FAD.

En la primera reacción del ciclo del ácido cítrico, un grupo acetilo de dos carbonos se condensa con una molécula de cuatro carbonos (oxaloacetato) para formar una molécula de seis carbonos (citrato). Durante las siete reacciones siguientes, en las que se producen dos moléculas de CO_2 y se eliminan cuatro pares de electrones de compuestos carbonados, el citrato se convierte de nuevo en oxaloacetato. Durante un paso del ciclo, se produce la molécula de alta energía trifosfato de guanosina (GTP) durante una fosforilación en el nivel del sustrato. La reacción neta del ciclo del ácido cítrico es:



El ciclo del ácido cítrico tiene otra función importante en el metabolismo, además de su función en la producción de energía. Los intermediarios del ciclo son sustratos de diversas reacciones de biosíntesis. En el cuadro 9.2 se resumen las funciones de las coenzimas en el ciclo del ácido cítrico.

Conversión del piruvato en acetil-CoA

Tras su transporte a la matriz mitocondrial, el piruvato se convierte en acetil-CoA mediante una serie de reacciones catalizadas por las enzimas del complejo

CUADRO 9.2 Resumen de las coenzimas del ciclo del ácido cítrico

Coenzima	Funciones
Pirofosfato de tiamina (TPP)	Descarboxilación y transferencia de grupos aldehído
Ácido lipoico	Transportador de grupos hidrógeno o acetilo
NADH	Transportador electrónico
FADH ₂	Transportador electrónico
Coenzima A (CoASH)	Transportador de grupos acetilo

CUADRO 9.3 Complejo piruvato deshidrogenasa de *E. coli*

Actividad enzimática	Función	Núm. de copias por complejo*	Coenzimas
Piruvato deshidrogenasa (E ₁)	Descarboxila al piruvato	24 (20-30)	TPP
Dihidrolipoil transacetilasa (E ₂)	Cataliza la transferencia del grupo acetilo a la CoASH	24 (60)	Ácido lipoico, CoASH
Dihidrolipoil deshidrogenasa (E ₃)	Oxida de nuevo a la dihidrolipoamida	12 (20-30)	NAD ⁺ , FAD

* En paréntesis se presenta el número de moléculas de cada actividad enzimática que se encuentra en la piruvato deshidrogenasa de los mamíferos.

piruvato deshidrogenasa. La reacción neta, una descarboxilación oxidativa, es la siguiente:



A pesar de la simplicidad aparente de esta reacción muy exergónica ($\Delta G'^{\circ} = -33.5$ kJ/mol), su mecanismo es uno de los más complejos que se conocen. El complejo piruvato deshidrogenasa es una estructura multienzimática grande que contiene tres actividades enzimáticas: piruvato deshidrogenasa (E₁), conocida también como piruvato descarboxilasa, dihidrolipoil transacetilasa (E₂) y dihidrolipoil deshidrogenasa (E₃). Cada actividad enzimática está presente en múltiples copias. En el cuadro 9.3 se resume el número de copias de cada enzima y las coenzimas que requiere el complejo piruvato deshidrogenasa de *E. coli*.

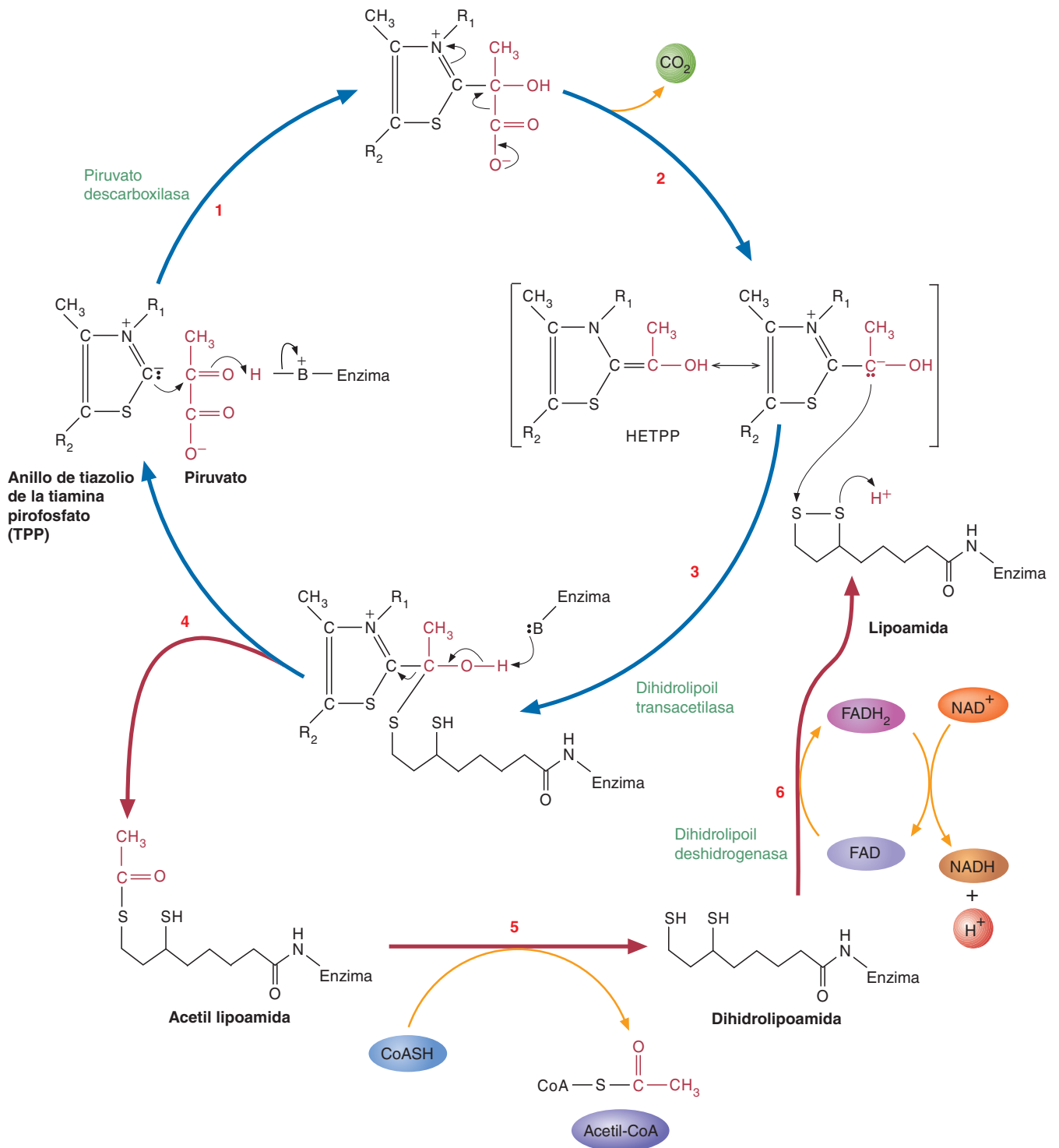
En el primer paso, la piruvato deshidrogenasa cataliza la descarboxilación del piruvato. Se forma un nucleófilo cuando un residuo básico de la enzima extrae un protón del anillo de tiazol del **pirofosfato de tiamina** (TPP). (El TPP es la forma coenzimática de la tiamina, también llamado vitamina B₁.) Se forma el intermediario, hidroxietil-TPP (HETPP), tras el ataque del anillo nucleófilo de tiazol al grupo carbonilo del piruvato con la pérdida resultante de CO₂ (fig. 9.10).

En los siguientes pasos, el grupo hidroxietilo del HETPP se convierte en acetil-CoA por dihidrolipoil transacetilasa. El **ácido lipoico** (fig. 9.11), una coenzima de transferencia de acilos que contiene dos grupos tiol que pueden oxidarse de manera reversible, tiene una función esencial en esta transformación. El ácido lipoico está unido a la enzima a través de un enlace amida con el grupo amino ε de un residuo de lisina. Reacciona con el HETPP para formar un ácido lipoico acetilado y TPP libre. El grupo acetilo se transfiere a continuación al grupo sulfhidrilo de la coenzima A. Después, el ácido lipoico reducido se oxida de nuevo por la dihidrolipoil deshidrogenasa. El FADH₂ se vuelve a oxidar mediante el NAD⁺ (con su potencial de reducción más negativo) para formar el FAD que se requiere para la oxidación del siguiente residuo de ácido lipoico reducido. El NADH móvil puede entregar sus electrones a la ETC y es sustituido en la enzima por otra molécula de NAD⁺ para que el ciclo pueda comenzar de nuevo.

PDHC está bajo un control estricto por su función central en el metabolismo energético, en particular en la vinculación de la glucólisis con el ciclo del ácido cítrico. Su actividad está controlada sobre todo por efectores alostéricos y modificación covalente. El NAD⁺, la CoASH y el AMP activan de manera alostérica al complejo enzimático. Las concentraciones elevadas de ATP y los productos de la reacción acetil-CoA y NADH lo inhiben. En los mamíferos, el acetil-CoA y NADH también activan una cinasa que convierte el complejo piruvato deshidrogenasa activo en su forma fosforilada inactiva. Las concentraciones altas de los sustratos piruvato, CoASH y NAD⁺ inhiben la actividad de la cinasa. El complejo piruvato deshidrogenasa se reactiva mediante una reacción de desfosforilación catalizada por la fosfoproteína fosfatasa piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP). La PDP se activa cuando la concentración mitocondrial de ATP es baja, también se activa por el Ca²⁺ y la insulina.

CONCEPTO CLAVE

El piruvato se convierte en acetil-CoA por medio de las enzimas del complejo piruvato deshidrogenasa. Las coenzimas que se requieren son TPP, FAD, NAD⁺, coenzima A y ácido lipoico.

**FIGURA 9.10****Reacciones catalizadas por el complejo piruvato deshidrogenasa**

La piruvato carboxilasa, que contiene TPP, cataliza la formación de HETPP. (1) TPP actúa sobre el piruvato para producir un intermedio reactivo que (2) se descarboxila para producir HETPP. La dihidrolipoil transacetilasa utiliza el ácido lipoico como cofactor para convertir el grupo hidroxietilo de HETPP en acetil-CoA. En el paso (3), un carbanión estabilizado por resonancia ataca la lipoamida oxidada de dihidrolipoil transacetilasa. (4) La enzima convierte el grupo hidroxietilo en un grupo acetilo. Nótese que el grupo acetilo está unido con lipoamida mediante un enlace tiol éster. (5) El ataque nucleofílico de CoASH sobre el carbono carbonilo del grupo acetilo produce acetil-CoA y dihidrolipoamida. En el paso (6), la dihidrolipoil deshidrogenasa oxida de nuevo la lipoamida reducida. El FAD se regenera cuando FADH_2 dona un ion hidruro a NAD^+ . (Refiérase a la fig. 9.11 para conocer la estructura de la lipoamida.)

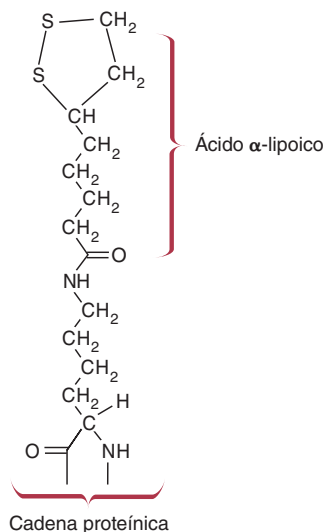


FIGURA 9.11
Lipoamida

El ácido lipoico está unido de forma covalente a la enzima a través de un enlace amida con el grupo ϵ -amino de un residuo de lisina.

Reacciones del ciclo del ácido cítrico

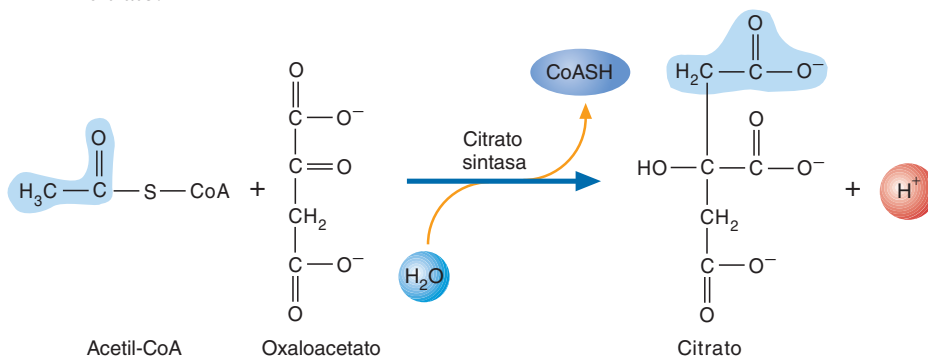
El ciclo del ácido cítrico está formado por ocho reacciones que ocurren en dos fases:

1. El grupo acetilo de dos carbonos de la acetil-CoA entra al ciclo al reaccionar con el compuesto de cuatro carbonos oxaloacetato y después se liberan dos moléculas de CO_2 (reacciones 1-4).
2. El oxaloacetato se regenera de forma que pueda reaccionar con otra acetil-CoA (reacciones 5-8).

Las enzimas que catalizan estas reacciones se relacionan mediante interacciones no covalentes en metabolomas, complejos multienzimáticos que aseguran la dirección del producto de cada reacción a la siguiente enzima de la vía.

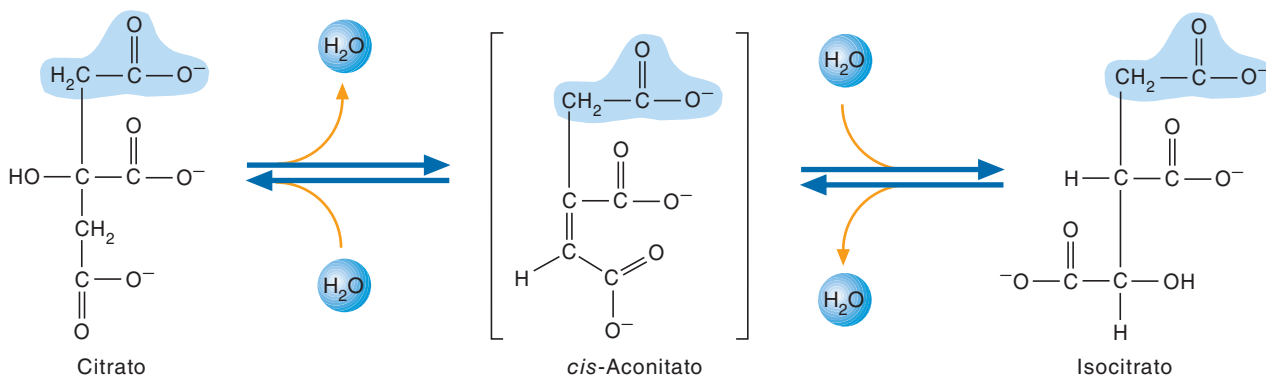
Las reacciones del ciclo del ácido cítrico son las siguientes:

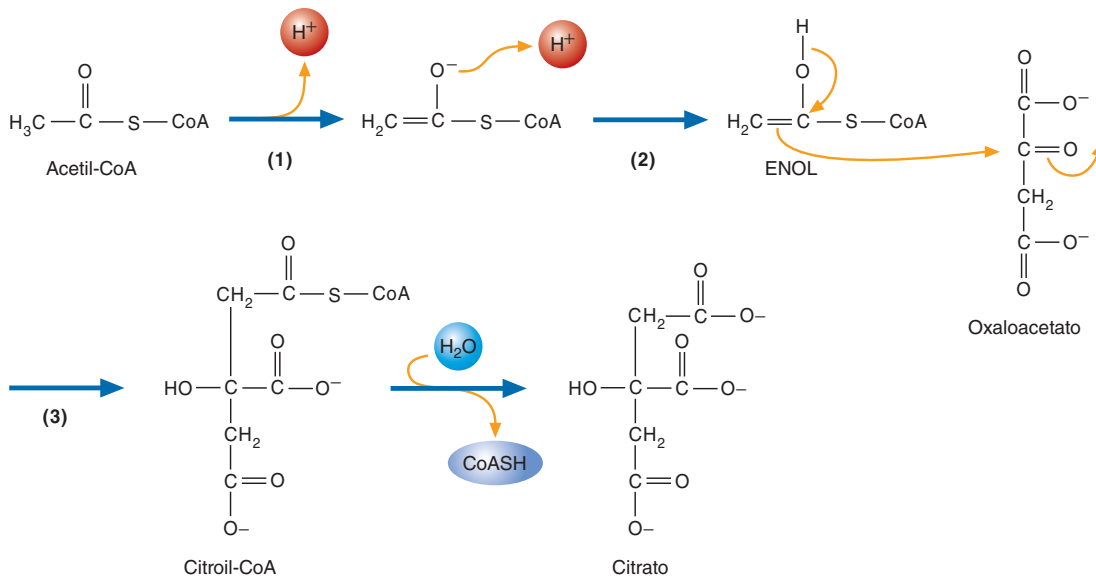
1. **Introducción de dos carbonos como acetil-CoA.** El ciclo del ácido cítrico comienza con la condensación de la acetil-CoA con el oxaloacetato para formar citrato:



Observe que esta reacción es una condensación aldólica. En esta reacción (fig. 9.12) la enzima remueve un protón del grupo metilo de la acetil-CoA, convirtiéndola de esta manera en un enol. Éste a continuación ataca al carbono carbonilo del oxaloacetato. El producto, la citroil-CoA, se hidroliza rápidamente para formar citrato y CoASH. Debido a la hidrólisis del enlace tioéster de alta energía, la variación de energía libre estándar global resulta igual a -33.5 kJ/mol y la formación de citrato es muy exergónica.

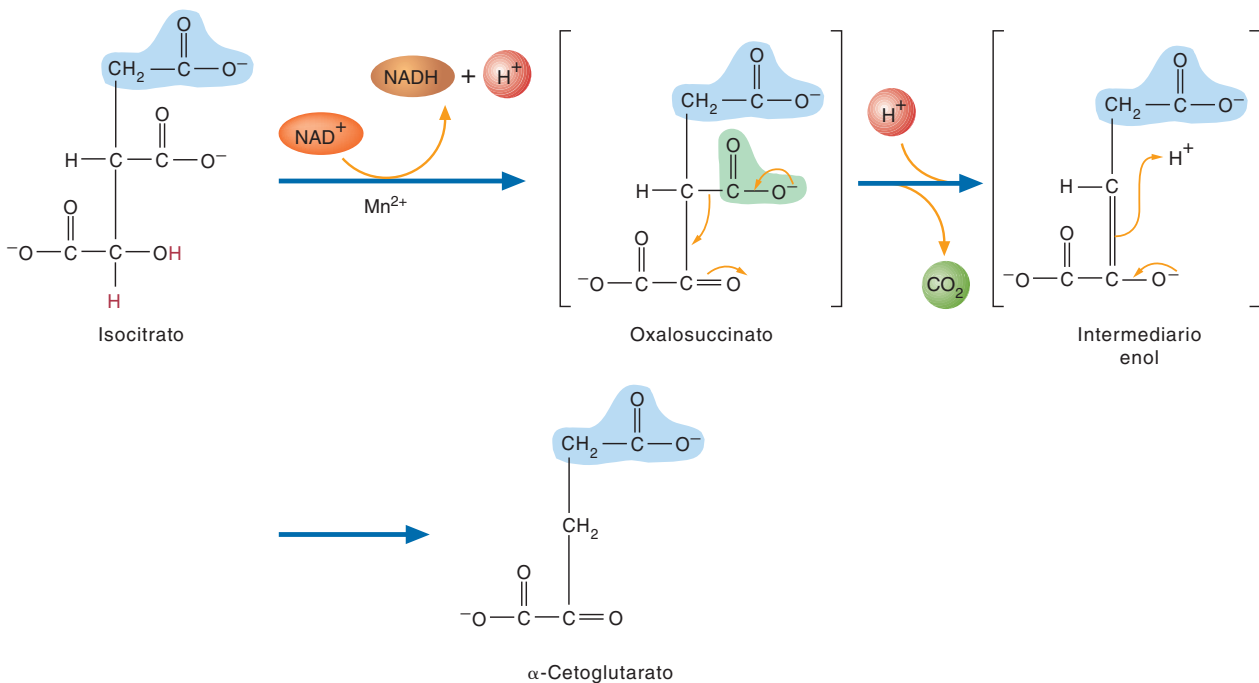
2. **El citrato se isomeriza para formar un alcohol secundario que puede oxidarse con facilidad.** En la reacción siguiente del ciclo el citrato, que contiene un alcohol terciario, se convierte de forma reversible en isocitrato por medio de la aconitasa. Durante esta reacción de isomerización se forma por deshidratación un intermediario denominado *cis*-aconitato. El doble enlace carbono-carbono del *cis*-aconitato se rehidrata a continuación para formar el alcohol secundario más reactivo, isocitrato. Aunque el cambio de energía libre estándar de la isomerización del citrato es positiva ($\Delta G^\circ = 13.3 \text{ kJ}$), la reacción es impulsada por la rápida eliminación del isocitrato a través de la siguiente reacción.



**FIGURA 9.12****Síntesis de citrato**

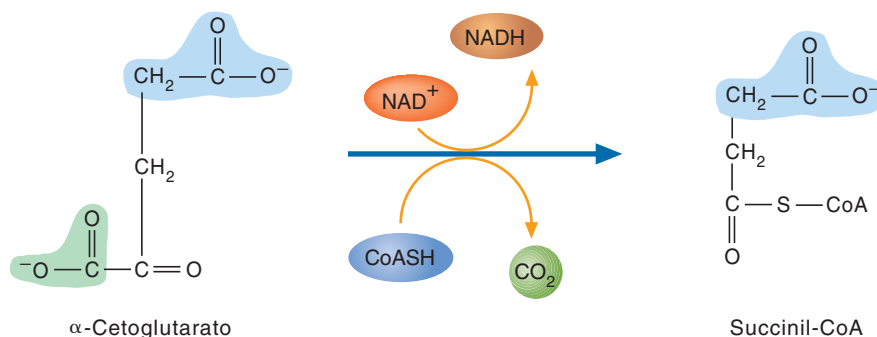
(1) Un grupo carboxilato de cadena lateral de la enzima citrato sintasa extrae un protón del grupo metilo de la acetil-CoA. (2) De manera simultánea, un grupo NH de cadena lateral de un residuo histidina dona un protón al oxígeno carbonilo, con lo que genera un intermediario enol. (3) La misma cadena lateral de histidina desprotona entonces el enol para producir un anión enolato que ataca el carbono carbonilo del oxaloacetato. (4) Entonces el producto, citroil-CoA, se hidroliza en una reacción de sustitución de acilo nucleofílica para generar citrato y CoASH.

3. El isocitrato se oxida para formar NADH y CO_2 . La descarboxilación oxidativa del isocitrato, que cataliza la isocitrato deshidrogenasa, ocurre en tres pasos. Primero, el isocitrato se oxida para formar un intermediario transitorio que contiene un grupo cetona llamado oxalosuccinato. Un cofactor manganeso (Mn^{2+}) facilita la polarización del grupo cetona recién formado. La descarboxilación inmediata del oxalosuccinato resulta en la formación de α -cetoglutarato, un α -cetoácido.



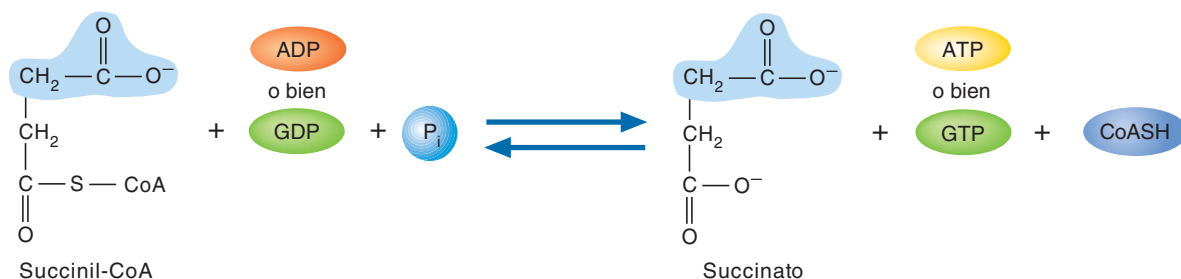
En los mamíferos existen dos formas de isocitrato deshidrogenasa. La isoenzima que requiere NAD^+ sólo se encuentra dentro de las mitocondrias. La otra isoenzima, que requiere NADP^+ , se encuentra tanto en la matriz mitocondrial como en el citoplasma. En algunas circunstancias la última enzima se utiliza dentro de ambos compartimentos para generar NADPH , que se requiere en los procesos de biosíntesis. Obsérvese que el NADH producido en la conversión del isocitrato en α -cetoglutarato es el primer enlace entre el ciclo del ácido cítrico y la ETC y la fosforilación oxidativa.

- 4. El α -cetoglutarato se oxida para formar una segunda molécula de NADH y una de CO_2 .** La conversión del α -cetoglutarato en succinil-CoA la catalizan las actividades enzimáticas del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa: α -cetoglutarato deshidrogenasa, dihidrolipoil transsuccinilasa y dihidrolipoil deshidrogenasa.



Esta reacción muy exergónica ($\Delta G^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$), una descarboxilación oxidativa, es análoga a la conversión del piruvato en acetil-CoA, que cataliza la piruvato deshidrogenasa. En ambas reacciones los productos son moléculas de tioéster con energía abundante, acetil-CoA y succinil-CoA. Otras semejanzas entre los dos complejos multienzimáticos son que se requieren los mismos cofactores (TPP, CoASH, ácido lipoico, NAD^+ y FAD) y que los mismos efectores alostéricos, u otros semejantes, son inhibidores. La succinil-CoA, el NADH , el ATP y el GTP inhiben la α -cetoglutarato deshidrogenasa. Una diferencia importante entre los dos complejos es que el mecanismo de control del complejo α -cetoglutarato deshidrogenasa no implica una modificación covalente.

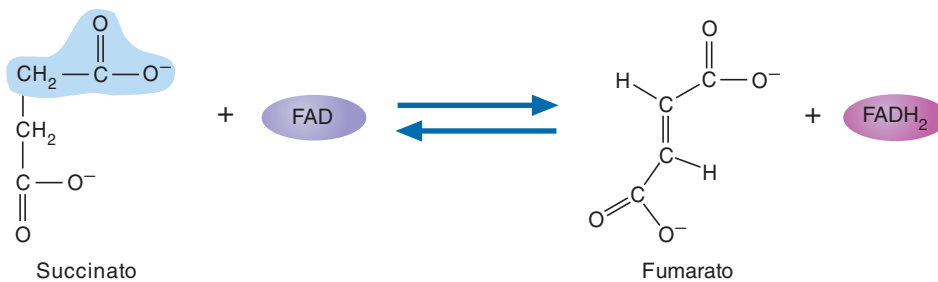
- 5. La división de la succinil-CoA está acoplada con una fosforilación en el nivel del sustrato.** La rotura del enlace tioéster de alta energía de la succinil-CoA para formar succinato es una reacción reversible catalizada por la succinil-CoA sintetasa (que también recibe el nombre de succinato tiocinasa). En los mamíferos, la reacción está acoplada a la fosforilación en el nivel del sustrato de ADP o GDP. Existen dos formas de succinil-CoA sintetasa; una es específica para el ATP y la otra para el GTP. En muchos tejidos se producen ambas enzimas, aunque sus cantidades relativas varían.



La dirección de la reacción depende de las concentraciones relativas de los nucleósidos difosfatados (ADP, GDP, o ambos) y de los nucleótidos trifosfatados (ATP, GTP, o ambos). El grupo fosforilo del GTP puede donarse a un ADP en una reacción reversible catalizada por la cinasa de nucleósidos difosfatados.

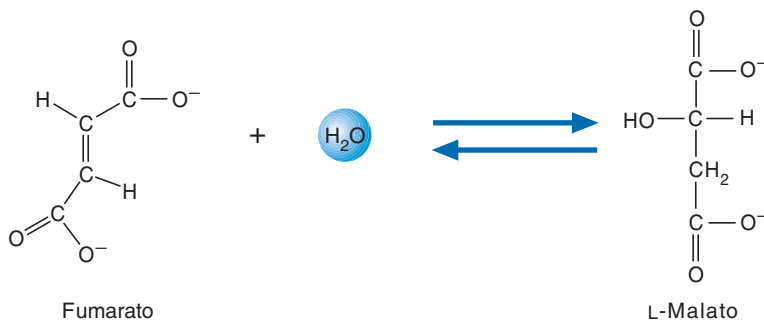


6. La molécula de cuatro carbonos succinato se oxida para formar fumarato y FADH_2 . La succinato deshidrogenasa cataliza la oxidación del succinato para formar fumarato:

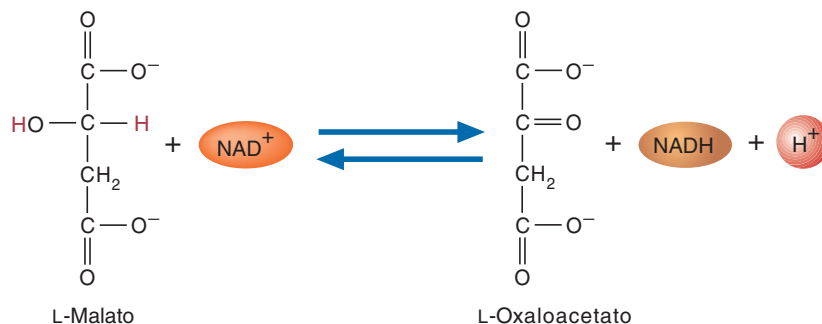


De forma diferente a otras enzimas del ciclo del ácido cítrico, la succinato deshidrogenasa no se encuentra dentro de la matriz de la mitocondria, sino que está firmemente unida a su membrana interna. La succinato deshidrogenasa es una flavoproteína que utiliza FAD para impulsar la oxidación del succinato en fumarato porque la oxidación de un alcano requiere un agente oxidante más potente que NAD^+ . La succinato deshidrogenasa está compuesta por cuatro subunidades. ShdA contiene el sitio de unión para succinato y un FAD unido por enlace covalente. ShdB tiene tres cúmulos hierro-azufre que funcionan como portadores de electrones entre FADH_2 y la coenzima Q, un componente del ETC. Las subunidades ShdC y ShdD son moléculas hidrófobas que fijan el complejo enzimático a la membrana interna. El $\Delta G^{\circ'}$ para la oxidación del succinato es -5.6 kJ/mol . La succinato deshidrogenasa se activa por concentraciones elevadas de succinato, de ATP y de P_i , y la inhiben el oxaloacetato y el malonato, un análogo estructural del succinato cuya acumulación dirige energía a la síntesis de ácidos grasos. Hans Krebs utilizó este inhibidor en sus trabajos pioneros sobre el ciclo del ácido cítrico.

7. Hidratación del fumarato. El fumarato se convierte en L-malato en una reacción de hidratación estereoespecífica reversible catalizada por la fumarasa (que también se denomina fumarato hidratasa):



8. El malato se oxida para formar oxaloacetato y un tercer NADH. Finalmente, el oxaloacetato se regenera con la oxidación del L-malato:



La malato deshidrogenasa utiliza como agente oxidante el NAD^+ en una reacción muy endérgica ($\Delta G^{\circ'} = +29 \text{ kJ/mol}$). La reacción se completa por la eliminación del oxaloacetato en la siguiente vuelta del ciclo.

Destino de los átomos de carbono en el ciclo del ácido cítrico

CONCEPTOS CLAVE



- El ciclo del ácido cítrico comienza con la condensación de una molécula de acetil-CoA con el oxaloacetato para formar citrato, que después se convierte de nuevo en oxaloacetato.
- Durante este proceso se producen dos moléculas de CO_2 , tres moléculas de NADH, una molécula de FADH_2 y una molécula de GTP.

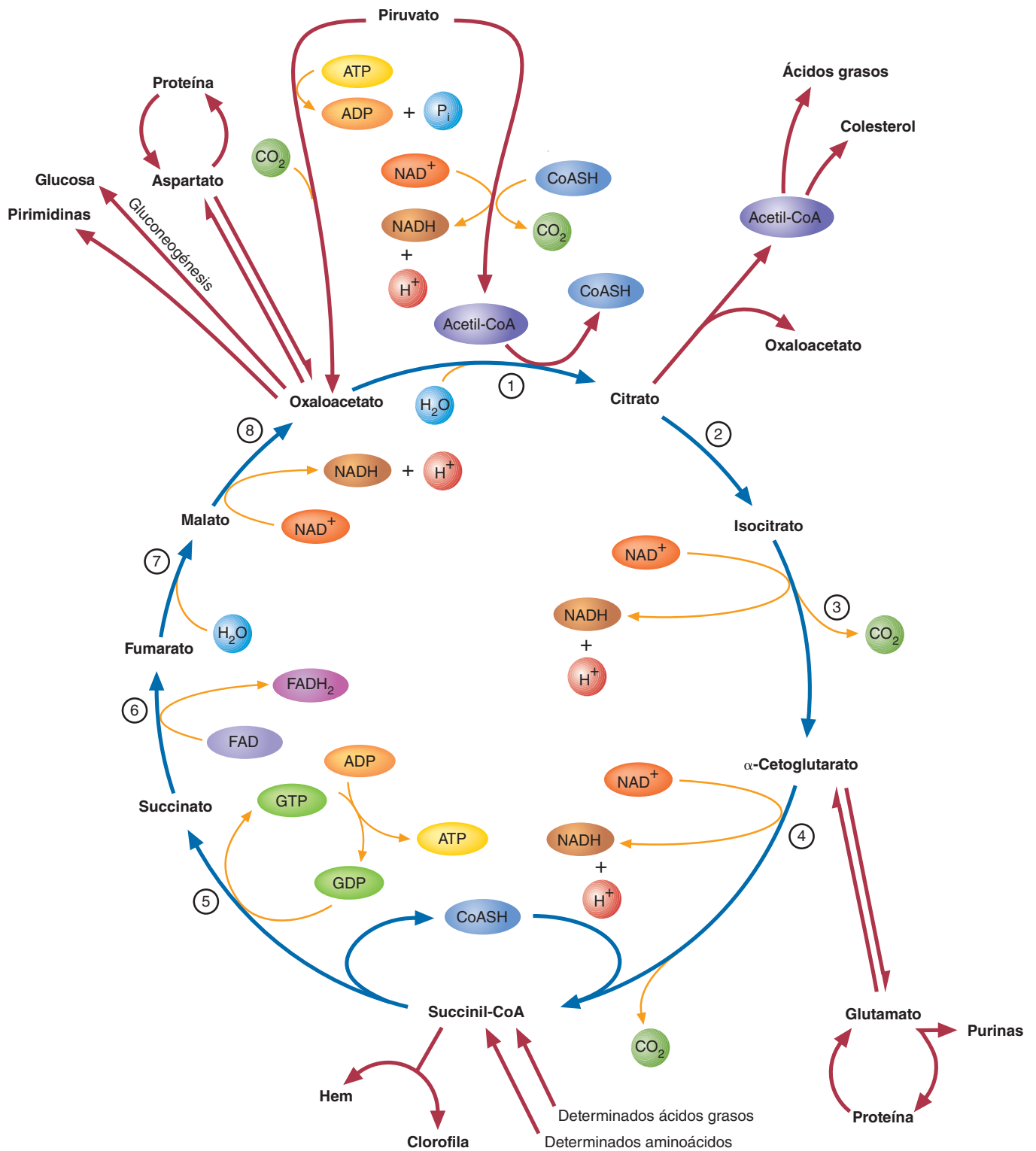
En cada vuelta del ciclo del ácido cítrico entran dos átomos de carbono como el grupo acetilo de la acetil-CoA y se liberan dos moléculas de CO_2 . Una revisión cuidadosa de la figura 9.8 revela que los dos átomos de carbono que se liberan en forma de moléculas de CO_2 no son los mismos dos carbonos que han entrado en el ciclo, sino que los átomos de carbono liberados proceden del oxaloacetato que reaccionó con la acetil-CoA entrante. Los átomos de carbono entrantes después forman la mitad del succinato. Debido a la estructura asimétrica del succinato, los átomos de carbono que derivan del grupo acetilo entrante se distribuyen al final en todas las moléculas procedentes del succinato. Por consiguiente, los átomos de carbono que entran se liberan como CO_2 sólo tras dos o más vueltas del ciclo.

PREGUNTA 9.5

Siga el camino del carbono marcado en la $\text{CH}_3^{14}\text{C}(=\text{O})\text{SCoA}$ a través de una vuelta del ciclo del ácido cítrico. Tras observar la figura 9.8 sugiera por qué se requieren más de dos vueltas del ciclo para que todos los átomos de carbono marcados se liberen como $^{14}\text{CO}_2$.

Ciclo del ácido cítrico anfibólico

Las **vías anfibólicas** pueden actuar como procesos anabólicos o catabólicos. El ciclo del ácido cítrico es de manera evidente catabólico, dado que los grupos acetilo se oxidan para formar CO_2 y la energía se conserva en las moléculas coenzimáticas reducidas. El ciclo del ácido cítrico es también anabólico, dado que varios intermediarios de dicho proceso son precursores de vías de biosíntesis (fig. 9.13). Por ejemplo, el oxaloacetato se utiliza en la gluconeogénesis (cap. 8) y en la síntesis de los aminoácidos lisina, treonina, isoleucina y metionina (cap. 14). El α -cetoglutarato también tiene una función importante en la síntesis de aminoácidos como precursor del glutamato, de la glutamina, de la prolina y de la arginina. La síntesis de porfirinas como el hem requiere de succinil-CoA (cap. 14). Por último, el exceso de moléculas

**FIGURA 9.13****Ciclo del ácido cítrico anfibólico**

El ciclo del ácido cítrico opera en procesos anabólicos (p. ej., la síntesis de ácidos grasos, de colesterol, de grupos hemo y de glucosa) y catabólicos (p. ej., la degradación de los aminoácidos y la producción de energía).

CONCEPTOS CLAVE



- El ciclo del ácido cítrico es una vía anfibólica; es decir, actúa tanto en el catabolismo como en el anabolismo.
- Los intermediarios del ciclo del ácido cítrico que se utilizan en los procesos anabólicos se reponen mediante varias reacciones anapleróticas.

Deficiencia de piruvato carboxilasa



de citrato se transporta al citoplasma, donde se escinden para formar oxaloacetato y acetil-CoA. Esta última molécula se utiliza para sintetizar ácidos grasos y moléculas esteroideas como el colesterol (cap. 12).

Los procesos anabólicos extraen del ciclo del ácido cítrico moléculas que se requieren para mantener su función en la generación de energía. Varias reacciones, denominadas **anapleróticas**, lo reabastecen. Una de las reacciones anapleróticas más importante es la que cataliza la piruvato carboxilasa. Una concentración elevada de acetil-CoA, un indicador de concentración insuficiente de oxaloacetato, activa la piruvato carboxilasa. Como consecuencia, aumenta la concentración de oxaloacetato. Otras reacciones anapleróticas incluyen la síntesis de succinil-CoA a partir de determinados ácidos grasos (cap. 12) y la producción de los α -cetoácidos α -cetoglutarato y oxaloacetato a partir de los aminoácidos glutamato y aspartato, respectivamente, mediante reacciones de transaminación (cap. 14).

PREGUNTA 9.6

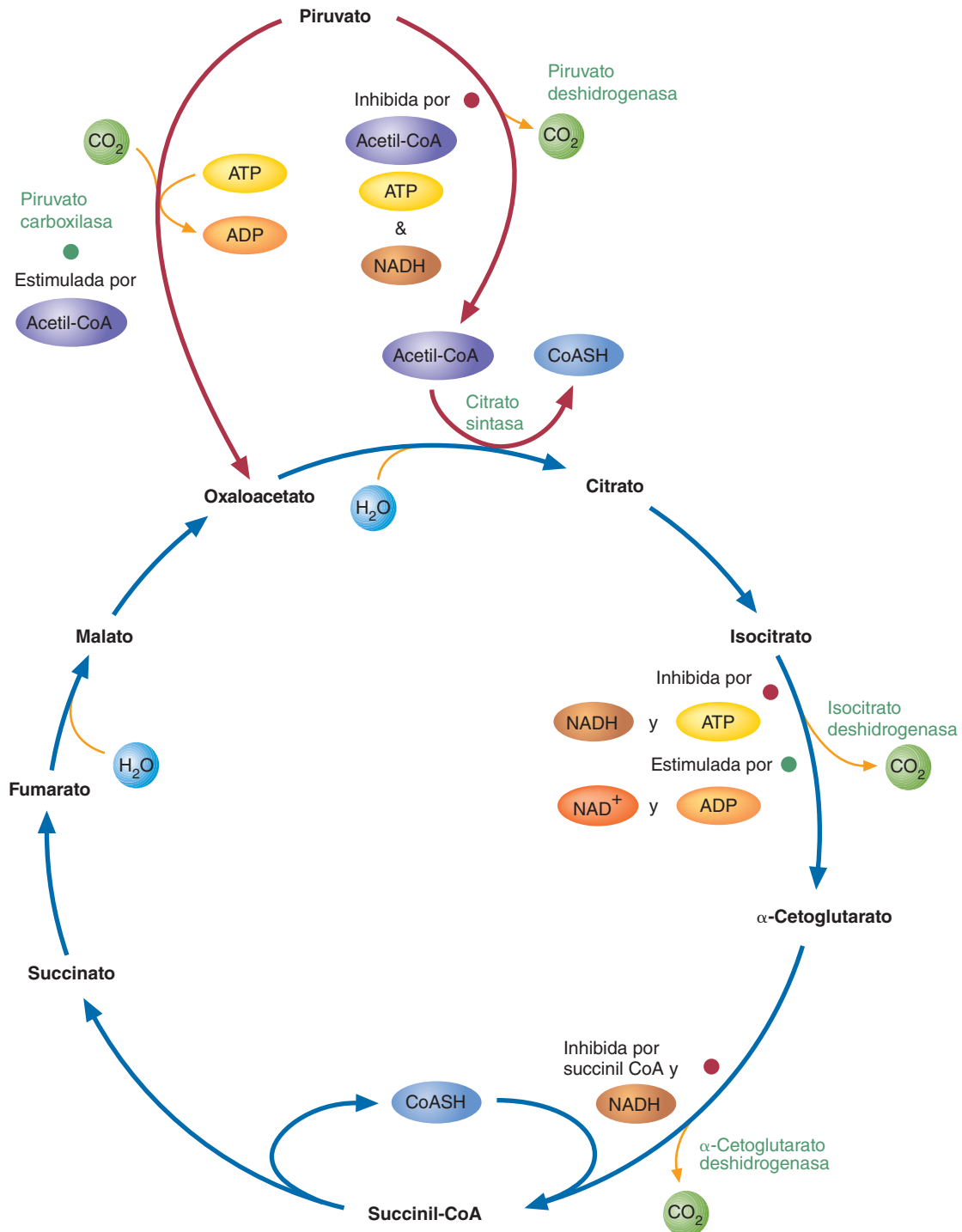
La deficiencia de piruvato carboxilasa, una enfermedad habitualmente letal, ocurre cuando la enzima que convierte al piruvato en oxaloacetato no se produce o es defectuosa. Se caracteriza por grados variables de retraso mental y alteraciones en numerosas vías metabólicas, en particular en las que corresponden a los aminoácidos y a sus productos de degradación. Un síntoma destacado de esta enfermedad es la *aciduria láctica* (presencia de ácido láctico en la orina). Tras revisar la función de la piruvato carboxilasa, explique por qué se produce este síntoma.

Regulación del ciclo del ácido cítrico

El ciclo del ácido cítrico es regulado con precisión para que se satisfagan de manera constante las necesidades energéticas y de biosíntesis de la célula (fig. 9.14). La regulación se consigue en primera instancia por el control de tres enzimas irreversibles dentro del ciclo: la citrato sintasa, la isocitrato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa. Tales enzimas operan lejos del equilibrio (p. ej., con valores muy negativos de ΔG°) y también catalizan reacciones que representan importantes puntos de ramificación metabólicos. Entre las estrategias de control se incluyen la disponibilidad de sustratos, la inhibición mediada por productos. La concentración elevada de Ca^{2+} en la matriz también activa las tres enzimas.

CITRATO SINTASA La citrato sintasa, la primera enzima del ciclo, cataliza la formación de citrato a partir de acetil-CoA y oxaloacetato. Dado que las concentraciones de estas dos moléculas son bajas en la mitocondria en relación con la cantidad de la enzima, cualquier aumento de la disponibilidad del sustrato estimula la síntesis de citrato. En la mayoría de los organismos eucariotas, la citrato sintasa no tiene reguladores alostéricos. Su velocidad de acción está controlada sobre todo por la disponibilidad de la molécula sustrato oxaloacetato. Como el oxaloacetato es producto de una reacción endergónica, su concentración en las mitocondrias es bastante baja en relación con el malato, a menos que el índice NADH/NAD^+ sea bajo. (En muchas bacterias gramnegativas, como *E. coli*, el ATP, NADH y succinil-CoA inhiben la citrato sintasa por mecanismos alostéricos.) La citrato sintasa también se inhibe por su producto, el citrato.

ISOCITRATO DESHIDROGENASA La isocitrato deshidrogenasa cataliza la segunda reacción del ciclo regulada en extremo. Concentraciones relativamente elevadas de ADP y NAD^+ estimulan su actividad y el ATP y el NADH la inhiben. La isocitrato deshidrogenasa está muy regulada debido a su importante función en el metabolismo del citrato (fig. 9.15). Como se describió antes, la conversión de citrato en isocitrato es reversible. Una mezcla equilibrada de las dos moléculas consta en gran medida

**FIGURA 9.14****Control del ciclo del ácido cítrico**

En esta ilustración se indican los principales sitios reguladores del ciclo. Los activadores y los inhibidores de las enzimas reguladas se muestran en diferentes colores.

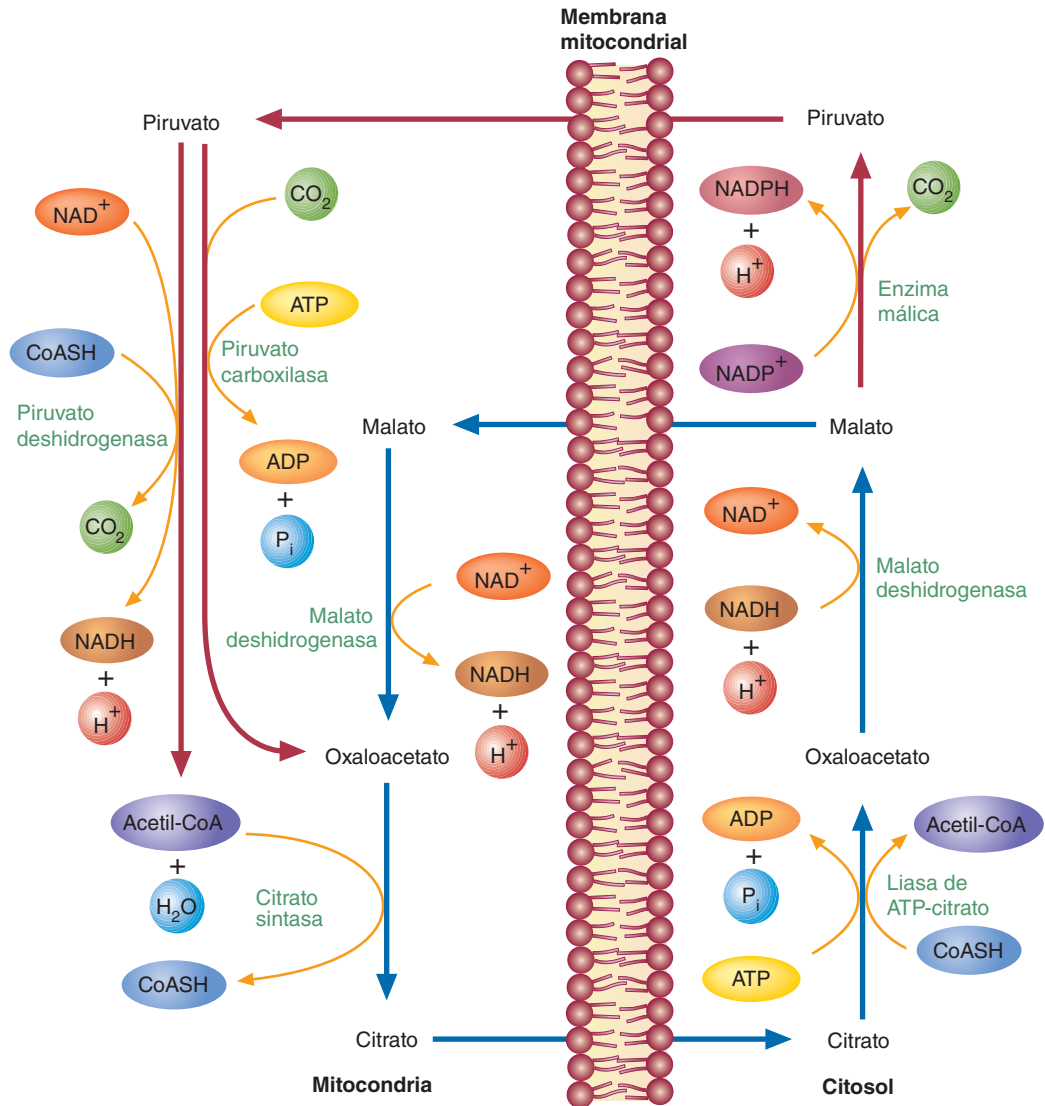


FIGURA 9.15
Metabolismo del citrato

Cuando el citrato, un intermediario del ciclo del ácido cítrico, se desplaza de la matriz mitocondrial al citoplasma, se rompe para formar acetil-CoA y oxaloacetato mediante la liasa de citrato. La reacción de la liasa de citrato es impulsada por la hidrólisis de ATP. La mayor parte del oxaloacetato se reduce a malato por medio de la malato deshidrogenasa. Pueden usarse moléculas de acetil-CoA en vías biosintéticas, como la síntesis de ácidos grasos. El malato se oxida a continuación a piruvato y CO_2 por la enzima málica. El NADPH que se produce en esta reacción se utiliza en los procesos citoplásmicos de biosíntesis, como la formación de los ácidos grasos. El piruvato entra en las mitocondrias, donde puede convertirse en oxaloacetato o acetil-CoA. El malato también puede entrar de nuevo en estos organelos, donde se oxida una vez más para formar oxaloacetato.

de citrato. (La reacción se impulsa hacia adelante debido a que el isocitrato se transforma con rapidez en α -cetoglutarato.) De las dos moléculas, sólo el citrato puede penetrar en la membrana mitocondrial interna. Cuando se satisfacen las demandas celulares de energía, las moléculas de citrato excesivas se transportan fuera de la mitocondria y en el citoplasma. El citrato es escindido por liasa de citrato para producir acetil-CoA y oxaloacetato. La acetil-CoA que se forma se utiliza en la formación de ácidos grasos. (El transporte del citrato es un medio para extraer a la acetil-CoA de la mitocondria por que no puede atravesar su membrana interna.) El oxaloacetato se uti-

liza en las reacciones de biosíntesis o suele convertirse en malato. Éste puede volver a entrar en la mitocondria, donde se transforma de nuevo en oxaloacetato o se convierte en piruvato en el citoplasma por medio de la enzima málica. Entonces el piruvato vuelve a entrar en la mitocondria. Además de ser un precursor de la acetil-CoA y del oxaloacetato en el citoplasma, el citrato actúa también de forma directa para regular varios procesos citoplásmicos. Éste es un activador alostérico de la primera reacción de la síntesis de los ácidos grasos. Además, el metabolismo del citrato proporciona parte del NADPH que se utiliza para la síntesis de ácidos grasos. Por último, como el citrato es un inhibidor de la PFK-1 (fosfofructocinasa-1), inhibe la glucólisis.

α -CETOGLUTARATO DESHIDROGENASA La actividad de la α -cetoglutarato deshidrogenasa está regulada de manera estricta dada la importancia del α -cetoglutarato en numerosos procesos metabólicos (p. ej., el metabolismo de los aminoácidos). Cuando las reservas celulares de energía son bajas, la α -cetoglutarato deshidrogenasa se activa y se retiene el α -cetoglutarato dentro del ciclo a expensas de los procesos de biosíntesis. Al aumentar el suministro celular de NADH, la enzima se inhibe y las moléculas de α -cetoglutarato quedan disponibles para las reacciones de biosíntesis. También es inhibida por su producto, succinil-CoA, y es activada por AMP, un indicador crítico de baja carga de energía.

Dos enzimas ajenas al ciclo del ácido cítrico afectan su regulación en gran medida. Las actividades relativas de la piruvato deshidrogenasa y de la piruvato carboxilasa determinan el grado de utilización del piruvato para generar energía y precursores de biosíntesis. Por ejemplo, si una célula está utilizando un intermediario del ciclo como el α -cetoglutarato en la biosíntesis, la concentración de oxaloacetato disminuye y se acumula acetil-CoA. Dado que la acetil-CoA es un activador de la piruvato carboxilasa (y un inhibidor de la piruvato deshidrogenasa), se produce más oxaloacetato a partir de piruvato, reabasteciendo así el ciclo.

REGULACIÓN DEL CALCIO Los mecanismos para la transducción de la señal por la que las células responden a diversos estímulos (p. ej., hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores) a menudo implican aumentos transitorios en la $[Ca^{2+}]$ citoplásmica, seguida de un aumento rápido en la $[Ca^{2+}]$ en la matriz mitocondrial. Una función crucial del Ca^{2+} en la matriz es la estimulación de la síntesis de ATP por activación de enzimas que regulan el ritmo del ciclo del ácido cítrico. Los iones calcio estimulan la actividad de PDHC por activación de la enzima desfosforilante PDP. Tanto la isocitrato deshidrogenasa como la α -cetoglutarato deshidrogenasa se activan de manera directa por Ca^{2+} cuando el ion se une con un sitio regulador en cada enzima. Por tanto, la relación de la respuesta de la célula mediante una vía de transducción de señal impulsada por un estímulo con la captación de Ca^{2+} en la matriz mitocondrial sirve para balancear la demanda energética con la producción de energía.

El ciclo del ácido cítrico y la enfermedad humana

Aunque son poco comunes, varias enfermedades humanas se han atribuido a deficiencias en las enzimas del ciclo del ácido cítrico. Debido a las altas necesidades de energía del cerebro, las enfermedades observadas suelen ser formas de *encefalopatía* (disfunción cerebral caracterizada por deficiencias cognitivas, temblor y convulsiones). Por ejemplo, las encefalopatías se relacionan con mutaciones en los genes que codifican la α -cetoglutarato deshidrogenasa, la subunidad A de la succinato deshidrogenasa, fumarasa y succinil-CoA sintetasa. Varios cánceres raros también se producen por deficiencias enzimáticas en el ciclo del ácido cítrico. Las mutaciones SHB y SHD generan feocromocitoma, un tumor suprarrenal que secreta cantidades excesivas de las hormonas o moléculas neurotransmisoras adrenalina y noradrenalina. Los síntomas incluyen frecuencia cardíaca muy alta, transpiración, presión sanguínea elevada y ansiedad. Una forma de cáncer de células renales se origina por mutaciones en la fumarasa.

CONCEPTOS CLAVE



- El ciclo del ácido cítrico está regulado de manera estrecha, lo cual garantiza que se satisfagan las necesidades energéticas y de biosíntesis de la célula.
- Los efectores alostéricos y la disponibilidad del sustrato regulan en primera instancia a las enzimas citrato sintasa, isocitrato deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa, piruvato deshidrogenasa y piruvato carboxilasa.



**Encefalopatía
y cánceres**

Ciclo del glioxilato

Los vegetales y algunos hongos, algas, protozoos y bacterias pueden crecer utilizando compuestos con dos carbonos. (Las moléculas como el etanol, el acetato y la acetil-CoA, que derivan de los ácidos grasos, son los sustratos más comunes.) El conjunto de reacciones causales de esta capacidad, que se denomina ciclo del glioxilato, es una versión modificada del ciclo del ácido cítrico. En los vegetales, el **ciclo del glioxilato** ocurre en organelos denominados glioxisomas. En ausencia de la fotosíntesis, por ejemplo, el crecimiento de las semillas germinadas está respaldado por la conversión de las reservas de grasas (triacilglicérols) en carbohidratos. En otros organismos eucariotas y en las bacterias, las enzimas del glioxilato se encuentran en el citoplasma.

El ciclo del glioxilato (fig. 9.16) consta de cinco reacciones. Las dos primeras (la síntesis de citrato y de isocitrato) son familiares, porque también ocurren en el ciclo del ácido cítrico. Sin embargo, la formación de citrato a partir de oxaloacetato y acetil-CoA y la isomerización de citrato para formar isocitrato están catalizadas por isoenzimas específicas de los glioxisomas. Las dos reacciones siguientes son únicas del ciclo del glioxilato. El isocitrato se divide en dos moléculas (succinato y glioxilato) por medio de la liasa de isocitrato. (Esta reacción es una escisión aldólica.) El succinato, una molécula de cuatro carbonos, al final se convierte en malato mediante enzimas mitocondriales (fig. 9.17). La molécula de dos carbonos glioxilato reacciona con una segunda molécula de acetil-CoA para formar malato en una reacción catalizada por la malato sintasa. El ciclo se completa al convertirse el malato en oxaloacetato por medio de la malato deshidrogenasa.

El ciclo del glioxilato permite la síntesis neta de moléculas más grandes a partir de moléculas de dos carbonos. Se evitan las reacciones de descarboxilación del ciclo del ácido cítrico, en las que se pierden dos moléculas de CO_2 . Utilizando dos moléculas de acetil-CoA, el ciclo del glioxilato produce una molécula de succinato y otra de oxaloacetato. El succinato se utiliza para la síntesis de moléculas de importancia metabólica como la glucosa. (En organismos como los animales, que no tienen liasa

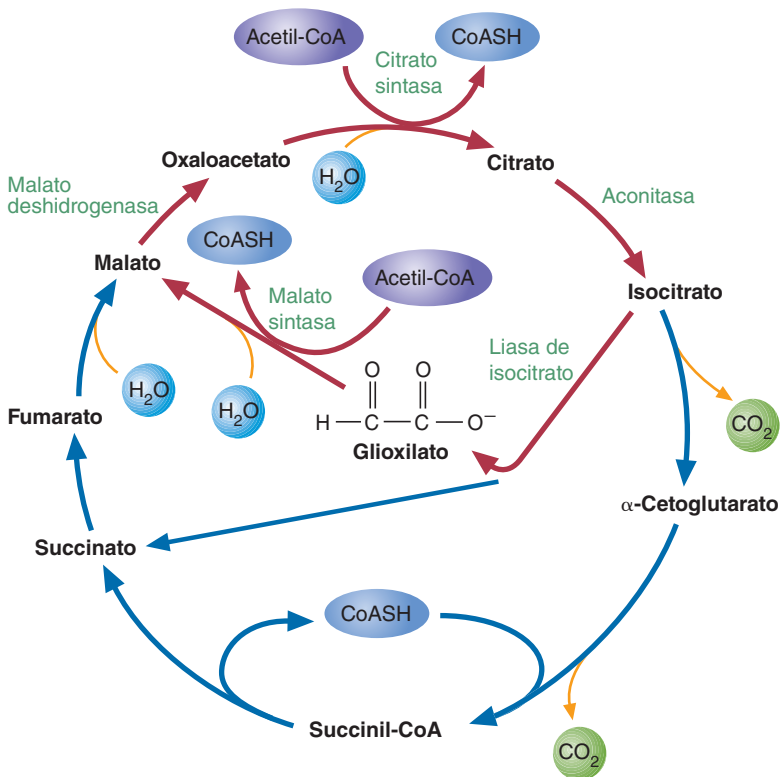
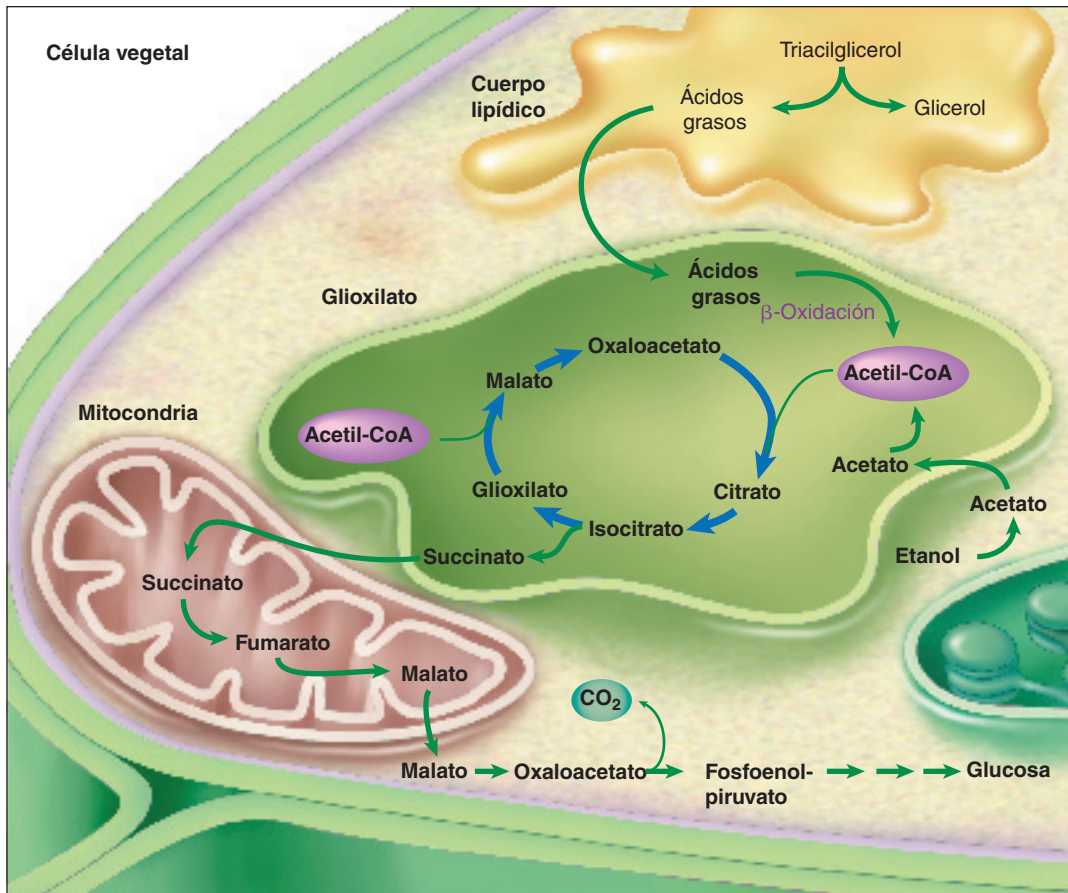


FIGURA 9.16
Ciclo del glioxilato

Utilizando algunas de las enzimas del ciclo del ácido cítrico, el ciclo del glioxilato convierte dos moléculas de acetil-CoA en una molécula de oxaloacetato. Se evitan ambas reacciones de descarboxilación del ciclo del ácido cítrico.

**FIGURA 9.17****Función del ciclo del glioxilato en la gluconeogénesis**

La acetil-CoA que se utiliza en el ciclo del glioxilato procede de la degradación de los ácidos grasos (la β -oxidación, cap. 12). En los organismos con las enzimas adecuadas puede formarse glucosa a partir de compuestos de dos carbonos como el etanol y el acetato. En los vegetales, las reacciones se localizan dentro de los cuerpos lipídicos, de los glioxisomas, de las mitocondrias y del citoplasma.

de isocitrato ni malato sintasa, los sustratos de la gluconeogénesis siempre son moléculas con al menos tres átomos de carbono. En estos organismos no hay síntesis neta de glucosa a partir de los ácidos grasos.) El producto oxaloacetato se utiliza para mantener el ciclo del glioxilato.

CONCEPTOS CLAVE

- Los organismos en los que ocurre el ciclo del glioxilato pueden utilizar moléculas de dos carbonos para mantener el crecimiento.
- En los vegetales, el ciclo del glioxilato ocurre en organelos denominados glioxisomas.

Bioquímica EN PERSPECTIVA

Historia evolutiva del ciclo del ácido cítrico

¿Cómo y por qué se originó el ciclo del ácido cítrico?

La evolución biológica es en general un proceso conservador: se retienen metabolitos y enzimas que realizan funciones vitales. Con el tiempo, a medida que las condiciones ambientales cambian, a menudo los organismos reclutan componentes preexistentes para nuevas funciones. El ciclo del ácido cítri-

co es un ejemplo interesante. Como resultado de los análisis genómicos y bioquímicos de una vasta cantidad de especies procariotas y eucariotas, los investigadores de las ciencias biológicas han comenzado a dilucidar los orígenes del ciclo. Una característica importante de este trabajo es el estudio de organismos que usan fragmentos del ciclo, que lo usan en sentido inverso, o que no lo usan en absoluto.

Es casi seguro que el ciclo del ácido cítrico, que constituye el núcleo de los procesos metabólicos en la mayoría de los organismos modernos, no emergió en su forma actual en cuanto

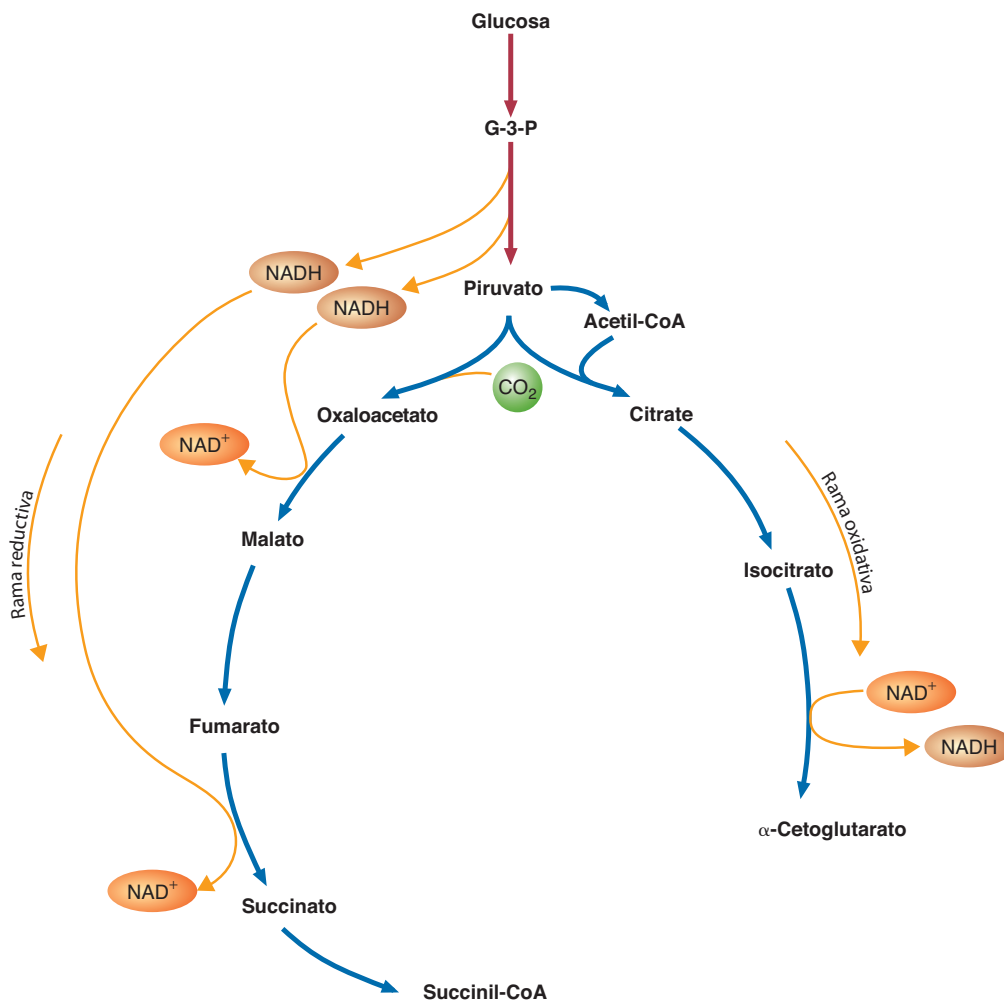


FIGURA 9A

Ciclo del ácido cítrico incompleto

En las condiciones anaerobias, los procariotas primitivos desarrollaron dos ramas de lo que con el tiempo se convertiría en el ciclo del ácido cítrico moderno. En la rama reductora (piruvato → succinato o, en esta ilustración, succinil-CoA), una proporción de las moléculas de NADH generadas a partir de moléculas de hexosa se reoxidó para que la glucólisis pudiera continuar funcionando, compartiendo así el piruvato para su uso en reacciones de biosíntesis. La rama oxidativa (piruvato → α-cetoglutarato, en esta ilustración, o succinil-CoA) se usaba para generar NADH que se aprovecharía en la producción de energía (probablemente con azufre, o con sus compuestos, como aceptores de electrones) y de moléculas precursoras biosintéticas.

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

comenzó a acumularse O_2 en la atmósfera terrestre. Existen datos significativos que sugieren que el ciclo del ácido cítrico surgió en un principio en las procariotas anaerobias como dos vías separadas: una rama reductora (oxaloacetato \rightarrow succinato o succinil-CoA) y una rama oxidativa (oxaloacetato \rightarrow α -cetoglutarato o succinil-CoA) (fig. 9A).

La rama reductora resolvió varios problemas de los organismos primordiales. Entre ellos está el de encontrar una fuente de aceptores electrónicos y precursores biosintéticos. Recuerde que para el funcionamiento continuo de la vía glucolítica se requiere que las moléculas de piruvato sean reducidas de modo que el NADH pueda reoxidarse. Sin embargo, este “equilibrio redox” impide el uso de moléculas de piruvato como precursores metabólicos. Al parecer este problema lo resolvieron dos reacciones de la rama reductora de la vía que reoxida al NADH. La primera es la conversión de oxaloacetato en malato. Esta reacción la cataliza la malato deshidrogenasa, una enzima que se piensa que se originó a partir de una duplicación del gen de la deshidrogenasa láctica. Fue posible extender la rama reductora gracias a la adición de fumarasa y de fumarato reductasa, que catalizan la conversión reversible de malato a fumarato y la reducción de fumarato para formar succinato, respectivamente. Los organismos que desarrollaron este mecanismo para reoxidar el NADH habrían tenido una ventaja selectiva por el incremento en el potencial biosintético. Además de utilizar algunas moléculas de piruvato como

precursores biosintéticos (p. ej., determinados aminoácidos y acetyl-CoA), estos organismos también fueron capaces de aprovechar los intermediarios de la rama reductora para la biosíntesis. Algunos ejemplos son la síntesis de aspartato a partir de oxaloacetato y de porfirinas a partir de succinil-CoA.

La rama oxidativa de un ciclo del ácido cítrico incompleto genera α -cetoglutarato (o posiblemente succinil-CoA) a partir de citrato, el producto de la reacción del oxaloacetato y la acetyl-CoA. Tanto el citrato como el α -cetoglutarato son moléculas precursoras biosintéticas (p. ej., ácidos grasos y glutamato, respectivamente). El mantenimiento del equilibrio redox de estas reacciones requiere un aceptor final de electrones para el NADH producido por la oxidación de isocitrato para formar α -cetoglutarato. Se cree que en los organismos anaerobios primitivos el azufre tuvo esta función.

Cuando las concentraciones atmosféricas de oxígeno aumentaron, el aprovechamiento del O_2 como aceptor de electrones fue posible gracias a un ciclo del ácido cítrico completo. Se han propuesto dos posibles mecanismos. En un escenario, las dos ramas (piruvato \rightarrow α -cetoglutarato y piruvato \rightarrow succinil-CoA) fueron vinculadas por medio de la α -cetoglutarato deshidrogenasa, el producto de la duplicación del gen de la piruvato deshidrogenasa. De manera alternativa, la succinil-CoA sintetasa fue la enzima utilizada para conectar las ramas (piruvato \rightarrow succinil-CoA y piruvato \rightarrow succinato), con lo cual se completó el ciclo.

RESUMEN: Es probable que el ciclo del ácido cítrico se haya desarrollado en las células primordiales como dos vías separadas: la rama reductora, que proporcionó un medio para reoxidar el NADH, y la rama oxidativa, que produjo las moléculas precursoras biosintéticas citrato y α -cetoglutarato.

Resumen del capítulo

1. Los organismos aerobios tienen una ventaja enorme sobre los organismos anaerobios, esto es, una mayor capacidad para obtener energía a partir de moléculas orgánicas. Para utilizar el oxígeno en la generación de energía se requieren las vías bioquímicas siguientes: el ciclo del ácido cítrico, la vía de transporte electrónico y también la fosforilación oxidativa.
2. La mayoría de las reacciones que capturan energía son redox. En éstas, los electrones se transfieren de un donador electrónico (reductor) a un aceptor de electrones (oxidante). En la mayoría de las reacciones bioquímicas se transfieren iones hidruro al NAD^+ o al $NADP^+$, o bien átomos de hidrógeno al FAD o al FMN. La tendencia de una sustancia a ganar uno o más electrones es su potencial de reducción. Los electrones fluyen de manera espontánea desde una sustancia con potencial de reducción menos positivo (más negativo) hasta otra con potencial de reducción más positivo (menos negativo). En las reacciones redox favorables la $\Delta E^{o'}$ es positiva y la $\Delta G^{o'}$ es negativa.
3. El ciclo del ácido cítrico es un conjunto de reacciones bioquímicas que oxidan por completo a los sustratos orgánicos, como la glucosa y los ácidos grasos, para formar CO_2 , H_2O y las coenzimas reducidas NADH y $FADH_2$. El piruvato, el producto de la vía glucolítica, se convierte en acetyl-CoA, el sustrato del ciclo del ácido cítrico.
4. Además de su función en la generación de energía, el ciclo del ácido cítrico desempeña también funciones importantes en los procesos de biosíntesis, como la gluconeogénesis, la síntesis de aminoácidos y la síntesis de porfirinas.
5. El ciclo del glioxilato, que se produce en los vegetales y en algunos hongos, algas, protozoos y bacterias, es una versión modificada del ciclo del ácido cítrico en la que las moléculas de dos carbonos, como el acetato, se convierten en precursores de la glucosa.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre el ciclo del ácido cítrico a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bilgen, T., Metabolic Evolution and the Origin of Life, in Storey, K. B. (ed.), *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*, pp. 557–582, Wiley-Liss, Hoboken, New Jersey, 2004.
- Koch, L. G., and Britton, S. L., Aerobic Metabolism Underlies Complexity and Capacity, *J. Physiol.* 586:83–95, 2008.
- Kornberg, H., Krebs and His Trinity of Cycles, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 1(3):225–227, 2000.
- Krebs, H. A., The History of the Tricarboxylic Cycle, *Perspect. Biol. Med.* 14:154–170, 1970.
- Lane, N., *Oxygen: The Molecule That Made the World*, Oxford University Press, Oxford, 2002.
- Lane, N., *Power, Sex and Suicide and the Meaning of Life*, Oxford University Press, Oxford, 2005.
- Melendez-Hevia, E., Waddell, T. G., and Cascante, M., The Puzzle of the Krebs Citric Acid Cycle: Assembling the Pieces of Chemically Feasible Reactions and Opportunism in the Design of Metabolic Enzymes During Evolution, *J. Mol. Evol.* 43(3):293–303, 1996.

Palabras clave

- | | | | |
|----------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| ácido lipoico, 290 | ciclo del glioxilato, 302 | fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP), 283 | potencial de reducción, 281 |
| aerobios obligados, 279 | coenzima A, 287 | mononucleótido de flavina (FMN), 283 | pirofosfato de tiamina, 290 |
| anaerobio tolerante al aire, 279 | dinucleótido de flavina y adenina (FAD), 283 | par redox conjugado, 281 | potencial de reducción estándar, 281 |
| anaerobios obligados, 279 | dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), 283 | potencial redox, 287 | vía anfibólica, 296 |
| anaerobios facultativos, 279 | flavoproteína, 283 | | |
| anaeróbicas, 298 | | | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

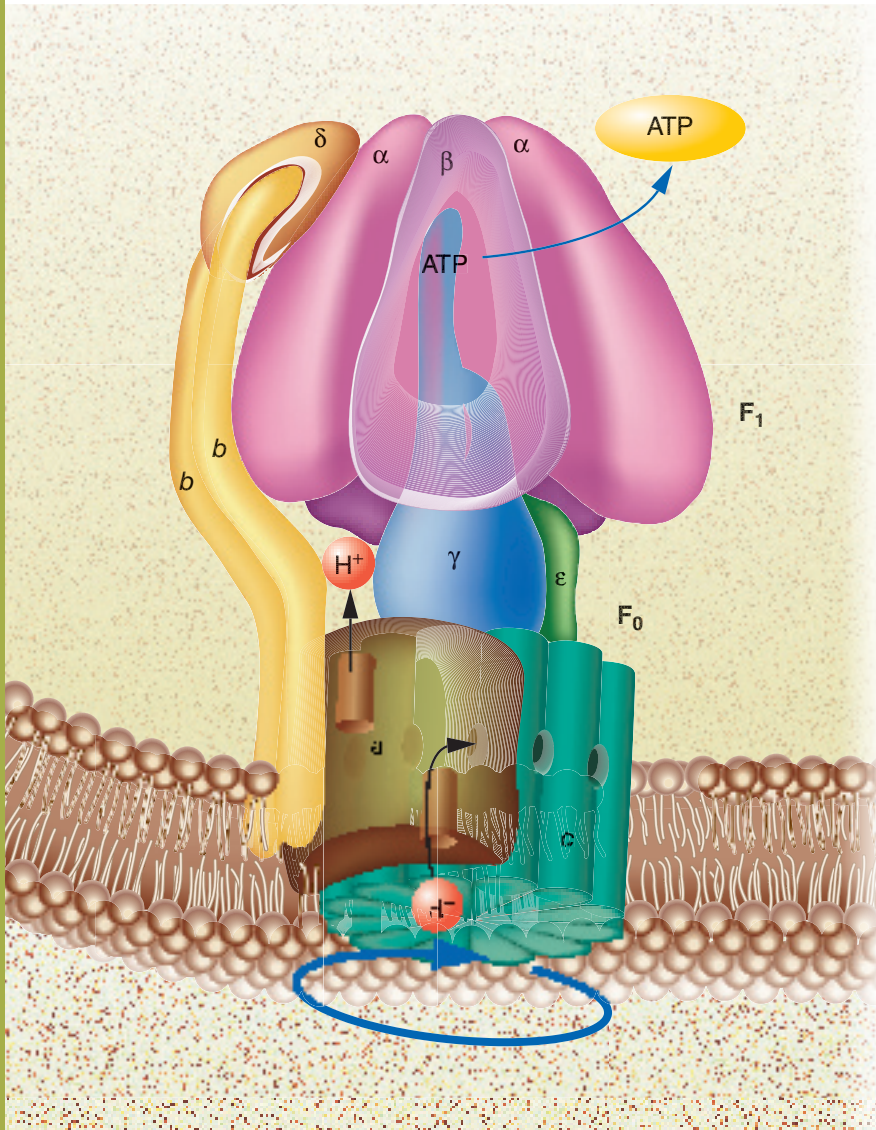
- Definir los siguientes términos:
 - anaerobio obligado
 - anaerobio tolerante al aire
 - anaerobio facultativo
 - aerobio obligado
 - especies reactivas de oxígeno
- Definir los términos siguientes:
 - glioxosoma
 - coenzima A
 - NAD(P)⁺
 - FAD
 - FMN
- Un corredor necesita una gran cantidad de energía durante una carrera. Explicar cómo el uso del ATP en los músculos que se contraen influye en el ciclo del ácido cítrico.
- Describir dos funciones importantes del ciclo del ácido cítrico.
- La acetil-CoA se produce en las mitocondrias y se usa en el citoplasma para sintetizar ácidos grasos. Sin embargo, la acetil-CoA no puede penetrar la membrana mitocondrial. ¿Cómo se resuelve este problema?
- Esbozar los pasos del ciclo del glioxilato.
- ¿Cuál de las siguientes condiciones indica un estado energético bajo? ¿Qué impacto tiene cada una de las condiciones siguientes en el flujo por el ciclo del ácido cítrico?
 - Índice NADH/NAD⁺ alto.
 - Índice ATP/ADP alto.
 - Concentración alta de acetil-CoA
 - Concentración baja de citrato
 - Concentración alta de succinil-CoA
- Escribir las ecuaciones balanceadas para cada una de las reacciones del ciclo del ácido cítrico.
- ¿Cuáles son las enzimas necesarias en cada una de las reacciones de la pregunta 8?
- Si se agrega una pequeña cantidad de [1-¹⁴C]glucosa a un cultivo anaeróbico de levaduras, ¿dónde aparece primero la marca de ¹⁴C en las moléculas de citrato?

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

11. Una persona acaba de consumir una pieza de fruta. Siga los átomos de carbono en la glucosa de la fruta por las vías bioquímicas desde su captación en las células tisulares hasta su conversión a CO_2 .
12. Determinar la energía libre estándar (ΔG°) para las siguientes reacciones:
 - a. $\text{NADH} + \text{H}^+ + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$
 - b. $\text{Citocromo c (Fe}^{2+}) + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{citocromo c (Fe}^{3+}) + \text{H}_2\text{O}$
13. Uno de los múltiples efectos del abuso de alcohol es la deficiencia de tiamina, causada por la absorción alterada de la vitamina en la pared intestinal con disminución de su almacenamiento en el hígado dañado. Cuando la concentración de tiamina es insuficiente, la generación celular de energía disminuye. ¿Cuáles son las tres enzimas participantes en el metabolismo celular que requieren tiamina? Describa las consecuencias metabólicas de la concentración insuficiente de tiamina.
14. EL choque (falla del sistema circulatorio) es una condición anormal en la que el flujo sanguíneo es insuficiente. Las causas más frecuentes del choque son la pérdida masiva de sangre y la obstrucción del flujo sanguíneo. Como resultado del choque, las células no reciben oxígeno y nutrientes. En estas circunstancias, las células se hinchan y las membranas lisosómicas se rompen, entre otros efectos. Describa cómo se genera energía durante el choque y por qué se pierde la estabilidad de la estructura celular.
15. La gran cantidad de energía que se utiliza durante el ejercicio aeróbico (p. ej., correr) requiere grandes cantidades de oxaloacetato. Explique por qué la acetil-CoA no puede usarse para producir oxaloacetato en estas circunstancias. ¿Cuál es la fuente de moléculas de oxaloacetato durante la actividad aeróbica?
16. La frecuencia de las infecciones micóticas sistémicas (p. ej., por *Candida* y *Cryptococcus*) y la tuberculosis (*Mycobacterium*) va en aumento. Una de las razones para la elevada virulencia de estos organismos es que funcionan mejor después de la fagocitosis por los macrófagos que otros microorganismos. La fagocitosis activa el ciclo del glioxilato en los hongos y las micobacterias, lo que les permite usar sustratos de dos carbonos para mantener su crecimiento en un ambiente por lo demás pobre en nutrientes dentro del fagolisosoma. Sugiera algunas moléculas probables que podrían procesarse a través del ciclo del glioxilato en estas circunstancias.

Metabolismo aerobio II: transporte de electrones y fosforilación oxidativa



ATP sintasa La ATP sintasa es una máquina molecular giratoria que sintetiza ATP. Este complejo multiproteico está formado por dos dominios principales: el componente F_0 transmembranal y el componente F_1 , que sintetiza ATP. El flujo de protones a través de F_0 que hace posible un gradiente creado por el transporte de electrones, genera una torsión que fuerza el giro del eje (subunidad γ). La fuerza de rotación dentro de F_1 desencadena los cambios conformacionales que producen la síntesis de ATP.

ESQUEMA

10.1 TRANSPORTE DE ELECTRONES

Transporte de electrones y sus componentes

Transporte de electrones: los modelos del estado fluido y del estado sólido

Inhibidores del transporte de electrones

10.2 FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Teoría quimiosmótica

Síntesis de ATP

Control de la fosforilación oxidativa

Oxidación total de la glucosa

Transporte de electrones desacoplado

10.3 OXÍGENO, FUNCIONAMIENTO CELULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO

Especies reactivas de oxígeno

Sistemas enzimáticos antioxidantes

Moléculas antioxidantes

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Infarto al miocardio: isquemia y reperfusión

Sinopsis

LA FORMA DE VIDA AEROBIA DEPENDE DE GRANDES CANTIDADES DE ENERGÍA QUE EL OXÍGENO HACE POSIBLE OBTENER. TAMBIÉN EXISTE UNA NECESIDAD DIRECTA O INDIRECTA de oxígeno, por su capacidad generadora de energía, para 1 000 reacciones bioquímicas que no pueden ocurrir en condiciones anaeróbicas. Sin embargo, se paga un alto precio por los enormes beneficios del oxígeno. La investigación ha revelado que los organismos aeróbicos desarrollaron diversos mecanismos que protegen de los productos intermediarios tóxicos del metabolismo del oxígeno. Muchas enzimas y moléculas antioxidantes previenen casi siempre la mayor parte del daño celular por la oxidación. No obstante, a pesar de esta protección existe una lesión. Ahora se sabe que los metabolitos del oxígeno contribuyen a diversos trastornos humanos, incluidos el cáncer, cardiopatías y enfermedades neurológicas.



**Daño celular
por la oxidación**

El oxígeno posee varias características que combinadas han hecho posible un mecanismo muy favorable de extracción de la energía de las moléculas orgánicas. En primer lugar, el oxígeno se encuentra en todas partes en la superficie de la Tierra. Por el contrario, la mayoría de los demás aceptores de electrones son relativamente escasos. En segundo lugar, el oxígeno se difunde con facilidad a través de las membranas celulares. Esto no ocurre con muchos otros aceptores de electrones. Por ejemplo, las especies cargadas (como el sulfato y el nitrato) no difunden con facilidad a través de las membranas celulares. Por último, su estructura birradical le permite aceptar electrones sin problemas. Esta capacidad es causal de otra propiedad del oxígeno, su tendencia a formar metabolitos con gran capacidad de destrucción llamados *especies reactivas de oxígeno* (ROS).

En este capítulo se describen los principios básicos de la *fosforilación oxidativa*, el mecanismo complejo mediante el cual las células aerobias fabrican ATP. La discusión comienza con un estudio del sistema de transporte electrónico en el que coenzimas reducidas ceden los electrones a la cadena de transporte de electrones (ETC, por sus siglas en inglés). Ésta consiste en un conjunto de transportadores de electrones localizados en la membrana interna de las mitocondrias de los organismos eucariotas y en la membrana plasmática de las células procariotas aerobias. A continuación se realiza una descripción de la quimiósmosis, el medio por el cual la energía extraída del flujo de electrones se captura y se usa para sintetizar ATP. Este capítulo 10 finaliza con una consideración de la formación de los productos tóxicos del oxígeno y de las estrategias que utilizan las células para protegerse.

10.1 TRANSPORTE DE ELECTRONES

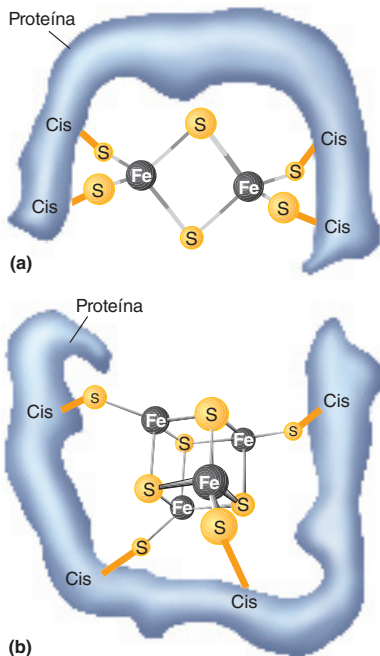
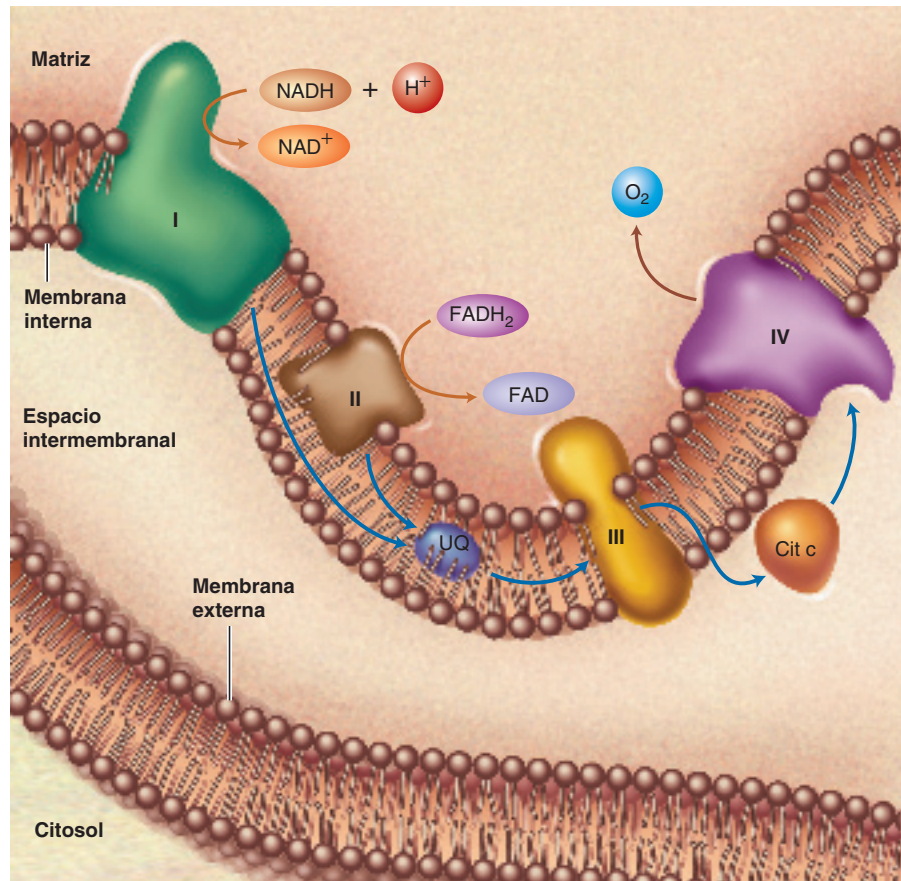
La cadena de transporte de electrones (ETC) mitocondrial, que también se denomina sistema de transporte de electrones, es un conjunto de portadores o acarreadores de electrones situados en la membrana interna, en orden creciente de afinidad electrónica; son estas moléculas las que transfieren los electrones que proceden de las coenzimas reducidas al oxígeno. Durante esta transferencia se produce una disminución del potencial de oxidación-reducción (ΔE°). Cuando el donador de electrones es el NADH y el oxígeno es el aceptor de electrones, el cambio en el potencial de reducción estándar es de +1.14 V [p. ej., +0.82 V – (–0.32 V), véase el cuadro 9.1]. La energía que se libera durante la transferencia de electrones se acopla a varios procesos endergónicos, de los que el más importante es la síntesis de ATP. Otros procesos inducidos por el transporte de electrones es el bombeo de Ca^{2+} al interior de la matriz mitocondrial y la generación de calor en el tejido adiposo marrón (que se describe en la pág. 326). Las coenzimas reducidas que proceden de la glucólisis, del ciclo del ácido cítrico y de la oxidación de los ácidos grasos, son las principales fuentes de electrones.

Transporte de electrones y sus componentes

Los componentes de la ETC de los organismos eucariotas se encuentran en la membrana interna mitocondrial (fig. 10.1) organizados en cuatro complejos. Cada uno de estos complejos,

FIGURA 10.1**Cadena de transporte electrónico**

Los complejos I y II transfieren los electrones del NADH y del succinato, respectivamente, a la UQ. El complejo II transfiere los electrones desde la UQH₂ al citocromo c. El complejo IV transfiere los electrones del citocromo c al O₂. Las flechas representan el flujo de electrones. La función del transporte de electrones es la transferencia de protones de la matriz a través de la membrana interna hacia el espacio intermembranal. La síntesis de ATP está vinculada con el transporte de protones.

**FIGURA 10.2****Dos núcleos de hierro y azufre**

(a) Proteína cuyo núcleo de hierro y azufre contiene dos hierros y dos azufres. (b) Núcleo de hierro y azufre 4Fe-4S. En ambos casos, los residuos de cisteína son parte de un polipéptido.

los cuales funcionan como enzimas oxidoreductasas, consta de varias proteínas y grupos prostéticos. A continuación se describen brevemente las propiedades estructurales y características funcionales de cada complejo, al igual que las funciones de la coenzima Q (ubiquinona, UQ) y de los citocromos. En la figura 10.1 se resume el flujo de electrones en la ETC.

El complejo I, también denominado *complejo NADH deshidrogenasa*, cataliza la transferencia de electrones del NADH a la UQ. Es el componente proteínico más grande de la membrana interna. Por ejemplo, la enzima mitocondrial del corazón bovino tiene al menos 45 subunidades. Además de una molécula de mononucleótido de flavina (FMN), el complejo contiene siete centros hierro-azufre (fig. 10.2). Dichos centros, que pueden constar de dos o cuatro átomos de hierro que forman complejos con un número igual de iones sulfuro, son intermediarios en reacciones de transferencia de un solo electrón. Las proteínas que contienen centros hierro-azufre se denominan también *ferroproteínas no hémicas*. Aunque la estructura y la función del complejo I aún no se comprenden bien del todo, se cree que el NADH primero reduce al FMN a FMNH₂. A continuación se transfieren los electrones de uno en uno del FMNH₂ a un centro hierro-azufre. Después de ser transferidos de un centro hierro-azufre a otro, cada electrón es eventualmente cedido a la UQ, un transportador de electrones liposoluble móvil capaz de aceptar y donar electrones, uno a la vez (fig. 10.3).

En la figura 10.4 se presenta la transferencia de electrones a través del complejo I. El transporte de electrones va acompañado por el movimiento neto de protones desde la matriz a través de la membrana interna al interior del espacio intermembranal. Se discutirá el significado de este fenómeno en la síntesis del ATP.

El *complejo de la succinato deshidrogenasa* (complejo II), también llamado succinato ubiquinol reductasa, consiste en cuatro subunidades proteínicas. Hay que re-

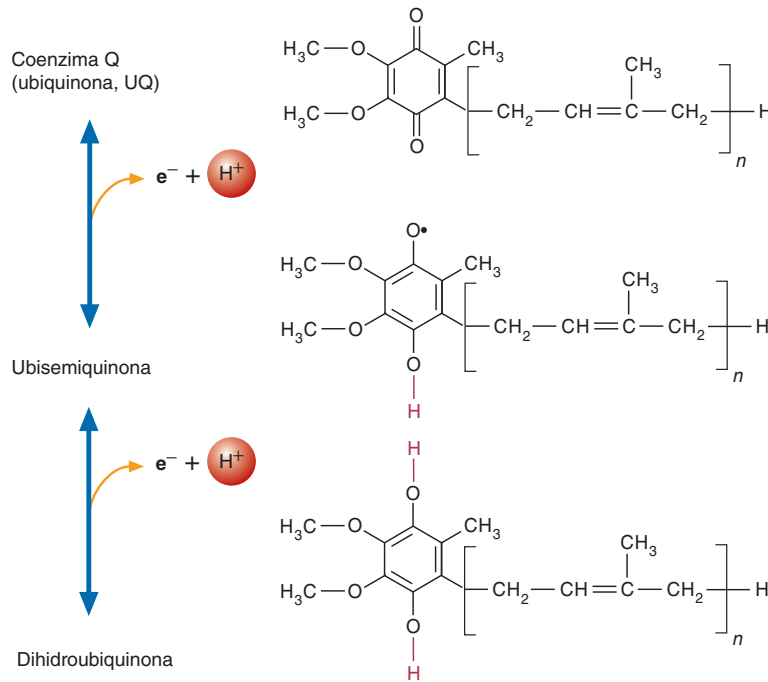


FIGURA 10.3
Estructura y estados de oxidación de la coenzima Q
 La longitud de la cadena lateral varía entre las especies. Por ejemplo, algunas bacterias tienen seis unidades de isopreno. Sin embargo, en el caso de los mamíferos, $n = 10$ y tales moléculas se denominan Q₁₀.

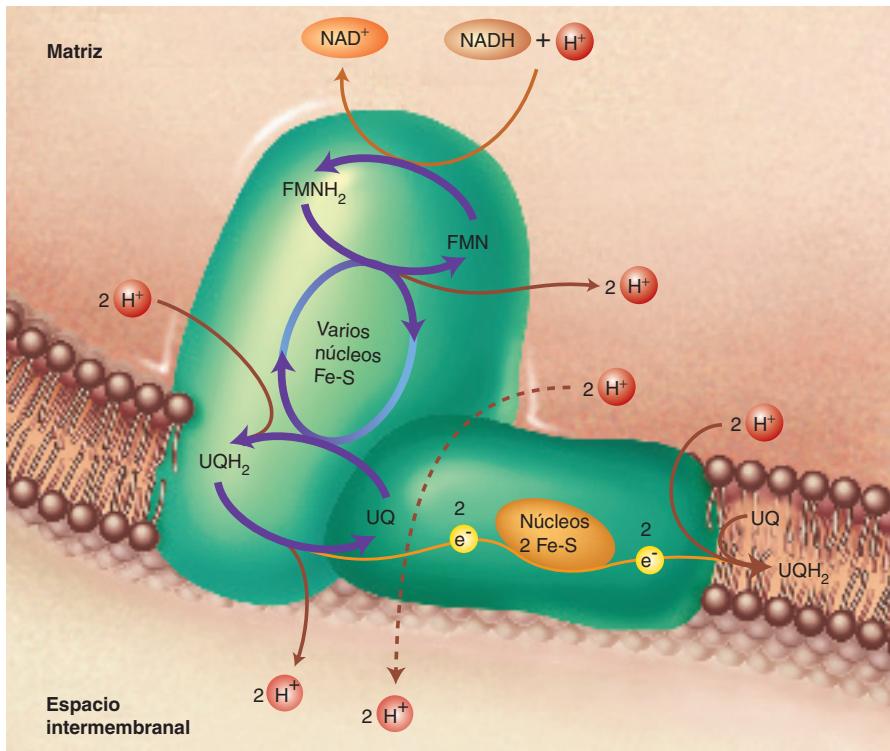


FIGURA 10.4
Transferencia de electrones a través del complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial
 La transferencia de electrones comienza con la reducción del FMN por el NADH, un proceso que requiere un protón de la matriz. A continuación el FMNH₂ transfiere un par de electrones a seis o a ocho núcleos Fe-S. La transferencia secuencial de los dos electrones al primer núcleo Fe-S libera en última instancia cuatro protones al espacio intermembranal. No está claro el mecanismo por el que se transfieren estos protones a través de la membrana. Sin embargo, se cree que en la transferencia de dos de los protones participa una UQ interna. El segundo par de protones se transfiere al pasar secuencialmente los dos electrones desde la UQ interna a través de una serie de núcleos Fe-S hasta una UQ externa.

cordar que tanto ShdA, una flavoproteína con un sitio de unión para succinato y un FAD unido por enlace covalente, así como ShdB, una ferrosulfoproteína con tres centros de hierro-azufre, se extienden hasta la matriz. Las subunidades C y D son proteínas integrales de la membrana. El sitio de unión hidrófobo para la UQ está en una hendidura alineada con las cadenas laterales de ShdC y ShdD. El dímero CD también contiene un sitio de unión para el grupo hemo. La función del grupo hemo es suprimir la fuga electrónica del complejo II, un proceso que puede conducir a la formación de radicales de oxígeno.

El complejo II media la transferencia de electrones del succinato a la UQ. Después de la reducción del FAD (en la oxidación del ciclo del ácido cítrico del intermediario succinato), sus electrones se transfieren a una serie de tres centros de hierro-azufre y luego a la UQ. A diferencia de otros complejos de la ETC, la succinato deshidrogenasa no transloca los protones de la matriz al espacio de la membrana interna. Otras flavoproteínas también ceden electrones a la UQ (fig. 10.5). En algunos tipos celulares, la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, una enzima localizada en la superficie externa de la membrana mitocondrial interna, transfiere electrones del NADH citoplásmico a la ETC. La acil-CoA deshidrogenasa, la primera enzima de la oxidación de los ácidos grasos (cap. 12), transfiere los electrones a la UQ desde el lado de la matriz de la membrana interna.

El complejo III, también llamado *complejo del citocromo bc₁*, es un dímero en donde cada monómero contiene 11 subunidades. Entre éstas están tres citocromos (cit b_L, cit b_H y cit c₁) y un centro hierro-azufre. Los *citocromos* son un conjunto de proteínas transportadoras de electrones que contienen un grupo prostético hemo semejante al que contiene la hemoglobina y la mioglobina. Los electrones son transferidos por citocromos uno a la vez en asociación con un cambio reversible en el estado de oxidación de un hierro hem (p. ej., entre un hierro reducido Fe²⁺ y uno oxidado Fe³⁺). La función del complejo III es transferir electrones de la coenzima Q reducida (UQH₂) a una proteína llamada citocromo c (cit c). El citocromo c (fig. 10.6) es un transportador móvil de electrones unido de manera laxa a la cara externa de la membrana interna mitocondrial.

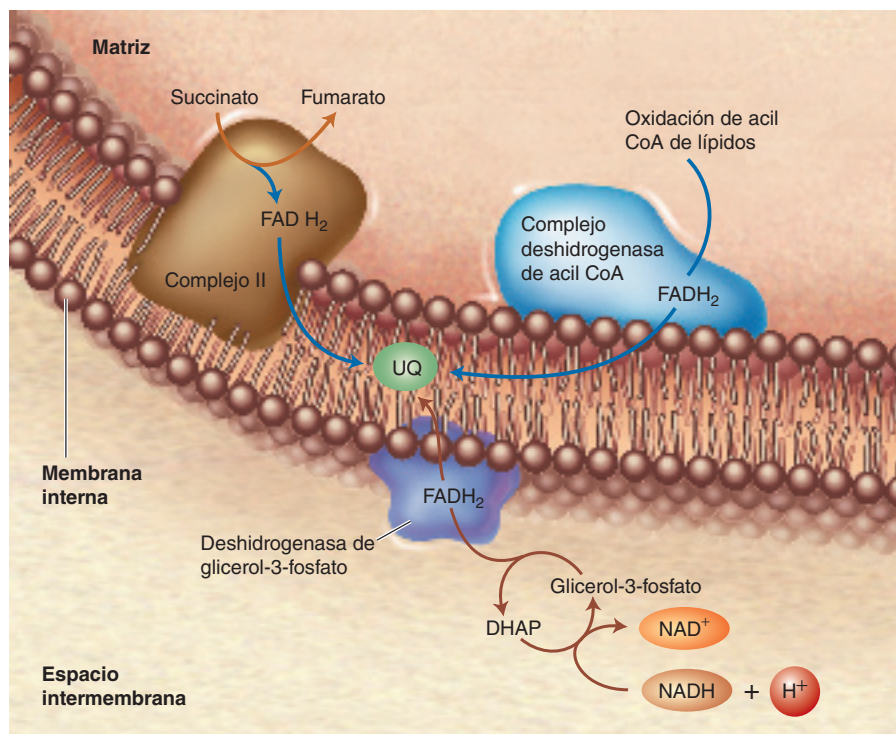
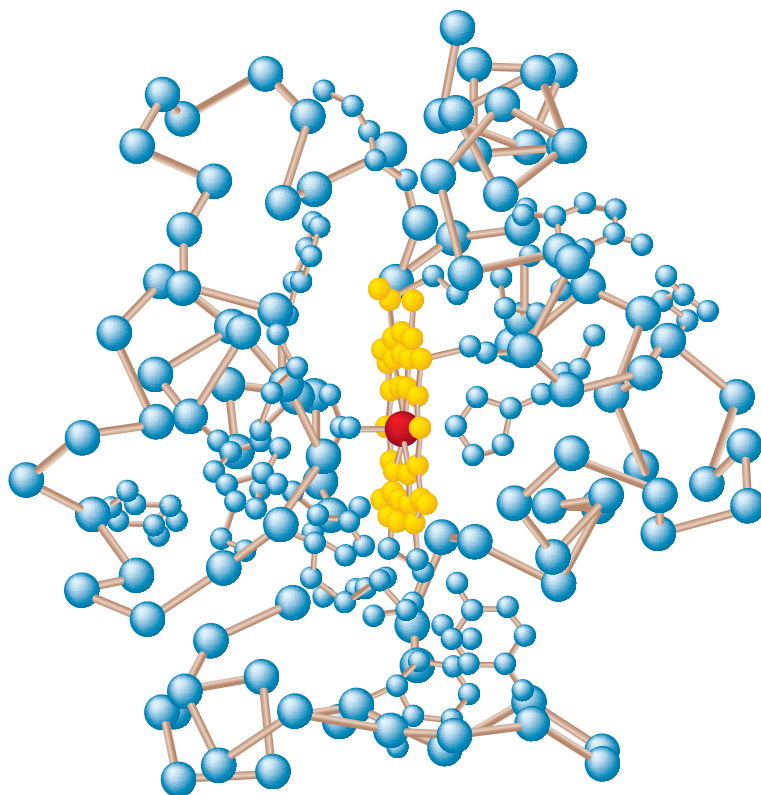


FIGURA 10.5

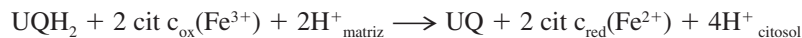
Vía de los electrones desde el succinato, el glicerol-3-fosfato y los ácidos grasos hasta la UQ

Los electrones se transfieren del succinato al FAD en el complejo II, a numerosos núcleos Fe-S, y luego a la UQ. Los electrones del NADH citoplásmico se transfieren a la UQ a través de una vía con participación del glicerol-3-fosfato y la flavoproteína deshidrogenasa de glicerol-3-fosfato. Los ácidos grasos se oxidan como derivados de la coenzima A. La deshidrogenasa de acil-CoA, una de las enzimas de la oxidación de los ácidos grasos, transfiere dos electrones al FAD. Luego se ceden a la UQ.

**FIGURA 10.6****Estructura del citocromo c**

El citocromo c es miembro de una clase de proteínas pequeñas denominadas citocromos, cada una de las cuales posee un grupo protético hemo. Durante el proceso de transporte de electrones, el hierro del hemo se oxida y se reduce de manera alternada.

El paso de electrones a través del complejo III (fig. 10.7), conocido como **ciclo Q**, es complicado. Sin embargo, la reacción global del proceso en que cada UQH_2 dona dos electrones al citocromo c (cit c) es directa:



Durante el ciclo Q, las moléculas de coenzima Q se difunden dentro de la membrana interna entre los donadores de electrones de los complejos I o II y el aceptor del complejo III. La UQH_2 dona sus dos electrones, uno a la vez. Uno se desplaza a la proteína Fe-S (o ferredoxina), que lo transfiere al cit c_1 , y subsecuentemente, al cit c (fig. 10.7a). Los productos de esta transferencia son UQ^\bullet y dos protones de UQH_2 que son transferidos al espacio intermembranal. Luego, UQ^\bullet transfiere su segundo electrón, primero a cit b_L y luego a cit b_H . El producto de la primera etapa en el ciclo Q es UQ, con la transferencia de un electrón al cit c y el segundo electrón al cit b_H ; dos protones son transferidos al espacio intermembranal. La segunda etapa del ciclo Q involucra una segunda molécula de UQH_2 , la cual transfiere un electrón al cit c de la misma manera que en la primera etapa. Luego, el producto UQ^\bullet acepta el electrón de cit b_H y dos protones de la matriz mitocondrial para formar UQH_2 . El efecto neto es que dos electrones y cuatro protones alimentan el espacio intermembranal del lado de la membrana interna para oxidar el cit c y contribuir al gradiente de protones. Se forman una molécula de UQ y una de UQH_2 dentro de la membrana con dos protones aportados por la matriz mitocondrial.

La *citocromo oxidasa* (complejo IV) es un complejo proteínico que cataliza la reducción de cuatro electrones de O_2 para formar H_2O . El complejo transmembranal (fig. 10.8) de los mamíferos contiene 13 subunidades, dependiendo de la especie. El complejo IV contiene los citocromos a y a_3 y tres iones cobre. Dos de éstos forman Cu_A/Cu_A , un centro binuclear Cu-Cu; el hemo a_3 y el Cu_B forman un centro binuclear Fe-Cu. Ambos centros aceptan electrones, uno a la vez. Los electrones fluyen del citocromo c al Cu_A/Cu_A , luego al citocromo a, de aquí a a_3 - Cu_B y por último a O_2 . Cuatro protones y cuatro electrones son impulsados a través del complejo IV desde

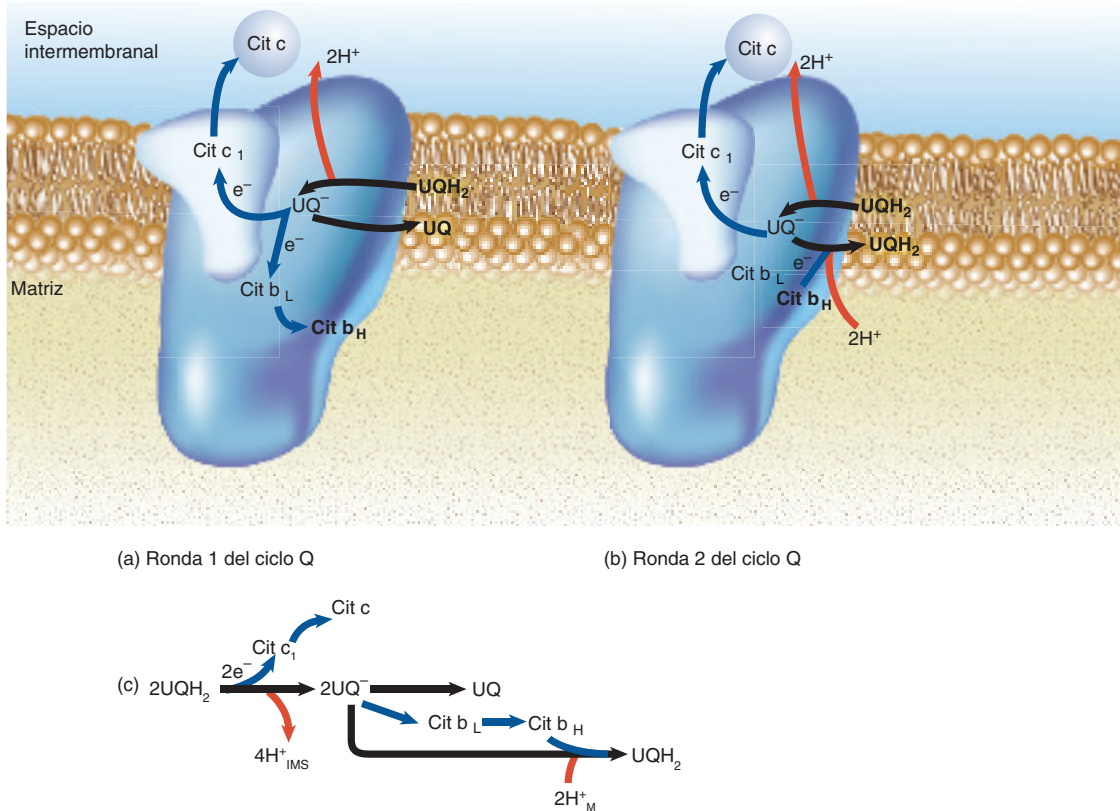
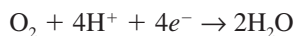


FIGURA 10.7

Transporte de electrones a través del complejo III

Dos moléculas de UQH₂ se oxidan en secuencia para aportar dos electrones (e⁻) al cit c. El primer electrón de cada UQH₂ se transfiere a la Fe-S proteína (no se muestra) y luego al cit c₁ y cit c, mientras se transfieren dos protones de ellas al espacio de la membrana interna (IMS, *inner membrane space*). (a) El segundo electrón de un UQ• se transfiere a cit b_L y luego a cit b_H. Se libera UQ hacia la membrana mitocondrial interna (IMM, *inner mitochondrial membrane*). (b) El segundo UQ• capta el electrón de cit b_H y dos protones de la matriz mitocondrial (M) para formar UQH₂. (c) La reacción en resumen muestra que dos moléculas de UQH₂ entran al complejo III y que éste libera UQ y UQH₂. (Flechas negras = flechas de reacción; flechas rojas = transferencia de protones; flechas azules = flujo de electrones.)

la cara externa de la membrana mitocondrial interna hasta la matriz para su entrega al dioxígeno unido al citocromo a₃-Fe(II). Se forman dos moléculas de agua, que salen del sitio:



En el complejo IV y cit c hay sitios de unión de ATP reguladores. Cuando la concentración de ATP es alta, el ATP actúa como inhibidor alostérico, se une a estos sitios y causa un decremento en la actividad del transporte de electrones.

La oxidación del NADH resulta en la liberación de una cantidad sustancial de energía, determinada por un decremento en los potenciales de reducción ($\Delta E^{\circ'}$), en la medida en que los electrones fluyen por los complejos I, III y IV (fig. 10.9). Se sintetizan aproximadamente 2.5 moléculas de ATP por cada par de electrones que se transfieren entre el NADH y el O₂ en la ETC. De la transferencia de cada par donado por el FADH₂ que se produce en la oxidación del succinato resultan alrededor de 1.5 moléculas de ATP. El mecanismo por el cual la síntesis de ATP se acopla con el transporte de electrones, el gradiente de protones, se describe en el siguiente capítulo. Los componentes de la ETC se resumen en el cuadro 10.1.

CONCEPTO CLAVE



La cadena de transporte de electrones es un conjunto de complejos formados por transportadores de electrones que se encuentra en la membrana mitocondrial interna de las células eucariotas.

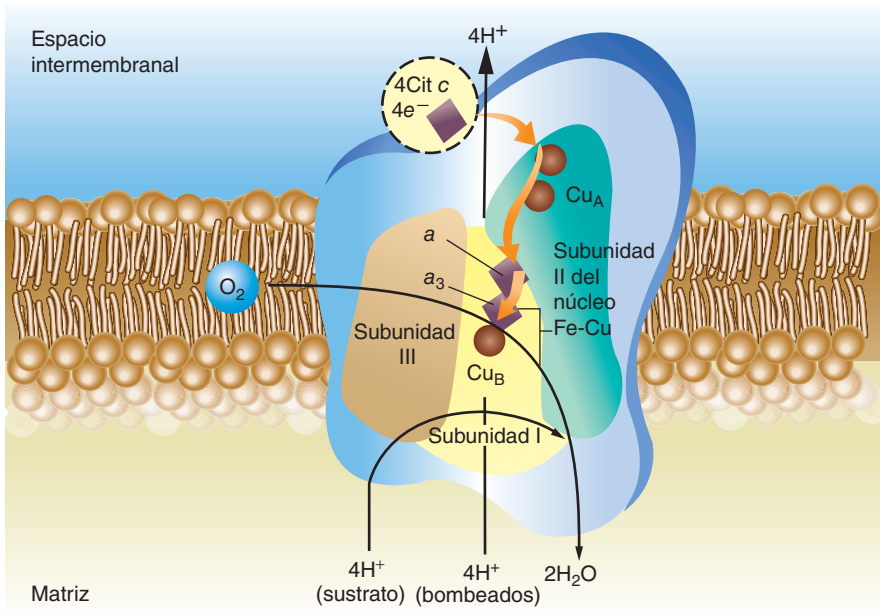


FIGURA 10.8
Transporte de electrones a través del complejo IV

Cada una de las dos moléculas de cit c reducidas dona dos electrones, uno a la vez, a Cu_A en la subunidad II. Los electrones se transfieren entonces a cit a, a cit a_3 y a Cu_B en la subunidad I. El O_2 se une al grupo hemo en cit a y es convertido en la forma protonada de O_2^{-2} , su derivado peroxi, por dos electrones transferidos desde el núcleo Fe-Cu (cit a_3 y Cu_B) en la subunidad I. La transferencia de dos electrones adicionales desde cit c y de cuatro protones desde la matriz da por resultado la formación de dos moléculas de agua. Simultáneamente, se bombean cuatro protones más desde la matriz hacia el espacio interno de la membrana.

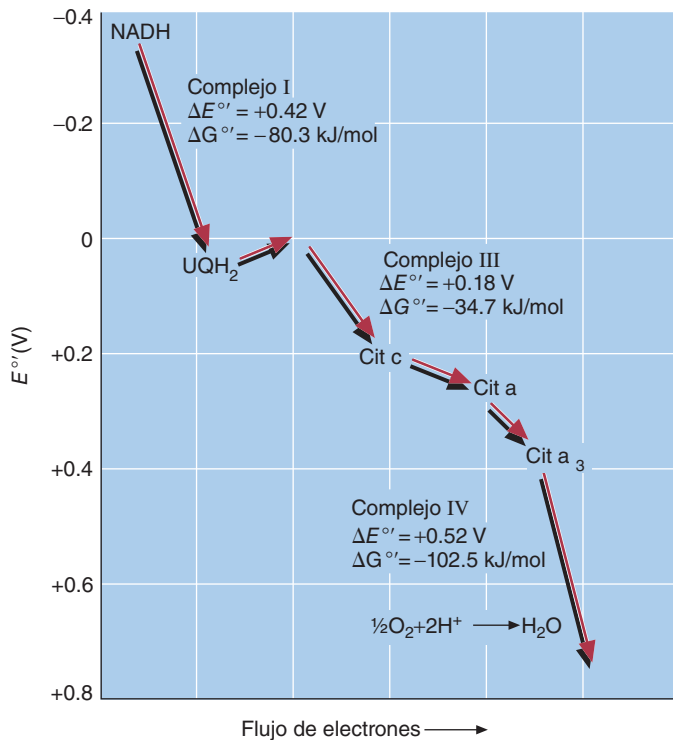


FIGURA 10.9
Relaciones energéticas en la cadena de transporte de electrones mitocondrial

En tres pasos se producen descensos relativamente grandes de la energía libre. Durante cada uno de estos pasos se libera energía suficiente para la síntesis de ATP.

CUADRO 10.1 Componentes supramoleculares de la cadena de transporte de electrones

Complejo enzimático	Grupos prostéticos
Complejo I (NADH deshidrogenasa)	FMN, FeS
Complejo II (succinato deshidrogenasa)	FAD, FeS
Complejo III (complejo citocromo bc ₁)	Hem, FeS
Citocromo c	Hem
Complejo IV (citocromo oxidasa)	Hem, Cu

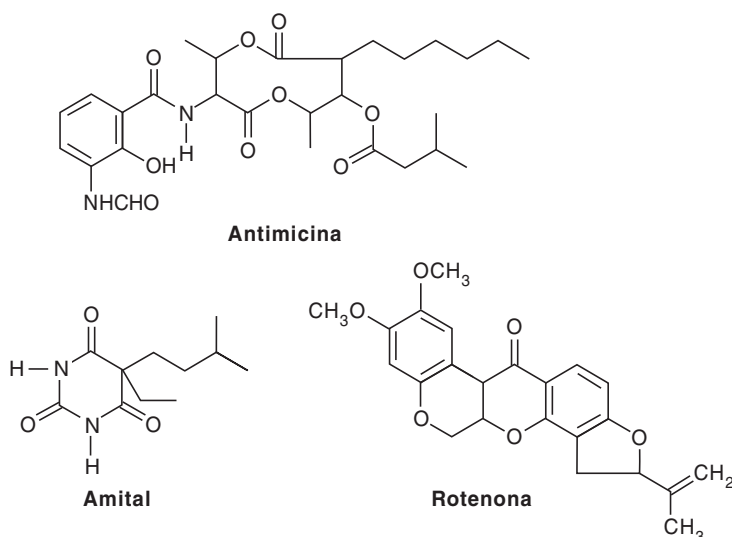
Transporte de electrones: los modelos del estado fluido y del estado sólido

El modelo del estado fluido ha sido la idea convencional del transporte de electrones mitocondrial por varias décadas. Basado en parte en la extracción experimental y purificación de los cuatro complejos ETC en su forma enzimática activa, el modelo del estado fluido describe la transferencia de electrones entre los componentes de ETC. La transferencia de electrones se ve como resultado de las colisiones aleatorias entre los complejos ETC y los acarreadores móviles de electrones como la UQ y el cit c. Sin embargo, en la última década ha surgido evidencia significativa que apoya en cambio una organización en estado sólido para el proceso del transporte de electrones. Como resultado de los métodos más suaves de extracción y purificación, se han aislado e identificado varios supercomplejos formados por combinaciones de complejos I, III y IV (p. ej., I, III y III, IV₁₋₄, pero no el complejo II). El supercomplejo I, III₂, IV₁₋₂ se ha encontrado en varios animales, plantas y hongos. Ahora conocido como **respirasoma**, se cree que es la unidad respiratoria funcional porque es la versión más activa y estable del ETC. (El símbolo III₂ representa el dímero del complejo III.)

Según el modelo del estado sólido, la transferencia de electrones es eficiente dadas las cortas distancias de difusión de los transportadores de electrones móviles. Los estudios estructurales del supercomplejo bovino cardíaco I, III₂, IV indican que los sitios de unión de los transportadores de electrones móviles de los complejos ETC están muy próximos entre sí. Por ejemplo, el sitio de unión UQ en el complejo I está directamente frente al sitio de unión del complejo III para la UQ reducida. Otra característica de la membrana mitocondrial interna también apoya el modelo del estado sólido. Esta membrana tiene una densidad excepcional de proteínas (una relación de 75%/25% proteína/lípido). Por consiguiente, el movimiento aleatorio de proteínas, como se considera en el modelo en estado fluido, está limitado por los múltiples pliegues de la membrana interna.

Inhibidores del transporte de electrones

Varias moléculas inhiben de forma específica el proceso de transporte de electrones (fig. 10.10). Los inhibidores han sido muy valiosos para determinar el orden correcto de los componentes de la ETC cuando se han utilizado junto con las medidas del potencial de reducción. En estos experimentos se determina el transporte de electrones con un electrodo de oxígeno. (El consumo de oxígeno es una medida sensible del transporte de electrones.) Cuando se inhibe el transporte de electrones, el consumo de oxígeno se reduce o se elimina. Los componentes oxidados de la ETC se acumulan en el lado reductor de oxígeno del sitio de la inhibición. Los componentes reducidos de la ETC se acumulan en el lado contrario al del oxígeno del sitio de la inhibición. Por ejemplo, la antimicina A inhibe al cit b en el complejo III. Si se añade este inhibidor a una suspensión de mitocondrias, quedan más reducidas las moléculas de NAD⁺, las flavinas y el cit b. Los citocromos c₁, c y a quedan más oxidados. Otros ejemplos destacados de inhibidores de la ETC son la rotenona y el amital, que inhiben a la NADH deshidrogenasa (complejo I). El monóxido de carbono (CO), la azida (N₃⁻) y el cianuro (CN⁻) inhiben la citocromo oxidasa.

**FIGURA 10.10****Varios inhibidores de la cadena de transporte de electrones mitocondrial**

La antimicina bloquea la transferencia de electrones desde los citocromos b. El amital y la rotenona bloquean la NADH deshidrogenasa.

PREGUNTA 10.1

¿Qué compuesto de cada uno de los pares siguientes es el mejor reductor?

- NADH/H₂O
- UQH₂/FADH₂
- Cit c (oxidado)/cit b (reducido)
- FADH₂/NADH
- NADH/FMNH₂

10.2 FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

La **fosforilación oxidativa**, proceso en el que la energía generada mediante la ETC se conserva por la fosforilación del ADP para producir ATP, se explica por la **teoría de acoplamiento quimiosmótica** propuesta por Peter Mitchell en 1961. En la *quimiosmosis*, la energía liberada por el transporte de electrones genera un gradiente electroquímico a través de una membrana, que a su vez impulsa la síntesis de ATP.

Teoría quimiosmótica

La teoría quimiosmótica de acoplamiento tiene las siguientes características:

- Al pasar los electrones a través de la ETC se transportan protones desde la matriz y se liberan en el espacio intermembranal. Como consecuencia, se crea un potencial eléctrico Ψ y un gradiente de protones ΔpH a través de la membrana interna. El gradiente electroquímico de protones se denomina algunas veces como la **fuerza protón motriz $\Delta\mu$** .
- Los protones, que se encuentran en grandes cantidades en el espacio intermembranal como resultado de la actividad de la ETC, pueden pasar a través de la membrana interna y volver a la matriz a favor de su gradiente de concentración sólo a través de conductos especiales. (La membrana interna es en sí misma impermeable a los iones como son los protones.) El ATP se sintetiza a partir de ADP y P_i mediante una máquina molecular llamada *ATP sintasa*. También se conoce como complejo V, el cual contiene un canal de protones. La síntesis de ATP se produce como resultado de las condiciones termodinámicas favorables que produce el flujo de protones a través del canal.

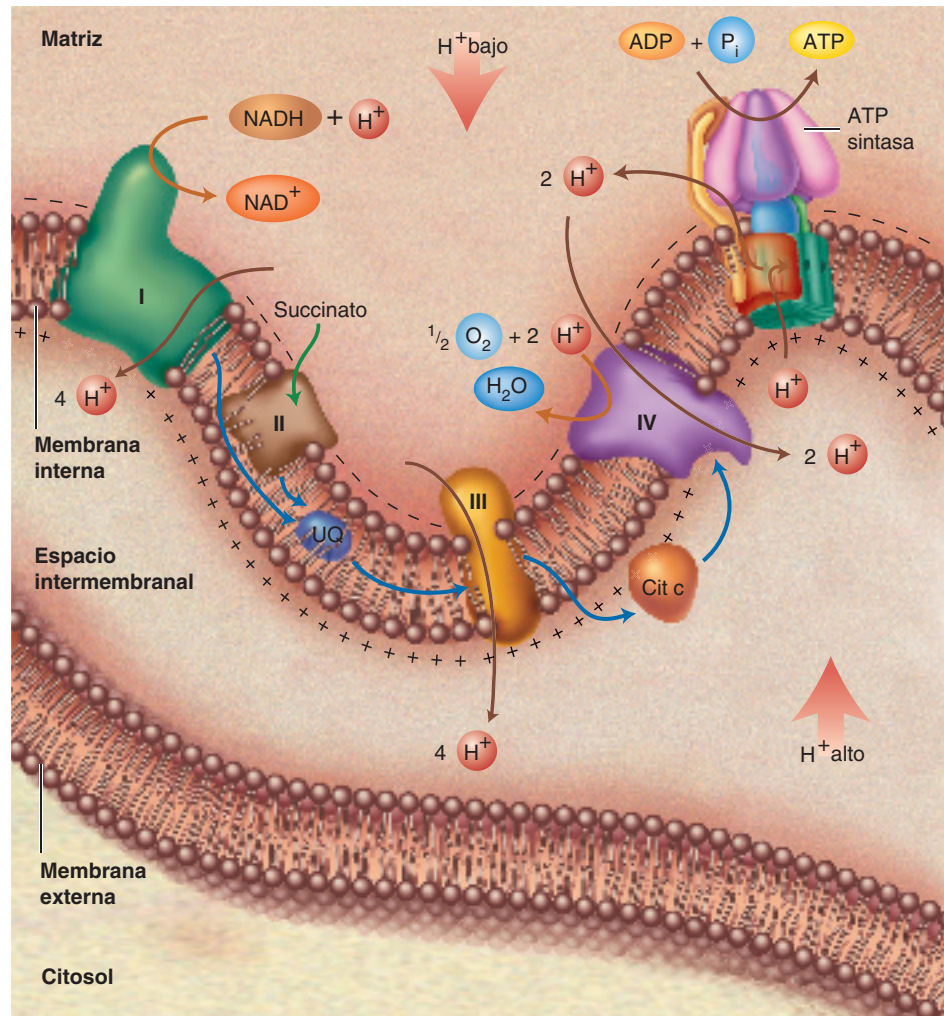


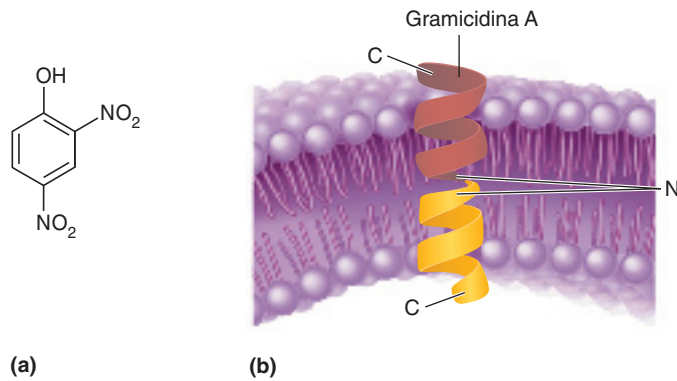
FIGURA 10.11
Visión general del modelo quimiosmótico

En el modelo de Mitchell los protones se impulsan desde la matriz mitocondrial a través de la membrana interna y dentro del espacio intermembranal por el mecanismo de transporte de electrones. La energía capturada del transporte de electrones se utiliza para crear un potencial eléctrico y un gradiente de protones. Debido a que la membrana interna es impermeable a los protones, éstos sólo pueden atravesar la membrana fluyendo a través de canales específicos para ellos. El flujo de protones a través de la ATP sintasa impulsa la síntesis de ATP. (Véase la figura 10.1 para consultar descripciones breves de las funciones de los complejos I, II, III y IV en el transporte de electrones.) Nótese que como resultado del flujo de electrones a través de la membrana interna, el pH de la matriz se eleva y el lado de la membrana que colinda con la matriz adquiere mayor carga negativa.

Mitchell usó el término *quimiosmótico* para destacar que las reacciones químicas pueden acoplarse a los gradientes osmóticos. En la figura 10.11 se da una visión general del modelo quimiosmótico tal y como funciona en las mitocondrias.

Entre los ejemplos de las pruebas que respaldan la teoría quimiosmótica se encuentran los siguientes:

1. Las mitocondrias que respiran de forma activa expulsan protones. El pH de una suspensión de mitocondrias débilmente amortiguada medido con un electrodo cae cuando se añade O₂. El gradiente de pH típico a través de la membrana interna es aproximadamente 0.05 unidades de pH.

**FIGURA 10.12****Desacoplantes**

(a) El dinitrofenol, que se difunde a través de la membrana, toma protones de un lado y los libera en el otro. (b) La gramicidina A, un péptido de 11 residuos, forma un dímero que va de un extremo al otro, que crea en la membrana un poro permeable a los protones. C = extremo carboxilo; N = extremo amino.

- La síntesis de ATP se interrumpe cuando la membrana interna se rompe. Por ejemplo, aunque el transporte de electrones continúe, la síntesis de ATP se detiene en mitocondrias colocadas en una solución hipertónica. El hinchamiento de las mitocondrias hace que se pierdan protones a través de la membrana interna.
- Diversas moléculas que inhiben la síntesis de ATP disipan de forma específica el gradiente de protones (fig. 10.12). Según la teoría quimiosmótica, un gradiente de protones interrumpido disipa la energía que procede de las moléculas de los alimentos en forma de calor. Los **desacoplantes**, como el dinitrofenol, colapsan el gradiente de protones igualando la concentración de protones a ambos lados de las membranas. (Conforme se difunden a través de la membrana, los desacoplantes toman protones de un lado y los liberan en el otro.) Los **ionóforos** son moléculas hidrófobas que disipan los gradientes osmóticos al insertarse a sí mismos en la membrana y formar canales. Por ejemplo, la gramicidina es un antibiótico que forma un canal en las membranas por el que pasan H^+ , K^+ y Na^+ .

Los gradientes de protones que generan los sistemas de transporte electrónico se disipan con dos fines generales: el ATP se sintetiza al fluir los protones a través de la ATP sintasa y la pérdida regulada de protones impulsa otras clases de trabajo biológico. Los ejemplos incluyen generación de calor y transporte de sustancias como el fosfato y los nucleótidos de adenina ADP y ATP a través de la membrana interna. En la siguiente sección se describe la síntesis de ATP y su regulación dentro de las mitocondrias seguido de una breve visión general de la generación de energía a partir de la glucosa. La sección 10.2 finaliza con una discusión sobre la termogénesis hormonodependiente, un mecanismo en el que el gradiente mitocondrial de protones de determinadas células animales regula la temperatura corporal.

PREGUNTA 10.2

El dinitrofenol (DNP) es un desacoplante que se utilizó como complemento dietético en el decenio de 1920, hasta que murieron muchas personas. Sugierase por qué el consumo de DNP produce pérdida de peso. Los fallecimientos producidos por el DNP se debieron a insuficiencia hepática. Explicar. (*Pista:* las células hepáticas contienen una cantidad excesiva de mitocondrias.)



DNP e insuficiencia hepática

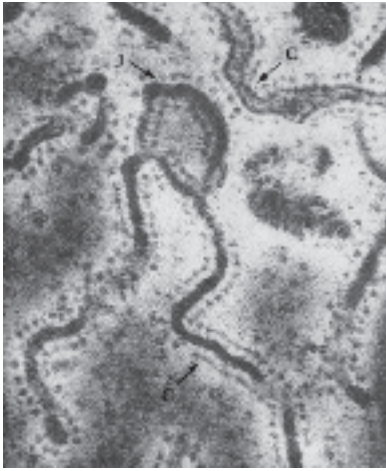


FIGURA 10.13
ATP sintasa

Una de las primeras micrografías electrónicas de las partículas submitocondriales que descubría las estructuras en forma de “paleta de caramelo” que finalmente se identificaron como ATP sintasas.

Síntesis de ATP

Los primeros estudios de microscopía electrónica descubrieron la presencia de numerosas estructuras con forma de paleta de caramelo tachonando la superficie interna de la membrana interna (fig. 10.13). Los experimentos que comenzaron en los primeros años de la década de 1960 descubrieron que cada estructura en forma de paleta es una ATP sintasa que transloca protones. En estas investigaciones se emplearon *partículas submitocondriales* (SMP), que son pequeñas vesículas membranosas que se forman al someter a las mitocondrias a sonicación. Estudios posteriores demostraron que la ATP sintasa (fig. 10.14) está formada por dos componentes principales. La unidad F_1 , la ATPasa activa, posee cinco subunidades diferentes que se presentan en la proporción $\alpha_3: \beta_3: \gamma: \delta: \epsilon$. Existen tres sitios catalíticos de unión a nucleótidos en la F_1 . La unidad F_0 , un canal transmembranal para los protones, posee tres subunidades presentes en la siguiente proporción: $a: b_2: c_{10-12}$. La subunidad F_0 recibe ese nombre porque su función se inhibe por la oligomicina, un antibiótico producido por *Streptomyces*, un grupo de bacterias grampositivas. La oligomicina bloquea el canal de protones cuando se une con la subunidad a .

La ATP sintasa consta de dos rotores (motores giratorios) unidos entre sí por un *estator* (componente estacionario de un motor) resistente y flexible. En los organismos que respiran, el motor F_0 convierte la fuerza protón motriz en una fuerza rotatoria que impulsa la síntesis de ATP catalizada por la unidad F_1 . El componente giratorio, el anillo c (formado a partir de las subunidades c), que está unido a un eje central constituido por las subunidades ϵ y γ , gira dentro del hexámero α, β de la unidad F_1 . El estator (las subunidades b y δ) impide que el hexámero α, β gire.

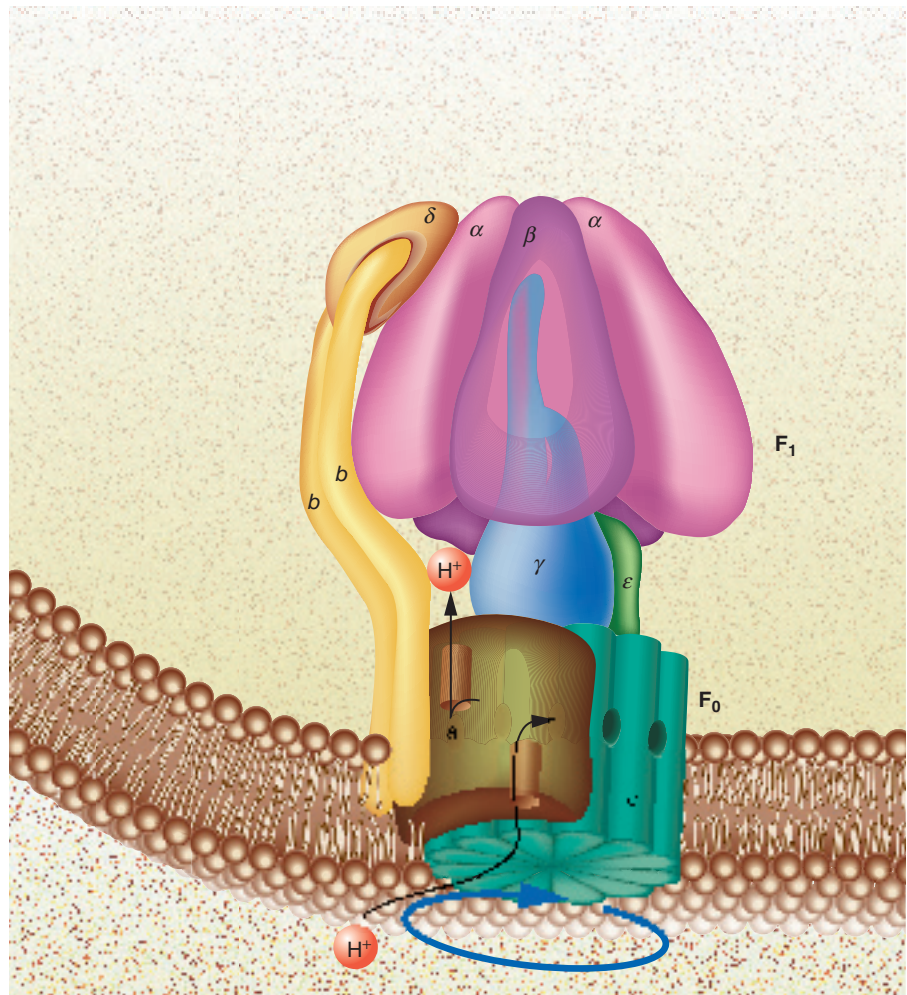


FIGURA 10.14
ATP sintasa de *Escherichia coli*

El rotor consta de las subunidades ϵ , γ y c_{12} . El estator consta de las subunidades a , b_2 , δ , α_3 y β_3 . Los componentes moleculares de la ATP sintasa están muy conservados entre las bacterias, los vegetales y los animales.

La síntesis de cada ATP requiere de translocar tres protones a través de la ATP sintasa. (Se requiere la transferencia de otro protón para el transporte de ATP y de OH^- fuera de la matriz a cambio de ADP y de P_i .) Cuando los protones fluyen por la F_0 , la rotación del conducto de protones (c_{12} , también llamado anillo c) se transmite a la subunidad γ que se proyecta en el núcleo de la unidad F_1 . La rotación del eje central lo coloca en tres posiciones posibles respecto a cada dímero α, β . En efecto, la fuerza protón motriz induce tres rotaciones secuenciales de 120° del hexámero α, β . Conforme procede la rotación, cada uno de los tres sitios de unión a nucleótidos experimenta una serie de cambios conformacionales que dan por resultado la síntesis de ATP. En determinadas circunstancias (p. ej., en el caso de *E. coli* en condiciones anaerobias y de bacterias que fermentan ácido láctico) la unidad F_1 , actuando como motor, trabaja en el sentido opuesto, de modo que se hidroliza ATP. Como resultado, los protones se bombean hacia afuera. El gradiente de protones hacia afuera se usa entonces para realizar trabajo celular, como es la rotación de flagelos y el transporte de nutrimentos.

El mecanismo de la síntesis de ATP mediante la ATP sintasa es el siguiente. En la unidad F_0 cada subunidad c del anillo c consta de dos hélices transmembrana antiparalelas. La hélice del C-terminal de las subunidades c contiene un residuo esencial de aspartato que con la protonación causa un movimiento giratorio, el cual a su vez induce la rotación de toda la subunidad. La desprotonación de este residuo hace que la hélice del C-terminal vuelva a su conformación original. Los protones entran en el anillo c a través de un canal en la subunidad α . Al final de este canal, en la interfaz de la subunidad α y la subunidad proximal c, un residuo básico (Arg) transfiere el protón entrante al residuo de Asp en la subunidad c. Como resultado de la rotación de la subunidad c, se desplaza de la subunidad α . Cuando el siguiente protón pasa por el canal de la subunidad α , el proceso se repite. El efecto neto es la rotación del anillo c en sentido contrario al de las manecillas del reloj (visto desde la membrana). La desprotonación ocurre cuando cada subunidad c llega al conducto de la subunidad α y el protón sale hacia la matriz mitocondrial. La *fuerza de torsión* generada por la rotación de la subunidad c hace que el eje central asimétrico (constituido por las subunidades ϵ y γ) gire en una camisa dentro del hexámero α, β . Los sitios catalíticos del hexámero α, β están en las subunidades β . Se encuentran en tres conformaciones en términos de afinidad por los ligandos de nucleótido de adenina: *abierta* (O) (inactiva con baja afinidad), *apretada* (T) (activa con alta afinidad) y *laxa* (L) (también inactiva) (fig. 10.15). La interconversión entre estas conformaciones es causada por interacción con la subunidad γ giratoria. Ocurren básicamente tres pasos en el proceso de síntesis de ATP: 1) ADP y P_i se unen a un sitio L, 2) se sintetiza ATP cuando la conformación L se transforma en una T, y 3) se libera ATP cuando la conformación T se convierte en O. Conforme la subunidad γ gira e interactúa de manera secuencial con cada subunidad β , cada sitio activo es forzado a pasar por las conformaciones O, T y L.

CONCEPTOS CLAVE



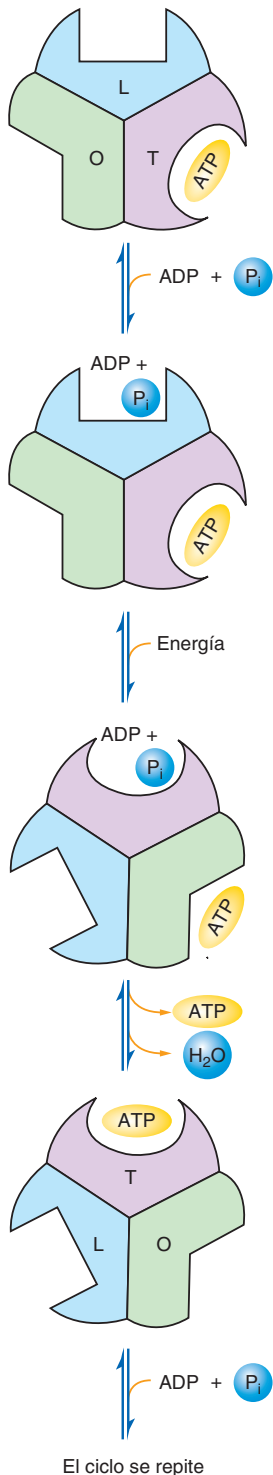
- En los organismos aerobios la energía que se utiliza para impulsar la síntesis de la mayoría de las moléculas de ATP es la fuerza protón motriz.
- Ésta se genera al liberarse la energía libre cuando los electrones fluyen a través de la cadena de transporte de electrones.

PREGUNTA 10.3

Una suspensión de partículas submitocondriales invertidas se coloca en una solución que contiene ADP, P_i y NADH. ¿Producirá el aumento de la concentración de protones $[\text{H}^+]$ de la solución la síntesis de ATP? Explicar.

Control de la fosforilación oxidativa

El control de la fosforilación oxidativa permite a las células adaptarse a los requerimientos siempre fluctuantes de energía. Recuérdese que en circunstancias normales el transporte de electrones y la síntesis de ATP están estrechamente acopladas. El valor del *cociente P/O* (el número de moles de P_i que se consumen para que se reduzca

**FIGURA 10.15****Modelo de la síntesis de ATP**

Se piensa que los sitios catalíticos en las subunidades β de la ATP sintasa tienen tres conformaciones: abierta (O: inactiva, con baja afinidad por nucleótidos de adenina), apretada (T: activa, con alta afinidad) y laxa (L: también inactiva). La síntesis de ATP comienza con la unión de ADP y de P_i a un sitio L. Un cambio conformacional impulsado por la rotación del eje central dentro del hexámero α, β convierte el sitio L en una conformación T. Entonces se sintetiza el ATP. Cuando el eje continúa girando, el sitio T es transformado en un sitio O que libera la molécula de ATP. El ATP no puede ser liberado del sitio O a menos que el ADP y el P_i estén unidos al sitio de la unidad β adyacente en la conformación T.

cada átomo de oxígeno a H_2O) refleja el grado de acoplamiento que se observa entre el transporte de electrones y la síntesis de ATP. El cociente máximo medido para la oxidación del NADH es 2.5. El cociente P/O máximo para el $FADH_2$ es 1.5. Cuando se les proporciona a las mitocondrias aisladas un sustrato oxidable (p. ej., succinato), todo el ADP se convierte al final en ATP. En este punto disminuye en gran medida el consumo de oxígeno. Éste aumenta de manera considerable cuando se suministra ADP. El control de la respiración aerobia mediante el ADP se denomina **control respiratorio**.

La formación de ATP parece estar fuertemente relacionada con el cociente de acción de masas del ATP ($[ATP]/[ADP][P_i]$). En otras palabras, la ATP sintasa se inhibe por una concentración elevada de su producto (ATP) y se activa cuando las concentraciones de ADP y P_i son altas. Las cantidades relativas de ATP y de ADP dentro de las mitocondrias están controladas en gran medida por las dos proteínas de transporte de la membrana interna: el translocador de ADP-ATP y el transportador de fosfato. El *translocador de ADP-ATP* (fig. 10.16) es una proteína dimérmica causal del intercambio 1:1 del ATP intramitocondrial por el ADP producido en el citoplasma. Como se describió antes, existe una diferencia de potencial a través de la membrana mitocondrial interna (negativo en el interior). Dado que las moléculas de ATP tienen una carga negativa más que las moléculas de ADP, está favorecido el transporte hacia afuera del ATP y el transporte hacia adentro del ADP. El transporte de $H_2PO_4^-$ junto con un protón se produce por medio de la translocasa de fosfato, que también se denomina *importador* (cotransportador unidireccional) de $H_2PO_4^-/H^+$. (Los cotransportadores unidireccionales son proteínas de transporte transmembrana que mueven los solutos a través de la membrana en la misma dirección. Véase la sección 11.2, donde se consideran los mecanismos de transporte de membrana.) Se requiere del transporte, hacia la matriz, de 4 protones para la síntesis de cada molécula de ATP: 3 para impulsar el rotor de la ATP sintasa y de 1 para impulsar el transporte de fosfato hacia el interior.

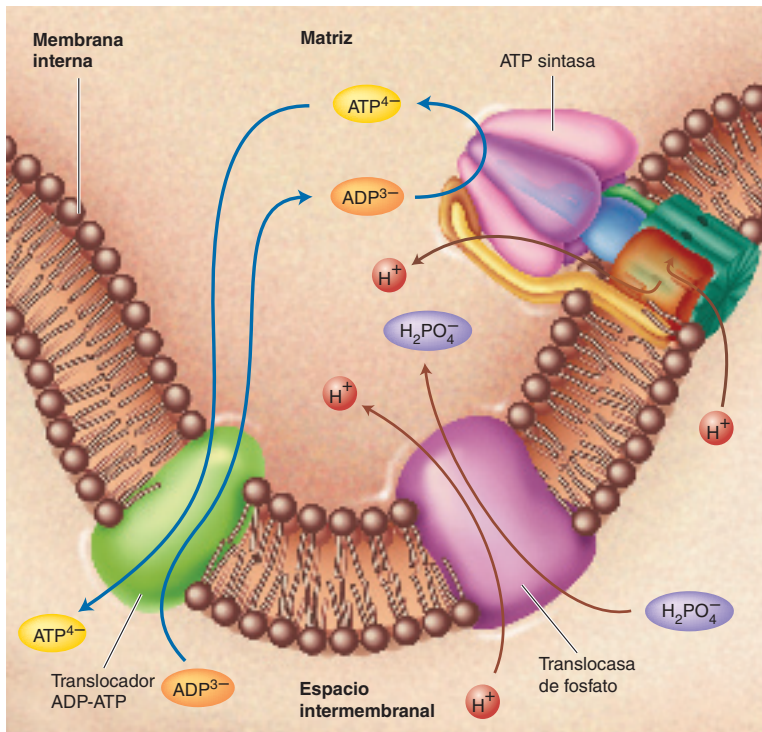
Oxidación total de la glucosa

En el cuadro 10.2 se resume el origen de las moléculas de ATP que se producen a partir de una molécula de glucosa. En el capítulo 12 se considera la producción de ATP a partir de los ácidos grasos, la otra fuente importante de energía. Recuerdese que durante la glucólisis se producen dos moléculas de NADH. Cuando se dispone de oxígeno, es preferible la oxidación de NADH por medio de la ETC (en términos de producción de energía) a la formación de lactato. Sin embargo, la membrana mitocondrial interna es impermeable a las moléculas de NADH. Las células animales han generado varios mecanismos de lanzadera para transferir los electrones desde el NADH del citoplasma a la ETC mitocondrial. Los ejemplos más destacados son la lanzadera del fosfato de glicerol y la lanzadera de malato-aspartato.

En la **lanzadera del fosfato de glicerol** (fig. 10.17a), el fosfato de dihidroxiacetona (DHAP), un intermediario glucolítico, se reduce por el NADH para formar glicerol-3-fosfato. Tras esta reacción se produce la oxidación del glicerol-3-fosfato a través de la deshidrogenasa de glicerol-3-fosfato mitocondrial. (La enzima mitocondrial utiliza el FAD como aceptor de electrones.) Dado que el glicerol-3-fosfato

CONCEPTOS CLAVE

- El cociente P/O refleja el acoplamiento entre el transporte de electrones y la síntesis de ATP.
- Los cocientes P/O máximos medidos para el NADH y el $FADH_2$ son 2.5 y 1.5, respectivamente.

**FIGURA 10.16****Translocador ADP-ATP y translocasa de fosfato**

El transporte de H_2PO_4^- a través de la membrana mitocondrial interna mediante la translocasa de fosfato está impulsado por el gradiente de protones. De cada cuatro protones que se transportan fuera de la matriz, tres impulsan el rotor de la ATP sintasa y uno impulsa el transporte de fosfato al interior. El intercambio simultáneo de ADP^{3-} y ATP^{4-} , que se requiere para la síntesis continua de ATP y que se produce por el translocador ADP-ATP, está impulsado por la diferencia de potencial a través de la membrana interna.

CUADRO 10.2 Resumen de la síntesis de ATP a partir de la oxidación de una molécula de glucosa

	NADH	FADH ₂	ATP
Glucólisis (citoplasma)			
Glucosa → glucosa-6-fosfato			-1
Fructosa-6-fosfato → fructosa-1,6-difosfato			-1
Gliceraldehído-3-fosfato → glicerato-1,3-difosfato	+2		
Glicerato-1,3-difosfato → glicerato-3-fosfato			+2
Fosfoenolpiruvato → piruvato			+2
Reacciones mitocondriales			
Piruvato → acetil-CoA	+2		
Ciclo del ácido cítrico			
Oxidación del isocitrato, α-cetoglutarato y malato	+6		
Oxidación del succinato		+2	
GDP → GTP			+1.5*
Fosforilación oxidativa			
2 NADH glucolíticos			+4.5† (3)‡
2 NADH (piruvato a acetil-CoA)			+5
6 NADH (ciclo del ácido cítrico)			+15
2 FADH ₂ (ciclo del ácido cítrico)			+3
			<hr/> 31 (29.5)

* Este número refleja el precio del transporte al citoplasma.

† Supone la lanzadera malato-aspartato.

‡ Supone la lanzadera del glicerol-fosfato.

interactúa con la enzima mitocondrial sobre la superficie externa de la membrana interna, el sustrato realmente no entra en la matriz. El FADH_2 que se produce en esta reacción se oxida más adelante en la ETC. El FAD como aceptor de electrones sólo produce 1.5 ATP por molécula de NADH citoplásmico.

Aunque la **lanzadera de malato-aspartato** (fig. 10.17b) es un mecanismo más complicado que el de la lanzadera del fosfato del glicerol, es más eficaz en términos energéticos. La lanzadera comienza con la reducción del oxaloacetato citoplásmico a malato por medio del NADH. Tras su transporte a la matriz mitocondrial, el malato se reoxida. Entonces el NADH que se produce se oxida a través de la ETC. Para que continúe la lanzadera, el oxaloacetato debe volver al citoplasma. Debido a que la membrana interna es impermeable al oxaloacetato, éste se convierte en aspartato en una reacción de transaminación (cap. 14) en la que participa el glutamato.

El aspartato se transporta al citoplasma por un intercambio con el glutamato (a través de la proteína de transporte glutamato-aspartato), donde puede convertirse en oxaloacetato. El α -cetoglutarato se transporta al citoplasma a cambio del malato (por medio de la proteína de transporte malato- α -cetoglutarato), donde puede convertirse en glutamato. El transportador glutamato-aspartato requiere el movimiento de un protón a la matriz. Por lo tanto, la síntesis neta de ATP utilizando este mecanismo es un tanto más reducida. En lugar de generar 2.5 moléculas de ATP por cada molécula de NADH, el rendimiento es cercano a 2.25 moléculas de ATP.

Queda aún una última cuestión relacionada con la síntesis de ATP a partir de la glucosa. Recuérdese que se producen dos moléculas de ATP en el ciclo del ácido cítrico (a partir de GTP). El precio de su transporte al citoplasma, donde se utilizará,

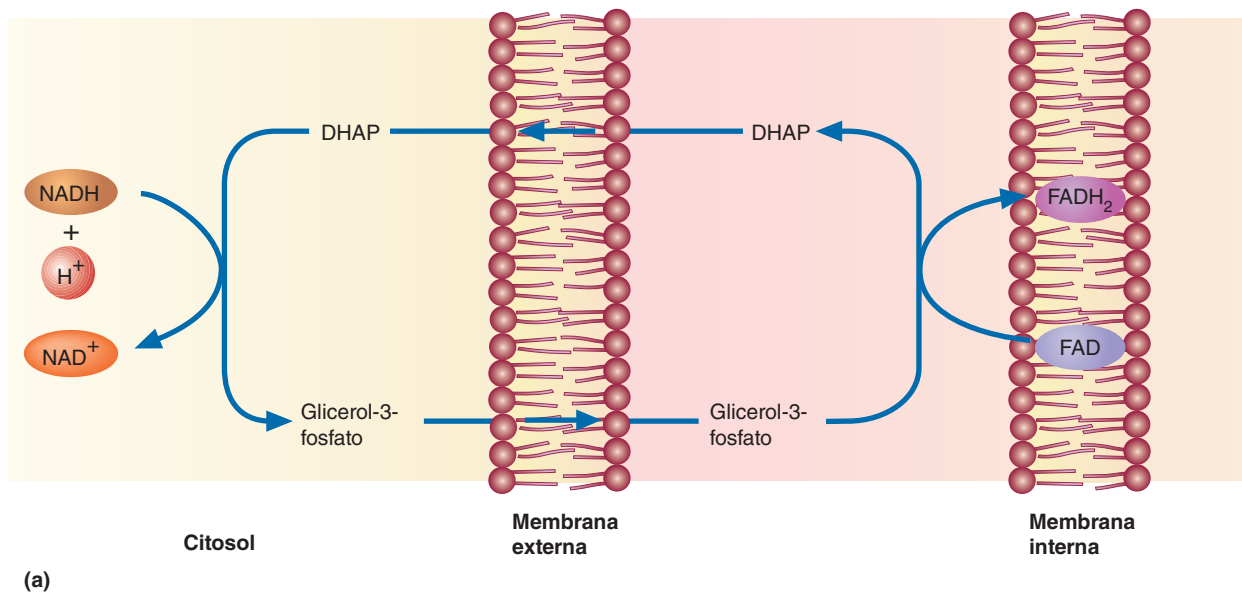
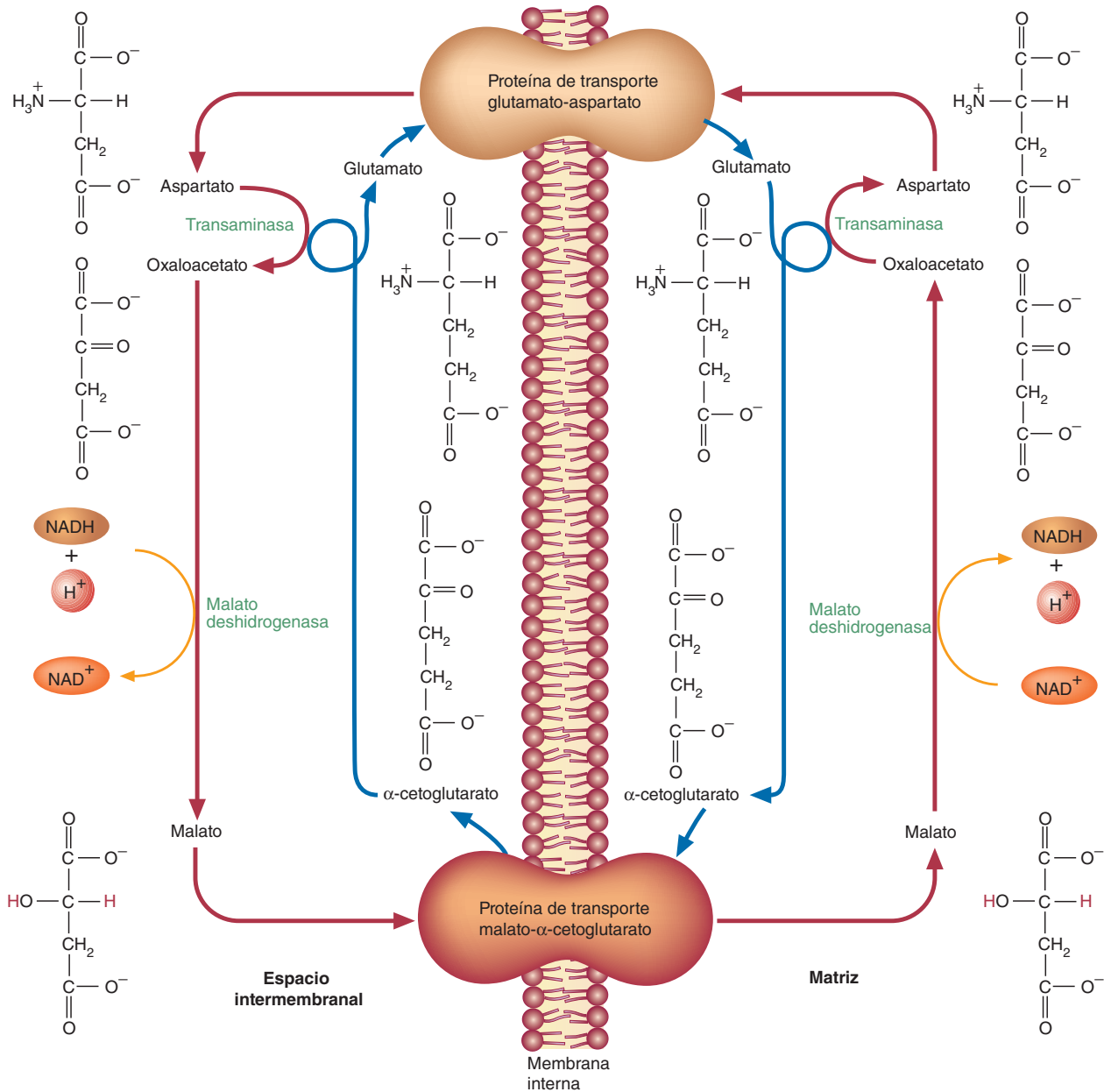


FIGURA 10.17

Mecanismos de lanzadera que transfieren los electrones del NADH citoplásmico a la cadena respiratoria

(a) Lanzadera de glicerol-3-fosfato. El fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) se reduce para formar glicerol-3-fosfato (G-3-P), que es reoxidado por la deshidrogenasa de glicerol-3-fosfato mitocondrial; además, el FAD se reduce a FADH_2 . (b) (véase página siguiente) Lanzadera de aspartato y malato. El oxaloacetato es reducido por el NADH para formar malato, que se transporta a la matriz mitocondrial donde se reoxida para formar oxaloacetato y NADH. Debido a que el oxaloacetato no puede atravesar la membrana interna, se convierte en aspartato en una transaminación en la que interviene glutamato. Se requieren dos transportadores de la membrana interna para este mecanismo de lanzadera: la proteína de transporte de glutamato-aspartato y la proteína de transporte de malato- α -cetoglutarato.



(b)

es la captación de dos protones dentro de la matriz. Por lo tanto, la cantidad total de ATP que se produce a partir de una molécula de glucosa se reduce en 0.5 moléculas de ATP.

Dependiendo de la lanzadera que se utilice, el número total de moléculas de ATP que produce cada molécula de glucosa varía (poco más o menos) desde 29.5 a 31. Suponiendo que la cantidad promedio de ATP que se produce es de 30 moléculas, la reacción neta de la oxidación total de la glucosa es la siguiente:



El número de moléculas de ATP que se genera durante la oxidación total de la glucosa contrasta en gran medida con las dos moléculas de ATP que se forman a través de la glucólisis. Es evidente que los organismos que utilizan el oxígeno para oxidar la glucosa tienen una ventaja sustancial.

CONCEPTO CLAVE



La oxidación aerobia de la glucosa proporciona entre 29.5 y 31 moléculas de ATP.

PREGUNTA 10.4

Antes se pensaba que la oxidación de cada NADH y de cada FADH₂ por medio de la ETC daba lugar a la síntesis de tres moléculas de ATP y dos moléculas de ATP, en dicho orden. Como se ha indicado, las medidas más recientes que consideran factores como la pérdida de protones a través de la membrana interna, han reducido estos valores. Utilizando las primeras cifras, calcúlese el número de moléculas de ATP que se generan mediante la oxidación aerobia de una molécula de glucosa. Primero supóngase que actúa la lanzadera del glicerol fosfato y después que la lanzadera de malato-aspartato transfiere los equivalentes reductores al interior de la mitocondria.

PREGUNTA 10.5

Calcúlese el número máximo de moléculas de ATP que pueden generarse a partir de un mol de sacarosa.

Transporte de electrones desacoplado

Determinadas proteínas, llamadas **proteínas desacoplantes**, disipan en parte la energía oxidativa al reubicar protones a través de la membrana mitocondrial interna sin requerir la síntesis de ATP. La proteína desacoplante 1 (UCP1), el ejemplo mejor caracterizado, es un dímero que forma un canal de protones. La UCP1, también llamada *termogenina*, se encuentra sólo en las mitocondrias de la grasa parda, una forma especializada de tejido adiposo presente en los neonatos humanos (en los que ayuda a estabilizar la temperatura corporal) y en mamíferos que hibernan (en los que calienta sus cuerpos al final del invierno). (El color característico del tejido adiposo pardo se debe al gran número de mitocondrias que contiene.) Las funciones de UCP₂ y UCP₃, que se localizan en diversos tejidos, aún se desconocen.

La UCP1, que constituye alrededor del 10% de las proteínas de la membrana mitocondrial interna, se activa cuando se une a ácidos grasos. Durante la reducción del gradiente de protones por la UCP1, la energía capturada en el transporte de electrones se disipa en forma de calor. El proceso completo de generación de calor por medio de la grasa parda, que se denomina *termogénesis hormonodependiente*, está regulado por la norepinefrina. (En la termogénesis hormonodependiente se produce calor por la contracción muscular involuntaria.) Esta hormona, un neurotransmisor liberado por neuronas especializadas que terminan en el tejido adiposo pardo, inicia un mecanismo en cascada que en última instancia hidroliza las moléculas de grasa. Los ácidos grasos producto de la hidrólisis de las grasas activan la proteína desacoplante. La oxidación de los ácidos grasos continúa hasta que termina la señal de la norepinefrina o hasta que se agotan las reservas de grasa de la célula.

10.3 OXÍGENO, FUNCIONAMIENTO CELULAR Y ESTRÉS OXIDATIVO

Todos los procesos vitales ocurren en un ambiente redox que puede definirse como la suma del potencial de reducción y la capacidad reductora de pares redox relacionados como NAD(P)H/NAD(P)⁺ y GSH/GSSG (formas reducida y oxidada, respectivamente, del glutatión, un agente reductor celular clave). El “estado redox” de cada célula se regula dentro de un margen estrecho debido a la naturaleza sensible a los procesos de oxidación-reducción de muchas vías metabólicas y de señalización. Estos procesos contienen numerosas proteínas cuyas propiedades funcionales (activación y desactivación) cambian cuando se altera el estado redox de tioles (grupos–SH)

críticos. Por ejemplo, la oxidación de grupos sulfhidrilo en proteínas para formar los ácidos sulfénico (R-SOH), sulfínico (R-SO₂H) y sulfónico (R-SO₃H) puede cambiar las propiedades funcionales de estas moléculas. Es evidente que ocurren cambios redox limitados durante determinados procesos celulares normales. Por ejemplo, el citoplasma de células que experimentan división celular se hace más reducido, mientras que el de células diferenciadas se hace más oxidado, en términos relativos. Los compartimentos intracelulares también tienen condiciones redox distintivas. El núcleo y las mitocondrias están más reducidos que el citoplasma (el cociente GSH/GSSG es alto) y el ER está más oxidado (el cociente GSH/GSSG es bajo).

La regulación redox es de fundamental importancia debido a la naturaleza del oxígeno molecular. Como se mencionó antes, las ventajas del uso del oxígeno están ligadas a una condición peligrosa: el oxígeno puede aceptar electrones individuales para formar derivados inestables, que se denominan **especies reactivas del oxígeno (ROS)**. Entre los ejemplos de las ROS se encuentran el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singulete. Debido a que las ROS son tan reactivas, cuando se forman en cantidades significativas pueden dañar a las células. En los seres vivos, la formación de ROS suele mantenerse en un mínimo gracias a los mecanismos antioxidantes de defensa. Los **antioxidantes** son sustancias que reaccionan con las ROS con mayor facilidad que con biomoléculas críticas y, por tanto, mitigan los efectos dañinos a los tejidos de estos subproductos metabólicos muy reactivos. A pesar de sus propiedades potencialmente tóxicas, las ROS funcionan, en cantidades pequeñas, como señalizadores celulares al modificar el estado redox de proteínas diana como las enzimas metabólicas, los componentes citoesqueléticos, las proteínas reguladoras del ciclo celular, los factores de transcripción y los reguladores de la traducción. Su tamaño diminuto, su fácil difusión y su vida media breve les permiten a las ROS, en cantidades controladas, actuar como importantes integradores del funcionamiento celular.

En determinadas condiciones, que en conjunto se denominan **estrés oxidativo**, los mecanismos antioxidantes son superados y puede producirse algún daño. El daño es consecuencia en primera instancia de la inactivación enzimática, de la despolimerización de polisacáridos, de la degradación del DNA y de la destrucción de las membranas. Entre las circunstancias que pueden producir daño oxidativo grave se encuentran las infecciones, los procesos inflamatorios, determinadas anomalías metabólicas, el consumo excesivo de ciertos fármacos, la exposición a una radiación intensa, o el contacto frecuente con determinados contaminantes ambientales (p. ej., el humo del tabaco). Además de contribuir con el proceso de envejecimiento, el daño oxidativo se ha asociado al menos con 100 enfermedades humanas. Entre ellas el cáncer, las enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, el infarto del miocardio, la hipertensión y las enfermedades neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

En la actualidad se sabe que varias clases de células producen deliberadamente cantidades elevadas de ROS. Por ejemplo, en los cuerpos animales los fagocitos, como los macrófagos y los neutrófilos, buscan de manera continua microorganismos y células dañadas. En un proceso que consume oxígeno y que se denomina **estallido respiratorio**, se generan las ROS que se utilizan para destruir y dismantelar estas células.



Daño oxidativo

Especies reactivas de oxígeno

Las propiedades del oxígeno están relacionadas de forma directa con su estructura molecular. El dióxígeno es un birradical debido a que posee dos electrones no apareados. Por ésta y otras razones, el dióxígeno cuando reacciona sólo puede aceptar un electrón cada vez.

Recuérdese que durante el transporte de electrones mitocondrial se forma H₂O como consecuencia de la transferencia secuencial de cuatro electrones al O₂. Durante este proceso se forman varias ROS. La citocromo oxidasa (y otras proteínas activadoras del oxígeno) atrapa estos intermediarios reactivos dentro de su sitio activo hasta que se han transferido los cuatro electrones al oxígeno. Sin embargo, los electrones

pueden escaparse de la vía de transporte de electrones y reaccionar con el O_2 para formar las ROS (fig. 10.18).

En circunstancias normales, los mecanismos de defensa contra la oxidación de la célula minimizan cualquier daño. Las ROS se forman también durante procesos no enzimáticos. Por ejemplo, la exposición a la luz UV y a la radiación ionizante da lugar a la formación de ROS.

La primera ROS que se forma durante la reducción del oxígeno es el radical superóxido $O_2^{\cdot-}$. La mayoría de los radicales superóxido se producen por electrones que proceden del ciclo Q del complejo III y por la flavoproteína NADH deshidrogenasa (complejo I). El $O_2^{\cdot-}$ actúa como nucleófilo y, en circunstancias específicas, como

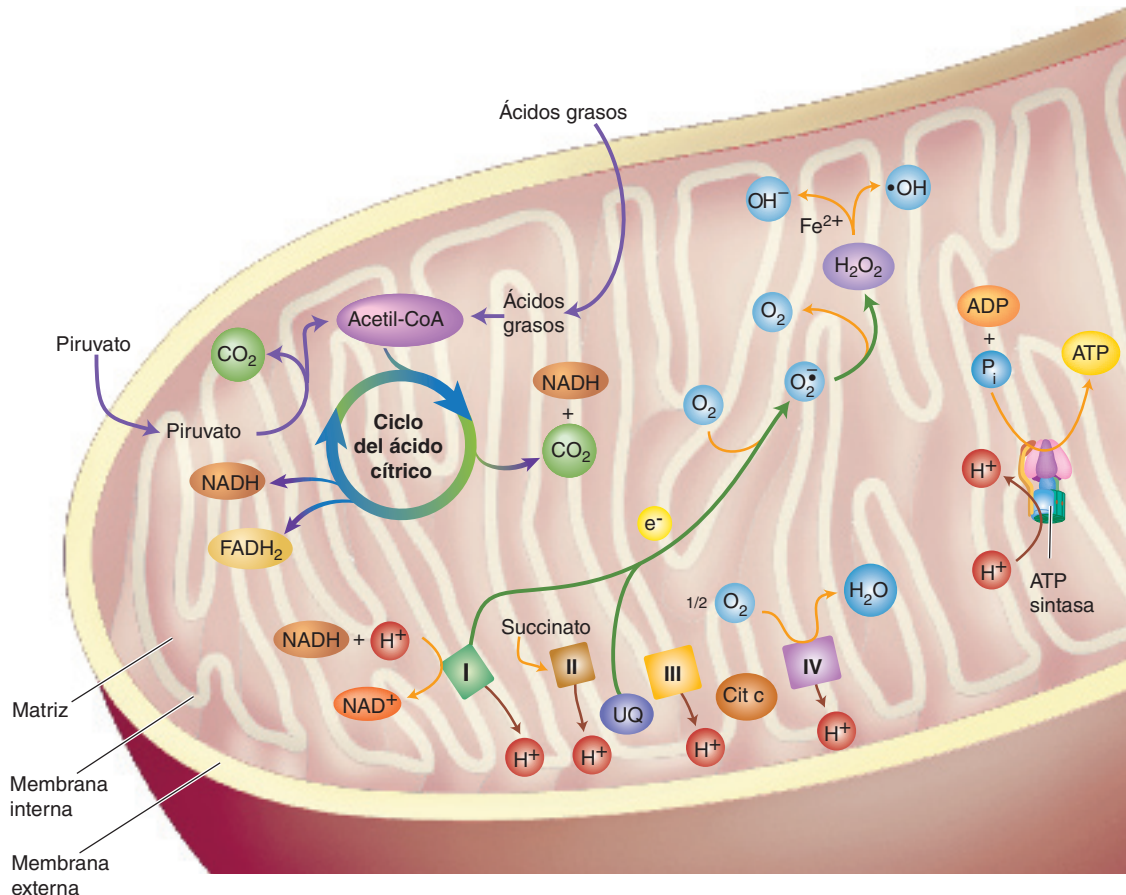
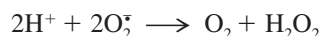


FIGURA 10.18

Visión general de la fosforilación oxidativa y de la formación de ROS en la mitocondria

La fosforilación oxidativa implica cinco complejos multiproteicos: los complejos I, II, III y IV (componentes principales de la ETC) y la ATP sintasa. El piruvato y los ácidos grasos, las principales moléculas de consumo, se transportan a la mitocondria donde se oxidan por medio del ciclo del ácido cítrico. Los átomos de hidrógeno que se liberan durante este proceso se transportan a la ETC por el NADH y el FADH₂. La energía que se libera por el sistema de transporte de electrones se utiliza para bombear protones desde la matriz al espacio intermembranal. El gradiente electroquímico que se crea por el bombeo de protones se utiliza para sintetizar ATP, al fluir los protones a través de la ATP sintasa. Sin embargo, ningún sistema es perfecto. Los electrones inadvertidamente salen de la ETC y reaccionan con el O_2 para formar superóxido ($O_2^{\cdot-}$). En presencia de Fe^{2+} , el superóxido se convierte en el radical hidroxilo ($\cdot OH$). El superóxido se convierte también en peróxido de hidrógeno. Las ROS reaccionan y dañan cualquier molécula que encuentren. El daño oxidativo acumulativo en las mitocondrias puede reducir su capacidad para generar energía.

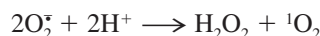
oxidante o como reductor. Debido a sus propiedades de solubilidad, el O_2^- produce un daño considerable a los componentes fosfolipídicos de las membranas. Cuando se genera en un ambiente acuoso, el O_2^- reacciona consigo mismo para producir O_2 y peróxido de hidrógeno (H_2O_2):



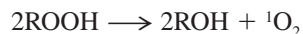
Puesto que el H_2O_2 no tiene electrones no apareados, no es un radical. La reactividad limitada del H_2O_2 le permite cruzar las membranas y dispersarse de manera general. La consiguiente reacción del H_2O_2 con el Fe^{2+} (o con otros metales de transición) origina la producción del radical hidroxilo ($\bullet OH$), una especie muy reactiva.



El radical hidroxilo sólo se difunde en una distancia corta antes de reaccionar con cualquier molécula con la que choque. Los radicales como el hidroxilo son especialmente peligrosos debido a que pueden iniciar una reacción autocatalítica de radicales en cadena (fig. 10.19). El oxígeno singulete (1O_2), un estado excitado del dioxígeno en el que los electrones apareados se han desapareado, puede formarse a partir de un superóxido:



o a partir de peróxidos:



El oxígeno singulete que se forma en determinadas reacciones del H_2O_2 y durante la captura de luz en la fotosíntesis puede reaccionar con dobles enlaces en biomoléculas. Es especialmente dañino para compuestos aromáticos y para alquenos conjugados.

Como se ha mencionado, las ROS se generan durante varias actividades celulares además de la reducción del O_2 para formar H_2O . Entre ellas están la biotransformación de los xenobióticos y el estallido respiratorio (fig. 10.20) en los leucocitos. Asimismo, los electrones en ocasiones se escapan de las vías de transporte electrónico del retículo endoplásmico (p. ej., el sistema de transporte de electrones del citocromo P_{450}) para formar superóxido mediante su combinación con el O_2 . Entre las reacciones en las que intervienen las ROS se incluyen la hidroxilación y la peroxidación. Otra de estas reacciones, la carbonilación, es una modificación proteínica no enzimática que resulta de la oxidación de cadenas laterales de aminoácidos (p. ej., Thr, Lys, Arg o Pro) o de la reacción de cadenas laterales de Cys, Lys o His con radicales carbonilo reactivos.

También existen numerosos radicales que contienen nitrógeno. Debido a que con frecuencia su síntesis está ligada a la de las ROS, las **especies reactivas de nitrógeno** (RNS) a menudo se clasifican como ROS. Entre los ejemplos más importantes están el óxido nítrico ($\bullet NO$), dióxido de nitrógeno ($\bullet NO_2$) y el peroxinitrito ($ONOO^-$). El óxido nítrico ($\bullet NO$) es un gas muy reactivo. Debido a su estructura de radical libre, hasta hace poco se consideraba que el $\bullet NO$ era en mayor medida un factor que contribuía con la destrucción de la capa de ozono en la atmósfera terrestre y un precursor de la lluvia ácida. Sin embargo, investigaciones recientes han revelado que el $\bullet NO$ es una importante molécula de señal producida en todo el cuerpo de los mamíferos.

Las actividades fisiológicas en las que ahora se cree que participa el $\bullet NO$ incluyen regulación de la presión sanguínea, inhibición de la coagulación y la inducción de macrófagos para la destrucción de células extrañas dañadas o cancerosas. La pérdida de la precisa regulación normal de la síntesis de $\bullet NO$ se ha vinculado con numerosos estados patológicos como la apoplejía, la migraña, la impotencia, el choque séptico y numerosas afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. El $\bullet NO$ puede dañar proteínas con grupos sulfhidrilo, como la gliceraldehído-3-fosfato

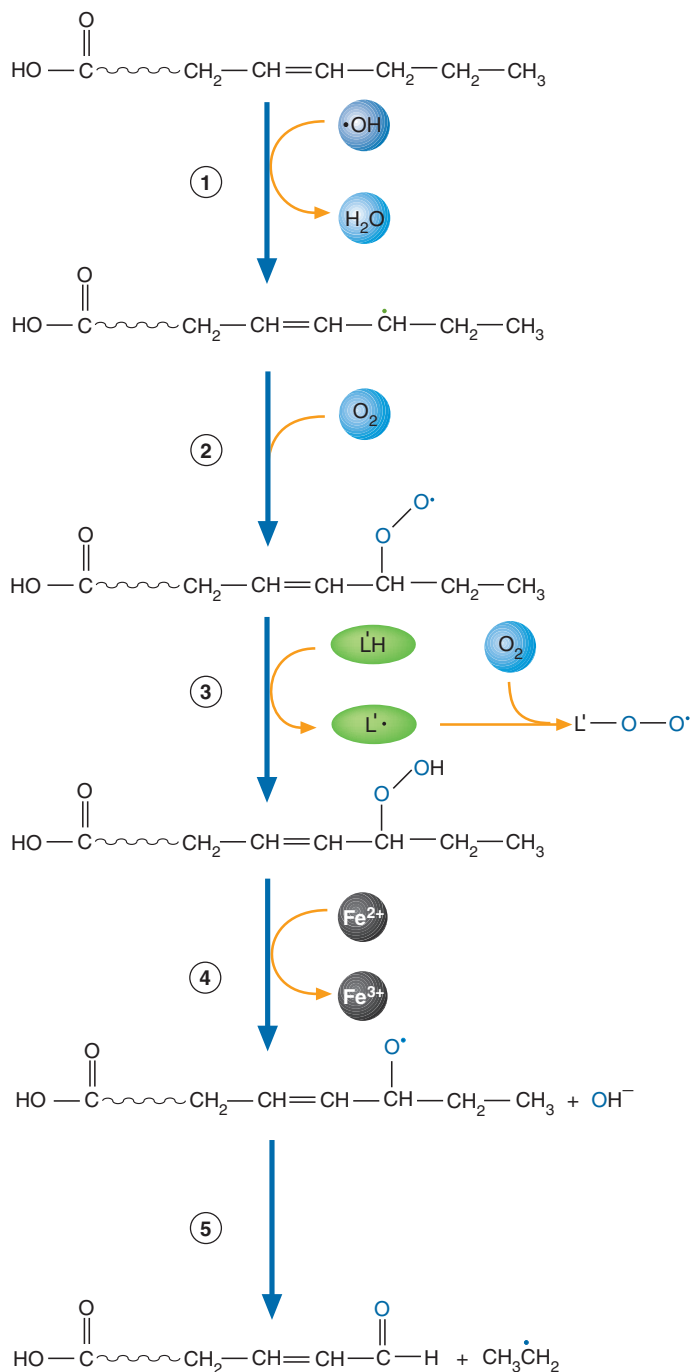


Daño del óxido nítrico

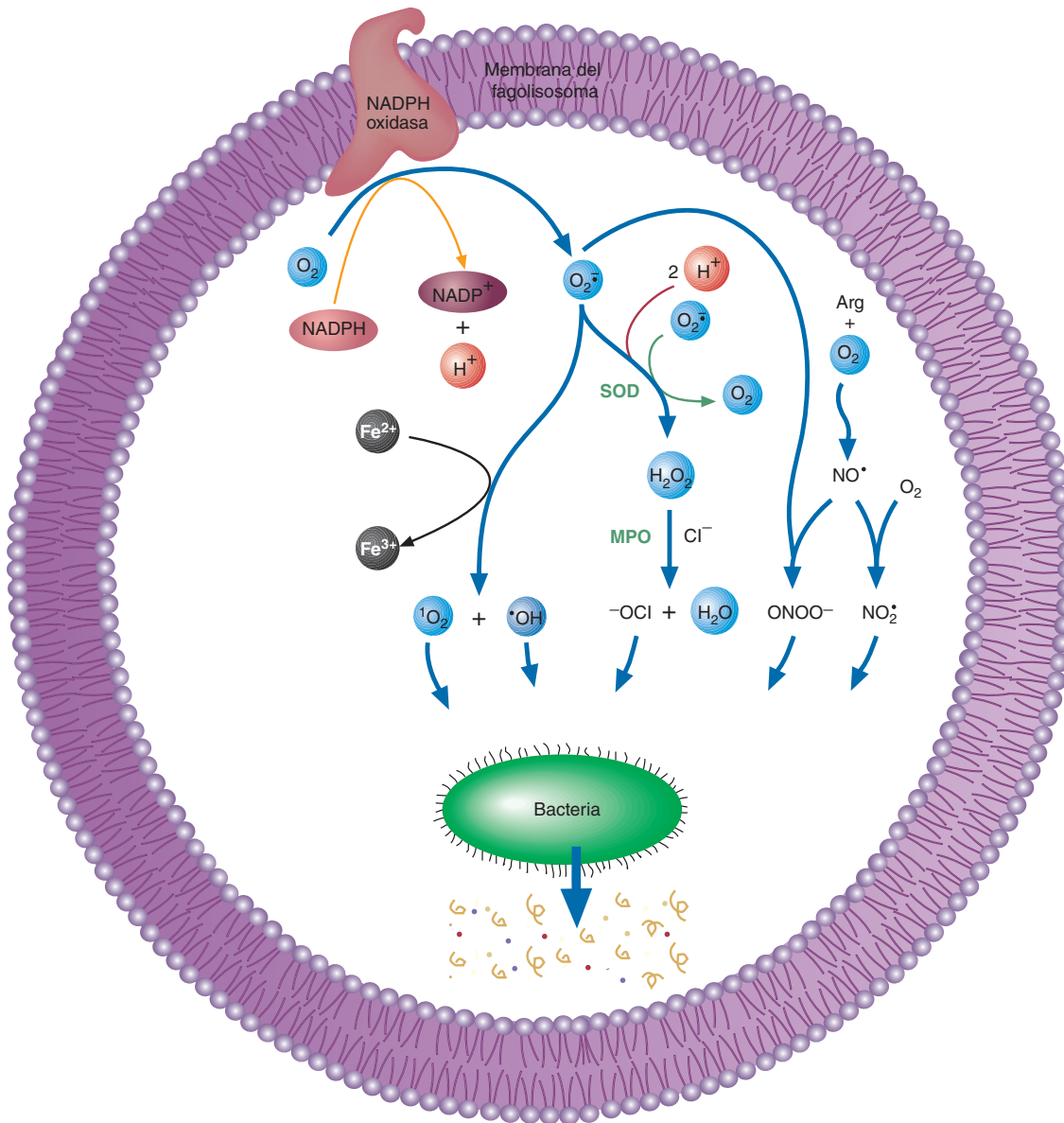
CONCEPTOS CLAVE



- Las ROS se forman debido a que el oxígeno se reduce al aceptar un electrón a la vez.
- La formación de ROS es un producto secundario normal del metabolismo y el resultado de situaciones como la exposición a la radiación.
- Las especies reactivas de nitrógeno a menudo se clasifican como ROS porque con frecuencia la síntesis de ambos tipos de especies está vinculada.

**FIGURA 10.19****Reacción de radicales en cadena**

Paso 1: las reacciones de peroxidación lipídica comienzan tras la extracción de un átomo de hidrógeno de un ácido graso insaturado ($\text{LH} \rightarrow \text{L}\cdot$). Paso 2: el radical lipídico ($\text{L}\cdot$) reacciona a continuación con el O_2 para formar un radical peroxilo ($\text{L}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{L}-\text{O}-\text{O}\cdot$). Paso 3: la reacción de radicales en cadena inicia cuando el radical peroxilo extrae un átomo de hidrógeno de otra molécula de ácido graso ($\text{L}-\text{O}-\text{O}\cdot + \text{L}'\text{H} \rightarrow \text{L}-\text{O}-\text{OH} + \text{L}'\cdot$). Paso 4: la presencia de un metal de transición como el Fe^{2+} inicia otra formación de radical ($\text{L}-\text{O}-\text{O}-\text{H} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{LO}\cdot + \text{HO}^- + \text{Fe}^{3+}$). Paso 5: una de las consecuencias más graves de la peroxidación lipídica es la formación de aldehídos insaturados α,β , que implica una reacción de rotura del radical. La reacción en cadena continúa cuando el radical libre producto reacciona a continuación con una molécula cercana. En este proceso también se generan productos carbonilo reactivos.

**FIGURA 10.20****Estallido respiratorio**

El estallido respiratorio proporciona un ejemplo espectacular del efecto destructivo de las ROS. A los pocos segundos de unirse una célula fagocítica a una bacteria (o a otra estructura ajena), su consumo de oxígeno aumenta cerca de 100 veces. Durante la endocitosis, la bacteria se incorpora a una gran vesícula que se denomina fagosoma. Los fagosomas se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas. Tienen lugar entonces dos procesos destructores: el estallido respiratorio y la digestión por las enzimas lisosómicas. El primero inicia cuando la oxidasa de NADPH convierte el O_2 en $O_2^{\bullet-}$. Dos moléculas de $O_2^{\bullet-}$ se combinan en una reacción que cataliza la SOD (superóxido dismutasa) para formar H_2O_2 . Éste se convierte a continuación en varias clases de moléculas bactericidas por medio de la mieloperoxidasa (MPO), una enzima que se encuentra en abundancia en los fagocitos. Por ejemplo, la MPO cataliza la oxigenación de los iones haluro (p. ej., Cl^-) para formar hipohaluros. El hipoclorito (el ingrediente activo del blanqueador casero) es extremadamente bactericida. En presencia de Fe^{2+} , el $O_2^{\bullet-}$ y el H_2O_2 reaccionan para formar $\bullet OH$ y 1O_2 (oxígeno singlete), ambos muy reactivos. El óxido nítrico, sintetizado por la sintasa de óxido nítrico a partir de arginina y de O_2 , reacciona con superóxido para formar peroxinitrito y con oxígeno molecular para formar dióxido de nitrógeno. Además del daño provocado por las ROS, estas especies, junto con los productos MPO, activan proteasas que degradan proteínas microbianas. Las proteasas mismas son protegidas del daño oxidativo por la MPO, que también posee actividad catalítica. Después de la desintegración de la célula bacteriana, las enzimas lisosómicas digieren los fragmentos restantes.

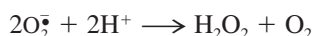
deshidrogenasa (pág. 266), al convertir grupos SH en derivados nitrosotiol ($-\text{SNO}$). El $\cdot\text{NO}$ también daña las ferredoxinas. Sin embargo, parte del daño atribuido al $\cdot\text{NO}$ de hecho es causado por sus productos de oxidación, $\cdot\text{NO}_2$ ($2 \cdot\text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow 2 \cdot\text{NO}_2$) y peroxinitrito ($\cdot\text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ONOO}^-$).

Sistemas enzimáticos antioxidantes

Para protegerse del estrés oxidativo, los seres vivos han elaborado varios mecanismos de defensa antioxidante. Estos mecanismos emplean diversas metaloenzimas y moléculas antioxidantes.

Las principales defensas antioxidantes contra el estrés oxidativo son la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la peroxirredoxina y la catalasa. La extensa distribución de estas actividades enzimáticas subraya el problema siempre presente del daño oxidativo.

Las superóxido dismutasas (SOD) son una clase de enzimas que catalizan la formación de H_2O_2 y de O_2 a partir del radical superóxido:



Existen dos formas principales de SOD. En el ser humano, la isoenzima Cu-Zn se encuentra en el citoplasma. Una isoenzima que contiene manganeso se encuentra en la matriz mitocondrial. Cerca del 20% de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), también llamada enfermedad de Lou Gehrig, se produce por una mutación en el gen que codifica la isoenzima Cu-Zn citosólica de la SOD. La ALS es una enfermedad degenerativa en la que se destruyen neuronas motoras.

La glutatión peroxidasa, una enzima que contiene selenio, es un componente clave de un sistema enzimático causante principal del control de la concentración de los peróxidos celulares. Recuérdese que esta enzima cataliza la reducción de diversas sustancias por medio del reductor GSH (cuadro 5.3). Además de reducir el H_2O_2 para formar agua, la glutatión peroxidasa transforma los peróxidos orgánicos en alcoholes:



Cuantiosas enzimas ancestrales respaldan la función de la glutatión peroxidasa (fig. 10.21). El GSH se regenera a partir del GSSG mediante la glutatión reductasa:

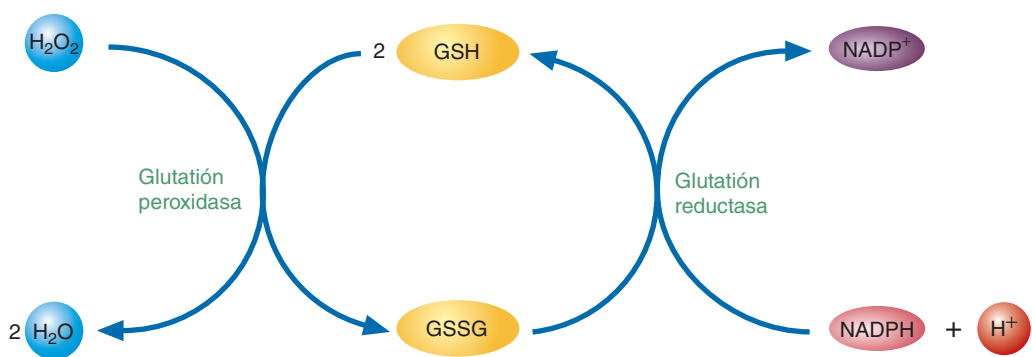
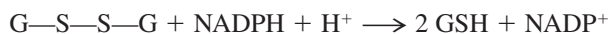
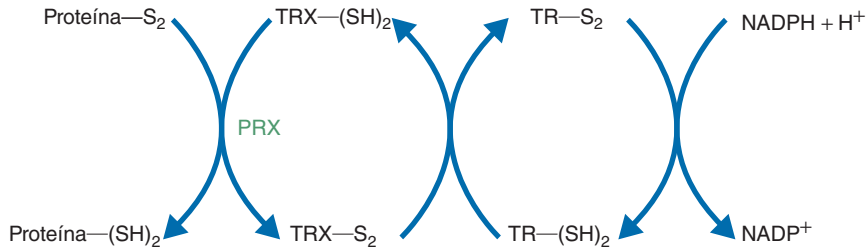


FIGURA 10.21
Sistema centrado en glutatión

La glutatión peroxidasa utiliza el GSH para reducir los peróxidos generados por el metabolismo aerobio celular. La glutatión reductasa regenera el GSH a partir de su forma oxidada, GSSG. El NADPH, el reductor de esta reacción, lo aportan la vía de las pentosas fosfato y otras reacciones.

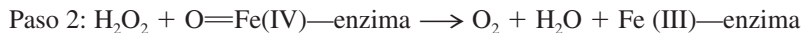
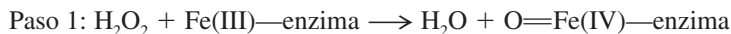
**FIGURA 10.22****Sistema centrado en tiorredoxina**

Una proteína sustrato que contiene disulfuros modificadores del funcionamiento es reducida por transferencia de electrones desde tiorredoxina [TRX-(SH)_2] en una reacción mediada por la enzima peroxirredoxina (PRX). La tiorredoxina oxidada (TRX-S_2) es reintegrada a su forma reducida por medio de la tiorredoxina reductasa. Los electrones necesarios para restaurar la TR a su forma reducida provienen del NADPH vía un FAD unido a enzima.

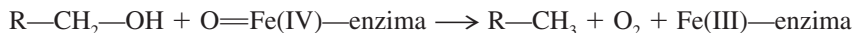
Las moléculas de NADPH que se requieren en esta reacción las aportan en primera instancia múltiples reacciones de la vía de las pentosas fosfato (cap. 8). Recuérdese que el NADPH también se produce en las reacciones que catalizan la isocitrato deshidrogenasa y la enzima málica.

Las *peroxirredoxinas* (PRX) son una clase de enzimas que desintoxican peróxidos. Su mecanismo catalítico implica la oxidación de un grupo sulfhidrilo de la cadena lateral de la cisteína con actividad redox por medio del sustrato peróxido para formar ácido sulfénico (RSOH). El ácido sulfénico es reducido después por una proteína que contiene un grupo tiol conocida como *tiorredoxina* (TRX). Ésta participa en reacciones redox mediadas por el sistema reductasa de peroxirredoxina/tiorredoxina (TR) (que a veces se denomina sistema centrado en TRX) (fig. 10.22). Las TR y TRX también devuelven a su forma sulfhidrilo reducida funcional a muchas proteínas celulares oxidadas, incluidos muchos factores de transcripción; realizan este cambio por medio de un desplazamiento de electrones (catalizado por medios enzimáticos) desde la tiorredoxina reducida [TRX-(SH)_2] hasta la proteína diana. La tiorredoxina reductasa reduce la tiorredoxina oxidada [$\text{TRX(S}_2\text{)}$] con electrones que recibe a través de un NADPH móvil y un FADH_2 fijo. La TRX también funciona como lanzadera de electrones para otros sistemas enzimáticos no antioxidantes como el de la ribonucleótido reductasa.

La catalasa es una enzima cuya función principal es catalizar la conversión de H_2O_2 en agua y dióxígeno. (Por cada dos moléculas de H_2O_2 que se degradan, una se oxida para formar O_2 y la otra se reduce a H_2O .) La catalasa contiene un grupo prostético hemo-Fe(III) con el siguiente mecanismo:



Se han identificado dos isoenzimas de la catalasa: HPI y HPII. La HPI es una enzima bifuncional en la que el segundo H_2O_2 puede sustituirse por un grupo orgánico que contiene oxígeno (fenoles, aldehídos, ácidos y alcoholes). Esta reacción de peroxidación convierte la molécula orgánica que con frecuencia es menos tóxica:



Por ejemplo, el estallido respiratorio de los macrófagos genera H_2O_2 como microbicida en primer lugar a través de la oxidación incompleta de ácidos grasos. A diferencia de la HPI, la HPII tiene un solo sustrato, H_2O_2 . Se encuentra en grandes cantidades en los eritrocitos y en los peroxisomas de leucocitos fagocíticos. Fuera del peroxisoma, el principal generador de H_2O_2 es la SOD.

CONCEPTOS CLAVE

- Las principales defensas enzimáticas frente al estrés oxidativo son la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la peroxirredoxina y la catalasa.
- La vía de las pentosas fosfato produce el agente reductor NADPH.

PREGUNTA 10.6

En general al selenio se le considera como un elemento tóxico. [Es el componente activo de la hierba “loca” (*Oxytropis lambertii*).] Sin embargo, cada vez hay más datos que indican que el selenio también es un oligoelemento esencial. Debido a que la actividad de la glutatión peroxidasa es esencial para proteger a los eritrocitos frente al estrés oxidativo, la deficiencia de selenio puede dañarlos. Aunque el azufre es de la misma familia que el selenio, no puede sustituirlo. ¿Por qué? [Pista: el selenio se oxida con más facilidad que el azufre.] ¿Es el azufre o el selenio un mejor antioxidante para el oxígeno cuando este gas se encuentra en cantidades mínimas?

PREGUNTA 10.7

Se cree que la radiación ionizante daña a los tejidos produciendo radicales hidroxilo. Los fármacos que protegen al organismo del daño de las radiaciones, los cuales deben administrarse *antes* de la exposición, en general tienen grupos —SH. ¿Cómo protegen estos fármacos de la radiación? Sugírase algún tipo de molécula que no contenga un grupo sulfhidrilo y que proteja frente al daño inducido por el radical hidroxilo.

Daño de las radiaciones



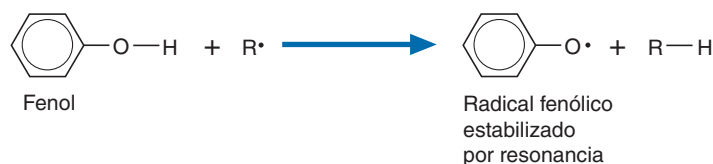
Dieta antioxidante



Moléculas antioxidantes

Los seres vivos utilizan moléculas antioxidantes para protegerse de los radicales. Los humanos obtienen tocoferol α (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C) y caroteno β (fig. 10.23) de la dieta.

El α -**tocopherol**, un potente eliminador de radicales, pertenece a una clase de compuestos que se denominan *antioxidantes fenólicos*. Los fenoles son antioxidantes eficaces debido a que los productos radicales de estas moléculas se estabilizan por resonancia y son así relativamente no reactivos:



Debido a que la vitamina E (que se encuentra en los vegetales, en los aceites de semillas, en los cereales enteros y en los vegetales de hojas verdes) es liposoluble, desempeña una función importante en la protección de la membrana de los radicales peroxilo lipídicos.

El β -**caroteno**, que se encuentra en las frutas de colores amarillo-naranja y verde oscuro, y en los vegetales como las zanahorias (*Daucus carota*), las patatas dulces

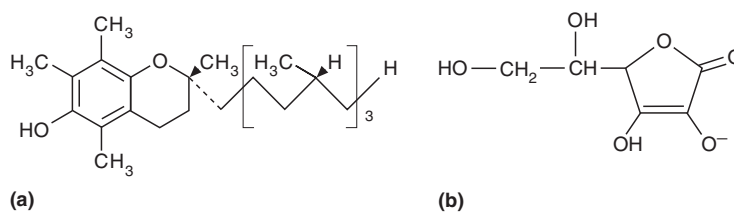
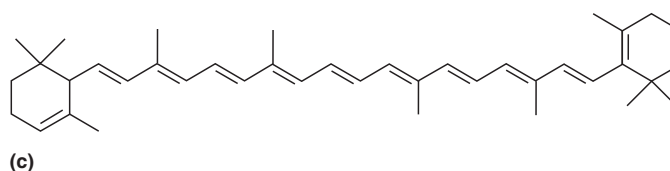


FIGURA 10.23

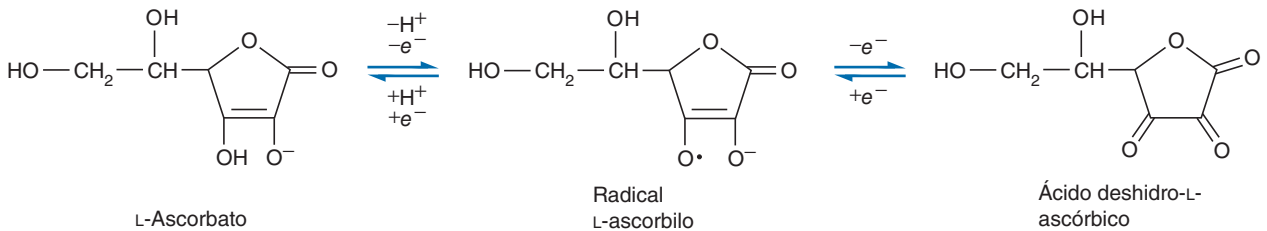
Moléculas antioxidantes seleccionadas

(a) α -tocopherol (vitamina E). (b) Ascorbato (vitamina C). (c) β -caroteno.



(*Ipomoea batatas*), el brócoli (*Brassica oleracea*) y los albaricoques (*Prunus armeniaca*), es un miembro de una clase de pigmentos vegetales que se denominan *carotenoides*. En los tejidos vegetales los carotenoides absorben parte de la energía luminosa que se utiliza para impulsar la fotosíntesis y los protegen frente a las ROS que se forman a intensidades luminosas elevadas. En los animales, el β -caroteno es precursor del retinol (vitamina A) y un antioxidante importante de las membranas. (El retinol es precursor del retinal, el pigmento que absorbe luz en los bastones de la retina.)

Se ha demostrado que el ácido ascórbico es un antioxidante eficaz. Esta molécula hidrosoluble, que se presenta fundamentalmente como ascorbato, elimina varias ROS dentro de los compartimentos acuosos de las células y en los líquidos extracelulares. El ascorbato se oxida de manera reversible, de la siguiente forma:



El ascorbato protege a las membranas mediante dos mecanismos. En primer lugar, el ascorbato reacciona con los radicales peroxilo que se forman en el citoplasma antes de que puedan alcanzar la membrana. En segundo lugar, el ascorbato potencia la actividad antioxidante de la vitamina E regenerando el α -tocoferol a partir del radical (fig. 10.24). Luego se regenera el ascorbato por su reacción con el GSH.

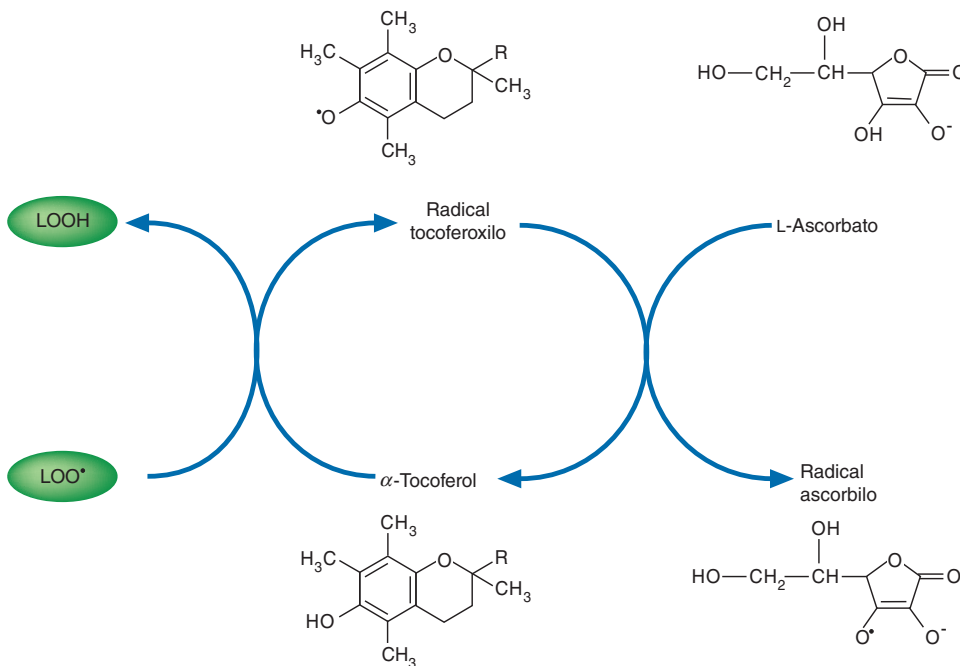


FIGURA 10.24
Regeneración del α -tocoferol por el L-ascorbato

El L-ascorbato, una molécula hidrosoluble, protege a las membranas del daño oxidativo regenerando el α -tocoferol a partir del radical α -tocoferoxilo. El radical ascorbilo que se forma en este proceso se reconvierte en L-ascorbato durante una reacción con GSH.

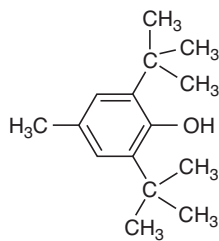
CONCEPTOS CLAVE

- Las moléculas antioxidantes protegen a los componentes celulares del daño oxidativo.
- Los antioxidantes más destacados son el GSH y los componentes de la alimentación α -tocoferol, β -caroteno y ácido ascórbico.

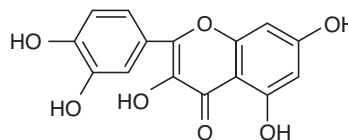
Cabe mencionar que en individuos bien alimentados, el consumo de cantidades excesivas de suplementos antioxidantes hace a las células del organismo más vulnerables al estrés oxidativo. En pequeñas cantidades, las ROS actúan como moléculas señalizadoras. Cuando las células experimentan estrés oxidativo (p. ej., infección e inflamación), la concentración de ROS empieza a elevarse. Al principio de este proceso, las ROS oxidan y/o modifican de manera covalente los grupos sulfuro de los factores de transcripción, con lo cual desencadenan la expresión de docenas de genes que refuerzan las defensas antioxidantes de la célula. Además de mayores concentraciones de catalasa, de SOD y de otras enzimas antioxidantes, se producen otras proteínas de estrés. Si las células contienen cantidades excesivas de moléculas antioxidantes, obtenidas a través de suplementos alimenticios, los mecanismos de defensa activados por ROS se ven afectados.

BHT como conservante**PREGUNTA 10.8**

El BHT (hidroxitolueno butilado) es un antioxidante que se emplea mucho como conservador de alimentos. La quercetina es miembro de un numeroso grupo de potentes antioxidantes, denominados flavonoides, que se encuentran en las frutas y en los vegetales.



BHT



Quercetina

¿Qué característica estructural de estas moléculas es responsable de sus propiedades antioxidantes?

Infarto al miocardio: isquemia y reperfusión

¿De qué manera el flujo insuficiente de nutrimentos y de oxígeno a causa de coágulos sanguíneos daña a las células cardiacas? y ¿por qué la reintroducción de O₂ provoca daño adicional?

La lesión inicial que se produce durante un infarto al miocardio (ataque al corazón) ocurre por *isquemia*, un proceso en el que el flujo sanguíneo es inadecuado. Los infartos al miocardio en general se producen por la aterosclerosis que conlleva la formación de coágulos sanguíneos en una arteria esencial. En la aterosclerosis se forman masas blandas de material graso, que se denominan placas, en los revestimientos de los vasos sanguíneos. A diferencia del músculo esquelético, que es muy resistente a las lesiones isquémicas, el corazón es muy sensible a condiciones de hipoxia (bajas concentraciones de oxígeno). La estimulación de la glucólisis anaerobia, que conduce a la producción de lactato y a acidosis, es la primera respuesta de las células a la isquemia. Debido a que la producción de energía por la glucólisis es ineficaz, la concentración de ATP comienza a descender. Al hacerlo, los nucleótidos de adenina se degradan para formar hipoxantina (cap. 15).

Sin una cantidad suficiente de ATP, las células no pueden mantener una concentración iónica intracelular adecuada. Por ejemplo, aumenta la concentración de calcio citoplásmico. Una de las consecuencias de esta circunstancia es la activación de las enzimas dependientes de calcio, como las proteasas y las fosfolipasas (enzimas que degradan los fosfolípidos de las membranas). Al aumentar la presión osmótica, las células afectadas se hinchan y pierden su contenido. (Recuérdese del capítulo 6 que la filtración a la sangre de enzimas específicas se utiliza para diagnosticar lesiones cardiacas y hepáticas, como se detalla en el recuadro Bioquímica en perspectiva titulado Enzimas y medicina clínica.) El aporte sanguíneo se reduce aún más conforme los neutrófilos, atraídos hacia el sitio dañado por quimiotaxis, obstruyen los vasos sanguíneos. Por último, las enzimas lisosómicas comienzan a salir de los lisosomas. Debido a que dichas enzimas sólo son activas en ambientes con pH bajo, su presencia en un citoplasma cada vez más ácido conduce en última instancia a la hidrólisis de los componentes celulares.

El estrés del ER es otra característica importante de los tejidos hipóxicos. En circunstancias normales, el ER es un ambiente oxidante que promueve el plegamiento de proteínas y la formación de enlaces disulfuro. Además, una eleva-

da concentración de iones calcio apoya las funciones de las chaperonas moleculares del ER. En condiciones hipóxicas, el plegamiento de proteínas se altera y se inicia la respuesta de proteína no plegada (pág. 46). El ER hipóxico es la principal fuente de iones calcio excesivos que alteran la señalización celular normal. Si no se restablece pronto el abastecimiento de oxígeno, las células afectadas pueden dañarse de forma irreversible.

La reoxigenación de un tejido isquémico, un proceso que se denomina *reperfusión*, puede ser un tratamiento que salve la vida de un individuo. Por ejemplo, el uso de estreptocinasa para eliminar los coágulos que ocluyen las arterias en los pacientes con infarto del miocardio, acompañado por la administración de oxígeno, ha sido una estrategia con mucho éxito para salvar vidas. Sin embargo, dependiendo de la duración del episodio hipóxico, la reintroducción del oxígeno al tejido isquémico puede provocar un daño mayor.

La *lesión por reperfusión*, daño celular causado por el restablecimiento del suministro sanguíneo, se debe a una combinación de muchos factores. Entre los más importantes están la producción de ROS y la abertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (MPTP, *mitochondrial permeability transition pore*). Cuando se reintroduce el oxígeno y los nutrimentos, las ROS son generadas, en primera instancia por la ETC mitocondrial energizada y después por la NADPH oxidasa y la xantina oxidasa (de los neutrófilos atraídos al sitio de lesión).

Además, la liberación de hierro de componentes celulares como la mioglobina, que puede ocasionar el daño producido por las ROS, puede provocar una mayor producción de •OH. Por último, la acidosis producida por la acumulación de lactato en las células musculares cardiacas afectadas, descarga cantidades anormalmente elevadas de oxígeno de la hemoglobina. Esta última condición facilita en gran medida el aumento de la síntesis de las ROS. La reperfusión también promueve la síntesis de •NO, que modifica los residuos de cisteína oxidables que se encuentran en los conductos de Na⁺ del retículo endoplásmico, otro factor que contribuye a su estrés. El MPTP, un conducto inespecífico que se forma donde se unen las membranas mitocondriales interna y externa, permite el paso de moléculas menores de 1 500 Da. La abertura de MPTP se inicia por la combinación de ROS con bajos niveles de ATP y alta concentración de calcio (causada en parte por el daño infringido por ROS al retículo sarcoplásmico). La abertura de MPTP conduce al colapso del potencial de membrana mitocondrial y edema mitocondrial (producido por presión osmótica). La liberación de cit c de las mitocondrias dañadas causa apoptosis (pág. 53).

RESUMEN. El daño a las células cardiacas secundario a la privación de oxígeno se origina con la producción ineficiente de energía, seguida por aumentos en la presión osmótica, rotura lisosómica, estrés del ER y concentraciones altas de calcio citoplásmico. La reperfusión de las células dañadas con oxígeno conduce a la formación de ROS, lo que produce más daño.

Resumen del capítulo

1. El dióxígeno (O_2), que suele denominarse oxígeno, lo utilizan los organismos aerobios como aceptor electrónico terminal en la generación de energía. Varias propiedades físicas y químicas del oxígeno lo hacen adecuado para esta función. Además de su fácil disponibilidad (se encuentra prácticamente en todas partes sobre la superficie de la Tierra), el oxígeno se difunde con facilidad a través de las membranas celulares. El oxígeno es un birradical reactivo y un excelente agente oxidante que acepta con facilidad electrones de otras especies.
2. Las moléculas de NADH y $FADH_2$ que se producen en la glucólisis, la vía de la β -oxidación y el ciclo del ácido cítrico, generan energía utilizable en la vía de transporte de electrones. La vía está formada por un conjunto de transportadores redox que reciben los electrones del NADH y del $FADH_2$. Al final de la vía los electrones, junto con los protones, se ceden al oxígeno para formar H_2O .
3. Durante la oxidación del NADH hay tres pasos en los que la energía que se pierde es suficiente para producir la síntesis de ATP. Estos pasos ocurren dentro de los complejos I, III y IV de la ETC.
4. La fosforilación oxidativa es el mecanismo por medio del cual el transporte de electrones se acopla a la síntesis de ATP. Según la teoría quimiosmótica, la creación de un gradiente de protones que acompaña al transporte de electrones está acoplada a la síntesis de ATP.
5. La oxidación total de una molécula de glucosa da lugar a la síntesis de 29.5 a 31 moléculas de ATP, dependiendo de si la lanzadera del glicerol fosfato o la lanzadera malato-aspartato transfieren los electrones del NADH citoplásmico a la ETC mitocondrial.
6. La utilización del oxígeno por los organismos aerobios está unida a la producción de ROS. Éstas se forman debido a que cada molécula de oxígeno birradical acepta electrones uno a la vez. Entre las ROS se encuentran el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singulete. Son RNS notables el óxido nítrico, el dióxido de nitrógeno y el peroxinitrito.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Cooke, M. S., and Evans, M. D., Reactive Oxygen Species: From DNA Damage to Disease, *Sci. Med.*, 10(2):98–111, 2005.
- Halliwell, B., Reactive Species and Antioxidants: Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life, *Plant Physiol.* 14(2):312–322, 2006.
- Minamino, T., and Kitakaze, M., ER Stress in Cardiovascular Disease, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 48(6):1105–1110, 2010.
- Nicholls, D. G., and Ferguson, S. J., *Bioenergetics 3*, Academic Press, London, 2002.
- Rothstein, E. C., and Lucchesi, P. A., Redox Control of the Cell Cycle: A Radical Encounter, *Antioxidants Radical Signaling* 7(5–6):701–703, 2005.
- Valko, M., et al., Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
- Winyard, P. G., Moody, C. J., and Jacob, C., Oxidative Activation of Antioxidant Defense, *Trends Biochem. Sci.* 30(8):453–461, 2005.
- Yellon, D. M., and Hausenloy, D. J., Myocardial Reperfusion Injury, *N. Engl. J. Med.* 357:1121–1135, 2007.

Palabras clave

- | | | | |
|---------------------------|--|--|---|
| α -tocoferol, 334 | especies reactivas de nitrógeno (RNS), 329 | fuerza protón motriz, 317 | radical, 327 |
| antioxidantes, 327 | especies reactivas de oxígeno (ROS), 327 | ionóforos, 319 | respirasoma, 316 |
| β -caroteno, 334 | estrés oxidativo, 327 | lanzadera del fosfato de glicerol, 322 | teoría quimiosmótica de acoplamiento, 317 |
| ciclo Q, 313 | estallido respiratorio, 327 | lanzadera de malato-aspartato, 324 | |
| control respiratorio, 322 | fosforilación oxidativa, 317 | proteína desacoplante, 326 | |
| desacoplantes, 319 | | | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

1. Describa las características principales de la teoría quimiosmótica.
2. La hipótesis del acoplamiento químico (fosforilación a nivel del sustrato) no logró explicar por qué debía estar intacta la membrana mitocondrial durante la síntesis de ATP. ¿Cómo explica la teoría quimiosmótica este fenómeno?
3. ¿Cuáles son las fuentes principales de electrones para la vía de transporte de electrones?
4. Describa los procesos que se cree que están impulsados por el transporte de electrones mitocondrial.
5. ¿Cómo inhibe el dinitrofenol la síntesis de ATP?
6. Se requieren cuatro protones para impulsar la fosforilación del ADP. Explíquese la función de cada protón en este proceso.
7. Proporciónense varias razones por las que se utiliza el oxígeno en la producción de energía.
8. ¿Cuáles de las siguientes son especies reactivas de oxígeno? ¿Por qué son peligrosas las ROS?
 - a. O_2
 - b. OH^-
 - c. $RO\cdot$
 - d. O_2^-
 - e. CH_3OH
 - f. 1O_2
9. Describa las actividades enzimáticas que utilizan las células para protegerse del daño oxidativo.
10. ¿Cuáles serían los productos finales si las siguientes sustancias fueran los aceptores finales de electrones en un sistema de transporte de electrones: nitrato, ion férrico, dióxido de carbono, sulfato y azufre?
11. La valinomicina es un antibiótico ionóforo que hace a las membranas biológicas permeables al K^+ . Sus efectos secundarios en pacientes con infecciones bacterianas incluyen aumento de la temperatura corporal y sudación. Explíquese la causa.
12. ¿Qué metabolitos se acumulan cuando se agrega azida a mitocondrias en respiración activa?
13. Cuando se agrega rotenona a mitocondrias en respiración activa, la proporción $NADH:NAD^+$ aumenta, pero el cociente $FADH_2/FAD$ permanece sin cambios. ¿Qué paso del sistema está siendo inhibido?

Preguntas de análisis

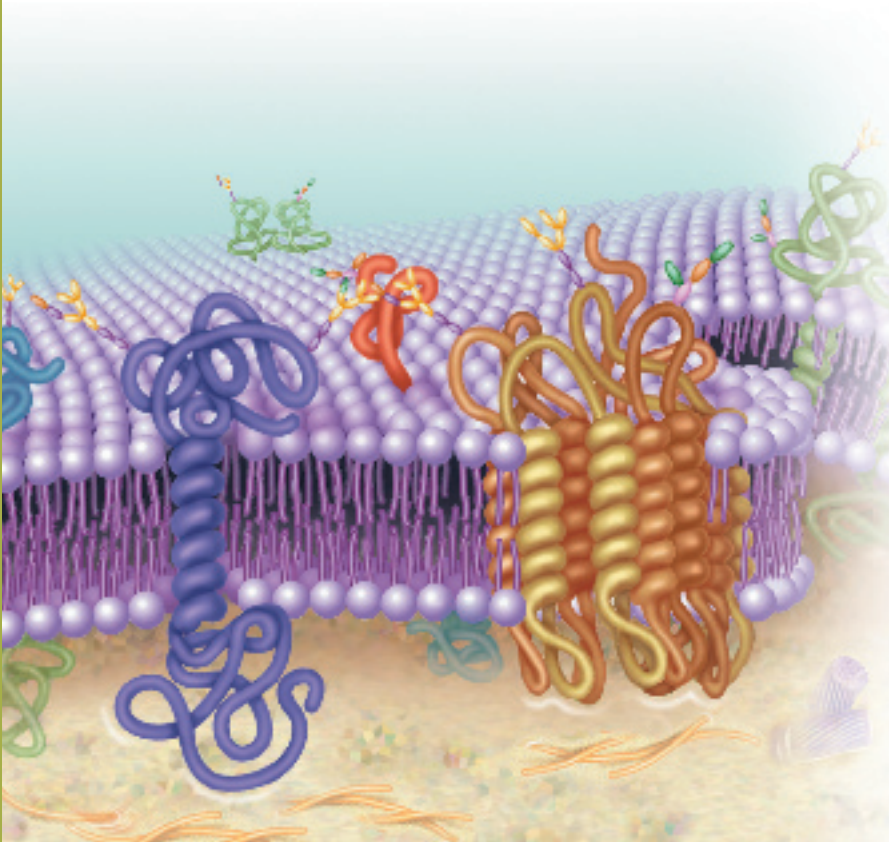
El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

14. El etanol se oxida en el hígado para formar acetato, que se convierte en acetyl-CoA. Determinése cuántas moléculas de ATP se producen a partir de 1 mol de etanol. Nótese que se producen 2 moles de NADH cuando se oxida el etanol para formar acetato.
15. La glutamina se degrada para formar NH_4^+ , CO_2 y H_2O . ¿Cuántas moléculas de ATP pueden generarse a partir de 1 mol de este aminoácido? (La eliminación del grupo amino genera una molécula de NADH.)
16. El consumo de dinitrofenol por los animales provoca un aumento inmediato de la temperatura corporal. Explíquese este fenómeno. ¿Por qué no debe usarse este desacoplante como un complemento dietético?
17. Los potenciales de reducción del hierro en cada uno de los citocromos del sistema de transporte de electrones pueden variar de -0.1 V a -0.39 V. ¿Por qué son necesarios estos valores diferentes para la operación del sistema?
18. Entre las numerosas consecuencias destructivas del estrés oxidativo están reacciones de $\cdot OH$ con átomos del esqueleto polipeptídico. El proceso comienza con la extracción de átomos de α -hidrógeno para formar radicales carbonados.

$$\begin{array}{c} R \quad O \\ | \quad || \\ -NH - \underset{\cdot}{C} - C - \end{array}$$

Después, dichos radicales reaccionan con O_2 para formar radicales alquilperoxilo ($ROO\cdot$). Comenzando con los átomos del esqueleto no dañado y O_2 , descríbase la vía que da por resultado la formación de un radical alquilperoxilo.

Lípidos y membranas



Membrana biológica Una membrana biológica es una barrera dinámica ubicada entre compartimentos que está constituida por una bicapa lipídica que forma complejos de manera no covalente con proteínas, glucoproteínas, glucolípidos y colesterol.

ESQUEMA

11.1 CLASES DE LÍPIDOS

- Ácidos grasos
- Eicosanoides
- Triacilgliceroles
- Ésteres de ceras
- Fosfolípidos
- Esfingolípidos
- Enfermedades de almacenamiento de esfingolípidos
- Isoprenoides
- Lipoproteínas

11.2 MEMBRANAS

- Estructura de la membrana
- Función de la membrana

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

- Botulismo y fusión de membrana

Sinopsis

LOS LÍPIDOS SON SUSTANCIAS NATURALES QUE NO SE DISUELVEN EN AGUA. REALIZAN UN CONJUNTO EXTRAORDINARIO DE FUNCIONES EN LOS seres vivos. Algunos lípidos son reservas energéticas vitales. Otros son los componentes estructurales primarios de las membranas biológicas. Además, otras moléculas lipídicas actúan como hormonas, antioxidantes, pigmentos, o factores de crecimiento vitales y vitaminas. En este capítulo se describen las estructuras y las propiedades de las principales clases de lípidos que se encuentran en los seres vivos así como las propiedades estructurales y funcionales de las biomembranas.

Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas. A causa de su diversidad, el término **lípid**o tiene una definición más operativa que estructural. Los lípidos se definen como aquellas sustancias de los seres vivos que se disuelven en solventes apolares, como el éter, el cloroformo y la acetona, y que no lo hacen de manera perceptible en el agua. Las funciones de los lípidos también son variadas. Diversas clases de moléculas lipídicas son componentes estructurales importantes de las membranas celulares. Otro tipo, las grasas y los aceites son almacenes de energía eficientes. Otras clases de moléculas lipídicas son utilizadas como señales químicas, vitaminas o pigmentos. Por último, algunas moléculas lipídicas que se encuentran en las cubiertas externas de varios organismos tienen funciones protectoras o impermeables.

En este capítulo se describe la estructura y la función de cada clase principal de lípido. Asimismo se consideran las lipoproteínas, que son complejos de lípidos y las proteínas cuya función es transportar los lípidos en los animales. Se finaliza con una visión general de la estructura y de la función de la membrana. En el capítulo 12 se describe el metabolismo de numerosos lípidos importantes.

11.1 CLASES DE LÍPIDOS

Los lípidos pueden clasificarse de diferentes formas. En esta exposición, los lípidos pueden subdividirse en las siguientes clases:

1. Ácidos grasos
2. Triacilgliceroles
3. Ésteres de ceras
4. Fosfolípidos (fosfoglicéridos y esfingomielinas)
5. Esfingolípidos (moléculas diferentes a la esfingomielina que contienen el aminoalcohol esfingosina)
6. Isoprenoides (moléculas formadas por unidades repetidas de isopreno, un hidrocarburo ramificado de cinco carbonos)

A continuación se considera cada una de estas clases.

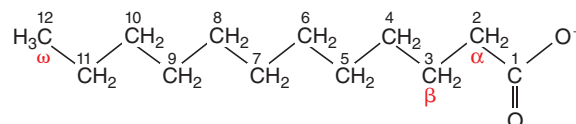
Ácidos grasos

Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos que contienen en general cadenas hidrocarbonadas de longitudes variables (entre 12 y 20 carbonos) (fig. 11.1). Los ácidos grasos regularmente se numeran a partir del extremo carboxílico, pero tam-

FIGURA 11.1

Estructura de los ácidos grasos

Los ácidos grasos están formados por un hidrocarburo de cadena larga unido covalentemente a un grupo carboxilato. El lípido que se muestra es el ácido dodecanoico (nombre común, ácido láurico), un ácido graso saturado de 12 carbonos (12:0).



CUADRO 11.1 Ejemplos de ácidos grasos

Nombre común	Estructura	Abreviatura
Ácidos grasos saturados		
Ácido mirístico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0
Ácido palmítico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	16:0
Ácido esteárico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	18:0
Ácido araquídico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	20:0
Ácido lignocérico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	24:0
Ácido cerótico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	26:0
Ácidos grasos insaturados		
Ácido palmitoleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	16:1 ^{Δ9}
Ácido oleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:1 ^{Δ9}
Ácido linoleico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:2 ^{Δ9,12}
Ácido α-linolénico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:3 ^{Δ9,12,15}
Ácido γ-linolénico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\left(\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2\right)_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	18:3 ^{Δ6,9,12}
Ácido araquidónico	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\left(\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2\right)_4-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	20:4 ^{Δ5,8,11,14}

bién se emplean letras griegas para designar ciertos átomos de carbono. El carbono α de un ácido graso es adyacente al grupo carboxilato, el carbono β está a dos átomos del grupo carboxilato, y así sucesivamente. El átomo de carbono del metilo terminal es el carbono ω . En el cuadro 11.1 se presentan las estructuras, los nombres y las abreviaturas estándares de varios ácidos grasos comunes. Los ácidos grasos son componentes importantes de cuantiosas clases de moléculas lipídicas. Se encuentran en primera instancia en los triacilgliceroles y en numerosas clases de moléculas lipídicas unidas a las membranas.

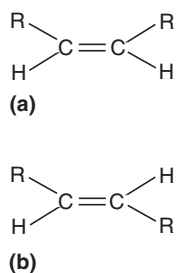


FIGURA 11.2
Formas isoméricas de moléculas insaturadas

En los isómeros *cis* (a) ambos grupos R están en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono. Los isómeros *trans* (b) tienen los grupos R en lados diferentes.

La mayor parte de los ácidos grasos naturales poseen un número par de átomos de carbono que forman una cadena sin ramificaciones. (En algunas especies se encuentran ácidos grasos poco habituales con cadenas ramificadas o con anillos.) Las cadenas de los ácidos grasos que sólo contienen enlaces sencillos carbono-carbono se denominan *saturadas*, mientras que las moléculas que contienen uno o varios dobles enlaces se denominan *insaturadas*. Dado que los dobles enlaces son estructuras rígidas, las moléculas que los contienen pueden presentarse en dos formas isoméricas: *cis* y *trans*. En los isómeros *cis*, los grupos semejantes o idénticos se encuentran en el mismo lado de un doble enlace (fig. 11.2a). Cuando estos grupos se sitúan en lados opuestos de un doble enlace, se dice que la molécula es un isómero *trans* (fig. 11.2b). En la mayoría de los ácidos grasos naturales, los dobles enlaces se encuentran en configuración *cis*. La presencia de un doble enlace *cis* produce una “torsión” inflexible en una cadena de ácido graso (fig. 11.3). Debido a esta característica estructural, los ácidos grasos insaturados no se colocan tan juntos como los ácidos grasos saturados. Se requiere menos energía para romper las fuerzas intermoleculares entre los ácidos grasos insaturados. Por lo tanto, poseen menores puntos de fusión y a temperatura ambiente son líquidos. Por ejemplo, una muestra de ácido palmítico (16:0), un ácido

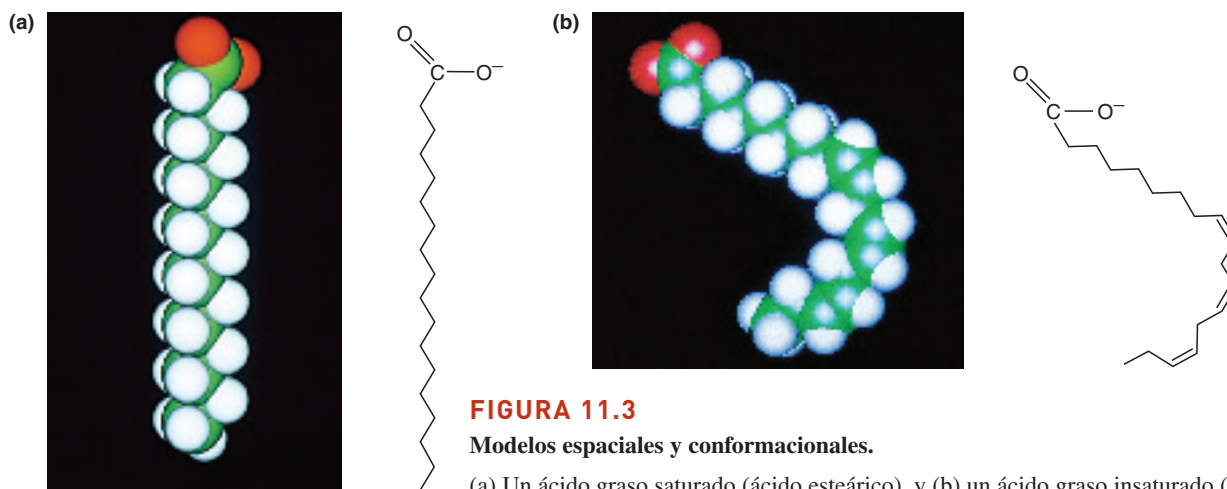


FIGURA 11.3

Modelos espaciales y conformacionales.

(a) Un ácido graso saturado (ácido esteárico), y (b) un ácido graso insaturado (ácido α -linolénico). (Esferas verdes = átomos de carbono; esferas blancas = átomos de hidrógeno; esferas rojas = átomos de oxígeno.)

graso saturado, se funde a 63°C , mientras que el ácido palmitoleico ($16:1^{\Delta 9}$) se funde a 0°C . (En las abreviaturas de los ácidos grasos, el número de la izquierda de los dos puntos es el número total de átomos de carbono y el número de la derecha es el número de dobles enlaces. Un superíndice indica la colocación de un doble enlace. Por ejemplo, $\Delta 9$ significa que hay ocho carbonos entre el grupo carboxilo y el doble enlace; es decir, el doble enlace se encuentra entre los carbonos 9 y 10.)

Los ácidos grasos insaturados también se clasifican conforme a la posición del primer doble enlace respecto al extremo terminal metilo (omega, ω) de la molécula. Por ejemplo, los ácidos linoleico y α -linolénico pueden escribirse como $18:2\omega-6$ (lo que es equivalente a $18:2^{\Delta 9,12}$) y $18:3\omega-3$ (que es igual a $18:3^{\Delta 9,12,15}$), respectivamente. (El número a la derecha de ω designa el carbono en que se encuentra el primer doble enlace, contando a partir del extremo metilo terminal del ácido graso. Los dobles enlaces sucesivos siempre están separados por tres carbonos de distancia.) Resulta notable que los ácidos grasos con dobles enlaces *trans* tienen estructuras tridimensionales semejantes a las de los ácidos grasos insaturados. Además, la presencia de uno o de varios dobles enlaces en un ácido graso lo hace susceptible a la oxidación (fig. 10.19). Entre las consecuencias de este fenómeno se encuentran los efectos del estrés oxidativo sobre las membranas celulares y la tendencia de los aceites a arranciarse (p. ej., a adquirir olor o sabor desagradables en el caso de ácidos orgánicos de cadena corta).

Los ácidos grasos con un doble enlace se denominan moléculas **monoinsaturadas**. Cuando hay dos o más dobles enlaces en los ácidos grasos, en general separados por grupos metileno ($-\text{CH}_2-$), se denominan **poliinsaturados**. El ácido graso monoinsaturado ácido oleico ($18:1^{\Delta 9}$) y el ácido linoleico poliinsaturado ($18:2^{\Delta 9,12}$) se encuentran entre los ácidos grasos más abundantes de los seres vivos.

Los organismos como los vegetales y las bacterias pueden sintetizar todos los ácidos grasos que requieren a partir de acetyl-CoA (cap. 12). Los mamíferos obtienen la mayor parte de sus ácidos grasos de la dieta, aunque pueden sintetizar ácidos grasos saturados y algunos monoinsaturados. Los mamíferos también pueden modificar algunos ácidos grasos dietéticos mediante la adición de dos unidades de carbono y la introducción de algunos dobles enlaces. Los ácidos grasos que se pueden sintetizar se denominan **ácidos grasos no esenciales**. Debido a que los mamíferos no poseen las enzimas que se requieren para sintetizar los ácidos linoleico ($18:2^{\Delta 9,12}$) y α -linolénico ($18:2^{\Delta 9,12,15}$), estos **ácidos grasos esenciales** deben obtenerse de los alimentos.

El ácido linoleico ($18:2^{\Delta 9,12}$ o $18:2\omega-6$) es el precursor de numerosos derivados, que se forman por reacciones de elongación, de desaturación o ambas. Son ejemplos notables los ácidos γ -linolénico ($18:3^{\Delta 6,9,12}$ o $8:3\omega-6$), araquidónico ($20:4^{\Delta 5,8,11,14}$ o $20:4\omega-6$) y docosapentaenoico ($22:5^{\Delta 4,7,10,13,16}$ o $22:5\omega-6$) (DPA). El ácido linoleico y sus derivados se denominan en conjunto **ácidos grasos omega 6**. Se les encuentra en



diversos aceites vegetales (p. ej., en el de girasol y en el de soja), en los huevos y en las aves de corral. El ácido α -linolénico (18:3^{A9,12,13} o 18:3 ω -3) y sus derivados, como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) (20:5^{A5,8,11,14,17} o 20:5 ω -3) y docosahexaenoico (DHA) (22:6^{A4,7,10,13,16,19} o 22:6 ω -3), son los **ácidos grasos omega 3**. Entre las fuentes de ácido α -linolénico se incluyen los aceites de linaza, de soja y de nueces de Castilla. En la actualidad se piensa que el EPA y el DHA, también presentes en pescados y sus aceites (p. ej., el salmón, el atún y la sardina), favorecen la salud cardiovascular. Algunos efectos que se atribuyen a la alimentación con cantidades adecuadas de estos dos ácidos grasos son menores concentraciones sanguíneas de triacilglicérols, menor presión arterial y decremento de la agregación plaquetaria. Los ácidos grasos esenciales se usan como componentes estructurales (p. ej., los fosfolípidos de las membranas) y como precursores de varios metabolitos importantes, por ejemplo los eicosanoides y la anandamina. Los eicosanoides son moléculas hormonales derivadas de los ácidos grasos omega 6 u omega 3. En general, los eicosanoides derivados de ácidos grasos omega-6 promueven la inflamación, mientras que los derivados de ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias. El índice entre ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la dieta influye en las cantidades relativas de eicosanoides inflamatorios y antiinflamatorios que se sintetizan. Hoy en día se cree que son saludables las proporciones 1:1 a 1:4. En muchos países industrializados, las dietas típicas incluyen de 10:1 a 30:1. Estas proporciones favorecen un aumento neto en las reacciones inflamatorias desfavorables en el cuerpo, una situación indeseable que aumenta el riesgo de enfermedad crónica. La anandamina (*N*-araquidoniletanolamina), un derivado del ácido araquidónico, es un *endocanabinoide*, una sustancia producida por el organismo la cual se une al mismo receptor que el tetrahidrocanabinol, una droga psicoactiva. La anandamina actúa como neurotransmisor en los sistemas nerviosos central y periférico, donde influye en los comportamientos del sueño y de la alimentación, en la memoria a corto plazo y en el alivio del dolor.

Los ácidos grasos poseen numerosas propiedades químicas importantes. Las reacciones que experimentan son típicas de los ácidos carboxílicos de cadena corta. Por ejemplo, los ácidos grasos reaccionan con los alcoholes para formar ésteres:



Esta reacción es reversible; es decir, en condiciones adecuadas un éster de ácido graso puede reaccionar con el agua para originar un ácido graso y un alcohol. Los ácidos grasos insaturados con dobles enlaces pueden experimentar reacciones de hidrogenación para formar ácidos grasos saturados. Por último, como se ha descrito (fig. 10.19), los ácidos grasos insaturados son susceptibles al ataque oxidativo.

Determinados ácidos grasos están unidos de manera covalente a una gran variedad de proteínas eucariotas. Estas proteínas se denominan proteínas *aciladas*. Los grupos ácido graso (denominados **grupos acilo**) facilitan de forma clara las interacciones entre las proteínas de las membranas y sus entornos hidrófobos. Ahora se sabe que la miristoilación y la palmitoilación de proteínas, las formas más comunes de acilación de dichos compuestos, influyen en sus diversas propiedades estructurales y funcionales. La promoción de la unión de proteínas a las membranas es un ejemplo notable. Además, las moléculas de ácidos grasos, que son hidrófobas, se transportan desde los adipocitos hasta las células del cuerpo por medio de la acilación de proteínas séricas hidrosolubles.

CONCEPTO CLAVE



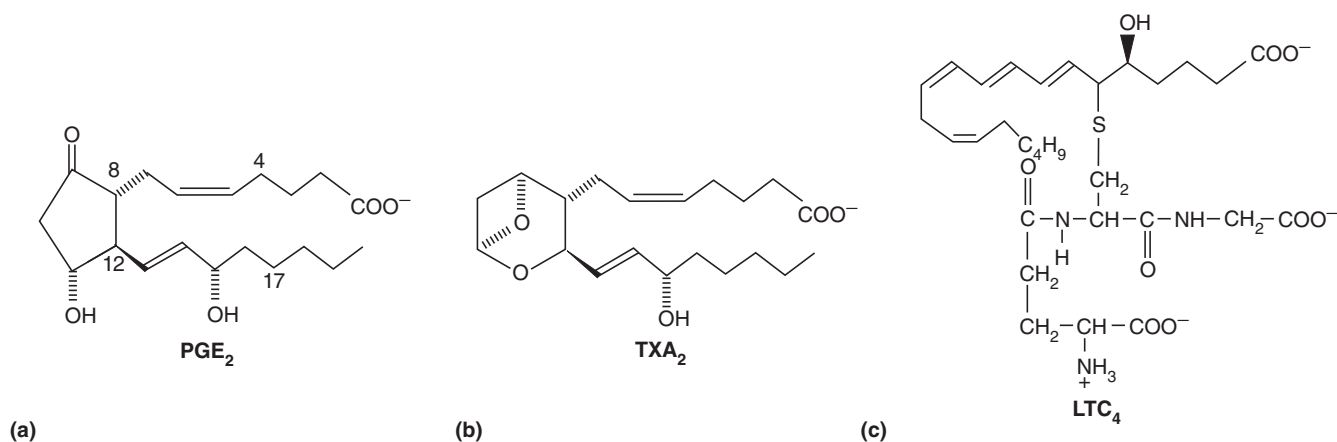
Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos que se encuentran en su mayoría en las moléculas de los triacilglicérols, en diversas clases de moléculas lipídicas unidas a la membrana o en proteínas aciladas de membrana.

Eicosanoides

Los **eicosanoides** son un grupo diverso de moléculas, similares a las hormonas, demasiado potentes producidas en la mayoría de los tejidos de los mamíferos. Entre ellas se incluyen las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (fig. 11.4). Juntos, los eicosanoides median una amplia variedad de procesos fisiológicos, incluidos la contracción de los músculos lisos, la inflamación, la percepción del dolor y la regulación del flujo sanguíneo. También intervienen en varias enfermedades, como el

Infarto
miocárdico y artritis



**FIGURA 11.4****Eicosanoides**

(a) Prostaglandina E₂. (b) Tromboxano A₂. (c) Leucotrieno C₄. Nótese que LTC₄ tiene un sustituyente glutatión.

infarto al miocárdico y la artritis reumatoide. Debido a que en general son activos en la célula en que se producen, los eicosanoides se consideran reguladores **autocrinos** en lugar de hormonas.

Los eicosanoides, que se designan por sus abreviaturas, se nombran conforme al siguiente sistema. Las dos primeras letras indican el tipo de eicosanoide (PG = prostaglandina, TX = tromboxano, LT = leucotrieno). La tercera letra identifica el tipo de modificación hecha al componente original del eicosanoide (p. ej., A = grupo hidroxilo y anillo éter, B = dos grupos hidroxilo). El número en el nombre de un eicosanoide indica el número de dobles enlaces en la molécula. Los eicosanoides son muy difíciles de estudiar porque son activos durante lapsos cortos de tiempo (a menudo segundos o minutos). Además, sólo se producen en pequeñas cantidades.

Los eicosanoides se derivan del ácido araquidónico o del EPA. Su producción comienza después de que alguno de estos dos últimos es liberado de moléculas fosfolípídicas de la membrana por medio de la enzima fosfolipasa A₂. Enseguida se presenta un breve resumen de cada clase de eicosanoide.

Las **prostaglandinas** contienen un anillo ciclopentano y grupos hidroxilo en C-11 y C-15. Las moléculas pertenecientes a la serie E de prostaglandinas tienen un grupo carbonilo en C-9, mientras que las moléculas de la serie F tienen un grupo OH en esa posición. La serie 2, derivada del ácido araquidónico, parece ser el grupo más importante de prostaglandinas en el ser humano. El EPA es el precursor de la serie 3 de prostaglandinas. Las prostaglandinas participan en la inflamación, un proceso que forma parte del combate a las infecciones y causa dolor y fiebre; en la reproducción (p. ej., ovulación y contracciones uterinas durante la concepción y el trabajo de parto); y digestión (p. ej., inhibición de la secreción gástrica). La biosíntesis de las dos series de prostaglandinas comienza una vez que el ácido araquidónico se libera de un fosfoglicérido de la membrana. Primero, el ácido araquidónico se convierte en PGH₂, un precursor de varias prostaglandinas, por acción de la ciclooxigenasa y después de una peroxidasa. (El ácido acetilsalicílico alivia el dolor ligero, la fiebre y la inflamación porque desactiva la ciclooxigenasa por acetilación de un residuo de serina crítico en el sitio activo de la enzima.) La PGH₂ se convierte en PGE₂ (fig. 11.4a), una prostaglandina causante de fiebre, por acción de la endoperoxidasa isomerasa.

Los **tromboxanos** también son derivados del ácido araquidónico o EPA. Difieren de otros eicosanoides porque su estructura incluye un éter cíclico o epóxido. El TXA₂ (fig. 11.4b) se sintetiza a partir de ácido araquidónico, sobre todo en las plaquetas. La tromboxano A sintasa convierte PGH₂ en TXA₂. Una vez que se activan las plaquetas, liberan TXA₂, que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción después de



Anafilaxia

una lesión hística. El TXA_2 se convierte con rapidez en su metabolito inactivo TXB_2 por acción de una isomerasa.

Los **leucotrienos** son moléculas lineales (no cíclicas) cuya síntesis inicia por una reacción de peroxidación catalizada por la lipooxigenasa. Difieren en la posición de este paso de peroxidación y en la naturaleza del grupo tioéter unido cerca del sitio de peroxidación. Los leucotrienos son quimiotácticos potentes (es decir, atraen células del sistema inmunitario al tejido dañado); también inducen vasoconstricción y broncoconstricción (causada por contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos y vías respiratorias, respectivamente). Los leucotrienos LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 se identificaron como componentes de la sustancia reactiva lenta de anafilaxia (SRS-A). La *anafilaxia* es una reacción alérgica muy grave, se desencadena cuando un alérgeno se une con un anticuerpo IgE en los mastocitos, localizados en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo. Los mastocitos liberan gránulos que contienen leucotrienos, además de otras sustancias inflamatorias (heparina, histamina y prostaglandinas) hacia el tejido circundante. Los síntomas de la anafilaxia incluyen prurito, urticaria y edema. En el choque anafiláctico, el proceso inflamatorio es tan intenso que puede haber colapso del sistema circulatorio y sofocación por el edema bronquial. Las moléculas de SRS-A provienen del LTA_4 , que se produce cuando la 5-lipooxigenasa introduce un grupo peróxido en el ácido araquidónico. El producto de esta reacción se convierte en un epóxido por efecto de la LTA_4 sintasa. A continuación, el LTA_4 se convierte en LTC_4 (fig. 11.4c) con la adición del tripéptido γ -glutamilcisteinilglicina (glutación, GSH) al carbono 6. El retiro del grupo γ -glutamilo del tripéptido constituyente de LTC_4 produce LTD_4 . El LTE_4 se obtiene mediante la eliminación del residuo glicilo del LTD_4 .

Enfermedad autoinmunitaria



PREGUNTA 11.1

La *artritis reumatoide* es una enfermedad autoinmunitaria en la que hay inflamación crónica de las articulaciones. En las **enfermedades autoinmunitarias**, el sistema inmunitario falla y no distingue entre lo propio y lo ajeno. Por razones desconocidas, se estimulan linfocitos específicos para producir anticuerpos conocidos como *autoanticuerpos*. Estas moléculas se unen con antígenos superficiales en las propias células del paciente, como si fueran ajenas. En la artritis reumatoide, la unión de un autoanticuerpo llamado factor reumatoide (RF, *rheumatoid factor*) con la porción F_c de la inmunoglobulina G (IgG) favorece la inflamación porque estimula la infiltración del tejido articular con varios tipos de leucocitos. El escape de enzimas lisosómicas de las células fagocíticas activas (neutrófilos y macrófagos) causa daño adicional al tejido. La respuesta inflamatoria se perpetúa por la liberación de varios eicosanoides. Por ejemplo, se sabe que los macrófagos producen PGE_4 , TXA_2 y varios leucotrienos.

En la actualidad, el tratamiento de la artritis reumatoide consiste en suprimir el dolor y la inflamación. Sin embargo, a pesar del tratamiento el avance de la enfermedad continúa. El ácido acetilsalicílico tiene una función importante en el tratamiento de la artritis reumatoide y otros tipos de inflamación por su bajo costo y seguridad relativa. Ciertos esteroides inhibidores de la fosfolipasa A_2 son más potentes que el ácido acetilsalicílico para disminuir la inflamación, reducen en forma inmediata y drástica los síntomas dolorosos. Sin embargo, tienen efectos secundarios graves. Por ejemplo, la prednisona deprime el sistema inmunitario, causa redistribución de la grasa (“giba de búfalo”) y puede causar cambios conductuales graves. Por éstas y otras razones, la prednisona sólo se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide cuando un paciente no responde al ácido acetilsalicílico o fármacos similares.

Revise los efectos del ácido acetilsalicílico y los esteroides en el metabolismo de los eicosanoides y sugiera razones por las que esta información es relevante para el tratamiento de la artritis reumatoide. ¿Explica esto la diferencia entre la eficacia del ácido acetilsalicílico y los esteroides en el tratamiento de la inflamación?

Triacilgliceroles

Los triacilgliceroles son ésteres de glicerol con tres moléculas de ácidos grasos (fig. 11.5). Los glicéridos con uno o dos grupos ácido graso, que se denominan monoacilgliceroles y diacilgliceroles, respectivamente, son intermediarios metabólicos. Se encuentran presentes en general en cantidades pequeñas. Debido a que los triacilgliceroles no tienen carga (p. ej., el grupo carboxilo de cada ácido graso está unido al glicerol mediante un enlace covalente), se les denomina en ocasiones **grasas neutras**. La mayoría de las moléculas de triacilgliceroles contienen ácidos grasos de diversas longitudes, que pueden ser insaturados, saturados o una combinación de ambos (fig. 11.6). Dependiendo de sus composiciones de ácidos grasos, las mezclas de triacilgliceroles se denominan grasas o aceites. Las grasas, que son sólidas a temperatura ambiente, contienen una gran proporción de ácidos grasos saturados. Los aceites son líquidos a temperatura ambiente debido a su contenido relativamente elevado de ácidos grasos insaturados. (Recuérdese que los ácidos grasos insaturados no se compactan tan juntos como los ácidos grasos saturados.)

En los animales, los triacilgliceroles (que habitualmente se denominan grasas) tienen varias funciones. La primera es que son la principal forma de almacenamiento y transporte de los ácidos grasos. Las moléculas de triacilgliceroles almacenan la energía de manera más eficaz que el glucógeno por varias razones:

1. Debido a que los triacilgliceroles son hidrófobos, se fusionan en pequeñas gotas compactas anhidras dentro de las células. Los triacilgliceroles se almacenan en una clase especializada de células que se denominan *adipocitos*, presentes en el tejido adiposo. Los triacilgliceroles anhidros almacenan una cantidad equivalente de energía en alrededor de un octavo del volumen del glucógeno (la otra molécula principal de almacenamiento de energía), el cual se une a una cantidad sustancial de agua.
2. Las moléculas de triacilglicerol son más reducidas y, por tanto, cuando se oxidan pueden liberar más electrones por molécula que las moléculas de carbohidratos. Por lo tanto, cuando se degradan, los triacilgliceroles liberan más energía (38.9 kJ/g liberados de las grasas en comparación con 17.2 kJ/g de los carbohidratos).

Una segunda función importante de la grasa es la de proporcionar aislamiento en bajas temperaturas. La grasa es un mal conductor del calor y por lo tanto impide su pérdida. El tejido adiposo, con su alto contenido de triacilgliceroles, se encuentra en todo el cuerpo (en especial debajo de la piel). Por último, en algunos animales las moléculas de grasa secretadas por glándulas especializadas hacen que el pelaje o las plumas repelan el agua.

En los vegetales, los triacilgliceroles constituyen una reserva de energía importante para las frutas y para las semillas. Debido a que estas moléculas contienen cantidades relativamente grandes de ácidos grasos insaturados (p. ej., oleico y linoico), se les denomina aceites vegetales. Las semillas con aceites abundantes son los cacahuates, el maíz, la palma, el cártamo, la soja y el lino. Los aguacates y las aceitunas son frutas con un contenido elevado de aceite.

PREGUNTA 11.2

Los aceites pueden convertirse en grasas mediante un proceso comercial catalizado por el níquel que se denomina *hidrogenación parcial*. En condiciones relativamente afables (180°C y presiones de unos 1 013 torr o 1.33 atm) se hidrogena un número suficiente de dobles enlaces y se solidifican los aceites líquidos. Este material sólido, oleomargarina, tiene una consistencia semejante a la de la manteca. Sin embargo, los aceites no se hidrogenan por completo durante los procesos comerciales de hidrogenación. Sugiera una razón práctica para ello.

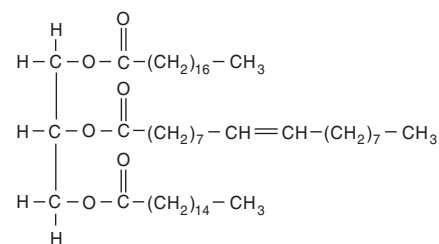


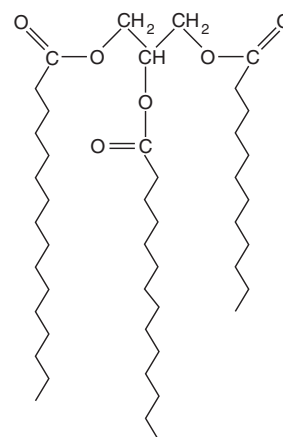
FIGURA 11.5

Triacilglicerol

Cada molécula de triacilglicerol está formada por un glicerol esterificado con tres ácidos grasos (normalmente diferentes).



(a)



(b)

FIGURA 11.6

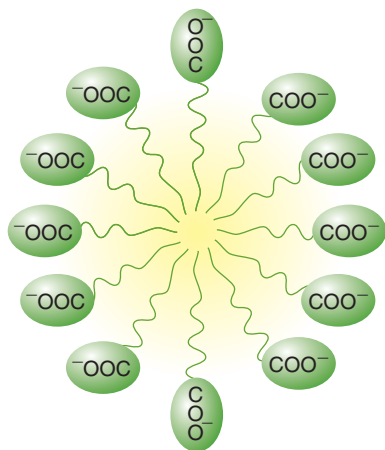
Modelos espacial (a) y conformacional (b) de un triacilglicerol

Los triacilgliceroles son moléculas que sirven como fuente abundante de energía.

CONCEPTOS CLAVE



- Los triglicéridos o triacilgliceroles son moléculas formadas por glicerol esterificado con tres ácidos grasos.
- En los animales y los vegetales son una fuente abundante de energía.



Gota de aceite



FIGURA 11.7

Jabón: un agente emulsificante

¿Cómo interactúa el jabón con la gota?
[Pista: recuérdese que “lo semejante disuelve a lo semejante”.]

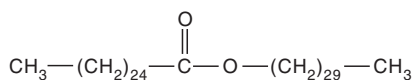


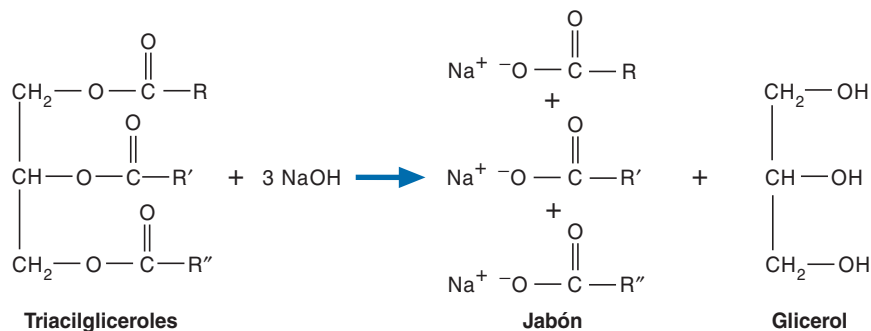
FIGURA 11.8

El éster de cera cerotato de melisilo

El cerotato de melisilo, que se encuentra en la cera de carnauba, es un éster formado por alcohol melisilo y ácido cerótico.

PREGUNTA 11.3

La fabricación de jabón es un proceso antiguo. Se cree que los fenicios, un pueblo navegante que dominó el comercio en el mar Mediterráneo hace unos 3000 años, fueron los primeros en fabricar jabón. De forma tradicional, el jabón se elabora calentando la grasa animal con potasa (una mezcla de hidróxido de potasio [KOH] y carbonato de potasio [K₂CO₃] que se obtiene mezclando cenizas de madera con agua). En la actualidad, el jabón se fabrica calentando sebo de vaca o aceite de coco con hidróxido de sodio o de potasio. Durante esta reacción, que es una *saponificación* (la inversa de la esterificación), las moléculas de triacilgliceroles se hidrolizan para dar glicerol y las sales de sodio o de potasio de los ácidos grasos:



Las sales de los ácidos grasos (jabones) son moléculas anfipáticas (p. ej., poseen dominios polares y apolares) que forman micelas (fig. 3.13) de manera espontánea. Las micelas de jabón tienen superficies con carga negativa que se repelen unas a otras. El jabón se usa para eliminar suciedad mezclada con grasa debido a que es un *agente emulsionante*; es decir, promueve la dispersión de una sustancia en otra. Cuando se mezclan el jabón y la grasa, se forma una emulsión: de manera específica, un sistema en el cual las moléculas de jabón se dispersan en las micropartículas de aceite. Complete el diagrama de la figura 11.7 y explique cómo ocurre el proceso.

Ésteres de ceras

Las **ceras** son mezclas complejas de lípidos apolares. En los vegetales, son protectoras de las hojas, de los tallos y de las frutas y de la piel de los animales. Los ésteres formados por ácidos grasos de cadena larga y alcoholes de cadena larga son constituyentes destacados de la mayoría de las ceras. Entre los ejemplos bien conocidos se encuentran la cera de carnauba, producida por las hojas de la palma de cera brasileña, y la cera de abeja. El constituyente predominante de la cera de carnauba (*Copernicia cerifera*) es el éster de cera cerotato de melisilo (fig. 11.8). El hexadecanoato de triacontilo es uno de los ésteres de cera importantes de la cera de abeja. Las ceras contienen también hidrocarburos, alcoholes, ácidos grasos, aldehídos y esteroides (alcoholes esteroideos).

Fosfolípidos

Los **fosfolípidos** desempeñan múltiples funciones en los seres vivos. Son los primeros y más importantes componentes estructurales de las membranas. Además, cuantiosos fosfolípidos son agentes emulsionantes y agentes superficiales activos. (Un *agente superficial activo* es una sustancia que disminuye la tensión superficial de un líquido, en general el agua, de forma que se disperse por una superficie.) Los fosfolípidos son muy adecuados para estas funciones debido a que, al ser sales de ácidos grasos, son moléculas anfipáticas. El dominio hidrófobo está formado en gran parte

por las cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos; el dominio hidrófilo, que se denomina **grupo de cabeza polar**, contiene fosfato y otros grupos cargados o polares.

Cuando los fosfolípidos se suspenden en agua, se reagrupan de manera espontánea en estructuras ordenadas (fig. 11.9) que al formarse provocan que los grupos hidrófobos de los fosfolípidos queden enterrados en el interior para excluir el agua. Al mismo tiempo, los grupos de cabeza hidrófilos se orientan de forma tal, que quedan expuestos al agua. Cuando hay moléculas de fosfolípidos en una concentración suficiente, forman capas bimoleculares. Esta propiedad de los fosfolípidos (y de otras moléculas lipídicas anfipáticas) es la base de la estructura de las membranas.

Existen dos tipos de fosfolípidos: los fosfoglicéridos y las esfingomielinas. Los **fosfoglicéridos** son moléculas que contienen glicerol, ácidos grasos, fosfato y un alcohol (p. ej., colina). Las **esfingomielinas** se diferencian de los fosfoglicéridos en que contienen esfingosina en lugar de glicerol. Debido a que las esfingomielinas también se clasifican como esfingolípidos, sus estructuras y sus propiedades se consideran por separado.

Los fosfoglicéridos son los fosfolípidos más numerosos de las membranas celulares. El fosfoglicérido más sencillo, el ácido fosfatídico, es el precursor de las demás moléculas de fosfoglicéridos. El ácido fosfatídico está formado por glicerol-3-fosfato esterificado con dos ácidos grasos. Los fosfoglicéridos se clasifican según el alcohol que se esterifique con el grupo fosfato. Por ejemplo, si el alcohol es la colina, la molécula se denomina fosfatidilcolina (PC) (que también se llama *lecitina*). Otras clases de fosfoglicéridos son la fosfatidiletanolamina (PE), la fosfatidilserina (PS), el difosfatidilglicerol (dPG) y el fosfatidilinositol (PI). (Véanse en el cuadro 11.2 las estructuras de las clases más habituales de fosfoglicéridos.) Los ácidos grasos más comunes de los fosfoglicéridos tienen entre 16 y 20 carbonos. Los ácidos grasos saturados suelen encontrarse en el C-1 del glicerol. El ácido graso sustituyente de C-2 en general es insaturado. Un derivado del fosfatidilinositol, que se denomina fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP_2), se encuentra sólo en cantidades pequeñas en las membranas plasmáticas. En la actualidad se considera que el PIP_2 es un compo-

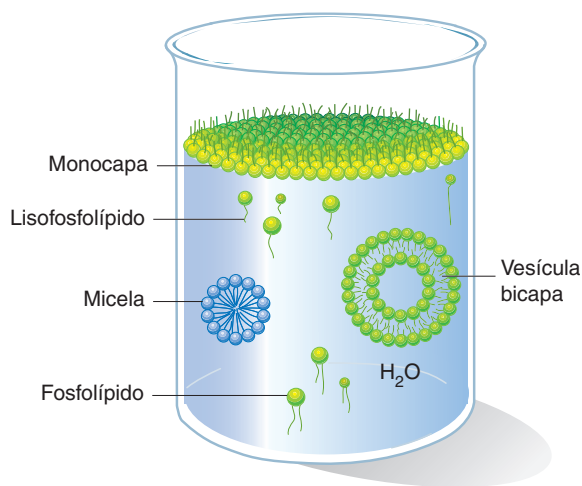
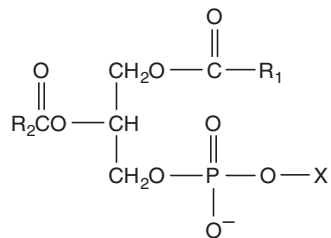


FIGURA 11.9

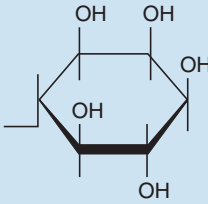
Moléculas de fosfolípidos en solución acuosa

Cada molécula está representada por un grupo de cabeza polar unido a una o a dos cadenas de ácido graso. (Las moléculas de lisofosfolípidos sólo poseen una cadena de ácido graso.) Primero se forma la monocapa sobre la superficie del agua. Al aumentar la concentración de fosfolípidos, comienzan a formarse vesículas de bicapa. Debido a forma de cuña (en comparación con la forma cilíndrica de los fosfolípidos que contiene dos cadenas de ácidos grasos), las moléculas de lisofosfolípidos forman micelas.

CUADRO 11.2 Principales clases de fosfoglicéridos



Sustituyente X

Nombre de X-OH	Fórmula de X	Nombre del fosfolípido
Agua	—H	Ácido fosfatídico
Colina	—CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	Fosfatidilcolina (lecitina)
Etanolamina	—CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	Fosfatidiletanolamina (cefalina)
Serina	$ \begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{—CH}_2\text{—CH} \\ \\ \text{COO}^- \end{array} $	Fosfatidilserina
Glicerol	$ \begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array} $	Fosfatidilglicerol
Fosfatidilglicerol	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RCOCH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCR} \\ \parallel \\ \text{O} \\ \\ \text{—CH}_2\text{CH—CH}_2\text{—O—P—O—CH}_2 \\ \quad \parallel \quad \\ \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{O}^- \end{array} $	Difosfatidilglicerol (cardiolipina)
Inositol		Fosfatidilinositol

CONCEPTOS CLAVE



- Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas que desempeñan funciones importantes en los seres vivos como componentes de las membranas, agentes emulsionantes y agentes superficiales activos.
- Existen dos clases de fosfolípidos: los fosfoglicéridos y las esfingomielinas.

nente importante de la transducción de señales intracelulares. En la sección 16.2 se describe el *ciclo del fosfatidilinositol*, que inicia cuando determinadas hormonas se unen a receptores de membrana.

El fosfatidilinositol también es un componente estructural importante de las anclas de glucosilfosfatidilinositol (GPI). Las **anclas de GPI** (fig. 11.10), que contienen además un grupo trimanosilglucosamina y fosfoetanolamina, fijan determinadas proteínas a la superficie externa de la membrana plasmática. Las proteínas se adhieren a la molécula ancla mediante un enlace amida entre el carboxilo terminal de la proteína y el nitrógeno amino de la etanolamina. Los dos ácidos grasos del componente fosfatidilinositol están embebidos en la membrana plasmática.

PREGUNTA 11.4

La dipalmitoilfosfatidilcolina es el principal componente del *surfactante*, o agente *tensoactivo* (una molécula anfipática), secretado en los alveolos pulmonares para reducir la tensión superficial del líquido extracelular básicamente acuoso de los epitelios alveolares. Los alveolos, que también se denominan sacos alveolares, son las unidades funcionales de la respiración. El oxígeno y el dióxido de carbono se difunden a través de las paredes de los sacos alveolares, que tienen el grosor de una célula. El agua de las superficies alveolares posee una elevada tensión superficial debido a las fuerzas de atracción entre las moléculas. Si no se reduce la tensión superficial del agua, el saco alveolar tiende a colapsarse, lo que dificulta en gran medida la respiración. Cuando los niños prematuros carecen de suficiente factor surfactante, tienden a morir por asfixia. Este estado se denomina *síndrome de insuficiencia respiratoria*. Dibuje la estructura de la dipalmitoilfosfatidilcolina. Considerando las características estructurales generales de los fosfolípidos, sugiera una razón por la que el surfactante es eficaz en la reducción de la tensión superficial.

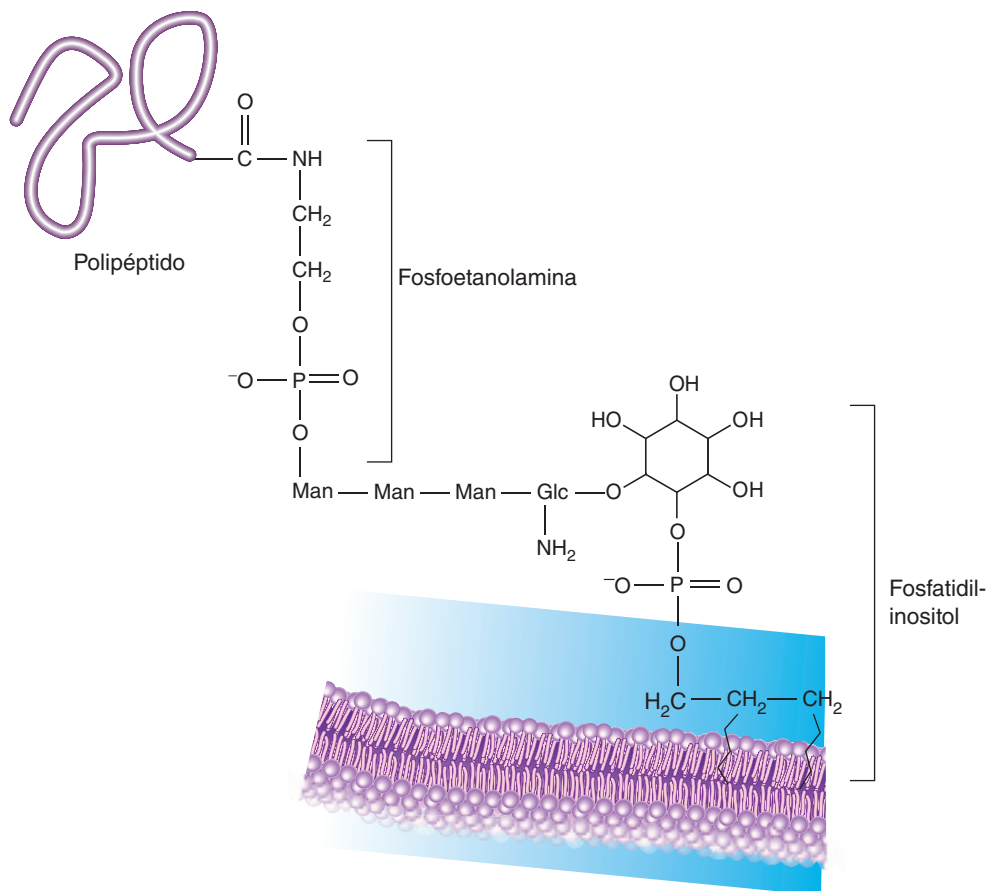
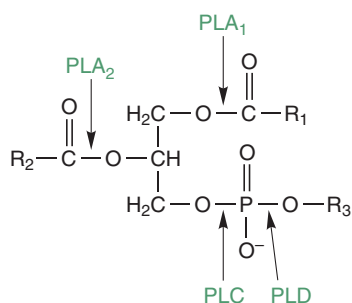


FIGURA 11.10

Ancla de GPI

Las proteínas ancladas por GPI están unidas a la superficie externa de la membrana a través de un elemento de unión, fosfoetanolamina- Man_3 - GlcNH_2 , que conecta el polipéptido a través de su extremo carboxilo mediante un enlace amida con un fosfatidilinositol de membrana por medio de un enlace éter. Es importante destacar que existen variaciones de esta estructura. Por ejemplo, la GlcNH_2 puede estar acetilada, y el fosfato del ácido fosfatídico puede estar unido al C-2 o al C-3 del inositol.

**FIGURA 11.11****Fosfolipasas**

Las fosfolipasas hidrolizan enlaces éster en los fosfolípidos. Observe que PLB tiene actividades PLA₁ y PLA₂.

Fosfolipasas

Las fosfolipasas hidrolizan enlaces ésteres en las moléculas de glicerofosfolípidos (fig. 11.11). Se clasifican según el enlace específico que dividan. Las fosfolipasas A₁ (PLA₁) y A₂ (PLA₂) hidrolizan enlaces éster en C₁ y C₂ del glicerol, respectivamente. Los productos de PLA₁ y PLA₂ son un ácido graso y una *lisofosfatida* (un glicerofosfolípido al que se le retiró un ácido graso). La fosfolipasa B (PLB) puede hidrolizar los enlaces éster C-1 y C-2. Las fosfolipasas C (PLC) y D (PLD) son fosfodiesterasas que producen diacilglicerol y ácido fosfatídico, respectivamente. Las fosfolipasas tienen tres funciones principales: remodelación de membrana, transducción de señales y digestión. Algunos organismos también las usan como armas biológicas.

Remodelación de membrana Las células utilizan fosfolipasas para modificar la flexibilidad de las membranas mediante el ajuste de la proporción de ácidos grasos saturados e insaturados, o para reponer un ácido graso dañado. El retiro del ácido graso de un fosfolípido va seguido de una reacción de reacilación catalizada por una aciltransferasa.

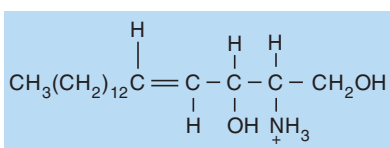
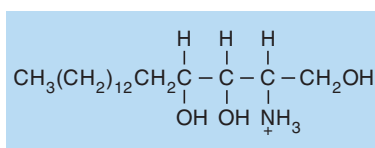
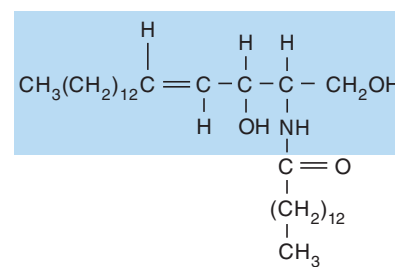
Transducción de señales Muchas hormonas inician mecanismos de transducción de señal que implican hidrólisis de fosfolípidos. Por ejemplo, la división catalizada por PLC de fosfatidil-4,5-bisfosfonato (PIP₂), un derivado fosforilado del fosfatidilinositol, genera las moléculas señalizadoras inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). La síntesis de eicosanoides se inicia con la liberación de ácido araquidónico catalizada por PLA₂.

Digestión En los mamíferos, la digestión de grasa ocurre en el intestino delgado, donde las sales biliares convierten los grandes glóbulos de grasa en gotas más pequeñas sobre las que pueden actuar las enzimas. Las fosfolipasas pancreáticas, que se secretan al intestino delgado junto con otras enzimas digestivas, degradan los fosfolípidos de la dieta. Las fosfolipasas lisosómicas degradan los componentes fosfolipídicos de las membranas celulares.

Fosfolipasas tóxicas Varios organismos utilizan fosfolipasas que degradan la membrana como una forma de atacar a otra especie. Por ejemplo, a PLA₂ de los venenos de las serpientes no sólo digiere las membranas celulares en el sitio de la mordedura, también causa diversas formas de daño sistémico (p. ej., necrosis del músculo esquelético y cardíaco, neurotoxicidad, lisis de eritrocitos). *Clostridium perfringens* es una bacteria anaerobia grampositiva que causa *gangrena gaseosa* (muerte del tejido acompañada de formación de gas). Una fosfolipasa llamada toxina α facilita la penetración del organismo al tejido circundante a una herida.

Fosfolipasas tóxicas**Esfingolípidos**

Los **esfingolípidos** son componentes importantes de las membranas animales y de las vegetales. Todas las moléculas de esfingolípidos contienen un aminoalcohol de cadena larga. En los animales, este alcohol es principalmente la esfingosina (fig. 11.12). La fitoesfingosina se encuentra en los esfingolípidos de los vegetales. El núcleo de

**Esfingosina****Fitoesfingosina****Una ceramida****FIGURA 11.12****Componentes de los esfingolípidos**

Observe que en los esfingolípidos se presenta el isómero *trans* de la esfingosina.

cada clase de esfingolípido es una *ceramida*, un derivado amida de ácido graso de la esfingosina. En la *esfingomielina*, el grupo hidroxilo 1 de la ceramida está esterificado con el grupo fosfato de la fosfatidilcolina o la fosfatidiletanolamina (fig. 11.13). La esfingomielina se encuentra en la mayoría de las membranas celulares animales. Sin embargo, como sugiere este nombre, la esfingomielina se encuentra en mayor abundancia en la vaina de mielina de las células nerviosas. La vaina de mielina se forma por envolturas sucesivas de la membrana celular de una célula mielinizante especializada que se encuentra alrededor del axón de una célula nerviosa. Sus propiedades aislantes facilitan la transmisión rápida de los impulsos nerviosos.

