

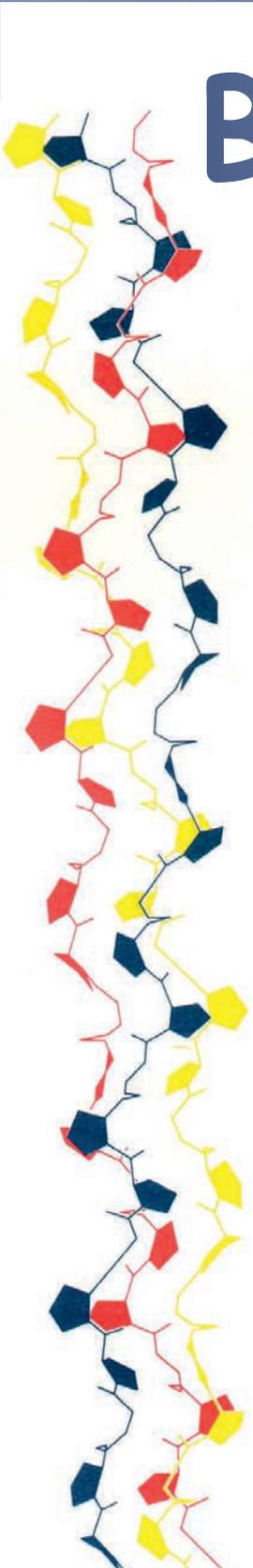
Biomoléculas

Estructura y rol
en el crecimiento
y supervivencia
de las plantas

SILVIA R. LEICACH



EDITORIAL FACULTAD AGRONOMÍA
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES



Biomoléculas

Estructura y rol
en el crecimiento
y supervivencia
de las plantas

Silvia R. Leicach

FICHA CATALOGRÁFICA

Leicach, Silvia

Biomoléculas : estructura y rol en el crecimiento y supervivencia de las plantas /
Silvia Leicach.- 1a. ed. Buenos Aires: Ciudad Autónoma de Buenos Aires :
Editorial Facultad de Agronomía, 2022

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3738-37-1

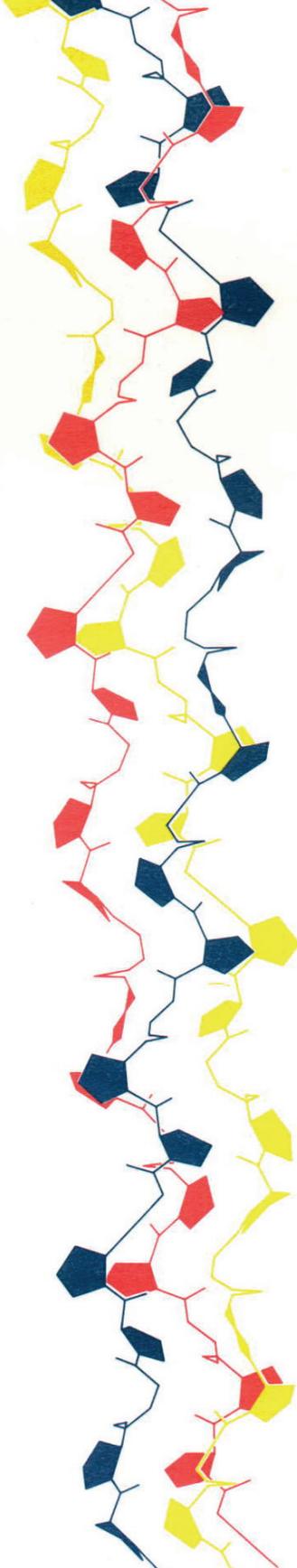
1. Bioquímica. I. Título

CDD 572

ISBN 978-987-3738-37-1



Dibujo de tapa: adaptado de Stryer, L., Bioquímica, 1990.



Biomoléculas

Estructura y rol
en el crecimiento
y supervivencia
de las plantas

Silvia R. Leicach

**FACULTAD
DE AGRONOMÍA**
**Universidad de
Buenos Aires**



DECANO
Ing. Agr. Rodolfo A. Golluscio

VICE DECANO
Ing. Agr. Eduardo A. Pagano

SECRETARÍAS

Académica
Ing. Agr. Marcela E. Gally

Extensión y Asuntos estudiantiles
Ing. Agr. Alejandra Gil

Supervisión administrativa
Ing. Agr. Graciela Acosta

Investigación y Postgrado
Ing. Agr. Roberto Fernández Aldúncin

Desarrollo y Relaciones institucionales
Ing. Agr. Gustavo Schrauf

Asuntos legales
Abog. Mariana Guissarri Espin

EDITORIAL FACULTAD DE AGRONOMÍA

DIRECTOR
Ing. Agr. ANTONIO J. PASCALE

SECRETARIO ADMINISTRATIVO
PATRICIO T. MURPHY

PRIMERA EDICIÓN - Julio de 2009

SEGUNDA EDICIÓN - Julio de 2011

EDICIÓN DIGITAL - Mayo de 2022

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.743
Reservados todos los derechos.

Prohibida la reproducción o uso tanto en español
o en cualquier otro idioma, en todo o en parte
por ningún medio mecánico o electrónico,
para uso público o privado, sin la previa
autorización por escrito de la editorial y los autores.
Copyright (C) 2009 - ISBN 978-950-29-1150-2

Tirada 1.000 libros

Impreso en la Argentina - Printed in Argentine

EDITORIAL FACULTAD DE AGRONOMÍA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Avda. San Martín 4453 - (1417) Buenos Aires - Argentina

e-mail:efa@agro.uba.ar / www.agro.uba.ar



Autora:

Dra. Silvia R. Leicach

Profesora Titular

Cátedra de Química de Biomoléculas

FAUBA

Facultad de Agronomía

Universidad de Buenos Aires

Agradecimiento:

*al Dr. Norberto Sztarker,
por su paciente trabajo de revisor
en las sucesivas versiones de esta obra
previas a su entrega a la editorial.*

PRÓLOGO

Las relaciones entre la estructura y el rol de los metabolitos primarios y secundarios en la fisiología y estrategias defensivas de los organismos vivos resultan fundamentales en disciplinas en las que éstos son el objeto de estudio. Independientemente del área profesional en la que desarrollen su actividad futura, el Ingeniero Agrónomo y el Licenciado en Ciencias Ambientales requieren un profundo conocimiento de la fisiología de animales, plantas y microorganismos, a la que no podrán acceder sin estudiar primero las características de la célula, unidad a partir de la cual se forman sus tejidos y órganos. Las características particulares y únicas de cada tipo de célula, dependen del tipo de biomoléculas que interactúan para formar cada una de sus estructuras. Además de los metabolitos primarios relacionados con la formación de biomasa, existen otras biomoléculas presentes en mucha menor proporción en los organismos vivos, los metabolitos secundarios, que cumplen roles determinantes en la interacción de los mismos con el medio ambiente.

El conocimiento integrado de las bases moleculares de la vida es imprescindible en la realidad actual, ante las evidencias de contaminación y degradación de los ecosistemas debidos a la actividad humana. Su aplicación para el desarrollo de formas sustentables de manejo agrícola y forestal, y de mecanismos para revertir parte del daño ya ocasionado constituye la base para asegurar la conservación de la biodiversidad y evitar o al menos disminuir futuros daños.



ÍNDICE TEMÁTICO

Prólogo	IX
INTRODUCCIÓN	1
Metabolismo primario y secundario	2
CAPÍTULO 1	
CONCEPTOS BÁSICOS	
Polaridad	5
Estado de agregación	
Moléculas no polares	11
Moléculas polares	11
Solubilidad	12
CAPÍTULO 2	
ESTRUCTURA DE LAS BIOMOLÉCULAS	
Esqueleto hidrocarbonado	17
Hidrocarburos	
Alcanos	18
Alquenos	19
Alquinos	20
Fórmulas	20
GRUPOS FUNCIONALES	
Alcoholes	25
Reacciones	27
Fenoles	29
Éteres	31
Tioles	32
Aldehídos y Cetonas	33
Reacciones de adición	34
Reacciones de reducción	35
Tautomería ceto-enólica	36
Reacciones de oxidación	36
Ácidos carboxílicos	37
Reacción ácido-base	41

Reacción con alcoholes y fenoles	41
Ésteres	41
Lactonas	43
Hidrólisis	44
Ésteres mixtos	44
Anhídridos	45
Aminas	46
Reacciones	50
Carácter básico	51
Carácter nucleofílico	51
Amidas	52

CAPÍTULO 3

ESTEROQUÍMICA

Introducción	55
Esteroisomería	56
Isomería óptica	57
Propiedades ópticas. Poder rotatorio	60
Diastereómeros	66
Propiedades físicas, químicas y biológicas de los estereoisómeros	68
Isomería geométrica	
Alquenos	68
Compuestos cíclicos	70
Relevancia del estudio de la estereoquímica desde el punto de vista biológico	71

CAPÍTULO 4

LÍPIDOS

Fracción saponificable	73
Lípidos simples	74
Glicéridos (grasas y aceites)	79
Polaridad	80
Reacciones	80
Lípidos compuestos	82
Glicéridos compuestos	85
Hidrólisis	87
Glicoglicéridos	89
Esfingolípidos	90
Rancidez	91
Fracción insaponificable	
Terpenoides	92
Derivados monoterpénicos	93

Derivados sesquiterpenoides	94
Derivados diterpenoides	94
Derivados triterpenoides	95
Esteroides	95
Derivados tetraterpenoides	96
Vitaminas y derivados quinoides	96
Porfirinas	98

CAPÍTULO 5

HIDRATOS DE CARBONO

Introducción	101
Monosacáridos	102
Aldosas	103
Cetosas	105
Anómeros. Estructura de Haworth	106
Propiedades químicas de los hidratos de carbono	
Oxidación	109
Monosacáridos naturales modificados	
Ácidos	110
Desoxiazúcares	110
Azúcares fosforilados	111
Aminoazúcares	111
Glicósidos	112
Disacáridos	113
Oligosacáridos	
Oligosacáridos de reserva	116
Fructosanos	116
Oligosacáridos de la membrana plasmática	117
Metabolitos secundarios con uniones glicosídicas	
Unión glicosídica a una aglicona	119
Polisacáridos	
Polisacáridos de reserva	
Grano de almidón	121
Amilosa	122
Amilopectina	123
Mucílagos	125
Polisacáridos estructurales	126
Celulosa	127
Hemicelulosas	129
Sustancias pécticas	130
Homogalacturonanos (HG)	131
Ramnogalacturonanos (RGI)	132
Homogalacturonanos modificados	133
Quitina	134

CAPÍTULO 6

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

Introducción	135
Aminoácidos	137
Clasificación de acuerdo a la característica de R	
No polares	138
Polares sin carga	140
Polares con carga	141
Estructura bipolar de los aminoácidos	143
Punto isoelectrico	144
Técnicas separativas	145
Unión peptídica	146
Proteínas	
Proteínas simples	148
Proteínas conjugadas	149
Estructura primaria	149
Estructura secundaria	152
α -Hélice	155
β -Plegada	157
Estructura terciaria	
Uniones covalentes	160
Interacciones dipolares	160
Interacciones iónicas	160
Interacciones hidrofóbicas	160
Proteínas globulares	162
Proteínas fibrosas	169
Estructura cuaternaria	173
Propiedades eléctricas	174
Precipitación	174
Desnaturalización	175

CAPÍTULO 7

NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Nucleótidos	179
Nucleósidos	183
Nucleótidos	184
Funciones de los nucleótidos	
Portadores de energía	185
Componentes de los cofactores enzimáticos	186
FADH ₂ y NADH	187
Nucleótidos de nicotinamida	187
Nucleótidos de flavina	189

Mensajeros químicos	190
Transportadores de moléculas específicas	191
Ácidos nucleicos	
Introducción	193
ADN	195
Complementariedad de las bases	198
Estructura terciaria	200
ARN	203
Estructura secundaria	204
Estructura terciaria	205
ARN mensajero	205
ARN ribosómico	206
ARN de transferencia	207
Complementariedad de las bases y transmisión de la información genética	
Replicación	209
Transcripción	210
Traducción	211

CAPÍTULO 8

ESTRUCTURAS SUPRAMOLECULARES

Introducción	213
Citoesqueleto	214
Microfilamentos	216
Microtúbulos	217
Proteínas motoras	
Músculo	219
Pared celular	223
Proteínas estructurales	226
Pared primaria y pared secundaria	229
Proteínas solubles	234
Membranas	235
Modelo del mosaico fluido	236
Lípidos anfipáticos	236
Proteínas	238

CAPÍTULO 9

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

Permeabilidad de las membranas	245
Enfoque termodinámico	246
Teoría del acoplamiento quimiosmótico	252

Formas de transporte a través de la membrana	254
Transporte pasivo	
Difusión simple	255
Proteínas canal	256
Acuaporinas	259
Proteínas uniportadoras	261
Transporte activo	
Proteínas cotransportadoras	262
Bombas impulsadas por ATP	262
Velocidad de transporte y abundancia	266
Metabolismo y transporte a través de las membranas	267
Adquisición de nutrientes y distribución de metabolitos	268
Excreción de productos de desecho	268
Transducción de energía	268
Turgencia	268
Eficiencia metabólica	268
Transducción de señales	269
Mantenimiento del pH	269
Compartimentación de defensas químicas	269

CAPÍTULO 10

BIOMOLÉCULAS EN LA ETAPA LUMÍNICA DE LA FOTOSÍNTESIS

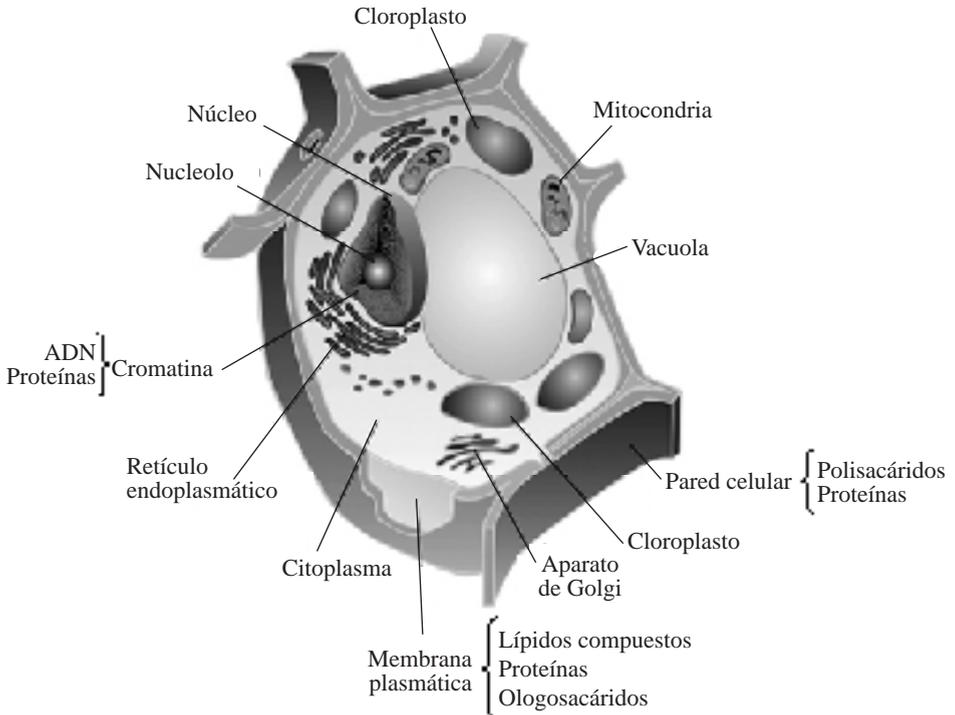
Introducción	271
Etapa lumínica	
Antecedentes históricos	272
Ecuación de Hill	274
Absorción de luz	276
Pigmentos fotosintéticos	278
Fotosistemas	
Ubicación de los pigmentos fotosintéticos	280
Fotosistema I (PSI)	281
Fotosistema II (PSII)	282
Centros cosechadores de energía	282
Centros de reacción	283

BIBLIOGRAFÍA	289
--------------------	-----

ÍNDICE ALFABÉTICO	291
-------------------------	-----

INTRODUCCIÓN

Todos los seres vivos están estructurados sobre la base de una unidad fundamental que define la vida en nuestro planeta. Esa unidad es la célula, que es en general una estructura flexible con una membrana que la delimita. En los organismos superiores (célula eucariota) está constituida por un núcleo y un citoplasma, que incluye distintas organelas, rodeado por la membrana plasmática. Los diferentes tejidos de animales y vegetales presentan variaciones sobre esta base, que surgen del proceso de diferenciación. Dada la falta de esqueleto en los organismos vegetales, aparece en estos últimos la pared celular, tal como se indica en la figura:



La célula eucariota constituye un sistema altamente sofisticado construido sobre la base de la información genética almacenada y transmitida por los ácidos nucleicos, y cuyo funcionamiento depende de las estructuras

supramoleculares que forman parte de ella, y cuyos constituyentes básicos son los otros tres metabolitos primarios, es decir lípidos, proteínas e hidratos de carbono. Las membranas y las paredes celulares, estructuras supramoleculares, son ejemplos claros de las relaciones entre la estructura y el rol metabólico de estas biomoléculas. La membrana plasmática cumple un rol insustituible en la vida, separando el contenido celular de su entorno. Un sólo tipo de compuestos en la naturaleza, los lípidos compuestos, exhibe las características estructurales necesarias para formar membranas, barreras físicas que también separan el contenido de las organelas del citoplasma. Las proteínas, otros componentes fundamentales de las membranas, regulan la entrada y salida de sustancias a la célula y organelas. Su acción depende en el caso de la membrana plasmática de señales del entorno que son detectadas por un tercer tipo de biomoléculas: oligosacáridos. La interacción entre polisacáridos y otras proteínas es la base de la estructura de la pared celular.

La mayoría de las células vegetales está constituida por aproximadamente un 70% de agua, 1% de iones inorgánicos (Na^+ , K^+ , Cl^- , H_2PO_4^-) y alrededor de 6% de moléculas orgánicas pequeñas, proporciones que pueden variar dependiendo del tipo de célula.

Además de ser el principal componente del medio biológico en el cual ocurren las reacciones metabólicas, el agua es un amortiguador térmico, interviene en el transporte de sustancias y actúa como reactivo en las reacciones metabólicas de hidrólisis; aportando iones hidronio e hidroxilo al medio. Da flexibilidad y elasticidad a los tejidos y está relacionada con la turgencia en tejidos vegetales.

Las moléculas orgánicas pequeñas incluyen metabolitos primarios y secundarios, los primeros relacionados con los procesos esenciales para la planta como el desarrollo y la reproducción, los secundarios con la relación planta entorno, transmisión de señales y estrategias defensivas.

Algunos metabolitos primarios pueden unirse covalentemente con moléculas iguales o semejantes en procesos de polimerización para formar biopolímeros también conocidos como macromoléculas, por sus altos pesos moleculares. Así a partir de monosacáridos se forman polisacáridos, a partir de aminoácidos proteínas, y a partir de nucleótidos ácidos nucleicos. Algunos metabolitos secundarios también forman polímeros, como en el caso de la cutina, la suberina, los lignanos y los taninos.

METABOLISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO

El desarrollo de una planta a partir de la semilla ocurre a través de los procesos de división, crecimiento y diferenciación celular, todos relaciona-

dos con el metabolismo primario. El resultado es la creación de biomasa acompañada por el cambio irreversible del tamaño de la planta. Los cuatro grupos de biomoléculas denominados metabolitos primarios y relacionados con las que se consideran funciones esenciales en los organismos vivos son: lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos.

La mayor parte de los metabolitos primarios son comunes a las plantas y otros organismos vivos.

Las plantas, sin embargo, se diferencian de los organismos animales en que son autótrofas, es decir capaces de producir compuestos orgánicos a partir de dióxido de carbono y agua. También difieren en los mecanismos para asegurar su supervivencia. A diferencia de los organismos que pueden desplazarse para conseguir recursos o evitar la acción de depredadores, las plantas no pueden moverse, por lo que han desarrollado diferentes estrategias para defenderse de competidores y depredadores. Los metabolitos secundarios, ha sido definidos así porque están presentes en proporciones pequeñas y cumplen funciones no esenciales para las plantas y otros organismos. Muchos de ellos llamados aleloquímicos, fundamentales como defensas químicas, pueden también intervenir en diferentes aspectos de la interacción planta: entorno. Aunque algunos herbívoros han co-evolucionado para evitar sus efectos, su presencia determina que muchas especies vegetales escapen a la acción de patógenos y herbívoros asegurando así su éxito en los ecosistemas.

Los metabolitos secundarios varían considerablemente entre las distintas especies reflejando su historia evolutiva y permitiendo clasificarlas de acuerdo a sus características químicas. La taxonomía química clasifica las especies de acuerdo a los metabolitos secundarios que producen.

CONCEPTOS BÁSICOS

POLARIDAD

Se denomina electronegatividad de un átomo a su tendencia a atraer electrones, y está asociada en magnitud al número de electrones que presenta en su orbital externo, y a su tamaño. Las electronegatividades de los elementos comunes en las biomoléculas son, en orden creciente:

H: 2,2 C: 2,6 S: 2,6 N: 3,0 O: 3,4

Al analizar la tabla periódica se observa que al pasar de un átomo al siguiente en una fila los electrones se van agregando en los orbitales hasta un número que es característico de cada tipo de orbital. Independientemente del elemento, el número de electrones permitido en un orbital s es dos y en uno p es seis. Los gases nobles, así llamados por ser los átomos menos reactivos de la tabla, tienen completa su capa externa de electrones, lo cual determina que sean termodinámicamente los elementos más estables. El resto de los elementos de la tabla tiene en su orbital externo un número de electrones menor que el máximo característico del orbital y tienden a reaccionar con otro átomo para cumplir con la regla del octeto, con el fin de adquirir la estructura electrónica del gas noble más cercano en la tabla.

Los átomos se unen para formar moléculas, a través de uniones cuyas características dependen de su electronegatividad. Cuando se unen dos átomos de electronegatividades muy diferentes (Cl: 3,2 K: 0,82) lo hacen a través de una unión iónica, tomando el más electronegativo los electrones que cede el más electropositivo, y transformándose en iones. En este caso se forma la sal cloruro de potasio $\text{Cl}^- \text{K}^+$.

Cuando se unen dos átomos de electronegatividades no tan diferentes lo hacen a través de enlaces covalentes, por ejemplo, O: 3,4 e H: 2,2 se unen de esta manera para formar agua. En este caso la unión covalente es dipolar porque si bien el O no es suficientemente electronegativo para formar una

unión iónica con el H, atrae a los electrones con suficiente fuerza para mantenerlos permanentemente cerca de su núcleo, creándose así una densidad de carga negativa sobre el O y consecuentemente una positiva sobre el H. Este tipo de enlace covalente se clasifica como dipolo permanente.

La posición de los electrones en cualquier unión covalente puede describirse a través de ecuaciones que definen a los orbitales moleculares, cada uno de los cuales indica la máxima probabilidad de encontrar los electrones en algún lugar entre los núcleos de los átomos involucrados.

El átomo de carbono, a partir del cual se construyen todas las biomoléculas, también completa el octeto compartiendo electrones con otros átomos formando uniones covalentes. La unión entre dos átomos de carbono no es polar porque ambos átomos tienen la misma electronegatividad. Otro tanto ocurre en las uniones C-S y C-H que en general se consideran no polares, porque las correspondientes diferencias de electronegatividades no son suficientes para crear un dipolo en ninguno de los dos casos. Existen, sin embargo, momentos en que la densidad electrónica está más cerca de un núcleo que del otro, creando lo que se denominan dipolos transitorios.

La intensidad de un dipolo transitorio se expresa a través de una magnitud vectorial, el momento dipolar μ . Los átomos que forman las biomoléculas se unen en general por uniones covalentes, que pueden ser no polares o dipolos permanentes caracterizados por valores del momento dipolar que dependen de los átomos involucrados.

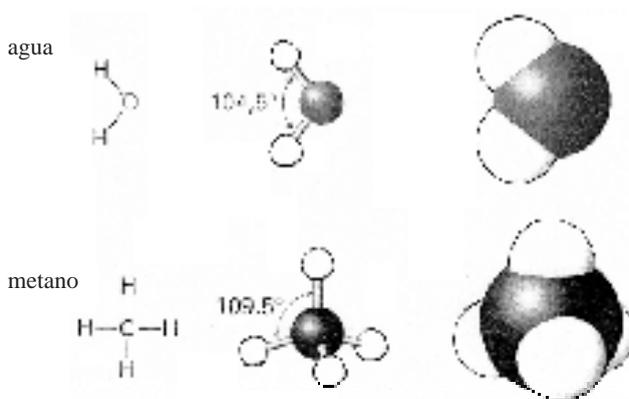
El ejemplo más extremo de dipolo permanente es el fluoruro de hidrógeno, en el que el átomo de F con su gran carga nuclear atrae tanto los electrones de su unión covalente con el H que la sustancia es casi iónica. El átomo de hidrógeno adquiere una densidad de carga fuertemente positiva mientras el de flúor exhibe una densidad fuertemente negativa, lo cual se evidencia en el muy alto punto de ebullición del FH. Las moléculas tienden a agregarse en cadenas o anillos a través de interacciones intermoleculares (entre moléculas) en las que el H de una molécula atrae al F de otra de la siguiente manera:



Esta unión llamada puente de hidrógeno, es la más fuerte de las interacciones dipolo-dipolo. Las interacciones puente de hidrógeno ocurren en moléculas orgánicas en las cuales un átomo de H está unido a un átomo bastante más electronegativo como el oxígeno o el nitrógeno; y hacen que

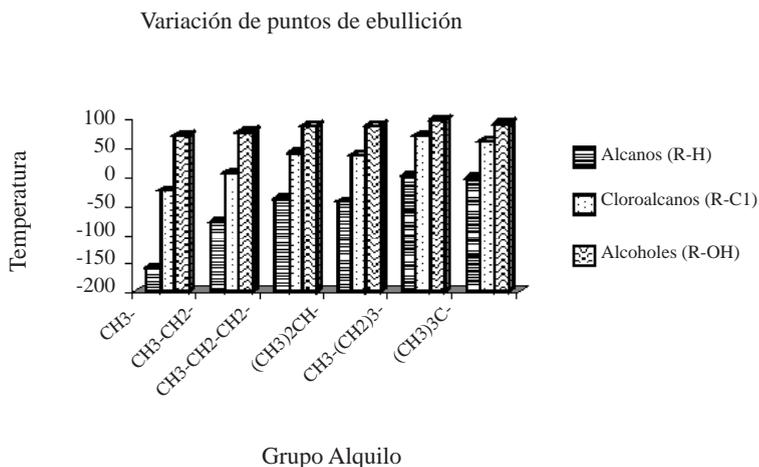
los compuestos con esta característica hiervan a temperaturas más altas que los que no la poseen, dado que se necesita mucha energía para separar moléculas que interactúan de esta manera.

Otro ejemplo de molécula inorgánica es el agua, componente mayoritario de los seres vivos, sustancia más abundante en la biosfera, que representa entre 65 y 95% del peso de los mismos. Sus propiedades físicas y químicas son responsables de su importancia biológica. Su capacidad de formar uniones puentes de hidrógeno, cuya energía es de alrededor de 5 kcal/mol, justifica tanto su poder disolvente (es conocida como el disolvente universal) como su elevada fuerza de cohesión, los puentes de hidrógeno mantienen las moléculas de agua tan fuertemente unidas que en el estado líquido es prácticamente incompresible. Los puentes de hidrógeno son también responsables de las fuerzas de adhesión de las moléculas de agua entre sí y con otras moléculas polares que permite explicar el fenómeno llamado capilaridad. A este fenómeno se debe en parte el ascenso de la savia desde las raíces hasta las hojas, a través de los vasos leñosos. La figura muestra el modelo molecular correspondiente a las moléculas de agua y metano.



Al comparar los puntos de ebullición (P eb.) que indican la temperatura de pasaje de líquido a vapor a presión atmosférica, 200 °C para FH y -161 °C para metano, se puede visualizar la magnitud del efecto del tipo de interacción sobre esta propiedad física puente de hidrógeno. Tanto las moléculas de FH como las de agua interaccionan por puentes de hidrógeno, el agua presenta un P eb.100 °C, menor que el FH porque el O es mucho menos electronegativo que el F.

hidrocarbonado el punto de ebullición del alcano es mucho menor que el del cloroalcano y éste a su vez, menor que el del correspondiente alcohol.

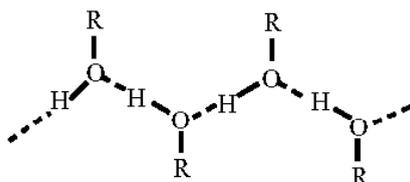


El orden está determinado por la intensidad de las interacciones intermoleculares: en los alcanos son fuerzas de dispersión, en los cloroalcanos fuerzas dipolo-dipolo más intensas, y en los alcoholes interacciones por puente de hidrógeno, las más intensas entre las interacciones dipolo-dipolo. Estas últimas sólo ocurren si en la molécula existen grupos hidroxilo (OH) como en el caso de alcoholes, fenoles y ácidos, o amino (NH₂ y NH) como en las aminas primarias y secundarias, y en las amidas primarias donde el NH forma parte del grupo funcional compuesto.

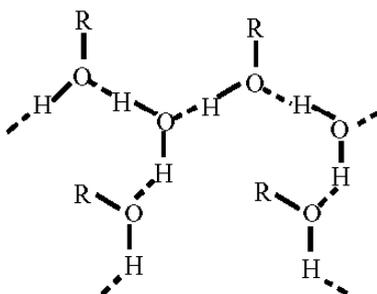
Tanto en el caso del OH como en el del NH, el átomo de hidrógeno está unido a un átomo más electronegativo que él, lo cual posibilita a este tipo de interacción. Esto no ocurre en el caso de átomos de H unidos a átomos de C debido a que sus electronegatividades son similares.

Es importante notar la gran diferencia en energía que hay entre la de cualquier unión covalente y la de una interacción entre moléculas (fuerzas intermoleculares). La energía de una unión por puente de H (la más fuerte interacción o fuerza intermolecular) es de 5 kcal/mol en contraste con 103 kcal/mol de un enlace covalente típico O—H.

La existencia de puentes de hidrógeno entre todas las moléculas de alcohol, hace que la cantidad de energía necesaria para separarlas para pasar de estado líquido a vapor sea apreciable por lo cual sus puntos de ebullición son mucho mayores que los de los correspondientes alcanos.



La posibilidad de formar puentes de H asegura que los alcoholes con grupos alquilo (R) pequeños sean solubles en agua. Sólo los miembros inferiores de la serie son solubles en agua y en otros solventes hidroxilados. Al aumentar el tamaño de R, predomina la parte no polar por lo que los alcoholes de cadena larga se vuelven solubles en solventes no polares e insolubles en agua.



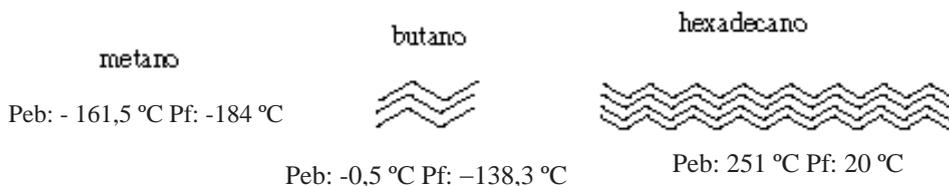
Una regla general respecto de solubilidad es que moléculas semejantes se solubilizan entre sí, mientras moléculas de polaridad muy diferente se repelen entre sí; lo que permite comprender que al aumentar el tamaño del resto alquilo de naturaleza no polar, los alcoholes se vuelvan insolubles en agua y más solubles en solventes no polares.

Las relaciones entre la estructura de las biomoléculas y su estado de agregación, y/o su solubilidad resultan fundamentales para la comprensión de su rol biológico.

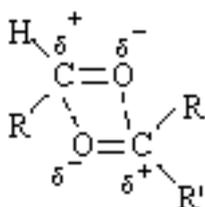
ESTADO DE AGREGACIÓN (interacciones entre moléculas iguales)

Independientemente del tipo de molécula, al aumentar el peso molecular aumenta el número de interacciones entre cada par de moléculas.

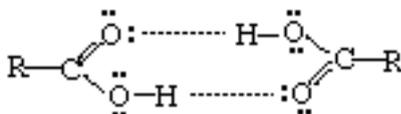
Moléculas no polares. Todas las moléculas no polares presentan interacciones entre dipolos transitorios en cada una de sus uniones covalentes. Dependiendo de su peso molecular pueden ser gases, líquidos o sólidos a temperatura ambiente. Las moléculas no polares livianas de hasta cuatro átomos de carbono son gases, al aumentar el número de átomos de carbono en la cadena se vuelven líquidos, y las cadenas con muchos átomos de carbono son sustancias sólidas. El punto de fusión (Pf), temperatura a la cual una sustancia pasa del estado sólido al líquido, refleja este comportamiento. En cada unión no polar se crea un dipolo transitorio, que impulsa la formación de otro en el enlace que le sigue o le antecede. Las interacciones entre los polos opuestos de dipolos transitorios de moléculas diferentes se denominan fuerzas de dispersión (de London). A mayor número de uniones C-C en una molécula, mayor es la cantidad de dipolos transitorios y mayor la cantidad de fuerzas de dispersión entre cada par de moléculas. Al aumentar el número de uniones C-C la sumatoria de estas fuerzas aumenta pudiendo llegar a un estado de agregación cada vez más ordenado, es decir a ser líquidos e incluso sólidos, tal como puede comprobarse en la figura que compara metano (1C), butano (4C) y hexadecano (16C):



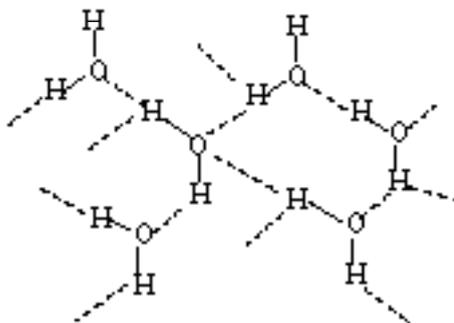
Moléculas polares. Dependiendo de su peso molecular pueden ser líquidos o sólidos a temperatura ambiente. Las fuerzas que las mantienen en ese estado son interacciones entre dipolos permanentes, que pueden o no involucrar puentes de hidrógeno. Dipolos permanentes existen, por ejemplo, en cetonas y ésteres igual que en moléculas halogenadas (cloroalcanos), todas las cuales interaccionan por fuerzas dipolo-dipolo. Si bien estas interacciones dipolo-dipolo son mucho más intensas que las fuerzas de dispersión, son menos fuertes que las interacciones por puente de hidrógeno, sólo posibles si existen uniones O-H o N-H en las moléculas.



Interacciones dipolo-dipolo



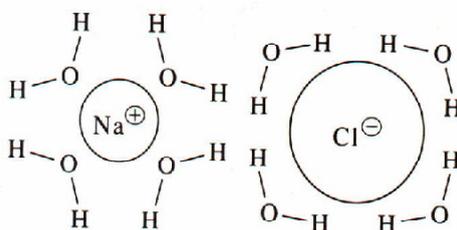
Puentes de hidrógeno



El número de puentes de hidrógeno en el agua, permite el desarrollo de un estado sólido cristalino, más ordenado. Los compuestos iónicos se caracterizan por esta característica (NaCl) en su estado sólido.

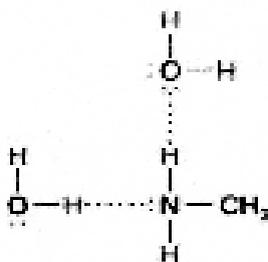
SOLUBILIDAD (interacción con otras moléculas)

Cuando un compuesto iónico se disuelve en agua, las interacciones ión-dipolo permiten su disolución. Se forma una capa de solvatación, en que las moléculas de agua rodean a los iones, de maneras diferentes según su carga neta. En el caso de la sal (NaCl) se representa de la siguiente manera:



Las interacciones puente de hidrógeno permitieron explicar ya la razón por la cual los alcoholes de bajo peso molecular son solubles en agua. Las mismas justifican también la solubilidad de una molécula pequeña que incluye un grupo NH. En el siguiente esquema se representan las interacciones puente de hidrógeno entre la metilamina, una amina hidrosoluble, y el agua.

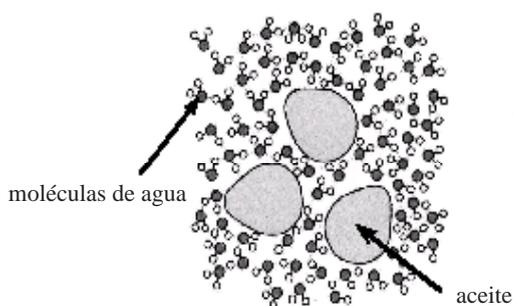
puentes de hidrógeno
entre metilamina y agua



Cuando dos moléculas no pueden relacionarse a través de un tipo específico de interacción, se repelen. En esos casos es más fácil interactuar con sus pares que con otra molécula. Es el caso de un aceite y agua, que pueden mezclarse por agitación, pero se separarán apenas se deje el sistema en reposo.

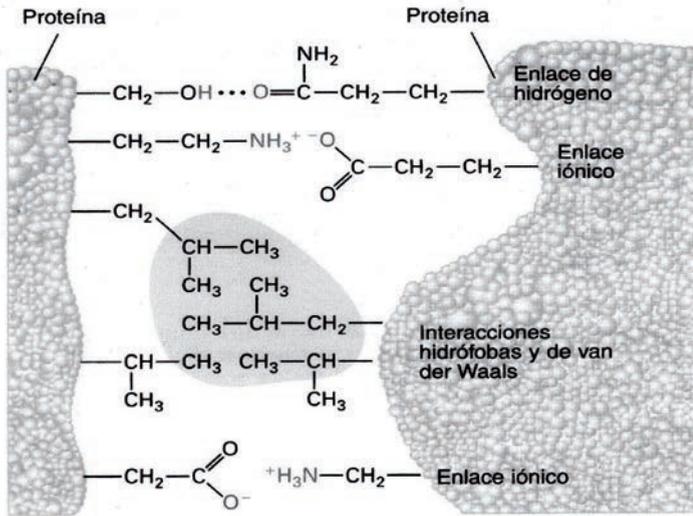
sistema sometido a agitación

sistema en reposo



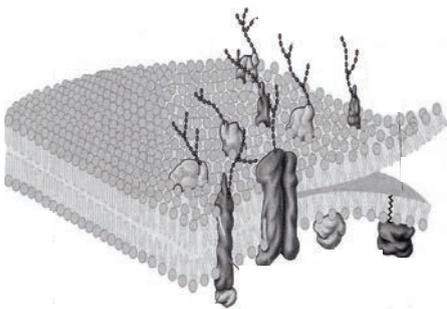
Todas las interacciones analizadas pueden ocurrir dentro de una misma biomolécula, particularmente cuando se trata de macromoléculas como las proteínas. Las proteínas se estructuran en el espacio de acuerdo a niveles, tres en general, a veces cuatro. En cada uno de ellos la distribución espacial resultante permite estabilizarlas por interacciones entre zonas estructuralmente semejantes. En la figura se representan todas las interacciones,

ya descritas, que contribuyen a estabilizar la estructura terciaria de una proteína nativa, de la que depende su actividad biológica.

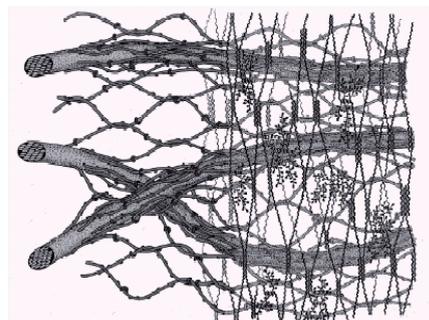


Interacciones intramoleculares en una proteína

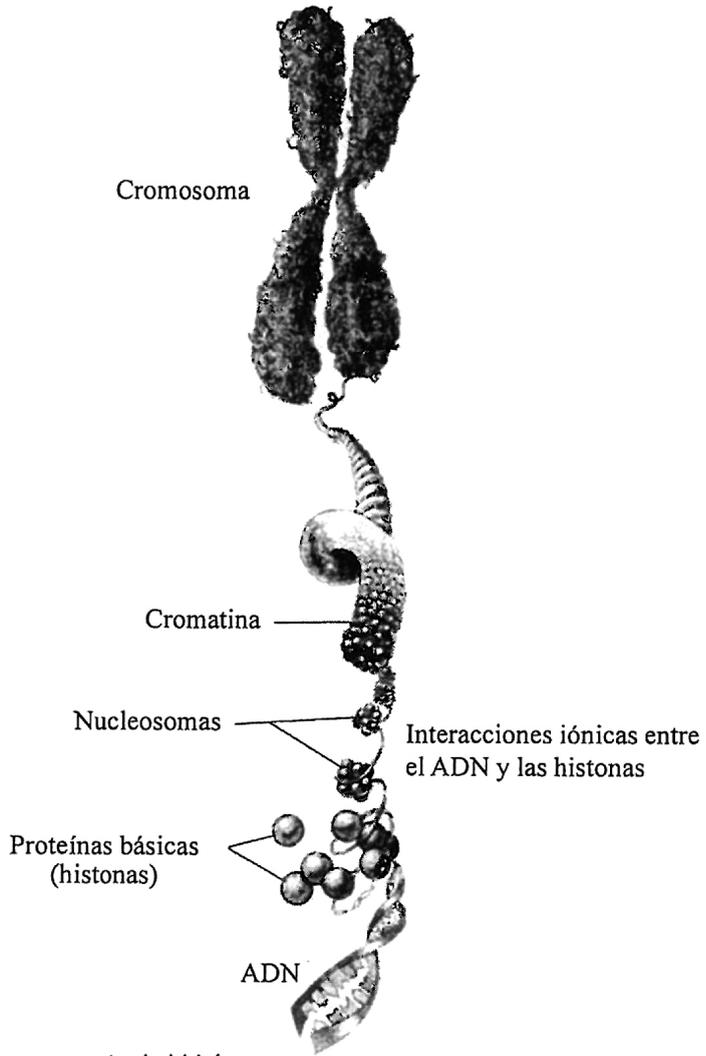
Las mismas interacciones entre moléculas, intermoleculares, son responsables de la formación de estructuras supramoleculares como los nucleosomas que forman la cromatina, en los cuales el ADN se enrolla alrededor de ocho histonas (proteínas). Las membranas biológicas y la pared celular son casos paradigmáticos de estructuras supramoleculares estabilizadas por estas interacciones.



Fuerzas de dispersión (London) entre restos acilo, y entre éstos y zonas hidrófobas de proteínas que atraviesan la membrana.



Fuerzas dipolo-dipolo (puentes de H) entre polisacáridos de la pared celular.



Interacciones puente de hidrógeno entre las dos cadenas de ADN

Adaptado de *Biología celular y molecular*.
Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira,
Baltimore and Darnell, 2002.

2 CAPÍTULO

ESTRUCTURA DE LAS BIOMOLÉCULAS

Las biomoléculas son estructuras hidrocarbonadas que varían en complejidad, unidas a diferentes grupos funcionales a los que deben su reactividad. Están formadas por un **esqueleto hidrocarbonado** (cadena de átomos de carbono unidos entre sí y a átomos de hidrógeno por enlaces covalentes) unido a uno o más grupos funcionales, los cuales pueden incluir átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre y/o fósforo.

ESQUELETO HIDROCARBONADO

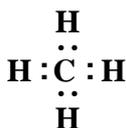
La química orgánica fue originalmente definida como la química de aquellas sustancias de las que estaba formada la materia viva. A partir del momento en que Wöhler (1828) encontró que se podía sintetizar urea, un compuesto típicamente orgánico, por calentamiento de la sal inorgánica cianato de amonio, esa definición perdió significado tomándose ahora como aquella relacionada con los compuestos que contienen carbono. De todos modos la designación «orgánica» sigue siendo pertinente ya que el átomo de **C**, forma parte de todas las formas posibles de biomoléculas conocidas. Es razonable preguntar el motivo por el cual una muy abultada rama de la Química está centrada en un solo elemento. Una razón es que las uniones **C-C** son fuertes, de modo que es posible la existencia de largas cadenas de átomos de carbono unidos entre sí. Sin embargo, esto no es suficiente razón para que un elemento tenga una química tan variada y única; ya que existen muchos otros elementos como boro, silicio y fósforo que forman fuertes cadenas por unión entre átomos idénticos en estado elemental. La unicidad del átomo de **C** se basa más en el hecho que esas uniones **C-C** siguen siendo estables y fuertes cuando uno o más de los átomos de C de la cadena se unen a otros elementos, en cambio los correspondientes compuestos de B, Si y P son sustancias sumamente reactivas que no pueden ser preparadas en el laboratorio.

Las propiedades especiales del carbono se pueden atribuir además al hecho de ser un átomo relativamente pequeño con dos electrones en un orbital **s** interno y cuatro en la capa externa. Es importante resaltar el carácter opuesto que tienen desde el punto de vista químico y biológico los términos **reactividad y estabilidad**.

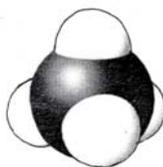
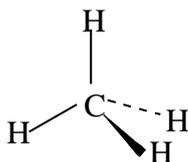
Hidrocarburos

Son compuestos orgánicos muy simples que sólo contienen C e H, y pueden clasificarse como alcanos, alquenos o alquinos.

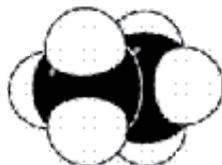
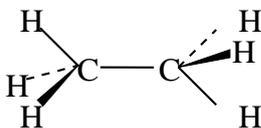
Alcanos. Todas las uniones **C-C** y **C-H** son simples. Se nombran en función del número de átomos de carbono en el esqueleto hidrocarbonado, utilizando el prefijo **met** si sólo tiene un átomo de carbono, **et** si tiene dos, **prop** para tres, **but** para cuatro, **pent** para cinco, **hex** para seis, etc., y la terminación **ano**. En estos compuestos el octeto de electrones en la capa externa se completa a través de cuatro enlaces simples, denominados **covalentes** porque en cada unión ambos átomos involucrados comparten el par de electrones. En cada unión el átomo de **C** aporta un electrón mientras el otro átomo hace lo mismo, para formar lo que se denomina una **unión (enlace) sigma (σ)**.



En la figura anterior la molécula del hidrocarburo más simple, metano, presenta cuatro uniones **C-H** covalentes simples. El bloque estructural sobre el que se construyen las biomoléculas es el **átomo de carbono tetravalente**. Una gran parte de la estructura de los compuestos orgánicos está formulada sobre la base de cuatro uniones covalentes de cada átomo de carbono con otros átomos de carbono o con otros elementos, siendo hidrógeno, oxígeno, nitrógeno los más comunes. Estas cuatro uniones denominadas **uniones o enlaces simples** se distribuyen en el espacio dando lugar a una estructura tetraédrica regular, en la cual el átomo de C ocupa el centro. Todas las estructuras derivadas de átomos de carbono tetraédricos tienen carácter **tridimensional**. En el caso del metano tiene el siguiente aspecto:

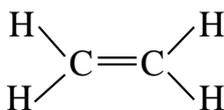


El ángulo entre las uniones es para el átomo de carbono tetraédrico $109,6^\circ$, la longitud del enlace es de $1,10 \text{ \AA}$. El metano contiene un solo átomo de carbono unido a cuatro átomos de hidrógeno. Cuando existe más de un átomo de carbono se forman uniones **C-C**. La sustancia elemental más sencilla que tiene este tipo de unión entre dos carbonos tetraédricos es el etano que tiene la siguiente estructura:



Alquenos: Aún cuando el átomo de carbono tetraédrico es el predominante en las biomoléculas, existen compuestos orgánicos en que el átomo de C presenta geometría plana. Esto ocurre en la molécula de etileno, una señal hormonal producida por tejidos vegetales que induce actividad enzimática relacionada con la maduración y que está asociada a la descomposición de la clorofila, la caída de hojas y la maduración de la fruta. En el etileno cada átomo de carbono comparte dos electrones produciendo un tipo de unión **C=C** en la que intervienen cuatro electrones y que se denomina **unión covalente doble**. También se conoce como **doble enlace**. Los dobles enlaces están presentes en la mayoría de los lípidos complejos que forman parte de todas las membranas biológicas.

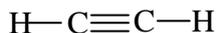
Dos de los cuatro electrones de la unión van a formar una unión sigma del mismo tipo que las uniones simples con el par de electrones bien localizados entre los dos átomos involucrados, pero el otro par formará una segunda unión que se denomina π , y que a diferencia de la **unión σ** , no es tan fuerte, siendo este par de **electrones π** más móviles y por lo tanto más reactivos que los dos **electrones σ** .



El doble enlace del etileno es más corto y más fuerte que el enlace simple C-C del etano porque resulta de compartir cuatro electrones en vez de dos. Efectivamente la longitud C-C es de 1,33 Å y la energía de 152 kcal/mol, frente a 1,54 Å y 88 kcal/mol, para el etano. Obsérvese que la energía del doble enlace C=C no es exactamente el doble de la que presenta el enlace sencillo C-C, debido a que la unión π involucra menos energía, por lo que es menos estable que la sigma (menor estabilidad implica mayor reactividad).

Desde el punto de vista geométrico, las dos uniones restantes de cada átomo de carbono que forman parte de una unión doble están ubicadas en el mismo plano, por lo que presenta geometría planar, ya sea que la unión doble ocurra con otro átomo de carbono o con un heteroátomo.

Alquinos. Por último, existe la posibilidad de que dos átomos de C compartan un total de seis electrones, aportando tres electrones cada uno para dar lugar al tipo de unión que se denomina **unión covalente triple**. De los seis electrones, dos forman la ya conocida unión σ , y los otros cuatro dos uniones p . El ejemplo más simple de molécula que presenta esta unión es el acetileno:



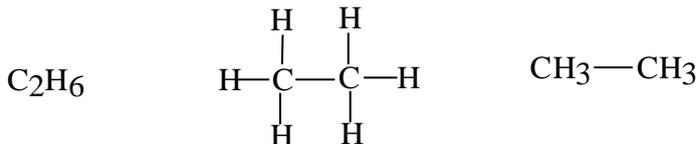
Las uniones triples presentan siempre geometría lineal, tal como se observa en la molécula de acetileno, y la distancia entre los átomos es menor que para el doble enlace y mucho menor que para la unión simple. Al igual que en el caso de los dobles enlaces, los electrones π están más expuestos y son más vulnerables al ataque de reactivos que los electrones σ . Son más móviles por lo que se polarizan con mayor facilidad, lo cual los convierte en más reactivos.

