



ANTOLOGÍA

BIOQUÍMICA

**3RO DE
NUTRICIÓN**

Bioelementos y Biomoléculas

De los más de 100 elementos encontrados en la Tabla periódica, la materia viva está constituida por unos 70 elementos y solo alrededor de 21, son esenciales para el desarrollo y conservación de la vida. Estos elementos se llaman bioelementos o elementos biogénicos.

Clasificación de los bioelementos

Bioelementos Primarios

Están formados por: C, H, O, N, P y S, los cuales constituyen alrededor del 96.2% de la materia viva en base seca. Son los componentes fundamentales de las biomoléculas. Son imprescindibles para formar: carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Bioelementos Secundarios

Grupo comprendido por los iones: Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻. Estos elementos aunque se encuentran en menor proporción que los primarios, también son indispensables para los seres vivos. En medio acuoso (solvente presente en células tejidos y órganos), siempre se encuentran ionizados.

Oligoelementos

Son aquellos bioelementos que se encuentran en los seres vivos en un porcentaje menor del 0.1%. Algunos, los **indispensables**, se encuentran en todos los seres vivos, mientras que otros, **variables**, solamente los necesitan algunos organismos. En este grupo se encuentran: Fe, Cu, Zn, Mn, I, Ni y Co (que aparecen en la mayoría de los organismos) y Si, F, Cr, Li, B, Mo y Al (sólo están presentes en grupos concretos). Constituyen menos del 0.1% y son esenciales para desempeñar procesos bioquímicos y fisiológicos.

A continuación se presenta la Tabla periódica de los elementos, donde se señalan los elementos importantes en las células (en color rosa se marca a C,H,O,N,P y S, los 6 elementos más abundantes, en morado los 5 iones esenciales, en azul intenso los elementos traza y en azul claro los menos comunes). Más adelante se presenta la tabla de acuerdo a su clasificación.

IA																										0
1																2										
H																He										
1.008																4.003										
IIA												IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA										
3	4											5	6	7	8	9	10									
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne									
6.941	9.012											10.81	12.01	14.01	16.00	19.00	20.18									
11	12											13	14	15	16	17	18									
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar									
22.99	24.31											26.98	28.09	30.97	32.07	35.45	39.95									
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36									
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr									
39.10	40.08	44.96	47.87	50.94	52.00	54.94	55.85	58.93	58.69	63.55	65.39	69.72	72.61	74.92	78.96	79.90	83.80									
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54									
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe									
85.47	87.62	88.91	91.22	92.91	95.94	(98)	101.1	102.9	106.4	107.9	112.4	114.8	118.7	121.8	127.6	126.9	131.3									
55	56	57*	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86									
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn									
132.9	137.3	138.9	178.5	180.9	183.8	186.2	190.2	192.2	195.1	197.0	200.6	204.4	207.2	209.0	(209)	(210)	(222)									
87	88	89**	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118									
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt																		
(223)	(226)	(227)	(261)	(262)	(263)	(264)	(265)	(268)	(269)	(272)	(277)		(285)		(289)		(293)									

58*	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
140.1	140.9	144.2	(145)	150.4	152.0	157.3	158.9	162.5	164.9	167.3	168.9	173.0	175.0
90**	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
232.0	231	238.0	(237)	(244)	(243)	(247)	(247)	(251)	(252)	(257)	(258)	(259)	(262)

Clasificación de los bioelementos

Bioelementos		Oligoelementos	
Primarios	Secundarios	Indispensables	Variables
C	Na ⁺	Mn	B
H	K ⁺	Fe	Al
O	Mg ²⁺	Co	V
N	Ca ²⁺	Cu	Mo
P	Cl ⁻	Zn	I
S			Si

El hecho de que los bioelementos primarios sean tan abundantes en los seres vivos se debe a que presentan ciertas características que los hacen idóneos para formar las biomoléculas que constituirán las estructuras biológicas y llevarán a cabo las funciones vitales.

El C, H, O, N, P y S tienen capas electrónicas externas incompletas, pueden formar enlaces covalentes y dar lugar a la formación de biomoléculas. Por ejemplo el carbono C: $1s^2, 2s^2, 2p^2$

El C y el N presentan la misma afinidad para unirse al oxígeno o al hidrógeno, por lo que pasan con la misma facilidad del estado oxidado al reducido. Esto es de gran importancia, pues los procesos de oxidación-reducción son la base de muchos procesos químicos muy importantes y en particular de los relacionados con la obtención de energía como la fotosíntesis y la respiración celular.

El C, H, O y N son elementos que tienen una masa atómica pequeña y variabilidad de valencias, por lo que pueden formar entre sí enlaces covalentes fuertes y estables. Debido a esto dan lugar a una gran variedad de moléculas y de gran tamaño. Como poseen un número atómico bajo, los electrones compartidos en la formación de los enlaces se hallan próximos al núcleo y las moléculas originadas son estables.

El O y N son muy electronegativos, por lo tanto le proporcionan polaridad a las biomoléculas, haciéndolas solubles en agua; lo cual facilita su incorporación y eliminación en las células.

Pueden incorporarse a los seres vivos desde el medio externo (en forma de: CO_2, H_2O, NO_3, N_2 , etc).

El átomo de carbono es la base de la química orgánica y por lo tanto de la química de los seres vivos. Sus propiedades son únicas ya que tiene la capacidad de unirse con otros átomos de carbono a través de enlaces sencillos, dobles y/o triples, formando estructuras lineales, ramificadas y cíclicas.

Biomoléculas

Los elementos biogénicos se unen por enlaces químicos para formar las moléculas constituyentes de los organismos vivos, que se denominan biomoléculas.

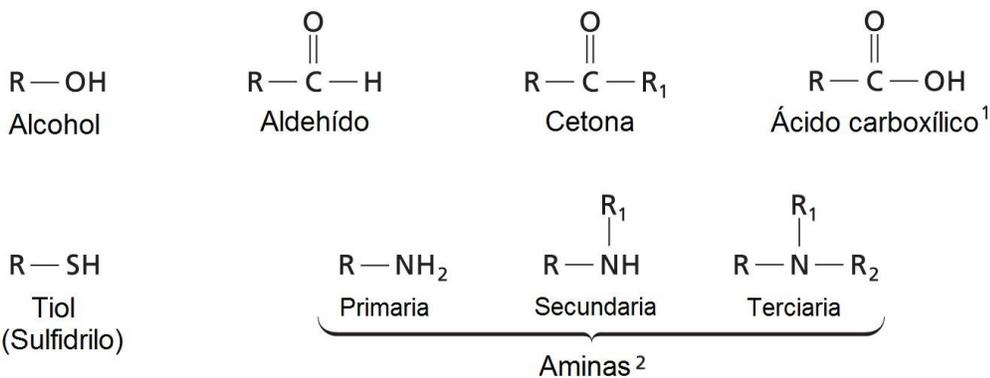
Clasificación de algunas biomoléculas	
Inorgánicas	Orgánicas
Agua	Carbohidratos
CO ₂	Lípidos
Sales minerales	Aminoácidos
	Proteínas
	Ácidos nucleicos
	Vitaminas

Los compuestos orgánicos y los seres vivos

Como se pudo leer en párrafos anteriores, la mayor parte del material sólido de los seres vivos y por ende de sus células está formado por compuestos que contienen carbono. El estudio de tales compuestos cae dentro del dominio de la química orgánica. Por esta razón para entender la bioquímica es importante conocer algo de química. Enseguida se muestran los principales compuestos orgánicos que se estudian en bioquímica, los sitios de mayor reactividad en las moléculas (llamados grupos funcionales) y las principales uniones (enlaces) que se forman al reaccionar los grupos funcionales.

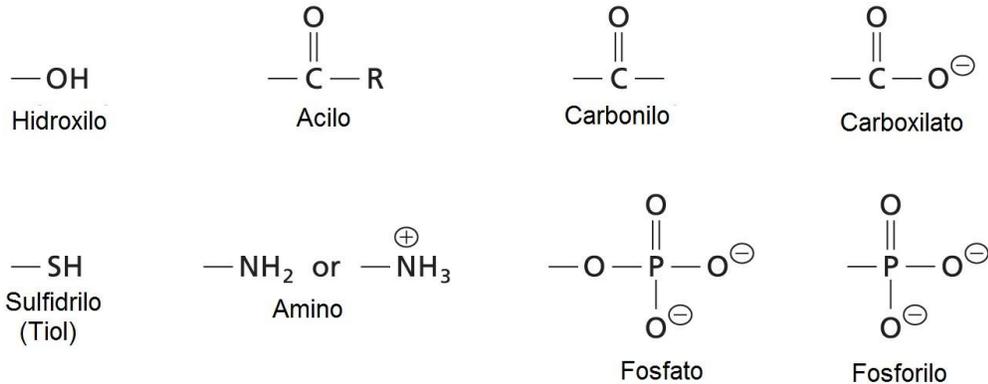
Los principales compuestos bioquímicos o biomoléculas esenciales para la vida son: Carbohidratos (glúcidos o azúcares), Lípidos, Proteínas, Aminoácidos, Ácidos nucleicos, Vitaminas, Hormonas, etc. Todas estas biomoléculas pueden interaccionar entre sí en un medio apropiado: el agua. Aunque el agua no es un simple medio ni una mera fase inerte, sino por el contrario es un líquido muy altamente reactivo. Interviene en muchas reacciones químicas, ya sea como reactivo o como producto de la reacción, y resulta imprescindible para la estabilidad de muchas sustancias biológicas, por ejemplo, para las proteínas.

(a) Compuestos Orgánicos



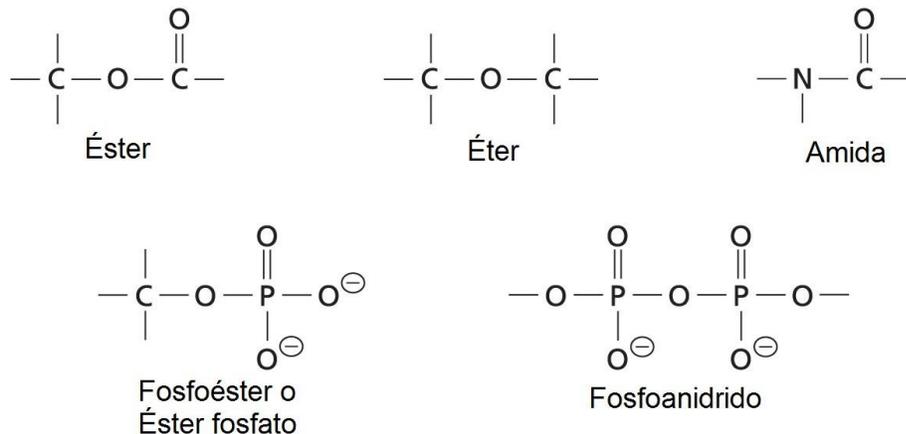
Modificado con licencia de material
© 2012 Pearson Education, Inc.

(b) Grupos Funcionales



Modificado con licencia del material didáctico de
© 2012 Pearson Education, Inc.

(c) Enlaces entre los Compuestos Bioquímicos



Modificado del material didáctico de
© 2012 Pearson Education, Inc.

El agua

El agua es el componente más abundante en los seres vivos. Existe tanto en forma intracelular como fuera de las células. En general se dice que los seres vivos contienen un promedio un 70% de agua. Aunque no todos tienen la misma cantidad. En general los vegetales tienen más agua que los animales. Hay tejidos que tienen más agua que otros por ejemplo, el tejido adiposo se estima que contiene alrededor de 15%, mientras que tejido nervioso, contiene aproximadamente el 90%. El contenido también varía con la edad del tejido, por ejemplo en la carne de becerros es más tierna que la de las vacas, por tener mayor cantidad de agua.

Propiedades Físicas Estructura

Como es del conocimiento general, la molécula de agua está formada por dos átomos de H, unidos covalentemente a un átomo de O. En la figura de abajo se muestran las distancias de las variables estructurales de la molécula, medidas en Amstrongs ($1 \text{ m} = 10\,000\,000\,000 \text{ de } \text{Å}$).

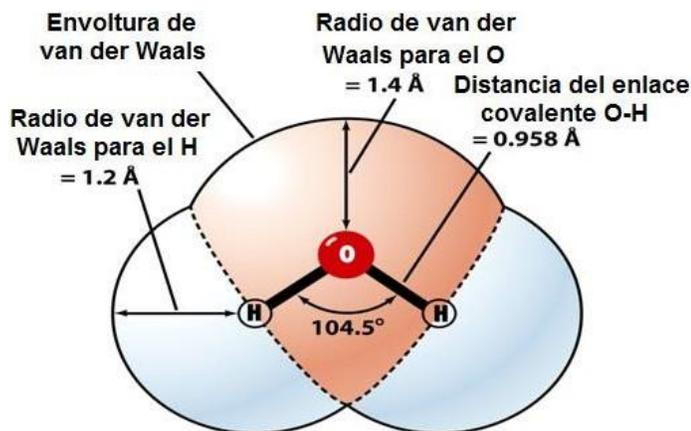
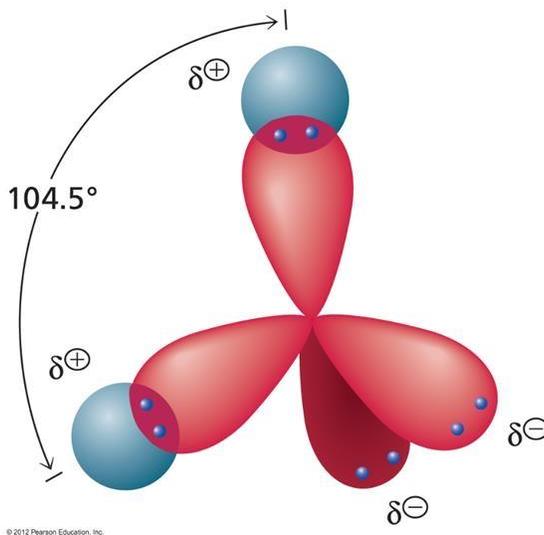


Figure 2-1a Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

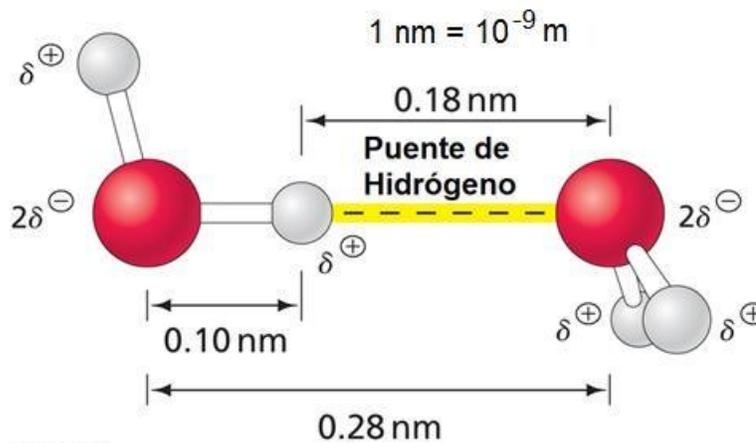
En la siguiente figura se puede observar que los orbitales sp^3 forman una estructura tetraédrica (parecida al átomo de carbono en la molécula de metano), de tal forma que quedan dos orbitales con un par de electrones cada uno. Esta geometría angular de la molécula de agua tiene enormes implicaciones biológicas en los seres vivos, tales como la polaridad y la capacidad para formar puentes de hidrógeno.



© 2012 Pearson Education, Inc.

Como consecuencia de su geometría, en cada molécula de agua los enlaces covalentes entre el oxígeno y los dos átomos de hidrógeno forman un ángulo de 104.5° . Además debido a que el átomo de O es más electronegativo que el H, atrae más hacia su núcleo al par de electrones compartidos y dado que cuenta con sus dos orbitales electrónicos no apareados, en total queda con una carga parcial negativa de $-0.66 e$, mientras que cada átomo de H una de $+0.33$, donde e es la carga de un electrón. Esta condición hace que se puedan dar atracciones electrostáticas entre las molécula de agua, así como entre el agua y otras moléculas polares o cargadas.

Al ser las moléculas de agua dipolos eléctricos, pueden formar entre sí, las interacciones llamadas puentes de Hidrógeno que se dan entre el átomo de oxígeno de una molécula y los átomos de hidrogeno de las moléculas vecinas. Estos puentes de hidrogeno se forman y se rompen a gran velocidad, y su estabilidad disminuye al elevarse la temperatura.



La presencia de puentes de H hace que las moléculas de agua se mantengan unidas (cohesividad) y la sustancia se presente en forma líquida a temperaturas a las que otras sustancias de masas moleculares similares, como el CH_4 y el H_2S son gaseosas.

El hecho de que el agua sea líquida en un amplio rango de temperaturas que se dan en la Tierra, es lo que ha posibilitado el desarrollo de la vida en nuestro planeta. De la cohesividad dependen una serie de propiedades del agua de gran importancia para los seres vivos.

Así, debido a la cohesividad se da el fenómeno de la capilaridad, que permite el ascenso de la savia a través de los finísimos conductos que forman los vasos leñosos en las plantas. También es responsable de que el agua sea un líquido prácticamente incompresible capaz de dar volumen y turgencia a muchos seres vivos, es además responsable de la elevada tensión superficial del agua (propiedad que permite las deformaciones del citoplasma celular y los movimientos internos en la célula).

La cohesividad y por lo tanto las interacciones por puentes de H son responsables del elevado calor específico del agua (definido como la cantidad de calor necesaria para elevar la temperatura de una unidad de masa, en un grado). El calor específico del agua, le permite ganar o liberar una gran cantidad de calor por cada grado en que varíe su temperatura que al calentarse o al enfriarse.; lo que permite que el agua actúe como amortiguador térmico, evitando bruscas alteraciones de la temperatura y evitando de esta forma que, por ejemplo, algunas moléculas como las proteínas, muy sensibles a los cambios térmicos, se alteren.

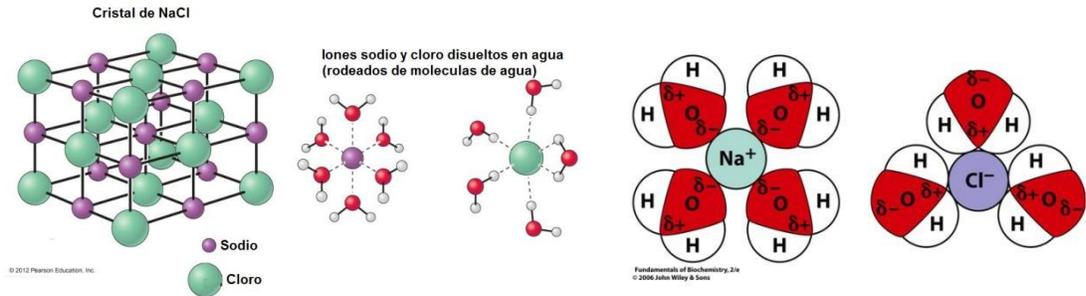
Por otro lado el agua necesita una gran cantidad de calor para su evaporación (539 cal/g), lo cual depende también de la cohesividad, pues para pasar del estado líquido al gaseoso es necesario romper los puentes de H entre las moléculas de agua. Esta propiedad también es de gran importancia para la regulación de la temperatura corporal en muchos seres vivos (por ejemplo por medio de la sudoración).

A continuación se enlistan algunas de las propiedades más importantes del agua relacionadas con la formación de puentes de H:

Punto de fusión	0°C	(a 1 atm)
Punto de ebullición	100°C	(a 1 atm)
Densidad (a 40°C)	1g/cm ³	
Densidad (0°C)	0.97g/cm ³	
Calor específico	1cal/g°C	
Calor de fusión	79.9 cal/g	
Calor de evaporación	539 cal/g	(a 100 °C)
Viscosidad	1.0020 cP	(a 20 °C, 1 cP = 10 ⁻² dina·s/cm ⁻²)

Solubilidad

Debido a su alta polaridad, el agua es un buen disolvente para los compuestos polares e iónicos. Como se puede ver en la siguiente figura, en el estado cristalino los iones de NaCl permanecen altamente ordenados, mientras que en solución, las moléculas de agua se disponen alrededor de los iones positivos (Na⁺) con la parte negativa de su molécula hacia ellos; por su parte, los iones negativos (Cl⁻) enfrentan la carga parcial positiva del agua.

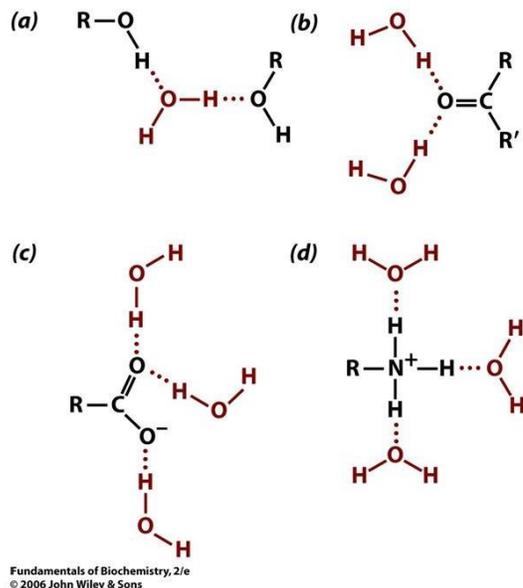


La esfera de moléculas de agua que rodea a cada ión se llama esfera de solvatación y con frecuencia contiene varias capas de agua de solvatación. A las moléculas que se pueden disociar y formar iones en solución acuosa, se les llama electrolitos. La ionización ocurre porque uno de los átomos gana uno o más electrones y mientras que el otro se los cede. Los electrolitos no son las únicas sustancias hidrofílicas que son solubles en agua. Toda molécula polar, también tendrá tendencia a solvatare por

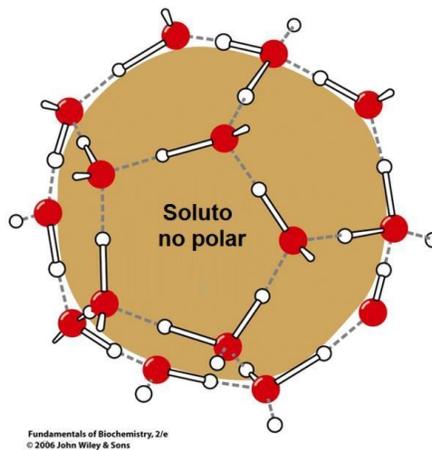
moléculas de agua. Además la solubilidad de muchas sustancias orgánicas aumenta por la capacidad que tengan sus grupos funcionales para formar puentes de H con las moléculas de agua.

Algunas moléculas que contienen un gran número de átomos de O, como por ejemplo los carbohidratos ó N, como por ejemplo poliaminas y poliamidas de bajo peso molecular, también serán solubles en agua debido a las interacciones por puentes de H.

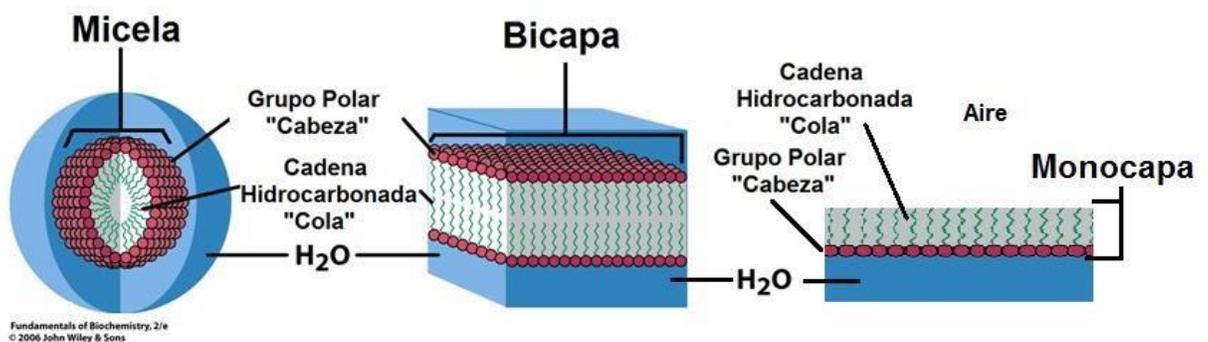
Por el contrario, las sustancias orgánicas que presentan una elevada proporción de átomos de C e H y pocos átomos de O son solutos de baja polaridad y por lo tanto poco solubles en agua. Un ejemplo de ello son los lípidos.



En la representación de abajo se muestra como la molécula permanece insoluble sin interactuar con las moléculas de agua.



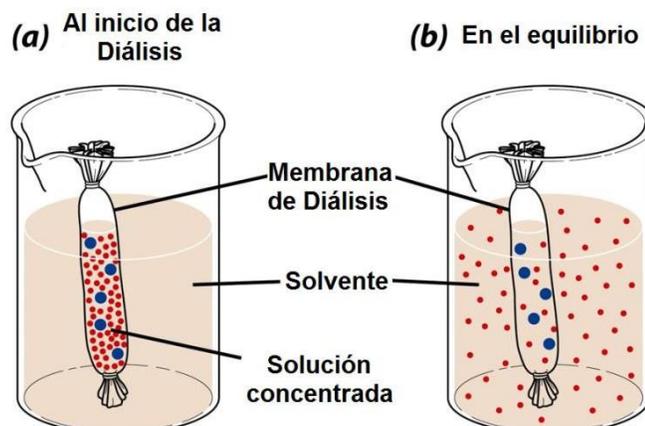
Algunas sustancias tienen una parte de su molécula que es soluble en agua (hidrófila) y otra parte insoluble (hidrófoba). Estas sustancias se dice que son anfipáticas. Este es un hecho común en el caso de moléculas de cadenas hidrocarbonadas con un extremo cargado, como fosfolípidos y esfingolípidos. Cuando las moléculas de un compuesto anfipático están presentes en un medio acuoso, se ordenan y orientan para dar lugar a la formación de micelas o bicapas, tal y como ocurre en las membranas celulares y en las vesículas, o simplemente en monocapas al estar presentes en la superficie acuosa.



Las moléculas de gran tamaño como los polisacáridos y las proteínas, cuando son solubles en agua, forman un tipo especial de disoluciones denominadas coloides. Las disoluciones coloidales pueden existir en los estados: sol y gel. En el estado de sol predomina la fase dispersante, el agua, por ejemplo, sobre la fase dispersa y la solución es más fluida. En estado de gel predomina la fase dispersa, por ejemplo: la proteína, sobre la fase dispersante, y la solución es más viscosa.

El paso de un estado a otro es reversible y diversos factores físicos y químicos pueden hacer que una solución pase de un estado a otro sin necesidad de variar la concentración de soluto. Estos factores pueden ser: el pH, la temperatura o una alteración en la concentración de determinados iones presentes en el medio. Las soluciones coloidales pueden separarse por

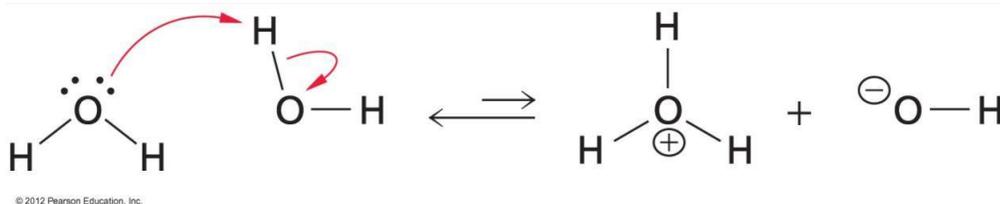
diálisis por medio de membranas cuyos poros sólo permiten pasar las moléculas de pequeño tamaño y no las partículas coloidales.



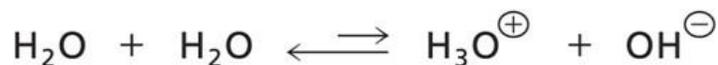
Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Ionización y valor de pH del agua

Una de las propiedades más importantes del agua es su pequeña tendencia a ionizarse. El agua pura no está formada solo por H_2O , sino que también puede existir una baja concentración de iones hidronio (H_3O^+) y una concentración igual de iones hidroxilo (OH^-). Esos iones se forman por un ataque nucleofílico del átomo de oxígeno contra un átomo de H de una molécula de agua vecina. Tal y como se muestra en la figura siguiente:



Como puede verse en la figura de abajo, en el sentido inverso de la reacción, los iones hidronio pueden actuar como ácidos (donadores de protones) cediendo su protón hacia el ión hidroxilo formando nuevamente dos moléculas de agua (H_2O). En este caso el ión hidroxilo actúa como base (ganando protones).



La doble flecha de la reacción de ionización del agua indica que ambas reacciones se llevan a cabo continuamente, es decir se trata de una reacción reversible. Continamente moléculas de agua están formando iones a la vez que esos iones están regenerándose en moléculas de agua, hasta alcanzar un estado de equilibrio, estado en el cual la concentración molar de iones hidronio e hidroxilo, así como la de las moléculas de agua serán constantes. Como puede observarse sin embargo la flecha de reacción en sentido hacia la ionización es menor que la flecha en sentido inverso hacia la regeneración de las moléculas de agua. Esto indica que en el equilibrio tendremos una concentración mayor de moléculas de agua que la concentración de los iones.

Como en el estado de equilibrio las concentraciones molares (molaridad) son constantes, es posible calcular una constante de equilibrio de la reacción, a partir de la relación de concentraciones, así:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

O bien:

$$K_{eq}[H_2O] = [H^+][OH^-]$$

Si se sabe que la densidad del agua es de 1000 g/L y su peso molecular es de 18 g/mol, es posible calcular la molaridad del agua, sabiendo que:

$$M = [H_2O] = \frac{\text{Número de moles de agua}}{\text{Volumen de agua}} = \frac{\frac{\text{Masa de agua}}{\text{Peso molecular de agua}}}{\text{Volumen de agua}}$$

$$[H_2O] = \frac{\text{Masa de agua}}{(\text{Peso molecular de agua})(\text{Volumen de agua})} = \frac{\text{Densidad de agua}}{\text{Peso molecular de agua}}$$

$$[H_2O] = \frac{1000 \frac{g}{L}}{18 \frac{g}{Mol}} = 55.55 M$$

$$K_{eq}[55.55 M] = [H^+][OH^-]$$

Experimentalmente se ha encontrado que bajo condiciones estándar (a 1 atm de presión y temperatura de 25 °C) la constante de equilibrio equivale a 1.8×10^{-16} M. Entonces como se desea conocer la concentración de protones e hidroxilo en el agua pura, ya que son los que intervienen en un gran número de reacciones bioquímicas, al sustituir en la ecuación anterior, tenemos:

$$[1.8 \times 10^{-16}][55.55 M] = [H^+][OH^-]$$

$$[H^+][OH^-] = 1.0 \times 10^{-14}$$

Ese valor se conoce como producto iónico del agua y como es constante más precisamente se la llama constante de producto iónico del agua. Como en el agua pura al ionizarse se producen cantidades estequiométricamente iguales de H^+ y OH^- :

$$[H^+] = [OH^-]$$

$$[H^+]^2 = 1.0 \times 10^{-14}$$

$$[H^+] = 1.0 \times 10^{-7}$$

Y también:

$$[OH^-] = 1.0 \times 10^{-7}$$

Dado lo anterior, se dice que el agua pura es “neutra” porque existe igual número de cargas positivas (H^+) y negativas (OH^-).

Existen varios procesos bioquímicos que están controlados por la concentración de H^+ (más exactamente sería por la de H_3O^+), entre ellos podemos citar: el transporte de O_2 en la sangre, la fotosíntesis, la respiración y la catálisis enzimática.

Aunque la concentración de H^+ es muy baja en relación a las moléculas de agua en la célula, su proporción es muy alta cuando se trata de soluciones acuosas; entonces para expresar su concentración, se usa una escala logarítmica llamada potencial de Hidronio o simplemente pH.

$$pH = -\log[H^+] = \log \frac{1}{[H^+]}$$

Aplicando esta ecuación al caso del agua pura:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = \log \frac{1}{1 \times 10^{-7}}$$

$$pH = \log(1 \times 10^{-7})$$

$$pH = 7.0$$

Entonces se concluye que las soluciones neutras tienen un valor de pH igual a 7.0. Las soluciones ácidas, dado que tienen un soluto donador de H^+ al medio acuoso, tienen valores de pH por debajo de 7.0. Así por ejemplo una solución de HCl a 0.01 M (igual a 1×10^{-2} M) como es un ácido fuerte se ioniza “completamente” por lo que la concentración de iones H^+ en la solución será también de 1×10^{-2} M y el valor del pH es 2.0. Así mientras mayor sea la concentración de H^+ en la solución, el valor del pH será más bajo.

Las soluciones acuosas también pueden tener concentraciones de H^+ menores que la del agua. Esto ocurre cuando se agrega al agua un compuesto básico (que gana protones), por ejemplo NaOH. El NaOH es una base fuerte que se ioniza completamente en solución acuosa, en este

caso los iones OH⁻ de la base se combinarán con los H⁺ del agua y formarán nuevas moléculas de agua. Por ejemplo si se tiene una solución de NaOH a 0.01 M (1 x 10⁻²). En este caso la concentración de H⁺ se modifica de la siguiente manera:

$$[H^{\oplus}][OH^{\ominus}] = 1.0 \times 10^{-14}$$

$$[H^{\oplus}] = \frac{1 \times 10^{-14}}{[OH^{\ominus}]} = \frac{1 \times 10^{-14}}{1 \times 10^{-2}} = 1 \times 10^{-12}$$

Por lo que el valor del pH de esta solución será:

$$pH = \log (1 \times 10^{-12}) = 12.0$$

Relación de la [H⁺] y [OH⁻] con el pH

pH	[H ⁺] (M)	[OH ⁻] (M)
0	1	10 ⁻¹⁴
1	10 ⁻¹	10 ⁻¹³
2	10 ⁻²	10 ⁻¹²
3	10 ⁻³	10 ⁻¹¹
4	10 ⁻⁴	10 ⁻¹⁰
5	10 ⁻⁵	10 ⁻⁹
6	10 ⁻⁶	10 ⁻⁸
7	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
8	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶
9	10 ⁻⁹	10 ⁻⁵
10	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁴
11	10 ⁻¹¹	10 ⁻³
12	10 ⁻¹²	10 ⁻²
13	10 ⁻¹³	10 ⁻¹
14	10 ⁻¹⁴	1

© 2012 Pearson Education, Inc.

Las soluciones básicas o alcalinas tienen valores de pH superiores a 7.0. En la tabla de al lado se presenta la relación que existe entre las concentraciones de iones H⁺ y OH⁻ con respecto al valor del pH.

En la figura de más abajo se muestran los valores de pH para diferentes líquidos ácidos y alcalinos.

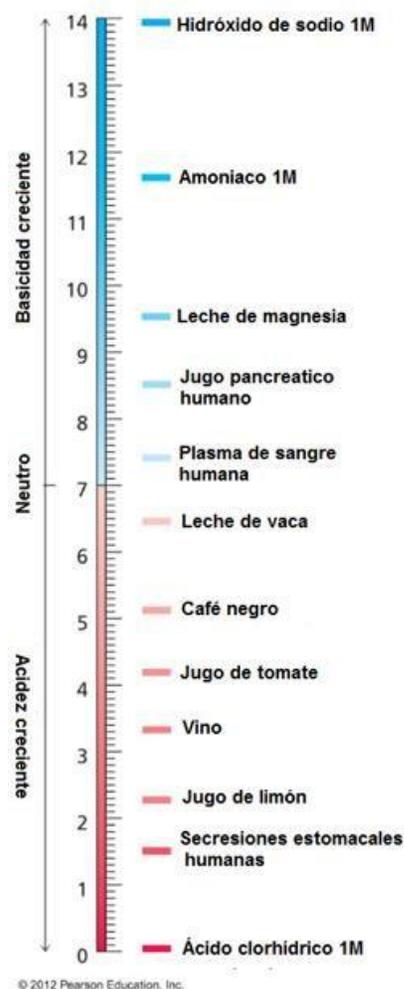
Los ácidos fuertes y las bases fuertes como el HCl y el NaOH respectivamente se disocian al 100% en agua. Sin embargo existen otras sustancias como los aminoácidos que conforman a

las proteínas o las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos que se ionizan solo en forma parcial. Este grupo de sustancias caen dentro del grupo de los ácidos y bases débiles. La fuerza de un ácido está en función de su constante de disociación.

Una reacción ácido-base puede escribirse de la siguiente manera:



Un ácido HA reacciona con una base H₂O para formar una base conjugada A⁻ del ácido (HA) y el ácido conjugado H₃O⁺ proveniente de la base (H₂O). Dado que la participación del agua está implícita, esta ecuación se puede abreviar:



© 2012 Pearson Education, Inc.

La constante de equilibrio para la reacción ácido-base, se expresa como una constante de disociación, con la multiplicación de las concentraciones de los productos en el numerador y la multiplicación de las concentraciones de los reactivos en el denominador:

$$K = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA][H_2O]}$$

En soluciones diluidas la concentración del agua es prácticamente constante, y como se determinó en párrafos anteriores es igual a 55.55 M, entonces la ecuación se modifica a:

$$K_a = K[H_2O] = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

Donde K_a es la constante de disociación de un electrolito. En algunos textos se puede encontrar como K' o simplemente como K' .

Por lo poco práctico de manejar los valores de K_a , al igual que en el caso del pH, se prefiere manejar su valor logarítmico negativo.

$$pK_a = -\log K_a$$

En la tabla de enseguida se pueden observar los valores de las constantes de disociación (K_a) de algunos ácidos débiles y sus respectivos valores de pK_a , al ionizarse parcialmente en solución acuosa.

Constantes de disociación (K_a) y valores de pK_a de algunos ácidos débiles

Acido	K_a	pK_a
Acido oxálico	5.37×10^{-2}	1.27
Ion oxalato-	5.37×10^{-5}	4.27
Acido fosfórico (H_3PO_4)	7.08×10^{-3}	2.15
Ion $H_2PO_4^-$	1.51×10^{-7}	6.82
Ion HPO_4^{2-}	4.17×10^{-13}	12.38
Acido fórmico	1.78×10^{-4}	3.75
Acido acético	1.74×10^{-5}	4.76
Acido carbónico (H_2CO_3)	4.47×10^{-7}	6.35
Ion HCO_3^-	4.68×10^{-11}	10.33

En los ácidos débiles K_a es < 1 , mientras que en los ácidos fuertes K_a es $\gg 1$.

El pH de una solución está determinado por las concentraciones relativas de ácidos bases. La relación de pH de una solución y la concentración de un ácido y su base conjugada se calcula fácilmente mediante la ecuación de K_a :

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

Despejando [H⁺]:

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

Si se saca el logaritmo negativo de cada término y aplicando la ley de los logaritmos:

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

Y como:

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

Entonces:

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

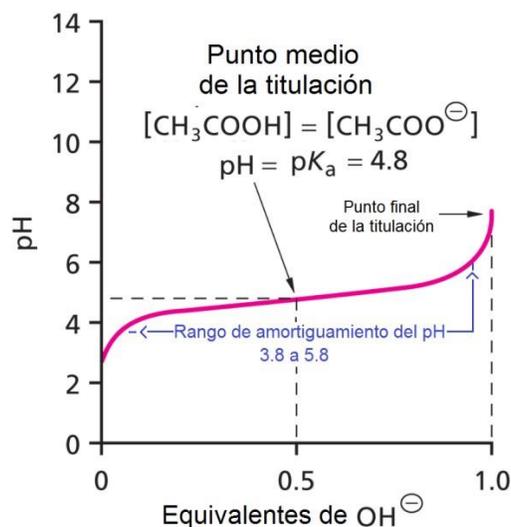
Y como:

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

Entonces:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Esta última fórmula se conoce como la ecuación de Henderson-Hasselbach y es de gran utilidad para calcular para calcular el pH de una solución que contiene una cantidad conocida de un ácido débil, donador de protones (HA) y su base conjugada aceptora de protones (A⁻). Sin embargo esta ecuación no es útil para calcular el pH en ácidos y bases fuertes. En otras palabras, la ecuación de Henderson-Hasselbach define al pH en función del valor de pK_a del ácido débil y del logaritmo de la relación de concentraciones de la especie disociada (base conjugada) entre la especie protonada (ácido débil); de acuerdo con esto, entre mayor sea la concentración de la base conjugada en relación al ácido débil, el valor del pH será más alto.



Cuando las concentraciones de ambas especies químicas sean iguales, el valor de pH será exactamente igual al valor de pK_a. La figura de la página siguiente muestra la curva de titulación del ácido acético (CH₃COOH) en solución acuosa, con una base (OH⁻) también en solución acuosa.

En el punto medio de la titulación, cuando se ha agregado el 0.5 equivalente de la solución de base a la solución de ácido acético, es el punto en el que $[\text{CH}_3\text{COOH}] = [\text{CH}_3\text{COO}^-]$ y el $\text{pH} = \text{pK}_a = 4.8$. El punto final es aquel en el que todas las moléculas de ácido acético (ácido débil) se han valorado (titulado) y convertido completamente en ión acetato (CH_3COO^-), la base conjugada. Entre el punto inicial y final de la titulación, el pH varía muy poco en relación a la cantidad de OH^- . Se puede decir que existe una zona de amortiguamiento del pH.

Soluciones amortiguadoras (Buffers)

Cuando se agrega una gota de 0.01 mL de HCl a un litro de agua, el pH cambia bruscamente de 7 a 5, lo cual representa un incremento de 100 veces en la concentración de iones hidrógeno $[\text{H}^+]$. Este cambio tan grande y tan drástico en el valor del pH sería intolerable para la mayoría de los sistemas biológicos. Dado que aún cambios mucho más pequeños en el pH son capaces de afectar severamente la estructura y funciones de muchas moléculas biológicas. Por razón, el mantenimiento de un pH relativamente constante es de vital importancia para los seres vivos.

Para comprender como se amortiguan los cambios de pH en un sistema biológico, hay que considerar lo que ocurre durante la titulación de un ácido débil con una base fuerte. En la figura de enseguida se puede observar como varían los valores de pH de soluciones de ácido acético, ión H_2PO_4^- y amonio (NH_4^+) a medida que se les agrega NaOH (iones OH^-).

Cuando los iones de OH^- reaccionan con las moléculas de HA, los productos son A^- y H_2O :



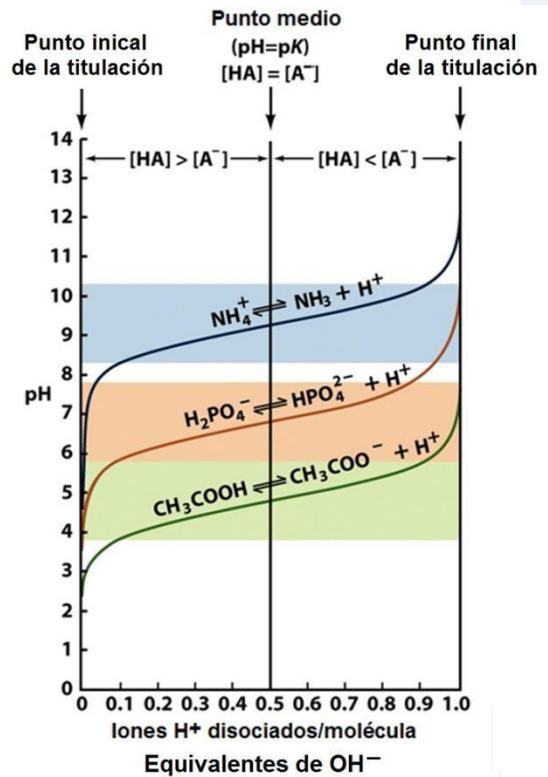
De la gráfica anterior se pueden hacer algunas precisiones:

- 1.- Las curvas de titulación de las soluciones de la figura anterior tienen formas similares pero corridas verticalmente a lo largo del eje de pH, es decir cada una de ellas tiene valores de pK_a diferentes. .
- 2.- El valor del pH en el punto medio de cada titulación es igual numéricamente al valor de pK_a dado que en dicho punto, la concentración molar de la molécula sin disociar es igual a la concentración molar del ión hidrógeno:

$$[\text{HA}] = [\text{A}^-]$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

MTRA. YENI KAREN CANALES HERNANDEZ



Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log (1)$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a$$

3.- Las pendientes de cada curva de titulación son mucho menores cerca de su punto medio que en los extremos; es decir cuando $[\text{HA}] \approx [\text{A}^-]$, el pH de la solución es relativamente estable al estar agregando una base fuerte. Igualmente ocurre si se agrega un ácido fuerte. Estas soluciones se conocen como amortiguadoras o buffers ácido-base, debido a que resisten los cambios de pH al añadir pequeñas cantidades de ácido o base fuerte, debido a que los iones H^+ y OH^- reaccionan con A^- y HA respectivamente, sin modificar en gran medida la relación:

$$\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

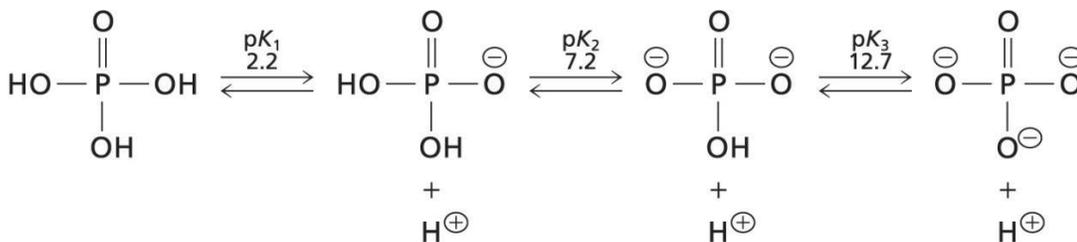
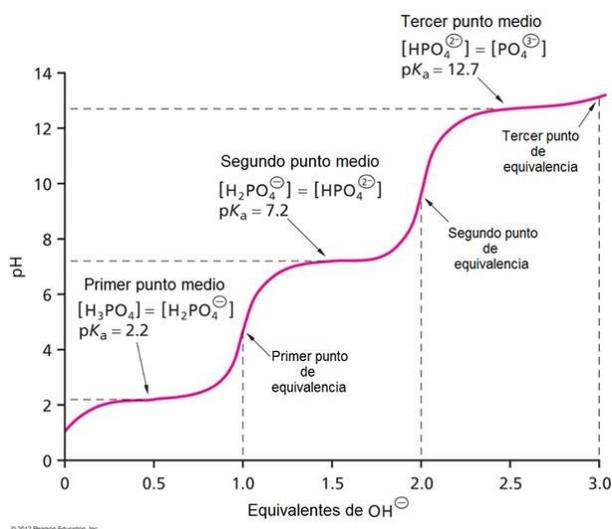
Por lo tanto:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \text{Constante}$$

Ácidos polipróticos

Algunas sustancias tienen la particularidad de poder perder o ceder más de un protón, se conocen como ácidos polipróticos; tal es el caso del ácido fosfórico (H_3PO_4) y del ácido carbónico (H_2CO_3). Un ácido poliprótico tiene varios valores de pK_a , uno para cada paso de ionización.

La curva de titulación del H_3PO_4 se puede observar al lado, en ella se pueden observar los tres valores de pK_a de este ácido, lo cual revela la existencia de 3 constante de equilibrio y por lo tanto 4 especies químicas posibles (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} y PO_4^{3-}). Alrededor de cada punto medio (de equilibrio), la reacción de disociación amortigua el cambio brusco de pH, hasta que se alcanza el equivalente de OH^- de titulación correspondiente. Se puede observar también que el ácido fosfórico requiere de 3 equivalentes de OH^- , para completar su titulación. Uno en cada reacción de ionización. Las reacciones de disociación correspondientes se pueden observar abajo.



© 2012 Pearson Education, Inc.

De acuerdo a la gráfica y reacciones de disociación del H_3PO_4 , puede observarse que a pH fisiológico humano (≈ 7.4), las especies predominantes del ácido son H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , porque a pH 7.2 estas dos especies tienen concentraciones iguales ($\text{pK}_a = 7.2$), manteniendo concentraciones prácticamente nulas de H_3PO_4 y PO_4^{3-} . La reacción de disociación en este punto, actuará como amortiguadora del pH.

Muchas moléculas biológicas actúan como ácidos polipróticos pudiendo ceder 2 o más iones hidrógeno al medio (por ejemplo los aminoácidos) y por lo tanto también pueden tener efecto amortiguador del pH.

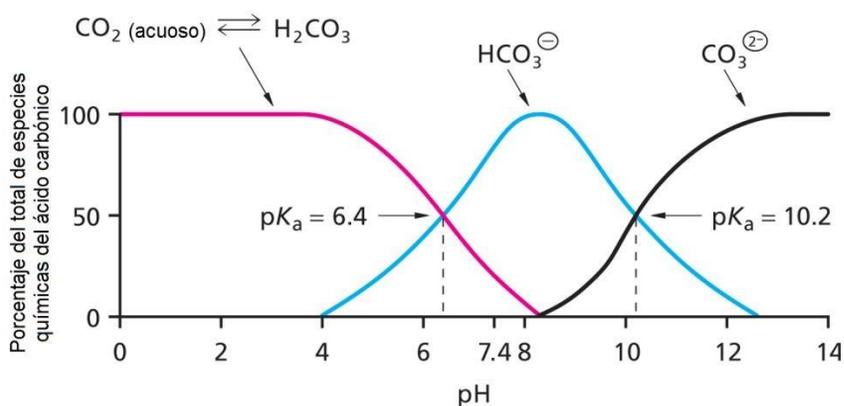
La mayor parte de los experimentos bioquímicos *in vitro* con moléculas purificadas, extractos celulares o células intactas se hace en presencia de buffers adecuados que aseguren un pH estable y por lo tanto la integridad de las moléculas o las células. Por ejemplo se pueden usar mezclas de ácido acético y acetato de sodio ($\text{pK}_a = 4.8$) para mantener el pH en el rango de 4 a 6 y mezclas de KH_2PO_4 (fosfato de potasio monobásico) con K_2HPO_4 (fosfato de potasio dibásico) para el rango de 6 a 8.

El plasma sanguíneo de los mamíferos es un ejemplo de una solución con una excelente capacidad amortiguadora del pH a nivel biológico, ya que su pH (≈ 7.4) se mantiene constante en diversas circunstancias fisiológicas. La tabla de abajo indica la capacidad de amortiguamiento del pH del plasma sanguíneo con respecto al agua o a un suero fisiológico que contiene 0.15 M de NaCl.

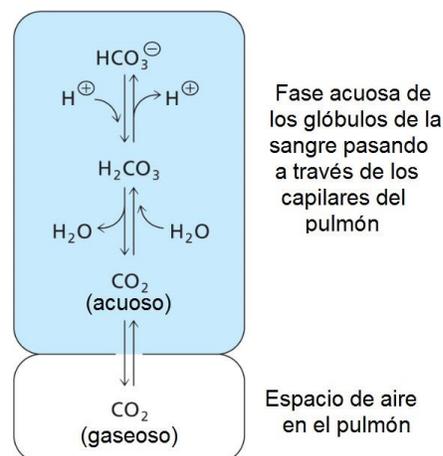
Solución	pH inicial	Volumen de HCl 10 M adicionado a un litro de solución	pH final
agua	7.0	1 mL	2.0
Suero fisiológico	7.0	1 mL	2.0
Plasma sanguíneo	7.4	1 mL	7.2

El pH de la sangre se regula principalmente por el sistema amortiguador: Dióxido de carbono/Ácido carbónico/Bicarbonato.

En la gráfica de al lado se observan los porcentajes relativos de ácido carbónico y sus bases conjugadas en función del pH. Nótese que a pH 7.4 las concentraciones de ácido carbónico (H_2CO_3) y bicarbonato (HCO_3^-) son apreciables, mientras que la de ión carbonato (CO_3^{2-}) son prácticamente nulas.



El esquema de la derecha representa al sistema de regulación del pH en la sangre, el cual es controlado por la concentración molar de ión bicarbonato [HCO_3^-] y el dióxido de carbono ($\text{CO}_{2,\text{acuoso}}$) presente en el flujo sanguíneo el cual es producido en los tejidos que realizan el proceso metabólico de la respiración. La concentración de $\text{CO}_{2,\text{acuoso}}$ es mantenida debido al equilibrio de intercambio que existe con el $\text{CO}_{2,\text{gaseoso}}$ presente en los alveolos pulmonares, más específicamente por la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_{2,\text{gaseoso}}$).



Cuando el pH de la sangre baja debido a un proceso metabólico que produce un exceso de iones H^+ , la concentración de H_2CO_3 aumenta en forma momentánea. Pero el H_2CO_3 en exceso reacciona rápidamente para formar H_2O y $\text{CO}_{2,\text{acuoso}}$ disuelto que entra a la fase gaseosa de los pulmones y se expulsa en forma de $\text{CO}_{2,\text{gaseoso}}$. Un aumento en la $p\text{CO}_{2,\text{gaseoso}}$ a expulsar compensa el aumento en la concentración de iones H^+ .

Por el contrario, cuando aumenta el pH de la sangre, aumenta en forma momentánea la concentración de H^+ , pero el pH se restablece rápidamente cuando la frecuencia respiratoria aumenta aumentando $p\text{CO}_{2,\text{gaseoso}}$ en los pulmones, el cual se convierte en $\text{CO}_{2,\text{acuoso}}$ y después a H_2CO_3 en los capilares pulmonares.

Ya en el interior de las células, las proteínas, péptidos, aminoácidos libres y las especies químicas de fosfatos inorgánicos son los que realizan el amortiguamiento del pH. Como se dijo antes, las especies H_2PO_4^- y HPO_4^{2-} porque su pK_a es de 7.2.

La hemoglobina es el amortiguador más potente en la sangre aparte del sistema Dióxido de carbono/Ácido carbónico/Bicarbonato antes señalado.

Ejercicios para calcular el pH en soluciones acuosas

Ácidos fuertes.

1.- ¿Cuál es el pH de una solución acuosa que contiene 10^{-4} moles de HCl por litro?

La concentración de protones en el agua pura es:

$$[\text{H}^+] = 10^{-7}$$

Como el HCl se disocia completamente, estequiométricamente la concentración de protones que aporta a la solución está dada por:

$$[\text{HCl}] = [\text{H}^+] = 10^{-4}$$

Entonces la concentración total de iones hidrógeno en la solución es:

$$[\text{H}^+]_{\text{total}} = [\text{H}^+]_{\text{HCl}} + [\text{H}^+]_{\text{H}_2\text{O}} = 10^{-4} + 10^{-7} = 10^{-4}$$

Esto es porque:

$$10^{-4} \gg 10^{-7}$$

Entonces el pH se calcula como:

$$\text{pH} = -\log (\text{H}^+) = -\log (10^{-4}) = 4.0$$

Ácidos débiles.

2.- Se desean preparar 2 L de una solución que contenga 10 mL de ácido acético 5 M y 10 mL de acetato de sodio. ¿Cuál será el pH de la solución resultante?

Primero se debe calcular la concentración molar del ácido acético y del acetato en la solución, usando la fórmula:

Despejando: $M_1 V_1 = M_2 V_2$

$$M_2 = \frac{M_1 V_1}{V_2}$$

Entonces:

$$M_{\text{Ácido acético}} = \frac{(5 \text{ M})(0.01 \text{ L})}{(2 \text{ L})} = 0.025 \text{ M}$$

$$M_{\text{Acetato de sodio}} = \frac{(1 \text{ M})(0.01 \text{ L})}{(2 \text{ L})} = 0.005 \text{ M}$$

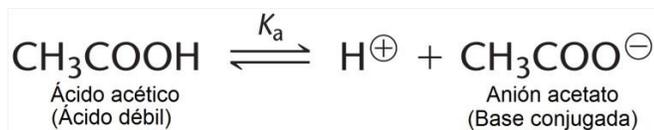
Como el valor de pKa del ácido acético es 4.76, sustituyendo en la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{pH} = 4.76 + \log \left[\frac{0.005 \text{ M}}{0.025 \text{ M}} \right] = 4.76 - 0.70 = 4.06$$

3.- ¿Cuál es el pH de una solución de ácido acético 0.1M?

La reacción de disociación es:



A partir de la tabla de K_a y pK_a , se sabe que la constante de disociación del ácido acético es 1.74×10^{-5} M.

Como el ácido acético se disocia en el agua para formar los iones acetato e hidrógeno, para encontrar el pH de la solución se requiere determinar la concentración molar de iones hidrógeno ($[\text{H}^{\oplus}]$). Si representamos a la concentración molar desconocida de hidrógeno con el valor x y si sabemos que en el equilibrio la concentración molar de ambos iones es igual, tendríamos:

$$[\text{H}^{\oplus}] = [\text{CH}_3\text{COO}^{\ominus}] = x$$

Por lo que la concentración final de ácido sin disociar, en el equilibrio será:

$$[\text{CH}_3\text{COOH}] = (0.1 \text{ M} - x)$$

Sustituyendo en la ecuación de la constante de equilibrio:

$$K_a = \frac{[\text{H}^{\oplus}][\text{CH}_3\text{COO}^{\ominus}]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}$$

$$K_a = \frac{[x][x]}{[0.1-x]} = \frac{x^2}{(0.1-x)} = 1.74 \times 10^{-5}$$

Despejando y multiplicando:

$$x^2 = (1.74 \times 10^{-5})(0.1-x)$$

$$x^2 = 1.74 \times 10^{-6} - 1.74 \times 10^{-5}x$$

Reordenando:

$$x^2 + 1.74 \times 10^{-5}x - 1.74 \times 10^{-6} = 0$$

Esta es la fórmula típica de una ecuación cuadrática: $ax^2 + bx + c$, que se resuelve como:

$$x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

Sustituyendo:

$$x = \frac{-1.74 \times 10^{-5} \pm \sqrt{(1.74 \times 10^{-5})^2 - 4(1.74 \times 10^{-6})}}{2}$$

Resolviendo:

$$x = 1.32 \times 10^{-3}$$

Como:

$$[\text{H}^+]_{\text{total}} = [\text{H}^+]_{\text{Ácido acético}} + [\text{H}^+]_{\text{H}_2\text{O}} = 1.32 \times 10^{-3} + 10^{-7} = 1.32 \times 10^{-3}$$

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^{\oplus}] = \log \frac{1}{[\text{H}^{\oplus}]} = \frac{1}{1.32 \times 10^{-3}}$$

$$\text{pH} = 2.88$$

Los cálculos se simplifican bastante si se considera que el porcentaje de disociación de los ácidos débiles es muy bajo con respecto a la concentración inicial (como puede verse para el ácido acético:

$$0.1 \text{ M} \gg 1.32 \times 10^{-3}$$

Por lo que:

$$(0.1 \text{ M} - x) \approx 0.1 \text{ M}$$

Sustituyendo en la ecuación de K_a :

$$K_a = \frac{x^2}{(0.1)} = 1.74 \times 10^{-5}$$

Resolviendo:

$$x = 1.33$$

Calculando el pH:

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^{\oplus}] = \log \frac{1}{[\text{H}^{\oplus}]} = \frac{1}{1.33 \times 10^{-3}}$$

$$\text{pH} = 2.88$$

Preparación de una solución amortiguadora.

4.- Calcular los volúmenes de ácido acético 0.1 M y de acetato de sodio 0.1 M que se requieren para preparar un litro de solución amortiguadora a un pH de 5.8.

Utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^{\ominus}]}{[\text{HA}]}$$

Se sustituyen los valores de pH y pK_a y se procede al desarrollo algebraico:

$$5.8 = 4.8 + \log \frac{[\text{Acetato}]}{[\text{Ácido acético}]}$$

$$1 = \log \frac{[\text{Acetato}]}{[\text{Ácido acético}]}$$

$$\text{Antilog}(1) = \frac{[\text{Acetato}]}{[\text{Ácido acético}]} = 10$$

$$[\text{Acetato}] = 10 [\text{Ácido acético}]$$

Esta última relación indica que la concentración molar del acetato en la solución debe ser 10 veces mayor que la del ácido acético. En este caso, como se está partiendo de iguales soluciones iniciales de igual concentración para ambas especies químicas (0.1 M, en cada caso), la relación de concentraciones puede transformarse directamente a una relación de volúmenes, por lo que para formar un litro de solución buffer se requieren un volumen de acetato y diez volúmenes de ácido acético:

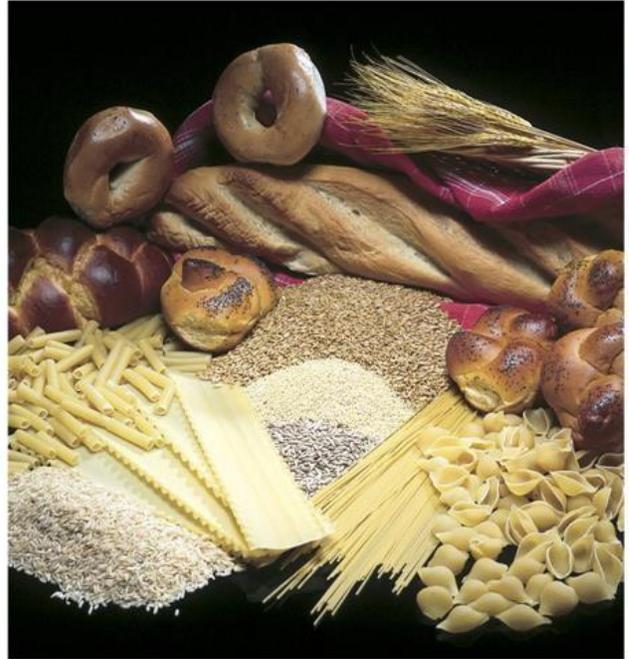
$$\text{Volumen de ácido acético: } \frac{1}{10} \times 1000 \text{ mL} = 91 \text{ mL}$$

$$\text{Volumen de acetato de sodio: } \frac{10}{1} \times 1000 \text{ mL} = 909 \text{ mL}$$

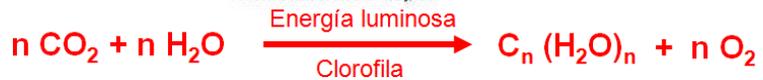
Carbohidratos = Glúcidos = Hidratos de carbono = Azúcares

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos naturales mas ampliamente distribuidos en la tierra. Se pueden encontrar tanto en plantas como en animales, constituyéndose como las moléculas energéticas que hacen posible toda manifestación de vida sobre la tierra. Así los carbohidratos han jugado un papel clave en el establecimiento y evolución de la vida en la tierra, haciendo una liga directa entre la energía del sol y la energía de los seres vivos.

Lo anterior se explica porque son producidos mediante la fotosíntesis, proceso en el cual la energía del sol es captada y convertida en energía química mediante la combinación de dióxido de carbono y agua para formar un carbohidrato y liberar oxígeno molecular.



Fundamentals of Biochemistry, 2/e



La energía almacenada en los carbohidratos es obtenida por los organismos no fotosintetizadores, o las células no fotosintéticas de los organismos fotosintetizadores, mediante los procesos conocidos como glicólisis y respiración.

La actual teoría geoquímica sugiere que la concentración de oxígeno molecular en los inicios de la vida en la tierra, era muy baja. Por lo que los carbohidratos eran desdoblados únicamente a través del proceso anaeróbico de glicólisis (fermentación) para obtener energía en la forma de trifosfato de adenosina ATP, un derivado de la ribosa fosforilada y sustituido con una purina.

Fermentación láctica



Fermentación alcohólica



Debido a que utilizando la glicólisis, las células solo se obtenían una pequeña cantidad de energía (2 moléculas de ATP por cada molécula de carbohidrato), las formas de vida permanecieron simples y primitivas. Sin embargo, conforme la concentración de oxígeno molecular en la atmósfera se incrementó, como resultado de la fotosíntesis microbiana, los

mecanismos para la producción de energía evolucionaron, lográndose una completa oxidación de los carbohidratos.

La oxidación completa de los carbohidratos a nivel biológico se realiza a través del proceso conocido como respiración. En esta reacción el carbohidrato se combina con oxígeno molecular para formar dióxido de carbono y agua, produciéndose además una mayor cantidad de energía (hasta 32 ATP por molécula de de carbohidrato). Este incremento en la energía disponible dio origen a una explosión en el número, diversidad y complejidad de organismos.



Actualmente se estima que aproximadamente se sintetizan 4×10^{11} toneladas de carbohidratos al año en la tierra por plantas y bacterias fotosintetizadoras.

Los carbohidratos son un importante constituyente de la dieta humana y proveen una alta proporción de las calorías (50 a 60%) consumidas.

Debido a que algunos son de sabor dulce, sobretodo los de bajo peso molecular, se les ha llamado glúcidos (del griego "glykys" que significa dulce). Por la misma razón se les ha llamado sacáridos (del latín "sákkaros" que significa azúcar o dulzura).

En el siglo XIX se encontró que los carbohidratos en general tenían la formula $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$, por lo que se pensó que eran hidratos de carbono y entonces se les llamó carbohidratos. Este término se aplicó originalmente a los monosacáridos que son los que tienen la proporción de hidrógeno y oxígeno, como en la molécula de agua, por cada átomo de carbono. Pero poco después el nombre se generalizó y se aplicó además a oligosacáridos, polisacáridos e incluso derivados de los monosacáridos. Esto significa que hoy en día, la palabra carbohidrato es muy general y aplicable a un gran número de materiales que abarcan una amplia gama de estructuras químicas y funciones biológicas.

Químicamente la definición moderna de un carbohidrato establece lo siguiente: "son moléculas polihidroxiladas (que poseen 2 o más sustituyentes hidroxilo) cuyo grupo funcional principal es un carbonilo (aldehído o cetona). También se incluyen a los compuestos derivados de ellos por alguna de las reacciones siguientes:

- 1) Reducción para dar alcoholes (alditoles),
- 2) Oxidación para dar ácidos (ácidos aldónicos, urónicos y aldáricos),
- 3) Sustitución de algún grupo hidroxilo por otros grupos funcionales (por ejemplo un H para dar un deoxiazúcar, o bien un amino o derivado de amino para dar azúcares aminados),
- 4) Esterificación de los hidroxilos con algún sustituyente por ejemplo ácido fosfórico para formar un azúcar fosfato, o ácido sulfúrico para dar un azúcar sulfato, y
- 5) Reacción de un grupo hidroxilo con otro grupo hidroxilo de otra molécula de azúcar para dar oligosacáridos o polisacáridos; o con el grupo hidroxilo de otra molécula que no sea azúcar para formar glicósidos".

De acuerdo con lo anterior, se agrupan en: a) monosacáridos (los azúcares simples o unidades monoméricas que ya no pueden hidrolizarse para dar origen a otros carbohidratos), b) oligosacáridos (moléculas de pocas unidades monoméricas unidas) y c) polisacáridos (moléculas con muchas, hasta miles, unidades monoméricas enlazadas covalentemente).

Los monosacáridos o azúcares simples son moléculas relativamente sencillas que se unen entre sí, para formar moléculas más grandes, como por ejemplo la glucosa que se polimeriza para formar almidón. El almidón es una molécula que le sirve de reserva de energía a las plantas. Pero también es la fuente de energía primaria en algunos alimentos, como los cereales (trigo, maíz y arroz) y sus derivados (pan, pastas y tortillas), por mencionar algunos.

Un aspecto importante de los carbohidratos es que pueden estar unidos covalentemente a otro tipo de moléculas, por ejemplo pueden formar glicolípidos (cuando se unen a ciertos lípidos), glicoproteínas (cuando el componente proteico es mayoritario), proteoglicanos (cuando el carbohidrato es la parte mayoritaria) o bien peptidoglicanos (cuando el componente peptídico es de menor tamaño que el de una proteína).

Funciones

a) Provisión y almacenamiento de energía

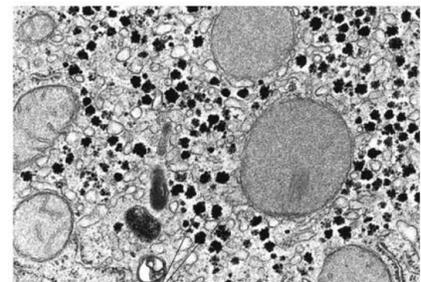
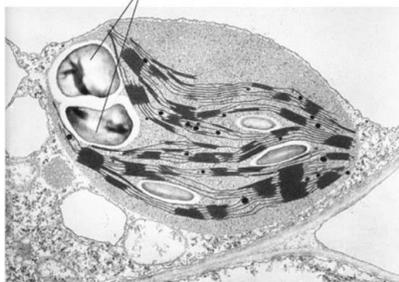
Los azúcares simples son los productos en los que se fija carbono (en forma de CO_2) y moléculas de agua a través de la fotosíntesis. En este sentido se dice que son los fotosintatos primarios. Por esta razón una de las principales funciones de los carbohidratos simples en los seres vivos, es su metabolización a nivel celular para producir energía de uso inmediato. Se ha estimado que el catabolismo de 1g de un monosacárido produce alrededor de 4 Kcal.



Las moléculas de los azúcares tienen una proporción y contenido de átomos de C e H (grado de reducción) suficiente como para ser buenos combustibles. Adicionalmente, la presencia de átomos de oxígeno (en los grupos carbonilo e hidroxilo) les permiten que interactúen con el agua más fácilmente que otras moléculas combustibles como los glicéridos (grasas y aceites), razón por la cual los carbohidratos son más fáciles y rápidamente metabolizados en comparación con los triglicéridos.

Como se verá en lecturas de metabolismo, la degradación (catabolismo) de los azúcares para generar energía en forma de ATP, puede ocurrir en condiciones anaerobias como es el caso de los procesos de fermentación, o aerobias, tal y como sucede en la respiración. Los azúcares simples cuando no son utilizados de inmediato, se polimerizan para formar moléculas más grandes las cuales sirven como reserva energética (también de movilización rápida cuando es requerida), tales como: el almidón en las plantas y el glucógeno (o glicógeno) en los animales.

Gránulos de almidón en tejido vegetal



Gránulos de glicógeno en tejido animal

b) Estructurales y de soporte

Algunas moléculas de carbohidratos en forma de polisacáridos forman estructuras de soporte que le imparten una cierta resistencia mecánica a células, tejidos, órganos y organismos.

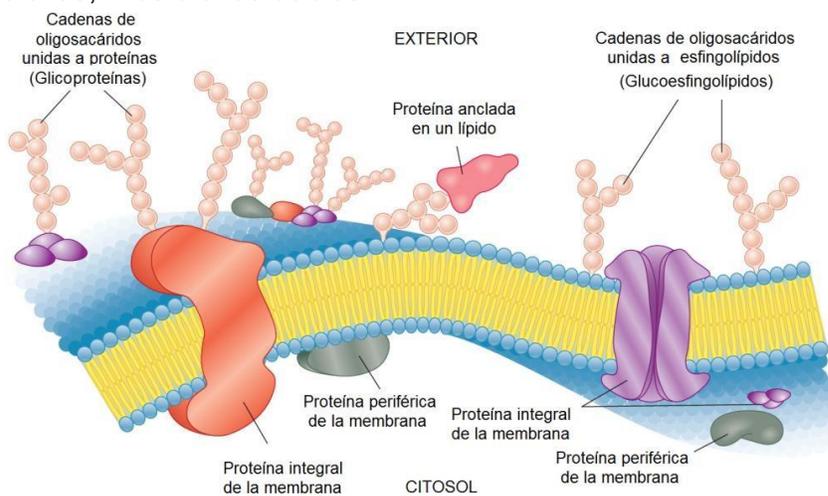
Las paredes celulares de plantas, hongos y bacterias están constituidas por hidratos de carbono o derivados de los mismos. Así, se estima que la celulosa, que forma parte de la pared celular de las células vegetales, es la molécula orgánica más abundante de la Biosfera.

El exoesqueleto de los artrópodos y crustáceos está formado por un polisacárido llamado quitina. Por otro lado, las matrices extracelulares de los tejidos animales de sostén (óseo, conjuntivo y cartilaginoso) están constituidas por polisacáridos nitrogenados (tales como: glicosaminoglicanos y/o mucopolisacáridos).



c) Reconocimiento celular

Como ya se mencionó anteriormente algunos carbohidratos pueden unirse covalentemente a lípidos o a proteínas. La finalidad principal de estas asociaciones es formar estructuras de reconocimiento en la superficie de las células. Así existen glicoproteínas y glicolípidos en la superficie externa celular que sirven como señales de reconocimiento para hormonas, anticuerpos, bacterias, virus u otras células.



Algunos oligosacáridos unidos a esfingolípidos son también los responsables antigénicos para definir los grupos sanguíneos en humanos.

Las cadenas de oligosacáridos realizan algunas diferentes funciones sobre las proteínas a las que van unidos, por ejemplo:

- Les ayudan a su plegamiento correcto
- Les sirven directores para conducirlos a su destino dentro o fuera de la célula
- Protegen a la proteína contra la acción de proteasas Aumentan la solubilidad de las proteínas, evitando su agregación y precipitación.

d) Detoxificación

Las sustancias tóxicas poco solubles en agua, procedentes del metabolismo animal (por ejemplo hormonas esteroidales, bilirrubina, etc.) o de origen exógeno (como antibióticos, drogas, aditivos alimenticios, etc.) tienden a acumularse en tejidos con alto contenido lipídico, tales como el cerebro o el tejido adiposo. Es fundamental para un organismo contar con mecanismos de excreción de dichas sustancias. Una de las maneras de hacerlo es a través de la orina o el sudor. El ácido glucurónico es un derivado de la glucosa que cumple muchas de estas funciones, ya que puede formar glicósidos con estas moléculas, incrementando su solubilidad en agua.

Clasificación

Atendiendo al número de unidades monoméricas y grupos funcionales que las modifican, los carbohidratos se pueden clasificar de la siguiente manera:

Carbohidratos	Monosacáridos	Simples	Aldosas Cetosas
		Derivados	
	Oligosacáridos	Disacáridos	
		Trisacáridos	
		Oligosacáridos mayores	
	Polisacáridos	Simples	Lineales
			Ramificados
		Derivados	Lineales
			Ramificados

Monosacáridos simples

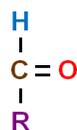
Los monosacáridos simples son las unidades básicas de los carbohidratos. Son polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas de al menos átomos de 3 carbono, que ya no pueden

hidrolizarse a carbohidratos más simples. Para referirnos a ellos se utiliza la terminación (sufijo) “osa” (“ose” en inglés), por ejemplo, el monosacárido más común lleva por nombre glucosa.

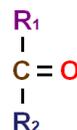
Bajo ciertas condiciones algunos monosacáridos son sintetizados a partir del proceso conocido como la gluconeogénesis (proceso por el cual se obtiene glucosa a partir de moléculas que no son carbohidratos por ejemplo: ácido láctico, ácido pirúvico o de ciertos aminoácidos), pero la gran mayoría (y finalmente como casi todas las moléculas biológicas) son productos de la fotosíntesis.

Según sea su grupo carbonilo, se dividen en:

a) Aldosas cuyo grupo funcional es un aldehído



b) Cetosas si tienen un grupo funcional cetona



Dependiendo del número de carbonos, los monosacáridos más pequeños de 3 C se denominan triosas los de 4 C tetosas, los de 5 C pentosas y los de 6 C hexosas.

De acuerdo a lo anterior, los monosacáridos pueden ser:

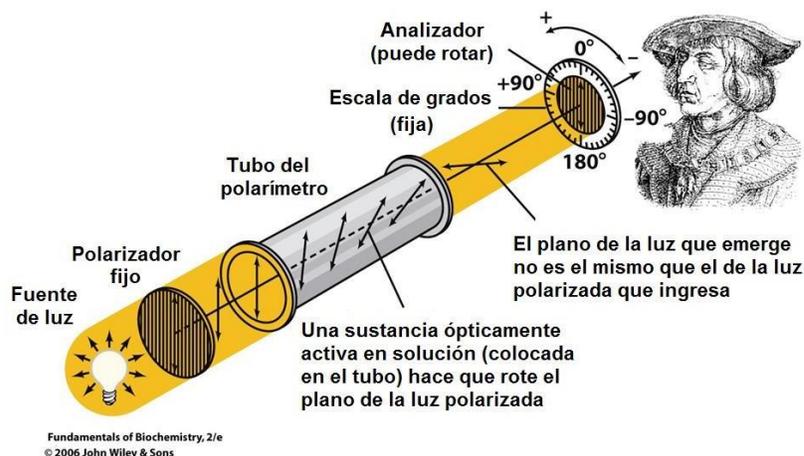
Aldosas	Si tienen	Cetosas	Si tienen
Aldotriosas	Aldehído y 3 C	Cetotriosas	Cetona y 3 C
Aldotetrasas	Aldehído y 4 C	Cetotetrasas	Cetona y 4 C
Aldopentosas	Aldehído y 5 C	Cetopentosas	Cetona y 5 C
Aldohexosas	Aldehído y 6 C	Cetohexosas	Cetona y 6 C

La mayoría de los monosacáridos naturales son aldohexosas, cetohexosas y aldopentosas.

Isomería de los monosacáridos

Esteroisómeros: enantiómeros y diastereómeros

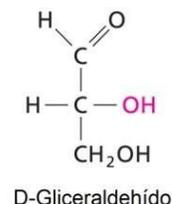
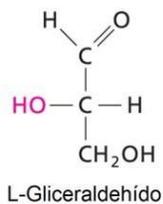
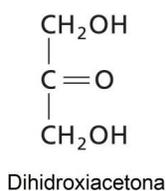
En todos los monosacáridos simples hay uno o varios carbonos asimétricos o quirales, con la excepción de la dihidroxiacetona. Entonces, como todas las moléculas que tienen centros quirales son ópticamente activas, los monosacáridos también tienen la particularidad de desviar el plano de luz polarizada hacia la izquierda o hacia la derecha. La figura de enseguida muestra un polarímetro, aparato que se usa para medir la rotación óptica de las sustancias puras solución.



En bioquímica generalmente se usan las proyecciones de Fisher (moléculas en cadena abierta) para representar o describir estructuralmente a los carbohidratos y convención de Fisher las diferentes fórmulas de moléculas quirales. Emil Fisher en 1891 propuso que las moléculas que tienen uno o más centros (átomos de carbono) quirales pueden tener diferentes orientaciones en el espacio y a estas posibles estructuras les llamó isómeros espaciales o estereoisómeros.