Las ceramidas también son precursoras de los **glucolípidos**, que suelen denominarse *glucoesfingolípidos* (fig. 11.14). En los glucolípidos, se encuentran unidos a la ceramida un monosacárido, un disacárido o un oligosacárido mediante un enlace *O*-glucosídico. Los glucolípidos se diferencian también de las esfingomielinas en que no contienen fosfato. Las clases más importantes de glucolípidos son los cerebrósidos, los sulfátidos y los gangliósidos.

Los *cerebrósidos* son esfingolípidos en los que el grupo de cabeza es un monosacárido. (Estas moléculas, a diferencia de los fosfolípidos, no son iónicas.) Los galactocerebrósidos, el ejemplo más importante de esta clase, se encuentran casi por completo en las membranas celulares del cerebro. Si se sulfata un cerebrósido, se le denomina *sulfátido*. Los sulfátidos a pH fisiológico presentan carga negativa.

Los esfingolípidos que poseen grupos oligosacáridos con uno o varios residuos de ácido siálico se denominan *gangliósidos*. Aunque los gangliósidos se aislaron en un principio a partir del tejido nervioso, se encuentran también en la mayoría del resto de los tejidos animales. Los nombres de los gangliósidos incluyen subíndices con letras y números. Las letras M, D y T indican si la molécula tiene uno, dos o tres residuos de ácido siálico (véase la fig. 7.25d), respectivamente. Los números designan la secuencia de azúcares que están unidos a la ceramida. En la figura 11.14 se representa el gangliósido de Tay-Sachs G_{M2} .

La función de los glucolípidos no es aún clara. Determinadas moléculas de glucolípido pueden unir toxinas bacterianas, así como células bacterianas, a las membranas celulares animales. Por ejemplo, las toxinas que producen el cólera, el tétanos y el

CONCEPTOS CLAVE



- Los esfingolípidos, componentes importantes de las membranas de los animales y de los vegetales, contienen un aminoalcohol complejo de cadena larga (bien esfingosina o fitoesfingosina).
- El núcleo de cada esfingolípido es una ceramida, un derivado amida de ácido graso de la molécula de alcohol. Los glucolípidos son derivados de la ceramida que poseen un componente carbohidrato.

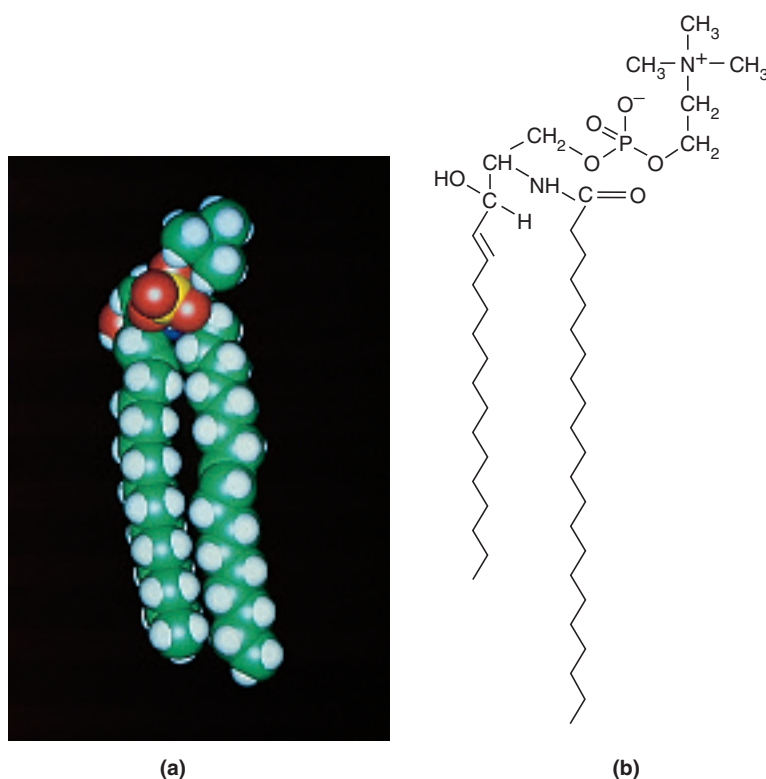
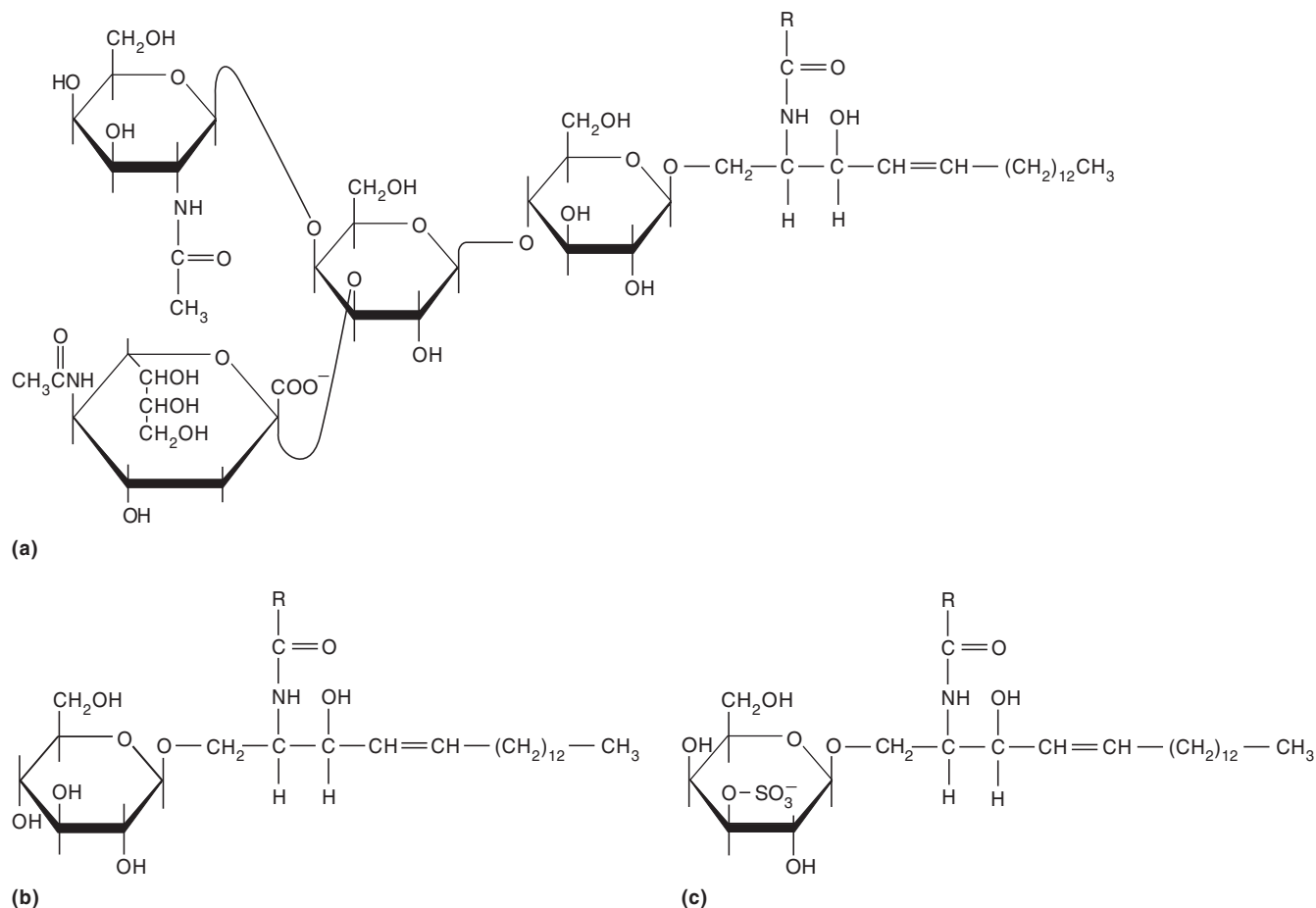


FIGURA 11.13

Modelos espacial (a) y conformacional (b) de la esfingomielina

El componente ácido graso de las esfingomielinas puede estar saturado o monoinsaturado y tener de 16 a 24 carbonos de longitud, dependiendo de la especie y del tejido de origen. La base de esfingosina puede ser sustituida por esfinganina (sin dobles enlaces) y por otros homólogos C-20, aunque la esfingosina es por mucho la más abundante.

**FIGURA 11.14****Glucolípidos seleccionados**

(a) Gangliósido de Tay-Sachs (G_{M2}), (b) glucocerebroside y (c) sulfato de galactocerebroside (un sulfátido).

botulismo se unen a receptores glucolípidos de las membranas celulares. Entre las bacterias que se ha demostrado se unen a receptores de glucolípidos se encuentran *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae*, los agentes causales de las infecciones del aparato urinario, de la neumonía y de la gonorrea, en dicho orden.

Enfermedades del almacenamiento de esfingolípidos

Cada una de las enfermedades lisosómicas de almacenamiento es producida por la deficiencia hereditaria de una enzima necesaria para la degradación de un metabolito específico. Cuantiosas enfermedades lisosómicas de almacenamiento están asociadas con el metabolismo de los esfingolípidos. La mayoría de estas enfermedades, que también se denominan *esfingolipidosis*, son mortales. La enfermedad de almacenamiento de esfingolípidos más común, la enfermedad de Tay-Sachs, está producida por la deficiencia de β -hexosaminidasa A, la enzima que degrada al gangliósido G_{M2} . Al acumular las células esta molécula, se hinchan y al final mueren. Los síntomas de la enfermedad de Tay-Sachs (ceguera, debilidad muscular, convulsiones y retraso mental) en general aparecen varios meses después del nacimiento. Debido a que no existe tratamiento para la enfermedad de Tay-Sachs o para cualquier otra de las esfingolipidosis, la enfermedad siempre es mortal (a menudo a la edad de 3 años). En el cuadro 11.3 se resumen algunos ejemplos de esfingolipidosis.

CUADRO 11.3 Enfermedades seleccionadas de almacenamiento de esfingolípidos*

Enfermedad	Síntomas	Esfingolípidio que se acumula	Deficiencia enzimática
Enfermedad de Tay-Sachs	Ceguera, debilidad muscular, convulsiones, retraso mental	Gangliósido G _{M2}	β-Hexosaminidasa A
Enfermedad de Gaucher	Retraso mental, hepatomegalia, esplenomegalia, erosión de los huesos largos	Glucocerebrósidos	β-Glucosidasa
Enfermedad de Krabbe	Desmielinización, retraso mental	Galactocerebrósido	β-Galactosidasa
Enfermedad de Niemann-Pick	Retraso mental	Esfingomielina	Esfingomielinasa

*A muchas enfermedades se les da el nombre de los médicos que las describieron por primera vez. La enfermedad de Tay-Sachs fue descrita por Warren Tay (1843-1927), un oftalmólogo británico, y Bernard Sachs (1858-1944), un neurólogo de Nueva York. Phillippe Gaucher (1854-1918), un médico francés, y Knud Krabbe (1885-1961), un neurólogo danés, describieron por primera vez la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Krabbe, respectivamente. La enfermedad de Niemann-Pick fue caracterizada por primera vez por los médicos alemanes Albert Niemann (1880-1921) y Ludwig Pick (1868-1944).

Isoprenoides

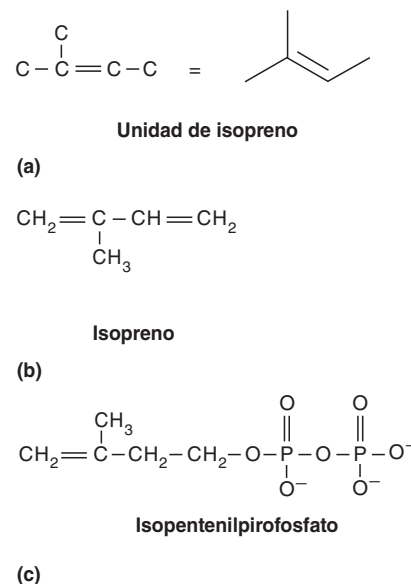
Los **isoprenoides** son un gran grupo de biomoléculas que contienen unidades estructurales de cinco carbonos que se repiten y que se denominan *unidades de isopreno* (fig. 11.15). Los isoprenoides no se sintetizan a partir del isopreno (metilbutadieno), sino que todas sus vías de biosíntesis comienzan con la formación de isopentenilpirofosfato a partir de acetil-CoA (cap. 12).

Los isoprenoides están formados por terpenos y por esteroides. Los **terpenos** son un grupo enorme de moléculas que se encuentran en gran medida en los aceites esenciales de las plantas. Los esteroides son derivados del sistema de anillos hidrocarbonados del colesterol.

TERPENOS Los terpenos se clasifican según el número de residuos de isopreno que contienen (cuadro 11.4). Los *monoterpenos* están formados por dos unidades de isopreno (10 átomos de carbono). El geraniol es un monoterpeno que se encuentra en los *aceites esenciales*, mezclas de líquidos hidrófobos volátiles extraídas de plantas, frutos o flores (p. ej., rosas, limón y geranio). Cada aceite esencial tiene un olor característico y algunos se usan para elaborar perfumes.

Los terpenos que contienen tres isoprenos (15 carbonos) se denominan *sesquiterpenos*. El farneseno, un constituyente importante del aceite de la citronela (*Cymbopogon nardus*) (una sustancia que se emplea en jabones y en perfumes), es un sesquiterpeno. El fitol, un alcohol vegetal, es un ejemplo de un *diterpeno*, una molécula formada por cuatro unidades de isopreno. El escualeno es un ejemplo prominente de un *triterpeno*; este intermediario de la síntesis de los esteroides se encuentra en grandes cantidades en el aceite de hígado de tiburón, en el aceite de oliva y en las levaduras. Los **carotenoides**, los pigmentos de color naranja que se encuentran en la mayoría de las plantas, son los únicos *tetraterpenos* (moléculas formadas por ocho unidades de isopreno). Los *carotenos* son miembros hidrocarbonados de este grupo. Las *xantófilas* son derivados oxigenados de los carotenos. Los *politerpenos* son moléculas de peso molecular elevado formadas por cientos o miles de unidades de isopreno. La goma natural es un politerpeno formado por entre 3 000 y 6 000 unidades de isopreno. Los *dolicoles* son alcoholes poliisoprenoides (de 16 a 19 unidades de isopreno) que funcionan como transportadores de azúcar en la síntesis de glucoproteínas.

Numerosas biomoléculas importantes están formadas por componentes no terpénicos unidos a grupos isoprenoides (a menudo denominados grupos *prenilo* o *isoprenilo*). Entre estas moléculas, que se denominan **terpenoides mixtos**, se encuentran la vitamina E (el α-tocoferol) (fig. 10.23a), la ubiquinona (fig. 10.3), la vitamina K y algunas plastoquinonas (fig. 11.16).

**FIGURA 11.15****Isopreno**

- (a) Estructura básica del isopreno.
 (b) Molécula orgánica de isopreno.
 (c) Isopentenilpirofosfato.

CUADRO 11.4 Ejemplos de terpenos

Tipo	Número de unidades de isopreno	Ejemplo	
		Nombre	Estructura
Monoterpeno	2	Geraniol	
Sesquiterpeno	3	Farneseno	
Diterpeno	4	Fitol	
Triterpeno	6	Escualeno	
Tetraterpeno	8	β -Caroteno	
Politerpeno	9-24	Dolicol	
	Miles	Caucho	

En la actualidad se sabe que diversas proteínas de las células eucariotas están unidas de manera covalente a grupos prenilo después de su biosíntesis en los ribosomas. Los grupos prenilo que más participan en este proceso, denominado **prenilación**, son los grupos farnesilo y geranylgeranilo (fig. 11.17). La función de la prenilación proteínica no está clara. Hay algunas pruebas de que participa en el control del crecimiento celular. Por ejemplo, las *proteínas Ras*, un grupo de reguladores del crecimiento celular, se activan por reacciones de prenilación.

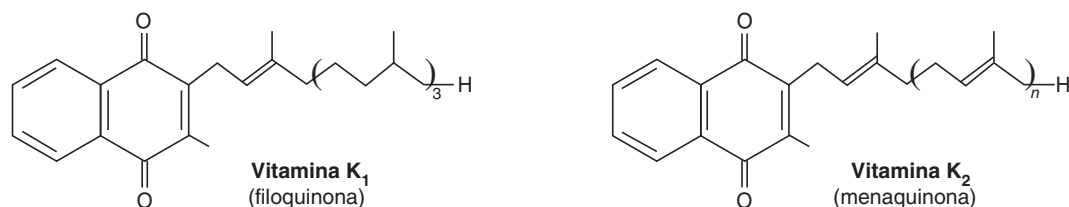


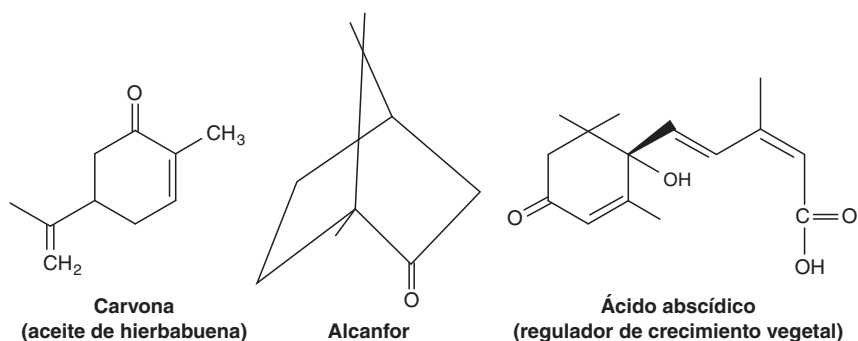
FIGURA 11.16

Vitamina K, terpenoides mixtos seleccionados

La vitamina K₁ (filoquinona) se encuentra en las plantas, donde actúa como transportador electrónico en la fotosíntesis. La vitamina K₂ (menaquinona) la sintetizan las bacterias intestinales y desempeña una función importante en la coagulación de la sangre.

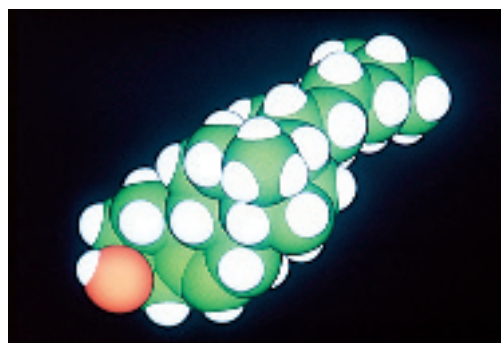
PREGUNTA 11.4

La mayoría de los terpenos contiene una o varias estructuras anulares. Considere los siguientes ejemplos. Determine la clase de terpeno a la que pertenecen y señale las posiciones de las unidades de isopreno.

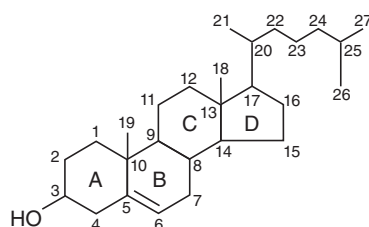


ESTEROIDES Los **esteroides** son derivados de triterpenos con cuatro anillos fusionados. Se encuentran en todas las eucariotas y en un pequeño número de bacterias. Los esteroides se diferencian entre sí por la posición de los dobles enlaces carbono-carbono y por diversos sustituyentes (p. ej., grupos hidroxilo, carbonilo y alquilo).

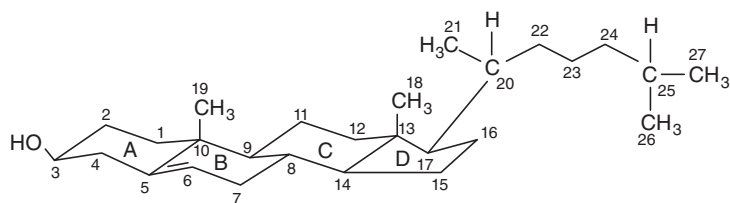
El colesterol, una molécula importante de los animales, es un ejemplo de un esteroide (fig. 11.18). Además de ser un componente esencial de las membranas de las células animales, el colesterol es precursor de la biosíntesis de todas las hormonas esteroideas, de la vitamina D y de las sales biliares (fig. 11.19). El colesterol (C-27) se forma a partir del triterpeno lineal escualeno (C-30) por medio del cierre de anillos intramoleculares, de oxidación y de división. El único doble enlace que se retiene



(a)



(b)



(c)

FIGURA 11.18

Estructura del colesterol

(a) Modelo espacial, (b) representación convencional y (c) modelo conformacional. Los modelos espaciales y los conformacionales son representaciones más exactas de la estructura molecular que la representación convencional.

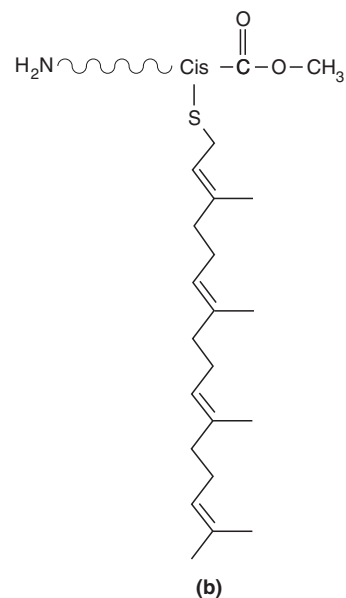
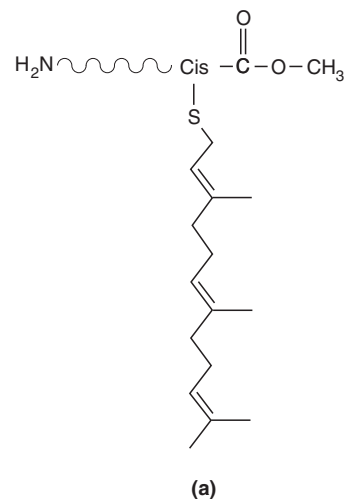
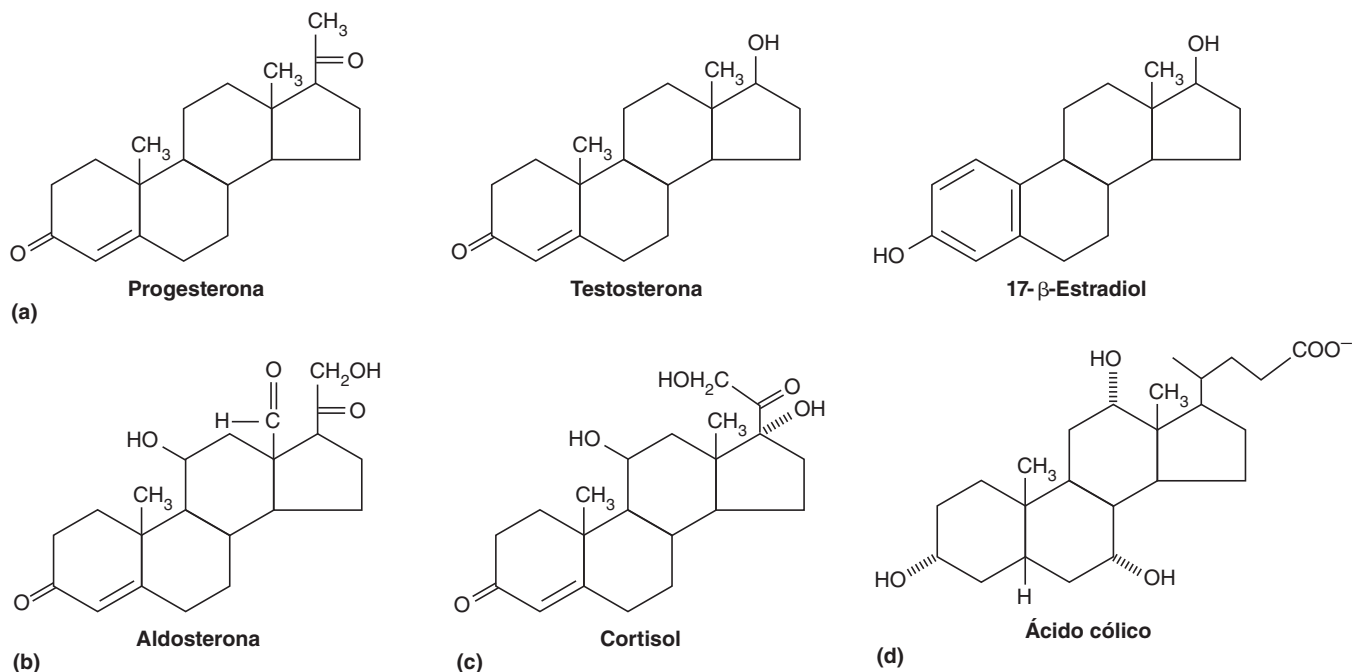


FIGURA 11.17

Proteínas preniladas

Los grupos prenilo están unidos de forma covalente al grupo SH de los residuos de cisteína del C-terminal. Muchas proteínas preniladas también están metiladas en este residuo.

(a) Proteína farnesilada, (b) Proteína geranylgeranilada.

**FIGURA 11.19****Esteroides de los animales**

- (a) Hormonas sexuales (moléculas que regulan el desarrollo de las estructuras sexuales y diversos comportamientos reproductores).
 (b) Un mineralocorticoide (molécula producida en la corteza suprarrenal que regula la concentración plasmática de varios iones, en particular del sodio). (c) Un glucocorticoide (molécula que regula el metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas).
 (d) Un ácido biliar. (Los ácidos biliares se convierten en sales biliares. Las sales biliares se producen en el hígado y ayudan a la absorción de las grasas y vitaminas liposolubles de la dieta en el intestino.)

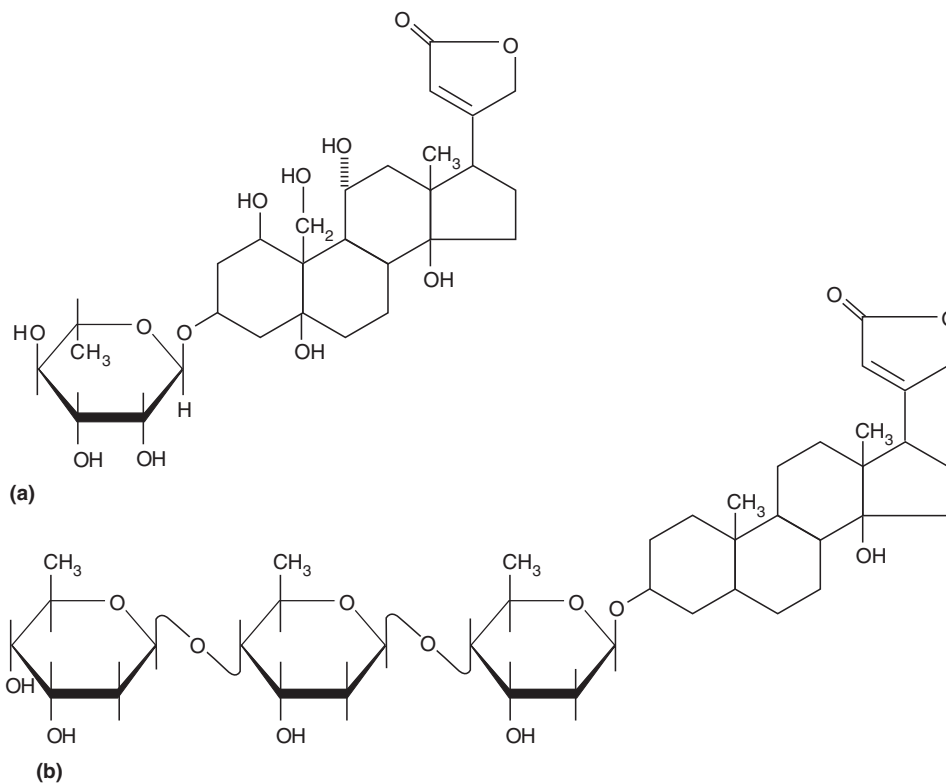
migra a la posición Δ^5 , y el C-3 se oxida a un grupo hidroxilo, lo cual justifica la clasificación como *esterol*. (Aunque el término *esteroide* es más adecuado para designar a las moléculas que contienen uno o varios grupos carbonilo o carboxilo, suele utilizarse para describir todos los derivados de la estructura de anillos esteroideos.) En general el colesterol se almacena dentro de las células como un éster de ácido graso. La reacción de esterificación es catalizada por la enzima *acil-CoA:colesterol aciltransferasa* (ACAT), localizada en la cara citoplasmática del retículo endoplásmico.

PREGUNTA 11.6

Las sales biliares son agentes emulsionantes; es decir, estimulan la formación de mezclas de sustancias hidrófobas y agua. Las sales biliares que se producen en el hígado ayudan a digerir las grasas en el intestino delgado. Se forman por la unión de los ácidos biliares con sustancias hidrófilas como el aminoácido glicina. Tras revisar la estructura del ácido cólico de la figura 11.19, sugiera la forma en que las características estructurales de las sales biliares contribuyen con su función.

Los glucósidos cardíacos, moléculas que incrementan la fuerza de contracción del músculo cardíaco, se encuentran entre los derivados de esteroides más interesantes. Los glucósidos son acetales que contienen carbohidratos. Aunque varios glucósidos cardíacos son en extremo tóxicos (p. ej., *ouabaína*, obtenida de las semillas de la planta *Strophantus gratus* o adelfa trepadora), otros tienen propiedades medicinales valiosas (fig. 11.20). Por ejemplo, los *digitálicos*, extractos de las hojas secas de *Digitalis purpurea* (planta dedalera), son estimuladores de la contracción del músculo cardíaco cuyo uso se ha consagrado con el tiempo. La *digitoxina*, el princi-



**FIGURA 11.20****Glucósidos cardiacos**

Cada glucósido cardiaco posee un componente glucona (carbohidrato) y uno aglucona. (a) En la ouabaína la glucona es un residuo de ramnosa. La aglucona esteroide de la ouabaína se denomina ouabagenina. (b) La glucona de la digitoxina está formada por tres residuos de digitoxosa. La aglucona de la digitoxina se denomina digitoxigenina.

pal glucósido “cardiotónico” de los digitálicos, se utiliza para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva, una enfermedad en la que el corazón está tan dañado por procesos patológicos (p. ej., infarto al miocardio) que el bombeo está deteriorado. En dosis superiores a las terapéuticas, la digitoxina es muy tóxica. Tanto la ouabaína como la digitoxina inhiben la $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ ATPasa.

Lipoproteínas

Aunque el término *lipoproteína* puede describir a cualquier proteína que esté unida de forma covalente a grupos lipídicos (p. ej., ácidos grasos o grupos prenilo), suele utilizarse para un grupo de complejos moleculares que se encuentran en el plasma sanguíneo de los mamíferos (en especial en el de los humanos). Las lipoproteínas plasmáticas transportan de un órgano a otro las moléculas lipídicas (triacilgliceroles, fosfolípidos y colesterol) a través del torrente sanguíneo. Las lipoproteínas también contienen varias clases de moléculas antioxidantes liposolubles (p. ej., el α -tocoferol y varios carotenoides). (La función de los *antioxidantes*, sustancias que protegen a las biomoléculas de los radicales libres, se describe en el cap. 10.) Los componentes proteínicos de las lipoproteínas, denominados *apolipoproteínas* o *apoproteínas*, se sintetizan en el hígado o intestino. Existen cinco clases principales de apolipoproteínas: A, B, C, D y E. En la figura 11.21 se muestra una lipoproteína generalizada. En la figura 11.22 se resumen las cantidades relativas de los componentes lipídicos y de los proteínicos de las principales clases de lipoproteínas.

Las lipoproteínas se clasifican conforme a su densidad. Los **quilomicrones**, que son lipoproteínas grandes (Diámetro ≤ 1000 nm) de densidad extremadamente baja (<0.95 g/cm³), transportan los triacilgliceroles y los ésteres de colesterilo de los ali-

CONCEPTOS CLAVE

- Los isoprenoides son un gran grupo de biomoléculas con unidades repetidas que derivan del isopentenilpirofosfato.
- Existen dos clases de isoprenoides: los terpenos y los esteroides.

FIGURA 11.21

Lipoproteínas plasmáticas

El diámetro de las lipoproteínas varía entre 5 y 1 000 nm. Cada clase de lipoproteína contiene un núcleo lipídico neutro formado por ésteres de colesterol y/o por triacilglicerol. Este núcleo está rodeado por una capa de fosfolípidos, colesterol y proteínas. Los residuos cargados y polares que se encuentran en la superficie de una lipoproteína le permiten disolverse en la sangre. En las LDL (lipoproteínas de baja densidad), el ejemplo de esta figura, cada partícula está formada por un núcleo de ésteres de colesterol rodeado por una monocapa formada por cientos de moléculas de colesterol, fosfolípidos y varias apolipoproteínas, incluida la apolipoproteína B-100, el ligando del receptor de LDL.

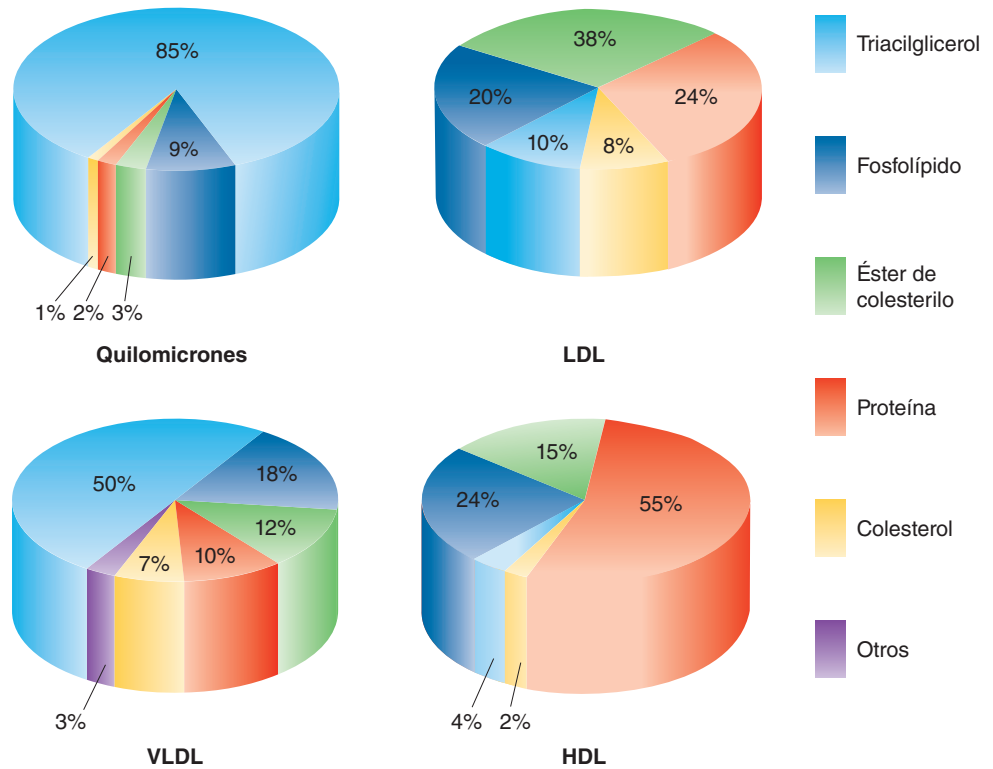
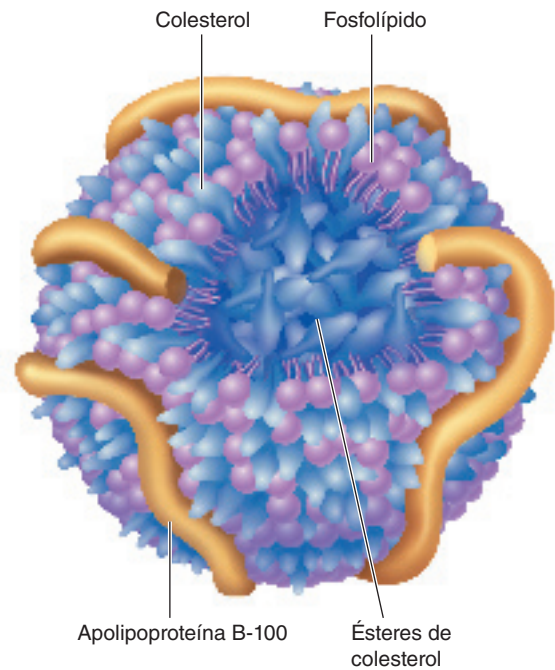
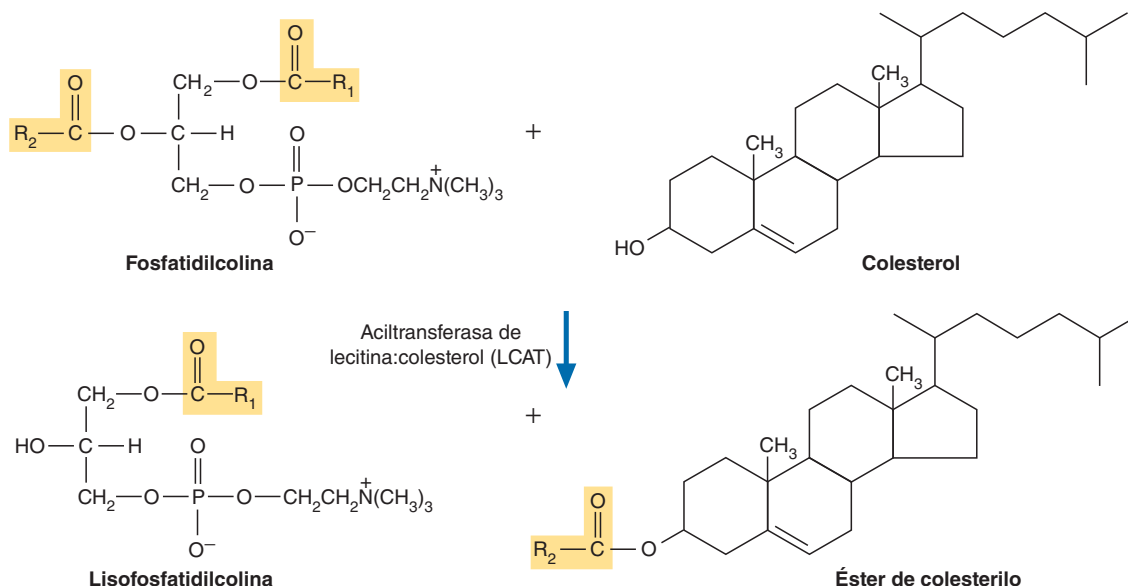


FIGURA 11.22

Número proporcional (relativo) de moléculas de colesterol, de ésteres de colesterol, de fosfolípidos y de proteínas en las cuatro clases principales de lipoproteínas plasmáticas

Los quilomicrones son las más grandes de las lipoproteínas plasmáticas, pero también las menos densas debido a su alto contenido de triacilglicerol. En cambio, la HDL es una partícula densa y pequeña que tiene un alto porcentaje de proteína por masa y bajo contenido de triacilglicerol.

**FIGURA 11.23****Reacción catalizada por la aciltransferasa de lecitina:colesterol (LCAT)**

La proteína de transferencia de ésteres de colesterilo, una proteína asociada con el complejo LCAT-HDL, transfiere los ésteres de colesterilo de las HDL a las VLDL y a las LDL. Los grupos acilo están resaltados en color.

mentos desde el intestino hasta los tejidos muscular y adiposo. Los quilomicrones remanentes son captados entonces por el hígado mediante endocitosis. Las **lipoproteínas de muy baja densidad** (VLDL) (0.98 g/cm^3 , $D = 30$ a 90 nm), que se sintetizan en el hígado, transportan los lípidos a los tejidos. Al perder los triacilglicérols y algunos fosfolípidos y apoproteínas, las VLDL se reducen de tamaño, se hacen más densas, y reciben el nombre de **lipoproteínas de densidad intermedia** (IDL) (1 g/cm^3 , $D = 40 \text{ nm}$). Las IDL siguen perdiendo triacilglicérol para formar una lipoproteína de mayor densidad, llamada proteína de baja densidad, o bien son retiradas del torrente sanguíneo por el hígado. Las **lipoproteínas de baja densidad** (LDL) (1.04 g/cm^3 , $D = 20 \text{ nm}$) son los principales transportadores de colesterol y de ésteres de colesterilo a los tejidos. En un proceso complejo dilucidado por Michael Brown y Joseph Goldstein (que recibieron el Premio Nobel de fisiología o medicina en 1985), las partículas de LDL son endocitadas por las células tras unirse a los receptores de LDL. El cometido de las **lipoproteínas de alta densidad** (HDL) (1.2 g/cm^3 , $D = 9 \text{ nm}$), partículas ricas en proteínas producidas en el hígado y en el intestino, parecen mediar la eliminación del colesterol excesivo de las membranas celulares y de los ésteres de colesterilo de las VLDL y de las LDL. Los ésteres de colesterilo se forman cuando la enzima plasmática lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) transfiere un residuo de ácido graso de la lecitina al colesterol (fig. 11.23). (La apolipoproteína A1, componente de HDL, es un cofactor de LCAT.) La HDL transporta estos ésteres de colesterilo al hígado. Este órgano es el único que puede eliminar el exceso de colesterol, convirtiendo la mayor parte de éste en ácidos biliares (cap. 12). La participación de las lipoproteínas en la aterosclerosis, una enfermedad crónica del sistema cardiovascular, se considera en el capítulo 12.

CONCEPTOS CLAVE

- Las lipoproteínas plasmáticas transportan los lípidos a través del torrente sanguíneo.
- Según su densidad, las lipoproteínas se clasifican en cinco clases principales: quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y HDL.

11.2 MEMBRANAS

La mayoría de las propiedades que se atribuyen a los seres vivos (p. ej., el movimiento, el crecimiento, la reproducción y el metabolismo) dependen, de forma directa o indirecta, de las membranas. Todas las membranas biológicas poseen la misma estructura general. Como se mencionó antes (en el capítulo 2), las membranas contienen moléculas de lípidos y de proteínas. En el concepto de membrana aceptado

en la actualidad, que se denomina **modelo del mosaico fluido** o modelo de Singer-Nicholson, una membrana es un heteropolímero no covalente de una **bicapa lipídica** y proteínas vinculadas. La naturaleza de estas moléculas determina las funciones biológicas de cada membrana y sus propiedades mecánicas. Debido a la importancia de las membranas en los procesos bioquímicos, el resto de este capítulo se dedica a considerar su estructura y sus funciones.

Estructura de la membrana

Debido a que cada tipo celular tiene sus propias funciones, no es de extrañar que la estructura de sus membranas sea también singular. No es sorprendente que la proporción de lípidos y de proteínas cambie de manera considerable entre los tipos celulares y entre los organelos dentro de cada célula (cuadro 11.5). Varían también las clases de lípidos y de proteínas que se encuentran en cada membrana.

LÍPIDOS DE LA MEMBRANA Cuando se suspenden en agua moléculas anfipáticas, de forma espontánea se vuelven a acomodar en estructuras ordenadas (fig. 11.9). Al formarse estas estructuras, los grupos hidrófobos quedan enterrados en el interior anhidro. Al mismo tiempo, los grupos hidrófilos se orientan de forma que quedan expuestos al agua. Los fosfolípidos forman capas cuando se encuentran en una concentración relativamente baja. Esta propiedad de los fosfolípidos (y de otras moléculas lipídicas anfipáticas) es la base de la estructura de la membrana. Los lípidos de esta última son en gran parte causales de otras características importantes de las membranas biológicas.

Fluidez de membrana El término *fluidez* se refiere a la viscosidad de la bicapa lipídica (el grado de resistencia que imponen los componentes de la membrana al movimiento). La fluidez de la membrana depende mucho del porcentaje de ácidos grasos insaturados en sus moléculas de fosfolípido. (Recuerde que las cadenas de hidrocarburos de ácidos grasos insaturados forman aglomerados menos densos que las cadenas saturadas.) La fluidez de una membrana aumenta conforme se incrementa su porcentaje de ácidos grasos insaturados. El colesterol da estabilidad a la membrana debido a su sistema de anillos rígido y a su capacidad de establecer interacciones de van der Waals con cadenas de hidrocarburos contiguas. Sin embargo, la fluidez sigue siendo alta debido a su penetración incompleta en la membrana y a la cola de hidrocarburos flexible (fig. 11.24). La fluidez de la membrana es una característica importante de las membranas biológicas porque el movimiento lateral rápido (fig. 11.25) de las moléculas lipídicas parece la causa del funcionamiento adecuado de muchas proteínas de membrana. El movimiento de las moléculas de lípidos de un lado de la bicapa lipídica al otro sólo ocurre durante la síntesis de la membrana o en condiciones de desequilibrio de lípidos, y requiere proteínas mediadoras que necesiten ATP en un proceso llamado difusión facilitada. La *flipasa* transfiere fosfolípidos de la cara externa de la membrana a la interna, mientras que la *flopasa* los traslada en sentido contrario. La *escramblasa* es un redistribuidor inespecífico de los fosfolípidos en las membranas, es independiente de energía. Una medida de la fluidez de la membrana, la capacidad de sus componentes de difundirse hacia los lados, puede

CUADRO 11.5 Composición química de algunas membranas celulares

Membranas	Proteínas (%)	Lípidos (%)	Carbohidratos (%)
Membrana plasmática de los eritrocitos humanos	49	43	8
Membrana plasmática de los hepatocitos de ratón	46	54	2-4
Membrana plasmática de la ameba	54	42	4
Membrana mitocondrial interna	76	24	1-2
Membrana lamelar del cloroplasto de la espinaca	70	30	6
Membrana púrpura de halobacteria	75	25	0

Fuente: G. Guidotti, Membrane Proteins, *Annu. Rev. Biochem.* 41:731, 1972.

demostrarse cuando las células de diferentes especies se fusionan para formar un *heterocarion*. (Se emplean determinados virus o agentes químicos para promover la fusión entre células.) Las proteínas de la membrana plasmática de cada tipo celular pueden rastrearse si se les marca con diferentes etiquetas fluorescentes. Al inicio, las proteínas se confinan en su propio lado de la membrana del heterocarion. Al pasar el tiempo, los dos marcadores fluorescentes se entremezclan, lo cual indica que las proteínas se mueven con libertad en la bicapa lipídica.

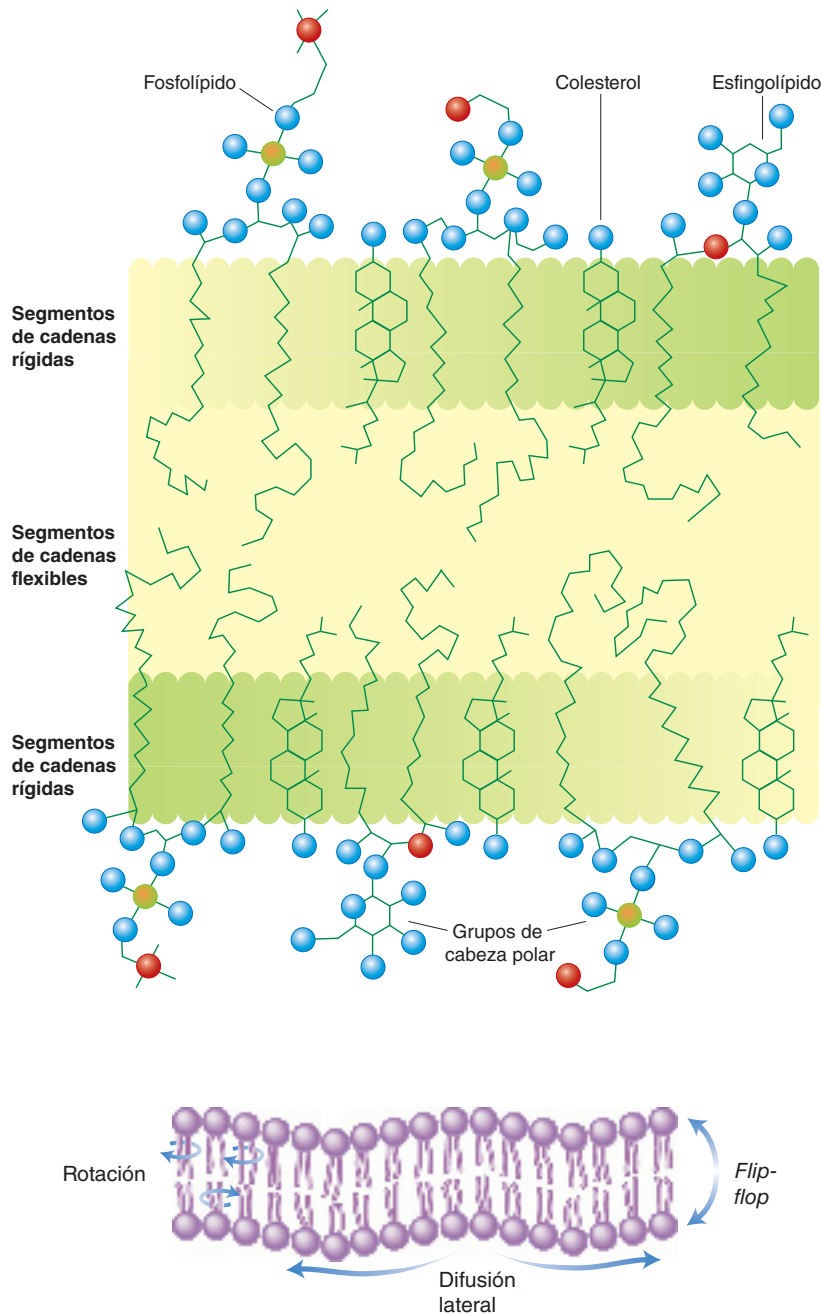


FIGURA 11.24

Representación esquemática de una bicapa lipídica

Las cadenas hidrocarbonadas flexibles en el centro hidrófobo (área ligeramente sombreada del medio) hacen fluida a la membrana. Los fosfolípidos de la membrana tienen diferentes niveles de insaturación y varían en la naturaleza del grupo de cabeza polar. El sistema anular compacto y rígido del colesterol proporciona estabilidad estructural a la región externa de cada monocapa. Los eritrocitos y otras células que son sometidas a estrés mecánico tienen alto contenido de colesterol y de cardiolipina (dos fosfolípidos unidos por un glicerol). Las membranas celulares tienen de 7 a 9 nm de espesor. (Los átomos de nitrógeno se representan en color rojo, los átomos de oxígeno en azul y los átomos de fósforo en anaranjado.)

FIGURA 11.25

Difusión lateral en las membranas biológicas

El movimiento lateral de las moléculas de fosfolípido suele ser relativamente rápido. La transferencia de una molécula lipídica de un lado de la bicapa al otro (conocida como “*flip-flop*”), ocurre durante la síntesis de membrana nueva y durante la remodelación de ésta. La rotación de los fosfolípidos dentro de las membranas celulares es muy rápida.

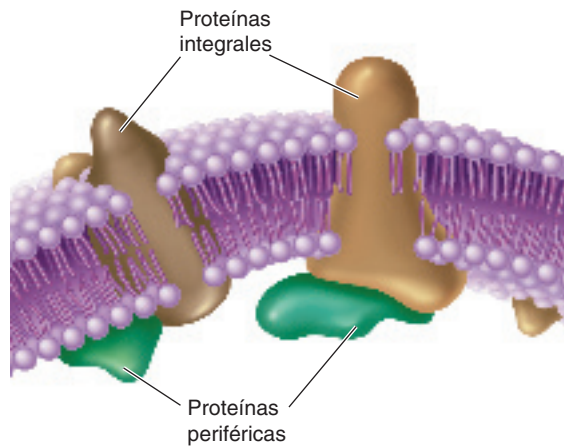
Permeabilidad selectiva Las cadenas hidrocarbonadas en las bicapas lipídicas brindan una barrera virtualmente impermeable al transporte de sustancias iónicas y polares. Las proteínas específicas de la membrana regulan el movimiento de dichas sustancias hacia dentro y hacia fuera de la célula. Para cruzar una bicapa lipídica, una sustancia polar debe desprenderse de parte o de toda su esfera de hidratación o unirse a una proteína transportadora para pasar a través de un conducto proteínico acuoso. Ambos métodos protegen a la molécula hidrófila del centro hidrófobo de la membrana. El agua cruza la membrana a través de conductos proteínicos, llamados *acuaporinas*, que exhiben variación (según el tipo celular) en su permeabilidad al agua y a los iones acompañantes. Las sustancias apolares sólo se difunden a través de la bicapa lipídica a favor de sus gradientes de concentración. Cada membrana exhibe su propia capacidad de transporte o selectividad con base en sus componentes proteínicos.

Capacidad de autosellado Cuando las bicapas lipídicas se rompen, vuelven a sellarse con prontitud. Las roturas pequeñas de la membrana plasmática se sellan de manera espontánea a través del flujo lateral de moléculas lipídicas. Sin embargo, la reparación de lesiones mayores causadas por estrés mecánico es un proceso que depende de Ca^{2+} y que requiere energía. Un desgarro en la membrana plasmática causa ingreso de Ca^{2+} a favor de su gradiente de concentración. Los iones calcio inducen el movimiento de vesículas derivadas de la endomembrana cercanas al sitio de la lesión. En un proceso parecido a la exocitosis, en el que participan reordenamientos del citoesqueleto, proteínas motoras como la dineína y la kinesina y proteínas de fusión de membrana, las vesículas se fusionan con la membrana plasmática para formar un parche membranoso. El proceso de reparación es rápido, y suele realizarse a los pocos segundos del suceso traumático.

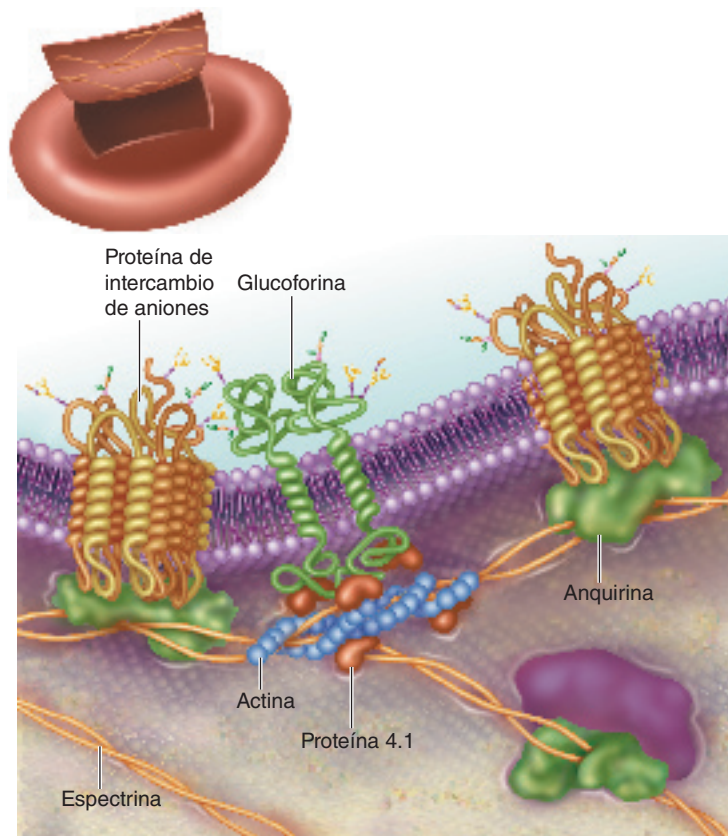
Asimetría Las membranas biológicas son asimétricas; es decir, la composición lipídica de cada lado de una bicapa es diferente. Por ejemplo, la membrana de los eritrocitos humanos posee mucha más fosfatidilcolina y esfingomiélinina en su superficie externa. La mayoría de la fosfatidilserina y de la fosfatidiletanolamina de la membrana se encuentra en el lado interno. Se sintetiza nueva membrana por inserción de moléculas de fosfolípido adicionales desde la superficie citoplásmica de membranas existentes. Las moléculas de lípidos se transfieren mediante proteínas mediadoras a la hoja contraria hasta que se alcanza la estabilidad de la membrana. Debido a que las dos caras de la membrana resultante no son químicamente equivalentes, las monocapas que resultan no son idénticas en composición química. Los componentes proteínicos de la membrana (que se consideran más adelante) exhiben también una asimetría considerable con dominios funcionales distintivos diferentes dentro de la membrana y en las superficies citoplásmica y extracelular de la membrana.

PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA La mayoría de las funciones asociadas con las membranas biológicas requieren moléculas proteínicas. Las proteínas de las membranas suelen clasificarse por la función que realizan: estructural, de transporte, catálisis, transducción de señales o identidad inmunitaria. Las proteínas de la membrana también se clasifican según su relación estructural con ésta. Las proteínas que están incrustadas y/o que se extienden a través de una membrana se denominan *proteínas integrales* (fig. 11.26). Estas moléculas sólo pueden extraerse rompiendo la membrana con solventes orgánicos o con detergentes. Las *proteínas periféricas* se unen a la membrana principalmente a través de interacciones no covalentes con proteínas integrales de la membrana o mediante enlaces covalentes con grupos mirístico, palmítico o prenilo. Las anclas de GPI unen una amplia variedad de proteínas de superficie celular (p. ej., la lipasa de lipoproteína, el receptor de folato, la fosfatasa alcalina y las proteínas centrales de los glicoproteos) a las membranas plasmáticas. Algunas proteínas periféricas interactúan de forma directa con la bicapa lipídica.

La banda 3, que es una proteína intercambiadora de aniones (AE1) (fig. 11.27), presente en la membrana celular de los eritrocitos, es un ejemplo bien investigado de una proteína integral de membrana. AE1 está formada por dos subunidades idénticas, cada una de 929 aminoácidos. Con más de 1 millón de copias por célula, este conducto proteínico tiene una función importante en el transporte de dióxido de

**FIGURA 11.26****Proteínas integrales y periféricas de membrana**

Las proteínas integrales de membrana sólo se liberan cuando la membrana se rompe por medio de detergentes. Muchas proteínas periféricas pueden separarse con reactivos suaves, como una alta salinidad.

**FIGURA 11.27****Proteínas integrales de la membrana de los eritrocitos**

La proteínas integrales de membrana glucoforina y la proteína de intercambio aniónico son componentes de una red de enlaces que conectan la membrana plasmática con elementos estructurales del citoesqueleto (p. ej., actina, espectrina, proteína 4.1 y anquirina). Observe que los oligosacáridos de la glucoforina son los antígenos de grupo sanguíneo ABO y MN.

CONCEPTOS CLAVE



- La característica estructural básica de la estructura de la membrana es la bicapa lipídica, que está formada por fosfolípidos y otras moléculas lipídicas anfipáticas.
- Las proteínas de membrana, embebidas en la bicapa lipídica o unidas a ella, aportan funciones especializadas a la membrana dependiendo de su tipo celular y de su cometido en los procesos biológicos.

carbono en la sangre. El ion HCO_3^- que se forma a partir de CO_2 con la ayuda de la anhidrasa carbónica se difunde hacia dentro y hacia fuera de los eritrocitos a través del conducto aniónico a cambio del ion Cl^- . (El intercambio de Cl^- por HCO_3^- , que se denomina *desviación del cloruro*, conserva el potencial eléctrico de la membrana celular del eritrocito.)

Las proteínas periféricas de la membrana de los eritrocitos, constituidas en gran medida por la espectrina, la anquirina y la banda 4.1, participan en primera instancia en la conservación de la forma bicóncava singular de la célula, la cual maximiza la proporción de área superficial/volumen y la exposición del O_2 que se difunde hacia la hemoglobina intracelular. La *espectrina* es un tetrámero, formado por dos dímeros $\alpha\beta$, que se une a la anquirina y a la banda 4.1. La *anquirina* es un polipéptido globular grande (215 kD) que une la espectrina a la proteína del conducto aniónico. (Éste es un enlace de conexión entre el citoesqueleto del eritrocito y su membrana plasmática.) La *banda 4.1* se une a la espectrina y a los *filamentos de actina* (un componente del citoesqueleto que se encuentra en muchos tipos celulares). Debido a que la banda 4.1 también se une a la glucoforina, une también el citoesqueleto y la membrana.

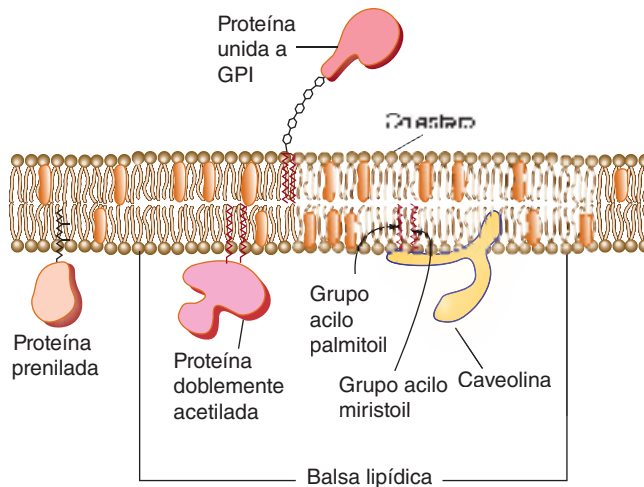
MACROCOMPLEJO INTERCAMBIADOR ANIÓNICO BANDA 3 Y DESPLAZAMIENTO DE CLORO

La proteína eritrocítica AE1 tiene tres dominios: un dominio que abarca la membrana de 12 segmentos y realiza intercambio aniónico, un dominio N-terminal citoplásmico extendido y un dominio C-terminal citoplásmico corto. En su forma tetramérica, AE1 es un macrocomplejo con múltiples proteínas de membrana integrales y periféricas. Los dominios de transmembrana se unen con la glucoforina y AQP1 (un conducto para agua). Los dominios C-terminales se unen con anhidrasa carbónica (CA) y los dominios N-terminales se unen con varias enzimas glucolíticas (p. ej., fosfofructocinasa, aldolasa y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), desoxihemoglobina y anquirina, entre otros.

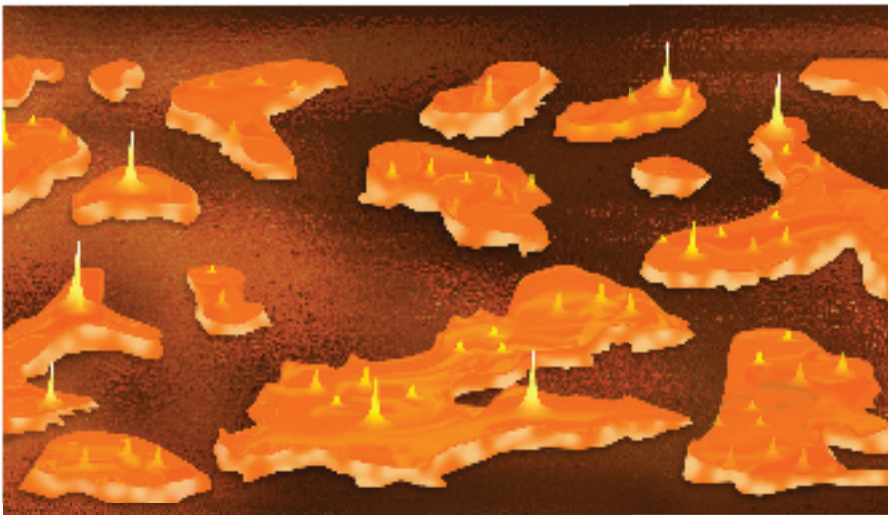
Cuando la sangre oxigenada llega a los tejidos, las moléculas de dióxido de carbono liberadas de la respiración celular ingresan a los eritrocitos, donde la CA los convierte rápidamente en HCO_3^- y H^+ . Los iones bicarbonato salen de la célula a través del conducto de AE1 a cambio de iones cloro. AQP1 proporciona las moléculas de agua necesarias para la reacción catalizada por CA. El exceso de protones reduce el pH intracelular, lo que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (el efecto Bohr). Conforme se forma desoxihemoglobina, unas cuantas moléculas desplazan a las enzimas glucolíticas de los dominios N-terminal de AE1 en un proceso que aumenta su actividad catalítica. Dos productos de la glucólisis, el 2,3-bisfosfoglicerato (BPG) y ATP, tienen funciones únicas en los eritrocitos. Como se describió antes, el BPG se une con la desoxihemoglobina y la estabiliza, lo que favorece la liberación de oxígeno a los tejidos. Cuando los eritrocitos se comprimen al pasar por los estrechos capilares, el ATP activa las bombas de membrana que restauran las concentraciones iónicas alteradas por el escape secundario al estrés mecánico.

Cuando la sangre fluye por los pulmones, su pH y concentración de oxígeno se elevan, y el proceso se revierte. El cambio T a R en la conformación de la hemoglobina se produce cuando el oxígeno se une con la hemoglobina y la desoxihemoglobina se desestabiliza por la liberación de BPG, protones y otros efectores alostéricos. El cambio resultante en el equilibrio químico de la reacción catalizada por CA favorece la conversión de HCO_3^- en CO_2 . El bicarbonato entra a la célula a través de AE1 a cambio de iones cloro y el CO_2 fluye fuera de la sangre en favor de su gradiente de concentración y hacia las células alveolares de los pulmones. La liberación de la hemoglobina recién oxigenada del dominio N-terminal de AE1 facilita la reunión de las enzimas glucolíticas, lo que reduce su actividad. Como resultado, más moléculas de glucosa se desvían hacia la vía de las pentosas fosfato, lo que conduce a la síntesis de mayor cantidad de NADPH. El NADPH es necesario en los eritrocitos oxigenados para la reducción del hierro ferroso en metahemoglobina y para la protección de la membrana eritrocítica del estrés oxidativo.

MICRODOMINIOS DE LA MEMBRANA Los lípidos y las proteínas no están distribuidos de manera uniforme en la membrana. Un notable ejemplo son las “balsas

**FIGURA 11.28****Balsas lipídicas**

Como resultado de asociaciones estables entre moléculas de colesterol y de esfingolípidos, se forman microdominios de membrana ligeramente más densos llamados balsas lipídicas. Éstas también son más ricas en determinados tipos de proteínas de membrana. (La caveolina es una proteína de membrana presente en las caveolas, balsas lipídicas curvadas que participan en la endocitosis independiente de clatrina y en otros procesos.)

**FIGURA 11.29****El ambiente de las balsas lipídicas**

La microscopia de fuerza atómica permite observar un grupo de balsas lipídicas rodeadas por una bicapa más fluida. Los picos en esta micrografía representan proteínas unidas al GPI.

lipídicas”, microdominios especializados en la monocapa externa de las membranas plasmáticas eucariotas (fig. 11.28). Los componentes de las balsas lipídicas son principalmente colesterol y esfingolípidos, además de determinadas proteínas de membrana. Los anillos fusionados rígidos del colesterol se empaquetan de forma compacta al lado de las cadenas acilo (más saturadas) de las moléculas de esfingolípidos. En consecuencia, las moléculas de lípidos de estos microdominios son más ordenadas (p. ej., menos fluidas) que las que se encuentran fuera de las balsas, donde las cadenas acilo insaturadas (en los fosfolípidos) son más comunes. Como su nombre lo sugiere, las balsas lipídicas parecen flotar en un mar de lípidos de membrana empaquetados de forma más laxa (fig. 11.29).

Las balsas lipídicas contienen grandes cantidades de algunas clases de proteínas y carecen de otras. Entre las proteínas relacionadas con las balsas lipídicas están las

proteínas ancladas por el GPI, las tirosincinasas doblemente acetiladas y determinadas proteínas transmembrana. Algunas proteínas siempre están presentes en balsas lipídicas, mientras que otras ingresan a ellas sólo como resultado de un proceso de activación. Las balsas lipídicas han sido implicadas en diversos procesos celulares como la exocitosis, la endocitosis y la transducción de señales. Se piensa que funcionan como plataformas donde se organizan en el espacio las moléculas que impulsan dichos procesos.

Función de la membrana

Entre la amplia variedad de funciones de la membrana está el transporte de sustancias polares y con carga hacia dentro y hacia fuera de las células y de los organelos y el envío de señales que inician cambios en aspectos metabólicos y de desarrollo de la actividad celular. Cada uno de estos temas se considera con brevedad. Después se presenta una descripción de la endocitosis mediada por receptores.

TRANSPORTE DE MEMBRANAS Los mecanismos de transporte de membranas son vitales para los seres vivos. Los iones y las moléculas se mueven constantemente a través de las membranas plasmáticas y de las membranas de los organelos. Este flujo debe estar regulado con mucho cuidado para satisfacer las necesidades metabólicas de cada célula. Además, la membrana plasmática controla las concentraciones iónicas intracelulares. Debido a que las bicapas lipídicas son en general impenetrables por los iones y por las sustancias polares, en las membranas celulares deben estar insertados componentes específicos de transporte. Se presentan numerosos ejemplos de estas estructuras denominadas proteínas de transporte o permeasas.

Los mecanismos de transporte biológico se clasifican según sus necesidades energéticas. En la figura 11.30 se representan los principales tipos de transporte biológico. En el **transporte pasivo** (difusión simple y facilitada), las sustancias se desplazan a través de la membrana en favor del gradiente de concentración y no requieren aporte

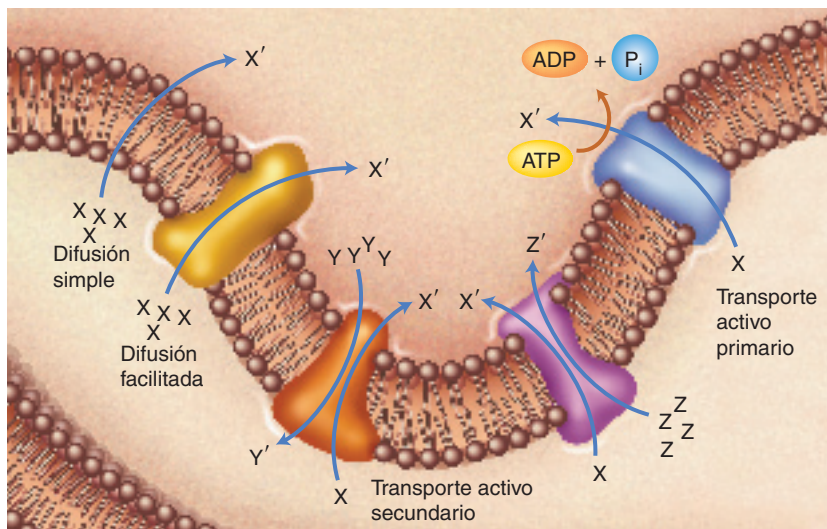


FIGURA 11.30

Transporte a través de las membranas

Los principales procesos de transporte son la difusión simple, la difusión facilitada y los transportes activos primario y secundario. En la difusión simple el transporte espontáneo de un soluto específico es impulsado por su gradiente de concentración. La difusión facilitada, el movimiento de un soluto a favor de su gradiente de concentración a través de una membrana, ocurre por medio de conductos proteínicos o transportadores. Tanto el transporte activo primario como el secundario requieren energía para desplazar los solutos a través de la membrana en contra de sus gradientes de concentración. En el transporte activo primario esta energía la proporciona en general la hidrólisis del ATP de forma directa. En el transporte activo secundario los solutos se mueven a través de la membrana por medio de la energía almacenada en un gradiente de concentración de una segunda sustancia (Y o Z) que se ha creado por la hidrólisis de ATP o por otros mecanismos generadores de energía.

de energía. Por el contrario, el **transporte activo** requiere energía para transportar las moléculas en contra de un gradiente de concentración.

En la **difusión simple**, cada soluto, impulsado por el movimiento molecular aleatorio, se mueve a favor de su gradiente de concentración (p. ej., desde una zona de concentración elevada a una zona de concentración baja). En este proceso espontáneo hay un movimiento neto de soluto hasta que se alcanza el equilibrio. Un sistema que alcanza el equilibrio queda más desordenado, es decir, aumenta la entropía. Debido a que no hay aporte de energía, el transporte se produce con una variación negativa de energía libre. En general, cuanto mayor es el gradiente de concentración, más rápida es la difusión del soluto. La difusión de los gases como el O_2 y el CO_2 a través de las membranas es proporcional a sus gradientes de concentración. La difusión de moléculas orgánicas apolares (como las hormonas esteroideas) depende también de su peso molecular y de su liposolubilidad.

En la **difusión facilitada**, el transporte de determinadas moléculas grandes y con carga se produce a través de conductos especiales o transportadores. Los *conductos* son proteínas transmembrana con forma de túnel. Cada tipo está diseñado para el transporte de un soluto específico. Muchos conductos están regulados de forma química o por cambios de voltaje. Los conductos regulados de forma química se abren o cierran en respuesta a una señal química específica. Por ejemplo, un *conducto de Na^+ de compuerta química* en el complejo receptor nicotínico de acetilcolina (que se encuentra en las membranas plasmáticas de las células musculares) se abre cuando se une la acetilcolina. El Na^+ se precipita al interior de la célula y cae el potencial de membrana. Debido a que el potencial de membrana es un gradiente eléctrico a través de la membrana, un descenso del potencial de ésta supone una *despolarización* de la membrana. La despolarización local que produce la acetilcolina conduce a la abertura de los conductos de Na^+ adyacentes (éstos se denominan *conductos de Na^+ regulados por voltaje*). La *repolarización*, el restablecimiento del potencial de la membrana, comienza con la difusión de los iones K^+ fuera de la célula a través de *conductos de K^+ regulados por voltaje*. (La difusión de los iones K^+ hacia fuera de la célula hace menos positivo al interior, es decir, más negativo.)

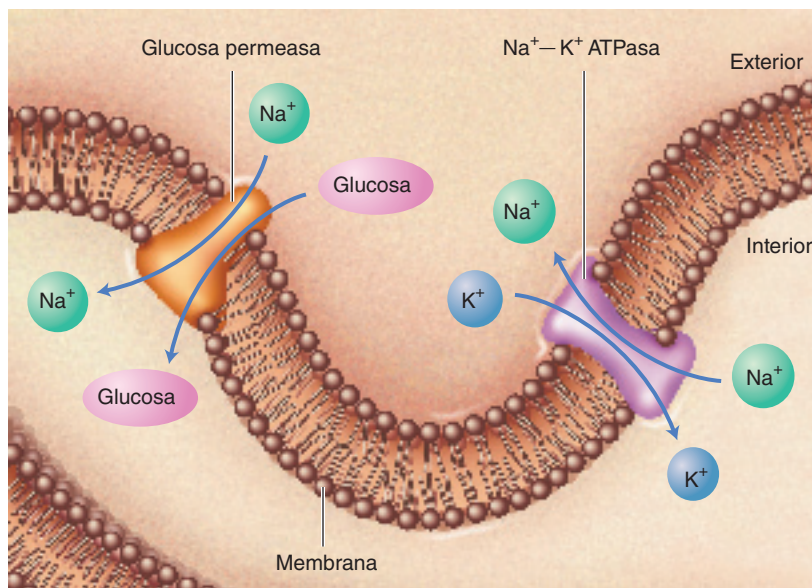
Otra forma de difusión facilitada implica proteínas de membrana denominadas *transportadores* (que algunas veces se denominan *transportadores pasivos*). En el acarreo mediante transportadores, un soluto específico se une al transportador en un lado de la membrana y produce un cambio conformacional en él. A continuación, el soluto se traslada a través de la membrana y es liberado. El *transportador de glucosa* de los eritrocitos es el ejemplo mejor caracterizado de un transportador pasivo. Permite que se difunda la D-glucosa a través de la membrana de los eritrocitos para que se utilice en la glucólisis y en la vía de las pentosas fosfato.

Las dos formas de transporte activo son el primario y el secundario. En el *transporte activo primario*, el ATP proporciona la energía. Las enzimas transmembrana que hidrolizan el ATP utilizan la energía procedente del ATP para impulsar el transporte de iones o de moléculas. La bomba Na^+-K^+ (que también se denomina Na^+-K^+ ATPasa) es un ejemplo destacado de un transportador primario. (Para mantener el volumen celular y el potencial de membrana normales se requieren los gradientes de Na^+ y K^+ . Véase el recuadro Bioquímica en perspectiva titulado Regulación del volumen celular y metabolismo en el capítulo 3). En el *transporte activo secundario*, el gradiente de concentración que genera el transporte activo primario se aprovecha para desplazar sustancias a través de las membranas. Por ejemplo, el gradiente de Na^+ creado por la bomba Na^+-K^+ ATPasa se utiliza en las células tubulares renales y las células intestinales para transportar la D-glucosa contra su gradiente de concentración (fig. 11.31). A continuación se describen dos ejemplos de proteínas de transporte membranar, las acuaporinas y el conducto de cloro relacionado con la fibrosis quística.

LAS ACUAPORINAS Una característica básica de las células vivas es su capacidad para desplazar agua con rapidez a través de su membrana celular como respuesta a los cambios en la presión osmótica. Durante años, muchos investigadores asumieron que la difusión simple explicaba la mayor parte del flujo de agua. Resultó aparente que en una gran variedad de tipos celulares, como los eritrocitos y ciertas células

FIGURA 11.31**La $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa y el transporte de glucosa**

La $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa mantiene el gradiente de Na^+ esencial para mantener el potencial de membrana. En determinadas células el transporte de glucosa depende del gradiente de Na^+ . La glucosa permeasa transporta tanto el Na^+ como la glucosa. Sólo cuando están unidos ambos sustratos la proteína cambia su conformación, iniciándose así el transporte.



renales, el flujo del agua es extraordinariamente rápido. A principio del decenio 1990, los investigadores caracterizaron la primera de una serie de conductos proteínicos para agua llamadas acuaporinas. Identificada al principio en la membrana de los eritrocitos y luego en las células tubulares renales, la **acuaporina 1 (AQP1)** es un complejo proteínico intrínseco de la membrana que facilita el flujo del agua, unas 3×10^9 moléculas de agua/s por cada conducto. Ya se identificaron acuaporinas en casi todos los organismos vivos, y hay por lo menos 10 formas distintas en los mamíferos, con distintas características de permeabilidad al agua y iones.

La evidencia experimental reciente sugiere que el flujo de agua a través de los conductos acuaporina está regulado. Por ejemplo, al parecer tres acuaporinas de los mamíferos están reguladas por el pH; otras por reacciones de fosforilación o por la unión de moléculas de señalización específicas. En 1993 se descubrió que la causa de una rara forma hereditaria de la **diabetes insípida nefrótica** (una enfermedad en la que los riñones no pueden concentrar la orina) es una mutación en el gen de AQP2. La AQP2 mutante no responde a la hormona antidiurética vasopresina (cuadro 5.3).

De todas las acuaporinas, la mejor caracterizada es AQP1, un homotetrámero con alta permeabilidad sólo al agua. Cada subunidad es un polipéptido que contiene 269 residuos de aminoácidos que forman un poro transportador de agua con seis dominios helicoidales α que abarcan la membrana conectados por cinco asas. Aunque cada monómero es un conducto de agua independiente, es necesaria la formación del tetrámero para alcanzar la función completa. En el monómero funcional, las dos asas que tienen una secuencia Asn-Pro-Ala (NPA) se encuentran en el medio para formar el sitio de unión con el agua. El poro, con una dimensión medida de 3 Å, es sólo un poco más grande que una molécula de agua (2.8 Å). Se cree que el movimiento a través del conducto sólo de la molécula de agua y no de especies más pequeñas, como H^+ , es posible por la formación de puentes de hidrógeno entre la molécula de agua y los residuos Asn de las dos secuencias NPA (fig. 11.32). El ambiente hidrófobo creado por los residuos de aminoácidos en las otras hélices que forman el poro rompe los puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua conforme se desplazan en una sola fila hacia la parte más estrecha del poro. También obliga al átomo de oxígeno de cada molécula de agua a orientarse hacia los residuos Asn. Cuando la molécula de agua se aproxima a la constricción de 3 Å del poro, su átomo de oxígeno forma y rompe de manera secuencial los puentes de hidrógeno con las cadenas laterales de los dos residuos de Asn. La ausencia de otras parejas de unión para el hidrógeno impide la ionización del agua y la generación de protones. Peter Agre recibió el Premio Nobel de química en 2003 por su descubrimiento e investigación de las acuaporinas.

Diabetes insípida



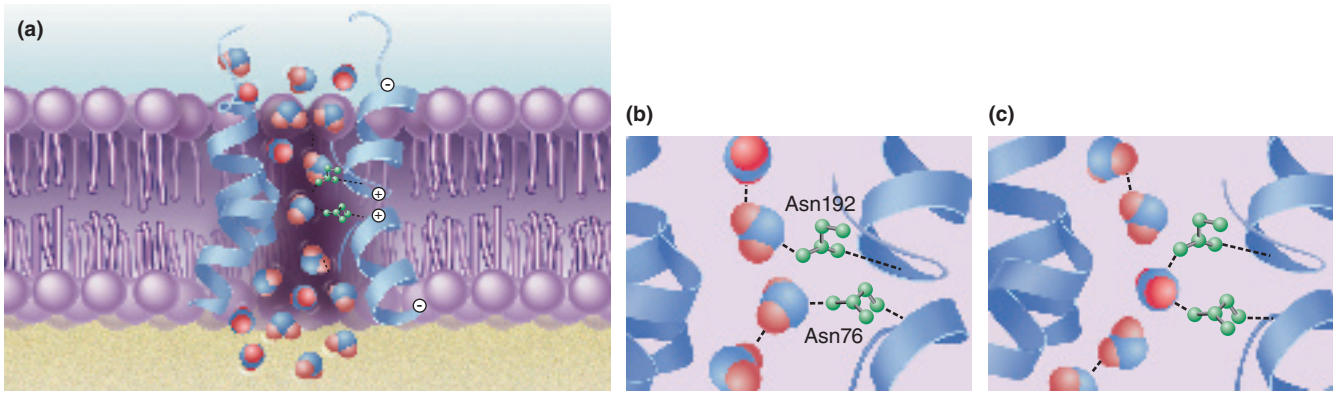


FIGURA 11.32

Transporte de agua a través del monómero AQP-1

Las moléculas de agua se mueven a través del poro una tras otra. Al acercarse a la constricción del poro, cada molécula es forzada a orientar su átomo de oxígeno para que pueda formar y romper enlaces de hidrógeno con las cadenas laterales de los dos residuos de Asn.

(a) Dentro del poro del monómero de acuaporina, es un ambiente electrostático positivo en el que el átomo de oxígeno de cada molécula de agua se orienta hacia los dos residuos de Asn. (b) y (c) La formación y la rotura secuenciales de los enlaces de hidrógeno entre el oxígeno de las moléculas de agua y las cadenas laterales de los dos residuos de Asn participan en el movimiento del agua a través del poro.

EL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

El deterioro de los mecanismos de transporte de membrana puede tener consecuencias muy serias. Uno de los ejemplos mejor comprendidos de transporte disfuncional se produce en la fibrosis quística. La **fibrosis quística** (CF), una enfermedad autosómica recesiva fatal, ocurre por la ausencia o por la deficiencia de una glucoproteína de la membrana plasmática denominada **regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)**. El CFTR (fig. 11.33), que actúa como un conducto de cloro en las células epiteliales, es un miembro de una familia de proteínas denominadas transportadores ABC (llamados así debido a que contienen un segmento polipeptídico denominado “*ATP binding cassette*”: casete de unión al ATP). El CFTR contiene cinco dominios. Dos dominios, cada uno de ellos con seis hélices transmembrana, forman el poro del conducto de Cl^- . El transporte de cloro a través del poro está controlado por los otros tres dominios (todos los cuales se encuentran en el lado citoplásmico de la membrana plasmática). Dos son dominios de unión a nucleótidos (NBD_1 y NBD_2) que se unen al ATP, lo hidrolizan y utilizan la energía liberada para impulsar cambios conformacionales en el poro. El dominio regulador (R) contiene cuantiosos residuos de aminoácidos que deben ser fosforilados por la proteína cinasa dependiente del cAMP (proteína cinasa A o PKA) para que ocurra el transporte de cloro.

El conducto de Cl^- es vital para lograr una absorción adecuada de sal (NaCl) y de agua a través de las membranas plasmáticas de las células epiteliales que revisten los conductos y los túbulos en tejidos como los pulmones, el hígado, el intestino delgado y las glándulas sudoríparas. La abertura del conducto de cloro ocurre en respuesta a una molécula señal, la PKA (proteína cinasa A). Ésta fosforila residuos específicos en el dominio R, lo que induce un cambio en su conformación que desencadena la unión de moléculas de ATP al NBD_1 y al NBD_2 . Los dos dominios de unión a nucleótidos forman entonces una estructura similar a un heterodímero de cabeza a cola con los sitios de unión al ATP en las superficies internas. Como resultado de estos reordenamientos intramoleculares, la compuerta del conducto de cloro se abre y los iones cloro fluyen a favor de su gradiente de concentración. La hidrólisis de una de las moléculas de ATP unidas al NBD causa la rotura del dímero, lo que ocasiona el cierre del conducto. El dímero NBD actúa como dispositivo temporizador en el sentido de que el ritmo de la hidrólisis de ATP determina el tiempo que el conducto está abierto.

En la CF la disfunción de los conductos CFTR da lugar a la retención de Cl^- dentro de las células. Se forma una mucosidad espesa o alguna otra secreción debido a

CONCEPTOS CLAVE



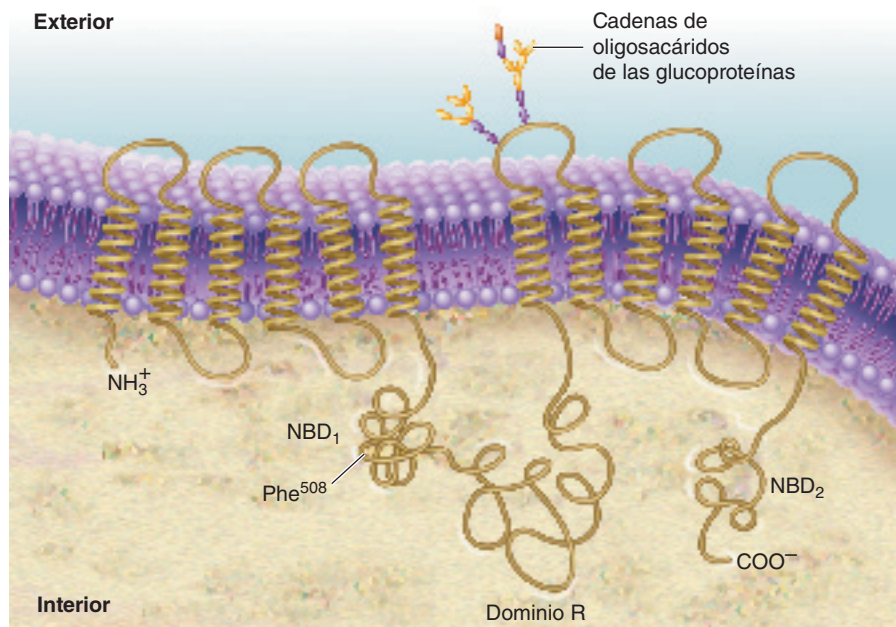
- Los mecanismos de transporte de membrana se clasifican en pasivos o activos según su requerimiento energético.
- En el transporte pasivo, los solutos se mueven a través de las membranas a favor de su gradiente de concentración.
- En el transporte activo, se requiere la energía que deriva de forma directa o indirecta de la hidrólisis del ATP o de otras fuentes energéticas para mover un ion o una molécula en contra de su gradiente de concentración.



Fibrosis quística

FIGURA 11.33**Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)**

El CFTR es un conducto de cloro formado por dos dominios (cada uno de los cuales consta de seis hélices transmembrana) que constituyen el poro de Cl^- , dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) y un dominio regulador (R). El transporte de Cl^- a través del poro, impulsado por la hidrólisis del ATP, ocurre cuando se fosforilan residuos de aminoácidos específicos en los dominios R. La mutación más frecuente que produce CF es la pérdida de la Phe^{508} en el NBD_1 . No está clara aún la relación estructural precisa que hay entre las hélices que forman el poro.



que la presión osmótica provoca la captación excesiva de agua del moco. Las características más evidentes de la CF son la neumopatía (obstrucción del flujo aéreo e infecciones bacterianas crónicas) y la insuficiencia pancreática (producción alterada de enzimas digestivas que pueden originar deficiencias nutritivas graves). En la mayoría de los pacientes con CF, el defecto del CFTR es provocado por una delección de la Phe^{508} que provoca que las proteínas se plieguen de manera errónea lo cual impide el procesamiento y la inserción de la proteína mutante en la membrana plasmática. Entre las causas menos frecuentes de CF (se han descrito más de 100) se encuentran una formación defectuosa de moléculas de mRNA del CFTR, mutaciones en los dominios de unión del nucleótido que dan lugar a una unión o una hidrólisis del ATP ineficaces y mutaciones en los dominios que forman el poro, lo cual produce una reducción del transporte de cloro.

Antes del desarrollo de los tratamientos modernos, los pacientes con CF pocas veces sobrevivían a la niñez. Sólo gracias a los antibióticos (que se utilizan en primera instancia en el tratamiento de las infecciones pulmonares) y a la comercialización de las enzimas digestivas (para sustituir las que se producen normalmente en el páncreas) muchos pacientes con CF pueden llegar al tercer decenio de vida. Sin embargo, igual que el gen de la drepanocitosis, los genes defectuosos de la CF no son infrecuentes. Con una incidencia aproximada de una de cada 2500 personas blancas, la CF es la enfermedad genética fatal más frecuente en esta población. Los experimentos recientes con ratones con “genes bloqueados” indican que los portadores del gen mutante están protegidos contra las enfermedades mortales debido a la diarrea. (Los animales con “genes bloqueados” son razas que contienen una copia del gen defectuoso en todas sus células.) Estos animales pierden de forma significativa menos líquido corporal debido a que tienen un número reducido de conductos de cloro funcionales. Se sospecha que los portadores de CF (personas que sólo tienen una copia de un gen de CF defectuoso) son menos susceptibles a experimentar un cuadro de diarrea mortal (p. ej., el cólera) por la misma razón. El gen de CF no se diseminó más allá de Europa occidental (p. ej., la incidencia entre los asiáticos orientales es aproximadamente de 1 por cada 100 000) debido a que los portadores de CF segregan ligeramente más sal en su sudor que los no portadores y las células epiteliales que recubren los conductos de las glándulas sudoríparas no pueden reabsorber el cloro de forma eficaz. En los climas más cálidos, donde la sudación es una característica común de la vida diaria, la pérdida excesiva de sal de forma crónica es mucho más peligrosa que la exposición intermitente a los microorganismos que producen diarrea.

PREGUNTA 11.7

Sugiera el mecanismo o los mecanismos por los que se transporta cada una de las siguientes sustancias a través de las membranas celulares:

- a. CO₂
- b. Glucosa
- c. Cl⁻
- d. K⁺
- e. Moléculas de grasa
- f. α-Tocoferol

PREGUNTA 11.8

Describa los tipos de interacciones no covalentes que estimulan la estabilidad y las propiedades funcionales de las membranas biológicas.

PREGUNTA 11.9

Los mecanismos de transporte se clasifican a menudo según el número de solutos que se transportan y la dirección del transporte de los solutos.

1. Los transportadores simples (*uniporter*) transportan un soluto.
2. Los cotransportadores unidireccionales (*symporter*) transportan dos solutos diferentes de forma simultánea en la misma dirección.
3. Los cotransportadores bidireccionales (*antiporter*) transportan dos solutos diferentes en direcciones opuestas.

Tras examinar los ejemplos de transporte que se han presentado en este capítulo, determine a cuáles de las categorías anteriores pertenece cada uno.

RECEPTORES DE MEMBRANA Los receptores de membrana proporcionan mecanismos por medio de los cuales las células controlan y responden a las variaciones de su entorno. En los organismos multicelulares la unión de las señales químicas, como las hormonas y los neurotransmisores de los animales, a los receptores de membrana es un vínculo esencial en la comunicación intracelular. Otros receptores participan en el reconocimiento o en la adhesión célula-célula. Por ejemplo, los linfocitos tienen una función crítica en la actividad del sistema inmunitario al unirse de manera transitoria a la superficie de células infectadas por virus. Este suceso de unión desencadena la destrucción de las células infectadas inducida por los linfocitos. De manera semejante, la capacidad de las células para reconocer y adherirse a otras células adecuadas de un tejido es de importancia crucial en muchos procesos de los organismos, como el desarrollo embrionario o fetal.

La unión de un ligando a un receptor de membrana provoca un cambio conformacional, que después produce una respuesta específica programada. Algunas veces, las respuestas de los receptores parecen ser relativamente sencillas. Por ejemplo, la unión de la acetilcolina a un receptor de acetilcolina abre un conducto de cationes. Sin embargo, la mayoría de las respuestas es compleja. El ejemplo de la función de receptor de membrana en el que más se ha investigado es la endocitosis mediada por el receptor de LDL, que se explica a continuación.

El receptor de lipoproteínas de baja densidad es causal de que las células capten lipoproteínas que contienen colesterol. El receptor de LDL es una glucoproteína presente en la superficie de muchas células. Cuando las células necesitan colesterol para la síntesis de membranas o de hormonas esteroides, producen receptores de

LDL y los insertan en regiones especializadas de la membrana plasmática. (Estas regiones de la membrana suelen constituir alrededor del 2% de la superficie celular.) La proteína *clatrina*, forma un polímero parecido a una malla en el lado citosólico de la membrana durante las primeras fases de la endocitosis. El número de receptores por célula varía de 15 000 a 70 000, dependiendo del tipo de célula y de los requerimientos de colesterol.

El proceso de endocitosis de LDL mediado por receptores ocurre en varios pasos (fig. 2.20a). Comienza minutos después que las LDL se unen con los receptores específicos acumulados en las fosas *recubiertas*. Estas últimas son regiones de la membrana con una jaula de clatrina en la cara intracelular que tienen alta concentración de proteínas receptoras para LDL. La fosa recubierta ocupada por LDL se desprende hacia el interior de la célula, con lo que se convierte en una vesícula recubierta. Después se forman *vesículas descubiertas* cuando la clatrina se despolimeriza. Antes que las vesículas descubiertas se fusionen con lisosomas, las LDL se desacoplan de sus receptores cuando el pH cambia de 7 a 5. (Este cambio es causado por bombas de protones impulsadas por moléculas de ATP localizadas en la membrana vesicular.) Los receptores de LDL se reciclan en la membrana plasmática y las vesículas con LDL se fusionan con lisosomas. Las proteínas relacionadas con las partículas LDL se degradan hasta aminoácidos y los ésteres de colesterol se hidrolizan en colesterol y ácidos grasos.

En circunstancias normales, la endocitosis de LDL mediada por receptores es un proceso bien regulado. En las células hepáticas se han caracterizado factores de transcripción llamados proteínas de unión a elementos reguladores de esterol (SREBP). Los precursores de las SREBP son proteínas del ER unidas a la membrana. Cuando las concentraciones de colesterol en los hepatocitos son bajas, las proteínas precursoras son transportadas al complejo de Golgi, donde se dividen para formar los factores de transcripción activos. Entonces los SREBP migran al núcleo y se unen a elementos reguladores de esterol (SRE); en seguida, juntos activan hasta 30 genes implicados en el metabolismo de los lípidos, incluido el gen para el receptor de LDL. Tras lo anterior aumenta la concentración celular de colesterol en respuesta a una combinación de captación de LDL y una mayor síntesis de colesterol endógeno. Dietas con grandes cantidades de colesterol bloquean la síntesis de receptores de LDL porque la acumulación en las membranas del ER de colesterol ingerido impide las reacciones de procesamiento de las SREBP.

El receptor de LDL se descubrió durante la investigación de una enfermedad hereditaria, en este caso, la *hipercolesterolemia familiar* (FH). El receptor de LDL lo descubrieron Brown y Goldstein cuando investigaban la captación de las LDL por los fibroblastos de pacientes con FH. El defecto bioquímico que produce la FH se identificó como mutaciones del gen del receptor de LDL.

Los pacientes con FH poseen concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol debido a que no tienen receptores de LDL, o son defectuosos. Los individuos *heterocigotos* heredan un gen defectuoso del receptor de LDL. En consecuencia poseen la mitad de receptores funcionales de LDL. Con concentraciones de colesterol sanguíneo de 300 a 600 mg/100 ml no es sorprendente que los sujetos heterocigotos tengan infartos de miocardio antes de los 40 años. Asimismo desarrollan *xantomas* (depósitos de colesterol en la piel) deformantes entre los 30 y los 40 años. Con una frecuencia en la población de uno de cada 500, los heterocigotos de FH representan una de las anomalías genéticas más comunes en el ser humano. Por el contrario, los *homocigotos* (personas que han heredado un gen defectuoso del receptor de LDL de cada progenitor) son poco frecuentes (cerca de uno en un millón). Estos pacientes poseen valores de colesterol plasmático de 650 a 1 200 mg/100 ml. Tanto los xantomas como los infartos de miocardio se producen durante la infancia o la primera adolescencia. La muerte ocurre antes de los 20 años de edad. Los defectos genéticos que producen FH impiden que las células afectadas obtengan suficiente colesterol de las LDL. El defecto más habitual es la incapacidad de sintetizar los receptores. Otros defectos son un procesamiento intracelular ineficaz de los receptores recién sintetizados, defectos de la unión de las LDL a los receptores y la incapacidad de los receptores para agruparse en las depresiones recubiertas.

Receptores LDL y FH



Bioquímica EN PERSPECTIVA

Botulismo y fusión de membrana

¿Cuál es el mecanismo bioquímico por el que la toxina botulínica causa parálisis muscular a menudo letal?

El *botulismo* es una forma de parálisis muscular causada por una toxina proteínica generada por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Por lo general, la toxina ingresa al organismo por el consumo de alimentos enlatados mal esterilizados o por contaminación de una herida con la bacteria. La parálisis muscular comienza en los músculos faciales, causa manifestaciones como la pérdida de la expresión facial y dificultad para deglutir y hablar. Puede sobrevenir la muerte por insuficiencia respiratoria, resultado de la parálisis de los músculos intercostales que mueven la pared torácica. La toxina botulínica impide la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACH) del axón de las neuronas motoras presinápticas. Esto interfiere con la fusión de las vesículas sinápticas que contienen ACH y la membrana celular nerviosa. Se presenta un resumen breve del proceso de fusión de membrana y luego se describe el mecanismo de la toxina botulínica.

Fusión membranaral

La reorganización de la membrana es una característica operativa constante de las células eucariotas. En el sistema de endomembranas, los procesos biosintéticos y secretores im-

plican el desplazamiento de biomoléculas mediante varias transferencias de un compartimento delimitado por membrana a otro. Por ejemplo, las moléculas como las enzimas digestivas y las hormonas se procesan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (fig. 2.16). En cada paso de transferencia, estas sustancias pasan de un compartimento donador a un compartimento de destino en un proceso que implica la fusión de ambas membranas. Las vesículas membranosas se desprenden del compartimento donador y después de su transporte por el citoesqueleto hasta su destino, las vesículas liberan su contenido al fusionarse con la membrana del compartimento blanco.

La fusión membranaral, la unión de dos bicapas lipídicas, es un proceso preciso y muy controlado, posible por la existencia de un conjunto especializado de proteínas que funcionan como mecanismo de fusión. Los SNARE (*soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptors*), los componentes más esenciales del mecanismo de fusión, son una clase extensa de pequeñas proteínas transmembranales (18-42 kDa); cada una consiste en un dominio C-terminal unido a la membrana y un dominio helicoidal que se extienden hacia el citoplasma. (La *N*-etilmaleimida es el reactivo usado para descubrir las propiedades funcionales de las proteínas de fusión.) Existen dos categorías de SNARE: v-SNARE (proteínas con especificidad de vehículo) y t-SNARE (proteínas membranales blanco). A continuación se describen los principales rasgos del mecanismo de fusión.

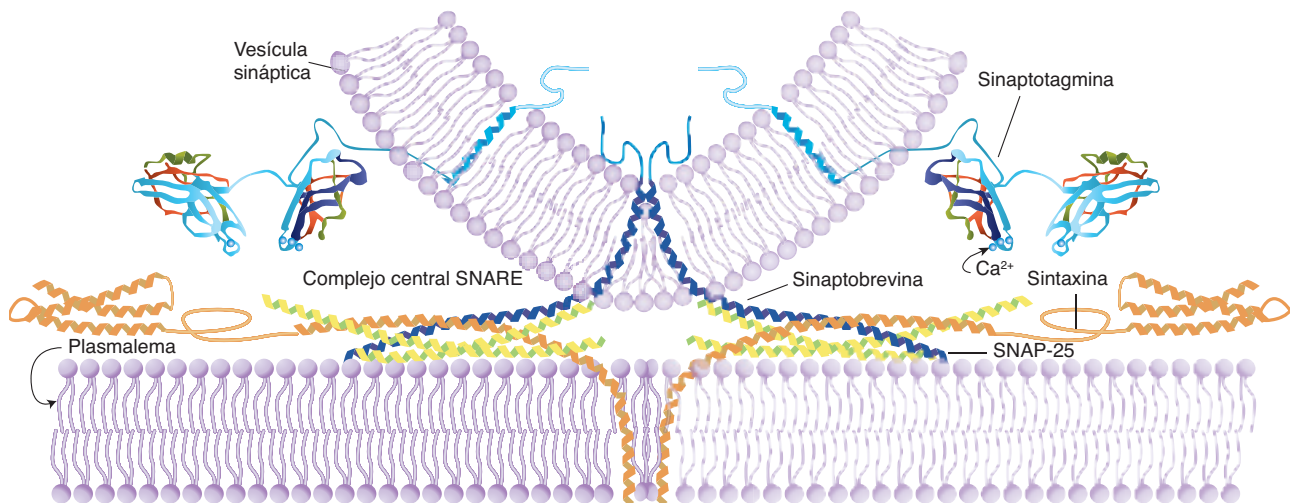


Figura 11A

Fusión de membrana

La fusión de las vesículas de neurotransmisor con la membrana presináptica de las neuronas comienza con la formación del complejo central SNARE a partir de la sinaptobrevina (una v-SNARE), sintaxina (una t-SNARE) y dos hélices de SNAP-25, un componente proteínico periférico de membrana del complejo t-SNARE. La sinaptotagmina es un sensor de Ca^{2+} que inicia las etapas avanzadas de la fusión de la membrana cuando la concentración local de Ca^{2+} es alta.

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

Cuando una vesícula (la membrana donadora) se aproxima a la membrana blanco, las hélices de v-SNARE y t-SNARE interactúan, con lo que se forman grupos de hélices (el complejo central) a partir de hélices relativamente no estructuradas (fig. 11A). La “cremallera” de cada conjunto de estructuras espirales entrelazadas crea una fuerza de torsión que atrae a ambas membranas y las coloca en contacto estrecho mediante un proceso que expulsa moléculas de agua (se vence la presión hidrostática). Una vez ensamblado, el mecanismo de fusión se activa cuando la sinaptotagmina, una proteína sensora de Ca^{2+} en la membrana de la vesícula, experimenta un cambio de conformación iniciado por un aumento localizado en la concentración de calcio. El mecanismo de fusión ya activo favorece el reacomodo de las dos bicapas lipídicas para formar la membrana fusionada. Cuando se completa la fusión, los complejos SNARE se desensamblan por efecto del factor sensible a *N*-etilmaleimida (NSF, *N-ethylmaleimide sensitive factor*). NSF es una ATP-asa, contiene un módulo

semejante a una pinza que cuando se combina con SNAP α (*soluble NSF attachment protein*) ejerce la fuerza mecánica necesaria para poder romper el complejo SNARE de manera que sus componentes puedan reciclarse.

El mecanismo de la toxina botulínica

La toxina botulínica consiste en una cadena pesada (100 kDa) unida por un puente disulfuro a una cadena ligera (50 kDa). Los siete tipos de toxina (A, B, C, D, E, F, y G) inhiben la liberación de ACH de las neuronas motoras. La toxina entra a la célula por endocitosis iniciada por la unión de la cadena pesada con un receptor en la membrana plasmática. La cadena ligera sale de las vesículas endocíticas y migra a la membrana presináptica, donde separa una proteína SNARE, con lo que desactiva el mecanismo de fusión. Cada tipo de toxina incapacita una proteína de fusión membranaral específica. Por ejemplo, la toxina A divide SNAP-25 (una t-SNARE), la toxina B separa la sinaptobrevina (una v-SNARE).

RESUMEN La toxina botulínica causa parálisis porque impide el fenómeno de fusión membranaral que libera el neurotransmisor ACH en la unión neuromuscular.

Resumen del capítulo

1. Los lípidos son un grupo heterogéneo de biomoléculas que se disuelven en solventes apolares. Pueden dividirse en estas clases: ácidos grasos y sus derivados, triacilgliceroles, ésteres de ceras, fosfolípidos, lipoproteínas, esfingolípidos e isoprenoides.
2. Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos que se encuentran principalmente en los triacilgliceroles, en los fosfolípidos y en los esfingolípidos. Los eicosanoides son un grupo de moléculas semejantes a las hormonas derivadas de los ácidos grasos de cadena larga. Los principales eicosanoides son las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.
3. Los triacilgliceroles son ésteres de glicerol con tres moléculas de ácidos grasos. Los triacilgliceroles, que son sólidos a temperatura ambiente (p. ej., que poseen fundamentalmente ácidos grasos saturados), se denominan grasas. Aquellos que son líquidos a temperatura ambiente (p. ej., que poseen un contenido elevado de ácidos grasos insaturados) se denominan aceites. Los triacilgliceroles, la forma principal de almacenamiento y de transporte de los ácidos grasos, son reservas de energía importantes en los animales. En los vegetales almacenan energía en las frutas y en las semillas.
4. Los fosfolípidos son componentes estructurales de las membranas. Hay dos clases de fosfolípidos: los fosfoglicéridos y las esfingomielinas.
5. Los esfingolípidos también son componentes importantes de las membranas de las células animales y de las vegetales. Como las esfingomielinas, contienen una base de ceramida (*N*-acilesfingosina) pero no fosfato. Su grupo de cabeza polar consiste en uno o más residuos de azúcares.
6. Los isoprenoides son moléculas que contienen unidades de isopreno de cinco carbonos repetidas. Los isoprenoides son los terpenos y los esteroides.
7. Las lipoproteínas plasmáticas transportan moléculas lipídicas por el torrente sanguíneo de un órgano a otro. Se clasifican según su densidad. Los quilomicrones son lipoproteínas grandes de densidad muy baja que transportan los triacilgliceroles y los ésteres de colesterol de los alimentos del intestino al tejido adiposo y a los músculos esqueléticos. Las VLDL, que se sintetizan en el hígado, transportan los lípidos a los tejidos. Cuando las VLDL descargan parte de sus moléculas de lípidos, se convierten en LDL. Las LDL son absorbidas por las células tras su unión a los receptores de LDL de la membrana plasmática. Las HDL, que se producen también en el hígado, eliminan el colesterol de la membrana celular y otras partículas lipoproteínicas. Las LDL tienen una función importante en el desarrollo de la aterosclerosis.
8. Según el modelo del mosaico fluido, la estructura básica de las membranas es una bicapa lipídica en la que flotan las proteínas. Los lípidos de la membrana (la mayoría de los cuales son fosfolípidos) son los principales causales de las propiedades de fluidez, de partición regional (balsas lipídicas) y de sellado y fusión de las membranas. Las proteínas de membrana en general definen las funciones biológicas en las membranas específicas. Dependiendo de su locali-

zación, las proteínas de membrana pueden clasificarse en integrales y periféricas. Entre las funciones en las que participan las membranas se encuentran el transporte y la unión de hormonas y de otras señales metabólicas extracelulares.

9. Las membranas exhiben heterogeneidad con respecto a sus componentes proteínicos, lipídicos y de carbohidratos. Se sintetiza nueva bicapa lipídica a partir de la superficie citoplásmica y los lípidos se distribuyen por toda la bicapa mediante proteínas mediadoras específicas. Los compartimentos a ambos lados de la membrana son distintos en términos químicos y las superficies de la membrana reflejan dicha diferencia.
10. El desplazamiento de sustancias a través de una membrana celular puede ocurrir por transporte pasivo en favor del gra-

diente de concentración que no requiere energía (difusión pasiva de pequeñas moléculas apolares, y la difusión facilitada de moléculas grandes o polares y de iones mediante proteínas portadoras o conductos), transporte activo primario (se usa energía del ATP para concentrar la sustancia a un lado de la membrana), por transporte activo secundario (gradiente iónico generado por transporte activo primario que se usa para concentrar una sustancia a un lado de la membrana) o transporte mediado por receptor (receptor y ligando en fosas recubiertas englobadas por endocitosis). Algunos conductos de transporte son controlados; es decir, se abren sólo en presencia de una sustancia determinada (neurotransmisores, iones, etc.) o de una condición de la membrana (voltaje, pH).



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre lípidos y membranas a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Gadsby, D. C., Vergani, P., and Csanady, L., The ABC Protein Turned Chloride Channel Whose Failure Causes Cystic Fibrosis, *Nature* 440:477–483, 2006.
- Janmey, P. A., and Kinnunen, P. K. J., Biophysical Properties of Lipids and Dynamic Membranes, *Trends Cell Biol.* 16(10):538–546, 2006.
- King, L. S., Kozono, D., and Agre, P., From Structure to Disease: The Evolving Tale of Aquaporin Biology, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5:687–698, 2004.
- Parker, M. W., and Fell, S. C., Pore-Forming Protein Toxins: From Structure to Function, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 88:91–142, 2005.
- Peters-Golden, M., and Henderson, W. R., Jr., Leukotrienes, *N. Engl. J. Med.*, 357:1841–1854, 2007.
- Russo, G. L., Dietary n-6 and n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: From Biochemistry to Clinical Implications in Cardiovascular Prevention, *Biochem. Pharmacol.* 77:937–946, 2009.
- Wickner, W., and Schekman, R., Membrane Fusion, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15(7):658–664, 2008.
- Wine, J. T., Cystic Fibrosis Lung Disease, *Sci. Med.* 6(3):34–43, 1999.

Palabras clave

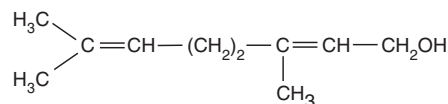
- | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|--|---|
| ácido graso ω -3, 344 | enfermedad autoinmunitaria, 346 | lípido, 341 | proteína integral, 364 |
| ácido graso ω -6, 343 | esfingolípido, 352 | lipoproteína de alta densidad, 361 | proteína periférica, 364 |
| ácido graso esencial, 343 | esfingomielina, 349 | lipoproteína de baja densidad, 361 | quilomicrón, 359 |
| ácido graso no esencial, 343 | éster de cera, 348 | lipoproteína de densidad intermedia, 361 | regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, 371 |
| acuaporina, 370 | esteroide, 357 | lipoproteína de muy baja densidad, 361 | terpeno, 355 |
| ancla de GPI, 350 | fibrosis quística, 371 | modelo del mosaico fluido, 362 | terpenoide mixto, 355 |
| autocrino, 345 | fosfoglicérido, 349 | monoinsaturado, 343 | transporte activo, 369 |
| bicapa lipídica, 362 | fosfolípido, 348 | poliinsaturado, 343 | transporte pasivo, 368 |
| carotenoide, 355 | glucolípido, 353 | preilación, 356 | tromboxano, 345 |
| cera, 348 | grasa neutra, 347 | prostaglandina, 345 | |
| diabetes insípida nefrogénica, 370 | grupo acilo, 344 | | |
| difusión facilitada, 369 | grupo de cabeza polar, 349 | | |
| difusión simple, 369 | isoprenoide, 355 | | |
| eicosanoide, 344 | leucotrieno, 346 | | |

Preguntas de revisión

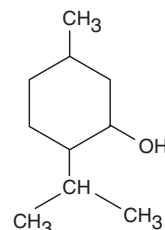
Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los términos siguientes:
 - prostaglandina
 - tromboxano
 - leucotrieno
 - autocrino
 - anafilaxia
- Definir los términos siguientes:
 - fosfoglicérido
 - esfingolípido
 - ancla GPI
 - glucolípido
 - esfingomielina
- Definir los términos siguientes:
 - prenilación
 - esteroide
 - digital
 - lipoproteína
 - apolipoproteína
- Definir los términos siguientes:
 - quilomicrón
 - VLDL
 - IDL
 - LDL
 - HDL
- Definir los términos siguientes:
 - proteína periférica
 - proteína integral
 - balsa lipídica
 - transporte pasivo
 - transporte activo
- Listar una función importante de cada una de las siguientes clases de lípidos:
 - fosfolípidos
 - esfingolípidos
 - aceites
 - ceras
 - esteroides
 - carotenoides
- ¿Qué función tienen las lipoproteínas plasmáticas en el cuerpo humano?
- ¿Por qué las lipoproteínas plasmáticas requieren un componente proteínico para realizar su función?
- Describir varios factores que influyen en la fluidez de la membrana.
- Explique la diferencia entre la facilidad del movimiento lateral y el movimiento de translocación de bicapa de los fosfolípidos.
- Explique cómo se mueve el potasio a través de la membrana de una célula nerviosa durante la despolarización y las repolarizaciones.
- ¿De qué ácido graso proceden la mayoría de los eicosanoides? Relacione varias alteraciones médicas en las que puede parecer ventajoso suprimir su síntesis.

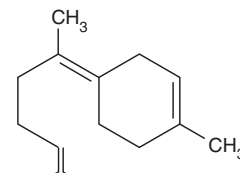
- ¿En cuál de los procesos siguientes no tienen las prostaglandinas una función principal reconocida?
 - reproducción
 - digestión
 - respiración
 - inflamación
 - cambios de la presión arterial
- ¿Cuál es la diferencia entre un regulador autocrino y una hormona?
- Clasifique cada uno de los compuestos siguientes como monoterpeno, diterpeno, triterpeno, sesquiterpeno o politerpeno:



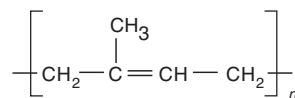
a.



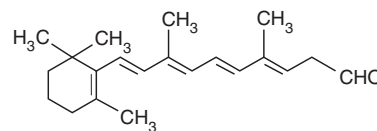
b.



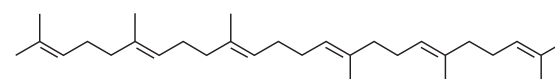
c.



d.



e.



f.

- Las esfingomielinas son moléculas anfipáticas. Revise la estructura de una esfingomielina típica. ¿Cuáles regiones son hidrófilas y cuáles hidrófobas?
- ¿Qué cambios podrían hacerse en la estructura de una membrana celular para incrementar la resistencia de la célula al esfuerzo mecánico?
- ¿Cómo estimula la función de las HDL la reducción del riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria?
- Describir las propiedades estructurales y funcionales de las balsas lipídicas.

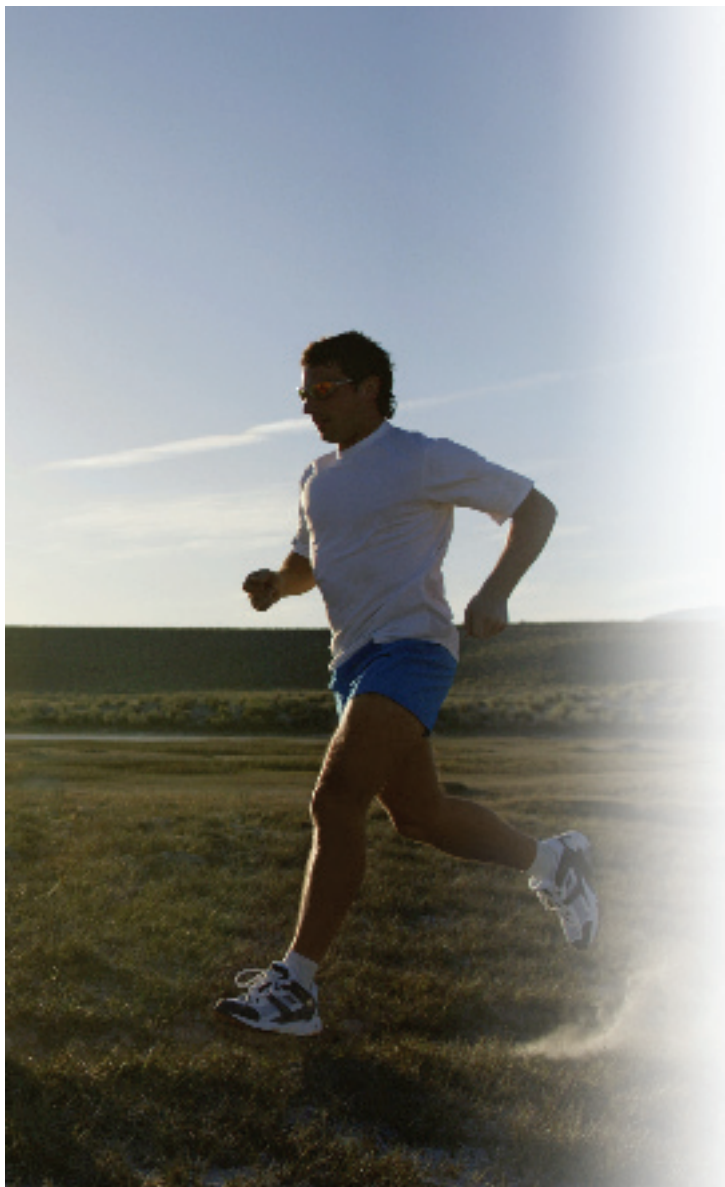
20. Describa de qué forma se transporta la glucosa a través de las membranas en el riñón. ¿Qué tipo de transporte participa?
21. Compare los siguientes procesos. Proporciónese un ejemplo de cada uno.
 - a. transporte activo primario frente a transporte activo secundario
 - b. difusión pasiva frente a difusión facilitada
 - c. transporte mediado por transportadores frente a transporte mediado por conductos
22. Los detergentes son sustancias saponáceas sintéticas que se usan para romper membranas y extraer proteínas de ellas. Explique cómo ocurre este proceso.
23. Exponga por qué los triacilglicérolos no son componentes de las bicapas lipídicas.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

24. Las células animales están encerradas en una membrana celular. Según el modelo del mosaico fluido, esta membrana se mantiene unida por interacciones hidrófobas. Considere las fuerzas de cizalla implicadas. ¿Por qué no se rompe esta membrana cada vez que se mueve el animal?
25. Proponga una razón por la que las concentraciones elevadas de LDL son un factor de riesgo para sufrir la enfermedad arterial coronaria.
26. Los glucolípidos son lípidos no iónicos que pueden orientarse en bicapas como lo hacen los fosfolípidos. Sugiera una razón por la que pueden realizar esta acción aunque carezcan de un grupo iónico como el de los fosfolípidos.
27. Explique por qué el cambio de localización espontáneo de los fosfolípidos (el movimiento de una molécula de un lado de la bicapa a otro) es tan lento.
28. Los mamíferos del Ártico (p. ej., los renos) poseen concentraciones más elevadas de ácidos grasos insaturados en sus patas que en el resto de sus cuerpos. Sugiera una razón para este fenómeno. ¿Tiene alguna ventaja para la supervivencia?
29. Explique por qué aumenta la entropía cuando se forma una bicapa lipídica a partir de moléculas de fosfolípidos.
30. Las plantas a menudo producen ceras en la superficie de sus hojas para impedir la deshidratación y protegerse de los insectos. ¿Qué característica estructural de las ceras las hace más apropiadas para esta tarea que los carbohidratos o las proteínas?
31. El ácido bórico es un potente insecticida que disipa la cubierta cerosa de los insectos. Explique cómo mata los insectos esta sustancia.
32. La vaina de mielina aísla los axones de determinadas neuronas. ¿Qué característica estructural de esta cubierta la hace un buen aislante?

Metabolismo de los lípidos



Un corredor de larga distancia

La carrera de larga distancia requiere fuerza física y energía. Entre las características más importantes de los corredores de larga distancia está la capacidad prolongada para suministrar el oxígeno y ácidos grasos densos en calorías suficientes al músculo en función.

ESQUEMA

12.1 ÁCIDOS GRASOS, TRIACILGLICEROL Y VÍAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS

12.2 GLICERONEOGÉNESIS Y EL CICLO DEL TRIACILGLICEROL

Degradación de los ácidos grasos

Oxidación completa de un ácido graso

Oxidación de los ácidos grasos: dobles enlaces y cadenas impares

Biosíntesis de los ácidos grasos

Regulación del metabolismo de los ácidos grasos en los mamíferos

Metabolismo de las lipoproteínas: la vía endógena

12.3 METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS DE LA MEMBRANA

Metabolismo de los fosfolípidos

Metabolismo de los esfingolípidos

12.4 METABOLISMO DE LOS ISOPRENOIDES

Metabolismo del colesterol

La vía biosintética del colesterol y el tratamiento farmacológico

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Aterosclerosis

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Biotransformación

Sinopsis

LOS LÍPIDOS TIENEN UNA FUNCIÓN ÚNICA EN LOS ORGANISMOS VIVOS, PRINCIPALMENTE POR SUS ESTRUCTURAS HIDRÓFOBAS. LOS LÍPIDOS SIRVEN COMO (1) MOLÉCULAS PARA almacenamiento de energía muy compactas y eficientes (triacilgliceroles), (2) componentes esenciales de las membranas biológicas (fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol) y (3) como moléculas diversas asociadas a las membranas que pueden tener funciones de señalización (p. ej., hormonas esteroideas y prostaglandinas), o protectoras (p. ej., tocoferol). Este capítulo se centra en el metabolismo de las principales clases de lípidos, esto es, de qué forma se sintetizan y degradan y la manera en que se regulan dichos procesos. Se dedica atención especial al metabolito central del metabolismo lipídico: la acetil-coenzima A. Debido a su participación importante en las enfermedades cardiovasculares, también se considera el metabolismo del colesterol.

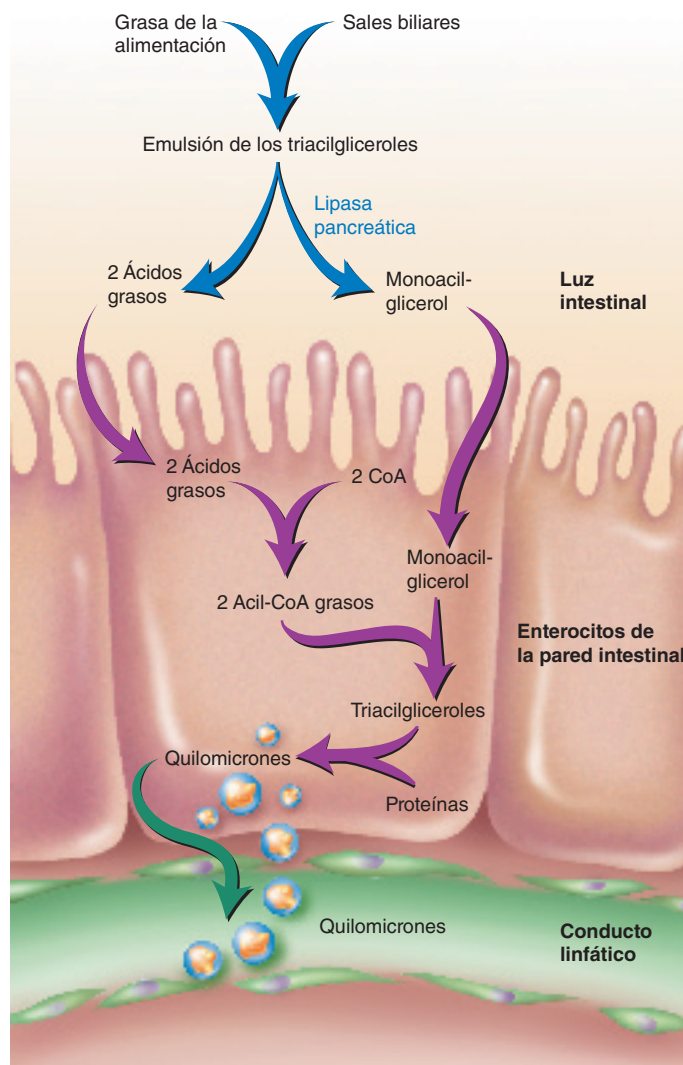
La diversidad estructural y funcional de los lípidos es ciertamente impresionante. Todos los lípidos provienen en su totalidad o en parte de la acetil-CoA (fig. 9.9). Por ejemplo, la acetil-CoA es el sustrato en la síntesis de ácidos grasos, los terpenos (p. ej., β caroteno) y los esteroides (p. ej., colesterol). Cuando las células requieren energía, los ácidos grasos se degradan para producir acetil-CoA, que luego es dirigida al ciclo del ácido cítrico. En este capítulo se revisa el metabolismo de las principales clases de lípidos: ácidos grasos, triacilgliceroles, fosfolípidos, esfingolípidos e isoprenoides. Además, se revisa la síntesis de los cuerpos cetónicos. A lo largo del capítulo se muestran varios mecanismos de control metabólico.

12.1 ÁCIDOS GRASOS, TRIACILGLICEROLES Y VÍAS DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Los ácidos grasos son una fuente de energía importante y eficaz para muchas células. En los animales, la mayor parte de los ácidos grasos se obtiene de la alimentación. Por ejemplo, en la dieta promedio de los estadounidenses, entre un 30 y un 40% de las calorías que se ingieren las proporcionan las grasas. Las moléculas de triacilgliceroles se digieren dentro de la luz (lumen) del intestino delgado (fig. 12.1). La absorción de triacilgliceroles y otros nutrientes lipídicos, y su distribución en los tejidos corporales se refiere como *vía exógena*. (La *vía endógena* en la que las lipoproteínas transportan lípidos producidos en el hígado hacia las células del cuerpo se describe más adelante en este capítulo.) Después que la grasa de la dieta se mezcla con **sales biliares**, moléculas anfipáticas con propiedades detergentes, la lipasa pancreática digiere las moléculas de triacilglicerol para formar ácidos grasos y monoacilglicerol. Estas últimas moléculas se transportan a través de la membrana plasmática de las células en la pared intestinal (enterocitos). Los ácidos grasos de cadena corta (C4 a C6) y media (C6 a C12) son transferidos a la corriente sanguínea, donde se unen con la albúmina sérica, que los transporta al hígado. Los ácidos grasos de cadena larga se trasladan al retículo endoplásmico liso (SER) del enterocito, donde se incorporan en los triacilgliceroles. Los enterocitos combinan los triacilgliceroles con el colesterol dietético, fosfolípidos recién sintetizados y apolipoproteína B-48 para formar los quilomicrones *nacientes* (recién formados) (lipoproteínas grandes, de baja densidad). (La apolipoproteína B-48, el principal componente lipoproteico de los quilomicrones nacientes, se sintetiza a partir de un mRNA que es una versión trunca del mRNA de la apolipoproteína B-100.) Después de su secreción a la linfa (líquido tisular derivado de la sangre), los quilomicrones pasan de la linfa a la corriente sanguínea por el conducto torácico. Los quilomicrones nacientes se convierten en quilomicrones maduros mientras circulan en la sangre y la linfa, cuando las HDL les transfieren dos moléculas de lipoproteínas. La apolipoproteína C-II activa a la lipoproteína lipasa (LPL), y la apolipoproteína E que se une a un receptor específico en la superficie de los hepatocitos.

FIGURA 12.1**Digestión y absorción de los triacilglicerolos en el intestino delgado**

Tras emulsionarse (solubilizarse) los triacilglicerolos mediante su mezcla con las sales biliares, son digeridos por las lipasas intestinales, cuyo miembro más importante es la lipasa pancreática. Los productos, ácidos grasos y monoacilglicerolos, se transportan a los enterocitos y se vuelven a sintetizar triacilglicerolos. Las moléculas de triacilglicerolos, junto con los fosfolípidos y las proteínas recién sintetizados, se incorporan posteriormente en los quilomicrones. Después de que se han transportado los quilomicrones a la linfa, mediante exocitosis, y luego a la sangre, los triacilglicerolos son captados por células musculares y adiposas. Los remanentes de quilomicrones son retirados de la sangre por el hígado.



La mayor parte del contenido de triacilglicerolos de los quilomicrones circulantes se retira de la sangre por células de los tejidos adiposo (adipocitos) y muscular, que constituyen los depósitos principales de almacenamiento de lípidos del organismo. La lipoproteína lipasa, que se sintetiza en la musculatura cardíaca y esquelética, en las glándulas mamarias lactantes y en el tejido adiposo, es transferida a la superficie del endotelio de los capilares, donde convierte los triacilglicerolos de los quilomicrones en ácidos grasos y glicerol.

Los ácidos grasos son captados por las células, mientras que el glicerol viaja en la sangre hasta el hígado, donde la enzima glicerol-cinasa lo convierte en glicerol-3-fosfato. Éste se utiliza entonces en la síntesis de triacilglicerolos, fosfolípidos o glucosa. Cuando la LPL ha removido cerca del 90% de los triacilglicerolos de los quilomicrones, los hepatocitos retiran los **quilomicrones remanentes** de la sangre mediante la unión de la apolipoproteína E con los receptores para los quilomicrones remanentes. La hidrólisis de los triacilglicerolos restantes dentro de los lisosomas libera ácidos grasos y glicerol, que pueden metabolizarse en los hepatocitos de inmediato o almacenarse para uso posterior. Las moléculas de colesterol liberadas de los de quilomacrón remanentes tienen varios destinos. Algunas se esterifican con ácidos grasos y luego se empaquetan en las lipoproteínas nascentes, mientras que otras se convierten en ácidos biliares o se secretan de manera directa en la bilis.

Los ácidos grasos, almacenados en los triacilglicerolos, sobre todo en los adipocitos, son la fuente energética más concentrada del cuerpo. Dependiendo de las necesidades metabólicas de un animal en un momento determinado, los ácidos grasos

pueden ser liberados de los triacilglicérols, pueden ser degradados para generar energía, o utilizados en la síntesis de membranas. Por ejemplo, tras el consumo de alimentos, se libera insulina en respuesta a la elevada concentración sanguínea de glucosa (glucemia). La insulina estimula el almacenamiento de triacilglicérols al inactivar a la *lipasa sensible a hormonas* (una enzima que hidroliza los enlaces éster de las moléculas de grasa) y favorece la síntesis de triacilglicérols en células adiposas y musculares. La insulina también estimula la liberación de VLDL del hígado y activa la síntesis de LPL y la translocación de la enzima a la superficie de las células endoteliales de los vasos del tejido adiposo y muscular. Como resultado, aumenta la captación de los ácidos grasos y el almacenamiento de los triacilglicérols. Cuando la glucosa sanguínea disminuye horas después de una comida, la concentración de insulina disminuye y la de glucagón aumenta, lo que favorece la hidrólisis de los triacilglicérols en las células adiposas y musculares. Los triacilglicérols se degradan para formar glicérol y ácidos grasos.

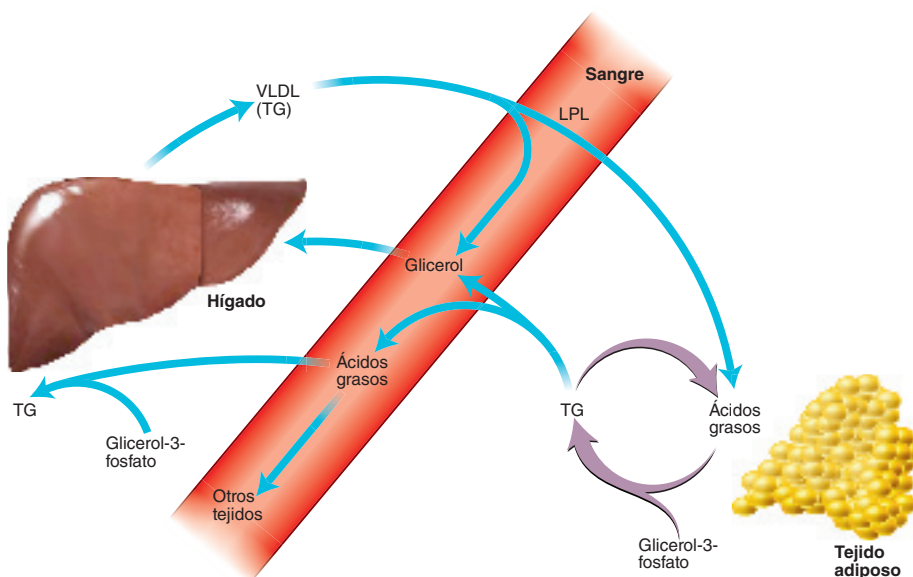
12.2 GLICERONEOGÉNESIS Y EL CICLO DEL TRIACILGLICÉROL

Una de las características más notables del metabolismo del triacilglicérol es el llamado ciclo del triacilglicérol (fig. 12.2). El **ciclo del triacilglicérol** es un mecanismo que regula la cantidad de ácidos grasos disponibles en el cuerpo para generación de energía y síntesis de moléculas, como los fosfolípidos. Los triacilglicérols se sintetizan e hidrolizan de manera constante hasta ácidos grasos y glicérol. Este ciclo de apariencia inútil ocurre a nivel celular (p. ej., en los adipocitos) y a nivel de todo el cuerpo. La figura 12.2 ilustra el ciclo de triacilglicérol entre los adipocitos y el hígado. Estas moléculas se hidrolizan en los adipocitos, con liberación de una fracción relativamente pequeña de los ácidos grasos a la sangre. Una vez en la sangre, los ácidos grasos se transportan a otros tejidos. En el hígado, una alta proporción de esos ácidos grasos se reincorpora a triacilglicérols, la mayoría de los cuales se empaqueta en VLDL. El resultado neto del ciclo del triacilglicérol es que un sistema flexible asegura la disponibilidad de ácidos grasos suficientes para las necesidades energéticas y biosintéticas del cuerpo. El exceso de ácidos grasos, que puede tener efectos tóxicos en las células, se reesterifica de manera eficiente hasta triacilglicérols. A continuación se describen las vías por las que se sintetizan e hidrolizan dichas moléculas.

En la figura 12.3 se presenta la síntesis de triacilglicérols (que se denomina **lipogénesis**). El glicérol-3-fosfato o el fosfato de dihidroxiacetona reaccionan de forma

FIGURA 12.2
El ciclo del triacilglicérol

En los adipocitos, la principal reserva energética del cuerpo, los triacilglicérols (TG) se sintetizan a partir de los ácidos grasos obtenidos de la sangre y el glicérol-3-fosfato. La velocidad a la que los ácidos grasos se liberan a la sangre para cubrir las necesidades de energía de los demás tejidos se aumenta por el glucagón y la epinefrina, y se disminuye por la insulina. Sin embargo, en todas las condiciones metabólicas, el porcentaje de ácidos grasos de los adipocitos (alrededor del 75%) que se reesterifican se mantiene constante. En el hígado, la mayor parte de los ácidos grasos que se eliminan de la sangre se usa para sintetizar triacilglicérols que se incorporan en las VLDL. Una vez que las VLDL se secretan a la sangre, viajan a tejidos como el adiposo, donde los triacilglicérols se hidrolizan por efecto de la lipoproteína lipasa. A continuación, los ácidos grasos se transportan a los adipocitos. El glicérol, el otro producto de la hidrólisis de los triacilglicérols, es eliminado de la sangre por el hígado.



secuencial con tres moléculas de acil-CoA (ésteres de ácidos grasos de CoASH). Las moléculas de acil-CoA se producen en la siguiente reacción:



Obsérvese que la reacción se completa debido a la hidrólisis del pirofosfato por medio de la pirofosfatasa.

En la síntesis de triacilgliceroles se forma el ácido fosfatídico mediante dos acilaciones secuenciales del glicerol-3-fosfato o a través de una vía en la que se produce la acilación directa del fosfato de dihidroxiacetona. En esta última vía, el fosfato de acildihidroxiacetona se reduce después para formar ácido lisofosfatídico. Dependiendo de la vía que se utilice, la síntesis de este ácido emplea NADH o NADPH como cofactor. El ácido fosfatídico se produce cuando el ácido lisofosfatídico reacciona con una segunda acil-CoA. Una vez formado el ácido fosfatídico, se convierte en diacilglicerol por medio de la fosfatasa de ácido fosfatídico. Una tercera reacción de acilación forma el triacilglicerol. Se incorporan a los triacilgliceroles tanto los ácidos grasos que proceden del alimento como los de la síntesis *de novo*. (El término *de novo* se utiliza para indicar una síntesis nueva.) La síntesis *de novo* de los ácidos grasos se describe más adelante en este capítulo. A continuación se describe la gliceroneogénesis, la principal forma para producir el glicerol-3-fosfato necesario en la síntesis de triacilglicerol.

La **gliceroneogénesis** (fig. 12.4) es una versión abreviada de la gluconeogénesis en la que se sintetiza el glicerol-3-fosfato (necesario para la síntesis de triacilglicerol) a partir de sustratos distintos a la glucosa o el glicerol. Las enzimas clave para la gliceroneogénesis son la piruvato carboxilasa (PC) y la isoforma citoplásmica de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK-C, *phosphoenolpyruvate carboxykinase*). Ambas enzimas se encuentran en grandes cantidades en los tejidos lipógenos (productores de triacilglicerol), como el tejido adiposo y la glándula mamaria lactante, y en los órganos participantes en la gluconeogénesis (hígado y riñones). En el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales también existen cantidades moderadas de PC y la PEPCK-C.

Cuando descienden las reservas energéticas, los almacenes de grasa del cuerpo se movilizan por un proceso que se denomina **lipólisis** (fig. 12.5). La lipólisis ocurre durante el ayuno, durante el ejercicio vigoroso y como respuesta al estrés. Múltiples hormonas (p. ej., las catecolaminas epinefrina y norepinefrina) se unen a receptores específicos de la membrana plasmática de los adipocitos y comienza una secuencia de reacciones semejantes a la activación de la fosforilasa de glucógeno. La unión de dichas hormonas con el receptor aumenta la concentración citoplásmica de cAMP, que a su vez activa la lipasa de triacilgliceroles sensible a hormonas. Ambos productos de la lipólisis (ácidos grasos y glicerol) se liberan a la sangre. (Se ha demostrado que los efectos estimulantes del glucagon en la lipasa sensible a hormonas, son mínimos en el humano.) Después de su transporte a través de la membrana plasmática del adipocito, los ácidos grasos se unen con la albúmina sérica y así se transportan a todos los tejidos del cuerpo, donde se liberan de la albúmina y son captados por las células. Los ácidos grasos se introducen en las células mediante un proceso ligado al transporte activo del sodio. La cantidad de ácidos grasos que se transporta depende de su concentración en la sangre y de la actividad relativa del mecanismo de transporte de los ácidos grasos. Las células varían ampliamente en su capacidad para transportar y utilizar los ácidos grasos. Algunas células (p. ej., las del cerebro y los eritrocitos) no pueden utilizar como combustible los ácidos grasos, aunque otras (p. ej., las del músculo cardíaco) dependen de ellos para obtener una proporción importante de la energía que necesitan. Una vez que entran en la célula, los ácidos grasos deben transportarse a su destino (es decir, las mitocondrias, el retículo endoplásmico y otros organelos). Son causales de este transporte varias **proteínas de unión a ácidos grasos** (proteínas hidrosolubles cuya única función es unirse a ácidos grasos hidrófobos y transportarlos).

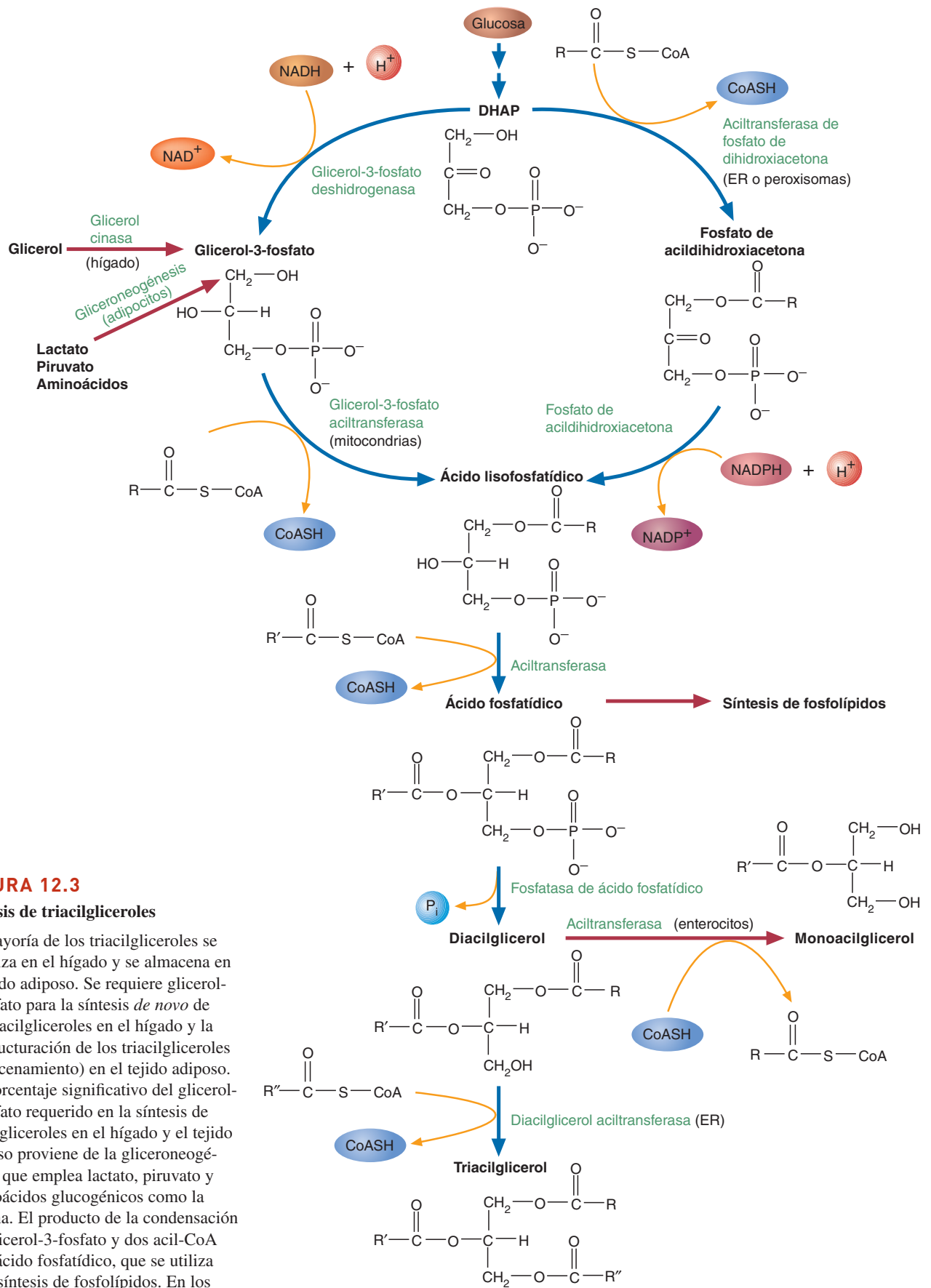


FIGURA 12.3

Síntesis de triacilgliceroles

La mayoría de los triacilgliceroles se sintetiza en el hígado y se almacena en el tejido adiposo. Se requiere glicerol-3-fosfato para la síntesis *de novo* de los triacilgliceroles en el hígado y la reestructuración de los triacilgliceroles (almacenamiento) en el tejido adiposo. Un porcentaje significativo del glicerol-3-fosfato requerido en la síntesis de triacilgliceroles en el hígado y el tejido adiposo proviene de la gliceroneogénesis, que emplea lactato, piruvato y aminoácidos glucogénicos como la alanina. El producto de la condensación del glicerol-3-fosfato y dos acil-CoA es el ácido fosfatídico, que se utiliza en la síntesis de fosfolípidos. En los triacilgliceroles del ser humano, el palmitato suele estar unido al C-1 y el oleato al C-2.

FIGURA 12.4

Gliceroneogénesis en los adipocitos

La gliceroneogénesis, forma abreviada de la gluconeogénesis, es una fuente importante del glicerol-3-fosfato necesario para la síntesis de triacilgliceroles. Los sustratos para esta vía incluyen lactato, piruvato y aminoácidos glucogénicos como alanina. El piruvato se convierte en oxaloacetato en la mitocondria por acción de la piruvato carboxilasa (PC). Después que el OAA se reduce por efecto del NADH, el producto, malato, se transporta fuera de la mitocondria, donde la reacción se revierte para formar OAA. Después el OAA se fosforila y descarboxila mediante la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK-C) en una reacción que requiere GTP para formar fosfoenolpiruvato (PEP). Luego, el PEP se convierte vía gluconeogénesis en DHAP. El DHAP se reduce por efecto de la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa hasta glicerol-3-fosfato, que luego se usa en la síntesis de triacilgliceroles.

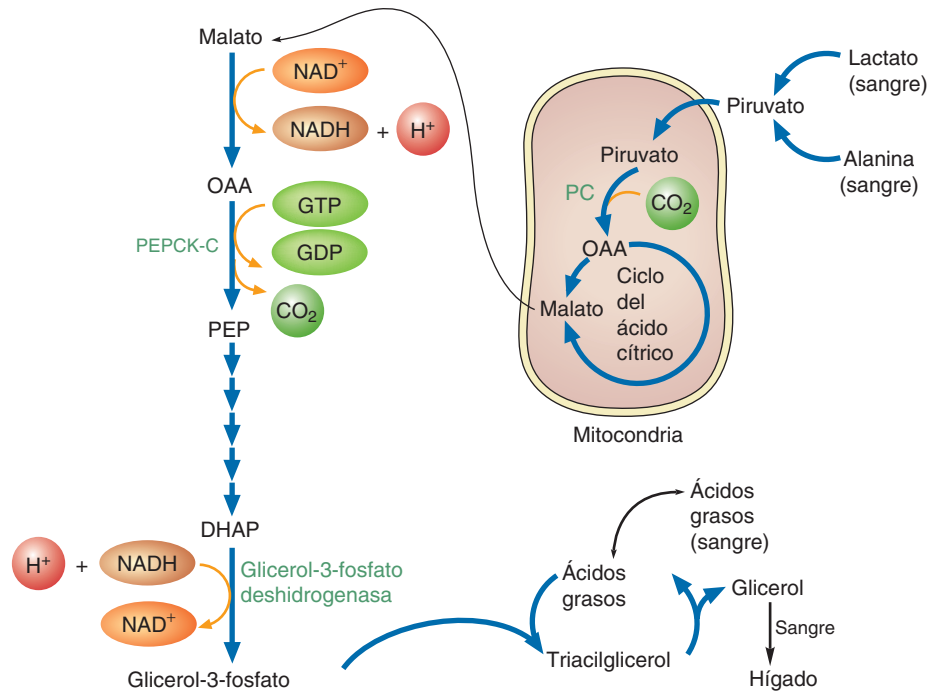
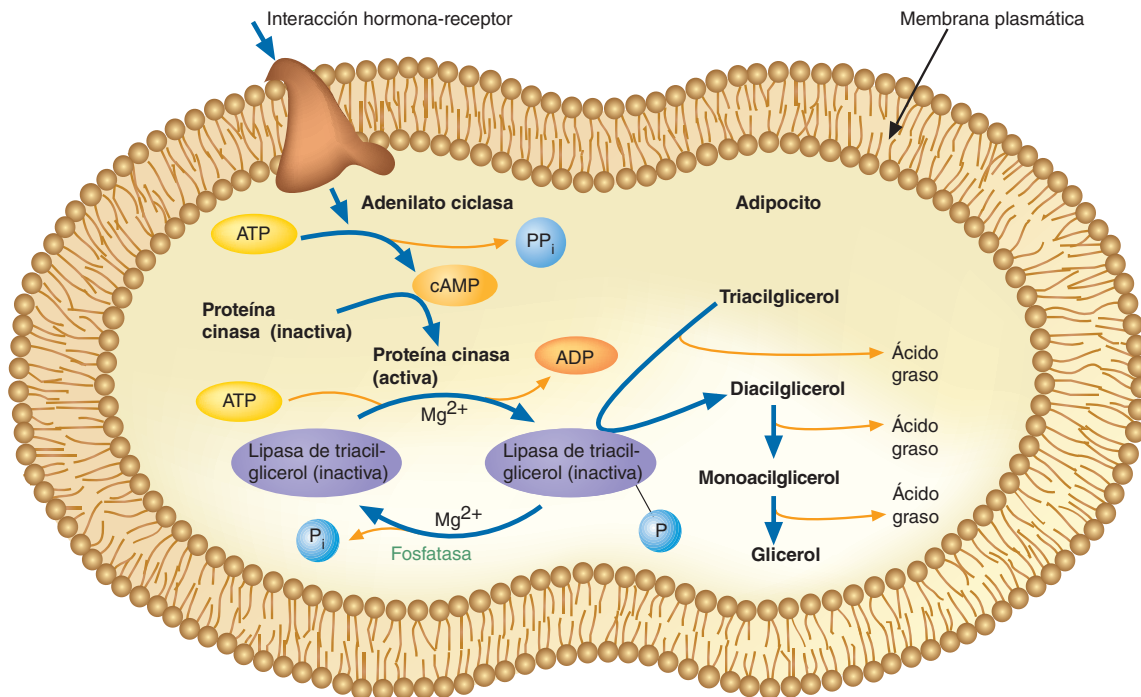


FIGURA 12.5

Representación esquemática de la lipólisis en los adipocitos

Cuando determinadas hormonas se unen a sus receptores en el tejido adiposo, un mecanismo en cascada libera los ácidos grasos y el glicerol de las moléculas de triacilgliceroles. La interacción entre la hormona y el receptor activa la ciclasa de adenilato. Las altas concentraciones de cAMP inician una cascada de fosforilación que activa la HSL (lipasa sensible a hormonas o lipasa de triacilglicerol) vía fosforilación. Tras su transporte a través de la membrana plasmática, los ácidos grasos unidos a la albúmina sérica se llevan en la sangre a otros órganos.



La mayoría de los ácidos grasos se degradan para formar acetil-CoA dentro de las mitocondrias en un proceso que se denomina β -oxidación. Ésta también se produce en los peroxisomas. Asimismo existen otros mecanismos oxidativos para degradar determinados ácidos grasos no estándar.

Los ácidos grasos se sintetizan cuando un organismo tiene cubiertas sus necesidades energéticas y las concentraciones de nutrientes son elevadas. (La glucosa y numerosos aminoácidos son sustratos para la síntesis de los ácidos grasos.) Los ácidos grasos se sintetizan a partir de la acetil-CoA en un proceso que es semejante a la β -oxidación inversa. Aunque la mayoría de los ácidos grasos se suministra en los alimentos, la mayor parte de los tejidos animales puede sintetizar algunos ácidos grasos saturados e insaturados. Además, los animales pueden alargar e insaturar los ácidos grasos ingeridos en la dieta. Por ejemplo, el ácido araquidónico se produce añadiendo una unidad de dos carbonos e introduciendo dos dobles enlaces en el ácido linoleico.

PREGUNTA 12.1

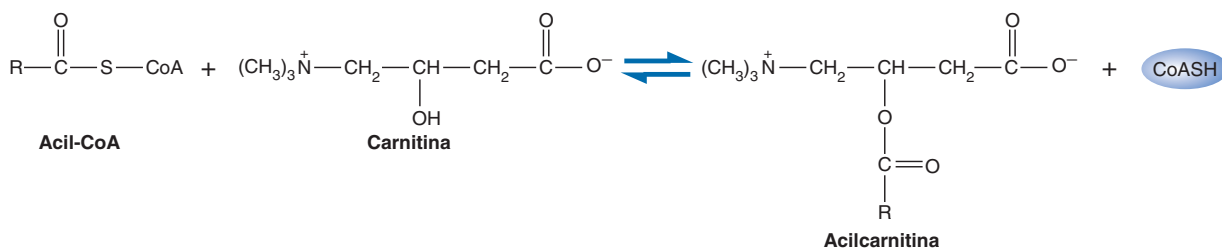
Un sujeto acaba de ingerir una hamburguesa de queso. Rastréense las moléculas de grasa (triacilgliceroles) desde el alimento hasta sus adipocitos (células grasas).

Degradación de los ácidos grasos

La mayoría de los ácidos grasos se degrada por la separación secuencial de fragmentos de dos carbonos desde el extremo carboxilo. Durante este proceso, que se denomina **β -oxidación**, se oxida el carbono β (segundo carbono a partir del grupo carboxilo) y se libera acetil-CoA al romperse el enlace entre los átomos de carbono α y β . Este proceso se repite hasta que se ha procesado toda la cadena del ácido graso. Se conocen otros mecanismos para degradar los ácidos grasos. Las moléculas con cadena ramificada generalmente requieren un paso de oxidación α en el que la cadena del ácido graso se acorta en un carbono mediante descarboxilación oxidativa gradual. En algunos organismos, se oxida el carbono más alejado del grupo carboxilo en un proceso llamado oxidación ω , que genera ácidos dicarboxílicos de cadena corta. En la oxidación ω , el grupo metilo terminal se convierte en un alcohol mediante una enzima del retículo endoplásmico que requiere O_2 y NADPH llamada *citocromo P_{450}* . A continuación, el alcohol se convierte en un grupo carboxilato mediante dos reacciones secuenciales catalizadas por la alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa. Los ácidos dicarboxílicos resultantes se acortan luego por β -oxidación en las mitocondrias hasta ácidos dicarboxílicos hidrosolubles de cadena corta, como succinato y ácido adípico. En los seres humanos, la oxidación ω es una vía menor que sólo se vuelve relevante cuando la β -oxidación está alterada. A continuación se describe la β -oxidación. Aquí también se muestra la degradación de los ácidos grasos insaturados, de cadenas impares y de cadenas ramificadas.

La β -oxidación ocurre en primera instancia dentro de las mitocondrias. Antes de comenzar, cada ácido graso se activa en una reacción con el ATP y con la CoASH. La enzima que cataliza esta reacción, la acil-CoA sintetasa, se encuentra en la membrana mitocondrial externa. Debido a que la membrana mitocondrial interna es impermeable a la mayoría de las moléculas de acil-CoA, para transportar los grupos acilo dentro de la mitocondria se utiliza un transportador especial denominado *carnitina* (fig. 12.6). La transferencia de los grupos acilo mediada por la carnitina al interior de la matriz mitocondrial se realiza por el siguiente mecanismo (fig. 12.7):

1. Cada molécula de acil-CoA se convierte en un derivado de acilcarnitina:



CONCEPTOS CLAVE



- En la vía exógena, los triacilgliceroles y otros nutrientes lipídicos se absorben en el cuerpo y se distribuyen en los tejidos mediante los quilomicrones.
- Cuando las reservas energéticas son elevadas, los triacilgliceroles se almacenan mediante un proceso que se denomina lipogénesis.
- Cuando las reservas de energía son bajas, los triacilgliceroles se degradan para formar ácidos grasos y glicerol. Este proceso se llama lipólisis.
- Los triacilgliceroles se sintetizan e hidrolizan de manera constante para generar ácidos grasos y glicerol. La velocidad del reciclaje aumenta por la epinefrina y la norepinefrina, y se reduce con insulina.

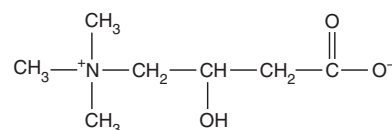
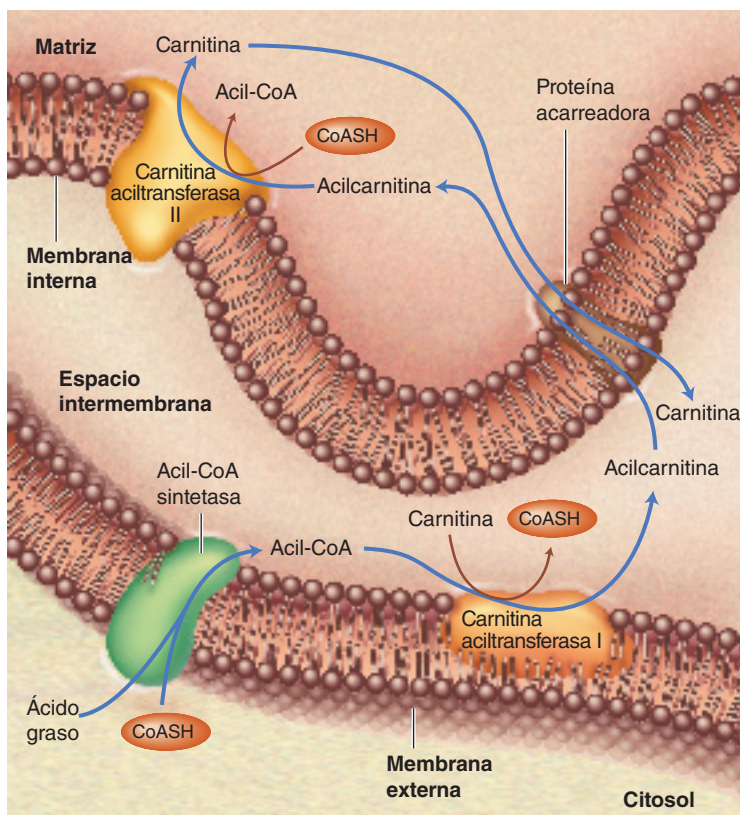


FIGURA 12.6
Estructura de la carnitina

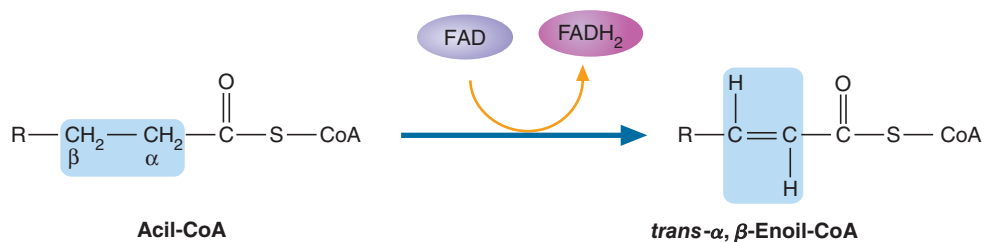
**FIGURA 12.7****Transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias**

Los ácidos grasos se activan para formar acil-CoA por medio de la sintetasa de acil-CoA, una enzima de la membrana mitocondrial externa. A continuación, la acil-CoA reacciona con la carnitina para formar un derivado de acilcarnitina. Esta reacción es catalizada por la carnitina aciltransferasa I. Tras el transporte de la acilcarnitina a través de la membrana interna por una proteína transportadora, vuelve a reconvertirse en carnitina y acil-CoA mediante la carnitina aciltransferasa II.

Esta reacción la cataliza la carnitina aciltransferasa I (CAT-I).

- Una proteína transportadora ubicada dentro de la membrana mitocondrial interna transfiere la acilcarnitina a la matriz mitocondrial.
- La acil-CoA se regenera por la carnitina aciltransferasa II (CAT-II).
- La carnitina se devuelve al espacio intermembrana por la proteína transportadora. A continuación reacciona con otra acil-CoA.

En la figura 12.8 se presenta un resumen de las reacciones de la β -oxidación de los ácidos grasos saturados. La vía comienza con una reacción de oxidación-reducción, catalizada por la deshidrogenasa de acil-CoA (una flavoproteína de la membrana mitocondrial interna), en la que se separa un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos α y β y se transfieren a un FAD unido a la enzima:



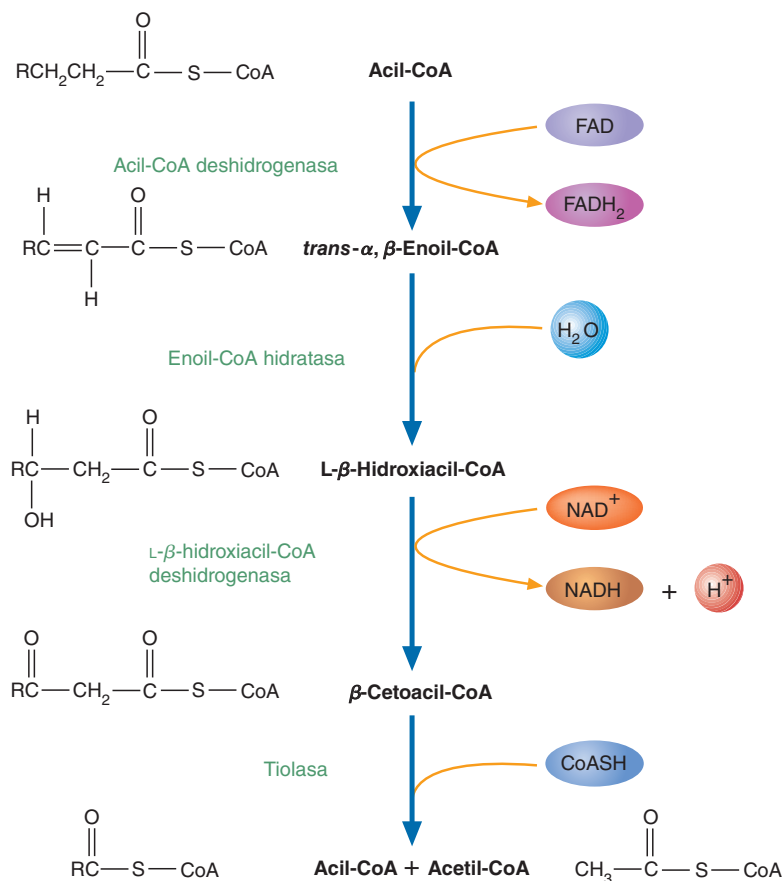
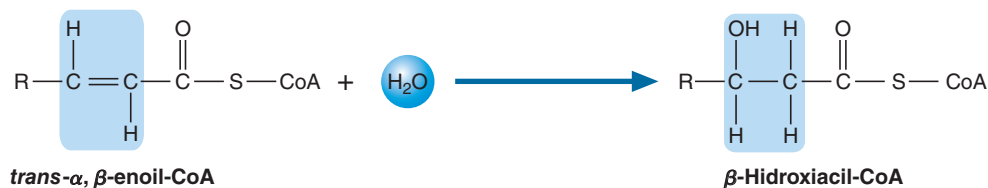


FIGURA 12.8
 β -oxidación de las acil-CoA

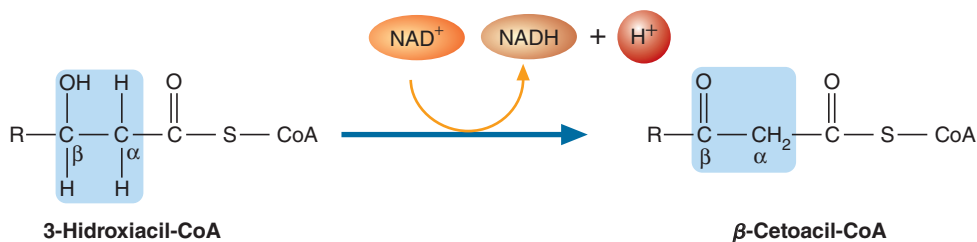
La β -oxidación de las moléculas de acil-CoA consiste de cuatro reacciones que se producen en la matriz mitocondrial. Cada ciclo de reacciones forma acetil-CoA y una acil-CoA con dos carbonos menos.

El FADH₂ producido en esta reacción cede a continuación dos electrones a la cadena de transporte electrónico (ETC) mitocondrial. Existen varias isoenzimas de la deshidrogenasa de acil-CoA, cada una de ellas específica para una diferente longitud de cadena del ácido graso. El producto de esta reacción es la *trans*- α , β -enoil-CoA.

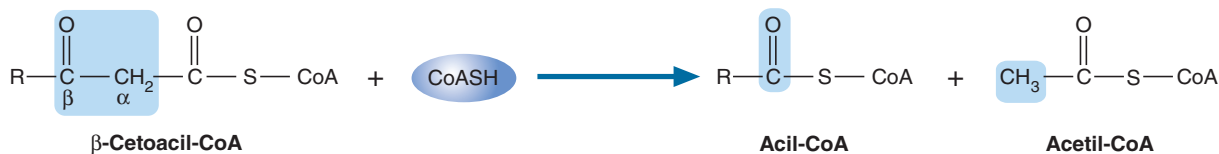
La segunda reacción, que cataliza la hidratasa de enoil-CoA, implica una hidratación del doble enlace localizado entre los carbonos α y β :



El carbono β se encuentra ahora hidroxilado. En la reacción siguiente se oxida este grupo hidroxilo. La producción de una β -cetoacil-CoA es catalizada por la β -hidroxiacil-CoA deshidrogenasa:



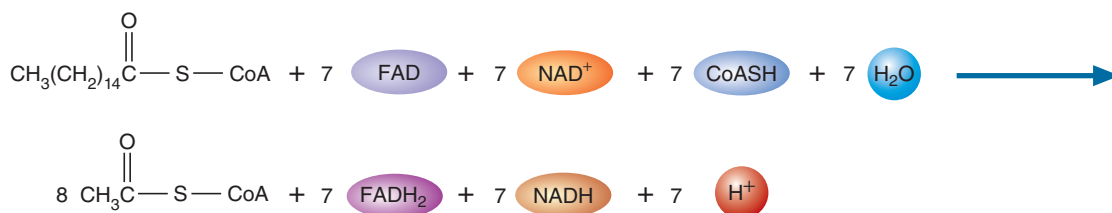
Los electrones transferidos al NAD^+ , después son donados al complejo I de la ETC. Por último, la tiolasa (que también se denomina β -cetoacil-CoA tiolasa) cataliza una rotura $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$:



En esta reacción, que suele denominarse **fragmentación tiolítica**, se libera una molécula de acetil-CoA. El otro producto, una acil-CoA, contiene ahora dos átomos de C menos.

Los cuatro pasos que se acaban de exponer constituyen un ciclo de β -oxidación. Durante cada ciclo posterior se separa un fragmento de dos carbonos. En un proceso llamado β -oxidación en espiral, el ciclo de la β -oxidación se repite hasta que en el último ciclo se divide un acil-CoA de cuatro carbonos para formar dos moléculas de acetil-CoA.

La ecuación siguiente resume la oxidación de la palmitoil-CoA:



En el músculo, la velocidad de la β -oxidación depende de la disponibilidad de su sustrato (p. ej., la concentración de ácidos grasos en la sangre) y de los requerimientos de energía del tejido en ese momento. Cuando la relación NADH/NAD^+ es alta, la deshidrogenasa de β -hidroxiacil-CoA se inhibe. Las concentraciones elevadas de acetil-CoA deprimen la actividad de la tiolasa. En el hígado, donde los ácidos grasos también se usan para la síntesis de triacilgliceroles y de fosfolípidos, la velocidad de la β -oxidación depende de la rapidez con la que estas moléculas se transporten al interior de las mitocondrias. Cuando la glucemia es alta y el exceso de moléculas de glucosa están siendo convertidas en ácidos grasos, la malonil-CoA, el producto del primer paso limitante de la síntesis de ácido graso, impide un ciclo fútil al inhibir la CAT-I.

Las moléculas de acetil-CoA producidas por la oxidación de los ácidos grasos se convierten mediante el *ciclo del ácido cítrico* en CO_2 y H_2O al formarse adicionalmente NADH y FADH_2 . Una parte de la energía que se libera al oxidarse el NADH y el FADH_2 por medio de la ETC se captura después en la síntesis de ATP mediante la *fosforilación oxidativa*. La oxidación total de la acetil-CoA se considera en el capítulo 10. A continuación se revisa el cálculo del número total de moléculas de ATP que pueden generarse a partir del palmitoil.

PREGUNTA 12.2

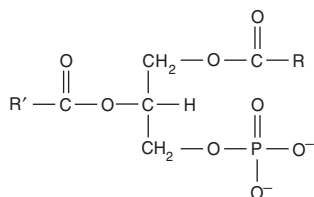


Deficiencia de MCAD

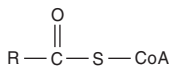
La acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD, *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*) es una enzima mitocondrial que cataliza la primera reacción en el ciclo de la β -oxidación. Su sustratos son los acil-CoA de 12 carbonos. La deficiencia de MCAD es un desorden autosómico recesivo causado por una versión mutada del gen de la MCAD. Los síntomas de este trastorno, que incluyen fatiga, vómito e hipoglucemia, se desencadenan con el ayuno. Al parecer, la acumulación de cantidades tóxicas de acil-CoA deprimen la gluconeogénesis. Al tomar en cuenta que el glucógeno hepático se agota pronto en los niños, sugiera un tratamiento que ayude a los pacientes con deficiencia de MCAD a controlar sus síntomas.

PREGUNTA 12.3

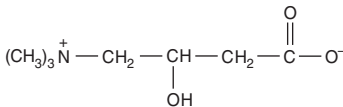
Identifique cada una de las biomoléculas siguientes:



(a)



(b)



(c)

PREGUNTA 12.4

En ausencia de oxígeno, las células pueden producir cantidades pequeñas de ATP a partir de la oxidación anaerobia de la glucosa. Esto no ocurre en el caso de la oxidación de los ácidos grasos. Proporcione una explicación para este hecho.

Oxidación completa de un ácido graso

La oxidación aerobia de un ácido graso genera un gran número de moléculas de ATP. Como se describió antes, la oxidación de cada FADH_2 durante el transporte electrónico y la fosforilación oxidativa proporciona cerca de 1.5 moléculas de ATP. De manera semejante, la oxidación de cada NADH proporciona aproximadamente 2.5 moléculas de ATP. El rendimiento de ATP por la oxidación de la palmitoil-CoA que genera 7 FADH_2 , 7 NADH y 8 acetil-CoA para formar CO_2 y H_2O se calcula como sigue:

$$7 \text{ FADH}_2 \times 1.5 \text{ ATP/FADH}_2 = 10.5 \text{ ATP}$$

$$7 \text{ NADH} \times 2.5 \text{ ATP/NADH} = 17.5 \text{ ATP}$$

$$8 \text{ Acetil-CoA} \times 10 \text{ ATP/acetil-CoA} = \frac{80}{108} \frac{\text{ATP}}{\text{ATP}}$$

La formación de palmitoil-CoA a partir de ácido palmítico utiliza dos equivalentes de ATP. La síntesis neta de ATP por molécula de palmitoil-CoA es por lo tanto de 106 moléculas de ATP.

Puede compararse el rendimiento de ATP de la oxidación del ácido palmítico y el de la glucosa. Recuérdese que el número total de moléculas de ATP producidas por cada molécula de glucosa es cerca de 31. Si se comparan las moléculas de ácido palmítico y las de glucosa en términos del número de moléculas de ATP que producen por cada átomo de carbono, el ácido palmítico es una fuente de energía superior. El cociente para la glucosa es $31/6$ o bien 5.2 moléculas de ATP por átomo de carbono. El ácido palmítico rinde $106/16$ o bien 6.6 moléculas de ATP por átomo de carbono. La oxidación del ácido palmítico genera más energía que la de la glucosa debido a que el primero es una molécula más reducida. (La glucosa con sus seis átomos oxigenados es una molécula parcialmente oxidada.)

PREGUNTA 12.5

Determine el número de moles de NADH , de FADH_2 y de moléculas de ATP que pueden sintetizarse a partir de 1 mol de ácido esteárico.

β -OXIDACIÓN EN LOS PEROXISOMAS La β -oxidación de los ácidos grasos se produce también dentro de los peroxisomas. En los animales, la β -oxidación en los peroxisomas parece acortar ácidos grasos de cadena muy larga. Los ácidos grasos de cadena media resultantes se degradan después dentro de las mitocondrias. La membrana de los peroxisomas posee una actividad de acil-CoA sintetasa que es específica para los ácidos grasos de cadena muy larga. Las mitocondrias al parecer

no pueden activar los ácidos grasos de cadena larga como el tetracosanoico (24:0) y hexacosanoico (26:0). Las aciltransferasas de carnitina peroxisómicas catalizan la transferencia de estas moléculas al interior de los peroxisomas, donde se oxidan para formar acetil-CoA y moléculas de acil-CoA de cadena media se degradan a continuación mediante β -oxidación dentro de las mitocondrias.

Aunque las reacciones de la β -oxidación peroxisómica son semejantes a las de las mitocondrias, existen algunas diferencias notables. En primer lugar, la reacción inicial en la vía peroxisómica es catalizada por una acil-CoA oxidasa que utiliza FAD. Entonces la coenzima reducida $FADH_2$ que se produce, cede sus electrones directamente al O_2 en lugar de a la UQ. La catalasa convierte el H_2O_2 que se produce cuando se oxida el $FADH_2$ en H_2O . En segundo lugar, las dos reacciones siguientes de la β -oxidación peroxisómica están catalizadas por dos actividades enzimáticas (la hidrasa de enoil-CoA y la deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA) que se encuentran en la misma molécula proteínica. Finalmente, la última enzima de la vía (tiolasa de β -cetoacil-CoA) tiene una especificidad de sustrato diferente a la de su versión mitocondrial, puesto que no se une de forma eficaz a las acil-CoA de cadena media.

CUERPOS CETÓNICOS La mayor proporción de la acetil-CoA que se produce durante la oxidación de los ácidos grasos se utiliza en el ciclo del ácido cítrico o en la síntesis de isoprenoides (sección 12.3). En condiciones normales, el metabolismo de los ácidos grasos está regulado con tanto cuidado que sólo se producen pequeñas cantidades sobrantes de acetil-CoA. En un proceso que se denomina **cetogénesis**, el exceso de moléculas de acetil-CoA se convierte en acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona, un grupo de moléculas que se denominan **cuerpos cetónicos** (fig. 12.9).

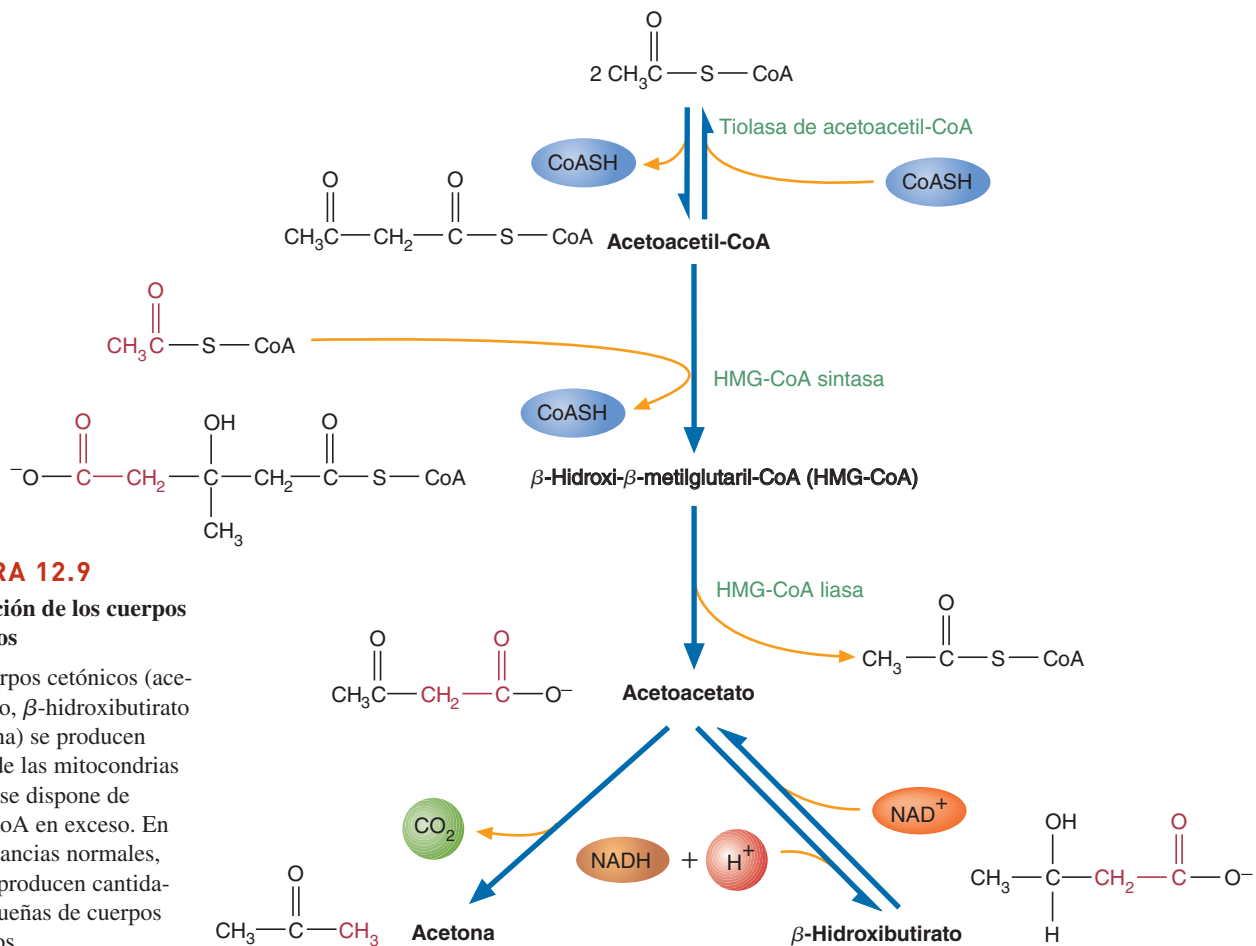


FIGURA 12.9

Formación de los cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona) se producen dentro de las mitocondrias cuando se dispone de acetil-CoA en exceso. En circunstancias normales, sólo se producen cantidades pequeñas de cuerpos cetónicos.

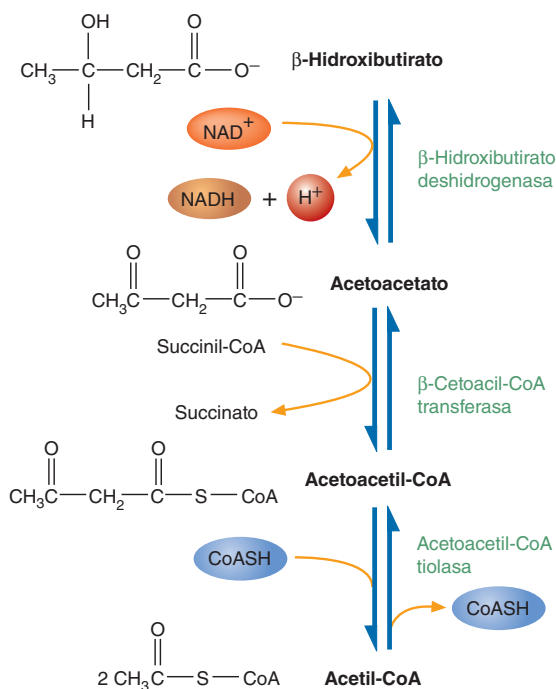
La formación de cuerpos cetónicos, que ocurre dentro de la matriz de las mitocondrias hepáticas, comienza con la condensación de dos acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA. A continuación la acetoacetil-CoA se condensa con otra acetil-CoA para formar β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). En la reacción siguiente, la HMG-CoA se fracciona para formar acetoacetato y acetil-CoA. Luego el acetoacetato se reduce para formar β -hidroxibutirato. La acetona se forma por la descarboxilación espontánea del acetoacetato cuando la concentración de esta última molécula es elevada. (Este proceso, que se denomina **cetosis**, se produce durante la inanición y en la diabetes no controlada, una enfermedad metabólica. En ambos trastornos el suministro de energía depende, en gran medida, de las reservas de grasas y de la β -oxidación de los ácidos grasos.)

Diversos tejidos, en particular el músculo cardíaco y el músculo estriado, utilizan los cuerpos cetónicos para generar energía. Durante la inanición prolongada (esto es, en ausencia de glucosa suficiente) el cerebro usa cuerpos cetónicos como fuente energética, lo que reduce su dependencia de la glucosa. La oxidación de los cuerpos cetónicos también ahorra proteína del músculo estriado, una fuente de sustratos para la gluconeogénesis (ciclo de glucosa-alanina). Otras células que usan cuerpos cetónicos para generar energía durante la inanición son los enterocitos y los adipocitos. En la figura 12.10 se presenta el mecanismo por el que el acetoacetato y el β -hidroxibutirato se convierten en acetil-CoA.

Oxidación de los ácidos grasos: dobles enlaces y cadenas impares

La vía de β -oxidación degrada los ácidos grasos saturados con un número par de átomos de carbono. Para degradar los ácidos grasos insaturados, los de cadena impar y los ramificados se requieren determinadas reacciones adicionales.

OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS La oxidación de los ácidos grasos insaturados, como el ácido oleico, requiere enzimas adicionales. Son necesarias porque a diferencia de los dobles enlaces *trans* que se introducen durante la β -oxidación, los dobles enlaces de la mayoría de los ácidos grasos insaturados naturales poseen una configuración *cis*. La enzima isomerasa de enoil-CoA convierte el doble enlace *cis*- β,γ en un doble enlace *trans*- α,β . En la figura 12.11 se presenta la β -oxidación del ácido oleico.



Cetosis

CONCEPTOS CLAVE



- En la β -oxidación, los ácidos grasos se degradan mediante la rotura del enlace formado entre los átomos de carbono α y β .
- Los cuerpos cetónicos se producen a partir de las moléculas en exceso de acetil-CoA.

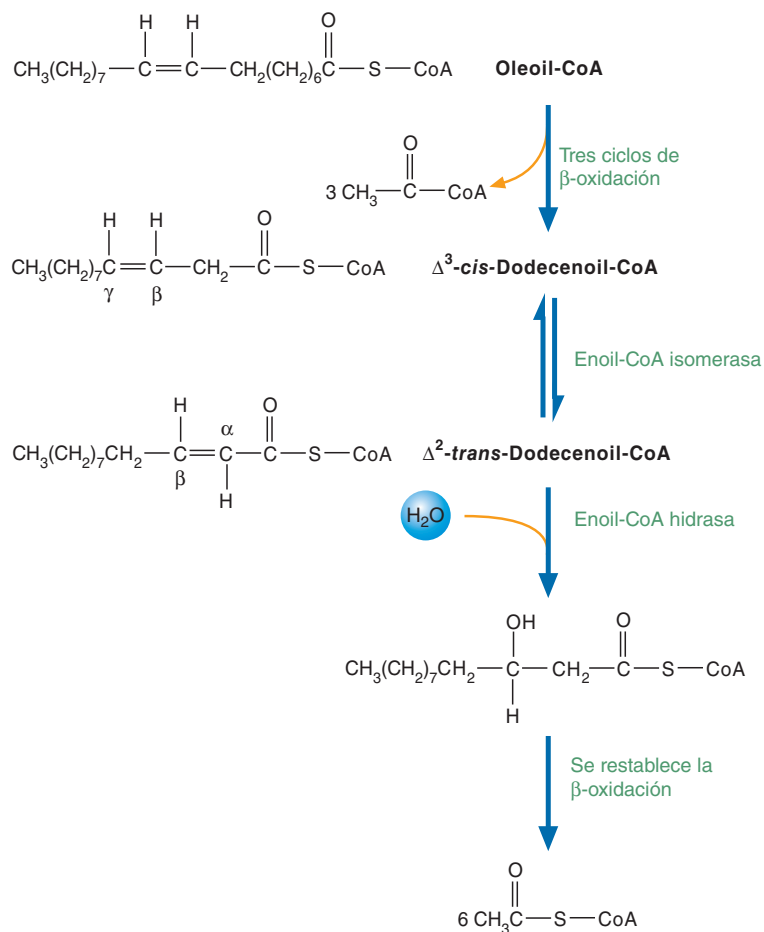
FIGURA 12.10

Conversión de los cuerpos cetónicos en acetil-CoA

Algunos órganos (p. ej., el corazón y los músculos estriados) pueden utilizar los cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato y acetoacetato) como fuente de energía en condiciones normales. Durante la inanición, el cerebro los utiliza como fuente importante de combustible. Debido a que el hígado carece de transferasa de β -cetoacil-CoA, no puede utilizar como fuente de energía los cuerpos cetónicos. Estas reacciones son reversibles. El rendimiento de energía del catabolismo del β -hidroxibutirato, 21.5 ATP, se calcula como sigue: 2 acetil-CoA producen 20 ATP en el ciclo cítrico. Un NADH adicional, producido por la oxidación del β -hidroxibutirato para formar acetoacetato, rinde 2.5 ATP. Un equivalente de ATP se resta de la suma de 22.5 ATP, que se consume en la activación del acetoacetato por la succinil-CoA.

FIGURA 12.11 **β -Oxidación de la Oleoil-CoA**

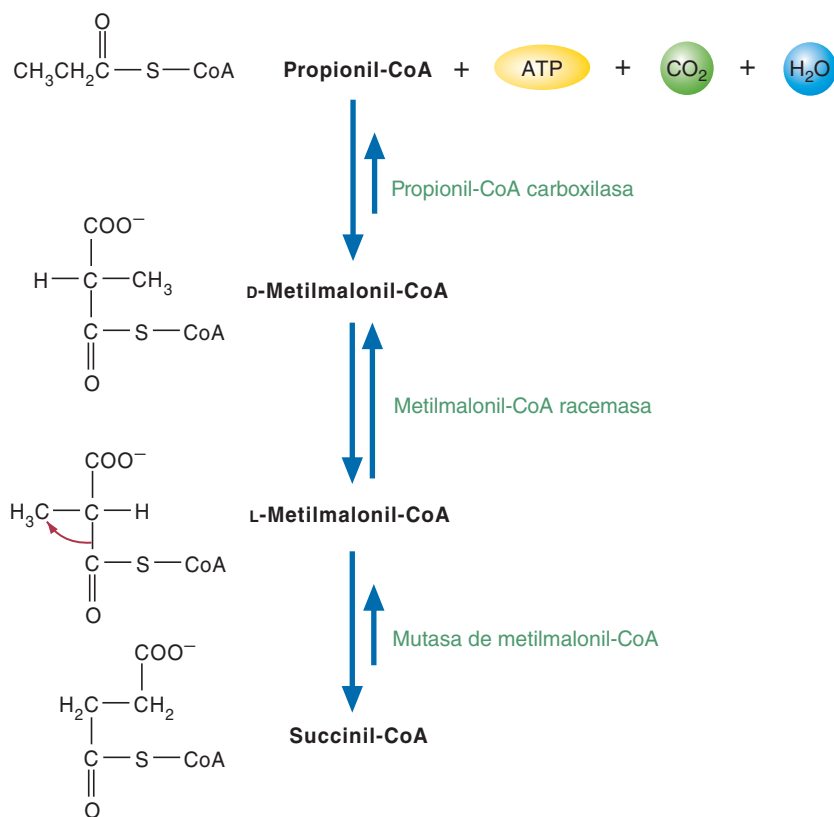
La β -oxidación del derivado de la CoA del ácido oleico progresa hasta que se produce la Δ^3 -*cis*-dodecenoil-CoA. Esta molécula no es un sustrato adecuado de la β -oxidación debido a que contiene un doble enlace *cis*. Tras la conversión del doble enlace β,γ -*cis* en un doble enlace α,β -*trans*, se reanuda la β -oxidación.



OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA IMPAR Aunque la mayoría de los ácidos grasos contiene un número par de átomos de carbono, algunos organismos (p. ej., algunos vegetales y ciertos microorganismos) producen moléculas de ácidos grasos de cadena impar. La β -oxidación de estos ácidos grasos procede normalmente hasta el último ciclo de β -oxidación, que proporciona una molécula de acetil-CoA y una molécula de propionil-CoA. La propionil-CoA se convierte a continuación en succinil-CoA, un intermediario del ciclo del ácido cítrico (fig. 12.12). Los rumiantes, como las vacas y las ovejas, obtienen una cantidad sustancial de energía a partir de la oxidación de ácidos grasos de cadena impar. Estas moléculas se producen mediante fermentación microbiana en el rumen (estómago).

α -OXIDACIÓN La α -oxidación es un mecanismo para degradar moléculas de ácidos grasos ramificados como el ácido fitánico, un ácido graso ramificado de 20 carbonos. (El ácido fitánico es un producto de la oxidación del fitol, un alcohol diterpénico esterificado con clorofila, el pigmento fotosintético.) El fitol, que se encuentra en los vegetales verdes, tras su ingestión se convierte en ácido fitánico. El ácido fitánico es un componente de los productos lácteos y de otros alimentos procedentes de los animales herbívoros (que se nutren de plantas). En el ser humano, la α -oxidación ocurre en los peroxisomas.

La β -oxidación del ácido fitánico se bloquea por el grupo metilo sustituyente de C-3 (la posición β). En consecuencia, el primer paso del catabolismo del ácido fitánico es una α -oxidación en la que la molécula se convierte en un ácido graso α -hidroxi. Tras esta reacción se elimina el grupo carboxilo (fig. 12.13). Después de la activación a un derivado de CoA, el producto, el ácido pristánico, puede seguirse degradando mediante β -oxidación. Todos los subsecuentes grupos metilo de cadena lateral se encontrarán en la posición α , lo cual no es un problema para las enzimas

**FIGURA 12.12****Conversión de la propionil-CoA en succinil-CoA**

En el primer paso, la propionil-CoA se carboxila por la carboxilasa de propionil-CoA, una enzima con un cofactor de biotina. El producto, la D-metilmalonil-CoA se isomeriza mediante la racemasa de metilmalonil-CoA para formar L-metilmalonil-CoA. En el último paso, intercambian sus posiciones un átomo de hidrógeno y el grupo carbonil-CoA. Esta reacción poco habitual es catalizada por la mutasa de metilmalonil-CoA, una enzima que requiere 5'-desoxiadenosilcobalamina, usualmente llamada vitamina B₁₂.

de la β -oxidación. La oxidación del ácido fitánico es fundamental, debido a que en la alimentación se encuentran grandes cantidades de este ácido. En la *enfermedad de Refsum* (que también se denomina *síndrome de almacenamiento de ácido fitánico*) la acumulación de ácido fitánico da lugar a problemas neurológicos muy graves. En este trastorno autosómico recesivo poco frecuente, la lesión nerviosa se debe a que el gen que codifica la fitanoil-CoA hidroxilasa está ausente o es defectuoso. La acumulación de ácido fitánico interfiere con la mielinización (formación de vainas de mielina). La ingestión de menor cantidad de alimentos que contengan ácido fitánico (p. ej., los lácteos) reduce de forma significativa el daño nervioso.

**Enfermedad de Refsum****CONCEPTO CLAVE**

Varias reacciones además de la β -oxidación se requieren para degradar ácidos grasos insaturados, de cadena impar y de cadena ramificada.

PREGUNTA 12.6

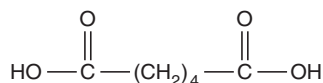
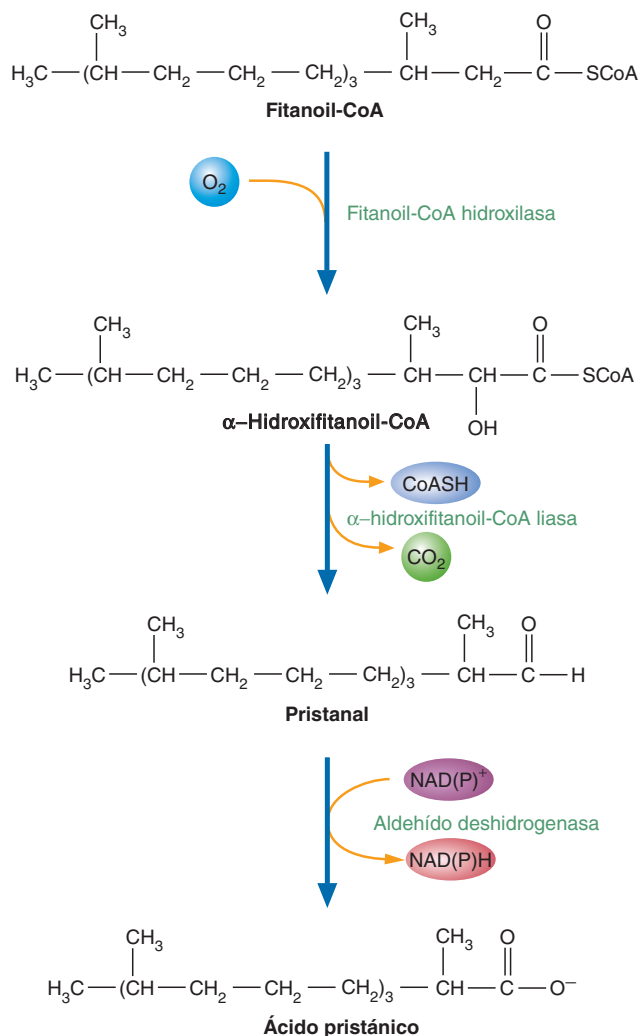
En el pasado, se consideraba que los mamíferos eran incapaces de utilizar los ácidos grasos en la gluconeogénesis. (La acetil-CoA no puede convertirse en piruvato debido a que la reacción catalizada por la deshidrogenasa de piruvato es irreversible.) Evidencias experimentales recientes indican que determinados ácidos grasos poco habituales (es decir, aquellos con cadenas impares o con dos grupos carboxílicos pueden convertirse en cantidades pequeñas pero medibles de glucosa. Se produce una molécula de propionil-CoA cuando se oxida una molécula de ácido graso con un número impar de carbonos. Describa una posible vía bioquímica por la que una célula hepática pudiera sintetizar glucosa a partir de propionil-CoA. (*Pista:* véase la figura 12.12.)

PREGUNTA 12.7

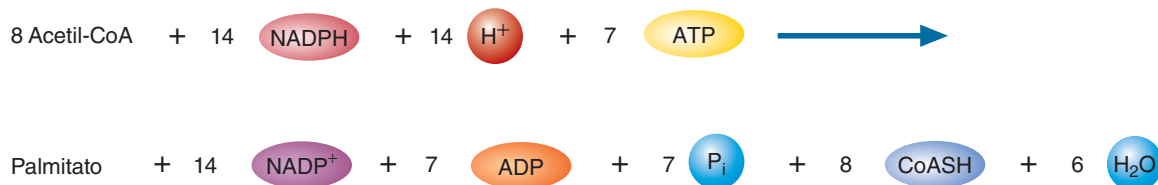
Uno de los productos de la β -oxidación de los ácidos dicarboxílicos es la succinil-CoA. Propóngase una vía bioquímica para la conversión de la molécula ilustrada en la figura 12.14 en glucosa.

FIGURA 12.13 **α -Oxidación del ácido fitánico en los peroxisomas**

En la α -oxidación, la fitanoil-CoA es convertida en α -hidroxifitanoil-CoA mediante una reacción que requiere O_2 . Esta sustancia se convierte en pristanal por medio de una reacción de descarboxilación que requiere TPP, en la cual se oxida el carbono α . El enlace tioéster del otro producto, formil-CoA, se escinde después para formar CoASH y ácido fórmico ($HCOOH$), que se oxida y genera CO_2 . El pristanal se oxida en una reacción que requiere $NAD(P)^+$ para formar ácido pristánico, que es degradado aún más por β -oxidación luego de esterificarse con CoASH. Los productos de este proceso son tres acetil-CoA, tres propionil-CoA y una isobutil-CoA.

**FIGURA 12.14****Ácido adípico****Biosíntesis de los ácidos grasos**

Aunque la síntesis de los ácidos grasos ocurre dentro del citoplasma de la mayoría de las células animales, el hígado es el principal lugar de este proceso. (Recuérdese, por ejemplo, que el hígado produce VLDL.) Los ácidos grasos se sintetizan cuando la alimentación tiene pocas grasas y/o muchos carbohidratos o proteínas. La mayoría de los ácidos grasos se sintetiza a partir de los carbohidratos de los alimentos. Como se ha descrito, la glucosa se convierte en piruvato en el citoplasma. Tras entrar en las mitocondrias, el piruvato se convierte en acetil-CoA, que se condensa con el oxaloacetato, un intermediario del ciclo del ácido cítrico, para formar citrato. Cuando la concentración mitocondrial de citrato es lo suficientemente elevada (p. ej., los requerimientos energéticos celulares son bajos), el citrato pasa al citoplasma, donde se fragmenta para formar acetil-CoA y oxaloacetato. La acetil-CoA es usada en la biosíntesis de los ácidos grasos. La reacción neta de la síntesis de ácido palmítico a partir de acetil-CoA es la siguiente:



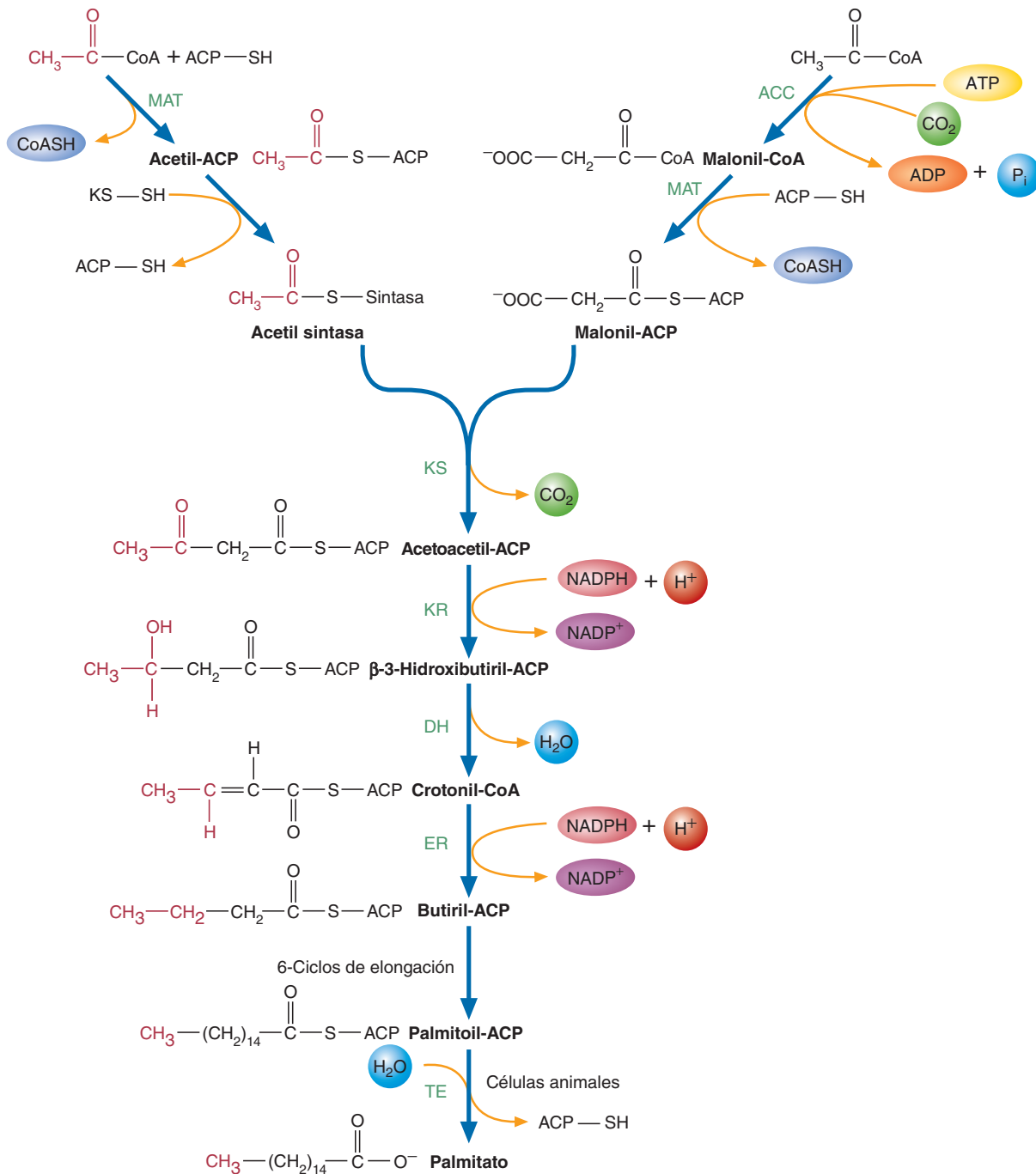
Para la síntesis de los ácidos grasos se requiere una cantidad relativamente grande de NADPH. Una cantidad sustancial de NADPH es proporcionada por la vía de las pentosas fosfato. Las reacciones catalizadas por la deshidrogenasa de isocitrato y por la enzima málica proporcionan cantidades más pequeñas.

En la figura 12.15 se presenta la biosíntesis de los ácidos grasos. A primera vista, la síntesis de los ácidos grasos parece ser la inversa de la vía de β -oxidación. Por ejemplo, los ácidos grasos se construyen por la adición secuencial de grupos de dos carbonos que suministra la acetil-CoA. Además, los mismos intermediarios se encuentran en ambas vías (p. ej., los grupos β -cetoacilo, β -hidroxiacilo y acilo α,β -insaturado). Sin embargo, una observación más cercana descubre diferencias notables entre la síntesis de los ácidos grasos y la β -oxidación. Primero, la síntesis de los ácidos grasos sucede de forma predominante en el citoplasma. (Recuérdese que la β -oxidación ocurre dentro de las mitocondrias y de los peroxisomas.) Segundo, las enzimas que catalizan la síntesis de los ácidos grasos son significativamente diferentes en estructura, a las de la β -oxidación. En las eucariotas, la mayoría de estas enzimas forman un complejo multienzimático que se denomina sintasa de ácidos grasos. Tercero, los intermediarios de la síntesis de los ácidos grasos están ligados mediante un enlace tioéster a la **proteína transportadora del acilo (ACP)**, un componente de la sintasa de ácidos grasos. (Recuérdese que durante la β -oxidación los grupos acilo están unidos a la CoASH mediante un enlace tioéster.) Obsérvese que los grupos acilo están unidos tanto a la ACP como a la CoASH por un grupo prostético de fosfopantetina (fig. 12.16). Y finalmente, al contrario que en la β -oxidación, la cual produce NADH y FADH₂, la síntesis de ácidos grasos consume NADPH. La síntesis de ácidos grasos tiene dos fases: la carboxilación de acetil-CoA para formar malonil-CoA mediante la acetil-CoA carboxilasa y la síntesis de palmitato mediante la adición secuencial de dos unidades de carbono a una cadena creciente de acilo graso mediante la sintasa de ácidos grasos.

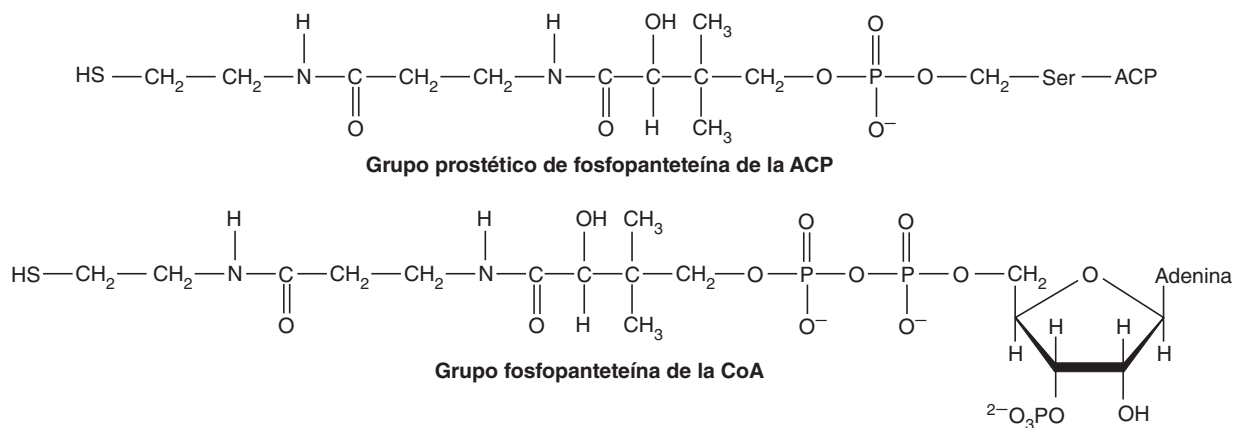
ACETIL-COA CARBOXILASA La carboxilación de acetil-CoA para formar malonil-CoA es una reacción irreversible catalizada por la acetil-CoA carboxilasa (ACC) (fig. 12.17). La primera fase de esta reacción es la carboxilación (dependiente de ATP) de biotina para formar carboxibiotina. La descarboxilación ulterior da por resultado la transferencia de un CO₂ activado de la biotina a la acetil-CoA. La carboxilación de la acetil-CoA, el paso limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos grasos, es una reacción de activación necesaria porque la siguiente reacción, una condensación carbono-carbono, es desfavorable en términos termodinámicos. Debido a su estabilización por resonancia, los grupos carboxilo libres, son poco reactivos.

La acetil-CoA carboxilasa (ACC, *acetyl CoA carboxylase*) se encuentra en la mayoría de los organismos. En las eucariotas la ACC contiene tres dominios: BCCP (proteína transportadora de carboxibiotina), BC (carboxilasa de biotina) y CT (carboxiltransferasa). La biotina, una coenzima que transporta grupos carboxilo, se une con BCCP mediante un enlace amida con la cadena lateral de un residuo de lisina. La cadena lateral flexible de la lisina es en efecto, un brazo giratorio que transfiere la reciente biotina carboxilada del sitio activo del dominio BC al sitio activo del dominio CT (una distancia de 7 Å). La CT cataliza entonces la transferencia del grupo carboxilo de la biotina a la acetil-CoA a fin de formar el producto malonil-CoA. En los mamíferos hay dos formas de ACC. Una enzima citoplásmica, la ACC1, que se expresa en tejidos lipógenos como el hepático, el adiposo y la glándula mamaria lactante. Una enzima mitocondrial, la ACC2, existe en tejidos oxidativos como el miocardio y el músculo estriado, donde su producto, la malonil-CoA, actúa como un potente inhibidor de la carnitina aciltransferasa I. Por lo tanto, la ACC2 sirve como función reguladora en la oxidación de los ácidos grasos. El hígado, que oxida y sintetiza ácidos grasos, contiene las dos formas de ACC.

La ACC de los mamíferos contiene dos subunidades, cada una unida a un cofactor de biotina. La ACC se activa cuando los dímeros de ACC se agregan para formar polímeros de alto peso molecular (de cuatro a ocho millones de daltons) compuestos por 10 a 20 dímeros. La ACC, una enzima clave en el metabolismo de los ácidos grasos, es altamente regulada por moduladores alostéricos y reacciones de fosfo-

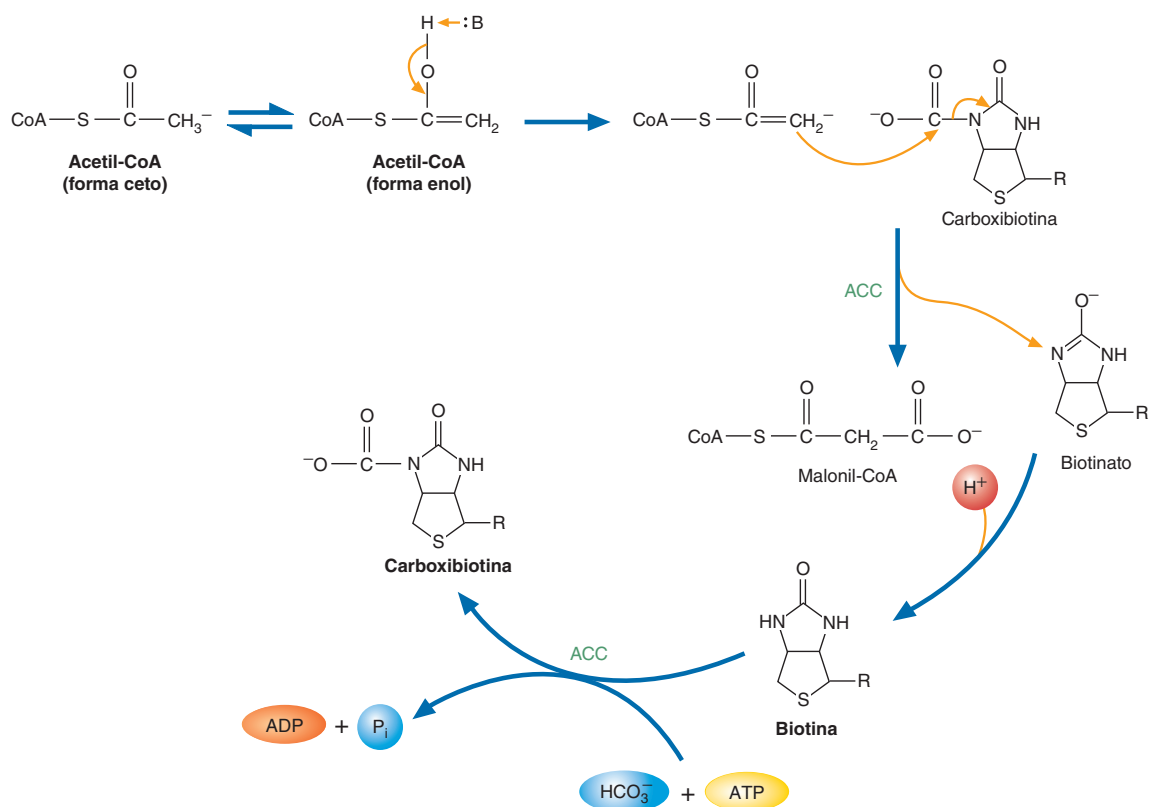
**FIGURA 12.15****Biosíntesis de ácidos grasos**

Los sustratos para la síntesis de ácidos grasos son acetil-ACP y malonil-ACP, formados a partir de ACP con acetil-CoA y con malonil-CoA, respectivamente. Ambas reacciones están catalizadas por la malonil/acetil transferasa (MAT). La formación de una cadena de ácido graso comienza con una reacción de condensación. En una reacción catalizada por la β -cetoacil sintasa (KS), el grupo acetilo (unido con KS mediante un enlace tioéster) se transfiere al grupo malonilo para formar acetoacetyl-ACP. La reducción del grupo β -carbonilo, catalizada por la β -cetoacil-ACP reductasa (KR), forma un alcohol. La eliminación de agua para formar un doble enlace entre dos carbonos está catalizada por la β -hidroxiacetyl-ACP deshidratasa (DH). La reducción por efecto de la enoil-ACP reductasa (ER) produce un grupo acilo saturado de cuatro carbonos. Este grupo acilo se transfiere luego del ACP al grupo SH de la KS para iniciar un nuevo ciclo de elongación. La cadena acilo se prolonga en dos carbonos cuando se condensa con otro grupo malonilo unido con ACP. En las células animales, la síntesis de ácidos grasos termina con la liberación de palmitato del ACP, reacción catalizada por la tioesterasa (TE).

**FIGURA 12.16**

Comparación del grupo fosfopanteteína en la proteína transportadora del acilo (ACP) y en la coenzima A (CoASH)

Los ácidos grasos están unidos a este grupo prostético en la ACP durante la biosíntesis de ácidos grasos, y a la CoASH durante la β -oxidación.

**FIGURA 12.17**

Síntesis de malonil-CoA

La reacción inicia con la carboxilación dependiente de ATP del cofactor biotina de la acetil-CoA carboxilasa (ACC). La carboxilasa sustrae un protón al carbono α de la forma enólica del acetil-CoA para generar un carbanión reactivo. El carbanión ataca el carbón carbonilo de la carboxybiotina para producir malonil-CoA y biotinato. El biotinato se protona por efecto de la enzima para regenerar su forma de biotina. A continuación, ACC regenera la carboxybiotina, que reacciona con otra acetil-CoA.

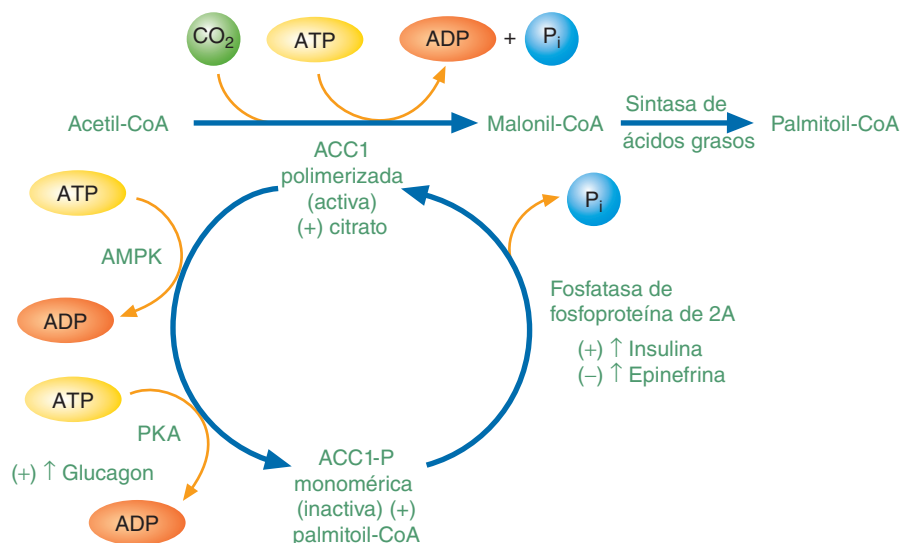
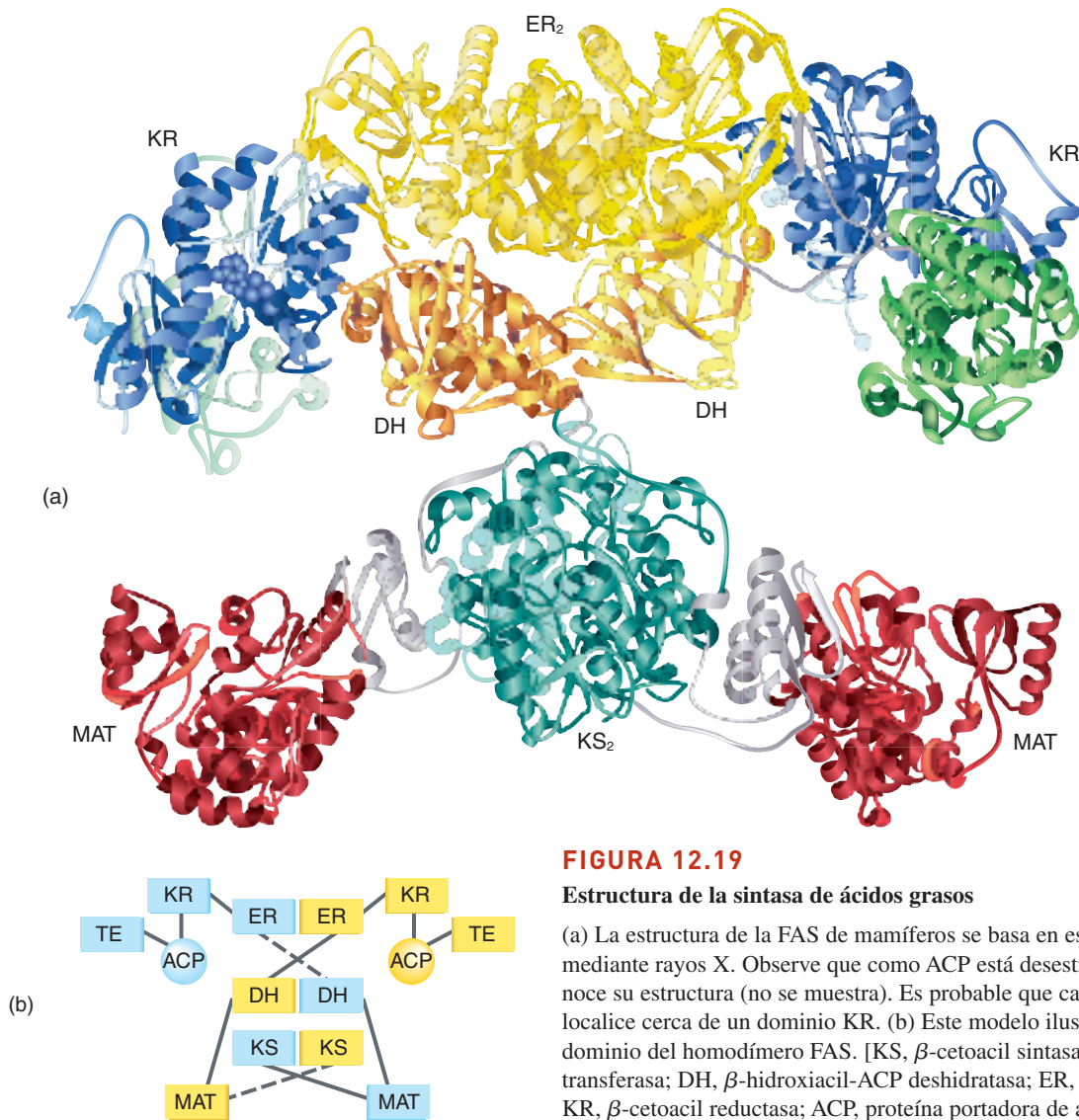


FIGURA 12.18
Regulación de la carboxilasa de acetil-CoA 1

La ACC1 es desactivada (despolimerizada) por reacciones de fosforilación catalizadas por la AMPK (como resultado de altas concentraciones de AMP), por la PKA (estimada por el glucagon) y por la acumulación de palmitoil-CoA. La ACC1 es activada (polimerizada) por medio de la fosfatasa de fosfoproteína 2A, que a su vez se activa por altas concentraciones de insulina (cuando hay disponibilidad de glucosa), y se desactiva en presencia de altos niveles de glucagon (baja glucemia), y de epinefrina (situaciones de estrés que demandan la movilización de energía), o por ambas cosas.

rilación (fig. 12.18). Los efectos alostéricos del citrato, un activador positivo que promueve la polimerización, y de la palmitoil-CoA, un producto final inhibidor que causa la despolimerización, dependen del estado de fosforilación de la enzima. La ACC es fosforilada y por lo tanto inhibida (despolimerizada) por la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), una importante enzima reguladora del metabolismo energético. (El AMP es un indicador más sensible de la carga energética de una célula que el ADP o el ATP.) La fosforilación mediante la proteína cinasa (PKA) activada por cAMP, estimulada por el glucagon, también participa en la inhibición de ACC. La despolimerización también es favorecida por la presencia de palmitoil-CoA, que se une a la forma dimérica de la enzima y la estabiliza. El glucagon y la epinefrina ayudan a mantener la forma inactiva fosforilada de la ACC al desactivar la fosfatasa de fosfoproteína 2A (PP-2A), la enzima que media la desfosforilación de varias proteínas blanco incluida la ACC. La insulina activa la PP-2A, que a su vez desfosforila la ACC y permite su polimerización y, de este modo, su activación. La forma polimerizada de la ACC se estabiliza al unirse a citrato, que se acumula cuando las concentraciones de acetil-CoA son altas.

SINTASA DE ÁCIDOS GRASOS En los seres humanos, las reacciones restantes en la síntesis de ácidos grasos ocurren en el complejo multienzimático sintasa de ácido graso (FAS, *fatty acid synthase*) (fig. 12.19). La FAS es un homodímero en forma de X constituido por dos polipéptidos idénticos de 272 kDa colocados uno frente a otro. Cada polipéptido tiene siete dominios catalíticos y un ACP. Como resultado, FAS sintetiza dos ácidos grasos al mismo tiempo. Durante la síntesis de ácidos grasos, los intermediarios acilo se unen en forma covalente con el grupo fosfopanteteína de 2 nm de largo del ACP mediante un enlace tio-éster. La flexibilidad de ACP, un dominio relativamente no estructurado de FAS, y el grupo fosfopanteteína permiten la transferencia de los intermediarios acilo unidos, de un sitio activo al otro en el complejo.

**FIGURA 12.19****Estructura de la sintasa de ácidos grasos**

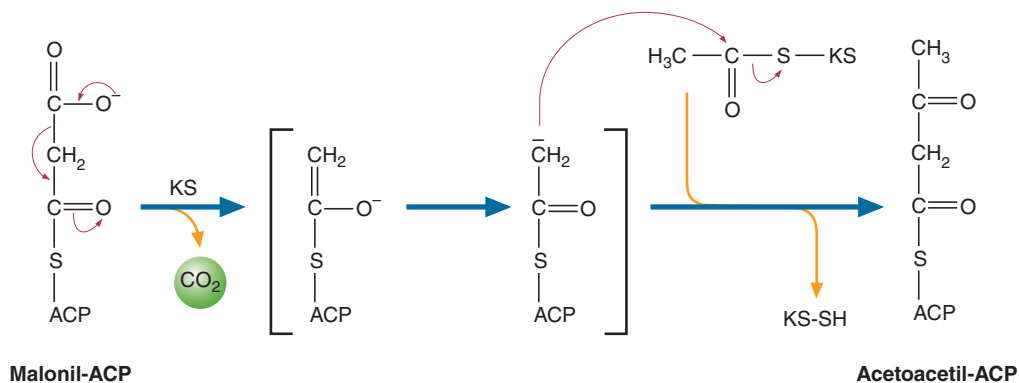
(a) La estructura de la FAS de mamíferos se basa en estudios de cristales mediante rayos X. Observe que como ACP está desestructurada, aún se desconoce su estructura (no se muestra). Es probable que cada dominio de ACP se localice cerca de un dominio KR. (b) Este modelo ilustra la organización del dominio del homodímero FAS. [KS, β -cetoacil sintasa; MAT, malonil/acetil transferasa; DH, β -hidroxiacil-ACP deshidratasa; ER, enoil-ACP reductasa; KR, β -cetoacil reductasa; ACP, proteína portadora de acilo; TE, tioesterasa.]

La síntesis de un ácido graso (fig. 12.15) se inicia con la transferencia del grupo acetilo del acetil-CoA y el grupo malonilo del malonil-CoA hacia ACP. Ambas reacciones son catalizadas por la malonil/acetil transferasa (MAT). El grupo acetilo se transfiere luego del acetil-ACP a una cadena lateral cisteinilo de la β -cetoacil sintasa (KS). A continuación, KS cataliza una reacción de condensación (fig. 12.20) en la que se crea un carbanión mediante la descarboxilación del grupo malonilo. El carbanión ataca al carbono carbonilo del grupo acetilo para generar el producto acetoacetil-ACP.

Durante los tres pasos siguientes, que consisten en dos reducciones y una deshidratación, el grupo acetoacetilo se convierte en un grupo butirilo. La reductasa de β -cetoacil-ACP (KRasa) cataliza la reducción de la acetoacetil-ACP para formar β -hidroxibutiril-ACP. La deshidratasa de β -hidroxiacil-ACP cataliza después una deshidratación, formando así la crotonil-ACP. La butiril-ACP se produce cuando la reductasa de 2,3-*trans*-enoil-ACP (ERasa) reduce el doble enlace de la crotonil-ACP. En el último paso del primer ciclo de la síntesis de los ácidos grasos, se transfiere el grupo butirilo del grupo panteteína al residuo de cisteína de la KS. El grupo ACP-SH recién liberado se une ahora a otro grupo malonilo y se repite el proceso hasta que eventualmente se sintetiza la palmitoil-ACP. El grupo palmitoilo se libera de la sintasa

FIGURA 12.20**Formación de acetoacetyl-ACP**

La descarboxilación de malonil-ACP catalizada por la β -cetoacil-ACP sintasa (KS), forma un carbanión. El ataque del carbanión al carbono carbonilo de un grupo acetilo, unido mediante un enlace tioéster a la enzima, genera acetoacetyl-ACP.



de ácidos grasos cuando la tioesterasa (TE) rompe el enlace tioéster. Dependiendo de las condiciones celulares, el palmitato puede usarse de forma directa en la síntesis de numerosos tipos de lípidos (p. ej., triacilglicerol o fosfolípidos) o bien puede ingresar en las mitocondrias, donde múltiples enzimas catalizan reacciones de elongación y de desaturación. El retículo endoplásmico (ER) posee enzimas similares.

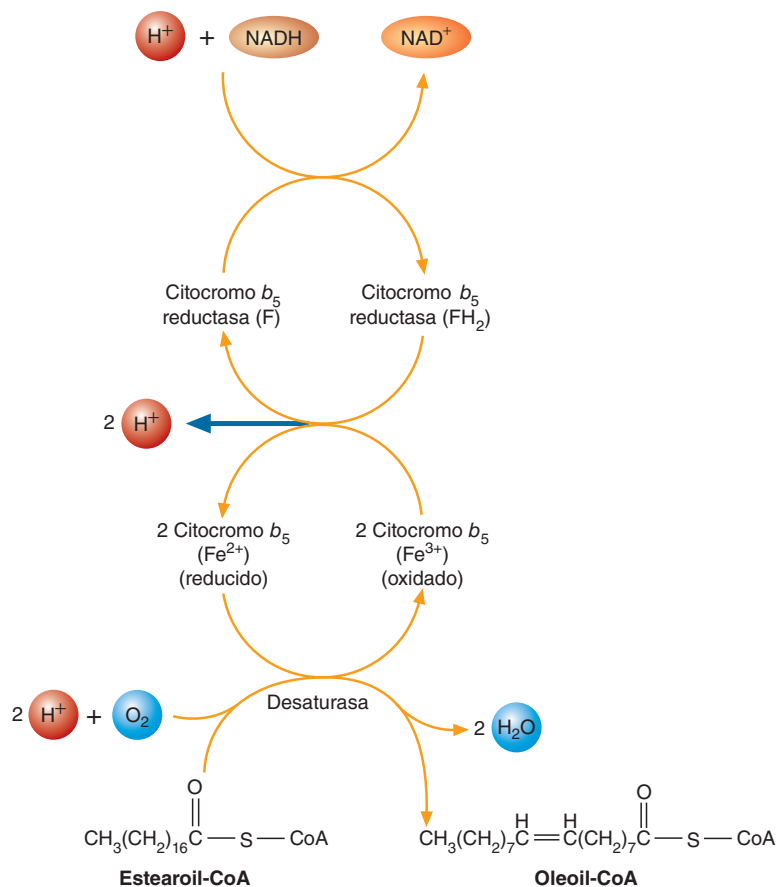
ELONGACIÓN Y DESATURACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS La elongación y la desaturación de los ácidos grasos que se sintetizan en el citoplasma o de los obtenidos en la alimentación se realizan principalmente mediante enzimas del ER. La elongación y la desaturación (formación de dobles enlaces) de los ácidos grasos son especialmente importantes en la regulación de la fluidez de la membrana y en la síntesis de los precursores de diversos derivados de los ácidos grasos, como los eicosanoides. Por ejemplo, la mielinización (un proceso en el que se forman vainas de mielina alrededor de determinadas células nerviosas) depende en particular de las reacciones biosintéticas de ácidos grasos, en el ER. Los ácidos grasos saturados y los monoinsaturados de cadena muy larga son constituyentes importantes de los cerebrósidos y de los sulfátidos de la mielina. Al parecer las células regulan la fluidez de la membrana ajustando los tipos de ácidos grasos que se incorporan en los lípidos de la membrana. Por ejemplo, se incorporan más ácidos grasos insaturados cuando el clima es frío. (Recuérdese que los ácidos grasos insaturados tienen un punto de congelación menor que los ácidos grasos saturados.) Cuando la alimentación no proporciona un número suficiente de estas moléculas, las vías de biosíntesis de los ácidos grasos se activan. Aunque la elongación y la desaturación son procesos muy integrados, para mayor claridad se considerarán de forma separada.

La elongación de los ácidos grasos en el ER, que utiliza unidades de dos carbonos proporcionadas por la malonil-CoA, es un ciclo de reacciones de condensación, reducción, deshidratación y reducción semejante a las que se observan en la síntesis citoplásmica de los ácidos grasos. En contraste al proceso citoplásmico, los intermediarios del proceso de elongación del ER son ésteres de CoA. Estas reacciones pueden alargar ácidos grasos tanto saturados como insaturados. Los equivalentes reductores los proporciona el NADPH.

Las moléculas de acil-CoA se desaturan en las membranas del ER en presencia de NADH y O_2 . La citocromo b_5 reductasa (una flavoproteína), el citocromo b_5 y las desaturasas dependientes de oxígeno, que en conjunto funcionan como un sistema de transporte electrónico, introducen eficientemente dobles enlaces en los ácidos grasos de cadena larga (fig. 12.21). Tanto la flavoproteína como el citocromo b_5 (que se encuentran en una proporción aproximada de 1:30) tienen péptidos hidrófobos que anclan las proteínas a la membrana del ER. Los animales tienen en general desaturasas Δ^9 , Δ^6 y Δ^5 que utilizan los electrones que aporta el NADH mediante el sistema de transporte electrónico para activar el oxígeno necesario para crear el doble enlace. Debido a que los sistemas de elongación y desaturación están próximos uno de otro en la membrana microsómica, habitualmente se producen diversos ácidos poliinsaturados de cadena larga. Un ejemplo de esta interacción es la síntesis del ácido araquidónico ($20:4^{\Delta 5,8,11,14}$) a partir del ácido linoleico ($18:2^{\Delta 9,12}$).

CONCEPTOS CLAVE

- En los animales, los ácidos grasos se sintetizan en el citoplasma a partir de acetyl-CoA y malonil-CoA.
- Las enzimas mitocondriales y del ER alargan y desaturan los ácidos grasos recién sintetizados y los que se obtienen de la alimentación.

**FIGURA 12.21****Desaturación de la estearoil-CoA**

La desaturasa utiliza los electrones que proporciona un sistema de transporte electrónico formado por la reductasa de citocromo *b*₅ y el citocromo *b*₅ para activar al oxígeno (no se muestra) necesario para crear el doble enlace.

El NADH es el donador de electrones.

COMPARACIÓN DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS Y LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

Las funciones de β -oxidación y de la síntesis de ácidos grasos tienen diferencias claras. La β -oxidación degrada los ácidos grasos para generar acetil-CoA, el sustrato del ciclo del ácido cítrico, generador de energía. En cambio, la energía se almacena cuando la acetil-CoA se convierte en ácidos grasos. Aunque las localizaciones celulares, las coenzimas redox, los portadores del grupo acilo y las enzimas participantes en la β -oxidación y en las vías sintéticas de ácidos grasos, son muy diferentes, las reacciones son lo bastante similares para causar confusión. El cuadro 12.1 muestra las diferencias entre los dos procesos.

PREGUNTA 12.8

El consumo excesivo de fructosa se ha relacionado con la obesidad y un trastorno denominado *hipertrigliceridemia* (concentración elevada de triacilgliceroles en sangre). En Estados Unidos y en otros países americanos, las fuentes más comunes de fructosa son la sacarosa y el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (alta fructosa). En las últimas décadas, este último ha sustituido a la sacarosa en muchos alimentos y bebidas procesados, debido a su menor costo. Ahora representa al menos 40% de los edulcorantes calóricos.



Hipertrigliceridemia

CUADRO 12.1 Comparaciones de la β -oxidación de ácidos grasos y síntesis de ácidos grasos

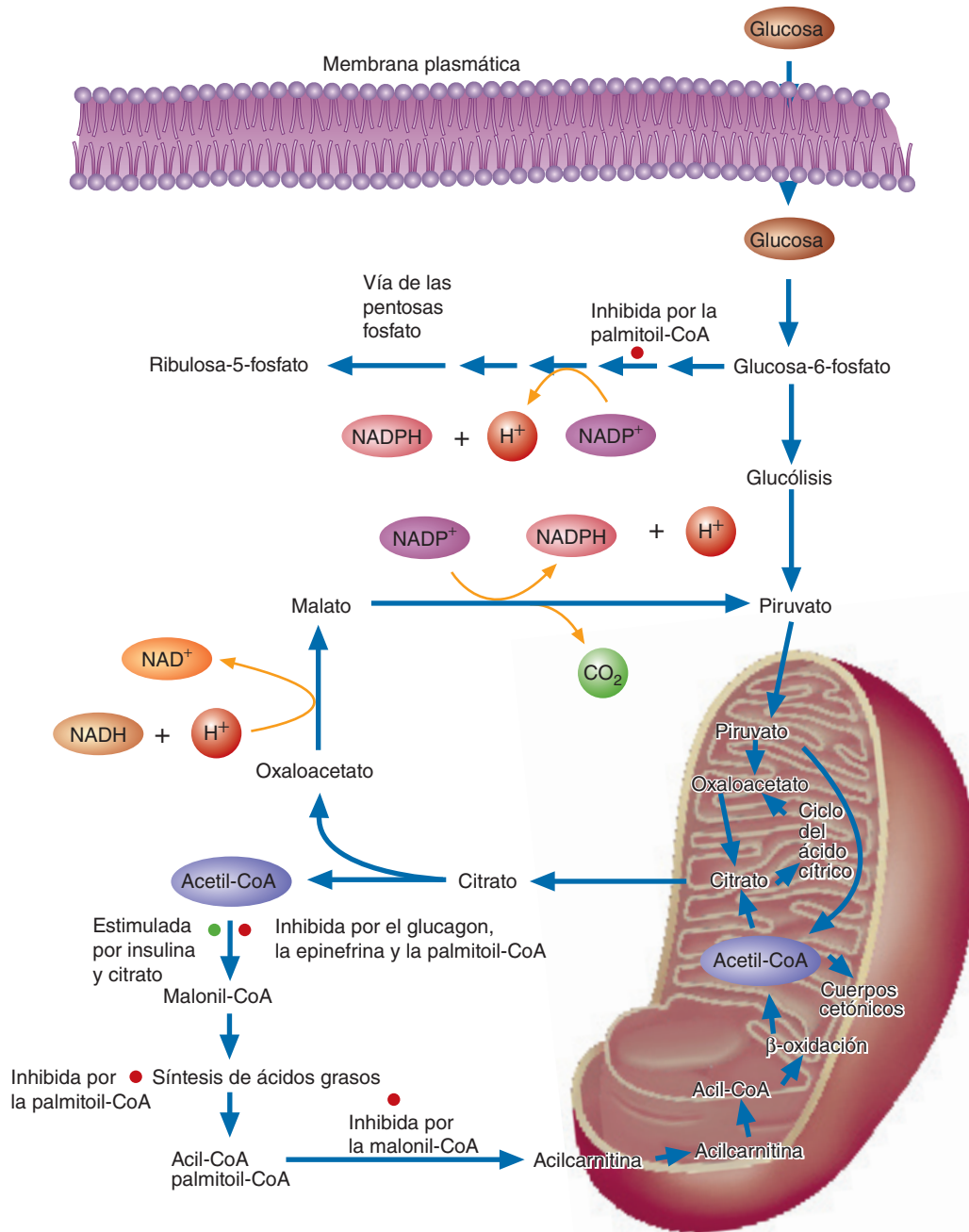
	β -Oxidación de ácidos grasos	Síntesis de ácidos grasos
Localización subcelular	Mitocondria	Citoplasma
Sustratos	Acil-CoA, FAD, NAD ⁺ , CoASH	Acetil-CoA, NADPH
Productos	Acetil-CoA, FADH ₂ , NADH	Palmatato, NADP ⁺ , CO ₂ , CoASH
Ciclo de reacción		

PREGUNTA 12.8 (cont.)

(El contenido de fructosa de las frutas y de los vegetales frescos es tan bajo en comparación con el de muchos alimentos procesados que sería difícil consumir cantidades suficientes para inducir una hipertrigliceridemia.) La sacarosa se digiere en el intestino delgado por medio de la enzima sacarasa, que proporciona una molécula de fructosa y otra de glucosa. La digestión es tan rápida que las concentraciones sanguíneas de estos azúcares pueden llegar a ser bastante elevadas. Cualquiera que sea su origen, una vez que llega al hígado, la fructosa se convierte en fructosa-1-fosfato. En la actualidad se cree que la fructosa-1-fosfato estimula la actividad de la hexocinasa D. (Al parecer la fructosa-1-fosfato se une a una proteína que deprime la actividad hexocinasa D y la inactiva.) Además, si bien los altos valores de glucemia inducen la liberación de insulina y de *leptina* (una hormona secretada por el tejido adiposo), ambas reducen el apetito; ello no ocurre con la fructosa. Tras revisar el metabolismo de la fructosa y la síntesis de los ácidos grasos y de los triacilglicérols, sugiérase por qué puede producirse hipertrigliceridemia como consecuencia de una alimentación con abundante sacarosa y jarabe de maíz con grandes cantidades de fructosa.

Regulación del metabolismo de los ácidos grasos en los mamíferos

Las necesidades de energía de los animales son tan variables, que el metabolismo de los ácidos grasos (*la* principal fuente de energía de estos organismos) es cuidadosamente regulado. Se emplean mecanismos regulatorios a corto y a largo plazos.

**FIGURA 12.22****Regulación del metabolismo intracelular de los ácidos grasos**

Los ácidos grasos se sintetizan en el citoplasma a partir de la acetil-CoA, que se forma dentro de la mitocondria. Debido a que la membrana interna es impermeable a la acetil-CoA, se transfiere al exterior en forma de citrato. Éste se produce a partir de acetil-CoA y oxaloacetato en el ciclo del ácido cítrico, una vía de reacciones de la matriz mitocondrial. El citrato se transfiere al citoplasma cuando está suprimida la β -oxidación, es decir, cuando las células necesitan poca energía y es cuando se rompe para formar oxaloacetato y acetil-CoA. Cuando la célula necesita más energía, los ácidos grasos se transportan a la mitocondria en forma de derivados de acilcarnitina. La acil-CoA se degrada a acetil-CoA por medio de la β -oxidación. Observe que el glucagón facilita la oxidación de ácidos grasos, posiblemente por estimulación de CAT-1. AMPK, las hormonas glucagón y epinefrina; y los sustratos citrato, malonil-CoA y palmitoil-CoA son reguladores importantes del metabolismo de los ácidos grasos. Una porción del NADPH, el agente reductor que se requiere para la síntesis de los ácidos grasos, se genera mediante varias reacciones de la vía de las pentosas fosfato. El NADPH se produce también al convertirse el malato, que se forma por la reducción del oxaloacetato, a piruvato.

En la regulación a corto plazo (medida en minutos), las actividades de las moléculas existentes de enzimas reguladoras clave, son modificadas por reguladores alostéricos (fig. 12.22), modificación covalente y a través de hormonas. Cuando los niveles de energía son altos, la β -oxidación se deprime por efecto de la unión de los moduladores alostéricos NADH y acetyl-CoA a la deshidrogenasa de β -hidroxiacil-CoA y a la tiolasa, respectivamente. De modo similar, la malonil-CoA, el producto de la ACC, es un regulador alostérico de la CAT-I. En el hígado, cuando la relación insulina/glucagon es alta, la concentración de malonil-CoA aumenta e inhibe la β -oxidación, con lo que impide un ciclo fútil. Las altas concentraciones celulares de ésteres grasos acil-CoA de cadena larga inhiben la ACC al promover su despolimerización.

AMPK Asimismo la síntesis de ácidos grasos y la β -oxidación se regulan con rapidez por cambios en la demanda de energía por la proteína cinasa activada por AMP 5' (AMPK). La AMPK es una enzima trimérica constituida por una subunidad α (catalítica) y subunidades β y γ (reguladoras). Cuando la relación AMP/ATP comienza a aumentar, la AMPK es activada por cinasas de AMPK y por su modulador alostérico, AMP. Además de actuar como activador alostérico, el AMP promueve las reacciones de fosforilación activadoras e inhibe la desfosforilación por proteinfosfatasas. Las concentraciones de AMP son indicadores sensibles del estatus energético celular y aumentan en respuesta a situaciones de estrés que deprimen los valores celulares de ATP (p. ej., privación de nutrientes, hipoxia, choque térmico y ejercicio prolongado). Una vez activada, la AMPK desactiva las vías anabólicas (p. ej., síntesis de ácidos grasos y triacilglicerol mediante la fosforilación de ACC1 y la glicerol-3-fosfato aciltransferasa, respectivamente) y activa las vías catabólicas (p. ej., la β -oxidación se estimula por la activación inducida por AMPK de la malonil-CoA descarboxilasa [MCD], la enzima que disminuye la concentración de malonil-CoA y la inhibición de ACC2). La influencia de AMPK en los procesos metabólicos mayores del cuerpo se muestra en la figura 12.23.

HORMONAS Las hormonas tienen una función importante en la regulación a corto y a largo plazo del metabolismo de los ácidos grasos. Los efectos a corto plazo de la

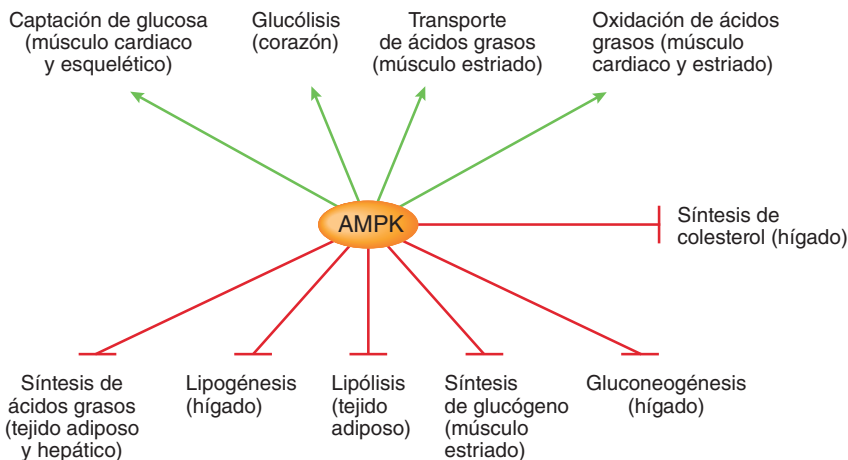


FIGURA 12.23

Vías reguladas por AMPK en el metabolismo de lípidos y carbohidratos

Las concentraciones celulares altas de AMP activan la AMPK, un interruptor metabólico importante que regula muchas vías bioquímicas. AMPK cambia el metabolismo de procesos consumidores de energía a procesos generadores de energía mediante la fosforilación de proteínas determinadas. En el diagrama se indican los efectos de AMPK en las principales vías metabólicas en el músculo cardiaco y estriado, hígado y tejido adiposo. AMPK también regula el metabolismo corporal mediante sus efectos en la secreción de insulina en las células β pancreáticas (inhibición) y el centro del apetito en el cerebro (estimula el comportamiento a la alimentación).

insulina que promueven la síntesis de grasa son causados por mecanismos de transducción de señales rápidos. La insulina activa la fosfatasa de fosfoproteína 2A, que desfosforila y activa la ACC1, en combinación con reguladores alostéricos y modificaciones covalentes. También activa la liasa de ATP-citrato y la deshidrogenasa de piruvato (en los adipocitos). La insulina activa la síntesis de grasa en los adipocitos al inducir el movimiento del transportador GLUT-4 a la superficie celular, con lo que facilita la entrada de glucosa (el precursor de glicerol-3-fosfato y de ácidos grasos) a la célula. La insulina deprime al mismo tiempo la movilización de grasa en los adipocitos al estimular la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas. La epinefrina incrementa la lipólisis al estimular la desfosforilación y la desactivación de la lipasa sensible a hormonas a través de reacciones de fosforilación mediante transducción de señales. El glucagon aumenta la oxidación de ácidos grasos por un mecanismo aún desconocido, quizá por activación de CAT-I.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Los cambios en la regulación a largo plazo del metabolismo de los ácidos grasos, que ocurren en respuesta a fluctuaciones en la disponibilidad de nutrientes y en la demanda de energía, son efectuados por modificaciones en la expresión génica. Dos clases de factores de transcripción son componentes notables de un proceso regulatorio intrincado: las SREBP y los PPAR. Cada tipo de factor de transcripción, cuando se activa, se une a un elemento regulatorio cercano a genes diana, un proceso que desencadena la unión de moléculas coactivadoras y, consecuentemente, la transcripción.

Las **SREBP** (proteínas de unión a elemento regulador de esterol) son un grupo de tres proteínas, SREBP1a, SREBP1c y SREBP2, codificadas por dos genes. Tanto la SREBP1a y (más notablemente) la SREBP1c regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo de los ácidos grasos. (La SREBP1a, que activa todos los genes reactivos a las SREBP, se expresa de manera continua en bajas concentraciones en la mayoría de los tejidos animales.) La SREBP2 regula genes en el metabolismo del colesterol. En el hígado y en el tejido adiposo, la activación de la SREBP1c en respuesta a insulina regula por incremento la transcripción de los genes que codifican enzimas de la vía de síntesis de ácidos grasos y la síntesis de NADPH. El glucagon y altas concentraciones de ácidos grasos de cadena larga inhiben la SREBP1c. Los **PPAR** (receptores activados por el proliferador de los peroxisomas), así llamados por la capacidad de algunos compuestos sintéticos de causar la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, son factores de transcripción activados por ligandos que se unen a elementos de respuesta a los PPAR vinculados con genes diana. El PPAR α , un factor de transcripción que se descubrió debido al fenómeno de proliferación de los peroxisomas, controla la expresión de numerosos genes en el metabolismo de los lípidos. En los tejidos adiposo y hepático, en condiciones de ayuno, estimula el catabolismo de los ácidos grasos y la cetogénesis. El PPAR γ (que se expresa principalmente en el tejido adiposo), en combinación con la insulina y la SREBP1, estimula la captación de glucosa y la síntesis de ácidos grasos y de triacilglicerol y por lo tanto, el almacenamiento de grasa. La actividad de los PPAR es estimulada por la unión de varias moléculas de lípidos (p. ej., ácidos grasos saturados e insaturados, prostaglandinas y leucotrienos).

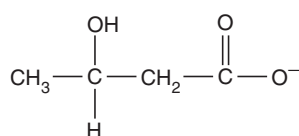
CONCEPTOS CLAVE



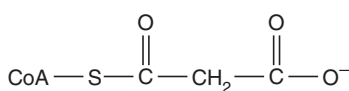
- El metabolismo de los ácidos grasos, la principal fuente de energía en los animales, es regulado a corto plazo por moduladores alostéricos, modificación covalente y hormonas.
- La regulación a largo plazo, que ocurre en respuesta a fluctuaciones en la disponibilidad de nutrientes y de las demandas de energía, es efectuada por cambios en la expresión génica.

PREGUNTA 12.9

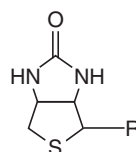
Identifique cada una de las biomoléculas siguientes:



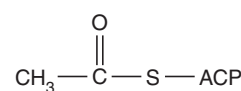
(a)



(b)



(c)



(d)

¿Cuál es la función de cada una de ellas?

Metabolismo de las lipoproteínas: la vía endógena

La vía endógena de las lipoproteínas, que transporta los lípidos recién sintetizados por el cuerpo, comienza en el hígado, donde las VLDL se ensamblan en la superficie citoplásmica del ER del hepatocito. Las moléculas nacientes de VLDL contienen apolipoproteína B-100, triacilglicerol, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. Una vez que las VLDL se secretan a la sangre, se transforman en VLDL maduras con la adquisición de apolipoproteínas C-II y E, que se transfieren desde las HDL. A continuación, las VLDL proceden a descargar los triacilglicerol, cuando se encuentran con la LPL (activada por la apolipoproteína C-II), situada sobre todo en la superficie de las células blanco. Los ácidos grasos transportados a los adipocitos se convierten de nuevo en triacilglicerol que confluyen en gotitas de grasa. Los ácidos grasos que se transportan a las células musculares se oxidan para generar la energía necesaria para sostener la contracción muscular. Una vez que se depleta el contenido de triacilglicerol de las VLDL, se denominan lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). La eliminación de las IDL de la sangre por endocitosis está mediada por la unión de la lipoproteína E con su receptor en la superficie de los hepatocitos. El contenido de triacilglicerol de las IDL se reduce más por efecto de la lipasa hepática. Una vez que las IDL tienen mayor contenido de colesterol que de triacilglicerol, las lipoproteínas se denominan LDL. Las LDL se liberan del hígado hacia la corriente sanguínea, que las lleva a los tejidos blanco. Después de la unión de la apolipoproteína B-100 con los receptores para LDL, éstas ingresan a las células por endocitosis y ahí liberan su contenido, primariamente de colesterol.

12.3 METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS DE LA MEMBRANA

La bicapa lipídica de las membranas celulares está formada en su mayoría por fosfolípidos y esfingolípidos. El metabolismo de estas clases de lípidos se describe de forma breve.

Metabolismo de los fosfolípidos

La membrana del sistema endomembranoso de la célula eucariota se origina en el retículo endoplásmico liso (SER, *smooth endoplasmic reticulum*) con la síntesis de fosfolípido en la interfase del SER y el citoplasma. La composición de ácidos grasos de la membrana del SER cambia después, ya que los ácidos grasos insaturados sustituyen a los ácidos grasos saturados originales. Dicha remodelación, que realizan las fosfolipasas y aciltransferasas, permite a las células ajustar la fluidez de sus membranas.

La síntesis de fosfatidiletanolamina (PE) y la de fosfatidilcolina (PC), son semejantes (fig. 12.24). La síntesis de fosfatidiletanolamina comienza en el citoplasma cuando la etanolamina entra en la célula y se fosforila de inmediato. A continuación, la fosfoetanolamina reacciona con CTP (trifosfato de citidina) para formar el intermediario activado CDP-etanolamina. (Los derivados de CDP tienen una función importante en la transferencia de grupos polares en la síntesis de fosfoglicéridos.) La CDP-etanolamina se convierte en fosfatidiletanolamina cuando reacciona con el diacilglicerol. Como se ha señalado, la biosíntesis de fosfatidilcolina es similar a la de fosfatidiletanolamina. La colina que se requiere en esta vía se obtiene de la alimentación. Sin embargo, la fosfatidilcolina se sintetiza también en el hígado a partir de fosfatidiletanolamina. La fosfatidiletanolamina se metila en tres pasos por medio de la enzima fosfatidiletanolamina-*N*-metiltransferasa para formar el producto trimetilado fosfatidilcolina. En este conjunto de reacciones la *S-adenosilmetionina* (SAM) es el donador de grupos metilo. (En el capítulo 14 se revisa la función de la SAM en los procesos de metilación celular.)

En los animales, la fosfatidilserina (PS) se genera por el intercambio reversible del grupo de la cabeza polar, por la fosfatidiletanolamina, mediado por la fosfatidiletanolamina-serina transferasa. La descarboxilación de PS para generar PE es una reacción importante en muchas células eucariotas.

Bioquímica EN PERSPECTIVA

Ateroesclerosis

¿Cuál es la base bioquímica del daño arterial en el proceso patológico llamado aterosclerosis?

La **ateroesclerosis** es una enfermedad crónica en la cual masas blandas llamadas ateromas se acumulan dentro de las paredes arteriales, lo que con el tiempo afecta su estructura funcional. Las paredes arteriales normales son fuertes y flexibles. Constan de tres capas bien definidas: la *íntima* (una capa individual de células endoteliales unidas a una matriz extracelular subyacente), la *media* (capas de células de músculo liso embebidas en una matriz extracelular formada por fibras elásticas, colágeno y proteoglicano) y la *adventicia* (la capa más externa, que consta de fibroblastos, células de músculo liso, colágeno y elastina).

Alguna vez se pensó que los vasos sanguíneos no eran más que conductos pasivos para la sangre, pero ahora se sabe que tienen actividad fisiológica. Por ejemplo, las células endoteliales que cubren las arterias realizan varias funciones vitales, entre ellas, constituir una barrera que impide que sustancias tóxicas penetren la pared del vaso y regular la respuesta de las arterias a la tensión de cizallamiento (la fuerza mecánica fluctuante creada por el flujo sanguíneo). El óxido nítrico (NO), el vasodilatador producido por la sintasa de NO endotelial, relaja las células de músculo liso. Las células endoteliales también producen moléculas que dan a los recubrimientos arteriales superficies suaves parecidas al Teflon que impiden que se adhieran los leucocitos. A medida que se envejece, la barrera endotelial se hace porosa y vulnerable, lo cual es acelerado por alimentación deficiente, tabaquismo y sedentarismo.

El proceso aterosclerótico se inicia por la acumulación de LDL dentro de la íntima, donde se convierten en estructuras complejas por interacciones con proteoglicanos. Normalmente, las LDL contienen moléculas antioxidantes que protegen sus componentes lipídicos y proteínicos de la oxidación. Sin embargo, una vez que las LDL quedan atrapadas en las paredes arteriales, los antioxidantes se agotan en poco tiempo

y comienza la acumulación del daño oxidativo. Por ejemplo, los aldehídos formados por la peroxidación de fosfolípidos reaccionan con residuos de lisina de la apolipoproteína B. La apo B alterada por los aldehídos, así como otros productos de oxidación y proteínas glicadas, son biomarcadores reconocidos por determinados leucocitos. Estas células comienzan a acumularse dentro del espacio subendotelial. Este proceso inflamatorio se acelera a medida que las células endoteliales y de músculo liso cercanas liberan moléculas de señalización llamadas *quimiocinas*, que atraen macrófagos plenamente activados al sitio de la lesión. El intento de los macrófagos de limpiar el sitio de LDL oxidadas, se ve sobrepasado y los fagocitos quedan tan llenos de lipoproteínas que se convierten en “células espumosas”. Juntos, las células endoteliales dañadas, los macrófagos y las células de músculo liso, liberan moléculas que promueven la división y la migración celulares, lo que tiene el efecto de reorganizar la arquitectura de la pared del vaso. De hecho, el intento de curar la lesión hace que se forme una capa fibrosa que forma la pared del tejido dañado.

El proceso aterosclerótico suele causar la formación de ateromas que se extienden a los lados y no hacia afuera, lo que bloquearía el flujo de sangre. Las lesiones ateroscleróticas (también llamadas *placas*) no suelen causar problemas obvios por largos periodos, quizá décadas. Sin embargo, con el tiempo el proceso inflamatorio debilita la capa fibrosa, la cual puede romperse de manera súbita. Es la formación ulterior de un trombo (coágulo frío) lo que impide el flujo sanguíneo, en especial en vasos de bajo calibre como las arterias coronarias. La muerte súbita, el signo más común de coronariopatía, es resultado de tal suceso. En un pequeño número de infartos del miocardio (ataques cardíacos) la placa crece a hacia afuera, lo que ocluye lentamente el flujo sanguíneo. En estos casos, la hipoperfusión en una o más arterias coronarias causa angina de pecho (dolor y opresión en el tórax) al impedir el suministro de O₂ y de nutrimentos a las células miocárdicas. La atención médica inmediata a las oclusiones que ponen en riesgo la vida puede prevenir un desenlace fatal.

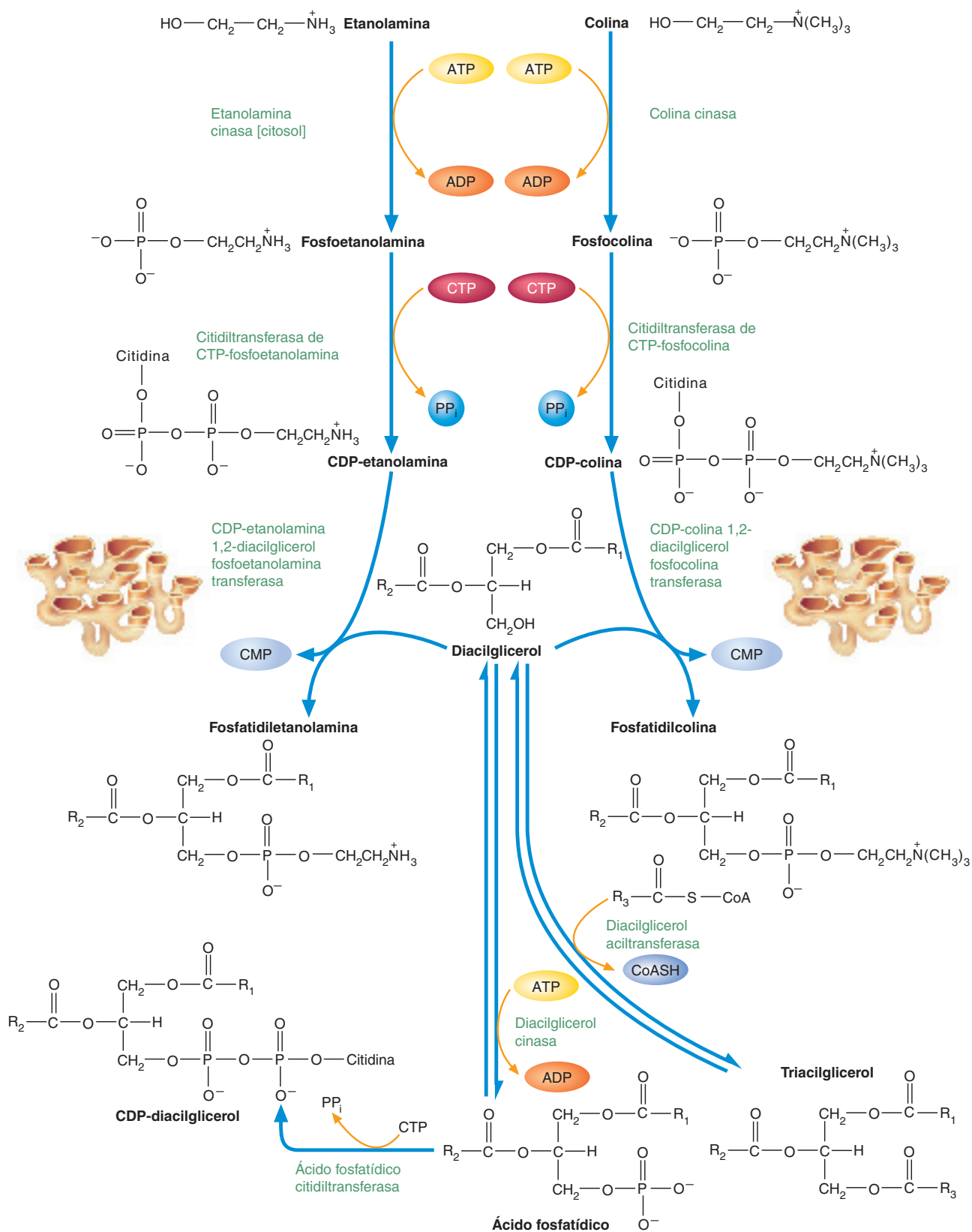
RESUMEN La aterosclerosis, que puede provocar un infarto miocárdico, inicia por la lesión de las células endoteliales que recubren las arterias. La formación de lesiones ateroscleróticas comienza con la acumulación de LDL y avanza a un proceso inflamatorio que degrada la estructura y el funcionamiento de las arterias.

El recambio de fosfolípidos es rápido. (**Recambio** es la velocidad a la cual todas las moléculas de una estructura son degradadas y reemplazadas por moléculas recién sintetizadas.) Por ejemplo, en las células animales se requieren aproximadamente dos divisiones celulares para el reemplazo de la mitad del número total de moléculas de fosfolípidos. Las fosfolipasas degradan los fosfoglicéridos, cada una de las cuales cataliza la rotura de un enlace específico en las moléculas del fosfoglicérido. Las fosfolipasas A₁ y A₂, hidrolizan los enlaces éster de los fosfoglicéridos en C-1 y C-2, respectivamente (véase la figura 11.11).

CONCEPTOS CLAVE



- La síntesis de fosfolípidos ocurre en la membrana del SER. Tras sintetizarse, los fosfolípidos se remodelan alterando su composición de ácidos grasos.
- La degradación de los fosfolípidos es catalizada por numerosas fosfolipasas.



Metabolismo de los esfingolípidos

Recuérdese que los esfingolípidos de los animales contienen ceramida, un derivado del aminoalcohol esfingosina. La síntesis de la ceramida comienza con la condensación de la palmitoil-CoA con la serina para formar 3-cetoesfingánina. Esta reacción es catalizada por la sintasa de 3-cetoesfingánina, una enzima que requiere piridoxal-5'-fosfato. (Debido a que el piridoxal-5'-fosfato desempeña una función importante en el metabolismo de los aminoácidos, en el capítulo 14 se considera su función bioquímica.) A continuación el NADPH reduce la 3-cetoesfingánina para formar esfingánina. La esfingánina se convierte en ceramida en un proceso en dos pasos con participación de acil-CoA y FADH₂. La esfingomielina se forma cuando la ceramida reacciona con la fosfatidilcolina. (En una reacción alterna, se utiliza CDP-colina en lugar de fosfatidilcolina.) Cuando la ceramida reacciona con la UDP-glucosa, se produce glucosilceramida (un cerebrosido común, al que también se le denomina glucosilcerebrosido). El galactocerebrosido, un precursor de otros glucolípidos, se sintetiza cuando la ceramida reacciona con la UDP-galactosa. Los sulfátidos se sintetizan cuando los galactocerebrosidos reaccionan con la molécula donadora de sulfato, **3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS)** (fig. 12.25). La transferencia de los grupos sulfato es catalizada por la enzima microsómica sulfotransferasa. Los esfingolípidos se degradan dentro de los lisosomas. Recuérdese que se producen enfermedades específicas, denominadas esfingolipidosis, cuando las enzimas que se requieren para degradar estas moléculas no se producen o son defectuosas. En la figura 12.26 se presenta la síntesis de la esfingomielina y de los glucoesfingolípidos.

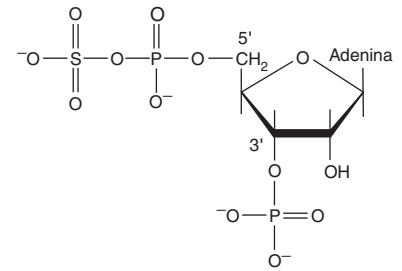


FIGURA 12.25
3'-Fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS)

El PAPS es un donador de sulfato de alta energía.

CONCEPTO CLAVE



La síntesis de todos los esfingolípidos comienza con la producción de ceramida. Los esfingolípidos se degradan dentro de los lisosomas mediante enzimas hidrolíticas específicas.

12.4 METABOLISMO DE LOS ISOPRENOIDES

Los isoprenoides se encuentran en todos los organismos eucariotas. A pesar de la sorprendente diversidad de moléculas isoprenoides, los mecanismos mediante los cuales los sintetizan las diferentes especies son similares. De hecho, la fase inicial de la síntesis de los isoprenoides (la síntesis del isopentenilpirofosfato) parece ser idéntica en todas las especies en las que se ha investigado este proceso. En la figura 12.27 se detallan las relaciones que hay entre las diferentes clases de isoprenoides.

Debido a su importancia en la biología humana, el colesterol ha recibido una enorme atención por parte de los investigadores. Por esta razón, el metabolismo del colesterol se conoce mejor que el de cualquier otra molécula isoprenoide.

Metabolismo del colesterol

El colesterol proviene de dos fuentes: la dieta y la síntesis *de novo*. Cuando la dieta aporta suficiente colesterol, por lo común alrededor de 400 mg al día, la síntesis de esta molécula disminuye. En las personas normales, el colesterol suministrado por las LDL suprime la síntesis del colesterol y la de los receptores para LDL. Cuando la dieta es baja en colesterol, se estimula la biosíntesis del mismo, que es de 900 mg al día en promedio, y la síntesis de los receptores para LDL. Como se indicó antes, el colesterol es un componente vital de la membrana celular y precursor en la síntesis de metabolitos importantes. El colesterol también se usa para formar las sales biliares.

FIGURA 12.24

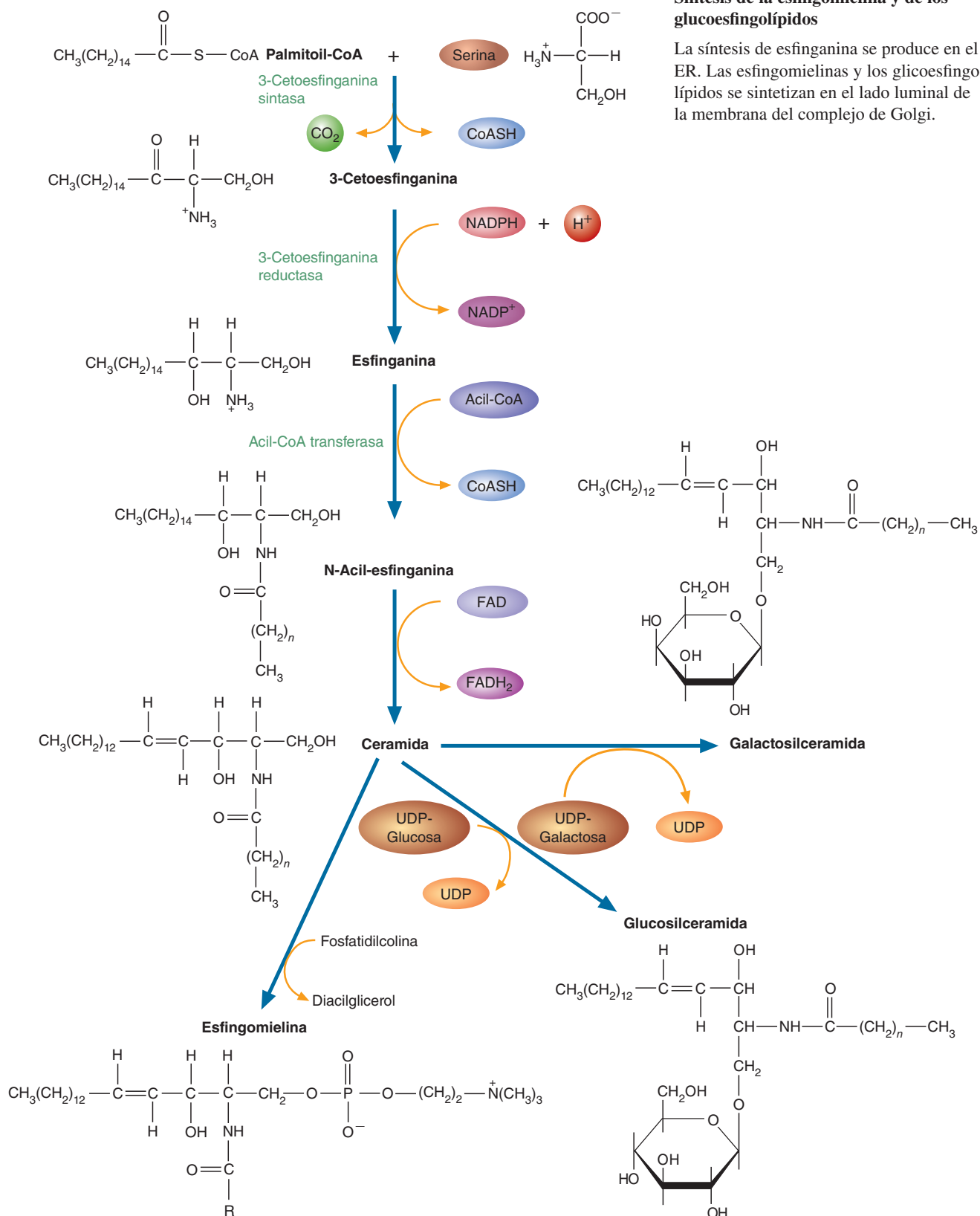
Síntesis de fosfolípidos

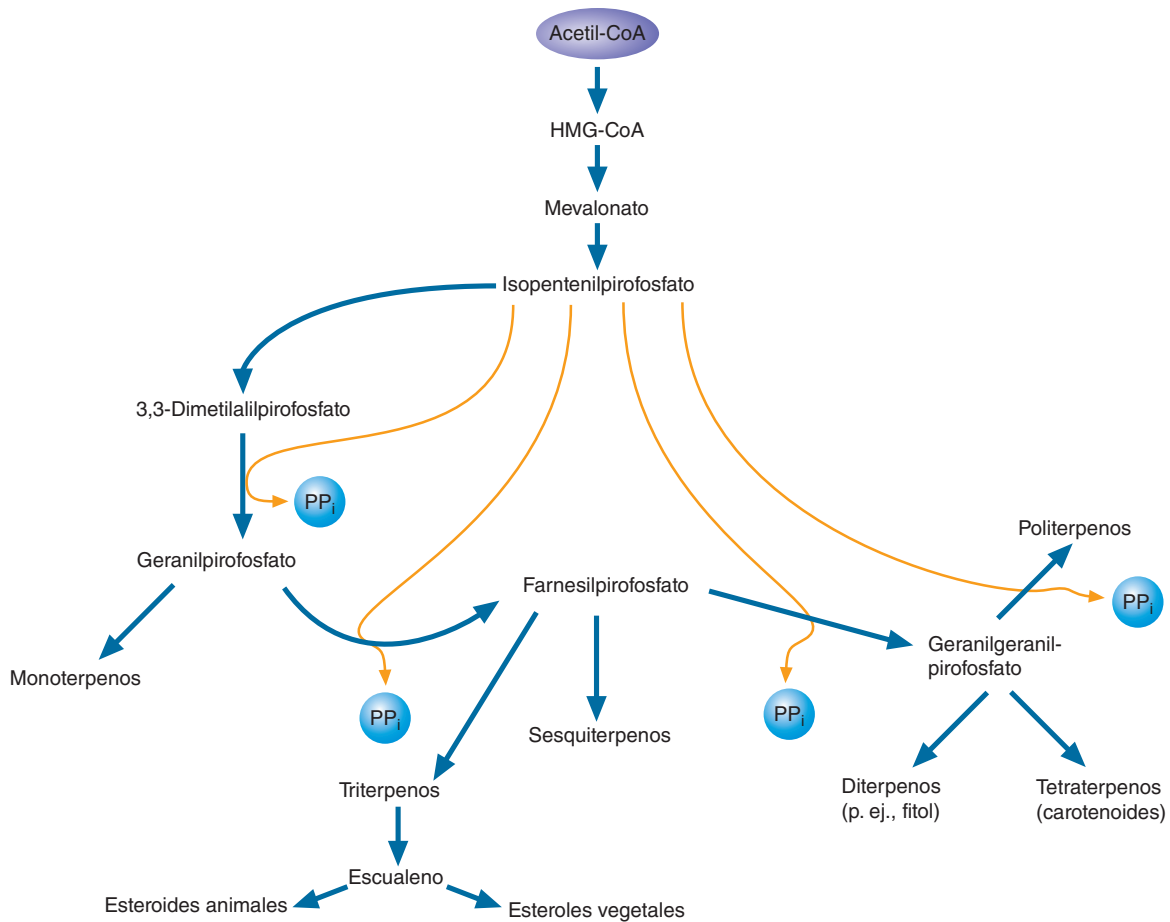
Una vez que ha entrado en la célula la etanolamina o la colina, se fosforila y se convierte en un derivado de CDP. Luego se forma la fosfatidiletanolamina o la fosfatidilcolina cuando el diacilglicerol reacciona con el derivado de CDP. Si el diacil-glicerol reacciona con una acil-CoA, se forma un triacilglicerol. El CDP-diacilglicerol que se forma a partir del ácido fosfatídico y del CTP, es un precursor de varios fosfolípidos, como el fosfatidilglicerol y el fosfatidilinositol.

FIGURA 12.26

Síntesis de la esfingomielina y de los glucoesfingolípidos

La síntesis de esfinganina se produce en el ER. Las esfingomielinas y los glucoesfingolípidos se sintetizan en el lado luminal de la membrana del complejo de Golgi.



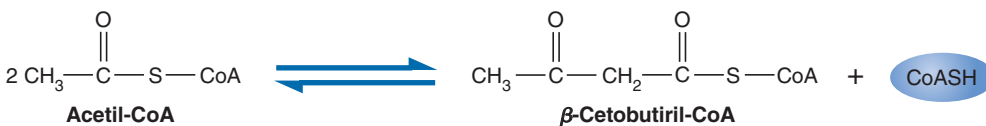
**FIGURA 12.27****Biosíntesis de los isoprenoides**

Las vías de biosíntesis de los isoprenoides producen una enorme variedad de productos en diferentes tipos celulares y en diferentes especies. A pesar de su diversidad, el comienzo de la biosíntesis de los isoprenoides parece ser idéntico en la mayoría de las especies investigadas (p. ej., levaduras, mamíferos y vegetales). (HMG-CoA, β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA.)

SÍNTESIS DE COLESTEROL Aunque todos los tejidos pueden sintetizar colesterol (p. ej., las glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos, la piel y los intestinos), la mayor parte se sintetiza en el hígado. Su biosíntesis puede dividirse en tres fases:

1. Formación de HMG-CoA (β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA) a partir de acetil-CoA
2. Conversión de HMG-CoA en escualeno
3. Conversión de escualeno en colesterol

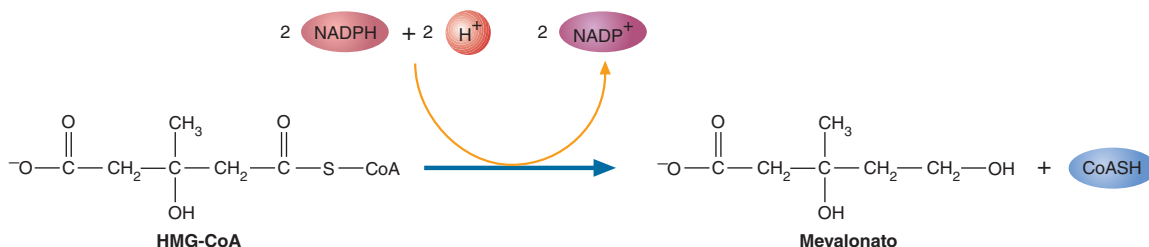
La primera fase de la síntesis de colesterol es un proceso citoplásmico. (Recuérdese que el sustrato inicial, la acetil-CoA, se produce en las mitocondrias a partir de ácidos grasos y de piruvato. Asimismo es importante notar la semejanza de la primera fase de la síntesis de colesterol con la síntesis de los cuerpos cetónicos. Véase la figura 12.9.) La condensación de dos moléculas de acetil-CoA para formar β -cetobutilil-CoA (que también se denomina acetoacetil-CoA) es catalizada por la tiolasa.