La unión covalente triple, presente en escasos metabolitos secundarios relacionados con las defensas químicas frente a herbívoros como los compuestos poliacetilénicos y los derivados de tiofeno, no forma parte de ningún metabolito primario.

FÓRMULAS

Existen diferentes maneras de formular una molécula orgánica. Una es expresar sus componentes a través de la **fórmula molecular**, la cual indica el tipo y número de átomos que la constituyen sin detallar cómo están unidos entre sí. Con ese fin se utiliza lo que se llama **fórmula estructural o desarrollada**, donde se detallan todas las uniones entre todos los átomos.

Cuando, como en la mayoría de las biomoléculas, el número de átomos es grande, conviene por razones de practicidad, usar **fórmulas estructurales condensadas** o **semidesarrolladas**. Los tres tipos de fórmulas para la molécula de etano:



fórmula molecular

fórmula desarrollada

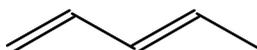
fórmula semidesarrollada

Moléculas como el pentano $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ tienen sus átomos de C unidos en cadena. En algunos casos estas cadenas se cierran para formar ciclos que se representan a través de fórmulas poligonales, las cuales constituyen un tipo de fórmula estructural condensada. Los lados del polígono representan los enlaces C-C y los átomos de H no se escriben, se sobrentiende que cada vértice representa un átomo de C unido a dos átomos de hidrógeno si las uniones en el ciclo son simples, o a uno si hay una unión doble.

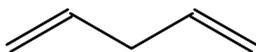


Cuando hay átomos distintos de carbono, **heteroátomos**, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre formando el ciclo, estos deben ser indicados, lo mismo que los átomos de H unidos a ellos. También se indican los dobles enlaces. Cuando hay más de un enlace doble en una estructura hidrocarbonada, la reactividad del compuesto dependerá de la forma en que están ubicados uno respecto del otro, siendo posible definir sistemas **conjugados** o **aislados**.

1- Si dos o más dobles enlaces aparecen entre C adyacentes de una cadena, separados entre sí por un enlace simple se denominan **conjugados**.



2- Si dos o más dobles enlaces están en C no adyacentes de la cadena separados entre sí por más de un enlace simple se llaman **aislados**.

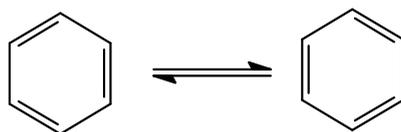


Los dobles enlaces aislados se comportan como dobles enlaces independientes; cada uno reacciona como si el otro no estuviera; por el contrario, los dobles enlaces conjugados reaccionan como un todo porque existe una interacción electrónica entre ellos. Los electrones π , que son más móviles que los σ , están deslocalizados en este tipo de estructuras, lo que significa que la densidad electrónica está distribuida en una región más amplia de la molécula; uno de los efectos de la deslocalización es el aumento de estabilidad. El caso más típico de estabilidad a costa de la deslocalización de electrones π se da en la molécula de benceno, que es un anillo de seis carbonos con tres dobles enlaces conjugados.



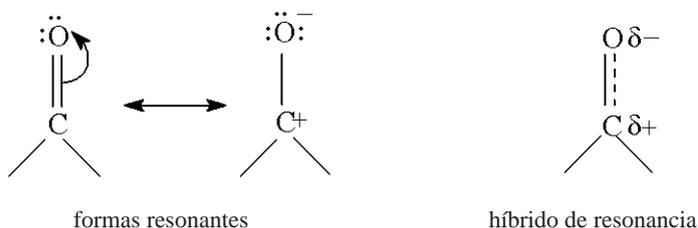
En lugar de ser una estructura con enlaces simples y dobles alternados (lo cual se puede comprobar por difracción de rayos X midiendo distancias interatómicas) los seis $e^- \pi$ están deslocalizados y forman una nube electrónica continua que se conoce como nube aromática y que se representa por medio de un círculo dentro del hexágono. Las seis uniones son químicamente idénticas y de igual longitud. Se llaman **aromáticos** los compuestos que como el benceno tienen este tipo de estructura.

La clásica representación de enlace-valencia, resulta insuficiente para describir esta clase de compuestos. Para hacerlo es preciso utilizar dos fórmulas denominadas estructuras de Kekulé, quien las propuso por primera vez en 1872. Pensó que las dos formas coexistían en un rápido equilibrio, por lo que no podían ser separadas, las llamó estructuras en resonancia y las representó de la siguiente manera:



La idea era incorrecta, de hecho el benceno se puede pensar como una fusión de ambas estructuras, se dice que es un **híbrido de resonancia**. Para indicar que dos o más fórmulas representan estructuras resonantes (imaginarias) y no estructuras reales en equilibrio, se utiliza la flecha de dos puntas (\longleftrightarrow) a diferencia de las que indican un equilibrio químico (\rightleftharpoons).

Los compuestos aromáticos no son los únicos para los que resultan inadecuadas las fórmulas simples ya vistas, existen grupos funcionales en los que habrá que tener en cuenta el concepto de **resonancia** para explicar su reactividad. En el benceno el sistema de enlaces es el mismo en todas las formas resonantes, las formas resonantes poseen igual energía y son equivalentes entre sí. **Las estructuras resonantes equivalentes contribuyen igualitariamente a la estructura real**. Existen ejemplos en los que las formas resonantes no son equivalentes, como en el caso del doble enlace entre un átomo de carbono y uno de oxígeno, denominado grupo carbonilo:



En la forma resonante de la izquierda los dos átomos tienen su octeto completo y no hay separación de cargas. Es de menor energía que la de la derecha en que el átomo de C tiene seis electrones y hay separación de cargas. La estructura de menor energía es la más parecida a la real y contribuye mayoritariamente a la misma. De hecho el grupo carbonilo se puede pensar como una fusión de ambas formas resonantes, con la estructura del híbrido de resonancia.

Cuando una estructura es un híbrido de resonancia entre dos o más formas resonantes, la energía de la estructura real es menor que la de cualquiera de las formas resonantes. Se dice que está **estabilizada por resonancia**. En la mayoría de los casos la diferencia de energía que resulta de la estabilización por resonancia es pequeña, cuando las formas resonantes no son equivalentes; pero se hace realmente importante cuando las formas contribuyentes al híbrido son equivalentes, el caso del benceno es un ejemplo. Otro es la estabilización del ión carboxilato por deslocalización de la carga negativa entre dos formas resonantes equivalentes, razón principal de la acidez de los ácidos carboxílicos. La deslocalización de

electrones π o de la carga electrónica de un ión a través de un sistema conjugado de electrones π origina un aumento en la estabilidad del sistema.

Restos R. En general, se denomina resto R a la parte de la molécula que queda al sacarle un átomo de hidrógeno a una estructura hidrocarbonada. Se denominan utilizando el prefijo del correspondiente hidrocarburo y reemplazando el sufijo que lo caracteriza (ano, eno) por el sufijo **ilo**.

Grupo alquilo es el conjunto de átomos que queda al eliminar un átomo de hidrógeno de un alcano, para reemplazarlo, por ejemplo, por un grupo funcional. Si la molécula que pierde un átomo de hidrógeno es un alqueno, se denomina grupo o resto alquenilo. Por ejemplo, a partir del butano se obtiene un resto o grupo butilo, a partir de ciclohexeno un resto ciclohexenilo. Cuando a una molécula de benceno se le quita un átomo de hidrógeno el resto se denomina **arilo** o **fenilo**.

GRUPOS FUNCIONALES

A pesar que los enlaces C-C y C-H son los más comunes y abundantes en las biomoléculas, no son, por su gran estabilidad, los que desempeñan el papel principal en las reacciones biológicas. En la mayoría de los casos son los átomos distintos de C e H los que le confieren a la molécula su reactividad. **La parte de la molécula que reacciona química o biológicamente se denomina grupo funcional.** Una biomolécula puede contener más de un grupo funcional. En la mayoría de los casos estos grupos son independientes entre sí, en cuanto a reactividad, aunque no siempre.

En moléculas orgánicas formadas exclusivamente por carbono e hidrógeno que presentan doble enlace, el grupo funcional está representado por este último. La presencia del doble enlace, y más comúnmente la de un enlace entre un átomo de carbono y un heteroátomo más electronegativo (**O** o **N**) en una molécula le confiere polaridad, habilitándola para participar en reacciones químicas, por lo cual éstos son considerados como **grupo funcional** o como parte de un grupo funcional.

Los grupos funcionales pueden ser *simples* o *compuestos*, dependiendo de su capacidad para ser hidrolizados; los compuestos reaccionan con agua para dar dos grupos funcionales simples.

Grupo funcional		Familia de compuestos	Fórmula general
Simples:			
>C=C<	enlace π	Alquenos	RHC=CHR
-OH	hidroxilo	Alcohol	ROH (R= alquilo)
-OH	hidroxilo	Fenol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$
>C=O	carbonilo	Cetona	R_2CO
-CHO	formilo	Aldehído	RHC=O
-COOH	carboxilo	Ácido carboxílico	RCOOH
-NH ₂	amino	Amina	RNH_2
-CN	ciano	Nitrilos	RCN
Compuestos: con R igual o diferente de R'			
-OR	alcoxilo	Éter	ROR'
-COOR	alcoxicarbonilo	Éster	RCOOR'
-NHCO	carboxamido	Amida	RCONHR'
-COOCO-		Anhídrido	$\text{RCOOCOR}'$

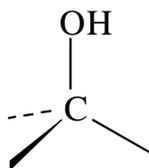
Ejemplos de grupos funcionales simples son el hidroxilo (OH), el carbonilo (CO), el carboxilo (COOH) y el amino (NH₂).

Entre los grupos funcionales compuestos se encuentran los grupos amida (NH-CO) y éster o alcoxicarbonilo (COOR). El primero se hidroliza para dar los grupos funcionales simples carboxilo y amino, y el segundo hidroxilo alcohólico y carboxilo. Distintos grupos funcionales simples y compuestos están presentes en las diferentes biomoléculas del metabolismo primario y secundario otorgándoles la característica estructural que determina su rol biológico.

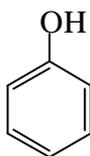
Se analizarán a continuación los grupos funcionales más importantes desde el punto de vista biológico, comenzando por el grupo -OH presente en alcoholes y fenoles.

ALCOHOLES

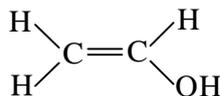
Los **alcoholes** son compuestos que tienen un **grupo hidroxilo** unido a átomos de carbono saturados (sin enlaces múltiples, o bien sin electrones π). Esta definición excluye deliberadamente a fenoles y enoles cuyo comportamiento químico es diferente.



alcohol

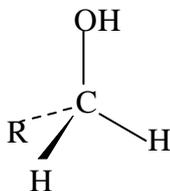


fenol

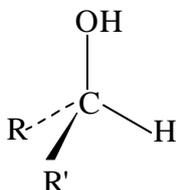


enol

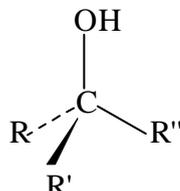
Aunque la terminación **ol** indica la presencia del grupo OH covalentemente unido a un átomo de carbono, no siempre se utiliza esta regla para las biomoléculas polifuncionales que incluyen hidroxilo. Los alcoholes se pueden clasificar como primarios, secundarios y terciarios dependiendo del número de átomos de C unidos al átomo de carbono al que está unido el hidroxilo.



primario



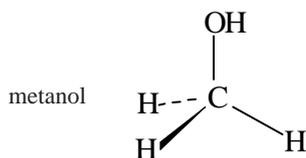
secundario



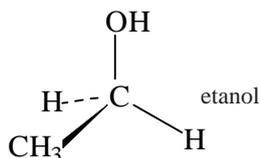
terciario

Los alcoholes pueden considerarse derivados orgánicos del agua en la cual uno de los hidrógenos ha sido reemplazado por un grupo alquilo R. También pueden definirse como el producto del reemplazo un átomo de hidrógeno por el grupo funcional OH en una molécula de hidrocarburo (RH).

Los alcoholes están ampliamente distribuidos en la naturaleza. En la superficie de las hojas existen bacterias, las metilbacterias, que producen metanol, la molécula más simple de la serie. Le sigue el etanol, producto natural de una fermentación anaeróbica, fundamental en la fabricación de las bebidas alcohólicas. Ocurre por la acción de microorganismos unicelulares (levaduras) que en ausencia de oxígeno obtienen energía a partir de glucosa, produciendo el alcohol y CO_2 . El etanol se utiliza como aditivo en combustibles y como solvente industrial.

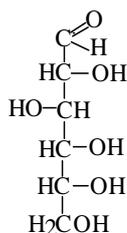


metanol

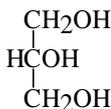


etanol

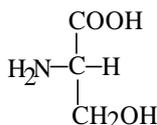
El grupo hidroxilo alcohólico está presente en las moléculas de hidratos de carbono y en muchos otros metabolitos primarios y secundarios. Algunos ejemplos distribuidos en la naturaleza son:



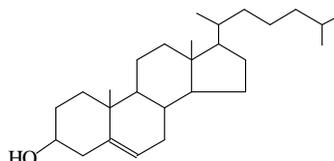
D- glucosa



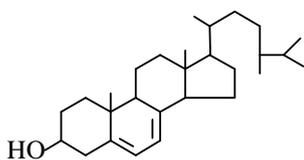
Glicerol



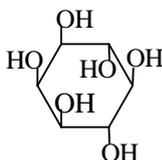
L-Serina



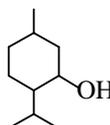
Colesterol



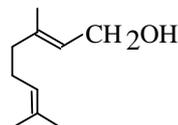
Ergosterol



Inositol



Mentol



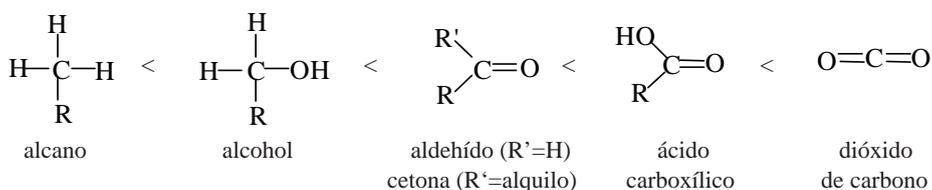
Geraniol

De estos ejemplos, la D-glucosa y la α -D-glucopiranososa son hidratos de carbono, siendo la segunda una de las formas cíclicas de la primera, forma en que la mayoría de los hidratos de carbono (glúcidos) está presente en la naturaleza. El glicerol es una parte constituyente de los glicéridos, incluidos en el conjunto de los lípidos; la L-serina es un aminoácido; el ergosterol, un esteroide con actividad hormonal y el inositol es un poliol cuyos derivados fosfatados que son mensajeros (señales químicas) intracelulares. Mentol y geraniol son metabolitos secundarios, el primero fue aislado de la menta y presenta actividad antimicrobiana, la cual lo define como parte de las defensas químicas de las especies que lo producen; el segundo tiene funciones hormonales de reclutamiento de abejas, y constituye un ejemplo de la comunicación planta-polinizador.

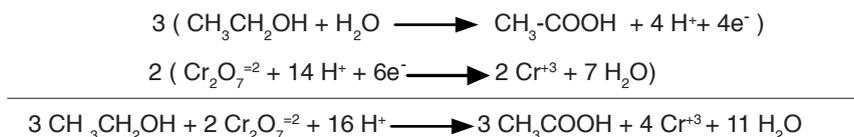
Reacciones

Los procesos metabólicos primarios pueden ser clasificados en principio como anabólicos cuando tiene como fin la construcción de biomoléculas, o catabólicos,

cuando se encargan de degradarlas. Los procesos catabólicos son siempre oxidativos, mientras los anabólicos son reductivos. Dado que todas las biomoléculas están estructuradas sobre la base del átomo de carbono, es necesario analizar los procesos de oxido-reducción en relación con este elemento. Se considera que un átomo de carbono está oxidado respecto de otro si tiene un mayor número de átomos de oxígeno y/o menor número de átomos de hidrógeno. Durante el proceso de oxidación se rompen uniones C-H y se forman uniones C-O. Si se analizan compuestos con un solo átomo de carbono se puede escribir la siguiente serie de compuestos en orden creciente en estados de oxidación.

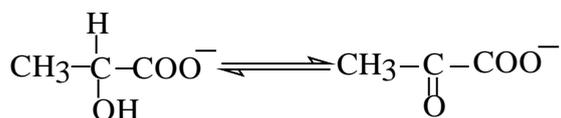


Los alcoholes primarios, que tienen un estado de oxidación mayor que el de los alcanos, pueden aumentarlo pasando por el estado de **aldehído** hasta el de **ácido carboxílico**, por reacción con oxidantes como KMnO_4 o K_2CrO_7 . En el caso de este último, el proceso de óxido reducción ocurre de acuerdo a la siguiente ecuación estequiométrica



El poder oxidante de este reactivo no alcanza para romper uniones C-C. En las mismas condiciones los alcoholes secundarios dan **ketonas** como producto de oxidación ya que el reactivo sólo oxida uniones C-H sin afectar las uniones C-C. Consecuentemente los alcoholes terciarios no reaccionan, el poder oxidante del reactivo no alcanza para hacerlo.

Existen muchos ejemplos de oxidaciones de alcoholes a través de procesos catabólicos catalizados por oxidasas o deshidrogenasas, la oxidación de lactato a piruvato es uno de ellos, y en este caso un alcohol secundario se oxida a cetona:



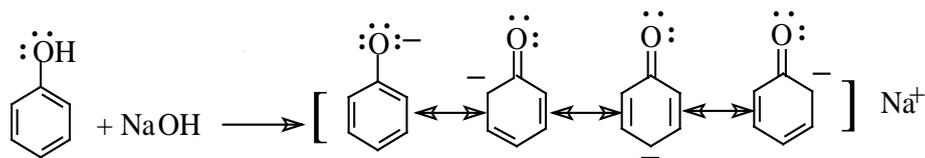
Otra reacción importante de alcoholes dentro del metabolismo es la deshidratación para dar como producto un doble enlace.



El pasaje de citrato a *cis*-aconitato, catalizado por aconitasa en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos es un ejemplo de este tipo de reacción.

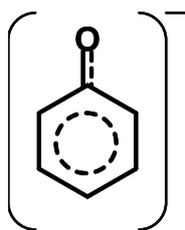
FENOLES

Se definen como **fenoles** todas las sustancias en que el **hidroxilo está unido a un sistema aromático** (grupo fenilo). Esa unión hace que los fenoles presenten cierto carácter ácido, el cual está determinado por la capacidad de resonancia del sistema aromático, constituyendo un perfecto ejemplo de estabilización por resonancia.

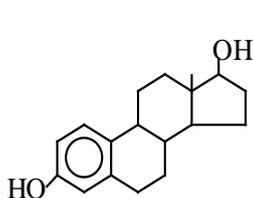


formas resonantes del ión fenato

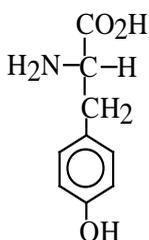
En el ión fenato la carga está deslocalizada, dándole estabilidad; por esa razón está favorecida la separación del protón, lo cual le otorga carácter ácido. En el híbrido de resonancia, la carga está distribuida entre el átomo de oxígeno y el anillo:



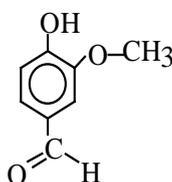
El aminoácido tirosina es en realidad el único ejemplo de metabolito primario que presenta un grupo fenol, que está presente en diferentes metabolitos secundarios como derivados de los ácidos benzoico y cinámico, flavonoides, taninos, cumarinas entre otros.



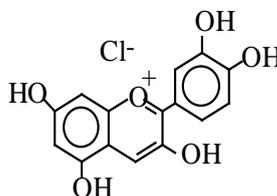
estradiol



tirosina



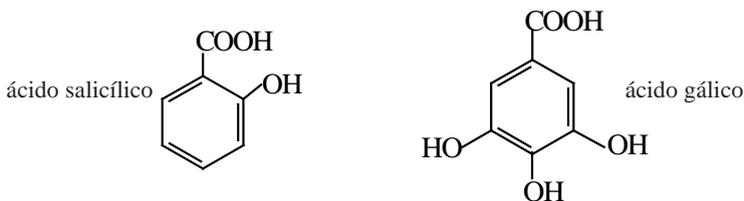
vainillina



cloruro de cianidina

La vainillina es un derivado de ácido benzoico y el cloruro de cianidina pertenece al grupo de las antocianidinas, fuertemente relacionadas a los colores de las flores. Las antocianidinas asociadas a la atracción de polinizadores y organismos que dispersen las semillas (insectos y pájaros), son considerablemente valiosas en la coevolución de la interacción planta-animal. Otros ejemplos son compuestos con estructura esteroide como el estradiol, el colesterol, el ergosterol y el sitosterol, estos dos últimos de origen vegetal.

Algunos derivados fenólicos están comprendidos dentro del conjunto de las fitoanticipinas, compuestos relacionados a la prevención del ataque bacteriano en organismos vegetales. El catecol y el ácido protocatéquico, presentes en mayor concentración en capas muertas de bulbos de cebollas coloreadas y responsables del color, determinan una mayor resistencia a la acción de patógenos en ellas que en las cebollas blancas. Se ha encontrado que compuestos fenólicos tales como los ácidos salicílico y gálico resultantes de la descomposición de los taninos estructurales, están más concentrados en las primeras, pudiendo así inhibir la infección.

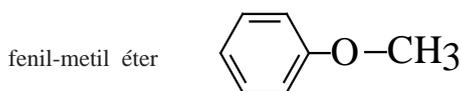


ÉTERES

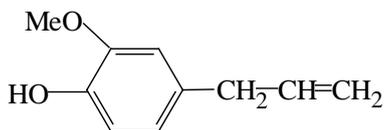
Los **éteres** se consideran derivados de los alcoholes. La fórmula general de los éteres es R-O-R'. Los éteres pueden ser *mixtos*, cuando derivan de un alcohol y un fenol, en cuyo caso se representan como R-O-Ar, donde Ar- (grupo arilo) representa a una molécula de benceno que ha perdido un hidrógeno. El éter etílico, también llamado éter sulfúrico o simplemente éter, y utilizado hace algunas décadas en la extracción de lípidos, es un ejemplo de éter alquílico.



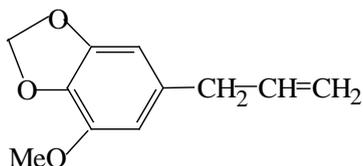
Los éteres se caracterizan por su falta de reactividad. El éter etílico ha sido uno de los disolventes orgánicos más usados precisamente por esa razón. Su gran inflamabilidad determinó que fuera reemplazado por solventes menos peligrosos. También existen éteres mixtos del tipo arilalquílico, como el éter metil fenílico:



Los éteres, casi tan inertes como los alcanos, no se oxidan con los reactivos de laboratorio ni se reducen, tampoco reaccionan con bases. La vainillina es un ejemplo natural de éter mixto. Otros metabolitos secundarios que presentan este tipo de unión son el eugenol constituyente del clavo de olor y a miristicina que forma parte de la nuez moscada, ambos derivados del fenilpropano con fuerte actividad bactericida.



eugenol

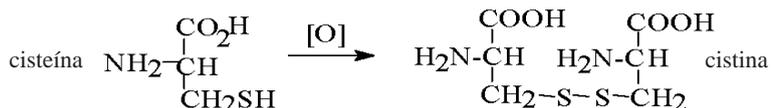


miristicina

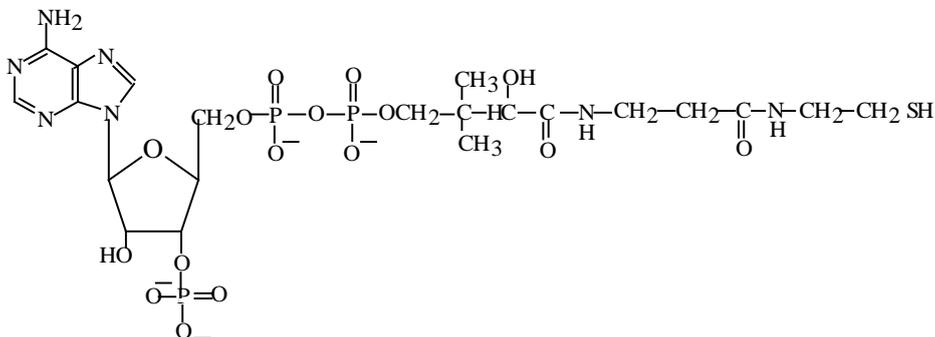
TIOLES

El azufre está en el mismo grupo que el oxígeno en la tabla periódica. Muchos compuestos orgánicos con oxígeno tienen análogos con azufre. El análogo de un alcohol se llama **tiol**. El grupo funcional es **-SH (sulfhidrilo o tiol)**.

Un ejemplo biológico de importancia que presenta ese grupo es el aminoácido cisteína, que desempeña un rol importante en la estructuración terciaria de las proteínas, debido a la capacidad del grupo sulfhidrilo de formar puentes disulfuro en presencia de oxidantes suaves o de la oxido-reductasa correspondiente. En esta reacción se oxidan dos aminoácidos cisteína para dar el dímero cistina.



Otro ejemplo igualmente importante en las rutas metabólicas es la Coenzima A (CoA):



La CoA es un factor indispensable para la transferencia de grupos acilo. Los investigadores encontraron a mediados de siglo que se requería un factor termoestable para muchas acetilaciones catalizadas por enzimas. A ese factor se lo denominó Coenzima A (A por acetilación). Varios años más tarde se aisló la coenzima y se determinó su estructura. Se encontró que los grupos acilo se unen a CoA mediante un enlace tioéster dando **Acil CoA**, siendo el grupo SH, el responsable de la reactividad de la CoA. La hidrólisis de un enlace tioéster es más favorable que la de un éster común por lo que la acetil-CoA tiene un alto potencial de transferencia de grupos acetilos.

ALDEHÍDOS Y CETONAS

Los **aldehídos** y **cetonas** son compuestos orgánicos que contienen un carbonilo (C=O), en ambos el estado de oxidación del átomo de C en el grupo funcional es el mismo. Cuando el carbonilo está ubicado en un extremo de la cadena (carbono primario) se denomina **grupo formilo** e incluye un átomo de hidrógeno, puede estar unido a grupos alquilo o arilo. Si está ubicado en un átomo de carbono secundario conserva el nombre de **grupo carbonilo** y caracteriza a las cetonas, puede estar unido a grupos alquilo o arilo.

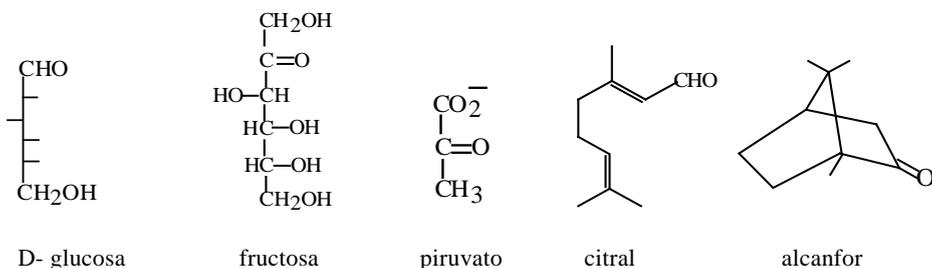
El átomo de hidrógeno del grupo formilo de los aldehídos es responsable de su comportamiento químico diferencial respecto de las cetonas.



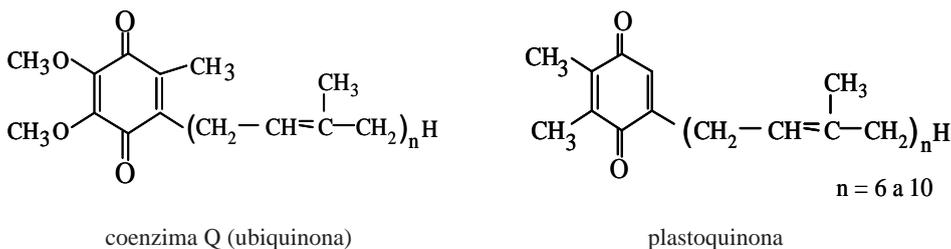
R y R': alquilo o arilo

Si bien la doble unión C=O está presente en otros grupos funcionales, tales como el carboxilo, alcoxicarbonilo, anhídrido y amida, sólo constituye una parte de los mismos, ya que en todos ellos el átomo de carbono carbonílico tiene unido otro grupo electronegativo. En todos estos casos el grupo carbonilo común deja de actuar químicamente como tal, y es el conjunto el que determina el comportamiento químico particular de cada uno de esos grupos funcionales.

Los aldehídos simples se nombran partiendo del alcano que los genera y cambiando la terminación **o** por **al**. En las cetonas la terminación es **ona**. Existen numerosos ejemplos en la naturaleza de biomoléculas con grupos carbonilo o formilo, entre los metabolitos primarios: la fructosa, la glucosa y el piruvato, su producto de degradación a través de la glucólisis. Las líneas horizontales en la fórmula semidesarrollada de la glucosa indican uniones C-OH. Ejemplos de metabolitos secundarios son el citral, metabolito secundario relacionado con la interacción planta-insecto y el alcanfor, con actividad bactericida, entre muchos otros.



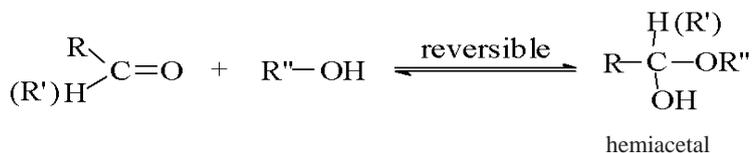
Cuando en un ciclo de seis átomos hay dos grupos carbonilo conjugados con dos dobles enlaces, la estructura resultante recibe el nombre de **quinona**:



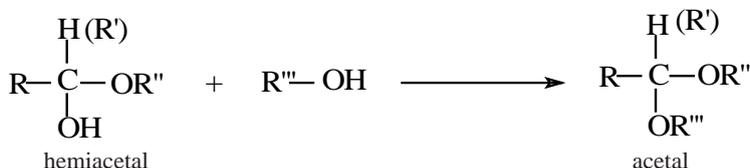
Las quinonas naturales más distribuidas intervienen en procesos fisiológicos primarios que implican óxido-reducciones (fotosíntesis y respiración). La ubiquinona participa en la cadena respiratoria y la plastoquinona en la fotosíntesis.

Reacciones de adición. La estructura polarizada del carbonilo sumada al hecho que el átomo de oxígeno tiene dos pares de electrones de no unión en su capa externa, son el motivo por el cual muchas reacciones comienzan con la protonación del átomo de oxígeno carbonílico y siguen con la adición de un grupo negativamente cargado al carbono carbonílico, por eso se llaman **reacciones de**

adición. En el medio biológico, con el pH cercano a la neutralidad, los compuestos carbonílicos también están involucrados en reacciones de adición. La reacción general se puede plantear:

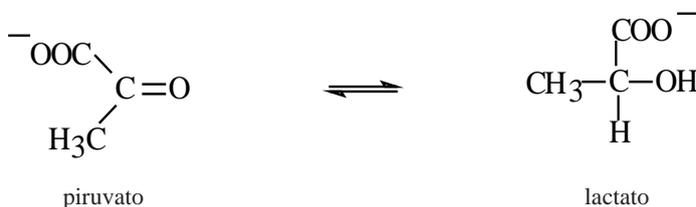


El producto de la reacción **reversible** de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) con un alcohol se llama **hemiacetal**. Si este último vuelve a reaccionar con otra molécula de alcohol, dando como producto un **acetal**.

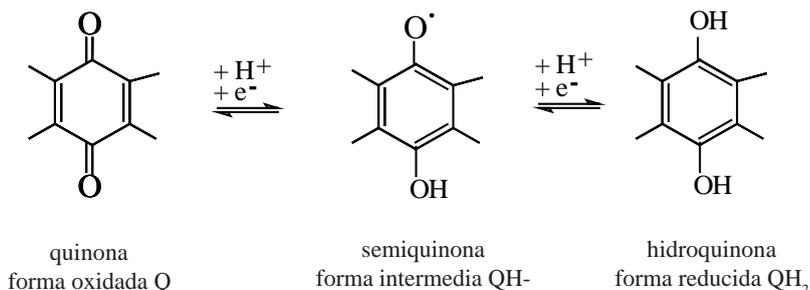


Esta reacción, importante desde el punto de vista biológico, explica que los monosacáridos, moléculas donde las funciones aldehído y alcohol están presentes simultáneamente, reaccionen **intramolecularmente** para dar el hemiacetal cíclico común en las unidades constitutivas (monosacáridos) de los azúcares. Por otro lado, la unión entre dos monosacáridos ocurre dando lugar a la formación de un acetal, unión que se llama **glicosídica** para estos metabolitos.

Reacciones de reducción. Los aldehídos y cetonas pueden pasar a un estado de oxidación inferior, por ejemplo, a un alcohol. La transformación piruvato-lactato, catalizada por la enzima lactato-deshidrogenasa es un ejemplo de este tipo de reacción.

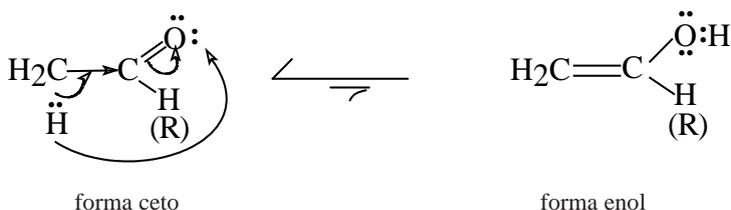


A partir de aldehídos se obtienen alcoholes primarios y a partir de cetonas, alcoholes secundarios. Tiene particular importancia en los procesos biológicos la reducción reversible de las quinonas a polifenoles. Un ejemplo importante lo constituye la ubiquinona.



La ubiquinona capta un electrón y se reduce a la forma radical libre intermedia de semiquinona. Una nueva reducción por agregado de un segundo electrón resulta en el ubiquinol QH₂.

Tautomería ceto-enólica. En el carbonilo existe una densidad de carga positiva sobre el átomo de carbono. Una consecuencia de este hecho es la acidez del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono α , el adyacente al carbonilo, que en ciertas condiciones se reubica formando un enol. Se denomina **tautomería ceto-enólica** a la posibilidad de equilibrio entre las estructuras:



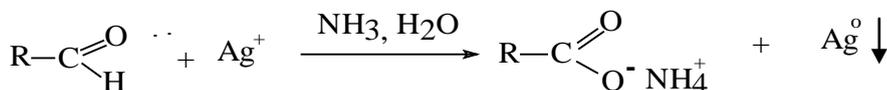
Tal como lo indican las flechas, el equilibrio está desplazado a la izquierda, hacia la forma ceto.

Reacciones de oxidación. Se usan para diferenciar aldehídos de cetonas. El estado de oxidación superior al carbonilo es el de ácido carboxílico en los que se transforman los aldehídos por oxidación suave. La oxidación de un aldehído

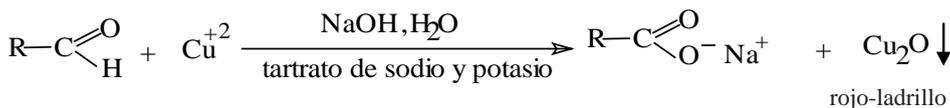
ocurre con suma facilidad, debido a que el átomo de hidrógeno unido al carbonilo en el grupo formilo es fácilmente oxidable. De hecho, los aldehídos se oxidan espontáneamente con el tiempo, en presencia del oxígeno del aire. En las cetonas (carbonilo en un átomo de carbono secundario), la oxidación implica la ruptura de una unión C-C, mucho más estable, lo cual requiere condiciones mucho más energéticas de oxidación. Las cetonas no se oxidan espontáneamente. Por regla general, la mayoría de los reactivos que oxidan un alcohol a aldehído, oxidan aún más fácilmente al aldehído resultante.

Existen reactivos que permiten diferenciar aldehídos de cetonas. Los reactivos de **Tollens** (nitrato de plata amoniacal) y de **Fehling** (SO_4Cu , NaOH , tartrato de Na y K) que se usan con este fin, **reaccionan sólo con aldehído** produciendo precipitados de Ag° y de Cu_2O , respectivamente, que permiten dar como positiva la reacción.

Reacción de Tollens



Reacción de Fehling



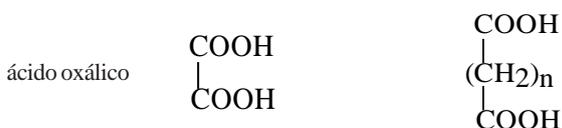
Es importante destacar que **ninguno de los dos reactivos reacciona con cetonas**.

ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

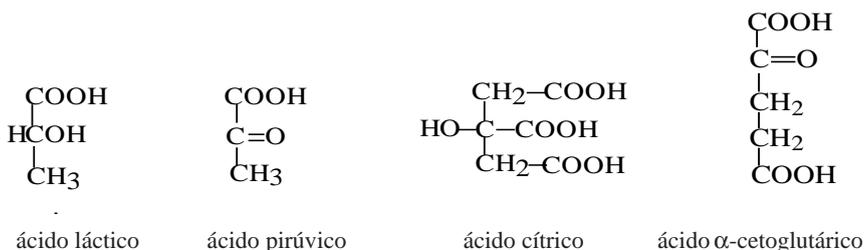
Todos los **ácidos carboxílicos** tienen el grupo funcional simple **carboxilo** que presenta en un mismo átomo de carbono una doble unión a oxígeno y un hidroxilo. La interacción entre ambos lleva a una reactividad química única. La estructura general es la siguiente:

La capacidad de formar puentes de hidrógeno asegura la solubilidad de los miembros inferiores de la serie (R pequeño para que su influencia como parte no polar sea poca), en agua y en otros solventes hidroxilados. Al aumentar el tamaño de R, predomina la parte no polar, así los de cadena larga se vuelven solubles en solventes no polares.

Además de los ácidos grasos existen otras biomoléculas que poseen más de un grupo carboxilo. El oxalato de calcio, sal cálcica del ácido oxálico es un constituyente de la pared celular de los vegetales, es un ácido dicarboxílico, al igual que los ácidos adípico (n=4), glutárico (n=3) y succínico (n=2).



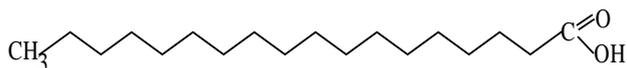
Los ácidos carboxílicos que incluyen otro grupo funcional en la molécula son muy comunes en el metabolismo. Tal es el ejemplo del grupo hidroxilo en los ácidos láctico y cítrico; o del grupo ceto en los ácidos pirúvico y cetoglutárico.



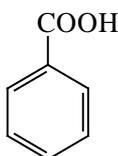
La posición del grupo carbonilo adyacente al carboxilo es la llave para la pérdida de CO₂ en los procesos biológicos de **descarboxilación**. Así el α -cetoglutarato pierde fácilmente CO₂ en presencia de una descarboxilasa, durante el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (Krebs) para transformarse en succinato. De la misma manera el ácido pirúvico (producto de la glucólisis) se descarboxila transformándose en acetaldehído.

Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de cadena larga y número par de átomos de carbono, presentes en la estructura de los lípidos que forman parte de todos los organismos vivos. En su mayoría no existen en forma de ácido

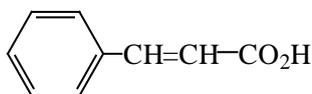
libre (como aparece en la figura) sino formando parte de uniones éster, y como tales son componentes insustituibles de las membranas biológicas.



Derivados del ácido benzoico (vinílico, salicílico, gálico), y de ácido cinámico (cafeico, cumárico, clorogénico) son biosintetizados en los organismos vegetales con funciones relacionadas con estrategias defensivas.

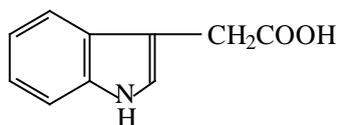


ácido benzoico

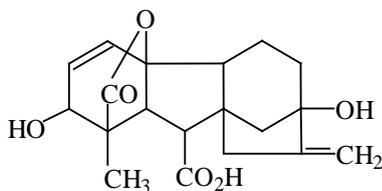


ácido cinámico

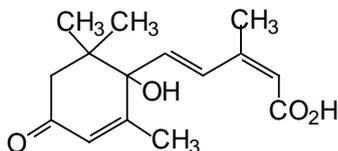
Otros ácidos orgánicos con estructuras muy diferentes de las anteriores cumplen roles hormonales. Tanto la división como la expansión celular en las plantas están reguladas por fitohormonas, que incluyen un grupo carboxilo. La elongación celular es estimulada por el ácido indolacético y por las giberelinas. Por otro lado, se ha demostrado que el ácido abscísico y sus derivados, un conjunto de sustancias biosintéticamente relacionado con los isoprenoides, son inhibidores del crecimiento.



ácido indolacético



ácido giberélico



ácido abscísico

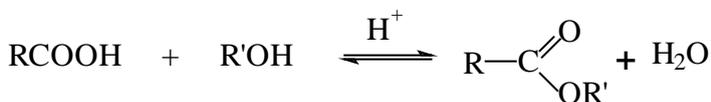
Reacciones

Ácido-base. Los ácidos carboxílicos reaccionan con bases para dar sales:



Reacción con alcoholes y fenoles. Los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes, con pérdida de agua, formando el grupo funcional **éster** (compuesto), hidrolizable. Los ácidos grasos forman parte de la estructura de los lípidos saponificables a través de uniones éster a diferentes alcoholes.

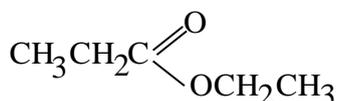
La reacción en medio ácido es un equilibrio, que se puede formular:



La reacción más común de los ésteres desde el punto de vista biológico es la **hidrólisis**. Es la reacción inversa a la esterificación y en el laboratorio puede hacerse en medio ácido o básico.

ÉSTERES

Los ésteres surgen así, formalmente de la reacción entre un ácido y un alcohol. Se nombran como derivados del ácido, con la misma terminación que se usa para las sales, con la diferencia que en vez del contraión se nombra el grupo alquilo correspondiente al alcohol. Por ejemplo por reacción del ácido propanoico con etanol se obtiene propanoato de etilo, cuya estructura es:



Tienen puntos de ebullición inferiores a los de los ácidos correspondientes puesto que no tienen grupo OH para formar puentes de hidrógeno. Pueden, sin

embargo, formar puentes de hidrógeno de los solventes hidroxilados. Si bien en el laboratorio el catalizador de la reacción de esterificación es un ácido mineral, en los organismos vivos estas reacciones están catalizadas por enzimas.

Los ésteres simples tienen aromas agradables. Estos metabolitos secundarios son responsables de muchos de los aromas que permiten identificar al fruto que los produce, y atraen a animales que se alimentan de ellos y esparcen sus semillas. El 3-metilbutanoato de etilo que caracteriza el aroma a manzana, el cinamato de etilo que contribuye al aroma a canela y melón y el acetato de isopentenilo que determina el aroma a bananas constituyen ejemplo de esto.

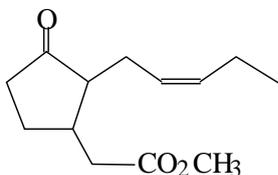
cinamato de etilo

3-metilbutanoato de etilo

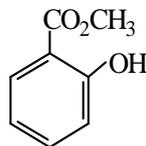


acetato de isopentenilo

Un metabolito secundario sumamente importante en la interacción planta-entorno es el jasmonato de metilo, éster metílico del ácido jasmónico. Este ácido y su éster están ampliamente distribuidos en el reino vegetal. El incremento de su concentración como respuesta sistémica al daño resultante del ataque de insectos y patógenos a un tejido vegetal, induce la biosíntesis de defensas químicas como los alcaloides. Funciones semejantes se atribuyen al salicilato de metilo

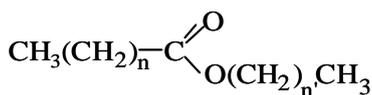


jasmonato de metilo

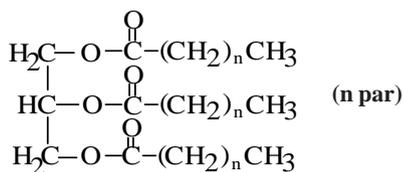


salicilato de metilo

Dentro de los metabolitos primarios, las ceras y glicéridos (grasas y aceites), todos ésteres de ácidos grasos, son ejemplos típicos biomoléculas incluidas en el conjunto de los lípidos.



cera

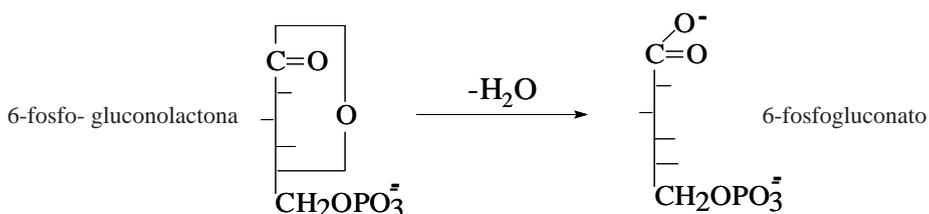


glicérido

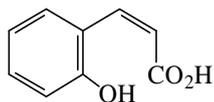
Los glicéridos, resultan de la unión del triol glicerol con ácidos de cadena larga y en general número par de carbonos llamados ácidos grasos.

Lactonas. Cuando el grupo carboxilo y el grupo OH son parte de una misma molécula, puede ocurrir una esterificación intramolecular dando lugar a un **éster cíclico** llamado **lactona**.

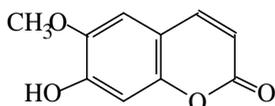
En el metabolismo de los azúcares existen ejemplos de este grupo. La vía de las pentosas fosfato comienza con la deshidrogenación del C1 de glucosa-6-fosfato, catalizada por la correspondiente deshidrogenada, para dar como producto 6-fosfoglucono- δ -lactona. La hidrólisis metabólica de este éster cíclico está catalizada por la enzima lactonasa y resulta en la formación de 6-fosfogluconato.



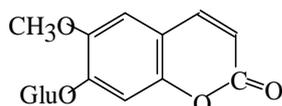
Entre los metabolitos secundarios existe un conjunto de fitotoxinas llamadas cumarinas, todas derivadas de la reacción intramolecular entre el carboxilo y el hidroxilo del ácido *o*-cinámico, un ejemplo de ellas es la escopoletina. Se liberan al suelo en los exudados de las raíces y por descomposición de restos de especies de *Avena*, inhibiendo la germinación y/o el crecimiento de otras especies que comparten el habitat. Pueden estar libres o unidas a un monosacárido formando un glicósido. Se denomina escopolina al glicósido resultante de la unión de la escopoletina a una molécula de glucosa.



ácido *o*-hidroxicinámico



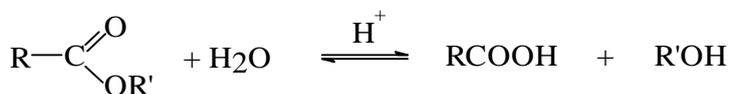
escopoletina



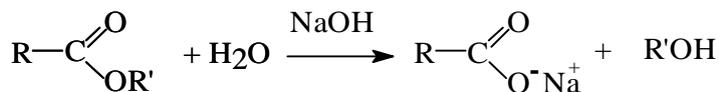
escopolina

Hidrólisis

El término hidrólisis define al conjunto de reacciones a través de las cuales un grupo funcional compuesto reacciona con una molécula de agua para dar grupos funcionales simples. En este caso a partir de un éster se forman una molécula de ácido carboxílico y una de alcohol.

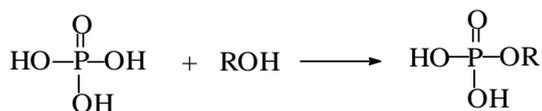


La hidrólisis ácida no es muy conveniente desde el punto de vista de rendimiento, ya que el equilibrio se encuentra desplazado hacia el lado del éster. Por eso cuando se quiere realizar una hidrólisis total, se realiza en medio alcalino, obteniéndose las sales de los ácidos grasos y glicerol. La ecuación general para la hidrólisis básica de un éster se puede plantear:



En la hidrólisis básica de lípidos saponificables (que contienen uno o más enlaces éster) se obtienen las sales de sodio (o de potasio si se usa KOH para la hidrólisis) de los ácidos grasos, con los que se fabrican los jabones, por lo que la reacción se llama **saponificación**.

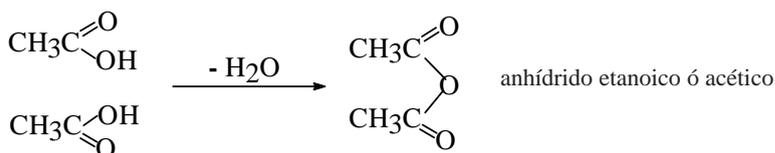
Ésteres mixtos. Hasta ahora se han analizado ésteres formados exclusivamente por partes orgánicas, en la naturaleza también están presentes los ésteres mixtos, formados por la unión de ácido fosfórico con un alcohol.



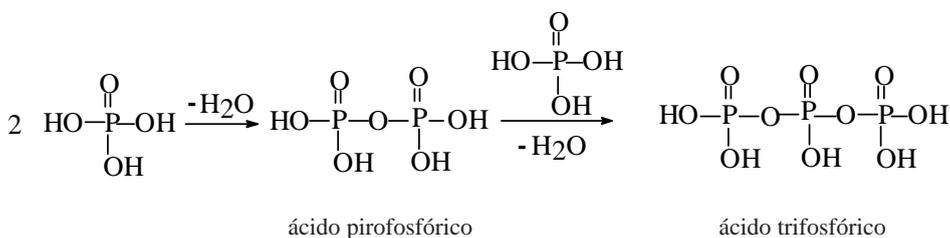
La glucosa-6-fosfato y el fosfato de dihidroxiacetona son ejemplos de este tipo de unión, que también se presenta en el 6-fosfogluconato y en la 6-fosfoglucono- δ -lactona. Los ésteres fosfato forman parte de muchos caminos metabólicos.

ANHÍDRIDOS

Otros derivados de los ácidos carboxílicos de gran importancia son los **anhídridos** que se obtienen por deshidratación de dos moléculas de ácido; en consecuencia la función anhídrido es también una función compuesta y por lo tanto, hidrolizable.