En el caso de los monosacáridos más sencillos, la dihidroxiacetona (cetotriosa) no presenta ningún átomo de carbono quiral, mientras que en el gliceraldehído (aldotriosa) si hay un centro de asimetría; lo que origina que la dihidroxiacetona solo tenga una posibilidad de arreglo espacial (sin estereoisómeros), mientras que el gliceraldehído si tiene dos arreglos posibles es decir dos isómeros.

Como coincidió que el isómero del gliceraldehído, cuya estructura tenía el OH hacia la derecha en el segundo carbono (que es el único quiral), también rotaba el plano de la luz polarizada hacia la derecha, a este isómero se le designó como D (de dextrógiro). En caso la estructura que tiene el OH del segundo carbono a la izquierda coincidió que rotaba el plano de luz polarizada a la izquierda y se le designó como L (de levógiro).

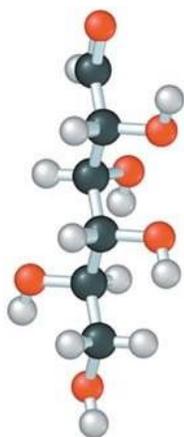


Posteriormente se comprobó que esta coincidencia no se cumplía totalmente para las demás moléculas de monosacáridos, pero se mantuvo la designación D y L para las moléculas que presentan el OH del carbono quiral más alejado del grupo carbonilo, hacia la derecha o hacia la izquierda respectivamente. Mientras que la designación del signo (+) para indicar si la molécula ocasiona la rotación del plano de luz polarizada hacia la derecha y el signo (-) si la rotación es a la izquierda.

Aún no se ha podido predecir la rotación óptica a partir de la estructura de una molécula o deducir la configuración absoluta (configuración espacial) de los grupos funcionales que rodean a un centro quiral a partir de las medidas de rotación óptica.

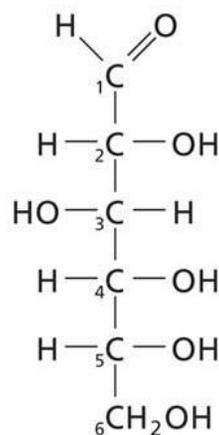
Como cada centro quiral puede dar dos configuraciones en el espacio, en el caso de moléculas con n átomos de carbonos asimétricos, se aplica la fórmula 2^n para dar el total de posibles estereoisómeros. Del total de estereoisómeros dos van a ser enantiómeros (si sus moléculas son imagen de espejo entre sí), los demás van a ser diastereómeros con respecto a ese par de enantiómeros (para comprender un poco más hay que revisar las series de aldosas y cetosas que se presentan más adelante).

La numeración de los átomos de carbono en el caso de los monosacáridos es siguiendo las reglas de la IUPAC para aldehídos y cetonas. De acuerdo con esto, en el caso de las aldosas siempre le corresponderá el número 1 al carbono del grupo aldehído, mientras que en las cetosas el carbono cetónico tendrá el número 2. Analicemos el de la estructura de la D-glucosa:



D-Glucosa

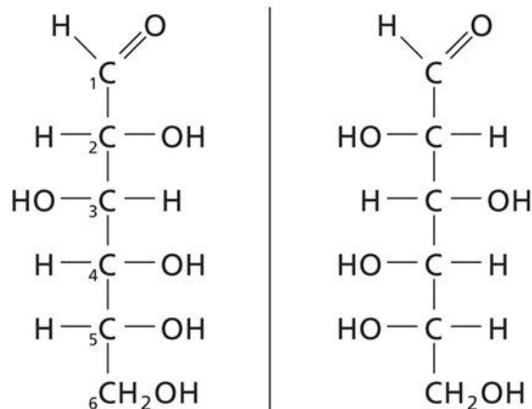
© 2012 Pearson Education, Inc.



D-Glucosa

La molécula tiene 4 átomos de carbono quiral (2, 3, 4 y 5), por lo tanto si se aplica la fórmula 2^4 , daría como resultado 16 estereoisómeros. Uno será su imagen de espejo, la L-glucosa, los otros 14 serán diastereómeros con respecto a D-glucosa y L-glucosa.

Espejo plano

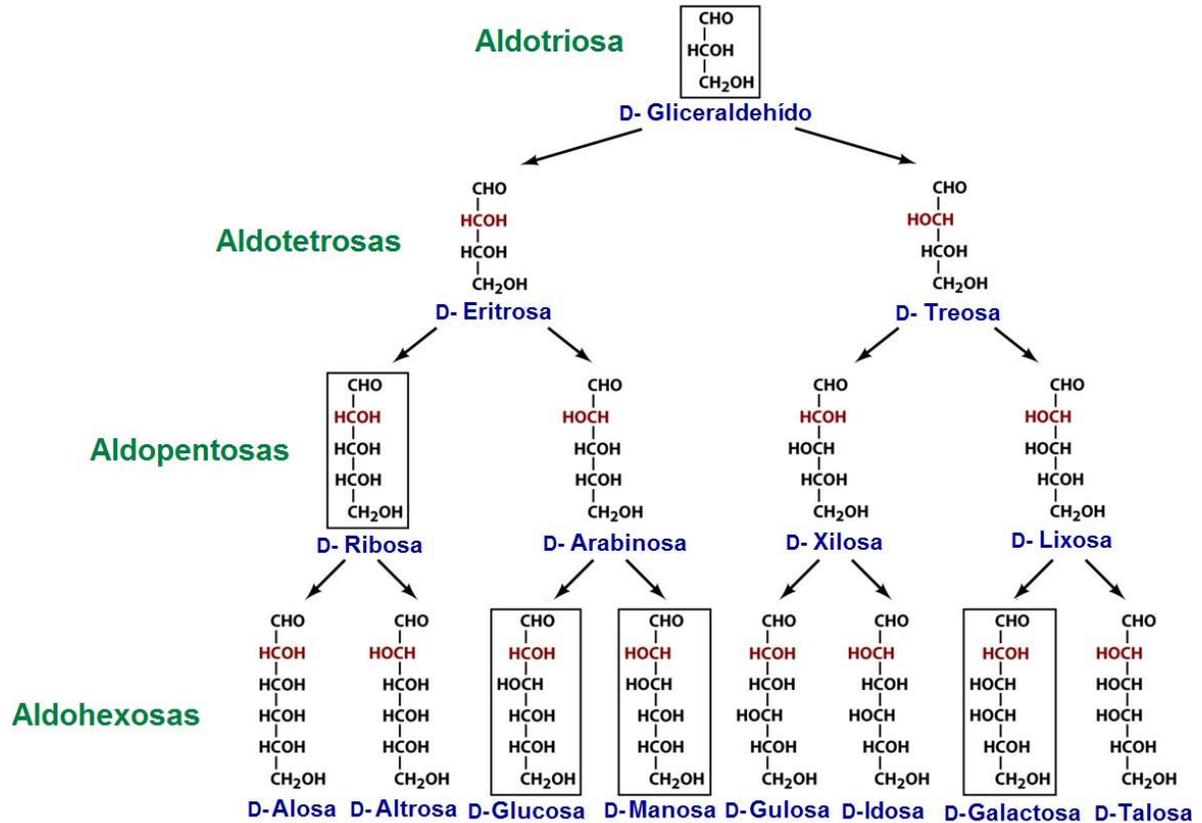


D-Glucosa

L-Glucosa

Un par de moléculas serán enantiómeros entre sí, si los sustituyentes de todos sus átomos de carbono quiral están opuestos.

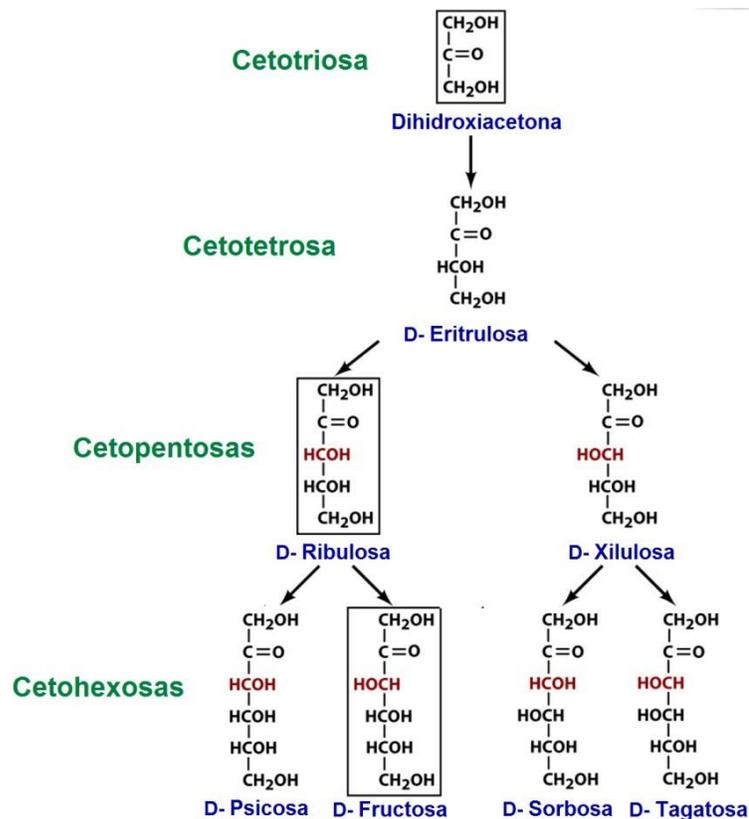
A continuación se presenta la serie de aldosas en configuración D. Por cuestión de espacio no se presentan las configuraciones L. Pero recuérdese que para cada configuración D existe una imagen de espejo (enantiómero) en configuración L.



Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Una forma de visualizar mejor a la serie de las aldosas, es considerándolas provenientes de la estructura del gliceraldehído a la que se le va añadiendo ya sea un grupo H-C-OH, o un OH-C-H en el carbono 2 (como se señala en color rojo). Así, la configuración alrededor del carbono 2, es la que distingue a los miembros de cada par de aldosas. Encerrados en un recuadro se señalan los monosacáridos de mayor importancia biológica. En la naturaleza, la mayor parte de los estereoisómeros de monosacáridos existen en configuración D (los enantiómeros D predominan ampliamente sobre los L).

Cuando dos moléculas de azúcar tienen distinta configuración solo en unos de varios carbonos quirales, se dice que son epímeros entre sí. Por ejemplo la glucosa es epímero de la manosa porque nada más varían en el carbono 2 y también de la galactosa porque varían entre sí solo en el carbono 4. Pero la manosa no es epímero de la galactosa porque varían en dos de sus carbonos quirales (el 2 y el 4). Una analogía similar se puede hacer para la serie de las cetosas. Si consideramos que provienen de la dihidroxiacetona:

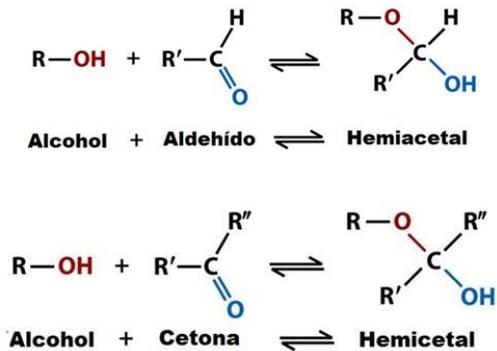


Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

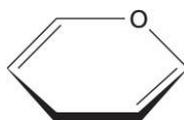
La configuración del carbono 3 es el que distingue a los miembros de cada par de cetosas. Las encerradas en un recuadro son las de mayor importancia biológica. También hay que recordar que para cada configuración en D existe una imagen de espejo en L., así por ejemplo la fructosa que tiene 3 centros quirales va a tener $2^3 = 8$ estereoisómeros posibles, de los cuales la D-fructosa y la L-fructosa serán enantiómeros y el resto serán diastereómeros con respecto a ellas.

Anómeros

Los grupos funcionales aldehído y cetona de los monosacáridos reaccionan con grupos OH de los alcoholes para hemiacetales y hemicetales respectivamente:

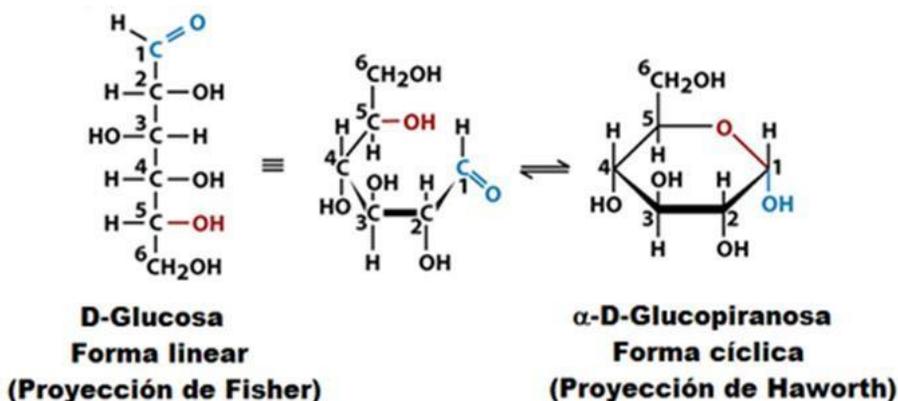


Este tipo de reacciones también pueden ocurrir dentro de la misma molécula de un monosacárido, dando origen a la formación de anillos. Así la glucosa formará predominantemente anillos de 6 átomos llamados piranosas por analogía con el anillo pirano.



Pirano

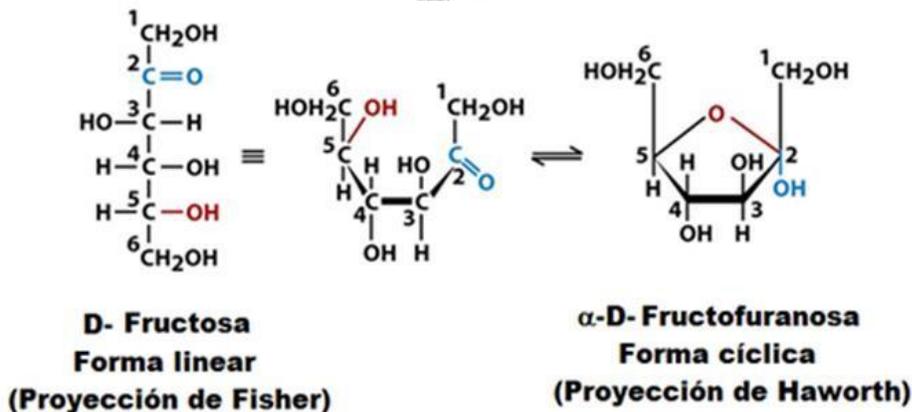
Por ejemplo, en la formación del anillo hemiacetal de la glucopiranososa intervienen el grupo aldehído del carbono 1 y el grupo OH del carbono 5, ambos carbonos quedan enlazados por el átomo de O del grupo OH y el aldehído queda reducido a OH. El carbono 6 queda fuera del anillo.



De la misma forma una cetosa, por ejemplo la fructosa en cadena abierta puede realizar la formación de un enlace hemiacetal, uniendo al carbono 1 con el oxígeno del OH del carbono 5. Este enlace dará lugar a la formación de un anillo de 5 elementos llamado furano y la molécula resultante será una furanosa (fructofuranosa).

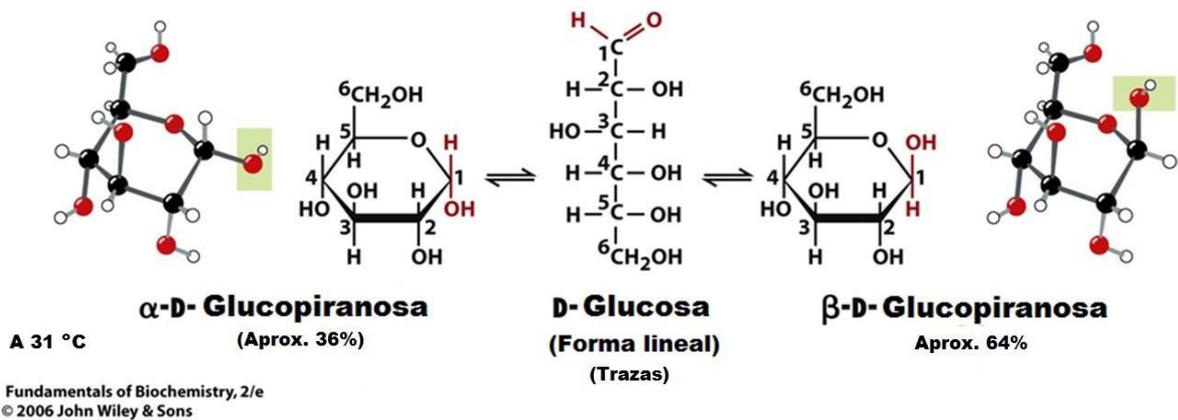


Furano

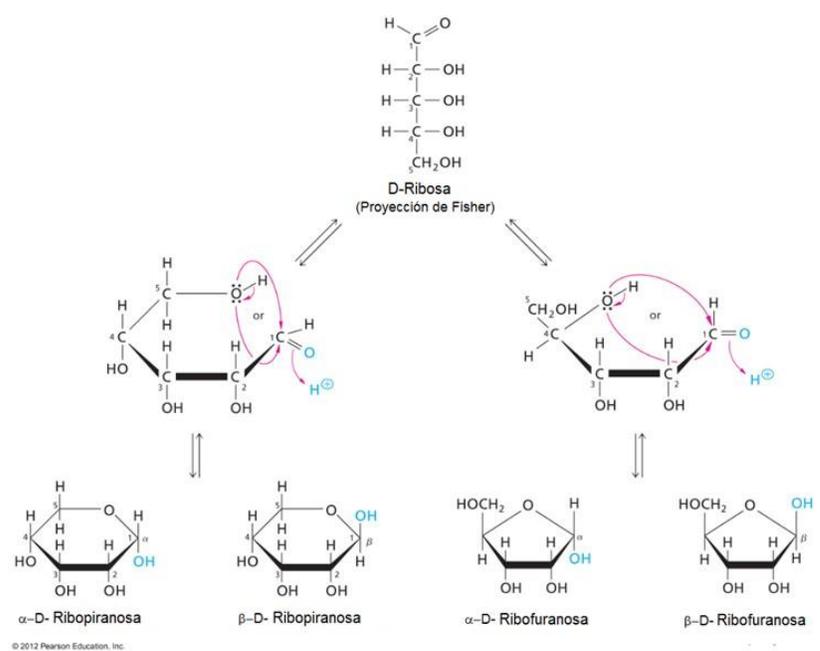


La representación cíclica de un monosacárido se denomina proyección de Haworth. El carbono carbonilo, que en la forma abierta de la molécula es no quiral, al formarse el anillo ahora queda con 4 sustituyentes distintos y por lo tanto se convierte en asimétrico; por esta razón puede tener ahora dos posibles arreglos en el espacio: las configuraciones α (hacia “abajo”) y β (hacia “arriba”). A este tipo de isómeros se les llama anómeros y al carbono 1 de las piranosas, o 2 de las furanosas, se le llama carbono anomérico. Como puede verse, al formarse el anillo, los grupos a la izquierda de la molécula abierta quedan hacia “arriba” en la estructura cíclica, mientras que los de la derecha quedan hacia “abajo”.

En solución acuosa, las aldosas y las cetosas que forman anillos están en equilibrio entre sus diferentes formas cíclicas anoméricas y su estructura abierta. Por ejemplo a 31 °C la α -D-glucosa existe como una mezcla en equilibrio de aproximadamente 64% de β -D-glucopiranososa y 36% de α -D-glucopiranososa, con cantidades traza de la forma abierta. Los anómeros pueden convertirse uno a otro mediante el proceso conocido como mutarrotación.



La D-ribosa, que puede formar anillos de furano y pirano, en solución acuosa, se encuentra en una proporción aproximada de 58.5% de β -D-ribopiranososa, 21.5% de α -D-ribopiranososa, 13.5% α -D-ribofuranosa y 6.5% de β -D-ribofuranosa con niveles traza de la forma lineal. En la figura de abajo se observan detalles del ataque nucleofílico de los electrones del oxígeno hidroxílico, sobre el carbono carbonílico, en el cual el H del OH del carbono 5 o del 4 pasa a formar el OH del carbono anomérico.

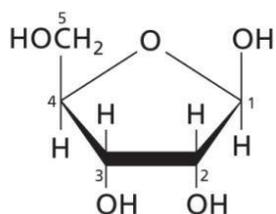


Isómeros conformacionales

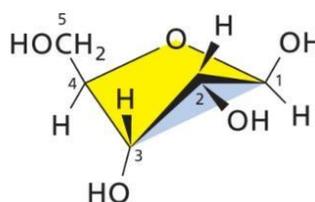
Las proyecciones de Fisher y Haworth muestran la posición de los átomos en un solo plano, pero como ya sabemos los átomos de carbono tienen una geometría tetraédrica (con ángulos de enlace cercanos a 109.5°) debido a la hibridación sp^3 de sus 4 electrones de valencia, por lo tanto presentan diferentes conformaciones debido al acomodo de los átomos en la molécula.

En el caso de los anillos furanósicos, los ángulos de enlace, que en el pentágono regular serían de 108° resultan muy próximos a los $109,5^\circ$ que presentan las valencias del carbono tetraédrico no distorsionado. Por ello, las tensiones del anillo son muy pequeñas y en consecuencia, la estructura tridimensional se aproxima mucho a la fórmula plana, solo con torsiones relativamente pequeñas.

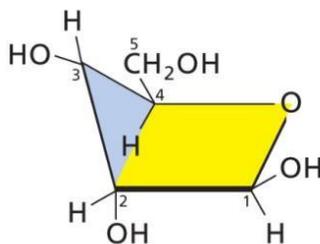
Conformaciones de la β -D-ribofuranosa



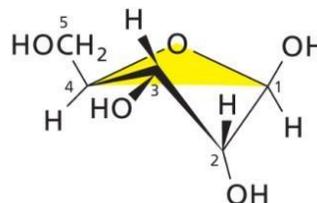
Proyección de Haworth



Conformación C₂- endo de sobre



Conformación C₃- endo de sobre

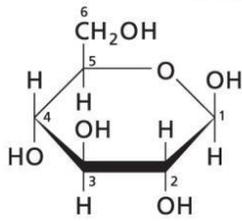


Conformación torcida

© 2012 Pearson Education, Inc.

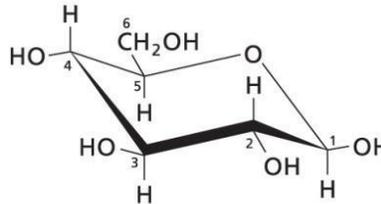
En el caso de los anillos de las piranosas, por su similitud con el ciclohexano, se mantienen los ángulos de enlace del carbono tetraédrico, y como consecuencia, al igual que en el ciclohexano, se produce un anillo sin tensión que puede adoptar las conformaciones de silla o bote. En dichas conformaciones, los átomos de carbono no son planares con respecto al anillo, y debido a que no hay dobles enlaces, existe libre rotación entre los enlaces. La conformación en silla es la más estable, porque todos los carbonos (tomados dos a dos) están en conformación alternada y se acomodan mejor en el espacio debido a que tienen menor impedimento estérico entre los sustituyentes. Aún así ambas conformaciones pueden coexistir en soluciones en equilibrio.

Isómeros conformacionales de la β-D-glucopiranososa

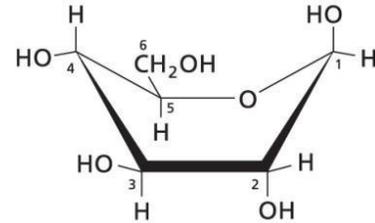


Proyección de Haworth

© 2012 Pearson Education, Inc.



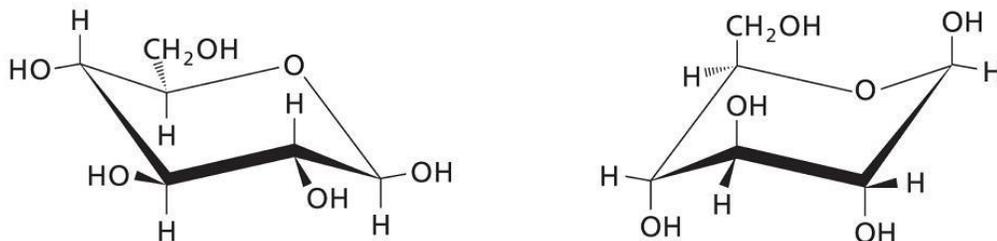
Conformación de silla



Conformación de bote

Sin embargo, en las aldohexosas, las dos conformaciones en silla no son equivalentes. La presencia de sustituyentes de mayor tamaño (OH y CH₂OH) en el anillo favorecerá la conformación de silla en la cual se presente el máximo de sustituyentes en disposición ecuatorial. Se ha establecido que la posición ecuatorial favorece la formación de puentes de H entre los sustituyentes OH y las moléculas de agua y se dice que esta es la razón, desde el punto de vista estructural, del porque la D-glucosa ha sido favorecida evolutivamente con respecto a los otros 15 isómeros de las hexosas.

La molécula de glucopiranososa que se presenta a la izquierda en la figura de abajo, muestra la conformación de silla con todos los sustituyentes mayores en posición ecuatorial (conformación favorecida), mientras que la de la derecha los muestra en posición axial (conformación menos favorecida).



© 2012 Pearson Education, Inc.

Monosacáridos de mayor importancia biológica

Si consideramos la presencia de los monosacáridos formando parte de otras moléculas o participando en mayor número de reacciones vitales para la célula, se puede definir en cada grupo de clasificación, la importancia que tienen ciertas moléculas con respecto a sus isómeros geométricos.

Triosas.

Los fosfoésteres de las dos triosas, el D-gliceraldehído y la dihidroxiacetona son dos importantes intermediarios en la degradación anaeróbica de la glucosa (glicólisis).

Tetrosas.

Las tetrosas (D-eritrosa, D-treosa y D-eritrolusa) aparecen solo en ciertas etapas especiales del metabolismo.

Pentosas.

De este grupo, sin duda los monosacáridos más importantes son la D-ribosa y su derivado 2-D-desoxirribosa, ya que son constituyentes indispensables de los ácidos nucleicos. Aunque también puede encontrarse de manera natural D-xilosa, L-xilosa, D-arabinosa y L-arabinosa, formando parte de algunos polisacáridos estructurales.

Hexosas.

Como se mencionó anteriormente, la D-glucosa ha sido favorecida a través del proceso de evolución, por lo tanto es el monosacárido más abundante en la naturaleza. Se puede encontrar de manera libre, pero también formando parte de los polisacáridos, tanto de reserva como estructurales, y constituye la base del metabolismo energético, ya que todos los seres vivos son capaces de metabolizar la glucosa. Otras dos aldohexosas abundantes en los sistemas biológicos son los epímeros de la D-glucosa: la D-Manosa y la D-galactosa, así como sus derivados. Estas moléculas forman parte oligosacáridos, asociados a lípidos o proteínas, con funciones específicas de reconocimiento de la superficie celular. Además la D-galactosa es de gran importancia para los mamíferos ya que forma parte del disacárido lactosa, que es el principal carbohidrato de la leche.

En lo que se refiere a grupo de las ceto hexosas, el monosacárido más abundante es la D-fructosa que está presente en casi todas las frutas y en algunos oligosacáridos de origen vegetal con diferentes funciones biológicas, como por ejemplo en la inulina de ajo, cebolla, agaves, etc. Por otro lado, los fosfoésteres de la fructosa, son importantes intermediarios en el metabolismo primario.

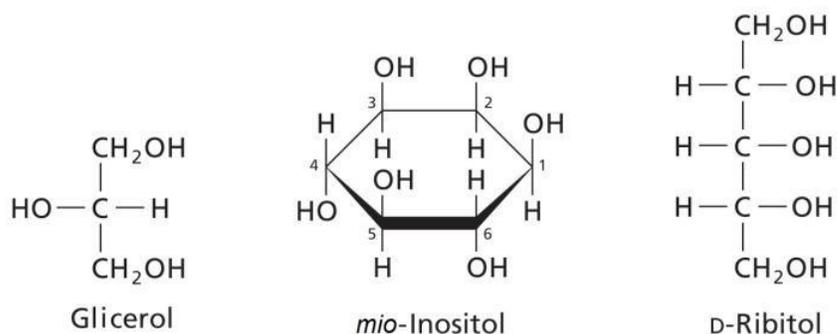
Monosacáridos modificados

Alditoles

La reducción del oxígeno en el carbono carbonilo de las cadenas abiertas de los monosacáridos da como resultado la formación de un nuevo sustituyente OH. Estas moléculas con estructura de polialcoholes se denominan: alditoles. Hay diferentes alditoles de importancia biológica, los cuales toman el nombre a partir del monosacárido del cual provienen. Así el glucitol es derivado de la glucosa (también se le llama sorbitol), el manitol es derivado de la manosa y el ribitol, proviene de la ribosa. El ribitol es componente de la vitamina B12 (riboflavina) y sus coenzimas.

El glicerol, que se obtiene a partir del gliceraldehído, interviene en la síntesis de triglicéridos y el fosfoglicerato (su éster fosfórico) es un importante intermediario en diferentes rutas metabólicas.

Uno de los principales alditoles es un polialcohol cíclico: el *mio*-inositol. El éster fosfórico de este compuesto se asocia a ciertos lípidos de la membrana celular e interviene en procesos de control y regulación de la actividad celular.

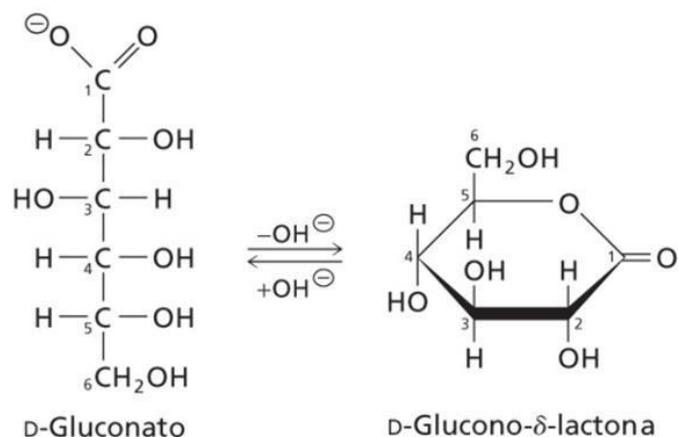


© 2012 Pearson Education, Inc.

Derivados ácidos de azúcares

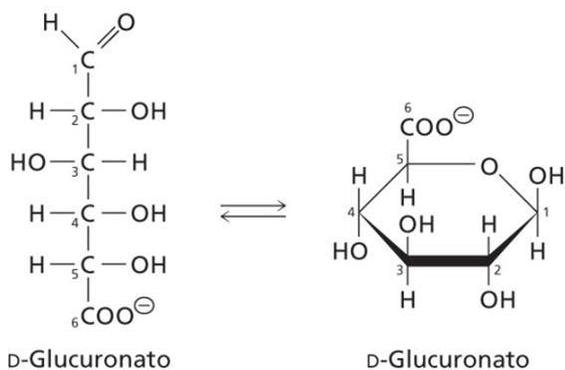
Este grupo de moléculas son derivadas de la oxidación de aldosas formándose grupos carboxilo en la cadena carbonada. Si la oxidación ocurre en el carbono aldehídico (carbono 1) se obtienen los ácidos aldónicos, si la oxidación tiene lugar en el último carbono se obtienen los ácidos aldurónicos y si ocurre en ambos carbonos se obtienen los ácidos aldáricos. De acuerdo con esto, a partir de la glucosa se pueden obtener ácidos glucónico, glucurónico y glucárico, respectivamente. Muchos de ellos forman parte de diferentes polisacáridos.

Los ácidos aldónicos existen predominantemente en forma abierta en soluciones alcalinas. En soluciones ácidas se ciclan para formar lactonas (ésteres intramoleculares).



© 2012 Pearson Education, Inc.

Por su parte los ácidos aldurónicos al ciclarse formarán anillos de pirano similares a las aldohexosas, pero con el carbono 6 en forma de carboxilo.



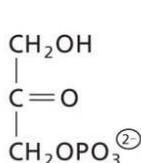
© 2012 Pearson Education, Inc.

Derivados fosfatados

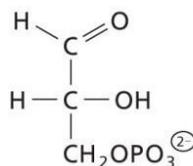
Son compuestos que presentan ácidos ortofosfóricos o los polifosfóricos formando enlaces éster con los grupos OH de un monosacárido. El grupo fosfato se ioniza y forma una carga negativa en una molécula que normalmente no posee carga eléctrica. Esta carga le permite interactuar con otro tipo de moléculas polares, por ejemplo enzimas. Estas interacciones son

las que facilitan el metabolismo de los monosacáridos. Por ejemplo la glucosa es metabolizada en forma de glucosa-6-fosfato.

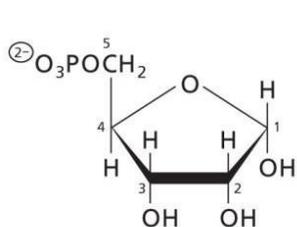
Azúcares fosfatados importantes en el metabolismo



Dihidroxiacetona fosfato

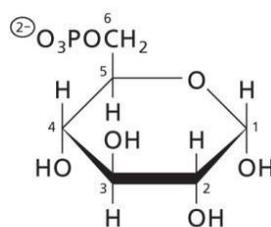


D- Gliceraldehído fosfato

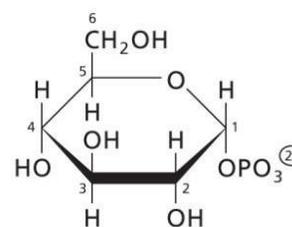


α -D- Ribosa-5-fosfato

© 2012 Pearson Education, Inc.



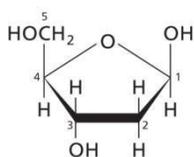
α -D- Glucosa-6-fosfato



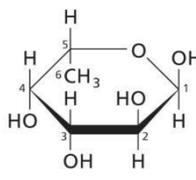
α -D- Glucosa-1-fosfato

Desoxiazúcares

También llamados desoxiazúcares, son monosacáridos en los que ocurre una sustitución de un grupo OH por un átomo de H. Entre los más importantes podemos destacar a la 2-D-desoxirribosa que forma parte del ácido desoxirribonucleico (DNA). En mucho menor grado pero también importantes son la 6-desoxi-L-manosa (ramnosa) y la 6-desoxi-L-galactosa (fucosa), que son de azúcares (en este caso derivados) en configuración L que forman parte de algunos polisacáridos.



β -2-Deoxi-D-ribosa



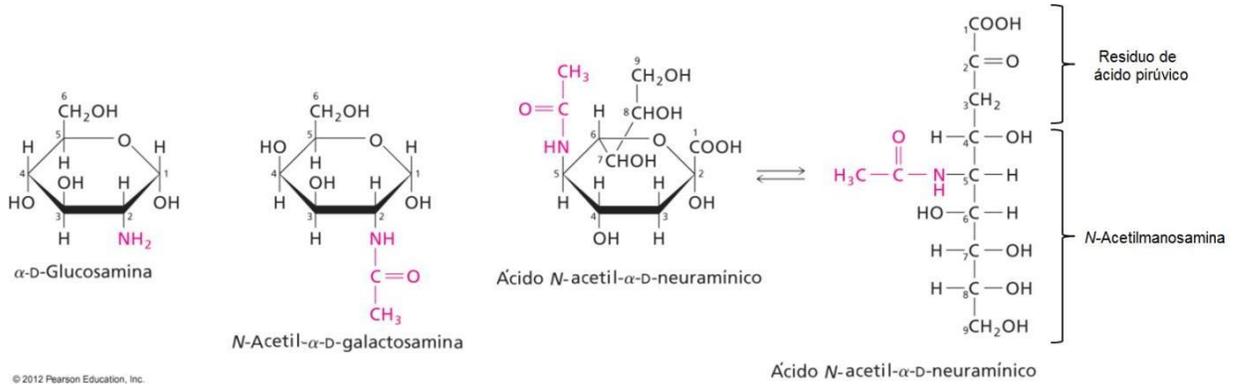
α -L-fucosa

Aminoazúcares

En este grupo caen los monosacáridos en los cuales uno de los grupos OH ha sido sustituido por un grupo amino (NH_2) o un amino modificado (generalmente acetilado). En la mayoría de las aldosas la sustitución se da en el carbono 2. Son de especial interés la N-acetil-D- glucosamina y la N-acetil-D-galactosamina, que aparecen en oligosacáridos complejos de la superficie celular, así como en los polisacáridos de los tejidos conectivos.

Existen también aminoazúcares complejos, generalmente derivados de cetosas que también contienen grupos carboxilos y a la vez son desoxiderivados. Un ejemplo de ellos es el ácido N-acetilneuramínico (conocido también como ácido siálico) y sus derivados. Este compuesto aparece con gran frecuencia en oligosacáridos de glicoproteínas y glicolípidos cumpliendo

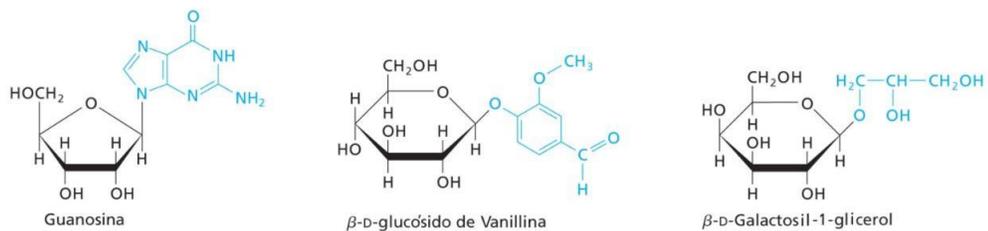
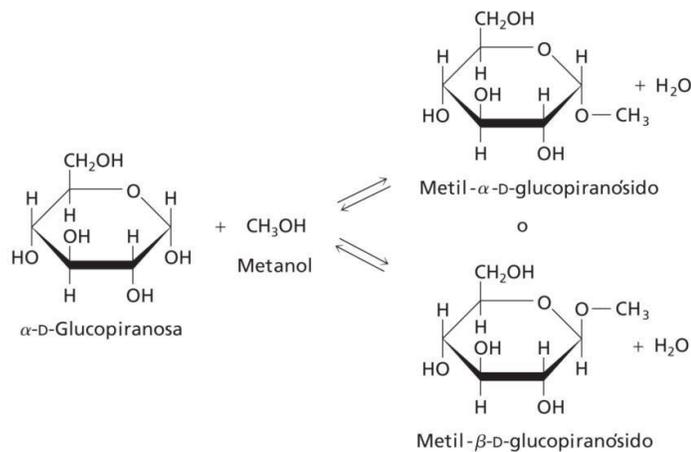
funciones de reconocimiento celular, por ejemplo forma de los receptores de virus o bacterias. Otro ejemplo es el ácido murámico que es una hexosa aminada que contiene un residuo de ácido láctico unido al carbono 3 mediante un enlace éter. Este compuesto forma parte del peptidoglicano de las paredes celulares bacterianas.



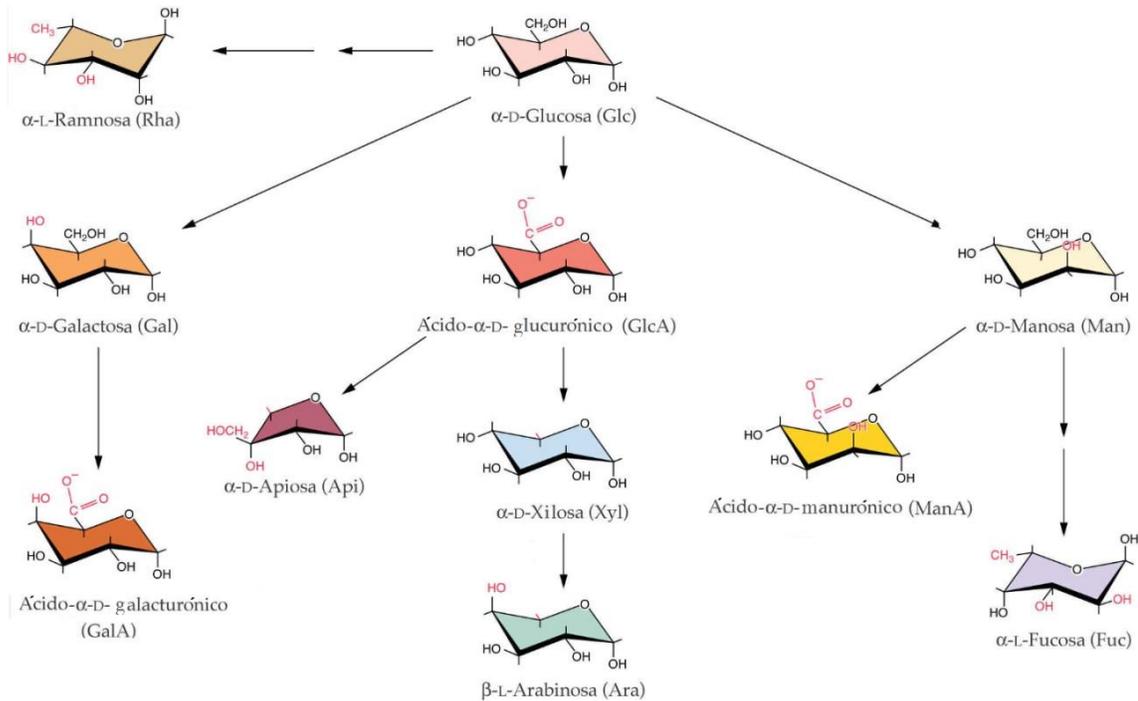
Glucósidos o glicósidos

Son derivados de monosacáridos en los que mediante una reacción de condensación, el carbono anomérico del azúcar queda unido al oxígeno de de un compuesto hidroxilado, se elimina una molécula de agua y se forma un enlace glucosídico o glicosídico. Muchas moléculas biológicamente activas que son no polares o de baja polaridad, se unen con azúcares para movilizarse e interactuar en el agua.

Existen también los enlaces N-glucosídicos, por ejemplo los que se forman entre el carbono anomérico de la D-ribose o la Deoxi-D-ribose y las bases nitrogenadas (purinas y pirimidinas) en los ácidos nucleicos.



En la figura de abajo se muestran los principales monosacáridos y sus derivados que forman parte de las paredes celulares de las plantas. Como puede observarse todos provienen de la glucosa y las modificaciones con respecto a ella se muestran en rojo. Entre paréntesis se dan las abreviaciones de cada azúcar de acuerdo a la convención de la IUPAC.

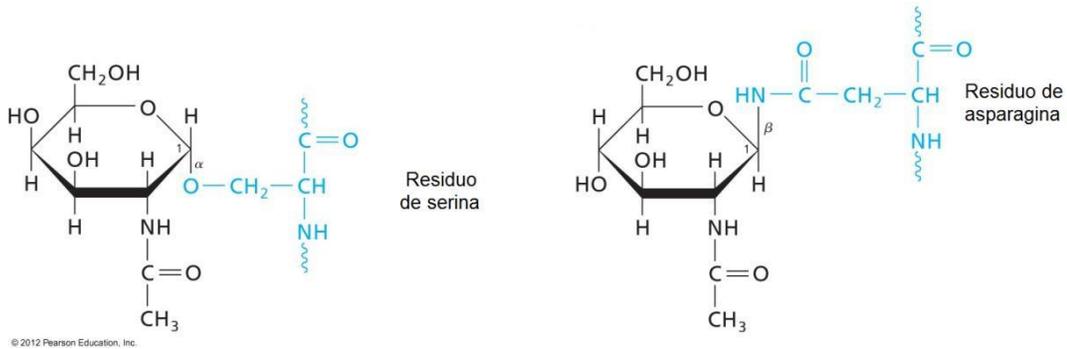


Oligosacáridos

La mayoría de los oligosacáridos son polímeros de 2 a 20 unidades de monosacáridos. Aunque se dice que algunos oligosacáridos, por ejemplo la inulina, pueden tener hasta cerca de 100 unidades unidas mediante enlaces glucosídicos, la mayoría de los autores consideran que los oligosacáridos de más de 20 unidades caen dentro del grupo de los polisacáridos.

Las cadenas de monosacáridos en un oligosacárido, al igual que en los polisacáridos naturales, pueden ser lineales o ramificadas.

Como ya se ha mencionado, los oligosacáridos suelen estar unidos covalentemente a proteínas o a lípidos formando glicoproteínas y glicolípidos. Cuando se unen a proteínas lo hacen ya sea mediante un enlace N-glicosídico al grupo amida de la cadena lateral de una asparagina o mediante un enlace O-glicosídico a un grupo OH de la cadena lateral de los aminoácidos hidroxilados: serina o treonina.

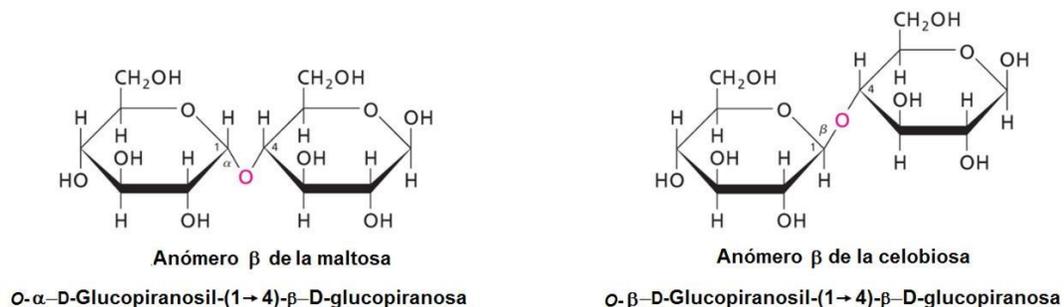


Disacáridos

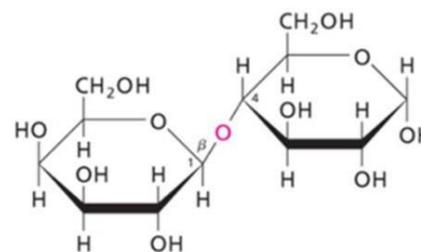
Los oligosacáridos más abundantes son los disacáridos, los cuales están formados por dos unidades de monosacáridos, que pueden iguales o de distinto tipo. En la síntesis de otros oligosacáridos y polisacáridos, los disacáridos pueden seguir uniéndose a otros monosacáridos por medio de enlaces glucosídicos.

Un disacárido puede unirse de dos maneras distintas: a) cuando el carbono anomérico de un monosacárido reacciona con un OH alcohólico de otro monosacárido, de tal forma que el segundo azúcar presente libre su carbono anomérico, será un disacárido reductor y podrá realizar el fenómeno de mutarrotación, b) cuando el carbono anomérico de un monosacárido reacciona con el carbono anomérico del otro monosacárido formándose un disacárido no reductor. Como ejemplos de disacáridos reductores están la lactosa, cuyo segundo azúcar (la glucosa) presenta libre su carbono anomérico, y por lo tanto seguirá teniendo propiedades reductoras, y podrá presentar el fenómeno de la mutarrotación. A este grupo pertenecen también la maltosa, la gentiobiosa, la celobiosa y la lactosa.

Para nombrar sistemáticamente a un disacárido, se considera monosacárido principal al que conserva su carbono anomérico libre por lo tanto se menciona la final, el monosacárido que aporta su carbono anomérico al enlace glucosídico se escribe primero como sustituyente indicando entre paréntesis los carbonos que intervienen en el enlace glucosídico y previo al nombre la letra O cursiva, que indica que ambos monosacáridos están unidos por un oxígeno. Por ejemplo, la α -maltosa que está formada por dos glucosas unidas por el OH del C1 (anomérico) en posición α de la primer glucosa y el OH del C4 de otra glucosa otra; por lo que su nombre es *O*- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa. La maltosa no existe como tal en la naturaleza, y se obtiene a partir de la hidrólisis del almidón. Otro ejemplo es la celobiosa que se obtiene de la hidrólisis de la celulosa. Su nombre sistemático es: *O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa. Estos dos disacáridos también pueden sufrir el proceso de mutarrotación y convertirse a sus anómeros β (por ejemplo el isómero β de la maltosa es: *O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa).



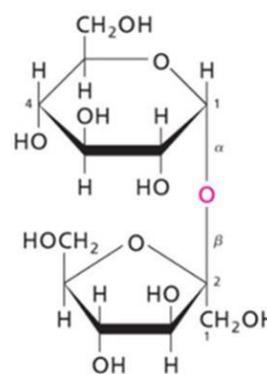
Otro disacárido reductor de una gran importancia biológica es la lactosa, ya que es el azúcar de la leche y por lo tanto la fuente inmediata de energía para los mamíferos en edades tempranas. Los anómeros α y β de la lactosa consisten en una unidad de D-galactosa y otra de D-glucosa unidas a través de sus carbonos 1 y 4 respectivamente. Su nombre sistemático es O- β -D-Galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa. Es un azúcar reductor porque el OH del carbono anomérico de la glucopiranososa está libre, puede sufrir mutarrotación (anómeros α y β) y puede dar positivas las reacciones para aldehídos.



Anómero α de la lactosa

O- β -D-Galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa

Enseguida se presenta el ejemplo de la sacarosa. Este disacárido es el azúcar común o azúcar de caña. Es la forma básica de reserva hidrogenada de muchas plantas. Está formado por glucosa y fructosa unidas ambas a través de sus carbonos anoméricos. De tal forma que al no haber ningún carbono anomérico libre, es un azúcar no reductor. Para nombrar sistemáticamente a este tipo de disacáridos se puede considerar a cualquiera de los dos monosacáridos como principal.



Sacarosa

O- α -D-Glucopiranosil-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranósido

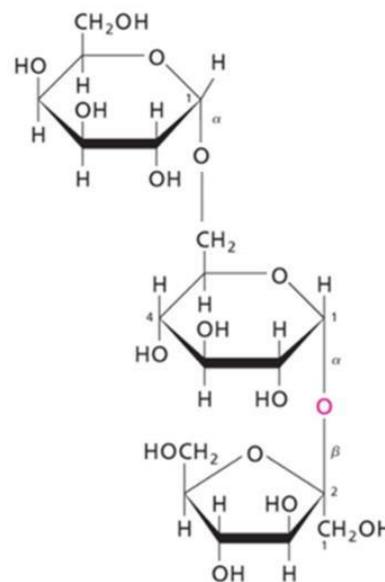
Otro ejemplo de disacárido no reductor es la trehalosa que está formado por la unión de dos unidades de D-glucosa enlazadas a través de un átomo de oxígeno unido a sus carbonos anoméricos, ambos en posición β .

Otros oligosacáridos

La rafinosa, la estaquiosa y la verbascosa son tres de los principales oligosacáridos presentes en muchos vegetales, principalmente encerrados en las vacuolas de las células. Estos tres oligosacáridos están relacionados estructuralmente con la sacarosa, con una, dos o tres galactosas, respectivamente, unidas al resto de glucosa. Por ejemplo la rafinosa es un trisacárido formado por galactosa, fructosa y glucosa. Su nombre sistemático es β -D-fructofuranosil- β -D-galactopiranosil-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosido o, en forma resumida:



Estos oligosacáridos se encuentran principalmente en las leguminosas (soya, frijol, garbanzo, etc.) y al no ser hidrolizables por las enzimas de los humanos, pasan a través del tracto digestivo y son fermentados por los microorganismos de la flora intestinal, produciendo una gran cantidad de gases.



Rafinosa

Polisacáridos

En general se consideran como polisacáridos a aquellos que están formados por la unión de más de 20 unidades de monosacáridos.

Polisacáridos simples

Son aquellos que están formados por un solo tipo de monosacárido simple. Pueden ser lineales o ramificados.

Según su función, se pueden dividir en dos grupos:

Polisacáridos de reserva: Aquellos que sirven como moléculas de reserva de energía. Ejemplos: almidón y glucógeno.

Polisacáridos estructurales. Aquellos cuya función es el establecimiento de estructuras rígidas para el soporte de células, tejidos, órganos y organismos: Celulosa

Polisacáridos derivados

Son polímeros de más de 20 monosacáridos derivados. Forman un grupo bastante heterogéneo de polímeros. Pueden ser lineales o ramificados. Pueden ser homopolisacáridos si están conformados por un solo tipo de derivado de azúcar (por ejemplo la quitina y la pectina) o heteropolisacáridos si se constituyen por dos o más tipos de unidades de azúcares simples o derivados de azúcar, en secuencia alternante, ramificados o de estructura compleja. Ejemplos: condroitina, ácido hialurónico, etc.

Polisacáridos de reserva

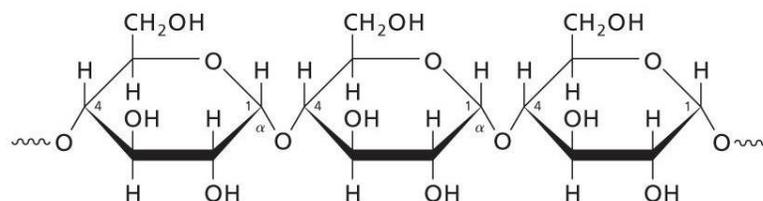
Almidón

Es la principal forma de almacenamiento de energía en los vegetales; ya que acumula unidades de glucosa que pueden ser fácilmente metabolizables en los procesos de glicólisis y respiración para la obtención de energía, cuando sea requerida. Se almacena en forma de gránulos, y puede llegar a constituir hasta el 70% en peso seco en cereales como el maíz y el trigo o de tubérculos como la papa o el camote.

El almidón está formado por dos tipos de homopolisacáridos: la amilosa y la amilopectina. La proporción de ambos polisacáridos varía según la fuente de donde provenga el almidón, pero por lo general, la amilopectina es la más abundante.

La amilosa es una cadena de más de 1000 unidades de α -D-glucosa (más correctamente α -D-glucopiranososa) dispuestas de manera lineal, las cuales están unidas mediante enlaces (1 \rightarrow 4).

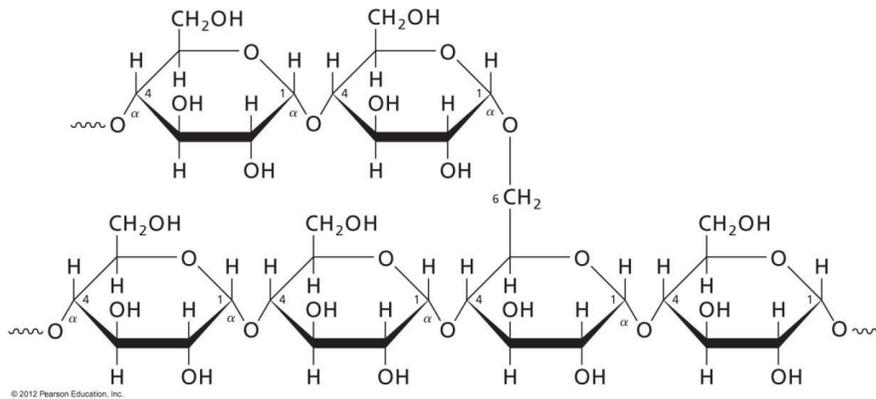
Amilosa



© 2012 Pearson Education, Inc.

Por su parte la amilopectina es una molécula mucho mayor que la amilosa, pudiendo estar conformada, en ocasiones, hasta por varios miles de monómeros de α -D-glucopiranososa. A diferencia de la amilosa, la amilopectina es un polímero ramificado, en el que las cadenas principales están formadas por monómeros unidos mediante enlaces glicosídicos (1 \rightarrow 4) y donde cada rama se une a la cadena principal mediante enlaces glicosídicos (1 \rightarrow 6). Estas ramificaciones están regularmente espaciadas (cada 25-30 unidades de glucosa) y cada rama contiene únicamente uniones (1 \rightarrow 4).

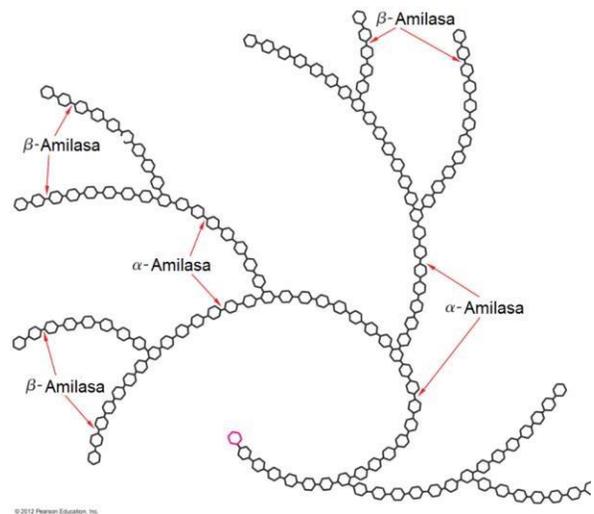
Amilopectina



Tanto la amilosa como la amilopectina pueden ser desdobladas a unidades de glucosa por enzimas llamadas amilasas (en el caso de los animales generalmente presentes en la saliva o secretadas por el páncreas). La α -amilasa presente en animales y plantas, es una enzima endoglicosidasa, es decir que actúa sobre enlaces glicosídicos internos, catalizando la hidrólisis aleatoria de los enlaces (1 \rightarrow 4) de ambos polisacáridos. Otro tipo de hidrolasa, la β -amilasa que se encuentra en las semillas y tubérculos de algunas plantas, es una exoglicosidasa, porque actúa sobre enlaces glicosídicos terminales.

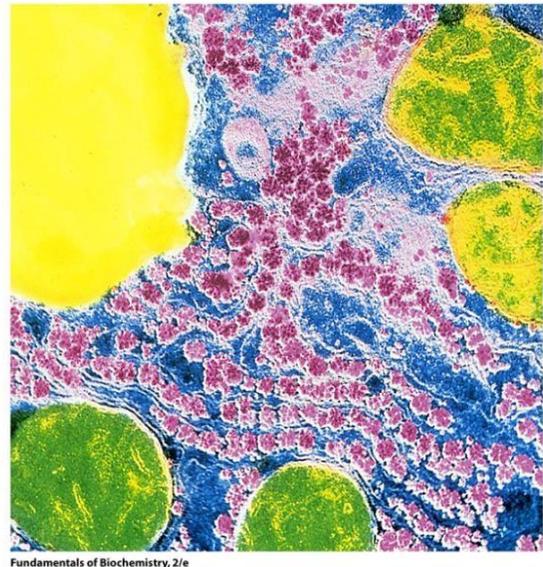
No obstante sus designaciones α y β , ambas enzimas actúan solo sobre los enlaces (1 \rightarrow 4), nunca sobre los (1 \rightarrow 6) de los puntos de ramificación; por lo que después de la hidrólisis de la amilopectina siempre quedan ciertos núcleos resistentes a este tipo de enzimas, los cuales son llamados dextrinas límite.

Las dextrinas límite se pueden desdoblar posteriormente por la acción de enzimas desramificadoras que si actúan sobre el enlace (1 \rightarrow 6). Algo similar ocurre con el polisacárido de reserva en animales: el glucógeno. En la figura de abajo se muestran los sitios de acción de las amilasas.



Glucógeno o glicógeno

Es el polisacárido de reserva de energía en animales. Millones de moléculas de glucosa son almacenadas y potencialmente disponibles para cuando sean requeridas. Se encuentra en casi todas las células, pero las mayores concentraciones están en los hepatocitos (células del hígado donde puede llegar a representar el 10% en peso seco) y en las células musculares (hasta el 2% de su peso seco). Su estructura es muy similar a la de la amilopeptina, pero con ramificaciones más frecuentes (cada 8-12 unidades de glucosa) y mayor peso molecular (de hasta varios millones de daltones), en ocasiones hasta 50,000 unidades de glucosa. La enzima encargada del desdoblamiento del glucógeno es la glucógeno fosforilasa. Esta enzima empieza a degradar el glucógeno a partir de sus extremos no reductores, atacando las uniones (1 \rightarrow 4).



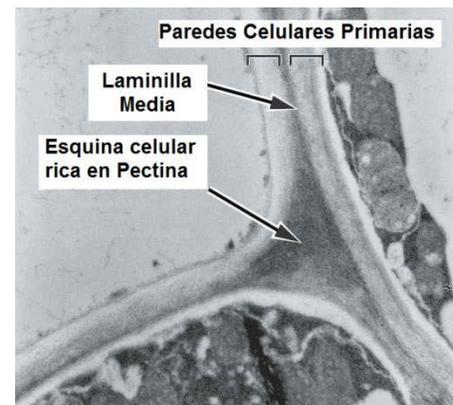
Fundamentals of Biochemistry, 2/e

En la figura anterior se muestra una microfotografía donde se observan los gránulos citoplasmáticos de glucógeno (de color rosa) en una célula hepática.

Polisacáridos estructurales

Celulosa

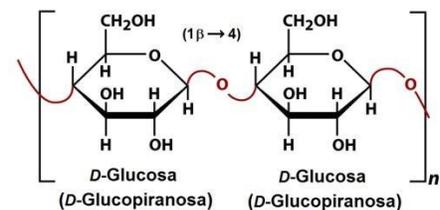
A diferencia de las células de origen animal, las células vegetales, además de la membrana celular, tienen una pared celular rígida que les da la capacidad de soportar diferencias de presión osmótica entre el interior y exterior de la célula hasta por más de 20 atm. En las plantas leñosas, las paredes celulares también tienen funciones de sostén. A la derecha se presenta una microfotografía de 3 células vegetales separadas mediante sus respectivas paredes celulares.



El andamiaje principal de la pared celular es la celulosa. Así, la celulosa es el principal polisacárido de las plantas y por ende el compuesto orgánico más abundante en la naturaleza.

De forma similar a la amilosa del almidón, la celulosa consiste en miles de unidades de D-glucopiranosas, dispuestas de manera lineal, pero con la diferencia de que dichas unidades están unidas mediante enlaces (1 \rightarrow 4). Recuérdese que la amilosa presenta enlaces (1 \rightarrow 4). Esta, quizá aparente trivial diferencia, tiene tremendas implicaciones a nivel biológico ya que es la que define el hecho de que la amilosa sea un

Celulosa



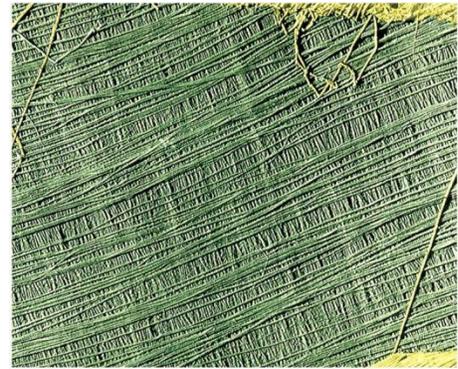
Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

polisacárido de reserva de energía fácilmente metabolizable y que la celulosa sea un polisacárido estructural prácticamente indigerible para la mayoría de los organismos.

Los animales no podemos utilizar la celulosa como fuente de energía, ya que no poseemos las enzimas llamadas celulasas, necesarias para desdoblar los enlaces β -1,4-glucosídicos. A pesar de ello, la celulosa es importante en la dieta humana (fibra dietética) porque al llegar indigerida al intestino grueso facilita el desalojo de las heces y ayuda a evitar el estreñimiento.

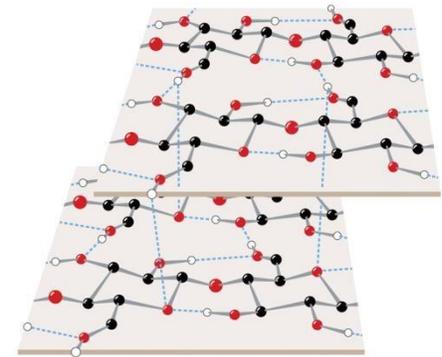
Los rumiantes, ciertos herbívoros y las termitas, pueden disponer de la celulosa como fuente de energía, ya que cuentan con microorganismos en su aparato digestivo, muchos de ellos metanógenicos, que sí poseen la celulasas y logran romper los enlaces β -1,4-glucosídicos, dejando las unidades de glucosa libres para ser metabolizadas. Existen algunos microorganismos (bacterias y hongos celulolíticos) que viven libres y que también son capaces de hidrolizar la celulosa.

Las paredes celulares están formadas por cadenas lineales de celulosa las cuales se organizan en forma de estructuras cristalinas denominadas microfibrillas. El diámetro de las microfibrillas oscila entre 20 y 30 nm y están formadas por unas 2000 moléculas de celulosa. Los múltiples puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de las cadenas de celulosa, hacen que la red de microfibrillas sea impenetrable al agua y se pueda mantener la estructura de la célula.



La figura de la derecha muestra una microfotografía de electrónica de las fibras de celulosa en las paredes celulares de una alga. Más abajo se presenta el modelo de las fibras de celulosa. Cada fibra consiste en aproximadamente 40 cadenas del polisacárido extendidas en forma paralela. Cada una de las unidades de *D*-glucosa se rota 180° con respecto a sus unidades vecinas y se mantiene en posición mediante puentes de hidrógeno intracatenarios. Un determinado número de cadenas de celulosa se alinean lateralmente entre sí para formar hojas y las hojas quedan unidas también mediante puentes de hidrógeno.

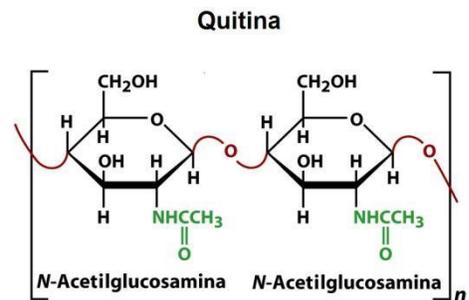
las fibras de celulosa. Cada fibra



En las paredes celulares de las plantas, las fibras de celulosa se entrelazan e interactúan en una matriz que contiene otros polisacáridos, además de lignina (un polímero fenólico plástico, cristalino y sumamente resistente), los cuales contribuyen a la resistencia final de la pared.

Quitina

Es el segundo polisacárido más abundante de la biosfera. La quitina es un homoglicano formado por unas 120 unidades de *N*-acetilglucosamina unidas mediante enlaces $(1 \rightarrow 4)$. Por el hecho de presentar este tipo de enlaces, su función, al igual que en el caso de la celulosa,



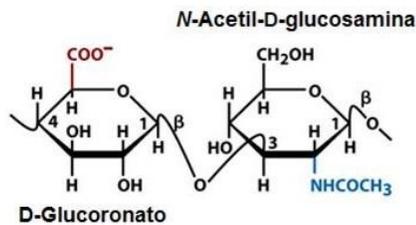
es estructural; por lo tanto su presencia en el exoesqueleto de los artrópodos (crustáceos, insectos, etc.) y en las paredes celulares de los hongos, da soporte y funcionalidad a estos organismos. La única diferencia de la quitina con respecto a la celulosa, es que cada glucosa tiene un grupo funcional acetoamida reemplazando al OH del carbono 2.

Glucosaminoglicanos

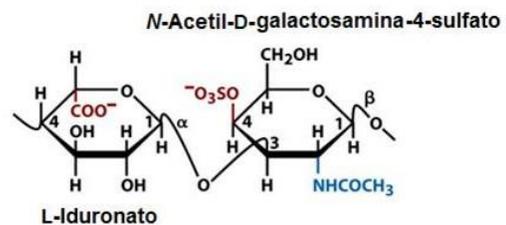
En el caso de los tejidos conectivos de los animales (cartílagos, piel, tendones y paredes de los vasos sanguíneos) existen espacios intercelulares que contienen colágeno y otras proteínas en una matriz en forma de gel, la cual está constituida a base de glucosaminoglicanos. Estos polisacáridos presentan unidades de un ácido urónico y una hexosamina alternados. Estas moléculas en solución tienen una alta elasticidad y viscosidad.

El ácido hialurónico perteneciente a este grupo de polisacáridos, está presente en tejido conectivo, líquido sinovial de las articulaciones y humos vítreo del ojo. Otros ejemplos importantes de este tipo de moléculas de alta viscosidad son el dermatan sulfato, queratán sulfato, la heparina y las condroitinas sulfato. Las unidades que conforman a estos polímeros y los enlaces que las mantienen unidas se presentan a continuación:

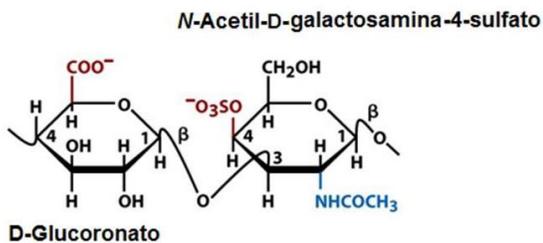
Hialuronato



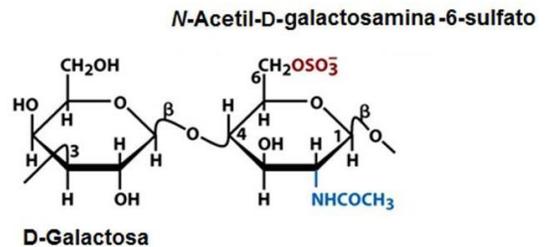
Dermatansulfato



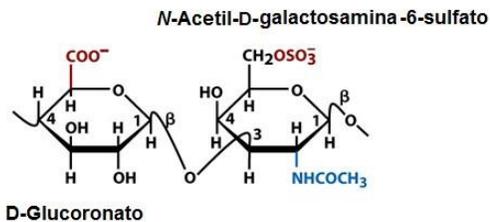
Condroitina-4-sulfato



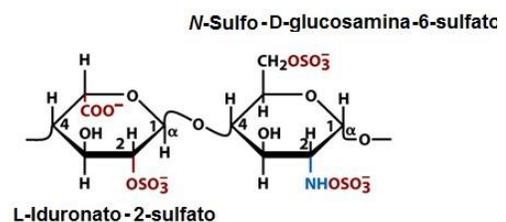
Queratansulfato



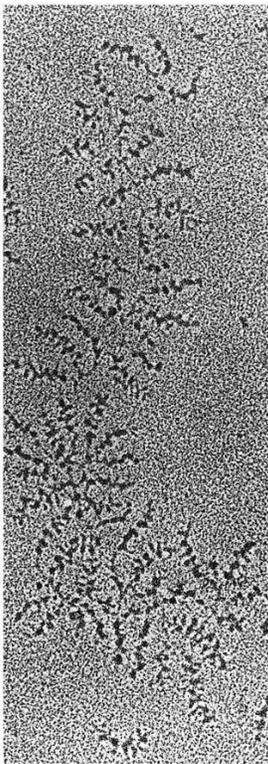
Condroitina-6-sulfato



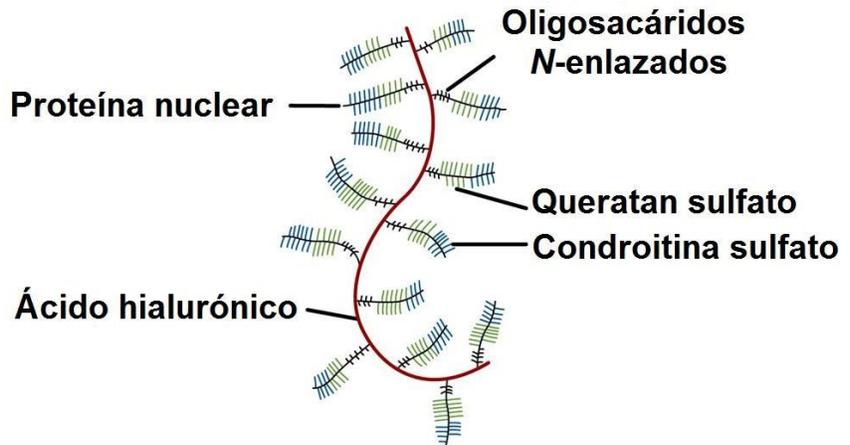
Heparina



La heparina es una molécula con propiedades de anticoagulante, ya que su unión con ciertas proteínas impide la polimerización del fibrinógeno y por lo tanto la formación de trombos. El queratán sulfato es un glucosaminoglicano que suele estar presente en tejidos vasculares o de difícil oxigenación como la córnea o los discos vertebrales. Se une a proteínas dando lugar a proteoglicanos con la configuración de tipo muy grande. En las articulaciones, estas moléculas grandes y muy hidratadas actúan a modo de amortiguadores que absorben el shock mecánico. El dermatan sulfato Se encuentra en la piel, en el cartílago de las articulaciones, los vasos sanguíneos y válvulas del corazón. Por su parte las condroitinas sulfato Constituyen alrededor del 80% de los glicosaminoglicanos presentes en el cartílago de las articulaciones. Se suelen administrar por vía oral junto con la N-acetil-glucosamina para aliviar el dolor de las articulaciones y reducir el ritmo de degeneración de los cartílagos.



Fundamentals of Biochemistry, 2/e



Lípidos

Los lípidos agrupan a un conjunto de muy heterogéneo de moléculas orgánicas cuya particularidad es que son insolubles o muy poco solubles en agua y muy solubles en compuestos orgánicos no polares. Son las biomoléculas más hidrofóbicas y con mayor poder energético a nivel celular. Precisamente la hidrofobicidad es una de sus propiedades más importantes. Son un grupo químicamente diverso y por tanto, desempeñan funciones biológicas muy variadas. Algunos almacenan gran cantidad de energía química, como los triacilglicéridos; otros como los fosfolípidos y los esfingolípidos constituyen los principales componentes estructurales de las membranas biológicas; algunos desempeñan funciones de protección al ambiente (como las ceras) y existen otros que desempeñan funciones especiales muy importantes, actuando como: vitaminas, pigmentos, hormonas y mensajeros intracelulares, los cuales a pesar de estar presentes en cantidades relativamente pequeñas en los organismos enteros, tienen una potente actividad biológica.

Dependiendo de la presencia o no de ácidos grasos (unidos por enlaces éster) en su estructura, los lípidos se pueden clasificar en:

Lípidos saponificables: formados por ésteres de ácidos grasos. En presencia de NaOH o KOH, dan jabones. Hay de dos tipos: a) Lípidos simples: Acilglicéridos (monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos) y b) Lípidos complejos (fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras).

Lípidos insaponificables: no contienen ácidos grasos, por ello, no pueden formar jabones, por ejemplo los terpenos, esteroides y los eicosanoides.

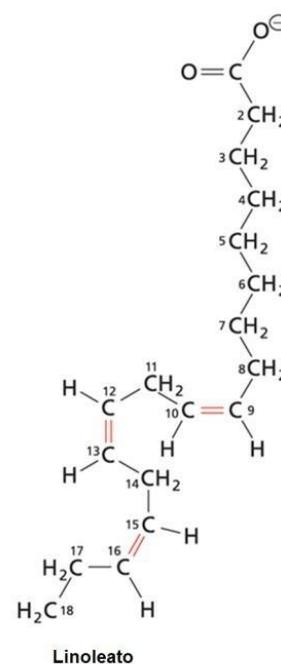
Ácidos grasos

Son moléculas que presentan un único grupo carboxílico unido a una cadena hidrocarbonada (cola no polar), en la cual el número de átomos de C es ≥ 3 . Los ácidos grasos difieren entre sí en la longitud de la cadena y en la presencia, número y posición de dobles enlaces.

La mayor parte de los ácidos grasos presentes en los sistemas biológicos contienen un número par de átomos de carbono, generalmente entre 14 y 24, siendo los de 16 y 18 átomos de carbono los más abundantes.

Se dividen en saturados, si la cola hidrocarbonada contiene únicamente enlaces simples y todos los átomos de carbono están saturados con átomos de hidrógeno, o insaturados si posee uno o más enlaces dobles. Estos últimos son los más abundantes.

Una característica adicional es que en los ácidos grasos con más de un doble enlace (ácidos grasos poliinsaturados), estos están separados entre sí por, al menos, un grupo metilo (es decir, son dobles enlaces no conjugados). La figura de la derecha representa a la molécula de ácido linoléico ionizada, en ella se pueden observar los dobles enlaces no conjugados.



En la tabla de la página siguiente se presentan diversos ejemplos de ácidos grasos naturales.

Ácidos grasos presentes en la naturaleza

Ácidos grasos saturados

Símbolo	Fórmula	Nombre sistemático	Nombre común	Fuente	Pfus (°C)
12:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	Ácido <i>n</i> -dodecanoico	Ácido laúrico	Aceite de laurel, nueces	44.2
14:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	Ácido <i>n</i> -tetradecanoico	Ácido mirístico	Nueces	53.9
16:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Ácido <i>n</i> -hexadecanoico	Ácido palmítico	Grasas y aceites	63.1
18:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	Ácido <i>n</i> -octadecanoico	Ácido esteárico	Grasas y aceites	69.6
20:0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	Ácido <i>n</i> -eicosanoico	Ácido araquídico	Aceite de cacahuete	76.5
22:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	Ácido <i>n</i> -docosanoico	Ácido behénico	Aceite de cacahuete	81
24:0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	Ácido <i>n</i> -tetracosanoico	Ácido lignocérico	Grasas y aceites	81

Ácidos grasos insaturados (todos los dobles enlaces en posición *cis*)

16:1 Δ^9 16:1n-7 = \square 7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -9-hexadecanoico	Ácido palmitoleico	Animales de sangre fría	1 a -0.5
18:1 Δ^9 18:1n-9 = \square 9	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis</i> -9-octadecanoico	Ácido oléico	Grasas y aceites	13.4
18:2 $\Delta^{9,12}$ 18:2n-6 = \square 6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis-cis</i> -9,12-octadecadienoico	Ácido linoléico	Pescado, huevos, aceites	5
18:3 $\Delta^{9,12,15}$ 18:3n-3 = \square 3	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Ácido <i>cis-cis-cis</i> -9,12,15-octadecatrienoico	Ácido \square -linoléico	Pescado aceites	-11
18:3 $\Delta^{6,9,12}$ 18:3n-6 = \square 6	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ COOH	Ácido <i>cis-cis-cis</i> -6,9,12-octadecatrienoico	Ácido \square -linoléico	Pescado aceites	

20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$ 20:4n-6 = $\square 6$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Ácido <i>cis-cis-cis-cis</i> - 5,8,11,14-eicosatetraenoico	Ácido araquidónico		-49.5
20:5 $\Delta^{5,8,11,14,17}$ 20:5n-3 = $\square 3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Ácido <i>cis-cis-cis-cis</i> - 5,8,11,14,17- eicosapentaenoico	EPA		-54
22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ 22:6n-3 = $\square 3$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Ácido <i>cis-cis-cis-cis</i> - 4,7,10,13,16, 19- docosohexenoico	DHA		

Símbolo = Número de átomos de C: Número de dobles enlaces. $\Delta^{x,y,etc}$ = posición de los dobles enlaces a partir del carbono carboxilo.