En la reacción siguiente, la β -cetobutilil-CoA se condensa con otra molécula de acetil-CoA para formar la β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Esta reacción es catalizada por la β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA sintasa (HMG-CoA sintasa):

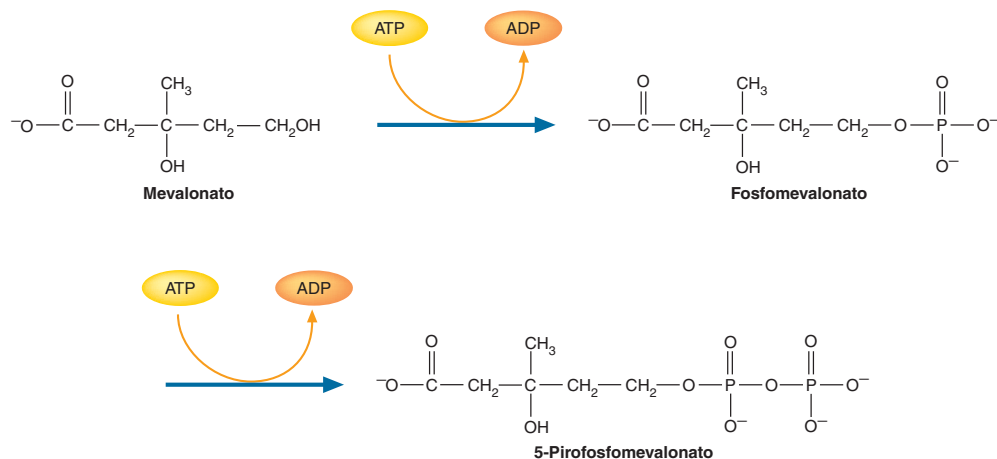


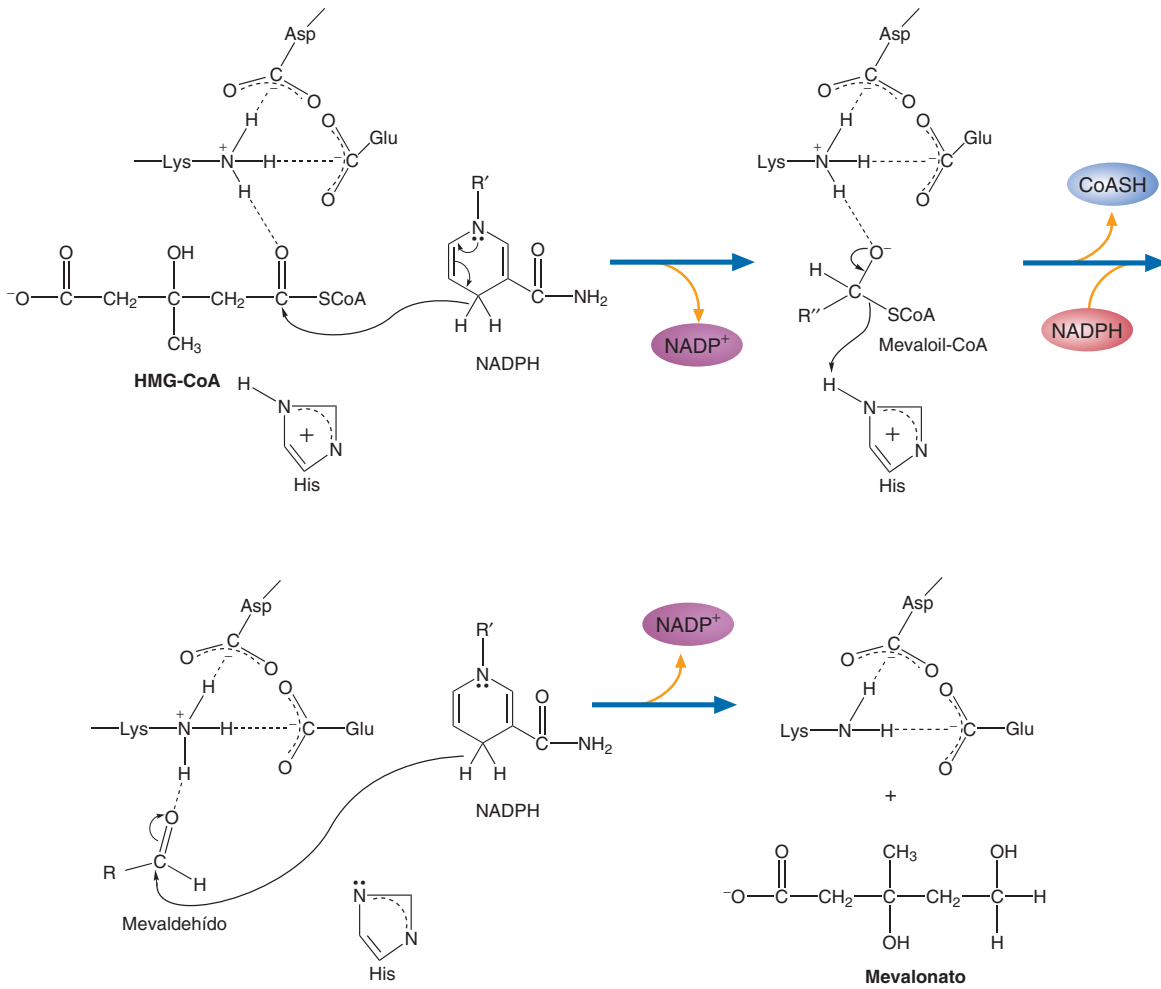
La segunda fase de la síntesis de colesterol comienza con la reducción de la HMG-CoA para formar mevalonato. Esta reacción es catalizada por la de HMG-CoA reductasa (HMGR), la enzima que limita la velocidad en la síntesis de colesterol. El agente reductor es el NADPH.



El polipéptido HMGR consta de tres dominios principales: un dominio ancla transmembrana N terminal, otro dominio catalítico y un conector que une los dominios transmembrana y catalítico. La enzima, localizada en la superficie citoplásmica del SER (retículo endoplásmico liso), consta de dos dímeros de HMGR que se asocian para formar un tetrámero. Cada dímero tiene un sitio activo en la interfase entre los dos dímeros. La reacción (fig. 12.28) comienza con una sustitución acilo nucleófila en la cual ocurre la transferencia de un hidruro del NADPH al grupo carbonilo tioéster de la HMG-CoA. Esta transferencia es auxiliada por un enlace de hidrógeno entre una lisina y el oxígeno carbonilo tioéster. El enlace C—S en el producto mevaloil-CoA es hidrolizado para formar mevaldehído. El producto aniónico CoA-tiolato es protonado por un residuo de histidina y después es liberado. La protonación del oxígeno carbonilo del mevaldehído por el residuo de lisina facilita una segunda transferencia de hidruro del NADPH para formar mevalonato.

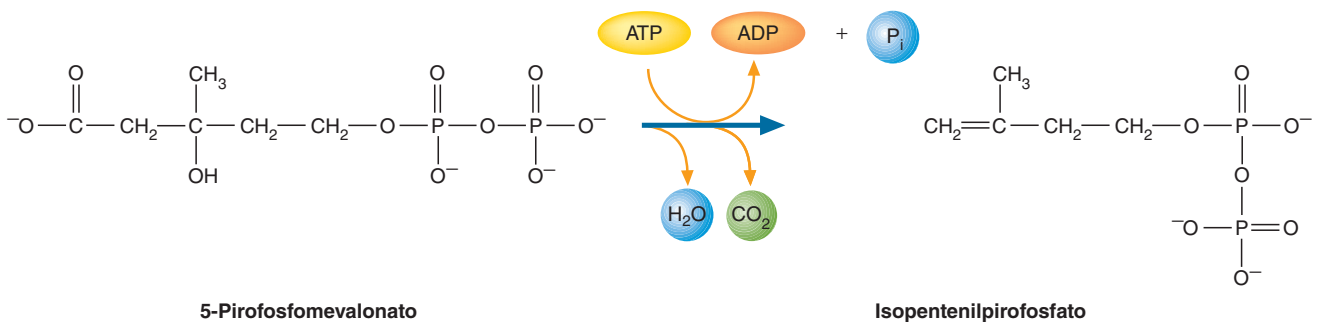
En una serie de reacciones citoplásmicas, el mevalonato se convierte en farnesilpirofosfato. La cinasa de mevalonato cataliza la síntesis de fosfomevalonato. Una segunda reacción de fosforilación que cataliza la cinasa de fosfomevalonato produce 5-pirofosfomevalonato.



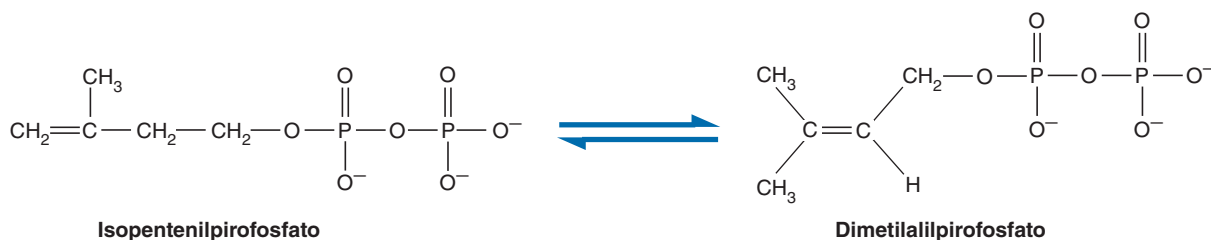
**FIGURA 12.28****Reacción catalizada por la HMGR**

En la reacción catalizada por la HMGR, hay una transferencia inicial de un hidruro del NADPH al carbonilo tioéster del sustrato HMG-CoA. Subsecuentemente, el enlace C—S de la mevaloil-CoA se hidroliza para formar mevaldehído, y un residuo de histidina protona el anión CoA-tiolato. Una segunda transferencia de hidruro desde el NADPH, facilitada por la protonación del oxígeno carbonilo del mevaldehído, causa la formación de mevalonato, el producto de la reacción. Obsérvese que los grupos carboxilato de la cadena lateral de los residuos de Asp y Glu, orientan al grupo amino de la cadena lateral de Lys dentro del sitio activo.

(La solubilidad en el citoplasma de estas moléculas hidrocarbonadas, se incrementa de forma significativa por las reacciones de fosforilación.) El 5-pirofosfomevalonato se convierte en isopentenilpirofosfato en un proceso que involucra una descarboxilación y una deshidratación:



El isopentenilpirofosfato enseguida se transforma en su isómero dimetilalilpirofosfato mediante la isomerasa de isopentenilpirofosfato. (Un grupo $\text{CH}_2\text{—CH—CH}_2\text{—}$ en una molécula orgánica se denomina *grupo alilo*.)



El geranilpirofosfato se produce durante una reacción de condensación entre el isopentenilpirofosfato y el dimetilalilpirofosfato (fig. 12.29). El pirofosfato también es un producto de esta reacción y de dos reacciones subsiguientes. (Recuérdese que las reacciones en las que se libera pirofosfato son irreversibles debido a la posterior hidrólisis del último.) La transferasa de geranilo cataliza la reacción de condensación cabeza-cola entre el geranilpirofosfato y el isopentenilpirofosfato que origina el farnesilpirofosfato. El escualeno se sintetiza cuando la farnesil transferasa cataliza la condensación cabeza-cabeza de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo. (La farnesilo transferasa a veces se denomina escualeno sintasa.) Esta reacción requiere NADPH como donador de electrones.

La última fase de la vía de biosíntesis de colesterol (fig. 12.30) comienza con la unión del escualeno a una proteína transportadora citoplásmica específica que se denomina **proteína transportadora de esteroides**. La conversión del escualeno en lanosterol ocurre cuando los intermediarios están unidos a esta proteína. Las actividades enzimáticas que se requieren para la formación del epóxido dependiente de oxígeno (monooxigenasa de escualeno) y para la posterior ciclación (ciclasa de 2,3-oxidoescualeno lanosterol) que dan lugar a la síntesis de lanosterol se han localizado en los microsomas. La monooxigenasa de escualeno requiere para su actividad NADPH y FAD. Tras su síntesis, el lanosterol se une a una segunda proteína transportadora, a la que permanece unido durante las reacciones restantes. Todas las actividades enzimáticas que catalizan las 20 reacciones restantes necesarias para convertir el lanosterol en colesterol están embebidas en las membranas del SER. En un conjunto de transformaciones que utilizan NADPH y oxígeno, el lanosterol se convierte en 7-deshidrocolesterol. Entonces el NADPH reduce este producto para formar colesterol.

DEGRADACIÓN DEL COLESTEROL A diferencia de muchos otros tipos de biomoléculas, el colesterol y otros esteroides no pueden degradarse a moléculas más pequeñas. En lugar de eso, la regulación a la baja de la síntesis, junto con la pérdida causada por la síntesis y excreción de ácidos biliares y la biotransformación de hormonas esteroideas, se combinan para reducir la concentración circulante de colesterol. Casi la mitad del colesterol sintetizado diariamente se usa en la generación de ácidos biliares, la cual ocurre en el hígado. En la figura 12.31 se muestra la síntesis de ácido cólico, uno de los principales ácidos biliares. La conversión de colesterol en 7- α -hidroxi-colesterol, que cataliza la colesterol-7-hidroxilasa (una enzima SER), es la reacción limitante de la velocidad de la síntesis de ácidos biliares. La colesterol-7-hidroxilasa es una enzima del citocromo P_{450} . En reacciones posteriores, el doble enlace de C-5 se reagrupa y se reduce y se introduce otro grupo hidroxilo. Los productos de este proceso, el ácido cólico y el ácido desoxicólico, se convierten en sales biliares por medio de enzimas del ER que catalizan reacciones de conjugación. (En las **reacciones de conjugación** se incrementa la solubilidad de una molécula convirtiéndola en un derivado que contiene un grupo hidrosoluble. Las amidas y los ésteres son ejemplos comunes de estos derivados conjugados.) La mayoría de los ácidos biliares se conjuga con glicina o taurina ($\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$).

Las sales biliares son componentes importantes de la *bilis*, un líquido amarillo verdoso que se produce en los hepatocitos y que ayuda a digerir los lípidos. Además

de las sales biliares, la bilis contiene colesterol, fosfolípidos y pigmentos biliares (bilirrubina y biliverdina). Los pigmentos biliares son productos de la degradación de los grupos hem. Después de la secreción de la bilis a los conductos biliares y su almacenamiento en la vesícula biliar, se usa en el intestino delgado como agente

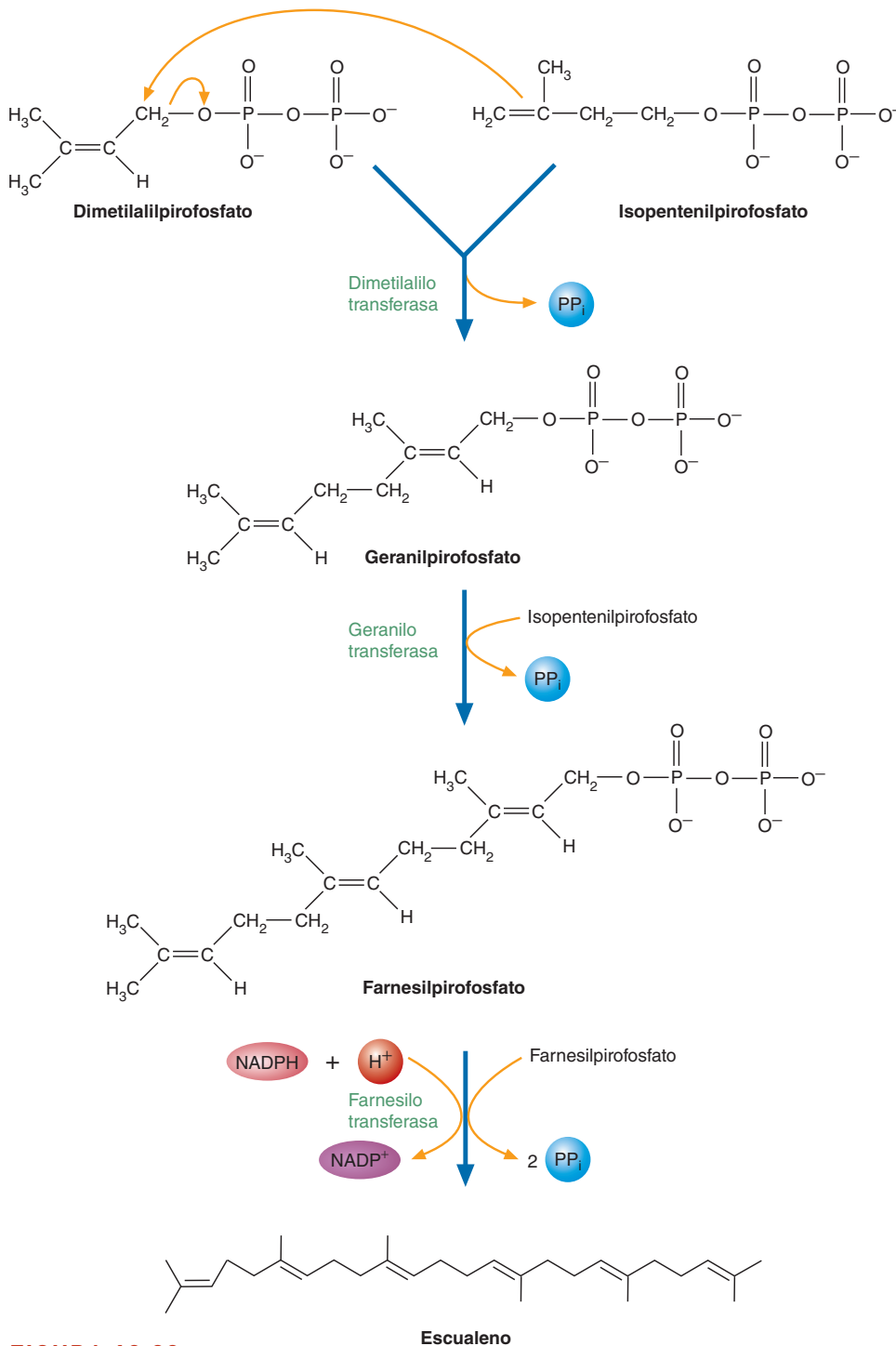


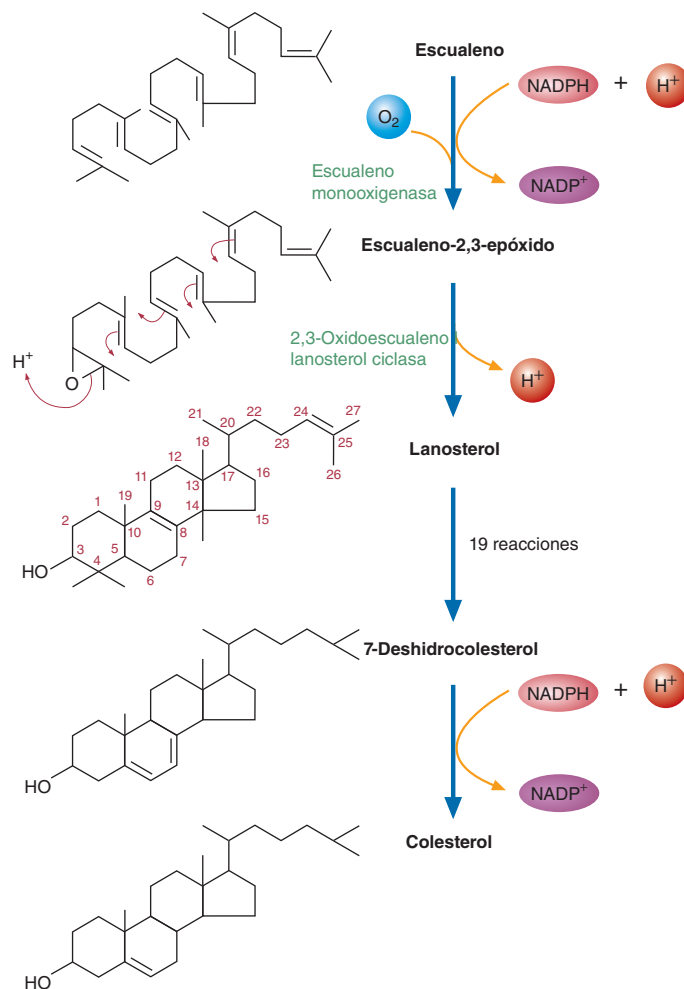
FIGURA 12.29

Síntesis de escualeno

La condensación de cabeza-cola del dimetilalilpirofosfato y del isopentenilpirofosfato genera el terpeno geranilpirofosfato. Una condensación de cabeza-cola ulterior con otro isopentenilpirofosfato genera el farnesilpirofosfato C_{15} . La condensación de cabeza-cabeza de dos moléculas de farnesilpirofosfato produce el triterpeno C_{30} conocido como escualeno.

FIGURA 12.30**Síntesis de colesterol a partir de escualeno**

Ésta es la vía principal en los mamíferos. En otra vía menor alterna, el escualeno se convierte en desmosterol, que luego se reduce para formar colesterol. No se conocen totalmente los detalles de estas reacciones y de muchas otras de la vía principal. (El desmosterol se diferencia del colesterol en que tiene un doble enlace C=C entre C-24 y C-25.)



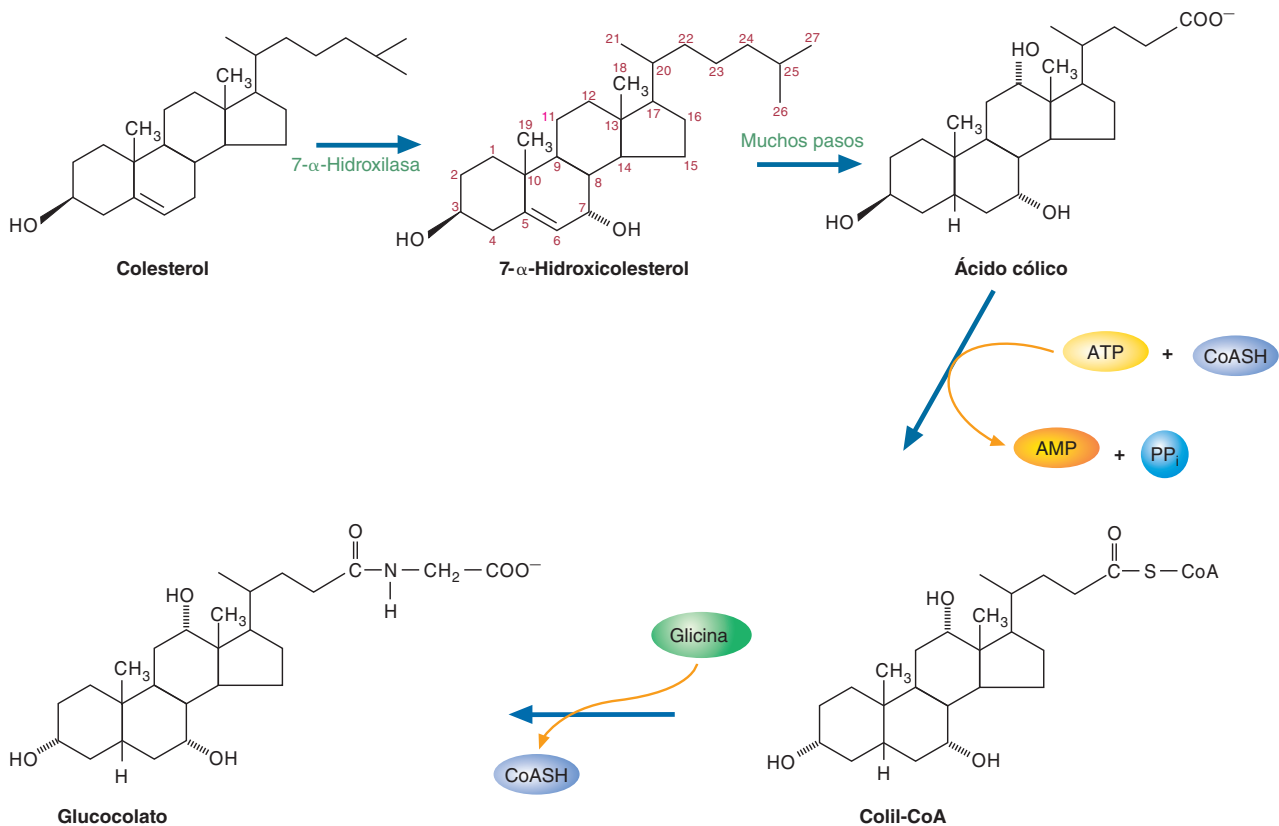
emulsificante para formar micelas biliares y aumentar la absorción de la grasa dietética y las vitaminas liposolubles (A, D, E y K). La mayor parte de las sales biliares (cerca del 90%) se reabsorbe en el íleon distal (cerca del final del intestino delgado). Entra a la sangre y es transportada de regreso al hígado, donde se secreta de nuevo a los conductos biliares con otros componentes de la bilis. Las reacciones de conjugación de los ácidos biliares impiden la absorción prematura de los ácidos biliares en el tracto biliar (el sistema de conductos y la vesícula biliar) y el intestino delgado. La reabsorción de las sales biliares en el íleon distal del intestino delgado (necesaria para el reciclaje efectivo), al parecer inicia por la señal de la glicina o de la taurina. (Se ha calculado que las moléculas de sales biliares se reciclan unas 18 veces antes de ser eliminadas.)

PREGUNTA 12.10

La formación de cálculos (cristales generalmente formados por colesterol y sales inorgánicas) dentro de la vesícula biliar o de los conductos biliares afecta a millones de personas. Los factores que predisponen a esta enfermedad extremadamente dolorosa incluyen la obesidad y la infección de la vesícula biliar (*colecistitis*). Dado que el colesterol es virtualmente insoluble en agua, se solubiliza en la bilis mediante su incorporación en micelas formadas por sales biliares y fosfolípidos. Los cálculos tienden a formarse cuando se segrega el colesterol a la bilis en cantidades excesivas. Sugiera una razón por la que las personas obesas son propensas a padecer la formación de cálculos. (*Pista*: la actividad de la HMG-CoA reductasa es mayor en las personas obesas.)



Cálculos biliares

**FIGURA 12.31****Síntesis de sales biliares**

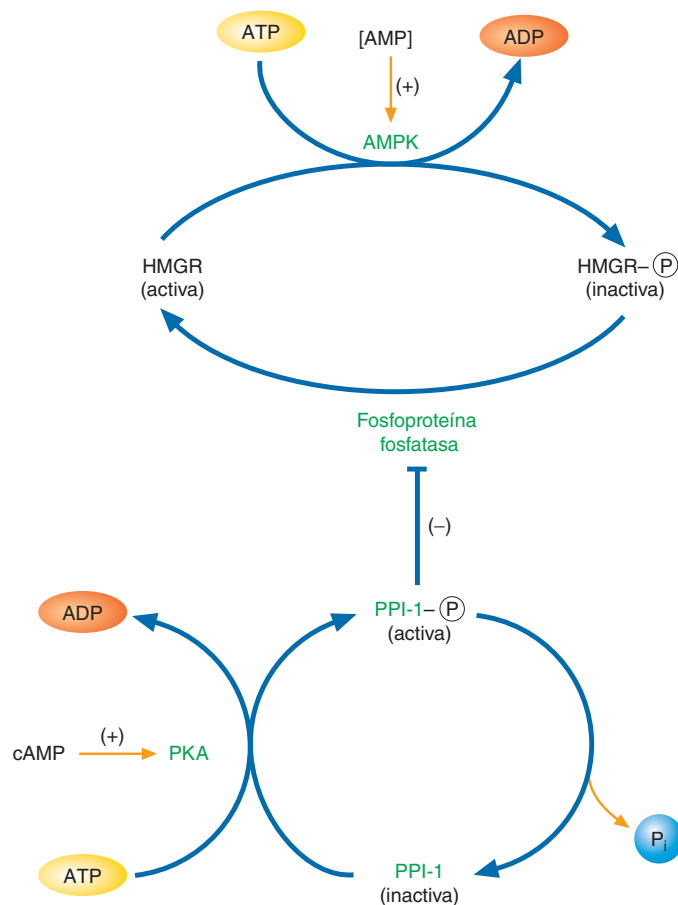
Las sales biliares son agentes emulsificantes que facilitan la digestión de la grasa dietética en el intestino delgado. Se sintetizan en el hígado a partir del colesterol. El ácido biliar ácido cólico (colato) se produce a partir de colesterol en una serie de reacciones, dos de las cuales son reacciones de hidroxilación catalizadas por enzimas del citocromo P_{450} : 7- α -hidroxilasa y 12- α -hidroxilasa (no se muestran). La sal biliar glicocolato se sintetiza cuando la colil-CoA reacciona con glicina para formar un enlace amida.

HOMEOSTASIS DEL COLESTEROL Las funciones fundamentales del colesterol en los animales, combinadas con las propiedades potencialmente tóxicas que exhibe cuando se encuentra en exceso, hacen necesario que su concentración se mantenga dentro de límites normales. La homeostasis del colesterol se logra a través de mecanismos intrincados que regulan su vía biosintética, la actividad de los receptores de LDL y la biosíntesis de ácidos biliares. La regulación de la biosíntesis de colesterol se realiza en primera instancia mediante la modulación de moléculas de HMGR existentes, cambios en la expresión génica y degradación enzimática.

El principal medio por el que se regula la actividad de moléculas de HMGR existentes es la regulación a la baja a través de reacciones de fosforilación (fig. 12.32). La actividad de la HMGR se deprime mediante fosforilación por AMPK en respuesta a altas concentraciones celulares de AMP, que tienen el efecto de integrar la biosíntesis de colesterol, un proceso costoso en términos metabólicos, en el metabolismo energético de la célula. El cAMP (AMP cíclico), que es regulado por hormonas como el glucagon y la epinefrina, también deprime la HMGR al activar el inhibidor de fosfatasa de fosfoproteína 1 (PPI-1) por medio de una reacción de fosforilación catalizada por la PKA (proteína cinasa A). El PPI-1 activado inhibe varias fosfatasas que pueden incrementar la actividad de la HMGR eliminando grupos fosfato. La insulina aumenta la actividad de la HMGR, en parte inhibiendo la síntesis de cAMP. La HMGR también es regulada por un mecanismo de retroalimentación negativa en el que participan varios esteroides, incluido el colesterol derivado de la endocitosis de los receptores de LDL, y derivados no esteroides de mevalonato.

FIGURA 12.32**Regulación de la HMGR por modificación covalente**

La HMGR es desactivada por reacciones de fosforilación catalizadas por AMPK en respuesta a un aumento en las concentraciones de AMP. La fosfatasa de fosfoproteína activa la HMGR. Cuando los valores de cAMP son altos, la PPI-1 activada por una reacción de fosforilación inhibe la fosfatasa de fosfoproteína. Una fosfatasa de fosfoproteína inhibida asegura el estado inactivo de la HMGR.



Los cambios mediados por esteroides en la expresión génica son una característica importante de la homeostasis del colesterol. La proteína de membrana del ER llamada SREBP2 es el regulador predominante de la biosíntesis de colesterol. Además de estimular la expresión de genes que participan en la biosíntesis de colesterol, la SREBP2 activa el gen del receptor de LDL y tres genes necesarios para la síntesis de NADPH (G-6-PD [glucosa-6-fosfato deshidrogenasa], deshidrogenasa de 6-fosfogluconato y enzima málica). La SREBP2 se une a la proteína activadora de la escisión de la SREBP, llamada (SCAP). Cuando las células tienen colesterol suficiente, el dominio detector de esteroides (SSD) de la SCAP se une al colesterol y a una proteína de retención del ER llamada Insig (por sus siglas en inglés: *insulin-induced gene* [gen inducido por insulina]). En células en que se ha agotado el colesterol, la Insig ya no se une a la SCAP, que ahora acompaña a la SREBP2 del ER al aparato de Golgi (fig. 12.33). Cuando el complejo SREBP-SCAP llega al aparato de Golgi, dos proteasas liberan de la membrana el dominio N-terminal de la SREBP2, el factor de transcripción activo. El producto SREBP2 activado es translocado entonces al núcleo, donde se une a los SRE (elementos reguladores de esteroides) de los genes diana. Además de la SREBP, la expresión de algunos genes diana requiere la unión de factores de transcripción correguladores. Por ejemplo, la transcripción de los genes que codifican la HMGR y la sintasa de HMG-CoA también requiere la unión del NF-1 (factor nuclear 1) y de la CREB (proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP).

Cuando la concentración celular de colesterol comienza a aumentar como resultado de enzimas recién sintetizadas y de la interiorización de LDL desde el torrente sanguíneo mediante receptores de LDL, se alcanza una concentración umbral y unas pocas moléculas se unen a los dominios detectores de esteroides de la SCAP. Como resultado del cambio conformacional en el complejo SCAP-SREBP, la proteína Insig del ER sustituye al colesterol en el dominio detector de esteroides de la SCAP y el complejo es retenido en el ER, con lo cual concluye el procesamiento de SREBP2

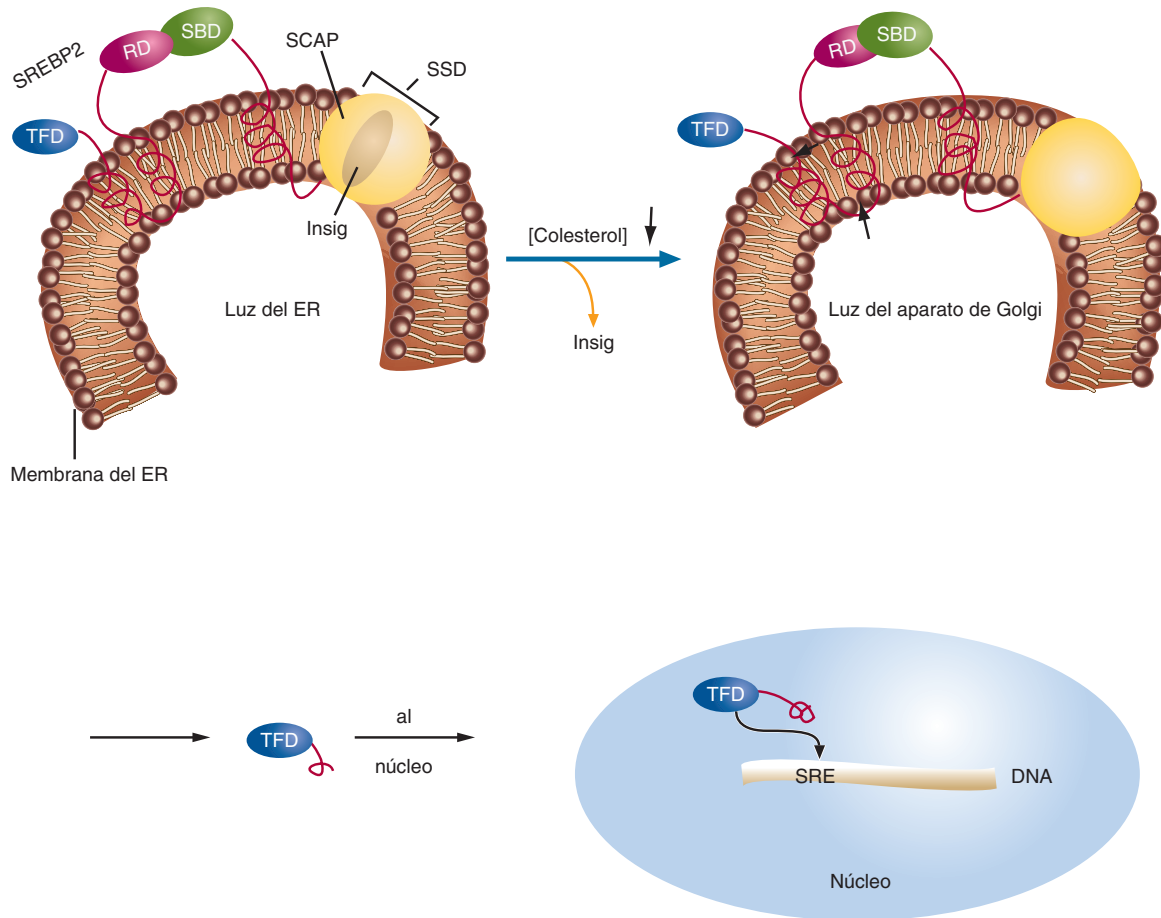


FIGURA 12.33
Regulación de la SREBP2

La SREBP2, una proteína del ER, forma un complejo con la SCAP (proteína activadora de la escisión de la SREBP) mediante la unión del dominio regulador (RD) de la SREBP2 con el dominio de unión a la SREBP (SBD) de la SCAP. El SSD (dominio detector de esteroides) de la SCAP se une al colesterol. Cuando la concentración de colesterol es alta y éste se encuentra unido al SSD, la proteína de retención del ER Insig también está unida. Cuando el colesterol se agota y ya no está unido al SSD, se libera la Insig, y el complejo SREBP/SCAP se transfiere al aparato de Golgi. Si en éste hay presente SREBP2, dos proteasas la rompen en dos sitios (flechas) para liberar el TFD (dominio factor de transcripción), ahora activo. El factor de transcripción de la SREBP se mueve entonces al núcleo, donde se enlaza a los SRE (elementos reguladores de esteroides) que están unidos a genes relacionados con esteroides.

y la transcripción de genes diana. Las concentraciones elevadas de colesterol y de otros metabolitos del mevalonato también deprimen la ulterior síntesis de colesterol, al inhibir la traducción del mRNA existente de la HMGR. En el hígado, el exceso de colesterol activa la aciltransferasa de la acil-CoA-colesterol (ACAT), la enzima que cataliza la transferencia de un ácido graso desde una molécula de acil-CoA al grupo hidroxilo del colesterol para generar una molécula de almacenamiento de éster de colesterol.

La degradación de la HMGR, otra manera por la cual se controla la concentración de colesterol, es regulada por la proteína reguladora Insig. Cuando los niveles de colesterol son altos, los esteroides se unen al dominio N-terminal detector de esteroides de la enzima. Después, la HMGR se une a la Insig, que a su vez se vincula con la ligasa de ubiquitina, una enzima que inicia un mecanismo proteolítico importante (que se describe en el capítulo 15).

CONCEPTOS CLAVE



- El colesterol se sintetiza a partir de acetil-CoA mediante una vía de múltiples pasos que ocurre principalmente en el hígado.
- El colesterol se degrada en primera instancia mediante su conversión en sales biliares, las cuales facilitan la emulsificación y la absorción de la grasa de los alimentos.

Las concentraciones elevadas de colesterol en el hígado también inducen la biosíntesis de ácidos biliares. Cuando comienza a acumularse colesterol, algunas moléculas se oxidan para formar oxiesteroles (p. ej., 25-hidroxicolesterol). Los oxiesteroles se unen al LXR (receptor X hepático) y lo activan, para formar un factor de transcripción heterodimérico con el RXR (receptor X de retinol). El heterodímero causa entonces la transcripción de la 7- α -hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de la bilis.

La vía biosintética del colesterol y el tratamiento farmacológico

La mayoría de los investigadores médicos cree que la concentración sérica elevada de colesterol total (la suma del colesterol contenido en VLDL, LDL y HDL), combinada con la concentración alta de LDL tiene una relación marcada con la enfermedad cardiovascular. En la actualidad, una clase de fármacos llamados *estatinas* se usan de manera habitual para reducir el colesterol sérico en un intento por disminuir el riesgo de infarto miocárdico y apoplejía. Las estatinas como la lovastatina son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis del colesterol. Como la mayor parte de la síntesis del colesterol ocurre en el hígado, la concentración sérica del colesterol disminuye cuando las células hepáticas compensan la síntesis disminuida mediante el retiro del colesterol de las LDL séricas. Como la mayor parte del colesterol del cuerpo se sintetiza por la noche, las estatinas usualmente se toman a esa hora. Estos fármacos también interfieren con la síntesis del terpenoide mixto coenzima Q (ubiquinona), una molécula crítica para la generación de energía. Por consiguiente, el tratamiento con estatinas debe acompañarse de CoQ complementaria.

Los *bisfosfonatos* son una clase de fármacos usados en el tratamiento de la *osteoporosis*, una enfermedad ósea en la que disminuye la densidad mineral ósea. Como los bisfosfonatos se unen con el Ca^{2+} , se integran con facilidad al tejido óseo, donde matan a los osteoclastos. Los *osteoclastos* son las células remodeladoras del hueso que degradan y eliminan el tejido óseo viejo. Los bisfosfonatos como el alendronato activan la apoptosis de los osteoclastos por inhibición de las actividades enzimáticas que convierten el isopentenilpirofosfato en farnesilpirofosfato (fig. 12.29). La muerte celular de los osteoclastos es resultado de la ausencia de geranilpirofosfato y farnesilpirofosfato, los sustratos para las reacciones de prenilación que vinculan varias proteínas de señalización celular (p. ej., proteínas Ras) con la membrana plasmática.

Colesterol y enfermedad cardiaca



Biotransformación

¿Cómo metaboliza el organismo moléculas hidrófobas potencialmente tóxicas? En la **biotransformación**, una serie de procesos catalizados por enzimas en los cuales el organismo convierte sustancias tóxicas en metabolitos menos agresivos, las enzimas suelen poseer especificidad amplia. En los mamíferos la biotransformación se utiliza en primera instancia para convertir moléculas tóxicas, que suelen ser hidrófobas, en derivados hidrosolubles que suelen ser más fáciles de excretar. Las enzimas que catalizan la biotransformación de agentes xenobióticos (moléculas externas) son similares a varias de las enzimas que eliminan moléculas endógenas hidrófobas. Aunque las reacciones de biotransformación ocurren en varios sitios de la célula (p. ej., en el citoplasma y en las mitocondrias), la mayor parte sucede dentro del SER. Los tipos celulares también difieren en su potencial de biotransformación. En general, las células localizadas cerca de los principales puntos de ingreso de xenobióticos al cuerpo (p. ej., el hígado, los pulmones y los intestinos) poseen mayores concentraciones de enzimas biotransformadoras que otras.

Los procesos de transformación biológica se han diferenciado en dos tipos principales. Durante la **fase I**, reacciones en que intervienen oxidoreductasas e hidrolasas convierten sustancias hidrófobas en moléculas más polares. La **fase II** consiste en reacciones en las cuales metabolitos que contienen grupos funcionales apropiados se conjugan con sustancias como glucuronato, glutamato, sulfato o glutatión. En general, la conjugación mejora de manera impresionante la solubilidad, lo que entonces promueve una excreción rápida. (En los animales, la excreción de moléculas biotransformadas a veces se denomina fase III.) Aunque muchas sustancias pasan por estas fases de modo secuencial, una cantidad significativa no lo hace. Por ejemplo, algunas moléculas se excretan como metabolitos de fase I, mientras que otras sólo experimentan reacciones de fase II. Además, variaciones en las concentraciones de las enzimas, en la disponibilidad de cosustratos y en el orden en que ocurren las reacciones pueden hacer que determinadas sustancias se conviertan en más de un producto final. Sin embargo, a pesar de éstas y otras complicaciones, han surgido patrones de biotransformación básicos. Enseguida se describen algunos ejemplos bien investigados de reacciones de fase I y de fase II. En las revisiones que siguen, el término **destoxificación** se refiere al proceso por el cual una molécula tóxica se convierte en un producto más soluble (y por lo común menos tóxico). El término **desintoxicación**, más familiar, implica la corrección de un estado de intoxicación, o sea, las reacciones químicas que devuelven a la normalidad a una persona intoxicada.

Las reacciones de la fase I suelen convertir sustratos en formas más polares introduciendo o desenmascarando un grupo funcional (p. ej., $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{SH}$). Muchas enzimas de la fase I se localizan en la membrana del SER, pero otras, como las deshidrogenasas (p. ej., las deshidrogenasas alcohó-

licas y las peroxidasas), se hallan en el citoplasma, mientras que otras más (p. ej., la monoaminooxidasa) se encuentran en las mitocondrias. Las enzimas predominantes del metabolismo oxidativo en el SER son las monooxigenasas, a veces llamadas *oxidasas de función mixta*. Se llaman monooxigenasas, porque en una reacción típica se consume (reduce) una molécula de oxígeno por cada molécula de sustrato: un átomo de oxígeno aparece en el producto y el otro en una molécula de agua. Las monooxigenasas pueden catalizar una inmensa variedad de reacciones químicas. En algunas de estas reacciones se forman intermediarios muy inestables (y por tanto tóxicos).

Existen dos tipos de monooxigenasas del SER, ambos requieren de NADPH como reductor externo: el sistema del citocromo P_{450} (cit P_{450}) y las monooxigenasas que contienen flavina. El **sistema del citocromo P_{450}** , que consta de dos enzimas (reductasa de NADPH-citocromo P_{450} y citocromo P_{450}), participa en el metabolismo oxidativo de muchas sustancias endógenas (p. ej., esteroides y ácidos biliares), así como en la destoxificación de una amplia variedad de xenobióticos. Las **monooxigenasas que contienen flavina** catalizan una oxidación que requiere NADPH y oxígeno de sustancias (principalmente xenobióticos) portadoras de grupos funcionales que contienen nitrógeno, azufre o fósforo. A continuación se describen las propiedades de los sistemas de transporte electrónico del cit P_{450} .

Sistemas de transporte de electrones del citocromo P_{450}

En los sistemas de transporte electrónico del citocromo P_{450} , situados en el SER y en las membranas mitocondriales internas, se transfieren dos electrones uno a la vez del NADPH a una proteína del citocromo P_{450} por medio de la reductasa de NADPH-citocromo P_{450} (fig. 12A). Esta enzima es una flavoproteína que contiene tanto FAD como FMN en una proporción 1:1 por mol de enzima. Además de su función en el sistema del citocromo P_{450} , se piensa que la reductasa también interviene en la actividad de la oxigenasa del hem. (Véase el ensayo de Bioquímica en perspectiva del cap. 15 en línea, Heme biotransformation.)

Las hemoproteínas conocidas como citocromo P_{450} reciben su nombre en virtud de los complejos que forman con monóxido de carbono. En presencia del gas, se absorbe intensamente luz de longitud de onda de 450 nm. Se han identificado más de 6000 genes que codifican al cit P_{450} en especies tan diversas como mamíferos y bacterias. Al ser humano corresponden 63 de ellos, clasificados en 18 familias. Cada gen codifica una proteína con un intervalo de especificidad único. Las proteínas del citocromo P_{450} halladas en el hígado tienen especificidades amplias y superpuestas. Por ejemplo, moléculas tan diversas como los alcanos, compuestos aromáticos, éteres y sulfuros son oxidadas de manera sistemática. En cambio, las proteínas del cit P_{450} de las glándulas suprarrenales, de los ovarios y de los testículos, las cuales agregan grupos hidroxilo



Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

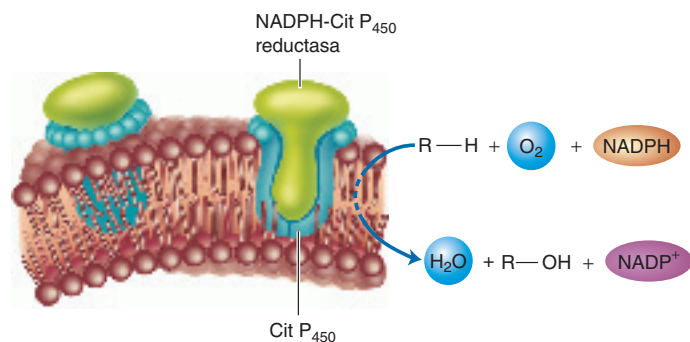


FIGURA 12A

Sistema de transporte electrónico del citocromo P₄₅₀

El citocromo P₄₅₀ y la reductasa de citocromo P₄₅₀ son componentes del sistema de transporte electrónico usado para oxidar moléculas endógenas y exógenas.

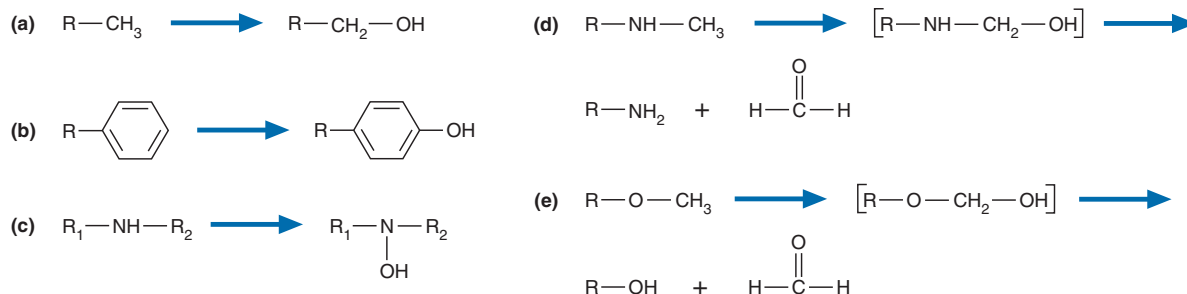


FIGURA 12B

Diversos sustratos oxidados por isozimas del citocromo P₄₅₀

Entre las reacciones catalizadas por el citocromo P₄₅₀ se encuentran (a) la oxidación alifática, (b) la hidroxilación aromática, (c) la N-hidroxilación, (d) la N-desalquilación y (e) la O-desalquilación.

a moléculas esteroides, tienen especificidades estrechas. A pesar de esta diversidad, todas las isoenzimas del citocromo P₄₅₀ contienen una molécula de hem y son similares en cuanto a sus propiedades físicas y a sus mecanismos catalíticos.

A pesar de una enorme variedad de sustratos, todas las reacciones oxidativas catalizadas por el citocromo P₄₅₀ pueden considerarse reacciones de hidroxilación (p. ej., en cada reacción aparece un grupo OH) (fig. 12B). La reacción general es la siguiente:



donde R—H es el sustrato.

La reacción de oxigenación inicia cuando el sustrato se une al citocromo P₄₅₀ (Fe³⁺) oxidado. Este enlace promueve una reducción del complejo enzima-sustrato por la transferencia de un electrón desde el NADPH vía la reductasa de citocromo P₄₅₀ (Fe²⁺-sustrato). Después de la reducción, el citocromo P₄₅₀ puede unirse a O₂. Entonces el electrón del hierro del hem se transfiere al O₂ enlazado, con lo que se forma una especie transitoria Fe³⁺—O₂⁻—sustrato. (Si el sustrato unido se oxida con facilidad, puede convertirse en un radi-

cal peroxi.) La transferencia de un segundo electrón desde la flavoproteína da por resultado la generación de un complejo Fe³⁺—O₂⁻—sustrato. Esta breve unión termina cuando se rompe el enlace oxígeno-oxígeno. Un átomo (de oxígeno) se libera en una molécula de agua, mientras que el otro permanece unido al hem. Luego de que un átomo de hidrógeno o un electrón se extrae del sustrato, la especie de oxígeno (ahora un poderoso oxidante) se transfiere al sustrato. El ciclo termina con la liberación del producto del sitio activo. Dependiendo de la naturaleza del sustrato, el producto puede ser un **epóxido** (un éter muy reactivo en el cual el oxígeno se incorpora en un anillo de tres miembros), o un alcohol. La función de las reacciones de conjugación (fase II) es desactivar sustancias biológicamente activas, o formar derivados más polares (y por lo tanto más fáciles de excretar), o ambas cosas. Durante este proceso los metabolitos lipófilos, con grupos funcionales que pueden actuar como aceptores, experimentan reacciones catalizadas por enzimas junto con segundos sustratos (o donadores). Entre los sustratos donadores usados con más frecuencia están el ácido glucurónico, el glutatión (véase la sección 14.3), el sulfato y los aminoácidos.

RESUMEN: Las células vivas están constantemente ocupadas en controlar el equilibrio de solutos a través de sus membranas. La asimilación de nutrientes, la excreción de desechos y los procesos metabólicos como la síntesis de macromoléculas afectan este equilibrio. Cualquier deficiencia significativa incapaz de corregir los desequilibrios puede causar cambios de volumen celular potencialmente letales.

Resumen del capítulo

1. La acetil-CoA desempeña una función central en la mayoría de los procesos metabólicos de los lípidos. Por ejemplo, se utiliza acetil-CoA en la síntesis de los ácidos grasos. Cuando éstos se degradan para generar energía, el producto es acetil-CoA.
2. En la vía exógena de la lipoproteína, los lípidos de la dieta se distribuyen en los tejidos del cuerpo. El proceso comienza en los enterocitos, donde los triacilgliceroles, colesterol, otras moléculas de lípidos y la apolipoproteína B-48 se empaquetan en los quilomicrones.
3. Las moléculas de grasas recién digeridas se utilizan para generar energía o se almacenan en los adipocitos, dependiendo de los requerimientos energéticos corporales. Cuando las reservas energéticas corporales son bajas, las reservas de grasa se movilizan en un proceso que se denomina lipólisis. En ésta, se hidrolizan los triacilgliceroles para formar ácidos grasos y glicerol. El glicerol se transporta hasta el hígado, donde puede utilizarse para la síntesis de glucosa. La mayor parte de los ácidos grasos se degrada para formar acetil-CoA en la vía de la β -oxidación, una serie de cuatro reacciones en las cuales el carbono β - se oxida, seguida de la rotura del enlace entre los carbonos α y β . La β -oxidación peroxisómica parece acortar los ácidos grasos de cadena muy larga. Se requieren otras reacciones adicionales para degradar los ácidos grasos de cadena impar, los ácidos grasos insaturados y los ácidos dicarboxílicos. Cuando el acetil-CoA producido se encuentra presente en exceso, se forman cuerpos cetónicos, que se usan como fuente de energía en algunos tejidos.
4. La síntesis de los ácidos grasos comienza con la carboxilación de la acetil-CoA para formar malonil-CoA. La ACC, una enzima clave en el metabolismo de los ácidos grasos, es regulada por moduladores alostéricos y mediante reacciones de fosforilación. Las reacciones restantes de la síntesis de los ácidos grasos tienen lugar en el complejo multienzimático sintasa de ácidos grasos. Hay numerosas enzimas disponibles para alargar y desaturar los ácidos grasos de los alimentos y los recién sintetizados.
5. Se emplean mecanismos reguladores a corto y a largo plazos para controlar el metabolismo de los ácidos grasos. La regulación a corto plazo incluye el uso de malonil-CoA, como un inhibidor de la CAT-I, y de la fosforilación (catalizada por AMPK) de la ACC1 y de la aciltransferasa de glicerol-3-fosfato. Hormonas como la insulina, el glucagón, la epinefrina y el cortisol intervienen en la regulación a corto y a largo plazos. La regulación a largo plazo del metabolismo de los ácidos grasos implica cambios en la expresión génica inducidos por factores de transcripción. Dos ejemplos prominentes son las SREBP y los PPAR.
6. Tras sintetizarse los fosfolípidos en la interfase del SER y el citoplasma, suelen “remodelarse”; es decir, se ajusta su composición de ácidos grasos. El recambio (p. ej., la degradación y el reemplazo) de los fosfolípidos, mediado por las fosfolipasas, es rápido.
7. La síntesis del componente ceramida de los esfingolípidos comienza con la condensación de la palmitoil-CoA con la serina para formar la 3-cetoesfinganina. En un proceso que ocurre en dos pasos con participación de una acil-CoA y de FADH₂, la esfinganina (que se forma cuando el NADPH reduce la 3-cetoesfinganina) se convierte en ceramida. Los esfingolípidos se degradan en los lisosomas.
8. La síntesis de colesterol puede dividirse en tres fases: formación de HMG-CoA a partir de acetil-CoA, conversión de la HMG-CoA en escualeno y conversión de escualeno en colesterol. El colesterol es el precursor de todas las hormonas esteroideas y de las sales biliares. Estas últimas se utilizan para emulsionar las grasas de los alimentos. La homeostasis del colesterol se obtiene a través de la regulación de la biosíntesis del mismo, la actividad de los receptores LDL y la biosíntesis de ácidos biliares.



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **Sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre el metabolismo de los lípidos a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Gurr, M. I., Frayn, K. N., and Harwood, J. L., *Lipid Biochemistry: An Introduction*, 5th ed., Blackwell Scientific, Oxford, 2002.
- Hardie, D. G., and Sakamoto, K., AMPK: A Key Sensor of Fuel and Energy Status in Skeletal Muscle, *Physiology* 21:48–60, 2006.
- Jorgensen, S. B., Richter, E. A., and Wojtaszewski, F. P., Role of AMPK in Skeletal Muscle Metabolic Regulation and Adaptation in Relation to Exercise, *J. Physiol.* 574:17–31, 2006.
- Mestek, M. L., Physical Activity, Blood Lipids, and Lipoproteins, *Am. J. Lifestyle Med.* 3(4):279–283, 2009.
- Neels, J. G., and Olefsky, J. M., A New Way to Burn Fat, *Science* 312:1756–1758, 2006.
- Nye, C. et al., Reassessing Triglyceride Synthesis in Adipose Tissue, *Trends Endocr. Metab.* 19(10):356–361, 2008.
- Santamarina-Fojo, S., Gonzalez-Navarro, H., Freeman, L., Wagner, E., and Nong, Z., Hepatic Lipase, Lipoprotein Metabolism, and Atherosclerosis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24:1750–1754, 2004.
- Scott, J., The Liver X Receptor and Atherosclerosis, *N. Engl. J. Med.* 357:2195–2197, 2007.
- Vance, D. E., and Vance, J. E., *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins, and Membranes*, 4th ed., Elsevier, Amsterdam, 2008.
- Yang, J., Kalhan, S. C., and Hanson, R. W., What Is the Metabolic Role of Phosphoenolpyruvate Carboxylase? *J. Biol. Chem.* 284(40):27025–27029, 2009.

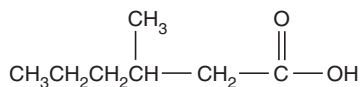
Palabras clave

AMPK, 406	epóxido, 424	proteína de unión a ácidos grasos, 384	recambio, 409
Aterosclerosis, 409	fragmentación tiolítica, 390	proteína transportadora de esteroides, 416	remanentes de quilomicrones, 382
β -oxidación, 387	3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato, 411	proteína transportadora del acilo, 497	sales biliares, 381
biotransformación, 423	monooxigenasa con flavina, 423	reacción de conjugación, 416	sistema del citocromo P ₄₅₀ , 423
cetogénesis, 392	glicerogénesis, 384	reacción de fase I, 423	
cetosis, 393	lipogénesis, 384	reacción de fase II, 423	
ciclo del triacilglicerol, 383	lipólisis, 384		
cuerpo cetónico, 392	PPAR, 407		
desintoxicación, 423			
destoxificación, 423			

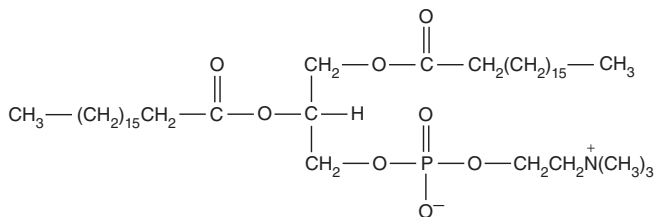
Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba el conocimiento del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

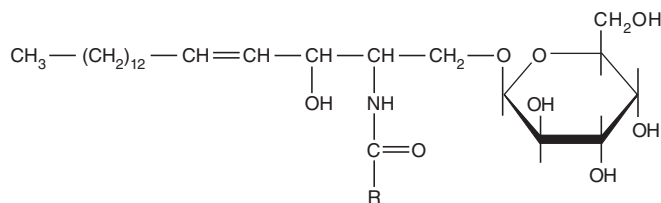
- Defina los siguientes términos:
 - remanentes de quilomicrones
 - gliceroneogénesis
 - vía exógena de las lipoproteínas
 - apolipoproteína B-48
 - enterocito
- Defina los siguientes términos:
 - SREBP1
 - SREBP2
 - PPAR
 - hipertrigliceridemia
 - ateroma
- Definir los siguientes términos:
 - citocromo P₄₅₀
 - oxidasa de función mixta
 - monooxigenasa que contiene flavina
 - destoxificación
 - desintoxicación
- Definir los términos siguientes:
 - MTTP
 - abetalipoproteinemia
 - vía endógena de la lipoproteína
 - PEPCK-C
 - ciclo del triacilglicerol
- ¿Cuáles son las diferencias entre la β -oxidación que ocurre en las mitocondrias y la que sucede en los peroxisomas? ¿Qué semejanzas existen entre estos procesos?
- Menciónense tres diferencias entre la síntesis de los ácidos grasos y la β -oxidación.
- Explique cómo modifican las hormonas el metabolismo de los ácidos grasos a corto y a largo plazos. Proporcionense ejemplos.
- Describe la oxidación del ácido graso siguiente:



- Identifique las regiones hidrófoba e hidrófila de la siguiente molécula. ¿De qué forma se orienta en una membrana?



- ¿Cuál es la función de cada uno de los siguientes?
 - cortisol
 - cuerpos cetónicos
 - biotransformación
 - reacción de fase I
 - ACP
- La enfermedad de Gaucher es una deficiencia hereditaria de la β -glucocerebrosidasa. Los glucocerebrósidos se depositan en los macrófagos, que mueren, liberando su contenido en los tejidos. Algunas personas afectadas pueden tener trastornos neurológicos desde muy jóvenes, mientras que otras pueden no mostrar efectos de la enfermedad hasta mucho más tarde en su vida. La enfermedad puede detectarse analizando en los leucocitos la capacidad para hidrolizar el enlace glucosídico β en sustratos artificiales. Obsérvese el glucocerebrósido siguiente y señálese el enlace que rompe la glucocerebrosidasa.



12. Determine el número de moles de ATP que pueden generar los ácidos grasos de 1 mol de triestearina, un triacilglicerol formado por glicerol esterificado con tres moléculas de ácido esteárico. ¿Cuál es el destino del glicerol?
13. Dibújese un diagrama de la biosíntesis de las sales biliares. ¿Cuáles son las funciones de estas sustancias?
14. ¿Cómo se relacionan entre sí las moléculas lipídicas como los esteroides animales y el β -caroteno? ¿Qué reacciones de biosíntesis tienen en común estas moléculas específicas?
15. En condiciones de inanición grave, las personas desarrollan aliento con olor a acetona. Explique la causa.
16. Determine cuántos equivalentes de ATP se obtienen de la oxidación del ácido oleico.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro..

17. El ácido butírico, un ácido graso sencillo de cuatro átomos de carbono, se oxida mediante β -oxidación. Calcúlese el número de moléculas de $FADH_2$ y de $NADH$ que se producen en esta oxidación. ¿Cuántas moléculas de acetil-CoA se producen?
18. Describa los posibles efectos de bajas concentraciones de carnitina sobre el metabolismo de una persona.
19. Las fosfolipasas exhiben una actividad potenciada para un sustrato por encima de una concentración micelar crítica. (La concentración micelar crítica, o cmc, es la concentración de un lípido por encima de la cual comienzan a formarse las micelas.)
 - a. ¿Qué tipo de interacciones no covalentes son posibles entre el lípido y la enzima en esta fase?
 - b. ¿Qué sugieren estas interacciones sobre la estructura de las fosfolipasas?
20. Cuando la producción de la acetil-CoA supera la capacidad del cuerpo para oxidarla, se acumulan ácido acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona. Cuando se generan en grandes cantidades, estas sustancias pueden superar la capacidad amortiguadora de la sangre. Al caer el pH, se afecta la capacidad de los eritrocitos para transportar oxígeno. En consecuencia, el cerebro puede quedar privado de oxígeno y se produce un coma mortal. Explique cómo una dieta excesivamente rigurosa puede dar origen a esta situación.
21. Las enfermedades provocadas por deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA son un grupo de trastornos hereditarios que afectan la β -oxidación de los ácidos grasos. Los síntomas de la enfermedad van desde náuseas y vómitos hasta comas frecuentes. Los síntomas pueden aliviarse comiendo con regularidad y evitando los periodos de ayuno (12 horas o más). ¿Por qué este procedimiento tan sencillo alivia los síntomas?
22. En la superficie luminal del ER existe una concentración inusualmente elevada de fosfatidilcolina. ¿Qué característica estructural de la fosfatidilcolina provoca esto? Explique cómo esta característica estructural produce dicho efecto.
23. Durante periodos de estrés o ayuno, descienden las concentraciones sanguíneas de glucosa. Como respuesta, se liberan ácidos grasos de los adipocitos. Explique cómo la caída de la glucosa sanguínea activa la liberación de ácidos grasos.
24. Una clase de medicamentos denominada estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa. ¿Cuál es el efecto primario de estos fármacos en los pacientes?
25. Las adaptaciones de los animales desérticos a su ambiente incluyen mecanismos de conservación de agua. Varios de estos organismos lo logran con tanto éxito que en realidad nunca vuelven a beber agua. En cambio, dependen del agua generada durante el metabolismo. Determine cuánta agua se puede obtener de la oxidación de 1 mol de ácido palmítico.
26. Un investigador que utiliza acetil-CoA con una marca de ^{14}C en el grupo carbonilo rastrea ese carbono marcado en una célula que sintetiza colesterol. ¿En qué átomos del mevalonato aparecerá la marca?



Una luz en el bosque La luz tiene un profundo impacto en la mayoría de los organismos vivos de la Tierra. Su energía, capturada mediante un mecanismo molecular llamado fotosíntesis, se usa para generar biomoléculas orgánicas.

ESQUEMA

13.1 CLOROFILA Y CLOROPLASTOS

13.2 LUZ

13.3 REACCIONES A LA LUZ

Fotosistema II y oxidación del agua

Fotosistema I y síntesis de NADPH

Fotofosforilación

13.4 LAS REACCIONES DEPENDIENTES DE LA LUZ

El ciclo de Calvin

Fotorrespiración

Alternativas al metabolismo C3

13.5 REGULACIÓN DE LA FOTOSÍNTESIS

Control lumínico de la fotosíntesis

Control de la ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa

SINOPSIS

SIN LUGAR A DUDA, LA FOTOSÍNTESIS OXIGÉNICA ES EL PROCESO BIOQUÍMICO MÁS IMPORTANTE EN LA TIERRA. CON EXCEPCIONES MENORES, LA FOTOSÍNTESIS ES EL único mecanismo por el cual los seres vivos aprovechan una fuente externa no biótica de energía y es la fuente de O₂, lo que mantiene a todos los organismos aerobios (aeróbicos). Este capítulo, dedicado a una descripción de los principios de los procesos fotosintéticos, subraya la relación entre las reacciones fotosintéticas y la estructura de los cloroplastos, así como las propiedades relevantes de la luz.

La fotosíntesis es el mecanismo bioquímico activado por la luz en el que el CO₂ se incorpora en moléculas orgánicas como la glucosa (fig. 13.1). La energía lumínica capturada se usa para sintetizar ATP y NADPH, que impulsan el proceso. Es necesario el poder reductor del NADPH porque se requiere un donador potente de electrones para reducir el CO₂ oxidado del todo y bajo en energía a las unidades de carbono de las moléculas orgánicas. Los mecanismos fotosintéticos, conocidos como **fotosistemas**, son complejos de proteínas unidos a la membrana que se encuentran en los cloroplastos (plantas y algas) o en la membrana celular de las bacterias fotosintéticas. En los cloroplastos hay dos fotosistemas: el fotosistema I (PSI) y el fotosistema II (PSII). Cada fotosistema está compuesto por dos componentes funcionales. La **antena captadora de luz** captura la energía solar y la transfiere al **centro de reacción**, que usa la energía lumínica capturada para impulsar el transporte de electrones transmembrana. En el PSI se usa el transporte de electrones activado por la luz para sintetizar NADPH. El flujo de electrones del PSII hacia el complejo b₆f del citocromo bombea los protones a través de una membrana para impulsar después la síntesis de ATP. Los electrones de las moléculas de agua reponen los electrones del centro de reacción del PSII, lo que genera O₂ como producto molecular de desecho. En este capítulo se describen los principios de la fotosíntesis oxigénica. Se inicia con una revisión detallada de la estructura del cloroplasto. Luego de una breve revisión de las propiedades relevantes de la luz, se describen las reacciones que constituyen la fotosíntesis moderna. Éstas incluyen las reacciones a la luz y las reacciones independientes de la luz. Es durante las reacciones a la luz que los electrones se energizan y al final se emplean en las reacciones independientes de la luz (a menudo llamadas reacciones oscuras o ciclo de Calvin) para activar la síntesis de carbohidrato. También se describen diversas variaciones fotosintéticas, llamadas metabolismo C4 y metabolismo ácido de las crasuláceas. Al final del capítulo se revisan varios mecanismos que controlan la fotosíntesis en las plantas.

CONCEPTOS CLAVE



- La incorporación de CO₂ en las moléculas orgánicas requiere energía y poder reductor.
- En la fotosíntesis, estos dos requerimientos se cumplen mediante un proceso complejo activado por energía lumínica.

13.1 CLOROFILA Y CLOROPLASTOS

La fotosíntesis comienza con la absorción de energía lumínica mediante moléculas de pigmento especializadas (fig. 13.2). Las **clorofilas** son moléculas de pigmento verde que se parecen al hem. La *clorofila a* tiene una función central en la fotosíntesis oxigénica porque la energía que absorbe de la luz impulsa de manera directa fenómenos fotoquímicos. La clorofila a también participa en la **recolección de luz**, proceso por el cual la energía absorbida se deriva a un centro de reacción. La *clorofila b* es un pigmento captador de luz que transfiere la energía absorbida a la clorofila a. Los **carotenoides** de color naranja son moléculas isoprenoides que funcionan como pigmentos captadores de luz (p. ej., luteína, una xantofila) o protegen contra la estimulación excesiva y las especies reactivas de oxígeno (p. ej., caroteno β).

Los cloroplastos son los organelos fotosintéticos de las plantas y algas, tienen varias similitudes con las mitocondrias. Primero, ambos organelos tienen una membrana externa y otra interna con distintas características de permeabilidad (fig. 13.3). Como en las mitocondrias, la membrana externa de los cloroplastos es muy per-

FIGURA 13.1

Generalidades de la fotosíntesis oxigénica

La fotosíntesis oxigénica (productora de oxígeno) se produce en dos conjuntos de reacciones: las reacciones a la luz y las independientes de la luz. En los cloroplastos (fig. 2.25), las reacciones a la luz ocurren dentro de la membrana tilacoide y las reacciones independientes de la luz (ciclo de Calvin), dentro del estroma. Las reacciones a la luz utilizan energía lumínica para impulsar la síntesis de NADPH y ATP. Las moléculas de agua son la fuente de los electrones y protones usados en la síntesis de estas moléculas. El oxígeno se libera como producto de desecho. Las reacciones independientes de la luz emplean NADPH y ATP para convertir el CO₂ en moléculas de azúcar.

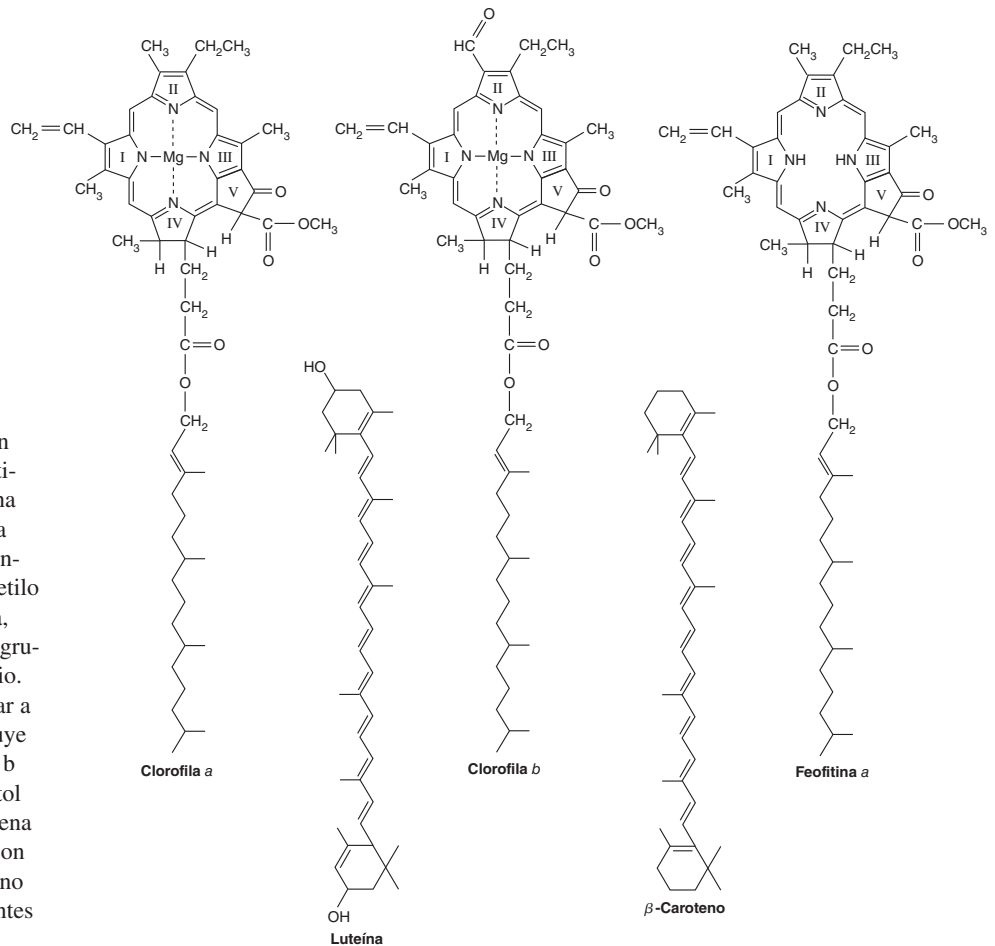
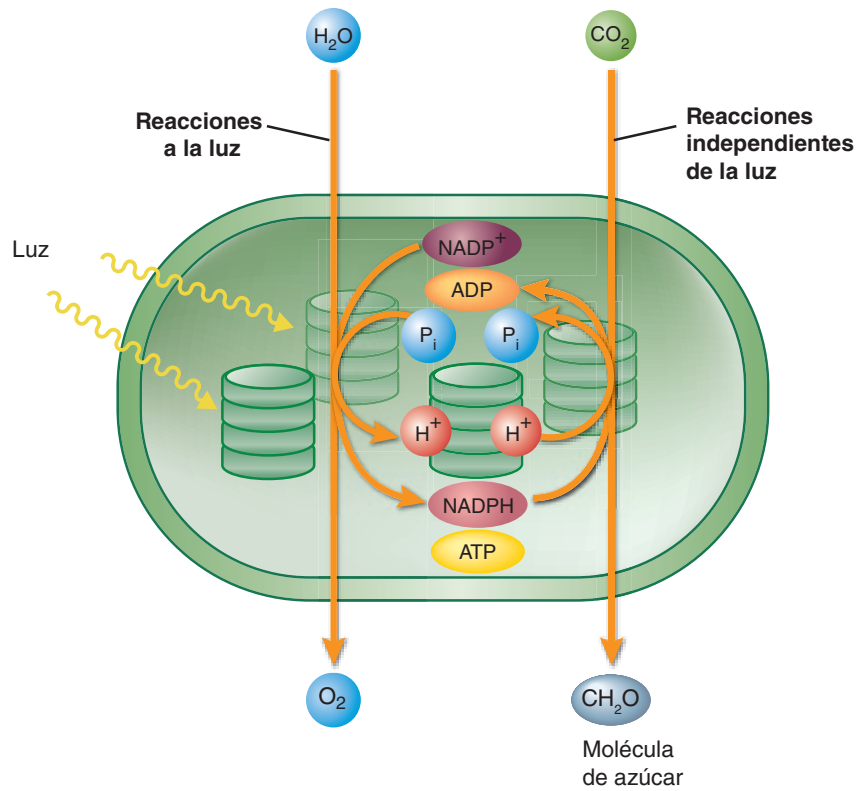
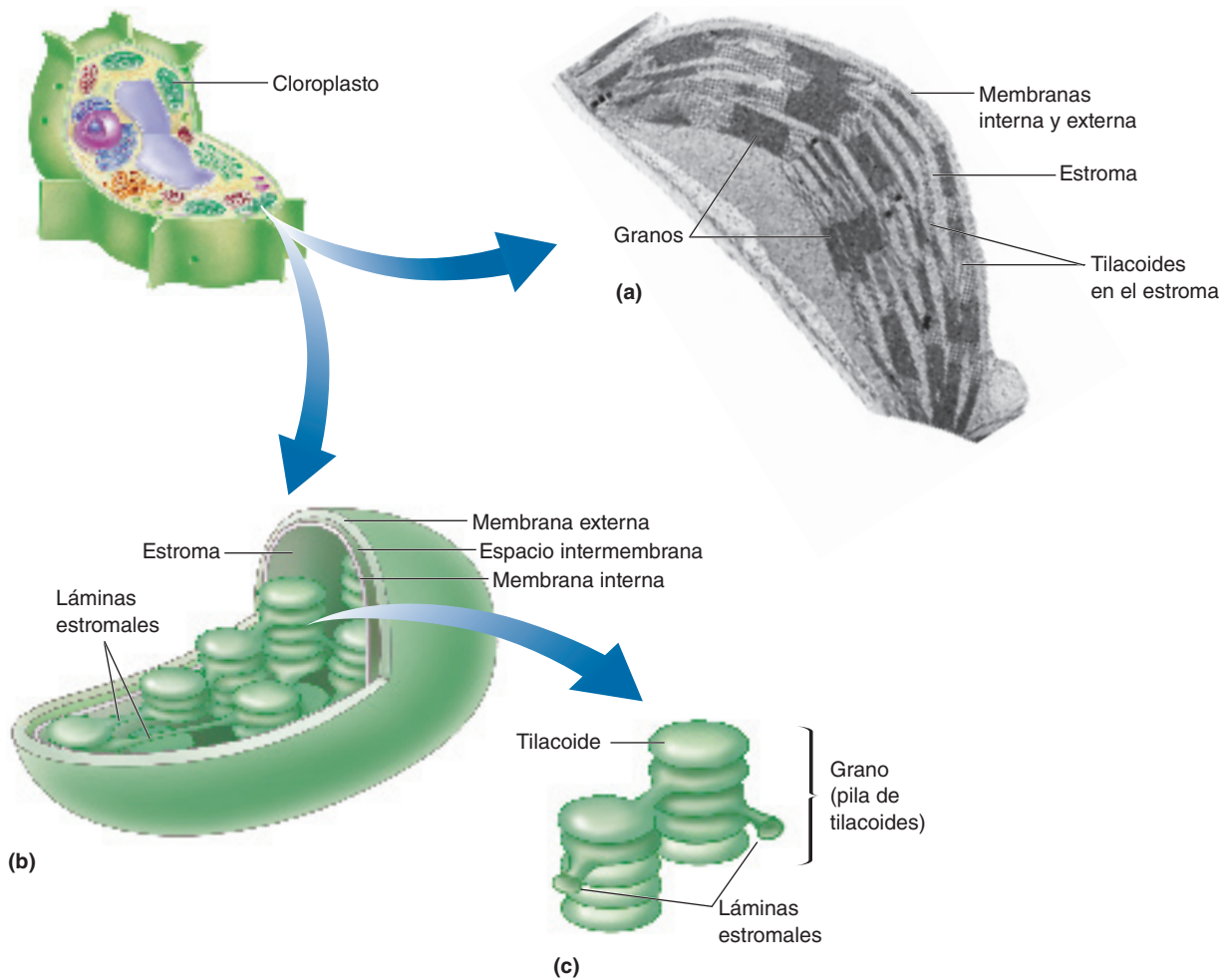


FIGURA 13.2

Moléculas de pigmento usadas en la fotosíntesis

Las clorofilas a y b se encuentran en casi todos los organismos fotosintéticos que generan oxígeno. Tienen una estructura cíclica compleja (llamada porfirina) con un ion Mg²⁺ en su centro. La clorofila a tiene un grupo metilo unido con el anillo II de la porfirina, mientras que la clorofila b tiene un grupo aldehído unido con el mismo sitio. La feofitina a tiene estructura similar a la clorofila a. El ion Mg²⁺ se sustituye por dos protones. Las clorofilas a y b y la feofitina a tienen una cadena fitol esterificada con la porfirina. La cadena fitol se extiende y fija la molécula con la membrana. La luteína y el caroteno β son los carotenoides más abundantes en las membranas tilacoideas.

**FIGURA 13.3****Estructura del cloroplasto**

Los cloroplastos tienen membranas interna y externa. Hay una tercera membrana dentro del estroma acuoso rico en enzimas que forma sacos aplanados llamados tilacoides. Una pila de tilacoides se conoce como grano. La membrana tilacoide comunicada, pero no en pilas, se denomina lámina estromal. (a) Micrografía electrónica de un cloroplasto. (b) Diagrama de un cloroplasto. (c) Imagen de un corte de un grano.

meable y la interna tiene moléculas portadoras especializadas que regulan el tráfico molecular. Segundo, la membrana interna del cloroplasto encierra un espacio interno, llamado **estroma**, parecido a la matriz mitocondrial. El estroma tiene diversas enzimas (p. ej., las que catalizan las reacciones independientes de la luz y la síntesis de almidón), DNA y ribosomas.

También existen diferencias notables entre estos organelos. Por ejemplo, los cloroplastos son mucho más grandes que las mitocondrias de las plantas, estructuras cilíndricas de unos 1 500 nm de largo y de 500 nm de ancho. Los cloroplastos son esferoideos, con longitud de 4 000 a 6 000 nm y anchura aproximada de 2 000 nm. Además, los cloroplastos tienen una tercera membrana distintiva, conocida como **membrana tilacoide**, que se pliega en una serie de estructuras vesiculares discoides llamados **granos**. Cada **grano** es una pila de varias vesículas aplanadas. El compartimiento interno creado con la formación de granos se llama **luz** (o *espacio*) **tilacoidal**. Las membranas tilacoides que conectan los granos entre sí se llaman **láminas estro-**

males. Se dice que las capas adyacentes de la membrana adosadas dentro de cada grano están adheridas. Las láminas estromales no están adheridas.

Los pigmentos y las proteínas responsables de las reacciones dependientes de la luz de la fotosíntesis se encuentran dentro de las membranas tilacoide (fig. 13.4). La mayoría de estas moléculas están organizadas en las unidades funcionales de la fotosíntesis.

- 1. Fotosistema I.** El fotosistema I (fig. 13.5) es un complejo grande de múltiples unidades que abarca toda la membrana que energiza y transfiere los electrones que al final se donan al NADP^+ . La función esencial del PSI, la donación de electrones energizados a una serie de portadores electrónicos dentro de la membrana tilacoide, la realizan dos moléculas especiales de clorofila a situadas dentro del centro de reacción. Estas moléculas, denominadas como *par especial*, se sitúan en el complejo central de PSI, el dímero PsaAB. El par especial del fotosistema I a veces se llama P700 porque absorbe la luz a 700 nm. Además del par especial, el dímero PsaAB contiene una serie de portadores electrónicos individuales: A_0 , A_1 y F_x . A_0 es una molécula específica de clorofila a que acepta

FIGURA 13.4

Las unidades funcionales de la fotosíntesis

Los complejos PSI son más abundantes en las láminas estromales no apiladas. En cambio, los complejos PSII se localizan sobre todo en las regiones apiladas de la membrana tilacoide. El citocromo b_6f se encuentra en ambas áreas de la membrana tilacoide. La ATP sintasa sólo se localiza en la membrana tilacoide que está en contacto directo con el estroma.

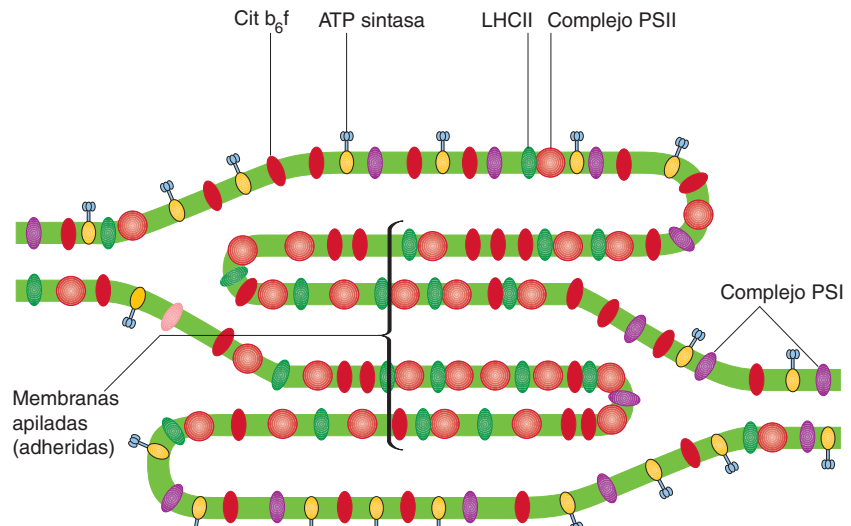
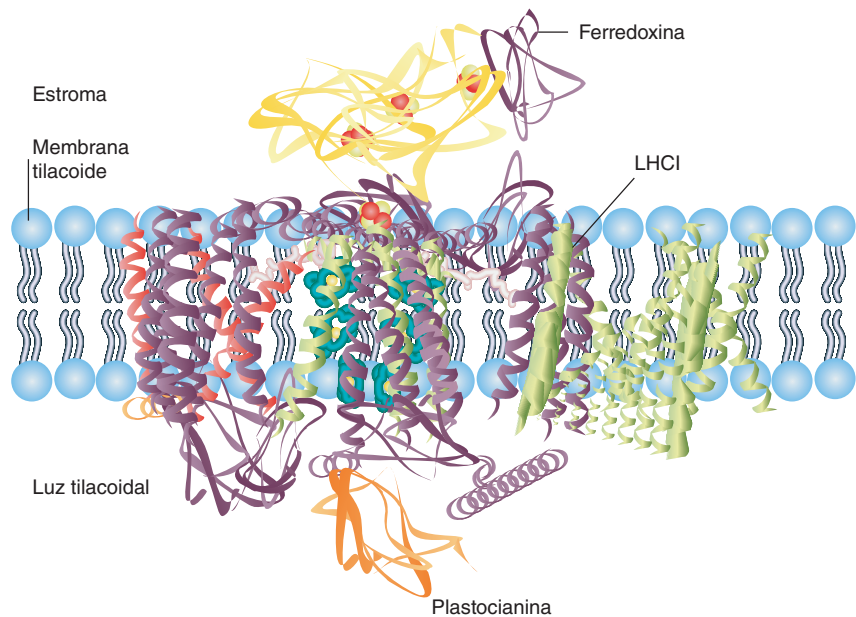


FIGURA 13.5

Estructura del fotosistema I de las plantas

El PSI es un complejo proteínico de múltiples subunidades formado por un centro de reacción compuesto sobre todo por un heterodímero PsaA y PsaB, además del complejo periférico captador de luz (LHCI), que se muestra como estructuras verdes en forma de listón. También se muestran dos proteínas transportadoras de electrones más: la plastocianina (estructura naranja en listón) y ferredoxina (listón rosa oscuro).



un electrón energizado de P700 y lo transfiere a A_1 , que ya se identificó como una filoquinona (vitamina K_1). Luego, el electrón se transfiere de A_1 a una serie de centros de hierro-azufre (F_x , F_A y F_B). Al final, el electrón se dona a $NADP^+$ para formar NADPH. El PSI también contiene una gran cantidad de moléculas de clorofila a distintas al par especial, además de clorofila b y carotenoides que actúan como pigmentos antena. Los **pigmentos antena** absorben la energía de la luz y la transfieren al centro de reacción. Las moléculas adicionales de pigmento antena en un complejo periférico para captación de luz (LHCI, *peripheral light-harvesting complex*) relacionadas con PSI también contribuyen a la absorción eficiente de energía lumínica. Dicho fenómeno se describe con más detalle en la sección 13.2. La mayor parte de los complejos de PSI se sitúan en la membrana tilacoide no adherida, o sea la que queda expuesta al estroma.

2. **Fotosistema II.** La función del fotosistema II es oxidar las moléculas de agua y donar los electrones energizados a los portadores electrónicos que al final reducen el fotosistema I. El PSII es un complejo grande de proteína y pigmento que abarca toda la membrana, está situado en la membrana adherida de los granos (fig. 13.6). La forma más activa del PSII es un dímero. El centro de reacción de PSII es un complejo de proteína y pigmento formado por dos subunidades polipeptídicas conocidas como D_1 (33 kDa) y D_2 (31 kDa) (el dímero D_1/D_2); dos subunidades centrales, CP47 y CP43; y citocromo b_{559} . El complejo D_1/D_2 se une con un par especial de moléculas de clorofila a (llamado P680) que absorbe la luz a 680 nm. Una vez que absorbe la luz, P680 transfiere un electrón estimulado a una serie de aceptores electrónicos y al final, a la *plastoquinona* (PQ o Q), una molécula similar a la ubiquinona. El electrón donado por el centro de reacción se repone mediante el complejo desarrollador de oxígeno (OEC, *oxygen-evolving complex*), también conocido como complejo separador de agua, y un residuo de tirosina, a menudo llamado Y_z , localizado en D_1 . El sitio separador de agua es un cúmulo de Mn_4CaO_5 parecido a un cubo rodeado de cadenas laterales de los aminoácidos de D_1 y CP43 que forman enlaces directos con los metales. Varios cientos de moléculas de pigmento antena también se relacionan con el centro de reacción. El predominio de las moléculas de pigmento accesorias y varias proteínas forman parte de una unidad desprendible llamada *complejo captador de luz II* (LHCII, *light-harvesting complex II*). El LHCII es un trímero de proteínas captadoras de luz, cada una de las cuales se une con 12 a 14 moléculas de clorofila a y clorofila b, además de varias moléculas de carotenoides. En las plantas, los trímeros de LHCII están congregados muy condensados en las membranas adheridas de los granos.

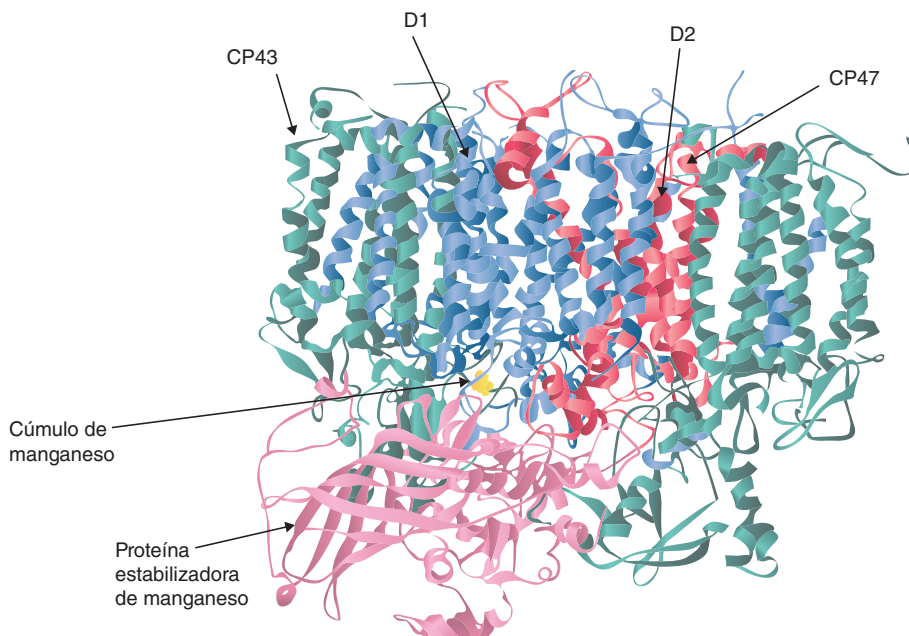
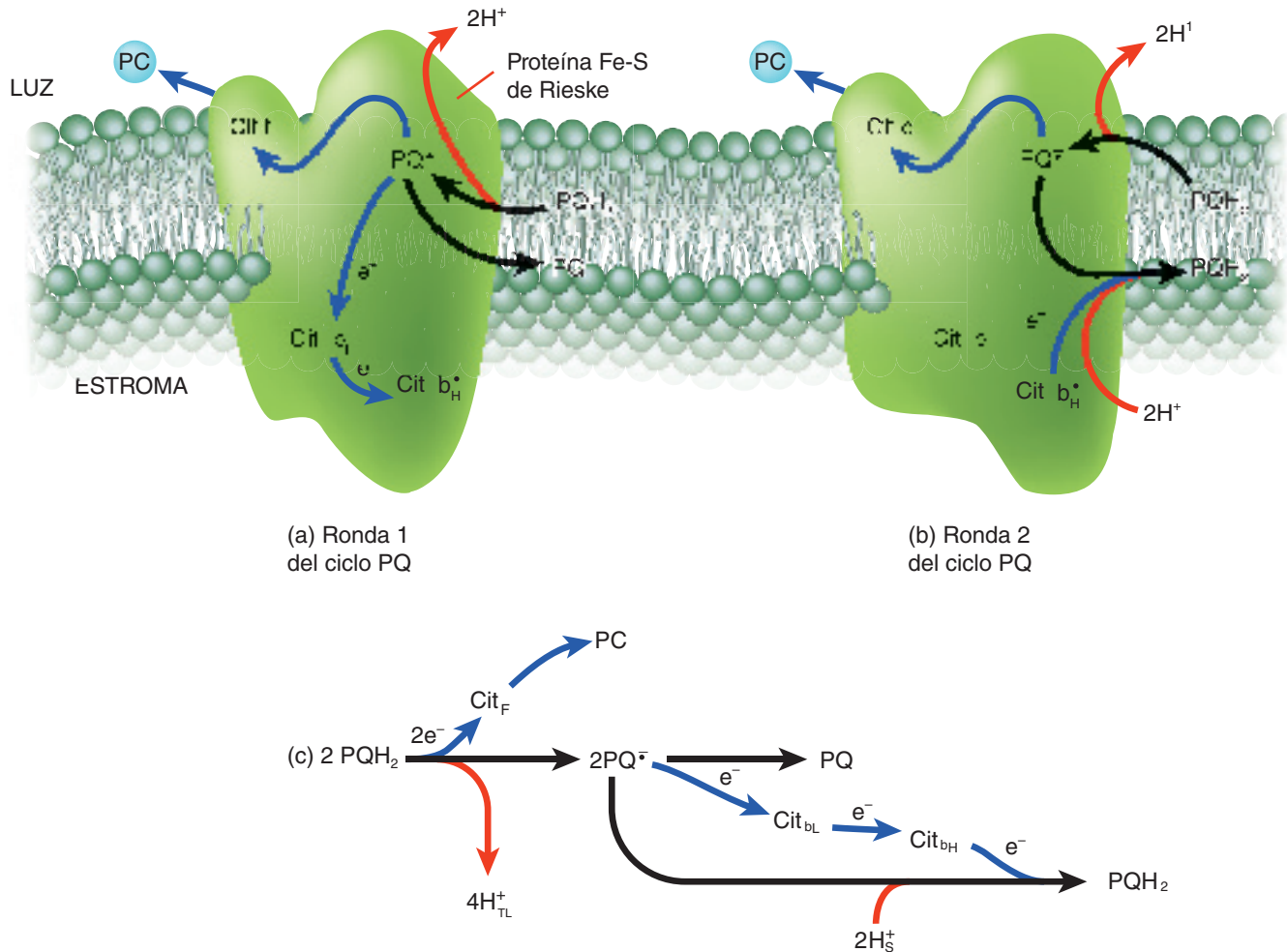


FIGURA 13.6
Estructura del monómero del fotosistema II

El monómero PSII está formado por casi 20 subunidades. Las más importantes son las subunidades del par de reacción D_1 y D_2 , así como CP43 y CP47, subunidades antena que se unen con la clorofila (no se muestra). La proteína estabilizadora de manganeso (MSP) es una proteína periférica de la membrana que forma parte del PSII y mantiene la eficiencia de la producción de oxígeno mediante la estabilización del cúmulo de manganeso.

- 3. Complejo del citocromo b_6f .** El complejo de citocromo b_6f , situado en toda la membrana tilacoide, tiene estructura y función similares al complejo citocromo bc_1 (fig. 10.7) en la membrana mitocondrial interna. El complejo citocromo b_6f tiene una función crucial en la transferencia de electrones estimulados por luz de PSII a PSI. Una proteína con hierro y azufre en el complejo, llamada proteína Fe-S de Rieske, acepta los electrones del portador electrónico soluble membranal PQ y los dona a una pequeña proteína hidrosoluble que contiene cobre, la plastocianina (PC). El mecanismo (fig. 13.7) que transporta electrones de PQH_2 al complejo citocromo b_6f es similar al ciclo Q de las mitocondrias.
- 4. ATP sintasa.** La ATP sintasa del cloroplasto (fig. 13.8), también llamada CF_0CF_1 ATP sintasa, es similar en estructura y función a la ATP sintasa mitocondrial. El componente CF_0 es un complejo proteínico que abarca la membrana y

**FIGURA 13.7****Transporte de electrones a través del complejo citocromo b_6f**

Dos moléculas de plastoquinol (PQH_2) se oxidan en secuencia para aportar dos electrones (e^-) a la plastocianina (PC). Esta es una proteína hidrosoluble que contiene cobre; luego transfiere cada electrón a un centro de reacción (P700) del PSI. El primer electrón de cada PQH_2 se transfiere a la proteína hierro-azufre de Rieske y después a Cit_f y PC, mientras dos protones se trasladan a la luz tilacoide (TL). (a) Un electrón de un PQ^- se transfiere a Cit_{b_L} y luego a Cit_{b_H} , PQ se libera a la membrana tilacoide. (b) El segundo Pq^- capta el electrón de Cit_{b_H} y 2 protones del estroma (S) para formar PQH_2 . (c) La reacción de resumen muestra que 2 moléculas de PQH_2 ingresan a Cit_{b_6f} y se liberan PQ y PQH_2 del complejo proteínico. (Flechas negras, reacción; flechas rojas, transferencia de protones; flechas azules, flujo de electrones.)

contiene un conducto para protones. La pieza cabeza de CF_1 , que sobresale en el estroma, tiene actividad sintética de ATP. Un gradiente protónico transmembrana producido durante el transporte de electrones impulsado por la luz, produce rotación del complejo del conducto protónico CF_0 , lo que a su vez induce la fosforilación de ADP. La síntesis de cada molécula de ATP requiere el bombeo de alrededor de cuatro protones a través de la membrana hacia el espacio tilacoide. La membrana tilacoide que está en contacto directo con el estroma contiene la ATP sintasa.

CONCEPTOS CLAVE



- En los cloroplastos, una doble membrana encierra un espacio interior llamado estroma. El estroma contiene las enzimas que catalizan las reacciones independientes de la luz y la fotosíntesis. La tercera membrana se dispone en sacos aplanados llamados tilacoides.
- La membrana tilacoide contiene los pigmentos y proteínas de las reacciones dependientes de la luz.

PREGUNTA 13.1

Dibuje el esquema de un cloroplasto e indique dónde se localiza cada uno de los siguientes: CF_0CF_1 , P700, P680 y las reacciones del ciclo de Calvin. Describa la función de cada uno.

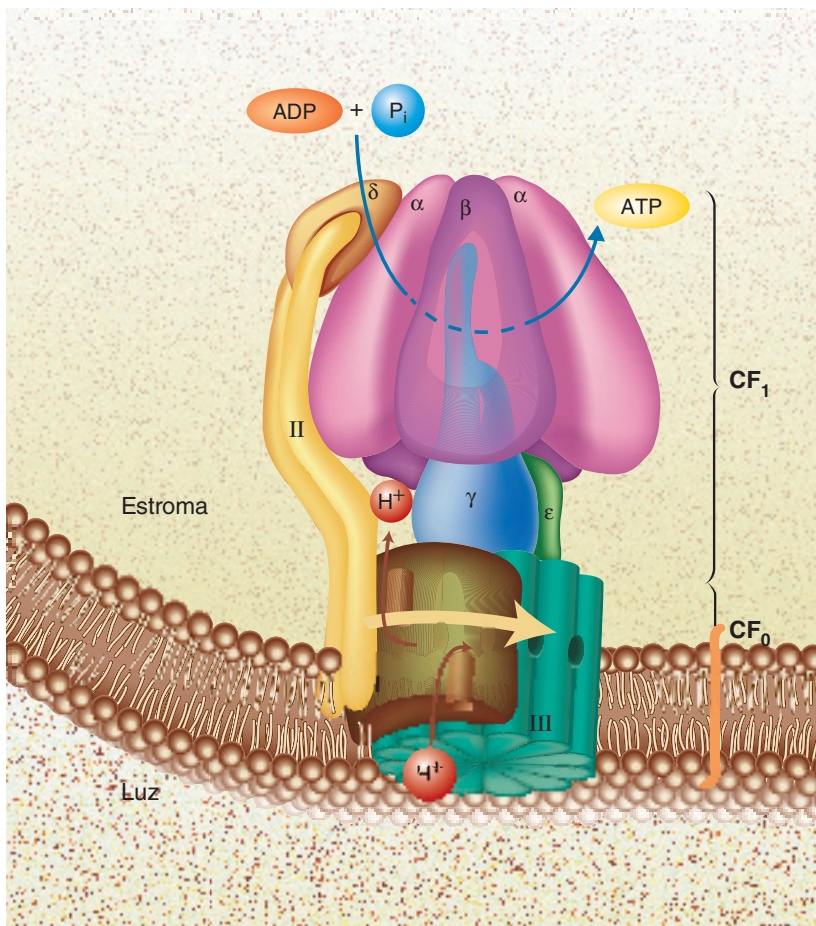


FIGURA 13.8

Diagrama de la ATP sintasa del cloroplasto

La ATP sintasa tiene dos componentes: un complejo proteínico integral de membrana (CF_0) que contiene un poro protónico y un complejo proteínico extrínseco (CF_1) que sintetiza ATP. CF_0 contiene cuatro tipos distintos de subunidades: I, II, III y IV. El poro protónico está compuesto por 12-14 copias de la subunidad III. La subunidad IV (no se muestra) une CF_0 con CF_1 . CF_1 consiste en cinco subunidades distintas: α , β , γ , δ y ϵ . La ATP sintasa mitocondrial tiene una estructura similar (cap. 10).

13.2 LUZ

El sol emite energía en forma de radiación electromagnética, que se propaga por el espacio en forma de ondas, algunas de las cuales chocan en la Tierra. La luz visible, la fuente energética que impulsa la fotosíntesis ocupa una pequeña parte del espectro de radiación electromagnética (fig. 13.9). De los casi 178 000 teravatios (TW) de energía solar que llegan a la Tierra cada año, sólo una fracción (100 TW) es capturada por los organismos fotosintéticos. Muchas de las propiedades de la luz se explican por su comportamiento como onda (fig. 13.10). Las ondas de energía se describen con los términos siguientes:

- 1. Longitud de onda.** La longitud de onda (λ) es la distancia de la cresta de una onda a la cresta de la siguiente.
- 2. Amplitud.** La amplitud (a) es la altura de una onda. La intensidad de la radiación electromagnética (p. ej., la brillantez de la luz) es proporcional a a^2 .
- 3. Frecuencia.** La frecuencia (ν) es el número de ondas que pasa por un punto en el espacio por cada segundo.

Para todo tipo de radiación, la longitud de onda multiplicada por la frecuencia equivale a la velocidad (c) de la radiación:

$$\lambda\nu = c$$

Esta ecuación se reacomoda en

$$\lambda = c/\nu$$

Por lo tanto, la longitud de onda depende de la frecuencia y la velocidad de la onda.

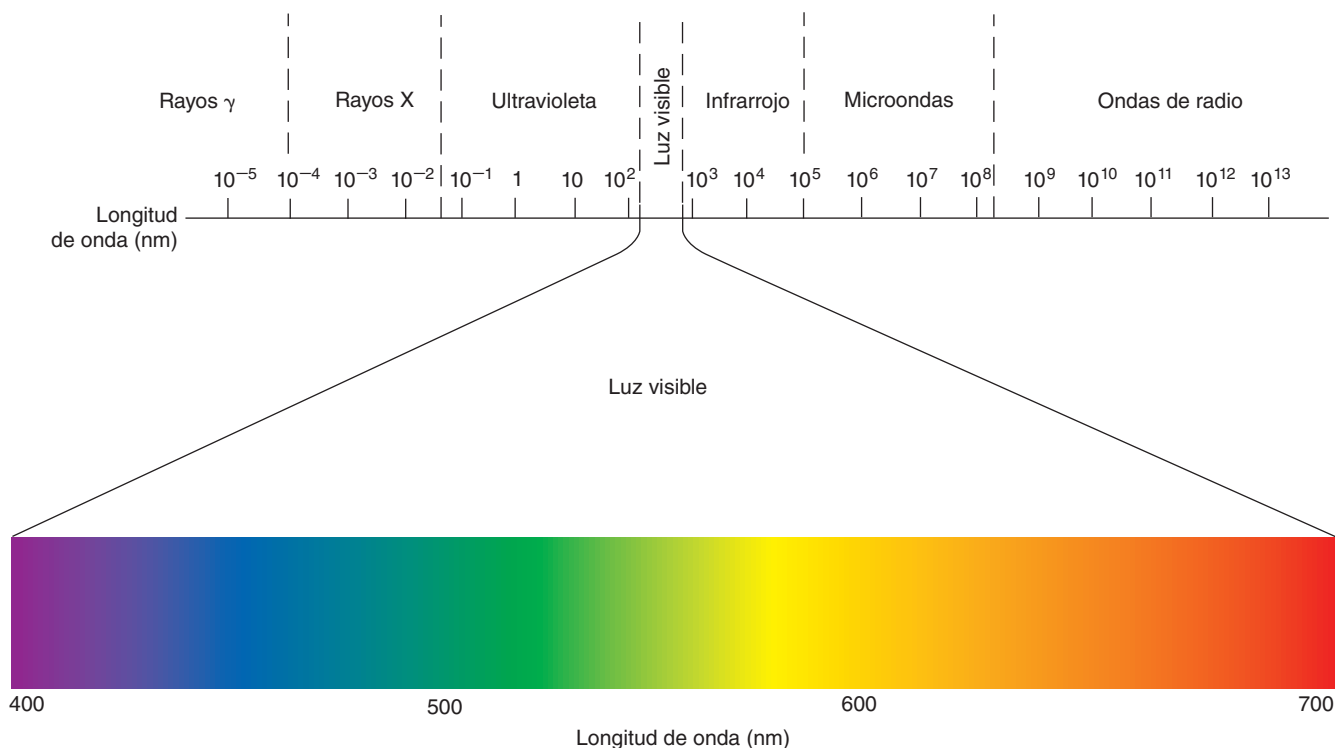
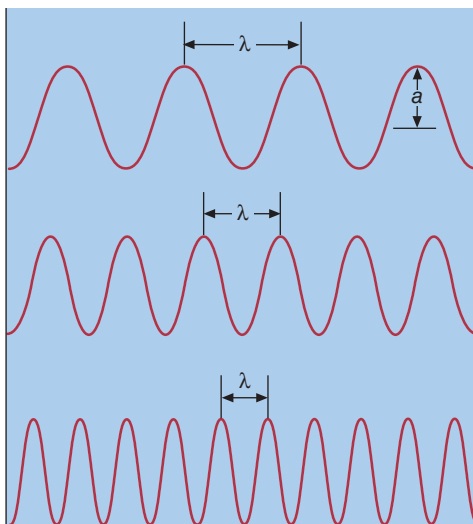


FIGURA 13.9

El espectro electromagnético

Los rayos gamma, que tienen longitud de onda pequeña, tienen mucha energía. En el otro extremo del espectro, las ondas de radio (longitud de onda grande) tienen baja energía. La luz visible es la porción del espectro a la cual son sensibles los pigmentos visuales de la retina ocular. Las moléculas de pigmento de los cloroplastos también son sensibles a partes del espectro visible.

**FIGURA 13.10****Propiedades de las ondas**

La longitud de onda (λ) es la distancia entre las crestas de dos ondas consecutivas. La amplitud (a) o altura de una onda se relaciona con la intensidad de la radiación electromagnética. La frecuencia es el número de ondas que pasan por un punto en el espacio en 1 s. La radiación con la longitud de onda más corta tiene la mayor frecuencia.

La longitud de onda de la luz visible va de 400 nm (luz violeta) a 700 nm (luz roja). En comparación, los rayos X y rayos γ , de alta energía, tienen longitudes de onda 10^4 a 10^7 veces más cortas. En el otro extremo del espectro se encuentran las ondas de radio de baja energía, con longitudes de onda de metros a kilómetros.

PREGUNTA 13.2

¿Por qué las ondas de luz verde tienen menos energía que las ondas de luz azul?

Además de comportarse como una onda, la luz visible (y otros tipos de radiación electromagnética) muestra propiedades de partículas, como masa y aceleración. La observación de Einstein de que la energía tiene masa, o $E = mc^2$, se aplica al fotón. Cuando la luz interactúa con la materia, lo hace en paquetes discretos de energía llamados fotones. La energía (E) de un fotón es proporcional a la frecuencia de la radiación:

$$E = h\nu$$

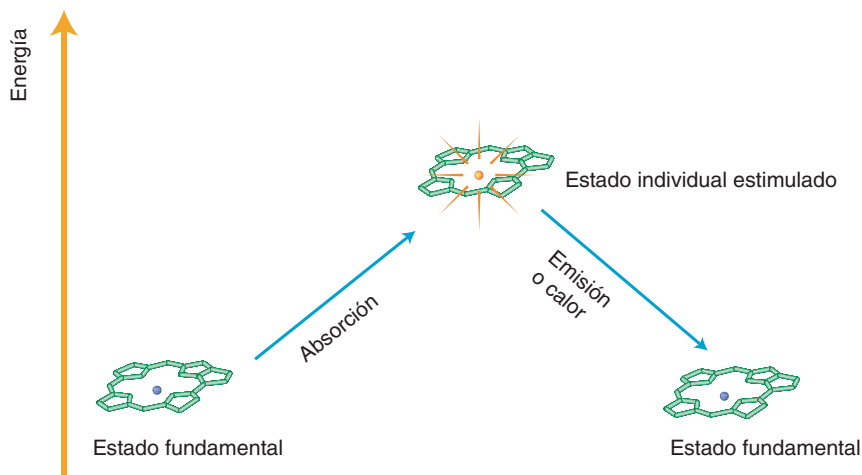
donde h es la constante de Planck ($6.63 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$).

De acuerdo con la teoría cuántica, la energía radiante puede absorberse o emitirse sólo en cantidades específicas llamadas cuantos. Cuando una molécula absorbe un cuanto de energía, se promueve un electrón de su orbital en estado fundamental (el nivel con menor energía) a un estado con mayor energía. Para que se produzca la absorción, la diferencia energética entre los dos estados energéticos debe ser idéntica a la energía del fotón absorbido. Las moléculas complejas a menudo absorben energía con varias longitudes de onda. Por ejemplo, la clorofila tiene un espectro de absorción con picos amplios y múltiples (región azul-violeta y región roja). Estos dos hechos sugieren que la clorofila absorbe fotones de muchos tipos de energía distinta con diversas probabilidades. Las longitudes de onda que no se absorben son visibles para el hombre, por lo que una solución de clorofila (o una hoja) se ve verde.

Las moléculas que absorben energía electromagnética tienen componentes estructurales llamados cromóforos. Los electrones de los **cromóforos** se desplazan con facilidad a niveles de mayor energía cuando absorben energía. Los cromóforos visibles casi siempre tienen cadenas largas con enlaces dobles conjugados y anillos aromáticos. Por ejemplo, las antocianinas, una clase de pigmentos hidrosolubles, contienen cromóforos que protegen a las plantas del daño inducido por la luz, ya que absorben la luz verde-azul y la ultravioleta. Los cromóforos experimentan transiciones de electrones en las que un electrón se desplaza de un orbital ocupado en estado fundamental a un orbital no ocupado de mayor energía (fig. 13.11). Las moléculas

FIGURA 13.11**Excitación de un cromóforo**

Si una molécula de cromóforo (p. ej., clorofila) absorbe un fotón de luz visible, su energía aumenta por el movimiento de un electrón a un orbital molecular más alto. Una molécula estimulada puede regresar a su estado fundamental si libera la energía como emisión (fluorescencia) o calor. La molécula estimulada también puede donar su energía de la excitación a una molécula vecina (aceptor de energía de excitación) o donar su electrón a un aceptor electrónico.



con un menor número de enlaces dobles conjugados o con enlaces dobles aislados absorben energía de la porción ultravioleta del espectro electromagnético. La conjugación extensa de los cromóforos de los pigmentos fotosintéticos y accesorios permite que ocurran las transiciones electrónicas con longitudes de onda mayores (de menor energía) en el espectro visible. Los electrones π de estos sistemas requieren menos energía para hacer la transición a un orbital de mayor energía.

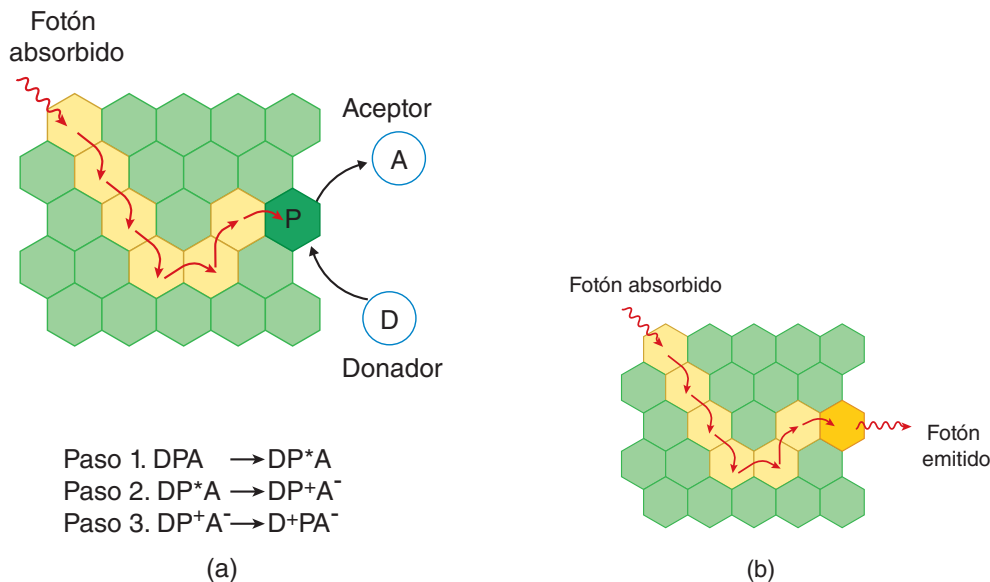
Una vez estimulado, un electrón puede regresar a su estado fundamental de varias maneras:

- 1. Fluorescencia.** En la **fluorescencia**, el estado estimulado de una molécula decae cuando emite un fotón. Como el electrón estimulado pierde cierta energía al principio por la relajación hasta un menor estado vibratorio (energético), una transición en la que se emite un fotón tiene menor energía que la del fotón absorbido en un principio. La degradación fluorescente puede ser muy rápida, hasta en 10^{-15} s. (Aunque varias clorofilas absorben la energía lumínica de todo el espectro visible, sólo emiten fotones con baja energía en el extremo rojo del espectro visible o más allá).
- 2. Transferencia energética por resonancia.** En la **transferencia energética por resonancia**, la energía de la estimulación se transfiere a un cromóforo próximo mediante la interacción entre los orbitales moleculares adyacentes. Un cromóforo cuyo espectro de absorción se superpone con el espectro de emisión del cromóforo blanco puede absorber el cuanto de energía liberado cuando ese cromóforo regresa a su estado fundamental.
- 3. Oxidación-reducción.** Un electrón estimulado se transfiere a una molécula vecina. Un electrón estimulado ocupa un orbital que normalmente está vacío y se une con menor fuerza que cuando ocupa un orbital del estado fundamental. Una molécula con un electrón estimulado es un potente agente reductor. Regresa a su estado fundamental mediante la reducción de otra molécula.
- 4. Degradación sin radiación.** La molécula estimulada se degrada hasta su estado fundamental mediante la conversión de la energía de la estimulación en calor.

De todas estas respuestas a la absorción de energía, las más importantes en la fotosíntesis son la transferencia energética por resonancia y la oxidación-reducción. La transferencia energética por resonancia tiene una función esencial en la captación de la energía lumínica mediante las moléculas de pigmento accesorias (fig. 13.12a). Al final, la energía absorbida y transferida por los complejos captadores de luz llega a las moléculas especiales de clorofila a P700 y P680 en los centros de reacción de PSI y PSII, respectivamente. Cuando estas moléculas se estimulan, se conocen como P700* y P680*. Tanto P700* como P680* son donadores de electrones, ya que pueden ceder con facilidad un electrón a una molécula aceptora específica. P700* transfiere un electrón al aceptor electrónico A_0 , una molécula de clorofila a, y P680*

CONCEPTOS CLAVE

- La energía lumínica absorbida por los cromóforos hace que los electrones se desplacen a niveles de energía más alta.
- En la fotosíntesis, la absorción de energía es la que impulsa el flujo de electrones.

**FIGURA 13.12****Transferencia de energía en los fotosistemas**

Un fotón absorbido por una molécula de clorofila en la antena captadora de luz hace que cambie a su estado individual estimulado. La molécula de clorofila estimulada dona su energía a moléculas vecinas por transferencia energética de resonancia. La excitación migra al azar por las moléculas antena (hexágonos amarillos) hasta que es atrapada por un centro de reacción (hexágono verde oscuro, P).

(a) La trampa de excitación en el centro de reacción es una molécula de clorofila especial llamada donador primario (P700 o P680), cuyo estado estimulado más bajo es inferior al de las moléculas antena. Una molécula del donador primario puede estimularse por absorción directa de energía lumínica o por transferencia de la estimulación desde la molécula antena más próxima (paso 1). La molécula del donador primario en este estado estimulado (P^*) inicia la transferencia de electrones en el centro de reacción mediante la reducción de la molécula aceptora (A) (paso 2). El donador primario oxidado (P^+) extrae un electrón del donador electrónico más próximo (D) (paso 3). El electrón de la molécula aceptora reducida (A^-) se transfiere por la cadena de portadores electrónicos en el centro de reacción.

(b) En condiciones de estrés agudo como la presencia de luz muy intensa, el menor número de centros de reacción disponibles conduce a la pérdida de excitación a través de fluorescencia.

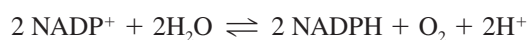
transfiere su electrón a una molécula de feofitina a. El espacio electrónico que queda en P700 y P680 oxidados se ocupa con un electrón de una molécula donadora. La plastocianina ejerce esta función en PSI, el agua en PSII. La fluorescencia también participa en la fotosíntesis cuando la absorción de luz rebasa la capacidad de los fotosistemas para transferir la energía (fig. 13.12b). Así, los fotones se emiten de nuevo mediante un mecanismo protector.

PREGUNTA 13.3

Explique la observación de que los distintos espectros de absorción de las moléculas de pigmento antena son distintas a los de P680 y P700.

13.3 REACCIONES A LA LUZ

En la fotosíntesis, las **reacciones a la luz** son un mecanismo por el cual se energizan los electrones para usarlos luego en la síntesis de ATP y NADPH. Las especies que generan O_2 requieren los dos fotosistemas, I y II. Las especies que viven sin oxígeno pueden usar complejos semejantes a PSI o PSII. Al funcionar en serie, los dos fotosistemas acoplan la oxidación de las moléculas de agua inducida por la luz con la reducción de $NADP^+$. La reacción general es



Los potenciales de reducción estándar para las semirreacciones son



y



Por lo tanto, el proceso acoplado tiene un potencial redox estándar de -1.136 V . El cambio mínimo energético para este proceso (calculado a partir de $\Delta G^{\circ'} = -nF\Delta E^{\circ'}$; sección 9.1) es cercano a 438 kJ (104.7 kcal) por mol de O_2 generado. En comparación, un mol de fotones de luz de 700 nm proporciona cerca de 170 kJ (40.6 kcal). Las observaciones experimentales revelaron que se requiere la absorción de 8 o más fotones (es decir, 2 fotones por electrón) para generar cada molécula de O_2 . Por consiguiente, se absorben 1360 kJ (325 kcal) en total (es decir, 8 veces 170 kJ) por cada mol de O_2 producido. Esta energía es más que suficiente para cubrir la reducción de NADP^+ y establecer el gradiente protónico para la síntesis de ATP.

El proceso de fotosíntesis inicia con la estimulación del PSII con la energía de la luz. Se transfiere un electrón a la vez a una cadena de portadores de electrones que conecta los dos fotosistemas. Conforme los electrones se transfieren del PSII a PSI, los protones se bombean a través de la membrana tilacoide desde el estroma al espacio tilacoide. El ATP se sintetiza conforme los protones fluyen de regreso al estroma mediante la ATP sintasa. Cuando P700 absorbe un fotón adicional, se libera como electrón energizado. Este electrón se sustituye de inmediato por un electrón aportado

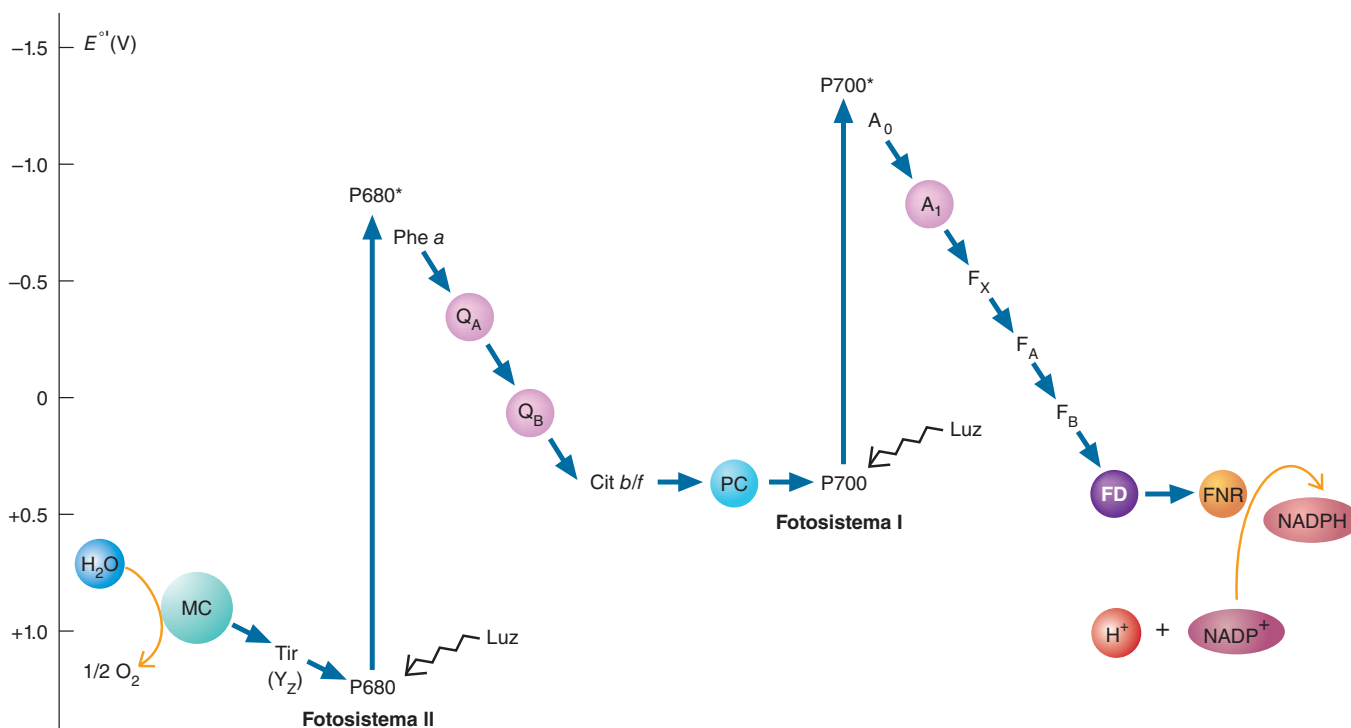


FIGURA 13.13

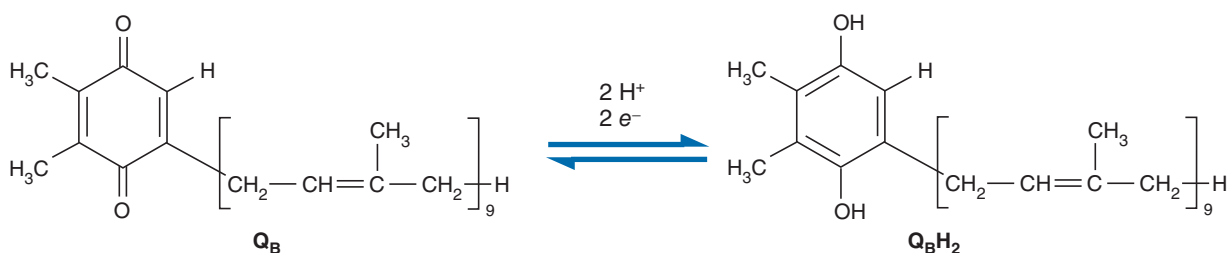
El esquema Z

El flujo de electrones del fotosistema II al fotosistema I impulsa el transporte de protones hacia la luz tilacoide. Aún no se comprende la transferencia electrónica mediante las proteínas hierro-azufre Fe_A y Fe_B . Los valores de $E^{\circ'}$ son aproximados. (MC, cúmulo de manganeso; tir (Y_2), tir^{161} en D_1 ; PC, plastocianina; A_0 , clorofila A; A_1 , filoquinona; F_x , F_A y F_B , una serie de cúmulos de hierro-azufre; FD, ferredoxina; FNR, ferredoxina-NADP oxidoreductasa.)

por PSII. El electrón de PSO recién energizado se transfiere por una serie de proteínas con hierro-azufre y una flavoproteína a NADP^+ , el aceptor final de electrones. Esta secuencia completa, llamada **esquema Z**, se ilustra en la figura 13.13.

Fotosistema II y oxidación del agua

Cuando LHCII absorbe un fotón, su energía se transfiere a P680 en el PSII; el electrón recién energizado se expulsa y se dona a la *feofitina a* (fig. 13.14), una molécula de estructura similar a la clorofila. La feofitina reducida transfiere este electrón a una cadena de dos portadores electrónicos, Q_A y Q_B (fig. 13.14). Aunque ambas moléculas son plastoquinonas, tienen funciones diferentes en PSII. Q_A mantiene una unión estrecha con la proteína. Es un portador de un solo electrón y nunca se une con protones. Q_A transfiere su electrón a Q_B , que mantiene una unión laxa con la proteína y puede experimentar una doble reducción al recibir electrones de Q_A , uno por vez, cuando se une con dos protones estromales. A continuación se muestra la reacción de reducción doble de Q_B :



Entonces, Q_B reducido (plastoquinol, Q_BH_2) se libera a la reserva de plastoquinonas de la membrana que donan electrones al complejo citocromo b_6f , con lo que se crea un gradiente protónico transmembrana.

Un *complejo generador de oxígeno*, formado en parte por el cúmulo de Mn_4CaO_5 en el lado luminal de PSII y el residuo de tirosina situado en D_1 , es el que realiza la transferencia de electrones de H_2O a P680 oxidado (P680^+). Hay que recordar que el estado estimulado de P680 (P680^*) reduce la feofitina a, lo que al final conduce a la formación de P680^+ . El potencial redox tan alto de este ion (+1.25 V) le permite oxidar el residuo de tirosina Y_z en D_1 y luego, al agua. La tirosina realiza una transferencia eficaz de electrones porque el radical tirosilo que se forma tiene estabilidad a la resonancia.

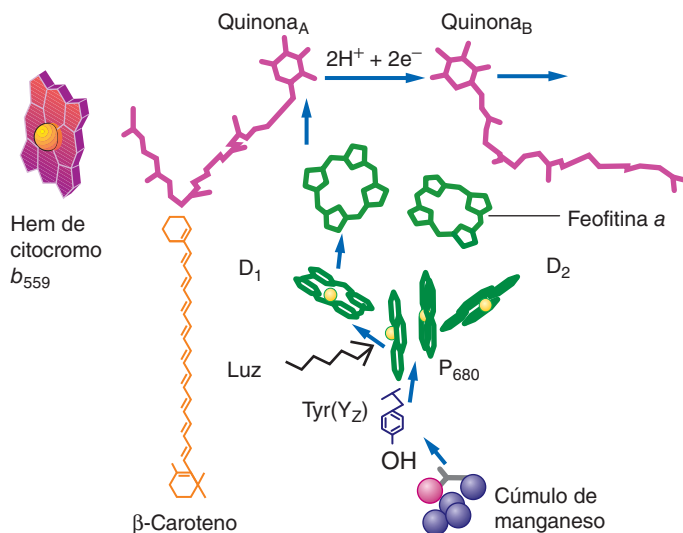
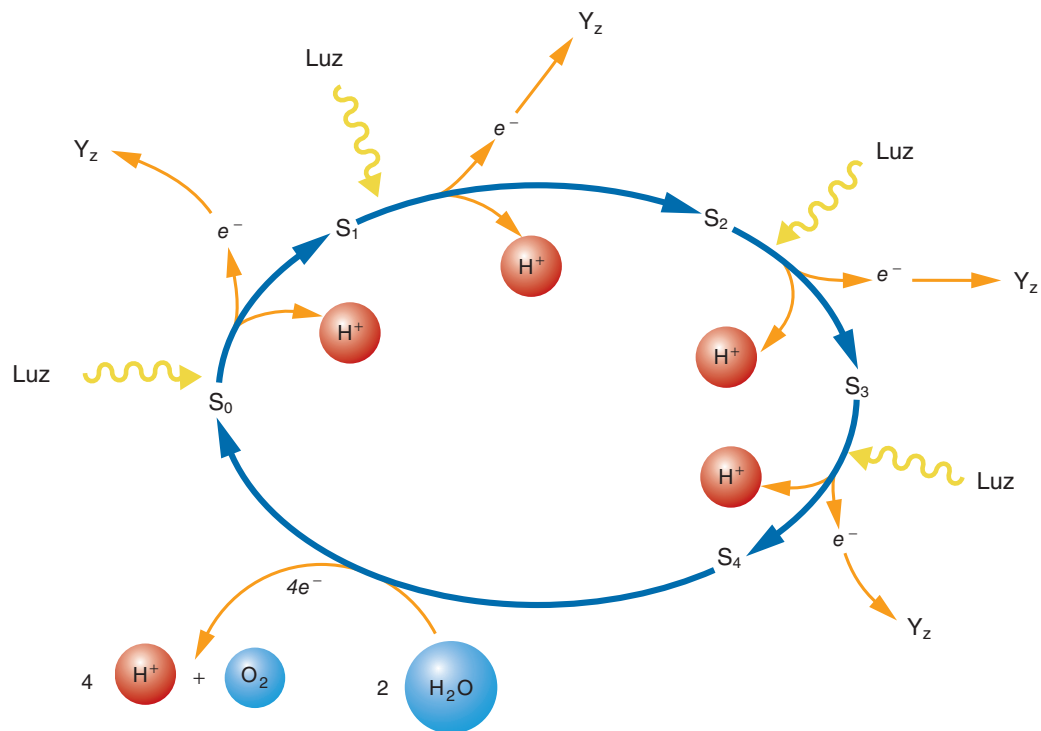


FIGURA 13.14

Transporte de electrones en el fotosistema II

Las flechas indican la vía de transporte de electrones en PSII. Un fotón de luz energiza un electrón de P680. El electrón donado por P680 a la feofitina se transfiere luego a las quinonas. Observe que el cúmulo de manganeso y la cadena lateral $\text{Tyr}(\text{Y}_z)$ sustituyen al electrón en P680 oxidada. El citocromo b_{559} participa en la protección de PSII contra el daño por la luz.

**FIGURA 13.15****El reloj oxidante de agua**

La absorción de 4 fotones causa la sustracción de cuatro electrones y cuatro protones de dos moléculas de agua para producir O₂. El complejo generador de O₂ tiene cinco estados de oxidación (S₀, S₁, S₂, S₃ y S₄), que representan distintos estados de oxidación del cúmulo de manganeso. La absorción secuencial de cada uno de los cuatro fotones induce el retiro de un electrón de una molécula de agua. Cada electrón se dona primero a Y_z, el residuo de tirosina en D₁, y luego a P860⁺. Se liberan 4 protones generados por la oxidación de dos moléculas de agua a la luz tilacoidal.

La evolución de un O₂ requiere la división de dos moléculas de H₂O, la cual libera cuatro protones y cuatro electrones. La evidencia experimental indica que el H₂O se convierte en O₂ por un mecanismo llamado *reloj de oxidación del agua* (fig. 13.15). El complejo generador de O₂ tiene cinco estados de oxidación: S₀, S₁, S₂, S₃ y S₄. En el OEC, S₀ es el estado más reducido y S₄ es el estado más oxidado. Ahora se cree que el cúmulo Mn₄CaO₅, cercano al centro de reacción PSII, es el que realiza estas transiciones. La formación del enlace entre dos átomos de oxígeno es el paso limitante del ritmo en la oxidación del agua. El complejo generador de oxígeno también extrae protones del H₂O durante su cambio por los estados de oxidación. Los protones se liberan hacia la luz tilacoidal, donde contribuyen al gradiente de pH que impulsa la síntesis de ATP.

PREGUNTA 13.4

Las cantidades excesivas de luz pueden reducir la fotosíntesis. La investigación reciente indica que PSII tiene una vulnerabilidad extrema al daño por luz. Las plantas a menudo sobreviven a este daño porque tienen sistemas de reparación eficientes. Ahora parece que las células eliminan y sintetizan de nuevo los componentes dañados y reciclan los no dañados. Por ejemplo, el polipéptido D₁, al parecer el componente más vulnerable del PSII, se repone poco tiempo después de dañarse. Revise la función de PSII y sugiera la causa próxima del daño a D₁ inducido por la luz. [Pista: el dímero D₁/D₂ se une con dos moléculas de caroteno β.]

Fotosistema I y síntesis de NADPH

La absorción de un fotón en P700 induce la liberación de un electrón energizado que pasa por una serie de portadores de electrones (fig. 13.16). El primer portador de electrón es una molécula de clorofila a (A_0). Conforme el electrón se dona de manera secuencial a la filoquinona (A_1) y a varias proteínas con hierro-azufre (la última de las cuales es la ferredoxina), se desplaza de la superficie luminal de la membrana tilacoide a su superficie estromal. La ferredoxina es una proteína hidrosoluble móvil que luego dona cada electrón a una flavoproteína llamada ferredoxina-NADP oxidoreductasa (FNR). La flavoproteína utiliza un total de dos electrones y un protón estromal para reducir el NADP^+ a NADPH. La transferencia de electrones de la ferredoxina a NADP^+ se conoce como *vía de transporte de electrones no cíclico* (fig. 13.17). En esta vía, la absorción de ocho protones genera un índice ATP/NADP de 3:2. En el *transporte de electrones cíclico* (fig. 13.18), la ferredoxina reducida dona sus electrones a la plastoquinona, que luego los pasa al complejo $\text{cyt } b_6$, plastocianina y al final, a P700. En este proceso, que casi siempre ocurre cuando un cloroplasto tiene un índice alto de $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$, no se produce NADPH, sino que el transporte de electrones conduce a la transferencia de protones adicionales a través de la membrana tilacoide. Como resultado, se sintetizan más moléculas de ATP.

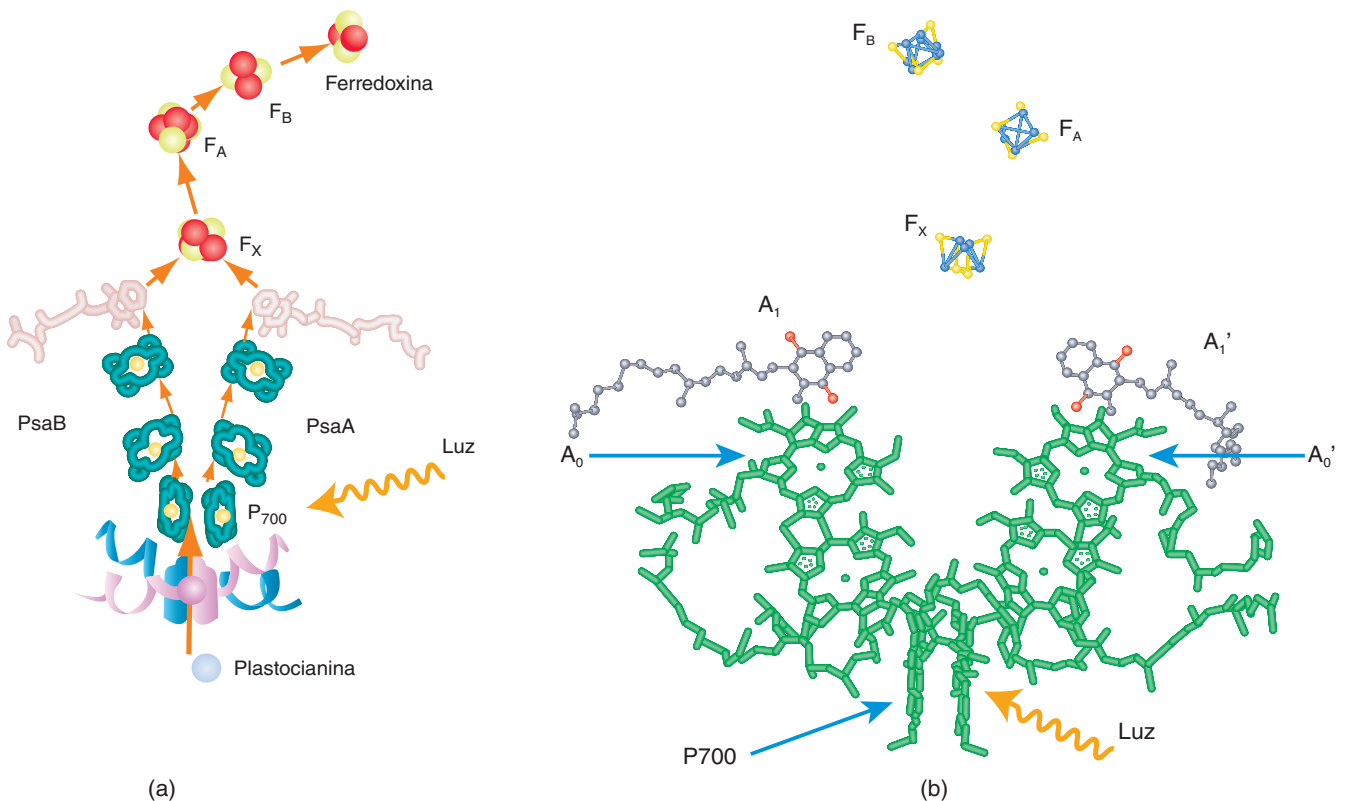


FIGURA 13.16

Dos visiones del transporte de electrones en el fotosistema I

(a) Los portadores de electrones en el centro de reacción están unidos con las subunidades proteínicas PsaA y PsaB del PSI y se encuentran en las mismas posiciones que en la figura 13.5. (b) La P700 estimulada transfiere un electrón al aceptor A_0 , una molécula de clorofila a, que luego lo pasa a un portador electrónico A_1 , una molécula de plastoquinona que transfiere el electrón a una serie de cúmulos de hierro-azufre (F_x , F_A y F_B) y al final, a la ferredoxina. Observe que hay dos ramas potenciales de la transferencia electrónica del centro de reacción hacia F_x . La P700 oxidada obtiene su electrón faltante de la plastocianina cercana en un proceso facilitado por dos residuos de triptófano en los dos segmentos polipeptídicos mostrados en (a) como listones rosas y azules.

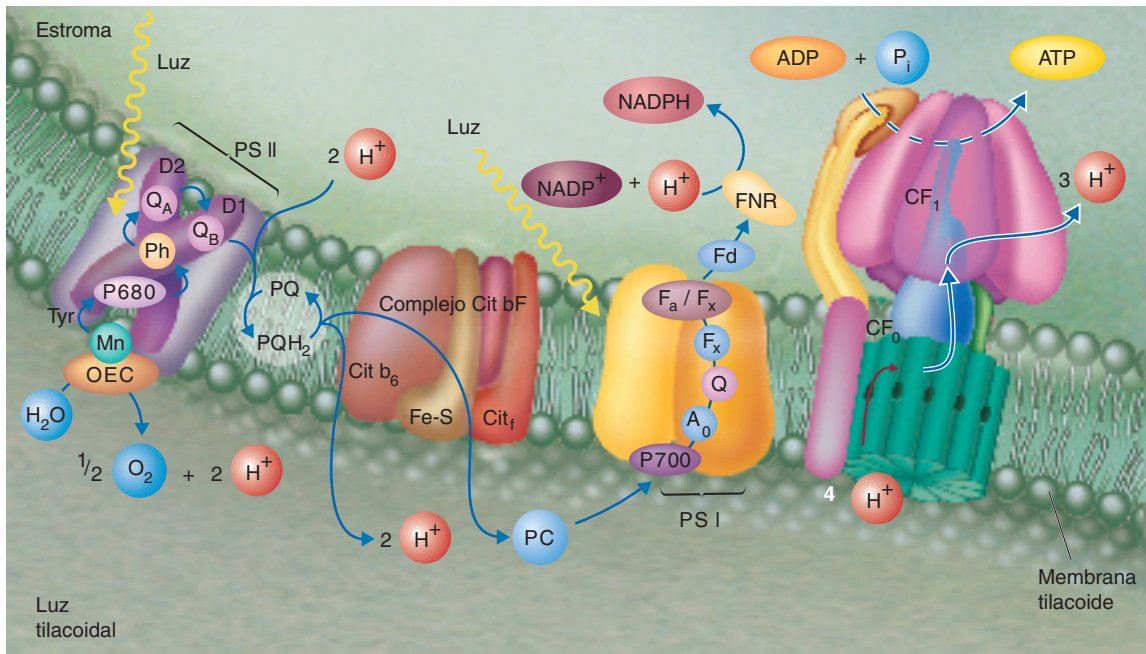


FIGURA 13.17

Organización en la membrana de las reacciones a la luz en los cloroplastos: la cadena de transporte de electrones no cíclicos y el complejo ATP sintasa

Conforme dos electrones se desplazan de cada molécula de agua a $NADP^+$ (flechas azules), unos dos H^+ se bombean del estroma hacia la luz tilacoide. Dos H^+ más se generan dentro de la luz por el complejo generador de oxígeno. El flujo de protones por el poro protónico de CF_0 activa la síntesis de ATP en CF_1 . (OEC, complejo generador de oxígeno; Ph, feofitina; Fd, ferredoxina; FNR, flavoproteína ferredoxina-NADP oxidoreductasa.)

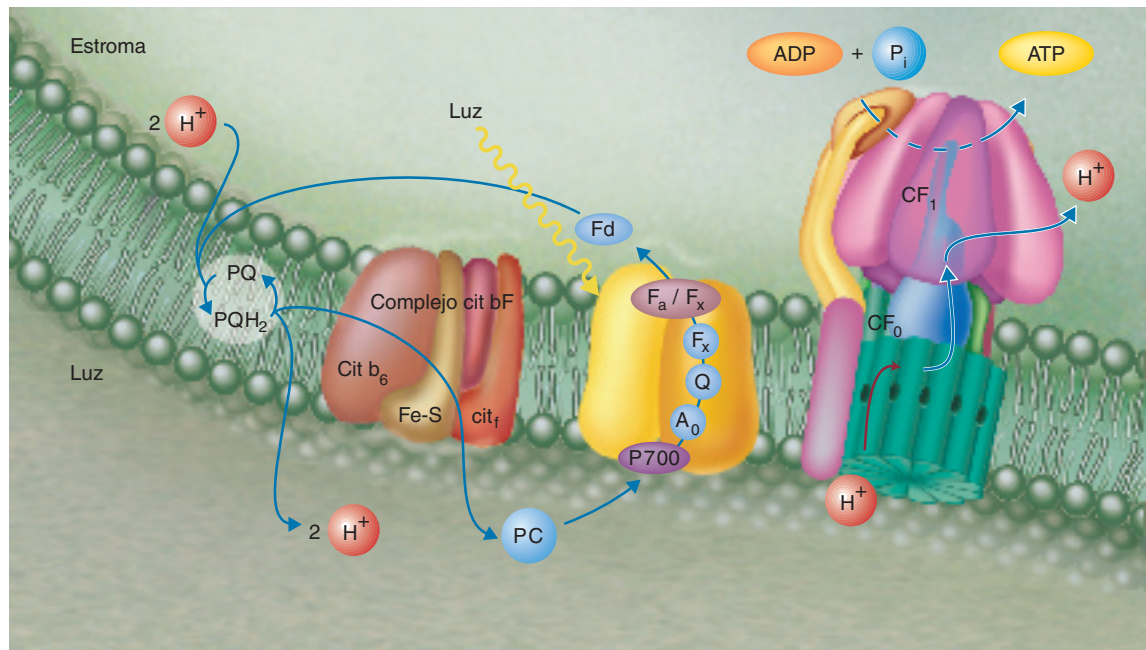


FIGURA 13.18

La vía de transporte de electrones cíclicos

Se cree que un ciclo Q similar al observado en la vía de transporte de electrones que vincula el PSI con el PSII es el que bombea dos H^+ a través de la membrana tilacoide por cada electrón transportado. El flujo de protones impulsa la síntesis de ATP. No se produce $NADPH$.

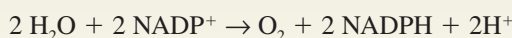
El ciclo de Calvin requiere un índice ATP/NADPH de 3:2. Sin embargo, el ATP también se usa para procesos distintos a la síntesis de carbohidratos. Por consiguiente, tanto la vía de fotofosforilación cíclica como la no cíclica son necesarias para la síntesis suficiente de ATP durante la fotosíntesis.

PROBLEMA 13.1

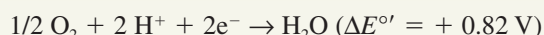
Calcular $\Delta G^{\circ'}$ para la oxidación de los cuatro electrones de H_2O por NADP^+ en las reacciones a la luz.

Solución

La reacción general es



Los potenciales de reducción ($\Delta E^{\circ'}$) para las dos medias reacciones son



$\Delta G^{\circ'}$ se calcula con la ecuación $\Delta G = -nF\Delta E^{\circ'}$

Al sustituir los valores de $\Delta E^{\circ'}$ en las dos medias reacciones,

$$\begin{aligned} \Delta G^{\circ'} &= -4 (96.5 \text{ kJ/V} \cdot \text{mol}) [-0.32 \text{ V} - (0.82 \text{ V})] \\ &= (386 \text{ kJ/V} \cdot \text{mol}) (-1.14 \text{ V}) \\ &= -440 \text{ kJ/mol} \end{aligned}$$

CONCEPTOS CLAVE



- Las células eucariotas fotosintéticas tienen dos fotosistemas, PSI y PSII, que se conectan en serie en un mecanismo conocido como esquema Z.
- El reloj oxidante del agua, componente de PSII, genera O_2 .
- Los protones se utilizan en la síntesis de ATP mediante un mecanismo quimioosmótico.
- El PSI es el generador de NADPH.

PREGUNTA 13.5

Describe la función de cada una de las siguientes moléculas en la fotosíntesis:

- | | |
|---------------------|------------------|
| a. plastocianina | d. plastoquinona |
| b. caroteno β | e. feofitina a |
| c. ferredoxina | f. luteína |

Fotofosforilación

Durante la fotosíntesis, la energía lumínica capturada por los fotosistemas de un organismo se traslada a energía en un enlace fosfato en ATP. Esta conversión se conoce como **fotofosforilación**. Con base en las descripciones previas, resulta evidente que existen muchas similitudes entre la síntesis de ATP en las mitocondrias y en los cloroplastos. Por ejemplo, muchas de las mismas moléculas y términos encontrados en la respiración aerobia (cap. 10) también son relevantes en las revisiones de la fotosíntesis. Aunque existen varias diferencias entre la respiración aerobia y la fotosíntesis, la discrepancia esencial entre los dos procesos es la conversión de la energía lumínica en energía redox en los cloroplastos. (Recuerde que las mitocondrias producen energía redox por la extracción de electrones de alta energía a partir de moléculas de alimentos.) Otra diferencia crucial son las características de permeabilidad de la membrana interna mitocondrial y la membrana tilacoide. A diferencia de la membrana interna de las mitocondrias, la membrana tilacoide es permeable a Mg^{2+} y Cl^- . Por tanto, éstos se desplazan a través de la membrana tilacoide, lo que disipa el potencial eléctrico conforme los protones se transportan a través de la membrana durante la reacción a la luz. Por consiguiente, el gradiente electroquímico a través de la membrana tilacoide que impulsa la síntesis de ATP consiste sobre todo en un gradiente protonico que puede ser de hasta 3.5 unidades de pH.

Las mediciones experimentales de los índices H^+/ATP indican que el movimiento a través de la membrana tilacoide de unos 12 protones en la fotofosforilación no cíclica produce tres moléculas de ATP. La síntesis de este ATP es posible por la absorción

de ocho protones, uno por cada uno de los electrones de dos moléculas de agua. El transporte de protones se produce cuando estos electrones se trasladan por el sistema de transporte de electrones no cíclico (fig. 13.17). (La diferencia medida entre el índice protones/ATP de los cloroplastos [$4 \text{ H}^+/\text{ATP}$] y las mitocondrias [$3 \text{ H}^+/\text{ATP}$] se explica en parte por una diferencia estructural en los conductos protónicos de la ATP sintasa de los dos organelos. Se necesitan más protones para un giro de 360° del complejo del conducto protónico C_0 del cloroplasto porque tiene una mayor cantidad de subunidades que el complejo del conducto protónico mitocondrial.) En la fotofosforilación cíclica, el bombeo de ocho protones en el complejo $\text{cit } b_6f$, como resultado de la absorción de cuatro fotones, produce dos moléculas de ATP.

PREGUNTA 13.6

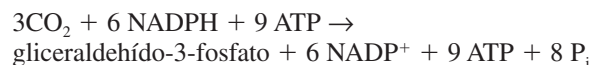
Diversos herbicidas matan a las plantas porque inhiben el transporte de electrones de la fotosíntesis. La atrazina, un herbicida tipo triazina, bloquea el transporte de electrones entre Q_A y Q_B en PSII. El compuesto 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea (DCMU) también bloquea el flujo de electrones entre las dos moléculas de plastoquinona. El Paraquat es miembro de una familia de compuestos llamados herbicidas de bipyridilio. El Paraquat se reduce en el PSI, pero se reoxida con facilidad por el O_2 en un proceso que genera radicales superóxido e hidroxilo. Las plantas mueren porque los radicales destruyen sus membranas celulares. De los herbicidas mencionados, diga cuál, si acaso, tiene mayor probabilidad de ser tóxico para los humanos y otros animales. ¿Qué daño específico podría causar?

13.4 LAS REACCIONES DEPENDIENTES DE LA LUZ

La incorporación de CO_2 al carbohidrato en los organismos eucariotas fotosintéticos es un proceso que ocurre en el estroma del cloroplasto y a menudo se conoce como **ciclo de Calvin**. Como las reacciones del ciclo de Calvin pueden ocurrir sin luz si se aportan ATP y NADPH suficientes, a menudo se llaman *reacciones en la oscuridad*. Sin embargo, el término es engañoso. Por lo general, las reacciones del ciclo de Calvin sólo ocurren cuando la planta está iluminada, ya que el ATP y NADPH se producen mediante las reacciones con luz. Por lo tanto, un término más apropiado es **reacciones independientes de la luz**. Debido a los tipos de reacciones que ocurren en el ciclo de Calvin, también se conoce como *ciclo de fosfato de pentosa reductor* (ciclo RPP, *reductive pentose phosphate*) y *ciclo de reducción fotosintética del carbono* (ciclo PCR, *photosynthetic carbon reduction*).

El ciclo de Calvin

La ecuación neta del ciclo de Calvin (fig. 13.19) es



Por cada tres moléculas de CO_2 que se incorporan en las moléculas de carbohidrato, existe una ganancia neta de una molécula de gliceraldehído-3-fosfato. La fijación de seis moléculas de CO_2 en la glucosa sucede a expensas de 12 NADPH y 18 ATP. Las reacciones del ciclo pueden dividirse en tres fases: fijación de carbono, reducción y regeneración.

Fijación de carbono. La **fijación del carbono**, el mecanismo por el cual se incorpora el CO_2 inorgánico en moléculas orgánicas, se produce por una sola reacción. La ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa (Rubisco) es una enzima que requiere Mg^{2+} , catalizadora de la carboxilación de ribulosa-1,5-bifosfato para formar dos moléculas de glicerato-3-fosfato (reacción 1). El mecanismo de la reacción se ilustra en la figura 13.20. Las plantas que producen glicerato-3-fosfato como primer producto estable de la fotosíntesis se conocen como **plantas C3**. (Las excepciones notables se describen en las páginas 484-486.) La ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa, formada por ocho subunidades grandes (L 54 kDa) y ocho pequeñas (S 14 kDa) es la enzima marcapaso del

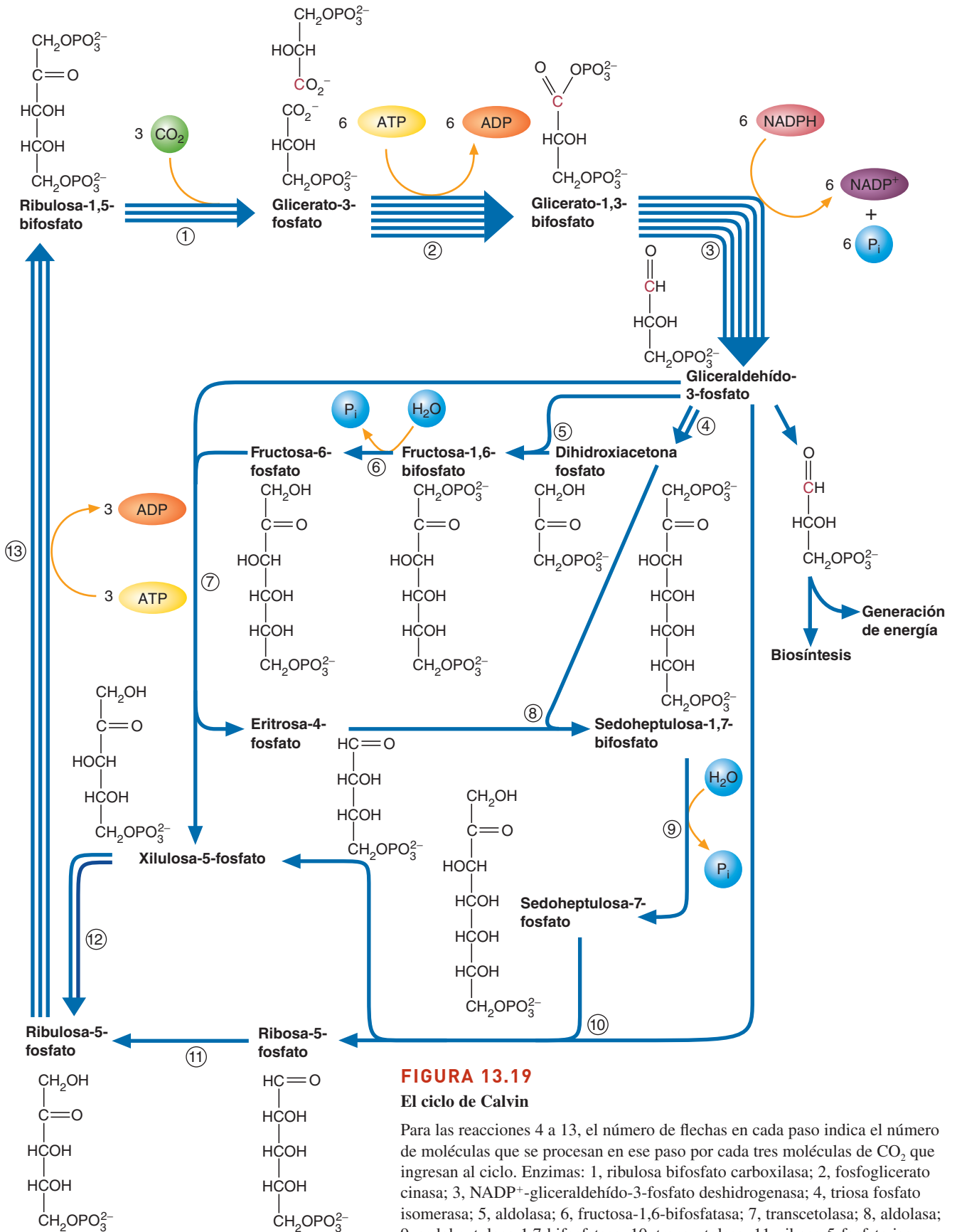
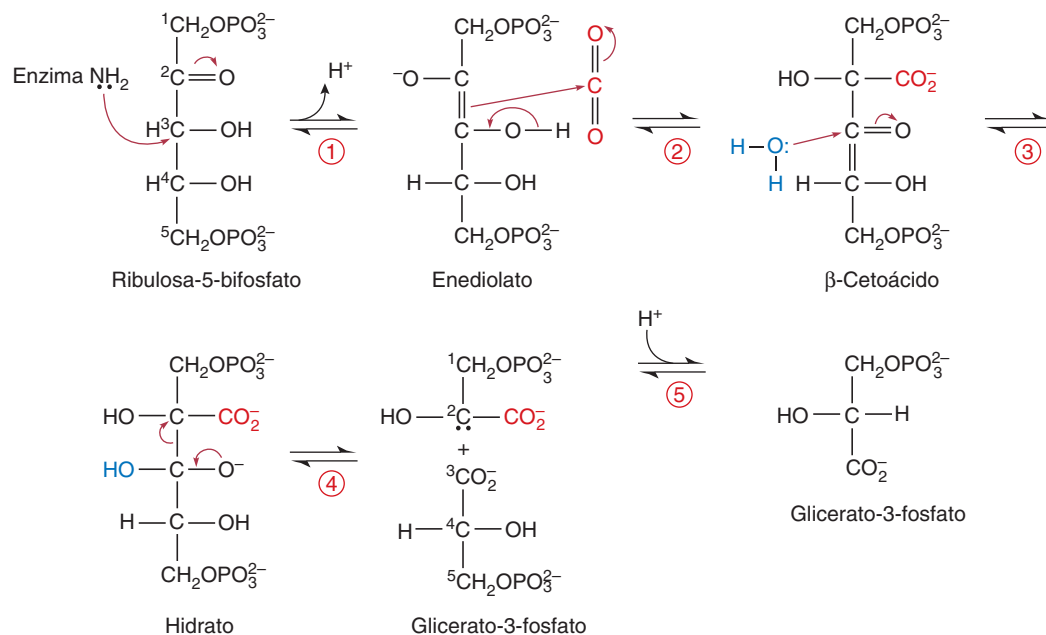


FIGURA 13.19

El ciclo de Calvin

Para las reacciones 4 a 13, el número de flechas en cada paso indica el número de moléculas que se procesan en ese paso por cada tres moléculas de CO₂ que ingresan al ciclo. Enzimas: 1, ribulosa bifsafato carboxilasa; 2, fosfoglicerato cinasa; 3, NADP⁺-gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; 4, triosa fosfato isomerasa; 5, aldolasa; 6, fructosa-1,6-bisfosfatasa; 7, transcetolasa; 8, aldolasa; 9, sedoheptulosa-1,7-bisfosfatasa; 10, transcetolasa; 11, ribosa-5-fosfato isomerasa; 12, ribulosa-5-fosfato epimerasa; 13, ribulosa-5-fosfato cinasa.

**FIGURA 13.20****El mecanismo de carboxilación de rubisco**

(1) El protón C-3, que se volvió más ácido por su proximidad con Mg^{2+} , se retira mediante una cadena lateral de lisina para producir un enediolato. (2) El enediolato ataca a un CO_2 polarizado por Mg^{2+} para formar un cetoadido β de 6 carbonos. (3) Una molécula de agua ataca al carbono carbonilo del cetoadido β para producir un intermediario hidratado. (4) El intermediario hidratado se divide poco después en dos productos de 3 carbonos: un anión glicerato-3-fosfato y glicerato-3-fosfato. (5) La protonación del anión por otra cadena lateral de lisina (no se muestra) produce una segunda molécula de glicerato-3-fosfato.

ciclo de Calvin. Cada subunidad L tiene un sitio activo que se une con el sustrato. La actividad catalítica de las subunidades L se intensifica por efecto de las subunidades S. Como la reacción de fijación de CO_2 es en extremo lenta, las plantas compensan mediante la síntesis de una gran cantidad de copias de la enzima, que a menudo constituye casi la mitad de la proteína de una hoja. Por esta razón, la ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa a menudo se describe como la enzima más abundante del mundo.

Reducción. En la fase de reducción del ciclo de Calvin, el glicerato-3-fosfato se reduce a gliceraldehído-3-fosfato. En las primeras dos reacciones, seis moléculas de glicerato-3-fosfato se fosforilan a expensas de seis moléculas de ATP para formar seis moléculas de glicerato-1,3-bisfosfato (reacción 2). Luego, las moléculas más grandes se reducen por acción de la NADP^+ -gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa para formar seis moléculas de gliceraldehído-3-fosfato (reacción 3). Estas reacciones son similares a las encontradas en la gluconeogénesis. A diferencia de la deshidrogenasa en la gluconeogénesis, la enzima del ciclo de Calvin utiliza NADPH como agente reductor.

Regeneración. Varias reacciones de la fase regenerativa son similares a las de otras vías bioquímicas. Dos reacciones están catalizadas por aldolasa (glucólisis), dos por la transcetolasa (vía de fosfato de pentosa). La fructosa-1,6-bisfosfatasa es una enzima gluconeogénica. Como se indicó antes, la producción neta de carbono fijo en el ciclo de Calvin es una molécula de gliceraldehído-3-fosfato. Las otras cinco moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se procesan en el resto de las reacciones del ciclo de Calvin para regenerar tres moléculas de ribulosa-1,5-bisfosfato. La regeneración de ribulosa-1,5-bisfosfato comienza con las reacciones que afectan al gliceraldehído-3-fosfato. En la reacción 4, dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se isomerizan para formar dos de dihidroxiacetona fosfato. La aldolasa cataliza la condensación de una de estas moléculas de dihidroxiacetona con un tercer gliceraldehído-3-fosfato para formar fructosa-1,6-bisfosfato (reacción 5). A continuación,

esta última molécula se hidroliza por acción de la fructosa-1,6-bisfosfatasa (reacción 6) hasta fructosa-6-fosfato. Luego, la fructosa-6-fosfato se combina con una cuarta molécula de gliceraldehído-3-fosfato en una reacción catalizada por transcetolasa para formar xilulosa-5-fosfato y eritrosa-4-fosfato (reacción 7). En la reacción 8, la aldolasa cataliza la condensación de eritrosa-4-fosfato con la segunda molécula de dihidroxiacetona fosfato para formar sedoheptulosa-1,7-bisfosfato, que luego se hidroliza para formar sedoheptulosa-7-fosfato (reacción 9). La transcetolasa cataliza la reacción de la quinta molécula de gliceraldehído-3-fosfato con sedoheptulosa-7-fosfato para formar ribosa-5-fosfato y una segunda molécula de xilulosa-5-fosfato (reacción 10). La ribosa-5-fosfato y ambas moléculas de xilulosa-5-fosfato se isome-rizan por separado (reacciones 11 y 12) hasta ribulosa-5-fosfato. En el último paso, tres moléculas de ribulosa-5-fosfato se fosforilan a expensas de tres moléculas de ATP por efecto de la ribulosa-5-fosfato cinasa (reacción 13) para formar tres molé-culas de ribulosa-1,5-bisfosfato. La molécula restante de gliceraldehído-3-fosfato se usa dentro del cloroplasto en la síntesis de almidón o se exporta al citoplasma, donde puede usarse en la síntesis de sacarosa u otros metabolitos.

PREGUNTA 13.7

Cuando las plantas reciben iluminación, sus índices citoplásmicos de ATP/ADP y NADH/NAD⁺ se elevan de manera significativa. Se cree que el siguiente mecanismo de lanzadera contribuye a la transferencia de ATP y la reducción de equivalentes del cloroplasto hacia el citoplasma. Una vez que el fosfato de trihidroxiacetona se transportó del estroma al citoplasma, se convierte en gliceraldehído-3-fosfato y luego en glicerato-1,3-bisfosfato. (Esta reacción es la inversa de aquélla en la que se forma gliceraldehído-3-fosfato durante la fijación de carbono.) En la reacción citoplásmica, los equivalentes reductores se donan al NAD⁺ para formar NADH. En una reacción ulterior, el glicerato-1,3-bisfosfato se convierte en glicerato-3-fosfato, con la síntesis concomitante de una molécula de ATP. Después, el glicerato-3-fosfato se transporta de nuevo al cloroplasto, donde se reconvierte en gliceraldehído-3-fosfato.

Esta lanzadera reduce un poco los procesos de la respiración mitocondrial. Revise la regulación de la respiración aerobia (cap. 9) y explique cómo la fotosíntesis suprime esta parte de la función mitocondrial.

PROBLEMA 13.2

El gliceraldehído-3-fosfato, primer producto del ciclo de Calvin, se usa para sintetizar las moléculas de almacenamiento almidón y sacarosa. Esboce la vía por la que dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato se incorporan al almidón y calcúlese el costo en moléculas de ATP. Nótese que la molécula precursora en la síntesis del almidón es ADP-glucosa. Compare el costo de incorporar una molécula de glucosa al almidón con la de su degradación hasta CO₂ y H₂O. Asuma que la producción neta del catabolismo de la glucosa es de 30 ATP.

Solución

Una molécula de gliceraldehído-3-fosfato y su isómero dihidroxiacetona fosfato se convierten por acción de la aldolasa en fructosa-1,6-bisfosfato. Esta última molécula se convierte por efecto de la enzima gluconeogénica fructosa-bisfosfato fosfatasa a fructosa-6-fosfato, que se isomeriza para formar glucosa-6-fosfato. La glucosa-1-fosfato, formada a partir de glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa, se convierte luego en ADP-glucosa mediante la ADP-glucosa pirofosforilasa. Por lo tanto, sólo se usa un ADP para sintetizar ADP-glucosa a partir de dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato. El costo de la incorporación de estas dos moléculas al almidón comparado con la energía que se libera de la glucosa es 1/30 o 3.3% del número total de ATP que pueden generarse en el catabolismo de la glucosa. ■

Fotorrespiración

La **fotorrespiración** (fig. 13.21) es quizá el rasgo más peculiar de la fotosíntesis. En este proceso dependiente de la luz, las células que realizan la fotosíntesis activa consumen oxígeno y liberan CO_2 . La fotorrespiración es un mecanismo de múltiples pasos iniciado por la ribulosa bifosfato carboxilasa, que también tiene actividad oxigenasa. (Por esta razón se usa a veces el nombre *ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa-oxigenasa*, o *rubisco*.) Tanto el CO_2 como el O_2 compiten por el sitio activo de rubisco.

En la reacción de oxigenación, la ribulosa-1,5-bifosfato se convierte a glicolato-2-fosfato (fig. 13.22) y glicerato-3-fosfato (fig. 13.22) y glicerato-3-fosfato. El glicolato-2-fosfato se hidroliza para formar glicolato, que luego se oxida por efecto del O_2 para formar glioxilato y H_2O_2 . Mediante una serie de reacciones (esbozadas en la fig. 13.21), el glioxilato se convierte en glicerato-3-fosfato, el cual entra luego al ciclo de Calvin, donde se transforma

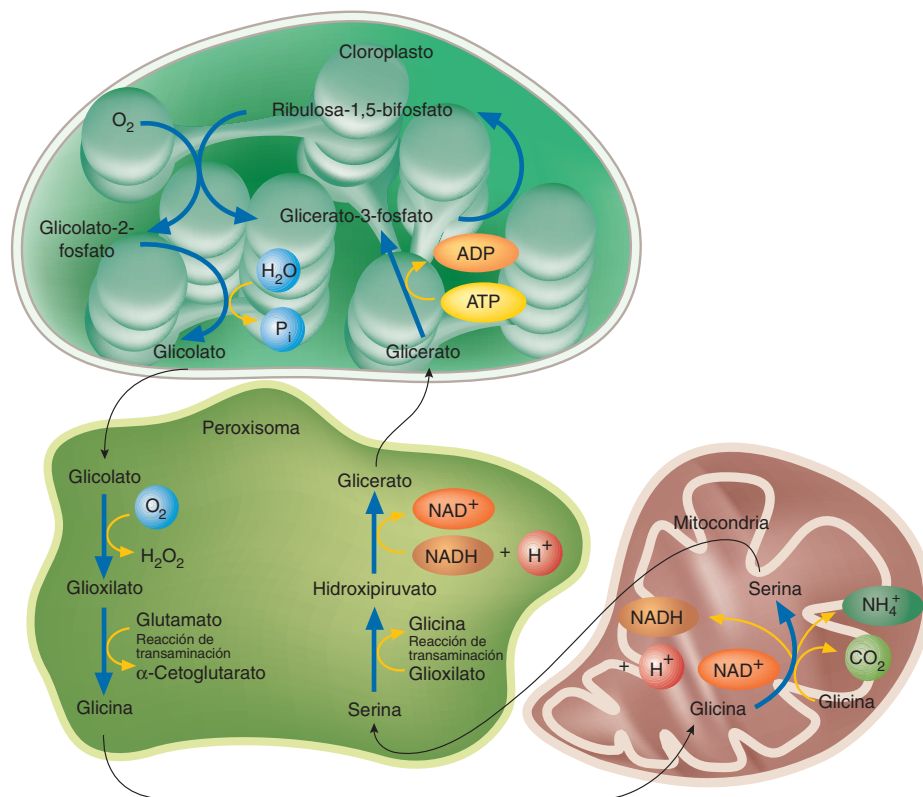


FIGURA 13.21

Fotorrespiración

La fotorrespiración es un proceso no económico que se produce porque rubisco puede unir la ribulosa-1,5-bifosfato en ciertas condiciones con el O_2 para formar glicolato-2-fosfato. Esta vía de múltiples pasos es un mecanismo para salvar el carbono fijado del glicolato-2-fosfato y está catalizado por enzimas de tres organelos: cloroplastos, peroxisomas y mitocondrias. Después que el glicolato-2-fosfato se hidroliza en el estroma del cloroplasto, el producto glicolato se transfiere a un peroxisoma, donde reacciona con O_2 para formar glioxilato y H_2O_2 . El glioxilato se somete después a una reacción de transaminación para formar glicina, la cual se transfiere fuera del peroxisoma y hacia una mitocondria. En la matriz mitocondrial, dos moléculas de glicina se convierten en serina, CO_2 u NH_3 , y el NAD^+ se reduce para formar NADH en una serie de reacciones catalizadas por enzimas en el complejo de glicina descarboxilasa. A continuación, la serina regresa al peroxisoma, donde experimenta una reacción de transaminación que incluye glioxilato para formar hidroxipiruvato. El hidroxipiruvato se reduce luego por efecto de NADH para producir glicerato. Una vez que el glicerato entra al cloroplasto, reacciona con ATP para generar glicerato-3-fosfato, el intermediario del ciclo de Calvin.

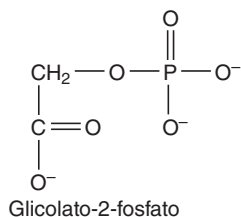


FIGURA 13.22

Estructura del glicolato-2-fosfato

en ribulosa-1,5-bisfosfato. La fotorrespiración es un proceso no económico, pierde carbono fijado (en forma de CO_2) y consume ATP y NADH.

El ritmo de la fotorrespiración depende de varios parámetros, que incluyen las concentraciones de CO_2 y O_2 a las que se exponen las células que realizan la fotosíntesis. La fotorrespiración se reduce con concentraciones de CO_2 mayores de 0.2%. (Como la fotorrespiración y la fotosíntesis ocurren al mismo tiempo, el CO_2 se libera durante la fijación de CO_2 . Cuando el ritmo de liberación y fijación de CO_2 son iguales, se alcanza el *punto de compensación de CO_2* , y mientras más bajo sea éste, es menor la fotorrespiración. Muchas plantas C3 tienen puntos de compensación de CO_2 entre 0.02 y 0.03% de CO_2 en el aire ambiental cercano a las células fotosintéticas.) En cambio, las concentraciones altas de O_2 y las temperaturas elevadas favorecen la fotorrespiración. Por consiguiente, este proceso se intensifica cuando las plantas se exponen a altas temperaturas y a cualquier condición que genere concentraciones bajas de CO_2 , o altas de O_2 , o ambas situaciones. Por ejemplo, la fotorrespiración es un problema grave para las plantas C3 en ambientes cálidos y secos. Para conservar el agua, estas plantas cierran sus estomas, lo que reduce la concentración de CO_2 dentro del tejido de la hoja. (Los *estomas* son poros en la superficie de las hojas. Cuando se abren, el CO_2 , O_2 y vapor de agua difunden con facilidad en favor de sus gradientes de concentración entre el interior de la hoja y el ambiente externo.) Conforme la fotosíntesis continúa, la concentración de O_2 se eleva. Según la gravedad de las circunstancias, puede perderse 30 a 50% de la producción de carbono fijo de la planta. Este efecto puede ser grave porque varias plantas C3 (p. ej., el frijol de soya y la avena) son cultivos alimentarios cruciales.

La fotorrespiración es un artefacto en la evolución de la fotosíntesis. En la atmósfera primitiva en la que surgió el fotosistema, la concentración de oxígeno era muy baja. Por tanto, en el largo periodo previo a que la concentración de oxígeno se convirtiera en un problema, no hubo presión selectiva para mejorar la capacidad del sitio activo de rubisco para distinguir entre el CO_2 y el O_2 . La presión de la selección sólo pudo ocurrir cuando la concentración de oxígeno se elevó de manera significativa. Resulta notable que la selección de CO_2 sobre la de O_2 sea mayor en las plantas verdes modernas que en las bacterias. Aunque la vía que evolucionó para convertir el glicolato-2-fosfato en glicerato-3-fosfato es costosa en consumo de ATP y NADH, se considera como una operación salvadora que recupera el carbono fijado con anterioridad y parcialmente reducido. A continuación se describen las plantas C4, que desarrollaron un mecanismo elaborado para suprimir la fotorrespiración.

Alternativas al metabolismo C3

Además de la fotosíntesis C3 que utiliza la mayoría de las plantas, existen dos mecanismos más para fijar el CO_2 : el metabolismo C4 y el metabolismo ácido de las crasuláceas. Ambos mejoran la eficiencia de la fotosíntesis en climas con temperaturas altas y el agua escasa.

METABOLISMO C4 Las plantas C4 incluyen a la caña de azúcar y al maíz; crecen en los trópicos y toleran con éxito las condiciones de sequía y temperaturas altas. El nombre **plantas C4** indica la función prominente de una molécula de cuatro carbonos (oxaloacetato) en una vía bioquímica que evita la fotorrespiración. Esta vía se llama **metabolismo C4**, la *vía C4* o la *vía de Hatch-Slack* (en honor a sus descubridores).

Las hojas de las plantas C4 tienen dos tipos de células fotosintéticas: las células mesófilas y las células de la vaina del haz. (En las plantas C3, la fotosíntesis ocurre en las células mesófilas.) La mayoría de las células mesófilas de ambos tipos de plantas están dispuestas del tal forma que quedan en contacto directo con el aire cuando los estomas de la hoja se abren. En las plantas C4, el CO_2 se captura en las células mesófilas especializadas, donde se convierte en bicarbonato y luego se incorpora al oxaloacetato (fig. 13.23). La fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEP carboxilasa) cataliza esta reacción, que es una forma indirecta de fijación de carbono. Como la PEP carboxilasa tiene menor K_m por CO_2 (es decir, mayor afinidad) que rubisco, y como el O_2 es un sustrato deficiente, las plantas C4 son más efectivas para capturar CO_2 que las plantas C3. Una vez formado, el oxaloacetato se reduce a malato, que luego

CONCEPTOS CLAVE



- El ciclo de Calvin es una serie de reacciones independientes de la luz en la que el CO_2 se incorpora en moléculas orgánicas.
- Las reacciones del ciclo de Calvin ocurren en tres fases: fijación, reducción y regeneración de carbono.
- La fotorrespiración es un proceso no económico en el que las células fotosintéticas generan CO_2 .

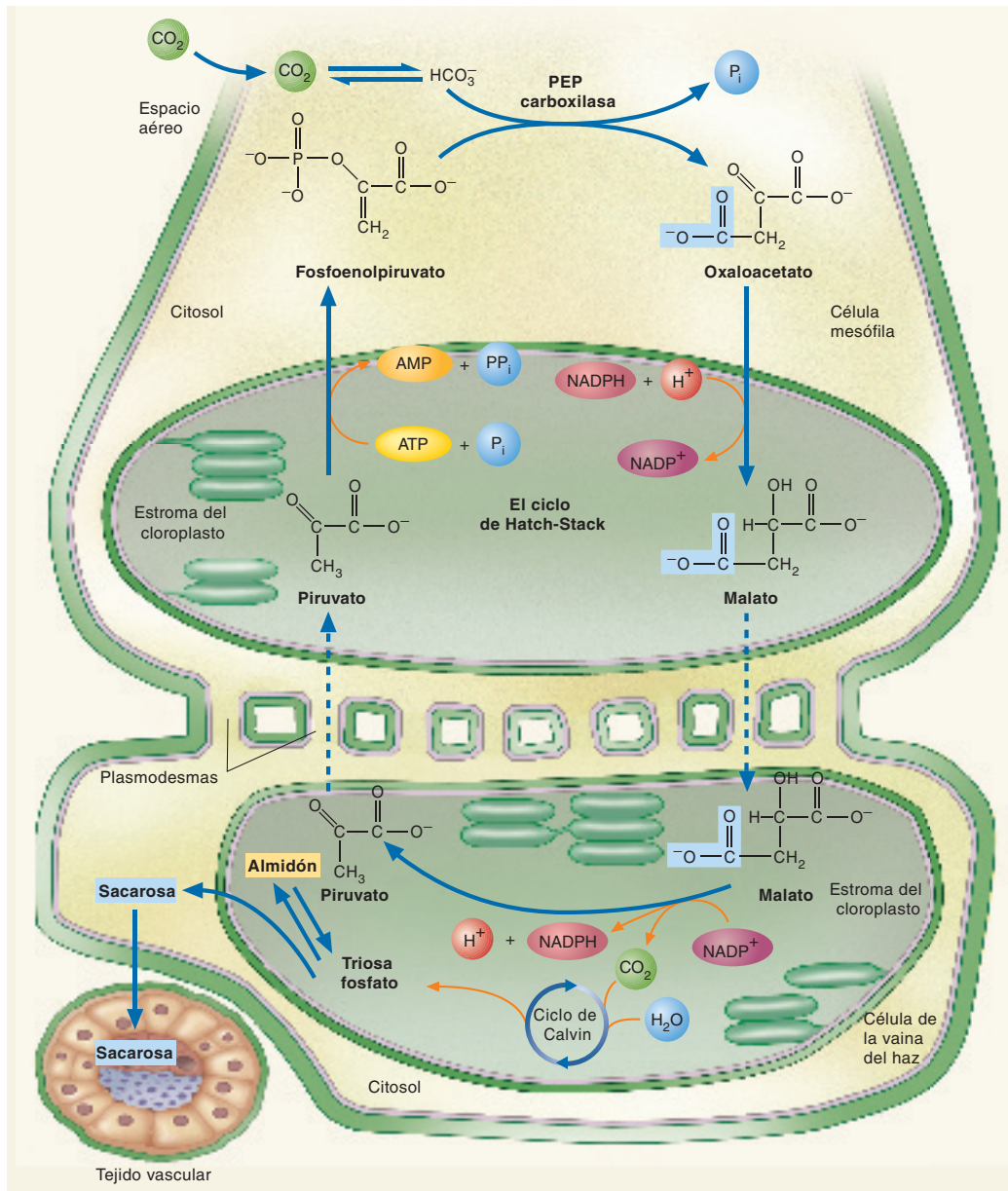
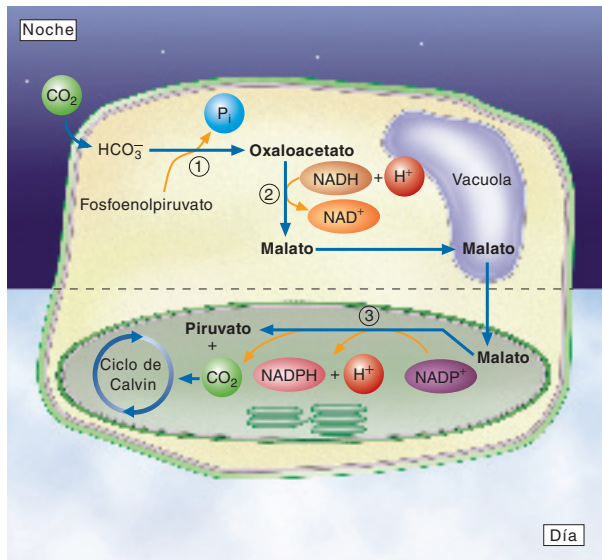


FIGURA 13.23
Metabolismo C4

En la vía C4, las células mesófilas que están en contacto directo con el espacio aéreo en la hoja, captan CO_2 y lo usan para sintetizar oxaloacetato, que luego se reduce a malato. (Algunas plantas C4 sintetizan aspartato en lugar de malato.) A continuación, el malato difunde a las células de la vaina del haz, donde se convierte en piruvato. El CO_2 liberado en esta reacción se usa en el ciclo de Calvin, que al final genera moléculas de triosa fosfato. Esta triosa fosfato se convierte luego en almidón o sacarosa. El piruvato regresa a la célula mesófila. El almidón se sintetiza a partir de glucosa-1-fosfato, que luego se convierte en ADP-glucosa por acción de la ADP-glucosa pirofosforilasa. Las moléculas de ADP-glucosa se incorporan en una cadena preexistente de polisacárido mediante la almidón sintasa. La sacarosa-6-fosfato se sintetiza a partir de UDP-glucosa y fructosa-6-fosfato por efecto de la sacarosa fosfato sintasa. La sacarosa fosfatasa cataliza la hidrólisis de la sacarosa-6-fosfato para formar sacarosa y P_i . Nótese que el gliceraldehído-3-fosfato y la dihidroxiacetona fosfato se refieren como fosfatos de triosa.

**Figura 13.24****Metabolismo ácido de las crasuláceas**

Por la noche, los estomas de las plantas CAM se abren para permitir la entrada de CO_2 . Dentro de las células mesófilas, la PEP carboxilasa (1) incorpora CO_2 (como HCO_3^-) en el oxaloacetato. A continuación, el oxaloacetato se reduce por efecto de la malato deshidrogenasa (2) para formar malato. El malato se almacena en la vacuola de la célula hasta que llegue el día. La luz estimula la descarboxilación del malato mediante la enzima málica (3) para formar piruvato y CO_2 . Como resultado de esta separación temporal de las reacciones, el CO_2 puede incorporarse en las moléculas de azúcar por el ciclo de Calvin durante el día, cuando los estomas de la planta están cerrados para evitar la pérdida de agua.

difunde a las células de la vaina del haz. Como su nombre implica, las células de la vaina del haz forman una capa alrededor de los haces vasculares, que incluyen vasos de floema y xilema. A diferencia de las plantas C_3 , las células de la vaina del haz de la mayoría de las plantas C_4 tienen cloroplastos.

En las células de la vaina del haz, el malato se descarboxila hasta piruvato en una reacción que reduce NADP^+ en NADPH . El producto piruvato de esta última reacción difunde de nuevo a la célula mesófila, donde puede convertirse otra vez en PEP. Aunque dicha reacción está impulsada por la hidrólisis de una molécula de ATP, tiene un costo neto de dos moléculas de ATP. Se necesita una molécula adicional de ATP para convertir el producto AMP en ADP, de tal forma que pueda fosforilarse de nuevo durante la fotosíntesis. Este proceso en circuito aporta CO_2 y NADPH a los cloroplastos de las células de la vaina del haz, donde la ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa y las otras enzimas del ciclo de Calvin los emplean para sintetizar fosfatos de triosa. Las concentraciones de CO_2 disponibles para rubisco en las células de la vaina del haz de las plantas C_4 son mucho más altas (10 a 20 veces mayores) que en las plantas C_3 . Las plantas C_4 también usan el agua de manera más eficiente que las C_3 porque pueden cerrar los estomas cuando la temperatura ambiental es alta y así se reduce la transpiración.

METABOLISMO ÁCIDO DE LAS CRASULÁCEAS El metabolismo ácido de las crasuláceas (CAM, *crassulacean acid metabolism*) es un mecanismo que conserva agua en las plantas que viven en desiertos y otras regiones con luz muy intensa y suministro de agua muy limitado. (Las crasuláceas son una familia de plantas en las que se investigó la vía CAM por primera vez.) Las plantas CAM, que en su mayoría son suculentas (p. ej., cactus), abren sus estomas sólo por la noche, cuando la temperatura del aire ya descendió y el riesgo de pérdida de agua es bajo. El CO_2 entra a las células mesófilas, donde se incorpora de inmediato en una molécula de oxaloacetato por carboxilación del fosfoenolpiruvato catalizado por la PEP carboxilasa (fig. 13.24). Luego, el oxaloacetato se reduce a malato, que se almacena durante la noche en las vacuolas de las células mesófilas. Durante el día, las moléculas de malato se degradan hasta piruvato y el sustrato de rubisco CO_2 . La separación temporal de la fijación de carbono y el ciclo de Calvin permiten que las plantas CAM cierren sus estomas durante el día, lo que disminuye la pérdida de agua por transpiración.

13.5 REGULACIÓN DE LA FOTOSÍNTESIS

Las plantas deben adaptarse a una amplia variedad de condiciones ambientales. Por lo tanto, la regulación de la fotosíntesis es compleja. Aunque todavía no se com-

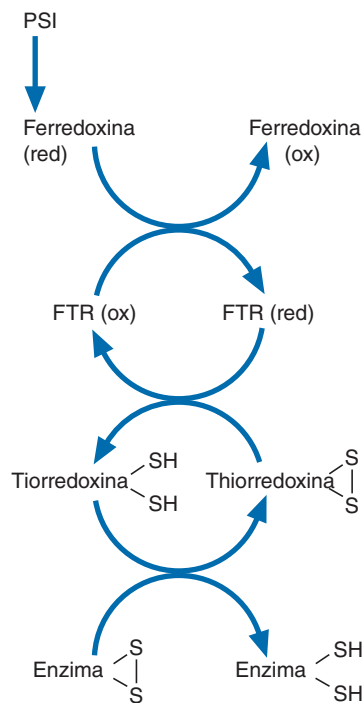


FIGURA 13.25

El sistema ferredoxina-tiorredoxina

Los electrones energizados se donan a la ferredoxina con el uso de la energía lumínica capturada por el PSI. Los electrones donados por la ferredoxina a la FTR (ferredoxina-tiorredoxina reductasa) se usan para reducir el puente disulfuro de la tiorredoxina. A continuación, la tiorredoxina reduce los puentes disulfuro de las enzimas susceptibles. Algunas enzimas se activan con este proceso, otras se desactivan.

prende por completo el control de la mayoría de los procesos fotosintéticos, ya se confirmaron varias características. La mayoría de estos procesos está controlado de manera directa o indirecta por la luz. Después de una breve descripción de los efectos generales relacionados con la luz, se revisa el control de la actividad de la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa, la enzima reguladora clave de la fotosíntesis.

Control lumínico de la fotosíntesis

Las investigaciones de la fotosíntesis se complican por varios factores. El principal es que el ritmo de la fotosíntesis depende de la temperatura y la concentración celular de CO_2 , además de la luz. No obstante, muchas investigaciones confirmaron con certeza que la luz es un regulador importante de la mayoría de los aspectos de la fotosíntesis.

Muchos de los efectos de la luz en las plantas están mediados por cambios en la actividad de las enzimas clave. Como las células vegetales tienen enzimas que participan en varias vías competitivas (es decir, en la glucólisis, vía de la pentosa fosfato y el ciclo de Calvin), es crucial la regulación metabólica precisa. La luz ayuda a esta regulación porque activa ciertas enzimas fotosintéticas y desactiva varias enzimas de las vías de degradación. Entre las enzimas activadas por la luz están la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa, NADP^+ -gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, fructosa-1,6-bifosfatasa, sedoheptulosa-1,7-bifosfatasa y ribulosa-5-fosfato cinasa. Las enzimas desactivadas por la luz incluyen la fosfofructocinasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

La luz afecta las enzimas por mecanismos indirectos. Los siguientes son los más conocidos.

- pH.** Durante las reacciones a la luz, los protones se bombean a través de la membrana tilacoide, desde el estroma a la luz tilacoide. Conforme el pH del estroma aumenta de 7 a cerca de 8, se alteran las actividades de varias enzimas. Por ejemplo, el pH óptimo de la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa es 8.
- Mg^{2+} .** Varias enzimas fotosintéticas (p. ej., fructosa-1,6-bifosfatasa) se activan con Mg^{2+} . La luz induce un aumento en la concentración estromal de Mg^{2+} de 1 a 3 mM hasta cerca de 3 a 6 mM. (Recuerde que el Mg^{2+} se desplaza a través de la membrana tilacoide hacia el estroma durante las reacciones a la luz.)
- El sistema ferredoxina-tiorredoxina.** Las tiorredoxinas son pequeñas proteínas que transfieren electrones de la ferredoxina reducida a ciertas enzimas (fig. 13.25). (Recuerde que la ferredoxina es un donador de electrones en PSI.) Cuando se expone a la luz, el PSI reduce la ferredoxina, que luego reduce la ferredoxina-tiorredoxina reductasa (FTR), una proteína hierro-azufre que media la transferencia de electrones entre la ferredoxina y la tiorredoxina. Las tiorredoxinas reducidas alteran las actividades de varias enzimas. Por ejemplo, las enzimas del ciclo de Calvin fructosa-1,6-bifosfatasa, sedoheptulosa-1,7-bifosfatasa, NADP^+ -gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y ribulosa-5-fosfato cinasa se activan; la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la enzima de la vía de la pentosa fosfato, se inhibe. Al disminuir la actividad de la vía pentosa fosfato, la producción de tiorredoxina impulsada por la luz impide el flujo de carbono por una vía contraria.
- Fitocromo.** El fitocromo es una proteína de 120 kDa con un cromóforo sensible a la luz roja que existe en dos formas: P_r y P_{fr} . La forma azul inactiva, P_r , absorbe la luz roja (670 nm). La absorción de las longitudes de onda mayores (o sea, luz en el extremo rojo, 720 nm) convierte P_r en P_{fr} , la forma verde activa. En la oscuridad, P_{fr} degenera de nuevo a P_r . La activación del fitocromo inicia varias vías de transducción de señales que median cientos de respuestas de la planta a la luz. Además de los efectos del fitocromo en los procesos vegetales, como la germinación de la semilla, también tiene efectos específicos en procesos fotosintéticos. Éstos incluyen control del ritmo de síntesis de la subunidad pequeña de la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa, regulación de la absorción de la luz mediante LHCIIb, un componente de LHCII, y la posición de los cloroplastos dentro de las células fotosintéticas.

Control de la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa

La ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa (rubisco) está regulada por cambios estimulados por la luz en la expresión génica, concentraciones iónicas y modificación covalente. Los genes de rubisco, que se encuentran dentro del cloroplasto (la subunidad L) y el núcleo (subunidad S), se activan con el aumento en la intensidad de la luz. Una vez que la subunidad S se transporta del citoplasma al cloroplasto, ambas subunidades se ensamblan para formar la holoenzima L_8S_8 . Cuando la iluminación es baja, la síntesis de ambas subunidades disminuye con rapidez.

La actividad de rubisco también se modifica con varias señales metabólicas. Cuando la fotosíntesis está activa, el pH del estroma se eleva (los protones se bombean fuera del estroma hacia la luz tilacoidal) y la concentración de Mg^{2+} aumenta (el Mg^{2+} se desplaza hacia el estroma y el H^+ sale). Ambos cambios aumentan la actividad de rubisco. Una consideración importante en este proceso es si los estomas están abiertos o cerrados (véase la revisión sobre fotorrespiración en la pág. 450). Aunque el CO_2 es el sustrato preferido de rubisco, en condiciones fisiológicas compiten entre sí la actividad carboxilasa y la actividad oxidasa. Si los estomas están cerrados, como ocurriría en un día cálido y seco, la acumulación de O_2 en el tejido de la hoja disminuye mucho la participación proporcional de la actividad carboxilasa de rubisco. Hay que recordar que las plantas C4 disminuyen esta competencia al atrapar CO_2 en un intermediario de cuatro carbonos para presentarlo mediante descarboxilación a la molécula rubisco, que está protegida de la exposición a oxígeno.

La enzima rubisco experimenta modificación covalente. El sitio activo de la subunidad L debe unirse con carbamoilo en un residuo de lisina específico para activarse. La carbamoilación es la carboxilación no enzimática de un grupo amino primario libre, en este caso el grupo amino ϵ de una lisina determinada en el sitio activo de rubisco (fig. 13.26). El ritmo de la carbamoilación depende de la concentración de CO_2 y de que el pH sea alcalino, lo que asegura que la fijación de CO_2 transcurra

CONCEPTO CLAVE



- La luz es el principal regulador de los procesos fotosintéticos, la luz influye en la actividad de las enzimas reguladoras, como rubisco, a través de mecanismos indirectos que incluyen cambios en el pH, concentración de Mg^{2+} , el sistema ferredoxina-tiorredoxina y el fitocromo. Rubisco también está regulada por la modificación covalente, ya que es necesaria la carbamoilación de un residuo de lisina en el sitio activo para su actividad óptima.

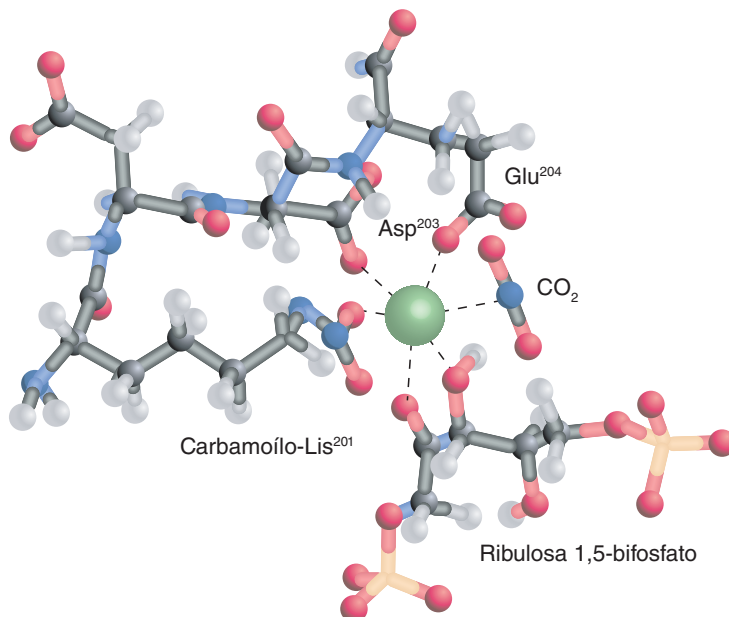


FIGURA 13.26

El sitio activo carbamoilado de rubisco

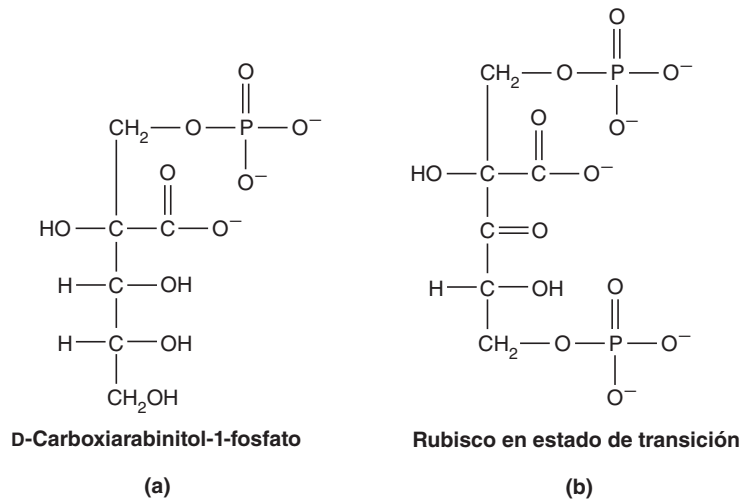
En el sitio activo de rubisco, un ion magnesio orienta los sustratos ribulosa-1,5-bifosfato y CO_2 con los átomos de oxígeno de las cadenas laterales del aspartato y glutamato, y el grupo carbamoilo de un residuo de lisina.

a un ritmo apreciable sólo cuando la concentración de CO_2 y la energía disponible son altas. La ribulosa-1,5-fosfato puede y se une con el sitio activo en sus formas modificada y no modificada, pero la catálisis sólo puede producirse cuando rubisco está unida con carbamoilo. El nivel de activación es cooperativo y aumenta conforme se modifican más subunidades de las ocho existentes. Una enzima llamada rubisco activasa media la eliminación dependiente de ATP de la ribulosa-1,5-bifosfato del sitio activo para que pueda producirse la carbamoilación, seguida de la activación enzimática. En ausencia de luz, la fotosíntesis disminuye y el ATP, necesario para este proceso de activación, se reduce mucho, igual que el NADPH necesario para el ciclo de Calvin. En algunas plantas, la rubisco activasa también libera una molécula inhibidora competitiva, la carboxiarabinitol-1-fosfato (CA1P), que se une con el sitio activo de rubisco en la oscuridad (fig. 13.27).

FIGURA 13.27

2-Carboxiarabinitol-1-fosfato

(a) El 2-carboxiarabinitol-1-fosfato (CA1P) es un inhibidor competitivo de rubisco. Es un sustrato análogo con estructura similar al estado de transición (b) intermediario del sustrato de la enzima, ribulosa-1,5-bifosfato.



Resumen del capítulo

1. En las plantas, la fotosíntesis ocurre en los cloroplastos. Estos últimos tienen tres membranas. La membrana externa es muy permeable, mientras que la interna tiene varias moléculas portadoras que regulan el tráfico molecular que entra y sale del cloroplasto. Una tercera membrana, la membrana tilacoide, forma una serie intrincada de vesículas aplanadas llamadas granos que se conectan mediante láminas estromales que contienen los elementos fotosintéticos.
2. La fotosíntesis tiene dos fases principales: las reacciones a la luz y las independientes de la luz. Durante las reacciones a la luz se oxida el agua, se genera O_2 y se producen el ATP y NADPH necesarios para la fijación del carbono. Las principales unidades funcionales de las reacciones a la luz son los fotosistemas I y II, el complejo citocromo b_6/f y la ATP sintasa. En el transporte de electrones no cíclico, los electrones de las moléculas de agua se transfieren del fotosistema II al fotosistema I, hasta $NADP^+$ y se producen O_2 , ATP y NADPH. El transporte cíclico de electrones sólo implica al PSI y genera ATP adicional, pero no NADPH. Durante las reacciones independientes de la luz, el CO_2 se incorpora en moléculas orgánicas. El primer producto estable de la fijación del carbono es el glicerato-3-fosfato. El ciclo de Calvin tiene tres fases: fijación, reducción y regeneración de carbono.
3. La mayor parte del carbono incorporado durante el ciclo de Calvin se usa al principio para sintetizar almidón y sacarosa, ambos son sustratos energéticos importantes. La sacarosa también es importante porque se usa para trasladar el carbono fijado por toda la planta.
4. La fotorrespiración es un proceso que parece gastar recursos; en éste la planta consume oxígeno y libera CO_2 . Se desconoce su función en el metabolismo vegetal. Las plantas C4 y las crasuláceas, que deben tolerar ambientes cálidos y secos, desarrollaron mecanismos bioquímicos y anatómicos para suprimir la fotorrespiración.
5. La luz es un regulador importante de casi todos los aspectos de la fotosíntesis. Muchos de los efectos de la luz están mediados por cambios en la actividad de las enzimas clave. Los mecanismos por los cuales la luz induce estos cambios incluyen variaciones en el pH, concentración de Mg^{2+} , el sistema ferredoxina-tiorredoxina y fitocromo. La enzima más importante en la fotosíntesis es la rubulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa. Su actividad está regulada de manera estricta. La luz activa la síntesis de los dos tipos de subunidades de la enzima. Su actividad se modifica por efectores alostéricos, así como por modificación covalente. Para la activación de rubisco es necesaria la carbamoylación de un residuo de lisina en el sitio activo.



Para profundizar el conocimiento, visítese el **sitio en Internet** de Bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde puede realizarse un examen de elección múltiple sobre la fotosíntesis como ayuda para preparar los exámenes.

Lecturas recomendadas

- Gross, M., *Light and Life*, Oxford University Press, Oxford, 2002.
- Jones, M. R., and Fyfe, P. K., Photosynthesis: A New Step in Oxygen Evolution, *Current Biol.* 14:R320–R322, 2004.
- Melkozernov, A. N., Barber, J., and Blankenship, R. E., Light Harvesting in Photosystem I Supercomplexes, *Biochemistry* 45(2):331–345, 2006.
- Merchant, S., and Sawaya, M. R., The Light Reactions: A Guide to Recent Acquisitions for the Picture Gallery, *Plant Cell*, 17:648–663, 2005.
- Nelson, N., and Ben-Shem, A., The Structure of Photosystem I and Evolution of Photosynthesis, *BioEssays* 27:914–922, 2005.
- Rittman, B. E., Opportunities for Renewable Bioenergy Using Microorganisms, *Biotechnol. Bioeng.* 100(2):203–211, 2008.

Palabras clave

- | | | | |
|------------------------------|--------------------------|---|--|
| antena captadora de luz, 429 | estroma, 431 | luz tilacoide, 431 | reacción a la luz, 439 |
| captación de la luz, 429 | fijación de carbono, 446 | membrana tilacoide, 431 | reacción independiente de la luz, 446 |
| carotenoide, 429 | fluorescencia, 438 | metabolismo ácido de las crasuláceas, 453 | transferencia de energía por resonancia, 438 |
| centro de reacción, 429 | fotofosforilación, 445 | metabolismo C4, 451 | |
| ciclo de Calvin, 446 | fotorrespiración, 450 | pigmento antena, 433 | |
| clorofila, 429 | fotosistema, 429 | planta C3, 446 | |
| cromóforo, 437 | grano(s), 431 | planta C4, 451 | |
| esquema Z, 441 | lámina estromal, 431 | | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los términos siguientes:
 - filoquinona
 - luteína
 - Q_A
 - PQH_2
 - carotenoides
- Defina los términos siguientes:
 - proteína de Rieske
 - dímero Psa
 - dímero D_1/D_2
 - A_0
 - A_1
- Defina los términos siguientes:
 - complejo citocromo b_6f
 - CF_0
 - CF_1
 - LHCII
 - Mn_4CaO_5
- Defina los términos siguientes:
 - metabolismo C3
 - metabolismo C4
 - CAM
 - fitocromo
 - CAIP
- ¿Cuál fue la contribución más importante de los organismos fotosintéticos primitivos al ambiente terrestre?
- Listar los tres pigmentos fotosintéticos principales y describir la función de cada uno en la fotosíntesis.
- Listar cinco semejanzas entre los cloroplastos y las mitocondrias.
- Las moléculas estimuladas pueden regresar a su estado fundamental por varios medios. Describa cada uno de manera breve. ¿Cuáles de estos procesos son importantes en la fotosíntesis? Describa cómo funcionan en un organismo vivo.
- ¿Qué reacciones ocurren durante las reacciones a la luz de la fotosíntesis?
- ¿Por qué el sistema generador de oxígeno se conoce como reloj?
- Revise la reacción neta de la fotosíntesis y explique el origen de los átomos de oxígeno en las moléculas de glucosa.
- Mencione los tipos de metal que forman parte del mecanismo fotosintético. ¿En qué funciones participan?
- Explique la siguiente observación. Cuando un sistema fotosintético se expone a un breve destello de luz, no se genera oxígeno, esto ocurre sólo después de varios destellos de luz.
- Describa el esquema Z de la fotosíntesis. ¿Cómo se usan los productos de esta reacción para fijar el dióxido de carbono?
- ¿En qué parte de la célula ocurre la fijación de carbono con referencia a la reacción dependiente de la luz?
- El cloroplasto tiene una estructura muy organizada. ¿Cómo hace posible la fotosíntesis dicha estructura?
- Después de una corrida del ciclo de Calvin en una planta C3, ¿dónde se esperaría encontrar la marca radiactiva de $^{14}CO_2$?
- Una planta C4 se expone a $^{15}O_2$. ¿Dónde aparece primero esta marca radiactiva?
- Si el maíz, una planta C4, se expone a $^{14}CO_2$, ¿en qué molécula aparecerá primero? Indique la parte de la molécula en la que se encontrará la marca.
- ¿Qué efecto se esperaría que tuviera el dinitrofenol en la fotosíntesis?

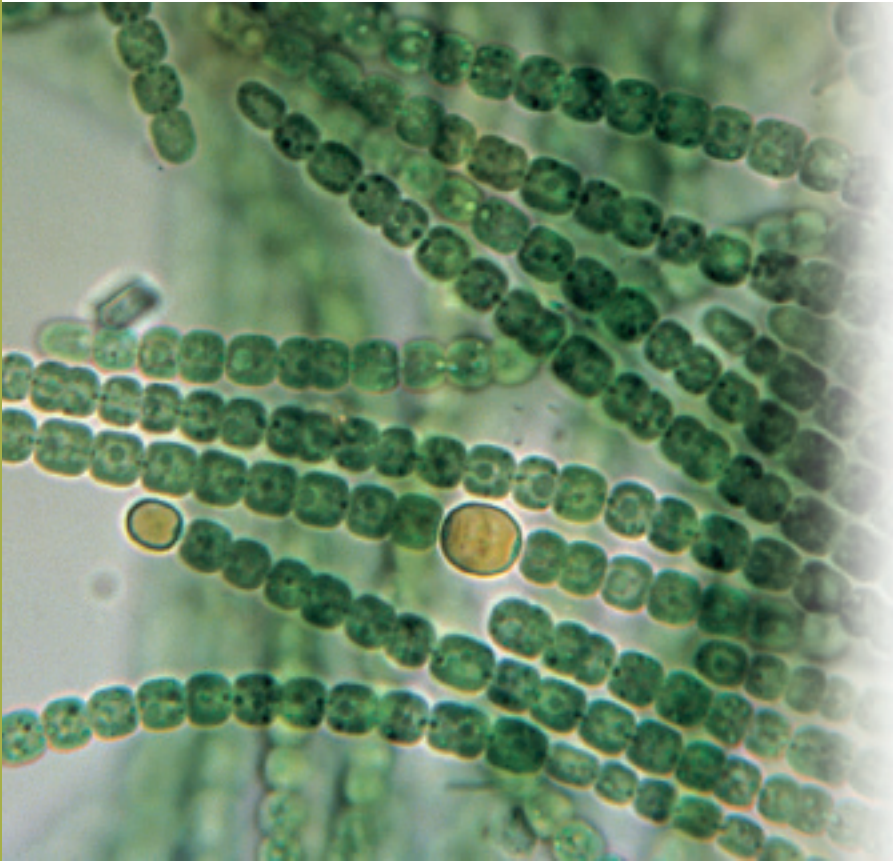
Preguntas para análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

- Sin dióxido de carbono, la clorofila fluoresce. ¿Cómo impide el dióxido de carbono esta fluorescencia?
- Se declaró que mientras más conjugado se encuentre un cromóforo, menos energía necesita un fotón para estimularlo. ¿Qué es la conjugación y cómo contribuye a este fenómeno?
- El aumento en la intensidad de la luz incidente, pero no de su energía, aumenta el ritmo de la fotosíntesis. ¿Por qué?
- Tanto la fosforilación oxidativa como la fotofosforilación atrapan energía en enlaces de alta energía. ¿En qué difieren estos procesos? ¿En qué se parecen?
- En las plantas C3, las concentraciones de oxígeno inhiben la fotosíntesis. ¿Por qué?
- Por lo general, el aumento en la concentración de dióxido de carbono incrementa el ritmo de la fotosíntesis. ¿Qué condiciones pueden impedir este efecto?
- Se ha sugerido que los cloroplastos, como las mitocondrias, evolucionaron a partir de organismos vivos. ¿Qué características del cloroplasto sugieren que esto es verdad?
- ¿Por qué la exposición de las plantas C3 a altas temperaturas elevan el punto de compensación del dióxido de carbono?

29. Sugiera una razón por la que los pigmentos fotosintéticos absorben con facilidad la luz visible en la región azul, pero es poco probable que absorban la ultravioleta.
30. Si una planta C3 y una planta C4 se colocan en recipientes sellados separados y se les suministran cantidades adecuadas de luz y agua, ambas sobrevivirán. Si ambas plantas se colocan en un solo recipiente sellado, la planta C3 morirá. Explicar por qué.
31. ¿Qué plantas gastan más energía por molécula de glucosa producida, las C3 o C4?
32. Los herbicidas triazina son toxinas efectivas contra las plantas C3, que se usan para suprimir el crecimiento de hierbas. Al parecer se unen con una proteína de unión con plastocianina. Sugiera un mecanismo en el que las triazinas impiden el crecimiento de C3.

Metabolismo del nitrógeno I: síntesis



Fijación de nitrógeno en las cianobacterias Los organismos fijadores de nitrógeno, como las cianobacterias, convierten el nitrógeno atmosférico (N_2) en una forma con utilidad biológica. La fijación del nitrógeno ocurre en los heterocistos, grandes células especializadas con varias paredes celulares gruesas que excluyen O_2 , el producto de desecho liberado por las más numerosas células vegetales fotosintéticas.

ESQUEMA

14.1 FIJACIÓN DEL NITRÓGENO

Reacción de fijación de nitrógeno
Asimilación de nitrógeno

14.2 BIOSÍNTESIS DE LOS AMINOÁCIDOS

Generalidades del metabolismo
de los aminoácidos

Reacciones de los grupos amino
Síntesis de los aminoácidos

14.3 REACCIONES BIOSINTÉTICAS QUE INVOLUCRAN AMINOÁCIDOS

Metabolismo de un carbono

Glutación

Neurotransmisores

Nucleótidos

Hem

Sinopsis

EL NITRÓGENO SE ENCUENTRA EN UNA VARIEDAD SORPRENDENTE DE BIOMOLÉCULAS, INCLUIDOS LOS AMINOÁCIDOS Y LAS BASES NITROGENADAS QUE SE USAN en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, respectivamente. Otras biomoléculas esenciales que contienen nitrógeno incluyen las porfirinas (p. ej., hem y clorofila), ciertos lípidos de las membranas y un grupo diverso de biomoléculas de importancia metabólica que se sintetizan en menores cantidades (p. ej., varios neurotransmisores y glutatión). En este capítulo se revisa el nitrógeno, desde su fijación por el proceso que convierte al nitrógeno inerte en amoníaco (NH_3) con utilidad biológica y hasta la síntesis de las principales biomoléculas que contienen nitrógeno.

El ciclo del nitrógeno es el ciclo bioquímico en el que los átomos de este elemento fluyen por la biosfera. Varios procesos bioquímicos convierten al nitrógeno de una forma en otra. La fijación del nitrógeno, su incorporación a moléculas orgánicas, inicia con la unión (reducción) de N_2 por los microorganismos procariotas para formar amoníaco (NH_3). Los vegetales como el maíz dependen de la absorción del NH_3 y del NO_3^- (nitrato) que sintetizan las bacterias del suelo o que se suministran en los fertilizantes artificiales. Como en general el nitrógeno fijado disponible para las plantas es poco, el aporte de N es con frecuencia el factor limitante del crecimiento y del desarrollo de éstas.

Sin importar la forma en que las plantas adquieren NH_3 , sea por fijación de nitrógeno, por absorción del suelo o por reducción del NO_3^- absorbido, éste se asimila por la conversión en el grupo amida de la glutamina. A continuación, este “nitrógeno orgánico” se transfiere a otros compuestos carbonados para producir los aminoácidos que utiliza la planta para sintetizar las moléculas nitrogenadas (p. ej., proteínas, nucleótidos y grupos hem). El nitrógeno orgánico, principalmente en forma de aminoácidos, fluye luego por todo el ecosistema cuando los animales y los microorganismos de descomposición consumen las plantas. Cuando los organismos mueren, el nitrógeno orgánico se *mineraliza* (es decir, se convierte mediante la acción de muchos tipos de microbios en NH_3 , NO_3^- , NO_2^- [nitrito] y al final, N_2).

Después de una revisión sobre la fijación del nitrógeno, se describen las características esenciales de la biosíntesis de los aminoácidos. A continuación se realiza una descripción de la biosíntesis de moléculas nitrogenadas seleccionadas. Se hace énfasis especial en las vías anabólicas de los nucleótidos. En el capítulo 15 se traza el flujo de los átomos de nitrógeno a través de numerosas vías catabólicas hasta los productos de desecho que eliminan los animales.

14.1 FIJACIÓN DEL NITRÓGENO

Diversas circunstancias restringen la cantidad de nitrógeno utilizable del que se puede disponer en la biosfera. Las más notables son el número limitado de especies que pueden convertir N_2 en NH_3 , una molécula con mayor reactividad química, y las elevadas necesidades de energía para este proceso, que se conoce como **fijación de nitrógeno**. Entre las especies más destacadas que fijan nitrógeno se encuentran ciertas bacterias de vida libre (p. ej., *Azotobacter vinelandii* y *Clostridium pasteurianum*), las cianobacterias (p. ej., *Nostoc muscorum* y *Anabaena azollae*) y bacterias simbióticas (p. ej., varias especies de *Rhizobium*). Los organismos simbióticos forman relaciones mutualistas, es decir, relaciones beneficiosas recíprocas con animales y plantas hospedadoras. Por ejemplo, las especies de *Rhizobium* infectan raíces de plantas leguminosas como la soja y la alfalfa.

La fijación de nitrógeno requiere un gran aporte de energía, porque la reducción de N_2 para formar NH_3 implica la rotura del triple enlace apolar del gas dinitrógeno atmosférico. En la fijación comercial de nitrógeno, el NH_3 es el producto de la reacción de Haber-Bosch, en la cual se calientan H_2 y N_2 a una temperatura de 400 a 650°C bajo una presión de 200 a 400 atm en presencia de hierro como catalizador. A diferencia de lo que ocurre en el proceso de Haber-Bosch, las especies fijadoras de nitrógeno convierten N_2 en NH_3 a la temperatura y a la presión atmosférica del ambiente. Sin embargo, las necesidades de energía para el proceso biológico son elevadas: se necesita un mínimo de 16 ATP para reducir un N_2 y formar dos moléculas de amoníaco. La reacción general de la fijación del nitrógeno es $N_2 + 8e^- + 16ATP + 10H^+ \rightarrow 2NH_4^+ + 16ADP + 16P_i + H_2$.

Reacción de fijación de nitrógeno

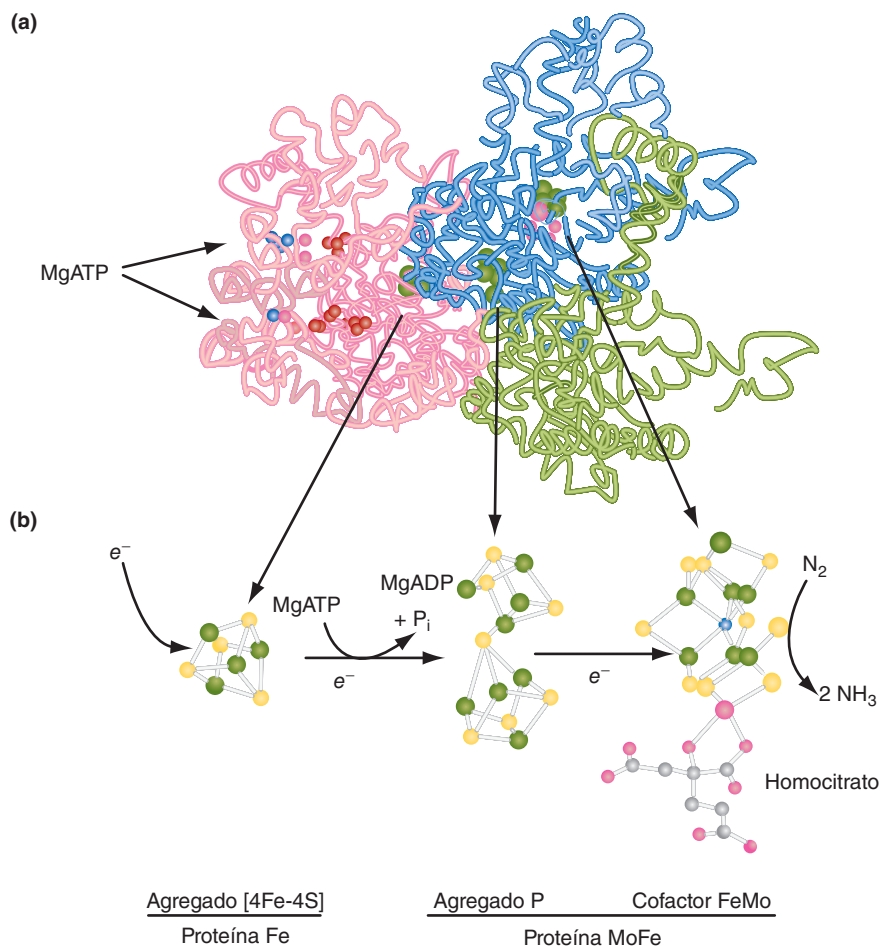
Todas las especies que pueden fijar nitrógeno poseen el *complejo nitrogenasa*, cuya estructura es semejante en todas las especies investigadas hasta ahora y que consta de dos proteínas que se denominan dinitrogenasa y reductasa de dinitrogenasa (fig. 14.1). La dinitrogenasa (240 kD), que también se denomina *proteína MoFe*, es un heterotetrámero $\alpha_2\beta_2$. Cada dímero $\alpha\beta$ es una unidad catalítica que contiene dos grupos prostéticos metálicos únicos: un *cúmulo P* [8Fe-7S] y el *cofactor molibdeno-hierro* (cofactor MoFe), que se une con el ácido tricarboxílico homocitrato. La proteína MoFe cataliza la reacción $N_2 + 8H^+ + 8e^- \rightarrow 2NH_3 + H_2$. La reductasa de dinitrogenasa (60 kD), que también se denomina *ferroproteína* o *proteína Fe*, es un dímero que contiene subunidades idénticas, cada una de las cuales tiene un sitio de unión a MgATP. Un agregado 4Fe-4S está unido a la interfaz de las dos unidades, a 15 Å del sitio de unión de MgATP y cerca del sitio de acoplamiento para el tetrámero

FIGURA 14.1

Estructura del complejo nitrogenasa

(a) Izquierda: dímero de proteína Fe (rosa y rojo); derecha: un dímero $\alpha\beta$ de la proteína MoFe, con la subunidad α en azul y la subunidad β en verde.

(b) Los agregados metálicos de la proteína Fe [4Fe-4S], el agregado P y el cofactor FeMo se ilustran como modelos de barras y esferas. Colores de los átomos: carbono, gris; nitrógeno, azul; oxígeno, rojo; fósforo, verde oscuro; azufre, amarillo; magnesio, anaranjado; hierro, verde; molibdeno, rosa.



dinitrogenasa (proteína MoFe). La proteína Fe transfiere electrones, provenientes en última instancia de NAD(P)H, uno a la vez a la proteína Mo-Fe. Ambas proteínas del complejo nitrogenasa son desactivadas irreversiblemente por O_2 .

El primer paso en la fijación de nitrógeno (fig. 14.2) es la transferencia de electrones del NAD(P)H a la ferredoxina, un agente reductor potente que a su vez dona los electrones al agregado FeS de la proteína Fe, uno a la vez. Cada transferencia de electrones de la proteína Fe al agregado P de la proteína MoFe implica el acoplamiento de la proteína Fe (cargada con electrones) unida a MgATP y luego la transferencia de electrones que requiere un cambio conformacional dependiente de la hidrólisis de MgATP. La proteína Fe (MgADP) se disocia entonces de la proteína MoFe e intercambia su MgADP por MgATP. El proceso de transferencia electrónica se repite hasta que se han suministrado ocho electrones al cofactor MoFe. (En su forma oxidada deficiente en electrones, la proteína Fe tiene mayor afinidad por el MgATP.) Los potenciales de reducción de la proteína Fe y del agregado P se han registrado entre -400 y -300 mV, respectivamente. La transferencia de los dos primeros electrones causa la reducción de H^+ (el estado $MoFeH_2$ de la enzima). Esta fase del proceso ocurre con o sin la presencia de dinitrógeno. El N_2 entrante se intercambia por H_2 en el sitio activo (entre el ion molibdeno y cuatro centros de coordinación de Fe) para formar un intermediario estable ($MoFeN_2H$). Después, se transfieren seis electrones y seis protones al sitio activo para formar la diimina ($HN=NH$, adición de dos electrones), luego la hidracina (H_2N-NH_2 , adición de cuatro electrones), y por último dos productos NH_3 (adición de seis electrones). Por lo tanto, se utilizan dos electrones para reducir $2H^+$ a H_2 (esencial para el proceso catalítico), y seis electrones a fin de reducir N_2 en tres pasos para generar dos moléculas de NH_3 .

Además de las grandes cantidades de ATP que se requieren para impulsar la reducción de N_2 (un mínimo de 16 moléculas de ATP), debe sintetizarse una cantidad sustancial de copias de las proteínas del complejo nitrogenasa en virtud del largo tiempo de recambio de la enzima: se producen unos 6 NH_3 cada segundo por molécula de enzima. (Las proteínas del complejo nitrogenasa pueden constituir hasta el 20% de las proteínas celulares en los diazotrofos, las bacterias fijadoras de nitrógeno.) Como resultado, la regulación de la fijación de nitrógeno mediada por los diazotrofos, que deben reaccionar a numerosas variaciones ambientales (p. ej., concentraciones fijas de nitrógeno y de oxígeno, y disponibilidad variable de fuentes de carbono), es intrincada y estricta. La principal forma de regulación es el control de la transcripción de los casi 20 genes involucrados en la fijación de nitrógeno (*nif*). Además de

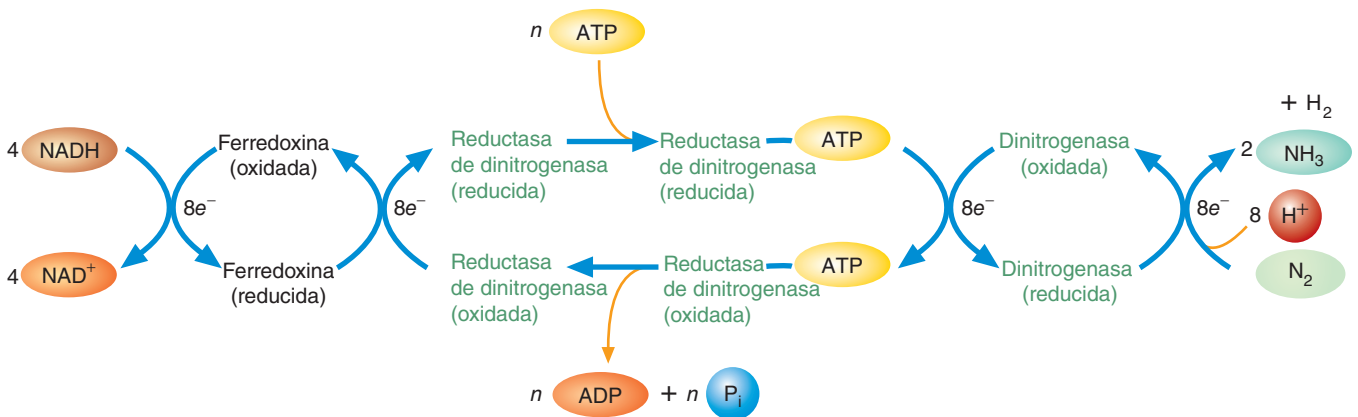


FIGURA 14.2

Diagrama esquemático del complejo nitrogenasa que describe el flujo de electrones y de energía en la fijación enzimática del nitrógeno

La elevada energía de activación de la fijación del nitrógeno se supera mediante un gran número de moléculas de ATP (alrededor de 16 ATP por cada molécula de N_2). Tanto la unión del ATP a la reductasa de dinitrogenasa como su consiguiente hidrólisis producen cambios conformacionales de la proteína que facilitan la transferencia de electrones a la dinitrogenasa (agregado P/cofactor MoFe).

codificar la reductasa de dinitrogenasa (proteína Fe) y las subunidades α y β de la dinitrogenasa (proteína MoFe), los genes *nif* codifican una variedad de enzimas que sintetizan componentes del proceso de fijación de nitrógeno como agregados metálicos, homocisteína o ferredoxina, y proteínas reguladoras que median respuestas a señales ambientales.

PROBLEMA RESUELTO 14.1

¿Qué tan costosa es la fijación del nitrógeno? Determinar el número de ATP necesario para reducir un átomo de nitrógeno en NH_4^+ . Asumir que un NADH es el equivalente a 2.5 ATP.

Solución

Refiérase a la ecuación general para la fijación del nitrógeno en la página 461. La reducción de una molécula de N_2 en 2NH_4^+ requiere 8 electrones y 16 ATP. Una vez que se calcula el número de equivalentes de ATP para los 4 NADH ($4 \times 2.5 = 10$), el número de ATP necesarios para la reducción de N_2 se eleva a 26. El número de ATP requeridos para la reducción de un átomo de nitrógeno es la mitad de este número, o 13 por cada NH_4^+ formado. ■

Asimilación de nitrógeno

La *asimilación de nitrógeno* es la incorporación de compuestos nitrogenados inorgánicos en moléculas orgánicas. En las plantas, la asimilación de nitrógeno comienza en las raíces con la transferencia de NH_4^+ (iones amonio) desde bacterias simbióticas presentes en los nódulos radiculares de las leguminosas o con la absorción de NH_4^+ o de NO_3^- (nitrato) desde la tierra. El nitrato lo producen bacterias nitrificantes del suelo. Organismos como *Nitrosomonas* oxidan NH_4^+ para formar NO_2^- (nitrito), que se oxida aún más a NO_3^- por medio de bacterias como *Nitrobacter*.

En las plantas, la asimilación de nitrógeno inorgánico en biomoléculas ocurre mediante la incorporación de nitrógeno amonio en aminoácidos. La glutamina sintetasa, la enzima más importante en la asimilación de nitrógeno, cataliza la reacción dependiente de ATP del glutamato con el ion NH_4^+ para formar glutamina. En el siguiente paso, la glutamina reacciona con α -cetoglutarato para formar glutamato. (En la sección 14.2 se describe la síntesis de otros aminoácidos a través de la transferencia del grupo amino del glutamato). Cuando la fuente de nitrógeno es nitrato, primero debe convertirse en NH_4^+ en un proceso de dos pasos. Después de que el nitrato se ha convertido en nitrito por acción de la nitrato reductasa, se produce amoniaco mediante la reducción del nitrito, la cual es catalizada por la nitrito reductasa.

PREGUNTA 14.1

El complejo nitrogenasa puede reducir moléculas distintas al N_2 . Proporcione las estructuras de los productos de cada uno de los siguientes sustratos (reales o hipotéticos) que contienen triples enlaces: cianuro de hidrógeno, dinitrógeno y acetileno.

PREGUNTA 14.2

Una proteína llamada leghemoglobina, que contiene el pigmento rojo hem, se encuentra en los nódulos radiculares fijadores de nitrógeno de las leguminosas. La planta produce el componente proteínico, mientras que las células bacterianas producen hem. Deduzca la función de la leghemoglobina [Sugerencia: revise la función de las hemoglobinas.]

14.2 BIOSÍNTESIS DE LOS AMINOÁCIDOS

Los seres vivos se diferencian en cuanto a su capacidad de sintetizar los aminoácidos que se requieren para la síntesis de proteínas. Aunque los vegetales y muchos microorganismos pueden producir todos sus aminoácidos a partir de precursores de fácil disposición, otros organismos deben obtener de su entorno algunos aminoácidos ya formados. Los animales pueden sintetizar sólo la mitad de los aminoácidos que requieren. Los **aminoácidos no esenciales** (NAA, *nonessential amino acids*) se sintetizan a partir de los metabolitos disponibles. Los aminoácidos que deben obtenerse de la dieta se conocen como **aminoácidos esenciales** (EAA, *essential amino acids*). Los tejidos de los mamíferos pueden sintetizar aminoácidos no esenciales (cuadro 14.1) mediante vías de reacción relativamente sencillas. Por el contrario, los aminoácidos esenciales deben obtenerse de los alimentos, debido a que los mamíferos carecen de las largas y complejas vías de reacción que se requieren para su síntesis.

Generalidades del metabolismo de los aminoácidos

Los aminoácidos desempeñan diversas funciones. Aunque la más importante es la síntesis de proteínas, también son la fuente principal de los átomos de nitrógeno que se requieren en diversas vías sintéticas. Además, los componentes no nitrogenados de los aminoácidos (que se denominan esqueletos carbonados) son una fuente de energía y precursores de varias vías de reacción. Por lo tanto, para el crecimiento y el desarrollo adecuados de un organismo animal es esencial una ingestión apropiada de aminoácidos en forma de proteína dietética.

Las fuentes alimentarias de proteínas se diferencian mucho en cuanto a sus proporciones de EAA. En general, las proteínas completas (aquellas que contienen cantidades suficientes de EAA) son de origen animal (p. ej., la carne, la leche y los huevos). Las proteínas vegetales con frecuencia carecen de uno o de varios EAA. Por ejemplo, la gliadina (proteína del trigo) tiene cantidades insuficientes de lisina, y la zeína (proteína del maíz) tiene concentraciones bajas de lisina y de triptófano. Debido a que las proteínas de las plantas difieren en sus composiciones de aminoácidos, los alimentos vegetales pueden proporcionar una fuente de buena calidad de aminoácidos esenciales sólo si se ingieren en combinaciones adecuadas. Una de estas combinaciones la forman los frijoles (con poca metionina) y los cereales (con poca lisina). Después de la digestión de la proteína dietética en el tubo digestivo, los aminoácidos libres se transportan a través de los enterocitos y hacia la sangre. La mayor parte de las dietas no aporta aminoácidos en las proporciones que el cuerpo requiere. Por lo tanto, sus concentraciones deben ajustarse por mecanismos metabólicos. Los aminoácidos liberados del intestino a la sangre ya tienen algunos cambios en sus concentraciones relativas. La mucosa intestinal es un tejido muy activo que se sustituye de manera constante, mantiene su estructura y función mediante nutrientes entrantes distintos a la glucosa. Por ejemplo, el aminoácido glutamina es una fuente energética primaria para los enterocitos. La sangre del tubo digestivo pasa primero al hígado, otro tejido activo. El hígado sintetiza las proteínas séricas, entre otras, para lo cual capta los aminoácidos de la sangre. También utiliza de manera preferente aminoácidos (sobre todo alanina y serina) para sintetizar la glucosa que exporta.

La sangre que sale del hígado para nutrir el resto del cuerpo tiene una concentración mucho más alta de **aminoácidos de cadena ramificada** (BCAA, *branched-chain amino acids*: leucina, isoleucina y valina) que la que sale del tubo digestivo. Los BCAA son aminoácidos esenciales y proporcionan cadenas laterales hidrófobas cruciales para la estructura de las proteínas (p. ej., las fracciones cremallera de leucina en las proteínas que se unen con el DNA). Los BCAA también son una forma sustancial de transporte del nitrógeno amino del hígado a otros tejidos, donde se usan en la síntesis de los aminoácidos no esenciales necesarios para la síntesis de proteínas y de varios derivados de aminoácidos.

El metabolismo de los aminoácidos es una serie compleja de reacciones en las que las moléculas de aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas y metabolitos se forman y degradan de manera continua. Según las necesidades metabólicas del

CUADRO 14.1 Aminoácidos esenciales y no esenciales para el ser humano

Esenciales	No esenciales
Isoleucina	Alanina
Leucina	Arginina*
Lisina	Asparagina
Metionina	Aspartato
Fenilalanina	Cisteína*
Treonina	Glutamato
Triptófano	Glutamina
Valina	Glicina
	Histidina*
	Prolina
	Serina
	Tirosina*

*Referidas como *aminoácidos semiesenciales*, estas moléculas son esenciales para los lactantes y niños de hasta 5 años de edad. Las vías que producen los aminoácidos semiesenciales no son del todo funcionales en los niños pequeños.

momento, se sintetizan o interconvierten ciertos aminoácidos y luego se transportan al tejido donde se utilizan. Las moléculas de aminoácido disponibles de inmediato para su uso en los procesos metabólicos se conocen como **reserva de aminoácidos**. En los animales, esta última, evitan la degradación de proteínas dietéticas e hísticas.

Cuando la ingestión de nitrógeno (principalmente aminoácidos) es igual a la pérdida del mismo, se dice que el cuerpo se encuentra en un *equilibrio nitrogenado*. Esta es la situación de los adultos sanos. En el *balance positivo de nitrógeno*, una situación que es típica de los niños en etapa de crecimiento, en las mujeres embarazadas y en los pacientes que se recuperan, la ingestión de nitrógeno es mayor que la pérdida. Se retiene el exceso de nitrógeno porque la cantidad de proteínas hísticas que se sintetizan supera la cantidad que se degrada. El *balance negativo de nitrógeno* se produce cuando una persona no puede sustituir las pérdidas de nitrógeno con las fuentes alimentarias. *Kwashiorkor* (“la enfermedad que adquiere el primer niño cuando el segundo está en camino”) es una forma de desnutrición causada por el consumo insuficiente y prolongado de proteínas. Sus signos y síntomas son retraso del crecimiento, apatía, úlceras, hepatomegalia, diarrea y reducción de la masa y de la función del corazón y de los riñones. El kwashiorkor es prevalente en África, Asia, Centroamérica y Sudamérica, puede tratarse o evitarse si se alimenta a los niños con un producto basado en cacahuate que contiene proteína y es alto en energía llamado *Plumpy’ nut*, equivalente a un vaso de leche y múltiples vitaminas. Este producto no es costoso, no requiere refrigeración y puede enviarse a clínicas remotas en regiones pobres del mundo.

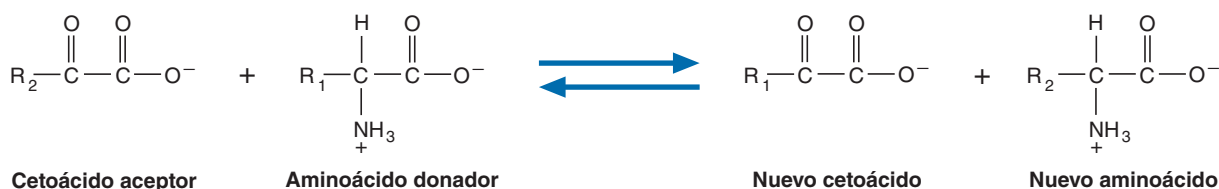


El transporte de los aminoácidos al interior de las células se produce con intervención de proteínas transportadoras de membrana, muchas de las cuales se han identificado en las células de los mamíferos. Se diferencian en su especificidad por los aminoácidos que transportan y en si el proceso de transporte está ligado al movimiento de Na^+ a través de la membrana plasmática. (Recuerde que el gradiente que crea el transporte activo de Na^+ puede mover moléculas a través de la membrana. El transporte de los aminoácidos dependiente de Na^+ es semejante al observado en el proceso del transporte de la glucosa que se presenta en la figura 11.31.) Por ejemplo, se han identificado dentro de la membrana plasmática luminal de los enterocitos sistemas de transporte dependientes de Na^+ . Los sistemas de transporte no dependientes de Na^+ son causales del transporte de los aminoácidos a través de la porción de la membrana plasmática de los enterocitos que está en contacto con los vasos sanguíneos. Se cree que el ciclo del γ -glutamilo (fig. 14.19) ayuda a transportar algunos aminoácidos al interior de tejidos específicos (p. ej., el cerebro, los intestinos y los riñones).

Reacciones de los grupos amino

Una vez que las moléculas de aminoácidos han entrado en las células, sus grupos amino pueden utilizarse para numerosas reacciones de síntesis. Esta flexibilidad metabólica se obtiene mediante reacciones de transaminación y reacciones en las que se usan NH_4^+ o el nitrógeno amida de la glutamina para aportar el grupo amino o el nitrógeno amida de ciertos aminoácidos. A continuación se explican ambos tipos de reacciones.

TRANSAMINACIÓN Las reacciones de **transaminación** dominan el metabolismo de aminoácidos. En estas reacciones, catalizadas por un grupo de enzimas llamadas *aminotransferasas* o *transaminasas*, los grupos α amino se transfieren de un α aminoácido a un α cetoácido:



Las reacciones de transaminación, que son fácilmente reversibles, tienen funciones importantes en la síntesis y degradación de los aminoácidos.

Las células eucariotas tienen una amplia variedad de aminotransferasas. Se encuentran en el citoplasma y las mitocondrias, estas enzimas tienen dos tipos de especificidad: 1) el tipo de α aminoácido que dona el grupo α amino y 2) el cetoácido que acepta el grupo α amino. Aunque las aminotransferasas varían según el tipo de aminoácido que unen, la mayoría de ellas utiliza el glutamato como donador del grupo amino. Dado que se produce glutamato cuando el α -cetoglutarato (un intermediario del ciclo del ácido cítrico) acepta un grupo amino, estas dos moléculas (que se denominan *par α -cetoglutarato/glutamato*) tienen una función estratégica importante en el metabolismo de los aminoácidos y en el metabolismo en general. Otros dos pares tienen funciones importantes en el metabolismo. Además de su función en las reacciones de transaminación, el *par oxaloacetato/aspartato* participa en la eliminación del nitrógeno en el ciclo de la urea (cap. 15). Una de las funciones más importantes del *par piruvato/alanina* la ejerce en el ciclo de la alanina (fig. 8.10). Como el α -cetoglutarato y el oxaloacetato son intermediarios del ciclo del ácido cítrico, las reacciones de transaminación con frecuencia representan un mecanismo importante para satisfacer las necesidades energéticas de las células. Recuerde, por ejemplo, que en el ciclo de la glucosa-alanina las reacciones de transaminación se usan para reciclar el esqueleto de carbono del piruvato entre el músculo y el hígado.

Las reacciones de transaminación requieren la coenzima piridoxal-5'-fosfato (PLP), que procede de la piridoxina (vitamina B₆). El PLP también es necesario en muchas otras reacciones de los aminoácidos. Entre los ejemplos se encuentran las racemizaciones, las descarboxilaciones y varias modificaciones de las cadenas laterales. (Las **racemizaciones** son reacciones en las que se forman mezclas de aminoácidos L y D.) En la figura 14.3 se presentan las estructuras de la vitamina y su forma coenzimática.

El PLP se une al sitio activo de la enzima como una base de Schiff ($R'-CH=N-R$, una aldimina) que se forma por la condensación del grupo aldehído del PLP y el grupo ϵ amino de un residuo de lisina.

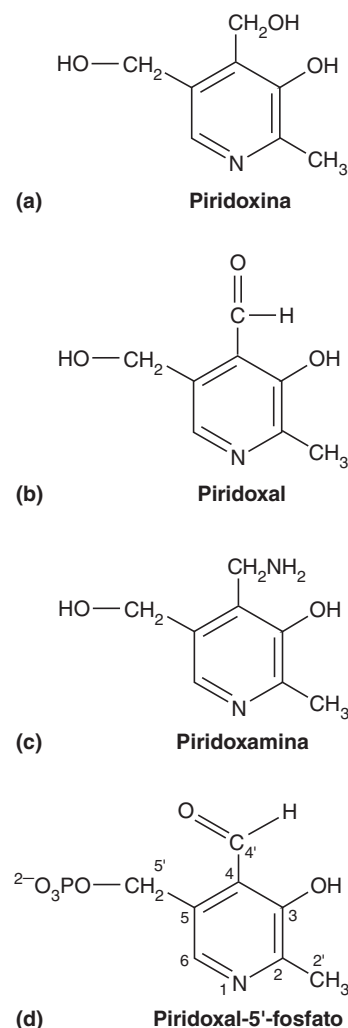
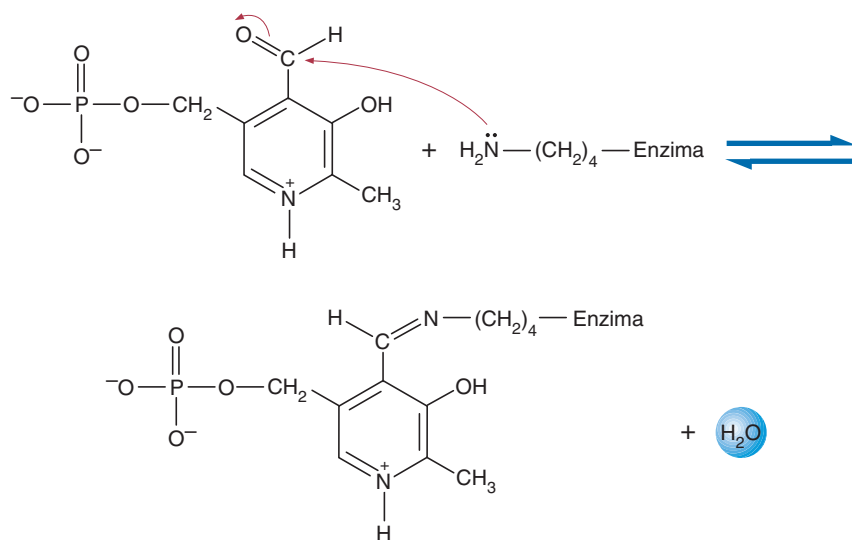


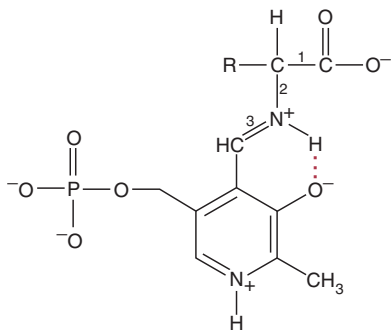
FIGURA 14.3
Vitamina B₆

La vitamina B₆ incluye (a) la piridoxina, (b) el piridoxal y (c) la piridoxamina. (La piridoxina se encuentra en los vegetales verdes frondosos. El piridoxal y la piridoxamina se encuentran en los alimentos animales como los pescados, las aves y las carnes rojas.) La forma biológicamente activa de la vitamina B₆ es (d) el piridoxal-5'-fosfato.

Otras fuerzas que confieren estabilidad son las interacciones iónicas entre las cadenas laterales de los aminoácidos y el anillo de piridina del PLP y el grupo fosfato. El anillo de piridina cargado de manera positiva actúa también como un sumidero de electrones, estabilizando intermediarios de reacción cargados negativamente.

Los sustratos de aminoácidos se unen al PLP por el grupo α amino en una reacción de intercambio de imina. Luego uno de los tres enlaces del sustrato se rompe de forma selectiva en los sitios activos de cada tipo de enzima dependiente de PLP (fig. 14.4).

A pesar de la simplicidad aparente de la reacción de transaminación, el mecanismo es bastante complejo. La reacción inicia con la formación de una base de Schiff entre el PLP y el grupo α amino de un α aminoácido (fig. 14.5). Cuando se elimina el átomo de hidrógeno α por una base general en el sitio activo de la enzima, se forma un intermediario estabilizado por resonancia. Con la donación de un protón de un

**FIGURA 14.4****Base de Schiff intermediaria formada entre piridoxina y un aminoácido**

Cuando un aminoácido se une con la piridoxina en el sitio activo de una enzima dependiente de PLP, se rompe uno de tres enlaces. Esta selectividad depende de la presencia o ausencia de un catalizador alcalino cercano y de la orientación del aminoácido en el sitio activo. Si hay una pérdida inicial de protón del carbono α del grupo donador amino, puede ocurrir la transaminación (enlace 2 roto) o racemización o eliminación (enlace 3 roto). Si no ocurre la desprotonación inicial, se produce la descarboxilación (enlace 1 roto).

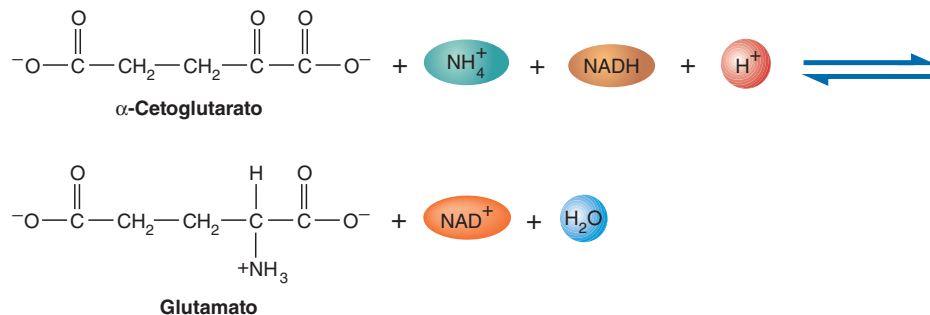
ácido general y una hidrólisis posterior, se libera de la enzima el α cetoácido recién formado. Luego entra en el sitio activo un segundo α cetoácido y se convierte en un α aminoácido en una inversión del proceso de reacción que se acaba de describir. Las reacciones de transaminación son ejemplos de un mecanismo de reacción que se denomina de doble desplazamiento o *reacción de "ping-pong"*. El mecanismo recibe ese nombre porque el primer sustrato debe abandonar el sitio activo antes de que el segundo pueda entrar.

Dado que las reacciones de transaminación son reversibles, en teoría es posible sintetizar todos los aminoácidos por transaminación. Sin embargo, las pruebas experimentales señalan que no hay una producción neta de un aminoácido si el organismo no sintetiza su precursor α cetoácido de forma independiente. Por ejemplo, la alanina, el aspartato y el glutamato son aminoácidos no esenciales para los animales porque sus precursores α cetoácidos (es decir, piruvato, oxaloacetato y α -cetoglutarato) son intermediarios metabólicos de disposición fácil. Como no existen en las células animales las vías de reacción para sintetizar moléculas como el fenilpiruvato, el α -ceto- β -hidroxibutirato y el imidazolpiruvato, deben proporcionarse en la alimentación la fenilalanina, la treonina y la histidina. (Las vías de reacción que sintetizan los aminoácidos a partir de intermediarios metabólicos, no sólo por transaminación, se denominan *vías de novo*.)

INCORPORACIÓN DIRECTA DE IONES AMONIO EN MOLÉCULAS ORGÁNICAS

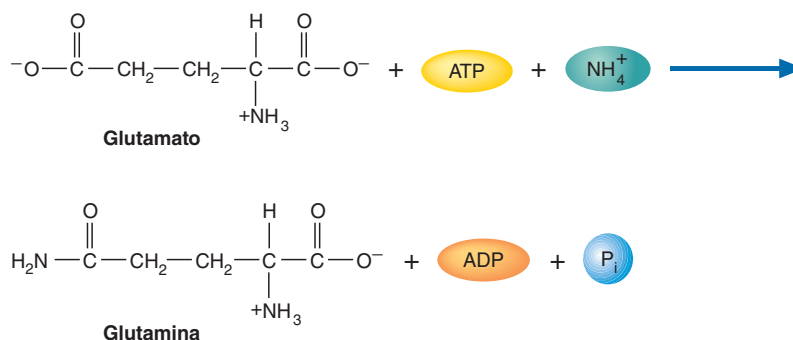
Existen dos medios principales mediante los cuales los iones amonio se incorporan en los aminoácidos y finalmente en otros metabolitos: (1) la aminación reductora de α cetoácidos y (2) la formación de las amidas del ácido aspártico y del ácido glutámico con la consiguiente transferencia del nitrógeno amida para formar otros aminoácidos.

La glutamato deshidrogenasa, una enzima que se encuentra en las mitocondrias y en el citoplasma de las células eucariotas, y en algunas células bacterianas, cataliza la aminación directa del α -cetoglutarato:

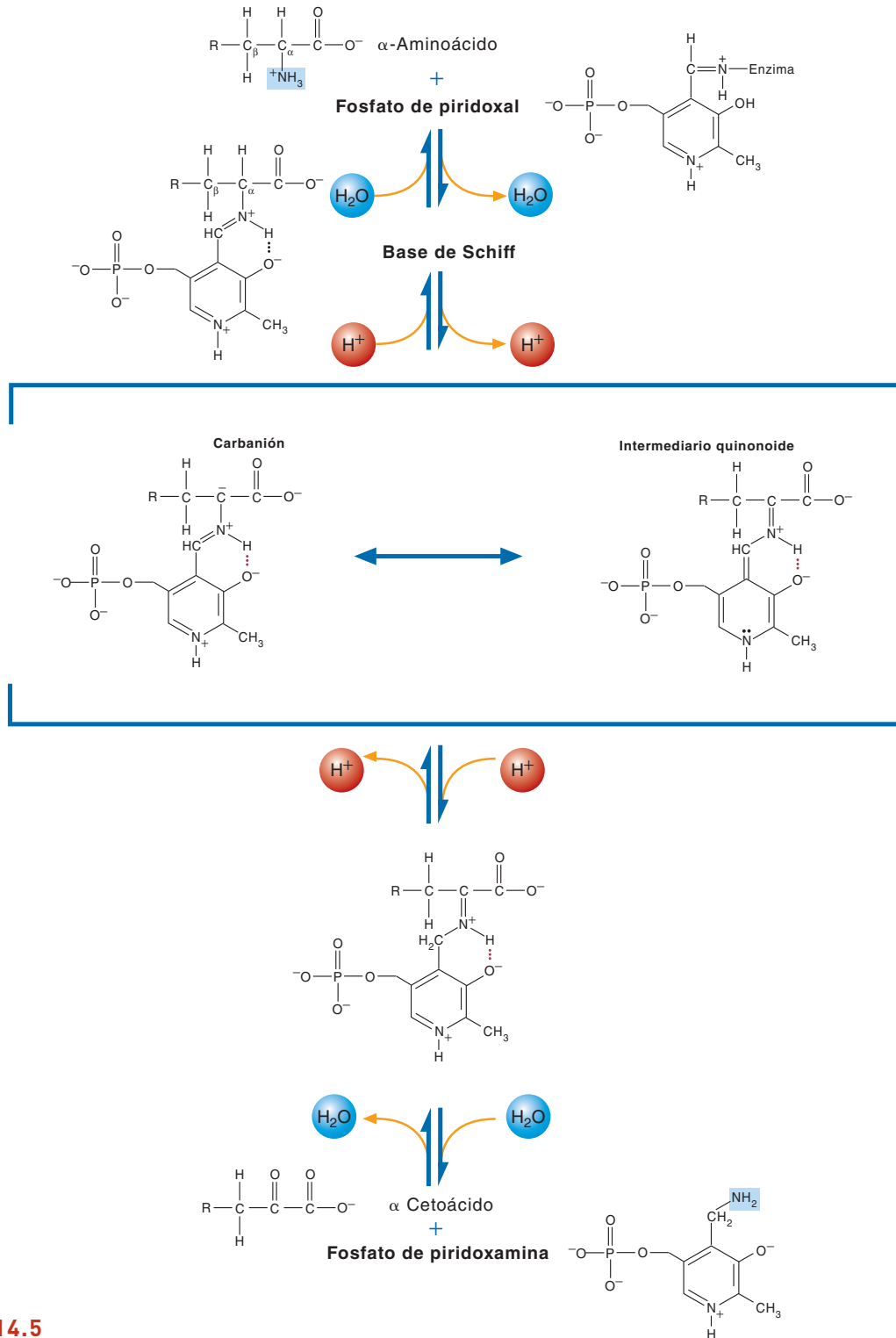


La función principal de esta enzima en las células eucariotas parece ser catabólica (es decir, un medio para producir NH_4^+ en la preparación para la eliminación de nitrógeno). Sin embargo, la reacción es reversible. Cuando hay un exceso de amoníaco, la reacción es impulsada hacia la síntesis de glutamato.

Los iones amonio se incorporan también en metabolitos celulares mediante la formación de glutamina, la amida del glutamato:

**CONCEPTOS CLAVE**

- En las reacciones de transaminación, los grupos amino se transfieren de un esqueleto de carbono a otro.
- En la aminación reductora, los aminoácidos se sintetizan por la incorporación de NH_4^+ libre o del nitrógeno amida de la glutamina o de la asparagina a los α cetoácidos.
- Los iones amonio se incorporan también a metabolitos celulares por la aminación del glutamato para formar glutamina.

**FIGURA 14.5****Mecanismo de transaminación**

El aminoácido donador forma una base de Schiff con el fosfato de piridoxal dentro del sitio activo de la enzima. Tras la pérdida de un protón, se forma un carbanión y se estabiliza por resonancia mediante la interconversión a un intermediario quinonoide. Tras la transferencia de un protón catalizada por la enzima y una hidrólisis, se libera el producto α ceto. Entonces entra un segundo α cetoácido en el sitio activo. Este α cetoácido aceptor se convierte en un producto α aminoácido al invertirse el mecanismo que acaba de describirse. Obsérvese que la quiralidad del aminoácido donador se preserva en el α aminoácido producido. Dentro del sitio activo, la orientación del intermediario quinonoide permite agregar el protón de una manera que confiere una configuración L al producto resultante, la base de Schiff.

El cerebro, una fuente abundante de la enzima glutamina sintasa, es en especial sensible a los efectos tóxicos del NH_4^+ . Las células cerebrales convierten el NH_4^+ y el glutamato en glutamina, una molécula neutra no tóxica. Luego, la glutamina se transporta al hígado, donde se libera el nitrógeno amida en forma de NH_4^+ . Después se desecha el ion amonio mediante su incorporación a la urea, el principal producto de desecho de los mamíferos.

Síntesis de los aminoácidos

A pesar de la colosal diversidad de vías de síntesis de aminoácidos, todas tienen una característica común. El esqueleto carbonado de cada aminoácido procede de intermediarios metabólicos de fácil disposición. Así, en los animales todas las moléculas de NAA proceden del glicerato-3-fosfato, del piruvato, del α -cetoglutarato o del oxaloacetato. La tirosina, que se sintetiza a partir del aminoácido esencial fenilalanina, es una excepción a esta regla.

Según las semejanzas de sus vías de síntesis, los aminoácidos pueden agruparse en seis familias: glutamato, serina, aspartato, piruvato, aromáticos e histidina (fig. 14.6). Los aminoácidos de cada familia provienen en última instancia de una molécula precursora. En la siguiente exposición de la síntesis de aminoácidos queda clara la estrecha relación que hay entre el metabolismo de los aminoácidos y muchas otras vías metabólicas. En la figura 14.7 se proporciona un resumen de la biosíntesis de los aminoácidos.

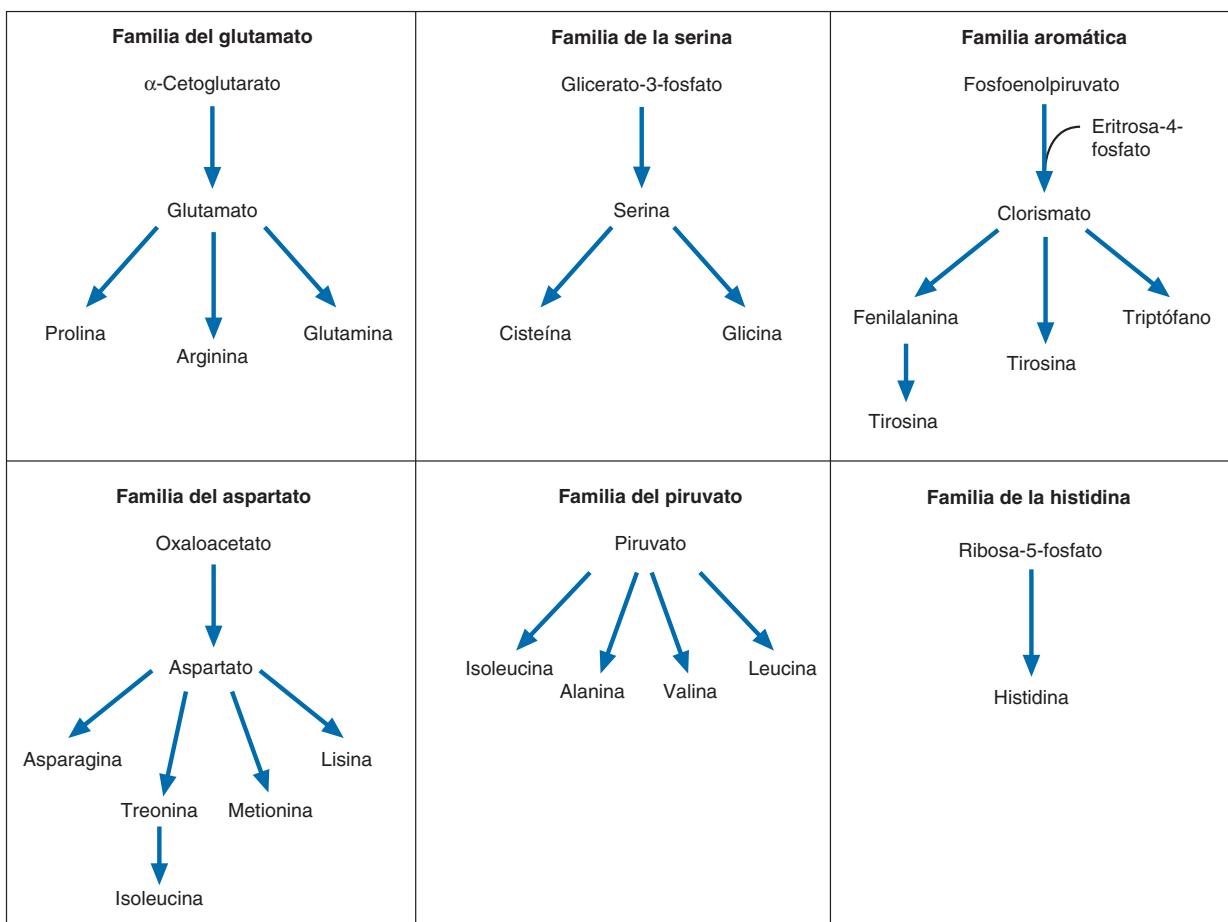


FIGURA 14.6

Familias biosintéticas de aminoácidos

Cada familia de aminoácidos proviene de una molécula precursora común.

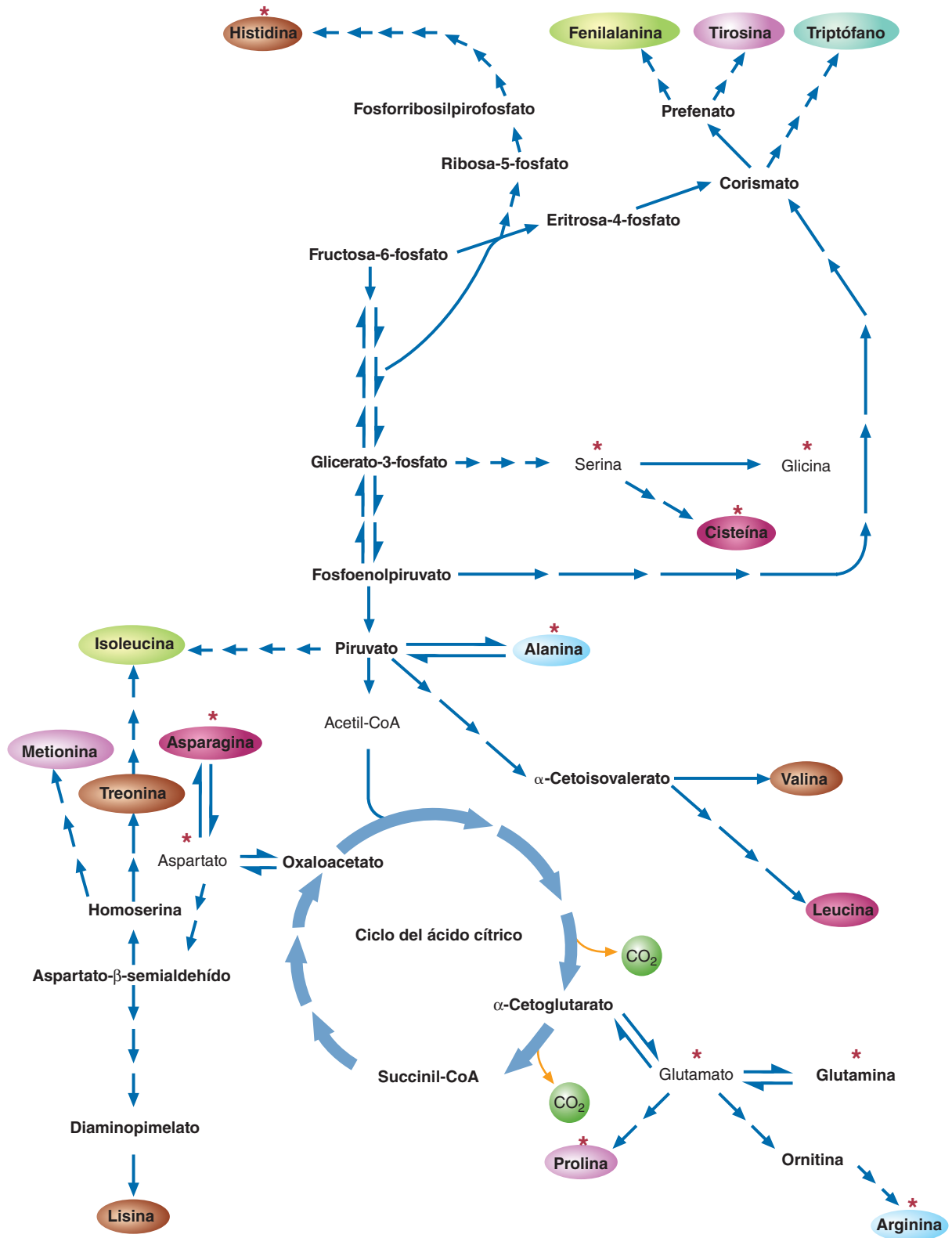


FIGURA 14.7
Biosíntesis de los aminoácidos

Los intermediarios de las vías metabólicas centrales proporcionan las moléculas precursoras del esqueleto carbonado que se requieren para la síntesis de cada aminoácido. También se indica el número de reacciones de cada vía. Los aminoácidos no esenciales para los mamíferos se señalan con asteriscos. (En los mamíferos, la tirosina puede sintetizarse a partir de la fenilalanina.)

FAMILIA DEL GLUTAMATO La familia del glutamato incluye, además del glutamato, a la glutamina, la prolina y la arginina. Como se ha descrito, el α -cetoglutarato puede convertirse en glutamato mediante reacciones de aminación reductora y de transaminación con la participación de varios aminoácidos. Aunque la contribución relativa de estas reacciones con la síntesis de glutamato varía con el tipo celular y las circunstancias metabólicas, en las células eucariotas la transaminación parece desempeñar una función esencial en la síntesis de la mayoría de las moléculas de glutamato.

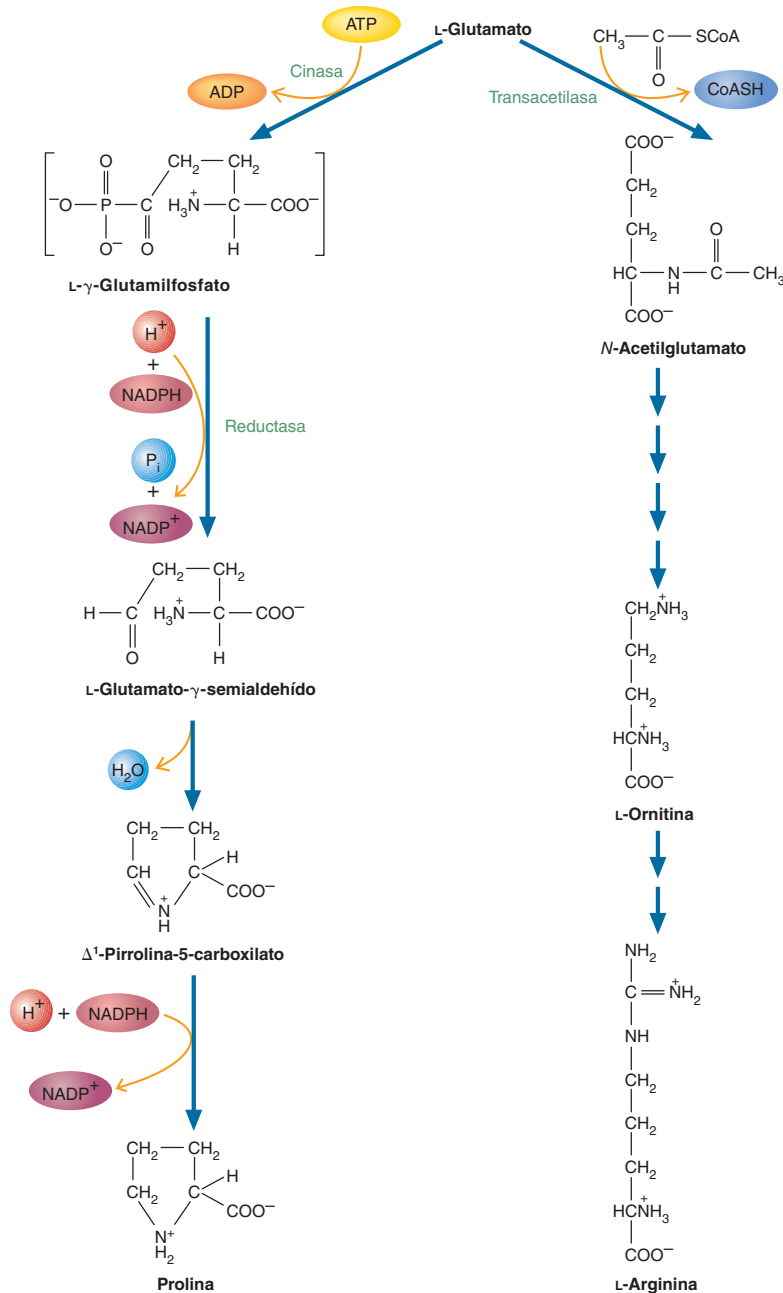
La conversión del glutamato en glutamina, catalizada por la glutamina sintasa, ocurre en el hígado, el cerebro, los riñones, los músculos y los intestinos. Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) son una fuente importante de grupos amino en la síntesis de glutamina. Como se ha mencionado, la sangre que abandona el hígado se encuentra enriquecida con BCAA de forma selectiva. Los tejidos periféricos captan mucho más BCAA que los que se necesitan para la síntesis de proteínas. Los grupos amino de los BCAA pueden usarse sobre todo para la síntesis de aminoácidos no esenciales. Además de su función en la síntesis proteínica, la glutamina es el donador del grupo amino en numerosas reacciones de biosíntesis (p. ej., en la síntesis de purinas, de pirimidinas y de aminoazúcares) y como ya se ha mencionado, es una forma segura de almacenamiento y de transporte del NH_4^+ . Por lo tanto, la glutamina es un metabolito importante en los seres vivos. Otras de sus funciones varían, dependiendo del tipo celular que se considere. Por ejemplo, en los riñones y en el intestino delgado, la glutamina es una fuente de energía importante. En el intestino delgado, cerca del 55% del carbono de la glutamina se oxida a CO_2 .

La prolina es un derivado cíclico del glutamato. Como se muestra en la figura 14.8, un intermediario γ -glutamilfosfato se reduce a glutamato- γ -semialdehído. La enzima que cataliza la fosforilación del glutamato (la γ -glutamilcinasa) se regula mediante inhibición por retroalimentación por la prolina. El glutamato- γ -semialdehído se cicla de manera espontánea para formar Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato. La Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato reductasa cataliza la reducción de la Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato para formar prolina. La interconversión de estas dos últimas moléculas puede actuar como un mecanismo de lanzadera para transferir equivalentes reductores procedentes de la vía de las pentosas fosfato al interior de las mitocondrias. Este proceso explica en parte el elevado recambio de la prolina en muchos tipos celulares. La prolina puede sintetizarse también a partir de la ornitina, un intermediario del ciclo de la urea. La enzima que cataliza la conversión de la ornitina en glutamato- γ -semialdehído, la aminotransferasa de ornitina, se encuentra en una concentración relativamente elevada en los fibroblastos, donde la demanda de incorporación de prolina en el colágeno es elevada.

La síntesis de arginina comienza con la acetilación del grupo α -amino del glutamato. Después, el *N*-acetilglutamato se convierte en ornitina mediante un conjunto de reacciones que incluyen una fosforilación, una reducción, una transaminación y una desacetilación (la eliminación de un grupo acetilo). Las reacciones siguientes en las que la ornitina se convierte en arginina son parte del ciclo de la urea. En los niños, en los que el ciclo de la urea no es lo suficientemente funcional, la arginina es un aminoácido esencial.

FAMILIA DE LA SERINA Los miembros de la familia de la serina (la serina, la glicina y la cisteína) obtienen sus esqueletos carbonados a partir del intermediario glucolítico glicerato-3-fosfato. Los miembros de este grupo desempeñan funciones importantes en numerosas vías anabólicas. La serina es precursora de la etanolamina y de la esfingosina. La glicina se utiliza en las vías de síntesis de las purinas, las porfirinas y el glutatión. Juntas, la serina y la glicina contribuyen con un conjunto de vías de biosíntesis que se denominan, en conjunto, metabolismo de un carbono. La cisteína tiene una participación importante en el metabolismo del azufre.

La serina se sintetiza en una vía directa a partir del glicerato-3-fosfato que implica eventos de deshidrogenación, transaminación e hidrólisis por medio de una fosfatasa (fig. 14.9). La concentración celular de serina controla la vía mediante inhibición por retroalimentación de la fosfoglicerato deshidrogenasa y de la fosfoserina fosfatasa. Esta última enzima cataliza el único paso irreversible de la vía.

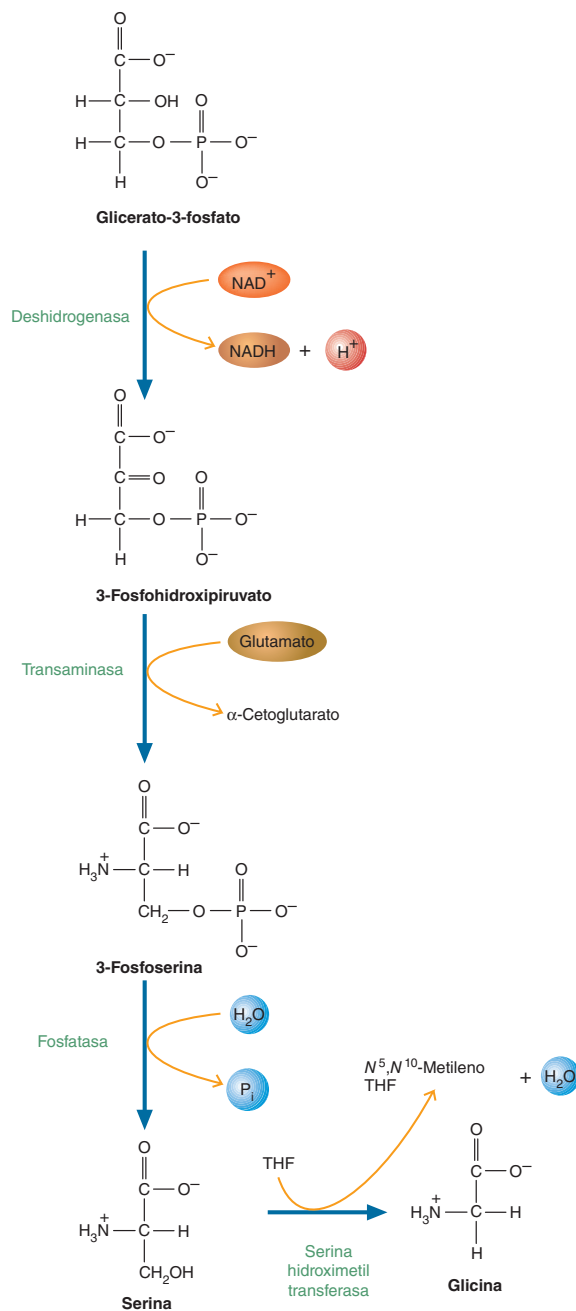
**FIGURA 14.8****Biosíntesis de prolina y de arginina a partir del glutamato**

La prolina se sintetiza a partir del glutamato en tres pasos. El tercer paso es una reacción espontánea de ciclación. En la síntesis de arginina la acetilación del glutamato impide la reacción de ciclación. En los mamíferos, las reacciones que convierten la ornitina en arginina son parte del ciclo de la urea.