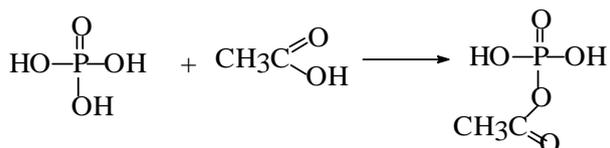


Desde el punto de vista biológico son muy importantes los anhídridos del ácido fosfórico, este ácido puede formar un dímero o un trímero de la siguiente manera:

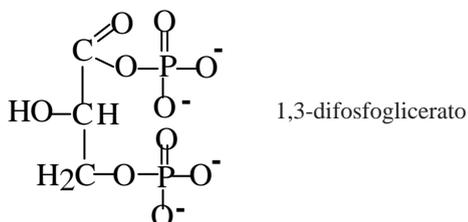


El dímero forma parte de la estructura del ADP y el trímero del ATP. La transformación del ATP en ADP, ocurre *vía* separación de un grupo fosfato por ruptura de la unión anhídrido catalizada por enzimas. Tan importante como la unión anhídrido

entre dos moléculas de fosfórico es el anhídrido mixto entre un grupo carboxilo y el ácido fosfórico.

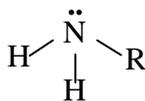


En las biomoléculas las uniones anhídrido tienen como función el almacenamiento de energía (el ATP es el ejemplo más difundido en la naturaleza que cumple esta función). Durante la *glucólisis* (proceso anaeróbico en que la glucosa se degrada a pirúvico) se forman compuestos con uniones de muy alta energía que se descomponen liberándola y permitiendo la formación de ATP. Uno de esos compuestos es el 1,3-difosfoglicerato en el que se pueden localizar una unión anhídrido mixta y una éster mixta. La hidrólisis de una unión anhídrido da como resultado dos moléculas de ácido.

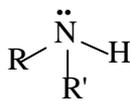


AMINAS

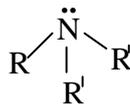
Hasta ahora se analizaron grupos funcionales en los cuales el único heteroátomo era oxígeno; existen sin embargo dos conjuntos de metabolitos primarios, las proteínas y los ácidos nucleicos, cuya estructura incluye nitrógeno. El grupo funcional simple que contiene nitrógeno como heteroátomo es el grupo **amino**. Las moléculas que contienen este grupo se denominan **aminas**. La manera más simple de describir una amina es como una molécula de amoníaco en la que se ha reemplazado un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo o arilo, resultando una amina primaria. Si se reemplazan dos átomos de hidrógeno por sendos grupos alquilo ó arilo, se tiene una amina secundaria, y si son reemplazados los tres, una terciaria. Se denominan con la terminación **ina**, regla que como en el caso de todos los demás grupos funcionales, no siempre se utiliza para las sustancias naturales. La estructura general de las aminas se puede representar de la siguiente manera:



amina primaria



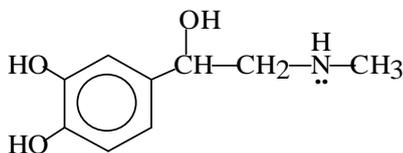
amina secundaria



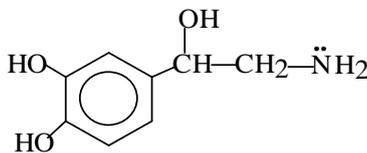
amina terciaria

C, H y O son los tres elementos más comunes en los sistemas vivientes. El cuarto en la lista es el N, que forma parte de proteínas y ácidos nucleicos, y de muchas otras sustancias naturales de origen animal y vegetal. Muchas aminas son metabolitos secundarios con actividad fisiológica.

Dos estimulantes naturales del sistema nervioso simpático son norepinefrina y epinefrina relacionados con el síndrome de lucha - huída:

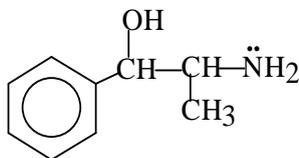


epinefrina (adrenalina)

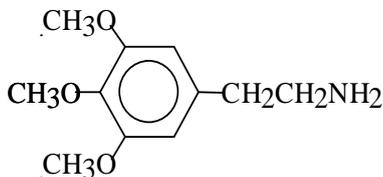


norepinefrina (noradrenalina)

Mucho antes de la era cristiana, se extraía la efedrina (descongestivo) de la planta ma-huang en la China y se usaba como fármaco. La mescalina, un alcaloide conocido, es un alucinógeno extraído del peyote utilizado durante siglos por indígenas del sudoeste de los Estados Unidos y Méjico en ceremonias religiosas.



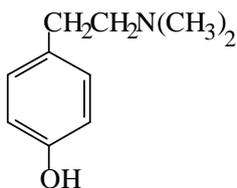
efedrina



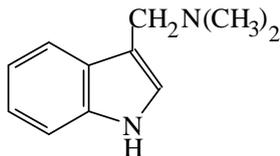
mescalina

Algunas aminas, como la hordenina producida por distintas especies de cebada, han demostrado fuerte fototoxicidad, la cual determina la aparición de zonas donde la especie se desarrolla como única. Es producida por especies de

cebada junto con el alcaloide gramina, su acción conjunta es responsable del carácter alelopático de especies salvajes del género *Hordeum*.

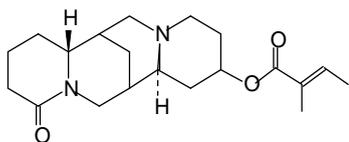


hordenina

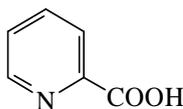


gramina

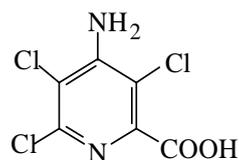
Los **alcaloides** son un conjunto de metabolitos secundarios de carácter básico y sabor amargo relacionados en la mayoría de los casos con los mecanismos de defensa de los vegetales que los producen. Si bien podrían considerarse por sus propiedades químicas dentro del grupo de las aminas, se los define como un grupo aparte, constituido por estructuras cíclicas que incluyen uno o más nitrógenos dentro de uno o más ciclos. Tal es el caso de la tigioiloxilupanina, un alcaloide quinolizidínico característico de especies del género *Lupinus*. Estos alcaloides actúan como defensa química, así variedades de lupino mejoradas por el hombre para disminuir su sabor amargo, han demostrado ser mucho más susceptibles al ataque de herbívoros y patógenos.



tigioiloxilupanina

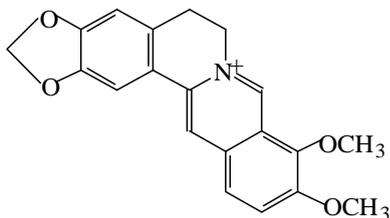


ácido picolínico

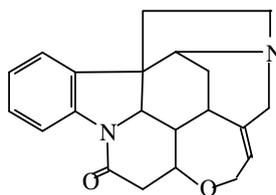


dicamba

Existen más de diez mil alcaloides naturales, formando parte de un grupo muy heterogéneo, cuyas estructuras pueden ser tan simples como la del ácido picolínico un alcaloide microbiano de acción tóxica sobre plantas. El hombre ha desarrollado a partir de él un derivado clorado, el herbicida semisintético Dicamba, con el fin de aumentar su persistencia en el medio. Otras estructuras son mucho más complejas, como el alcaloide indólico estricnina de *Strychnos nux-vomica* o el poliaromático berberina, característico del género *Berberis*, todos ellos fuertemente bioactivos.

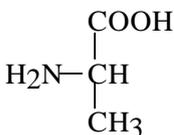


berberina



estricina

Dentro del conjunto de las biomoléculas, el grupo amino se encuentra acompañado por otro grupo funcional. Así en los aminoácidos, a partir de los cuales se forman los biopolímeros llamados proteínas, el grupo funcional es el carboxilo; en otros como etanolamina, que forma parte de los lípidos compuestos y en la adrenalina, la función es hidroxilo.

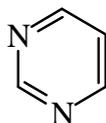


alanina

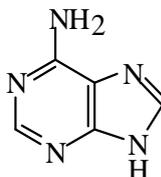


etanolamina

En los ácidos nucleicos están presentes estructuras purínicas y pirimidínicas, en las que se ven ejemplificados aminas de tipo aromático.

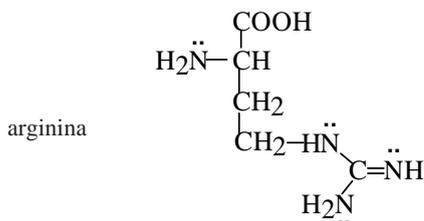


pirimidina



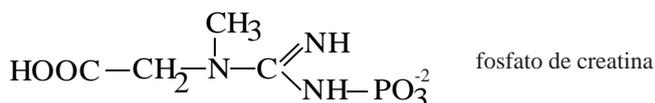
adenina (purina)

Finalmente entre los grupos nitrogenados orgánicos fundamentales debe mencionarse el grupo guanidino, que se puede pensar como resultante del reemplazo de los átomos de O del ácido carbónico por átomos de N, el cual está presente en el aminoácido arginina y en el creatín-fosfato.



Esta sustancia es fuertemente básica en medio acuoso, debido a que el producto protonado tiene una fuerte estabilización por resonancia (las tres formas resonantes que contribuyen al híbrido son idénticas).

Gran parte del metabolismo de fragmentos monocarbonados involucra la transferencia de metilos para formar compuestos N-metilados. El fosfato de creatina es un derivado N-metilado asociado a la contracción muscular en los vertebrados que se degrada a creatina + fosfato durante la misma y se regenera durante el reposo, tiene la siguiente estructura:



La polaridad que aparece en una molécula debido a la presencia de un grupo amino es algo menor que la producida por un hidroxilo (el O es más electronegativo que el N).

Las aminas primarias y secundarias pueden formar puentes de H porque tienen un H unido a un elemento electronegativo como el N. El puente de hidrógeno N—H.....N, es más débil que el O—H.....O, por esa razón los puntos de ebullición de las aminas se colocan en un rango intermedio entre los de compuestos que no forman puentes de H (éteres, alcanos) y los de aquéllos que forman puentes a través del átomo de oxígeno (alcoholes, ácidos).

Reacciones

El **par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno** de las aminas es responsable de sus propiedades químicas más importantes: la primera es el **carácter básico** de sus soluciones y la segunda su **nucleofilicidad** o sea atracción y capacidad de reacción con centros deficientes de electrones.

Carácter básico. Los compuestos orgánicos que contienen un átomo de N unido a uno de carbono no oxidado, cumplen la condición establecida por Lewis, quien define una base como toda sustancia capaz de interaccionar con otra donando un par de electrones. Al igual que en el caso de los ácidos carboxílicos, las aminas son menos fuertes como bases que sus análogos inorgánicos. El resto R de la molécula de amina afecta su carácter básico a través de su interacción con el par de electrones no compartidos del N. Las aminas reaccionan con ácidos minerales para dar las correspondientes sales de amonio.



A causa de su capacidad de formar sales, las aminas insolubles en agua se pueden solubilizar por tratamiento con ácidos diluidos, ya que de esa manera se convierten en sales solubles. Así es posible separar compuestos con grupo amino de otras sustancias orgánicas insolubles en agua y en ácidos. Los alcaloides se pueden extraer de las hojas, raíces o corteza de las plantas mediante soluciones acuosas de ácidos. De hecho muchos compuestos que contienen grupo amino se usan como fármacos y suelen administrarse como sales (solubles en agua), en lugar de aminas libres (insolubles en agua). La amina libre se puede regenerar de sus sales por tratamiento con bases fuertes, generalmente NaOH.



Un ejemplo de sal de amonio cuaternario es la colina presente en algunos lípidos complejos formando parte de la cabeza polar del mismo.

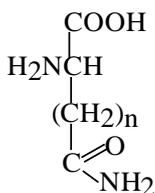


Carácter nucleofílico. Las aminas reaccionan con centros deficientes en electrones tales como el átomo de carbono del grupo funcional de un anhídrido para dar amidas por reemplazo de un hidrógeno del amino por un grupo acilo.

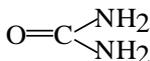
Tanto la basicidad como la nucleofilidad disminuyen cuando el par no compartido de electrones del átomo de nitrógeno está comprometido en estructuras resonantes (ciclos de puritas y pirimidinas).

AMIDAS

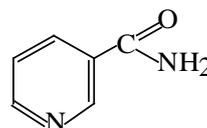
Las aminas primarias y secundarias reaccionan con agentes acilantes para dar amidas; las terciarias no, en estas últimas no hay átomo de hidrógeno unido al nitrógeno que se pueda reemplazar por el grupo acilo. Si lo que reacciona con el agente acilante es NH_3 se obtiene una **amida** primaria, los aminoácidos asparragina y glutamina presentan ejemplos de esta clase de amida, definida así porque el átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono carbonílico.



asparragina $n=1$
glutamina $n=2$



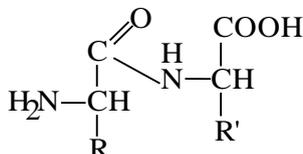
urea



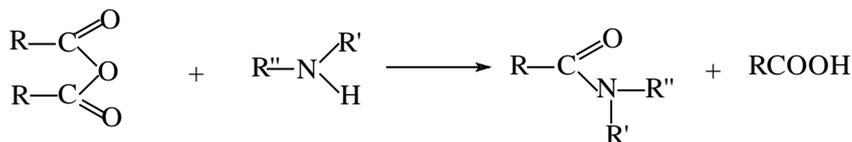
nicotinamida

La nicotinamida (vitamina Pp), que forma parte de la estructura del NAD^+ y del NADP^+ , y la urea son también amidas primarias. La glutamina actúa como sustancia de almacenamiento temporal del nitrógeno de la dieta en mamíferos, para transportarlo a las distintas partes del organismo. Por otro lado, en el hígado y riñón existen glutaminasas (enzimas) encargadas de liberar el grupo NH_2 para que pueda ser utilizado en la síntesis de urea que es la vía de eliminación de N en animales superiores.

Desde el punto de vista biológico el grupo amida es fundamental ya que enlaza los distintos aminoácidos que forman una proteína, une el grupo carboxilo de un aminoácido con el amino del siguiente. Como el grupo amino de la mayoría de los aminoácidos es primario, las uniones peptídicas son **amidas secundarias**:

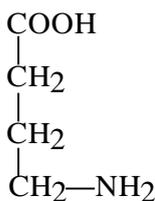
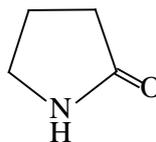
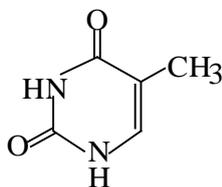


En el siguiente esquema puede verse que cuando lo que reacciona es una amina secundaria ($\text{R}'\text{R}''\text{NH}$) se obtiene una **amida terciaria**:

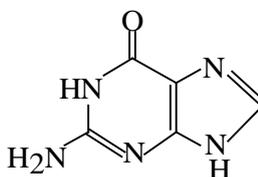


Un ejemplo natural de este tipo de amida es la unión peptídica del grupo amino del aminoácido prolina (único aminoácido codificable con grupo amino secundario) en la secuencia proteica. Esta característica juega un papel también único en la conformación de las proteínas globulares, debido a que las amidas terciarias carecen del átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno.

Se han analizado ya varios ejemplos de moléculas orgánicas con más de un grupo funcional donde estos grupos reaccionan formando ciclos. Lo mismo sucede cuando un grupo carboxilo y un amino están presentes en una misma molécula, éstos reaccionan intramolecularmente para formar una amida cíclica que se denomina **lactama**, así del ácido γ -aminobutírico resulta la γ -butirolactama. La estructura lactama está presente en algunas bases purínicas como guanina, y pirimidínicas como timina, que forman parte de los ácidos nucleicos.

ácido γ -aminobutírico γ -butirolactama

timina



guanina

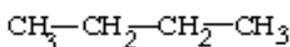
ESTEREOQUÍMICA

Una característica omnipresente en todas las interacciones bioquímicas es la estereoespecificidad. Las interacciones antígeno-anticuerpo resultan paradigmáticas en ese sentido, de la misma manera que la interacción entre el sitio activo de una enzima y el correspondiente sustrato, en la cual además de la interacción química debe existir una correspondencia espacial, por eso en los seres vivos se analiza la estereoquímica de las reacciones. La estereoespecificidad es una cualidad característica de la lógica molecular de las células vivas. Constituye la base sobre la que se construye la forma biológicamente activa de todas las proteínas, enzimas (catalizadores biológicos) entre ellas.

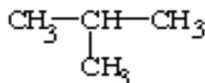
A diferencia de los compuestos inorgánicos, las biomoléculas están formadas en general por un número alto de átomos, en una proporción relativa que está dada por su fórmula molecular. Antes de describir la distribución espacial de los mismos, es necesario analizar las posibles formas en que se pueden unir los átomos para una dada fórmula molecular.

En forma general se denominan isómeros (del griego iso: igual, mero: parte) a aquellas sustancias que a pesar de ser diferentes tienen la misma fórmula molecular, poseen el mismo número de la misma clase de átomos.

Isomería de cadena. Es el tipo más simple de isomería, así la fórmula molecular C_4H_{10} representa tanto a butano como a metilpropano, que se conocen como isómeros estructurales o de cadena, porque lo único que varía es el ordenamiento de la estructura hidrocarbonada.

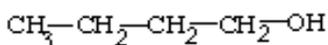


butano

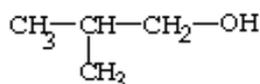


metilpropano

El 1-butanol y el 2-metil-1-propanol presentan el mismo tipo de isomería.

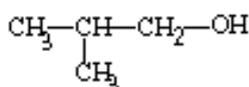


1- butanol

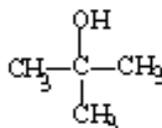


2-metil-1-propanol

Isomería de posición. Ocurre cuando los isómeros difieren en la ubicación de un grupo funcional en el esqueleto hidrocarbonado, que es el mismo en ambos casos. La fórmula $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ corresponde a los dos alcoholes cuyas estructuras son:

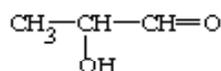
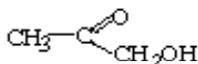
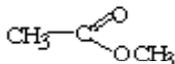
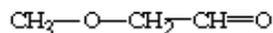
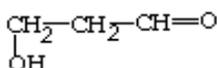
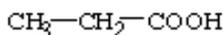


2-metil-1-propanol



2-metil-2-propanol

Isomería de función. Este tipo de isomería ocurre cuando compuestos de distintas familias (con grupos funcionales diferentes) tienen la misma fórmula molecular. La fórmula $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$ representa a diferentes sustancias, entre las que se encuentran un ácido carboxílico, tres aldehídos, una cetona y un éster:



ESTEREOISOMERÍA

En las formas de isomería anteriores los isómeros surgen de uniones alternativas entre los átomos de una misma fórmula mínima. Existen otro tipo de isómeros, denominados estereoisómeros, en los cuales las uniones entre los diferentes átomos son idénticas, pero los grupos formados difieren en su ubicación en el espacio. En los estereoisómeros grupos idénticos están unidos al mismo esqueleto hidrocarbonado, difiriendo sólo en su distribución espacial. Existen dos tipos de estereoisómeros: ópticos y geométricos.

ISOMERÍA ÓPTICA

Si se tiene en cuenta que la estructura de la mayoría de las moléculas que forman la biosfera descansa sobre esqueletos hidrocarbonados donde la mayor parte de los átomos de carbono presentan una estructura tetraédrica, se llega a la conclusión que los enlaces covalentes y los grupos funcionales de las mismas, a pesar de tener una importancia central con vistas a su función, no son los únicos factores a considerar cuando se trata de sustancias tridimensionales. En la mayoría de los casos resulta de crucial importancia la distribución de los átomos de las biomoléculas en el espacio.

En algunos compuestos orgánicos con la misma fórmula molecular, grupos idénticos (formados por los mismos átomos) pueden estar distribuidos en dos o más formas tridimensionales (estereoisómeros) químicamente indistinguibles, que difieren en su actividad biológica o bien sólo una de las cuales es biológicamente activa. Esta especificidad por una determinada configuración molecular es una característica universal de las interacciones biológicas.

Se puede decir que todas las interacciones bioquímicas son tridimensionales.

Estereoisómeros. El término deriva del griego y se refiere a compuestos que formados por los mismos grupos sólo difieren en la distribución espacial (estéreo) de los mismos. Todo objeto que no pueda ser superpuesto con su imagen especular se denomina quiral (del griego *kiros*: mano). Las manos, los guantes, los zapatos, un tirabuzón son objetos quirales. Tienen carácter derecho e izquierdo.

Por otro lado un cubo, un plato, una taza con asa, son aquirales porque pueden superponerse con su imagen especular, lo cual implica que son objetos idénticos.

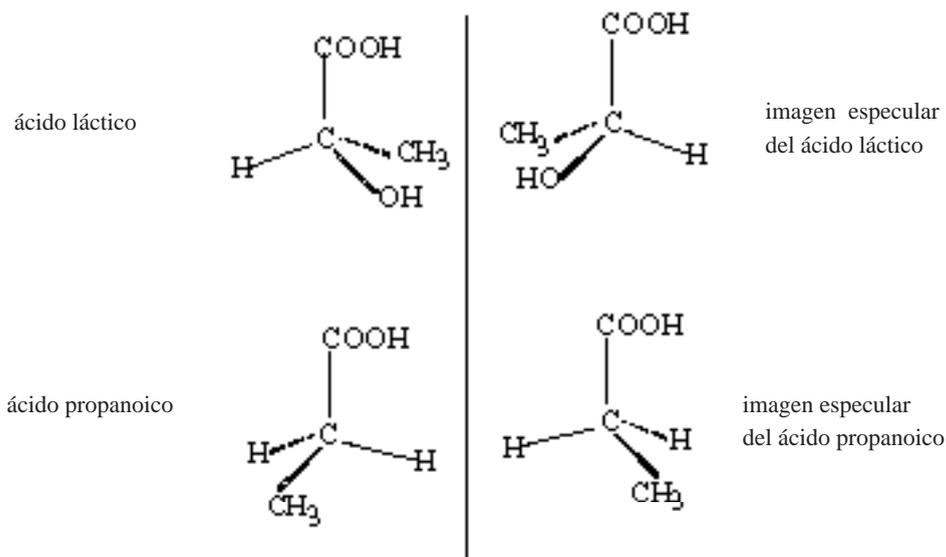
La quiralidad es una consecuencia de la disimetría (falta de elementos de simetría). Los objetos y sustancias quirales tienen carácter derecho o izquierdo, como una mano o un tirabuzón. Los pares de objetos así relacionados son uno la imagen especular del otro y no pueden superponerse.

Sobre la base de estos conceptos se define como átomo de carbono quiral, C^* , a aquel carbono tetraédrico unido a cuatro sustituyentes (grupos) diferentes. En metabolitos primarios, particularmente en monosacáridos y aminoácidos, existen C^* todos los cuales son átomos de carbono secundarios.

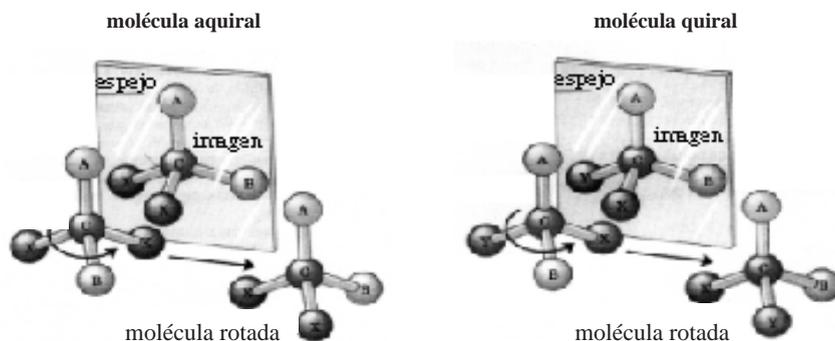


Configuración. Se denomina así al arreglo tridimensional de los átomos o grupos unidos a un C* tetraédrico.

Representación gráfica. Para trasladar la estructura tridimensional de un carbono tetraédrico al plano del papel se utiliza una línea llena para indicar uniones en el plano, cuña para indicar los grupos que salen hacia adelante del plano y línea punteada para los que van hacia atrás del mismo. Al considerar la estructura espacial de los ácidos propanoico y láctico, cuyas fórmulas moleculares difieren sólo en un átomo de oxígeno, se observa que en la fórmula desarrollada del segundo un hidroxilo ocupa el lugar que tiene un átomo de hidrógeno el primero. A la izquierda del siguiente esquema se encuentran las dos moléculas y a la derecha sus imágenes especulares.

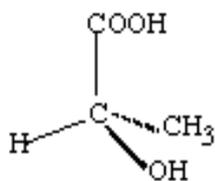


En la figura siguiente se pueden visualizar los modelos moleculares de una molécula quiral y una que no lo es, y las relaciones entre éstos y sus imágenes especulares.

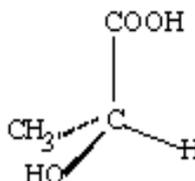


En ambas figuras se analiza lo que ocurre que al rotar sobre el eje vertical, la molécula aquiral rotada (A,B,X,X, ácido propanoico) se puede superponer con su imagen especular, lo cual indica que se trata de la misma molécula. Por el contrario, no es posible superponer la molécula quiral (A,B,X,Y) con su imagen especular, lo cual indica que la molécula quiral y su imagen especular son dos moléculas diferentes; de modo que si se superponen dos de sus cuatro sustituyentes, los otros dos quedarán indefectiblemente en posiciones opuestas.

En el caso del ácido láctico hay cuatro grupos distintos unidos al átomo de carbono central: OH, H, CH₃, COOH. No es posible superponer una molécula de (+)-láctico con una de (-)-láctico simplemente porque son diferentes. Las moléculas que difieren de su imagen especular constituyen un tipo de estereoisómeros denominados enantiómeros (enantio: opuestos, sus valores de poder rotatorio son iguales en valor absoluto y opuestos en signo). Dibujar las estructuras de un par de enantiómeros para una molécula con un C* es relativamente fácil. Basta el intercambio de dos grupos cualesquiera alrededor del C* para obtener el otro enantiómero. Así por ejemplo, en el caso del ácido láctico el intercambio de H por OH resulta en el otro enantiómero (la imagen especular). Los signos más (+) o menos (-) que preceden el nombre de la sustancia indican su carácter dextrógiro o levógiro, el cual no surge de la representación gráfica y sino de la determinación de una propiedad física, el poder rotatorio, que se mide utilizando un instrumento llamado polarímetro.



ácido (-) láctico

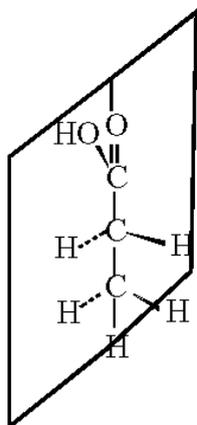


ácido (+) láctico

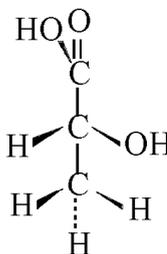
La característica estructural más común (aunque no la única) que origina quiralidad en las moléculas es la presencia de un átomo de carbono quiral.

Al analizar esta característica en el par de moléculas orgánicas ya mencionadas, ácido propanoico y ácido láctico, se observa que en el ácido propanoico existe un plano de simetría perpendicular al plano de la hoja que lo corta según el eje de la cadena hidrocarbonada, que contiene al grupo carboxilo (planar) y respecto del cual los átomos de hidrógeno están simétricamente ubicados. En el caso del ácido láctico, no es posible dibujar ese plano de simetría porque en el átomo de carbono central habría un hidrógeno de un lado y un hidroxilo del otro.

ácido propanoico



ácido láctico



Propiedades ópticas. Poder rotatorio

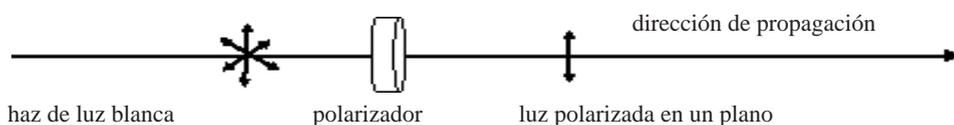
La mayoría de las propiedades físicas de un par de enantiómeros son idénticas: su punto de fusión, punto de ebullición, solubilidades en distintos solventes, densidades, índices de refracción y espectros. Sin embargo, difieren en un importante aspecto y es en la forma en que interactúan con la luz polarizada.

Las sustancias que tienen uno o más C^* son en general quirales, lo cual se evidencia a través de una propiedad física de la que carecen el resto de las bio-moléculas, denominada poder rotatorio. Por esa razón se dice que son ópticamente activas.

El polarímetro, aparato utilizado para medir el poder rotatorio, determina el ángulo de desviación del vector campo eléctrico de un haz de luz monocromática cuando interactúa con una molécula ópticamente activa.

La desviación del haz de luz polarizada ocurre hacia la derecha para las sustancias dextrógiras y hacia la izquierda para las levógiras.

La luz se define como un movimiento ondulatorio que involucra campos eléctricos y magnéticos oscilantes, los cuales forman ángulos rectos con la dirección de propagación de la misma. Cuando un electrón libre interactúa con la luz, oscila a la frecuencia de la luz en la dirección del campo eléctrico y en fase con él. En la luz normal, los vectores del campo eléctrico de las ondas luminosas se orientan en todos los planos posibles que contienen la dirección de propagación del haz de luz. La luz polarizada plana es aquella en que los vectores del campo eléctrico de todas las ondas luminosas vibran en el mismo plano, llamado plano de polarización, se obtiene haciendo pasar luz blanca normal a través de un polarizador, que es una lente que sólo permite el paso de ondas que vibran en un determinado plano.



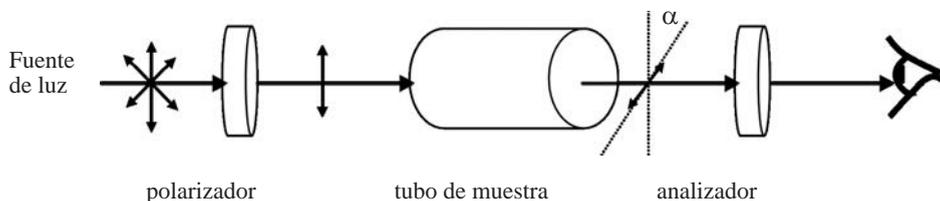
En las moléculas los electrones no son libres de oscilar igualmente en todas las direcciones. Su polarizabilidad es «anisotrópica», lo cual significa que es diferente en distintas direcciones. Cuando los electrones oscilan en las moléculas en respuesta a la luz polarizada plana, tienden generalmente a oscilar fuera del plano de polarización debido a su polarizabilidad anisotrópica, creando nuevos componentes del vector campo eléctrico. El resultado es la modificación de los campos eléctrico y magnético de la luz incidente que se manifiesta a través de un giro de su plano de polarización. Este tipo de interacción ocurre para toda molécula que se atraviese en el camino de un haz de luz polarizada.

En el caso soluciones de moléculas aquirales, para cada molécula que gira el plano de polarización en un sentido, existe otra idéntica a la primera pero orientada como imagen especular de la misma, con el efecto contrario; consecuentemente el rayo de luz polarizada después de atravesar este tipo de molécula emerge sin sufrir cambios en su plano de polarización. Se dice que el compuesto es ópticamente inactivo.

En una solución de un enantiómero de una molécula quiral, el plano de polarización de la luz será afectado por cada interacción una de esas moléculas durante su paso por la muestra, pero ese efecto no podrá ser neutralizado por la molécula que es imagen especular porque no está presente en esta

solución (ya que es otra sustancia: el otro enantiómero). Así habrá un giro neto en el plano de polarización de la luz al emerger que será resultado de la sumatoria de todas las interacciones del rayo de luz con las moléculas de ese enantiómero en su trayecto por la muestra. Es fácilmente entendible, así, que un par de enantiómeros desvían la luz polarizada en igual módulo y sentidos opuestos. Se dice que los compuestos que se comportan de esta manera son ópticamente activos.

Se podría decir que el estudio de compuestos ópticamente activos se remonta a principios del siglo XIX cuando Biot investigaba la naturaleza de la luz polarizada. Encontró moléculas orgánicas como el azúcar y el alcanfor, que al ser atravesadas por un haz de luz polarizada, producían una rotación de su plano de polarización. El polarímetro es el instrumento que se usa para medir la magnitud de esa rotación.



Antes de introducir la muestra en el tubo, el analizador se debe colocar paralelo al polarizador, permitiendo el paso total del haz de luz, con lo que se observa la máxima intensidad posible. Al introducir la muestra se produce la rotación del plano de polarización de la luz y para poder volver a ver la misma intensidad de la luz que al principio habrá que rotar el analizador en un ángulo igual en magnitud y sentido al que produjo la muestra sobre el plano de polarización de la luz incidente. Este ángulo se nombra con la letra griega α . Para sustancias que rotan el plano a la derecha, dextrógiras, esa cualidad se indica con el signo (+) precediendo su nombre; y para las que lo rotan a la izquierda, levógiras, con un signo (-). Es importante puntualizar los siguientes conceptos:

El carácter levógiro o dextrógiro de una molécula ópticamente activa sólo se puede determinar en forma empírica utilizando el polarímetro.

El carácter levógiro o dextrógiro NO se puede deducir de su configuración.

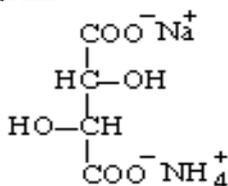
Pero, ¿cómo es posible saber cuál configuración corresponde, por ejemplo, a la sustancia dextrorrotatoria? Los químicos lo ignoraron por mucho tiempo y trabajaron con configuraciones relativas. En 1951 Bijvoet determinó la posición de los átomos en una molécula con estructura cristalina utilizan-

do difracción de rayos X. A partir de entonces se conoció la configuración absoluta de los centros estereogénicos.

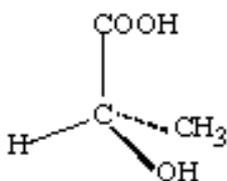
Dado que cada molécula ópticamente activa tiene la capacidad de girar el plano de polarización de la luz, es obvio que la magnitud de α depende del número de moléculas que atraviesa el rayo, es decir de la concentración de la muestra y de la longitud del tubo que la contiene. Otros factores que influyen son la longitud de onda de la luz incidente y la temperatura. Para estandarizar el método de medida se define rotación específica de un compuesto como la obtenida cuando se usa luz monocromática de 589 nm (línea D del Na) para una muestra con una concentración de 1 g/100 ml en un tubo de 2 dm de longitud a una dada temperatura. Si se realiza la medida en un polarímetro, que nos da el valor del ángulo de rotación α , ese valor se obtiene con el siguiente cálculo:

$$\left[\alpha \right]_D^T = \frac{\text{rotación observada } \alpha(\text{grados})}{\boxed{\text{largo } L \text{ (dm)} \cdot \text{concentración } C \text{ (g/ml)}}} = \frac{\alpha}{L \cdot C}$$

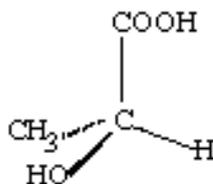
Treinta y cinco años después que Biot descubriera la actividad óptica, Pasteur encontró que de una solución ópticamente inactiva de tartrato de sodio y amonio precipitaban dos tipos de cristales que separó mecánicamente. Notó que todos los cristales eran asimétricos, o sea quirales. Encontró dos clases de cristales, imágenes especulares entre sí cuyas soluciones desviaban el plano de la luz polarizada en un ángulo igual en magnitud pero en sentidos opuestos; ahora se sabe que se trataba de los dos enantiómeros. La mezcla resultaba inactiva porque tenía 50% de cada enantiómero con lo cual la desviación óptica producida por el producto levógiro es neutralizada por una igual y opuesta producida por igual número de moléculas del dextrógiro. A tales mezclas se las llama racémicas o racemato. El término racémico viene de racemis (racimo), ya que así llamó Pasteur a la mezcla de cristales ópticamente inactiva que se producían en la fabricación del vino. Se adelantó a su tiempo relacionando estos hechos con estructuras moleculares asimétricas y opuestas para cada tipo de cristal. Van't Hoff y Le Bel confirmaron su teoría 25 años después. La estructura del tartrato de sodio y amonio es la siguiente:



La causa más común de quiralidad en las moléculas orgánicas es la presencia de un C*, cada uno de los cuales se denomina también centro estereogénico. En el tartrato de sodio y amonio pueden verse dos C*. Existen sin embargo moléculas que por carecer de elementos de simetría, a pesar de no tener C*, son quirales, pero no son comunes entre los productos naturales; y otras que no lo son a pesar de tenerlos.



ácido (-)-láctico

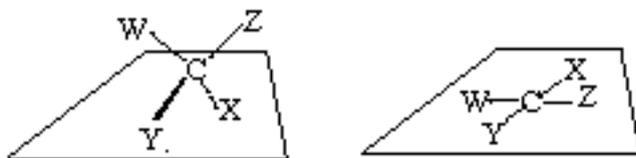


ácido (+)-láctico

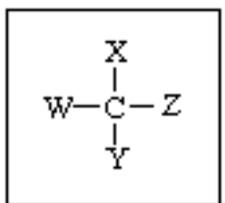
Resuelto el problema de la representación gráfica, fue necesario encontrar una forma de nomenclatura que permitiera designar a cada una de esas configuraciones.

Hasta ahora se han analizado moléculas que presentan sólo un centro quiral. Existe sin embargo un grupo muy importante de biomoléculas, los hidratos de carbono, que presentan más de un centro quiral; la representación gráfica de tales moléculas no resultaría clara si no existiera un método estandarizado para hacerlo.

En todos los casos la construcción de modelos moleculares es la mejor manera de ver estas estructuras en el espacio, pero cuando esto no es posible el método de proyecciones de Fischer (1891) resulta muy útil para compuestos con un átomo de carbono quiral (aminoácidos) o más (hidratos de carbono). Según esta convención el átomo de carbono tetraédrico se representa por dos líneas cruzadas. Las líneas horizontales representan enlaces que salen de la página hacia el lector y las verticales se proyectan hacia atrás de la misma. Se podría visualizar pensando que con los cuatro sustituyentes en cruz la molécula se comprime sobre el plano del papel hasta aplanarla, de la siguiente manera:

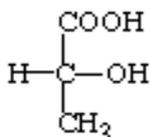


De modo que sobre el plano del papel, vista de frente la molécula queda:

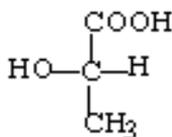


Fischer, establece además que en este tipo de representación, la cadena hidrocarbonada se escribe en forma vertical con el átomo de carbono más oxidado arriba y con los sustituyentes de todos los átomos de carbono secundarios escritos en forma horizontal, sobrentendiéndose que las uniones verticales van hacia atrás y las horizontales hacia adelante del plano del papel.

Define para los enantiómeros la siguiente nomenclatura, que es utilizada tanto en aminoácidos como en azúcares: D cuando el sustituyente (OH en los azúcares, NH_2 en los aminoácidos) queda a la derecha y L cuando queda a la izquierda en la fórmula escrita verticalmente con el carbono más oxidado arriba y numerada de arriba hacia abajo.

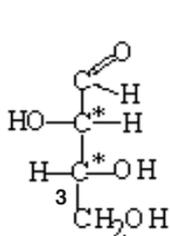


ácido D-láctico

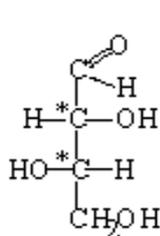


ácido L-láctico

Cuando hay más de un C^* en la cadena, se dice que el compuesto es de la serie D ó L de acuerdo a la posición del sustituyente en el último C^* de esa cadena. En el caso de la treosa que tiene dos C^* , ese carbono es el C-3.



D-treosa



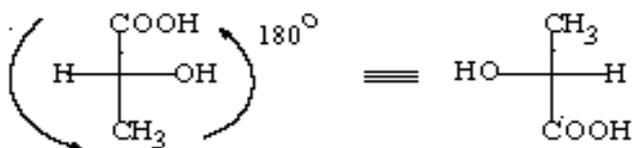
L-treosa

Resulta fácil reconocer un par de enantiómeros cuando se emplean estas proyecciones, que evidencian que uno es siempre imagen especular del otro. Por supuesto uno es D y el otro es L y en cada enantiómero cada C* es la imagen especular del correspondiente en el otro enantiómero.

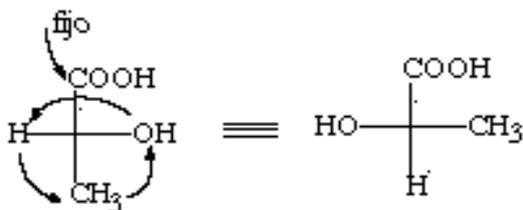
La serie a la que pertenece una molécula quiral (D o L) no tiene relación alguna con el valor o signo de su poder rotatorio.

A veces resulta necesario comparar representaciones distintas de las moléculas; siendo necesario tener en cuenta que las proyecciones de Fischer pueden ser giradas en el plano sólo según dos movimientos:

1. Se puede girar toda la molécula 180° para obtener el mismo enantiómero, pero no 90° ni 270° que daría como resultado el otro enantiómero.



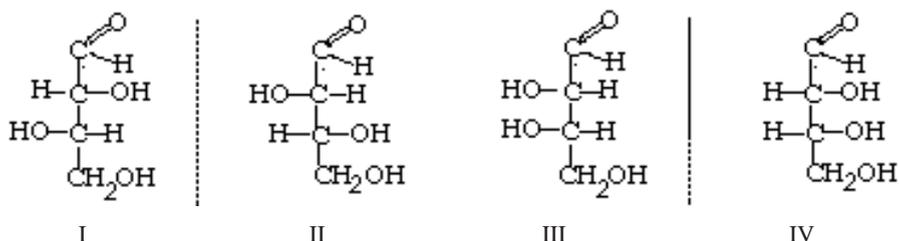
2. Un grupo puede mantenerse fijo, el carboxilo en este caso, mientras los otros tres giran en sentido igual u opuesto al de las agujas del reloj.



Diastereómeros

Surge ahora el tema del número de estereoisómeros posibles en moléculas con más de un C*. Al considerar el caso de un hidrato de carbono con dos C*, se observa que todas las combinaciones espaciales posibles dan como resultado cuatro estereoisómeros. Se trata de dos pares de enantiómeros; pero ¿cuál es la relación existente entre los que no son imágenes especulares entre sí (no son enantiómeros) pero tampoco son superponibles? Se denominan diastereómeros los pares de estereoisómeros que tengan esa

característica. En el siguiente esquema se pueden observar dos pares de enantiómeros y cuatro pares de diastereómeros.



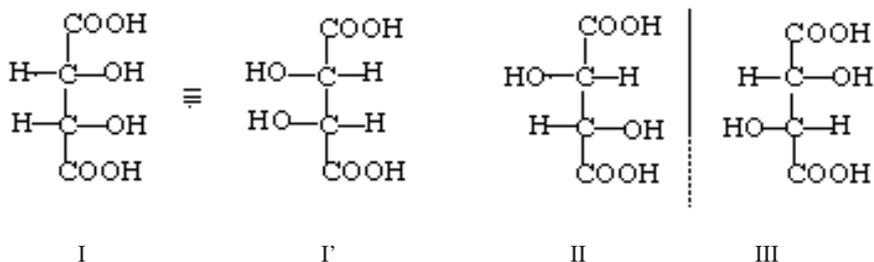
enantiómeros: I y II ; III y IV

diastereómeros: I y III ; I y IV ; II y III ; II y IV.

Como regla general, en todos los pares de diastereómeros hay átomo/s de carbono quiral/es de idéntica configuración en ambos isómeros y otro/s con configuración opuesta (imagen especular).

Se puede decir que una molécula con n centros quirales conduce a un máximo de 2^n estereoisómeros o 2^{n-1} pares de enantiómeros.

En el caso de la treosa $n=2$ se obtiene precisamente ese número máximo = 4. Pero no siempre ocurre así; la presencia de un plano de simetría en compuestos con más de un C^* resulta en una disminución del número de estereoisómeros posibles. Tal es el caso del ácido tartárico:



Las imágenes especulares II y III no son superponibles y, por lo tanto, son un par de enantiómeros, pero I y I' son idénticas lo cual puede corroborarse haciendo girar 180° una de ellas y obteniendo como resultado la otra. Esto se debe a que existe un plano de simetría que divide a esta molécula en dos partes que son imágenes especulares una de la otra; el

resultado es una molécula no quiral a pesar de tener dos C^* , que es por lo tanto ópticamente inactiva. Así en el caso del ácido tartárico existen tres estereoisómeros, sólo dos de los cuales son ópticamente activos, II y III; el tercero que se puede representar como I ó I', se denomina forma meso. Así se definen los compuestos que a pesar de tener C^* no son quirales, y por tanto carecen de actividad óptica.

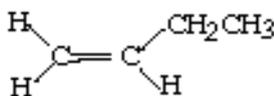
Propiedades físicas, químicas y biológicas de los estereoisómeros

Con excepción de los enantiómeros que sólo difieren en el signo del poder rotatorio, los diastereómeros difieren además en propiedades físicas tales como punto de fusión, densidad, solubilidad, etc. En el caso particular de los enantiómeros se verifica que tienen idénticas propiedades químicas y físicas, excepto por el signo del poder rotatorio (única propiedad que los diferencia físicamente); sin embargo difieren en algo más importante desde el punto de vista de las células vivas, presentan diferente tipo de actividad biológica o bien sólo uno es biológicamente activo.

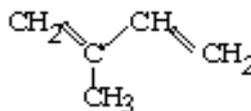
ISOMERÍA GEOMÉTRICA

Existen biomoléculas que contiene dobles enlaces y/o estructuras cíclicas, que les imprimen cierto grado de rigidez, dando lugar a la aparición de isómeros geométricos.

Alquenos. En moléculas donde sólo hay enlaces simples (uniones σ) los distintos átomos y grupos pueden girar alrededor de cada uno de esos enlaces simples pasando de una forma a otra con relativa facilidad. Sin embargo, los grupos unidos por un doble enlace no pueden girar alrededor del mismo sin romper el enlace π . Como consecuencia de la rigidez del doble enlace los grupos unidos a los átomos de C del enlace π están fijos en el espacio unos respecto de los otros. Esto no genera ningún tipo de isomería cuando por lo menos uno de los dos átomos de C involucrados en el doble enlace, tiene unidos dos grupos iguales, tal como sucede en el 1-buteno y en el isopreno (unidad repetitiva de los terpenos), en los que uno de los dos átomos de C del doble enlace está unido a dos H.

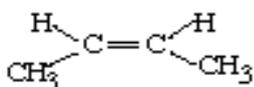
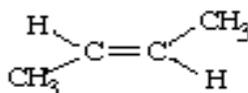


1-buteno

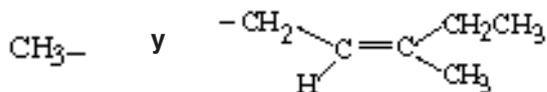


isopreno

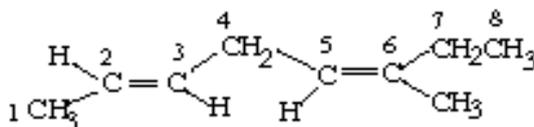
Cuando cada uno de los átomos de C involucrados en un doble enlace tiene los dos sustituyentes diferentes son posibles dos tipos de estereoisómeros, llamados isómeros geométricos. Al analizar una molécula simple como el 2-buteno, se observa que debido a la imposibilidad de rotación alrededor del doble enlace, se pueden plantear dos estructuras posibles correspondientes a dos moléculas diferentes (que no pueden ser planteadas en el caso del 1-buteno, porque no habría diferencia entre ambas):

*cis*-2-buteno*trans*-2-buteno

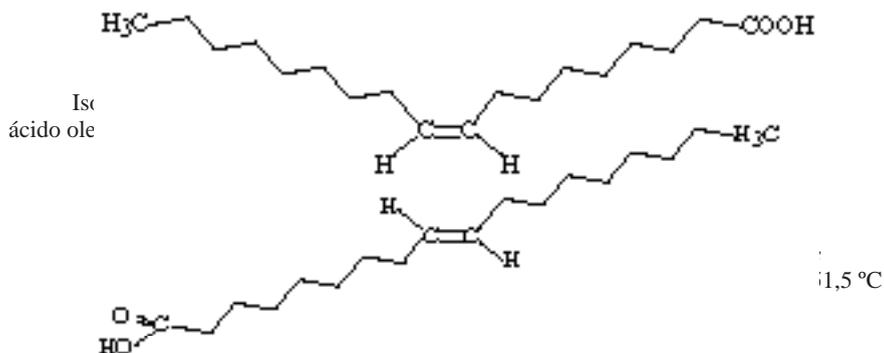
Se dice que si los dos grupos más grandes (CH_3 en este caso) unidos a cada átomo de carbono del doble enlace, están del mismo lado respecto de él, se trata del isómero *cis* (del latín: en este lado), mientras que si están en lados opuestos se trata del isómero *trans* (al otro lado). Si en una molécula existe más de un doble enlace, se debe analizar cada uno separadamente. Al analizar el caso del 6-metil-2,5-octadieno, se observa que en el doble enlace entre C-2 y C-3, cada átomo de carbono tiene dos sustituyentes diferentes, por lo que se puede asegurar que hay isomería geométrica. En esa doble ligadura, los dos grupos más pequeños son átomos de hidrógeno y los voluminosos son:



Como los grupos voluminosos están ubicados en lados opuestos del doble enlace, se trata del isómero *trans*. El mismo tipo de análisis aplicado al segundo doble enlace, entre C-5 y C-6, lleva a concluir que presenta isomería *cis*, porque los grupos más voluminosos unidos a cada átomo de carbono de ese doble enlace están del mismo lado.

*(trans, cis)*-6-metil-2,5-octadieno

Este tipo de nomenclatura se utiliza en la designación de los ácidos grasos insaturados presentes en las moléculas de los lípidos saponificables. El ácido oleico de 18 carbonos con un doble enlace entre C-9 y C-10 es un ejemplo.

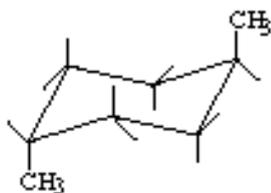


El ácido oleico (isómero cis) está ampliamente distribuido en la naturaleza no así el ácido elaidico (isómero trans). La diferente distribución en el espacio de los grupos unidos a los átomos de carbono del doble enlace determinan una gran diferencia en su punto de fusión, y por ende en su estado físico en la naturaleza. También los ácidos linoleico y linolénico, con dos y tres dobles enlaces, respectivamente, presentan isomería cis en los mismos. La fluidez de los ácidos grasos es fundamental en la estructura de las membranas biológicas y está directamente relacionada con el punto de fusión de estos compuestos.

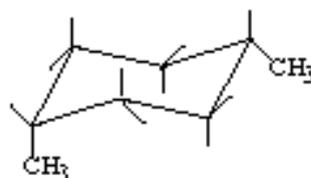
Compuestos cíclicos. En el caso de los compuestos cíclicos, no existen uniones π pero la presencia del anillo es el factor que determina la restricción en la rotación alrededor de todas las uniones σ involucradas en su formación. La presencia de sustituyentes en dos átomos de carbono del ciclo, da la oportunidad de la existencia de dos isómeros posibles según esos sustituyentes se ubiquen del mismo lado o en lados opuestos respecto del plano del ciclo.