\square = posición del primer doble enlace a partir del grupo metilo.

El nombre sistemático de un ácido graso deriva del nombre de su cadena hidrocarbonada, sustituyendo la terminación -o por -oico. Por ejemplo, al ácido graso saturado de 16 carbonos (C16) se le denomina ácido hexadecanoico porque su hidrocarburo de origen es el hexadecano.

A un ácido graso C18 con un doble enlace se le llama ácido octadecanoico; con dos dobles enlaces ácido octadecadienoico, y con tres dobles enlaces ácido octadecatrienoico.

La nomenclatura de los ácidos grasos especifica la longitud de la cadena y el número de dobles enlaces separados por dos puntos. Los átomos de carbono de los ácidos grasos se numeran empezando por el extremo carboxilo. Así, la abreviatura 18:0 indica un ácido graso C18 sin dobles enlaces, mientras que 18:2 significa que tiene dos dobles enlaces. Las posiciones de los dobles enlaces se especifican por superíndices colocados en la letra delta (Δ). Por ejemplo, el ácido oleico, que tiene 18 átomos de carbono y una insaturación (doble enlace) entre el carbono 9 y el Carbono 10, se designa como: 18:1 Δ^9 . Un ácido graso de 20 carbonos con dos dobles enlaces, uno entre C-9 y C-10, y otro entre C-12 y C-13, se designa 20:2 $\Delta^{9,12}$.

Los dobles enlaces de casi todos los ácidos grasos naturales están en la conformación *cis*. Los ácidos grasos *trans* se producen durante la fermentación en el rumen de los animales productores de lácteos y de carne. También se forman durante la hidrogenación de aceites de pescado y vegetales. Dado que las dietas ricas en ácidos grasos *trans* están correlacionadas con niveles elevados de LDL (colesterol "malo") y bajos de HDL (colesterol "bueno"), se recomienda evitar la ingestión de grandes cantidades de estos ácidos grasos.

Propiedades de los ácidos grasos

Las propiedades de los ácidos grasos dependen de la longitud de su cadena y del grado de insaturación. La cadena hidrocarbonada no polar, explica su baja solubilidad en agua.

A temperatura ambiente, los ácidos grasos saturados tienen una consistencia cerosa (sólidos blandos), mientras que los insaturados son líquidos viscosos.

Los ácidos grasos insaturados tienen un punto de fusión más bajo que los saturados de igual longitud de cadena, y a mayor número de insaturaciones más bajo es su punto de ebullición. Así, el punto de fusión del ácido esteárico es de 69.6 °C, mientras que el del ácido oleico es de 13.4 °C y el ácido linoléico es de 5 °C y el linolénico es de -11 °C.

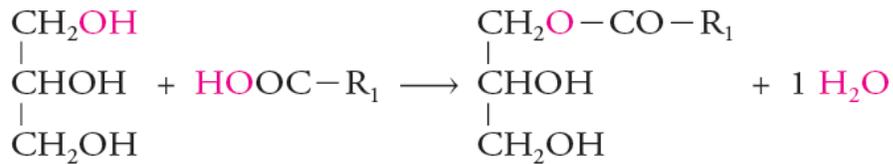
La longitud de la cadena también afecta al punto de fusión; por ejemplo, la temperatura de fusión del ácido palmítico (63.5 °C) es inferior a la del ácido esteárico (69.6 °C).

Lípidos complejos o lípidos saponificables

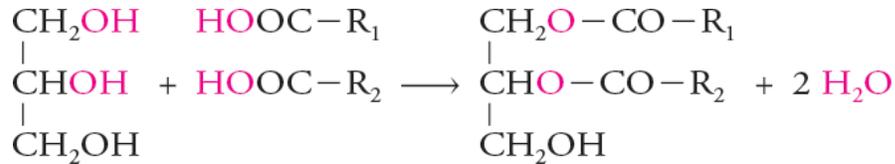
Acilglicéridos o Acilgliceroles

Los acilglicéridos son ésteres constituidos por el alcohol glicerol y ácidos grasos (tanto saturados como insaturados), y se forman mediante una reacción de condensación denominada esterificación. Una molécula de glicerol (o glicerina, son equivalentes en la nomenclatura) puede reaccionar con hasta tres moléculas de ácidos grasos, puesto que tiene tres grupos hidroxilo. Según el número de ácidos grasos que aparezcan esterificados, los acilglicéridos pueden ser de tres tipos:

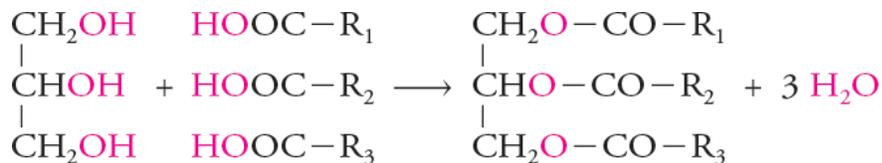
• **Monoacilglicéridos (monoglicéridos)** : cuando el glicerol sólo se esterifica en un grupo alcohol con un ácido graso. Se libera una molécula de agua:



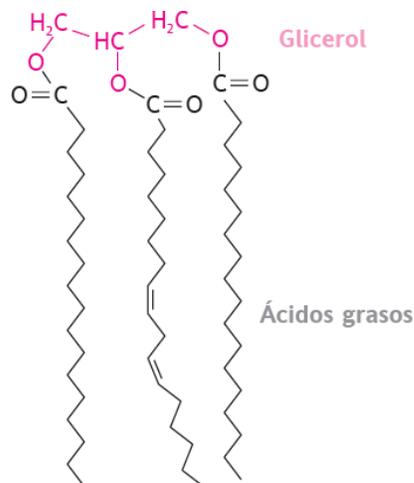
• **Diacilglicéridos (diglicéridos)**: cuando la glicerina se esterifica con dos ácidos grasos. Se liberan dos moléculas de agua:



• **Triacilglicéridos (triglicéridos)**: ésteres de glicerol con tres ácidos grasos. Se liberan tres moléculas de agua.



Los triacilglicéridos son simples si los tres ácidos grasos son iguales, y se denominan según el ácido graso. Por ejemplo: tripalmitina (16:0), tristearina (18:0), trioleína (18:1). Son mixtos si contienen dos o más ácidos grasos diferentes. Por ejemplo: 1-estearoil-2-oleil-3-palmitoil glicerol. La figura de abajo es el 1-estearoil-2-linoleil-3-esteroil glicerol.



Los triacilglicéridos funcionan como almacén de energía en las células y contienen más energía que los hidratos de carbono. Las grasas y los aceites que se encuentran en plantas y animales son en gran medida mezclas de diferentes triacilglicéridos.

La esterificación con glicerol reduce considerablemente el carácter hidrofílico de los grupos de cabeza de los ácidos grasos. Como consecuencia de ello, los triacilglicéridos son muy insolubles en agua. Las grasas acumuladas en las células vegetales y animales forman pequeñas gotas oleosas en el citoplasma. En los adipocitos, que son las células animales especializadas en el almacenamiento de las grasas, casi todo el volumen de una célula está ocupado por una gota de grasa. Estas células constituyen la mayor parte del tejido adiposo de los animales.

El contenido medio de grasa en los seres humanos (21% para los hombres, 26% para las mujeres) les permitiría sobrevivir a la inanición durante 2 ó 3 meses. Por el contrario, la proporción de glucógeno del cuerpo, que funciona como una reserva de energía de corto plazo, puede abastecer las necesidades de energía del cuerpo durante menos de un día. Además, la capa de grasa subcutánea proporciona aislamiento térmico, lo que es especialmente importante para los animales acuáticos de sangre caliente, como las ballenas, las focas o los pingüinos, que están expuestos a bajas temperaturas.

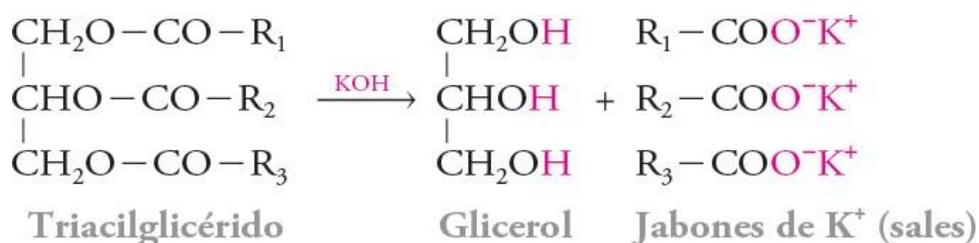
El almacenamiento de grasas en los animales tiene tres funciones distintas:

- 1. Producción de energía.** La mayor parte de la grasa de la mayoría de los animales se oxida para generar ATP, que impulsa los procesos metabólicos.
- 2. Producción de calor.** Algunas células especializadas (como las de la “grasa parda” de los animales homeotermos) oxidan los triacilglicéridos para producir calor, en lugar de utilizarlos para formar ATP.
- 3. Aislamiento.** En los animales que viven en un entorno frío, las capas de célula de células adiposas situadas debajo de la piel actúan como un aislante térmico.

Reacción de saponificación

La saponificación es una reacción química entre un ácido graso o un lípido saponificable, y una base, en la que se obtiene como principal producto la sal correspondiente. Así, los jabones son sales de ácidos grasos y metales alcalinos que se obtienen mediante este proceso.

Como ejemplo, si un triacilglicéridos se hidroliza con potasa (KOH), se obtiene una mezcla de sales potásicas (jabones) de los ácidos grasos y glicerol:



Reacciones similares de desdoblamiento ocurren por efecto de las enzimas Lipasas.

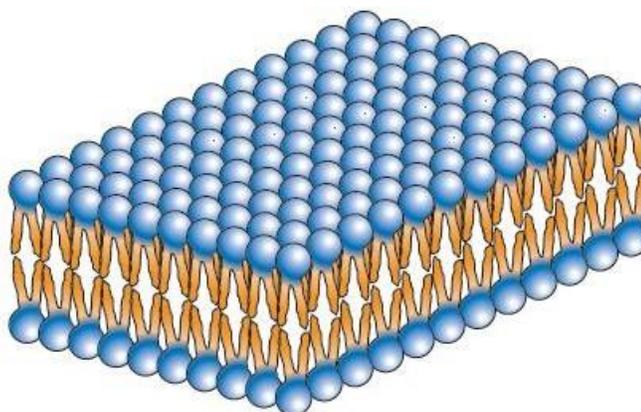
Fosfolípidos

Los también llamados fosfoglicéridos, fosfoacilglicéridos o glicerofosfolípidos están constituidos por dos ácidos grasos esterificados al primer y segundo -OH del glicerol. El tercer grupo -OH está unido por un enlace fosfodiéster a un grupo de cabeza muy polar o cargado (X).

Todos los fosfoglicéridos poseen dos colas no polares aportadas por los dos ácidos grasos de cadena larga, generalmente uno saturado (C16 o C18 en la posición C-1 del fosfoglicérido) y otro insaturado (de C16 a C20, en la posición C-2 del fosfoglicérido).

El fosfoglicérido más simple, en el que $X = H$, es el ácido fosfatídico. Los demás derivan de él y se forman por unión de diferentes compuestos al grupo fosfato. Los fosfoglicéridos se nombran según el alcohol polar en el grupo de cabeza. Por ejemplo, la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina tienen colina y etanolamina, respectivamente, en sus grupos polares. En todos estos compuestos, el grupo de cabeza se une al glicerol mediante un enlace fosfodiéster.

Los fosfoglicéridos son lípidos estructurales de las membranas biológicas. Estas membranas están formadas por una doble capa lipídica que constituye una barrera al paso de moléculas polares e iones. Los lípidos de las membranas son anfipáticos; es decir, un extremo de la molécula es hidrofóbico y el otro hidrofílico. Sus interacciones, hidrofóbicas entre ellos, e hidrofílicas con el agua, dirigen su empaquetamiento hacia la formación de bicapas. En los fosfoglicéridos, las regiones hidrofóbicas están compuestas por los dos ácidos grasos unidos al glicerol. La parte hidrofílica de estos compuestos anfipáticos está constituida por el grupo fosfato y la "cabeza polar".

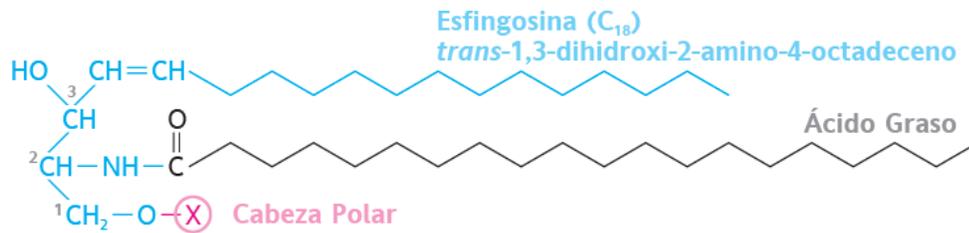


Esquema de la sección de una bicapa lipídica.

Esfingolípidos

Una segunda clase importante de componentes de la membrana es la de los esfingolípidos. También tienen una cabeza polar y dos colas apolares pero, a diferencia de los fosfoglicéridos, no contienen glicerol. Están formados por el aminoalcohol de cadena larga la esfingosina, una molécula de un ácido graso de cadena larga y un grupo polar en la cabeza, que puede ser un alcohol o un azúcar.

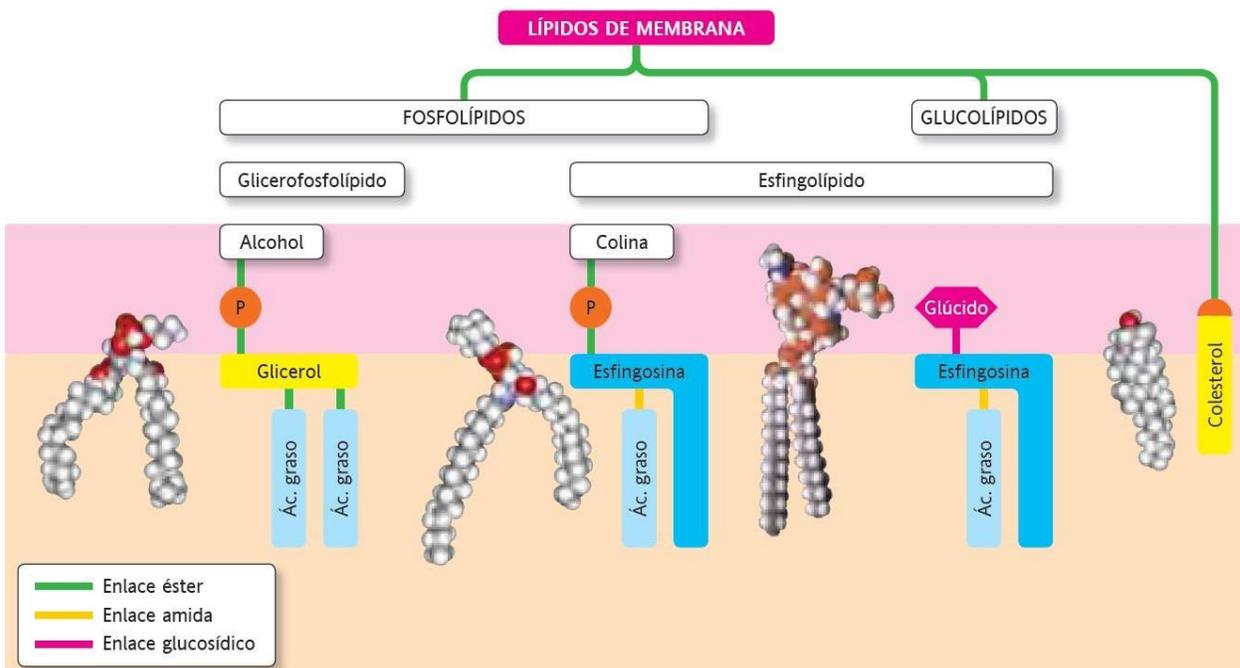
Cuando se une un ácido graso por un enlace amida al $-NH_2$ del C-2 de la esfingosina y un átomo de H en el O del C-3, se obtiene una ceramida. La ceramida es la unidad estructural fundamental común de todos los esfingolípidos.



CABEZA POLAR		ESFINGOLÍPIDO
	-H	Ceramida
Fosfocolina	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+-[\text{CH}_3]_3 \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	Esfingomielina
	-glúcido	Glucolípidido

Existen varias clases de esfingolípidos, todos ellos derivados de la ceramida, pero que difieren en sus grupos de cabeza:

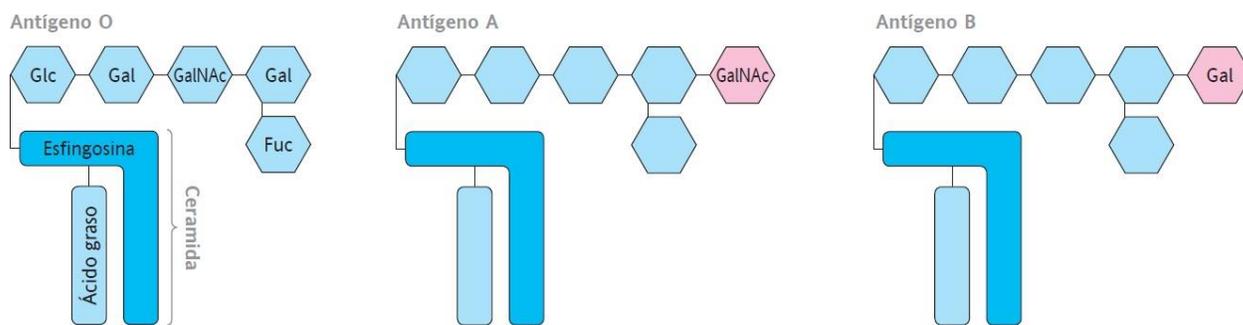
- Las esfingomielinas contienen fosfocolina o fosfoetanolamina como grupo de cabeza polar, por lo que se clasifican como fosfolípidos junto con los glicerofosfolípidos. Las esfingomielinas se encuentran en las membranas plasmáticas de las células animales; también se encuentran (de ahí su nombre) en la vaina de mielina que rodea y aísla los axones de las neuronas mielinizadas.



Los glucoesfingolípidos, que se encuentran principalmente en la cara externa de la membrana plasmática, tienen uno o más azúcares en su grupo de cabeza unidos al C-1 de la ceramida. No contienen fosfato. Dentro de este grupo, los cerebrósidos tienen un único azúcar unido a la ceramida; los que contienen galactosa se encuentran de manera característica en las membranas plasmáticas de las células del tejido nervioso, mientras que los que contienen glucosa se hallan en las membranas plasmáticas de células de tejidos no nerviosos. Los cerebrósidos, en contraposición con los fosfolípidos, carecen de grupo fosfato y, por lo tanto, no tienen carga. Los globósidos son glucoesfingolípidos neutros (sin carga) con dos o más azúcares, normalmente d-glucosa, d-galactosa o *n*-acetil-d-galactosamina.

Los gangliósidos son los esfingolípidos más complejos. Contienen grupos de cabeza polares formados por oligosacáridos y uno o varios residuos terminales de ácido *n*-acetilneuramínico (ácido siálico). El ácido siálico aporta a los gangliósidos una carga negativa a pH = 7. Los gangliósidos se concentran en la superficie exterior de las células. Sus complejas cabezas de hidratos de carbono actúan como receptores específicos para funciones fisiológicas importantes. También son receptores para determinadas toxinas proteicas de origen bacteriano, como la toxina colérica.

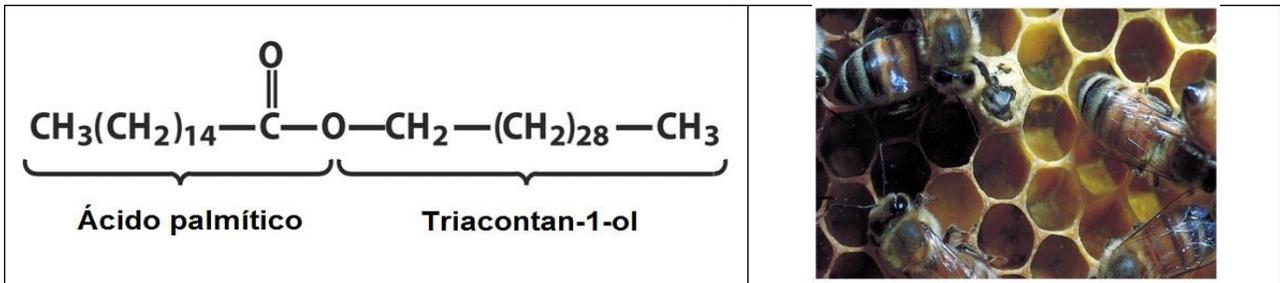
En humanos se han identificado al menos 60 esfingolípidos diferentes en las membranas celulares. Muchos desempeñan un papel importante en las membranas plasmáticas de neuronas, y algunos actúan en procesos de reconocimiento en la superficie celular, pero sólo se ha descubierto la función específica de unos pocos. La porción glucídica de ciertos esfingolípidos define los grupos sanguíneos humanos y determina el tipo de sangre que los individuos pueden recibir en las transfusiones sanguíneas.



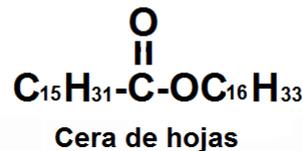
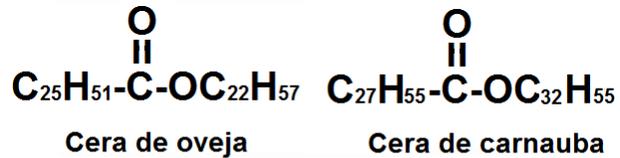
Glucoesfingolípidos como determinantes de los grupos sanguíneos. Los grupos sanguíneos humanos (A, B, O) vienen determinados en parte por los grupos polares de estos glucolípidos. Los mismos tres oligosacáridos se encuentran también unidos a ciertas proteínas sanguíneas de individuos de los tipos A, B y O. Glc: Glucosa; Gal: galactosa; GalNAc: *N*-acetil galactosamina; Fuc: fucosa.

Ceras

Químicamente se definen como ésteres de ácidos grasos de cadena larga unidos mediante un enlace éster a un alcohol de cadena larga. Su función principal es de protección ya que es repelente del agua (ya que generalmente son sólidas e insolubles en agua), pero también puede metabolizarse y ser fuente de energía. El ejemplo más representativo del grupo es la cera de abeja:

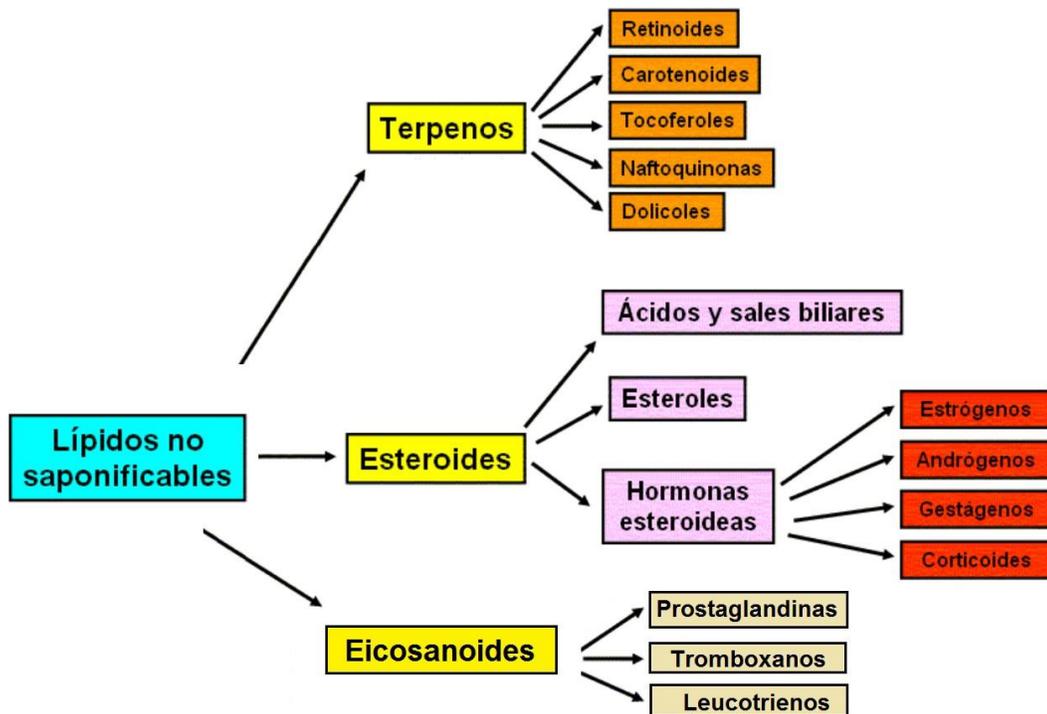


Otros ejemplos:



Lípidos simples

Se llaman lípidos simples a los lípidos que son insaponificables, debido a que no contienen ácidos grasos esterificados en su molécula. En este grupo se incluyen moléculas formadas a partir de la unión de dos o más unidades de isopreno como los terpenoides y terpenos o derivados de ellos como los esteroides. También se incluyen al grupo de los eicosanoides, que son derivados del ácido eicosatetraenóico (comúnmente conocido como ácido araquidónico). También existen otros compuestos por ejemplos los hidrocarburos y los llamados lípidos pirrólicos que caen en la categoría de insaponificables.



Terpenos y terpenoides

Los terpenoides y los terpenos son compuestos aromáticos que se encuentran en miles de especies de plantas, y son responsables de los diferentes sabores y aromas del cannabis. Hemos sabido de su presencia en el cannabis desde hace décadas, pero solo recientemente ha comenzado a ampliarse el conocimiento de sus potenciales propiedades terapéuticas. Los terpenos son una amplia clase de compuestos orgánicos de origen natural; también se conocen como isoprenoides, ya que su estructura se basa en la repetición de unidades de isopreno (C_5H_8). Los terpenos son los principales componentes de la resina de las plantas y de los aceites esenciales extraídos de dichas plantas.

Sin embargo, es común que el término “terpeno” incluya también a los terpenoides. Los terpenoides, ya que también son isoprenoides. Terpenos y terpenoides son el mayor grupo de compuestos orgánicos encontrados hasta el momento, comprende al menos 20.000 moléculas diferentes.

Los terpenos son hidrocarburos (moléculas exclusivamente de carbono e hidrógeno), mientras que los terpenoides contienen grupos funcionales adicionales que podrían estar comprendidos de una variedad de elementos químicos.

En general los terpenos se clasifican según el número de unidades isopreno presentes en su molécula. Así tenemos:

a) Hemiterpenos. Que son los terpenos más pequeños, con una sola unidad de isopreno. El hemiterpeno más conocido es el isopreno mismo, un producto volátil que se desprende de los tejidos fotosintéticamente activos.

b) Monoterpenos. Los cuales constan de dos unidades de isopreno (terpenos de 10 carbonos). Los monoterpenos son mejor conocidos como componentes de las esencias volátiles de las flores y como parte de los aceites esenciales de hierbas y especias.

c) Sesquiterpenos. Son terpenos de 15 carbonos; es decir, terpenos de 3 unidades de isopreno. Al igual que los monoterpenos, están presentes en los aceites esenciales. Muchos de ellos actúan como fitoalexinas, compuestos antibióticos producidos por las plantas en respuesta a la presencia de microorganismos y que también actúan como inhibidores de la alimentación de los herbívoros oportunistas. La ácido abscísico (una hormona vegetal) que se produce del rompimiento asimétrico de un carotenoide de 40 unidades.

d) Diterpenos. Terpenos de 20 carbonos. Entre ellos se incluye el fitol, que es el lado hidrofóbico de la clorofila, las giberelinas, los ácidos de las resinas de las coníferas y las especies de legumbres, algunas fitoalexinas, y una serie de metabolitos farmacológicamente importantes.

e) Triterpenos. Terpenos de 30 carbonos. Son por lo general generados por la unión cabeza-cabeza de dos cadenas de 15 carbonos, cada una de ellas formada por unidades de isopreno unidas cabeza-cola. Esta gran clase de moléculas incluye a los brassinoesteroides, componentes de la membrana que son fitoesteroides, algunas fitoalexinas, varias toxinas y componentes de las ceras de la superficie de las plantas, como el ácido oleanólico de las uvas.

f) Tetraterpenos. Terpenos de 40 carbonos (8 unidades de isopreno). Los tetraterpenos más prevalentes son los pigmentos carotenoides accesorios que cumplen funciones esenciales en la fotosíntesis.

g) Politerpenos. Los politerpenos, que contienen más de 8 unidades de isopreno, incluyen a los transportadores de electrones que son quinonas preniladas como la plastoquinona y la ubiquinona, también poliprenoles de cadena larga relacionados con las reacciones de transferencia de azúcares (por ejemplo el dolicol), y también a enormemente largos polímeros como el caucho o goma natural, usualmente encontrado en el látex.

Esteroides

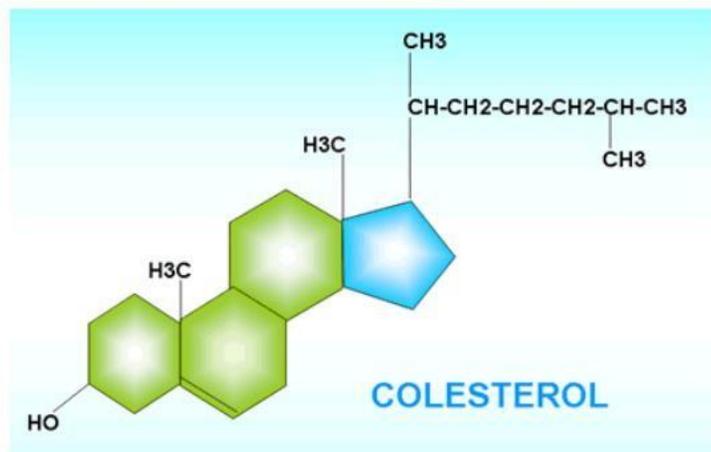
Son lípidos derivados de un hidrocarburo tetracíclico saturado, llamado ciclopentanoperhidrofentreno o esterano. Los esteroides se forman por la aparición en distintas posiciones de este hidrocarburo de dobles enlaces, y grupos sustituyentes (OH, cadenas carbonadas, etc.).

Los principales esteroides son:

Esteroles: Son esteroides que tienen un grupo OH en el carbono 3 y una cadena de 8 carbonos ramificada en el carbono 17.

El más abundante de todos es el colesterol. Este se encuentra en las membranas de las células animales e influye en su fluidez.

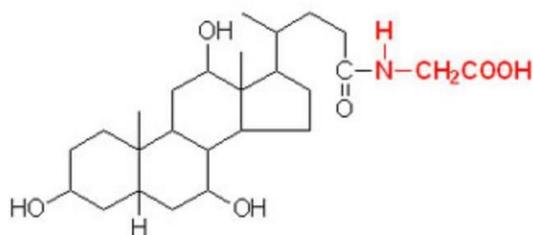
También se encuentra en la sangre donde suele estar unido a proteínas formando las lipoproteínas.



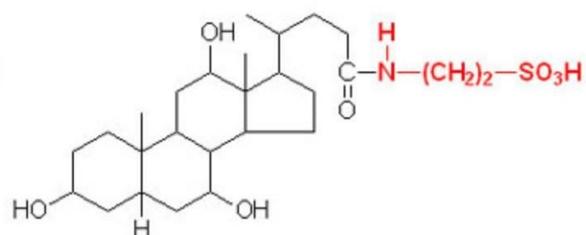
Es necesario para las células, pero en exceso es perjudicial ya que se puede depositar en las paredes internas de las arterias, endureciéndolas y reduciendo la luz arterial, dando lugar a una enfermedad llamada arterioesclerosis.

El colesterol se sintetiza en el hígado y es el precursor de otros esteroides (ácidos biliares, hormonas sexuales).

Ácidos biliares: Se forman en el hígado a partir del colesterol. Las sales de estos ácidos forman parte de la bilis y su función es la de emulsionar a las grasas en el intestino favoreciendo su digestión y posterior absorción.



Ácido glicocólico



Ácido taurocólico

Vitamina D: Regulan el metabolismo del Ca y del P y su absorción intestinal, su falta ocasiona raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Existen varios tipos de vitaminas D. a) Vitamina D2: se forma a partir del ergosterol (esterol de origen vegetal) que actúa como provitamina, en el organismo por irradiación de los rayos ultravioleta se transforma en vitamina, b) Vitamina D3: se forma a partir del colesterol, que actúa como provitamina, mediante los rayos ultravioleta se transforma en vitamina.

Hormonas esteroidales: Derivan del colesterol, dentro de ellas hay que destacar:

Hormonas producidas por la corteza de las cápsulas suprarrenales. Aquí se incluye la aldosterona que regula el funcionamiento del riñón y el cortisol que interviene en el metabolismo de los glúcidos.

Hormonas sexuales: producidas por los órganos sexuales. Regulan el funcionamiento de los mismos y la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Aquí se incluyen: la testosterona en el hombre y los estrógenos y progesterona en las mujeres. El estradiol es una hormona femenina que promueve la diferenciación de los caracteres sexuales secundarios femeninos

Eicosanoides

Se llama así a los grupos de compuestos llamados prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Los cuales derivan de de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 ó 5 dobles ligaduras: ácido eicosa-8,11,14-trienóico (ácido dihomolinoléico); ácido eicosa-5, 8,11,14 - tetraenóico (ácido araquidónico) y Ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenóico. En humanos el ácido araquidónico es el precursor más abundante. El ácido araquidónico se puede obtener de la dieta o se sintetiza a partir del ácido linoléico (18:2) que está presente en los aceites vegetales. Se absorbe en el intestino y circula unido a la albúmina. En la membrana celular se encuentra esterificado a glicerol formando parte de los fosfolípidos.

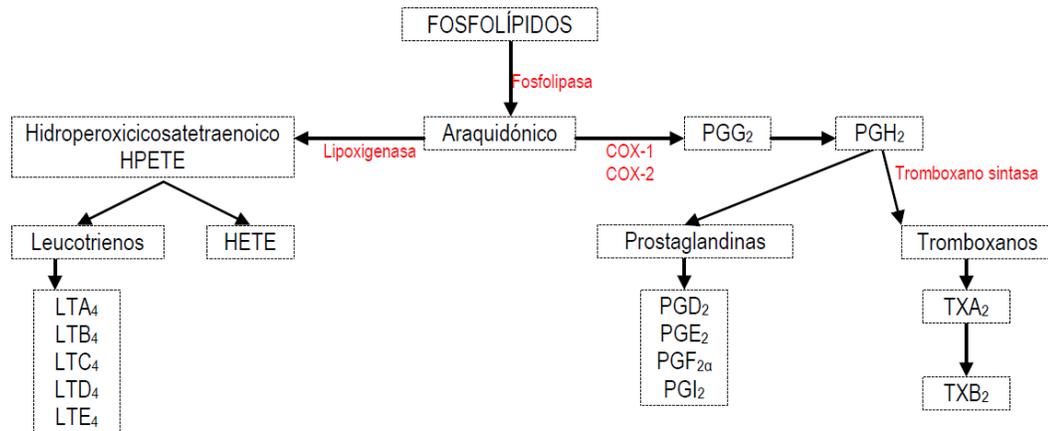
Los eicosanoides, lo mismo que las hormonas, ejercen efectos fisiológicos importantes actuando en concentraciones extremadamente bajas. Por ejemplo, median: la respuesta inflamatoria, sobre todo cuando afecta a las articulaciones (artritis reumatoide), a la piel (psoriasis) y a los ojos. Actúan en la reacción anafiláctica lenta, la producción de dolor y fiebre. Como reguladores de la presión sanguínea y la inducción de la coagulación de la sangre. Además en el control de varias funciones reproductoras tales como la inducción del parto; así como en la regulación del ciclo sueño/vigilia.

Las prostaglandinas. Tienen 20 átomos de carbono y un anillo de cinco carbonos (ciclopentano) en la parte media de la molécula como parte de su estructura, excepto la prostaglandina I₂ (prostaciclina), que tiene un anillo adicional.

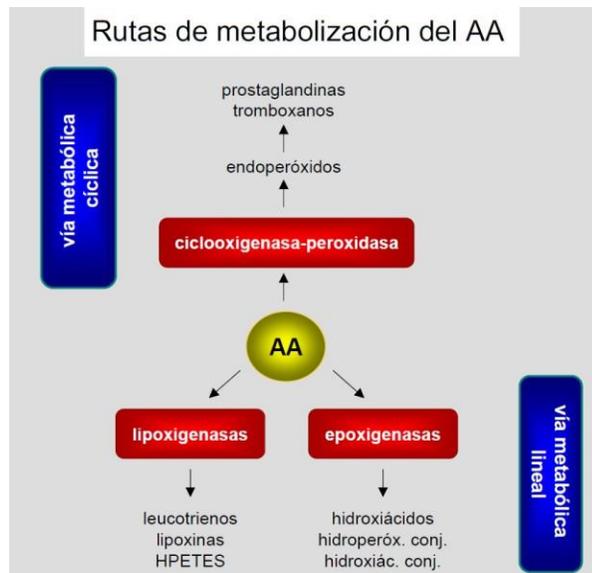
Los tromboxanos. Son moléculas heterocíclicas con un anillo formado por 5 carbonos con 1 oxígeno (oxano). Tienen estructuras parecidas a las prostaglandinas y siguen la misma nomenclatura. Constan de un anillo y dos colas. *Son formados "in vivo"* a partir de endoperóxidos de prostaglandina.

Los leucotrienos. Son moléculas completamente lineales. Se identificaron en leucocitos y por ello se les conoce como leucotrieno. Aunque tienen cuatro enlaces dobles, inicialmente se pensaba que tenían 3 dobles enlaces conjugados (de allí trieno).

En los siguientes diagramas se ofrece una visión general y algunas consideraciones acerca de la síntesis de eicosanoides:



- ⇒ Los fosfolípidos se encuentran en la membrana plasmática. La fosfolipasa es una enzima de las membranas plasmáticas, de la cual existen diversos tipos.
- ⇒ La formación de prostaglandinas o tromboxanos a partir de PGH₂ dependen del tejido.
- ⇒ Las prostaglandinas:
 - ⇒ **PDG₂**: se encuentran en todos los tejidos.
 - ⇒ **PDE₂**: tienen una vida media de segundos, con efecto auto y paracrino.
 - ⇒ **PGF_{2α}**: descubiertos en el semen, de origen prostático.
 - ⇒ **PGI₂**: prostacilinas.



Efectos Fisiológicos

Sistema Cardiovascular

- PGE₂ y PGI₂: Vasodilatación.
- TXs y LTs: Vasoconstricción
- PGI₂: Antiagregante plaquetario.
- TXA₂ Agregante plaquetario.

Sistema Nervioso

- PGE₂ y PGI₂: Vasodilatación cerebral.

PGE2: Termorregulación, fiebre.

PGE2, LTB4: Mediadores del dolor, sensibilizan terminaciones nociceptivas.

Sistema Endócrino y reproductor

PGE1 Provoca vasodilatación cuerpos cavernosos y erección.

PGE2 y PGE2 α Aceleran el transporte de semen.

PGE2, PGE2 α Dismenorrea y menorragia en el útero ingravido.

PGE2, PGE2 α Inducción fisiológica del parto.

PGE2 Mantiene abierto el conducto arterioso durante la vida intrauterina.

Aparato Digestivo

PGF2, TXAw, LTs: Contracción muscular. Provocan náuseas, vómitos, diarrea.

PGE2, PGI2: Citoprotección gástrica.

PGE2, PGI2: Regulan flujo sanguíneo y acidez gástrica.

Aparato Respiratorio

LTC4, LTD4, LTE4: Broncoconstricción, producción de moco y deterioro de la función pulmonar.

Sistema Renal

PGE2, PGD2, PGI2: Vasodilatación.

TXs, LTs: Vasoconstricción.

PGE2, PGD2, PGI2: Aumenta el flujo renal (diuresis y saluresis).

PGE2, PGD2, PGI2: Aumentan la síntesis de Renina.

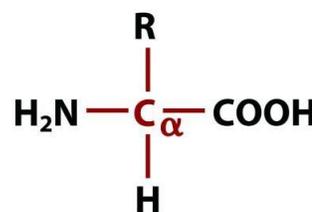
Aminoácidos y Proteínas

Un aminoácido es una pequeña molécula orgánica que contiene, al menos, un grupo amino (-NH₂), de naturaleza básica, y un grupo carboxilo (-COOH), de carácter ácido. Aunque los seres vivos sintetizan para distintos propósitos diversos tipos de aminoácidos, sin duda los más importantes son los que forman parte de las proteínas, todos los cuales pertenecen al grupo de los α-aminoácidos.

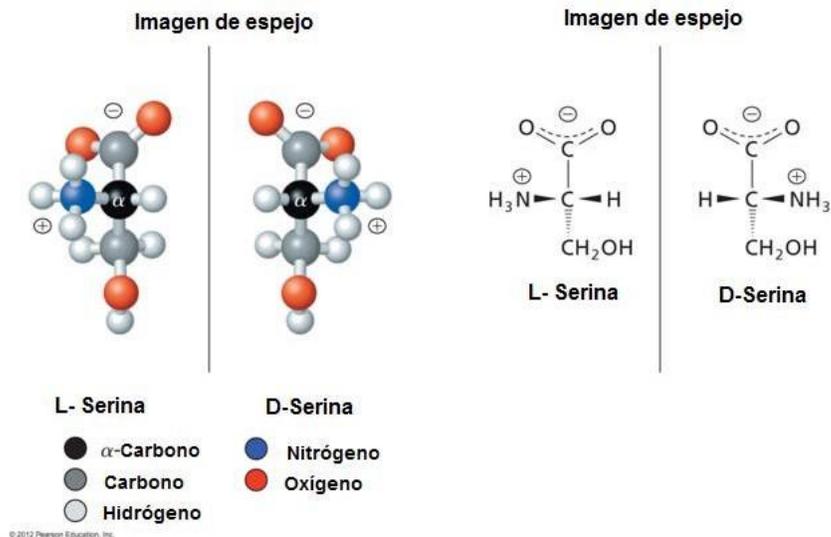


Los α-aminoácidos se caracterizan por presentar el grupo carboxilo y el grupo amino unidos al mismo átomo de carbono (que se denomina carbono α).

Además, a este carbono α se une, como tercer sustituyente, un átomo de hidrógeno y, como cuarto sustituyente, un grupo adicional de tamaño y características diversas, el cual diferencia a cada aminoácido de los demás. A este cuarto sustituyente se le denomina cadena lateral del aminoácido y, a menudo, se le representa de forma simplificada por la letra R.



Como los cuatro sustituyentes del carbono α son distintos y al adoptar una disposición tetraédrica en torno a él, los α-aminoácidos presentan isomería óptica (enantiómeros), en forma de imagen de espejo (configuraciones D y L).

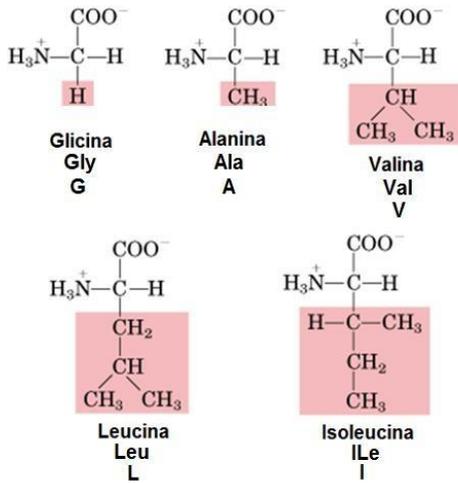


Existen más de 60 aminoácidos en las células, pero solo se utilizan 20 α-aminoácidos en la configuración L, para la construcción de proteínas. Solo las proteínas de las membranas bacterianas contienen aminoácidos D, aminoácidos modificados o aminoácidos raros.

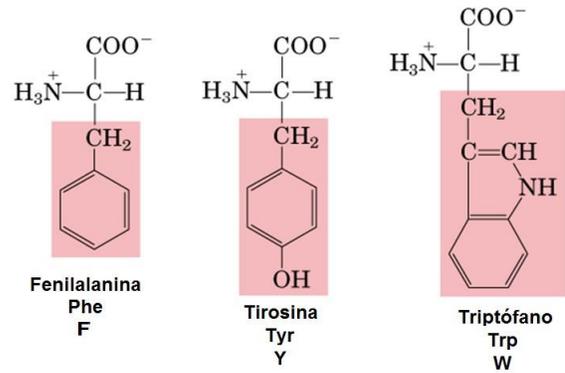
Clasificación de aminoácidos

Los aminoácidos se pueden clasificar de acuerdo a diferentes consideraciones, una de las más aceptadas es de acuerdo a la conformación de su cadena lateral, así se clasifican en:

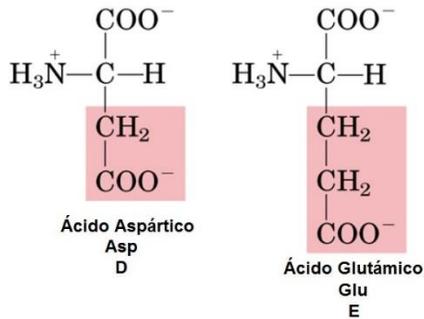
ALIFÁTICOS



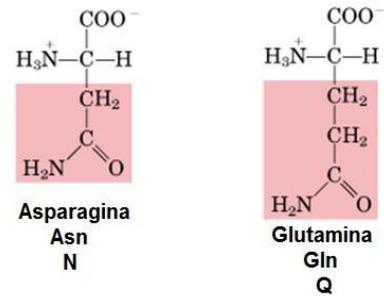
AROMÁTICOS



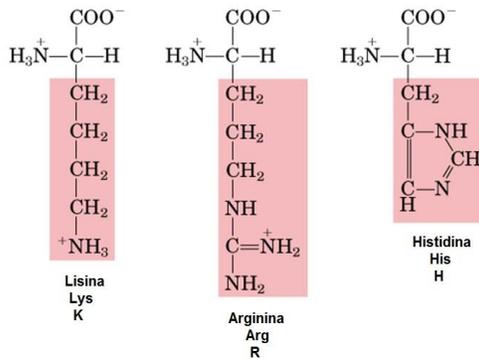
ÁCIDOS



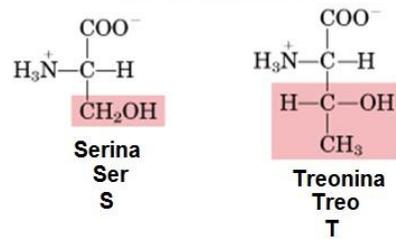
AMIDAS



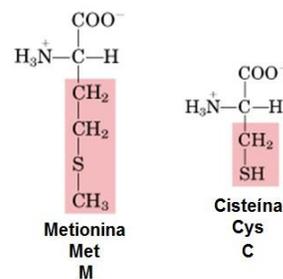
BÁSICOS



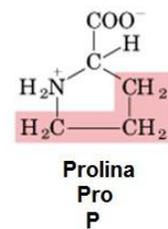
HIDROXILADOS



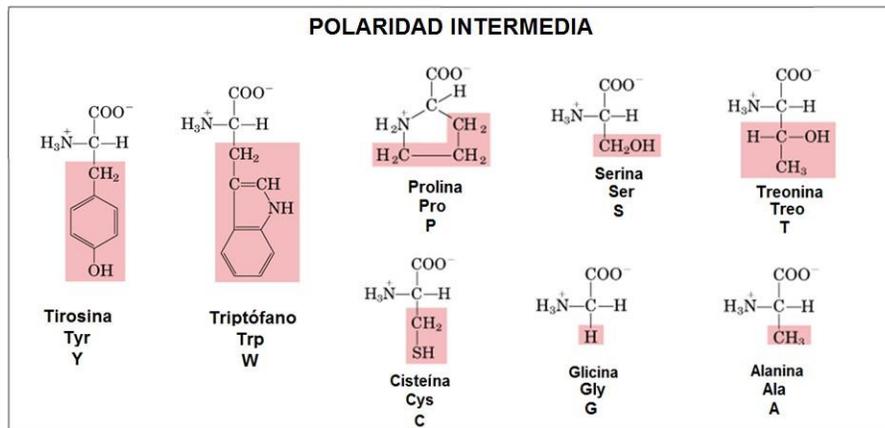
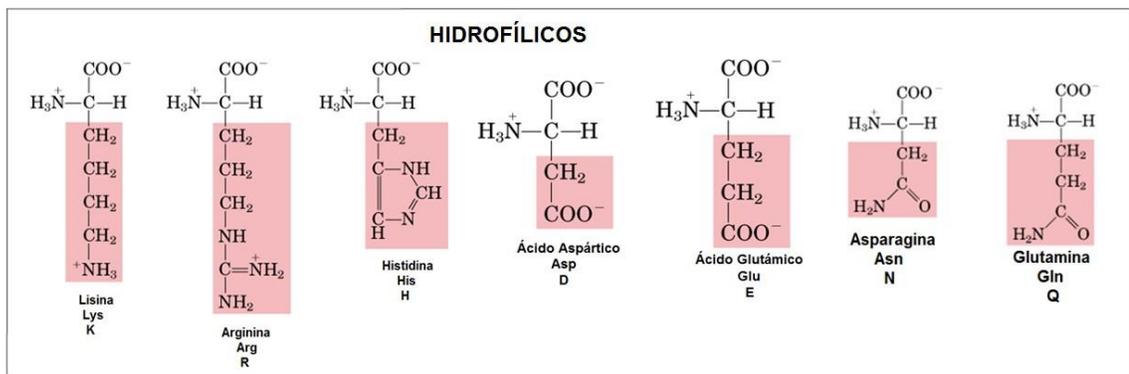
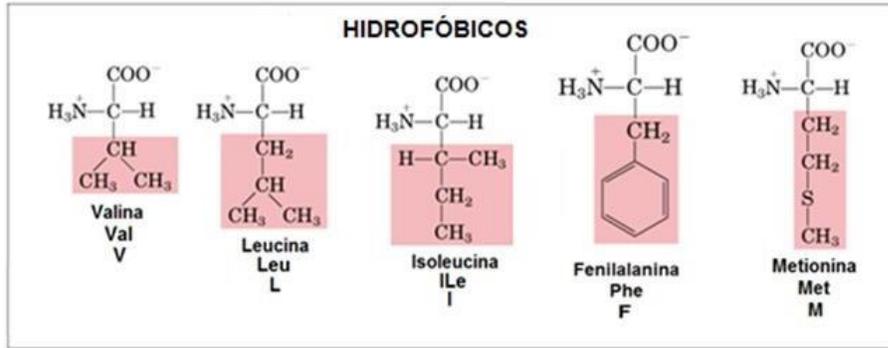
AZUFRADOS



CÍCLICO



Otra clasificación suele ser en base a la polaridad de su cadena lateral y la capacidad de interactuar con las moléculas de agua, en ese sentido se dividen en: Hidrofóbicos, Hidrofílicos y de Polaridad intermedia.

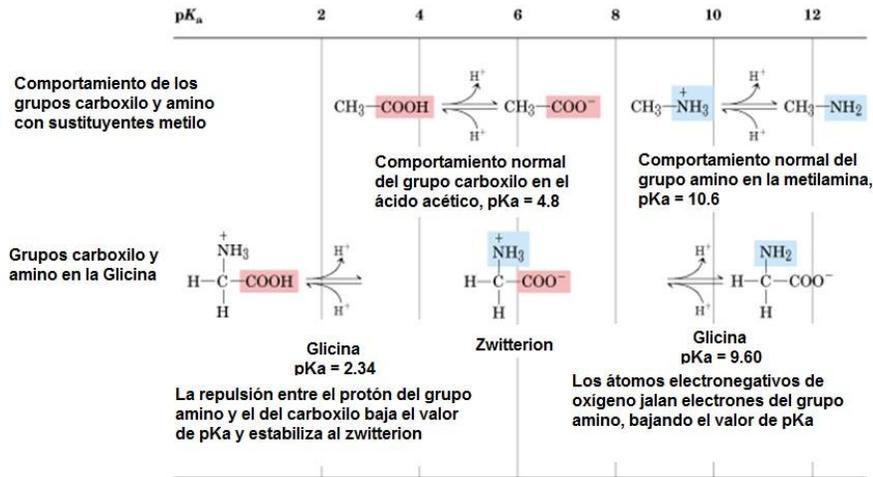


Comportamiento ácido-base de los aminoácidos libres en solución

En solución acuosa (al interior de la célula), los aminoácidos se comportan como anfóteros. Es decir, dependiendo del pH, liberan protones comportándose como ácido (pasando el grupo carboxilo a carboxilato, $-\text{COOH}$ a $-\text{COO}^-$); o aceptan protones, comportándose como base, donde los grupos $-\text{NH}_2$ pasan a $-\text{NH}^+$. También pueden actuar como ácido y base a la vez.

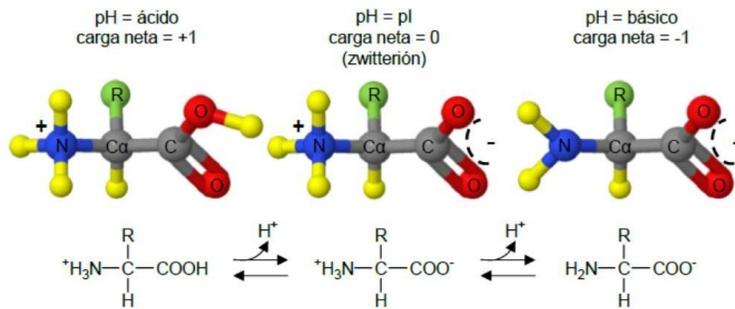
Cuando los aminoácidos están doblemente ionizados, aparece una forma dipolar iónica llamada zwitterión, donde su carga neta es cero. Esto permite definir el concepto de punto isoeléctrico (pI) de un aminoácido, como el valor de pH en el cual se encuentra la máxima concentración de zwitterión. El punto isoeléctrico, se calcula como la media de los valores de pKa de las etapas que forma y descompone el zwitterión.

Valores de pKa en la ionización de aminoácidos



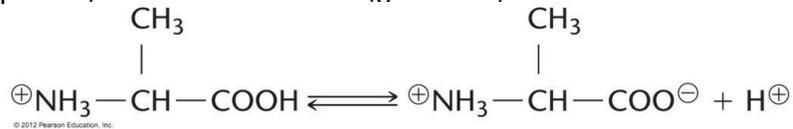
En la figura anterior se muestra el efecto que tienen tanto el grupo carboxilo como el amino sobre de sus respectivos valores de pKa.

La figura siguiente se muestra un ejemplo donde a valores de pH ácido el aminoácido se encuentra cargado positivamente, en el valor de pH que iguala el valor del pI el aminoácido está doblemente ionizado (zwitterión), y a valor de pH básico el aminoácido a liberado un H⁺ y se encuentra cargado negativamente. Este valor depende se ve modificado por las características químicas de la cadena lateral R.

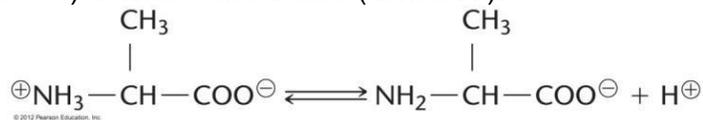


Al solubilizarse un aminoácido (ión híbrido) en agua (por ejemplo la alanina), puede actuar como Ácido (donador de protones) o como Base (aceptor de protones) dependiendo del pH:

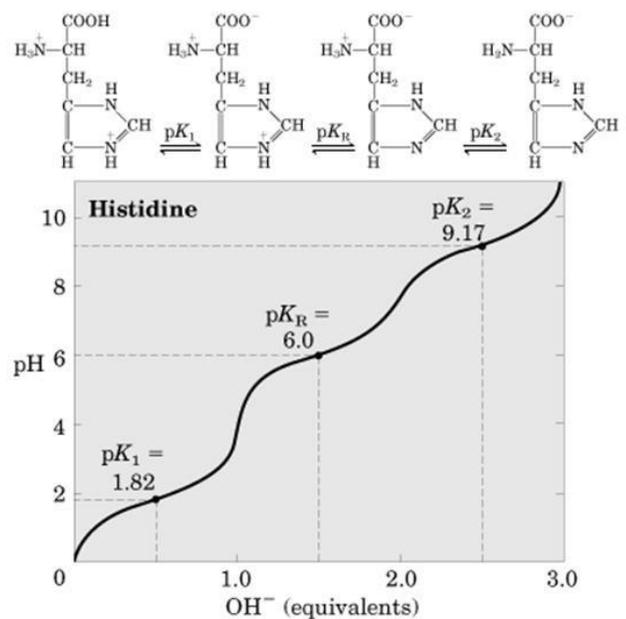
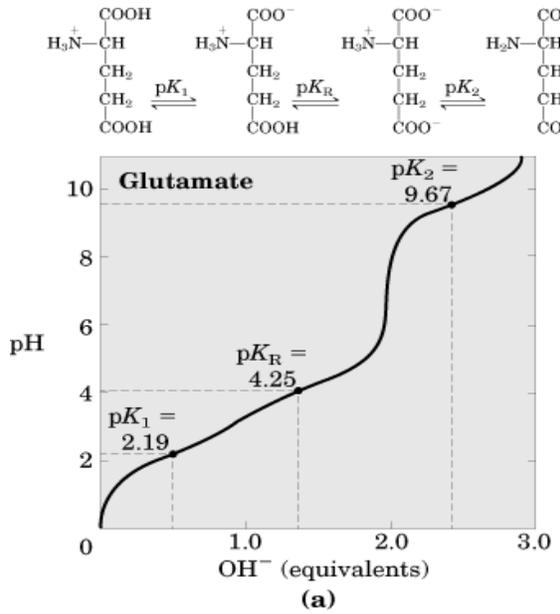
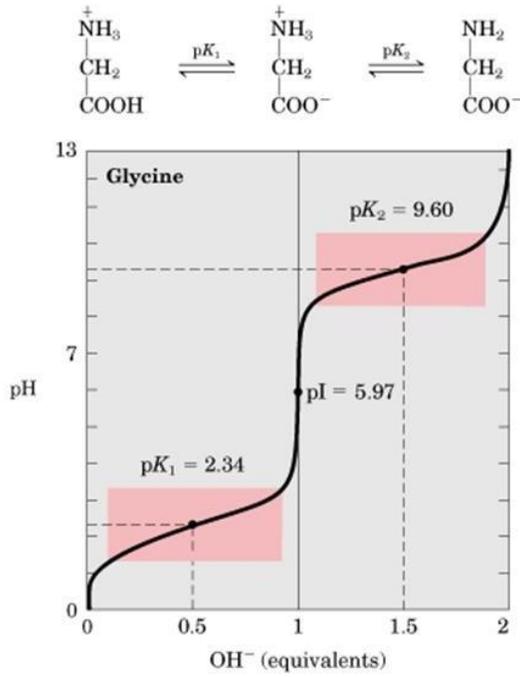
En medio ácido (pH < 2) actúan como bases (ganan H⁺):



En medio básico (pH > 11) actúan como ácidos (donan H⁺):



El conocimiento de las propiedades ácido-base de los aminoácidos es de mucha importancia para la comprensión y el análisis de las proteínas. Por otra parte, las técnicas de separación, identificación y cuantificación de los aminoácidos presentes en una proteína y el orden en que están colocados (secuencia) se basan también en su comportamiento ácido-base. A continuación se presentan las curvas de titulación ácido-base de la glicina, el ácido aspártico y la histidina.



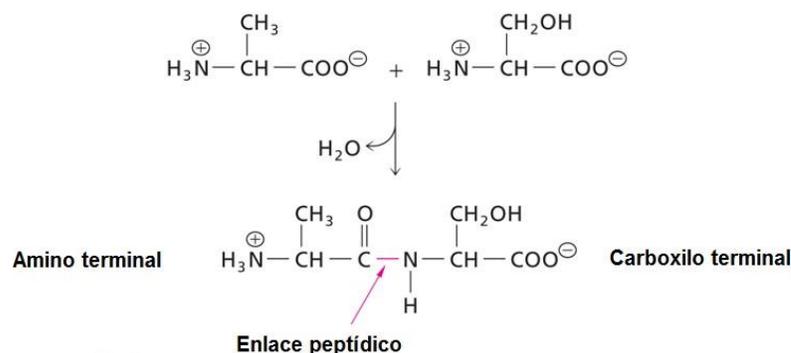
En la Tabla siguiente se resumen algunas de las propiedades de los 20 aminoácidos que componen las proteínas.

Propiedades de los aminoácidos formadores de proteínas

Nombre	Abreviatura	Masa del residuo (daltons)	Aparición en las proteínas (% mol)	pKa del grupo α-COOH	pKa del grupo α-NH ₃ ⁺	pKa de la cadena lateral ionizable	pI
Ác. aspártico	D, Asp	115,09	5,5	2,1	9,8	3,9	3,0
Ác. glutámico	E, Glu	129,12	6,2	2,2	9,7	4,2	3,2
Alanina	A, Ala	71,08	9,0	2,3	9,7	-	6,0
Arginina	R, Arg	156,20	4,7	2,2	9,0	12,5	10,8
Asparagina	N, Asn	114,11	4,4	2,0	8,8	-	5,4
Cisteína	C, Cys	103,14	2,8	1,8	10,8	8,3	5,0
Fenilalanina	F, Phe	147,18	3,5	1,8	9,1	-	5,5
Glutamina	Q, Gln	128,14	3,9	2,2	9,1	-	5,7
Glicina	G, Gly	57,06	7,5	2,3	9,6	-	6,0
Histidina	H, His	137,15	2,1	1,8	9,2	6,0	7,6
Isoleucina	I, Ile	113,17	4,6	2,4	9,7	-	6,0
Leucina	L, Leu	113,17	7,5	2,4	9,6	-	6,0
Lisina	K, Lys	128,18	7,0	2,2	9,0	10,0	9,7
Metionina	M, Met	131,21	1,7	2,3	9,2	-	5,6
Prolina	P, Pro	97,12	4,6	2,0	10,6	-	6,3
Serina	S, Ser	87,08	7,1	2,2	9,2	-	5,7
Treonina	T, Thr	101,11	6,0	2,6	10,4	-	5,6
Triptofano	W, Trp	186,21	1,1	2,4	9,4	-	5,9
Tirosina	Y, Tyr	163,18	3,5	2,2	9,1	10,1	5,7
Valina	V, Val	99,14	6,9	2,3	9,6	-	6,0

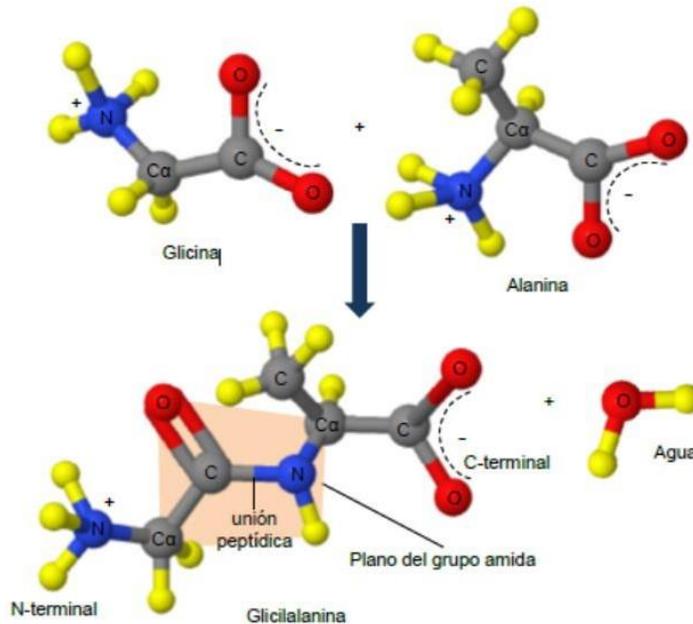
El enlace peptídico

Los aminoácidos se pueden unir para formar diferentes tipos de péptido (polipéptidos y proteínas). Los péptidos están formados por la unión de aminoácidos mediante un enlace covalente que se establece entre el grupo α-carboxilo de un primer aminoácido y el grupo α-amino del siguiente, dando lugar al desprendimiento de una molécula de agua. Este es el denominado enlace peptídico. Al unirse dos o más aminoácidos, siempre queda un extremo amino terminal y un grupo carboxilo terminal, independientemente de la longitud de la cadena.



© 2012 Pearson Education, Inc.

A continuación se presenta la formación del enlace peptídico de los aminoácidos glicina y alanina, para formar el dipéptido glicilalanina.



El producto de la reacción aún mantiene un grupo $-NH_2$ en un extremo, y un grupo $-COO^-$ en el otro, sin reaccionar. Esto permite que sigan añadiéndose aminoácidos al extremo carboxilo, formando péptidos más largos. Además, el comportamiento anfótero visto anteriormente es común a todas las cadenas de aminoácidos, independientemente del número de aminoácidos que la conforma, debido a los extremos de las mismas.

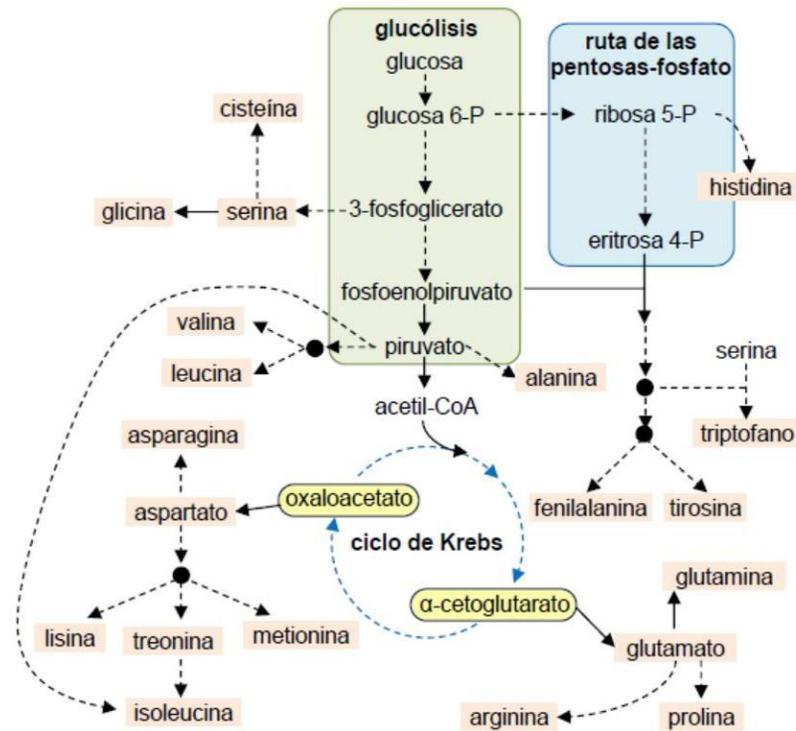
Breve semblanza de la biosíntesis y catabolismo de aminoácidos

Como hemos dicho anteriormente, los aminoácidos que componen las proteínas son 20, pero sólo algunas plantas y bacterias pueden sintetizar la totalidad de ellos. Los mamíferos sólo sintetizan de 10 a 11 aminoácidos (aminoácidos no esenciales) mediante rutas biosintéticas simples. Algunas vías de síntesis son muy complejas y con mucho gasto de energía, como la síntesis de los aminoácidos aromáticos.

Los aminoácidos que los mamíferos no pueden sintetizar son llamados aminoácidos esenciales, y deben ser incorporados en la dieta. Estos son, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina; y en las fases tempranas del desarrollo la arginina.

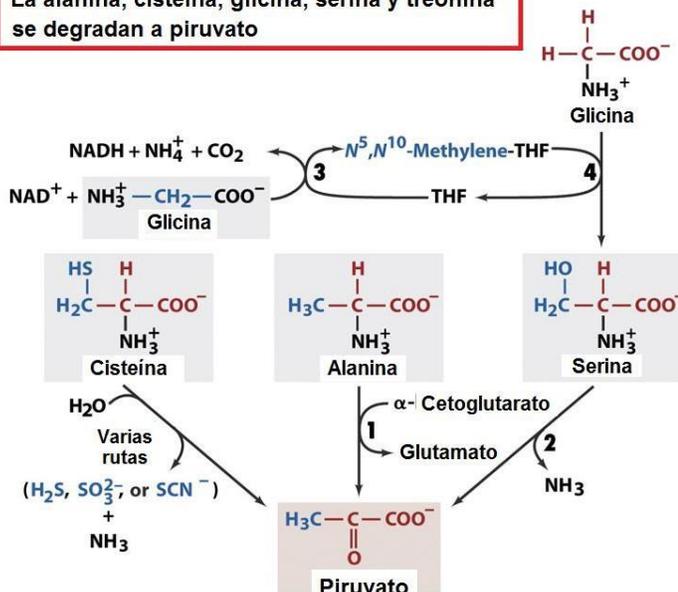
Todos los aminoácidos son sintetizados a partir de intermediarios de la glucólisis, del ciclo de Krebs y de la ruta de las pentosas-fosfato. Además, la hidrólisis de proteínas deja aminoácidos disponibles, los cuales son reutilizados por la célula, principalmente por la escasa disponibilidad de nitrógeno orgánico.

Las reacciones que involucra la síntesis de aminoácidos son de transaminación, y transferencia de grupos de un carbono y grupos aminos. A continuación se presenta el esquema general de los precursores de la síntesis de aminoácidos. Las flechas punteadas indican que la síntesis se realiza en varias etapas.



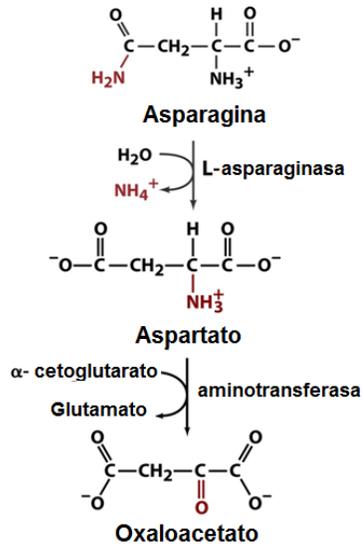
En el catabolismo de los aminoácidos los esqueletos carbonados pueden utilizarse tanto para la síntesis de azúcares (aminoácidos glucogénicos) como de ácidos grasos (aminoácido cetogénicos). Los glucogénicos generan piruvato e intermediarios del ciclo de Krebs, en tanto que los cetogénicos generan acetil-CoA y acetoacetyl-CoA. En este sentido, los aminoácidos también pueden ser utilizados como fuente de energía. Algunas de las rutas de degradación de aminoácidos se presentan a continuación:

La alanina, cisteína, glicina, serina y treonina se degradan a piruvato

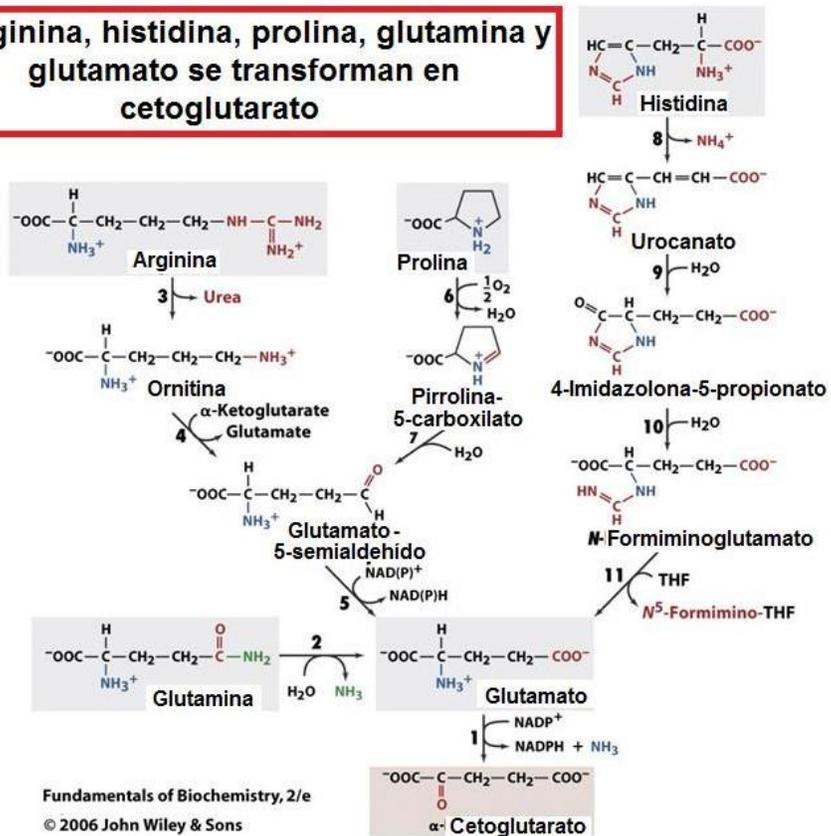


Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

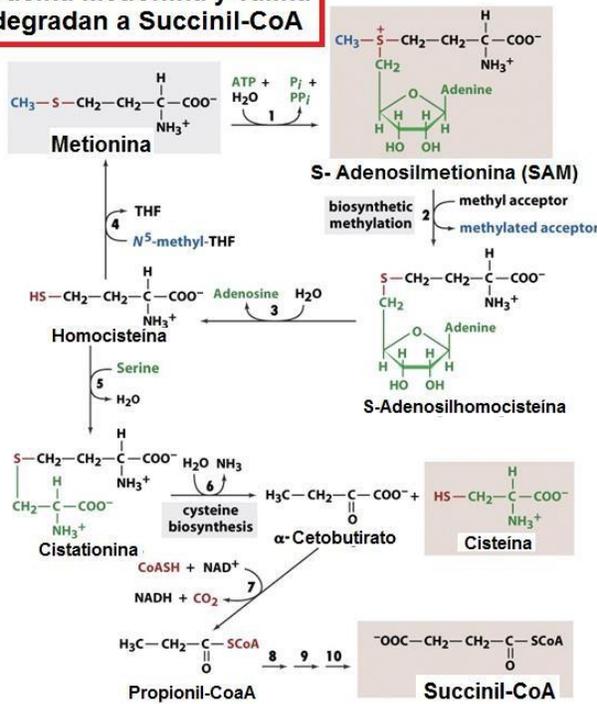
Asparagina y aspartato se convierten en oxaloacetato



Arginina, histidina, prolina, glutamina y glutamato se transforman en cetoglutarato



Isoleucina Metionina y valina se degradan a Succinil-CoA



Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Aminoácidos: Las unidades básicas para la construcción de las proteínas

La unión de varios de aminoácidos mediante enlaces peptídicos, da lugar a la formación de cadenas de diferentes tamaños llamadas péptidos. De acuerdo con algunos autores, si el número de aminoácidos que forma la molécula está en el rango de 2 a 10, se denominan oligopéptidos, si es superior a 10 se llaman polipéptidos y si el número es superior a 50 aminoácidos, se designan como proteínas. Las proteínas son polímeros de aminoácidos, por lo tanto son moléculas de relativamente grandes, pertenecen a la categoría de macromoléculas. Cientos o miles de aminoácidos forman una proteína. Aunque, generalmente la mayoría caen en el rango de 80 a 300 aminoácidos por subunidad proteica.

Existen varios niveles de estructuración en las proteínas: primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria y quinaria.

Estructura primaria. Secuencia de aminoácidos

Es la secuencia de aminoácidos de la proteína. Nos indica qué aminoácidos componen la cadena polipeptídica y el orden en que dichos aminoácidos se encuentran. Esta estructura es importante tanto genética, como estructuralmente.

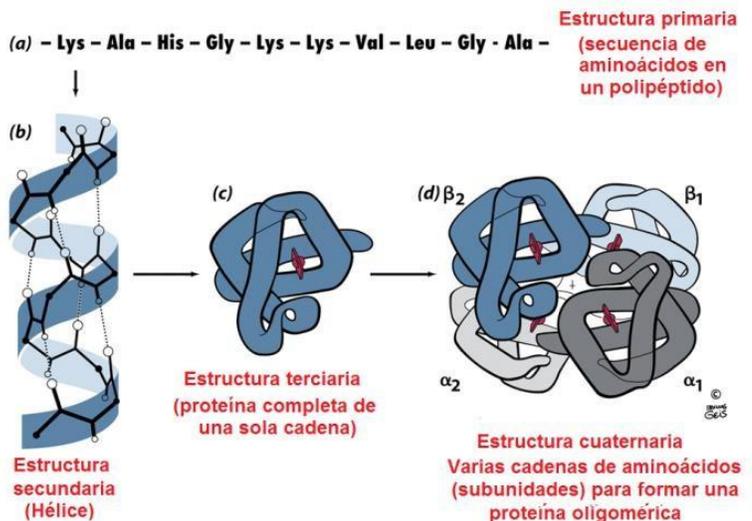
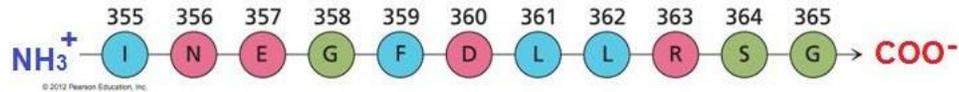
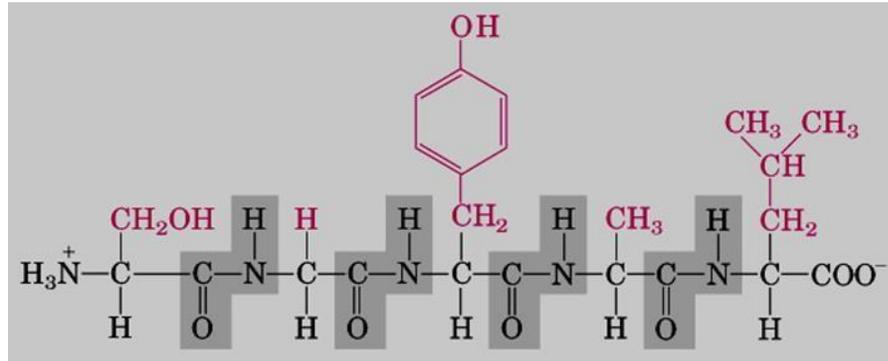


Figure 6-1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e

La secuencia de aminoácidos está determinada por la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero, el cual a su vez ha sido codificado de la secuencia de nucleótidos del ADN, que representa el gen de esa proteína. Estructuralmente, las configuraciones siguientes, estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria, están definidas por la estructura primaria, la cual especifica el plegamiento y enrollamiento de la cadena polipeptídica, y en algunos casos la interacción con otros polipéptidos. Por lo tanto, determina también la función de una proteína. Las posibilidades de estructuración a nivel primario son prácticamente ilimitadas. Independientemente de la longitud de la cadena polipeptídica, siempre hay un extremo amino terminal y un extremo carboxilo terminal que permanecen intactos. Por convención, la secuencia de una proteína se lee siempre a partir de su extremo amino.