La conversión de serina en glicina consta de una sola reacción compleja que cataliza la serina hidroximetil transferasa, una enzima que requiere fosfato de piridoxal. Durante esa reacción, misma que es una rotura aldólica, la serina se une al fosfato de piridoxal. La reacción proporciona glicina y un grupo formaldehído químicamente reactivo que se transfiere al tetrahidrofolato (THF) para formar *N*⁵,*N*¹⁰-metileno-tetrahidrofolato. La serina es la fuente principal de glicina. Pueden obtenerse can-

FIGURA 14.9**Biosíntesis de serina y de glicina**

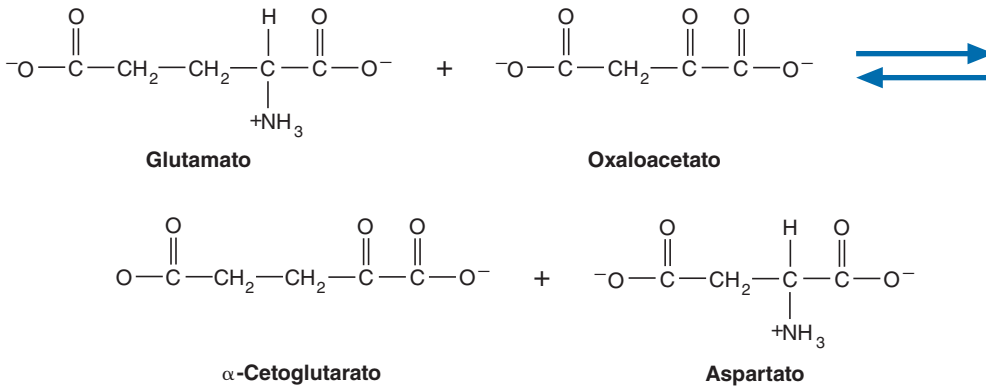
La serina inhibe la glicerato-3-fosfatodeshidrogenasa, la primera reacción de la vía.



tidades menores de glicina a partir de la colina, cuando esta última se encuentra en exceso. La síntesis de glicina a partir de colina consta de dos deshidrogenaciones y un conjunto de desmetilaciones.

La síntesis de cisteína es un componente esencial del metabolismo del azufre. El esqueleto carbonado de la cisteína procede de la serina (fig. 14.10). En los animales el grupo sulfhidrilo se transfiere desde la metionina mediante la molécula intermediaria homocisteína. Ambas enzimas implicadas en la conversión de la serina en cisteína (la cistationina β -sintasa, o CBS, y la γ -cistationina, o CSE) requieren fosfato de piridoxal.

FAMILIA DEL ASPARTATO El aspartato, el primer miembro de la familia de aminoácidos del aspartato, se forma a partir del oxaloacetato en una reacción de transaminación:



La aspartato transaminasa (AST) (conocida también como transaminasa glutámico oxaloacética, o GOT), la transaminasa más activa, se encuentra en la mayoría de las células. Las isoenzimas de la AST se encuentran en las mitocondrias y en el citoplasma y la reacción que catalizan es reversible. En consecuencia esta actividad enzimática influye de manera significativa sobre el flujo de carbono y de nitrógeno dentro de las células. Por ejemplo, el exceso de glutamato se convierte, mediante la AST, en aspartato. Éste se utiliza enseguida como fuente de nitrógeno (para la formación de urea) y del intermediario del ciclo del ácido cítrico oxaloacetato. El aspartato también es un precursor importante de la síntesis de nucleótidos.

La familia del aspartato también contiene asparagina, lisina, metionina y treonina. Esta última contribuye con la vía de reacción en la que se sintetiza la isoleucina. La síntesis de isoleucina, a menudo considerada integrante de la familia del piruvato, se describe en la sección en línea *Byochemistry in Perspective*: “Essential Amino Acids”.

La asparagina, la amida del aspartato, no se forma directamente a partir de aspartato y de NH_4^+ , sino que el grupo amida de la glutamina se transporta mediante transferencia del grupo amida durante una reacción que requiere ATP catalizada por la asparagina sintasa (véase siguiente página):

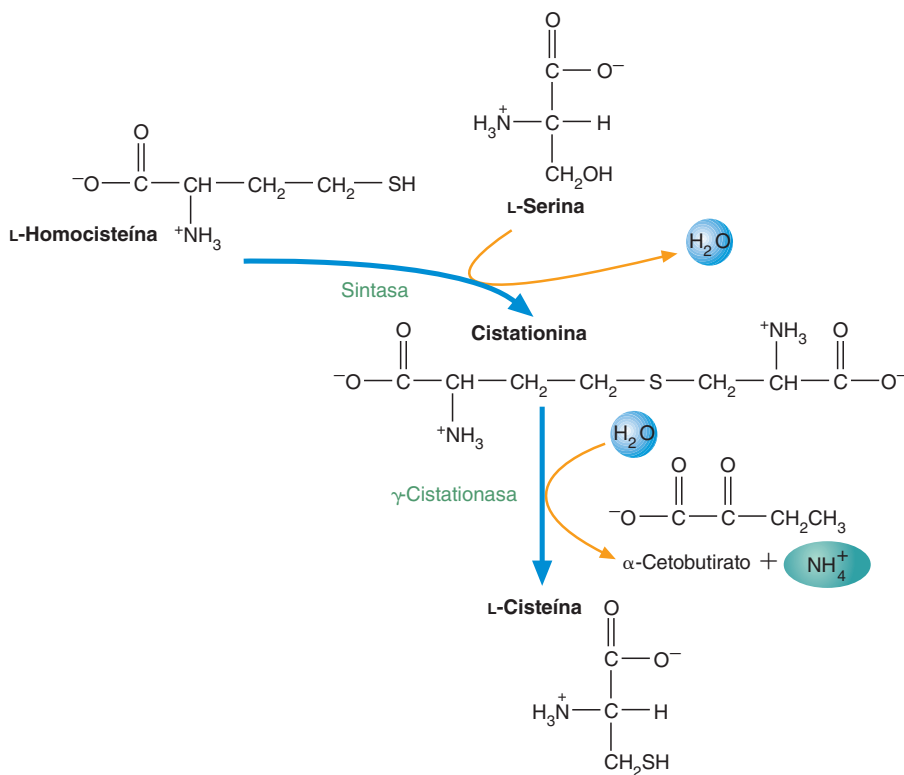
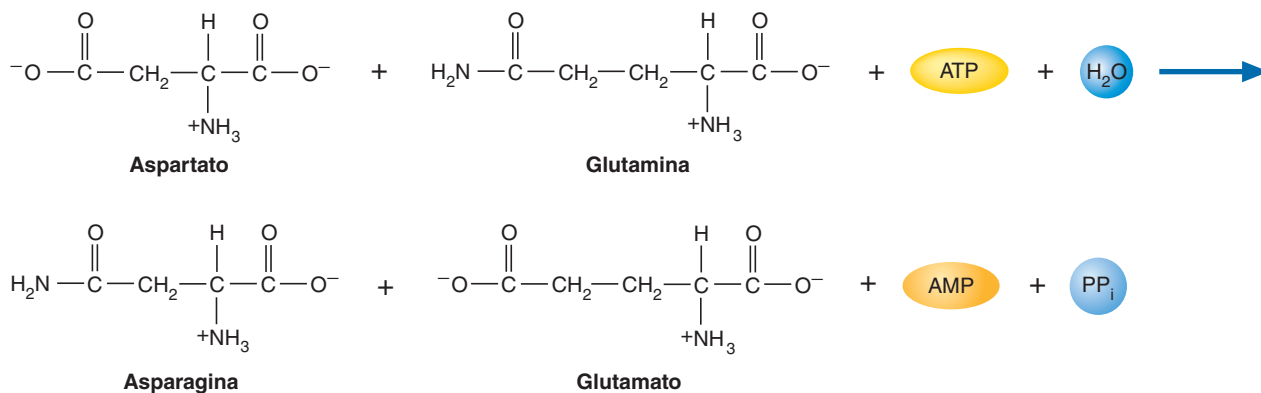


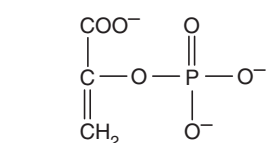
FIGURA 14.10
Biosíntesis de cisteína

En los animales, la serina se condensa con homocisteína (derivada de la metionina) para formar cistationina en una reacción catalizada por la cistationina β -sintasa (CBS). La γ -cistationina (CSE) cataliza la rotura de la cistationina para dar cisteína, α -cetobutirato y NH_4^+ .

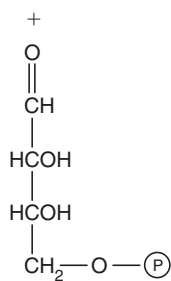


La biosíntesis de los aminoácidos esenciales de la familia del aspartato (lisina, metionina y treonina) se describe de manera breve en la sección en línea “The Essential Amino Acids”.

FAMILIA DEL PIRUVATO La familia del piruvato está formada por alanina, valina, leucina e isoleucina. La alanina se sintetiza a partir del piruvato en un paso único:

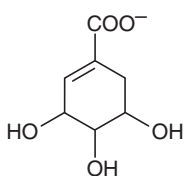


Fosfoenolpiruvato

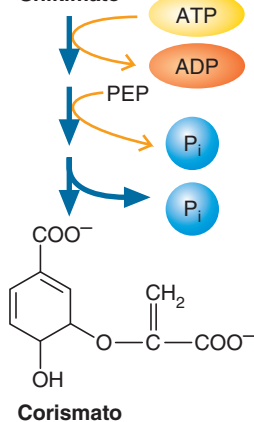


Eritrosa-4-fosfato

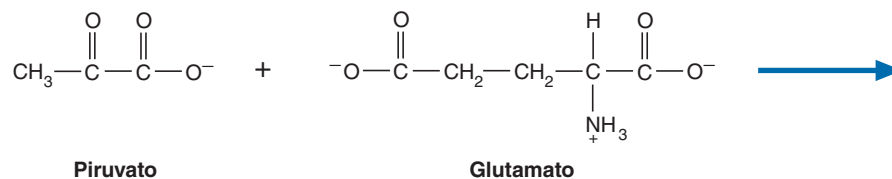
4 reacciones



Shikimato

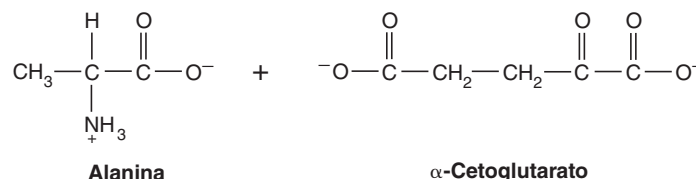


Corismato



Piruvato

Glutamato



Alanina

 α -Cetoglutarato

Aunque la enzima que cataliza esta reacción, la aminotransferasa de alanina, tiene formas citoplásmica y mitocondrial, la mayoría de su actividad se ha encontrado en el citoplasma. Recuerde que el ciclo de la alanina (cap. 8) contribuye al mantenimiento de la glucosa sanguínea. Los BCAA son la fuente principal de muchos de los grupos amino que se transfieren desde el glutamato en el ciclo de la alanina. Su biosíntesis se describe en la sección en línea “The Essential Amino Acids”.

FAMILIA AROMÁTICA La familia de aminoácidos aromáticos comprende la fenilalanina, la tirosina y el triptófano. De éstos, sólo la tirosina se considera no esencial en los mamíferos. Se requiere de fenilalanina o de tirosina para la síntesis de dopamina, epinefrina y norepinefrina, una clase importante de moléculas biológicamente potentes que se denominan *catecolaminas*. El triptófano es un precursor de la síntesis de NAD⁺, de NADP⁺ y del neurotransmisor serotonina.

El anillo bencénico de los aminoácidos aromáticos se forma por la *vía del shikimato* (fig. 14.11). Los carbonos del anillo bencénico proceden de la eritrosa-4-fosfato y el fosfoenolpiruvato. Estas dos moléculas se condensan para formar una molécula

FIGURA 14.11

Biosíntesis de corismato

El corismato es un intermediario de la vía del shikimato. La formación de corismato implica el cierre del anillo de un intermediario (que no se muestra) y la consiguiente creación de dos dobles enlaces. La cadena lateral del corismato procede del fosfoenolpiruvato (PEP).

que después se convierte en corismato, el punto de ramificación en la síntesis de varios compuestos aromáticos. Por ejemplo, los anillos aromáticos de los terpenoides mixtos (p. ej., los tocoferoles, las ubiquinonas y la plastoquinona) son derivados del corismato.

La tirosina no es un aminoácido esencial en los animales debido a que se sintetiza a partir de la fenilalanina en una reacción de hidroxilación. La enzima que participa, la fenilalanina-4-monooxigenasa, requiere la coenzima tetrahidrobiopterina (sección 14.3), una molécula semejante al ácido fólico que procede del GTP. Debido a que esta reacción es un primer paso del catabolismo de la fenilalanina, se revisa en el capítulo 15. La síntesis de la familia aromática de los aminoácidos se describe en la sección en línea “The Essential Amino Acids”.

HISTIDINA Se considera que la histidina no es esencial en los humanos adultos sanos. Los niños y muchos animales deben obtenerla de la alimentación. Por sus propiedades químicas singulares, la histidina contribuye en gran medida con la estructura y con la función proteínicas. Por ejemplo, recuerde que los residuos de histidina se unen a los grupos protésicos hem de la hemoglobina. Además, la histidina actúa a menudo como un ácido general durante las reacciones enzimáticas.

De todos los aminoácidos, la biosíntesis de la histidina es la más inusual. Se sintetiza a partir de fosforribosilpirofosfato (PRPP), ATP y glutamina (fig. 14.12). La síntesis inicia con la condensación de PRPP con ATP para formar fosforribosil-ATP, que luego se hidroliza hasta fosforribosil-AMP. En el paso siguiente, una reacción hidrolítica abre el anillo de adenina. Tras una isomerización y la transferencia de un grupo amino de la glutamina, se sintetiza el imidazol glicerol fosfato. (El otro producto de la última reacción, el 5'-fosforribosil-4-carboxamida-5-aminoimidazol, se utiliza en la síntesis de los nucleótidos de purina. Véase la sección 14.3.) La histidina se produce a partir de imidazol glicerol fosfato en una serie de reacciones que incluyen una deshidratación, una transaminación, una fosforólisis y una oxidación.

14.3 REACCIONES BIOSINTÉTICAS QUE INVOLUCRAN AMINOÁCIDOS

Como se ha descrito, los aminoácidos son precursores de muchas moléculas nitrogenadas de importancia fisiológica, además de ser las estructuras fundamentales de los polipéptidos. En la siguiente revisión se describen las síntesis de varios ejemplos de estas moléculas (p. ej., neurotransmisores, glutatión y nucleótidos). La síntesis de hem y clorofila se describe en una sección disponible en línea. Como en muchos de estos procesos se produce la transferencia de grupos carbono, esta sección inicia con una breve descripción del metabolismo de un carbono.

Metabolismo de un carbono

El **metabolismo de un carbono** es un conjunto de reacciones en las que átomos de carbono individuales se transfieren de una molécula a otra. Los átomos de carbono tienen varios estados de oxidación. Aquellos de interés biológico se encuentran en el metanol (+1), en el formaldehído (+2) y en el formato (+3). En el cuadro 14.2 se muestra una relación de los grupos equivalentes de un carbono que realmente participan en las reacciones de síntesis. El ácido fólico y la *S*-adenosilmetionina son los transportadores más importantes de grupos de un carbono en las vías biosintéticas. Se describe con brevedad el metabolismo de cada uno de ellos. (La función de la biotina, un transportador de grupos CO₂, se presenta en la sección 8.2.)

ÁCIDO FÓLICO El ácido fólico, también conocido como folato o folacina, es una vitamina B que se encuentra en frijoles, guisantes, brócoli, betabeles, espinaca y semillas de girasol. La estructura del ácido fólico consta de un núcleo de pteridina y de ácido *para*-aminobenzoico, ligados a uno o varios residuos de ácido glutámico (fig. 14.13). Una vez absorbido por el cuerpo, el ácido fólico se convierte por la

CONCEPTOS CLAVE



- Existen seis familias de aminoácidos: glutamato, serina, aspartato, piruvato, aromáticos e histidina.
- Los aminoácidos no esenciales proceden de moléculas precursoras disponibles en muchos organismos.
- Los aminoácidos esenciales se sintetizan a partir de metabolitos que sólo se producen en los vegetales y en algunos microorganismos.

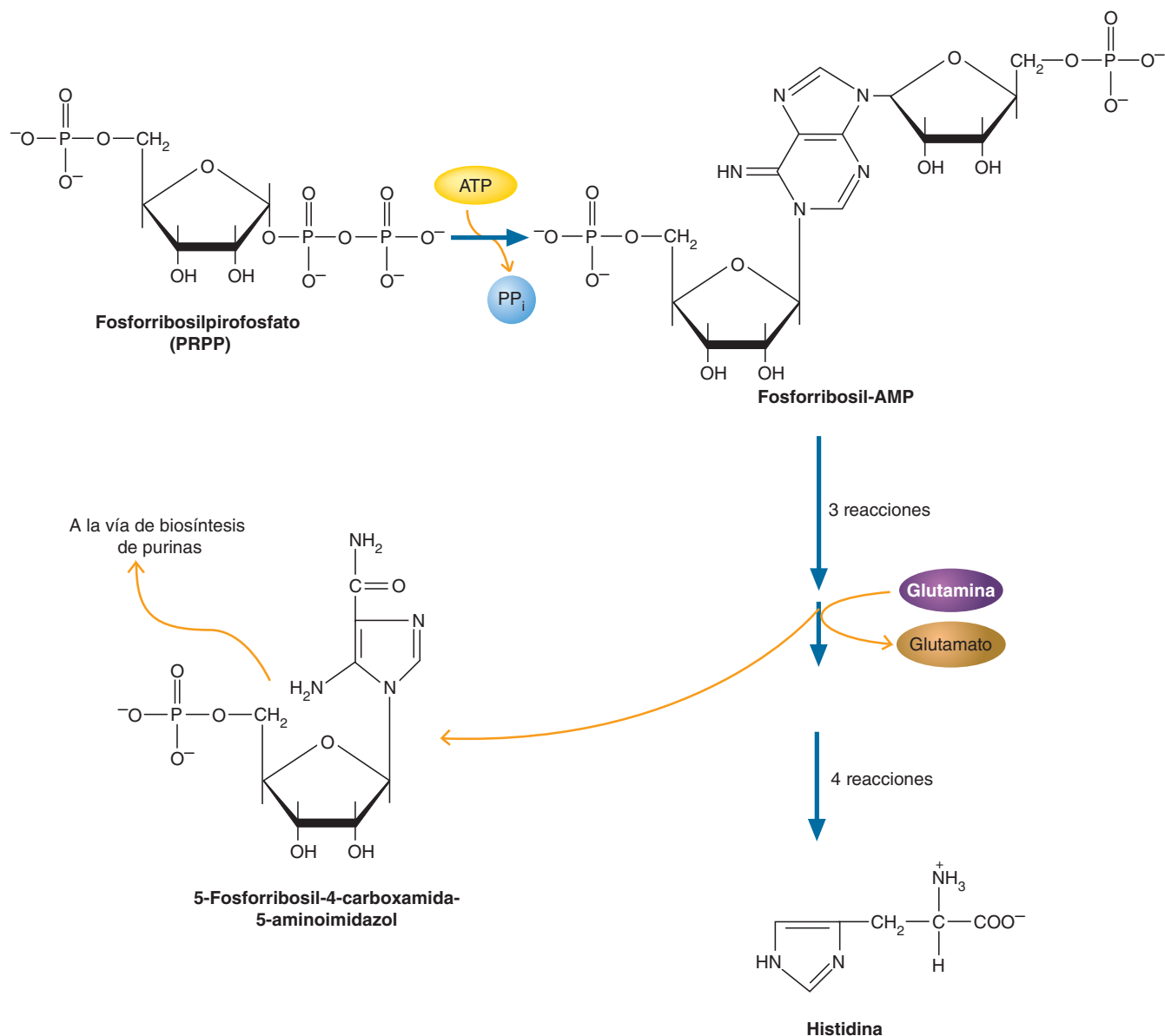
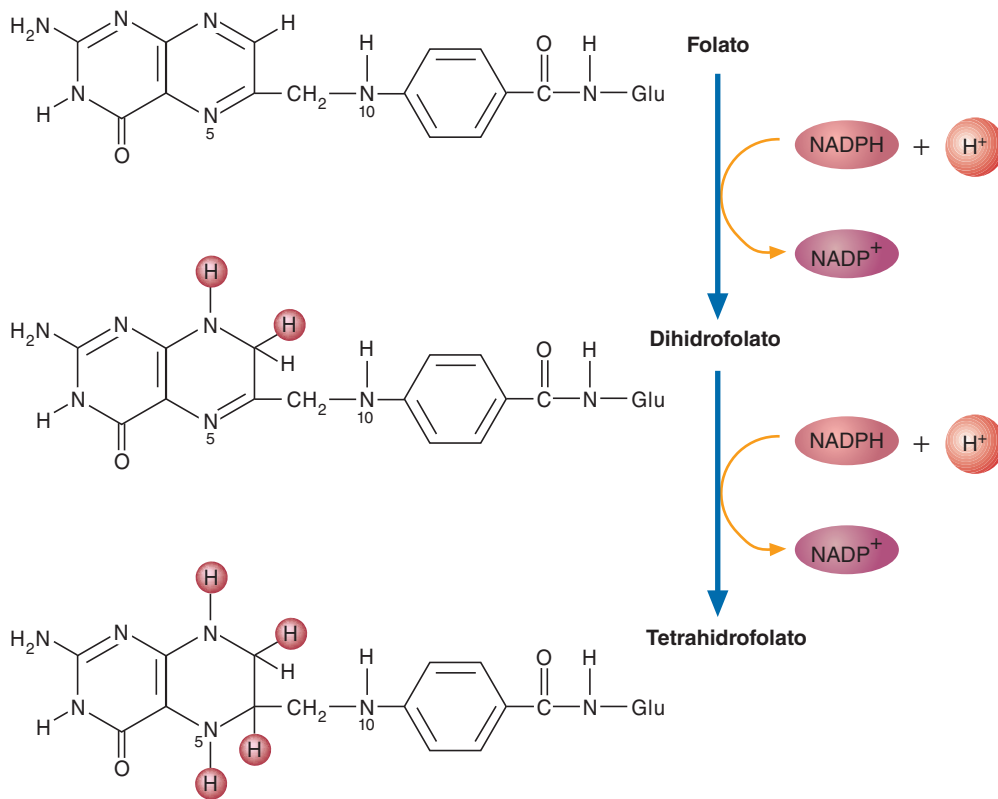


FIGURA 14.12
Biosíntesis de histidina

La histidina se forma a partir de tres biomoléculas: PRPP (cinco carbonos), el anillo de adenina del ATP (un nitrógeno y un carbono) y glutamina (un nitrógeno). El ATP que se utiliza en la primera reacción de la vía se regenera cuando el 5-fosforribosil-4-carboxamida-5-aminoimidazol (que se libera en una reacción subsiguiente) se desvía a la vía de biosíntesis de los nucleótidos de purina.

CUADRO 14.2 Grupos de carbono

Niveles de oxidación	Metanol (más reducido)	Formaldehído	Formato (más oxidado)
Grupo de un carbono	Metilo (—CH ₃)	Metileno (—CH ₂ —)	Formilo (—CHO)
			Metenilo (—CH=)

**FIGURA 14.13****Biosíntesis del tetrahidrofolato (THF)**

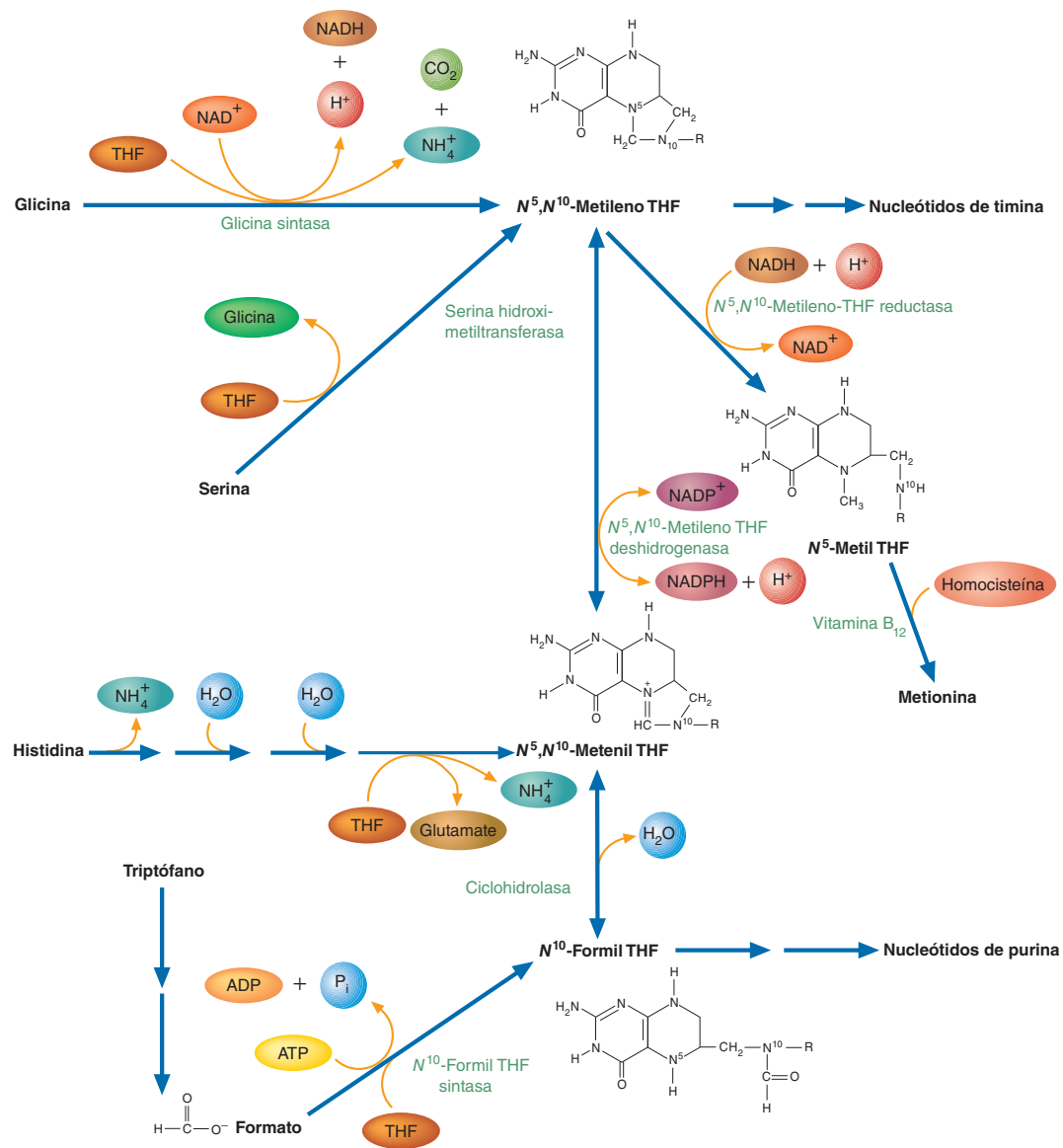
La vitamina ácido fólico (folato) se convierte en su forma biológicamente activa mediante dos reducciones sucesivas del anillo de pteridina. Ambas reacciones están catalizadas por la dihidrofolato reductasa.

dihidrofolato reductasa en la forma biológicamente activa, el ácido **tetrahidrofólico (THF)**. Las unidades carbono que transporta el THF (es decir, grupos metilo, metileno, metenilo y formilo) están unidas al *N*⁵ y/o al *N*¹⁰ del anillo de *para*-aminobenzoato. La figura 14.14 ilustra las interconversiones de las unidades de un carbono que transporta el THF, así como su origen y destino metabólico. Un número sustancial de unidades de un carbono entran en el acervo de THF como *N*⁵,*N*¹⁰-metileno THF, producido durante la conversión de la serina en glicina y la rotura de la glicina (que cataliza la glicina sintasa).

La metilcobalamina, una forma coenzimática de la vitamina B₁₂, es necesaria para la conversión dependiente de *N*⁵-metil-THF de la homocisteína en metionina (fig. 14.14). La **vitamina B₁₂** (cobalamina) es una molécula compleja que contiene cobalto y que sólo la sintetizan microorganismos (fig. 14.15). (Durante la purificación de la cobalamina, un grupo cianuro se une al cobalto.) Otra forma coenzimática de la vitamina B₁₂, la 5'-desoxiadenosilcobalamina, es necesaria para la isomerización de la metil-malonil-CoA en succinil-CoA, la cual es catalizada por la metilmalonil-CoA mutasa (véanse las figuras 12.12 y 15.11). Los animales obtienen la cobalamina de la flora intestinal y de alimentos procedentes de otros animales (p. ej., el hígado, los huevos, el camarón, el pollo y el cerdo).

Una deficiencia de vitamina B₁₂ produce *anemia perniciosa*. Además de un recuento bajo de eritrocitos, los síntomas de esta enfermedad son debilidad y varios trastornos neurológicos. La anemia perniciosa suele ser provocada por un descenso de la secreción de factor intrínseco, una glucoproteína que segrega las células del intestino, que se requiere para la absorción de la vitamina en el intestino. La absorción de la vitamina B₁₂ puede también inhibirse por varias alteraciones gastrointestinales, como la enfermedad celiaca y el esprue tropical, que dañan el recubrimiento del intestino. También se ha observado reducción de la absorción de la vitamina B₁₂ en presencia de un crecimiento excesivo de microorganismos en el intestino como consecuencia de los tratamientos con antibióticos.

**Anemia perniciosa**

**FIGURA 14.14****Estructuras e interconversiones enzimáticas de las coenzimas de THF**

Las coenzimas de THF tienen una función esencial en el metabolismo de un carbono. Las interconversiones de las coenzimas son reversibles excepto la conversión de N^5,N^{10} -metileno THF en N^5 -metil THF.

S-ADENOSILMETIONINA La *S*-adenosilmetionina (SAM) es el principal donador de grupos metilo en el metabolismo de un carbono. Formada a partir de metionina y ATP (fig. 14.16), la SMA contiene un grupo metil tioéter “activado”, que puede transferirse a diversas moléculas aceptoras (cuadro 14.3). La *S*-adenosilhomocisteína (SAH) es un producto de estas reacciones. La pérdida de energía libre que acompaña a la formación de *S*-adenosilhomocisteína hace irreversible la transferencia de metilo. La SAM actúa como un donador de metilos en por lo menos 115 reacciones de transmetilación, algunas de las cuales ocurren en la síntesis de fosfolípidos, de varios neurotransmisores y del glutatión. Las reacciones de metilación de *DNA* tienen una función importante en la expresión génica. La *S*-adenosilmetionina también participa en la síntesis de las poliaminas mediante la donación de un grupo aminopropilo. Las poliaminas son moléculas policatiónicas que se unen al *DNA* cuando se comprime en los cromosomas.

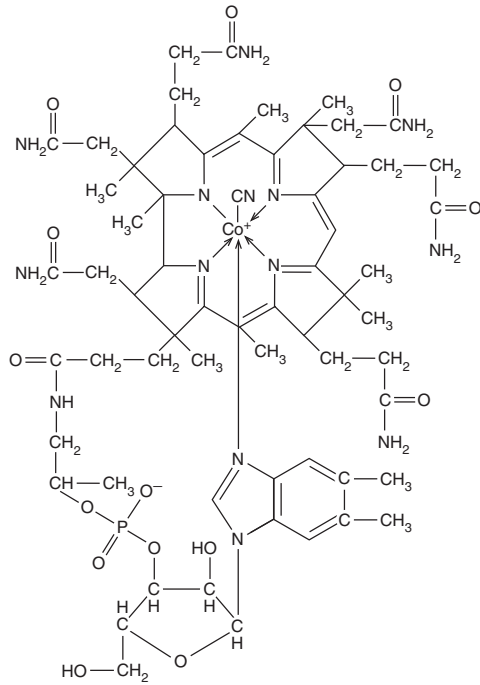


FIGURA 14.15
Estructura de la cianocobalamina, un derivado de la vitamina B₁₂

Durante la purificación de la cobalamina, un grupo cianuro se une al cobalto.

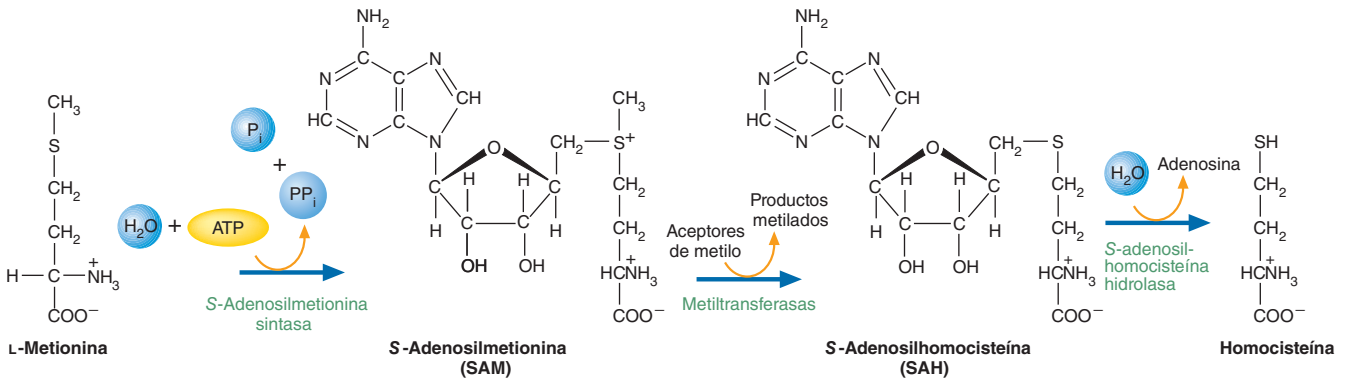


FIGURA 14.16
Formación de *S*-adenosilmetionina

Una de las funciones principales de la SAM es actuar como agente metilante. El producto *S*-adenosilmetionina de estas reacciones se hidroliza entonces para formar homocisteína.

CUADRO 14.3 Ejemplos de aceptores y productos de transmetilación

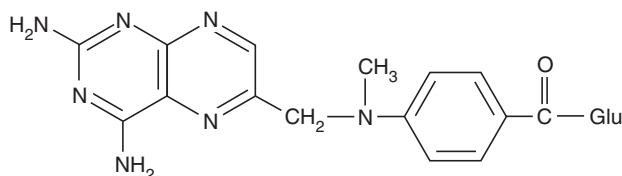
Aceptores de metilo	Productos metilados
Fosfatidiletanolamina	Fosfatidilcolina (pág. 349)
Norepinefrina	Epinefrina (pág. 301)
Guanidinoacetato	Creatina (pág. 483)
Ácido γ -aminobutírico	Carnitina (pág. 387)

La importancia de la *S*-adenosilmetionina en el metabolismo queda reflejada en los diversos mecanismos que proporcionan la síntesis de cantidades suficientes de su precursor, la metionina, cuando la última molécula se encuentra temporalmente ausente de la alimentación. Por ejemplo, la colina se utiliza como fuente de grupos metilo para convertir la homocisteína en metionina. La homocisteína puede también metilarse en una reacción que utiliza *N*⁵-metil THF. Esta última reacción es un puente entre las vías del THF y de la *S*-adenosilmetionina (fig. 14.17).

PREGUNTA 14.3

La ametofterina, que también se denomina metotrexato, es un análogo estructural del folato. El metotrexato se ha utilizado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer y de enfermedades autoinmunitarias. Ha tenido un éxito especial en la leucemia de la infancia. Entre las enfermedades autoinmunitarias que se tratan con metotrexato se incluyen la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis (producción excesiva de células cutáneas e inflamación).

Ametofterina y enfermedad



Ametofterina (metotrexato)

Con los conocimientos adquiridos de biología celular y bioquímica, sugiera un mecanismo bioquímico que explique por qué la ametofterina es eficaz contra el cáncer. (*Sugerencia:* compare las estructuras del folato y del metotrexato. Revise la figura 14.14.)

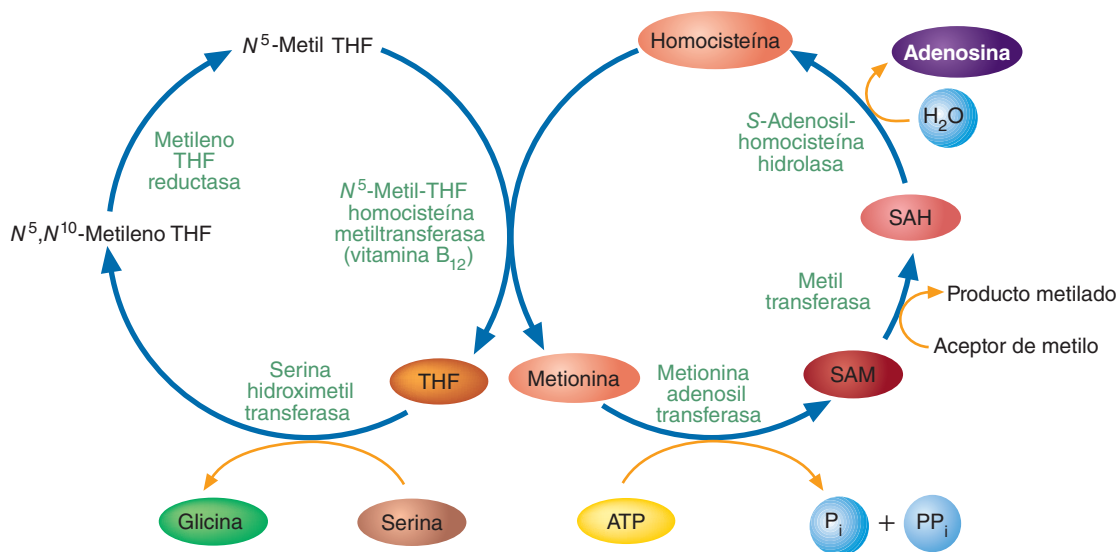


FIGURA 14.17

Vías del tetrahidrofolato y de la *S*-adenosilmetionina

Las vías del THF y de la SAM se intersecan en la reacción, catalizada por la *N*⁵-metil THF homocisteína metiltransferasa, en la que la homocisteína se convierte en metionina.

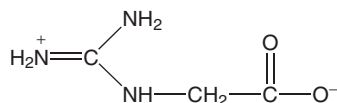
PREGUNTA 14.4

La melatonina es una hormona derivada de la serotonina. Se produce en la glándula pineal del cerebro que es sensible a la luz. La secreción pineal de melatonina es inhibida por los impulsos nerviosos que se originan en la retina del ojo y en otros tejidos corporales fotosensibles como respuesta a la luz. La función pineal participa en los *ritmos circadianos*, que son patrones de actividad asociados con la luz y la oscuridad, como los ciclos de sueño/vigilia. La melatonina también es un potente antioxidante, en particular en el sistema nervioso central.

Tras producirse la serotonina (5-hidroxitriptamina) en la glándula pineal, se convierte en 5-hidroxi-*N*-acetiltriptamina por medio de la *N*-acetiltransferasa. A continuación, la 5-hidroxi-*N*-acetiltriptamina se metila mediante la *O*-metiltransferasa. La *S*-adenosilmetionina es el agente metilante. Con esta información, escriba la vía de síntesis de la melatonina.

**Ritmos circadianos****PREGUNTA 14.5**

La creatina es un ácido orgánico nitrogenado que se halla principalmente en los músculos y en el cerebro. Ambos tejidos experimentan grandes y fluctuantes demandas de energía. La fosfocreatina, el producto de la reacción de creatina y ATP, sirve como una forma de almacenamiento a corto plazo de fosfato de alta energía (cuadro 4.1.). Cuando las demandas de energía son altas y se hidrolizan las moléculas de ATP disponibles, la fosfocreatina dona su grupo fosforilo al ADP para generar ATP. La mayoría de las moléculas de creatina se sintetizan en el organismo en una vía de dos reacciones. En el primer paso la arginina y la glicina son convertidas en el riñón en guanidinoacetato y ornitina por medio de la *L*-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT).



Guanidinoacetato

En el hígado, el guanidinoacetato reacciona con la SAM para formar creatina y SAH en una reacción catalizada por la *S*-adenosil-*L*-metionina:*N*-guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT). Con la información proporcionada, escriba la vía biosintética de la creatina.

Glutación

Con concentraciones promedio de 5 mM en las células de los mamíferos, el glutatión (γ -glutamilcisteinilglicina, cuadro 5.3), es el agente reductor intracelular más abundante. El glutatión (GSH) realiza varias funciones esenciales. Primera, es una molécula antioxidante endógena muy importante que elimina radicales superóxido (O_2^{\bullet}), radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) y aniones peroxinitrito (ONOO^-). El glutatión es un antioxidante potente porque el grupo tiol de su residuo de cisteína dona un equivalente reductor (H^+ y e^-) a los grupos o radicales inestables. También es cofactor de varias enzimas antioxidantes. Los ejemplos de las enzimas que usan glutatión como agente reductor incluyen glutatión peroxidasa y dehidroascorbato reductasa, la enzima que mantiene la vitamina C en su forma reducida. Además protege a las células del estrés oxidativo mediante el mantenimiento de los grupos sulfhidrilo de las enzimas y otras moléculas en estado reducido. Segunda, el glutatión participa en varios procesos bioquímicos. Los ejemplos incluyen la síntesis y reparación del DNA, síntesis de proteínas y síntesis de leucotrieno (LTC_4 , fig. 11.4c). Tercera, el glutatión protege a las células de los xenobióticos. Se forman conjugados de estas moléculas con glutatión en forma espontánea o en reacciones catalizadas por GSH-*S*-transferasas (fig. 14.18). Antes de su excreción, los conjugados de glutatión casi siempre se convierten en ácidos mercaptúricos mediante una serie de reacciones iniciadas por la γ -glutamilpeptidasa.

CONCEPTO CLAVE

El tetrahidrofolato, la forma biológicamente activa del ácido fólico, y la *S*-adenosilmetionina son transportadores importantes de átomos de un carbono en diversas reacciones de síntesis.

CONCEPTOS CLAVE

- El glutatión (GSH), el tiol intracelular más común, participa en muchas actividades celulares.
- Además de reducir los grupos sulfhidrilo, el GSH protege a las células contra las toxinas y promueve el transporte de algunos aminoácidos.

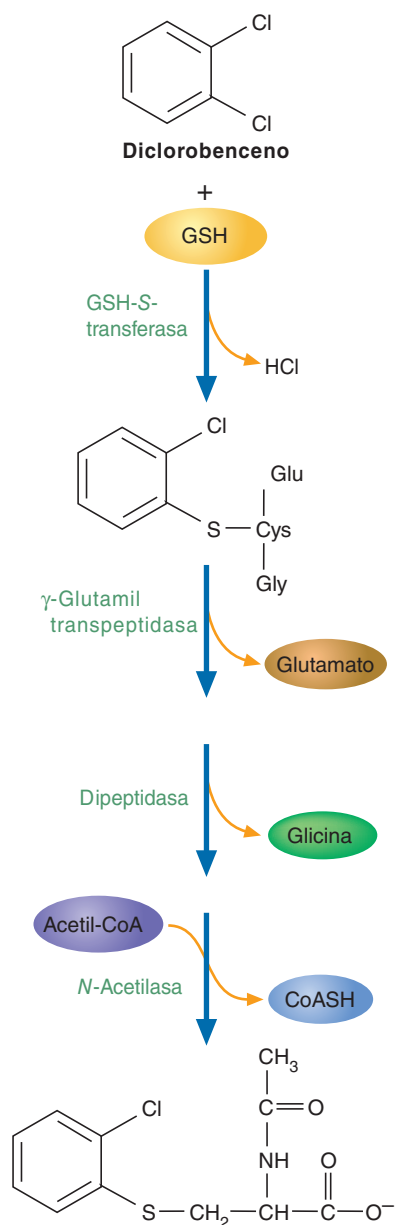


FIGURA 14.18
Formación de un derivado del ácido mercaptúrico de un contaminante orgánico típico

La GSH-S-transferasa cataliza la síntesis de un derivado de GSH del diclorobenceno.

El GSH se sintetiza en una vía formada por dos reacciones. En la primera, la γ -glutamilcisteína sintasa cataliza la condensación del glutamato con la cisteína (fig. 14.19). La γ -glutamilcisteína, el producto de esta reacción, se combina a continuación con la glicina para formar GSH en una reacción catalizada por la glutatión sintasa.

En ciertos tejidos se sintetiza una enzima adicional, la γ -glutamil transpeptidasa, que facilita el transporte de aminoácidos a través de la membrana plasmática. En este proceso, llamado ciclo de γ -glutamilo (fig. 14.19), la γ -glutamil transpeptidasa cataliza la reacción entre un aminoácido extracelular y glutatión para producir un γ -glutaminoácido intracelular, glicina y cisteína. El γ -glutaminoácido se hidroliza luego por acción de la γ -glutamil ciclotransferasa para producir 5-oxoprolina y el aminoácido. A continuación, la 5-oxoprolina se convierte en glutamato mediante la 5-oxoprolinasa (fig. 14-20).

La síntesis de glutatión está regulada en parte por la concentración celular de cisteína. Como la homocisteína es un precursor en la síntesis de cisteína (fig. 14.10), la síntesis de glutatión está vinculada con las vías de SAM (fig. 14.16) y de transulfuración. (La vía de transulfuración, descrita en el cap. 15, es una vía bioquímica que controla las concentraciones celulares de biomoléculas que tienen azufre.)

Neurotransmisores

Más de 30 sustancias diferentes incluyendo varios aminoácidos, funcionan como neurotransmisores. Los **neurotransmisores**, moléculas de señal liberadas por las neuronas, son excitadores o inhibidores. Como se ha señalado, los *neurotransmisores excitadores* (p. ej., el glutamato y la acetilcolina) abren los conductos de sodio y estimulan la despolarización de la membrana en otra célula (otra neurona, una célula efectora o una célula muscular). Si la segunda célula (postsináptica) es una neurona, la onda de despolarización (que se denomina potencial de acción) desencadena la liberación de moléculas neurotransmisoras al alcanzar el extremo del axón. (La mayoría de las moléculas de neurotransmisores se almacenan en numerosas *vesículas sinápticas* encerradas por membranas.) Cuando el potencial de acción alcanza la terminación nerviosa, las moléculas neurotransmisoras se liberan en la sinapsis por medio de exocitosis. Si la célula postsináptica es una célula muscular, la liberación suficiente de moléculas neurotransmisoras excitadoras produce la contracción muscular. Los *neurotransmisores inhibidores* (p. ej., la glicina) abren los conductos de cloruro y hacen más negativo el potencial de membrana de la célula postsináptica, es decir, inhiben la formación de un potencial de acción.

Un porcentaje significativo de las moléculas neurotransmisoras son aminoácidos o derivados de aminoácidos (cuadro 14.4). La última clase, que suele denominarse **aminas biógenas**, incluye al ácido γ -aminobutírico, a las catecolaminas, a la serotonina y a la histamina. La síntesis y desactivación de los neurotransmisores inhibidores ácido γ -aminobutírico (GABA, derivado del glutamato) y serotonina (derivada del triptófano) se describen en la sección en línea “The Amine Neurotransmitters”.

CUADRO 14.4 Neurotransmisores aminoácidos y aminados

Aminoácidos	Aminas
Glicina	Norepinefrina*
Glutamato	Epinefrina*
Ácido γ -aminobutírico (GABA)	Dopamina*
	Serotonina
	Histamina

*Una catecolamina.

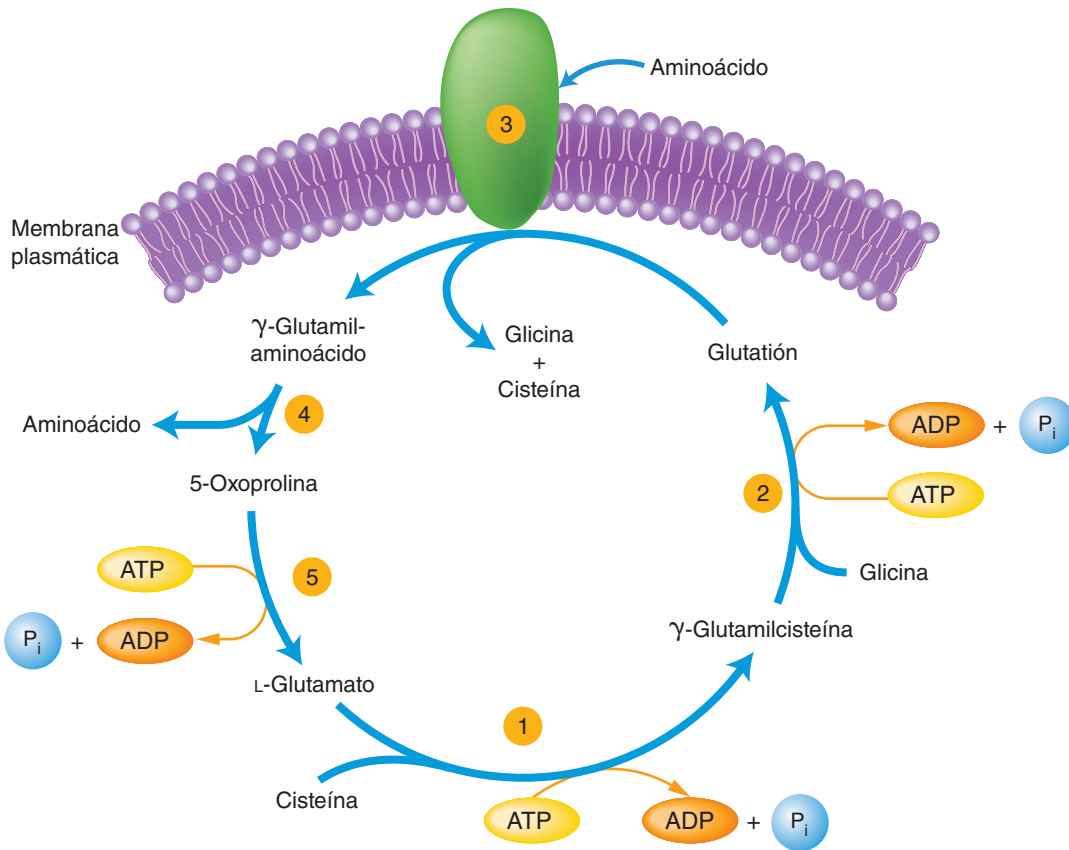


FIGURA 14.19
Biosíntesis de glutatión y el ciclo de γ -glutamilo

GSH se sintetiza a partir de glutamato, cisteína y glicina en dos reacciones que requieren ATP. La γ -glutamilcisteína sintetasa (1) convierte el glutamato y cisteína en γ -glutamilcisteína. La glutatión sintetasa (2) cataliza luego la formación de un enlace peptídico que vincula la γ -glutamilcisteína con la glicina, lo que produce glutatión. En algunos tejidos (p. ej., células intestinales y renales), los aminoácidos se transportan a través de la membrana plasmática porque se produce una enzima adicional, la γ -glutamil transpeptidasa (3), que cataliza una reacción entre glutatión y un aminoácido para generar γ -glutamilaminoácido y cisteinilglicina. La cisteinilglicina se hidroliza luego en cisteína y glicina. El γ -glutamilaminoácido se hidroliza mediante la γ -glutamil ciclotransferasa (4) para producir 5-oxoprolina y el aminoácido. El glutamato se regenera a partir de 5-oxoprolina por acción de la 5-oxoprolinasa (5), una enzima que requiere ATP.

CATECOLAMINAS Las *catecolaminas* (dopamina, norepinefrina y epinefrina) son derivados de la tirosina. La dopamina (D) y la norepinefrina (NE) se utilizan en el cerebro como neurotransmisores excitadores. Fuera del sistema nervioso central, a la NE y a la epinefrina (E) las liberan en primera instancia la médula suprarrenal y el sistema nervioso periférico. La NE y la E suelen considerarse hormonas porque regulan diversos aspectos del metabolismo.

El primer paso de la síntesis de catecolaminas, que además es el que limita la velocidad, es la hidroxilación de la tirosina para formar 3,4-dihidroxi fenilalanina (DOPA) (fig. 14.21). La tirosina hidroxilasa, la enzima mitocondrial que cataliza la reacción, requiere un cofactor conocido como *tetrahidrobiopterina* (BH_4). La BH_4 (fig. 15.9) es una molécula análoga al ácido fólico, es un cofactor esencial en la hidroxilación de los aminoácidos aromáticos que se regenera a partir de su metabolito oxidado, BH_2 , por reducción con NADPH.

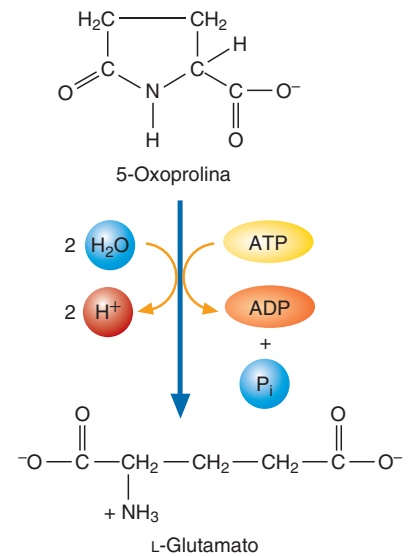
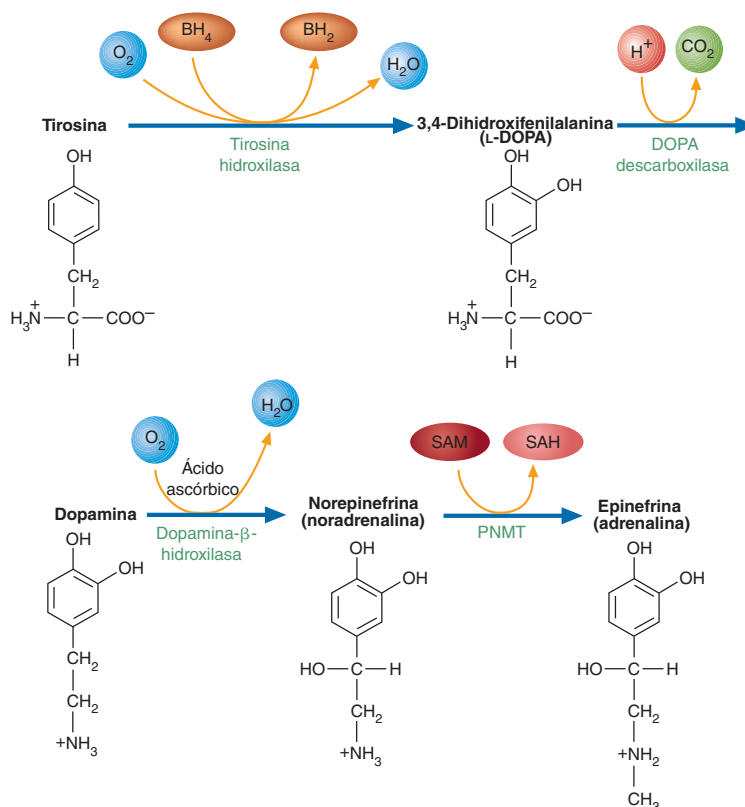


FIGURA 14.20
Conversión de 5-oxiprolina en L-glutamato

La hidrólisis impulsada por ATP de la 5-oxoprolina para producir L-glutamato está catalizada por 5-oxoprolinasa.

FIGURA 14.21**Biosíntesis de las catecolaminas**

La dopamina, la norepinefrina y la epinefrina actúan como neurotransmisores, como hormonas o ambas (PNMT = feniletanolamina-*N*-metiltransferasa).



Enfermedad de Parkinson



La tirosina hidroxilasa utiliza BH_4 para activar al O_2 . Un átomo de oxígeno está unido al anillo aromático de la tirosina, mientras que el otro átomo oxida la coenzima. La DOPA, el producto de la reacción, se utiliza en la síntesis de otras catecolaminas.

La DOPA descarboxilasa, una enzima que requiere fosfato de piridoxal, cataliza la síntesis de dopamina a partir de DOPA. La dopamina se produce en las neuronas que se encuentran en determinadas estructuras del encéfalo. Se cree que ejerce una acción inhibitoria dentro del sistema nervioso central. La deficiencia de la producción de dopamina se ha asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno neurodegenerativo grave. El precursor L-DOPA se utiliza para aliviar los síntomas de dicha enfermedad debido a que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica. (Aunque la mayoría de las sustancias liposolubles atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, muchos iones y moléculas polares no pueden moverse desde los capilares sanguíneos.) Una vez que la L-DOPA se ha transportado a las células nerviosas adecuadas, se convierte en dopamina.

La norepinefrina se sintetiza a partir de la tirosina en las células cromafines de la médula suprarrenal en respuesta al temor, al frío, al ejercicio y a concentraciones bajas de glucosa. La NE estimula la degradación de los triacilglicérols y del glucógeno. También aumenta el gasto cardíaco y la presión arterial. La hidroxilación de la dopamina para producir NE la cataliza la enzima dopamina- β -hidroxilasa (portadora de cobre), una oxidasa que para ser por completo activa requiere del agente reductor ácido ascórbico.

Como se ha mencionado, la secreción de epinefrina como respuesta al estrés, a los traumatismos, al ejercicio extremo o a la hipoglucemia produce una movilización rápida de las reservas energéticas, es decir, la glucosa del hígado y los ácidos grasos del tejido adiposo. La enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT) es responsable de la reacción en la que se metila la NE para formar E. Aunque la enzima existe de manera predominante en las células cromafines de la médula suprarrenal, también se encuentra en determinadas porciones del encéfalo donde la epinefrina actúa como neurotransmisor. Pruebas recientes indican que tanto la epinefrina como

la norepinefrina están presentes en otros órganos (p. ej., hígado, corazón y pulmones). La PNMT es una proteína monomérica (30 kD) que utiliza SAM como fuente de grupos metilo.

Nucleótidos

Los nucleótidos son complejas moléculas nitrogenadas necesarias para el crecimiento y para la diferenciación celulares. Los nucleótidos no sólo son las estructuras fundamentales de los ácidos nucleicos, sino que también desempeñan funciones esenciales en las transformaciones energéticas y regulan muchas vías metabólicas. Como se ha descrito, cada nucleótido está formado por tres partes: una base nitrogenada, un azúcar pentosa y uno o varios grupos fosfato. Las bases nitrogenadas derivan de la purina o de la pirimidina, que son compuestos heterocíclicos aromáticos planos.

Entre las **purinas** naturales comunes se encuentran la adenina, la guanina, la xantina y la hipoxantina; la timina, la citosina y el uracilo son **pirimidinas** comunes (fig. 14.22). Las purinas y las pirimidinas absorben luz UV debido a sus estructuras aromáticas. Con un pH de 7, esta absorción es en particular intensa a 260 nm. Las bases púricas y pirimídicas tienen formas tautómeras; es decir, experimentan desviaciones espontáneas de las posiciones relativas de un átomo de hidrógeno y un doble enlace en una secuencia de tres átomos que implica heteroátomos. Esta propiedad es muy importante porque la localización precisa de los átomos de hidrógeno en los átomos de oxígeno y de nitrógeno afecta las interacciones de las bases en las moléculas de ácidos nucleicos. La adenina y la citosina tienen ambas formas amino e imino; la guanina, la timina y el uracilo tienen ambas formas ceto (lactama) y enol (lactima). Con un pH fisiológico, las formas más estables son las amino y las ceto. Las formas amino e imino de la adenina, y las formas ceto y enol de la timina se ilustran en la figura 14.23.

Cuando una base púrica o pirimídica está ligada por un enlace β -N-glucosídico al C-1 de un azúcar pentosa, la molécula se denomina **nucleósido** (fig. 14.24) y contiene uno de los dos tipos de azúcar: ribosa o desoxirribosa. Por otro lado, los nucleósidos que contienen ribosa con adenina, guanina, citosina y uracilo se denominan, respectivamente, adenosina, guanosina, citidina y uridina. Cuando el azúcar componente es la desoxirribosa, se emplea el prefijo *desoxi*. Por ejemplo, el desoxinucleósido con adenina se denomina desoxiadenosina. Debido a que la base timina en general sólo se encuentra en los desoxirribonucleósidos, la desoxitimidina se denomina timidina. La posible confusión en la identificación de los átomos de la base y del azúcar se evita utilizando un superíndice prima para señalar los átomos del azúcar (fig. 14.24). El giro alrededor de los enlaces N-glucosídicos de los nucleósidos crea dos conformaciones: *sin* y *anti*. Los nucleósidos de purina se encuentran en las formas *sin* y *anti*. En los nucleósidos de pirimidina predomina la conformación *anti* debido a la obstrucción estérica entre el azúcar pentosa y el oxígeno carbonilo del C-2.

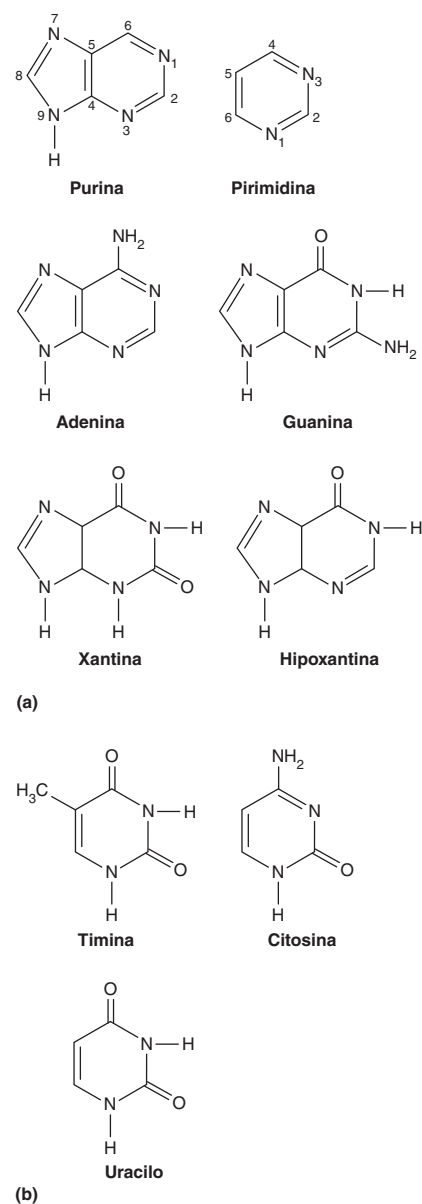
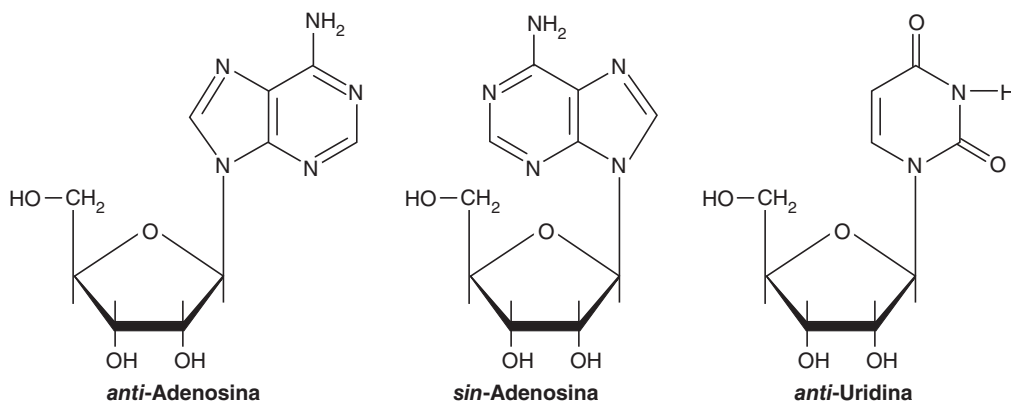
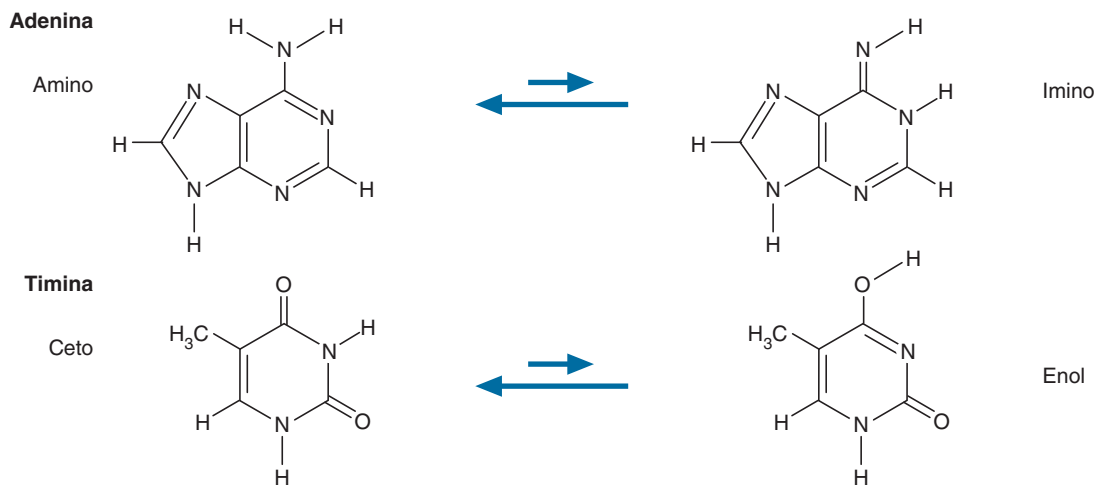
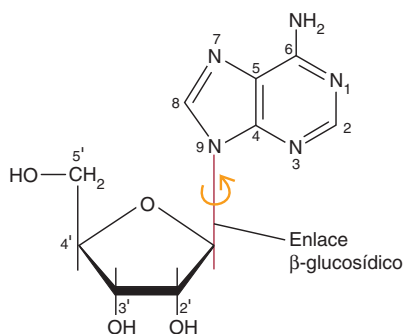


FIGURA 14.22
Purinas (a) y pirimidinas (b)
naturales más comunes



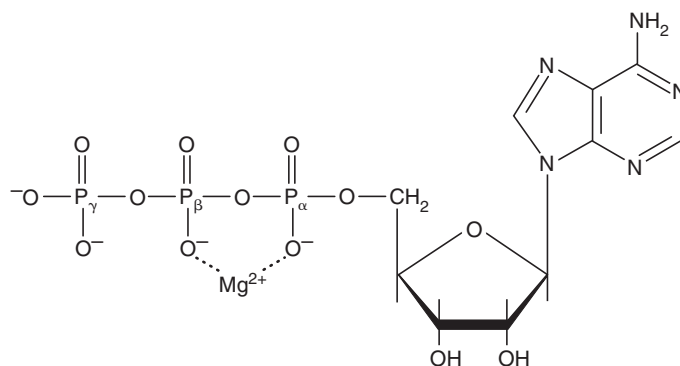
**FIGURA 14.23****Tautómeros de adenina y timina**

A pH fisiológico, los tautómeros amino y ceto de las bases nitrogenadas son las formas predominantes.

**FIGURA 14.24****Estructura del nucleósido**

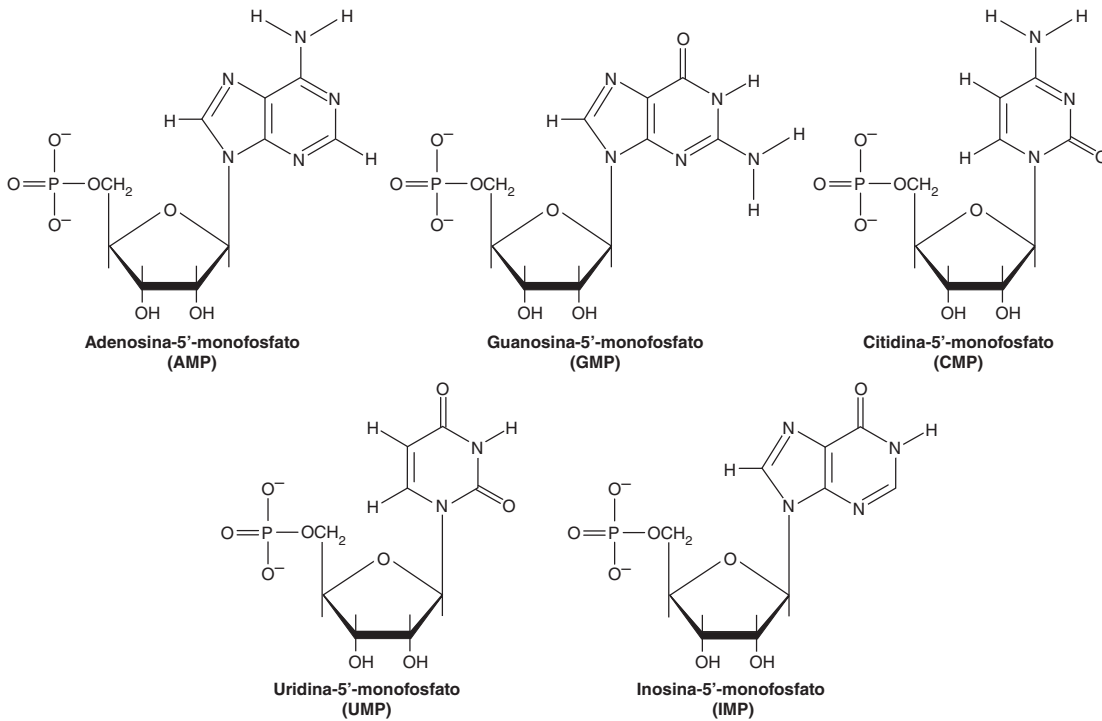
Los nucleósidos son moléculas en las que las bases nitrogenadas, como la adenina (mostrada) se unen mediante un enlace β -glucosídico al C-1 de un azúcar pentosa, en este caso la ribosa.

Los nucleótidos son nucleósidos en los que se encuentran uno o varios grupos fosfato unidos al azúcar (fig. 14.25). La mayoría de los nucleótidos naturales son ésteres 5'-fosfato. Si un grupo fosfato está unido al carbono 5' del azúcar, la molécula se denomina nucleótido monofosfatado, por ejemplo, adenosina-5'-monofosfato (AMP). Los nucleótidos difosfatados y trifosfatados contienen dos y tres grupos fosfato, respectivamente. Los grupos fosfato hacen a los nucleótidos muy ácidos. (Con un pH fisiológico, los protones se disocian de los grupos fosfato.) Debido a su naturaleza ácida, los nucleótidos también pueden nombrarse como ácidos. Por ejemplo, el AMP se denomina ácido adenílico o adenilato. Los nucleósidos difosfatados y trifosfatados forman complejos con el Mg^{2+} . En los nucleósidos trifosfatados como el ATP, el Mg^{2+} puede formar complejos α,β (que se muestran) y β,γ :

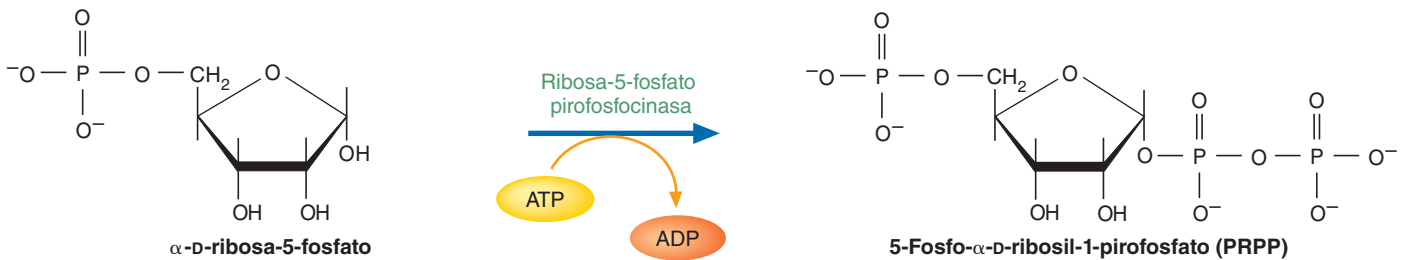


Los nucleótidos de purina y de pirimidina pueden sintetizarse en vías *de novo* y de salvamento. A continuación se describen estas vías.

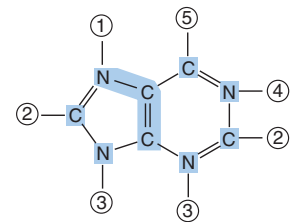
BIOSÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS DE PURINA La síntesis *de novo* de los nucleótidos de purina comienza con la formación del 5-fosfo- α -D-ribosil-1-pirofosfato (PRPP) (fig. 14.26) catalizada por la ribosa-5-fosfato pirofosfocinasa (sintetasa de PRPP). (El sustrato de esta reacción, la α -D-ribosa-5-fosfato, es un producto de la vía de las pentosas fosfato.) La vía por la que el PRPP se convierte en monofosfato de inosina (inosinato), el primer nucleótido de purina, se describe en la sección en línea


FIGURA 14.25
Ribonucleótidos comunes

Los ribonucleótidos contienen ribosa. Los nombres de los nucleótidos que contienen desoxirribosa en vez de ribosa no tienen el prefijo *desoxi*. La inosina-5'-monofosfato (IMP) es un intermediario en la síntesis de los nucleótidos de purina. La base componente de la IMP es la hipoxantina.


FIGURA 14.26
Síntesis de PRPP

La vía de nucleótido de purina *nuevo* comienza con la síntesis de PRPP (5-fosfo- α -D-ribosil-1-pirofosfato), que está catalizada por la ribosa-5-fosfato pirofosfatasa.

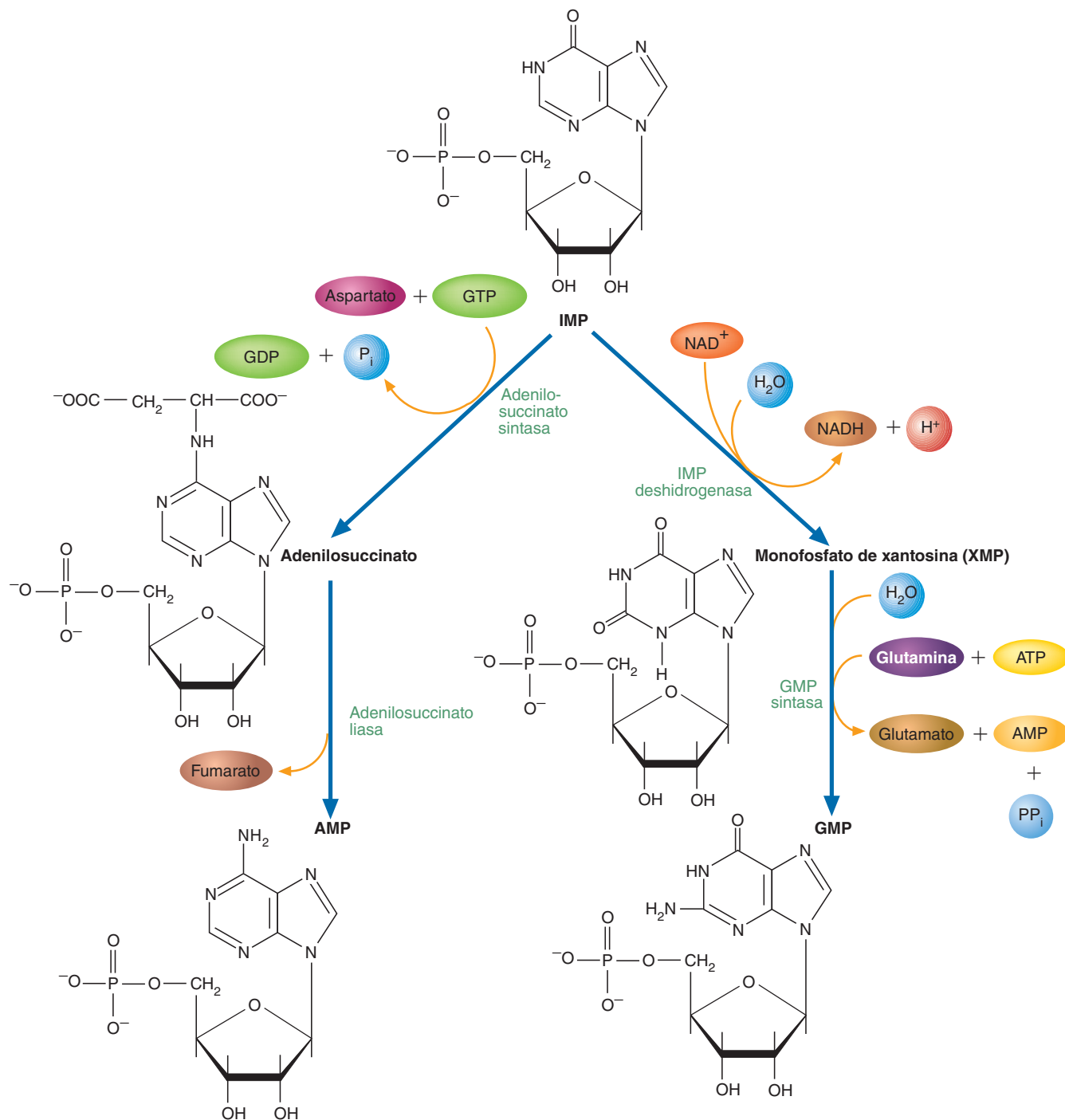

FIGURA 14.27
Origen de los átomos del anillo de purina

Las fuentes de los átomos de nitrógeno y carbono de los anillos de purina, identificados por experimentos con marcas isotópicas, son las siguientes: 1 = glicina; 2 = formato; 3 = nitrógeno amida de la glutamina; 4 = aspartato; 5 = CO₂.

“The Nucleotides”. El origen de los átomos del anillo de las purinas se ilustra en la figura 14.27.

La conversión de inosina-5-monofosfato (IMP, *inosine-5-monophosphate*) en monofosfato de adenosina (AMP o adenilato) o en monofosfato de guanosina (GMP o guanilato) requiere dos reacciones (fig. 14.28).

El AMP sólo se diferencia de la IMP en un aspecto: un grupo amino sustituye a un oxígeno ceto en la posición 6 de la base púrica. El nitrógeno amino que proporciona el aspartato se une al IMP en una reacción dependiente de GTP que cataliza la adenilosuccinato sintasa. En este paso el producto adenilosuccinato elimina fumarato para formar AMP. (La enzima que cataliza esta reacción cataliza también un paso

**FIGURA 14.28****Biosíntesis de AMP y de GMP a partir de IMP**

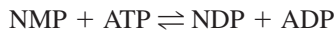
En el primer paso de la síntesis de AMP, el oxígeno ceto del C-6 de la base hipoxantina de la IMP se sustituye por el grupo amino del aspartato. En el segundo paso el producto de la primera reacción, el adenosuccinato, se hidroliza para formar AMP y fumarato. La síntesis de GMP comienza con la oxidación de la IMP para formar XMP. El GMP se produce al sustituirse el oxígeno ceto del C-2 del XMP por el nitrógeno amida de la glutamina. Observe que la formación de AMP necesita GTP y que la formación de GMP necesita ATP.

semejante en la síntesis de IMP.) La conversión de IMP en GMP comienza con una deshidrogenación que utiliza NAD^+ catalizada por la IMP deshidrogenasa. El producto, denominado monofosfato de xantósina (XMP), se convierte a continuación en GMP por la donación de un nitrógeno amino por la glutamina en una reacción que requiere ATP y que cataliza la GMP sintasa.

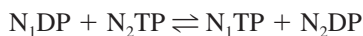
Los nucleósidos trifosfatados son los nucleótidos más comunes utilizados en el metabolismo. Recuerde que el ATP se sintetiza a partir de ADP y P_i durante determinadas reacciones en la glucólisis y en el metabolismo aerobio. El ADP se sintetiza a partir de AMP en una reacción que cataliza la adenilato cinasa:



Otros nucleósidos trifosfatados se sintetizan mediante reacciones que requieren ATP, catalizadas por un conjunto de cinasas de nucleósidos monofosfatados:

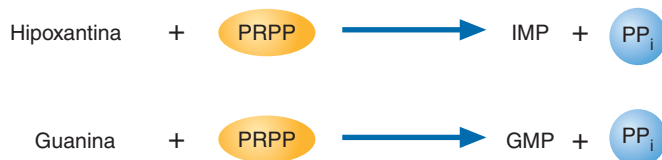


La nucleósido difosfato cinasa cataliza la formación de nucleósidos trifosfatados:



donde N_1 y N_2 son bases púricas o pirimídicas.

En la vía de salvamento de purinas, las bases púricas obtenidas a partir del intercambio normal de los ácidos nucleicos celulares o (en menor medida) de la dieta se reconvierten en nucleótidos. Debido a que la síntesis *de novo* de los nucleótidos es costosa en términos metabólicos (se utilizan cantidades relativamente grandes de energía de enlaces fosfato), muchas células poseen mecanismos para recuperar las bases púricas. La hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) cataliza la síntesis de nucleótidos utilizando PRPP e hipoxantina o guanina. La hidrólisis del pirofosfato hace estas reacciones irreversibles.



La deficiencia de HGPRT causa el *síndrome de Lesch-Nyhan*, una devastadora enfermedad ligada al cromosoma X que ocurre principalmente en varones. Se caracteriza por la producción excesiva de ácido úrico, el producto de la degradación de los nucleótidos de purina (sección 15.3), y por determinados síntomas neurológicos (automutilación, movimientos involuntarios y retraso mental). Aunque es un antioxidante potente, el ácido úrico puede actuar como prooxidante cuando se encuentra en grandes cantidades. Ahora se piensa que el estrés oxidativo contribuye con los síntomas del síndrome de Lesch-Nyhan. Los niños afectados tienen aspecto normal al nacer pero comienzan a deteriorarse a los tres o cuatro meses de edad. La muerte, que suele deberse a insuficiencia renal, ocurre en la niñez. Una enzima HGPRT parcialmente defectuosa causa una forma de *gota* (trastorno en el cual altas concentraciones de ácido úrico dan por resultado la acumulación de cristales de urato de sodio en las articulaciones, en especial en las de los pies).

La adenina fosforribosiltransferasa (ARPT) cataliza la transferencia de adenina al PRPP, formando así AMP:



**Síndrome
de Lesch-Nyhan**

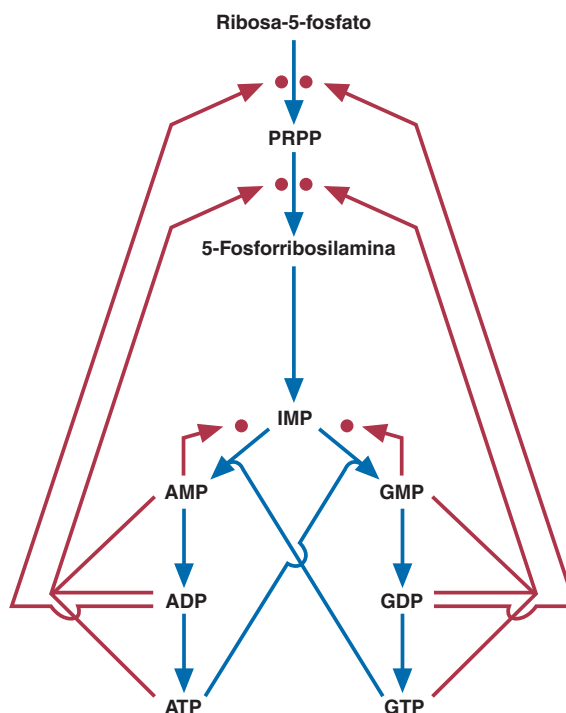
No está clara cuál es la importancia relativa de las vías *de novo* y de salvamento. Sin embargo, los síntomas graves de la deficiencia hereditaria de HGPRT indican que la vía de salvamento de las purinas es de importancia vital. Además, las investigaciones de los inhibidores de la síntesis de los nucleótidos de purina para el tratamiento del cáncer indican que ambas vías deben inhibirse para suprimir de forma significativa el crecimiento tumoral.

En la figura 14.29 se resume la regulación de la biosíntesis de los nucleótidos de purina. La vía es controlada en un grado considerable por la disponibilidad de PRPP. Varios productos de la vía inhiben la ribosa-5-fosfato pirofosfocinasa y la glutamina-PRPP amidotransferasa (la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de IMP). El efecto inhibitorio combinado de los productos finales es sinérgico (es decir, la inhibición neta es mayor que la de cada nucleótido actuando por separado). En el punto de ramificación de la IMP, tanto el AMP como el GMP regulan su propia síntesis mediante inhibición por retroalimentación de la adenilosuccinato sintasa y de la IMP deshidrogenasa. La hidrólisis de GTP impulsa la síntesis de adenilosuccinato, mientras que el ATP impulsa la síntesis de XMP. Se cree que esta disposición recíproca facilita el mantenimiento de las concentraciones celulares adecuadas de los nucleótidos de adenina y de guanina.

BIOSÍNTESIS DEL NUCLEÓTIPO PIRIMIDINA La síntesis de nucleótido pirimidina ocurre en el citoplasma, donde primero se ensambla el anillo de pirimidina y luego se une con fosfato de ribosa. Los átomos de carbono y de nitrógeno del anillo de pirimidina proceden del bicarbonato, del aspartato y de la glutamina. La síntesis comienza con la formación de carbamoil fosfato en una reacción que requiere ATP catalizada por la enzima citoplásmica carbamoilfosfato sintetasa II (fig. 14.30). (La carbamoilfosfato sintetasa I es una enzima mitocondrial que participa en el ciclo de la urea, que se describe en el capítulo 15.) Una molécula de ATP proporciona un grupo fosfato, mientras que la hidrólisis de otro ATP impulsa la reacción. La aspartato transcarbamoilasa (ATC-asa) cataliza la reacción del carbamoil fosfato con aspartato para formar carbamoil aspartato. El cierre del anillo de pirimidina lo cataliza luego la dihidroorotasa. El producto, el dihidroorotato, se oxida posteriormente para formar orotato. La dihidroorotato deshidrogenasa, la enzima que cataliza esta reacción, es una flavoproteína asociada con la membrana mitocondrial interna. (El

FIGURA 14.29
Regulación de la biosíntesis de los nucleótidos de purina

La inhibición por retroalimentación se indica con flechas rojas. La estimulación de la síntesis de AMP por el GTP, y la síntesis de GMP por el ATP, garantizan una síntesis equilibrada de ambas familias de nucleótidos de purina.



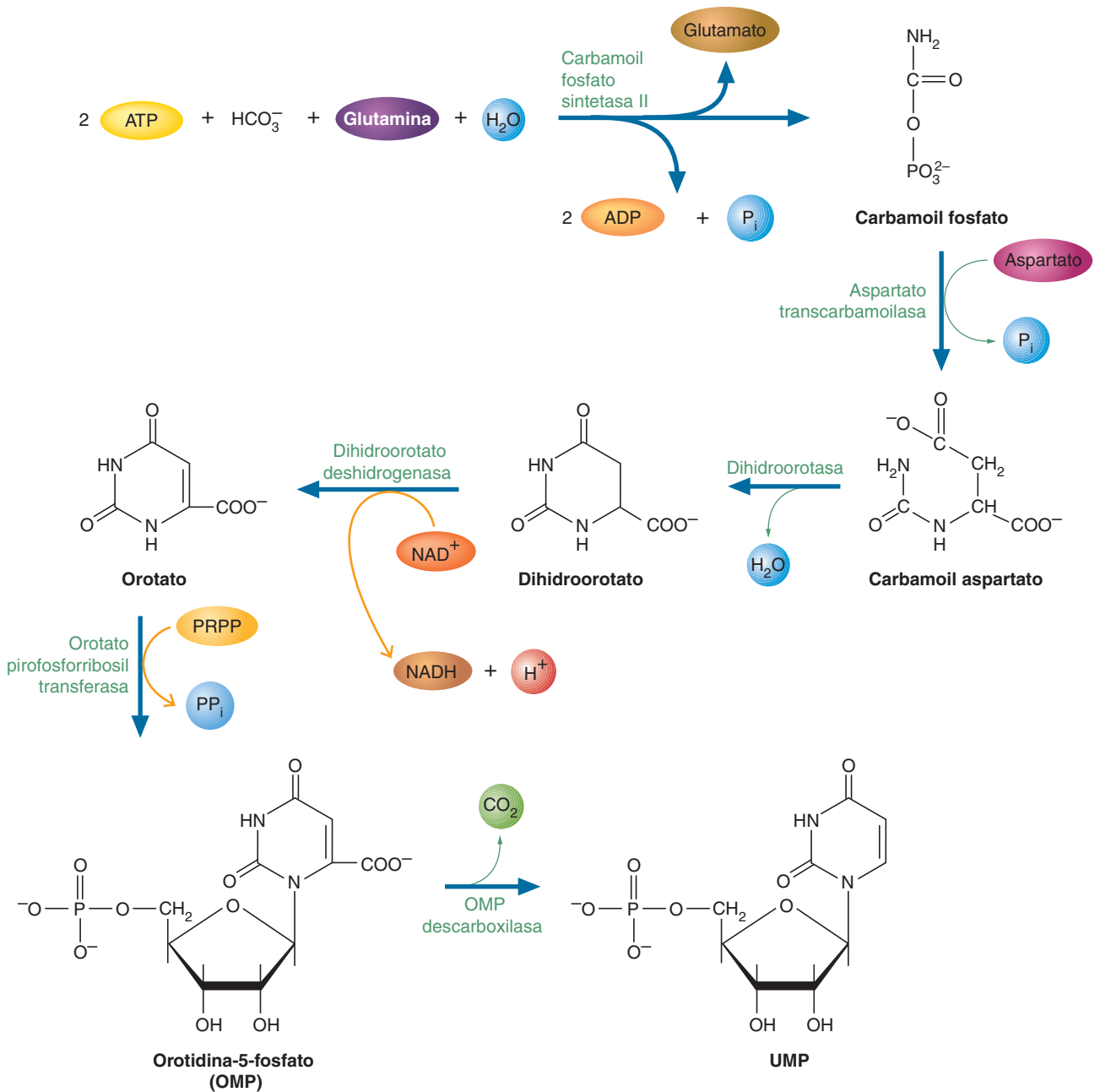


FIGURA 14.30

Síntesis de nucleótidos de pirimidina

La vía metabólica en la que se sintetiza el UMP está formada por seis reacciones catalizadas por enzimas. En los mamíferos, las primeras tres actividades enzimáticas en la vía (**carbamoylfosfato sintetasa II**, **aspartato transcarbamoilasa** y **dihidroorotato deshidrogenasa**) se localizan en un solo polipéptido, denominado CAD. El dominio CPSII se activa con ATP y se inhibe con UTP y CTP. En *E. coli*, la reacción limitante de la velocidad en la síntesis de pirimidina está catalizada por el complejo de 12 subunidades aspartato transcarbamoilasa (fig. 6.23). La ATC-asa bacteriana se estimula con ATP y se inhibe con UTP y CTP.

Aciduria orótica

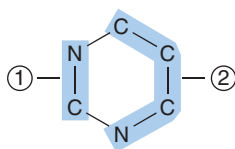


FIGURA 14.31

Origen de los átomos del anillo de pirimidina

Las fuentes de los átomos de nitrógeno y carbono en los anillos de pirimidina son los siguientes: 1 = carbamoil fosfato; 2 = aspartato.

NADH que se produce en esta reacción cede sus electrones al complejo de transporte electrónico.) Una vez sintetizado en la superficie citoplásmica de la membrana mitocondrial interna, el orotato se convierte (por la orotatopirofosforribosiltransferasa) en orotidina-5'-fosfato (OMP), el primer nucleótido de la vía, al reaccionar con el PRPP. La uridina-5'-fosfato (UMP) se produce cuando el OMP se descarboxila en una reacción que cataliza la OMP descarboxilasa. Ambas actividades, orotatopirofosforribosiltransferasa y OMP descarboxilasa, ocurren en una proteína que se denomina UMP sintasa. La UMP es un precursor de los otros nucleótidos de pirimidina. Dos reacciones secuenciales de fosforilación forman UTP, el cual acepta un nitrógeno amida de la glutamina para formar CTP. El origen de los átomos del anillo de las pirimidinas se ilustra en la figura 14.31.

En la *aciduria orótica*, una rara enfermedad genética, existe excreción urinaria excesiva de ácido orótico por defecto de la UMP sintasa. Los síntomas incluyen anemia y retraso en el crecimiento. El proceso patológico se revierte con una combinación de nucleótidos de pirimidina, que inhiben la síntesis de orotato y aportan los elementos para la síntesis de ácidos nucleicos.

BIOSÍNTESIS DE DESOXIRRIBONUCLEÓTIDOS Todos los nucleótidos presentados hasta ahora son ribonucleótidos, moléculas que se utilizan en primera instancia como estructuras esenciales del RNA, como derivados nucleotídicos de moléculas como los azúcares o como fuentes de energía. Los nucleótidos que se requieren para la síntesis de DNA, los 2'-desoxirribonucleótidos, se producen al reducir ribonucleósidos difosfatados en una reacción catalizada por la ribonucleótido reductasa (fig. 14.32). Los electrones que se utilizan en la síntesis de los 2'-desoxirribonucleótidos los dona, en última instancia, el NADPH. La tiorredoxina participa en la transferencia de los átomos de hidrógeno del NADPH a la ribonucleótido reductasa. La regeneración de la tiorredoxina reducida es catalizada por la tiorredoxina reductasa.

La ribonucleasa reductasa I (RNRI), presente en los mamíferos, es un tetrámero formado por dos subunidades distintas. La subunidad 1 tiene varios tioles reactivos necesarios para la catálisis y los sitios alostéricos implicados en la regulación. La subunidad 2 posee un centro Fe(III) binuclear decisivo que genera y estabiliza un radical tirosilo esencial para la actividad enzimática. La interfase de las cuatro subunidades forma el sitio activo. El radical tirosilo inicia la reducción mediada por radicales de los NDP sustrato extrayendo un átomo de H de uno de los tioles de la subunidad 1, con lo que genera un radical tiilo transitorio. Este último extrae un átomo de H del C3' del sustrato, lo que genera un radical. Un tiol cercano protona el grupo C2'—OH y éste se separa como H₂O, dejando atrás un carbocatión. El ion hidruro desplazado de un tiol del sitio activo separa el carbocatión y en el sitio activo se forma un puente disulfuro. El átomo de H extraído por el radical tiilo es devuelto a C3' y la tirosina transfiere un átomo de H para separar el radical tiilo. El dNDP producido abandona el sitio activo y la enzima vuelve a su estado de tiol libre reducido mediante la transferencia de electrones desde el NADPH mediada por tiorredoxina (fig. 14.33).

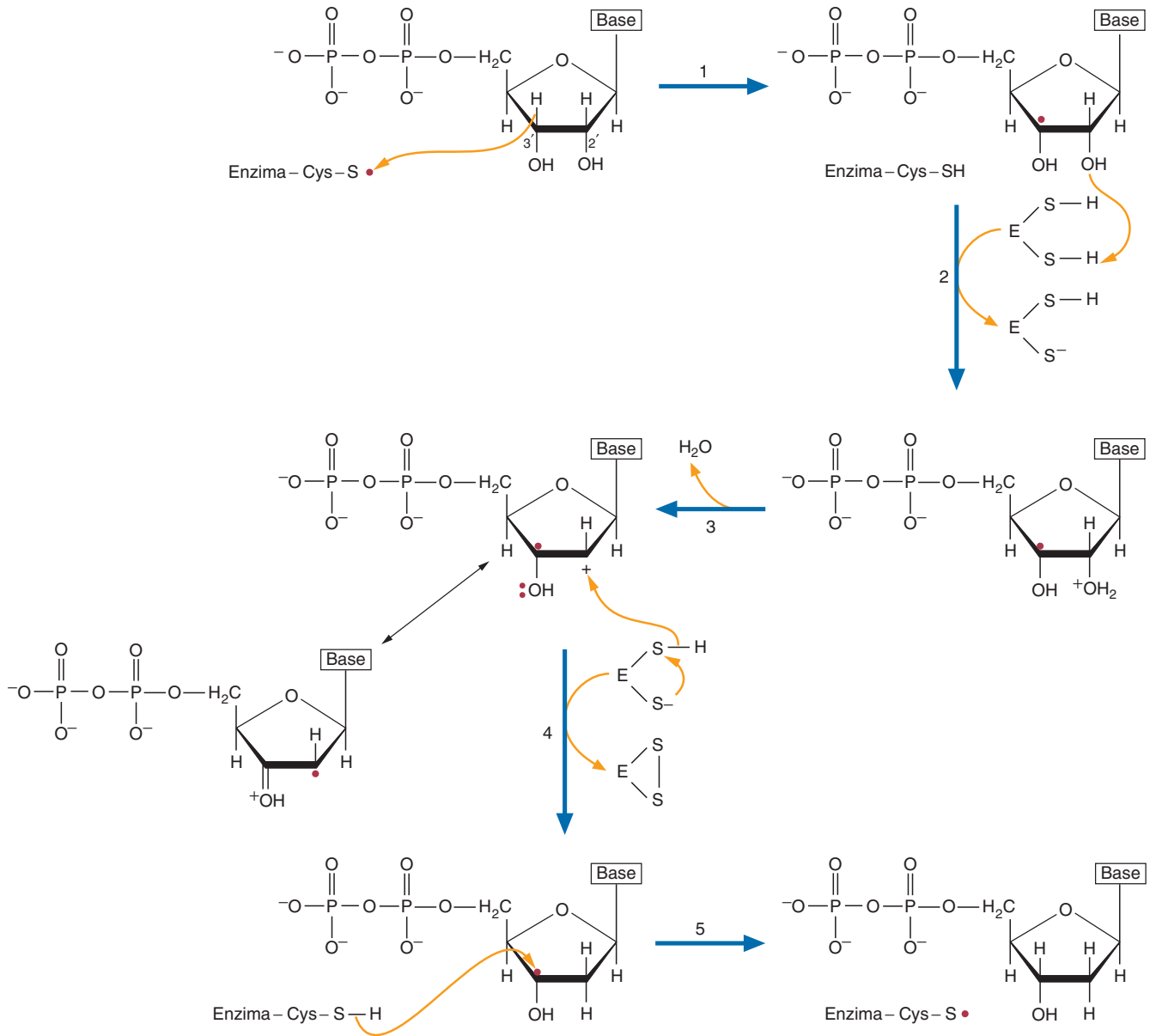
La regulación de la ribonucleótido reductasa es compleja. La unión del dATP (trifosfato de desoxiadenosina) a un sitio regulador en la enzima disminuye la actividad catalítica. La unión de los desoxirribonucleósidos trifosfatados a otros sitios enzimáticos altera la especificidad del sustrato, de forma que hay aumentos diferenciales de la concentración de cada uno de los desoxirribonucleótidos. Este último proceso equilibra la producción de los 2'-desoxirribonucleótidos que se requieren para los procesos celulares, en especial para los de la síntesis de DNA.

El desoxiuridilato (dUMP) que produce la desfosforilación del dUDP, producto de la ribonucleótido reductasa, no es un componente del DNA, pero sí lo es su derivado metilado desoxitimidilato (dTMP). La metilación del dUMP la cataliza la timidilato sintasa, que utiliza N⁵,N¹⁰-metileno THF. Al transferirse el grupo metileno, se reduce a un grupo metilo, mientras que la coenzima de folato se oxida para formar dihidrofolato. El THF se regenera del dihidrofolato por medio de la dihidrofolato reductasa y el NADPH. (Esta reacción es el sitio de acción de algunos fármacos antineoplásicos, como el metotrexato.) El desoxiuridilato también puede sintetizarse a partir de dCMP por medio de la desoxicitidilato desaminasa.

CONCEPTOS CLAVE

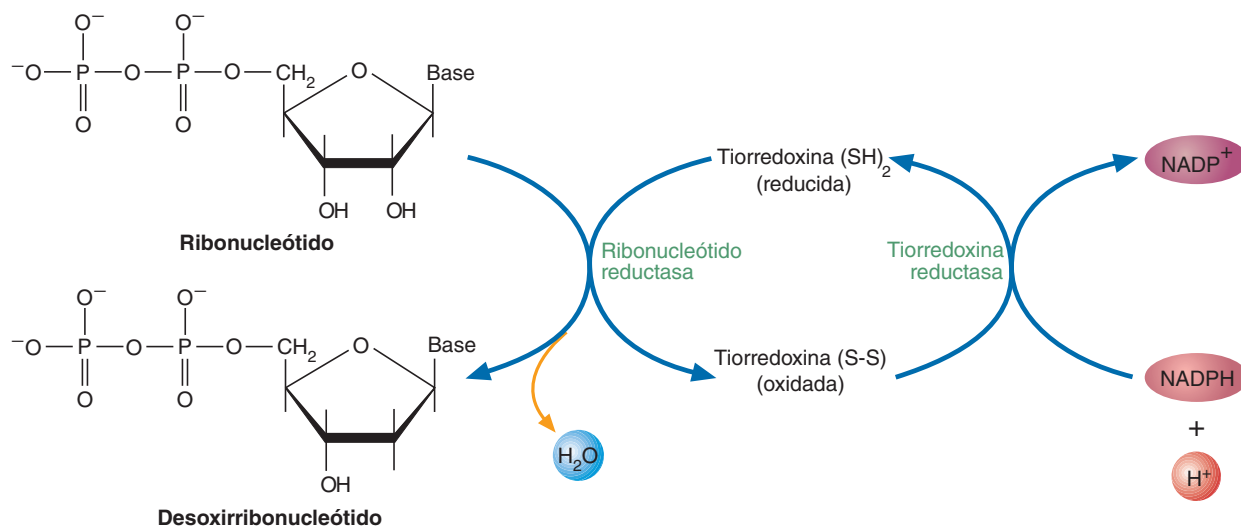


- Los nucleótidos son las estructuras fundamentales de los ácidos nucleicos. También regulan el metabolismo y la transferencia de energía.
- Los nucleótidos de purina y de pirimidina se sintetizan mediante vías *de novo* y de salvación.

**FIGURA 14.32****Mecanismo de la ribonucleótido reductasa**

La reacción comienza con la formación, inducida por el radical tirosilo, de un radical tiilo transitorio y la unión de NDP. (1) El radical tiilo extrae un átomo de H del C3'. El C2'—OH (2) es protonado por un tiorreactivo, y se elimina H_2O (3) para generar un carbocatión. Un ditiol reduce el radical catiónico (4) y (5) se transfiere un átomo de H desde el S tiilo iniciador hacia el C3', y el producto dNDP sale del sitio activo. La ulterior reducción de un disulfuro mediada por tiorredoxina/NADPH y la regeneración del radical tirosilo devuelven la enzima a su estado capacitado para recibir nuevo sustrato.

En los mamíferos, la carbamoilfosfato sintetasa II es la enzima reguladora clave de la biosíntesis de los nucleótidos de pirimidina. El UTP, producto de la vía, inhibe la enzima y la estimulan los nucleótidos de purina. En muchas bacterias, la aspartato carbamoiltransferasa es la enzima reguladora clave. La inhibe el CTP y la estimula el ATP. La vía de salvamento de pirimidina, que utiliza bases pirimídicas preformadas de fuentes alimentarias o del recambio de nucleótidos, tiene importancia secundaria en los mamíferos.

**FIGURA 14.33****Biosíntesis de los desoxirribonucleótidos**

Los electrones para la reducción de los ribonucleótidos proceden en última instancia del NADPH. La tiorredoxina, una pequeña proteína con dos grupos tiol, media la transferencia de los electrones del NADPH a la ribonucleótido reductasa.

Hem

El hem, una de las moléculas más complejas que sintetizan las células de los mamíferos, posee un anillo de porfirina que contiene hierro. El hem es un componente estructural esencial de la hemoglobina, de la mioglobina y de los citocromos. Aunque existe en casi todas las células aerobias, la vía de biosíntesis del hem es en especial prominente en las células del hígado y en los reticulocitos (las células nucleadas precursoras de los eritrocitos en la médula ósea). El hem y la clorofila se sintetizan a partir de los componentes relativamente sencillos glicina y succinil-CoA.

Resumen del capítulo

1. El nitrógeno es un elemento esencial de los seres vivos, se encuentra en las proteínas, en los ácidos nucleicos y en miríadas de otras biomoléculas. El nitrógeno de utilidad biológica, un recurso escaso, se produce en un proceso que se denomina fijación del nitrógeno. El complejo enzimático nitrogenasa que convierte N_2 en NH_3 reside en algunas bacterias de vida libre del suelo, cianobacterias y bacterias simbióticas de los nódulos radiculares.
2. La capacidad de los organismos para sintetizar aminoácidos varía en gran medida. Algunos organismos (p. ej., los vegetales y algunos microorganismos) pueden producir todas las moléculas de aminoácidos que se requieren a partir del nitrógeno fijado. Los animales sólo pueden producir algunos aminoácidos. Los aminoácidos no esenciales se producen a partir de moléculas precursoras de fácil disposición, mientras que los aminoácidos esenciales se obtienen de los alimentos.
3. Dos tipos de reacciones tienen funciones destacadas en el metabolismo de los aminoácidos. En las reacciones de transaminación se producen aminoácidos nuevos cuando se transfieren grupos α amino de α aminoácidos donadores a α cetoácidos aceptores. Debido a que las reacciones de transaminación son reversibles, tienen una función importante tanto en la síntesis como en la degradación de los aminoácidos. Los iones amonio o el nitrógeno amida de la glutamina pueden también incorporarse directamente en los aminoácidos y, finalmente, en otros metabolitos.
4. Los aminoácidos pueden dividirse en seis familias según las vías bioquímicas en las que se sintetizan: glutamato, aspartato, piruvato, aromáticos e histidina.
5. Los aminoácidos son precursores de muchas biomoléculas de importancia fisiológica. Muchos de los procesos que sintetizan estas moléculas implican la transferencia de grupos carbonados. Debido a que muchas de estas transferencias implican grupos de un carbono (p. ej., metilo, metileno, metenilo y formilo), el proceso global se denomina metabolismo de un carbono. La *S*-adenosilmetionina (SAM) y el tetrahidrofolato (THF) son los transportadores más importantes de grupos de un carbono.
6. Entre las moléculas que se forman a partir de los aminoácidos se encuentran varios neurotransmisores (p. ej., el GABA, las catecolaminas, la serotonina y la histamina) y las hormonas (p. ej., la melatonina). El glutatión es un tripeptido que tiene un papel esencial en las células. Los nucleótidos, moléculas que se utilizan como estructuras fundamentales de los ácidos nucleicos (así como fuentes de energía y reguladores metabólicos), poseen bases nitrogenadas heterocíclicas como parte de sus estructuras. Estas bases, que se denominan purinas y pirimidinas, se forman a partir de numerosos aminoácidos. El hem es un ejemplo de un sistema de anillo heterocíclico complejo que se forma a partir de glicina y succinil-CoA. La vía de biosíntesis que produce el hem es semejante a la que produce la clorofila en los vegetales.



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre la síntesis de biomoléculas nitrogenadas a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Bellinger, D. C., Lead, *Pediatrics* 113:1016–1022, 2004.
- Christensen, K., and MacKenzie, R. E., Mitochondrial One-Carbon Metabolism Is Adapted to the Specific Needs of Yeast, Plants, and Mammals, *BioEssays* 28:595–605, 2006.
- Costello, C., Griffin, W. M., Landis, A. E., and Matthews, H. S., Impact of Biofuel Crop Production on the Formation of Hypoxia in the Gulf of Mexico, *Environ. Sci. Technol.* 43(20):7985–7990, 2009.
- Diaz, R. J., and Rosenberg, R., Spreading Dead Zones and Consequences for Marine Ecosystems, *Science* 321:926–929, 2008.
- Gotoh, T., and Mori, M., Nitric Oxide and Endoplasmic Reticulum Stress, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26:1439–1446, 2006.
- Hawkins, R. A., O’Kane, R. L., Simpson, I. A., and Vina, J. R., Structure of the Blood-Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids, *J. Nutr.* 136:218S–226S, 2006.
- Qu, K., Lee, S. W., Bian, J. S., Low, C.-M., Wong, P. T.-H., Hydrogen Sulfide: Neurochemistry and Neurobiology, *Neurochem. Int.* 52:155–165, 2008.
- Stec, D. E., Drummond, H. A., and Vera, T., Role of Carbon Monoxide in Blood Pressure Regulation, *Hypertension* 51:597–604, 2008.
- Wu, G., Fang, Y.-Z., Yang, S., Lupton, J. R., and Turner, N. D., Glutathione Metabolism and Its Implications for Health, *J. Nutr.* 134:489–492, 2004.

Palabras clave

- | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <i>S</i> -adenosilmetionina, 480 | aminoácido no esencial, 465 | nucleósido, 487 | transaminación, 466 |
| acervo de aminoácidos, 466 | catecolamina, 485 | pirimidina, 487 | vitamina B ₁₂ , 479 |
| amina biógena, 484 | fijación de nitrógeno, 461 | purina, 487 | |
| aminoácido de cadena ramificada, 465 | metabolismo de un carbono, 477 | racemización, 467 | |
| aminoácido esencial, 465 | neurotransmisor, 484 | tetrahydrobiopterina, 485 | |
| | | tetrahydrofolato, 479 | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Definir los términos siguientes:
 - fijación de nitrógeno
 - nitrogenasa
 - asimilación de nitrógeno
 - reserva de aminoácidos
 - ciclo del nitrógeno
- Definir los términos siguientes:
 - aminoácido no esencial
 - aminoácido esencial
 - aminoácido de cadena ramificada
 - balance de nitrógeno
 - transaminación
- Definir los términos siguientes:
 - amina biógena
 - catecolamina
 - fosfato de piridoxal
 - urea
 - L-DOPA
- Definir los términos siguientes:
 - vitamina B₁₂
 - barrera hematoencefálica
 - neurotransmisor
 - serotonina
 - anemia perniciosa
- Definir los términos siguientes:
 - neurotransmisor estimulante
 - neurotransmisor inhibitorio
 - neurotransmisor retrógrado
 - dopamina
 - epinefrina
- Definir los términos siguientes:
 - vesículas sinápticas
 - tiorredoxina
 - aciduria orótica
 - anti*-adenosina
 - PRPP
- Definir los términos siguientes:
 - GSH
 - ácido mercaptopúrico
 - CSE
 - CBS
 - ciclo de γ -glutamilo
- Definir los términos siguientes:
 - SAM
 - SAH
 - THF
 - homocisteína
 - metabolismo de un carbono
- Definir los términos siguientes:
 - metotrexato
 - ritmos circadianos
 - calmodulina
 - síndrome de Lesch-Nyhan
 - tiorredoxina reductasa
- ¿Por qué las reacciones de transaminación son importantes tanto en la síntesis como en la degradación de los aminoácidos?
- Mencione dos razones por las cuales los compuestos nitrogenados están limitados en la biosfera.
- El oxígeno inactiva de manera irreversible los complejos nitrogenasa. ¿Cómo resuelven este problema las bacterias fijadoras de nitrógeno?
- Utilizando ecuaciones de reacción, exponga cómo se convierte el α -cetoglutarato en glutamato. Nombre las enzimas y los cofactores que se requieren.
- ¿Cuáles son las dos principales clases de neurotransmisores? ¿En qué se diferencian sus formas de acción? Proporcione un ejemplo de cada tipo de neurotransmisor.
- Describa las vías para sintetizar cada uno de los siguientes aminoácidos:
 - glutamina
 - metionina
 - treonina
 - glicina
 - cisteína
- Determine la familia sintética a la que pertenece cada uno de los siguientes aminoácidos:
 - alanina
 - fenilalanina
 - metionina
 - triptófano
 - histidina
 - serina
- ¿Cuáles son los dos transportadores más importantes del metabolismo de un carbono? Proporcione dos ejemplos de procesos en los que participe cada uno.
- El glutatión es un tiol intracelular importante. Mencione cinco funciones del glutatión en el cuerpo.
- Mencione 10 aminoácidos esenciales en el ser humano. ¿Por qué son esenciales?
- En los nucleósidos de pirimidina predomina la conformación *anti* debido a las interacciones estéricas con la pentosa. ¿Tienen los nucleósidos púricos interacciones semejantes?
- Describa las interacciones estéricas que determinan las conformaciones que asumen los nucleósidos de pirimidina.
- Los veganos (personas que no consumen carne ni productos de origen animal, por ejemplo la leche y los huevos) pueden desarrollar anemia perniciosa si toman antibióticos. Explique por qué.
- Las reacciones de transaminación se han descrito como reacciones de “ping-pong”. Utilizando la reacción de la alanina con el α -cetoglutarato, indique cómo funciona dicho evento.
- El fosfato de piridoxal actúa como un transportador intermediario de grupos amino durante las reacciones de transaminación. Escriba una serie de reacciones para mostrar la función del fosfato de piridoxal en la reacción de la alanina y el α -cetoglutarato.

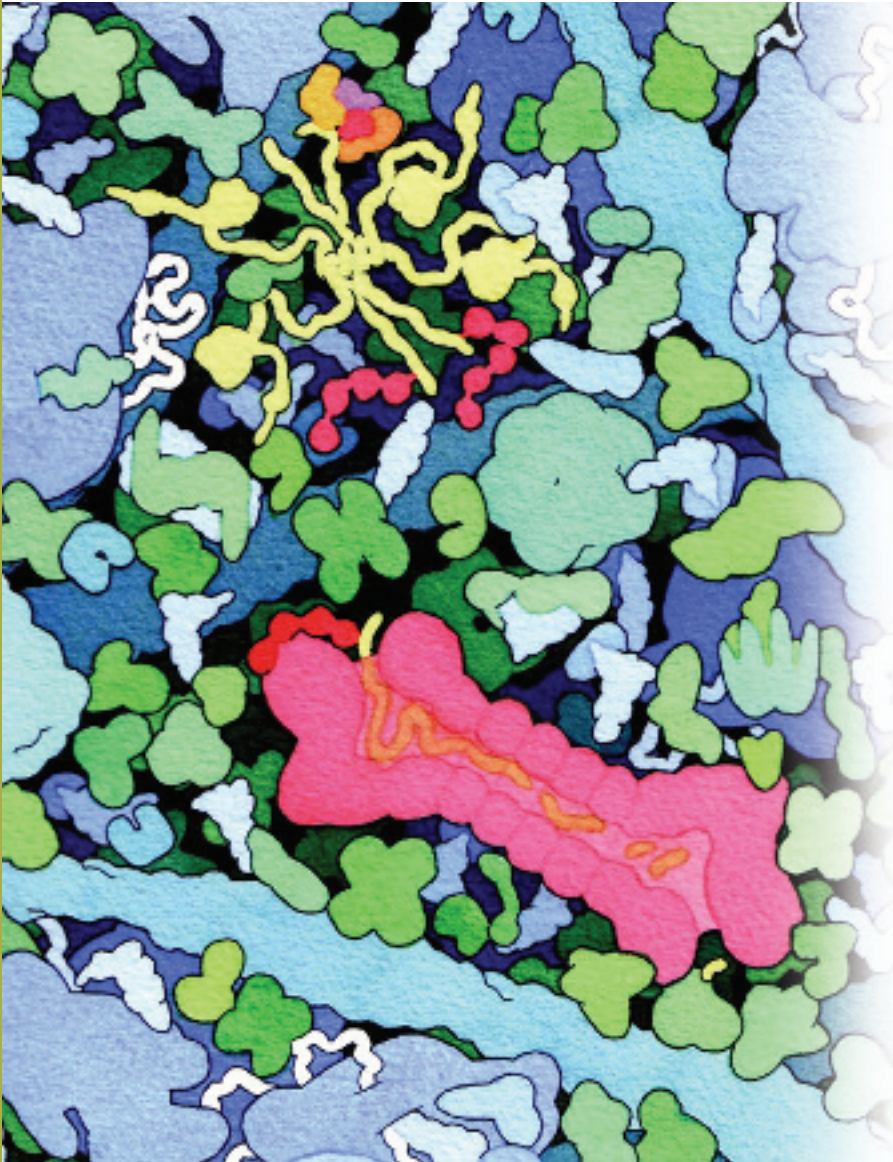
25. ¿Cuál es la forma biológicamente activa del ácido fólico?
¿Cómo se forma?
26. ¿Qué carbono del uracilo proviene del dióxido de carbono?
Ilustre la respuesta en un dibujo.
27. Los individuos con metabolismo insuficiente de tirosina a menudo son sensibles a la luz y se queman gravemente con la exposición al Sol. Explique las causas. [*Pista*: el pigmento dérmico melanina deriva de la L-DOPA.]

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

28. El oxígeno y el nitrógeno están presentes en la atmósfera como gases. El oxígeno es reactivo y el nitrógeno es relativamente inerte. ¿Qué características de las dos moléculas explican esta diferencia?
29. Aunque las consumen los animales en sus alimentos, las bases púricas y pirimídicas (a diferencia de los ácidos grasos y de los azúcares) no se utilizan para generar energía. Explique.
30. La tirosina es un aminoácido no esencial para los humanos. ¿En qué circunstancia se convierte en un aminoácido esencial?
31. El antibiótico sulfanilamida es un análogo del componente ácido *para*-aminobenzoico del folato. ¿Por qué ciertos microorganismos mueren cuando se exponen a la sulfanilamida?
32. ¿Por qué los corredores de maratón prefieren las bebidas con azúcar en lugar de aminoácidos durante una carrera larga?
33. Cuando las personas susceptibles consumen glutamato monosódico sufren diversos síntomas muy desagradables, como aumento de la presión arterial y de la temperatura corporal. Con base en los conocimientos adquiridos sobre la actividad del glutamato, explique las causas de estos síntomas.
34. La radiación ejerce parte de sus efectos lesivos por la formación de radicales hidroxilo. Escriba una reacción para explicar cómo protege el glutatión contra esta forma de daño provocado por la radiación.
35. En la síntesis de nucleótido de purina, los átomos de carbono y nitrógeno provienen del bicarbonato, aspartato y glutamina. Diseñe un experimento sencillo para probar la fuente de los átomos de nitrógeno. Tenga en mente el intercambio de nitrógeno en los aminoácidos.
36. Por definición, un organismo no puede sintetizar los aminoácidos esenciales. La arginina se clasifica como aminoácido esencial en los niños aunque sea parte del ciclo de la urea. Explique la causa.
37. En las reacciones catalizadas con PLP, el enlace que se rompe en la molécula de sustrato debe ser perpendicular al plano del anillo de piridina. Considerando los enlaces presentes en el anillo, describa por qué esta disposición estabiliza al carbanión.
38. En el agua, la citosina se convierte gradualmente en uracilo. Utilizando las reacciones expuestas en este capítulo y en los anteriores, demuestre cómo ocurre la conversión.

Metabolismo del nitrógeno II: degradación



El proteasoma El proteasoma es una gran máquina molecular formada por múltiples subunidades que contiene numerosas actividades proteolíticas y ATPasas. Destruye proteínas desgastadas o anormales, y proteínas de señal de vida corta. En esta ilustración la p53 (en amarillo), una proteína reguladora del ciclo celular, es la proteína diana por degradar. Antes de su destrucción, la p53 se marca con varias moléculas de ubiquitina (que se muestran en color rojo). Las cadenas de ubiquitina son necesarias para la entrada de una proteína al proteasoma.

ESQUEMA

15.1 RECAMBIO PROTEÍNICO

Sistema proteasómico de ubiquitina
Sistema autofagia lisosómica

15.2 CATABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Desaminación
Síntesis de urea
Control del ciclo de la urea
Catabolismo de los esqueletos carbonados de los aminoácidos

15.3 DEGRADACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

15.4 DEGRADACIÓN DE LOS NUCLEÓTIDOS

Catabolismo de las purinas
Catabolismo de las pirimidinas

Sinopsis

EL METABOLISMO DE LAS MOLÉCULAS NITROGENADAS, COMO LAS PROTEÍNAS Y LOS ÁCIDOS NUCLEICOS, SE DIFERENCIA DE FORMA SIGNIFICATIVA DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS Y DE LOS LÍPIDOS. Mientras que estas últimas moléculas pueden almacenarse y movilizarse cuando se requieren para reacciones de biosíntesis o para generar energía, no existe una molécula de almacenamiento de nitrógeno. (Una excepción a esta regla es el almacenamiento de proteínas en las semillas.) Los organismos deben reponer con constancia sus suministros de nitrógeno utilizable para sustituir al que se pierde en el catabolismo. Por ejemplo, los animales deben tener un suministro continuo de nitrógeno en su alimentación para sustituir al nitrógeno que se elimina como urea, ácido úrico y otros productos de desecho nitrogenados.

A pesar de su estabilidad aparente, la mayoría de las células se están renovando de forma continua. Uno de los aspectos más obvios de la renovación celular es el recambio de proteínas y ácidos nucleicos, un proceso que da por resultado el flujo continuo de átomos de nitrógeno a través de los seres vivos. Los seres vivos reciclan el nitrógeno orgánico en diversos metabolitos antes de que al final se convierta en su forma inorgánica.

Los animales disponen de moléculas que contienen un exceso de nitrógeno (o sea, aminoácidos y nucleótidos) mediante la producción y excreción subsiguiente de moléculas nitrogenadas de desecho. Aunque se han observado muchas variaciones entre las especies, pueden realizarse las generalizaciones siguientes. El nitrógeno de los aminoácidos se elimina por reacciones de desaminación y se convierte en amoníaco. La naturaleza tóxica de esta molécula requiere que se destoxifique, que se elimine tan rápido como se genera o ambas situaciones. Los animales terrestres, que deben conservar el agua corporal, convierten el amoníaco en moléculas que pueden eliminarse sin una gran pérdida de agua. Por ejemplo, los mamíferos convierten el amoníaco en urea. Los humanos también excretan ácido úrico, el producto nitrogenado de desecho del catabolismo del nucleótido purina.

El capítulo inicia con una revisión del recambio proteínico, un proceso crucial que permite a las células responder de manera eficiente a las circunstancias metabólicas siempre cambiantes y disponer de las proteínas dañadas, que pueden ser tóxicas. Los átomos de nitrógeno de las proteínas pueden rastrearse de los aminoácidos a sus productos de degradación. Después se revisa con brevedad la degradación de varios neurotransmisores. El capítulo concluye con descripciones de las vías catabólicas de los nucleótidos. La degradación del hemo, una molécula porfirina con nitrógeno, se describe en línea, como Heme Biotransformation.

15.1 RECAMBIO PROTEÍNICO

La concentración celular de cada clase de proteína es consecuencia del equilibrio entre su síntesis y su degradación. Aunque la degradación y la síntesis continuas de las proteínas parecen ser derrochadoras, un proceso que recibe el nombre de **recambio proteínico**, tienen varios fines. El primero de todos es la flexibilidad metabólica, que se consigue mediante cambios relativamente rápidos de la concentración de hormonas peptídicas, de moléculas receptoras y de enzimas reguladoras clave. Varios de los procesos fisiológicos dependen de reacciones de degradación oportunas y de las de síntesis. Por ejemplo, la progresión de las células eucariotas a través de las fases del ciclo celular (sección 18.1) se regula por la síntesis y degradación cuidadosamente sincronizadas de una clase de proteínas que se denominan *ciclinas*. El recambio proteínico protege también a las células de la acumulación de proteínas anómalas. A pesar de las múltiples salvaguardas, la síntesis de proteínas y el proceso de plegamiento son proclives a los errores. Hasta un tercio de las proteínas se degrada en los minutos siguientes a su síntesis porque hubo errores en la transcripción, traducción o plegamiento.

Las proteínas se diferencian de forma significativa en sus velocidades de recambio, las cuales se miden en términos de vida media. (La *vida media* es el tiempo que se requiere para

CUADRO 15.1 Vida media de las proteínas humanas

Proteína	Valor aproximado de la vida media (h)
Ornitina descarboxilasa	0.5
Tirosina aminotransferasa	2
Triptófano oxigenasa	2
Carboxicinasa de PEP	5
Arginasa	96
Aldolasa	118
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	130
Citocromo c	150
Hemoglobina	2880

que se degrade el 50% de una cantidad específica de una proteína.) Las proteínas que desempeñan funciones estructurales suelen tener vidas medias más largas. Por ejemplo, algunas proteínas del tejido conjuntivo (p. ej., los colágenos) suelen tener vidas medias que se miden en años. Por el contrario, las vidas medias de las enzimas reguladoras suelen medirse en minutos. En el cuadro 15.1 se muestran varios ejemplos.

Aunque algunas proteínas se degradan por acción de enzimas proteolíticas en el citoplasma (p. ej., calpaínas activadas por Ca^{2+}), la mayoría de las proteínas celulares se degrada mediante dos sistemas principales; el sistema proteasómico de ubiquitina y el sistema de autofagia lisosómica (fig. 15.1).

Sistema proteasómico de ubiquitina

En el **sistema proteasómico de ubiquitina** (UPS, *ubiquitin proteasomal system*) (fig. 15.1a), la degradación proteínica se inicia con una modificación covalente referida como ubiquitinación. El UPS degrada la mayoría de las proteínas de corta duración (p. ej., proteínas reguladoras como los factores de transcripción). El UPS también se activa por ERAD (p. 46).

No se comprenden bien los mecanismos que dirigen a las proteínas a la destrucción por ubiquitinación (ubiquitinación). Parece que dos características estructurales las marcan para su destrucción:

- 1. Residuos terminales N.** Es frecuente que las proteínas con vida muy corta tengan residuos terminales N muy básicos o voluminosos e hidrófobos. De manera característica, proteínas más estables tienen aminoácidos azufrados, hidroxilados o hidrófobos no voluminosos en el extremo N.
- 2. Motivos peptídicos.** Las proteínas con determinadas secuencias homólogas se degradan con rapidez. Por ejemplo, las proteínas que tienen secuencias extendidas con prolina, glutamato, serina y treonina tienen vidas medias de menos de 2 h. (Las secuencias PEST reciben este nombre por las abreviaturas de una letra de estos aminoácidos. Véase el cuadro 5.1.) La *caja de destrucción de ciclina*, un conjunto de secuencias homólogas de nueve residuos cerca del extremo N de las ciclinas, asegura la rápida ubiquitinación.

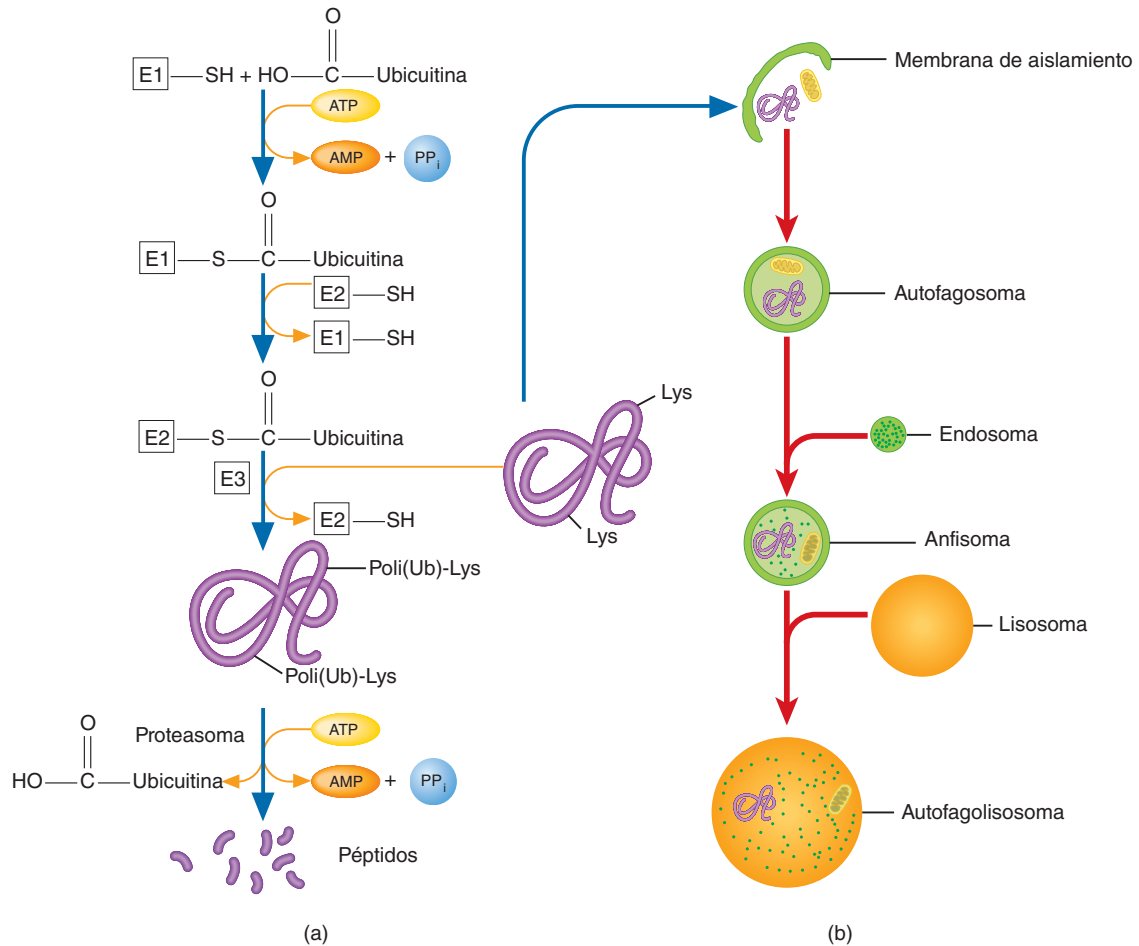
Una vez ubiquitinadas, las proteínas se transfieren a masivas máquinas moleculares proteolíticas llamadas **proteasomas**, que las desdoblán en fragmentos peptídicos con un promedio de siete u ocho residuos. Tales fragmentos son degradados aún más por proteasas citoplásmicas en aminoácidos, que pueden ser reciclados para formar nuevas moléculas proteínicas. La **ubiquitinación** (que es la fijación de una pequeña proteína altamente conservada de 76 residuos llamada ubiquitina a proteínas gastadas o dañadas o a proteínas reguladoras de vida corta) ocurre en varias fases e implica tres clases de enzimas: E1, E2 y E3. En el primer paso (fig. 15.1a) la E1 (*enzima activadora de ubiquitina*) activa una molécula de ubiquitina por adenilación y la transfiere a un tiol de sitio activo de E1 para formar un tioéster de alta energía. El grupo carboxilo de la glicina terminal C de las moléculas de ubiquitina participa en esta reacción. Entonces la ubiquitina se transfiere a un tiol del sitio activo de E2 (*enzima conjugadora de ubiquitina*) mediante una reacción de transtiolación. Sólo hay una E1, pero hasta 25 enzimas E2 en las células de los mamíferos. Las enzimas E2 varían en cuanto a su especificidad de unión a E3 (*ligasa de ubiquitina*). Las enzimas E3 interactúan con las E2 y con la proteína diana, y transfieren ubiquitina a una cadena lateral de lisina interna específica de la proteína diana mediante una transición de tioéster a amida. La ubiquitinación subsiguiente prolonga la marca de ubiquitina en la proteína de cuatro a 50 unidades, o hasta que se favorezca la unión con el proteasoma. La especificidad de la ubiquitinación y por tanto, la proteólisis regulada proviene en parte de la especificidad por sustrato de la gran cantidad de enzimas E2 (25 en los mamíferos) y E3 (1 000 en los mamíferos). Hay que señalar que la digestión proteasómica de las proteínas muy oxidadas no requiere ubiquitinación.

El proteasoma (fig. 15.2) es un complejo multisubunitario grande (2000 kD) con forma de un cilindro hueco que mide 1 500 nm por 1 150 nm. Llamado también proteasoma 26S, esta estructura consta de una partícula central de 20S y dos partículas

CONCEPTOS CLAVE



- El recambio proteínico, que es la síntesis y degradación continuas de proteínas, da a los seres vivos flexibilidad metabólica y protege las células de la acumulación de proteínas anormales.
- La mayoría de las proteínas de corta duración se degrada mediante el sistema proteasómico de ubiquitina para producir péptidos cortos. Las proteínas de larga duración y los organelos se degradan mediante el sistema lisosómico de autofagia.
- Los aminoácidos producidos a partir de los péptidos que se degradan mediante proteasas citoplásmicas pasan al acervo de aminoácidos y quedan disponibles para su incorporación en nuevas moléculas proteínicas.

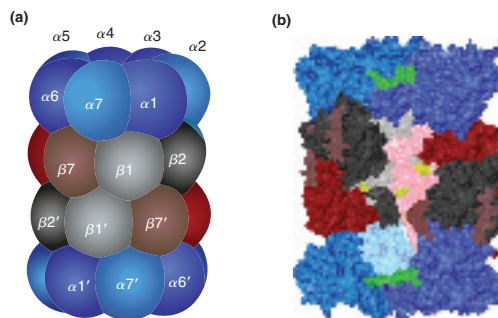
**FIGURA 15.1****Los sistemas proteasómico de ubiquitina y lisosómico de autofagia**

(a) La ubiquitinación de la proteína comienza con la formación impulsada por la hidrólisis de ATP de un enlace éster tiol entre E1 (enzima activadora de ubiquitina) y la ubiquitina. A continuación, la ubiquitina se transfiere a E2 (enzima conjugadora de ubiquitina). E3 (ubiquitina ligasa) transfiere la ubiquitina de E2 a una cadena lateral de la lisina en la proteína blanco y luego a las fracciones de ubiquitina ya unidas con la proteína en cuestión. La poliubiquitinación continúa hasta que hay cuatro a 50 ubiquitinas unidas con los residuos de lisina blanco. La proteína unida con múltiples ubiquitinas se degrada en un proteasoma. (b) En la autofagia, un proceso en apariencia aleatorio, empieza a formarse una membrana de aislamiento que rodea y secuestra componentes citoplásmicos. Al final, la membrana de aislamiento expansiva se sella para formar el autofagosoma; cuando éste se fusiona con un endosoma se forma un anfisoma y el pH interior empieza a disminuir. La fusión del anfisoma con un lisosoma da lugar al autofagolisosoma. Las enzimas lisosómicas degradan el cargamento. Los productos se reciclan o degradan para generar energía. Antes se creía que eran vías independientes, pero el UPS y la autofagia están interrelacionados. Comparten algunas proteínas reguladoras y en ciertas circunstancias, cualquiera de estas vías puede degradar algunos sustratos proteínicos.

reguladoras de 19S. [La unidad Svedberg (S) es una medida de la rapidez con que una partícula se sedimenta en una ultracentrífuga. Dado que los valores S se relacionan tanto con la masa como con la forma de las partículas, no son aditivos.] La partícula de 20S consta de cuatro anillos proteínicos heptaméricos ($\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$). Los dos anillos β internos poseen tres tipos distintos de actividad proteolítica en la cámara interna. Los componentes de anillos α tienen un segmento terminal N que sólo da acceso a la cámara proteolítica a cadenas peptídicas desplegadas. Las partículas de 19S consisten en una *tapa* de nueve subunidades y una *base* de 10 subunidades. Seis de las subunidades base poseen actividad ATPasa que facilitan el despliegue de las proteínas, fundamental para enhebrar los polipéptidos sustrato en la cámara catalítica. Las subunidades de la tapa participan en la selección del sustrato y en el procesamiento de ubiquitina. Esta función de compuerta asegura que sólo las proteínas con la marca apropiada se trasladen a la cámara catalítica para su degradación. Se degrada una

FIGURA 15.2**El proteasoma**

El proteasoma 20S (partícula central) (a) es una estructura en forma de barril que contiene 28 proteínas: dos anillos α con siete subunidades cada uno y dos anillos β también con siete subunidades cada uno. Una vista de un corte (b) revela la cámara catalítica interna.



proteína a la vez y los productos peptídicos con seis a 10 residuos se liberan del proteasoma para su hidrólisis hasta aminoácidos por medio de proteasas citoplásmicas.

Sistema de autofagia lisosómica

La **autofagia** (“comerse a sí mismo”) es una vía de degradación celular en la que los componentes de la célula, en particular las proteínas de permanencia prolongada y los organelos, se degradan por acción de enzimas hidrolíticas dentro de los lisosomas. La autofagia tiene varias funciones en la célula. Además de su participación evidente en la degradación de los componentes celulares desgastados o dañados, la autofagia es un mecanismo de reciclaje que mantiene las funciones vitales cuando las concentraciones de nutrientes son bajas (durante el ayuno). También participa en la regulación del desarrollo (remodelación celular) y en la destrucción de los microorganismos invasores.

Existen tres formas de autofagia: mediada por chaperona, microautofagia y macroautofagia. La **autofagia mediada por chaperona** (CMA, *chaperone-mediated autophagy*) es un proceso activado por un receptor en el que las proteínas específicas unidas con un complejo chaperona se despliegan y luego se trasladan a un lisosoma, donde se degradan por efecto de las proteasas lisosómicas. En la **microautofagia**, los lisosomas engloban de manera directa pequeñas cantidades de citoplasma. La **macroautofagia** (fig. 15.1b), a menudo conocida como autofagia, utiliza una vía lisosómica para la degradación de una gran parte de los componentes citoplásmicos. Es el principal mecanismo catabólico de las células eucariotas para mantener la función óptima y responder a las condiciones cambiantes del ambiente.

La autofagia se induce por una gran cantidad de factores estresantes, como la tensión del ER (p. ej., causada por la respuesta a una proteína no plegada), hipoxia, tensión oxidativa, privación de nutrientes, temperatura elevada e infecciones virales. La autofagia comienza con la formación del *autofagosoma* a partir de una estructura de doble membrana llamada *membrana de aislamiento* (quizá originada de una zona sin ribosomas del retículo endoplásmico rugoso). La membrana de aislamiento rodea y secuestra material citoplásmico conforme se extiende y al final se cierra para formar el autofagosoma. A continuación, el autofagosoma se fusiona con un endosoma para dar origen a un *anfisoma*. La ATPasa unida con la membrana endosómica comienza a bombear protones hacia la luz del anfisoma. Al final, la membrana externa del anfisoma se fusiona con un lisosoma para formar un autofagosoma. Las enzimas lisosómicas digieren la carga citoplásmica y la membrana anfisómica interna. Los productos de degradación (p. ej., aminoácidos y azúcares) se exportan al citoplasma, donde pueden usarse en la biosíntesis o degradarse para la generación de energía. Cualquier autofagolisosoma que contenga sustancias resistentes a la digestión, denominadas cuerpos residuales, permanece en el citoplasma. Por ejemplo, existen *gránulos de lipofuscina*, que contienen detritos indigeribles de color pardo, en las células envejecidas de los nervios, corazón, riñones y glándulas suprarrenales.

La autofagia es un proceso de mantenimiento que opera a una intensidad basal en casi todas las células eucariotas. Puede incrementarse con rapidez cuando las células se someten a tensión o cuando los niveles de energía y nutrientes son bajos. Por ejemplo, el factor 2 α que inicia la síntesis proteínica (eIF2 α) y AMPK estimulan la autofagia cuando disminuyen las cantidades de nutrientes y energía, respectivamente. La autofa-

gia se inhibe con la serina-treonina cinasa mTOR (blanco de rapamicina de los mamíferos) cuando las reservas de nutrientes y energía son elevadas. (La rapamicina es una molécula bacteriana usada en la clínica para prevenir el rechazo de órganos trasplantados.) El mTOR, que integra las señales intracelulares (p. ej., cantidad de nutrientes y energía, estado redox) con las señales extracelulares (p. ej., hormonas y factores de crecimiento) es un regulador central del metabolismo celular.

15.2 CATABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

En general, el catabolismo de los aminoácidos comienza con la eliminación del grupo amino. Los grupos amino pueden luego eliminarse en la síntesis de la urea. Los esqueletos de carbono resultantes se degradan para obtener uno de siete productos metabólicos posibles: acetil-CoA, acetoacetil-CoA, piruvato, cetoglutarato α , succinil-CoA, fumarato u oxaloacetato. Según las necesidades metabólicas del animal, estas moléculas se utilizan para sintetizar ácidos grasos o glucosa, o para generar energía. Los aminoácidos que se degradan para formar acetil-CoA o acetoacetil-CoA se denominan **cetógenos**, porque pueden convertirse en ácidos grasos o en cuerpos cetónicos. Los esqueletos carbonados de los aminoácidos **glucogénicos**, que se degradan a piruvato o a un intermediario del ciclo del ácido cítrico, pueden utilizarse después en la gluconeogénesis. La mayoría de los aminoácidos son glucogénicos. Tras considerar las vías de desaminación y la síntesis de urea, se describen las vías que degradan a los esqueletos carbonados.

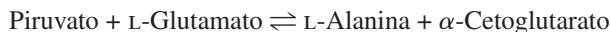
Desaminación

La eliminación del grupo amino α de los aminoácidos incluye dos tipos de reacciones químicas: la transaminación y la desaminación oxidativa. Ya se han descrito ambas reacciones (sección 14.2). (Recuerde que las reacciones de transaminación ocupan posiciones importantes en la síntesis de los aminoácidos no esenciales.) Como estas reacciones son reversibles, los grupos amino se desvían con facilidad de los aminoácidos abundantes y se utilizan para sintetizar los que son escasos. Los grupos amino quedan disponibles para la síntesis de urea cuando hay un exceso de aminoácidos. La urea se sintetiza en cantidades especialmente elevadas cuando la alimentación tiene abundantes proteínas o cuando hay una degradación masiva de éstas, por ejemplo, durante la inanición.

En los músculos, los grupos amino que sobran se transfieren al α -cetoglutarato para formar glutamato:

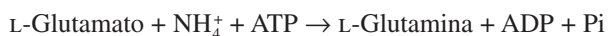


Los grupos amino de las moléculas de glutamato se transportan en la sangre al hígado mediante el ciclo de la alanina (fig. 8.10).

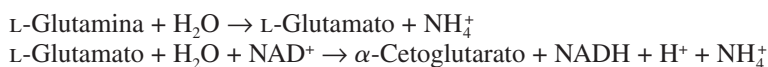


En el hígado, el glutamato se forma al invertirse la reacción catalizada por la alanina transaminasa. La desaminación oxidativa del glutamato produce α -cetoglutarato y NH_4^+ .

En la mayoría de tejidos extrahepáticos, el grupo amino del glutamato se libera por desaminación oxidativa en forma de NH_4^+ . El amoníaco se transporta al hígado en forma del grupo amida de la glutamina. La reacción dependiente de ATP en la que el glutamato se convierte en glutamina es catalizada por la glutamina sintetasa:



Tras su transporte al hígado, la glutaminasa hidroliza a la glutamina para formar glutamato y NH_4^+ . Se genera otro NH_4^+ cuando la glutamato deshidrogenasa convierte el glutamato en α -cetoglutarato:

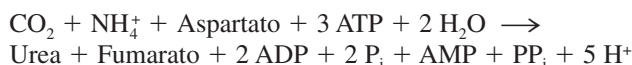


La mayoría del amoníaco que se genera en la degradación de los aminoácidos lo produce la desaminación oxidativa del glutamato. Se produce más amoníaco en otras reacciones catalizadas por las siguientes enzimas.

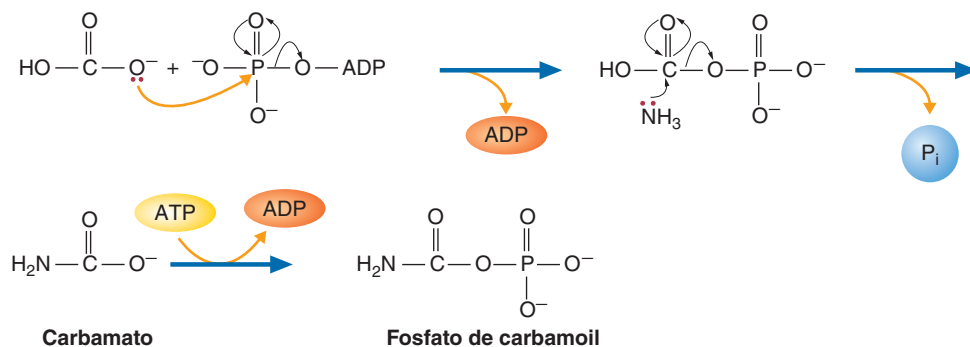
Las *L-aminoácido oxidasas* son enzimas hepáticas y renales que requieren FMN y convierten algunos de los aminoácidos en α cetoácidos, NH_4^+ y H_2O_2 . Las *serina y treonina deshidratasa*s son enzimas hepáticas que requieren piridoxal y convierten la serina y treonina en piruvato y α cetobutirato, respectivamente. La *ureasa* bacteriana intestinal produce grandes cantidades de amoníaco, ya que hidrolizan la urea circulante en la sangre. Después de eso, el amoníaco difunde a la sangre y se traslada al hígado. La *adenosina desaminasa* libera NH_4^+ del anillo de adenina del AMP en una vía catabólica de nucleótidos.

Síntesis de urea

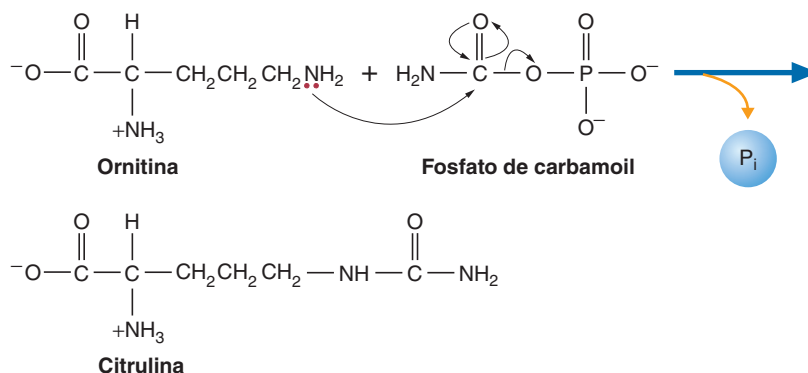
El ciclo de la urea dispone de casi 90% del nitrógeno excedente en los organismos ureotélicos (o sea, los que convierten el amoníaco en urea). Como se muestra en la figura 15.3, la urea se forma a partir de amoníaco, CO_2 y aspartato en una vía cíclica que se denomina **ciclo de la urea**. Debido a que el ciclo de la urea lo descubrieron Hans Krebs y Kurt Henseleit, a menudo se denomina también **ciclo de la urea de Krebs** o *ciclo de Krebs-Henseleit*. La ecuación global para la síntesis de urea es:



La síntesis de urea, que ocurre en los hepatocitos, comienza con la formación de fosfato de carbamoil en la matriz mitocondrial. Los sustratos de esta reacción catalizada por la fosfato sintetasa de carbamoil (CPSI), son NH_4^+ y HCO_3^- .



Como en la síntesis de fosfato de carbamoil se requieren dos moléculas de ATP, esta reacción es esencialmente irreversible. (Una molécula se utiliza para activar el HCO_3^- y la segunda para fosforilar el carbamato.) El fosfato de carbamoil reacciona a continuación con la ornitina para formar citrulina. Ésta se sintetiza en una reacción de sustitución de acilo nucleófila en la cual el grupo amino de la cadena lateral de la ornitina es el nucleófilo y el fosfato es el grupo saliente.

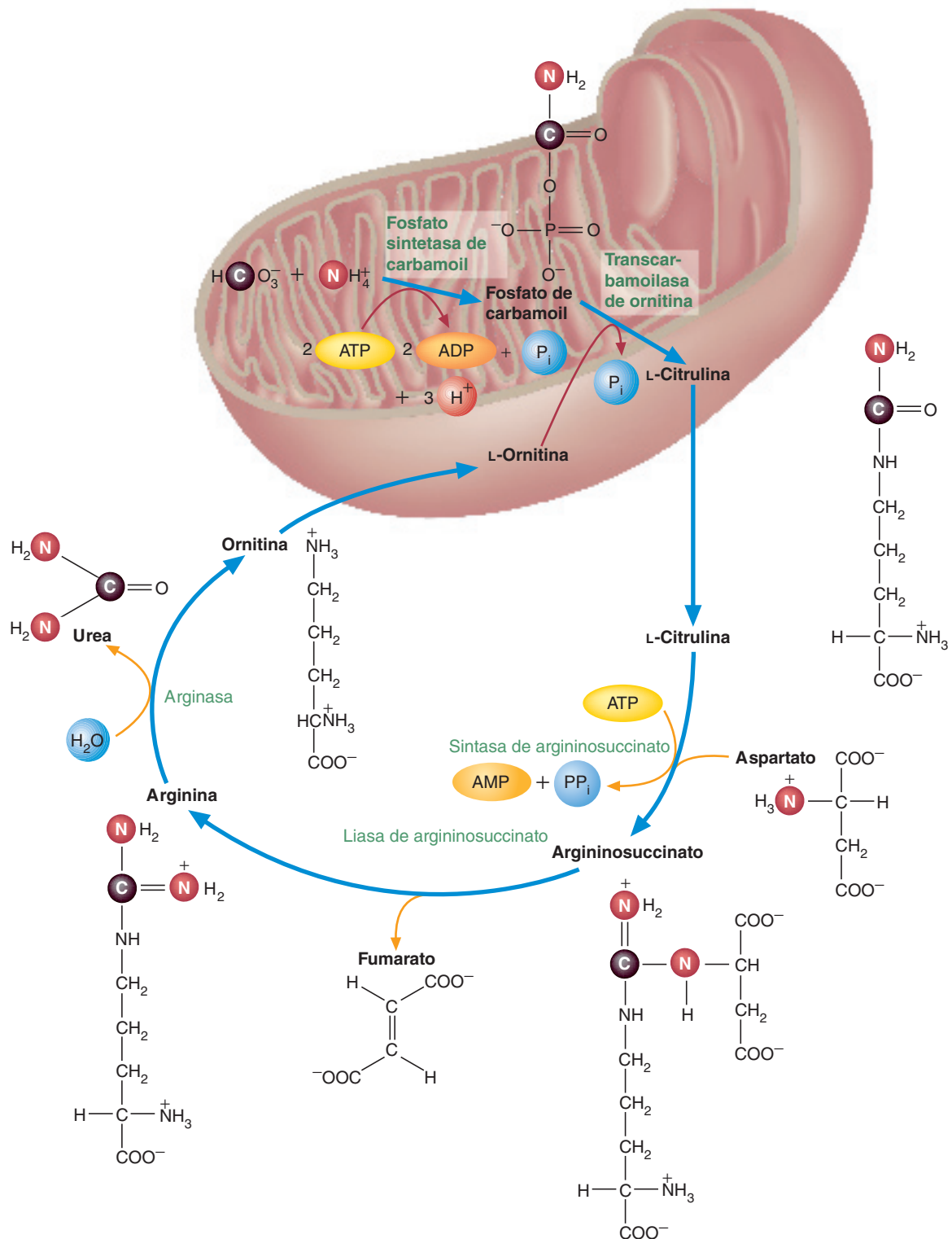


Esta reacción, que cataliza la transcarbamoilasa de ornitina, se completa porque se libera fosfato del fosfato de carbamoil. (Recuerde del cuadro 4.1 que el fosfato de carbamoil tiene un potencial de transferencia de grupo fosfato elevado.) Una vez for-

CONCEPTOS CLAVE

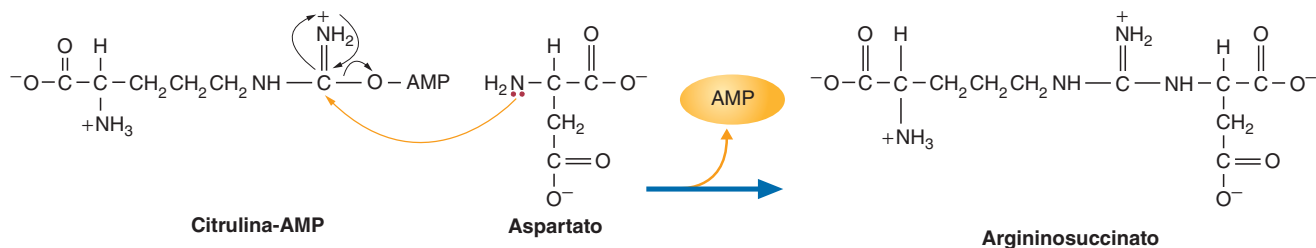


- La degradación de la mayoría de los aminoácidos comienza con la eliminación del grupo amino α .
- En ésta participan dos tipos de reacciones bioquímicas: transaminación y desaminación oxidativa.

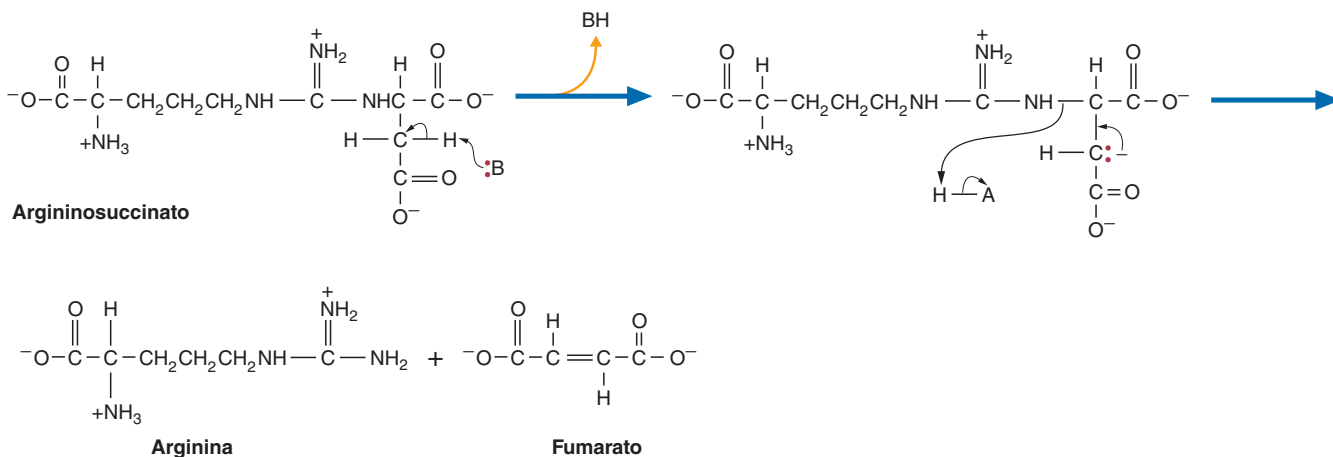
**FIGURA 15.3****Ciclo de la urea**

El ciclo de la urea convierte el NH_4^+ en urea, una molécula menos tóxica. Se muestran en color las fuentes de los átomos de la urea. Un transportador de aminoácidos neutros traslada la citrulina a través de la membrana interna. La ornitina se transporta mediante la ornitina translocasa a cambio de H^+ y citrulina. El fumarato se transporta de vuelta a la matriz mitocondrial (para su reconversión en malato) mediante transportadores para el α -cetoglutarato o los ácidos tricarbóxicos.

mada, la citrulina se transporta al citoplasma, donde reacciona con el aspartato para formar argininosuccinato. (El grupo amino α del aspartato, que se forma a partir del oxaloacetato mediante reacciones de transaminación en el hígado, proporciona el segundo nitrógeno que se incorpora en última instancia en la urea.) En esta reacción, que es catalizada por la argininosuccinato sintasa, la citrulina se activa al reaccionar con ATP para formar un intermediario arginina-AMP y pirofosfato. El nitrógeno del amino de aspartato actúa como nucleófilo, desplaza al AMP para formar argininosuccinato.

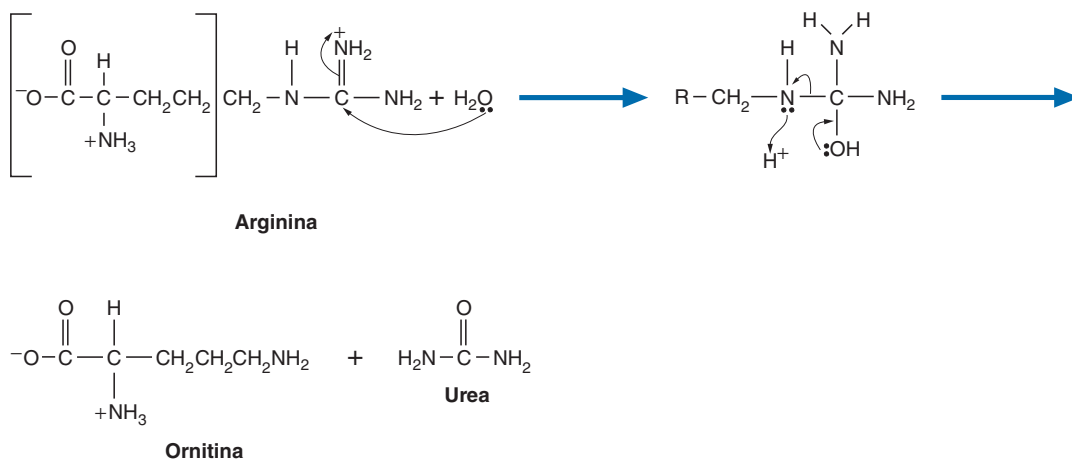


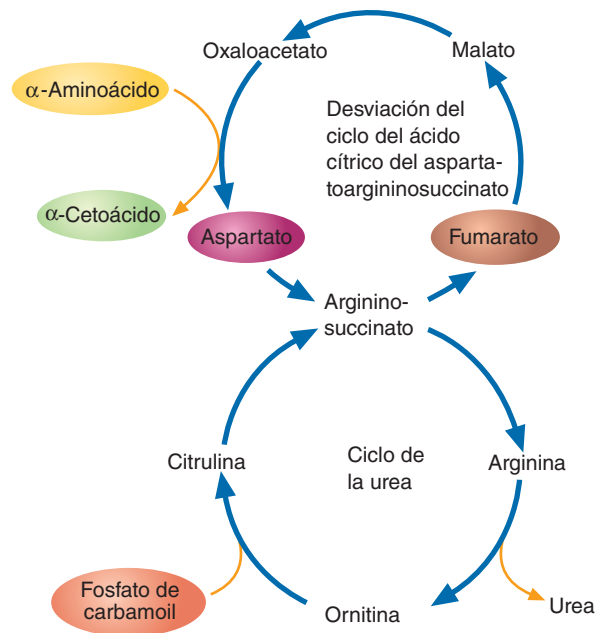
La reacción de sustitución del acilo se impulsa por la división del pirofosfato por acción de la pirofosfatasa. A continuación, la liasa de argininosuccinato divide el argininosuccinato para formar arginina (el precursor inmediato de la urea) y fumarato.



Un residuo de histidina dentro del sitio activo de la enzima, actuando como base (B:), extrae un protón del sustrato para formar un carbanión. Éste expulsa entonces al nitrógeno para formar un enlace C=C. El nitrógeno acepta un protón de un donador de protones (HA) (quizá la histidina protonada).

En la reacción final del ciclo de la urea, la arginasa cataliza la hidrólisis de la arginina para formar ornitina y urea.



**FIGURA 15.4****Biciclo de Krebs**

El aspartato que se utiliza en la síntesis de urea se genera a partir de oxaloacetato, un intermediario del ciclo del ácido cítrico. Esta reacción de transaminación elimina el nitrógeno amino de muchos aminoácidos.

Una vez formada, la urea se difunde hacia fuera de los hepatocitos al torrente sanguíneo. Por último, el riñón la elimina en la orina. La ornitina vuelve a las mitocondrias para condensarse con el fosfato de carbamoil e iniciar de nuevo el ciclo. Como la arginasa sólo se encuentra en cantidades significativas en el hígado de los animales ureotélicos, la urea sólo se produce en este órgano.

Tras su transporte de vuelta a la matriz mitocondrial, el fumarato se hidrata para formar malato, un componente del ciclo del ácido cítrico. El oxaloacetato producido por el ciclo del ácido cítrico puede utilizarse para generar energía o convertirse en glucosa o en aspartato. En la figura 15.4 se esquematiza la relación entre el ciclo de la urea y el ciclo del ácido cítrico, que suele denominarse **biciclo de Krebs**.

PROBLEMA 15.1

Revisar el ciclo de la urea y luego indicar el número de moléculas de ATP usadas para sintetizar una molécula de urea.

Solución

Se requieren dos ATP para la síntesis del fosfato de carbamoil a partir de NH_4^+ y CO_2 . La síntesis de argininosuccinato implica la conversión de un ATP en un producto de AMP. Se necesitan dos equivalentes de ATP para convertir AMP en ATP. Por lo tanto, el número total de equivalentes de ATP usados para sintetizar una molécula de urea es cuatro. ■

La **hiperamoniemia** es un estado potencialmente letal en el que las concentraciones sanguíneas de NH_4^+ se tornan excesivas cuando está mermada la capacidad del hígado para sintetizar urea, como se expone en el recuadro Bioquímica en perspectiva sobre ese tema.

Control del ciclo de la urea

La urea es una molécula tóxica. Por tal razón, su síntesis se controla de manera estricta. Existen mecanismos reguladores a largo y a corto plazos. Las concentraciones de las cinco enzimas del ciclo de la urea se alteran por variaciones del consumo de proteínas en los alimentos. Varios días después de un cambio alimentario, hay incre-

CONCEPTOS CLAVE



- La urea se sintetiza a partir de amoníaco, CO₂ y aspartato.
- El ciclo de la urea está cuidadosamente regulado.

mentos de las concentraciones enzimáticas al doble o al triple. Muchas hormonas participan en las modificaciones de las velocidades de síntesis de las enzimas. El glucagon y los glucocorticoides activan la transcripción de las enzimas del ciclo de la urea, mientras que la insulina la reprime.

Las enzimas del ciclo de la urea están controladas a corto plazo por las concentraciones de sus sustratos. Por ejemplo, la síntesis de urea se induce con una dieta alta en proteínas y por el ayuno. La fosfato sintetasa de carbamoil I también es activada de forma alostérica por el *N*-acetilglutamato. Esta última molécula es un indicador sensible de la concentración celular de glutamato, una fuente de NH₄⁺. El *N*-acetilglutamato (NAG) se produce a partir de glutamato y de acetil-CoA en una reacción catalizada por la de *N*-acetilglutamato sintasa, la cual se activa alostéricamente por arginina. La activación de CPSI por NAG es un proceso regulador de retroalimentación positiva porque un aumento en la concentración de arginina produce un incremento en la síntesis de NAG. La conducción del sustrato (pág. 202) también intensifica la eficiencia del ciclo de la urea. Se ha observado que de todos los metabolitos del ciclo de la urea, sólo la urea, el producto de la vía, se mezcla sin restricciones con otros metabolitos del citoplasma.

PREGUNTA 15.1

Aunque la arginina es un intermediario del ciclo de la urea, es un aminoácido esencial en los animales jóvenes. Sugiera una razón para este fenómeno.

PREGUNTA 15.2

En algunas circunstancias clínicas, los pacientes con hiperamonemia se tratan con antibióticos. Sugiera una base racional para este tratamiento.

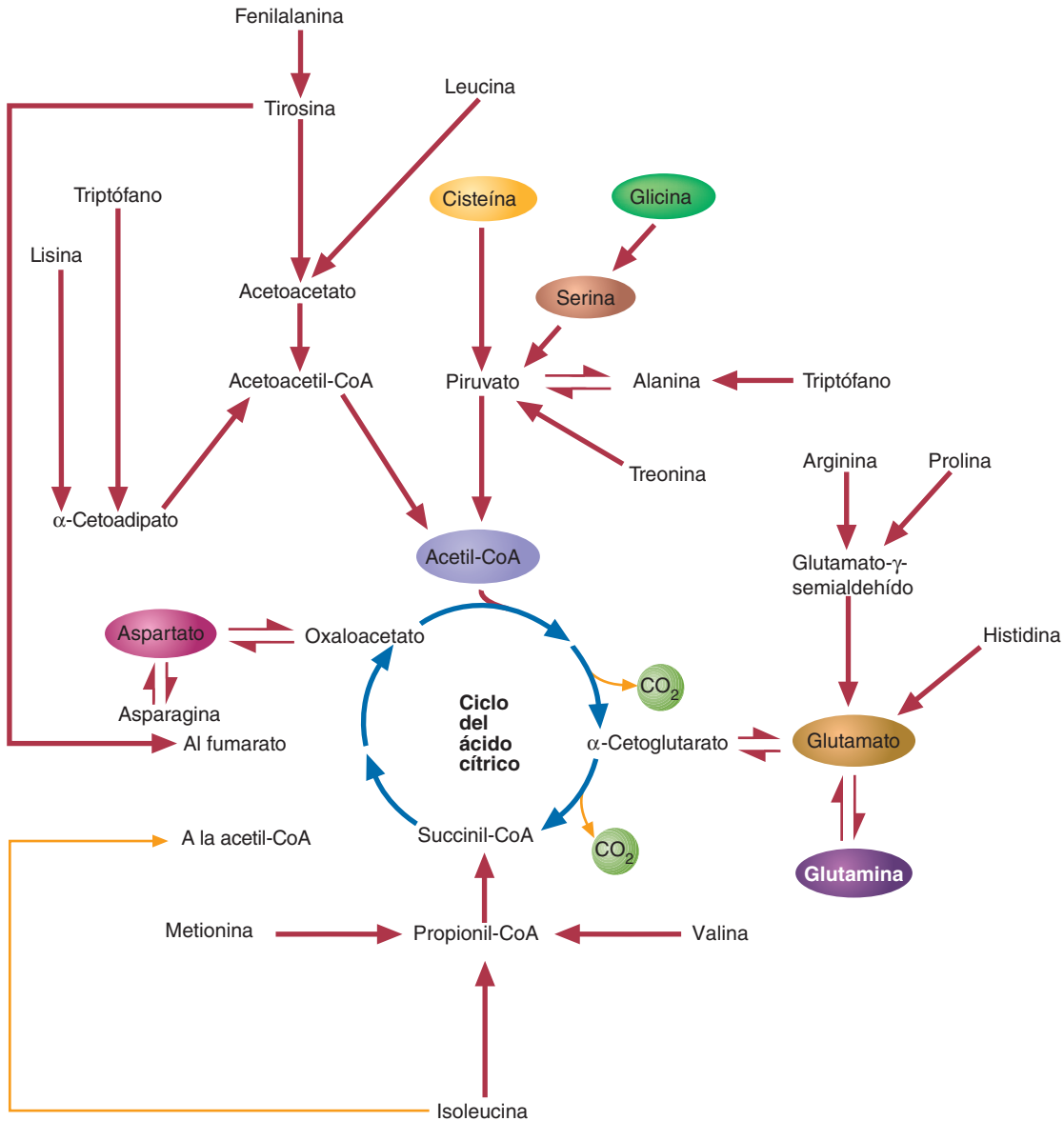
Catabolismo de los esqueletos carbonados de los aminoácidos

Los aminoácidos α pueden agruparse en clases, según sus productos finales: acetil-CoA, acetoacetil-CoA, piruvato y varios intermediarios del ciclo del ácido cítrico. Cada grupo se revisa con brevedad. En la figura 15.5 se esquematizan las vías de degradación de los 20 aminoácidos α de las proteínas.

AMINOÁCIDOS QUE FORMAN ACETIL-CoA De un total, 10 aminoácidos α generan acetil-CoA. Este grupo puede dividirse según si el piruvato es un intermediario en la formación de acetil-CoA. Los aminoácidos cuya degradación implica al piruvato son alanina, serina, glicina, cisteína y treonina. Tales aminoácidos pueden ser cetógenos o glucogénicos según las actividades relativas de la piruvato deshidrogenasa y la piruvato carboxilasa. Dependiendo de las necesidades metabólicas de la célula, el piruvato puede convertirse en acetil-CoA para oxidarse o utilizarse en la síntesis de ácidos grasos, o puede convertirse en oxaloacetato, el cual se deriva a la gluconeogénesis. Los otros cinco aminoácidos que se convierten en acetil-CoA mediante vías que no implican al piruvato son lisina, triptófano, tirosina, fenilalanina y leucina. En las figuras 15.6 y 15.7 se muestran las dos secuencias de reacción.

Las vías catabólicas individuales de estas moléculas son las siguientes:

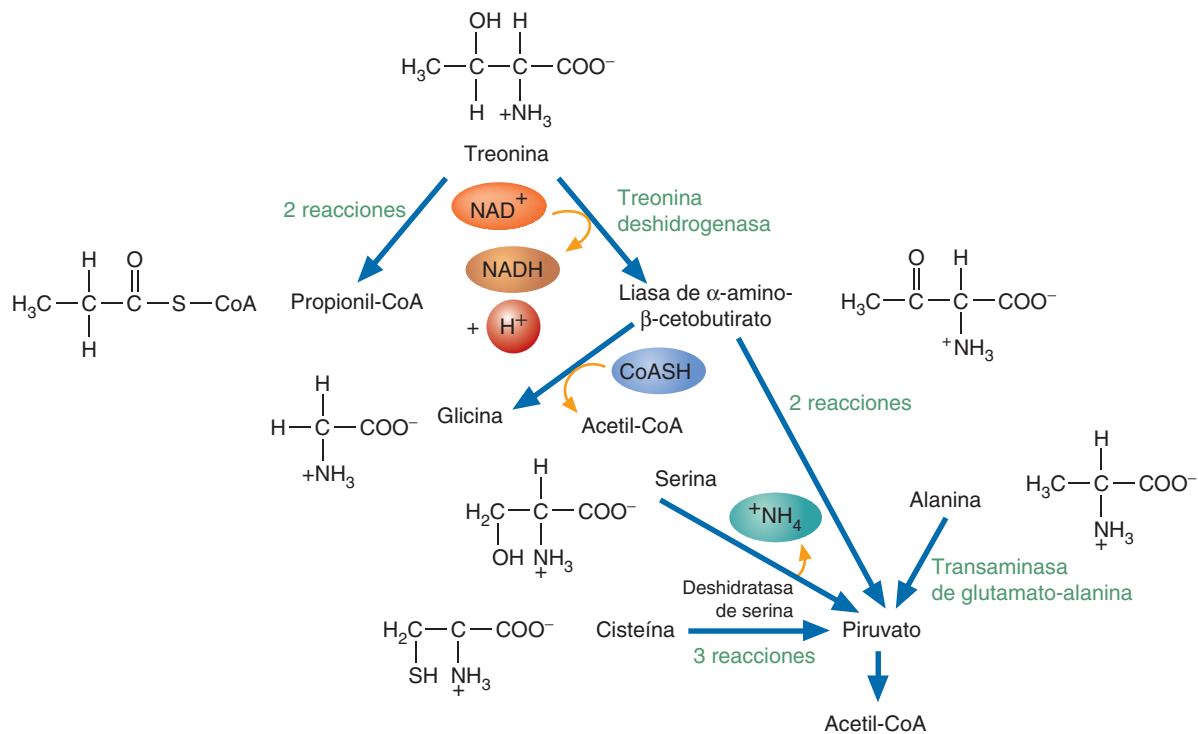
1. **Alanina.** Recuerde que la reacción de transaminación reversible en la que participan la alanina y el piruvato es un componente importante del ciclo de la alanina que ya se ha presentado (sección 8.2).
2. **Serina.** Como se describió, la serina se convierte en piruvato por acción de la serina deshidrogenasa, enzima que requiere fosfato de piridoxal.
3. **Glicina.** La glicina puede convertirse en serina por la serina hidroximetiltransferasa. (El grupo hidroximetilo lo cede el *N*⁵,*N*¹⁰-metileno THF como se describe en la sección 14.3.) Luego la serina se convierte en piruvato, como se revisó

**FIGURA 15.5****Degradación de los 20 aminoácidos α que se encuentran en las proteínas**

Los grupos amino α se eliminan al inicio de las vías catabólicas. Los esqueletos carbonados se convierten en intermediarios metabólicos comunes.

antes. Sin embargo, la mayoría de las moléculas de glicina se degrada mediante el efecto de la enzima separadora de glicina en CO_2 , NH_4^+ y N^5, N^{10} -metileno THF.

- 4. Cisteína.** En los animales, la cisteína se convierte en piruvato mediante varias vías. En la vía principal, la cisteína se oxida hasta sulfinato de cisteína. Luego se produce piruvato después de una reacción de transaminación y desulfuración.
- 5. Treonina.** En la vía principal de degradación, la treonina deshidrogenasa oxida a la treonina para formar α -amino- β -cetobutirato. Esta última molécula se metaboliza después para formar piruvato, o puede ser fragmentada por la liasa de α -amino- β -cetobutirato para formar acetil-CoA y glicina. De otra manera, la treonina puede degradarse a α -cetobutirato mediante la treonina deshidratasa y después a propionil-CoA, que luego se convierte en succinil-CoA.

**FIGURA 15.6****Vías catabólicas de la treonina, de la glicina, de la serina, de la cisteína y de la alanina**

El piruvato es un intermediario en la conversión de estos aminoácidos en acetil-CoA. La treonina puede degradarse en dos vías. En una, la treonina se convierte en piruvato mediante una vía de tres reacciones. El α -amino- β -cetobutirato, intermediario de esta vía, también puede reaccionar con CoASH para generar acetil-CoA y glicina. Observe que la glicina sintasa también degrada la glicina para formar CO_2 , NH_4^+ y N^5, N^{10} -metileno THF en una reacción que requiere NAD^+ . En los primates, la mayoría de las moléculas de treonina se degrada hasta propionil-CoA, una molécula que luego se transforma en el intermediario del ciclo del ácido cítrico succinil-CoA (fig. 12.12). La serina se convierte en piruvato mediante la serina deshidratasa, con liberación de NH_4^+ . La principal vía catabólica de la cisteína es un conjunto de tres reacciones en el que el intermediario oxidado sulfinato de cisteína experimenta transaminación y luego desulfuración para generar piruvato y bisulfito (HSO_3^-). Una reacción de transaminación convierte la alanina en piruvato.

- Lisina.** La lisina se convierte en α -cetoacido en un conjunto de reacciones que incluyen dos oxidaciones, la eliminación del grupo amino de la cadena lateral y una transaminación. Se produce acetil-CoA en una vía de reacción que incluye varias oxidaciones, una descarboxilación y una hidratación. La acetoacetyl-CoA puede convertirse en acetil-CoA en una reacción que es la inversa de un paso de la formación de los cuerpos cetónicos.
- Triptófano.** El triptófano se convierte en α -cetoacido en ocho reacciones, que también crean formiato y alanina. La acetil-CoA se sintetiza a partir de α -cetoacido como se ha descrito para la lisina. La alanina que se produce en esta vía se convierte en acetil-CoA a través del piruvato.
- Tirosina.** El catabolismo de la tirosina comienza con una transaminación y una deshidroxilación. El homogentisato se sintetiza en la última reacción, que cataliza la parahidroxifenilpiruvato dioxigenasa (una enzima dependiente de ascorbato). El homogentisato se convierte en maleilacetoacetato por medio de la homogentisato oxidasa. En reacciones de isomerización e hidratación posteriores se forman acetoacetato y fumarato.
- Fenilalanina.** La fenilalanina se hidroxila para formar tirosina por acción de la fenilalanina-4-monooxigenasa (fig. 15.8) en una reacción que requiere O_2 y

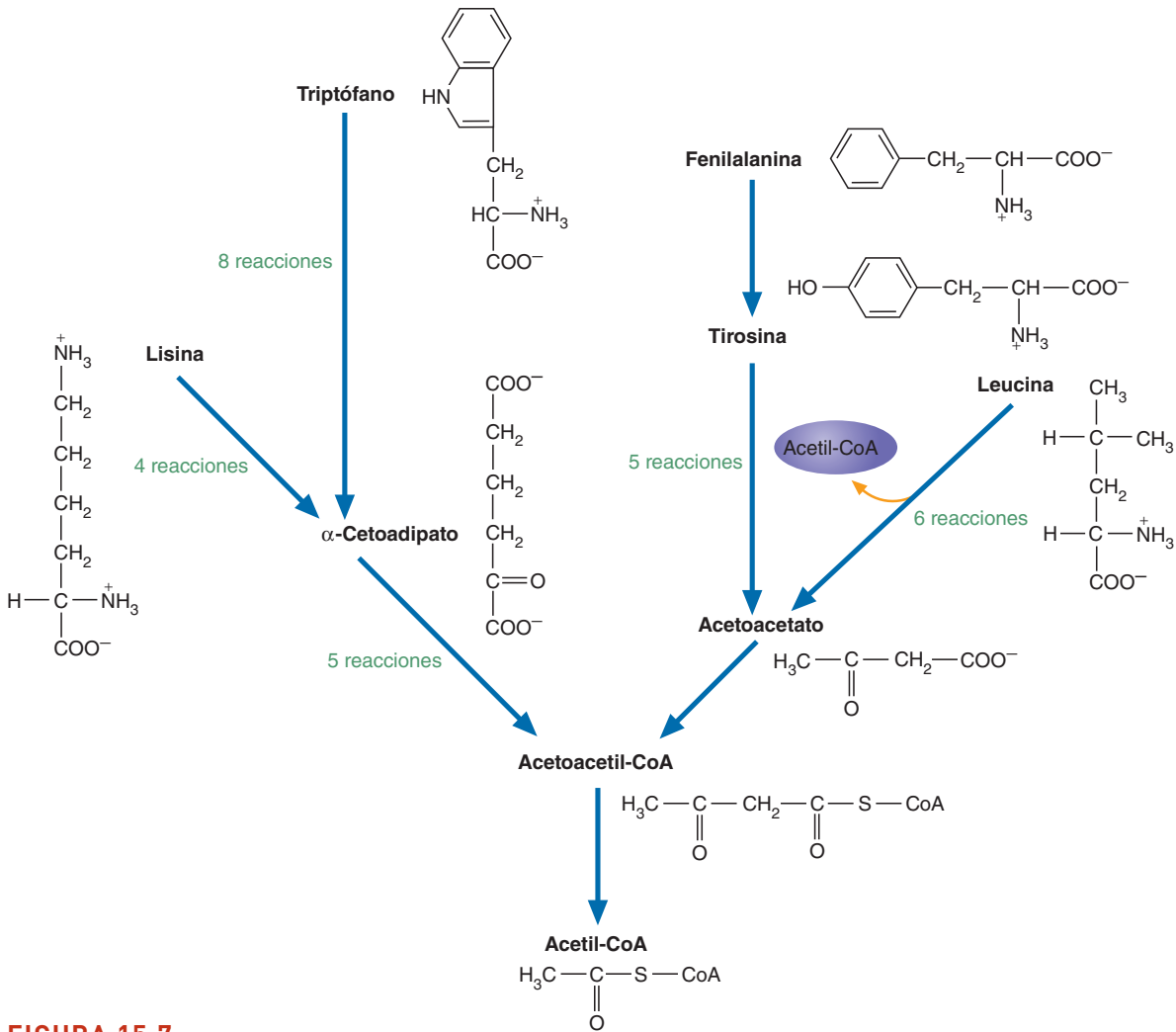


FIGURA 15.7
Vías catabólicas de la lisina, del triptófano, de la fenilalanina, de la tirosina y de la leucina
 Estas vías son largas y complejas. Se indica el número de reacciones en cada segmento.

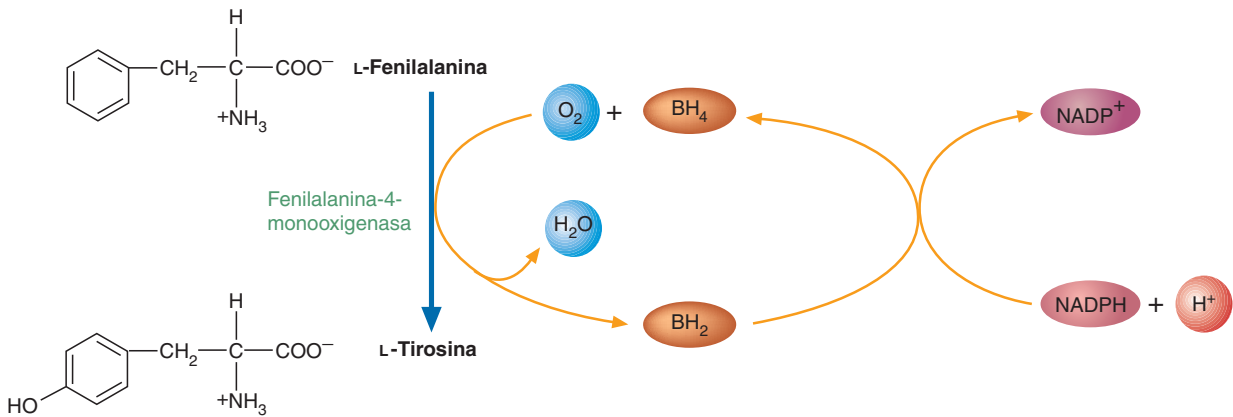
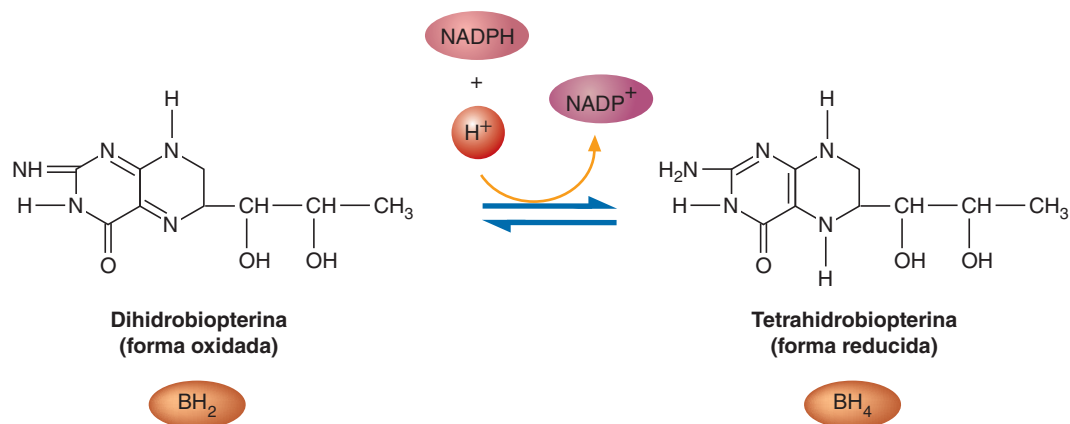


FIGURA 15.8
Conversión de fenilalanina en tirosina

La reacción que cataliza la fenilalanina-4-monooxigenasa es irreversible. Los electrones que se requieren para la hidroxilación de la fenilalanina son transportados hasta el O_2 a partir del NADPH por la tetrahidrobiopterina.

**FIGURA 15.9****Tetrahydrobiopterina**

La tetrahydrobiopterina (BH₄), derivado de GTP, es un cofactor esencial en la biosíntesis de varios neurotransmisores (las catecolaminas y serotonina), además de la melatonina (pág. 413) y el óxido nítrico (pág. 329). La BH₄ (la forma reducida) se regenera a partir de dihidrobiopterina (BH₂) (la forma oxidada) mediante reducción con NADPH.

tetrahydrobiopterina (BH₄), una molécula semejante al ácido fólico (fig. 15.9). La tirosina se degrada para formar acetoacetato y fumarato.

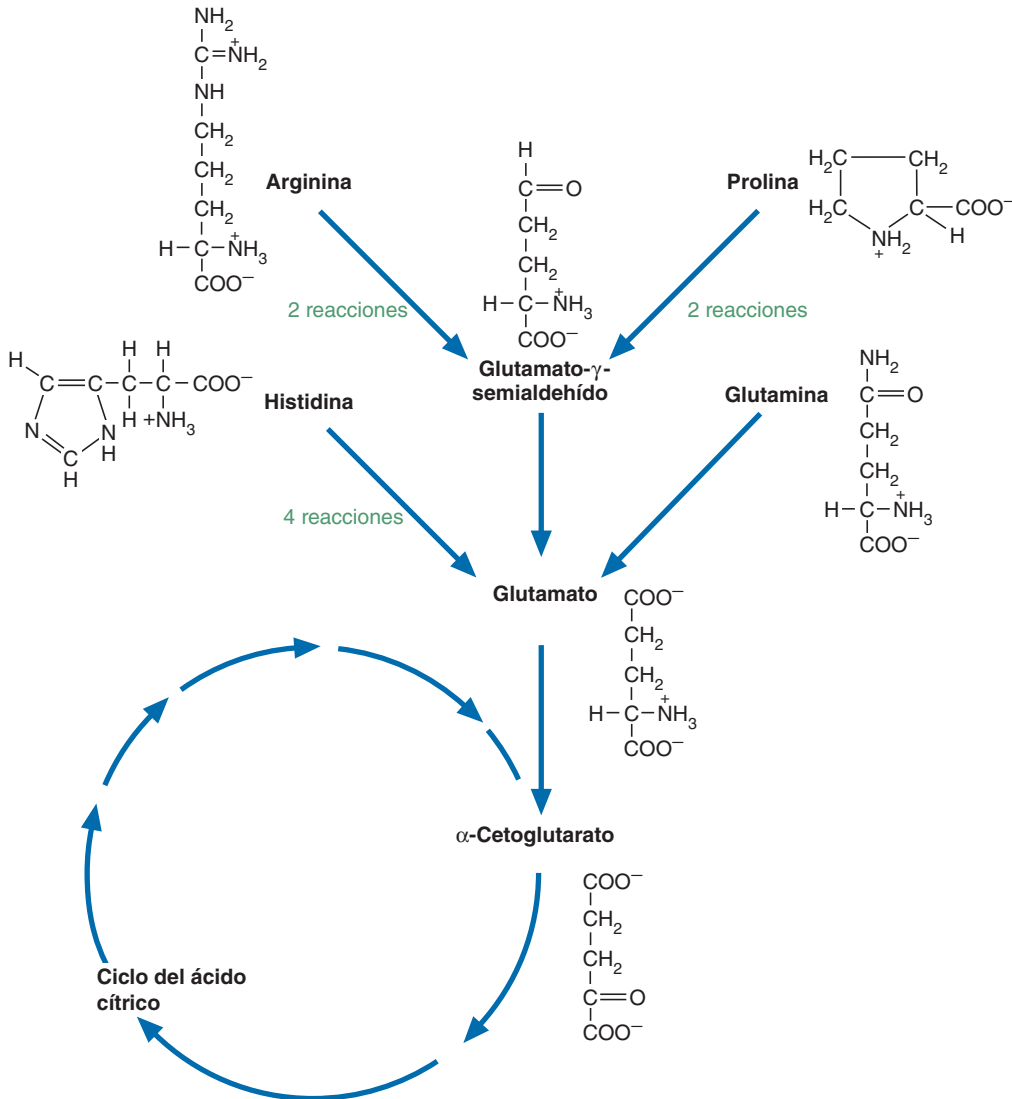
10. Leucina. La leucina, uno de los aminoácidos de cadena ramificada, se convierte en HMG-CoA en un conjunto de reacciones que incluyen una transaminación, dos oxidaciones, una carboxilación y una hidratación. La HMG-CoA se convierte después en acetil-CoA y en acetoacetato por medio de la liasa de HMG-CoA.

AMINOÁCIDOS QUE FORMAN α -CETOGLUTARATO Cinco aminoácidos (glutamato, glutamina, arginina, prolina e histidina) se degradan a α -cetoglutarato. En la figura 15.10 se esquematiza su catabolismo. A continuación se describe brevemente cada vía.

- 1. Glutamato y glutamina.** La glutamina se convierte en glutamato y NH₄⁺ por acción de la glutaminasa. Como se describió, el glutamato se convierte en α -cetoglutarato mediante la glutamato deshidrogenasa o por transaminación.
- 2. Arginina.** Recuerde que la arginasa divide a la arginina para formar ornitina y urea. En una reacción de transaminación posterior, la ornitina se convierte en glutamato- γ -semialdehído. A continuación, se produce glutamato al hidratarse y oxidarse el glutamato- γ -semialdehído. El α -cetoglutarato se produce por una reacción de transaminación o por una desaminación oxidativa.
- 3. Prolina.** El catabolismo de la prolina comienza con una reacción de oxidación que produce Δ^1 -pirrolina, que se convierte en glutamato- γ -semialdehído por una reacción de hidratación. Luego se forma glutamato por otra reacción de oxidación.
- 4. Histidina.** La histidina se convierte en glutamato en cuatro reacciones: una desaminación no oxidativa, dos hidrataciones y la eliminación de un grupo formamino (NH=CH—) por el THF.

AMINOÁCIDOS QUE FORMAN SUCCINIL-CoA La succinil CoA se forma a partir de los esqueletos carbonados de la metionina, de la isoleucina, de la valina y de la treonina (como ya se ha comentado). La figura 15.11 muestra las reacciones que degradan los primeros tres de estos aminoácidos.

- 1. Metionina.** La degradación de la metionina inicia con la formación de S-adenosilmetionina, a la que sigue una reacción de desmetilación, como ya se ha descri-

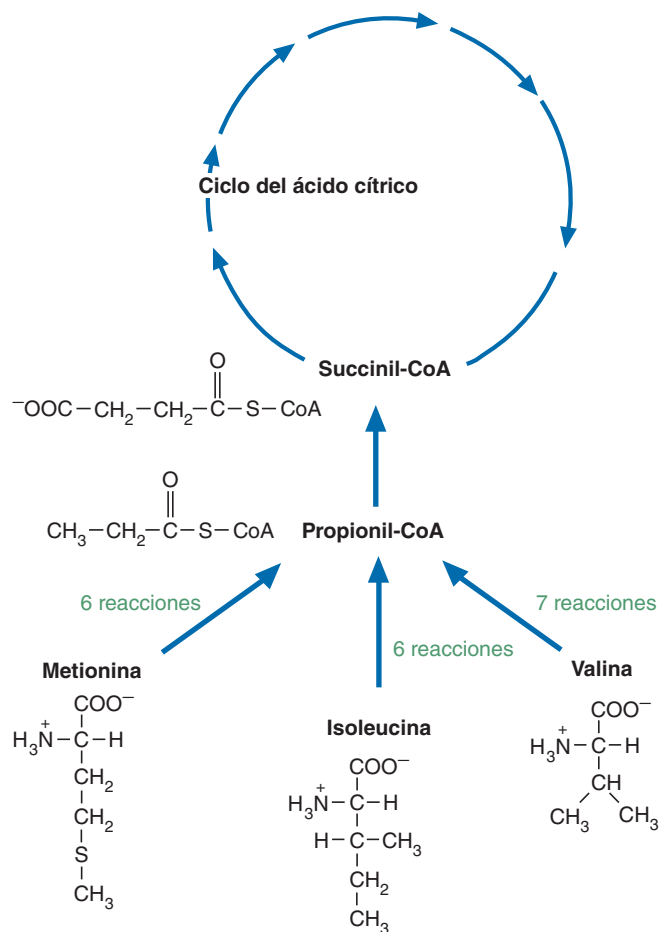
**FIGURA 15.10**

Vías catabólicas del glutamato, de la glutamina, de la arginina, de la prolina y de la histidina

Todos estos aminoácidos se convierten al final en α -cetoglutarato.

to (fig. 14.20). El producto *S*-adenosilhomocisteína se hidroliza hasta adenosina y homocisteína; ésta se metaboliza para producir α cetobutirato, cisteína y NH_4^+ . Luego, el α -cetobutirato se convierte a propionil-CoA por la deshidrogenasa de cetoácido α . La propionil-CoA se convierte en succinil-CoA en tres pasos (fig. 12.12). La conversión de metionina en cisteína suele denominarse **vía de transulfuración** (fig. 15.12). Una cantidad sustancial del sulfato que se produce por la degradación de la cisteína se elimina en la orina. El sulfato, en forma de PAPS (pág. 442), también se utiliza en la síntesis de sulfátidos y de proteoglicanos. Además, moléculas como esteroides y determinados fármacos se excretan como ésteres de sulfato. Recuerde asimismo que el gasotransmisor H_2S se sintetiza a partir de cisteína en reacciones catalizadas por CBS o CSE.

- 2. Isoleucina y valina.** Las primeras cuatro reacciones en la degradación de la isoleucina y la valina están catalizadas por las mismas cuatro enzimas (fig. 15.13). Varias reacciones de ambas vías son similares a las de la oxidación β , que generan NADH y FADH_2 . Los productos de la vía de isoleucina son acetyl-CoA y propionil-CoA, que luego se convierte en succinil-CoA. Por tanto, la isoleucina

**FIGURA 15.11****Vías catabólicas de la metionina, de la isoleucina y de la valina**

La propionil-CoA es un intermediario común en la degradación de metionina, isoleucina y valina. Primero, la metionina se convierte en homocisteína (fig. 14.17), que a su vez genera cisteína y cetobutirato α (fig. 14.10). El cetobutirato α se descarboxila para generar propionil-CoA. Los productos de la conversión de isoleucina en propionil-CoA incluyen acetil-CoA, tres NADH y un CO_2 . Los productos de la degradación de la valina incluyen tres NADH, un FADH_2 y dos CO_2 . La figura 12.12 muestra la conversión de propionil-CoA en succinil-CoA, un intermediario del ácido cítrico. Observe que la treonina también se degrada mediante la vía propionil-CoA/succinil-CoA (fig. 15.6)

es un aminoácido cetógeno y glucogénico. La vía de degradación de la valina es semejante, pero sólo produce succinil-CoA. Por lo tanto, la valina es un aminoácido glucogénico. Muchos tejidos pueden usar la valina, isoleucina, leucina y los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, *branched chain amino acids*) para generar energía. Sin embargo, la mayor parte de la oxidación de los BCAA ocurre en el músculo esquelético durante el ejercicio. Los BCAA son fuente importante de energía porque además de su concentración en la proteína muscular, su degradación genera NADH y FADH_2 , y sus productos terminales (acetil-CoA, succinil-CoA y acetoacetato) se oxidan en el ciclo del ácido cítrico.

CONCEPTO CLAVE

Los esqueletos carbonados de los aminoácidos pueden degradarse a uno o varios metabolitos. Entre ellos acetil-CoA, acetoacetil-CoA, α -cetoglutarato, succinil-CoA y oxaloacetato.

AMINOÁCIDOS QUE FORMAN OXALOACETATO El aspartato y la asparagina se degradan para formar oxaloacetato. El aspartato se convierte en oxaloacetato mediante una reacción individual de transaminación. La asparagina primero se hidroliza para formar aspartato y NH_4^+ por medio de la asparaginasa.

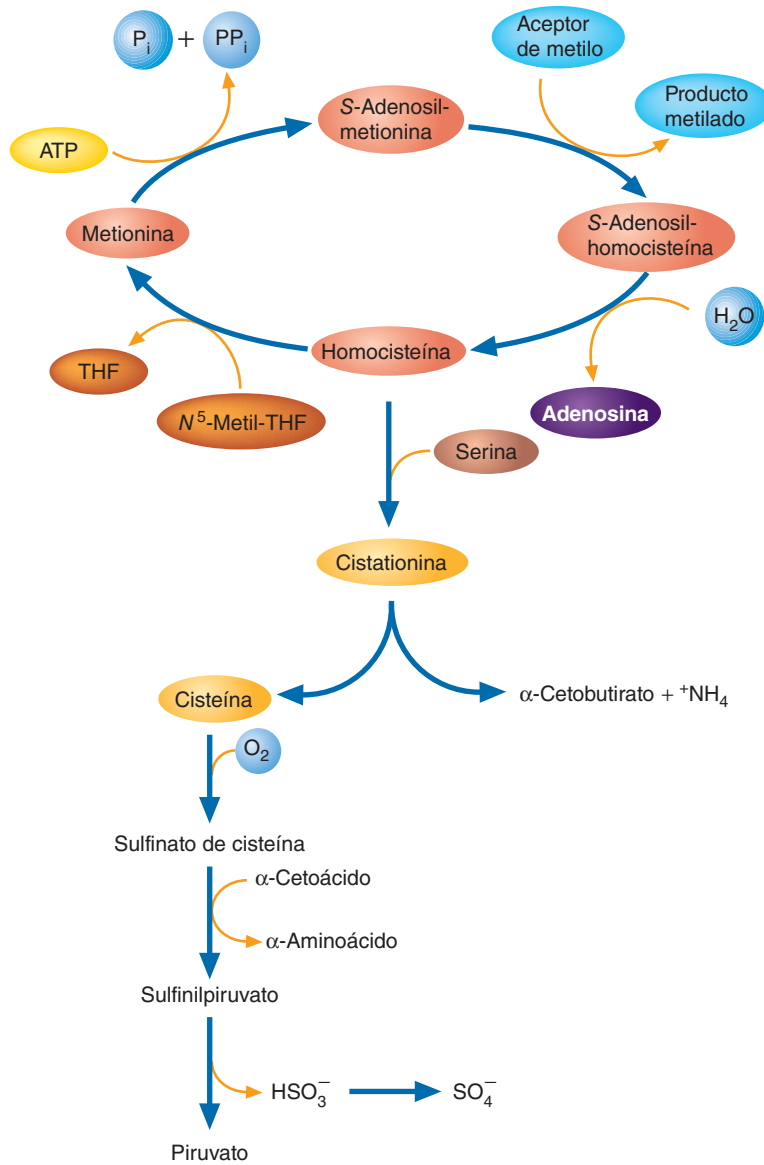
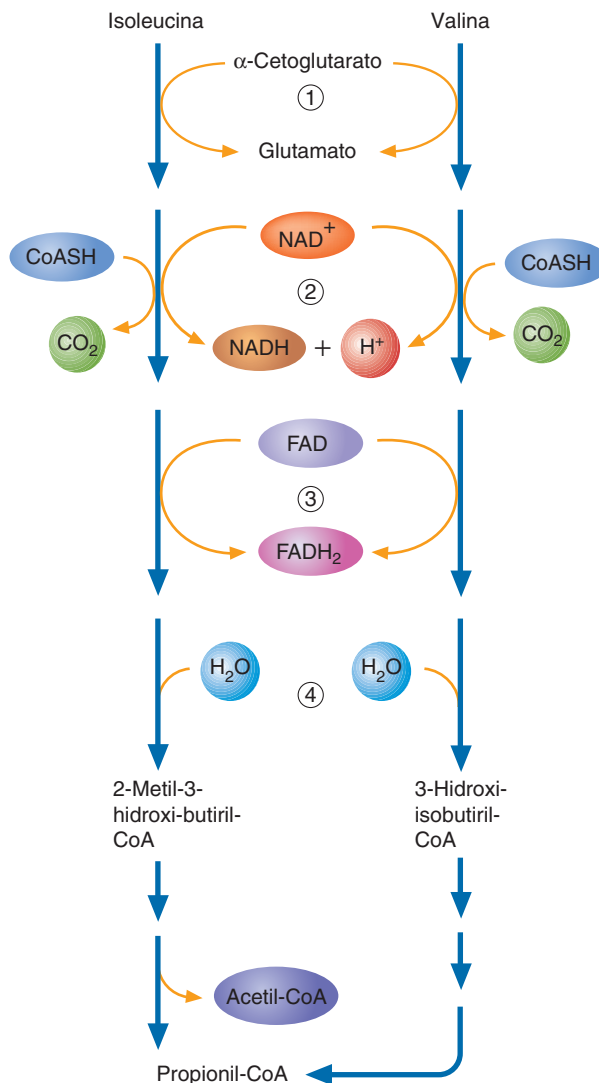


FIGURA 15.12
Vía de transulfuración

El átomo de azufre de la metionina se transforma en el átomo de azufre de la cisteína en dos reacciones. La cistationina β -sintasa (CBS) convierte la homocisteína y la serina en cistationina. Esta última se transforma entonces en cisteína, en α -cetobutirato y en NH_4^+ por medio de la cistationina γ -liasa (CGL). Entonces la cisteína puede incorporarse en el glutatión, en la coenzima A o en proteínas; o bien puede oxidarse por acción de la dioxigenasa de cisteína para formar sulfinato de cisteína. Este último puede experimentar una reacción de transaminación seguida de desulfuración para generar piruvato y sulfito (HSO_3^-). El sulfito es convertido después en sulfato (SO_4^{2-}) por la sulfito oxidasa. El sulfato que se genera en el catabolismo de la cisteína se excreta o se utiliza en diversas vías de biosíntesis o catabólicas. Observe que las vías de transulfuración y metilación están íntimamente relacionadas.

PREGUNTA 15.3

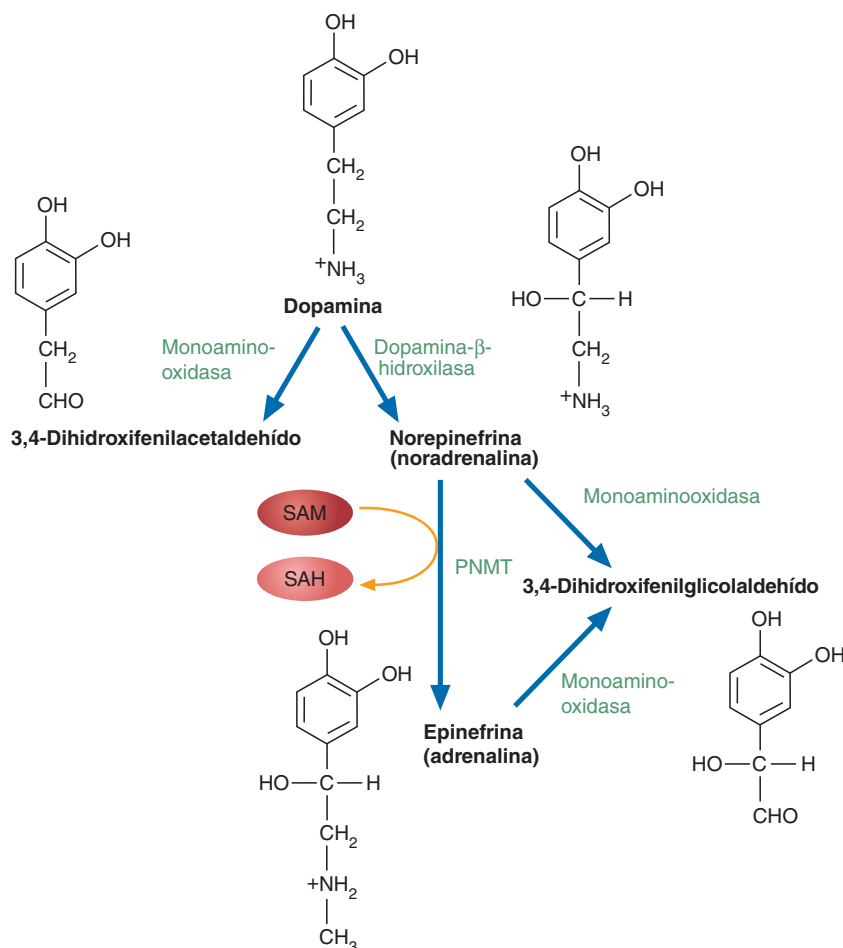
La taurina es una amina sulfurada que se sintetiza a partir de cisteína; aunque se encuentra en altas concentraciones en las células de los mamíferos, excepto por su incorporación a las sales biliares no se conocen bien sus funciones fisiológicas. Sin embargo, varios datos sugieren que es un metabolito importante. Por ejemplo, la taurina se encuentra en grandes cantidades en el tejido encefálico. Además, en fecha reciente se ha observado que los gatos domésticos presentan insuficiencia cardiaca congestiva cuando se alimentan con una dieta sin taurina. (Los gatos no pueden sintetizar taurina. Por esta razón, deben consumir carne en su alimentación. Los gatos que reciben alimentaciones vegetarianas pronto se hacen indiferentes y mueren de forma prematura.) En la mayoría de los animales la taurina se sintetiza a partir del sulfinato de cisteína (el producto de la oxidación de la cisteína) en dos reacciones: una descarboxilación seguida de una oxidación del grupo sulfinato ($-\text{SO}_2^-$) para formar sulfonato ($-\text{SO}_3^-$). Con esta información, determine la vía de biosíntesis de la taurina. (*Pista:* en el capítulo 12 se muestra la estructura de la taurina. También véase la figura 15.12.)

**FIGURA 15.13****Degradación de la isoleucina y valina**

La degradación de isoleucina y valina comienza con las mismas cuatro reacciones: una transaminación catalizada por la *transaminasa de aminoácidos de cadena ramificada* (enzima 1), una descarboxilación catalizada por la *deshidrogenasa de cetoácidos α de cadena ramificada* (enzima 2), una oxidación catalizada por una acil-CoA deshidrogenasa que requiere FAD (enzima 3) y una hidratación catalizada por la *enol-CoS hidratasa* (enzima 4). La degradación de isoleucina continúa en tres reacciones para producir acetil-CoA y propionil-CoA. Esta última molécula se convierte luego en succinil-CoA. La degradación de valina continúa en cuatro reacciones para generar propionil-CoA.

PREGUNTA 15.4

La taurina es el aminoácido más abundante en los leucocitos, donde reacciona con el HOCl que se produce durante la explosión respiratoria catalizada por la mieloperoxidasa. El producto de esta reacción, la monocloramina de taurina (Tau-Cl), es relativamente atóxico y estable comparado con el HOCl. La Tau-Cl modula el proceso de inflamación al regular a la baja la producción de NO^{*} y proteínas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Indique las reacciones en las cuales se producen HOCl y Tau-Cl. [Pista: revisar Estallido respiratorio en la figura 10.20.]

**FIGURA 15.14****Inactivación de las catecolaminas**

La monoaminoxidasa es una flavo-proteína que cataliza la desaminación oxidativa de las aminas para formar los aldehídos correspondientes. El O_2 es el aceptor de electrones y el NH_3 y el H_2O_2 son los otros productos. (PNMT, feniletanolamina-*N*-metiltransferasa.)

15.3 DEGRADACIÓN DE NEUROTRANSMISORES

La revisión previa sobre los trastornos catabólicos de los aminoácidos indica que los procesos catabólicos son tan importantes para el funcionamiento adecuado de las células y de los organismos como los procesos anabólicos. Esto no ocurre para los neurotransmisores como las catecolaminas.

Las catecolaminas epinefrina, norepinefrina y dopamina se inactivan por reacciones de oxidación que cataliza la monoaminoxidasa (MAO) (fig. 15.14). Como la MAO se encuentra dentro de las terminaciones nerviosas, las catecolaminas deben transportarse fuera de la hendidura sináptica antes de su inactivación. (El proceso por el que se transportan los neurotransmisores de vuelta a las células nerviosas de forma que puedan utilizarse de nuevo o degradarse se denomina *recaptación*.) La epinefrina, liberada como una hormona desde las glándulas suprarrenales, se transporta en la sangre y la catabolizan los tejidos no nerviosos (quizá el riñón). Las catecolaminas se inactivan también en reacciones de metilación que cataliza la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Estas dos enzimas (MAO y COMT) actúan juntas para producir una gran variedad de metabolitos oxidados y metilados de las catecolaminas.

15.4 DEGRADACIÓN DE LOS NUCLEÓTIDOS

En la mayoría de los seres vivos, los nucleótidos púricos y los pirimídicos se degradan o se reciclan (o ambas cosas) de manera constante. Durante la digestión, las enzimas denominadas **nucleasas** hidrolizan los ácidos nucleicos a oligonucleótidos. (Los **oligonucleótidos** son segmentos cortos de ácidos nucleicos que contienen me-

CONCEPTO CLAVE



La transferencia de información en los animales requiere que los neurotransmisores tras su liberación se degraden rápidamente o se eliminen de la hendidura sináptica.

nos de 50 nucleótidos.) Las enzimas específicas de la rotura de enlaces internucleotídicos en el DNA se denominan *desoxirribonucleasas* (DNasas), mientras que las que degradan el RNA se llaman *ribonucleasas* (RNasas). Una vez formados, los oligonucleótidos se siguen degradando por varias *fosfodiesterasas*, un proceso que origina una mezcla de mononucleótidos. Las *nucleotidasas* eliminan los grupos fosfato de los nucleótidos, generando así nucleósidos. Las *nucleosidasas* hidrolizan a estas últimas moléculas produciendo las bases libres y ribosa o desoxirribosa, que después se absorben.

Por lo general, las bases púricas y pirimídicas de los alimentos no se utilizan en cantidades significativas para sintetizar los ácidos nucleicos celulares, sino que se degradan dentro de los enterocitos. En el ser humano y en los pájaros las purinas se degradan a ácido úrico. Las pirimidinas se degradan a β -alanina o a ácido β -aminoisobutírico, y también a NH_3 y CO_2 . A diferencia de los procesos catabólicos de otras clases principales de biomoléculas (p. ej., azúcares, ácidos grasos y aminoácidos), el catabolismo de las purinas y de las pirimidinas no sintetiza ATP. A continuación se describen las principales vías de degradación de las bases púricas y pirimídicas.

Catabolismo de las purinas

En la figura 15.15 se esquematiza el catabolismo de los nucleótidos púricos. Existen variaciones de las vías específicas que utilizan los diferentes organismos o los tejidos para degradar el AMP. En la mayoría de los tejidos, el AMP se hidroliza por la 5'-nucleosidasa para formar adenosina. Ésta es desaminada por la adenosina desaminasa (también llamada adenosina aminohidrolasa) para generar inosina. En el músculo, el AMP se convierte inicialmente en IMP por la AMP desaminasa (que también se denomina adenilato aminohidrolasa). A continuación, el IMP es hidrolizado a inosina por la 5'-nucleotidasa. La reacción de la AMP desaminasa también es un componente del ciclo de los nucleótidos púricos (fig. 15.16). En esta vía el IMP reacciona con aspartato para formar adenilatosuccinato. Dicha reacción, que requiere GTP, la cataliza

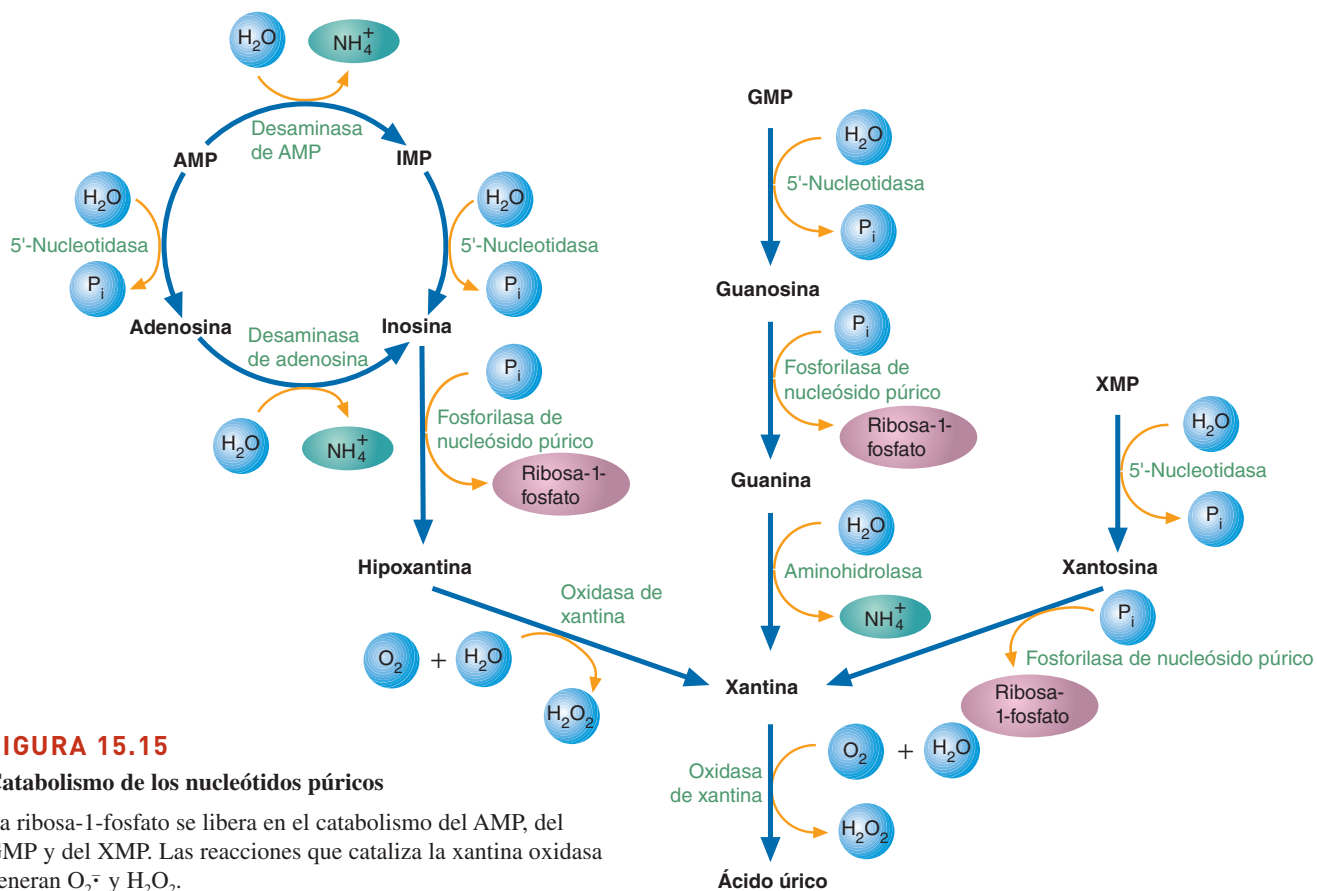
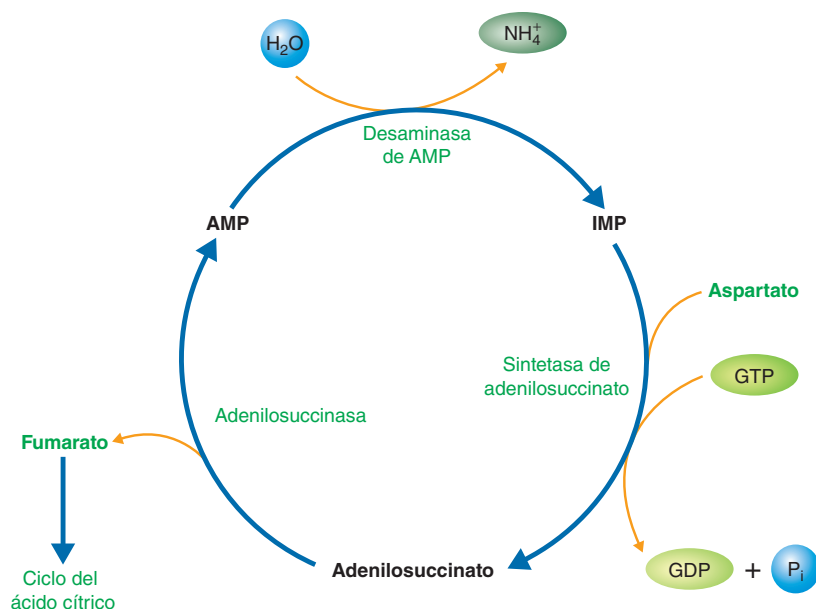


FIGURA 15.15

Catabolismo de los nucleótidos púricos

La ribosa-1-fosfato se libera en el catabolismo del AMP, del GMP y del XMP. Las reacciones que cataliza la xantina oxidasa generan O_2^- y H_2O_2 .

**FIGURA 15.16****Ciclo de los nucleótidos púricos**

En el músculo esquelético, el ciclo de los nucleótidos púricos es un proceso anaplerótico que reabastece intermediarios del ciclo del ácido cítrico al producir fumarato a partir de aspartato.

la adenilosuccinato sintetasa. El adenilosuccinato es convertido entonces por la adenilosuccinasa en AMP y fumarato. El ciclo de los nucleótidos púricos es un mecanismo para convertir aminoácidos (vía aspartato) en intermediarios del ciclo del ácido cítrico (vía fumarato). En los músculos esqueléticos, la actividad de ATP desaminasa es excepcionalmente alta. A diferencia de otros tejidos, el músculo esquelético puede reponer intermediarios del ciclo del ácido cítrico sólo con el fumarato producido por el ciclo de los nucleótidos púricos. Durante el ejercicio intenso ocurre la activación de la AMP desaminasa muscular (llamada mioadenilato desaminasa) y el incremento del flujo a través del ciclo de los nucleótidos púricos (fig. 15.16).

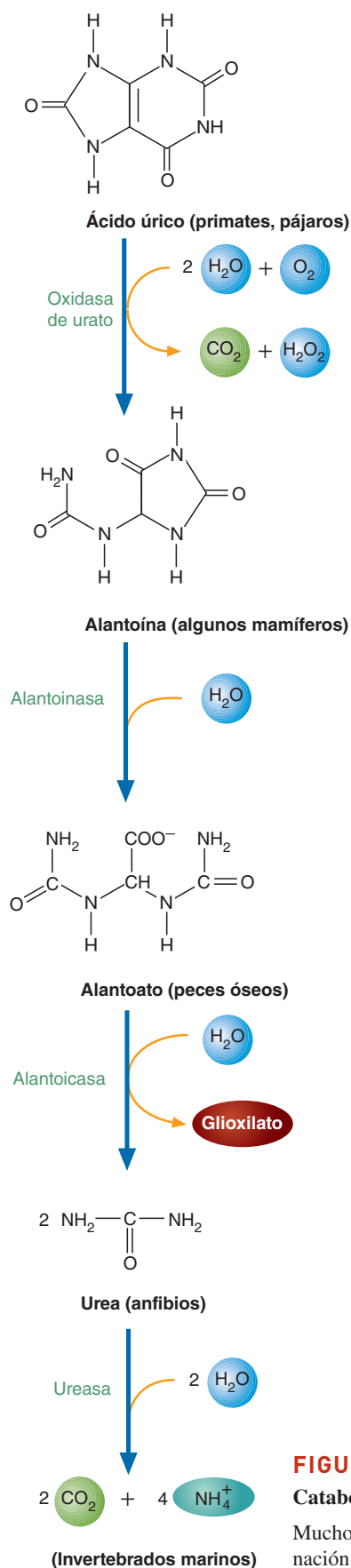
El nucleósido púrico fosfohidrolasa convierte la inosina, la guanosina y la xantósina en hipoxantina, guanina y xantina, respectivamente. (La ribosa-1-fosfato que se forma durante estas reacciones se reconvierte en PRPP por la pirofosfocinasa de ribosa-5-fosfato.) La hipoxantina se oxida a xantina mediante la oxidasa de xantina, una enzima que contiene molibdeno, FAD y dos núcleos Fe-S diferentes. (Las reacciones que cataliza la xantina oxidasa producen O₂⁻, además de formar H₂O₂.) La guanina se desamina a xantina por medio de la guanina desaminasa (que también se denomina guanina aminohidrolasa.) Las moléculas de xantina se oxidan después a ácido úrico mediante la xantina oxidasa. Esta enzima se inhibe con alopurinol, un análogo estructural de la hipoxantina.

Muchos animales degradan más el ácido úrico (fig. 15.17). La urato oxidasa convierte el ácido úrico en alantoína, un producto de desecho de muchos mamíferos. La alantoinasa cataliza la hidratación de la alantoína para formar alantoato, que eliminan los peces óseos. Otros peces, así como los anfibios, producen alantoicasa, que fracciona el ácido alantoico en glioxilato y urea. Por último, los invertebrados marinos degradan la urea a NH₄⁺ y CO₂ en una reacción catalizada por la ureasa.

Numerosas enfermedades son consecuencia de defectos de las vías catabólicas de las purinas. La *gota*, que suele caracterizarse por concentraciones sanguíneas elevadas de ácido úrico y ataques recurrentes de artritis, es causa de múltiples anomalías metabólicas. El alopurinol se usa para tratar la gota. En la actualidad se sabe que dos enfermedades de inmunodeficiencia diferentes son consecuencia de defectos de las reacciones catabólicas de las purinas. La *deficiencia de adenosina desaminasa* genera concentraciones altas de desoxiadenosina, que es tóxica, sobre todo para los linfocitos B y T. (Los *linfocitos T*, o **células T**, llevan en sus superficies moléculas semejantes a los anticuerpos. Se unen a las células externas y las destruyen en un proceso que se denomina **inmunidad celular**. Los *linfocitos B* o **células B**, secretan anticuerpos que se unen con sustancias ajenas, lo que inicia su destrucción mediante otras células del sistema inmunitario. La producción de anticuerpos por las



Alopurinol y gota



células B se denomina **respuesta inmunitaria humoral**.) Los niños con deficiencia de adenosina desaminasa en general fallecen antes de los dos años de edad debido a infecciones masivas. En la *deficiencia de fosforilasa de nucleósidos púricos*, las concentraciones de los nucleótidos púricos son elevadas y disminuye la síntesis de ácido úrico. Las concentraciones elevadas de dGTP (trifosfato de desoxiguanosina) al parecer son causales del deterioro de las células T que es característico de esta enfermedad. Los individuos con *deficiencia de mioadenilato desaminasa* exhiben fatiga muscular inducida por ejercicio.

PREGUNTA 15.5

Muchos animales, a diferencia de los primates y las aves, poseen la enzima urato oxidasa. Sugiera una razón por la que estos organismos no padecen gota.

Catabolismo de las pirimidinas

En los seres humanos, el anillo de purina no puede degradarse, pero el anillo de pirimidina sí. En la figura 15.18 se muestra un esquema del catabolismo de los nucleótidos pirimídicos.

Antes de que puedan degradarse, la citidina y la desoxicitidina se convierten en uridina y desoxiuridina, respectivamente, por reacciones de desaminación que catalizan la desaminasa de citidina. De manera semejante, el desoxicitidilato (dCMP) se desamina para formar desoxiuridilato (dUMP). La última molécula se convierte después en desoxiuridina por medio de la 5'-nucleotidasa. La uridina y la desoxiuridina se degradan aún más por la nucleósido fosforilasa para formar uracilo. La timina se forma a partir de timidilato (dTMP) por las acciones secuenciales de la timidina cinasas y de la timidina fosforilasa.

El uracilo y la timina se convierten en sus productos finales, β -alanina y β -aminoisobutirato, respectivamente, en vías paralelas. En el primer paso, la dihidrouracilo deshidrogenasa reduce el uracilo y la timina a sus correspondientes derivados dihidro. Al hidrolizarse estas últimas moléculas se abren los anillos, produciendo β -ureidopropionato y β -ureidoisobutirato, en tal orden. Por último, la β -ureidopropionasa cataliza la producción de β -alanina y de β -aminoisobutirato mediante reacciones de desaminación.

En numerosos padecimientos el β -aminoisobutirato se produce en cantidades tan grandes que aparece en la orina. Entre ellos se encuentran una predisposición genética a una conversión lenta de β -aminoisobutirato en succinil-CoA y enfermedades que producen una destrucción celular masiva, como la leucemia. Debido a que es soluble, el exceso de β -aminoisobutirato no produce problemas comparables a los observados en la gota.

PREGUNTA 15.6

Identifíquese cada una de las siguientes biomoléculas. ¿Cómo se producen?

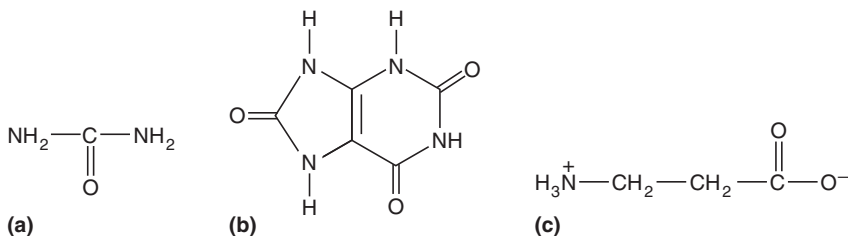
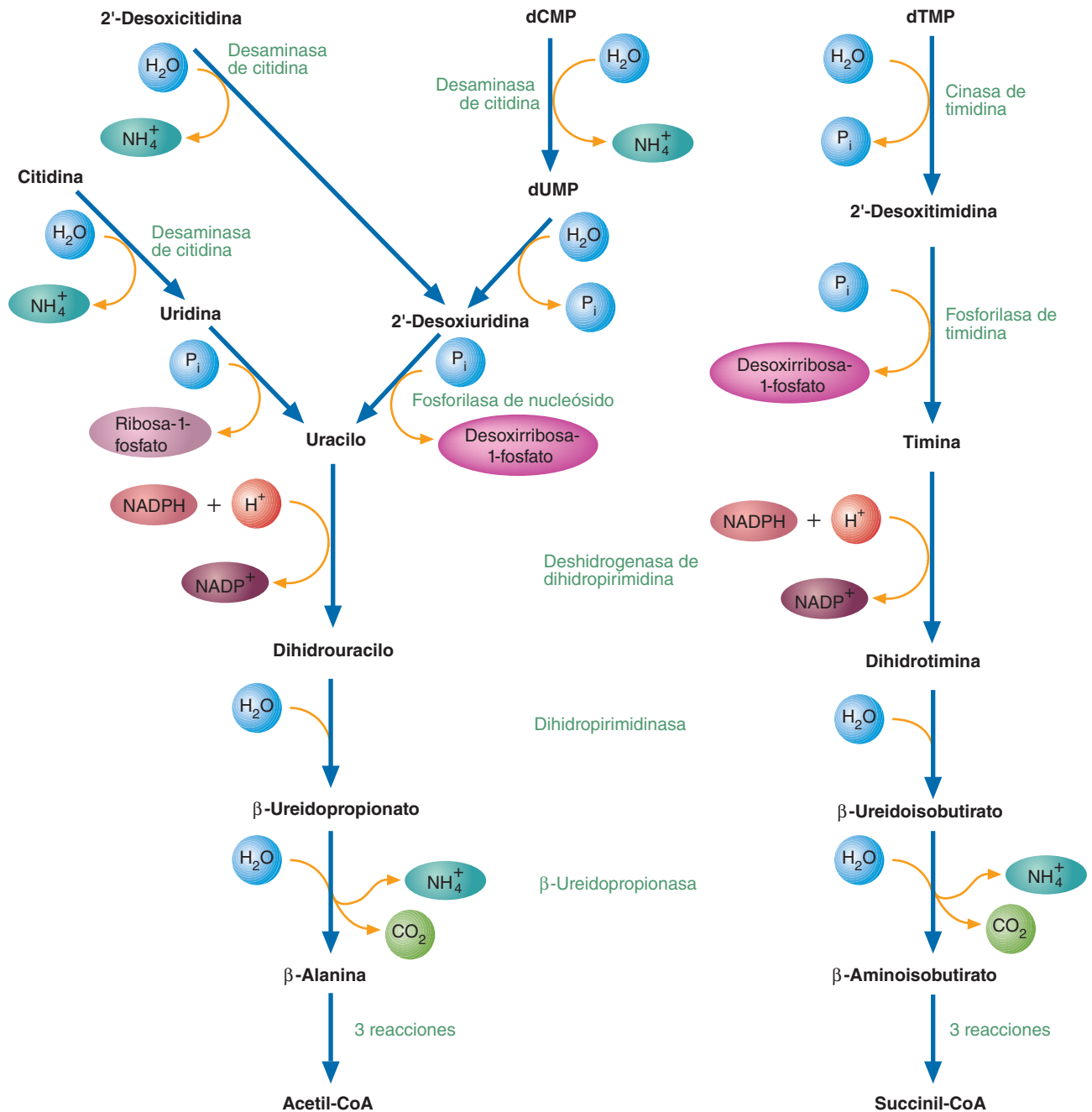


FIGURA 15.17
Catabolismo del ácido úrico

Muchos animales poseen enzimas que les permiten convertir el ácido úrico en otros productos de eliminación. Se indican los productos finales de eliminación de grupos específicos de animales.

**FIGURA 15.18****Degradación de las bases pirimídicas**

El uracilo y la timina se degradan a β -alanina y β -aminoisobutirato, respectivamente, en vías paralelas. La vía completa ocurre en el hígado de los mamíferos.

PREGUNTA 15.7

Los productos del catabolismo de las bases pirimídicas, la β -alanina y el β -aminoisobutirato, pueden degradarse aún más a acetil-CoA y a succinil-CoA, respectivamente. Sugiera las clases de reacciones que se requieren para realizar estas transformaciones.

CONCEPTOS CLAVE

- Diversas clases de enzimas degradan los ácidos nucleicos: nucleasas, fosfodiesterasas, nucleotidasas, fosforilasas de nucleósido y nucleosidasas.
- Las bases de los nucleótidos púricos se degradan para formar el producto nitrogenado de desecho ácido úrico.
- La β -alanina y el β -aminoisobutirato son los productos nitrogenados de desecho del catabolismo de las bases pirimídicas.

Resumen del capítulo

1. Los animales están constantemente sintetizando y degradando moléculas nitrogenadas, como las proteínas y los ácidos nucleicos. Se cree que el recambio proteínico proporciona a las células flexibilidad metabólica, protección frente a la acumulación de proteínas anómalas y la destrucción oportuna de las proteínas durante los procesos del desarrollo. La mayoría de las proteínas celulares son degradadas por el sistema proteasómico de ubiquitina. El proceso, llamado ubiquitinación, inicia con la modificación covalente de proteínas diana. La ubiquitina, una pequeña proteína muy conservada, se une a las proteínas desgastadas o dañadas, o a proteínas reguladoras de vida corta. El sistema lisosómico de autofagia degrada las proteínas y organelos de larga duración.
2. En general, la degradación de los aminoácidos comienza con su desaminación. La mayor parte de las desaminaciones se realiza mediante reacciones de transaminación, a las que siguen desaminaciones oxidativas que producen amoníaco. Aunque la mayoría de las desaminaciones es catalizada por la glutamato deshidrogenasa, otras enzimas también contribuyen con la formación de amoníaco. Éste se prepara para su eliminación por medio de las enzimas del ciclo de la urea. El aspartato y el CO_2 también contribuyen con átomos a la urea.
3. Los aminoácidos se clasifican como cetógenos o glucogénicos según si sus esqueletos carbonados se convierten en ácidos grasos o en glucosa. Varios aminoácidos pueden clasificarse como cetógenos y glucogénicos porque sus esqueletos carbonados son precursores de grasas y de carbohidratos.
4. La degradación de los neurotransmisores es decisiva para el funcionamiento adecuado de la transferencia de información en los animales. Los neurotransmisores aminados como la acetilcolina, las catecolaminas y la serotonina se encuentran entre los ejemplos más estudiados.
5. El recambio de los ácidos nucleicos se realiza mediante varias clases de enzimas. Las nucleasas degradan los ácidos nucleicos a oligonucleótidos. (Las desoxirribonucleasas degradan el DNA y las ribonucleasas degradan el RNA.) Las fosfodiesterasas convierten los oligonucleótidos en mononucleótidos. La eliminación de los grupos fosfato mediada por las nucleotidasas convierte a los nucleótidos en nucleósidos. Las nucleosidasas hidrolizan los nucleósidos para formar las bases libres y ribosa o desoxirribosa. Las nucleósido fosforilasas convierten los ribonucleósidos en las bases libres y ribosa-1-fosfato. Los ácidos nucleicos provenientes de los alimentos en general se degradan en el intestino y no se usan en las vías de salvamento. Las purinas celulares se convierten en ácido úrico. Muchos animales degradan aún más el ácido úrico porque producen enzimas que no se encuentran en los primates. Las bases pirimídicas se degradan a β -alanina (UMP, CMP, dCMP) o a β -aminoisobutirato (dTMP).



El lector podrá mejorar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de respuesta múltiple sobre la degradación de biomoléculas con nitrógeno a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Dormandy, T., *The White Death: A History of Tuberculosis*, New York University Press, New York, 2000.
- Finkelstein, J. D., Inborn Errors of Sulfur-Containing Amino Acid Metabolism, *J. Nutr.* 136:1750S–1754S, 2006.
- Greenayre, J. T., Huntington's Disease: Making Connections, *New Engl. J. Med.* 356(5):518–520, 2007.
- Hirsch, C., et al., The Ubiquitylation Machinery of the Endoplasmic Reticulum, *Nature* 458:453–460, 2009.
- Levine, B., and Kroemer, G., Autophagy in the Pathogenesis of Disease, *Cell* 132(1):27–42, 2008.
- Salminen, A., and Kaarniranta, K., Regulation of the Aging Process by Autophagy, *Trends Mol. Med.* 15950:217–24, 2009.
- Todde, V., Veenhuis, M., and van der Klei, I. J., Autophagy: Principles and Significance in Health and Disease, *Biochim. Biophys. Acta (General Subjects)* 1792:3–13, 2009.
- Walkley, S. U., Pathogenic Cascades in Lysosomal Disease: Why SO Complex? *J. Inherit. Metab. Dis.* 32:181–189, 2009.
- Warner, D. F., and Mizrahi, V. The Survival Kit of *Mycobacterium tuberculosis*, *Nat. Med.* 13(3): 282–284, 2007.

Palabras clave

- | | | | |
|--------------------------------------|------------------------|---|-----------------------------|
| autofagia, 504 | glucogénico, 505 | oligonucleótido, 519 | ubiquitinación, 521 |
| autofagia mediada por chaperona, 504 | hiperamonemia, 509 | proteasoma, 502 | vía de transulfuración, 515 |
| biciclo de Krebs, 509 | inmunidad celular, 521 | recambio proteínico, 501 | |
| cetógeno, 505 | linfocito B, 521 | respuesta inmunitaria humoral, 522 | |
| ciclo de la urea, 506 | linfocito T, 521 | sistema proteasómico de ubiquitina, 521 | |
| ciclo de la urea de Krebs, 506 | macroautofagia, 504 | ubiquitina, 521 | |
| | microautofagia, 504 | | |
| | nucleasa, 519 | | |

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - ciclo de la urea
 - biciclo de Krebs
 - fosfato de carbamoil
 - organismo ureotélico
 - ornitina translocasa
- Defina los siguientes términos:
 - glucogénico
 - cetógeno
 - N*-acetilglutamato
 - hiperamoniemia
 - BH_4
- Defina los siguientes términos:
 - vía de transulfuración
 - cistationina
 - homocisteína
 - PAPS
 - S*-adenosilmetionina
- Defina los siguientes términos:
 - MAO
 - PNMT
 - COMT
 - NPC
 - TB
- ¿Cuáles son las principales moléculas que se utilizan para eliminar el nitrógeno?
- ¿Cuáles son las tres funciones del recambio proteínico?
- ¿Cuáles son las características estructurales de las proteínas que las marcan para su destrucción?
- ¿Cuáles son los siete productos metabólicos que produce la degradación de los aminoácidos?
- En los seres humanos el anillo púrico no puede degradarse. ¿Cómo se excreta? ¿Qué reacciones intervienen?
- Describa cómo actúa el ciclo glucosa-alanina para transportar el amoníaco al hígado.
- ¿Es la tirosina un aminoácido esencial en las personas con PKU? Explique.
- La formación de urea es costosa en términos energéticos; requiere el gasto de 4 moles de ATP por cada mol de urea que se forma. Sin embargo, se produce NADH cuando el fumarato se reconvierte en aspartato. ¿Cuántas moléculas de ATP se producen por la oxidación mitocondrial del NADH? ¿Cuáles son las necesidades netas de ATP para la síntesis de urea?
- Describa el biciclo de Krebs. ¿Qué compuesto vincula los ciclos del ácido cítrico y de la urea?
- La mayoría de los aminoácidos se degrada en el hígado. Esto no es cierto para los aminoácidos de cadena ramificada, la mayoría de los cuales se degrada en tejidos extrahepáticos de rápido recambio proteínico. Sugiera algunos ejemplos de estos tejidos.
- Describa cómo se marca a una proteína para su degradación en un proteasoma.
- Proporcione los nombres de los organismos que utilizan las siguientes sustancias como moléculas nitrogenadas de desecho:
 - ácido úrico
 - urea
 - alantoato
 - NH_4^+
 - alantoína
- Indique por qué es una mala idea dar una dieta vegetariana a los gatos domésticos.
- Describa el origen de los átomos de nitrógeno en la urea.
- Describa cómo se activa el ciclo de la urea después de una comida con abundantes proteínas.

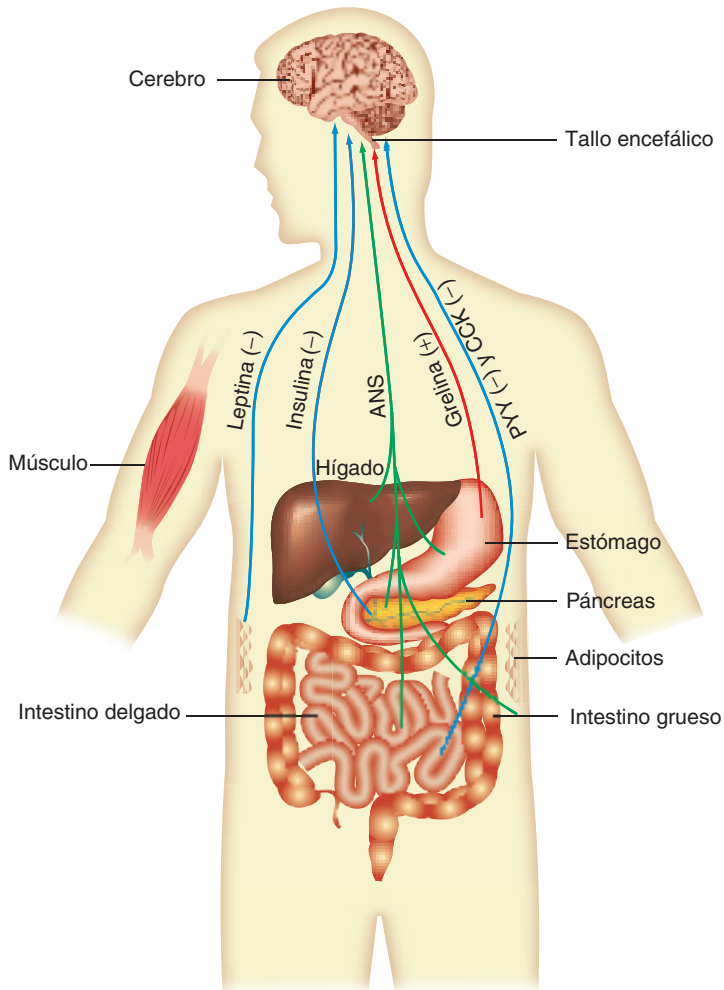
Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

- Los mamíferos excretan la mayoría de los átomos de nitrógeno como urea. El ciclo de la urea en sí es costoso, porque requiere cantidades considerables de energía de ATP. ¿Qué mecanismo tiene la célula para compensar ese consumo de energía?
- Describa de qué forma el aumento de las concentraciones de amoníaco estimula la formación de *N*-acetilglutamato y activa el ciclo de la urea.
- La fenilcetonuria puede producirse por deficiencias de la fenilalanina hidroxilasa y por enzimas que catalizan la formación y la regeneración de 5,6,7,8-tetrahidrobiopterina. ¿Cómo puede este segundo defecto producir los síntomas de la PKU?
- En sus estudios *in vitro* utilizando cortes de hígado, Krebs y Henseleit observaron que la adición de ornitina, de citrulina y de arginina estimulaba la formación de urea. Otros aminoácidos no producían ningún efecto. Explique estas observaciones.
- Especifique qué tipo de unidad de un carbono se transfiere por cada uno de los siguientes compuestos:
 - $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -metileno THF
 - serina
 - colina
 - S*-adenosilmetionina
- La cafeína, una xantina metilada que se encuentra en el chocolate, en el café y en el té, se elimina en forma de

- ácido úrico. Utilizando los conocimientos adquiridos sobre el metabolismo de otros compuestos de purina, sugiera la forma en la que se metaboliza la cafeína.
26. Algunos animales que viven en un ambiente líquido eliminan nitrógeno en forma de amoníaco. Los animales terrestres, que conservan el agua, eliminan urea y ácido úrico. ¿Por qué la excreción de estas moléculas ayuda a conservar el agua?
 27. La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo y devastador del sistema nervioso central. El daño de los haces nerviosos dopaminérgicos del encéfalo causa temblores e incoordinación muscular. Una forma de inicio temprano (hereditaria) de la enfermedad se ha vinculado con una proteína defectuosa, ahora llamada parkina, que tiene actividad de E3. Describa, en términos generales, cómo se dañan las neuronas con esta proteína defectuosa.
 28. ¿Por qué los primates sufren de gota pero no la mayoría de los demás animales?
 29. La diabetes es un conjunto complejo de enfermedades metabólicas con el signo en común de incapacidad de transportar glucosa al interior de las células diana (células musculares y adipocitos). El cuerpo compensa en parte degradando proteína muscular para generar energía. ¿Cómo funciona este proceso?

Integración del metabolismo



Comportamiento alimentario de los seres humanos En los seres humanos, el apetito y la saciedad están regulados por señales hormonales y neurales desde órganos periféricos. Las hormonas peptídicas, como PYY y CCK (producidas en las células del tubo digestivo), insulina (sintetizada por las células β pancreáticas) y leptina (producida en el tejido adiposo), inhiben el apetito (-); es decir, inducen la saciedad. La grelina (producida por células del estómago e intestino delgado) estimula el apetito (+). Las vías neuronales del sistema nervioso autónomo (ANS, *autonomic nervous system*), como el nervio vago, transmiten continuamente al cerebro información sobre el estado de los órganos internos del cuerpo.

ESQUEMA

16.1 VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO

16.2 HORMONAS Y COMUNICACIÓN INTERCELULAR

- Hormonas peptídicas
- Factores de crecimiento
- Mecanismos de las hormonas esteroideas y de las tiroideas

16.3 METABOLISMO EN EL CUERPO DE LOS MAMÍFEROS: DIVISIÓN DEL TRABAJO

- Tubo digestivo
- Hígado
- Músculos
- Tejido adiposo
- Cerebro
- Riñones

16.4 CICLO ALIMENTACIÓN-AYUNO

- Fase de alimentación
- Fase de ayuno
- Comportamiento alimentario

Sinopsis

EN LOS CAPÍTULO ANTERIORES SE CONSIDERAN LOS METABOLISMOS DE LOS CARBOHIDRATOS, DE LOS LÍPIDOS Y DE OTRAS MOLÉCULAS. SIN EMBARGO, EL TOTAL no es la suma de sus partes. Los organismos multicelulares son demasiado complejos, más de lo que pueden sugerir sus componentes. Este capítulo ofrece una visión más amplia del funcionamiento del cuerpo de los mamíferos. Se revisan los mecanismos de acción de las hormonas y de otras moléculas de señalización que hacen posible la intrincada regulación; también se consideran las contribuciones de los principales órganos de los mamíferos. Asimismo se describe el ciclo alimentación-ayuno, un proceso fisiológico que asegura la disponibilidad de recursos energéticos adecuados.

La característica más distintiva de los seres vivos es su capacidad de mantener condiciones de funcionamiento adecuadas (si no siempre óptimas) a pesar de los cambios en sus ambientes interno y externo. Y si este desafío no bastara, considere que también deben reparar al mismo tiempo los componentes dañados y, cuando es posible, experimentar divisiones celulares y otras formas de crecimiento. Para realizar tales funciones, deben estar reguladas de modo preciso las vías de reacción anabólicas y catabólicas que utilizan carbohidratos, lípidos y proteínas como fuentes de energía y como precursores para la biosíntesis. Para los organismos multicelulares, esta empresa es demasiado complicada.

La operación de un sistema tan complejo como el cuerpo se mantiene por un flujo continuo de información entre sus partes. Un sistema sencillo de transferencia de información está formado por una señal primaria (p. ej., una hormona), un objetivo (un receptor específico) y un sistema transductor (que convierte la señal en una respuesta celular). Considerando la complejidad de los organismos multicelulares, no es sorprendente que se requiera una gran cantidad de señales primarias, receptores específicos y sistemas de transducción. En el cuerpo del mamífero, las hormonas transmiten gran parte de la información, son moléculas producidas en células específicas que influyen en células de otras partes del cuerpo. Las hormonas permiten un grado elevado de regulación sofisticada.

El capítulo se enfoca en la integración de los principales procesos metabólicos en los mamíferos. El capítulo comienza con una visión general de los procesos metabólicos y descripciones de las principales clases de moléculas de señalización y de sus mecanismos de acción. Después se exponen las contribuciones metabólicas de varios órganos esenciales. El capítulo concluye con un panorama general del ciclo alimentación-ayuno, el cual tiene gran importancia fisiológica en virtud de su cometido en la adquisición de energía. También se presentan descripciones de trastornos de la regulación metabólica: la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico.

16.1 VISIÓN GENERAL DEL METABOLISMO

Las vías metabólicas centrales son comunes para la mayoría de los organismos. A lo largo de la vida de un organismo, existe un equilibrio preciso entre los procesos anabólicos (de síntesis) y los catabólicos (de degradación). En la figura 16.1 se expone una visión general de las principales vías anabólicas y catabólicas de los heterótrofos, como los animales. A lo largo del resto de su vida (excepto durante las enfermedades, la juventud y el embarazo), los tejidos del animal se encuentran en un estado metabólico estable. En un **estado estable**, la velocidad de los procesos anabólicos es casi igual a la de los catabólicos.

¿Cómo son capaces los animales (y otros organismos multicelulares) de mantener el equilibrio entre los procesos anabólicos y los catabólicos mientras responden y se adaptan a las variaciones de su entorno? Se cree que varias formas de comunicación

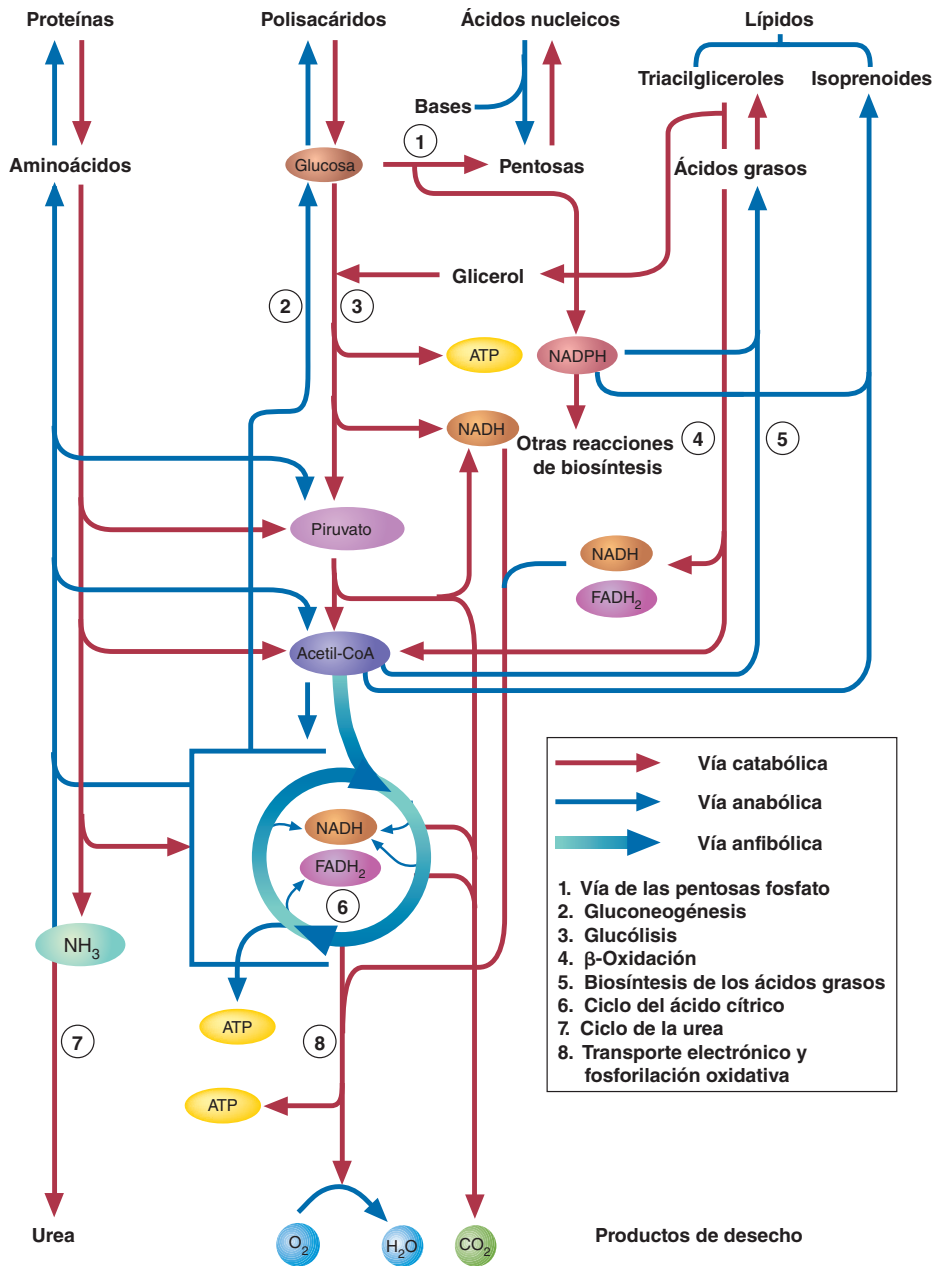


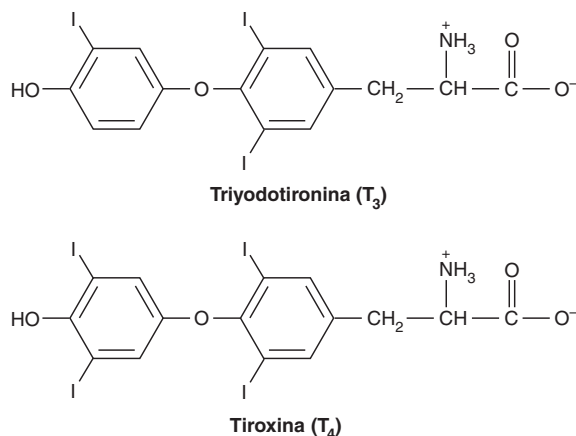
FIGURA 16.1
Visión general del metabolismo
 En este esquema general simplificado del metabolismo, se presentan las vías anabólicas y las catabólicas de las principales biomoléculas de los heterótrofos (p. ej., aquellas vías bioquímicas que sintetizan, degradan o interconvierten biomoléculas importantes y generan energía).

intercelular tienen una participación importante. La mayor parte de la comunicación intercelular se produce mediante señales bioquímicas. Una vez liberadas al ambiente extracelular, cada señal molecular es reconocida por células específicas (que se denominan **células diana**), las cuales responden de una forma determinada. La mayoría de las señales son péptidos, proteínas, esteroides, aminoácidos modificados o derivados de ácidos grasos.

Los sistemas nervioso y endocrino son causales, en primera instancia, de la coordinación del metabolismo en los animales. El sistema nervioso proporciona un mecanismo rápido y eficaz para adquirir y procesar la información del entorno. Las células nerviosas, que se denominan neuronas, liberan neurotransmisores (sección 14.3) en los extremos de largas extensiones celulares, conocidas como axones, a minúsculos espacios intercelulares llamados sinapsis. Las moléculas neurotransmisoras se unen a las células cercanas, generando respuestas específicas de estas células.

FIGURA 16.2

Estructura de las hormonas tiroideas, T₃ y T₄



La regulación metabólica mediada por el sistema endocrino se logra por la secreción de señales químicas, que se denominan hormonas, directamente a la sangre. El sistema endocrino está formado por células especializadas, muchas de las cuales se encuentran en las glándulas. Después de que son segregadas, las moléculas hormonales (denominadas hormonas **endocrinas**) se transportan por la sangre hasta que alcanzan una célula diana. Algunas hormonas ejercen efectos muy específicos sobre una clase de célula diana, mientras que otras actúan sobre diversas células blanco. Por ejemplo, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), liberada por la hipófisis en el cerebro, estimula las células foliculares de la glándula tiroides para liberar T₃ (triyodotironina) y T₄ (tiroxina) (fig. 16.2). Por el contrario, T₃ (la forma activa de la hormona) y T₄ estimulan diversas reacciones celulares en numerosas clases de células (p. ej., estimulan la glucogenólisis en las células hepáticas y la absorción de glucosa en el intestino delgado).

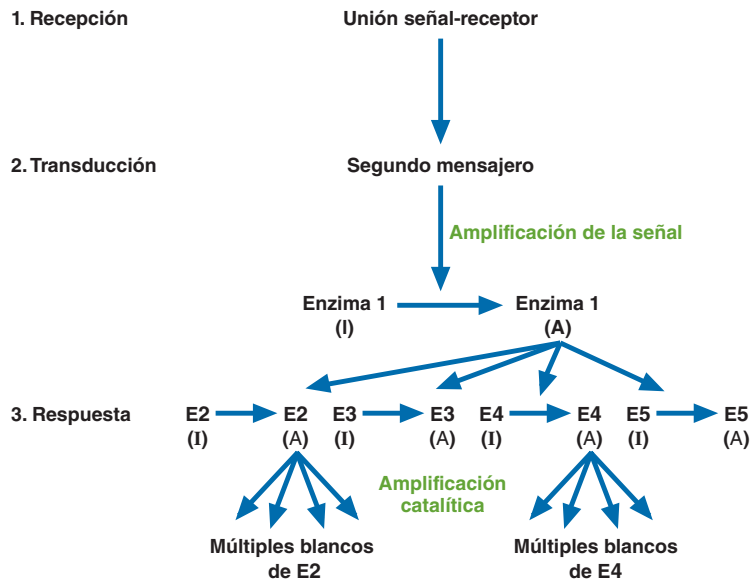
16.2 HORMONAS Y COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Una gran variedad de biomoléculas regulan las actividades metabólicas del cuerpo. La mayoría de los cambios en la función celular inducidos por hormonas son resultado de variaciones en la actividad, concentración o localización de las enzimas secundarias a eventos inducidos por la unión de una hormona y su receptor. Las hormonas pueden clasificarse como hidrosolubles (péptidos, polipéptidos y derivados de aminoácidos, como la epinefrina), factores de crecimiento (proteínas que regulan el crecimiento y división celulares) y hormonas liposolubles (p. ej., hormonas esteroideas y tiroideas).

Hormonas peptídicas

En los animales, la gran mayoría de las hormonas hidrosolubles son péptidos o polipéptidos. Inician sus acciones por unión con receptores en la superficie exterior de la membrana plasmática de la célula blanco. En los mamíferos, la síntesis y secreción de muchas de estas hormonas están reguladas mediante un mecanismo complejo en cascada y en última instancia, por el sistema nervioso central. El hipotálamo recibe señales sensitivas; el hipotálamo es un área del cerebro que integra a los sistemas nervioso y endocrino. Por ejemplo, como respuesta a las concentraciones sanguíneas altas de Na⁺, las células osmorreceptoras hipotalámicas activan la secreción de la hormona peptídica antidiurética vasopresina hacia la hipófisis anterior, de donde se libera luego a la corriente sanguínea.

Los receptores para la mayoría de las hormonas hidrosolubles se localizan en la superficie de las células blanco. La unión de estas hormonas con los receptores unidos en la membrana inicia la respuesta intracelular. Las acciones intracelulares de muchas hormonas están mediadas por un grupo de moléculas conocidas como **segundos mensajeros**. (La hormona es el primer mensajero.) Se han identificado varios

**FIGURA 16.3****Transducción de señales**

Los mecanismos de transducción de señales actúan en tres fases.

- (1) **Recepción:** una molécula de señalización se une a su receptor.
- (2) **Transducción:** como resultado de la unión al receptor, se inicia una cascada enzimática, típicamente por la acción de una molécula de segundo mensajero. La enzima activada por el segundo mensajero modifica muchas copias de varias enzimas blanco distintas. Las enzimas blanco que se activan también pueden modificar muchas copias de un segundo conjunto de proteínas blanco.
- (3) **Respuestas:** las funciones celulares son modificadas por cambios en las actividades de enzimas existentes, por reordenamientos del citoesqueleto o por alteraciones de la expresión génica (o alguna combinación de dichos factores). En cada paso de la cascada se amplifican las señales. (I = inactiva, A = activa).

segundos mensajeros. Incluyen los nucleótidos AMP cíclico (cAMP) y GMP cíclico (cGMP), iones de calcio y el sistema inositol-fosfolípido. La mayoría de los segundos mensajeros modulan enzimas, a menudo mediante una cascada enzimática. En una *cascada enzimática*, un potente mecanismo de amplificación (fig. 16.3), las enzimas experimentan cambios en la conformación que las cambian de sus formas inactivas a las activas o viceversa. Esta disposición produce una expansión secuencial que amplifica de manera sustancial la señal original. Este proceso a menudo se inicia cuando un segundo mensajero se une con una enzima específica. Por ejemplo, la unión de cAMP con la proteína cinasa A inactiva la convierte en su forma activa, la que a su vez modifica la actividad de muchas enzimas blanco mediante la fosforilación. La señal original genera una respuesta amplificada y diversificada, en algunos casos a través de un segundo mensajero (al nivel de la señal) y en la mayoría de los casos a través de una cascada enzimática (al nivel catalítico). El sistema cAMP induce la amplificación en ambos niveles.

Los animales emplean diversos mecanismos para impedir una síntesis y una liberación hormonales excesivas. El más destacado de ellos es la inhibición por retroalimentación. El hipotálamo y la hipófisis anterior están controlados por las células blanco que ellos regulan. Por ejemplo, la liberación de TSH por la hipófisis anterior se inhibe cuando las concentraciones sanguíneas de T_3 y T_4 se elevan. Las hormonas tiroideas inhiben la capacidad de respuesta de las células sintetizadoras de TSH a la TRH (hormona liberadora de tirotrópina). Además, numerosas hormonas tróficas inhiben la síntesis de sus factores de liberación.

Las células blanco también poseen mecanismos que las protegen frente a la estimulación excesiva por las hormonas. Mediante un proceso que se denomina **desensibilización**, las células blanco se ajustan a las variaciones de los niveles de estimulación inactivando a los receptores de la superficie celular o disminuyendo su número. La reducción de la cantidad de receptores de la superficie celular en respuesta a la estimulación por moléculas hormonales específicas se denomina **regulación por disminución**, en la cual los receptores se internalizan mediante endocitosis. Dependiendo del tipo celular y de diversos factores metabólicos, los receptores pueden finalmente reciclarse a la superficie celular o degradarse. Si se degradan, deben sintetizarse nuevas proteínas receptoras para sustituirlos. Algunas enfermedades son producidas o están asociadas con insensibilidad de las células blanco a las hormonas específicas. Por ejemplo, algunos casos de diabetes están vinculados con la **resistencia a la insulina**, producida por un descenso de los receptores funcionales de dicha hormona.

En la actualidad se dispone de técnicas sensibles para detectar hormonas y medir su concentración. Las más comunes son los ensayos inmunológicos de adsorción (ELISA).

CONCEPTO CLAVE

Muchas de las hormonas del cuerpo de los mamíferos se controlan mediante un mecanismo complejo de cascada, y en última instancia se regulan por el sistema nervioso central.

PREGUNTA 16.1

Revise la activación de la degradación de glucógeno estimulada por epinefrina que se presentó antes (fig. 8.19). Identifique los siguientes componentes de la transducción de señales en este proceso bioquímico: señal primaria, receptor, transductor y respuesta.

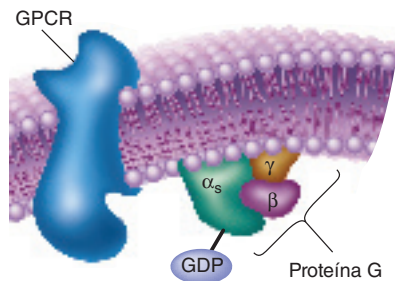


FIGURA 16.4

Receptor acoplado a proteína G y proteína G

Cuando un ligando se une a un receptor acoplado a proteína G, se inicia un mecanismo de señalización que es mediado por una proteína G. Cada proteína G consta de tres subunidades: α , β , y γ . Antes de que una de éstas se active, se une a GDP.

Existen dos tipos principales de receptores de superficie celular: los receptores acoplados a proteína G y las tirosinas cinasas receptoras.

Los **receptores acoplados a proteína G** (GPCR, *G-protein-coupled receptors*), la familia más grande conocida de receptores de proteínas, están formados por siete hélices transmembrana con un segmento N-terminal extracelular que forma parte del sitio de unión a ligandos y un fragmento terminal C intracelular que interactúa con proteínas G. Los GPCR transducen en señales intracelulares una amplia variedad de estímulos. Además de reaccionar a hormonas como el glucagon, la TSH, las catecolaminas y los endocannabinoides (p. ej., el derivado de ácido araquidónico anandamina), los GPCR también responden a neurotransmisores (p. ej., glutamato, dopamina y GABA), a neuropéptidos (p. ej., vasopresina y oxitocina), a odorantes y a saborizantes (moléculas que estimulan el olfato y el gusto, respectivamente) y a la luz (rodopsina).

Las **proteínas G**, también conocidas como proteínas heterotriméricas de unión al GTP, son los interruptores moleculares que detectan la unión de ligandos a los GPCR y la transducen en señales intracelulares (fig. 16.4). Las proteínas G están constituidas por subunidades α , β y γ . La subunidad α se une a GTP y a GDP.

De las 20 subunidades α conocidas, los ejemplos mejor investigados son los de G_s y G_i , que estimulan e inhiben la adenilato ciclasa, respectivamente. El complejo $\beta\gamma$, formado por subunidades β y γ , se une a la subunidad α y la inhibe. Las proteínas G están ancladas en la membrana plasmática por medio de grupos miristoilo o palmitoilo unidos a las subunidades α y por grupos farnesilo o geranilgeranilo unidos a las subunidades γ . El dímero $\beta\gamma$ promueve la unión de la subunidad α al GPCR y, en ausencia de activación del receptor, impide el intercambio de GDP/GTP (que se revisa enseguida). También facilita el anclaje de la subunidad α en la membrana e interviene en la cascada de señalización del efector (activación posreceptor).

La activación de la proteína G ocurre cuando el ligando se une al GPCR. Un cambio en la conformación de la región transmembrana del receptor produce intercambio GDP/GTP mediado por un **factor de intercambio de nucleótido de guanina (GEF)**, seguido por la liberación de la subunidad GTP- α . La subunidad α activada se desplaza sobre la superficie citoplásmica de la membrana para activar una enzima generadora de segundo mensajero. La subunidad GTP- α_s activa la adenilato ciclasa y aumenta la síntesis intracelular de cAMP que inicia la cascada de transducción de señal subsiguiente. La GTP- α_i inhibe la adenilato ciclasa, lo cual reduce la concentración intracelular de cAMP. Además del cAMP, otras moléculas intervienen en la transducción de algunos mecanismos de señalización por GPCR. Entre ellas se incluyen iones calcio y componentes del ciclo del fosfatidilinositol. El cGMP, un segundo mensajero sintetizado por la guanilato ciclasa, actúa por un mecanismo similar.

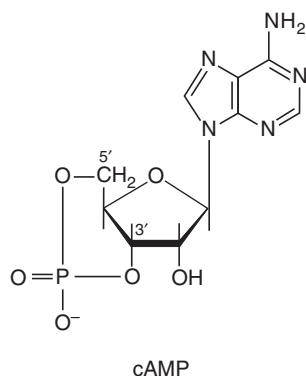


FIGURA 16.5

Estructura del segundo mensajero AMP cíclico (cAMP)

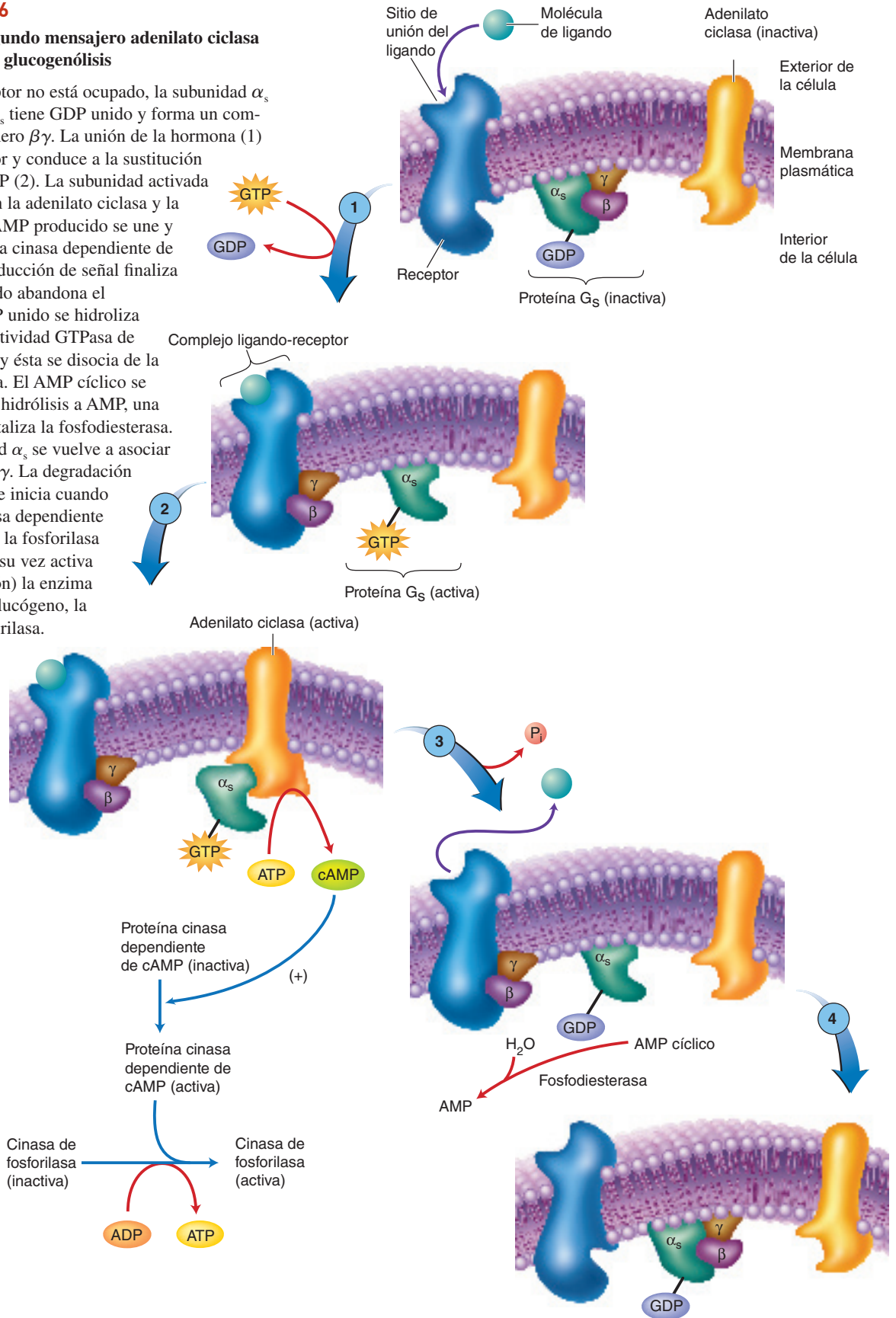
Observe que el cAMP, o 3',5'-fosfato de adenosina, es un diéster que se une a los carbonos 3' y 5'.

cAMP El cAMP (fig. 16.5) se genera a partir del ATP por acción de la adenilato ciclasa cuando hormonas como el glucagon, TSH y epinefrina se unen con sus receptores. Una G_s unida a un receptor ocupado (inicio de señal) experimenta intercambio GDP/GTP y la subunidad GTP- α_s se disocia y activa la adenilato ciclasa (fig. 16.6). La hidrólisis de GTP termina esta asociación y la GDP- α_s se recombina con el GPCR- $\beta\gamma$ (terminación de la señal primaria). (En efecto, la GTP- α_s es un dispositivo temporizador. La rapidez con que la subunidad α hidroliza GTP determina la duración de la señal.) La adenilato ciclasa activada sintetiza varias moléculas de cAMP (amplificación de señal), que se difunden en el citoplasma, donde se unen a la proteína cinasa (PKA) dependiente de cAMP y la activan. La PKA activa, entonces fosforila enzimas reguladoras clave y por tanto modifica su actividad catalítica. El cAMP es hidrolizado con rapidez por la fosfodiesterasa (terminación de la señal secundaria).

FIGURA 16.6

Sistema del segundo mensajero adenilato ciclasa que controla la glucogenólisis

Cuando el receptor no está ocupado, la subunidad α_s de la proteína G_s tiene GDP unido y forma un complejo con el dímero $\beta\gamma$. La unión de la hormona (1) activa el receptor y conduce a la sustitución de GDP por GTP (2). La subunidad activada interactúa con la adenilato ciclasa y la activa. (3) El cAMP producido se une y activa la proteína cinasa dependiente de cAMP. La transducción de señal finaliza cuando el ligando abandona el receptor, el GTP unido se hidroliza a GDP por la actividad GTPasa de la subunidad α_s y ésta se disocia de la adenilato ciclasa. El AMP cíclico se desactiva por la hidrólisis a AMP, una reacción que cataliza la fosfodiesterasa. (4) La subunidad α_s se vuelve a asociar con el dímero $\beta\gamma$. La degradación del glucógeno se inicia cuando la proteína cinasa dependiente de cAMP activa la fosforilasa cinasa, la que a su vez activa (por fosforilación) la enzima catabólica del glucógeno, la glucógeno fosforilasa.



Las proteínas blanco afectadas por el cAMP dependen de la clase de célula. Además, diversas hormonas pueden activar la misma proteína G. Por lo tanto, diferentes hormonas pueden producir el mismo efecto. Por ejemplo, la degradación del glucógeno en las células hepáticas la inician tanto la epinefrina como el glucagón.

Algunas hormonas inhiben la actividad de la adenilato ciclasa. Estas moléculas disminuyen las reacciones de fosforilación de las proteínas celulares porque sus receptores interaccionan con una proteína G_i . Cuando ésta se activa, su subunidad α_i se disocia del dímero $\beta\gamma$ e impide la activación de la adenilato ciclasa. Por ejemplo, la PGE_1 (prostaglandina E_1) disminuye la lipólisis debido a que sus receptores en los adipocitos están asociados con G_i . (Recuerde que el glucagón y la epinefrina estimulan la lipólisis.)

CICLO DEL FOSFATIDILINOSITOL, DAG Y CALCIO El ciclo del fosfatidilinositol (fig. 16.7) media las acciones de hormonas y de factores de crecimiento. Entre los ejemplos se encuentran la acetilcolina (p. ej., la secreción de insulina en las células pancreáticas), la vasopresina y la epinefrina (receptores α_i). La fosfolipasa C fracciona el fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP_2) para formar segundos mensajeros **DAG** (diacilglicerol) e **IP₃** (inositol-1,4,5-trifosfato). Un complejo hormona-receptor induce la activación de una proteína G, que a su vez activa la fosfolipasa C. En el ciclo del fosfatidilinositol pueden participar varios tipos de proteína G. Por ejemplo, la G_Q (que se presenta en la figura 16.7) media las acciones de la vasopresina.