Bayer estudió la estabilidad de los sistemas carbonados cíclicos en relación con la distorsión de los ángulos entre los orbitales atómicos de los átomos de carbono tetraédricos del ciclo, como resultado de la formación del mismo. Probó que los ciclos pequeños (tres y cuatro carbonos) son inestables y que la estabilidad aumenta al aumentar el número de carbonos del anillo, pasando por un máximo de seis. El ciclo de seis átomos es uno de los más difundidos en la naturaleza. Tales anillos no son planos sino

que tal como lo sugiriera Bayer adoptan una conformación tridimensional más estable denominada silla, que evita las tensiones producidas por la deformación de los ángulos de unión. Es posible visualizar un plano paralelo al del anillo por encima y por debajo del cual se ubican los sustituyentes.



trans-1,4 dimetilciclohexano



cis-1,4 dimetilciclohexano

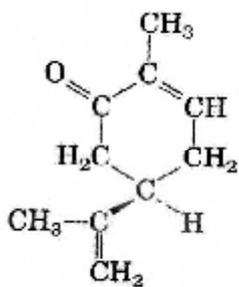
En el caso de los ciclohexanos disustituídos existe la posibilidad que los dos sustituyentes estén del mismo lado respecto del plano del anillo o de lados opuestos. La nomenclatura que se usa para designar los dos isómeros es *cis*, *trans* definidas de la misma manera, pero ahora respecto del plano del anillo.

Relevancia del estudio de la estereoquímica desde el punto de vista biológico

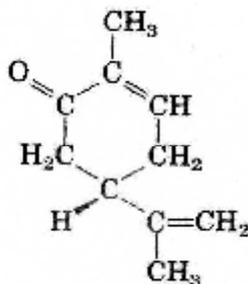
La estereoespecificidad es una cualidad característica de la lógica molecular de las células vivas. Considerando que cada una de las reacciones biológicas que ocurre en un ser vivo es catalizada por una enzima en forma estereoespecífica, resulta obvia la relevancia de la estereoquímica en las interacciones biológicas.

Todas las interacciones bioquímicas son tridimensionales.

La estructura tridimensional de las moléculas es fundamental en la unión de un sustrato con el centro catalítico de una enzima, donde es necesaria una complementariedad espacial además de química para que se produzca la interacción biológica; complementariedad que es también necesaria en la unión de una molécula de hormona con su receptor en la superficie celular o en el reconocimiento de un antígeno por un anticuerpo específico. Por ejemplo, receptores sensoriales de las membranas de los sistemas biológicos pueden distinguir entre estereoisómeros. La figura (a) muestra dos enantiómeros que huelen diferente, y la (b) dos enantiómeros con diferente sabor.

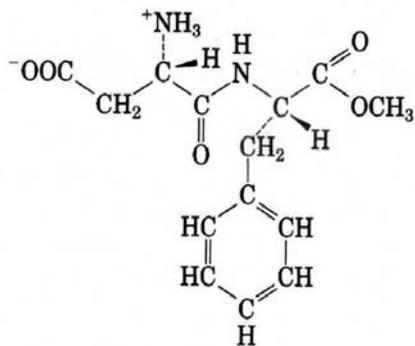


R-Carvona
(menta)

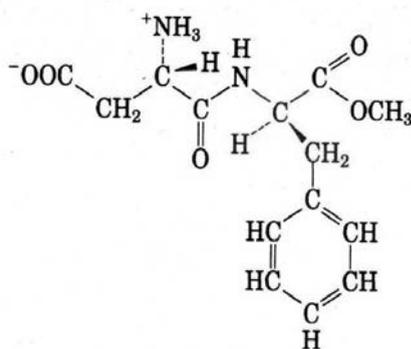


S-Carvona
(alcaravea)

(a)



L-Aspartil-L-fenilalanil metil éster
(aspartamo) (dulce)



L-Aspartil-D-fenilalanil metil éster
(amargo)

(b)

LÍPIDOS

Los lípidos se definen desde un punto de vista operacional más que estructural como la fracción extraíble de un tejido animal o vegetal utilizando solventes orgánicos no polares (éter, cloroformo, éter de petróleo, etc.); siendo la solubilidad el factor que los agrupa. Comprende un conjunto estructuralmente heterogéneo, que se puede agrupar en dos fracciones: a) saponificable cuyos miembros más destacables son grasas, aceites, ceras, fosfatidilglicéridos, glicoglicéridos y esfingolípidos; y b) insaponificable compuesto fundamentalmente por terpenoides y esteroides. Incluye entre estos últimos, factores accesorios específicos de la dieta, las vitaminas A, D, E y K que son liposolubles.

Los mamíferos necesitan para mantenerse y lograr un crecimiento óptimo pequeñas cantidades de las vitaminas liposolubles y de algunos ácidos grasos no saturados: linoleico y linolénico (los lactantes experimentan desarrollo deficiente y lesiones cutáneas si se alimentan con leche descremada por largos períodos). Si bien los lípidos son importantes desde el punto de vista nutricional para el crecimiento de los niños, pueden obviarse en la dieta, ya que son sintetizados a partir de otros productos nutritivos a velocidad suficiente para mantener un crecimiento y salud normales.

FRACCIÓN SAPONIFICABLE

Incluye a todos los lípidos que pueden ser saponificados, es decir todos aquéllos que presenten uniones éster. Desde un punto de vista estructural se pueden definir dos grupos: simples y compuestos, tales que en el caso de los simples los productos de hidrólisis son ácidos grasos y glicerol o un alcohol de cadena larga; y en los compuestos ácidos grasos, glicerol o esfingosina, fosfato y un amino alcohol u otro alcohol o hidrato de carbono.

LÍPIDOS SIMPLES

Los glicéridos (grasas y aceites) constituyen una gran parte de los lípidos que cumplen función de reserva y protección de los mamíferos. Éstos junto con las ceras, forman el grupo de los lípidos simples. Los lípidos simples del organismo constituyen una reserva de energía química potencial. Los lípidos producen por gramo más del doble de la energía que libera la misma cantidad de hidratos de carbono o proteínas.

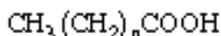
Aceites y grasas constituyen aproximadamente un 10% del peso de los mamíferos, y están distribuidos en cantidades variables en todos los órganos, en contraste con las plantas, donde abundan sólo en semillas y frutos. En los animales, aceites y grasas tienen una segunda función que está relacionada con el hecho que en muchos mamíferos parte de los lípidos se localizan subcutáneamente cumpliendo una función de protección contra traumas mecánicos y pérdidas excesivas de calor en un medio ambiente con temperaturas muy bajas. Esto último se evidencia más en los mamíferos marinos. Las ceras cumplen funciones de protección tanto en animales como en vegetales.

El factor común presente en la fracción saponificable, tanto en lípidos simples como en compuestos es el conjunto de los ácidos grasos, los que se encuentran libres o esterificando sustancias con función alcohólica. Los más comunes se hallan representados en el siguiente cuadro, en el que se indica el número de átomos de carbono; el número, isomería geométrica y posición de los dobles enlaces (2 *cis*- $\Delta^{9,12}$) y los puntos de fusión:

Número de carbonos	Dobles enlaces	Nombre vulgar del ácido	p.f. (°C)
12	0	láurico	44,2
14	0	mirístico	53,9
16	0	palmitico	63,1
18	0	esteárico	69,6
20	0	araquídico	76,5
24	0	lignocérico	86,0
16	1 <i>cis</i> - Δ^9	palmitoleico	-0,5
18	1 <i>cis</i> - Δ^9	oleico	13,4
18	2 <i>cis, cis</i> - $\Delta^{9,12}$	linoleico	-5,0
18	3 <i>cis, cis, cis</i> - $\Delta^{9,12,15}$	linolénico	-11,0
18	3 <i>cis, cis, cis</i> - $\Delta^{9,11,13}$	oleosteárico	
20	4 <i>cis, cis, cis, cis</i> - $\Delta^{5,8,11,14}$	araquidónico	-49,5

Es posible sacar algunas conclusiones sobre la estructura de los ácidos grasos:

1. Son en su mayor parte ácidos monocarboxílicos de cadena hidrocarbonada lineal y acíclica. Las características físicas de cada ácido carboxílico (estado físico y solubilidad) dependen de su peso molecular, determinado por el número de átomos de carbonos en la cadena.



$n \leq 2$ líquido volátil soluble en agua (butírico)

$n = 4 - 6$ líquido no volátil insoluble en agua (caproico, caprílico)

$n \geq 8$ sólido insoluble en agua (cáprico, láurico)

Con el aumento n ocurre un aumento de número de dipolos transitorios por molécula, incrementándose paralelamente el número de interacciones entre moléculas que conducen a un mayor grado de ordenamiento. Así los ácidos grasos pasan del estado líquido más volátil característico de los más livianos (menor número de átomos de carbono) al estado sólido en los más pesados.

La solubilidad en agua disminuye con el aumento de la cadena hidrocarbonada, porque aumenta el carácter no polar de la molécula minimizándose la influencia del par de puentes de hidrógeno que puede establecer el grupo carboxilo con el agua. Los primeros miembros de la serie son solubles en agua; y tiene solubilidad en agua semejante al correspondiente alcohol con un átomo de carbono menos, así el ácido butírico es tan soluble como el n -propanol, mientras el n -butanol y el ácido pentanoico son parcialmente solubles en agua.

2. En general, tienen un número par de átomos de carbono ya que durante la lipogénesis se van agregando bloques de dos átomos de carbono transportadas por la coenzima A como acetil CoA.
3. Pueden ser ácidos saturados o no saturados con uno o más dobles enlaces cis. Sin embargo, no es frecuente hallar un doble enlace en la porción de la molécula comprendida entre el grupo carboxilo y el noveno átomo de carbono. En la mayoría de los casos los sistemas

de dobles enlaces son no conjugados, en el reino vegetal existen sin embargo algunos ejemplos de sistemas conjugados, tal es el caso del ácido oleo-esteárico de 18 carbonos (ácido octadecatrienoico) con dobles enlaces en C₉₋₁₀, C₁₁₋₁₂ y C₁₃₋₁₄.

La presencia de dobles enlaces involucra en todos la existencia de isomería geométrica. Los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados son biosintetizados con isomería cis. Los modelos moleculares compactos de los ácidos de 18 carbonos, saturado (esteárico) y con una insaturación (oleico) muestran su estructura en el espacio

ácido esteárico

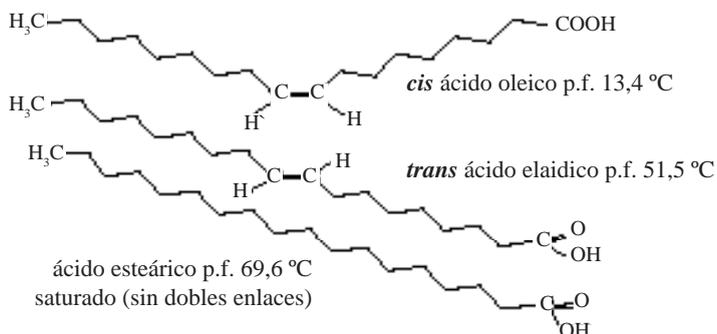


ácido oleico



Adaptado de Chemistry II Water and Organic Molecules, Farabee, M.J. 1992-19990

Al comparar los modelos moleculares de los ácidos oleico y esteárico surgen claramente las diferencias físicas entre los ácidos grasos saturados e insaturados. Los primeros, en general, son sólidos, mientras que los segundos, se presentan como líquidos a temperatura ambiente. La existencia de dobles enlaces cis da por su rigidez, menor capacidad de acercamiento entre moléculas, así las fuerzas de dispersión (London), cuya intensidad es inversamente proporcional a distancia entre los dipolos transitorios de las moléculas que interactúan, son menos efectivas que en el caso de cadenas sin dobles enlaces en que la capacidad de rotación alrededor de todos los enlaces simples C-C les da la posibilidad de mayor acercamiento.



La figura anterior muestra la estructura espacial del ácido trans más común, el ácido elaidico, producido durante el proceso de hidrogenación de aceites vegetales para la obtención de margarinas.

Como cada doble enlace cis en los ácidos insaturados disminuye sus puntos de fusión respecto de los correspondientes saturados, los puntos de fusión serán menores al aumentar el número de dobles enlaces, tal como se puede comprobar en la tabla anterior.

Si la isomería de los ácidos insaturados naturales fuese trans resultaría en una distribución espacial semejante a la del ácido saturado, dándole características físicas (p.f.) parecidas, y el doble enlace perdería su efecto modulador sobre la fluidez.

El carácter de mosaico fluido de las membranas biológicas está relacionado con una mayor proporción en la cantidad de ácidos grasos insaturados cis en los lípidos complejos que las forman.

La presencia de dobles enlaces es de gran utilidad desde el punto de vista de la industria alimentaria ya que a partir de diferentes aceites vegetales y de pescado se preparan por hidrogenación las margarinas, que contienen hasta 30% de ácidos grasos trans. Por otro lado, los dobles enlaces reaccionan con facilidad frente al oxígeno del aire haciendo posible la ruptura de la cadena hidrocarbonada en fragmentos menores responsables del mal olor y sabor que aparecen cuando el aceite o la manteca se tornan rancios.

Ceras. La fórmula general de una cera es RCOOR' , y a partir de ellas se obtienen por hidrólisis un ácido graso y un alcohol, ambos de cadena larga.

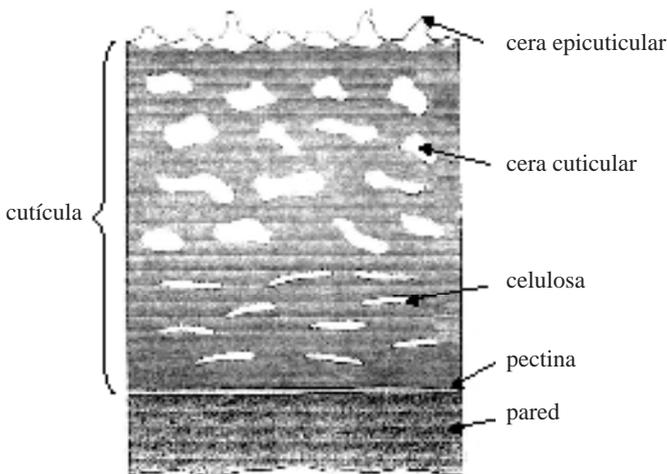
La cera carnauba y la cera de abeja $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COO}(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_3$, (hexadecanoato de triacontilo, cuya estructura se detalla a continuación, son sustancias naturales de este tipo.



Las ceras están relacionadas con la función de protección de organismos animales y vegetales, constituyendo una barrera entre ellos y el entorno. En los animales cubren las plumas de las aves y pelos de los mamíferos con el fin de evitar el contacto de la epidermis con el agua.

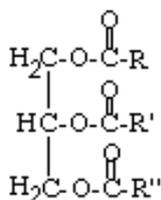
En los vegetales las ceras forman parte de la cutícula de las hojas y frutos, que recubre la pared celular externa y está estructurada como una red de biopolímeros de carácter lipídico que protegen el interior de las plantas de cambios en el ambiente y del ataque de patógenos e insectos. La cutina, es un poliéster lipídico que cubre las células epidérmicas de la parte aérea de muchas plantas superiores. Los modelos propuestos sugieren que la cutina está formada por ácidos grasos hidroxilados y epoxidados de cadena larga, siendo los de 16 y 18 átomos de carbono los más comunes. Las uniones éster entre los ácidos grasos hidroxilados determinan que este biopoliéster hidrofóbico presente un alto nivel de entrecruzamiento, incluyendo en su interior ceras acompañadas por derivados hidrocarbonados del tipo de alcoholes y aldehídos. Dado que los poros formados en la red de la cutina son grandes es poco probable que este polímero tenga como fin evitar pérdidas de agua, se cree que además de contribuir a la rigidez de la hoja, evita la penetración de patógenos. Las células de las raíces de las plantas que forman la endodermis están rodeadas por paredes vegetales que contienen otro polímero fuertemente lipofílico, la suberina, que también se encuentra en superficies dañadas. Los mismos modelos proponen una base estructural semejante para la suberina, en forma de poliéster mucho menos entrecruzado, con mayor proporción de componentes de naturaleza fenólica, incluyendo compuestos fenólicos fenilpropanoides similares a las ligninas, todos derivados del ácido cinámico, como el ácido cumárico, además de cumarinas derivadas del ácido ohidroxicinámico, con propiedades antifúngicas. Las diferencias estructurales entre suberina y cutina no son muchas, excepto porque la suberina deriva de ácidos grasos más largos que no presentan grupos alcohol secundario ni grupos epoxi, por lo que es aún más hidrofóbica que la cutina

El siguiente esquema representa en forma simple la estructura de la cutícula vegetal con la parte externa recubierta de cera epicuticular, debajo de la cual la cutícula propiamente dicha está formada por cutina con cúmulos de cera. Más cerca de la pared, la capa de cutina incluye fibras de celulosa. Finalmente una capa de pectinas separa la cutina de la pared celular vegetal. La suberina es un polímero presente en las paredes celulares de las partes subterráneas de las plantas terrestres, y también en partes leñosas y en zonas donde hubo heridas que sanaron.



Las ceras epicuticulares recubren el exterior de la cutina, y actúan como barrera protectora frente a pérdidas de agua por transpiración excesiva, acción de patógenos, radiaciones solares y algunos contaminantes. Algunos metabolitos secundarios forman parte de ellas, como alcanos lineales (n-alcanos), ésteres, alcoholes y ácidos grasos de cadena larga, los mismos compuestos con cadenas hidrocarbonadas más cortas constituyen las ceras intracuticulares, en proporciones genéticamente determinadas y moduladas en cada individuo por el estado ontogénico, fisiológico y por efectos del entorno. Cetonas, dicetonas, aldehídos, dioles y terpenoides los acompañan en las ceras epicuticulares, e interactúan formando estructuras cristalinas o amorfas, según las características de los diferentes componentes.

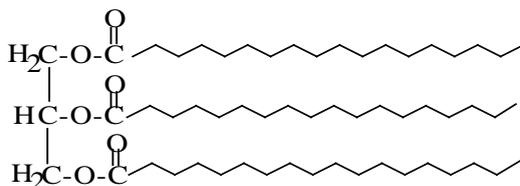
Glicéridos (grasas y aceites). Tanto las grasas como los aceites son ésteres de un triol de tres átomos de carbono, el glicerol también llamado glicerina, con ácidos grasos. La estructura general es:



homoglicérido R = R' = R''

heteroglicérido R, R', R'' diferentes entre sí

Esta estructura corresponde a un triglicérido porque el glicerol tiene sus tres hidroxilos esterificados. La fórmula semidesarrollada del triestearato de glicerilo es:



Tanto los triglicéridos como las ceras son compuestos no polares, como puede deducirse del predominio de los fragmentos no polares (las cadenas hidrocarbonadas) en su fórmula general y tienen por lo tanto, carácter hidrofóbico. En la naturaleza, los triglicéridos se encuentran mezclados con diglicéridos y monoglicéridos en los cuales el glicerol conserva uno o dos hidroxilos sin esterificar.

Dependiendo de la proporción de ácidos grasos saturados que esterifican al glicerol los glicéridos se clasifican como grasas o aceites. Las grasas, en las que predominan los ácidos grasos saturados, son en general de origen animal y sólidas a temperatura ambiente, mientras los aceites, líquidos en las mismas condiciones, pueden ser de origen animal, o vegetal (mayormente en semillas y frutos) y tienen una mayor proporción de ácidos grasos no saturados.

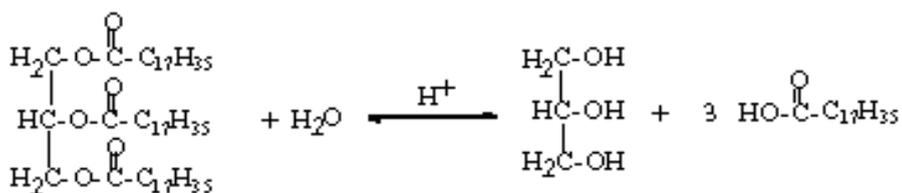
Polaridad

Todos los lípidos simples (ceras, grasas y aceites) son no polares e hidrofóbicos.

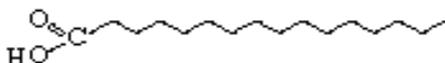
Reacciones

El tipo de función química común a todos los lípidos saponificables es la función éster. La hidrólisis de un éster puede lograrse fuera de un sistema biológico utilizando catálisis ácida o básica. En el caso del triglicérido triestearina:

1. Hidrólisis ácida

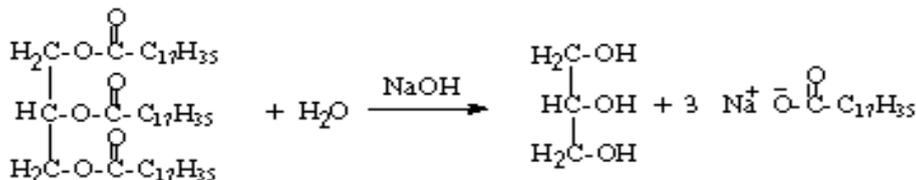


ácido graso

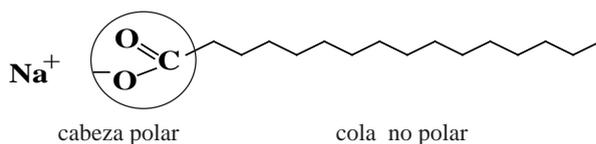


Se trata de una reacción reversible ya que en idénticas condiciones se puede obtener el éster a partir del alcohol y del ácido. Desde el punto de vista del estudio de la composición lipídica de productos naturales conviene una reacción completa es decir irreversible. Ésta es posible cuando el medio de hidrólisis es básico.

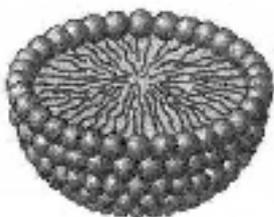
2. Hidrólisis básica o saponificación



Con NaOH acuoso, los ácidos se obtienen como sales de sodio con poder detergente, razón por la cual fueron denominados jabones. Este comportamiento se debe a que la molécula presenta una cabeza polar (soluble en agua) y una cadena hidrocarbonada larga (no polar) soluble en medios no polares, lo cual les da carácter anfipático. A diferencia del grupo carboxilo de un ácido graso sin disociar obtenido en la hidrólisis ácida, el cual sólo puede formar puente de hidrógeno con dos moléculas de agua, el grupo carboxilato atrae con su carga negativa a numerosas moléculas de agua, que forman una capa de solvatación a su alrededor.



Como en estos casos se obtienen jabones la reacción se llama de saponificación. El curso de la reacción se favorece debido a que la porción inicial de jabón que se forma actúa como detergente, debido a su capacidad de formar micelas. La formación de micelas surge como respuesta al carácter hidrofóbico de las cadenas hidrocarbonadas, que en agua, tienden a agruparse hacia el centro de las mismas, mientras las cabezas polares ($\text{COO}^- \text{Na}^+$) se ubican hacia el exterior en contacto con el medio acuoso:



Adaptado de Biología celular y molecular. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore and Darnell.

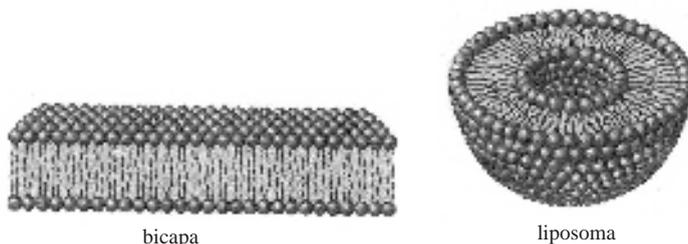
Este tipo de agrupamiento en el medio acuoso sólo ocurre cuando la cabeza polar está unida a una cola no polar. Una vez terminada la reacción de saponificación, el jabón y la glicerina formados son solubles en agua, lo cual permite la separación de la fracción saponificable de la no saponificable, insoluble en agua. Este hecho da lugar a la técnica más frecuentemente utilizada en los procesos separativos de lípidos naturales. Así, se define la fracción saponificable como la porción del total de los lípidos extraídos de un tejido que después de la saponificación es soluble en agua e insoluble en éter u otro solvente no polar, e incluye a todos los compuestos que presentan uniones éster. La fracción insaponificable constituida por moléculas con funciones químicas distintas de la función éster, no experimenta cambios con la saponificación, y sigue siendo insoluble en agua y soluble en solventes no polares.

Debe hacerse notar que algunas sustancias anfipáticas, en las que la cabeza polar no es iónica, pueden solubilizarse en solventes no polares (hexano, éter de petróleo) en ese caso forman una micela inversa a la anterior, es decir, con las cabezas hidrofílicas (lipofóbicas) hacia adentro, y las colas hidrofóbicas (lipofílicas) hacia fuera, que van a interactuar fácilmente con un medio no polar semejante a su estructura.

LÍPIDOS COMPUESTOS

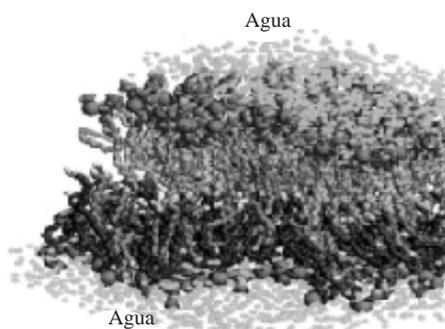
Dentro de la fracción saponificable se encuentran también los lípidos compuestos, que incluyen en su estructura fragmentos polares y/o iónicos

de carácter hidrofílico, además de los ácidos grasos, lo que permite definirlos como sustancias anfipáticas. El carácter anfipático surge de la presencia simultánea en los lípidos compuestos de una parte polar que en algunos casos es iónica y en otros no, denominada cabeza polar e hidrofílica, y otra no polar denominada cola de naturaleza hidrofóbica, constituida fundamentalmente por las cadenas hidrocarbonadas de los restos acilo. En las sales de los ácidos grasos resultantes de la saponificación, la cabeza polar es el grupo carboxilato y existe una sola cola no polar. Este tipo de sustancias anfipáticas tiende a agruparse en los medios acuosos en forma de micelas. Otras moléculas anfipáticas comunes en los sistemas biológicos presentan dos colas no polares, siendo demasiado voluminosas para formar micelas y tienden a formar bicapas o bien liposomas que interaccionan con el medio acuoso tanto en el interior como en el exterior, y que se pueden representar esquemá



Adaptado de *Biología celular y molecular*. Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore and Darnell.

La bicapa lipídica es la base estructural de las membranas biológicas. La existencia de una barrera que separe el contenido celular acuoso de su entorno también acuoso, y el de las organelas del citoplasma, es una condición imprescindible para la vida en nuestro planeta. Las membranas cumplen esa función y regulan el flujo de metabolitos y sales hacia el interior y exterior de la célula con ayuda de biomoléculas con estructura proteica.



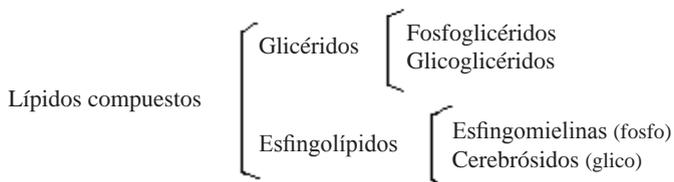
Interacción de una membrana con el medio biológico (acuoso) a través de sus cabezas hidrofílicas

La estructura de las membranas es consecuencia del carácter anfipático de los lípidos compuestos, que de acuerdo con la teoría de Gibbs, los hace ubicarse en las interfases. La organización energéticamente más favorable de estas sustancias en los sistemas biológicos, acuosos, es aquella en la que la interacción de las colas no polares con el medio acuoso es mínima, lo cual se logra con la formación de la bicapa lipídica, base estructural de la membrana. Las interacciones hidrofóbicas son las principales responsables de su formación, las fuerzas de dispersión entre cadenas hidrocarbonadas de los grupos acilo las estabilizan.

Las bicapas tienden a ser extensas y a cerrarse sobre sí mismas de manera que no existan extremos hidrocarbonados expuestos a la interacción con el agua del medio biológico. Se autoreparan porque la presencia de un orificio es energéticamente desfavorable. En forma general, se puede decir que los lípidos compuestos forman una barrera de permeabilidad y establecen compartimientos, mientras las proteínas son responsables de los efectos dinámicos que se llevan a cabo en las membranas. El modelo del mosaico fluido para la membrana contempla además la posibilidad de rotación y movimiento lateral de los lípidos y proteínas que la componen. Existe un tercer componente en las membranas plasmáticas, se trata de los hidratos de carbono que, entre otras, tienen funciones de reconocimiento.

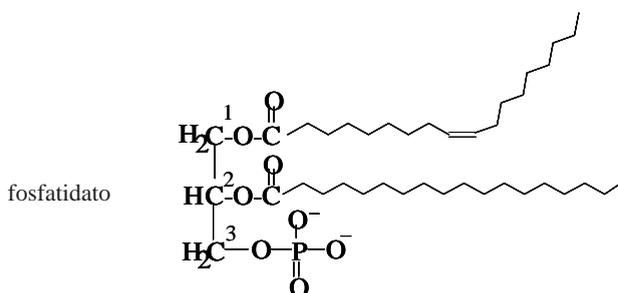
Los restos hidrocarbonados de los grupos acilo de los ácidos grasos son una parte fundamental de los lípidos compuestos que forman la membrana y constituyen la componente hidrofóbica de los mismos. Aproximadamente, la mitad de los grupos acilo de los lípidos de la membrana plasmática son saturados, es decir no contienen dobles enlaces, el resto contiene uno o más dobles enlaces con configuración *cis*, a la cual indudablemente deben su fluidez y capacidad de moverse lateralmente dentro de la bicapa. Los dobles enlaces *cis* impiden el acercamiento de las cadenas hidrocarbonadas necesario para llegar al estado sólido a través del tipo particular de interacciones de Van der Waals que son las fuerzas de dispersión, resultando en un aumento de fluidez y de capacidad de movimiento. Además de los restos acilo existen varios otros componentes formando parte del total de la molécula de un lípido compuesto, que se obtienen por separado en la hidrólisis ácida del mismo.

Dada la diversidad de los bloques que los forman, se hace difícil una clasificación adecuada de los lípidos compuestos, aunque parece conveniente la que establece, dependiendo de los productos de su hidrólisis ácida, una separación entre glicéridos, que dan glicerol y esfingolípidos que dan esfingosina como uno de los productos de la misma.



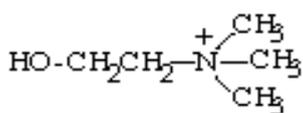
Glicéridos compuestos

Fosfoglicéridos o glicerofosfátidos son los más abundantes en las membranas, todos ellos derivan estructuralmente del diacilglicerol-3-fosfato, también llamado fosfatidato.

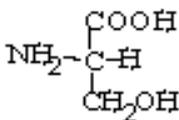


En esta estructura los hidroxilos de C-1 y C-2 del glicerol están esterificados por dos ácidos grasos y el de C-3 por ácido fosfórico. Los fosfolípidos se obtienen de la segunda esterificación del ácido fosfórico con diferentes aminoalcoholes y alcoholes. El ácido fosfórico forma parte, en todos los fosfoglicéridos, de una unión fosfodiéster. Cuando el grupo fosfato se encuentra esterificado por colina se obtienen las lecitinas, pero si los agentes esterificantes son el aminoácido serina o etanolamina, producto de la descarboxilación de la anterior, se obtienen fosfatidilserinas o fosfatidil etanolaminas. Éstas últimas son conocidas como cefalinas, por haber sido aisladas del tejido cerebral.

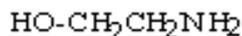
Tanto las cefalinas como las lecitinas son parte importante de las membranas de las células nerviosas, formando además las cubiertas de los alvéolos pulmonares donde actúan por sus propiedades tensioactivas y humectantes. Las propiedades tensioactivas surgen del carácter anfipático de estas sustancias. Al analizar la estructura de la lecitina es posible reconocer la cabeza polar (fosfato + colina) y dos colas no polares (restos acilo).



colina

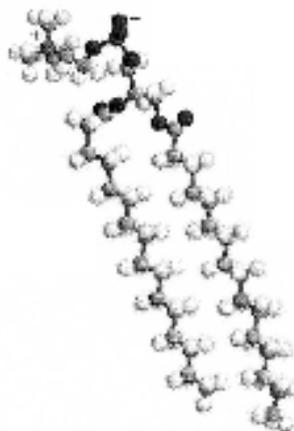
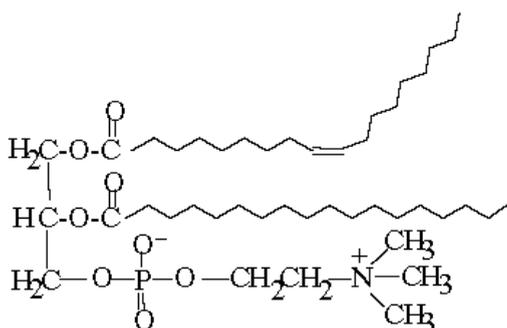


serina



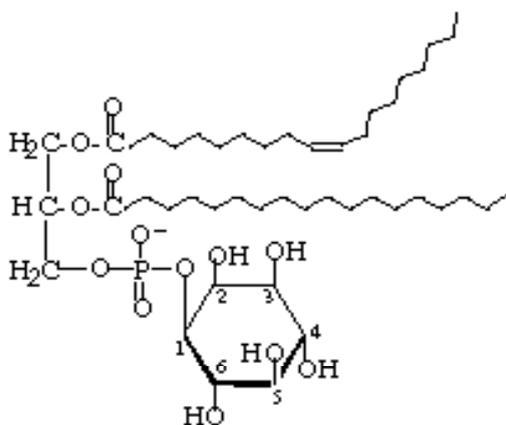
etanolamina

La estructura de una lecitina se puede representar de la siguiente manera:



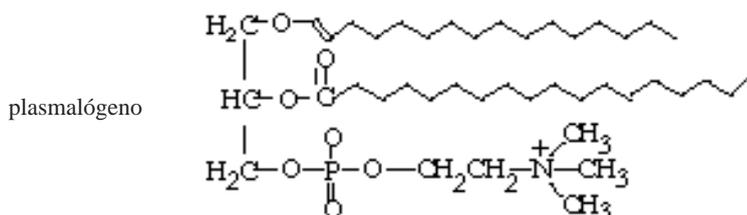
El modelo molecular permite visualizar la distribución de sus átomos en el espacio. Las propiedades tensioactivas de estos compuestos se utilizan en la industria, particularmente en la alimentaria, así se usa lecitina de soja como emulsificante de mayonesas y margarinas. Las lecitinas están presentes en muchas semillas y en la yema de huevo.

Una característica de los aminoalcoholes que esterifican al grupo fosfatidato es que todos tienen un grupo amino, lo cual les otorga cierto grado de basicidad. En la forma de ión amonio de la colina esa característica desaparece. El grupo carboxilo (COOH) en el aminoácido serina, hace que este compuesto sea neutro. Incluido en el conjunto de los glicerofosfátidos existen otros en los cuales el alcohol que esterifica al fosfatidato no contiene ningún grupo amino; tal es el caso del fosfatidil inositol, donde el alcohol es inositol, con la siguiente estructura:



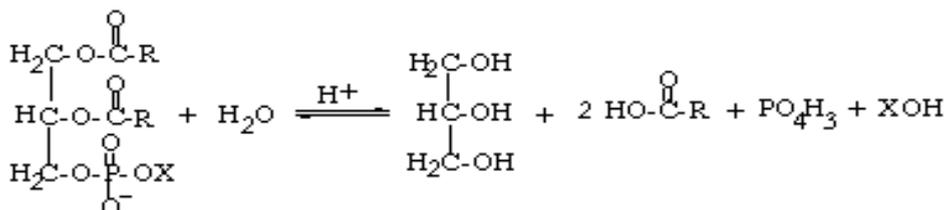
En el caso del fosfatidil inositol, la fosforilación en las posiciones 4 y 5 del inositol catalizada por quinasas específicas conduce al fosfatidil inositol-4,5-difosfato, una molécula clave en el transporte de señales. Determinados estímulos hormonales activan una fosfolipasa que hidroliza este fosfolípido en dos mensajeros intracelulares: diacilglicerol e inositol-1,4,5-trifosfato. El inositol se encuentra distribuido en las plantas como mono-, di- y trifosfato. También se conoce el hexafosfato, con el nombre trivial de ácido fitínico presente en grandes concentraciones en cereales. Se sabe que muchas semillas como habas y nueces, contienen fosfátidos de inositol enlazados glucosídicamente a glicolípidos.

Los plasmalógenos a diferencia de las cefalinas y lecitinas tienen el grupo hidroxilo del C-1 del glicerol-3-fosfato unido a una cadena hidrocarbonada por un enlace vinil éter, en vez de estar unido a un ácido graso, dando entonces por hidrólisis un enol que pasa a la forma aldehídica, mucho más estable.

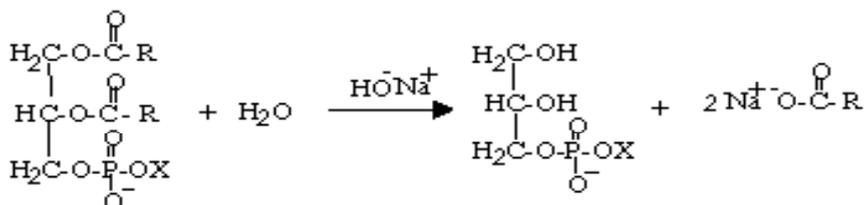


Hidrólisis. Al estudiar los lípidos simples se vio que pueden ser hidrolizados con catálisis ácida o bien con catálisis básica, lo mismo sucede

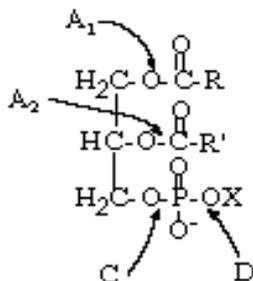
con los lípidos compuestos. La hidrólisis en medio ácido de un fosfolípido produce glicerol, dos moléculas de ácido graso, ácido fosfórico y un alcohol o aminoalcohol, dependiendo del compuesto de partida.



Otra forma de hidrólisis de los fosfoglicéridos es la saponificación. Cuando ésta se realiza en condiciones suaves se forman jabones y el resto de la molécula permanece inalterado, es decir no se rompe ningún éster fosfato, pero si el álcali es concentrado, además de los restos acilo como sales, se separa el alcohol de la cabeza polar, quedando glicerol-3-fosfato que sólo se puede hidrolizar en medio ácido.



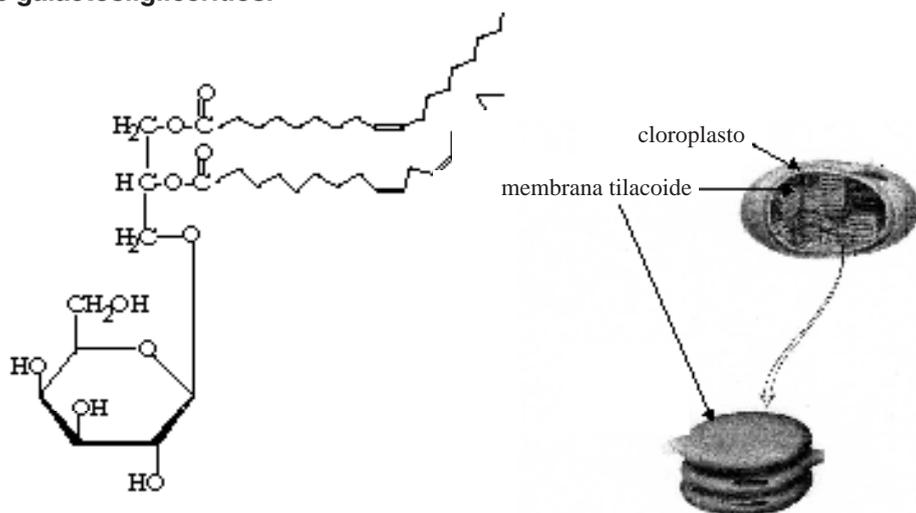
En los sistemas biológicos, los catalizadores son enzimas. Se han aislado fosfolipasas específicas que son instrumentos inestimables para el estudio de la estructura de los fosfoglicéridos. Están agrupados según su especificidad como A₁, A₂, C y D. Los enlaces que hidrolizan se indican en el siguiente esquema:



Las fosfolipasas cumplen dos funciones en la naturaleza; muchas actúan como enzimas digestivas y están presentes en altas concentraciones en el jugo gástrico, secreciones bacterianas y venenos. También participan en las cascadas enzimáticas que generan metabolitos secundarios lipídicos bioactivos en la transducción de señales, tal es el caso de la fosfolipasa A_1 que libera araquidonato, un precursor de las prostaglandinas y la fosfolipasa C que participa en la cascada del fosfoinositol.

La acción de las fosfolipasas también permite la liberación de ácido linolénico, precursor del jasmonato de metilo, la señal volátil que induce la producción de aleloquímicos defensivos en las plantas vecinas de la misma especie cuando una de ellas ha sido atacada por un insecto.

Glicoglicéridos. Dentro de los glicéridos el subconjunto denominado glicoglicéridos corresponde al glicerol esterificado en C-1 y C-2 por grupos acilo, con una unión β -glicosídica a un monosacárido, disacárido, etc., en el C-3, que constituye la cabeza polar. Si bien en este caso la cabeza polar no presenta carga, tiene grupos hidroxilo con capacidad para interactuar con otras tantas moléculas de agua. Los glicoglicéridos más comunes en la naturaleza derivan del mono-sacárido galactosa, de allí su denominación de galactosilglicéridos.



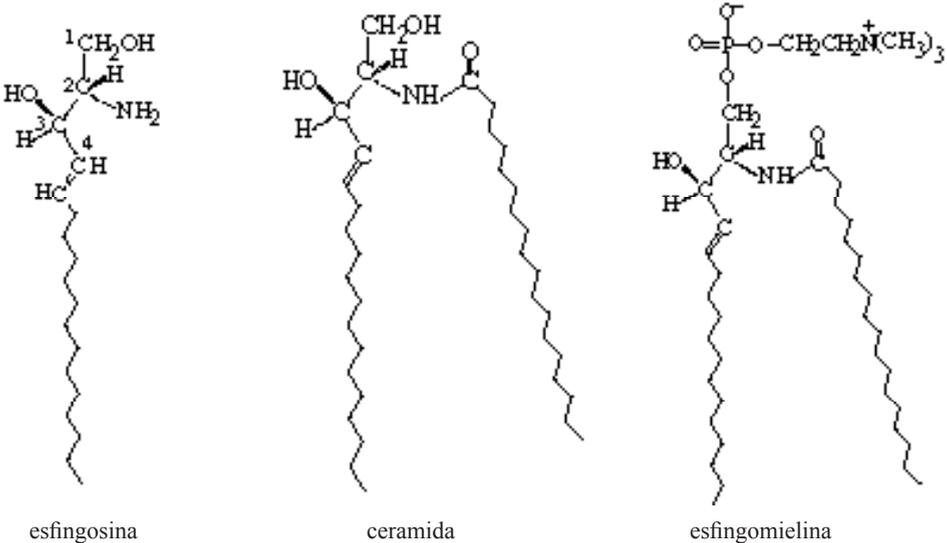
Estos compuestos constituyen alrededor del 60% de los componentes de la membrana tilacoide, parte de la cual se estructura como discos para formar la grana, relacionada con la absorción de luz en los organismos vegetales.

El análisis de los galactosilglicéridos de la membrana tilacoide demuestra una gran abundancia de ácidos insaturados en sus estructuras, siendo linoleico y linoléico los más frecuentes, que contribuyen a darle las características de fluidez que le permiten desempeñar su rol en la etapa lumínica de la fotosíntesis. Las cadenas de transporte de electrones involucradas en la etapa lumínica, requieren la posibilidad de movimientos dentro de la membrana, lo cual depende de su fluidez y está determinado por la cantidad de dobles enlaces presentes.

Aún cuando esta característica está genéticamente determinada para cada especie, se ha encontrado que en ciertas zonas de la Tierra, como respuesta al aumento de temperatura, algunas especies han evidenciado mutaciones que determinan que individuos con una menor proporción de insaturaciones en los galactosilglicéridos sean más aptos en las nuevas condiciones climáticas.

La hidrólisis ácida de un glicoglicérido produce glicerol, dos moléculas de ácido graso y una del monosacárido, mientras la hidrólisis básica sólo resulta en la separación de los resto acilo grasos como las correspondientes sales.

Esfingolípidos. En las membranas es posible encontrar un segundo grupo de lípidos compuestos, aunque en menor proporción que los fosfatidil glicéridos. Los esfingolípidos se caracterizan por tener esfingosina en lugar de glicerol como base estructural de la molécula. La esfingosina es un amino alcohol no saturado con un doble enlace en C-4, un grupo amino en C-2 y dos hidroxilos en C-1 y C-3, respectivamente.



Los esfingolípidos pueden derivar de estructuras relacionadas con la esfingosina como la dihidroesfingosina que, al igual que la primera forma parte de los esfingolípidos presentes en mamíferos; y la fitoesfingosina (4-hidroxi-dihidroesfin-gosina) presente en los esfingolípidos de plantas superiores y levaduras.

Una característica única de este grupo de sustancias es que el ácido graso no está unido a la esfingosina por una unión éster, sino que está unido a su grupo amino a través de una unión amida, dando lugar a una estructura base llamada ceramida de la que derivan todos los esfingolípidos. Las cadenas hidrocarbonadas de los grupos acilo suelen ser más saturadas que los otros lípidos compuestos.

La hidrólisis ácida de estos compuestos rompe la unión amida además de las uniones éster presentes en los esfingolípidos. La unión amida también puede ser hidrolizada en medio básico.

Existen diferentes tipos de esfingolípidos, los más distribuidos en la naturaleza son los siguientes:

Las esfingomielinas resultan de la esterificación del hidroxilo primario de la esfingosina en la ceramida con un grupo fosfato unido a colina. Se encuentran fundamentalmente en membranas celulares de animales como componentes mayoritarios de las vainas de mielina de las células nerviosas. De los tres tipos de esfingolípidos son los únicos que contienen fósforo.

Los cerebrósidos son esfingolípidos en los que el OH primario se encuentra unido a un monosacárido (usualmente galactosa o glucosa) por una unión β -glicosídica. También están presentes en las células cerebrales.

Los gangliósidos a diferencia de los anteriores, presentan un heteropolisacárido en vez de un monosacárido unido en forma β -glicosídica al hidroxilo primario de la ceramida. Son los esfingolípidos más complejos con cabezas polares grandes formadas por oligosacáridos cargados negativamente a pH fisiológico, y pueden incluir una o más unidades de hexosas, hexosaminas, ácido N-acetil-neuramínico o ácido siálico. Están concentrados en gran cantidad en las células ganglionares del sistema nervioso central, especialmente en las terminaciones nerviosas. Los gangliósidos constituyen el 5-8% de los lípidos totales del cerebro concentrados en terminaciones nerviosas y están ubicados siempre hacia el exterior de la membrana plasmática por lo que se piensa pueden desempeñar funciones de reconocimiento.

Rancidez. Es el proceso por el cual los alimentos con alto tenor graso adquieren mal sabor y olor, que resulta de reacciones que modifican la estructura química de los lípidos. El tipo de rancidez depende de la presencia

o no de agua en el alimento. En alimentos que contienen agua como la leche, la crema, la manteca y la mayonesa ocurre rancidez hidrolítica debida a la acción de enzimas (lipasas) que pueden provenir del mismo producto o de microorganismos que lo contaminan, las cuales liberan ácidos grasos volátiles de cadena corta, como el ácido butírico, que otorgan el olor y sabor desagradables característicos.

La rancidez oxidativa se debe a la oxidación de dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados que forma peróxidos o hidroperóxidos, los cuales resultan finalmente en la formación de aldehídos, cetonas y ácidos de menor peso molecular, desagradables al olfato y al paladar. La luz, el calor y la humedad, además de la presencia de ácidos grasos libres y catalizadores inorgánicos como las sales de hierro y cobre aceleran el proceso de descomposición.

La fotooxidación es otro tipo de rancidez que ocurre en ausencia de agua. Es catalizada por la radiación UV y se produce en dobles enlaces de aceites y grasas animales y vegetales por acción del oxígeno molecular formando hidroperóxidos. La presencia de oxidasas contaminantes puede tener el mismo efecto. Este proceso puede afectar las membranas, aunque en los vegetales están protegidas en parte por la presencia de tocoferoles que actúan como antioxidantes.

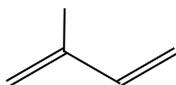
FRACCIÓN INSAPONIFICABLE

Muchos metabolitos secundarios poco polares están incluidos en el extracto no polar (lipídico) de los tejidos vegetales, en general en la fracción insaponificable. Incluye una variedad de sustancias, derivados terpénicos en su mayoría, que pueden presentar funciones OH, HC=O, C=O, pero no uniones éster a ácidos grasos. Incluye lípidos en los que no existen uniones éster a grupos acilo de ácidos grasos. Los miembros más importantes de esta fracción son los terpenoides y los esteroides.

TERPENOIDES

Son también llamados isoprenoides porque surgen de la condensación de dos o más moléculas de isopreno (2-metilbutadieno). Los que surgen de la unión de dos moléculas de isopreno se denominan monoterpenos (C10); los que provienen de la unión de tres, sesquiterpenos (C15); de cuatro, diterpenos (C20); de seis, triterpenos (C30) y de ocho, tetraterpenos (C40).

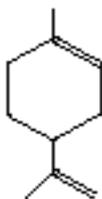
Muchos de ellos están relacionados con las estrategias defensivas de las plantas que los producen. Algunos autores sugieren que los componentes más volátiles también pueden ayudar a vehiculizar el pasaje de otros aleloquímicos a través de la membrana.



isopreno

Los derivados livianos (mono y sesquiterpenos), son metabolitos secundarios que forman parte de los aceites esenciales, y actúan en general como señales químicas volátiles. Las coníferas producen una oleoresina viscosa que es un importante componente de su defensa mecánica y química contra ciertos tipos de escarabajos y sus hongos asociados, que incluye ácidos diterpénicos como el abiético.

Derivados monoterpenoides. El limoneno, el α -pineno y el citral son ejemplos de estos compuestos, éste último es un aldehído relacionado con interacciones planta-insecto.