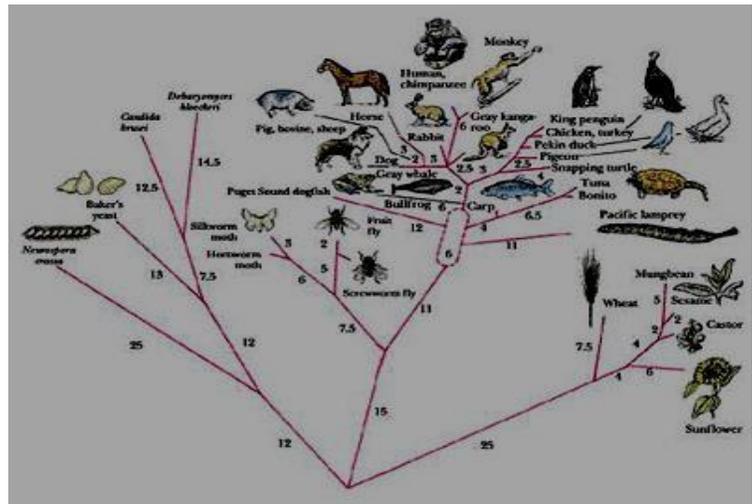


Como consecuencia del establecimiento de enlaces peptídicos entre los distintos aminoácidos que forman la proteína se origina una cadena principal o "esqueleto" a partir del cual emergen las cadenas laterales de cada aminoácido.



Los átomos que componen la cadena principal de la proteína son el N del grupo amino (condensado con el aminoácido precedente), el C α (a partir del cual emerge la cadena lateral) y el C del grupo carboxilo (que se condensa con el aminoácido siguiente). Por lo tanto, la unidad repetitiva básica que aparece en la cadena principal de una proteína es: (-NH-C α -CO-).

La comparación de la estructura primaria de una misma proteína en especies diversas tiene un enorme interés desde el punto de vista funcional y filogenético. Cuanto más alejadas estén las especies analizadas en el árbol filogenético, más diferencias se podrán observar en la estructura primaria de proteínas análogas.



A menudo se encuentra que ciertos aminoácidos aparecen siempre en idéntica posición en todas las especies estudiadas. Estos aminoácidos reciben el nombre de invariantes o conservados, y suelen ser indispensables para la función y estructura correcta de la proteína. Cualquier mutación en estas posiciones puede ser letal para el organismo.

Estructura secundaria. Interacciones a entre aminoácidos situados a corta distancia

Es el plegamiento que la cadena polipeptídica adopta debido a la formación de Puentes de hidrógeno entre los átomos que forman el enlace peptídico y que están situados a corta distancia. Los puentes de hidrógeno se establecen entre los grupos -CO- y -NH- del enlace peptídico (el CO como aceptor de H y el NH como donador H).

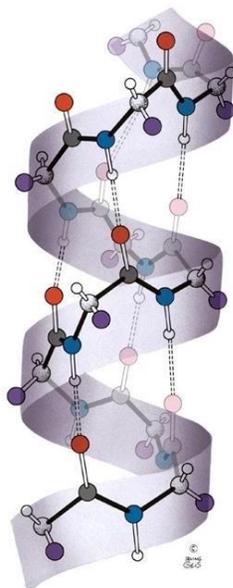
De esta forma, la cadena polipeptídica es capaz de adoptar conformaciones de menor energía libre, y por tanto, más estables. Se pueden distinguir varios tipos de conformaciones que determinan la estructura secundaria de una proteína: a) Conformación al azar, b) Hélice α , c) Hoja β , d) Giros β y e) Estructuras supersecundarias.

Conformación al azar

En algunas proteínas, o en ciertas regiones de la misma, no existen interacciones de suficiente consideración como para que se pueda distinguir un nivel de organización superior a la estructura primaria. En estos casos se habla de conformación al azar. Por ejemplo el complejo estructural denominado dedo de zinc, muy común en proteínas que interaccionan con el DNA.

Conformación α -hélice

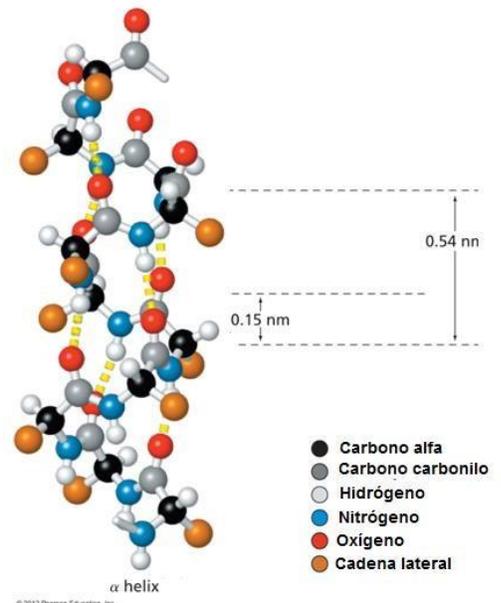
En la década de 1930, Linus Pauling propuso que el H de un grupo NH en un aminoácido y el O de un grupo C=O de otro aminoácido podían interactuar para formar un puente de hidrógeno. Esta interacción puede formar la estructura polipeptídica denominada Hélice alfa. En una hélice α , el grupo CO del aminoácido n está unido mediante puente de hidrógeno al grupo NH del aminoácido (n+4).



Fundamentals of Biochemistry, 2/e

Esta conformación helicoidal dextrógira tiene 3.6 residuos de aminoácidos por giro. Las líneas punteadas indican enlaces de hidrógeno entre los grupos C=O y los grupos N-H que están a lo largo de los cuatro residuos más alejados de la cadena polipeptídica. Cada enlace peptídico puede establecer dos puentes de hidrógeno.

Por estas razones, la conformación α -Hélice es una estructura periódica (repetitiva). Donde cada aminoácido contribuye con 0.15 nm de longitud (1.5 \AA), entonces la longitud total de cada vuelta es de 5.4 \AA .



© 2012 Pearson Education, Inc.

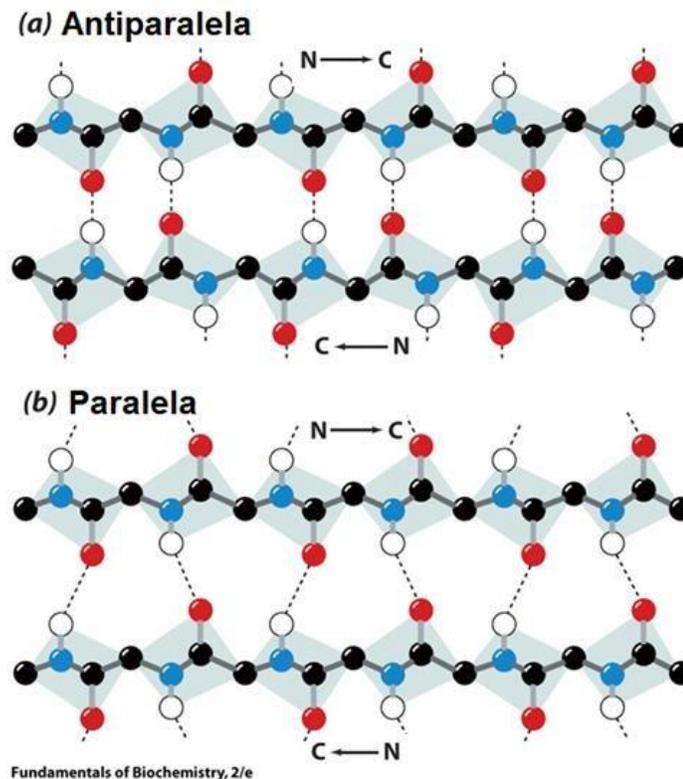
Las cadenas laterales de los aminoácidos se sitúan en la parte externa de la hélice, lo que evita problemas de impedimentos estéricos.

Por esta razón, esta estructura puede albergar a cualquier aminoácido, a excepción de la prolina, cuyo C α no tiene libertad de giro, por estar integrado en una estructura cíclica. Por este motivo, la prolina suele determinar una interrupción en la conformación en hélice α . Los aminoácidos muy polares, también desestabilizan la hélice α porque los puentes de hidrógeno pierden importancia frente a las interacciones electrostáticas de atracción o repulsión de las cadenas cargadas. Por este motivo la estructura en hélice α es la que predomina a valores de pH en los que los grupos ionizables de las cadenas laterales, no están cargados o ionizados. En caso contrario, adoptan la conformación al azar.

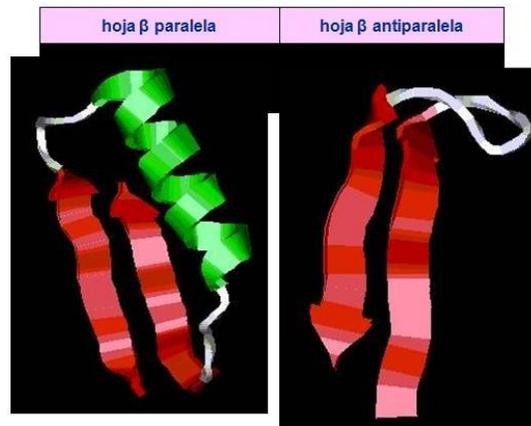
Hojas o láminas plegadas- β

Pauling también predijo otra estructura polipeptídica denominada lamina plegada (lámina plegada- β).

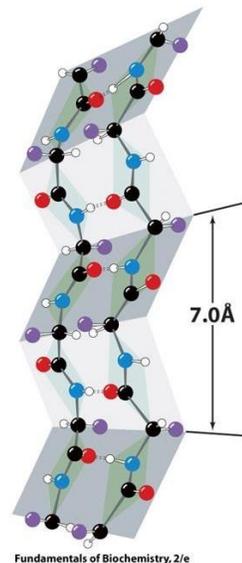
Cuando la cadena principal de un polipéptido se estira al máximo que permiten sus enlaces covalentes, se adopta una configuración espacial denominada estructura β , que suele representarse como una flecha. Las estructuras β de distintas cadenas polipeptídicas o bien las estructuras β de distintas zonas de una misma cadena polipeptídica pueden interactuar entre sí mediante puentes de hidrógeno, dando lugar a estructuras laminares llamadas por su forma: Hojas plegadas β . En esta estructura las cadenas laterales de los aminoácidos se sitúan de forma alternada a la derecha y a la izquierda del esqueleto de la cadena polipeptídica. Cuando las estructuras β tienen el mismo sentido NH $^+$ \rightarrow COO $^-$ la hoja β resultante es paralela, y si las estructuras β tienen sentidos opuestos, la hoja plegada resultante es antiparalela.



Hojas β . Las líneas punteadas indican Puentes de hidrógeno entre las hebras. Las cadenas laterales se omiten para mayor claridad. (a) Una hoja β antiparalela, (b) una hoja β paralela.



Representación de Hojas plegadas- β en rojo, en verde una hélice- α .



Apariencia plisada de una hoja β . Las líneas punteadas indican enlaces de hidrógenos. Los grupos R (violeta) alternados en cada cadena polipeptídica se extiende hacia lados opuestos de la hoja y están inscritos en cadenas adyacentes.

Giros (bucles) β

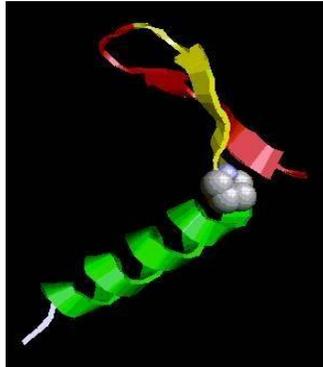
Secuencias de la cadena polipeptídica con estructura α o β a menudo están conectadas entre sí por medio de los llamados giros- β . Son secuencias cortas, con una conformación característica que impone un brusco giro de 180° a la cadena principal de un polipéptido.

Ciertos aminoácidos consecutivos como Asn, Gly y Pro (que se acomodan mal en estructuras de tipo α o β) pueden ocasionar la formación de este tipo de estructura. La conformación de los giros β está estabilizada generalmente por medio de puentes de hidrógeno entre ciertos aminoácidos 1 y 4 del giro β .



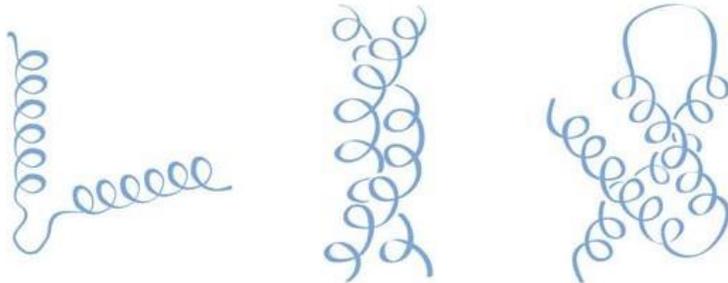
Estructuras Supersecundarias

También llamadas Motivos, son combinaciones de las tres estructuras secundarias anteriores en mismo segmento de la cadena polipeptídica.

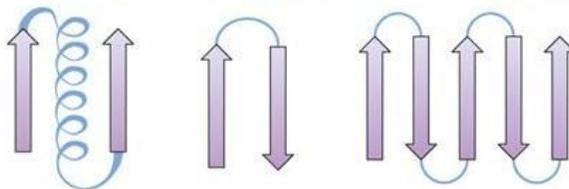


Estructuras Supersecundarias

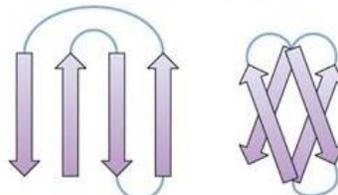
(a) Hélice-Bucle-Hélice (b) Hélice enrollada (c) Haz de Hélice



(d) Unidad $\beta\alpha\beta$ (e) Horquilla (f) β -Meandro



(g) Llave Griega (h) β -Emparedado



© 2012 Pearson Education, Inc.

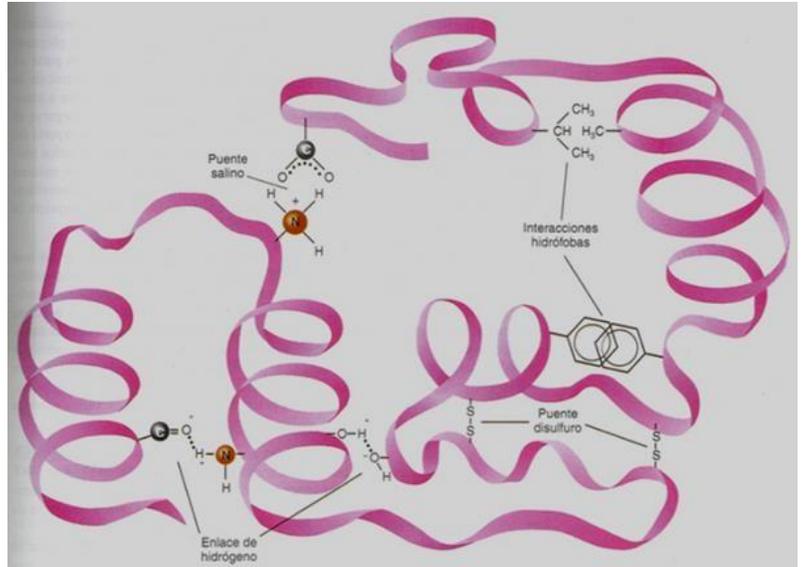
Estructura terciaria. Interacciones entre aminoácidos situados a larga distancia

La estructura terciaria es el plegamiento que la cadena polipeptídica adopta gracias a la formación de puentes de hidrógeno entre los átomos que forman el enlace peptídico y otras interacciones en las cadenas laterales de aminoácidos situados a larga distancia.

Las fuerzas que estabilizan la estructura terciaria de una proteína se establecen entre las distintas cadenas laterales de los aminoácidos que la componen. Los enlaces propios de la estructura terciaria pueden ser de dos tipos: covalentes y no covalentes.

Los enlaces covalentes pueden deberse a:

- (1) La formación de un puente disulfuro entre dos cadenas laterales de Cisteína
- (2) La formación de un enlace amida (-CO-NH-) entre las cadenas laterales de la Lisina y un AA dicarboxílico (Glutámico o Aspártico).



Los enlaces no covalentes pueden ser de cuatro tipos:

- (1) Fuerzas electrostáticas entre cadenas laterales ionizadas, con cargas de signo opuesto,
- (2) Puentes de hidrógeno, entre las cadenas laterales de aminoácidos polares
- (3) Interacciones hidrofóbicas entre cadenas laterales no polares y
- (4) Fuerzas de polaridad debidas a interacciones dipolo-dipolo

Para las proteínas que constan de una sola cadena polipeptídica (carecen de estructura cuaternaria), la estructura terciaria es la máxima información estructural que se puede obtener. La estructura terciaria es una disposición precisa y única en el espacio, y surge a medida que se sintetiza la proteína. En otras palabras, la estructura terciaria está determinada por la secuencia de aminoácidos (estructura primaria).

Es la disposición tridimensional de todos los átomos que componen la proteína, que da la conformación absoluta de la molécula. La estructura terciaria de una proteína es la responsable directa de sus propiedades biológicas, ya que la disposición espacial de los distintos grupos funcionales de las cadenas laterales determina su interacción con los diversos ligandos.

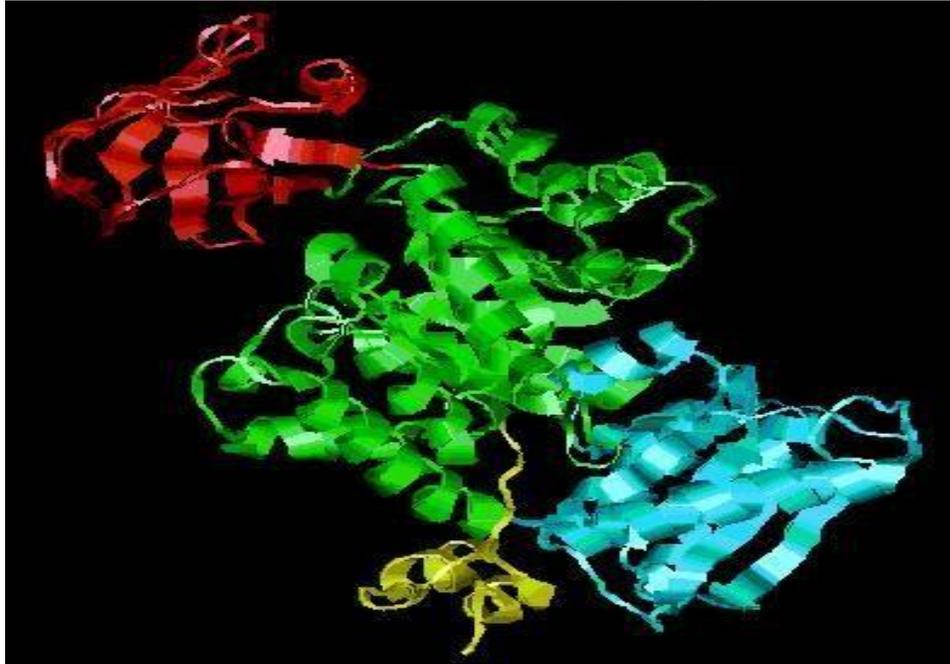
Se distinguen dos tipos de estructura terciaria:

A. Proteínas con estructura terciaria de Tipo Fibroso. En este caso, los elementos de estructura secundaria (hélices α u hojas β) pueden mantener su ordenamiento sin recurrir a grandes modificaciones, tan sólo introduciendo ligeras torsiones longitudinales, como en las hebras de una cuerda. Ejemplos el colágeno, la queratina del cabello o la fibroína de la seda.

B. Proteínas con estructura terciaria de Tipo Globular. Son más frecuentes, no existe una dimensión que predomine sobre las demás, y su forma es aproximadamente esférica. En este

tipo de estructuras se suceden regiones con estructuras al azar, hélice α , hoja β , bucles y estructuras supersecundarias.

Existen regiones diferenciadas dentro de la estructura terciaria de las proteínas que actúan como unidades autónomas de plegamiento y/o desnaturalización de las proteínas, denominadas Dominios. Estas regiones constituyen un nivel estructural intermedio entre las estructuras secundaria y terciaria. Los dominios se pliegan por separado a medida que se sintetiza la cadena polipeptídica, es la asociación de los distintos dominios la que origina la estructura terciaria.



Representación de la proteína piruvato quinasa, que consta de 4 dominios, cada uno representado de un color.

Estructura cuaternaria. Varias subunidades proteicas (oligómeros)

Cuando una proteína consta de más de una cadena polipeptídica, es decir, cuando se trata de una proteína oligomérica, decimos que tiene estructura cuaternaria. La Estructura cuaternaria implica la interacción de más de una cadena polipeptídica. Es la asociación de diferentes subunidades para formar complejos funcionales, en forma de dímeros, trímeros, tetrámeros, etc.

La estructura cuaternaria debe considerar: el número y la naturaleza de las distintas subunidades o monómeros que integran el oligómero y la forma en que se asocian en el espacio para dar lugar al oligómero.

Las fuerzas que mantienen unidas las distintas cadenas polipeptídicas son las mismas que estabilizan la estructura terciaria. Las más abundantes son las interacciones débiles (hidrofóbicas, polares, electrostáticas y puentes de hidrógeno), aunque en algunos casos, como en las inmunoglobulinas, la estructura cuaternaria se mantiene mediante puentes disulfuro.

El ensamblaje de los monómeros se realiza de forma espontánea, lo que indica que el oligómero presenta un mínimo de energía libre con respecto a los monómeros.

Estructura Quinaria. Asociaciones supramoleculares

En muchos casos, las proteínas se agrupan entre sí o con otros grupos de biomoléculas para formar estructuras supramoleculares, o sea de orden superior y que tienen un carácter permanente.

Este nivel de asociación recibe el nombre de estructura quinaria, la cual puede ser de dos tipos: asociaciones entre proteínas y asociaciones de proteínas con otras biomoléculas.

Propiedades de las proteínas

Especificidad

La especificidad se refiere a la función que tiene la proteína, la cual está determinada por la estructura primaria que le otorga una conformación espacial propia; por lo que un cambio en la estructura de la proteína puede significar una pérdida de la función. Además, cada especie biológica posee algunas proteínas que otros organismos no tienen, y aún dentro de una especie hay diferencias proteicas entre individuos. Esto no ocurre con los lípidos y carbohidratos, los cuales son comunes a todos los seres vivos.

La especificidad de las proteínas explica algunos fenómenos biológicos como injertos biológicos; compatibilidad o no de trasplantes de órganos y sueros sanguíneos, además de permitir llevar a cabo estudios filogenéticos y establecer el parentesco evolutivo entre especies.

Desnaturalización

Consiste en la pérdida de la estructura tridimensional o conformación nativa por romperse los enlaces de la estructura cuaternaria, terciaria o secundaria, afectando la función biológica de la proteína. Este proceso recibe el nombre de desnaturalización. Todas las proteínas desnaturalizadas tienen la misma conformación, muy abierta y con una interacción máxima con el disolvente, por lo que una proteína soluble en agua cuando se desnaturaliza se hace insoluble en agua y precipita. La desnaturalización se puede producir por factores como cambios de temperatura (huevo cocido o frito) y presión, variaciones del pH, alta salinidad, etc.

La desnaturalización puede ser reversible o irreversible. En el primer caso, los factores responsables han actuado con escasa intensidad y durante poco tiempo, por lo que la conformación nativa de la proteína puede recuperarse, este proceso se conoce como renaturalización. Sin embargo, la desnaturalización generalmente es irreversible.

Solubilidad

Normalmente, las proteínas globulares son solubles en agua, mientras que las proteínas con estructura terciaria fibrilar, al ser alargadas son insolubles. La solubilidad se debe a las características de los radicales R, muchos de los aminoácidos apolares se sitúan en el interior de la estructura, y los polares, que pueden establecer puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, se localizan en la periferia donde quedan solvatados. Esta capa de agua impide la unión entre proteínas. Si se pierde la capa de solvatación, las proteínas se unen entre sí y forman un agregado insoluble que precipita.

Capacidad amortiguadora

Al igual que los aminoácidos, las proteínas tienen un comportamiento anfótero, debido a la existencia de grupos ionizables en las cadenas laterales y de grupos $-\text{COOH}$ y $-\text{NH}_2$ terminales. Esto permite que sean capaces de neutralizar las variaciones de pH del medio, ya que pueden comportarse como un ácido (donando e^-) o una base (aceptando e^-) del medio donde se encuentran. Habrá un pH donde la carga neta de la proteína sea nula, ese valor es el punto isoeléctrico, el cual es característico de cada proteína.

Clasificación de las proteínas

Desde el punto de vista químico, las proteínas se clasifican en dos grupos, holoproteínas, formadas solamente por aminoácidos, y heteroproteínas, que están formadas por una fracción proteica y un componente no proteico que se denomina grupo prostético, el cual puede ser un azúcar, un lípido, un ácido nucleico, un grupo heme o simplemente un ión inorgánico. En ausencia del grupo prostético, la proteína no es funcional y se llama apoproteína.

Según la forma de la proteína también se pueden clasificar en globulares y fibrosas.

Por su función pueden ser estructurales, las cuales dan apoyo estructural a las células y tejidos (como las glicoproteínas que forman parte de las membranas, o las histonas que forman parte de los cromosomas); de transporte (como las que realizan transporte transmembranal en ambos sentidos); de defensa, que protegen al organismo contra posibles ataques de agentes extraños (como las proteínas relacionadas con la patogénesis); hormonales; enzimáticas, que de hecho son las más numerosas y especializadas, las cuales aumentan la velocidad de las reacciones químicas, y de reserva (como la Ovoalbúmina de la clara de huevo, la Gliadina del grano de trigo, y la Lactoalbúmina de la leche).

Enzimas y Cinética Enzimática

Todas las reacciones químicas del metabolismo celular se realizan gracias a la acción de ciertas moléculas de origen proteico llamadas: Enzimas. Entonces, con excepción de cierto tipo de ARN (ARN catalítico, llamado ribozimas), las enzimas son biocatalizadores de naturaleza proteica, capaces de funcionar fuera de la célula u organismo que las produce.

Las enzimas se encargan de acelerar las reacciones bioquímicas del metabolismo sin alterar el estado de equilibrio ni el balance energético de dichas reacciones. La sustancia sobre la que actúa una enzima se denomina sustrato.

Un Poco de Historia: Pasteur descubrió que la fermentación del azúcar mediante levaduras, con su conversión en alcohol etílico y anhídrido carbónico era catalizada por fermentos.

En 1897 Buchner logró extraer de las células de levadura las enzimas que catalizan la fermentación alcohólica



Propiedades de las enzimas

Las enzimas aceleran una reacción disminuyendo la energía de activación requerida para llevar a cabo la reacción, no sufren ninguna alteración ni se consumen durante el proceso y actúan sin alterar el estado de equilibrio de la reacción. Todas estas características son generales y compartidas con los demás catalizadores químicos. Sin embargo presentan otro tipo de características exclusivas que no comparten con los demás catalizadores, por ejemplo:

1. Especificidad. Debido a su naturaleza proteica las enzimas son moléculas muy específicas. En general presentan dos tipos de especificidad:

a) Especificidad de en el mecanismo de acción: Esta es porque la enzima actúa sobre un determinado tipo de reacción y depende del tipo de enlace, no del tipo de sustrato. Por ejemplo, las fosfatasas, separan los grupos fosfato de cualquier tipo de molécula. También hay deshidrogenasas, oxidasas, etc.

b) Especificidad de sustrato: En este caso la acción de la enzima es extremadamente selectiva sobre un sustrato específico. Indica el sustrato sobre el que actúa la enzima. A su vez hay dos formas de especificidad de sustrato: La absoluta que es cuando la enzima actúa sobre un determinado sustrato. Ej. Lactasa que únicamente desdobla los enlaces glicosídicos de la lactosa y la de grupo, cuando la enzima puede actuar sobre un grupo de moléculas que presentan un determinado enlace. Por ejemplo las lipasas y peptidasas.

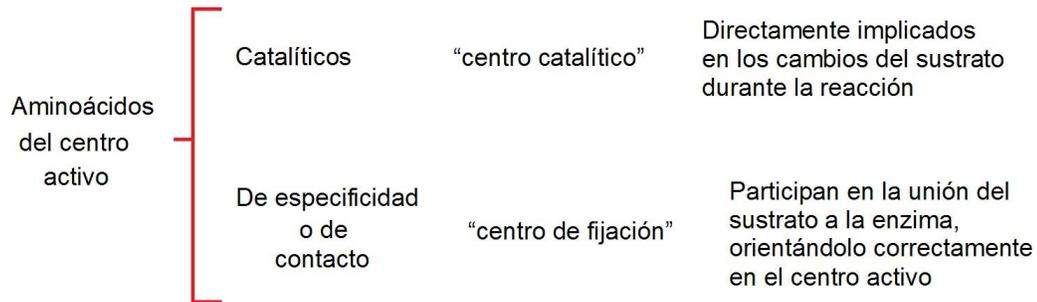
2. Eficacia. Son eficaces en pequeñas cantidades. Tienen un número de recambio alto, que varía entre 100 y 36 millones. El número de recambio o actividad molar, se define como la cantidad de sustrato transformado en la unidad de tiempo por una cantidad dada de enzima. Por ej. la catalasa hidroliza 5.6×10^6 moléculas de H_2O_2 por molécula de enzima por minuto.

Las enzimas tienen pesos moleculares que oscilan entre 12.000 y un millón de Daltons.

Estructura de las enzimas

En cada enzima existe una región, denominada centro activo, este es una pequeña región de la enzima que constituye una hendidura o depresión en su superficie, a la que se unen el sustrato (reaccionante) y los cofactores (si los hay) y donde transcurre la reacción de manera acelerada (catálisis), es decir, donde el sustrato se transforma en producto.

Los aminoácidos que forman el centro activo se clasifican de la siguiente manera:



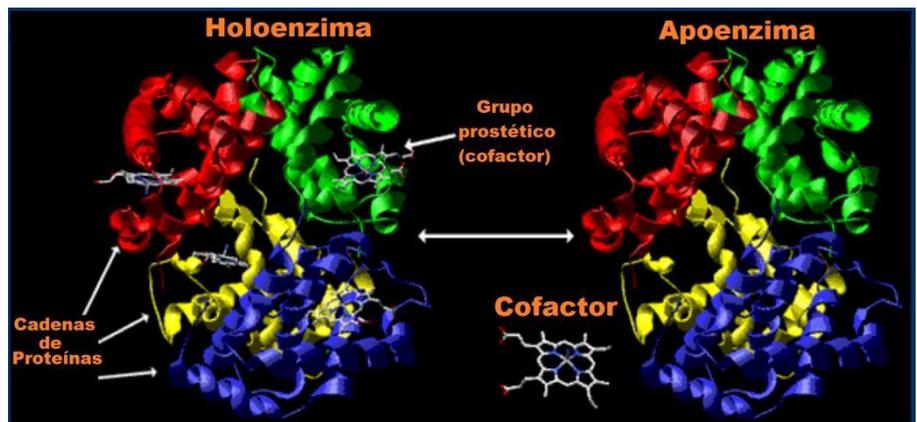
Como ya se estableció en el tema de proteínas, a las proteínas conjugadas poseen un grupo proteico unido a un grupo no proteico (prostético). En el caso de las enzimas Según su composición pueden ser de dos tipos:

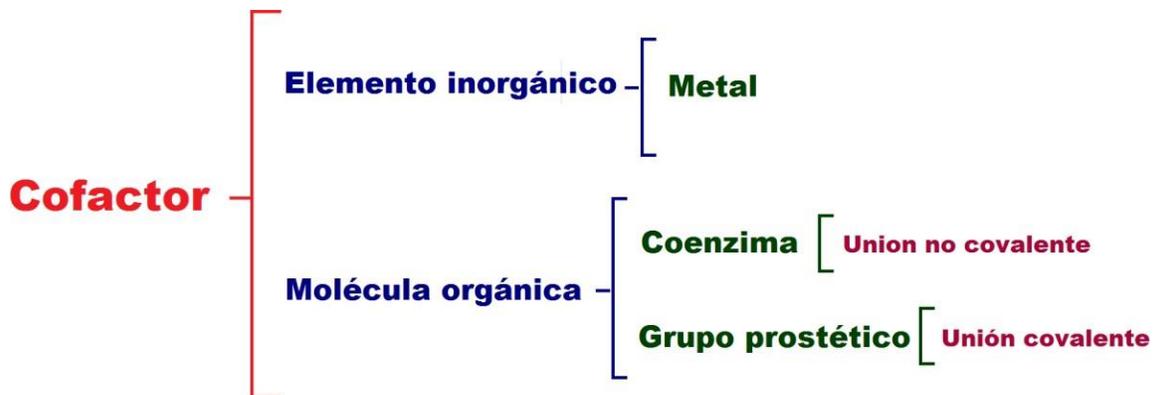
- Enzimas simples: las que están constituidas por una o varias cadenas proteínicas.
- Holoenzimas: las que están formadas por una parte proteica llamada apoenzima y otra no proteica denominada cofactor.

HOLOENZIMA = APOENZIMA + COFACTOR

El cofactor puede ser una molécula inorgánica (iones metálicos como Fe, Cu, Zn, Mn, Mg, etc.) o puede ser una molécula orgánica. En este caso, si la unión al apoenzima es covalente se denomina grupo prostético y si no es covalente coenzima.

Las holoenzimas son proteínas conjugadas que para poder ser funcionales necesitan estar formadas por una parte proteica (apoenzima) y un cofactor no proteico (que puede ser una molécula orgánica llamada coenzima o un ión metálico o ambos).





Las enzimas que requieren de iones metálicos como cofactores se llaman metaloenzimas. En estas enzimas los iones metálicos pueden actuar como:

- como el centro catalítico primario
- como grupo puente para unir al sustrato y la enzima y
- como agente estabilizante de la conformación de la enzima en su forma catalíticamente activa.

Enseguida se presentan algunos de los principales cofactores metálicos.

Activadores metálicos que actúan como cofactores

Elemento	Enzima (s) Activada(s)
Zn ⁺⁺	Deshidrogenasas, anhidrasa carbónica, ARN y ADN polimerasas.
Mg ⁺⁺	Fosfohidrolasas, RUBISCO, fosfotransferasas, fosfatasas.
Mn ⁺⁺	Arginasas, peptidasas, quinasas.
Mo	Nitratoreductasa, nitrogenasa.
Fe ⁺⁺ y Fe ⁺⁺⁺	Citocromos, catalasas, ferredoxina, peroxidasas, nitratoreductasa.
Cu ⁺⁺	Citocromo oxidasa, tirosinasa, Ácido ascórbico oxidasa, plastocianina.
Ca ⁺⁺	1,3-β- glucano sintetasa, calmodulina.
K ⁺	Piruvato fosfoquinasa, ATPasa.
Co	Vitamina B ₁₂ hallada en microorganismos y animales, pero no en plantas. Importante en la fijación simbiótica de nitrógeno.
Ni ⁺⁺	Ureasa.

Esto resalta la importancia de los minerales para el buen funcionamiento y crecimiento de los seres vivos. Aunque la mayoría de los minerales no se requieren en grandes cantidades.

Las coenzimas generalmente son vitaminas derivados de vitaminas. Las vitaminas se definen como compuestos orgánicos que en concentraciones muy bajas (trazas) son vitales para el funcionamiento adecuado de las células, por lo que en el caso de los organismos heterótrofos, es necesario consumirlas en la dieta. Enseguida se presentan algunas de las principales vitaminas que actúan como coenzimas.

VITAMINA	COFACTOR	
B ₃ (Niacina)	NADPH+H (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) y NAD (nicotinamida adenina dinucleótido)	Actúan en el transporte de electrones transfiriendo átomos de H
B ₂ (Riboflavina)	FAD (flavina adenina dinucleótido)	
E y K	Coenzima Q	
B ₆ (Piridoxina)	Piridoxal Actúa en la transferencia de grupos amino	
B ₇ (Biotina)	Biotina Actúa en la transferencia de grupos CO ₂	
B ₁ (Tiamina)	Tiamina pirofosfato	Intervienen en la transferencia de grupos acilo
B ₅ (Ac. Pantoténico)	Coenzima A	
B ₉ (Ac. Fólico)	Ácido tetra hidrofólico	Intervienen en la transferencia de grupos alquilo
B ₁₂ (Cianocobalamina)	Cobalamina	

Clasificación y nomenclatura de las enzimas

Existen diversas formas de nombrar a las enzimas:

- Se pueden usar nombres vulgares establecidos arbitrariamente, por ejemplo la tripsina, la quimiotripsina, la pepsina, etc.
- Se puede usar el nombre del sustrato sobre el que actúa mas la terminación “asa”, por ejemplo la ureasa, la sacarasa, la maltasa, etc.
- Se puede emplear también el nombre del sustrato sobre el que actúa más el de la coenzima (si interviene alguna) mas nombre de la reacción sobre la que actúa mas la terminación “asa”, por ejemplo la piruvato-NaD-deshidrogenasa, la glucosa fosfotransferasa, etc.

En un esfuerzo para eliminar estas ambigüedades y confusión, y proporcionar las reglas para designar racionalmente al rápidamente creciente número de enzimas nuevas, la International Union of Biochemistry (IUB), adoptó un esquema para la clasificación funcional sistemática y la nomenclatura de los enzimas. Así, las enzimas se clasifican y designan de acuerdo con la naturaleza de las reacciones químicas que catalizan. De esta manera se definieron 6 clases de enzimas divididas a su vez en subclases y sub-subclases.

- Oxidoreductasas:** son las que catalizan reacciones de oxidación o reducción del sustrato, es decir, procesos de transferencia de electrones.
- Transferasas:** las que intervienen en reacciones de transferencia de un grupo funcional de un sustrato a otro. Por ejemplo las quinasas, que transfieren grupos fosfato.
- Hidrolasas:** son las que aceleran reacciones de hidrólisis en las que se rompe una molécula por introducción de una molécula de agua disociada en sus

componentes: OH⁻ y H⁺. Por ejemplo las esterasas, las peptidasas y las glucosidasas.

4. Liasas: Si participan en reacciones en las que se rompen enlaces C–C; C–O o C–N, dando lugar a la aparición de dobles enlaces o liberación de grupos químicos. Ejemplos desaminasas y descarboxilasas.

5. Isomerasas: Intervienen en reacciones en las que una molécula se transforma en su isómero. Ejemplo la triosa isomerasa.

6. Ligasas: las aceleran reacciones en las que dos o más moléculas se unen para dar otra más compleja. Catalizan la formación de enlaces y precisan energía que procede del ATP.

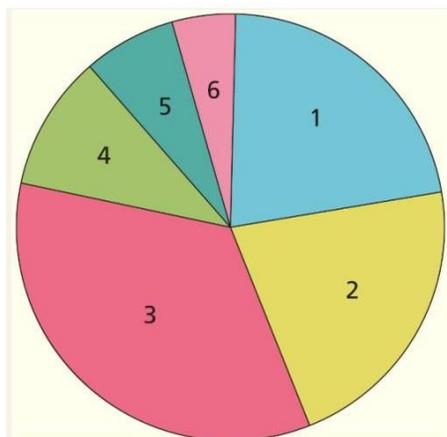
Enseguida se presentan las clases y algunas de las subclases correspondientes a cada clase.

<p>1.- Oxidorreductasas Transferencia de electrones</p> <p>1.1 Actúan sobre grupos hidroxilo CH-OH</p> <p>1.2 Actúan sobre grupos ceto C=O</p> <p>1.3 Actúan sobre grupos alqueno -CH=CH-</p> <p>1.4 Actúan sobre grupos amino CH-NH_2</p> <p>1.5 Actúan sobre grupos imino CH-NH-</p> <p>1.6 Actúan sobre grupos NADH y NADPH</p>	<p>2.- Transferasas Transferencia de grupos funcionales</p> <p>2.1 Grupos de un átomo de carbono</p> <p>2.2 Grupos aldehído y cetona</p> <p>2.3 Grupos de acilo</p> <p>2.4 Grupos glucósido</p> <p>2.5 Grupos fosfato</p> <p>2.6 Grupos con azufre</p>	<p>3.- Hidrolasas Reacciones de hidrólisis</p> <p>3.1 Esteres</p> <p>3.2 Enlaces glucosídicos</p> <p>3.3 Enlaces peptídicos</p> <p>3.4 Otros enlaces C–N</p> <p>3.5 Enlaces anhídridos</p>
<p>4.- Liasas Adición a dobles enlaces</p> <p>4.1 Adición de grupos a alquenos -CH=CH-</p> <p>4.2 Adición de grupos ceto C=O</p> <p>4.3 Adición de grupos nitrilo C=N</p>	<p>5.- Isomerasas Reacciones de isomerización (racemasas)</p>	<p>6.- Ligasas Participan en la formación de enlaces covalentes, con hidrólisis de ATP</p> <p>6.1 C–O</p> <p>6.2 C–S</p> <p>6.3 C–N</p> <p>6.4 C–C</p>

La nomenclatura de la IUB comienza con las siglas EC (que significa Enzyme Commission) seguida por el número de la clase, luego la subclase, la sub subclase y el cuarto número, es el número de serie de la enzima asignado arbitrariamente en la sub-subclase. Por ejemplo, en la enzima EC 3.4.17.1.

El número 3 indica que la enzima pertenece a la clase de las hidrolasas, el 4 indica que actúa sobre el enlace peptídico (C-N), el número 17 designa la sub-subclase metalo- carboxipeptidasas. El cuarto número (1) es el número de serie. La enzima en cuestión es la carboxipeptidasa A, la cual tiene un ion Zn²⁺ como cofactor que es esencial para su actividad catalítica.

La proporción de todas las enzimas conocidas de acuerdo a su clasificación en el Sistema EC se presenta enseguida, como puede observarse existe un mayor número de hidrolasas, oxidoreductasas y transferasas.



Catálisis molecular

Un catalizador modifica la velocidad de una reacción química sin ser utilizado o aparecer como uno de los productos de la reacción. En una reacción bioquímica en la que un sustrato (S) se transforma en un producto (P), utilizando una enzima (E):



Esta reacción puede ocurrir siempre y cuando en un momento dado, cierta fracción de moléculas de S, posea mucho más energía que el resto de ellas, la suficiente para que alcancen un estado activado, llamado Estado de transición, en el que la energía es tal que puede formarse o romperse un enlace químico, para generar el producto (P). El estado de transición está en el límite del valor de energía que separa a los reactivos de los productos. En el estado de transición La velocidad de reacción es proporcional a la concentración de cada una de las especies químicas (reactivos o productos).

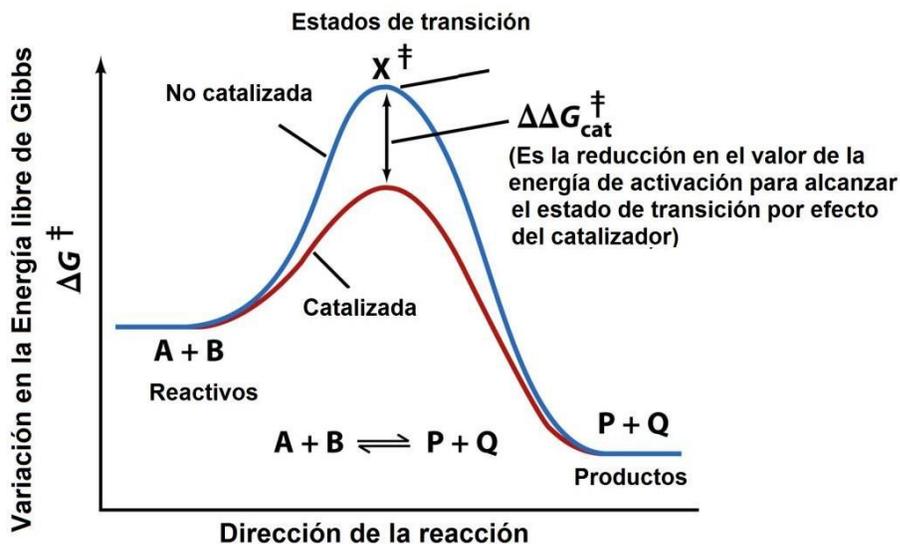
La Energía de activación se define como la cantidad de energía expresada en calorías, necesaria para que todas las moléculas de un mol de sustancia, a una temperatura dada, alcancen el estado de transición, en la cima de la barrera activación.

Según la Teoría de Michaelis-Menten la enzima (E), se combina con el sustrato (S) formando el complejo de transición, enzima-sustrato (E-S), mediante una reacción reversible, cuya energía de activación es menor que la de la reacción no catalizada. Cuando se forma el producto de la reacción (P), se regenera de nuevo la enzima (E) de forma libre, la que puede combinarse de nuevo con otra molécula de sustrato (S).



A la etapa número 1 se le llama etapa de unión y a la número 2, de transformación.

La velocidad de las reacciones catalizadas por las enzimas, se debe principalmente a dos factores descritos por Svante August Arrhenius, un fisicoquímico sueco (1859-1927). En primer lugar, las enzimas disminuyen considerablemente la energía de activación, necesaria para que las moléculas reaccionen, como se detalla en la gráfica siguiente:

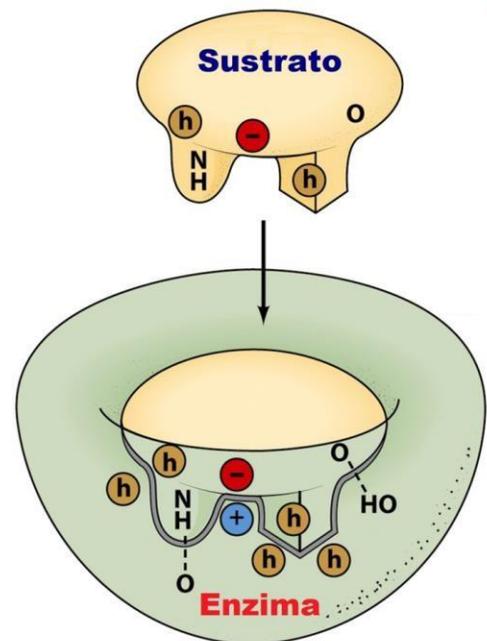


En segundo lugar las enzimas poseen un sitio catalítico o sitio activo, donde el sustrato y los cofactores necesarios, se encuentran con la estereo especificidad adecuada para que interactúen correctamente, a diferencia de lo que ocurre en la reacción no catalizada, en que las moléculas chocan al azar en cualquier posición.

Las enzimas presentan dentro de su estructura proteica 2 regiones o sitios importantes para la realización de su actividad catalítica. Existe el llamado sitio de reconocimiento, que reconoce y liga al sustrato y el sitio catalítico, el cual una vez unido el sustrato, cataliza la reacción. Estos 2 sitios están adyacentes uno al otro en la forma activa de la enzima e incluso, en ocasiones, el sitio catalítico es parte del sitio de reconocimiento. Estas 2 regiones en conjunto reciben el nombre de Centro activo de la enzima.

El centro activo está situado superficialmente en la enzima, de tal forma que permite el fácil acceso a las moléculas del sustrato. Es una porción pequeña del volumen total de la enzima, de tal forma que la mayoría de los residuos de aminoácidos de la enzima no entran en contacto con el sustrato. Solo un conjunto de grupos funcionales ordenados espacialmente de forma precisa, hacen que el sustrato quede unido al centro activo de forma tan exclusiva que casi ninguna otra molécula puede unirse de la misma manera.

Los aminoácidos de las 2 regiones del centro activo generalmente no están adyacentes unos a otros en la cadena polipeptídica lineal; el acercamiento se produce como consecuencia del plegamiento de la cadena proteica al adquirir su estructura terciaria. El centro activo es una estructura dinámica en la que los grupos que lo constituyen cumplen diferentes funciones.



Se han propuesto dos hipótesis para explicar la formación del complejo enzima sustrato: a) el sistema de llave y cerradura y b) el modelo de acoplamiento inducido.

La hipótesis de la llave y cerradura, sugiere que el sitio de unión con el sustrato, es un sitio preformado que existe en la estructura de la enzima aún sin que el sustrato esté unido. Por su parte, la hipótesis del acoplamiento inducido, sugiere que la molécula de sustrato induce un cambio conformacional en el sitio activo de la enzima de tal forma que quedan perfectamente acoplados. El cambio de forma de la enzima facilita la interacción enzima-sustrato y la reacción. Los estudios por rayos-X han revelado que los sitios de unión del sustrato de la mayor parte de las enzimas se hallan preformados (llave y cerradura), sin embargo la mayor parte de dichos sitios exhiben cierto grado de acoplamiento inducido al unirse al sustrato. Por lo que ambas hipótesis son complementarias. Después que la reacción ocurre y se libera el producto, el sitio activo recupera su forma libre y la enzima vuelve a la conformación inicial para fijar una nueva molécula de sustrato.

Llave-Cerradura



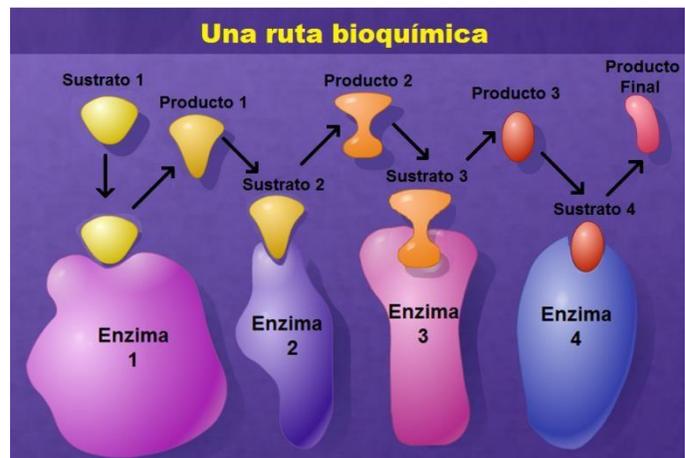
Acoplamiento inducido



Rutas bioquímicas

Los organismos contienen diferentes clases de enzimas que catalizan una gran variedad de diferentes reacciones.

Muchas de esas reacciones, como por ejemplo las involucradas en la síntesis de algún aminoácido, se realizan de manera secuencial en lo que se llama una ruta bioquímica. En esas rutas, un sustrato es convertido a un producto por una primera enzima y este producto de la primera reacción será el sustrato de la siguiente reacción. Así, el producto de la primera enzima es el sustrato de la siguiente y así sucesivamente hasta obtener el producto final.



Cuando una ruta bioquímica está funcionando, el sustrato inicial está siendo continuamente convertido hasta el producto final a través de una serie de pasos.

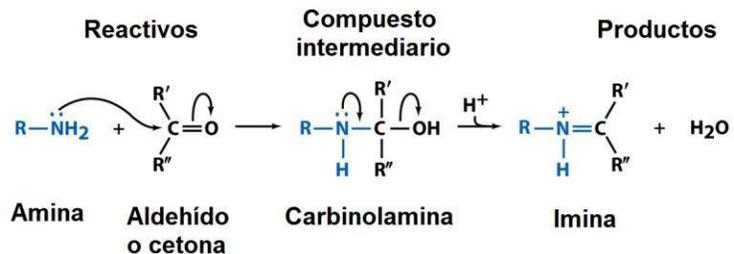
Mecanismo Catalítico

A pesar de una intensa dedicación al estudio de la catálisis enzimática, solo se ha podido obtener información detallada acerca de los mecanismos de acción de un escaso número de enzimas.

Se ha demostrado que las enzimas utilizan los mismos mecanismos catalíticos que los catalizadores no enzimáticos. Sin embargo, las enzimas tienen un efecto catalítico significativamente superior porque la conformación de su sitio activo está específicamente orientada para promover la reacción. Adicionalmente los efectos de proximidad y deformación molecular, los tipos de catálisis ácido base y covalente, y la estabilización del estado de transición (disminución de la energía de activación necesaria), contribuyen en gran medida a la catálisis enzimática.

Se puede aprender sobre los mecanismos de reacción enzimática al analizar ciertas reacciones en compuestos modelo. En este tipo de modelos los desplazamientos o reordenamientos de electrones se representan con flechas curvas al ir transformando los reactivos en productos. El desplazamiento de electrones se da de átomos ricos en electrones hacia átomos que son deficitarios y los atraen. Por ejemplo consideremos una reacción entre una amina y un grupo carbonilo (aldehído o ceto):

En el primer paso, el par de electrones no compartidos del N del grupo amino es atraído por el C del grupo carbonilo deficiente en electrones. Esto ocasiona que un par de electrones del doble enlace C=O se transfiera al átomo de O. Uno de los átomos de H



del grupo amino salta a cubrir al electrón extra del O y queda conformado un enlace covalente entre el N y el C. En el segundo paso, el par de electrones no compartido del N se agrega al átomo de C que había quedado deficiente en electrones. Enseguida como el C solo puede tener 4 enlaces se desprende el grupo -OH para formar una molécula de agua, usando un protón del medio.

De acuerdo al comportamiento de las sustancias reaccionantes, los mecanismos de catálisis enzimática se clasifican en:

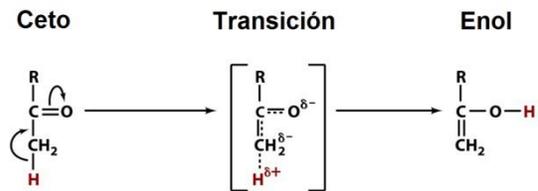
- A. Catálisis ácido-base
- B. Catálisis covalente
- C. Catálisis por iones metálicos
- D. Efectos de proximidad y orientación
- E. Unión preferencial del complejo del estado de transición

Catálisis ácido-base

Si consideramos la tautomerización de un compuesto con grupo funcional ceto a un grupo enol, se podrá observar que la velocidad de reacción es sumamente lenta, debido a la elevada cantidad de energía libre que se requiere para alcanzar el estado de transición (en este caso un carbanión).

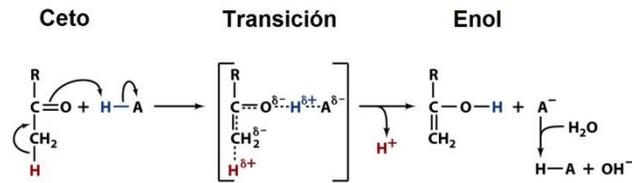
Sin embargo la simple presencia de un ácido; o bien, la presencia de residuos de aminoácidos ácidos en el sitio activo de una enzima, capaces de donar protones al átomo de oxígeno, reducirán el valor de la energía libre necesaria para alcanzar el estado de carbanión y por lo tanto acelerará la velocidad de la reacción. Esto se define como catálisis general ácida.

Reacción No catalizada



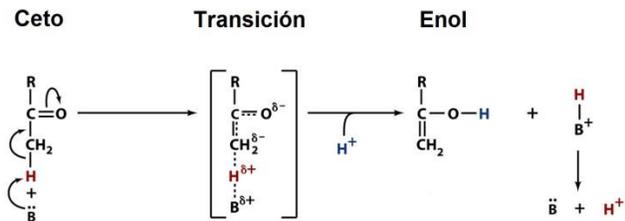
La catálisis general ácida es aquella donde la transferencia de protones desde una molécula con carácter ácido reduce la energía libre en el estado de transición de una reacción.

Reacción catalizada por la presencia de un residuo ácido



Esta reacción también puede acelerarse mediante la catálisis general básica, ya que la velocidad de reacción también se aumenta si está presente una base o residuos de aminoácidos básicos que puedan eliminar protones del sustrato, reduciendo la energía libre requerida para alcanzar el estado de transición.

Reacción catalizada por la presencia de un residuo básico

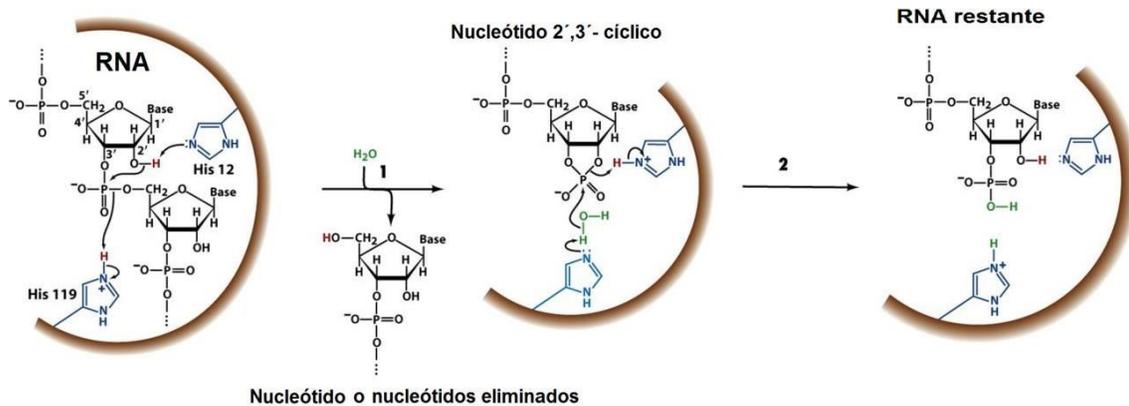


Algunas reacciones pueden requerir de los dos mecanismos y se denominan reacciones ácido-base de catálisis concertada.

Las cadenas laterales de los aminoácidos aspártico, glutámico, histidina, cisteína, tirosina y lisina tienen valores de pK dentro del rango de pH fisiológico, o cercano a él, lo que les permite participar en las catálisis ácido-base. Esto hace que la catálisis ácido-base concertada, sea un mecanismo de catálisis enzimática muy común. La figura siguiente representa el mecanismo de la RNAasa A (una enzima digestiva secretada por el páncreas de bovinos, capaz de catalizar el desdoblamiento del RNA a sus nucleótidos correspondientes).

Se ha logrado establecer que la RNAasa A tiene dos residuos de histidina que actúan en forma concertada como catalizadores generales base y ácido. En el primer paso, la histidina 12 actúa como base y extrae el protón del grupo OH del carbono 2' de un determinado nucleótido de la cadena de RNA; esto hace que se promueva el ataque nucleofílico del oxígeno al fósforo adyacente. Enseguida la histidina 119 actuando como ácido cede un protón al grupo que se elimina a la vez que el nucleótido terminal del RNA forma un intermediario cíclico.

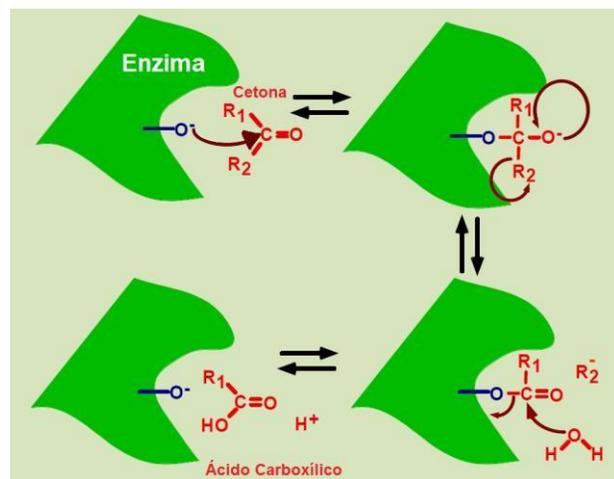
En el segundo paso, ingresa una molécula de agua al sitio activo de la enzima. Ahora la histidina 119 actuará como base al ganar un protón del agua y la histidina 12 actuará como ácido cediendo un protón para deshacer el anillo del grupo fosfato en los carbonos 2' y 3' y liberar así al RNA restante.



Catálisis covalente

Otra alternativa para acelerar las reacciones bioquímicas es la formación inestable de un enlace covalente transitorio entre la enzima y el sustrato. En este caso la enzima utiliza uno de sus grupos funcionales para reaccionar covalentemente con el sustrato. Por lo general el enlace covalente se forma mediante el ataque de un grupo nucleofílico de la enzima sobre un grupo electrofílico del sustrato, por lo que con frecuencia, este tipo de catálisis se llama también catálisis nucleofílica.

La figura de enseguida representa la oxidación de una cetona a ácido carboxílico. En el primer paso un aminoácido ionizado de la enzima realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonilo de la cetona, formando un enlace covalente transitorio. El electrón libre del átomo de oxígeno tiende a formar nuevamente el doble enlace lo cual conduce a la separación del radical alquilo (R_2). La llegada de una molécula de agua rompe (hidroliza) el enlace covalente transitorio, liberando a la enzima y formando el ácido carboxílico correspondiente.



Generalmente, el grupo hidroxilo ionizado de la cadena lateral de un aminoácido de serina, es el que está involucrado en este mecanismo. Un ejemplo clásico de catálisis covalente es la realizada por la enzima digestiva quimotripsina, perteneciente al grupo de las serina-proteasas.

Otros conceptos relativos a las enzimas

Isoenzimas o Isozimas y aloenzimas

Son enzimas que difieren en la secuencia de aminoácidos, pero que catalizan la misma reacción química. Las isoenzimas son isoformas (variantes estructurales estrechamente relacionadas) de las enzimas. En muchos casos, son codificadas por genes homólogos que han divergido con el tiempo. De forma estricta, se puede establecer que las aloenzimas representan enzimas de diferentes alelos de un mismo gene y las isoenzimas representan enzimas de diferentes genes cuyos productos catalizan la misma reacción.

Las Isozimas y aloenzimas pueden tener diferentes parámetros cinéticos (por ejemplo diferentes valores de K_M), o propiedades de regulación diferentes.

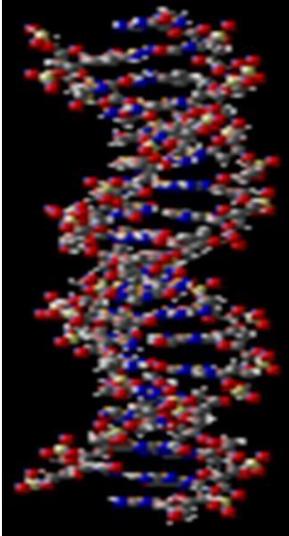
Zimógenos o Proenzimas

Son precursores inactivos de las enzimas. Un zimógeno es una molécula que necesita ser activada para convertirse en una enzima activa, por lo que es más exacto decir que los zimógenos son precursores de enzimas, que decir que son enzimas inactivas.

Las enzimas digestivas, algunos factores de la coagulación y otras proteínas son sintetizadas como zimógenos. La síntesis de enzimas en forma de zimógenos es uno de los “mecanismos de seguridad” con que cuenta el organismo para su supervivencia. Por ejemplo, la síntesis de enzimas digestivas en forma inactiva es un mecanismo de seguridad para las células que sintetizan esas enzimas, ya que las enzimas proteolíticas sintetizadas como zimógenos no son activadas hasta que abandonan la célula y son secretadas al tracto gastrointestinal.

Ácidos Nucleicos

Estructura y Función



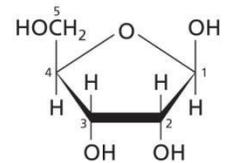
Son los responsables de almacenar la información genética, así como de su transmisión de padres a hijos y de una generación celular a otra. Participan también en la expresión del mensaje genético mediante la síntesis de proteínas, dirigiendo el correcto ensamblaje de los aminoácidos en secuencias perfectamente definidas.

Químicamente son macromoléculas formadas mediante la polimerización de unidades monoméricas llamadas nucleótidos. Dichos nucleótidos están unidos mediante enlaces fosfodiéster. De este modo, se puede considerar que los nucleótidos son los bloques de construcción de los ácidos nucleicos, del mismo modo que los aminoácidos lo son de las proteínas o los monosacáridos de los polisacáridos, en los dos otros tipos de macromoléculas biológicas.

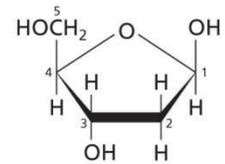
Hay dos tipos de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (DNA o DNA) y el ácido ribonucleico (RNA o RNA). Los cuales

están presentes en todas las células.

El DNA es la molécula portadora de la información genética, mientras que el RNA se encarga de la traducción de la información genética. Si hay dos tipos de ácidos nucleicos, entonces también debe haber dos tipos de nucleótidos. Los ribonucleótidos contienen ribosa y son parte de las moléculas de RNA y los desoxirribonucleótidos que conforman a las moléculas de DNA y que contienen desoxirribosa o deoxiribosa (una unidad de ribosa modificada, en la cual OH en el carbono 2 está sustituido por un H). Esta pequeña diferencia hace que la molécula de DNA sea más estable que la de RNA, ya que el OH del carbono 2 es altamente reactivo.



Ribosa
(β -D-Ribofuranosa)

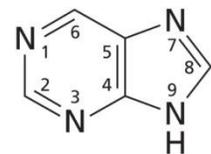


Deoxiribosa
(2-Deoxi- β -D-ribofuranosa)

Los nucleótidos también se diferencian en el tipo de base nitrogenada que contienen. Hay dos tipos de bases nitrogenadas: Las que contienen un anillo de pirimidina y se llaman pirimidinas y las que contienen un anillo purina (pirimidina + imidazol) y pertenecen al grupo de las purinas.



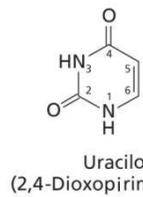
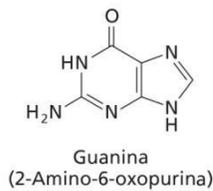
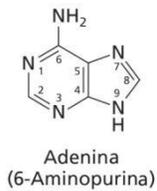
Pirimidina



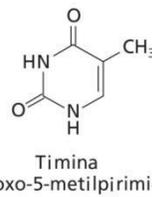
Purina

Las purinas son: adenina y guanina y ambas pueden formar parte tanto del DNA como del RNA. Las pirimidinas son: citocina, timina y uracilo. La citocina también puede formar parte de ambos ácidos nucleicos. Pero la timina solo puede formar DNA y mientras que el uracilo solo está presente en el RNA.

Purinas



Pirimidinas



La unión de una base nitrogenada y la ribosa o deoxiribosa mediante un enlace β -N- glucosídico, constituyen la estructura llamada nucleósido. Para que el nucleótido esté completo faltaría la unión de un grupo fosfato en el carbono 5 de la ribosa.

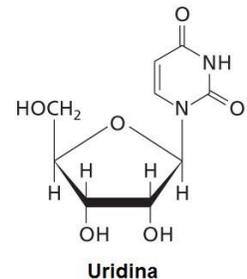
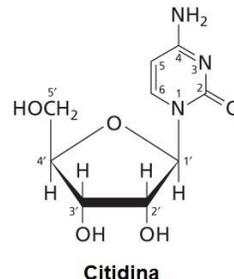
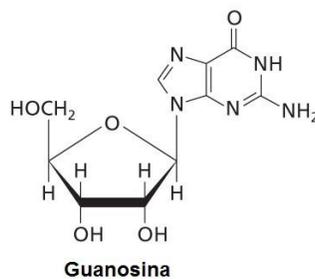
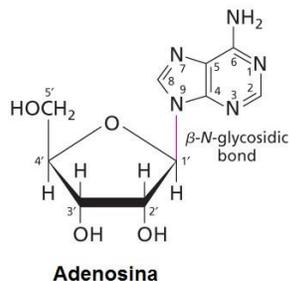
Para evitar ambigüedades en la numeración de la pentosa y la base nitrogenada, los átomos de la pentosa se nombran añadiendo una "comilla" adicional.

Las diferencias estructurales principales entre el DNA y el RNA son:

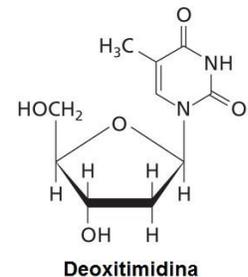
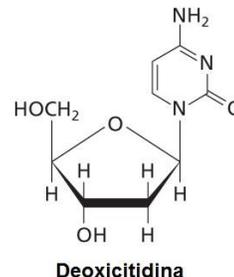
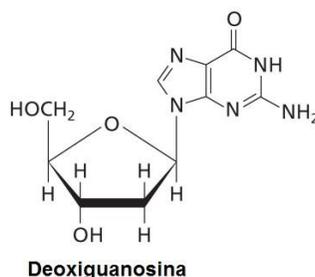
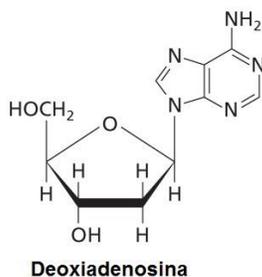
	DNA	RNA
Peso molecular	Mayor	Menor
Azúcar	Tiene desoxirribosa	Tiene ribosa
Base nitrogenada	Presenta timina	Contiene uracilo
Configuración espacial	Doble hélice con complementariedad de bases	Generalmente una sola cadena que ocasionalmente puede presentar apareamientos intracatenarios

A continuación se enlistan los nucleósidos y nucleótidos.

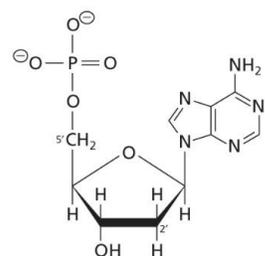
Nucleósidos de RNA



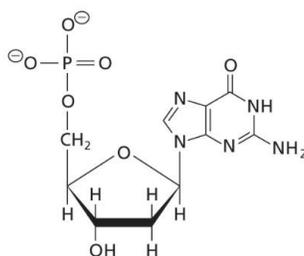
Nucleósidos de DNA



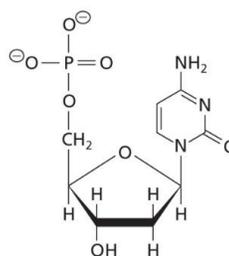
Deoxinucleótidos (Nucleótidos de DNA)



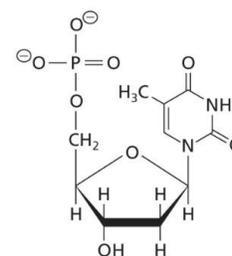
2'-Deoxyadenosina-5'-monofosfato
(Deoxiadenilato, dAMP)



2'-Deoxyguanosina-5'-monofosfato
(Deoxiguanilato, dGMP)



2'-Deoxicitidina-5'-monofosfato
(Deoxicitidilato, dCMP)



2'-Deoxitimidina-5'-monofosfato
(Timidilato, dTMP)

La estructura del DNA

Hoy sabemos que las moléculas de DNA son biopolímeros formados por la unión de miles o millones de 4 desoxirribonucleótidos fosfatados en el carbono 5'. Que solo hay un tipo de enlace que mantiene unidos a los nucleótidos: el enlace fosfodiéster. Que dicho enlace únicamente se da entre el grupo hidroxilo del carbono 3' de la desoxirribosa de un nucleótido y el grupo fosfato presente en el carbono 5' de la desoxirribosa del siguiente nucleótido. Sabemos también que estos 4 desoxirribonucleótidos monofosfato, difieren entre sí exclusivamente en el tipo de base nitrogenada que contiene. Dichas bases son la adenina (A), la guanina (G), la timina (T) y la citosina (C). Que estas bases siempre se aparean de siguiendo un patrón único: la A se aparea con la T mediante dos puentes de H y la G se aparea solo con la C mediante tres puentes de H.

Es también conocido que con excepción de algunos virus, el DNA siempre se presenta también como una doble cadena de nucleótidos conformados en una espiral altamente ordenada.

Pero ¿cómo es que se elucidó la estructura del DNA?

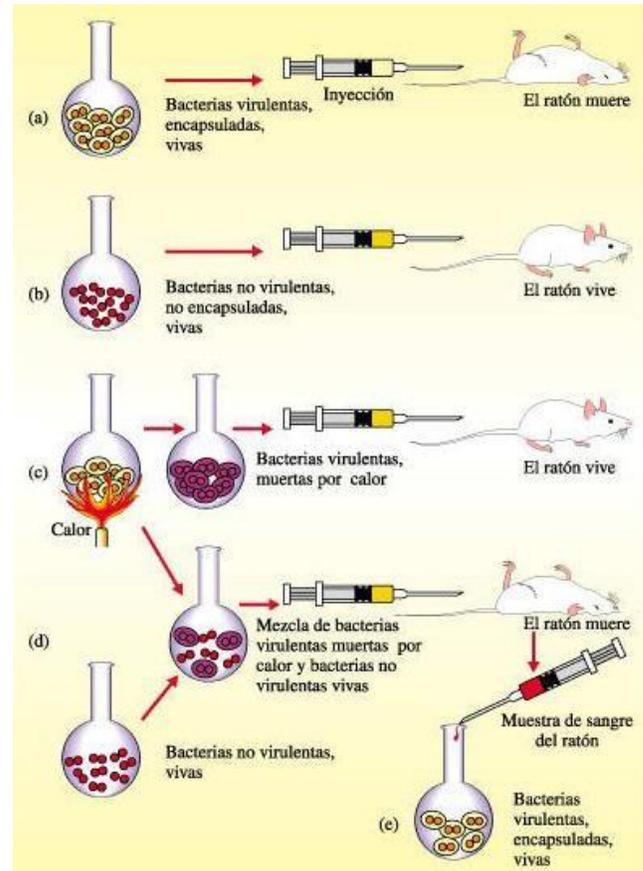
Durante la década de 1920, la mayoría de los trabajos sobre la estructura química del DNA fueron desarrollados por Phoebus A. Levene. Levene identificó a la ribosa como uno de los azúcares de los ácidos nucleicos. A los ácidos nucleicos que poseían ribosa los llamaron ácido ribonucleico o ARN (RNA). Posteriormente, en 1929, Levene demostró que el DNA contenía otro azúcar de cinco carbonos, la desoxirribosa, que difería levemente de la ribosa. De esta manera, este ácido nucleico se llamó DNA (ácido desoxirribonucleico). Levene también demostró que el DNA está formado por desoxirribosa, un grupo fosfato y cuatro bases nitrogenadas: adenina y guanina (purinas) y timina y citosina (pirimidinas).

Determinar que el DNA es el material hereditario llevó muchos años de estudio. En el siglo XIX se sabía que el núcleo celular contenía una sustancia, llamada nucleína, la cual estaba formada por una parte ácida (DNA) y una parte básica (proteína). Hasta la década de 1940, aún se creía que la información genética (los genes) estaba contenida en las proteínas. Antes de esa época, los ácidos nucleicos se consideraban demasiado simples, formados tan solo por 4 clases de monómeros y se decía que simplemente eran una sustancia estructural del núcleo. Se pensaba que era más probable que los genes estuvieran formados por proteínas, que eran moléculas mucho más complejas.

Un primer trabajo que a futuro permitiría dilucidar que el DNA era el material genético fue desarrollado por Frederick Griffith en 1928.

Griffith era un bacteriólogo de salud pública de Inglaterra, que estaba estudiando la posibilidad de desarrollar vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococos), un tipo de bacteria que causa una forma de neumonía. En aquellos días, antes del desarrollo de los antibióticos, la neumonía bacteriana era una enfermedad grave. Griffith estaba interesado en descubrir si las inyecciones de neumococos virulentos muertos por calor podrían servir como vacunas contra la enfermedad.

En la década de 1920 se conocían las estirpes S y R, dos variantes genéticas de la bacteria *S. pneumoniae*. Las células de la estirpe S tenían una cápsula (polisacáridos) que las protegía de los mecanismos de defensa de los animales infectados; por lo tanto resultaban letales. En cultivo in vitro, esa estirpe formaba colonias con aspecto liso (smooth). Las células de la estirpe R formaban colonias con aspecto rugoso (rough) ya que no tenían la cápsula presente en las células S y por lo tanto eran susceptibles de ser destruidas por el sistema inmunológico del animal y por consiguiente eran inocuas.



La producción de la cápsula y su constitución son determinadas genéticamente, es decir, son propiedades hereditarias de las bacterias.

El experimento de Griffith consistió en inocular ratones con células (S) patógenas que morían y células (R) no patógenas que permitían que el ratón permaneciera vivo. Si las bacterias patógenas (S) se sometían a calentamiento perdían su virulencia y al inyectarse a ratones, estos seguían vivos.

Sin embargo, Al inyectar a un ratón con una mezcla de células de la estirpe R vivas y células de la estirpe S muertas con calor, el ratón muere de neumonía (y se recuperan células S vivas del cadáver). Conclusión: células de la estirpe R se transformaron en células de la estirpe S (convirtiéndose en células "virulentas"), por la acción de un "agente transformante" presente en las células S muertas. Este fenómeno se conoció como "transformación" y lo que causaba la conversión se llamó "factor transformador".

En ese momento el experimento de Griffith pareció de poca importancia para el campo de la genética. Pero fue entre 1944 y 1952, cuando una serie de experimentos cruciales permitieron definir claramente al DNA como el material genético.

Posteriormente Oswald Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty se interesaron en los trabajos de Griffith y en 1944 publicaron que al fraccionar un extracto obtenido a partir de las células S, eliminando las proteínas, los lípidos, los polisacáridos, y el RNA no se observaba disminución de la capacidad de transformación en ningún caso. Sin embargo, al purificar el DNA, observaron que por sí misma esta molécula, mostró una elevada capacidad de transformación, convirtiendo las células R en S. Avery y sus colegas concluyeron que el DNA extraído de la estirpe virulenta portaba el mensaje hereditario de la virulencia. No obstante, algunos científicos mantenían que las proteínas presentes en el DNA como impurezas podrían ser responsables de este cambio genético. Esta posibilidad fue eliminada al encontrar que el tratamiento del DNA con enzimas proteolíticas no limitaba las propiedades transformadoras del DNA, mientras que el tratamiento con nucleasas sí lo hacía.