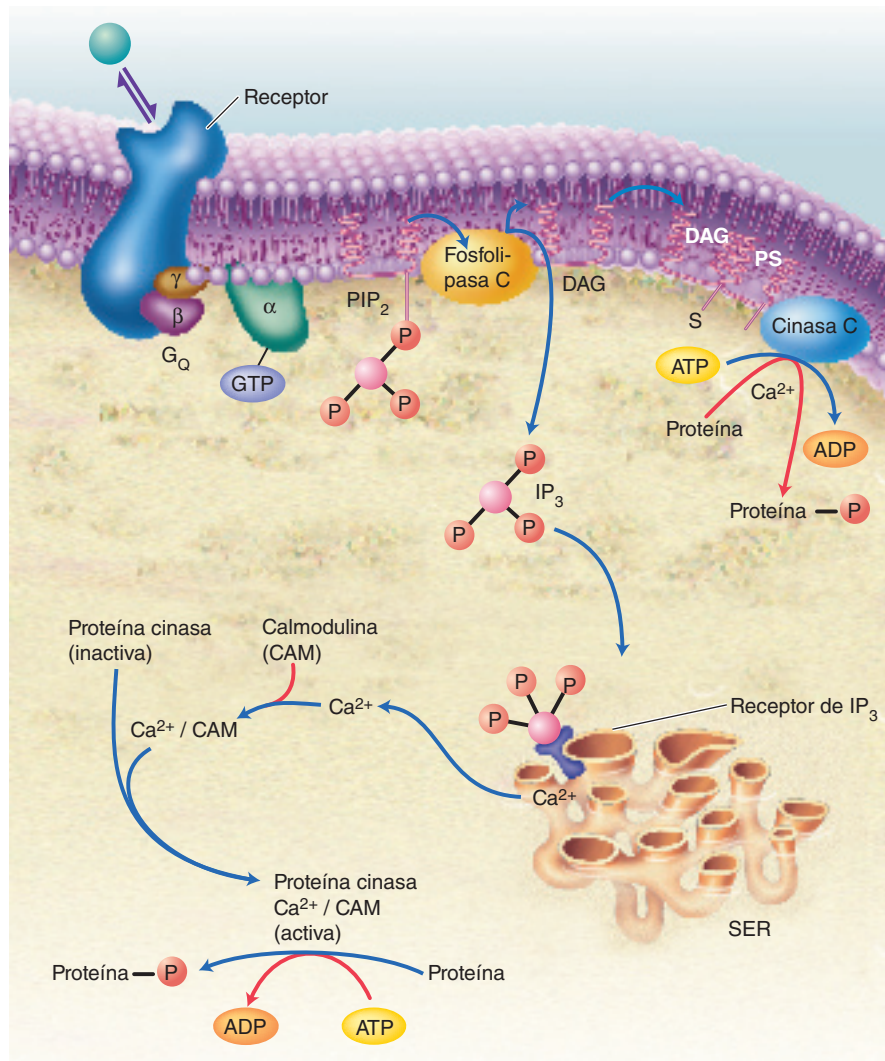


FIGURA 16.7
Vía del fosfatidilinositol

La unión de determinadas hormonas a su receptor activa la subunidad α de una proteína G. La subunidad α activa luego la fosfolipasa C que produce IP_3 a partir de PIP_2 , dejando el DAG en la membrana. El DAG junto con la fosfatidilserina (PS) y con el Ca^{2+} activa la proteína cinasa C, que a continuación fosforila compuestos reguladores clave. El IP_3 se une a receptores del SER, abriendo así los conductos de Ca^{2+} . Éste se mueve hacia el citoplasma y activa otros blancos.

El producto DAG de la reacción catalizada por la fosfolipasa C activa la proteína cinasa C. Se han identificado varias actividades de dicha enzima. Dependiendo de la célula, la proteína cinasa activada fosforila enzimas reguladoras específicas, activándolas o inactivándolas de esta manera.

Una vez producido, el IP_3 difunde al calcisoma (SER), donde se une con el receptor para IP_3 (un conducto de calcio). Las concentraciones citoplásmicas de calcio aumentan cuando fluyen los iones calcio a través del conducto activado abierto. Los iones calcio participan en la regulación de un gran número de procesos celulares entre los que se encuentran la contribución a la activación de la proteína cinasa asociada a la membrana. Dado que las concentraciones de calcio todavía son relativamente bajas aun cuando el mecanismo de liberación de calcio haya sido activado (aproximadamente 10^{-6} M), los sitios de unión del calcio sobre las proteínas reguladas por el mismo deben tener una afinidad elevada por el ion. Varias proteínas que se unen al calcio modulan la actividad de otras proteínas en su presencia. La calmodulina, un ejemplo bien investigado de una proteína de unión al calcio, media muchas reacciones reguladas por este elemento. De hecho, la calmodulina es una subunidad reguladora de algunas enzimas (p. ej., la cinasa de fosforilasa, que convierte la fosforilasa b en fosforilasa a en el metabolismo del glucógeno).

cGMP El cGMP (3'-5'-fosfato de guanosina) se sintetiza a partir de GTP por medio de la guanilato ciclasa. En la transducción de señales participan dos clases de guanilato ciclasa. En una clase, que se encuentra unida a las membranas, el dominio extracelular de la enzima es un receptor hormonal. La otra clase es una enzima citoplásmica.

Se sabe que dos tipos de moléculas activan la guanilato ciclasa unida a las membranas: el péptido natriurético auricular y la enterotoxina bacteriana. El *factor natriurético auricular* (ANF), un péptido que se libera de las células auriculares cardíacas como para aumentar el volumen, reduce la presión sanguínea mediante vasodilatación y estimula la diuresis (aumento en la producción de orina). Los efectos biológicos del ANF, es decir, el descenso de la presión arterial a través de vasodilatación y de diuresis (aumento de la excreción de la orina), son mediados por el cGMP. El ANF activa la guanilato ciclasa en diversas clases de células. En las de los túbulos colectores del riñón, la síntesis de cGMP estimulada por el ANF aumenta la eliminación renal de Na^+ y agua.

La *enterotoxina* (producida por varias especies bacterianas) causa diarrea porque se une con otro tipo de guanilato ciclasa presente en la membrana plasmática de las células intestinales. Por ejemplo, una forma de la diarrea del viajero la causa una cepa de *E. coli* que produce *enterotoxina termoestable*. Esta toxina se une con un receptor en la membrana plasmática del enterocito vinculado con la guanilato ciclasa que estimula la secreción excesiva de electrólitos y agua hacia la luz del intestino delgado.

La guanilato ciclasa citoplásmica posee un grupo protésico hem. La enzima es activada por Ca^{2+} , de tal forma que un aumento del Ca^{2+} citoplásmico produce la síntesis de cGMP. Esta actividad de guanilato ciclasa la activa el NO. En varias clases de células el cGMP estimula los conductos iónicos funcionales.

Las **tirosinas cinasas receptoras (RTK, receptor tyrosine kinases)** son una familia de receptores transmembrana que se unen a ligandos como la insulina, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento insuliniforme de tipo I (IGF-I). Aunque existen múltiples diferencias estructurales entre los miembros de este grupo, tienen características en común: un dominio externo que se une a ligandos extracelulares específicos, un segmento transmembrana y un dominio catalítico citoplásmico con actividad de tirosina cinasa. Cuando un ligando se une al dominio externo, un cambio conformacional en la proteína receptora activa el dominio tirosina cinasa. La actividad de esta última inicia una cascada de fosforilación que comienza con una autofosforilación del dominio tirosina cinasa. La mayoría de los esfuerzos de investigación en este campo se han dedicado al receptor de insulina.

El receptor de insulina (fig. 16.8) es una glucoproteína transmembrana compuesta por dos tipos de subunidad conectados por puentes disulfuro. Dos subunidades α grandes (130 kD) se extienden hacia fuera de la célula, donde forman el sitio de



Enfermedad del viajero

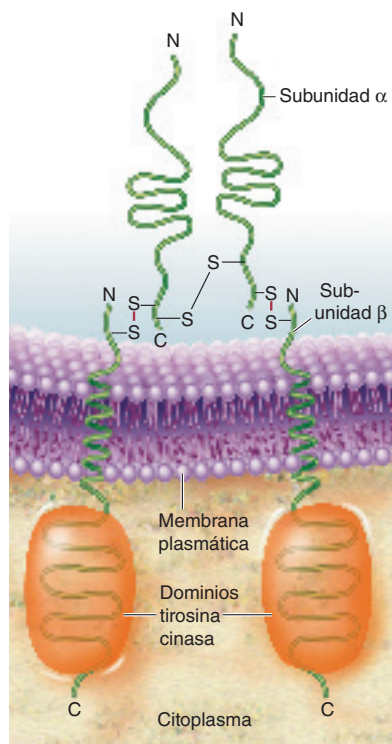


FIGURA 16.8
Receptor de insulina

El receptor de insulina es un dímero formado por dos pares de subunidades α y β . Las subunidades están conectadas entre sí mediante puentes disulfuro.

CONCEPTOS CLAVE



- Existen dos tipos principales de receptores de superficie celular que se unen a moléculas hormonales: receptores unidos a proteína G y tirosinas cinasas receptoras.
- Las proteínas G activadas por GPCR utilizan una o más moléculas de segundo mensajero para transducir la señal original en una cascada de señalización.
- Las tirosinas cinasas receptoras activan cascadas de fosforilación cuando experimentan autofosforilación inducida por la unión de moléculas de señal.

unión a insulina. Cada una de las dos subunidades β (90 kD) contiene un segmento transmembrana y un dominio tirosina cinasa.

La unión de una molécula de insulina con cada subunidad α induce la actividad de la tirosina cinasa receptora, lo que a su vez induce varias cascadas de fosforilación que modulan las actividades de muchas proteínas intracelulares. La insulina altera la expresión de más de 150 genes. El sustrato 1 receptor de insulina (IRS-1), una de las seis proteínas IRS, está entre las proteínas más importantes que se fosforilan en modo directo. El IRS-1 activado se une y activa varias proteínas, incluida la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) (fig. 16.9a). A continuación, la Pi3K fosforila al PIP₂ (fosfatidil-4,5-bifosfonato), un constituyente menor de la membrana celular, para formar PIP₃ (fosfatidil-3,4,5-trifosfato). Una vez que la proteína cinasa dependiente de PIP₃ (PDK1) se unió con PIP₃, activa varias cinasas. Entre las más importantes está PKB, una serina/treonina cinasa que tiene una función central en mecanismos de transducción de señales celulares (fig. 16.9b). Las actividades de PKB incluyen la estimulación de la síntesis de glucógeno (por inhibición de GSK3) e inhibición de la lipólisis (por inhibición de la actividad de PKA). PKB también facilita el transporte de glucosa hacia los adipocitos y células musculares por estimulación de la translocación del transportador GLUT4 a la membrana plasmática.

La función principal de PKB es la activación de mTOR, un componente de mTORC1 (complejo 1 de mTOR), que es un sensor de cinasa crucial que integra la actividad hormonal, la disponibilidad de nutrientes, el estado energético y varias formas de estrés (p. ej., osmótico, oxidativo e inflamatorio). Los ejemplos de los cambios en la expresión génica inducida por mTORC-1 incluyen aumento en la síntesis de ribosomas y proteínas, y aumento de la autofagia. SREBP-1c y PPAR γ son dos factores de transcripción importantes que se activan mediante mTORC1. Junto con ChREBP (proteína de unión con elemento de respuesta a carbohidrato), SREBP-1c activa la expresión de genes lipógenos, como los que codifican FAS y ACC. SREBP-1c también suprime la síntesis de enzimas gluconeogénicas. El PPAR γ activado estimula la expresión de genes lipógenos.

Los procesos estimulados por mTORC1/insulina se modulan por al menos dos mecanismos. Primero, mTORC1 es parte de una vía autorreguladora en la que IRS-1 se fosforila, lo que inhibe la actividad de PIK3. Segundo, AMPK, activada como respuesta a las bajas reservas de energía y nutrientes o a otros causantes de estrés, reprime al mTORC1 mediante fosforilación de una proteína reguladora de mTOR.

PREGUNTA 16.2

En una hipotética cascada de transducción de señales mediada por cAMP, la interacción de GTP- α_s /adenilato ciclasa después de un suceso individual de unión hormona-receptor dura 2.3 s. La velocidad catalítica (número de recambio) para la adenilato ciclasa en cuestión es de 350 moléculas de cAMP producidas por segundo. ¿Cuántas moléculas de cAMP se producirían si ocurrieran cinco sucesos de unión hormona-receptor antes de que la molécula de hormona se disipara del torrente sanguíneo? ¿Cuál es el efecto de amplificación de este paso en la vía de señalización?

PREGUNTA 16.3

Explique la secuencia de acontecimientos que ocurren cuando la epinefrina desencadena la síntesis de cAMP. Una vez formado, el cAMP se degrada con rapidez. ¿Por qué es ésta una característica importante para un segundo mensajero en un proceso de transducción de señales?

PREGUNTA 16.4

La subunidad A de la toxina del cólera causa la abertura (mediada por cAMP) de los conductos de cloruro. El resultado es diarrea masiva porque se impide la hidrólisis de GTP a GTP- α_s . Describa por qué esta inhibición provoca la diarrea.

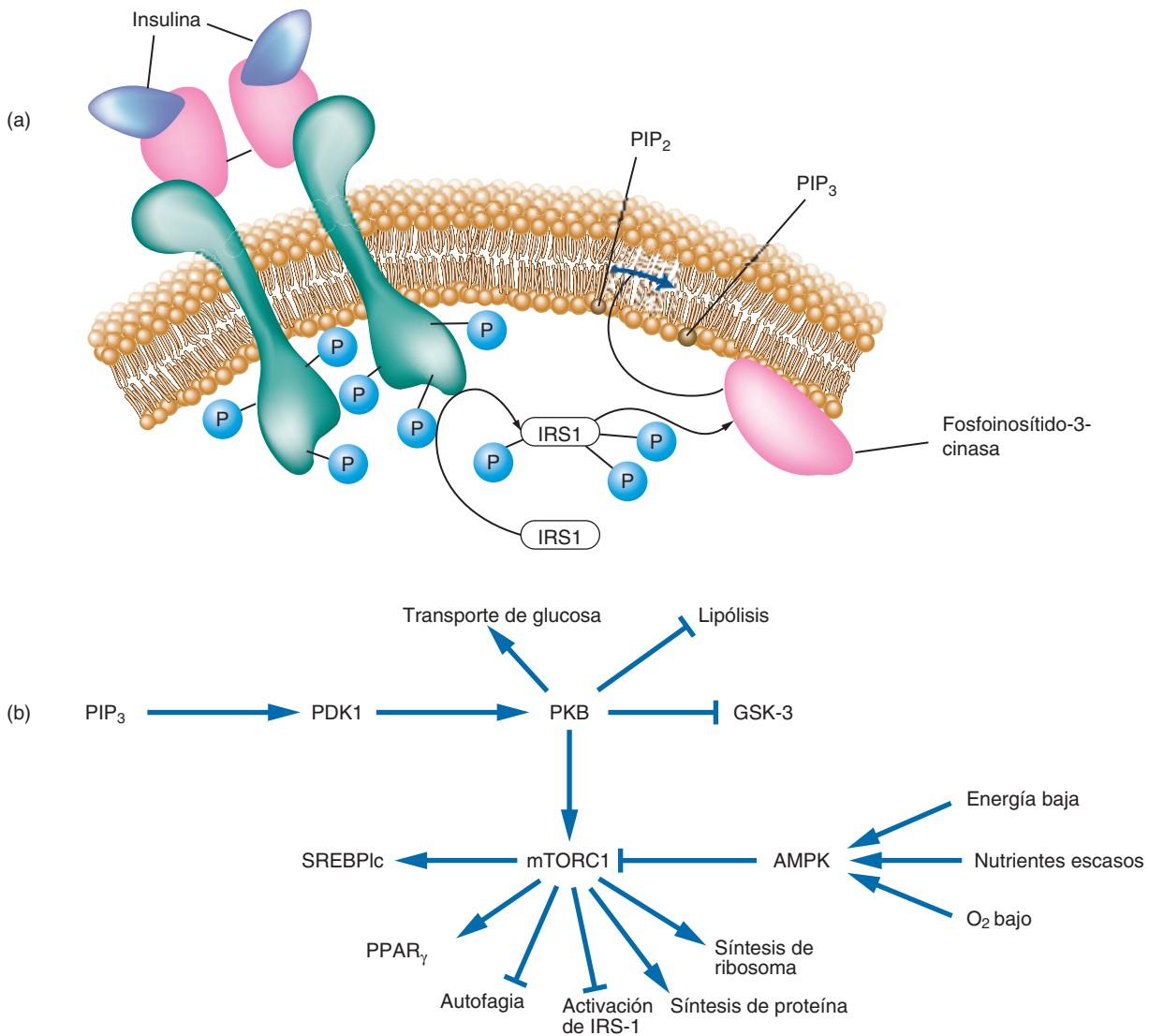


FIGURA 16.9

Modelo simplificado de la señalización insulínica

(a) La unión de la insulina a su receptor tirosina cinasa induce reacciones de autofosforilación. A continuación, el receptor para insulina activado fosforila un grupo inicial de moléculas sustrato. Sólo uno se ilustra en la figura: sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1). El IRS1 recién fosforilado se une entonces a la fosfoinosítido-3-cinasa y la activa; luego ésta fosforila al PIP₂ para formar PIP₃. El PIP₃ se une a continuación a proteína cinasa dependiente de PIP₃ y la activa, y ésta a su vez activa mediante fosforilación a diversas cinasas (p. ej., PKB y PKC). Estas últimas moléculas continúan la cascada de señalización, que termina con cambios en la expresión génica.

(b) La PKB estimula la síntesis de glucógeno mediante la fosforilación (y por tanto, desactivación) de GSK3, una enzima que desactiva la glucógeno sintasa. PKB también inhibe la lipólisis y activa el transporte de glucosa y la actividad de mTOR en el complejo mTORC1, que regula muchos procesos celulares. Los ejemplos de procesos alterados por mTOR mostrados en esta figura incluyen la síntesis de proteína y ribosomas (estimulada) y la autofagia (inhibida). También se sabe que mTOR afecta la expresión de ciertos genes. Por ejemplo, a través de la transcripción de SREBP1c y PPAR_γ, mTOR induce la expresión de genes que codifican proteínas participantes en la síntesis de lípidos y colesterol. La actividad de mTOR se inhibe por AMPK cuando las concentraciones de ATP, nutrientes y oxígeno son bajas. Cuando las reservas de nutrientes son altas, mTOR modula su propia actividad mediante la activación de IRS1 y el inhibidor de PI3K, lo que disminuye la actividad de la cascada de señales de insulina-IRS1-PI3K.

Promotores tumorales



PREGUNTA 16.5

El cáncer a menudo es el resultado de un proceso de múltiples etapas en el que hay un acontecimiento iniciador (que se produce por una infección viral o por una sustancia química carcinógena) seguido por la exposición a promotores tumorales. Éstos, que son un grupo de moléculas que estimulan la proliferación celular, no pueden inducir por sí mismos la formación de tumores. Los ésteres de forbol, que se encuentran en el aceite de ricino (que se obtiene de las semillas de la planta de crotón, *Croton tiglium*), son potentes promotores tumorales. (Otros ejemplos son los asbestos y diversos componentes del humo del tabaco.) En una de las acciones de estimulación tumoral de los ésteres de forbol, estas moléculas mimetizan las acciones del DAG. A diferencia del DAG, los ésteres de forbol no se eliminan con facilidad. Explique las posibles consecuencias bioquímicas de los ésteres de forbol en una célula “iniciada”. ¿Qué enzima es activada por el DAG y por los ésteres de forbol?

Factores de crecimiento

La supervivencia de los organismos multicelulares requiere que estén controlados de forma rigurosa el crecimiento y la división (mitosis) celulares. Una diversidad de polipéptidos y proteínas semejantes a las hormonas, que se denominan **factores de crecimiento** y algunas citocinas, regulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación de muchas células. Con frecuencia se requieren las acciones de numerosos factores de crecimiento para estimular las respuestas celulares. Los factores de crecimiento se diferencian de las hormonas en que a los primeros los sintetizan diversas clases celulares en lugar de células glandulares especializadas. Los ejemplos de factores de crecimiento de los mamíferos incluyen el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), IGF-1 e IGF-2. El término **citocina** tradicionalmente describe proteínas producidas por células formadoras de sangre y por células del sistema inmunitario. Las citocinas pueden estimular o inhibir el crecimiento o la proliferación celulares. Las interleucinas y los interferones son ejemplos de citocinas.

El **factor de crecimiento epidérmico** (EGF) (6.4 kD), uno de los primeros factores celulares que se identificaron, es un **mitógeno** (estimulador de la división celular) para un gran número de células epiteliales, como las células epidérmicas y las que recubren el tubo digestivo. El EGF activa la división celular cuando se une a los receptores de EGF de la membrana plasmática, que son tirosina cinasa transmembrana con una estructura semejante a la de los receptores de insulina.

El **factor de crecimiento derivado de plaquetas** (PDGF) (31 kD) lo segregan las plaquetas sanguíneas durante la reacción de coagulación. Actuando con el EGF, el PDGF estimula la mitosis en los fibroblastos y de otras células cercanas durante la cicatrización de las heridas. El PDGF estimula también la síntesis de colágeno en los fibroblastos.

El **factor 1 de crecimiento similar a la insulina** (IGF-1) y el **factor 2 de crecimiento similar a la insulina** (IGF-2) son polipéptidos que median las acciones somatotróficas de la hormona del crecimiento (GH). Se producen en el hígado y en células de varios tejidos más (p. ej., músculo, fibroblastos, hueso y riñones) cuando la GH se une con su receptor en la superficie celular; el IGF-1 y el IGF-2 son los principales estimulantes del crecimiento en animales. Como sus nombres sugieren, IGF-1 e IGF-2 favorecen (aunque en menor grado) los mismos procesos metabólicos que la hormona insulina (p. ej., transporte de glucosa y síntesis de grasa). Como otros factores de crecimiento polipeptídicos, IGF-1 e IGF-2 activan procesos celulares al unirse con receptores en la superficie celular. No es sorprendente que estos receptores tengan estructura similar a la del receptor de insulina. Por ejemplo, las cadenas β intracelulares tienen actividad de tirosina cinasa.

La **interleucina-2** (IL-2) (13 kD) es miembro de un grupo de citocinas que regulan el sistema inmunitario, además de estimular el crecimiento y la diferenciación celulares. La IL-2 se segrega cuando los linfocitos T activados se unen a células presentadoras de antígeno específico. Estas células también son estimuladas para producir receptores de IL-2. La unión de la IL-2 a estos receptores estimula la división celular de forma que se producen numerosos linfocitos T idénticos. Tal proceso, así como otros aspectos de la respuesta inmunitaria, continúa hasta que se elimina el antígeno del cuerpo.

Numerosas citocinas son inhibitoras del crecimiento. Los **interferones** son un grupo de polipéptidos producidos por diversas células como respuesta a varios estímulos, como antígenos, mitógenos, infecciones virales y determinados tumores. Los interferones tipo I protegen a las células de las infecciones virales estimulando la fosforilación y la inactivación de un factor proteínico ($eIF2\alpha$) necesario para iniciar la síntesis de proteínas. Los interferones tipo II, que producen los linfocitos T, inhiben el crecimiento de las células cancerosas además de tener varios efectos inmunorreguladores. Como implican sus nombres, los **factores de necrosis tumoral** (TNF) son tóxicos para las células tumorales. Tanto el TNF- α (que produce los leucocitos fagocíticos activados por antígenos) como el TNF- β (que produce los linfocitos T activados) suprimen la división celular. El TNF- α es un regulador importante de las células del sistema inmunitario.

Mecanismos de las hormonas esteroideas y de las tiroideas

Los mecanismos de transducción de señal de las hormonas esteroideas y tiroideas hidrófobas inducen cambios en la expresión génica que a su vez modifican el patrón de proteínas que produce una célula diana. Las hormonas esteroideas y las tiroideas son moléculas liposolubles que se transportan en la sangre hasta sus células diana unidas a diversas clases de proteínas. Entre las proteínas que transportan esteroides se encuentran la globulina transportadora de corticosteroides, la proteína transportadora de hormonas sexuales y la albúmina. Las hormonas tiroideas son transportadas por la albúmina y también por la globulina transportadora de hormonas tiroideas.

Una vez que llegan a sus células diana, las moléculas de las hormonas hidrófobas se disocian de sus proteínas de transporte, se difunden a través de la membrana plasmática y se unen a sus receptores intracelulares (fig. 16.10). Estos receptores son moléculas fijadoras de ligandos con afinidad elevada que pertenecen a una gran familia de proteínas de unión al DNA estructuralmente semejantes. Dependiendo de la clase de hormona, la unión inicial a los receptores puede tener lugar en el citoplasma (p. ej., los glucocorticoides) o en el núcleo (p. ej., los estrógenos, los andrógenos y las hormonas tiroideas). En ausencia de hormonas se ha observado que varios tipos de receptores forman complejos con otras proteínas. Por ejemplo, los receptores de glucocorticoides sin ocupar en el citoplasma se encuentran unidos a chaperonas moleculares como la proteína de choque de calor 90 (hsp90). (Recuérdese que las proteínas de choque de calor se llaman así debido a que se sintetizan en mayores cantidades en respuesta a factores estresantes celulares como la temperatura elevada.) Las chaperonas moleculares bloquean el sitio de unión al DNA del receptor en ausencia del ligando hormonal. Cuando la hormona se une a su receptor, las chaperonas se disocian y el complejo receptor-ligando migra al núcleo como un homodímero.

Dentro del núcleo, cada complejo hormona-receptor se une a segmentos específicos de DNA que se denominan **elementos de respuesta a las hormonas** (HRE). La unión del complejo hormona-receptor a la secuencia de bases de un HRE a través de dominios dedos de cinc del receptor estimula o inhibe la transcripción de un gen específico. El mismo complejo hormona-receptor puede unirse hasta con 50 a 100 genes distintos e influir en su transcripción, con lo que induce cambios globales en el funcionamiento celular.

16.3 METABOLISMO EN EL CUERPO DE LOS MAMÍFEROS: DIVISIÓN DEL TRABAJO

Ya se describieron todas las vías metabólicas mayores que mantienen la vida en los organismos multicelulares. Sin embargo, para lograr la comprensión significativa del metabolismo se requiere un enfoque más integrado. El ciclo alimentación-ayuno, el mecanismo autorregulador por medio del cual el cuerpo de los mamíferos extrae energía y nutrientes de la comida, es un proceso que se comprende bien. Un breve repaso de su funcionamiento da la oportunidad de observar reacciones bioquímicas

CONCEPTO CLAVE



Los factores de crecimiento son un grupo de hormonas de tipo polipeptídico y proteínas que estimulan el crecimiento, la división y la diferenciación celulares.

CONCEPTO CLAVE



Las hormonas hidrófobas, como los esteroides y las hormonas tiroideas, se difunden a través de las membranas celulares y se unen a receptores intracelulares.

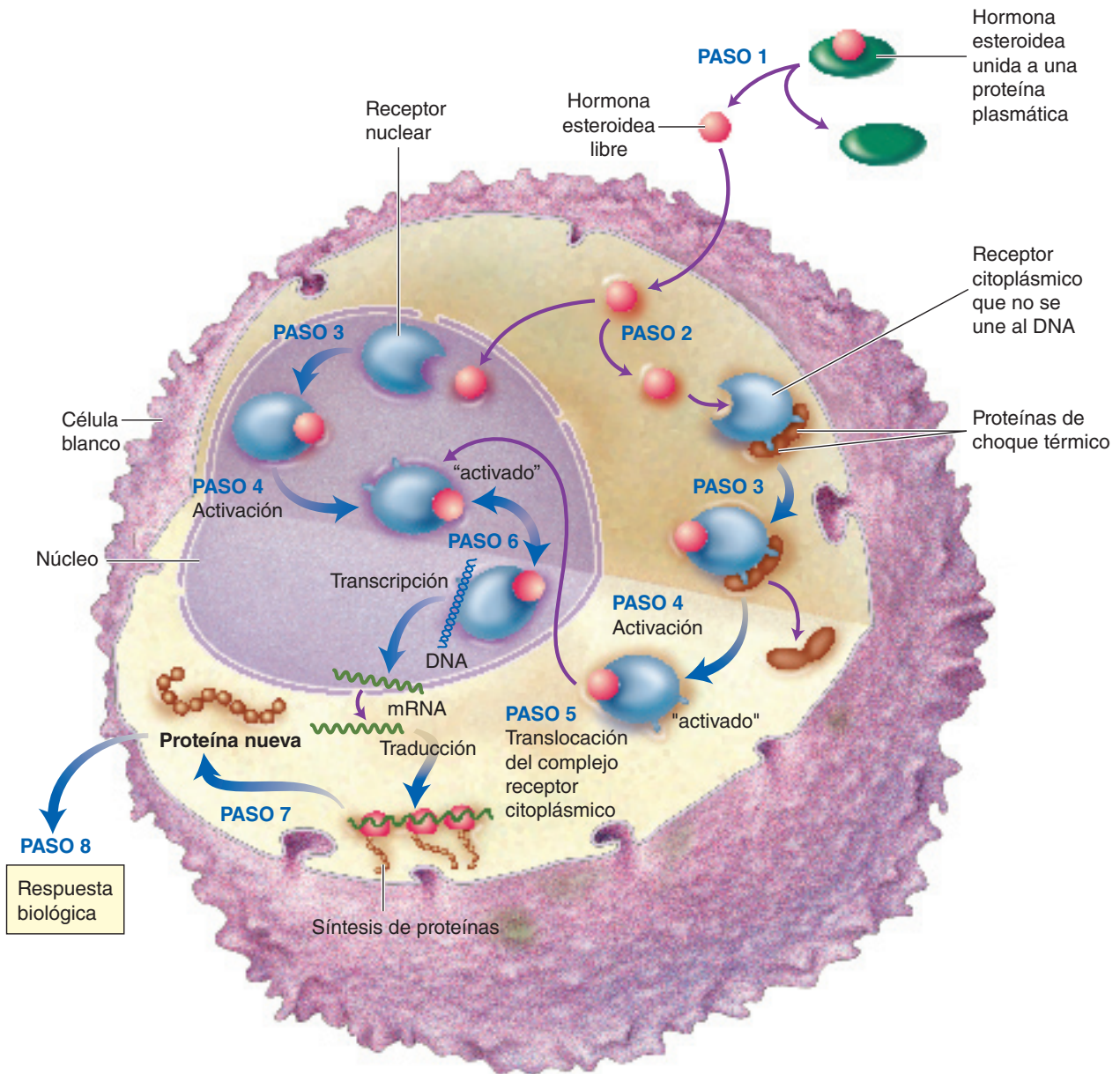


FIGURA 16.10

Modelo de la acción de las hormonas esteroideas en una célula blanco

Las hormonas esteroideas se transportan en la sangre unidas a proteínas plasmáticas. Cuando alcanzan una célula y se liberan (1), las moléculas hormonales se difunden a través de la membrana plasmática y se unen a moléculas receptoras en el citoplasma (2) o el núcleo (3). Tras la activación (4), un complejo citoplásmico hormona-receptor dimérico (no se muestra) migra al núcleo (5). La unión de un complejo hormona-receptor activado a las secuencias HRE dentro del DNA (6) da lugar a un cambio de la tasa de transcripción de genes específicos y, por lo tanto, del patrón de proteínas (7) que produce la célula. El efecto neto de la hormona esteroidea (8) es un cambio de la actividad metabólica de la célula.

como ocurren en realidad. Si bien el ciclo alimentación-ayuno es un proceso complejo, se hace más accesible si se revisan con brevedad las funciones de cada órgano. El ciclo en sí se revisa en la sección 16.4.

Cada órgano del cuerpo de un mamífero tiene varios cometidos que contribuyen con el funcionamiento del individuo. Por ejemplo, algunos órganos son consumidores de energía, de forma que pueden realizar determinadas tareas que la requieren

(p. ej., la contracción muscular). Otros órganos, como los del tubo digestivo, son causales de suministrar de forma eficaz moléculas de nutrientes con abundante energía para su uso en otros lugares. Se utiliza información, en la forma de moléculas de señalización (p. ej., hormonas y neurotransmisores), para regular el equilibrio entre la generación y el gasto de energía. El transporte de nutrientes a través de las membranas plasmáticas celulares también es un rasgo importante de la función orgánica. El transporte de glucosa es un ejemplo bien investigado. El transporte activo de la glucosa mediante el transportador Na^+ /glucosa está relacionado con el gradiente de Na^+ establecido por la bomba de Na^+ - K^+ impulsada por ATP. La difusión facilitada de glucosa a través de las membranas celulares se produce mediante transportadores de glucosa llamados GLUT; GLUT1 (en la mayoría de las células), GLUT2 (hígado, células β pancreáticas y enterocitos). El GLUT5 se encuentra sobre todo en la membrana plasmática del enterocito y el hepatocito, transporta fructosa.

Tubo digestivo

La función más evidente de los órganos del tubo digestivo (fig. 1.1) es la digestión de los nutrientes, como los carbohidratos, los lípidos y las proteínas, y proporcionar moléculas lo suficientemente pequeñas para que puedan absorberse (azúcares, ácidos grasos, glicerol y aminoácidos) por los enterocitos del intestino delgado. Después, como ya se describió, los enterocitos transportan estas moléculas (y agua, minerales, vitaminas y otras sustancias) a la sangre y a la linfa, que las llevan por todo el cuerpo.

Los enterocitos requieren cantidades enormes de energía para mantener el transporte activo y la síntesis de lipoproteínas. A pesar de que algunas moléculas de glucosa se oxidan de manera parcial (abandonando los enterocitos en forma de lactato o de alanina), la mayor parte de la energía la aporta la glutamina. Durante el proceso digestivo, los enterocitos obtienen la glutamina a partir de las proteínas degradadas provenientes de los alimentos. En condiciones de ayuno, la glutamina se obtiene de la sangre arterial. Los enterocitos también utilizan algo de glutamina para formar Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato, que finalmente se convierte en prolina. Otros productos del metabolismo de la glutamina son el lactato, el citrato, la ornitina y la citrulina.

El tubo digestivo también produce una amplia variedad de hormonas proteínicas que proporcionan al cuerpo información acerca de las concentraciones de los nutrientes. La insulina, hormona que regula el metabolismo de los carbohidratos y la grasa, se sintetiza en las células β del páncreas. La secreción de insulina está controlada por un mecanismo sensor de glucosa en el que el transporte de glucosa mediante la proteína transportadora de baja afinidad GLUT2 y su fosforilación subsiguiente activan la liberación de insulina. Otros ejemplos de hormonas proteínicas incluyen la grelina (Ghr), péptido YY (PYY), colecistocinina (CCK) y péptido 1 similar al glucagon (GLP-1). La **grelina**, producida por las células del estómago y del intestino delgado, estimula el apetito (la ingestión de alimentos), mientras que la insulina, el PYY, la CCK y el GLP-1 promueven la saciedad (p. ej., inhiben la ingestión de alimentos).

Hígado

El hígado realiza una diversidad asombrosa de actividades metabólicas. Recibe sangre que contiene los nutrientes de la dieta provenientes del tubo digestivo. También utiliza lactato y alanina para sintetizar glucosa, que exporta, y glucógeno, que almacena. La glucosa de la sangre se destina de manera preferente a los tejidos que dependen de ella (p. ej., cerebro, eritrocitos y médula suprarrenal). Además de sus funciones clave en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos, el hígado vigila y regula la composición química de la sangre y sintetiza varias proteínas plasmáticas. Este órgano distribuye varias clases de nutrientes a otras partes del cuerpo. Debido a su flexibilidad metabólica, el hígado reduce las fluctuaciones de la disponibilidad de los nutrientes que producen las drásticas variaciones dietéticas y la alimentación y el ayuno intermitentes. Por ejemplo, un cambio súbito de una dieta alta en carbohidratos a otra rica en proteínas aumenta (en unas horas) la síntesis de las enzimas necesarias para el metabolismo de los aminoácidos e incrementa la concentración sanguínea de glucosa mediante glucogenólisis y gluconeogénesis.

Por último, el hígado desempeña una función protectora de importancia crucial en el procesamiento de las moléculas externas.

Músculos

Los músculos esqueléticos, que se especializan en la realización de trabajo mecánico intermitente, suelen constituir alrededor de la mitad de la masa corporal. Por lo tanto, consumen una gran proporción de la energía que se genera. Las fuentes de energía que aportan ATP para la contracción muscular son las moléculas de glucosa que provienen de su propia reserva de glucógeno y del torrente sanguíneo, los ácidos grasos del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos del hígado. Durante el ayuno y la inanición prolongada, parte de las proteínas de los músculos esqueléticos se degradan para proporcionar aminoácidos (p. ej., alanina) al hígado para la gluconeogénesis.

A diferencia de los músculos esqueléticos, el músculo cardíaco debe contraerse con continuidad para mantener el flujo sanguíneo por todo el cuerpo. Para mantener su operación incesante, el músculo cardíaco utiliza glucosa y ácidos grasos. Por lo tanto, no es sorprendente que dicho músculo esté lleno de mitocondrias. Puede utilizar también otras fuentes de energía, como los cuerpos cetónicos, el piruvato y el lactato. Éste sólo se produce en pequeñas cantidades en el músculo cardíaco porque la isoenzima de lactato deshidrogenasa de este tejido se inhibe por las concentraciones elevadas de su sustrato, el piruvato. La producción limitada de lactato significa que la glucólisis sola no puede mantenerse en el músculo cardíaco. La insulina activa el transporte de glucosa hacia las células musculares cardíacas y esqueléticas al inducir la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática.

Tejido adiposo

La función del tejido adiposo es en principio el almacenamiento de energía en forma de triacilgliceroles. Una persona típica almacena energía suficiente en el tejido adiposo para seguir viva de algunas semanas a varios meses. Dependiendo de las condiciones fisiológicas, los adipocitos almacenan la grasa procedente de los alimentos y del metabolismo del hígado o degradan la grasa almacenada para aportar ácidos grasos y glicerol a la circulación. Hay que recordar que estas actividades metabólicas están reguladas por varias hormonas (como insulina y epinefrina). La translocación de GLUT4 es una de las acciones de la insulina en los adipocitos.

Los adipocitos y los macrófagos del tejido adiposo secretan una variedad de hormonas peptídicas, llamadas adipocinas. Entre éstas se incluyen leptina y la adiponectina. La **leptina** es una proteína inductora de saciedad, cuya secreción al torrente sanguíneo es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo, el cual es su principal productor. La **adiponectina** fomenta la secreción de insulina estimulada por glucosa y las respuestas celulares a dicha hormona (p. ej., la promoción de la oxidación de ácidos grasos en los músculos esqueléticos y la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado), en primera instancia por medio de activación de proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK). La concentración sanguínea de adiponectina es inversamente proporcional al peso corporal.

Cerebro

El cerebro dirige en última instancia la mayoría de los procesos metabólicos corporales. La información sensitiva procedente de numerosas fuentes se integra en varias áreas del cerebro. Estas áreas dirigen las actividades de las neuronas motoras que inervan los músculos y las glándulas. El hipotálamo y la hipófisis controlan bien de forma directa o indirecta la mayor parte de la actividad hormonal del cuerpo. El hipotálamo es crucial en el equilibrio energético, puesto que integra señales hormonales y neurales y concentraciones de nutrientes para promover o suprimir el comportamiento alimentario.

Como el corazón, el cerebro no proporciona energía a otros órganos o tejidos. En condiciones normales, el cerebro utiliza glucosa como único combustible. Es notable que el encéfalo adulto, con alrededor del 2% de la masa corporal, en general

consume un 20% de los recursos energéticos del cuerpo. Debido a que almacena poco glucógeno, el cerebro es muy dependiente de un aporte continuo de glucosa en la sangre. Durante la inanición prolongada, el cerebro puede adaptarse y utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía.

Riñones

Los riñones tienen varias funciones importantes que contribuyen de forma significativa al mantenimiento de un ambiente interno estable. Éstas son: (1) filtración del plasma sanguíneo, que resulta en la eliminación de productos hidrosolubles de desecho (p. ej., urea y determinados compuestos externos); (2) reabsorción de electrolitos, azúcares y aminoácidos del filtrado; (3) regulación del pH sanguíneo; (4) regulación del contenido de agua del cuerpo.

Considerando las funciones de los riñones, no es sorprendente que la mayoría de la energía que se genera en estos órganos se consuma en los procesos de transporte. La energía la proporcionan en gran medida los ácidos grasos y la glucosa. En condiciones normales, las pequeñas cantidades de glucosa que se forman por gluconeogénesis sólo se utilizan en determinadas células renales. La velocidad de la gluconeogénesis aumenta durante la inanición y la acidosis. Los riñones utilizan la glutamina y el glutamato (a través de la glutaminasa y de la glutamato deshidrogenasa, respectivamente) para generar amoníaco, que se utiliza en la regulación del pH. (Recuerde que el NH_3 se combina de forma reversible con el H^+ para formar NH_4^+ .) Los riñones son capaces de utilizar los esqueletos carbonados de la glutamina y del glutamato como fuente de energía.

CONCEPTO CLAVE



Cada órgano de los mamíferos contribuye con la función global del cuerpo.

16.4 CICLO ALIMENTACIÓN-AYUNO

A pesar de sus necesidades permanentes de energía y de moléculas biosintéticas precursoras, los mamíferos sólo consumen alimentos de forma intermitente. Esto es posible debido a mecanismos elaborados de almacenamiento y de movilización de moléculas con abundante energía procedentes de los alimentos (fig. 16.11). Las variaciones de los estados de varias vías bioquímicas durante las transiciones entre la alimentación y el ayuno ilustran la integración metabólica y la influencia reguladora profunda de las hormonas. Las concentraciones de los sustratos son también un factor importante en el metabolismo. En el estado **posprandial**, que comienza justo después de la digestión o absorción de una comida, la concentración sanguínea de los nutrientes se eleva con respecto al periodo de ayuno. Durante el estado de **posabsorción**, por ejemplo tras el ayuno nocturno, las concentraciones en sangre de nutrientes son bajas.

Fase de alimentación

Al iniciar la fase de alimentación, el alimento se impulsa a lo largo del tubo digestivo mediante contracciones musculares iniciadas y controladas por el sistema nervioso entérico (intestinal). Al moverse a través de los órganos, los alimentos se degradan en partículas más pequeñas y se exponen a las enzimas. En última instancia, los productos de la digestión (que constan en gran medida de azúcares, ácidos grasos, glicerol y aminoácidos) se absorben en el intestino delgado y se transportan a través de la sangre y de la linfa. Esta fase está regulada por interacciones entre las células productoras de enzimas de los órganos digestivos, el sistema nervioso y varias hormonas. El sistema nervioso entérico, que es influido por los nervios parasimpáticos y simpáticos, es causal de las ondas de contracciones del músculo liso que impulsan los alimentos a lo largo del tubo digestivo y es el que se encarga de regular las secreciones de numerosas estructuras digestivas (p. ej., las glándulas salivales y las gástricas). Las hormonas como la gastrina, la secretina y la colecistocinina (CCK) contribuyen también al proceso digestivo; lo realizan al estimular la secreción de enzimas o de auxiliares digestivos como el bicarbonato y la bilis.

En la figura 16.12 se expone el estado posprandial inicial. Como se ha descrito, los azúcares y los aminoácidos se absorben y se transportan por la sangre portal al hígado. La sangre portal contiene también una concentración elevada de lactato, que

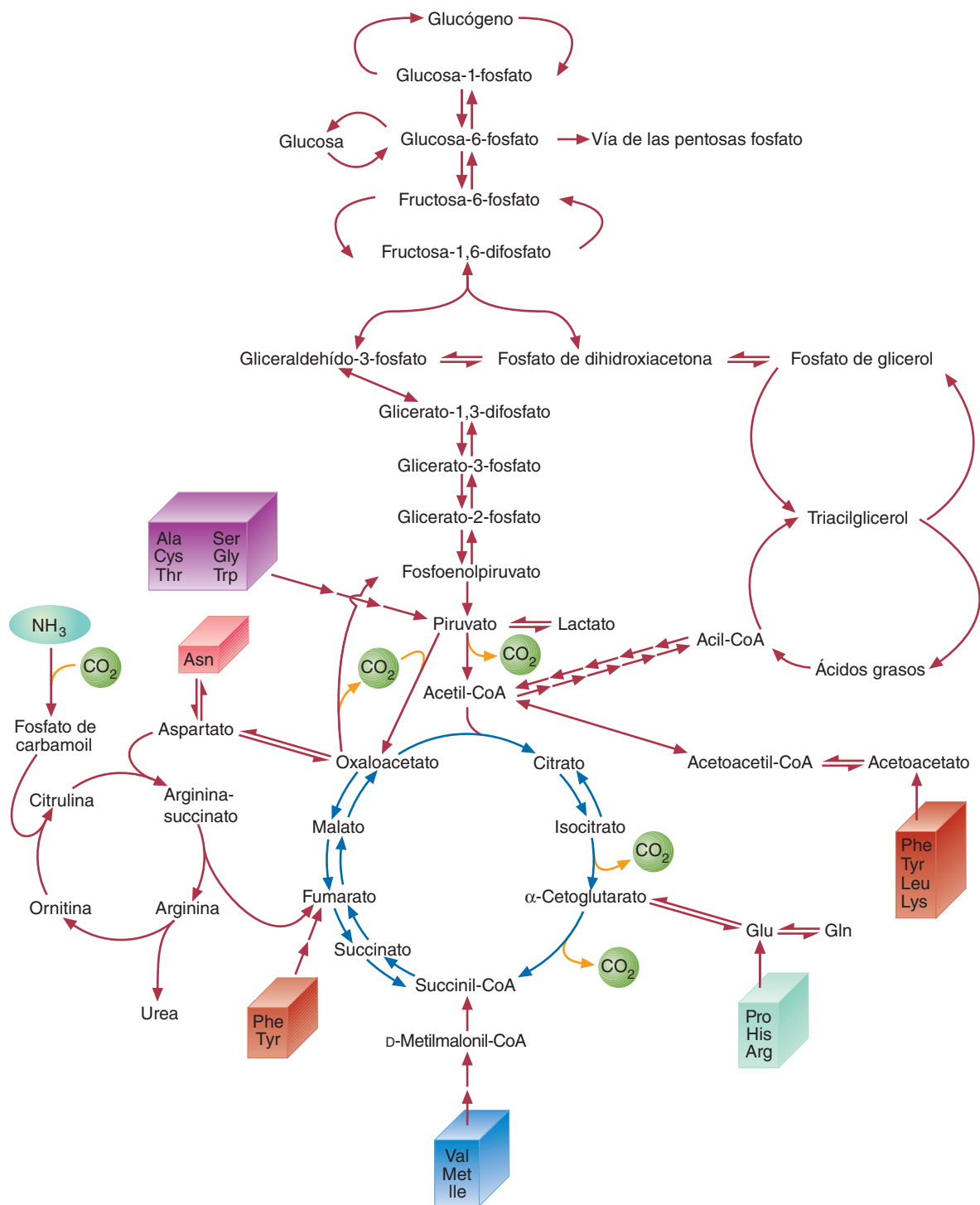


FIGURA 16.11
Metabolismo de los nutrientes en los mamíferos

A pesar de la variabilidad de la alimentación de los mamíferos, normalmente estos organismos proporcionan a sus células los nutrientes adecuados. Los causales de este fenómeno son los mecanismos de control que regulan las vías bioquímicas.

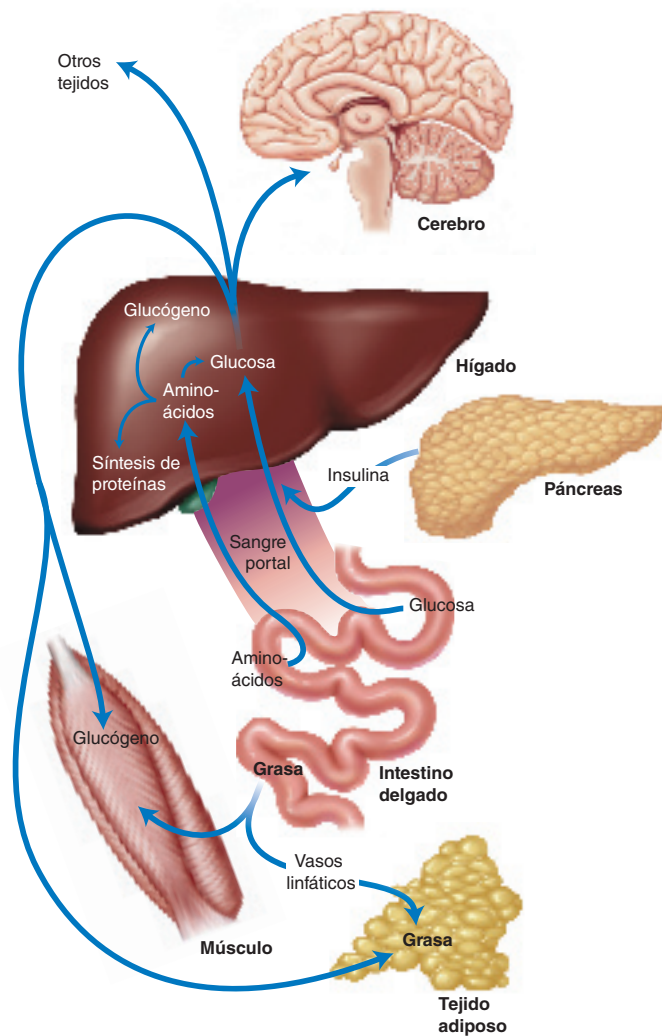


FIGURA 16.12
Estado posprandial inicial

Los sustratos primarios de la síntesis de glucógeno en el hígado son los aminoácidos y el lactato (no se muestran) procedentes de la sangre portal. Observe que el uso primario de la glucosa en las células grasas es como precursor del glicerol. Las células grasas no sintetizan *de novo* ácidos grasos de manera significativa. Los quilomicrones (no se muestran) transportan lípidos del intestino delgado a los tejidos del cuerpo, sobre todo al músculo y al tejido adiposo.

es un producto del metabolismo de los enterocitos. La mayoría de las moléculas lipídicas se transportan en la linfa desde el intestino delgado en forma de quilomicrones. Éstos pasan al torrente sanguíneo, que los transporta a tejidos como el muscular y el adiposo. Después de que la mayoría de las moléculas de triacilglicerol ha sido eliminada de los quilomicrones, estas estructuras que ahora se denominan *remanentes de quilomicrones*, son captadas por el hígado. A continuación se degradan o se vuelven a utilizar los fosfolípidos, las proteínas, el colesterol y las pocas moléculas que quedan de triacilglicerol. Por ejemplo, el colesterol se utiliza para sintetizar ácidos biliares y los ácidos grasos se utilizan para sintetizar fosfolípidos. Éstos, así como otros lípidos y moléculas proteínicas recién sintetizados, se incorporan a las lipoproteínas para su exportación a otros tejidos.

Mientras la glucosa se transporta a través de la sangre del intestino delgado al hígado, se estimulan las células β del páncreas para liberar insulina. (Las concentraciones sanguíneas elevadas de glucosa y de insulina inhiben la secreción de glucagón por parte de las células pancreáticas α .) La liberación de insulina desencadena diversos procesos que garantizan el almacenamiento de nutrientes. Entre ellos se encuentran la captación de glucosa por los músculos y por el tejido adiposo, la glucogénesis en el hígado y en los músculos, la síntesis de grasas en el hígado, el almacenamiento de grasa en los adipocitos. La insulina también reprime la lipólisis en los adipocitos y la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado. Además, la insulina también afecta el metabolismo de los aminoácidos. Por ejemplo, esta hormona estimula el transporte de los aminoácidos al interior de las células (en especial al de las células musculares y al de las hepáticas). En general, la insulina estimula la síntesis de proteínas en la mayoría de los tejidos.

Aunque los efectos de la insulina sobre el metabolismo posprandial son representativos, otros factores (p. ej., el aporte de sustratos y los efectores alostéricos) afectan también la velocidad y el grado en que se producen estos procesos. Por ejemplo, las concentraciones sanguíneas elevadas de ácidos grasos favorecen la *lipogénesis* (síntesis de TG) en el tejido adiposo. La regulación por varios efectores alostéricos garantiza aún más que las vías que compiten no sucedan de forma simultánea; por ejemplo, el citrato (un activador de la acetil-CoA carboxilasa) estimula la síntesis de ácidos grasos en muchas clases celulares, mientras que la oxidación de los ácidos grasos es inhibida por la malonil-CoA (un inhibidor de la actividad aciltransferasa de carnitina I).

Fase de ayuno

El estado de posabsorción inicial (fig. 16.13) del ciclo alimentación-ayuno comienza al disminuir el flujo de nutrientes desde el intestino. Al volver a los valores normales las concentraciones de glucosa y de insulina, se libera glucagon. Éste actúa para evitar la hipoglucemia estimulando en el hígado la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

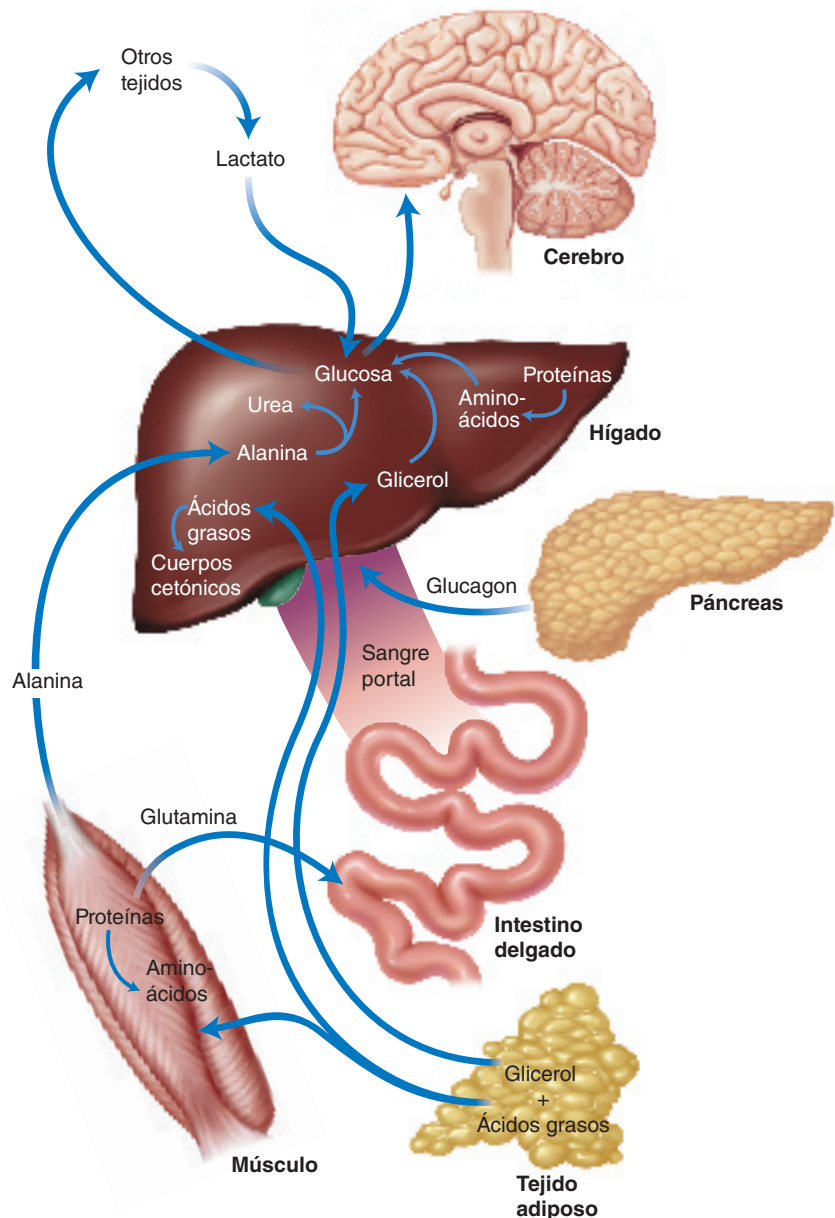


FIGURA 16.13

Estado de posabsorción inicial

Entre las comidas y mediante el efecto de las hormonas, el cuerpo obtiene nutrientes del músculo estriado (p. ej., alanina para gluconeogénesis hepática y glutamina para generación de energía en los enterocitos) y el tejido adiposo (ácidos grasos). Revise al texto para conocer más detalles.

El descenso de la insulina reduce el almacenamiento de la energía en varios tejidos y conduce a un aumento de la lipólisis y de la liberación de aminoácidos como la alanina y la glutamina por parte de los músculos. Recuerde que varios tejidos utilizan los ácidos grasos con preferencia a la glucosa. El glicerol y la alanina (el ciclo de glucosa-alanina) son sustratos para la gluconeogénesis, la glutamina es un sustrato energético para los enterocitos.

Cuando el ayuno se vuelve prolongado (p. ej., durante la noche), varias estrategias metabólicas mantienen la concentración de glucosa sanguínea. La epinefrina estimula el aumento en la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo durante el estado posterior a la absorción. Estos ácidos grasos representan para el músculo una alternativa a la glucosa. (El consumo reducido de glucosa por parte de los músculos esqueléticos la ahorra para su utilización por el cerebro.) Además, la acción del glucagón incrementa la gluconeogénesis, utilizando los aminoácidos procedentes de los músculos.

En situaciones de ayuno muy prolongado (inanición), el organismo realiza cambios metabólicos para garantizar que se disponga de cantidades adecuadas de glucosa en la sangre para mantener la producción de energía en el cerebro y en otras células que requieren glucosa. Además, se movilizan los ácidos grasos del tejido adiposo y los cuerpos cetónicos del hígado para mantener a los otros tejidos. Debido a que el glucógeno se agota tras varias horas de ayuno, la gluconeogénesis tiene una función esencial en la provisión de suficiente glucosa. Durante el comienzo de la inanición, se utilizan para este fin grandes cantidades de aminoácidos provenientes de los músculos. Sin embargo, tras varias semanas, la degradación de las proteínas musculares desciende de manera significativa porque el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como fuente de energía.

CONCEPTOS CLAVE



- Durante la fase de alimentación, el alimento se consume, se digiere y se absorbe.
- Los nutrientes absorbidos se transportan a los órganos, donde se utilizan o se almacenan.
- Durante el ayuno, diversas estrategias metabólicas mantienen las concentraciones sanguíneas de glucosa.

PREGUNTA 16.6

Explique los cambios metabólicos que se producen durante la inanición. ¿Cuál parece ser la principal finalidad de la degradación preferente del tejido muscular durante la inanición?

PREGUNTA 16.7

Explique los cambios del metabolismo hepático que tienen lugar cuando caen las concentraciones sanguíneas de glucosa tras digerirse una comida.

Comportamiento alimentario

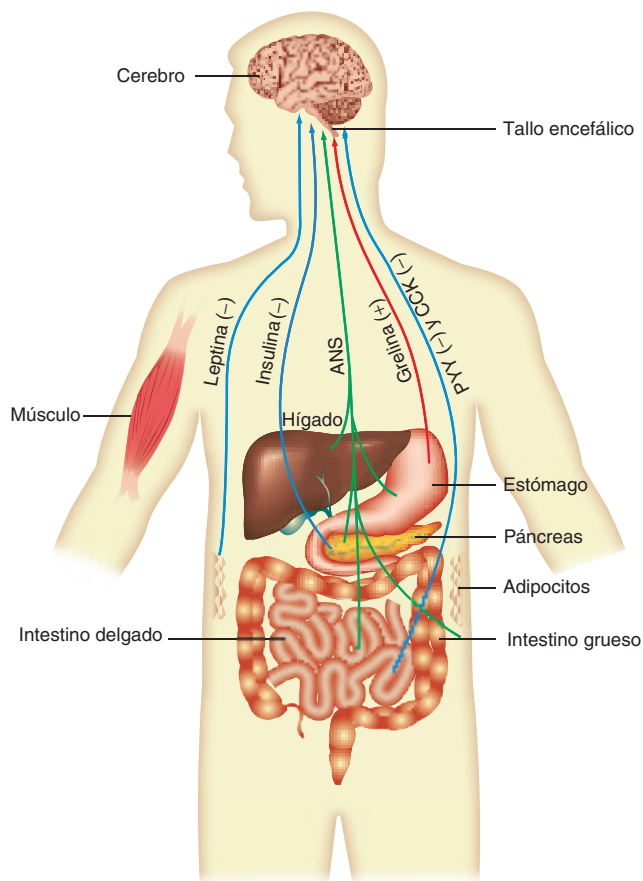
El *comportamiento alimentario* es el mecanismo complejo mediante el cual los animales, incluido el ser humano, buscan y consumen alimentos. En los mamíferos, la regulación del comportamiento alimentario implica señales hormonales y neurales procedentes de órganos periféricos (p. ej., el tubo gastrointestinal y el tejido adiposo) y señales sensitivas del ambiente externo (p. ej., la apariencia, el olor y sabor de un alimento apetitoso) que se integran en el encéfalo para regular el apetito y los procesos metabólicos corporales (fig. 16.14).

En los mamíferos, que tienen necesidades de energía elevadas, el consumo de suficiente comida reviste importancia crítica para asegurar un suministro de energía que sustente la vida. Con este fin, los mamíferos han desarrollado un sistema robusto de búsqueda de alimentos en el que intervienen numerosas vías nerviosas y una multitud de moléculas señalizadoras. Además de constituir un mecanismo para equilibrar el consumo y la utilización de energía, el encéfalo de los mamíferos vincula los sistemas del apetito con los sentidos del gusto y olfato, y con el sistema de recompensa a fin de crear un potente impulso que asegure la supervivencia.

Aunque no se comprende del todo la regulación del apetito, está claro que los principales circuitos neurales que lo controlan se encuentran en el hipotálamo, localizados en la porción ventral (cara inferior) del cerebro de los vertebrados, y en el tallo encefálico. A pesar del pequeño tamaño del hipotálamo, una de las regiones más conservadas durante la evolución del encéfalo, éste tiene una amplia gama de funciones que incluyen el control de la temperatura corporal, el equilibrio electrolítico, el mo-

FIGURA 16.14**Comportamiento alimentario en el ser humano**

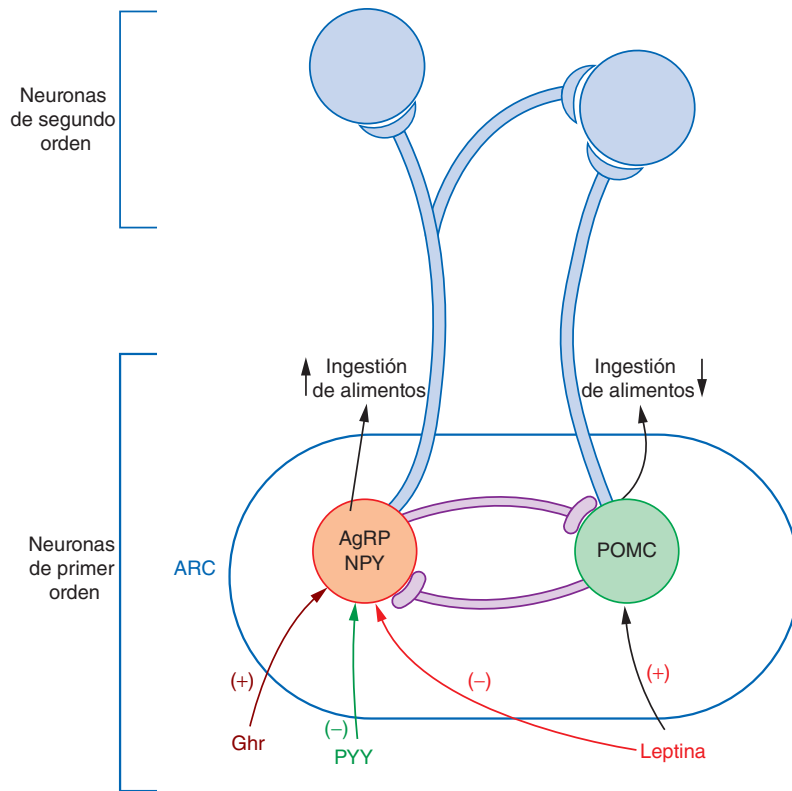
En el hombre, el apetito y la saciedad son controlados por señales hormonales y neurales de los órganos periféricos participantes. Hormonas peptídicas como el PYY y la CCK (producidos por células del tubo digestivo), la insulina (producida por las células β pancreáticas) y la leptina (producida por tejido adiposo) inhiben el apetito (-); es decir, promueven la saciedad. La grelina (producida por células del estómago y del intestino delgado) estimulan el apetito (+). Vías nerviosas del sistema nervioso autónomo (ANS), como el nervio neumogástrico, continuamente proveen al cerebro información acerca del estado de los órganos internos del cuerpo.



nitoreo de las concentraciones de nutrientes (p. ej., la glucemia) y varios aspectos del comportamiento emocional. Las neuronas primarias que controlan el comportamiento alimentario se encuentran en el *núcleo arqueado* (ARC) del hipotálamo (fig. 16.15). La activación de las neuronas del ARC que producen NPY (neuropéptido Y) y AgRP (péptido relacionado con agutí) estimula el apetito, mientras que la estimulación de las células POMC (proopiomelanocortina) que producen α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos α) lo suprime. Las hormonas que influyen en el comportamiento de alimentación regulado por ARC incluyen a la leptina, insulina, grelina y PYY.

En condiciones normales, cuando las concentraciones de leptina aumentan, las neuronas NPY/AgRP son inhibidas y las neuronas POMC son activadas, lo cual indica que los recursos energéticos del cuerpo son suficientes. En esta circunstancia el apetito (y por tanto el comportamiento alimentario) se deprime. En cambio, el aumento del consumo de alimentos, inducido por la activación de las neuronas NPY/AgRP y por la inhibición de las neuronas POMC, se debe al descenso de las concentraciones de leptina (a causa de la disminución de peso). Todas esas neuronas envían señales a otras neuronas del hipotálamo (conocidas colectivamente como neuronas de segundo orden), que a su vez las envían a otras partes del encéfalo. Entre estos objetivos se encuentra el *núcleo del tracto solitario* (NTS, *nucleus tractus solitarius*) dentro del tallo encefálico, que integra esta información con señales reguladoras del apetito provenientes del tubo digestivo a través del *nervio neumogástrico* (o vago, par X). El resultado, dependiendo de las circunstancias, va de aumento del apetito a una sensación de saciedad.

La insulina también reduce el consumo de alimentos mediante las neuronas NPY/AgRP y POMC, aunque en menor grado que la leptina. La insulina regula la síntesis de la leptina. Durante el ayuno o la restricción calórica (dieta reductora), las concentraciones bajas de leptina secundarias a la disminución en la masa de tejido adiposo, contribuyen a aumentar el hambre y el aumento subsiguiente de peso. Otras hormonas reguladoras del apetito importantes son la grelina (Ghr) y el PYY. La Ghr, una molécula orexígena (estimulante del apetito) liberada por células del interior

**FIGURA 16.15****Neuronas reguladoras del apetito en el núcleo arqueado (ARC)**

Dentro del ARC del hipotálamo existen dos grupos de neuronas reguladoras del apetito con efectos opuestos: AgRP/NPY y POMC. Ambos tipos son neuronas de primer orden (es decir, responden a moléculas que transmiten señales periféricas). La activación de neuronas AgRP/NPY por Ghr incrementa el apetito y los procesos metabólicos que requieren energía. Cuando las neuronas POMC son activadas por leptina (y en menor grado por insulina), se deprime el apetito. Éste también es afectado de forma negativa por las acciones de la leptina y del PYY sobre las neuronas AgRP/NPY. Las señales reguladoras del apetito generadas por las neuronas AgRP/NPY y POMC se transmiten mediante neuronas de segundo orden a otras partes del hipotálamo y luego a otros centros cerebrales. Las señales procedentes de estos centros son enviadas después al NTS en el tallo encefálico, donde se integran con señales nerviosas que llegan del tubo digestivo y de otros órganos.

del estómago y del intestino, activa neuronas NPY/AgRP. El PYY, una molécula anorexígena (inhibidora del apetito) producida por células en el intestino delgado y el colon, inhibe a las neuronas NPY/AgRP. Las neuronas ARC también son sensibles a las concentraciones locales de glucosa, ácidos grasos y el aminoácido leucina.

La integración de las señales hormonales y nutrimentales diversas que regulan el apetito, recibidas por el hipotálamo parece estar mediada por AMPK y mTOR. Los sucesos de transducción de señales que hacen que las neuronas se activen y liberen moléculas neurotransmisoras NPY y AgRP son inducidos por la activación de AMPK a cargo de moléculas promotoras del apetito como la grelina. Estas moléculas se unen a receptores de superficie celular presentes en neuronas del ARC y de otras regiones del hipotálamo, en combinación con glucemia baja en el proceso que lleva a la estimulación del apetito. Cuando hormonas inhibitoras del apetito como la leptina y la insulina se unen a sus receptores de superficie celular, se inhibe la actividad de AMPK, con la inhibición resultante de las neuronas NPY/AgRP. Las neuronas ARC sensoras de nutrientes también utilizan mTOR para regular el comportamiento de alimentación. La actividad de mTOR, que varía de manera inversa con la de AMPK, se intensifica con la leptina, insulina y nutrientes. El apetito disminuye como resultado de la vía de transducción de señal activada por mTOR. La baja disponibilidad de energía (o sea, un índice AMP/ATP alto) induce la activación de AMPK. La AMPK activada inhibe la mTOR, con aumento del apetito en consecuencia.

PROBLEMA RESUELTO 16.1

El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) es una medida de la composición corporal de una persona basada en el peso y la talla. Se define como el peso en kilogramos/(talla en m²). El BMI de una persona normal sana está entre 18 y 24.9. Las personas con valores de BMI entre 25 y 29.9 tienen sobrepeso, aquellas con cifras mayores de 30 son obesas. Calcule el BMI de los siguientes individuos e indique cómo pueden clasificarse: varones de 1.82 m con pesos de 68 kg, 91 kg y 115 kg.

Solución

Sustituir los valores indicados en la ecuación de BMI = peso/(talla en m²). Para el primer varón, el BMI se calcula así

$$\text{BMI} = 68 \text{ kg}/(1.82 \text{ m})^2 = 68 \text{ kg}/3.349 \text{ m}^2 = 20.3 \text{ (normal)}$$

Para el segundo individuo, el cálculo del BMI es:

$$\text{BMI} = 91 \text{ kg}/3.39 \text{ m}^2 = 27 \text{ (sobrepeso)}$$

Para el tercer sujeto, el BMI es

$$\text{BMI} = 115 \text{ kg}/3.349 \text{ m}^2 = 34 \text{ (obeso)}$$

**Resumen del capítulo**

1. Los organismos multicelulares requieren complejos mecanismos regulatorios para asegurar la cooperación de todos sus órganos, tejidos y células.
2. Las hormonas son moléculas que utilizan los organismos para transmitir información entre las células. Cuando las células blanco se encuentran lejos de la célula productora de la hormona, estas moléculas se denominan hormonas endocrinas. Para asegurar el control adecuado del metabolismo, la síntesis y la secreción de muchas hormonas de los mamíferos se controla en última instancia por el sistema nervioso central. Además, un mecanismo de retroalimentación negativa controla de forma precisa la síntesis de varias hormonas. Diversas enfermedades son causadas por una producción excesiva o limitada de una hormona específica o por la insensibilidad de las células diana.
3. Los factores de crecimiento y algunas citocinas son un grupo de polipéptidos que regulan el crecimiento, la diferenciación o la proliferación de varias células. Se diferencian de las hormonas en que suelen producirse por diversas clases de células en lugar de por células glandulares especializadas.
4. Las moléculas de señalización inician sus efectos en la célula blanco al unirse a un receptor específico. Las moléculas polares, como las aminas y los péptidos, se unen a receptores de superficie celular. Modifican las actividades de varias enzimas, de mecanismos de transporte en la célula o de ambos. Los receptores acoplados a proteína G utilizan uno o más de los segundos mensajeros (cAMP, cGMP, IP₃, DAG y Ca²⁺) para mediar el efecto de la señal primaria en la célula blanco, y esto tiene un efecto amplificador significativo en la vía de transducción de señales. Los receptores de tirosina cinasa no participan de forma directa en la generación de un segundo mensajero. Las hormonas tiroideas y esteroideas no polares se difunden a través de la bicapa lipídica y se unen a receptores intracelulares. El complejo hormona-receptor se une a continuación a una secuencia de DNA que se denomina elemento de respuesta a la hormona (HRE). La unión de un complejo hormona-receptor a un HRE aumenta o disminuye la expresión de genes específicos.
5. El ciclo de alimentación-ayuno ilustra el modo en que una variedad de órganos contribuyen, mediante hormonas y neurotransmisores, con la adquisición de moléculas de alimento y con su utilización. El comportamiento alimentario es un mecanismo por el cual los animales buscan y consumen alimentos. El objetivo es mantener el balance entre la adquisición y el gasto de energía. El hipotálamo contiene circuitos neurales críticos que controlan el apetito y la saciedad.



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre integración del metabolismo a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Duncan, D. E., The Covert Plague, *Discover* 26(12):60–66, 2005.
- Edwards, N. L., The Role of Hyperuricemia in Vascular Disorder, *Curr. Opin. Rheumatol.* 21:132–137, 2009.
- Elliott, S. S., Kelm, N. L., Stern, J. S., Teff, K., and Havel, P. J., Fructose, Weight Gain and the Insulin Resistance Syndrome, *Am. J. Clin. Nutr.* 76:911–922, 2002.
- Erion, D. M., and Shulman, G. J., Diacylglycerol-Mediated Insulin Resistance, *Nat. Med.* 16(4):400–402, 2010.
- Feig, D. I., Kang, D.-H., and Johnson, R. J., Uric Acid and Cardiovascular Risk, *N. Engl. J. Med.* 359:1811–21, 2008.
- Feinman, R. D., and Fine, E. J., “A Calorie Is a Calorie” Violates the Second Law of Thermodynamics, *Nutr. J.* 3:9–13, 2004.
- Johnson, R. J., *et al.*, Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes, *Endocr. Rev.* 30(1):96–116, 2009.
- King, G. L., The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications, *J. Periodontol.* 8 (Suppl):1527–1534, 2008.
- Kola, B., Boscaro, M., Rutter, G. A., Grossman, A. B., and Korbonits, M., Expanding Role of AMPK in Endocrinology, *Trends Endocrinol. Metab.* 17(5):205–215, 2006.
- Laplante, M., and Sabatini, D. M., mTOR Signaling at a Glance, *J. Cell Sci.*, 122:3589–3594, 2009.
- Woods, S. C., Seeley, R. J., and Cota, D., Regulation of Food Intake through Hypothalamic Signaling Networks Involving mTOR, *Annu. Rev. Nutr.* 28:295–311, 2008.
- Xue, B., and Kahn, B. B., AMPK Integrates Nutrient and Hormonal Signals to Regulate Food Intake and Energy Balance Through Effects in the Hypothalamus and Peripheral Tissues, *J. Physiol.* 574(1):73–83, 2006.

Palabras clave

adiponectina, 542	factor de crecimiento derivado de plaquetas, 538	grelina, 541	receptor tirosina cinasa, 537
célula blanco	factor de crecimiento epidérmico, 538	insensibilización, 531	receptor acoplado a proteína G, 532
o diana, 529	factor de crecimiento insulíniforme, 538	interferón, 539	regulación por disminución, 531
citocina, 638	factor de intercambio de guanina, 532	interleucina 2, 539	resistencia a la insulina, 531
DAG, 534	factor de necrosis tumoral, 539	IP ₃ , 534	segundo mensajero, 530
elemento de respuesta a hormona, 539		leptina, 542	
endocrino, 530		mitógeno, 538	
estado estable, 528		posabsorción, 543	
factor de crecimiento, 538		posprandial, 543	
		proteína G, 532	

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - segundo mensajero
 - desensibilización
 - célula blanco
 - resistencia a la insulina
 - adenilato ciclasa
- Defina los siguientes términos:
 - cetosis
 - cetoacidosis
 - diuresis osmótica
 - GLUT4
 - índice de masa corporal
- Defina los siguientes términos:
 - proteína G
 - GPCT
 - RTK
 - factor de crecimiento
 - citocina
- Defina los siguientes términos:

a. posprandial	d. NPY
b. posabsorción	e. POMC
c. ARC	
- Qué órgano lleva a cabo cada una de las siguientes actividades:
 - regulación del pH
 - gluconeogénesis
 - absorción de nutrientes
 - integración nerviosa y endocrina
 - lipogénesis
 - síntesis de urea
- Establezca la acción de cada una de las siguientes hormonas:
 - triyodotironina
 - insulina
 - glucagon
 - hormona del crecimiento
 - colecistocinina
- El NADH es un agente reductor importante del catabolismo celular, mientras que el NADPH es un agente reductor importante del anabolismo. Revise los capítulos anteriores y demuestre cómo están interconectadas la síntesis y la degradación de estas dos moléculas.
- Exponga en forma breve las principales clases de segundos mensajeros que se conocen.
- ¿Cómo promueven los ésteres de forbol los tumores?

10. Tras seis semanas de ayuno, la producción de urea disminuye. ¿Por qué?
11. Una sed extrema es un síntoma característico de la diabetes. Explique la causa.
12. Indique las acciones de cada una de las siguientes moléculas de señal:
 - a. vasopresina
 - b. PYY
 - c. leptina
 - d. grelina
 - e. adiponectina
13. Durante periodos de ejercicio prolongado, los músculos queman la grasa que se libera de los adipocitos, además de la glucosa. ¿Cómo se les comunica a los adipocitos la necesidad de más ácidos grasos?
14. Los fisiculturistas a menudo ingieren esteroides anabólicos para aumentar su masa muscular. ¿Cómo consiguen este efecto los esteroides? (Entre los efectos secundarios frecuentes del abuso de esteroides anabólicos están la insuficiencia coronaria, la conducta violenta y el cáncer de hígado.)
15. Indíquense las acciones de cada una de las siguientes moléculas de señal:
 - a. IGF-1
 - b. PDGF
 - c. factor de crecimiento epidérmico
 - d. IRS-1
 - e. factor de necrosis tumoral
16. El riñón tiene una demanda inusualmente elevada de glutamina y de glutamato. ¿Cómo mantiene el equilibrio de pH el metabolismo de estos compuestos?
17. Las moléculas de hemoglobina expuestas a concentraciones elevadas de glucosa se convierten en productos glucosilados. La más habitual, que se denomina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), contiene un aducto glucosilado de la cadena β. Debido a que los eritrocitos viven alrededor de tres meses, la concentración de HbA_{1c} es una medida útil del control del azúcar sanguíneo de los pacientes. En términos generales, describa cómo se forma la HbA_{1c} y por qué.
18. Indique la acción de cada una de las siguientes moléculas de señalización:
 - a. mTOR
 - b. SREBP-1C
 - c. PDK1
 - d. TSH
 - e. interleucina
19. Durante la primera semana de una dieta prolongada, la pérdida de peso es relativamente rápida. Además de la pérdida de agua, ¿qué otro factor contribuye con este fenómeno?

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

20. ¿Cómo actúa un segundo mensajero? ¿Por qué se utiliza un segundo mensajero en lugar de dejar simplemente que la hormona original produzca el efecto deseado?
21. Las personas sometidas a una dieta suelen ayunar en un intento de reducir su peso. Durante estos ayunos, a menudo pierden una cantidad considerable de masa muscular en lugar de grasa. ¿Por qué?
22. Si una persona es acechada por un gran tigre. ¿Cómo responde su metabolismo para ayudarlo a escapar?
23. Durante el ayuno en el ser humano, en el primer día se consumen virtualmente todas las reservas de glucosa. El cerebro requiere glucosa para funcionar y sólo se ajusta lentamente a otras fuentes de energía. ¿Cómo aporta el cuerpo la glucosa que requiere el cerebro?
24. ¿Explique por qué es de gran importancia que las hormonas actúen a concentraciones bajas y que se metabolicen con rapidez?
25. Las hormonas suelen sintetizarse y almacenarse en su forma inactiva dentro de vesículas secretoras. En general, la secreción sólo se produce cuando se estimula la célula que produce la hormona. Explique las ventajas que tiene este proceso sobre la formación de las moléculas de hormona sólo cuando se necesitan.
26. El tejido musculoesquelético es incapaz de sintetizar ácidos grasos, aunque produce la enzima carboxilasa de acetil-CoA. Explique la función de esta enzima.
27. Como resultado de cambios sociales y económicos después de la Segunda Guerra Mundial, los indios Pima de Arizona comenzaron a adoptar un modo de vida “occidentalizado” que incluía una alimentación con abundantes calorías y ocupaciones sedentarias. Poco después se hicieron comunes la obesidad y la diabetes tipo II. (Un grupo genéticamente emparentado, los indios Pima de México, que viven en aldeas remotas en las montañas y conservan la alimentación y los niveles de actividad de sus ancestros, tienen menor incidencia de diabetes y de obesidad.) Los investigadores han descubierto que las concentraciones de IRS 1 están reducidas en los individuos obesos de la población Pima de Arizona, con respecto a lo que se observa en los individuos delgados. También se demostró que mutaciones específicas en el gen de IRS 1 combinadas con obesidad implican un decremento de 50% en la sensibilidad a la insulina. Explique este fenómeno.
28. Los indios Pima son alentados a ejercitarse periódicamente a fin de demorar el inicio de la diabetes o mejorar los síntomas de dicha enfermedad. ¿Qué impacto tiene en su salud el ejercicio físico vigoroso?
29. En condiciones de inanición, la muerte suele sobrevenir antes de que las reservas de energía del organismo se hayan agotado por completo. Sugiera una causa de este fenómeno.
30. Explique la justificación para vincular la hipertensión con el consumo excesivo de fructosa.



Herencia genética Los hijos humanos heredan los rasgos de sus padres, como el color de los ojos y el pelo. El DNA es la biomolécula que transmite la información genética de una generación a la siguiente.

ESQUEMA

17.1 DNA

Estructura del DNA: naturaleza de las mutaciones

Estructura del DNA: material genético

Estructura del DNA: variaciones sobre un tema

Superenrollamiento del DNA

Cromosomas y cromatina

Estructura del genoma

17.2 RNA

RNA de transferencia

RNA ribosómico

RNA mensajero

RNA no codificador

17.3 VIRUS

Bacteriófago T4: un estilo de vida viral

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Investigaciones forenses

Sinopsis

LOS ÁCIDOS NUCLEICOS DNA Y RNA SON POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN LA INFORMACIÓN GENÉTICA UTILIZADA PARA CONSTRUIR Y MANTENER A LOS organismos vivos. El DNA bicatenario es, en efecto, el plano usado para dirigir los procesos celulares. Las células convierten las instrucciones operativas del DNA en la secuencia de nucleótidos de las moléculas de RNA monocatenario. Las moléculas de RNA tienen múltiples funciones que incluyen síntesis de polipéptidos, regulación de la expresión genética (control de si se sintetiza un polipéptido específico y cuándo sucede) y protección contra los ácidos nucleicos introducidos en las infecciones virales. Las investigaciones sobre la estructura y función de los ácidos nucleicos, iniciadas hace más de 60 años, han proporcionado una comprensión antes inimaginable de los procesos biológicos y una herramienta poderosa que se utiliza en campos tan diversos como el diagnóstico de enfermedades, tratamiento e investigación forense.

Durante incontables siglos, los seres humanos han observado los patrones de herencia sin entender los mecanismos que transmiten de los padres a la progenie los rasgos físicos y los procesos del desarrollo. Muchas culturas han utilizado estas observaciones para mejorar sus condiciones económicas, como en la crianza de los animales domésticos o en los cultivos. La investigación científica de la herencia, que en la actualidad se denomina **genética**, inició hasta el siglo XIX. Al comienzo del siglo XX, los científicos empezaron a admitir de forma generalizada que los rasgos físicos se heredan en unidades discretas (que después se denominaron genes) y que los cromosomas del interior del núcleo son los depositarios de la información genética. Al final, se elucidó la composición química de los cromosomas y (tras muchas décadas de investigación) se identificó el ácido desoxirribonucleico (DNA) como el portador de la información genética. En los decenios que siguieron al descubrimiento de la estructura del DNA por James Watson y Francis Crick en 1953 (fig. 17.1), emergió una nueva ciencia. (Véase el ensayo en línea *Biochemistry in Perspective: "A Short History of DNA Research: The Early Years for a brief overview of the work of other scientists that led to the discovery of DNA structure"*, realizado por Watson y Crick.) La **biología molecular** se dedica a la investigación de la estructura de los genes y al procesamiento de la información genética. Utilizando las tecnologías desarrolladas por biólogos moleculares y bioquímicos, los investigadores de las ciencias de la vida han estudiado los procesos por los cuales los seres vivos organizan y procesan la información genética. Este trabajo ha revelado los siguientes principios.

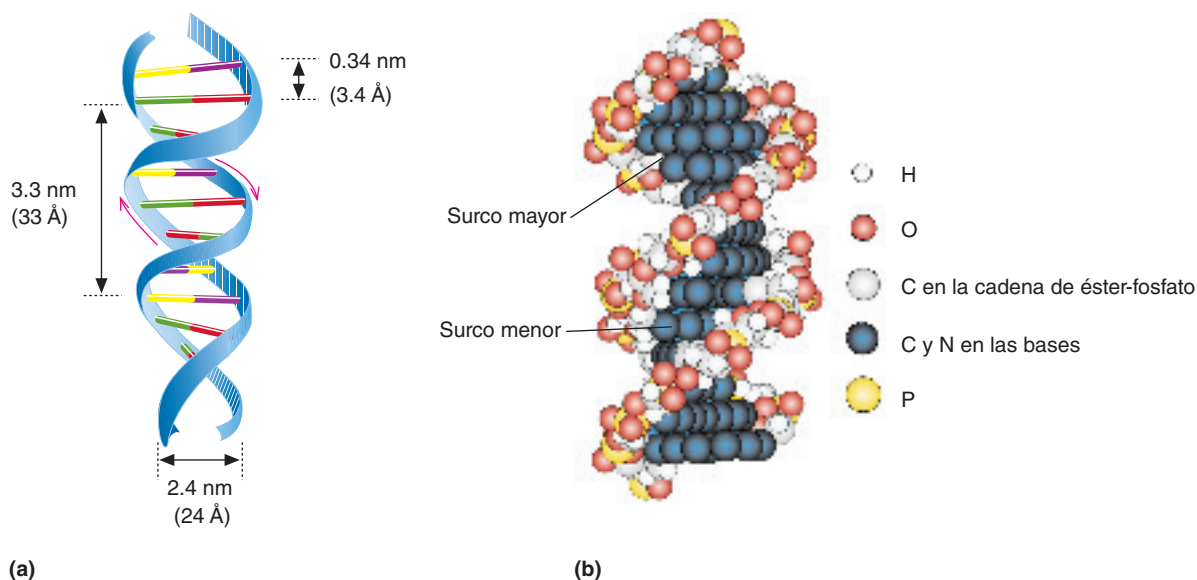


FIGURA 17.1

El primer modelo estructural completo del DNA

Cuando James Watson (izquierda) y Francis Crick descubrieron en 1953 la estructura del DNA utilizando los datos de Rosalind Franklin, eran estudiantes de investigación en el Laboratorio Henry Cavendish de la Universidad de Cambridge.

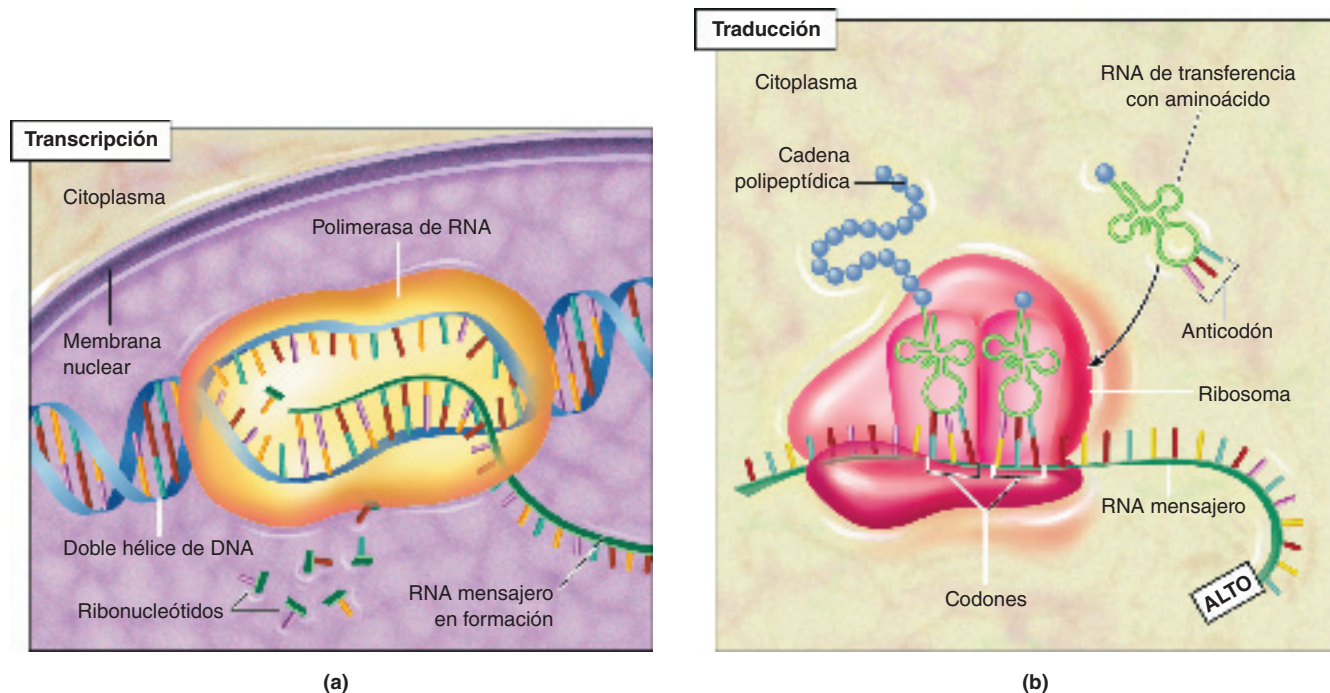
1. El DNA dirige el funcionamiento de las células y se transmite a la progenie. Consiste en dos cadenas polinucleotídicas que forman una doble hélice (fig. 17.2). La información contenida en el DNA está codificada en la forma de la secuencia de bases púricas y pirimídicas (fig. 14.22). Un **gen** es una secuencia de DNA que contiene la información (en una secuencia de bases) necesaria para codificar un producto génico (un polipéptido o varios tipos de moléculas de RNA) y secuencias reguladoras que controlan la generación del producto. A la secuencia completa de bases de DNA de un organismo se le conoce como **genoma**. La síntesis de DNA, conocida como **replicación**, implica el emparejamiento complementario de bases de purina y pirimidina entre la antigua cadena original y la nueva cadena que se sintetiza. El funcionamiento fisiológico y genético del DNA requiere la síntesis de copias libres de errores. En consecuencia, la mayoría de los organismos emplean varios mecanismos de reparación del DNA.
2. El mecanismo por el cual se descodifica la información genética y se utiliza para dirigir los procesos celulares comienza con la síntesis de otra clase de ácido nucleico, el ácido ribonucleico (RNA). La síntesis de RNA, llamada **transcrip-**

**FIGURA 17.2****Dos modelos de la estructura del DNA**

(a) La doble hélice del DNA se representa como una escalera en espiral; ésta es la conformación propuesta originalmente por Watson y Crick y ahora conocida como DNA B. (Las propiedades estructurales de las tres formas de DNA pueden verse en el cuadro 17.1, más adelante.) Los lados de la escalera representan los esqueletos azúcar-fosfato. Los peldaños representan los pares de bases. (b) En el modelo espacial, los esqueletos azúcar-fosfato están manifestados por esferas coloreadas. Los pares de bases constan de disposiciones horizontales de esferas azul oscuro. Se generan hendiduras anchas y estrechas mediante el giro de las dos cadenas una sobre la otra hacia la derecha.

ción (fig. 17.3a), implica el emparejamiento complementario de las bases de los ribonucleótidos con las bases de una molécula de DNA. Cada molécula de RNA recién sintetizada es un **transcrito**. El término **transcriptoma** designa el conjunto completo de moléculas de RNA que se transcribe a partir del genoma de una célula.

3. Varios tipos de RNA participan de manera directa en la síntesis de las enzimas y se requieren otras proteínas para la producción regulada de todas las demás biomoléculas necesarias en la función del organismo. La secuencia de bases de cada RNA mensajero (mRNA) especifica la secuencia primaria de un polipéptido particular. Las moléculas de RNA ribosómico (rRNA) son componentes de los ribosomas. Cada molécula de RNA de transferencia (tRNA) está unida en modo covalente a un aminoácido específico y lo entrega al ribosoma para su incorporación en una cadena polipeptídica. La síntesis proteínica, llamada **traducción** (fig. 17.3b), ocurre dentro de los ribosomas, las máquinas moleculares de ribonucleoproteínas que traducen las secuencias de bases de los mRNA en las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos. El conjunto completo de proteínas sintetizadas por una célula recibe el nombre de **proteoma**.
4. La **expresión génica** es el conjunto de mecanismos por los cuales las células controlan en términos temporales la síntesis de productos génicos en respuesta a señales ambientales o del desarrollo. Un vasto grupo de proteínas, llamadas **factores de transcripción**, y de moléculas de RNA, llamadas *moléculas de RNA no codificador* (ncRNA), regulan la expresión génica cuando se unen a secuencias de DNA específicas. El término **metaboloma** se refiere a la suma total de todas las moléculas de metabolitos de bajo peso molecular producidas por una célula como resultado de su patrón de expresión génica.

**FIGURA 17.3****Panorama general del flujo de información genética**

La información genética contenida en el DNA es convertida en la secuencia lineal de aminoácidos de polipéptidos en un proceso en dos fases. Durante la *transcripción* (a), se sintetizan moléculas de RNA a partir de una cadena de DNA mediante emparejamiento de bases complementarias entre las bases del DNA y las bases de moléculas de ribonucleósidos trifosfatados libres. Durante la segunda fase, llamada *traducción* (b), las moléculas de mRNA se unen a ribosomas constituidos por rRNA y proteínas ribosómicas. Complejos RNA de transferencia-aminoácido colocan la carga de aminoácidos en el sitio catalítico del interior del ribosoma, en un proceso que implica el emparejamiento de bases complementarias entre los tripletes de bases de mRNA llamados codones y tripletes de bases de tRNA llamados anticodones. Cuando los aminoácidos se colocan de manera correcta dentro del sitio catalítico, se forma un enlace peptídico. Después de que la molécula de mRNA se mueve respecto al ribosoma, un nuevo codón ingresa en el sitio catalítico de éste y aparea sus bases con las del anticodón apropiado en otro complejo aminoácido-tRNA. Cuando un codón de terminación en el mRNA entra en el sitio catalítico, el polipéptido recién formado se libera del ribosoma.

El flujo de información genética puede resumirse en la siguiente secuencia, llamada *dogma central*:



Este diagrama ilustra que la información genética codificada en las secuencias de bases de DNA fluye del DNA, una molécula que se replica durante la división celular (como lo indica la flecha circular), al RNA, que especifica la estructura primaria de las proteínas. Como se concibió en un principio, el dogma central afirmaba que la información genética fluía en una sola dirección: del DNA al RNA y a las proteínas. Sin embargo, hace algunos años se descubrió una importante excepción al dogma central. Algunos de los virus que poseen genomas de RNA también tienen una actividad enzimática que se denomina *transcriptasa inversa*. Una vez que uno de estos virus ha infectado una célula hospedadora, la transcriptasa inversa copia el RNA viral para formar una copia de DNA. El DNA viral se inserta entonces en un cromosoma del hospedador. Uno de estos virus es el VIH, descrito en el ensayo de Bioquímica en perspectiva "Infección por VIH".

Este capítulo se centra en la estructura de los ácidos nucleicos. Comienza con una descripción de la estructura del DNA y las investigaciones que condujeron a su descubrimiento. Luego se presenta una revisión del conocimiento actual de la

estructura del genoma y de los cromosomas, así como la estructura y las funciones de las diversas formas de RNA. El capítulo termina con una descripción de los virus, complejos macromoleculares formados por ácido nucleico y proteínas que son parásitos celulares. En el capítulo 18 se describen varios aspectos de la síntesis y función de los ácidos nucleicos (es decir, replicación y transcripción del DNA). La síntesis de proteínas (traducción) se describe en el capítulo 19.

17.1 DNA

El DNA está formado por dos cadenas polinucleotídicas enrolladas una alrededor de la otra para formar una doble hélice dextrógira (fig. 17.2). La estructura del DNA es tan característica que con frecuencia a esta molécula se le denomina la *doble hélice*. Como se ha descrito (en las secciones 1.3 y 14.3), cada monómero nucleotídico del DNA está formado por una base nitrogenada (púrica o pirimídica), un azúcar desoxirribosa y fosfato. Los mononucleótidos están unidos mediante enlaces 3',5'-fosfodiéster. Estos enlaces unen el grupo hidroxilo 5' de la desoxirribosa de un nucleótido con el grupo hidroxilo 3' del azúcar de otro nucleótido mediante un grupo fosfato (fig. 17.4). La orientación antiparalela de las dos cadenas polinucleotídicas permite que se formen enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas que están orientadas hacia el interior de la hélice (fig. 17.5). Existen dos clases de pares de bases (bp) en el DNA: (1) la adenina (una purina) se empareja con la timina (una pirimidina) (par AT) y (2) la purina guanina se empareja con la pirimidina citosina (par GC). Debido a que cada par de bases es perpendicular al eje largo de la hélice, la estructura global del DNA se parece a una escalera en espiral. Ya se midieron las dimensiones promedio del DNA B cristalino.

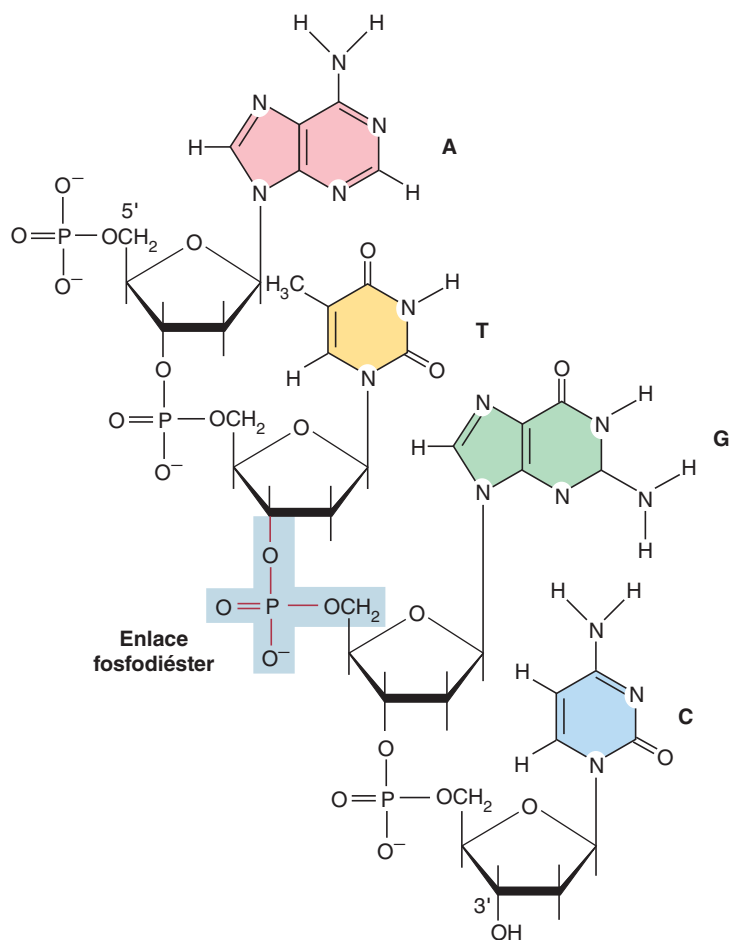
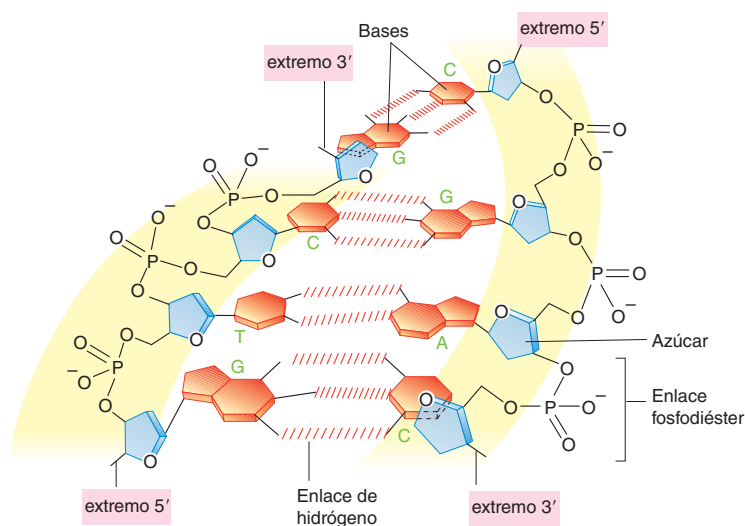


FIGURA 17.4
Estructura de una cadena de DNA

En cada cadena de DNA los residuos de desoxirribonucleótidos están conectados entre sí mediante enlaces 3',5'-fosfodiéster. La secuencia de la sección de la cadena que se representa en esta figura es 5'-ATGC-3'. Refiérase a la página 487 con respecto al sistema de numeración de los átomos en los nucleótidos.

FIGURA 17.5**Estructura del DNA**

En este segmento corto de DNA se muestran las bases en color naranja y los azúcares en color azul. Cada par de bases se mantiene unido por dos o tres enlaces de hidrógeno. Las dos cadenas de polinucleótidos son antiparalelas. El orden de las bases de una cadena determina el orden de las bases de la otra debido al emparejamiento de bases.



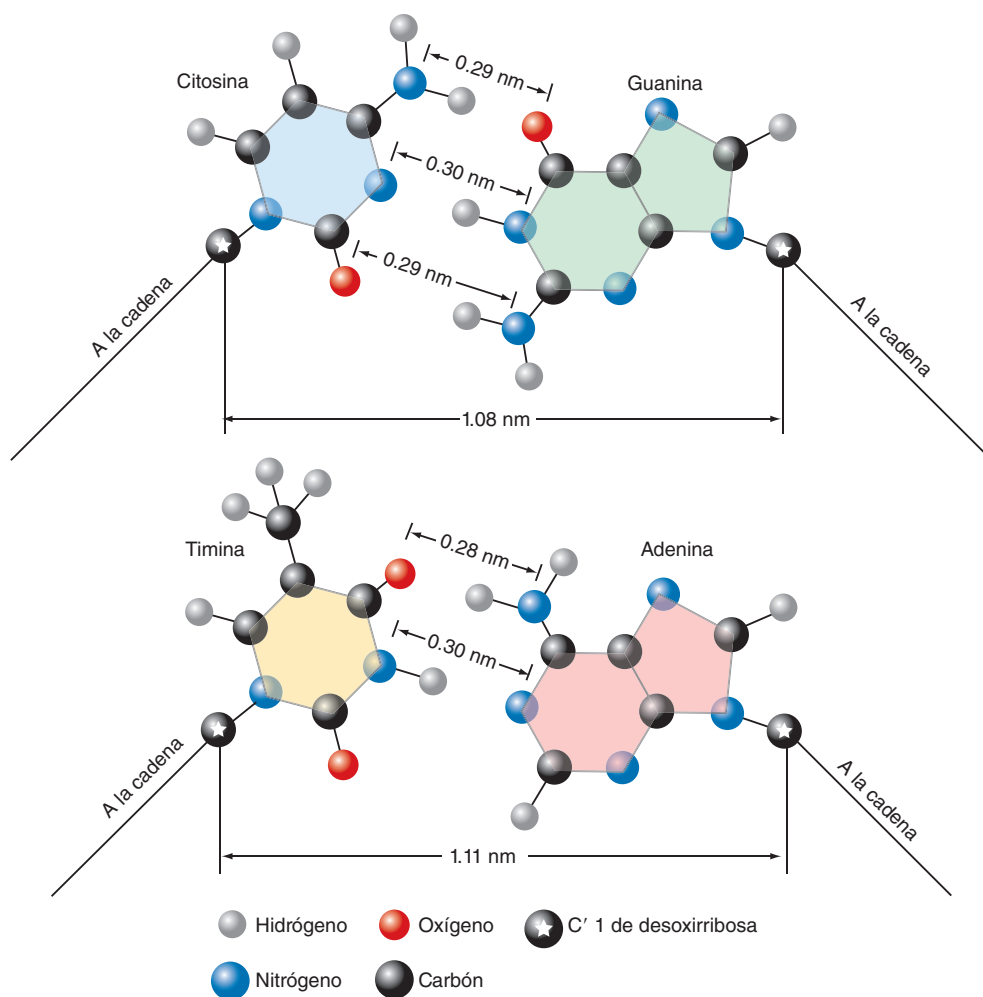
1. Una vuelta de la doble hélice abarca 3.32 nm y está formada por cerca de 10.3 pares de bases. (Los cambios de pH y de concentración salina afectan ligeramente estos valores.)
2. El diámetro de la doble hélice es de 2.37 nm. Observe que el espacio interior de la doble hélice sólo es adecuado para el emparejamiento de una purina y una pirimidina. El emparejamiento de dos pirimidinas crearía un hueco, y dos purinas no encajarían en el espacio interior de la doble hélice. Las dimensiones relativas de ambos tipos de pares de bases se ilustran en la figura 17.6.

Debido a que se adapta a su función de almacenamiento genético en los procesos vitales, el DNA es una molécula relativamente estable. Varios tipos de interacciones no covalentes contribuyen con la estabilidad de su estructura helicoidal:

1. **Interacciones hidrófobas.** La nube de electrones del anillo de la base π entre las bases púricas y pirimídicas apiladas es relativamente apolar. El agrupamiento de los componentes de las bases de los nucleótidos dentro de la doble hélice es un factor estabilizador en la macromolécula tridimensional porque disminuye sus interacciones con el agua, aumentando de esta forma la entropía global.
2. **Enlaces de hidrógeno.** Los pares de bases tan próximos forman un conjunto preferido de enlaces de hidrógeno, tres entre los pares GC y dos entre los pares AT. El efecto de “cremallera” acumulativo de estos enlaces de hidrógeno mantiene las cadenas en la orientación complementaria correcta.
3. **Apilamiento de bases.** Una vez que las cadenas antiparalelas de polinucleótidos se unieron mediante el emparejamiento de bases, el apilamiento de las bases heterocíclicas casi planas estabiliza la molécula por el efecto acumulativo de las débiles fuerzas de van der Waals generadas por los cambios en la nube π conforme las bases se apilan.
4. **Hidratación.** Como en el caso de las proteínas, el agua estabiliza la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos. Las moléculas de DNA se unen a una cantidad significativa de moléculas de H_2O . El contenido de agua del DNA B, la conformación que se ilustra en la figura 17.2, es de ~30% en peso. Las moléculas de H_2O se unen a los grupos fosfato, a átomos de oxígeno de los carbonos 3' y 5' de la ribosa y a átomos electronegativos presentes en las bases nucleotídicas. Cuando se mide en condiciones de laboratorio, cada nucleótido de DNA B se enlaza a unas 18 o 19 moléculas de agua. Cada fosfato puede unirse a un máximo de seis moléculas de agua.
5. **Interacciones electrostáticas.** La superficie externa del DNA, que se denomina *esqueleto azúcar-fosfato*, posee grupos fosfato con carga negativa. La repulsión entre los grupos fosfato adyacentes, una fuerza potencialmente desestabilizadora, se disminuye por los efectos protectores del agua sobre cationes divalentes como el Mg^{2+} y moléculas policatiónicas como las poliaminas y las histonas.

CONCEPTO CLAVE

El DNA es una molécula relativamente estable formada por dos cadenas antiparalelas de polinucleótidos enrolladas una alrededor de la otra para formar una doble hélice dextrógira.

**FIGURA 17.6**

**Estructura del DNA:
Dimensiones de los pares de bases
AT y GC**

Se forman dos enlaces de hidrógeno en cada par de bases AT y tres en cada par de bases GC. Las dimensiones casi iguales de los pares de bases de ambos tipos permiten la generación de conformaciones helicoidales uniformes de las dos cadenas de polinucleótidos.

PROBLEMA 17.1

Los desoxinucleótidos (desoxinucleótidos trifosfatos) son sustratos para la síntesis de DNA. Calcular el número de moléculas de glucosa que deben degradarse para generar la energía necesaria para la síntesis de 1 000 desoxinucleótidos empleados en la síntesis de DNA. Asumir que la glucosa se oxida por completo hasta CO_2 y H_2O , que la lanzadera de malato-aspartato está en operación y que NADPH es el equivalente a 4 ATP.

Solución

La biosíntesis de cada desoxinucleótido requiere dos reacciones. Las moléculas de difosfato de ribonucleósido que contienen las bases guanina, timina y citosina se convierten en sus trifosfatos de nucleósido correspondientes mediante la nucleosido cinasa que requiere ATP. Cada trifosfato de ribonucleósido se convierte luego en un desoxirribonucleósido trifosfato en una reacción que requiere NADPH y está catalizada por ribonucleótido reductasa. Como cada NADPH equivale a 4 ATP, el número total de ATP necesario para sintetizar un desoxirribonucleósido trifosfato es cinco. Como resultado, el costo de la síntesis de 1 000 desoxirribonucleótidos ($1\,000 \times 5$) es 5 000. Como cada molécula de glucosa oxidada por completo produce 31 moléculas de ATP, el total de moléculas de glucosa requeridas para sintetizar 5 000 nucleótidos es cercano a 161 ($5\,000/31$).

PREGUNTA 17.1

Cuando el DNA se calienta, se desnaturaliza; es decir, las cadenas se separan porque los puentes de hidrógeno se rompen y se altera el apilamiento de bases y las interacciones hidrófobas. Cuanto más alta sea la temperatura, mayor será el número de enlaces de hidrógeno que se rompen. Tras revisar la estructura del DNA, determine cuál de las siguientes moléculas se desnaturalizará primero al aumentar la temperatura. Justifíquese la respuesta.

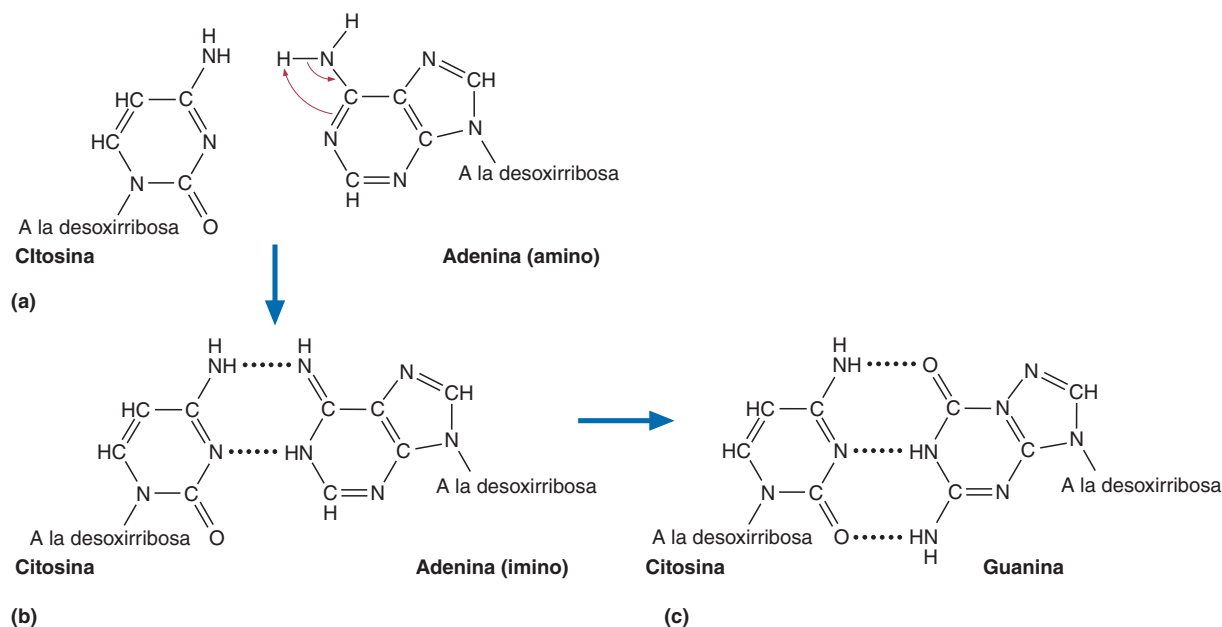
- a. 5'-GCATTCGGCGCGTTA-3'
3'-CGTAAAGCCGCGCAAT-5'
- b. 5'-ATTGCGCTTATATGCT-3'
3'-TAACGCGAATATACGA-5'

Estructura del DNA: naturaleza de las mutaciones

Aunque la estructura del DNA lo hace ideal para almacenar información, no es una molécula estática. El DNA es vulnerable a varios tipos de fuerzas perturbadoras que pueden causar mutaciones, cambios permanentes en la secuencia de la base estructural. Las mutaciones varían desde pequeñas alteraciones (p. ej., cambios en una sola base) hasta alteraciones cromosómicas a gran escala. Aunque la mayoría de las mutaciones es nociva o neutral (sin efecto discernible en la adecuación de un organismo), en raras ocasiones una mutación puede mejorar la adaptación de un organismo a su ambiente. En otras palabras, la mutación es la materia prima de la evolución. También debe señalarse que las tasas de mutación en la mayoría de los organismos (frecuencia de mutación por división celular o generación) casi siempre son bajas debido a dos factores: la exactitud del proceso de replicación del DNA y la eficiencia de la reparación del DNA.

TIPOS DE MUTACIÓN Las mutaciones más frecuentes incluyen cambios en una sola base, inserciones, deleciones, duplicaciones, reacomodos del genoma. Como su nombre implica, el cambio en una sola base es la modificación en la identidad de una sola base en una cadena de DNA. También se conocen como **mutaciones puntuales**, pueden ocasionar cambios en una sola base nitrogenada, y si el daño no se repara, pueden causar mutaciones por transición o transversión. En las **mutaciones por transición** (fig. 17.7), causadas por reacciones de desaminación o tautomerización, una pirimidina se sustituye por otra pirimidina o una purina se sustituye por otra purina. Las **mutaciones por transversión**, generadas por agentes alquilantes o radiación ionizante, se producen cuando una pirimidina se sustituye con una purina o viceversa. Las mutaciones puntuales que ocurren en una población en cualquier medida se conocen como **polimorfismos de nucleótido individual (SNP, single nucleotide polymorphisms)**. Dichas mutaciones también pueden producirse por inserciones o deleciones de un solo par de bases. Las mutaciones puntuales en las secuencias de DNA que codifican productos génicos (p. ej., polipéptidos), se clasifican como silentes, finalizadora o mutación de aminoácido, según su impacto en la estructura o función del producto génico. En las **mutaciones silentes**, un cambio de base no tiene un efecto discernible (p. ej., codifican el mismo aminoácido o uno distinto en un polipéptido que no produce una diferencia funcional), mientras que en una **mutación de aminoácido** existe un efecto observable (p. ej., codificación de un aminoácido distinto que produce un cambio en la estructura y función del polipéptido). En una **mutación finalizadora**, una mutación puntual convierte el código para un aminoácido en una señal de paro prematuro. El polipéptido de la secuencia transcrita que contiene la mutación finalizadora queda incompleto y probablemente no funcional.

Las inserciones y deleciones, denominadas **indels**, son mutaciones que ocurren cuando se introducen o eliminan desde una hasta miles de bases de una secuencia de DNA. Si las bases se insertan o eliminan en una secuencia que codifica un polipéptido no son divisibles entre tres (la longitud de la secuencia codificador de cada aminoácido), puede haber una *mutación por desplazamiento del marco de lectura* que ocasiona un polipéptido truncado o alterado. Las indels son resultado del cruzamiento desigual de los cromosomas homólogos mal alineados durante la meiosis o

**FIGURA 17.7****La desviación tautomérica produce una mutación por transición**

Al experimentar la adenina una desviación tautomérica (a), su forma imino (b) puede aparearse con la citosina. La transición se presenta en la segunda generación de la replicación del DNA cuando la citosina se aparea con la guanina. De esta forma se sustituye un par de bases A-T por un par de bases G-C (c).

del *emparejamiento deslizado anormal de la cadena*, un error que se produce durante la replicación del DNA en el que hay desplazamiento y emparejamiento alterados de las cadenas de DNA.

Los reordenamientos del genoma como las inversiones, translocaciones y duplicaciones, pueden alterar la estructura o regulación génica. Pueden ser resultado de roturas en el DNA bicatenario causadas por diversas circunstancias, incluidos errores en la meiosis y exposición a mutágenos o radiación. Una **inversión** se produce cuando un fragmento de DNA eliminado se reinserta en su posición original, pero con la orientación contraria. La **translocación** es una anomalía cromosómica observada en los organismos eucariotas en la que un fragmento de DNA de un cromosoma se inserta en una posición distinta en el mismo cromosoma o en uno distinto (no homólogo). La **duplicación génica** es la creación de genes o partes de genes duplicados. Puede ser resultado del cruzamiento desigual durante la meiosis o de la retrotransposición, un proceso en el que elementos genéticos llamados retrotransposones se insertan en la secuencia de DNA. En casos raros, la duplicación génica es un rasgo importante en la evolución porque los duplicados pueden adquirir funciones distintas como resultado de la mutación a lo largo de periodos prolongados.

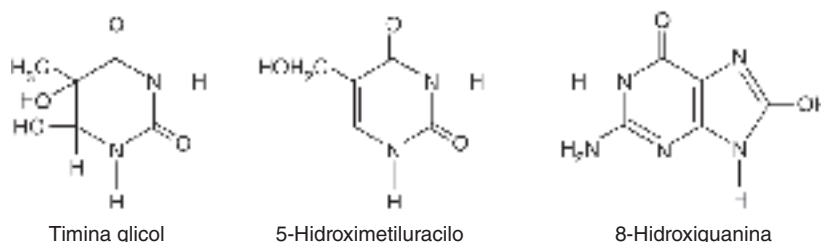
CAUSAS DE DAÑO AL DNA El daño al DNA puede ser resultado de fuerzas perturbadoras endógenas o exógenas. Las causas endógenas de las mutaciones incluyen fenómenos espontáneos como las variaciones tautoméricas, despurinación, desaminación y daño oxidativo causado por ROS. Los factores exógenos, como la radiación y la exposición a xenobióticos, también son mutágenos.

Las variaciones tautoméricas (fig. 14.23) son cambios espontáneos en la estructura de la base del nucleótido que causan cambios en la configuración amino a imino y ceto a enol. Por lo general, las variaciones tautoméricas tienen poco efecto en la estructura tridimensional general del DNA. Sin embargo, si se forman los tautómeros durante la replicación del DNA, pueden producirse emparejamientos de base erróneos. Por ejemplo, la forma imino de la adenina no se aparea con la timina, sino con la citosina (fig. 17.7). Si no se corrige de inmediato este emparejamiento, se produce

una mutación por transición debido a que durante el proceso de replicación se ha incorporado una citosina en una posición que le corresponde a la timina.

Varias reacciones hidrolíticas espontáneas también dañan al DNA. Por ejemplo, se ha calculado que todos los días se pierden varios miles de bases púricas del DNA de cada célula humana. En las reacciones de despurinación se rompe el enlace N-glucosilo entre una base púrica y la desoxirribosa. La protonación del N-3 y del N-7 de la guanina estimula la hidrólisis. Se produce una mutación puntual si los mecanismos de reparación no replican el nucleótido de purina. De forma semejante, las bases pueden desaminarse de forma espontánea. Por ejemplo, el producto desaminado de la citosina se convierte en uracilo mediante un cambio tautomérico. Finalmente, lo que debería ser un par de bases CG se convierte en un par de bases AT. (El uracilo tiene una estructura semejante a la de la timina.)

Algunos tipos de radiaciones ionizantes (p. ej., los rayos UV, los X y los γ) pueden alterar la estructura del DNA. Los niveles bajos de radiación pueden producir mutaciones; los niveles elevados pueden ser letales. El daño inducido por radiación generado por un mecanismo de radical libre (ya sea abstracción de átomos de hidrógeno o la creación de $\bullet\text{OH}$ y otros ROS) incluye roturas en la cadena, formación de enlaces entre DNA y proteína (p. ej., por enlaces timina-tirosina), aberturas de anillo y modificaciones de base. El radical hidroxilo, que se forma por la radiólisis del agua, así como el estrés oxidativo dan lugar a roturas de las cadenas y a numerosas modificaciones de las bases (p. ej., timina glicol, 5-hidroximetiluracilo y 8-hidroxiguanina).



La concentración de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) en la orina se usa para medir la producción corporal de ROS. Por ejemplo, el tabaquismo causa un incremento en la excreción de 8-OHdG hasta de 50%.

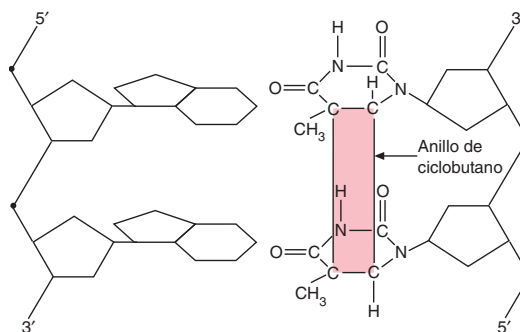
Los productos inducidos más a menudo por radiación UV, generados por absorción de energía en enlaces dobles, son los dímeros de timina (fig. 17.8). La distorsión de la hélice causada por la formación del dímero detiene los mecanismos de replicación del DNA.

Son muchos los xenobióticos que pueden dañar al DNA. Las más importantes de estas moléculas son análogos de bases, agentes alquilantes, agentes no alquilantes y compuestos intercalantes. La estructura de los **análogos de bases** son similares a las bases nucleotídicas normales en que pueden incorporarse al DNA. Por ejemplo, el 5-bromouracilo (5-BU) es un análogo de la base timina. Como el tautómero enol de 5-BU forma un par de bases con guanina, un par AT puede convertirse en un par GC en la siguiente ronda de replicación.

FIGURA 17.8

Estructura de los dímeros de timina

Las timinas adyacentes forman dímeros con gran eficacia tras la absorción de luz UV.



Los **agentes alquilantes** son electrófilos que atacan moléculas que tienen un par de electrones no compartidos, lo que agrega grupos alquilo. La adenina y la guanina son muy susceptibles a la alquilación, aunque la timina y la citosina pueden también ser afectadas. Las bases alquiladas con frecuencia se emparejan de forma incorrecta (p. ej., la metilguanina se empareja con la timina en lugar de con la citosina) lo que conduce a posibles mutaciones por transición en las siguientes rondas de replicación. En el caso de la metilguanina, el par GC se transforma en el par AT. Las mutaciones por transversión también pueden tener lugar cuando el grupo alquilante es voluminoso. El hidrocarburo aromático policíclico benzo[*a*]pireno, que se encuentra en el humo del cigarrillo, causa mutaciones por transversión porque se convierte en un derivado epóxido muy reactivo mediante varias reacciones de biotransformación, incluidas algunas catalizadas por el citocromo P₄₅₀. (Un *epóxido* es un éter cíclico con tres átomos en anillo.) El benzo[*a*]pireno epóxido forma luego un aducto de guanina, lo que distorsiona la estructura del DNA y esto genera transversiones de G a T, además de alterar la replicación del DNA. Las alquilaciones también pueden promover la formación de un tautómero, que puede dar lugar a mutaciones de transición. Entre los agentes alquilantes se encuentran el dimetilsulfato y la dimetilnitrosamina.

Diversos **agentes no alquilantes** pueden modificar la estructura del DNA. El ácido nitroso (HNO₂), que procede de las nitrosaminas y del nitrito sódico (NaNO₂), desamina las bases. (Tanto las nitrosaminas como el NaNO₂ se encuentran en carnes procesadas y en cualquier embutido preservado con sal de encurtir hecho con nitrito.) El HNO₂ desamina por oxidación a la adenina, guanina y citosina hasta hipoxantina, xantina y uracilo, respectivamente. Ciertas moléculas aromáticas policíclicas planas se denominan **agentes intercalantes** porque pueden distorsionar el DNA al insertarse (intercalarse) entre los pares de bases apiladas de la doble hélice. La distorsión consecuente en la estructura local del DNA puede alterar la replicación de éste. Según la magnitud de la exposición, los agentes intercalares causan daño que va desde deleciones o inserciones hasta la muerte celular. La doxorubicina y el bromuro de etidio son ejemplos de agentes intercalantes. El fármaco quimioterapéutico doxorubicina inhibe la replicación del DNA de las células cancerosas que se replican con rapidez. El bromuro de etidio es una molécula fluorescente que se usa como marca de ácido nucleico en diversas técnicas de laboratorio de biología molecular.

Las mutaciones causadas por errores en los mecanismos de replicación del DNA y por transposición (el movimiento de las secuencias de DNA dentro de un genoma) se describen en el capítulo 18.

CONCEPTO CLAVE



El DNA es vulnerable a determinados tipos de fuerzas perjudiciales que pueden provocar mutaciones, cambios permanentes de su secuencia de bases.

PREGUNTA 17.2

¿Cómo afectan cada una de las sustancias o condiciones siguientes a la estructura del DNA?

- a. etanol, b. calor, c. dimetilsulfato, d. ácido nitroso y e. 5-BU

PREGUNTA 17.3

La acumulación de daño oxidativo en el DNA parece ser la causa principal del envejecimiento de los mamíferos. Los animales que tienen tasas metabólicas elevadas (p. ej., que emplean grandes cantidades de oxígeno) o que eliminan grandes cantidades de bases modificadas en la orina, en general tienen vidas más cortas. La eliminación de cantidades relativamente grandes de bases oxidadas indica una reducción de la capacidad de impedir el daño oxidativo. A pesar de las pruebas sustanciales de que los radicales de oxígeno dañan al DNA, aún no es claro cuáles son los que producen el daño. Además del radical hidroxilo, sugiéranse otros posibles causantes. Algunos tejidos soportan un mayor daño oxidativo que otros. Por ejemplo, se piensa que el cerebro humano sufre un mayor daño oxidativo que el resto de los tejidos durante un lapso promedio de vida. Sugiera dos razones para este fenómeno.



Radicales y daño oxidativo

Estructura del DNA: material genético

En las primeras décadas del siglo xx, los biólogos creían que de los dos componentes de los cromosomas (DNA y proteínas), la molécula que permitía la transmisión de los rasgos heredables de una generación a otra era, casi seguro, la proteína. Sin embargo, el trabajo de varios científicos al final condujo a otra conclusión.

Mientras que los genetistas se centraban en la investigación de los mecanismos de la herencia y los químicos elucidaban las estructuras de los componentes de los ácidos nucleicos, los microbiólogos ponían a punto métodos para estudiar los cultivos bacterianos. En 1928, mientras investigaba una epidemia letal de neumonía en Gran Bretaña, Fred Griffith realizó una serie notable de experimentos con dos cepas de neumococos (fig. 17.9). Una cepa bacteriana, que se denominaba la forma lisa (o de tipo S) porque estaba recubierta con una cápsula de polisacáridos, es patógena. La forma rugosa (o de tipo R) carece de la cápsula y no es patógena. Griffith observó que los ratones inoculados con una mezcla de las bacterias R vivas y las S destruidas por el calor, morían. Quedó asombrado cuando aisló las bacterias S vivas de los ratones muertos. Aunque esta transformación de las bacterias R en bacterias S se confirmó en otros laboratorios, el descubrimiento de Griffith se recibió con un escepticismo considerable. (El concepto de transmisión de la información genética entre las células bacterianas no se aceptó hasta la década de 1950.)

En 1944, Oswald Avery y sus colegas Colin MacLeod y Maclyn McCarty comunicaron su cuidadoso aislamiento y la identificación del DNA como el agente transformador de los experimentos de Griffith. No todo el mundo aceptó esta conclusión debido a que su muestra de DNA tenía trazas de impurezas proteínicas. Avery y McCarty demostraron después que la digestión del DNA por parte de la desoxirribonucleasa (DNasa) inactivaba al agente transformador. (Al final, se determinó que el DNA que transforma los neumococos R en la forma S codifica una enzima necesaria para sintetizar la cápsula gelatinosa de polisacárido. Esta cápsula protege a las bacterias del sistema inmunitario del animal y aumenta la adherencia y colonización de los tejidos del hospedador.)

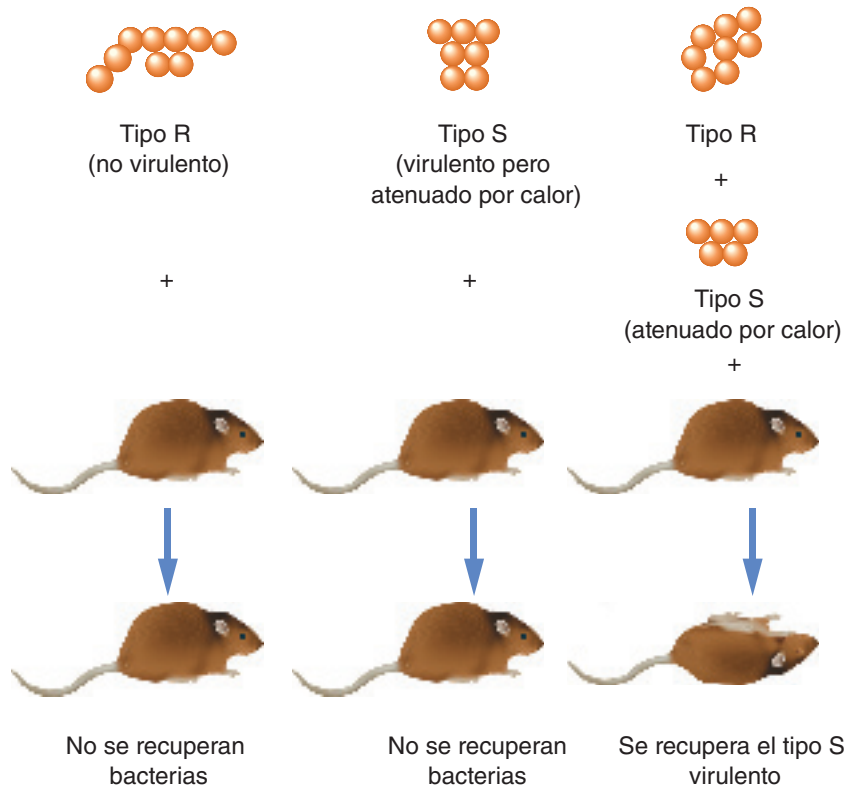
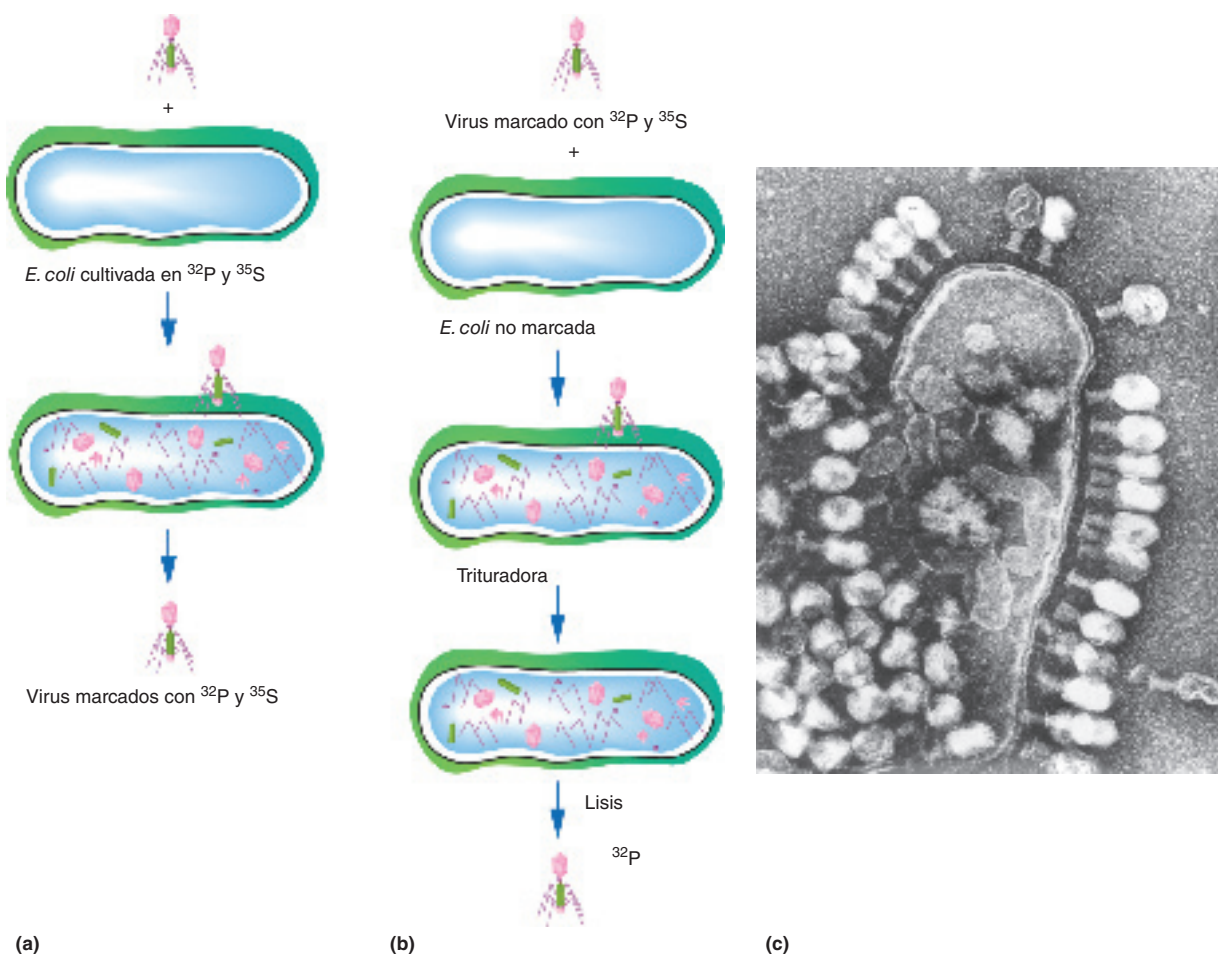


FIGURA 17.9

Experimento de Fred Griffith

En el experimento de Griffith, una mezcla de neumococos R no virulentos y neumococos S virulentos atenuados por calor causó la muerte de los ratones. De éstos se recuperaron neumococos S virulentos.

**FIGURA 17.10****Experimento de Hershey y Chase**

(a) Se preparó un fago radiomarcado inoculando el virus en cultivos bacterianos que contenían los radioisótopos. (b) Cuando el fago marcado infectó bacterias no marcadas, sólo el DNA del fago marcado se detectó en las bacterias. Parte de la etiqueta ^{32}P se localiza en la progenie vírica. (c) Imagen del bacteriófago T4 en el momento de lisar una célula de *E. coli*.

Otro experimento que confirmó que el DNA es el material genético lo realizaron Alfred Hershey y Martha Chase en 1952 (fig. 17.10). Utilizando el bacteriófago T2, estos investigadores demostraron las funciones independientes del ácido nucleico y de las proteínas del virus. (Los *bacteriófagos*, que también se denominan *fagos*, son un tipo de virus que infectan a las bacterias.) Cuando el fago T2 infecta una célula de *Escherichia coli*, obliga a la bacteria a sintetizar varios cientos de virus nuevos. A los 30 min de la infección la célula muere al romperse, liberando la progenie viral. En la primera fase de su experimento, Hershey y Chase incubaron bacterias infectadas con el fago T2 en un medio de cultivo que contenía ^{35}S (para marcar la proteína) y ^{32}P (para marcar el DNA). En la segunda fase, se recogía el virus marcado radiactivamente y se le permitía que infectara bacterias sin marcar. Justo después, el cultivo de bacterias infectadas se sometía a fuerzas de cizallamiento en una trituradora. Este tratamiento eliminaba al fago de sus sitios de unión en la superficie externa de la pared de la célula bacteriana. Tras la separación de las partículas virales vacías mediante centrifugación, se analizaba la radiactividad de las bacterias. Se encontró que las células contenían ^{32}P (confirmando así la función del DNA en la “transformación” de las bacterias en productoras de virus), mientras que la mayoría del ^{35}S permanecía en el sobrenadante. Además, las muestras de las bacterias infectadas marcadas producían algo de progenie viral marcada con ^{32}P .

A principios de la década de 1950, estaba claro que el DNA era el material genético. Debido a que los investigadores también reconocían que la información genética era esencial para todos los procesos vitales, determinar la estructura del DNA se convirtió en una prioridad obvia. Linus Pauling (del *California Institute of Technology*), Maurice Wilkins y Rosalind Franklin (del *King's College*, de Londres), y Watson y Crick (*Cambridge University*) se pusieron todos a trabajar con este objetivo. La estructura propuesta por Watson y Crick en el número del 25 de abril de 1953 de la revista *Nature* se basaba en su modelo a escala.

Considerando la forma en la que la comunidad científica respondió a otros conceptos que señalaban al DNA como el material genético, la aceptación de la estructura de Watson y Crick fue particularmente rápida. En 1962, se concedió el Premio Nobel de Química a Watson, Crick y Wilkins.

La información que se utilizó para construir este modelo fue la siguiente:

1. Las estructuras químicas y las dimensiones moleculares de la desoxirribosa, de las bases nitrogenadas y del fosfato.
2. Las proporciones 1:1 de adenina:timina y guanina:citosina del DNA aislado de una gran variedad de especies que había investigado Erwin Chargaff entre 1948 y 1952. (Estas proporciones 1:1 se suelen denominar **reglas de Chargaff**.)
3. Los magníficos estudios de difracción de rayos X realizados por Rosalind Franklin (fig. 17.11) que indicaron que el DNA era una molécula simétrica y probablemente una hélice.
4. El diámetro y el paso de la hélice calculados por Wilkins y su colega Alex Stokes a partir de otros estudios de difracción de rayos X.
5. La demostración más reciente hecha por Linus Pauling de que podían encontrarse proteínas, otra clase de moléculas complejas, en una conformación helicoidal.

CONCEPTO CLAVE



El modelo de la estructura del DNA propuesto en 1953 por James Watson y Francis Crick se basaba en información procedente de los esfuerzos de muchas personas.

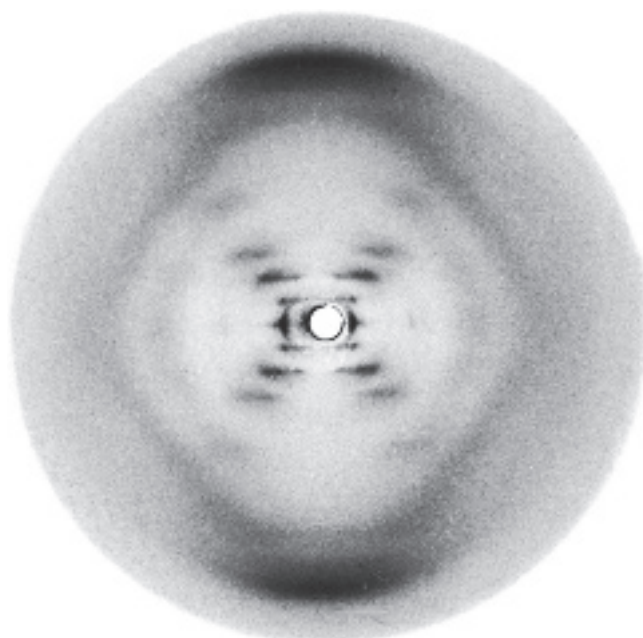
Estructura del DNA: variaciones sobre un tema

La estructura descubierta por Watson y Crick, que se denomina **DNA B**, representa la sal sódica del DNA en condiciones de humedad elevada. El DNA puede asumir diferentes conformaciones debido a que la desoxirribosa es flexible y a que los enlaces glucosídicos C¹-N giran. (Recuerde que los anillos de furanosa tienen una conformación plegada.)

FIGURA 17.11

Estudio de difracción de rayos X de DNA hecho por Rosalind Franklin y R. Gosling

El patrón de simetría de la difracción de los rayos X indica una estructura helicoidal.



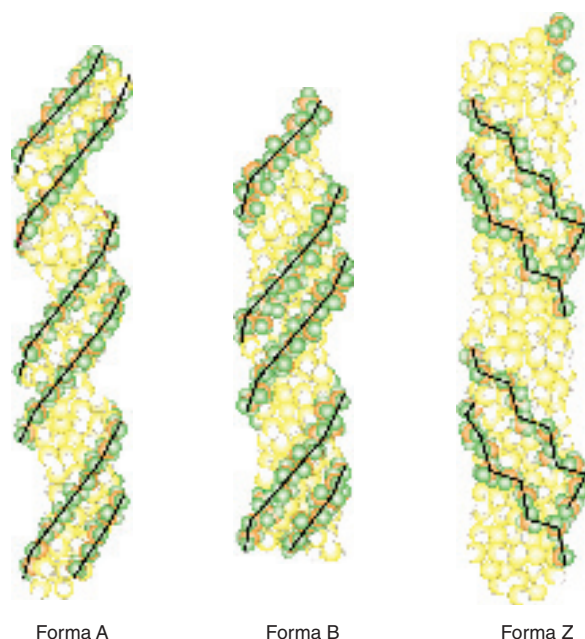


FIGURA 17.12
DNA A, DNA B y DNA Z

Como el DNA es una molécula flexible, puede adoptar diferentes configuraciones, dependiendo de su secuencia de pares de bases y/o de las condiciones en que se realice su aislamiento. Cada forma molecular de la figura posee el mismo número de pares de bases. En el cuadro 17.1 se exponen las dimensiones de estas tres estructuras de DNA.

Cuando el DNA se deshidrata parcialmente —esto es, cuando el número de moléculas de agua unidas a cada nucleótido disminuye a unas 13 o 14—, la molécula asume la forma A (fig. 17.12 y cuadro 17.1). En el **DNA A**, los pares de bases no se encuentran formando ángulos rectos con el eje de la hélice, sino que se inclinan 20° alejándose de la horizontal. Además, la distancia entre los pares de bases adyacentes se reduce ligeramente, por lo que se encuentran 11 bp por vuelta de la hélice, en lugar de los 10.5 bp que se observan en la forma B. Cada vuelta de la doble hélice se produce en 2.46 nm, en lugar de en 3.32 nm, y el diámetro de la molécula se expande a cerca de 2.55 nm, a diferencia de los 2.37 nm que se observan en el DNA B. La forma A del DNA se observa cuando éste se extrae con solventes como el etanol. La importancia del DNA A en las condiciones celulares radica en que la estructura de los dúplex de RNA y los dúplex de RNA/DNA que se forman durante la transcripción se asemejan a la estructura del DNA A.

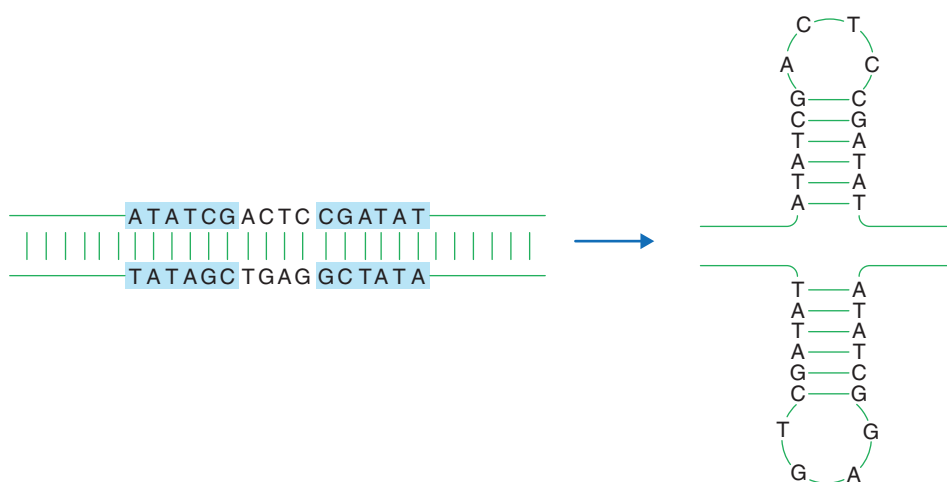
La forma Z del DNA (que se llama así por su conformación en “zigzag”) se diferencia en gran medida de la forma B. El **DNA Z** ($D = 1.84$ nm), que es considerablemente más angosto que el DNA B ($D = 2.37$ nm), está enrollado en una espiral levógira que tiene 12 bp por vuelta. Cada vuelta del DNA Z se produce en 4.56 nm, en comparación con los 3.32 nm del DNA B. Los segmentos de DNA con bases púricas y pirimídicas alternas (en especial CGCGCG) son los que con mayor probabilidad adoptan la configuración Z. En el DNA Z, las bases se apilan con un patrón dimérico levógiro y escalonado, lo cual le proporciona al DNA la apariencia de zigzag y su superficie plana sin surcos. Las regiones del DNA con abundantes repeticiones de las bases CG a menudo son reguladoras, y se unen a proteínas específicas que ini-

CUADRO 17.1 Propiedades estructurales seleccionadas de los DNA B, A y Z

	DNA B (estructura de Watson-Crick)	DNA A	DNA Z
Diámetro de la hélice	2.37 nm	2.55 nm	1.84 nm
Pares de bases por vuelta de hélice	10.5	11	12
Crecimiento de hélice por cada giro	3.32 nm	2.46 nm	4.56 nm
Ascenso de la hélice por par de bases	0.34 nm	0.24 nm	0.37 nm
Rotación de la hélice	Dextrógira	Dextrógira	Levógira

cian o que bloquean la transcripción. Aunque no es clara la importancia fisiológica del DNA Z, se sabe que determinados procesos relevantes como la metilación y el superenrollamiento negativo estabilizan la forma Z. Además, se ha observado que se forman segmentos cortos como consecuencia de la tensión de torsión durante la transcripción.

Se ha observado que determinados segmentos del DNA tienen estructuras de orden superior, entre las que se encuentran las estructuras *cruciformes*, que como su nombre lo indica se asemejan a una cruz. Es probable que se formen cuando una secuencia de DNA contiene un palíndromo, una secuencia que proporciona la misma información cuando se lee hacia adelante o hacia atrás (p. ej., “DÁBALE ARROZ A LA ZORRA EL ABAD”). En comparación con los palíndromos del lenguaje, las “letras” se leen en un sentido en una de las cadenas complementarias del DNA y en el sentido opuesto en la otra cadena. La mitad del palíndromo en cada cadena es complementaria con la otra mitad. Las secuencias de DNA que forman palíndromos, que pueden constar de algunas o de miles de bases, se denominan *repeticiones invertidas*. La formación de las disposiciones cruciformes comienza con una pequeña burbuja, o estructura *protocruciforme*, y continúa a medida que se generan emparejamientos intracatenarios de bases.



El empaquetamiento de las grandes moléculas de DNA para colocarlas dentro de las células requiere un superenrollamiento. Para que éste se produzca, una sola cadena del dúplex de DNA debe mellarse y luego sobregirarse o relajarse antes de que el hueco se vuelva a tapar. (Una “mella” es un corte en una sola cadena del DNA de doble hélice.) Los cambios pequeños de la forma del DNA dependen de la secuencia. Por ejemplo, cuatro pares AT secuenciales producen una curvatura en la molécula. Sin embargo, el doblamiento o el enrollamiento significativos alrededor de proteínas asociadas requieren un superenrollamiento.

PROBLEMA 17.2

El genoma haploide humano consiste en cerca de 3.2×10^9 bp (o 6.4×10^9 bp por genoma diploide). Si se asume que el DNA es DNA B, calcular la longitud total del DNA de una sola célula.

Solución

Dado que el aumento en la hélice por cada par de bases de DNA B es 0.34 nm (cuadro 17.1), la longitud total del DNA de una célula diploide es

$$6.4 \times 10^9 \text{ bp} \times 0.34 \times 10^{-9} \text{ m/bp} = 2.2 \text{ m}$$



Superenrollamiento del DNA

El superenrollamiento del DNA facilita diversos procesos biológicos. Entre los ejemplos se encuentran el empaquetamiento compacto, la replicación y la transcripción del DNA (cap. 18). Debido a que el superenrollamiento del DNA es un proceso dinámico tridimensional, la información que proporcionan las ilustraciones bidimensionales es limitada. Por lo tanto, considérese el siguiente experimento para entender el superenrollamiento. Se deposita una larga molécula lineal de DNA sobre una superficie plana. Tras juntarse los extremos, éstos se sellan para formar un círculo desplegado (fig. 17.13a). Debido a que esta molécula está sellada sin regiones laxas o sobregiradas, se dice que la hélice está relajada y permanece plana sobre una superficie. Si la molécula circular de DNA relajada se sujeta y se enrolla unas pocas veces, adopta la forma que se muestra en la figura 17.13b. Cuando esta molécula torcida se regresa a la superficie rasa y se dispone en un plano, rota de manera espontánea para eliminar el giro.

Cuando una molécula de DNA lineal está *desenrollada* (es decir, la hélice de DNA con giro a la derecha se tuerce hacia la izquierda) y luego se sella, la molécula circular se tuerce a la derecha para liberar la tensión, y el resultado es el superenrollamiento negativo. El DNA con superenrollamiento negativo (la mayoría de las moléculas de DNA naturales) puede adquirir dos formas convertibles entre sí: una superhélice toroide o una superhélice plectonémica (entrelazada) (fig. 17.14). Una molécula de DNA superenrollada en sentido negativo almacena energía potencial en forma de torque (fuerza que causa rotación). A su vez, la energía almacenada facilita la separación de las cadenas durante procesos como la replicación y la transcripción del DNA (fig. 17.15). Una molécula de DNA *demasiado enrollada* (es decir, torcida hacia la derecha antes de sellarse para formar un círculo) se tuerce a la izquierda para aliviar la tensión y adquiere superenrollamiento positivo. Los superenrollamientos que se forman durante la separación de las cadenas en la replicación del DNA interfieren con la actividad de la maquinaria de replicación. Se eliminan mediante enzimas llamadas topoisomerasas (p. ej., DNA girasa en *E. coli*), hacen cortes reversibles que permiten que los segmentos de DNA superenrollados se relajen.

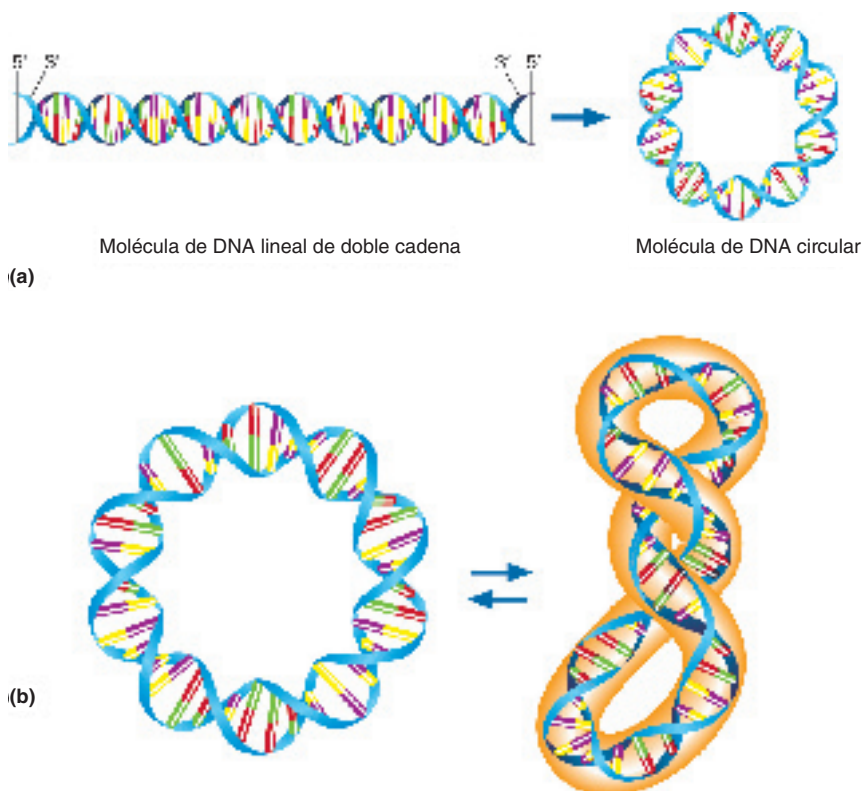


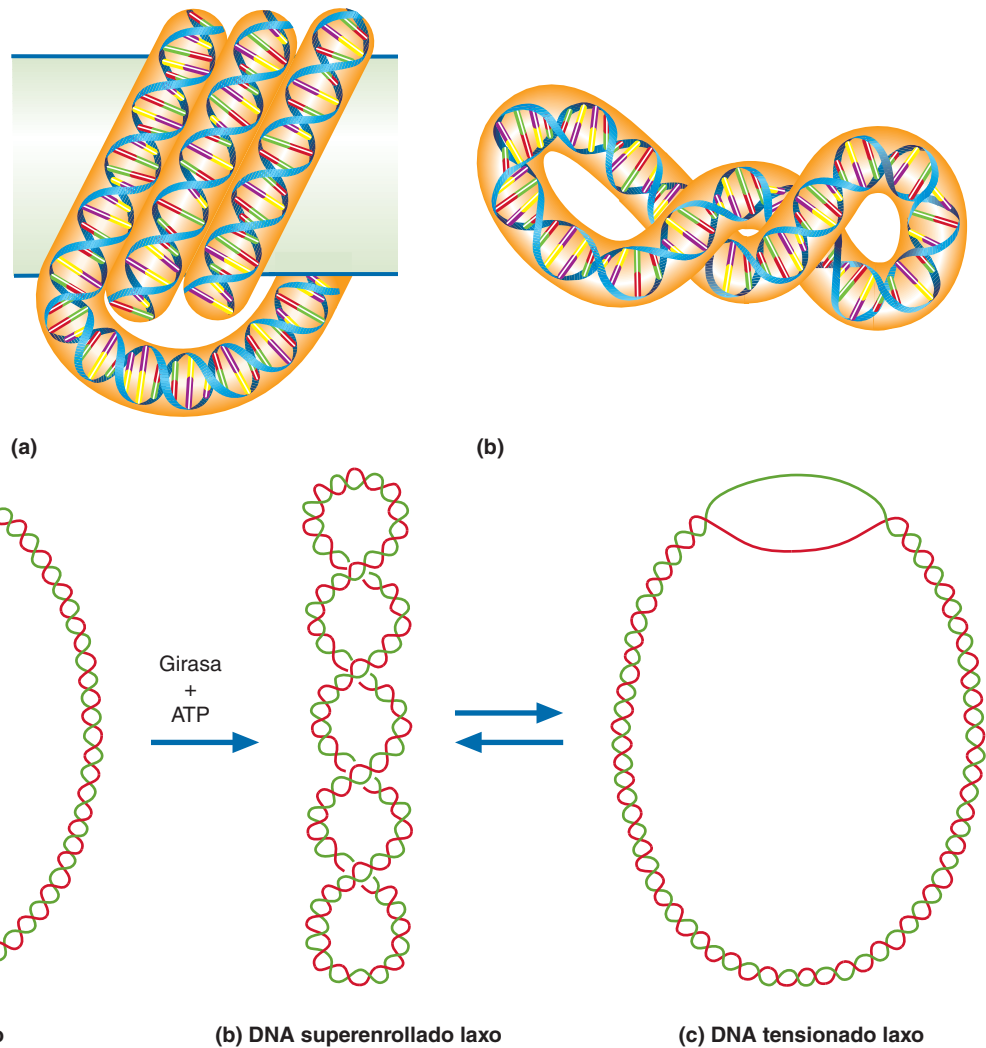
FIGURA 17.13

DNA lineal, DNA circular y enrollamiento del DNA

(a) Formación de una molécula relajada de DNA. (b) Cuando una molécula relajada se tuerce, vuelve a su estructura plana una vez que se ha liberado.

FIGURA 17.14**Superenrollamientos**

El superenrollamiento ocurre de dos formas: (a) toroide (espiral) y (b) plectonémica. En el DNA plectonémico, los giros de la molécula se envuelven unos sobre otros.

**FIGURA 17.15****Efecto de la tensión sobre una molécula circular de DNA**

Cuando una molécula de DNA con superenrollamiento negativo es forzada a yacer en un plano, se reintroduce la tensión aliviada por la formación del superenrollamiento negativo. La rotura y la nueva formación de los enlaces fosfodiéster permiten la conversión de una forma circular relajada (a) en la forma superenrollada negativamente (b). El alivio de la tensión que produce el proceso de superenrollamiento se reintroduce cuando la molécula laxa se fuerza a descansar en un plano (c).

El DNA puede compararse con un cordón telefónico enrollado (fig. 17.16). Con el uso intensivo de un cordón telefónico espiral que conecta el teléfono con el auricular, se tuerce y se producen superenrollamientos. El cordón enrollado sólo puede mantenerse plano si se rota para deshacer los enrollamientos. Se puede desenrollar y superenrollar si dos personas sujetan cada extremo de un cordón telefónico conectado. Un extremo se mantiene fijo, mientras el segundo se gira. Si la torsión ocurre en la misma dirección que la espiral del cordón (es decir, una espiral derecha se tuerce a la derecha), la espiral se exagera (superenrollamiento positivo). La torsión en la dirección contraria (es decir, una espiral derecha se tuerce a la izquierda) produce desenrollamiento (superenrollamiento negativo).

Cromosomas y cromatina

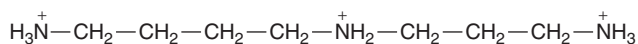
El DNA está empaquetado en estructuras que se denominan cromosomas. Al principio el término **cromosoma** sólo se refería a las estructuras densas que se teñían de

tono oscuro, observables en el interior de las células eucariotas durante la meiosis o la mitosis. Sin embargo, este término se utiliza también en la actualidad para describir a las moléculas de DNA de las células procariotas. La estructura física y la organización genética de los cromosomas procariotas y eucariotas son muy diferentes.

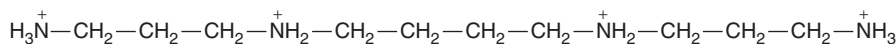
PROCARIOTAS En los procariotas, como *E. coli*, un cromosoma es una molécula de DNA circular que está enlazada y enrollada de forma que puede comprimirse en un espacio relativamente pequeño ($1 \times 2 \mu\text{m}$). No obstante, debe accederse de forma fácil a la información de esta molécula muy condensada. El cromosoma de *E. coli* (que tiene una circunferencia de $1.6 \mu\text{m}$) consta de un DNA superenrollado que forma un complejo con un núcleo proteínico (fig. 17.17).

En esta estructura, que se denomina *nucleoide*, el cromosoma está unido al núcleo proteínico en al menos 40 sitios. Esta característica estructural produce una serie de lazos que limitan el desenrollamiento del DNA superenrollado si se introduce una rotura en la cadena. La compresión se refuerza aún más mediante el empaquetamiento con proteínas estructurales que se unen al DNA bacteriano y facilitan el doblamiento y el superenrollamiento. En las archaea, el DNA se empaqueta con histonas cuya estructura es similar a la propia de las histonas eucariotas.

Además, las poliaminas (moléculas policatiónicas como la espermidina y la espermina) ayudan también a conseguir la estructura tan comprimida del cromosoma.

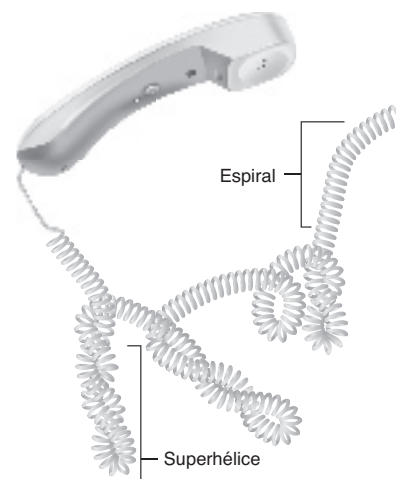


Espermidina

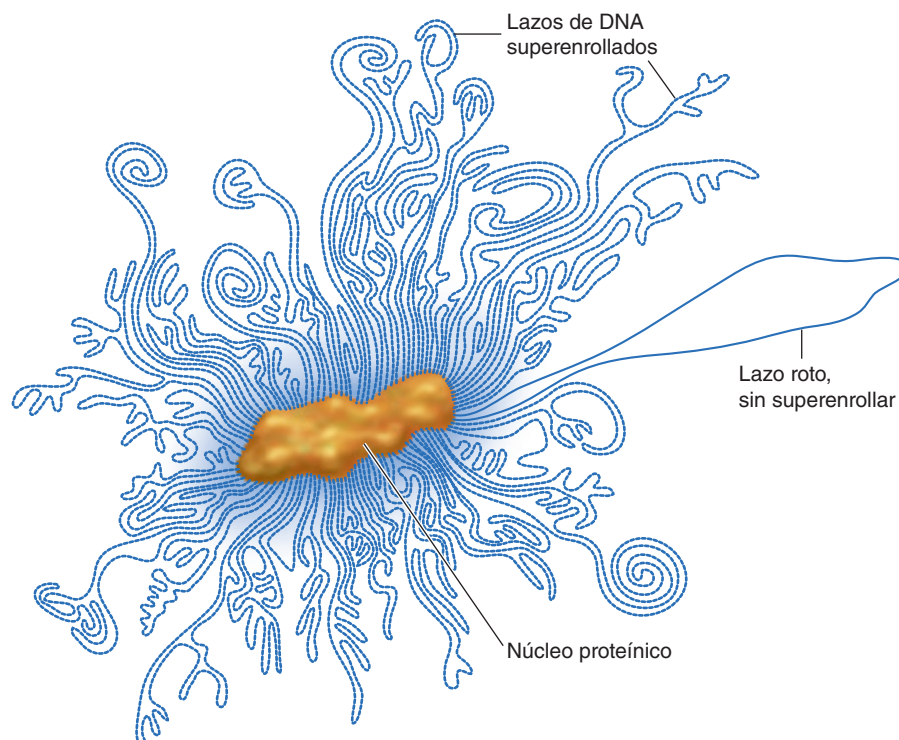


Espermina

Cuando las poliaminas con carga positiva se unen al esqueleto del DNA cargado negativamente evitan la repulsión de cargas entre las espirales adyacentes de DNA.

**FIGURA 17.16****Superenrollamiento**

El cordón telefónico se parece a la molécula de DNA enrollada porque es una espiral hacia la derecha que con las rotaciones introducidas con el tiempo forma superhélices.

**FIGURA 17.17****Un cromosoma de *E. coli* retirado de una célula**

El cromosoma circular de *E. coli* forma un complejo con un núcleo proteínico. Como el cromosoma (3×10^6 bp) está muy enrollado dentro de la célula, el complejo cromosómico completo suele medir sólo $2 \mu\text{m}$ de ancho. La unión de cada uno de los lazos de DNA al núcleo proteínico puede impedir que se desenrede el cromosoma completo superenrollado cuando se rompe una cadena.

**FIGURA 17.18****Micrografía electrónica de cromatina**

Una muestra de cromatina extendida para la micrografía electrónica. Nótese la estructura de “cuentas en un collar” de este material que contiene DNA.

EUCARIOTAS En comparación con las procariotas, las eucariotas poseen genomas que son extraordinariamente grandes. Dependiendo de las especies, los cromosomas de las eucariotas varían en longitud y en número. Por ejemplo, el ser humano tiene 23 pares de cromosomas con un total de cerca de 3 000 millones de bp. La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* tiene cuatro pares de cromosomas con 180 millones de bp, y el maíz (*Zea mays*) tiene 10 pares de cromosomas con un total de 2.4 millones de bp.

Cada cromosoma eucariota consiste en una sola molécula de DNA lineal unida en un complejo con proteínas histonas, lo que se conoce como **cromatina**. También se unen a la cromatina varios tipos de proteínas que no son histonas. Los ejemplos incluyen la replicación de DNA y las enzimas reparadoras, así como una gran cantidad de factores de transcripción.

Las histonas son un grupo de pequeñas proteínas básicas que se encuentran en todos los organismos eucariotas, se unen con el DNA y forman **nucleosomas**, las unidades estructurales de los cromosomas eucariotas. Las histonas, que son de cinco clases principales (H1, H2A, H2B, H3 y H4), tienen estructuras primarias semejantes entre las especies eucariotas. En las micrografías electrónicas, la cromatina tiene aspecto de cuentas. Cada una de estas “cuentas” es un nucleosoma, que está formado por un segmento de DNA superenrollado que forma un rizado toroidal alrededor de un núcleo de ocho histonas (dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4).

Cada una de las histonas centrales altamente conservadas (fig. 17.19a) contiene una característica estructural en común llamada *pliegue de histona*: tres hélices α separadas por dos segmentos cortos no estructurados. Las colas terminales N de las histonas centrales constan de unos 25 a 40 residuos de aminoácidos que sobresalen de los nucleosomas. Varios tipos de modificaciones covalentes de los residuos de la cola (p. ej., acetilación y metilación) cambian las propiedades estructurales y funcionales de las histonas, que a su vez modifican la accesibilidad del DNA a factores de transcripción. Tales cambios reciben el nombre de modificaciones *epigenéticas*. El núcleo de histona se forma cuando dos conjuntos de H2A y H2B constituyen dos heterodímeros de cabeza a cola y las histonas H3 y las H4 forman dos juegos de heterodímeros de cabeza a cola. A continuación los heterodímeros H3•H4 se unen para formar un tetrámero H₃₂•H4₂ (fig. 17.19b). El ensamblaje del nucleosoma comienza cuando el tetrámero H₃₂•H4₂ se une al DNA. Cuando los dos dímeros H2A•H2B se unen al tetrámero, el ensamblaje del nucleosoma está completo (fig. 17.19c). Una molécula de histona H1 se une al nucleosoma en el punto en que el DNA entra y sale, y actúa como una pinza que impide el desenrollamiento del nucleosoma (fig. 17.20). Existen cerca de 145 bp (1.8 giros de hélice) en contacto con cada octámero de histona. Un tramo adicional de 60 bp de DNA de enlace conecta nucleosomas adyacentes.

Como preparativo para la división celular, la cromatina se compacta (unas 10 000 veces) para formar cromosomas. Los nucleosomas se enrollan en una estructura de orden superior que se denomina *fibra de 30 nm* (fig. 17.21). La fibra de 30 nm se enrolla aún más para formar *filamentos de 200 nm*. La estructura tridimensional de los filamentos de 200 nm contiene una multitud de lazos superenrollados unidos a un complejo proteínico central que se denomina andamiaje nuclear (fig. 17.22). Durante la interfase del ciclo celular, la cromatina se encuentra en dos formas. La **heterocromatina** está tan condensada que es inactiva en términos de transcripción. Una pequeña porción de la heterocromatina de cada célula se halla en todas las células de un organismo individual. Otras porciones de heterocromatina, conocidas como heterocromatina facultativa, difieren en un patrón específico de cada tejido. La **euromatina**, una forma menos condensada de cromatina, tiene niveles variables de actividad transcripcional. La euromatina que puede experimentar transcripción es la menos condensada. La inactiva es un tanto más condensada, pero no tanto como la heterocromatina. No se ha dilucidado el mecanismo por el cual la cromatina se condensa de forma reversible, pero se piensa que las modificaciones covalentes de las histonas tienen una participación significativa.

DNA DE LOS ORGANELOS Las mitocondrias y los cloroplastos son organelos semiautónomos, es decir, poseen DNA y su propia versión de la maquinaria de síntesis de proteínas.

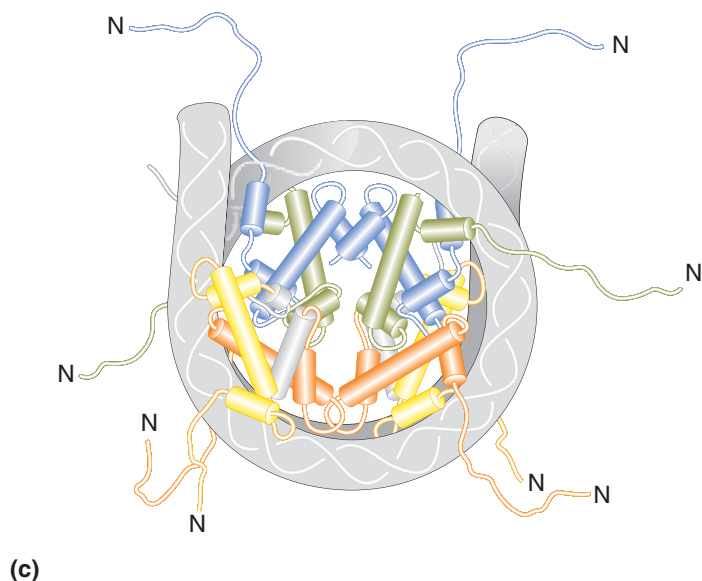
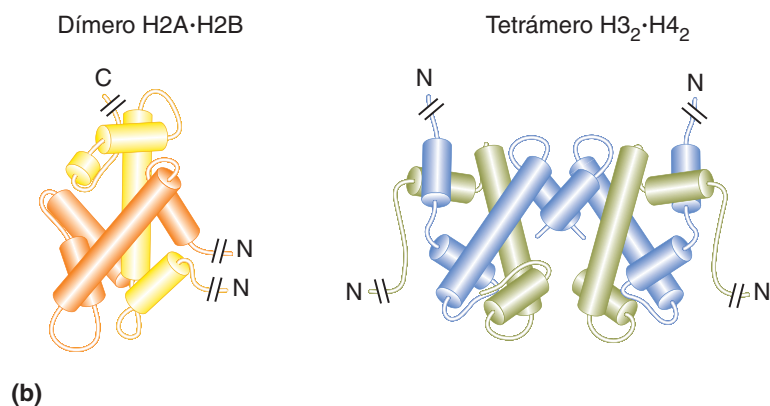
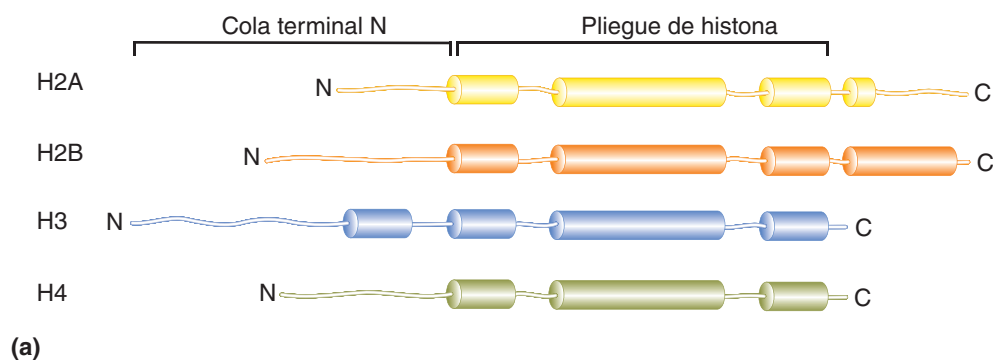


FIGURA 17.19
Histonas centrales

Cada nucleosoma contiene ocho histonas: dos de cada una de H2A, H2B, H3 y H4. Cada una de estas moléculas contiene un dominio globular llamado pliegue de histona y un largo dominio terminal N no estructurado. (a) Estos dominios se ilustran como moléculas lineales con cilindros que representan hélices α . (b) La formación del centro de histona comienza con la relación de dos conjuntos de H2A y H2B para formar dos heterodímeros, y dos moléculas de H3 y dos de H4 se combinan para formar un tetrámero. El tetrámero $H3_2 \cdot H4_2$ se une luego con el DNA. La estructura del nucleosoma se completa (c) cuando dos heterodímeros $H2A \cdot H2B$ se unen al tetrámero.

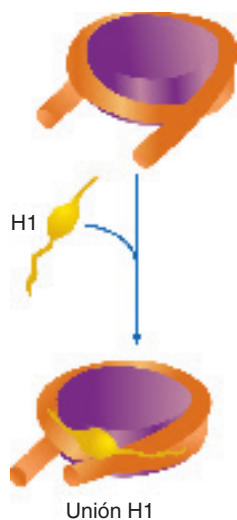


FIGURA 17.20
Histona H1

La unión de H1 a dos sitios diferentes en el DNA del nucleosoma estabiliza el enrollamiento del DNA alrededor del octámero de histonas.

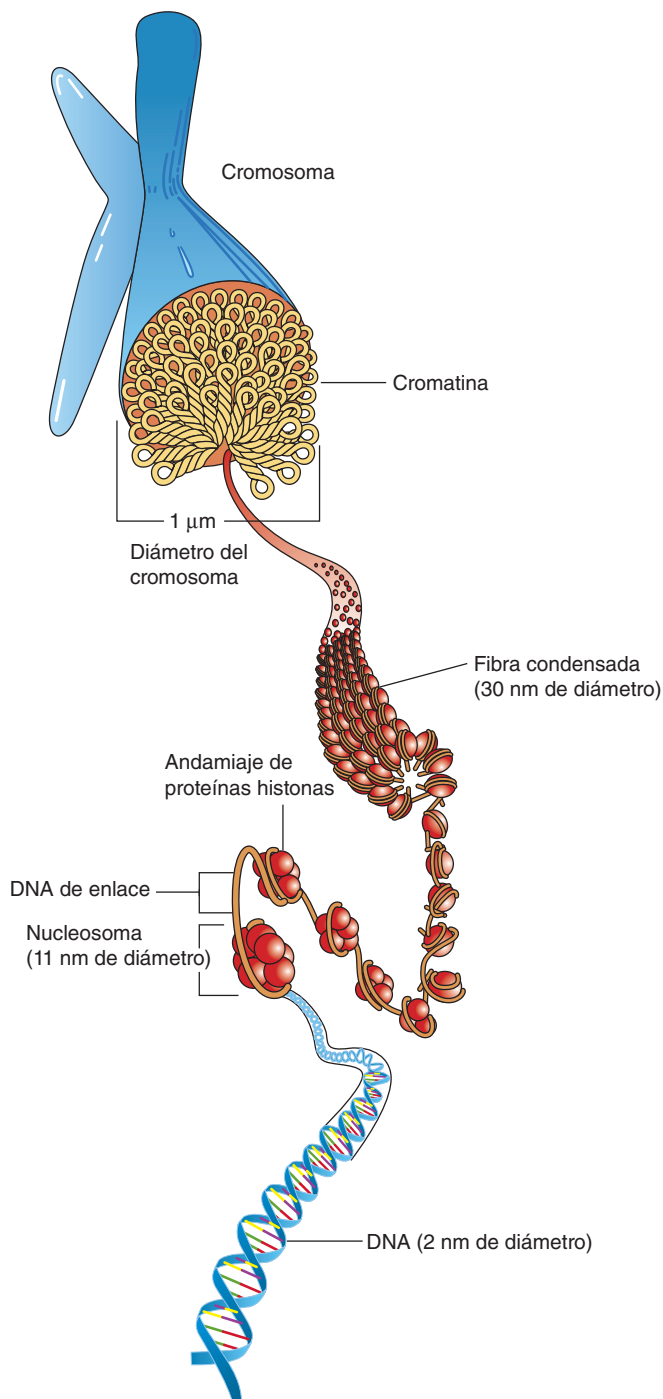


FIGURA 17.21
Cromatina

La cromatina nuclear contiene muchos niveles de estructura enrollada.

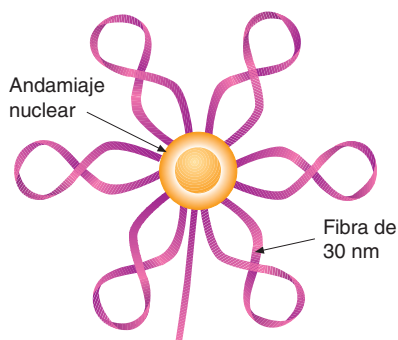


FIGURA 17.22
Cromatina

En una estructura propuesta del filamento de 200 nm, la fibra de 30 nm forma un lazo y se une a un andamiaje nuclear formado por proteínas.

Estos organelos, ambos descendientes de procariotas de vida libre que se reproducen por fisión binaria, requieren una contribución sustancial de proteínas y otras moléculas codificadas por el genoma nuclear. Por ejemplo, el DNA mitocondrial (mtDNA) codifica dos rRNA, 22 tRNA y varias proteínas, la mayoría de las cuales se utilizan en el transporte de electrones. El resto de las proteínas mitocondriales se sintetizan en el citoplasma y se transportan al interior de las mitocondrias. De forma semejante, el genoma de los cloroplastos codifica varias clases de RNA y determina-

das proteínas, muchas de las cuales están asociadas directamente con la fotosíntesis. Las actividades de los genomas nucleares y de los organelos están muy coordinadas. Por consiguiente, con frecuencia son difíciles de discernir sus contribuciones individuales con la función del organelo. Debido al origen de las mitocondrias y los cloroplastos, no es sorprendente que sean susceptibles a la acción de los antibióticos (p. ej., moléculas como cloranfenicol y eritromicina que inhiben la función del genoma bacteriano), si su concentración es lo bastante alta.

PREGUNTA 17.4

Compare las características estructurales que diferencian al DNA B del DNA A y del DNA Z. ¿Qué se sabe sobre las propiedades funcionales de estas variantes del DNA B, la estructura de Watson-Crick?

PREGUNTA 17.5

Explique las relaciones jerárquicas entre los componentes siguientes: genomas, genes, nucleosomas, cromosomas y cromatina.

CONCEPTOS CLAVE



- Cada cromosoma procariota consta de una molécula circular de DNA superenrollado que forma un complejo con un núcleo proteínico.
- Cada cromosoma eucariota consiste en una sola molécula lineal de DNA que forma complejos con histonas y otras proteínas para formar la cromatina.

Estructura del genoma

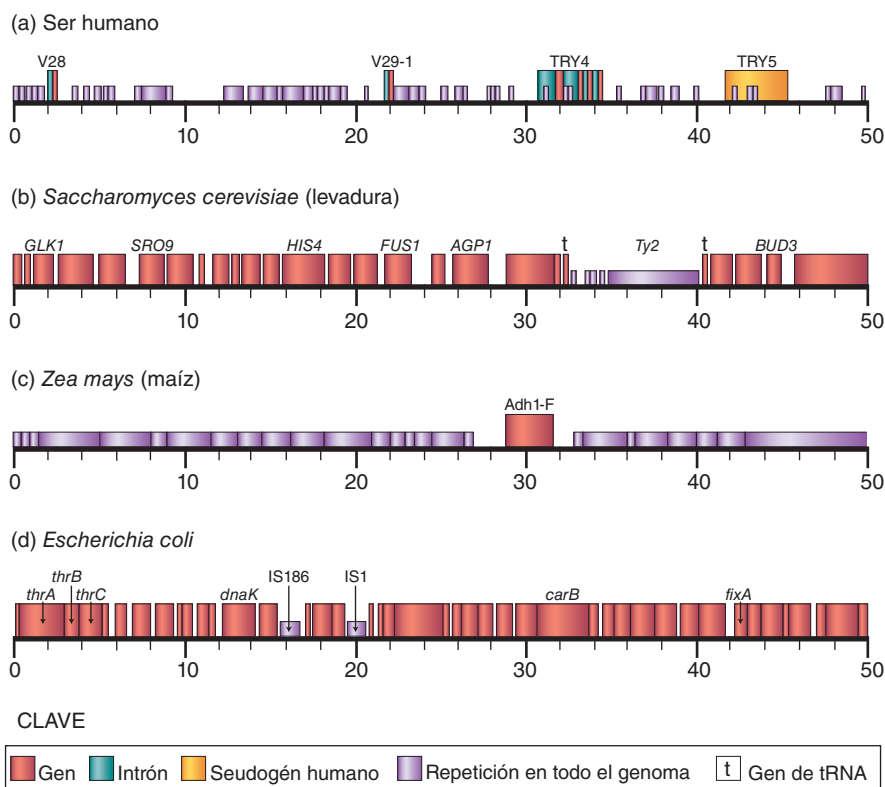
El genoma es el sistema operativo de un organismo, el conjunto completo de instrucciones heredadas necesarias para mantener todos los procesos de la vida. Cada genoma contiene los genes, las unidades de la herencia que determinan la estructura primaria de los productos génicos (polipéptidos y moléculas de RNA). Los genomas se diferencian en cuanto a su tamaño, su forma y la complejidad de su secuencia. El tamaño genómico —el número de nucleótidos emparejados, que se relaciona de manera aproximada con la complejidad del organismo— varía en un intervalo enorme desde menos de 10^6 bp en algunas especies de *Mycoplasma* (la bacteria más pequeña que se conoce) hasta más de 10^{10} bp en determinadas plantas. La mayoría de los genomas procariotas es más pequeña que los eucariotas. A diferencia de los genomas procariotas, que suelen constar de moléculas únicas de DNA circular, los genomas eucariotas están divididos en dos o más moléculas de DNA lineal. Sin embargo, la diferencia más significativa entre los genomas procariotas y los eucariotas es la capacidad de codificación mucho mayor del DNA de los últimos. De manera sorprendente, la mayoría de las secuencias eucariotas no codifica productos génicos. Por esta razón, cada tipo de genoma se considera por separado. En la figura 17.23 se comparan segmentos cortos de los genomas de varios eucariotas con el de *E. coli*.

GENOMAS PROCARIOTAS Las investigaciones de los cromosomas procariotas, en especial aquellos de varias cepas de *E. coli*, han descubierto lo siguiente:

1. **Tamaño del genoma.** Como se ha descrito, la mayoría de los genomas procariotas es relativamente pequeña, con un número de genes mucho menor que el de los eucariotas. El cromosoma K12 de *E. coli* contiene cerca de 4.6 megabases, las cuales forman 4 377 genes que codifican proteínas y 109 ncRNA [1 megabase (Mb) = 1×10^6 bases].
2. **Capacidad codificador.** Los genes de los procariotas son compactos y continuos; es decir, contienen poco, si es que tienen algo, DNA no codificador entre las secuencias génicas o dentro de ellas. Esto contrasta con el DNA eucariota, en el que un porcentaje significativo del DNA puede encontrarse en una forma no codificador.
3. **Expresión génica.** La regulación de muchos genes con funciones relacionadas se potencia al organizarlos en operones. Un **operón** es un conjunto de genes ligados que están regulados como una unidad. Alrededor de una cuarta parte de los genes de *E. coli* están organizados en operones.

FIGURA 17.23**Comparación de segmentos de 50 kb de los genomas de algunos organismos eucariotas con el genoma del procarionta *E. coli***

Como se indica, los genomas de organismos como (a) el ser humano, (b) *Saccharomyces cerevisiae*, (c) el maíz, y (d) *E. coli* pueden variar considerablemente en cuanto a su complejidad y a su densidad de genes. Los genes se indican con letras y/o con números. El ser humano y otras eucariotas complejas tienen genes interrumpidos por intrones y secuencias no funcionales denominadas pseudogenes, que se asemejan a los verdaderos genes. Obsérvese también que las bacterias tienen menos repeticiones repartidas por el genoma (segmentos repetitivos no codificadores), si es que tienen alguna.



Recuerde que las procariotas también suelen poseer pequeñas piezas adicionales de DNA llamadas plásmidos, que son en general circulares, aunque no siempre. Por lo general, los plásmidos tienen genes que no se encuentran en el cromosoma principal y pocas veces son esenciales para el crecimiento y supervivencia de la bacteria. Sin embargo, es probable que codifiquen biomoléculas que proporcionan a la célula una ventaja en el crecimiento o supervivencia: resistencia antibiótica, capacidades metabólicas únicas (p. ej., fijación de nitrógeno; degradación de fuentes energéticas únicas como compuestos aromáticos) o virulencia (p. ej., toxinas u otros factores que minan los mecanismos de defensa del hospedador).

GENOMAS EUCARIOTAS La organización de la información genética en los cromosomas eucariotas es mucho más compleja que la que se observa en los procariotas. Los genomas nucleares eucariotas poseen las características singulares siguientes:

- 1. Tamaño del genoma.** Los genomas eucariotas tienden a ser mucho más grandes que los de los procariotas. Sin embargo, en los eucariotas superiores, el tamaño del genoma no es necesariamente una medida de la complejidad del organismo. Por ejemplo, el genoma haploide del ser humano tiene 3 200 Mb. Los genomas de los guisantes y de la salamandra tienen 4 800 Mb y 40 000 Mb, en tal orden.
- 2. Capacidad codificador.** Aunque existe una enorme capacidad codificador, la mayoría de las secuencias de DNA de los eucariotas no parecen tener funciones de codificación. Aunque existen miles de genes ncRNA, se desconocen las funciones de la mayoría de las secuencias no codificadores; es probable que algunas tengan funciones reguladoras o estructurales. Se ha calculado que no más del 1.5% del genoma humano codifica proteínas.
- 3. Continuidad codificador.** La mayoría de los genes eucariotas son discontinuos. Las secuencias no codificadores (llamadas **intrones** o secuencias intermedias) se intercalan entre las secuencias llamadas **exones** (secuencias expresadas), que codifican parte de un producto génico (p. ej., un polipéptido o un ncRNA completo). Las secuencias intrónicas, que pueden ser mucho más largas que los

exones en un gen codificador de proteína, se eliminan de los transcritos de RNA primarios por un mecanismo de corte y empalme (sección 18.2) para producir moléculas funcionales de RNA.

La existencia de exones y de intrones permite a las células eucariotas producir más de un polipéptido a partir de cada gen. Utilizando un proceso denominado corte y empalme alternativo, es posible unir varias combinaciones de exones para formar diversos mRNA. Por ejemplo, las reestructuraciones aleatorias de secuencias génicas que codifican los receptores de antígenos de las inmunoglobulinas tienen un cometido fundamental en la generación de los millones de linfocitos y anticuerpos producidos por el sistema inmunitario de los mamíferos. Uno de los resultados más sorprendentes de la investigación del genoma y de los proyectos genómicos (esfuerzos científicos multinacionales que determinan las secuencias genómicas completas de organismos seleccionados) es el descubrimiento de que los genes constituyen una proporción pequeña de los genomas eucariotas. Las **secuencias intergénicas**, es decir las que no codifican productos génicos, a menudo se les llamaba “DNA basura” porque se pensó que no tenían funciones útiles. Aunque siguen sin determinarse las actividades de la mayoría de las secuencias intergénicas, las secuencias mismas se han analizado y clasificado. La siguiente revisión se concentra en secuencias de DNA de los tipos que existen en el genoma humano.

De las ~3 200 Mb del genoma humano, cerca de 38% son genes y secuencias relacionadas. La porción de estas secuencias que codifica productos génicos (polipéptidos y moléculas de RNA funcionales) es de 4%. Los humanos tienen cerca de 23 000 genes codificadores de proteínas y varios miles de genes ncRNA. Las funciones de casi un cuarto de los genes codificadores de proteínas conocidos (fig. 17.24) se relacionan con la síntesis y la reparación de DNA y con la expresión génica. Las proteínas de transducción de señales son codificadas por alrededor del 21% de los genes y cerca del 17% codifica funciones bioquímicas generales de las células (p. ej., enzimas metabólicas). Los genes restantes, ~38%, codifican una serie de proteínas implicadas en procesos de transporte (p. ej., conductos iónicos), el plegamiento de proteínas (chaperones moleculares y subunidades proteasómicas), proteínas estructurales (p. ej., actina, miosina, tubulina y sus proteínas accesorias) y proteínas inmunitarias (p. ej., anticuerpos). Las secuencias génicas relacionadas incluyen *seudogenes* (copias génicas no funcionales), fragmentos de genes y UTR (secuencias no traducidas a ambos lados de una secuencia codificador).

Poco más del 60% del genoma humano consta de secuencias intergénicas. Si bien se desconocen sus funciones, se han identificado e investigado varias clases de secuencias repetitivas. Existen dos clases generales: las repeticiones en tándem y las repeticiones entremezcladas en todo el genoma. A continuación se describen con brevedad cada una de ellas.

Las **repeticiones en tándem** son secuencias de DNA en las que muchas copias están dispuestas cerca unas de otras. Estas secuencias se denominaron originalmente **DNA satélite** debido a que forman una banda separada o “satélite” cuando se fracciona en trozos el DNA genómico y se centrifuga para separar los fragmentos mediante centrifugación por gradiente de densidad. Las longitudes de las secuencias repetidas varían desde menos de 10 bp hasta más de 2000 bp. Las extensiones totales de las repeticiones en tándem suelen variar entre 10^5 y 10^7 bp. Determinados tipos de repeticiones en tándem desempeñan funciones estructurales en los **centrómeros** (las estructuras que contienen cinetocoros, las cuales unen los cromosomas al huso mitótico durante la mitosis y la meiosis) y los **telómeros** (las estructuras de los extremos de los cromosomas que amortiguan la pérdida de secuencias codificadoras esenciales tras una ronda de replicación del DNA). Dos clases relativamente pequeñas de secuencias repetitivas se denominan minisatélites y microsatélites. Los **minisatélites** tienen secuencias repetidas en tándem de 10 a 100 bp, con longitudes totales de entre 10^2 y 10^5 bp. Los telómeros contienen agregados de minisatélites. En los **microsatélites**, también llamados repeticiones de secuencia única (SSR), existe una secuencia central de 1 a 4 bp que se repite en tándem de 10 a 100 veces. Se desconoce la mayor parte de las funciones de estas secuencias repetitivas. Debido a su

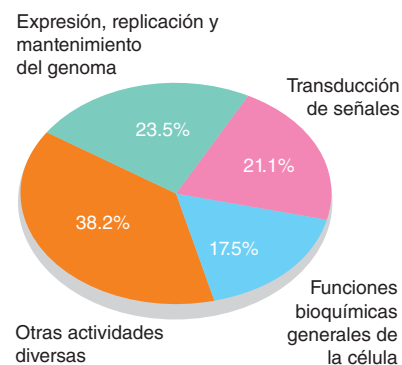


FIGURA 17.24
Genes que codifican proteínas humanas

Clasificaciones de genes codificadores de proteínas conocidos. Existen varios miles de proteínas cuyas funciones aún se desconocen.

número elevado en los genomas y porque son pleomórficos (es decir, varían en cada organismo individual), los minisatélites y microsatélites se usan como marcadores en el diagnóstico de enfermedades genéticas; en estudios de genealogías y poblaciones; y en investigaciones forenses (ensayo Bioquímica en perspectiva: Investigaciones forenses, pág. 580).

Como su nombre lo implica, las **repeticiones entremezcladas en todo el genoma** son secuencias repetitivas que están dispersas por el genoma. La mayoría de estas secuencias es resultado de eventos de **transposición** (sección 18.1), un mecanismo por el cual determinadas secuencias de DNA, que reciben el nombre de **elementos genéticos móviles**, pueden duplicarse y moverse dentro del genoma. Los **elementos transponibles del DNA**, denominados **transposones**, se escinden a sí mismos y luego se insertan en otro sitio. Con mayor frecuencia, sin embargo, los mecanismos de transposición implican un RNA transcrito intermediario. Estos últimos elementos del DNA se denominan **transposones de RNA o retroposones (o retrotransposones)**. Los retrotransposones pueden clasificarse en dos grupos con base en la presencia o ausencia de repeticiones terminales largas (LTR, *long terminal repeats*), secuencias que participan en la transcripción inversa.

Los retrotransposones LTR, considerados como virus degenerados, a menudo se conocen como **retrovirus endógenos**. Los retrovirus endógenos humanos (HERV, *human endogenous retroviruses*) comprenden cerca de 8% del genoma y se cree que son resultado de infecciones ancestrales de las células germinales (óvulos y espermatozoides). Aunque en general los HERV son inactivos, se han identificado varias secuencias HERV funcionales. Por ejemplo, la proteína de fusión sincitina 1, producto de un miembro de la familia HERV-W, se expresa durante la placenta. La síntesis inadecuada de sincitina 1 es uno de varios factores que causan *preeclampsia*, hipertensión inducida por el embarazo que puede causar la muerte materna.

Los transposones no LTR con longitudes mayores de 5 kb se llaman **LINE** (*long interspersed nuclear elements*, elementos nucleares intercalados largos). Las secuencias LINE contienen un *promotor* (una secuencia de bases en flujo ascendente de un gen, necesaria para el inicio de la transcripción) fuerte, una secuencia de integración (una secuencia de bases necesaria para la integración en otra molécula de DNA) y las secuencias codificadoras para las enzimas de transposición. Los LINE han experimentado replicación y mutación con el tiempo, y sólo un pequeño porcentaje de ellos son funcionales. Se calcula que en el ser humano una de cada 1 200 mutaciones es resultado de la inserción de un LINE. Un ejemplo es la hemofilia A (un trastorno de la coagulación), que ocurre cuando una secuencia LINE se inserta en el gen que codifica el factor de la coagulación VIII.

Los **SINE** (*short interspersed nuclear elements*, elementos nucleares intercalados cortos) son retrotransposones no LTR con menos de 500 bp. Aunque los SINE contienen secuencias de inserción, no pueden experimentar transposición sin la ayuda de una secuencia LINE funcional. Los SINE se han expandido mucho con el tiempo hasta constituir 11% del genoma humano, con más de un millón de copias. La única inserción de SINE vinculada con enfermedades humanas implica el *elemento Alu*, que media recombinaciones, inserciones, deleciones y reordenamientos cromosómicos. Más de 20 enfermedades genéticas distintas del ser humano se han atribuido a mutaciones mediadas por la subfamilia *Alu* de SINE. Se han observado inserciones mediadas por el *Alu* que causan hemofilia B (factor de la coagulación IX defectuoso) y determinadas recombinaciones desiguales debidas a inserciones mediadas por *Alu* que se vinculan con la enfermedad de Lesch-Nyhan y con la enfermedad de Tay-Sachs. La *recombinación* (sección 18.1) es la “mezcla” de secuencias de DNA mediante entrecruzamiento de cromosomas homólogos en las células que dan origen a los óvulos o a los espermatozoides. La recombinación desigual es un proceso aberrante que causa mutaciones por inserción o por deleción.

CONCEPTOS CLAVE



- En el genoma de cada organismo, la información que se requiere para dirigir los procesos vitales se organiza de forma que pueda almacenarse y utilizarse de forma eficiente.
- Los genomas de diferentes tipos de organismos se diferencian en su tamaño y en sus niveles de complejidad.

PREGUNTA 17.6

Compare los tamaños y la capacidad codificadora de los genomas procariotas con los eucariotas. ¿Qué otras características los diferencian?

17.2 RNA

Además de sus funciones bien conocidas en la síntesis de proteína, los RNA son moléculas con una gran versatilidad que realizan funciones antes consideradas exclusivas de las proteínas. Son ejemplos la regulación de la expresión génica, la diferenciación celular y la catálisis. Las propiedades funcionales de los RNA se deben a su estructura. La estructura primaria de los polirribonucleótidos es similar a la de sus contrapartes de DNA, pero existen varias diferencias.

1. El azúcar del RNA es ribosa en lugar de la DNA desoxirribosa. La presencia del grupo 2'-OH de la ribosa hace al RNA más reactivo que el DNA.
2. Las bases nitrogenadas del RNA se diferencian en cierta medida de las que se observan en el DNA. En lugar de timina, las moléculas de RNA utilizan uracilo. Además, las bases de algunas moléculas de RNA son modificadas por diversas enzimas (p. ej., metilasas, tiolasas y desaminasas).
3. A diferencia de la doble hélice del DNA, el RNA es monocatenario. Por tal razón, el RNA puede enrollarse sobre sí mismo y formar estructuras tridimensionales singulares y con frecuencia bastante complejas (fig. 17.25). La forma de estas estructuras la determina el emparejamiento de bases complementarias de secuencias específicas de RNA, así como el apilamiento de bases y las interacciones que ocurren entre regiones de doble cadena (formadas a partir de regiones monocatenarias de la misma molécula o entre regiones monocatenarias de moléculas vecinas) y lazos de RNA libres. En las regiones de doble cadena se aplican las reglas del emparejamiento de bases, donde se unen A-U, G-U y G-C. Las regiones de RNA en lazo o de cadena individual (ssRNA) contienen varias bases modificadas en las moléculas de RNA maduro no mensajero. La composición de bases del RNA no sigue las reglas de Chargaff, porque las moléculas de RNA son monocatenarias.
4. Las moléculas de RNA tienen propiedades catalíticas debido a que pueden formar estructuras tridimensionales complejas con hendiduras de unión. La mayoría de las moléculas de RNA catalítico, que se conocen como **ribozimas**, catalizan autoescisión o la rotura de otros RNA. Sin embargo, el ejemplo más notable de actividad de ribozima es la formación de enlaces peptídicos dentro de los ribosomas. Suele requerirse un ion magnesio como cofactor para la catálisis por RNA, porque el Mg^{2+} estabiliza los estados de transición.

Las clases más destacadas de RNA son el RNA de transferencia, el RNA ribosómico y el RNA mensajero. A continuación se consideran la estructura y la función de cada una de estas moléculas. Se describen también algunos ejemplos de otras clases menos abundantes de RNA, denominadas moléculas de RNA no codificadores (ncRNA).

RNA de transferencia

Las moléculas de **RNA de transferencia** (tRNA) transportan los aminoácidos a los ribosomas para su ensamblaje en las proteínas. La longitud promedio de una molécula de tRNA es de 75 nucleótidos. Debido a que cada una de estas moléculas se une a un aminoácido específico, las células poseen al menos una clase de tRNA para cada uno de los 20 aminoácidos estándar. La estructura tridimensional de las moléculas de tRNA, que se asemeja a una hoja de trébol alabeada (fig. 17.26), es consecuencia en primera instancia de un gran emparejamiento de bases intracatenario. Las moléculas de tRNA contienen diversas bases modificadas. Entre ellas se encuentran la pseudouridina, la 4-tiouridina, la 1-metilguanina y la dihidrouridina:

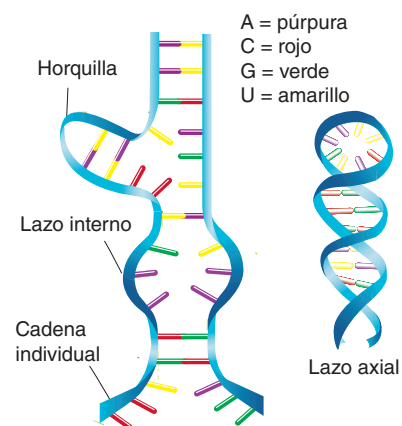
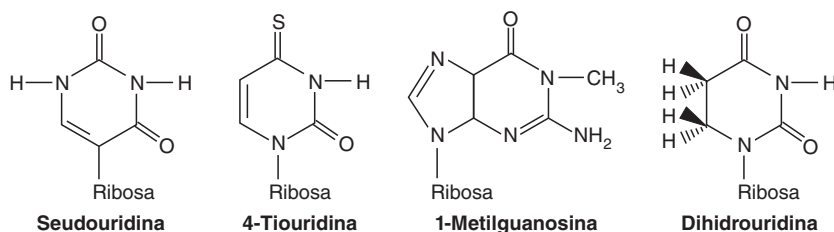


FIGURA 17.25

Estructura secundaria del RNA

En las moléculas de RNA se producen muchos tipos diferentes de estructuras secundarias. Las horquillas se forman cuando existen al menos cuatro bases que forman pares. Las asas internas se forman cuando ambos lados de un segmento doble no pueden formar pares de bases. Las asas longitudinales estables tienen cuatro a ocho bases de largo. Obsérvese que las horquillas y los lazos axiales de RNA se forman a causa de las secuencias repetitivas invertidas de los palíndromos de DNA.

Bioquímica EN PERSPECTIVA

Investigaciones forenses

¿Cómo se utiliza el análisis de DNA en la investigación de crímenes violentos?

El DNA persiste durante muchos años en muestras biológicas deshidratadas (p. ej., sangre, saliva, pelo y semen) y en los huesos. Por consiguiente, el DNA puede utilizarse como prueba en cualquier tipo de investigación forense en la que se disponga de esas muestras. Las técnicas de análisis de DNA que se utilizan de forma habitual para verificar la identidad de las víctimas, de los autores de crímenes violentos o de ambos, se denominan **tipificación de DNA**, o perfil de DNA. La tipificación de DNA requiere el análisis de varias secuencias que se denominan marcadores. Los marcadores incluyen variaciones repetidas en tándem y polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Los SNP son variaciones de un solo nucleótido o mutaciones puntuales que ocurren al menos en 1% de la población humana. Se han identificado varios millones de SNP en el DNA codificador y no codificador; representan la mayor parte de la variación genética en los seres humanos. Aunque 99.9% del DNA compartido por los humanos es idéntico, las variaciones en el 0.1% restante permiten a los investigadores generar perfiles genéticos identificadores para cada individuo.

Desde la década de 1990, en numerosos casos judiciales la tipificación de DNA ha proporcionado información decisiva acerca de la presencia o ausencia de un acusado en el lugar de un crimen. Las técnicas de las que se dispone varían en su capacidad para diferenciar personas y en la velocidad con la que pueden obtenerse los resultados. La **identificación genética**, que introdujo en 1985 el genetista británico Alec Jeffreys, es una variante de la hibridación de Southern. En esta técnica, se comparan las características de las bandas de los minisatélites de DNA de diferentes personas, por ejemplo, muestras de DNA del lugar del delito con las de los sospechosos (fig. 17A). Cuando la cantidad de DNA que se extrae de la muestra del lugar del delito es demasiado pequeña para poder analizarla, se amplifica por medio de la *reacción en cadena de la polimerasa* (PCR), una técnica usada para amplificar el número de copias de DNA de una muestra diminuta. Es posible obtener hasta 10^9 copias. Por consiguiente, el DNA de una sola célula es suficiente para realizar un análisis de identificación genética. Se aísla el genoma completo de cada muestra y se trata con una enzima de restricción.

Debido a las variaciones genéticas, las secuencias minisatélite de DNA se fragmentan de forma diferente. (Estas diferencias genéticas se denominan polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, o RFLP.) Tras separar los fragmentos de restricción según su tamaño, por medio de electroforesis en gel de agarosa, y transferirlos a papel filtrante de nitrocelulosa, se exponen a sondas marcadas radiactivamente. Debido a que los tamaños de los fragmentos que se unen a estas sondas se diferencian de una persona a otra, se

han utilizado con éxito los patrones de bandas para condenar o absolver a sospechosos de casos criminales.

Aunque los análisis de RFLP son un método exacto, tienen limitaciones. Entre ellas se encuentran las cantidades sustanciales de tiempo (6 a 8 semanas), el trabajo y la experiencia que se requieren para obtener los perfiles de DNA. Una metodología más reciente que analiza **repeticiones cortas en tándem (STR)** (secuencias de DNA con repeticiones de entre 2 y 4 bp, que se denominan microsatélites) tiene un poder de discriminación mucho mayor que los RFLP y es rápida en términos relativos (varias horas).

Además, las secuencias STR son lo suficientemente robustas para que esta técnica pueda utilizarse con éxito a fin de analizar muestras degradadas. Después de que se ha extraído el DNA de una muestra, varias secuencias STR diana se amplifican por medio de la PCR y se unen a moléculas de colorante fluorescente.

En Estados Unidos se emplean 13 marcadores de DNA polimórficos (muy diversos) centrales para generar perfiles genéticos y lograr distinguir individuos. El **perfil de DNA**, que se produce cuando se separan los productos de la PCR en un gel electroforético, es el patrón y el número de repeticiones de cada secuencia diana sobre el gel. La detección por fluorescencia incrementa la sensibilidad de la técnica. A diferencia de los RFLP, las técnicas de tipificación de DNA que se basan en las STR pueden automatizarse con facilidad. Si se comparan los perfiles de DNA de ejemplares individuales y se determina que son idénticos, se dice que las muestras

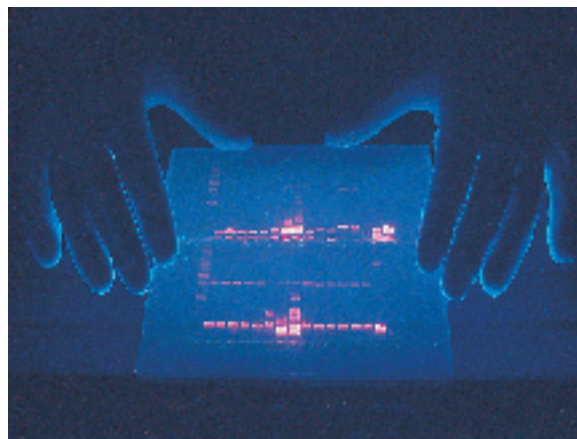


FIGURA 17A

Manejo forense de la identificación genética

En muchos juicios, el análisis de los RFLP (polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción) de muestras biológicas recuperadas en el lugar de un delito proporciona una prueba concluyente de que un acusado (o un convicto) dejó o no rastros de su DNA único en la escena de un crimen.

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

son compatibles. Si los perfiles de DNA que se comparan no son idénticos, se dice que proceden de orígenes diferentes. Los resultados se dan en términos de probabilidades de una compatibilidad aleatoria (la probabilidad de que una persona elegida al azar tenga un perfil de DNA idéntico al de la muestra de interés, como el dejado en el lugar del crimen). La utilización de varios marcadores y la sensibilidad de la metodología reducen la probabilidad de compatibilidad aleatoria hasta al menos 1 en varios miles de millones.

Cuando el DNA está demasiado degradado para el análisis STR del DNA, a menudo el DNA mitocondrial (mtDNA) y

los SNP pueden aportar resultados. Ambos tipos de análisis del DNA se usan como último recurso porque son costosos y requieren mucho trabajo. El análisis de mtDNA, que implica la secuenciación de todo el mtDNA, puede ser exitoso cuando falla el análisis del DNA nuclear porque la mayoría de las células tiene cientos a miles de mitocondrias. Los marcadores de SNP son lo bastante pequeños para ser identificables en muestras degradadas, pero su poder discriminativo no es tan alto como el del análisis de STR. A diferencia con los 13 loci usados en el análisis de STR, el análisis de SNP requiere al menos 50 loci para discriminar entre los individuos.

RESUMEN: Los científicos forenses utilizan la PCR y otras tecnologías para amplificar el DNA de una escena de crimen a fin de generar el perfil genético único que distingue a un individuo de los demás.

La estructura del tRNA le permite realizar dos funciones esenciales en las que intervienen el extremo 3' y el lazo anticodón. El *extremo 3'* forma un enlace covalente con un aminoácido específico. (Esta especificidad es posible gracias a que las enzimas llamadas *aminoacil-tRNA sintetasas* unen cada aminoácido con su tRNA correspondiente.) El *lazo anticodón* contiene una secuencia de tres pares de bases que es complementaria con un triplete de bases del DNA que codifica un aminoácido específico. La relación conformacional entre el extremo 3' y el lazo anticodón permite al tRNA

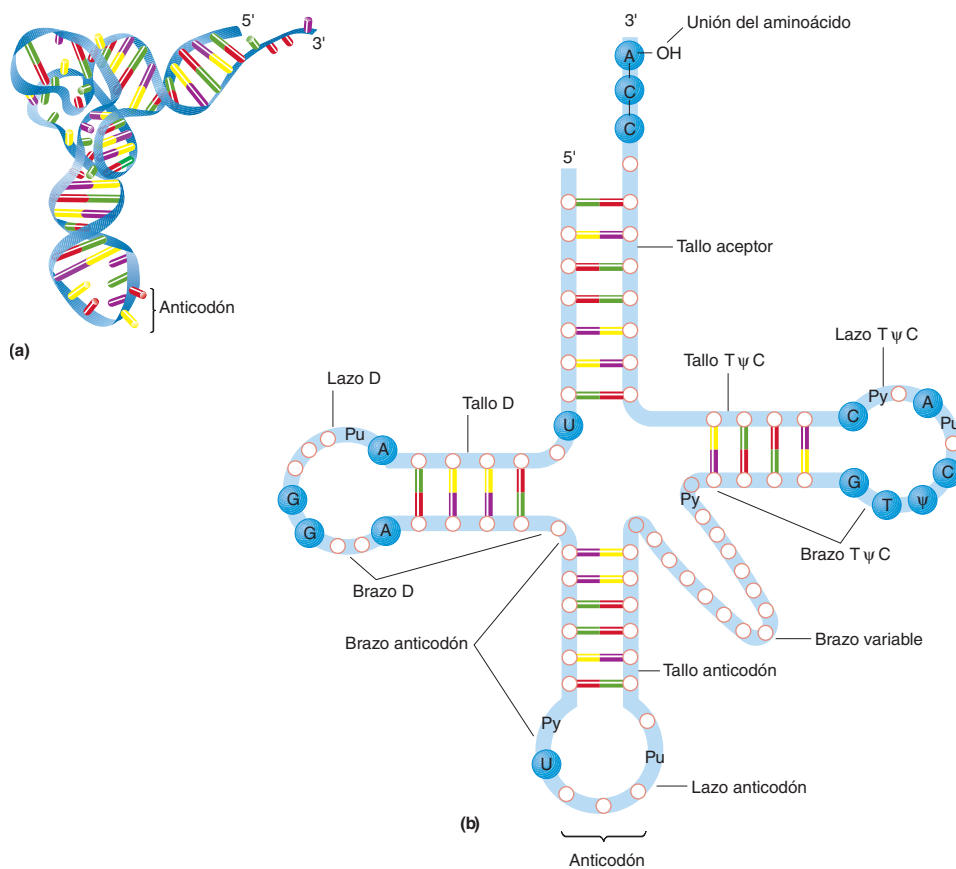


FIGURA 17.26
RNA de transferencia

(a) Estructura tridimensional de una molécula de tRNA. (b) Representación esquemática de una molécula de tRNA. Se indican las posiciones de las bases que no varían y de las bases que varían con poca frecuencia.

alinearse de manera correcta el aminoácido que porta durante la síntesis proteínica. (Este proceso se revisa en el capítulo 19.)

Los tRNA también poseen otras tres características estructurales notables, denominadas lazo D, lazo T ψ C, y lazo variable. (La letra griega psi, ψ , representa la pseudouridina, una base modificada.) Estas estructuras facilitan la unión específica a la aminoacil-tRNA sintetasa apropiada y el alineamiento correcto del aminoacil-tRNA dentro del andamiaje nucleoproteínico del ribosoma. De modo similar, el lazo T ψ C contiene la secuencia de bases timina, pseudouridina y citosina. Los tRNA pueden clasificarse con base en la longitud de su *lazo variable*. La mayoría (cerca del 80%) de los tRNA tiene lazos variables con 4 o 5 nucleótidos, mientras que otros tienen lazos variables de hasta 20 nucleótidos.

RNA ribosómico

El **RNA ribosómico** (rRNA) es la forma más abundante de RNA en las células vivas, tiene una estructura de complejidad extraordinaria (fig. 17.27). Aunque existen diferencias entre las especies en las secuencias primarias de nucleótidos del rRNA, la estructura tridimensional global de esta clase de moléculas está conservada. Como sugiere su nombre, el rRNA es un componente de los ribosomas.

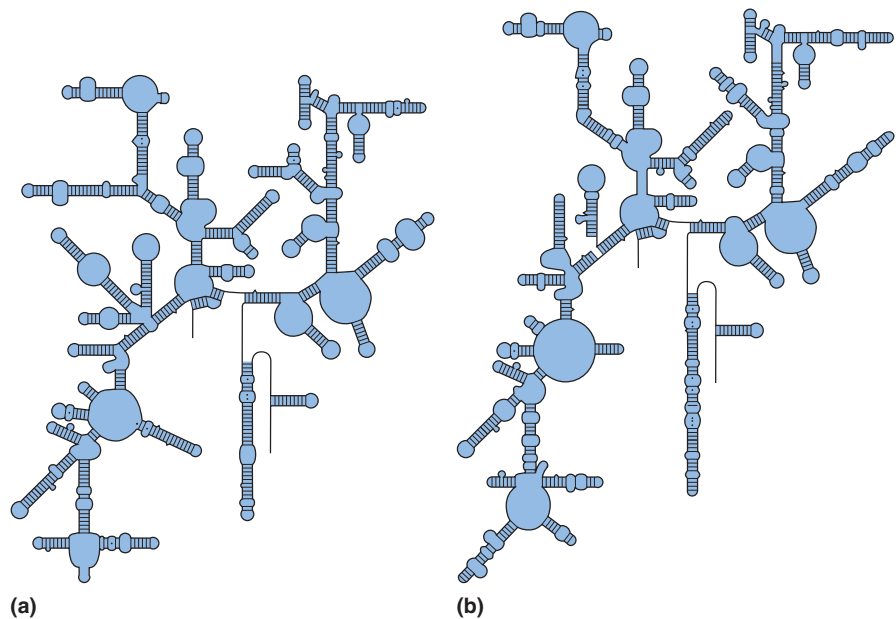
Los ribosomas, los complejos de ribonucleoproteína citoplásmica que sintetizan las proteínas, tienen forma y función similares en las células procariotas y eucariotas, aunque difieren en tamaño y composición química. Ambos tipos de ribosomas constan de dos subunidades de tamaño desigual, que en general se denominan en términos de sus valores de S. (S es una abreviatura de la unidad de Svedberg [o de sedimentación], que es una medida de la velocidad de sedimentación en una centrífuga. Debido a que la velocidad de sedimentación depende del peso molecular y de la forma de una partícula, los valores de S no son necesariamente aditivos.) Los ribosomas procariotas (70 S) están formados por una subunidad 50 S y una subunidad 30 S, mientras que los ribosomas eucariotas (80 S) contienen una subunidad 60 S y una unidad 40 S.

En cada tipo de subunidad ribosómica se encuentran varias clases diferentes de rRNA y de proteínas. La subunidad ribosómica grande de *E. coli*, por ejemplo, contiene rRNA 5 S y 23 S y 34 polipéptidos. La subunidad ribosómica pequeña de *E.*

FIGURA 17.27

Estructura del rRNA

Aunque difieren sus secuencias, la estructura tridimensional de estos rRNA de (a) *E. coli* y de (b) *Saccharomyces cerevisiae* (una levadura) parecen muy semejantes.



coli contiene un rRNA 16 S y 21 polipéptidos. Una subunidad ribosómica eucariota grande típica contiene tres rRNA (5 S, 5.8 S y 28 S) y 49 polipéptidos; la subunidad pequeña contiene un rRNA 18 S y alrededor de 30 polipéptidos. El rRNA sirve como un andamiaje para el autoensamble de proteínas para formar la subunidad ribosómica nativa. La peptidil transferasa, la actividad enzimática que permite la formación del enlace peptídico, reside en el rRNA 23S de los ribosomas procariotas y en el rRNA 28S de los ribosomas eucariotas.

RNA mensajero

Como su nombre sugiere, el **RNA mensajero** (mRNA) es el transportador de la información genética desde el DNA para la síntesis de proteínas. Las moléculas de mRNA contienen secuencias de tres bases, llamadas *codones*, que dictan los aminoácidos específicos en la proteína que se sintetizará. La secuencia de bases en un mRNA que codifica un polipéptido se llama **marco de lectura abierto (ORF)**. Un ORF comienza con un codón de inicio y termina con un codón de terminación o de paro. La longitud de los mRNA es muy variable. Por ejemplo, el número de bases del mRNA de *E. coli* varía de 500 a 6000.

El mRNA procariota y el eucariota se diferencian en varios aspectos. En primer lugar, muchos mRNA procariotas son *policistronicos*, es decir, contienen información que codifica varias cadenas polipeptídicas. Por el contrario, el mRNA eucariota codifica un solo polipéptido y por lo tanto se denomina *monocistrico*. (Un **cistron** es una secuencia de DNA que contiene información codificadora de un polipéptido y varias señales necesarias para la función ribosómica.) En segundo lugar, los mRNA procariotas y los eucariotas se procesan de forma diferente. Al contrario que los mRNA procariotas, que se traducen en proteínas por medio de los ribosomas mientras que se sintetizan o inmediatamente después, los mRNA eucariotas se modifican en gran medida. Estas modificaciones incluyen la formación de un casquete (la unión de 7-metilguanosa al residuo terminal 5'), el corte y empalme (la eliminación de los intrones) y la unión de un polímero de adenilato que se denomina cola de poli (A). (En el capítulo 18 se describen cada uno de estos procesos.)

RNA no codificador

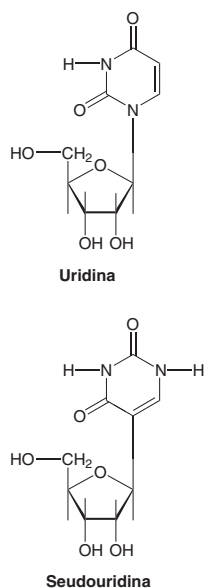
Los RNA que no codifican polipéptidos de manera directa se llaman **RNA no codificadores (ncRNA)**. Además de los tRNA y rRNA, los eucariotas también producen un conjunto variado de otros ncRNA. Entre los ncRNA más importantes están el microRNA, el RNA corto interferente y el RNA nucleolar corto. Observe que estos RNA realizan sus funciones como componentes de complejos de ribonucleoproteína. Los **microRNA (miRNA)**, con 22 a 26 nt de largo, participan en la regulación de la expresión génica. Después de unirse con varias proteínas para formar un complejo silenciador inducido por RNA (RISC), cada tipo de miRNA se une con una secuencia de bases complementaria en los mRNA blanco, lo que impide su traducción. Los miRNA transitorios producidos durante procesos del desarrollo se conocen como RNA temporales pequeños (stRNA, *small temporal RNA*). Los **RNA interferentes pequeños (siRNA, small interfering RNA)** son dsRNA de 21 a 23 nt que tienen una participación crucial en la *interferencia del RNA* (RNAi), un proceso de degradación del RNA que defiende a las células del virus de RNA y de cualquier transposón transcrito de manera inadvertida.

Los **RNA nucleolares cortos (snoRNA)** son RNA monocatenarios que contienen de 70 a 300 nucleótidos; facilitan modificaciones químicas del rRNA dentro del nucléolo. Codificados dentro de los intrones de los genes de rRNA, los snoRNA son un componente de la ribonucleoproteína nucleolar pequeña (snoRNP). La función de los snoRNA (más de 100 en el ser humano) es guiar la snoRNP por medio de emparejamiento de bases hacia el sitio de secuencia específico en un rRNA diana. Las modificaciones que ocurren durante el procesamiento del rRNA incluyen la metilación del 2'-OH de la ribosa y la isomerización de uridina para formar pseudouridina (fig. 17.28). Varios snoRNA participan en ciertas modificaciones de bases del tRNA y el snRNA.

CONCEPTOS CLAVE



- El RNA es un ácido nucleico que participa en varios aspectos de la síntesis de proteínas y en el control de la expresión génica.
- Las clases más abundantes de RNA son el RNA de transferencia, el RNA ribosómico y el RNA mensajero.
- Algunos RNA no codificadores de importancia son el miRNA, el siRNA, el snoRNA y el snRNA.

**FIGURA 17.28**

Estructuras de la uridina y la pseudo-uridina.

Hay cinco **RNA nucleares pequeños** (snRNA): U1, U2, U4, U5 y U6. Constituidos por 100 a 300 nucleótidos, los snRNA se combinan con varias proteínas para formar **ribonucleoproteínas nucleares pequeñas** (snRNP o “snurps”). Junto con otras proteínas, las snRNP constituyen una máquina molecular llamada empalmosoma debido a su función: el corte y empalme es un paso clave en el procesamiento de los mRNA eucariotas. Los **empalmosomas** escinden intrones del pre-mRNA y luego unen los exones.

PREGUNTA 17.7

Cuando se transcribe un gen, sólo una cadena de DNA actúa como molde para la síntesis de la molécula de RNA. Esta cadena se denomina **no codificadora (anti-sentido)**; la cadena de DNA que no se transcribe se denomina cadena **codificadora (con sentido)**. La secuencia de bases de la cadena codificadora es la versión de DNA del mRNA que se utiliza para sintetizar el producto polipeptídico del gen. El RNA no codificador (el transcrito de la cadena de DNA no codificador) participa en la regulación de la transcripción y de la traducción. Un RNA no codificador puede unirse específicamente a un mRNA correspondiente e impedir la traducción.

Debido a que la unión mRNA-RNA no codificador es tan específica, las moléculas no codificadoras se consideran herramientas de investigación prometedoras. Numerosos investigadores están utilizando las moléculas de RNA no codificador para estudiar la función eucariota activando y desactivando de forma selectiva genes específicos. La denominada genética inversa es también útil en la investigación médica. Aunque se han encontrado problemas serios en la investigación de elementos no codificadores (p. ej., la inserción ineficaz de los oligonucleótidos dentro de las células y los elevados costos de fabricación), la tecnología no codificadora ha proporcionado ya un conocimiento valioso de los mecanismos de varias enfermedades (p. ej., cáncer e infecciones víricas).

Considerando la siguiente secuencia de DNA con sentido:



Determinése la secuencia de su cadena complementaria. A continuación descífranse las secuencias del mRNA y del RNA no codificador. (Recuérdese que en la estructura del RNA, la T se cambia por U. De tal manera que una A en la cadena de DNA se aparea con un U al sintetizarse el RNA.)

17.3 VIRUS

Los virus carecen de la mayoría de las propiedades que distinguen a la vida de la no vida, la más importante es su incapacidad para realizar procesos metabólicos. Sin embargo, en condiciones adecuadas pueden causar estragos en los seres vivos. Los virus, que a menudo se describen como parásitos intracelulares obligados, pueden también considerarse como elementos genéticos móviles debido a su estructura, un trozo de ácido nucleico encerrado dentro de una cubierta protectora. Una vez que un virus ha infectado una célula hospedadora, su ácido nucleico puede secuestrar al de la célula y a su maquinaria de síntesis de proteínas. Al acumularse los componentes del virus, se producen nuevas partículas víricas completas que luego libera la célula hospedadora. En muchas circunstancias, se produce tal cantidad de virus que la célula hospedadora se lisa (se rompe). Por otra parte, el ácido nucleico del virus puede insertarse en un cromosoma del hospedador, lo que da lugar a la transformación de la célula.

Los virus han fascinado a los bioquímicos desde que se sospechó su existencia a finales del siglo XIX. Impulsada en gran medida por la actuación de los virus en numerosas enfermedades, la investigación vírica ha beneficiado en gran medida a la bioquímica. Debido a que los virus trastornan la función celular normal para producir nuevos virus, una infección vírica puede proporcionar una visión única del metabolismo celular. Por ejemplo, la infección de las células animales ha proporcionado

una información inestimable y relativamente inequívoca sobre los mecanismos que glucosilan a las proteínas recién sintetizadas. Además, se han elucidado diversos mecanismos genéticos eucariotas con la ayuda de los virus y/o de las enzimas víricas. La investigación vírica también ha proporcionado información sustancial con relación a la estructura del genoma de los organismos eucariotas y de los procariotas y a la carcinogénesis (los mecanismos por los que las células normales se transforman en células cancerosas). Por ejemplo, investigaciones recientes revelan que la infección por uno o más tipos de virus del papiloma humano es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervicouterino. Por último, los virus han sido inestimables en la creación de la tecnología del DNA recombinante.

Los virus se presentan en un conjunto desconcertante de tamaños y formas. Los viriones (partículas víricas completas) tienen un diámetro que oscila entre 10 y ~400 nm. Aunque la mayoría de los virus es demasiado pequeña para poder verse con el microscopio óptico, unos pocos (p. ej., los poxvirus) pueden verse debido a que son tan grandes como las bacterias más pequeñas.

Los viriones simples están formados por una *cápside* (una cubierta proteínica construida por moléculas proteínicas entrelazadas denominadas capsómeros), que encierra al ácido nucleico. (El término *nucleocápside* suele utilizarse para describir el complejo formado por la cápside y el ácido nucleico.) La mayoría de las cápsides son helicoidales o icosaédricas (estructuras de 20 lados formadas por capsómeros triangulares). El ácido nucleico componente de los viriones es DNA o RNA. Aunque la mayoría de los virus poseen DNA bicatenario (dsDNA) o RNA monocatenario (ssRNA), se han observado algunos genomas con DNA monocatenario (ssDNA) y RNA bicatenario (dsRNA). Existen dos clases de genomas ssRNA. Un genoma de RNA de *sentido positivo* [(+)-ssRNA] actúa como un mRNA gigante, es decir, dirige la síntesis de un largo polipéptido que se rompe y se procesa en moléculas más pequeñas. Un genoma de RNA de *sentido negativo* [(−)-ssRNA] es complementario de la secuencia de bases que dirige la síntesis de las proteínas del virus. Los virus que usan genomas (−)-ssRNA, llamados **retrovirus**, deben aportar una enzima, la transcriptasa inversa, que sintetice el mRNA.

En los virus más complejos, la nucleocápside está rodeada por una cubierta membranosa, que en general procede de las membranas plasmática o nuclear de la célula hospedadora. Las proteínas de la cubierta, que codifica el genoma del virus, se insertan en la cubierta membranosa durante el ensamblaje del virión. Las proteínas que sobresalen de la superficie de la cubierta, y que se denominan espículas, se cree que participan en la unión del virus a la célula hospedadora. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un ejemplo de un virus con envoltura.

Bacteriófago T4: un estilo de vida viral

El bacteriófago T4 (fig. 17.29) es un virus grande con una cabeza icosaédrica y una cola larga y compleja semejante a la estructura del T2. La cabeza contiene dsDNA y la cola se engancha a la célula hospedadora e inyecta el DNA viral.

El ciclo vital del T4 comienza con la adsorción del virión a la superficie de una célula de *E. coli*. Debido a que la pared de la célula bacteriana es rígida, el virión completo no puede penetrar en el interior y en su lugar se inyecta el DNA flexionando y encogiendo el aparato de la cola. Una vez que ha entrado el DNA en la célula, el proceso infeccioso se completa y comienza la fase siguiente (replicación).

A los 2 minutos de la inyección del DNA del fago T4 en una célula de *E. coli*, se detiene la síntesis de DNA, de RNA y de proteínas y comienza la producción del mRNA del fago. El mRNA del fago codifica la síntesis de proteínas de la cápside y parte de las enzimas que se requieren para la replicación del genoma del virus y para el ensamblaje de los componentes del virión. Además, se sintetizan otras enzimas que debilitan la pared celular de la célula hospedadora, de forma que puedan liberarse nuevos fagos para nuevas rondas de infección. Cerca de 22 minutos después de ser inyectado el DNA viral (vDNA), la célula hospedadora (llena de varios centenares de nuevos viriones) se lisa. Tras la liberación, los viriones se enganchan a bacterias cercanas, iniciando de esta forma nuevas infecciones.

CONCEPTOS CLAVE



- Los virus están formados por un ácido nucleico encerrado en una cubierta protectora. El ácido nucleico puede ser DNA o RNA de cadena individual o de doble cadena.
- En los virus sencillos la cubierta protectora, que se denomina cápside, está formada por proteínas.
- En los virus más complejos la nucleocápside, formada por ácido nucleico y proteínas, está rodeada por una cubierta membranosa que procede de la membrana de la célula hospedadora.

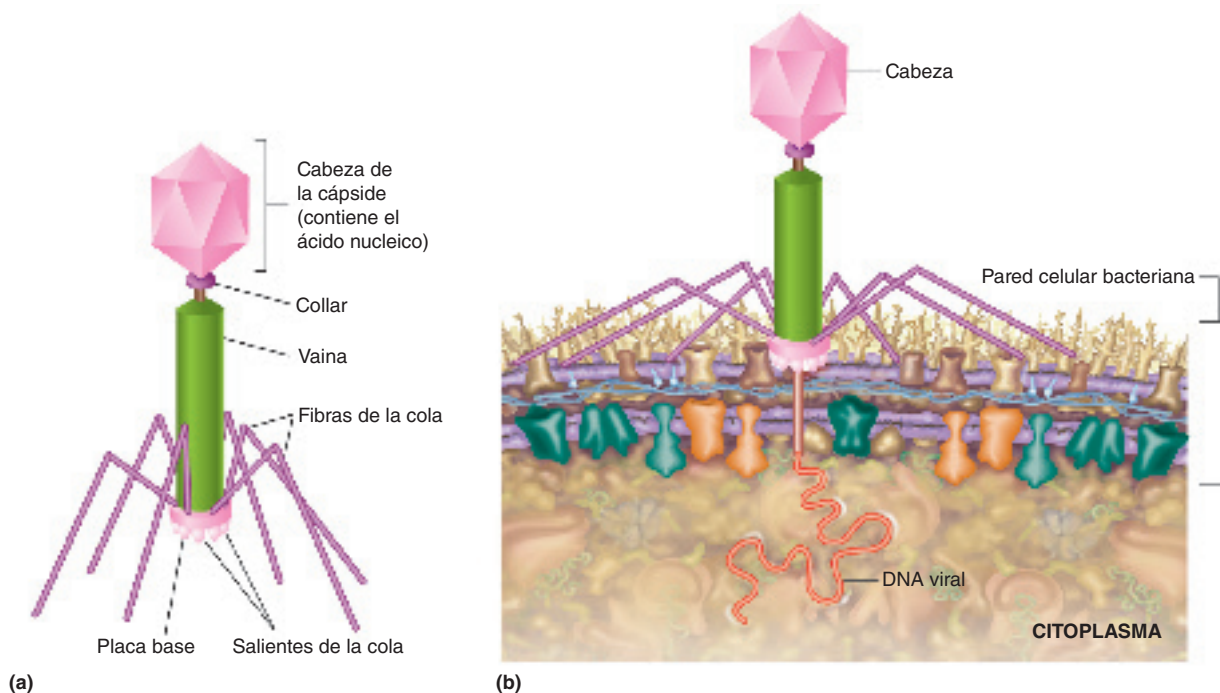


FIGURA 17.29
Bacteriófago T4

(a) Estructura de un bacteriófago T4 intacto. (b) Penetración de la pared celular del hospedador por un bacteriófago e inyección del DNA viral (vDNA). El vDNA dirige la síntesis, por parte de la célula hospedadora, de unas 30 proteínas que facilitan la producción de nuevos viriones.

El bacteriófago que inicia este denominado **ciclo lítico** se denomina *virulento* debido a que destruye sus células hospedadoras. Sin embargo, muchos fagos no destruyen en principio a sus hospedadores. Los denominados fagos *temperados* o *lisogénicos* integran su genoma en el de la célula hospedadora. (El término **lisogenia** describe una condición en la que el genoma del fago se integra en el cromosoma del hospedador.) El genoma del virus integrado (que se denomina **profago**) se copia junto con el DNA del hospedador durante la división celular un tiempo indefinido. En ocasiones, los fagos lisogénicos pueden entrar en una fase *lítica*. Determinadas condiciones externas, como la luz UV o la radiación ionizante, activan al profago, el cual dirige la síntesis de nuevos viriones. Algunas veces, una célula bacteriana que se lisa libera unos pocos viriones que contienen parte del DNA bacteriano junto con el DNA del fago. Cuando un virión así infecta una nueva célula hospedadora, este DNA se introduce en el genoma del hospedador. Este proceso se denomina **transducción**.

PREGUNTA 17.8

Recuerde que según el dogma central, el flujo de la información genética va de DNA a RNA y luego a proteínas. Los retrovirus son una excepción a esta regla. Las alteraciones del dogma central que se observan en los retrovirus y otros virus RNA pueden ilustrarse de la forma siguiente:



Compárese esta ilustración con la original del dogma central. Describanse las implicaciones de cada componente de estas figuras.

Resumen del capítulo

1. La información que se requiere para dirigir todos los procesos vitales está almacenada en la secuencia de nucleótidos del DNA. Éste está formado por dos cadenas antiparalelas de polinucleótidos enrolladas una sobre la otra para formar una doble hélice dextrógira. Los enlaces desoxirribosafosfodiéster forman los esqueletos de la doble hélice y las bases de los nucleótidos se proyectan hacia su interior. Los emparejamientos de bases de los nucleótidos se forman debido a los enlaces de hidrógeno que se forman entre determinadas bases: adenina con timina y citosina con guanina.
2. Varios tipos de interacciones no covalentes contribuyen a la estabilidad de la estructura del DNA: interacciones hidrófobas y de van der Waal's entre bases heterocíclicas apiladas, enlaces de hidrógeno entre pares de bases GC y AT, e hidratación con moléculas de agua. La descodificación de la información genética contenida en el DNA requiere una maquinaria molecular constituida principalmente por proteínas.
3. Las mutaciones son cambios de la estructura del DNA, que pueden producirse por colisiones con las moléculas de un solvente, fluctuaciones térmicas, ROS, radiación o xenobióticos. En una mutación por transición, una base pirimídica es sustituida por otra pirimidina o una base púrica es sustituida por otra purina. En una mutación por transversión, una base púrica es sustituida por una pirimídica, o a la inversa. Otros tipos de mutación incluyen las indel (inserciones y deleciones), inversiones, translocaciones y duplicaciones.
4. El DNA puede tener varias conformaciones dependiendo de la secuencia de nucleótidos y del grado de hidratación de la doble hélice. Además de la estructura clásica determinada por Watson y Crick (DNA B), se han observado también las conformaciones DNA A y DNA Z. El superenrollamiento del DNA es una característica esencial de diversos procesos biológicos, como el empaquetamiento, la replicación y la transcripción del DNA.
5. Cada cromosoma eucariota está formado por nucleohistonas, un complejo que se forma por el enrollamiento de una única molécula de DNA alrededor de un octámero de histonas para formar un nucleosoma. La metilación del DNA y varios tipos de modificaciones covalentes de la histona (p. ej., acetilación y metilación) alteran la estructura de la cromatina y la expresión génica. Los DNA de las mitocondrias y de los cloroplastos son semejantes al de los cromosomas que se encuentran en las procariotas.
6. Un genoma es el conjunto completo de instrucciones heredadas que se requieren para sustentar los procesos vitales de un organismo. Aunque existen algunas semejanzas, los genomas de las procariotas y de las eucariotas difieren sustancialmente en cuanto a tamaño, capacidad de codificación, mecanismos de expresión génica y continuidad de codificación.
7. La mayoría de las secuencias de DNA del ser humano no codifican proteínas ni RNA funcionales. Existen dos clases generales de secuencias intergénicas: repeticiones en tándem y repeticiones entremezcladas ampliamente en el genoma. Los elementos genéticos móviles pueden duplicarse y desplazarse en el genoma. Los retroposones pueden causar enfermedades al insertarse en genes o en secuencias reguladoras.
8. El RNA se diferencia del DNA en que contiene ribosa (en lugar de desoxirribosa), tiene una composición de bases algo distinta y en general es de cadena individual. Las formas de RNA que participan en la síntesis de proteínas son el RNA de transferencia, el ribosómico y el mensajero. Las moléculas de RNA de transferencia tienen aminoácidos específicos unidos a ellas por enzimas específicas y los transportan a los ribosomas para su incorporación en las proteínas que se sintetizan, donde se alinean de manera correcta durante la síntesis de proteínas. Los RNA ribosómicos son componentes de los ribosomas, donde constituyen sitios de actividad catalítica. El RNA mensajero contiene dentro de su secuencia de nucleótidos las instrucciones de codificación para sintetizar un polipéptido específico. Existen varias clases de RNA no codificadores, con diversas funciones en la regulación y en la protección del genoma. Algunos ejemplos son el miRNA, el siRNA, el snoRNA y el snRNA.
9. Los virus son parásitos intracelulares obligados. Aunque son acelulares y no pueden realizar actividades metabólicas por sí mismos, los virus pueden causar estragos en los seres vivos. Cada clase de virus infecta una clase específica de hospedador (o conjunto pequeño de hospedadores). Un virus hace esto debido a que puede inyectar su genoma o introducir toda la partícula vírica en la célula hospedadora. Cada virus posee la capacidad de utilizar los procesos metabólicos de la célula hospedadora para fabricar copias nuevas de sí mismo, denominadas viriones. Los virus poseen genomas de dsDNA, ssDNA, dsRNA o ssRNA.
10. Los retrovirus son una clase de virus RNA que poseen una actividad transcriptasa inversa que convierte su genoma RNA en una molécula de DNA. El retrovirus VIH produce el sida.



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre ácidos nucleicos a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Barros, S. P., and Offenbacher, S., Epigenetics: Connecting Environment and Genotype to Phenotype and Disease, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 88(5):400–408, 2009.
- Brown, T. A., *Genomes 3*, Garland, New York, 2007.
- Cooke, M. S., and Evans, D. D., Reactive Oxygen Species: From DNA Damage to Disease, *Sci. Med.* 10(2):98–111, 2005.
- Costa, F. F., Noncoding RNAs: Lost in Translation? *Gene* 382:1–10, 2007.

Foley, D. L., et al., Prospects for Epigenetic Epidemiology, *Am. J. Epidemiol.* 169(4):389–400, 2009.

Jirtle, R. L., and Waidman, J. R., Imprinted and More Equal, *Am. Sci.* 95(2):143–149, 2007.

Kolata, G., *Flu: The Story of the Great Influenza Pandemic of 1918 and the Search for the Virus That Caused It*, Farrar, Straus, & Giroux, New York, 1999.

Pollard, K. S., What Makes Us Human? *Sci. Am.* 300(5):44–49, 2009.

Strachan, T., and Read, A. P., *Human Molecular Genetics*, 4th ed., Garland, New York, 2010.

Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., and Losick, R., *Molecular Biology of the Gene*, 6th ed., Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, 2007.

Palabras clave

agente alquilante, 563
 agente intercalador, 563
 agente no alquilante, 563
 análogos de bases, 562
 biología molecular, 554
 cadena con sentido, 584
 cadena no codificadora, 584
 centrómero, 577
 ciclo lítico, 586
 cistrón, 583
 complejo de silenciamiento
 inducido por RNA, 583
 cromatina, 572
 cromosoma, 570
 DNA A, 567
 DNA B, 566
 DNA satélite, 577
 DNA Z, 657
 duplicación génica, 561
 elemento genético móvil, 578
 elementos transponibles de
 DNA, 578
 eucromatina, 572
 exón, 576

factor de transcripción, 555
 genes, 554
 genética, 554
 genoma, 554
 heterocromatina, 572
 huellas de DNA, 580
 indel, 560
 intrón, 576
 inversión, 561
 LINE, 578
 lisogenia, 586
 marco de lectura abierto,
 583
 metaboloma, 555
 método de terminación de
 cadena, 633
 microRNA, 583
 microsatélite, 577
 minisatélite, 577
 mutación de aminoácido,
 560
 mutación de transición, 560
 mutación de transversión,
 560

mutación finalizadora, 560
 mutación puntual, 560
 mutación silente, 560
 nucleosoma, 572
 operón, 575
 perfil de DNA, 580
 polimorfismo de nucleótido
 individual, 560
 profago, 586
 proteoma, 555
 reglas de Chargaff, 566
 repetición entremezclada
 ampliamente en todo el
 genoma, 578
 repeticiones en tándem,
 577
 repeticiones en tándem
 cortas, 580
 replicación, 554
 retroposones, 578
 retrovirus, 585
 retrovirus endógeno, 578
 ribonucleoproteína nuclear
 pequeña, 584

ribozima, 579
 RNA de interferencia corto,
 583
 RNA de transferencia, 579
 RNA mensajero, 583
 RNA no codificador, 583
 RNA nuclear corto, 584
 RNA nucleolar corto, 583
 RNA ribosómico, 582
 secuencia intergénica, 577
 SINE, 578
 telómero, 577
 tipificación de DNA, 580
 traducción, 555
 transcripción, 555
 transcriptoma, 555
 transcrito, 555
 transducción, 586
 translocación, 561
 transposición, 578
 transposón, 578
 transposones de RNA, 578

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

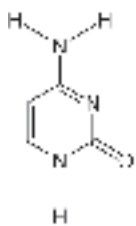
- Defina los siguientes términos:
 - mutación puntual
 - mutación por transición
 - mutación por transversión
 - mutación silente
 - mutación de aminoácido
- Defina los siguientes términos:
 - reglas de Chargaff
 - experimento de Hershey-Chase
 - bacteriófago
 - experimento de Avery-MacLeod y McCarty
 - experimento de Fred Griffith
- Defina los siguientes términos:
 - DNA A
 - DNA B
 - DNA Z
 - cruciforme
 - palíndromo
- Defina los siguientes términos:
 - superenrollamiento positivo
 - superenrollamiento negativo
 - poliaminas
 - cromatina
 - nucleosoma
- Defina los siguientes términos:
 - epigenética
 - isla CpG
 - epimutación
 - metilación de DNA
 - acetilación de histona
- Defina los siguientes términos:
 - efecto hipocrómico
 - desnaturalización de DNA
 - endonucleasas de restricción
 - hibridación de DNA
 - prueba Southern
- Defina los siguientes términos:
 - cistrón
 - operón
 - miRNA
 - siRNA
 - snoRNA

8. Describa la estructura de un nucleosoma.
9. Describa las diferencias estructurales entre el RNA y el DNA.
10. ¿Cuáles son las tres formas más comunes del RNA? ¿Qué funciones tienen en la célula?
11. El DNA Z recibe su nombre de la conformación en zigzag de grupos fosfato. ¿Qué características de la molécula de DNA permiten que se forme esta estructura distintiva?
12. Existe un par de bases cada 0.34 nm de DNA y la longitud total del DNA de una célula humana es de 2 m. Calcúlese el número de pares de bases de una sola célula. Suponiendo que en el cuerpo humano hay 10^{14} células, calcúlese la longitud total del DNA. Compárese esta distancia con la que existe entre la Tierra y el Sol (1.5×10^8 km).
13. Una muestra de DNA contiene 21% de adenina. ¿Cuál es su composición porcentual de bases?
14. La temperatura de fusión de una molécula de DNA incrementa al aumentar el contenido de bases GC. ¿Por qué?
15. Organícense los términos siguientes de forma jerárquica:
 - a. cromosoma
 - b. gen
 - c. nucleosoma
 - d. par de bases nucleotídicas
16. Proporcionese la cadena complementaria y el RNA de transcripción que se produce a partir del siguiente segmento de DNA:
5'-AGGGGCCGTTATCGTT-3'
17. ¿Qué causaría más daño a una célula: un error en la replicación del DNA o un error en su transcripción?
18. ¿Cómo contribuyen las poliaminas a la estructura del DNA?
19. Describa la hipótesis del código de histona en términos generales.

Preguntas de análisis

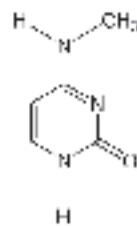
El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

20. En condiciones fisiológicas, el DNA se encuentra en forma de DNA B. Sin embargo, las horquillas de RNA y los híbridos DNA-RNA adoptan la estructura de DNA A. Considerando las diferencias estructurales entre el DNA y el RNA, explíquese este fenómeno.
21. ¿Qué características estructurales del DNA producen la formación de los surcos mayor y menor?
22. Al contrario de la doble hélice del DNA, el RNA se encuentra como una cadena individual. ¿Qué efectos tiene esto sobre la estructura del RNA?
23. El 5-bromouracilo es un análogo de la timina que normalmente se aparea con la adenina. Sin embargo, el 5-bromouracilo a menudo se aparea con la guanina. ¿Por qué?
24. El flujo de información genética va del DNA al RNA y a las proteínas. En determinados virus, el flujo de información va del RNA al DNA. ¿Es posible que dicho flujo de información comience desde las proteínas? ¿Por qué?
25. Se desea aislar DNA mitocondrial sin rastros de DNA nuclear. ¿Cómo se realizaría esta tarea?
26. A diferencia del DNA de enlace y del DNA desproteínizado, los segmentos de DNA enrollados en los núcleos de histonas son relativamente resistentes a las acciones hidrolíticas de las nucleasas. ¿Por qué?
27. El conjunto de moléculas de mRNA presente dentro de una célula cambia con el tiempo. Explíquese la causa.
28. El DNA y el RNA son moléculas con gran cantidad de información. Explíquese la significancia y las implicaciones de esta afirmación.
29. Algunos organismos se encuentran bajo considerable presión para aligerar sus genomas a fin de operar de manera más eficiente. Como resultado, las mitocondrias de las eucariotas han perdido en mayor o menor grado la abrumadora mayoría de sus genes. Durante este proceso, varios cientos de genes mitocondriales se transfirieron al genoma nuclear. Sin embargo, las mitocondrias retienen un genoma con la capacidad de producir varias proteínas de transporte de electrones. Revísese el transporte electrónico mitocondrial y sugiérase una razón por la cual estos organelos generadores de energía retuvieron los genes que producen este conjunto de moléculas.
30. Durante el proceso infeccioso, los virus pueden incorporar segmentos del genoma del hospedador en sus estructuras. Explíquese el modo en que este fenómeno puede contribuir a la aparición de nuevas enfermedades o exacerbar patologías existentes.
31. Los agentes alquilantes son compuestos que reaccionan con grupos hidroxilo y amino para formar moléculas alquiladas. Por ejemplo:



Citosina

$\xrightarrow{\text{CH}_3\text{I}}$



N-Metilaminocitosina
32. Cuando un individuo se expone accidentalmente a estas sustancias, diversos sistemas fisiológicos son afectados a través de alteraciones del genoma. No es raro que una de las consecuencias sea cáncer (proliferación celular descontrolada a causa del daño genómico) cuando ocurre una serie de tales exposiciones. Aplicando los conocimientos adquiridos sobre el genoma, sugiérase en términos generales cómo podría producirse cáncer.
32. Se ha sugerido que el DNA de restos fósiles podría extraerse, clonarse y emplearse para revivir especies extintas. Coméntese sobre la factibilidad de esta idea.
33. El fluorouracilo es un análogo estructural de la timina. El flúor promueve la enolización. ¿Cómo se utiliza este efecto en el tratamiento del cáncer?

18 Información genética



Proyecto del genoma humano Los esfuerzos de los bioquímicos por descubrir los mecanismos de la herencia, que comenzaron hace un siglo, han dado como resultado la secuenciación del genoma humano. La tecnología desarrollada por los bioquímicos y por los biólogos moleculares, como la electroforesis, las sofisticadas máquinas automáticas para secuenciar el DNA y la bioinformática, ha hecho posible esta extraordinaria proeza. El proyecto del genoma humano, realizado por miles de científicos en laboratorios públicos y privados de todo el mundo, tardó alrededor de 15 años. Ahora los investigadores comienzan a interpretar y a utilizar la enorme avalancha de información generada por este esfuerzo para resolver los problemas médicos y biológicos de los seres humanos.

ESQUEMA

18.1 INFORMACIÓN GENÉTICA: REPLICACIÓN, REPARACIÓN Y RECOMBINACIÓN

Replicación del DNA

Reparación del DNA

Reparaciones directas

Recombinación del DNA

18.2 TRANSCRIPCIÓN

Transcripción en procariotas

RNAP y el proceso de transcripción procariota

Transcripción en eucariotas

18.3 EXPRESIÓN GÉNICA

Expresión génica en procariotas

Expresión génica en eucariotas

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Genómica

Sinopsis

TODOS LOS SERES VIVOS SON SISTEMAS DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN. SU FUENTE BÁSICA DE INFORMACIÓN ESTÁ CODIFICADA EN LA SECUENCIA DE BASES DE NUCLEÓTIDOS del DNA. Todas las ciencias de la vida se han transformado a medida que los bioquímicos han investigado cada vez con mayor profundidad en los misterios del almacenamiento y la transmisión de la información genética. El conocimiento y las tecnologías adquiridas durante esta búsqueda nos han hecho comprender las complejidades de los procesos vitales que siguen descubriéndose.

En cualquier sistema exitoso que se fundamente en información las instrucciones que se requieren para producir un tipo determinado de organización (p. ej., las direcciones para construir una casa o para reproducir un ser vivo) deben almacenarse de forma estable, para preservar su exactitud y garantizar su disponibilidad para que el sistema pueda utilizarlas. La información también debe ser convertida a una forma en la que pueda ser utilizada. Los seres vivos han dividido estas funciones de la siguiente manera. El DNA es una molécula relativamente estable con características estructurales que maximizan el almacenamiento de información y facilitan la replicación. Las moléculas de RNA, más reactivas que las de DNA, tienen numerosas funciones en la síntesis de proteínas y en la regulación de la expresión génica. Por último, las proteínas tienen diversas estructuras tridimensionales flexibles que realizan la mayoría de las tareas que sustentan la vida.

Aunque el DNA contiene la información genética que impulsa los procesos biológicos, no controla de forma directa los procesos celulares. La decodificación de las secuencias de bases del DNA requiere de maquinaria molecular, constituida en gran medida por proteínas e impulsada por recursos energéticos celulares. Estas máquinas doblan, tuercen, despliegan y separan el DNA durante la replicación y la transcripción. A primera vista, la estructura aparentemente repetitiva y regular del DNA lo hace un asociado improbable para la unión productiva de secuencias de bases específicas con proteínas apropiadas. Sin embargo, numerosos contactos (a menudo alrededor de 20) que envuelven interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno y enlaces iónicos entre los aminoácidos y los bordes de las bases dentro del surco mayor (y en menor extensión, dentro del surco menor) del DNA dan por resultado uniones altamente específicas entre el DNA y las proteínas. En la figura 18.1 se presentan varios ejemplos de interacciones de enlaces de hidrógeno entre bases nucleotídicas y cadenas laterales de aminoácidos. Las estructuras tridimensionales de la mayoría de las proteínas de unión al DNA analizadas hasta ahora, tienen características sorprendentemente similares. Además de que suelen poseer un doble eje de simetría, muchas de estas moléculas pueden separarse en familias (fig. 18.2) con base en las siguientes estructuras: 1) hélice-giro-hélice, 2) hélice-lazo-hélice, 3) cremallera de leucina y 4) dedo de cinc. Las proteínas de unión al DNA, muchas de las cuales son factores de transcripción, a menudo forman dímeros. Por ejemplo, diversos factores de transcripción con elementos de cremallera de leucina forman dímeros cuando sus hélices α que contienen leucina se asocian mediante interacciones de van der Waals.

El capítulo 18 proporciona una visión general de los mecanismos que utilizan los seres vivos para sintetizar los ácidos nucleicos, DNA y RNA, que dirigen los procesos celulares. El capítulo comienza con una discusión de varios aspectos de la replicación, la reparación y la **recombinación** (reagrupamiento de las secuencias) del DNA. A continuación se describen la síntesis y el procesamiento del RNA. También se incluye una visión general de varias herramientas biotecnológicas básicas que utilizan los bioquímicos para investigar los procesos vitales. El capítulo 18 finaliza con una sección dedicada a la expresión de los genes, los mecanismos que utilizan las células para producir los productos génicos de una manera ordenada y adecuada en el tiempo.

18.1 INFORMACIÓN GENÉTICA: REPLICACIÓN, REPARACIÓN Y RECOMBINACIÓN

Todos los seres vivos viables poseen las siguientes características: síntesis rápida y precisa del DNA y estabilidad genética proporcionada por mecanismos eficaces de reparación del DNA. De forma paradójica, la supervivencia a largo plazo de las especies depende también de las variacio-

FIGURA 18.1

Ejemplos de interacciones específicas aminoácido-base nucleotídica durante la unión proteína-DNA

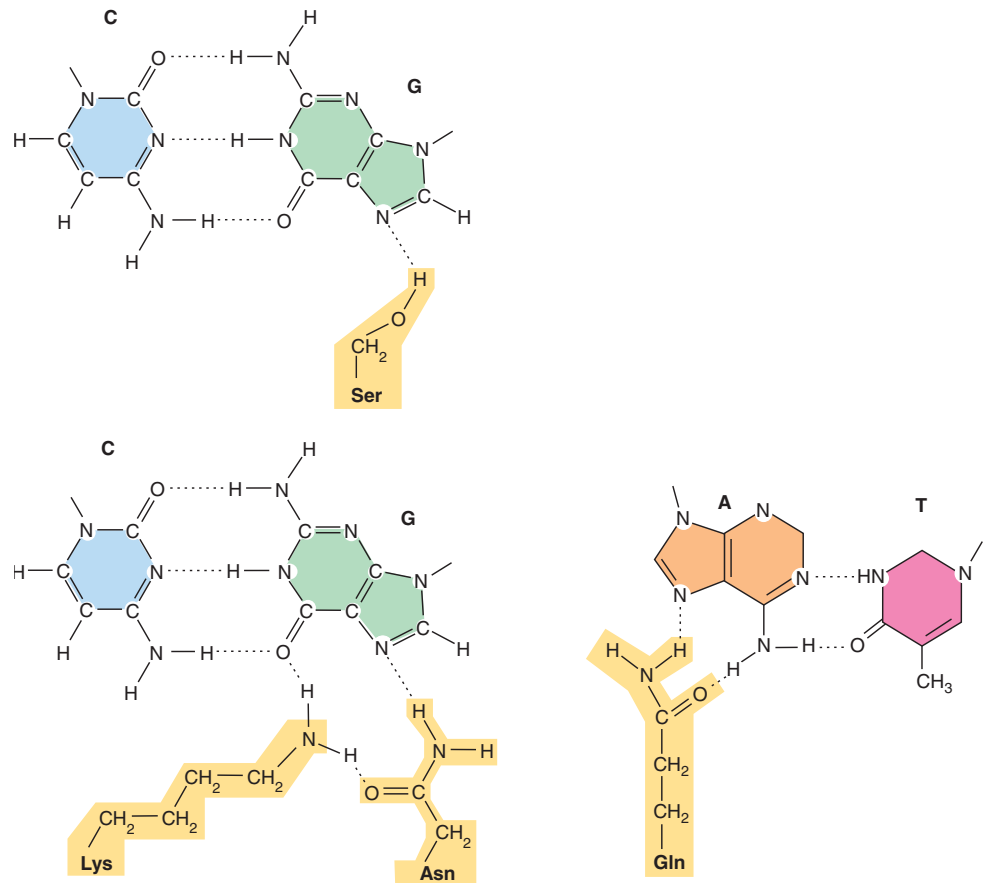
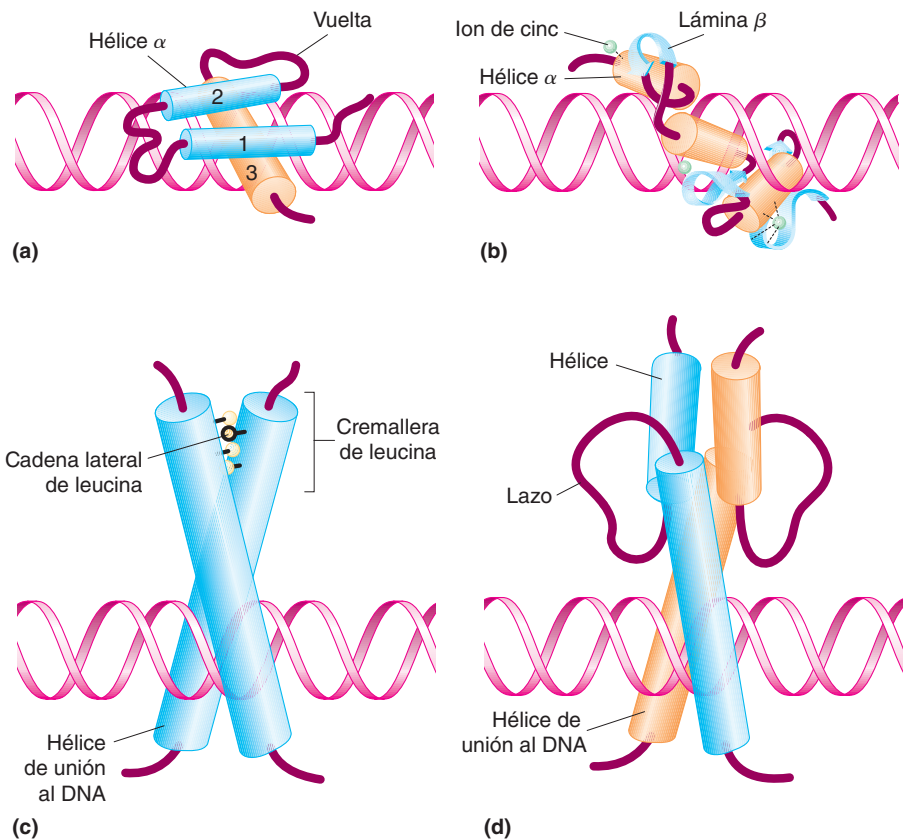


FIGURA 18.2

Interacciones DNA-proteína

Las proteínas que se unen al DNA contienen motivos estructurales específicos para interactuar con el DNA: (a) hélice-giro-hélice, (b) dedos de cinc, (c) cremallera de leucina y (d) hélice-lazo-hélice.



nes genéticas que les permiten adaptarse a los ambientes cambiantes. En la mayoría de las especies, estas variaciones resultan predominantemente de la recombinación genética, aunque las mutaciones también desempeñan una función importante. En las siguientes secciones se revisan los mecanismos que utilizan los organismos procariotas y eucariotas para lograr estos objetivos.

Replicación del DNA

La replicación del DNA tiene lugar antes de cada división celular. El mecanismo por el que se producen las copias de DNA es semejante en todos los seres vivos. Tras separarse las dos cadenas, cada una de ellas se utiliza como molde para la síntesis de una cadena complementaria (fig. 18.3). (En otras palabras, cada una de las dos nuevas moléculas de DNA contiene una cadena vieja y una nueva.) Este proceso, que se denomina **replicación semiconservadora**, se demostró por primera vez en un elegante experimento (fig. 18.4) que reportaron en 1958 Matthew Meselson y Franklin Stahl. En este trabajo clásico, Meselson y Stahl aprovecharon el aumento de la densidad del DNA marcado con el isótopo pesado del nitrógeno ^{15}N (el isótopo del nitrógeno más abundante es ^{14}N). Tras cultivar células de *E. coli* durante 14 generaciones en un medio de cultivo cuya fuente de nitrógeno consistía únicamente en $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$, las células que contenían ^{15}N se transfirieron a un medio de cultivo que contenía el isótopo ^{14}N . Después de una y de dos divisiones celulares, se tomaron muestras, y posteriormente se aisló y analizó el DNA de cada una de estas muestras mediante centrifugación en gradiente de densidad de CsCl. Debido a que este método analítico separa moléculas con base en su tamaño y su forma o “densidad”, los DNA con ^{15}N y con ^{14}N puros producen bandas características en los tubos de CsCl centrifugados (el DNA con ^{15}N es más pesado que el que tiene ^{14}N).

Al centrifugar el DNA aislado de las células que contenían ^{15}N cultivadas durante exactamente una generación en el medio de ^{14}N , se observaba una única banda. Debido a que esta banda se encontraba justo a la mitad de la distancia donde normalmente debían aparecer las bandas de DNA- ^{15}N y de DNA- ^{14}N , parecía razonable suponer que el nuevo DNA era una molécula híbrida; es decir, contenía una cadena de ^{15}N y una cadena de ^{14}N . (Cualquier otro modo de replicación habría creado más de una banda.) Luego de dos divisiones celulares, el DNA extraído se separaba en dos bandas diferenciadas de igual intensidad, una formada por ^{14}N , DNA- ^{14}N (DNA ligero) y otra formada por moléculas híbridas (DNA- ^{14}N , ^{15}N), un resultado que también apoyaba el modelo semiconservador de la síntesis de DNA.

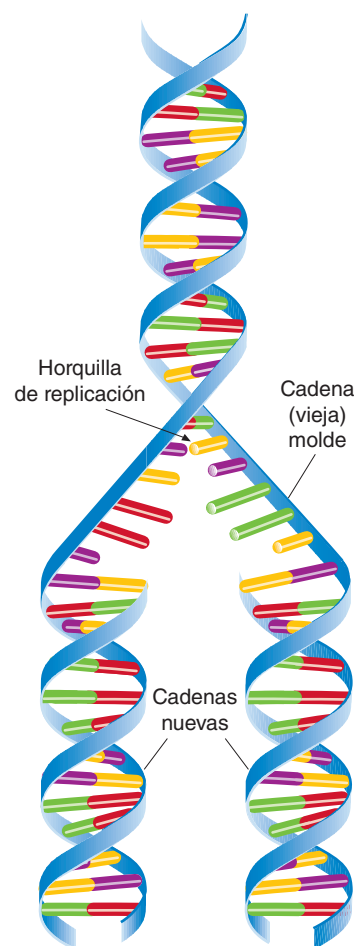


FIGURA 18.3
Replicación semiconservadora del DNA

Al desenrollarse la doble hélice en la horquilla de replicación, cada una de las cadenas originales sirve como molde para la síntesis de una cadena nueva.

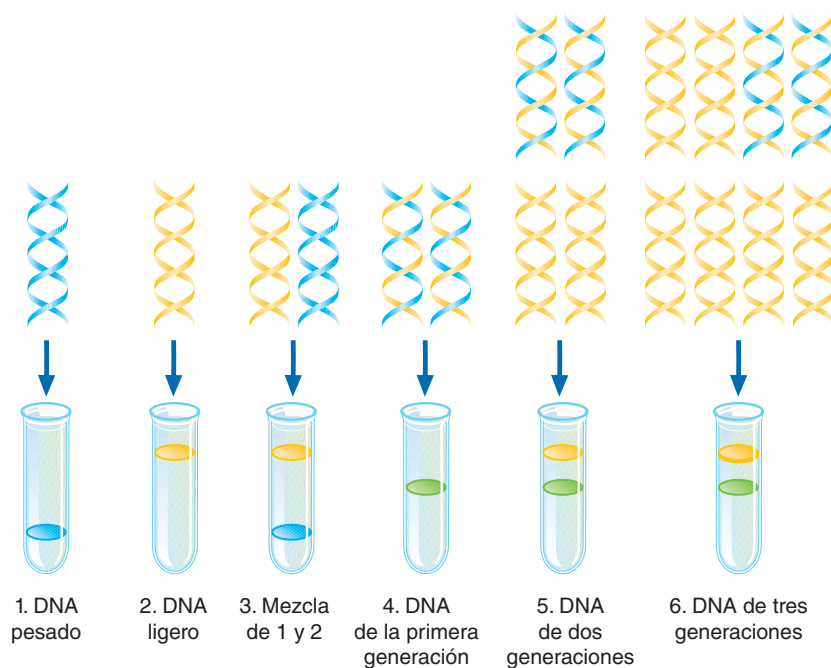


FIGURA 18.4
Experimento de Meselson-Stahl

La centrifugación en CsCl del DNA de *E. coli* puede diferenciar el DNA pesado cultivado en un medio con ^{15}N (1) del DNA ligero cultivado en un medio con ^{14}N (2). En (3) se muestra una mezcla de ambos. Cuando las células de *E. coli* enriquecidas en ^{15}N crecen en ^{14}N durante una generación, todo el DNA genómico es de densidad intermedia (4). Tras dos generaciones, la mitad del DNA es ligero y la mitad es de densidad intermedia (5). Tras tres generaciones, el 75% del DNA es ligero y el 25% es de densidad intermedia (6).

En los años transcurridos desde el experimento de Meselson y Stahl se han descubierto muchos de los detalles de la replicación del DNA. Hasta hace poco se suponía que la maquinaria de replicación del DNA se movía a lo largo de un “riel” de DNA que en gran medida era estacionario. Esfuerzos de investigación recientes han revelado que la replicación del DNA ocurre en compartimentos nucleares o nucleoides específicos llamados **fábricas de replicación**, que son relativamente estacionarias durante el proceso. La maquinaria de replicación contenida en estas fábricas funciona como una bomba de DNA impulsada por energía. En los organismos procariotas, las fábricas de replicación están unidas a la membrana celular, mientras que en los eucariotas las fábricas se ensamblan durante la fase de síntesis del ciclo celular (fase S.: véase más adelante, fig. 18.14) asociadas a la matriz nuclear.

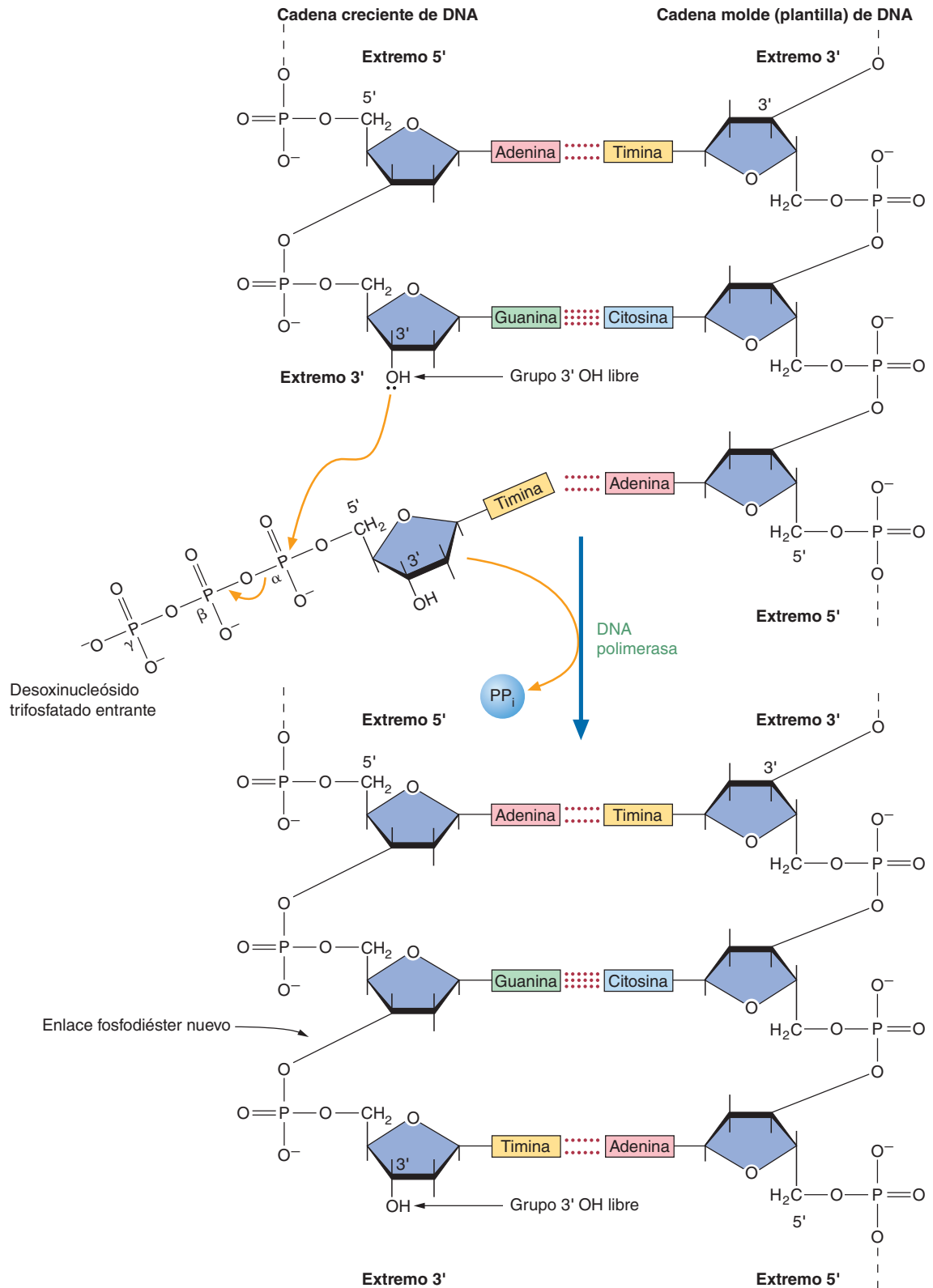
SÍNTESIS DE DNA EN LOS PROCARIOTAS La replicación del DNA en *E. coli* consta de varios pasos básicos, cada uno de los cuales requiere actividades enzimáticas asociadas con los siguientes procesos: desenrollamiento del DNA, síntesis de cebadores y síntesis de polinucleótidos de DNA. Aquí se describen además la unión de fragmentos de DNA y el control del superenrollamiento.

Las **helicadas de desenrollamiento del DNA**, como su nombre indica, son proteínas motoras que requieren ATP y que separan a las cadenas unidas del DNA bicatenario. La helicasa principal de *E. coli* es DnaB, un hexámero de forma anular que abre la doble hélice.

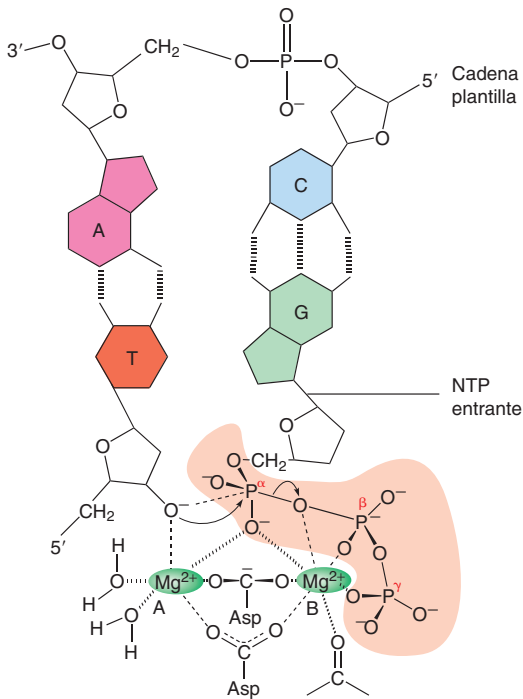
Síntesis de cebadores Es necesaria la formación de segmentos cortos de RNA complementarios a un molde de DNA monocatenario llamados **cebadores**, para que inicie la replicación del DNA. La síntesis de cebadores es catalizada por la **primasa**, una RNA polimerasa. La primasa es un polipéptido de 60 kD, producto del gen *dnaG*. Se denomina **primosoma** a un complejo multienzimático que contiene primasa y varias proteínas auxiliares.

Síntesis de DNA La síntesis de una cadena de DNA complementaria en la dirección $5' \rightarrow 3'$ por la formación de enlaces fosfodiéster entre los nucleótidos apareados a una cadena molde es catalizada por grandes complejos multienzimáticos que se denominan polimerasas de DNA (fig. 18.5). En el modelo actual del mecanismo catalítico de las polimerasas de DNA, que se ilustra en la figura 18.6, el oxígeno del hidroxilo $3'$ es un nucleófilo que ataca al fosfato α del nucleótido entrante para formar un nuevo enlace P—O. Con una velocidad de polimerización de 1 000 nucleótidos/s, la DNA polimerasa III (pol III) es la principal enzima sintetizadora de DNA de los organismos procariotas. La holoenzima pol III está formada por al menos 10 subunidades (cuadro 18.1). La polimerasa central consta de tres subunidades: α , ϵ y θ . La proteína β (también llamada proteína pinza deslizante o pinza β_2) está formada por dos subunidades (fig. 18.7) y crea un anillo en forma de rosquilla alrededor de la cadena molde de DNA. El complejo γ está formado por las subunidades τ , γ , δ , δ' , χ , y ψ . De éstas, τ , γ , δ y δ' contienen un dominio ATPasa motriz que utiliza la energía liberada por la hidrólisis del ATP para catalizar la función mecánica de la carga de la pinza de DNA. El complejo γ reconoce cadenas sencillas de DNA con cebador y, actuando como un **cargador de pinza**, transfiere el dímero de la pinza β_2 a la polimerasa central, donde forma un anillo cerrado alrededor de la cadena de DNA. El diámetro interno de la pinza β_2 es unos 3.5 Å mayor que el DNA bicatenario, suficiente para que las cadenas de DNA hidratadas se deslicen por él con facilidad. La pinza β_2 promueve la **procesividad**; es decir, impide que la polimerasa se disocie con frecuencia del molde de DNA. El complejo γ se expulsa en un proceso impulsado por la hidrólisis de ATP, y la holoenzima pol III puede proceder a replicar el DNA. Obsérvese que la subunidad τ permite que dos complejos enzimáticos centrales formen un dímero, lo que también mejora la procesividad. La máquina de replicación del DNA, que se denomina **replisoma**, está formada por dos copias de la holoenzima pol III, el primosoma y las proteínas de desenrollamiento de DNA.

Escherichia coli posee también otras cuatro DNA polimerasas: I, II, IV y V. La DNA polimerasa I (pol I), la primera DNA polimerasa que se descubrió (Arthur Kornberg, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1959), es una enzima versátil que aporta

**FIGURA 18.5****Reacción de la DNA polimerasa**

La característica esencial de la síntesis de DNA es la formación de un enlace fosfodiéster entre una cadena creciente de DNA $5' \rightarrow 3'$ y un dNTP (trifosfato de desoxirribonucleósido) entrante. El enlace se crea por un ataque nucleofilo del grupo 3'-hidroxilo del residuo terminal sobre el fosfato α del dNTP. Luego se hidroliza el pirofosfato (PP_i) formado como grupo que se separa. La energía liberada por la hidrólisis del pirofosfato impulsa el avance de todo el proceso.