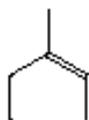


limoneno

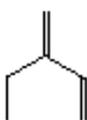


citral

La actividad repelente, tóxica o inhibitoria en diferentes especies de coníferas se debe a mezclas de varios monoterpenos tales como: limoneno, mirceno, careno, pineno y felandreno. Se ha demostrado que mezclas de mono y sesquiterpenos aumentan la resistencia de coníferas frente a hongos patógenos. Alcoholes derivados de monoterpenos, como el cineol, producido por muchas especies posee fuertes efectos fitotóxicos, así los pastos no crecen debajo del follaje de especies de género *Salvia* y *Artemisia* que lo producen entre sus terpenos. Un derivado monoterpénico cetónico conocido por sus propiedades antisépticas, antivirales, bactericidas es el alcanfor.



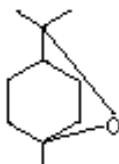
limoneno



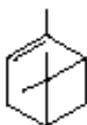
mircene

α -felandreno

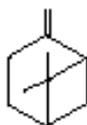
careno



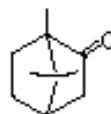
cineol



α -pineno



β -pineno

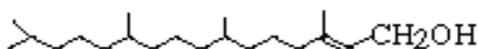


alcanfor

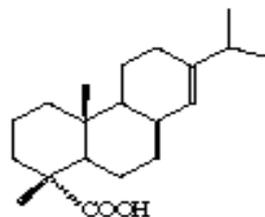
Derivados sesquiterpenoides. Son terpenoides que resultan de la unión de tres restos isopreno. El farnesol es un ejemplo natural de este tipo de estructura, que además de estar presente en los aceites esenciales de diferentes especies, constituye la parte lipídica que permite el anclaje de lipoproteínas integrales en algunas membranas plasmáticas.



Derivados diterpenoides. Su esqueleto hidrocarbonado resulta de la unión de cuatro unidades isopreno. En ellos aparecen diversas funciones químicas (alcoholes, aldehídos, etc.). El fitol, por ejemplo es un derivado alco

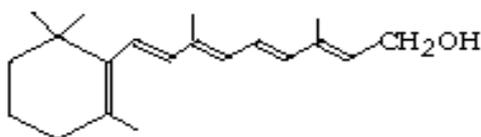


fitol



ácido abiético

La vitamina A, otro diterpeno importante en la naturaleza, es precursora del retineno o retinal relacionado con la función visual. Este pigmento hace las veces de antena para la captación de luz en bacterias fotosintéticas. Tiene además un importante rol en el crecimiento de mamíferos.

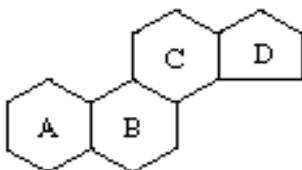


Vitamina A (retinol)

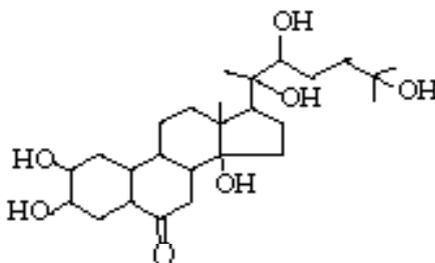
Existe en cantidades grandes en el aceite de hígado de pescado. La vitamina A no existe como tal en los vegetales, a partir de los cuales se pueden aislar sus precursores que son tetraterpenos, los carotenos.

Derivados triterpenoides. Los más distribuidos son esteroides formados por 27 a 29 átomos de C, y hormonas.

Esteroides. Son derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, un tetraciclo (A, B, C, D) que representa la estructura base común a todos los esteroides, en la que puede haber dobles enlaces, hidroxilos, carbonilos, carboxilos, grupos oxo, etc., pero no uniones éster.



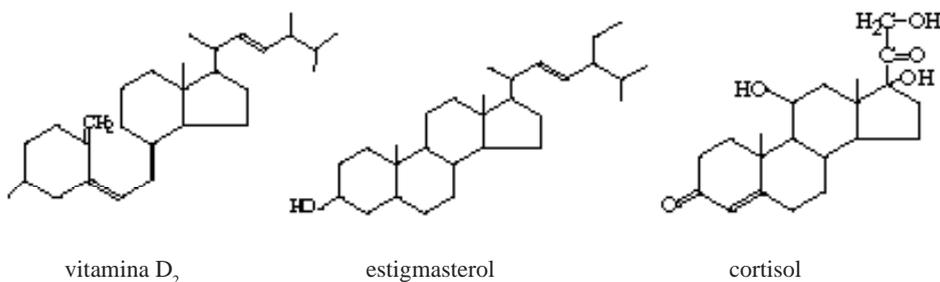
ciclopentanoperhidrofenantreno



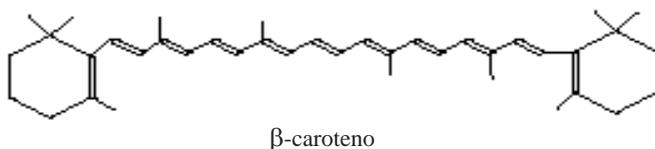
ecdisterona

La ecdisterona, una hormona esteroideal relacionada con la muda en insectos, es producida por algunas especies vegetales e incluye en su estructura seis hidroxilos y un grupo carbonilo.

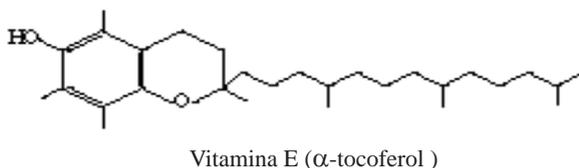
El colesterol, de origen animal y el ergosterol, de origen vegetal, cuyas estructuras se analizaron en el primer capítulo, son esteroides. Los vegetales superiores producen también estigmasterol, y ergocalciferol (vitamina D₂) que se produce cuando el ergosterol es irradiado con luz ultravioleta proveniente del sol, y que actúa como factor regulador de la cantidad de calcio y fósforo en sangre. El cortisol, una hormona adrenal, es otro ejemplo.



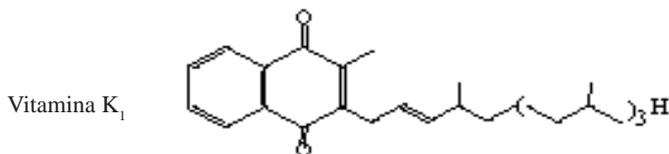
Derivados tetraterpenoides. Los carotenoides son convertidos en vitamina A en el organismo animal, de ellos el más útil es el β-caroteno, ya que a partir de un mol se obtienen dos de vitamina A, mientras que el α- y el γ- carotenos rinden sólo un mol. Carotenos y carotenoides tienen un rol fundamental en todos los organismos fotosintéticos verdes, donde actúan como pigmentos antena en los fotosistemas presentes en la membrana tilacoide de los cloroplastos.



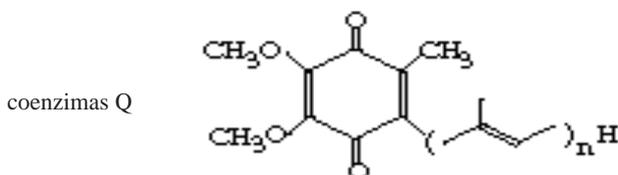
Vitaminas y derivados quinoides. Otros factores alimenticios también se relacionan químicamente con los terpenos, así la vitamina E con una estructura aromática unida a una cadena lateral terpénica, es un antioxidante natural de los tejidos vivos.



El factor antihemorrágico producido por las hojas verdes, la vitamina K, es una 1,4-naftoquinona sustituida con un fragmento de tipo terpénico. Fue aislada de la alfalfa.

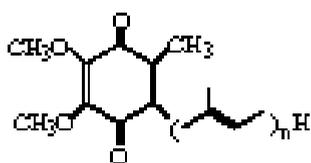


Desde el punto de vista biológico existe un derivado terpenoide de suma importancia, la ubiquinona o coenzima Q, por el papel que desempeña en la cadena de transporte de electrones. Su estructura base es una benzoquinona, sustituida con una cadena hidrocarbonada formada por unidades repetidas de isopreno y está omnipresente en la mitocondria de células animales y vegetales, con variaciones en el valor de n, que dependen de la especie.

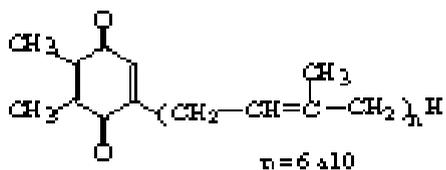


La ubiquinona es un componente de la cadena de transporte de electrones que ocurre en la membrana interna de la mitocondria, durante la fosforilación oxidativa.

En organismos vegetales la luz solar entrega la energía necesaria para el proceso llamado fotosíntesis, en el cual se producen moléculas orgánicas (glucosa) a partir de CO₂ y agua, a través de etapas que involucran reacciones de óxido-reducción. Una quinona forma parte de la cadena de transporte de electrones en este proceso, la plastoquinona. En los organismos productores de oxígeno, el fotosistema II transfiere los electrones liberados por la fotólisis del H₂O hasta la plastoquinona, un aceptor de electrones estructuralmente semejante a la ubiquinona. Ambas pasan de la forma oxidada (Q) a la reducida (QH₂) a través de un radical libre intermedio (la semiquinona QH).

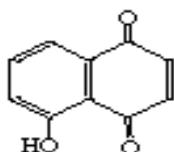


ubiquinona

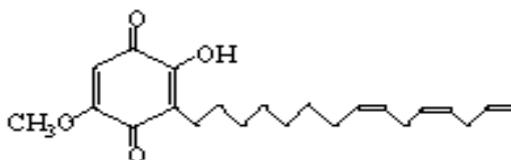


plastoquinona

Sobre esta base no resulta extraño que existan especies vegetales que biosinteticen como parte de sus defensas químicas sustancias de estructuras semejantes a las anteriores, que tendrán así la capacidad de interferir con las cadenas de transporte de electrones fundamentales en el metabolismo primario, tales sustancias inhibirán el desarrollo de patógenos, depredadores y competidores. Tal es el caso de los nogales, especies del género *Juglans* que producen estructuras quinónicas como parte de sus defensas químicas y las liberan en exudados de raíz. La juglona (5-OH-1,4-naftoquinona), un metabolito secundario con fuerte fitotoxicidad, resulta de la oxidación de la correspondiente hidroquinona e interfiere en procesos metabólicos primarios que implican óxido-reducciones, al igual que la forma oxidada de otra hidroquinona secretada por especies del género *Sorghum*, la sorgoleona. Ambas quinonas, fuertemente bioactivas, inhiben la fotosíntesis y la respiración interponiéndose en alguna etapa del proceso normal del transporte electrónico.



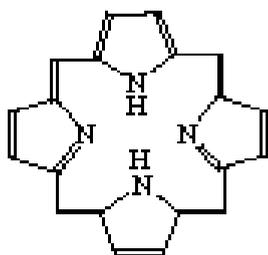
juglona



sorgoleona
gorma oxidada

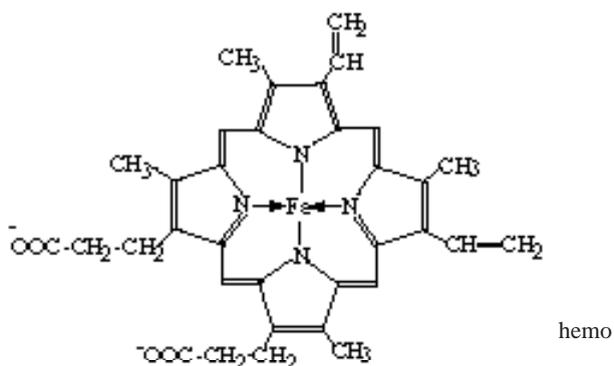
PORFIRINAS

Existe un último grupo de compuestos que puede ser arrastrado dentro del heterogéneo conjunto de los lípidos cuya base estructural es el núcleo porfina, la cual surge de la condensación cíclica de cuatro anillos pirrólicos a través de grupos metileno:



Las principales sustancias derivadas del núcleo porfirina son el hemo, complejo de porfirina-Fe que es grupo prostético de proteínas compuestas, y la clorofila, un complejo de porfirina-Mg que es el pigmento vegetal indispensable para la fotosíntesis.

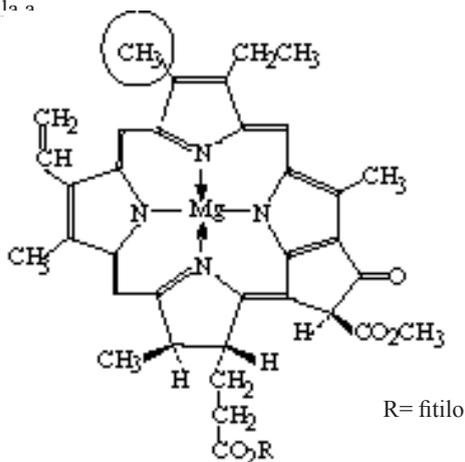
El grupo hemo está presente en los citocromos, familia de proteínas que forma parte de las cadenas de transporte de electrones durante la fotosíntesis y en la respiración, la mioglobina proteína encargada del transporte de oxígeno de la sangre al músculo esquelético y la hemoglobina, molécula que lleva el oxígeno del pulmón hasta los tejidos.



Diferentes patrones de sustituyentes en el núcleo porfirina resultan en grupos hemo cuyos potenciales de oxido-reducción difieren entre sí. Cada patrón de sustitución determina el lugar del correspondiente hemo en la secuencia de oxido-reducciones que ocurre durante las cadenas de transporte de electrones, permitiendo así la identificación de los citocromos a los que se encuentran asociados como b_{566} , b_{562} , c_1 , c , a , a_3 .

Los citocromos intervienen en los procesos de fotosíntesis y respiración celular. La capacidad de los sustituyentes de determinar el valor de potencial de óxido-reducción de cada uno de los grupos hemo, asegura la unidireccionalidad del flujo de e^- .

clorofila a



Las clorofilas a y b son los únicos pigmentos presentes en los centros de reacción de los fotosistemas con capacidad para oxidarse luego de absorber energía, durante la etapa luminosa de la fotosíntesis.

La clorofila b difiere de la a en que el grupo metilo de la clorofila a dentro de la circunferencia es reemplazado en la b por un grupo formilo.

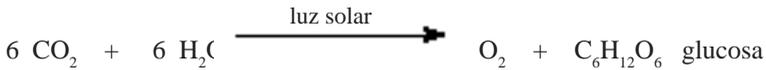
HIDRATOS DE CARBONO

Los carbohidratos cumplen funciones fundamentales en los seres vivos. Algunos actúan como combustible celular, intermediarios metabólicos, o bien en funciones de reconocimiento, otros son utilizados como reserva de energía o soporte estructural.

La amilosa y la amilopectina, constituyentes del almidón en plantas y del glucógeno en animales, son polisacáridos que actúan como reserva energética, la que se puede movilizar rápidamente liberando glucosa, el combustible celular en todos los organismos vivos. Los monosacáridos ribosa y desoxirribosa forman parte del ARN y ADN, respectivamente, la flexibilidad conformacional de los ciclos de estos azúcares es importante en el almacenamiento y expresión de la información genética. El ATP, unidad biológica de energía libre, es un nucleótido también derivado de la ribosa, lo mismo se puede decir de algunas coenzimas.

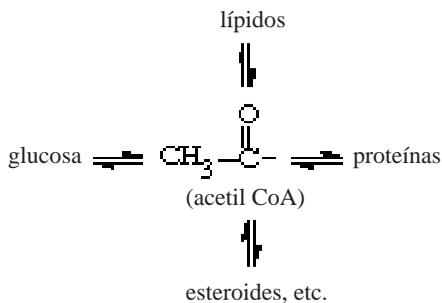
Otro tipo de polisacáridos son los elementos estructurales de las paredes celulares de las bacterias y plantas y del exoesqueleto de los artrópodos. De hecho la celulosa, el principal componente de las paredes celulares de las plantas, es el compuesto orgánico más abundante en la biosfera. Por otro lado, existen azúcares unidos a proteínas y lípidos. Así, por ejemplo las unidades de azúcar de la glicoforina confieren a los hematíes una envoltura aniónica altamente polar. En el caso de muchos metabolitos secundarios no polares, existen monosacáridos unidos a esas biomoléculas otorgándoles la polaridad necesaria para que sean solubles en agua, principal componente del medio biológico. Se ha demostrado que las membranas plasmáticas son las únicas en la naturaleza que presentan oligosacáridos en la cara externa, siendo participantes cruciales en el reconocimiento intercelular y de moléculas que se acercan a la célula.

La palabra carbohidrato deriva históricamente del hecho que la glucosa, el primer carbohidrato simple purificado, tiene una fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, y originariamente se pensó que se trataba de un hidrato de carbono $C_6(H_2O)_6$, idea que pronto fue abandonada, aunque el nombre persistió. Los carbohidratos o azúcares son sintetizados por las plantas verdes durante la fotosíntesis, un proceso complejo en el cual el CO_2 se convierte en glucosa.



Muchas moléculas de glucosa se unen covalentemente entre sí para ser almacenadas por la planta en forma de celulosa o almidón. Se ha estimado que más del 50% del peso seco de la biomasa del planeta consiste en polímeros de la glucosa. Los carbohidratos constituyen la principal fuente de energía para los organismos vivos. De este modo actúan como intermediarios químicos en los que la energía solar se almacena y se utiliza para sostener la vida.

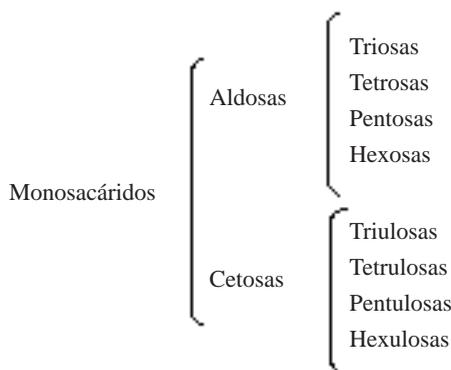
Mientras las plantas son organismos autótrofos, es decir producen hidratos de carbono a partir de CO_2 a través de la fotosíntesis, los animales son heterótrofos y deben ingerirlos para obtener energía degradándolos, así cuando el almidón es ingerido por un animal, el polímero es separado en sus unidades constitutivas (D-glucosa), que pueden ser llevadas al hígado por el torrente sanguíneo, donde se recombinan para formar glucógeno, la sustancia de reserva en el reino animal. En cuanto surge una necesidad de glucosa, el glucógeno se degrada y la glucosa es transportada por la sangre al tejido en el que es requerida, allí se degrada a CO_2 y H_2O con liberación de energía, cerrando así el ciclo. Parte de la glucosa va a entrar por otros mecanismos en la biosíntesis de lípidos; otra parte reaccionará con compuestos que contienen N para formar aminoácidos y luego proteínas.



MONOSACÁRIDOS

Los monosacáridos son las unidades fundamentales de los hidratos de carbono, que son en algunos casos macromoléculas producidas por la polimerización de un gran número de las mismas, y a partir de las cuales se

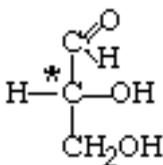
los puede obtener por hidrólisis. Se pueden agrupar en dos conjuntos dependiendo de la posición del grupo carbonilo, como aldosas si está ubicado en un átomo de carbono primario (en ese caso se denomina grupo formilo), o cetosas cuando está ubicado en un átomo de carbono secundario (grupo carbonilo propiamente dicho). Las aldosas se definen como polihidroxi-aldehídos, y la cetosas como polihidroxicetonas.



Las aldosas se nombran con la terminación *osa*, y se agrupan en conjuntos designados a través de un prefijo que indica número de átomos de carbono, sobre esta base se clasifican como se indica en el cuadro anterior. Así todas las aldosas de seis carbonos están en el grupo de las hexosas. Las reglas de nomenclatura establecen para las cetosas la terminación *ulosa*, aunque no siempre se usa en los productos naturales, el ejemplo más típico es el nombre de fructosa para un azúcar presente en frutas que es la hexulosa más distribuida en la naturaleza.

Los monosacáridos se pueden condensar entre sí para dar disacáridos (2 unidades), trisacáridos (3), etc., oligosacáridos (hasta 10 unidades) y polisacáridos (más de 10). La mayoría de los azúcares naturales pertenecen a la serie D.

Aldosas. El monosacárido más sencillo es una aldosa, el D-gliceraldehído.

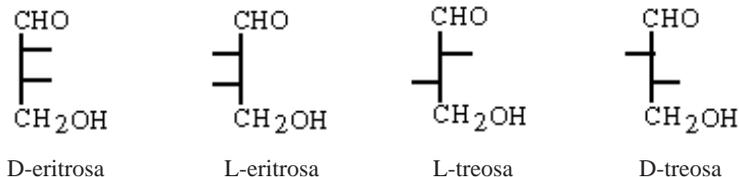


D-gliceraldehído

El D-gliceraldehído posee un átomo de carbono quiral (cuatro sustituyentes diferentes) por lo que presenta actividad óptica; existe entonces un par de enantiómeros, uno con el OH a la derecha, perteneciente a la serie D y el otro con el hidroxilo a la izquierda de la serie L. Ya se ha mencionado que Fischer propuso un sistema de representación en el plano que es el usado actualmente en azúcares, y que consiste en dibujar la molécula con la cadena hidrocarbonada vertical, con el carbono más oxidado arriba y considerando que las uniones verticales van hacia atrás y las horizontales hacia adelante.

El aumento del número de carbonos de la cadena hidrocarbonada dentro de una serie incrementa el número de isómeros posibles, que se denominan diastereómeros. Para cadenas con más de un carbono quiral, el número de isómeros configuracionales depende del número de centros quirales (n) y se calcula a través de la fórmula 2^n .

Así en el caso de las tetrosas habrá dos carbonos quirales y por lo tanto $2^2 = 4$ isómeros posibles.



Dos de los isómeros tienen el hidroxilo del último C quiral a la derecha, igual que el D-gliceraldehído, y pertenecen entonces a la serie D. Los otros dos, tienen el OH del último C quiral a la izquierda y corresponden a la serie L.

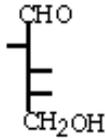
Los pares de enantiómeros se designan con el mismo nombre antepuesto de la letra D o L, según la serie a la que correspondan. Entre estas cuatro sustancias existen distintas relaciones de estereoisomería, D-eritrosa y L-eritrosa son entre sí imágenes especulares no superponibles, y por lo tanto, enantiómeros, al igual que L-treosa y D-treosa.

Los pares de compuestos en los que sólo una parte de la molécula es imagen especular del otro compuesto son diastereómeros, tal es el caso del par D-treosa y D-eritrosa. Los isómeros configuracionales que no son enantiómeros se denominan en general diastereómeros.

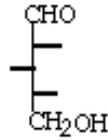
En el caso de las pentosas, con tres C*, el número de diastereómeros será ocho, cuatro de los cuales pertenecen a la serie D:



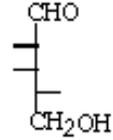
D-ribosa



D-arabinosa



D-xilosa



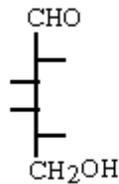
D-lixosa

Los otros cuatro pertenecen a la serie L y son las imágenes especulares de los anteriores.

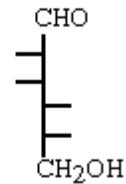
Las hexosas, los monosacáridos más difundidos en la naturaleza, tienen cuatro carbonos quirales, el número de isómeros configuracionales posibles será $2^4 = 16$, la mitad de la serie L y la otra de la serie D. De los ocho diastereómeros de la serie D la hexosa más difundida es la D-glucosa, otras hexosas presentes en productos naturales son D-galactosa y D-manosa:



D-glucosa



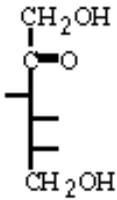
D-galactosa



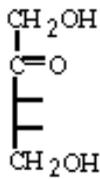
D-manosa

A partir de estas estructuras se puede definir un tipo particular de diastereoisómeros: los epímeros, que sólo se diferencian en la configuración de un solo C*. La D-galactosa es el epímero en C-4 de la D-glucosa y la D-manosa es el epímero en C-2 de la D-glucosa.

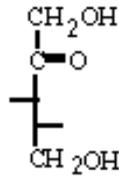
Cetosos. Las cetosas más difundidas en la naturaleza tienen el grupo oxo (carbonilo) en C-2. El ejemplo típico es la D-fructosa componente del disacárido sacarosa. Otros ejemplos naturales son: D-ribulosa, D-xilulosa (dos pentulosas) y D-sorbose:



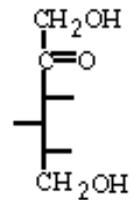
D-fructosa



D-ribulosa



D-xilulosa

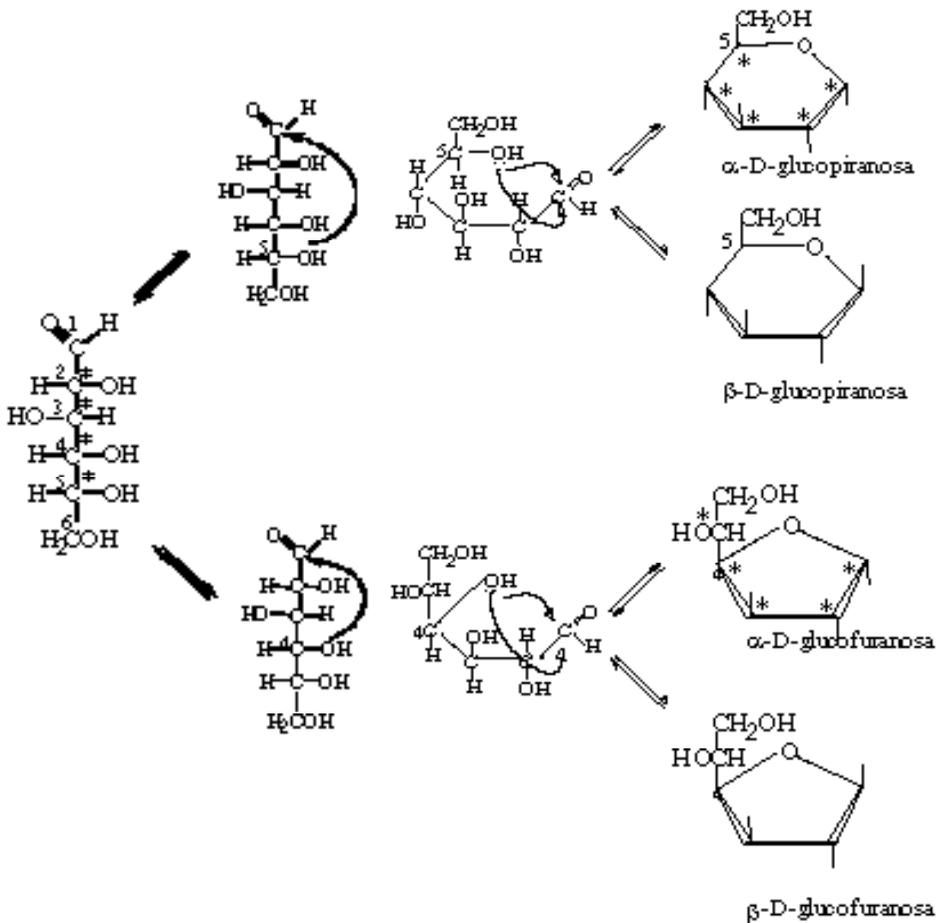


D-sorbosa

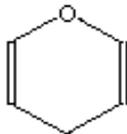
Anómeros. Estructuras de Haworth

Ya se indicó que los alcoholes reaccionan con los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas para formar hemiacetales y acetales. Cuando las funciones alcohol y aldehído coexisten en una misma molécula en posiciones tales que pueden reaccionar formando un ciclo de cinco o seis átomos sin tensión, estos ciclos resultan más estables que la estructura abierta; y la reacción que resulta en la ciclación está francamente favorecida como ocurre en este caso. Debe observarse que durante la ciclación el carbono aldehídico planar se convierte en un C tetraédrico hemiacetálico que tiene cuatro sustituyentes distintos (señalado con *), es decir asimétrico. Así en las fórmulas cíclicas, denominadas fórmulas de Haworth que derivan de las de Fisher, hay un átomo de carbono quiral (C*) más que en la forma abierta, cinco en total. Dependiendo de que en cada reacción de ciclación el par de electrones del hidroxilo se acerque al carbono carbonílico por arriba o por de-bajo del plano del mismo, se obtendrá el ciclo con el OH hemiacetálico hacia abajo (del lado opuesto al hidroximetilo) o hacia arriba (del mismo lado que el hidroximetilo). Los dos isómeros ópticos posibles para cada forma cíclica se denominan anómeros, y se nombran α y β , respectivamente.

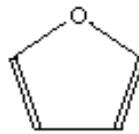
Quando se disuelve glucosa en agua ocurre el siguiente equilibrio:



Existen así cuatro posibles formas heterocíclicas: dos de seis átomos y dos de cinco átomos. Los heterociclos de seis átomos son producto de la reacción del grupo formilo de C-1 con el OH de C-5, reciben el nombre de formas piranósicas por su similitud con el ciclo del pirano, y son las más abundantes por ser las más estables. Las otras dos presentan un heterociclo de cinco átomos, obtenido por ciclación del grupo formilo de C-1 con el OH de C-4, se denominan formas furanósicas, por similitud con el ciclo del furano, y existen en mucho menor proporción que las piranósicas.



pirano



furano

Las cuatro formas, α - y β - piranósicas, y α - y β -furanósicas, están en equilibrio entre sí y con la forma aldehídica acíclica.

Las formas cíclicas se nombran teniendo en cuenta:

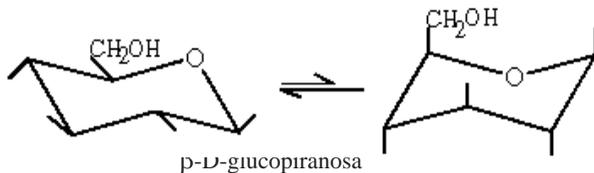
- 1- Carácter anomérico (α o β)
- 2- Serie a la que pertenece (D o L)
- 3- Naturaleza del azúcar (glucosa, manosa, etc.)
- 4- Forma de ciclo (piranósica o furanósica)

Todos los compuestos aquí descriptos tienen actividad óptica. Todos ellos tienen varios centros asimétricos (C^*), la suma de cuyos aportes determina un valor de poder rotatorio de cada monosacárido, el cual es una constante física que identifica a cada uno de ellos. Cuando se disuelve un azúcar como glucosa, en agua, comienzan a ocurrir reacciones químicas que llevan a la ciclación de cuatro maneras diferentes, con la creación en cada caso, de un centro asimétrico adicional que, en los distintos anomeros contribuirá de manera diferente al poder rotatorio de la molécula ciclada, ya que el nuevo centro asimétrico es diferente en los cuatro casos.

La reacción total es reversible y tarda algún tiempo llegar al equilibrio entre todas las formas existentes (horas y a veces días). Si se toma el poder rotatorio de la solución de glucosa recién preparada, y se repite después la medición a diferentes tiempos, se encuentra que éste varía hasta llegar a un valor constante que corresponde a la mezcla en equilibrio. Se llama mutarrotación al cambio de poder rotatorio con el tiempo, que ocurre desde que se disuelve un azúcar en agua hasta que la solución llega al equilibrio.

Con el fin de no cambiar la configuración de los C^* al pasar de las fórmulas de Fischer a las cíclicas de Haworth deben respetarse las siguientes reglas:

todos los hidroxilos a la derecha en la fórmula de Fischer quedan hacia abajo en la de Haworth, y los que están a la izquierda hacia arriba. Para la serie D (más distribuida en la naturaleza) el hidroximetilo queda hacia arriba del ciclo. En realidad las representaciones anteriores para las fórmulas de Haworth no describen su verdadera distribución espacial. Este tipo de ciclo se acomoda en el espacio hasta llegar a formas más estables (conformaciones) para los ángulos entre las distintas uniones.



Este tipo de conformaciones se denomina silla, existe un equilibrio entre las dos formas representadas en la figura anterior, desplazado hacia la primera de ellas que es la más estable.

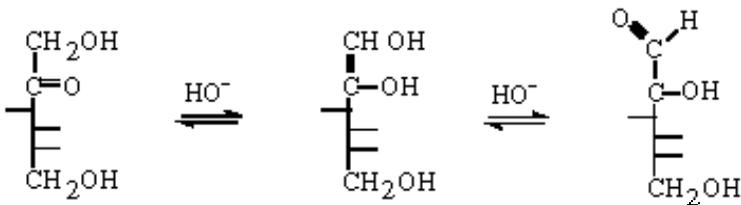
Propiedades químicas de los hidratos de carbono

Oxidación

La función aldehído, a diferencia del carbonilo de las cetonas, es fácilmente oxidable convirtiéndose en el correspondiente ácido aldónico por reacción con los reactivos de Tollens (solución de NO_3Ag amoniacal) o de Fehling (solución básica de SO_4Cu complejada con sal de Seignette). Diferenciar aldosas de cetosas con los mismos reactivos, resulta imposible.

Ninguno de estos reactivos puede diferenciar aldosas de cetosas.

Ambas dan positiva la reacción porque en el medio básico de cualquiera de las dos reactivos, aldosas y cetosas están en equilibrio, una se puede transformar en la otra a través del equilibrio cetoenólico:



Cualquiera sea la forma en que se encuentre inicialmente alguno de los monosacáridos vistos, entrará en equilibrio con las cuatro formas restantes al disolverlo en un medio de reacción acuoso, la forma acíclica entre ellas, que será reductora ya se trate de una aldosa o una cetosa.

Se puede generalizar que todos los hidratos de carbono con estructura cíclica y con el OH hemiacetálico libre son reductores (en el caso de los hidratos de carbono, eso equivale a decir que reaccionan con los reactivos de Tollens y Fehling).

Si el hidroxilo hemiacetálico queda bloqueado por formación de un acetal (por ejemplo, reaccionando con un hidroxilo alcohólico) a través de una unión que se denomina glicosídica, pierde su capacidad de estar en equilibrio con la forma aldehídica abierta, por lo que los glicósidos formados son no reductores.

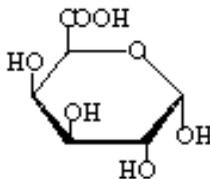
Antes de estudiar los tipos de unión glicosídica, se analizarán las posibles modificaciones químicas en una unidad de monosacárido.

Monosacáridos naturales modificados

Se conocen diferentes modificaciones químicas de los monosacáridos que dan lugar a derivados con versatilidad funcional.

Ácidos. Por oxidación de la función aldehído de una aldosa a carboxilo (reactivo de Tollens y de Fehling) se obtiene el ácido aldónico, también llamado ácido glicónico (si el azúcar es manosa será ácido manónico).

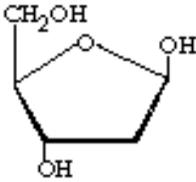
Si en cambio, se oxida el hidroximetilo de C-6 a carboxilo se obtiene el ácido glicurónico (glucurónico en el caso de tratarse de glucosa). Los ácidos urónicos forman parte de los proteoglucanos, además el ácido galacturónico, derivado de galactosa, es la unidad fundamental de las sustancias pécticas que forman parte de la pared celular.



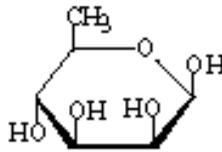
ácido galacturónico

Si ambos extremos están oxidados, es decir, hay dos carboxilos, en C-1 y en C-6 en el caso de una hexosa, se nombra como ácido glicárico. El ácido tartárico es un ejemplo de este tipo de molécula.

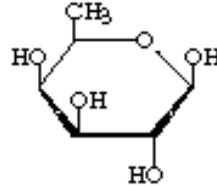
Desoxiazúcares. Los monosacáridos en los que un hidroxilo alcohólico ha sido reemplazado por un H (el C se ha reducido), llamados desoxiazúcares, forman parte de un importante grupo de moléculas. Tal es el caso de la β -D-2-desoxi-ribofuranosa, que forma parte del ADN. La falta de hidroxilo en el C-2 de la ribosa es responsable de ciertas características especiales del ADN, como su estabilidad.



2-desoxi-D-ribosa



ramnosa

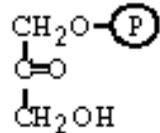
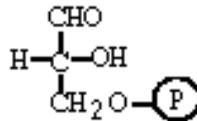
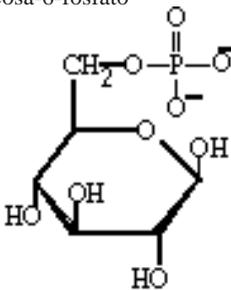


fucosa

La ramnosa (6-desoximanosa) y la fucosa (6-desoxigalactosa) son desoxia-zúcares componentes comunes de las hemicelulosas, que también forman parte de la pared celular en organismos vegetales.

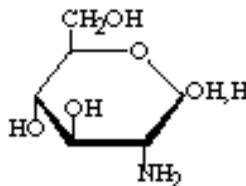
Azúcares fosforilados. Los azúcares fosforilados son derivados naturales importantes. Varios intermediarios de la glucólisis son azúcares fosforilados: glucosa-6-fosfato, gliceraldehído-3-fosfato, fosfato de dihidroxiacetona. La letra P dentro de un círculo representa al grupo fosfato.

glucosa-6-fosfato



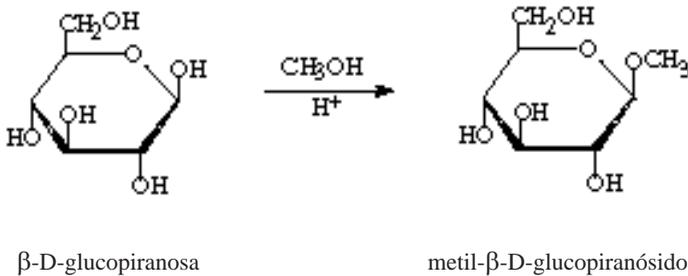
Aminoazúcares. Existen también azúcares modificados donde algún hidroxilo ha sido reemplazado por un grupo nitrogenado, siendo el C-2 el lugar más común en el que ocurre dicho reemplazo en los azúcares naturales.

2-D-glucosamina



GLICÓSIDOS

Cuando el OH hemiacetálico de un monosacárido cíclico reacciona con una molécula de alcohol, se forma un acetal que en el caso de los azúcares recibe el nombre de glicósido, (el prefijo glic indica que se trata genéricamente de un azúcar y la terminación del nombre es ósido que ese monosacárido comprometió el OH hemiacetálico en la unión, es decir ya no tiene OH hemiacetálico libre).



Esta reacción causa el bloqueo del hidroxilo hemiacetálico (con el grupo metilo en este caso) generando el glicósido, que sólo puede ser hidrolizado en medio ácido.

Así, la formación del enlace glicosídico (equivalente a la forma acetálica de los aldehídos), trae dos consecuencias:

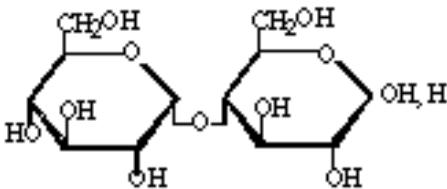
- a. el glicósido es no reductor, es decir no reacciona con los reactivos de Tollens o Fehling, ninguno de los cuales puede hidrolizar la unión glico-sídica, porque el medio es básico. Recordar que para que un hidrato de carbono sea reductor debe estar en parte en la forma aldehídica abierta, en equilibrio con las formas que tienen el OH hemiacetálico libre.
- b. no existe mutarrotación, porque no es posible ese equilibrio.

Sobre esta base se puede afirmar que sólo mutarrotan los azúcares re-ductores.

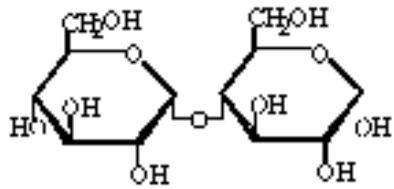
La forma más simple en que un monosacárido forma una unión glico-sídica en la naturaleza es uniéndose a otra molécula idéntica para formar un disacárido.

DISACÁRIDOS

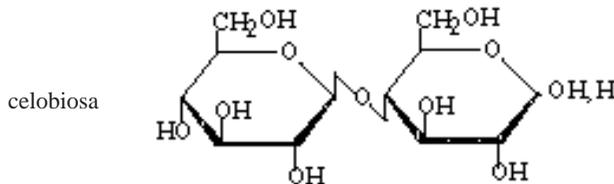
Los monosacáridos se unen entre sí mediante enlaces O-glicosídicos para formar disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Los dos últimos pueden presentar funciones de reserva o estructurales. Uno de los enlaces glicosídicos más comunes es el que resulta de la unión del OH hemiacetálico de una unidad glucosa con el hidroxilo de C-4 de la otra. La unión del OH hemiacetálico puede ocurrir desde una configuración α o β del C-1, para dar un enlace α -glicosídico o β -glico-sídico, que caracterizan a dos disacáridos biológicamente muy diferentes: maltosa, α (1 \rightarrow 4) y celobiosa, β (1 \rightarrow 4), respectivamente. Cuando la unión glicosídica es α (1 \rightarrow 4) el nombre del disacárido es maltosa y tiene la siguiente estructura:



I = maltosa

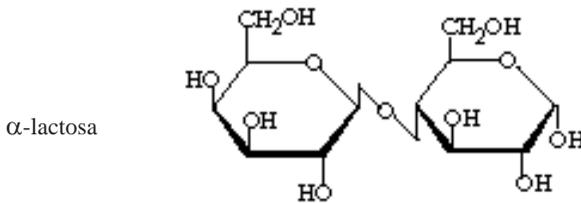
II = α -maltosa

La estructura de la maltosa se puede formular expresando o no su carácter anomérico. Cuando se formula (OH,H), como en I, no se está indicando el carácter anomérico del disacárido, lo cual sí se hace en II. La α -maltosa, ya descrita, es el disacárido cuya polimerización conduce a los polisacáridos de reserva más difundidos en el mundo vegetal, los componentes del almidón. De acuerdo a la nomenclatura de la IUPAC, en un disacárido se nombra primero la parte glicosídica y luego el monosacárido que conserva el hidroxilo hemiacetálico libre; para maltosa el nombre será: O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α , β -D-glucopiranososa. La otra posible forma de unión 1 \rightarrow 4 entre dos glucosas se puede visualizar en el disacárido celobiosa a partir del cual por polimerización del anómero β se llega a la celulosa.

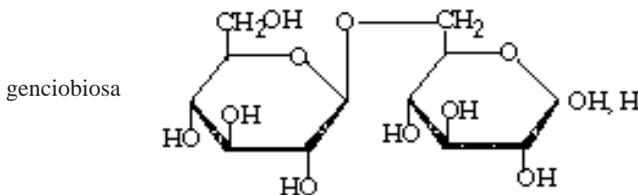


Al igual que en el caso de la maltosa el OH anomérico libre puede tomar dos posiciones α o β , lo cual no se indica en la fórmula anterior donde el OH anomérico aparece dentro del paréntesis (H, OH).

En el próximo ejemplo se indica el carácter anomérico. Se trata de la lactosa, disacárido presente en la leche. La lactosa está formada por la unión del OH anomérico b de la galactosa con el OH alcohólico de C-4 de la glucosa, es una unión β (1 \rightarrow 4); de la misma manera que en los dos ejemplos anteriores de disacáridos, puede encontrarse como α - o β -lactosa, según el OH hemiacetalico libre de la glucosa se ubique hacia abajo o hacia arriba. En realidad, es la forma a la que cristaliza habitualmente. Se biosintetiza durante la lactancia en el aparato de Golgi de las glándulas mamarias, en cuyas paredes internas se encuentran las enzimas que catalizan su formación y donde se acumulan sin alterar la presión osmótica del resto de la célula. La estructura de la lactosa, no degradable por ninguna de las hidrolasas de los tejidos, permite su acumulación en la glándula mamaria. Sólo en el intestino, especialmente del lactante, existe la lactasa que la desdobra en los monosacáridos que la forman.



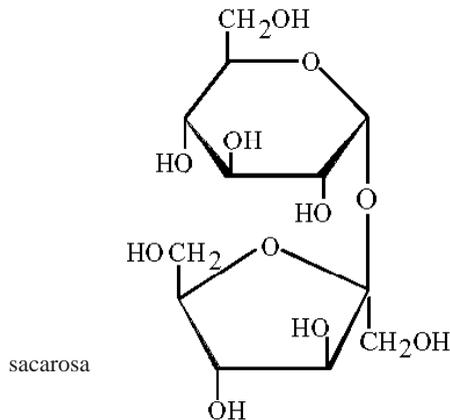
Otro disacárido abundante en la naturaleza es la genciobiosa, que forma parte de la estructura de la amígdalita, una defensa química de algunas especies.



Hay una conclusión que deriva del análisis de las estructuras de los disacáridos ya analizados. En todos se cumple que el OH hemiacetalico de

una de las dos unidades está libre, razón por la cual todos ellos tendrán reacción positiva con el reactivo de Fehling.

Existe un disacárido muy difundido en el mundo vegetal, presente en todos los órganos de las plantas, que no reacciona con el reactivo de Fehling (reacción negativa), la sacarosa. Este disacárido se forma en las hojas a partir del almidón transitorio durante el proceso de fotosíntesis, y es trasladado luego por el floema a los tejidos que no fotosintetizan. Es el azúcar de traslado del reino vegetal; está presente en la savia en concentraciones de hasta el 20%. La enzima que la hidroliza se llama invertasa, porque el producto de hidrólisis tiene un poder rotatorio con signo opuesto al del producto de partida.



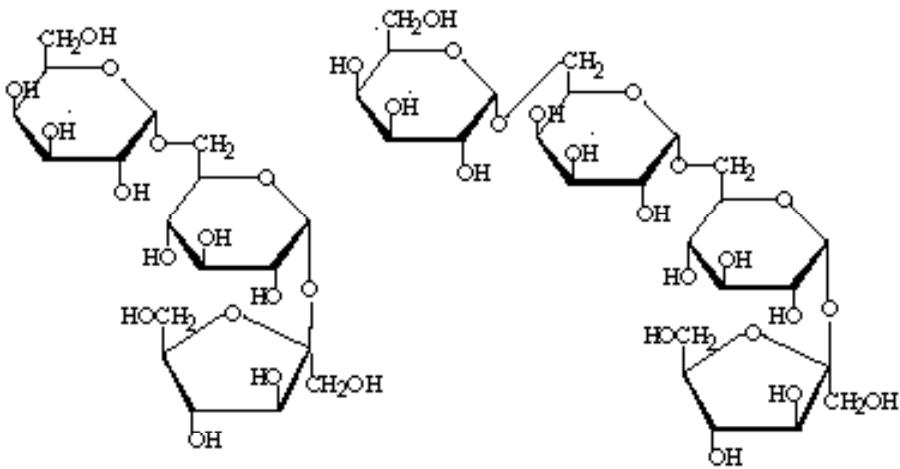
En la sacarosa la unión entre los monosacáridos glucosa y fructosa, en sus formas α -D-gluco-piranosas y β -D-fructofuranosas, ocurre a través de los hidroxilos hemiacetálicos. Se trata de un disacárido no reductor porque los dos hidroxilos hemiacetálicos están bloqueados por la unión glicosídica.

Algunos de los disacáridos reductores se originan por hidrólisis parcial de polisacáridos naturales. Los disacáridos son sólidos cristalinos solubles en agua. Tienen actividad óptica y mutarrotan cuando son reductores. Son resistentes a la acción de los álcalis sólo si están bloqueadas las dos partes reductoras (como en la sacarosa) y lábiles a ácidos diluidos. Entre los vegetales existen oligosacáridos de reserva derivados de la sacarosa, tal es el caso del trisacárido rafinosa y del tetrasacárido estaquiosa.

OLIGOSACÁRIDOS

Oligosacáridos de reserva

Los oligosacáridos de rafinosa [α -D-gal-(1 \rightarrow 6)- α -D-glu-(1 \rightarrow 2)- β -D-fru] son los derivados de sacarosa más abundantes del reino vegetal. Entre las familias que acumulan estos oligosacáridos están Curcubitaceae, Lamiaceae, Pinaceae, entre otras. Como productos fotosintéticos primarios, estos oligosacáridos pueden ser usados para reserva, traslocación y utilización metabólica del carbono, así como para prevención frente a distintas clases de stress abiótico como los causados por las bajas temperaturas y la sequía. Así, las funciones fisiológicas de rafinosa se asemejan a las de la sacarosa, lo cual no es sorprendente ya que ambas (igual que la estaquiosa) comparten dos características muy importantes, la propiedad no reductora y la total solubilidad en agua.



rafinosa

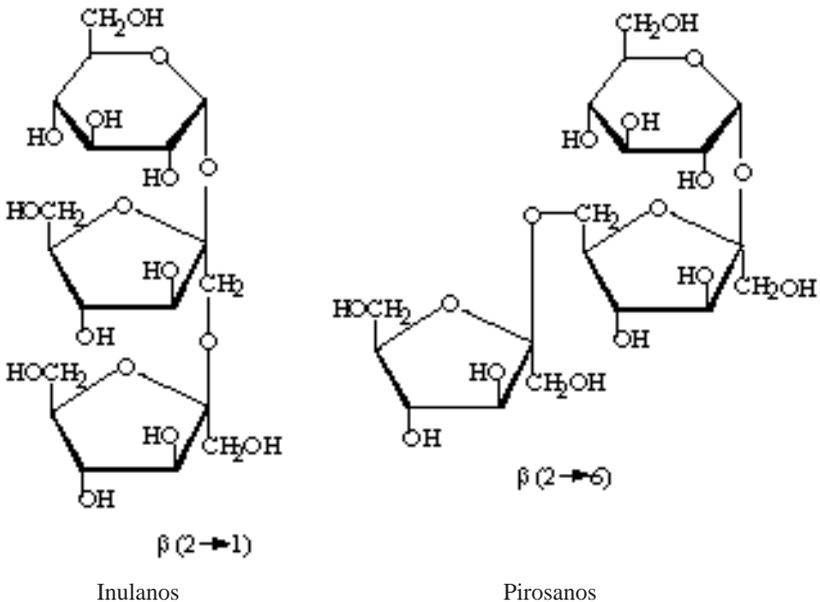
estaquiosa

Fructosanos

Los fructosanos son oligosacáridos naturales presentes en raíces de achicoria y dalia, y en cebollas, ajos, espárragos, plátanos y alcauciles. Como los polisacáridos del almidón, los fructosanos son biomoléculas de reserva y pueden ser acumulados en la célula vegetal en grandes cantidades,

pero a diferencia de éstos son muy solubles en agua, por lo que tienden a localizarse en las vacuolas, la organela más grande en la mayoría de las células vegetales. La localización vacuolar permite la acumulación de grandes cantidades de los mismos aún en células en las que ocurre fotosíntesis, en las que la acumulación de cantidades equivalentes de almidón obstruiría al cloroplasto. Se ha encontrado gran cantidad de fructosanos en zonas climáticas con estaciones con frío excesivo ó sequía, lo cual parece apoyar la idea sobre su función como agentes protectores frente al estrés hídrico.