La conclusión final llegó en 1952, a través de un conjunto de experimentos simples, pero ingeniosos, llevados a cabo por los bioquímicos estadounidenses Alfred D. Hershey y Martha Chase. Ellos prepararon dos muestras separadas de virus, una contenía DNA marcado con un isótopo radiactivo (P^{32}) y la otra contenía proteína marcada con otro isótopo radiactivo diferente (S^{35}). Cultivaron los dos tipos de virus por separado.

En primer lugar, infectaron bacterias de *E. coli* que crecían en un medio normal con los fagos T4 marcados en su DNA con P^{32} e inmediatamente después de la infección agitaron violentamente la mezcla en una batidora, de esta manera trataban de separar las bacterias de los fagos. Posteriormente centrifugaban de forma que las bacterias al ser más grandes y pesadas se depositaban en el fondo del tubo, mientras que las cápsides de los virus más pequeñas quedaban en solución. Después de centrifugar observaron que el marcaje correspondiente al P^{32} aparecía en el fondo del tubo donde estaban las bacterias, mientras que en la solución, donde estaban las cápsides de los fagos, no aparecía marcaje debido al P^{32} . Los virus descendientes de las células infectadas tenían marcado su DNA con P^{32} .

El segundo experimento consistió en infectar bacterias que crecían en un medio normal con fagos marcados en sus proteínas con S^{35} . En este caso, la mayor parte del marcaje (80%) correspondiente al S^{35} estaba en la solución, donde se encontraban las cápsides; mientras que en el fondo del tubo, lugar en el que estaban las bacterias, había muy poco marcaje debido al S^{35} de las proteínas. Los virus descendientes de esta infección no tenían marcadas sus cápsides con S^{35} . Los resultados obtenidos, Hershey y Chase concluyeron que el material genético viral era el DNA y no la proteína, lo cual reforzó las observaciones realizadas anteriormente por Avery.

En 1949, el bioquímico Erwin Chargaff analizó el contenido molar de las bases nitrogenadas en el DNA procedente de diversos organismos y descubrió que en todos los casos, la concentración molar de Adenina es igual a la concentración de Timina y la de Guanina es igual a la de Citosina:

$$[A] = [T] \text{ y } [G] = [C]$$

O lo que es lo mismo,

$$[A+G] = [T+C]$$

$$[\text{Purinas}] = [\text{Pirimidinas}]$$

Estableciendo así uno de los principios básicos para elucidar la estructura y función del DNA, la llamada ley de Chargaff.

Los primeros trabajos acerca de la configuración espacial de la molécula de DNA se realizaron durante los primeros años de la década de los 50's. Dichos trabajos estuvieron a cargo de Maurice Wilkins y Rosalind Franklin quienes realizaron los primeros estudios mediante la técnica de difracción de rayos X.

No era cuestión de determinar la composición química de la molécula de DNA. Por entonces se sabía que estaba compuesta por una serie de bases de cuatro clases: timina (T), guanina (G), citosina (C) y adenina (A), unidas por parejas en una estructura de fosfato-azúcar. Pero nadie sabía cuál era la forma de la estructura ni cómo se unían las parejas de bases. Sin las respuestas a estas preguntas, no se podía comprender realmente el mecanismo detallado de la herencia y no existía ninguna posibilidad de aplicar el conocimiento teórico a los problemas de la vida común como las enfermedades hereditarias.

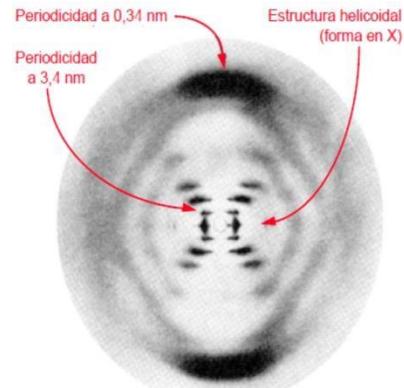
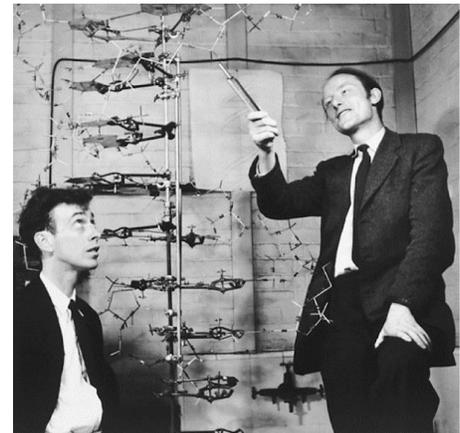


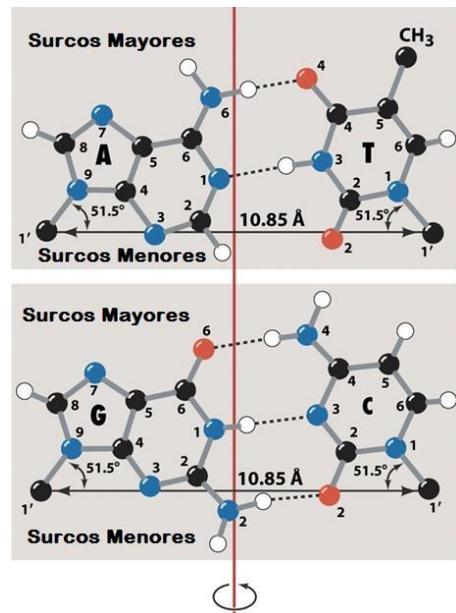
Foto 51 de R. Franklin

Los trabajos de Rosalind Franklin permitieron observar que: (1) La molécula de DNA es una cadena extendida con una estructura altamente ordenada, (2) La molécula de DNA es helicoidal y tiene aproximadamente 20 Å de diámetro (23.7 Å), (3) La hélice del DNA está compuesta por dos hebras helicoidales y (4) Las bases de los nucleótidos están apiladas con los planos separados por una distancia de 3.4 Å. Pero fue la famosa foto 51, tomada por Franklin la que permitió elucidar la estructura correcta. Dicha foto fue cedida por Wilkins a James Watson y Francis Crick quienes develaron la estructura en doble hélice.



En 1953, Watson y Crick combinaron los datos químicos y físicos existentes a la fecha y propusieron un modelo estructural del DNA que publicaron en la revista *Nature*. Hay que reconocerles el mérito de que sin hacer ningún experimento, supieron combinar los datos disponibles en el momento para diseñar un modelo que resultó ser correcto. En este modelo estructural del DNA se estableció lo siguiente:

- 1.- Las dos hebras están enrolladas una alrededor de la otra formando una doble hebra helicoidal.
- 2.- Las dos cadenas de polinucleótidos se mantienen equidistantes, al tiempo que se enrollan en torno a un eje imaginario.
- 3.- El esqueleto azúcar-fosfato que está formado por una secuencia alternante de desoxirribosa y fosfato, unidos por enlaces fosfodiéster 5'-3', sigue una trayectoria helicoidal en la parte exterior de la molécula. La cadena



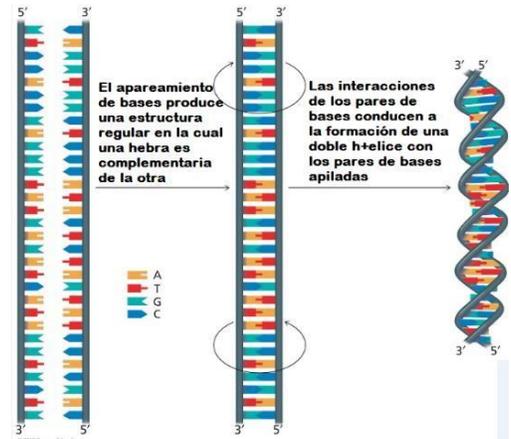
se va formando al enlazar los fosfatos del carbono C5' de un nucleótido al C3' de otro nucleótido. Así cada hebra tiene un extremo 5' y un extremo 3'.

4.- Las bases de una hebra están enfrentadas con las de la otra, formando los llamados pares de bases (PB) colocadas en forma perpendicular al eje de la hélice.

5.- Los pares de bases están formados siempre por una purina y una pirimidina, de forma que ambas cadenas están siempre equidistantes, a 10.85 Å una de la otra.

La A se empareja siempre con la T mediante dos puentes de hidrógeno, mientras que la C se empareja siempre se con la G por medio de 3 puentes de hidrógeno, cumpliendo con la Ley de Chargaff.

6.- El apareamiento de bases es una de las características más importantes de la estructura del DNA porque significa que las secuencias de bases de ambas hebras son complementarias. Este hecho tiene implicaciones muy profundas con respecto al mecanismo de replicación del DNA, porque de esta forma la réplica de cada una de las hebras obtiene la secuencia de bases de la hebra complementaria

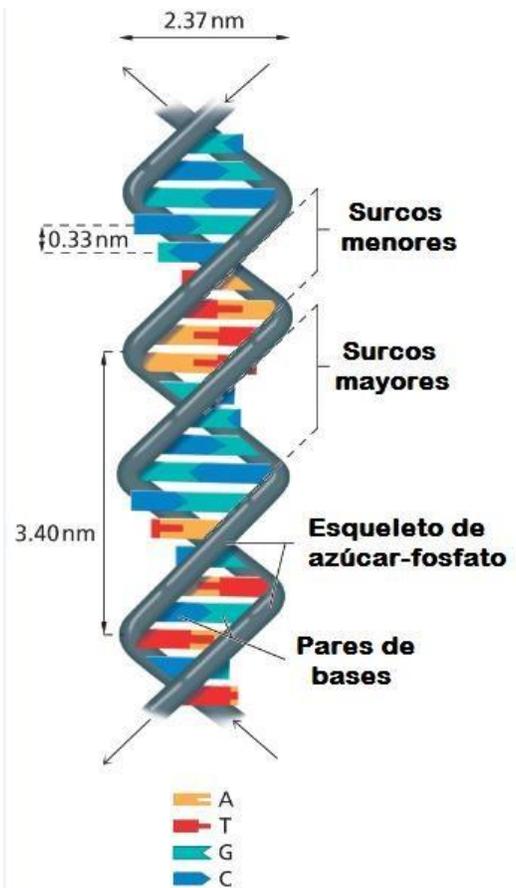


7.- Los PB adoptan una disposición helicoidal en el núcleo central de la molécula, ya que presentan una rotación de 36° con respecto al par adyacente, de forma que hay 10 PB por cada vuelta de la hélice.

8.- En cada extremo de una doble hélice lineal de DNA, el extremo 3'-OH de una de las hebras es adyacente al extremo 5'-P (fosfato) de la otra. En otras palabras, las dos hebras son antiparalelas, es decir, tienen una orientación diferente.

9.- La doble hélice es dextrógira. Esto quiere decir que si alguien mira al eje de la hélice hacia abajo, en cualquier dirección, cada una de las hebras sigue una trayectoria en el sentido de las agujas del reloj al alejarse del observador.

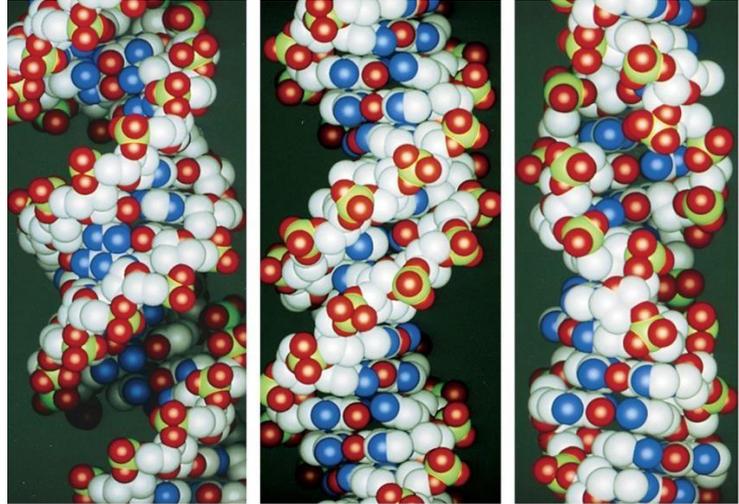
10.- La hélice presenta dos tipos de surcos helicoidales externos, unos son anchos y profundos (surcos mayores) y otros son estrechos y poco profundos (surcos menores). Los dos tipos de surcos son lo suficientemente amplios como para permitir que las moléculas proteicas entren en contacto con las bases, en los procesos de duplicación, transcripción y empaquetamiento del DNA.



Esta estructura de doble hélice del DNA puede tener tres configuraciones dependiendo del grado de hidratación. En la actualidad se conocen tres tipos de configuraciones: B, A y Z.

La Forma B fue la propuesta por Watson y Crick. Es una hélice dextrógira, con las bases complementarias situadas en planos horizontales, de manera que el eje de la molécula atraviesa dichos planos por su centro. Es la forma más común en la que existe el DNA en dispersión acuosa (92% agua).

La forma A también es dextrógira pero las bases se encuentran en planos inclinados y el eje de la molécula no los atraviesa por el centro. Esta forma de DNA no es funcional y se forma cuando el DNA se seca, a 75% de humedad, requiere Na, K o Cs como contraiones, presenta 11 pares de bases por giro completo y 23 Å de diámetro. Presenta una estructura parecida a la de los híbridos DNA-RNA y a las regiones de autoapareamiento de RNA.



A-DNA

B-DNA

Z-DNA

La forma Z es levógira con enrollamiento irregular y configuración en zigzag. Esta forma aparece en regiones del DNA ricas en GC, con secuencia alternante de bases púricas y pirimidínicas (GCGCGC). Debido a esta conformación alternante, los residuos azúcar-fosfato siguen un curso en zig-zag. Se cree que son señales para la interacción con proteínas. En estas regiones hay 12 pares de bases por cada vuelta completa y 18 Å de diámetro.

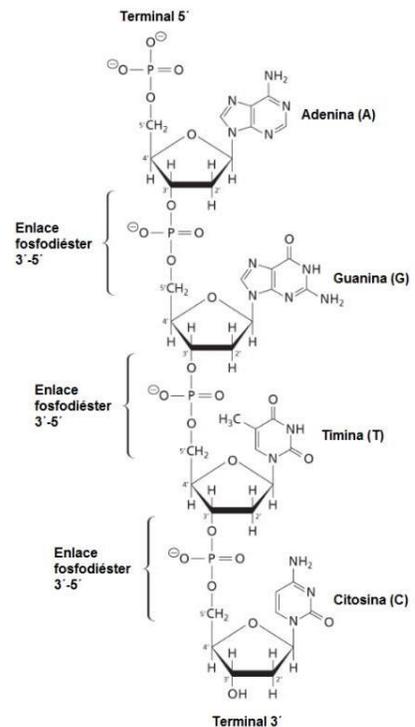
Al igual que en el caso de las proteínas, el DNA puede tener diferentes niveles de estructuración:

Estructura primaria

Es la secuencia de desoxirribonucleótidos de una de las cadenas. La información genética está contenida en el orden exacto de los nucleótidos de Adenina, Guanina, Citosina y Timina. Los nucleótidos se unen entre sí mediante el grupo fosfato del segundo nucleótido, que sirve de puente de unión entre el carbono 5' del primer nucleótido y el carbono 3' de siguiente nucleótido. Como el primer nucleótido tiene libre el carbono 5' y el siguiente nucleótido tiene libre el carbono 3', se dice que la secuencia de nucleótidos se ordena desde 5' a 3' (5' → 3').

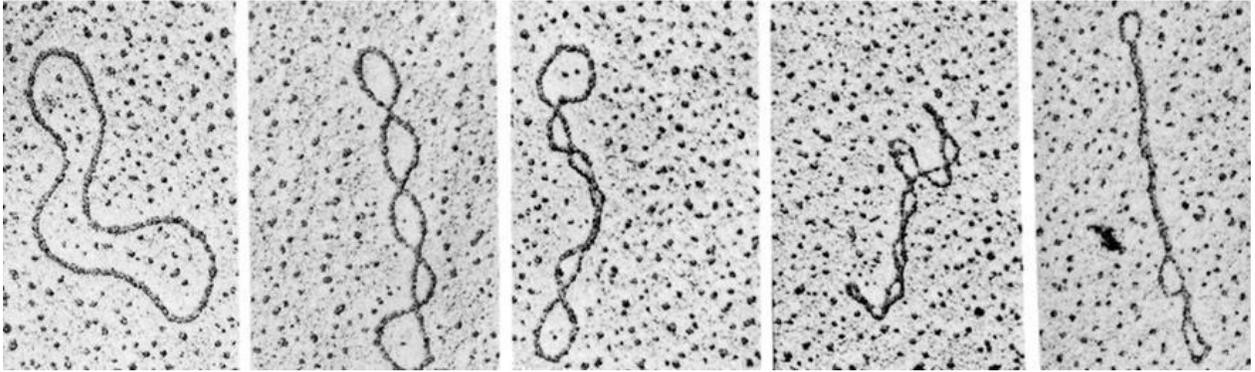
Estructura secundaria

Es la estructura en doble hélice de Watson y Crick que permitió explicar el almacenamiento de la información genética y el mecanismo de duplicación del DNA.



Estructura terciaria o primer nivel de empaquetamiento

El DNA de procariontes presenta una estructura terciaria, que se halla retorcida sobre sí misma, formando una especie de super-hélice. Esta disposición se denomina DNA superenrollado. Este enrollamiento da estabilidad a la molécula y reduce su longitud. Varía según se trate de organismos procariontes o eucariontes. En procariontes se pliega como una super-hélice en forma, generalmente, circular y asociada a una pequeña cantidad de proteínas. Lo mismo ocurre con el DNA circular de las mitocondrias y los cloroplastos.

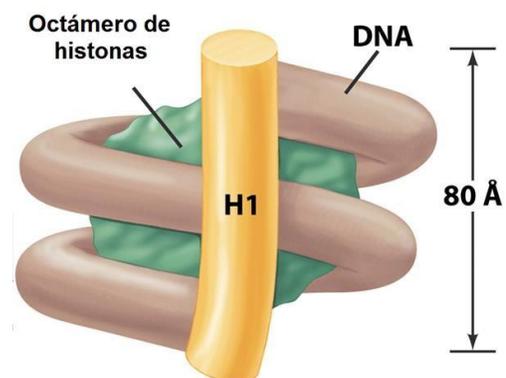
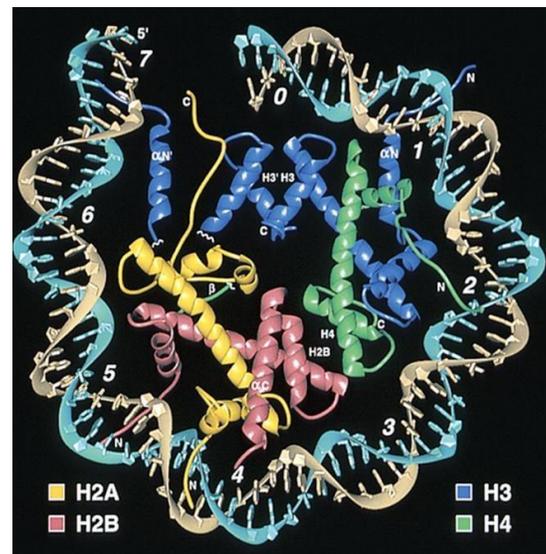


En las células de los eucariontes las moléculas de DNA son muy largas y de cadena abierta, encontrándose alojadas dentro del núcleo; por lo que el nivel de empaquetamiento es más complejo y compacto y se requiere de la acción de algunas proteínas, como son las histonas y en el caso de los espermatozoides de las protaminas. Dependiendo del grado de empaquetamiento se pueden distinguir diferentes niveles de organización: a) Nucleosoma, b) Collar de perlas, c) Solenoides, d) Bucles radiales y e) Cromosoma.

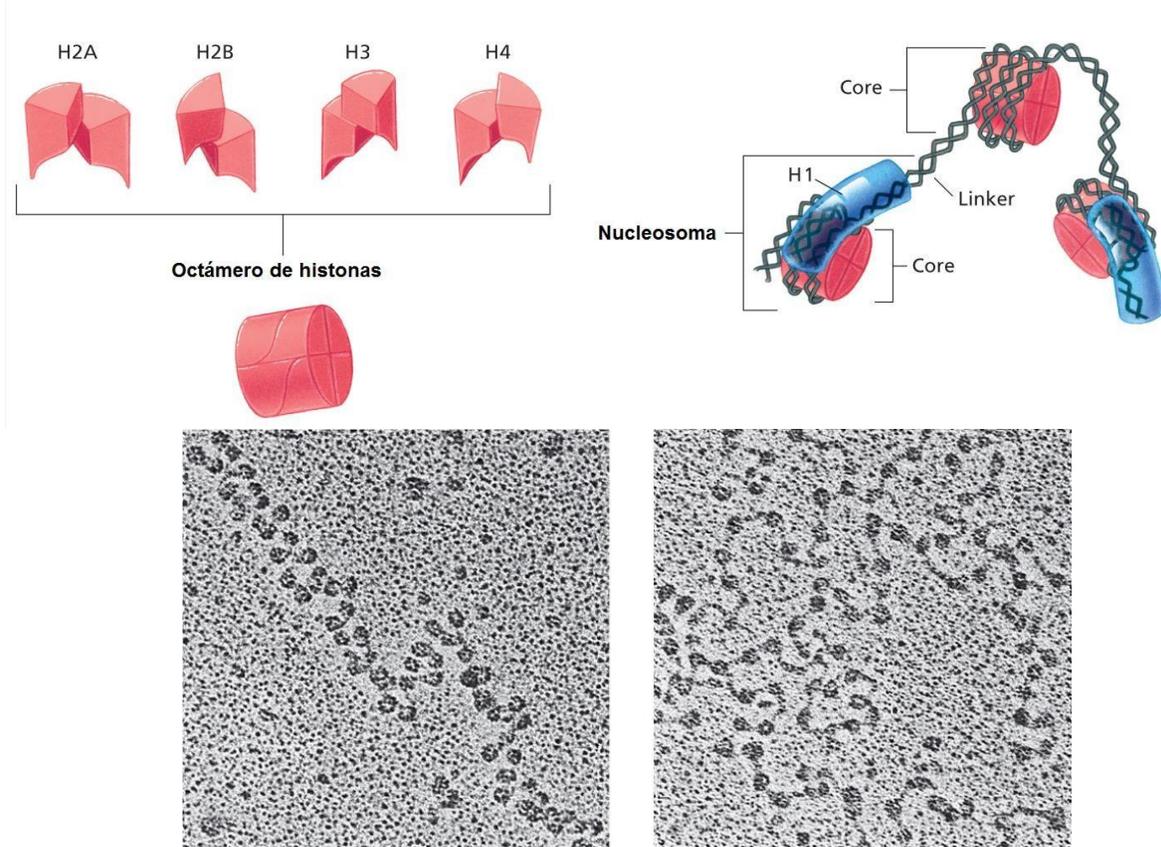
La estructura terciaria de DNA en eucariotas es la fibra de cromatina laxa (Fibra de cromatina de 100 Å o collar de perlas). Esta estructura consiste en una sucesión de partículas llamadas nucleosomas.

Cada nucleosoma consta de un octámero de histonas, denominado núcleo (core) y un fragmento de DNA de 146 pares de bases, el cual le da 1.75 vueltas al core. Los nucleosomas se unen mediante un fragmento de 54 pares de bases denominado DNA ligador o espaciador (linker). En total cada nucleosoma contiene unos 200 pares de bases.

El core está compuesto por 4 pares de histonas, denominadas H2A, H2B, H3 y H4. El tamaño de un nucleosoma anda en el orden de los 80 Å. La unión del core y el DNA es estabilizado por otro tipo de histonas la H1, para formar lo que se conoce como



cromosoma. En conjunto de la estructura la fibra de cromatina laxa mide 100 Å de diámetro y tiene un aspecto repetitivo en forma de collar de perlas, donde las perlas serían los nucleosomas, unidos por los linker.



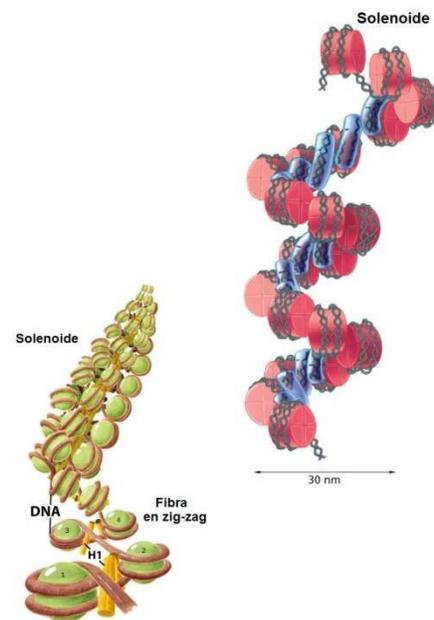
Estructura cuaternaria segundo nivel de empaquetamiento

La fibra de cromatina de 100 Å se empaqueta formando una fibra de cromatina de 300 Å (30 nm). El enrollamiento que sufre el collar de perlas recibe el nombre de solenoide. Para formar el solenoide se enrollan helicoidalmente 6 nucleosomas por cada vuelta. Las histonas H1 se disponen al centro formando el eje de la hélice, dándole estabilidad al solenoide.

En el núcleo celular, toda la cromatina se encuentra como fibras de 100 Å y de 300 Å. Al formarse la fibra de 300 Å, la longitud del DNA se reduce unas 40 veces.

En la etapa final de la interfase del ciclo celular, la cromatina está en forma de solenoide.

Cuando la célula entra en división, el DNA se compacta más, formando los cromosomas.



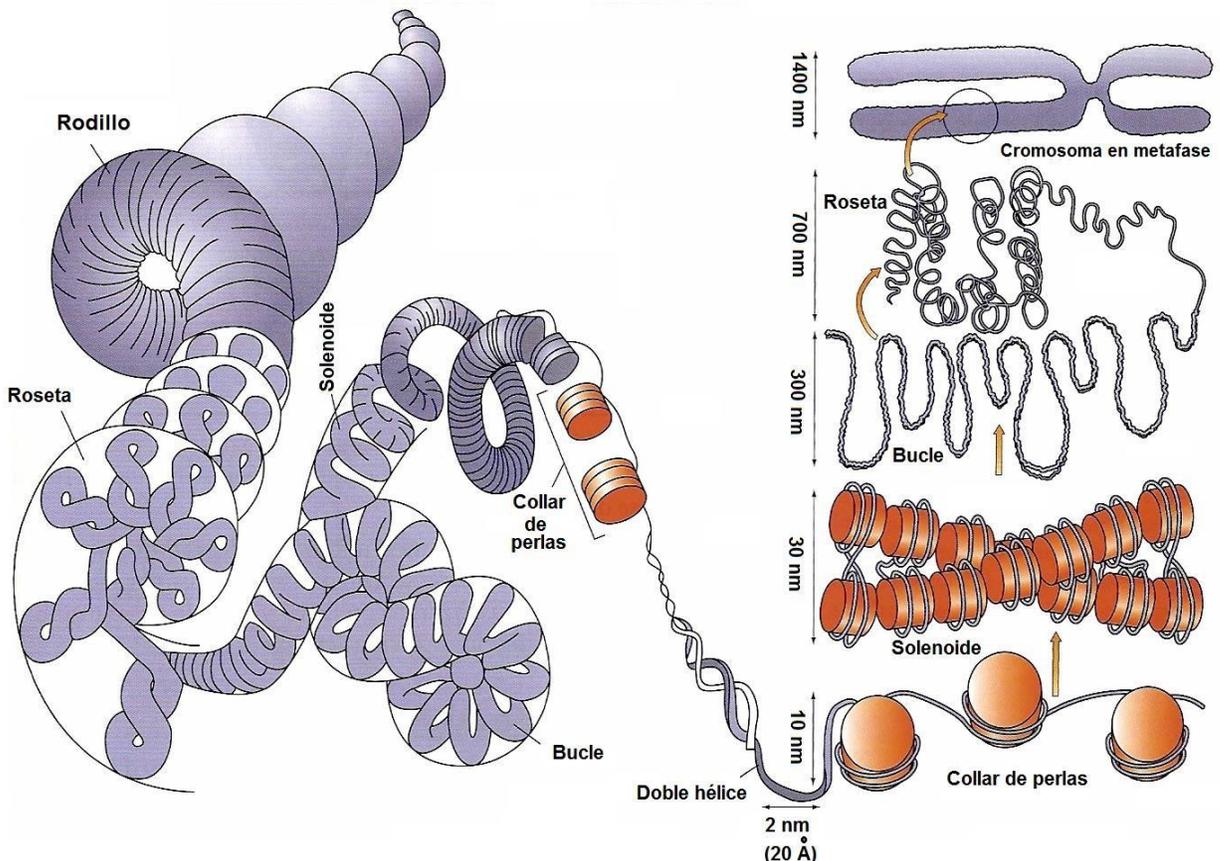
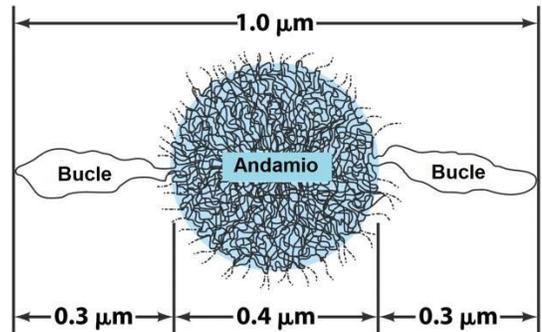
Niveles superiores de empaquetamiento.

La fibra de 300 Å se compacta más formando una serie de bucles que posiblemente estabilizan ciertas proteínas del eje del cromosoma. Algunos autores consideran que en el cromosoma existe un eje de proteína no histónico, el llamado armazón central o andamio, sobre el que se anclan los bucles.

Las estructuras en forma de bucles constituyen el tercer nivel de empaquetamiento.

Seis bucles formarían una roseta, y treinta rosetas seguidas, dispuestas en espiral formarían un rodillo o vuelta en espiral, que constituye el cuarto nivel de empaquetamiento. El quinto y último nivel, el cromosoma, estaría formado por la sucesión de rodillos.

En los cromosomas se reduce la longitud de la molécula de DNA unas 10000 veces, debido a su alto grado de empaquetamiento (bucles, rosetas y rodillos).



Tipos de DNA

a) DNA lineal bicatenario. Esta es la forma en que las moléculas de DNA aparecen formando la cromatina del núcleo de las células eucariotas. Pudiendo pasar por los diferentes grados de empaquetamiento hasta formar los cromosomas.

b) DNA circular bicatenario. Es la forma del DNA genómico de los procariontes. El cromosoma bacteriano es circular y aparece desnudo (no asociado a proteínas). También es la forma del DNA en cloroplastos, mitocondrias y plásmidos.

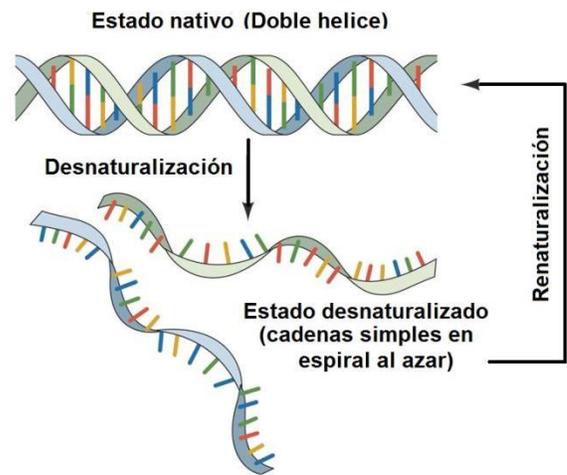
c) DNA monocatenario. Es un tipo de DNA que aparece en algunos virus.

Propiedades del DNA

a) Estabilidad. En condiciones normales la molécula de DNA es muy estable a fin de garantizar la transmisión de la herencia. Pero para que se realicen los procesos de duplicación y transcripción (formación de RNA mensajero), es necesaria la separación de las dos cadenas. Dentro de la célula esto se realiza con la acción de diversas enzimas.

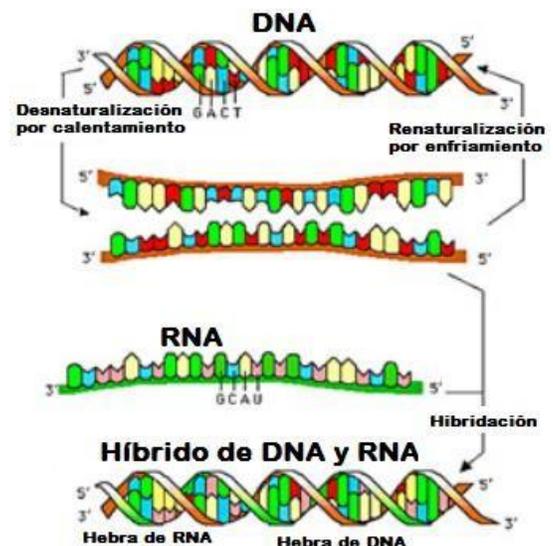
b) Desnaturalización. Consiste en la separación de las dos cadenas debido a la rotura de los puentes de hidrogeno por acción del calor (fusión), variaciones de pH o por cambios en las condiciones iónicas del medio. Cada especie de DNA tiene una temperatura de desnaturalización o "punto de fusión" (T_m , del inglés melting temperature) característico, mayor cuanto mayor es el contenido de pares de bases G-C.

Esto se debe a que se necesita más energía para romper los tres puentes de hidrogeno que unen los pares G-C que los dos puentes que unen los pares A-T. Los enlaces covalentes fosfato-pentosa-base no se rompen.



c) Renaturalización. La desnaturalización del DNA es un proceso reversible, cuando se recuperan las condiciones iniciales, las cadenas se reasocian, formando nuevamente dobles hélices. Si se restablecen las condiciones iniciales, la molécula recupera su estructura, este proceso se denomina renaturalización.

d) Hibridación. Si se desnaturaliza una mezcla de DNA de distintas especies, en la renaturalización aparecerán formas híbridas. Esto se llama hibridación del DNA. La hibridación del DNA es el proceso más común para detectar un gen particular o un segmento de un ácido nucleico. Existen muchas variaciones del método básico, el que más se utiliza es el uso de fragmentos de DNA conocidos como primers. De hecho esta metodología es la base de la amplificación controlada de DNA conocida como PCR (por sus siglas en inglés Polimerase Chain Reaction, que significa reacción en cadena de la polimerasa) que se utiliza para la obtención de múltiples copias de un fragmento de DNA. También puede ocurrir hibridación de DNA con RNA. Este proceso tiene muchas aplicaciones.



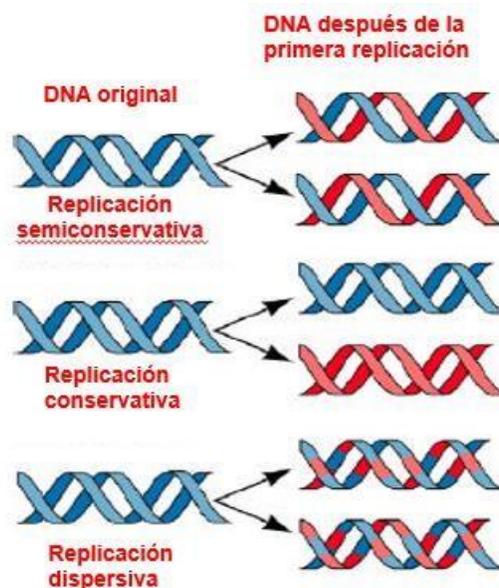
Permite realizar estudios de similitud genética entre dos ácidos nucleicos de especies o grupos taxonómicos distintos. También permite detectar fragmentos de DNA complementarios a fragmentos monocatenarios de secuencia conocida (sondas).

Replicación o Duplicación del DNA

Cuando Watson y Crick propusieron el modelo de estructura en doble hélice del DNA, sugirieron también un posible mecanismo para la replicación de esta molécula. Debido a la complementariedad de las cadenas, cada una de ellas podría servir de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria.

De esta manera se obtendrían dos moléculas de DNA idénticas a la molécula original, cada una de las cuales contendría una cadena del DNA original y otra de nueva síntesis. Este modelo de replicación es conocido como Replicación Semiconservativa, para indicar que cada molécula hija solo conserva la mitad (una de las dos cadenas) de la molécula original.

Sin embargo, frente al modelo semiconservativo propuesto por Watson y Crick (1953) se propusieron otros posibles modelos de replicación del DNA: el Modelo conservativo y el Modelo Dispersivo.



El experimento de Matthew Meselson y Franklin Stahl (1958) demostró que la replicación del DNA ocurre según el modelo semiconservativo. Para determinar la manera de replicarse el DNA diseñaron el siguiente experimento: cultivaron bacterias *Escherichia coli* en un medio de cultivo que contenía el isótopo pesado del nitrógeno, ^{15}N . Después de crecer en este medio durante varias generaciones, el DNA de *E. coli* era más denso.

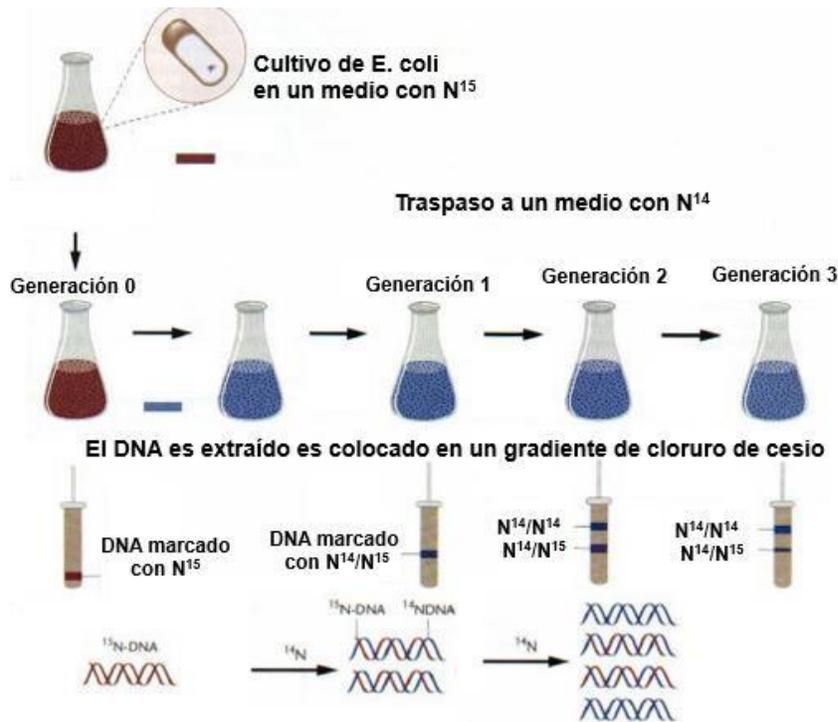
La densidad de las moléculas de DNA se puede determinar usando una técnica conocida como centrifugación en gradiente de densidad. Para obtener el gradiente de densidad sometieron una solución de cloruro de cesio (Cs Cl) a una ultracentrifugación durante varias horas. Se alcanza así un equilibrio entre la difusión y la fuerza centrífuga de manera que se establece un gradiente de densidad en el tubo con una concentración creciente de CsCl desde la boca hasta el fondo del tubo. Si se añade DNA se concentrará y formará una banda en el punto del tubo donde su densidad sea igual a la del CsCl en ese punto. Si hay varios DNA con densidades distintas, formarán varias bandas.

Las bandas se pueden detectar observando los tubos con luz ultravioleta de longitud de onda de 260 nm, que es absorbida fuertemente por los ácidos nucleicos.

Meselson y Stahl transfirieron las bacterias con DNA pesado a un medio con ^{14}N (isótopo normal) y observaron la densidad del DNA de las bacterias al cabo de distintas generaciones.

Los resultados obtenidos eran compatibles únicamente con un modelo semiconservativo de replicación. Ya que si la replicación fuese conservativa aparecerían dos bandas del DNA de la

primera generación (una de DNA pesado y otra de DNA ligero) y si la replicación fuese dispersiva no obtendrían una banda de DNA ligero en la segunda generación.



La replicación del DNA es un proceso muy complejo, en el que participan muchas enzimas y proteínas distintas, cada una con una función específica. El conjunto de enzimas y proteínas actuando coordinadamente sobre una molécula de DNA duplicándose se conoce como Replisoma.

El inicio de la replicación requiere el reconocimiento por proteínas iniciadoras de una secuencia nucleotídica que constituye el origen de replicación.

En procariontes hay un solo origen pero en eucariotes hay múltiples puntos de origen. Una vez reconocido el origen se produce la separación de las dos cadenas en ese punto, formándose así una burbuja cuyos extremos se denominan "horquillas de replicación". La replicación es un proceso bidireccional, por tanto, las horquillas avanzan en sentidos opuestos, como dos cremalleras que se abren a partir del mismo punto inicial. En las bacterias, al ser circular el cromosoma, la replicación termina cuando se encuentran las dos horquillas. En los cromosomas eucariotes la replicación se inicia simultáneamente en millares de orígenes y termina cuando confluyen los millares de burbujas de replicación.

Las helicasas son las enzimas encargadas de abrir la doble hélice, rompiendo los puentes de hidrógeno. Para ello utilizan la energía del ATP. Su actuación crea una horquilla de replicación. Como consecuencia, se genera un superenrollamiento por delante de la horquilla y, por tanto, una tensión que será aliviada por las topoisomerasas. Las proteínas SSB (single-stranded DNA binding proteins o proteínas de unión a cadena sencilla de DNA) son proteínas encargadas de la estabilización del DNA monocatenario generado por la acción de las helicasas, impidiendo así que el DNA se renaturalice o forme estructuras secundarias, de manera que éste pueda servir de molde para la replicación de la doble hélice.

A medida que la enzima helicasa abre la doble hélice, las enzimas topoisomerasas van disminuyendo la tensión torsional acumulada por el superenrollamiento en el sector no replicado de la doble hélice. Lo hacen cortando una o las dos hebras por delante de la horquilla de replicación, dejando que giren y volviendo a unir.

Las enzimas que desempeñan el papel principal en la síntesis de las nuevas cadenas de DNA son las DNA-polimerasas. Hay 3 tipos de DNA polimerasas.

La DNA polimerasa III sintetiza las nuevas hebras en sentido 5'-3', ya que la lectura se hace en el sentido 3'-5'. La DNA polimerasa I se encarga de la síntesis primers de RNA y de su posterior remoción. Las DNA polimerasas I y III, se encargan de la corrección de errores durante la replicación. Por su parte la DNA polimerasa II, corrige daños causados por agentes físicos.

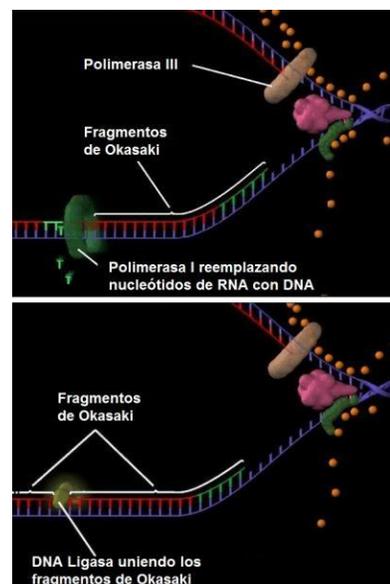
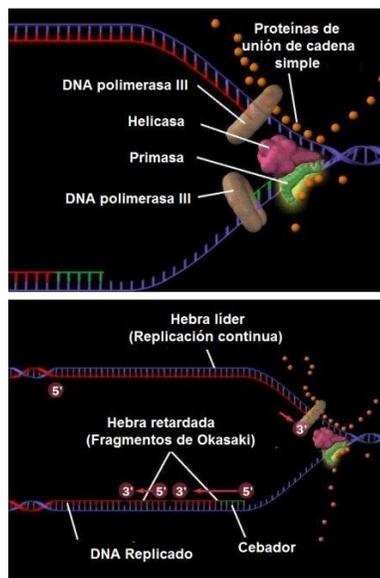
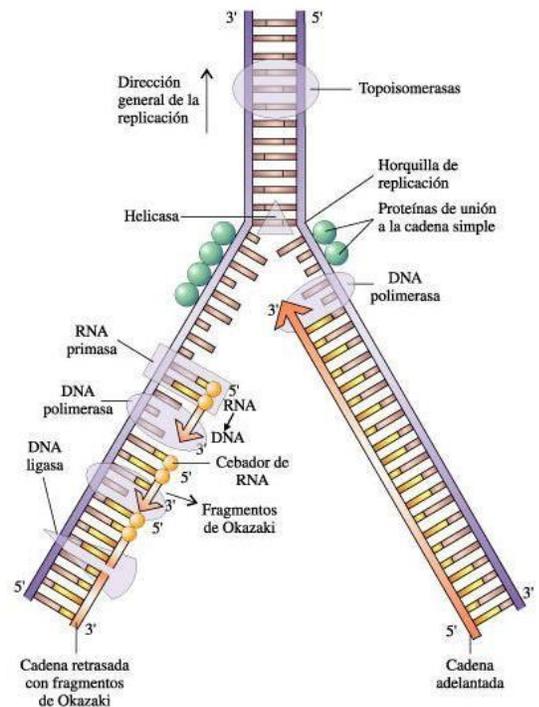
Las DNA polimerasas presentan las siguientes características:

1. Necesitan una cadena molde, frente a la cual enlazan nucleótidos complementarios.
2. Utilizan desoxirribonucleósidos trifosfato (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) cuya hidrólisis (separación de pirofosfato) proporciona la energía necesaria para la formación de los enlaces fosfodiéster.
3. Sintetizan una cadena complementaria a la molde en dirección 5'-3', es decir, catalizan la formación de enlaces fosfodiéster entre el grupo fosfato 5' del nucleótido entrante y el extremo 3'OH del nucleótido anterior de la hebra en crecimiento.
4. No pueden iniciar por sí solas la síntesis de una cadena, precisan un extremo 3'OH libre, de un oligonucleótido o pequeño fragmento de cadena, al que unir el grupo fosfato del primer nucleótido que colocan y así poder avanzar. Este fragmento se denomina cebador o primer y, en la replicación, lo coloca una enzima RNA-pol I, llamada Primasa.
5. El cebador será pues un oligonucleótido de RNA que deberá ser posteriormente eliminado y sustituido por DNA.
6. Tienen actividad exonucleasa, es decir, pueden hidrolizar los nucleótidos terminales de cualquier extremo de una cadena de DNA. Esta actividad permitirá la corrección de errores durante la replicación y la eliminación de los cebadores de RNA.
7. Las DNA-polimerasas requieren una cadena molde de DNA y sintetizan la cadena complementaria utilizando para ello los desoxirribonucleósidos trifosfato.
8. La energía para la formación de los enlaces fosfodiéster la proporciona la separación de pirofosfato por cada nucleótido añadido. Estas enzimas no pueden iniciar la síntesis de una cadena si no existe previamente un extremo 3'OH libre al que enlazar el primer nucleótido que colocan. Ya que trabajan en dirección 5'-3'.
9. La enzima Primasa en procariontes sintetiza los cebadores (oligonucleótidos de RNA, en los eucariotes lo hace la DNA polimerasa I) antes de la actuación de la DNA-polimerasa III, proporcionando así un extremo 3'-OH libre que esta enzima pueda alargar.

La DNA polimerasa III sintetiza las nuevas cadenas de ADN en dirección 5'-3'. Al ser las cadenas del ADN antiparalelas, una de ellas servirá de molde para la síntesis de una nueva cadena que crecerá en sentido 5'-3', de forma continua a medida que avanza la horquilla, pero la otra debería ser sintetizada en sentido 3'-5', lo cual no es posible. Aquí, la DNA-pol debe realizar la copia en dirección contraria al avance de la horquilla de replicación, por lo que se sintetiza de forma discontinua, en forma de fragmentos cortos, a partir de sucesivos cebadores colocados por la Primasa. Estos fragmentos se denominan, en honor al investigador japonés que los descubrió, fragmentos de Okazaki. De esta manera, la replicación se lleva a cabo de forma continua en una de las hebras, denominada hebra líder, conductora o adelantada, y de forma discontinua en la otra, denominada hebra retardada o retrasada.

La DNA-polimerasa I cuenta con actividad exonucleasa 5'-3', se encarga de ir eliminando los cebadores de ARN y sintetizando al mismo tiempo pequeños fragmentos de ADN para rellenar los huecos.

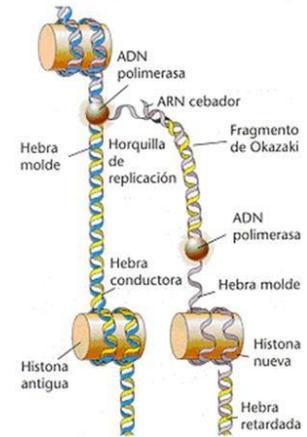
Finalmente es una enzima ligasa la que cataliza la formación de los enlaces entre los fragmentos resultantes. Si durante la replicación la DNA-pol III inserta un nucleótido erróneo, puede reconocer su incapacidad para enlazarse al nucleótido complementario de la hebra molde. Entonces "retrocede" y elimina por hidrólisis el nucleótido erróneo, gracias a su actividad exonucleasa 3'-5'. A continuación introduce el nucleótido correcto. La adición de cada nucleótido es comprobada a medida que la horquilla se desplaza a lo largo de la cadena molde, lo que garantiza la fidelidad de la replicación, que transcurre con un error no superior a 1 por cada 10^9 o 10^{10} nucleótidos.



La duplicación en Eucariontes es similar a la de los procariontes, es decir, semiconservativa y bidireccional.

Existe una hebra conductora y una hebra retardada con fragmentos de Okazaki. Se inicia en la burbujas de replicación (puede haber unas 100 a la vez).

Intervienen enzimas similares a las que actúan en las células procariontes y otras enzimas que han de duplicar las Histonas que forman parte de los nucleosomas. Los nucleosomas viejos permanecen en la hebra conductora.

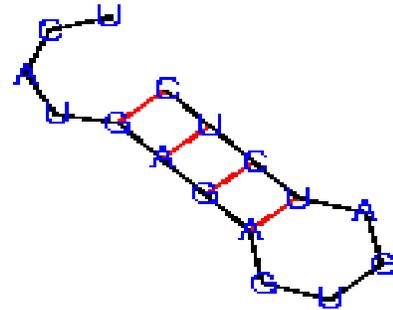


Acido Ribonucleico (RNA)

Es el AN más abundante en la célula. Una célula típica contiene 10 veces más RNA que DNA. El azúcar presente en el RNA es la ribosa. Esto indica que en la posición 2' del anillo del azúcar hay un grupo hidroxilo (OH) libre. Por este motivo, el RNA es químicamente inestable, de forma que en una disolución acuosa se hidroliza fácilmente.

En el RNA la base que se aparea con la A es U, a diferencia del DNA, en el cual la A se aparea con T.

En la mayor parte de los casos es un polímero monocatenario, pero en ciertos casos puede presentar zonas en su secuencia con apareamientos intracatenarios.



Hay diferentes tipos de RNA dependiendo de su función y sus pesos moleculares:

1. RNA heterogéneo nuclear o transcrito primario (RNAhn)
2. RNA ribosómico o ribosomal (RNAr)
3. RNA pequeño nuclear (RNA_{sn})
4. RNA mensajero (RNA_m)
5. RNA transferente o de transferencia (RNA_t)
6. RNA viral o vírico (RNA_v)

RNA heterogéneo nuclear o transcrito primario (RNAhn)

Es un RNA de alto peso molecular, también conocido como transcrito primario del RNA, ya que es el RNA recién sintetizado por alguna de las RNA polimerasas en el proceso de transcripción.

En células procariontas, el transcrito primario actúa directamente como molde para la síntesis de proteínas. Mientras que en el núcleo de las células eucariotas actúa como precursor de los demás tipos de RNA que se encuentran en el citoplasma.

La transformación o fragmentación del RNAhn para formar otros tipos de RNA constituye la maduración o procesamiento del RNA.

RNA mensajero

Es una molécula corta y lineal de hasta 5000 nucleótidos (A, U, G y C), de vida corta y estructura primaria. Se origina a partir del ARN heterogéneo nuclear, que es sintetizado por la RNA polimerasa II.

El ARN heterogéneo nuclear (ARNhn) tiene unos segmentos con información llamados exones y otros sin información llamados intrones. Tras un proceso de maduración, elimina los intrones y forma ARNm, que tiene en su inicio una caperuza, que constituye la señal de inicio de la síntesis proteica, y al final una cola de poli A (muchas adeninas), que tiene función estabilizadora. Se forma en el núcleo y viaja hasta el citoplasma.

El ARNm es el portador de la información genética del ADN. Se forma con intervención de la enzima ARN polimerasa II y atraviesa los poros de la membrana nuclear para llegar hasta los ribosomas en el citoplasma e iniciar la síntesis de proteínas. El RNA mensajero (RNAm) se sintetiza sobre un molde de DNA (transcripción) y sirve de pauta para la síntesis de proteínas (traducción). Además de contener codificada la secuencia de una proteína, contiene señales para la iniciación (codón AUG, que codifica al aminoácido metionina) y terminación de la síntesis (codones UAA, UAG o UGA).



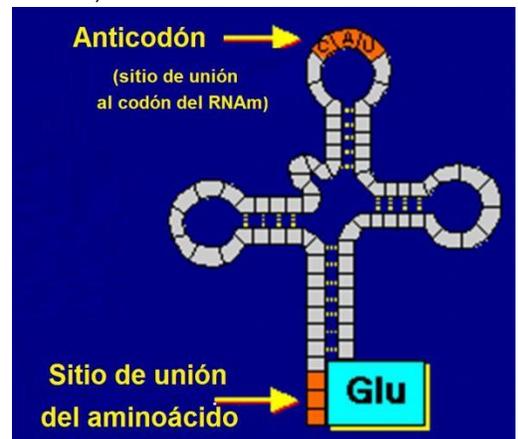
RNA transferente o de transferencia (RNAt)

Su función es captar aminoácidos específicos en el citoplasma y transportarlos hasta los ribosomas, donde, siguiendo la secuencia dictada por el ARNm, se sintetizan las proteínas.

Está formado por moléculas pequeñas. Tiene forma de hoja de trébol, con 4 brazos con estructura primaria y secundaria. Tres de los brazos tienen un asa o bucle, son los brazos D, T y uno llamado anticodón. El cuarto es un brazo aceptor de aminoácidos, con un extremo (3') más largo que otro que termina siempre en el triplete CCA y es por la A por la que se unirá a un aminoácido.

Existen 61 tipos diferentes que se sintetizan en el nucleoplasma por acción de una RNA polimerasa III y viaja hasta el citoplasma.

En el anticodón hay diferentes tripletes, que son complementarios de los diferentes aminoácidos que capta el codón del ARNm.



ARN ribosómico (ARNr)

Es el más abundante y se encuentra asociado a proteínas formando los ribosomas. Está formado por un filamento con estructura primaria, secundaria y terciaria. Su función es formar los ribosomas donde se realizará la síntesis de proteínas.

Los ribosomas se diferencian por su velocidad de sedimentación, que se mide en Svedberg ($1S = 10^{-13}$ s) s = segundos. En células procariotas los ribosomas son 70S, formados por dos subunidades, 30S y 50S. En células eucariotas son 80S (40 S subunidad pequeña y 60 S la subunidad grande).

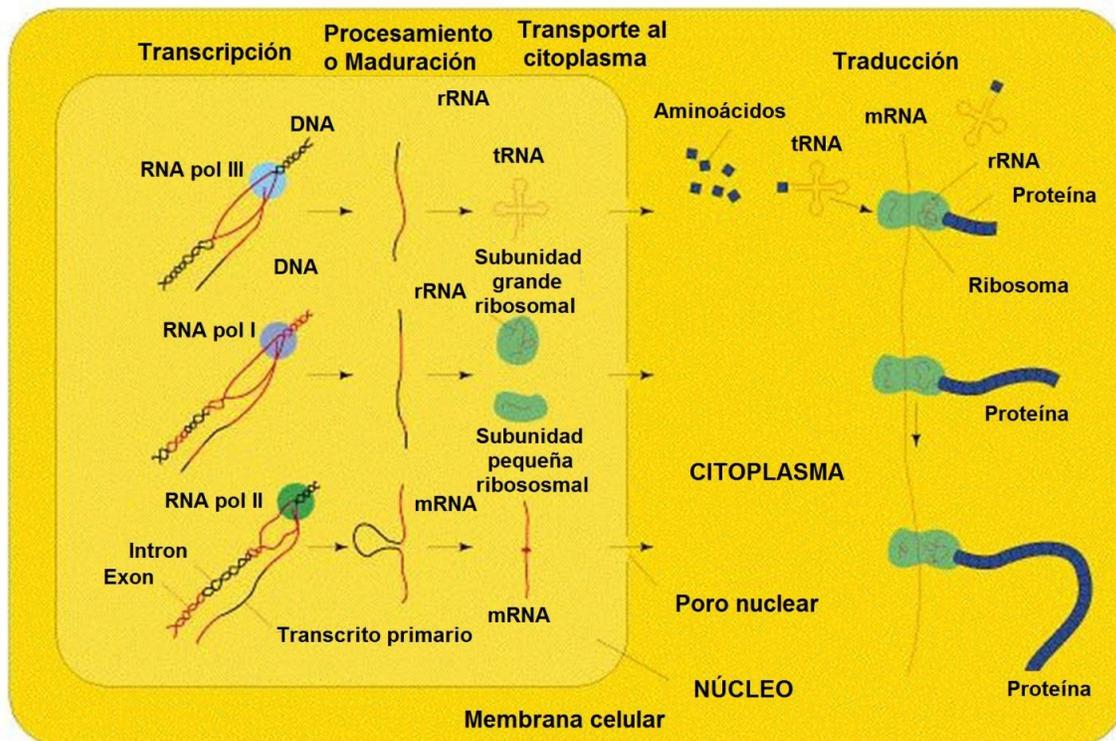
Expresión del mensaje genético (Transcripción y Traducción)

La información genética (Herencia) fluye (con la excepción de los retrovirus) del DNA al RNA por medio del proceso llamado transcripción, y luego a la síntesis de una proteína por el proceso de traducción.

La información contenida en la secuencia de nucleótidos del DNA podría generar proteínas; sin embargo el ADN está en el núcleo y las proteínas se sintetizan en los ribosomas, los cuales están situados en el citoplasma. El intermediario resultó ser un RNAm

La Transcripción es el proceso de fabricación RNA usando el DNA como molde. La Transcripción proceso mediante el cual se hace una copia de un gen (secuencia de nucleótidos) del DNA a un RNA mensajero (RNAm).

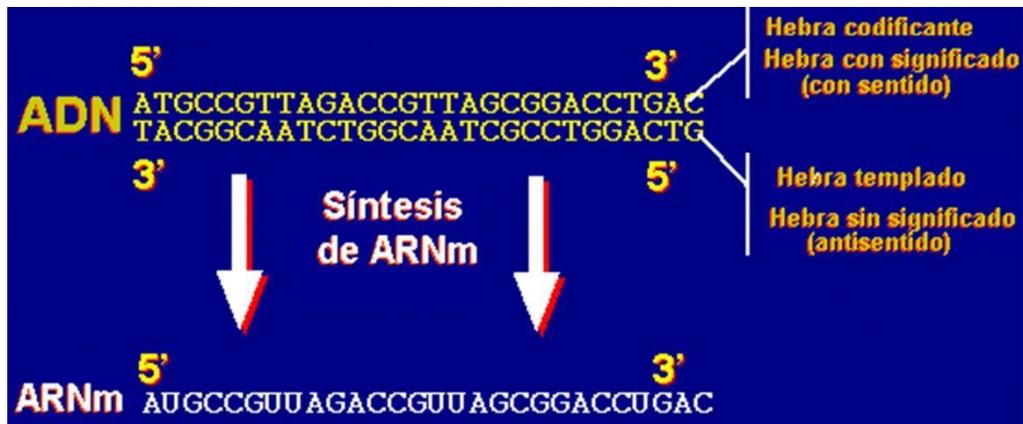
La Traducción es la construcción de una secuencia de aminoácidos (polipéptido) con la información proporcionada por la molécula de RNAm.



FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA EN UNA CÉLULA EUCARIOTA

Transcripción

Cada vez que la célula necesita de alguna sustancia química orgánica, se recurre al proceso de transcripción. En este, la información genética (un gen) que contiene el DNA del organismo usada para la construcción de una molécula de RNA.



Todo este proceso es realizado por las enzimas RNA polimerasas. La RNA polimerasa I se encarga de formar RNA ribosomal, La RNA polimerasa III se encarga de la síntesis de los RNA de transferencia y la RNA polimerasa II de la construcción de RNA mensajero.

A continuación se resume las características de la RNA pol II, su composición proteica y la función de cada subunidad.

Características de la RNA polimerasa II

Es un enzima con un peso molecular de unos 500 kDa formado por cinco clases de subunidades. La composición subunitaria del enzima completo, llamado holoenzima, es $\alpha_2 \beta \beta' \sigma^{70}$ y ω .

Subunidades de la RNA polimerasa de E. coli

Subunidad	Gen	Número	Masa (kDa)	Función
α	Rpo A	2	37	Iniciación de la cadena, interacción con las proteínas reguladoras y elementos promotores corriente arriba
β	Rpo B	1	151	Iniciación y elongación de la cadena, forma enlaces fosfodiéster
β'	Rpo C	1	155	Unión al DNA
σ^{70}	Rpo D	1	70	Reconoce al promotor e inicia la síntesis
ω		1	11	Desconocida

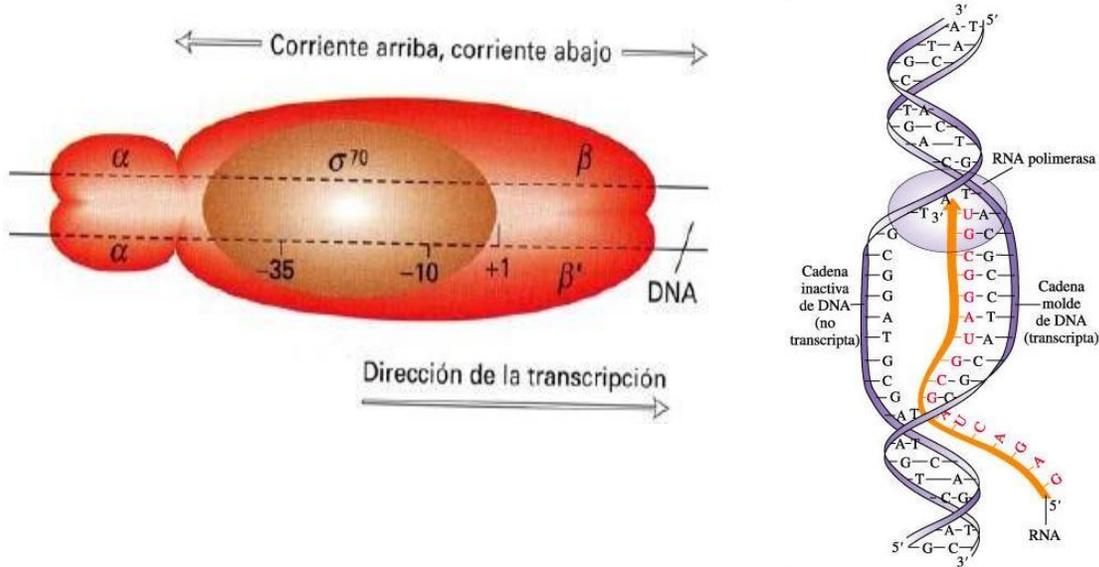
En el caso de la síntesis de RNA mensajero todo el proceso lo realiza la RNA pol II. Cuando va a iniciar la transcripción, la polimerasa se une al DNA en una secuencia específica (consenso) denominada secuencia promotora o promotor; abre la doble hélice en una pequeña región y, así se forma una burbuja de transcripción, quedando expuestos los nucleótidos de una secuencia corta de DNA. En la tabla siguiente se anotan algunos promotores.

Diferentes Factores σ reconocen promotores con diferentes secuencias consenso

Gen	Masa (kDa)	Secuencia - 35	Separación	Secuencia - 10
rpoD	70	TTGACAT	16-18 pb	TATAAT
rpoH	32	CCCTTGAA	13-15 pb	CCCGATNT
rpoN	54	CTGGNA	6 pb	TTGCA
fliA	28	CTAAA	15 pb	GCCGATAA

Luego en una secuencia específica se tiene una señal de inicio de la transcripción, allí la polimerasa inicia y va añadiendo ribonucleótidos, moviéndose a lo largo de la cadena molde,

desenrollando la hélice y exponiendo así nuevas regiones con las que se aparearán los ribonucleótidos complementarios.

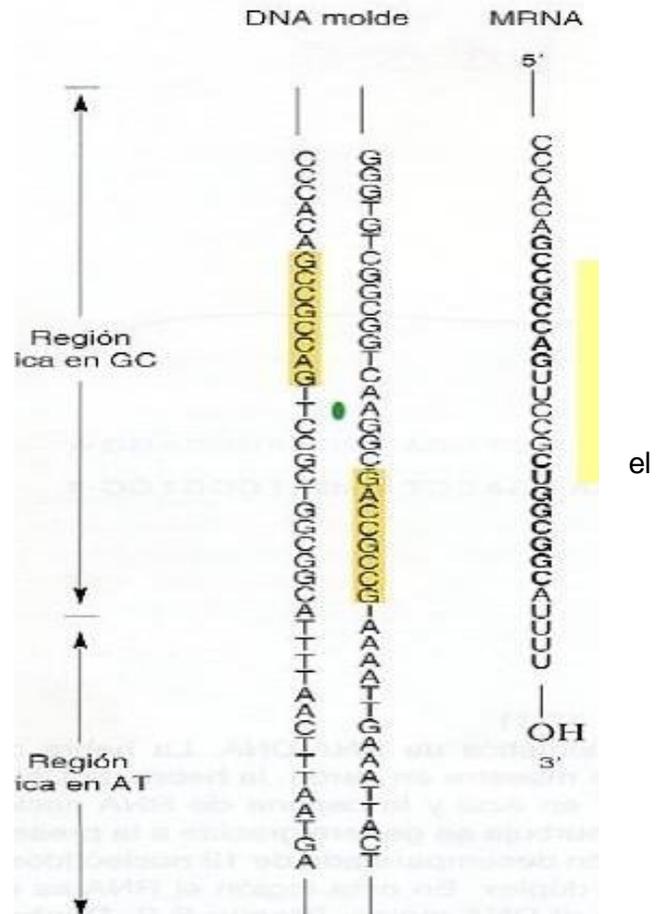


El proceso de elongación de la nueva cadena de ARNm continúa hasta que la enzima encuentra otra secuencia especial en el transcripto nascente, la señal de terminación. Esta es una región palindrómica rica en GC, seguida de una región rica en AT. En ese momento, la polimerasa se detiene y libera a la cadena molde y a la recién sintetizada cadena de ARNm.

Traducción o Síntesis de proteínas

Los 20 aminoácidos están representados en Código genético por la agrupación de tres letras (triplete) de las cuatro existentes. Si uno considera las posibilidades de arreglo de cuatro letras agrupadas de a tres (4^3) resulta que tenemos 64 posibilidades de palabras a codificar, o 64 posibles codones (secuencia de tres bases en el RNAm que codifica para un aminoácido específico o una secuencia de control).

El código genético consiste en 61 codones para aminoácidos y 3 codones de terminación, que detienen el proceso de traducción. El código genético redundante, en el sentido que tiene varios codones para un mismo aminoácido.



Segunda Letra

		Segunda Letra							
		U	C	A	G				
Primera letra	U	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UUU</div> Fenilalanina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UUC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UUA</div> Leucina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UUG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UCU</div> Serina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UCC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UCA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UCG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UAU</div> Tirosina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UAC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UAA</div> Código de parada <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UAG</div> (stop codon)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UGU</div> Cisteína <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UGC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">UGA</div> Código de parada (**)	U	C	A	G
	C	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CUU</div> Leucina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CUC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CUA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CUG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CCU</div> Prolina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CCC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CCA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CCG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CAU</div> Histidina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CAC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CAA</div> Glutamina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CAG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CGU</div> Arginina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CGC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CGA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CGG</div>	U	C	A	G
	A	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AUU</div> Isoleucina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AUC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AUA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AUG</div> Metionina (Iniciación)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">ACU</div> Treonina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">ACC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">ACA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">ACG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AAU</div> Asparagina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AAC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AAA</div> Lisina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AAG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AGU</div> Serina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AGC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AGA</div> Arginina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">AGG</div>	U	C	A	G
	G	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GUU</div> Valina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GUC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GUA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GUG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GCU</div> Alanina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GCC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GCA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GCG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GAU</div> Acido Aspartico <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GAC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GAA</div> Acido Glutámico <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GAG</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GGU</div> Glicina <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GGC</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GGA</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GGG</div>	U	C	A	G

La **traducción** es el proceso de convertir las secuencias del ARNm en una secuencia de aminoácidos. Tiene lugar en los ribosomas, de una forma muy similar en procariontes y eucariontes. Los ribosomas son los organelos de la célula donde se sintetizan las proteínas. Los ribosomas están formados por una subunidad liviana (**30S - 40S**) y una pesada (**50S - 60 S**), el **ARNr** difiere en cada uno de ellos.

La traducción comprende las siguientes etapas:

Iniciación

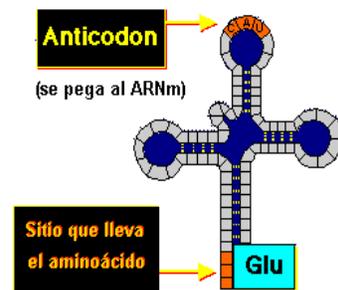
Comienza por el triplete iniciador del ARNm (AUG), que está próximo a la caperuz a 5'. Este triplete va precedido de la secuencia AGGAGG (secuencia de Shine-Dalgarno) que es la zona de unión con el ribosoma.

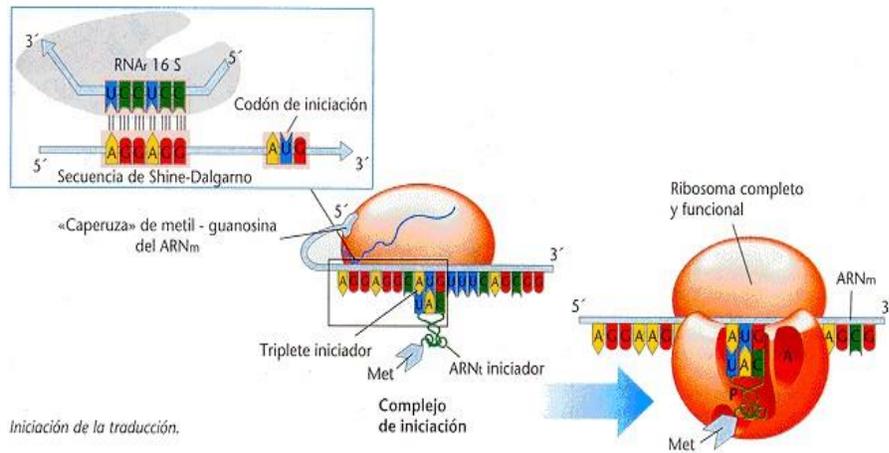
El código de iniciación es el AUG que codifica para el aminoácido metionina (Met).

La traducción no ocurre si no está el codón AUG, por lo tanto la metionina (en realidad la formil-metionina, f-Met) es siempre el primer aminoácido de la cadena polipeptídica, y frecuentemente se elimina al final del proceso.

El ARNt tiene forma de trébol y es el que lleva el aminoácido apropiado al ribosoma cuando el codón lo "llama". En la parte terminal del brazo más largo del ARNt se encuentran tres bases, el anticodón, que son complementarias con el codón. Existen 61 ARNt diferentes, cada uno posee un sitio diferente para pegar el aminoácido y un anticodón diferente. Para el codón UUU, el codón anticomplementario es AAA.

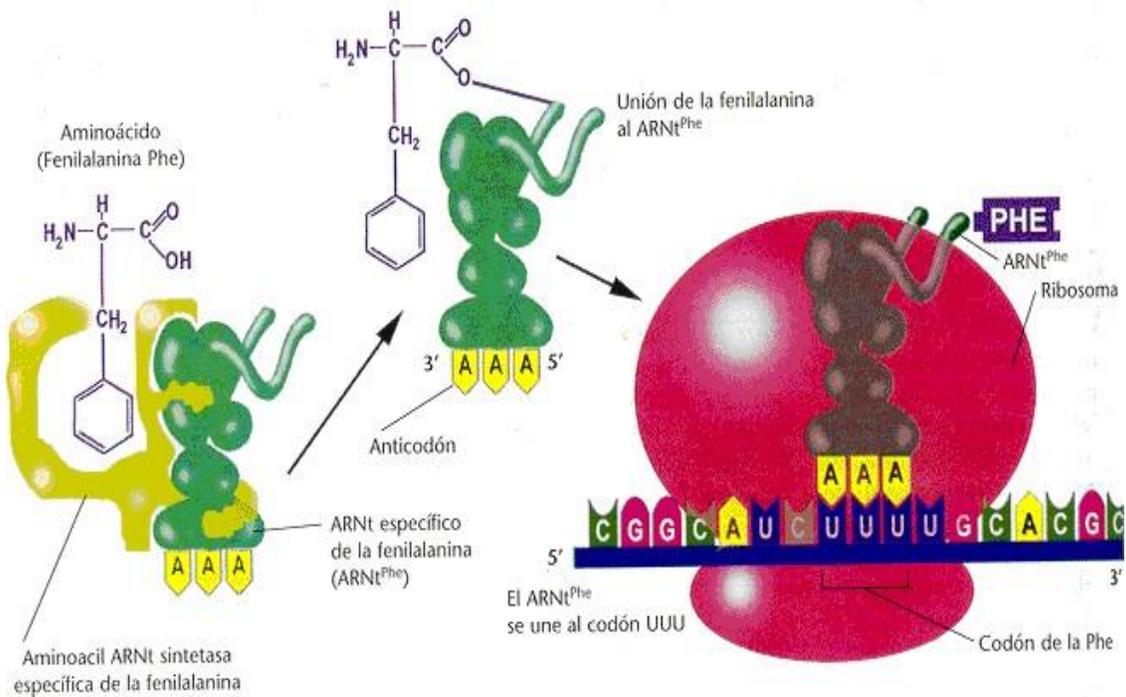
ARN transferencia (tARN)

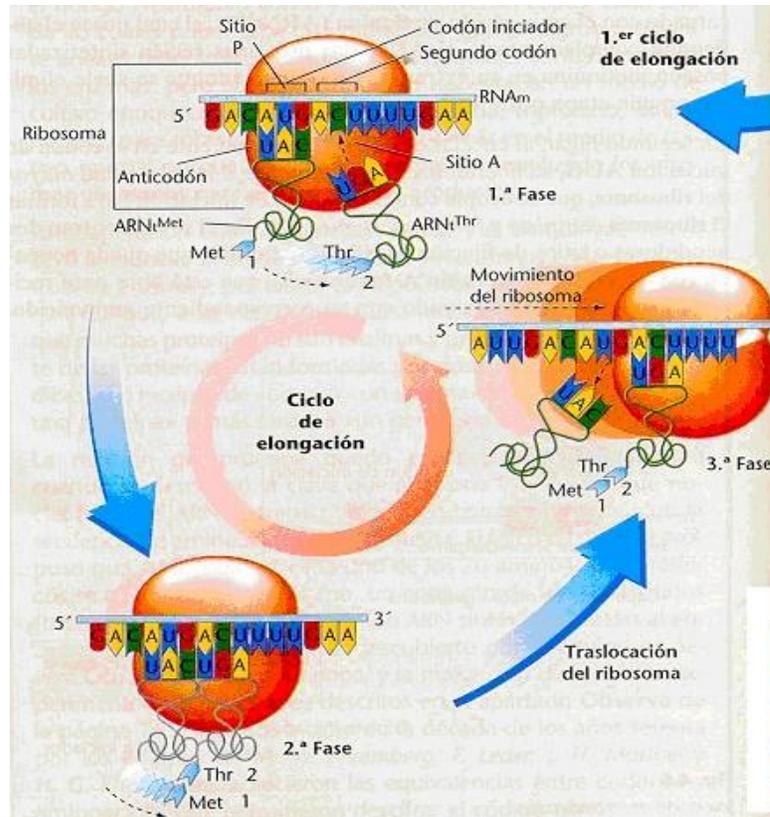




Elongación de la cadena peptídica

Es un proceso catalizado por la enzima peptidil transferasa, la cual, mediante enlaces peptídicos va uniendo aminoácidos a la cadena peptídica. Cada vez que llega un aminoácido ocurre un proceso cíclico de elongación.



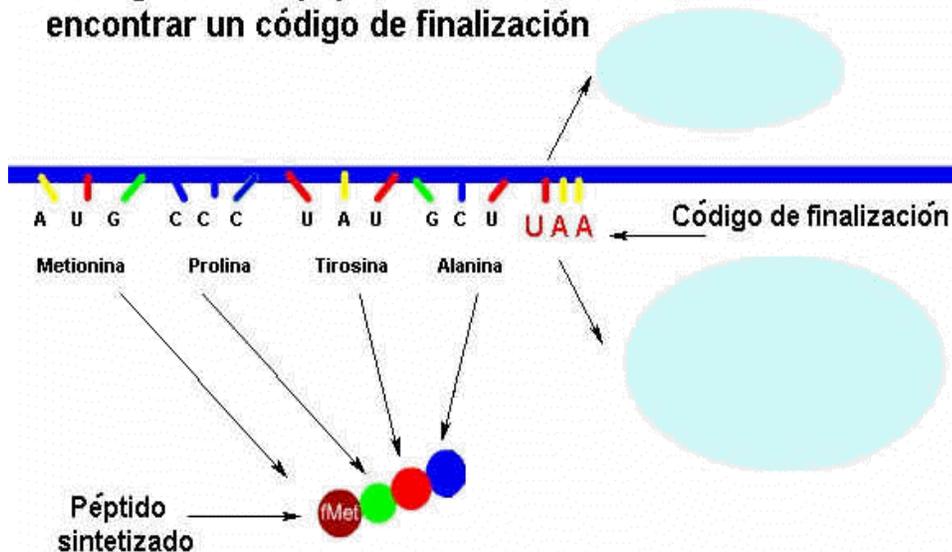


Fin de la síntesis de la cadena peptídica

Ocurre cuando aparece uno de los codones de terminación (UAA,UAG,UGA).