**FIGURA 18.6****Mecanismo de las polimerasas de DNA**

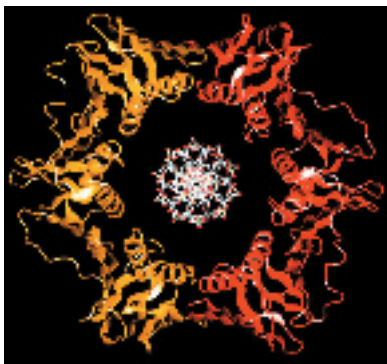
Al parecer, todas las polimerasas de DNA (y de RNA) utilizan el mismo mecanismo para la polimerización de nucleótidos mediante moldes: una transferencia en línea de nucleótidos. En este ejemplo de la pol I de *E. coli*, dos iones Mg^{2+} (indicados como A y B) se coordinan con el grupo fosfato α del nucleótido entrante (dNTP) y son a su vez puenteados por dos grupos carboxilato de la cadena lateral del aspartato. Un ion, el Mg^{2+} A, reduce la afinidad del oxígeno del 3'-hidroxilo por su átomo de hidrógeno. El oxígeno 3' es un nucleófilo que ataca al fosfato α para formar un nuevo enlace P—O. Ambos iones metálicos estabilizan la carga negativa del estado de transición. Al estabilizar el pirofosfato negativamente cargado, el Mg^{2+} B facilita su salida.

CUADRO 18.1 Subunidades de la polimerasa III de DNA

	Subunidad	Función
Polimerasa central	α	Polimerasa $5' \rightarrow 3'$
	ϵ	Exonucleasa $3' \rightarrow 5'$
	θ	Apoya a ϵ
Complejo γ (cargador de pinza)	τ	ATPasa, unión α
	γ	ATPasa, unión no α
	δ y δ'	ATPasas
	χ y ψ	Estabiliza el complejo cargador de pinza
	β	Pinza deslizante como β_2

varias funciones en la replicación y la reparación del DNA. Tiene tres actividades catalíticas marcadamente diferentes: actividad de exonucleasa $5' \rightarrow 3'$, actividad de polimerasa dirigida por plantilla (molde) $5' \rightarrow 3'$ y actividad de exonucleasa $3' \rightarrow 5'$. (Una **exonucleasa** es una enzima que elimina nucleótidos de un extremo de una cadena polinucleotídica.) La actividad de exonucleasa $5' \rightarrow 3'$ de la pol I elimina (despolimeriza) segmentos mal apareados de DNA durante la replicación. Esta misma actividad elimina también los cebadores de RNA. Una vez eliminado el cebador de RNA, la actividad de polimerasa dirigida por molde $5' \rightarrow 3'$ de la pol I reemplaza a los ribonucleótidos con desoxirribonucleótidos. (Obsérvese que la pol I es una enzima lenta [18 nucleótidos/s] con baja procesividad, en contraste con la pol III, la principal enzima de replicación.) A medida que la pol I sintetiza segmentos cortos de DNA, utiliza también su actividad de corrección exonucleasa $3' \rightarrow 5'$ para asegurar su exactitud. La pol I tiene también funciones importantes en varios tipos de reparación de daños posreplicación.

Las pols II y IV son enzimas de reparación que normalmente están presentes en las células, en donde reparan daños de bajo nivel en el DNA. La exposición de las células a niveles altos de luz ultravioleta o sustancias químicas mutagénicas activa un mecanismo de reparación de emergencia denominado *respuesta SOS*. Las enzimas y otras proteínas inducidas por la respuesta SOS impiden la muerte celular causada por altos niveles de daño al DNA que impiden la replicación. Muy al principio en la respuesta SOS, aumenta la expresión de los genes pol II y pol IV, para ser seguida luego por la expresión del gen de la pol V. Estas enzimas reparadoras se conocen como *polimerasas de translesión* porque sus estructuras permiten el uso de DNA dañado como molde. Cuando se detiene la replicación porque la pol III ha encontrado una lesión (p. ej., aductos de bases, pérdida de bases o dímeros de timina), entonces la pol III es reemplazada por una de las enzimas de reparación. Una vez que la lesión ha sido librada por la incorporación de nucleótidos en la cadena opuesta a la lesión, la polimerasa de translesión se elimina y se reemplaza con pol III, que continúa la replicación hasta que se encuentra la siguiente lesión. Desafortunadamente, la reparación mediante el sistema SOS conlleva un alto costo porque es propenso a errores. Las características estructurales de las pols IV y V, y en menor grado de la pol II,

**FIGURA 18.7****Corte transversal de la pinza β_2 de la polimerasa III de DNA**

La proteína β es un dímero (se muestra en rojo y naranja) que rodea al DNA y actúa como una pinza.

que permiten su unión a las lesiones de DNA también disminuyen su exactitud. Se producen mutaciones si los errores introducidos por las polimerasas de translesión no son corregidos por la reparación posreplicación.

Unión de los fragmentos de DNA A menudo, durante la replicación del DNA (así como en procesos de reparación y recombinación del DNA), es necesario unir entre sí segmentos de cadena de DNA. Una enzima denominada **DNA ligasa** cataliza la formación de un enlace covalente fosfodiéster entre el extremo 3'-OH de un segmento y el extremo 5'-fosfato de otro segmento.

Control del superenrollamiento Las *topoisomerasas* de DNA evitan el enmarañamiento de las cadenas de DNA. Se anticipan a la maquinaria de replicación para reducir la *torsión* (fuerza de rotación) del DNA que puede lentificar el proceso de replicación. La generación de torsión es un problema muy real porque la doble hélice se desenrolla con rapidez (hasta a 50 revoluciones por segundo durante la replicación del DNA bacteriano). Las topoisomerasas son enzimas que cambian el superenrollamiento del DNA rompiendo una o ambas cadenas, tras lo cual pasan el DNA a través de la rotura y vuelven a unir ambas cadenas. Los términos *topoisomerasa* y *topoisómeros* (moléculas de DNA que sólo se diferencian en su grado de superenrollamiento) se derivan de *topología*, una rama de las matemáticas que investiga cambios de forma o de posición que pueden lograrse sin hacer cortes. Cuando se controla de manera adecuada, el superenrollamiento puede facilitar la separación de las cadenas de DNA. Las topoisomerasas de tipo I producen roturas transitorias de cadena individual en el DNA; las topoisomerasas de tipo II producen roturas transitorias de doble cadena. En los organismos procariotas, una topoisomerasa de tipo II llamada DNA girasa ayuda a separar (desencadenar) los productos de la replicación (p. ej., cromosomas circulares unidos) y a crear los superenrollamientos negativos (-) que se requieren para empaquetar el genoma.

PROCESO DE REPLICACIÓN PROCARIOTA La replicación del cromosoma circular de *E. coli* (fig. 18.8) comienza cuando existe una alta proporción ATP/ADP y hay suficientes copias de la proteína de unión al DNA denominada DnaA (53 kD) que sirve para iniciar el proceso de replicación fundiendo el dsDNA y atrayendo al sitio otras proteínas de replicación (fig. 18.9). El sitio de iniciación en el cromosoma de *E.*

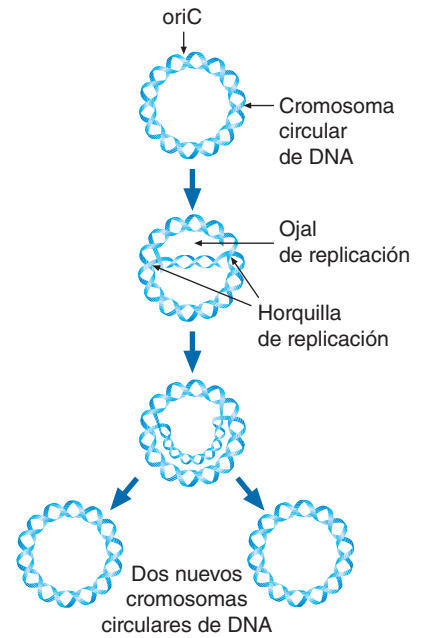


FIGURA 18.8
Replicación del DNA procariota

Conforme procede la replicación del DNA de un cromosoma circular, pueden observarse dos horquillas de replicación utilizando autorradiografía. La estructura que se forma se denomina ojal de replicación.

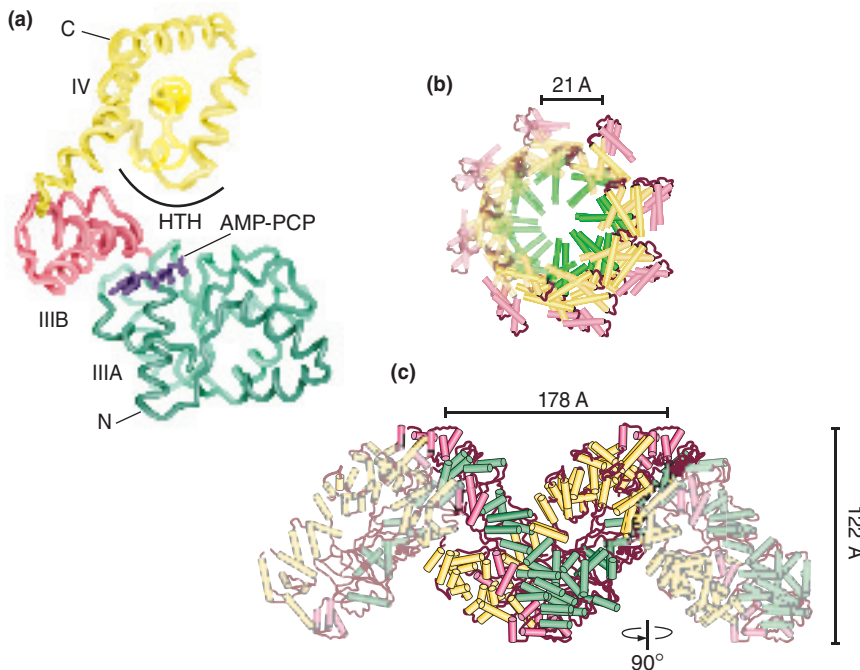


FIGURA 18.9
Estructura de la DnaA

(a) La DnaA consta de cuatro dominios; se ilustran el III (rojo y verde) y el IV (amarillo). En esta ilustración el AMP-PCP, un análogo de ATP (indicado en azul oscuro) está unido al sitio de unión de ATP de la DnaA. Cuando el ATP se une al sitio de unión de ATP dentro del dominio IIIA de los monómeros de DnaA, estos experimentan un cambio conformacional que facilita la formación de oligómeros que se unen, vía el dominio IV, a secuencias altamente conservadas de 9 bp llamadas cajas DnaA (HTH = motivo hélice-giro-hélice). (b) y (c) Vistas superior y lateral, respectivamente, de oligómeros de DnaA. La arquitectura del oligómero de DnaA (una hélice abierta derecha) hace que el DNA que contiene cajas DnaA se enrolle en su exterior.

coli se conoce como oriC. Una vez que se ha iniciado, la replicación procede en dos direcciones. Las helicasas desenrollan el dúplex de DNA, se ensamblan dos replisomas y la replicación procede hacia afuera en ambas direcciones. Conforme se separan uno de otro los dos sitios de la síntesis activa de DNA (que se denominan **horquillas de replicación**) se forma un “ojal de replicación”. Debido a que un cromosoma de *E. coli* contiene un único sitio de iniciación, se considera una sola unidad de replicación. Una unidad de replicación, o **replicón**, es una molécula de DNA (o un segmento de DNA) que contiene un sitio de iniciación y secuencias reguladoras adecuadas.

Cuando se observó experimentalmente por primera vez la replicación del DNA (utilizando microscopía electrónica y autorradiografía), los investigadores se enfrentaron a una paradoja. La síntesis bidireccional del DNA tal y como aparecía en su investigación parecía indicar que ocurría una síntesis continua en la dirección $5' \rightarrow 3'$ en una cadena y en el sentido opuesto ($3' \rightarrow 5'$) en la otra cadena. Sin embargo, todas las enzimas que catalizan la síntesis de DNA lo hacen sólo en la dirección $5' \rightarrow 3'$. Ahora se sabe que sólo una cadena, que se denomina *cadena líder*, se sintetiza de forma continua en la dirección $5' \rightarrow 3'$. La otra cadena, que se denomina *cadena retrasada*, también se sintetiza en la dirección $5' \rightarrow 3'$, pero en pequeños segmentos (fig. 18.10). Reiji Okazaki y sus colegas proporcionaron evidencia experimental de la síntesis discontinua de DNA. Una vez que el cebador de RNA es eliminado de cada segmento y reemplazado por DNA, estos segmentos de la cadena retrasada, ahora llamados **fragmentos de Okazaki**, se unen de forma covalente por medio de la DNA ligasa. En los procariontes como *E. coli*, los fragmentos de Okazaki poseen cerca de 1 000 nucleótidos.

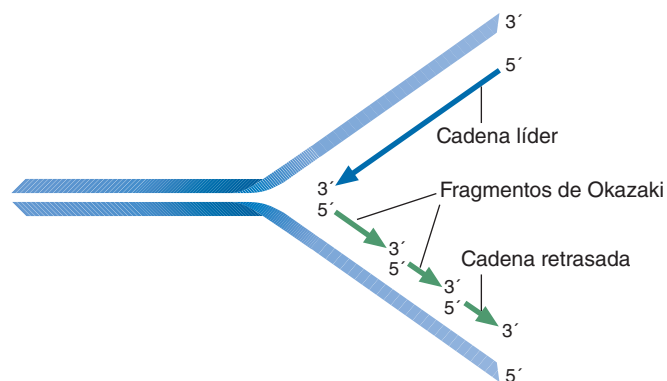
La replicación comienza cuando la proteína DnaA se une a entre cinco y ocho sitios con nueve pares de bases, denominados *cajas de DnaA*, dentro de la secuencia oriC. El número de cajas de DnaA varía entre los procariontes; *E. coli* tiene cinco de ellas. La oligomerización de DnaA, que produce una estructura parecida a un nucleosoma, requiere ATP y una proteína HU semejante a las histonas. Cuando se forma el complejo DnaA-DNA, la “fusión” localizada del DNA dúplex en una región cercana que contiene tres secuencias repetidas de 13 bp (pares de bases) hace que se abra un pequeño segmento de la doble hélice (fig. 18.11). La *DnaB* (una helicasa de 300 kD compuesta por seis subunidades), formando un complejo con la *DnaC* (29 kD), entra entonces en la región oriC abierta. Cuando la DnaB se carga en el DNA, se libera la DnaC. La horquilla de replicación se mueve hacia adelante a medida que la DnaB desenrolla la hélice. Las topoisomerasas alivian la torsión al frente de la maquinaria de replicación. Conforme se desenrolla el DNA, se va desplazando la DnaA. La hidrólisis de las moléculas de ATP unidas hace que la DnaA se revierta a una conformación inactiva que es incapaz de unirse al DNA. Las cadenas individuales se mantienen separadas por la unión de numerosas copias de la *proteína de unión al DNA monocatenario* (SSB). La SSB, un tetrámero, también puede proteger del ataque de las nucleasas a los segmentos vulnerables de ssDNA.

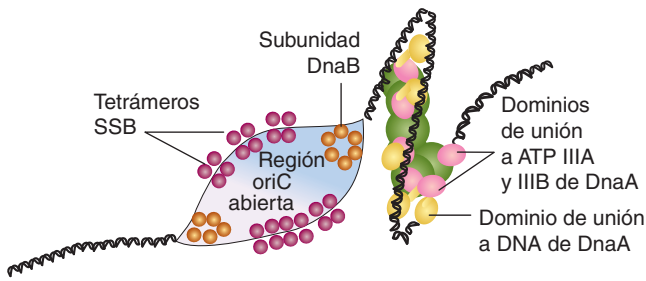
En la figura 18.12 se presenta un modelo de síntesis de DNA en la horquilla de replicación. Para que la pol III inicie la síntesis de DNA, debe sintetizarse un cebador de RNA. En la cadena líder, donde la síntesis de DNA es continua, la formación del

FIGURA 18.10

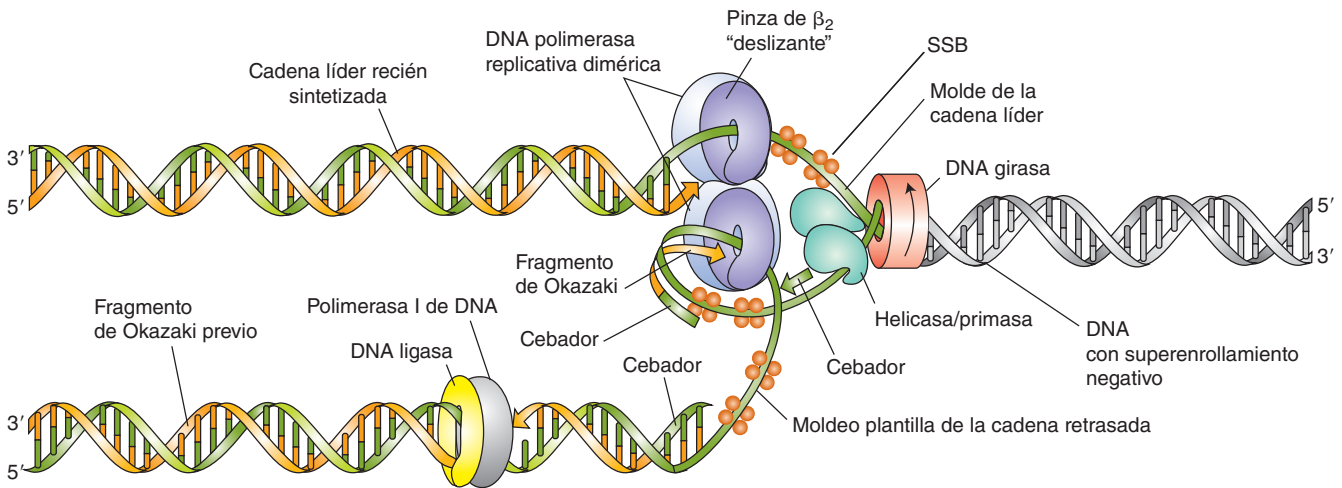
Replicación del DNA en una horquilla de replicación

La síntesis $5' \rightarrow 3'$ de la cadena líder es continua. La cadena retrasada también se sintetiza en la dirección $5' \rightarrow 3'$ pero en trozos pequeños (fragmentos de Okazaki).



**FIGURA 18.11****Formación de la horquilla de replicación**

Tras la unión de la DnaA y la DnaB, la helicasa DnaB separa las dos cadenas del DNA dúplex en dos horquillas de replicación. Cada dominio de unión a DNA (amarillo) de la DnaA se une a una caja DnaA de 9 bp. La unión de SSB al ssDNA recién formado impide que las cadenas individuales vuelvan a unirse. El cargador de helicasa DnaC (que no se muestra) facilita la unión de la helicasa DnaB al DNA.

**FIGURA 18.12****Modelo de replicación del DNA en *E. coli***

El DnaB y la DNA girasa (una topoisomerasa) desenrollan el DNA bicatenario en la horquilla de replicación. La DNA girasa utiliza la hidrólisis del ATP para introducir superenrollamientos negativos en el DNA justo por delante de la horquilla de replicación, lo cual libera la fuerza de torsión, devolviendo de esta manera la molécula de DNA a un estado más relajado. Al desenrollarse la hélice, se sintetiza un cebador de RNA en la cadena retrasada. La síntesis de la nueva cadena es catalizada por dos holoenzimas pol III unidas entre sí por el complejo τ (no se muestra). Cada complejo pol III está unido a una pinza β_2 que adhiere la polimerasa a la cadena molde. La síntesis de ambas cadenas (líder y retrasada) avanza en el mismo sentido porque la cadena retrasada gira antes de entrar en la holoenzima pol III. Cuando el complejo pol III de la cadena retrasada completa un fragmento de Okazaki, libera la cadena. (Debido al alargamiento y al acortamiento alternados de la cadena retrasada, este modelo de replicación se conoce como modelo de trombón.) Entonces el primosoma sintetiza un nuevo cebador. Trabajando juntas, la pol I y la DNA ligasa eliminan el cebador y rellenan y sellan los espacios existentes entre los fragmentos de Okazaki. La pol III vuelve a unirse a la cadena retrasada en un nuevo cebador y comienza la síntesis de un nuevo fragmento de Okazaki.

cebador sólo ocurre una vez por cada horquilla de replicación. Por el contrario, la síntesis discontinua en la cadena retrasada requiere la síntesis de un cebador por cada uno de los fragmentos de Okazaki. El primosoma viaja a lo largo de la cadena retrasada y se detiene e invierte la dirección en intervalos para sintetizar un cebador corto de RNA. A continuación, la pol III sintetiza el DNA comenzando por el extremo 3' del cebador. A medida que la síntesis de la cadena retrasada continúa, la pol I desprende los cebadores de RNA y también sintetiza un segmento de DNA complementario. La DNA ligasa une entonces los fragmentos de Okazaki.

Como lo muestra la figura 18.12, la síntesis de ambas cadenas, líder y retrasada, está acoplada. La operación en tándem de los dos complejos pol III requiere que una cadena (la cadena retrasada) haga un lazo alrededor del replisoma. Cuando el complejo pol III de la cadena retrasada completa un fragmento de Okazaki, libera el dúplex de DNA rompiendo su conexión con la pinza deslizante. Luego se reasocia con una nueva pinza deslizante ensamblada sobre el cebador de RNA recién sintetizado por el complejo γ que está directamente adyacente a la horquilla de replicación. Esto le permite al primosoma ingresar y sintetizar el siguiente cebador de RNA.

A pesar de la complejidad de la replicación del DNA en *E. coli* y de su alta velocidad de procesividad, este proceso es asombrosamente exacto –cerca de un error por 10^9 a 10^{10} pares de bases por generación.

Esta baja tasa de errores, es en gran medida consecuencia de la naturaleza precisa del propio proceso de copiado (p. ej., el apareamiento de bases complementarias). Dentro del sitio activo de la pol III y la pol I hay un sitio con la forma precisa para dar cabida a un par de bases nucleotídicas en el que una purina y una pirimidina se alinean de forma correcta mediante enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals. Si las bases nucleotídicas no concuerdan, esto es, no embonan en el sitio, y el nucleótido entrante suele dejar el sitio antes de que ocurra la reacción. Tanto la pol III como la pol I también verifican el DNA recién sintetizado. La mayoría de los nucleótidos mal apareados se elimina (por las actividades de exonucleasas 3' → 5' de la pol III y de la pol I) y luego se sustituyen. Asimismo diversos mecanismos de reparación posteriores a la replicación contribuyen a la baja tasa de errores de replicación del DNA.

La replicación finaliza cuando las horquillas de replicación se encuentran en el otro lado del cromosoma circular en el sitio de terminación, la región *ter* (τ). En *E. coli*, la región *ter* está formada por seis sitios de terminación de 20 bp los cuales, cuando se enlazan a la proteína de unión al DNA *tus*, hacen que la replicación se detenga. Este complejo asimétrico *tus-ter* impide que una horquilla de replicación viaje en un sentido pero no en el otro, gracias a una inhibición dependiente del sentido de la helicasa *DnaB* (fig. 18.13). Una vez que termina la replicación, los replisomas se desensamblan y las dos moléculas hijas son separadas por una topoisomerasa de tipo II.

SÍNTESIS DEL DNA EN LOS ORGANISMOS EUCARIOTAS Aunque los principios de la replicación del DNA tanto en los procariotas como en los eucariotas tienen mucho en común (p. ej., la replicación semiconservadora, los mecanismos de las polimerasas de DNA y los replicones bidireccionales), también tienen diferencias significativas. No es sorprendente que estas diferencias estén relacionadas con el tamaño y con la complejidad de los genomas eucariotas.

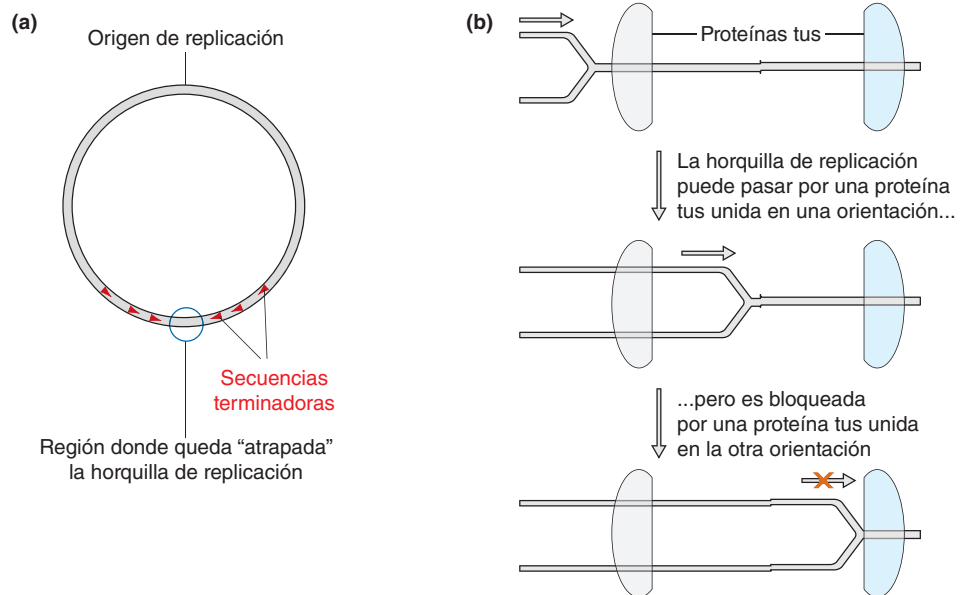


FIGURA 18.13

Función de la proteína *tus* en la terminación de la replicación del DNA de *E. coli*

(a) Dentro de la región *ter* del cromosoma de *E. coli* existen seis secuencias de terminación. Las puntas de flecha que representan estas secuencias indican el sentido en que cada secuencia puede ser recorrida por una horquilla de replicación. (b) Una secuencia *ter* se une a un par de proteínas *tus*, orientadas en sentidos opuestos. Dependiendo de la orientación en que se unan a un segmento *ter* de dsDNA, las proteínas *tus* pueden impedir el desenrollamiento. En este diagrama una horquilla de replicación pasa por la *tus* izquierda. La *tus* unida a este sitio es interrumpida por la helicasa *DnaB*, de modo que la horquilla de replicación pasa sin obstáculos hasta que se encuentra con la segunda proteína *tus*. Ésta (a la derecha), orientada con la secuencia *ter* en sentido opuesto al de la *tus* izquierda, bloquea la horquilla de replicación al inhibir la *DnaB*.

DNA polimerasas Hay 15 DNA polimerasas de organismos eucariotas. De ellas, tres (α , δ y ϵ) participan en la replicación del DNA nuclear. La DNA polimerasa α (pol α) es una primasa que inicia la replicación del DNA sintetizando un segmento corto de RNA de 10 nucleótidos, seguido por un segmento de DNA de 10 a 20 nucleótidos. Tras la síntesis del cebador en la cadena líder, la síntesis del DNA es continuada por la pol ϵ . La pol δ es la polimerasa de la cadena retrasada. Tanto la pol δ como la ϵ son polimerasas muy exactas y procesadoras con actividad de verificación de exonucleasas $3' \rightarrow 5'$. La pol δ corrige errores cometidos por la pol α . Las polimerasas β , ζ (zeta) y η (eta) trabajan en la reparación de DNA nuclear. La pol γ replica y repara DNA mitocondrial. A diferencia de las polimerasas de DNA procariótico, ninguna de las enzimas eucarióticas elimina cebadores de RNA. En cambio, la enzima Dna2, con actividades de nucleasa y helicasa, y la FEN1, una endonucleasa, sí eliminan los cebadores.

Temporización Al contrario que en las células bacterianas de crecimiento rápido, en las que la replicación sucede durante la mayor parte del ciclo de división celular, la replicación en las células eucariotas se limita a un periodo específico que se denomina *fase S* (fig. 18.14). Las células eucariotas producen determinadas proteínas (sección 18.3) que regulan las transiciones de fase dentro del ciclo celular.

Velocidad de replicación La replicación del DNA es mucho más lenta en los eucariotas que en los procariotas. La velocidad eucariota es de ~50 nucleótidos por segundo, por cada horquilla de replicación. (Recuérdese que la velocidad en los procariotas es unas 20 veces mayor.) Esta discrepancia tal vez se deba, en parte, a la estructura compleja de la cromatina.

Replicones Pese a la relativa lentitud de la síntesis del DNA en las células eucariotas, el proceso de replicación es breve en términos relativos, considerando las grandes dimensiones de los genomas eucariotas. Por ejemplo, según la velocidad de replicación antes mencionada, la replicación de un cromosoma eucariota promedio (aproximadamente 150 millones de pares de bases) tardaría en completarse un mes. Sin embargo, este proceso en general se completa en algunas horas. Los eucariotas utilizan múltiples replicones para comprimir la replicación de sus grandes genomas en periodos cortos (fig. 18.15). Casi cada 40 kb a lo largo de los cromosomas de los eucariotas hay un sitio en el que se ensambla la maquinaria de replicación. El ser humano tiene unos 30 000 orígenes de replicación.

Fragmentos de Okazaki Los fragmentos de Okazaki de los eucariotas, que tienen entre 100 y 200 nucleótidos, son mucho más cortos que los de los procariotas.

PROCESO DE REPLICACIÓN DE LOS EUCARIOTAS En los eucariotas superiores, la replicación comienza con el ensamblaje secuencial del **complejo de replicación de preiniciación (preRC)** (fig. 18.16). La formación de este complejo implica un proceso que comienza en la temprana fase G1 del ciclo celular, cuando son bajas las concentraciones de cinasa dependiente de ciclina (Cdk) y de proteínas de ciclo de división celular (Cdc). El proceso, llamado autorización, limita la replicación de DNA a una vez por ciclo celular.

El ensamblaje de los componentes del preRC comienza cuando el **complejo del origen de replicación (ORC)**, cuyas subunidades son análogas a la DnaA, se une al origen o región de iniciación del DNA. Cdc6/Cdc18 y Cdt1 se unen al ORC y reclutan al **complejo MCM**. Se cree que MCM es la principal helicasa de DNA en los eucariotas. El reclutamiento de más proteínas de la maquinaria de control del ciclo celular (p. ej., cdk2-ciclina E y cdc45) permite que las proteínas de replicación de DNA sean cargadas en la horquilla de replicación y se inicie la síntesis de DNA (fig. 18.17). La

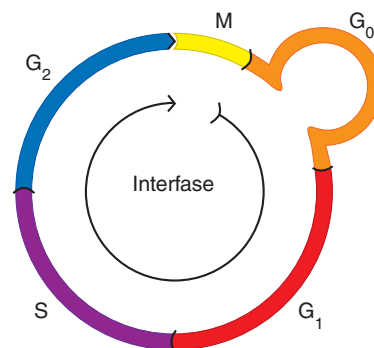


FIGURA 18.14

Ciclo celular eucariota

La interfase (el periodo entre las divisiones mitóticas) se divide en varias etapas. La replicación del DNA ocurre durante la síntesis o fase S. La fase G₁ (primer espacio) es el tiempo que transcurre entre la mitosis previa y el comienzo de la siguiente fase S. Durante la fase G₂, aumenta la síntesis de proteínas al prepararse la célula para la mitosis (fase M). Tras la mitosis, muchas células entran en una fase de reposo (G₀).

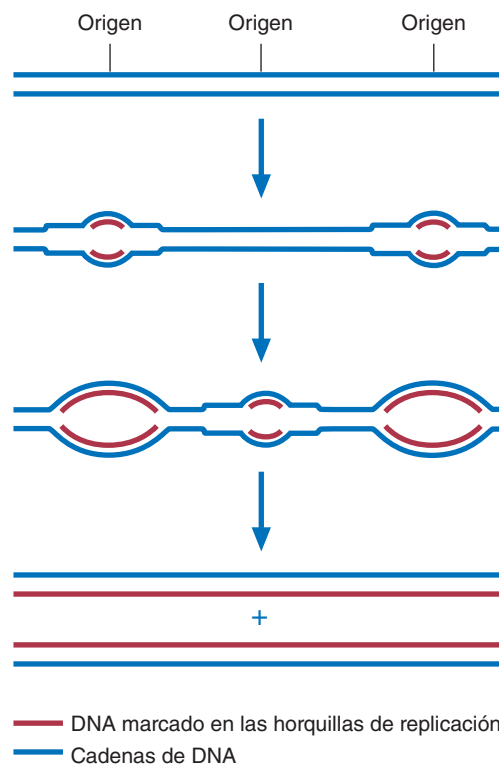


FIGURA 18.15

Modelo de replicación múltiple de la replicación del DNA cromosómico en los eucariotas

Segmento corto de un cromosoma eucariota durante la replicación.

— DNA marcado en las horquillas de replicación
— Cadenas de DNA

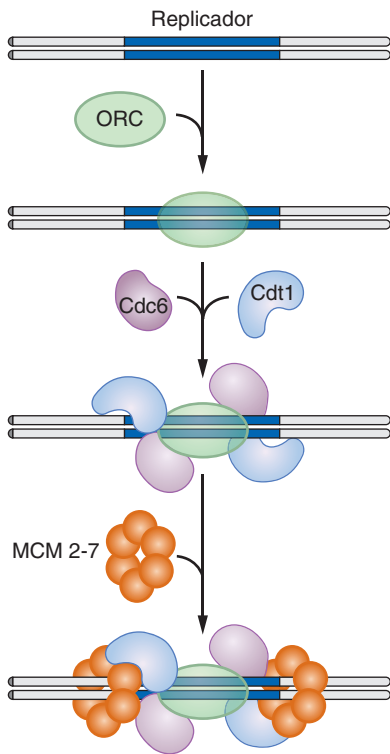


FIGURA 18.16
Formación de un complejo de replicación de preiniciación

El ensamblaje del preRC comienza (durante la fase G_1 del ciclo celular) cuando el ORC se une a la secuencia de origen de la replicación, a veces llamada *replicadora*. El ORC procede a reclutar Cdc6 y Cdt1. Cuando el complejo MCM se une después, la formación de preRC es completa.

conversión de preRC autorizada a un complejo de iniciación activo requiere la presencia de pol α /primasa, pol ϵ y varias proteínas accesorias, que ocurre sólo al inicio de la fase S. Las cinasas que regulan el ciclo celular entonces fosforilan y activan los componentes del preRC. Las proteínas que se unen al ORC y completan la estructura del preRC se denominan **factores de autorización para la replicación (RLF)**.

Cuando el complejo de iniciación está activo, la MCM recién fosforilada separa las cadenas de DNA, cada una de las cuales es estabilizada entonces por **proteína de replicación A (RPA)** (fig. 18.18). La replicación es iniciada por la primasa, que sintetiza los RNA cebadores de la cadena líder y de cada fragmento de Okazaki de la cadena retrasada. La pol α /primasa alarga cada cebador con un corto segmento de DNA de unos 20 nucleótidos de longitud. Entonces la DNA polimerasa α es desplazada, y las polimerasas δ y ϵ continúan el proceso de replicación. La unión de la DNA polimerasa ϵ a la cadena líder y de la polimerasa δ a la cadena retrasada se controla por el **factor de replicación C (RFC)**, que es una proteína cargadora de pinza. Después de unirse a ATP, el RFC se une a la PCNA (pinza deslizante), un factor de procesividad. El complejo RFC/PCNA, que convierte las polimerasas de DNA δ y ϵ en enzimas procesivas, carga entonces cualquiera de las polimerasas en el DNA, con lo que induce la hidrólisis de ATP.

La replicación del DNA de cada cromosoma continúa hasta que los replicones se encuentran y se fusionan. Cuando la maquinaria de replicación llega al extremo 3' de la cadena retrasada, el espacio es insuficiente para sintetizar un nuevo cebador de RNA. La síntesis incompleta de la cadena retrasada deja la cadena molde sin sus pares de bases complementarias al final del cromosoma. Los cromosomas con protrusiones 3'-ssDNA son muy susceptibles a la digestión por nucleasas y tienden a fusionarse entre sí, lo cual induce la rotura cromosómica durante la mitosis. Las células eucariotas pueden compensar este problema por medio de la **telomerasa**, una ribonucleoproteína con actividad de transcriptasa inversa, y de una molécula de RNA con una secuencia de bases que es complementaria a la secuencia rica en TG de los telómeros. Recuérdese que los telómeros son secuencias minisatelitales que se encuentran en los extremos de los cromosomas lineales. La telomerasa utiliza la secuencia de bases de RNA para sintetizar un DNA monocatenario y extender la cadena 3' del telómero (fig. 18.19). Después, la maquinaria de replicación normal sintetiza un cebador y un nuevo fragmento de Okazaki. Los extremos del cromosoma son entonces secuestrados y estabilizados por **proteínas de unión al extremo del telómero (TEBP)**, que se unen a secuencias teloméricas ricas en GT, y por **factores de unión a repeticiones teloméricas (TRF)** que fijan la protrusión 3' (ahora más alejada de las secuencias de codificación críticas) en un lazo T en forma de nudo.

En la mayoría de los organismos eucariotas multicelulares, la telomerasa es activa sólo en las células germinales (células que dan origen a óvulos y espermatozoides). En el cuerpo humano, durante el envejecimiento normal, los telómeros de las células somáticas (células diferenciadas excepto óvulos y espermatozoides) se acortan con el tiempo. Cuando los telómeros se reducen a una longitud crítica, los cromosomas ya no pueden replicarse. Como resultado de ello las células somáticas finalmente mueren. Resulta notable que los fibroblastos (células de tejido conjuntivo) de los pacientes con síndrome de progeria de Hutchinson-Guilford tienen telómeros anormalmente cortos. Estos pacientes envejecen con rapidez, y mueren antes de la adolescencia. También se sabe que la telomerasa se expresa de forma excesiva en ~90% de todos los cánceres.

CONCEPTOS CLAVE



- El DNA se replica mediante un mecanismo semiconservador en el que participan varias enzimas.
- La cadena líder se sintetiza de forma continua en la dirección $5' \rightarrow 3'$.
- La cadena retrasada se sintetiza en fragmentos en la dirección $5' \rightarrow 3'$; los trozos se unen luego de forma covalente.

PREGUNTA 18.1

Compárense los procesos de replicación de los procariontes con los de eucariotas.

Reparación del DNA

Las actividades metabólicas normales y las exposiciones ambientales tienen efectos considerables sobre el DNA. Por ejemplo, la estimación de lesiones del DNA en células humanas varía entre decenas y centenas de miles por cada célula en cada día. Y aún así, sólo una pequeña fracción de estas lesiones pasa como mutaciones a las

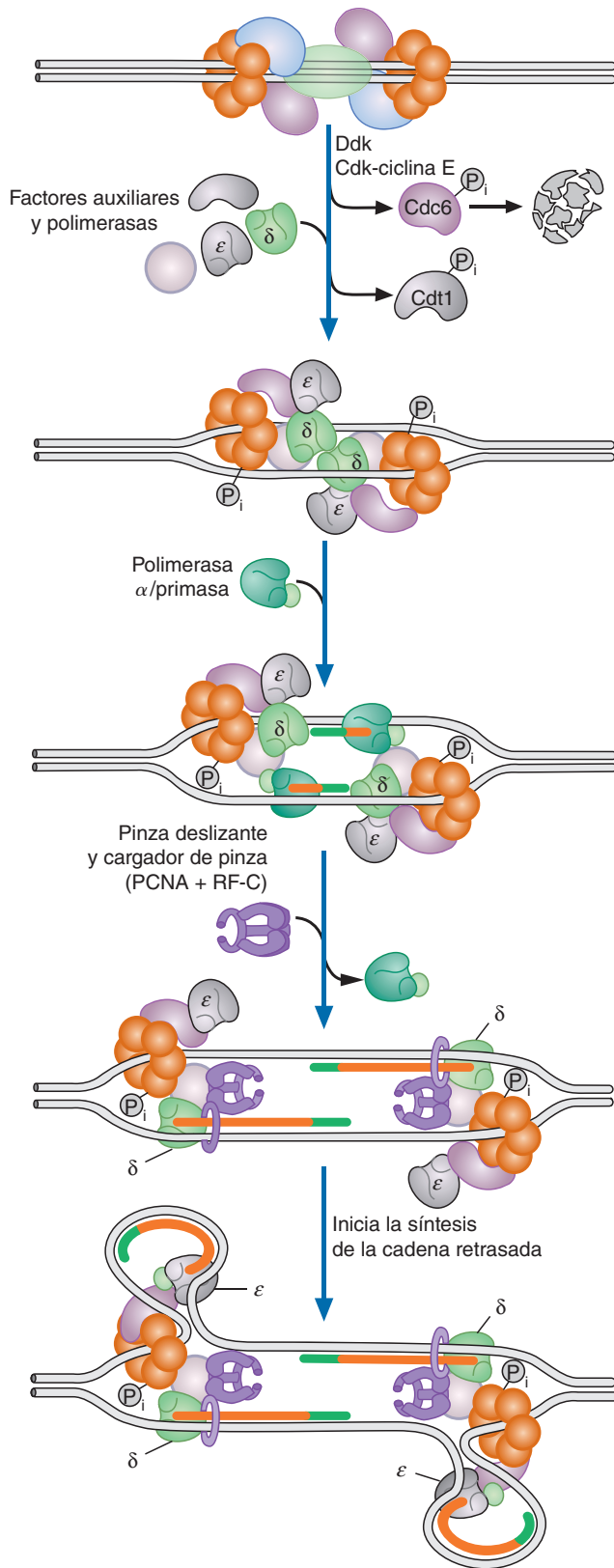


FIGURA 18.17
Formación de la horquilla de replicación en los eucariotas

Ddk y Cdk-ciclina E inducen el inicio de la replicación al fosforilar varias proteínas. Entre los resultados está la liberación de Cdc6 y Cdt1 del ORC. Con el reclutamiento de las polimerasas de DNA δ y ϵ el complejo de inicio queda completo. Entonces se recluta polimerasa α /primasa. Una vez que se han sintetizado los cebadores de RNA en la cadena líder y la polimerasa α ha extendido un poco la secuencia cebadora, el cargador de pinza (RFC) se une a la pinza deslizante (PCNA). El complejo pinza deslizante/cargador de pinza transforma entonces la polimerasa δ en una enzima procesiva. Después de que el DNA se ha desenrollado lo suficiente, se inicia la síntesis de la cadena retrasada. En esta ilustración la DNA polimerasa ϵ se une a la cadena retrasada. El complejo pinza deslizante/cargador de pinza se une tanto a la cadena molde como a la recién sintetizada, lo que transforma a la pol δ en una enzima procesiva.

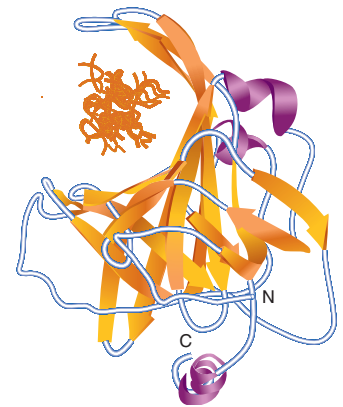
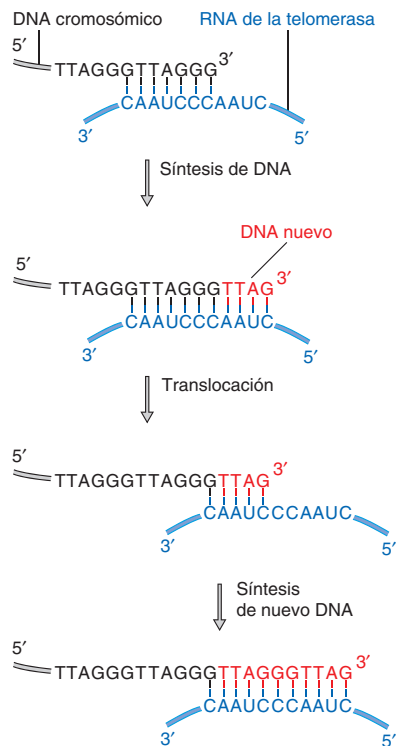


FIGURA 18.18
Estructura de la proteína de replicación A

Los eucariotas utilizan RPA, una proteína de unión al ssDNA, para impedir que las cadenas de DNA se rehibriden o sean degradadas por nucleasas. La lámina β de la RPA forma un conducto al que se une el DNA (anaranjado oscuro).

**FIGURA 18.19****Extensión de un cromosoma catalizada por telomerasa**

El extremo 3'-ssDNA rico en GT de un cromosoma (el telómero): parte del componente RNA de la telomerasa aparea sus bases con esta región, y la actividad de transcriptasa inversa extiende la cadena molde en la dirección 5' → 3'. La telomerasa se transfiere al extremo del nuevo segmento y el proceso se repite hasta que el ssDNA es suficientemente largo para dar cabida a la maquinaria de replicación y a un cebador. Entonces se sintetiza un nuevo fragmento de Okazaki.

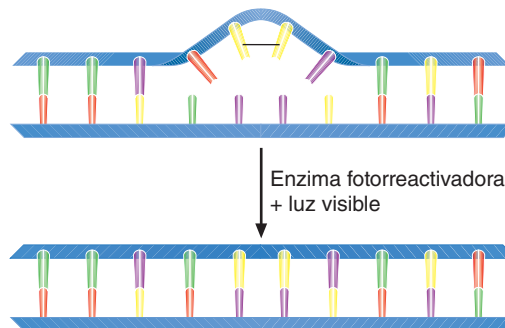
FIGURA 18.20**Reparación de los dímeros de timina por fotorreactivación**

La luz proporciona la energía para convertir el dímero a dos monómeros de timina. En este mecanismo de reparación no se elimina ningún nucleótido. La fotorreactivación ocurre en forma amplia, pero variable, en bacterias, *archaea*, protozoarios, hongos, plantas y animales (pero no en humanos).

células hijas. La tasa media de mutación espontánea natural para gametos (células reproductoras) de animales y plantas es 1 mutación por cada 100 000 genes en cada generación. Este bajo índice es el resultado de una red de mantenimiento del genoma que detecta las lesiones de DNA y luego las repara. Hay varias clases de reparaciones de DNA. Las reparaciones directas eliminan el daño químico del DNA (p. ej., dímeros de pirimidina) revirtiéndolo. Cuando el daño se ubica en una de las dos cadenas de DNA, se pueden usar varias formas de reparación por escisión (reparación por escisión de base, reparación por escisión de nucleótido y reparación de errores de apareamiento). Las roturas del DNA bicatenario son reparadas mediante unión de extremos no homólogos o mediante recombinación homóloga. En humanos y otros mamíferos, las respuestas a daños del DNA son reguladas por varias cinasas serina-treonina. De éstas, la ATM (*ataxia telangiectasia mutada*) y la ATR (proteína de ataxia telangiectasia y relacionada con Rad3) inician respuestas globales al daño al DNA que activan grandes cantidades de proteínas regulatorias de reparación del DNA y del ciclo celular. (La *ataxia telangiectasia* es una extraña enfermedad humana caracterizada por sensibilidad a radiaciones, una inestabilidad genómica que predispone a los individuos afectados a la neurodegeneración y al cáncer.) Unos pocos tipos de daños del DNA pueden repararse sin la eliminación de nucleótidos. Por ejemplo, las roturas de los enlaces fosfodiéster pueden ser reparadas por la DNA ligasa. En la **reparación por fotorreactivación** o **reparación fotoinducida**, los dímeros de pirimidina se restauran a sus estructuras monoméricas originales (fig. 18.20). En presencia de luz visible, la fotoliasa de DNA rompe el dímero, dejando intactos los enlaces fosfodiéster. La energía luminosa que capturan los cromóforos de flavina y pterina de la enzima rompe el anillo de ciclobutano.

Reparaciones directas

REPARACIONES DE DNA MONOCATENARIO Varios mecanismos reparan el daño limitado a un segmento de DNA monocatenario utilizando como molde la cadena complementaria no dañada. La **reparación por escisión de bases** es un mecanismo que elimina y luego repone nucleótidos individuales cuyas bases han sufrido daño (p. ej., alquilación, desaminación u oxidación). Una de varias enzimas llamadas **glucosilasas de DNA** rompe el enlace N-glucosídico entre la base dañada y el componente de desoxirribosa del nucleótido (fig. 18.21). Los sitios **apúricos** o **apirimidínicos** (AP) resultantes se resuelven mediante la acción de nucleasas que eliminan el residuo de desoxirribosa y varios nucleótidos adicionales. El espacio es reparado por una DNA polimerasa (pol I en las bacterias y polimerasa β de DNA en los mamíferos) y una DNA ligasa. En la **reparación por escisión de nucleótidos** (NER) se eliminan lesiones voluminosas (de 2 a 30 nt) y desestabilizadoras de la hélice, y el hueco resultante se resana. Hay dos formas de reparación por escisión de nucleótidos: la reparación genómica global (GG-NER) y la reparación acoplada a transcripción (TC-NER). Difieren en los mecanismos que permiten reconocer el daño al DNA. En ambas formas las enzimas de escisión parecen reconocer la distorsión física, más que secuencias de bases específicas. En *E. coli* GG-NER (fig. 18.22), la nucleasa de escisión (escinucleasa), formada por Uvr A, B y C, corta el DNA dañado y elimina una secuencia de ssDNA de 12 a 13 nt que contiene la lesión. Un complejo UvrA₂UvrB



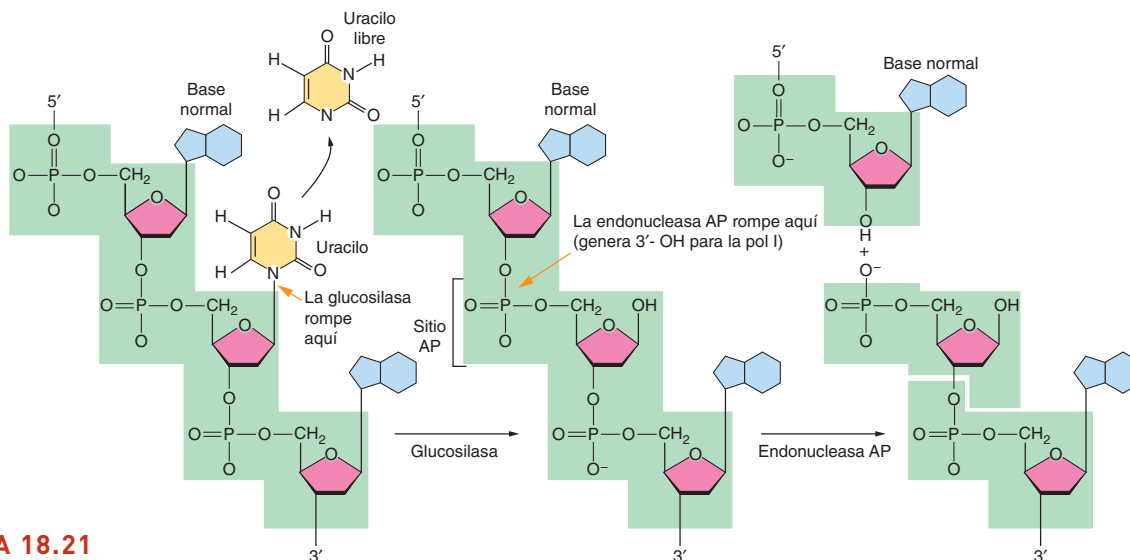


FIGURA 18.21

Reparación por escisión de bases

La glucosilasa de DNA hidroliza el enlace N-glucosídico para liberar la base (en este caso, uracilo). La endonucleasa AP escinde el esqueleto del DNA en la posición 5' del sitio AP (apirimídico). Una endonucleasa (que no se muestra) elimina el residuo AP y varios nucleótidos adicionales en la dirección 5' → 3'. Entonces una DNA polimerasa llena el espacio y la DNA ligasa repara la rotura.

(A₂B) busca daños en el DNA (p. ej., un dímero de timina). Una vez que la UvrA capta una distorsión en la hélice, desenrolla parcialmente el segmento afectado. La UvrB desestabiliza aún más el segmento insertando un dominio de horquilla β. Luego A₂B dobla el DNA, y la Uvr A se disocia de Uvr B-DNA. La Uvr C se une entonces a la Uvr B y corta la cadena de DNA dañada cuatro o cinco nucleótidos hacia el lado 3' del dímero de timina. La Uvr C corta la cadena ocho nucleótidos hacia el lado 5'. La Uvr D, una helicasa, libera la Uvr C y el oligonucleótido que contiene el dímero de timina. El hueco de escisión es reparado por la pol I y por la DNA ligasa.

La **reparación acoplada a la transcripción** ocurre sólo en la cadena que se está transcribiendo activamente. El daño se reconoce cuando la enzima de transcripción, RNA polimerasa, se estanca. El Mfd, un factor de acoplamiento transcripción-reparación, procede entonces a desplazar a la polimerasa y a reclutar al complejo UvrA₂B que iniciará la reparación del daño. La reparación por escisión de nucleótidos en humanos, lo mismo que en otros eucariotas, es más complicada que el proceso procarionta y envuelve al menos nueve proteínas. La mayoría de estas proteínas es nombrada por su asociación con dos enfermedades causadas por su deficiencia: el *xeroderma pigmentosum* (un trastorno hereditario caracterizado por una extrema sensibilidad a la luz) y el *síndrome de Cockayne* (envejecimiento prematuro y anomalías auditivas y oculares). En el GG-NER, por ejemplo, la XPA, la XPC y la XPE participan en el reconocimiento de daños y en el reclutamiento de varias otras proteínas. La CSA y la CSB reconocen daños de DNA en TC-NER.

La **reparación de errores de apareamiento** es un mecanismo de reparación para una sola cadena que corrige errores de apareamiento de bases que distorsionan la hélice y que son producto de errores en la verificación de la replicación o de corrimiento en la replicación. (El *corrimiento en la replicación* es un tipo de error que ocurre cuando las secuencias de repetición son saltadas o copiadas doblemente, causando la formación de burbujas que necesitan repararse.) El proceso de reparación a menudo produce deleciones (secuencias saltadas) o inserciones (secuencias copiadas doblemente). También se pueden reparar algunos errores de recombinación y varias formas de daño químico (p. ej., aductos de 8-oxoguanina y de carcinógenos). Una característica notable de la reparación de errores de apareamiento es la capacidad de distinguir entre cadenas sintetizadas antigua o recientemente. En *E. coli* se logra esto mediante la metilación de ambas cadenas del DNA progenitor. La metiltransferasa del DNA (Dam) metila N-6 de los residuos de adenina en las secuencias 5'-GATC-3'

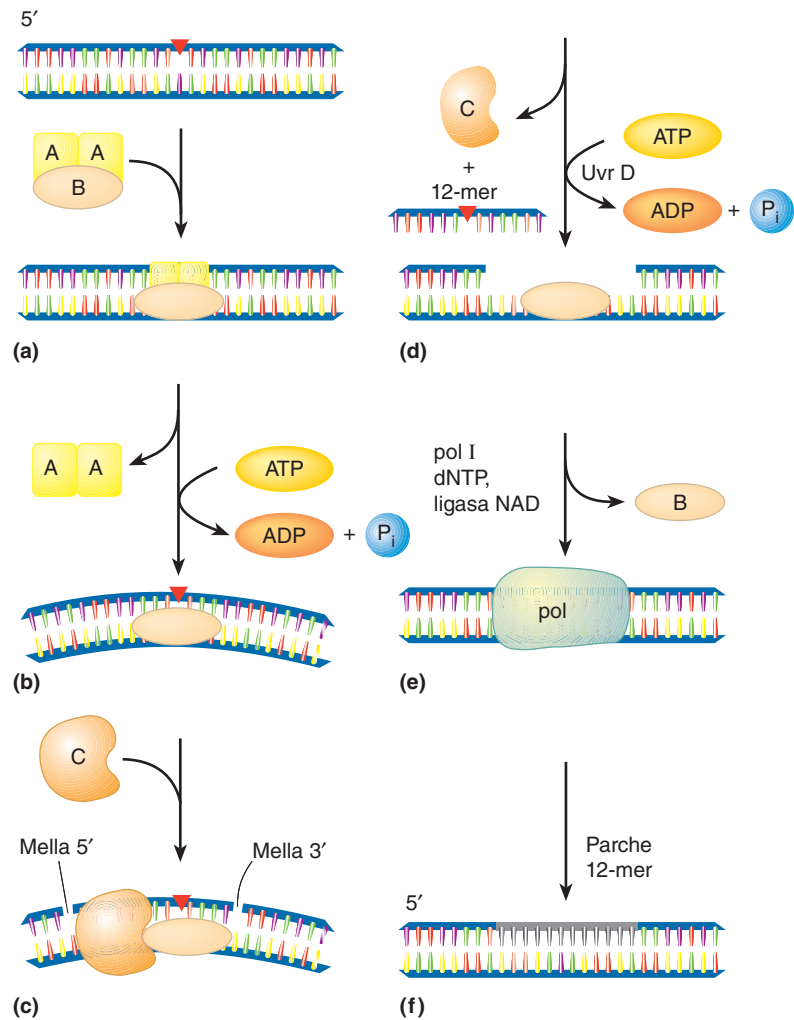
CONCEPTOS CLAVE



- El DNA se encuentra expuesto constantemente a procesos químicos y físicos que alteran su estructura.
- La supervivencia de cada organismo depende de su capacidad para reparar este daño estructural.
- Entre los ejemplos se incluyen la reparación fotoinducida, la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación de malos apareamientos, la unión de extremos no homólogos y la reparación por recombinación de homólogos.

FIGURA 18.22**Reparación por escisión de un dímero de timina en *E. coli***

La Uvr A, una proteína de reconocimiento de daño, detecta la distorsión helicoidal producida por aductos de DNA tales como los dímeros de timina (a). Entonces, se asocia con la Uvr B para formar el complejo A₂B. Tras unirse a los segmentos dañados, A₂B fuerza el doblamiento del DNA. La Uvr A, a continuación, se disocia (b). La unión de la nucleasa Uvr C a Uvr B (c) y la acción de la helicasa Uvr D (d) dan lugar a la escisión de una cadena de DNA de 12 nucleótidos (12-mer). Luego se libera la Uvr B (e) y la pol I repara el espacio escindido (f).



y la metilasa de la citosina del DNA (Dcm) convierte las citosinas de las secuencias 5'-CCTGG-3' y 5'-CCAGG-3' a 5-metilcitosina. Como estas secuencias forman palíndromos, se metilan igual ambas cadenas. Durante un lapso finito después de la replicación, cada DNA hija queda hemimetilada (p. ej., consiste en una cadena metilada y una no metilada). Justo durante este breve periodo, el DNA es explorado buscando pares de bases apareadas erróneamente. El sistema de reparación de errores de apareamiento consiste en tres proteínas: MutS, MutL y MutH. Un homodímero de MutS reconoce y se une a un sitio que contenga una base mal apareada en la cadena recién sintetizada. Luego, la MutH localiza y se une al sitio GATC más próximo. Después de que la MutS y la MutL realizan una activación dependiente de ATP, la MutH procede a cortar la cadena no metilada, marcándola así para ser reparada. Una helicasa de DNA separa las dos cadenas y varias exonucleasas proceden a degradar la cadena no metilada desde el sitio de corte hasta unos pocos nucleótidos más allá del sitio de apareamiento erróneo. La pol III entra entonces a resintetizar el segmento faltante utilizando como modelo la cadena metilada.

ROTURAS DE DOBLE CADENA Las roturas de doble cadena (DSB) son particularmente peligrosas para las células porque pueden ocasionar una destrucción letal de cromosomas. Causadas por radiación, ROS o sustancias químicas que dañan el DNA (p. ej., asbesto o cisplatino —un fármaco contra cáncer), o como consecuencia de errores en la replicación del DNA, las DSB se reparan mediante dos mecanismos. Un mecanismo encadena dos extremos de DNA (unión de terminales no homólogos), en tanto que otro aprovecha la información de la secuencia de bases en un

cromosoma homólogo (recombinación homóloga). En humanos y otros mamíferos, la vía preferida para reparación de rotura de doble cadena es la unión de terminales no homólogas (NHEJ). Ambos procesos empiezan detectando que ha ocurrido una rotura de doble cadena. En los mamíferos, la detección de dicha rotura requiere varias moléculas; entre éstas están la ATM y la ATR, las cuales inician respuestas globales a daños de DNA que activan grandes números de proteínas reguladoras de reparación de DNA y de ciclo celular, y la DNA-PK, que está implicada en la reparación de DSB.

La NHEJ empieza con la unión de DNA-PK a los dos extremos del DNA. La DNA-PK es un heterotrímero de DNA-PK_{CS} (polipéptido catalítico proteína cinasa activado por DNA) y de un dímero de Ku. La DNA-PK_{CS} sufre una autofosforilación y luego recluta y fosforila a una proteína denominada artemisa. La artemisa es una nucleasa que convierte los dos extremos a sustratos de ligación. Un complejo trimérico que contiene ligasa IV de DNA y dos proteínas accesorias concluye la reparación reuniendo los extremos rotos de DNA. Debido a que no se requiere una homología de secuencia, la NHEJ es una vía propensa a errores. Por ejemplo, la incidencia de varias DSB en una célula puede conducir a la unión inadvertida de extremos de DNA pertenecientes a cromosomas distintos. La reparación por recombinación homóloga (HR), que se parece mucho a la recombinación general, se expone en la sección siguiente.

PREGUNTA 18.2

Mencione seis tipos de reparación del DNA. Explíquense las características básicas de cada uno.

Recombinación del DNA

La recombinación puede definirse como el reordenamiento de las secuencias de DNA por medio del intercambio de segmentos de diferentes moléculas. El proceso de recombinación, que produce nuevas combinaciones de genes y fragmentos genéticos, es la causa fundamental de la diversidad de los seres vivos. Aún más importante, el gran número de variaciones que hace posible la recombinación otorga a las especies oportunidades para adaptarse a ambientes cambiantes. En otras palabras, la recombinación es una fuente importante de las variaciones que hacen posible la evolución. La recombinación se utiliza también para reparar roturas en el DNA bicatenario.

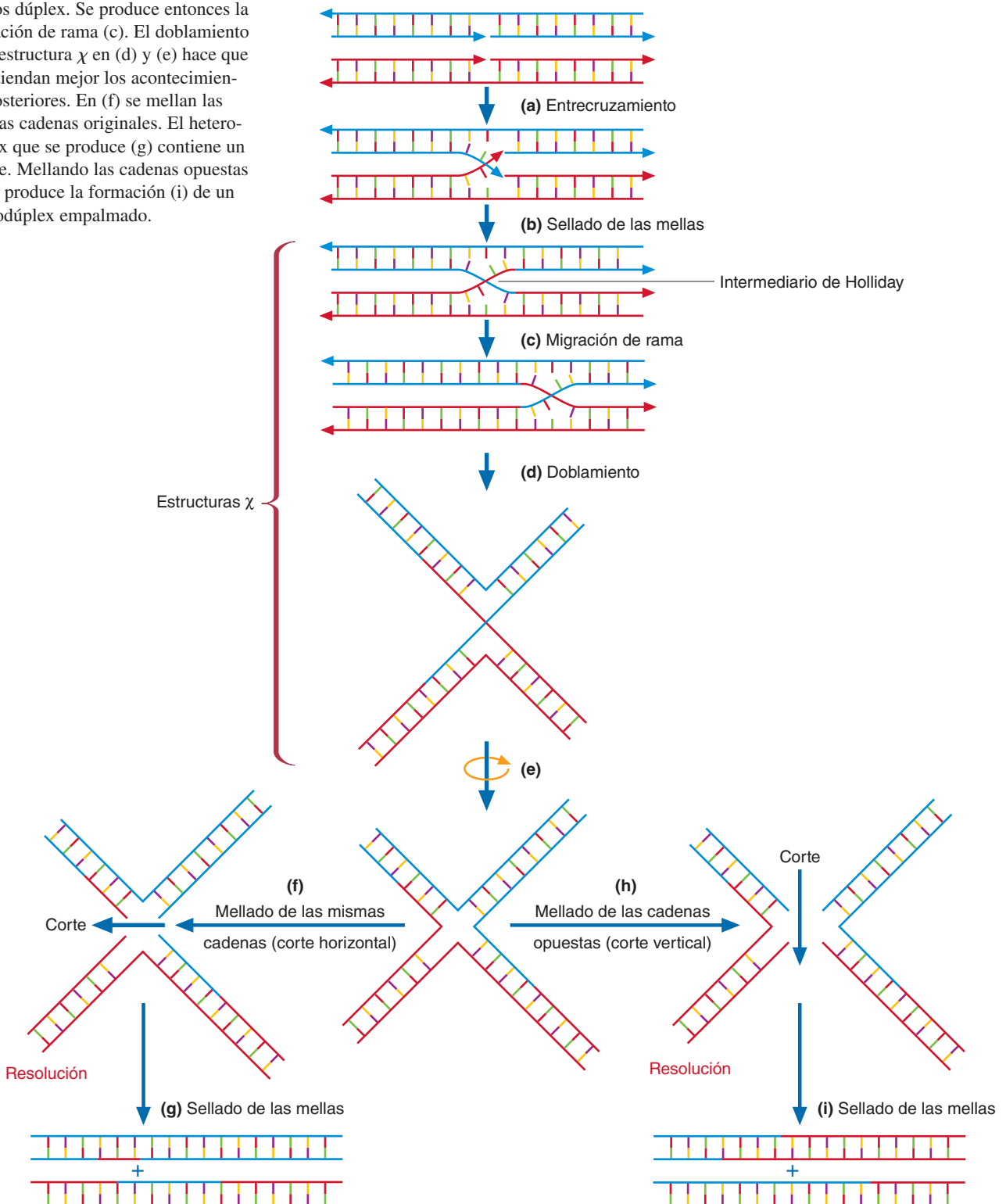
Existen dos formas de recombinación: general y específica de sitio. La **recombinación general**, que tiene lugar entre moléculas homólogas de DNA, ocurre sobre todo durante la meiosis. (La meiosis es la forma de división de las células eucariotas en la que se producen los gametos haploides.) En la **recombinación específica de sitio**, el intercambio de secuencias de moléculas diferentes sólo requiere regiones cortas de homología de DNA. Estas regiones están flanqueadas por largas secuencias no homólogas. Las recombinaciones específicas de sitio, que dependen más de las interacciones proteínas-DNA que de las homologías de secuencia, ocurren en toda la naturaleza. Por ejemplo, este mecanismo lo utiliza un bacteriófago para integrar su genoma al cromosoma de *E. coli*. En los eucariotas, la recombinación específica de sitio es causal de una gran variedad de reordenamientos génicos controlados durante el desarrollo. Los reordenamientos génicos son en parte responsables de la diferenciación celular en los organismos multicelulares complejos. Uno de los ejemplos más interesantes de reordenamiento génico es la generación de diversidad de anticuerpos en los mamíferos. En una variación de la recombinación específica de sitio, que se denomina **transposición**, determinadas secuencias de DNA llamadas **elementos transponibles** se mueven de un cromosoma o región del cromosoma a otro.

RECOMBINACIÓN GENERAL La recombinación general se presenta en todos los seres vivos, pero se ha investigado principalmente en *E. coli* y en hongos como *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus nidulans*. Además de generar diversidad genética, la recombinación general es también un importante proceso de reparación de daños al DNA. Se han propuesto varios modelos para explicar la recombinación. Como ejemplos están el de Holliday, el de Meselson-Radding, la reparación de roturas de doble cadena y los modelos de hibridación de cadena dependiente de síntesis.

FIGURA 18.23

Recombinación general: modelo de Holliday

Una vez que una cadena en cada dúplex sufre una rotura, cada cadena rota invade el otro dúplex (a). Se forman enlaces covalentes (b), entrecruzándose los dos dúplex. Se produce entonces la migración de rama (c). El doblamiento de la estructura χ en (d) y (e) hace que se entiendan mejor los acontecimientos posteriores. En (f) se mellan las mismas cadenas originales. El heterodúplex que se produce (g) contiene un parche. Mellando las cadenas opuestas (h) se produce la formación (i) de un heterodúplex empalmado.



El primer modelo que explicaba la recombinación general se basó en el trabajo de Robin Holliday con hongos. El modelo de Holliday (fig. 18.23) comprende los pasos siguientes:

1. Dos moléculas homólogas de DNA se aparean.
2. Dos de las cadenas de DNA, una de cada molécula, se fracturan en ubicaciones idénticas (si no es que similares).
3. Los dos segmentos de cadena fracturados se entrecruzan, formando así un intermediario de Holliday.
4. La DNA ligasa sella los extremos cortados.
5. La migración de rama causada por el intercambio de apareamiento de bases conduce a la transferencia de un segmento de DNA de un homólogo al otro.
6. Se produce una segunda serie de cortes de cadenas de DNA.
7. La DNA polimerasa rellena los espacios y la DNA ligasa sella las cadenas cortadas.

El **modelo de Meselson-Radding** es el resultado de los esfuerzos para justificar varias observaciones de laboratorio que no se explican con el modelo de Holliday. Entre ellas, está el hecho de que la recombinación a veces produce una cadena recombinante en sólo una de las moléculas homólogas de DNA. Según el modelo de Meselson-Radding (fig. 18.24), la recombinación ocurre de la siguiente manera:

1. Se corta una cadena en una de las dos moléculas homólogas de DNA.
2. La extensión, inducida por la polimerasa, del extremo 3' recién creado causa un desplazamiento de la cadena en el otro lado del corte. Conforme se alarga la cadena creciente, la cadena desplazada invade la doble hélice de un segmento homólogo del segundo cromosoma para crear una estructura en lazo D.
3. El lazo D se corta y la cadena invasora se liga al extremo 3' recién creado de la cadena homóloga.
4. El extremo 3' de la cadena recién sintetizada y el extremo 5' de la cadena homóloga se ligan para crear un intermediario de Holliday.
5. Puede ocurrir migración en rama.
6. Los cortes en las cadenas y la terminación de la unión de Holliday (véase la fig. 18.23f-i) dan origen ya sea a un producto entrecruzado (corte vertical) o un producto no entrecruzado (corte horizontal).

En los eucariotas la recombinación general tiene una función destacada en la *meiosis*, un tipo de división celular que es necesaria para la reproducción sexual. En un mecanismo que hace coincidir con precisión cromosomas homólogos paternos y maternos, la maquinaria de recombinación general facilita el intercambio de segmentos cromosómicos que crea la diversidad genética. El **modelo de reparación de roturas de doble cadena** (DSBR) (fig. 18.25a-d) explica muchas de las características de la recombinación meiótica que no explican los modelos de Holliday y de Meselson-Radding. Los mecanismos de reparación de roturas de doble cadena también protegen a las células de procariontes y eucariotas contra roturas de doble cadena causadas por factores

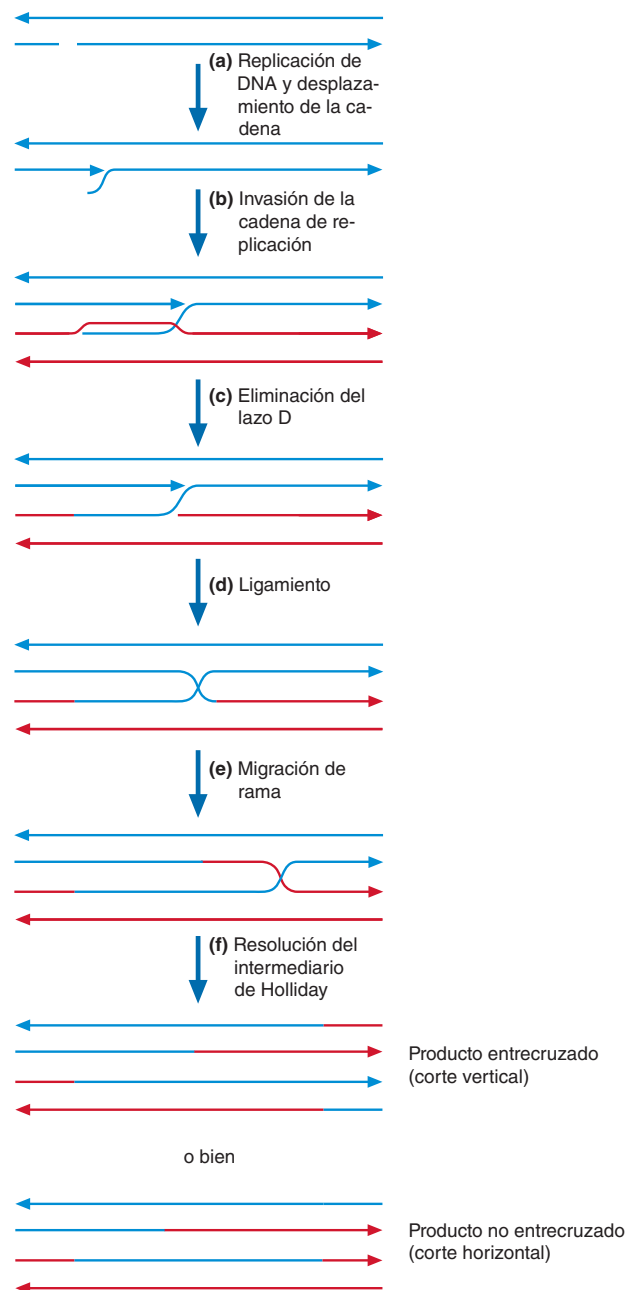


FIGURA 18.24

Recombinación general: modelo de Meselson-Radding

El proceso de recombinación se inicia con el corte de una sola cadena en una molécula de DNA. Conforme la DNA polimerasa procede a sintetizar la extensión de una cadena en el extremo 3', se desplaza la cadena de DNA que está en el otro lado de la rotura (p. ej., el extremo 5') (a). Es esta cola 5' la que invade a una molécula homóloga de DNA (b) para formar un lazo D. El lazo D es eliminado enseguida (c) por una nucleasa. Se forma un intermediario de Holliday al unirse los dos extremos libres (d). Puede ocurrir una migración de rama (e). Al igual que en el modelo de Holliday (fig. 18.23 e-i), el intermediario de Holliday se convierte (f) a productos sin cruzamiento o entrecruzados.

mutagénicos como la radiación ionizante y las ROS. Las etapas principales en el DSBR son las siguientes:

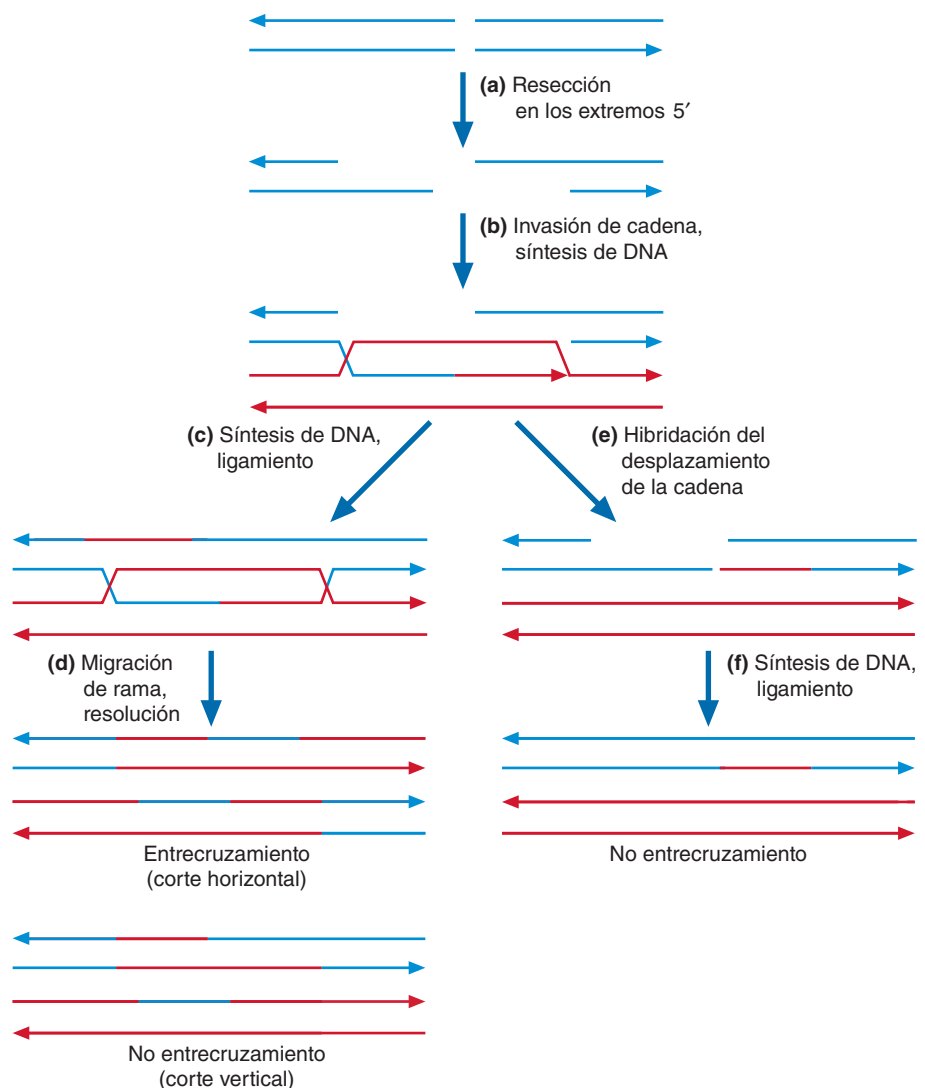
1. Una endonucleasa induce una rotura de doble cadena en una sola de las dos moléculas homólogas de DNA.
2. Las exonucleasas degradan los extremos 5', dejando los extremos 3' sin alterar.
3. Uno de los extremos 3' invade una molécula homóloga de DNA y tras una búsqueda exitosa de homología forma un lazo D.
4. Una DNA polimerasa prolonga los extremos 3', tanto el invasor como el invadido.
5. La migración de rama, combinada con la ligación del extremo 3' invasor y del extremo 5' en el otro lado de la rotura, da por resultado la formación de una doble unión de Holliday.
6. La finalización de las dos estructuras de Holliday puede formar productos entrecruzados o no entrecruzados.

El DSBR también ocurre en la mitosis, usualmente sin productos entrecruzados. El **modelo de hibridación de cadena dependiente de síntesis (SDSA)** explica cómo ocurre este fenómeno. El SDSA se diferencia del DSBR cuando se desplaza la cadena en el lazo D (fig. 18.25e y f). La cadena invasora procede a hibridarse con la cadena simple complementaria de la otra rotura de cadena doble. El proceso finaliza con la síntesis completa del DNA, seguida por la ligación.

FIGURA 18.25

Reparación de roturas de doble cadena y modelos de recombinación general mediante hibridación de cadena dependiente de síntesis

La DSBR empieza con un corte bicatenario de una de las moléculas homólogas de DNA. Luego una exonucleasa reseca (recorta) los dos extremos 5' (a) para producir dos colas 3'. (b) Una de las colas 3' invade un segmento equivalente de la segunda molécula homóloga de DNA para formar un lazo D. A medida que el extremo 3' de esta cola se extiende mediante síntesis de DNA, usando la cadena homóloga de DNA como molde, se forma un intermediario Holliday. (c) La otra cola 3' se extiende mediante síntesis de DNA utilizando como molde el segmento de la cadena complementaria que se encuentra en el lazo D. La fase de síntesis de DNA del proceso termina con la acción de la DNA ligasa. (d) La doble unión de Holliday sufre una migración de rama y luego una endonucleasa la convierte a productos entrecruzados o no entrecruzados. En la SDSA, después de la resección en el extremo 5' (a), de la invasión de la cadena y de la síntesis del DNA (b), no se forma un segundo intermediario de Holliday. En su lugar, (e) se desplaza la cadena invasora permitiendo así un proceso de rehibridación que aporta un molde para la reparación por síntesis del DNA (f) de la otra cadena rota. La SDSA termina al ser ligados los huecos en la cadena sencilla.



RECOMBINACIÓN PROCARIOTA En *E. coli*, la recombinación se inicia cuando la RecBCD, un complejo enzimático que posee actividades de exonucleasa y de helicasa encuentra una secuencia Chi (instigador de promotor de entrecruzamiento). Tras unirse a una molécula de DNA, la RecBCD corta una de las cadenas y procede a desenrollar la doble hélice hasta que alcanza la secuencia 5'-GCTGGTGG-3' (el sitio Chi), que se presenta frecuentemente en el DNA de *E. coli*. El intercambio de cadenas se inicia cuando un filamento de nucleoproteína formado por monómeros de RecA, una ATPasa, recubre una de las cadenas. Impulsado por hidrólisis de ATP, el segmento de cadena recubierto por la RecA busca homología en el dsDNA cercano. Una vez que se localiza un segmento homólogo, la síntesis de DNA hace que se desplace la cadena, a lo que le sigue la rotura del lazo D, la captura de la cadena y la formación de una unión de Holliday. La subsiguiente migración de rama (fig. 18.26) se inicia cuando la RuvA reconoce la unión de Holliday y se une a ella. Dos copias de la RuvB, un hexámero con actividades ATPasa y helicasa, forman a continuación un anillo en ambos lados de la unión. La migración en rama es catalizada por el complejo RuvAB. Esta máquina molecular separa, gira y estira las cadenas en los dos conjuntos de hélices, aun después de la disociación de la RecA. La migración finaliza cuando se alcanza una secuencia específica [5'-(A o T)TT (G o C)-3']. Al separarse la RuvAB, dos proteínas RuvC se vinculan a la unión. La recombinación finaliza cuando la RuvC rompe las cadenas entrecruzadas y la estructura de Holliday se resuelve a sí misma para formar dos moléculas separadas de DNA bicatenario. En las bacterias, la recombinación general parece participar en diversas formas de transferencia de DNA entre microorganismos:

1. **Transformación.** En la **transformación**, los fragmentos desnudos de DNA entran a una célula bacteriana a través de una pequeña abertura en la pared celular y se introducen en el genoma bacteriano. (Recuérdese el experimento de Fred Griffith.)
2. **Transducción.** La **transducción** ocurre cuando un bacteriófago de forma inadvertida transporta DNA bacteriano a una célula receptora. Tras una recombinación adecuada, la célula utiliza el DNA transducido.
3. **Conjugación.** Se sabe que en determinadas especies bacterianas ocurre la **conjugación**, un acoplamiento sexual no convencional entre una célula donadora y una célula receptora. La célula donadora posee un plásmido especializado

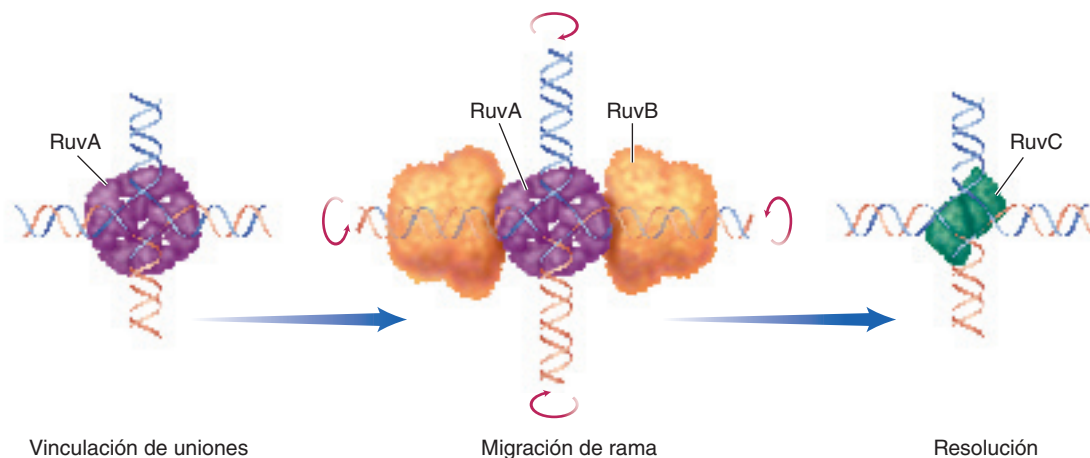
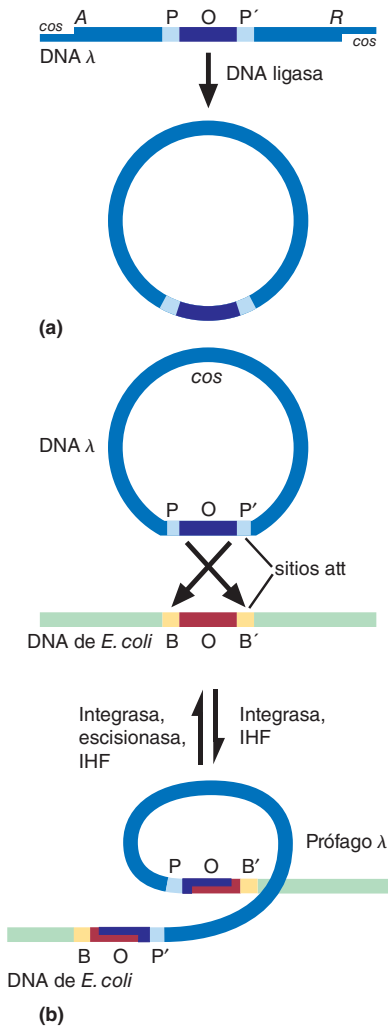


FIGURA 18.26

Modelo de la asociación de las proteínas Ruv con una unión de Holliday

La RuvA, un tetrámero, se vincula primero al punto de la unión de Holliday. En ambos lados del complejo DNA/RuvA se forman dos anillos hexaméricos de RuvB, con el DNA pasando a través de los anillos. Ocurre una migración de rama cuando la hidrólisis del ATP impulsa los dos anillos RuvB para que hagan girar las hélices de DNA en direcciones opuestas. Tras la migración de rama, la RuvA y la RuvB se sueltan y dos proteínas RuvC se vinculan a la unión. La RuvC, una nucleasa, corta las cadenas entrecruzadas terminando así la estructura de Holliday.

**FIGURA 18.27**

Inserción del genoma del bacteriófago λ en el cromosoma de *E. coli*

(a) El DNA de λ forma un círculo al hibridarse las secuencias *cos* de cadena sencilla. La secuencia viral del sitio *att* está formada por POP', en donde O es una secuencia de 15 bp en el centro. La secuencia bacteriana *att* BOB' contiene una secuencia O idéntica. (b) La inserción se produce a través de una recombinación específica de sitio entre cortas secuencias O homólogas dentro de los sitios *att* del fago y de la bacteria.

que la permite sintetizar un *pilus* sexual, un apéndice filamentosos que actúa en un proceso de intercambio de DNA. Tras unirse el *pilus* a la superficie de la célula receptora, se transfiere un fragmento del material genético del donador. El segmento de DNA transferido puede integrarse en el cromosoma del receptor mediante recombinación o puede permanecer fuera de él en forma de plásmido.

RECOMBINACIÓN EUKARIOTA En los eucariotas la recombinación general ocurre durante la primera fase de la meiosis para asegurar exactitud en el apareamiento de cromosomas homólogos y en el *entrecruzamiento*, el mecanismo para introducir variación genética. La reparación de daños al DNA por roturas de doble cadena (DSB) utilizando moléculas de DNA homólogas se realiza durante las fases S y G2 del ciclo celular cuando hay disponible DNA recién replicado. (En las otras fases del ciclo, los DSB se reparan mediante NHEJ.)

Se cree que el mecanismo básico de la recombinación general en las eucariotas es semejante al proceso que ocurre en las procariotas. Sin embargo, como hay genomas mucho más complejos, el número de proteínas participantes en la recombinación eucariota es sustancialmente mayor. Se cree que la Rad52, una proteína multifuncional, es el sensor inicial de las DSB. En los mamíferos, el complejo MRN (*Mre11*, *Rad50* y *Nbs1*) crea un puente que estabiliza los extremos del DNA en las roturas de doble cadena, ya sea causadas por daños exógenos o introducidas por la enzima meiótica Spo11. El MRN también cataliza el corte del extremo 5'. Cuando las DSB son causadas por agentes exógenos, el MRN recluta y activa la ATM, que a su vez activa varias proteínas de reparación de DNA y otras reguladoras del ciclo celular. Ejemplos de proteínas de reparación de DNA activadas mediante ATM son la Rad51, la BRCA1 y la BRCA2. La Rad51 es un homólogo de RecA que se une al ssDNA y facilita la invasión de cadenas. La BRCA1 (proteína de susceptibilidad tipo 1 al cáncer de mama) participa en un número de vías asociadas con reparaciones, las que incluyen la regulación del ciclo celular y el remodelado de cromatina. La BRCA1, vinculada con la BRCA2, interactúa con la Rad51 durante la reparación de DSB.

RECOMBINACIÓN ESPECÍFICA DE SITIO Y TRANSPOSICIÓN La recombinación específica de sitio depende de segmentos cortos de DNA homólogo llamados **sitios de fijación (*att*)** o **elementos de inserción (IS)**. La recombinación en estos sitios puede causar inserciones, inversiones, deleciones y transposiciones que pueden beneficiar o perjudicar a la célula. Entre los ejemplos de recombinación específica de sitio se incluyen la inserción de DNA viral en el genoma de una célula hospedadora, la adquisición de resistencia a antibióticos, la variación fenotípica de las plantas y la maduración de anticuerpos en los mamíferos. Un caso simple de inserción lo ilustra la integración del DNA del bacteriófago λ en el cromosoma de *E. coli* (fig. 18.27). El proceso requiere sitios *att* homólogos en los genomas del fago y de la bacteria, una recombinasa vírica llamada integrasa λ y un producto génico bacteriano, el factor hospedador de integración (IHF). El mecanismo correspondiente a la resolución de la unión de Holliday da por resultado la inserción del genoma de λ en el cromosoma bacteriano.

PREGUNTA 18.3

La conjugación bacteriana tiene consecuencias médicas. Por ejemplo, determinados plásmidos contienen genes que codifican toxinas. El agente causal de una forma mortal de intoxicación alimentaria, la *E. coli* 0157, sintetiza una toxina que produce una diarrea masiva hemorrágica e insuficiencia renal. Se cree que esta toxina se originó en *Shigella*, otra bacteria que produce disentería. De forma similar, el problema creciente de resistencia a los antibióticos es atribuible, en parte, a la diseminación de genes de resistencia a los antibióticos entre las poblaciones bacterianas. La resistencia a los antibióticos aparece debido a que se abusa de éstos en la práctica médica y en la alimentación del ganado. Sugierase un mecanismo por medio del cual este abuso promueva la resistencia a los antibióticos. (*Pista*: El excesivo uso de antibióticos actúa como una medida de presión selectiva.)



Barbara McClintock, una genetista que trabajaba con maíz indígena, comunicó en la década de 1940 que determinados elementos genéticos móviles eran causantes de la variación fenotípica del color de los granos de maíz. La aceptación de esta idea fue lenta porque requería un cambio de paradigma que se apartaba del concepto de que el genoma es un componente estático de la célula. En 1967 se confirmó la presencia de elementos transponibles (**transposones** o “genes migratorios”) en *E. coli*, y finalmente se aceptó el concepto de plasticidad del genoma. La doctora McClintock recibió el premio Nobel de fisiología o medicina en 1983.

Los elementos IS de transposones procariotas simples constan del gen que codifica la enzima de transposición transposasa, flanqueado por repeticiones terminales cortas e invertidas que definen la frontera del transposón (fig. 18.28). (Una **repetición invertida** es una secuencia que es el reverso de otra secuencia que aparece más adelante en el flujo descendente. Las repeticiones invertidas sin secuencias intermedias constituyen un **palíndromo**, o sea una secuencia de DNA cuyo complemento se lee igual pero en sentido inverso.) Los transposones bacterianos más complicados, que se denominan **transposones compuestos**, consisten en dos transposones separados que están unidos mediante el DNA entre ellos. Los dos transposones (elementos IS) se unen cuando mutaciones desactivadoras (p. ej., en las repeticiones invertidas interiores, o uno de los genes de transposasa IS) impiden la migración independiente de los dos elementos IS. La presencia de secuencias de DNA entre los dos elementos IS que tienen propiedades útiles (p. ej., genes de resistencia a antibióticos) también promueve la retención de un transposón compuesto. Se han observado dos mecanismos de transposición: no replicativa y replicativa.

Transposición no replicativa La transposasa realiza un corte de doble cadena en el DNA donador y lo empalma en los extremos cortados escalonados del ssDNA del sitio diana (un mecanismo de “corte y empalme”). El sistema de reparación de DNA de la célula llena los espacios en el DNA diana, de lo que resulta una repetición directa corta a cada lado de la inserción del transposón (fig. 18.29). Un espacio no reparado puede ser letal para la célula.

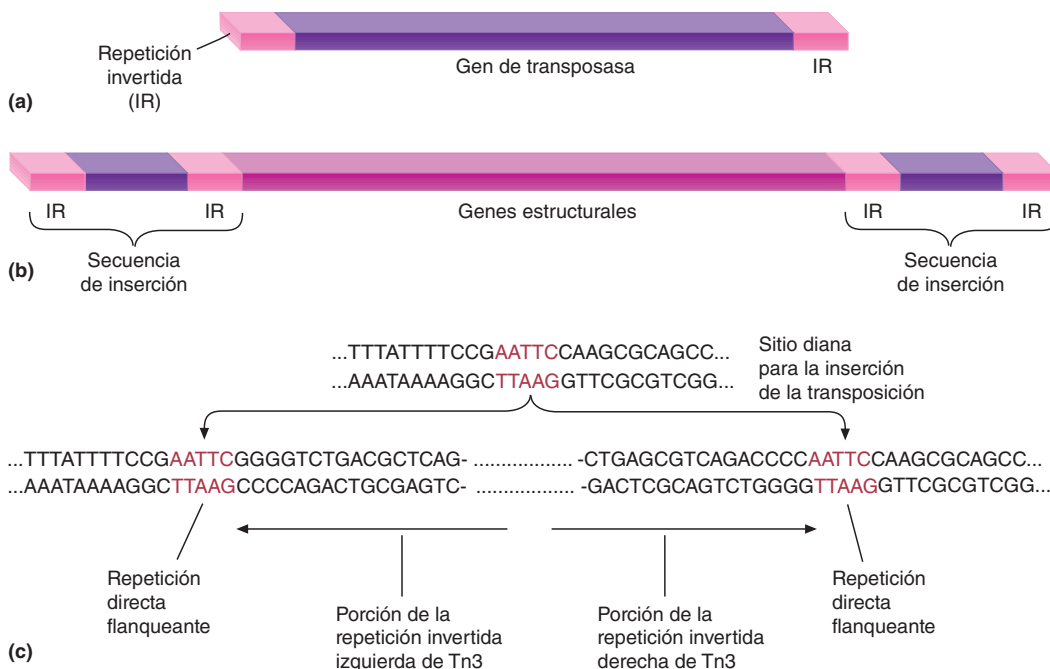
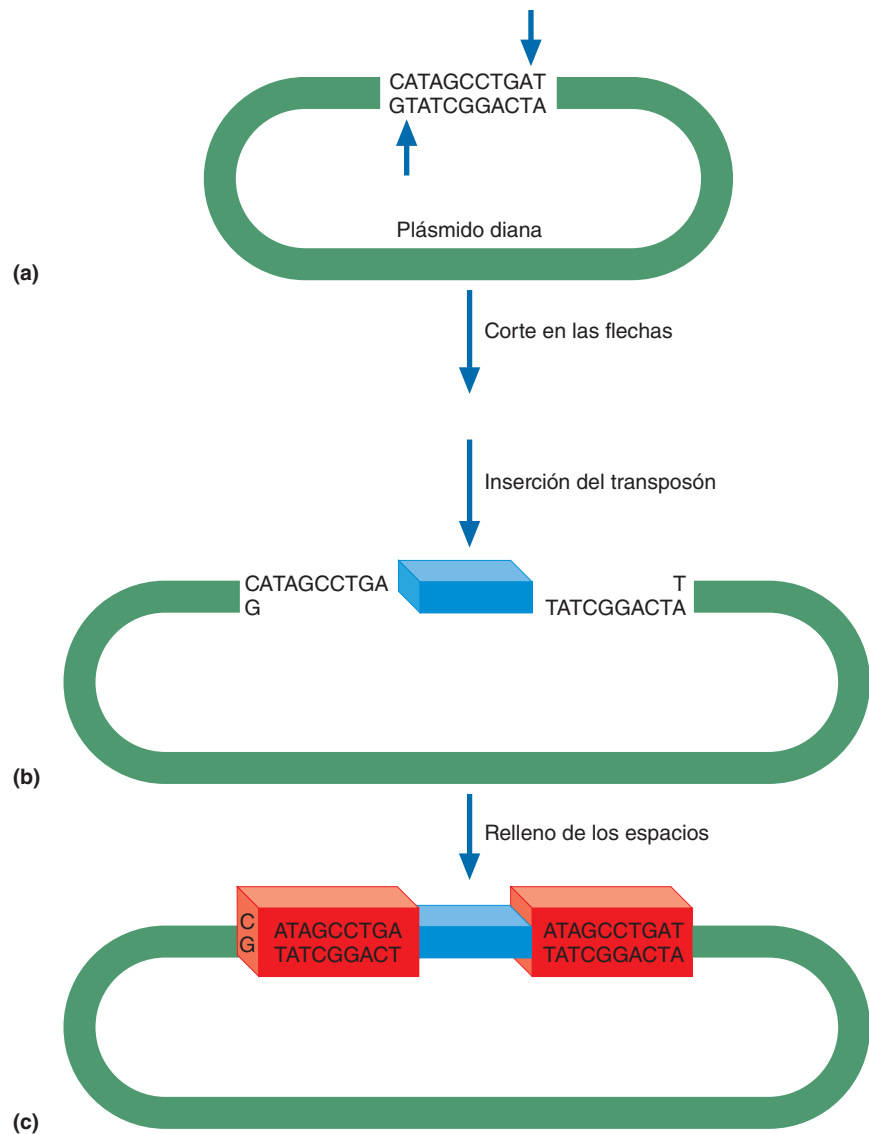


FIGURA 18.28

Elementos de inserción bacterianos

(a) Una secuencia de inserción. (b) Un transposón compuesto. (c) Inserción de un transposón (Tn3) en el DNA bacteriano. El proceso de inserción implica la duplicación del sitio diana.

**FIGURA 18.29****Transposición no replicativa**

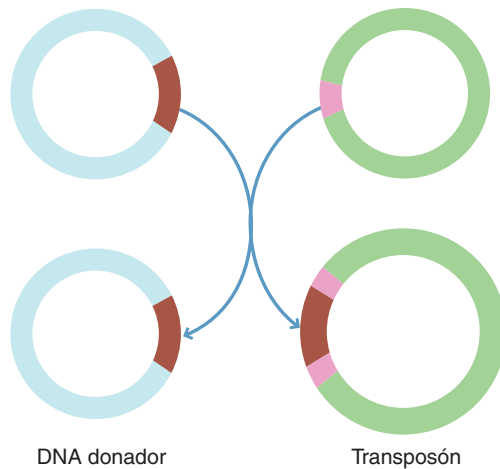
(a) Se corta el DNA del hospedador (véanse las flechas) de forma escalonada. (b) Cada extremo del transposón (azul) se une de manera covalente a un extremo colgante del DNA del hospedador. (c) Después de que una DNA polimerasa rellena los espacios vacíos, hay nueve repeticiones de pares de bases del DNA del hospedador (rojo) flanqueando al transposón.

CONCEPTOS CLAVE

- En la recombinación general, el intercambio de secuencias de DNA tiene lugar entre secuencias homólogas.
- En la recombinación específica de sitio, las interacciones DNA-proteína son las causales principales del intercambio de secuencias no homólogas.
- Las secuencias de DNA llamadas transposones pueden moverse de un sitio del genoma a otro.

Transposición replicativa En la transposición replicativa sólo una cadena del DNA donador se transfiere a la posición diana y la replicación seguida de una recombinación específica de sitio da por resultado la duplicación del transposón en vez de la inserción en el nuevo sitio (fig. 18.30). Entonces se forma un intermediario (el cointegrado), que consta del segmento donador unido de forma covalente al DNA diana. Una enzima adicional, que se denomina resolvasa, cataliza una recombinación específica de sitio que permite la resolución del cointegrado en dos moléculas separadas.

Algunos transposones encontrados en las células eucariotas se parecen a los de las bacterias. Por ejemplo, el elemento Ac, el transposón del maíz que describió por vez primera McClintock, está compuesto por un gen de transposasa flanqueado por repeticiones cortas invertidas. McClintock se refirió al transposón Ac como un “elemento controlador” debido a que parecía regular la síntesis del pigmento anto-

**FIGURA 18.30****Transposición replicativa**

La transposición de un elemento transponible (rojo) a una nueva ubicación (rosa) no significa que se pierda de la ubicación original. Nótese que en un proceso de transposición de este tipo, que se realiza a través de la replicación del transposón completo seguida por recombinación específica de sitio, el DNA donador se mantiene ileso.

cianina en los granos del maíz (p. ej., había un cambio en la expresión génica). Sin embargo, otros muchos transposones eucariotas tienen estructuras un tanto diferentes a las observadas en las bacterias. Como ya se describió, los retrotransposones, también llamados **retroposones** o **retroelementos**, son una característica importante de los genomas eucariotas. Dependiendo de los cambios, y de su ubicación, los efectos de los transposones pueden ser vistos como indeseables y dañinos o como proveedores de oportunidades para la diversidad genética. Algunos efectos de la transposición se observan como cambios en la expresión génica, un tópico que se desarrolla en la sección 18.3.

PREGUNTA 18.4

Uno de los aspectos fascinantes de los organismos complejos como los mamíferos es la existencia de familias de genes (grupos de genes que codifican la síntesis de un conjunto de proteínas muy relacionadas). Por ejemplo, se requieren varios tipos diferentes de colágenos para que los tejidos conjuntivos tengan la estructura y la función adecuadas. De forma similar, existen varias clases de genes de globina. Se cree que las familias de genes se originan a partir de un acontecimiento poco habitual en el que se duplica una secuencia de DNA. Algunas duplicaciones de genes proporcionan una ventaja selectiva al aportar grandes cantidades de productos génicos importantes. En otros casos, los dos genes duplicados evolucionan de manera independiente. Una copia continúa realizando la misma función, mientras que la otra finalmente evoluciona para ejecutar otro cometido. Especúlese la forma en la que se producen las duplicaciones génicas. Una vez que un gen se ha duplicado, ¿qué mecanismos introducen las variaciones?

MÉTODOS bioquímicos

Genómica

Las ciencias relativamente nuevas de la genómica y la genómica funcional han acelerado los esfuerzos de investigación en todas las ciencias de la vida. La **genómica** es el análisis a gran escala de genomas enteros. La **genómica funcional** es una metodología que se utiliza para analizar las propiedades funcionales de genes y proteínas y cómo interactúan estas moléculas dentro de los seres vivos. Como resultado de avances espectaculares en la tecnología del DNA, la genómica ha producido información de secuencia de genomas de más de 1 250 organismos y una buena variedad de tecnologías prácticas sobre genomas. Por ejemplo, los chips de DNA o micromatrices (pequeños soportes de vidrio o plástico a las que se les colocan miles de sondas de diferentes secuencias de DNA) hacen posible el análisis simultáneo de la expresión de miles de genes en células de cultivos. A continuación se describen las herramientas básicas que se utilizan en la tecnología genómica.

El aislamiento, la caracterización y la manipulación de secuencias de DNA, que en la actualidad se consideran procedimientos comunes, son posibles gracias a un conjunto de técnicas a las que se conoce como **tecnología de DNA recombinante**. La característica esencial de esta tecnología es que las moléculas de DNA que se obtienen de diversos orígenes pueden cortarse y pegarse entre sí. Estas técnicas han hecho más accesibles que nunca las investigaciones sobre genomas porque el gran número de copias de DNA que se requieren en los métodos de secuenciación de DNA se pueden obtener mediante clonación molecular y (más recientemente) por medio de la reacción en cadena de la polimerasa. Las aplicaciones comerciales de las técnicas de DNA recombinante han revolucionado la práctica médica. Por ejemplo, los productos de genes humanos, como la insulina y la hormona del crecimiento, así como determinadas vacunas y pruebas diagnósticas, se producen en la actualidad en vastas cantidades mediante células bacterianas en las que se han insertado genes recombinantes. Actualmente, varios grupos investigan la utilización de las técnicas recombinantes en la genoterapia humana, un proceso en el que (se espera) puedan sustituirse los genes defectuosos por sus correspondientes normales.

La figura 18A ilustra las características básicas de la construcción de un DNA recombinante. El proceso comienza utilizando una enzima de restricción que genera extremos cohesivos para romper DNA de dos orígenes diferentes. Los fragmentos de DNA se mezclan a continuación en condiciones que permiten la hibridación (apareamiento de bases) entre los extremos cohesivos. Una vez que se ha producido el apareamiento de bases, los fragmentos se unen de forma covalente mediante la DNA ligasa. Tras aislar y purificar las moléculas de DNA recombinante, en general es necesario reproducirlas de forma que se obtengan cantidades suficientes para la investigación posterior. A continuación se presenta la

clonación molecular, un método que se utiliza con frecuencia para aumentar el número de copias de DNA.

Clonación molecular

En la clonación molecular, un trozo de DNA aislado de una célula donadora (p. ej., cualquier célula animal o vegetal) se introduce en un vector. Un **vector** es una molécula de DNA capaz de replicarse que se utiliza para transportar una secuencia ajena de DNA, a menudo un gen, al interior de una célula hospedadora.

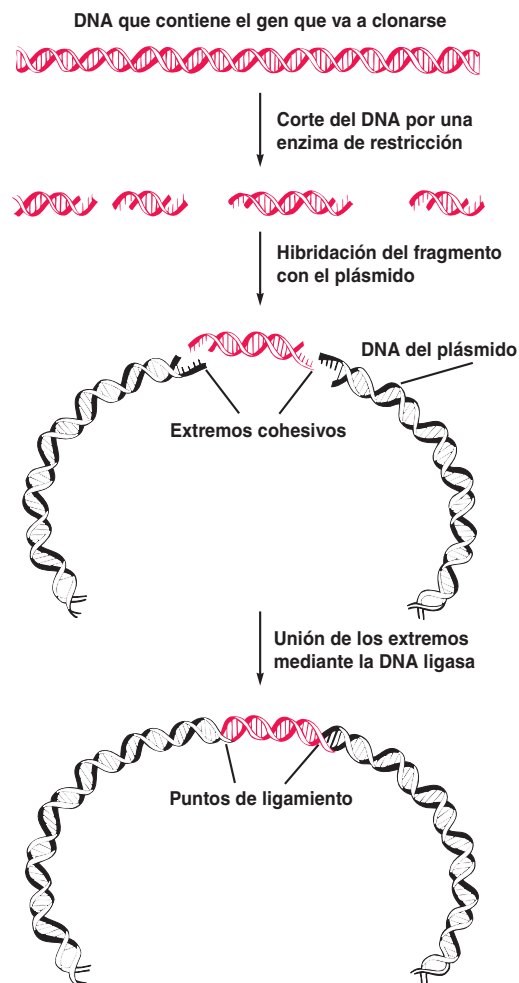


FIGURA 18A
Construcción de un DNA recombinante

Las moléculas de DNA recombinante se crean tratando el DNA de dos orígenes con enzimas de restricción. En condiciones de hibridación, los fragmentos de DNA con extremos cohesivos se asocian. Una vez producido el apareamiento de bases, la DNA ligasa junta los fragmentos.

MÉTODOS bioquímicos cont.

La elección del vector depende del tamaño del DNA donador. Por ejemplo, se suelen utilizar plásmidos bacterianos para clonar pequeños trozos (15 kb) de DNA. Los fragmentos un poco más grandes (24 kb) se incorporan en vectores bacteriófagos λ , mientras que se utilizan vectores cósmidos para fragmentos de DNA de hasta 50 kb. El bacteriófago λ puede utilizarse como vector debido a que una porción sustancial de su genoma no codifica la producción del fago y por lo tanto puede eliminarse. El DNA viral eliminado puede sustituirse por DNA ajeno. Los **cósmidos** son vehículos de clonación que contienen sitios *cos* del bacteriófago λ incorporados en secuencias de DNA del plásmido con uno o varios marcadores selectivos. Los sitios *cos* permiten su entrega a la célula hospedadora en una cabeza de fago, el DNA del plásmido facilita la replicación independiente de la unidad recombinada y los marcadores de selección permiten la detección de los recombinantes que han tenido éxito. Pueden insertarse trozos aún mayores en cromosomas artificiales bacterianos y en cromosomas artificiales de levaduras. Los **cromosomas artificiales bacterianos** (BAC), que proceden de un gran plásmido de *E. coli* denominado factor F, se utilizan para clonar secuencias de DNA de hasta 300 kb. Los **cromosomas artificiales de levaduras** (YAC), que pueden acomodar hasta 1000 kb, se construyen utilizando secuencias de DNA de levaduras que se replican de forma autónoma (p. ej., contienen un origen de replicación de DNA eucariota).

Como se ha indicado, la formación de un DNA recombinante requiere una enzima de restricción que corte el DNA vector (p. ej., un plásmido) y lo abra (fig. 18B). Tras hibridar los extremos cohesivos del plásmido con los del DNA donador, una DNA ligasa une de forma covalente las dos moléculas. Después, el vector recombinante se inserta en las células hospedadoras.

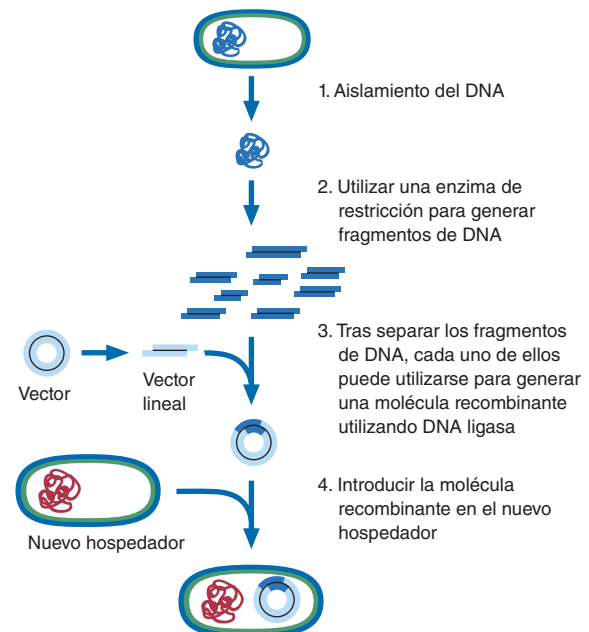
FIGURA 18B Clonación del DNA

En este proceso, cada clon se produce introduciendo una molécula recombinante en una célula hospedadora, que a su vez replica el vector junto con su propio genoma. La misma enzima de restricción se usa para crear el vector lineal y los fragmentos de DNA.

En algunas circunstancias, la introducción de un vector de clonación en una célula hospedadora es un proceso trivial. Por ejemplo, los vectores de fagos se diseñan de tal forma que introducen el DNA recombinante en un proceso infeccioso que se denomina **transfección** y algunas bacterias captan los plásmidos sin ayuda. Sin embargo, para que capten el DNA ajeno, la mayoría de las células hospedadoras debe ser inducida. Se utilizan varios métodos. En algunas células procariontas y en algunas eucariotas la adición de Ca^{2+} al medio promueve la captación. En otras, se utiliza un proceso que se denomina **electroporación**, en el que las células se tratan con una corriente eléctrica. Uno de los métodos más eficaces para transformar células animales y vegetales es la microinyección directa de material genético. Por ejemplo, los animales transgénicos se crean mediante la microinyección de un DNA recombinante en óvulos fertilizados.

Una vez que se introduce, cada clase de célula replica el DNA recombinante junto con su propio genoma. Obsérvese que los vectores recombinantes deben contener regiones reguladoras que sean reconocidas por las enzimas de la célula hospedadora.

Al proliferar las células hospedadoras que han sido transformadas con éxito, ellas amplifican con rapidez el DNA recombinante. Por ejemplo, en condiciones favorables de disponibilidad de nutrientes y de temperatura, un único plásmido recombinante introducido en una célula de *E. coli* puede replicarse 1000 millones de veces en unas 11 horas. Sin embargo, las células transformadas y sin transformar suelen verse exactamente iguales. Por consiguiente, los investigadores suelen diseñar protocolos de clonación que utilizan vectores con **genes marcadores** de selección (genes cuya presencia puede detectarse), para facilitar la identificación de las células transformadas. Por ejemplo, usualmente se incorporan genes



MÉTODOS bioquímicos cont.

de resistencia a antibióticos o marcadores de selección de color (fig. 18C) en los vectores plasmídicos que se introducen en las bacterias. Cuando las bacterias tratadas con plásmidos que tienen genes de resistencia a antibióticos se siembran en un medio que contiene el antibiótico, sólo crecerán las células transformadas. En los organismos eucariotas como las levaduras, pueden utilizarse células que carecen de una enzima necesaria para sintetizar un nutriente. Por ejemplo, para transformar las células de levadura mutantes que carecen de una enzima específica de la vía de biosíntesis de leucina se utilizan vectores que contienen el gen *LEU2*. Sólo las células que se han transformado con éxito son capaces de crecer en un medio con déficit de leucina.

En otra estrategia, la **técnica de hibridación de colonias** (fig. 18D), las bacterias se detectan utilizando una sonda de ácido nucleico marcada radiactivamente, una molécula de RNA o una molécula de DNA de cadena individual con una secuencia complementaria a la de una secuencia específica dentro del DNA recombinante. Las bacterias se siembran en un medio sólido en cajas de Petri y se permite que crezcan en colonias. El contenido de cada caja se transfiere a un filtro de nitrocelulosa. (Algunas células de cada una de las colonias originales permanecen sobre las cajas de Petri.) Las células que se encuentran sobre el filtro se lisan y el DNA liberado se trata de forma que pueda producirse la hibridación con la sonda. Una vez que han sido eliminadas las moléculas de sonda que no se han hibridado (mediante lavado), se utiliza autorradiografía para identificar en la placa maestra las colonias que poseen el DNA recombinante de interés.

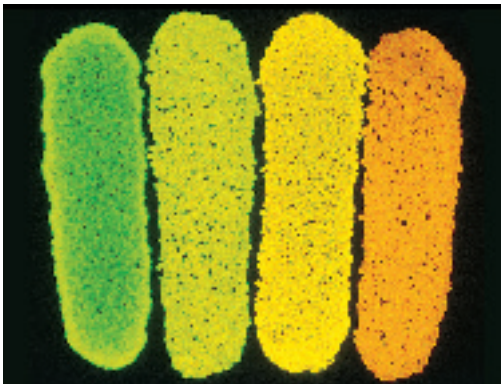


FIGURA 18C

Cuatro células recombinantes de *E. coli*, cada una con una variante diferente del gen de la luciferasa

La luciferasa es una enzima que se encuentra en luciérnagas, moluscos y varios tipos de peces de las profundidades marinas. Cuando se encuentra en presencia de ATP y luciferina, la luciferasa cataliza una reacción que emite luz. Las luciferinas son un grupo de compuestos bioluminiscentes que emiten luz cuando oxidan el O_2 en una reacción catalizada por una luciferasa.

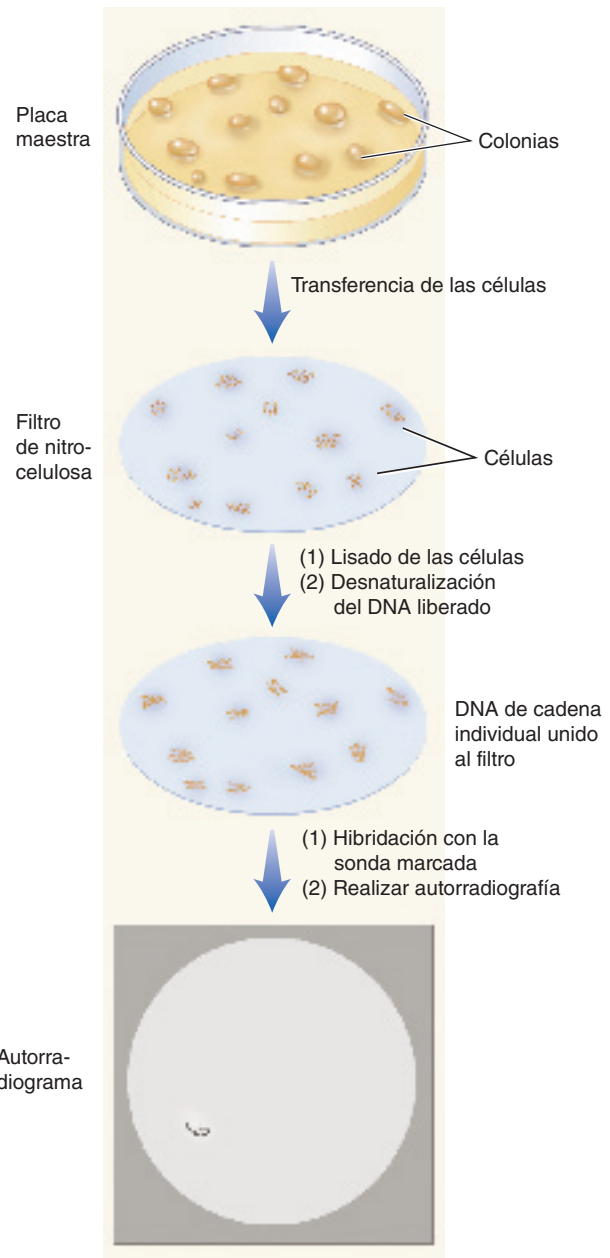


FIGURA 18D

Hibridación de colonias

Las células bacterianas se siembran en un medio sólido que sólo permite el crecimiento de las células transformadas. Cuando las colonias se hacen visibles, la placa se transfiere a un filtro de nitrocelulosa. Las células que se adhieren al filtro se lisan y el DNA que se libera se desnatura y pierde sus proteínas. Tras añadir una sonda marcada, las moléculas de ésta que no han hibridado se eliminan mediante lavado. Las células que poseen secuencias de DNA que se hibridan con la sonda se identifican comparando el autorradiograma del filtro con la placa patrón.

MÉTODOS bioquímicos cont.

Reacción en cadena de la polimerasa

Aunque la clonación ha sido inmensamente útil en biología molecular, la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** es un método más conveniente para obtener grandes cantidades de copias de DNA. Utilizando la DNA polimerasa termoestable de *Thermus aquaticus* (polimerasa Taq), la PCR puede amplificar cualquier secuencia de DNA cuando se conocen las secuencias flanqueantes (fig. 18E). Las secuencias flanqueantes deben conocerse debido a que la amplificación por PCR requiere cebadores. Las secuencias cebadoras se producen mediante máquinas automáticas sintetizadoras de DNA.

La PCR comienza añadiendo la polimerasa *Taq*, los cebadores y los ingredientes para la replicación del DNA a una muestra calentada del DNA diana. (Recuerde que el calentamiento del DNA separa sus cadenas.) Al enfriarse la muestra, los cebadores se unen a sus secuencias complementarias en ambos lados de la secuencia diana. Cada cadena sirve entonces como molde para la replicación del DNA. Al final de este proceso, que se conoce como un *ciclo*, se han duplicado las copias de la secuencia diana. El proceso puede repetirse de forma indefinida, sintetizando un enorme número de copias. Por ejemplo, al final de 30 ciclos un único fragmento de DNA se ha amplificado 1 000 millones de veces.

Bibliotecas genómicas

Las bibliotecas genómicas (genotecas), también llamadas clones o bancos de genes, son colecciones de clones que proceden de fragmentos de cromosomas o genomas enteros. Se utilizan con diversos fines, los más importantes de los cuales son el aislamiento de genes específicos cuya ubicación cromosómica se desconoce, y los esfuerzos de secuenciación de genomas completos (mapeo génico). Las genotecas se producen en un proceso, que se denomina **clonación aleatoria** (o clonación de tipo *shotgun*), en el que se digiere de forma aleatoria un genoma (fig. 18F). El intervalo de tamaños de los fragmentos, que se determina por la clase de enzima de restricción y las condiciones experimentales elegidas, debe ser compatible con el vector. Para asegurar que todas las secuencias de interés estén representadas en la genoteca, las muestras de DNA se suelen digerir sólo parcialmente. Si se dispone de una sonda adecuada puede identificarse la ubicación de cualquier gen.

En una variante de las genotecas, se producen colecciones de moléculas de DNA complementario, denominadas **bibliotecas de cDNA**, a partir de moléculas de mRNA mediante transcripción inversa. Esta técnica puede utilizarse para evaluar el transcriptoma de determinados tipos celulares en circunstancias especificadas. En otras palabras, es un método para determinar qué genes se expresan en un determinado tipo celular. Por ejemplo, con el uso de la tecnología de chips de DNA (micromatrices de DNA), puede investigarse y compararse la expresión de los genes en células normales y enfermas. Las bibliotecas de cDNA son especialmente útiles cuando se clona DNA eucariota porque las moléculas de

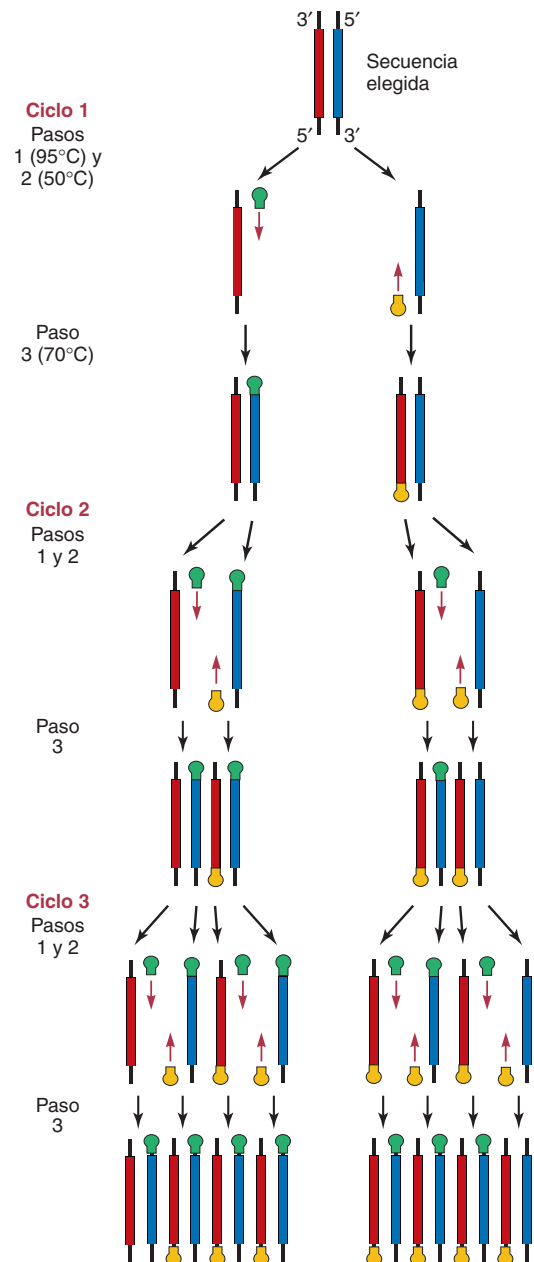


FIGURA 18E
Reacción en cadena de la polimerasa

Una única molécula de DNA puede amplificarse millones de veces repitiendo un ciclo de tres pasos. En el primer paso, la muestra de dsDNA se desnatura por calentamiento a 95°C. En el paso 2 se baja rápidamente la temperatura hasta 50°C y se añade un cebador de oligonucleótido. Éste se hibrida con las secuencias complementarias de los extremos de las dos cadenas. Durante el paso 3 se produce la síntesis de DNA al aumentar la temperatura a 70°C, la temperatura óptima de la polimerasa *Taq*. Se repite luego el ciclo en el que actúan como moldes las cadenas viejas y las nuevas.

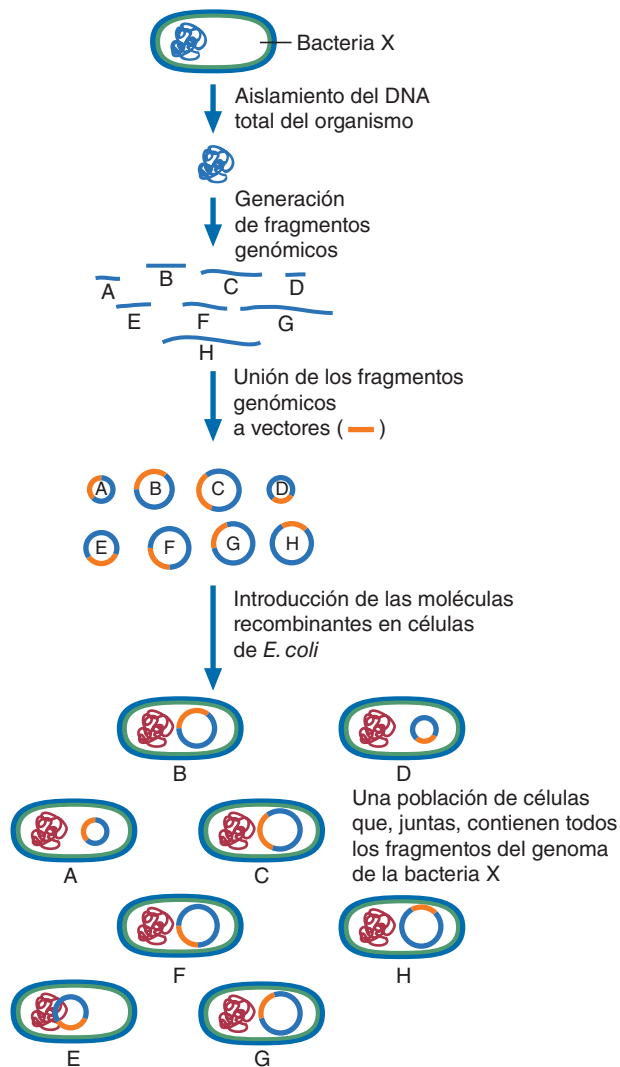
MÉTODOS **bioquímicos** cont.

FIGURA 18F
Creación de una biblioteca de DNA utilizando el método de clonación aleatoria

Tras aislar el DNA del organismo y purificarlo, se fragmenta con una enzima de restricción. Los fragmentos se incorporan aleatoriamente en vectores y las moléculas recombinantes se introducen en células como *E. coli*. La colección de estas células se denomina genoteca.

mRNA carecen de secuencias no codificadoras o intrones. Por consiguiente, los productos génicos pueden identificarse con mayor facilidad y pueden generarse en grandes cantidades en bacterias, las cuales no pueden procesar intrones.

Caminata cromosómica

La caminata cromosómica se utiliza cuando una secuencia de DNA (un clon) de una genoteca es demasiado grande para

ser secuenciada. El DNA clonado se fragmenta y se subclona. Uno de los subclones se toma y se secuencia y un pequeño fragmento de un extremo se utiliza como sonda para seleccionar uno de los subclones restantes que contiene esa secuencia (fig. 18G). El nuevo fragmento se secuencia y una porción se utiliza como sonda para seleccionar otros clones solapantes. De este modo, se pueden mapear secuencias contiguas. Un conjunto de secuencias solapantes se denomina **contig**. Cuando se analizan los genomas eucariotas, su gran tamaño suele requerir el uso de grandes vectores de clonación como los YAC y una técnica que se denomina migración cromosómica. En la **migración cromosómica** los clones solapantes contienen secuencias de DNA de varios centenares de kb que se generan utilizando enzimas de restricción que realizan cortes con poca frecuencia.

Micromatrices de DNA

Las **micromatrices de DNA**, o “chips” de DNA, se utilizan para analizar la expresión de miles de genes de manera simultánea (fig. 18H). A menudo no mayor que una estampilla postal, una micromatriz de DNA consiste en miles, o cientos de miles, de oligonucleótidos o fragmentos de ssDNA adheridos a una base de vidrio o plástico. En cada posición de la micromatriz la secuencia adherida, que actúa como una sonda de DNA, se diseña de forma que se hibride con una diana que es una secuencia específica de DNA o RNA. En las investigaciones de la expresión génica, un conjunto completo de moléculas de mRNA de las células de interés (es decir, el transcriptoma) se transcribe de forma inversa en cDNA. Tras marcar las moléculas de cDNA con un tinte fluorescente, se incuban con una micromatriz en condiciones de hibridación. La micromatriz se lava a continuación para eliminar las moléculas que no hibridaron. Los investigadores determinan entonces cuáles genes se expresan identificando las posiciones que emiten fluorescencia en la micromatriz. Mediante microscopios, tubos fotomultiplicadores y programas de computadora es posible observar cambios en la expresión génica en diversas circunstancias. Entre los ejemplos están las comparaciones entre células normales y cancerosas, y células expuestas a diferentes nutrientes o moléculas señalizadoras.

Proyectos genómicos

Cada proyecto de genoma determina el conjunto total de secuencias de bases en el DNA de un organismo en particular. El proceso requiere tomar un gran número de fragmentos de secuencias que se obtienen rompiendo el genoma y determinando luego sus secuencias de bases con un método de secuenciación automático. Luego se ensamblan los datos de secuencia de cada uno de los fragmentos usando métodos computacionales para producir la secuencia total del genoma.

El Proyecto Genoma Humano fue un intenso esfuerzo internacional para determinar la secuencia de nucleótidos del

MÉTODOS bioquímicos cont.

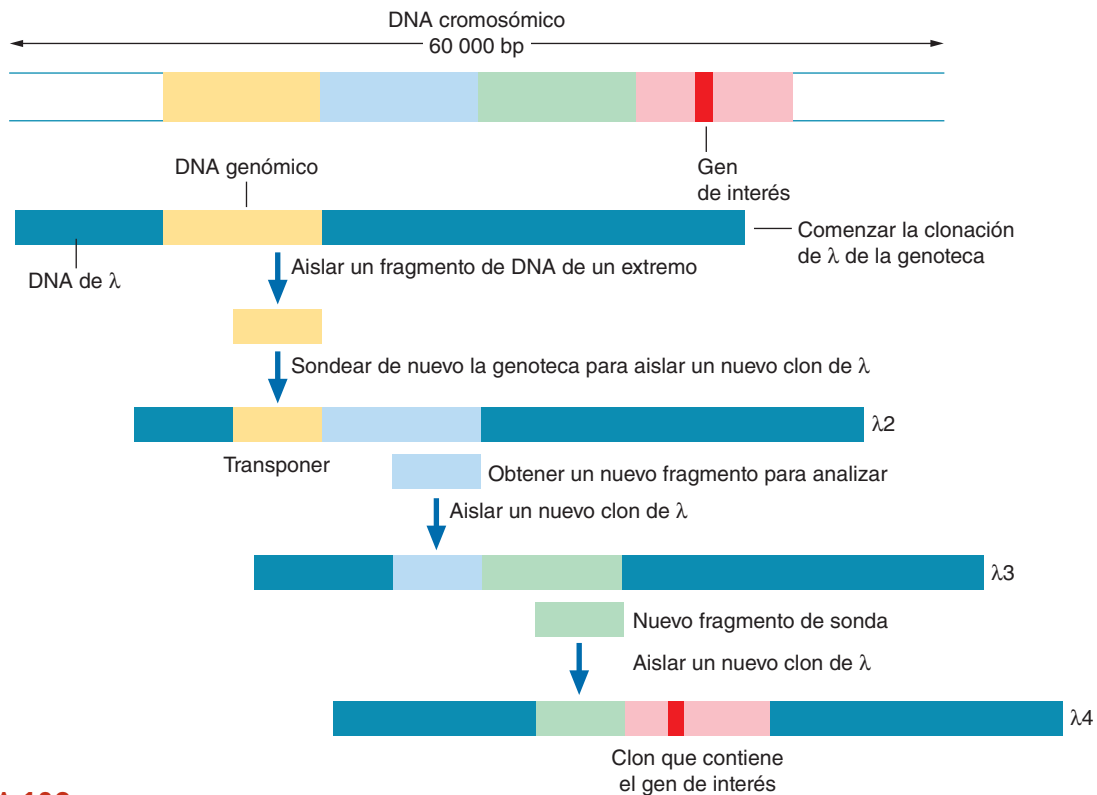


FIGURA 18G

Caminata cromosómica

En la caminata cromosómica los clones de DNA, que contienen secuencias solapantes, se identifican de manera sistemática. A continuación pueden cartografiarse y secuenciarse. También pueden buscarse genes desconocidos. El proceso comienza cuando el DNA se fracciona en trozos y es clonado. (En este ejemplo se utilizan como vectores bacteriófagos λ .) Un extremo del clon de partida se marca y se utiliza como sonda para identificar el clon en la genoteca λ que contiene esa secuencia y una secuencia adyacente. Al repetir este paso, queda marcado el extremo del segundo clon, que se utiliza para identificar otro clon solapante más. El proceso continúa hasta que se ha secuenciado y cartografiado una colección de los clones que juntos contienen todas las secuencias del fragmento original de DNA.

genoma humano completo. Una vez alcanzado este objetivo, la atención de los investigadores se dirigió hacia la **anotación** (p. ej., la identificación funcional) de los cerca de 22 000 genes humanos. Igual que los científicos han utilizado históricamente comparaciones estructurales y funcionales de otros organismos en campos como la anatomía, la bioquímica, la fisiología y la medicina para comprender mejor la biología humana, el esfuerzo actual para interpretar los datos del genoma humano está siendo apoyado en gran medida por comparaciones con la información obtenida en otros proyectos genómicos. Los genomas de organismos bien investigados tan diversos como las bacterias (p. ej., *E. coli*), las levaduras (p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*), el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca de la fruta *Drosophila* y varios mamíferos (p. ej., el ratón) se han utilizado en el análisis de estructura de genomas y en la asignación de los genes recién descubiertos en otros organismos.

Bioinformática

El surgimiento de tecnologías de *alto rendimiento* (p. ej., rápidas, que manejan grandes volúmenes y automatizadas) para analizar los seres vivos ha creado una vasta cantidad de datos sobre secuencias de ácidos nucleicos y de polipéptidos. La información, que se recolecta de proyectos de secuenciación de genomas y de proteomas y de análisis de micromatrices de procesos celulares como la transcripción, se coloca en bases de datos que están disponibles para la comunidad científica. ¿Cómo analizan los científicos esos enormes volúmenes de datos no procesados? Como resultado de los avances tecnológicos en ciencias de la computación, matemática aplicada y estadística, la **bioinformática** ha dotado a los científicos de una poderosa herramienta de investigación. El uso de algoritmos de cómputo ha hecho factible resolver una amplia

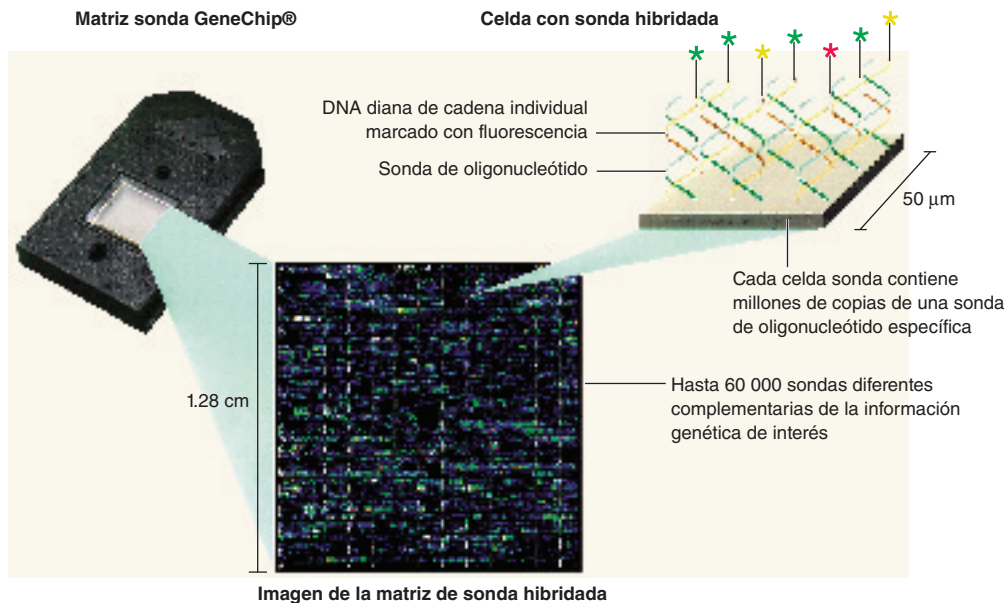
MÉTODOS **bioquímicos** cont.

Imagen de la matriz de sonda hibridada

FIGURA 18H**Tecnología de micromatrices de DNA**

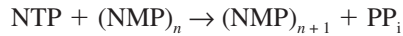
Las micromatrices de DNA pueden utilizarse para determinar los genes que se expresan en un tipo celular específico debido a que cada “chip” puede acomodar de miles a millones de sondas de DNA. (Las sondas de oligonucleótidos se sintetizan sobre la superficie del chip utilizando técnicas fotolitográficas semejantes a las que se emplean en la fabricación de los chips de computadoras.) La micromatriz se incubó en condiciones de hibridación con cDNA marcado con fluorescencia. Las moléculas de cDNA proceden de mRNA extraído de las células que interesan.

variedad de problemas antes inabordables, como lo ilustran los siguientes ejemplos.

1. Es muy posible localizar los genes mediante un proceso llamado inspección de secuencias. Los programas de predicción génica utilizan varias claves para localizar secuencias que potencialmente podrían codificar polipéptidos, llamadas *marcos de lectura abiertos* (ORF). Los ORF son secuencias extendidas de DNA que potencialmente podrían codificar un polipéptido. Comienzan con la secuencia de tres bases AUG, llamada *codón de iniciación*, y terminan con un *codón de terminación* de UAA, UAG o UGA. El rastreo de ORF eucariotas es complicado por la presencia de intrones, algunos de los cuales son más largos que los exones codificadores de dominios polipeptídicos.
2. El alineamiento de secuencias de DNA permite a los investigadores explorar los genomas de cientos de organismos en busca de semejanzas entre secuencias de genes o secuencias reguladoras y ha dado invaluable conocimiento sobre las relaciones que hay entre los organismos vivos y los mecanismos usados para sustentar los procesos vitales.
3. Un método llamado modelación de homología ha facilitado la predicción de estructuras de proteínas. Una vez que se descubre un nuevo gen codificador de proteína, se emplea el análisis bioinformático para buscar entre moléculas homólogas o casi homólogas cuya estructura ya se conoce.
4. El análisis bioinformático de la enorme cantidad de datos derivados de micromatrices proteicas y de datos de proteoma celular derivados de MS aporta un medio invaluable para analizar patrones de síntesis de proteínas celulares. Por ejemplo, este tipo de análisis de datos permite a los científicos médicos comparar cómo se alteran las proteínas normales en estados patológicos.
5. En el campo de la biología evolutiva se han utilizado programas de bioinformática para rastrear los linajes de organismos con base en sucesos raros como duplicaciones génicas y transferencia lateral de genes (transferencia de genes entre especies).
6. El análisis de la expresión génica de alto rendimiento, se usa en la actualidad para identificar los genes implicados en trastornos médicos (p. ej., para comparar los productos de transcripción de células normales y cancerosas).
7. Los biólogos de sistemas utilizan modelación matemática compleja combinada con una fuente siempre creciente de datos biológicos; ello promete mejorar en grado sustancial la comprensión de los sistemas operativos biológicos. ■

18.2 TRANSCRIPCIÓN

La transcripción, que es la creación de copias en RNA de secuencias de DNA, es un proceso sumamente regulado que transforma señales ambientales (p. ej., disponibilidad de nutrientes en el caso de bacterias, y señales de desarrollo en eucariotas multicelulares) en cambios de expresión génica. Como con todos los aspectos de la función de los ácidos nucleicos, la síntesis de las moléculas de RNA es un proceso muy complejo en el que participan diversas enzimas y proteínas asociadas. Recuérdese que las moléculas de RNA se transcriben a partir de los genes de la célula. Conforme procede la síntesis de RNA, la incorporación de ribonucleótidos es catalizada por la RNA polimerasa, que algunas veces se denomina RNA polimerasa dependiente de DNA, o RNAP. La reacción que catalizan todas las RNA polimerasas es



Como la cadena que no sirve de plantilla, plus (+), tiene la misma secuencia de bases que el RNA producto de la transcripción (salvo la sustitución de U por T), se denomina también **cadena codificadora** (fig. 18.31). Por convención, la dirección del gen (un segmento de DNA bicatenario) es la misma que la de la cadena codificadora. La polimerización procede desde el extremo 5' hasta el extremo 3' del gen debido a que la cadena molde de DNA, también llamada cadena (-) negativa, y la molécula de RNA recién sintetizada son antiparalelas. Como se ha señalado, la transcripción genera varios tipos de RNA, de los cuales los rRNA, tRNA y mRNA participan de forma directa en la síntesis de proteínas (cap. 19).

Transcripción en procariontes

La RNA polimerasa (fig. 18.32) de *E. coli* cataliza la síntesis de todas las clases de RNA. Con un peso molecular de 370 kD, la enzima central (α , β y β') cataliza la síntesis de RNA. Otra proteína, la subunidad ω , promueve el ensamblaje de la holoenzima RNAP. La unión transitoria del factor σ (sigma) a la enzima central le permite unirse tanto a la cadena molde correcta y al sitio adecuado para iniciar la transcripción. Se han identificado varios factores σ . Por ejemplo, en *E. coli* el factor σ^{70} participa en la transcripción de la mayoría de los genes, mientras que σ^{32} y σ^{28} promueven la transcripción de los genes de choque térmico y del gen de la flagelina, respectivamente. (Como sugiere su nombre, la flagelina es una proteína componente de los flagelos bacterianos.) El superíndice indica el peso molecular de la proteína en kilodaltones.

En la figura 18.33 se resume la transcripción de un gen de *E. coli*. El proceso consta de tres fases: iniciación, elongación y terminación. A continuación se describen con brevedad cada una de ellas.

El inicio de la transcripción comienza con la unión de la RNA polimerasa a un **promotor**, una secuencia reguladora de DNA que se localiza corriente arriba (es decir, hacia el extremo 5' del polinucleótido) de un gen. Aunque los promotores procariontes son variables en tamaño (de 20 a 200 bp), hay dos secuencias cortas que

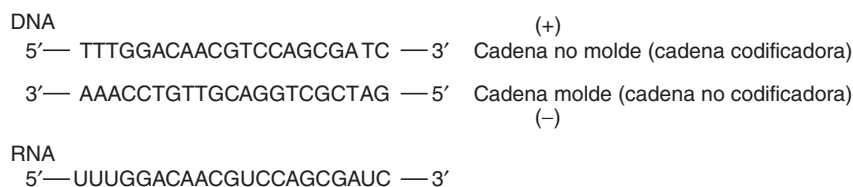


FIGURA 18.31

Cadena de DNA codificadora

Se transcribe una de las dos cadenas complementarias de DNA, que se denomina cadena molde (-). El RNA transcrito tiene una secuencia idéntica a la cadena no molde (+) o codificadora, excepto por la sustitución de U por T.

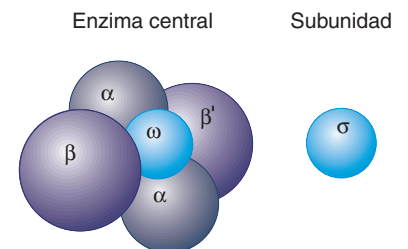
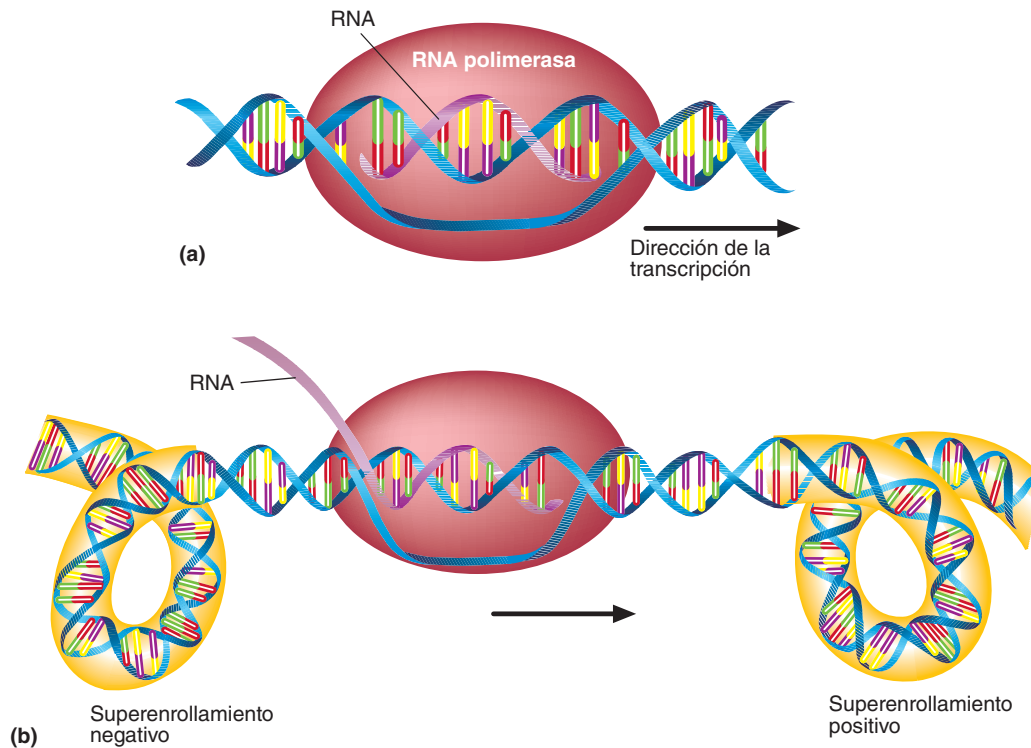


FIGURA 18.32
RNA polimerasa de *E. coli*

La RNA polimerasa de *E. coli* está formada por dos subunidades α y una de cada una de las subunidades β y β' . La unión transitoria de una subunidad σ permite la unión de la enzima central a las secuencias de DNA adecuadas. Obsérvese que ω promueve el ensamblaje de la enzima central.

**FIGURA 18.33****Iniciación de la transcripción en *E. coli***

(a) Al desenrollarse un segmento corto de DNA se forma una burbuja de transcripción. Al avanzar la transcripción se forma un híbrido RNA-DNA. La burbuja se mueve para mantener la transcripción en tanto se desenrolla el DNA por delante de ella y se vuelve a enrollar por detrás. (b) La transcripción induce el enrollamiento. Se forman superenrollamientos positivos por delante de la burbuja y superenrollamientos negativos por detrás de ella.

son muy semejantes entre las diversas especies bacterianas y se ubican en posiciones situadas a unos 10 y 35 bp del sitio de inicio de la transcripción. En cada uno de estos sitios hay un conjunto de secuencias de bases, que se denominan secuencias de consenso. Una **secuencia de consenso** representa un promedio de varias secuencias estrechamente relacionadas pero no idénticas. Las secuencias que se presentan en la figura 18.34 reciben su nombre con base en el punto de comienzo de la transcripción, región -35 y región -10 . (La región -10 también se denomina *caja de Pribnow*, por su descubridor.) La RNA polimerasa se desliza a lo largo del DNA hasta que alcanza una secuencia promotora. Los promotores varían ampliamente en cuanto a la eficiencia con la que se unen de modo productivo a la RNA polimerasa. Las velocidades de inicio de la transcripción pueden variar hasta en un factor de 1 000 entre promotores “fuertes” (localizados cerca de la secuencia de consenso) y promotores “débiles” (alejados de la secuencia de consenso). Mutaciones en una secuencia promotora suelen debilitar al promotor, pero también pueden convertir un promotor débil en uno fuerte. Ninguna de tales posibilidades es favorable.

RNAP y el proceso de transcripción procariota

La holoenzima RNAP (es decir, la holoenzima central y su factor σ asociado) se une a la región promotora. Luego, un segmento corto de DNA se desenrolla mientras las subunidades β' y σ rompen los enlaces de hidrógeno en un tramo de 13 bp en la caja de Pribnow. Puesto que ahora están separadas las cadenas de DNA, se dice que el complejo enzima-promotor está “abierto”. La transcripción comienza con la unión del primer nucleósido trifosfatado (por lo general ATP o GTP) al complejo de la RNA polimerasa. Un ataque nucleófilo del grupo 3'-OH del primer nucleósido trifosfatado sobre el fosfato α de un segundo nucleósido, también con tres grupos

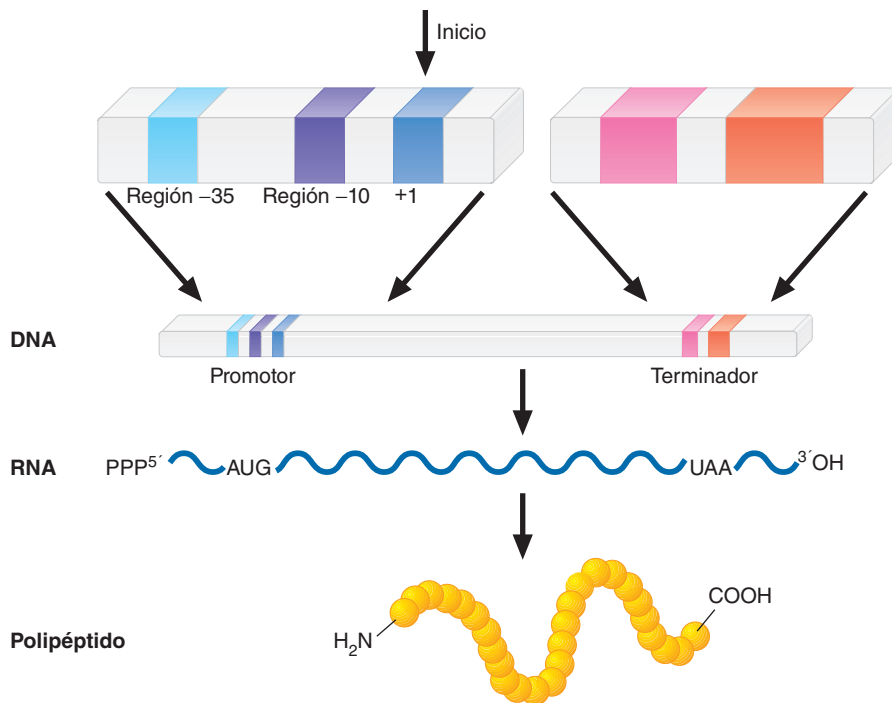


FIGURA 18.34
Unidad de transcripción típica de *E. coli*

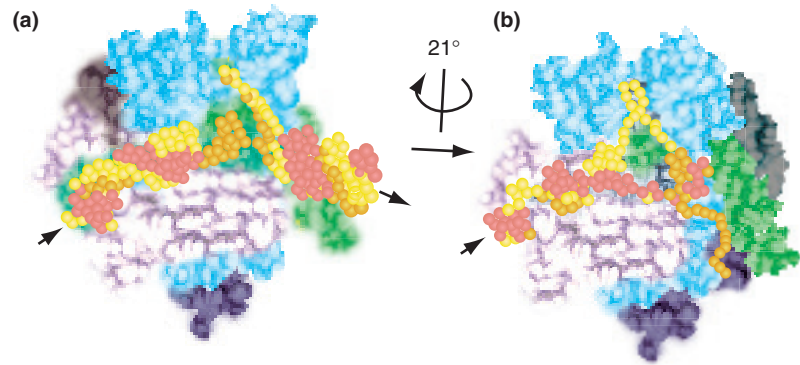
Si la RNA polimerasa se puede unir al promotor, la transcripción del DNA comienza en el sitio de inicio +1. La traducción del mRNA comienza tan pronto como se encuentra disponible el sitio de unión al ribosoma en el transcrito de mRNA.

fosfato (colocado del mismo modo por apareamiento de bases en el sitio adyacente), causa la formación del primer enlace fosfodiéster. (Debido a que los grupos fosfato de la primera molécula no participan en esta reacción, el extremo 5' de los transcritos procarionotas posee un grupo trifosfato.) La RNAP procede a catalizar la formación de enlaces fosfodiéster adicionales entre ribonucleótidos apareados con la cadena molde de DNA dentro del promotor. Para que la fase de inicio concluya de manera exitosa (p. ej., para que la holoenzima RNAP se mueva alejándose del promotor), la cadena creciente de RNA debe alcanzar una longitud aproximada de 10 nt. Suelen fallar varios intentos de “despeje del promotor” y los transcritos truncados se liberan y degradan. Cuando la secuencia transcrita alcanza una longitud de 10 nucleótidos, la conformación del complejo de RNA polimerasa cambia, se libera el factor σ y finaliza la fase de iniciación. Tan pronto como una RNA polimerasa se desplaza más allá del sitio promotor, puede entrar otra RNA polimerasa, unirse al sitio y comenzar otra ronda de síntesis de RNA.

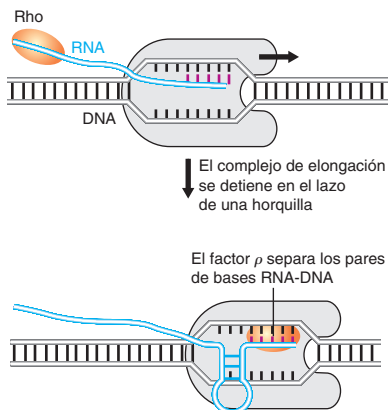
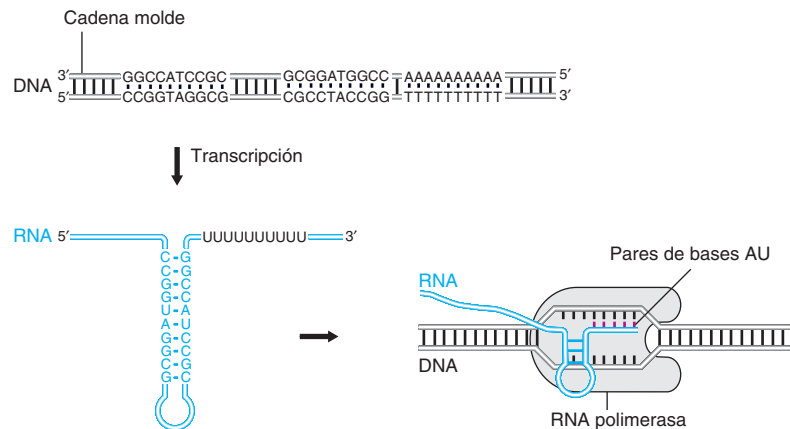
Una vez que el factor σ se desprende y disminuye la afinidad del complejo de la RNA polimerasa por el sitio promotor, comienza la fase de elongación. La RNA polimerasa central se convierte en un complejo de transcripción activo uniéndose a varias proteínas accesorias. A medida que la síntesis de RNA procede en la dirección 5' \rightarrow 3' (fig. 18.33), el DNA se desenrolla por delante de la *burbuja de transcripción* (el segmento de DNA desenrollado de forma transitoria, constituido por 12 a 14 bp, en el que se ha formado un híbrido RNA-DNA). En cualquier momento hay el equivalente a unos 30 bp de DNA dentro de la RNAP. El sitio activo del complejo enzimático yace entre las subunidades β y β' (fig. 18.35). Cuando el dsDNA entra en la enzima y se separa en dos cadenas, la cadena molde pasa al sitio activo a través de un conducto. La otra cadena (no-molde) es desviada del sitio activo y viaja por su propio conducto. Cuando ambas cadenas emergen de sus conductos separados, vuelven a formar una doble hélice. Mientras tanto, el transcrito de RNA creciente sale por su propio conducto, formado en las subunidades β y β' . La acción de desenrollamiento de la RNA polimerasa crea superenrollamientos positivos por delante de la burbuja de transcripción y negativos por detrás de la burbuja, que deshacen las topoisomerasas. A medida que la burbuja se mueve hacia abajo en el gen, se dice que se mueve “corriente abajo” (hacia 3'). La incorporación de ribonucleótidos continúa hasta que se alcanza una señal de terminación.

FIGURA 18.35**Modelo de la RNA polimerasa bacteriana**

En este modelo, los componentes de la RNAP están representados con los siguientes colores: β (azul), β' (rosa). La cadena molde de DNA se muestra en rojo y la otra en amarillo. En (a) y (b), la doble hélice yace dentro de un surco horizontal entre las subunidades β y β' . Las flechas negras indican el sentido del movimiento del DNA dentro de la enzima. La rotación de 21° del modelo revela el transcrito de RNA creciente (dorado) al salir de la RNAP.

**FIGURA 18.36****Terminación intrínseca**

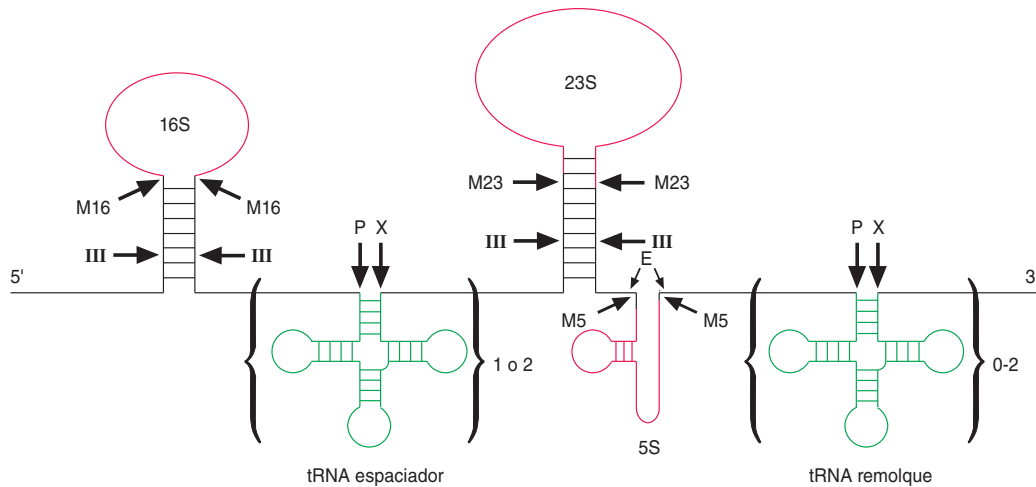
Cuando se ha transcrito la secuencia de terminación (una repetición invertida seguida por una serie de As) en la cadena molde, la secuencia de RNA resultante forma una estructura en horquilla (tallo-lazo) estable. Después de que la horquilla interrumpe las interacciones DNA-RNA, el transcrito de RNA se sostiene en la cadena molde sólo por una corta secuencia de pares de bases AU. La molécula de RNA se disocia con rapidez debido a que las interacciones AU son muy débiles.

**FIGURA 18.37****Terminación dependiente de ρ**

El factor ρ es una helicasa dependiente de ATP que se une a una secuencia rica en C en el transcrito de RNA. Una vez unido, el factor ρ se mueve a lo largo del transcrito en el sentido $5' \rightarrow 3'$ hasta que alcanza el sitio de terminación, ahora dentro de la burbuja de transcripción. La RNA polimerasa se ha detenido porque, según se piensa, se ha formado una horquilla débil. El factor ρ interrumpe las interacciones DNA-RNA usando energía derivada de ATP para desenrollar el híbrido DNA-RNA, y el transcrito de RNA se libera.

En las bacterias existen dos tipos de terminación de transcripción: terminación intrínseca y terminación dependiente de ρ (rho). En la **terminación intrínseca** (también llamada **terminación independiente de ρ**), la síntesis de RNA termina porque se transcribe la secuencia de terminación, que consiste en una secuencia de repetición invertida seguida de seis a ocho adeninas (A) (fig. 18.36). Cuando se transcribe la secuencia de terminación, la repetición invertida forma una horquilla estable que hace que la RNA polimerasa se haga más lenta o se detenga. El transcrito de RNA se libera entonces, en virtud de que el híbrido RNA-DNA se disocia, debido a las débiles interacciones de pares de bases entre las A (adeninas), en una secuencia corta de poliadenilato [poli(A)] que sigue a la repetición invertida, y los U complementarios en el transcrito. En la **terminación dependiente de ρ** no se forman horquillas fuertes y la terminación requiere la ayuda de una proteína conocida como factor ρ , una helicasa dependiente de ATP (fig. 18.37). El factor ρ se une a una secuencia de reconocimiento específica en la cadena de mRNA naciente localizada hacia arriba del sitio de terminación. Entonces procede a desenrollar la hélice RNA-DNA para liberar el transcrito y separar la polimerasa.

En las células procariontas, el mRNA se traduce tan pronto como se expone un sitio de unión a ribosomas (traducción cotranscripcional). Sin embargo, las moléculas maduras de rRNA y de tRNA se producen a partir de transcritos más grandes mediante un procesamiento posterior a la transcripción. En la figura 18.38 se presentan las reacciones del procesamiento de los rRNA de *E. coli*. El genoma de esta bacteria contiene varios conjuntos de los genes de rRNA 16S, 23S y 5S. En el paso de procesamiento primario, el transcrito policistrónico 30S es metilado y fraccionado en varios segmentos más cortos por varias RNAsas. Un mayor fraccionamiento realizado por otras RNAsas produce rRNA maduros. También se producen unos pocos tRNA y los otros se fabrican a partir de transcritos primarios en una serie de reacciones de procesamiento en las que varias RNAsas los recortan. En el último paso del procesamiento del tRNA, un gran número de bases se alteran mediante varias reacciones de modificación (p. ej., desaminación, metilación y reducción).

**FIGURA 18.38****Procesamiento del RNA ribosómico en *E. coli***

Cada operón de rRNA codifica un transcrito primario que contiene una copia de cada uno de los rRNA 16S, 23S y 5S. Cada transcrito codifica también uno o dos tRNA espaciadores y hasta dos tRNA remolque. El procesamiento posterior a la transcripción implica numerosas reacciones de rotura catalizadas por varias RNasas y reacciones de empalme. (Las RNasas individuales se identifican por letras y/o números, p. ej., M5, X y III.) La RNasa P es una ribozima.

Transcripción en eucariotas

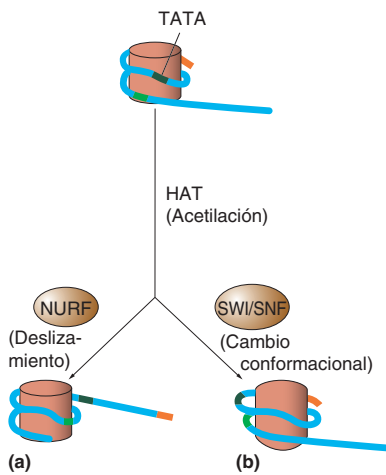
La transcripción del DNA en las células procariotas y en las eucariotas es semejante en numerosos aspectos. Por ejemplo, las RNA polimerasa bacterianas y sus contrapartes eucariotas tienen estructuras similares y utilizan un mecanismo de transcripción en común (p. ej., reconocimiento de promotor, transcritos truncados y despeje del promotor). Además, aunque en bacterias y en eucariotas los factores de iniciación sólo están lejanamente relacionados, realizan funciones similares. Sin embargo, estos dos tipos de organismos difieren en grado significativo en cuanto a los mecanismos reguladores que controlan la expresión génica. Uno de los ejemplos más prominentes de estas diferencias es el acceso limitado de la maquinaria de transcripción eucariota al DNA. La cromatina suele estar, al menos parcialmente, condensada. Sin embargo, para que ocurra la transcripción, el DNA debe estar suficientemente expuesto y accesible a la actividad de la RNA polimerasa. Para que el DNA sea permisivo a la transcripción, las colas de histona deben ser acetiladas por acetiltransferasas de histonas (HAT) y los contactos histona-DNA deben ser debilitados por **complejos remodeladores de cromatina**. Existen dos clases de complejos remodeladores de cromatina. Las proteínas SWI y SNF (en la forma de un complejo SWI/SNF) facilitan la liberación de la partícula de histona, mientras que las proteínas NURF liberan los contactos sólo lo suficiente para permitir que la partícula de histona se aparte del camino (fig. 18.39).

La transcripción del DNA eucariota no se conoce tan bien como el proceso procariota, principalmente por la complejidad de los genomas eucariotas. Sin embargo, se sabe que el proceso eucariota posee varias características propias.

ACTIVIDAD DE LA RNA POLIMERASA Los eucariotas poseen tres RNA polimerasa nucleares, cada una de las cuales se diferencia por la clase de RNA que sintetiza, la estructura de sus subunidades y las cantidades relativas. La polimerasa I de RNA (RNAP I), que se localiza dentro del nucléolo, transcribe los rRNA grandes (de 28S, 18S y 5.8S). Los precursores de los mRNA y la mayoría de los miRNA y los snRNA los transcribe la RNA polimerasa II (RNAP II), y la RNA polimerasa III (RNAP III) es la encargada de transcribir los precursores de los tRNA, de los rRNA 5S, de los snRNA U6 y de los snoRNA. Cada polimerasa posee dos subunidades grandes y varias (de ocho a 12) subunidades más pequeñas. Por ejemplo, las dos subunidades grandes de la RNAP II tienen pesos moleculares de 215 y 139 kD.

CONCEPTOS CLAVE

- Durante la transcripción, se sintetiza una molécula de RNA a partir de un DNA molde.
- En las procariotas este proceso implica la actividad de una única RNA polimerasa.
- La transcripción inicia cuando el complejo de RNA polimerasa se une a una secuencia promotora.

**FIGURA 18.39****Remodelación de la cromatina**

La acetilación (por HAT) de las colas de histona rompe sus contactos con el DNA. Las histonas centrales se liberan entonces de los contactos de DNA deslizándose fuera del camino por la acción de proteínas NURF, (a) a fin de exponer la región promotora del DNA a la maquinaria de transcripción, o por un cambio de conformación localizado de la cromatina, (b) promovido por el complejo de remodelación de cromatina SWI/SNF.

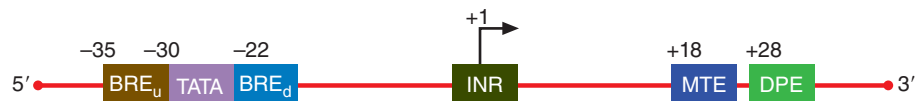
El número de subunidades más pequeñas varía entre las especies; por ejemplo, las plantas poseen ocho, mientras que los vertebrados tienen seis. Algunas de las subunidades más pequeñas también están presentes en las otras dos polimerasas de RNA. A diferencia de la RNA polimerasa procariota, las enzimas eucariotas no pueden iniciar por sí mismas la transcripción. Antes de que pueda empezar la transcripción, deben unirse al promotor varios factores de transcripción.

PROMOTORES DE EUCARIOTAS Los promotores de los eucariotas son más complejos y variables que los de los procariotas. Cada uno consiste en un *promotor central*, la secuencia mínima de DNA requerida para que se una la RNA polimerasa e inicie la transcripción, y en secuencias adicionales proximales (cercanas) y distales (lejanas) que contribuyen a regular la transcripción.

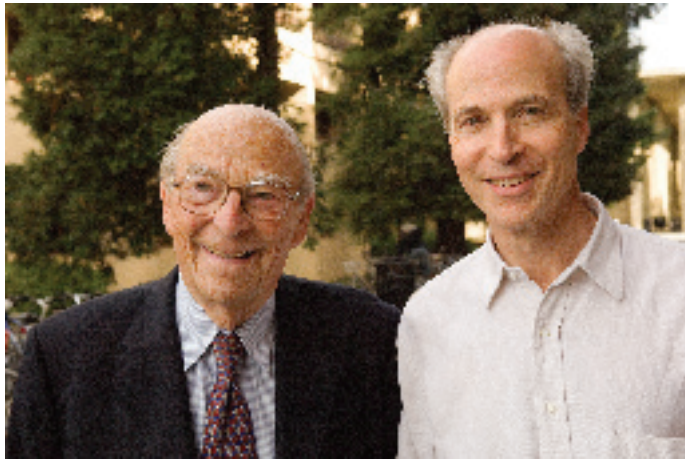
Hay dos clases de promotores centrales en los eucariotas: enfocados y dispersos. Los promotores enfocados contienen un *sitio de inicio de la transcripción* (TSS) que consiste en un nucleótido único o un intervalo estrecho de nucleótidos y un conjunto variable de motivos de secuencia, conocidos como *elementos promotores centrales* (CPE), que permiten la unión de la maquinaria de transcripción. La caja TATA, identificada primero en levadura, es el CPE de eucariota más investigado. Encontrada sólo en cerca de 10% de los promotores centrales de los mamíferos, la caja TATA, rica en AT, es reconocida y unida a ella por la proteína de unión a TATA (TBP), una subunidad del factor de transcripción TFIID. Otros ejemplos de CPE que se encuentran entre los promotores centrales enfocados incluyen el Inr (iniciador), el BRE (elemento de reconocimiento de B), el MTE (motivo de 10 elementos) y el DPE (elemento promotor corriente abajo) (fig. 18.40). Los promotores centrales dispersos reciben ese nombre porque poseen muchos TSS (en general, un sitio de iniciación fuerte y varios débiles), que parecen distribuirse en forma aleatoria sobre una amplia región de 50 a 100 bp. Encontrados en vertebrados y especialmente en mamíferos, los promotores centrales dispersos tienden a ocurrir dentro de islas CpG y están asociados principalmente con genes de mantenimiento. (Los *genes de mantenimiento* codifican proteínas como enzimas glucolíticas y proteínas ribosómicas que son constantemente requeridas por las células para funciones esenciales.) En la actualidad se cree que las CpG facilitan la transcripción desestabilizando nucleosomas.

Los elementos promotores proximales son sitios de unión de factores de transcripción ubicados a unos 250 bp corriente arriba del TSS. Las cajas GC y CCAAT son ejemplos de elementos promotores proximales, las cuales favorecen la transcripción cuando se unen a ciertos factores de transcripción. Por ejemplo, las velocidades de transcripción aumentan cuando el factor de transcripción Sp1 se une a elementos de la caja GC corriente arriba de los genes que codifican proteínas tales como el receptor de insulina y la reductasa de HMG-CoA.

Las secuencias reguladoras distales son elementos de DNA independientes de la distancia, que pueden estar ubicados corriente arriba o corriente abajo, o dentro de los

**FIGURA 18.40****Promotor central de RNAP II en los eucariotas**

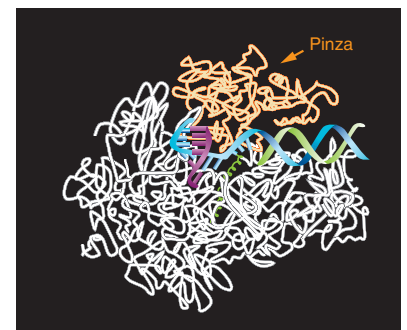
El promotor central, la mínima secuencia de DNA requerida para unir la RNA polimerasa e iniciar la transcripción de un gen específico, a menudo contiene motivos de secuencia que los investigadores han identificado como elementos promotores centrales (CPE). La caja TATA es un CPE muy investigado. El BRE_u y el BRE_d son CPE que, cuando están presentes, se ubican inmediatamente corriente arriba y corriente abajo, respectivamente, de la caja TATA. Juntos o separados, BRE_u y BRE_d modulan la activación de la transcripción mediante sus interacciones con los TFIIB. La mayoría de los genes no tienen caja TATA. En vez de ello, pueden contener Inr (elemento iniciador) o DPE (elemento promotor central corriente abajo). El MTE (elemento del motivo 10), actuando en conjunto con el Inr, promueve la unión de los TFIID al promotor central. Ningún CPE está presente entre todos los promotores centrales de los eucariotas, y algunos promotores centrales no tienen algún CPE conocido. Nótese que, cuando está presente en un promotor central, el Inr contiene la secuencia de inicio de transcripción.

**FIGURA 18.41**

Roger Kornberg (derecha) recibió el premio Nobel de Química en 2006 por dilucidar el mecanismo molecular de la transcripción en los eucariotas. Su padre, Arthur Kornberg, fallecido en 2007, recibió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1959 por su trabajo con polimerasas de DNA procariontas.

intrones de sus genes diana. Los elementos distales pueden aumentar (*potenciadores*) o disminuir (*silenciadores*) la transcripción. La transcripción se inhibe cuando una proteína represora se une a un elemento silenciador.

RNA POLIMERASA II Y EL PROCESO DE TRANSCRIPCIÓN EUCARIOTAS La RNA polimerasa II dirigida por DNA (RNAP II) es el tipo más investigado de RNA polimerasa en eucariotas, debido en gran medida a su función en la síntesis de mRNA. Las propiedades estructurales y funcionales de la RNAP II de la levadura fueron determinadas por Roger Kornberg (fig. 18.41), quien recibió en 2006 el premio Nobel de Química por este trabajo. En el ser humano, la enzima central contiene 12 subunidades. La mayor subunidad RBP1, forma parte del sitio activo de la enzima, el surco que permite unir DNA. RBP1 también contiene un dominio C-terminal (CTD) con 25 a 52 repeticiones de la héptada YSPTSPS (52 en el ser humano). La capacidad del CTD para actuar como sitio de anclaje para proteínas implicadas en diversas fases de la transcripción se regula mediante modificaciones covalentes reversibles de diversos residuos de héptadas (sobre todo, fosforilación de Ser2 y Ser5). La RNAP II se puede unir a promotores cuando las héptadas no están fosforiladas. Conforme avanza la transcripción, un patrón de residuos de Ser2 y Ser5 fosforilados creados por cinasas y fosfatasas permite reclutar enzimas específicas para procesamiento de RNA. Durante la transcripción, el patrón de fosforilación de serinas cambia de ser alto para Ser5P y bajo para Ser2P casi al principio, a la proporción inversa conforme avanza el proceso corriente abajo. Otros ejemplos de procesos afectados por patrones de fosforilación de la serina del dominio C-terminal incluyen la conversión de RNAP II a una enzima procesiva, la remodelación de histonas y la formación del casquete 5' del mRNA con iniciación del corte empalme. Por el tiempo en el que la RNAP II empieza a sintetizar la cola poli A, los residuos de Ser5 no están fosforilados. La completa desfosforilación del CTD permite que la RNAP II se separe y sea reciclada en otra ronda de transcripción. Además de la enzima central (fig. 18.42), la maquinaria de transcripción de la RNAP II (3 000 kD) consta de un conjunto de seis factores de transcripción, denominados *factores de transcripción generales*, y un complejo proteínico de múltiples subunidades llamado mediador. Los factores de transcripción generales (GTF) TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIF y TFIIH son el número mínimo de proteínas adicionales necesarias para la transcripción precisa. Facilitan la construcción del **complejo de preiniciación** (PIC) de la transcripción, el reconocimiento del promotor y el desenrollamiento del DNA dependiente de ATP. El **mediador** es un complejo proteínico necesario para la transcripción de casi todos los promotores de la RNAP II. El mediador de levadura es un complejo de 25 subunidades con una masa molecular de 1.4 MD. Su estructura tiene tres dominios: cabeza, parte media y cola (fig. 18.43). El mediador es en esencia una plataforma de integración de señales que actúa como adaptador entre la RNAP II y los factores de transcripción que están unidos a secuencias de DNA reguladoras positivas (po-

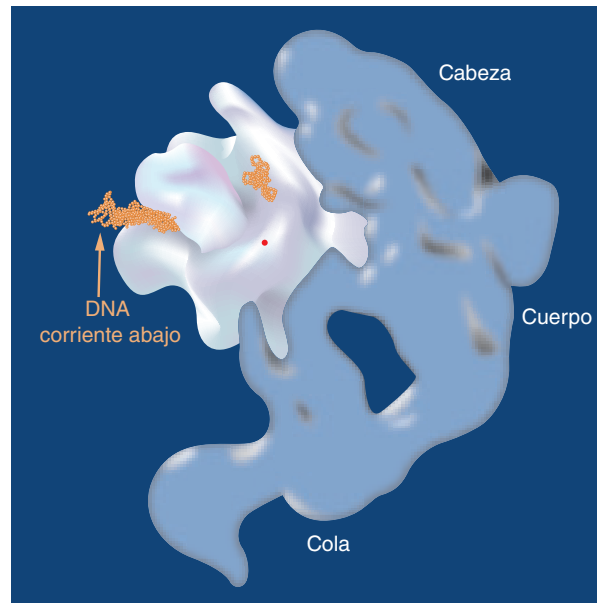
**FIGURA 18.42**

Estructura de la enzima central de la RNAP II de levadura

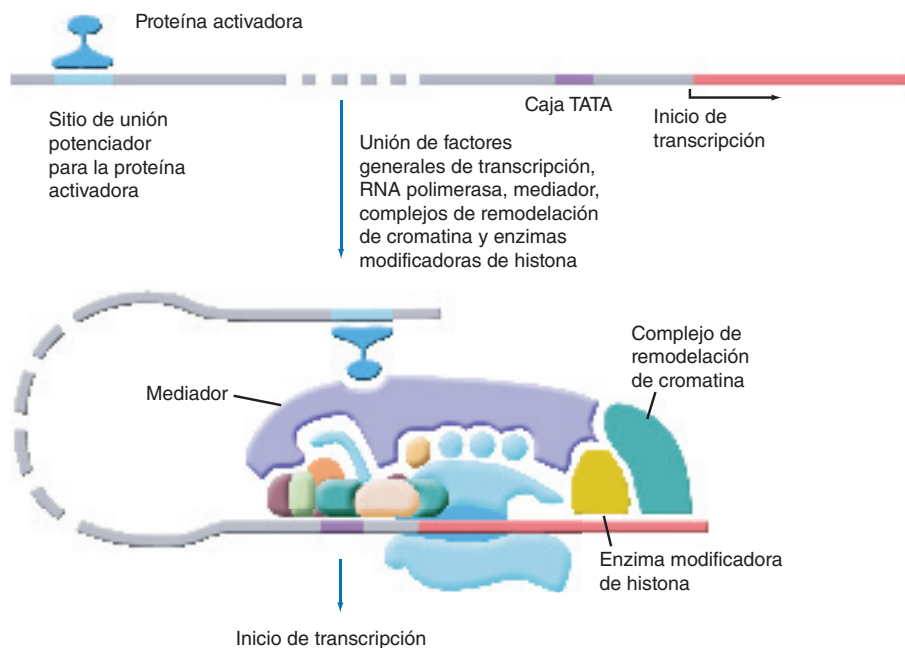
Esta imagen de la parte central de la RNAP II muestra las cadenas polipeptídicas en blanco y anaranjado (proteína de pinza), el DNA (azul = cadena molde y verde = otra cadena) y el RNA (morado).

FIGURA 18.43**Complejo holoenzimático mediador-RNA polimerasa II de levadura**

El complejo de preiniciación de RNAP II (RNAP II con factores de transcripción asociados), mostrado en blanco, interactúa con el complejo mediador con forma de luna creciente (en azul) a través de sus dominios de cabeza y de cuerpo. El dominio de cola del mediador interactúa con una proteína reguladora que está unida al DNA.

**FIGURA 18.44****Activación de la transcripción mediante proteínas activadoras**

La interacción entre un factor de transcripción activador unido a un elemento potenciador distal del promotor central (indicado por las líneas punteadas) y del mediador facilita el reclutamiento de la RNAP II y los GTF al promotor central. El mediador se une al CTD de RNAP II. Los complejos de remodelación de cromatina y las enzimas modificadoras de histona también son reclutadas al PIC. Aunque se ilustra sólo una interacción activador-mediador, la transcripción de la mayoría de los genes utiliza varias proteínas activadoras que, juntas, especifican la velocidad del proceso. El mediador también puede actuar para reprimir la transcripción cuando interactúa con proteínas represoras (que no se muestran) unidas a silenciadores.



tenciadores) y negativas (silenciadores), las cuales pueden estar a cierta distancia del gen o de los genes que modulan (fig. 18.44). Esta elaborada forma de regulación es principalmente responsable de los intrincados mecanismos de expresión génica en procesos eucariotas complejos, como el desarrollo y la diferenciación celulares.

La transcripción eucariota ocurre en varias fases: ensamblaje del PIC, iniciación, elongación y terminación. El ensamblaje del PIC (fig. 18.45) empieza uniendo a la caja de TATA la subunidad de la proteína de unión a TATA (TBP) perteneciente al TFIID, un proceso facilitado por el TFIIA. La TBP es una proteína con forma de silla de montar que distorsiona la estructura del DNA causando la separación de sus cadenas. La inserción de cuatro cadenas laterales de fenilalanina entre los pares de bases del surco menor causa que un segmento de DNA se combe. A medida que se combe el DNA, favorece su interacción con la TBP, aumentando la forma del doblez hasta aproximadamente 90° . La subsiguiente unión de los otros GTF seguida por el

mediador produce el PIC transcripcionalmente activo. Se cataliza la formación de una burbuja de transcripción por medio de actividades de helicasa y de APTasa de las subunidades del TFIIF, que crean una tensión de superenrollamiento negativo. La burbuja se mantiene en la posición abierta mediante el TFIIF, que se une a la cadena codificante. Luego, la cadena no codificante entra al sitio activo de la RNAP II. Una vez que se sintetiza el primer enlace, continúa el proceso de transcripción hasta que el mRNA llega a cerca de 23 nt, punto en el que ocurre el despeje del promotor y empieza la fase de elongación con la liberación de los GIF TFIIE y TFIIF.

Una vez que se ha logrado el despeje del promotor, la holoenzima RNAP II se disocia del mediador y empieza la fase de elongación de la transcripción. El complejo RNAP II continúa el proceso de transcripción bastante más allá del extremo funcional del transcrito naciente hasta que se alcanza una secuencia de señal (5'-AAUAAA-3') llamada secuencia de poli(A). Tan pronto como se transcribe dicha secuencia, varias proteínas ahora enlazadas al complejo RNAPII-CTD, se unen a ella y causan la terminación al escindir el transcrito unos 10 a 30 nt corriente abajo de la secuencia de poli(A). Una cadena de poliadenilato (100 a 250 residuos de adenilato), llamada *cola de poli(A)*, es sintetizada por la polimerasa de poli(A) y luego unida de manera covalente a los extremos 3' de los transcritos de mRNA.

PROCESAMIENTO DEL RNA Al contrario del mRNA procariota, que suele requerir poco o ningún procesamiento, los mRNA eucariotas son productos de un largo proceso después de la transcripción. Mediante el procesamiento, que comienza poco después del inicio de la transcripción, los transcritos nacientes de mRNA, llamados pre-mRNA, se unen a unos 20 tipos diferentes de proteínas nucleares formando partículas ribonucleoproteínicas (hnRNP). Poco después de comenzar la transcripción del transcrito primario, se produce una modificación del extremo 5' que se denomina *encasquetamiento*. La estructura del casquete o caperuza (fig. 18.46), que consta de 7-metilguanosa ligada al mRNA mediante un enlace trifosfato, se sintetiza cuando el pre-mRNA tiene unos 30 nt de longitud. Protege el extremo 5' contra las exonucleasas e impulsa la traducción del mRNA por los ribosomas.

Una de las características más notables del procesamiento del RNA eucariota es la eliminación de intrones de los transcritos de RNA. En este proceso, denominado **corte y empalme del RNA**, se cortan los intrones del transcrito primario, y los exones se unen entre sí para formar un producto funcional. La mayor parte de los esfuerzos de investigación se han centrado en el empalme de los pre-mRNA, que se describe enseguida. El número de intrones en los genes eucariotas que codifican proteínas varía ampliamente, desde uno en los genes que contienen intrones de eucariotas inferiores como las levaduras hasta docenas o incluso cientos en algunos genes de mamíferos. El gen de la distrofina humana, el más grande del ser humano, tiene 2.4 millones de pares de bases (Mb) de largo y contiene 79 exones. (¡La síntesis del transcrito primario de la distrofina toma 16 horas!) El mRNA empalmado de la distrofina (14 kb) codifica una proteína estructural (427 kD) con 3 600 aminoácidos que conecta el citoesqueleto de la célula muscular con la membrana plasmática y la matriz extracelular. Varias mutaciones en el gen de la distrofina causan el trastorno recesivo ligado al cromosoma X, denominado distrofia muscular de Duchenne, que se presenta como una degeneración muscular progresiva.

El empalme del RNA se realiza en un sitio muy cercano a la transcripción, en un complejo RNA-proteína de 4.8 megadaltones (MD) formado por snRNP llamado **empalmosoma**. El empalme ocurre en ciertas secuencias conservadas, de las cuales hay cuatro tipos. En los transcritos pre-mRNA nucleares de las eucariotas hay dos tipos de intrones: GU-AG y AU-AC. En los intrones de GU-AG, por ejemplo, 5'-GU-3' y 5'-AG-3' son la primera y la última secuencias de dinucleótidos, respectivamente. El suceso de empalme (fig. 18.47) ocurre en dos reacciones:

1. Un grupo 2'-OH de un nucleótido de adenosina ubicado en un intrón, denominado "sitio de ramificación", ataca a un fosfato en el sitio de empalme 5' mediante una reacción de transesterificación. El intrón forma un asa llamada *lazo* debido al recién creado enlace fosfodiéster 5' → 2'.

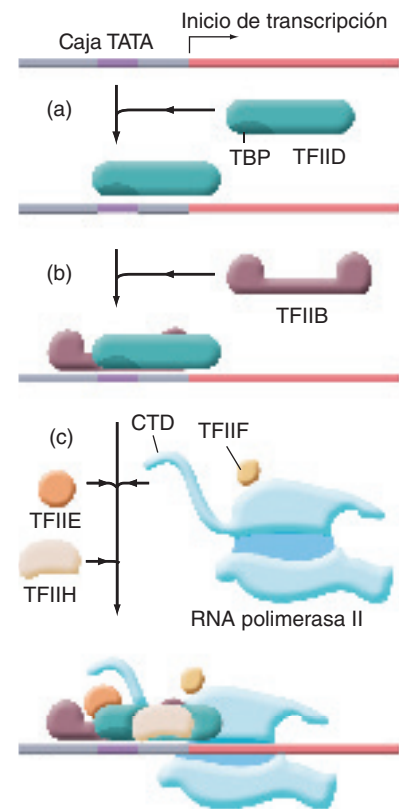
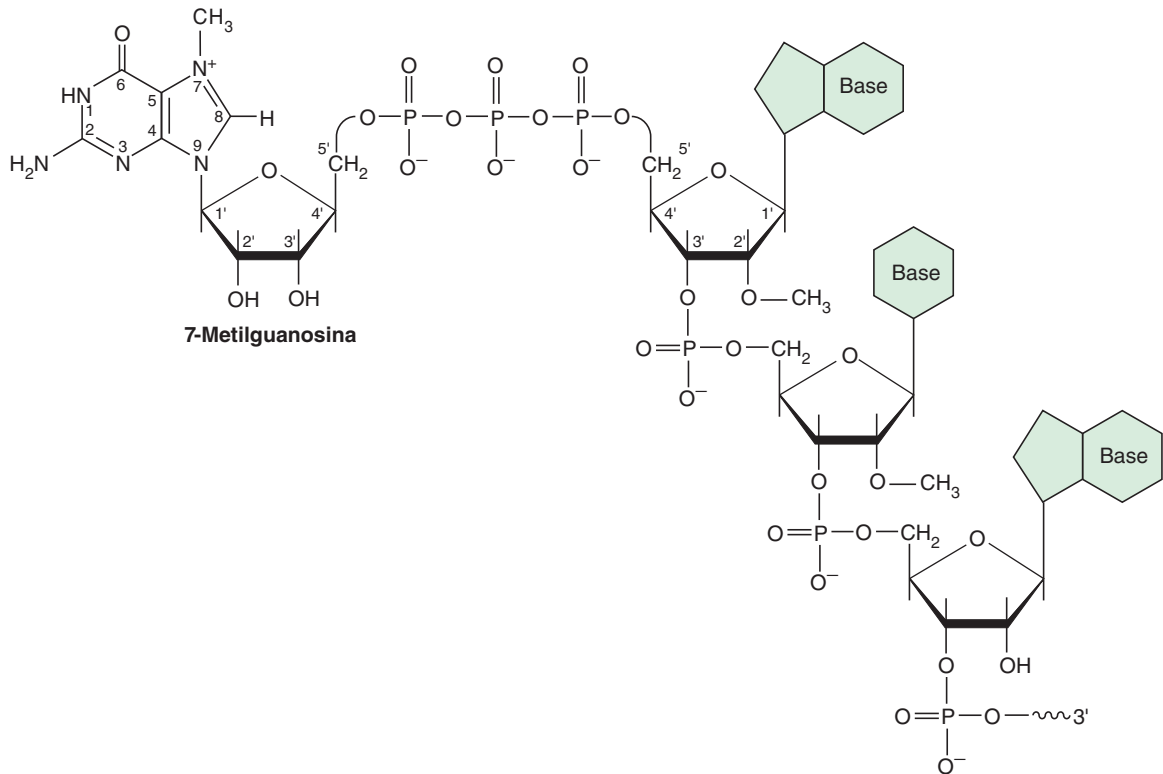


FIGURA 18.45
Formación del complejo de preiniciación en una caja TATA

(a) La subunidad TBP (distorsionadora de DNA) del GTF TFIID reconoce la caja TATA y se une a ella. El TFIIF (no mostrado) estabiliza la interacción entre el TFIID y la caja TATA. (b) La unión de TFIID hace posible la unión subsiguiente de TFIIB. (c) Los otros GTF (TFIIE, TFIIF y TFIIF) y la RNAP II se ensamblan en el promotor para formar un complejo de preiniciación activo. Nótese que el complejo mediador (que no se muestra) controla la formación de PIC.



Distrofia muscular de Duchenne

**FIGURA 18.46****Casquete metilado del mRNA eucariota**

La estructura del casquete consta de una 7-metilguanósina unida al extremo 5' de una molécula de RNA a través de un enlace único 5' → 5'. El 2'-OH de los dos primeros nucleótidos del transcrito están metilados. La formación del enlace 5' → 5' es catalizada por una guaniltransferasa; la metilación N-7 es catalizada por la metiltransferasa de guanina.

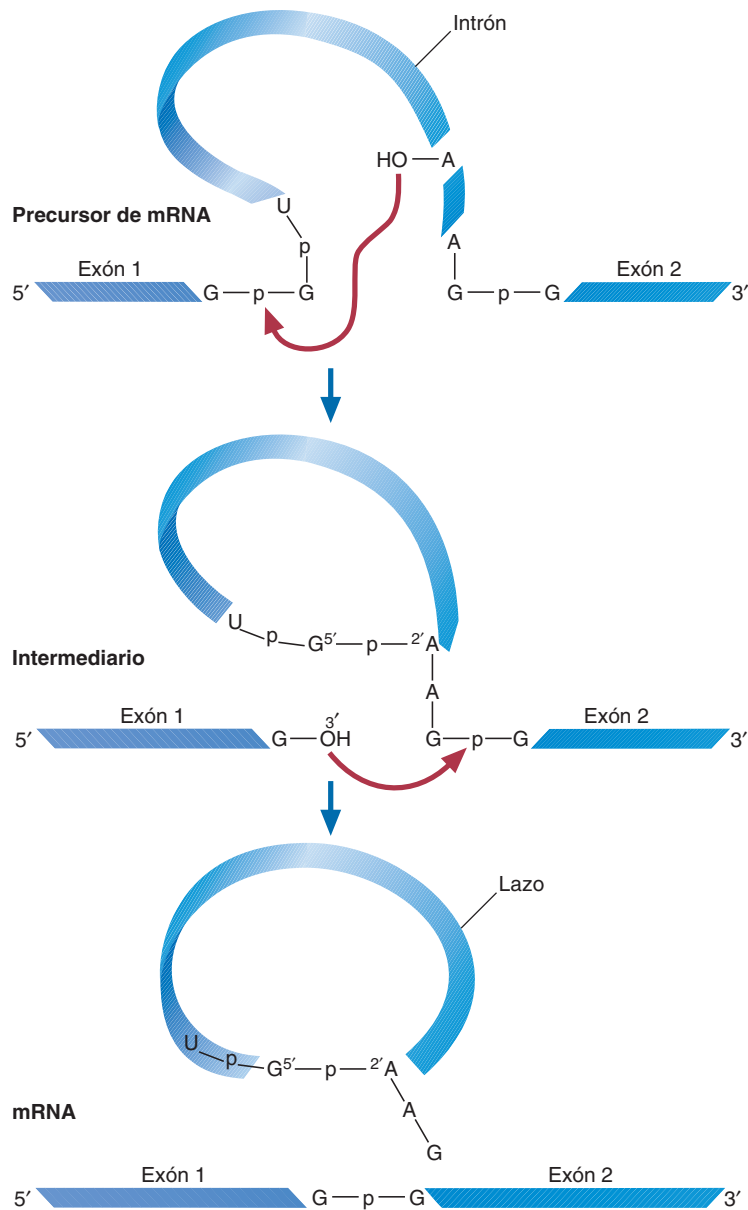
CONCEPTOS CLAVE

- La transcripción en los eucariotas es mucho más compleja que su correspondiente en los procariotas.
- Además de reacciones de remodelación de cromatina y de procesamiento de RNA, la transcripción génica requiere la unión de conjuntos únicos de factores de transcripción a secuencias promotoras.
- Los transcritos de RNA eucariotas experimentan varias reacciones de procesamiento.

2. El lazo se escinde y se degrada, y los dos exones se unen entre sí cuando el 3'-OH del exón localizado corriente arriba ataca un fosfato adyacente al lazo.

Al terminar un suceso de empalme, un *complejo de unión de exón* (EJC) se une en cada sitio de empalme a 20 nt corriente arriba de la junta exón-exón. Los EJC se mantienen asociados con los mRNA durante la exportación nuclear y la localización citoplásmica hasta la primera ronda de traducción por un ribosoma. Los EJC participan en la *degradación sin sentido*, un mecanismo de supervisión del mRNA que detecta señales de terminación prematura (codones de detención) que provocan la síntesis de polipéptidos truncados y posiblemente tóxicos. Originados por errores de corte y empalme de RNA (así como por mutaciones aleatorias y reordenación defectuosa de DNA), los codones prematuros de detención se distinguen de los codones normales de detención por su posición relativa a un EJC. A medida que el mRNA es traducido por un ribosoma, la detección de un codón de detención en dirección 5' de un EJC (que indica que hay otro codón de detención corriente abajo) hace que el mecanismo de revisión inicie el proceso de degradación del mRNA.

La mayoría de los pre-mRNA de mamíferos, casi todos con múltiples intrones, es procesado por **supraempalmosomas** (21.1 MD), cada uno formado por cuatro empalmosomas activos (fig. 18.48). Se ha sugerido que el supraempalmosoma incrementa la velocidad y la eficiencia de empalme de los transcritos y permite la corrección de la escisión de intrones.

**FIGURA 18.47****Corte y empalme del RNA**

El empalme del RNA, que ocurre en el núcleo, comienza con el ataque nucleofílico del 2'-OH de una adenosina específica sobre un fosfato en el sitio de empalme 5'. Se forma un lazo por un enlace 2',5'-fosfodiéster. En el paso siguiente, el 3'-OH del exón 1 (que actúa como nucleófilo) ataca un fosfato adyacente al lazo. Esta reacción libera el intrón y liga los dos exones.

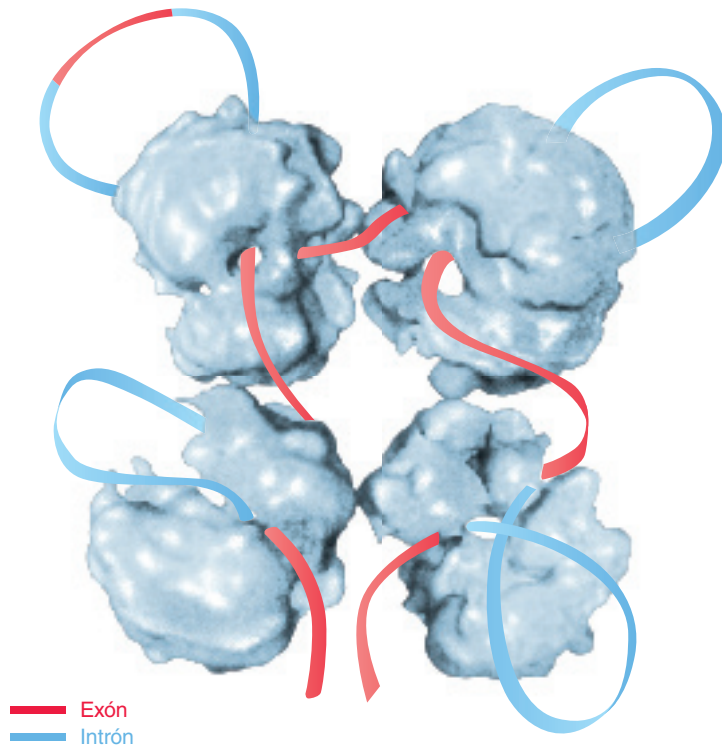
18.3 EXPRESIÓN GÉNICA

En última instancia, el orden interno más esencial de los seres vivos requiere la regulación precisa y oportuna de la expresión génica. Es, después de todo, la capacidad de activar y desactivar genes la que permite a las células responder de manera eficaz a los entornos cambiantes. En los organismos multicelulares, patrones complejos programados de expresión génica se encargan de la diferenciación celular y de la cooperación intercelular.

La regulación de genes, a juzgar por sus velocidades de transcripción, es el producto de una jerarquía compleja de elementos de control que coordina las actividades metabólicas de la célula. Algunos genes, que se denominan **genes constitutivos** o de mantenimiento, se transcriben de forma rutinaria porque codifican productos génicos necesarios para el funcionamiento celular. Además, en las células diferenciadas de los organismos multicelulares se producen ciertas proteínas especializadas que no pueden detectarse en otra parte (p. ej., la hemoglobina en los eritrocitos). Los genes que sólo se expresan en determinadas circunstancias se denominan *inducibles*. Por

FIGURA 18.48**Supraempalmosoma**

En este modelo de la estructura y la función del empalmosoma, un pre-mRNA se está procesando por un complejo formado por cuatro empalmosomas. Los lazos de los intrones (azul) que se están empalmando se extienden hacia afuera. Nótese que en la esquina izquierda superior se muestra un exón alternativo (rojo) (véase pág. 638).



ejemplo, las enzimas que se requieren para el metabolismo de la lactosa en *E. coli* sólo se sintetizan cuando hay lactosa y está ausente la glucosa, que es la fuente de energía preferida de la bacteria.

En general, la expresión de los genes procariotas involucra la interacción de proteínas específicas con el DNA en la vecindad inmediata de un sitio de inicio de transcripción. Estas interacciones pueden tener ya sea un efecto positivo (p. ej., la transcripción se inicia o aumenta) o uno negativo (p. ej., la transcripción se bloquea). En una variación interesante, la inhibición de un regulador negativo (denominado *represor*) activa a los genes afectados. (La inhibición de un gen represor se denomina *desrepresión*.) La expresión de los genes eucariotas utiliza estos mecanismos y otros varios, entre ellos la reordenación y la amplificación de los genes, mecanismos epigenéticos y diversos controles complejos de la transcripción, del procesamiento del RNA y de la traducción. Además, la separación espacial de la transcripción y de la traducción, inherente en las células eucariotas, proporciona otra oportunidad para la regulación: el control del transporte del mRNA.

En esta sección se describen varios ejemplos de control de la expresión génica. La discusión de la expresión génica en procariotas se centra en los operones y los ribointerruptores. Un **operón** es un conjunto de genes regulados por el mismo operador y el mismo o los mismos promotores. El **operador** es una secuencia reguladora que se une a proteínas represoras o activadoras específicas que modulan la expresión génica. El operón *lac* de *E. coli*, que estudiaron inicialmente François Jacob y Jacques Monod en la década de 1950, es el ejemplo que se ha investigado más a fondo. Las bacterias también emplean un mecanismo de control basado en RNA llamado **ribointerruptor**, constituido por una secuencia específica no traducida (UTS) dentro del mRNA junto con el pequeño metabolito al que se une. La acción del ribointerruptor suele reprimir la expresión génica al dar fin a la transcripción, bloquear la traducción o causar la autodestrucción del mRNA. La expresión génica en eucariotas se comprende menos que en procariotas como *E. coli*, debido a que sus genomas son más grandes y a que sus mecanismos reguladores son más variados y complejos. Esta sección culmina con un breve panorama de la expresión génica inducida por factores de crecimiento.

Expresión génica en procariotas

El metabolismo altamente regulado de los procariotas, como *E. coli*, les permite vivir con recursos limitados y responder a un entorno cambiante. La síntesis oportuna de enzimas y de otros productos génicos sólo cuando son necesarios, combinada con la rápida destrucción de las moléculas de mRNA por medio de ribonucleasas (RNasas), evita el desperdicio de energía y de nutrimentos. Esta flexibilidad se hace posible al nivel genético, en donde el control de los genes inducibles a menudo está a cargo de grupos de genes estructurales y de genes reguladores ligados que se denominan operones. Las investigaciones de los operones, en especial del operón *lac*, han proporcionado un conocimiento sustancial sobre la forma en la que las condiciones ambientales pueden modificar la expresión de los genes. A continuación se describen el operón *lac* y varios tipos de ribointerruptores, descubiertos más recientemente.

OPERÓN LAC El operón *lac* (fig. 18.49) está formado por un elemento de control y genes estructurales que codifican las enzimas del metabolismo de la lactosa. El elemento de control contiene el sitio promotor, que se solapa con el sitio operador. Otro elemento regulador es el sitio CAP (que se describe más adelante), una secuencia de DNA de 16 bp ubicado corriente arriba del promotor. Los genes estructurales Z, Y y A especifican la estructura primaria de la β -galactosidasa, de la permeasa de lactosa y de la transacetilasa de tiogalactósido, respectivamente. La β -galactosidasa cataliza la hidrólisis de la lactosa, que produce los monosacáridos galactosa y glucosa, mientras que la permeasa de lactosa estimula el transporte de la lactosa al interior de la célula. La función de la transacetilasa de tiogalactosa no está clara, ya que el metabolismo de la lactosa procede normalmente sin ella. Un gen represor *lacI*, ubicado justo al lado del operón *lac*, codifica la proteína represora de *lac*, un tetrámero que se une con gran afinidad al sitio del operador. (Existen alrededor de 10 copias de la proteína represora de *lac* por célula.) La unión del represor de *lac* al operador impide la unión funcional de la RNA polimerasa al promotor (fig. 18.50).

Sin su inductor (alolactosa, un isómero β -1,6 de la lactosa), el operón *lac* permanece reprimido debido a que el represor de *lac* está unido al operador. Cuando hay disponibilidad de lactosa, unas pocas moléculas se convierten en alolactosa por medio de la β -galactosidasa. La alolactosa se une entonces al represor, cambiando su conformación y promoviendo la disociación del operador. Una vez que el represor inactivo se aleja del operador, comienza la transcripción de los genes estructurales. El operón *lac* permanece activo hasta que se consume la lactosa suministrada o hay disponibilidad de glucosa, la fuente preferida de energía. Entonces el represor regresa a su forma activa y vuelve a unirse al operador.

Si el operón *lac* es reprimido en ausencia de lactosa, ¿cuál es la fuente de alolactosa? La transcripción nunca se bloquea por completo, ya que ocasionalmente se desprende la proteína represora, lo que resulta en la síntesis de una baja cantidad de proteínas codificadas por el operón. Así, cuando la célula bacteriana encuentra lactosa, hay unas pocas moléculas de permeasa de lactosa disponibles para facilitar el transporte de lactosa al interior de la célula, donde es convertida en alolactosa.

La glucosa es la fuente preferida de carbono y de energía de *E. coli*. Si hay glucosa y lactosa disponibles, se metaboliza primero la glucosa. La síntesis de las enzimas

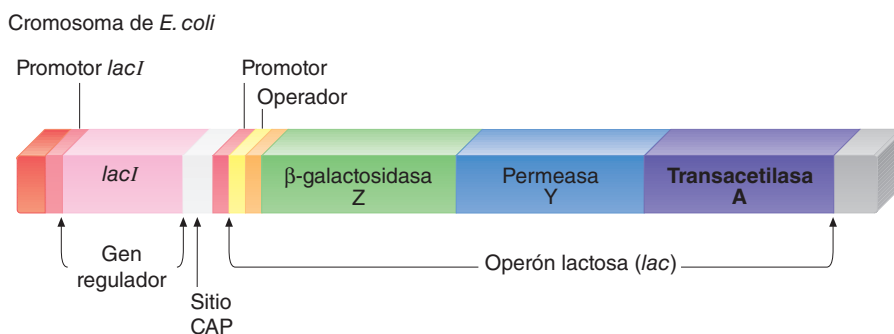


FIGURA 18.49
Operón *lac* de *E. coli*

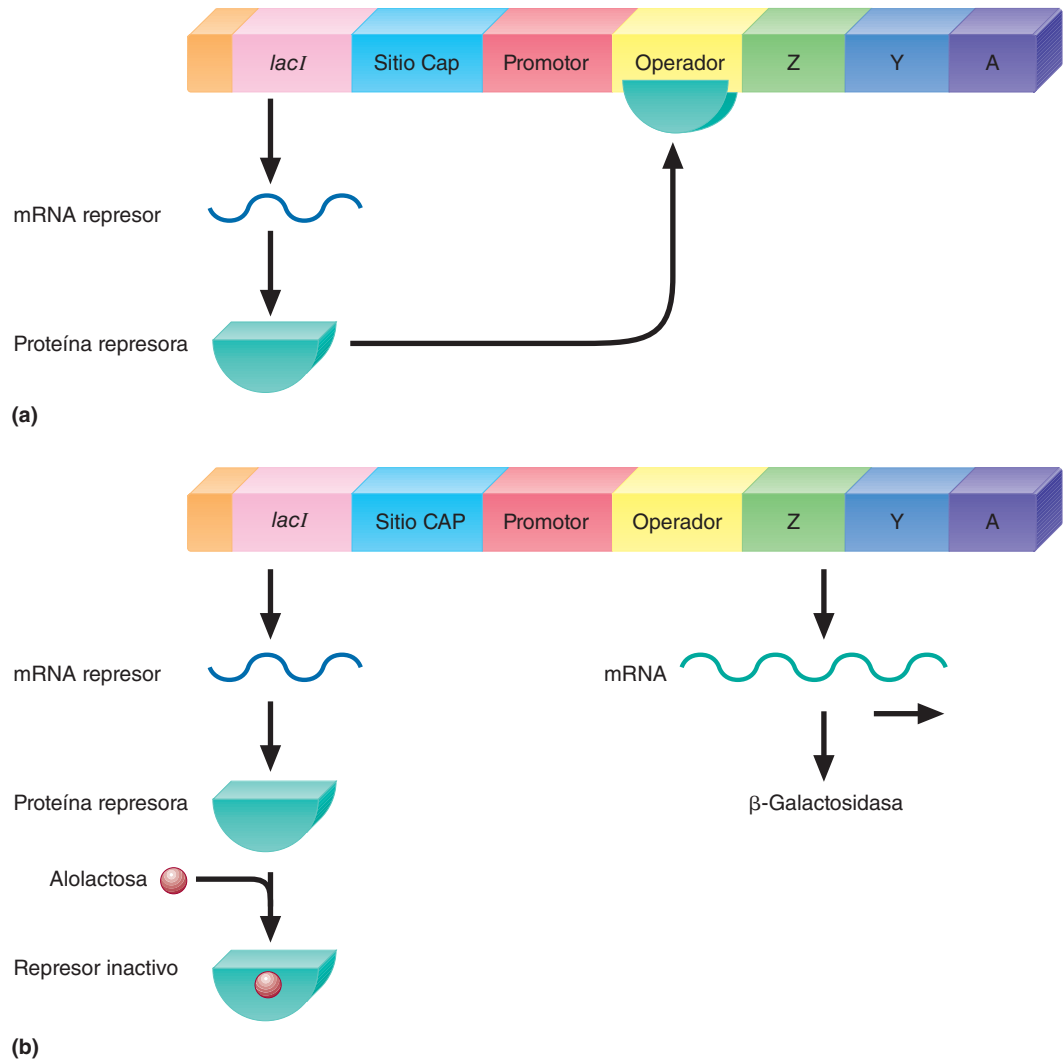


FIGURA 18.50
Función del operón *lac*

(a) El gen represor *lacI* codifica un represor que se une al operador cuando no está presente la lactosa (el inductor). (b) Cuando hay lactosa, su isómero, la alolactosa, se une a la proteína represora, inactivándola de esta forma. (No se muestra el efecto de la glucosa sobre el operón *lac*. En el texto se considera este tema.)

del operón *lac* sólo se induce después de haberse consumido la glucosa. (Esto tiene sentido porque en general la glucosa está más disponible y tiene una función primordial en el metabolismo celular. ¿Por qué gastar energía en la síntesis de las enzimas que se requieren para metabolizar otros azúcares si se dispone también de glucosa?) El retraso en la activación del operón *lac* es mediado por una proteína activadora del catabolismo (CAP). La CAP es un homodímero alostérico que, cuando no hay glucosa, se une al cromosoma en un sitio ubicado corriente arriba del promotor de *lac*. La CAP es un indicador de concentración de glucosa porque se une al cAMP. La concentración de cAMP de la célula está relacionada en forma inversa con la concentración de glucosa porque el transporte de glucosa deprime la actividad de la ciclase de adenilato. La unión del cAMP a la CAP, que sólo ocurre cuando no hay glucosa y las concentraciones de cAMP son elevadas, produce un cambio conformacional que permite a la proteína unirse al promotor de *lac*. La unión de la CAP impulsa la transcripción al aumentar la afinidad de la RNA polimerasa por el promotor de *lac*. En otras palabras, la CAP ejerce un control positivo o activador del metabolismo de la lactosa.

RIBOINTERRUPTORES Un **ribointerruptor** es un dominio sensor de metabolitos ubicado en la región 5' no traducida de los mRNA. Más comúnmente encontrados en bacterias, los ribointerruptores vigilan las concentraciones celulares de metabolitos específicos. Los genes que contienen ribointerruptores en general codifican proteínas que intervienen en el transporte o en la síntesis de moléculas cuya producción es costosa, como TPP (pirofosfato de tiamina) o FMN (mononucleótido de flavina). Los ribointerruptores son dispositivos parecidos a apagadores de palanca que actúan como inhibidores por retroalimentación para impedir la costosa adquisición innecesaria de moléculas ya disponibles en concentraciones suficientes. Están formados por dos elementos estructurales: un *aptámero*, que se une directamente al metabolito, y una *plataforma de expresión*, el regulador de la expresión génica. Cuando el aptámero se une al metabolito, sufre un cambio estructural que a su vez modifica la estructura de la plataforma de expresión. El resultado más frecuente de este proceso es la inhibición de la transcripción y de la traducción.

Cuando el TPP se une a su aptámero (fig. 18.51a), el ribointerruptor convierte su estructura, que posee un sitio de inicio de traducción abierto, a otra en la que el sitio de inicio está secuestrado en un lazo en forma de horquilla, lo que bloquea con eficacia la traducción. El ribointerruptor de FMN que se ilustra en la figura 18.51b ocasiona la terminación prematura de la transcripción cuando se reconfigura para formar una horquilla terminadora que causa que la RNA polimerasa no tenga ya capacidad de unión. Otros ejemplos de ribointerruptores son los de la cobalamina (coenzima B₁₂), los de purinas y los de lisina. En casos raros, el ribointerruptor cataliza una reacción de autoescisión (fig. 18.51c) que da por resultado un decremento en el número de copias de mRNA.

Expresión génica en eucariotas

Los genomas de los eucariotas se regulan en una forma sustancialmente más elaborada que los de los procariotas, como lo confirma el siguiente ejemplo. Con excepción de los eritrocitos maduros, las células humanas contienen el mismo genoma. (Los eritrocitos pierden su núcleo a medida que se desarrollan a partir de células precursoras llamadas reticulocitos.) Con todo, cada uno de los más de 200 tipos celulares altamente diferenciados expresa un subconjunto único de genes que cambia en res-

CONCEPTOS CLAVE



- Los genes constitutivos se transcriben de forma rutinaria, mientras que los genes inducibles se transcriben sólo en circunstancias apropiadas.
- En los procariotas, los genes inducibles y sus secuencias reguladoras están agrupados en operones.
- Los ribointerruptores son dominios sensibles a metabolitos en los mRNA; regulan el transporte o la síntesis de determinados tipos de moléculas.

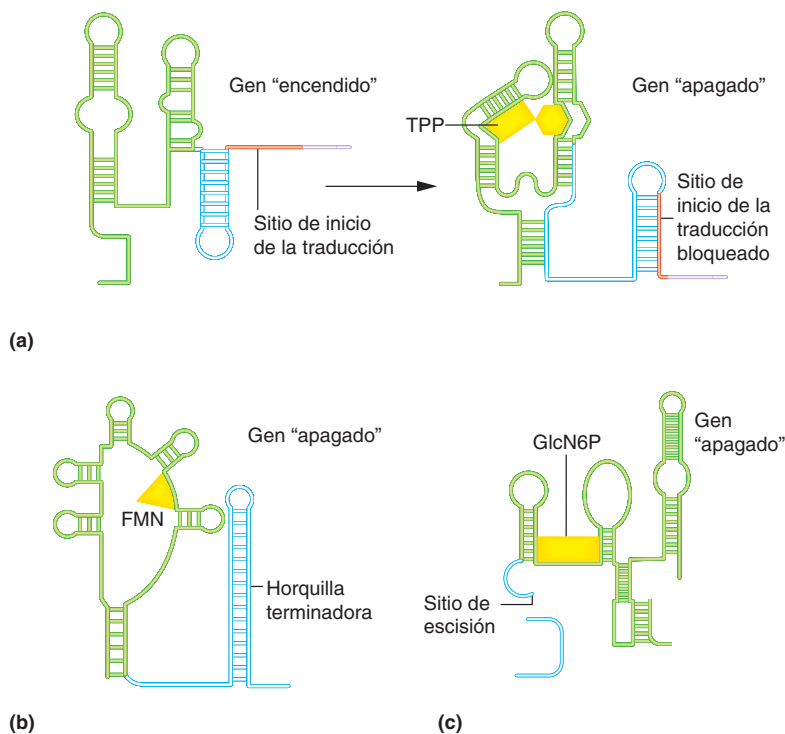
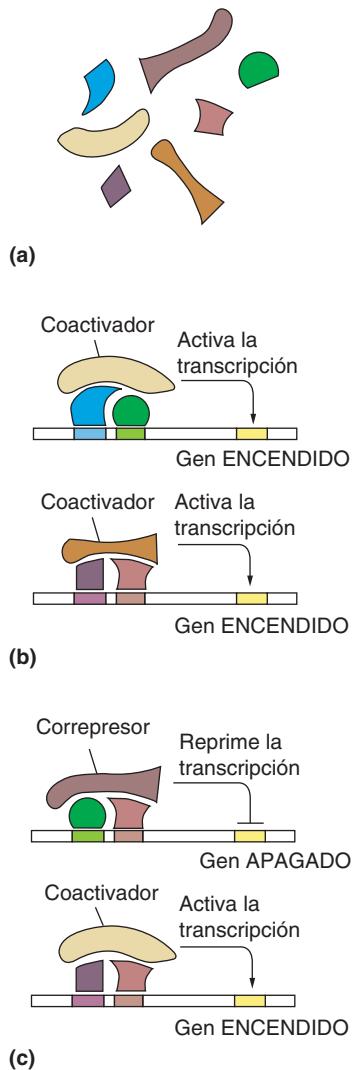


FIGURA 18.51
Ribointerruptores

(a) Prevención de la traducción. Cuando el TPP se une al aptámero, el ribointerruptor se reorganiza de modo que la plataforma de expresión forma una horquilla que bloquea el inicio de la traducción. (b) Terminación de la transcripción. La unión de FMN causa la formación de una estructura en horquilla que detiene la transcripción. (c) Autoescisión. En casos raros, la unión de un metabolito (en este caso, el azúcar GlcN6P) activa una reacción de autoescisión.

**FIGURA 18.52****Proteínas reguladoras de genes eucariotas**

(a) Aquí se ilustran siete proteínas reguladoras hipotéticas. Se controla su presencia o ausencia en un tipo específico de célula. (b) Diversas combinaciones de proteínas reguladoras son capaces de formar un grupo diverso de complejos debido a sus afinidades por secuencias específicas de DNA y a sus afinidades mutuas. (c) Nótese que una de las proteínas de unión al DNA está presente en dos complejos que activan la transcripción y en uno que la reprime.

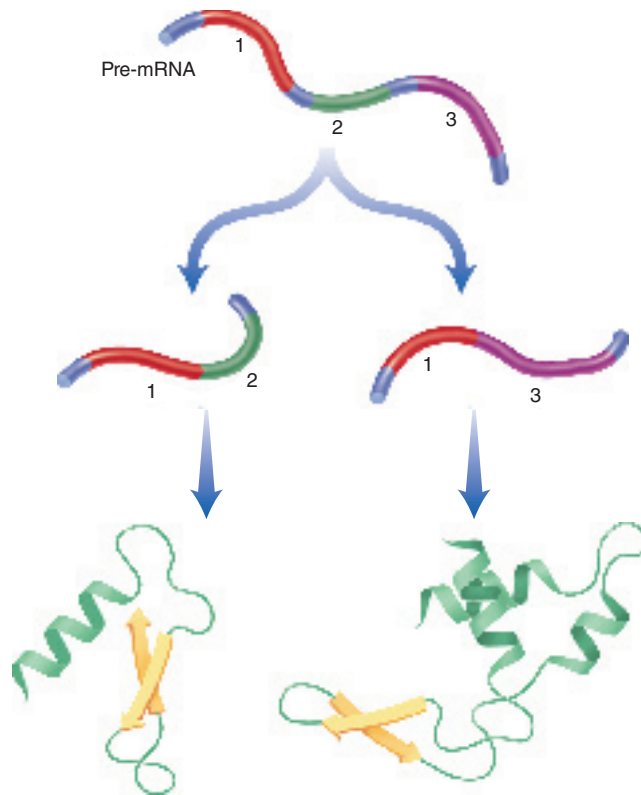
puesta a mecanismos de señalización intercelular y/o a indicaciones ambientales. Las pruebas actuales indican que la expresión de los genes eucariotas, que se mide por las variaciones de las cantidades y actividades de los productos generados por los genes, se regula en los siguientes niveles: control genómico, control de la transcripción, procesamiento del RNA, edición del RNA, transporte del RNA y control de la traducción. Enseguida se describen con brevedad estos temas y luego se presenta un panorama general de la expresión génica inducida por transducción de señales.

CONTROL GENÓMICO Al parecer existen dos factores principales que actúan sobre el inicio de la transcripción en las eucariotas: la estructura de la cromatina y la formación del complejo de RNA polimerasa regulada por factor de transcripción. La expresión génica es influida por cambios en la organización estructural del genoma, p. ej., la remodelación de la cromatina inducida por la metilación del DNA y la modificación covalente de histonas. Gran parte de la regulación génica ocurre a través del control del inicio de la transcripción. El conjunto específico de proteínas que se ensamblan en una secuencia reguladora de DNA (fig. 18.52) es resultado de la estructura misma de la secuencia de DNA, así como de las proteínas reguladoras génicas, muchas de ellas factores de transcripción, que estén presentes en la célula.

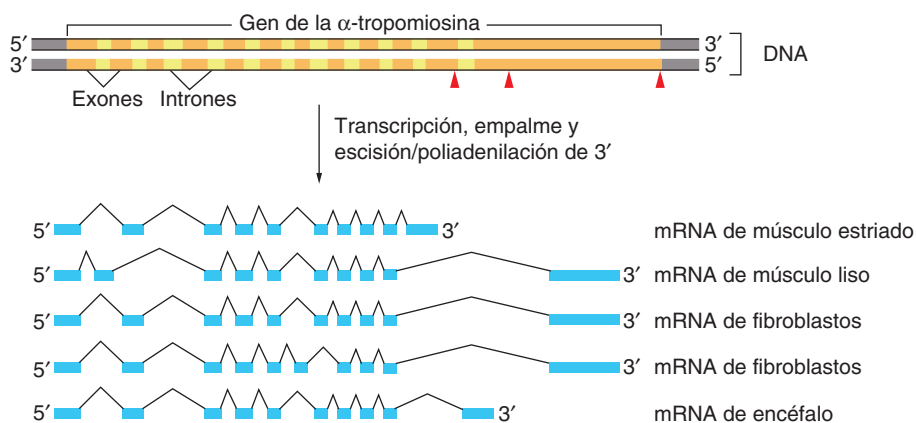
Otros ejemplos de control genómico incluyen los reordenamientos de los genes y su amplificación. La diferenciación de determinadas células implica reordenamientos de los genes, como los reordenamientos de genes de los anticuerpos en los linfocitos B. También se cree que la transposición afecta a la regulación génica. Durante ciertas fases del desarrollo, el requerimiento de productos específicos de los genes puede ser tan grande que se amplifican de forma selectiva los genes que codifican su síntesis. La amplificación se produce a través de ciclos de replicación repetidos dentro de la región amplificada. Por ejemplo, los genes de rRNA de varios animales (principalmente anfibios, insectos y peces) se amplifican dentro de las células inmaduras de los huevos (que se denominan ovocitos).

PROCESAMIENTO DEL RNA Ya se han descrito varios tipos de reacciones de procesamiento de RNA en las eucariotas. Entre los más importantes están el *empalme alternativo*, la unión de diferentes combinaciones de exones para formar proteínas específicas para cada célula (fig. 18.53). La tropomiosina es una proteína hallada en una amplia variedad de células (p. ej., en las de los músculos esqueléticos, liso y cardíaco, en los fibroblastos y en el encéfalo) (fig. 18.54). El gen de la tropomiosina de los vertebrados consta de 13 a 15 exones. Cinco de éstos son comunes a todas las isoformas de la proteína, mientras que los restantes se usan de manera alternativa en diferentes mRNA de tropomiosina. Por ejemplo, el mRNA para tropomiosina de músculo estriado de la rata contiene los exones 3, 11 y 12, pero no los exones 2 o 13, mientras que la isoforma para músculo liso contiene los exones 2 y 3, pero no los exones 11 y 12. Esta variación explica en parte las diferencias en estructura y función de las fibras contráctiles en estos dos tipos musculares. El mRNA para tropomiosina del cerebro de rata carece de los exones 2, 7 y 11 a 13 y participa en el sistema citoesquelético de actina-miosina de estas células no contráctiles.

La selección de sitios alternativos para la poliadenilación también influye en la función del mRNA. Además de alterar los sitios de unión que tiene el mRNA para unirse a los miRNA, los cambios en los sitios de poliadenilación también afectan la longevidad del mRNA. En general, los mRNA con colas de poli(A) más largas son más estables, lo que incrementa sus oportunidades de traducción. Lo que es más importante, los cambios en sitio de poliadenilación pueden modificar las propiedades estructurales y funcionales de un mRNA. El mRNA que codifica la cadena pesada del anticuerpo IgM es un ejemplo bien investigado. Hay dos formas de IgM: el anticuerpo unido a la membrana y el anticuerpo secretado. Durante la fase temprana de diferenciación del linfocito B, la célula produce el IgM de membrana plasmática porque la poliadenilación del transcrito de la cadena pesada ocurre en un sitio ubicado corriente abajo de dos exones que codifican dominios de anclaje a la membrana. Más tarde, la célula sintetiza ambas versiones del IgM, la anclada a la membrana y la secretada. La cadena pesada del IgM secretado es una molécula truncada que carece

**FIGURA 18.53****Procesamiento del RNA**

Las propiedades codificadoras de un mRNA dependen de los tipos de eventos de procesamiento que experimente su precursor. A partir del empalme de diferentes combinaciones de exones del mismo transcrito de pre-mRNA pueden sintetizarse diferentes polipéptidos.

**FIGURA 18.54****Corte y empalme alternativo del gen de la tropomiosina**

La tropomiosina es una proteína reguladora de la contracción muscular. El empalme alternativo del transcrito primario en otras células da por resultado versiones alternas de la tropomiosina que se utilizan para diferentes fines.

del ancla de membrana porque el transcrito de mRNA se poliadenila corriente arriba de los exones de dominio de membrana. La selección del sitio de poliadenilación del mRNA de la cadena pesada depende de la expresión de la proteína CstF, que determina el sitio que se procesa. La CstF se une con mayor eficiencia al sitio de la forma anclada a la membrana del transcrito de la cadena pesada. En consecuencia, cuando la CstF está en concentraciones bajas (temprano en el desarrollo del linfocito B), sólo se produce la versión de la cadena pesada anclada a la membrana. Más adelante, cuando se eleva la concentración de CstF, la célula produce ambas versiones porque entonces la proteína se une tanto a los sitios de alta afinidad (forma anclada) como a los de baja afinidad (forma secretada).

Después de la transcripción, los cambios de bases se realizan mediante la **edición del RNA**. Las modificaciones en la secuencia de bases del mRNA pueden tener varias consecuencias. Por ejemplo, cuando ocurren en las UTR 5' y 3', pueden verse afectados, respectivamente, el inicio de la traducción y la estabilidad del RNA. Otras posibilidades incluyen la modificación de los sitios de empalme de intrones

y los cambios en la secuencia de aminoácidos del producto polipeptídico. Entre los ejemplos mejor conocidos de edición de RNA están las conversiones C → U y A → I, donde I significa inosina. El mRNA del gen de la apolipoproteína B-100 codifica un polipéptido de 4563 aminoácidos que es un componente de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Las células intestinales producen una versión más corta de esa molécula, a saber, la apolipoproteína B-48 (2153 aminoácidos) que se incorpora a las partículas de quilomicrones que producen estas células. La citosina del codón CAA, que especifica glutamina, se convierte a un uracilo mediante la citidina desaminasa. El codón nuevo, UAA, es una señal de detención de la traducción; de ahí que se produzca un polipéptido truncado durante la traducción del mRNA editado.

Uno de los mejores ejemplos de transición A → I ocurre en algunas neuronas del encéfalo, donde un residuo específico de adenosina del mRNA para una subunidad del receptor de glutamato es desaminado por la ADAR (desaminasa de adenosina que actúa sobre el RNA). Cuando un ribosoma lee un mRNA editado, la base I se lee como G. En consecuencia, un residuo arginina (codón CGA) es sustituido por uno de glutamato (codón CAA), y el conducto iónico en el receptor se hace menos permeable al Ca²⁺. Se observó que los ratones transgénicos en los que se impidió la transición A → I desarrollaban una forma grave de epilepsia.

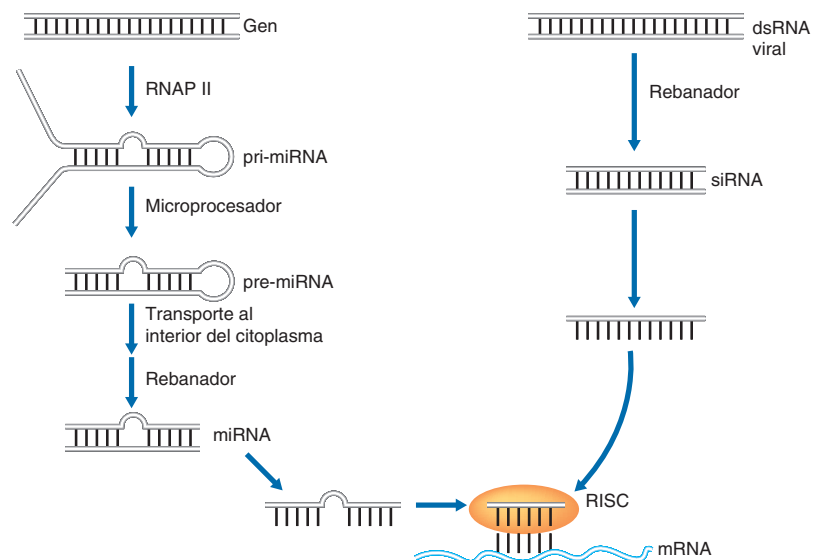
SILENCIAMIENTO POSTTRANSCRIPCIONAL DE GENES El **silenciamiento de genes**, una forma de regulación postranscripcional de genes en los eucariotas superiores, utiliza RNA cortos de 22 nt llamados microRNA (miRNA). Los miRNA, que se descubrieron primero en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, inhiben la traducción de los mRNA diana uniéndose a secuencias parcialmente complementarias en sus UTR 3', aunque se han observado ejemplos de unión a UTR 5' y a una región codificante. El primer miRNA investigado, el lin-4, regula una fase temprana del desarrollo de la larva del gusano. Al impedir la traducción de los mRNA de lin-14 y lin-28, el lin-4 facilita el progreso de las larvas en desarrollo desde una etapa temprana hasta una tardía. Los miRNA, cada uno de los cuales puede tener cientos de mRNA dianas, se han descubierto en organismos tan diversos como moscas de la fruta, ranas, arroz y maíz. Se estima que el ser humano tiene unos 1000 miRNA, que se cree regulan cerca de un tercio de los genes humanos. Los defectos en la regulación por miRNA se han asociado con trastornos como cáncer (p. ej., leucemia) y cardiopatías.

El silenciamiento génico (fig. 18.55) empieza con la síntesis catalizada por RNAP II de un precursor de ssRNA de 70 nt de largo denominado miRNA primario (pri-miRNA). Cada pri-miRNA, que puede tener una longitud de miles de nt, es una estructura tallo-lazo que se procesa en el núcleo en uno o varios miRNA mediante un complejo proteínico denominado microprocesador. El *microprocesador*, compuesto

FIGURA 18.55

Procesamiento de miRNA y siRNA

En el silenciamiento de genes después de la transcripción, el transcrito primario de un gen miRNA, el pri-miRNA, es procesado por el microprocesador, un complejo proteínico que contiene pasha, drosha y *rebanador* para formar miRNA. La cadena guía del miRNA se incorpora entonces al complejo de ribonucleoproteína RISC donde se une a una secuencia complementaria en la UTR 3' de su mRNA diana. Debido a que estas dos secuencias no son perfectamente complementarias, el mRNA es silenciado, pero no degradado. En la interferencia del RNA, un dsRNA ajeno es escindido por el *rebanador* para convertir a la molécula de dsRNA a siRNA. Una vez que la cadena guía del siRNA se posiciona dentro del RISC, se une a su secuencia complementaria en el mRNA viral. Ya que estas dos secuencias son perfectamente complementarias, la actividad cortadora del RISC procede a seccionar al mRNA en pedazos.



de *pasha* y una RNasa llamada *droscha*, escinde el pri-miRNA a 11 nt lejos de la base de cada estructura de horquilla para liberar el pre-miRNA. Tras ser exportado del núcleo, en un proceso impulsado por GTP, por medio de la proteína transportadora exportina-5, cada pre-miRNA es cortado por una RNasa denominada *rebanador* para producir un miRNA bicatenario. Una de las cadenas del miRNA bicatenario, llamada cadena líder, se incorpora en un complejo ribonucleoproteínico llamado *RISC* (*complejo silenciador inducido por RNA*). La otra cadena del miRNA (la cadena pasajera) se degrada. Una proteína *RISC* llamada *argonauta* acomoda el miRNA de modo que pueda unirse al mRNA diana y desactivarlo.

El silenciamiento génico mediado por miRNA utiliza componentes del **RNA de interferencia**, un proceso que originalmente se creyó estaba limitado a la protección contra virus y transposones. Las células utilizan pequeños ds-RNA llamados pequeños RNA de interferencia (si-RNA) para reconocer y luego degradar los mRNA diana. Los siRNA son productos de la escisión mediada por *rebanador* de las moléculas más grandes de RNA (p. ej., el genoma de un RNA viral). Una vez que el siRNA guía se incorpora al *RISC*, se une a su secuencia complementaria en el mRNA diana. Debido a que las secuencias coinciden con exactitud, la *cortadora* (*slicer*) (una actividad enzimática en un dominio de argonauta) corta al mRNA en pedazos.

TRANSPORTE DE RNA El transporte de mRNA hacia afuera del núcleo, un proceso altamente regulado, ocurre en tres fases: reacciones de procesamiento, anclaje y paso a través de complejos de poros nucleares (NPC) y liberación hacia el citoplasma. En la primera fase las moléculas de pre-mRNA son simultáneamente procesadas a mRNA y empacadas en complejos de ribonucleoproteína (mRNP). Las proteínas de la mRNP [p. ej., la proteína de unión al casquete, los EJC y la proteína de unión a poli(A)] reclutan factores de exportación que permiten dirigirlos hacia el NPC. Las proteínas de encaquetamiento y de empalme permiten la unión al TREX, un complejo de proteínas de exportación. Una vez que las mRNP se ligan mediante una subunidad TREX a Nxf1-Nxt1, un receptor heterodimérico de exportación nuclear, se mueven a través del NPC. Cuando un complejo de mRNP llega al citoplasma, la liberación de proteínas exportadoras impulsa el remodelado del complejo que a su vez dirige el transporte a su destino final en donde se realizará la traducción.

CONTROL DE LA TRADUCCIÓN Las células eucariotas pueden responder a diversos estímulos (p. ej., choque térmico, infecciones víricas y cambios de fase del ciclo celular) alterando de forma selectiva la síntesis de proteínas. Se ha observado que la modificación covalente de diversos factores de traducción (proteínas no ribosómicas que ayudan en el proceso de traducción) altera la tasa global de síntesis de proteínas y/o potencia la traducción de mRNA específicos. Por ejemplo, cuando las concentraciones celulares de hierro son bajas, una proteína represora se une a los mRNA que codifican la proteína de almacenamiento de hierro, ferritina. Cuando la concentración de hierro se eleva lo suficiente, la unión del hierro a la proteína represora impulsa un cambio de conformación que la hace disociarse del mRNA. Después de esto, el mRNA de la ferritina, puede ser traducido. Entonces, ya puede ser traducida la ferritina.

TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES Y EXPRESIÓN GÉNICA Todas las células responden a señales de su entorno y lo hacen, en parte, modificando sus patrones de expresión génica. Los cambios de expresión génica inducidos por transducción de señales son iniciados por la unión de un ligando a un receptor celular de superficie o a un receptor intracelular. Los mecanismos por los cuales las moléculas señalizadoras activan o desactivan determinados genes consisten en una serie intrincada de reacciones y cambios de conformación de proteínas que transmiten información desde el entorno de la célula a secuencias específicas del DNA en el núcleo. Considerando los enormes esfuerzos dedicados a la investigación del cáncer, los ejemplos mejor comprendidos de estas vías de transducción de señales son los que afectan la división celular.

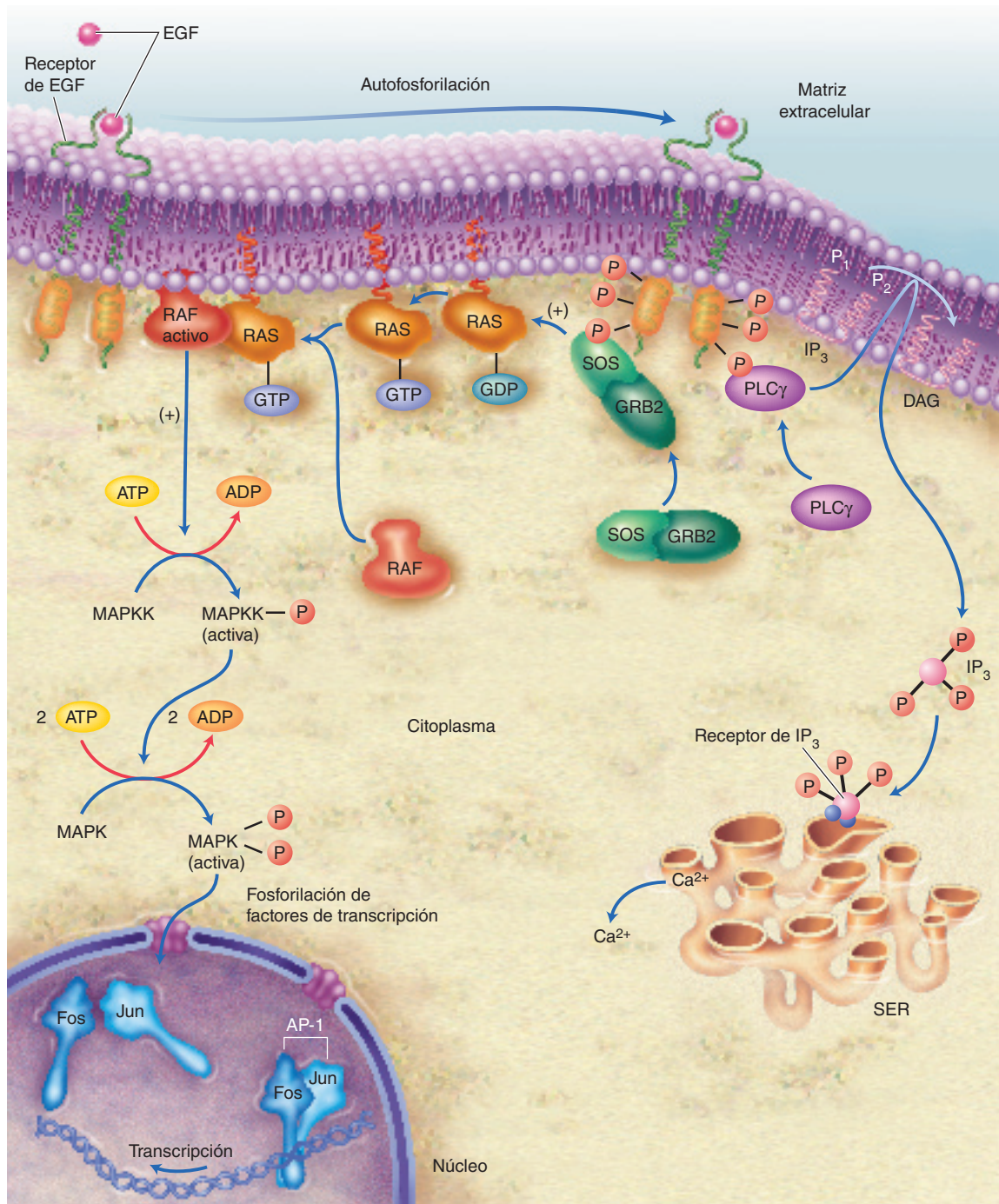
A diferencia de los organismos unicelulares en los que el crecimiento y la división celulares están gobernados en gran medida por la disponibilidad de nutrientes, la proliferación de las células en los organismos multicelulares está regulada por una elaborada red intercelular de moléculas de señalización que estimulan o inhiben el crecimiento. La investigación sobre la proliferación celular ha revelado varias características que complican los mecanismos intracelulares de transducción de señales. Los mecanismos por los cuales las moléculas de señalización modifican la expresión de genes requieren en muchos casos la activación simultánea de diversas vías. Dependiendo de las circunstancias, la activación de varios tipos de receptores puede conducir a las mismas respuestas o a respuestas superpuestas.

En el ciclo celular eucariota, las células avanzan repetidamente a través de cada una de las cuatro fases (M, G₁, S y G₂, véase la figura 18.14). Hay puntos de control dentro de las fases G₁ (en las levaduras se denomina START), G₂ y M. Se impide que la célula entre en la fase siguiente hasta que las condiciones sean óptimas (p. ej., suficiente crecimiento celular en G₂ o alineamiento de los cromosomas en M). Las actividades fijas y rítmicas que se observan en la división celular son reguladas de forma que cada fase se complete antes de comenzar la siguiente. La progresión se logra alternando la síntesis y la degradación de las ciclinas, un grupo de proteínas reguladoras que se unen a las proteínas cinasas dependientes de ciclinas (Cdk) y las activan. Las Cdk fosforilan diversas proteínas que controlan el paso de las células a través de puntos de control en el ciclo celular.

La regulación de la división celular utiliza controles positivos y negativos. El control positivo se ejerce en gran medida mediante factores de crecimiento que se unen a receptores celulares especializados. La iniciación de la división celular requiere típicamente la unión a varios de esos factores. La proliferación celular se inhibe por productos proteínicos de *genes supresores de tumores*. Entre los ejemplos mejor conocidos de estos genes se encuentran el *Rb* (llamado así por el papel que desempeña la pérdida de la función del gen *Rb* en el retinoblastoma, un cáncer ocular de la infancia) y el gen *p53* (una chaperona de ciclinas que detiene la progresión del ciclo celular). La detención del ciclo celular se prolonga cuando se ha producido una determinada cantidad de daño del DNA, como en la sobreexposición a la radiación. Si los mecanismos de reparación del DNA son incompletos, un mecanismo complejo que implica al *p53* conduce a la muerte celular programada, o **apoptosis** (fig. 2.21).

Se cree que los efectos positivos que ejercen los factores de crecimiento incluyen la expresión génica que específicamente supera las inhibiciones en los puntos de control del ciclo celular, en particular el punto de control G₁. La unión de los factores de crecimiento a sus receptores celulares de superficie, inicia una cascada de reacciones que induce dos clases de genes: los genes de respuesta temprana y los de respuesta tardía.

Genes de respuesta temprana Estos genes, que suelen codificar factores de transcripción, se activan con rapidez, por lo general en 15 min. Entre los genes de respuesta temprana mejor caracterizados están los protooncogenes *jun*, *fos* y *myc*. Los **protooncogenes** son genes normales que, mutados, pueden promover carcinogénesis. Cada una de las familias de protooncogenes *jun* y *fos* codifica un conjunto de factores de transcripción que contiene dominios de cremallera de leucina. Las proteínas Jun y Fos forman dímeros que pueden unirse al DNA. Entre los mejor caracterizados está un heterodímero Jun-Fos, conocido como AP-1, que se forma por medio de una interacción de cremallera de leucina. El Myc es miembro de una clase grande de factores de transcripción que poseen el motivo básico de unión DNA-proteína hélice-lazo-hélice-cremallera de leucina (bHLHZip). Los miembros de la familia proteínica Myc forman homodímeros y heterodímeros consigo mismos y con miembros de determinadas familias de factores de transcripción. Cuando Myc forma un heterodímero con una proteína llamada Max, se ve afectada la expresión de un gran número de genes. Los productos de algunos de los genes diana Myc/Max tienen un efecto estimulador sobre el ciclo celular.

**FIGURA 18.56****Expresión de los genes eucariotas desencadenada por la unión de factores de crecimiento**

Vía de transducción de señales que ilustra los sucesos que se desencadenan cuando un factor de crecimiento (p. ej., EGF) se une a su receptor de membrana plasmática. Los cambios subsiguientes sobre la expresión de genes que es desencadenada por factores de crecimiento o por hormonas están mediados en general por diversos mecanismos. En este ejemplo sólo se presentan la activación de Ras y de PLC γ . Cuando se une el EGF, promueve la dimerización del receptor y la autofosforilación de los residuos de tirosina de su dominio citoplásmico. Una vez fosforilados estos residuos, el receptor se une a diversas proteínas citoplásmicas. Cuando el GRB2 se une al receptor, la SOS (un GEF) se activa y a su vez activa a Ras impulsando el intercambio de GDP por GTP. La Ras activada inicia una cascada de fosforilación activando la proteína cinasa RAF, que a su vez activa la MAPKK. Ésta activa a la MAPK, que migra al núcleo y activa un número de factores de transcripción (p. ej., fos y jun que forman el AP-1). Cuando la PLC γ se une al receptor del EGF, cataliza el fraccionamiento del PIP₂ en IP₃ y DAG. El IP₃ estimula la liberación de Ca²⁺ al citoplasma. Como se presenta en la figura 16.7, en presencia de Ca²⁺ y de DAG la proteína cinasa C activa otra serie de proteínas cinasas que a su vez afectan la función de varias proteínas reguladoras del crecimiento celular.

Genes de respuesta tardía Estos genes son inducidos por las actividades de los factores de transcripción y de otras proteínas producidas o activadas durante la fase de respuesta temprana. Entre los productos de los genes de respuesta tardía están las Cdk, las ciclinas y otros componentes necesarios para la división celular.

Como ya se ha expuesto, muchos factores de crecimiento se unen a receptores de tirosincinasa y algunos de éstos se acoplan a la generación de DAG (diacilglicerol) y de IP_3 (trifosfato de inositol) a través de mecanismos semejantes a la vía de la proteína G (fig. 16.7). El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un factor de crecimiento de este tipo, y en la figura 18.56 se presenta su función en la activación del factor de transcripción AP-1. El oncogén *ras*, que se aisló primero de sarcomas de rata, sirve en su forma de protooncogén como el componente de proteína G de este sistema. El *ras* se activa cuando se une a SOS/GRB2, un complejo proteínico que se ha unido al dominio tirosincinasa del receptor del EGF. SOS es un tipo de **factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF)** que causa que *ras* libere GDP y una GTP cuando éste, a su vez, está unido a la proteína llamada GRB2. El *ras* se inactiva cuando el GTP se hidroliza, una reacción catalizada por las **proteínas activadoras de GTPasa**, o GAP.

La fosfolipasa $C\gamma$ ($PLC\gamma$) se activa también cuando se une al receptor del EGF. Como su contraparte en los receptores ligados a la proteína G, la $PLC\gamma$ activa hidroliza el PIP_2 para formar DAG e IP_3 . El DAG activa la proteína cinasa C (PKC), la enzima que a su vez activa diversas proteínas que participan en el crecimiento y en la proliferación celulares.

Se inducen cascadas de fosforilación por la activación de *ras* y el aumento de las concentraciones de DAG y de IP_3 en la célula tras la unión del EGF. Una de las enzimas clave activadas en la cascada de fosforilación es la MAPKK (cinasa de proteína cinasa activada por mitógenos). La MAPKK activa fosforila después una tirosina y una treonina de la cinasa de MAP (MAPK). (Esta reacción poco habitual parece asegurar que la cinasa de MAP sólo sea activada por la MAPKK.) La cinasa de MAP activa (una cinasa serina/treonina) fosforila a continuación diversas proteínas celulares. Entre éstas están Jun, Fos y Myc. Las proteínas Jun y Fos fosforiladas se combinan a continuación para formar el AP-1, que promueve la transcripción de diversos genes de respuesta tardía que promueven a su vez la división celular.

PREGUNTA 18.5

El mecanismo mediante el cual influye la luz sobre la expresión génica de las plantas se denomina *fotomorfogénesis*. Debido a fuertes problemas técnicos con el cultivo de células vegetales, se conoce relativamente poco sobre la expresión de los genes de los vegetales. Sin embargo, se han identificado determinadas secuencias de DNA a las que se denomina *elementos de respuesta a la luz* (LRE). Con base en los patrones de expresión génica que se observan en los animales, sugiérase (en términos generales) un mecanismo por el que la luz induzca la expresión génica. (*Pista:* recuérdese que el fitocromo es un componente importante de la expresión de los genes inducida por la luz.)

Resumen del capítulo

1. Los seres vivos deben poseer mecanismos eficientes para una síntesis rápida y exacta del DNA. La replicación del DNA ocurre mediante un mecanismo semiconservador; esto es, cada una de las dos cadenas originales se utiliza como plantilla (molde) para sintetizar una cadena nueva. Las actividades enzimáticas necesarias para la replicación del DNA se utilizan en el desenrollamiento de éste, en la síntesis de cebadores y de polinucleótidos, en el control del superenrollamiento y en el ligamiento. Aunque las características básicas de la replicación del DNA son similares en procariontes y en eucariotes, hay diferencias significativas (p. ej., el tiempo y la velocidad de replicación, la cantidad de orígenes de replicación, el tamaño de los fragmentos de Okazaki y la estructura de la maquinaria de replicación).
2. Existen varios tipos de mecanismos de reparación del DNA. Entre ellos están las reparaciones por fotorreactivación, por escisión de bases y por escisión de nucleótidos, por rompimiento de la doble cadena y por recombinación.
3. La recombinación genética, un proceso en el que se intercambian las secuencias de DNA entre diferentes moléculas de DNA, ocurre en dos formas. En la recombinación general, el intercambio se produce entre secuencias de cromosomas homólogos. En la recombinación específica de sitio, el intercambio de secuencias sólo requiere secuencias homólogas cortas. Las interacciones DNA-proteína son las principales causales del intercambio de secuencias que no tienen mucha homología.
4. La transposición, el movimiento de elementos genéticos (transposones) de un lugar a otro del genoma, pueden causar cambios genéticos como inserciones, deleciones y transposiciones. El movimiento de los retrotransposones, que se encuentra en grandes cantidades en los genomas eucariotes, puede causar enfermedades o crear oportunidades para la diversidad genética.
5. La síntesis del RNA, conocida como transcripción del DNA, requiere varias proteínas. El inicio de la transcripción involucra la unión de una RNA polimerasa a una secuencia específica de DNA que se denomina promotor. La regulación de la transcripción es muy diferente en procariontes y en eucariotes. Algunos ejemplos de procesos de transcripción eucariota que no se observan en los procariontes incluyen características del procesamiento del RNA como el encaquetamiento, la síntesis de colas de poli(A) y el empalme del RNA.
6. En la regulación de la expresión génica en procariontes participan unidades reguladoras basadas en proteínas llamadas operones y estructuras basadas en RNA llamadas ribointerruptores. Los eucariotes tienen una amplia variedad de mecanismos que controlan la expresión génica. Algunos ejemplos prominentes son la metilación del DNA, la modificación covalente de las histonas y la remodelación de la cromatina, así como las reacciones de procesamiento del RNA como el empalme alternativo, la edición del RNA, el transporte del RNA, el silenciamiento postranscripcional de genes y los controles de la traducción.



El lector podrá incrementar su aprendizaje visitando el **sitio de red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen de opción múltiple sobre información genética a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Amaral, P. P., Dinger, M. E., Mercer, T. R., and Mattick, J. S., The Eukaryotic Genome as an RNA Machine, *Science* 319:1787–1789, 2008.
- Brown, T. A., *Genomes 3*, Garland Science, New York, 2007.
- Carmody, S. R., and Wentz, S. R., mRNA Nuclear Export at a Glance, *J. Cell Sci.* 122:1933–1937, 2009.
- Egloff, S., and Murphy, S., Cracking the RNA Polymerase II CTD Code, *Trends Genet.* 24(6):280–288, 2008.
- Esteller, M., Epigenetics in Cancer, *N. Engl. J. Med.* 358:1148–59, 2008.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., and Beedle, A. S., Non-genomic Transgenerational Inheritance of Disease Risk, *Bioessays* 29:145–154, 2007.
- Goosen, N., Scanning the DNA for Damage by the Nucleotide Excision Repair Machinery, *DNA Repair* 9:593–596, 2010.
- Johansson, E., and MacNeill, S.A., The Eukaryotic Replicative Polymerases Take Shape, *Trends Biochem.* 35(6):339–347, 2010.
- Kim, Y.-I., Nutritional Epigenetics: Impact of Folate Deficiency on DNA Methylation and Colon Cancer Susceptibility, *J. Nutr.* 135:2703–2709, 2005.
- Negrini, S., Gorgoulis, V. G., and Halazonetis, T. D., Genomic Instability—An Evolving Hallmark of Cancer, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11:220–228, 2010.
- Ray, D. A., Walker, J. A., Batzer, M. A., Mobile Element-Based Forensic Genomics, *Mutat. Res.* 616:24–33, 2007.
- Seringhaus, M., and Gerstein, M., Genomics Confounds Gene Classification, *Am. Sci.* 96:466–473, 2008.
- Watson, J. D., Baker, T. A., Bell, S. P., Gann, A., Levine, M., and Losick, R., *Molecular Biology of the Gene*, Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, 2007.

Palabras clave

anotación, 621
apoptosis, 642

biblioteca de cDNA, 619
bioinformática, 621

cadena codificadora, 623
cargador de pinza, 594

cebador, 594
clonación aleatoria, 619

- complejo de preiniciación, 629
- complejo de replicación de la preiniciación, 601
- complejo del origen de replicación, 601
- complejo MCM, 601
- complejos de remodelación de cromatina, 627
- conjugación, 611
- contig, 620
- cósmido, 617
- cromosoma artificial bacteriano, 617
- cromosoma artificial de levadura, 617
- DNA ligasa, 597
- edición de RNA, 639
- electroporación, 617
- elemento de inserción, 612
- elemento transponible, 607
- empalme de RNA, 631
- empalmosoma, 631
- exonucleasa, 596
- fábrica de replicación, 594
- factor de autorización para la replicación, 602
- factor de replicación C, 602
- factor intercambiador de nucleótido de guanina, 644
- factores de unión a repeticiones teloméricas, 602
- fragmento de Okazaki, 598
- gen constitutivo, 633
- gen de supresión tumoral, 642
- gen marcador, 617
- genómica, 616
- genómica funcional, 616
- glucosilasa de DNA, 604
- helicasa, 594
- horquilla de replicación, 598
- mediador, 629
- micromatriz de DNA, 620
- migración cromosómica, 620
- modelo de hibridación de cadenas dependiente de síntesis, 610
- modelo de Meselson-Radding, 609
- modelo de reparación de roturas de doble cadena, 609
- oncogén, 645
- operador, 634
- operón, 634
- palíndromo, 613
- primasa, 594
- primosoma, 594
- procesividad, 594
- promotor, 623
- promotor tumoral, 646
- proteína activadora de GTPasa, 644
- proteína de replicación A, 602
- proteína de unión a extremo de telómero, 602
- protooncogén, 642
- reacción en cadena de la polimerasa, 619
- recombinación, 591
- recombinación específica de sitio, 607
- recombinación general, 607
- reparación acoplada a transcripción, 605
- reparación de errores de apareamiento, 605
- reparación fotoinducida, 604
- reparación por escisión de bases, 604
- reparación por escisión de nucleótidos, 604
- reparación por fotorreactivación, 604
- repetición invertida, 613
- replicación, 594
- replicación semiconservadora, 593
- replicón, 598
- replisoma, 594
- retroelemento, 615
- retrotransposón, 634
- RNA de interferencia, 641
- secuencia de consenso, 624
- silenciamiento de genes, 640
- sitio apirimidínico, 604
- sitio apurínico, 604
- supraempalmosoma, 632
- técnica de hibridación de colonias, 618
- tecnología de DNA recombinante, 616
- telomerasa, 602
- terminación dependiente de ρ , 626
- terminación independiente de ρ , 626
- terminación intrínseca, 626
- transducción, 611
- transfección, 617
- transformación, 611
- transposición, 607
- transposón, 613
- transposón compuesto, 613
- vector, 616

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los siguientes términos:
 - replicón
 - fragmento de Okazaki
 - región ter
 - proteína tus
 - complejo de preiniciación
- Defina los siguientes términos:
 - ORC
 - factores de autorización
 - RPA
 - TEBP
 - TRF
- Defina los siguientes términos:
 - RFC
 - glucosilasa de DNA
 - sitio apurínico
 - sitio apirimidínico
 - reparación por mal apareamiento
- Defina los siguientes términos:
 - transposición
 - elemento transponible
 - transformación bacteriana
 - transducción
 - conjugación
- Defina los siguientes términos:
 - transposición no replicativa
 - transposición replicativa
 - transposón compuesto
 - retrotransposón
 - elemento de inserción
- Defina los siguientes términos:
 - transfección
 - cósmido
 - electroporación
 - animal transgénico
 - técnica de hibridación de colonias
- Defina los siguientes términos:
 - promotor
 - secuencia de consenso
 - operón
 - complejo de remodelación de cromatina
 - factores de transcripción general
- Defina los siguientes términos:
 - empalme de RNA
 - empalmosoma
 - operador
 - ribointerruptor
 - operón *lac*

9. ¿Cómo impulsa el superenrollamiento negativo la iniciación de la replicación?
10. ¿Cómo apoya el experimento de Meselson-Stahl el modelo semiconservador de la replicación del DNA?
11. Mencione y describa los pasos de la replicación procariota del DNA. ¿En qué se diferencia este proceso de la replicación eucariota del DNA?
12. Indique la etapa de replicación del DNA en la que es activa cada una de las enzimas siguientes:
 - a. helicasa
 - b. primasa
 - c. polimerasas de DNA
 - d. ligasa
 - e. topoisomerasa
 - f. DNA girasa
13. El DNA se polimeriza en dirección $5' \rightarrow 3'$. Demuestre con la incorporación de tres nucleótidos en una cadena individual de DNA cómo se deduce la direccionalidad $5' \rightarrow 3'$.
14. Las mutaciones son producidas por fenómenos físicos y químicos. Indique el tipo de mutación que puede producir cada una de las reacciones o moléculas siguientes:
 - a. ROS
 - b. agentes intercalantes
 - c. un agente alquilante pequeño
 - d. un agente alquilante grande
 - e. ácido nitroso
15. ¿Cómo pueden producir mutaciones los virus?
16. Aunque se requiere la variación genética para que las especies se adapten a los cambios del entorno, la mayoría de las alteraciones genéticas son perjudiciales. ¿Por qué las mutaciones genéticas son con poca frecuencia beneficiosas?
17. La recombinación general sucede en las bacterias, donde participa en varios tipos de transferencia de DNA entre los microorganismos. ¿Cuáles son estos tipos de transferencia y por medio de qué mecanismos se producen?
18. Dentro de las células la citosina se convierte lentamente en uracilo. ¿Qué tipo de mutación produciría esto en las moléculas de DNA? ¿Qué impacto tendría la misma modificación si ocurriera en el RNA o en productos génicos?
19. Se ha encontrado una correlación entre las distintas especies entre su longevidad y la eficacia de los sistemas de reparación del DNA. Sugiera una razón para este hallazgo.
20. ¿Cuáles son las semejanzas y cuáles las diferencias entre la replicación celular del DNA y la PCR?
21. Descríbase la finalidad de los genes marcadores en la tecnología del DNA recombinante.
22. Defina y describa las funciones de los siguientes elementos en la transcripción:
 - a. factores de transcripción
 - b. RNA polimerasa
 - c. promotor
 - d. factor σ
 - e. potenciador
 - f. caja TATA
23. Enlístense los pasos del procesamiento de un típico precursor de mRNA eucariota que lo preparan para su función.
24. Describa las ventajas y las desventajas para los organismos que tienen dispuestos sus genes en operones.
25. Determine la magnitud de amplificación que puede lograrse con la PCR durante cinco ciclos a partir de una sola molécula de DNA.
26. Muchos genes elaboran productos diferentes según el tipo de célula que expresa el gen. ¿Cómo ocurre este fenómeno?
27. Las moléculas de RNA son más reactivas que el DNA. ¿Por qué?
28. ¿Cómo ocurre la recombinación específica de sitio?

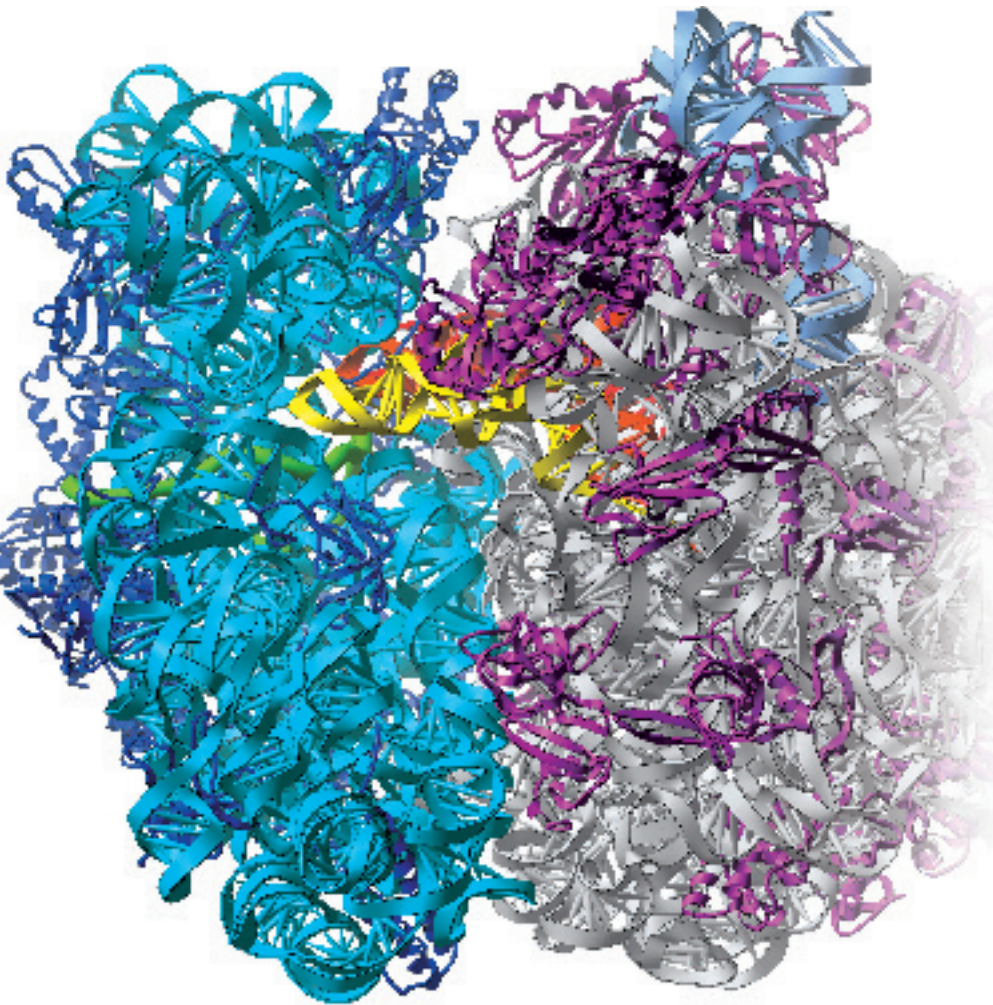
Preguntas para análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

29. En el experimento de Meselson-Stahl, ¿por qué se eligió un isótopo de nitrógeno en lugar de un isótopo de carbono?
30. En los eucariotas la velocidad de replicación del DNA es de 50 nucleótidos por segundo. ¿Cuánto tarda la replicación de un cromosoma de 150 millones de pares de bases? Si los cromosomas de los eucariotas se replicaran como los de los procariotas, la replicación del genoma tardaría varios meses. De hecho, la replicación eucariota sólo tarda algunas horas. ¿Cómo consiguen los eucariotas esta elevada velocidad?
31. Parece existir material genético insuficiente para dirigir todas las actividades de ciertos tipos de células eucariotas, como por ejemplo los linfocitos T. ¿Cómo es que ayudan a resolver este problema la recombinación genética, el empalme de genes y el empalme alternativo de RNA?
32. El gas mostaza es una sustancia extremadamente tóxica que daña gravemente el tejido pulmonar cuando se inhala en grandes cantidades. En dosis pequeñas, el gas mostaza es un mutágeno y un carcinógeno. Considerando que el gas mostaza es un agente alquilante bifuncional, ¿cómo muta los genes e influye en la replicación del DNA?
33. Las bases pirimídicas adyacentes en el DNA forman dímeros con gran eficiencia tras su exposición a la luz UV. Si estos dímeros no se reparan, puede producirse cáncer de piel. La melanina es un filtro solar natural que producen los melanocitos, una clase de célula de la piel, cuando la piel se expone a la luz solar. Las personas que pasan largos periodos durante muchos años bronceando su piel finalmente adquieren una piel gruesa y arrugada. Estas personas tienen también un gran riesgo de padecer cáncer cutáneo. Explíquese, en términos generales, por qué están relacionados estos fenómenos.
34. Debido a uso indiscriminado de antibióticos, al debilitamiento de la vigilancia gubernamental de las enfermedades infecciosas, o a ambas situaciones, varias patologías que se pensaba no eran ya una amenaza para el ser humano (p. ej., la neumonía y la tuberculosis) rápidamente se están volviendo inmanejables. En varios casos, se han detectado los

- denominados súper-microbios (microorganismos que son resistentes a casi todos los antibióticos conocidos) ¿Cómo surgió esta circunstancia? ¿Qué sucederá en el futuro si continúa este proceso?
35. El retinoblastoma es un cáncer poco frecuente en el que aparecen tumores en la retina del ojo. Los tumores surgen debido a la pérdida del gen *Rb*, que codifica a un supresor tumoral. El retinoblastoma hereditario normalmente se produce en niños que heredan una sola copia funcional de dicho gen. ¿Por qué el retinoblastoma no hereditario se produce usualmente en épocas posteriores de la vida?
 36. Explique qué diferencia hay entre los efectos potenciales que tienen los errores producidos durante la replicación de los que tienen lugar durante la transcripción sobre un organismo.
 37. Explique cómo una actividad transcriptasa inversa dentro de una célula puede amplificar los genes.
 38. Alguna vez se pensó que la maquinaria de la DNA polimerasa se movía a lo largo del DNA de manera análoga a un tren sobre sus vías. La evidencia actual indica, en cambio, que la maquinaria de polimerización es estacionaria, y las cadenas de DNA son empujadas a través del complejo. ¿Qué ventajas tiene este mecanismo estacionario?
 39. Describa las características de un ribointerruptor que es activado por concentraciones excesivas de metabolitos.
 40. El DNA es el depósito celular de la información genética y las proteínas se sintetizan a partir de transcritos de RNA. ¿Por qué las células no omiten simplemente el paso de la transcripción y utilizan el DNA directamente en la síntesis de proteínas?

Síntesis de proteínas



El ribosoma Los ribosomas son máquinas moleculares ribonucleoproteínicas que sintetizan las proteínas en todas las células. En esta ilustración de la estructura de alta resolución del ribosoma bacteriano de 70S completo, las proteínas se muestran en azul oscuro y magenta, y las moléculas de rRNA en turquesa y gris. Los tRNA aparecen en naranja y amarillo. Obsérvese que la mayor parte del ribosoma está compuesto por rRNA, el cual realiza la mayoría de las actividades catalíticas. Las moléculas de proteína actúan en gran medida como soporte.

ESQUEMA

19.1 EL CÓDIGO GENÉTICO

Tendencia en el uso de codones

Interacciones codón-anticodón

Reacción de la aminoacil tRNA sintetasa

19.2 SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Síntesis de proteínas en procariotas

Síntesis de proteínas en eucariotas

BIOQUÍMICA EN PERSPECTIVA

Reasignación de los codones dependiente del contexto

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Proteómica

Sinopsis

LAS PROTEÍNAS SON LA CLASE MÁS DINÁMICA Y VARIADA DE BIOMOLÉCULAS. LA SINGULARIDAD DE CADA TIPO CELULAR SE DEBE CASI POR COMPLETO A LAS proteínas que produce. Por lo tanto, no es sorprendente que una gran cantidad de energía celular se utilice en la síntesis proteínica. Debido a su importancia estratégica en la economía celular, la síntesis de proteínas es un proceso regulado. Aunque el control es también de importancia fundamental en el nivel de la transcripción, la regulación de la traducción de los mensajes genéticos permite otras oportunidades de regulación. Esto es en especial verdadero en los organismos eucariotas multicelulares, cuyos estilos de vida complejos requieren diversos mecanismos de regulación.

La síntesis proteínica es un proceso demasiado complejo en el que la información genética codificada en los ácidos nucleicos se traduce en el “alfabeto” de los 20 aminoácidos estándar de los polipéptidos. Además de la traducción (el mecanismo por medio del que una secuencia de bases de nucleótidos dirige la polimerización de los aminoácidos), también puede considerarse que la síntesis de proteínas incluye los procesos de modificación y de direccionamiento posteriores a la traducción. La *modificación posterior a la traducción* consiste en modificaciones químicas que utilizan las células para preparar a los polipéptidos para sus cometidos funcionales. Varias modificaciones ayudan en el direccionamiento, que lleva a las moléculas recién sintetizadas a una localización específica intracelular o extracelular.

En conjunto, al menos 100 moléculas diferentes participan en la síntesis de proteínas. Entre las más importantes se encuentran las componentes de los ribosomas, grandes máquinas ribonucleoproteínicas que sintetizan polipéptidos. Cada ribosoma “lee” la secuencia de bases de un mRNA e, impulsado por GTP, convierte de manera rápida y precisa esta información en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido. La rapidez es necesaria porque los organismos deben reaccionar de manera expedita a las condiciones ambientales siempre cambiantes. Por ejemplo, en las procariotas como *E. coli*, un polipéptido de 100 residuos se sintetiza en menos de 6 s. Los eucariotas son más lentos, con unos dos residuos por segundo. La precisión en la traducción del mRNA es crítica porque el funcionamiento adecuado de cada polipéptido depende no sólo de la secuencia primaria de la molécula, sino también de su plegamiento exacto.

Como resultado de decenios de intenso trabajo, está surgiendo una comprensión cada vez más detallada de la estructura y de la función de los ribosomas. Uno de los descubrimientos inesperados fue que el rRNA realiza las funciones críticas del ribosoma. Por ejemplo, la actividad catalítica que forma enlaces peptídicos reside en una molécula de RNA. Además, las moléculas de rRNA también tienen funciones en el acoplamiento tRNA-mRNA, en el ensamblaje de las subunidades ribosómicas, en la corrección y en la unión de factores de traducción. En su mayor parte, las proteínas ribosómicas tienen funciones de soporte.

En este capítulo se muestra una visión general de la síntesis de las proteínas; se comienza con una consideración del código genético, el mecanismo mediante el cual las secuencias de bases de los ácidos nucleicos especifican las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos. Luego se continúa con la exposición de la síntesis de proteínas tal como tiene lugar en procariotas y en eucariotas, y una descripción de los mecanismos que convierten a los polipéptidos en sus conformaciones plegadas con actividad biológica. Una característica crítica de este proceso, el plegamiento proteínico, se describió en la sección 5.3. Este capítulo finaliza con una introducción a la proteómica, una tecnología relativamente nueva que se ha desarrollado para caracterizar los productos proteínicos del genoma.

19.1 EL CÓDIGO GENÉTICO

La traducción es diferente al proceso de transcripción que le precede. Durante la transcripción, el lenguaje de las secuencias de DNA se convierte en el dialecto muy relacionado de las secuencias de RNA. Sin embargo, durante la síntesis de proteínas una secuencia de bases de ácidos nucleicos se convierte en un lenguaje del todo distinto (o sea, una secuencia de aminoácidos), de ahí el término *traducción*. Al principio, los investigadores no podían explicar cómo un código de bases en el mRNA puede convertirse en un polímero de aminoácidos. Luego, Francis Crick se dio cuenta que había una serie de moléculas adaptadoras que mediaban el proceso de traducción. Al final, esta función se asignó a las moléculas de tRNA (fig. 17.26). Sin embargo, antes de que pudieran identificarse las moléculas adaptadoras, debía resolverse un problema más importante: descifrar el código genético. El **código genético** puede describirse como un diccionario codificador que especifica un significado para la secuencia de bases. Una vez admitida la importancia del código genético, los investigadores especularon sobre sus dimensiones. Dado que en el mRNA sólo hay cuatro bases diferentes (G, C, A y U) y deben especificarse 20 aminoácidos, parecía que cada aminoácido debía estar codificado por una combinación de bases. Una secuencia de dos bases podría especificar sólo un total de 16 aminoácidos (p. ej., $4^2 = 16$). Sin embargo, una secuencia de tres bases proporcionaría combinaciones de bases más que suficientes para la traducción (p. ej., $4^3 = 64$).

El primer acontecimiento importante en la asignación de secuencias de bases tripletes (que después se denominaron **codones**) ocurrió en 1961 cuando Marshall Nirenberg y Heinrich Matthaei realizaron un conjunto de experimentos utilizando un sistema de análisis artificial que contenía un extracto de *E. coli* fortalecido con nucleótidos, aminoácidos, ATP y GTP. Mostraron que poli(U) (un polinucleótido sintético cuyas bases componentes constaban sólo de uracilo) dirigía la síntesis de polifenilalanina. Suponiendo que los codones constaban de una secuencia de tres bases, Nirenberg y Matthaei conjeturaron que el triplete UUU codificaba el aminoácido fenilalanina. A continuación, repitieron su experimento utilizando poli(A) y poli(C). Dado que los productos resultantes fueron polilisina y poliprolina, se asignaron los codones AAA y CCC a los aminoácidos lisina y prolina, respectivamente.

La mayoría de las asignaciones de los codones que quedaban se determinaron utilizando polinucleótidos sintéticos con secuencias repetitivas. Estas moléculas se formaron amplificando de forma enzimática secuencias cortas sintetizadas por medios químicos. Se analizaron a continuación los polipéptidos formados, que contenían segmentos peptídicos repetidos. La información que se obtuvo con esta técnica, ideada por Har Gobind Khorana, se complementó más tarde con una estrategia utilizada por Nirenberg. Esta última técnica midió la capacidad de trinucleótidos específicos para promover la unión de tRNA a los ribosomas. En el cuadro 19.1 se presenta la asignación de codones de las 64 posibles secuencias de trinucleótidos. De éstas, 61 codifican aminoácidos. Cuatro codones actúan como signos de puntuación. UAA, UAG y UGA son señales de *parada* (de terminación de la cadena polipeptídica). AUG, el codón de metionina, sirve también como señal de *inicio* (que algunas veces se denomina *codón de iniciación*). El código genético posee las siguientes propiedades:

1. **Especificidad.** Cada codón es una señal para un aminoácido específico.
2. **Degeneración.** Se dice que cualquier sistema de codificación es degenerado cuando diversas señales tienen el mismo significado. El código genético es en parte degenerado debido a que la mayoría de los aminoácidos está codificado por varios codones. Por ejemplo, a la leucina la codifican seis codones diferentes (UUA, UUG, CUU, CUC, CUA y CUG). De hecho, la metionina (AUG) y el triptófano (UGG) son los únicos aminoácidos codificados por un solo codón.
3. **Ausencia de superposición.** La secuencia codificadora del mRNA la “lee” un ribosoma desde el codón de iniciación (AUG) como una secuencia continua que toma cada vez tres bases hasta que se llega a un codón de terminación. El conjunto de codones de tripletes en un mRNA que codifica los aminoácidos en un polipéptido se llama **marco de lectura abierto**.