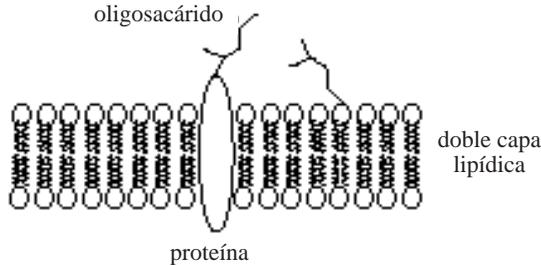
Dependiendo del tipo de unión entre las unidades fructofuranosilo se clasifican como inulanos cuando la unión es $\beta(2 \rightarrow 1)$ o piroanos $\beta(2 \rightarrow 6)$. Pueden ser considerados derivados de sacarosa, variando el grado de polimerización entre 3 y 30 residuos, pudiendo llegar a exceder los 200.



Oligosacáridos de la membrana plasmática

Existen oligosacáridos unidos a proteínas integrales de la membrana plasmática en la cara externa de la misma. Estas proteínas complejas, glicoproteínas o proteoglicanos, desarrollan funciones de reconocimiento y adherencia.

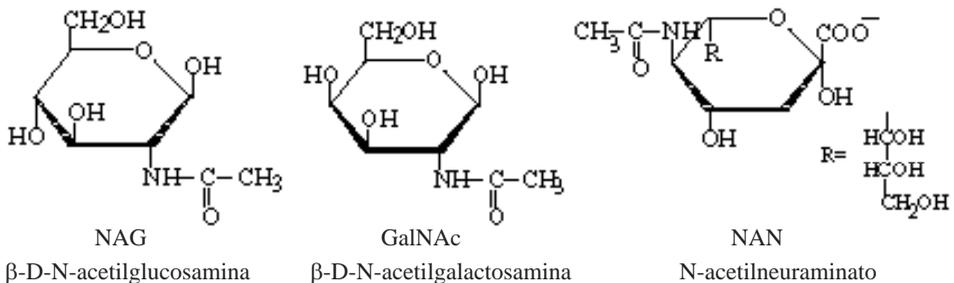
La versatilidad y complejidad de las unidades de azúcar presentes en los proteoglicanos y los glicolípidos sugiere que son ricos en información, resultando funcionalmente importantes. Los residuos de azúcar de estas moléculas complejas se localizan siempre en la superficie externa, como se indica en el esquema:



Una función de los grupos carbohidrato es orientar la glicoproteína en la membrana. Por ser los azúcares altamente hidrofílicos, la porción glicosídica de proteoglicanos y glicolípidos tiende a situarse en la superficie externa de la membrana plasmática ayudando a mantener el carácter asimétrico de la misma. Los azúcares de las superficies celulares también son importantes en el reconocimiento intercelular. La interacción de diferentes células extrañas con el sistema inmunitario de los organismos superiores son ejemplos de procesos que dependen del reconocimiento de una superficie celular por otra.

N-acetilglucosamina forma parte de estos oligosacáridos, que pueden contener además unidades de D-manosa, D-galactosa y D-fucosa. Las unidades que forman parte de esas glicoproteínas y glicolípidos pueden ser también modificaciones N-acetiladas de D-galactosamina: N-Acetilgalactosamina.

La unión, que ocurre en la cara externa de la membrana por enlace O-glicosídico a hidroxilos de la cadena lateral de residuos serina o treonina, o por enlace N-glicosídico a la de residuos asparragina, da origen a glicoproteínas del tipo de las lectinas.



Tanto la capacidad aglutinante de las aglutininas como la de reconocimiento de oligosacáridos de otras superficies celulares que se adjudica a las lectinas en relaciones simbióticas, se debe a la presencia de los restos glicosídicos de esas glicoproteínas.

Otro derivado N-acetilado que también puede formar parte de los oligosacátidos de membranas plasmáticas es el ácido N-acetilneuramínico (NAN), conocido también como ácido siálico formando parte de gangliósidos (lípidos compuestos) que se encuentra como anión a pH fisiológico.

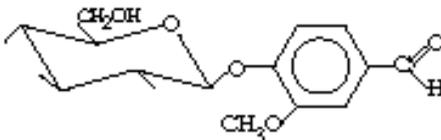
Un polisacárido de la pared celular de algunas bacterias está formado por estos dos derivados de la glucosamina (el OH de C-2 está reemplazado por un grupo amino).

En la superficie celular y la matriz extracelular de tejidos animales, existen proteoglicanos, en los que una proteína está covalentemente unida a polisacáridos lineales formados por unidades repetitivas de (N-acetil)glucosaminas y ácidos urónicos, que contienen grupos sulfónicos como sustituyentes, tal es el caso del condroitín sulfato (cartílagos, huesos y válvulas cardíacas) y la heparina (pulmones, hígado y piel) son ejemplos de ellos.

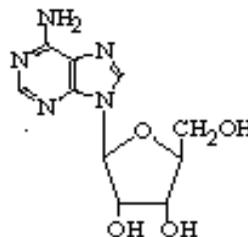
METABOLITOS SECUNDARIOS CON UNIONES GLICOSÍDICAS

Unión glicosídica a una aglicona. La glicosilación también puede ocurrir por reacción de OH hemiacetalico con fenoles o aminas en lugar de alcoholes, denominándose aglicona la parte de la molécula diferente de un azúcar.

Existen en la naturaleza numerosos ejemplos en los cuales el agente glicosilante no es otra molécula de azúcar, sino un fenol, así la vainillina usada como aromatizante se encuentra en la naturaleza en forma de glicósido, en este caso como β -D-glucósido. En este caso la aglicona es la vainillina y el enlace es β -O-glucosídico.



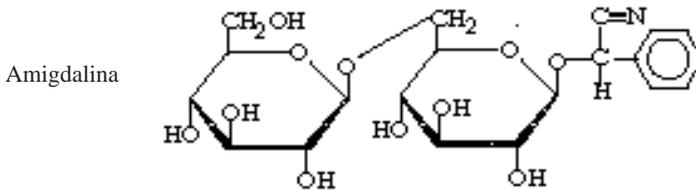
β -D-glucósido de la vainillina



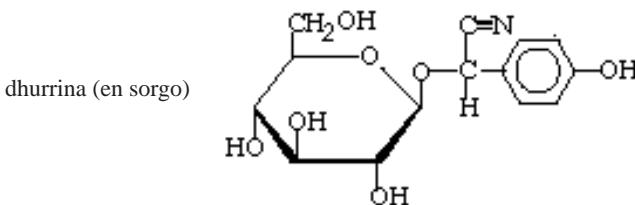
adenosina

Los nucleósidos constituyen otro ejemplo de este tipo, en ellos el OH anomérico se une al átomo de nitrógeno de una base nitrogenada (amina) mediante un enlace β -N-glicosídico.

El glicósido cianogenético amigdalina, relacionado con las estrategias defensivas de brotes tiernos de algunas pasturas (trébol blanco y rojo, alfalfa) presenta en la molécula los dos tipos de unión glicosídica ya vistos. La genciobiosa, ejemplo de disacárido en el cual la unión glicosídica entre las dos unidades de glucosa β (1 \rightarrow 6), ocurre con el hidroxilo alcohólico de un carbono distinto del C-4, tiene además una unión glicosídica entre el OH anomérico β de la segunda unidad de monosacárido con una aglicona, el nitrilo mandélico para dar amigdalina.



Cuando un glicósido cianogenético es degradado por una β -glicosidasa libera al nitrilo mandélico que se descompone espontáneamente liberando ácido cianhídrico, un citotóxico muy potente. Otro ejemplo de glicósido cianogenético es la dhurrina



La glicosilación es una de las formas comunes en que los organismos que biosintetizan defensas químicas, disminuyen la autotoxicidad de las mismas, manteniéndolas como glicósidos mucho menos tóxicos. Como, en general, las enzimas que hidrolizan la unión glicosídica están en compartimientos separados de glicósido correspondiente, no existe peligro de que ocurra interferencia con las rutas metabólicas primarias del organismo que las produce.

POLISACÁRIDOS

Se pueden clasificar desde el punto de vista estructural dentro de dos grandes grupos: homopolisacáridos y heteropolisacáridos, según sus productos de hidrólisis. Si por hidrólisis se obtiene un solo tipo de monosacárido corresponde al primer grupo, mientras que si se obtienen unidades diferentes está incluido en el segundo. Amilosa, amilopectina y celulosa son homopolisacáridos, mientras que hemicelulosas, mucílagos, pectinas y gomas son heteropolisacáridos.

Desde el punto de vista de su función, se los clasifica como polisacáridos de reserva y estructurales. Las propiedades de los polisacáridos son muy variadas. Algunos como el glucógeno son solubles en agua, otros como la celulosa, insolubles; algunos producen soluciones altamente viscosas (amilopectinas, mucílagos y gomas) o geles como las sustancias pécticas.

Polisacáridos de reserva

Los representantes vegetales de este grupo, amilosa y amilopectina, forman parte del almidón que constituye la unidad biológica de reserva energética en las plantas, mientras el glucógeno lo es en animales. El almidón se deposita usualmente en forma de gránulos de 1 a 150 micrones de diámetro en los plástidos de las células vegetales.

Grano de almidón. El grano de almidón no es una unidad química, sino una entidad biológica constituida por dos polisacáridos: uno lineal, amilosa, y otro ramificado con una pequeña proporción de polisacáridos de menor longitud, amilopectina, estando el conjunto de polisacáridos contenido dentro de una envoltura proteica.

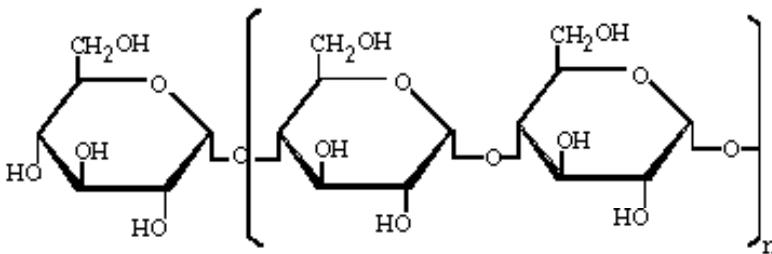
Existen dos tipos de almidón, el almidón transitorio que se forma en los cloroplastos como consecuencia de la asimilación clorofílica durante el día y desaparece de noche transformándose en sacarosa, que es trasladada al resto de los órganos del vegetal; y el almidón de reserva, que aunque existe en todas las células se va acumulando durante el crecimiento en tejidos especialmente adaptados, (rizomas), en proporciones que pueden ser muy altas. Los granos de almidón tienen una forma y composición (porcentajes relativos de amilosa y amilopectina) genéticamente determinadas y característicos de cada especie.

Las propiedades físicas del grano de almidón son un ejemplo de una estructura adaptada a su función biológica. Aunque está formado por dos

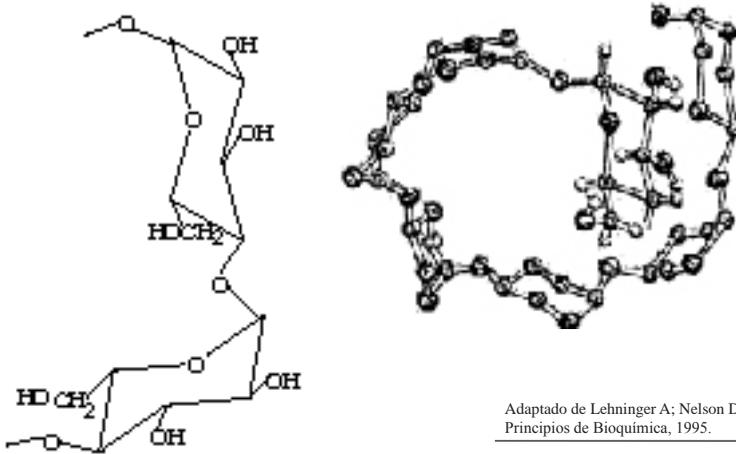
polisacáridos muy hidrofílicos es completamente insoluble y anhidro, lo cual permite que se acumule en las células en altas concentraciones sin promover la fijación de agua ni alterar su funcionamiento. Cada grano está rodeado por una fina capa proteica que separa a los dos polisacáridos del medio. Cuando el grano se pone en contacto con agua caliente, la amilosa traspasa fácilmente la red proteica, y la amilopectina, de estructura ramificada, queda retenida.

La absorción de energía lumínica por las hojas de los organismos fotosintéticos es un proceso compulsivo que funciona mientras existe luz. Dado que la cantidad de CO_2 fijada en forma de azúcares es demasiado grande como para trasladarse durante este período de luz desde las hojas al resto del vegetal en calidad de azúcares solubles, se acumula como almidón transitorio insoluble. Lo mismo ocurre en los tejidos de reserva donde se acumula en función de las futuras necesidades del crecimiento. Si la misma cantidad de almidón se encontrara como glucosa libre o sacarosa, requeriría de la fijación simultánea de una gran cantidad de agua, lo cual limitaría mucho la proporción de hidratos de carbono a acumular.

Amilosa. Este componente del almidón, de estructura lineal, está constituido por cadenas de glucosa unidas α (1-4).



El número de unidades n que forman una cadena es variable, su grado de polimerización se encuentra aproximadamente entre 1.500 y 5.000 unidades y su peso molecular entre 245.000 y 800.000 según el tipo de almidón. El estudio conformacional de la amilosa ha permitido establecer que la cadena de monosacáridos no se dispone en forma lineal. El carácter quiral del átomo de carbono anomérico que forma cada unión α -glicosídica, le imprime forma de hélice a la estructura espacial, en la cual cada vuelta de espiral está formada por seis unidades de glucosa.



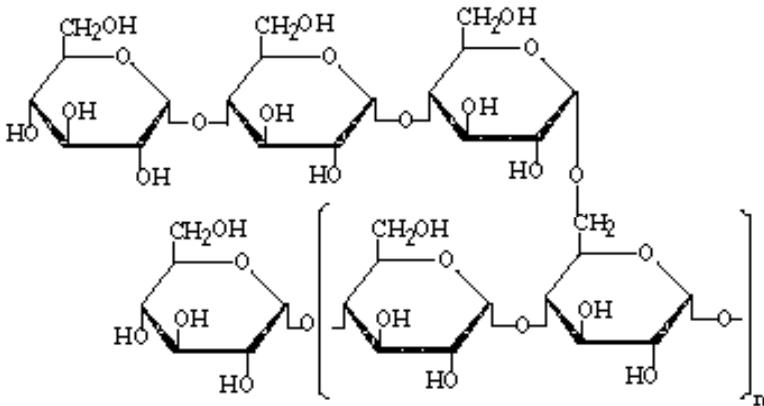
Adaptado de Lehninger A; Nelson D y Cox M.
Principios de Bioquímica, 1995.

En la espiral, los grupos OH quedan situados hacia el exterior, lo cual da a la molécula su carácter hidrofílico, mientras que los átomos de hidrógeno que constituyen la cuarta unión de cada átomo de carbono, quedan hacia el interior el cual adquiere así carácter hidrofóbico. En solución acuosa a temperatura ambiente, las espirales tienden a asociarse lateralmente formando un producto insoluble que precipita y se denomina amilosa retrogradada. El reactivo de Lugol (solución iodo-iodurada) demuestra el carácter helicoidal de la amilosa formando un complejo de inclusión azul con las moléculas de I_2 ubicadas en la parte hidrofóbica de la espiral.

La amilosa se hidroliza por acción de amilasas que atacan las uniones α (1-4).

La β -amilasa, una enzima de origen vegetal, comienza rompiendo el grupo final no reductor de la cadena y va separando moléculas de β -maltosa en forma sucesiva. Se denomina β -amilasa porque, aunque hidroliza uniones α , en el proceso de hidrólisis transforma al carbono anomérico α en β . La α -amilasa (saliva, páncreas) actúa en distintos lugares a lo largo de la cadena, separando oligosacáridos que dan finalmente maltosa y glucosa.

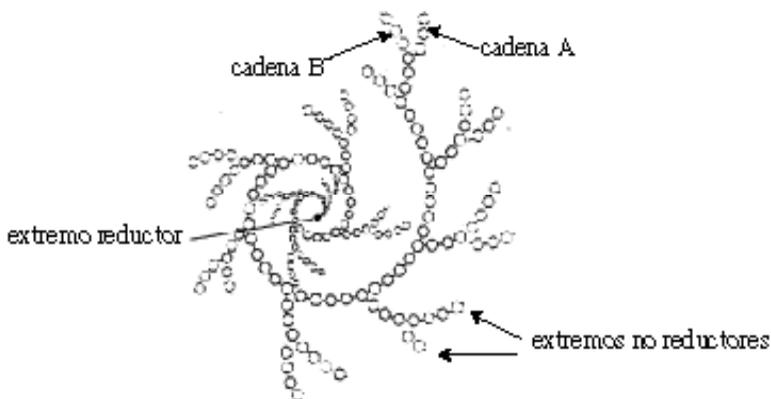
Amilopectina. Es el otro polisacárido constituyente del grano de almidón que se encuentra en una proporción de 70-90%, también resulta de la unión de moléculas de glucosa. La amilopectina de la papa, por ejemplo, tiene un grado de polimerización del orden de 650.000 lo cual da un peso molecular mayor a 100.000.000. Es posible que en su estado nativo el peso molecular sea mucho mayor, formando una macromolécula a modo de sáculo que les daría a esos granos su estructura característica.



La amilopectina está formada por una cadena lineal de glucosas unidas por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ similar a la de la amilosa, sobre la cual se insertan cadenas idénticas mucho más cortas, que se unen por enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow6)$ a hidroxilos de C-6 de la cadena principal, dando lugar a una estructura ramificada. El grado de ramificación de la amilopectina depende de la especie. En general, las ramificaciones aparecen cada 24-30 residuos en la amilopectina.

El modelo propuesto por Meyer para la amilopectina, presenta tres tipos de cadenas: A, lineales y cortas que son ramificaciones que se unen a las cadenas B. Las B son ramificadas y pueden unirse a su vez a otras cadenas B y finalmente a una cadena C que es la única con un grupo reductor.

La cadena A tiene secuencias del orden de 15-16 unidades, la B del orden de 24-26 unidades y los espacios entre ramificaciones se calcula en 5-7 unidades, como puede observarse en el siguiente esquema:



Adaptado de Lehninger *et al.* Principios de Bioquímica.

El glucógeno es el polisacárido de reserva en organismos animales y tiene una estructura semejante a la amilopectina, aunque en general con mayor peso molecular y mayor número de ramificaciones menos espaciadas, que aparecen cada 8-12 residuos glucopiranosilo.

En cada una de estas moléculas ramificadas existen tantos extremos no reductores como ramas y un sólo extremo reductor, en la cadena principal. Las enzimas que degradan este tipo de biopolímero, las amilasas, lo hacen siempre comenzando por el extremo no reductor. Las β -amilasas también atacan a la amilopectina a partir de los extremos no reductores liberando maltosa de su grupo final, degradando las cadenas laterales hasta llegar a una unión α (1 \rightarrow 6), donde se detiene su acción quedando cadenas cortas de un largo de 2 a 3 unidades. Estos oligosacáridos con cadenas laterales acortadas se denominan β -dextrinas. Las α -amilasas atacan las uniones α (1 \rightarrow 4) en cualquier punto de las cadenas de amilopectina liberando glucosa, maltosa y oligosacáridos cortos con ramificaciones α (1 \rightarrow 6).

Dado que las α - y β -amilasas no pueden hidrolizar los enlaces glicosídicos α (1 \rightarrow 4) que se encuentran cerca del punto de ramificación en la amilopectina, ni los enlaces α (1 \rightarrow 6), el producto obtenido por acción de las mismas es un oligosacárido altamente ramificado que se denomina dextrina límite.

La hidrólisis de uniones α (1 \rightarrow 6) se obtienen por acción de enzimas desramificantes, como la glucamilasa. Así por acción conjunta de ambos tipos de enzimas se puede obtener una mezcla de glucosa y maltosa. Las fosforilasas son otro tipo de enzimas que efectúan una degradación paulatina de estos polisacáridos.

La solución acuosa de amilopectina es altamente viscosa debido a su estructura ramificada y más abierta, con muchos hidroxilos, lo cual le permite fijar gran cantidad de moléculas de agua incluidas en la trama. Esto ocurre cuando por ebullición de la solución que contiene almidón, se destruye la capa proteica externa liberando también a la amilopectina.

Mucílagos

Son mezclas amorfas de heteropolisacáridos, de naturaleza neutra y algunas veces ácida, que pueden incluir arabinosa y xilosa entre sus componentes. Su estructura muy ramificada origina soluciones viscosas. A temperatura ambiente se hinchan y forman geles, mientras en agua caliente se disuelven formando soluciones coloidales, que gelifican por enfriamiento. Las plantas retienen el agua debido a la presencia de estas sustancias. Su función es de reserva nutricional y se utilizan en el proceso germinativo; por su capacidad de fijar agua pueden actuar como depósitos de reserva de la misma.

Los mucílagos están en plantas de las Malváceas, Tiliáceas y Lináceas distribuidas en distintos órganos como la raíz de altea, la hoja de malva, la flor de la violeta y las semillas de lino. Plantas medicinales como alholva, borraja, llantén, malvavisco, pensamiento, salicaria y tusílago también presentan altos contenidos de mucílagos. Un ejemplo de los de naturaleza ácida son los de la semilla de lino formados por ácido D-galacturónico y L-ramnosa unidas de manera diferente que en las sustancias pécticas, como cadenas ramificadas.

Las algas rojas también producen mucílagos, el agaragar insoluble en agua fría, soluble en agua caliente es un ejemplo. El agar está formado por una mezcla variable de agarosa con n unidades de β -D-galactosa y 3-6 anhidro β -D-galactosa. Es neutra y de gran poder gelificante. Pueden estar acompañadas de piruvil agarosa y unidades de galactosa fuertemente sulfatadas.

Gomas. Presentan una estructura compleja y forman parte de las estrategias defensivas. Diferentes heteropolisacáridos son los constituyentes del exudado que surge de una herida en algunas plantas, particularmente leguminosas, el cual es viscoso y al secarse deja un producto vítreo que impide la acción de microorganismos.

Muchas leguminosas, particularmente de regiones semiáridas, producen gomas. Pueden contener unidades de ácido urónico, xilosa, arabinosa o manosa, galactosa. La goma arábica, la goma guar, la karaya y el tragacanto constituyen ejemplos de este tipo de fibra soluble. La primera es exudada en forma de gotas por especies del género *Acacia*, principalmente de *Acacia senegal* (L) Willd. Contiene polisacáridos estructurados sobre un esqueleto galactosídico que incluye ácidos urónicos y produce soluciones coloidales en agua. La goma guar se extrae del endosperma de la semilla de *Cyamopsis tetragonolobus*, una planta anual que pertenece a la familia de las leguminosas. La goma de algarrobo que se extrae del endosperma de su semilla, *Ceretonia siliqua* era conocida por sus propiedades espesantes y adhesivas desde la antigüedad, los egipcios usaban una pasta de la misma en el vendaje de las momias. Los componentes principales de las últimas son galactomananos, cadenas de manosas unidas entre sí por enlaces β (1 \rightarrow 4), en la mayoría de los casos con ramificaciones formadas por unidades de galactosa unidas a las manosas por un enlace α (1 \rightarrow 6).

Polisacáridos estructurales

Las plantas superiores, que no poseen estructuras de sostén como el esqueleto en los animales, desarrollaron paredes celulares, estructuras que soportan su peso y las mantienen erguidas, en las cuales el homopolisacárido celulosa resulta fundamental.

Celulosa

Este biopolímero es una macromolécula con estructura de β -D-glucano lineal formado por unidades de D-glucosa enlazadas por uniones β -(1 \rightarrow 4), y se encuentra presente en la madera, el algodón, y los tejidos vegetales leñosos. La madera contiene un 50% y el algodón está formado casi exclusivamente por celulosa.

La celulosa se sintetiza en complejos enzimáticos (rosetas) situados en la superficie externa de la membrana plasmática, allí la enzima celulosa sintasa actúa como glucosil-transferasa aportando monómeros activados (UDP-glucosa).

La celulosa sintasa también está preparada para sintetizar calosa, un polímero helicoidal amorfo de (1 \rightarrow 3)- β -D-glucosa, que sólo es sintetizado por células muy especializadas como las del polen, o bien como respuesta a situaciones de daño por herbivoría o patógenos.

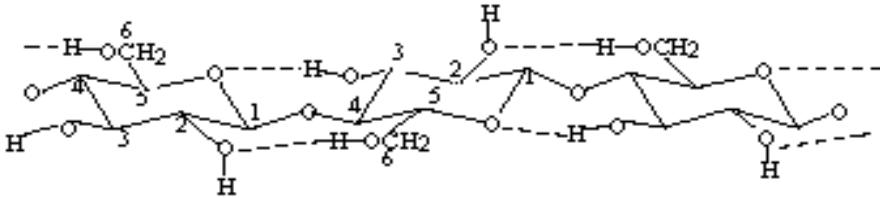
En contraste con los enlaces del almidón, fácilmente degradables por la mayoría de los organismos, los enlaces β (1 \rightarrow 4) de la celulosa no lo son. Presentan alta resistencia a la hidrólisis ácida, siendo necesario un ácido mineral fuerte para producir unidades libres de glucosa. Las moléculas de celulosa son el resultado de la polimerización desde 500 a 6.000 glucosas en una pared primaria y más del doble en una secundaria.

Existe consenso sobre la estructura de las microfibrillas, formas celulósicas que constan de varias docenas de moléculas de celulosa, las cuales están ubicadas en enrejados tridimensionales alrededor de la célula, en especial en la pared secundaria, lo que le comunica gran fuerza y elasticidad. La celulosa no es utilizable como alimento por el hombre, que al igual que la mayoría de los herbívoros carece de las enzimas para degradarla.

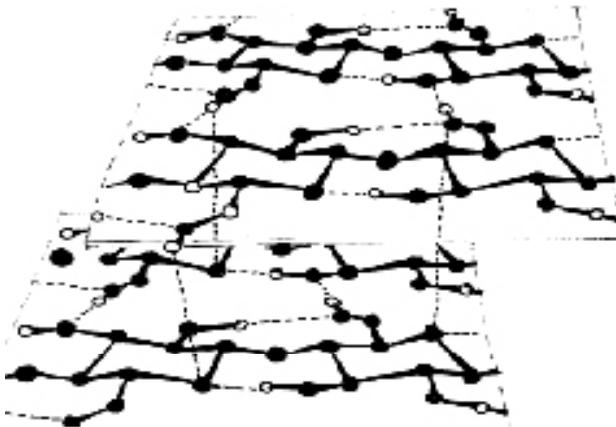
Las serpientes secretan una celulasa que la degrada, sin embargo, la mayoría de los animales que la consumen, para los cuales constituye una de sus principales fuentes nutritivas (rumiantes, termitas, cucarachas) la pueden utilizar debido a la presencia de microorganismos en sus tractos digestivos, los cuales secretan enzimas que la degradan.

Las cadenas lineales de D-glucopiranosas unidas β (1 \rightarrow 4), al igual que en el disacárido celobiosa, presentan un grado de polimerización que varía de una especie a otra y depende en buena parte de la edad del tejido. Algunas determinaciones físicas han establecido que en estado nativo puede contener alrededor de 10.000 a 15.000 unidades de D-glucosa. La unión β (1 \rightarrow 4) entre las unidades glucosa determina que las moléculas de celulosa tengan una disposición espacial de tipo lineal.

Cada forma silla, correspondiente a una unidad glucosa, gira cerca de 180° respecto de la adyacente. Esta estructura de cinta extendida está estabilizada por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el oxígeno de C-5 de una molécula y el hidroxilo de C-3 de otra, lo cual contribuye a estabilizar la cadena. La forma elemental es una estructura altamente organizada que da lugar a una macromolécula cristalina muy resistente debido al alto número de puentes de hidrógeno intra e intermoleculares.



Cuando varias cadenas se colocan en forma paralela, los hidroxilos libres de las moléculas de glucosa de una cadena interactúan por el mismo tipo de unión (puente de hidrógeno), que ahora es intermolecular, con los de las moléculas de glucosa de las otras cadenas, dando como resultado asociaciones que producen las fibrillas elementales responsables de las características morfológicas de las fibras vegetales.



Las microfibrillas presentan zonas de estructura muy regular de tipo cristalino, por lo que han podido ser estudiadas por medio de su espectro de rayos X. La microfibrillas están rodeadas en la pared celular por heteropolisacáridos (polímeros formados por monosacáridos diferentes). Las hemicelulosas, heteropolisacáridos muy estrechamente unidos a ellas por enlaces puente de hidrógeno, determinan la posición relativa de las microfibrillas paralelas contribuyendo a la función biológica de las mismas en la pared.

A diferencia de la celulosa, las hemicelulosas y otros heteropolisacáridos estructurales son sintetizados en el aparato de Golgi a partir de azúcares que forman parte de nucleótidos, de donde son secretados a la pared mediante vesículas como polímeros solubles en el medio biológico.

Hemicelulosas

Son los heteropolisacáridos que ocupan el segundo lugar en abundancia en las paredes celulares vegetales, de las que pueden ser extraídas empleando soluciones diluidas de álcali. Los caracteriza su capacidad de formar entrecruzamientos en las paredes celulares, por lo que se las designa glicanos de entrecruzamiento. Aun cuando el término hemicelulosa se considera arcaico sigue utilizándose en el presente para designar estos compuestos.

Presentan como la celulosa, un esqueleto de tipo β (1 \rightarrow 4)-glicano pero con un bajo grado de polimerización, 50 a 100 unidades de monosacárido, y un alto grado de ramificación. Su composición varía dependiendo de la especie siendo D-glucosa, D-xilosa, L-arabinosa, D-galactosa, D-manosa, ácidos D-glucurónico, los monosacáridos más comunes en su estructura. Se nombran como derivados de la cadena principal (si es D-xilosa un xilano, si es L-arabinosa se trata de un arabano) indicando primero el tipo de ramificación; así si la cadena principal está constituida por manosa y tiene cadenas laterales formadas por xilosa, se trata de un xilomanano. En cereales y maderas duras, los xilanos, con un esqueleto de residuos de xilosas unidas por enlaces β (1 \rightarrow 4)-, sustituidos con diferentes azúcares, constituyen el principal componente de la hemicelulosa.

Los dos grupos más importantes de glicanos de entrecruzamiento son los xiloglucanos y los glucuronoarabinoxilanos.

En las paredes primarias de dicotiledóneas y de algunas monocotiledóneas, predominan los xiloglucanos (Xgs) en los cuales la cadena principal de β (1 \rightarrow 4)-glucano presenta ramificaciones con unidades α -D-xilosa unidas al O-6 de glucosa. En las dicotiledóneas entre el 60% y 75% de las glucosas están ramificadas. A su vez, algunas de las unidades de xilosa pueden estar sustituidas por β -D-galactosa o α -L-arabinosa, y en algunos casos la galactosa puede estar sustituida por α -L-fucosa, en estos casos se trata de fucogalacto-Xgs.

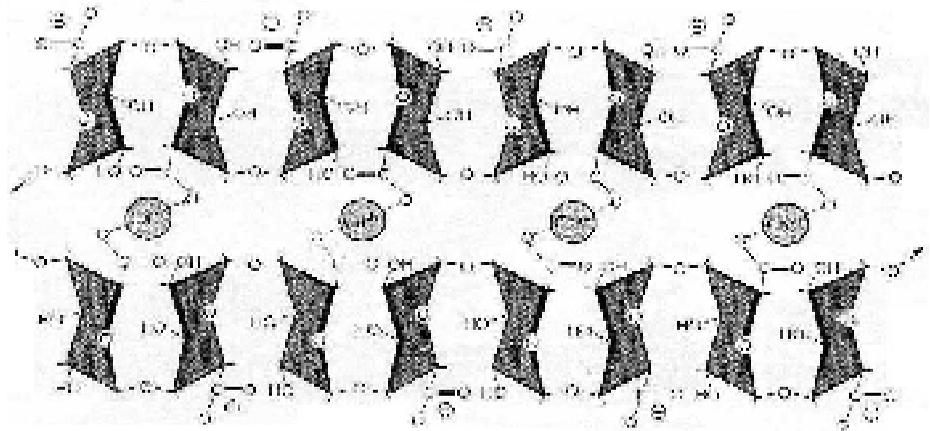
En cereales y pastos (gramíneas) existen glicanos con enlaces mixtos β (1 \rightarrow 3), β (1 \rightarrow 4), compuestos por alrededor de 50 unidades, bastante diferentes de los anteriores porque carecen de ramificaciones.

detectar la presencia de simbioses, patógenos e insectos. Están presentes en pequeñas cantidades en tejidos blandos como pulpas de frutos, además de ser constituyentes de la pared celular y de los espacios intercelulares.

La estructura general puede plantearse como cadenas de ácido D-galacturónico (en su forma piranósica), en las que puede o no estar intercalada la L-ramnosa, dando lugar a diferentes tipos de sustancias pécticas, las cuales pueden estar combinadas con cadenas que contienen aldosas y aldosas modificadas como L-arabinosa, galactosa, L-fucosa y ácido acético.

Las pectinas de la mayoría de los organismos vegetales incluyen dos tipos de polisacáridos ácidos entrelazados: los homogalacturonanos (HG), que presentan unidades de ácido galacturónico unidas por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ como único constituyente, y los ramnogalacturonanos (RGI) en los cuales unidades de L-ramnosa alternan con unidades de ácido D-galacturónico.

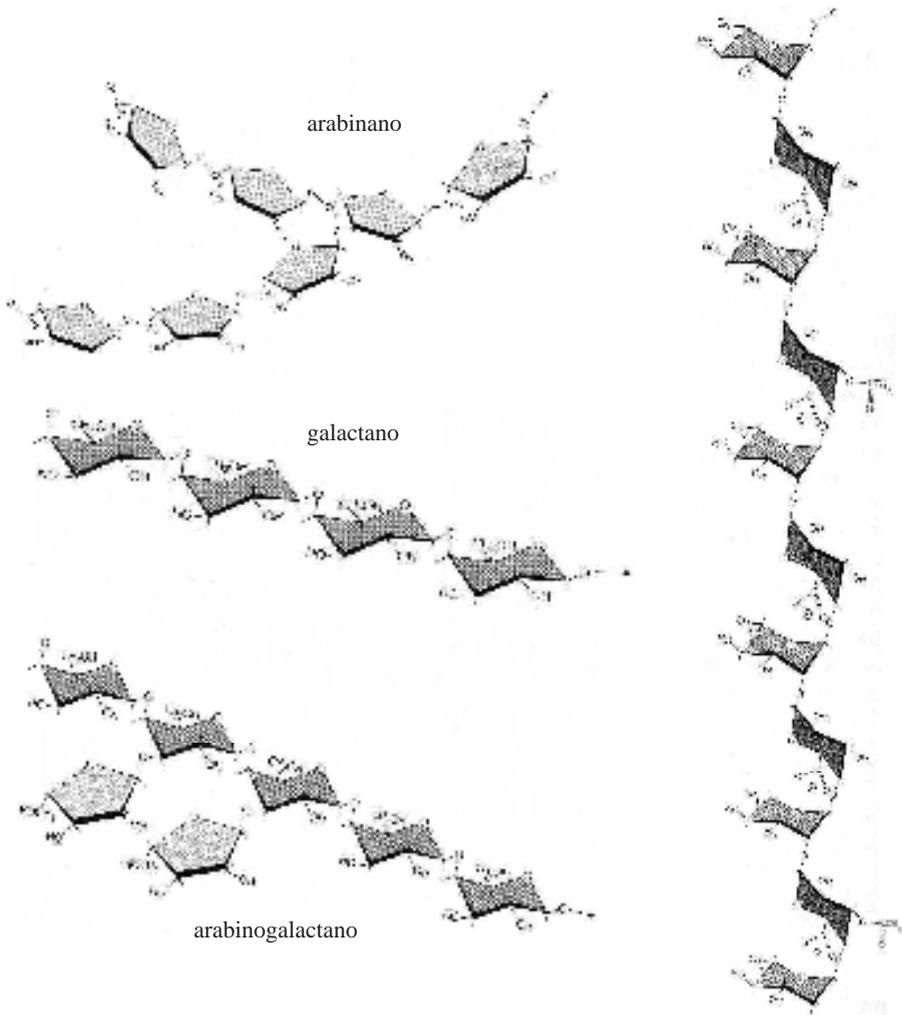
Homogalacturonanos (HG). Son homopolímeros lineales de hasta 200 unidades de ácido galacturónico, que pueden estar esterificadas con metanol en el C-6 y a veces con acético en C-2. El grado de esterificación con metanol afecta las características particulares de la pectina, ya que determina el número de grupos carboxilato que puede interactuar con iones Ca^{+2} , para formar la región de unión, que algunos autores denominan zona lisa.



Se cree que los HG son secretados con un alto grado de esterificación con el fin de evitar las interacciones con iones Ca^{+2} mientras se mueven para tomar su lugar específico en la pared. Sus cadenas helicoidales, colocadas en forma paralela o antiparalela se unen a estos iones formando zonas de unión, que pueden involucrar hasta siete unidades de ácido galacturónico en cada cadena. Factores como el espaciamiento entre estas zonas de

unión determinan el tamaño de los poros. Un mayor grado de metilación en los HG genera grupos éster, que intercalados con carboxilatos resultan en interacciones más débiles.

Ramnogalacturonanos (RGI): coincide para algunos autores con la llamada región rugosa de la matriz de pectinas, es un heteropolímero en el que residuos de L-ramnosa se intercalan con los de ácido D-galacturónico formando la unidad repetitiva (1→2)- α -L-ramnopiranosil-(1→4)- α -D-galacturónico.

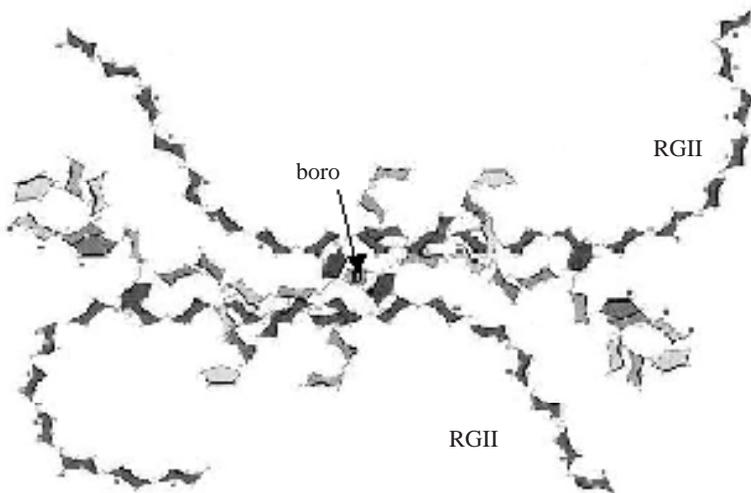


El esqueleto principal del RGI puede estar sustituido por cadenas de monosacáridos neutros, siendo los arabinanos, los galactanos y los arabinogalactanos muy ramificados, unidos al O-4 de la L-ramnosa, los mas comunes. El largo de las cadenas de monosacáridos neutros es un factor determinante del tamaño de los poros en la pared.

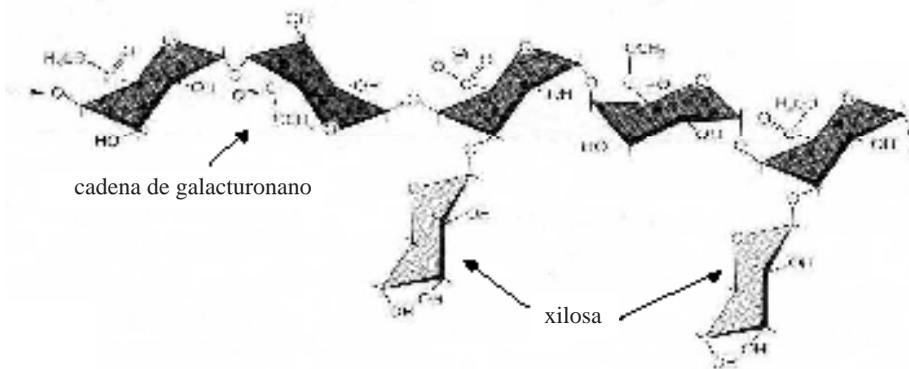
Homogalacturonanos modificados

La mayoría de las paredes vegetales incluyen en su matriz de pectinas dos clases de HG modificados: el ramnogalacturonano II (RGII) y el xilogalacturonano.

El RG II es un polisacárido de pocas unidades (alrededor de 30) basado en un esqueleto de ácido galacturónico, que presenta la mayor diversidad de unidades en lo que se refiere a ramificaciones, en las que pueden incluir además de ramnosa, apiosa, metilxilosa, metilfucosa y ácido acérico (un carboxi derivados de 5-desoxi-L-xilosa), entre otros. Se ha sugerido que a pesar de su baja proporción en las paredes celulares, los RGII deben cumplir una función importante ya que su estructura está altamente conservada en las plantas con flores. Puede formar dímeros mediante un puente borato, con dos enlaces éster.



Los xilogalacturonanos, mucho más simples, tienen también como base una cadena de poligalacturonano, sólo ramificada por unidades α -D-xilosa unidas al O-3 de una de cada dos unidades del esqueleto del que derivan. Algunos de los grupos carboxilos se encuentran metilados en este polímero.



Quitina. Es un polisacárido ampliamente distribuido entre organismos inferiores (algas, levaduras, hongos, insectos y crustáceos). En los insectos forma parte de la cutícula protectora y en los crustáceos de su caparazón, acompañada por sales de calcio y proteínas. Estructuralmente surge de la unión β (1 \rightarrow 4) entre la forma piranósica de moléculas de 2-N-acetil -D-glucosamina.

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

A mediados del siglo XIX un químico holandés, Mulder, investigaba ciertas sustancias albuminoides que coagulaban por calentamiento y a las cuales atribuyó la fórmula química $C_{40}H_{62}O_{12}N_{10}$. En ese entonces Berzelius, uno de los fundadores de la química moderna sugirió a Mulder que tales sustancias deberían denominarse **proteínas** (del griego: **proteios**: primario), por su importancia desde el punto de vista biológico. Aún cuando la fórmula fuera solo aproximada, el nombre resultó profético si se tienen en cuenta los roles cruciales que las proteínas desempeñan en los procesos biológicos:

1. **Enzimas.** Son proteínas con el rol de catalizadores biológicos que aumentan la velocidad de las reacciones metabólicas en factores del orden de un millón de veces. Las transformaciones bioquímicas difícilmente podrían ocurrir a velocidades perceptibles «*in vivo*» en ausencia de enzimas. Existen varios miles de enzimas cuya estructura y función ya han sido descriptas.
2. **Soporte estructural.** Proteínas como la actina y la tubulina forman parte del **citoesqueleto**, una red de filamentos proteicos que organiza las organelas dentro del citoplasma de la célula eucariota. Las proteínas estructurales del espacio extracelular también han sido estudiadas. El colágeno del tejido conectivo, las queratinas del pelo, la elastina de la piel y la extensina de pared vegetal, constituyen los ejemplos más distribuidos.
3. **Movimiento coordinado.** La miosina es la proteína motora que facilita la conversión de la energía química del ATP en energía mecánica, utilizándola para arrastrar organelas a lo largo de los filamentos de actina en el citoplasma. Ambas proteínas interactúan de la misma manera durante el proceso de contracción muscular. Otros movimientos coordinados tales como los de los cromosomas en la mitosis y los de propulsión de espermatozoides por medio de flagelos, también se deben a la acción de ensamblajes contráctiles de tipo proteico.

4. **Generación y transmisión de impulsos nerviosos.** La mayoría de las membranas plasmáticas cuentan con receptores proteicos que presentan sitios activos en su cara externa, que detectan señales externas particulares, dependiendo del tipo de célula. Los receptores proteicos en la superficie de células nerviosas son encargados de recibir los estímulos del exterior, la rodopsina cumple ese rol en los bastones de la retina. Muchos receptores nerviosos son activados por moléculas pequeñas como la acetilcolina.
5. **Proteínas nutrientes.** Las proteínas de los huevos, ovoalbúmina, y la leche, caseína (unida a fosfato de Ca), constituyen casos paradigmáticos en ese sentido, también las proteínas de semillas (trigo, arroz).
6. **Estrategias defensivas.** Las *inmunoglobulinas* son proteínas con función de anticuerpos, que forman parte de las defensas de muchos organismos contra virus, bacterias y células de otros organismos. Los *interferones*, otras proteínas defensivas tienen actividad antiviral. Otros organismos producen *toxinas* con el mismo fin, tal es en caso de muchos venenos de origen animal y la ricina de origen vegetal.
7. **Transporte y almacenamiento.** El pasaje de moléculas o iones a través de membranas desde el exterior de la célula al citoplasma y/o desde el mismo al interior de las organelas, es facilitado por proteínas transportadoras que forman parte integral de las diferentes membranas. Otro tipo de proteínas se ocupan del transporte de moléculas a escala visible, de un lugar a otro de un organismo, así las proteínas de la sangre se unen al oxígeno o a lípidos con ese fin.
8. **Regulación del crecimiento y de la diferenciación celular.** Algunas proteínas se encargan de procesos de selección por medio de los cuales un determinado gen puede activarse en cierto tipo de célula o quedar inactivo en otra, regulando el crecimiento y diferenciación de las células. Dentro del tipo de función reguladora se incluye a *hormonas* como la insulina, que controlan aspectos específicos de la función celular, desde el metabolismo hasta la reproducción.

Aunque desde el punto de vista alimentario se piensa tradicionalmente en las de origen animal, las proteínas están presentes en animales y vegetales y en las últimas décadas se ha resaltado el valor nutritivo de las proteínas de origen vegetal.

Las proteínas vegetales más comunes son las *prolaminas* y las *glutelinas*, exclusivas de plantas, las cuales también contienen *albúminas* y *globulinas*,

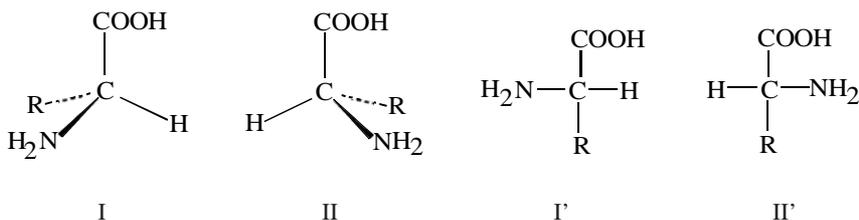
presentes en la mayoría de los organismos. En los cereales el contenido proteico oscila en alrededor de un 10%, con proporciones variables de las distintas fracciones proteicas de acuerdo a la especie. Las legumbres contienen alrededor del 30% de proteínas, en su mayor parte globulinas, valor que es superado en el caso de los porotos de soja (43%). En las frutas el contenido proteico es bajo (desde 0,4 a 2%).

Se estima que en una célula eucariota existen alrededor de 10^4 proteínas diferentes cumpliendo otras tantas funciones. Una posible explicación de la **diversidad funcional** de las proteínas se basa en que, a diferencia de los polisacáridos que surgen de la repetición de una misma unidad, las proteínas son macro-moléculas resultantes de la polimerización de aminoácidos naturales diferentes. Estos se pueden unir de acuerdo a un altísimo número de combinaciones genéticamente determinadas, cada una de las cuales resulta en una estructura espacial particular, que define su actividad biológica.

AMINOÁCIDOS

Todas las proteínas, desde las virales hasta las de un organismo superior están compuestas por el mismo juego de 20 aminoácidos, o por modificaciones de los mismos. Todos los aminoácidos tienen una estructura fundamental en común, que involucra la presencia de un grupo amino unido al átomo de C_α (átomo de carbono adyacente al carboxilo). Con excepción de la glicina o glicocola (en la cual dos de los sustituyentes del C_α son átomos de H), todos los aminoácidos presentan cuatro grupos diferentes unidos a dicho átomo, lo cual lo convierte en un átomo de carbono quiral.

Para un átomo de carbono quiral existen dos posibles arreglos en el espacio, que describen dos moléculas ópticamente activas, imágenes especulares entre sí, los dos enantiómeros I y II, en los que se detallan las dos configuraciones posibles para el C- α :



Las representaciones de I y II de acuerdo con las reglas de Fisher, dadas por I' y II' respectivamente, permiten establecer que I, o lo que es lo mismo, I', pertenece a la serie L, mientras que II = II', pertenece a la serie D.

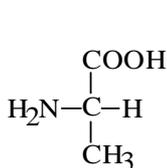
La mayoría de los aminoácidos componentes de las proteínas naturales pertenecen a la serie L y se diferencian entre sí por la estructura del grupo R.

Clasificación de acuerdo a la característica de R

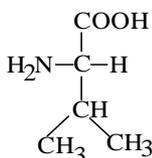
Un vistazo a la estructura de los veinte aminoácidos pone de manifiesto que las cadenas laterales varían considerablemente, pero es posible encasillarlas dentro de tres grupos:

- **No polares**
- **Polares sin carga**
- **Polares con carga** (ácidos y básicos)

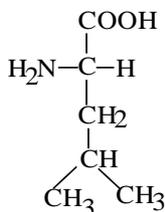
No Polares. Tienen en general cadenas laterales hidrofóbicas, que en general carecen de heteroátomos, con excepción del triptofano, la metionina y la cisteína.



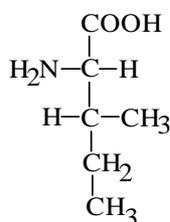
alanina



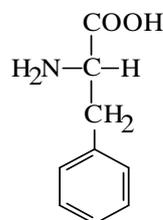
valina*



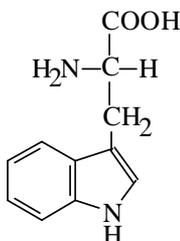
leucina*



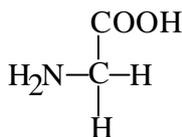
isoleucina*



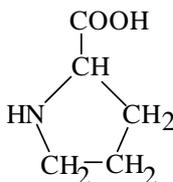
fenilalanina*



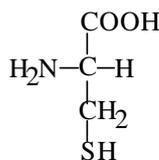
triptofano*



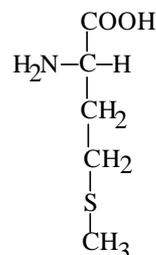
glicina



prolina



cisteína

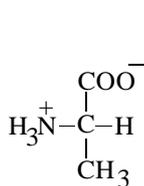


metionina*

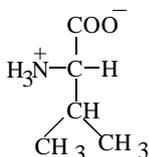
Se definen como **esenciales** (*) aquéllos que, por no poder ser biosintetizados, deben ser incorporados a la dieta de los mamíferos.