En este momento un factor proteico de terminación (RF) se une al codón de terminación e impide que algún ARNt con otro aminoácido (ARNt-aminoacil) se aloje en el sitio A. En este momento se produce la hidrólisis de la cadena peptídica y se separan las dos subunidades del ribosoma.

La elongación del péptido continua hasta encontrar un código de finalización



Introducción a la Bioenergética

Conceptos

La bioenergética comprende todos los intercambios (transducciones) de energía que ocurren en el metabolismo. Estos cambios siguen las mismas leyes y principios físicos que cualquier otro proceso natural. En otras palabras y de manera general, podemos establecer que la bioenergética es la aplicación de la termodinámica a los sistemas biológicos, incluyendo todas las transformaciones de energía que se producen en los seres vivos.

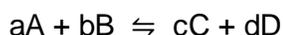
Estado de equilibrio y constante de equilibrio químico

Es un hecho bien establecido que en los procesos químicos, existen algunas reacciones que “no finalizan”, sino que proceden hasta un cierto punto y luego parecen detenerse, dejando con frecuencia considerables cantidades de reactivos “inalterados”. Bajo un conjunto de condiciones dadas de temperatura, presión y concentración, el punto en el cual una reacción particular parece detenerse siempre es el mismo; es decir, en este punto existe una relación constante de reactivos y productos. Cuando una reacción alcanza este estado se dice que se encuentra en: Equilibrio químico.

El equilibrio químico no debe considerarse como aquel estado en el que cesa todo movimiento molecular; sino que por el contrario es un estado dinámico en el cual la concentración de las sustancias reaccionantes no se modifica porque la velocidad de reacción entre los reactivos para la formación de productos, es exactamente igual a la velocidad de restablecimiento de reactivos a partir de los productos.

La ley de acción de las masas de Guldberg y Waage establece que: “La velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las concentraciones molares de las sustancias reaccionantes, cada una elevada a una potencia igual al número de moléculas que aparecen en la ecuación balanceada”

De acuerdo con esta ley, consideremos la reacción de los compuestos A y B para formar los productos C y D, según la siguiente ecuación:



Donde a, b, c y d son los coeficientes estequiométricos de las sustancias A, B, C y D, en la ecuación balanceada, los cuales indican el número de moles o moléculas de cada compuesto.

Al inicio de la reacción A y B se combinan para formar C y D, y conforme la concentración de los reactivos A y B disminuye, la velocidad de reacción en sentido directo también decrece en forma proporcional; pero como la concentración de C y D aumenta, la velocidad de reacción hacia la formación de A y B también aumenta. Eventualmente se alcanza un punto en que la velocidad de reacción en sentido directo es igual a la velocidad de reacción en sentido inverso y el sistema alcanza el estado de equilibrio.

Así, en el equilibrio, el número de moléculas de reactivos que desaparecen para formar productos, es igual al número de moléculas de productos que se combinan para formar reactivos. Por lo tanto las concentraciones de A, B, C y D permanecen constantes.

La velocidad de reacción en sentido directo (\square_D) es directamente proporcional a la velocidad con que disminuyen las concentraciones de los reactivos elevadas a sus respectivos coeficientes estequiométricos: $\square_D = -k_D [A]^a [B]^b$; igualmente, la velocidad de reacción en sentido inverso (\square_I)

será directamente proporcional a la velocidad con que disminuyen las concentraciones de los productos elevadas a sus respectivos coeficientes estequiométricos: $\Delta_1 = -k_i [C]^c [D]^d$ (en estas expresiones k_D y k_i son las constantes de proporcionalidad entre la velocidad y las concentraciones de las sustancias reaccionantes).

Luego, como en el equilibrio ambas velocidades son iguales: $-k_D [A]^a [B]^b = -k_i [C]^c [D]^d$

Reagrupando términos:

$$\frac{-k_D}{-k_i} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} = K$$

El cociente de las dos constantes de velocidad da como resultado otra constante, que denomina constante de equilibrio (K). Por esta razón la constante de equilibrio se calcula en base a la multiplicación de la concentración de cada producto en el equilibrio, elevada su coeficiente estequiométrico respectivo, dividida entre el producto de las concentraciones de los reactivos en equilibrio también elevada sus respectivos coeficientes estequiométricos.

Criterios de espontaneidad o dirección de las reacciones

Hasta aquí se sabía que las reacciones y los procesos tienden a alcanzar el estado de equilibrio. Pero "Cuál es la fuerza motriz que hace que algunos procesos ocurran de manera natural o espontánea hasta llegar al equilibrio?".

A través de los años, ante la necesidad de explicarse el hecho de que ciertos procesos ocurrían en forma espontánea, mientras que otros requerían de la aplicación de ciertas condiciones para ser inducidos, se crearon diferentes criterios de espontaneidad.

Primer criterio la liberación de energía hacia los alrededores (ΔH (-))

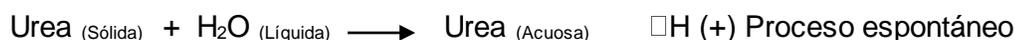
Este primer criterio suponía que todas las reacciones o procesos físicos que ocurrían con liberación de energía en forma de entalpía (exotérmicos) eran espontáneos, y mientras más energía liberaran, mayor era su espontaneidad.

Termodinámicamente, La entalpía se define como la cantidad de calor que se desprende o absorbe en una reacción a presión constante y se denota como: ΔH . Las reacciones en las que se desprende calor se denominan exotérmicas y por convención, la entalpía se supone negativa: $\Delta H < 0$. Por otro lado, las reacciones en las que se absorbe calor se denominan endotérmicas y por convención, la entalpía se supone positiva: $\Delta H > 0$.

Por ejemplo, al disolver hidróxido de sodio en agua, el proceso ocurre de manera natural y la mezcla se siente más caliente, síntoma indiscutible de que la reacción está liberando calor hacia el ambiente.



No obstante de que hay muchas reacciones exotérmicas que suceden de manera espontánea, pronto esta idea como único criterio de espontaneidad fue rechazada, dado que se observó que también había procesos endotérmicos, ΔH (+), que ocurrían en forma natural, por ejemplo:

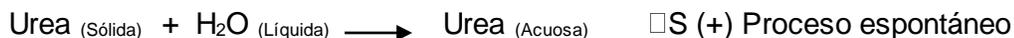


Entonces se planteó un segundo criterio.

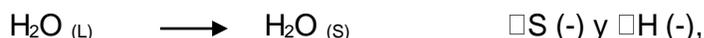
Segundo criterio el aumento de entropía en la reacción ($\Delta S (+)$)

La entropía es una función termodinámica que mide el grado de desorden molecular en un sistema. El criterio del aumento de entropía, supone que, para que un proceso ocurriera en forma natural, debería ocurrir con un aumento en el grado de desorden en el sistema, $\Delta S (+)$.

Efectivamente, puede observarse que muchas reacciones que se realizan espontáneamente lo hacen con incremento positivo de entropía: $\Delta S > 0$ y cumplen con este criterio de espontaneidad, por ejemplo:



No obstante se observó que bajo ciertas condiciones existen procesos espontáneos que ocurren con disminución de entropía $\Delta S (-)$, especialmente en procesos exotérmicos, por ejemplo en la solidificación del agua a 0°C :



Entonces ni la entropía ni la entalpía valen como criterio único para definir la espontaneidad de una reacción, solo indican que hay una mayor probabilidad de espontaneidad. Esto condujo a hacer un contraste entre los dos criterios de espontaneidad, tomando en consideración la temperatura del proceso:

Casos posibles:

- $\Delta H (-)$ y $\Delta S (+)$ \square Procesos espontáneos:
- $\Delta H (+)$ y $\Delta S (-)$ \square Procesos no espontáneos
- $\Delta H (+)$ y $\Delta S (+)$ \square Probablemente procesos espontáneos dependiendo de la temperatura
- $\Delta H (-)$ y $\Delta S (-)$ \square Probablemente procesos espontáneos dependiendo de la temperatura

Este contraste dio origen a una nueva variable termodinámica, que resultó infalible para la predicción de la espontaneidad de cualquier proceso:

La energía libre de Gibbs: ΔG

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

La energía libre de Gibbs se define como el trabajo útil, o bien como la energía disponible para poder realizar un cambio.

Así, simplemente valores de: $\Delta G = (-)$ se dan en procesos espontáneos

$\Delta G = (+)$ se dan procesos no espontáneos

$\Delta G = 0$ indica que el sistema ha alcanzado su estado de equilibrio

Las reacciones que ocurren con $\Delta G(-)$ se denominan exergónicas y las que suceden con $\Delta G(+)$ se llaman endergónicas.

Relaciones energéticas del metabolismo

Los mismos conceptos de estas variables termodinámicas son aplicables a las reacciones metabólicas.

El metabolismo se define como el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar dentro de las células de los organismos vivos, las cuales les permiten transformar energía, conservar su identidad, supervivencia y reproducción.

Hay dos grandes procesos metabólicos: 1) Anabolismo o fase biosintética y 2) Catabolismo o fase degradativa.

Se llama anabolismo, o también metabolismo constructivo, al conjunto de las reacciones de síntesis necesarias para el crecimiento de nuevas células y el mantenimiento de todos los tejidos. Las reacciones anabólicas incluyen la biosíntesis enzimática de los ácidos nucleicos, los lípidos, los polisacáridos y las proteínas; todos estos procesos necesitan la energía química suministrada por el ATP.

Por su parte el catabolismo es un proceso continuo centrado en la producción de la energía necesaria para la realización de todas las actividades de células, tejidos y órganos en un organismo determinado.

El catabolismo implica la degradación de las moléculas químicas complejas (carbohidratos, lípidos y proteínas) en sustancias más sencillas (ácido acético, amoníaco, ácido láctico, dióxido de carbono o urea), que constituyen los productos de desecho expulsados del cuerpo a través de los riñones, el intestino, los pulmones y la piel en animales o la epidermis en plantas. En dicha degradación se libera energía química que es almacenada en forma de ATP hasta que es requerida por los diferentes procesos anabólicos.

Esquema energético del metabolismo

En general, podemos decir que las reacciones catabólicas ocurren con $\Delta G < 0$ y que las anabólicas suceden con $\Delta G > 0$.

Supongamos una reacción anabólica mediante la cual se forma un enlace químico entre A y B; esquemáticamente:



La reacción no puede tener lugar espontáneamente. ¿Cómo puede entonces tener lugar en el metabolismo?

Lo que ocurre en el metabolismo es que las reacciones endergónicas ($\Delta G > 0$) se acoplan a reacciones exergónicas ($\Delta G < 0$) de tal manera que la energía desprendida en una de las reacciones es absorbida por la otra y la suma total de energías libres de una y otra reacción da un valor de $\Delta G < 0$, por lo que el proceso en conjunto, las dos reacciones tienen lugar espontáneamente.



Así, la reacción de síntesis:



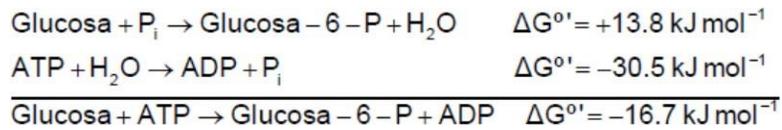
$$\Delta G_1 > 0$$

Deberá acoplarse con una reacción de hidrólisis: $X-Y + H_2O \rightleftharpoons X + Y$ $\Delta G_2 < 0$ Siendo

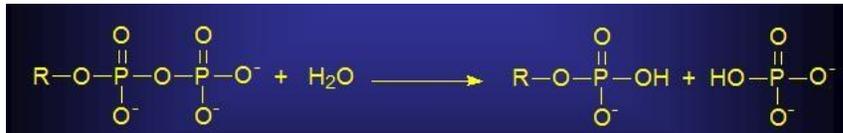
$$|\Delta G_2| > |\Delta G_1|$$

Dando lugar a una reacción global: $A + B + X-Y + H_2O \rightleftharpoons A-B + X + Y$ $\Delta G_{\text{Total}} < 0$

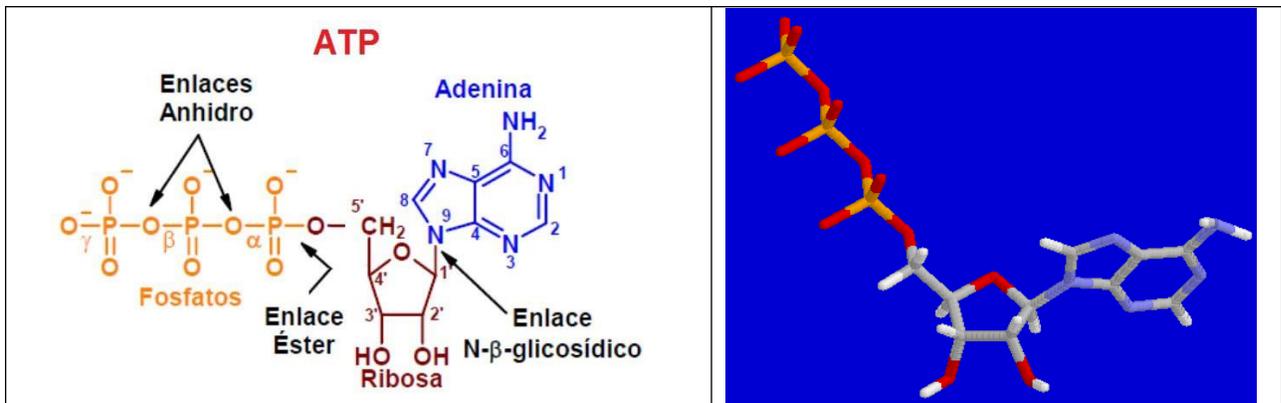
Un ejemplo clásico es la fosforilación de la glucosa en la etapa inicial de la glicolisis. La reacción es endergónica necesita invertir 13.8 kilojoules/mol, energía que tomará de los -30.5 kJ liberados en la hidrólisis de una mol de moléculas de ATP.



El tipo de reacción: $X-Y + H_2O \rightleftharpoons X + Y$ $\Delta G_2 < 0$, que tiene lugar en los seres vivos para acoplarse a procesos endergónicos es, en la mayoría de los casos, la hidrólisis de ésteres, y particularmente, la hidrólisis de polifosfatos:



Siendo un nucleótido trifosfato el compuesto mayoritario en las reacciones de acoplamiento energético, el ATP (5'-Adenosina trifosfato). Conocido coloquialmente como la moneda energética de las células.



Los dos enlaces anhídridos del polifosfato del ATP son configuraciones de alta energía de hidrólisis. De esta manera, los procesos catabólicos productores de energía generan ATP, que se empleará en todas aquellas reacciones endergónicas en las que sea requerido.

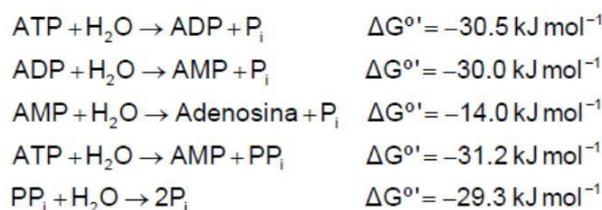
En general, como se verá en los temas posteriores, el ATP se produce de dos maneras:

1. Por fosforilación a nivel de sustrato (procesos anaeróbicos, fermentativos), por ejemplo en la Glicolisis.

2. Por fosforilación oxidativa (procesos aeróbicos, oxidativos), por ejemplo en el Ciclo de Krebs, \square -oxidación, etc.

La de energía libre estándar liberada en la hidrólisis del ATP puede ser de - 25 a - 40 kJ mol⁻¹. El valor exacto depende del pH, la temperatura y los cationes metálicos presentes. Uno de los sistemas mejor estudiados es el complejo Mg-ATP, el cual, a pH = 7 y T = 310 K, tiene valor de $\square G^{\circ} = -30.5 \text{ kJ mol}^{-1}$, valor que se usa como referencia en los cálculos de balance energético del metabolismo.

Los valores de la energía libre de Gibbs disponible en las reacciones de hidrólisis del ATP y su congéneres, pH = 7 y T = 310 K, se muestra en las reacciones de enseguida:



Como puede observarse en los valores de $\square G^{\circ}$, está claro que únicamente el ATP, ADP y Pirofosfato tienen alta energía de hidrólisis de sus enlaces anhídrido de fosfato.

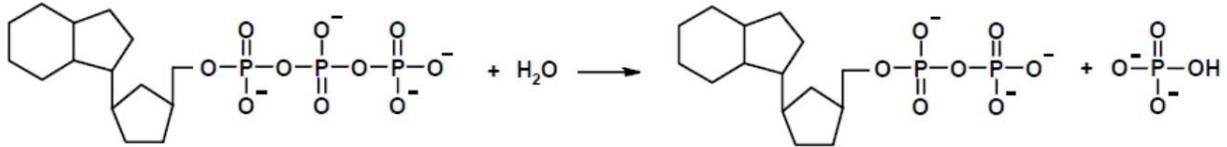
La pregunta que cabe hacerse es: ¿De dónde proviene la energía libre liberada en la hidrólisis de los enlaces anhídrido del ATP?. Algunos de razonamientos se explican a continuación.

Energía estérica.

Los grupos fosfato del ATP son radicales de gran tamaño, que se mantienen unidos al resto de la molécula mediante enlaces anhídrido, pero que por su tamaño, estos grupos tienen gran impedimento estérico entre ellos (se estorban), y también con los otros componentes de la molécula. Esto aumenta la energía estérica de la molécula y disminuye la libertad conformacional. De esta manera, cuando se hidroliza un enlace anhídrido y alguno de los grupos grandes se separa, se libera parte de la energía estérica liberando la energía libre al aumentar la libertad conformacional. También se incrementa por lo tanto el desorden molecular y por consecuencia la entropía del sistema, lo que también aumenta la energía libre disponible.

Energía de repulsión de cargas

Además de su aporte en tamaño en la molécula de ATP, los grupos fosfato también tienen alta densidad de carga negativa por lo que se repelen entre sí, y esta repulsión provoca tensión en la molécula de ATP. Para disminuir la repulsión, el ATP generalmente se encuentra asociado con iones positivos como Ca^{2+} , Mg^{2+} o Mn^{2+} . Cuando se hidroliza un enlace anhídrido, ambos productos conservan la carga negativa y por lo tanto se repelen, esta separación contribuyen a aumentar la energía libre, debido a la disminución en la tensión molecular y el aumento la entropía.

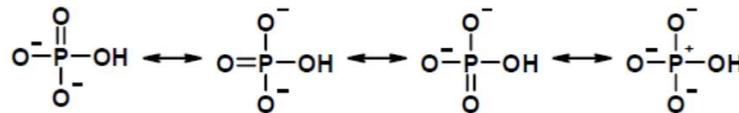


Energía de estabilización por Ionización

La molécula de ATP tiene una carga neta de 4⁻; y cuando se hidroliza, el ADP y el fosfato inorgánico formados, tienen una carga total de 5⁻. La hidrólisis libera un grupo ácido que se puede ionizar. La energía liberada en la reacción de ionización contribuye al cambio de energía libre de hidrólisis total del ATP.

Energía de estabilización por Resonancia

La hidrólisis de ATP aumenta la libertad de resonancia y la entropía. ADP y Pi, poseen más estructuras de resonancia que el ATP. Por ejemplo, el Pi tiene varias estructuras de resonancia con energía semejante algunas de las cuales no puede adquirir cuando se encuentra en el ATP.



Con todo y que el ATP tiene energía libre de hidrólisis grande, no es el compuesto con la mayor energía libre de hidrólisis, más bien, está colocado en un punto medio entre aquellos con energías muy altas, que podrían ceder energía en un proceso, y los que tienen energías bajas, cuya síntesis requiere energía libre. No obstante esta posición es ventajosa porque permite al ATP aceptar la energía de los compuestos que la pueden ceder y donarla a los que la requieren, que es justamente el comportamiento que debe tener un compuesto para participar en las transferencias de energía.

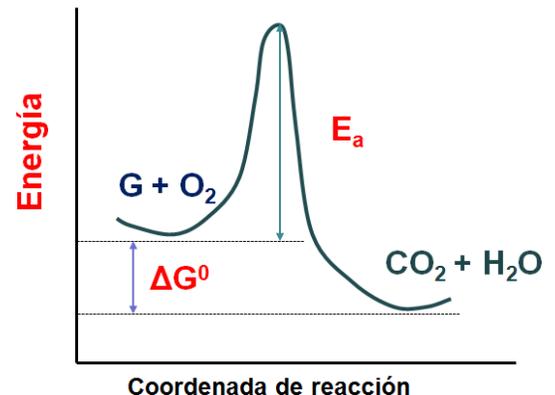
Compuestos	ΔG° (kJ mol ⁻¹)
Fosfoenolpiruvato	- 61.9
Acetifosfato	- 43.1
Creatinfosfato	- 43.1
ATP	- 30.5
Glucosa-1-fosfato	- 20.9
Glucosa-6-fosfato	- 13.8
Glicerol-1-fosfato	- 9.2

Analicemos ahora la reacción de degradación aeróbica de la glucosa:



Según lo hasta ahora expuesto, esta reacción es fuertemente exergónica, por lo que debería cursar espontáneamente. Sin embargo, la glucosa en presencia de oxígeno es perfectamente estable y no entra espontáneamente en combustión. Ello es debido a que los reactivos necesitan superar una barrera energética, la Energía de Activación.

La conclusión es que se requiere de la acción de las enzimas para la oxidación o de calor para iniciar la combustión.



Metabolismo

Las células individuales o agrupadas en algún tejido, nunca están aisladas, continuamente están intercambiando materia y energía con su alrededor o entorno. La materia y la energía que entran o que salen de la célula son o han sido transformadas en su interior, con el propósito de crear y mantener sus propias estructuras y proporcionar la energía necesaria para sus actividades vitales.

El conjunto de intercambios y transformaciones que tienen lugar en el interior de la célula, se realizan a través de procesos químicos catalizados por enzimas, los cuales constituyen el metabolismo celular.

Entonces, se define el metabolismo como el conjunto de todas las reacciones químicas catalizadas por enzimas que ocurren en la célula. Es una actividad coordinada y con propósitos definidos en la que cooperan diversos sistemas multienzimáticos. En otras palabras es el proceso global que abarca la suma total de todas las reacciones enzimáticas que tienen lugar en la célula y en él participan muchos conjuntos enzimáticos mutuamente relacionados los cuales permiten el intercambio de materia y energía entre la célula y su entorno.

El metabolismo se realiza a fin de cumplir con cuatro funciones específicas:

- 1) Obtener energía química del entorno, a partir de la luz solar o de la degradación de moléculas ricas en energía.
- 2) Transformar las moléculas nutrientes en precursores de las macromoléculas celulares.
- 3) Sintetizar las macromoléculas celulares a partir de los precursores.
- 4) Formar y/o degradar las biomoléculas necesarias para las funciones especializadas de las células (hormonas, neurotransmisores, etc.).

Las distintas reacciones químicas del metabolismo que se agrupan con una determinada función se denominan vías o rutas metabólicas y las moléculas que en ellas intervienen se llaman metabolitos.

Todas las reacciones del metabolismo están reguladas por enzimas, que son específicas para cada compuesto llamado sustrato y para cada tipo de transformación. Las sustancias finales de una vía metabólica se denominan productos. Tipos de metabolismo

Según la fuente de carbono que utilicen las células u organismos poseerán un metabolismo autótrofo y se llamarán células u organismos autótrofos, o bien, un metabolismo heterótrofo y se denominarán seres heterótrofos.

Las células o seres autótrofos se nutren exclusivamente de materia inorgánica y realizan reacciones anabólicas para transformarla en materia orgánica a partir de la energía que toman del medio. La fuente de carbono es el CO₂ atmosférico.

Según la fuente de energía que utilicen, las células y los organismos autótrofos pueden ser: a) Quimiosintéticos si la fuente de energía química (ATP) procede de la energía que se desprende en reacciones químicas inorgánicas (ejemplo las bacterias quimiosintéticas) y b) Fotosintéticos

si utilizan la energía luminosa y la transforman mediante fotosíntesis la transforman en energía química (ejemplos: bacterias fotosintéticas, cianofíceas, algas verdes y las células vegetales fotosintéticas de las hojas). Por su parte las células y organismos heterótrofos se nutren básicamente de materia orgánica que toman del medio (proveniente de los autótrofos) y su fuente de energía es el ATP obtenido a través de sus reacciones catabólicas. Es propia de (ejemplos las células de los animales, la mayoría de las bacterias, hongos y células vegetales no fotosintéticas).

Con fines prácticos el metabolismo se ha dividido en dos grandes fases:

- a) Catabolismo o fase degradativa: serie de reacciones mediante las cuales las moléculas orgánicas complejas se desdoblan en otras más sencillas o inorgánicas liberando energía que se almacena en el ATP.
- b) Anabolismo o fase constructiva: serie de reacciones de formación de moléculas orgánicas complejas a partir de otras sencillas utilizando el ATP obtenido en el catabolismo o en otros procesos químicos como la fotosíntesis.

Las células autótrofas tienen dos tipos de anabolismo: uno autótrofo y otro heterótrofo. En el primero se parte de sustancias inorgánicas (CO_2 y H_2O) para obtener sustancias orgánicas sencillas (por ejemplo, glucosa) utilizando la energía libre (luminosa o producida en reacciones químicas), En el segundo, se parte ya de sustancias orgánicas sencillas, como la glucosa, para obtener otras más complejas como el almidón.

Las células heterótrofas sólo tienen un anabolismo heterótrofo, similar al de las autótrofas, con la diferencia de que incorporan las moléculas orgánicas del exterior (alimentos).

El catabolismo se puede considerar idéntico en tanto en células autótrofas como en heterótrofas.

En general existen algunas diferencias básicas que entre el anabolismo y el catabolismo, la fase anabólica implica procesos de síntesis de compuestos, involucran principalmente reacciones de reducción que consumen energía y a partir de unos cuantos sustratos se pueden formar una gran variedad de compuestos. Hay divergencia en los productos. Por su parte la fase catabólica implica procesos de degradación de compuestos, involucran principalmente reacciones de oxidación acompañadas de liberación de energía y a partir de una gran variedad de compuestos se generan casi siempre los mismos productos. Hay convergencia en los productos (CO_2 , piruvato, alcohol etílico, agua y unos pocos más).

Catabolismo

Se define al catabolismo como el conjunto de reacciones metabólicas que tienen por objeto obtener energía a partir de compuestos orgánicos complejos que se transforman en otros más sencillos. La respiración celular aerobia y las fermentaciones alcohólica y láctica son las principales vías catabólicas para la obtención de la energía contenida en las sustancias orgánicas.

El mecanismo de la respiración celular para la producción de energía, implica una serie de reacciones de oxido-reducción en las que se requiere una molécula receptora final de los electrones y átomos de hidrogeno liberados, a fin de que no se interrumpa el proceso. Existe un grupo mayoritario de células y organismos que utilizan al oxígeno molecular (O_2) como último aceptor de electrones de la cadena respiratoria, a estas células y organismos se les denomina

aerobios. Si una célula u organismo microbiano utiliza una molécula diferente al O_2 , por ejemplo H_2 , S_2 o N_2 , como aceptor final de electrones, se llama anaerobio.

Fases del catabolismo en organismos aeróbicos

Fase I. Fase inicial o preparatoria

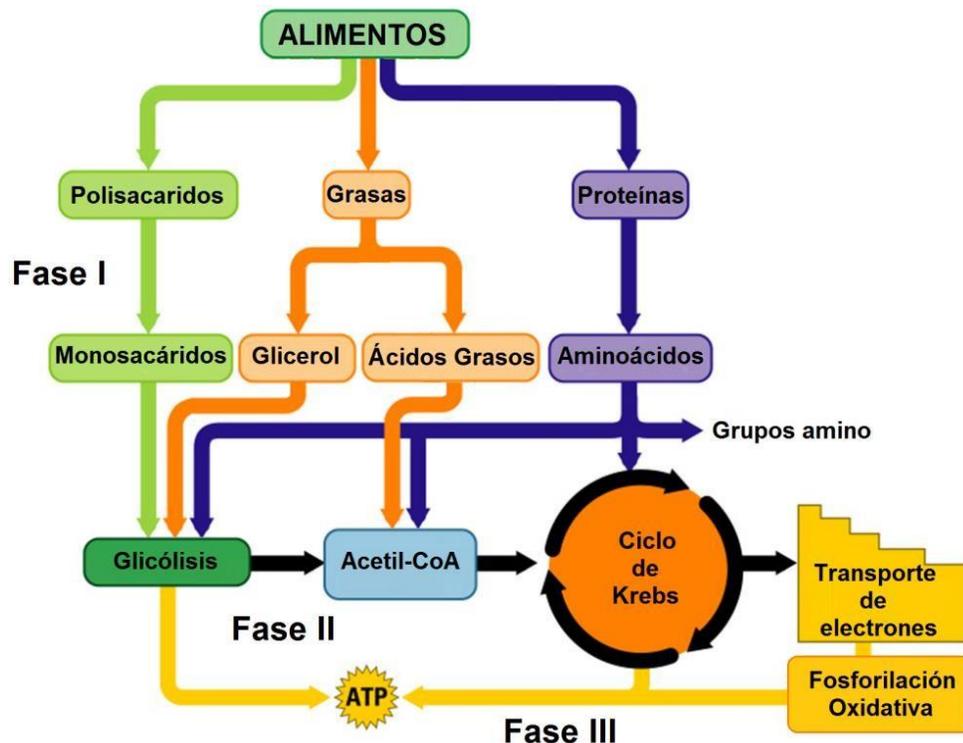
Donde las grandes moléculas (nutrientes) presentes en los alimentos se degradan hasta liberar sus principales componentes (los polisacáridos se desdoblan en monosacáridos; los lípidos a ácidos grasos y glicerol y las proteínas en sus aminoácidos constituyentes).

Fase II. Fase intermedia

En esta etapa, los diversos productos formados en la fase I, son convertidos en una misma molécula, más sencilla la Acetil-coenzima A (acetil-CoA). La degradación de los monosacáridos y el glicerol, así como las reacciones de desaminación y transaminación de los aminoácidos se realizan en el hialoplasma, mientras que la degradación de los ácidos grasos (β -oxidación) ocurre en la matriz mitocondrial.

Fase III. Fase final

En la que las moléculas de acetil-CoA se incorporan al proceso de respiración (ciclo de Krebs, transporte de electrones y fosforilación oxidativa) para dar lugar a moléculas elementales CO_2 y H_2O .



Catabolismo de Carbohidratos

Los carbohidratos son la fuente esencial de energía para los seres vivos. Además de ser los productos iniciales para la síntesis de grasas y aminoácidos no esenciales.

Fase I o Fase inicial o preparatoria del catabolismo. La Digestión y absorción de carbohidratos en organismos heterótrofos

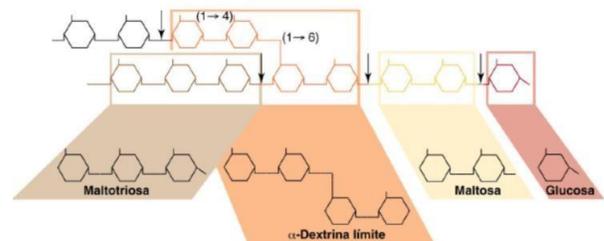
La digestión es un proceso de hidrólisis en la que las moléculas complejas presentes en los alimentos son desdobladas en moléculas más sencillas a fin de que sean absorbidas y posteriormente asimiladas por las células. El proceso de la digestión de los alimentos inicia con la masticación, acción mecánica que pone a disposición de las enzimas las macromoléculas del alimento.

En la dieta para la alimentación de animal las fuentes principales de carbohidratos son almidón, sacarosa y lactosa. Existen otros carbohidratos que se ingieren en menores proporciones como el glucógeno o derivados como el ácido láctico y pirúvico de origen animal; además de las llamadas fibras como las pectinas, celulosa y hemicelulosa, importantes para la nutrición de rumiantes.

La digestión de los carbohidratos inicia en la cavidad bucal, mediante la acción de una enzima con actividad de amilasa, conocida como ptialina. La ptialina solo alcanza a hidrolizar aproximadamente el 5% del almidón presente en la ingesta. Esto se debe principalmente al corto tiempo que permanecen los alimentos en la boca. En el caso de los animales monogástricos ocurre una hidrólisis ácida de los carbohidratos, en el estómago, donde al cabo de una hora se habrán hidrolizado entre el 30-40% del almidón hasta maltosa.

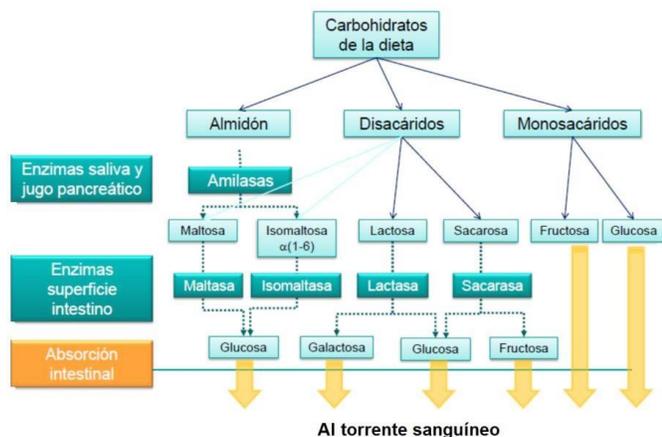
Productos de la digestión del almidón:

- Maltotriosa
- Dextrina límite
- Maltosa
- Isomaltosa
- Glucosa



La digestión continúa en el intestino delgado donde el bolo alimenticio entrara en contacto con una secreción pancreática que contiene la amilasa pancreática. Hasta aquí el almidón queda reducido a maltosa y a oligosacáridos de 3 a 9 unidades de glucosa que se conocen como dextrinas. Estructuras con ramas cortitas llamadas α -dextrinas límite (con terminales de isomaltosa, dos moléculas de glucosa unidas por enlaces $\alpha(1-6)$).

Digestión y absorción de carbohidratos



Las células que se encuentran en las vellosidades del intestino delgado, llamadas enterocitos, secretan 5 enzimas α -dextrinasa, isomaltasa, maltasa, sacarasa y lactasa, cuya función es desdoblarse los oligosacáridos hasta sus monosacáridos constituyentes, los cuales son hidrosolubles y asimilables. Las dextrinas se desdoblan unidades de glucosa e isomaltosa, la lactosa a glucosa y galactosa y la sacarosa a glucosa y fructosa.

La glucosa es el monosacárido que se absorbe en mayor abundancia, en animales puede llegar a representar hasta el 80% de las calorías procedentes de los carbohidratos. A mitad de la digestión la concentración de glucosa en el intestino será mayor que dentro del enterocito, por lo tanto será posible el paso de glucosa a través de la membrana luminal mediante un sistema proteico de transporte pasivo (GLUT= glucosa transporter).

En los momentos iniciales o finales de la digestión, o en cualquier situación en la que haya menos concentración de glucosa en el lumen intestinal que en el interior del enterocito, el transporte tendrá que ser activo. Para eso el transporte será más complicado que por transportadores GLUT, y será llevado a cabo por bombas iónicas.

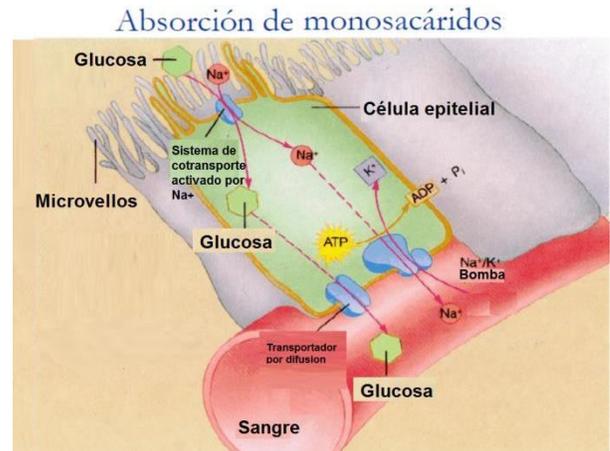
En la membrana basal del enterocito abundan los sistemas proteicos de bomba Na^+/K^+ : sacan 3 iones Na^+ y meten 2 iones K^+ en contra de gradiente gastando (hidrolizando) ATP.

Esto hace que el nivel de Na^+ en el enterocito sea más bajo que en el lumen intestinal, por lo que entrarán iones Na^+ a través de la membrana luminal a favor del gradiente, liberando energía, y esta energía es la que utilizan los transportadores activos (SLG) de la membrana luminal, para meter la glucosa en contra de su gradiente. De este modo la glucosa es transportada a la célula por medio de un cotransporte activo conjuntamente con iones sodio.

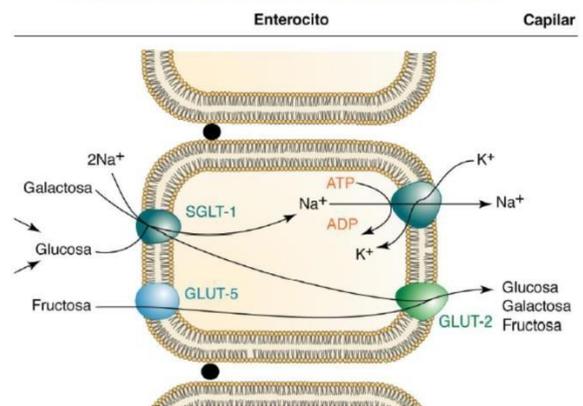
Una vez que la glucosa ya está dentro del enterocito, esta se puede metabolizar para que dicha célula obtenga su propia energía (exclusivamente anaeróticamente por glucólisis) y la mayor parte se envía al plasma a través de los sistemas de transporte pasivos transmembranales (GLUT). El ácido láctico producido en la glucólisis también pasa al plasma a través de dichos transportadores. El paso de la glucosa al plasma siempre es pasivo (transportadores GLUT) por diferencia de concentraciones.

Una vez en el plasma el hígado recoge la glucosa rápidamente. El hígado la recibe (también recibe la mayor parte de fructosa, galactosa, ácido láctico y los convierte en mas moléculas de glucosa. Ya en el hígado, dependiendo de las necesidades del organismo, la glucosa puede tener tres destinos:

- a) Se puede almacenar en forma de glucógeno, mediante el proceso anabólico conocido como glucogénesis. Este glucógeno estará disponible para cuando el organismo lo necesite y se puede convertir nuevamente a unidades de glucosa, mediante un proceso catabólico conocido como glucogénólisis.
- b) Se puede utilizar catabólicamente para su propia obtención de energía.



Absorción de los monosacáridos



c) Se envía al plasma (torrente sanguíneo) para que llegue al resto de los tejidos.

Dependiendo del tipo de tejido, existen tres mecanismos mediante los cuales las células ingresan las moléculas de glucosa a su interior:

a) Difusión facilitada en el hígado. Esto es porque el hígado como principal “aceptor”, “almacenador” y “dador” de glucosa, por lo tanto la captación de glucosa debe ser sin barreras.

b) Difusión facilitada insulino-dependiente, en tejido muscular y tejido adiposo.

c) Sistemas de transporte activo secundario acoplado al gradiente de Na^+ , en el intestino y en los tejidos renales.

La glucosa se moviliza por el organismo a través de la sangre, y su nivel (índice de glucemia) en animales monogástricos sanos se mantiene dentro de los límites de 70 a 100 mg/100 ml.

El destino metabólico de la glucosa de la sangre es:

1. La síntesis y reserva de glucógeno. En este proceso actúa la enzima glucógeno-sintetasa cuya producción y actuación se estimula tras una comida rica en carbohidratos.

2. La conversión en grasa. Como la cantidad de glucosa que puede almacenarse en forma de glucógeno es limitada, el exceso se convierte en grasa, esto supone la degradación previa hasta piruvato.

3. La conversión en aminoácidos. Aminoácidos no esenciales que obtienen sus cadenas carbonadas de la glucosa.

4. Hacia la producción de energía. Por oxidación completa hasta dióxido de carbono y agua produciendo ATP como fuente de energía.

En el caso de los rumiantes, existen diversos microorganismos en la cavidad ruminal que les permiten obtener energía a partir de los carbohidratos fibrosos (celulosa y hemicelulosa) que están ligados a la lignina en las paredes de las células de plantas. La fibra da volumen al alimento permitiendo que se retenga en el rumen, donde la celulosa y la hemicelulosa fermentan lentamente. Adicionalmente, la presencia de material fibroso es necesaria para estimular la rumia. La rumia aumenta la separación y posibilita una mayor fermentación de la fibra, estimula las contracciones del rumen y aumenta el flujo de saliva hacia el rumen. La saliva contiene bicarbonato de sodio y fosfatos que ayudan a mantener la acidez (pH) del contenido del rumen en un pH aproximadamente neutro.

El almidón, los oligosacáridos, los disacáridos y los monosacáridos (azúcares no-fibrosos) fermentan rápidamente y completamente en el rumen. El contenido de carbohidratos no-fibrosos incrementa la energía en la dieta, y así mejora la cantidad de proteína bacteriana producida en el rumen. Sin embargo, debe existir un balance entre los diferentes tipos de carbohidratos, porque los no fibrosos no estimulan la rumia o la producción de saliva y cuando se encuentran en exceso pueden inhibir la fermentación de fibra. A continuación se presenta una tabla donde se clasifica a las bacterias ruminales de acuerdo a su actividad.

Actividad	Característica funcional	Principales productos finales
Celulolítica	Fermentan carbohidratos estructurales de la pared celular (celulosa, hemicelulosa y pectinas)	AGV (Acetato)
Amilolítica	Fermentan carbohidratos de reserva de granos (almidón)	AGV (Propionato)
Sacarolítica	Fermentan hidratos de carbono simples	AGV (Butirato)
Lactolítica	Metabolizan el lactato	AGV (Propionato)
Lipolíticas	metabolizan las grasas	Acidos grasos libres (AGL) y AGV (Propionato)
Proteolítica	Degradan las proteínas	AGV y amoníaco
Metanógena	Producen metano	Metano
Ureolíticas	Hidrolizan la urea	CO ₂ y NH ₃ .

En los rumiantes el alimento permanece en rumen de 6 a 60 horas a 39-40 °C y pH entre 5.5 - 7.5, en abundante presencia de agua y materia orgánica y baja concentración de oxígeno, condiciones ideales para el crecimiento de bacterias anaerobias y protozoos que conviven de manera simbiótica con el animal.

En el rumen el almidón se degrada rápidamente a glucosa por acción de las amilasas bacterianas. Por su parte la celulosa tiene un proceso lento de degradación más lenta, generando unidades de glucosa, por efecto de las β(1-4)-glicosidasas (celulasas) de origen microbiano. De la misma manera las hemicelulosa se degrada lentamente a oligosacáridos ricos en xilosa. Todas estas moléculas de

glucosa y xilosa, así como los demás monosacáridos libres presentes en el alimento se convierten rápidamente en piruvato debido a la glicólisis.

El piruvato se convertirá posteriormente en ácidos grasos volátiles (AGV) a través de distintas rutas fermentativas en el mismo rumen. Los principales AGV (el 95% aprox.) que se forman son ácido acético (acetato), ácido propiónico (propionato) y ácido butírico (butirato).

Los 3 AGV principales tiene destinos diferentes: el ácido acético se utiliza mínimamente en el hígado, y pasa a los diferentes tejidos para oxidarse y producir ATP. De igual forma una gran parte de acetato es como fuente principal de acetyl-CoA en la síntesis de ácidos grasos de cadena larga.

El ácido propiónico es transferido, casi completamente, por la vena porta hacia el hígado. Allí el propionato sirve como sustrato para la gluconeogénesis, que es una ruta crítica para los rumiantes, ya que la glucosa no suele alcanzar el intestino delgado para su absorción. La gluconeogénesis genera las moléculas de glucosa que a través del torrente sanguíneo llegarán a los tejidos para la respiración celular.



El ácido butírico, en su mayor parte sale del rumen como cetonas, las cuales se oxidan en muchos tejidos para la producción de energía.

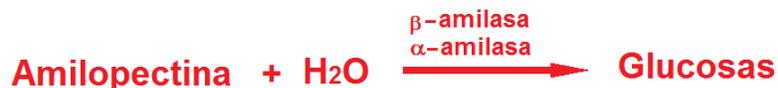
En el caso de las plantas, la fuente más importante para la producción de energía en su catabolismo heterótrofo es el almidón. La degradación enzimática de la amilosa y la amilopectina hasta glucosa se efectúa por dos vías: desdoblamiento fosforolítico y desdoblamiento hidrolítico.

El desdoblamiento fosforolítico del almidón se realiza por medio de la enzima fosforilasa (con actividad fosforolítica). Esta enzima utiliza ácido fosfórico para ir acortando la cadena de los polisacáridos del almidón desde el extremo no reductor y cada vez se origina una molécula de glucosa, el resto fosfórico del ácido pasa entonces a la glucosa liberada y el hidrógeno es transferido a la unidad de glucosa de la cadena que ocupa la posición terminal. El corte sigue en esa misma dirección generándose múltiples unidades de glucosa-1-fosfato.



Las enzimas responsables del desdoblamiento hidrolítico son las amilasas, un grupo de enzimas que pertenecen a la categoría de las hidrolasas. Debido a su modo de acción se dividen en α -amilasa y β -amilasa. La primera desdobla las macromoléculas de la amilosa y la amilopectina, de las cuales se compone el almidón, en unidades de 6-7 moléculas de Glucosa. Incluso, con más tiempo de exposición esa enzima logra desdoblar a estos oligosacáridos llevándolos a maltosa. La cual es desdoblada a glucosas por medio de la enzima maltasa.

La β -amilasa puede desdoblar las moléculas de amilosa y amilopectina pero solo a partir de los extremos no reductores de estas moléculas. Cada vez son cortadas a dos unidades de glucosa en forma de maltosa, para ser desdobladas enseguida por la maltasa. Las moléculas de amilasa son desdobladas de esta forma pero las de amilopectina son solo desdobladas en un 50% ya que la enzima no puede desdoblar los enlaces $\alpha(1-6)$ presentes en los puntos de las ramificaciones propias de esta macromolécula. El desdoblamiento total de la amilopectina ocurre por complemento con la acción α -amilasa.



Fase II o Fase intermedia del catabolismo. La glicólisis y la formación de Acetil Coenzima A

Glicólisis

Ya en las células, el proceso para la obtención de energía es la glucólisis o glicolisis. La glucólisis, también llamada ruta de Embden-Meyerhof-Parnas, es la ruta más primitiva de producción de energía, es un conjunto de reacciones anaerobias que tienen lugar en el

hialoplasma celular, en ellas la glucosa (proveniente del almidón o del glicógeno), se degrada transformándose en dos moléculas de ácido pirúvico o piruvato (3 C).

Su nombre deriva de los vocablos griegos “glykys” que significa dulce y “lysis” que se traduce como separación o rompimiento. La glucólisis es utilizada por casi todas las células como medio para obtener energía a partir de los azúcares simples. Cualquiera que sea la fuente de glucosa utilizada, el resultado final será la obtención de 2 moléculas de ácido pirúvico (piruvato), 2 ATP y 2 NADH + 2 H⁺. El glicerol de los glicéridos y algunos aminoácidos de las proteínas también pueden entrar a esta vía catabólica

Etapas de la glucólisis

Las 10 reacciones de la ruta entre la glucosa y el piruvato pueden dividirse en dos fases distintas:

Fase I. Fase de inversión de energía o de Activación

Las 5 primeras de inversión de energía, en la que la glucosa se convierte en Glucosa-6-fosfato, la cual se desdobra en dos moléculas de gliceraldehído-3-P (GAP, una triosa fosfato), consumiendo dos moles de ATP.

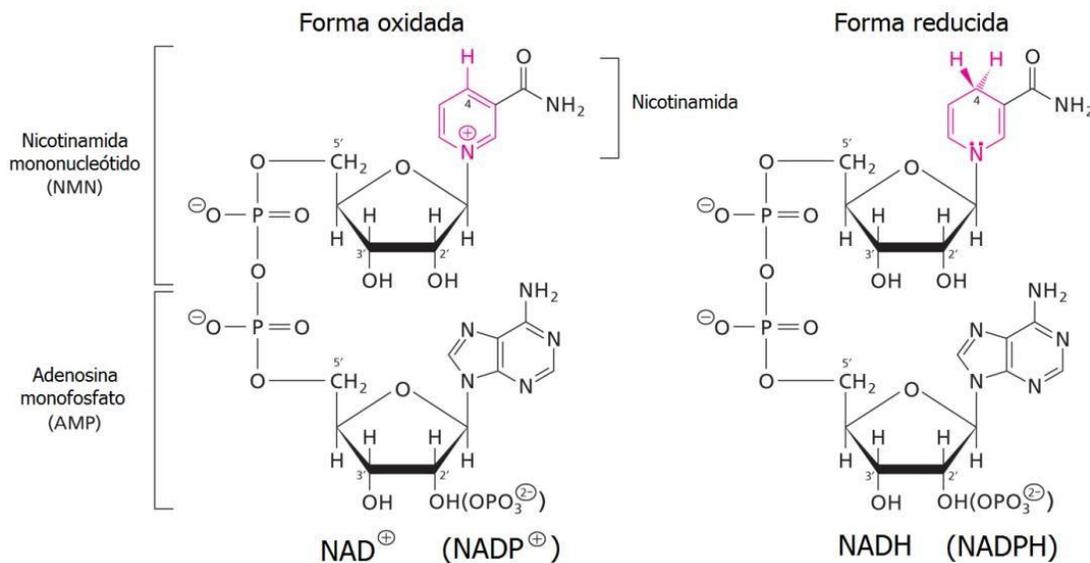


Fase II. Fase de Cosecha de energía o Etapa de degradación

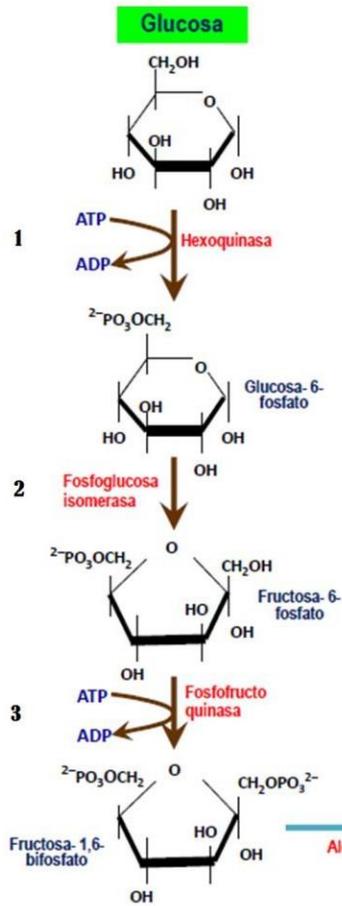
II. Las siguientes 5 reacciones son de cosecha o generación de energía, las 2 moléculas de GAP se oxidan convirtiéndose en moléculas altamente energéticas que culminan con la generación 4 moléculas de ATP y dos de piruvato.



Las estructuras del acarreador de electrones Nicotinamida adenina dinucleótido (oxidada NAD⁺ y reducida NADH) se pueden estudiar en la figura siguiente:



En las figuras siguientes se describen las dos fases de la glicólisis:



Fase I de la Glicólisis

Inversión de Energía

Reacciones 1 - 5

Reacción 1. Primera inversión de ATP

Fosforilación de la **glucosa** dependiente de **ATP** y catalizada por la enzima **Hexoquinasa** en presencia de **iones magnesio** (para activar el ATP)

La concentración de producto **G6P** inhibe la enzima, como mecanismo para controlar la entrada de glucosa a la glicólisis. La enzima responde a la conc. de glucosa en sangre

Reacción 2. Isomerización de la Glucosa-6-fosfato

Reacción fácilmente catalizada por **fosfoglucoisomerasa** para obtener **fructosa-6-fosfato**, una molécula más activa que puede volver a fosforilarse en el Carbono 1

Reacción 3. Segunda inversión de ATP

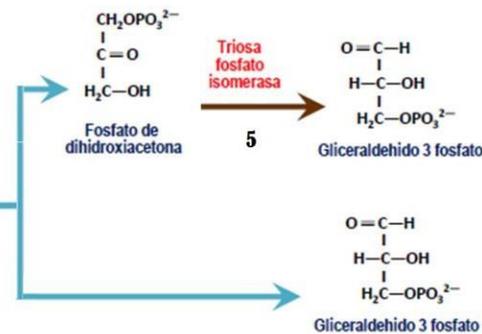
Fosforilación de la **Fructosa-6-fosfato** dependiente de **ATP** y catalizada por la enzima **fosfofructoquinasa** en presencia de **iones magnesio** (para activar el ATP) para formar **Fructosa-1,6-bisfosfato (F1,6P₂)**

Reacción 4. Fragmentación en dos triosas fosfato

Catalizada por la enzima **fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa**, es la reacción que da el nombre a la glicólisis (ruptura del azúcar) en dos azúcares de 3 C (**DHAP** y **G3P**)

Reacción 5. Isomerización de la dihidroxiacetona fosfato

La triosa fosfato isomerasa convierte a la **dihidroxiacetona fosfato** en **gliceraldehído-3-fosfato**, que es el sustrato para las siguientes reacciones

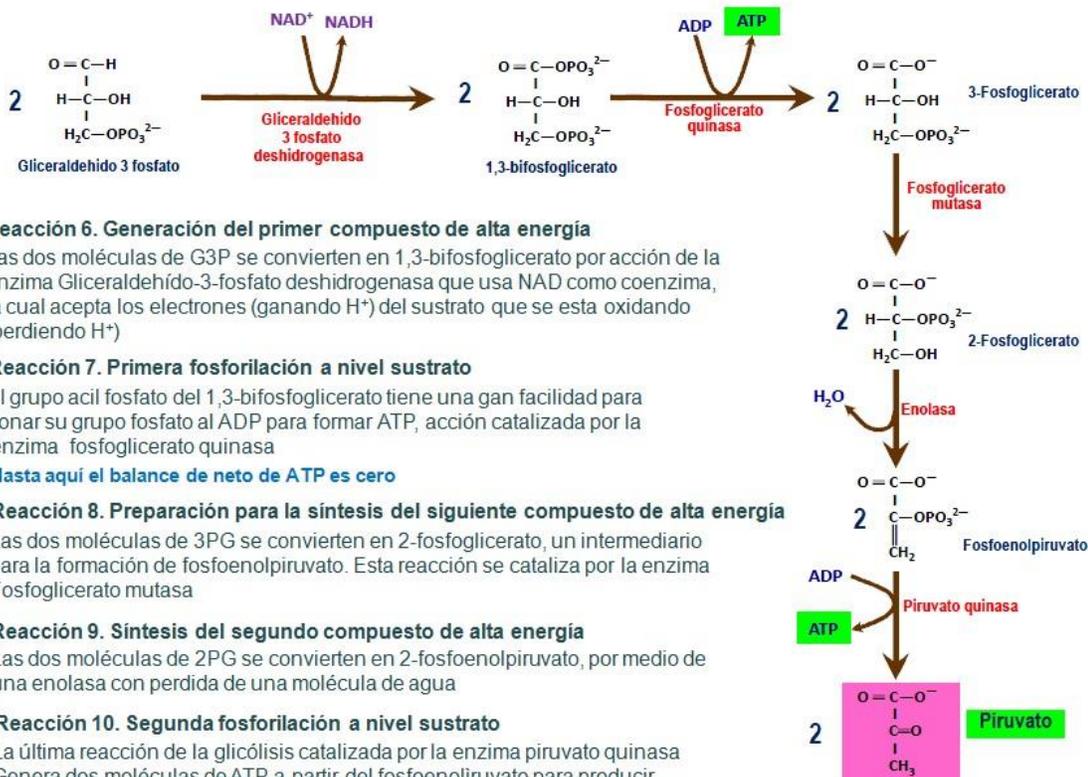


Hasta aquí la glicólisis ha consumido 2 moléculas de ATP y ha convertido la hexosa en dos moléculas de G3P, moléculas que se metabolizarán para producir 4 moléculas de ATP y dos de piruvato

Fase II de la Glicólisis

Generación de Energía

Reacciones 6 - 10



Reacción 6. Generación del primer compuesto de alta energía

Las dos moléculas de G3P se convierten en 1,3-bisfosfoglicerato por acción de la enzima Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa que usa NAD como coenzima, la cual acepta los electrones (ganando H⁺) del sustrato que se esta oxidando (perdiendo H⁺)

Reacción 7. Primera fosforilación a nivel sustrato

El grupo acil fosfato del 1,3-bisfosfoglicerato tiene una gran facilidad para donar su grupo fosfato al ADP para formar ATP, acción catalizada por la enzima fosfoglicerato quinasa

Hasta aquí el balance de neto de ATP es cero

Reacción 8. Preparación para la síntesis del siguiente compuesto de alta energía

Las dos moléculas de 3PG se convierten en 2-fosfoglicerato, un intermediario para la formación de fosfoenolpiruvato. Esta reacción se cataliza por la enzima Fosfoglicerato mutasa

Reacción 9. Síntesis del segundo compuesto de alta energía

Las dos moléculas de 2PG se convierten en 2-fosfoenolpiruvato, por medio de una enolasa con pérdida de una molécula de agua

Reacción 10. Segunda fosforilación a nivel sustrato

La última reacción de la glicólisis catalizada por la enzima piruvato quinasa Genera dos moléculas de ATP a partir del fosfoenolpiruvato para producir Piruvato un ácido ceto-carboxílico de tres carbonos

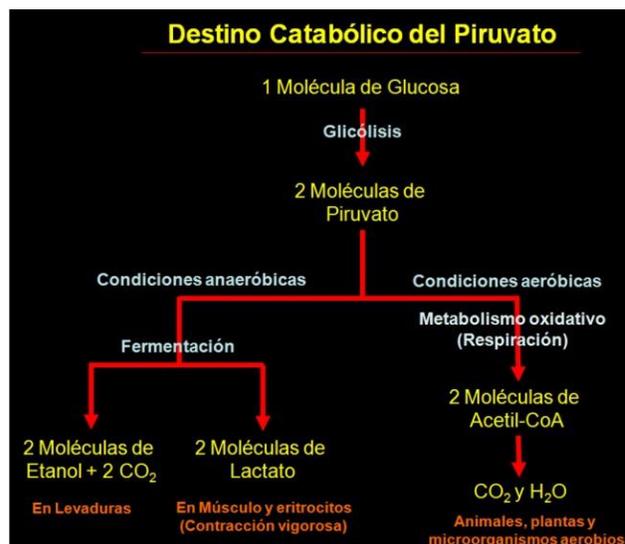
Haciendo un balance global de la glicólisis se puede decir que por cada molécula de glucosa que ingresa en esta vía se obtiene: 2 moléculas de ácido pirúvico, 2 moléculas de NADH + 2H⁺ y 2 moléculas de ATP.

La glicólisis constituye la fase inicial del catabolismo de los carbohidratos, produciendo piruvato.

En condiciones anaeróbicas el piruvato puede reducirse en las reacciones de fermentación para formar etanol o lactato.

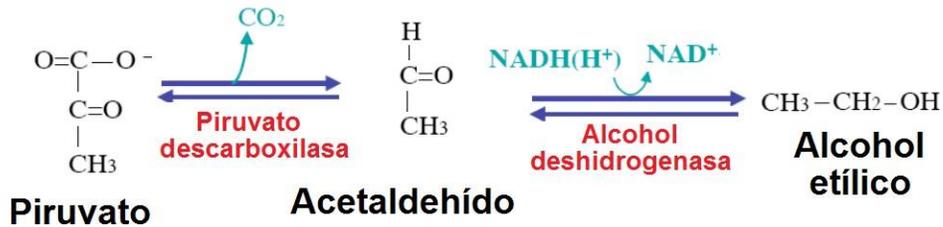
En condiciones aeróbicas el piruvato puede oxidarse entrando al metabolismo oxidativo, conocido como Respiración, el cual involucra los siguientes procesos: ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs), transporte de electrones y fosforilación oxidativa.

Las células anaerobias mantienen un estado electrónico estacionario y por lo

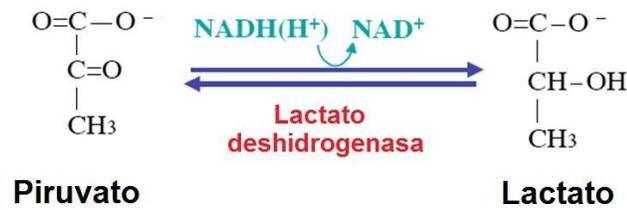


tanto ya no tienen posibilidades de generar más energía, debido a que transfieren los electrones y los átomos de hidrógeno obtenidos en la glicolisis, desde el NADH hasta compuestos aceptores de electrones diferentes del oxígeno, en este caso, de nuevo hasta el piruvato, formando productos tales como: lactato y etanol. A continuación se detallan dichas reacciones.

Fermentación Alcohólica



Fermentación Láctica



En presencia de oxígeno, las células aeróbicas oxidan totalmente al piruvato hasta CO_2 y H_2O con la finalidad de generar más energía química en forma de moléculas de ATP. En el proceso conocido como respiración que implica el ciclo de Krebs, el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.

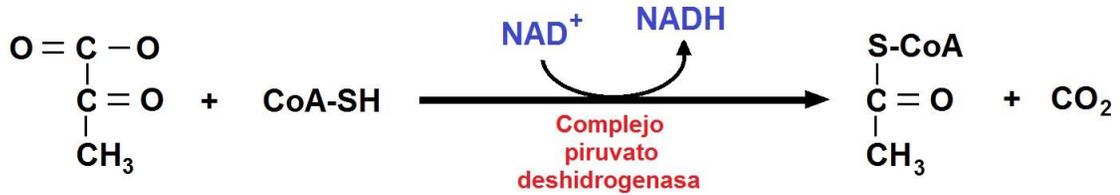
Previo a la respiración y dentro de la fase preparativa del catabolismo, el piruvato sufre una primera descarboxilación para formar Acetil coenzima A.

Formación de Acetil Coenzima A

La reacción de descarboxilación oxidativa del piruvato con la respectiva formación de Acetil coenzima A o "ácido acético activado", se presenta enseguida. Esta es una reacción irreversible endergónica que genera 33.4 kJ/mol y que está catalizada por el complejo enzimático de piruvato deshidrogenasa. La piruvato deshidrogenasa está conformada por 3 enzimas y 3 coenzimas de origen vitamínico (B_1 , B_2 y B_3). La coenzima A es un derivado de la vitamina B_5 (ácido pantoténico). En la reacción también interviene como cofactor el lipoato (lipoamida, un derivado azufrado de ácido octanóico). La estructura de la Coenzima A y el mecanismo de la reacción también se indican.

Formación de Acetil Coenzima A

Descarboxilación oxidativa del piruvato



$$\Delta G^\circ = - 33.4 \text{ kJ/mol}$$

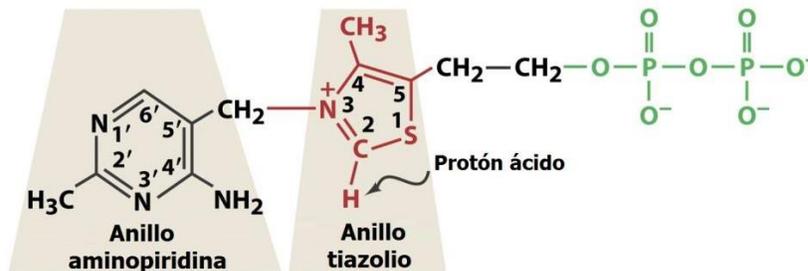
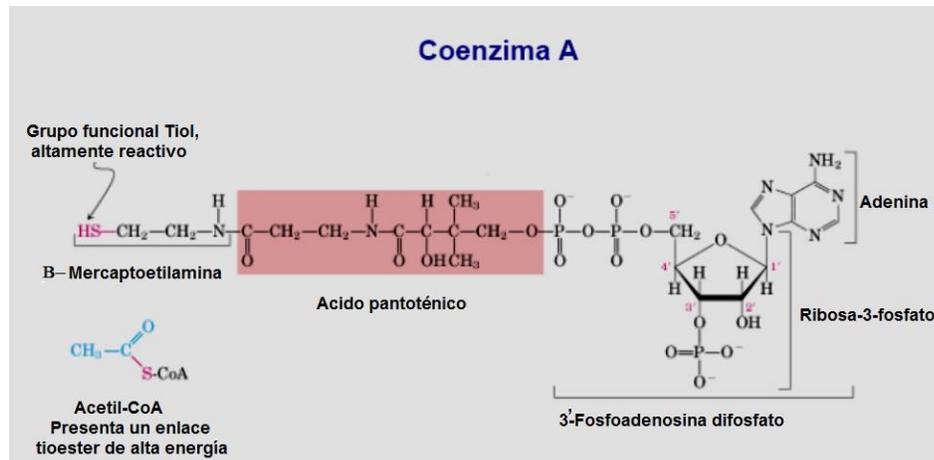
•Complejo multienzimático: tres enzimas; cinco coenzimas.

Enzimas:

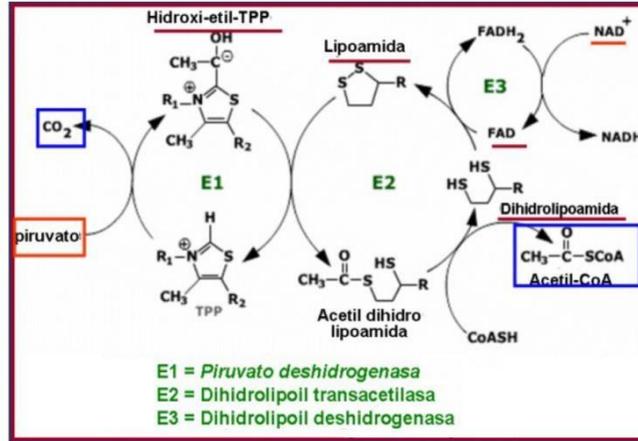
- E1 = piruvato DH (TPP)
- E2 = dihidrolipoil transacetilasa (lipoato, CoA)
- E3 = dihidrolipoil deshidrogenasa (FAD, NAD⁺)

Coenzimas:

- TPP (vit. B1, tiamina)
- FAD (vit B2, riboflavina)
- NAD⁺ (vit B3, niacina)
- CoA (vit B5, pantotenato)
- Lipoato



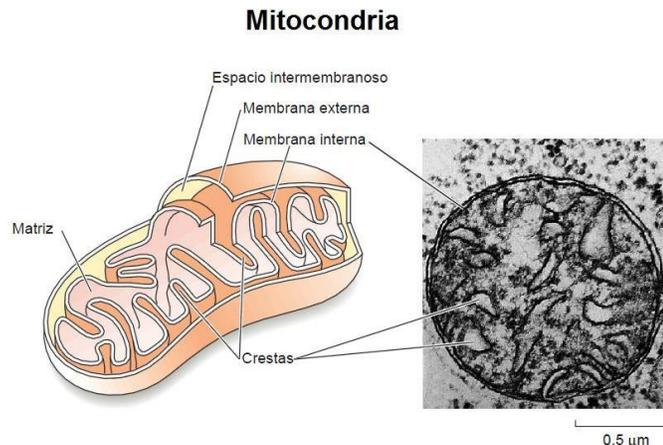
Tiamina pirofosfato (TPP)



La descarboxilación del piruvato al igual que las reacciones de oxido reducción propias del ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa se realizan en las mitocondrias.

La mitocondria

Es el orgánulo u organelo de forma ovoide donde se lleva a cabo la respiración celular (el catabolismo aerobio), en la mayoría de los organismos eucariotas (con núcleo verdadero). Una célula eucariota típica contiene más de 2000 mitocondrias, lo que ocupa alrededor de la quinta parte del volumen celular. Esta cantidad es necesaria porque este organelo es la central energética de la célula.



El análisis de microscopía electrónica de las mitocondrias, ha revelado la presencia de dos membranas, una de ellas lisa, en la parte externa del organelo y otra interna muy plegada, a cada pliegue se le denomina cresta. El número de crestas varía con la actividad respiratoria del tipo particular de célula. Lo anterior se debe a que las enzimas que llevan a cabo el transporte de electrones y las fosforilación oxidativa, están unidas a esta membrana.

La presencia de las dos membranas hace que se formen dos compartimientos la matriz englobada por la membrana interna y el espacio intermembranoso o intermembranoso, situado entre ambas membranas.

La membrana interna contiene sistemas de transporte para el ingreso del NADH producido por la glucólisis (necesario para la oxidación aeróbica en la cadena de transporte de electrones), entrada de oxaloacetato, Acetil-CoA, ácidos grasos, ADP y grupos fosfato, entre otros. También tiene proteínas transportadoras de ATP y otros metabolitos hacia el citoplasma.

Las enzimas respiratorias, forman parte tanto de la membrana interna, como de la matriz gelatinosa (50% H₂O). La membrana interna está compuesta por aproximadamente un 75% de proteínas y 25% lípidos. Es permeable solamente a O₂, CO₂ y H₂O. Así que además de las proteínas de la cadena de transporte de electrones, contiene numerosas proteínas de transporte, que controlan el paso de ATP, ADP, piruvato, Calcio y fosfato. Esta impermeabilidad controlada permite la generación de gradientes, lo cual le da una funcionalidad adicional.

El interior de la matriz mitocondrial es una solución de proteínas, lípidos, ARN, ADN y sus propios ribosomas (mitorribosomas) para la síntesis de muchas de sus proteínas.

Cabe destacar que el ADN mitocondrial es similar al ADN de los procariontes. Esto es, está formado por una doble cadena de ADN circular asociada a proteínas diferentes de las que se encuentran en los eucariotes. Las mitocondrias, igual que los cloroplastos, tienen una estructura similar a los organismos procariontes. Según la teoría endosimbiótica las mitocondrias y los cloroplastos eran organismos procariontes que establecieron una simbiosis con las células eucariotas a las que proporcionarían energía a partir de sustancias orgánicas.

Ciclo de Krebs

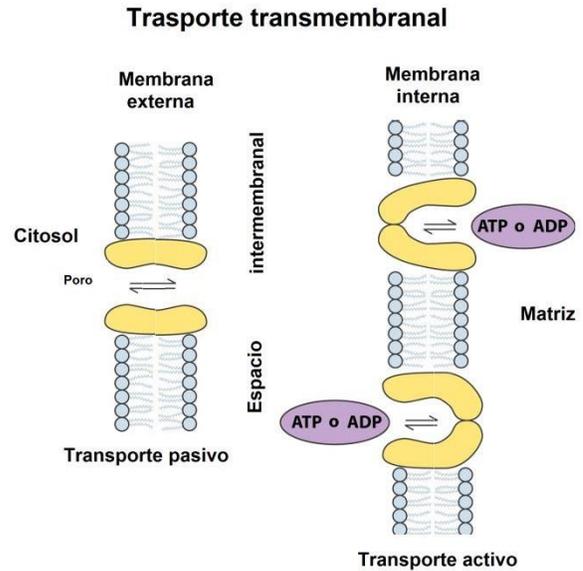
Una vez formada la acetil coenzima A, el grupo acetilo proveniente del piruvato ya ha sido activado y está listo para ingresar al ciclo de Krebs, también llamado ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbónicos.

Esta se considera la ruta central del metabolismo catabólico, ya que además del piruvato, muchos productos finales de 4 y 5 carbonos, de otros procesos catabólicos previos, entran también en el ciclo como combustibles oxidables productores de energía. Además ciertos intermediarios pueden ser retirados del ciclo para servir de precursores en ciertas rutas biosintéticas.

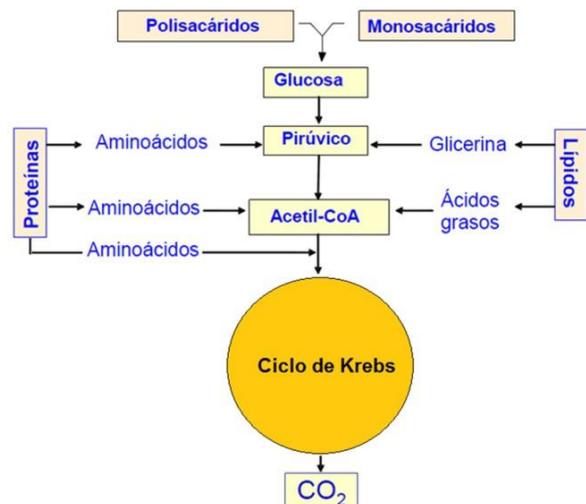
Consta de 8 reacciones básicas, que se realizan en las mitocondrias de las células eucariotas y en el citosol para el caso de las células aeróbicas procariontes.

Se divide en dos fases:

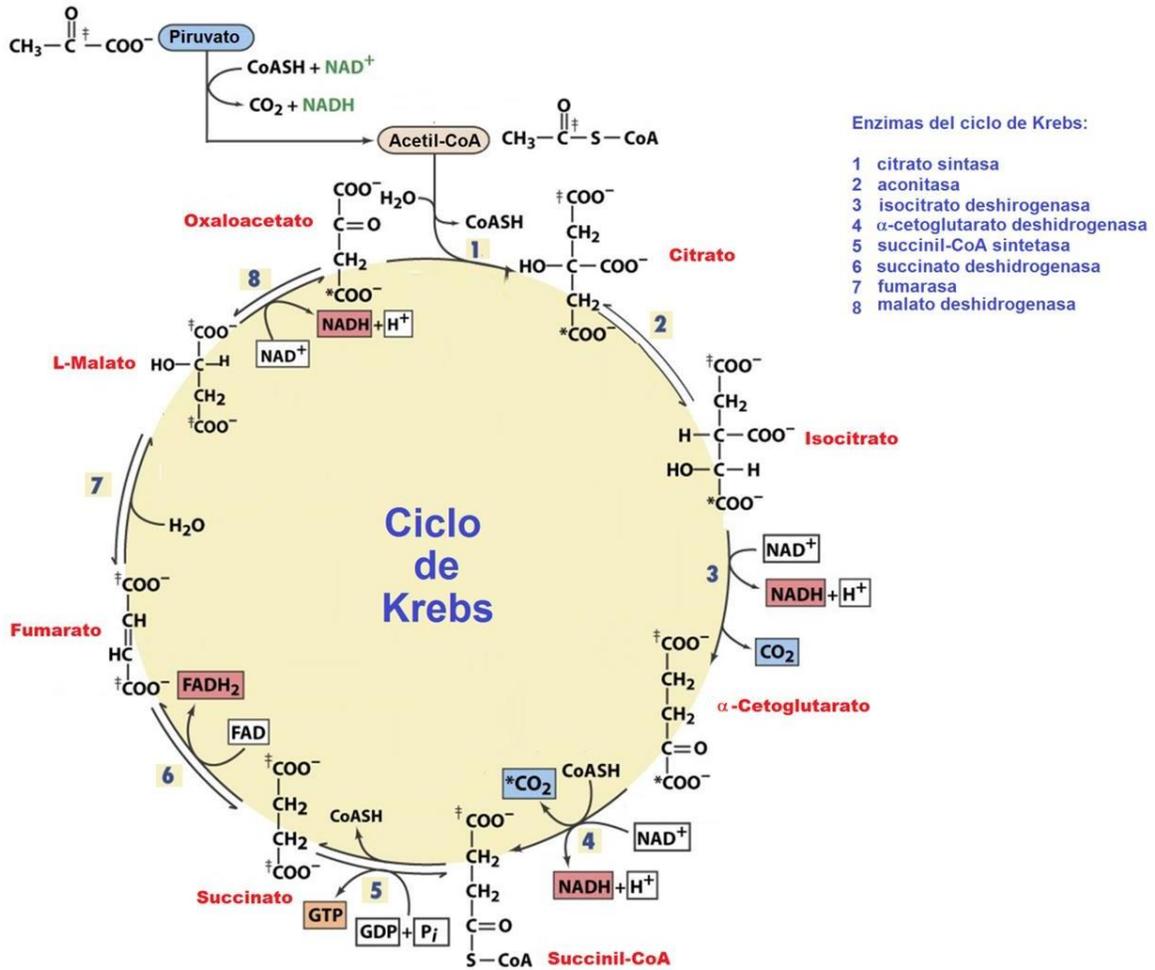
Fase I. Reacciones 1-4. Definida como las reacciones de adición y pérdida de dos átomos de carbono.



Moléculas que pueden oxidarse completamente en el ciclo de Krebs



Fase II. Reacciones 5-8. Definida como el grupo de reacciones para la regeneración del oxaloacetato.



Este proceso, se inicia con la condensación irreversible de las moléculas de Acetil-CoA y oxaloacetato, esta reacción es catalizada por la enzima citrato sintasa y su producto es el citrato.