CUADRO 19.1 Código genético

		Segunda posición											
		U			C			A			G		
Primera posición (extremo 5')	U	UUU } UUC } UUA } UUG }	Phe Leu	UCU } UCC } UCA } UCG }	Ser	UAU } UAC } UAA } UAG* }	Tyr ALTO	UGU } UGC } UGA* } UGG }	Cys ALTO Trp	U C A G	Tercera posición (extremo 3')		
	C	CUU } CUC } CUA } CUG }	Leu	CCU } CCC } CCA } CCG }	Pro	CAU } CAC } CAA } CAG }	His Gln	CGU } CGC } CGA } CGG }	Arg	U C A G			
	A	AUU } AUC } AUA } AUG }	Ile Met	ACU } ACC } ACA } ACG }	Thr	AAU } AAC } AAA } AAG }	Asn Lys	AGU } AGC } AGA } AGG }	Ser Arg	U C A G			
	G	GUU } GUC } GUA } GUG }	Val	GCU } GCC } GCA } GCG }	Ala	GAU } GAC } GAA } GAG }	Asp Glu	GGU } GGC } GGA } GGG }	Gly	U C A G			

*Los codones de terminación UGA y UAG también los utilizan algunos organismos en condiciones específicas (que se describen más adelante en el recuadro Bioquímica en perspectiva titulado Reasignación de los codones dependiente del contexto) para insertar selenocisteína o pirrolisina, respectivamente, en una secuencia polipeptídica.

4. Universalidad casi total. La gran mayoría de los organismos utiliza el código genético, con unas pocas excepciones. Se han observado desviaciones menores en las mitocondrias. Por ejemplo, en vez de seis codones de arginina sólo hay cuatro. Los dos codones restantes (AGA y AGG) se usan en cambio como codones de terminación. Dado que UGA, por lo general un codón de terminación, codifica triptófano, las mitocondrias tienen cuatro codones de terminación: UAG, UAA, AGA y AGG. Se han observado cambios menores similares en unas pocas especies de procariotas y eucariotas como los protozoarios y las levaduras.

Parece que el código genético degenerado evolucionó para aminorar los efectos nocivos de las mutaciones puntuales; es decir, las sustituciones de bases a menudo dan por resultado la incorporación del mismo aminoácido o de otro similar, como lo ilustran los dos ejemplos siguientes acerca de la leucina. Dado que todos los codones con CU en las dos primeras posiciones codifican leucina, las sustituciones de bases en la posición 3 no tendrán efecto alguno. (Véase en la exposición de la hipótesis del balanceo, otro aspecto de este fenómeno.) Un análisis del código genético también revela que todos los codones con U en la segunda posición codifican aminoácidos hidrófobos. Si la primera base en el codón CUU (leucina) es reemplazada por A, se indicará otro aminoácido hidrófobo, isoleucina.

En determinadas circunstancias, los seres vivos no se limitan a la asignación de codones del código genético. En dos ejemplos recién identificados, los aminoácidos no estándares selenocisteína y pirrolisina son codificados por codones de terminación. Esta reasignación de codones dependiente del contexto se describe más adelante en el ensayo Bioquímica en perspectiva.

Tendencia en el uso de codones

El análisis bioinformático de los transcriptomas de muchos organismos reveló que los codones *sinónimos*, que codifican el mismo aminoácido, no se usan de manera uniforme. Cada organismo tiene una preferencia distintiva por codones particulares. Por ejemplo, *E. coli* prefiere usar el codón UUU para la fenilalanina, mientras que el cuerpo humano utiliza UUC con mayor frecuencia. El uso del codón también varía entre genes de un mismo organismo. El mRNA humano de globina α utiliza casi de manera exclusiva el codón UUU para fenilalanina. En cambio, el mRNA de distrofina

CONCEPTO CLAVE



El código genético es un mecanismo mediante el cual los ribosomas traducen las secuencias de bases nucleotídicas en la secuencia primaria de los polipéptidos.

PREGUNTA 19.1

Como ya se describió, el daño del DNA puede producir la deleción o la inserción de pares de bases. Si una secuencia de bases nucleotídicas de una región codificadora cambia en un número de bases diferente de tres, se produce una mutación por desplazamiento del marco de lectura. Dependiendo de la localización del cambio de la secuencia, esas mutaciones pueden tener efectos importantes. La secuencia sintética de mRNA que se presenta a continuación codifica el inicio de un polipéptido:

5'-AUGUCUCCUACUGCUGACGAGGGAAGGAGGUGGCCUUAUCAUGUUU-3'

Primero, determine la secuencia de aminoácidos del polipéptido. Después establezca el tipo de mutaciones que han ocurrido en los siguientes segmentos alterados de mRNA. ¿Qué efecto tienen estas mutaciones sobre los productos polipeptídicos?

- 5'-AUGUCUCCUACUUGCUGACGAGGGAAGGAGGUGGCCUUAUCAUGUUU-3'
- 5'-AUGUCUCCUACUGCUGACGAGGGAGGAGGUGGCCUUAUCAUGUUU-3'
- 5'-AUGUCUCCUACUGCUGACGAGGGAAGGAGGUGGCCCUUAUCAUGUUU-3'
- 5'-AUGUCUCCUACUGCUGACGGAAGGAGGUGGCCUUAUCAUGUUU-3'

emplea UUU y UUC. También se ha observado una correlación entre los codones de uso frecuente y los niveles celulares de tRNA concordantes. Se ha sugerido que la tendencia al uso de codones es resultado de las presiones evolutivas para mejorar la eficiencia de traducción, ya que la tendencia de codones es muy frecuente en organismos unicelulares de crecimiento rápido, como las bacterias y las levaduras. En las células de crecimiento más lento en organismos multicelulares, la tendencia del codón a menudo se observa en genes con expresión intensiva, como el de la globina α en los reticulocitos.

Interacciones codón-anticodón

Las moléculas de RNA de transferencia son los “adaptadores” necesarios para la traducción del mensaje genético. Cada tipo de tRNA transporta un aminoácido específico (en el extremo 3') y tiene una secuencia de tres bases llamada **anticodón**. El apareamiento de bases codón-anticodón es el mecanismo real de traducción de las moléculas de mRNA. Aunque los apareamientos codón-anticodón son antiparalelos, ambas secuencias se dan en dirección 5' \rightarrow 3'. Por ejemplo, el codón UGC se une al anticodón GCA (fig. 19.1).

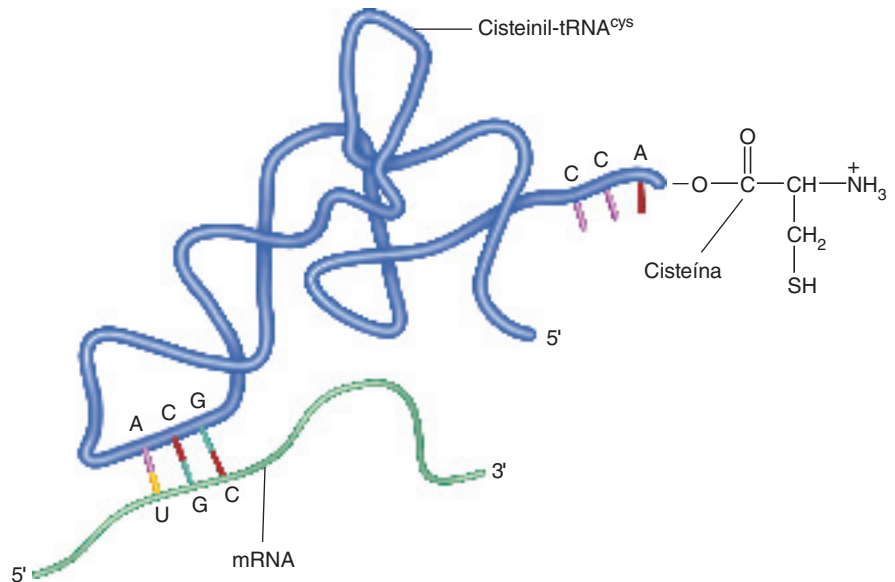
Una vez que se determinó el código genético, los investigadores anticiparon la identificación de 61 tipos de tRNA en las células. Sin embargo, descubrieron que las células suelen funcionar con un número de tRNA sustancialmente menor del predicho. La mayoría de las células posee alrededor de 50 tRNA, aunque se han observado cantidades menores. Una investigación posterior de los tRNA descubrió que el anticodón de algunas moléculas contiene nucleótidos poco habituales como inosinato (I), que se encuentran de forma característica en la tercera posición del anticodón. (En los eucariotas, la A de la tercera posición del anticodón se desamina para formar I.) Con la investigación de los tRNA se hizo cada vez más claro que algunas moléculas reconocen varios codones. En 1966, tras revisar las pruebas, Crick propuso una explicación racional, la **hipótesis del balanceo**.

La hipótesis del balanceo, que permite múltiples interacciones codón-anticodón por tRNA individuales, se basa principalmente en las siguientes observaciones:

1. Los dos primeros apareamientos de bases en una interacción codón-anticodón confiere la mayor parte de la especificidad requerida durante la traducción, ya que la mayoría de los codones redundantes que especifica cierto aminoácido

FIGURA 19.1**Apareamiento de bases codón-anticodón del cisteinil-tRNA^{cys}**

El apareamiento del codón UGC con el anticodón GCA asegura que el aminoácido cisteína se incorpore en una cadena polipeptídica en crecimiento.



tiene nucleótidos idénticos en las primeras dos posiciones. Estas interacciones son emparejamientos de bases estándar (o sea, Watson-Crick).

- Las interacciones entre los terceros nucleótidos del codón y del anticodón son menos estrictas. De hecho, suelen producirse apareamientos de bases no tradicionales (es decir, que no son de Watson y Crick). Por ejemplo, los tRNA que contienen G en la posición 5' del anticodón (o “de balanceo”) pueden aparearse con dos bases diferentes; esto es, la G puede interactuar con la C o con el U. Lo mismo ocurre con el U, que puede interactuar con la A o con la G (fig. 19.2a). Cuando se encuentra I en la posición de balanceo de un anticodón, un tRNA puede aparearse con tres codones diferentes, debido a que el I puede interactuar con el U, con la A o con la C (fig. 19.2b).

Una exploración cuidadosa del código genético y de las “reglas de balanceo” indica que para traducir los 61 codones se requiere un mínimo de 31 tRNA. Otro tRNA para iniciar la síntesis de proteínas eleva el total a 32 tRNA.

CONCEPTOS CLAVE

- El código genético se traduce por interacciones de apareamiento de bases entre los codones de los mRNA y los anticodones de los tRNA.
- La hipótesis del balanceo explica por qué las células normalmente tienen menos tRNA de los esperados.

PREGUNTA 19.2

La secuencia de un segmento de DNA es GGTTTA. ¿Cuál es la secuencia de los anticodones de tRNA?

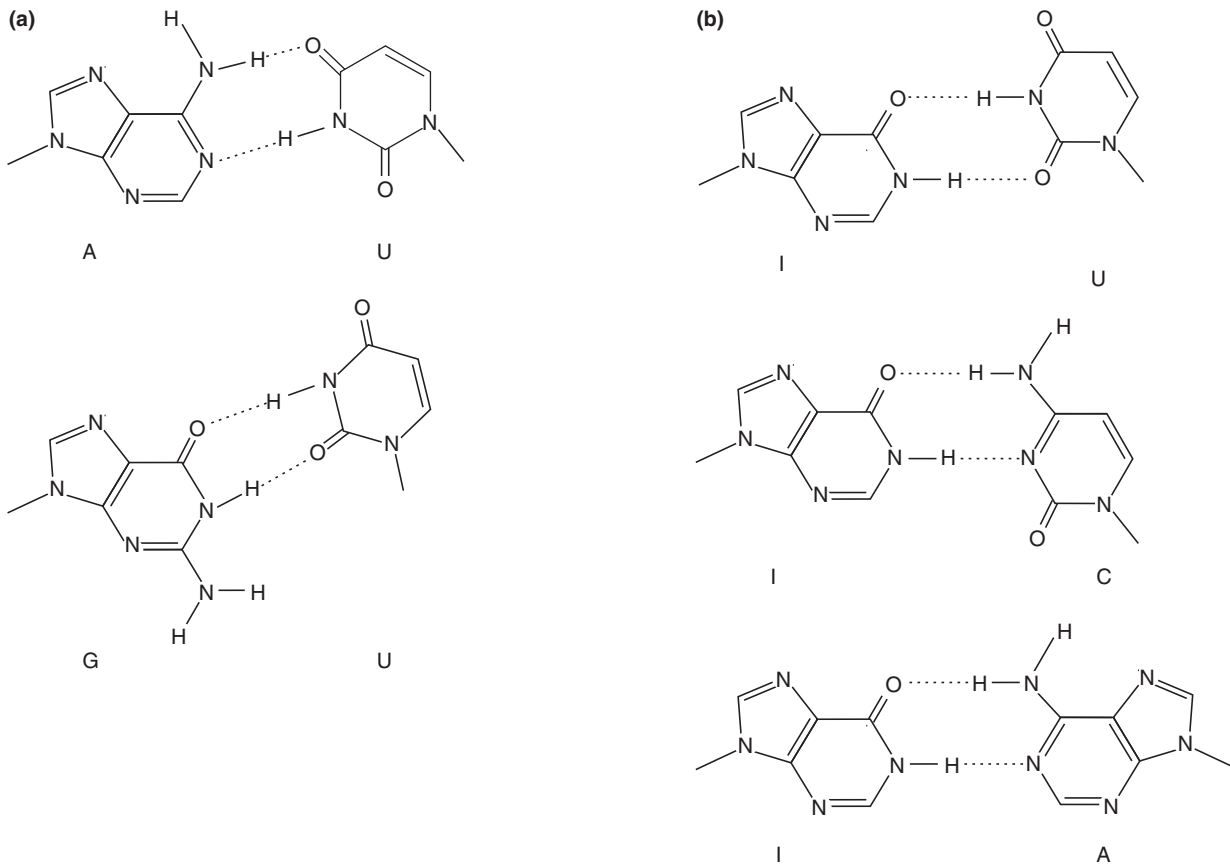
PREGUNTA 19.3

La secuencia de aminoácidos de un péptido corto es Tyr-Leu-Thr-Ala. ¿Cuáles son las posibles secuencias de bases del mRNA y la cadena de DNA transcrita que lo codifican? ¿Cuáles son los anticodones?

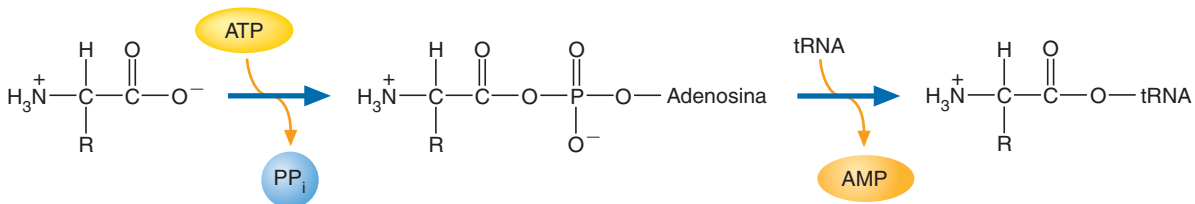
Reacción de la aminoacil tRNA sintetasa

Aunque la exactitud de la traducción (cerca de un error por 10^4 aminoácidos incorporados) es menor que la de la replicación y que la de la transcripción, es mucho mayor que la que se esperaría para un proceso tan complejo. Las razones principales de la exactitud con la que se incorporan los aminoácidos en los polipéptidos incluyen el apareamiento de bases codón-anticodón y el mecanismo por el que los aminoácidos se unen a sus tRNA correspondientes. La unión de los aminoácidos a los tRNA, que se considera el primer paso de la síntesis de proteínas, es catalizada por un grupo de enzimas que se denominan aminoacil-tRNA sintetatas.

En la mayoría de los organismos existe al menos una aminoacil tRNA sintetasa para cada uno de los 20 aminoácidos. Cada enzima une su aminoácido específico

**FIGURA 19.2****Pares de bases balanceantes**

El apareamiento de bases no estándares es crítico para la traducción del código genético. Algunos ejemplos de pares de bases balanceantes son (a) AU y GU y (b) IU, IC e IA.

**FIGURA 19.3****Formación de un aminoacil-tRNA**

Cada aminoacil tRNA sintetasa cataliza dos reacciones secuenciales en las que un aminoácido se liga al residuo terminal 3' de la ribosa de la molécula de tRNA.

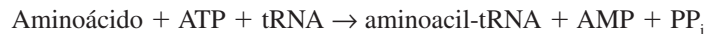
a un tRNA adecuado. Esto es importante porque la exactitud en la traducción del mRNA requiere vínculos exactos entre tRNA y aminoácidos. El proceso que une un aminoácido al extremo 3' del tRNA correcto consta de dos reacciones secuenciales (fig. 19.3), que se producen dentro del sitio activo de la sintetasa:

- 1. Activación.** La sintetasa cataliza en primer lugar la formación de aminoacil-AMP. Esta reacción, que activa al aminoácido por la formación de un enlace anhídrido mixto de alta energía, se lleva a término a través de la hidrólisis de su otro producto, el pirofosfato. (Un **anhídrido** es una molécula que contiene dos

grupos carbonilos ligados a través de un átomo de oxígeno. El término **anhídrido mixto** describe a un anhídrido de dos ácidos diferentes, por ejemplo, un ácido carboxílico y un ácido fosfórico.)

2. **Unión del tRNA.** Un tRNA específico, unido también en el sitio activo de la sintetasa, queda unido al grupo aminoacilo de forma covalente a través de un enlace éster. (Dependiendo de la sintetasa, el enlace éster puede ser a través del 2'-OH o del 3'-OH de la ribosa del nucleótido terminal 3' del tRNA. En seguida, el grupo aminoacilo puede emigrar entre los grupos 2'-OH y 3'-OH. Sólo se utilizan durante la traducción los ésteres 3'-aminoacilo.) Aunque el enlace aminoacilo éster con el tRNA es de menor energía que el anhídrido mixto del aminoacil-AMP, aún posee energía suficiente para participar en reacciones de transferencia de acilo (formación del enlace peptídico).

La suma de las reacciones catalizadas por las aminoacil-tRNA sintetasas es la siguiente:



El producto PP_i se hidroliza de inmediato con una gran pérdida de energía libre. Por consiguiente, la carga del tRNA es un proceso irreversible. Debido a que el AMP es un producto de esta reacción, el precio metabólico de la unión de cada aminoácido a su tRNA es equivalente a la hidrólisis de dos moléculas de ATP a ADP y P_i .

Las aminoacil-tRNA sintetasas son un grupo diverso de enzimas con pesos moleculares, secuencias primarias y número de subunidades variables. A pesar de esta diversidad, cada enzima produce de forma eficaz un producto aminoacil-tRNA específico de una forma relativamente exacta. Como se ha mencionado, la especificidad con la que cada una de las sintetasas unen el aminoácido correcto y su tRNA correspondiente es crucial para la fidelidad del proceso de traducción. Algunos aminoácidos pueden diferenciarse con facilidad por su tamaño (p. ej., el triptófano frente a la glicina) o por la presencia de cargas positivas o negativas en sus cadenas laterales (p. ej., la lisina y el aspartato). Sin embargo, otros aminoácidos son más difíciles de discriminar porque sus estructuras son semejantes. Por ejemplo, la isoleucina y la valina sólo se diferencian por un grupo metileno. A pesar de esta dificultad, la sintetasa de isoleucil-tRNA^{ile} en general sintetiza el producto correcto. Sin embargo, esta enzima en ocasiones produce también valil-tRNA^{ile}. La isoleucil-tRNA^{ile} sintetasa, así como otras sintetasas, puede corregir este error porque posee un sitio independiente de *corrección*. Debido a su tamaño, este sitio se une a valil-tRNA^{ile} y excluye el isoleucil-tRNA^{ile} más grande. Tras su unión en el sitio de corrección, el enlace éster del valil-tRNA^{ile} se hidroliza.

Las aminoacil-tRNA sintetasas también deben reconocer y unirse a las moléculas de tRNA correctas (*cognadas*). Para algunas enzimas (p. ej., la glutaminil-tRNA sintetasa), la estructura del anticodón es una característica importante del proceso de reconocimiento. Sin embargo, varias enzimas parecen reconocer otros elementos estructurales de los tRNA, por ejemplo, el tallo aceptor, además del anticodón o en vez de éste.

19.2 SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

En la figura 19.4 se presenta una visión general de la síntesis de proteínas. A pesar de su complejidad y de las variaciones entre las especies, la traducción de un mensaje genético en la secuencia primaria de un polipéptido puede dividirse en tres fases: iniciación, elongación y terminación.

1. **Iniciación.** La traducción comienza con la **iniciación**, cuando la subunidad ribosómica pequeña se une a un mRNA. El anticodón de un tRNA específico, que se denomina *tRNA iniciador*, se aparea a continuación con el codón de iniciación AUG del mRNA. La iniciación finaliza cuando la subunidad ribosómica grande se combina con la subunidad pequeña. Existen dos lugares en el ribosoma completo para las interacciones codón-anticodón involucradas en la traducción: el sitio P (peptidilo) (ocupado ahora por el tRNA iniciador) y el sitio A (amino-

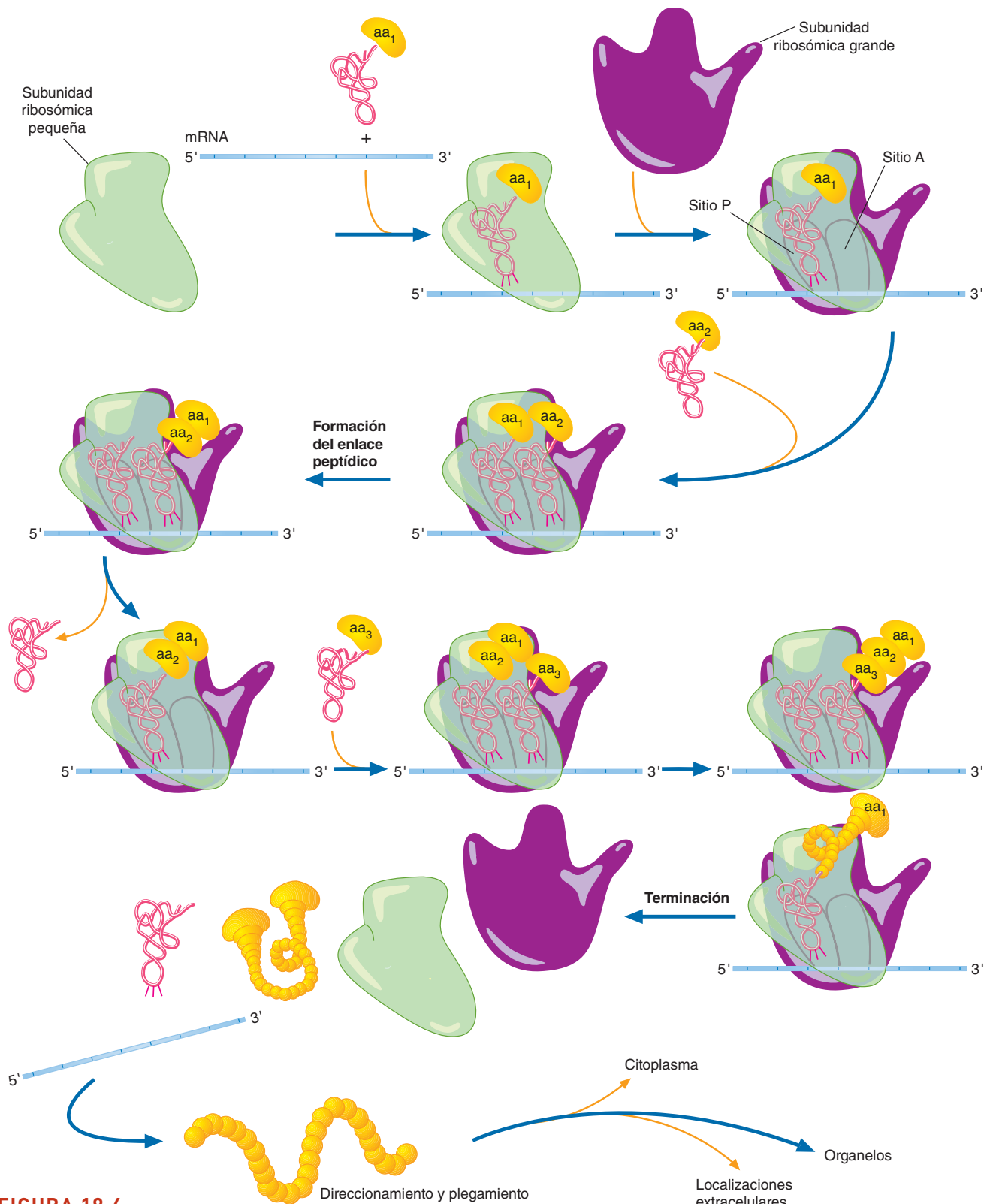


FIGURA 19.4
Síntesis de proteínas

Sin importar el organismo, la traducción consta de tres fases: iniciación, elongación y terminación. Las reacciones de elongación, que incluyen la formación de enlaces peptídicos y la translocación, se repiten muchas veces hasta que se alcanza un codón de terminación. Los numerosos factores proteínicos que facilitan cada paso en la síntesis proteínica son distintos en los procariontes y en los eucariotes. Las reacciones posteriores a la traducción y los procesos de direccionamiento varían según el tipo celular.

acilo). Los ribosomas bacterianos también contienen un sitio E o salida (*exit*). El sitio E está ocupado por un tRNA descargado antes que se libere del ribosoma. En los procariotas como en los eucariotas, los mRNA se leen al mismo tiempo en muchos ribosomas. Un mRNA con varios ribosomas unidos se denomina **polisoma**. Por ejemplo, en los procariotas en crecimiento activo los ribosomas unidos con una molécula de mRNA pueden estar separados unos de otros por tan sólo 80 nucleótidos.

2. **Elongación.** Durante la fase de **elongación**, el polipéptido se sintetiza según las especificaciones del mensaje genético. La secuencia de bases del mRNA se lee en sentido $5' \rightarrow 3'$ y la síntesis del polipéptido avanza del extremo N al extremo C. El ciclo de elongación está compuesto por tres pasos: apareamiento codón-anticodón en el sitio A, formación del enlace peptídico y la transferencia del peptidil-tRNA al sitio P. La elongación inicia cuando el siguiente aminoacil-tRNA se une con el sitio A como resultado del apareamiento codón-anticodón. A continuación, la formación del enlace peptídico se cataliza por la peptidil transferasa. En esta reacción de *transpeptidación*, el nitrógeno del amino α del aminoácido en el sitio A (el nucleófilo) ataca al grupo carbonilo del aminoácido en el sitio P (fig. 19.5). Como resultado de la formación del enlace peptídico, la cadena peptídica en crecimiento queda unida al sitio tRNA del sitio A. Por último ocurre la *translocación*. Conforme un ribosoma se desplaza a lo largo del

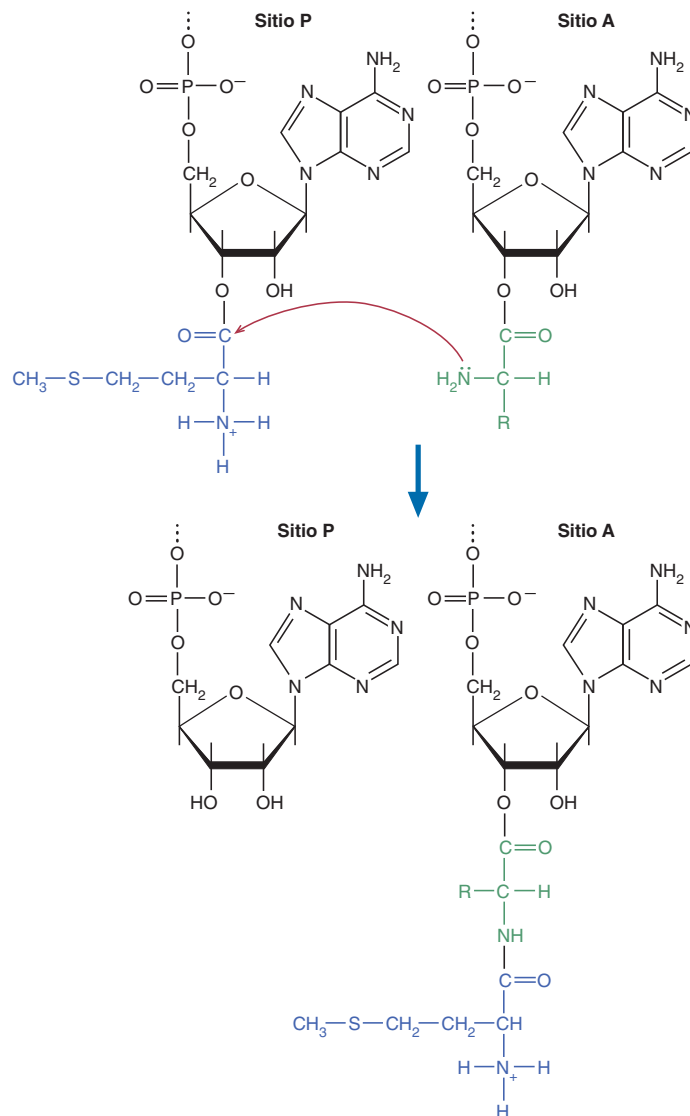


FIGURA 19.5

Formación del enlace peptídico

Durante la elongación se forma un enlace peptídico por el ataque nucleofílico del grupo amino del aminoácido en el sitio A sobre el carbono carbonilo del residuo de metionina en el sitio P. Como se formó un enlace peptídico, ambos aminoácidos quedan unidos al tRNA del sitio A.

mRNA, un triplete de longitud, la cadena peptídica unida con el tRNA del sitio A se cambia al sitio P y el tRNA descargado en el sitio P se libera del ribosoma (eucariotas) o cambia al sitio E o salida (procariotas), de donde se libera luego del ribosoma. Cuando el sitio A queda vacante, el siguiente codón, ahora situado en el sitio A, se une con su anticodón de tRNA relacionado. Este ciclo de elongación se repite hasta que un codón de terminación entra al sitio A.

- 3. Terminación.** Durante la **terminación** se libera del ribosoma la cadena polipeptídica. La traducción se termina porque un codón de terminación no puede unirse a un aminoacil-tRNA. En su lugar, un factor de liberación se une al sitio A. Luego, la peptidiltransferasa (que actúa como una esterasa) hidroliza el enlace que conecta la cadena polipeptídica ya completada y el tRNA del sitio P. La traducción finaliza cuando el ribosoma libera el mRNA y se disocia en sus subunidades grande y pequeña.

Además de las subunidades ribosómicas, del mRNA y de los aminoacil-tRNA, la traducción requiere una fuente de energía (GTP) y una amplia variedad de factores proteínicos. Estos factores realizan diversas funciones. Algunos poseen funciones catalíticas; otros estabilizan estructuras específicas que se forman durante la traducción. Los factores de traducción se clasifican según la fase del proceso de traducción al que afectan, o sea, la iniciación, la elongación o la terminación. Las diferencias principales entre la traducción procariota y la eucariota al parecer se deben, en gran parte, a la identidad y al funcionamiento de estos factores proteínicos.

Sin importar las especies, justo después de la traducción, algunos polipéptidos se pliegan en su forma final sin modificaciones posteriores. Sin embargo, con frecuencia los polipéptidos recién sintetizados se modifican. Estas alteraciones, que se denominan **modificaciones posteriores a la traducción**, pueden considerarse la cuarta fase de la traducción. Tales modificaciones son la eliminación de diversas porciones del polipéptido por medio de proteasas, la modificación química de las cadenas laterales de determinados residuos de aminoácidos y la inserción de cofactores. Con frecuencia, los polipéptidos se combinan para formar proteínas de múltiples subunidades. Las modificaciones posteriores a la traducción parecen tener dos fines generales: 1) preparar al polipéptido para su función específica y 2) dirigirlo a una localización específica, un proceso que se denomina **direccionamiento**. Este es un proceso muy importante en los eucariotas porque las proteínas deben dirigirse de forma precisa a muchos destinos posibles. Además del citoplasma y la membrana plasmática (los destinos principales en las procariotas), las proteínas eucariotas pueden enviarse a diversos organelos (p. ej., mitocondrias, cloroplastos, lisosomas o peroxisomas).

Aunque existen muchas semejanzas entre la síntesis de proteínas en las procariotas y en las eucariotas, también existen notables diferencias. Por consiguiente, los detalles de los procesos procariota y eucariota se consideran de forma separada. Cada discusión va seguida de una breve descripción de los mecanismos que controlan la traducción.

Síntesis de proteínas en procariotas

La síntesis proteínica en las bacterias ocurre en ribosomas 2.4 MDa, capaces de polimerizar aminoácidos a un ritmo cercano a 20 por segundo. El ribosoma bacteriano 70S está formado por una subunidad grande 50S y una pequeña 30S (fig. 19.6). La subunidad grande (cercana a 1.5 MDa) consiste en rRNA 23S y 5S, y 34 proteínas. La subunidad pequeña (cercana a 0.8 MDa) contiene rRNA 16S y 21 proteínas. Además de los sitios P, A y E, existen otros tres centros funcionales: el centro decodificador, el centro peptidil transferasa y la región relacionada con GTP-asa.

El **centro decodificador (DC)** se localiza en el sitio A de la subunidad 30S, es donde el codón de mRNA se aparea con un anticodón de tRNA entrante. Tres bases del rRNA 16S muy conservadas (A1492, A1493 y G530) son contiguas al triplete de pares de bases codón-anticodón. Cuando ya se formaron los pares de bases Watson-Crick correctos entre los primeros dos pares de bases del triplete de pares de bases codón-anticodón, se produce un cambio en la conformación de A1492 y A1493 que acelera la fase de selección de tRNA del ciclo de elongación.

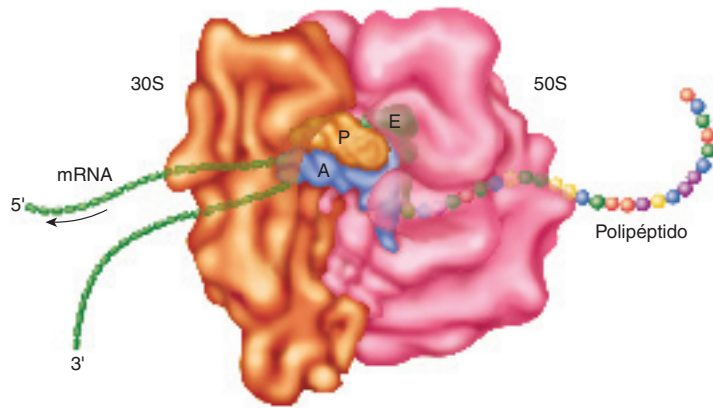
CONCEPTOS CLAVE



- La traducción consta de tres fases: iniciación, elongación y terminación.
- Tras su síntesis, muchas proteínas se modifican de forma química y se dirigen a sus sitios específicos celulares o extracelulares.

FIGURA 19.6**Ribosoma funcional**

En esta reconstrucción tridimensional de un ribosoma de *E. coli* durante la síntesis de proteínas, las subunidades grande y pequeña se muestran de color rosa y naranja, respectivamente. También se señalan las posiciones relativas del mRNA, de los tRNA y de la cadena polipeptídica creciente. Los tRNA se identifican como A y P para indicar sus posiciones dentro de los sitios acilo y peptidilo donde se produce la formación de los enlaces peptídicos. El tRNA marcado con la letra E se encuentra en la posición de salida; es decir que una vez que ha descargado su aminoácido durante la síntesis de proteínas se encuentra en el proceso de abandono del ribosoma. El movimiento del mRNA a través del ribosoma se indica con una flecha.



El **centro peptidil transferasa (PTC, peptidyl transferase center)**, donde se forman los enlaces peptídicos, se localiza en una hendidura de la subunidad grande que contiene un dominio de rRNA 23S. El centro del PTC, que consiste en cinco bases conservadas (A2451, U2505, U2585, C2452 y A2602), se une con los extremos 3' de los aminoacil-tRNA y peptidil-tRNA. La formación del enlace peptídico es resultado de un mecanismo concertado de traslado de protones que se activa cuando se une un aminoacil-tRNA en los nucleótidos de rRNA precisamente organizados dentro del sitio activo PTC.

La **región relacionada con la GTPasa (GAR, GTPase associated region)** es un conjunto de sitios de unión superpuestos en la subunidad 50S formados por elementos estructurales de rRNA 23S. La GAR actúa como una *proteína activadora de GTPasa* (GAP, *GTPase-activating protein*). Cuando los factores de traducción con actividad GTPasa interactúan con la GAR, la hidrólisis de GTP consecuente impulsa un cambio en la conformación de la proteína que influye en un evento de traducción. El tallo L12 de la subunidad grande atrae factores de traducción GTPasa y facilita su unión con la GAR.

INICIACIÓN La traducción comienza con la formación de un complejo de iniciación (fig. 19.7). En las procariontas, este proceso requiere tres factores de inicio (IF): IF1, IF2 e IF3. La unión de IF3 con la subunidad 30S impide que esta subunidad se una antes de tiempo con la subunidad 50S e induzca la unión del mRNA. A continuación, IF1 se une con el sitio A de la subunidad 30S, y la bloquea durante el inicio. Cuando un mRNA se une con la subunidad 30S, es guiada a un punto preciso (para que el codón de inicio AUG esté en la posición correcta) mediante una secuencia rica en purina llamada **secuencia de Shine-Dalgarno**. Ésta se encuentra a una corta distancia de AUG en sentido 5' y se une con una secuencia complementaria contenida en el componente rRNA 16S de la subunidad 30S. El apareamiento de bases entre la secuencia de Shine-Dalgarno y la secuencia 16S complementaria proporciona un mecanismo para distinguir un codón de inicio de un codón interno de metionina. Cada gen de un mRNA policistrónico tiene su propia secuencia de Shine-Dalgarno y un codón de inicio. Parece que la traducción de cada gen es independiente; es decir, la traducción del primer gen en un mensaje policistrónico puede o no puede ir seguida de la traducción de los genes subsiguientes.

En el siguiente paso en el inicio, IF2 (una GTPasa con un GTP unido) se une con el tRNA iniciador y facilita su entrada al sitio P. El tRNA iniciador en las bacterias es el *n*-formilmetionina-tRNA ($fmet$ -tRNA^{fmet}), que se sintetiza en el siguiente proceso. Después que un tRNA iniciador (tRNA^{fmet}) se carga con metionina, el residuo de aminoácido se formula mediante una enzima que requiere N¹⁰-formil THF. La fase de inicio termina cuando IF2-GTP induce la unión de las dos subunidades mediante su vinculación con el sitio GAR de la subunidad 50S. La hidrólisis de GTP subsiguiente iniciada por GAR produce un cambio en la conformación que deriva en la unión simultánea de las dos subunidades y la liberación de los tres factores de inicio, GDP y Pi. En ese momento, el ribosoma 70S ya está preparado para la fase de elongación de la síntesis proteínica.

ELONGACIÓN Como se indicó, el ciclo de elongación consiste en tres pasos: 1) colocación de un aminoacil-tRNA en el sitio A; 2) formación del enlace peptídico, y 3) translocación.

El proceso de elongación en los procariontos inicia cuando un aminoacil-tRNA, especificado por el siguiente codón, se une con el sitio A ya vacío. Antes que el aminoacil-tRNA pueda entrar al sitio A, debe unirse con el factor de elongación EF-Tu-GTP, una proteína motora que coloca su cargamento dentro del sitio A para que el anticodón del tRNA quede libre para interactuar con un codón en el mRNA. EF-Tu-GTP impide la formación de un enlace peptídico no regulado y protege contra la hidrólisis al enlace del aminoacilo con el tRNA. La entrada del aminoacil-tRNA al sitio A requiere la unión del complejo EF-Tu-GTP-aa-tRNA con la GAR de la subunidad 50S, un proceso asistido por el tallo de la subunidad L12.

Después que el anticodón del aminoacil-tRNA se aparea de manera correcta con el codón mRNA, la hidrólisis de GTP libera el EF-Tu-GTP del ribosoma. A continuación, otro factor de elongación (llamado EF-Ts) actúa como **factor de intercambio del nucleótido guanina (GEF, guanine nucleotide exchange factor)**, lo que favorece la regeneración de EF-Tu mediante el desplazamiento de su fracción GDP. Luego, EF-Ts es desplazado a su vez por una molécula entrante de GTP (fig. 19.8). El EF-Tu-GTP recién formado puede unirse con un nuevo aminoacil-tRNA. (Las propiedades estructurales y funcionales de EF-Tu se describen en línea, en el ensayo de Bioquímica en perspectiva titulado *EF-Tu: A motor protein.*)

Después que EF-Tu deja un aminoacil-tRNA en el sitio A, la formación del enlace peptídico está catalizada por PTC dentro del rRNA 23 S, situado en una hendidura de la subunidad ribosómica 50S al lado frente a la subunidad 30S. Al parecer el mecanismo que forma el enlace peptídico implica la actividad de lanzadera de protones intrasustrato (fig. 19.9). El ribosoma facilita esta reacción de varias maneras, entre éstas el posicionamiento preciso de los sustratos dentro del *centro de peptidiltransferasa*, o PTC (es decir, los extremos aceptores de los tRNA del sitio A y del sitio P quedan fijos en su lugar mediante interacciones con residuos nucleotídicos del rRNA 23S), y un ambiente electrostático que ayuda en el proceso de lanzamiento de protones. El ribosoma también reduce la energía libre que se requiere para impulsar la reacción al dar un ambiente relativamente anhidro en el sitio activo, que es esencial para la formación de un estado de transición altamente polar. La energía necesaria para impulsar esta reacción es aportada por el enlace éster de alta energía que une el aminoácido del sitio P a su tRNA.

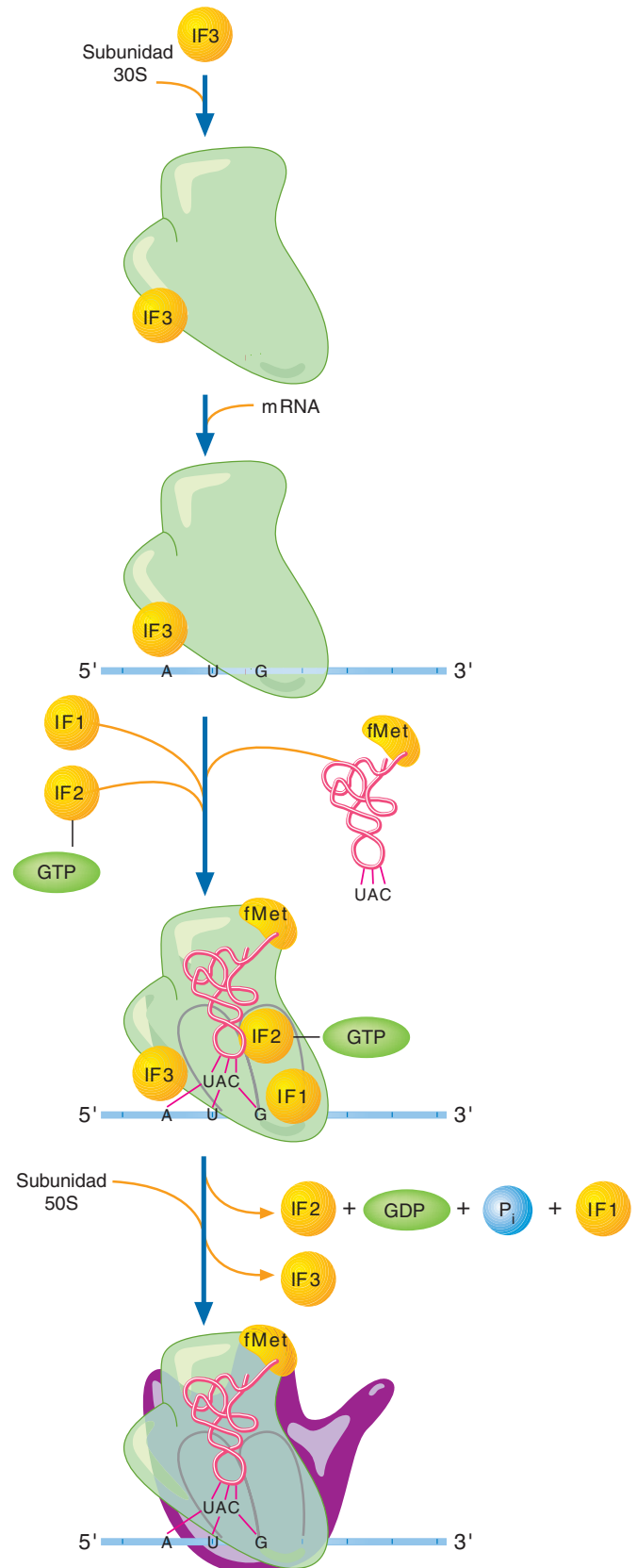
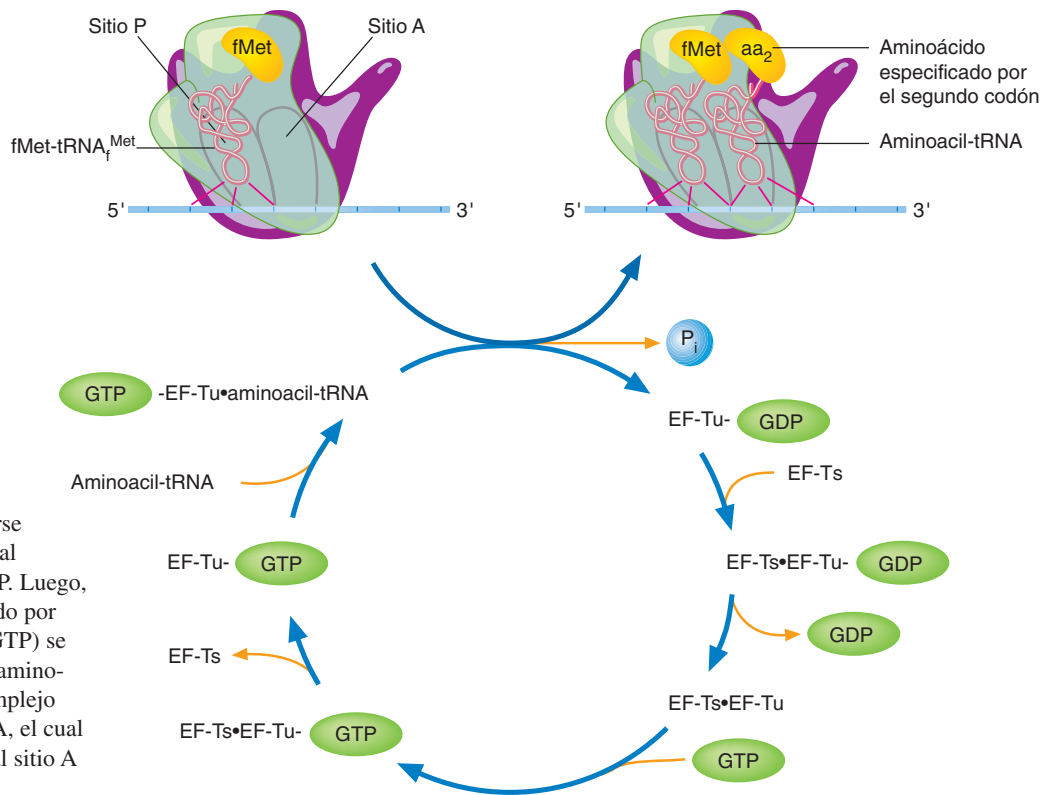


FIGURA 19.7

Formación del complejo de iniciación en los procariontos

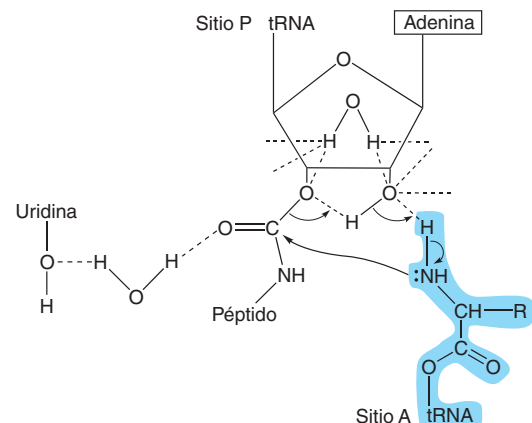
La fase de inicio de la traducción comienza con la unión del factor de inicio IF3 con la subunidad 30S. Después que el mRNA se une con la subunidad 30S, la GRPasa IF2 se une con fmet-tRNA^{fmet} y luego induce la relación de las subunidades pequeña y grande. La hidrólisis de la GTP activa la liberación de los factores de inicio, GDP y P_i . El ribosoma 70S funcional ya está listo para entrar a la fase de elongación.

**FIGURA 19.8****Ciclo EF-Tu-EF-Ts en *E. coli***

Antes de que el EF-Tu pueda unirse a un aminoacil-tRNA, su porción GDP debe sustituirse por GTP. La unión del EF-Ts al EF-Tu (GDP) desplaza al GDP. Luego, el EF-Ts también es desplazado por un GTP entrante. El EF-Tu (GTP) se asocia a continuación con un aminoacil-tRNA para formar un complejo EF-Tu (GTP)-aminoacil-tRNA, el cual descarga el aminoacil-tRNA al sitio A del ribosoma.

FIGURA 19.9**Mecanismo de la lanzadera de protones de la peptidiltransferasa**

La reacción comienza con el ataque nucleófilo del nitrógeno α -amino contra el carbono carbonilo del grupo aminoacilo del sitio A de la cadena peptídica (unida al tRNA del sitio P por un enlace éster con el grupo 3'-OH de la ribosa del residuo 76). Durante el primer ciclo de elongación, un grupo *N*-formilmetionilaminoacilo individual se une al tRNA del sitio P. Entonces se crea un estado de transición de seis miembros en el cual el grupo 2'-OH de la ribosa del sitio A dona su protón al átomo de oxígeno 3' adyacente, cuando éste recibe un protón amino. El alineamiento preciso de los sustratos dentro del sitio activo es favorecido por enlaces de hidrógeno entre los oxígenos de la ribosa y una molécula de agua que actúa como puente (líneas discontinuas negras) y por enlaces de hidrógeno entre el oxígeno 2'-OH de la ribosa y la molécula de agua puente y determinados residuos de citosina y de adenosina (no mostrados) del rRNA 23S (líneas discontinuas). El oxígeno carbonilo del grupo peptídico del sitio P es estabilizado por un enlace de hidrógeno, a través de una molécula de agua puente, con el oxígeno hidroxilo de un residuo de uridina del rRNA 23S.



Justo después de la formación del enlace peptídico, el tRNA del sitio A (denominado peptidil-tRNA en virtud de que está unido a la cadena peptídica en formación) se encuentra todavía en el sitio A, y el tRNA, ahora desacilado, se halla en el sitio P. Esta fase de la elongación se conoce como *estado de pretranslocación*. La translocación, el cambio de una posición de codón de los tRNA apareados con bases (se coloca un tRNA no cargado en el sitio E, el peptidil-tRNA en el sitio P y el nuevo codón en el sitio A vacío), requiere la unión de otra GTPasa llamada EF-G. Cuando EF-G-GTP se une cerca del sitio A asistido por el movimiento del tallo L12, se activa la hidrólisis de GTP. El cambio de conformación resultante hace que las dos subunidades roten en sentidos opuestos entre sí. El movimiento rotatorio, que crea un espacio entre las dos subunidades, acomoda el mango semejante al de un trinquete de los tRNA a lo largo de la cadena de mRNA. En el *estado postranslocación*, el tRNA desacilado se encuentra en el sitio E. La liberación del tRNA desacilado del sitio E

se produce cuando el complejo EF-Tu-aminoacil-tRNA entrante llega al sitio A y se inician las interacciones codón-anticodón. Después de la liberación de EF-G-GDP, el ribosoma está listo para el siguiente ciclo de elongación. Conforme el polipéptido se alarga, pasa por un túnel de 10 a 20 Å de ancho y 100 Å de largo en la subunidad 50S. Cada polipéptido naciente sale del túnel cuando tiene entre 30 y 50 residuos de aminoácidos de longitud, según la propensión del polipéptido a formar estructuras secundarias en el vestíbulo de 20 Å de ancho cerca de la superficie de la subunidad. La elongación continúa hasta que un codón de terminación entra al sitio A.

TERMINACIÓN La fase de terminación comienza cuando un codón de terminación (UAA, UAG o UGA) entra al sitio A. En la terminación participan tres **factores de liberación** (RF1, RF2 y RF3). RF1 y RF2 tienen forma y tamaño parecidos a los del tRNA. RF1 reconoce los codones de terminación UAA y UAG, y RF2 reconoce UAA y UGA. RF3 es una GTPasa que induce la unión de RF1 y RF2 con el ribosoma. La unión de RF3-GDP con el complejo RF1-ribosoma o RF2-ribosoma induce el intercambio de GDP por GTP en RF3. La unión de los factores de liberación altera la función ribosómica. La hidrólisis de GTP unido con RF3 inicia la liberación de RF1 o RF2. La unión del factor de liberación produce un cambio en la orientación de las bases del centro de decodificación (A1492, A1493 y G530), lo que activa el cambio en la conformación dentro del PTC que transforma por un momento la peptidil transferasa en una esterasa. La reacción hidrolítica subsiguiente separa el enlace que une el polipéptido terminado con el tRNA del sitio P. Después de la liberación del polipéptido del ribosoma, también se disocian el mRNA y el tRNA. La fase de terminación culmina cuando el ribosoma se separa en sus subunidades constituyentes en un proceso que requiere del **factor reciclador del ribosoma** (RRF, *ribosome recycling factor*), una proteína con forma de tRNA que se une con el sitio A. La energía necesaria para separar las dos subunidades ribosómicas proviene de EF-G-GTP. Luego, IF3 se une con la subunidad pequeña para impedir que se una de nuevo con la subunidad grande antes de tiempo.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES Conforme cada polipéptido **naciente** (recién sintetizado) emerge del ribosoma, empieza a plegarse en su forma tridimensional definitiva. El polipéptido que emerge por el túnel de salida se encuentra primero con una chaperona molecular llamada factor gatillo. El *factor gatillo* (TF, *trigger factor*) es una proteína de 48 kD que se une de manera transitoria con el ribosoma mediante el acoplamiento entre su dominio N terminal y la proteína ribosómica L23. El dominio terminal C del factor gatillo, una estructura alargada, delgada y flexible parecida a una solapa, se coloca en el sitio de salida del ribosoma. El TF proporciona una superficie especializada que guía los primeros pasos del proceso siguiente. Las chaperonas más distales (p. ej., GroES-GroEL) también son útiles al proceso de plegamiento, en caso necesario. Como se mencionó la mayoría de los polipéptidos también experimenta una serie de reacciones modificadoras que los preparan para su función. La mayor parte de la información referente a las modificaciones posteriores a la traducción se obtuvo mediante la investigación en eucariotas. Sin embargo, se sabe que los polipéptidos de las procariotas experimentan varios tipos de modificaciones covalentes.

Los ejemplos mejor estudiados son las reacciones de procesamiento proteolítico. Éstas incluyen el retiro de un residuo de formilmetionina y secuencias peptídicas señales. Los **péptidos señal**, o péptidos dirigentes, son secuencias peptídicas cortas, casi siempre cercanas al extremo amino, que determinan el destino de un polipéptido. Por ejemplo, en las bacterias se requiere un péptido señal para insertar un polipéptido en la membrana plasmática. (La transferencia a través de la membrana de polipéptidos mediada por péptidos señal se describe más adelante en este capítulo.)

Las modificaciones químicas de las proteínas procariotas posteriores a la traducción incluyen metilación, fosforilación y enlace covalente con moléculas de lípido. En *E. coli*, la quimiotaxis está regulada por la metilación y fosforilación de proteínas señal para la transducción. (La *quimiotaxis* es el proceso en el que las células modifican sus movimientos en respuesta a ciertas sustancias en su ambiente.) Cuando

moléculas atrayentes o repelentes se unen con receptores transmembrana llamados proteínas quimiotácticas aceptadoras de metilo (MCP, *methyl-accepting chemotaxis proteins*), se transmite una señal a través de la membrana plasmática celular que altera la actividad de una cinasa de histidina citoplásmica autofosforilable llamada CheA. La unión de una molécula atrayente (p. ej., maltosa) con una MCP reduce el ritmo de formación de CheA-P y la unión de un repelente (p. ej., Hg^{2+}) aumenta la concentración de CheA-P. A continuación, la formación de CheA-P inicia un mecanismo de señalización que altera el movimiento flagelar para cambiar la dirección del movimiento celular. La capacidad para optimizar de manera constante la detección de pequeños cambios en la concentración de sustancias en el ambiente radica en parte en CheR, una metiltransferasa, y CheB, una desmetilasa. Por ejemplo, la adición de grupos metilo a residuos de glutamato en el dominio citoplásmico de MCP desensibiliza al receptor ante los atrayentes y su eliminación permite que el receptor se reajuste para que pueda responder de nuevo a los pequeños cambios en las concentraciones de los atrayentes.

Las lipoproteínas son bastante frecuentes en los procariontes. B1c, una lipoproteína que se encuentra en la membrana externa de *E. coli*, es un tipo de lipocalina que se produce en condiciones de estrés, como la inanición. (Las lipocalinas, un grupo de proteínas que se unen con ligandos hidrófobos, se habían encontrado antes sólo en células eucariotas.) B1c forma enlaces covalentes con ácidos grasos y fosfolípidos, y así participa en la biogénesis y reparación de la membrana.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA TRADUCCIÓN La síntesis de proteínas es un proceso excepcionalmente costoso. Gastando cuatro enlaces de alta energía por enlace peptídico (gasto de dos enlaces durante la carga del tRNA, de un enlace en la unión del tRNA al sitio A y de otro en la translocación) no es quizá sorprendente que estén implicadas cantidades enormes de energía. Por ejemplo, cerca del 90% de la producción de energía en *E. coli* que se utiliza en la síntesis de macromoléculas puede dedicarse a la fabricación de proteínas. Aunque la velocidad y la exactitud de la traducción requieren un aporte elevado de energía, el costo sería aún mayor sin los mecanismos de control metabólico. Éstos le permiten a las células procariontes competir entre sí mismas por recursos nutritivos limitados.

En procariontes como *E. coli*, la mayor parte del control de la síntesis de proteínas ocurre en el nivel de la transcripción. (Véase en la sección 18.3 una revisión de los principios del control de la transcripción en los procariontes.) Esta circunstancia es lógica por varias razones. En primer lugar, la transcripción y la traducción están acopladas.

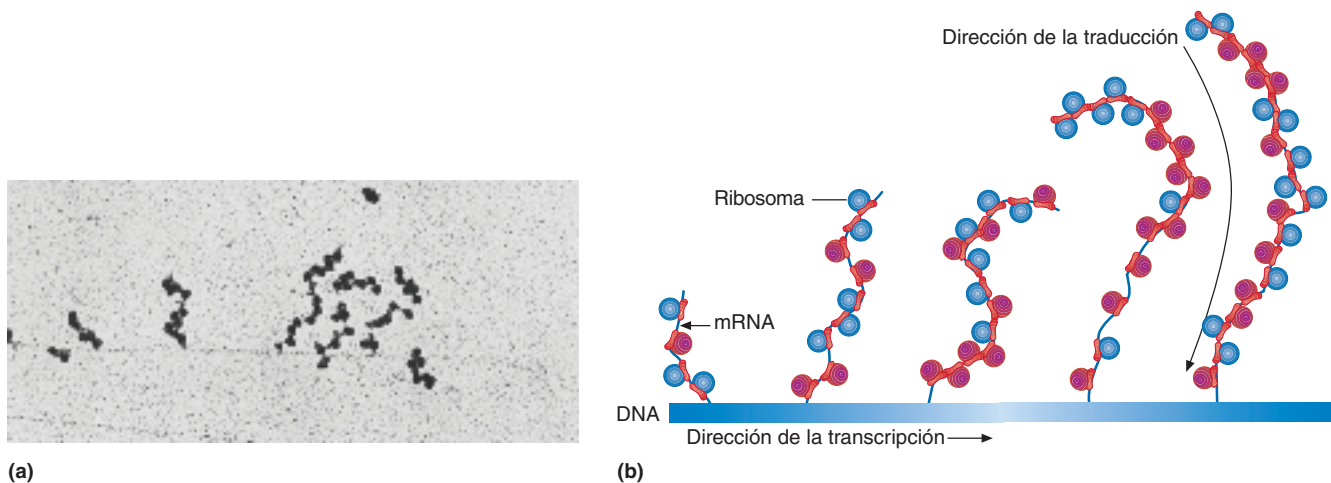


FIGURA 19.10

Transcripción y traducción en *E. coli*

(a) Micrografía electrónica de la transcripción y de la traducción de *E. coli*. En esta bacteria, así como en otras procariontes, la transcripción y la traducción están acopladas de forma directa. (b) Diagrama de (a). Obsérvense los poliirribosomas.

CUADRO 19.2 Antibióticos inhibidores selectos de la síntesis de proteínas

Antibiótico	Acción
Cloranfenicol	Inhibición de la peptidiltransferasa procariota
Cicloheximida	Inhibición de la peptidiltransferasa eucariota
Eritromicina	Inhibición de la elongación de la cadena peptídica en procariotas
Lincosamida	Unión con el rRNA 23S de la subunidad 50S
Estreptomina	Bloquea la unión de fmet-tRNA _i con el sitio P 30S
Estreptograminas	Liberación prematura de la cadena polipeptídica
Tigeciclina	La unión con rRNA 16S impide la entrada de aa-tRNA al sitio A

pladas de forma directa; es decir, la traducción inicia muy poco después de comenzar la transcripción (fig. 19.10). En segundo lugar, la vida completa del mRNA procariota es por lo general corta. Con vidas medias de entre 1 y 3 min, los tipos de mRNA que se producen en una célula pueden alterarse con rapidez al variar las condiciones ambientales. La mayoría de las moléculas de mRNA de *E. coli* se degradan por medio de dos exonucleasas, que se denominan RNasa II y polinucleótido fosforilasa.

A pesar de la importancia de los mecanismos de control de la transcripción, también cambian las tasas de traducción de los mRNA procariotas. Gran parte de esta variación se atribuye a diferencias de las secuencias Shine-Dalgarno. Como estas secuencias facilitan la selección del codón de iniciación, las variaciones de secuencia pueden afectar la tasa de traducción de los mensajes genéticos. Por ejemplo, los productos de los genes del operón *lac* (β -galactosidasa, permeasa de galactosa y galactósido transacetilasa) no se producen en cantidades iguales. La tiogalactósido transacetilasa se produce casi cinco veces menos que la β -galactosidasa.

Las diferencias estructurales y funcionales entre la síntesis proteínica en los procariotas y los eucariotas son la base para las aplicaciones terapéuticas y en la investigación de antibióticos, moléculas antimicrobianas usadas para tratar infecciones. Las acciones de varios antibióticos se listan en el cuadro 19.2.

Síntesis de proteínas en eucariotas

Aunque los primeros trabajos sobre la síntesis de proteínas (p. ej., el descubrimiento de las aminoacil-tRNA sintetasas y de los tRNA) se realizaron con células de mamíferos, en la década de 1960 los investigadores de la traducción dirigieron su atención a las bacterias. Este cambio se produjo por diversas razones, entre ellas la relativa facilidad del cultivo de las células bacterianas y la percepción de que la expresión de los genes bacterianos es más sencilla y más accesible que la de los organismos eucariotas más complejos. Sólo en la década de 1970, cuando se comprendieron los principios de la traducción procariota, de nuevo el proceso eucariota se convirtió en el foco de atención. No fue sorprendente encontrar que los genomas grandes y complejos de las células eucariotas (especialmente los de los organismos multicelulares) requieren una regulación sofisticada de la traducción (sección 18.3). Una cantidad muy grande de factores proteínicos participan en un proceso de traducción mucho más sofisticado. Las modificaciones posteriores a la traducción de los polipéptidos de los eucariotas también son mucho más numerosas que las observadas en los procariotas. Considerando la complejidad estructural de las eucariotas, es inevitable que los mecanismos de direccionamiento de los polipéptidos sean también bastante intrincados.

En esta sección se describen las características que diferencian las tres fases de la traducción en los eucariotas de sus correspondientes en las procariotas. A continuación se consideran varias de las formas más destacadas de modificaciones posteriores a la traducción y los mecanismos de direccionamiento. La sección termina con un análisis de los mecanismos de control de la traducción.

INICIACIÓN Muchas de las principales diferencias entre las versiones procariota y eucariota de la síntesis de proteínas se producen durante la fase de iniciación. Entre

CONCEPTOS CLAVE



- La síntesis de proteínas en las procariotas es un proceso rápido en el que participan varios factores proteínicos.
- Aunque la mayor parte de la expresión de los genes procariotas parece estar regulada a nivel de la transcripción, se han detectado varios tipos de regulación de la traducción.

las razones de la mayor complejidad de la iniciación eucariota se encuentran las siguientes:

- 1. Estructura secundaria del mRNA.** Recuerde que el mRNA eucariota se procesa por la adición de un capuchón (casquete) de metilguanosa y una cola de poli(A) y por la eliminación de los intrones. Además, el mRNA eucariota no se relaciona con un ribosoma hasta que sale por completo del núcleo en complejos con varias proteínas.
- 2. Exploración del mRNA.** A diferencia de los mRNA procariotas, las moléculas eucariotas carecen de secuencias Shine-Dalgarno, que permiten la identificación de la secuencia de iniciación AUG. En su lugar, los ribosomas eucariotas “exploran” cada mRNA. Esta exploración es un proceso complejo en el que los ribosomas se unen al extremo 5' encasquetado de la molécula y se desplazan en la dirección 5' → 3' buscando un sitio de inicio de la traducción.

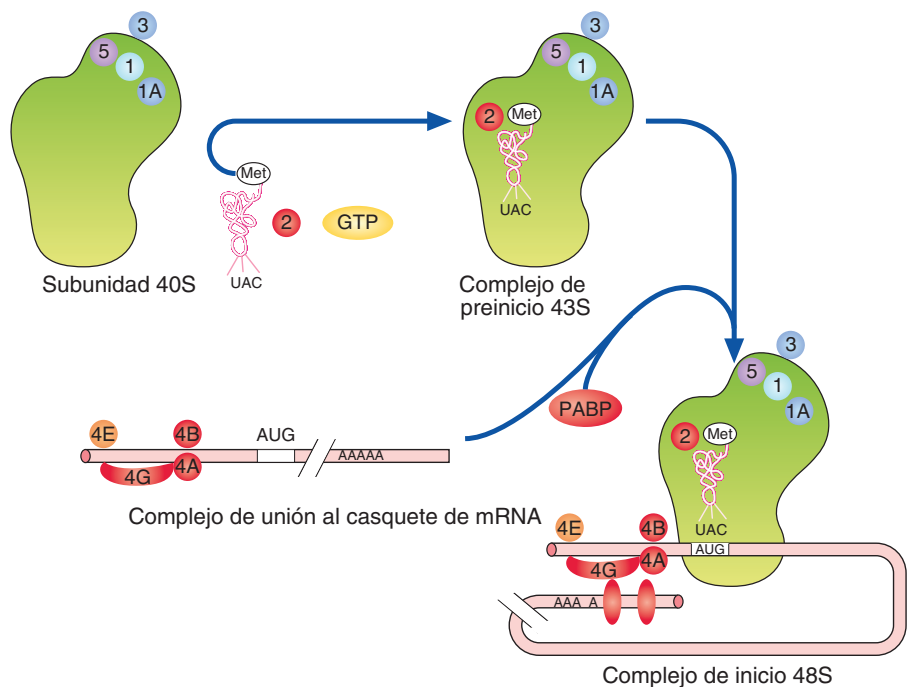
Los eucariotas utilizan un espectro más complejo de factores de iniciación que los procariotas. Existen al menos 12 factores de iniciación eucariotas (eIF), varios de los cuales poseen numerosas subunidades. Las funciones de la mayoría de estos factores se está investigando.

El inicio eucariota comienza con el ensamble del complejo de preinicio (PIC, *preinitiation complex*) (fig. 19.11), formado por la subunidad pequeña (40S) y varios factores de inicio. La unión de la subunidad pequeña con la grande (60S) no ocurre durante esta fase porque la primera está vinculada con eIF3 y la subunidad 60S está unida con eIF6. El proceso comienza cuando la subunidad pequeña se une con eIF1 y eIF1A, una molécula con la misma función que el factor bacteriano IF; es decir, bloquea el sitio A durante el inicio. Los factores eIF3 y eIF5 también se unen con la subunidad 40S. El eIF3 es un complejo proteínico con múltiples subunidades que facilita el proceso de unión de mRNA, además de evitar la unión prematura con la subunidad grande. El eIF5 es una GAP específica para GTPasa eIF2. Una vez que estas proteínas se unen con la subunidad pequeña, el metionil-tRNA (met-tRNA) iniciador, que se encuentra en complejo con eIF2-GTP, se une con el sitio P. El **complejo de preinicio 43S** (formado por la subunidad 40S, eIF1A, eIF2-GTP, eIF3, eIF5 y met-tRNA) ya está listo para unirse con un mRNA. La mayoría de las moléculas de mRNA no pueden realizar este paso hasta que estén unidos con un complejo de unión al casquete.

FIGURA 19.11

Iniciación eucariótica: ensamble del complejo de preiniciación 43S y el complejo de inicio 48S

Como preparación para su función en la síntesis de polipéptidos, la subunidad ribosómica 40S, antes unida con eIF1, eIF1A, eIF3 y eIF5, ahora se une con un complejo de eIF2-GTP y el tRNA de inicio, met-tRNA. Una vez que la subunidad 40S se une con el complejo met-tRNA_i-eIF2-GTP, se denomina complejo de preinicio 43S. Una vez que eIF4B, una helicasa, eliminó la estructura secundaria del 5'-UTR del mRNA, el complejo de unión al casquete, formado por eIF4A, eIF4B, eIF4E y eIF4G, se une con la estructura 5'-casquete. El complejo de inicio 48S se forma cuando la cola 3'-poli(A) del mRNA se une con el extremo 5-encasquetado mediante las interacciones entre eIF4G y múltiples copias de PARB. Nótese que el proceso de inicio procariótico implica al menos 30 proteínas. Sólo las más importantes se mencionan en el texto y se ilustran en esta figura.



El **complejo de unión al casquete** (CBC, *cap-binding complex*), también llamado eIF4F, consiste en eIF4E (proteína de unión al casquete), eIF4A (una helicasa) y eIF4G (una proteína de andamiaje). El eIF4E es el factor limitante del ritmo en la síntesis proteínica eucariota. Algunas proteínas celulares y virus evaden la necesidad de usar eIF4E, una proteína regulada por las vías de señalización mTOR y MAPK. Los mRNA para proteínas como las proteínas de golpe de calor y la proteína precursora amiloide, y virus como el poliovirus, tienen secuencias internas para el sitio de entrada al ribosoma (IRES, *internal ribosome entry site sequences*) que permiten el inicio independiente de eIF4E. Las concentraciones altas de eIF4E inducen cánceres como el prostático y el linfoma.

El CBC se une con la región cap del mRNA después de que una helicasa dependiente de ATP (eIF4A), asistida por eIF4B, elimina cualquier estructura secundaria en el 5'-UTR que pudiera interferir con el proceso de exploración del mRNA. La cola 3'-poli(A) del mRNA se aproxima al extremo 5' con casquete mediante interacciones entre eIF4G y múltiples copias de la **proteína de unión con poli(A)** (PABP, *poly(A)-binding protein*) para formar un mRNA circular. El **complejo de inicio 48S** completo procede a examinar el mRNA en busca de 5'-AUG-3' cerca del extremo 5' (fig. 19.12). Tanto eIF1 como eIF1A ayudan en el proceso de exploración. Cuando se llega al codón de inicio, un cambio en la conformación del complejo explorador hace que se fije al mRNA. El cambio en la conformación también induce la hidrólisis mediada por eIF5 del GTP unido a eIF2. Una vez que se hidroliza el GTP, el eIF2-GTP se regenera mediante eIF2B, un GEF. La unión subsiguiente de eIF5B una GTPasa dependiente del ribosoma (homólogo a IF2), induce la unión de la subunidad

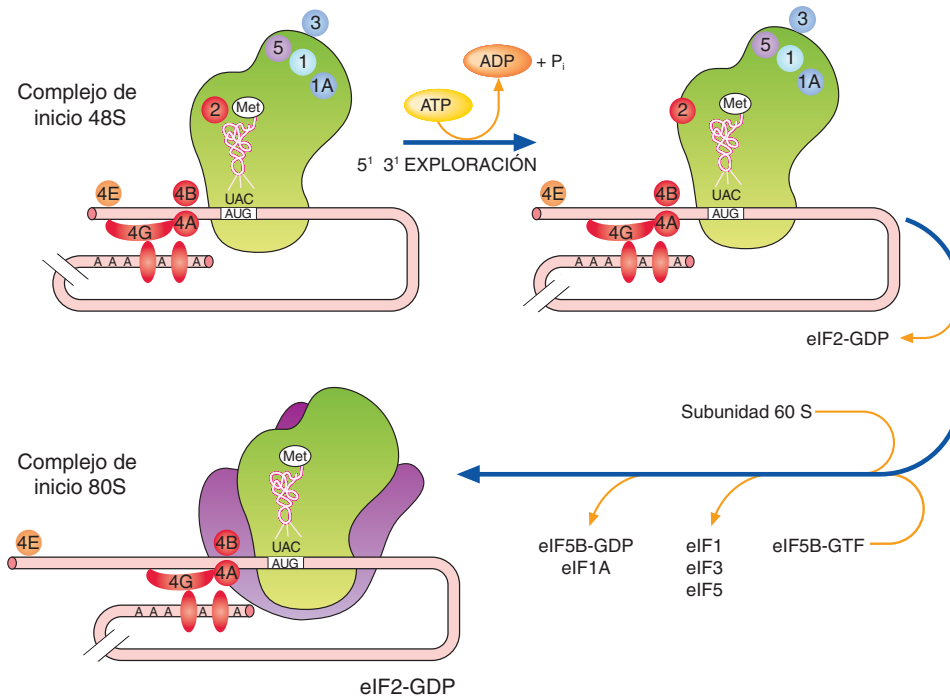


FIGURA 19.12

Iniciación eucariótica: ensamblaje del complejo de inicio 80S

El complejo 48S recién formado se mueve en un proceso explorador que requiere ATP a lo largo del mRNA en sentido 5' → 3' en busca del codón de inicio. Una vez que se forma el par de bases correcto entre el codón AUG y el anticodón del met-tRNA, eIF5 activa la hidrólisis de GTP y la liberación de eIF2-GDP. La unión subsiguiente de eIF5B-GTP con el complejo CBC-mRNA facilita la unión del complejo con la subunidad 60S, un fenómeno que implica el desplazamiento de eIF1, eIF3 y eIF5. La hidrólisis del GTP unido con eIF5B produce la disociación de eIF5B-GDP y eIF1A del componente de elongación 80S.

60S (ahora libre de eIF6) con el complejo de inicio 48S y el desplazamiento de eIF2-GDP, eIF3 y eIF5. La hidrólisis del GTP unido con eIF5B permite la disociación de eIF5B-GDP y eIF1A del ribosoma 80S activo.

ELONGACIÓN La figura 19.13 ilustra el ciclo de elongación eucariota, tal como se comprende hasta ahora. Se requieren varios factores de elongación (eEF) durante esta fase de la traducción. *eEF1 α* , un polipéptido de 50 kD, es el equivalente eucariota de EF-Tu, o sea que se trata de una GTPasa que se une con el aminoacil-tRNA y lo entrega en el sitio A. Si se produce el emparejamiento codón-anticodón correcto, *eEF1 α* hidroliza su GTP unido y sale del ribosoma, deja atrás el aminoacil-tRNA. Si no se produce el apareamiento correcto, el complejo sale del sitio A, lo que previene la incorporación de aminoácidos incorrectos.

Durante el siguiente paso de elongación (la formación del enlace peptídico), la actividad peptidiltransferasa de la subunidad ribosómica grande cataliza el ataque nucleófilo del grupo α -amino del sitio A sobre el carbono carboxílico del residuo de aminoácido del sitio P. Aparentemente el *eEF1 α* -GDP se disocia del ribosoma justo antes de la transeptidación. El *eEF1 β* y el *eEF1 γ* intermedian la regeneración del *eEF1 α* -GTP impulsando un intercambio de GDP por GTP.

La translocación en los eucariotas requiere un polipéptido de 100 kD que se denomina *eEF2*, que también es GTPasa. El *eEF2*-GTP se une al ribosoma durante la translocación. Como se ha indicado, la hidrólisis del GTP proporciona la energía necesaria para mover físicamente el ribosoma a lo largo del mRNA. Al final de la translocación se expone un nuevo codón en el sitio A.

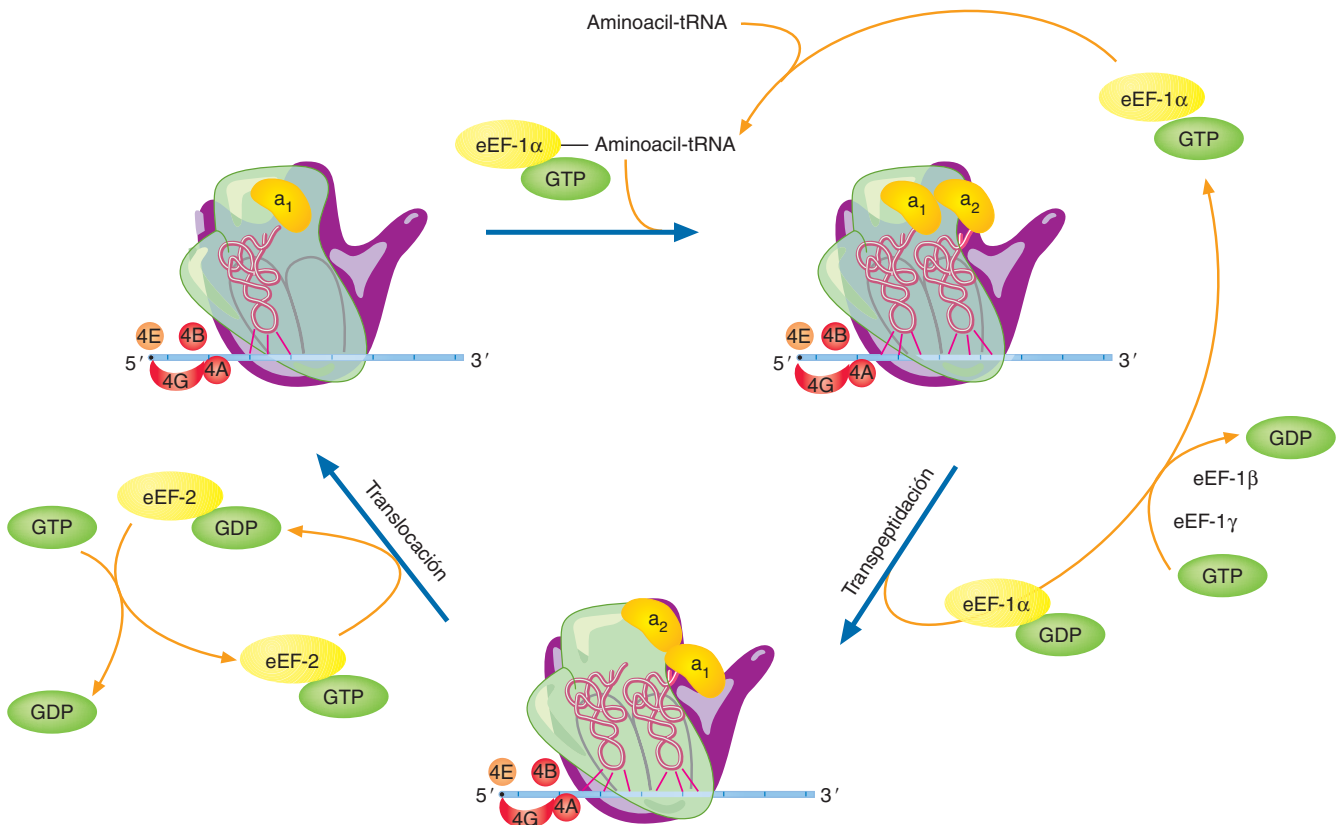


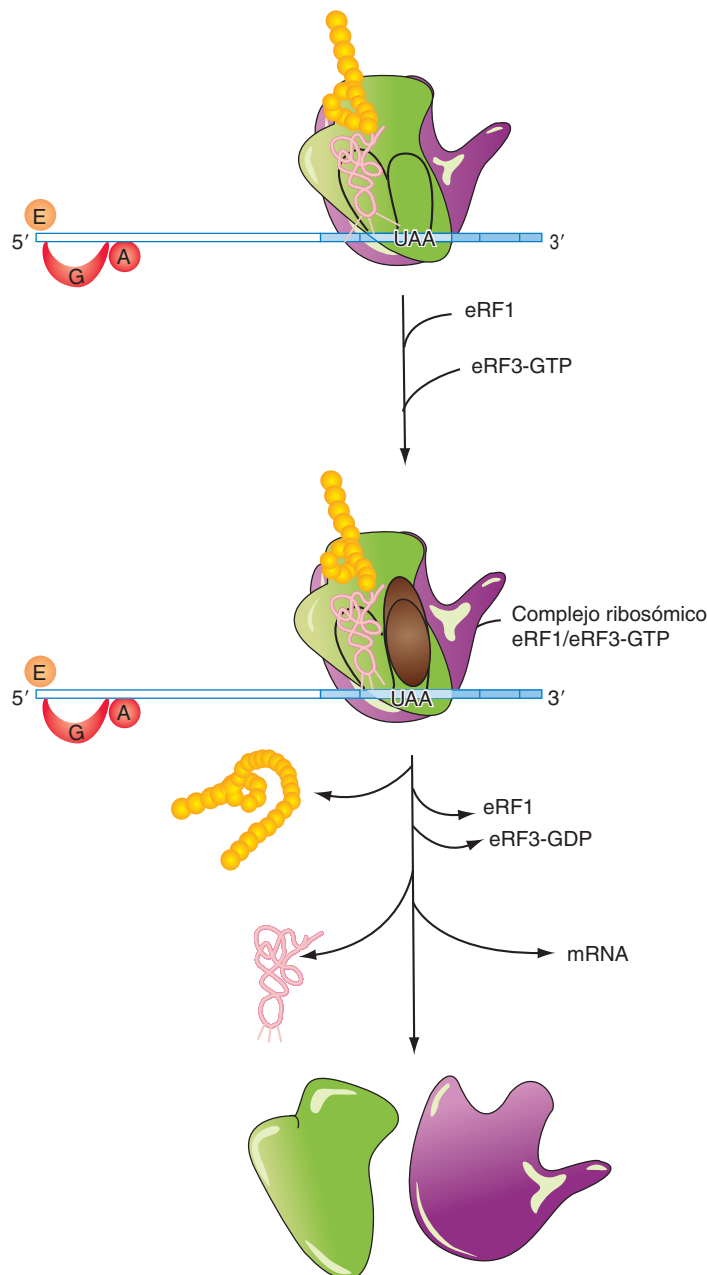
FIGURA 19.13

Ciclo de elongación en la traducción de las eucariotas

La elongación comprende tres fases: (1) unión de un aminoacil-tRNA al sitio A, (2) transeptidación y (3) translocación.

TERMINACIÓN En las células eucariotas, dos factores de liberación median el proceso de terminación: eRF1 (una molécula parecida en tamaño y forma general a un tRNA y que reconoce codones de terminación y se une a ellos) y eRF3 (una GTPasa). Cuando un codón de terminación (UAG, UGA o UAA) ingresa en el sitio activo, eRF1 se une a él (fig. 19.14). Como resultado de este proceso de unión, la peptidil-transferasa cataliza la hidrólisis del enlace éster entre el polipéptido y el tRNA del sitio P. Se piensa que entonces la hidrólisis del GTP unido a eRF3 impulsa la disociación del eRF1 desde el ribosoma. En las eucariotas, la disociación de las subunidades ribosómicas procariotas se atribuye a eIF3, eIF1 y eIF1A.

La eficiencia de la traducción eucariótica (número de polipéptidos que pueden sintetizarse por unidad de tiempo) es posible en gran medida gracias a la conformación circular de los polisomas eucarióticos (fig. 19.15). Tan pronto como las subunidades ribosómicas y sus factores proteínicos auxiliares se liberan, quedan posicionados de manera óptima para su reclutamiento por nuevos ribosomas.



CONCEPTOS CLAVE



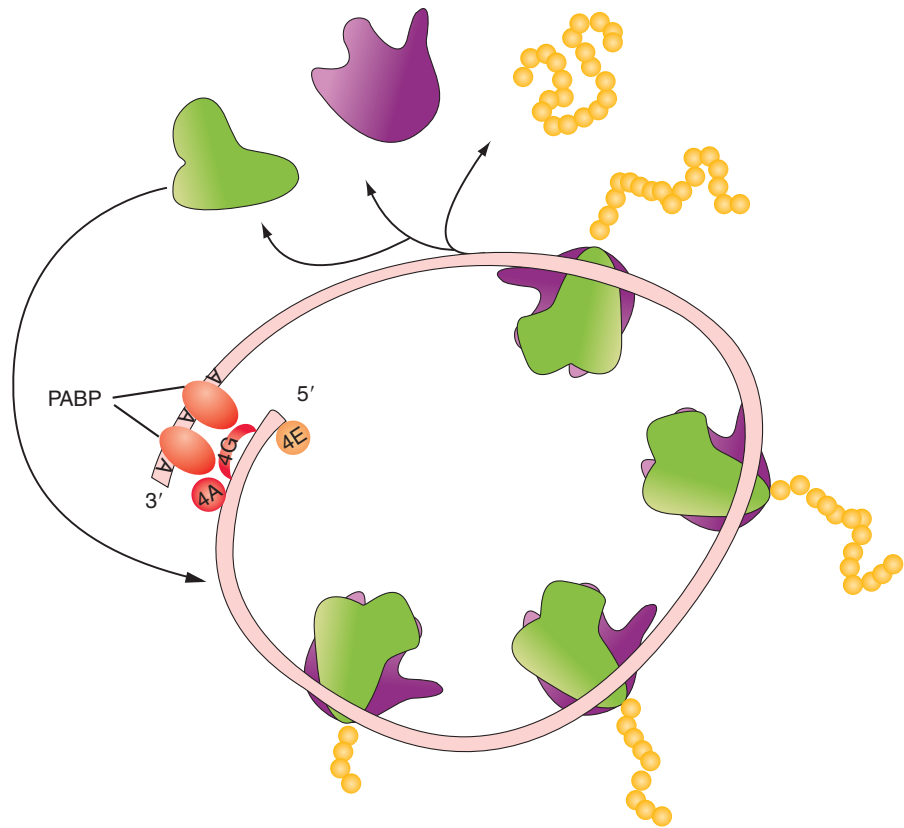
- La síntesis proteica en eucariotas, como su contraparte en procariotas, tiene tres fases: iniciación, elongación y terminación.
- Entre las características exclusivas de la traducción eucariota se incluyen la abundancia de factores proteínicos que facilitan cada paso, proteína de unión al casquete y la formación de polisomas de mRNA circular.

FIGURA 19.14
Terminación de la síntesis proteica en eucariotas

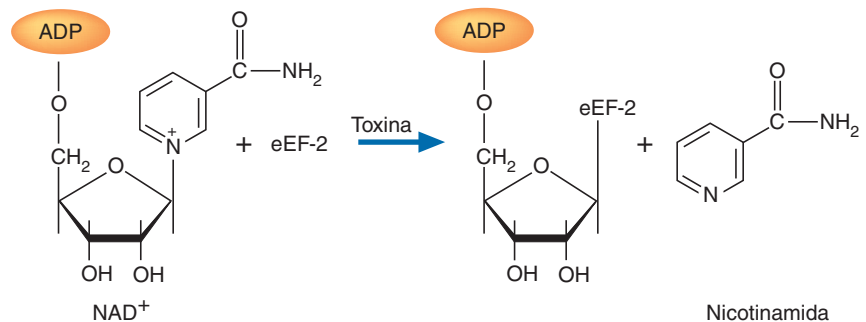
Cuando un codón de terminación (UAG, UGA o UAA) entra al sitio A, el factor de liberación eRF1 lo reconoce y se une con el sitio A. El eRF1 junto con eRF3-GTP induce la conversión de la peptidil transferasa en una hidrolasa que cataliza la hidrólisis del enlace éster que une la cadena peptídica ya completa con el tRNA del sitio P. La liberación del polipéptido va seguida por la disociación de eRF1 y eRF3-GDP del ribosoma. La disociación de las subunidades ribosómicas está mediada sobre todo por eIF3, eIF1 y eIF1A.

FIGURA 19.15**Polisoma de mRNA eucariota**

El mRNA de los eucariotas adquiere forma de círculo mediante una interacción entre la UTR 5' y la cola de poli(A)-3', que es mediada por la PABP, la proteína de unión al poli(A) que une la secuencia poli(A) con el CBC. Como resultado de esta característica estructural, cuando se completa la síntesis de un polipéptido y se liberan las subunidades ribosómicas, la estrecha proximidad de estas subunidades con el casquete 5' facilita el reclutamiento inmediato para otra ronda de síntesis proteínica.

**PREGUNTA 19.4**

La difteria es una enfermedad muy contagiosa de las vías respiratorias que puede ser letal. Una lesión llamada *seudomembrana*, que se forma con células bacterianas y células epiteliales faríngeas dañadas, causa sofocación. Alguna vez se consideró una grave amenaza para los niños (p. ej., la epidemia de 1735-1740 en la Nueva Inglaterra colonial mató a un porcentaje sustancial de los niños menores de 16 años), ahora la difteria es prevenible gracias a una vacuna muy eficaz. La causa de la difteria es una cepa patógena productora de exotoxina de la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*. La exotoxina es una proteína codificada por un elemento genético introducido en la célula bacteriana por un bacteriófago. Después que la bacteria libera la exotoxina diftérica, mata a las células hospedadoras mediante la formación de diftamina, un residuo de histidina ribosilado en ADP específico en eEF2.



Las células mueren porque no pueden sintetizar proteínas. Se desconoce el mecanismo por el cual se afecta la función de eEF2 mediante la ribosilación de ADP. ¿Puede sugerir alguna posibilidad?

Bioquímica EN PERSPECTIVA

Reasignación de los codones dependiente del contexto

¿Cómo se incorporan selenocisteína y pirrolisina, dos aminoácidos no estándar, en los polipéptidos durante la síntesis proteínica? Existen dos variaciones del código genético en las cuales aminoácidos no estándar se incorporan en polipéptidos durante la síntesis de proteínas. La selenocisteína y la pirrolisina (fig. 19A), que ahora se denominan aminoácidos 21 y 22 de las proteínas, son codificadas por codones que en general constituyen señales de terminación. Enseguida se describen los mecanismos indirectos para

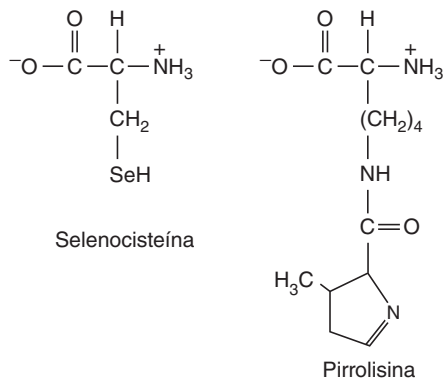


FIGURA 19A
Los aminoácidos 21 y 22

ambos aminoácidos, llamados en conjunto *reasignación de los codones dependiente del contexto*.

Selenocisteína

La incorporación de selenocisteína en selenoproteínas (p. ej. la peroxidasa de glutatión y la reductasa de tioredoxina) es un fenómeno generalizado que se ha observado en eubacterias, en archaea y en eucariotas. La siguiente exposición se limita a los mamíferos.

En la reasignación del codón para la selenocisteína (*sec*) intervienen varias moléculas: un tRNA específico ($\text{tRNA}^{\text{[ser]sec}}$), una seril-tRNA sintetasa con capacidad de generación de *sec*, una proteína de unión a mRNA (SBP2) y un factor de elongación especializado (EFsec). La seril-tRNA sintetasa se une al $\text{tRNA}^{\text{[ser]sec}}$, y se enlaza serina a su brazo aceptor. El componente serilo es convertido en selenocisteína por una enzima que contiene fosfato de piridoxal llamada selenocisteína sintasa, para formar $\text{sec-tRNA}^{\text{[ser]sec}}$. La codificación de selenocisteína requiere un elemento SECIS (secuencia de inserción de selenocisteína) en la UTR 3' de los mRNA para todas las selenoproteínas. El elemento SECIS se reorganiza en una estructura lazo-tallo-burbuja que recluta SBP2 para formar un complejo SECIS/SBP2 (fig. 19B). Una secuencia AGU/AG en el tallo forma un cuarteto de nucleótidos que constituye la secuencia conservada primaria en la SECIS. Una de las funciones sugeridas de la secuencia es suprimir el codón de terminación. Una vez formado el complejo SECIS/SBP2 se une al EFsec, que antes se unió al $\text{sec-tRNA}^{\text{sec}}$. Cuando el sitio A ribosómico queda vacante (p. ej., el codón UGA se coloca en posición), el complejo del elemento SECIS dona el $\text{sec-tRNA}^{\text{sec}}$, después de lo cual se forma un enlace peptídico. El residuo selenocisteína está ya incorporado en el polipéptido.

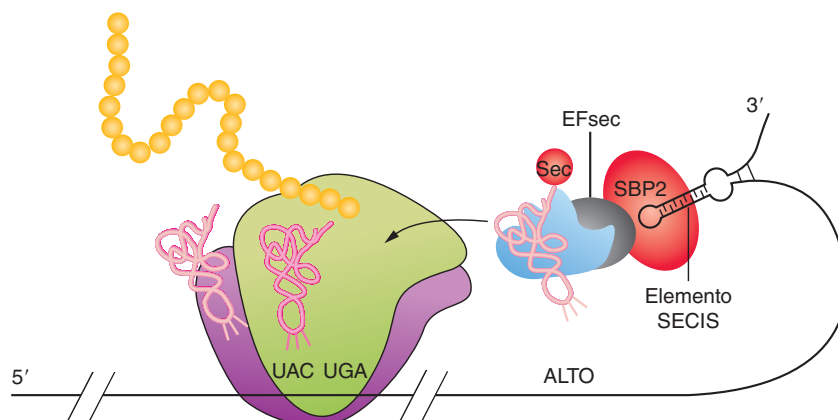


FIGURA 19B
Mecanismo de la incorporación de selenocisteína en selenoproteínas eucariotas

El codón de terminación UGA se reasigna a la incorporación de selenocisteína por la interacción entre el ribosoma y un complejo formado por un elemento SECIS unido a SBP2 (rojo) y EFsec (azul y gris) cargado con $\text{sec-tRNA}^{\text{[ser]sec}}$. Se muestra el complejo $\text{sec-tRNA}^{\text{[ser]sec}}$ al acercarse al sitio A del ribosoma 80S. Una vez que el complejo $\text{sec-tRNA}^{\text{[ser]sec}}$ se ha donado al sitio A, se forma un enlace peptídico entre éste y el polipéptido naciente.

Bioquímica EN PERSPECTIVA cont.

Pirrolisina

La pirrolisina se encuentra en metiltransferasas utilizadas por algunas archaea productoras de metano. Es un dipéptido natural formada por lisina unida por un enlace ϵ -N-amida a 4-metilpirrolina-5-carboxilato, y es codificada por el codón de terminación UAG. En la codificación (dependiente de contexto) de la pirrolisina interviene un tRNA^{pyl} con un anticodón CUA y una tRNA sintetasa que específicamente une pirroli-

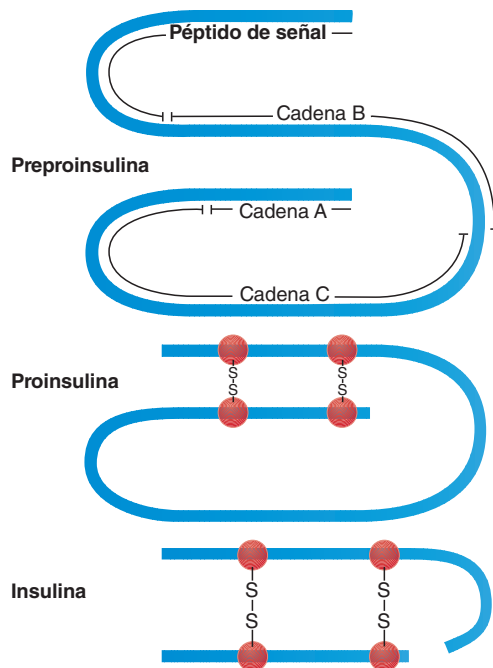
sina a su tRNA. A diferencia de la selenocisteína, la pirrolisina se sintetiza antes de unirse a una molécula de tRNA. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual la pirrolisina se incorpora en una proteína. Se ha observado que los codones UAG se usan con mucha menos frecuencia que otros codones de terminación. Se piensa que un elemento tallo-lazo PYLIS (secuencia de inserción de pirrolisina) que está en flujo descendente respecto al codón UAG promueve la inserción de pirrolisina en polipéptidos de metiltransferasa.

RESUMEN: En la reasignación de los codones dependiente del contexto un tRNA específico, una tRNA y sintasa y otras moléculas se utilizan para transformar un codón de terminación en uno que codifica la incorporación de un aminoácido no estándar.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES EN LAS EUCARIOTAS La mayoría de los polipéptidos nacientes experimenta uno o varios tipos de modificaciones covalentes. Estas alteraciones, que pueden suceder durante la síntesis del polipéptido o después, consisten en reacciones que modifican las cadenas laterales de residuos de aminoácidos específicos o que rompen enlaces específicos. En general, las modificaciones posteriores a la traducción preparan a cada molécula para su función o para el plegamiento en su conformación nativa (biológicamente activa). Se han identificado más de 200 clases diferentes de reacciones de procesamiento posteriores a la traducción, la mayoría de las cuales pertenecen a alguna de las clases siguientes:

Rotura proteolítica El procesamiento proteolítico de las proteínas es un mecanismo de regulación habitual en las células eucariotas. Entre los ejemplos típicos de rotura proteolítica (la hidrólisis mediante proteasas) se encuentran la eliminación de la metionina N-terminal y los péptidos de señal. La rotura proteolítica también se utiliza para convertir a las proteínas precursoras inactivas, que se denominan **proproteínas**, en sus formas activas. Por ejemplo, recuerde que determinadas enzimas, que se denominan proenzimas o zimógenos, se transforman en sus formas activas mediante la rotura de enlaces peptídicos específicos. El procesamiento proteolítico de la insulina (fig. 19.16) proporciona un ejemplo muy estudiado de la conversión de una hormona polipeptídica en su forma activa. El precursor inactivo de la insulina que se produce por eliminación del péptido de señal se denomina proinsulina. Las proteínas precursoras inactivas con péptidos de señal que deben eliminarse se denominan **preproproteínas**. El precursor de la insulina que contiene un péptido de señal se denomina preproinsulina.

Glucosilación Una amplia variedad de proteínas eucariotas están glucosiladas con fines estructurales e informativos. Las reacciones de glucosilación comienzan en el ER, donde se sintetizan los oligosacáridos con enlace-N en relación con dolicol fosforilado (fig. 19.17). El producto de este proceso, Glc₃Man₉GlcNAc₂, se transfiere mediante una oligosacariltransferasa a un polipéptido naciente en un residuo de asparagina de una de las secuencias tripeptídicas Asn-X-Ser o Asn-X-Thr. (X es cualquier residuo de aminoácido, excepto prolina.) Dos de las tres glucosas terminales se retiran, lo que genera Glc₁Man₉GlcNAc₂, el sitio de unión para las chaperonas moleculares que requieren Ca²⁺ calnexina y calreticulina. La calnexina (una proteína unida con la membrana) y la calreticulina (una proteína luminal) son moléculas semejantes a la lectina que promueven el plegamiento de proteínas. (Las lectinas son proteínas de unión con carbohidratos.) Cuando la glucoproteína se pliega en forma correcta, el residuo de glucosa terminal se retira, lo que produce la liberación de las

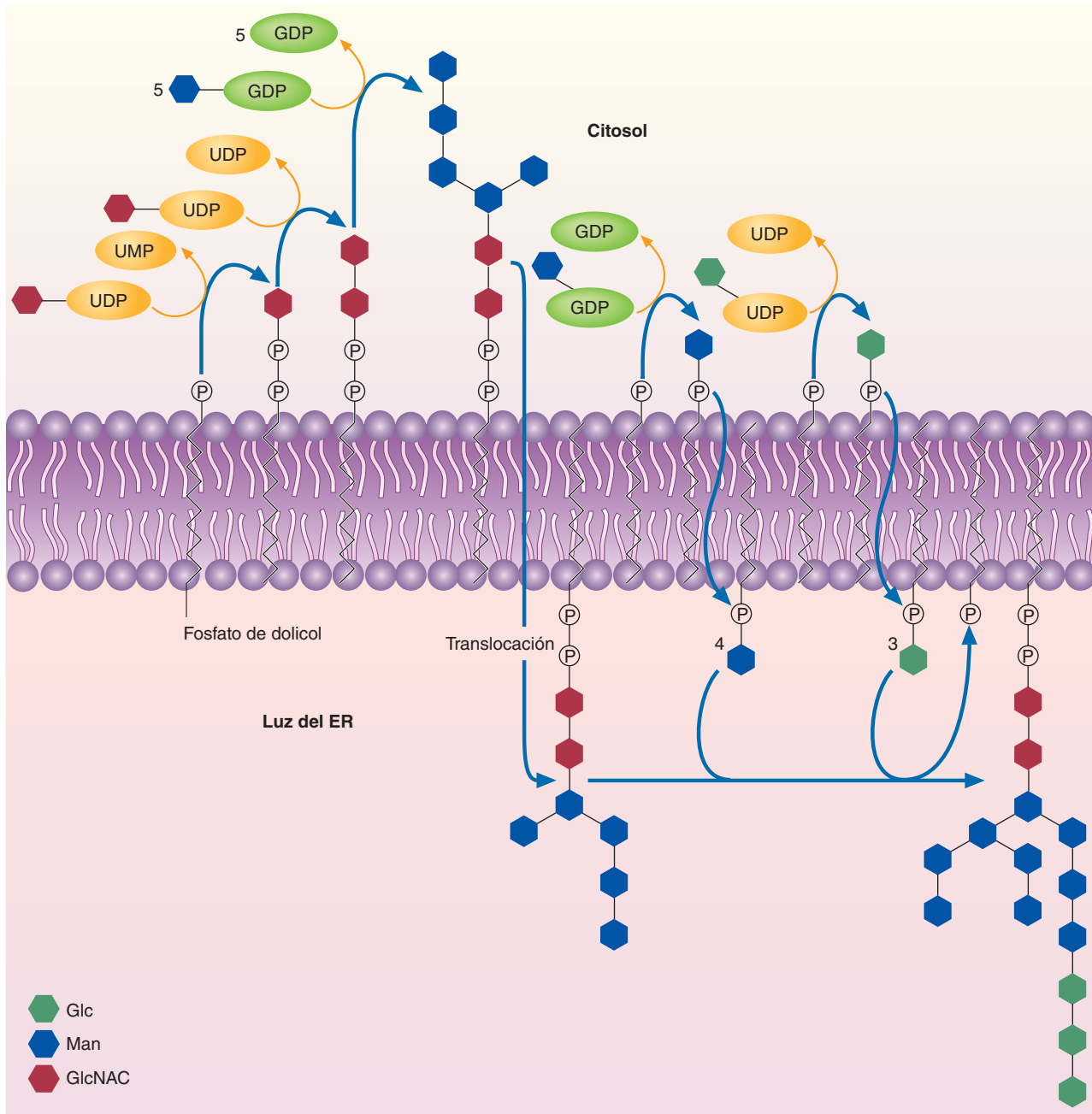
**FIGURA 19.16****Procesamiento proteolítico de la insulina**

Tras la eliminación del péptido de señal, se elimina mediante una enzima proteolítica específica un segmento peptídico que se denomina cadena C. Durante el procesamiento postraduccional de la insulina también se forman dos enlaces disulfuro.

chaperonas moleculares. La glucoproteína ya bien plegada se transfiere al aparato de Golgi, donde se modifica aún más el *N*-oligosacárido para generar un producto híbrido rico en manosa, complejo o híbrido.

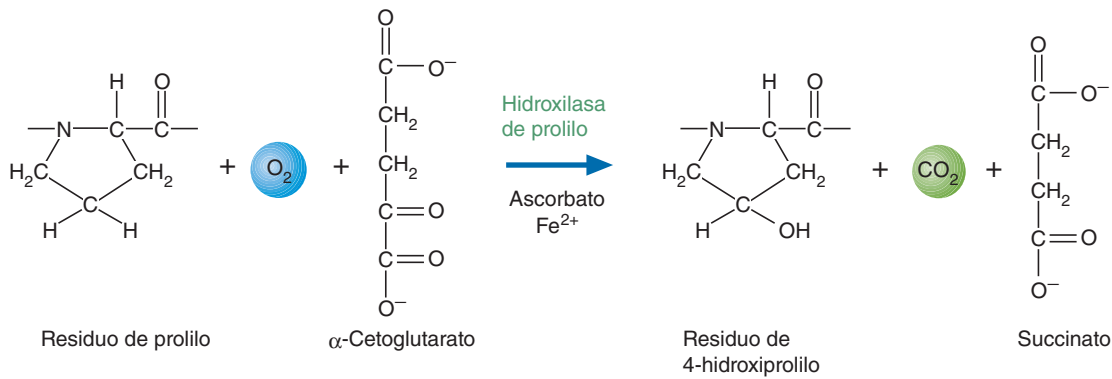
La glucosilación proteínica ligada a *N* tiene una función vital para proteger al ER de las glucoproteínas mal plegadas. Si una proteína se pliega de manera incompleta, ingresa al *ciclo de calnexina-calreticulina*. Un residuo de glucosa se une con un oligosacárido unido con *N* ($\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$), muy próximo al segmento mal plegado, mediante UGGT1 (UDP-glucosa/glucosiltransferasa de glucoproteína). Así, calnexina/calreticulina puede relacionarse de nuevo con la glucoproteína en un nuevo intento de plegamiento. Si una glucoproteína queda mal plegada permanentemente, se retira un residuo de manosa en la rama intermedia del oligosacárido mediante manosidasa α I. Las moléculas de glucoproteína con uno o más oligosacáridos $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2$ se marcan para *ERAD* (degradación proteínica relacionada con el ER), una vía en la que las proteínas mal plegadas se trasladan al citoplasma, donde se degradan con el sistema proteasómico de ubiquitina.

Hidroxilación Se requiere la hidroxilación de los aminoácidos prolina y lisina para la integridad estructural de las proteínas del tejido conjuntivo colágeno (sección 5.3) y elastina. Además, la 4-hidroxiprolina se encuentra en la acetilcolinesterasa (la enzima que degrada el neurotransmisor acetilcolina) y en el complemento (una serie de proteínas séricas que participan en la respuesta inmunitaria). Tres RER oxigenasas de función mixta (prolil-4-hidroxilasa, prolil-3-hidroxilasa y lisil hidroxilasa) son causales de la hidroxilación de determinados residuos de prolina y de lisina. Las necesidades del sustrato son muy específicas. Por ejemplo, la prolil-4-hidroxilasa sólo hidroxila los residuos de prolina en la posición Y de los péptidos que contienen secuencias Gly-X-Y, mientras que la prolil-3-hidroxilasa requiere secuencias Gly-Pro-4-Hyp (Hyp representa la hidroxiprolina; X y Y representan otros aminoácidos). La hidroxilación de la lisina sólo se produce cuando la secuencia Gly-X-Lys está presente. (La hidroxilación polipeptídica por medio de la prolil-3-hidroxilasa y de la lisil-hidroxilasa sólo sucede antes de que se forme la estructura helicoidal.) La figura 19.18 ilustra la síntesis de 4-Hyp. El ácido ascórbico (vitamina C) es necesario para hidroxilar los residuos de prolina y de lisina del colágeno. Cuando es inadecuada su ingestión en el alimento se produce escorbuto. Los síntomas del escorbuto (p. ej., fragilidad de los vasos sanguíneos y mala cicatrización de las heridas) son consecuencia de una estructura débil de las fibras de colágeno.

**FIGURA 19.17****Síntesis de oligosacárido ligado a N**

En el primer paso, GlcNAc-1-P se transfiere de UDP-GlcNAc a fosfato de dolicol (Dol-P). (El dolicol es un poliisoprenoide que se encuentra en todas las membranas celulares. El dolicol fosforilado se encuentra sobre todo en la membrana del ER.) La siguiente GlcNAc y los cinco residuos posteriores de manosa se transfieren después desde formas activadas por nucleótidos. Tras saltar la estructura completa al lado luminal de la membrana, se transfieren cada uno de los azúcares que quedan (cuatro manosas y tres glucosas) primero al Dol-P y luego al oligosacárido creciente. Después, tiene lugar la glucosilación en N de la proteína en el ER en una reacción de un paso catalizada por una enzima unida a la membrana que se denomina glucosiltransferasa.

Fosforilación Ya se han dado algunos ejemplos de las funciones de la fosforilación proteínica en el control metabólico y en la transducción de señales. La fosforilación proteínica tiene también una función esencial (e interrelacionada) en las interacciones proteína-proteína. Por ejemplo, la autofosforilación de los residuos de tirosina en los receptores del PDGF precede a la unión de las proteínas citoplásmicas diana.

**FIGURA 19.18****Hidroxilación de la prolina**

La prolil-4-hidroxilasa, la enzima que cataliza la hidroxilación de la posición C-4 de ciertos residuos de prolina en los polipéptidos nacientes, es un ejemplo de una dioxigenasa. Los dos átomos de oxígeno del O_2 se incorporan en los dos sustratos, cetoglutarato α y el residuo prolilo para formar los dos productos, succinato y el residuo 4-hidroxiprolina. En el mecanismo de reacción, $Fe(II)$ y O_2 forman un peróxido cíclico con cetoglutarato α que facilita la descarboxilación de cetoglutarato α para formar succinato y $Fe(IV)=O$, que sirve como sustrato para la hidroxilación de la prolina. El ácido ascórbico actúa como agente reductor y restaura el cofactor hierro al estado ferroso.

Modificaciones lipófilas La unión covalente de porciones lipídicas a las proteínas mejora la capacidad de unión a la membrana, determinadas interacciones proteína-proteína o ambas situaciones. Entre las modificaciones lipófilas más comunes están la acilación (la unión de ácidos grasos) y la prenilación (sección 11.1). Aunque el ácido graso miristato (14:0) es relativamente poco frecuente en las células eucariotas, la miristoilación es una de las formas más habituales de acilación. La N-miristoilación (la unión covalente de miristato mediante un enlace amida a un residuo de glicina N terminal de un polipéptido) incrementa la afinidad de la subunidad α de determinadas proteínas G por las subunidades β y γ unidas a la membrana.

Metilación La metilación proteínica tiene varios fines en los eucariotas. La metilación de residuos de aspartato alterados mediante un tipo específico de metiltransferasa impulsa la reparación o la degradación de las proteínas dañadas. Otras metiltransferasas catalizan reacciones que alteran las funciones celulares de determinadas proteínas. Por ejemplo, se han encontrado residuos de lisina metilados en proteínas tan diferentes como la ribulosa-2,3-difosfato carboxilasa, la calmodulina, las histonas, determinadas proteínas ribosómicas y el citocromo c. Otros residuos de aminoácidos que pueden metilarse son la histidina (p. ej., histonas, rodopsina y eEF2) y la arginina (p. ej., proteínas de choque térmico y proteínas ribosómicas).

Carboxilación La carboxilación (dependiente de vitamina K) de residuos de glutamilo para formar residuos γ -carboxiglutamilo incrementa la sensibilidad de una proteína a la modulación dependiente de Ca^{2+} . La carboxilación requiere una reductasa dependiente de NADPH para convertir la filoquinona, una quinona de vitamina K (fig. 11.16), en su forma hidroquinona, una carboxilasa que agrega un grupo carboxilo al carbono γ de un residuo de glutamilo, y una reductasa que convierte el producto de la reacción de carboxilación (2,3-epóxido de vitamina K) en la quinona de vitamina K original. La proteína diana debe contener una secuencia de señal apropiada que se una a la enzima carboxilasa y una repetición $(GluXXX)_n$ ($n = 3$ a 12 , X = otros aminoácidos). Muchas de las proteínas diana conocidas intervienen en la coagulación sanguínea (factores VII, IX y X, y protrombina). El anticoagulante warfarina actúa inhibiendo las dos reductasas necesarias para la carboxilación proteínica.

Formación de enlaces disulfuro Los enlaces disulfuro por lo general sólo se encuentran en proteínas que se segregan (p. ej., la insulina) y en determinadas proteínas de membrana. (Recuérdese que los “puentes disulfuro” son favorecidos en el ambiente oxidante del exterior de la célula y confieren una estabilidad estructural considerable a las moléculas que los contienen.) Como se ha descrito (sección 5.3), las proteínas citoplásmicas generalmente no poseen enlaces disulfuro debido a la presencia de varios agentes reductores en el citoplasma. Como el ER tiene un ambiente no reductor, los enlaces disulfuro se forman de manera espontánea en el RER al emerger el polipéptido naciente al lumen. Aunque algunas proteínas tienen puentes disulfuro que se forman de forma secuencial al ir entrando el polipéptido en el lumen (la primera cisteína se aparea con el segundo residuo, el tercero se aparea con el cuarto, etc.), esto no ocurre en muchas otras moléculas. Se supone que la formación adecuada de los enlaces disulfuro de estas últimas proteínas se facilita por un **intercambio de disulfuro**. Durante este proceso, los enlaces disulfuro se desplazan con rapidez de una posición a otra hasta que se consigue la estructura más estable. Una actividad enzimática del ER, conocida como isomerasa de disulfuro de proteína (PDI, *protein disulfide isomerase*), es una enzima semejante a tiorredoxina que cataliza este proceso. La PDI también actúa como chaperona mediante el rescate de los polipéptidos mal plegados.

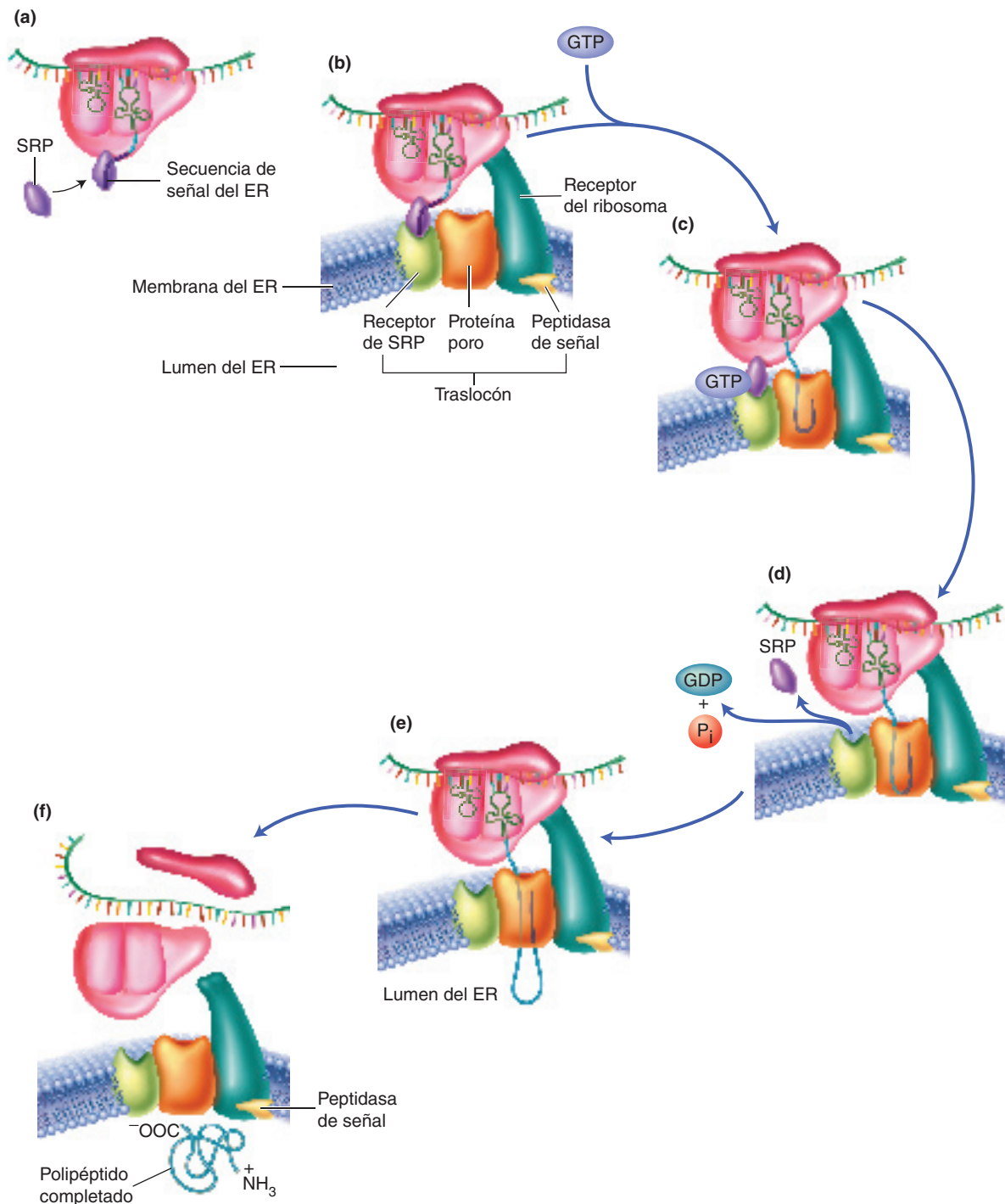
DIRECCIÓN A pesar de las grandes complejidades de la estructura y función de las células eucariotas, en condiciones normales cada polipéptido recién sintetizado se dirige a su destino correcto. Parece que existen dos mecanismos principales por los cuales los polipéptidos se dirigen a sus sitios correctos: localización del transcrito y péptidos señal. Se presenta una breve revisión de cada uno.

En general se reconoce que las células a menudo tienen distribución asimétrica de las proteínas dentro del citoplasma. Por ejemplo, los huevos de *Drosophila* madura contienen un gradiente de bicoide, una proteína con una función crucial durante el desarrollo porque influye en la traducción de ciertos genes. Se requiere una concentración elevada de bicoide en la porción anterior del huevo para el desarrollo normal de las partes anteriores del cuerpo (p. ej., los segmentos de la cabeza), mientras que la concentración baja de bicoide en la porción posterior del citoplasma del huevo promueve el desarrollo de las partes traseras del cuerpo. Si se elimina el citoplasma posterior de un huevo y se sustituye por citoplasma anterior en un segundo huevo, aparecen dos conjuntos de partes traseras del cuerpo en la larva que se forman a partir del huevo receptor.

Ahora se piensa que los gradientes de proteínas citoplásmicas se crean por **localización del transcrito**, es decir, la unión de mRNA específicos a receptores en determinadas localizaciones citoplásmicas. La carga de mRNA es llevada a estos sitios a lo largo de filamentos citoesqueléticos mediante la fijación a las proteínas motoras cinesina, dineína o miosina. Se sabe que el mRNA de la proteína bicoide se transporta desde células de Sertoli cercanas al interior del ovocito (un óvulo inmaduro) en desarrollo, donde es transportado a lo largo de los microtúbulos vía una conexión entre la proteína motora y su UTR 3' hasta el extremo anterior de la célula. Una vez en el ovocito, el mRNA de la proteína bicoide se une por su extremo 3' a determinados componentes del citoesqueleto anterior. Tras fertilizarse el huevo maduro, la traducción del mRNA de la bicoide, acoplada con la difusión de la proteína, da lugar al gradiente de concentración.

Los polipéptidos destinados a la secreción o a utilización en la membrana plasmática o en cualquiera de los organelos membranosos deben direccionarse específicamente a sus localizaciones adecuadas. Varias clases de estas proteínas poseen señales clasificadoras, los péptidos de señal. Cada secuencia de éstos ayuda a insertar el polipéptido que la contiene en una membrana adecuada. Los péptidos de señal están formados por una región cargada positivamente seguida de una región hidrófoba y una región más polar. Aunque muchos péptidos de señal se encuentran en el extremo amino, también pueden estar en cualquier lugar del polipéptido.

La **hipótesis de la señal** fue propuesta en 1975 por Gunter Blobel para explicar la translocación de los polipéptidos a través de la membrana del RER (fig. 19.19). En cuanto se incorporan 70 aminoácidos en el polipéptido que emerge de un ribosoma,

**FIGURA 19.19****Transferencia cotraduccional a través de la membrana del RE**

(a) Cuando el polipéptido nascente es lo suficientemente largo para sobresalir del ribosoma, la SRP se une a la secuencia de señal, produciendo una detención transitoria de la traducción. (b) La unión posterior de la SRP a su receptor da lugar a la unión del ribosoma al complejo traslocón en la membrana del RE. (c) La síntesis del polipéptido comienza de nuevo al unirse el GTP al complejo SRP-receptor de SRP. La hidrólisis del GTP acompaña a la unión de la secuencia de señal al traslocón y (d) a la disociación de la SRP de su receptor. (e) El polipéptido continúa alargándose hasta que (f) se termina la traducción. El péptido de señal es eliminado por la peptidasa de señal que se encuentra en el lumen del RE, donde se libera el polipéptido.

un complejo de ribonucleoproteína alargado llamado **partícula de reconocimiento de señal** (SRP, *signal recognition particle*) se une con el ribosoma.

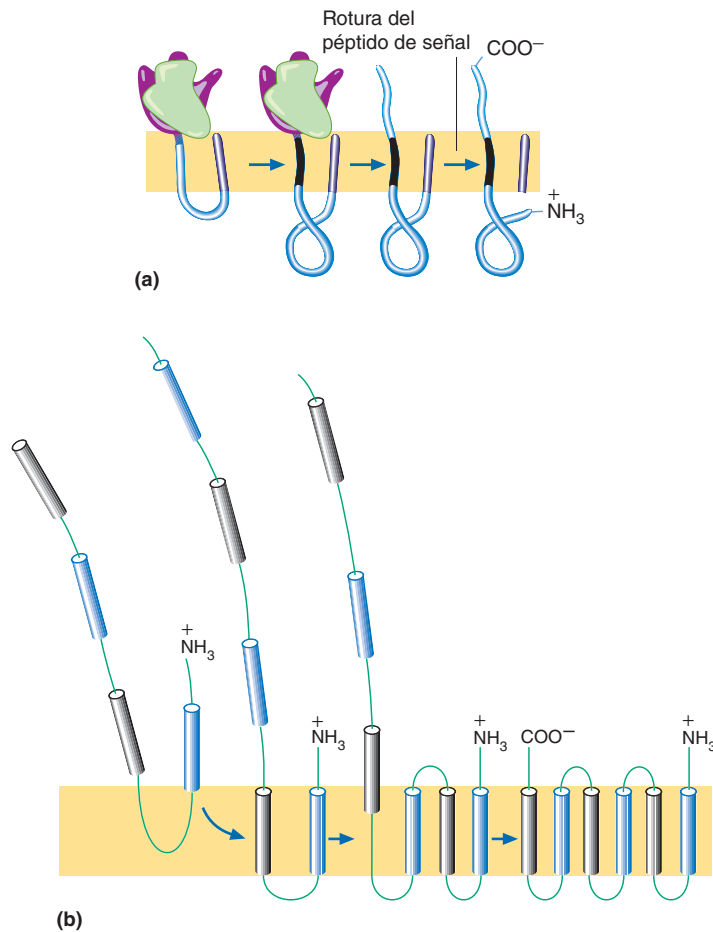
La SRP, que consiste en seis proteínas y un RNA 7S, es una GTPasa que reconoce y se une de manera transitoria con secuencias cortas de señal RER que tienen cerca de ocho residuos de aminoácidos no polares. Como resultado de la unión SRP-ribosoma, el sitio de unión EF2 queda bloqueado y la traducción se detiene. La SRP media la unión del ribosoma con el ER mediante la *proteína de acoplamiento*, un heterodímero compuesto por dos GTPasas, también llamado *proteína receptora de SRP*. Una vez que se produce la unión del ribosoma al RER, se hidrolizan los GTP de ambas proteínas de acoplamiento. La liberación subsiguiente de SRP permite el reinicio de la traducción. El polipéptido creciente se inserta luego en el **traslocón**. Un complejo proteínico formado por un poro transmembrana y varias proteínas relacionadas que facilitan la translocación y procesamiento. Cuando la síntesis del polipéptido y la translocación ocurren al mismo tiempo, el proceso se llama **transferencia cotraslacional**. En la **translocación postraducciona**l, los polipéptidos ya sintetizados se transportan a través de la membrana del RER mediante chaperonas moleculares relacionadas con el traslocón y unidas con ATP: hsp40 y hsp70.

El destino del polipéptido direccionado depende de la localización del péptido de señal y de cualquier otra secuencia señalizadora. Como se expone en la figura 19.19 la transferencia transmembrana de las proteínas secretoras solubles en general va seguida por la eliminación de un péptido señal N-terminal mediante la peptidasa de señal, un proceso que libera la proteína en el lumen del ER. Estas moléculas por lo general se procesan aún más tras la traducción. La fase inicial de la translocación de las proteínas transmembrana es semejante a la de las proteínas secretoras. En estas moléculas, el péptido de señal amino terminal sirve como una *señal de inicio* que permanece unida a la membrana mientras que la secuencia polipeptídica remanente se enhebra a través de la membrana. Las denominadas proteínas transmembrana de un “solo paso” poseen una *señal de parada de la transferencia* (o señal de parada) que impide una transferencia posterior a través de la membrana (fig. 19.20a). Las proteínas de membrana con numerosos segmentos transmembrana (múltiples pasos) poseen una serie de señales alternantes de inicio y de parada (fig. 19.20b).

La mayoría de las proteínas que se translocan al interior del RER se dirigen a otros destinos. Tras experimentar las modificaciones posteriores a la traducción inicial, tanto las proteínas solubles como aquellas unidas a las membranas se transfieren al complejo de Golgi a través de vesículas de transporte que sobresalen del ER y se fusionan con la superficie *cis* de la membrana de Golgi (fig. 19.21). Las proteínas que en última instancia residen en el ER poseen señales de retención. En la mayoría de las células de los vertebrados esta señal consiste en el tetrapéptido C-terminal Lys-Asp-Glu-Leu (secuencia KDEL).

Dentro del complejo de Golgi, las proteínas se modifican aún más. Por ejemplo, los oligosacáridos ligados por N se procesan más y tiene lugar una glucosilación ligada por O de determinados residuos de serina y de treonina. Las proteínas lisosómicas se dirigen a los lisosomas mediante la adición de un residuo de manosa-6-fosfato. Aún no se sabe con certeza cuáles son las señales que dirigen a las proteínas secretoras a la superficie celular (a través de exocitosis) o que promueven la entrega de las proteínas de la membrana plasmática a su destino, aunque se ha propuesto un “mecanismo de omisión”. (En los mecanismos de omisión, la ausencia de una señal da lugar a una secuencia específica de acontecimientos.) Cuando la modificación proteínica se completa, las vesículas de transporte salen de la superficie *trans* del Golgi y se mueven hacia sus localizaciones diana.

Las proteínas dirigidas a las mitocondrias se sintetizan en los ribosomas citoplásmicos como preproteínas y luego se unen con un complejo de chaperonas múltiple compuesto por las ATPasas hsp70 y hsp90. El transporte a una mitocondria inicia con el acoplamiento de la preproteína unida con la chaperona molecular a los receptores del complejo translocasa mitocondrial externa (TOM, *translocase of the mitochondrial outer membrane*). El traslado de la preproteína al conducto que lleva al complejo proteínico TOM es un proceso dependiente de ATP. Casi la mitad de las proteínas de las mitocondrias importadas se trasladan a la matriz de la mitocondria.

**FIGURA 19.20****Transferencia cotraduccional de proteínas integrales de membrana**

(a) Transferencia de una proteína de membrana de un único paso. (b) Transferencia de una proteína de membrana de múltiples pasos. Para una mayor claridad, se ha omitido del esquema el aparato de transferencia. Además, se ha excluido el ribosoma de (b). El segmento sombreado es un péptido de señal. El segmento negro es una transferencia de señal de parada.

La translocación de una proteína de matriz (fig. 19.22) comienza con la transferencia de la preproteína a través del conducto TOM. Conforme emerge la secuencia señal del extremo N al espacio intermembrana, se une con un receptor del complejo translocasa de la membrana interna mitocondrial (TIM, *translocase of the mitochondrial inner membrane*). A continuación, la preproteína se transporta por el conducto TIM en un proceso impulsado por el gradiente protónico electroquímico de la membrana interna. Una vez que está en la matriz, la secuencia señal de la preproteína se divide mediante una peptidasa de señal. Las chaperonas de la matriz mitocondrial dependientes de ATP, mthsp70 y mthsp60, ayudan al plegamiento de la proteína hasta su conformación con actividad biológica.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA TRADUCCIÓN Los mecanismos de control de la traducción en los eucariotas son muy complejos, mucho más que los observados en los procariotas. En los eucariotas estos mecanismos parecen producirse de forma continua, desde los controles *globales* (es decir, se altera la traducción de una amplia variedad de mRNA) hasta los controles *específicos* (se altera la traducción de un mRNA específico o de un grupo pequeño de mRNA). Aunque la mayoría de los aspectos del control de la traducción en los eucariotas permanece aún sin resolver, se cree que son importantes las características siguientes.

Control de la traducción mediado por mTOR Recuerde que la vía de señalización mTORC1 integra la disponibilidad de nutrientes, niveles de energía y señales de factores hormonales y del crecimiento. Como la polimerización de aminoácidos consume una parte sustancial de los recursos celulares, no es sorprendente que mTORC1 tenga un efecto significativo en el ritmo de la síntesis proteínica. La activación de la traducción mediante mTORC1 implica tres proteínas: eIF4E, la proteína ribosómica

FIGURA 19.21

ER, Golgi y membrana plasmática

Las vesículas de transporte transfieren componentes nuevos de la membrana (proteínas y lípidos) y productos secretores del ER al complejo de Golgi, de una cisterna de Golgi a otra y de un retículo trans-Golgi a otros organelos (p. ej., lisosomas) o a la membrana plasmática.

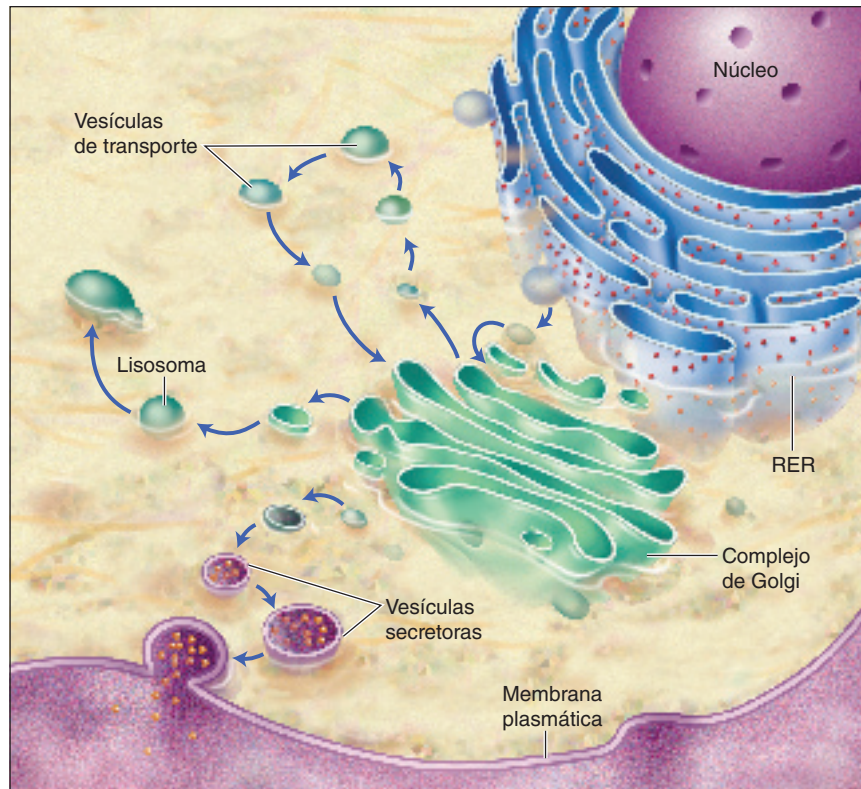
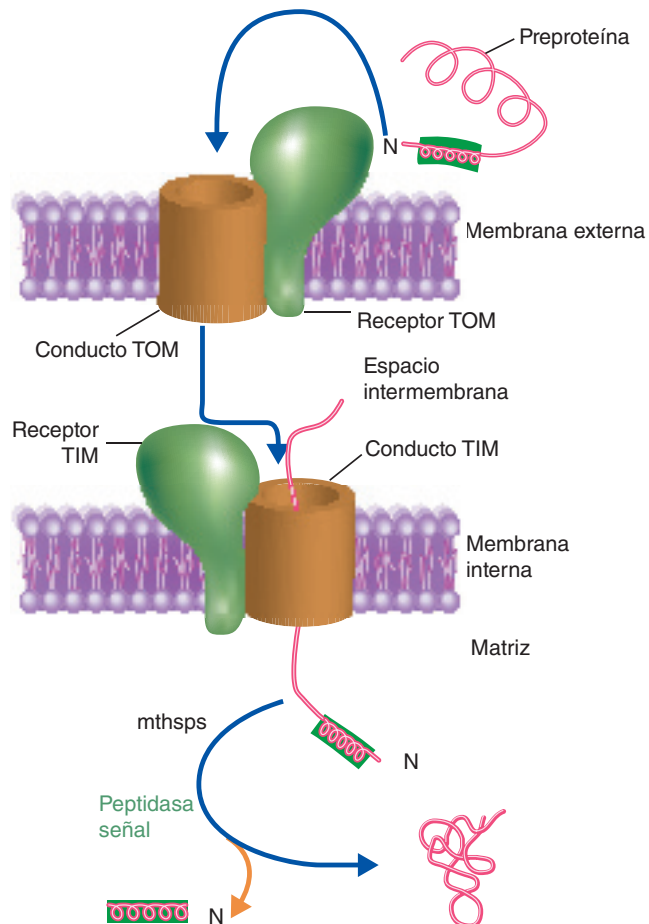


FIGURA 19.22

Importación de una proteína de la matriz mitocondrial

La preproteína, que es un complejo de múltiples chaperonas (no se muestra), se reconoce como una proteína receptora de TOM mediante su secuencia señal N-terminal (una hélice α en la que hay residuos hidrófobos en un lado y residuos con carga positiva en el otro). La translocación de la preproteína a través del conducto transmembrana TOM se facilita por la hidrólisis de ATP catalizada por los componentes hsp70 y hsp90 del complejo de chaperonas múltiples. Una vez que la secuencia señal N-terminal entra al espacio intermembrana y se reconoce por un receptor TIM, la paraproteína entra al conducto TIM. La translocación de la preproteína a través de la membrana interna está impulsada por el gradiente protónico electroquímico creado por el proceso de transporte de electrones. Una vez que la preproteína entra a la matriz, se procesa mediante un péptido señal y las chaperonas mitocondriales para producir la proteína final con actividad biológica.



S6 y eEF2. La disponibilidad de eIF4E (proteína de unión al casquete) para la formación del complejo de unión al casquete está regulada por la proteína 1 de unión con eIF4E (eIF4E-BP1). En su estado inactivo, eIF4E está unido con eIF4-BP1 hipofosforilado. El eIF4E se activa cuando mTORC1 fosforila eIF4E-BP1, lo que le permite separarse del factor iniciador. La proteína ribosómica S6 se activa mediante una reacción de fosforilación catalizada por la S6 cinasa 1 (SK1). La SK1, que se activa con una reacción de fosforilación mediada por mTORC1, también incrementa la actividad de la mRNA helicasa eIF4B. Por último, la señal de mTORC1 activa eEF2 a través de estimulación de la fosforilación de la enzima inhibidora de eEF2, la eEF2 cinasa.

Exportación del mRNA La separación espacial que hay entre la transcripción y la traducción que produce la membrana nuclear parece proporcionar a los eucariotas oportunidades significativas para la regulación de la expresión génica. La exportación a través del complejo del poro nuclear es un proceso cuidadosamente controlado, impulsado por energía, cuyos requerimientos mínimos incluyen la presencia de un casquete 5' y una cola de poli(A) 3'.

Estabilidad del mRNA En general, la tasa de traducción de cualquier especie de mRNA está relacionada con su abundancia, que a su vez depende de sus velocidades de síntesis y de degradación. Las vidas medias de los mRNA van desde ~20 min hasta más de 24 horas. Varias características de la estructura de los mRNA afectan su estabilidad, esto es, su capacidad para impedir la degradación por parte de diversas nucleasas. La presencia de determinadas secuencias puede conferir resistencia a la acción de las nucleasas (p. ej., palíndromos que crean horquillas), mientras que otras secuencias pueden aumentar la probabilidad de la acción de las nucleasas, en particular si se presentan en varias copias. La unión de proteínas específicas a determinadas secuencias también puede afectar la estabilidad del mRNA. Por último, la adenilación y la desadenilación reversible del extremo 3' del mRNA influyen en gran medida su estabilidad y su actividad de traducción. Como ya se mencionó, la mayoría de los mRNA que se transportan al citoplasma poseen colas de poli(A) que contienen entre 100 y 200 nucleótidos. Al pasar el tiempo, muchas colas de poli(A) se acortan de manera progresiva hasta menos de 30 residuos cuando se degrada el mRNA completo. En determinadas circunstancias, la cola de poli(A) de algunos mRNA se alarga o se acorta de forma selectiva. Por ejemplo, los mRNA de los ovocitos maduros están “enmascarados” por la eliminación de la mayoría de los nucleótidos de la cola de poli(A). Tras la fertilización, estos mRNA se reactivan por la adición de nucleótidos de adenina.

Control negativo de la traducción La traducción de determinados mRNA específicos es bloqueada por la unión de proteínas represoras a secuencias cercanas a los extremos 5'. El mRNA de la ferritina contiene un elemento de respuesta al hierro (IRE) que se une a una proteína represora de unión de hierro. Cuando las concentraciones celulares de hierro son elevadas, el gran número de átomos de hierro que se unen a la proteína represora hace que se disocie de los IRE. Entonces se traduce el mRNA de la ferritina.

CONCEPTOS CLAVE



- La síntesis de proteínas en los eucariotas es más lenta y más compleja que la de los procariotas. Además de requerir un número mayor de factores de traducción (postraduccionales) y un mecanismo de iniciación más complejo, el proceso eucariota también incluye mecanismos de procesamiento posteriores a la traducción y de direccionamiento mucho más complicados.
- Los eucariotas utilizan un amplio espectro de mecanismos de control de la traducción.

PREGUNTA 19.5

El mecanismo del transporte de las proteínas postraduccionales al interior de los cloroplastos ha recibido hasta ahora una atención limitada. Sin embargo, se ha determinado que la importación de plastocianina al lumen de los tilacoides requiere dos señales de transporte ubicadas cerca de N terminal de la proteína recién sintetizada. Suponiendo que la importación de proteínas a los cloroplastos se asemeja al proceso de importación de las mitocondrias, sugiera una hipótesis razonable para explicar cómo se transporta y procesa la plastocianina (una proteína luminal asociada con la superficie interna de la membrana tilacoide). ¿Qué actividades enzimáticas y qué estructuras de transporte se espera que participen en este proceso?

MÉTODOS bioquímicos

Proteómica

La proteómica es una tecnología que se desarrolla en la actualidad para investigar el proteoma, la producción funcional del genoma. El proteoma de cada organismo es el conjunto completo de productos proteínicos de la traducción del mRNA, pero también todas sus modificaciones covalentes, pocas de las cuales pueden predecirse con base en las secuencias de mRNA. Los objetivos de la proteómica son en primera instancia de dos clases: estudiar los cambios globales de la expresión de las proteínas celulares y determinar la identidad y las funciones de todas las proteínas de los proteomas de los organismos. Las aplicaciones potenciales de la investigación proteómica son cuantiosas y variadas. Además de proporcionar oportunidades para resolver problemas biológicos básicos (p. ej., determinar los mecanismos precisos por medio de los cuales se producen procesos celulares como el transporte neuronal o el corte y empalme del mRNA), la tecnología basada en la proteómica tiene también utilidades evidentes en la investigación biomédica. Entre las últimas investigaciones se encuentran las de las causas y del diagnóstico de enfermedades genéticas e infecciosas y las que se enfocan en el descubrimiento de fármacos.

Herramientas proteómicas

La investigación de los proteomas está enfocada en los métodos automatizados en evolución rápida para identificar y caracterizar las proteínas producidas por células normales y enfermas. La microscopía con disección por captura con láser (LCDM, *laser capture dissection microscopy*), que emplea un rayo láser para obtener células individuales de un tejido, es una herramienta nueva, potente para los científicos. En combinación con tecnologías proteómicas más sofisticadas y análisis bioinformático, la LCDM tendrá una influencia significativa en el avance de los descubrimientos. Entre las tecnologías proteómicas más útiles están la electroforesis bidimensional en gel y la espectrometría de masas. Las interacciones entre proteínas, la identificación de los compañeros funcionales de las proteínas (p. ej., sustratos de la proteína cinasa o activadores del factor de transcripción), se investigan con varias tecnologías, incluidas las micromatrices proteómicas y el método de detección de híbridos dobles con levaduras.

Electroforesis bidimensional en gel. La expresión de las proteínas se analiza con geles bidimensionales (2-D). Las proteínas se separan según la carga (dentro de un gradiente de pH) en la primera dimensión del gel y la masa molecular en la segunda (fig. 19C). Hasta 3 000 proteínas individuales pueden observarse en un gel 2-D. El análisis proteómico de múltiples geles (p. ej., determinaciones de la presencia, de la ausencia o de la concentración relativa de proteínas específicas en células sanas y enfermas) se realiza mediante comparaciones de imágenes 2-D de los geles con las bases de datos del proteoma y con la ayuda de programas especializados de ordenador. Aunque la tecnología de electroforesis en gel 2-D

se ha mejorado tanto en velocidad como en capacidad, también tiene limitaciones. Además de requerir mucho trabajo, los geles 2-D no son útiles en la valoración de determinados tipos de proteínas, como las proteínas de membrana o las que se encuentran en concentraciones muy bajas. Se están desarrollando tecnologías nuevas para superar estos problemas.

Espectrometría de masas. Como se describió antes, la **espectrometría de masas (MS)** es una técnica en la que las moléculas se evaporan y luego se bombardean con un haz de electrones de alta energía, lo que hace que se fragmenten en forma de cationes. Al entrar en el espectrómetro los fragmentos ionizados, pasan a través de un campo magnético fuerte que los separa según su cociente masa/carga (m/z). Cada clase de molécula se identifica por el patrón de fragmentos que se genera, siendo único cada patrón de “huellas”. Como las proteínas no se evaporan, en su lugar se digieren y luego se disuelven en un solvente volátil y se rocían en la cámara de vacío del espectrómetro de masas. El haz de electrones ioniza estos fragmentos peptídicos y los péptidos cargados positivamente se pasan a través del campo magnético. Las huellas de masas del péptido que se producen se comparan después con la información de la fragmentación de las bases de datos de las proteínas. Aunque la MS es muy exacta y automática, no suele ser suficiente para investigar todas las proteínas de una muestra. Para mejorar la identificación de las proteínas

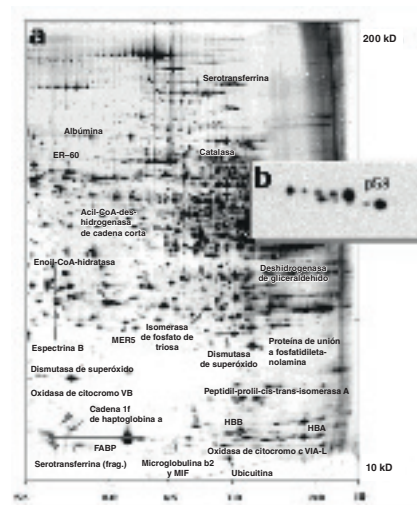


FIGURA 19C
Patrón bidimensional en gel

Tras añadir el extracto de una muestra de hígado al gel, éste se corre primero en un gradiente de pH y luego en un SDS-PAGE para separar las proteínas según su masa molecular. La inserción muestra un agrandamiento de múltiples versiones de p53, un producto de un protooncogén, que se reveló por tratamiento con anticuerpos.

MÉTODOS bioquímicos cont.

se ha desarrollado la MS en tándem (MS/MS), un método en el que se unen en sucesivamente dos espectrómetros de masas. En esta técnica los fragmentos de oligopéptidos que se producen en el primer MS se transfieren al segundo MS, donde se fragmentan más y se analizan. La MS/MS se utiliza para secuenciar con rapidez las proteínas.

Micromatrices proteínicas

También llamadas chips de proteínas, son matrices fabricadas con moléculas específicas, llamadas moléculas de captura, sobre un soporte sólido (p. ej., una placa de vidrio). Las moléculas de captura pueden incluir anticuerpos, receptores o enzimas, entre otros. El método de detección más usual incluye marcas fluorescentes. Primero se aplica una mezcla de proteínas extraídas (marcadas con pigmentos fluorescentes) a una placa que contiene un acervo de anticuerpos inmovilizados. La unión entre los anticuerpos específicos y las proteínas de la mezcla se detecta con un examen de fluorescencia.

Sistema de detección de doble híbrido de levadura

La detección de doble híbrido es una técnica que usa células de levadura con modificaciones genéticas para detectar

interacciones físicas entre proteínas que podrían indicar una relación funcional. Una unión productiva de dos proteínas se identifica de la siguiente manera. Una de las proteínas, llamada “proteína carnada”, se fusiona con el fragmento del dominio de unión con DNA de un factor de transcripción específico mediante tecnología recombinante de DNA. La otra proteína se fusiona con la “proteína predadora”, un fragmento del dominio de activación del mismo factor de transcripción. Los plásmidos que contienen las secuencias de DNA para las dos proteínas fusionadas se introducen al mismo tiempo en células de levadura mutantes. La unión de los segmentos carnada y predador de las dos proteínas fusionadas conduce a la formación de un factor de transcripción funcional. A su vez, esto produce un cambio en el fenotipo celular. Por tanto, la transcripción de un gen reportero conduce a la síntesis de una proteína fácil de detectar.

A pesar de los avances recientes en las técnicas de investigación proteómica, diversos problemas suponen una gran barrera para llevar a cabo la enorme tarea de caracterizar el proteoma completo. Entre los más importantes se encuentran la necesidad continua de mejorar en gran medida la eficiencia y la carencia de una técnica equivalente a la PCR para la amplificación de las proteínas que se encuentran en cantidades muy pequeñas.

Resumen del capítulo

1. La síntesis proteínica es un proceso complejo en el que la información codificada en los ácidos nucleicos se traduce a la secuencia primaria de las proteínas. Durante la fase de traducción de la síntesis proteínica, la incorporación de cada aminoácido se especifica por uno o por varios tripletes de nucleótidos que se denominan codones.
2. El código genético consta de 64 codones: 61 codones que especifican los aminoácidos y tres codones de terminación. Dos de éstos son usados por algunos organismos para codificar los aminoácidos no estándares selenocisteína y pirrolisina.
3. La traducción también implica a los tRNA, un conjunto de moléculas que actúan como portadoras de los aminoácidos. Las interacciones de apareamiento de bases entre los codones y la secuencia de bases de los anticodones de los tRNA dan lugar a la traducción exacta de los mensajes genéticos.
4. La traducción consta de tres fases: iniciación, elongación y terminación. Cada fase requiere varios tipos de factores proteínicos. Aunque los mecanismos de la traducción en las procariontas y en las eucariotas son muy semejantes entre sí, se diferencian en diversos aspectos. Las diferencias más notables son la identidad, la cantidad y la función de los factores de traducción.
5. Existe un conjunto único de modificaciones posibles post-traduccionales que preparan al polipéptido para su función, ayudan al plegamiento o lo dirigen a un destino específico. Estas alteraciones covalentes incluyen procesamiento proteolítico, modificación de las cadenas laterales de ciertos aminoácidos e inserción de cofactores.
6. Las procariontas y las eucariotas difieren en su empleo de mecanismos de control de la traducción. Los organismos procariontas usan variaciones de las secuencias Shine-Dalgarno y control negativo de la traducción (represión de la traducción de un mRNA policistrónico por uno de sus productos). En cambio, se ha observado una gran variedad de controles de la traducción en las eucariotas. Estos mecanismos van desde controles globales, en los que se altera la tasa de traducción de un gran número de mRNA, hasta controles específicos, en los que se altera la traducción de un mRNA específico o de un pequeño grupo de mRNA.
7. La proteómica se utiliza para investigar el proteoma, el conjunto completo de proteínas que produce el genoma de un organismo. Sus objetivos son estudiar los cambios globales en la expresión de las proteínas celulares con el transcurso del tiempo y determinar la identidad y funciones de todas las proteínas producidas por los organismos.



El lector incrementará su aprendizaje visitando el sitio de **red de apoyo** de bioquímica en www.oup.com/mckee-xse, donde podrá resolver un examen completo de opción múltiple sobre síntesis de proteínas a fin de prepararse para los exámenes de su curso.

Lecturas recomendadas

- Allen, G. S., and Frank, J., Structural Insights on the Translation Initiation Complex: Ghosts of a Universal Initiation Complex, *Mol. Microbiol.* 63(4):941–950, 2007.
- Arner, E. S. J., Selenoproteins: What Unique Properties Can Arise With Selenocysteine in Place of Cysteine, *Exp. Cell Res.* 316:1296–1303, 2010.
- Castellano, S., On the Unique Function of Selenocysteine: Insights from the Evolution of Selenoproteins, *Biochim. Biophys. Acta* 1790:1463–1470, 2009.
- Christis, C., Lubsen, N. H., and Braakman, I., Protein Folding Includes Oligomerization: Examples from the Endoplasmic Reticulum and Cytosol, *FEBS J.* 275:4700–4727, 2008.
- DiGiulio, M., The Origin of the Genetic Code: Theories and Their Relationship, a Review, *Biosystems* 80:175–184, 2005.
- Hauryliuk, V. V., GTPases of the Prokaryotic Translation Apparatus, *Mol. Biol.* 40(5):688–701, 2006.
- Jackson, R. J., Hellen, C. U. T., and Pestova, T. V., The Mechanism of Eukaryotic Translation Initiation and Principles of Its Regulation, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11:113–127, 2010.
- Kramer, G., *et al.*, The Ribosome as a Platform for Co-translational Processing, Folding and Targeting of Newly Synthesized Proteins, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16(6):589–597, 2009.
- Kutik, S., *et al.*, Cooperation of Translocase Complexes in Mitochondrial Protein Import, *J. Cell Biol.* 179(4):585–591, 2007.
- Ma, X. M., and Blenis, J., Molecular Mechanisms of mTOR-Mediated Translational Control, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10:307–318, 2009.
- Melnikov, E. E., and Rotanova, T. V., Molecular Chaperones, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 36(1):1–10, 2010.
- Rodnina, M. V., Beringer, M., and Wintermeyer, W. How Ribosomes Make Peptide Bonds, *Trends Biochem. Sci.* 32(1):20–26, 2007.
- Schmeing, T. M., and Ramakrishnan, V., What Recent Ribosome Structures Have Revealed About the Mechanism of Translation, *Nature* 461:1234–1242, 2009.
- Taube, G., The Bacteria Fight Back, *Science* 231:356–361, 2008.
- Zimmerman, E., and Yonath, A., Biological Implications of the Ribosome's Stunning Stereochemistry, *ChemBioChem* 10:63–72, 2009.

Palabras clave

anhídrido, 655	elemento SECIS, 671	modificación posterior a la traducción, 659	proteína receptora de SRP, 678
anhídrido mixto, 656	elongación, 658	naciente, 663	proteómica, 650
anticodón, 653	espectrometría de masas, 682	partícula de reconocimiento de señal, 678	región relacionada con la GTPasa, 660
centro de peptidil transferasa, 660	factor de liberación, 663	péptido señal, 663	secuencia de Shine-Dalgarno, 660
centro decodificador, 659	factor reciclador de ribosoma, 663	polisoma, 658	terminación, 659
código genético, 651	hipótesis de balance, 653	preproteína, 672	transferencia cotraslacional, 678
codón, 651	hipótesis de señal, 676	proteína activadora de GTPasa, 660	translocación, 678
complejo de inicio 48S, 667	iniciación, 656	proteína de unión con poli(A), 667	translocación postraduccional, 678
complejo de preinicio 43S, 666	intercambio disulfuro, 676		
complejo de unión al casquete, 667	localización de transcrito, 676		
direccionamiento, 659	marco de lectura abierto, 651		

Preguntas de revisión

Estas preguntas están diseñadas para poner a prueba los conocimientos del lector sobre los conceptos clave expuestos en este capítulo, antes de pasar al siguiente. El lector puede comparar sus respuestas con las soluciones que se proporcionan al final del libro.

- Defina los términos siguientes:
 - hipótesis de bamboleo
 - tRNA semejante
 - secuencia AUG
 - secuencia Shine-Dalgarno
 - aminoacil-tRNA sintetasa
- Defina los términos siguientes:
 - péptido señal
 - complejo de preinicio
 - complejo de inicio
 - PABP
 - Complejo de unión al casquete
- Defina los términos siguientes:
 - exploración del mRNA
 - localización de transcrito
 - glucosilación
 - dirección
 - modificación lipofílica
- Defina los términos siguientes:
 - SRP
 - traslocón
 - proteína de acoplamiento
 - proteína receptora SRP
 - peptidasa de señal

5. Defina los términos siguientes:
 - a. transferencia cotraslacional
 - b. transferencia posterior a la traducción
 - c. proteína receptora TOM
 - d. complejo TIM
 - e. mthsp70
6. Defina los términos siguientes:
 - a. tmRNA
 - b. elemento SECIS
 - c. inicio
 - d. elongación
 - e. terminación
7. ¿Qué observaciones condujeron a la hipótesis de bamboleo?
8. Describa dos reacciones secuenciales que ocurren en el sitio activo de las aminoacil-tRNA sintetasas.
9. ¿Cuáles son las diferencias principales entre la traducción eucariótica y la procariótica?
10. ¿Cuáles son los principales mecanismos de control en la traducción procariótica?
11. Describir los pasos del ciclo de elongación.
12. Describir la estructura y función de la partícula para reconocimiento de señal.
13. Describir la función del traslocón en la transferencia cotraslacional.
14. Describir cómo la estructura del mRNA eucariótico puede afectar el control de la traducción.
15. Describir en términos generales el procesamiento intracelular de una glucoproteína típica destinada a la secreción celular.
16. ¿Por qué los tRNA se describen como moléculas adaptadoras?
17. ¿Qué pasos del ciclo de elongación de la síntesis proteínica requieren hidrólisis de GTP? ¿Qué función tiene en cada paso?
18. Listar y describir las principales clases de modificaciones postraduccionales eucarióticas.
19. Explicar la función crucial de las aminoacil-tRNA sintetasas en la síntesis de proteínas.
20. Indicar la fase de la síntesis proteínica durante la cual ocurre cada uno de los procesos siguientes:
 - a. Una subunidad ribosómica se une con un RNA mensajero.
 - b. Se sintetiza el polipéptido.
 - c. El ribosoma se mueve por la secuencia de codones.
 - d. El ribosoma se separa en sus subunidades.
21. Determinar la cantidad total de energía en enlace nucleotídico que se requiere en la síntesis del siguiente tetrapéptido: Lys-Ala-Ser-Val.
22. Proporcionar una secuencia de bases que podría codificar el siguiente péptido: Ala-Ser-Phe-Tyr-Ser-Lys-Lys-Leu-Ala-Asp-Val-Ile.

Preguntas de análisis

El objetivo de estas preguntas es reforzar la comprensión de todos los conceptos clave expuestos en el libro hasta el momento. Es factible que no tengan una única respuesta correcta. Los autores proporcionan soluciones posibles a estas preguntas al final del libro.

23. La selenocisteína y la pirolisina difieren en la manera en que se convierten en sus tRNA cargados semejantes. Explicar la razón de esto.
24. Las estructuras tridimensionales de los RNA ribosómicos y de las proteínas ribosómicas son muy similares entre las especies. Sugiera las razones de estas semejanzas.
25. Explique el significado de la siguiente afirmación: el funcionamiento de las aminoacil-tRNA sintetasas se denomina segundo código genético.
26. Aunque las aminoacil-tRNA sintetasas son muy precisas, en ocasiones se produce un error. ¿Cómo pueden detectarse y corregirse estos errores?
27. ¿Qué funciones específicas desempeñan los factores de transcripción en los procesos de traducción procariota y eucariota?
28. Calcule el número mínimo de moléculas de ATP y GTP que se requieren para polimerizar 200 aminoácidos.
29. Las modificaciones posteriores a la traducción tienen varios fines. Señale y proporcione algunos ejemplos.
30. Describa la forma en la que el apareamiento de bases entre la secuencia Shine-Dalgarno y la subunidad 30S proporciona un mecanismo para diferenciar un codón de iniciación de un codón de metionina. ¿Cuál es la versión eucariota de este mecanismo?
31. Dada la secuencia de aminoácidos de un polipéptido ¿puede predecirse la secuencia de bases del mRNA que lo codifica?
32. Debido a la semejanza estructural que hay entre la isoleucina y la valina, las aminoacil-tRNA sintetasas que los ligan a sus tRNA respectivos poseen sitios de corrección. Examine las estructuras de los otros α -aminoácidos y determine otros conjuntos de aminoácidos cuyas semejanzas estructurales puedan requerir también corrección.
33. ¿Qué ventajas existen para sintetizar una proteína inactiva que después debe activarse mediante modificaciones subsiguientes a la traducción?
34. ¿Qué factores garantizan la precisión de la síntesis de proteínas? ¿Cómo se compara el nivel de exactitud que normalmente se consigue en la síntesis de proteínas con el de la replicación o la transcripción?

Soluciones

Capítulo 1: preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

2

- Grupo funcional: grupo de átomos de una molécula con propiedades químicas distintivas.
- Grupo R: grupo de átomos que conforman una cadena lateral en los aminoácidos.
- Grupo carboxilo: grupo funcional consistente en $R-C(=O)OH$ o $R-COOH$.
- Grupo amino: grupo funcional consistente en $R-NH_2$.
- Grupo hidroxilo: grupo funcional consistente en $R-OH$.

4

- mRNA: RNA mensajero.
- tRNA: RNA de transferencia.
- rRNA: RNA ribosómico.
- siRNA: RNA pequeño de interferencia.
- miRNA: micro RNA.

7

- Reacción de eliminación: se forma un doble enlace cuando se eliminan átomos de una molécula.
- Hidrólisis: reacciones de sustitución nucleofílica en las que el oxígeno del agua sirve como el nucleófilo.
- Reacción de adición: dos moléculas se combinan para formar un solo producto.
- Reacción de deshidratación: eliminación de agua de las biomoléculas que contienen grupos funcionales alcohólicos.
- Reacción de hidratación: se agrega agua a un alqueno, lo que produce un alcohol.

10

- Autótrofo: organismos que transforman la luz del sol en energía.
- Quimioautótrofo: organismos que transforman la energía de varias sustancias químicas en energía.
- Fotoautótrofo: organismos que transforman la luz del sol en energía.
- Quimioheterótrofo: consumen moléculas alimentarias preformadas como su fuente energética.
- Fotoheterótrofos: utilizan tanto la luz como biomoléculas orgánicas como fuente energética.

13

Los seis principales elementos en los organismos vivos son carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

15

Los aminoácidos se encuentran en péptidos y proteínas. Los azúcares son parte de oligosacáridos y polisacáridos. Los nu-

cleótidos son los componentes de los ácidos nucleicos. Los ácidos grasos son los componentes de varios tipos de moléculas lipídicas; p. ej., triacilgliceroles y fosfolípidos.

18

Las células utilizan reacciones de oxidación-reducción para convertir la energía de los enlaces de las biomoléculas en enlaces altos en energía en el ATP. La energía se captura cuando los electrones se transfieren de las moléculas reducidas a las más oxidadas.

19

Las vías catabólicas convierten nutrientes en materias primas de molécula pequeña. Las vías anabólicas utilizan los precursores de molécula pequeña para sintetizar estructuras complejas y mantener la función.

20

Las moléculas se distribuyen en las clases siguientes:

- Aminoácido.
- Azúcar.
- Ácido graso.
- Nucleótido.

23

Los iones importantes que se encuentran en los organismos vivos son Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- . Muchos iones poliatómicos también son abundantes, como NH_4^+ , PO_4^{3-} y CO_3^{2-} .

28

Los ejemplos de los productos de desecho generados por los animales incluyen dióxido de carbono, amoníaco, urea, ácido úrico y agua.

30

Los mecanismos de control complejos y los sistemas protectores permiten que los organismos vivos toleren diversas alteraciones físicas y químicas, como las fluctuaciones en la temperatura, disponibilidad de nutrientes y necesidades energéticas. Por tanto, los organismos vivos son robustos, aunque son frágiles por su vulnerabilidad a fenómenos inusuales que causan daño irreparable. Por ejemplo, una cortada sangrante coagula y cicatriza, pero la exposición prolongada a concentraciones altas de monóxido de carbono causa la muerte.

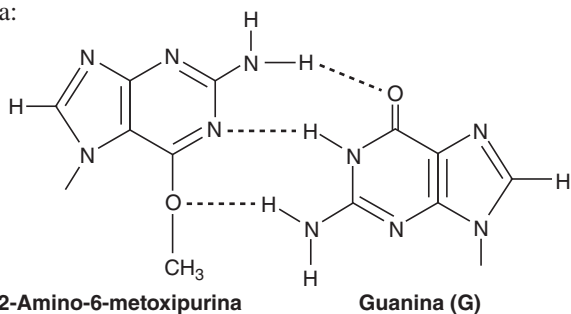
PREGUNTAS DE ANÁLISIS

33

Los mecanismos de las reacciones orgánicas y bioquímicas son los mismos. Los medios con los cuales se sintetizan los productos difieren, igual que las enzimas que catalizan las reacciones bioquímicas.

36

La nueva molécula forma tres puentes de hidrógeno con guanina:



38

En el sistema con función normal, la molécula de lípido no es muy tóxica (es decir, su presencia en concentraciones normales no interfiere con la función cerebral). En personas que carecen de la enzima clave, este lípido empieza a acumularse en las neuronas y otras células del cerebro. Su presencia física interfiere con la forma en que se conforman los tractos nerviosos. Los sistemas neurológicos que requieren integración de funciones cerebrales (p. ej., el control motor y la inteligencia) comienzan a fallar.

39

Las células normales y las tumorales son robustas; es decir que permanecen con vida a pesar de las perturbaciones. La inestabilidad genética de las células tumorales facilita la supervivencia del tumor. De los millones de células de un tumor, existe una posibilidad distintiva de que una o más exprese la glucoproteína P. Bajo la presión de la selección del fármaco, estas células sobreviven. Las células que no expresan la glucoproteína P u otra forma para desintoxicarse del fármaco, mueren.

Capítulo 2: Preguntas dentro del capítulo

2.1

El volumen de una célula procariota se calcula como sigue:

$$\pi r^2 h = 3.14 \times (0.5 \mu\text{m})^2 \times 2 \mu\text{m} = 1.57 \mu\text{m}^3$$

El volumen de una célula eucariota se calcula del siguiente modo:

$$4/3 \pi r^3 = 4 \times (3.14 \times 10^3)/3 = 4\,200 \mu\text{m}^3$$

Dividiendo el volumen del hepatocito entre el volumen de la célula procariota ($4\,200 \mu\text{m}^3/1.57 \mu\text{m}^3$) se obtiene el número de células procariotas que encajarían dentro del hepatocito: 2 700.

2.2

Sin una forma de eliminación, las moléculas lipídicas se acumularían en las células. Al final la función celular es afectada y la célula muere.

2.3

En respuesta a señales neurales que se originan en la retina del ojo del camaleón, determinados gránulos que contienen los pigmentos apropiados se liberan de organelos parecidos a melanosomas en la piel. El cambio de color cutáneo es

resultado de la ingestión de los gránulos de pigmento por los queratinocitos.

2.4

El 10% de 70 kg es 7 kg, que puede expresarse como 7×10^6 mg. Para calcular el peso de una sola mitocondria “promedio”, se divide el peso total estimado de una mitocondria entre el número estimado de mitocondrias (1×10^{16}):

$$\frac{7 \times 10^6 \text{ mg}}{1 \times 10^{16}}$$

La respuesta (el peso de una mitocondria promedio) es aproximadamente

$$7 \times 10^{-10} \text{ mg, o } 7 \times 10^{-7} \text{ mg. (1 mg = } 1 \times 10^{-6} \text{ g)}$$

2.5

La división celular implica la reestructuración altamente organizada de los microtúbulos que forman el huso mitótico durante las fases de la mitosis. El funcionamiento de los microtúbulos depende de la inestabilidad dinámica, esto es, la capacidad de acortarse y alargarse con rapidez mediante reacciones de polimerización/despolimerización. La división celular, que no está regulada en las células cancerosas, es suprimida por el paclitaxel porque este fármaco estabiliza la estructura de los microtúbulos.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

2

Refiérase a la figura 2.15 en la página 47 del texto. Las proteínas integrales se extienden a través de la bicapa lipídica, desde la superficie externa a la interna de la membrana. Las proteínas periféricas se localizan en la superficie de la membrana celular.

5

Las macromoléculas de cada tipo casi siempre están presentes en cantidades bajas. La concentración de cualquier macromolécula es baja, pero se agrega al número total de moléculas. Esto genera aglomeración.

7

Los componentes del sistema endomembranario son la membrana plasmática, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, el núcleo y los lisosomas. Todos éstos controlan el transporte de iones y moléculas a través de su membrana. Cada membrana rodea un espacio interno que requiere tal control para funcionar de manera adecuada; es decir, para que se produzcan las reacciones bioquímicas clave. Los compartimentos del sistema endomembranario se conectan mediante vesículas membranosas que se desprenden de una membrana donadora en un componente del sistema y se fusionan con la membrana de otro componente. Por ejemplo, las proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso se transfieren mediante vesículas al aparato de Golgi para las reacciones de procesamiento adicional.

10

Células vegetales; leucoplastos; cromoplastos.

12

El núcleo es el repositorio de la información hereditaria de la célula. El núcleo también ejerce una profunda influencia en las actividades metabólicas de la célula mediante la expresión de esa información.

14

La función del aparato de Golgi es el procesamiento, empaque y distribución de los productos celulares, como las glucoproteínas.

17

Las funciones del retículo endoplásmico liso (SER) del hepatocito incluyen la síntesis de los lípidos componentes de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las reacciones de biotransformación, que convierten los metabolitos insolubles en agua y los xenobióticos en productos más solubles para su excreción. El SER del músculo estriado se conoce como retículo sarcoplásmico y es un reservorio para iones calcio, la señal que inicia la contracción muscular.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

18

Los genes mutados en la enfermedad renal poliquística codifican un mecanorreceptor que vigila el flujo de líquido en los riñones. Cuando estos genes mutan, la estimulación de la división celular conduce al desarrollo de quistes.

20

La inmovilización de las enzimas y organelos en el citoesqueleto facilita el conjunto muy organizado de procesos vitales necesarios para mantener la vida. Por ejemplo, la estrecha proximidad de las enzimas inmovilizadas en una vía bioquímica permite la entrega rápida del producto de una enzima al sitio activo de la siguiente. Esta circunstancia requiere concentraciones menores de las moléculas reactivas que los procesos de difusión que consumen tiempo.

23

El volumen de un ribosoma se calcula como sigue:

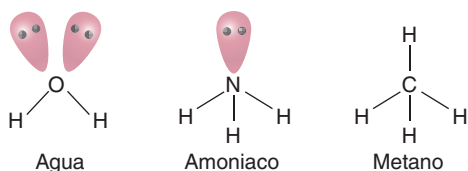
$$\pi r^2 h = (3.14)(0.007 \mu\text{m})^2(0.02 \mu\text{m}) = 3 \times 10^{-6} \mu\text{m}^3$$

El volumen de una célula bacteriana (de la pregunta 2.42) es $1.6 \mu\text{m}^3$. El número de ribosomas que caben en una célula bacteriana es $1.6/3 \times 10^6 = 5 \times 10^5$, pero como ocupan sólo 20% del volumen celular, se divide entre 5 para obtener 1×10^5 ribosomas por célula bacteriana.

Capítulo 3: Preguntas dentro del capítulo

3.1

Las estructuras tetraédricas de las tres moléculas son:



En el agua en estado sólido, el átomo de oxígeno tiene dos pares de electrones que forman enlaces de hidrógeno con moléculas de agua vecinas. El átomo de nitrógeno del amoníaco tiene un par de electrones no compartido que puede formar un enlace de hidrógeno con una molécula de amoníaco vecina, y el amoníaco no tiene ninguno. Observe que los calores de fusión de estas sustancias guardan relación con el número de pares de electrones no compartidos. Dada la capacidad de cada molécula de amoníaco de formar un enlace de hidrógeno con una molécula vecina, se esperaría que el “hielo” de amoníaco fuera menos denso que el amoníaco líquido.

3.2

De izquierda a derecha de la ilustración, las interacciones no covalentes son iónicas, enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals.

3.3

Los tendones y los ligamentos contienen grandes cantidades de colágeno y de otras moléculas que se unen a muchas moléculas de agua estructurada. El agua es una sustancia incompresible; es decir, no puede ser forzada a ocupar un espacio más reducido. Como resultado, las estructuras que contienen mucha agua pueden absorber cantidades relativamente grandes de fuerza sin ser dañadas.

3.4

El equilibrio se desplaza hacia la derecha para reponer el bicarbonato y la concentración de ácido aumenta. La condición resultante se denomina acidosis.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

2

- a. ósmosis: paso espontáneo de moléculas de solvente a través de una membrana semipermeable que separa una solución con baja concentración de soluto de otra con alta concentración de soluto.
- b. presión osmótica: la presión necesaria para detener el flujo neto de agua a través de una membrana.
- c. solución isotónica: solución que contiene la misma concentración de soluto y agua a ambos lados de una membrana con permeabilidad selectiva.
- d. potencial de membrana: asimetría en la distribución de carga en las superficies de las membranas celulares que crean un gradiente eléctrico.
- e. ion hidronio: H_3O^+ .

7

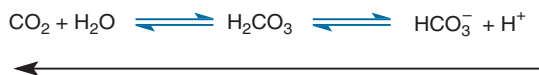
Osmolaridad = molaridad \times grado de ionización (*i*, número de iones producidos por compuesto iónico). El Na_3PO_4 se disocia en cuatro iones. Suponiendo un 85% de ionización, la osmolaridad de una solución 1.3 M de Na_3PO_4 sería por tanto de $1.3 \times 4 \times 0.85 = 4.4$.

15

La hiperventilación impulsa la transferencia de dióxido de carbono de la sangre. Este proceso, que desplaza el equili-

brio siguiente a la izquierda, consume protones, lo que alcaliniza la sangre.

17



pH = 4.22

El ácido ascórbico es el ácido débil (HA) y el ascorbato de hidrógeno y sodio es su base conjugada (A⁻). Observe que una representación más precisa es H₂A y HA⁻.

El número de moles de ascorbato de hidrógeno inicial:

$$(300 \text{ ml})(0.25 \text{ M}) = 75 \text{ mmol HA}^-$$

El número de moles de HCl agregados: (150 ml) (0.2 M) = 30 mmol HCl.

Como HCl reacciona por completo con el ascorbato de hidrógeno, se agregan 30 mmol de HCl = 30 mmol HA⁻ que reaccionan con HCl para formar H₂A.

El número de moles de H₂A restante después de la adición es 75 mmol HA⁻ - 30 mmol que reaccionan con HCl = 45 mmol de H₂A restantes.

Se formaron 30 mmol de ácido ascórbico.

A continuación, se usa la ecuación de Henderson-Hasselbalch (pK_{a1} = 4.04):

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HAscorbato}^-]}{[\text{H}_2\text{Ascorbato}]} \quad \text{o} \quad \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HA}^-]}{[\text{H}_2\text{A}]}$$

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 4.04 + \log \frac{[45 \text{ mmol}]}{[30 \text{ mmol}]} \\ &= 4.04 + 0.18 = 4.22 \end{aligned}$$

¿Tiene sentido un pH de 4.22? Sí, porque existe más base que ácido, y 4.22 es más alcalino que 4.04, el pK_a. Observe la inclusión de un atajo en este método: se usaron milimoles en lugar de molaridad. Esto es válido porque el volumen total es el mismo y se cancelaría. Para usar la molaridad, dividir el numerador (0.0045 mol) y el denominador (0.0030 mol) entre el volumen total (0.450 L).

19

En una mezcla de una mola de ácido benzoico ("HA") y una mola de benzoato de sodio ("A⁻"), [HA] = [A⁻], por lo que [A⁻]/[HA] = 1. Como log(1) = 0, la ecuación de Henderson-Hasselbalch se simplifica a pH = pK_a = 4.2.

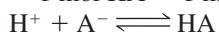
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \text{pH} = 4.2 + \log(1) \quad \text{pH} = 4.2$$

22

Cuando se agrega H⁺ (HCl) a un amortiguador ácido acético/acetato, el H⁺ reacciona con el acetato (A⁻) para formar más ácido acético (HA).

$$\begin{aligned} \# \text{ moles H}^+ (\text{HCl}) \text{ agregados} &= (1 \times 10^3 \text{ L}) (1 \text{ M}) = \\ &= 1 \times 10^3 \text{ mol H}^+ \text{ agregado} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \# \text{ moles de HA y A}^- \text{ presentes al principio: } &(1 \text{ L})(1 \text{ M HA}) \\ &= 1 \text{ mol HA} = 1 \text{ mol A}^- \end{aligned}$$



El número de moles de HA aumenta:

1 mol HA (inicial) + 0.001 mol HA (del HCl agregado) = 1.001 mol HA.

El número de moles de A⁻ disminuye:

1 mol A⁻ (inicial) - 0.001 mol A⁻ (que reaccionaron con HCl) = 0.999 mol A⁻

(Observe que no es necesario calcular el volumen total y la molaridad, ya que el volumen estaría en el numerador y el denominador, por lo que se cancelaría.)

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} = 4.75 + \log [(0.999 \text{ mol A}^-)/(1.001 \text{ mol HA})]$$

$$\text{pH} = 4.75 + (-0.0009) = 4.7491 \approx 4.75$$

Comparar este cambio insignificante en el pH, con la adición de HCl a un amortiguador, con la adición de la misma cantidad de HCl al agua.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

27

Las sales disueltas en el agua de mar (una solución hipertónica) atraen con fuerza el agua de las plantas y causan la muerte de éstas. Tal situación es la contraria al flujo normal de agua del entorno a la planta.

30

En un líquido, las moléculas deben tener libertad de moverse entre sí. En la solución de gelatina, cada molécula de agua forma enlaces de hidrógeno con dos segmentos de la proteína, lo que fija las cadenas de proteína y el agua juntas. Dado que las moléculas de agua ya no son capaces de moverse con libertad, la mezcla se torna semirrígida.

33

La conversión de glucógeno en glucosa causa un incremento en la presión osmótica y el flujo de agua al interior de la célula. Para contrarrestar este incremento de la presión osmótica, la célula bombea hacia afuera iones como el sodio y el potasio. Estos iones serían seguidos por agua, lo que restauraría el volumen celular.

36

La ecuación se planteó de la misma manera que en la pregunta 3.35.

$$69.9 \text{ J/g}(1\text{g}) + 1.03 \text{ J/g}(1\text{g})(85.5-59.955) + 549 \text{ J/g}(1\text{g}) = 646.6 \text{ J}$$

La energía necesaria para evaporar el agua es 4.7 veces la del sulfuro de hidrógeno. La mayor parte de esta diferencia radica en el calor de la vaporización. En el agua deben romperse los fuertes puentes de hidrógeno. El sulfuro de hidrógeno no tiene puentes de hidrógeno fuertes que romper, por lo que las necesidades energéticas son menores.

38

El oxígeno es un átomo más pequeño que el nitrógeno. Como resultado, los hidrógenos de la molécula de agua pueden

aproximarse más al oxígeno para formar enlaces más fuertes. El oxígeno también es más electronegativo que el nitrógeno, lo que genera un enlace O—H más polar que el N—H.

Capítulo 4: Preguntas dentro del capítulo

4.1

$$\Delta G' = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

donde $R = 8.315 \times 10^{-3} \text{ kJ/mol} \cdot \text{K}$

$$T = 310 \text{ K}$$

$$[\text{ADP}] = 0.00135 \text{ M}, [\text{ATP}] = 0.004 \text{ M},$$

$$[\text{P}_i] = 0.00465 \text{ M}$$

$$\Delta G^{\circ'} = -30.5 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta G' = -30.5 \text{ kJ/mol} + (8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(310)$$

$$\ln(0.00135 \text{ M})(0.00465 \text{ M}) / (0.004 \text{ M})$$

$$\Delta G' = -30.5 + 2.577 (\ln 0.00157)$$

$$= -30.5 - 16.64$$

$$= -47.14 \text{ kJ/mol} = -47.1 \text{ kJ/mol}$$

4.2

Cantidad de ATP que se necesita para caminar un kilómetro

$$= (65 \text{ kcal/km}) / 7.3 \text{ kcal/mol}$$

$$= 8.9 \text{ mol/km} \times 507 \text{ g/mol} = 4\,512.3 \text{ g/km}$$

Cantidad de glucosa que se necesita para producir 65 kcal a través del ATP

$$= (65 \text{ kcal}) / (0.4)(686 \text{ kcal/mol})$$

$$= 65 \text{ kcal} / 274.4 \text{ kcal/mol}$$

$$= 0.24 \text{ mol}$$

$$= 0.24 \text{ mol} \times 180 \text{ g/mol} = 43.2 \text{ g de glucosa}$$

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

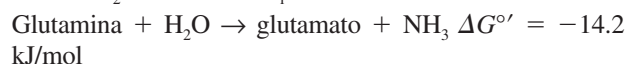
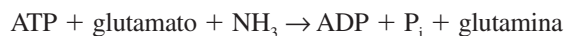
3

- reacción exergónica: reacciones químicas que liberan energía (es decir, tienen una carga de energía libre negativa)
- reacción endergónica: reacciones químicas que absorben energía (es decir, tienen una carga de energía libre positiva)
- potencial de transferencia de grupo fosforilo: la tendencia de las moléculas fosforiladas, como el ATP, a experimentar hidrólisis
- sistema disipador: requiere que exista trabajo continuo en el sistema porque de lo contrario, todos los procesos naturales proceden hacia el equilibrio
- enlace fosfoanhidruro: un enlace que consta de dos moléculas de ácido fosfórico con liberación de una molécula de agua

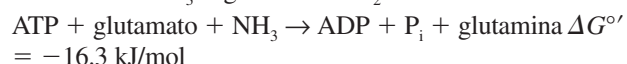
6

Para que una reacción proceda hasta completarse, el $\Delta G^{\circ'}$ global total debe ser negativo y existir un intermediario común, en este caso P_i . Esto es verdadero en la reacción b y e.

8



Se invierte la segunda reacción y se suman los valores de $\Delta G^{\circ'}$.



10

En condiciones estándar se cumplen las afirmaciones: a y e.

13

Se cumplen los siguientes enunciados: b, d y e.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

17

$$\Delta G' = -RT \ln K_{\text{eq}}$$

$$-16\,700 \text{ J/mol} = -(8.315 \text{ J/mol} \cdot \text{K})(298 \text{ K}) \ln K_{\text{eq}}$$

$$-16\,700 = -2\,478 \ln K_{\text{eq}}$$

$$16\,700 / 2\,478 = \ln K_{\text{eq}}$$

$$6.74 = \ln K_{\text{eq}}$$

$$K_{\text{eq}} = 851 \frac{[\text{ATP}][\text{G-6-P}]}{[\text{ATP}][\text{glucosa}]}$$

20

El ΔG es el criterio más útil de espontaneidad debido a que refleja el cambio de entropía, que debe aumentar para que una reacción sea espontánea.

22

Según la ecuación de Einstein $E = mc^2$:

$$c = 3.0 \times 10^8 \text{ m/s}^2$$

$$E = (0.001) \times (3.0 \times 10^8 \text{ m/s})^2$$

$$E = 9 \times 10^{13} \text{ julios}$$

$$\text{El carbón produce } 393.3 \text{ kJ/mol} = 393\,300 \text{ julios/mol}$$

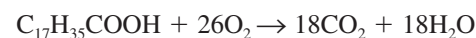
$$= 9 \times 10^{13} \text{ julios} \times (1 / 393\,300 \text{ julios/mol})$$

$$(1 \text{ g/mol})(1 \text{ kg} / 1\,000 \text{ g})$$

$$= 228\,832 \text{ kg}$$

25

La ecuación balanceada es:



$$\Delta H = \Delta H_{\text{productos}} - \Delta H_{\text{reactivos}}$$

$$= 18 \text{ mol}(-94 \text{ kcal/mol}) + 18 \text{ mol}(-68.4 \text{ kcal/mol}) -$$

$$(1 \text{ mol})(-211.4 \text{ kcal/mol})$$

$$= -1\,692 \text{ kcal} - 1\,232.1 \text{ kcal} + 211.4 \text{ kcal}$$

$$= -2\,711.8 \text{ kcal} = -2\,712 \text{ kcal}$$

26

El azufre del tioéster es más grande que el oxígeno del alcohol. De este modo el azufre puede estabilizar con mayor facilidad los pares de electrones no compartidos. El resultado es que existe una mayor diferencia de energía entre reactivos y productos, lo que se traduce en mayor ΔG .

Capítulo 5: Preguntas dentro del capítulo

1

Los aminoácidos a y b son neutros, no polares, c es básico y d es un aminoácido ácido.

2

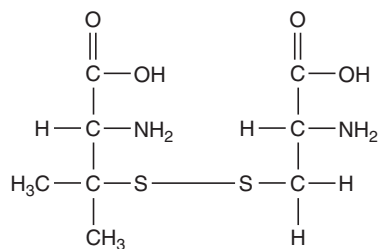
Las bacterias con polipéptidos de superficie formados con D-aminoácidos son resistentes a la degradación porque las proteasas, las enzimas que las células del sistema inmunitario utilizan para degradar las proteínas de las células ajenas, sólo pueden catalizar la hidrólisis de enlaces peptídicos entre L-aminoácidos. En otras palabras, los sitios activos de las proteasas son estereoespecíficos; es decir, sólo pueden unirse con efectividad a péptidos formados por L-aminoácidos.

3

El punto isoeléctrico para el tripéptido valilcisteinilriptófano se calcula de la siguiente manera: los valores de pKa son (1) grupo valil amino = 2.32; (2) grupo carboxilo triptófano = 9.39, y (3) cadena lateral cisteína = 8.33. La especie eléctricamente neutra de este tripéptido contendría un grupo amino con carga positiva y un grupo carboxilato con carga negativa. El pI se calcula con la suma de los valores de pKa de los grupos amino y carboxilato para luego dividir entre dos; o sea, $2.32 + 9.39/2 = 5.86$. Como el pK_R para la cadena lateral cisteinilo está a más de dos unidades de pH del pI, se mantiene casi sin carga.

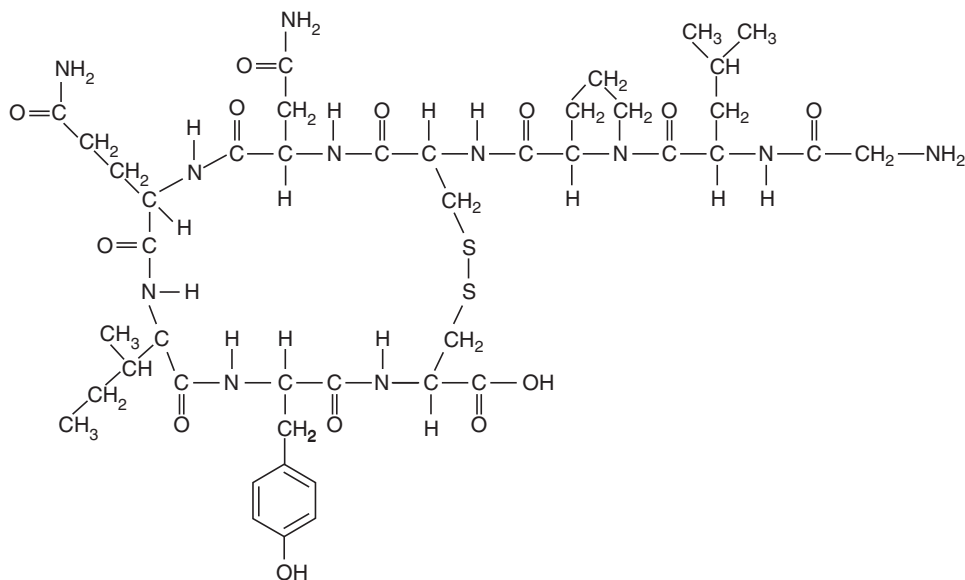
4

La estructura del disulfuro de cisteína-penicilamina es:



5

La estructura completa de la oxitocina es:



A pH 4 el grupo amino terminal de la glicina estará protonado para dar a la molécula una carga +1. El punto isoeléctrico de la oxitocina es 5.6. Por lo tanto, a pH 9 la molécula tendrá una carga neta negativa.

6

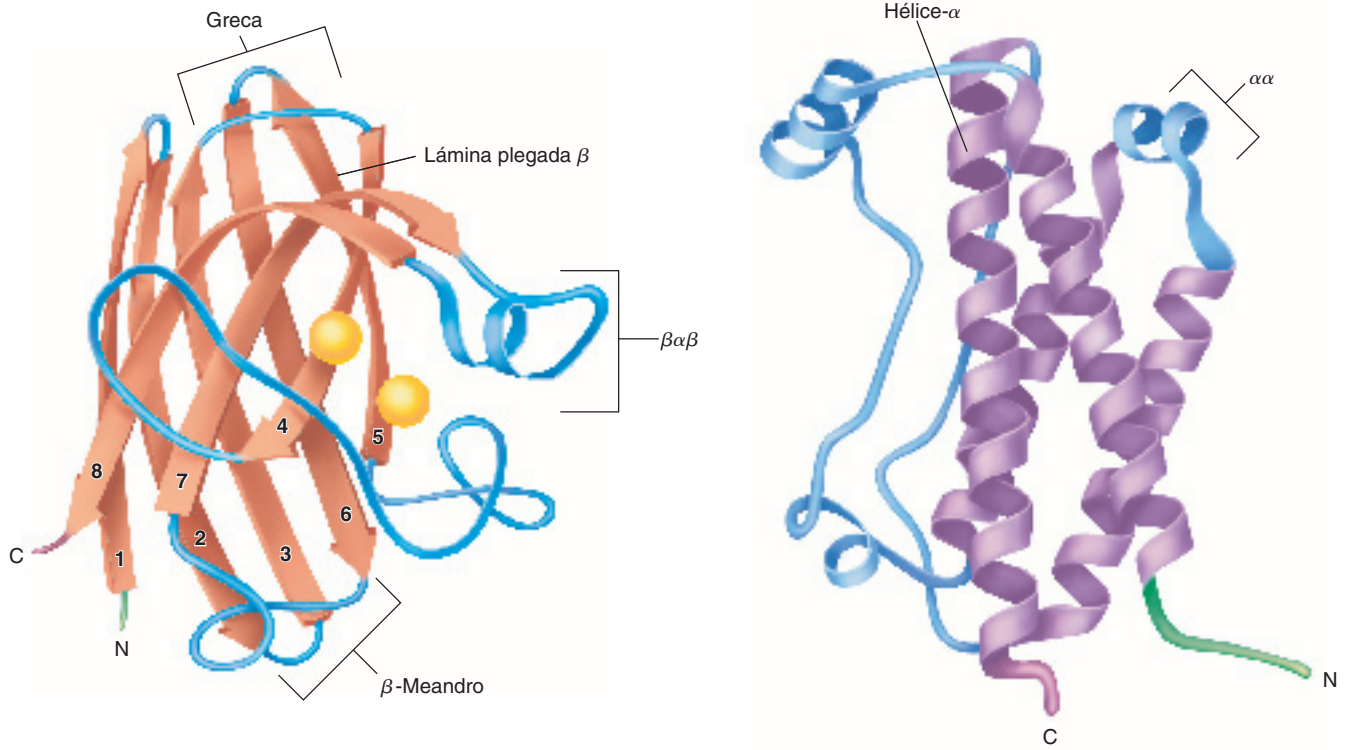
La superposición parcial de las propiedades biológicas de la vasopresina y de la oxitocina puede explicarse en parte por el residuo Ile en la posición 3 de la oxitocina. Se supone que dadas las semejanzas generales de tamaño y la naturaleza idéntica de seis de los ocho aminoácidos de las dos moléculas, la cadena lateral hidrófoba de esta Ile puede alcanzar el sitio hidrófobo del receptor de vasopresina y embonar parcialmente en él. El grado de superposición funcional entre los dos péptidos es reducido por el residuo leucina en la posición 8 de la oxitocina, porque la cadena lateral de este residuo no sólo es neutra sino también es menor que el residuo de arginina con carga positiva de la vasopresina. Si el residuo de arginina de la vasopresina es sustituido por un residuo de lisina, se espera que ocurra un decremento en las propiedades de unión de la molécula debido a las diferencias estructurales entre las dos cadenas laterales. Es probable que este decremento no sea grande, dado que las cadenas laterales son similares en longitud y ambas tienen carga positiva.

7

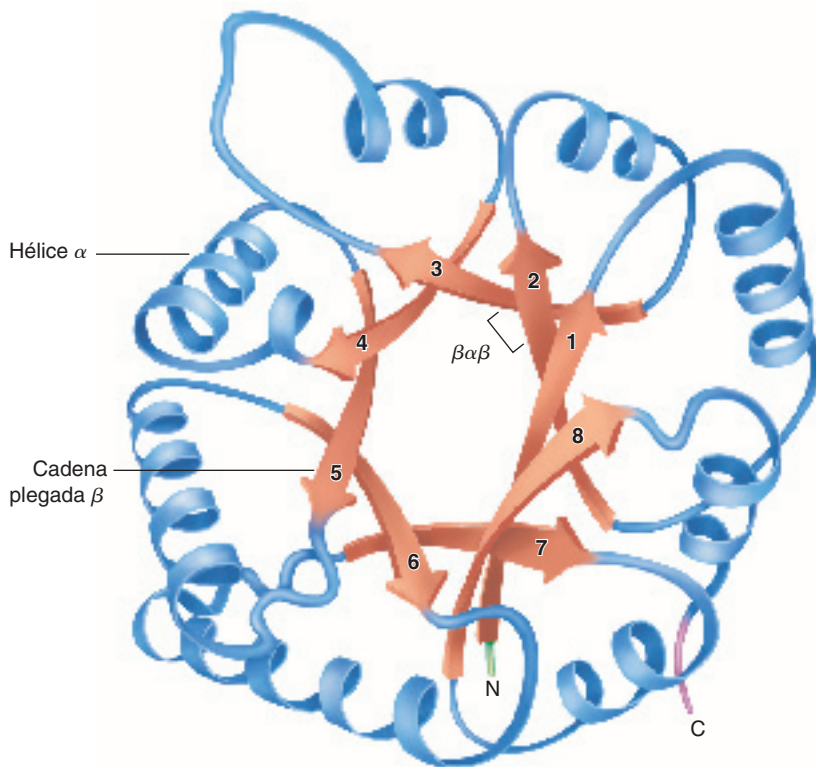
El rasgo es recesivo y para que la enfermedad se exprese en su totalidad se requieren dos copias del gen aberrante. La primaquina induce la producción de cantidades excesivas del fuerte agente oxidante peróxido de hidrógeno. En ausencia de cantidades suficientes del agente reductor NADPH, las moléculas de peróxido producen un gran daño a la célula. No debe causar sorpresa, puesto que en concentraciones superiores a las normales en las células sanguíneas es dañino para el parásito palúdico, y experimenta selección evolutiva en regiones geográficas con paludismo.

8

La solución para las dos primeras ilustraciones es:

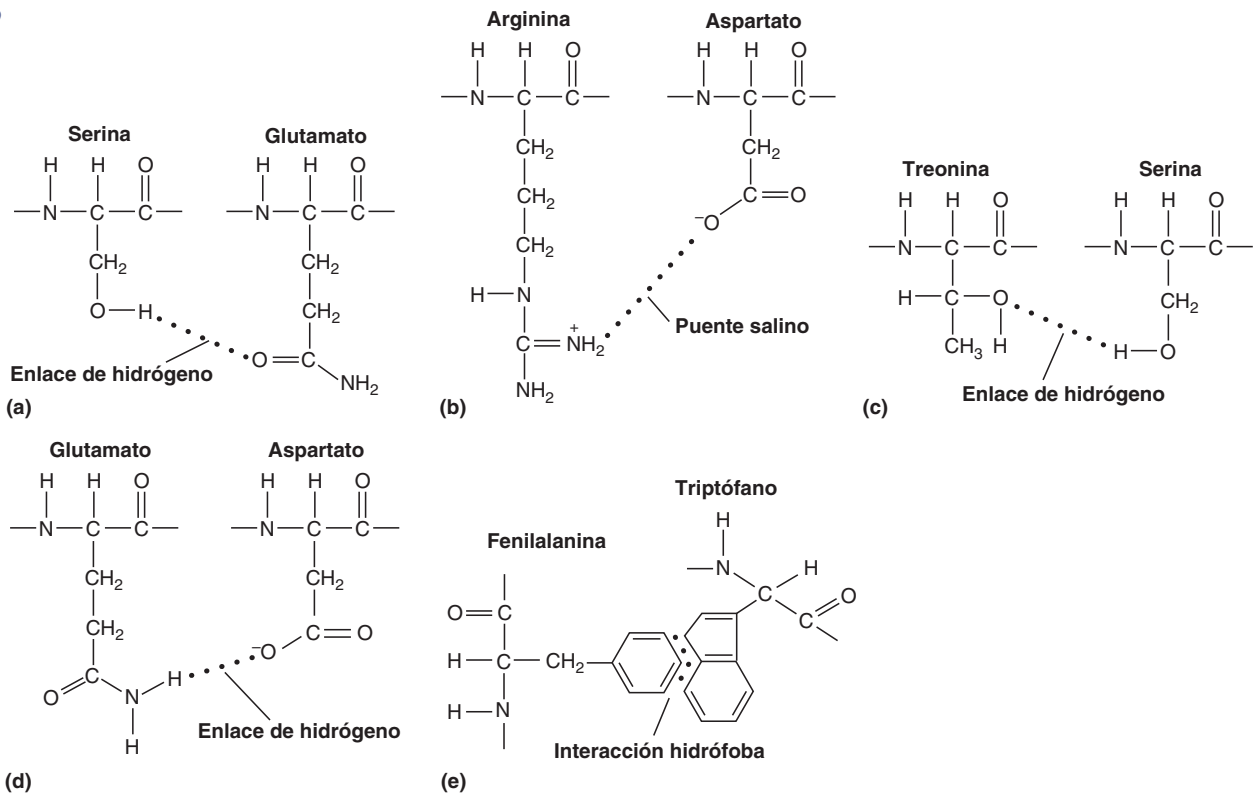


La solución para la tercera ilustración es:



Esta proteína es un ejemplo de una estructura en barril.

9



10

El colágeno es una proteína estructural fundamental del tejido conjuntivo. Por consiguiente, cuando las moléculas de colágeno no se forman de modo correcto estos tejidos se debilitan y ocurren diversos síntomas; entre ellos, cataratas, deformación fácil de los huesos, fragilidad de los vasos sanguíneos y rotura de tendones y de ligamentos.

11

El BPG estabiliza la desoxihemoglobina. En ausencia de BPG, se forma con mayor facilidad oxihemoglobina. La hemoglobina fetal se une poco al BPG y, por lo tanto, tiene mayor afinidad por el oxígeno.

12

La mioglobina, formada por un solo polipéptido, se une al oxígeno con un patrón simple: se une a la molécula con firmeza y la libera sólo cuando la concentración de oxígeno de la célula es muy baja. La unión del oxígeno por parte de la hemoglobina, un tetrámero, tiene un patrón sigmoideo más complicado que es posible gracias a las interacciones no covalentes entre sus cuatro subunidades.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

3

- metaloproteína: proteína que contiene iones metálicos
- hormona: moléculas de señalización química producidas en una célula que regulan la función de otras células

- holoproteína: una proteína que se combina con su grupo prostético
- proteína sin estructura intrínseca: una proteína con falta parcial o total de estructura ordenada
- cinesina: proteína motora que desplaza vesículas y organelos sobre microtúbulos

6

- aldimina: bases de Schiff formadas por un grupo amino que reacciona con un grupo aldehído
- proteína de choque térmico: un grupo de proteínas conservadas que ayuda al plegamiento de proteínas mediante la prevención de interacciones inapropiadas entre proteínas
- proteína multifuncional: una proteína con varias funciones, a menudo no relacionadas
- familia proteínica: formada por moléculas de proteínas relacionadas por su similitud en la secuencia de aminoácidos
- superfamilia de proteínas: proteínas con una relación más distante

9

- puente salino: enlaces no covalentes que se forman entre grupos iónicos de carga opuesta
- oligómero: proteínas con múltiples subunidades
- transición alostérica: cambios en la conformación inducida por un ligando
- desnaturalización proteínica: el proceso de interrupción estructural de una proteína
- molécula anfipática: una molécula que tiene componentes hidrófobos e hidrófilos

13

El nombre de la molécula es cisteinilglicilcitirosina. Su estructura abreviada es:


16

- La secuencia de aminoácidos es la estructura primaria de un polipéptido.
- Una hoja β plegada es un tipo de estructura secundaria.
- Los puentes de hidrógeno dentro y entre las cadenas entre grupos N-H, y los grupos carbonilo de los enlaces peptídicos son la característica principal de una estructura secundaria. Los puentes de hidrógeno formados entre las cadenas laterales polares son importantes en la estructura terciaria y cuaternaria.
- Los enlaces disulfuro son enlaces covalentes fuertes que contribuyen a la estructura terciaria y cuaternaria.

19

- calor: puente de hidrógeno (estructura secundaria y terciaria)
- ácido fuerte: puentes de hidrógeno (estructura secundaria y terciaria) y puentes salinos (estructura secundaria y terciaria)
- solución salina saturada: puentes salinos (estructura terciaria)
- solventes orgánicos: interacciones hidrófobas (estructura terciaria)

22

El primer paso en el aislamiento de una proteína específica es el desarrollo de una prueba que permita al investigador detectarla durante el protocolo de purificación. A continuación, la proteína y otras sustancias se liberan del tejido fuente mediante la rotura y homogeneización de las células. Las técnicas de purificación preliminar incluyen el tratamiento con sal, en el que se usan grandes cantidades de sal para inducir la precipitación de las proteínas, y diálisis, en la que se retiran las sales y otro material de peso molecular bajo. Los métodos de purificación adicional, que se adaptan a cada objetivo de investigación a criterio del investigador, incluyen varios tipos de cromatografía y electroforesis. Tres métodos cromatográficos son: cromatografía por intercambio de iones, cromatografía por filtración en gel y cromatografía por afinidad. La electroforesis en gel puede usarse para purificar una proteína y para valorar la pureza de una proteína.

24

La principal fuerza impulsora en el plegamiento de las proteínas es el requerimiento para alcanzar un estado de baja energía a pesar del descenso en la entropía que ocurre cuando la estructura tridimensional de la proteína se vuelve más ordenada. Las consideraciones clave incluyen la energía relacionada con los distintos ángulos de enlace y la rotación de los enlaces; las propiedades químicas de las cadenas laterales de los aminoácidos (p. ej., si la cadena lateral tiene carga eléctrica o no en el pH celular); y las interacciones

entre las cadenas laterales. De las interacciones no covalentes posibles, las interacciones hidrófobas tienen importancia particular. (Recuerde que las interacciones hidrófobas están impulsadas en parte por el aumento de la entropía en las moléculas de agua circundantes.)

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

28

El gran tamaño de las enzimas es necesario para estabilizar la forma y las propiedades funcionales del sitio activo y protegerlo de las moléculas extrañas. Además, las características estructurales de la proteína pueden participar en los procesos de reconocimiento, en la señalización o en la unión a estructuras celulares.

30

Las cadenas laterales hidrófobas de aminoácidos son repelidas por el agua y tienden a agruparse entre sí. Esta compactación mantiene partes de los polipéptidos en una conformación específica.

Capítulo 6: Preguntas dentro del capítulo

6.1

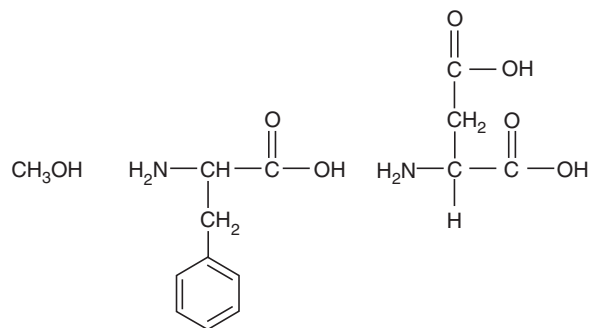
Los aminoácidos que forman la estructura tridimensional del sitio activo son quirales. En consecuencia, el sitio activo es quiral y sólo puede unirse a una forma isomérica de un azúcar hexosa, en este caso el D-isómero.

6.2

- Isomerasa.
- Transferasa.
- Liasa.
- Oxidorreductasa.
- Ligasa.
- Hidrolasa.

6.3

Los productos de la degradación son los siguientes compuestos:



Metanol

Fenilalanina

Ácido aspártico

La rotura del enlace éster es catalizada por una esterasa; el enlace amida es dividido por una peptidasa.

6.4



6.5

La diálisis elimina el formaldehído, el ácido fórmico y el metanol que se acumulan en el torrente sanguíneo. El bicarbonato neutraliza el ácido producido y ayuda a compensar la acidosis resultante. El etanol se une de manera competitiva a la deshidrogenasa alcohólica, lo cual desacelera la deshidrogenación del metanol y da tiempo a que los riñones lo eliminen.

6.6

Síndrome de Menkes: las inyecciones de sales de cobre en la sangre pueden impedir la absorción intestinal deficiente y proporcionar el cobre necesario para formar cantidades adecuadas de ceruloplasmina y neutralizar los síntomas de la enfermedad.

6.7

Enfermedad de Wilson: el zinc induce la síntesis de metalotioneína, que tiene elevada afinidad por el cobre. Parte del daño orgánico puede invertirse debido a que la metalotioneína secuestra el cobre y evita que este metal tóxico se una a las proteínas y a las enzimas susceptibles y las inactive. La penicilamina forma un complejo con el cobre en la sangre. Este complejo se transporta a los riñones, donde se elimina.

6.8

- Cofactor.
- Holoenzima.
- Apoenzima.
- Coenzima.
- Coenzima.

6.9

El paciente que no mostró mejoría probablemente tenga mayor concentración de enzimas acetilantes. La dosis del paciente debe basarse en la capacidad de procesar el fármaco y no en el peso corporal.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

2

Los factores que contribuyen con la catálisis enzimática incluyen efectos de tensión y de proximidad, efectos electrostáticos, catálisis ácido-básica y catálisis covalente.

5

Los iones metálicos de transición son útiles como cofactores enzimáticos porque tienen altas concentraciones de carga positiva, pueden actuar como ácidos de Lewis y pueden unirse con uno o más ligandos al mismo tiempo.

8

Al comienzo de la reacción pueden conocerse de manera precisa las concentraciones de los reactivos y de los productos. Debido a que aún no se ha establecido el equilibrio, presumiblemente sólo está ocurriendo la reacción en sentido directo (hacia los productos).

12

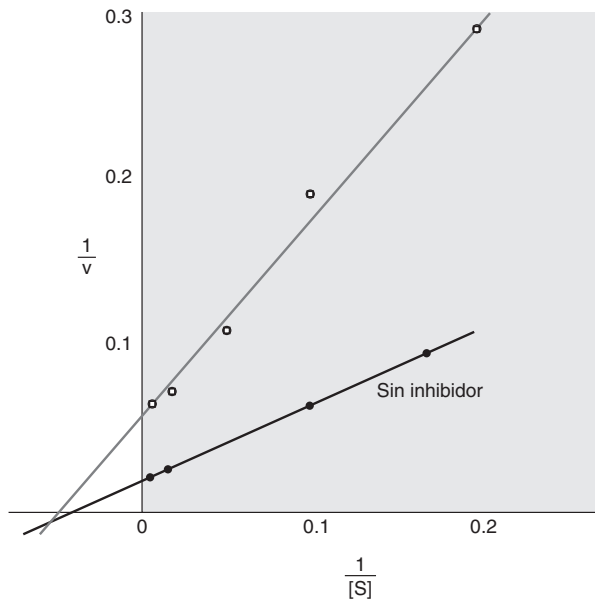
- Metabolón: complejo de enzimas que comparten intermediarios de una vía metabólica, de modo que el producto de una enzima está en estrecha proximidad con el sitio activo de la siguiente enzima en la vía.
- In vivo*: en una célula u organismo vivo
- In vitro*: en vidrio (en un tubo de ensayo); que ocurre en el laboratorio bajo condiciones controladas, y no dentro de una célula u organismo.
- In silico*: que resulta de la simulación o del modelado en una computadora.
- Flujo metabólico: velocidad del flujo (gasto) de metabolitos, como sustratos, productos e intermediarios, a lo largo de vías bioquímicas.

14

La compartimentalización en células eucariotas es la separación física de enzimas por una membrana (es decir, la contención de determinadas enzimas dentro de un organelo), o mediante la fijación de enzimas a membranas o filamentos del citoesqueleto. La compartimentalización (1) impide que reacciones competitivas ocurran de manera simultánea y permite regularlas por separado (“divide y controlarás”), (2) reduce o elimina barreras de difusión al ubicar enzimas en estrecha proximidad entre sí, (3) proporciona condiciones de reacción especializadas (p. ej., bajo pH) que no serían posibles de otra manera y (4) protege otros componentes celulares contra productos de reacción potencialmente tóxicos (“control de daños”).

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

19



Intercepción, eje horizontal = $-\frac{1}{K_m}$

Intercepción, eje vertical = $\frac{1}{V_{\text{máx}}}$

Pendiente = $\frac{K_m}{V_{\text{máx}}}$

El tipo de inhibición que se observa es no competitiva

22

Los valores de k_{cat}/K_m para los alcoholes son los siguientes:

Alcohol	K_{cat}/k_m ($M^{-1}s^{-1}$)
Etanol	0.5
1-Butanol	1.0
1-Hexanol	2.6
12-Hidroxidodecanoato	2.9
Retinol todo- <i>trans</i>	3.9
Alcohol bencílico	0.2
2-Butanol	1.1×10^{-3}
Ciclohexanol	3.9×10^{-3}

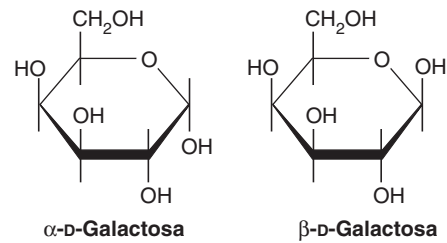
Con base en los valores de K_{cat}/k_m , los valores de estos alcoholes, el retinol todo-*trans* es el alcohol que se metaboliza más fácilmente con ADH.

Capítulo 7: Preguntas dentro del capítulo

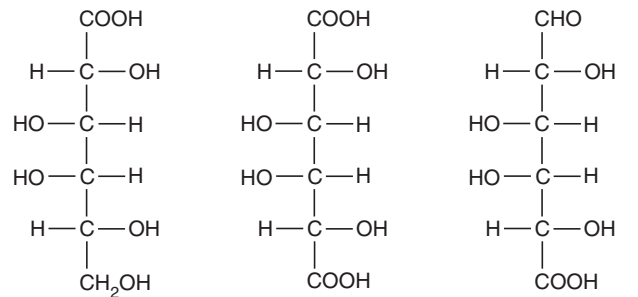
7.1

a. Aldotetrosa, b. Cetopentosa, c. Cetohehexosa.

7.2



(a)

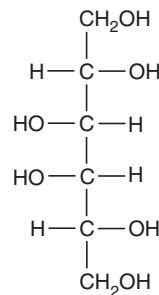


Ácido aldónico

Ácido aldárico

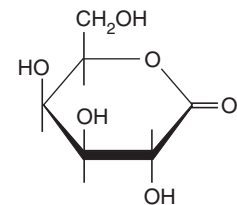
Ácido urónico

(b)



Galactitol

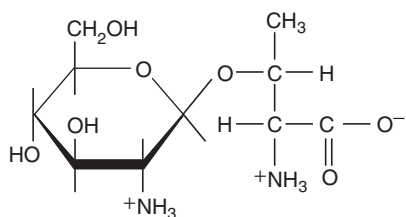
(c)



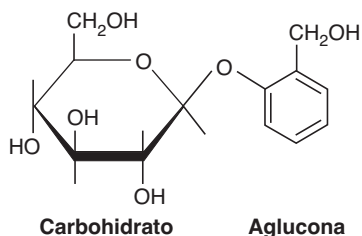
δ -Lactona del ácido galactónico

(d)

7.3



7.4



7.5

- Glucosa: azúcar reductor.
 - Fructosa: azúcar reductor.
 - α -metil-D-glucósido: no reductor.
 - Sacarosa: no reductor.
- Los azúcares a y b son capaces de mutarrotación.

7.6

La molécula de glucógeno insoluble más grande contribuye poco con la presión osmótica de la célula. Por el contrario, cada molécula de un número equivalente de moléculas de glucosa contribuye con la presión osmótica. Si las moléculas de glucosa no se unieran para formar glucógeno, la célula estallaría.

7.7

En un sistema analógico, la información se codifica como una señal continua. Por ejemplo, en los relojes antiguos las manecillas se mueven de manera continua y no a saltos. En los sistemas analógicos, las pequeñas fluctuaciones en el procesamiento de la información pueden ser significativas. El código de los azúcares es un sistema analógico por la microheterogeneidad, el espectro continuo de estructuras de carbohidrato que las células pueden sintetizar para codificar información señalizadora biológicamente relevante. En un sistema digital, la información se representa con valores discretos (“dígitos”) de una cantidad física. Los relojes digitales exhiben la hora como una progresión de números discretos sin valores intermedios. El código de DNA es un sistema digital constituido por cuatro dígitos (bases). Durante la síntesis de proteínas, cada triplete de bases de DNA que en última instancia codifica un aminoácido tiene un significado específico.

Preguntas al final del capítulo

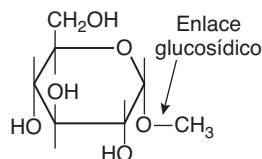
PREGUNTAS DE REVISIÓN

- reacción de Maillard: la glucosilación no enzimática de la proteína; el ataque nucleofílico de un nitrógeno amino en el carbono anomérico de un azúcar reductor

- base de Schiff: el producto imina de una reacción entre un grupo amino primario y un grupo carbonilo
- producto Amadori: una cetoamina estable formada por el reacomodo de una base de Schiff; un intermediario en los procesos de glucosilación que generan los productos finales de la glucosilación avanzada
- aducto: el producto de una reacción por adición
- producto que contiene carbonilo reactivo: moléculas muy reactivas generadas por productos Amadori que inducen enlaces cruzados en las proteínas y formación de aductos; el compuesto dicarbonilo glioxal (CHOCHO) es un ejemplo

4

- La glucosa y manosa son ejemplos de epímeros.
-



- La glucosa es un azúcar reductor.
- La ribosa es un monosacárido.
- La glucosa α y β son monómeros.
- La D-ribosa y D-arabinosa son diastereoisómeros.

7

Los heteroglucanos están conformados por más de un tipo de residuos de monosacáridos, pero los homogluconos sólo tienen un tipo. El almidón es un ejemplo de homoglucono, el ácido hialurónico de heteroglucono.

11

- Los grupos carboxilato, sulfato e hidroxilo se unen con grandes cantidades de agua.
- El puente de hidrógeno es el tipo principal de enlace entre el agua y los glucosaminogluconos.

14

Un azúcar reductor reduce el Cu(II) en el reactivo de Benedict. Esta reducción ocurre porque la porción hemiacetal de un azúcar puede formar un grupo funcional aldehído, que puede oxidarse a un ácido carboxílico.

16

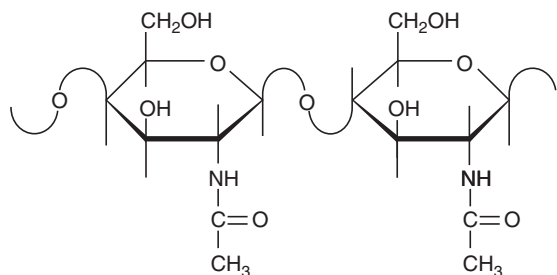
- D-eritrosa y D-treosa son epímeros.
- D-glucosa y D-manosa son epímeros.
- D-ribosa y L-ribosa son enantiómeros.
- D-alosa y D-galactosa son diastereoisómeros.
- D-gliceraldehído y dihidroxiacetona son un par aldosa-cetona.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

19

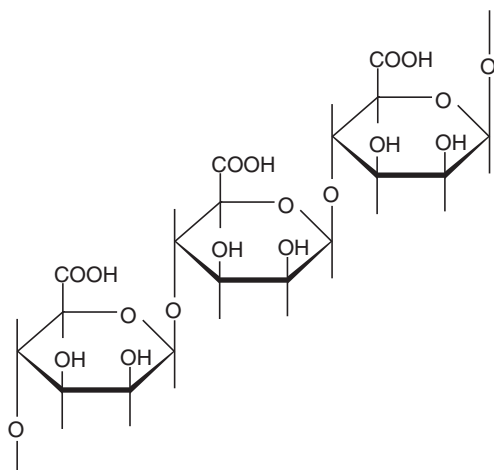
La cubierta gruesa de proteoglucono protege a las bacterias evitando la unión de anticuerpos a sus antígenos de superficie.

21



22

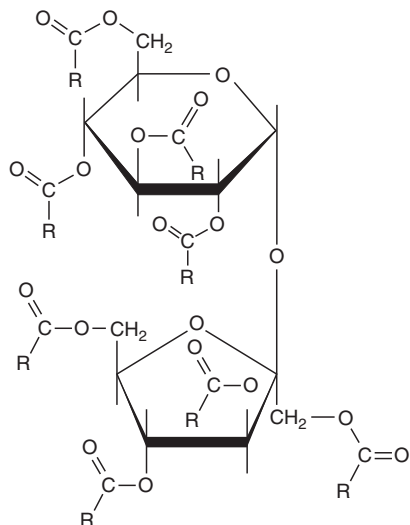
a.



b. El polímero actúa para inmovilizar el agua mediante extensos puentes de hidrógeno.

26

La estructura del olestra es la siguiente:



Capítulo 8: Preguntas dentro del capítulo

8.1

El gran exceso de NADH que producen estas reacciones impulsa la conversión del piruvato en lactato.

8.2

El cromo actúa como cofactor.

8.3

En ausencia de O_2 , la energía sólo se produce mediante glucólisis, un proceso anaerobio. La glucólisis produce menos energía por molécula de glucosa que la respiración aerobia. Por consiguiente, para cubrir las necesidades energéticas de la célula deben metabolizarse más moléculas de glucosa. Cuando está presente el O_2 se reduce el flujo de glucosa a través de la glucólisis.

8.4

En tres puntos estratégicos, las reacciones glucolíticas y gluconeogénicas son catalizadas por enzimas diferentes. Por ejemplo, la fosfofructocinasa y la fructosa-1,6-difosfatasa catalizan reacciones opuestas. Si ambas reacciones ocurren de modo simultáneo (en un ciclo inútil) en grado significativo, la hidrólisis de ATP en la reacción catalizada por la fosfofructocinasa libera grandes cantidades de calor. Si éste no se disipa con rapidez, una persona afectada podría morir de hipertermia.

8.5

En la gluconeogénesis, el piruvato se convierte en oxaloacetato. Se requieren NADH y H^+ para reducir el glicerato-1,3-difosfato a gliceraldehído-3-fosfato. El NAD^+ es la forma oxidada del NADH que también se produce en esta reacción. Se necesita ATP a fin de proporcionar la energía para carboxilar el piruvato a oxaloacetato y fosforilar el gliceraldehído-3-fosfato para formar glicerato-1,3-difosfato. Ambas reacciones producen también ADP y P_i . El GTP convierte el oxaloacetato en fosfoenolpiruvato. Esta reacción también es fuente de GDP y P_i . El agua participa en las reacciones de hidrólisis del ATP a ADP y P_i , la conversión del fosfoenolpiruvato en 2-fosfoglicerato y la hidrólisis del glucosa-6-fosfato en glucosa. Cuando se hidrolizan cuatro moléculas de ATP y dos moléculas de GTP se forman seis protones.

8.6

Sin actividad de glucosa-6-fosfatasa, la persona no libera glucosa a la sangre. La concentración sanguínea de glucosa debe mantenerse con el consumo frecuente de carbohidratos. El exceso de glucosa-6-fosfato se convierte en piruvato, que es reducido entonces por el NADH para formar lactato.

8.7

Las deficiencias enzimáticas impiden la degradación del glucógeno. Debido a que las enzimas de síntesis son activas, continúa produciéndose un poco de glucógeno, lo que hace que el hígado se agrande. Debido a la función estratégica del hígado en el mantenimiento de la glucemia, una enzima desramificante defectuosa causa hipoglucemia.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

4

La fosforilación en el nivel del sustrato es la síntesis de ATP (a partir de ADP y P_i) acoplada con la degradación exérgica de un sustrato orgánico de alta energía. Son ejemplos de este proceso en la glucólisis las conversiones de glicerato-1,3-difosfato en glicerato-3-fosfato (a través de la cinasa

de fosfoglicerato) y de fosfoenolpiruvato en piruvato (por medio de la piruvato cinasa).

7

La adrenalina (epinefrina) promueve la conversión de glucógeno en glucosa al activar la adenilato ciclasa, una enzima cuyo producto, el cAMP, inicia una cascada de reacciones que activan la enzima que degrada glucógeno llamada fosforilasa de glucógeno.

10

La gluconeogénesis ocurre principalmente en el hígado. Es activada por procesos que agotan la glucosa sanguínea, como el ayuno y el ejercicio. Los ciclos inútiles se previenen catalizando las reacciones directas e inversas con diferentes enzimas, ambas reguladas de manera independiente.

14

El destino del piruvato en condiciones anaeróbicas es la fermentación. En las células musculares, el lactato es el único producto, en las células de levaduras los productos son etanol y CO_2 , y algunos microorganismos producen lactato y otros ácidos o alcoholes. Todas estas reacciones de fermentación conducen a la regeneración de NAD^+ para que la glucólisis continúe. El destino del piruvato en condiciones aeróbicas es la oxidación completa para formar CO_2 y H_2O .

PREGUNTAS DE ANÁLISIS**16**

En el hígado, la fructosa se metaboliza con más rapidez que la glucosa porque su metabolismo evita dos pasos reguladores en la vía glucolítica: la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato y la de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato. Recuerde que la fructosa-1-fosfato se divide en gliceraldehído y DHAP, los cuales se convierten luego en gliceraldehído-3-fosfato.

18

Si la gluconeogénesis y la glucólisis fueran inversos exactos una de la otra, habría ciclos inútiles y se desperdiciaría mucha energía. Además, sería imposible almacenar glucógeno o liberar glucosa a la sangre según fuera necesario.

20

En concentraciones altas, la fructosa puede evitar la mayoría de los pasos reguladores del ciclo glucolítico. En lugar de almacenarse en moléculas de glucógeno, los esqueletos de carbono de las moléculas excesivas de fructosa se convierten a través del piruvato y acetyl-CoA en ácidos grasos de las moléculas de triacilglicerol.

22

Refiérase a las figuras 8.14a y 8.14b, que ilustran la vía del fosfato de pentosa. Observe que la marca ^{14}C en C-2 de la glucosa-6-fosfato es C-1 en la ribulosa-5-fosfato como resultado de una reacción de descarboxilación. Cuando la ribulosa-5-fosfato entra a la fase no oxidativa de la vía del fosfato de pentosa, la marca radiactiva aparece como C-1 de la ribosa-5-fosfato, xilulosa-5-fosfato, sedoheptulosa-7-fosfato y fructosa-6-fosfato.

Capítulo 9: Preguntas dentro del capítulo**9.1**

Con un valor de $\Delta E_0'$ de -0.345 V , la oxidación del NO_2^- tal y como está escrita es espontánea. La oxidación del etanol no es espontánea como está escrita porque su valor de $\Delta E_0'$ es positivo ($+0.275\text{ V}$).

9.2

Las reacciones 3, 4 y 5 son reacciones redox. En la reacción 3, el lactato es el agente reductor y el NAD^+ es el agente oxidante. Para la reacción 4, el cyt b (Fe^{2+}) es el agente reductor y el NO_2^- el agente oxidante. En la reacción 5, el NADH representa el agente reductor y el CH_3CHO es el agente oxidante.

9.3

Los estados de oxidación del carbono del grupo funcional (indicado en negritas) son:

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	$0 - 1 - 1 + 1 = -1$
CH_3CHO	$0 - 1 + 2 = +1$
CH_3COOH	$0 + 1 + 2 = +3$

9.4

Al incorporarse a una molécula orgánica, el átomo de carbono del CO_2 se reduce.

9.5

Debido a su estructura simétrica, una molécula de succinato procedente de una acetyl-CoA marcada con ^{14}C se convierte en dos formas de oxaloacetato, una con un grupo metileno marcado y otra con un grupo carbonilo marcado. El CO_2 marcado con ^{14}C no se libera sino hasta la tercera ronda del ciclo, cuando la mitad del carbono original marcado se ha perdido (el grupo carbonilo procedente de la acetyl-CoA). El carbono marcado se mezcla aún más cuando la succinil-CoA se convierte en succinato durante la tercera y la cuarta rondas del ciclo.

9.6

La piruvato descarboxilasa convierte el piruvato en oxaloacetato. Si la enzima es inactiva, aumentan las concentraciones de piruvato en el sistema y el piruvato es convertido por el NADH en lactato. El exceso de lactato se excreta en la orina.

Preguntas al final del capítulo**PREGUNTAS DE REVISIÓN****3**

La contracción del músculo convierte grandes cantidades de ATP en ADP en las células musculares. La caída en la concentración de ATP estimula dos enzimas reguladoras clave del ciclo del ácido cítrico. (1) La citrato sintetasa cataliza la condensación de acetyl-CoA y oxaloacetato para producir citrato. El ATP es un inhibidor alostérico de esta enzima. Conforme caen las concentraciones de ATP, esta enzima es más activa. (2) La isocitrato deshidrogenasa, que convierte el isocitrato en cetoglutarato α , se inhibe con las concen-

traciones altas de ATP y se activa con las concentraciones elevadas de ADP. Una concentración baja de ATP también estimula la conversión de piruvato en acetil-CoA catalizada por la piruvato deshidrogenasa.

6

Las primeras dos reacciones del ciclo del glioxilato, catalizadas por la citrato sintetasa y la aconitasa, también ocurren en el ciclo del ácido cítrico. En las dos reacciones siguientes, el isocitrato se divide en succinato y glioxilato. El glioxilato reacciona con acetil-CoA para formar malato. El ciclo se completa cuando el malato se convierte en oxaloacetato por acción de la malato deshidrogenasa.

8

Las ecuaciones balanceadas de las reacciones del ciclo del citrato son:

- $$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}-\text{SCoA} + \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_5^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CoASH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-} + \text{H}^+$$

ACETIL-CoA OXALOACETATO CITRATO
- $$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$$

CITRATO ISOCITRATO
- $$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{C}_5\text{H}_4\text{O}_5^{2-} + \text{NADH} + \text{CO}_2$$

ISOCITRATO CETOGLUTARATO α
- $$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_5^{2-} + \text{NAD}^+ + \text{CoASH} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3^{3-}-\text{SCoA} + \text{NADH} + \text{CO}_2$$

CETOGLUTARATO α SUCCINIL-CoA
- $$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3^{3-}-\text{SCoA} + \text{GDP} + \text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4^{2-} + \text{GTP (o ATP)} + \text{CoASH}$$

SUCCINIL-CoA (o ADP) Pi SUCCINATO
- $$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4^{2-} + \text{FAD} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4^{2-} + \text{FADH}_2$$

SUCCINATO FUMARATO
- $$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5^{2-}$$

FUMARATO L-MALATO
- $$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_5^{2-} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{C}_4\text{H}_2\text{O}_5^{2-} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

L-MALATO L-OXALOACETATO

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

13

Tres enzimas que requieren tiamina son piruvato deshidrogenasa, cetoglutarato α deshidrogenasa y transcetolasa. La tiamina participa en la descarboxilación y en las reacciones de transferencia del grupo acilo. La ausencia de reacciones de descarboxilación impediría la carboxilación del piruvato hasta acetil-CoA. El cuerpo carecería de unidades de dos carbonos para la síntesis y producción de energía. El piruvato se acumula como lactato. Los resultados generales de la deficiencia de tiamina son falta de energía, atrofia muscular y acidosis.

Capítulo 10: Preguntas dentro del capítulo

10.1

- NADH
- FADH₂
- Cyt b (reducido)
- NADH
- NADH

10.2

El DNP es una molécula lipófila que se une de forma reversible a los protones. Disipa ese gradiente protónico en las mitocondrias transfiriendo los protones a través de la mem-

brana interna. El desacoplamiento del transporte electrónico de la fosforilación oxidativa hace que la energía de los alimentos se disipe como calor. El DNP produce insuficiencia hepática por una síntesis insuficiente de ATP en un órgano metabólicamente exigente.

10.3

No, para que ocurra la síntesis de ATP, la concentración de protones debe ser superior dentro de las partículas mitocondriales invertidas. La síntesis de ATP requiere que los protones se muevan a favor de un gradiente de concentración por medio de la base de la ATP sintetasa a través de la membrana.

10.4

Si se considera la fuga de protones y suponiendo que actúa la lanzadera de fosfato de glicerol, se producirán 38 ATP en la oxidación aerobia de una molécula de glucosa. Si actúa la lanzadera del malato, sólo se producirán 36 ATP.

10.5

La sacarosa es un disacárido formado por glucosa y fructosa. Como se describió antes (pág. 318), la oxidación de 1 mol de glucosa proporciona un máximo de 31 moles de ATP. La fructosa, que como la glucosa se degrada parcialmente por la vía glucolítica, también proporciona un máximo de 31 moles de ATP. El rendimiento total máximo de energía es de 62 moles de ATP por mol de sacarosa.

10.6

Los átomos de selenio, más grandes, retienen sus electrones con menor fuerza que el azufre. El selenio se oxida con mayor facilidad y por lo tanto actúa como un mejor eliminador de oxígeno que el azufre.

10.7

Los grupos SH reducen peróxido de hidrógeno o atrapan radicales hidroxilo para formar agua. Un ejemplo de una molécula que no contiene un grupo sulfhidrilo que debería ser capaz de realizar esta actividad es la vitamina C o cualquiera

de varios otros antioxidantes (carotenoides, flavonoides, tocoferoles, etc.).

10.8

Los grupos fenólicos de ambas moléculas son responsables de su actividad antioxidante debido a la facilidad de formación de radicales fenoxi, con la neutralización ulterior de las ROS con deficiencia de electrones.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

3

Las principales fuentes de electrones para el sistema de transporte de electrones mitocondrial son NADH y FADH₂.

6

Es necesaria la translocación de tres protones para impulsar la síntesis de ATP. El cuarto protón impulsa en transporte de ADP y P_i.

9

Las principales defensas enzimáticas contra el estrés oxidativo son la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa.

13

La NADH deshidrogenasa (complejo I) oxida el NADH hasta NAD⁺. Cuando se inhibe el complejo I, el NADH se acumula (lo que aumenta el índice NADH:NAD⁺); el FADH₂ no se altera, ya que se oxida en el complejo II.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

16

El dinitrofenol colapsa el gradiente protónico a través de la membrana interna mitocondrial. La energía que en condiciones normales se usa para impulsar la síntesis de ATP se pierde como calor.

Capítulo 11: Preguntas dentro del capítulo

11.1

Como los esteroides inhiben la liberación de ácido araquidónico, su empleo impide la síntesis de la mayoría, si no todas las moléculas eicosanoides, de ahí su reputación como potentes fármacos antiinflamatorios. El ácido acetilsalicílico desactiva la ciclooxigenasa e impide la conversión del ácido araquidónico en PGG₂, el precursor de prostaglandinas y tromboxanos. El ácido acetilsalicílico no es un antiinflamatorio tan eficaz como los esteroides porque sólo bloquea una parte de las vías sintéticas de los eicosanoides.

11.2

El producto de la hidrogenación completa sería duro y por lo tanto no adecuado como margarina.

11.3

Cuando se mezclan jabón y grasa, las colas de hidrocarburos (hidrófobas) del jabón se insertan (o disuelven) en las

gotas de aceite. Las gotas de aceite se recubren con las moléculas de jabón, cuyas porciones hidrófilas permiten que los complejos jabón-aceite se dispersen en el agua.

11.4

El fosfolípido del surfactante, que posee un grupo de cabeza polar y dos grupos acilo hidrófobos, rompe parte de los enlaces de hidrógeno intermoleculares del agua, con lo que disminuye la tensión superficial.

11.5

La carvona y el alcanfor son monoterpenos; el ácido abscísico es un sesquiterpeno.

11.6

Las sales biliares son estructuralmente semejantes al jabón porque contienen un grupo de cabeza polar (p. ej., el aminoácido con carga glicina) y una cola hidrófoba (el sistema de anillos esteroideo).

11.7

- Difusión simple.
- Transporte activo secundario o difusión facilitada.
- Transporte activo primario o proteína intercambiadora.
- Transporte activo primario o conducto controlado.
- Las moléculas de grasa (triacilglicérolas) no se transportan de forma directa a través de las membranas celulares; primero deben hidrolizarse.
- Difusión simple.

11.8

La principal característica estabilizadora de las membranas biológicas son las interacciones hidrófobas entre las moléculas de la bicapa lipídica. Los fosfolípidos de ésta se orientan de modo que sus grupos de cabeza polares interactúen con el agua. Las proteínas de la bicapa lipídica interactúan de modo favorable en su medio hidrófobo debido a que por lo general tienen aminoácidos hidrofóbicos en sus superficies externas.

11.9

Los mecanismos de transporte que se presentan en el capítulo se encuentran en las siguientes categorías:
conducto de sodio: transportador simple
permeasa de glucosa: transportador simple pasivo
Na⁺-K⁺-ATPasa: cotransportador bidireccional

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1

- prostaglandina: un derivado del ácido araquidónico que contiene un anillo ciclopentano con grupos hidroxilos en C-11 y C-15
- tromboxano: un derivado del ácido araquidónico que contiene un éster cíclico
- leucotrieno: un derivado del ácido araquidónico; moléculas lineales cuya síntesis se inicia por la peroxidación catalizada por la lipooxigenasa

- d. autocrino: se refiere a una molécula similar a una hormona con actividad dentro de la célula en la que se produce
- e. anafilaxia: una reacción alérgica inusualmente grave desencadenada cuando un alérgeno se une con anticuerpos IgE en la superficie de los mastocitos

2

- a. fosfoglicérido: un lípido de membrana formado por un glicerol unido con dos ácidos grasos, fosfato y un grupo polar
- b. esfingolípido: un lípido de membrana que contiene un amino alcohol de cadena larga y una ceramida (un derivado de ácido graso de la esfingosina)
- c. ancla de GPI: un glucolípido (glucosilfosfatidilinositol) usado para unir ciertas proteínas con las membranas, de preferencia en balsas lipídicas
- d. glucolípidos: un glucoesfingolípido; una molécula en la que un grupo carbohidrato está unido con una ceramida mediante un enlace O-glucosídico
- e. esfingomielina: un tipo de fosfolípido; el grupo 1-hidroxilo de ceramida se esterifica con el grupo fosfato de la fosfatidilcolina o la fosfatidiletanolamina y el grupo amino de la esfingosina forma un enlace amida con un ácido graso

3

- a. fenilación: la unión covalente de grupos fenilo (p. ej., grupos farnesilo y geranilgeranilo) con moléculas proteínicas
- b. esteroide: un derivado de los triterpenos, contiene cuatro anillos fusionados
- c. digital: un tipo de glucósido cardiaco; una molécula que aumenta la fuerza de las contracciones del músculo cardiaco
- d. lipoproteína: una proteína conjugada en la que las moléculas de lípido son los grupos prostéticos; un complejo proteína-lípido que transporta en la sangre lípidos insolubles en agua
- e. apolipoproteína: el componente proteínico de una lipoproteína

5

- a. proteína periférica: una proteína no incrustada en la membrana, pero unida mediante un enlace covalente con una molécula de lípido o por la interacción no covalente con una proteína o lípido de la membrana
- b. proteína integral: una proteína incrustada dentro de la membrana
- c. balsa lipídica: un microdominio especializado en la hoja externa de la membrana plasmática eucariótica
- d. transporte pasivo: transporte de una sustancia a través de las membranas que no requiere consumo directo de energía
- e. transporte activo: el movimiento de moléculas a través de una membrana que requiere energía y se produce contra un gradiente de concentración

8

El componente proteínico de las lipoproteínas plasmáticas sirve para solubilizarlas en la sangre. También actúa como receptor que permite la unión y la captación de lipoproteínas por parte de las células corporales.

10

Para que un fosfolípido se mueva de un lado de la bicapa al otro, la cabeza polar debe moverse a través de la porción hidrófoba de la membrana fosfolipídica. Este proceso requiere una cantidad considerable de energía y por ello es relativamente lento.

13

Las prostaglandinas tienen importantes funciones comprobadas en los siguientes procesos: reproducción, respiración e inflamación. (*Nota:* los tromboxanos promueven la coagulación sanguínea, mientras que las prostaglandinas inhiben la agregación plaquetaria, y por tanto la coagulación sanguínea. Algunas prostaglandinas también tienen actividad vasodilatadora o vasoconstrictora, que puede influir en la presión arterial.)

15

Los compuestos indicados se clasifican en:

- | | |
|------------------|----------------|
| a. monoterpeno | d. politerpeno |
| b. monoterpeno | e. diterpeno |
| c. sesquiterpeno | f. triterpeno |

17

Para aumentar la resistencia celular al estrés mecánico, se aumenta en el contenido de colesterol y cardiolipina (dos fosfolípidos unidos con un glicerol) en la membrana celular.

21

- a. En el transporte activo primario, el ATP proporciona energía para transportar una sustancia *contra* un gradiente de concentración. La bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ es un transportador primario, dado que acarrea sustancias a través de una membrana desde una región con menor concentración hasta otra con mayor concentración. El transporte activo secundario utiliza los gradientes de concentración generados por el transporte activo primario para impulsar el acarreo de una sustancia distinta contra su gradiente de concentración. Un ejemplo de transporte activo secundario es el uso del gradiente creado por la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ para transportar glucosa.
- b. Transporte pasivo es el término general para el transporte de sustancias a través de una membrana por difusión. Dado que el transporte pasivo ocurre *a favor* de un gradiente de concentración (es decir, desde una zona con alta concentración a otra con baja concentración), no se requiere energía. La difusión facilitada es el transporte pasivo de sustancias como iones o moléculas polares que son incapaces de cruzar la membrana por sí solas y requieren la presencia de un conducto o portador proteínico. Por ejemplo, las moléculas orgánicas no polares (como las hormonas esteroideas) y el dióxido de carbono cruzan las membranas celulares por difusión pasiva. El transportador de glucosa de los eritrocitos es un ejemplo de un portador, y el Na^+ sólo puede difundirse a través de una membrana mediante conductos proteínicos de Na^+ específicos.
- c. El transporte mediado por portadores y el mediado por conductos son ambos ejemplos de difusión facilitada. En el transporte mediado por conductos, una proteína integral forma un camino por el que puede pasar una sustancia

específica. En el transporte mediado por portadores, la sustancia por transportar se une a la proteína portadora e induce un cambio conformacional. Este cambio provoca que la sustancia cruce la membrana, tras lo cual es liberada de la proteína portadora. Véanse ejemplos en (b).

22

Los detergentes rompen las membranas y extraen proteínas membranarias mediante la solubilización de sus componentes hidrófobos e hidrófilos, lo que los dispersa de manera efectiva por el solvente acuoso.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

25

La mayor parte del colesterol de la placa proviene de la ingestión de LDL por parte de las células espumosas que recubren las arterias. Por lo tanto, la concentración plasmática alta de LDL favorece la aterosclerosis. Como las arterias coronarias son estrechas, son muy proclives a la oclusión por la placa aterosclerótica.

28

Las pezuñas y los pulmones están sometidos a temperaturas mucho menores que el resto del cuerpo. Con estas bajas temperaturas, la membrana debe modificarse para mantenerse fluida. Esto puede hacerse mediante el aumento en la desaturación de las colas no polares de los fosfolípidos de la membrana.

30

Tanto los carbohidratos como las proteínas tienen grandes cantidades de átomos capaces de unirse con hidrógeno (oxígeno y nitrógeno). En presencia de agua, estos materiales se disolverían o se hincharían. Por otra parte, las ceras están formadas por moléculas hidrófobas resistentes a la penetración de agua desde la hoja interior. Una capa relativamente gruesa de cera previene la penetración del insecto.

31

El ácido bórico es un sólido cristalino duro. Una de las maneras en que esta molécula abrasiva mata insectos es que cuando entra en contacto con el exoesqueleto, los cristales cortan la cubierta de cera. Estas brechas permiten el escape del agua y el insecto muere por deshidratación. (El ácido bórico también es un veneno interno en los insectos. Cuando los insectos, que están cubiertos con ácido bórico en polvo, se acicalan, ingieren cristales de ácido bórico. Éste interfiere con la digestión del alimento, lo que causa inanición.)

Capítulo 12: Preguntas dentro del capítulo

12.1

Las sales biliares emulsionan los triacilgliceroles en el intestino delgado. Luego éstos son digeridos por lipasas, de las cuales la más importante es la lipasa pancreática. Los productos, ácidos grasos y monoacilgliceroles, se transportan al interior de los enterocitos y se reconvierten en triacilgliceroles. A continuación éstos se incorporan a los quilomicrones, que entonces se transportan a la linfa por exocitosis y, por

último, al torrente sanguíneo para su transporte a las células adiposas.

12.2

Aunque no hay cura para la MCAD, los síntomas pueden tratarse si se asegura la alimentación frecuente, o sea, sin ayunos prolongados. Esto puede ser difícil en pacientes que a menudo tienen poco apetito, por lo que en ocasiones es necesaria la administración intravenosa de glucosa. Como los productos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos se acumulan, la dieta debe ser baja en grasa. El consumo diario de suplementos de carnitina también es provechoso porque los derivados de acil-carnitina se excretan en la orina.

12.3

- fosfolípido
- acil-CoA
- carnitina

12.4

A diferencia de la oxidación de glucosa para formar piruvato, la oxidación de ácidos grasos, que implica el ciclo del ácido cítrico y el sistema de transporte electrónico, no puede funcionar en ausencia de O_2 .

12.5

El rendimiento de la oxidación de la estearil-CoA se calcula como sigue:

$$\begin{array}{r} 8 \text{ FADH}_2 \times 1.5 \text{ ATP/FADH}_2 = 12 \text{ ATP} \\ 8 \text{ NADH} \times 2.5 \text{ ATP/NADH} = 20 \text{ ATP} \\ 9 \text{ Acetil-CoA} \times 10 \text{ ATP/Acetil-CoA} = \frac{90 \text{ ATP}}{122 \text{ ATP}} \end{array}$$

Se requieren dos ATP para formar estearil-CoA a partir de estearato, lo que da un total de 120 ATP.

12.6

La propionil-CoA puede convertirse de manera reversible en succinil-CoA, un intermediario del ciclo del ácido cítrico. El oxaloacetato, un intermediario situado más adelante en este ciclo, puede convertirse en PEP. Éste es convertido después en glucosa por gluconeogénesis.

12.7

El ácido adípico se somete a una ronda de oxidación β para producir acetil-CoA y succinil-CoA. El succinil-CoA se convierte de manera secuencial en oxaloacetato, PEP y luego en glucosa.

12.8

Tras la hidrólisis de la sacarosa, los dos monosacáridos producidos entran en el torrente sanguíneo y viajan hasta el hígado, donde la fructosa es convertida en fructosa-1-fosfato. Recuerde que la conversión de fructosa-1-fosfato en gliceraldehído-3-fosfato evita dos pasos reguladores. Por consiguiente, se producen más fosfoglicerol y acetil-CoA (los sustratos de la síntesis de triacilgliceroles). Las concentraciones sanguíneas elevadas de glucosa que resultan de este consumo de cantidades elevadas de sacarosa desencadenan la liberación de cantidades de insulina superiores a lo normal. Una de las funciones de la insulina es estimular la síntesis de grasas.

12.9

- El β -hidroxibutirato es un producto del metabolismo de los cuerpos cetónicos.
- La malonil-CoA es el producto de la reacción de la acetil-CoA y la carboxibiotina, que ocurre durante la síntesis de ácidos grasos.
- La biotina es un transportador de CO_2 en la síntesis de ácidos grasos y en varias otras reacciones.
- La acetil-ACP proporciona acetato a la maquinaria de síntesis de ácidos grasos.

12.10

La mayor actividad de HMG-CoA reductasa en pacientes obesos, combinada con una alimentación rica en calorías, incrementa la síntesis de colesterol.

Preguntas al final del capítulo
PREGUNTAS DE REVISIÓN
3

- citocromo P_{450} : uno de un grupo de hemoproteínas que cuando forman complejos con monóxido de carbono absorben la luz con longitud de onda de 450 nm; oxida una gran variedad de moléculas hidrófobas
- oxidasa de función mixta: una de un grupo de enzimas que catalizan reacciones en las que se consume un oxígeno (reduce) por molécula de sustrato, un átomo de oxígeno aparece en el producto y el otro en una molécula de agua; también se denominan monooxigenasas
- monooxigenasa que contiene flavina: una de un grupo de enzimas que catalizan un NADPH y la oxidación que requiere oxígeno de moléculas (sobre todo xenobióticos) que portan grupos funcionales con nitrógeno, azufre o fósforo
- bioinactivación: el proceso por el cual una molécula tóxica se convierte en un producto más soluble y casi siempre menos tóxico
- desintoxicación: corrección de un estado de toxicidad; las reacciones químicas que producen sobriedad en una persona embriagada

5

Los peroxisomas tienen enzimas de la β -oxidación que son específicas para los ácidos grasos de cadena larga, mientras que las mitocondrias poseen enzimas que son específicas para los ácidos grasos con cadenas de longitud corta o moderada. Además, la primera reacción de la vía peroxisómica es catalizada por una enzima diferente que en la vía mitocondrial. El FADH_2 producido en la primera reacción peroxisómica cede sus electrones directamente al O_2 (formando H_2O_2) y no a la UQ, como en las mitocondrias. Los procesos se asemejan en que la acetil-CoA procede de la oxidación de los ácidos grasos.

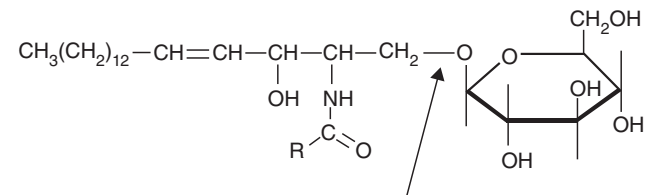
8

Debido a la presencia de un sustituyente metilo en el carbono β , el ácido graso primero experimenta un ciclo de α -oxidación. La molécula que resulta, ahora más corta en un ácido

de carbono, experimenta entonces un ciclo de β -oxidación. Los productos de este último proceso son dos moléculas de propionil-CoA.

11

El enlace indicado se separa mediante la glucocerebrosidasa.


13

Revise la figura 12.31 en la página 419. Las sales biliares son agentes emulsificadores que facilitan la digestión.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS
19

- Son probables las interacciones hidrófobas entre la enzima y el lípido en la micela.
- Para atraer a los fosfolípidos a la micela, deben tener una superficie hidrófoba.

22

Los fosfolípidos de la membrana se sintetizan en el lado citoplásmico de la membrana del retículo endoplásmico liso. Como los grupos de la cabeza polar de las moléculas de fosfolípido vuelven improbable el transporte a través del centro hidrófobo de una membrana, se usa un mecanismo de translocación para trasladar a los fosfolípidos a través de la membrana para asegurar el crecimiento balanceado. Existen concentraciones altas de fosfolípidos que contienen colina en el lado luminal de la membrana del retículo endoplásmico porque una prominente proteína trasladadora de fosfolípidos llamada flipasa transfiere de manera preferente esta clase de molécula.

25

La reacción para la oxidación de un mol de ácido palmítico es:



Un mol de ácido palmítico produce 16 moles de moléculas de agua. A este número deben restarse 8 moles de agua, de los cuales 7 se usan para la reacción de hidratación en cada ronda de la espiral de oxidación β y 1 mol se usa en la hidrólisis del pirofosfato, la reacción que impulsa la activación de la molécula de ácido palmítico hasta completarla. Por lo tanto, la reacción neta produce un total de 8 moléculas de agua metabólica.

Capítulo 13: Preguntas dentro del capítulo
13.1

Refiérase a la figura 13.4 que ilustra las localizaciones relativas de CF_0CF_1 , P700 (en PSI) y P680 (en PSII) dentro de la membrana tilacoide. Las reacciones del ciclo de Calvin se

llevan a cabo en el estroma, la sustancia gelatinosa que rodea la superficie externa de la membrana tilacoide. CF_0CF_1 es la ATP sintasa que utiliza el gradiente protónico transmembrana para impulsar la síntesis de ATP. P700 es el término usado para indicar el par especial de moléculas de clorofila a en el centro de reacción de PSI que absorbe la energía lumínica y luego dona los electrones energizados que al final reducen $NADP^+$. P680 es un par especial de moléculas de clorofila a en PSII que absorben la energía lumínica y al final donan los electrones energizados a la plastoquinona. Las enzimas del ciclo de Calvin son las que utilizan el ATP y el NADPH generados por las reacciones con la luz para incorporar CO_2 en las moléculas de carbohidrato.

13.2

La energía de un fotón es proporcional a su frecuencia. La luz azul tiene mayor frecuencia que la luz verde y por lo tanto mayor energía.

13.3

La presencia de pigmentos antena permite a los sistemas de captura de luz de los cloroplastos recoger energía de un intervalo de frecuencias más amplio que aquellas absorbidas por las clorofilas. Debido a que sus espectros de absorción se superponen, la energía absorbida por los pigmentos antena se transfiere con rapidez a las clorofilas esenciales del PSI y del PSII.

13.4

La luz excesiva impulsa la formación de ROS, que dañan proteínas como D_1 . El β -caroteno es un antioxidante que impide parte de este daño.

13.5

- La plastocianina es un componente del complejo del citocromo b_6f ; una proteína portadora de cobre que acepta electrones de la plastoquinona.
- El β -caroteno es un pigmento carotenoide que protege las moléculas de clorofila de las ROS.
- La ferredoxina es una proteína hidrosoluble móvil que dona electrones a una flavoproteína llamada oxidoreductasa de ferredoxina-NADP.
- La plastoquinona es un componente del fotosistema II que acepta electrones de la feofitina a para transformarse en plastoquinol.
- La feofitina a es una molécula de estructura semejante a la clorofila que es un componente de la vía de transporte de electrones entre el PSII y el PSI.
- La luteína es un carotenoide que forma parte de los complejos de captura de luz.

13.6

De los herbicidas descritos, el paraquat y DCMU son los más peligrosos para los humanos. El paraquat genera radicales libres que atacan componentes celulares. El DCMU intoxica el complejo de transporte de electrones.

13.7

La hidrólisis del glicerato-1,3-difosfato genera 1 mol de ATP. Recuerde que la respiración aeróbica se estimula con

concentraciones relativamente altas de ADP y se inhibe con el aumento relativo en las concentraciones de ATP. Cualquier aumento mensurable en la concentración de ATP deprime la respiración aeróbica. Recuerde también que el ATP es un inhibidor de PFK-1 y la piruvato cinasa, enzimas necesarias para derivar los esqueletos de carbono al ciclo del ácido cítrico.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1

- filoquinona (A_1): uno de varios portadores de electrones que transfiere el electrón energizado por PSI P700* a la ferredoxina
- luteína: un carotenoide que absorbe la luz y tiene acción antioxidante, se encuentra en la membrana tilacoide
- Q_A : un portador electrónico unido con proteína en PSII; una plastoquinona
- PQH_2 : plastoquinol, la forma reducida de la plastoquinona; se oxida para suministrar dos electrones a la plastocianina
- carotenoides: moléculas isoprenoides que funcionan como pigmentos captadores de luz y antioxidantes

3

- complejo citocromo b_6f : un complejo proteínico de múltiples subunidades de la membrana tilacoide, de estructura y función similares al complejo citocromo bc_1 en la membrana interna mitocondrial; entrega electrones donados por el plastoquinol a la proteína hidrosoluble plastocianina
- CF_0 : un complejo proteínico que abarca la membrana en la ATP sintasa del cloroplasto, contiene un conducto protónico
- CF_1 : el componente que sintetiza ATP de la ATP sintasa del cloroplasto
- LCHII: complejo captador de luz II, un trímero de proteínas captadoras de luz unido a las moléculas de clorofila a y b; se desprende del PSII
- Mn_4CaO_5 : un componente del complejo formador de oxígeno; se encuentra en el lado luminal de PSII

5

La contribución más significativa de los organismos fotosintéticos tempranos al ambiente terrestre fue la conversión de una atmósfera reductora (amoníaco y metano) en una atmósfera oxidante.

8

Las moléculas estimuladas pueden regresar a su estado basal de cuatro maneras: (1) fluorescencia, en la que el estado estimulado de la molécula decae cuando emite un fotón; (2) transferencia de energía de resonancia, en la que la energía se transfiere a cromóforos vecinos mediante la interacción entre orbitales moleculares adyacentes; (3) oxidación-reducción, en la que un electrón estimulado se transfiere a una molécula vecina, y (4) deterioro radiactivo en calor. Los más importantes de estos mecanismos en la fotosíntesis son

la transferencia de energía por resonancia y la oxidación-reducción, que se ilustran en el esquema Z. La fluorescencia se usa como mecanismo protector en el que los fotones se emiten de nuevo cuando la absorción de luz en un sistema fotosintético es excesiva.

14

El esquema Z es un mecanismo en el que los electrones se transfieren del agua al NADP⁺. Este proceso produce el agente reductor NADPH necesario para fijar el dióxido de carbono en las reacciones independientes de la luz de la fotosíntesis. El retiro de electrones del agua también conduce a la producción de oxígeno. Conforme los electrones fluyen de PSII a PSI, los protones se bombean a través de la membrana tilacoide, un proceso que establece el gradiente de protones que impulsa la síntesis de ATP.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS**23**

Los pigmentos fotosintéticos sólo pueden absorber la luz de una energía particular. El aumento en la intensidad de la luz aumenta el número de fotones presente y por tanto, puede mejorar el ritmo de la fotosíntesis. El aumento en el nivel de energía de la luz, o sea la energía de los fotones, disminuye el ritmo de la fotosíntesis porque desvía los fotones a niveles energéticos no absorbidos por los fotosistemas.

26

Si ya existe dióxido de carbono suficiente para saturar todas las moléculas de ribulosa-1,5-difosfato carboxilasa, la presencia de moléculas adicionales de dióxido de carbono no aumenta el ritmo de la fotosíntesis. Además, la fotosíntesis se reduce con la luz de baja intensidad.

28

En condiciones de alta temperatura, el punto de compensación del dióxido de carbono de las plantas C₃ se eleva porque la actividad rubisco oxigenasa aumenta con mayor rapidez que la actividad carboxilasa.

31

Debido a la fotorrespiración extensa, que compete con la fotosíntesis, las plantas C₃ gastan más energía por gramo de carbono fijado. Como resultado, las plantas C₄ son más eficientes.

Capítulo 14: Preguntas dentro del capítulo**14.1**

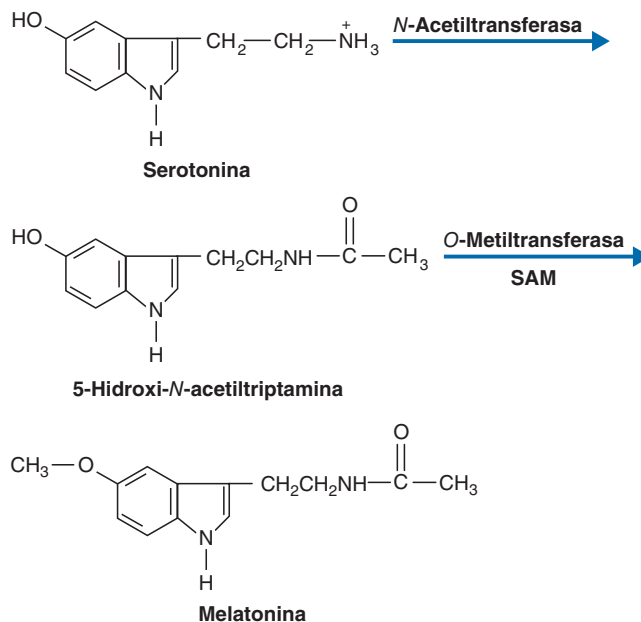
- CH₃NH₂
- NH₃
- CH₃CH₃

14.2

Como sus nombres sugieren, hemoglobina y leghemoglobina son proteínas de la superfamilia de las globinas. Recuerde que la hemoglobina es una proteína de transporte de oxígeno la cual contiene un grupo hem que se une de manera reversible al O₂. El hem de la leghemoglobina también se une al O₂. La función de la leghemoglobina, secuestrar moléculas de oxígeno, puede deducirse a partir de la desactivación irreversible del complejo de nitrogenasa en los nódulos radicales por medio de O₂.

14.3

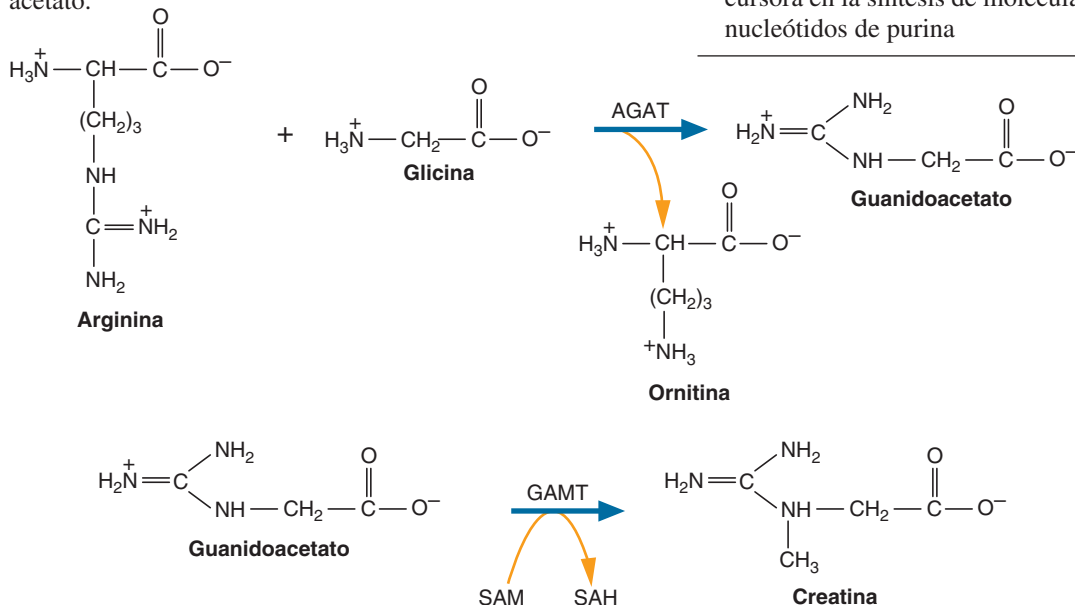
Debido a su gran semejanza estructural con el ácido fólico, el metotrexato es un inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato reductasa. (Recuerde que esta enzima convierte el ácido fólico en su forma biológicamente activa, THF.) Las células que se dividen con rapidez necesitan cantidades grandes de ácido fólico. El metotrexato impide la síntesis de THF, el transportador de un carbono que se requiere en la síntesis de nucleótidos y de aminoácidos. Es por lo tanto tóxico para las células que se dividen con rapidez, en especial las de determinados tumores y células normales que se dividen con frecuencia como las células formadoras de pelo y las del tubo digestivo.

14.4

14.5

La secuencia de reacciones es la siguiente:

Obsérvese que el nitrógeno amino secundario se alquila con mayor facilidad que el primario en la molécula de guanidoacetato.



Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

3

- amina biogénica: un derivado de aminoácido que actúa como neurotransmisor (p. ej., GABA y catecolaminas)
- catecolamina: una de una clase de neurotransmisores derivados de la tirosina; incluye a la dopamina, norepinefrina y epinefrina
- fosfato de piridoxal (PLP): una coenzima necesaria en las reacciones de transaminación; proviene de la piridoxina (vitamina B₆)
- urea: la principal molécula nitrogenada de desecho en los mamíferos
- L-dopa: 3,4-dihidroxifenilalanina, es la molécula precursora en la síntesis de las catecolaminas; se forma por la hidroxilación de tirosina, catalizada por la tirosina hidroxilasa

6

- vesícula sináptica: una estructura unida con la membrana de las neuronas que contiene moléculas de neurotransmisor
- tiorredoxina: una pequeña proteína con dos grupos tiol que media la transferencia de electrones de NADPH para reducir otra molécula; por ejemplo la reducción de ribonucleótidos en la síntesis de los desoxirribonucleótidos
- aciduria orótica: una enfermedad genética poco común causada por un defecto en la UMP sintasa; hay excreción urinaria excesiva de ácido orótico; los síntomas incluyen anemia y retraso del crecimiento

- anti*-adenosina: la conformación del nucleótido adenosina en el que la base adenina está girado hacia afuera, al lado contrario del grupo 6'-CO₂OH de la fracción ribosa
- PRPP (5'-fosfo- α -D-ribosil-1-pirofosfato), molécula precursora en la síntesis de moléculas como la histidina y los nucleótidos de purina

9

- metotrexato: un análogo del folato; se usa para tratar varios tipos de cáncer y enfermedades autoinmunitarias
- ritmos circadianos: patrones de función biológica relacionados con la luz y la oscuridad, como los ciclos de sueño y vigilia
- calmodulina (CAM): una pequeña proteína de unión con calcio que regula varias enzimas
- síndrome de Lesch-Nyhan: una enfermedad letal ligada al cromosoma X causada por deficiencia de HGPRT (hipoxantina guaninafosforribosiltransferasa); la producción excesiva de ácido úrico causa síntomas neurológicos graves
- tiorredoxina reductasa: la enzima que contiene ditiol y transfiere electrones de NADPH a la tiorredoxina

12

Los organismos fijadores de nitrógeno resuelven el problema de la desactivación de oxígeno de varias maneras. (1) Los organismos anaerobios sólo viven en suelo anaeróbico y no enfrentan el problema de la desactivación del oxígeno; (2) otros organismos separan físicamente el oxígeno del complejo nitrogenasa. Por ejemplo, muchas cianobacterias producen células especializadas que contienen nitrogenasa llamadas heterocistos. Las gruesas paredes celulares de los heterocistos aíslan las enzimas del oxígeno atmosférico. Además, las leguminosas producen una proteína de unión con oxígeno llamada leghemoglobina que atrapa el oxígeno antes que pueda interactuar con el complejo nitrogenasa.

16

- La alanina pertenece a la familia del piruvato.
- La fenilalanina pertenece a la familia aromática.
- La metionina pertenece a la familia del aspartato.

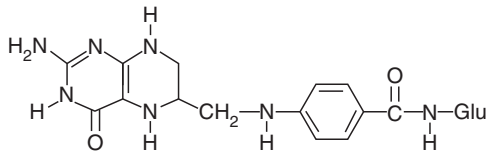
- d. El triptófano pertenece a la familia aromática.
- e. La histidina pertenece a la familia de la histidina.
- f. La serina pertenece a la familia de la serina.

19

Los 10 aminoácidos esenciales en los humanos son isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Además, la histidina y la arginina son esenciales para los lactantes. Estos aminoácidos son esenciales porque los humanos no pueden sintetizarlos en las cantidades necesarias y deben incluirse en la dieta.

25

La forma del ácido fólico con actividad biológica es el tetrahidrofolato (THF) y se muestra a continuación. Se forma por la reducción del ácido fólico con NADPH en dos reacciones catalizadas por la dihidrofolato reductasa.



26

El carbono en la posición 2 del anillo uracilo proviene del dióxido de carbono.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

30

La tirosina se convierte en un aminoácido esencial si su precursor, el aminoácido esencial fenilalanina, se excluye de la dieta o si la enzima fenilalanina-4-monooxigenasa está ausente o es defectuosa, o si se carece de la coenzima BH₄.

33

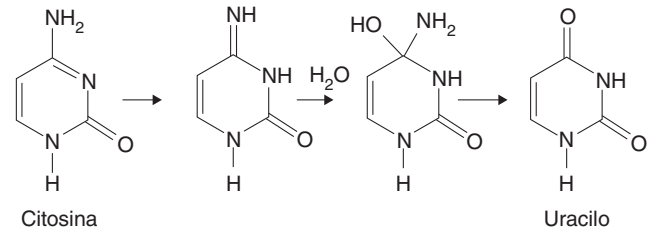
El glutamato es un neurotransmisor estimulante con efectos en las neuronas que regulan funciones corporales como la presión sanguínea y la temperatura corporal. Al parecer, las personas con síntomas después de consumir glutamato monosódico tienen mecanismos eficientes para transportar el glutamato a través de la barrera hematoencefálica.

36

En condiciones normales, se sintetiza arginina en el ciclo de la urea. En los niños pequeños, el ciclo de la urea todavía no es del todo funcional. Por consiguiente, la arginina debe obtenerse de fuentes externas.

38

La conversión de citosina en uracilo se produce de la manera siguiente:



Capítulo 15: Preguntas dentro del capítulo

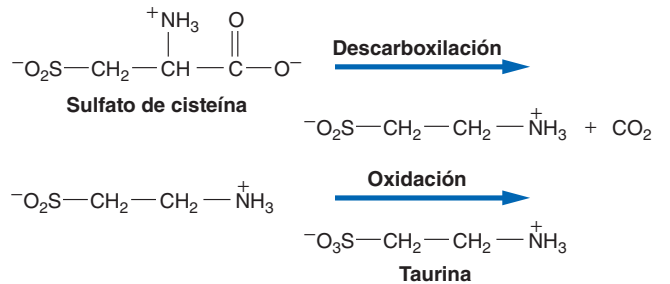
15.1

En los animales recién nacidos, la arginina será un aminoácido esencial si el ciclo de la urea no es aún completamente funcional.

15.2

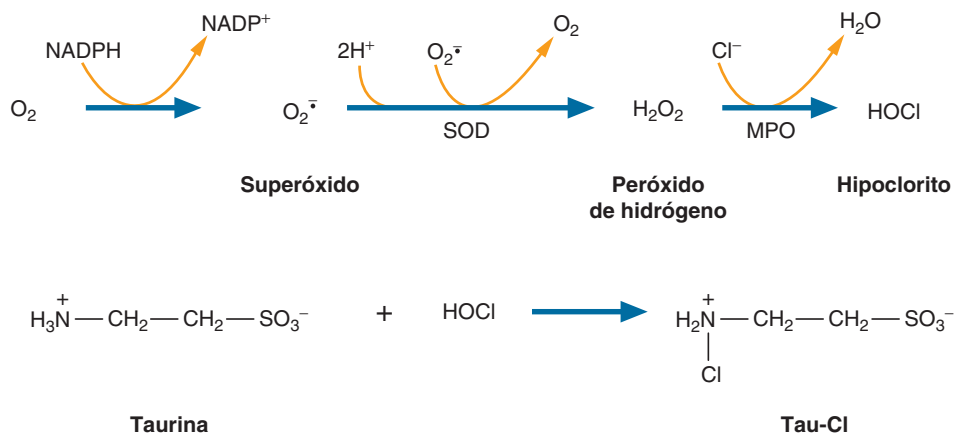
Determinadas bacterias intestinales pueden liberar amoníaco a partir de moléculas de urea que se difunden a través de la membrana al lumen intestinal. El tratamiento con antibióticos destruye estos organismos, reduciendo así la concentración sanguínea de amoníaco.

15.3



15.4

Las reacciones son las siguientes:



15.5

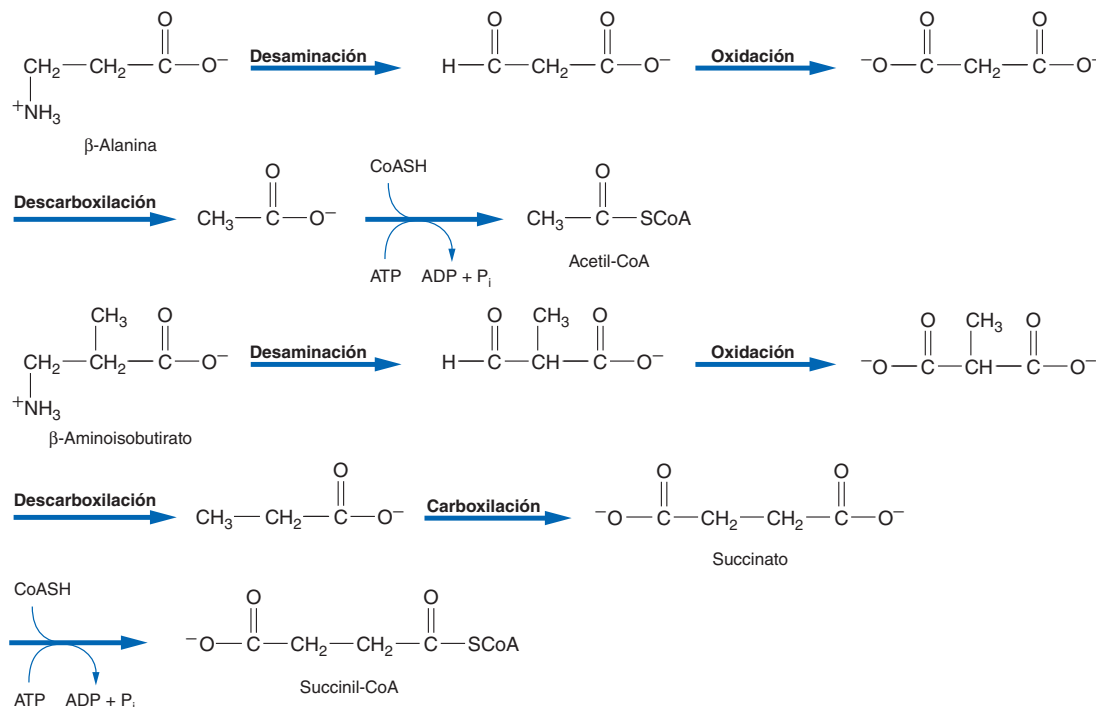
La gota es provocada por concentraciones elevadas de ácido úrico. Los animales que no padecen gota poseen la enzima urato oxidasa, que convierte el ácido úrico en alantoína. A diferencia del ácido úrico, que es relativamente insoluble en la sangre, la alantoína se disuelve y se excreta con facilidad.

15.6

- La urea se forma a partir de amoníaco, CO₂ y aspartato en el ciclo de la urea.
- El ácido úrico es el producto de la oxidación de las purinas.
- La β-alanina se produce en la vía de degradación de las pirimidinas.

15.7

Reacciones catabólicas que se sugieren para la β-alanina y el β-aminoisobutirato:



Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

3

- vía de transulfuración: las reacciones bioquímicas que convierten la metionina en cisteína
- cistationina: un intermediario en la vía de transulfuración; el producto de la reacción de la homocisteína y la serina
- homocisteína: un intermediario en las vías de transulfuración y metilación
- PAPS (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato): una molécula donadora de sulfato de alta energía usada en la síntesis de las sulfatidas y proteoglicanos

e. S-adenosilmetionina (SAM): una molécula donadora de metilo, intermediaria en las vías de metilación y transulfuración

4

- MAO (monoaminoxidasa): una enzima que cataliza la oxidación de la epinefrina, norepinefrina y dopamina, lo que las desactiva
- PNMT (feniletanolamina-N-metiltransferasa): la enzima que requiere SAM y cataliza la metilación de norepinefrina para formar epinefrina
- COMT (catecol-O-metiltransferasa): una enzima que desactiva las catecolaminas (epinefrina, norepinefrina y dopamina) mediante la catálisis de las reacciones de metilación
- enfermedad de Niemann-Pick tipo C: una enfermedad causada por la acumulación de colesterol y glucolípidos, que se unen con una proteína transmembrana defectuosa;

los síntomas incluyen crecimiento del hígado y bazo, y trastornos neurológicos progresivos

- tuberculosis: enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, el daño pulmonar se relaciona con la formación de tubérculos, que son agregados de macrófagos infectados

7

Las características estructurales que parecen marcar a las proteínas para su destrucción son: (1) ciertos residuos de aminoácidos N-terminales (p. ej., metionina o alanina); (2) secuencias en una fracción peptídica (p. ej., secuencias de aminoácidos con prolina, ácido glutámico, serina y treonina), y (3) residuos oxidados (residuos de aminoácidos cuyas cadenas laterales se oxidaron por efecto de oxidasas o ROS).

9

Las purinas se degradan hasta xantina, la cual se oxida hasta ácido úrico. Observe que la estructura del ácido úrico conserva el anillo original de purina, que los humanos no pueden degradar. Un porcentaje sustancial del ácido úrico se excreta en la orina.

11

Los fenilcetonúricos carecen de actividad fenilalanina hidroxilasa (fenilalanina-4-monooxigenasa), por lo que no pueden sintetizar tirosina a partir de fenilalanina. Por lo tanto, la tirosina es un aminoácido esencial para estos pacientes.

14

Los aminoácidos de cadena ramificada (leu, ile, val) se metabolizan sobre todo en el tejido muscular, donde se usan principalmente para sintetizar aminoácidos no esenciales.

16

- a. ácido úrico: aves, reptiles e insectos
- b. urea: mamíferos
- c. alantoato: peces óseos
- d. NH_4^+ : animales acuáticos
- e. alantoína: algunos mamíferos

17

Una dieta vegetariana excluye la taurina. Como los gatos domésticos no pueden sintetizar taurina, deben obtenerla mediante el consumo de carne. Sin taurina, los gatos domésticos se vuelven apáticos y mueren en forma prematura.

19

Los aminoácidos excesivos presentes después de una comida rica en proteínas se convierten en glutamato en el hígado (véase la solución para la Pregunta de revisión 34). El exceso de glutamato se convierte en N-acetilglutamato, que es un activador alostérico de la carbamoil fosfato sintetasa I, la enzima crítica del ciclo de la urea, ya que NH_4^+ es uno de sus sustratos. Como las cinco enzimas están controladas por la concentración de sustrato, las concentraciones altas de aspartato activan la argininosuccinato sintasa. (Una dieta alta en proteínas constante activa la síntesis de las cinco enzimas del ciclo de la urea.)