Las fórmulas anteriores representan los aminoácidos sin disociar, sin embargo en el medio biológico acuoso, a pH fisiológico, alrededor de 7, todos los aminoácidos se encuentran disociados, debido a la reactividad del grupo amino (básico) y carboxilo (ácido), tal como lo indican las fórmulas a continuación. La **carga neta** de la **forma disociada** denominada **sal interna** o **zwitterion** es **cero** en estos casos.

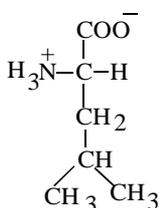
Se indican además las abreviaturas con las que designan los diferentes aminoácidos:



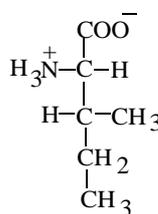
Ala



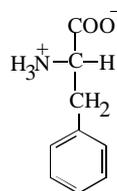
Val



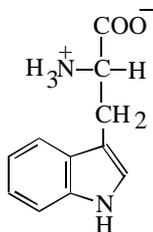
Leu



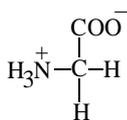
Ile



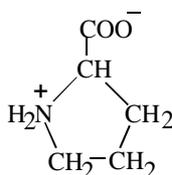
Fen



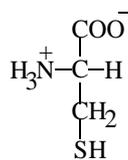
Trp



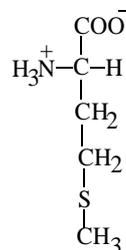
Gly



Pro



Cys

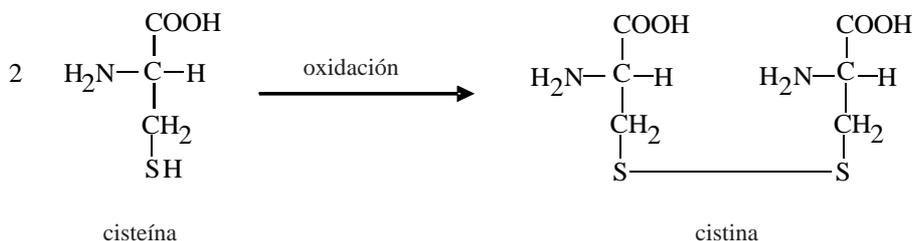


Met

Los cuatro últimos aminoácidos no polares tienen roles particulares y/o únicos.

En este grupo se incluyen dos aminoácidos azufrados, la cisteína con un grupo tiol y la metionina con un grupo metil tioéter. El volumen del átomo de azufre es semejante al de un grupo metileno, haciendo que la cadena (grupo R) de la metionina sea parecida a una auténtica cadena hidrocarbonada. Sin embargo aunque el átomo de S, del mismo grupo que el oxígeno, es mucho menos electronegativo que éste, tiene electrones no apareados que pueden dar lugar a enlaces dativos

con átomos metálicos o con grupos electrófilos. S y C poseen casi la misma electronegatividad, de modo que los enlaces C-S y S-H no son polares, pero el S, por su tamaño, es polarizable, lo que le otorga la capacidad de formar enlaces puente de H (débiles) con átomos de O y N. Estas características, son las responsables de la facilidad de oxidación del grupo tiol de la cisteína, que ocurre cuando los grupos R de dos moléculas de cisteína distantes en la secuencia, inmersas en el interior hidrofóbico de una proteína globular generan por oxidación un puente disulfuro denominado **cistina**, el cual juega un importante rol en la determinación de la estructura terciaria de las proteínas globulares.



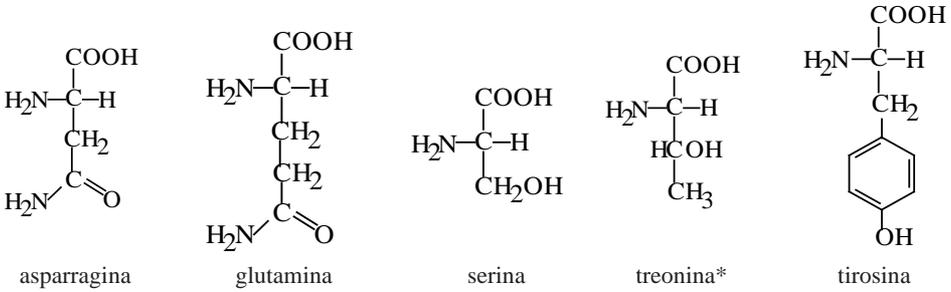
La naturaleza polarizable del átomo de S y la capacidad del tiol de formar puentes de H débiles podría llevar a clasificarlo dentro de los grupos polares, en realidad no es polar ni hidrofílico.

Dentro de los aminoácidos no polares se incluyen también **glicina y prolina**, la primera de las cuales carece de grupo R, y en la segunda la cadena hidrocarbonada del grupo R forma un ciclo uniéndose al N en reemplazo de uno de los dos átomos de H. Este es el único aminoácido con grupo amino secundario, que además es parte de un ciclo denominado anillo pirrolidínico. El impedimento en las rotaciones de la uniones C-C del anillo impondrá restricciones a los posibles ordenamientos espaciales de la proteína que lo contenga, introduciendo en la mayoría de las proteínas globulares, cambios bruscos en la dirección de la cadena. La falta de grupo R en la glicina hace que sea particularmente adecuada para acompañar a la prolina en esos cambios de dirección, cumpliendo ambos un rol único en el plegamiento de las proteínas globulares.

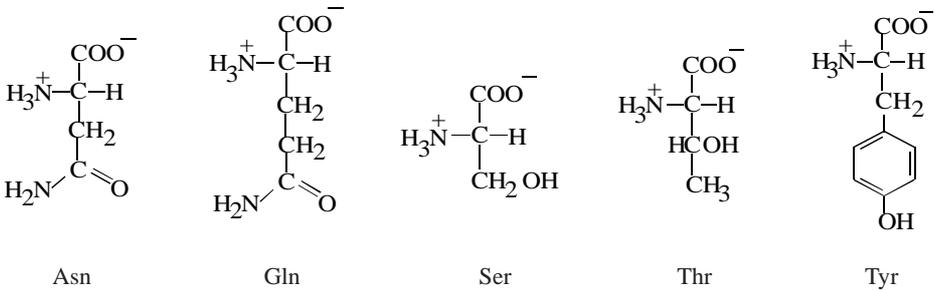
Por su lado, la **alanina** presenta un grupo metilo demasiado pequeño para estar involucrada en interacciones hidrofóbicas, en general se ubica en lugares de la cadena donde por tamaño no se podría acomodar ningún otro aminoácido.

Polares sin carga. A pH fisiológico no están cargados pero en las cadenas laterales aparece, por la presencia de heteroátomos electronegativos, separación

de cargas lo cual da a éstos grupos la capacidad para formar puentes de H y asociarse con el agua.

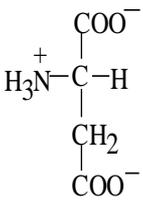


Este conjunto incluye aminoácidos en cuyos grupos R se observan funciones amida (asparragina y glutamina), alcohol (serina y treonina) y un fenol (tirosina). Algunos autores incluyen cisteína dentro de este grupo.

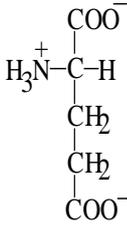


Polares con carga. Dependiendo de la presencia de un grupo carboxilo o amino en el grupo R, se pueden dividir en dos subgrupos: aminoácidos **ácidos** (aspartato y glutamato) o aminoácidos **básicos** (lisina, arginina, histidina), en los cuales las funciones carboxilo y amino del grupo R estarán ionizados a pH fisiológico, en la forma de carboxilato y amonio, respectivamente.

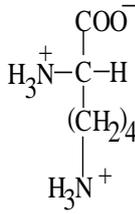
Las estructuras no ionizadas son:



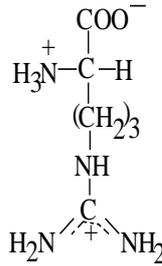
ácido aspártico



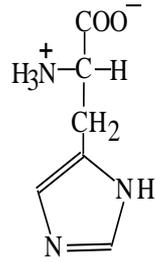
ácido glutámico



lisina*

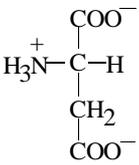


arginina*

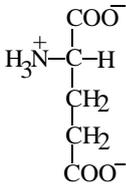


histidina*

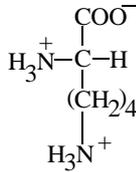
El subgrupo de aminoácidos básicos incluye dos fuertemente básicos: lisina y arginina. También se encuentran cargados a pH fisiológico. Dentro de este subgrupo se incluye también un aminoácido levemente básico, que por su estructura se encuentra parcialmente cargado a pH fisiológico, la histidina. Precisamente debido a su capacidad de tomar o ceder H^+ con pequeñas variaciones de pH alrededor del fisiológico, la histidina es un residuo que desempeña un papel importante en el sitio activo de muchas proteínas. A pH fisiológico se encuentran disociados:



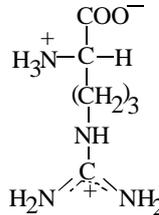
Asp



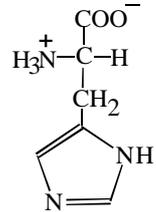
Glu



Lys



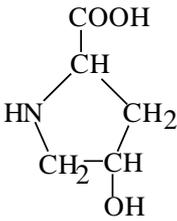
Arg



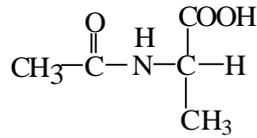
His

Los veinte aminoácidos naturales ya descritos se denominan **codificables**, porque la posición de cada uno de ellos en las secuencias de las proteínas está genéticamente determinada.

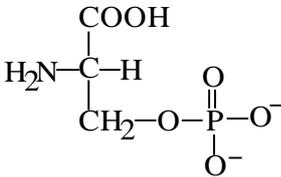
Algunas proteínas tienen aminoácidos especiales **modificados o no codificables** que se generan siempre por modificación química de un aminoácido **codificable** después de su incorporación a la cadena polipeptídica, catalizadas por diferentes enzimas, según la reacción. El grupo amino del aminoácido terminal en una proteína puede estar acetilado, como forma de modular la vida media de la misma, ya que de no estarlo es rápidamente degradado por proteasas intracelulares.



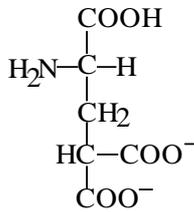
4-hidroxiprolina



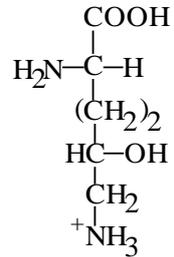
N-acetilalanina



fosfoserina



γ-carboxiglutamato

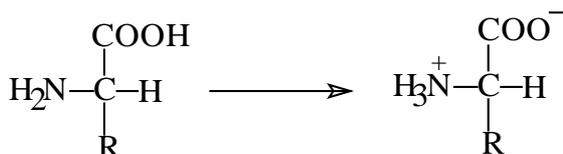


5-hidroxilisina

En el **colágeno** están presentes 4-hidroxiprolina y 5-hidroxilisina; el grupo OH añadido luego de su incorporación a la proteína, estabiliza la estructura de la fibra, por medio de uniones covalentes. La ausencia de estos grupos produce una enfermedad llamada escorbuto. Otro ejemplo es el γ-carboxiglutamato. La falta de carboxilación del glutamato en la **protrombina**, una proteína involucrada en el proceso de coagulación, produce hemorragias. La fosfoserina, otro caso de modificación está presente en algunas hormonas cuya actividad depende de la fosforilación y desfosforilación de los residuos serina.

ESTRUCTURA DIPOLAR DE LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos con un grupo básico y uno ácido en la misma molécula, experimentan una reacción ácido-base intramolecular, generando un **ión dipolar** o **zwitterión** (del alemán **zwitter** = híbrido) con estructura de **sal interna** que determina propiedades físicas características de sales.



Esta es la razón por la cual tienen momentos dipolares muy grandes, son solubles en agua e insolubles en hidrocarburos, son sustancias cristalinas y con puntos de fusión altos. Además son anfóteros, es decir se comportan como ácidos o bases dependiendo del pH del medio.

PUNTO ISOELÉCTRICO

Existe para cada aminoácido un **valor de pH en el que está eléctricamente neutro**. Es ese valor de pH lo que se denomina **punto isoeléctrico**, en el que el aminoácido se presenta como **zwitterion dipolar neutro**. El valor de pI depende de la estructura del aminoácido, a ese pH **su insolubilidad en agua es máxima**.

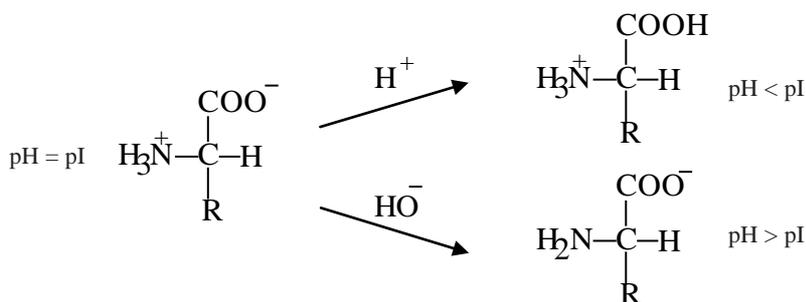
Los valores de pI de los 15 aminoácidos neutros (no polares y polares sin carga) oscilan entre 5,0 y 6,5; estos valores son menores que 7 porque **el carácter ácido de los grupos carboxilo es mayor que el carácter básico de los grupos NH₂**.

Los aminoácidos con cadenas laterales básicas tienen valores de pI a pH altos, alrededor de 9.

En el caso de la histidina, el par de electrones no compartidos de ambos átomos de nitrógeno del heterociclo, que podrían caracterizarla como básica, están deslocalizados por resonancia dándole características aromáticas al mismo. La disminución de basicidad por resonancia, determina que este aminoácido presente propiedades anfóteras, con un valor de pI = 7,6. Dado que a pH fisiológico se encuentra sólo parcialmente cargado, muy pequeñas variaciones de pH alrededor del mismo hacen que pase a la forma sin carga, por lo cual cumple un rol importante en el sitio activo de muchas proteínas.

Los aminoácidos ácidos tienen valores de pI alrededor de 3.

El valor de pH determina si el aminoácido estará en forma iónica (con carga neta) o neutra (como sal interna). Los cambios que ocurren en la estructura de un aminoácido genérico al variar el pH respecto de su punto isoeléctrico, se pueden representar de la siguiente manera:

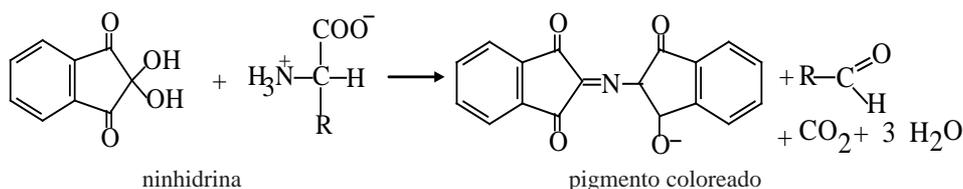


En solución acuosa ácida, el grupo carboxilato se protona para convertirse en un grupo carboxilo por lo que el aminoácido se transforma en catión; en soluciones acuosas básicas el grupo amonio pierde un protón pasando a la forma de grupo amino sin carga, y la molécula queda convertida en un anión.

TÉCNICAS SEPARATIVAS

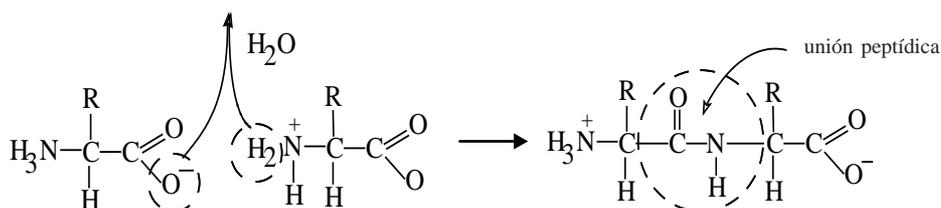
La **electroforesis** es una técnica separativa para compuestos iónicos que permite separar aminoácidos y proteínas, basada precisamente en las diferencias de pI. La mezcla a separar se siembra en el centro de una tira de papel o gel que se humedece con una solución tampón a un determinado pH, lo cual determina que algunos aminoácidos estén como cationes, otros como aniones y otros neutros; luego se conectan electrodos en sus extremos. Al aplicar un campo eléctrico, los aminoácidos con cargas negativas migrarán al ánodo, los que tengan carga positiva al cátodo, a velocidades diferentes que dependerán del pH, de su pI y de sus estructuras, mientras los neutros a ese pH no migrarán, sólo se orientarán en ese campo.

Otra técnica separativa que se utiliza para aminoácidos es la **cromatografía**, que en términos generales consiste en la separación diferencial de una mezcla de sustancias, entre una fase fija y una móvil, donde los procesos físicos involucrados pueden ser adsorción, partición ó ambos. Cuando las sustancias a separar son incoloras, el **cromatograma** obtenido debe ser rociado o sumergido en algún tipo de reactivo que las transforme en productos coloreados. La reacción más utilizada para aminoácidos es la reacción de ninhidrina, que presenta el inconveniente de dar color también con las aminas:



UNIÓN PEPTÍDICA

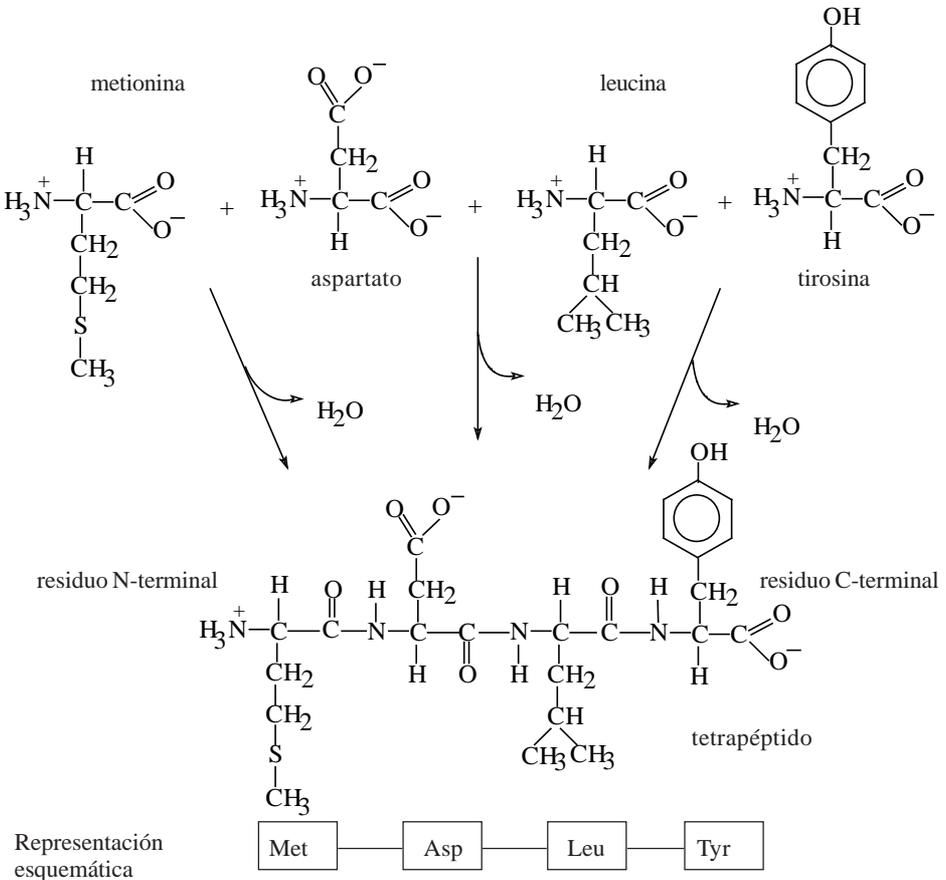
La reacción *intramolecular* ácido-base de un aminoácido resulta en su sal interna. En presencia de las enzimas específicas el carboxilato de un aminoácido reacciona con el amonio de otro en forma *intermolecular*, para producir una unión covalente, el grupo funcional compuesto *carboxamido*, que se conoce como *unión amida* y que para el caso particular de los aminoácidos se denomina *unión peptídica*.



Los aminoácidos unidos se denominan *residuos aminoácido*, para resaltar el hecho que al formar la cadena cada uno ha perdido una molécula de agua. El esquema anterior es sólo una representación formal de los cambios químicos durante la unión, y no reflejan el proceso enzimático responsable de esa unión en la naturaleza. Las cadenas polipeptídicas tienen dirección porque las unidades que las forman tienen extremos diferentes. Solamente los dos aminoácidos terminales de una cadena tienen uno de los dos grupos libre, el carboxilo o el amino, el primero se denomina C-terminal y el segundo N-terminal.

El extremo amino libre se toma por convención como comienzo de la cadena y la secuencia de aminoácidos se describe nombrando el residuo N-terminal. Así, el tetrapéptido metionil-aspartil-leucil-tirosina se indica Met-Asp-Leu-Tyr, indicando que Met es el residuo N-terminal y Tyr el C-terminal. Dependiendo del número de aminoácidos, la cadena polipeptídica se puede clasificar como dipéptido, tri péptido, oligopéptido (<50 aminoácidos), polipéptido y proteína, en orden creciente de peso molecular.

Una vez formada la cadena polipeptídica, solo existen residuos unidos covalentemente por uniones peptídicas, y si los componentes del polipéptido o proteína final son aminoácidos no polares o polares sin carga, sólo presentarán un grupo amonio en el aminoácido de un extremo (el N terminal) y un carboxilato en el aminoácido del otro (el C-terminal); este polipéptido tendrá un punto isoeléctrico (pI entre 5,0 y 6,5) que no variará mucho del de los aminoácidos que lo originaron. Si entre los residuos que forman parte del polipéptido predominan los correspondientes a lisina y arginina, su pI será un valor seguramente alto, mayor que 7, que dependerá del número de residuos básicos. Si por el contrario predominan aminoácidos ácidos como el aspartato y el glutamato, el pI del polipéptido tendrá un valor seguramente menor que 6, que dependerá del número relativo de residuos ácidos. La figura representa la formación de un tetrapéptido, cuyo punto iso-eléctrico será seguramente bajo ya que está formado por tres aminoácidos neutros y uno ácido:



El nombre del tetrapéptido comienza por el del resto N-terminal, enumera los restos de izquierda a derecha y termina con el nombre completo del aminoácido C-terminal, en este caso será metionil, aspartil, leucil, tirosina.

PROTEÍNAS

Las proteínas surgen del ensamblaje a través de uniones peptídicas de un número de aminoácidos, previamente establecido en el código genético, que es en general grande y específico para cada proteína lo mismo que su secuencia.

El ADN contiene en cada gen toda la información para la biosíntesis de una proteína, estableciendo el número, la identidad y orden de los aminoácidos en ella.

Ese orden o secuencia será responsable directo de la conformación que adopta la proteína nativa en el espacio, y por lo tanto, de su función. Cualquier alteración en la secuencia de aminoácidos, alterará la estructura espacial final de la proteína haciéndola disfuncional, por lo que será rápidamente degradada. Los primeros datos al respecto fueron publicados recién a mediados del siglo pasado. En 1953, Frederick Sanger determinó la secuencia de aminoácidos de la hormona insulina.

Existen, sin embargo, varios niveles de organización para describir la estructura proteica y cada uno define un aspecto diferente ya que depende de distintos tipos de interacciones. Por lo general, se describen cuatro niveles: primario, secundario, terciario y cuaternario. Mientras la estructura primaria enumera la secuencia de aminoácidos, los otros tres niveles determinan la organización en el espacio. Muchas proteínas, sin embargo no pueden cumplir su rol biológico si no se asocian con una molécula no proteica; característica que permite clasificarlas en **simples** o **conjugadas** de acuerdo a los productos que resultan de su **hidrólisis**. Éste es el proceso por el cual se rompen las uniones peptídicas que originan la estructura primaria, dando como resultado la mezcla de los aminoácidos que componen la proteína.

Proteínas simples. Son aquellas cuya hidrólisis resulta tan sólo en una mezcla de aminoácidos. Ejemplos de las proteínas simples más distribuidas en los organismos vivos son las albúminas y globulinas. Las prolaminas y glutelinas, exclusivas de los organismos vegetales, son también proteínas simples.

Proteínas conjugadas. Al hidrolizar una proteína conjugada se obtiene una molécula no proteica o un ión metálico, que se denomina **grupo prostético**, además de la mezcla de aminoácidos. Este grupo contribuye a fijar la conformación activa de la proteína y puede estar unido a ella por enlaces no covalentes como en la mioglobina, o covalentes como en los citocromos. Los ejemplos más comunes de esta clase son las **hemoproteínas**, **metaloproteínas**, **lipoproteínas**, **glicoproteínas**, **flavoproteínas**, entre otras. Los grupos hemo actúan como fijadores de oxígeno en la mioglobina y en la hemoglobina, mientras que en los citocromos, proteínas encargadas del transporte de electrones, fijan y ceden electrones. Ese mismo rol es desempeñado por la flavina en las flavoproteínas.

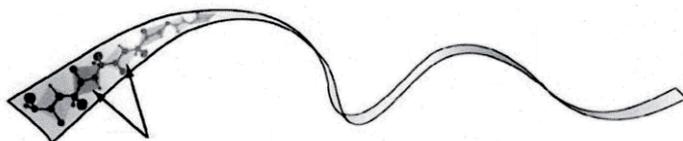
Otros grupos prostéticos (restos acilo de ácidos grasos o cadenas de tipo terpenoide) unidos covalentemente a proteínas sirven para fijarlas a la membrana; de la misma manera oligosacáridos unidos covalentemente a proteínas de la pared celular vegetal contribuyen a su interacción con los polisacáridos de la misma como parte de su rol estructural.

En los centros cosechadores de luz del cloroplasto, existen pigmentos antena como grupo prostético, tal es el rol de las clorofilas y los carotenoides. Las proteínas relacionadas con la visión también tienen este tipo de grupo prostético.

Los ejemplos más comunes de proteínas conjugadas son las enzimas, en algunas de las cuales el grupo prostético está fuertemente unido a la proteína, a veces por uniones covalentes. La unidad funcional enzima-grupo prostético recibe el nombre de **holoenzima**. Cuando la holoenzima pierde su grupo prostético pierde también su actividad y recibe el nombre de **apoenzima**.

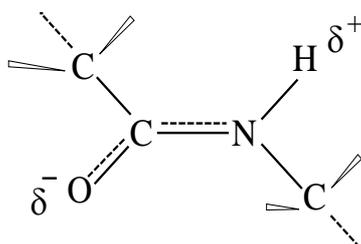
ESTRUCTURA PRIMARIA

La **estructura primaria** está dada por la **secuencia** de aminoácidos ligados en forma covalente mediante uniones peptídicas. La estructura primaria establece **cuáles y en qué orden** están unidos los aminoácidos que forman la cadena, y define la función de cada proteína.

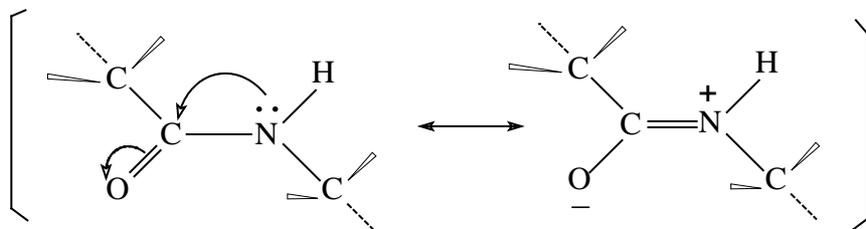


secuencia de aminoácidos

Las propiedades químicas como punto isoeléctrico y las condiciones para la separación de una cadena polipeptídica por precipitación o electroforesis también dependen del tipo de aminoácidos que forman la secuencia. Considerando la diversidad funcional de las distintas proteínas, resulta razonable que el número de restos aminoácido que caracteriza la secuencia de cada una pueda variar desde 50 hasta 2000 unidades. Pauling y Corey encontraron que la longitud del enlace peptídico (C%N) que une cada par de aminoácidos de la cadena, es intermedia entre la de un enlace simple y uno doble, indicando el carácter parcial de doble enlace en el híbrido de resonancia, que se puede representar de la siguiente manera:



El híbrido de resonancia, que representa a la molécula real, puede pensarse como la fusión de las dos formas resonantes, ninguna de las cuales tiene existencia real.



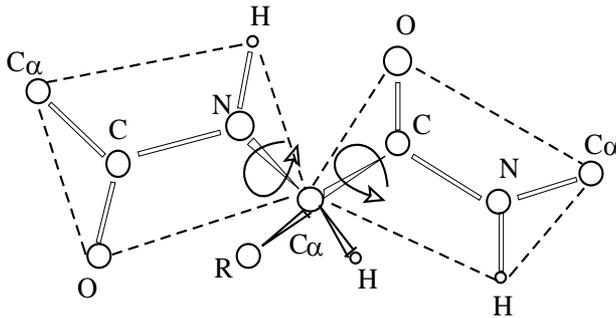
formas resonantes

Siendo el oxígeno más electronegativo que el nitrógeno, los electrones de la unión sigma están también desplazados hacia él, haciendo que el enlace peptídico sea un dipolo permanente.

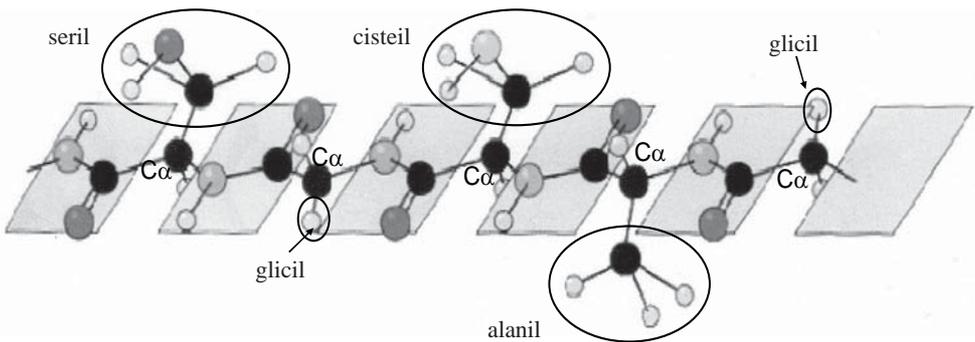
La carga parcial negativa sobre el átomo de oxígeno de la unión peptídica, lo convierte en aceptor de H en un puente de hidrógeno, mientras que el nitrógeno con carga parcial positiva, asume el rol opuesto en esa interacción, como donante de H.

La formación de puentes de hidrógeno entre este par de átomos estabiliza la estructura secundaria en las proteínas.

El carácter parcial de doble enlace de la unión C=N impide su libre rotación y determina además que los seis átomos que participan en el enlace peptídico, Ca, C, O, N, H, Ca, estén obligados a permanecer en el mismo plano, creando la posibilidad de isomería **cis-trans**.

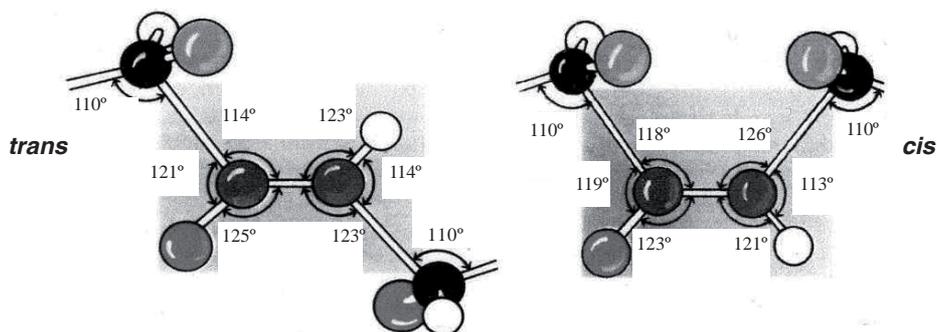


Las repulsiones estéricas (interferencia entre las nubes electrónicas de grupos R por amontonamiento) que surgirían entre grupos R unidos a los átomos de Cα en la posición *cis*, hace que la mayoría de las uniones peptídicas adopten la configuración **trans**, con excepción de la prolina, en la que el átomo de nitrógeno forma parte del ciclo, dando como resultado una diferencia energética casi inexistente entre las formas *cis* y *trans*.

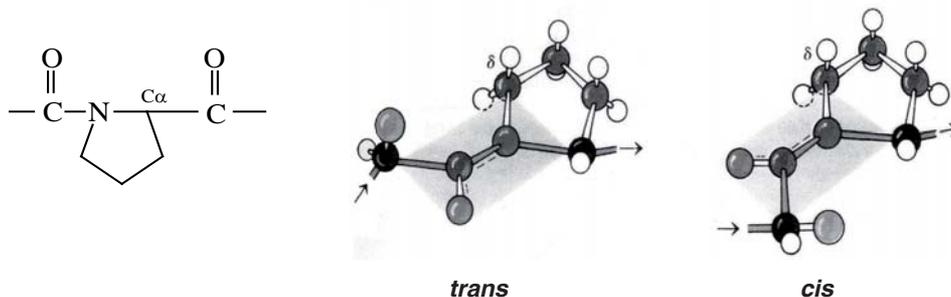


La secuencia anterior forma parte de una cadena polipeptídica. Puede observarse que salvo en el caso del resto glicil con un átomo de hidrógeno (muy pequeño) en lugar de un grupo R, todos los demás grupos R son suficientemente

voluminosos como para que haya impedimento estérico si se ubican del mismo lado (*cis*) del plano de la unión peptídica, de modo que la ubicación más estable es en lados opuestos respecto de ese plano (*trans*). La figura siguiente muestra las dos configuraciones, justificando la mucho mayor estabilidad del isómero *trans* en el que no existe posibilidad de interacción entre los grupos R y el *cis*, en el que aparecen los impedimentos estéricos.



Si se realiza este mismo análisis en una unión peptídica en la que está involucrado el grupo amino del ciclo de la prolina, la situación cambia. Es este caso las energías de las configuraciones *cis* y *trans* son semejantes y se ha demostrado la presencia de ambas distribuciones espaciales en proteínas naturales.



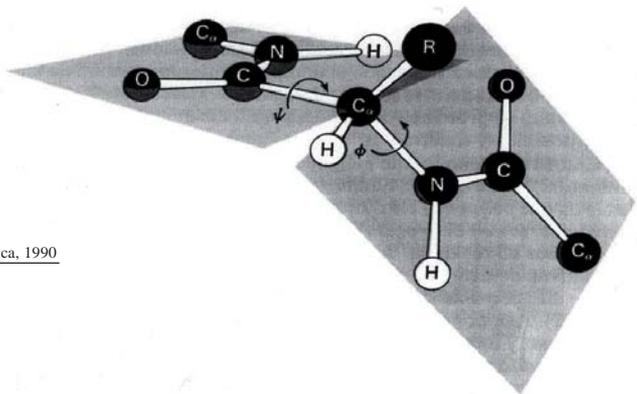
ESTRUCTURA SECUNDARIA

Algo que surge apenas se visualiza una cadena polipeptídica, por ejemplo en el caso del tetrapéptido metionil, aspartil, leucil, tirosina, es que los grupos R unidos a los C α pueden tener características químicas muy diferentes, pudiendo coexistir grupos R no polares, con polares sin carga y con iónicos. Es indudable que si bien las interacciones con el medio biológico acuoso no presentan inconve-

nientes para los dos últimos, no serán posibles en el caso de grupos R no polares, fuertemente hidrofóbicos.

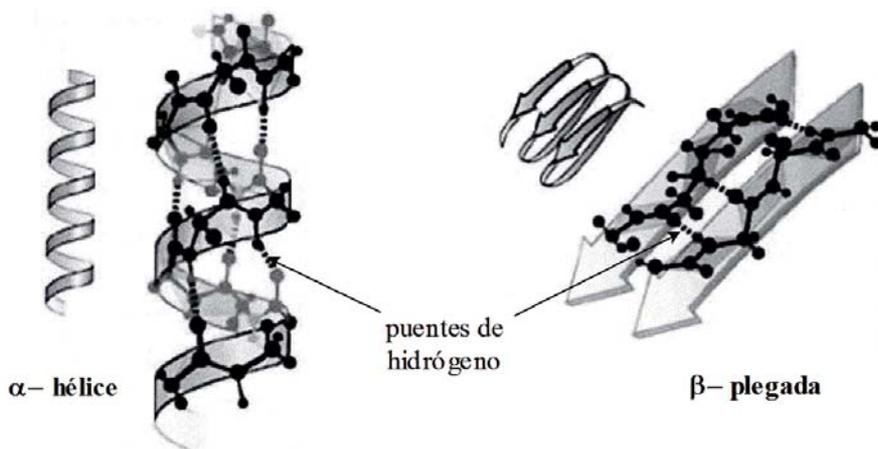
Una observación general de los organismos vivos demuestra que las macromoléculas tienden a ordenarse en el medio biológico de la manera termodinámicamente más estable, lo cual implica que los residuos no polares estén ubicados de modo de evitar todo contacto con el mismo. Esta regla se aplica a las proteínas, en las cuales se ha demostrado sin embargo que existe una instancia previa de estructuración, la **estructura secundaria**, que si bien logra arreglos espaciales termodinámicamente más estables que la estructura totalmente desplegada, no resuelve lo relacionado con los grupos R no polares.

Las uniones $C\%C\alpha$ y $N\%C\alpha$, son uniones simples alrededor de las cuales diferentes ángulos de rotación permitirían a las proteínas adoptar un número muy grande de conformaciones en el espacio en un grado de estructuración superior al primario.



Adaptado de Stryer L., Bioquímica, 1990

El estudio de patrones de difracción de rayos X de diferentes proteínas y la construcción de modelos moleculares realizados por Pauling y Corey contribuyeron al conocimiento de las distribuciones espaciales más estables resultantes de esas rotaciones, para las cadenas polipeptídicas. Estudiaron particularmente los ángulos formados entre enlaces sucesivos en las cadenas polipeptídicas y distancias entre aminoácidos ubicados en diferentes posiciones en la secuencia, y propusieron en 1951 la existencia de dos tipos de estructuras repetitivas regulares termodinámicamente favorecidas para la mayoría de las secuencias, en las que el **máximo de interacciones puente de hidrógeno** aseguraba la estabilidad. Estas dos distribuciones espaciales conocidas como nivel de estructuración secundaria son **α -hélice** y **β -plegada**.



Las interacciones puente de H entre grupos complementarios (imino y carbonilo) de uniones peptídicas diferentes, estabilizan las estructuras secundarias.

Existen, sin embargo un conjunto de aminoácidos que no son los más comunes en estas distribuciones espaciales. La prolina en particular presenta impedimentos para formar parte de estas distribuciones espaciales ordenadas, porque a diferencia de los demás restos aminoacilo tiene su grupo amino como parte de un ciclo, cuando ese amino secundario reacciona con el carboxilo del aminoácido que la antecede para formar la unión peptídica, el ciclo impide la libre rotación de la unión N-C α . El átomo de N de la unión peptídica así formada carece además del átomo H necesario para formar el correspondiente puente de hidrógeno.

Ambos factores determinan la dificultad de la prolina para formar parte de las estructuras α -hélice y β -plegada. Estudios realizados sobre un número muy grande de proteínas permitieron determinar las frecuencias con que los aminoácidos aparecen en secuencias en forma de α -hélice, β -plegada, o sin un ordenamiento regular como es el caso de los giros β .

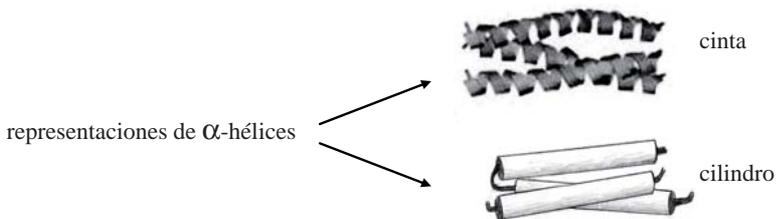
La tabla presenta a los veinte aminoácidos divididos en cuatro grupos sobre la base de la frecuencia con que aparecen en una estructura α -hélice (primera columna), en una β -plegada (segunda columna) y en un giro (tercera columna). Los valores máximos agrupados dentro de óvalos en cada columna indican las estructuras en los que esos aminoácidos se encuentran más frecuentemente. Resulta notorio que el máximo valor de frecuencia en la tabla (1,91) corresponde

a la prolina en los giros β , que presenta además valores de frecuencias muy bajos (0,52, 0,64) en las secuencias estructuradas.

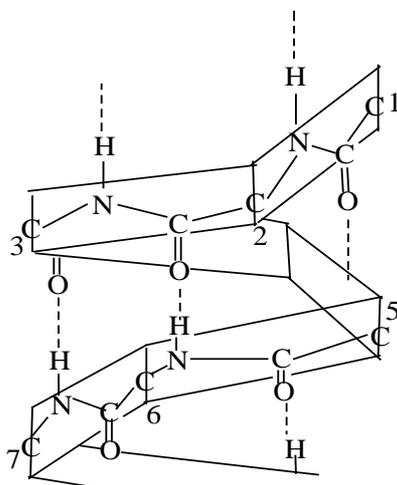
Amino-ácido	Hélice α	Lámina β	Giro β
Ala	1,29	0,90	0,78
Cys	1,11	0,74	0,80
Leu	1,30	1,02	0,59
Met	1,47	0,97	0,39
Glu	1,44	0,75	1,00
Gln	1,27	0,80	0,97
His	1,22	1,08	0,69
Lys	1,23	0,77	0,96
Val	0,91	1,49	0,47
Ile	0,97	1,45	0,51
Phe	1,07	1,32	0,58
Tyr	0,72	1,25	1,05
Trp	0,99	1,14	0,75
Thr	0,82	1,21	1,03
Gly	0,56	0,92	1,64
Ser	0,82	0,95	1,33
Asp	1,04	0,72	1,41
Asn	0,90	0,76	1,28
Pro	0,52	0,64	1,91
Arg	0,96	0,99	0,88

Adaptado de Bioquímica Stryer

α -Hélice. Se trata de una estructura helicoidal dextrógira, estrechamente enrollada, con el esqueleto polipeptídico en la parte interna y los grupos R de los residuos proyectados hacia el exterior. Se representan como cintas enrolladas o bien como tubos cilíndricos.



Las α -queratinas del cabello uñas y picos de aves son ejemplos representativos de este ordenamiento, que presenta 3,6 unidades de aminoácido por vuelta de hélice con un avance en su longitud de 0,15 nm. En forma esquemática se podría representar de la siguiente manera:



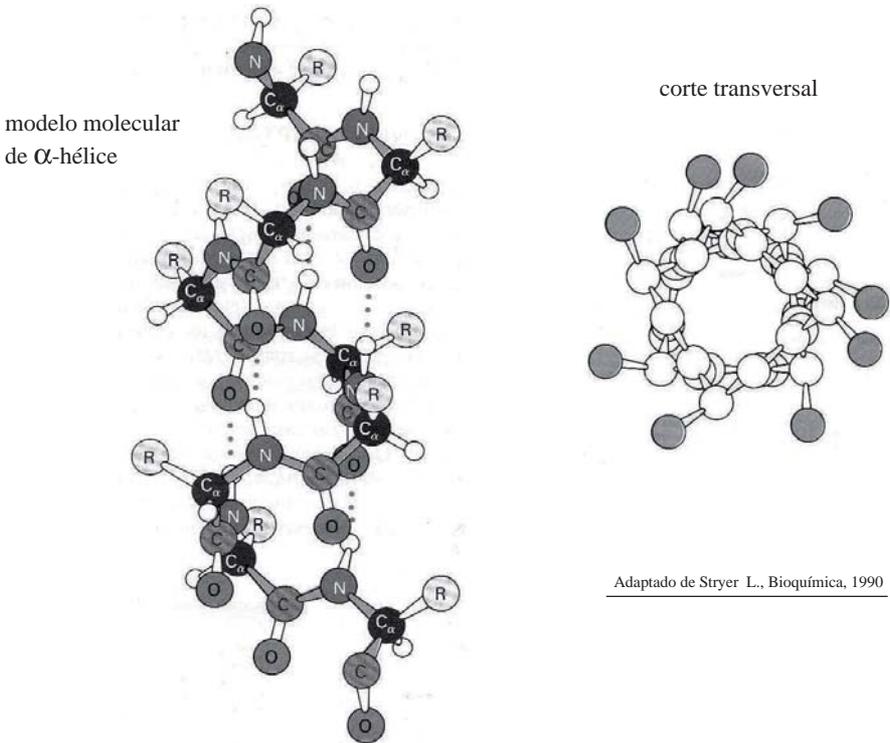
En una estructura de α -hélice los grupos carbonilo e imino de un enlace peptídico forman enlaces puente de hidrógeno con los grupos complementarios (imino y carbonilo respectivamente) del cuarto enlace peptídico que lo sigue o antecede en la secuencia. Los enlaces puente de hidrógeno se forman paralelos al eje de la hélice y son responsables de mantener la distancia entre el grupo carbonilo y el grupo imino que unen y de estabilizar la estructura helicoidal.

Los residuos aminoácidos que favorecen la formación de esta estructura son: glutamato (Glu), alanina (Ala), leucina (Leu), histidina (His), metionina (Met), glutamina (Gln), triptófano (Trp), valina (Val), fenilalanina (Phe), lisina (Lys) e isoleucina (Ile).

Existen otros, que tienden a destruir la estructura helicoidal cuando aparecen, tal es el caso de prolina (Pro), glicina (Gly), tirosina (Tyr) y asparragina (Asn). En la unión peptídica con el grupo amino de la prolina, el N imínico resultante no puede formar puente de hidrógeno porque carece de él, lo cual sumado al impedimento de rotación debido al ciclo, interrumpe la estructura helicoidal. En general, las secuencias pequeñas donde aparece este aminoácido se dice que presentan estructuras **al azar**, y están siempre presentes en las proteínas globulares donde la cadena polipeptídica hace un cambio brusco de dirección, conocidas como **giros β** .

Otros aminoácidos como aspartato (Asp), treonina (Thr), serina (Ser), arginina (Arg) y cisteína (Cys) pueden estar presentes en la secuencia de una α -hélice sin favorecerla.

Los modelos moleculares permiten visualizar en la siguiente figura, la posición de los grupos R, hacia afuera de la hélice, particularmente en el corte transversal donde están representados por las esferas de color gris. Resulta notorio que los grupos R no participan en la estabilización de este tipo de estructura, y dado que siguen estando en contacto con el medio biológico, constituyen un problema desde el punto de vista termodinámico, que se resolverá en el paso siguiente de estructuración, el nivel terciario.



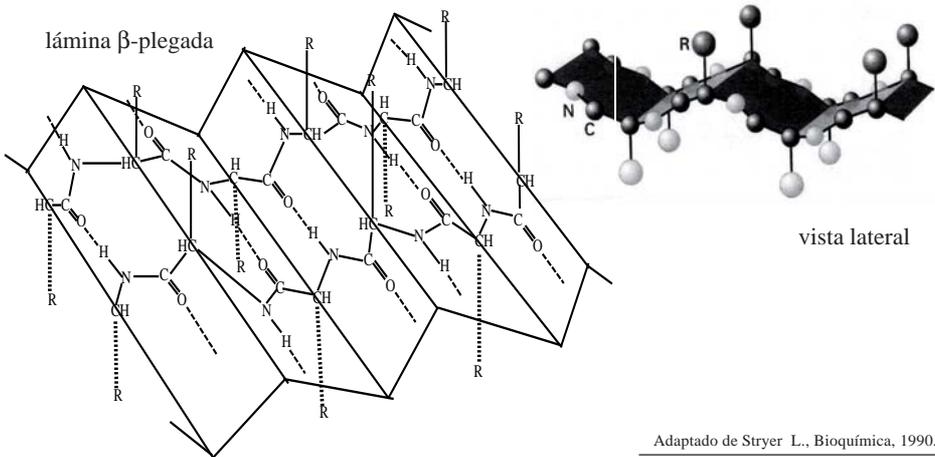
La situación se repite en la otra posible de ordenamiento regular, la forma β -plegada.

β -plegada: Para otro tipo de secuencias polipeptídicas, Pauling y Corey propusieron una estructura más extendida que denominaron β -plegada. Muchas enzimas presentan segmentos de la cadena polipeptídica con este tipo de arreglo,

que se caracteriza, tal como se indica en la figura, por estar casi totalmente extendido e interactuar por puentes de hidrógeno con grupos complementarios de las uniones peptídicas de otros segmentos β -plegados de la misma cadena. En la figura se señalan con la forma de flechas los segmentos β -plegados consecutivos de una cadena separados por giros β ubicados para interactuar por puentes de hidrógeno en forma antiparalela, tal como lo indica el sentido de las flechas.



Cuando la interacción ocurre entre cadenas diferentes, lo cual sucede en algunas proteínas fibrosas como la **fibroína** de la seda, las cadenas son totalmente β -plegadas y los polipéptidos tienden a alinearse en forma paralela o antiparalela, formando extensas láminas con dobleces en zig-zag, de donde surge su nombre de β -plegada.

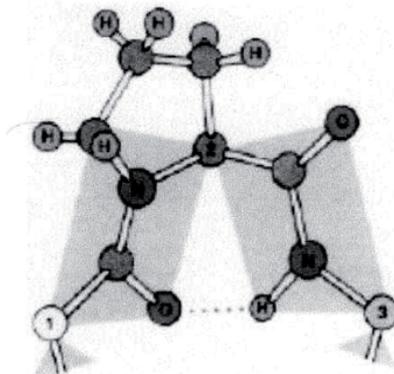


Adaptado de Stryer L., Bioquímica, 1990.

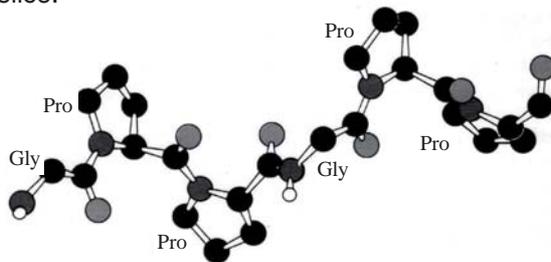
Una vista lateral de la lámina demuestra que también en este caso los grupos R quedan dispuestos hacia arriba y debajo de la misma, sin tener ingerencia alguna en la estructuración de la misma, y en contacto con el medio biológico.