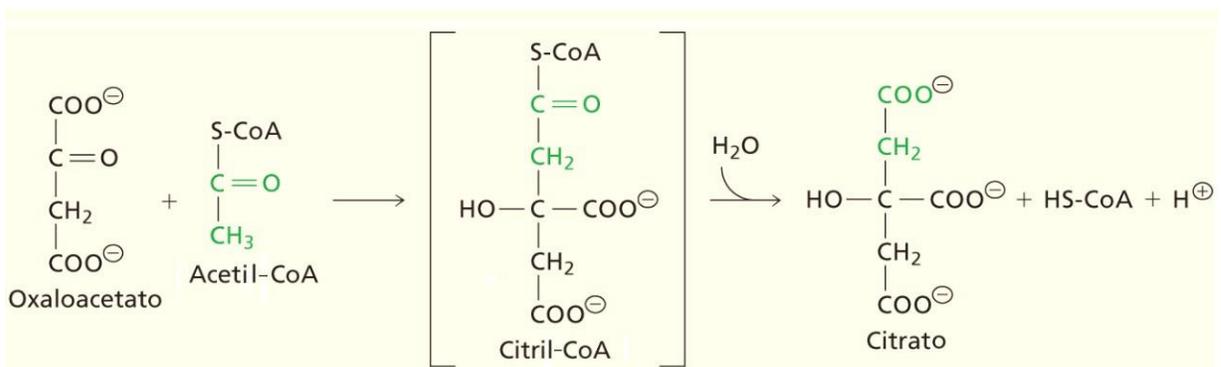
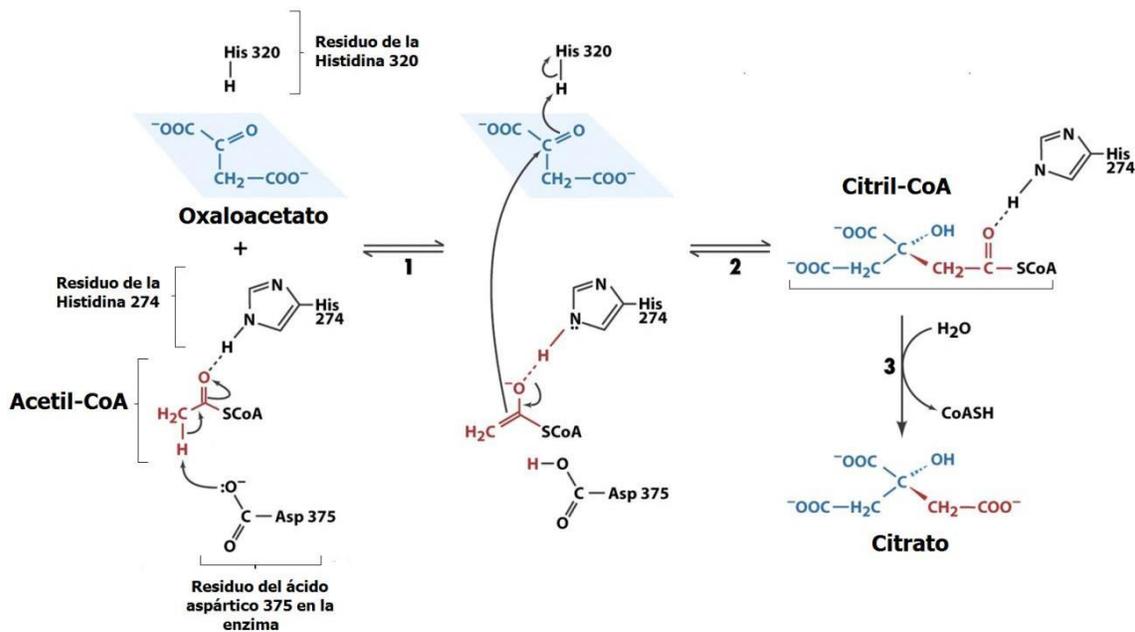
A partir del citrato, se despliega una serie de reacciones irreversibles, que culminan con la generación de otra molécula de oxaloacetato. Para ello tienen que ocurrir dos reacciones de descarboxilación sucesivas, primero la descarboxilación del isocitrato por la enzima isocitrato deshidrogenasa para formar α-cetoglutarato y después la transformación de este en succinil-CoA, reacción catalizada por un complejo enzimático denominado complejo del α-cetoglutarato deshidrogenasa. En ambos casos se liberan moléculas de NADH y CO₂. En la 5ª reacción se libera se rompe el enlace tioéster de la separándose la molécula de Succinil-CoA en succinato y CoA, el rompimiento de este enlace genera energía libre para realizar la fosforilación de una molécula de Guanidina difosfato (GDP) convirtiéndola en Guanidina trifosfato (GTP) que es equivalente energéticamente a ATP. Enseguida el Succinato se deshidrogena y convierte en Fumarato, los electrones y los átomos de H liberados en esta reacción son atrapados por FAD el cual se reduce a FADH₂. Después el Fumarato se satura con molécula de agua y se convierte en Malato, el cual se vuelve a deshidrogenar para regenerar el oxaloacetato inicial.

A continuación se ilustran las reacciones del ciclo de Krebs

Reacción 1. Condensación del oxalacetato con la Acetil-CoA

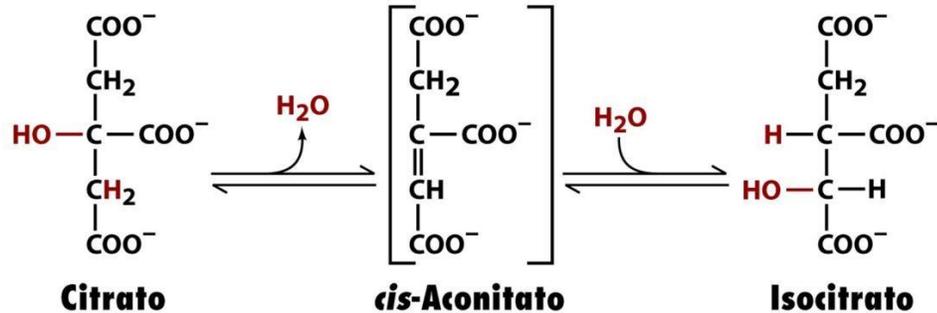
La enzima citrato sintasa condensa a la acetil-CoA (de 2C) con el oxalacetato (de 4C) para dar una molécula de citrato (6C). Como consecuencia de esta condensación se libera la coenzima A. La reacción es fuertemente exérgica e irreversible. En la reacción intervienen las cadenas laterales del ácido aspártico en la posición 375 y las histidinas de las posiciones 274 y 320. El análisis de la reacción a demostrado que la acetil-CoA se une mediante un puente de hidrógeno con la histidina 274. Enseguida el grupo carboxilo ionizado del ácido aspártico 375 gana un protón del grupo metilo de acetil ocasionando una deslocalización electrónica que da como resultado un enolato Acetil-CoA altamente inestable, este compuesto inmediatamente realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono del grupo ceto del oxalato, quedando enlazados los átomos de carbono antes mencionados para formar Citril-CoA. Enseguida la enzima hidroliza la Citril-CoA, formando el citrato y liberando la coenzima A.

Mecanismo de reacción de la citrato sintasa



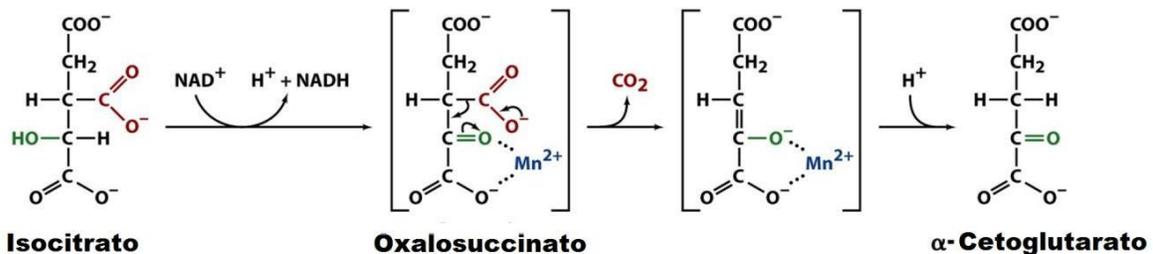
Reacción 2. La isomerización del citrato a isocitrato

El citrato es convertido en isocitrato por medio de la enzima aconitasa (aconitato hidratasa). La reacción tiene lugar en dos pasos: deshidratación hasta *cis*-aconitato (el cual permanece unido a la enzima) y rehidratación hasta isocitrato.



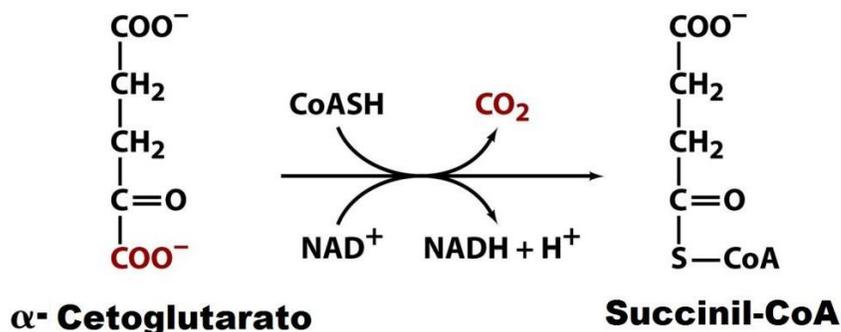
Reacción 3: oxidación y descarboxilación del isocitrato

El isocitrato es oxidado por deshidrogenación, esta reacción es catalizada por la isocitrato deshidrogenasa. La enzima requiere Mn^{2+} que facilita la liberación de CO_2 . La reacción se lleva a cabo en dos pasos: primero una deshidrogenación, en la que se forma oxalosuccinato que permanece unido a la enzima liberando $NADH + H^+$, después, una descarboxilación e hidrogenación para formar el α -cetoglutarato o 2-oxoglutarato (5 C), liberándose del ion Mn^{2+} de la enzima.



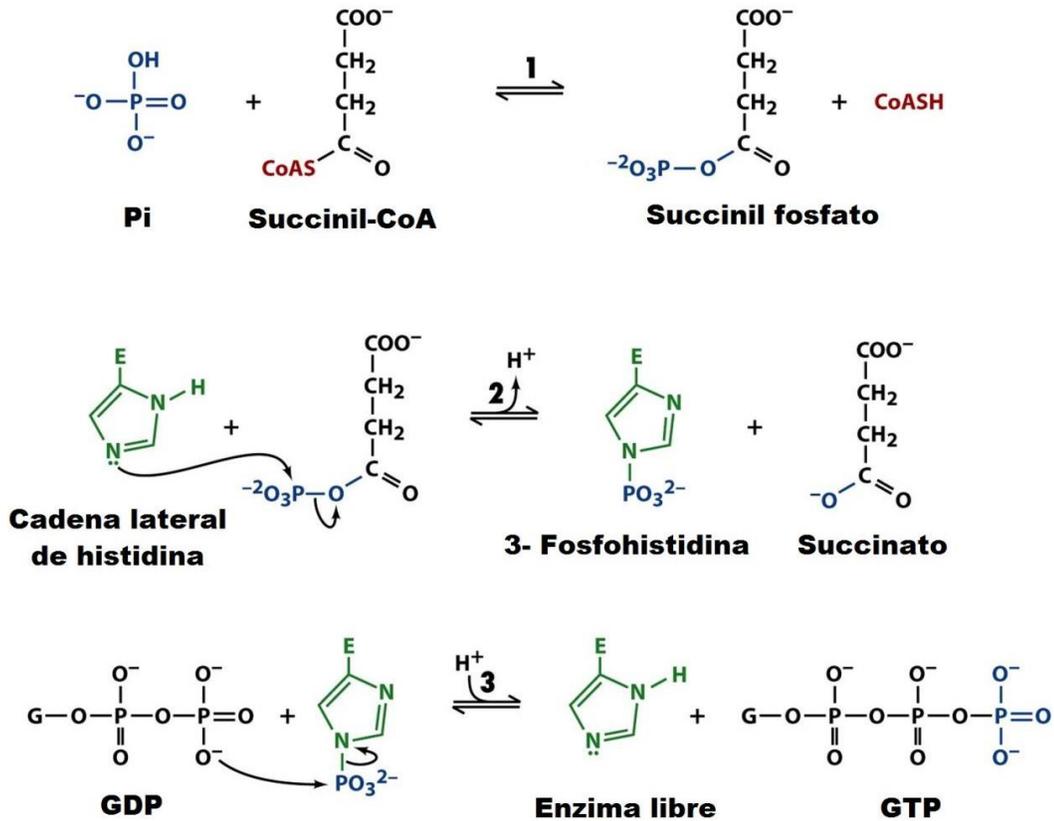
Reacción 4. Oxidación de α -Cetoglutarato a Succinil-CoA y CO_2 .

Esta reacción es catalizada por la enzima α -cetoglutarato deshidrogenasa que convierte el α -cetoglutarato en succinil-CoA. La α -cetoglutarato deshidrogenasa es un complejo multienzimático, cuya acción es análoga a la piruvato deshidrogenasa y utiliza los mismos cofactores: tiamina pirofosfato (TPP), ácido lipóico, NAD^+ , FAD y coenzima A. Esta enzima también es un complejo de 3 subunidades y el mecanismo de la reacción es muy semejante al de la descarboxilación oxidativa del piruvato.



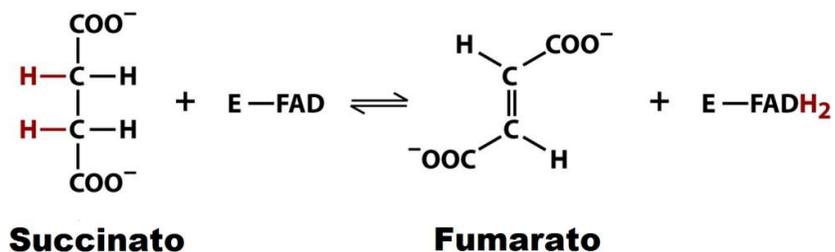
Reacción 5. Oxidación de Succinil-CoA a Succinato

El Succinato y la coenzima A están unidos mediante un enlace tioéster de alta energía. Cuando este enlace se rompe la energía liberada se utiliza para generar un enlace fosfoanhidro entre un fosfato y un GDP para dar una molécula de GTP. En la reacción se libera la HS-CoA. La reacción ocurre en tres pasos:

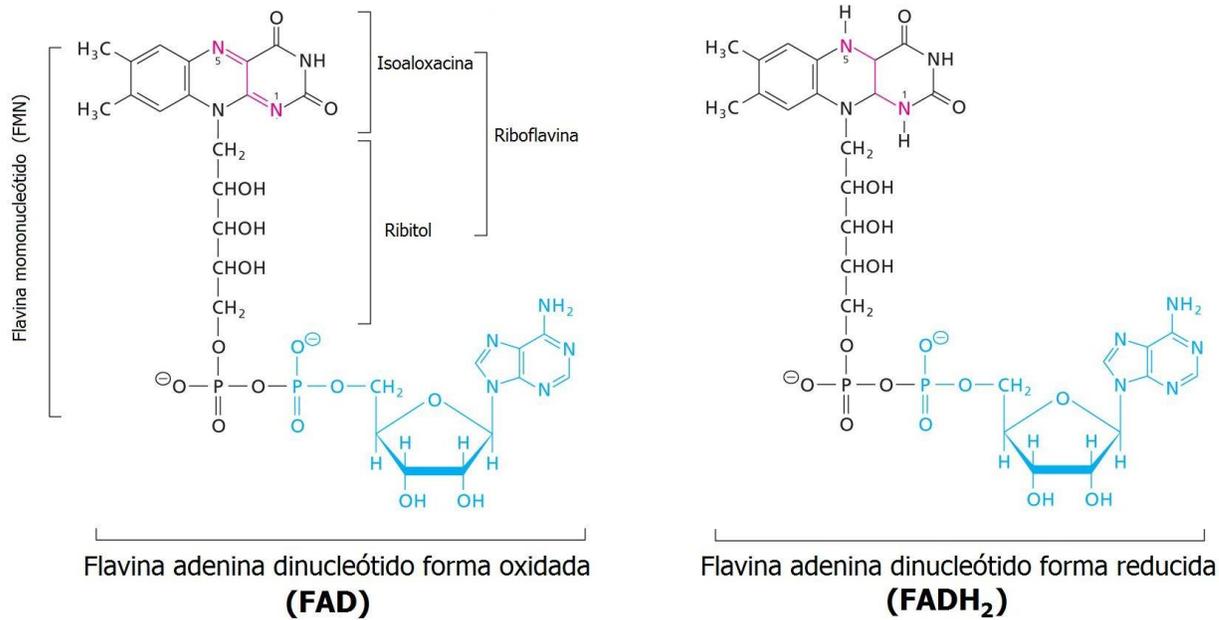


Reacción 6. Oxidación de Succinato a Fumarato

Por acción de la succinato deshidrogenasa, el succinato es deshidrogenado y convertido en Fumarato. Esta enzima utiliza FAD como coenzima, el cual en estado reducido (FADH₂) constituye una fuente directa de electrones para la cadena respiratoria, introduciéndolos a la coenzima Q. Esta es la única enzima del ciclo de Krebs integrada a la membrana mitocondrial interna, por lo que está directamente ligada a la cadena respiratoria en el caso de los eucariotas. Aquí queda integrada la unión anatómica y fisiológica existente entre el ciclo de Krebs el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Sin embargo en procariontas la enzima se encuentra en la membrana citoplasmática, esto tiene efectos en la producción total de ATP, como se explicará posteriormente.

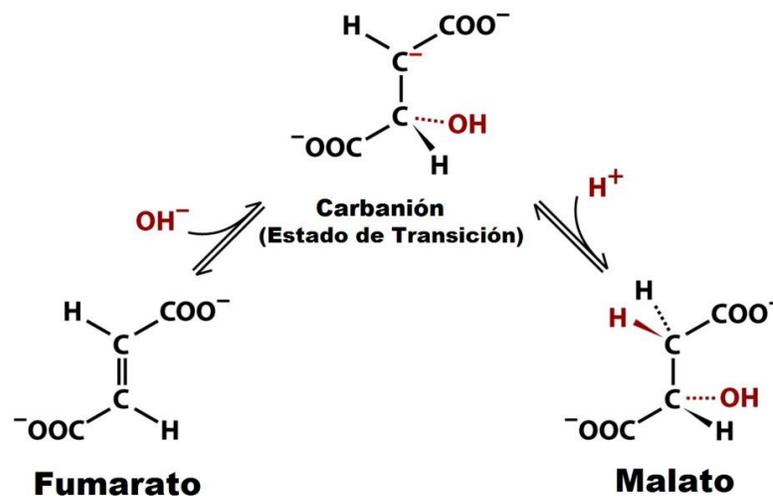


Las estructuras oxidada y reducida del cofactor Flavina adenina dinucleótido (FAD y FADH₂) se presentan a continuación. Obsérvese que el centro catalítico está en los electrones de los dobles enlaces formados por los átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 5 del triple anillo de Isoaloxacina.

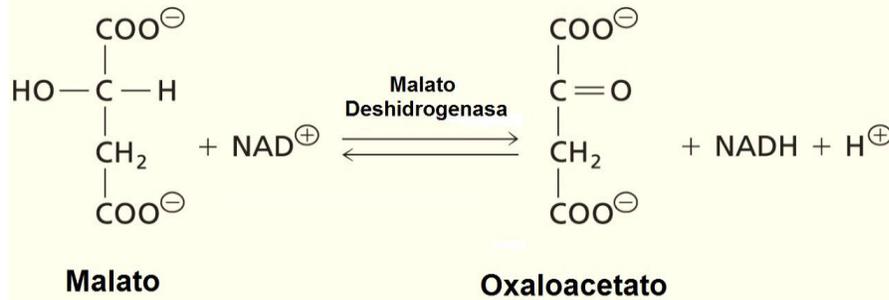


Reacción 7. Hidratación de Fumarato a Malato

La enzima fumarasa cataliza la adición de agua, es decir la hidratación del fumarato. El producto de la reacción es el malato.



Reacción 8. Oxidación (deshidrogenación) del malato para formar oxalacetato



La estequiometría del ciclo de Krebs es:



Cada mol de cofactor reducido de NADH tiene energía potencial suficiente para sintetizar 2.5 moles de ATP en los procesos siguientes: el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Análogamente cada mol de FAD_2 puede generar 1.5 moles de ATP. Entonces cada molécula de piruvato que entra al ciclo del ácido cítrico tiene una capacidad potencial de generar 10 moléculas de ATP en total.

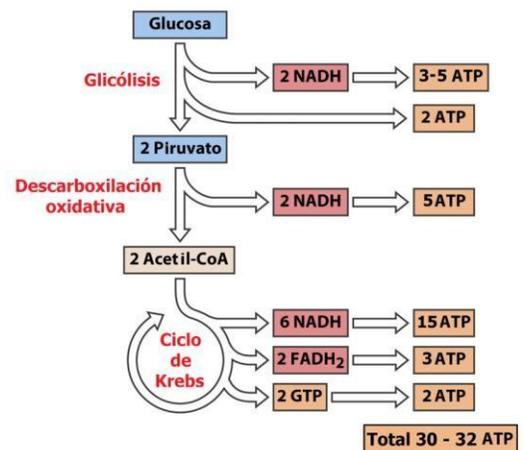
Potencial energético del Ciclo de Krebs

Enzima	Producto energético liberado	ATP o equivalentes de ATP
Isocitrato deshidrogenasa	NADH	2.5
Complejo α - cetoglutarato deshidrogenasa	NADH	2.5
Succinil-CoA sintetasa	GTP or ATP	1.0
Complejo succinato deshidrogenasa	QH_2	1.5
Malato deshidrogenasa	NADH	2.5
TOTAL		10.0

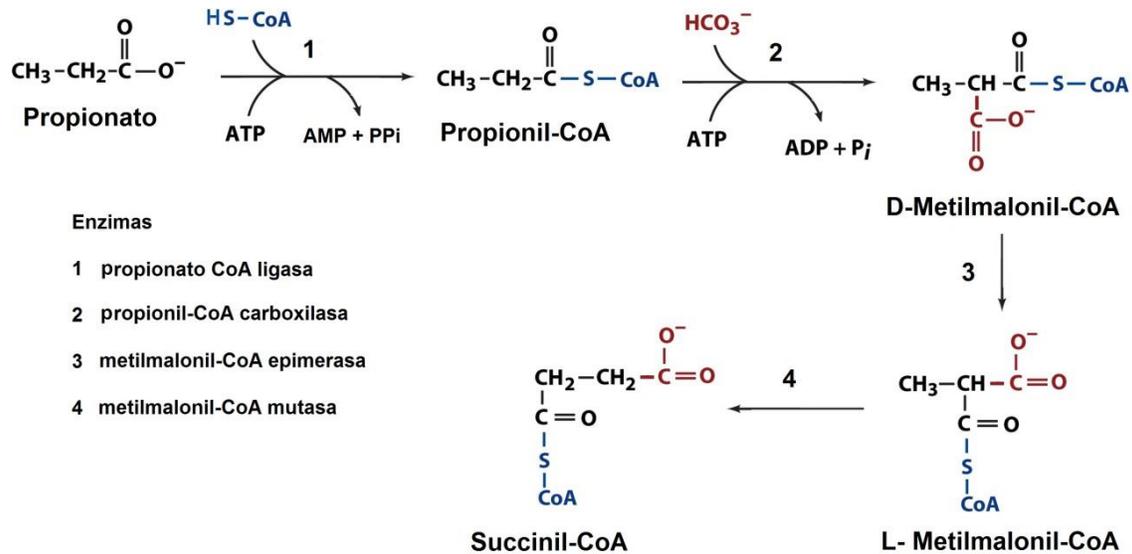
Si consideramos una molécula de glucosa entrando al catabolismo el rendimiento energético total será de 30 a 32 moléculas de ATP, como se ilustra en la figura de enseguida.

En los rumiantes, como ya se estableció con anterioridad, los microorganismos del rumen producen por fermentación ácidos grasos volátiles (AGV) a partir de los carbohidratos ingeridos en los alimentos.

El AGV producido mayoritariamente es el ácido propiónico. Esta molécula se convierte en succinil-CoA para ingresar al ciclo de Krebs.



Adicionalmente, mediante el proceso de gluconeogénesis en el hígado, partir del ácido propiónico se puede generar glucosa, la cual puede iniciar todo el proceso catabólico desde la glicolisis.



Resumiendo el Ciclo de Krebs

- Carbohidratos, lípidos y proteínas son oxidados a CO_2
- Los intermediarios del ciclo no son consumidos por completo; por cada oxaloacetato consumido, uno es producido.
- Por cada Acetil-CoA oxidado, la energía ganada es de 3 NADH, un FADH_2 y un ATP.
- Además de Acetil-CoA, cualquier molécula con 4 o 5 carbonos e intermediario del ciclo puede ser oxidado.
- El ciclo puede actuar tanto en el catabolismo como en el anabolismo.

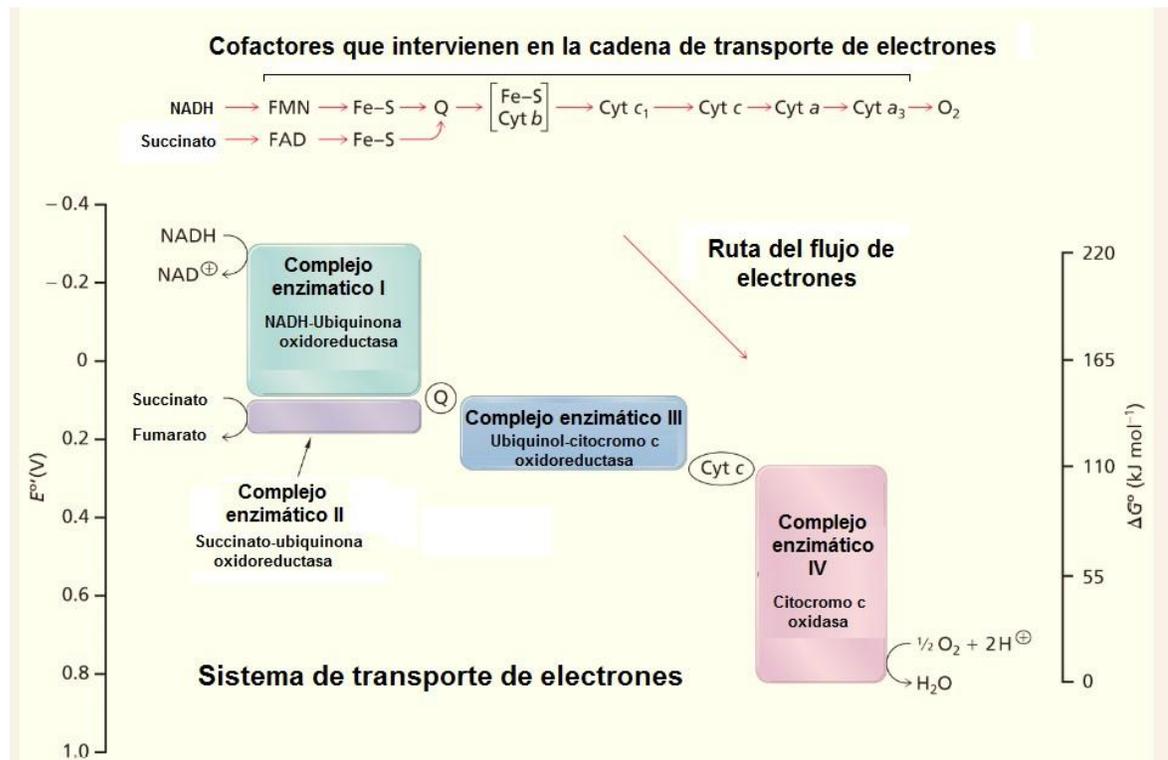
Trasporte de electrones y fosforilación oxidativa

El ciclo de Krebs es la vía común para la oxidación aeróbica de los sustratos energéticos, condición que convierte a este proceso enzimático en la vía degradativa más importante para la posterior generación de ATP.

Las moléculas de NADH y de FADH_2 liberados en el ciclo de Krebs, además de las liberadas en la glicolisis y la descarboxilación del piruvato son reoxidadas por el sistema enzimático de transporte de electrones, el flujo de electrones establecido se dirige hacia el O_2 como aceptor final. Los productos de este proceso son moléculas de agua y una gran cantidad de energía eléctrica liberada en forma de protones (H^+), energía que es utilizada para sintetizar ATP en el proceso final de la cadena respiratoria, conocido como fosforilación oxidativa.

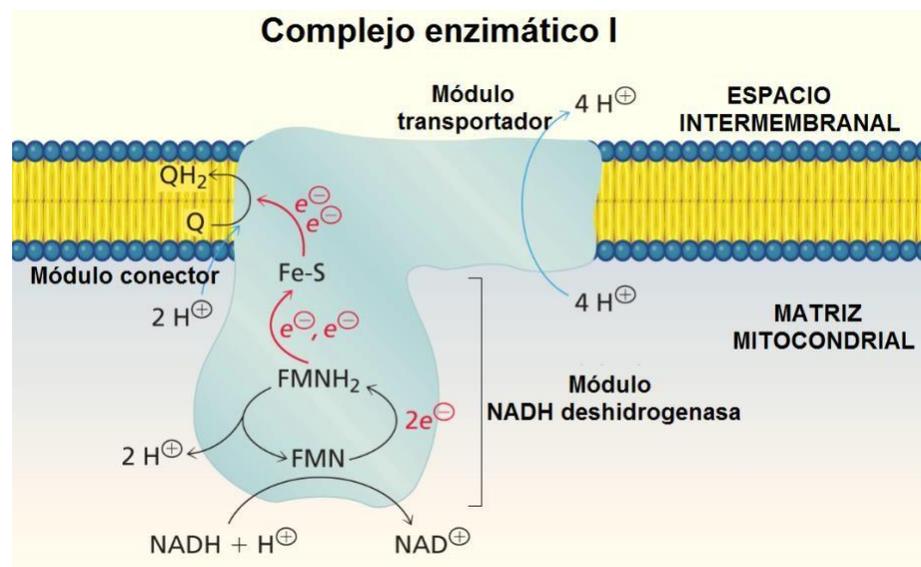
La cadena respiratoria está formada por una serie de transportadores localizados en las crestas de la membrana interna de las mitocondrias. En ellas se realizan los procesos de transporte electrónico y la fosforilación oxidativa. El transporte se inicia cuando una coenzima reducida ($\text{NADH} + \text{H}^+$ o FADH_2) se oxida al ceder los dos hidrógenos a un transportador de la cadena. Estos transportadores se agrupan en 3 complejos. Cada uno de ellos tiene mayor afinidad que el anterior por lo que los electrones viajan en cascada a niveles cada vez menores hasta llegar

finalmente al oxígeno molecular para formar H₂O. Entonces el transporte se realiza a través de una serie de reacciones de oxidación-reducción.

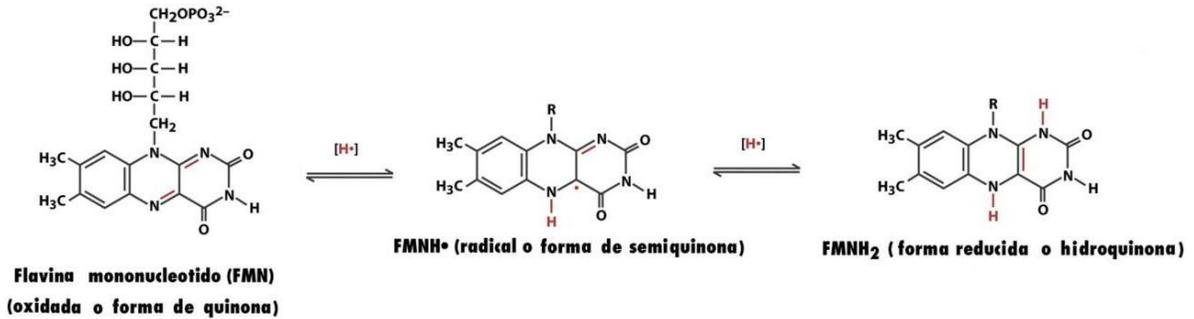


Los electrones y los átomos de hidrógeno son arrancados de las moléculas de NADH + H⁺ por el complejo enzimático I (llamado NADH deshidrogenasa) y este se los pasa a la coenzima Q.

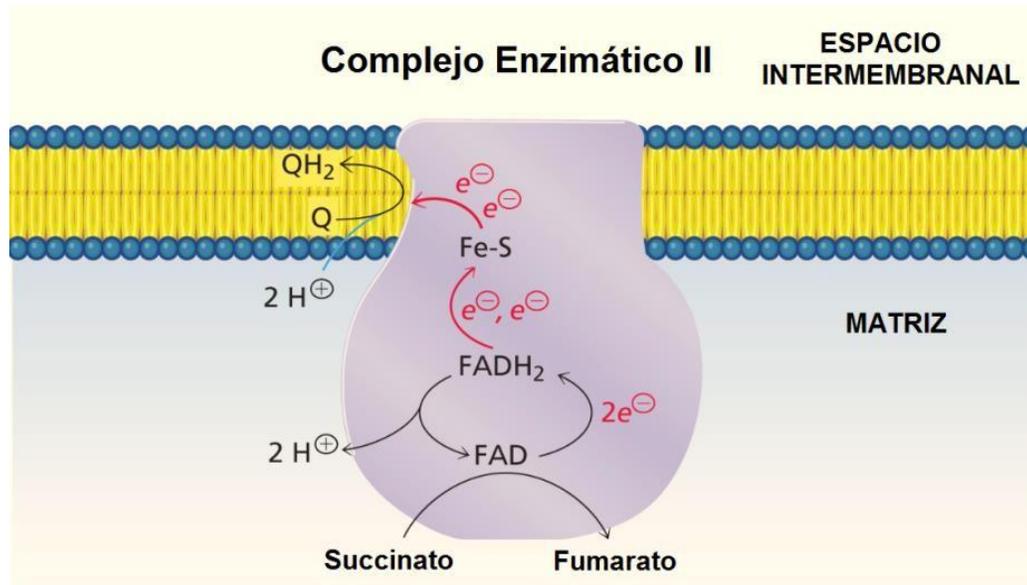
El complejo enzimático I tiene cofactores asociados que le permiten el desplazamiento interno de electrones (flavina mononucleotido y centros de hierro-azufre).



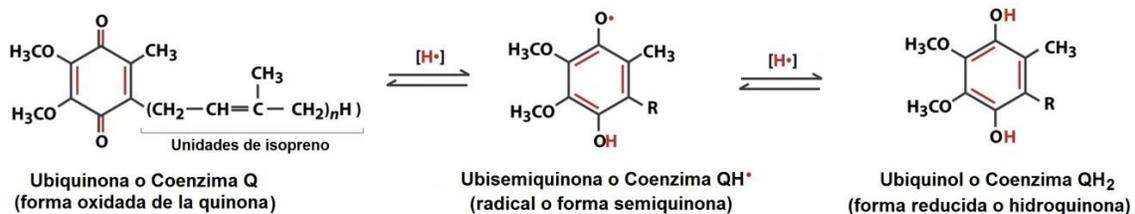
A continuación se indican las reacciones de oxido-reducción en la molécula de flavina mononucleotido dentro del complejo enzimático I.



El FADH₂ presente como cofactor en el complejo enzimático II (llamado succinato deshidrogenasa), el cual tomó los electrones e hidrógenos de la reacción 6 del ciclo de Krebs, durante la conversión de succinato a fumarato, los cede directamente a la coenzima Q. Contribuyendo a la acumulación de coenzima Q reducida (Ubiquinol).

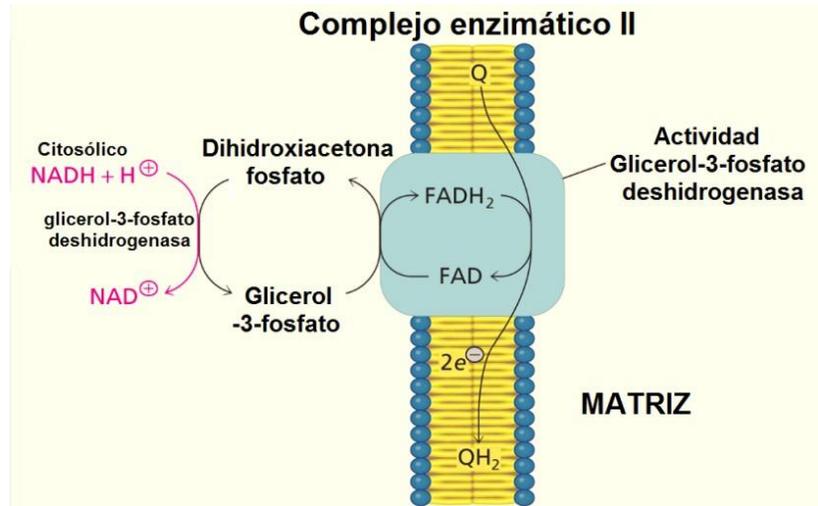


La coenzima Q es un derivado de quinona con una larga cadena isoprenoide. Es ubicua en la mayoría de los sistemas biológicos por ello se denomina también ubiquinona. La Coenzima Q puede aceptar átomos de hidrógeno y los electrones producidos por las enzimas de los complejos I y II. A continuación se presentan las estructuras de la Coenzima Q (oxidada y reducida), durante su reacción de oxido reducción.

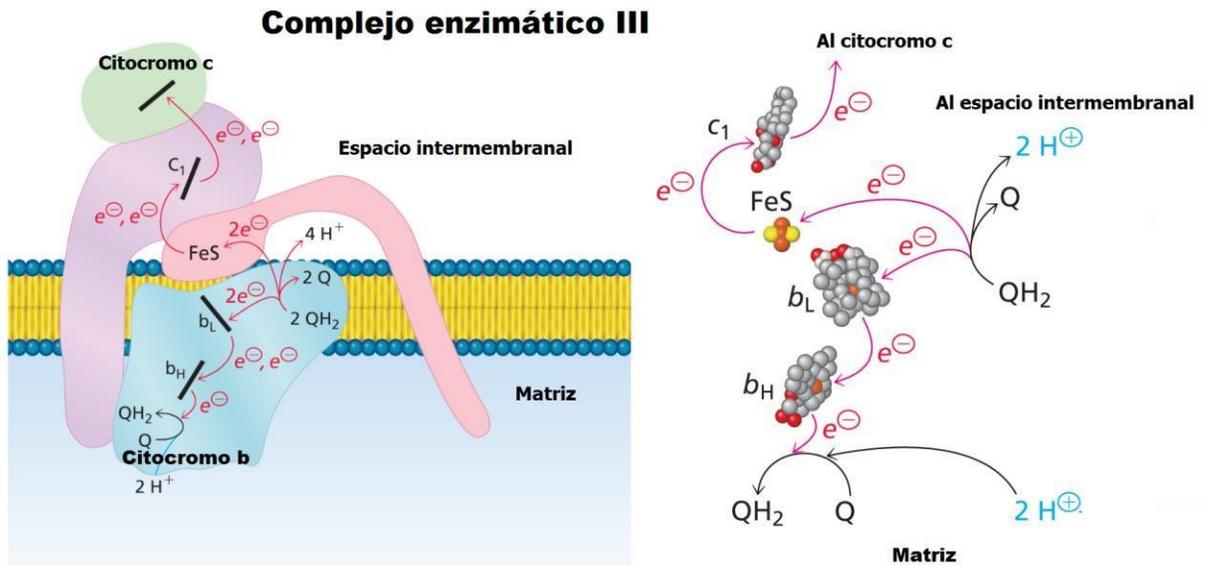


El complejo enzimático II presenta otro tipo de actividades, una de ellas es glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, que consiste en tomar el NADH que viene del citoplasma (de la glicólisis) en el espacio intermembranal, antes de que ingrese a la matriz de la mitocondria y al mandar los electrones, a través de $FADH_2$, a la Ubiquinona, entonces la energía potencial liberada solo tendrá capacidad para sintetizar 3 moléculas de ATP

por cada 2 moléculas de NADH, en lugar de las 5 que producirían estas 2 moléculas de NADH si fueran tomadas por el complejo enzimático I (NADH-deshidrogenasa).

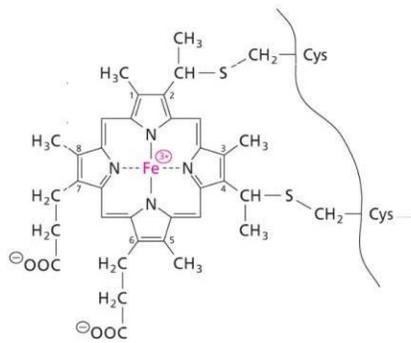


La cada molécula de ubiquinona reducida al reoxidarse, cede dos protones a la matriz ($2 H^+$) a la matriz y dos electrones al complejo III (citocromo c-reductasa).

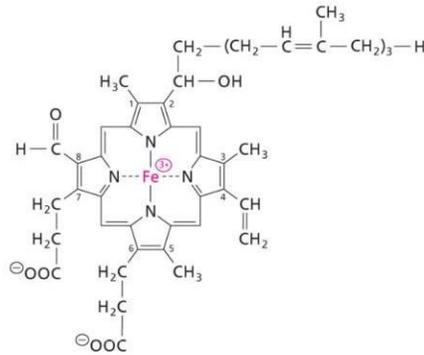


Por cada 2 moléculas de ubiquinona reducida que recibe el complejo enzimático II bombea 4 protones al espacio intermembranal y lleva los electrones hasta el citocromo c. El citocromo c consta de una pequeña simple proteína unida a una conformación de anillos llamado grupo heme, a través de moléculas de cisteína. El grupo heme contiene un centro de hierro que es la parte que realiza el transporte de electrones. El citocromo c acepta electrones del complejo III y los impulsa hasta el complejo IV. Hay otros tipos de citocromos pero estos están presentes como cofactores en los complejos enzimáticos III y IV. La figura siguiente presenta las estructuras de algunos de citocromos presentes en la cadena respiratoria.

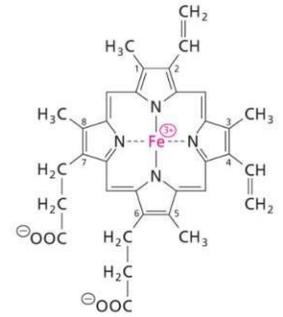
Citocromos



Estructura general de los citocromos c y c₁



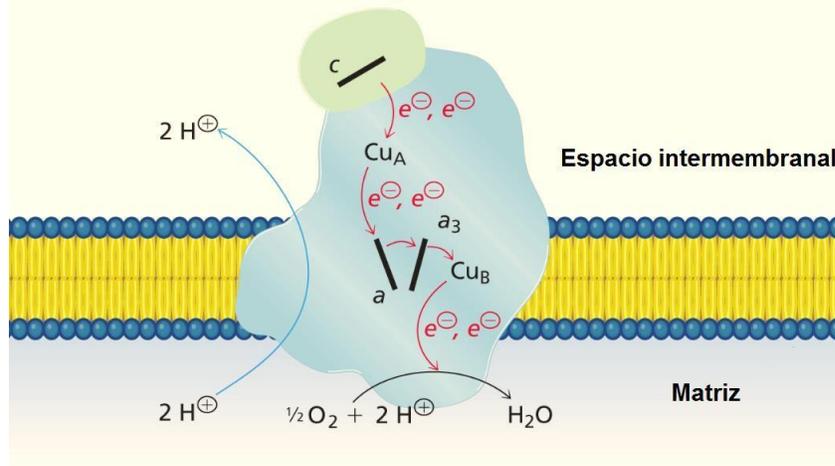
Estructura general de los citocromos a y a₁



Estructura general de los citocromos b

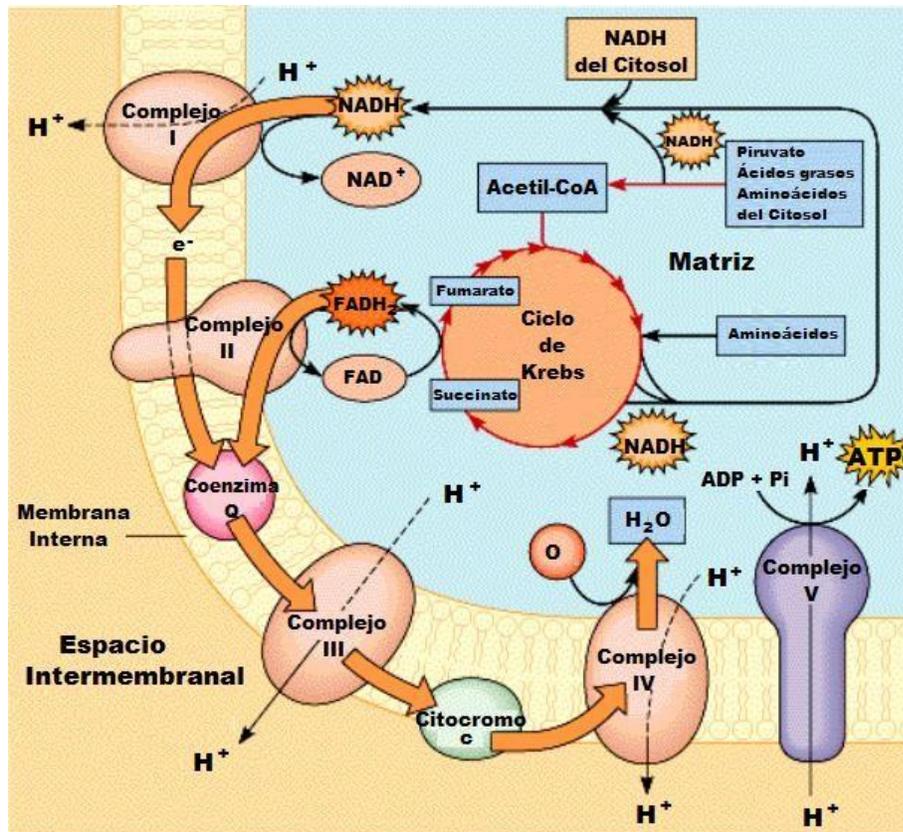
El complejo enzimático IV conocido también como citocromo oxidasa, consta de 3 subunidades proteicas que contienen los citocromos a y a₃ que a su vez contienen los grupos heme con centros de hierro y cobre. Los electrones provenientes del citocromo c viajan a través de este complejo enzimático para finalmente llegar al oxígeno molecular (O₂) reduciéndolo a moléculas de agua. Como podrá observarse, el transporte de electrones es la única fase aeróbica del catabolismo.

Complejo enzimático IV



También se puede observar en las figuras, que durante el transporte de electrones los complejos I, III y IV realizan una translocación de protones (H⁺) desde la matriz hacia el espacio intermembranal. Esto provoca la aparición de un gradiente electroquímico, debido a que el espacio intermembranal se vuelve más ácido que la matriz.

El retorno de protones a la matriz se realiza a través del complejo enzimático V, conocido como ATP-sintasa, el cual aprovecha la energía del gradiente para transformar ADP en ATP, y a este proceso se le llama fosforilación oxidativa. Todo el mecanismo del transporte de electrones y la fosforilación oxidativa se muestra en la siguiente figura:

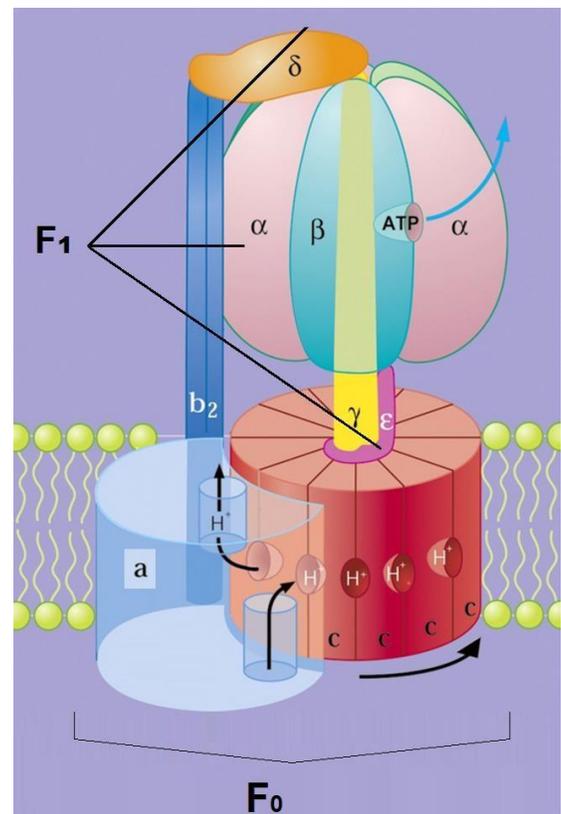


Fosforilación oxidativa

El complejo ATP sintasa es una enzima situada en la cara interna de la membrana interna de las mitocondrias y en la membrana de los tilacoides de los cloroplastos, es la encargada de sintetizar ATP a partir de ADP y un grupo fosfato, utilizando la energía proporcionada por un flujo de protones (H^+). La síntesis de ATP por acción de esta enzima se denomina fosforilación oxidativa (mitocondrias) y fotofosforilación (cloroplastos).

La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual la energía liberada por la oxidación biológica de los transportadores reducidos ($NADH$ y $FADH_2$), en el transporte de electrones, es utilizada y convertida en energía química en forma de ATP. Según la teoría quimiosmótica de Mitchell la energía liberada al bombear los protones desde el espacio intermembranal hacia la matriz, es la fuerza motriz que se utiliza para formar el ATP. Las figuras siguientes representan la estructura y funcionamiento de la ATP sintasa.

La ATP sintasa se puede imaginar como un motor molecular que produce una gran cantidad de ATP cuando los protones fluyen a través de ella.



La tasa de síntesis es grande, el organismo humano en fase de reposo puede formar unas 10^{21} moléculas de ATP por segundo.

Mediante experimentos *in vitro* se ha demostrado que la ATP sintasa actúa de forma independiente respecto a la cadena de transporte de electrones, la adición de un ácido débil (por ejemplo ácido acético) a una suspensión de mitocondrias aisladas es suficiente para inducir la biosíntesis de ATP *in vitro*.

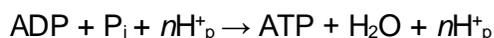
Esta enzima está formada por dos complejos principales. Uno anclado a la membrana mitocondrial interna mitocondrial llamado F_0 , (o anclado a la membrana interna del tilacoide. llamado CF_0 . El otro sobresale por la cara interna de la estructura es llamado F_1 (CF_1 en caso de los tilacoides).

El componente F_0 es el motor impulsado por protones. Está formada por las subunidades a , b_2 y c . Las subunidades c forman el "anillo c ", que rota en sentido de las manecillas del reloj en respuesta al flujo de protones por el complejo. Las dos proteínas b inmovilizan el segundo complejo F_1 , que está orientado hacia la matriz mitocondrial. Las proteínas b están asociadas a F_1 a F_0 , mediante interacciones electrostáticas.

F_1 está formada por las subunidades α_3 , β_3 , γ , δ y ϵ . La parte principal del complejo F_1 está formado por tres subunidades de α y tres de β , formando un hexámero. La actividad catalítica de este hexámero se da a través de las subunidades β .

Las subunidades γ y ϵ están unidas al anillo c , y giran con él. Cada rotación de 640° de la subunidad γ induce la aparición de cambios de conformación en los centros catalíticos de las unidades β , de los dímeros α - β , provocando la alteración de los centros de fijación de los nucleótidos situado en β . El hexámero α_3 y β_3 finalmente libera el ATP.

La síntesis de ATP se escribe algunas veces como:



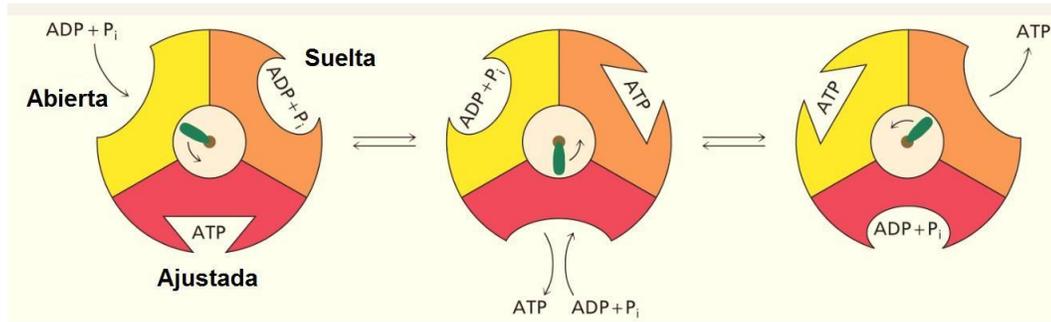
El complejo F_1 cataliza la síntesis endergónica, de ATP a partir de P_i y ADP. Mecánicamente se impulsa la reacción catalítica con la fuerza del gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial causando el movimiento de giro del anillo c , y está unida al anillo c , provocándole movimientos de rotación. Cada rotación de 120° de la subunidad γ induce la aparición de cambios de conformación en los centros catalíticos de las unidades β de los dímeros α - β , de forma que los centros de fijación de nucleótidos van alternando entre tres formas: abierta, libre y ajustada.

Las tres subunidades β interaccionan de tal modo que, cuando una adopta la conformación abierta, otra ha de adoptar la conformación libre y la otra una conformación ajustada.

La síntesis de ATP se inicia en el estado libre con la toma de ADP y P_i . El siguiente estado es la conformación ajustada que sigue la condensación del ADP y P_i a ATP con la formación de un enlace fosfodiéster. Finalmente, el estado abierto deja libre el producto ATP, y vuelve nuevamente al estado L iniciando nuevamente la siguiente ronda de síntesis.

Por lo tanto, una rotación completa de la subunidad γ provoca que cada subunidad β se cicle a través de sus tres conformaciones posibles y en cada rotación se sintetizan y se liberan de la superficie del enzima tres moléculas de ATP. Este proceso direccional y cíclico conducido por

protones, donde se está pasando entre los tres estados conformacionales, permite una producción continua de ATP.

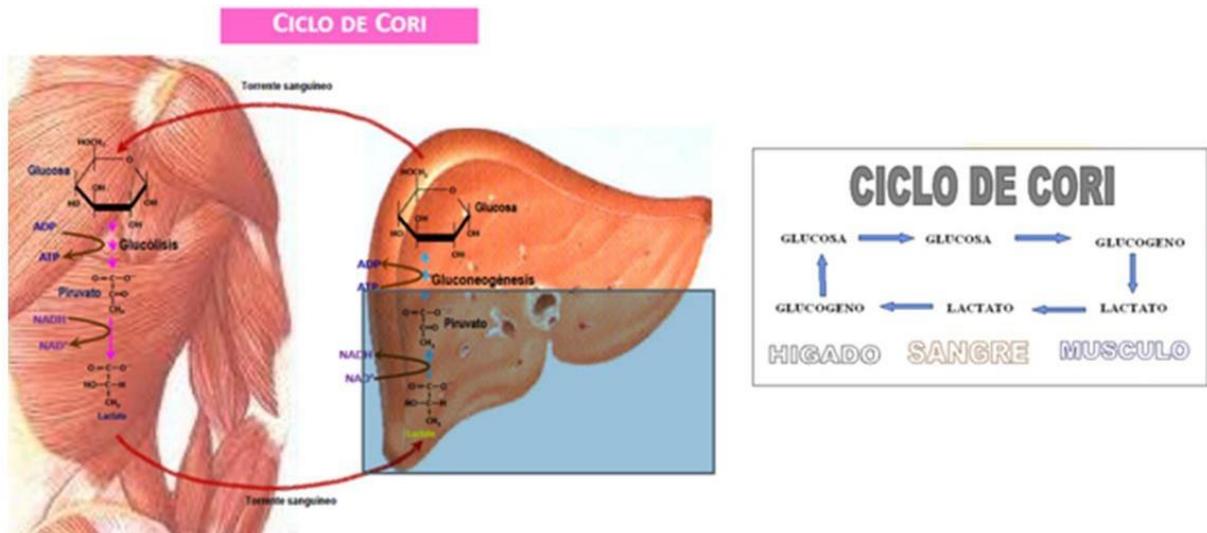


Ciclo de Cori

Bajo condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia) o de ausencia total de oxígeno (anoxia), se inhibe parcial o totalmente el proceso de respiración celular en los tejidos de los organismos superiores, a pesar de contar con células aerobias.

En el caso de los vegetales esta condiciones se presentan por ejemplo en suelos inundados, en los que la concentración de oxígeno es muy baja, dificultando su difusión a las raíces, que entonces operan desviando NADH hacia la formación de ácido láctico o alcohol etílico.

En el caso de los tejidos animales la hipoxia ocurre cuando se dan contracciones vigorosas por algún esfuerzo físico intenso, con la respectiva acumulación de ácido láctico en el tejido muscular. El torrente sanguíneo recoge el ácido láctico y lo lleva hasta el hígado donde, mediante el proceso de gluconeogénesis, se convierte de nuevo en glucosa. La glucosa regresa del hígado pasa de nuevo al tejido muscular a través de la sangre, estableciendo una especie de ciclo, que se conoce con el nombre del ciclo de Cori. Las reacciones del ciclo de Cori se ilustran en la figura siguiente.

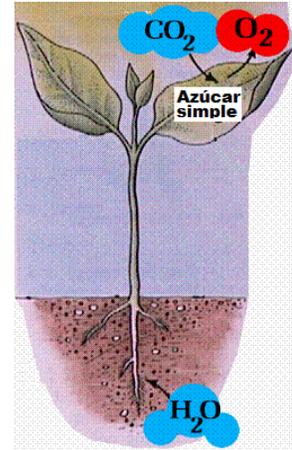


Fotosíntesis. Fijación autotrófica del CO₂

¿Qué es la fotosíntesis?

La vida en la tierra depende en última instancia de la energía derivada del sol. La fotosíntesis es el único proceso biológico de importancia que permite el aprovechamiento de dicha energía. La fotosíntesis es el proceso por el cual las plantas, algunas bacterias, y ciertas algas, utilizan la energía de la luz solar para producir monosacáridos. Posteriormente estas moléculas se convierten, mediante la respiración celular, en ATP, el "combustible" utilizado por todos los seres vivos.

La conversión de la energía inutilizable de la luz solar en energía química utilizable, se asocia con la acción del pigmento verde llamado clorofila. La mayor parte del tiempo, el proceso de fotosíntesis utiliza el agua y libera el oxígeno que es absolutamente necesario tener para mantenerse con vida.



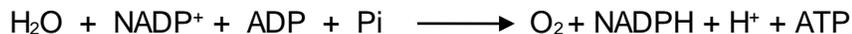
Podemos escribir la reacción global de este proceso como:



Que se lee: seis moléculas de agua más seis moléculas de dióxido de carbono producen una molécula de azúcar más seis moléculas de oxígeno. La luz es la fuerza motriz que hace que la fotosíntesis pueda ocurrir.

Como se deduce fácilmente, es un proceso a base de reacciones de óxido-reducción, y en él se pueden distinguir dos etapas:

a) Fase luminosa o de Blackman. En la que se da la captación y transformación de la energía luminosa en energía química en energía química (ATP) y poder reductor (NADH). Adicionalmente se produce oxígeno molecular, que se libera a la atmósfera.



Todos los organismos fotosintéticos, excepto las bacterias, utilizan el H₂O como dador de electrones y de átomos de hidrógeno para reducir a varios aceptores electrónicos desprendiendo oxígeno molecular, como consecuencia del proceso.

Las reacciones fotosintéticas que requieren luz se producen dentro de la membrana interna de los tilacoides, en el interior de los cloroplastos de las células fotosintéticas, presentes en las hojas de las plantas principalmente.

b) Fase oscura o Ciclo de Calvin. En la que la energía química y el poder reductor obtenidos en la fase luminosa, se utilizan para transformar la materia inorgánica (CO₂ y H₂O) en orgánica (carbohidratos). Ocurre en el estroma de los tilacoides.



Estructura de la hoja

Las plantas son los únicos organismos que tienen hojas (aunque, no todas las plantas tienen hojas). Una hoja puede ser vista como un colector solar lleno de células fotosintéticas. Las materias primas de la fotosíntesis, agua y dióxido de carbono, entran en las células de la hoja, y los productos de la fotosíntesis, el azúcar y el oxígeno, salen de la hoja.

Al lado se muestra una sección transversal de una hoja, en la que se observan las características anatómicas importantes para el estudio de la fotosíntesis: cutícula, epidermis, estomas, células oclusivas, células del mesófilo (parénquima en empalizada y esponjoso), vainas.

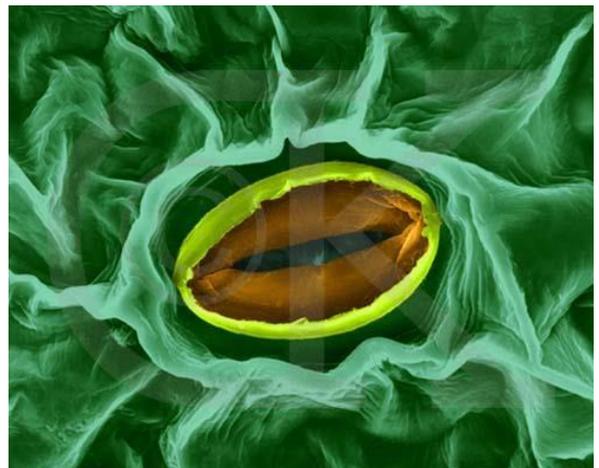
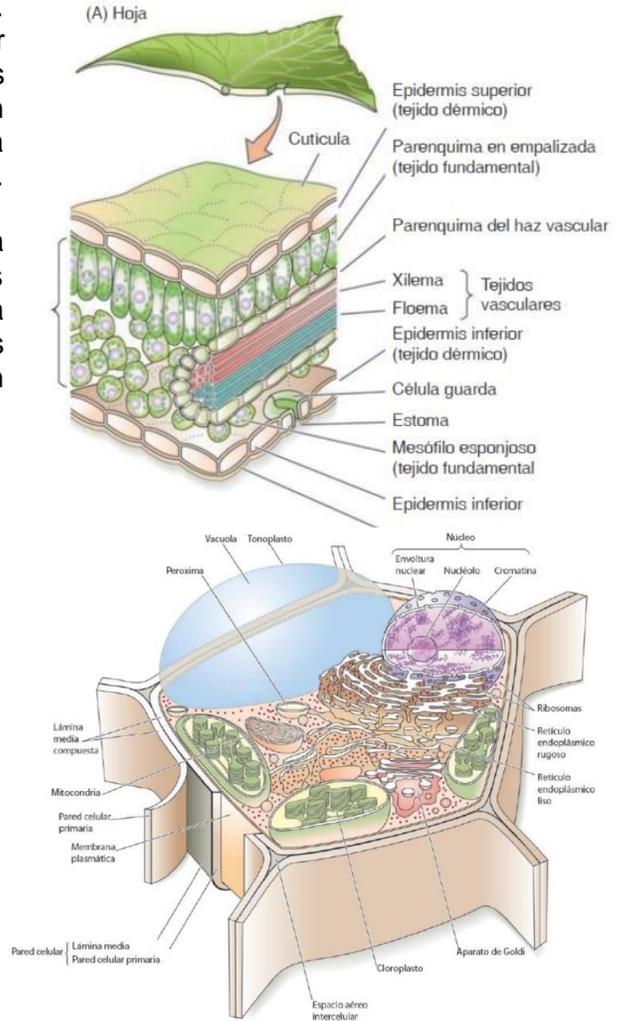
El tejido más activo en las plantas es el mesófilo de las hojas. Las células del mesófilo tienen una gran cantidad de cloroplastos, que contienen los pigmentos verdes especializados en la absorción de la luz, las clorofilas.

El agua entra a la planta a través de la raíz y se transporta hasta las hojas mediante las células del xilema.

Las plantas terrestres deben protegerse contra la deshidratación, por lo que han desarrollado una cutícula cerosa poco permeable y células especializadas conocidas como estomas (aberturas), las cuales controlan la entrada y salida de moléculas gaseosas de la hoja.

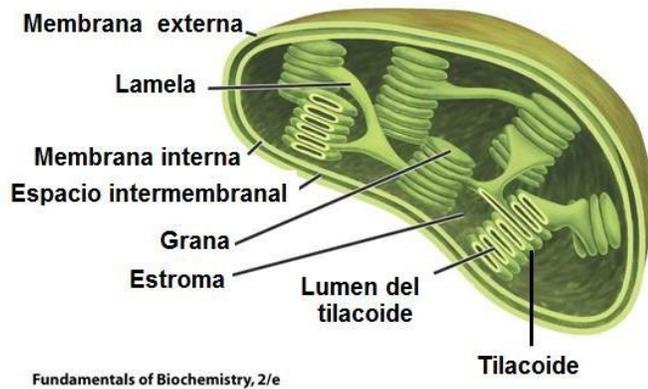
El dióxido de carbono no puede pasar a través de la capa cerosa protectora que cubre la hoja (cutícula), pero puede entrar en la hoja a través de los estomas, los cuales consisten de dos células guarda o guardianas flanqueantes, conocidas también como células oclusivas. Del mismo modo, el oxígeno producido durante la fotosíntesis, sólo puede salir de la hoja a través de sus estomas abiertos.

Desafortunadamente para la planta, mientras que estos gases se están moviendo entre el interior y el exterior de la hoja, una gran cantidad de agua se pierde también.



La fotosíntesis se realiza en los cloroplastos, los cuales son orgánulos muy variables en cuanto a número, forma y tamaño. Los cloroplastos se encuentran en células vegetales y en organismos simples, como algas y protozoos. Los cloroplastos contienen la clorofila.

Observaciones de los cloroplastos al MET (microscopio electrónico de transmisión) revelan la presencia de una membrana externa y otra interna separadas por un espacio intermembranal.



Fundamentals of Biochemistry, 2/e

En el interior se ven unas estructuras alargadas formadas por membranas llamadas láminas o lamelas. Las lamelas conectan a los grana. Los grana se asemejan a una pila de monedas y cada una de esas monedas es un tilacoide. Las granas están rodeadas de una sustancia gelatinosa llamada estroma. En el estroma hay ADN similar al de las células procariontas (ADN de cloroplasto), ribosomas y vacuolas que acumulan almidón, proteínas y lípidos.

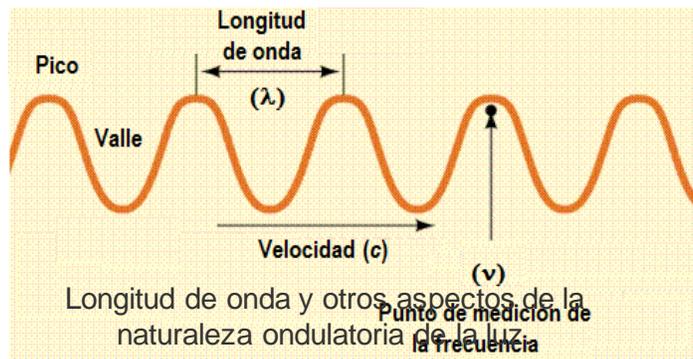
La fase luminosa de la fotosíntesis se realiza en los tilacoides, mientras que la fase oscura, se realiza en el estroma del cloroplasto.

Fase Luminosa

Naturaleza de la luz

La luz blanca se divide en los diferentes colores (definidos por la longitud de onda) al pasar a través de un prisma. Longitud de onda se define como la distancia de pico a pico (o valle a valle).

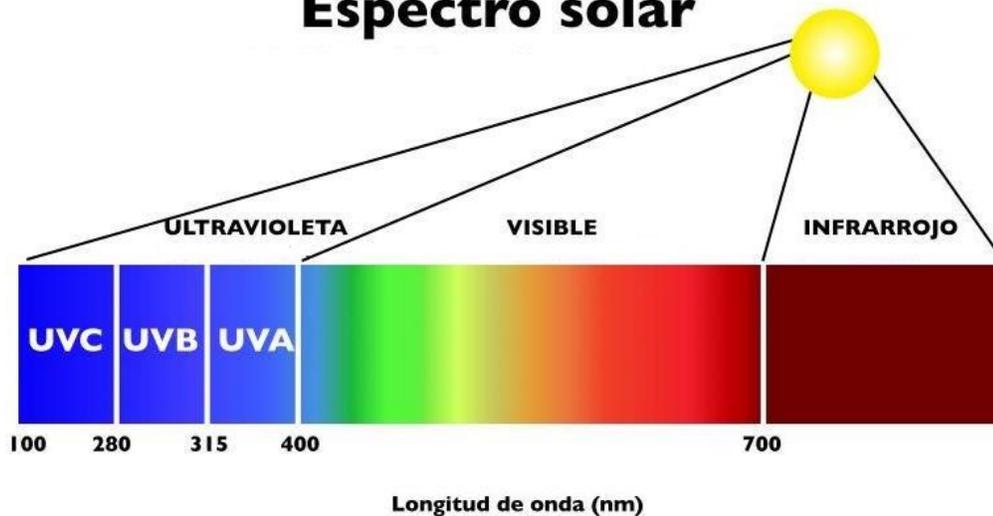
La energía es inversamente proporcional a la longitud de onda: longitudes de onda más largas tienen menos energía que las más cortas. El orden de los colores está determinado por la longitud de onda.



Cuanto más larga sea la longitud de onda de la luz visible, más rojo el color. Del mismo modo las longitudes de onda más cortas son hacia el lado violeta del espectro.

Las longitudes de onda más largas que el rojo se conocen como infrarrojos, mientras que las más cortas que el violeta son ultravioleta. La luz visible es una pequeña parte del espectro electromagnético.

Espectro solar



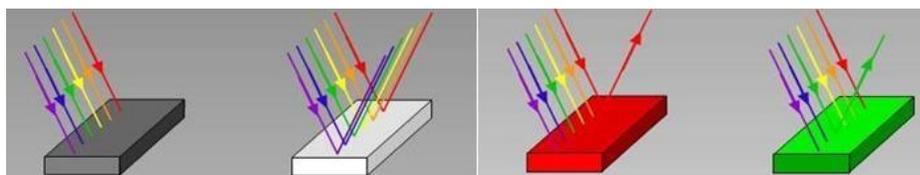
Espectro electromagnético de la luz solar.

La luz se comporta tanto como una onda y una partícula. Las propiedades de onda de la luz incluyen la curvatura de la trayectoria de la onda al pasar de un material (medio) en otro (es decir, el prisma, arco iris, lápiz en un vaso de agua, etc.). Las propiedades de las partículas se ponen de manifiesto por el efecto fotoeléctrico.

El zinc expuesto a la luz ultravioleta se carga positivamente, porque la energía de luz obliga a salir a los electrones del zinc. Estos electrones pueden crear una corriente eléctrica. El sodio, potasio y selenio tienen longitudes de onda críticas en el rango de la luz visible. La longitud de onda crítica es la longitud de onda máxima de la luz (visible o invisible) que crea un efecto fotoeléctrico.

Clorofila y pigmentos accesorios

Un pigmento es cualquier sustancia que absorbe luz. El color del pigmento proviene de las longitudes de onda de la luz reflejada (en otras palabras, aquellas que no son absorbidas). Los pigmentos negros absorben todas las longitudes de onda que los golpean. Los pigmentos blancos y colores claros reflejan toda o casi toda la energía que los golpea. Todos los pigmentos tienen su propio espectro de absorción característico, el patrón de absorción de un pigmento dado. El color de los objetos depende de las frecuencias de onda luz que reflejan.



Absorción y Transmisión de diferentes longitudes de onda de la luz por los pigmentos.

La clorofila, el pigmento verde común en todas las células fotosintéticas y que juega un papel central en la fotosíntesis, se ve de color verde porque absorbe la luz azul y roja a la vez que refleja el color verde, cuando es iluminada por todas las longitudes de onda de la luz solar.

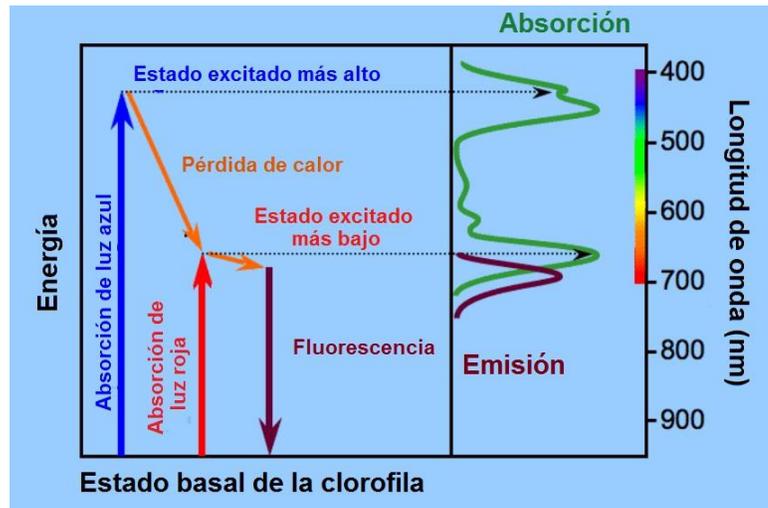
La clorofila es una molécula compleja. Existen varias modificaciones de la clorofila entre las plantas y otros organismos fotosintéticos. Todos los organismos fotosintéticos (plantas, ciertos

protistas, proclorobacterias, y cianobacterias) tienen clorofila a. Existen pigmentos accesorios que absorben energía que la clorofila a no absorbe. Los pigmentos accesorios incluyen clorofila b (también c, d, y e, en algas y protistas), xantofilas y carotenoides. La clorofila a absorbe su energía de las longitudes de onda de color naranja-rojo azul-violeta y rojizo, y pequeñas cantidades de las longitudes de onda intermedias (verde-amarillo-naranja).

Los electrones excitados pueden presentar fluorescencia

Al absorber luz azul un electrón puede saltar desde el estado basal (fundamental) hasta el estado de mayor excitación. Dicho electrón puede caer hasta el estado de más baja excitación, en la zona de absorción de luz roja, liberando energía en forma de calor. Un electrón, también puede alcanzar directamente el estado de más baja excitación debido a la absorción de luz roja.

Cuando el electrón se encuentra en el estado de menor excitación, puede caer de nuevo al estado fundamental y la energía que se pierde puede ser re-emitida como un fotón de luz, en un proceso conocido como fluorescencia. Por supuesto esta luz de fluorescencia es de un nivel de energía más bajo que la absorbida de la luz solar. Esto significa, que el fotón de re-emitido es de una longitud de onda más larga. La fluorescencia de la clorofila ocurre en un profundo color rojo vino en el límite de la visión humana.



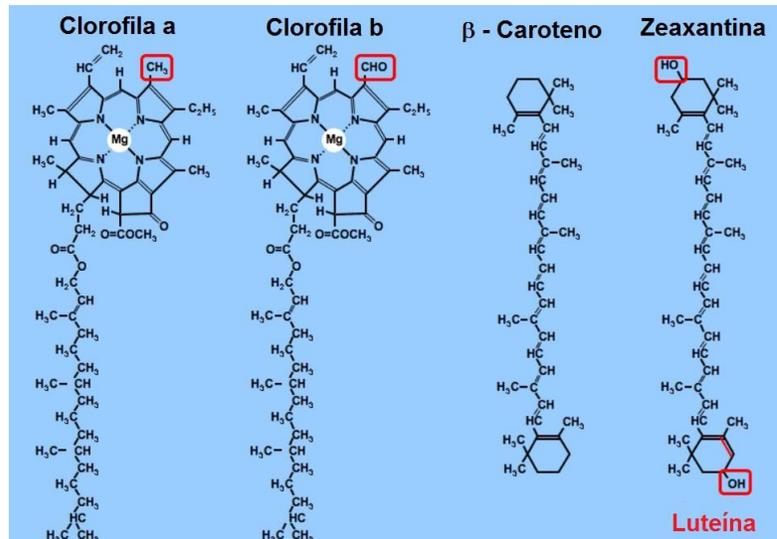
Hay que tener en cuenta que en un cloroplasto intacto, la energía rara vez se vuelve a emitir, en su lugar la energía y el electrón excitado se eliminan de la clorofila.

Ellos salen de la clorofila y se viajan a través del sistema de transporte de electrones. La energía queda atrapada en última instancia, en un enlace fosfato en ATP (fotofosforilación) y en una molécula reducida conocida como NADPH.

La estructura de la clorofila explica sus funciones

La estructura de la clorofila revela su mecanismo de absorción de la luz, la excitación de sus electrones, y su capacidad de dar electrones fuera a un sistema de transferencia de electrones.

El sistema de anillos tetrapirrol es la parte hidrofílica en la molécula, presenta un ión de magnesio quelatado que, como la mayoría de los iones



metálicos, tiene una gran nube de electrones a la que puede añadir o perder electrones sin mucho problema, solo habrá un cambio de carga.

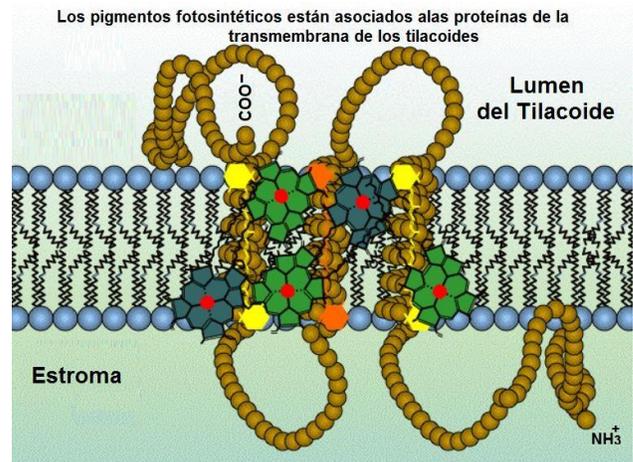
Este sistema presenta una serie de dobles enlaces conjugados que expanden la nube de electrones por resonancia de los enlaces conjugados.

Estos enlaces proporcionan las propiedades de absorción y reflectancia de luz de la clorofila, que le dan el color verde.

Una diferencia en un solo anillo del sistema tetrapirrol permite distinguir entre clorofila a (el pigmento centro de reacción) y clorofila b (un pigmento antena).

La similitud estructural de estas moléculas a clorofilas de bacterias, indica el origen procarionta de la clorofila y es una prueba más de la teoría endosimbionte para el origen de los cloroplastos.

La larga cola fitol de la clorofila es hidrofóbica y el carácter anfipático resultante de la molécula completa hace que se integre en las membranas y los dominios hidrofóbicos de las proteínas de las membranas de los tilacoides.

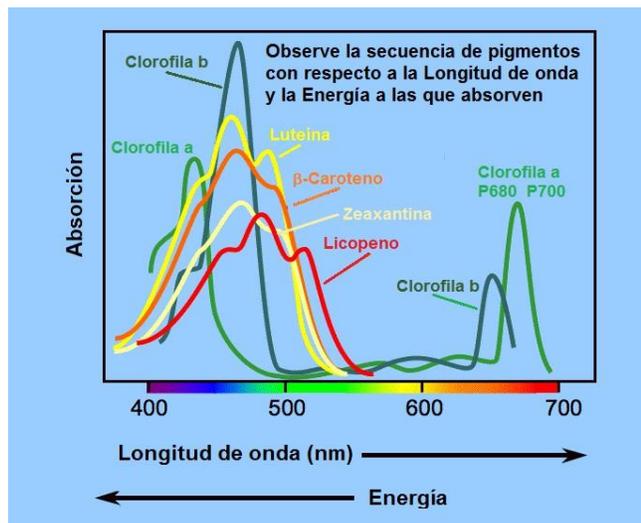


La clorofila no es el único pigmento fotosintético

Aunque la clorofila desempeña un papel muy importante en la fotosíntesis, las plantas tienen otros pigmentos adicionales que también participan en el proceso fotosintético. Estos son los llamados pigmentos antena. Para las plantas verdaderas, que los taxonomistas definen generalmente como las algas verdes, briofitas, helechos y plantas de semilla, los pigmentos de fotosintéticos son las clorofilas a y b, los carotenoides (β -caroteno y licopeno) y las xantofilas (zeaxantina y la luteína).