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

20

Las necesidades energéticas del ciclo de la urea están muy relacionadas con el ciclo del ácido cítrico, generador de energía. Recuerde que el fumarato, un producto del ciclo de la urea, se convierte con facilidad en oxaloacetato, la molécula que reacciona con las moléculas entrantes de acetil-CoA. Ambas vías, en conjunto denominadas ciclo doble de Krebs, ocurren dentro de la matriz mitocondrial.

22

La tetrahidrobiopterina es cofactor en la oxidación de la fenilalanina para formar tirosina. La ausencia sostenida de este cofactor resultaría en la acumulación de fenilalanina y la aparición de síntomas de fenilcetonuria.

25

Debido a las similitudes estructurales con la purina, la cafeína se convierte en varios derivados por acción de la xantina oxidasa (p. ej., ácido 1-metilúrico y 7-metilxantina).

29

En ausencia de insulina o receptores de insulina, los tejidos blanco generan energía por medios distintos al metabolismo de la glucosa. Las proteínas musculares se degradan a aminoácidos, que luego se usan en el ciclo del ácido cítrico a fin de generar energía para la contracción muscular.

Capítulo 16: Preguntas dentro del capítulo

16.1

En la figura 8.21 se presentan varias series de componentes de la transducción de señales. Un ejemplo destacado es la serie que consta de glucagon (señal primaria), receptor de glucagon (receptor), adenilato ciclasa (transductor) y proteína cinasa activada (respuesta).

16.2

Las moléculas de cAMP se generan mediante la unión de una sola molécula hormonal antes de difundir lejos del sitio receptor. El factor de amplificación para la molécula hormonal es 350; o sea, se producen 350 moléculas de cAMP por cada evento de unión hormona-receptor.

16.3

Cerca de 100 000 (o 10^5) moléculas diana (ER) pueden ser activadas por una única molécula de hormona. La adenilato ciclasa genera cAMP a partir de ATP cuando una molécula de hormona se une a su receptor. La interacción entre el receptor y la adenilato ciclasa es mediada por una proteína G, la G_s . Como consecuencia de la unión de la hormona y el cambio conformacional resultante, el receptor interactúa con una proteína G_s cercana. Al unirse la G_s al receptor, el GDP se disocia. Entonces, la unión de GTP a la G_s permite que una de sus subunidades interactúe con la adenilato ciclasa y la estimule, iniciando así la síntesis de cAMP. Éste debe degradarse con rapidez para que el sistema de señalización pueda ser controlado de manera precisa.

16.4

La inhibición de la hidrólisis de GTP hace que la subunidad de la proteína G_s continúe activando la adenilato ciclasa. En las células intestinales, esta actividad enzimática abre los conductos de cloruro, causando la pérdida de grandes cantidades de iones cloruro y agua. La diarrea masiva provocada por este proceso conduce con rapidez a una grave deshidratación con pérdida de electrolitos.

16.5

Tanto el DAG como los ésteres de forbol estimulan la actividad de la proteína cinasa C, la cual promueve el crecimiento y la división celulares. Los ésteres de forbol proporcionan a las células iniciadas una ventaja de crecimiento sostenido sobre las células normales. Esta condición es una fase inicial de la carcinogénesis.

16.6

El encéfalo interpreta como un estado de inanición el ayuno prolongado o las dietas hipocalóricas y reacciona reduciendo la BMR (tasa metabólica basal) del cuerpo. En tal circunstancia la mayor parte de la energía proviene de la oxidación de ácidos grasos. La glucosa necesaria para los tejidos dependientes de ella se genera por gluconeogénesis a expensas de las proteínas musculares.

16.7

Cuando las concentraciones de glucosa y de insulina descienden de vuelta a la normalidad, el páncreas libera glucagon. Éste actúa en el hígado para impedir la hipoglucemia promoviendo la glucogenólisis y la gluconeogénesis. El glucagon estimula la glucogenólisis induciendo la síntesis de cAMP, que a su vez inicia una cascada de reacciones que conduce a la activación de la fosforilasa de glucógeno. El aumento de la lipólisis, que es la hidrólisis de moléculas de grasa, aporta moléculas de glicerol que constituyen sustratos para la gluconeogénesis.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

3

- proteína G: una proteína de un conjunto de proteínas de unión con GTP; al unirse con GTP se activa para realizar una función
- GPCR (receptor acoplado con proteína G): un receptor en la superficie celular que transforma la unión de una hormona u otra molécula señal a una respuesta intracelular mediante la activación de una proteína G
- RTK (tirosina cinasa receptora): un receptor transmembrana que contiene un dominio citoplásmico con actividad tirosina cinasa, la cual se activa cuando se une un ligando con el dominio externo
- factor de crecimiento: un polipéptido extracelular que estimula el crecimiento y la división celulares
- citocina: uno de un conjunto de polipéptidos y proteínas que puede estimular o inhibir el crecimiento o la proliferación celulares; por lo general se usa en referencia a las proteínas producidas por células formadoras de sangre y células del sistema inmunitario

7

El NADPH, que se forma durante la vía del fosfato de pentosa y reacciones catalizadas por la isocitrato deshidrogenasa y la enzima málica, se usa como agente reductor en una gran variedad de reacciones sintéticas (p. ej., aminoácidos, ácidos grasos, esfingolípidos y colesterol). La degradación de algunas de estas moléculas (p. ej., ácidos grasos y los esqueletos de carbono de los aminoácidos) conduce a la síntesis de NADH, una fuente importante de energía celular a través del sistema transportador electrónico de las mitocondrias.

10

Durante varias semanas tras el comienzo del ayuno, la glucemia se mantiene por gluconeogénesis. En la mayor parte de

este periodo, los aminoácidos que proceden de la degradación de las proteínas musculares son los principales sustratos de este proceso. Por último, al irse agotando los músculos, el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos como fuente de energía. Por consiguiente, desciende la producción de urea (la molécula que se utiliza para eliminar los grupos amino de los aminoácidos).

13

Una consecuencia de la actividad física es la activación del sistema nervioso simpático, el cual a su vez estimula la secreción de adrenalina (epinefrina) y de noradrenalina (norepinefrina) por parte de las glándulas suprarrenales. Estas hormonas activan entonces la lipasa sensible a hormona de los adipocitos, la cual cataliza la hidrólisis de moléculas de triacilglicerol para formar glicerol y los ácidos grasos que se utilizan para impulsar la contracción muscular.

17

La formación de HbA_{1c} es una consecuencia de la glucosilación no enzimática de la hemoglobina que ocurre en presencia de glucemia elevada. En la reacción de Maillard, el grupo aldehído de la glucosa se condensa con un grupo amino libre en una proteína para formar una base de Schiff. Ésta se reconfigura para formar una cetoamina estable conocida como producto de Amadori, que se desestabiliza después y genera un producto reactivo que contiene carbonilo, el cual reacciona con moléculas de hemoglobina para formar un aducto como HbA_{1c}.

19

Además de la pérdida de agua, los factores que contribuyen con la pérdida de peso relativamente rápida durante la primera semana de dieta prolongada son el agotamiento de las reservas de glucógeno, la pérdida de proteínas musculares y la lipólisis de triacilgliceroles en los adipocitos. Se requieren grandes cantidades de aminoácidos de las proteínas musculares para aportar glucosa (mediante gluconeogénesis en el hígado), la fuente de energía preferida para el encéfalo. La lipólisis libera ácidos grasos como una fuente de energía alternativa a la glucosa. Respecto a la pérdida de agua, obsérvese que el H₂O unido al glucógeno se perderá cuando el glucógeno se agote. Además, se requiere una molécula de agua para hidrolizar cada enlace glucosídico, éster y peptídico.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

20

El segundo mensajero es una molécula efectora sintetizada cuando se une a una hormona (el primer mensajero). Estimula a la célula a responder a la señal original. El segundo mensajero también permite la amplificación de la señal.

23

El aumento en la movilización de ácidos grasos representa una fuente energética alterna para el músculo, lo que ahorra glucosa para el cerebro. Además, el glucagon estimula la gluconeogénesis, una vía que utiliza aminoácidos provenientes del músculo.

25

El almacenamiento de moléculas preformadas de hormonas en vesículas secretoras permite una respuesta rápida de las células productoras ante las señales metabólicas. En cuanto se recibe la señal apropiada, las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido (por exocitosis) hacia la corriente sanguínea.

28

El ejercicio induce la captación de glucosa en las células musculares, lo que facilita el control de la glucemia.

29

Durante la inanición prolongada, al final se elevan las concentraciones de cuerpos cetónicos a niveles que causan acidosis, una situación que ocasiona daño renal.

Capítulo 17: Preguntas dentro del capítulo

17.1

El par de bases citosina-guanina con sus tres enlaces de hidrógeno es más estable que el par de bases adenina-timina. Cuantos más bp de CG tenga una molécula de DNA, es más estable. La estructura b, con el menor número de bp de CG, se desnaturizará primero.

17.2

- El etanol romperá los enlaces de hidrógeno de los pares de bases y desnaturizará el DNA.
- El calor, que rompe con facilidad los enlaces de hidrógeno, hará que se separen las cadenas del DNA y que éste se desnaturalice.
- El dimetilsulfato es un agente alquilante que puede producir mutaciones por transversión y por transición.
- El ácido nitroso desamina las bases.
- La quinacrina es un agente intercalante que puede producir mutaciones por desplazamiento del marco de lectura.

17.3

El encéfalo es en especial sensible al estrés oxidativo porque utiliza una mayor proporción de oxígeno que otros tejidos. En consecuencia, la posibilidad de daño oxidativo es elevada. Asimismo, cuando la mayor parte de las células cerebrales son dañadas irreversiblemente por ROS, no pueden sustituirse. Además de los radicales hidroxilo, otras ROS que pueden contribuir con el estrés oxidativo del encéfalo son el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el oxígeno singlete.

17.4

En el DNA A, la forma deshidratada de esta molécula, los pares de bases no se encuentran a ángulos rectos con el eje de la hélice, sino que se inclinan 20° del plano horizontal en comparación con el DNA B. La distancia entre los pares de bases adyacentes está ligeramente reducida, con 11 bp por vuelta de hélice en lugar de los 10.4 bp que hay en la forma B. Cada vuelta de la doble hélice del DNA A se produce en 2.5 nm en lugar de en los 3.4 nm del DNA B. Los diámetros del DNA A y del DNA B son 2.6 y 2.4 nm, respectivamente. La importancia del DNA A no está clara. Se ha observado que su aspecto global es similar al de los dúplex de RNA

y al de los híbridos RNA-DNA que se forman durante la transcripción.

Con un diámetro de 1.8 nm, el DNA Z es mucho más delgado que el DNA B. Está enrollado en una espiral levógira con 12 bp por vuelta, cada una de las cuales se produce en 4.5 nm en lugar de en los 3.4 nm que se observan en el DNA B. Los segmentos con bases alternadas púricas y pirimídicas son los que con mayor probabilidad adoptan la configuración de DNA Z. En ésta, las bases se apilan en un patrón izquierdo escalonado que hace que esta forma sea aplanada y sin surcos y tenga aspecto en zigzag. Se desconoce la importancia del DNA Z.

Los segmentos de DNA H (triple hélice) pueden generarse cuando una secuencia de polipurina forma enlaces de hidrógeno con una secuencia de polipirimidina. El DNA H, que se forma en condiciones de pH bajo, es posible gracias al apareamiento de bases no convencional de Hoogsteen. Es probable que el DNA H participe en la recombinación.

17.5

El genoma es el conjunto total de la información genética de un organismo codificada en el DNA. Un cromosoma es una molécula de DNA, por lo común en un complejo con determinadas proteínas. La cromatina es la forma en parte descondensada de los cromosomas eucariotas. Los nucleosomas son las unidades estructurales repetitivas de los cromosomas eucariotas, formados por la interacción del DNA con las histonas. Un gen es una secuencia de DNA que codifica un polipéptido o una molécula de RNA.

17.6

Los genomas de las procariotas son sustancialmente menores que los propios de las eucariotas. Por ejemplo, los genomas de *E. coli* y del ser humano tienen 4.6 y 30 Mb, respectivamente. Los genomas procariotas son compactos y continuos, es decir, hay pocas secuencias (o ninguna) de DNA no codificadoras. Por el contrario, el DNA eucariota contiene cantidades enormes de secuencias intrónicas. Otras características que distinguen el DNA procariota del eucariota son los ligamientos de los genes en operones en los procariotas y las secuencias interpuestas en los genes de los eucariotas.

17.7

La secuencia del DNA no codificante es 3'-CGTAAGCT-TAACGTCTGAGGACGTTAAGCCGTTA-5'; la secuencia del mRNA es 3'-CGUAAGCUU AACGUCUGAGGACGU-U AAGCCGUUA-5'. La secuencia del RNA no codificante es 3'-GCAUUCGAAUUGCAGACUCCUGCAAUUCGG-CAAU-5'.

17.8

En el dogma central original, el flujo de la información genética va en una sola dirección, esto es, de las moléculas de DNA a las de RNA, que luego dirigen la síntesis de proteínas. El diagrama modificado indica que el genoma de RNA de algunos virus puede duplicar sus genomas de RNA (utilizando una actividad enzimática viral que se denomina RNA polimerasa dirigida por RNA) o experimentar una transcripción inversa (sintetizando DNA a partir de una secuencia de RNA).

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1

- mutación puntual: cambio en una sola base de nucleótido en una secuencia de DNA
- mutación de transición: una mutación en el DNA que implica la sustitución de una base de purina por una purina distinta, o la sustitución de una pirimidina por otra pirimidina
- mutación por transversión: un tipo de mutación en el que una pirimidina se sustituye por una purina y viceversa
- mutación silente: una mutación puntual que no tiene efecto discernible en la función de un polipéptido
- mutación de aminoácido: una mutación puntual que produce la sustitución de un aminoácido, lo que cambia la función de un polipéptido

2

- reglas de Chargaff: un conjunto de reglas que describe la composición de bases del DNA; propone la igualdad de la concentración de adenina y timina, y la de citosina y guanina
- experimento de Hershey-Chase: mediante el uso de la infección de *E. coli* con el bacteriófago T2, Hershey y Chase demostraron que el DNA transforma a las bacterias en productoras de virus
- bacteriófago: un tipo de virus que infecta bacterias
- experimento de Avery, MacLeod y McCarthy: demostró que el DNA es el agente transformador en el experimento de Griffith
- experimento de Fred Griffith: se observó que un factor transformador de bacterias neumococos patógenos muertos por calor convertía neumococos no patógenos vivos en una cepa patogénica

9

Las moléculas de RNA difieren del DNA en lo siguiente: (1) el RNA contiene ribosa en lugar de desoxirribosa; (2) las bases nitrogenadas del RNA difieren de las del DNA (p. ej., el uracilo sustituye a la timina y varias bases del RNA tienen modificaciones químicas), y (3) a diferencia de la doble hélice del DNA, el RNA tiene una cadena.

12

Existen cerca de seis millones de pares de bases en una sola célula humana. Si se asume que hay 10^{14} células en el cuerpo, la longitud total del DNA del cuerpo humano es cercana a 2×10^{11} km. Esta longitud calculada es casi 1 000 veces mayor que la distancia de la tierra al sol. (Nótese que 1 nm es 10^{-9} m.)

15

La jerarquía de la estructura más pequeña a la más grande es: (d) par de bases nucleotídicas; (c) nucleosoma; (b), gen y (a) cromosoma.

19

Según la hipótesis del código de histona, el patrón de modificación de histona dentro de cada secuencia de DNA regula la expresión génica al servir como plataforma para los puentes de proteína que inhiben o facilitan la transcripción.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

21

Las muescas mayores y menores del DNA surgen porque los enlaces glucosídicos de las dos cadenas unidas por hidrógeno no son opuestos exactos entre sí.

23

El efecto de extracción electrónica del bromo incrementa la probabilidad de que el uracilo forme un enol. Este último imita el patrón de enlaces de hidrógeno de la citocina. De tal modo, esta base puede aparearse con guanina.

26

Las histonas protegen al DNA de la acción de las nucleasas.

32

EL DNA se degrada con el tiempo. Los fósiles antiguos tienen poco DNA intacto, si acaso, con el cual reconstruir los organismos. Además, aunque el DNA es crucial para la función de los organismos, sólo es el sistema operativo de los mismos. Sin acceso a un ejemplo vivo de tal ser vivo, sería imposible reconstruir la estructura fisiológica y las propiedades funcionales que son únicas a una especie.

Capítulo 18: Preguntas dentro del capítulo

18.1

En resumen, la duplicación del DNA procariota consiste en el desenrollamiento del DNA, la formación del iniciador de RNA, la síntesis de DNA catalizada por polimerasa de DNA y la unión de los fragmentos de Okazaki por medio de la ligasa de DNA. La duplicación del DNA procariota se diferencia del proceso eucariota en que la primera es más rápida, los fragmentos de Okazaki son más largos y en general hay un solo origen de replicación por cromosoma (los eucariotas tienen muchos por cromosoma).

18.2

En la reparación por escisión, las secuencias cortas dañadas se escinden (p. ej., los dímeros de timina) y se sustituyen con las secuencias correctas. Luego de que una endonucleasa elimina la secuencia dañada de cadena individual, una actividad de DNA polimerasa sintetiza una secuencia de sustitución utilizando como molde la cadena que no está dañada. En la reparación por fotorreactivación, una enzima fotorreactivadora utiliza energía lumínica para reparar los dímeros de pirimidina. En la reparación por recombinación se eliminan las secuencias dañadas. La reparación implica el intercambio de un segmento adecuado de la molécula homóloga de DNA.

18.3

Cuando se utilizan grandes cantidades de antibióticos, las células bacterianas que poseen genes de resistencia (adquiridos mediante mutaciones espontáneas o a través de mecanismos de transferencia de DNA entre microorganismos como la conjugación, la transducción o la transformación) sobreviven o prosperan. Debido a que el uso de antibióticos actúa como una presión selectiva, los organismos resistentes (alguna vez constituyentes menores de la población microbiana) se hacen las células dominantes en su nicho ecológico.

18.4

Al parecer, la mayoría de las duplicaciones génicas son consecuencia de accidentes durante la recombinación genética. Entre los ejemplos de causas posibles se encuentran el entrecruzamiento desigual durante las sinapsis y la transposición. Tras duplicarse un gen, mutaciones aleatorias y procesos de recombinación genética pueden introducir variaciones.

18.5

Se ha demostrado que el fitocromo media numerosos procesos vegetales inducidos por luz, por lo que parece razonable suponer que lo hace en parte interactuando con elementos de respuesta a la luz (LRE) de los genomas de las células vegetales. Se cree que el fitocromo influye en la expresión génica, uniéndose, solo o como parte de un complejo, a diversos LRE cuando la luz activa su cromóforo.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1

- a. replicón: una unidad del genoma que contiene un origen para iniciar la replicación
- b. fragmento de Okazaki: cualquiera de una serie de segmentos de desoxirribonucleótido que se forman durante las replications discontinuas de una cadena de DNA mientras la otra se replica de manera continua
- c. región ter: un segmento del cromosoma de *E. coli* que contiene secuencias para terminación de la replicación del DNA
- d. proteína tus: una proteína que al unirse con una secuencia ter facilita la terminación de la replicación del DNA
- e. complejo de preinicio: el complejo de replicación eucariota (preRC) cuya formación es el primer paso importante en la replicación del DNA

4

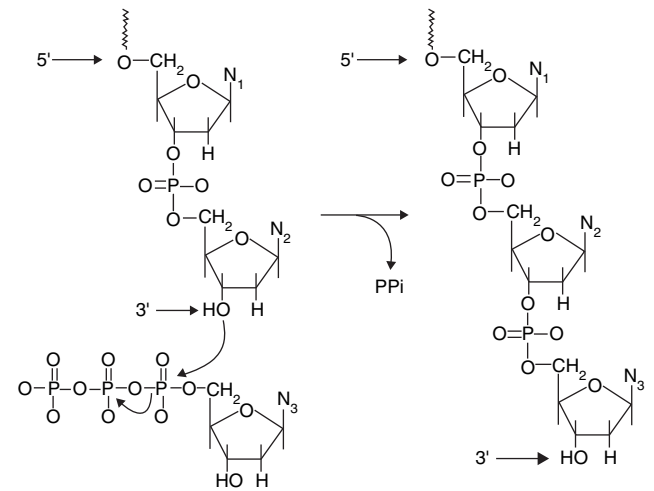
- a. transposición: el movimiento de una secuencia de DNA de un sitio del genoma a otro
- b. elemento transponible: una secuencia de DNA que se corta por sí misma y se inserta en otro sitio
- c. transformación bacteriana: un proceso en el que fragmentos de DNA entran a una célula bacteriana y se introducen en el genoma bacteriano
- d. transducción: la transferencia de segmentos de DNA entre bacterias y bacteriófagos
- e. conjugación: apareamiento sexual no convencional entre células bacterianas; una célula donadora transfiere un segmento de DNA a una célula receptora mediante un pelo especializado

10

El resultado de los experimentos de Meselson-Stahl, la presencia de una base única de DNA a la mitad entre las bandas de referencia ¹⁴N y ¹⁵N en los tubos CsCl, indicó que el producto de una sola ronda de replicación era una molécula híbrida con una cadena ¹⁵N original y una cadena ¹⁴N nueva. Cualquier forma de replicación de DNA distinta al mecanismo semiconservador habría generado múltiples bandas.

13

La incorporación de un nucleótido en una cadena de DNA:



17

En las bacterias, la recombinación general participa en la transformación (el DNA de una célula entra a otra célula y se integra luego en el genoma de la célula receptora), transducción (un bacteriófago sintetizado en una célula bacteriana transporta un fragmento de DNA de manera inadvertida a una célula bacteriana que infecta el virus) y conjugación (apareamiento sexual no convencional en el que el DNA de una célula entra a una segunda célula a través de un pelo sexual).

19

Como el DNA está expuesto todo el tiempo a procesos que lo alteran, su integridad estructural depende mucho de mecanismos de reparación eficientes. La duración de la vida de un organismo depende de la salud de sus células constituyentes, que a su vez depende de la expresión oportuna y exacta de la información genética. Por consiguiente, la capacidad de los organismos de una especie para mantener la integridad de las moléculas de DNA es un factor importante para determinar la duración de la vida.

22

- a. Los factores de transcripción son proteínas que regulan o inician la síntesis de RNA mediante la unión con secuencias de DNA específicas llamadas elementos de respuesta.
- b. La RNA polimerasa es una enzima que transcribe una secuencia de DNA en un producto de RNA.
- c. Un promotor es una secuencia de DNA inmediata anterior a un gen que es reconocida por la RNA polimerasa y señala el punto de inicio y la dirección de la transcripción.
- d. Un factor sigma es una proteína bacteriana que facilita la unión de la enzima central de la RNA polimerasa con el sitio de inicio durante la transcripción.
- e. Un intensificador es una secuencia de DNA reguladora que cuando se une con un factor de transcripción apropiado aumenta la probabilidad de que los genes cercanos se transcriban.
- f. La caja TATA es el ejemplo mejor investigado de un elemento promotor central eucariótico.

25

La amplificación de una sola molécula de DNA durante 5 ciclos produce 25 o 32 moléculas.

PREGUNTAS DE ANÁLISIS**31**

Los procesos que cambian la secuencia de DNA, como la recombinación genética, el corte y empalme génico y el corte y empalme alternativo de RNA, a veces permiten a las células modificar la expresión génica y expandir su repertorio de proteínas. El ejemplo mejor conocido es la producción de anticuerpos en los linfocitos. El reordenamiento de varias elecciones posibles para cada uno de varios segmentos de genes de anticuerpos mediante la recombinación específica de sitio da por resultado la generación de una cantidad muy grande de anticuerpos distintos.

33

El proceso de bronceado que ocurre como respuesta a la exposición excesiva al sol, se inicia por el daño al DNA. El daño al DNA en las células cutáneas produce un proceso acelerado de envejecimiento que se manifiesta por piel engrosada y arrugada. El daño al DNA también desactiva genes supresores tumorales y causa mutaciones en protooncogenes, lo que incrementa el riesgo de cáncer cutáneo.

35

Debido a que el gen *Rb* codifica un supresor tumoral, el retinoblastoma sólo se produce cuando se han dañado o perdido ambas copias. En general se requiere mucho tiempo para que las mutaciones aleatorias produzcan este suceso. En el retinoblastoma hereditario, en el que una persona afectada sólo posee un gen *Rb* funcional, el tiempo necesario para que una mutación aleatoria desactive el segundo gen *Rb* es mucho menor que el que se requiere para la desactivación de ambos genes que produce la versión no hereditaria de la enfermedad.

40

Las “copias” de RNA del DNA pueden modificarse para generar diversidad proteínica sin cambiar la secuencia del molde de DNA. Además, las moléculas de RNA pueden usarse varias veces y después ser eliminadas sin dañar el DNA original. Si este último se usara de manera directa, la molécula patrón podría dañarse o ser destruida. Por otro lado, las moléculas de RNA pueden salir con facilidad del nucleóide o del núcleo para viajar a otras partes de la célula.

Capítulo 19: Preguntas dentro del capítulo**19.1**

La secuencia de aminoácidos del comienzo del polipéptido es Met-Ser-Pro-Thr-Ala-Asp-Glu-Gly-Arg-Arg-Trp-Leu-Ile-Met-Phe. Las clases de mutaciones en las secuencias alteradas de mRNA son (a) inserción de una base, (b) delección de una base, (c) inserción de dos bases y (d) delección de tres bases. Las consecuencias de estas mutaciones son secuencias de aminoácidos alteradas de los polipéptidos que se producen a partir del mRNA. En (a), (b) y (c) se produce un desplazamiento del marco de lectura. Por lo tanto, las

secuencias de aminoácidos a partir de la mutación son diferentes. En (d) no ocurre desplazamiento del marco porque se pierden tres bases. En este caso, la única diferencia entre el polipéptido normal y la versión mutada es la pérdida de un solo aminoácido.

19.2

Suponiendo que la secuencia de DNA que se da es la cadena codificadora, la secuencia de mRNA es 5'-GGUUUA-3' y los anticodones son 5'-UAA-3'. Si la secuencia de DNA es la cadena molde, la secuencia de mRNA es 5'-UAAACC-3' y los anticodones son 5'-GGU-3' y 5'-UUA-3'.

19.3

Las posibles elecciones para las secuencias de codones en el mRNA para el péptido son:

Tyr—Leu—Thr—Ala—
 5'-UAU-3' CUU ACU GCU
 UAC CUC ACC GCC
 CUA ACA GCA
 CUG ACG GCG
 UUA
 UUG

Las posibles elecciones de las secuencias de DNA que codifican el péptido son:

Tyr—Leu—Thr—Ala
 3'-ATA-5' GAA TGA CGA
 ATG GAG TGG CGG
 GAT TGT CGT
 GAC TGC CGC
 AAT
 AAC

Las posibles opciones de los anticodones de los tRNA que codifican el péptido son:

Tyr—Leu—The—Ala
 3'-AUA-5' GAA UGA CGA
 AUG GAG UGG CGG
 GAU UGU CGU
 GAC UGC CGC
 AAU
 AAG

19.4

La formación de un complejo ADP-subproducto ribosilado del eEF-2 afecta la estructura tridimensional de este factor proteínico. Se supone que la síntesis de proteínas se detiene porque se altera la capacidad del eEF-2 para interactuar con uno o con varios componentes ribosómicos o unirse a ellos.

19.5

Tras la síntesis del precursor de la plastocianina en el citoplasma, la primera señal importante media el transporte de la proteína al estroma del cloroplasto. Luego de que una proteasa elimina esta señal, una segunda señal de importación media la transferencia de la proteína al lumen tilacoidal. La plastocianina se une entonces a un átomo de cobre, se pliega en su estructura tridimensional final y se une a la membrana tilacoidal.

Preguntas al final del capítulo

PREGUNTAS DE REVISIÓN

6

- a. tmRNA: una molécula de RNA bacteriano que contiene un dominio semejante al tRNA y otro semejante al mRNA y rescata los ribosomas unidos con moléculas de mRNA dañadas
- b. elemento SECIS (secuencia de inserción de selenocisteína): un elemento de secuencia necesario para codificar la selenocisteína, se localiza en el 3'UTR del mRNA para un polipéptido que contiene selenocisteína
- c. inicio: la fase de comienzo de la traducción
- d. elongación: la fase de crecimiento del polipéptido durante la traducción de un mRNA en un ribosoma
- e. terminación: la fase de la traducción en la que los polipéptidos recién formados se liberan del ribosoma

9

Las diferencias principales entre la traducción procariota y la eucariota son la velocidad (el proceso procariota es mucho más rápido), la localización (el proceso eucariota no está acoplado de forma directa con la transcripción como lo está la traducción procariota), la complejidad (debido a sus modos de vida complicados, los eucariotas poseen mecanismos intrincados para regular la síntesis de proteínas; p. ej., la traducción eucariota implica un número mucho mayor de factores proteínicos que la procariota) y las modificaciones postraduccionales (las reacciones eucariotas parecen ser mucho más complejas y variadas que las que se observan en los procariotas).

14

Las principales diferencias entre los mecanismos de control de la traducción procariota y los de la eucariota están relacionadas con la complejidad de la expresión génica en los eucariotas. Las características que diferencian la traducción de estos últimos son la exportación de mRNA (separación espacial de la transcripción y la traducción), la estabilidad

de los mRNA (pueden modularse las vidas medias de los mRNA), el control negativo de la traducción (puede bloquearse la traducción de determinados mRNA por la unión de proteínas represoras específicas), la fosforilación del factor de iniciación (las velocidades de traducción de los mRNA son modificadas por determinadas circunstancias cuando se fosforila el eIF-2) y el desplazamiento del marco de lectura de traducción (determinados mRNA pueden desplazar el marco de modo que se sintetice un polipéptido diferente).

17

La hidrólisis de GTP aporta la energía que impulsa el movimiento del peptidil-tRNA del sitio A al sitio P en el ribosoma. Durante la elongación, la hidrólisis de GTP también es necesaria para que el aminoacil-tRNA se una al sitio A.

22

Las secuencias de tres letras que se muestran después de cada aminoácido en el primer cuadro son las posibles secuencias de mRNA que codifican a ese aminoácido específico. Por ejemplo, cualquiera de las cuatro secuencias enumeradas abajo de Ala codificará Ala. De este modo, existen muchas respuestas correctas a esta pregunta. Elija alguna secuencia de tres letras de cada columna para construir una secuencia de mRNA que codifique este péptido. Por ejemplo, una posible respuesta es:

mRNA: 5'-GCU UCU UUU UAU UCU AAA AAA UAA
GCU GAU GUU AUU-3'
cDNA: 3'-CGA AGA AAA ATA AGA TTT TTT ATT
CGA CTA CAA TAA-5'

Observe que el orden de la secuencia debe invertirse para expresarla en el sentido "5' → 3'":

5' – ATT AAC CTA AGC TAA TTT TTT AGA ATA AAA
AGA AGC-3'

Posibles elecciones 5' → 3' para las secuencias de bases de codones de mRNA correspondientes al péptido de interés:

5'-Ala	Ser	Phe	Tyr	Ser	Lys	Lys	Leu	Ala	Asp	Val	Ile-3'
GCU	UCU	UUU	UAU	UCU	AAA	AAA	UUA	GCU	GAU	GUU	AUU
GCC	UCC	UUC	UAC	UCC	AAG	AAG	UUG	GCC	GAC	GUC	AUC
GCA	UCA			UAC			UCA	GCA		GUA	AUA
GCG	UCG			UCG			UCG	GCG		GUG	
	AGU			AGU			AGU				
	AGC			AGC			AGC				

Posibles elecciones 3' → 5' para las secuencias de bases de DNA correspondientes al polipéptido de interés:

Ala	Ser	Phe	Tyr	Ser	Lys	Lys	Leu	Ala	Asp	Val	Ile
3'CGA	AGA	AAA	ATA	AGA	TTT	TTT	AAT	CGA	CTA	CAA	TAA
3CGG	AGG	AAG	ATG	AGG	TTC	TTC	AAC	CGG	CTG		TAG
3CGT	AGT			AGT			GAA	CGT	CAG		TAT
3CGC	AGC			AGC			GAG	CGC	CAT		
	TCA			TCA			GAT		CAC		
	TCG			TCG			GAC				

PREGUNTAS DE ANÁLISIS

23

Los mecanismos de reasignación de codificación para la selenocisteína y la pirolisina son similares en muchos aspectos (p. ej., el uso de las secuencias de reasignación SECIS y PYLIS, y los tRNA y acil-tRNA sintetasas específicos). Una diferencia importante entre estos dos ejemplos de reasignación de código es el mecanismo por el que los dos aminoácidos no estándar se unen con sus tRNA respectivos. El tRNA de la selenocisteína se produce a partir de un seril-tRNA especializado. El grupo serilo se convierte después de la unión del tRNA con un grupo selenocisteinilo. En cambio, la pirolisina se sintetiza antes de unirse con su tRNA.

26

Cuando se producen errores en la unión aa-tRNA, suelen ser el resultado de semejanzas en la estructura de los amino-

ácidos. Varias aminoacil-tRNA sintetasas poseen un sitio de corrección independiente que se une a los productos aminoacil-tRNA incorrectos y los hidroliza.

29

Las modificaciones postraduccionales preparan a los polipéptidos para sus funciones específicas y los dirigen a sitios celulares o extracelulares específicos. Los ejemplos de estas modificaciones incluyen procesamiento proteolítico (p. ej., retiro de proteínas señalizadoras), glucosilación, metilación, fosforilación, hidroxilación, modificaciones lipofílicas (p. ej., N-miristoilación y prenilación) y formación de enlaces disulfuro.

32

Los conjuntos de aminoácidos que requieren correcciones incluyen fenilalanina/tirosina, serina/treonina, aspartato/glutamato, asparagina/glutamina, isoleucina/leucina y glicina/alanina.

Glosario

aceptor de electrones. Especie que acepta electrones de un donador durante una reacción.

acervo de aminoácidos. Aminoácidos de disponibilidad inmediata que se encuentran en un organismo para su uso en procesos metabólicos.

acetal. Familia de compuestos orgánicos con la fórmula general $RCH(OR')_2$; formados a partir de la reacción de un hemiacetal con un alcohol.

ácido. Molécula que puede donar iones hidrógeno.

ácido aldárico. Producto que se forma cuando se oxidan a ácidos carboxílicos los grupos aldehído y CH_2OH de un monosacárido.

ácido aldónico. Producto de la oxidación del grupo aldehído de un monosacárido.

ácido débil. Ácido orgánico que no se disocia por completo en agua.

ácido graso $\omega 3$. Ácido α -linoléico y sus derivados, como los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico.

ácido graso $\omega 6$. Ácido linoleico y sus derivados.

ácido graso esencial. Ácido que debe suministrarse en la alimentación puesto que no puede sintetizarlo el organismo; en los humanos los ácidos linoleico y linoléico.

ácido graso no esencial. Ácido graso que puede sintetizar el organismo.

ácido lipoico. Biomolécula que contiene un grupo carboxilato y dos grupos sulfhidrilo que se oxidan o reducen con facilidad; funciona como un portador de grupo acilo en el complejo de deshidrogenasa de piruvato y en el complejo de deshidrogenasa de α -cetoglutarato.

ácido urónico. Producto que se forma cuando se oxida el grupo CH_2OH terminal de un monosacárido.

acidosis. Condición en la que el pH de la sangre se encuentra por debajo de 7.35 durante un tiempo prolongado.

acuaporina. Proteína de conducto de agua.

adiponectina. Hormona peptídica que fomenta la secreción de insulina estimulada por glucosa y las respuestas celulares a la insulina.

aducto. Producto de una reacción de adición.

aerobio obligado. Organismo que es totalmente dependiente del oxígeno para la producción de energía.

agente oxidante. Sustancia que oxida a otra sustancia (extrae electrones de ella); el agente oxidante mismo se reduce en el proceso.

agente reductor. Sustancia que reduce el número de oxidación de otro reactivo; el agente reductor mismo se oxida en el proceso.

agentes intercaladores. Moléculas planas que se insertan entre pares de bases; esta acción distorsiona la cadena de DNA.

agentes no alquilantes. Diversas sustancias, distintas de los agentes alquilantes, capaces de modificar la estructura del DNA.

alcaloide. Miembro de una clase de moléculas naturales que tiene uno o más anillos con nitrógeno; muchos de los alcaloides poseen efectos medicinales o fisiológicos.

alcalosis. Trastorno en el que el pH de la sangre se encuentra por encima de 7.45 durante un tiempo prolongado.

alditol. Azúcar alcohol; producto que se obtiene cuando se reduce el grupo aldehído o cetona de un monosacárido.

aldosa. Monosacárido con un grupo funcional aldehído.

alosterismo. Control de la actividad de una proteína a través de sucesos de unión a ligando.

alquilación. Introducción de un grupo alquilo en una molécula.

ametofterina. Análogo estructural del folato que se utiliza para tratar varios tipos de cáncer; también se denomina metotrexato.

amilopectina. Tipo de almidón vegetal; un polímero ramificado que contiene enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$ y $\alpha(1,6)$.

amilosa. Tipo de almidón vegetal; polímero no ramificado de residuos de D-glucosa ligados con enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$.

amina biógena. Derivado de aminoácido que actúa como neurotransmisor (p. ej., el GABA y las catecolaminas).

aminoácido de cadena ramificada. Perteneciente a un grupo de aminoácidos esenciales con esqueletos carbonados ramificados (leucina, isoleucina y valina).

aminoácido esencial. Aminoácido que no puede sintetizar el organismo y por tanto debe suministrarse en los alimentos.

aminoácido no esencial. Aminoácido que puede sintetizar el organismo.

amortiguador. Solución que contiene un ácido débil y su conjugado básico soporta grandes cambios de pH cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o de bases.

AMPK. Proteincinasa dependiente de AMP; importante enzima reguladora en el metabolismo energético.

anaerobio facultativo. Organismo que posee los mecanismos necesarios para detoxificar los metabolitos del oxígeno. Puede generar energía utilizando el oxígeno como aceptor de electrones.

anaerobio obligado. Organismo que sólo prolifera en ausencia de oxígeno.

anaerobio tolerante al aire. Organismo que depende de la fermentación para satisfacer sus necesidades energéticas y que posee enzimas detoxificantes y moléculas antioxidantes que lo protegen de los metabolitos tóxicos.

análogo. Sustancia de estructura semejante a la de una molécula natural.

análogo de base. Molécula que se asemeja a los nucleótidos normales del DNA y que puede sustituirlos durante la replicación del DNA, lo cual provoca mutaciones.

ancla de GPI (glucosilfosfatidilinositol). Glucolípido usado para fijar determinadas proteínas a la membrana, de preferencia a las balsas lipídicas.

anemia perniciosa. Enfermedad producida por la deficiencia de vitamina B_{12} . Los síntomas incluyen debilidad y trastornos neurológicos. También se observa una disminución del número de eritrocitos.

anhídrido. Producto de una reacción de condensación entre dos grupos carboxilo o dos grupos fosfato en la que se elimina una molécula de agua.

anhídrido mixto. Anhídrido de ácido con dos grupos R diferentes.

animal transgénico. Animal que se produce cuando secuencias de DNA recombinante se microinyectan en un huevo fertilizado.

anómero. Isómero de un azúcar cíclico que se diferencia de otro por su configuración del carbono hemiacetal o acetal.

anotación. Identificación funcional de los genes en un genoma.

anticodón. Secuencia de tres ribonucleótidos localizada en una molécula de tRNA que es complementaria de un codón de la molécula de mRNA; la unión codón-anticodón da lugar a la entrega del aminoácido correcto al sitio de la síntesis de proteínas.

antígeno. Cualquier sustancia capaz de estimular el sistema inmunitario; en general una proteína o un carbohidrato grande.

antioxidante. Sustancia que impide la oxidación de otras moléculas.

antiparalelo. Alineado en oposición.

aparato de Golgi (complejo de Golgi). Conjunto de sacos membranosos curvados que participan en el empaquetamiento y en la distribución de los productos celulares hacia los compartimientos externo e interno.

apoenzima. Porción proteínica de una enzima que requiere un cofactor para actuar en la catálisis.

apoproteína. Holoproteína sin su grupo protésico.

apoptosis. Muerte celular programada.

archaea. Uno de los tres dominios de los organismos vivos. Organismos procariontes que tienen la apariencia de las bacterias y muchas propiedades moleculares que son semejantes a las de las eucariotas.

autocrino. Se refiere a moléculas semejantes a las hormonas que son activas dentro de las células en las que se producen.

autopoyesis. Sistema autónomo, de organización independiente y autosustentable.

autótrofo. Organismo que transforma la energía de la luz o de ciertos productos químicos en la energía de enlaces químicos de las biomoléculas.

azúcar reductor. Azúcar que puede ser oxidada por agentes oxidantes débiles.

bacterias. Uno de los tres dominios de la vida. Procariontes unicelulares con diversas capacidades para explotar sus entornos.

base. Molécula que puede aceptar iones hidrógeno.

base conjugada. El anión (o molécula) que se produce cuando un ácido débil pierde un protón.

base débil. Base orgánica que tiene una capacidad pequeña, aunque mensurable, para combinarse con los iones hidrógeno.

biblioteca de cDNA. Biblioteca de clones de moléculas de cDNA (DNA complementario) producidas a partir de moléculas de mRNA mediante transcripción inversa.

bicapa lipídica. Capa lipídica biomolecular que constituye el marco estructural de las membranas celulares.

biciclo de Krebs. Vía bioquímica en la que el aspartato que se requiere en el ciclo de la urea se genera a partir del oxaloacetato, un intermediario del ciclo del ácido cítrico.

bioenergética. Estudio de las transformaciones energéticas en los organismos vivos.

bioinformática. Área basada en recursos computacionales que facilita el análisis de los datos de secuencias biológicas.

biología de sistemas. Campo de estudio basado en principios de ingeniería en el cual se analizan las interacciones que ocurren entre los componentes de los organismos; las complejas series de datos usadas por los biólogos de sistemas provienen de la genómica, de la proteómica y de fuentes experimentales como interacciones proteína-proteína y flujos en reacciones bioquímicas.

biología molecular. Ciencia dedicada a la elucidación de la estructura y la función de los genomas.

biomoléculas. Moléculas que constituyen los organismos vivos.

biorreparación. Utilización de los procesos biológicos para descontaminar los lugares de desecho de materiales tóxicos.

biotransformación. Conjunto de procesos catalizados por enzimas en los que moléculas tóxicas, hidrófobas o ambas, se convierten en metabolitos (por lo general) menos tóxicos y más solubles.

cadena codificadora. Cadena de DNA que tiene la misma secuencia de bases que el RNA transcrito (con timina en lugar de uracilo).

cadena codificante. Cadena de DNA que no se transcribe; versión en DNA del mRNA usado para sintetizar el polipéptido codificado por un gen.

cadena no codificante (antisentido). Cadena de DNA no codificadora que es complementaria a la secuencia de bases de una molécula de mRNA transcrita a partir de la cadena de DNA codificadora.

cambios espontáneos. Procesos físicos o químicos que ocurren con liberación de energía.

carbanión. Carbono con carga negativa.

carbocación. Carbono con carga positiva.

carbono asimétrico. Carbono unido a cuatro grupos distintos.

carbono quiral. Carbono asimétrico de una molécula que es la imagen en el espejo de otra.

cargador de pinza. Complejo γ que reconoce cadenas individuales de DNA cebadas y transfiere el dímero β_2 -pinza a la polimerasa central.

β -caroteno. Molécula pigmentaria vegetal que actúa como absorbente de la energía luminosa y como antioxidante.

carotenoide. Molécula isoprenoide que actúa como un pigmento recolector de luz o que protege contra las ROS.

catalizador. Sustancia que incrementa la velocidad de una reacción química pero que no es modificada de manera permanente por la reacción.

catecolaminas. Moléculas pertenecientes a una clase de neurotransmisores derivados de la tirosina; son la dopamina, la epinefrina y la norepinefrina.

cebador. Segmento corto de RNA que se requiere para iniciar la síntesis de DNA.

celobiosa. Producto de degradación de la celulosa; disacárido que contiene dos moléculas de glucosa ligadas por un enlace glucosídico $\beta(1,4)$.

célula B o linfocito B. Leucocito que produce y segrega anticuerpos que se unen a sustancias externas iniciando de esta forma su destrucción en la respuesta inmunitaria humoral.

célula blanco o diana. Célula que responde a la unión de una hormona o de un factor de crecimiento con su receptor proteínico.

célula eucariota. Célula que posee un núcleo verdadero.

célula procarionte. Célula viva que carece de núcleo.

célula T o linfocito T. leucocito que lleva en su superficie moléculas semejantes a los anticuerpos y que se une a células externas y las destruye en la inmunidad celular.

celulosa. Polímero producido por las plantas que está formado por residuos de D-glucopiranosos ligados por enlaces glucosídicos $\beta(1,4)$.

centrifugación diferencial. Técnica de fraccionamiento celular en la que las células homogeneizadas se separan mediante fuerzas centrífugas.

centrifugación en gradiente de densidad. Técnica en la que las fracciones celulares se purifican aún más por centrifugación en un gradiente de densidad.

centro de reacción. Complejo proteínico unido a la membrana en una célula fotosintética que participa en la conversión de la energía luminosa en energía química.

centrómero. Región especial de DNA repetitivo que interviene en la división celular; mantiene juntas las cromátidas hermanas durante la profase y la metafase de la división celular.

cera. Mezcla compleja de lípidos no polares incluidos los ésteres de ceras.

etal. Familia de compuestos orgánicos con la fórmula general $RRC(OR)_2$. Formado a partir de la reacción de un hemiacetal con un alcohol.

cetoacidosis. Acidosis producida por la acumulación excesiva de cuerpos cetónicos.

cetogénesis. Las moléculas en exceso de acetyl-CoA se convierten en acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona, a los que se conoce como cuerpos cetónicos.

cetógeno. Término que describe aminoácidos que son degradados a acetyl-CoA o acetoacetyl-CoA.

ketosis. Acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre y en los tejidos.

chaperonas moleculares. Molécula que colabora en el plegamiento proteínico. La mayoría son proteínas de choque térmico.

chaperoninas. Elementos pertenecientes a una familia de moléculas que controlan el plegamiento y la asignación de las proteínas celulares.

ciclo de Calvin. Principal vía metabólica por la cual se incorpora dióxido de carbono en moléculas orgánicas.

ciclo de Cori. Proceso metabólico en el que el lactato, producido en tejidos como el músculo, se transfiere al hígado, donde se convierte en sustrato de la gluconeogénesis.

ciclo de glucosa y alanina. Método para reciclar α -cetoácidos entre los músculos y el hígado y para transportar amoníaco a este último.

ciclo de la urea. Vía cíclica en la que las moléculas de amonio de desecho, el CO_2 , y el nitrógeno amino de las moléculas de aspartato se convierten en urea.

ciclo de la urea de Krebs. Vía cíclica que convierte las moléculas de amonio de desecho junto con el CO_2 y el aspartato en urea. Nombrado por su descubridor Hans Krebs.

ciclo del ácido cítrico. Vía bioquímica que degrada el grupo acetyl de la acetyl-CoA a CO_2 y H_2O , al tiempo que se reducen tres moléculas de NAD^+ y una molécula de FAD.

ciclo del glioxilato. Modificación del ciclo del ácido cítrico que tiene lugar en los vegetales, en las bacterias y en otros eucariotas.

Permite el crecimiento en estos organismos a partir de sustratos de dos carbonos como el etanol, el acetato y la acetyl-CoA.

ciclo lítico. Ciclo vital de un virus en el que destruye su célula hospedadora.

ciclo Q. Movimiento de electrones desde la coenzima Q reducida, UQH_2 , al citocromo c durante el transporte electrónico.

cinesina. Proteína motora relacionada con microtúbulos.

cinética enzimática. Estudio de las velocidades de las reacciones catalizadas por enzimas.

cistrón. Secuencia de DNA que contiene la información que codifica un polipéptido y las señales requeridas para la función del ribosoma.

citocina. Grupo de polipéptidos y proteínas análogas a las hormonas. Se denominan también factores de crecimiento.

citoesqueleto. Conjunto de filamentos proteínicos (microtúbulos, microfilamentos y fibras intermedias) que mantiene la estructura celular interna y permite el desplazamiento de los organelos.

clonación aleatoria. Técnica de clonación en la que se crean bibliotecas genómicas en donde se digiere en forma aleatoria un genoma.

clorofila. Molécula de pigmento verde portadora de magnesio, que se encuentra en los vegetales y en las bacterias fotosintéticas, parecido al hem; absorbe la energía luminosa en la fotosíntesis.

cloroplasto. Plástido que contiene clorofila, localizado en las células de algas y de plantas de orden superior.

código genético. Conjunto de tripletes de bases de nucleótidos (codones) que codifican los aminoácidos de las proteínas y las señales de indicación y de terminación.

codón. Secuencia de tres nucleótidos del mRNA que dirige la incorporación de un aminoácido durante la síntesis de proteínas o que actúa como señal de iniciación o de terminación.

coenzima. Molécula orgánica pequeña que se requiere en los mecanismos catalíticos de determinadas enzimas.

cofactor. Componente no proteínico de una enzima (bien un ion inorgánico o una coenzima) que se requiere para la catálisis.

complejo de iniciación. Complejo proteínico necesario para iniciar el primer paso de la traducción de mRNA mediada por los ribosomas.

complejo de preiniciación. Complejo proteínico de múltiples subunidades, formado durante la fase de iniciación de la síntesis proteínica en las procariontas, que es capaz de unirse a un mRNA.

complejo de preiniciación 43S. Complejo de múltiples elementos formado por las subunidades 40S, eIF-A, eIF-2GTP, eIF-3 y metionil-tRNA^{met}, que se une al mRNA.

complejo de unión al casquete (CBC). Complejo proteínico que se une a moléculas de mRNA encaquetadas y que facilita su traducción; consta de eIF-4^a (una helicasa), eIF-4E (un factor de inicio de la traducción) y eIF-G (una proteína de andamiaje); también se llama eIF-4F.

complejo del origen de la replicación (ORC). Complejo proteínico que se une al origen de replicación del DNA durante la fase de iniciación de la síntesis de DNA; contiene análogos de la proteína DnaA.

complejo remodelador de cromatina. Complejo de múltiples subunidades que facilita la liberación de las histonas del DNA nucleosómico durante la transcripción.

complejo silenciador inducido por RNA (RISC). La cadena codificante del RNA corto interferente unida al complejo RISC se dirige al microRNA viral y se hibrida con él; entonces las nucleasas contenidas en el RISC degradan la secuencia del mRNA viral.

condensación aldólica. Reacción de adición de aldol; la adición nucleófila de un ion enolato cetona a un aldehído para formar una β -hidroxicetona es seguida por la eliminación de una molécula de agua.

conjugación. Apareamiento sexual no convencional entre células bacterianas. La célula donadora transfiere un segmento de DNA a una célula receptora a través de un *pilus* especializado.

contig. Perteneciente a un conjunto de secuencias solapantes de DNA que se utilizan para identificar la secuencia de bases de una región del DNA.

control por retroalimentación. Control de un sistema autorregulado (p. ej., un proceso o una vía metabólicos) en el cual el producto influye en el resultado del proceso.

control respiratorio. Control de la respiración aerobia por la concentración de ADP.

cooperatividad negativa. Mecanismo por el cual la unión de un ligando a una molécula diana disminuye la probabilidad de la unión de otro ligando.

cooperatividad positiva. Mecanismo en el que la unión de un ligando a una molécula diana aumenta la probabilidad de la unión de otro.

corrección cinética. Mecanismo propuesto para explicar la precisión del apareamiento codón-anticodón durante la traducción; el apareamiento de bases correcto da tiempo suficiente para la hidrólisis del ATP unido a un factor de elongación.

corte y empalme del RNA. Proceso en el cual se eliminan los intrones y se unen los exones entre sí para formar un RNA funcional.

corteza celular. Malla tridimensional de proteínas que refuerza la membrana plasmática.

cósmidos. Vehículos de clonación que contienen los sitios *cos* del bacteriófago γ integrado en secuencias de DNA de plásmido con uno o más marcadores seleccionables.

CpG. Dinucleótidos CpG; las citosinas metiladas existen de manera predominante en secuencias 5'-CG-3'.

cromatina. Complejo de DNA e histonas que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas.

cromatografía de filtración en gel. Técnica que se utiliza para separar moléculas según su tamaño y su forma, que emplea una columna rellena con un polímero gelatinoso.

cromatografía de intercambio iónico. Técnica que separa las moléculas según su carga.

cromatografía por afinidad. Técnica en la que se aíslan las proteínas según su capacidad para unirse a un ligando específico.

cromóforo. Componente molecular que absorbe luz a una frecuencia específica.

cromoplasto. Tipo de plástido de las plantas que acumula los pigmentos causales de los colores de las hojas, de los pétalos de las flores y de las frutas.

cromosoma. Molécula de DNA muy larga unida a proteínas que contiene los genes de un organismo.

cromosoma artificial bacteriano. Derivado de un plásmido grande de *E. coli* que se utiliza para clonar secuencias de DNA de hasta 300 kb.

cromosoma artificial de levaduras. Vector de clonación que puede acomodar hasta 100 kb de DNA. Contiene secuencias eucariotas que actúan como centrómeros, telómeros y un origen de replicación.

cuerpo cetónico. Acetona, acetoacetato o β -hidroxibutirato. Se producen en el hígado a partir de acetyl-CoA.

degeneración. Capacidad de partes estructuralmente distintas de un sistema para realizar las mismas funciones u otras similares.

depósitos de amiloide. Agregado insoluble de restos proteináceos intracelulares que se produce en los cerebros de los pacientes con Alzheimer.

desacoplador. Molécula que desacopla la síntesis de ATP del transporte de electrones. Colapsa un gradiente de protones al transportar los protones a través de la membrana.

descarboxilación. Eliminación de un grupo carboxílico de un ácido carboxílico en forma de CO_2 .

desintoxicación. Corrección de un estado de intoxicación; las reacciones químicas que producen sobriedad en una persona bajo el efecto de una sustancia estupefaciente.

desnaturalización. División de la estructura de una proteína o de un ácido nucleico producida por exposición al calor o a sustancias químicas que provoca la pérdida de la función biológica.

desplazamiento del marco de lectura de traducción. Cambio +1 o -1 en el marco de lectura que permite la síntesis de más de un polipéptido a partir de un único mRNA.

destoxicación. Proceso mediante el cual una molécula tóxica se convierte en un producto más soluble (y por lo común menos tóxico).

diabetes insípida nefrógena. Enfermedad autosómica recesiva en la que los riñones de las personas afectadas no pueden producir orina concentrada.

diálisis. Técnica de laboratorio en la que se utiliza una membrana semipermeable para separar las moléculas pequeñas de las más grandes.

diastereoisómero. Estereoisómero que no es un enantiómero (isómero especular).

dicer. Nucleasa que corta pre-microRNA en miRNA maduros o inicia el proceso de silenciamiento génico.

dictiosoma. Término que a menudo se utiliza para referirse al complejo de Golgi en las plantas.

difusión facilitada. Difusión a través de una membrana con la ayuda de un transportador.

difusión simple. Proceso en el que cada tipo de soluto, impulsado por un movi-

miento molecular aleatorio, se mueve a favor de un gradiente de concentración.

dineína. Proteína motora asociada con los microtúbulos.

dinucleótido de flavina y adenina (FAD). Grupo protésico de unión estrecha que consta de riboflavina, D-ribitol y adenina y que funciona en la clase de enzimas llamadas flavoproteínas.

dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Forma coenzimática del ácido nicotínico que contiene un derivado *N*-ribosilo de nicotinamida y adenosina unido mediante un grupo pirofosfato; existe en forma oxidada, NAD^+ , y en forma reducida, NADH, e interviene en la transferencia de electrones en una clase de enzimas llamadas deshidrogenasas.

dipolo. Diferencia de carga entre átomos de una molécula que se produce como consecuencia de la orientación asimétrica de los enlaces polares.

direccionamiento. Proceso que dirige las proteínas recién sintetizadas hacia sus destinos correctos.

disacárido. Glucósido compuesto por dos residuos de monosacárido.

diuresis osmótica. Proceso en el cual el soluto del filtrado urinario produce pérdida excesiva de agua y electrolitos.

DNA A. DNA en el que los pares de bases no se encuentran en ángulos rectos con el eje helicoidal. Se produce cuando el DNA está parcialmente deshidratado.

DNA B. Forma más común de DNA, como sal sódica en condiciones muy húmedas.

DNA satélite. Secuencias de DNA que son muy repetitivas. Forman una banda satélite cuando el DNA se digiere y se centrifuga.

DNA Z. Forma de DNA que está torcida en una espiral levógira. Se denomina así por su conformación de zigzag, que la hace más delgada que el DNA B.

donador de electrones. Especie que dona electrones a un aceptor durante una reacción.

ecuación de Henderson-Hasselbalch. Expresión cinética de la velocidad que define la relación entre el pH, el $\text{p}K_a$ y las concentraciones de los componentes ácido débil y base conjugada de una solución amortiguadora.

edición del RNA. Alteración de la secuencia de bases de una molécula de mRNA recién sintetizada. Las bases pueden modificarse de forma química, eliminarse o añadirse.

efecto hipocrómico. Descenso de la absorción de luz UV (260 nm) que ocurre cuando las bases púricas o pirimídicas se incorporan en pares de bases en las secuencias polinucleotídicas.

efecto Pasteur. Observación de que el consumo de glucosa es mayor en condiciones anaerobias que en presencia de O₂.

efector. Molécula cuya unión a una proteína altera su actividad.

eicosanoide. Molécula semejante a una hormona que contiene 20 carbonos. La mayor parte deriva del ácido araquidónico. Entre los ejemplos se encuentran las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos.

electrófilo. Especie con deficiencia de electrones que es atraída preferentemente a una región de alta densidad de electrones en otra especie durante una reacción química.

electroforesis. Tipo de técnicas en que las moléculas se separan unas de otras por las diferencias de su carga neta.

electroforesis en gel de poli(acrilamida) con SDS. Método para separar proteínas o para determinar sus pesos moleculares que utiliza el detergente con carga negativa dodecil sulfato de sodio (SDS).

electroporación. Método para introducir un vector de clonación en una célula hospedadora que implica tratamiento con una corriente eléctrica.

elemento de inserción. Secuencia corta de DNA que participa en la recombinación específica de sitio; también llamado elemento IS o sitio att.

elemento de respuesta. Secuencia de DNA dentro del promotor de genes que son regulados de manera coordinada; se induce la transcripción cuando se une un complejo hormona-receptor específico.

elemento de respuesta a hormona. Secuencia de DNA específica que se une a complejos hormona-receptor; esta unión incrementa o disminuye la transcripción de un gen específico.

elemento genético móvil. Una de numerosas secuencias de DNA que pueden duplicarse y moverse dentro del genoma.

elemento SECIS. Elemento de secuencia de inserción de selenocisteína; secuencia de bases requerida en la UTR 3' (región no traducida 3') de los mRNA para todas las selenoproteínas a fin de insertar selenocisteína durante la traducción.

elementos de DNA transponibles. Secuencias de DNA que se cortan a sí mismas y luego se insertan en otro lugar.

elongación. Fase de crecimiento de la cadena polipeptídica durante la traducción de un mRNA en un ribosoma.

emergencia. Aparición de propiedades nuevas e imprevistas en cada nivel de organización de un sistema que resultan de interacciones entre los componentes.

enantiómero. Estereoisómero que es una imagen en espejo de otro.

endocitosis. Proceso en el que una célula capta solutos o partículas encerrándolos en vesículas extraídas de su membrana plasmática.

energía. Capacidad para realizar trabajo.

energía de activación. Umbral energético que se requiere para producir una reacción química.

energía libre. Energía de un sistema disponible para realizar trabajo útil.

enfermedad autoinmunitaria. Trastorno en el que una respuesta inmunitaria se dirige contra los propios tejidos de un organismo animal.

enfermedad de Alzheimer. Enfermedad progresiva y letal que se caracteriza por un deterioro grave de las funciones intelectuales producido por la muerte de las neuronas.

enfermedad de Huntington. Trastorno neurológico hereditario letal causado por una secuencia excesivamente larga de poliglutamina en la proteína huntingtina.

enfermedad molecular. Enfermedad producida por un gen mutado.

enlace covalente. Reparto compartido de electrones entre átomos.

enlace de hidrógeno. Fuerza de atracción entre un átomo de hidrógeno y un átomo pequeño muy electronegativo (p. ej., O o N) sobre otra molécula (o la misma).

enlace glucosídico. Enlace acetal formado entre dos monosacáridos.

enlace peptídico. Enlace amida en un polímero de aminoácidos.

endiol. Intermediario formado durante las reacciones de isomerización de los monosacáridos. Contiene un doble enlace con un grupo hidroxilo en cada carbono del doble enlace.

entalpía. Contenido calórico de un sistema. En un sistema biológico es esencialmente equivalente a la energía total del sistema.

entropía. Medida de la aleatoriedad o del desorden de un sistema. Medida de la parte de la energía total de un sistema que no está disponible para un trabajo útil.

envoltura nuclear. Doble membrana que separa el núcleo del citoplasma.

enzima. Biomolécula que cataliza una reacción química.

enzima alostérica. Enzima cuya actividad es afectada por la unión de las moléculas efectoras.

enzima marcadora. Enzima que es un indicador fiable de la presencia de un organelo específico.

epigenoma. Modificaciones epigenéticas dentro de una célula.

epimerización. Interconversión reversible de epímeros.

epímero. Molécula que se diferencia de la configuración de otra por un carbono asimétrico.

epimutación. Cambio en el patrón epigenético normal.

epóxido. Éter en el que el oxígeno se incorpora a un anillo de tres miembros.

escala de pH. Una medida de la concentración de iones hidrógeno. El pH es el logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno en moles por litro.

esfera de solvatación. Caparazón de moléculas de agua que se dispone alrededor de iones positivos y negativos.

esfingolípido. Lípido de membrana que contiene un aminoalcohol de cadena larga y ceramida (derivado ácido graso de la esfingosina); importante componente de las membranas vegetales y animales.

esfingomielina. Tipo de fosfolípido que contiene esfingosina. El grupo 1-hidroxilo de la ceramida se esterifica con el grupo fosfato de la fosforilcolina o de la fosforiletanolamina.

espacio perinuclear. Espacio entre las dos membranas de la envoltura nuclear.

especies reactivas de nitrógeno (RNS). Radicales nitrogenados que a veces se clasifican como ROS; los más importantes son el óxido nítrico, el dióxido de nitrógeno y el peroxinitrito.

especies reactivas de oxígeno (ROS). Derivados reactivos del oxígeno molecular, entre los que se encuentran el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete.

espectroscopia de masas. Técnica en la que las moléculas se vaporizan y luego se bombardean con un haz de electrones de alta energía, haciendo que se fragmenten como cationes.

esquema Z. Mecanismo por el que fluyen los electrones entre el PSII y el PSI durante la fotosíntesis.

estado de transición. En la catálisis, intermedio inestable formado por la enzima que ha alterado al sustrato de forma que ahora comparte propiedades del sustrato y del producto.

estado estable. Fase de la vida de un organismo en la que la velocidad de los procesos anabólicos es casi igual a la de los procesos catabólicos.

estereoisómero. Molécula que tiene igual fórmula estructural y patrones de enlace que otra, pero con una disposición diferente de los átomos en el espacio.

esteroide. Derivado de los triterpenos. Están formados por cuatro anillos fusionados.

estrés oxidativo. Producción excesiva de especies reactivas de oxígeno.

estroma. Sustancia densa llena de enzimas que rodea la membrana tilacoide dentro del cloroplasto.

estructura cuaternaria. Asociación de dos o varios polipéptidos plegados para formar una proteína funcional.

estructura primaria. Secuencia de aminoácidos de un polipéptido.

estructura secundaria. Disposición de una cadena polipeptídica en estructuras localmente organizadas como hélices α y láminas plegadas β ; la estructura secundaria se mantiene mediante enlaces de hidrógeno entre el hidrógeno amida y el oxígeno carbonilo de los enlaces peptídicos.

estructura terciaria. Estructura tridimensional globular de un polipéptido que se produce por el plegamiento de las regiones de estructura secundaria. El plegamiento se produce por las interacciones de las cadenas laterales (los grupos R) de los residuos de aminoácidos.

eucariotas. Uno de los tres dominios de la vida; organismos unicelulares y multicelulares con núcleo.

euromatina. Forma menos condensada de cromatina que tiene niveles variables de actividad transcripcional.

exón. Región en un gen interrumpido que codifica RNA y que acaba en el producto final (p. ej., mRNA).

exonucleasa. Enzima que elimina nucleótidos desde el extremo de la cadena polinucleotídica.

explosión respiratoria. Proceso consumidor de oxígeno que ocurre en las células recolectoras, como los macrófagos, en

donde se generan las ROS y se utilizan para destruir las células ajenas o dañadas.

expresión génica. Mecanismo por el cual los seres vivos regulan el flujo de información genética; es el control cronológico y de la expresión de los genes.

extremófilo. Organismo que vive en condiciones extremas de temperatura, pH, presión o concentración iónica que fácilmente podrían destruir a la mayor parte de los organismos.

extremozima. Enzima que opera en condiciones extremas de temperatura, presión, pH o concentración iónica.

fábricas de replicación. Compartimentos nucleares específicos (o nucleoides) en los cuales ocurre la replicación del DNA.

factor ρ . Helicasa dependiente de ATP que interviene en la terminación de la transcripción en bacterias.

factor de capacitación para la replicación. Proteínas que se unen al complejo del origen de la replicación (ORC) y completan la estructura del preRC.

factor de crecimiento. Polipéptido extracelular que estimula el crecimiento celular, la división celular o ambos.

factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Proteína segregada por las plaquetas sanguíneas durante la coagulación. Estimula la mitosis durante la cicatrización de las heridas.

factor de crecimiento epidérmico. Proteína que estimula las células epiteliales para que se dividan.

factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). Proteína del ser humano que interviene en las acciones promotoras del crecimiento de la GH. Posee propiedades semejantes a las de la insulina (p. ej., promueve el transporte de glucosa y la síntesis de grasas).

factor de intercambio de guanina (GEF). Proteína que media un cambio conformacional en la región transmembrana de un receptor acoplado a proteína G y que induce el intercambio GDP/GTP durante la activación de la proteína G.

factor de necrosis tumoral (TNF). Proteína tóxica para las células tumorales, que suprime la división celular.

factor de reciclaje ribosómico. En las bacterias, proteína con forma de tRNA; se une dentro del sitio A y causa la disociación de la subunidad ribosómica después de la síntesis del polipéptido.

factor de replicación C. Proteína cargadora de pinza que controla la fijación de DNA polimerasa δ a cada cadena de DNA.

factor de transcripción. Proteína que regula o inicia la síntesis de RNA mediante su unión a secuencias de DNA específicas denominadas elementos de respuesta.

factor de unión a repeticiones teloméricas (TRF). Proteína que se une a la secuencia saliente 3' de un telómero y la asegura.

factor liberador. Proteína que participa en la fase de terminación de la traducción.

fagocitosis. Ingestión de células extrañas o dañadas por determinados leucocitos.

familia de proteínas. Grupo de moléculas proteínicas relacionadas por la semejanza de su secuencia de aminoácidos.

fase estacionaria. Matriz sólida en técnicas cromatográficas.

fase móvil. La fase que se mueve en los métodos cromatográficos.

fermentación. Metabolismo o degradación anaerobia de los azúcares. Proceso que produce energía en el que las moléculas orgánicas sirven como donadoras y aceptoras de electrones.

fibrosis quística. Enfermedad autosómica recesiva, en última instancia letal, producida por la ausencia o por la acción deficiente de un conducto proteínico de cloro denominado CFTR.

fijación de carbono. Proceso bioquímico por el cual se incorpora dióxido de carbono inorgánico en moléculas orgánicas.

fijación de nitrógeno. Conversión del nitrógeno molecular (N_2) en una forma reducida de utilidad biológica (NH_3) para microorganismos fijadores de nitrógeno.

filamento intermedio. Componente citoesquelético que les confiere a las células considerable soporte mecánico; un polímero flexible, fuerte y relativamente estable (8-12 nm).

flavoproteína. Proteína conjugada en la que el grupo protésico es FMN o FAD.

fluorescencia. Forma de luminiscencia en la que determinadas moléculas pueden absorber luz de una longitud de onda y emitir luz de otra longitud de onda.

fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP). Forma coenzimática del ácido nicotínico que contiene un derivado *N*-ribosilo de nicotinamida y adenosina unido mediante un grupo pirofosfato a un grupo fosfato adicional enlazado con el grupo 2'-OH del azúcar adenosina; existe en la forma oxidada, $NADP^+$, y en la redu-

cida, NADPH, e interviene en la transferencia de electrones en una clase de enzimas llamadas deshidrogenasas.

3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato. Una molécula donadora de sulfato de alta energía que se utiliza en la biosíntesis de los sulfátidos, un tipo de glucolípidos.

fosfoglicérido. Tipo de molécula lipídica que se encuentra predominantemente en las membranas formada por glicerol ligado a dos ácidos grasos, fosfato y un grupo polar.

fosfolípido. Molécula anfipática que tiene un dominio hidrófobo (cadenas hidrocarburo de residuos de ácidos grasos) y un dominio hidrófilo (una cabeza polar); componente estructural importante de las membranas.

fosfoproteína. Proteína conjugada en la que el grupo protésico es el fosfato.

fosforilación en el nivel del sustrato. Síntesis de ATP a partir de ADP por fosforilación acoplada con la fragmentación exergónica de una molécula sustrato orgánica de alta energía.

fosforilación oxidativa. Síntesis de ATP acoplada al transporte de electrones.

fotoautótrofo. Organismo que posee un mecanismo para transformar la energía solar en otras formas de energía.

fotofosforilación. Síntesis de ATP acoplada al transporte de electrones impulsado por la energía luminosa.

fotoheterótrofo. Organismo que utiliza tanto la luz como las biomoléculas orgánicas como fuentes de energía.

fotorrespiración. Proceso dependiente de la luz que tiene lugar en las células vegetales con actividad fotosintética y que consume oxígeno y libera dióxido de carbono.

fotosíntesis. Captura de energía luminosa y su conversión en energía química, que a continuación reduce el dióxido de carbono y lo incorpora en moléculas orgánicas.

fotosistema. Mecanismo fotosintético formado por pigmentos que absorben luz.

fraccionamiento celular. Técnica basada en homogeneización y centrifugación que permite el estudio de los organelos celulares.

fragmento de Okazaki. Serie de segmentos de desoxirribonucleótido que se forman durante la replicación discontinua de una de las cadenas del DNA, mientras que la otra cadena se replica sin interrupción.

fuerza de dispersión de London. Interacción dipolo-dipolo temporal.

fuerza protón-motriz. Fuerza que se produce a partir de un gradiente de protones y un potencial de membrana.

fuerzas de van der Waals. Clase de interacciones electrostáticas transitorias y relativamente débiles entre dipolos permanentes, inducidos o ambos.

gasotransmisor. Molécula gaseosa endógena que actúa como molécula de señalización.

gen. Secuencia de DNA que codifica un polipéptido, un rRNA o un tRNA.

gen constitutivo. Gen que se transcribe de forma habitual y que codifica productos génicos necesarios para la función celular.

gen marcador. Gen cuya presencia es posible detectar, lo que facilita la identificación de células transformadas.

genética. Investigación científica de la herencia.

genoma. Información genética total que posee un organismo.

genómica. Análisis a gran escala de los genomas completos; la secuenciación y la caracterización de los genomas.

genómica funcional. Disciplina científica dedicada a la investigación de los patrones de expresión génica.

glóbulo fundido. Estado parcialmente globular de un polipéptido plegado que se asemeja al estado nativo de la molécula.

glucagon. Hormona peptídica liberada por las células α pancreáticas; entre sus efectos se encuentra el de incrementar la glucemia mediante la degradación del glucógeno hepático.

glucano. Polímero de monosacáridos; un polisacárido.

glucidoma. Conjunto total de azúcares y glucanos que una célula o un organismo producen.

glucidómica. Investigación de las propiedades estructurales y funcionales de todas las moléculas de carbohidrato producidas por los organismos.

glucocáliz. Capa de la superficie externa de numerosas células eucariotas que contiene grandes cantidades de moléculas portadoras de carbohidratos.

glucoconjugado. Molécula que posee carbohidratos unidos de forma covalente (p. ej., glucoproteínas y glucolípidos).

glucocorticoide. Hormona esteroidea producida en la corteza suprarrenal que afecta al metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de los lípidos.

glucogénesis. Vía bioquímica que añade glucosa a los polímeros crecientes de glucógeno cuando la concentración de glucosa en sangre es elevada.

glucogénico. Término que describe aminoácidos que son degradados a piruvato o a un intermediario de ácido cítrico; dichos aminoácidos se usan como sustratos en la síntesis de glucosa en la gluconeogénesis.

glucógeno. Molécula de almacenamiento de glucosa de los vertebrados; es un polímero ramificado que contiene enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$ y $\alpha(1,6)$.

glucogenólisis. Vía bioquímica que elimina las moléculas de glucosa de los polímeros de glucógeno cuando la concentración de glucosa en sangre es baja.

glucolípidido. Un glucoesfingolípidido; una molécula en la que un monosacárido, disacárido u oligosacárido está unido a una ceramida a través de un enlace *O*-glucosídico.

glucólisis. Vía enzimática que convierte la molécula de glucosa en dos moléculas de piruvato. Este proceso anaerobio genera energía en forma de dos moléculas de ATP y dos moléculas de NADH.

gluconeogénesis. Síntesis de glucosa a partir de moléculas distintas de los carbohidratos.

glucoproteína. Proteína conjugada en la que las moléculas de carbohidratos están unidas de forma covalente.

glucosaminoglucano. Cadena de heteropolisacárido larga y no ramificada compuesta de unidades repetitivas de disacáridos.

glucósido. Acetal de un azúcar.

glucosilasa de DNA. Enzima reparadora de DNA que rompe el enlace N-glucosídico entre la base dañada y el componente de desoxirribosa del nucleótido.

glucosuria. Presencia de glucosa en la orina. Un síntoma de diabetes mellitus.

grana. Apilamientos de membrana tilacoide.

granum. Porción plegada de la membrana tilacoide.

grasa neutra. Moléculas de triacilglicerol.

grelina. Proteína que estimula el apetito; es producida por las células del estómago y por las del intestino delgado.

grupo acilo. Cualquier grupo molecular derivado de un ácido carboxílico por remoción de un grupo hidroxilo.

grupo de cabeza polar. Grupo molecular que contiene fosfato u otros grupos cargados o polares.

grupo funcional. Grupo de átomos que experimenta reacciones características cuando está unido a un átomo de carbono en una molécula o biomolécula orgánica.

grupo protésico. Porción no proteínica de un polipéptido conjugado que es esencial para la actividad biológica de la proteína; a menudo es un grupo orgánico complejo.

grupo saliente. Grupo desplazado durante una reacción de sustitución nucleófila.

hacinamiento macromolecular. Empaquetamiento denso de una enorme variedad de macromoléculas y de otras moléculas en el interior de las células.

helicasa. Enzimas dependientes de ATP que catalizan el desenrollamiento del DNA dúplex.

hemiacetal. Perteneciente a una familia de moléculas orgánicas con la fórmula general $RCH(OR)OH$ que se forma por la reacción de una molécula de alcohol con un aldehído.

hemicetal. Perteneciente a una familia de moléculas orgánicas con la fórmula general $RRC(OR)OH$ que se forma por la reacción de una molécula de alcohol con una cetona.

hemoproteína. Proteína conjugada en la que el grupo protésico es el hem, un grupo orgánico que contiene hierro.

heterocarion. Estructura formada por la fusión de las membranas de dos células diferentes. Se utiliza para demostrar la fluidez de la membrana.

heteroglucano. Polímero de carbohidratos de alto peso molecular que contiene más de un tipo de monosacárido.

heterótrofo. Organismo que obtiene energía degradando moléculas del alimento preformadas obtenidas al consumir otros organismos.

hibridación. Técnica de laboratorio en la cual se asocian fragmentos de DNA monocatenarios de distintos orígenes; la velocidad con la que se forma un híbrido es una medida de la semejanza de las dos cadenas.

hibridación de Southern. Técnica de laboratorio en la cual se usan perfiles de DNA o de RNA radiomarcados para localizar secuencias complementarias en un dígido de DNA.

híbrido de resonancia. Molécula con dos o más estructuras alternativas que sólo se diferencian en la posición de los electrones.

hidratación. Tipo de reacción de adición en la que se añade agua a un doble enlace carbono-carbono.

hidrocarburo. Molécula que sólo contiene carbono e hidrógeno.

hidrocarburo alifático. Hidrocarburo no aromático como el metano o el ciclohexano.

hidrocarburo aromático. Molécula que contiene un anillo bencénico o que tiene propiedades semejantes a las del benceno.

hidrófilo. Moléculas que poseen cargas positivas o negativas, o que contienen un número relativamente grande de átomos de oxígeno o de nitrógeno electronegativos. Se disuelven con facilidad en el agua.

hidrófobo. Moléculas que no se disuelven en agua y que poseen pocos átomos electronegativos, o ninguno.

hidrolasa. Enzima que cataliza reacciones en las que la adición de agua rompe enlaces.

hidrólisis. Reacción química en la que las moléculas se rompen por la adición de agua.

hidroxiapatita. Gel de fosfato cálcico que se utiliza en la investigación de los ácidos nucleicos. Se une al DNA de bicatenario con más tenacidad que al DNA de cadena única.

hiperamonemia. Elevación potencialmente letal de la concentración de iones amonio en la sangre.

hiperglucemia. Concentración de glucosa en sangre superior a las cifras normales.

hiperglucemia hiperosmolar no cetósica. Deshidratación grave en los diabéticos no dependientes de insulina. Producida por concentraciones de glucosa persistentemente elevadas.

hiperuricemia. Concentración anormalmente elevada de ácido úrico en sangre.

hipoglucemia. Concentración de glucosa en sangre con cifras inferiores a lo normal.

hipótesis de la señal. Mecanismo que explica la síntesis de las proteínas secretadas o de membrana en los ribosomas unidos al RER. Una secuencia de residuos de aminoácidos de la cadena polipeptídica naciente participa en la inserción de la molécula en la membrana del RER.

hipótesis del balanceo. Hipótesis que explica por qué las células a menudo tienen menos tRNA de los esperados. La libertad en el apareamiento (emparejamiento) de la tercera base del codón con la primera base del anticodón permite que algunos tRNA se apareen con varios codones.

holoenzima. Enzima completa formada por la apoenzima más un cofactor.

holoproteína. Apoproteína combinada con su grupo protésico.

homeostasis. Capacidad de los organismos vivos para regular los procesos metabólicos a pesar de la variabilidad de sus ambientes interno y externo.

homoglucano. Polímero de carbohidratos de alto peso molecular que contiene un solo tipo de monosacárido.

hormona. Molécula producida por células específicas que influye sobre la función de células blanco distantes.

hormona endocrina. Hormona segregada al torrente sanguíneo que actúa sobre células blanco distantes.

horquilla de replicación. Región en forma de Y de una molécula de DNA que experimenta replicación. Se produce por la separación de dos cadenas de DNA.

hsp60. Molécula perteneciente a una familia de chaperonas moleculares que intervienen en el plegamiento proteínico formando una gran estructura compuesta por dos anillos de siete miembros apilados que facilitan el plegamiento de los polipéptidos dependiente del ATP; también se denominan chaperoninas o Cpn60.

hsp70. Molécula perteneciente a una familia de chaperonas moleculares que se unen a las proteínas y las estabilizan durante las primeras fases del proceso de plegamiento.

identificación genética. Técnica de laboratorio que se utiliza para comparar los patrones de bandas de DNA de distintas personas.

inducción enzimática. Proceso en el que una molécula de señalización estimula la mayor síntesis de una enzima específica.

infarto del miocardio. Interrupción del riego sanguíneo al corazón que causa la muerte de las células musculares cardíacas; ataque cardíaco.

inhibición competitiva. Tipo reversible de inhibición enzimática en el cual la molécula inhibidora compite con el sustrato por la ocupación del sitio activo.

inhibición irreversible. Forma de inhibición enzimática en la cual una molécula inhibidora daña de forma permanente una enzima, por lo común a través de la formación de un enlace covalente.

inhibición no competitiva. Inhibición de una enzima en la cual el inhibidor se une tanto a la enzima libre como al complejo enzima-sustrato.

inhibidor. Molécula que reduce la actividad de una enzima.

iniciación. Primera fase de la traducción.

inmunidad celular. Procesos del sistema inmunitario mediados por células T, un tipo de linfocito.

insensibilización. Proceso en el que las células se ajustan a los cambios de estimulación disminuyendo el número de receptores de superficie de la célula o inactivándolos.

insulina. Hormona peptídica liberada por las células β pancreáticas; entre sus principales efectos se encuentra la inducción de la captación de glucosa en las células de determinados tejidos diana (el hígado, los músculos y el tejido adiposo).

interacción electrostática. Atracción no covalente entre átomos o grupos de carga opuesta.

interacción hidrófoba. Asociación de moléculas no polares cuando se colocan en agua.

intercambio de disulfuro. Proceso posterior a la traducción catalizado por enzimas en el que hay un intercambio de enlaces disulfuro en una proteína hasta que se forman los enlaces disulfuro biológicamente relevantes y correctos.

interferencia de RNA. Mecanismo celular en el cual se degradan moléculas de RNA; interviene en la regulación de la expresión génica y en la defensa contra genomas de RNA virales.

interferón. Perteneciente a un grupo de glucoproteínas que poseen una actividad antiviral inespecífica (p. ej., estimulación de las células para que produzcan proteínas antivirales) que inhibe la síntesis del RNA y de las proteínas virales, y que regulan la proliferación y la diferenciación de las células del sistema inmunitario.

interleucina 2 (IL-2). Miembro de un grupo de citocinas que regulan el sistema inmunitario además de promover el crecimiento y la diferenciación celulares.

intermediario. Especie producida en el transcurso de una reacción el cual existe por un periodo finito de tiempo.

intrón. Secuencia interpuesta no codificante en una escisión o gen interrumpido que no se encuentra en el producto final de RNA.

ionóforo. Sustancia que transporta cationes a través de las membranas.

IP₃. Inositol-1,4,5-trifosfato; el receptor de IP₃ es un conducto de calcio.

isla de CpG. Regiones del genoma donde los dinucleótidos CpG constituyen más del 50% de las bases.

isoenzima. Una de las dos o más formas de la misma actividad enzimática con secuencias de aminoácidos similares.

isomerasa. Enzima que cataliza la conversión de un isómero en otro.

isómero *cis*. Isómero en el que dos sustituyentes están en el mismo lado de un doble enlace.

isómero óptico. Estereoisómero que posee uno o varios centros quirales.

isómero *trans*. Isómero en el que se encuentran dos sustituyentes en lados opuestos de un doble enlace.

isómeros. Moléculas con el mismo número, y los mismos tipos, de átomos.

isoprenoide. Perteneciente a una clase de biomoléculas que contienen unidades estructurales repetitivas de cinco carbonos conocidas como unidades de isopreno. Entre los ejemplos están los terpenos y los esteroides.

lactona. Éster cíclico.

lactosa. Disacárido que se encuentra en la leche, compuesto por una molécula de galactosa ligada mediante un enlace glucosídico $\beta(1,4)$ a una molécula de glucosa.

lamela del estroma. Membrana tilacoide que interconecta dos grana.

lanzadera del fosfato de glicerol. Proceso metabólico que utiliza glicerol-3-fosfato para transferir electrones del NADH del citosol al FAD mitocondrial.

lectina. Proteína de unión a carbohidratos.

leptina. Proteína inductora de saciedad de 16 kDa que es secretada al torrente sanguíneo en primera instancia por el tejido adiposo.

leucotrieno. Molécula biológicamente activa derivada del ácido araquidónico cuya síntesis se inicia por una reacción de peroxidación.

liasa. Enzima que cataliza la rotura de los enlaces C—O, C—C, o C—N, originando así un producto que contiene un doble enlace.

ligando. Molécula que se une a un sitio específico en una molécula grande.

ligasa. Enzima que cataliza la unión de dos moléculas.

ligasa DNA. Enzima que cataliza la formación de un enlace fosfodiéster covalente entre el extremo 3'-OH de un segmento y el extremo 5'-fosfato de otro segmento durante la replicación del DNA.

límite de resolución. En microscopia, distancia mínima entre dos puntos separados que permite su discriminación.

LINE (elementos nucleares entremezclados largos). Retrotransposones con longitudes mayores a 5 kb que contienen un promotor fuerte, una secuencia de integración y las secuencias de codificación de enzimas de transposición.

lípid. Perteneciente a un grupo de biomoléculas que son solubles en solventes no polares e insolubles en agua.

lipogénesis. Biosíntesis de la grasa corporal (triacilglicerol).

lipólisis. Hidrólisis de las moléculas de grasa.

lipoproteína. Proteína conjugada en la que las moléculas lipídicas son los grupos protésicos. Complejo lípido-proteína que transporta en la sangre los lípidos insolubles en agua.

lipoproteína de alta densidad. Tipo de lipoproteína con un contenido proteínico elevado que se piensa elimina el exceso de colesterol de las membranas celulares y lo transporta al hígado.

lipoproteína de baja densidad. Tipo de lipoproteína que contiene colesterol, triacilglicerol y fosfolípidos; transporta colesterol a los tejidos periféricos.

lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Lipoproteína que se forma cuando una lipoproteína de muy baja densidad se reduce de tamaño y se hace más densa como resultado del agotamiento de moléculas de triacilglicerol, de apolipoproteína y de fosfolípido.

lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Tipo de lipoproteína con una concentración relativa de lípidos muy elevada; transporta lípidos a los tejidos.

lisogenia. Integración de un genoma de un virus en un genoma hospedador.

lisosoma. Organelo con forma de saco capaz de degradar la mayoría de las biomoléculas.

litótrofo. Organismo que utiliza reacciones inorgánicas específicas para generar energía. También conocido como quimiolitótrofo.

localización del transcrito. Unión de los mRNA a determinadas estructuras celulares dentro del citoplasma que permite la creación de gradientes proteínicos dentro de la célula.

luz tilacoide. Compartimento interno creado por la formación de grana.

maltosa. Producto de degradación de la hidrólisis del almidón. Disacárido formado por dos moléculas de glucosa unidas por un enlace glucosídico $\alpha(1,4)$.

marco de lectura. Conjunto de codones contiguos en una molécula de mRNA.

marco de lectura abierto (ORF). Serie de tripletes de una secuencia de mRNA que no contienen un codón de terminación.

matriz extracelular (ECM). Material gelatinoso que contiene proteínas y carbohidratos y que une a las células y los tejidos.

matriz nuclear. Andamiaje similar al citoesqueleto dentro del núcleo en que se organizan los lazos de cromatina.

MCM (complejo de mantenimiento minicromosómico). Principal DNA helicasa en eucariotas.

mecanismo de reacción. Descripción paso a paso de una reacción química.

membrana externa. Membrana porosa externa de las mitocondrias.

membrana interna. Membrana más profunda de la envoltura nuclear; contiene proteínas que son exclusivas del núcleo.

membrana plasmática. Membrana que rodea una célula, separándola de su ambiente externo.

membrana tilacoide. Membrana interna plegada de forma intrincada dentro del cloroplasto.

metabolismo. Conjunto de todas las reacciones químicas de un organismo.

metabolismo ácido de las crasuláceas. Vía fotosintética que produce una molécula de cuatro carbonos (malato) en plantas que viven en regiones cálidas y secas como los desiertos.

metabolismo aerobio. Mecanismo por el cual la energía de los enlaces químicos de las moléculas de alimento se captura y usa para impulsar la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP), dependiente de oxígeno.

metabolismo C4. Vía fotosintética de plantas, como el maíz y la caña de azúcar, que produce una molécula de 4 carbonos e impide la fotorrespiración en los organismos eucariotas fotosintéticos.

metaboloma. Conjunto completo de metabolitos orgánicos que se producen dentro de una célula bajo la dirección del genoma.

metaloproteína. Proteína conjugada que contiene uno o varios iones metálicos.

metiltransferasa de mantenimiento. Enzima que metila cadenas de DNA recién sintetizadas en sitios opuestos a la metilcitosina en la cadena progenitora.

metiltransferasa de novo. Metiltransferasas que catalizan la metilación de los CpG no modificados.

método de terminación de la cadena.

Técnica para determinar las secuencias de bases de DNA en el que se utilizan análogos de bases 2',3'-didesoxi como inhibidores de la DNA polimerasa terminadores de la cadena; también se denomina método de Sanger.

metotrexato. Análogo estructural del folato que se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer; también se denomina ametopterina.

micela. Agregación de moléculas que tienen un componente no polar y otro polar en la que los dominios polares quedan frente al agua que las rodea.

microfilamento. Componente del citoesqueleto formado por la proteína actina.

micromatriz (microarreglo) de DNA. Un chip de DNA que se utiliza para analizar de manera simultánea la expresión de miles de genes.

microrribonucleoproteína (miRNP). Proteína que suprime la expresión de genes específicos al unirse a un sitio complementario en un miRNA apropiado para silenciar la traducción.

microsatélite. Secuencias de 2 a 4 bp que están repetidas en forma de tándem de 10 a 20 veces.

microsoma. Vesícula membranosa derivada de fragmentos de retículo endoplásmico obtenida mediante centrifugación diferencial.

microtúbulo. Componente del citoesqueleto formado por la proteína tubulina.

migración cromosómica. Técnica utilizada para aislar clones que contienen secuencias discontinuas del mismo cromosoma.

mineralocorticoide. Hormona esteroidea que regula el metabolismo del Na⁺ y del K⁺.

minisatélite. Secuencias repetidas en tándem de alrededor de 25 bp con longitudes totales entre 10² y 10⁵ bp.

mitocondria. Organelo que posee dos membranas en el que tiene lugar la respiración aerobia.

mitógeno. Sustancia que estimula la división celular.

modelo del mosaico fluido. Modelo actualmente aceptado de las membranas celulares en el que la membrana es una bicapa lipídica con proteínas integrales integradas en los lípidos y proteínas periféricas unidas de forma más laxa a la superficie de la membrana.

modificación postraduccional. Conjunto de reacciones que alteran la estructura de los polipéptidos recién sintetizados.

modulador. Ligando cuya unión a un sitio alostérico de una enzima altera su actividad.

módulo. Componente de un subsistema que realiza una función específica.

molécula anfipática. Molécula que contiene dominios polares y no polares.

molécula anfotérica. Molécula que puede reaccionar como ácido y como base.

molécula insaturada. Molécula que contiene uno o varios dobles o triples enlaces carbono-carbono.

monoinsaturado. Ácido graso con un solo doble enlace.

mononucleótido de flavina (FMN). Grupo protésico de unión estrecha que consta de una molécula de riboflavina y fosfato de D-ribitol que funciona en la clase de enzimas llamadas flavoproteínas.

monosacárido. Polihidroxi aldehído o cetona con la fórmula que contiene al menos tres átomos de carbono.

motivo. Combinación única de estructuras secundarias en hélice α y lámina plegada β que ocurre en proteínas globulares; también llamado estructura supersecundaria.

mutación. Cualquier cambio de la secuencia de nucleótidos de un gen.

mutación por transición. Mutación que implica la sustitución de una base de purina diferente de la purina presente en el lugar de la mutación o la sustitución de una pirimidina diferente de la pirimidina normal.

mutación por transversión. Tipo de mutación puntual en la que se sustituye una pirimidina por una purina, o viceversa.

mutación puntual. Cambio de un solo nucleótido en el DNA.

mutagénesis de sitio específico dirigida. Técnica que introduce cambios de secuencia específicos en genes clonados.

mutarrotación. Proceso espontáneo en el que se interconvierten fácilmente las formas α y β de los monosacáridos.

naciente. Recién sintetizado.

neurotransmisor. Molécula liberada en una terminal nerviosa que se une a otras células nerviosas o musculares y afecta su función.

N-glucano. Oligosacárido unido a asparagina.

nucleasa. Enzima que hidroliza a las moléculas de ácidos nucleicos para formar oligonucleótidos.

nucleófilo. Átomo o molécula con abundantes electrones.

nucleohistona. DNA que forma complejos con proteínas histonas.

nucléolo. Estructura que se observa en el núcleo cuando se tiñe con determinados colorantes. Desempeña una función primordial en la síntesis del RNA ribosómico.

nucleoplasma. Material gelatinoso localizado dentro del núcleo que contiene una matriz nuclear similar al citoesqueleto y una red de fibras de cromatina.

nucleósido. Biomolécula formada por un azúcar pentosa (ribosa o desoxirribosa) y una base nitrogenada.

nucleosoma. Elemento estructural que se repite en los cromosomas eucariotas, formado por un núcleo de ocho moléculas de histona con alrededor de 140 pares de bases de DNA enrollados por el exterior. Sesenta pares de bases adicionales conectan los nucleosomas adyacentes.

número de recambio. Número de moléculas de sustrato convertidas en producto cada segundo por mol de enzima.

O-glucano. Polisacárido tipo mucina.

oligómero. Proteína con varias subunidades en la que algunas o todas las subunidades son idénticas.

oligonucleótido. Segmento corto de ácido nucleico que contiene menos de 50 nucleótidos.

oligosacárido. Carbohidrato de tamaño intermedio formado por dos a 10 monosacáridos.

oncogén. Versión mutada de un protooncogén que promueve la proliferación anormal de la célula.

operón. Conjunto de genes ligados que se regulan como una unidad.

organelo. Estructura encerrada en una membrana dentro de una célula eucariota.

organelos vesiculares. Pequeños sacos membranosos esféricos que contienen sustancias producidas en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi o introducidas en la célula por endocitosis.

organismos anaerobios. Organismos que no usan oxígeno para generar energía.

osmolito. Sustancia osmóticamente activa que sintetizan las células para restaurar el equilibrio osmótico.

ósmosis. Difusión de un solvente a través de una membrana semipermeable.

oxianión. Átomo de oxígeno cargado negativamente.

oxidación. Pérdida de electrones.

β -oxidación. Vía catabólica en la que se degrada la mayoría de los ácidos grasos. Se forma acetil-CoA al romperse el enlace entre los carbonos α y β .

oxidoreductasa. Enzima que cataliza una reacción de oxidación-reducción.

palíndromo. Secuencia que transmite la misma información cuando se lee hacia adelante o hacia atrás; los palíndromos de DNA contienen secuencias repetidas invertidas.

par redox conjugado. Donador de electrones y su forma aceptora de los mismos: por ejemplo, NADH y NAD⁺.

partícula de reconocimiento de la señal. Complejo ribonucleoproteínico voluminoso que participa en la unión del ribosoma y del péptido de señal emergente al RER durante la síntesis de proteínas; facilita el paso del péptido creciente a través del RER.

péptido. Polímero formado por menos de 50 residuos de aminoácidos.

péptido de señal. Secuencia corta, a menudo ubicada cerca del grupo amino terminal de un polipéptido, que determina su destino.

péptido opiáceo. Molécula que se produce en las células del tejido nervioso, que alivia el dolor y que produce sensaciones placenteras.

perfil de DNA. Patrón de DNA único de repeticiones de secuencias blanco (diana) que se separa en un gel de electroforesis; utilizado para identificar individuos.

pH óptimo. pH en el que una enzima cataliza una reacción con una eficacia máxima.

pigmento antena. Molécula que absorbe la energía luminosa y la transfiere a un centro de reacción durante la fotosíntesis.

pinza β 2. Complejo proteínico que promueve la procesividad; es decir, impide la disociación frecuente de la DNA polimerasa del molde de DNA.

pirimidina. Base nitrogenada con una estructura de un solo anillo. Componente de los nucleótidos.

pirofosfato de tiamina. Forma coenzimática de la tiamina; también llamada vitamina B₁.

plantas C3. Plantas que producen glicolato-3-fosfato, una molécula de tres carbonos, como primer producto estable de la fotosíntesis.

plantas C4. Plantas que poseen mecanismos que suprimen la fotorrespiración al separar la rubisco (carboxilasa de ribulosa-1,5-difosfato) del O₂ atmosférico.

plásmido. Molécula de DNA circular de doble cadena que puede replicarse y existir independiente del cromosoma bacteriano. Los plásmidos se heredan de forma estable, pero no se requieren para el crecimiento y la reproducción del hospedador de la célula.

plástido. Un organelo que se encuentra en los vegetales, en las algas y en algunos protistas que contiene pigmentos o materiales de almacenamiento como los carbohidratos o ambos.

plegamiento proteínico. Proceso en el cual un polipéptido desorganizado adquiere una estructura tridimensional muy organizada y relativamente estable.

pliegue. Estructura tridimensional nuclear de un dominio proteínico.

polar. Con distribución desigual de electrones en un enlace.

poliinsaturado. Se refiere a un ácido graso con dos o más dobles enlaces, normalmente separados por grupos metileno.

polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP). Una de muchas variaciones en la secuencia de DNA que pueden utilizarse para identificar individuos.

polipéptido. Polímero de aminoácidos con más de 50 residuos de aminoácidos.

polipéptidos homólogos. Moléculas proteínicas cuyas secuencias de aminoácidos son semejantes; implica un origen evolutivo común.

polisacárido. Polímero lineal o ramificado de monosacáridos unidos mediante enlaces glucosídicos.

polisoma. mRNA con varios ribosomas unidos a él.

posabsorción. Fase del ciclo alimentación-ayuno en la que la concentración de nutrientes en sangre es baja.

posprandial. Fase del ciclo alimentación-ayuno inmediatamente posterior a una comida. La concentración de nutrientes en sangre es elevada en términos relativos.

potencial de membrana. Diferencia de potencial a través de la membrana de las células vivas. Habitualmente se mide en milivoltios.

potencial de reducción. Tendencia de una sustancia específica para perder o ganar electrones.

potencial de reducción estándar. Medición de la capacidad de una sustancia para ganar o perder electrones en una celda galvánica conectada a un electrodo de hidrógeno a 0.00 V.

potencial de transferencia de grupo fosforilo. Tendencia de una molécula fosforilada a experimentar hidrólisis.

potencial redox. Medida de la tendencia a perder un electrón de un donador de electrones en un par redox.

PPAR. Receptores activados por el proliferador de los peroxisomas.

prenilación. Unión covalente de grupos prenilo (p. ej., grupos farnesilo y geranylgeranilo) a moléculas de proteína.

preproteína. Proteína precursora inactiva con un péptido de señal removible.

presión osmótica. Presión que fuerza al solvente, el agua, a pasar a través de una membrana.

primasa. RNA polimerasa que sintetiza segmentos cortos de RNA, denominados cebadores, necesarios en la síntesis de DNA.

primosoma. Complejo multienzimático que participa en la síntesis de los cebadores de RNA en varios puntos a lo largo de la cadena molde de DNA durante la replicación en *E. coli*.

principio de Le Chatelier. Ley que establece que cuando se perturba un sistema en equilibrio, éste se desplaza en la dirección contraria a la perturbación.

prión. Partícula infecciosa proteinácea. Se piensa que es el agente causal de varias enfermedades neurodegenerativas adquiridas (p. ej., la encefalopatía espongiiforme bovina [enfermedad de las “vacas locas”] y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

procesividad. Impedimento de la disociación frecuente de una DNA polimerasa molde.

proceso endergónico. Reacción que no se completa de manera espontánea; el cambio de energía libre estándar es positivo y la constante de equilibrio es menor de 1.

proceso exergónico. Reacción que se produce de manera espontánea hasta completarse como está escrita. La variación de energía libre estándar es negativa y la constante de equilibrio es mayor de 1.

proenzima. Precursor inactivo de una enzima.

profago. Genoma viral integrado en el DNA de la célula hospedadora.

promotor. Secuencia de nucleótidos ubicada justo antes de un gen que es recono-

cido por la RNA polimerasa y que señala el punto de inicio y el sentido de la transcripción.

promotor tumoral. Molécula que proporciona a las células una ventaja de crecimiento sobre las células vecinas.

propiedad emergente. Nueva propiedad conferida por la complejidad y la dinámica del sistema.

proproteína. Proteína precursora inactiva.

prostaglandina. Derivado del ácido araquidónico que contiene un anillo de ciclopentano con grupos hidroxilo en el C-11 y en el C-15.

proteína. Macromolécula formada por uno o varios polipéptidos.

proteína activadora de GTPasa (GAP). Molécula proteínica que hidroliza el GTP unido a una proteína de unión al GTP.

proteína ancla. Molécula que facilita el reclutamiento y ensamblaje de conjuntos específicos de proteínas de una cascada de señales en complejos unidos al citoesqueleto.

proteína conducto. Proteína de membrana que contiene un poro a través del cual se transportan iones.

proteína conjugada. Proteína que actúa sólo cuando transporta otros grupos químicos unidos mediante enlaces covalentes o a través de interacciones débiles.

proteína de acoplamiento. Denominada también receptor de la partícula de reconocimiento de la señal. Una proteína heterodimérica transmembrana del RER que se une a una SRP adherida a un ribosoma, desencadenando así la reanudación de la síntesis proteínica.

proteína de choque térmico (hsp). Proteína sintetizada en respuesta a situaciones de estrés (p. ej., temperatura elevada).

proteína de replicación A (RPA). Proteína que estabiliza las cadenas de DNA separadas durante la replicación.

proteína de unión a metil-CpG (MeCP). Media el silenciamiento del gen relacionado con cromatina al unirse de preferencia a los dinucleótidos 5-MeCpG y al reclutar histona desacetilasa en el sitio junto con histona metilasa.

proteína de unión al extremo del telómero (TEBP). Proteína que se une a secuencias teloméricas ricas en GT y las estabiliza.

proteína de unión al poli(A) (PABP). Proteína que forma una molécula de mRNA circular, durante la fase de inicio de la traducción de eucariotas al interactuar

con la cola de poli(A) 3' y el extremo con casquete 5' del mRNA y del eIF-G, un factor de inicio de la traducción.

proteína de unión de ácidos grasos. Proteína hidrosoluble intracelular cuya única función es unir y transportar ácidos grasos hidrófobos.

proteína desacopladora. Molécula que disipa el gradiente protónico en las mitocondrias por la translocación de protones; también se denomina termogenina.

proteína fibrosa. Proteína formada por polipéptidos dispuestos en láminas o fibras largas.

proteína G. Proteína que se une al GTP, el cual activa a la proteína para realizar una función. La hidrólisis del GTP para formar GDP inactiva a la proteína G.

proteína globular. Proteína que adopta una forma redondeada o globular.

proteína integral. Proteína que está embebida en una membrana.

proteína modular. Proteína que contiene numerosas copias duplicadas o imperfectas de uno o más dominios unidas en serie; también llamada proteína mosaico.

proteína motora. Componentes de las máquinas moleculares que unen nucleótidos. La hidrólisis del nucleótido impulsa los cambios precisos de la forma de la proteína.

proteína multifuncional. Proteína con dos o más funciones diversas y a menudo no relacionadas.

proteína originalmente desplegada. Proteína funcional con ausencia absoluta de orden estructural.

proteína periférica. Proteína que no está embebida en la membrana sino unida por un enlace covalente a una molécula de lípido o por interacciones no covalentes a una proteína o a un lípido de membrana.

proteína portadora de acilo. Componente de la sintasa de ácidos grasos. Los intermediarios de la síntesis de ácidos grasos se unen a esta molécula a través de un enlace tioéster.

proteína portadora de esterol. Portador proteínico citoplásmico de determinados intermediarios durante la biosíntesis de colesterol.

proteína receptora. Proteína con sitios de unión a ligandos extracelulares (moléculas de señal).

proteína transportadora. Proteína de transporte de membrana.

proteínas intrínsecamente no estructuradas (IUP). Proteínas con escasa o nula estructura tridimensional estable.

proteoglucano. Molécula voluminosa que contiene un gran número de cadenas de glucosaminoglucanos ligados a una molécula proteínica central.

proteoma. Conjunto completo de proteínas producido dentro de una célula.

proteómica. Análisis de los proteomas.

proteosoma. Complejo multienzimático que degrada las proteínas ligado a la ubiquitina.

protocolo. Conjunto de reglas que especifican la forma en la que interactúan los módulos de un sistema.

protómero. Componente de un oligómero; puede estar formado por una o más subunidades.

protooncogén. Gen normal que cuando está mutado promueve la carcinogénesis.

punto disulfuro. Enlace covalente formado entre los grupos sulfhidrilo de dos residuos de cisteína.

punto salino. Interacción electrostática en las proteínas que ocurre entre los grupos iónicos de carga opuesta.

punto isoeléctrico. pH al cual una proteína no tiene carga neta.

purina. Base nitrogenada con una estructura de dos anillos. Componente de los nucleótidos.

quilomicrón. Lipoproteína grande de densidad muy baja. Transporta los triglicéridos y los ésteres de colesterol del alimento desde el intestino a los músculos y al tejido adiposo.

quilomicrones remanentes. Quilomicrones después de que 90% de los triacilglicéridos han sido retirados por la lipasa de lipoproteína.

quimioautótrofo. Organismo que transforma la energía de diversos agentes químicos en energía de enlaces químicos.

quimioheterótrofo. Organismo que utiliza moléculas de alimento preformadas como única fuente de energía.

quimiolitótrofo. Organismo que transforma la energía de sustancias inorgánicas específicas en energía de enlaces químicos.

quimiosíntesis. Mecanismo biológico por el cual se extrae energía química de determinados minerales.

racemización. Interconversión de enantiómeros.

radical. Átomo o molécula con un electrón no apareado (no emparejado).

radical libre. Átomo o molécula con un electrón no apareado.

reacción anaplerótica. Reacción que repone un sustrato necesario para una vía bioquímica.

reacción de adición. Reacción química en la que dos moléculas reaccionan para formar una tercera molécula, con más grupos unidos a átomos de carbono en el producto.

reacción de conjugación. Reacción bioquímica que puede mejorar la hidrosolubilidad de una molécula al convertirla en un derivado que contiene un grupo hidrosoluble.

reacción de eliminación. Reacción química en la que se forma un doble enlace cuando se eliminan átomos de una molécula.

reacción de fase I. Reacción de biotransformación en que intervienen oxidorreductasas e hidrolasas que convierten sustancias hidrófobas en moléculas más polares.

reacción de fase II. Reacción de biotransformación en la cual metabolitos que contienen grupos funcionales apropiados se conjugan con sustancias como glucuronato, glutamato, sulfato y glutatión.

reacción de isomerización. Reacción que implica el desplazamiento intermolecular de átomos o grupos.

reacción de oxidación-reducción (redox). Reacción en la que se produce la transferencia de uno o varios electrones de un reactante a otro.

reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Técnica de laboratorio que se utiliza para sintetizar grandes volúmenes de secuencias específicas de nucleótidos a partir de cantidades pequeñas de DNA utilizando una DNA polimerasa termoestable.

reacción endotérmica. Reacción que requiere energía (como calor).

reacción exotérmica. Reacción que libera calor.

reacción isotérmica. Reacciones en las cuales no se intercambia calor con el entorno; $\Delta H = 0$.

reacciones independientes de la luz. Vía fotosintética en la cual se incorpora CO_2 en carbohidratos en presencia o ausencia de luz; también se denomina ciclo de Calvin.

recambio. Velocidad a la que todas las moléculas de una estructura se degradan y sustituyen por moléculas sintetizadas *de novo*.

recambio proteínico. Degradación y síntesis *de novo* continuas de las proteínas en un organismo.

receptor acoplado a proteína G. Receptor de la superficie celular que transduce la unión de una hormona o de otra molécula de señal en una respuesta intracelular a través de la activación de una proteína G.

recombinación. Proceso en el cual se fraccionan las moléculas de DNA y vuelven a unirse en combinaciones nuevas.

recombinación específica de lugar. Recombinación de material genético no homólogo con un cromosoma en un lugar específico.

recombinación general. Recombinación que implica el intercambio de un par de secuencias de DNA homólogas. Puede ocurrir en cualquier lugar de un cromosoma.

reducción. Disminución del número de oxidación por la ganancia de electrones.

redundancia. Uso de partes duplicadas en un mecanismo a prueba de fallas en un sistema robusto.

reglas de Chargaff. Conjunto de reglas que describen la composición de bases del DNA; representan la igualdad de las concentraciones de adenina y timina y de citosina y guanina.

regulación por disminución. Reducción del número de receptores de superficie celular en respuesta a la estimulación por moléculas de hormonas específicas.

regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Glucoproteína de la membrana plasmática que actúa como un conducto para el cloro en las células epiteliales.

reparación fotoinducida. Reparación del DNA en la que las secuencias dañadas se reparan utilizando la energía luminosa; también se denomina reparación por fotorreactivación.

reparación por escisión de bases. Mecanismo que elimina y sustituye nucleótidos individuales en el DNA cuyas bases han experimentado diversos tipos de daño (p. ej., alquilación, desaminación u oxidación).

reparación por escisión de nucleótidos. Los daños masivos de dos a 30 nucleótidos se eliminan y el espacio resultante se rellena; al parecer las enzimas de escisión reconocen la distorsión física más que una secuencia de bases específica.

reparación por fotorreactivación. Mecanismo para reparar los dímeros de timina utilizando la energía de la luz visible.

reparación por recombinación. Mecanismo de reparación que puede excluir determinados tipos de secuencias de DNA dañadas que no son eliminadas antes de la

replicación. Las cadenas progenitoras no dañadas se recombinan en el espacio que queda tras la eliminación de la secuencia dañada.

replicación invertida. Secuencia que es el complemento invertido de otra en flujo descendente; define la frontera de un transposón.

repeticiones cortas en tándem. Secuencias de DNA con repeticiones de 2 a 4 bp; pueden usarse para generar perfiles de DNA que distinguen individuos.

repeticiones en tándem. Secuencias de DNA en las que se encuentran dispuestas muchas copias una cerca de otra. Las longitudes de las secuencias repetidas varían desde 10 bp hasta más de 2 000 bp.

repeticiones entremezcladas en todo el genoma. Secuencias repetitivas de DNA que están dispersas por todo el genoma.

replicación. Proceso en el que se sintetiza una copia exacta del DNA progenitor utilizando como moldes las cadenas de polinucleótidos del DNA progenitor.

replicación semiconservadora. Síntesis de DNA en la que cada cadena de polinucleótidos se utiliza como molde para la síntesis de una nueva cadena.

replicón. Unidad del genoma que contiene un origen para iniciar la replicación.

replisoma. Complejo grande de polipéptidos, que incluye el primosoma, que replica el DNA en *E. coli*.

residuo de aminoácido. Aminoácido que se ha incorporado a una molécula polipeptídica.

resistencia a la insulina. Insensibilidad de los tejidos a la insulina; una causa común es la regulación por disminución de los receptores de insulina.

respiración. Proceso bioquímico en el que se oxidan moléculas de combustible y se utilizan sus electrones para generar ATP.

respiración aerobia. Proceso metabólico en el que se utiliza el oxígeno para generar energía a partir de las moléculas de los alimentos.

respiración anaerobia. Proceso metabólico en el cual especies distintas al oxígeno son los aceptores de electrones terminales en la generación de energía.

respuesta inmunitaria humoral. Inmunidad que resulta de la presencia de anticuerpos en la sangre y en fluidos hísticos; también se denomina inmunidad mediada por anticuerpos.

retículo endoplásmico (ER). Conjunto de conductos y sacos membranosos que pro-

porcionan un compartimento separado del citoplasma para numerosas reacciones químicas.

retículo endoplásmico liso (SER). Tipo de retículo endoplásmico que participa en la síntesis y en la biotransformación de lípidos.

retículo endoplásmico rugoso (RER). Tipo de retículo endoplásmico que tiene ribosomas unidos a su superficie externa; los polipéptidos nacientes, que contienen un péptido de señal, se transfieren a través de la membrana del RER.

retroalimentación. Mecanismo de un sistema autorregulado en el cual el producto de un proceso modifica a este último.

retroalimentación negativa. Mecanismo de un sistema autorregulable en el cual un producto que se acumula lentifica su propia producción.

retroalimentación positiva. En un sistema autorregulado, mecanismo por el cual el producto de una reacción incrementa su propia producción.

retroelemento. Véase retrotransposón.

retroposón. Véase retrotransposón.

retrotransposón. Subclase de transposones que utiliza un intermediario de RNA.

retrovirus. Perteneciente a un grupo de virus con genomas de RNA que transportan la enzima transcriptasa inversa y forman una copia de DNA de su genoma durante su ciclo reproductor.

ribointerruptor. Mecanismo de control basado en RNA constituido por una secuencia no traducida específica dentro de un mRNA. Más a menudo la acción de un ribointerruptor, inducida por un cambio en su estructura terciaria a causa de la unión a un ligando, es reprimir la traducción.

ribonucleoproteína nuclear pequeña. Complejo de proteínas y moléculas de RNA nucleares cortos que promueve el procesamiento del RNA.

ribosoma. Complejo de proteínas-RNA donde se sintetizan las proteínas.

RNA. Ácido ribonucleico; macromolécula de cadena individual sin ramificaciones formada por ribonucleótidos; es un componente fundamental de la biosíntesis de proteínas.

RNA de transferencia (tRNA). RNA pequeño que se une a un aminoácido y lo entrega al ribosoma para la incorporación a una cadena polipeptídica durante la traducción.

RNA interferente pequeño (siRNA). (siRNA; *small interfering RNA*) RNA bica-

tenario de 21 a 23 nucleótidos de longitud que desempeña una función fundamental en el RNA de interferencia.

RNA mensajero (mRNA). Especie de RNA que se produce por transcripción y que especifica la secuencia de aminoácidos de un polipéptido.

RNA no codificadores (ncRNA). Tipos de RNA, además de los implicados en la síntesis de proteínas (tRNA, rRNA, mRNA), que actúan como una extensa red reguladora del genoma.

RNA nuclear pequeño. Molécula pequeña de RNA que participa en la eliminación de los intrones de los mRNA, de los rRNA y de los tRNA.

RNA nucleolar corto (snoRNA). RNA componente de ribonucleoproteína nucleolar que facilita modificaciones químicas del rRNA.

RNA ribosómico (rRNA). RNA presente en los ribosomas. Los ribosomas contienen varios tipos de RNA ribosómico de cadena sencilla que contribuyen con la estructura de los ribosomas y que también participan directamente en la síntesis de proteínas.

robusto. Término que describe a un sistema que permanece estable pese a perturbaciones de distintos tipos.

rotura aldólica. Proceso inverso al de la condensación aldólica.

rotura tiolótica. Escisión de un enlace carbono-azufre.

sacarosa. Disacárido formado por residuos de α -glucosa y β -fructosa unidos mediante un enlace glucosídico entre ambos carbonos anoméricos.

sales biliares. Moléculas anfipáticas con propiedades detergentes que son componentes importantes de la bilis, un líquido amarillo verdoso que favorece la digestión de las grasas; derivados conjugados de los ácidos biliares ácido cólico y ácido desoxicólico.

saturado. Término que describe una molécula sin dobles o triples enlaces carbono-carbono.

secuencia de consenso. Promedio de varias secuencias semejantes; por ejemplo, la secuencia de consenso de la caja -10 del promotor de *E. coli* es TATAAT.

secuencia de Shine-Dalgarno. Secuencia con abundantes purinas que se encuentra en un mRNA cerca del triplete AUG (codón de iniciación) que se une a una secuencia complementaria sobre la unidad ribosómica 30S, promoviendo así la formación del complejo de preiniciación correcto.

secuencia intergénica. Secuencia de DNA que no codifica productos génicos; a menudo llamada DNA basura.

segundo mensajero. Molécula que interviene en la acción de algunas hormonas.

separación por sal. Disminución de la solubilidad de proteínas a causa de un aumento en la fuerza iónica de la solución.

síndrome metabólico. Grupo de trastornos clínicos que incluyen obesidad, hipertensión, dislipidemia y resistencia a insulina.

SINE (elementos nucleares entremezclados cortos). Secuencia de DNA repetitiva de menos de 500 bp de largo dispersa en los genomas de los mamíferos; no pueden experimentar transposición sin la ayuda de una secuencia LINE funcional.

sistema de transporte de electrones. Serie de moléculas de transporte de electrones que se unen de manera reversible a electrones en diferentes niveles energéticos.

sistema del citocromo P₄₅₀. Sistema de transporte de electrones que consta de dos enzimas (reductasa de NADPH-citocromo P₄₅₀ y citocromo P₄₅₀); participa en el metabolismo oxidativo de muchas sustancias endógenas y exógenas.

sistema disipativo. Sistema que facilita la reducción de un gradiente de energía.

sistema endomembrana. Amplio conjunto de membranas internas interconectadas que dividen la célula en compartimentos funcionales.

sistema proteosómico de ubiquitina. Mecanismo elaborado para la destrucción rápida de proteínas.

sitio aceptor. En el RNA, sitio de empalme 3'-OH en flujo ascendente.

sitio activo. Hendidura en la superficie de una enzima donde se une un sustrato.

sitio apirimídico. Residuo nucleotídico de una molécula de DNA en la cual se ha perdido o eliminado una base pirimídica.

sitio apurínico. Residuo nucleotídico de una molécula de DNA en la cual se ha perdido o eliminado una base púrica.

sitio de fijación (att). Secuencia de DNA corta que facilita la recombinación específica de sitio; también se denomina elemento IS.

sitio donador. Sitio de empalme 5' en el proceso de corte y empalme del RNA.

solución hipertónica. Solución concentrada con una presión osmótica elevada.

solución hipotónica. Solución diluida con una presión osmótica baja.

solución isotónica. Soluciones que tienen exactamente la misma concentración de partículas. No hay movimiento de agua al interior o al exterior de las células.

SREBP (proteínas de unión a elementos reguladores de colesterol). Uno de varios factores de transcripción que son proteínas de membrana del retículo endoplásmico o del aparato de Golgi.

subunidad. Componente polipeptídico de una proteína oligomérica.

superestructura secundaria. Conjunto de combinaciones específicas de estructuras de hélice α y lámina plegada β en las moléculas proteínicas.

superfamilia de proteínas. Grupo grande de proteínas con relación distante; por ejemplo, la superfamilia de las globinas incluye las hemoglobinas y las mioglobinas, que se unen al oxígeno en células sanguíneas y musculares, respectivamente, y las citoglobinas, que se unen a sangre en el encéfalo.

supraempalmosoma. Formado por cuatro empalmosomas activos y un complejo pre-mRNA; incrementa la velocidad y eficiencia del empalme de transcritos y da oportunidades para la corrección de la escisión de intrones.

sustitución nucleófila. Reacción en la que un nucleófilo sustituye a un átomo o grupo molecular.

sustrato. Reactante en una reacción química que se une al sitio activo de una enzima y se convierte en producto.

tautomerización. Reacción química por la cual se interconvierten dos tautómeros por el movimiento de un átomo de hidrógeno y de un doble enlace.

tautómero. Isómero que se diferencia de otro en la localización de un átomo de hidrógeno y de un doble enlace (p. ej., tautómeros ceto-enólicos).

técnica de hibridación de colonias. Método que se utiliza para identificar las colonias bacterianas que poseen una secuencia específica de DNA recombinante.

tecnología de DNA recombinante. Serie de técnicas cuya característica esencial es que las moléculas de DNA obtenidas de diversas fuentes pueden cortarse y empalmarse entre sí.

telomerasa. Ribonucleoproteína con un componente de RNA (una secuencia repetitiva rica en TG) complementario a la secuencia telomérica.

telómeros. Estructuras que se encuentran en los extremos de los cromosomas, las

cuales amortiguan la pérdida de secuencias codificadoras críticas tras una ronda de replicación del DNA.

teoría del acoplamiento quimiosmótico. La síntesis de ATP está acoplada al transporte de electrones por un gradiente protónico electroquímico a través de una membrana.

terminación. Fase de la traducción en la que se liberan del ribosoma los polipéptidos recién sintetizados.

terminación dependiente de ρ . Terminación de la transcripción en procariotas que requiere del factor ρ .

terminación independiente de ρ . Forma de terminación de la transcripción en procariotas que no requiere del factor ρ ; también se llama terminación intrínseca.

terminación intrínseca. Terminación de la transcripción en la que participa una secuencia de terminación de RNA que contiene una secuencia repetitiva invertida; también llamada terminación independiente de ρ .

termodinámica. Estudio de la energía y su interconversión.

termogenina. Véase proteína de desacoplamiento.

terpeno. Perteneciente a una clase de isoprenoides que se clasifican según el número de residuos de isopreno que contienen.

terpenoide mixto. Biomolécula que está formada por componentes aterpénicos unidos a grupos isoprenoides.

tipificación de DNA. Técnica de análisis de DNA que se emplea para identificar a las personas. Emplea el análisis de numerosas secuencias muy variables denominadas marcadoras.

Tirosina cinasa receptora (RTK). Receptor transmembrana que contiene un dominio citoplásmico con actividad de tirosina cinasa el cual se activa cuando el dominio externo se une a un ligando.

α -tocoferol. Molécula liposoluble que actúa como recolector de radicales Y que pertenece a una clase de compuestos llamados antioxidantes fenólicos.

trabajo. Variación de energía que produce un cambio físico.

traducción. Síntesis de proteínas. Proceso por el que el mensaje genético que lleva el mRNA dirige la síntesis de polipéptidos con la ayuda de los ribosomas y otros constituyentes celulares.

transaminación. Reacción en la que se transfiere un grupo amino de una molécula

al carbono α de un cetoácido α ; el aminoácido que dona el grupo amino se convierte en el cetoácido α correspondiente.

transcripción. Proceso en el que se sintetiza un RNA de cadena individual con una secuencia de bases complementaria a la de la cadena molde de DNA.

transcriptoma. Conjunto completo de moléculas de RNA que se producen dentro de una célula.

transcrito. Molécula de RNA que se produce por la transcripción de una secuencia de DNA.

transducción. Transferencia de genes entre bacterias y bacteriófagos.

transducción de señales. Mecanismos mediante los cuales se reciben, amplifican y convierten en una respuesta celular las señales extracelulares.

transfección. Mecanismo por el cual los bacteriófagos inadvertidamente transfieren secuencias del cromosoma bacteriano o de plásmidos a una nueva célula hospedadora.

transferasa. Enzima que cataliza la transferencia de un grupo funcional de una molécula a otra.

transferencia cotraduccional. Inserción de un polipéptido a través de una membrana durante la síntesis proteínica.

transferencia de energía de resonancia. Transferencia de energía desde una molécula excitada a otra molécula cercana, excitando de esta manera a la segunda molécula.

transformación. Proceso en el que fragmentos de DNA desnudos entran en una célula bacteriana y se introducen en su genoma.

transición alostérica. Cambio conformacional de una proteína inducido por el ligando.

translocación. Movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA durante la traducción.

translocón. Proteína integral de membrana que interviene en la translocación de los polipéptidos.

transporte activo. Movimiento de moléculas a través de una membrana en contra de un gradiente de concentración que requiere energía.

transporte pasivo. Transporte de una sustancia a través de una membrana que no requiere energía.

transposasa. Enzima de transposición procarionota codificada por un gen dentro de un elemento IS.

transposición. Movimiento de un fragmento de DNA de un lugar del genoma a otro.

transposón compuesto. Transposón bacteriano conformado por un gen y elementos IS flanqueadores.

transposón de RNA. Elemento transponible que utiliza un mecanismo que involucra un transcrito de RNA; también conocido como retrotransposón.

transposones (elementos transponibles). Segmento de DNA que lleva los genes necesarios para la transposición y que se mueve por el cromosoma. Algunas veces se reserva el nombre para los elementos transponibles que también contienen genes no relacionados con la transposición.

tromboxano. Derivado del ácido araquidónico que contiene un éster cíclico.

ubiquitina. Proteína que se une de forma covalente mediante enzimas a las proteínas destinadas a la degradación.

ubiquitinación. Unión covalente de ubiquitina a las proteínas. Prepara a las proteínas para la degradación.

unión cooperativa. Mecanismo en el que la unión de un ligando a una molécula facilita la unión de otros ligandos.

vector. Vehículo de clonación en el que puede cortarse e empalmarse un segmento de DNA ajeno e introducirse y expresarse en las células hospedadoras.

velocidad. La tasa de una reacción bioquímica; el cambio de concentración de un reactante o de un producto por unidad de tiempo.

vesículas. Sacos membranosos que emergen de una membrana donante y luego se fusionan con la membrana de otro organelo o con la membrana plasmática.

vía anfibólica. Vía metabólica que opera tanto en el anabolismo como en el catabolismo.

vía catabólica. Conjunto de reacciones bioquímicas en las que se degradan moléculas complejas grandes en productos más pequeños y más simples; en ciertas vías catabólicas se captura energía.

vía de las pentosa fosfato. Vía bioquímica que produce NADPH, ribosa y otros azúcares.

vía de transferencia energética. Vía que captura energía y la convierte en una forma que los organismos pueden usar para impulsar procesos biomoleculares.

vía de transulfuración. Vía bioquímica que convierte la metionina en cisteína.

vías anabólicas. Conjunto de reacciones bioquímicas en las que se sintetizan moléculas complejas grandes a partir de precursores más pequeños.

vitamina. Molécula orgánica que requieren los organismos en cantidades mínimas. Algunas vitaminas son coenzimas necesarias para la función de las enzimas celulares.

vitamina B₁₂. Molécula compleja que contiene cobalto que se requiere para la conversión dependiente del N⁵-metil-THF de la homocisteína en metionina.

zimógeno. Forma inactiva de una enzima proteolítica.

zwitterion. Molécula neutra que porta el mismo número de cargas positivas y negativas al mismo tiempo.

Capítulo 2

2.4: Adaptado de Bruce Alberts, "Essential Cell Biology" 1998 Routledge/Taylor & Francis;
2.5: Adaptado de R.J. Ellis, Macromolecular Crowding: Obvious but Underappreciated, Trends in Biochem Sci 26(10): 597-604 2001, Elsevier.;
2.8: Adaptado de Prescott, et al., Microbiology 4/e. Copyright 1999 by the McGraw-Hill Companies;
2.9a: Adaptado de David S. Goodsell, The Machinery of Life, 1998. Copyright © 1998 Springer-Verlag. Reimpreso con autorización de Springer-Verlag Germany; **2.9b:** Adaptado de David S. Goodsell, The Machinery of Life, 1998. Copyright © 1998 Springer-Verlag. Reimpreso con autorización de Springer-Verlag Germany;
2.12, imagen inicial: Adaptado de 4/e Pearson/Benjamin Cummings, Campbell & Reece, Biology, 7th ed. 2005. Fig 7.7, p. 127; **2.13:** Cortesía de Audrey M. Glauert and G.M.W. Cook;
2.14: Adaptado de Becker, Kleinsmith & Hardin, World of the Cell, 4/e. 2000, Addison Wesley Longman. Reimpreso con autorización de Pearson Education, Inc.; **2.15:** Adaptado de the World of the Cell, 4th ed by Wayne M. Becherk, Lewis J. Kleinsmith, and Jeff Hardin. Copyright © 2000 by Addison Wesley Longman, Inc. Reimpreso con autorización de Pearson Education, Inc.; **2.16:** Adaptado de Becker, Kleinsmith & Hardin, World of the Cell, 4/e. 2000 Addison Wesley Longman;
2.17: P. Schulz/Biology Media/Photo Researchers Inc; **2.18 (arriba):** Adaptado de Don Fawcett/Photo Researchers, Inc.; **2.18 (abajo):** Adaptado de Becker, Kleinsmith & Hardin, World of the Cell, 4/e. 2000 Addison Wesley Longman;
2.19: Adaptado de Geoffrey Cooper "The Cell: A Molecular Approach" 1997 Sinauer;
2.20: Adaptado de M.M. Perry and A.B. Gilbert, J of Cell Science 39:257-272; **2.21:** Adaptado de Thomas Zeuthen, Trends in Biochemical Sciences, Vol. 26, No 2 pp. 77-79 copyright 2001 Elsevier;
2.22a: Adaptado de Annual Review of Biochemistry, Vol. 52, 1983.; **2.22b:** International J Biochem Mol Biol 1(1): 69-89, 2010, H. Liu et al. Figure 2B, p. 70; **2.23:** Becker et al, The World of the Cell, 2000 Addison Wesley Longman;
2.25a: W. Schuler/Photo Researchers Inc;
2.25b: © 2011 J.L. Carson/Custom Medical Stock Photo, All Rights Reserved; **2.25c:** Dr. Peter Dawson/Science Photo Library/Photo Researches, Inc.; **2.26:** Reimpreso con autorización de R. Lewis, Life, 3rd ed., 1998, McGraw-Hill.; **2.27:** Donald E. Ingber, Cellular Tensegrity: Defining New Rules of Biological Design that Govern the Cytoskeleton J. Cell Science 104:613-627 1993 fig. 2, p. 615;
2.28: Adaptado de Becker, Kleinsmith & Hardin, World of the Cell, 4/e. 2000 Addison Wesley Longman; **2A:** Adaptado de Geoffrey Cooper "The Cell: A Molecular Approach" 1997 Sinauer;
2B: Adaptado de Lehninger Principles of Biochemistry by David Nelson and Michael Cox. Copyright © 2000, 1993, 1982 by Worth Publishers permissonsdept@worthpublishers.com.

Capítulo 3

imagen inicial : NASA; **3.1:** Adaptado de Silverberg, Chemistry 2/e Copyright © The

McGraw-Hill Companies; **3.8:** Adaptado de R. Chang, Chemistry 7/e, McGraw-Hill;
3.11: Adaptado de Pearson/ Benjamin Cummings, Campbell & Reece, Biology, 7th ed. 2005. Fig 6.27b, p. 117; **3A:** Adaptado de Linda Huff, American Scientist, September-October 1997 Volume 85.

Capítulo 4

imagen inicial : Image Source Balck/Alamay.

Capítulo 5

imagen inicial: photoresearchers BD3872 http://db2.photoresearchers.com/cgi-bin/big_preview.txt?image_iid=11034346; **5.15a:** Adaptado de "Molecules of Life," Purdue University;
5.15b: Adaptado de "Molecules of Life" Purdue University; **5.17:** Adaptado de Carl Brandon & John Tooze. Introduction to Protein Structure, 2nd ed 1999. Garland 3.14, 44.; **5.19b:** Adaptado de Garrett and Grisham, Biochemistry, 1996, Brooks Cole; **5.20c:** Adaptado de C. Brandon & J. Tooze, Intro to Protein Structure, 2nd ed, 1999, Garland fig 5.3 p. 68; **5.20d:** Adaptado de C. Brandon & Tooze, Intro to Protein Structure, 2nd ed, 1999. Garland fig 4.14c p. 58.; **5.20e:** Adaptado de Brandon & Tooze, Intro to Protein Structure, 2nd ed, 1999. Garland fig 10.1 p. 176.; **5.21a:** Adaptado de Annual Review of Biochemistry, vol. 45, 1976.; **5.21c:** Adaptado de © 1999 from Introduction to Protein Structure by Carl Brandon and John Tooze. Reproducido con autorización de Routledge, Inc., part of Taylor & Francis Group; **5.21d:** Adaptado de © 1999 from Introduction to Protein Structure by Carl Brandon and John Tooze. Reproducido con autorización de Routledge, Inc., part of Taylor & Francis Group; **5.21e:** Adaptado de © 1999 from Introduction to Protein Structure by Carl Brandon and John Tooze. Reproducido con autorización de Routledge, Inc., part of Taylor & Francis Group; **5.22:** Adaptado de Lain D. Campbell and A.K. Downing, NMR of Modular Proteins Nature Structural Biology NMR Supplement p 496 fig 1; **5.24:** Adaptado de a figure published in Biophysical Journal, 72, C. Reid and R.P. Rand, "Probing Protein Hydration and Conformational States in Solution," pp. 1022-1030, Copyright Elsevier (1997).; **5.25:** Adaptado de GARRETT. Principles of Biochemistry with a Human Focus, 1E. © 2002 Brooks/Cole, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage.com/permissions; **5.27:** Adaptado de H.J. Dyson & P.E. Wright, Intrinsically Unstructured Proteins and Their Functions, Nature reviews: molecular cell biology, p. 200 Box 2 fig a; **5.29a:** Adaptado de FEBS Letters, 498, Sergio T. Ferreira, Fernanda G. De Felice, Protein dynamics, folding and misfolding: from basic physical chemistry to human conformational diseases, pp. 129-134, Copyright (2001), with permission from Elsevier.; **5.29b:** Adaptado de Trends in Biochemical Sciences, 25, Sheena E. Radford, Protein folding: progress made and promises ahead, pp. 611-618, Copyright (2000), with permission from Elsevier.; **5.30a-c:** Adaptado de Trends in Biochemical Sciences, 25, Sheena E. Radford, Protein folding: progress made and promises ahead,

pp. 611-618, Copyright (2000), with permission from Elsevier.; **5.31:** Adaptado de Xu, Horwich and Stigler, "The Crystal Structure of the Asymmetric Gro-El-Gros-Es-(ADP)7 Chaperonin Complex" Nature Vol. 388 August 21, 1997 p.741-50;
5.33: Adaptado de Garrett & Grisham Biochemistry 1996 Brooks Cole; **5.36:** Adaptado de K.A. Piez in B.D. Betlander, Ed., The Protein Folding Problem AAAS Selected Symposium 89 American Association for the Advancement of Science, Washington DC 1984 pp.47-61. Courtesy of the Collagen Corporation. Reproducido con autorización de American Association for the Advancement of Science; **5A:** © Shutterstock.com; **5B:** © Simon Peers and Nicholas Godley; **5D:** Adaptado de Volrath, F. and Knight, D.P. "Structure and Function of the Silk Production Pathway in the Spider Nephila ebulis." Int. J. Bio. Macro. 24:243-249, 1999; **5E:** Dennis Kunkel Microscopy, Inc.; **5G:** Adaptado de Christopher K. Matthews and K.E. Van Holde, "Biochemistry 2/e" 1996 Benjamin Cummings; **5I:** Adaptado de Nelson & Cox Lehninger, Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman/Worth permissonsdept@worthpublishers.com fig 1 p. 102; **[cap. 5 no numerado]:** Adaptado de ©1999 from Introduction to Protein Structure by Carl Brandon and John Tooze. Reproducido con autorización de Routledge, Inc. part of the Taylor & Francis Group; **en línea:** Adaptado de Figure 16.9 p. 462 World of the Cell, 6th ed. Wayne M. Becker, Lewis J. Kleinsmith, Jeff Hardin. 2006 Pearson; **en línea:** Adaptado de Pollard, T. D. & Earnshaw, W. Cell Biology 2002 Saunders (Elsevier) p. 607 fig 39.3; **en línea:** Adaptado de Pollard, T. D. & Earnshaw, W. Cell Biology 2002 Saunders (Elsevier) p. 607 fig 39.3; **en línea:** Adaptado de a figure © Rockefeller University Press, 2004. Originally published in Journal of General Physiology. 123:642-656.

Capítulo 6

6.2a: Adaptado de Biochemistry, 2nd ed. By Christopher K. Matthews and K.E. Van Holde. Copyright (c) 1996 by The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Reprinted by permission of Pearson Education, Inc.; **6.2b:** Adaptado de Biochemistry, 2nd ed. By Christopher K. Matthews and K.E. Van Holde. Copyright (c) 1996 by The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Reprinted by permission of Pearson Education, Inc.

Capítulo 7

7.38: Adaptado de S.L. Wolfe, "Cell Ultrastructure 1/e" 1985 Brooks Cole an imprint of the Wadsworth Group, a division of Thomson Learning;
7.40: Adaptado de Lehninger Principles of Biochemistry by David Nelson and Michael Cox 2000, 1993, 1982 W.H. Freeman/ Worth permissonsdept@worthpublishers.com

Capítulo 8

8.7: Adaptado con permiso de: Hamori, Eugene, "Illustration of Free Energy Changes in Chemical Reactions." Journal of Chemical Education. 52:6

pp. 370-373 (1975). Copyright 1975 American Chemical Society.

Capítulo 10

imagen inicial: Adaptado de Hutcheon, Duncan, Ngai and Cross, Proceedings of the National Academy of the Sciences of the US, Vol 98, 2001. Reimpreso con autorización de Richard L. Cross; **10.4:** Adaptado de Garrett & Grisham Biochemistry 2/e, 1999, Brooks Cole; **10.6:** Adaptado de Molecular Biology of the Cell by Bruce Alberts, et al. Reproducido con autorización de Routledge, Inc., part of the Taylor and Francis Group. (Garland); **10.8:** Adaptado de Nielson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 4th Ed, 2005, WH Freeman, Fig 19.14, p702; **10.13:** Adaptado de D.F. Parons, "Mitochondrial Structure: Two Types of Subunits on Negatively Stained Mitochondrial Membranes." Science 1963, 140: page 985.; **10.14:** Adaptado de Trends in Biochemical Sciences, Vol 22, Jung, Hill, Engelbrecht, pp. 420-423. Reimpreso con autorización de Elsevier Science.; **10.15:** Adaptado de GARRETT. Principles of Biochemistry with a Human Focus, 1E. © 2002 Brooks/Cole, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage.com/permissions; **10.18:** Adaptado de C.R. Scriver et al., "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases," 2001, McGraw-Hill.

Capítulo 11

imagen inicial: Adaptado de Geoffrey Cooper "The Cell: A Molecular Approach" 1997 Sinauer; **11.3:** Adaptado de Leonard Lessin/ Peter Arnold, Inc.; **11.3:** Adaptado de Leonard Lessin/FBPA; **11.6(a),(b):** Adaptado de Leonard Lessin/Peter Arnold, Inc.; **11.13:** Adaptado de Leonard Lessin/FBPA; **11.18(a)-(c):** Adaptado de Leonard Lessin/ Peter Arnold, Inc.; **11.21:** Adaptado de Geoffrey Cooper: The Cell: A Molecular Approach 1997 Sinauer; **11.27:** Adaptado de Geoffrey Cooper "The Cell: A Molecular Approach" 1997 Sinauer; **11.29:** Adaptado de Lehninger Principles of Biochemistry by David Nelson and Michael M. Cox 2004 W.H. Freeman 11.20b p. 385; **11.32:** Adaptado de Thomas Zeuthen, Trends in Biochemical Sciences, Vol. 26, No 2 pp. 77-79 copyright 2001 Elsevier; **n/a:** Adaptado de Thomas Zeuthen, Trends in Biochemical Sciences, Vol. 26, No 2 pp. 77-79 copyright 2001 Elsevier.

Capítulo 12

imagen inicial: © Getty. Jupiter Images/ Comstock/ Thinkstock; **12.15:** Adaptado de Annual Review of Biochemistry, Vol. 52, 1983; **12.19a:** Adaptado de GARRETT. Principles of Biochemistry with a Human Focus, 1E. © 2002 Brooks/Cole, a part of Cengage Learning, Inc. Reproduced by permission. www.cengage.com/permissions; **12.19b:** Adaptado de International J Biochem Mol Biol 1(1): 69-89, 2010, H. Liu et al. fig. 2B, p. 70.

Capítulo 13

imagen inicial: Minden Pictures/ Getty Images. Photographers: Michael & Patricia Fogden; **13.3a:** Adaptado de Becker et al, The World of the Cell, 2000 Addison Wesley Longman; **13.3b:** Adaptado de Becker et al, The World of the

Cell, 2000 Addison Wesley Longman; **13.4:** Adaptado de Anderson & Anderson, Trends in Biochemical Sciences Vol. 7, 1982, Elsevier Science; **13.5:** Adaptado de Nelson, N. & Ben-Shem, A. The Complex Architecture of Oxygenic Photosynthesis Nature Reviews: Mol Cell Biol 5: 971-82 p. 978 fig 5a; **13.6:** Adaptado de A. Melkozernov; **13.8:** Adaptado de Trends in Biochemical Sciences, Vol. 22, Jung, Hill, Engelbrecht, pp. 420-423; **13.11:** Adaptado de A. Melkozernov; **13.12a,b:** Adaptado de A. Melkozernov; **13.16a:** Adaptado de Nelson, N. & Ben-Shem, A. The Complex Architecture of Oxygenic Photosynthesis Nature Reviews: Mol Cell Biol 5: 971-82 p. 978 fig 5b; **13.16b:** Adaptado de A. Melkozernov; **13.17:** Adaptado de Becker et al. "The World of the Cell 4e" 2000 Addison Wesley Longman; **13.18:** Adaptado de Becker et al. "The World of the Cell, 4/e" 2000. Addison Wesley Longman; **13.24:** Adaptado de Becker et al, "World of the Cell, 4/e" 2000, Addison Wesley Longman.

Capítulo 14

imagen inicial: Jon Walsh/ Photoresearchers, Inc.; **14.1:** Adaptado con permiso de P.C. Dossantos et al, "Formation and Insertion of the Nitrogenase Iron-Molybdenum Cofactor" Chemical Review 104: 1159-1173, 2004, fig. no. 1, page no. 1161. Copyright 2005 American Chemical Society.

Capítulo 15

imagen inicial: Adaptado de David S. Goodsell. The Molecular Perspective Ubiquitin and the Proteasome The Oncologist 8(8):293-294, 2004. p. 2 fig. 2c, AlphaMed Press, Inc.; **15.2:** Adaptado de Richsteiner, M. and Hill, C.P. Mobilizing the Proteolytic Machine: Cell Biological Roles of Proteasome Activators & Inhibitors, Trends Cell Biol 15(1):27-33 2005 p. 27,28 Fig. 1, 3.

Capítulo 16

16.1: Adaptado de J. Coolman and K.H. Rahn, "Color Atlas of Biochemistry," 1999, Thieme Medical Publishers; **16.4:** Adaptado de Becker et al. "The World of the Cell, 4/e" 2000, Addison Wesley Longman; **16.6:** Adaptado de Becker et al. "The World of the Cell, 4/e" 2000, Addison Wesley Longman; **16.8:** Adaptado de Geoffrey Cooper, "The Cell: A Molecular Approach, 1997, The Sinauer Associates; **16.10:** Adaptado de T.M. Delving, "Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations," 1999, John Wiley and Sons.

Capítulo 17

imagen inicial: © India Pictures/Corbis; **17.1:** A.C. Barrington/Photo Researchers; **17.10(c):** Lee D. Simon, Department of Genetics, Rutgers University; **17.11:** Reimpreso con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Nature. R.E. Franklin and R. Gosling. Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature 171: 740-741 © 1953; **17.12:** Adaptado de Lehninger, Nelson, & Cox "Principles" 2000 Worth Publishers; **17.15:** Adaptado de T.A. Brown, Genomes, 1999, BIOS Scientific Publishers Oxford UK; **17.17:** Adaptado de Taylor and Francis; **17.18:** Thomas D. Pollard and William C. Earnshaw Cell Biology 2002 Saunders/Elsevier p. 202 fig 13.6E; **17.19:** Adaptado de Watson et al. Mol Biol.

of the Gene, Pearson/Benj. Cummings p. 154-155, 7.19a&b, 7.20; **17.21:** Adaptado de C.K. Matthews and K.E. Van Holde Biochemistry, 2nd ed. 1996 Benjamin Cummings; **17.23:** Adaptado de T.A. Brown, Genomes, 1999, BIOS Scientific Publishers Oxford UK; **17.24:** Adaptado de T. A. Brown Genomics 3, 2007. Garland Fig 7.16 p. 212. **17J:** Jean Claude Ray-ISM/Phototake.

Capítulo 18

18.5: Adaptado de Becker et al. "The World of the Cell 4e" 2000 Addison Wesley Longman; **18.6:** Adaptado de T.A. Steitz, A Mechanism for All Polymerases Nature 391:231-32 p. 231, fig. 1; **18.7:** Adaptado de Oxford University Press and Cell Press 2000. Reprinted from Genes VII by Benjamin Lewin (2000) by permission of Oxford University Press; **18.8:** Adaptado de Benjamin Lewin, Oxford University Press and Cell Press, 2000. Reprinted from Genes VII; **18.9:** Adaptado de Erzberger, J.P., Mott, ML & Berger, JM Structural Basis for ATP dependent AnaA Assembly and Replication Origin Remodeling Nature Struc Mol Biol 12(8):676-683. p. 677, fig. 1; **18.12:** Adaptado de Garrett & Grisham, Biochemistry, 3rd ed. 2005 Thomson/Brooks Cole, fig. 28.10, p. 907; **18.13:** Adaptado de T. A. Brown, Genomes 3, Garland Science, New York. fig 15.22 p. 488; **18.16:** Adaptado de T.A. Brown, Genomes 3, Garland Science p. 483 fig 15.15; **18.18:** Adaptado de T. A. Brown Genomes 3 Garland Science p. 491 fig 15.25; **18.19:** Adaptado de T. A. Brown Genomes 3 Garland Science p. 491, fig 15.25; **18.20:** Adaptado de Molecular Biology of the Gene, 5th ed. by James D. Watson, et al. Copyright 2004 by Pearson Education; **18.21:** Adaptado de Watson et al. Mol Biol of the Gene, Pearson/Benj Cummings p. 249, fig. 9.13; **18.27:** Adaptado de A. Landy and R.A. Weisber, R.W. Hendrix, Lambda II, ColdSpring Harbor Laboratory Press, 1983; **18.32:** Adaptado de Lehninger, Nelson, and Cox, "Principles of Biochemistry:." 2000, Worth Publishers; **18.33:** Adaptado de Lehninger, Nelson and Cox. "Principles..." 2000, Worth Pres; **18.35:** Adaptado de Korzheva, N. et al. A Structural Model of Transcription Elongation Science 289: 619-625, fig 3 p. 622; **18.36:** Adaptado de T.A. Brown, Genomes 3 2007 Garland Science p. 337, fig 12.5; **18.37:** Adaptado de T.A. Brown, Genomes 3 2007, Garland Science p 337 fig 12.5; **18.38:** Adaptado de G. Karp, Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments, 4th ed. John Wiley, 2005. fig 12.47 p. 534; **18.41:** Linda A. Cicero/ Stanford News Service; **18.42:** Adaptado de R.D. Kornberg The Molecular Basis of Eukaryotic Transcription PNAS USA 104:12955-61 2007 p.12957, fig. 6; **18.43:** Adaptado de Chadick, J.Z. and Asturias, F.S. Structure of Eukaryotic Mediator Complexes, Trends in Biochemical Sciences 30(4):264-271, 2005. p. 267 fig 3; **18.47:** Adaptado de The Power of Riboswitches by Jeffrey E. Barrick and Ronald R. Breaker. Copyright 2007 Scientific American; **18.48:** Adaptado de Azubel, M. et. al. Native Spliceosomes Assembled with Pre-mRNA to Form Supraspliceosomes. J. Mol Biol. 356: 955-66, 2006 Fig 7b p. 963; **18.51:** Adaptado de Jeffrey Baereck & Ronald R. Breaker, The Power of Riboswitches, Scientific American 296(1): 50-57, 2007 p 55;

18.52: Adaptado de Alberts et. al. Mol Biol of the Cell, 4th ed., Garland Science fig 7.50 p. 407; **18.53:** Adaptado de Terence A. Brown, Genomes, 1999. Reimpreso con permiso de BIOS Scientific Publishers, Oxford, UK; **18.54:** Adaptado de Alberts et al., Mol Biol of the Cell, 4th ed. Garland p. 319, fig 6.27, Routledge Taylor and Francis; **18A:** Adaptado de Prescott et al. Microbiology 4/e 1999 MGH; **18B:** Adaptado de E.W. Nester, "Microbiology: A Human Perspective, 3/e" © 2001 McGraw-Hill; **18C:** Keith V. Wood; **18E:** Adaptado de R.H. Tamarin, Principles of Genetics, 6/e © 1999 The McGraw-Hill Companies; **18F:** Adaptado de E.W. Nester "Microbiology: A Human Perspective, 3e" © 2000

The McGraw-Hill Companies; **18G:** Adaptado de Molecular Cell Biology by J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, P. Matsudaira, S. Zipursky, and A. Berk. Copyright 2000, 1995, 1990, 1986 by Scientific American Books. Used with permission of W.H. Freeman and Company; **18H:** Adaptado de R. H. Tamarin, Principles of Genetics, 6/e The McGraw-Hill Companies; **18I:** AFFYMETRIX Inc.

Capítulo 19

imagen inicial: Adaptado de Harry Noller, University of California, Santa Cruz-via Phyllis Tveit Center for Molecular Biology of RNA; **19.1:** Adaptado de Lodish et al. "Molecular Cell Biology" 4/e, 2000; **19.6:** Adaptado de Molecular

Cell Biology by J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, P. Matsudaira, S. Zipursky, and A. Berk. Copyright 2000, 1995, 1990, 1986 by Scientific American Books. Used with permission of W.H. Freeman and Company; **19.13:** Adaptado de L.I. Slobin "Polypeptide Chain Elongation," in Translation in Eukaryotes, edited by H. Trachsel, 1991. Copyright CRC Press, Boca Raton, Florida; **19.19:** Adaptado de "The World of the Cell," Becker et al. 2000, Addison Wesley & Longman; **19C:** Reimpreso de *The Lancet*, 356, Rosamonde E. Banks et al, "Proteomics: New Perspectives, New Biomedical Opportunities," pp. 1749-1756, Copyright 2000, with permission from Elsevier.

Índice alfabético

Los números de página seguidos por una *f* o por una *c* se refieren a figuras y cuadros, respectivamente.

A

- ABO, grupos sanguíneos, 221
Aceites esenciales, 355
Aceites, hidrogenación parcial, 347
Acetal, 217
Acetil-CoA
 aminoácidos que forman, 510-512, 514
 conversión del piruvato, 289-290, 291*f*
Acetilcolinesterasa, reacción, 178*c*
Ácido abscísico, 357
Ácido acético
 constantes de disociación y pK_a , 78*c*
 reducción, 16
 titulación con NaOH, 81*f*
Ácido adípico, 396*f*
Ácido aldárico, 214
Ácido aldónico, 214
Ácido araquídico, 342*c*
Ácido araquidónico, 342*c*
Ácido ascórbico
 antioxidante, 335
 estructura, 215*f*
Ácido aspártico, 111*c*, 117*c*
Ácido carbónico, constantes de disociación y pK_a , 78*c*
Ácido cerótico, 342*c*
Ácido cítrico, ciclo, 249, 390
 α -cetoglutarato deshidrogenasa, 301
 ciclo del glioxilato, 303
 citrato sintasa, 298, 299*f*
 coenzima A, 287, 289*f*
 coenzimas, 289*c*
 control, 299*f*
 conversión del piruvato en acetil-CoA, 289-290, 291*f*
 degradación de los aminoácidos, 511*f*
 destino de los átomos de carbono, 296
 enfermedad humana, 301
 esquemático, 288*f*
 historia evolutiva, 304-305
 incompleto, 304*f*
 isocitrato deshidrogenasa, 298, 300-301
 metabolismo del citrato, 298-301
 piruvato, 249*f*, 386*f*
 reacciones, 292-296
 reacciones por complejo piruvato deshidrogenasa, 290, 291*f*
 regulación, 298-301
 regulación del calcio, 301
 síntesis del citrato, 292, 293*f*
 vías anfóblicas, 296, 297*f*
 visión general del metabolismo, 529*f*
Ácido desoxirribonucleico (DNA), 4
 cadena codificadora, 623*f*
 causas de daño al DNA, 561-563
 célula bacteriana, 33*f*
 cromosoma, 35
 cromosomas y cromatina, 570-575, 574*f*
 difracción de rayos X, 566*f*
 DNA B, 566-567
 DNA de los organelos, 573-575
 enzimas de restricción, 580
 estructura, 557-559
 estructura de Watson y Crick, 554*f*
 estructura del genoma, 575-578
 eucariotas, 572
 experimento de Griffith, 564, 564*f*
 experimento de Hershey-Chase, 564-565, 565*f*
 forma del DNA Z, 567
 forma DNA A, 567
 genomas eucariotas, 576-578
 genomas procariontes, 575-576
 genómica, 22
 herencia genética, 553
 información genética, 6*c*, 11
 investigaciones forenses, 580-581
 lineal y circular, 569-570
 material genético, 564-566
 modelos de estructura, 555*f*
 mutaciones, 4, 560-563
 procariontes, 571
 reparación, 602, 604
 secuencias, 554-556
 síntesis en las procariontes, 594-597
 superenrollamiento, 569-570
 tensión en el DNA circular, 569, 570*f*
 variaciones en la estructura, 566-568
 vista esquemática, 11*f*
Ácido desoxirribonucleico, doble hélice, 555*f*, 557, 558, 563
Ácido esteárico, 342*c*, 343*f*
Ácido fitánico, α oxidación, 394-395, 396*f*
Ácido fitánico, síndrome de almacenamiento, 395
Ácido fólico, esteroides de los animales, 358*f*
Ácido fólico, metabolismo de un carbón, 477
Ácido fosfórico
 constantes de disociación y pK_a , 78*c*
 titulación con NaOH, 84*f*
Ácido glutámico, 111*c*
 titulación, 117*f*
 valores de pK_a , 117*c*
Ácido indolacético, 115*f*
Ácido láctico, constantes de disociación y pK_a , 78*c*
 ácido láctico, fermentación, 250
Ácido lignocérico, 342*c*
Ácido linoleico, 342*c*, 343*f*
Ácido lipoico, 289*c*, 290, 292*f*
Ácido mirístico, 342*c*
Ácido nicotínico, coenzima, 283
Ácido oleico, 9*f*, 342*c*
Ácido palmítico, 9*f*, 342*c*
Ácido palmitoleico, 342*c*
Ácido ribonucleico (RNA)
 diferencias con el DNA, 579
 estructura secundaria, 579*f*
 polimerasa, actividad, 627-628
 polimerasa II y el proceso de transcripción eucariotas, 629-631
 procesamiento, 631-632, 633*f*, 638-640
 RNA mensajero, 12, 33*f*, 583
 RNA no codificador (ncRNA), 583-584
 RNA ribosómico (rRNA), 12, 582-583, 582*f*
 síntesis de proteínas, 6*c*, 12
 transcripción, 12
 transferencia (tRNA), 12, 33*f*, 579, 581-582
 transporte, 641
Ácido úrico, catabolismo, 521, 522*f*
Ácido urónico, 214
Ácidos
 constantes de disociación y pK_a , 78*c*
 más de un grupo ionizable, 84-85
Ácidos biliares, 358
Ácidos débiles, 78
 constantes de disociación y pK_a , 78*c*
 más de un grupo ionizable, 84-85
Ácidos fuertes, desnaturalización, 141
Ácidos grasos
 acetil-CoA carboxilasa (ACC), 397, 400
 AMPK (proteína cinasa activada por 5'-AMP), 406
 biomoléculas, 6*c*, 9
 biosíntesis, 396-397, 398*f*, 400-402
 clases de lípidos, 341-344
 comparación de la oxidación β oxidación y la síntesis, 403
 degradación, 387-390
 ejemplos, 342*c*
 elongación y desaturación, 402, 403*f*
 esenciales, 343
 estructura, 341*f*
 factores de transcripción, 407
 grupos acilo, 344
 hormonas, 407
 insaturados, oxidación, 393, 394*f*
 modelos espaciales y conformacionales, 343*f*
 no esenciales, 343
 omega 3, 344
 omega 6, 344
 oxidación, 393-395
 oxidación completa, 391-392
 oxidación de cadena impar, 394
 proteína transportadora del acilo (ACP) y coenzima A (CoASH), 397
 regulación del metabolismo en los mamíferos, 404-407
 sintasa, 400-403
 transporte al interior de la mitocondria, 387, 388*f*
 visión general del metabolismo, 529*f*
 β -oxidación en los peroxisomas, 391-392
Ácidos grasos desaturados, 402, 342*c*, 393, 394*f*
Ácidos grasos insaturados, 9, 403*f*
Ácidos grasos monoinsaturados, 343
Ácidos grasos omega, 343-344
Ácidos grasos poliinsaturados, 343
Ácidos grasos, proteínas de unión, 384
Ácidos grasos saturados, 9, 342*c*
Ácidos grasos, desaturación, 402, 403*f*
Ácidos nucleicos
 ácido desoxirribonucleico (DNA), 557-578
 ácido ribonucleico (RNA), 578, 579, 581-584
 biomoléculas, 11
 virus, 584-586
 visión general del metabolismo, 529*f*
Ácidos urónicos, monosacáridos, derivados, 221
Acidosis, 79
Aciduria láctica, 298
Aciduria orótica, 494
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena (MCAD), deficiencia, 390
Acilo, grupos, ácido graso, 344
Acilo, proteína transportadora (ACP), ácidos grasos, 397, 399*f*
Aciltransferasa:colesterol (LCAT), reacción, 381*f*
Actina, filamentos, 366
Acuaporina 1 (AQP-1), 369, 371*f*
Acuaporinas
 permeabilidad selectiva, 364
 transporte de agua a través de la membrana, 369-370, 371*f*
Adenilato ciclasa, glucogenólisis, 532, 533*f*
Adenilato cinasa, 128*f*
Adenina
 estructura, 10*f*
 purina, 11
 tautómeros, 488*f*
Adenosina desaminasa, 506
Adenosina desaminasa, deficiencia, 521
Adenosina monofosfato (AMP), 489*f*, 490*f*, 520*f*
Adipocitos
 gliceroneogénesis, 384, 386*f*
 representación esquemática de la lipólisis, 386*f*
 tipo de célula, 347
Adiponectina, 542
Aducto, 218
Aerobios obligados, 279
Agente reductor, 15, 141, 280
Agente superficial activo, fosfolípidos, 348
Agregado tetraédrico, moléculas de agua, 65*f*
Agresión mecánica, desnaturalización, 142
Agua
 cargas de una molécula, 63*f*
 efecto hidrofóbico, 71
 enlaces de hidrógeno en el hielo, 67*f*
 enlaces no covalentes, 64-66
 estructura molecular, 63-64
 estructurada, 70
 ionización, 77-86
 modelo espacial, 64*f*
 moléculas anfipáticas, 72
 presión osmótica, 73-77
 proceso de vida, 29
 propiedades disolventes, 69-77
 propiedades térmicas, 67-68
 transiciones sol-gel, 71

I-2 Índice alfabético

- Agua, disolvente universal, 70
Agua, oxidación, fotosistema II, 441-442
Agua, reloj de oxidación, 442
Alanina, 111c, 112f
 enantiómeros, 116f
 titulación, 116, 117f
 valores de pK_a , 117c
 vías catabólicas, 510, 511f
 β -Alanina, estructura, 7f
Alcalosis, pH, 79
Alcanfor, 357
Alcohol deshidrogenasa, 110f
 mecanismos de la catálisis, 197, 199f
 reacción, 172c
Alcohol etílico, oxidación, 16
Alcohol, grupos funcionales, 5c
Aldehído, grupos funcionales, 5c
Aldiminas, 123
Alditoles, 215
Aldohexosa, 8, 9f
Aldosa, isomerización, 16f
Aldosas, 8, 171, 209, 211f
Aldosterona, esteroides de los animales, 358f
Alfred Hershey, 565
Alilo, grupo, 416
Almidón, carbohidratos, 224-226
Alopurinol, 521
Alosterismo, 138
Alqueno, grupos funcionales, 5c
Alquilantes, agentes, 562
ALS (esclerosis lateral amiotrófica), 327, 332
Alveolar, 351
Alzheimer, enfermedad, 145, 327
Amadori, producto, 218
Ameboide, movimiento, 71
Ametopterina, 482
Amida, grupos funcionales, 5c
Amilopectina, 225
Amilosa
 almidón, 224-225
 estructura, 224f
Amina biógena, 484
Amina, grupos funcionales, 5c
Amino, grupo, 5c
Aminoácido-base nucleotídica, interacciones, unión proteína-DNA, 592f
Aminoácidos, 112f, 113
 acetil-CoA, 510-512, 514
 ácidos, 112f, 113
 actividad biológica, 114
 básicos, 112f, 114
 biomoléculas, 6-7
 biosíntesis, 465-477
 catabolismo, 505-519
 α -cetoglutarato, 514, 515f
 clases, 113-114
 desaminación, 505-506
 esencial, 465c
 estándar, 112f
 estereoisómeros, 115-116
 familia del glutamato, 470, 472
 familias biosintéticas, 470f
 formación de bases de Schiff, 123
 formación del enlace peptídico, 121-123
 fórmula general para aminoácidos- α , 6f
 función en la catálisis enzimática, 191-192
 histidina, 470f, 477
 incorporación directa de los iones amonio, 468
 metabolismo, 465-466
 modificados, en proteínas, 115
 neurotransmisores, 484c
 no esenciales, 465c
 no polares, 112f, 113
 oxaloacetato, 516
 oxidación de la cisteína, 123
 pirrolisina, 671
 polares, 112f, 113
 reacciones, 121-123
 reacciones de transaminación, 466-468
 selenocisteína, 671
 síntesis, 470-477
 succinil-CoA, 514-516
 titulación, 116-118
 visión general del metabolismo, 529f
Aminoácidos, acervo, 466
Aminoácidos cetógenos, 505
Aminoácidos, composición, espiroína, 156
Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), 465
Aminoácidos, desaminación, 505-506
Aminoácidos glucogénicos, 505
Aminoácidos no estándar, 111
Aminoácidos, residuos, 110, 122
Aminoácidos, secuencia, 122
 colágeno, 148
 proteína de la seda de araña, 109
Aminoácidos semiesenciales, 465c
Aminoacil-tRNA sintetasa, 582
Aminoacil tRNA sintetasa, activación, 655-656
Aminoacil tRNA sintetasa, reacción, código genético, 654-656
Aminoazúcares, derivados de monosacáridos, 221
Amital, inhibidores del transporte de electrones, 316, 317f
Amonio, iones, incorporación en moléculas orgánicas, 468, 470
Amortiguadores, 79-85
 capacidad amortiguadora, 80
 ecuación de Henderson-Hasselbalch, 80-81
 fisiológicos, 85-86
AMPK (proteína cinasa activada por AMP 5'), 406
Anaerobios facultativos, 279
Anaerobios obligados, 279
Anaerobios tolerantes al aire, 279
Anafilaxia, 346
Anaquirina, 366
Anclas de GPI (glucosilfosfatidilinositol), 350, 351f
Anemia perniciosa, 479
Anfinsen, experimento, 140, 141f
Anhídrido carbónico, reacción, 178c
Anhídrido, 13, 656
Anhídruo mixto, 656
Aniónico, intercambiador, banda 3, (AE1), 366
 membrana celular de eritrocitos, 364, 365f
Anómeros, 211
Anopheles, 130
Anotación, 621
Antena captadora de luz, 429
Antibióticos inhibidores, síntesis de proteínas, 665c
Anticodón, 653-654
Anticodón, lazo, 581
Antígenos, 127
Antimicina, inhibidores del transporte de electrones, 316, 317f
Antioxidantes, 264, 327
 ácido ascórbico, 335
 β -caroteno, 334-336
 fenólicos, 334
 función, 359
 hidroxitolueno butilado (BHT), 336
 sistemas enzimáticos, 332-333
 α -tocoferol, 334, 335f
Antipoter, 373
Aparato de Golgi
 células eucariotas, 41, 680f
 estructura de una célula animal, 37f
 estructura de una célula vegetal, 38f
Apoenzima, 170
Apolipoproteínas, 359, 360f
Apoproteínas, 127, 359
Apoptosis, 40, 48, 48f, 642
Aptámero, 637
Arginina, 111c, 112f
 biosíntesis del glutamato, 471f, 472
 valores de pK_a , 117c
 vías catabólicas, 514, 515f
Argonauta, 641
Arthur Kornberg, 629f
Artritis, 344, 346
Artritis reumatoide, 344, 346, 482
Asparagina, 111c, 112f
 biosíntesis, 475
 valores de pK_a , 117c
Aspartame, estructura, 173
Aspartato, 112f
Aspartato, familia, biosíntesis, 470f, 474-476
Aspartato transcarbomilasa, 110f
Ataxia, telangiectasia, 604
Aterosclerosis, 218, 337, 409
Aterosclerosis, daño arterial, 409
Aterosclerosis de la adventicia, 409
Atrazina, 446
Autoanticuerpos, 346
Autocrinos, reguladores, 345
Autoensamblaje, biomoléculas, 30
Autofagia, 45, 504, 524
Autofagia lisosómica, sistema, 503f, 504-505
Autofagia mediada por chaperona (CMA), 504
Autofagosoma, 503f
Autoinmunitaria, enfermedad, 346, 482
Autopoyesis, término, 12
Autorradiografía, 57
Autosellado, membranas biológicas, 364
Autótrofos, 17
Axonema, 52
Ayuno, fase, mamíferos, 547
Azúcar, 6c, 10-12, 208
Azúcar, chips, 235
Azúcar, código
 carbohidratos, 209, 231-234
 glucano, 234
 lectinas, 233-234
Azúcares reductores, 215
Azúcar-fosfato, esqueleto, 558
- B**
Bacteria
 citoplasma, 35-36
 membrana plasmática, 34-35
 receptores de glucolípidos, 353
Bacteriófago T4, 585-586
Bacteriófagos, 565, 612f
Barbara McClintock, 613
 β , barril, 132f, 133, 134f
Base conjugada, 78
Base timina-adenina, par, 26
Bases, ácidos, y pH, 77-79
Bases, análogos de, 562
Bases débiles, 78
Bases fuertes, desnaturalización, 141
Bases nitrogenadas, 10f
Basic Local Alignment Search Tool (BLAST), 162
Benceno, 113f
Benedict, reactivo, 215, 215f
BHT (hidroxitolueno butilado), 336
Bibliotecas genómicas, 619-620
Bicarbonato, constantes de disociación y pK_a , 78c
Bicarbonato, tampón, 84
Bilis, 416, 418
Bioenergética, termodinámica, 92
Bioinformática, 22
 genómica, 621-622
Bioinformática, alto rendimiento, 621-622
Biología de sistemas, 2, 19-21
 emergencia, 20
 modularidad, 21
 robustez, 20-21
Biología molecular, 554
Biomimética y seda de araña, 155-157
Biomoléculas
 ácidos grasos, 9, 10f
 aminoácidos y proteínas, 6-7
 autoensamblaje, 30
 azúcares y carbohidratos, 8
 clases principales, 5-12
 definición, 2
 nucleótidos y ácidos nucleicos, 10-12
 orgánicas, grupos funcionales, 5
 propiedades, 22
 síntesis, 18
 traducción de señales, 32
Biomoléculas anfipáticas, 72-73
Biomoléculas catalizadoras, enzimas, 3
Biomoléculas fosforiladas, hidrólisis, energía libre estándar, 104c
Biomoléculas, grupos funcionales, 5
Biopelículas, 34
Bioquímica
 estudios, 2-4
 laboratorio, 21
Bioquímica de estado sólido, 54
Biosfera, energía, 92
Biotransformación, 423-424
Biotransformación fase I, 423
Biotransformación fase II, 423
Biotransformación, reacciones, 41
Bipiridilio, herbicidas, 446
Bi-radical, oxígeno, 309
Bisfosfonatos, 422
BLAST, *Basic Local Alignment Search Tool*, 162
Bohr, efecto, 152
Botulismo, fusión de la membrana, 375-376
- C**
Cabezas polares, 72
Cadena codificadora, 584, 623
Cadena con sentido, 584

- Cadena dependiente de síntesis, modelo de hibridación (SDSA), combinación, 610
- Cadena no codificadora, 584
- Cadherinas, 231
- Calcio, hormonas y factores de crecimiento, 534-535
- Calcio, regulación, ciclo del ácido cítrico, 301
- Cálculos biliares, 418
- Calmodulina, 110f
- Calnexina-calreticulina, ciclo, 673
- Calor (q), 94
- Calor de fusión, agua, 67, 68c
- Calor de vaporización, agua, 67
- Calvin, ciclo
 - ecuación, 446
 - esquema, 447f
 - fijación de carbono, 446, 448
 - reducción, 448
 - regeneración, 448
- Cambios espontáneos, 96
- Caminata cromosómica, 620, 621f
- Campo eléctrico, dipolos moleculares, 64f
- Camuflaje, mecanismo, 47
- Cáncer, 21, 25, 538
 - alteraciones del genoma, 585
 - daño oxidativo celular, 327, 329
 - encefalopatía, 301
 - sistemas robustos, 20-21
- Capacidad amortiguadora, 80
- Capacidad calorífica, agua, 68
- Capacidad codificadora, 575, 576
- Cápside, 585, 586f
- Cara *cis*, aparato de Golgi, 42
- Cara *trans*, aparato de Golgi, 41
- Carbocación, 187
- Carbohidratos
 - biomoléculas, 6c, 8-9
 - célula animal, 39f
 - código de los azúcares, 209, 231-234
 - disacáridos, 222-223
 - glucoconjugados, 229-231
 - glucólisis, 256f, 265f
 - gluconeogénesis, 255-262
 - membrana plasmática, 38f
 - membranas celulares, 362c
 - metabolismo, 240, 241f, 256f, 265f, 266-268, 267f, 406f
 - monosacáridos, 213-221
 - polisacáridos, 223-228
 - vías de las pentosas de fosfato, 262-266
- Carbón, fijación, ciclo de Calvin, 446, 448
- Carbonios, 187
- Carbono asimétrico, 116
- Carbono, átomo anomérico, 210
- Carbono, átomos, destino en el ciclo de ácido cítrico, 296
- Carbono quirral, aminoácidos, 116
- Carbono, reducción fotosintética, ciclo (PCR cycle), 446
- Carboxilación, modificaciones postraduccionales, 675
- Carboxilasa de piruvato, reacción, 172c
- Cardiaca, enfermedad, colesterol, 422
- Cargador de pinza, 594, 596f
- Carnitina, 387
- Carotenoides, 334, 355, 429
- β -Caroteno, antioxidante, 334-335
- Carotenos, 355
- Carvona, 357
- Cascada enzimática, 530, 531f
- Casquete, complejo de unión, 667
- Catabolismo
 - ácido úrico, 521, 522f
 - aminoácidos, 505-519
 - esqueletos carbonados de los aminoácidos, 510-516
 - nucleótidos pirimídicos, 522, 523f
 - nucleótidos púricos, 520-522
 - vías, 512f, 513f, 515f
- Catalasa, 110f, 178c, 333
- Catálisis
 - acidobásica, 189-190
 - aminoácidos, enzimática, 191-192
 - cofactores, enzimática, 192-194
 - covalente, 190-191
 - efectos de la temperatura y el pH, 194-196
 - efectos electrostáticos, 189
 - enzimas, 187-197
 - hidrólisis de ésteres, 190f
 - mecanismos, 188-191
 - proteínas, 126
 - proximidad y tensión, 188-189
 - reacciones orgánicas y estado de transición, 187-188
- Catálisis acidobásica, enzima, 189-190
- Catálisis, efectos de proximidad, 188
- Catálisis por ácido, hidrólisis de ésteres, 190f
- Catálisis por base, hidrólisis de ésteres, 190f
- Catálisis por ion hidróxido, hidrólisis de ésteres, 190f
- Catalizadores
 - definición, 167
 - energía de activación, 167f, 168
 - enzimas, 3
- Catecolaminas, 476, 485-486
- degradación, 519
- inactivación, 519f
- cDNA, bibliotecas, 619
- Celda electroquímica, semireacciones, 281
- Celobiosa, disacárido, 222
- Célula vegetal
 - eliminación de residuos, 19
 - estructura, 38f
- Células aerobias, 278
- Células animales
 - eliminación de residuos, 19
 - estructura, 37f
 - metabolismo de los carbohidratos, 240, 241f
 - soluciones hipertónicas e hipotónicas, 75
- Células eucariotas, aminotransferasas, 466-467
- Células gramnegativas, 33
- Células grampositivas, 33
- Células T, 521
- Células vivas
 - eliminación de residuos, 19
 - eucariotas, 28
 - procariontas, 28
 - síntesis de biomoléculas, 18
 - sistema termodinámico, 93, 97f
 - transporte a través de las membranas, 18
- Células/linfocitos B, 521
- Celulosa, 8
- microfibrillas, 226, 227f
- polisacárido, 226-227
- Centrifugación diferencial, 57
- Centrifugación, gradiente de densidad, 57, 58f
- Centríolo, estructura célula animal, 37f
- Centro de reacción, 429
- Centro decodificador, 659
- Centrómeros, 577
- Cera, 348
- Ceramida, esfingolípidos, 352f, 353
- Cerebro
 - estado de posabsorción, 546f
 - estado posprandial, 545f
 - metabolismo, 542
- Cerebrósidos, esfingolípidos, 353, 354f
- Ceroto de melisilo, éster de cera, 348f
- Cerveza, producción, 251
- Cetal, 217
- Cetogénesis, 392
- α -Cetoglutarato
 - aminoácidos que forman, 514, 515f
 - oxidación, 294
- α -Cetoglutarato deshidrogenasa, ciclo del ácido cítrico, 301
- Cetohexosa, 8, 9f
- Cetona, grupo funcional, 5c
- Cetosa, isomerización, 16f
- Cetosos, 8, 171
- Cetosis, 393
- cGMP (3'-5'-fosfato de guanosina), 535
- Chaperonas, 144
- Chaperonas moleculares, 40
 - hsp60, 144
 - hsp70, 144
 - modelo espacial de chaperonina de *E. coli*, 145f
 - plegamiento, 143-145
 - plegamiento de proteínas, 146f
- Chargaff, reglas, 566
- Christian Anfinsen, 140
- Cianobacteria
 - fijación del nitrógeno, 460
 - liberación de oxígeno, 279
- Cianocobalamina, estructura, 481f
- Ciclina, caja de destrucción de, 502
- Ciclinas, 501
- Ciclo del glioxilato
 - ciclo del ácido cítrico, 302-303
 - función en la gluconeogénesis, 302, 303f
- Ciclo del nitrógeno, ciclo biogeoquímico, 461
- Ciclo endocítico, 44
- Ciclo lítico, bacteriófago, 586
- Ciclohexano, estructura, 5f
- Ciclos biogeoquímicos, 92
- Cilios, 52, 53f
- Cilios primarios, 52
- Cinesinas, 154
- Cinética
 - enzimas alostéricas, 185, 185f
 - enzimática, 174-187
 - inhibición enzimática, 180-185
 - inhibición irreversible, 184
- Cinética de primer orden, 174
- Cinética de segundo orden, 174-175
- Cinética, pseudo-primer orden, 175
- Cinéticamente favorables, 93
- Circadianos, ritmos, 483
- Circuitos integrados, 56
- Cisteína, 111c, 112f
 - biosíntesis, 474, 475f
 - taurina, 517
 - valores de pK_a , 117c
 - vías catabólicas, 511, 512f
- Cisteína, oxidación de, 123
- Cisternas, espacio, retículo endoplásmico, 38
- Cisternas, modelos de maduración de las, 42
- Cistinuria, 124
- Cistrón, 583
- Citocina, 32, 538
- Citocromo b_6f , complejo, 434
- Citocromo c, 110f, 129, 312, 313f
- Citocromo oxidasa, 313-314, 327
- Citocromo P_{450} , 126, 387, 423-424
- Citocromos, transportadores de electrones, 312
- Citoesqueleto, 19, 51-55
- Citoesqueleto, modelo de reorganización del, 55f
- Citoplasma
 - células procariontas, 35-36
 - estructura célula animal, 37f
 - estructura célula vegetal, 38f
- Citosina
 - estructura, 10f
 - metilación, 587
 - pirimidinas, 11
- Citrato, metabolismo, ciclo del ácido cítrico, 298-301
- Citrato, síntesis, 292, 293f
- Citrulina, 115f
- Clatrato, estructura tipo jaula del agua, 71
- Clatrina, 374
- Clonación aleatoria, bibliotecas genómicas, 619
- Clonación molecular, 616-618
- Cloro, desplazamiento, 366
- Clorofila a, 429
- Clorofila b, 429
- Clorofila, fotosíntesis, 429-435
- Cloroplastos, 51
 - diagrama, ATP sintasa, 434, 435f
 - estructura, 431f
 - estructura de la célula vegetal, 38f
 - fotosíntesis, 429-435
 - transporte de electrones no cíclico, 443, 444f
- Cloruro de sodio, solvatación del agua, 69
- Clostridium botulinum*, 375
- CO₂, punto de compensación, 451
- Cobalamina, 479, 481f
- Cobre
 - cofactor, 193
 - enfermedad de Wilson, 193
- Cociente P/O, 321
- Cockayne, síndrome, 605
- Código genético, 651-656
 - codones, 651, 652c
 - definición, 651
 - degeneración, 651
 - específico, 651
 - interacciones codón-anticodón, 653-654
 - reacción de la aminoacil tRNA sintetasa, 654-656
 - tendencia en el uso de codones, 652-653
 - universal, 652
- Codón de iniciación, 622
- Codón de terminación, 622
- Codón-anticodón, interacciones, código genético, 653-654

- Codones, 583, 651, 652c
 Codones, reasignación, dependiente del contexto, 671
 Codones, uso, tendencia, 652-653
 Coeficiente de actividad, 169
 Coenzima A, ciclo del ácido cítrico, 287, 289f
 Coenzima Q, 195c
 estructura y estados de oxidación, 311f
 transporte de electrones, 310
 Coenzimas, 170, 194
 ácido nicotínico, 283
 ciclo del ácido cítrico, 289c
 complejo piruvato deshidrogenasa, 290c
 redox, 283
 riboflavina, 283-284, 285f
 vitaminas, 194, 195c
 Cofactores
 coenzimas, 194
 enzimas, 170
 metales, 192-193
 Cognadas, 656
 Colágeno, 110f
 composición de aminoácidos, 147
 entrecruzamientos, 149
 fibrillas, 148f
 proteínas fibrosas, 145, 147-148
 Colecistitis, 418
 Cólera, toxina, 536
 Colesterol
 bicapa lipídica, 363f
 célula animal, 39f
 degradación, 416, 418
 enfermedad cardiaca, 422
 estatinas, 422
 esteroides, 357-358
 estructura, 357f
 homeostasis, 419-422
 membrana de células animales, 362
 metabolismo, 411
 número proporcional, 360f
 reacción catalizada por la HMGR, 415f
 regulación de la HMGR, 420f
 regulada por la proteína de membrana ER llamada SREBP2, 420, 421f
 síntesis, 413-416
 síntesis a partir de escualeno, 417f, 418f
 tratamiento farmacológico, 422
 vía biosintética, 422
 Colonias, hibridación, 618
 Combustión, gasolina, 96, 97f
 Compartimentación, regulación enzimática, 202-203
 Complejo captador de luz II, 433
 Complejo de Golgi, 41
 Complejo de preinicio (PIC), 43S, 629, 666
 Complejo generador de oxígeno, 441
 Complejo MCM, 601
 Complejo nitrogenasa
 estructura, 462f
 fijación del nitrógeno, 462
 fijación enzimática del nitrógeno, 463f
 Computadores de microprocesamiento, 154
 Concentración efectiva, enzima, 169
 Concentración salina, desnaturalización, 141
 Condensación aldólica, reacción, 148
 Conducto de Na⁺ de compuerta, 369
 Conductos, 369
 Conductos biliares, cálculos, 418
 Conformación abierta, 321
 Conformación, pérdida, 321
 Conjugación, 36
 bacteriana, 612
 recombinación, 611-612
 Constante de especificidad, 177
 Constante dieléctrica, 70
 Constantes de disociación, ácidos débiles, 78c
 Contig, 620
 Continuidad codificador, 576-577
 Control de difusión, límite, 177
 Control de flujos, 258
 Control genético, enzimas, 199
 Control genómico, eucariotas, 638
 Control respiratorio
 respiración aerobia, 321
 Cooperatividad negativa, 201
 Cooperatividad positiva, 201
 Corazón, ataque, infarto del miocardio, 337
 Cori, ciclo, 259
 Cori, enfermedad, 275
 Corismato, biosíntesis, 476f
 Corteza celular, membrana plasmática, 38
 Cortisol, esteroides de los animales, 358f
 Cósmidos, 617
 Creatina, 483
 Crenación, 75
 Crímenes, investigación forense, 580-581
 Cristal, 48
 Cristalografía de rayos X, 162
 Crohn, enfermedad, 482
 Cromatina
 cromosoma eucariota, 572
 micrografía electrónica, 572f
 remodelación, 628f
 Cromatina, complejos remodeladores, 627, 628f
 Cromatografía, análisis de proteínas, 158-160
 Cromatografía de filtración en geles, proteínas, 158
 Cromatografía de gas y líquido (GLC), 235
 Cromatografía de intercambio iónico, proteínas, 158
 Cromatografía por afinidad, 159
 Cromóforos
 excitación, 438f
 transiciones de electrones, 437
 Cromoplastos, 51
 Cromosoma
 bacteriano, 35
E. coli, 571f
 eucariota, 572
 extensión por telomerasa, 602, 604f
 procariota, 571
 Cromosomas artificiales bacterianos, 617
 Cromosomas artificiales de levaduras, 617
 Cromosomas artificiales de levaduras, 617
 Cruciformes, 568
 Cuerpos cetónicos
 conversión en acetyl-CoA, 393f
 oxidación de ácidos grasos, 392-393
 Cúmulo P [8Fe-7S], 462
D
 DAG (diacilglicerol), 534-535
 Daniel Koshland, 202
 Daño celular oxidativo, 309
 Daño oxidativo, 327, 563
 Degeneración, 20
 Degradación de Edman, método, 158
 Degradación proteínica relacionada con retículo endoplásmico (ERAD), 40
 Degradación sin sentido, 632
 Desacoplantes, teoría quimiosmótica, 319
 Descarboxilación, 250
 Desintoxicación, 423
 Desmosina, enlaces, 138f
 Desnaturalización
 DNA, 560
 experimento de Anfinsen, 140, 141f
 proteína, 140-142
 Desnutrición, kwashiorkor, 466
 Desoxiazúcares, derivados de monosacáridos, 221
 Desoxirribonucleasa (DNasa), 110f, 520
 Desoxirribonucleótidos, biosíntesis, 494-495
 2-Desoxirribosa, estructura, 9f
 Despolarización, 369
 Destoxificación, 423
 Detergentes, desnaturalización, 141
 Dextrina límite, 271, 274f
 Dextrosa, 219
 Diabetes, 538
 Diabetes insípida nefrótica, 370
 Diálisis, separación de proteínas, 158
 Diarrea, 86
 Diarrea del viajero (TD), 535
 Diastereoisómeros, 210
 Dictiosomas, vegetales, 41
 Dieta, antioxidantes, 334-336
 2,3-difosfoglicerato, función de la hemoglobina, 152-153
 Difteria, 670
 Difusión facilitada, 368f, 369
 Difusión lateral, membranas biológicas, 363f
 Difusión simple, 369
 Digestión, 352
 Digitálicos, insuficiencia cardiaca, 358
 Digitoxina, 358
 Dímero de timina, reparación por escisión, 604, 606f
 Dineínas, 154
 Dinitrofenol, 319
 Dipalmitoilfosfatidilcolina, 351
 Dipéptido, formación, 122f
 Dipolares, interacciones, fuerzas tipo van der Waals, 66
 Dipolo-dipolo inducido, interacciones, 66
 Dipolo-dipolo, interacciones, 66
 Dipolos
 agua, 64
 molecular, campo eléctrico, 66f
 Dirección, 659, 676, 678-679
 Disacáridos, 217, 222-223
 Diseño turbo, vías catabólicas, 257
 Disociación
 agua, 78
 Dispositivos de cargas acopladas (CCD), 162
 Disulfuro, formación de enlaces, modificaciones postraduccionales, 676
 Disulfuro, intercambio, 676
 Diterpeno, 355, 356c
 DNA bicatenario (dsDNA), 585
 DNA, daño, cambios en la región codificadora, 653
 DNA, desenrollamiento, 594
 DNA, elementos transponibles, 578
 DNA, estructura, apilamiento de bases, 558
 DNA, glucosilasas, 604
 DNA, huella, 580
 DNA, investigaciones forenses, 580-581
 DNA ligasa, 597
 DNA, micromatrices, genómica, 620, 622f
 DNA monocatenario, reparaciones, 604-605
 DNA, perfil, 580-581
 DNA recombinante, tecnología, 616
 DNA satélite, 577
 DNA, secuencias, repeticiones en tándem, 577
 DNA, superenrollamiento, 569-570
 DNA, tipificación, 580
 DNA, unión de fragmentos, 597
 Doble cadena, roturas, modelo de reparación (DSBR), recombinación, 609-610
 Doble cadena, roturas, reparación directa, 606-607
 Doble-desplazamiento, reacciones, 180
 Dogma central, flujo de información genética, 556
 Dolicoles, 355, 356c
 Dominios, estructura tridimensional de las proteínas, 133, 134f
 Dopamina, 486
 Drepanocitosis, 129-130
 Duplicación, 561
E
 Ectoplasma, 71
 Efectores, 138
 Efectos de tensión, catálisis, 188
 Eicosanoides, clases de lípidos, 344-346
 Einstein, ecuación de energía, 92
 Electrófilos, 13
 Electroforesis, análisis de proteínas, 160
 Electroforesis bidimensional en gel, proteómica, 682
 Electroforesis en gel, 160
 Electroforesis en gel de policrilamida con SDS (SDS-PAGE), 160
 Electrones, aceptor, 92
 Electrones, cadena, transporte (ETC), 287, 310
 complejos I y II, 310f
 componentes supramoleculares, 316c
 inhibidores mitocondriales, 317f
 relaciones energéticas, 315f
 Electrones cíclicos, vía de transporte, 443, 444f
 Electrones, donador, 92
 Electrones, flujo de energía, 287f
 fijación enzimática del nitrógeno, 463f
 Electrones secundarios, 58
 Electrones, transporte a través del complejo I, 310

- a través del complejo III, 314f
a través del complejo IV, 315f
centro hierro-azufre, 310, 310f
citocromo bc₁ (complejo III), 312
citocromo c, 312, 313f
citocromo oxidasa (complejo IV), 313-314
coenzima Q, 310, 311f
complejo citocromo b₆f, 434f
complejo de la succinato deshidrogenasa (complejo II), 310-311, 312f
componentes, 309-314
desacoplado, 326
fotosistema I, 443f
fotosistema II, 441f
inhibidores, 316, 317f
metabolismo aerobio, 309-317
modelos del estado fluido y el estado sólido, 316
vías cíclicas, 443, 444f
vista general del metabolismo, 529f
- Electroporación, 617
Electrostáticas interacciones
agua, 64
estructura DNA, 558
estructura terciaria, 135-136
Electrostáticos, efectos, 189
Elementos de inserción, 612
Elementos de respuesta, 12, 140, 254
Elementos de respuesta a las hormonas (HRE), 539
Elementos genéticos móviles, 578
Elementos promotores centrales (CPE), 628
Elementos transponibles, 607
Elongación
ácidos grasos, 402
proteína eucariota, 668
proteína procariota, 661-662
síntesis de proteínas, 657f; 658-659
Emden-Meyerhof-Parnas, vía, glucólisis, 240
Emil Fischer, 170
Empalme alternativo, 232, 638, 639f
Empalmosomas, 584
Emulsionante, agente, 348
jabón, 348f
sales biliares, 419f
Enantiómeros, 116
Encasquetamiento, 631
Encefalopatía, 301
Endocitosis, 44
Endomembranoso, sistema, 36
Endoplasma, 71
Endotoxinas, pared celular, 33
Energéticos, glucólisis, 252
Energía
cadena de transporte de electrones, 315f
definición, 16-17
disipación, 96
ecuación, 437
ecuación de Einstein, 92
fijación del nitrógeno, 462
fijación enzimática del nitrógeno, 463f
flujo de electrones, 287f
plegamiento proteínico, 143f
Energía, conservación, 94
enzimas, 197
Energía de activación, catalizador, 167f, 168
Energía eléctrica, 92
Energía geotérmica, ciclo biogeoquímico, 92
Energía libre, 93, 98-102
ecuación de Gibbs, 98f
efecto hidrófobo, 102
glucólisis en los eritrocitos, 251f
reacciones acopladas, 100
variaciones estándar, 98-99
Energía libre de activación, 167
Energía libre de Gibbs
ecuación, 98f
hidrólisis de biomoléculas fosforiladas, 104c
Energía libre estándar, hidrólisis de biomoléculas fosforiladas, 104c
Energía libre estándar, variaciones, 98-99
Energía química, 92
Energía, transferencia, fotosistemas, 439f
Energía, transferencia, vías, 17
Enfermedad renal poliquística, 61
Enfermedades de almacenamiento lisosómico, 47
Enfermedades moleculares, 129-130
Enlace covalente
estructura del polipéptido, 136
fuerza de enlace, 65c
molécula de agua, 64
Enlace de alta energía, 105
Enlace doble, 5c
Enlace glucosídico, 217
Enlace peptídico, formación, 121-123, 668f
Enlace polar, 63
Enlaces no covalentes
enlaces de hidrógeno, 65
fuerza de enlace, 65c
fuerzas de van der Waals, 66
interacciones dipolo, 66
interacciones iónicas, 65
Enlaces peptídicos, 7, 121
Enodiol, 215
Entalpía
contenido del calor, 92
termodinámica, 93-98
Entalpía estándar de formación, 94
Enterotoxina, 535
Enterotoxina termoestable, 535
Entorno, universo termodinámico, 93
Entrecruzamiento, 612
Entropía
función de estado, 96
plegamiento proteínico, 143f
trastorno, 93
Envoltura nuclear
células eucariotas, 42-44
estructura de una célula animal, 37f
estructura de una célula vegetal, 38f
Enzima, actividad específica, 178
Enzima de restricción, DNA, 580
Enzima ramificante, glucógeno, 272, 273f, 274f
Enzimas
adenilato cinasa, 128f
cadena de transporte de electrones, 316c
características clave, 167c
catálisis, 126, 187-197
catálisis biomolecular, 3
cinética, 174-187
clasificación, 171-172
complejo piruvato deshidrogenasa, 290c
degradación del glucógeno, 271, 273f, 274f
función de los aminoácidos en la catálisis enzimática, 191-192
función de los cofactores en la catálisis, 192-194
gluconeogénesis, 260-262
glucoproteínas, 231c
gráfica de Lineweaver-Burk, 184f
hidrolasas ácidas, 45
inhibición, 180-185
marcadoras, 58
modelo de ajuste inducido, 170, 170f
propiedades, 167-170
reacciones de sustratos múltiples, 179
regulación, 197, 199-203
regulación alostérica de la glucólisis, 253c
sistemas antioxidantes, 332-333
Enzimas alostéricas, 185
cinéticas, 185
modelos de interacción, 201f
regulación, 200-202
Enzimas, cambios ambientales, 199
Enzimas marcadoras, 58
Enzima-sustrato (ES), complejo, 176
Epimerización, glucosa en manosa, 216
Epimeros, 210
Epinefrina (adrenalina), 272
Epóxido, 424
Equilibrio nitrogenado, 466
ER (retículo endoplásmico), estrés, corazón, 337
Eritrocitos
banda 3 intercambiadora de aniones (AE1), 364
selenio, 334
variaciones de energía libre durante la glucólisis, 251f
Escherichia coli
ATP sintasa, 320f
bacteriófago T2, 565
bacteriófago T4, 565f
cromosoma, 571, 571f
experimento de Meselson-Stahl, 593-594
genoma, 576f
iniciación de la transcripción, 623, 624f
modelo de replicación del DNA, 598, 599f
modelo especial de la chaperonina de *E. coli*, 145f
operón lac, 635
organelos, 28
procesamiento del RNA ribosómico, 627f
reparación por escisión de un dímero de timina, 604, 606f
RNA polimerasa, 623f
terminación de la replicación del DNA, 600f
transcripción, 625f
transcripción y traducción, 664f
Escisión aldólica, reacción, 244
Escisión de bases, reparación, 604, 605f
Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), 327, 332
Escramblasa, 362
Escualeno, 355, 356c
síntesis, 417f
síntesis del colesterol, 418f
Esferas de solvatación, agua, 69
Esfingolípidos
bicapa lipídica, 363f
clases de lípidos, 341, 352-354
componentes, 352f
metabolismo, 411
Esfingolipidosis, 354, 355c
Esfingomielina
fosfolípidos, 349
membranas de célula animal, 353
modelos espacial y conformacional, 353f
síntesis, 412f
Espacio, 431
Espacio intermembrana, mitocondria, 48
Espacio perinuclear, células eucariotas, 42
Espacio periplásmico, 33
Espectrina, 366
Espectro electromagnético, luz, 436f
Espectrometría de masas (MS)
análisis de proteínas, 160-162
cromatografía de gas y líquido (GLC), 235
proteómica, 682-683
Esquema Z, 440f, 441
Estado de transición
reacciones orgánicas, 187-188
vías, 167-168
Estado de transición, análogos, 181
Estado estacionario de equilibrio, reacción, 176
Estado fluido, modelo, transporte de electrones, 316
Estado posabsorción, 543, 546f
Estado posprandial, 543, 545f
Estado posprandial inicial, mamíferos, 543, 545f
Estallido respiratorio, 327, 329, 331f
Estatinas, colesterol, 422
Estator, síntesis de ATP, 320
Éster de cera, clases de lípidos, 341, 348
Éster, grupo funcional, 5c
Esteroisómeros
aminoácidos, 116
monosacáridos, 210, 212f
Ésteres de colesterol, 360f, 361f
Ésteres, hidrólisis, 190f
Esterificación, carbohidratos, 216
Esteroides
clases de lípidos, 357-359
mecanismos de las hormonas, 539, 540f
Esterol, 357
Esteroles, proteína transportadora, 416
Estomas, 451
Estrés oxidativo, 280
Estroma, 51, 431
Estroma, láminas, 51, 431
Estructura cuaternaria, proteínas, 143, 137f, 138
Estructura polipeptídica, 8f
Estructura supersecundaria, 131, 132f
Estructura terciaria
dominios, 133
interacciones que mantiene, 135f
proteínas, 133, 135-137
Estructura tetraédrica, agua, 63f
Etano, estructura, 5f

- Etanol, fermentación, 250, 251
- Eucariotas
- actividad de la RNA polimerasa, 627-628
 - aparato de Golgi, 41
 - células vivas, 28
 - ciclo celular, 601*f*
 - citoesqueleto, 51-56
 - control de la traducción, 641
 - control genómico, 638
 - dirección, 676, 678-679
 - DNA polimerasa, 601
 - elongación de proteínas, 668
 - estructura célula animal, 37*f*
 - estructura célula vegetal, 38*f*
 - estructura de las células, 36-56
 - horquilla de replicación, 602, 603*f*
 - iniciación de proteínas, 665-668
 - membrana plasmática, 34-35
 - mitocondria, 48, 49*f*
 - modificaciones postraduccionales, 672-676
 - moléculas de señales, 32
 - núcleo, 42-43
 - organelos vesiculares, 44-45, 47
 - peroxisomas, 50
 - plástidos, 50-51
 - procesamiento del RNA, 631-632, 638-640
 - procesos de replicación, 601-602
 - promotores, 628-629
 - recombinación, 612
 - retículo endoplásmico, 38
 - ribosomas, 56
 - RNA polimerasa II y el proceso de transcripción, 629-631
 - silenciamiento postranscripcional de genes, 640-641
 - síntesis de proteínas, 657*f*, 665-669, 672-681
 - síntesis del DNA, 601
 - terminación de proteínas, 669
 - transcripción, 627-632
 - transporte de RNA, 641
- Eucariotas, factores de crecimiento, unión, expresión génica, 642, 643*f*
- Eucromatina, 572
- Evolución, 129
- ciclo del ácido cítrico, 304-305
 - oxígeno, 279
- Exocitosis, 42, 43*f*
- Exón, complejo de unión (EJC), 632
- Exones, 577
- Expresión génica, 12, 555, 575
- alto rendimiento, 621-622
 - control de la traducción, 641
 - control genómico, 638
 - eucariotas, 637-644
 - eucariotas, unión de factores de crecimiento, 642, 643*f*
 - genes de respuesta tardía, 642, 644
 - genes de respuesta temprana, 642
 - operón lac, 635-636
 - organismos vivos, 633-634
 - procariotas, 635-637
 - procesamiento del RNA, 638-640
 - silenciamiento postranscripcional de genes, 640-641
 - transducción de señales, 641-644
 - transporte de RNA, 641
- F**
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF), 126, 538, 642, 644
- Factor de replicación C (RFC), 602, 603*f*
- Factor gatillo, 663
- Factor natriurético auricular (ANF), 124*c*, 125, 535
- Factores de crecimiento, 126, 538-539
- Factores de desensamble, proteína motora, 154
- Factores de ensamble, proteína motora, 154
- Factores de liberación, 663
- Fagocitosis, 44
- Fagos, 565
- Familia aromática, biosíntesis, 470*f*, 476-477
- Familia proteínica, 127
- Farneseno, 355, 356*c*
- Fase estacionaria, cromatografía, 158
- Fase móvil, cromatografía, 158
- Fase oxidativa, vía de las pentosas fosfato, 262, 264-265
- Fenilalanina, 111*c*, 112*f*
- conversión en tirosina, 513*f*
 - estructura, 6*f*
 - valores de pK_a , 117*c*
 - vías catabólicas, 513*f*, 514
- Fenilcetonuria (PKU), 525
- Feofitina, 441
- Fermentación, 249-250, 251
- Fermentación alcohólica, 249*f*, 251
- Fermentación homoláctica, piruvato, 249*f*
- Ferredoxina-tiorredoxina, sistema, fotosíntesis, 454
- Ferroproteínas no hémicas, 310
- Fibra de colágeno, célula animal, 39*f*
- Fibra de seda de araña, ensamble, 156
- Fibra elástica, célula animal, 39*f*
- Fibras de cromatina, células eucariotas, 42
- Fibrillogénesis, 147
- Fibronectina, proteínas mosaico, 133, 135*f*
- Fibrosis quística (CF), 371-372
- Filamento intermedio, 54
- Filamentos
- queratina, 147*f*
 - seda de araña, 156
- Fitocromo, fotosíntesis, 454
- Fitol, 355, 356*c*
- Flagelo
- célula bacteriana, 33*f*, 36
 - células eucariotas, 52, 53*f*
- Flavina y adenina, dinucleótido (FAD), 283, 285*f*
- Flavina, mononucleótidos de (FMN), 283-284, 285*f*
- Flavonoides, 336
- Flavoproteínas, 283-284, 285*f*
- Flipasa, 362
- Flopasa, 362
- Fluorescencia, electrón, 438
- Forma celular, citoesqueleto, 54
- Fórmulas conformacionales, 213
- Fosfatidilcolina, estructura, 10*f*
- Fosfatidilinositol, ciclo, 350, 534-535
- 3'-5'-fosfato de guanosina (cGMP), 535-536
- Fosfato, amortiguador, 86
- Fosfato de pentosa reductor, ciclo (ciclo RPP), 446
- Fosfato diácido, constantes de disociación y pK_a , 78*c*
- Fosfato, híbrido de resonancia, 105*f*
- Fosfato, proteína transportadora de, 110*f*
- 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS), 411
- Fosfocreatina, 483
- Fosfodiesterasas, 519
- Fosfoenolpiruvato
- reacción de eliminación, 15*f*
- 2-fosfoglicerato, reacción de eliminación, 15*f*
- Fosfoglicéridos
- clases, 350*c*
 - fosfolípidos, 349-350
- Fosfolipasa tóxica, 352
- Fosfolipasas, 352
- Fosfolípidos
- bicapa lipídica, 363*f*
 - bicapas, 29, 30*f*, 34
 - clases de lípidos, 348-350
 - membrana plasmática, 35*f*
 - metabolismo, 408, 411
 - número proporcional, 360*f*
 - síntesis, 408, 410*f*
- Fosfoproteínas, 127
- Fosforilación, fotosíntesis, 445-446
- Fosforilación, modificaciones postraduccionales, 674
- Fosforilación oxidativa, 317, 390
- control, 321-322
 - lanzadera de malato-aspartato, 324, 325*f*
 - lanzadera del glicerol-3-fosfato, 322, 324*f*
 - mecanismos de lanzadera, 324*f*, 325*f*
 - metabolismo aeróbico, 317-326
 - oxidación total de la glucosa, 322-326
 - síntesis de ATP, 320-321, 323*c*
 - teoría quimiosmótica, 317-319
 - translocador de ADP-ATP y translocasa de fosfato, 322, 323*f*
 - transportador de electrones desacoplado, 326
 - visión general, 328*f*
 - visión general del metabolismo, 529*f*
- Fosforilasa de nucleósidos púricos, deficiencia de, 522
- Fotoautótrofos, 17
- Fotoheterótrofos, 17
- Fotomorfogénesis, 644
- Fotorrespiración, fotosíntesis, 450-451
- Fotosíntesis, 17, 92
- carbohidratos, 209
 - ciclo de Calvin, 446-449
 - clorofila y cloroplastos, 429-435
 - control lumínico, 454-455
 - energía, 16, 429
 - energía luminosa, 51
 - fosforilación, 445-446
 - fotosistema I y síntesis de NADPH, 443-445
 - fotosistema II y oxidación del agua, 441-442
 - luz, 436-439
 - moléculas de pigmento, 430*f*
 - oxigénica, generalidades, 430*f*
 - reacciones a la luz, 439-446
 - reacciones independientes de la luz, 446-453
 - regulación, 453-455
 - ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa (rubisco), 455-456
 - unidades funcionales, 432*f*
- Fotosistema I, 429
- estructura, plantas, 432*f*
 - fotosíntesis, 432-433
 - reacciones a la luz, 439-446
 - síntesis de NADPH, 443-445
- Fotosistema II, 429
- estructura del monómero, 433*f*
 - fotosíntesis, 433
 - oxidación del agua, 441-442
 - reacciones a la luz, 439-446
- Fotosistemas, 429
- Fraccionamiento celular, técnicas, 57-58
- Fragilidad, sistemas robustos, 20-21
- Fragmentación tiolítica, 390
- Francis Crick, 566
- estructura del DNA, 554, 555*f*
- François Jacob, 634
- Franklin Stahl, 593-594
- Frecuencia, luz, 436
- Fred Griffith, experimento con bacterias, 564, 564*f*
- Frederick Sanger, 158
- Fructosa, 8
- consumo excesivo, 403-404
 - estructura, 9*f*
 - metabolismo, 266-268
 - monosacáridos, 219
 - representaciones de Fischer y Haworth, 213*f*
- Fructosa-2,6-difosfato
- conversión a fructosa-6-fosfato, 258
 - regulación, 253, 253*f*
- Fructósido, 217
- Fuerza de dispersión de London, 66
- Fuerzas de enlace, 65*c*
- Fumarasa, reacción, 178*c*
- Fumarato
- hidratación, 295
 - oxidación del succinato, 295
 - reacción de adición, 15*f*
- Funciones de estado, 93
- Furano, 212, 213*f*
- Furanosas, 212
- Furanósidos, 217
- Fusión, 48, 375-376
- G**
- GABA (ácido γ -aminobutírico), 7*f*, 115*f*
- Galactosa
- metabolismo, 267*f*
 - monosacáridos, 220
- Galactosemia, 220
- Gangliosidos, esfingolípidos, 353, 354*f*
- Gasolina, combustión, 96, 97*f*
- Gastritis, 233
- Gatos, taurina, 517
- Gaucher, enfermedad, enfermedad por almacenamiento de esfingolípidos, 355*c*, 425
- Gel, 71
- Genes, 554, 633
- información genética, 4
 - mutaciones, 4
 - que codifican proteínas humanas, 577*f*
 - secuencia de DNA, 554
- Genes constitutivos, 633
- Genes de mantenimiento, 628
- Genes de respuesta tardía, 644
- Genes de respuesta temprana, 642
- Genes, silenciamiento postranscripcional, 640-641

- Genética, 554
obesidad, 552
- Genoma, tamaño, 575, 576
- Genomas
comparación eucariotas y procariotas, 576f
estructura, 575-578
eucariotas, 576-578
procariotas, 575-576
secuencias bases del DNA, 555
- Genómica, 22, 616
bibliotecas genómicas, 619-620
bioinformática, 621-622
caminata cromosómica, 620, 621f
clonación molecular, 616-618
funcional, 22, 616
micromatrices de DNA, 620, 622f
proyectos genómicos, 620-621
reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 619
- Geraniol, 355, 356c
- Giro de horquilla, 133
- Gliceraldehído, isómeros ópticos, 116
- Gliceraldehído-3-fosfato, ciclo de Calvin, 449
- Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD), 127, 246f
- Glicerol
fabricación de jabones, 348
gluconeogénesis, 259
- Glicerol-3-fosfato, lanzadera, fosforilación oxidativa, 322, 324f
- Gliceroneogénesis, proceso, 384, 386f
- Glicina, 111c, 112f
biosíntesis, 472, 474f
estructura, 6f
valores de pK_a , 117c
vías catabólicas, 510, 512f
- Glipicanos, 229
- Globinas, pliegue, 133
- Glucación, productos finales avanzados (AGE), 218
- Glucagon, regulación de la glucólisis, 253
- Glucano, código de azúcar, 234
- Glucanos, polisacáridos, 223-228
- D-Glucitol, 216f
- Glucocáliz, 34, 37, 39f
glucoproteínas, 231, 232f
- Glucocerebrósido, glucolípidos, 354f
- Glucochips, 235
- Glucocorticoide, esteroide animal, 358f
- Glucoesfingolípidos, 353, 354f, 412f
- Glucoformas, 234
- Glucogénesis, 268-270
- Glucogenina, 269
- Glucógeno, 226
carbohidrato de almacenamiento, 226
degradación, 271-272, 273f, 274f, 275f
enfermedad de Cori, 275
estructura, 225f
metabolismo, 267f, 268-275, 275f
regulación del metabolismo, 272
síntesis, 268-269, 270f
- Glucogenólisis, 240, 271-272
adenilato ciclasa, 533f
- Glucolípidos, 8, 229, 235
célula animal, 39f
ceramidas como precursoras, 353
estructura de los seleccionados, 354f
- Glucólisis, 240
destinos del piruvato, 249-251
diseño turbo, 257
energéticos, 251-252
hexocinasas, 252
proteína cinasa activada por AMP (AMPK), 254
reacciones de la vía, 242f, 243-249
regulación, 252-254
regulación alostérica, 252-253, 253c
regulación hormonal, 253-254
síntesis de ATP, 323c
variaciones de energía libre, en los eritrocitos, 251f
visión general del metabolismo, 529f
- Glucómica, estructuras de investigación, 235
- Gluconeogénesis
ácidos grasos, 395
ciclo del glioxilato, 303, 303f
reacciones, 255, 256f, 257-258
regulación, 260-262
sustratos, 259-260
visión general del metabolismo, 529f
- Glucónjugados, 229
carbohidratos, 209, 229-231
glucoproteínas, 230-231
proteoglucanos, 229-230
- Glucoproteínas, 8, 127
célula animal, 39f
glucoconjugados, 230-231
tipos, 231c
- Glucoproteínas, clase, ligadas a la asparagina, 230
- Glucosa, 8
estructura, 9f
estructura de Haworth de los anómeros, 213f
formación a partir de glucosa 6 fosfato, 258
glucólisis, 240-241, 242f
metabolismo, 267f
mezcla de equilibrio, 214f
monosacárido, 219
Na⁺-K⁺-ATPasa y el transporte, 370f
oxidación completa, 322-325
productos de la oxidación, 214f
reacción con adenosina trifosfato, 14f
reacción con el reactivo de Benedict, 215f
representaciones de la estructura, 213f
- Glucosa, oxidación, vía de las pentosas fosfato, 262-266
- Glucosa, sensor, 252
- Glucosa, tolerancia, 254
- Glucosa, transportador, 369, 370f
- Glucosa-alanina, ciclo, 260
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia, 131
- Glucosa-6-fosfato, formación, 14f
- Glucosaminoglucanos (GAG), 228
- Glucósidos, 217, 358
- Glucósidos, agluconas, 217f
- Glucósidos cardiacos, 358-359
- Glucosilación, modificaciones postraduccionales, 672-673
- Glucosilfosfatidilinositol (GPI), anclas, 350, 351f
- Glutamato, 112f
síntesis de la familia, 470, 472
vías catabólicas, 514, 515f
- Glutamina, 111c, 112f
estructura, 6f
valores de pK_a , 117c
vías catabólicas, 514, 515f
- Glutación (GSH), 124-125
ciclo de γ -glutamilo, 485f
estructura, 124c
funciones, 483-484
- Glutación peroxidasa, 332
- Glutación reductasa, 332
- Glutación, sistema centrado en, 332f
- Gota, 491, 521
- Grana, 431
membrana de los tilacoides, 61
- Granos, 431
- Grelina, 541
- Grupo amino, 5c
- Grupo carbonilo, 5c
- Grupo carboxilo, 5c
- Grupo éster, 5c
- Grupo hidroxilo, 5c
- GTPasa, proteínas activadoras de (GAP), 644
- GTP-asa, región relacionada (GAR), 660
- Guanidinoacetato, 483
- Guanina
estructura, 10f
purina, 11
- H**
- Hacinamiento macromolecular, 31
cinética enzimática, 186
- Har Gobind Khorana, 651
- Hatch-Slack, vía, 451
- Haworth, estructuras, monosacáridos, 212, 213f
- Heinrich Matthaer, 651
- Helicinas, 594
- Hélice α
estructura, 131f
queratina, 147f
- Helicobacter pylori*, 233
- Hem
biosíntesis, 496
- Hemiacetales, 210, 212f
- Hemicetales, 210, 212f
- Hemoglobina, 148
afinidad por el oxígeno, 152f
drepanocítica, 129-130, 130f
efecto del 2,3-difosfoglicerato (BPG), 152
estructura, 151f
proteínas, 148, 150-153
sitio de unión al oxígeno, 150f
transición alostérica, 152f
- Hemólisis, 75
- Hemoproteínas, 127
- Henderson-Hasselbalch, ecuación, 80-81
- Herencia genética, 553
- Hershey-Chase, experimento, DNA como material genético, 565
- Heterocarión, 363
- Heterocigotos, 130, 374
- Heterocromatina, 572
- Heteroglucanos, polisacáridos, 223, 227-228
- Heterótrofos, 17
- Heterotrópicos, efectos alostéricos, 200
- Hexano, estructura, 5f
- Hexocinasas
dominio de unión a ATP, 134f
modelo de ajuste inducido, 170f
reacción, 172c
regulación de la glucólisis, 252
- Hexosas monofosfatadas, derivación, 266
- Hibridación
colonias, 618-619
- Híbridos dobles con levaduras, detección, proteómica, 683
- Hidratación
estructura del DNA, 558
fumarato, 295
proteínas, 136
reacciones, 15
- Hidrocarburo alifático, 113
- Hidrocarburos aromáticos, 113
- Hidrófilas, 6, 29
- Hidrófobas, 5, 29, 71
- Hidrófobas, interacciones
estructura del DNA, 558, 560
estructura terciaria, 133, 135
- Hidrofóbico, efecto, 71
energía libre, 102
- Hydrogenación parcial, 347
- Hidrógeno, enlaces, 65
agua, 64
estructura de DNA, 558
estructura terciaria, 135f, 136
fuerzas de enlace, 65c
- Hidrógeno, puente
cadena de DNA, 26
moléculas de agua en hielo, 64
- Hidrolasas, 171
- Hidrolasas ácidas, 45
- Hidrólisis
biomoléculas fosforiladas, 104c
reacciones, 13, 14f
trifosfato de adenosina (ATP), 14f, 103f, 102-105
- Hidróxido de sodio
titulación de ácido acético, 81f
titulación de ácido fosfórico, 84f
- Hidroxilación, modificaciones postraduccionales, 673, 675f
- Hidroxitolueno butilado (BHT), 336
- Hígado
estado de posabsorción, 546f
estado posprandial, 545f
insuficiencia y dinitrofenol, 319
metabolismo, 541
- Hiperamonemia, 509
- Hipercolesterolemia familiar (HF), 61, 374
- Hipertermia maligna, 258
- Hipertrigliceridemia, 403-404
- Hipoglucemia, 275
- Hipotálamo, núcleo arqueado (ARC), 548, 549f
- Hipótesis de señal, 676
- Hipótesis del balanceo, 653-654
- Histidina, 111c, 112f
biosíntesis, 470f, 477, 478f
catálisis ácido-básica, 189
valores de pK_a , 117c
vía catabólica, 514, 515f
- Histona, pliegue de, 572
- Histonas
células eucariotas, 42
centrales del nucleosoma, 573f
unión al nucleosoma, 574f
- Holliday, modelo, recombinación, 608f, 608-609
- Holliday, unión, 611

- Holoenzimas, 170
 Holoproteína, 127
 Homeostasis, 125
 colesterol, 419-422
 definición, 3
 Homocigotos, 130, 374
 Homoglucanos, polisacáridos, 223-227
 Homólogos, polipéptido, 129
 Homotrópicos, efectos alostéricos, 200
 Hopanoides, membrana plasmática, 35f
 Hormonas, 32, 114
 esteroides y tiroideas, mecanismos, 539, 540f
 glucoproteínas, 231c
 metabolismo de ácidos grasos, 407
 peptídicas, 530-536
 regulación de la gluconeogénesis, 262
 Hormonas endocrinas, 530
 Hormonas peptídicas
 AMP cíclico (cAMP), 532, 533f, 534
 calcio, 534-535
 cGMP (3'-5'-fosfato de guanosina), 535-536
 ciclo del fosfatidilinositol, 534-535
 diacilglicerol, 534-535
 señalización insulínica, 536, 537f
 vía del fosfatidilinositol, 534f
 Hormonas sexuales, esteroides de los animales, 358f
 Hormonas tiroideas
 estructura, 530f
 metabolismo, 531, 539
 Horquilla de replicación
 formación, 599f
 replicación del DNA, 598f
 hsp60, 144
 hsp70, 144
 Humana, enfermedad
 ciclo del ácido cítrico, 301
 cilios primarios, 52
 Humano
 genes que codifican proteínas, 577f
 genomas, 576f
 secuencia de DNA, 554-556
 Huntington, enfermedad, 145
 Hurler, síndrome, 230
 Huso mitótico, 52
- I**
In vitro, condiciones, 186
In vivo, 167, 170, 186
 Indels (inserciones y deleciones), 560
 Inducción enzimática, 199
 Infarto del miocardio, 337
 aterosclerosis, 409
 eicosanoides, 344
 Información genética
 actividad de la RNA polimerasa, 627-628
 expresión génica, 633-644
 panorama general del flujo, 556f
 procesamiento del RNA, 631-632, 633f
 promotores de eucariotas, 628-629
 recombinación del DNA, 607-615
 reparación del DNA, 602, 604
 reparaciones directas, 604-607
 replicación del DNA, 593-602
 RNA polimerasa II (RNAP II), 629-631
 RNAP y el proceso de transcripción
 procariota, 624-626
 transcripción, 623-632
 transcripción en eucariotas, 627-632
 transcripción en procariotas, 623-624
 vida, 4
 Inhibición
 cinética de enzimas, 180
 irreversible de las enzimas, 180
 Inhibición competitiva, enzimas, 180-181, 183-184
 Inhibición irreversible, 180, 184
 Inhibición no competitiva, 180, 181-182, 183-184, 183f
 Inhibición reversible, enzimas, 180
 Inhibidores no competitivos, 181-183
 Inhibidores, transporte de electrones, 316, 317f
 Iniciación
 proteínas en eucariotas, 665-668
 proteínas en procariotas, 660, 661f
 síntesis de proteínas, 656, 657f, 658
 Inmunidad celular, 521
 Inmunoglobulina G, estructura, 137f, 138
 Inmunoglobulina, glucoproteínas, 231c
 Inosina monofosfato (IMP), 489f, 490f, 520f
 Inositol-1,4,5-trisfosfato (IP₃), 534-535
 Insensibilización, 531
 Inserciones y deleciones (indels), 560
 Insuficiencia cardíaca, digitales, 358-359
 Insuficiencia respiratoria, síndrome, 351
 Insulina, 110f
 fase de alimentación, 543-546
 fase de ayuno, 547
 receptor, 32, 535, 536f
 regulación de la glucólisis, 254
 rotura proteolítica, 672, 673f
 señalización, 536, 537f
 tolerancia a la glucosa, 254
 Insulina, factor de crecimiento, 538
 Insulina, receptores, 44
 Insulina, receptores para, con regulación descendente, 44
 Insulina, resistencia, 531
 Integrinas, 231, 234
 Interacciones iónicas, 65
 Interferones, 539
 Interleucina 2 (IL-2), 538
 Intermediario, 187
 Íntima, aterosclerosis, 409
 Intrón, 576
 Inversión, 561
 Ion hidronio, 77
 Iones metálicos pesados, desnaturalización, 142
 Ionización por desorción láser asistida por matrices (MALDI), 161, 235
 Ionóforos, teoría quimiosmótica, 319
 Isocitrato deshidrogenasa, ciclo del ácido cítrico, 298, 300-301
 Isocitrato, oxidación, 293-294
 Isoleucina, 111c, 112f
 degradación, 516, 518f
 valores de pK_a, 117c
 vías catabólicas, 516f
 Isomerasas, 171
 Isomerización
 glucosa, manosa y fructosa, 216f
 monosacáridos, 215
 reacciones, 15, 16f
 Isómero *trans*, 342
 Isómeros *cis*, 342
 Isómeros, moléculas insaturadas, 342f
 Isómeros ópticos, 116
 Isoniazida, tuberculosis, 203
 Isopreno, unidades, 355, 355f
 Isoprenoides, 355
 biosíntesis, 413f
 clases de lípidos, 341, 355-359
 degradación del colesterol, 416, 418
 esteroides, 357-359
 homeostasis del colesterol, 419-422
 metabolismo, 411-422
 metabolismo del colesterol, 411
 síntesis del colesterol, 413-416
 terpenos, 355-356
 Isotérmicos, procesos, 94
 Isquemia, infarto del miocardio, 337
- J**
 Jabón, agente emulsificante, 348f
 Jabón, fabricación, 348
 Jacques Monod, 634
 James Watson, 566
 estructura del DNA, 554, 555f
 Jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, 403-404
 Joseph Goldstein, Premio Nobel, 361
- K**
 Katal, actividad enzimática, 178
 Kayser-Fleischer, anillos, 193
 Krabbe, enfermedad, enfermedades de almacenamiento de esfingolípidos, 355c
 Krebs, biciclo, 509
 Krebs-Henseleit, ciclo, 506
 Kwashiorkor, desnutrición, 466
- L**
 Laboratorio
 autorradiografía, 57
 fraccionamiento celular, 57-58
 microscopía electrónica, 58
 tecnología de proteínas, 158-162
 Lactato
 ciclo de Cori, 259, 259f
 reducción del piruvato, 281f
 Lactona, 214-215
 Lactosa, disacáridos, 222
 Lactosa, intolerancia, 222
 Lámina plegada β , 131, 132f
 Lámina plegada β paralela, 131, 132f
 Láminas plegadas β antiparalelas, 131, 132f
 L-amino oxidasas, 506
 Latirismo, 149
 Lazo variable, 582
 Le Chatelier, principio de, 80
 Lecitina, 349
 Lectinas
 código de los azúcares, 233-234
 glucoproteínas, 231c
 Leonor Michaelis, 176
 Leptina, 404, 542
 Lesch-Nyhan, síndrome, 491
 Leucina, 111c, 112f
 cremallera, 134f
 valores de pK_a, 117c
 vías catabólicas, 513f, 514
 Leucoplastos, 50
 Leucotrienos, 345f, 346
 Levadura, células mutantes, 257
 Lewis, ácidos de, 192
 Liasas, 171
 Ligandos, 32, 135
 Ligasa de ubiquitina, 502
 Ligasas, 172
 LINE (*long interspersed nuclear elements*), 578
 Lineweaver-Burk, gráficas, 178-179, 179f, 183f, 184
 Linfocitos B, 521
 Linfocitos T, 521
 Linus Pauling, 122, 129, 566
 Lipasa sensible a hormonas, 383
 Lípidos, 9, 341
 ácidos grasos, 341-344
 bicapa, 362, 363f
 clases, 341-361
 eicosanoides, 344-346
 enfermedades de almacenamiento de esfingolípidos, 354, 355c
 esfingolípidos, 352-353
 éster de cera, 348
 esteroides, 357-358
 fosfolipasas, 352
 fosfolípidos, 348-350
 isoprenoides, 355-358
 lipoproteínas, 359-361
 membranas, 362-364
 membranas celulares, 362c
 término, 341
 triacilgliceroles, 347
 visión general del metabolismo, 529f
 Lípidos, metabolismo
 biosíntesis de los ácidos grasos, 396-397, 398f
 esfingolípidos, 411
 isoprenoides, 411-422
 lipoproteínas, 408
 membrana, 408, 410-411
 síntesis del colesterol, 413-416
 vías reguladas por AMPK, 406f
 Lipoaamida
 complejo piruvato deshidrogenasa, 291f
 estructura, 292f
 Lipófilas, modificaciones, postraduccionales, 675
 Lipofuscina, gránulos de, 504
 Lipogénesis, 546
 síntesis de triacilgliceroles, 384, 385f
 Lipólisis
 proceso, 384
 representación esquemática, en los adipocitos, 386f
 Lipopolisacáridos (LPS), pared celular, 33
 Lipoproteínas, 127
 clases de lípidos, 359-361
 metabolismo, 408
 plasmáticas, 360f
 Lipoproteínas de alta densidad (HDL), 361
 Lipoproteínas de baja densidad (LDL), 361, 374
 Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), 361
 Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), 361
 Lipoproteínas plasmáticas, 359, 360f
 Lisil oxidasa, colágeno, 149

- Lisina, 111*c*, 112*f*
 estructura, 6*f*
 valores de pK_a , 117*c*
 vías catabólicas, 512, 513*f*
- Lisinonorleucina, enlaces, 138*f*
- Lisofosfatida, 352
- Lisogenia, término, 586
- Lisosoma
 células eucariotas, 45, 47*f*
 estructura de una célula animal, 37*f*
- Lisozima, 110*f*
- Litótrofos, 92
- Llave griega, 132*f*, 133
- Long interspersed nuclear elements* (LINE), 578
- Longitud de onda
 espectro electromagnético, 436*f*
 luz, 436
 propiedades, 437*f*
- Lou Gehrig, enfermedad, 327
- Louis Pasteur, 254
- Luz
 amplitud, 436
 espectro electromagnético, 436*f*
 fotosíntesis, 436-439
 frecuencia, 436
 longitud de onda, 436
 propiedades de las ondas, 437*f*
- Luz, captación, 429
- Luz, elementos de respuesta (LRE), 644
- Luz, reacciones, fotosíntesis, 430*f*, 439-446
- Luz, retículo endoplásmico, 38
- Luz tilacoide, 51, 431
- M**
- Macroautofagia, 504
- Macromoléculas
 definición, 3
 volumen de exclusión, 31
- Madagascar, tela, fibra de seda, 155-156
- Magnesio, Mg^{2+} , fotosíntesis, 454
- Magnetosomas, 35
- Maillard, reacción, proteínas de glucación, 218, 219*f*
- Malato
 oxidación, 296
 reacción de adición, 15*f*
- Malato, lanzadera, 257
- Malato-aspartato, lanzadera, 324
- Malato-aspartato, lanzadera, fosforilación oxidativa, 324, 325*f*
- Malonato, estructura, 181*f*
- Malonil-CoA, síntesis, 397, 399*f*
- Maltosa, disacáridos, 222
- Mamíferos. *Véase también* Metabolismo en mamíferos
 comportamiento alimentario, 547-549
 estado posprandial inicial, 543, 545*f*
 fase de alimentación, 543, 545-546
 fase de ayuno, 547
 metabolismo de los nutrientes, 544*f*
 neuronas reguladoras del apetito en el núcleo arqueado (ARC), 547-548, 549*f*
 radicales y daño oxidativo, 564
 regulación del apetito, 547-549
 regulación del metabolismo de los ácidos grasos, 404-407
- Mano EF, 134*f*
- Manosa, metabolismo, 267*f*
- Máquinas moleculares, 31, 153-154
- Marco de lectura abierto, 583, 651
- Marshall Nirenberg, 651
- Martha Chase, 565
- Materia y energía, 92
- Matriz extracelular (ECM)
 célula animal, 39*f*
 dominios, 133
 membrana plasmática, 38
- Matriz nuclear, células eucariotas, 42
- Matthew Meselson, 593-594
- Maud Menten, 176
- Maurice Wilkins, 566
- Meandro β , 133, 134*f*
- Mecanismo de omisión, 678
- Mecanismo de reacción, 187
- Mecanismos
 catalíticos, 188-191
 definición, 187
- Mecanismos de transporte, 373
- Media celda, 281
- Media, aterosclerosis, 409
- Mediador, 629
- Melanosomas, 45
- Melatonina, 114, 115*f*, 483
- Membrana. *Véase* Membranas biológicas
- Membrana celular
 bacteriana, 33-34
 transporte a través de, 18
- Membrana de aislamiento, 504
- Membrana de diálisis, ósmosis, 74
- Membrana, fluidez, 362-364
- Membrana interna, mitocondria, 48
- Membrana, lado citoplásmico, célula animal, 39*f*
- Membrana, microdominios, 367-368
- Membrana plasmática
 célula animal, 37*f*, 39*f*
 célula eucariota, 42, 45, 680*f*
 células procariotas, 34
 estructura de una célula vegetal, 38*f*
- Membrana tilacoide, 51, 431
- Membrana, potencial de, gradiente eléctrico, 76
- Membrana, receptores de, 373-374
- Membrana, remodelación de, 352
- Membrana, transporte, mecanismos, 368-369
- Membranas biológicas, 341
 asimetría, 364
 balsas lipídicas, 366-368
 botulismo y fusión de membrana, 375-376
 composición química, 362*c*
 estructura, 362-368
 función, 368-374
 fusión, 375-376
 fusión de membrana, 375-376
 proteínas de la membrana, 364, 366
 regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 371-373
- Menkes, síndrome, 193
- Meselson-Radding, modelo, recombinación, 609
- Metabolismo. *Véase también* Metabolismo de los lípidos
 aminoácidos, 465-466
 azúcares importantes, 266-268
 carbohidratos, 241*f*, 256*f*, 265*f*
 cinética enzimática, 186-187
 colesterol, 411
 definición, 3
 esfingolípidos, 411
 factores de crecimiento, 538-539
 fosfolípidos, 408, 410
 glucógeno, 275*f*
 hormonas peptídicas, 530-536
 lípidos de la membrana, 408, 410-411
 lipoproteínas, 408
 mecanismos de la hormona esteroidea y tiroidea, 539, 540*f*
 nutrientes en los mamíferos, 544*f*
 regulación del volumen celular, 87-88
 regulación, ácidos grasos, 404-407
 transducción de señales, 18
 vías anabólicas, 17, 18*f*
 vías catabólicas, 17, 18*f*
 vías de las pentosas fosfato, 262-266
 vías de transferencia de energía, 17
 vías metabólicas, 17
 visión general, 528-530, 529*f*
- Metabolismo ácido de las crasuláceas (CAM), 453
- Metabolismo aerobio, 48
 ciclo del ácido cítrico, 287-303
 fosforilación oxidativa, 317-326
 mitocondria, 280*f*
 moléculas antioxidantes, 334-336
 oxígeno, funcionamiento celular y estrés oxidativo, 326-336
 panorama general, 279*f*
 procesos bioquímicos, 279
 reacciones de oxidación-reducción, 283-287
 sistemas enzimáticos antioxidantes, 332-333
 transporte de electrones, 309-317, 318*f*
- Metabolismo C4
 esquema, 452*f*
 fotosíntesis, 451, 453
- Metabolismo de un carbono, 477-482
 ácido fólico, 477
 S-adenosilmetionina (SAM), 480-482
- Metabolismo en mamíferos
 cerebro, 542
 división del trabajo, 540-543
 hígado, 541
 músculos, 542
 riñón, 543
 tejido adiposo, 542
 tubo digestivo, 541
- Metaboloma, término, 555
- Metabolones, 186
- Metales, cofactores en la catálisis enzimática, 192-193
- Metaloproteínas, 127
- Metano, estructura, 5*f*
- Metanol, tóxico, 185
- Met-enkefalina, estructura, 7*f*
- Metil glucósido, formación, 217*f*
- Metilación, modificaciones postraduccionales, 675
- Metilcobalamina, 479
- Metionina, 111*c*, 112*f*
 degradación, 514-515
 valores de pK_a , 117*c*
 vías catabólicas, 516*f*
- Metotrexato, 482
- Micelas, formación, 73
- Michael Brown, Premio Nobel, 361
- Michaelis, constante, 176
- Michaelis-Menten, ecuación cinética enzimática, 176-178
 gráficas de Lineweaver-Burk, 178-179
 inhibición competitiva, 181
 inhibidores acompetitivos, 182-183
 inhibidores competitivos, 181-182
 Michaelis-Menten, gráfica, 181*f*, 182*f*
- Microautofagia, 504
- Microdominios, membrana, 367-368
- Microfilamentos, 38*f*, 39*f*, 53
- Microheterogeneidad, 234
- Micromatrices proteínicas, proteómica, 683
- Microprocesador, 641
- MicroRNA (miRNA), 12, 583
- Microsatélites, 577
- Microscopia con disección por captura con láser, 682
- Microscopia electrónica, 58
- Microscopio electrónico de barrido (SEM), 58
- Microscopio electrónico de transmisión (TEM), 58
- Microsomas, 57
- Microtúbulos
 célula eucariota, 51-53
 estructura de una célula animal, 37*f*
- Mineralocorticoides, esteroide animal, 358*f*
- Minisatélites, 577
- Mioadenilato desaminasa, deficiencia, 521
- Mioglobina, 148
 afinidad por el oxígeno, 152*f*
 estructura, 150*f*
 proteína, 149-150
- Miosinas, 154
- Mitocondria. *Véase* Mitocondrias
- Mitocondria, matriz, 48
- Mitocondria, membrana externa, 48
- Mitocondrias
 cadena de transporte electrónico (ETC), 287
 células eucariotas, 48, 49*f*
 estructura de una célula animal, 37*f*
 estructura de una célula vegetal, 38*f*
 formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), 328*f*
 fosforilación oxidativa, 328*f*
 hígado de rata, 50*f*
 importación de una proteína de la matriz, 680*f*
 metabolismo aeróbico, 280*f*
 transporte de los ácidos grasos, 387, 388*f*
- Mitógeno, 538
- Modelado homólogo, 162
- Modelo concertado, enzimas alostéricas, 200-202
- Modelo conformacional
 ácidos grasos, 343*f*
 colesterol, 357*f*
 esfingomielina, 353*f*
 triacilglicerol, 347*f*
- Modelo de ajuste inducido, enzimas, 170, 170*f*
- Modelo de llave y cerradura, enzimas, 170
- Modelo del estado sólido, transporte de electrones, 316
- Modelo molecular, fibroína de la seda, 147*f*
- Modelo secuencial, enzimas alostéricas, 200-202

- Modelos espaciales
 ácidos grasos, 343f
 agua, 64f
 colesterol, 357f
 esfingomielina, 353f
 estructura del DNA, 555f
 monosacáridos, 213, 220f
 triacilglicerol, 347f
- Modificación covalente, enzimas, 199-200
- Modificaciones postraduccionales, 111, 232, 650, 659, 663-664
 eucariotas, 672-676
- Moduladores, 138
- Módulos, sistemas complejos, 21
- Molécula anfótera, 113
- Molecularidad, 175
- Moléculas anfipáticas, 141
- Moléculas de adhesión celular, 231, 234
- Moléculas de los alimentos, función de la adenosina trifosfato (ATP), 103f
- Moléculas de pigmento, fotosíntesis, 430f
- Moléculas insaturadas, isómeros, 342f
- Molibdeno-hierro (MoFe), cofactor, 462f, 463
- Monocistrónico, 583
- Monofosfato de guanosina, 489f, 490f, 520f
- Monooxigenasas que contienen flavina, 423
- Monosacáridos, 8, 209
 ácidos urónicos, 221
 aminoazúcares, 221
 carbohidratos, 209-222
 deoxiazúcares, 221
 derivados, 221
 estereoisómeros, 210, 212f
 esterificación, 216
 estructura, 9f
 estructura cíclica, 210-213
 estructuras conformacionales, 213, 213f
 estructuras de Haworth, 212, 213f, 220f
 formación de glucósidos, 217
 fructosa, 219
 galactosa, 220
 glucosa, 219
 isomerización, 215
 modelos espaciales, 213, 220f
 mutarrotación, 213
 oxidación, 214-215
 reacción de Maillard, 218, 219f
 reacciones, 213-217
 reacciones de glucosilación, 218
 reducción, 215
- Monoterpenos, 355, 356c
- Mosaico fluido, modelo, 362, 376, 379
- Motivos, 131
- Motivos peptídicos, proteínas, 502
- Motores clásicos, 154
- Movimiento celular, 19
 citoesqueleto, 51
 movimiento ameboides y transiciones sol-gel, 71
- Movimiento, proteínas, 126
- mRNA, estabilidad, 681
- mRNA, exportación, 681
- Mucopolisacaridosis, 230
- Muerte acelerada por sustrato, fenómeno, 257
- Músculos
 estado de posabsorción, 546f
 estado posprandial, 545f
 metabolismo, 542
- Mutación de transición, 560
- Mutación de transversión, 560
- Mutación de un aminoácido, 560
- Mutación por desplazamiento del marco de lectura, 560
- Mutación puntual, 560-561
- Mutación silente, 560
- Mutaciones
 cambios en la secuencia, 4
 estructura del DNA, 560-563
 proteínas, 129-130
- Mutarrotación, monosacáridos, 213
- N**
- Na⁺, conductos, regulados por voltaje, 369
- N-acetilglutamato (NAG), 510
- Naciente, 133, 145, 146f, 663
- NADH deshidrogenasa, complejo (I), transporte de electrones, 310, 311f
- NADPH, síntesis, fotosistema I, 443-445
- NaOH
 titulación de ácido acético, 81f
 titulación de ácido fosfórico, 84f
- Necrosis tumoral, factores (TNF), 539
- Neurotransmisores, 7, 32, 114
 aminoácidos, 484-487
 aminoácidos y aminados, 484c
 catecolaminas, 476, 485-487
 degradación, 519
- Neurotransmisores excitadores, 484
- Neurotransmisores inhibidores, 484
- Nicotinamida y adenina, dinucleótido (NAD), 283, 284f
- Nicotinamida y adenina, fosfato de dinucleótido (NADP), 283, 284f
- Niemann-Pick, enfermedad, 355c
- Nitrógeno, asimilación, 464
- Nitrógeno, balance negativo de, 466
- Nitrógeno, balance positivo, 466
- Nitrógeno, especies reactivas (RNS), 329
- Nitrógeno, fijación, 461, 462
 cianobacteria, 460
 esquemática, 463f
 genes *nif*, 463
 reacciones, 462-464
- Nitrógeno, metabolismo
 asimilación del nitrógeno, 464
 biosíntesis de los aminoácidos, 465-477
 catabolismo de los aminoácidos, 505-519
 fijación del nitrógeno, 462-464
 reacciones biosintéticas que involucran aminoácidos, 477-496
 recambio proteínico, 501-505
- Nitrógeno mineralizado, 461
- Nombre recomendado, 171
- Nombre sistemático, 171
- N-terminal, residuo, 122, 502
- Nucleasas, 519
- Núcleo
 células eucariotas, 42-43
 estructura de una célula animal, 37f
- Núcleo arqueado (ARC), 547, 549f
- Núcleo del tracto solitario (NTS), 548
- Nucleocápside, 585
- Nucleófilo, 13
- Nucleoide, citoplasma, 35
- Nucleólo
 célula eucariota, 42, 44f
 estructura de una célula animal, 37f
 estructura de una célula vegetal, 38f
- Nucleoplasma, 42
- Nucleosidasa, 520
- Nucleósidos, 487-488
- Nucleosomas
 formación, 572
 histonas centrales, 572, 573f
 modificaciones de histonas, 572
 unión de histonas, 572
- Nucleotidasas, 520
- Nucleótido de guanina, factor de intercambio (GEF), 532, 643, 661
- Nucleótido individual, polimorfismos (SNP), 560
- Nucleótido pirimidina
 biosíntesis, 492-494
 catabolismo, 522, 523f
- Nucleótidos
 ácidos nucleicos, 487-488
 adenosina monofosfato (AMP), 489, 490f
 biomoléculas, 6c, 10-12
 biosíntesis de desoxirribonucleótidos, 494-495
 biosíntesis de nucleótidos de purina, 488-492
 biosíntesis del nucleótido pirimidina, 492-494
 catabolismo de las pirimidinas, 522, 523
 catabolismo de las purinas, 520-522
 degradación, 519-522
 estructura, 10f
 hem, 496
 monofosfato de guanosina (GMP), 489, 490f
 ribonucleótidos comunes, 489f
- Nucleótidos AMP cíclicos (cAMP)
 estructura, 532f
 hormonas, 532, 534
- Nucleótidos, reparación por escisión, 604
- Número de recambio, 177, 536
- O**
- Obesidad, 528
- Okazaki, fragmentos, 598, 601
- Oligómeros, 138
- Oligomicina, 320
- Oligonucleótidos, 519
- Oligopéptidos, 7
- Oligosacáridos, 223
 reconocimiento biológico, 233f
 síntesis, ligado a N, 673, 674f
 unidos a polipéptidos, 223, 224f
- Ondas, propiedades, 437f
- Operador, 634
- Operón, 575, 634
- Operón lac, expresión génica, 635-636
- Orden biológico, categorías, 18-19
- Orden cero, reacción, 175
- Orden de reacción, 174
- Organelos, compartimentos, 28
- Organelos vesiculares, 45
- Organismo multicelular, organización jerárquica, 3f
- Organismos anaerobios, 240
- Organismos vivos, células, 2-4
- Ornitina, 115f
- Oseltamivir (Tamiflu), 181
- Osmolaridad, 74, 87
- Osmolitos, 88
- Osmómetro, 74
- Ósmosis, 73
- Osteoclastos, 422
- Osteoporosis, 422
- Ouabaína
 esteroide, 358
 estructura, 359f
- Oxaloacetato/aspartato, par, 467
- Oxaloacetato
 formación de aminoácidos, 516
 oxidación del malato, 296
- Oxianión, 192
- Oxidación, 15
 α del ácido fitánico, 394, 396f
 β, ácidos grasos, 387-390, 403
 ácidos grasos de cadena impar, 394
 ácidos grasos, 393-395
 ácidos grasos insaturados, 393, 394f
 agua, fotosistema II, 441-442
 cisteína, 123
 completa de ácidos grasos, 391-393
 monosacáridos, 214-215
 total de la glucosa, 322-326
- Óxido nítrico, daño, 329, 331f
- Oxidorreductasa, 171, 172c
- Oxígeno
 afinidad con la hemoglobina y mioglobina, 153f
 daño celular por la oxidación, 309
 evolución, 279
 respiración aeróbica, 309
- Oxígeno, especies reactivas (ROS), 279, 309, 327, 329, 335
 estallido respiratorio, 327, 329, 331f
 formación en la mitocondria, 327, 328f, 329
 lesión por reperfusión, 337
- Oxitocina, 124c, 125
- P**
- Palíndromo, 613
- Par redox conjugado, 281
- Parálisis muscular, botulismo, 375-376
- Paraquat, 446
- Pared celular
 estructura de célula de planta, 38f
 procariótica, 33-34
- Parkinson, enfermedad, 327, 329, 486, 525
- Partícula de reconocimiento de señal, 676, 678
- Partículas submitocondriales (SMP), 320
- Pasteur, efecto, uso de oxígeno, 254
- Pentosas fosfato, vías
 fase no oxidativa, 264-265
 fase oxidativa, 262, 263f
 metabolismo de carbohidratos, 262-266, 529f
- Pepsina, efecto del pH, 196f
- Peptidiltransferasa, centro (PTC), 660
- Peptidiltransferasa, lanzadera de protones, mecanismo, 661, 662f
- Péptido señal, 663
- Peptidoglucano, pared celular, 33
- Péptidos, 7, 111, 123-125
 formación de un dipéptido, 121f
 vasopresina y oxitocina, 125

- Perfección catalítica, 177
 Perfil energético, reacción de dos pasos, 188f
 Peroxidación, reacción de radicales en cadena, 330f
 Permeabilidad selectiva, membranas, 364
 Permeabilidad selectiva, membranas biológicas, 364
 Peróxidos, 50
 Peroxirredoxina (PRX), 333
 Peroxisomas
 α oxidación del ácido fitánico, 394-395, 396f
 β oxidación, 391-392
 células eucariotas, 50
 Peter Agre, Premio Nobel, 370
 pH
 ácidos y bases, 77-79
 fotosíntesis, 454
 hemoglobina, 86
 reacciones catalizadas por enzimas, 194-195
 pH óptimo, 196
 pH, escala, 80
 pH, escala, acidez, 79f
 Pigmentos antena, 433
 Pili, células bacterianas, 36
 Pirano, 212, 213f
 Piranosas, 212
 Piranosidos, 217
 Pirimidinas, 487-488
 DNA, 11
 estructura, 10f
 Pirofosfato de tiamina (TPP), 289c, 290, 291f
 Pirrolisina, síntesis de proteínas, 671-672
 Piruvato
 biosíntesis de familia, 470f, 476
 conversión en acetyl-CoA, 289-290, 291f
 descarboxilación, 250
 destinos en la glucólisis, 249-251
 glucólisis, 240-241, 242f
 reducción mediante el NADH, 281f
 síntesis, 247, 249
 Piruvato carboxilasa, deficiencia de, 298
 Piruvato, descarboxilasa al
 coenzimas de *E. coli*, 290c
 reacción, 172c
 reacciones, complejo, 290, 291f
 Piruvato/alanina, par, 467
 pK_a , valores, ácidos débiles, 78c
 Placa, 218, 337, 409
 Plantas C3, 446
 Plantas C4, 451
 Plaquetas, factor de crecimiento derivado de (PDGF), 126, 538
 Plásmidos, 35, 576
Plasmodium, 130
 Plástidos, célula eucariota, 50
 Plastoquinona, 433
 Plataforma de expresión, 637
 Plegamiento proteínico, 133
 chaperonas moleculares, 143-145
 esquemático, 144f
 panorama energético, 143f
 problema, 142-143
 seda de araña, 155-156
 Pliegue, 133
 Policistronicos, 583
 Polimerasa, reacción en cadena (PCR), 580, 619
 Polipéptido desplegado, 8f
 Polipéptido plegado, 8f
 Polipéptidos, 110
 estructura, 8f
 oligosacáridos unidos, 223, 224f
 polímeros aminoácidos, 7
 Polisacáridos, 8, 217
 visión general del metabolismo, 529f
 Polisoma, 658, 670f
 Politerpenos, 355, 356c
 Porinas, 33, 110f, 252
 Poro de transición de la permeabilidad mitocondrial (MPTP), 337
 Poros nucleares, 42-44
 Postranslocación, estado, 663
 Potenciadores, 629
 Potencial de reducción, 281
 Potencial de reducción estándar, 281, 282c
 PPAR (receptores activados por el proliferador de los peroxisomas), 407
 Preeclampsia, 578
 Premio Nobel
 Agre, 370
 Anfinsen, 140
 Arthur Kornberg, 629f
 Brown y Goldstein, 361
 McClintock, 613
 Pauling, 122
 Roger Kornberg, 629f
 Watson, Crick y Wilkins, 566
 Prenilación, 356, 357f
 Preproteínas, 672
 Presión osmótica, 74
 cambios en el volumen celular, 87-88
 Presión sanguínea, péptidos, 125
 Presión turgente, 77
 Pribnow, caja, 624
 Primasa, 594
 Primosoma, 594
 Procariotas
 ácido desoxirribonucleico (DNA), 571
 células vivas, 28
 citoplasma, 35-36
 elongación de proteínas, 661-662
 estructura de las células, 32-36
 estructura de una célula bacteriana, 33f
 expresión génica, 635-637
 iniciación de proteínas, 660, 661f
 mecanismo de lanzadera de protones de la peptidiltransferasa, 662f
 mecanismo de las polimerasas de DNA, 594, 596f
 mecanismos de control de traducción, 664-665
 membrana plasmática, 34-35
 modificaciones postraduccionales, 663-664
 operón lac, 635-636
 pared celular, 33-34
 pili y flagelos, 36
 reacción de la DNA polimerasa, 594, 595f
 recombinación, 611
 replicación, 597-600
 ribointerruptores, 637
 RNA polimerasa (RNAP) y el proceso de transcripción, 624-626
 síntesis de proteínas, 657f, 659-665
 síntesis del DNA, 594-597
 terminación de proteínas, 663
 transcripción, 623-624
 Proceso, 594
 Proenzimas, 200
 Profago, 586
 Progesterona, esteroides animales, 358f
 Prolina, 111c, 112f
 biosíntesis, 472-474
 biosíntesis a partir del glutamato, 473f
 hidroxilación, 674
 valores de pK_a , 117c
 vías catabólicas, 514, 515f
 Promotor, 578, 623
 eucariotas, 628
 Promotor central, 628
 Promotores tumorales, 538
 Propiedad emergente, 20
 Proplástidos, 50
 Proproteínas, 672
 Prostaglandinas, 345
 Proteasoma, 502, 504f
 Protein Data Bank, 162
 Proteína-ácido desoxirribonucleico (DNA), aminoácido-base nucleotídica, interacciones, 592f
 Proteína, amortiguador de, 86
 Proteína carnada, 683
 Proteína de acoplamiento, 678
 Proteína de membrana, glucoproteínas, 231c
 Proteína de replicación A (RPA), 602, 603f
 Proteína de unión con poli(A) (PABP), 667
 Proteína Fe, 462f, 463
 Proteína MoFe, 462f, 463
 Proteína transmembrana, 34
 Proteínas, 6-7, 111
 biomoléculas, 6-7
 célula bacteriana, 33f
 chaperonas moleculares, 143-145
 colágeno, 145-148
 degradación de los aminoácidos, 511f
 desacoplantes, 326
 desnaturalización, 140-142
 diversidad, 110f
 estructura, 127-138
 estructura cuaternaria, 138
 estructura primaria, 127, 129-130
 estructura secundaria, 128, 131, 132f, 133
 estructura terciaria, 133, 135-137
 factores de transcripción, 12
 fibrosas, 145-148
 funciones, 126-127
 globulares, 148-153
 hemoglobina, 150-153
 hidratación, 136
 membrana, 364, 366
 membranas celulares, 362c
 mioglobina, 149-150
 motoras, 31, 154
 no estructuradas, 138, 140
 problemas del plegamiento, 142-143
 vida media, 502c
 visión general del metabolismo, 529f
 Proteínas adaptadoras, 55
 Proteínas centrales, 229
 Proteínas conjugadas, 127
 Proteínas de almacenamiento, 126
 Proteínas de anclaje, 55
 Proteínas de choque térmico (hsps), 126, 143
 Proteínas de defensa, 126
 Proteínas de los conductos, 30
 Proteínas de mosaico, 133
 Proteínas de respuesta al estrés, 126-127
 Proteínas de unión a elemento regulador de esterol (SREBP), 416
 Proteínas de unión a la actina, 71
 Proteínas desacoplantes, 326
 Proteínas fibrosas, 127
 colágeno, 145, 147-148
 Proteínas G, 532
 Proteínas globulares, 127
 hemoglobina, 148, 150-153
 mioglobina, 148, 149-150
 Proteínas humanas, genes que codifican, 577f
 Proteínas integrales, 30, 364, 365f
 célula animal, 39f
 membrana plasmática, 35f
 transferencia cotraduccionales, 678, 679f
 Proteínas intrínsecamente no estructuradas (IUP), 138, 140
 Proteínas modulares, 133
 Proteínas motoras, 31, 154
 Proteínas multifuncionales, 127
 Proteínas no estructuradas, 138, 140
 Proteínas no plegadas, respuesta (UPR), 460
 Proteínas originalmente desplegadas, término, 138
 Proteínas periféricas, 30, 35f, 39f, 364, 365f
 Proteínas Ras, 356
 Proteínas, síntesis
 antibióticos inhibidores, 665c
 elongación, 657f, 659
 esquemática, 657f
 eucariotas, 665-669, 672-681
 incorporación de la pirrolisina, 671-672
 incorporación de la selenocisteína, 671
 iniciación, 656, 657f
 procariotas, 659-665
 terminación, 657f, 659
 Proteínas, tecnología de
 análisis de DNA, 580-581
 biosíntesis, 488-492
 catabolismo, 520-522
 ciclo, 521f
 cristalografía de rayos X, 162
 cromatografía, 158-160
 electroforesis, 160
 espectrometría de masas, 160-162
 origen de los átomos de anillo de purina, 489f
 predicción de la función basada en la secuencia proteínica, 162
 purificación, 158
 regulación de la biosíntesis, 492
 síntesis de PRPP (5-fosfo- α -D-ribosil-1-pirofosfato), 489f
 Proteínas, transporte, 126
 Proteínas transportadoras, 30
 Proteínica, diversidad, 110f
 Proteoglicanos, 229-230
 Proteoma, 555
 Proteómica, 22, 650, 682-683
 Protocolos, sistemas modulares, 21
 Protocruiforme, 568

- Protofilamentos, queratina, 147f
 Protómeros, 138
 Protón-motriz, fuerza, 317
 Protooncogenes, 642
 Proyecto Genoma Humano, 22, 232, 590, 620-621
 Proyectos genómicos, 620-621
 Puente disulfuro, 123
 Puentes salinos, 65, 135
 Punto isoeléctrico (pI), 118, 119
 Purificación, análisis de proteínas, 158
 Purina, nucleótidos de biosíntesis, 488-492
 catabolismo, 520-522
 ciclo, 521f
 origen de los átomos de anillo de purina, 489f
 regulación de la biosíntesis, 492
 síntesis de PRPP (5-fosfo- α -D-ribosil-1-pirofosfato), 489f
 Purinas, 487-488
 DNA, 11
 estructura, 10f
- Q**
- Q, ciclo, transporte de electrones, 313
 Queratina, 145, 147f
 α -Queratina enrollada, 147f
 Quercitina, 336
 Quilomicrones, lipoproteínas, 359, 361
 Quilomicrones, remanentes, 381, 382f, 545
 Quimioautótrofos, 17
 Quimiocinas, aterosclerosis, 409
 Quimioheterótrofos, 17
 Quimiolitótrofos, 92
 Quimiosíntesis, 17
 Quimiosmosis, 309, 317-319
 Quimiosmótica, teoría, acoplamiento, 317-319
 Quimiosmótico, término, 318
 Quimiotaxis, 663-664
 Quimiotripsina, 110f
 efecto del pH, 196f
 mecanismos de la catálisis, 196-197, 198f
 reacción, 172c
 Quimiotripsinógeno, activación, 200f
 Quitina, 8, 223
- R**
- Racemasa de alanina, reacción, 172c
 Racemizaciones, 467
 Radiación, 562
 Radiación, degradación sin, 438
 Radiación electromagnética, 92
 Radiación ionizante, daño, 334
 Radiaciones, daño, 334
 Radicales, 328, 563
 Radicales en cadena, reacción, 329, 330f
 Radicales libres, 187
 Rasgo drepanocítico, 130
 Rayos X, cristalografía, proteína, 162
 Rayos X, difracción, estudio del DNA, 566f
 Reacción biomolecular, 175
 Reacción catalizada por una enzima, velocidad de reacción inicial, 176f
 Reacción de ping-pong, transaminación, 467, 498
 Reacción en cadena, radical, 329, 330f
 Reacción endotérmica, 94
 Reacción unimolecular, 175
 Reacciones acopladas, energía libre, 100
 Reacciones anapleróticas, 298
 Reacciones bioquímicas
 hidrólisis, 13, 14f
 isomerización, 15, 16f
 oxidación-reducción, 15-16
 reacciones de adición, 15
 reacciones de eliminación, 15
 sustitución nucleofílica, 13, 14f
 Reacciones de adición, 15
 Reacciones de conjugación, 416
 Reacciones de eliminación, 15
 Reacciones de glucosilación, 218
 Reacciones de oxidación-reducción, 15
 coenzimas redox, 283-284, 285f
 electrón, 438
 metabolismo aeróbico, 280-287
 Reacciones de sustitución nucleofílica, 13, 14f
 Reacciones en la oscuridad, 446
 Reacciones endergónicas
 función de la adenosina trifosfato (ATP), 103f
 no espontáneas, 98
 Reacciones exergónicas
 espontánea, 98
 función del ATP, 103f
 Reacciones independientes de la luz, fotosíntesis, 430f, 446-453
 Reacciones mitocondriales, síntesis del ATP, 323c
 Reacciones multisustratos, enzimas, 179
 Reacciones orgánicas y estado de transición, 187-188
 Reacciones secuenciales, enzimas, 179-180
 Recambio, 409, 501-502
 Recambio proteínico, 501-505, 524
 sistema lisosómico de autofagia, 503f, 504-505
 sistema proteosómico de ubiquitina, 502-504
 Recaptación, 519
 Recepción, ligando, 32
 Receptores
 membrana, 373-374
 proteínas, 30
 Receptores acoplados a proteína G (GPCR), 532
 Receptores activados por el proliferador de los peroxisomas (PPAR), 407
 Recombinación, 578, 591
 ácido desoxirribonucleico (DNA), 607-615
 eucariota, 612
 modelo de hibridación de cadena dependiente de síntesis, 610
 modelo de Holliday, 608-609, 608f
 modelo de reparación de roturas de doble cadena, 609-610
 procarionota, 611
 Recombinación específica de sitio, 607, 612-615
 Recombinación general, 607-610
 Redox, equilibrio, 305
 Redox, potencial, 287
 Redox, reacciones, 15, 280-287
 Reducción, 15. *Véase también* Reacciones de oxidación-reducción
 ciclo de Calvin, 448
 monosacáridos, 215
 Reduccionismo, 19
 Redundancia, 20
 Refsum, enfermedad, 394
 Regeneración, ciclo de Calvin, 448-449
 Regulación
 carboxilasa de acetil-CoA (ACC), 400f
 ciclo de la urea, 506-508
 enzimática, 197, 199-203
 fotosíntesis, 453-456
 glucólisis, 252-254
 gluconeogénesis, 260-262
 metabolismo de los ácidos grasos, 404-407
 metabolismo del glucógeno, 272, 274f, 275f
 metabolismo intracelular de los ácidos grasos, 405f
 proteínas, 126
 proteínas de unión a elemento regulador de esteroide (SREBP), 407
 regulación del ácido cítrico, 298-301
 volumen celular, 87-88
 Regulación alostérica
 glucólisis, 252-253, 253c, 261f
 gluconeogénesis, 261f
 Regulación por disminución, 531
 Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 371-372
 Reiji Okazaki, 598
 Reloj oxidante de agua, 442
 Reparación fotoinducida, 604
 Reparación por fotorreactivación, 604
 Reparaciones. *Véase* Reparaciones directas
 Reparaciones directas
 DNA monocatenario, 604-605
 roturas de doble cadena, 606-607
 Reperusión, lesión, 337
 Reperusión, reoxigenación, 337
 Repeticiones cortas en tándem (STR), 580
 Repeticiones invertidas, 568, 613
 Repeticiones teloméricas, factores de unión (TRF), 602
 Replicación
 DNA, 593-602
 eucariotas, 601-602
 experimento de Meselson-Stahl, 593-594
 procarionota, 597-600
 semiconservadora, 593
 síntesis de DNA, 554
 terminación, DNA de *E. coli*, 600f
 Replicación, complejo de preiniciación (preRC), 601
 Replicación, complejo del origen (ORC), 602, 602f
 Replicación, corrimiento, 605
 Replicación, fábricas, 594
 Replicación, factores de autorización (RLF), 602
 Replicación, velocidad, 601
 Replicón, 597, 601
 Replisoma, 594
 Repolarización, 369
 Residuo C-terminal, 122
 Residuos, eliminación, células vivas, 19
 Resolución, límite de, 58
 Resonancia, enlace peptídico, 122f
 Resonancia, estabilización, 105
 Resonancia, híbrido, 105
 Resonancia magnética nuclear (NMR), 235
 Respiración, 35
 Respiración aerobia, 240, 287, 321
 Respirasoma, 316
 Respuesta a la sobrecarga del retículo endoplásmico (EOR), 40
 Respuesta inmunitaria humoral, 521
 Respuesta, señal, 32
 Retículo endoplásmico (ER), 38
 células eucariotas, 680f
 ER liso (SER), 40
 ER rugoso (RER), 40
 estrés del ER, 337
 estructura de una célula vegetal, 38f
 Retículo endoplásmico, estrés, 40
 Retículo endoplásmico liso (SER), 40
 Retículo endoplásmico rugoso (RER), 40
 Retículo sarcoplásmico (SR), 41
 Retinoblastoma, 642
 Retroalimentación positiva, 21, 21f
 Retroalimentación, control, 21
 Retroalimentación, inhibición, enzimas, 202f
 Retroalimentación, mecanismos, 21f
 Retroalimentación negativa, 21, 21f
 Retroelementos, 615
 Retroposones, 615
 Retrotransposones, 578
 Retrovirus, 578, 586, 587
 Retrovirus endógenos, 578
 Riboflavina, coenzima, 283-284, 285f
 Ribointerruptores, 634, 637
 Ribonucleasa, 140, 141f, 519
 Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP), 584
 Ribonucleótido reductasa, 494, 495f
 Ribonucleótidos comunes, 489f
 Ribosa, 9f, 10f
 Ribosoma, 649f, 659, 660f
 autoensamblaje, 30
 célula bacteriana, 33f, 34f, 35
 células eucariotas, 56
 estructura de una célula animal, 37f
 estructura de una célula vegetal, 38f
 Ribosoma, factor reciclador, 663
 Ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa (rubisco)
 control, 455-456
 estado de transición, 456f
 fotorrespiración, 450
 mecanismo de carboxilación, 448f
 sitio activo carbamoylado, 455f
 Riñón, metabolismo, 543
 RNA, complejo de silenciamiento inducido, 583
 RNA de interferencia, 641
 RNA de transferencia (tRNA), 12, 33f, 579, 581-582
 aminoacil sintetasa, 656
 RNA, edición, 639-640
 RNA, empalme, eucariotas, 631-632, 633f
 RNA en cadena individual (ssRNA), 585

- RNA interferente de pequeño tamaño (siRNA), 12
- RNA interferente pequeño (siRNA), 583
- RNA mensajero (mRNA), 12, 33f, 583, 681
- RNA no codificador (ncRNA), 12, 555, 583
- RNA nucleares pequeños (snRNA), 12, 584
- RNA nucleolar corto (snoRNA), 12, 583
- RNA polimerasa II de levadura, complejo holoenzimático mediador, 629, 630f
- RNA ribosómico (rRNA), 12, 582-583, 582f, 626, 627f
- RNA, transposones, 578
- Rodamiento leucocitario, 234
- Roger Kornberg, 629
- Rosalind Franklin, 554f, 566, 566f
- Rossman, pliegue, 133
- Rotación, 321
- Rotenona, inhibidores del transporte de electrones, 316, 317f
- Rotura proteolítica, modificaciones postraduccionales, 672, 673f
- Rutas bioquímicas, 3, 17
- S**
- 48S, complejo de inicio, 667
- Sacarosa, 8, 403-404
- disacárido, 223
- estructura, 223f
- Saccharomyces cerevisiae*, genomas, 576f
- Sales biliares, 381
- cálculos biliares, 418
- síntesis, 419f
- Salicina, 218
- Salting out*, 141
- SAM (*S*-adenosilmetionina)
- formación, 481f
- metabolismo de un carbono, 480-482
- vías, 482f
- Saponificación, 348
- Sarcomas, 642
- Schiff, base
- formación, 123
- transaminación, 466-468, 468f
- SECIS, elemento, 671
- Secuencia de consenso, 624
- Secuencia proteínica, predicción de la función basada en, 162
- Secuencias intergénicas, 577
- Seda. Véase Seda de araña
- Seda de araña
- biomimética, 155-157
- ensamble de la fibra, 156-157
- estructura, 156
- procesamiento del cable de arrastre, 157f
- secuencia de aminoácidos, 109
- Seda, fibroína, modelo molecular, 147f
- Segunda ley de la termodinámica, 93, 96-98
- Segundos mensajeros, 530, 531f
- Selectinas, 231, 234
- Selenio, 334
- Seleniuro de hidrógeno, propiedades térmicas, 67c, 68c
- Selenocisteína, síntesis de proteínas, 671
- Semirreacciones, celda electroquímica, 281
- Señal de inicio, 678
- Señales, información, 32
- Señales, transducción, 352
- citoesqueleto, 56
- expresión génica, 641-644
- mecanismos, 531f
- procesos bioquímicos, 32
- vías, 18
- Serina, 111c, 112f
- aminoácidos, familia, 470f
- biosíntesis, 472-474, 474f
- deshidratasa, 506
- estructura, 6f
- valores de pK_a , 117c
- vías catabólicas, 510, 512f
- Serotonina, 114, 115f, 483
- Sesquiterpenos, 355
- Seudogenes, 577
- Seudomembrana, 670
- Seudópodo, 71
- Seudouridina, estructura, 584f
- Shikimato, vía, 477
- Shine-Dalgarno, secuencia, 660
- Short interspersed nuclear elements* (SINE), 578
- Sida, infecciones por VIH, 587
- Silenciadores, 629
- Simportador, 322
- Sindecanos, 229
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), infecciones por VIH, 556, 585, 587
- SINE (*short interspersed nuclear elements*), 578
- Sintetasa, 172
- Sistema abierto, 93
- Sistema cerrado, 93
- Sistema, universo termodinámico, 93
- Sistemas biológicos, robustez, 20-21
- Sitio activo, enzima, 168
- Sitios alostéricos, 200
- Sitios apirimidínicos, 604
- Sitios apúricos, 604
- Sitios de fijación, 612
- Sobrenadante, 57
- Sol-gel, transiciones, 69-70
- Solución hipotónica, 75
- Solución isotónica, células, 75
- Soluciones hipertónicas, células, 75
- Solventes orgánicos, desnaturalización, 141
- Sorbitol, 216f
- Southern, hibridación, análisis del DNA, 580
- SREBP (Proteínas de unión a elemento regulador de estero), 407
- Streptomyces*, oligomicina, 320
- Subunidad, 136
- Succinato
- división de la succinil-CoA, 294-295
- oxidación, 295
- Succinato deshidrogenasa, complejo (II), transporte de electrones, 310-311, 312f
- Succinil-CoA
- aminoácidos que forman, 514-516
- división, 294-295
- oxidación del α -cetoglutarato, 294
- Sulfátidos, 353, 354f
- Sulfato de galactocerebrósido, glucolípidos, 354f
- Sulfuro de hidrógeno, propiedades térmicas, 67c, 68c
- Superenrollamiento, control, 597
- Superfamilia proteínica, 127
- Superfamilias, 127
- Superóxido dismutasas (SOD), 332
- Superposición, ausencia, código genético, 651
- Supraempalmosoma, 632, 634f
- Surfactante, 351
- Sustrato, ciclo, 258
- Sustrato, fosforilación en nivel, 245
- Sustratos
- gluconeogénesis, 259-260
- reactivo, 167
- T**
- TΨC, lazo, 582
- Taurina, 517, 518
- Tautomerización, 247
- Tautómeros, 247, 488f
- Tay-Sachs, enfermedad, 26, 47, 230, 354, 355c
- Tay-Sachs, gangliósido, 354f
- Tecnología celular
- autorradiografía, 58
- fraccionamiento celular, 57
- microscopía electrónica, 58
- Tejido adiposo
- estado de posabsorción, 546f
- estado posprandial, 545f
- metabolismo, 542
- Tejido encefálico, taurina, 517
- Teleruro de hidrógeno, propiedades térmicas, 67c
- Telomerasa, 602, 604f
- Telómero, proteínas de unión al extremo (TEBP), 602
- Telómeros, 577
- Temperatura
- actividad enzimática, 195f
- desnaturalización, 142
- movimiento celular, 71
- reacciones catalizadoras de enzimas, 195
- Temperatura óptima, 195
- Temporización, replicación, 601
- Temporizadores, 154
- Teoría cuántica, energía, 437
- Tercera ley de la termodinámica, 93
- Terminación
- proteínas en eucariotas, 669
- proteínas en procariotas, 663
- replicación del DNA de *E. coli*, 600f
- síntesis de proteínas, 657f, 659
- transcripción, 626
- ρ , Terminación dependiente, 626
- ρ , Terminación independiente, 626
- Terminación intrínseca, 626
- Termodinámica
- energía, 93-98
- leyes, 93
- primera ley, 93, 94
- segunda ley, 93, 96-98
- tercera ley, 93
- Termodinámicamente favorable, 93
- Termogenina, 326
- Terpenoides mixtos, 355, 356f
- Terpenos, clases de lípidos, 355-356, 357
- Testosterona, esteroide animal, 358f
- Tetrahidrobiopterina (BH4), 485, 514f
- Tetrahidrofolato (THF)
- biosíntesis, 479
- estructuras e interconversiones, coenzimas, 480f
- vías, 482f
- Tetraterpenos, 355, 356c
- Timina
- estructura, 10f
- estructura de un dímero, 562
- reparación de escisión, dímero, 604, 606f
- reparación de los dímeros por foto-reactivación, 604f
- tautómeros, 488f
- Tiol, grupos funcionales, 5c
- Tiorredoxina (TRX), 333
- Tirosina, 111c, 112f
- conversión de fenilalanina, 513f
- valores de pK_a , 117c
- vías catabólicas, 512, 513f
- Tirosinas cinasas receptoras (RTK), 535
- Tiroxina, 115f
- Titulación
- ácido acético con NaOH, 81f
- ácido fosfórico con NaOH, 84f
- aminoácidos, 116-118
- $H_2PO_4^-$ con una base fuerte, 86f
- Tocoferol α , antioxidante, 334, 335f
- Topoisomerasas, término, 597
- Topoisómeros, 597
- Topología, 597
- Toxina botulínica, mecanismo, 376
- Trabajo, 92, 93-94
- Traducción
- ciclo de elongación eucariota, 668, 668f
- control, 641
- información genética, 556f
- término, 651
- Traducción, control negativo, 681
- Traducción, control, mediado por mTOR, 679, 681
- Traducción, mecanismos de control, eucariotas, 679, 681
- Transaldolasa, vía de las pentosas fosfato, 264f, 265
- Transaminación
- aminoácidos, 466-468
- mecanismo, 469f
- reacción de ping-pong, 467, 498
- Transcetolasa, vía de la pentosa fosfato, 264f, 265
- Transcripción
- ácido ribonucleico (RNA), 12
- activación mediante proteínas activadoras, 629, 630f
- actividad de la RNA polimerasa, 627
- eucariotas, 627-632
- información genética, 555, 556f
- procariotas, 623-624
- procesamiento del RNA, 631-632
- RNA polimerasa II y eucariotas, 629-631
- Transcripción, burbuja, 625
- Transcripción, factores, 12, 254, 407, 555
- Transcripción, reparación acoplada, 605
- Transcripción, sitio de inicio (TSS), 628
- Transcriptasa inversa, 556
- Transcriptoma, término, 555
- Transcrito, 555
- Transcrito, localización, 676

- Transducción
 proceso, 586
 recombinación, 611
 señal, 32
 unión con el ligando, 32
 Transfección, 617
 Transferasas, 171, 172c
 Transferencia cotraslacional, 678, 679f
 Transferencia energética por resonancia, electrón, 438
 Transferencia, señal de parada, 678
 Transferencia transmembrana, 678, 679f
 Transformación, recombinación, 611
 Transición alostérica, 138
 Translocación, 561, 658, 678
 Translocación postraduccional, 678
 Translocón, 678
 Transmetilación, aceptores y productos, 481c
 Transeptidación, 659
 Transportadores pasivos, 369
 Transporte activo, 369
 Transporte activo primario, 368f, 369
 Transporte activo secundario, 369
 Transporte de electrones no cíclico, vía, 443, 444f
 Transporte electrónico, sistema, 249
 citocromo P₄₅₀, 423-424
 Transporte intraflagelar (IFT), 53
 Transporte pasivo, 368-369
 Transposición, 578, 607
 no replicativa, 613, 614f
 recombinación específica de sitio, 612-615
 replicativa, 614-615
 Transposones, 578, 613
 Transposones compuestos, 613
 Treonina, 111c, 112f
 valores de pK_a, 117c
 vías catabólicas, 511, 512f
 Treonina deshidratasa, 506
 Triacilglicerol
 ciclo, 383
 clases de lípidos, 341, 347
 estructura, 10f, 347f
 fabricación de jabón, 348
 metabolismo, 383-387
 modelo especial y conformacional, 347f
 síntesis, 384, 385f
 Trifosfato de adenosina (ATP), 6, 13, 92
 estructura, 103f
 función, 102-105
 hidrólisis de ATP, 14f, 103f, 102-105
 modelo de la síntesis, 322f
 síntesis, 320-321, 323c
 Triosafosfato isomerasa, reacción, 178c
 Triptófano, 111c, 112f
 valores de pK_a, 117c
 vías catabólicas, 512, 513f
 Triterpeno, 355, 356c
 Tromboxanos, 344-346
 Tropomiosina, gen, empalme alternativo, 638, 639f
 Tuberculosis, 203
 Tubo digestivo
 estado de posabsorción, 546f
 estado posprandial, 545f
 metabolismo, 541
- U**
 Ubicuitina, enzima activadora, 502
 Ubicuitina, enzima conjugadora, 502
 Ubicuitina, sistema proteosómico (UPS), 502-504, 524
 Ubicuitinación, 502
 Ubiquinona, 355
 Úlceras estomacales, 234
 Ultracentrífuga, 57
 Unidad $\beta\alpha\beta$, 131, 132f
 Unidades $\alpha\alpha$, 133
 Unidades internacionales (UI), actividad enzimática, 178
 Unión cooperativa, 151
 Unión Internacional de Bioquímica (IUB), 171
 Unión proteínica desordenada, 140f
 Uniporter, 373
- Universal Protein resource* (UniProt), 162
 Uracilo, estructura, 10f
 Urea, ciclo, 506
 control, 509-510
 esquemático, 507f
 hiperamonemia, 509
 síntesis, 506-510
 Urea, síntesis, biciclo de Krebs, 509
 Ureasa, 506
 Uridina, estructura, 584f
- V**
 Vacuolas, 45
 Valina, 111c, 112f
 degradación, 515-516, 518f
 estructura, 6f
 valores de pK_a, 117c
 vías catabólicas, 516f
 Van der Waals, fuerzas, 65c, 66
 Variaciones tautoméricas, mutación por transición, 560, 561f
 Vasopresina, 124c, 125
 Vector, 616
 Velocidad, 174
 Vesícula
 células eucariotas, 36
 estructura de una célula animal, 37f
 estructura de una célula vegetal, 38f
 Vesículas cubiertas, 374
 Vesículas descubiertas, 374
 Vesículas secretoras, 42
 Vesículas sinápticas, 484
 Vía anfibólica, 249
 ciclo del ácido cítrico, 296, 297f, 298
 Vía de transulfuración, 515, 517f
 Vía endógena, 381
 metabolismo de las lipoproteínas, 408
 Vía exógena, 381
 Vía glucolítica, reacciones, 242f, 243-249
 Vías anabólicas, metabolismo, 17
 Vías catabólicas
 aminoácidos, 512f, 513f, 515f
 glucólisis, 257
 Vías *de novo*, 468
- Vías metabólicas, 17
 Victor Henri, 176
 Vida
 descripción, 2-4
 energía, 16-17
 organización jerárquica, 3f
 Vida celular, 2-4
 Vida media, 174, 502
 Vino, producción, 251
 Virus, 584-586
 bacteriófago T4, 585-586
 Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), 556, 585, 587
 Vitamina B₆, 467f
 Vitamina B₁₂, 479, 481f
 Vitamina C, 334, 335-336
 Vitamina E, 334, 335f, 355
 Vitamina K, 355, 356f
 Vitaminas, coenzimas, 194, 195c
 Vitaminas hidrosolubles, 195c
 Vitaminas liposolubles, 195c
 Vitaminas, moléculas similares, 195c
 Volumen celular y metabolismo, regulación, 87-88
 Volumen de exclusión, hacinamiento macromolecular, 31-32
 Volumen de exclusión, macromoléculas, 31
 Von Gierke, enfermedad, 259
- W**
 W. N. Haworth, 212
 Wilson, enfermedad, 193
- X**
 Xantófilas, 355
 Xantomias, 374
 Xenobióticos, daño del DNA, 562
Xeroderma pigmentosum, 605
- Y**
 Yodoacetamida, inhibidor enzimático, 185
- Z**
Zea mays, genomas, 576f
 Zimógenos, 200
 Zwitteriones, 113