Estos pigmentos también presentan partes altamente hidrofóbicas, en su estructura por lo que pueden integrarse perfectamente en los fotosistemas de los cloroplastos, mejorando la eficiencia fotosintética de la planta; esto es porque el β -caroteno, el licopeno y las xantofilas antes mencionadas, también tienen dobles enlaces conjugados y anillos en los extremos, que les permiten la capacidad de absorber la luz.

Estos pigmentos de color amarillo-naranja y absorben la luz en las zonas azules y verdes del espectro visible.



Debido a que la luz azul es de mayor energía que la luz roja, y los pigmentos antena absorben la energía de la luz en longitudes de onda más cortas que 680 o 700 nm, tiene sentido que estos pigmentos puedan transferir energía a las versiones de clorofila a, P680 y P700 que absorben luz de menor energía.

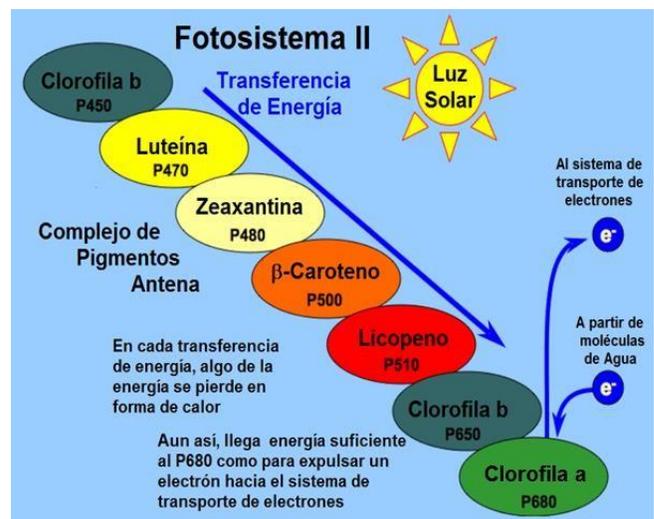
Organización de los Pigmentos fotosintéticos

Los pigmentos se organizan en dos tipos de unidades funcionales llamadas fotosistemas I y II (PS I y PS II). Los cuales constan de 200 moléculas de clorofila, 50 carotenoides y diversas proteínas transmembranales. Todos los pigmentos presentes en cada fotosistema pueden absorber luz (moléculas “antena”) pero solo una pareja de moléculas de clorofila a en cada fotosistema puede realizar la conversión de energía luminosa en energía química (fotooxidación), constituyéndose en los “centros de reacción”. Así, el complejo de pigmentos antena embebido en los tilacoides, comprende moléculas de pigmentos cercanamente escalonados en las proximidades del centro de reacción.

Cualquiera de las moléculas de pigmento pueden ser excitadas por un fotón de la luz, y pasan su energía de una a otra hasta que la excitación llega finalmente a molécula especializada de la clorofila a, en el centro de reacción.

Esta transferencia de energía puede ser observada en la figura de al lado para el caso del fotosistema II, pero podría haberse dibujado un diagrama similar para el fotosistema I.

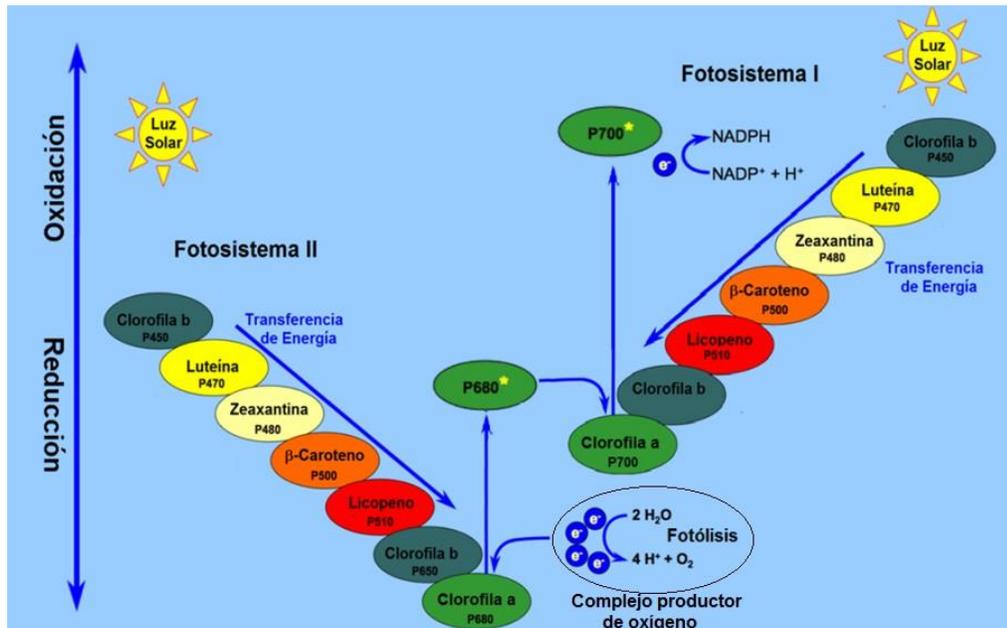
La luz solar es de muy alta energía, y los pigmentos antena absorben primero longitudes de onda corta y alta energía. Así, la excitación de los la clorofila b (P450), las xantofilas y los carotenoides se da en longitudes de onda más cortas y de niveles de energía superiores al verde.



La energía absorbida es transferida de un pigmento antena a otro por resonancia de los dobles enlaces conjugados, hasta llegar a una molécula de clorofila b, que tiene un pequeño pico de absorción en las longitudes de onda de color amarillo (P650). Los pigmentos de antena tienen estar físicamente cerca uno del otro y del centro de reacción de la clorofila a, con el fin de lograr estas transferencias de energía. La energía absorbida por la clorofila b se transfiere entonces a los pigmentos de antena de la clorofila a, que tienen un pico de absorción en las longitudes de onda a 680 nanómetros en la zona de color rojo intenso (P680). De esta forma, la energía llega hasta el centro de reacción de una molécula de clorofila a.

Como se mencionó antes, en cada una de las transferencias, se pierde energía en forma de calor, pero la cantidad de energía realmente transferida al centro de reacción, es suficiente para realizar la fotosíntesis, expulsando electrones hacia el sistema de transporte de electrones. La capacidad de un compuesto para absorber luz depende de la disposición de electrones alrededor del núcleo atómico. Por cada fotón que se absorbe un electrón pasa a un nivel energético superior. Si la excitación es muy alta el electrón sale del orbital atómico externo y escapa, quedando el núcleo ionizado, es decir cargado positivamente y con tendencia a ganar electrones. En el caso de los centros de reacción (clorofila a, P680 y P700), la energía entrante

hace que se continuamente se estén perdiendo electrones, los cuales son cedidos a partir del átomo de Mg. Este se conoce como proceso de fotoexcitación y se produce primero en el PSII y posteriormente en el PSI.

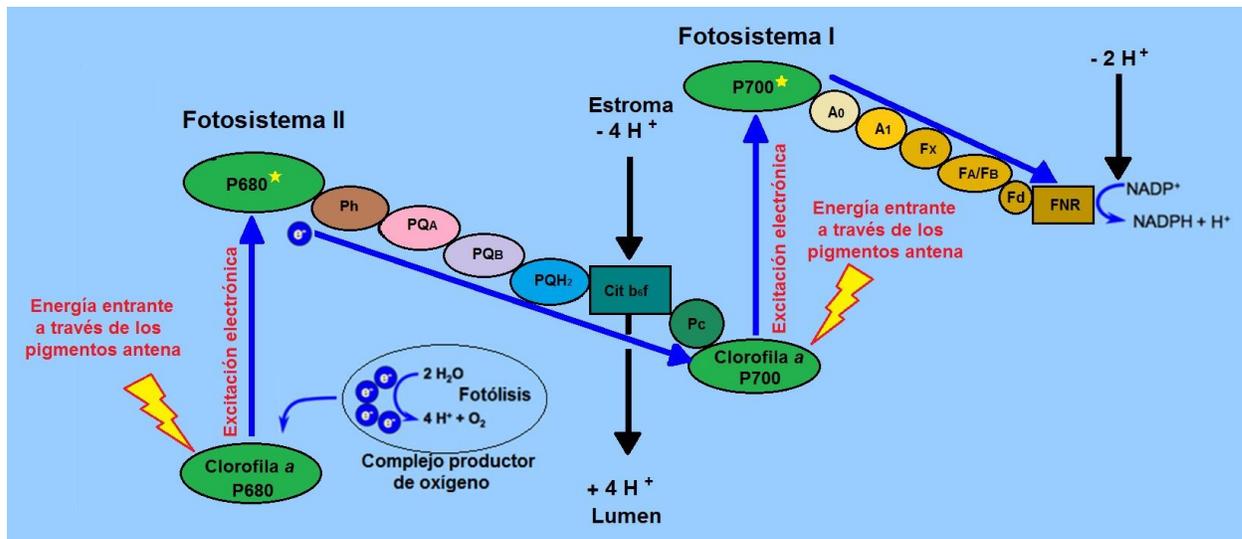


Cada molécula de clorofila *a* excitada (P680*) estará proporcionando continuamente electrones a una molécula aceptora de electrones, iniciando la cadena de transferencia de electrones que transportará dichos electrones hasta llevarlos a una molécula de clorofila *a* (P700) del PS I, recargándola del electrón que cede a su propia cadena de transporte de electrones que culmina con la síntesis de NADPH y posteriormente con la síntesis de ATP.

Por su parte, el déficit de electrones de cada molécula de clorofila *a* excitada (P680*) del fotosistema II, es momentáneo, ya que inmediatamente actúa un complejo de manganeso (MnC), llamado complejo productor de oxígeno, el cual realiza la fotólisis de 2 moléculas de agua para formar oxígeno molecular, 4 protones (H⁺) y 4 electrones (e⁻) los cuales llenan el hueco (déficit) producido en 4 moléculas de clorofila P680* excitada. Los H⁺ quedarán en el interior del tilacoide y servirán para crear el gradiente electroquímico imprescindible para la fotofosforilación (síntesis de ATP), mientras que el O₂ es expulsado como producto de desecho.

Por su parte, la energía luminosa que llega a la clorofila P700 del fotosistema II hace que esta molécula también alcance un estado excitado P700* en el que cede electrones para la síntesis de poder reductor en forma de moléculas de NADPH, como ya se mencionó antes, este déficit electrónico en la molécula P700, es cubierto con los electrones provenientes del P680*, los cuales a su vez están siendo suministrados de la fotólisis del agua.

En la figura siguiente se esquematiza el recorrido de los electrones obtenidos en la fotólisis del agua hasta la síntesis de NADPH⁺ + H⁺. Los complejos acarreadores de electrones también forman parte de cada fotosistema. La fase luminosa o fotoquímica puede presentarse en dos modalidades: con transporte de electrones acíclico o con transporte cíclico. En la modalidad acíclica se necesitan los dos fotosistemas el I y el II. En la cíclica sólo el fotosistema I. La figura de enseguida muestra el transporte acíclico de electrones.



Como se puede observar y como ya se ha mencionado con anterioridad, la fase luminosa acíclica de la fotosíntesis se inicia con la llegada de fotones al fotosistema II. Excita a su pigmento diana P680 que pierde tantos electrones como fotones absorbe. Tras esta excitación existe un paso continuo entre moléculas capaces de ganar y perder esos electrones. Pero para reponer los electrones que perdió el pigmento P680 se produce la hidrólisis de agua (fotólisis del agua), desprendiendo oxígeno. Este proceso se realiza en la cara interna de la membrana de los tilacoides.

Cada PS II posee, una cadena de transporte de electrones, en la que los elementos más importantes de dicha cadena son las siguientes moléculas:

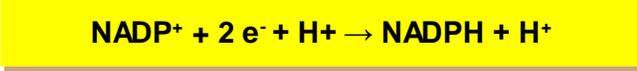
La feofitina (Ph), que es una molécula estructuralmente similar a la clorofila, excepto porque carece del átomo de magnesio característico. Está directamente asociada a las moléculas de clorofila PS580*, de las que recibe los electrones.

Las plastoquinonas A y B que son moléculas de pequeño tamaño, solubles en la membrana. La plastoquinona A recibe los electrones de la feofitina y los cede a plastoquinona B que al ganar los electrones gana también protones quedando como PQH₂, que luego es deshidrogenada por citocromo b₆/f. Esta deshidrogenación separa nuevamente los electrones para que sigan su curso hasta plastocianina, mientras que los correspondientes protones son bombeados al interior del tilacoide. Entonces, el citocromo b₆/f contiene una proteína transmembrana, que actúa como bomba de protones y es el responsable de la creación del gradiente de protones para la fosforilación.

La plastocianina es una proteína pequeña y móvil, que cede los electrones al fotosistema I. En el caso del fotosistema I, la energía luminosa de cada fotón absorbido es transferida por las moléculas del complejo antena hasta su centro de reacción lo cual provoca la activación y posterior pérdida de un electrón en una molécula de clorofila a P700. Esta molécula queda entonces en un estado inestable, con un "hueco" electrónico que será "rellenado" por un electrón procedente del FS II.

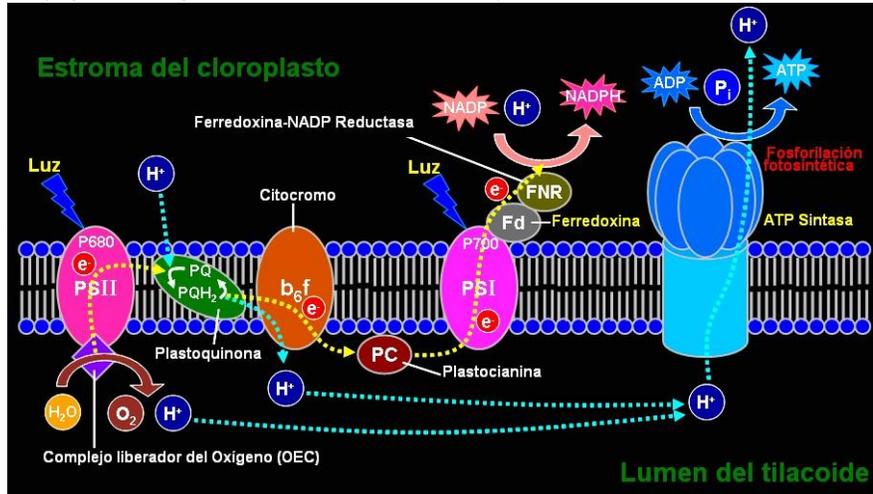
El electrón perdido por el P700 también pasa a una cadena de transportadores que se van reduciendo (al aceptar el electrón) y oxidando (al transferirlo) sucesivamente, con un nivel

energético menor en cada paso. Luego de varios compuestos intermedios poco conocidos (A_0 , A_1 , muchos de ellos ferrosulfoproteínas sin grupo heme: F_X , F_B/F_A), el electrón llega a la ferredoxina (Fd) que lo cede por último a la enzima ferredoxina-NADP⁺ oxidoreductasa (FNR), que cataliza la reducción del NADP⁺ (forma oxidada del NADPH), según la siguiente reacción:



La energía liberada en cada reacción de oxido-reducción de la cadena es utilizada por el citocromo b_6F para bombear protones hacia el interior (lumen) del tilacoide creando una diferencia de potencial electroquímico (hipótesis quimiosmótica de Mitchell) a ambos lados de la membrana.

Esto hace que a fin de restablecer el equilibrio, los protones salgan a través de las ATP sintetasas, con la consiguiente síntesis de ATP que se acumula en el estroma (fosforilación del ADP). Un proceso similar a la síntesis de ATP en la fosforilación oxidativa de la respiración.

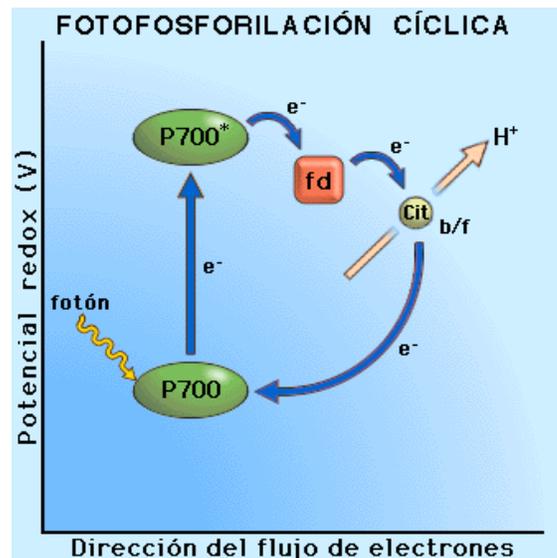


En este mecanismo en el que los dos fotosistemas pueden actuar conjuntamente (conocido como esquema en Z), mientras la luz llega a los fotosistemas, se mantiene un flujo de electrones desde el agua al fotosistema II, de éste al fotosistema I, hasta llegar el NADP⁺ que los recoge; ésta pequeña corriente eléctrica es la que mantiene el ciclo de la vida. El balance final es que por cada 8 fotones de energía se utilizan dos moléculas de agua y se forman una molécula de oxígeno, dos NADPH + H⁺ y se genera un potencial eléctrico para la síntesis de 3.2 moléculas de ATP.

En la fase luminosa cíclica sólo interviene el PSI, creándose un flujo o ciclo de electrones que, en cada vuelta, da lugar a síntesis de ATP. No hay fotólisis del agua y tampoco se genera NADPH, ni se desprende oxígeno. Su finalidad es generar más ATP imprescindible para realizar la fase oscura posterior.

El flujo electrónico cíclico ocurre cuando hay una baja concentración de NADP⁺ y una alta concentración de poder reductor NADPH.

En este caso, los electrones procedentes del centro de reacción P700 viajan a través de la cadena de transporte de electrones propia del PSI. Sin embargo, no ocurre la síntesis de

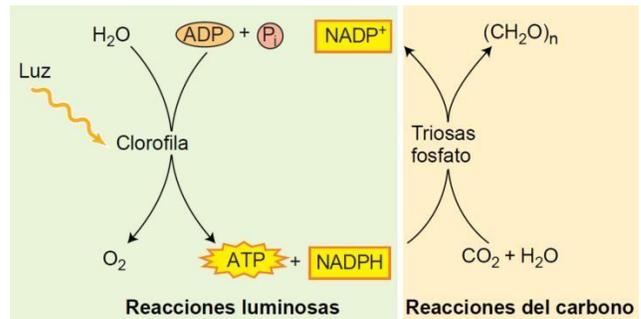


NADPH, porque los electrones no llegan a la enzima ferredoxina-NADP⁺ oxidoreductasa (FNR), sino que son atrapados por un sistema de citocromo b₆f acoplado a plastocianina que los regresan rellenos nuevamente los “huecos” en las moléculas de clorofila P700. No obstante, el citocromo b₆f mantiene su capacidad de bombear protones al lumen tilacoide, generando el gradiente electroquímico utilizado por la ATP sintasa para la producción de ATP.

En el cloroplasto se pueden estar realizando indistintamente las dos modalidades de transporte de electrones en un momento dado. El que se emplee una más que la otra va a depender de las necesidades de la célula o lo que es lo mismo, de la presencia o ausencia de los sustratos y de los productos que se generan. Así, si se consume mucho NADPH+H⁺ en la síntesis de sustancias orgánicas, habrá mucho NADP⁺, y será éste el que capte los electrones produciéndose la fotofosforilación acíclica. Si en el tilacoide hay mucho ADP y Pi y no hay NADP⁺, entonces se dará la fotofosforilación cíclica. Será el consumo por la planta de ATP y de NADPH+H⁺, o, lo que es lo mismo, la existencia de los sustratos ADP y NADP⁺, la que determinará uno u otro proceso de transporte electrónico.

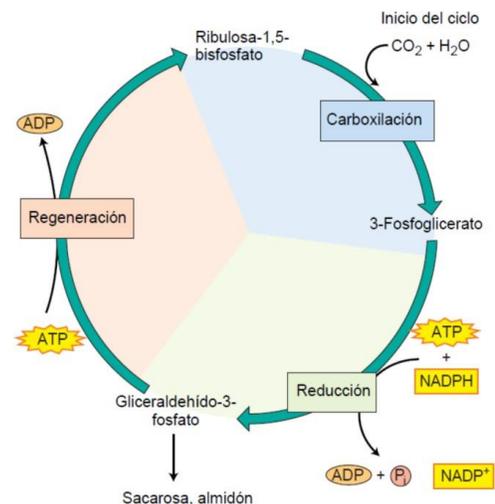
Fase oscura o reacciones del carbono en la fotosíntesis

Como resumen de la fase luminosa se puede establecer que las reacciones de oxidación fotoquímica del agua, llevadas a cabo en las membranas de los tilacoides, para generar electrones, protones y oxígeno molecular están acopladas a reacciones de síntesis de ATP y NADPH. Estos últimos compuestos serán utilizados en las reacciones de reducción de CO₂, llevadas a cabo en el estroma (fase soluble) de los cloroplastos.



Durante mucho tiempo se creyó que las reacciones llevadas a cabo en el estroma eran independientes de la luz, por tal motivo se les llamó reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis. Hoy en día es más correcto referirse a ellas como reacciones del carbono en la fotosíntesis. El proceso de reducción del carbono es cíclico y se conoce como Ciclo de Calvin, en honor de su descubridor Melvin Calvin. Este ciclo fue descrito en primera instancia para las plantas C₃ y se conoce también como ciclo de reducción de las pentosas fosfato.

En el ciclo de Calvin se utilizan los compuestos energéticos producidos en la fase luminosa y mediante una secuencia de reacciones, se transforma CO₂ y H₂O en carbohidratos. Para que esto ocurra, en el interior del estroma debe haber moléculas de una pentosa fosfatada, la Ribulosa-5-P, que va a servir de base para la fijación del CO₂.

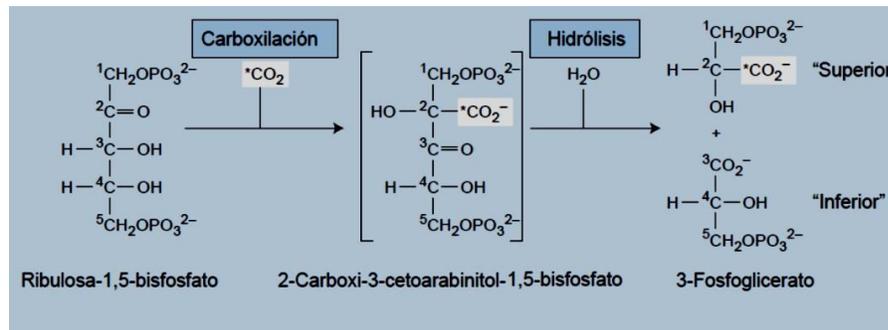
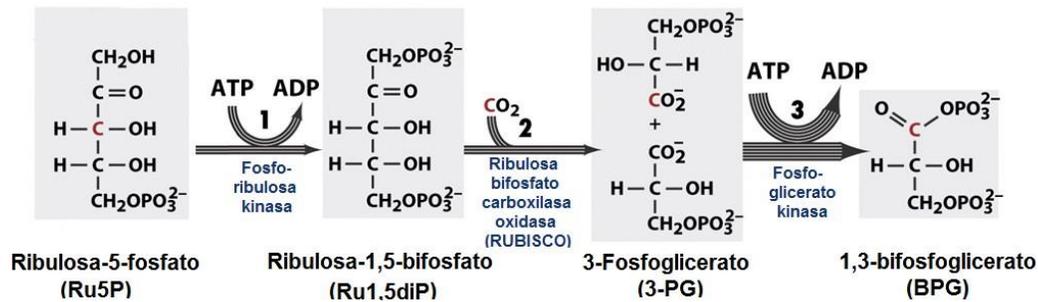


El ciclo de Calvin se puede dividir en tres fases:

1. Fase de carboxilación. Donde la Ribulosa-1,5-diP (Ru1,5diP o RuBP) reacciona con el CO₂ y H₂O para formar 3-fosfoglicerato (3-PG).
2. Fase de reducción. Donde el 3-PG se

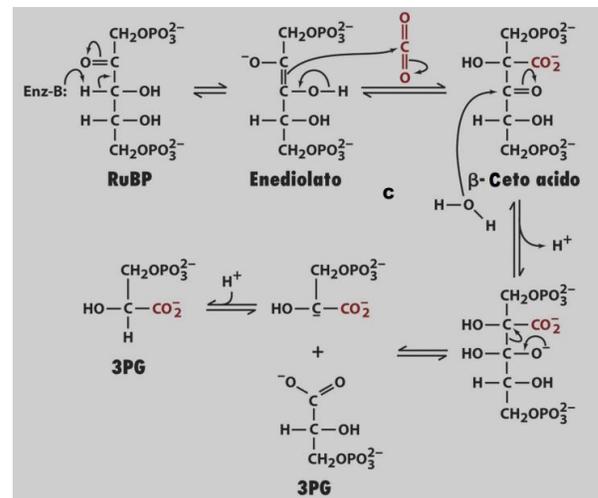
convierte en Gliceraldehído-3-fosfato (GAP), que puede irse a la síntesis de azúcares o a la Fase siguiente (regeneración).

3. Fase de regeneración. Donde se regenera la Ru1,5-diP a partir de GAP. Antes de iniciar el ciclo, tiene que ocurrir la fosforilación de la Ribulosa-5-P (Ru5P) para formar Ru1,5diP. Esta reacción se efectúa simultáneamente (por la acción de la enzima fosforibulosa quinasa), sobre seis moléculas de Ru5P con el consumo de seis moléculas de ATP. Esto es para poder fijar las 6 moléculas de CO₂, que a la postre darán una molécula de glucosa. El segundo paso es la reacción de carboxilación de la ribulosa-1,5-bisfosfato (Fijación del CO₂) catalizada por la enzima Ribulosa bisfosfato carboxilasa oxidasa (RuBisCo) para formar un intermediario inestable de 6 carbonos (2-Carboxi-3-cetoarabinitol-1,5-bifosfato) el cual por medio de la misma enzima se hidroliza en dos moléculas de 3-PG. En la reacción 3, las 12 moléculas de 3-PG se nuevamente son fosforiladas por la acción de la enzima fosfoglicerato quinasa para formar 12 moléculas de 1,3-bifosfoglicerato (BPG).



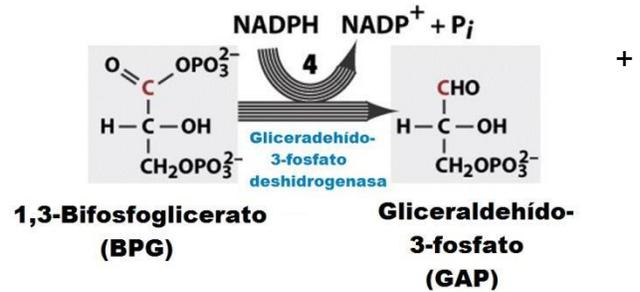
El mecanismo de acción de la RuBisCo fue propuesto por Calvin de la siguiente manera:

La enzima extrae un protón del carbono 3 de la RuBP formando un intermediario enediolato, muy inestable, que ataca nucleofílicamente al CO₂ para formarse un β-cetoácido, altamente reactivo, que inmediatamente es atacado por una molécula de agua para formar el 2-Carboxi-3-cetoarabinitol-1,5-bifosfato que se romperá para formar dos moléculas de 3-PG. Como son seis moléculas de Ru1,5diP, cada una de las cuales capta una de CO₂, se formarán seis moléculas del compuesto inestable de 6 C, las



cuales al romperse darán doce moléculas de 3-PG. Hasta aquí se habrán invertido 6 moléculas de ATP.

La reacción 4 implica la utilización del poder reductor (12 moléculas de NADPH H⁺) obtenido en la fase luminosa. La enzima que cataliza esta reacción de reducción es la bifosfoglicerato deshidrogenasa. El resultado es la formación de doce moléculas de gliceraldehido-3-fosfato (GAP).



De esas doce moléculas de GAP, dos van a ser utilizadas para formar glucosa y las diez restantes para regenerar las seis de Ru5P que se usaron al principio para fijar el CO₂. Para la regeneración de la Ru1,5-diP, 5 moléculas de GAP se convierten a 5 moléculas de dihidroxiacetona fosfato (DHAP) por medio de la enzima triosa fosfato isomerasa (reacción 5).

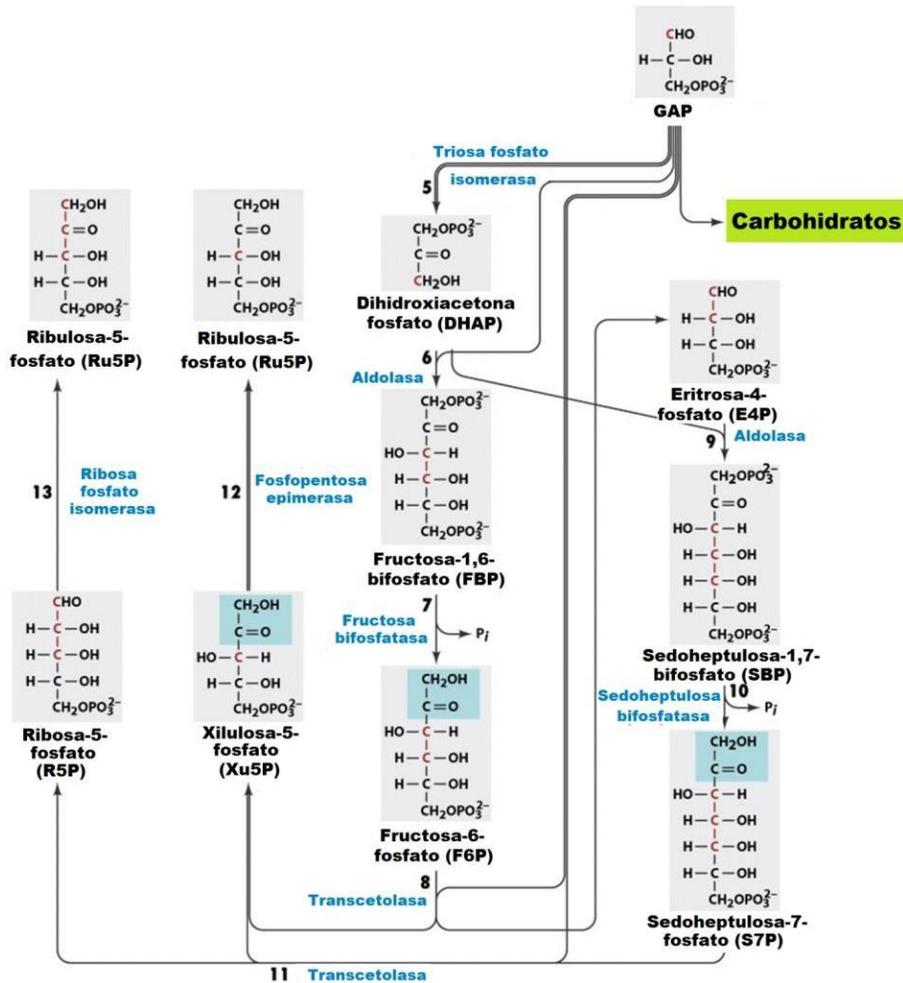
En la reacción 6, mediante la acción de una enzima aldolasa, 3 moléculas de GAP se combinan con 3 moléculas de DHAP para formar 3 moléculas de fructosa-1,6-bifosfato (FBP). La FBP es clave en el ciclo, 3 moléculas de FBP son hidrolizadas para dar 3 moléculas de fructosa-6-fosfato (F6P), mediante la enzima fructosa bifosfatasa, liberando fósforo inorgánico (reacción 7). Enseguida en la reacción 8, un fragmento de 2 carbonos (C1 y C2) de dos moléculas de F6P son transferidas por separado (mediante la acción de una enzima transcetolasa) a dos moléculas de GAP para formar 2 moléculas de eritrosa-4-fosfato (E4P) y 2 de xilulosa 5 fosfato (Xu5P).

Las 2 moléculas de E4P se combinan con las 2 moléculas restantes de DHAP y se convierte en dos moléculas de sedoheptulosa-1, 7-difosfato (SBP) de 7 carbonos, por la actividad de una aldolasa (reacción 9).

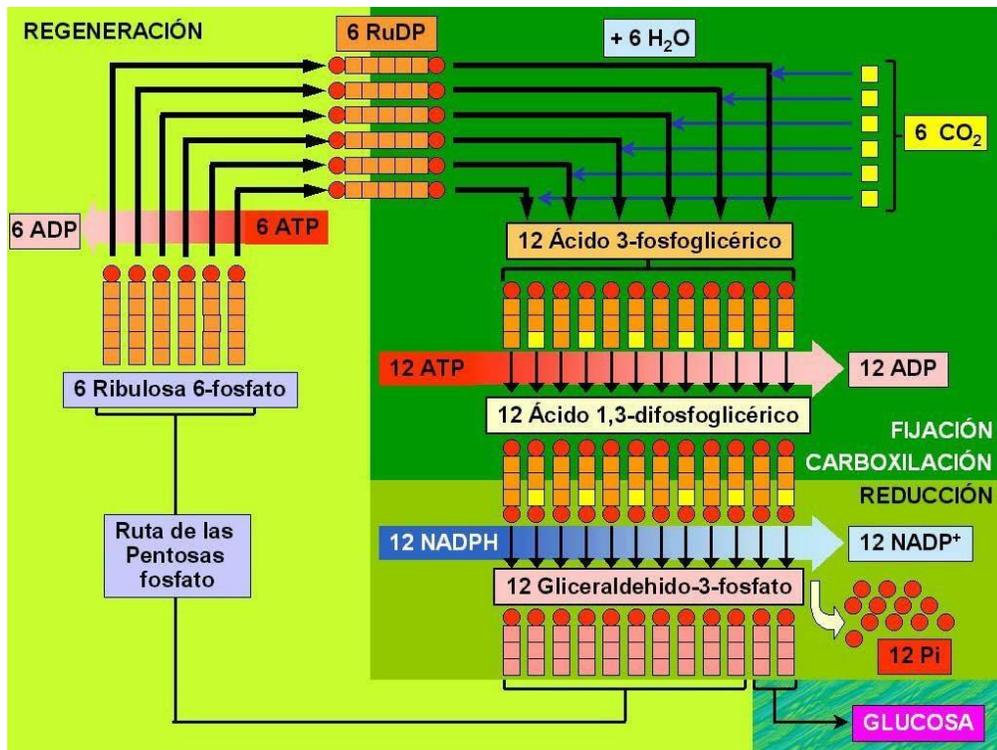
En la reacción 10, la Sedoheptulosa-1,7-difosfatasa (una de las tres enzimas que son exclusivas del Ciclo de Calvin) hidroliza las dos moléculas de SBP para originar dos de sedoheptulosa-7-fosfato (S7P) liberando un fosfato inorgánico a la solución.

En la reacción 11, las dos moléculas de S7P, ceden 2 carbonos a dos moléculas de GAP formando de moléculas de xilulosa-5-fosfato (Xu5P) y dos de ribosa-5-fosfato (R5P) con los 5 carbonos restantes de las 2 moléculas de S7P.

Finalmente las 4 moléculas de Xu5P (formadas en las reacciones 8 y 11) se convierten en 4 moléculas de Ru5P mediante la acción de una fosfopentosa epimerasa (reacción 12) y las 2 moléculas de R5P (de la reacción 11) también generan 2 moléculas de Ru5P por la acción de la enzima ribosa fosfato isomerasa (reacción 13). Estas 6 moléculas de Ru5P estarán disponibles para volver a iniciar el ciclo.



La estequiometría del ciclo de Calvin indica que cuando la fotosíntesis alcanza el estado estacionario, 10 moléculas de las 12 triosas fosfato formadas se destinan a la regeneración de la ribulosa-1,5-bisfosfato y dos son exportadas para la síntesis de los monosacáridos que formarán la sacarosa, el almidón u otros metabolitos celulares.



Regulación del ciclo de Calvin

Los cambios en la expresión génica y en la biosíntesis de proteínas regulan la concentración de las enzimas. Las modificaciones post-traduccionales de las proteínas contribuyen a la regulación de la actividad enzimática.

La regulación a corto plazo del ciclo de Calvin se consigue con una gran variedad de mecanismos que optimizan las concentraciones de los intermediarios.

Dos mecanismos generales pueden cambiar las propiedades cinéticas de las enzimas:

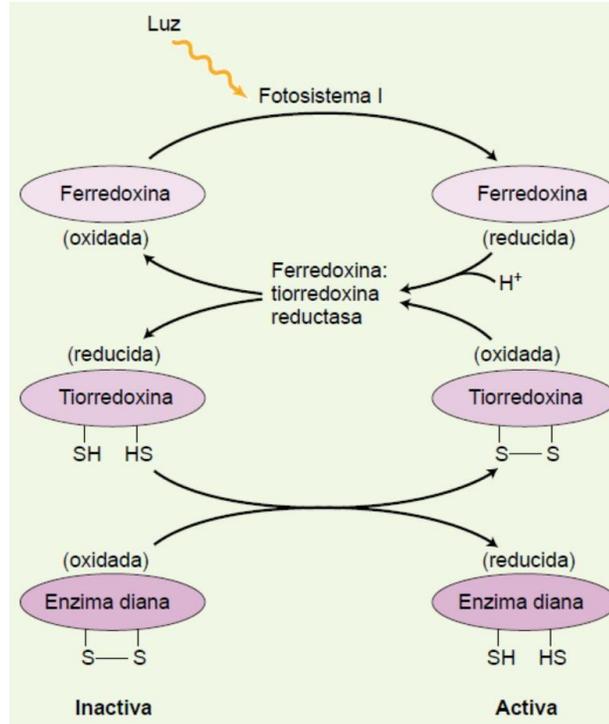
1.- La transformación de enlaces covalentes, como la reducción de puentes disulfuro y, la carbamilación de grupos amino, que generan un enzima modificado químicamente.

2.- La modificaciones de interacciones no covalentes, como la modificación de metabolitos o cambios en la composición del medio celular. Además, la unión de enzimas a las membranas de los tilacoides aumenta la eficiencia del ciclo de Calvin, alcanzando un mayor nivel de organización que favorece la canalización y protección de los sustratos.

Cinco de las enzimas que actúan en el ciclo de Calvin están regulados por la luz:

- RuBisCo
- NADP:gliceraldeído-3-fosfato deshidrogenasa
- Fructosa-1,6-bifosfasa
- Sedoheptulosa-1,7-bifosfasa
- Ribulosa-5-fosfato quinasa

Las cuatro últimas enzimas contienen uno o más puentes disulfuro (-S-S-). La luz controla la actividad de estas enzimas a través del sistema ferredoxina-tiorredoxina, un mecanismo basado en la oxidación-reducción de un grupo tiol covalente. En oscuridad estos residuos se encuentran en la forma oxidada (-S-S-), siendo los enzimas inactivos o subactivos. En presencia de luz estos residuos son reducidos a su forma de sulfidrilos (-SH HS-) que es el estado activado de la enzima.

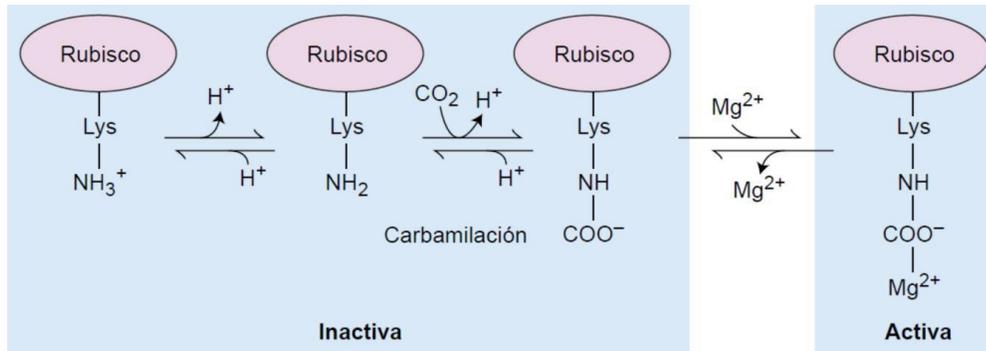


La inactivación de las enzimas diana en oscuridad parece producirse por la ruta inversa de reducción. Es decir, el oxígeno hace pasar a la tiorredoxina y a la enzima diana del estado reducido al estado oxidado, provocando la inactivación del enzima.

Las cuatro últimas enzimas (2-5) están reguladas directamente por la tiorredoxina; La primera, la RuBisCo, está regulada indirectamente por una enzima accesoria a la tiorredoxina, la RuBisCo activasa.

Entonces, la actividad de la RuBisCo está también regulada por la luz, aunque el enzima por sí mismo no responde a la tiorredoxina reductasa.

La RuBisCo se activa cuando el CO_2 activador reacciona lentamente con un grupo $-NH_2$ no cargado de la lisina en el sitio activo del enzima. El carbamato resultante se une rápidamente con Mg^{2+} para formar el complejo ternario activado (RuBisCo- CO_2 - Mg^{2+}).



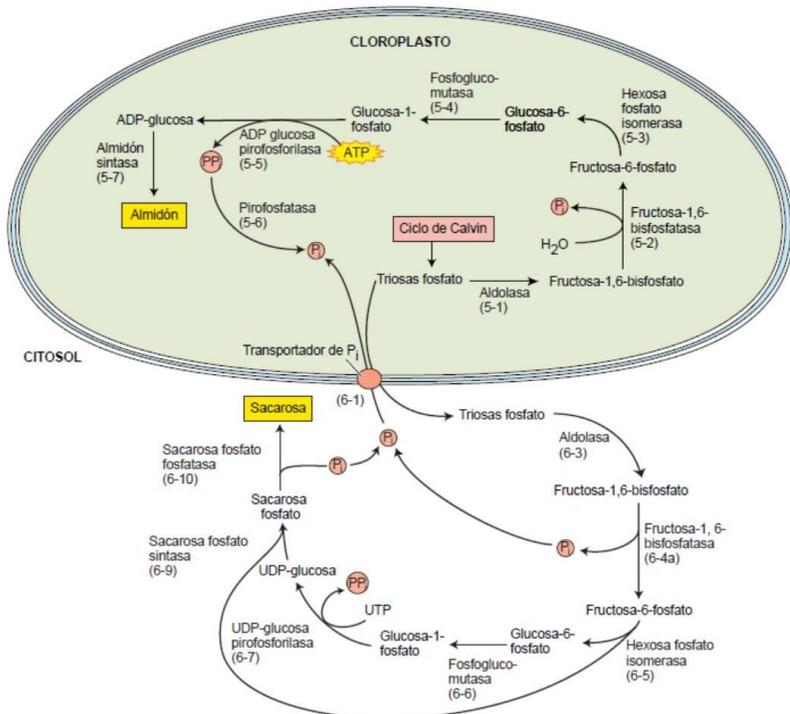
En el estado activo, la RuBisCo une otra molécula de CO₂ que reacciona con la forma 2,3-enediol de la ribulosa-1,5-bisfosfato, formando 2-carboxi-3-cetoarabinitol-1,5-bisfosfato. La extrema inestabilidad de este último intermediario conduce a la ruptura del enlace que une los carbonos 2 y 3 de la ribulosa-1,5-bisfosfato y, como secuencia, la RuBisCo libera moléculas de 3-fosfoglicerato (reacción 2 del ciclo de Calvin).

La luz también induce cambios iónicos reversibles en el estroma que modulan la actividad de la RuBisCo y otras enzimas del cloroplasto. Bajo iluminación, los protones son bombeados desde el estroma al lumen de los tilacoides el flujo de protones esta acoplado a la incorporación de Mg²⁺ al estroma. Este flujo iónico disminuye la concentración de H⁺ del estroma (pH = 7 → pH = 8) y aumenta la concentración de Mg²⁺.

Estos cambios en la composición iónica del estroma se invierten en oscuridad. Varias enzimas del ciclo de Calvin son más activas a pH 8 que a pH7, y necesitan Mg²⁺ como cofactor para la catálisis.

La velocidad de transporte de CO₂ dependiente de la luz, desde el cloroplasto a través de la membrana, también juega un papel muy importante en la regulación del ciclo de Calvin. El carbono es exportado como triosas fosfato e intercambiado con ortofosfato a través de un transportador de fosfato de la membrana interna del

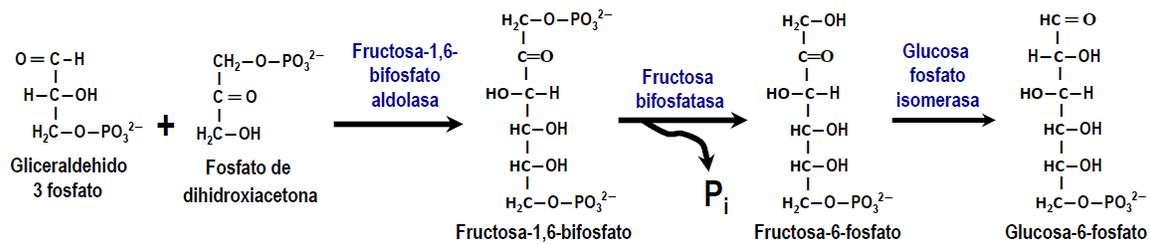
cloroplasto. Para asegurar un funcionamiento continuado del ciclo de Calvin, al menos cinco sextos de las triosas fosfato se deben reciclar. Así, como mucho una sexta parte puede ser exportadas para la síntesis de sacarosa en citosol o ser derivada para la síntesis de almidón en el cloroplasto.



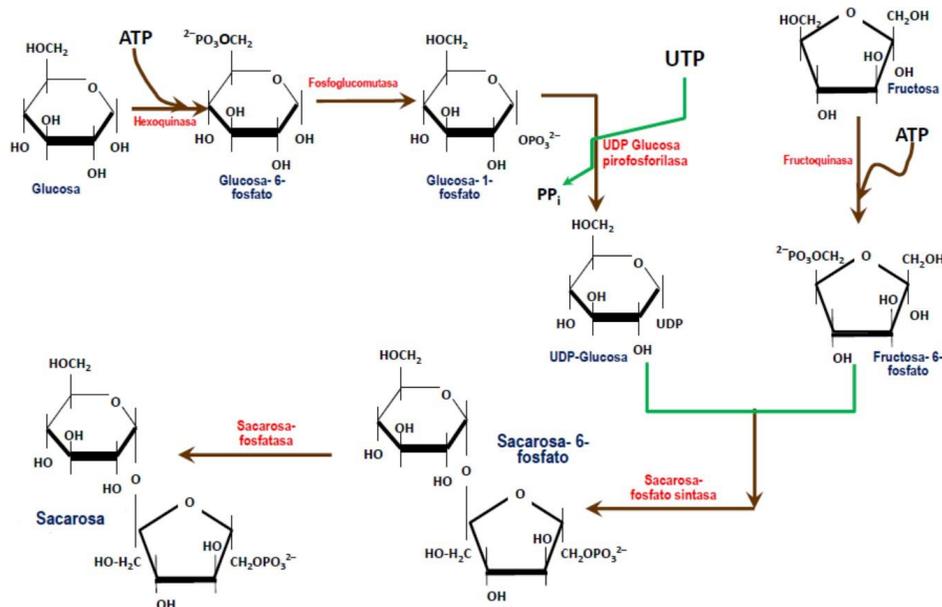
Síntesis y transporte de carbohidratos

El GAP es el producto primario de la fotosíntesis y es usado en un gran número de rutas metabólicas tanto en el cloroplasto como fuera de él. Es decir, el GAP que se forma después de la reducción y no se emplea en la regeneración de la RuDP, se exporta al citosol, mediante un sistema translocador de fosfato que realiza un antiporte de P_i (que entra en el cloroplasto) y triosas fosfato (GAP y DHAP, que salen de él), manteniendo constantes los niveles de fosfato dentro del cloroplasto. Este P_i será destinado principalmente para la obtención de ATP en las reacciones luminosas de la fotosíntesis.

Ya en el citosol, las triosas-fosfato dan lugar a la síntesis de sacarosa, a través de una serie de reacciones en las que se forman fosfatos de fructosa y de glucosa.



Para la síntesis de sacarosa, la forma principal de transporte de carbohidratos en la planta, la glucosa-6-fosfato se convierte en glucosa-1-fosfato, la cual reacciona con Trifosfato de uridina (UTP) para formar UDP-glucosa. Este proceso culmina al unirse la fructosa-fosfato y la UDP-glucosa para dar sacarosa-fosfato, cuya hidrólisis da P_i y sacarosa.

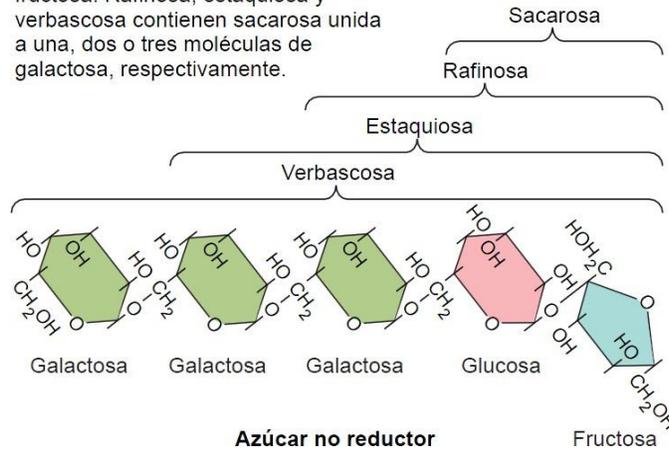


A diferencia de los animales, en el caso de los vegetales, la glucosa no se transporta libremente a través de su sistema circulatorio (floema). Generalmente llega a las células unida a fructosa, en forma del disacárido sacarosa. Adicionalmente la sacarosa puede estar unida a galactosa formando otros oligosacáridos no reductores, como la rafinosa, estaquiosa y berbascosa (de 3, 4 y 5 unidades de monosacáridos respectivamente) que también pueden desplazarse en el floema. Estos carbohidratos pueden ser provenientes de la fotosíntesis o bien del

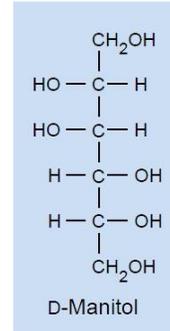
desdoblamiento del almidón. El manitol es otra forma de transporte de un derivado de monosacárido.

Compuestos que suelen ser transportados en el floema

La sacarosa es un disacárido formado por una molécula de glucosa y una de fructosa. Rafinosa, estaquiosa y verbascosa contienen sacarosa unida a una, dos o tres moléculas de galactosa, respectivamente.

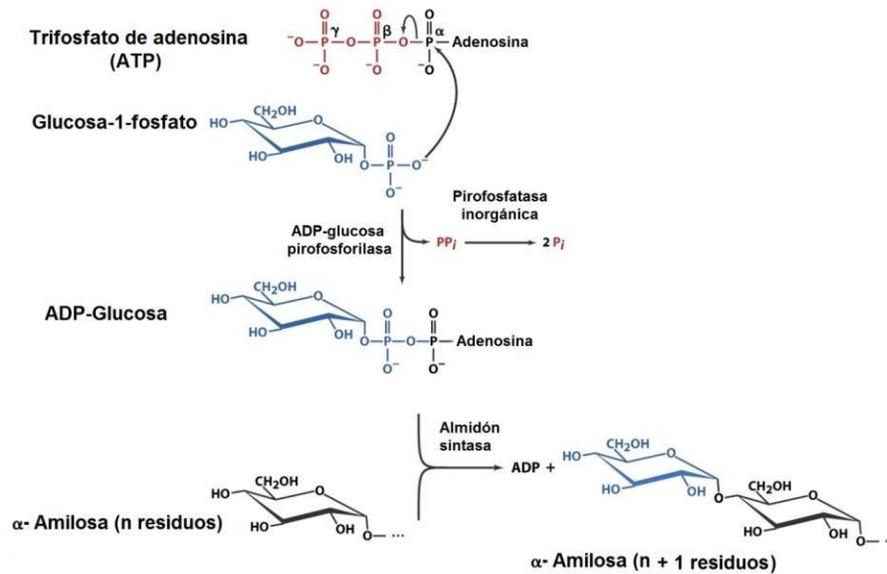


El manitol es un azúcar alcohólico formado por la reducción del grupo aldehído de la manosa.

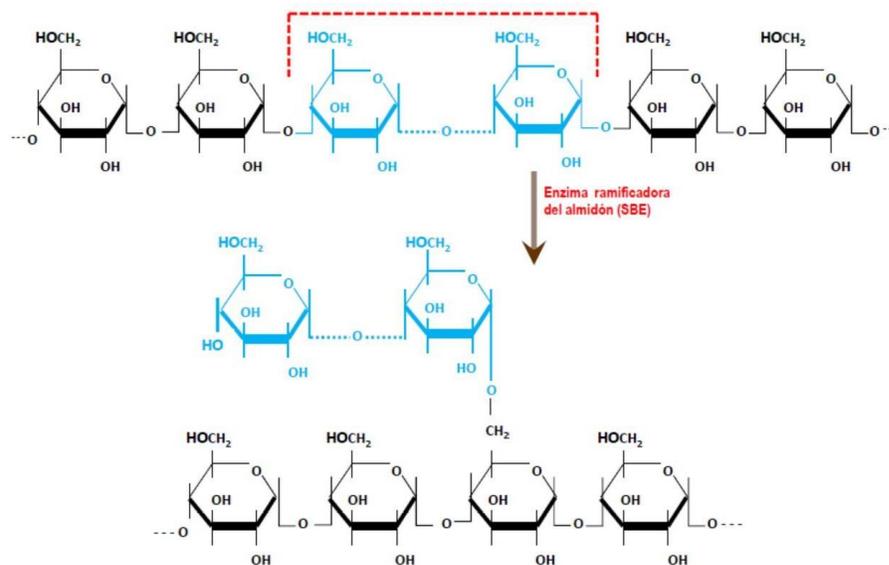


Azúcar alcohólico

En lo que respecta a la síntesis de la amilosa del almidón primero la molécula de glucosa-1-fosfato reacciona con trifosfato de adenosina (ATP) para formar ADP-glucosa, una molécula activada que puede unirse a otras glucosas presentes en una cadena pequeña de amilosa y continuar su extensión.



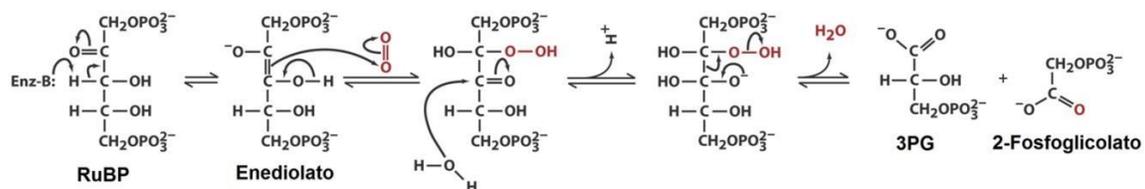
La formación de amilopectina ocurrirá a partir de la ramificación selectiva de la amilosa, mediante la enzima ramificadora del almidón.



Fotorrespiración y el ciclo fotosintético C2 de oxidación del carbono

En presencia de suficiente CO_2 , la enzima RuDP carboxilasa oxigenasa introduce el CO_2 dentro del ciclo de Calvin con una gran eficacia (actividad carboxilasa). Sin embargo, cuando la concentración de CO_2 en la hoja es muy pequeña comparada con la concentración de oxígeno, la misma enzima cataliza la reacción de la RuDP con el oxígeno (actividad oxigenasa), en vez del CO_2 . Esta reacción es el primer paso de un proceso conocido como fotorrespiración, por el cual los glúcidos son oxidados a CO_2 y agua en presencia de luz. A diferencia de la respiración mitocondrial, la fotorrespiración es un proceso donde se pierde energía y no se produce ni ATP ni NADH.

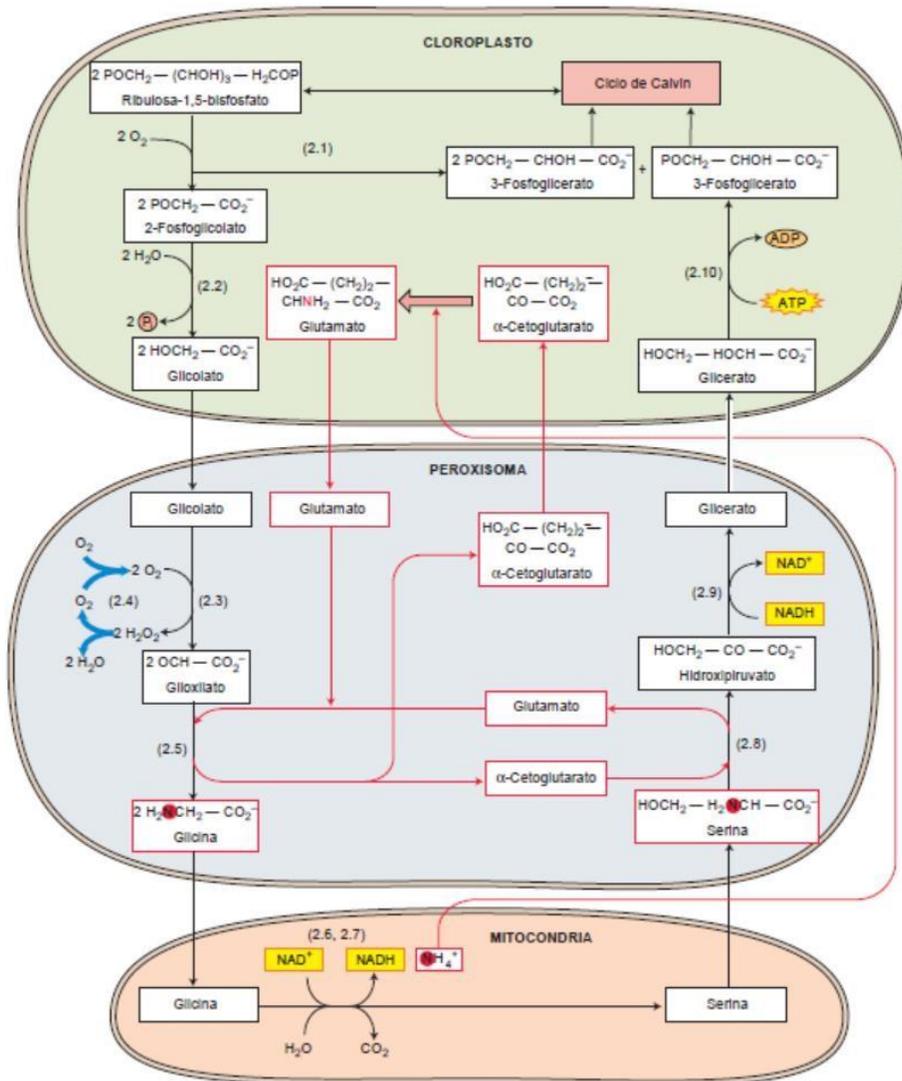
Debido a que la fotosíntesis y la fotorrespiración actúan en sentidos opuestos, los resultados de la fotorrespiración provocan la pérdida de CO_2 en células que simultáneamente están fijando CO_2 por el ciclo de Calvin. Esto significa que la fijación fotosintética del CO_2 y la oxigenación fotorrespiratoria son reacciones que compiten entre sí. La incorporación de una molécula de O_2 en el isómero 2,3-enediol de la ribulosa-1,5-bisfosfato genera un intermediario altamente inestable que rápidamente produce 2-fosfoglicolato y 3-fosfoglicerato.



La capacidad de catalizar la oxigenación de la Ribulosa-1,5-bisfosfato es una propiedad de todas las RuBisCo, independientemente de su origen taxonómico. Incluso la RuBisCo de bacterias anaeróbicas realizan la catálisis de la reacción de oxigenación, si son expuestas al oxígeno. Como sustratos alternativos de la RuBisCo, el CO_2 y el O_2 compiten para reaccionar con la RuBP, ya que la carboxilación y la oxigenación se producen en el mismo sitio activo del enzima.

El ciclo fotosintético C₂ de oxidación del carbono actúa como un sistema de limpieza para recuperar el carbono fijado durante la fotorrespiración por la reacción de oxigenación de la RuBisCo. El glicolato abandona el cloroplasto a través de un transportador proteico específico

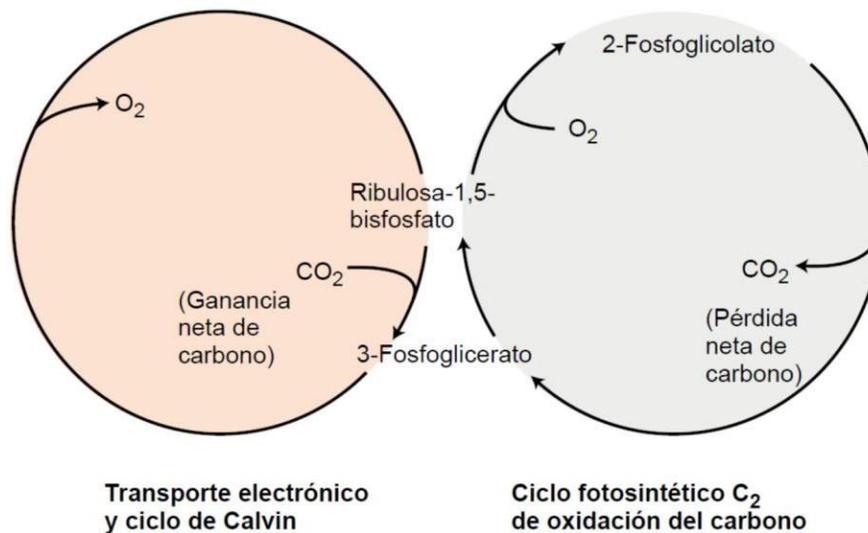
en la membrana, y difunde al peroxisoma. Allí es oxidado a glioxilato y peróxido de hidrogeno (H_2O_2) por la flavina mononucleotido oxidasa: glicolato oxidasa. La gran cantidad de H_2O_2 liberada en el peroxisoma es destruida por acción de la catalasa, mientras el glioxilato sufre una transaminación. El donador del grupo amino en esta transaminación es, probablemente, el glutamato, y el producto es el aminoácido glicina. La glicina abandona el peroxisoma y entra en la mitocondria. Allí, el complejo multienzimático glicina descarboxilasa convierte dos moléculas de glicina y una de NAD^+ en una molécula de serina, $NADH$, NH_4^+ y CO_2 . El aminoácido formado de la oxidación de la glicina difunde rápidamente desde la matriz de la mitocondria a los cloroplastos, donde la glutamina sintetasa la combina con esqueletos carbonados para formar aminoácidos.



Existe una competencia entre carboxilación y oxigenación, lo cual disminuye la eficiencia la fotosíntesis. Se requieren dos moléculas de 2-fosfoglicolato para formar una molécula de 3-fosfoglicerato y liberar una molécula de CO_2 , por eso, teóricamente, una cuarta parte de los átomos de carbono que entran en el ciclo de oxidación C2, se libera como CO_2 . El equilibrio entre los dos ciclos está determinado por tres factores: las propiedades cinéticas de la RuBisCo, las concentraciones de los sustratos CO_2 y O_2 y la temperatura.

Aunque se desconoce la función biológica de la fotorrespiración, una posible explicación es que la fotorrespiración sea importante en condiciones de alta intensidad de luz y baja concentración de CO_2 intercelular, para disipar el exceso de ATP y poder reductor procedentes de las reacciones luminosas y prevenir así el daño del aparato fotosintético.

En algunas plantas, cerca del 50% del carbono fijado en la fotosíntesis puede ser reoxidado a CO_2 durante la fotorrespiración.



Otras vías de fijación del CO_2

El problema de la fotorrespiración queda resuelto en algunas plantas mediante una ruta alternativa de fijación del carbono. En estos casos, la anulación de la vía fotorrespiratoria tiene lugar mediante un mecanismo de fijación de CO_2 previo al ciclo de Calvin que, combinado con ciertas peculiaridades bioquímicas, anatómicas y fisiológicas de estas plantas, logra aumentar la concentración de CO_2 en las inmediaciones de la enzima RuBisCo y así desplazar fuertemente la actividad de esta enzima hacia la carboxilación.

En estas plantas, el primer paso de la fijación de carbono es la unión del dióxido de carbono a una molécula llamada ácido fosfoenolpirúvico (PEP), formando ácido oxalacético.

Hay dos grupos de plantas que utilizan esta alternativa, las plantas C_4 y las plantas CAM. Las restantes especies, en las que el CO_2 se fija para formar el compuesto de tres carbonos llamado ácido fosfoglicérico (PGA), se conocen como plantas C_3 .

Ruta de Hatch-Slack o Metabolismo fotosintético de las plantas C_4

En muchos de los vegetales que se desarrollan en las zonas tropicales, donde la fotorrespiración podría ser un problema de notable gravedad, se ha



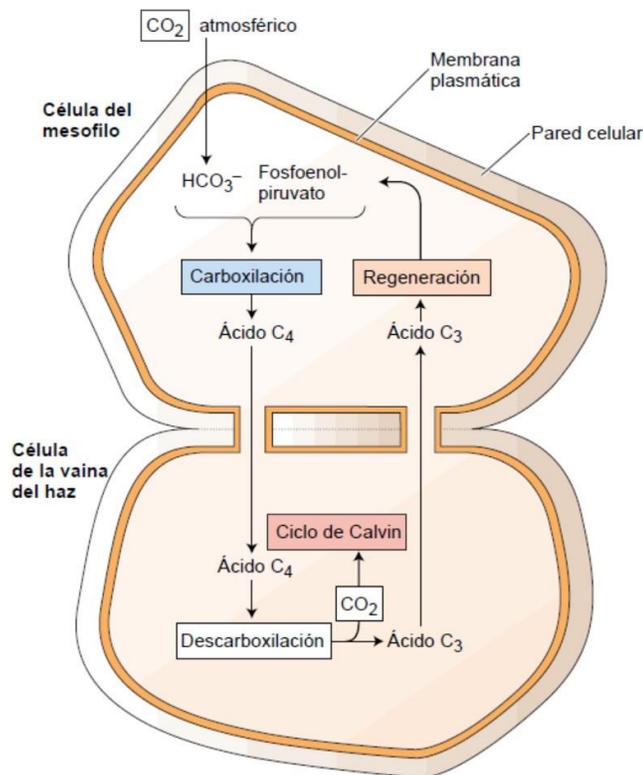
desarrollado un proceso diferente para captar el CO_2 .

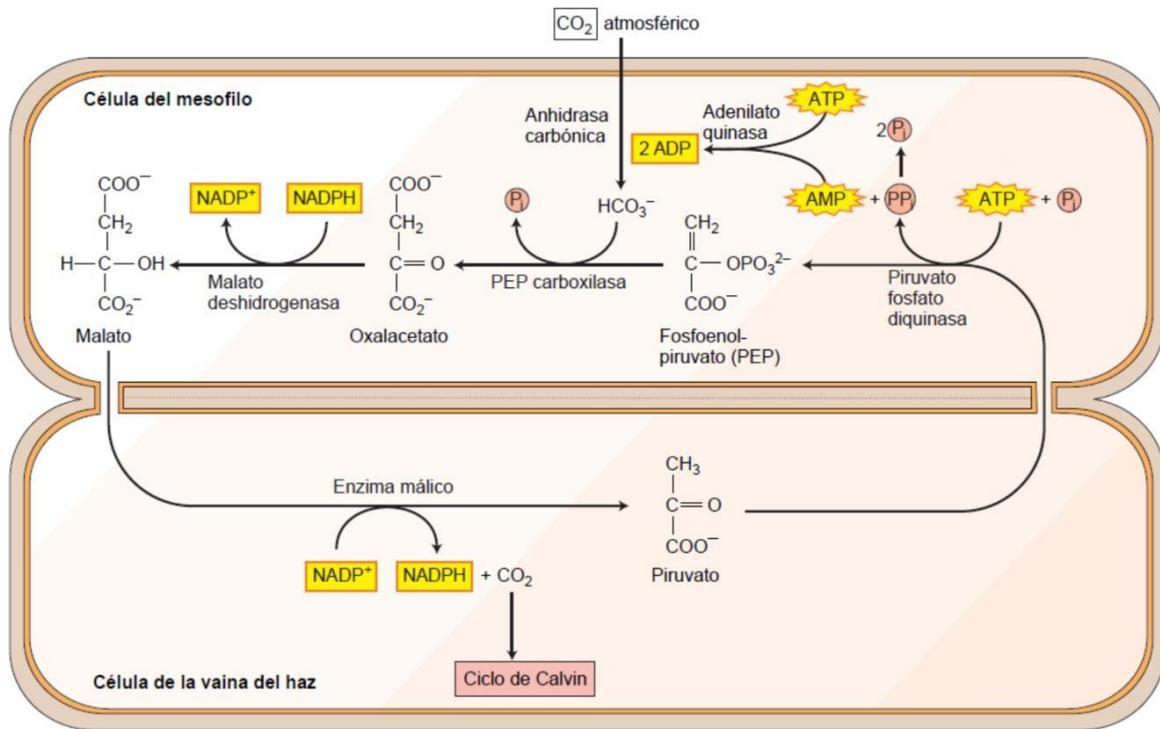
En estas plantas se presentan dos variedades de cloroplastos: unos que se hallan en las células internas, contiguos a los vasos conductores de las hojas, y otros que están en las células del parénquima clorofílico periférico, lo que se llama el mesófilo de la hoja. Es en este último tipo de cloroplasto es en el que se produce la fijación del CO_2 .

La molécula aceptora de CO_2 es el ácido fosfoenolpirúvico o fosfoenolpiruvato en su forma ionizada (PEP), y la enzima que actúa es la fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEP-carboxilasa), que no se ve afectada por una alta concentración de oxígeno.

Dado que la unión del ácido fosfoenolpirúvico y el CO_2 produce el ácido oxalacético (u oxaloacetato, OAA), constituido por 4 átomos de carbono, esta ruta metabólica se conoce como C4 y a los vegetales que la poseen se les denomina plantas C4.

El OAA se transforma en ácido málico (o malato), y este pasa a los cloroplastos propios de las células internas, través de los plasmodesmos. Ya este segundo tipo de cloroplastos, se libera el dióxido de carbono, que será apto para proseguir el ciclo de Calvin. Como resultado de ello, en las plantas C4 no se produce ningún tipo de alteración a consecuencia de la fotorrespiración.





Metabolismo ácido de las Crasuláceas o CAM

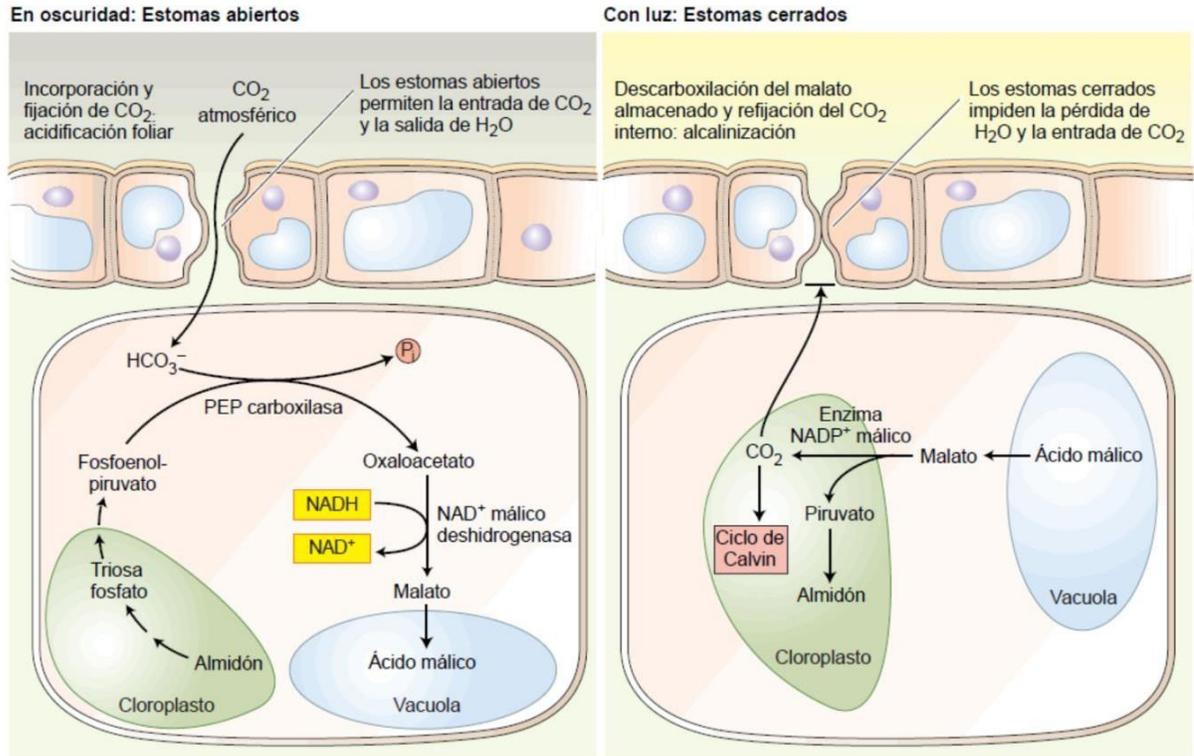
Como vimos hay tres tipos de plantas según el mecanismo fotosintético que presenten: las C₃, las C₄ y las CAM (por Crassulacean Acid Metabolism, su traducción al español metabolismo ácido de las Crasuláceas). Es importante hacer énfasis que, mientras que las plantas C₃ solo presentan el ciclo de Calvin para fijar CO₂, las plantas C₄ y las CAM presentan un ciclo previo, pero al final del proceso también utilizan la vía del ciclo de Calvin (o C₃).

La mayoría de las plantas existentes son C₃, sin embargo las plantas C₄ y las CAM también están presentes en la mayoría de los ecosistemas, aunque más bien las plantas CAM están adaptadas a las condiciones desérticas de temperatura y sequía extremas. Además de las crasuláceas, las cactáceas, las bromeliáceas y las orquídeas también son plantas con CAM.

Al igual que en las plantas C₄, en las plantas CAM también dos reacciones de carboxilación, aunque existen dos diferencias entre ambos tipos de plantas, en las CAM ambas reacciones ocurren en la misma célula y separadas en tiempo. Así, durante la noche, cuando los estomas están abiertos porque la temperatura desciende y la pérdida de agua por evapotranspiración es menor, el CO₂ ingresa a la planta y por acción de la enzima PEP-carboxilasa, la cual fija el CO₂ en el PEP para formar OAA. Posteriormente durante el día, en presencia de moléculas de ATP y NADPH + H⁺ (generados en la fase luminosa), ocurre la fijación de CO₂ por la RuBisCo a través del ciclo de Calvin (común a todos los modelos fotosintéticos).

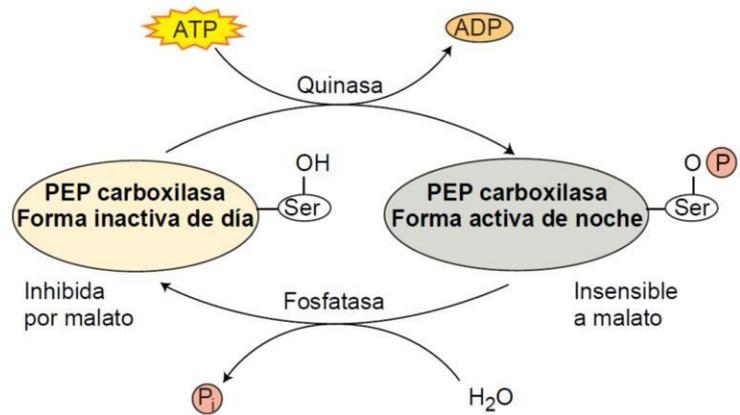
Este proceso se visualiza en la figura de enseguida y se puede describir de la siguiente forma: durante la noche, se abren los estomas y se fija el CO₂ uniéndose al PEP (primera carboxilación), sintetizándose OAA que a su vez es transformado en malato. El malato se almacena en las vacuolas de las células del parénquima y es el responsable del descenso del pH en las hojas de las plantas CAM durante la noche (acidez nocturna). Durante el día, el consumo de malato hace que el pH se incremente.

La descarboxilación del malato suministra CO_2 a la RuBisCo, que cataliza la segunda carboxilación con la puesta en marcha del ciclo C_3 , que ocurre durante el día. El piruvato generado por la descarboxilación del malato cierra el ciclo.



Como la PEP-carboxilasa y el CO_2 liberado de la descarboxilación del malato están en el mismo compartimento, si la enzima no estuviera regulada se generaría un ciclo inútil de carboxilación y descarboxilación.

Por esto es necesario que la PEP-carboxilasa esté regulada de tal manera que se evite que el CO_2 liberado de la descarboxilación del malato sea nuevamente captado por el PEP para volver a formar malato. Durante el día se evita esta situación, porque la PEP-carboxilasa está inhibida por malato, y durante la noche la PEP-carboxilasa se activa, incluso en presencia de malato, por una modificación covalente de la enzima al fosforilarse un residuo serina.



REFERENCIAS

- Campbell, N. A. , and Reece, 1.B., Biology, 7th ed., Benjamin Cummings, San Francisco, 2005. Gibbs, W. w.,
- Cybernetic Cells, Sci. Am. 265(2):42-47,2001.
- Goodsell, D. S., Bionanotechnology: Lessons from Nature, WileyLiss, Hoboken, New Jersey, 2004.
- Harold, F. M., The Way of the Cell, Oxford University Press, Oxford, 200!.
- Lutz, R. A., Shank, T. M., and Evans, R., Life After Death in the Deep Sea, Am. Sci. 89:422-431, 200!.
- Newman, D. K. and Banfield, J. F. , Geomicrobiology: How Molecular-Scale Interactions Underpin Biogeochemical Systems, Science 296: 1071-1077, 2002.