Giros β . Están formados por secuencias cortas de aminoácidos, Gly, Pro y Asn, los más frecuentes, con una conformación característica que provoca cambios bruscos en la dirección de la cadena polipeptídica posibilitando que la proteína tenga una estructura compacta, secuencias semejantes con gran movilidad conformacional, pueden estar presentes en los extremos N- y C-terminal de las proteínas.

La conformación de los giros β puede estar estabilizada por un puente de hidrógeno entre los residuos 1 y 4 del giro β . La figura muestra un resto prolil determinando un cambio brusco en la dirección de la cadena y la consecuente formación de un tipo de giro β , cuya conformación está estabilizada por medio de un puente de hidrógeno entre el oxígeno y el imino de uniones peptídicas del giro β .



Otros tipos de estructuración secundaria. En algunas proteínas fibrosas como el colágeno y la extensina existen secuencias de aminoácidos conteniendo prolina e hidroxiprolina como componentes mayoritarios, que adoptan en el espacio formas helicoidales diferentes de la α -hélice. En la figura se puede observar un fragmento de secuencia del colágeno, es helicoidal levógiro y mucho más estirado que una α -hélice.



ESTRUCTURA TERCIARIA

La estructuración secundaria no es suficiente para alcanzar la distribución termodinámicamente más estable de las cadenas polipeptídicas, ya que los grupos R de los residuos aminoácido quedan hacia el exterior, en contacto con el medio biológico y la interacción entre los no polares con el medio acuoso es termodinámicamente desfavorable. Un nivel superior de ordenamiento, el terciario, permite a esas cadenas tomar conformaciones en el espacio que aíslan esos grupos del medio biológico. Las **interacciones entre grupos R** de polaridad semejante aseguran la estabilidad de este nivel superior de ordenamiento.

Las interacciones entre grupos R dependen de su estructura y se pueden clasificar como:

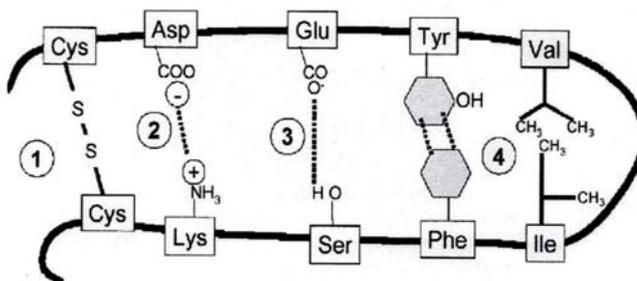
Uniones covalentes. La más común, aunque no la única, es el puente disulfuro que surge de la oxidación de dos residuos Cys. Para proteínas fibrosas del tipo de las α -queratinas, la cantidad de puentes disulfuro determina el nivel de rigidez de la fibra resultante.

Interacciones dipolares. Ocurre entre grupos R polares sin carga. La más común es el puente de hidrógeno, por ejemplo, entre el hidrógeno del hidroxilo de Ser o Tyr y el oxígeno del carbonilo de Glu o de Gln.

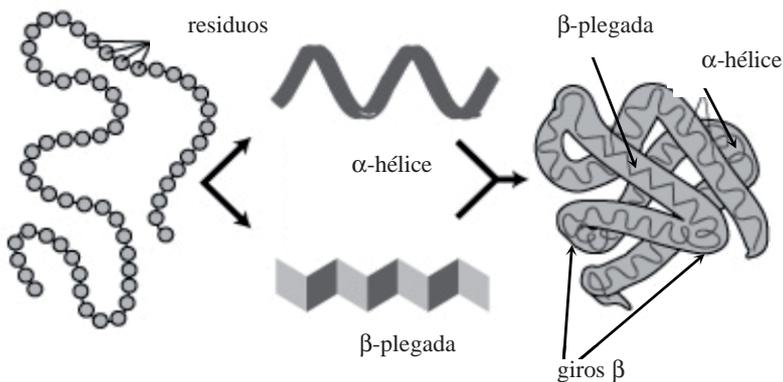
Interacciones iónicas. Es la que existe entre grupos R cargados, es decir carboxilato y amonio, de aminoácidos ácidos y básicos.

Interacciones hidrofóbicas. Aminoácidos como isoleucina, valina, fenilalanina tienen grupos R no polares que repelen el agua e interaccionan entre sí por fuerzas entre dipolos transitorios, las **fuerzas de dispersión** (de London). Este tipo de interacción, una de las fuerzas impulsoras de formación de proteínas globulares se relaciona a la inestabilidad que genera la presencia de restos no polares en el medio biológico acuoso.

1. Puentes disulfuro
2. Atracción electrostática
3. Puentes de hidrógeno
4. Interacción hidrofóbica



El plegamiento de una cadena polipeptídica para formar una estructura ordenada compacta trae una gran disminución de entropía, lo cual resulta termodinámicamente desfavorable, pero que se mantiene en su estado nativo a expensas del gran número de interacciones débiles no covalentes que actúan simultáneamente, y es acompañado en algunos casos por uniones covalentes como el puente disulfuro. La cantidad de energía de cada interacción es pequeña pero la sumatoria de todas es suficiente para superar la disminución de entropía. Las interacciones hidrofóbicas juegan un papel primordial en proteínas globulares solubles, en las que el plegamiento aleja a los grupos no polares del contacto con agua, formando un centro netamente hidrofóbico. La disminución de entropía que esto produce es compensada en parte por el aumento de entropía en el medio acuoso ante la desaparición de los grupos no polares. La ubicación de grupos R polares hacia el medio acuoso estabiliza la estructura nativa por solvatación. El siguiente esquema corresponde al proceso de plegamiento:



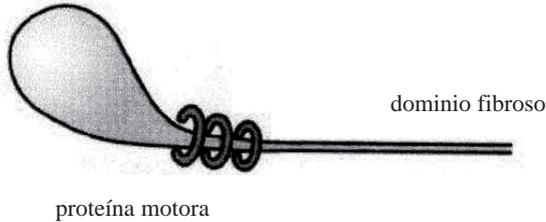
Adaptado de Protein, National Human Genome Research Institute, Access Excellence, About Biotech, Graphics Gallery, 1999.

Son posibles dos tipos de plegamientos muy diferentes que dan lugar a la formación de proteínas **globulares** y **fibrosas**, respectivamente.

Si bien muchas proteínas adoptan una u otra conformación, existen muchas otras como las proteínas motoras que forman parte del citoesqueleto y el músculo, en las que se presentan módulos con diferente tipo de estructura terciaria, uno fibroso y otro globular, los que también difieren en la función biológica. En una misma cadena polipeptídica pueden aparecer zonas física y funcionalmente dis-

tintas llamadas **dominios** con igual o diferente estructura terciaria. La miosina, por ejemplo, es una proteína motora que tiene un dominio fibroso con función estructural y otro globular con capacidad enzimática para hidrolizar ATP. Algunas aglutininas virales también presentan dos dominios con diferente estructura terciaria.

dominio globular



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

La proteinoquinasa dependiente de cAMP (adenosínmonofosfato cíclico) presenta dos dominios globulares diferentes, que contribuyen a formar el sitio activo para la fosforilación de polipéptidos, el dominio más grande contiene los residuos aminoácido que fijan la cadena polipeptídica y el más pequeño, los que fijan la molécula de ATP y catalizan su hidrólisis.

PROTEÍNAS GLOBULARES

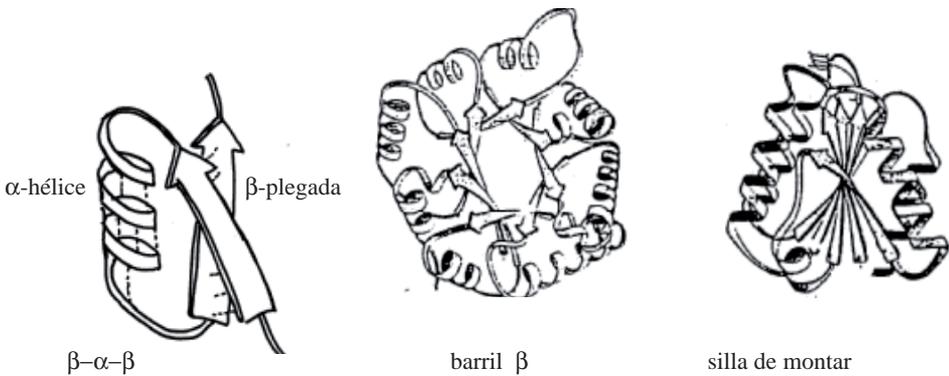
La estructura terciaria de una proteína globular resulta del plegamiento de la cadena polipeptídica en la que se han formado todos los segmentos con estructura secundaria ordenada, y a través del cual se acercan grupos R semejantes para interactuar de acuerdo a sus características estructurales. En la estructura globular pueden existir segmentos con la misma o con diferente estructura secundaria intercalados con secuencias cortas sin estructuración particular (al azar, giros beta).

La sumatoria de las interacciones entre los grupos R estabilizan la conformación tridimensional biológicamente activa, denominada **estructura nativa**, en la cual se genera/n el o los **sitio/s activo/s**, definidos como las zonas de interacción con los correspondientes sustratos.



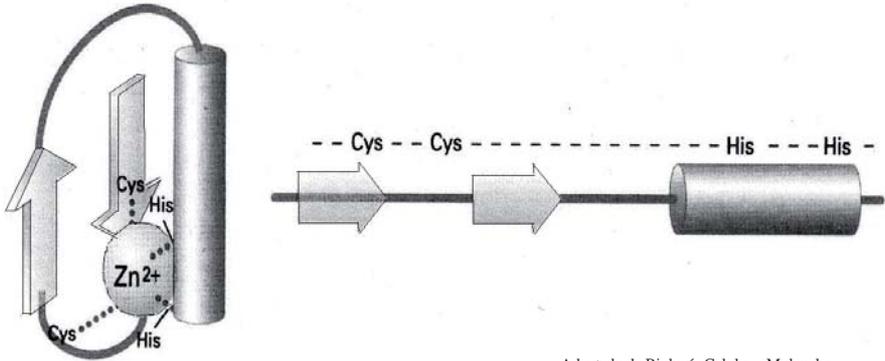
La característica estructural más importante de la estructura terciaria globular es el plegamiento compacto que permite la interacción entre residuos muy alejados entre sí en la secuencia. Parte de la información estructural proviene del análisis de los cristales de proteínas por rayos X. La mioglobina, primera proteína soluble cuya estructura se determinó de esta manera, está constituida por segmentos α -helicoidales separados por segmentos cortos al azar de forma tal que el aspecto total es casi esférico (globular).

En la mayoría de las proteínas globulares se suceden segmentos de cadena polipeptídica con igual o diferente estructuración secundaria, separados por segmentos al azar (giros β) que permiten los cambios de dirección. Un estudio detallado de un gran número de proteínas globulares demostró que existen ciertas secuencias comunes de segmentos con estructura secundaria, llamados **superestructuras secundarias**.



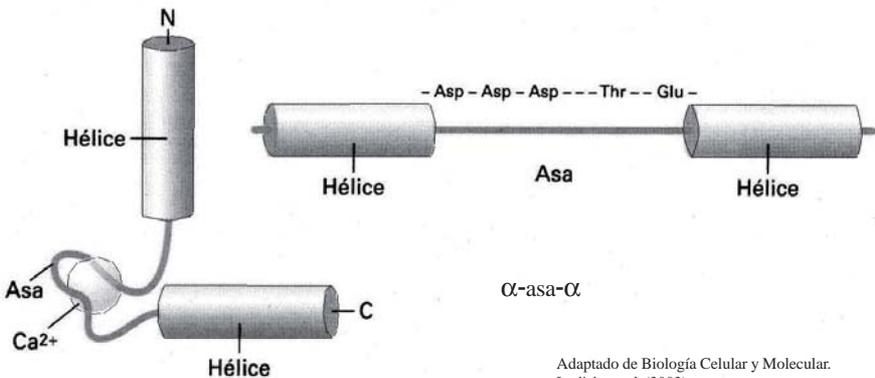
Adaptado de Zubay, G. Biochemistry, 1984.

La secuencia β - α - β , que incluye dos segmentos β -plegados y uno α -helicoidal separados entre sí por giros β , es común en sitios activos que requieren la presencia de Zn^{+2} , tal es el caso del dedo de Zn, en el que residuos cisteil e histidil mantienen al ión en la posición adecuada.



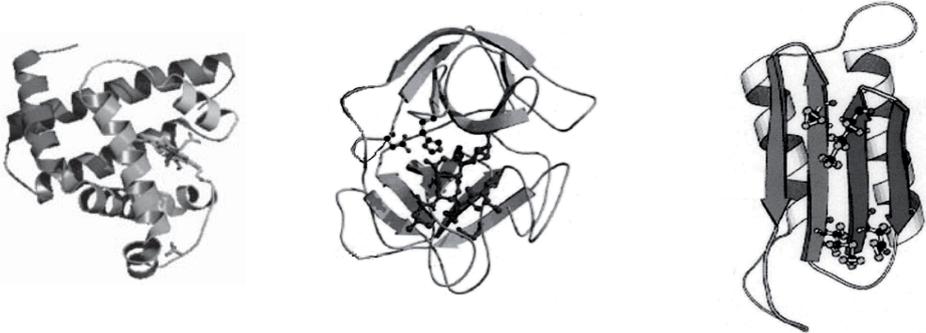
Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

La repetición de la secuencia β - α - β origina estructuras como el barril β y la silla de montar presentes en dominios de la **triosa-fosfato isomerasa** (barril β) y de la **flavodoxina** (silla de montar). Patrones de repetición semejantes son comunes a muchas proteínas. En el caso de proteínas que interaccionan con iones es común encontrar la secuencia α -asa- α también considerada superestructura secundaria. La **calmodulina**, una proteína pequeña, es un receptor primario de Ca^{+2} , ión que constituye un elemento fundamental en la transducción de señales en células animales y vegetales.

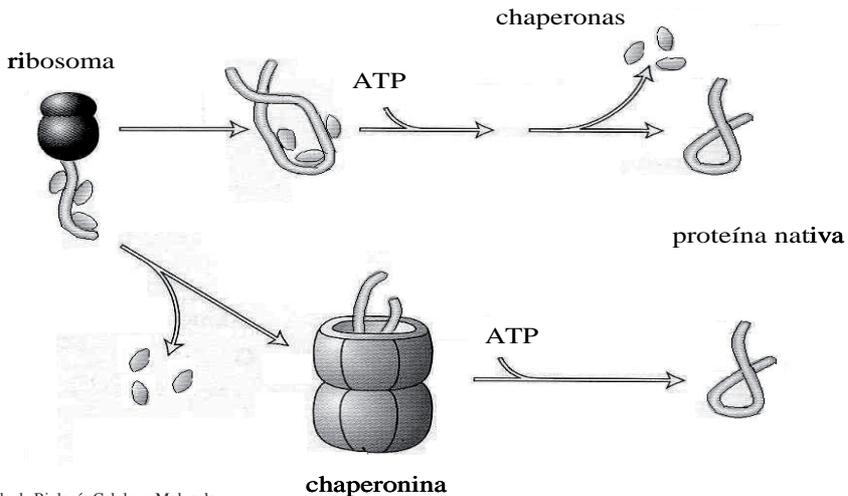


Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

Existen muchas combinaciones posibles de segmentos con igual o diferente estructura secundaria separados por giros β en las diferentes proteínas globulares. En algunas proteínas como la **mioglobina**, los **citocromos** y las **opsinas**, los giros β unen sólo secuencias α -hélice; en otras como la **tripsina**, exclusivamente segmentos β -plegados, y en muchas otras proteínas se intercalan entre diferentes combinaciones de secuencias α -hélice y β -plegadas. En todos los casos las secuencias con estructura regular son separadas por secuencias al azar (giros β), tal como se puede observar en la siguiente figura:



En los organismos vivos existen dos clases de proteínas que ayudan a la estructuración de la proteína nativa, las **chaperonas** moleculares que impiden un plegamiento erróneo, fijándose a distintas zonas del polipéptido a medida que sale del ribosoma, y las **chaperoninas**, complejos proteicos con forma de barril que dan la posibilidad a las proteínas mal plegadas o sin plegar de adoptar la estructuración correcta.



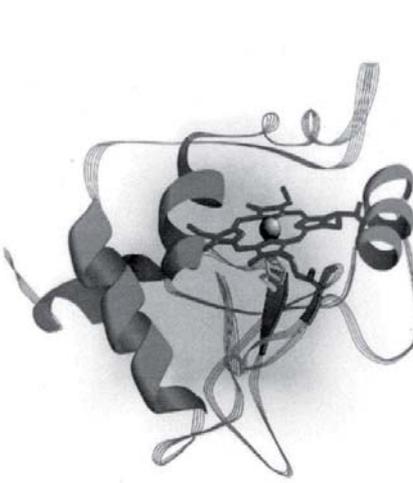
Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

Los catalizadores biológicos conocidos como **enzimas**, constituyen el grupo más numeroso de proteínas globulares, y se designan con nombres formados por un prefijo que indica su función o el sustrato sobre el que actúan, y la terminación **asa**.

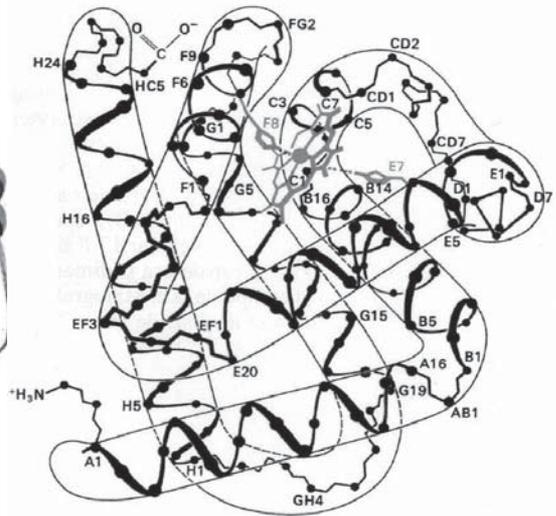
Muchas enzimas se asocian con diferentes niveles de intensidad a biomoléculas no proteicas llamadas **cofactores**, para cumplir su función biológica. Un buen ejemplo de ello son las oxidorreductasas, que catalizan reacciones de reducción en procesos de biosíntesis (anabólicos) y oxidaciones en los de degradación (catabólicos) y se asocian a las formas reducidas de ambos cofactores en los primeros y a las oxidadas en los segundos.

Algunos autores denominan **grupo prostético** al cofactor cuando se une a la enzima en forma covalente como el flavin adenin dinucleótido (FAD) en las flavoenzimas, y **coenzimas** cuando la unión es más débil como en el caso de la nicotinamida adenin dinucleótido (NAD⁺) en otras oxidorreductasas. Biomoléculas no proteicas como NAD⁺, FAD y el grupo hemo en los citocromos, entre otras, cumplen esa función. Otras proteínas se asocian a núcleos porfirínicos como el hemo para realizar el transporte de oxígeno o la clorofila y otros pigmentos relacionados con la absorción de energía lumínica, o bien a iones metálicos, con el fin de cumplir su rol biológico.

Sitios activos. La consecuencia más importante de la estructuración terciaria en las proteínas globulares es la generación de los **sitios activos**, a través de los cuales cumplen su función biológica. La función del grupo prostético depende parcialmente de su entorno polipeptídico. En las proteínas que incluyen un grupo hemo como la mioglobina y los citocromos, el plegamiento de la proteína nativa está diseñado para asegurar su rol biológico. Así el hemo actúa como transportador de electrones en el citocromo C; pero cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno en la enzima catalasa. El entorno poco accesible del hemo es esencial para la oxigenación reversible en las proteínas que transportan oxígeno, y evita la oxidación del hemo por contacto con agua, que lo llevaría de su estado reducido (ferroso) al oxidado (férrico) que no fija oxígeno.



citocromo



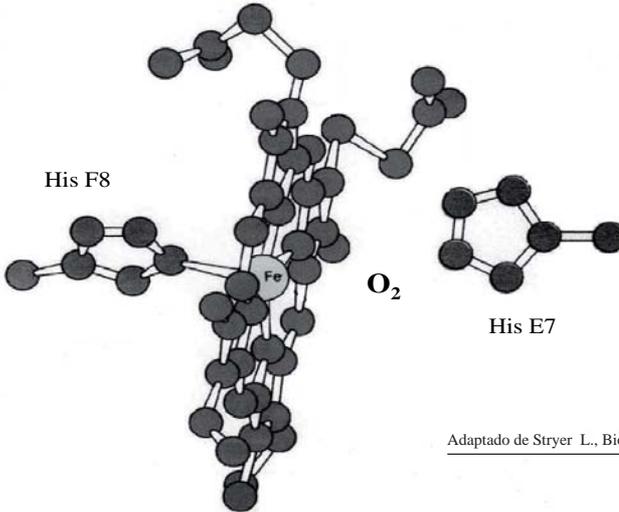
mioglobina

Adaptado de Stryer L., Bioquímica, 1990.

El grupo hemo se ubica en una hendidura entre dos hélices de la mioglobina nativa orientando su grupo propionato hacia la superficie y el resto de sus sustituyentes hacia el interior. Lo rodean restos aminoacilo no polares, con la excepción de la His F8 y His E7, señaladas en color gris en las figuras, cuya ubicación cerca del átomo de Fe asegura la imposibilidad de acceso de las moléculas de agua que podrían oxidarlo fácilmente.

El hierro, cuyo estado de oxidación puede ser ferroso (+2) o férrico (+3), utiliza cuatro de sus seis posiciones de coordinación para unirse al anillo porfirínico, y las dos restantes para interactuar con los residuos histidil hacia uno y otro lado del plano del hemo.

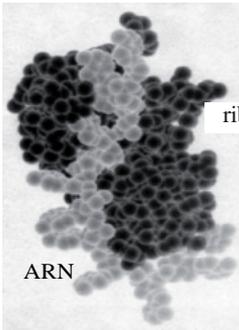
La quinta posición de coordinación del ión ferroso se une fuertemente al nitrógeno del anillo de la histidina proximal (His F8), mientras no existe unión a la histidina distal (His E7), ubicada de modo que permite el acceso de la molécula de oxígeno.



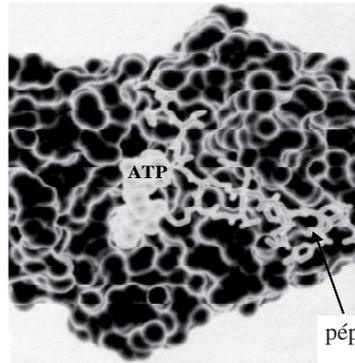
Adaptado de Stryer L., Bioquímica, 1990.

La presencia de sitios activos es una característica esencial en las enzimas, en muchas de las cuales tienen la conformación y características químicas necesarias para interactuar con un sustrato específico, mientras que en otras pueden hacerlo con un conjunto de sustratos estructuralmente semejantes.

En la primera de las siguientes figuras se pone de manifiesto el estrecho contacto entre la **ribonucleasa**, una enzima que degrada ARN y un segmento del mismo.



ribonucleasa

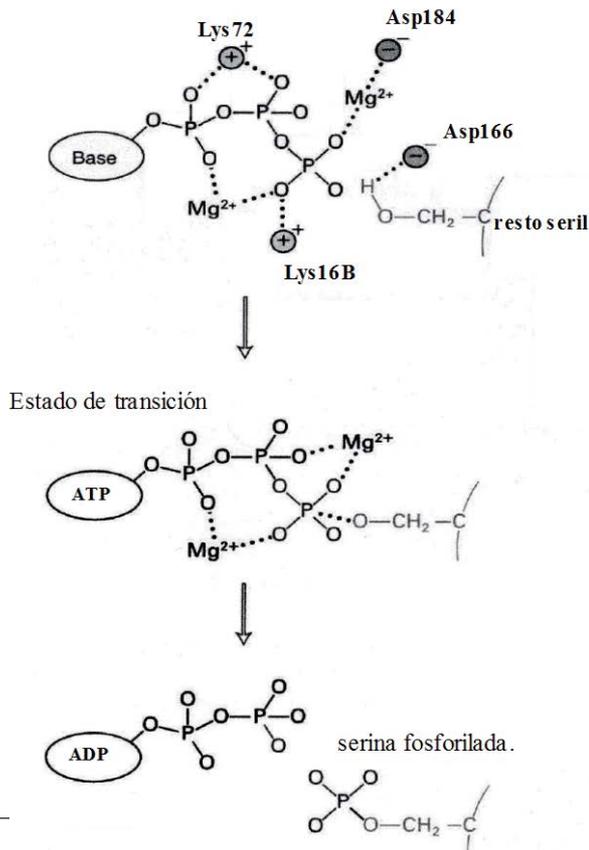


proteinoquinasa

Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2002).

La **proteinoquinasa** dependiente de cAMP, quinasa que cataliza la fosforilación de péptidos, muestra el mismo tipo de relación espacial con el sustrato (péptido) y con el ATP (agente fosforilante), tal como se muestra en la segunda figura. Estas enzimas presentan además un plegamiento especial para la fijación de nucleótidos.

El sitio activo incluye restos aminoácido que interactúan químicamente con el sustrato (péptido) y con el ATP, disminuyendo la energía necesaria para llegar al estado de transición. La proteinoquinasa dependiente de cAMP presenta restos Lys y Asp que contribuyen a labilizar la unión del tercer fosfato del nucleótido y la unión O-H del hidroxilo de la serina, tal como lo indica el esquema siguiente, propuesto para la fosforilación, el Asp 184 (orden en la secuencia proteica) interactúa con el ión Mg^{2+} , que también actúa como coenzima en esta reacción. La pérdida del protón catalizada por el resto Asp 166 permite al átomo de oxígeno del hidroxilo de la serina interactuar con el fosfato en el estado de transición.



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

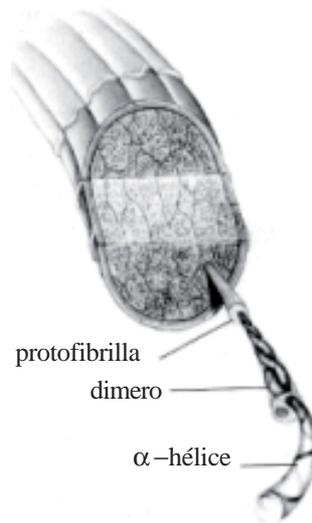
PROTEÍNAS FIBROSAS

Presentan en general pocos aminoácidos diferentes formando secuencias repetitivas, y en vez de plegarse sobre si mismas como las globulares, se asocian a otras unidades formando estructuras semejantes a cuerdas o varillas. Desde el

punto de vista funcional, la mayoría de las proteínas fibrosas cumple roles estructurales y/o motores. Son en general insolubles en agua y predomina un solo tipo de estructuración secundaria: α -hélice (**queratinas**), β -plegada (**fibroína**), al azar (elastina) son las más comunes. Phe, Ile, Val, Met, Ala y Cys son los aminoácidos más representativos en las queratinas. En su estructura secundaria de α -hélice las interacciones covalentes son fundamentales para la formación de microfibrillas.

Existe una variedad notable de queratinas, alrededor de diez son características de tejidos epiteliales duros (pelos, lana, uñas y picos), mientras otras veinte, conocidas como **citoqueratinas**, están relacionadas con el citoesqueleto y con epitelios que revisten cavidades internas en organismos animales.

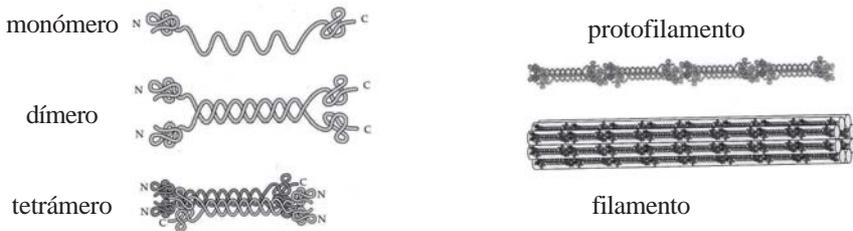
sección transversal de un pelo



Las primeras aproximaciones a la estructura de estas proteínas (figura anterior) planteaban como base estructural de las queratinas, una *protofibrilla* formada por cuatro hélices organizadas como dos hélices de doble hebra enrolladas sobre sí mismas, estabilizada por interacciones de Van der Waals y puentes disulfuro. La rigidez de la fibra es directamente proporcional al número de puentes disulfuro, que es mayor en uñas y picos, dándoles dureza, mientras la flexibilidad de la lana se debe a la presencia de poca cantidad de estos enlaces.

Estudios posteriores determinaron que se trata de una estructura algo más compleja. Se ha señalado que las cadenas polipeptídicas son asimétricas, con un extremo N terminal y uno C terminal. En las queratinas dos polipéptidos iguales (monómeros), que presentan dominios globulares en los extremos, se enrollan en forma paralela dando dímeros, que se asocian lateralmente en forma antiparalela y

alternada para formar tetrámeros. Los tetrámeros, que cuentan en cada extremo con dos residuos N terminales y dos C terminales, se polimerizan en secuencia para formar protofilamentos, estabilizados por las interacciones iónicas entre los extremos de carga opuesta, y se asocian lateralmente para formar el filamento (segunda figura).

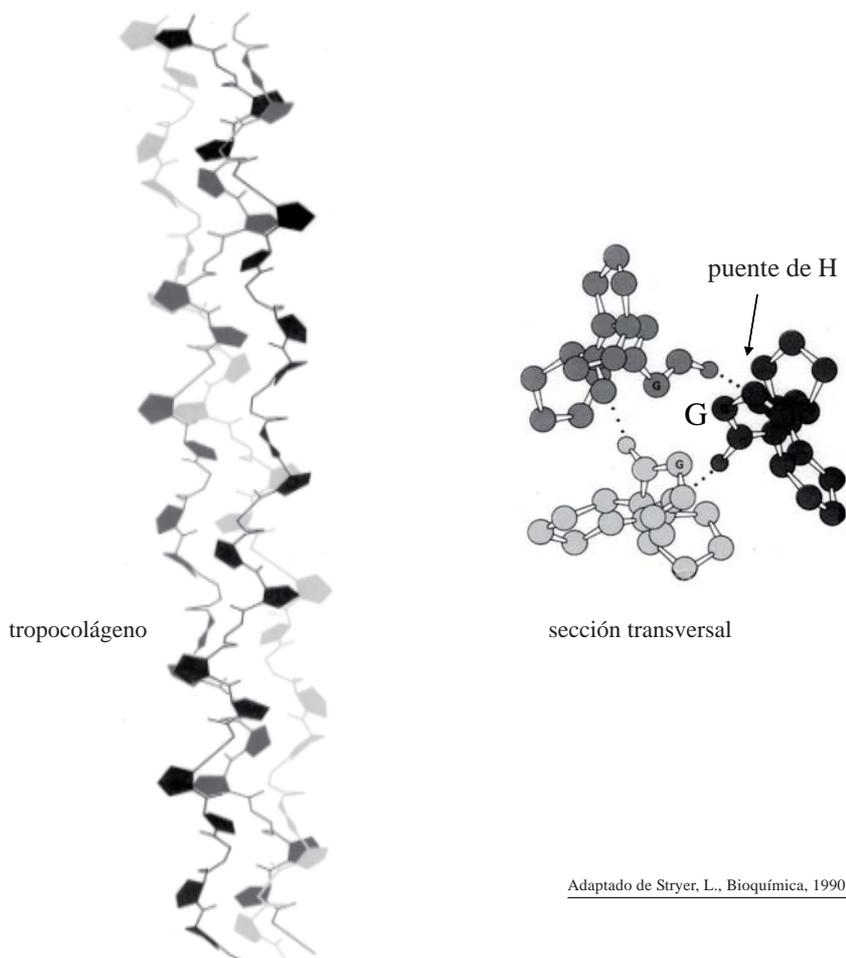


Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants (2000). Buchanan , Grussem, Jones.

El **colágeno** es la proteína fibrosa de tendones y huesos y sus microfibrillas tienen también aspecto de cuerda enrollada. Sin embargo, como contiene muy altos porcentajes de prolina e hidroxiprolina no puede formar α -hélices. La glicina representa casi un tercio de sus componentes, ocupando periódicamente una de cada tres posiciones en la secuencia y la acompañan prolina, lisina y sus derivados hidroxilados, además de pequeñas proporciones de otros aminoácidos.

Puede contener algunas unidades de azúcares unidas glicosídicamente a hidroxilisina. Si se analiza un corte transversal del tropocolágeno, se observa que los residuos glicil son los únicos hacia el interior de la hélice que es muy compacto.

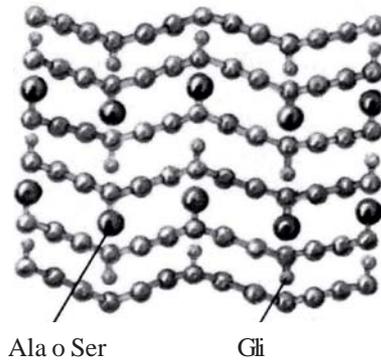
Adopta una conformación helicoidal levógira mucho más extendida que la de la α -hélice. Tres hélices levógiras se enrollan luego sobre sí mismas en sentido dextrógiro para dar origen al precursor más simple de la fibra de colágeno, el tropocolágeno. El átomo de carbono α de Gli está señalado por una letra G en la sección transversal, en la que se señalan los puentes de hidrógeno entre el NH peptídico de la glicina y el O de uniones peptídicas de los otros residuos aminoácilo. Es importante notar que los ciclos de la prolina, y los grupos R de otros aminoácidos de la secuencia quedan hacia afuera de la triple hélice.



Adaptado de Stryer, L., Bioquímica, 1990.

En la **fibroína** de la seda las láminas β -plegadas se apilan una sobre otra. Como consecuencia de la configuración *trans* en el híbrido de resonancia de cada unión peptídica, los grupos R quedan ubicados en forma alternada hacia arriba y debajo de la lámina deben ser relativamente pequeños para evitar impedimentos estéricos. Gly, Ala y Ser son los principales constituyentes que permiten un máximo acercamiento entre láminas consecutivas.

La **fibroína** está formada por la repetición de la secuencia Ser-Gly-Ala-Gly, como resultado de la cual, al apilarse, los átomos de hidrógeno de la glicina se sitúan del lado opuesto al del metilo y el hidroximetilo de Ala y Ser.

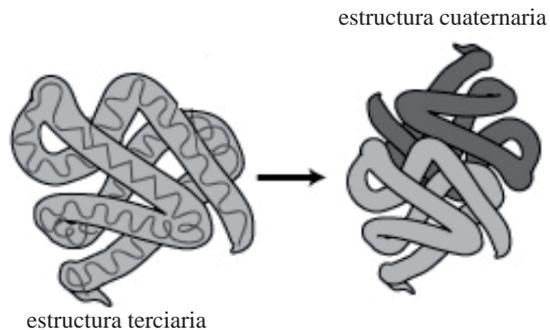


Esto permite el apilamiento de láminas de modo que estos últimos se ubican en los espacios dejados por los átomos de hidrógeno de Gly.

ESTRUCTURA CUATERNARIA

Mientras muchas proteínas globulares están constituidas por una cadena polipeptídica (*ribonucleasa*, *mioglobina*), es decir sólo llegan a la estructura terciaria, otras deben alcanzar un nivel superior de estructuración, el cuaternario, de tipo oligomérico, imprescindible para ejercer su actividad biológica particular. Forman complejos proteicos compactos que incluyen un número fijo de polipéptidos específicos.

Cada una de las cadenas (*monómeros*) que interviene en la formación de la misma tiene estructura terciaria globular. En algunos casos, los monómeros son idénticos y en otros no, y el número de cadenas puede variar sustancialmente de una proteína a otra.



Adaptado de Protein, National Human Genome Research Institute, Access Excellence, About Biotech, Graphics Gallery, 1999.

La hemoglobina es un ejemplo que incluye cuatro cadenas iguales dos a dos. En el otro extremo el complejo **piruvato-deshidrogenasa** está formado por tres enzimas e incluye 102 cadenas polipeptídicas. Las interacciones que unen los monómeros son no covalentes, del mismo tipo que las involucradas en la estructura terciaria. Muchas proteínas integrales de membranas fundamentales para el funcionamiento celular, como las porinas bacterianas, los canales de K^+ y las ATPasas, son también oligoméricas.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS

Las propiedades iónicas de los grupos carboxilo y amino de los aminoácidos de la cadena no afectan a la proteína formada, dado que con excepción de los extremos de la cadena, los grupos iónicos han desaparecido al formarse las uniones peptídicas que determinan la estructura primaria. Sin embargo, existen residuos que poseen grupos parcial o totalmente ionizados a pH fisiológico, tal es el caso de los residuos provenientes de los aminoácidos ácidos (ácidos glutámico y aspártico) y básicos (arginina, lisina e histidina). Se define pI (punto isoeléctrico) de la proteína como el pH en el que se encuentra eléctricamente neutra. Fuera de ese valor la proteína tiene carga positiva si el pH es menor que su pI , y negativa si es mayor. Existen proteínas con alto porcentaje de aminoácidos ácidos como las digestivas del estómago, por lo que su pI es bajo. Otras como histonas y protaminas relacionadas con los ácidos nucleicos, presentan valores altos de pI debido al exceso de grupos básicos. En el punto isoeléctrico (pI), ya no existen las fuerzas eléctricas que mantienen separados los iones de la misma carga en un sistema acuoso, por lo que las moléculas de proteína pueden acercarse, generándose interacciones iónicas entre grupos de carga opuesta de distintas moléculas (*intermoleculares*), que producen su precipitación.

PRECIPITACIÓN

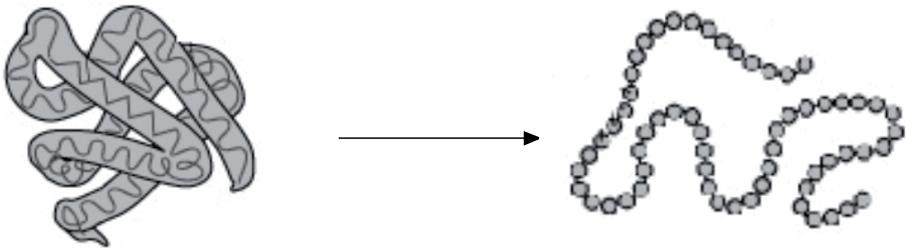
Es una técnica que se usa en los procesos de purificación de proteínas. Las proteínas globulares solubles en agua, pueden precipitarse disminuyendo su capacidad de solvatación, lo cual se puede lograr cambiando la fuerza iónica del medio por agregado de sales neutras como sulfato de amonio (precipitación por salificación); por agregado de solventes orgánicos como etanol o acetona, o bien llevando el pH a su pI en el que la ausencia de carga neta disminuye la solubilidad.

El **método de Osborne** permite la separación de las proteínas vegetales más comunes basándose en la precipitación de las mismas. Así en una primera etapa, el tratamiento con solución salina permite separar las **solubles** (**albúminas** y **globulinas**) de las **insolubles** (**prolaminas** y **glutelinas**) en ese medio. La separación posterior de las **solubles** se basa en su solubilidad diferencial en **agua**, en la que las albúminas son solubles mientras las globulinas no. La diferente solubilidad en **etanol** permite la posterior separación de las que resultaron insolubles en solución salina: las prolaminas se disuelven en etanol, las glutelinas no.

DESNATURALIZACIÓN

La actividad biológica de una proteína está directamente relacionada a su estructura tridimensional, determinada por la secuencia de aminoácidos, la cual está codificada en el ADN nuclear. Cualquier agente que perturbe las fuerzas de dispersión, los enlaces puente de hidrógeno o los enlaces iónicos, destruye la conformación biológicamente activa. Se denomina **desnaturalizante** y produce la pérdida de la actividad biológica de la proteína.

Los agentes desnaturalizantes destruyen las interacciones que dan origen a las estructuras espaciales secundaria, terciaria y cuaternaria. Durante la desnaturalización no se rompen uniones peptídicas, es decir, no se afecta la estructura primaria de una proteína.



Adaptado de Protein, National Human Genome Research Institute, Access Excellence, About Biotech, Graphics Gallery, 1999.

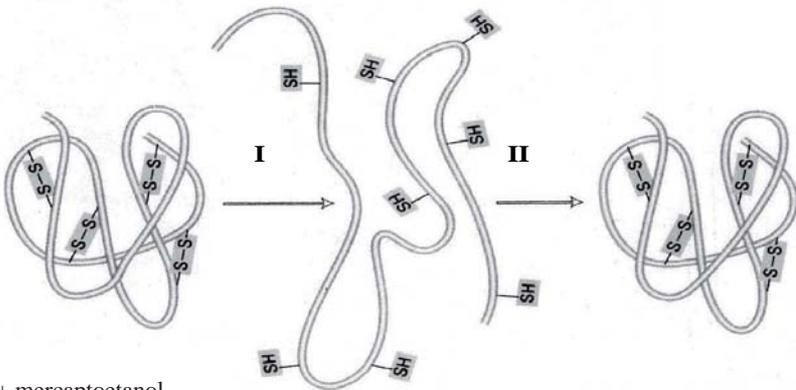
Además de perder su actividad biológica (en las enzimas, por ejemplo, desaparece el o los sitio/s activo/s), las proteínas desnaturalizadas presentan mayor reactividad química debido a que sus grupos funcionales quedan más expuestos.

Otra consecuencia de este proceso es que los grupos hidrófobos que constituyen una de las fuerzas motoras de plegamiento, quedan también expuestos e interactúan con los de las otras moléculas en la misma situación provocando lo que se conoce como precipitación de la proteína.

Los agentes desnaturalizantes pueden ser reversibles o irreversibles. Si la proteína vuelve al estado nativo al retirar el agente desnaturalizante, se trata de una desnaturalización reversible; en muchos casos esto no es posible y permanece desnaturalizada por lo que el proceso se considera irreversible.

Los estudios de Christian Anfisen relacionados con la desnaturalización de la ribonucleasa con agentes reversibles permitieron comprobar que la estructura nativa que es la biológicamente activa, corresponde además a la termodinámicamente más estable. Para desnaturalizar ribonucleasa utilizó una solución de urea en mercaptoetanol, que destruye puentes de hidrógeno y reduce puentes disulfuro, eliminando luego los agentes desnaturalizantes por diálisis. Comprobó que la proteína había vuelto a su estructura nativa por un proceso de autoensamblaje.

La figura muestra el esquema del proceso realizado por Anfisen.



I: urea + mercaptoetanol

II: diálisis

Adaptado de *Biología Celular y Molecular*.
Lodish y col. (2002).

Los agentes desnaturalizantes más comunes son el calor, las radiaciones (microondas, ultravioleta), los ácidos y bases, los solventes orgánicos y las sales de iones metálicos pesados. Para desnaturalizaciones reversibles se utiliza en general el procedimiento de Anfisen.

Al calentar una proteína, la energía térmica interrumpe las interacciones puente de hidrógeno y las fuerzas de dispersión; el ejemplo común es la cocción

de la clara de huevo donde el cambio de color y textura indican un proceso irreversible denominado *coagulación*. Un efecto semejante es el producido por la radiación ultravioleta, la exposición intensa a la luz solar permite que los rayos ultravioleta desnaturalicen a las proteínas de la piel, produciendo quemaduras.

Los ácidos y bases rompen enlaces iónicos y puentes de hidrógeno. Los solventes orgánicos, especialmente los alcoholes destruyen las interacciones por puente de hidrógeno porque sus hidroxilos compiten para formar nuevos puentes.

Por último, las sales de iones metálicos pesados (plata, mercurio, plomo) son agentes desnaturalizantes muy efectivos ya que los cationes se combinan con los grupos carboxilato y los puentes disulfuro, y los hacen precipitar como complejos insolubles metal-proteína.

NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

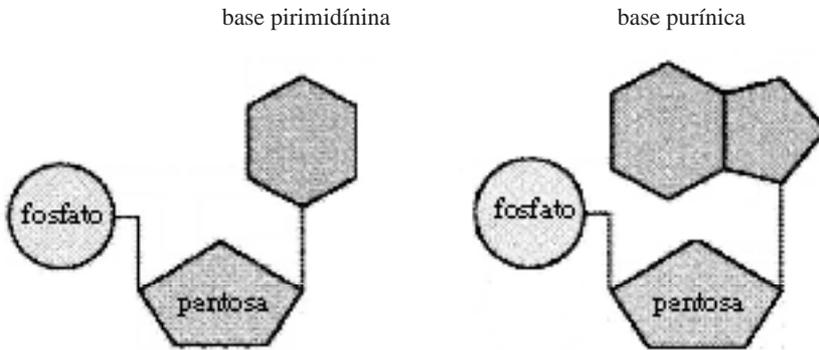
Trabajando sobre el núcleo celular de leucocitos, Friederich Miescher aisló en 1868 una sustancia que contenía fósforo y que llamó nucleína. También determinó que la nucleína estaba formada por una parte ácida, que ahora se sabe es el ADN, y una básica, de tipo proteico. Pensó, al igual que muchos que lo sucedieron que la nucleína estaba asociada a la herencia celular, aunque la primera evidencia directa recién fue obtenida en 1944. Los ácidos nucleicos (ADN y ARN) son los portadores químicos relacionados con la conservación y transmisión de los caracteres hereditarios. Toda la información genética que determina la naturaleza de un organismo vivo está codificada en forma de genes en su ADN. En una célula eucarionte, se designa como gen al segmento de ADN que contiene la información necesaria para la síntesis de una única cadena polipeptídica. El ADN controla la división y el crecimiento de cada célula y dirige la biosíntesis de todas las proteínas que se requieren para su funcionamiento.

Los ácidos nucleicos son polímeros formados por bloques individuales llamados nucleótidos, los cuales están unidos entre sí en largas cadenas. Cada nucleótido puede ser disociado por hidrólisis enzimática en el correspondiente nucleósido más ácido fosfórico, y cada nucleósido a su vez hidrolizado para dar una pentosa más una base nitrogenada que puede ser purínica, derivadas del heterociclo purina, o pirimidínica, derivadas del heterociclo pirimidina.

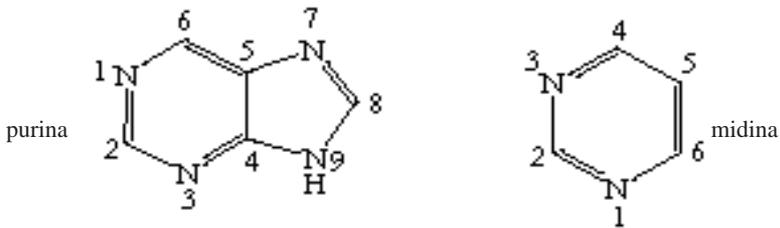
NUCLEÓTIDOS

Están formados por tres componentes:

- 1- una base nitrogenada,
- 2- una pentosa,
- 3- un grupo fosfato.

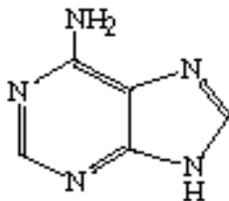


1. Las bases nitrogenadas pueden ser de dos clases: pirimidínicas (citosina, uracilo y timina) o purínicas (adenina y guanina).

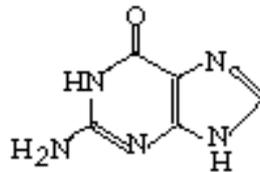


Las posiciones de los átomos de cada base se numeran, al igual que en todas las moléculas orgánicas vistas hasta ahora, de acuerdo con las reglas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, IUPAC. Cada base tiene un nombre, que en los nucleótidos se representa por la correspondiente inicial.

Las bases purínicas son:

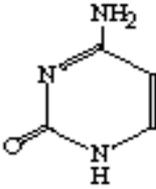


adenina (A)

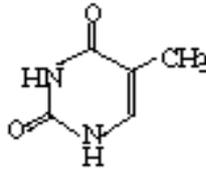


guanina (G)

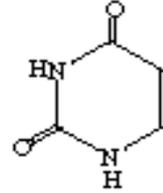
Las bases pirimidínicas son:



citocina (C)



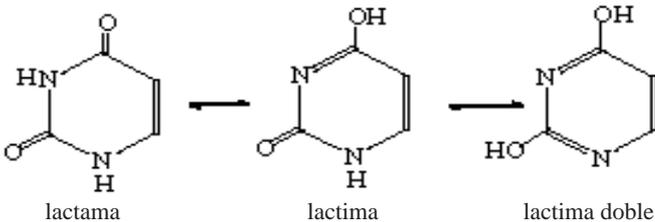
timina (T)



uracilo (U)

En el ADN, las secuencias específicas de A, T, G y C codifican la información genética, mientras en el ARN las bases son A, U, G y C. La sustitución de timina (T) por uracilo (U), que tiene la misma base estructural pero sin el grupo metilo, es una de las características que permite a las correspondientes enzimas identificar a uno u otro ácido nucleico. A pesar de que la mayoría de los nucleótidos contienen sólo cuatro bases, el ADN y el ARN contienen también bases secundarias; las más comunes en el ADN son las formas metiladas de las bases principales, por ejemplo, 5-metilcitosina en ADN de animales superiores, o bien con otras modificaciones como inosina (guanina sin el grupo amino) y pseudouracilo (unido por el C-5) en moléculas de ARN de transferencia. Estas bases alteradas y poco comunes en la molécula de ADN, sirven a menudo como señales específicas para la regulación o protección de la información genética. También hay algunas bases alteradas poco frecuentes en los ácidos ribonucleicos, especialmente en los de transferencia.

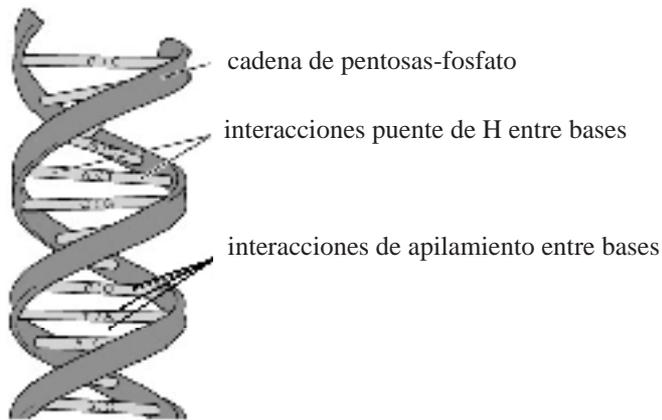
Las purinas y pirimidinas libres, con la excepción de la adenina, son lactamas (amidas cíclicas), débilmente básicas, de ahí el nombre de bases. Poseen, al igual que la unión peptídica, cierto carácter de doble enlace en las uniones C-N con sistemas de electrones π muy deslocalizados, lo que explica la capacidad de absorción de luz de los ácidos nucleicos. Por tratarse de sistemas cíclicos la conjugación permite que muchos átomos del anillo participen en la resonancia, lo cual trae como consecuencia que la mayor parte de los enlaces tengan carácter parcial de doble enlace, dando como resultado que pirimidinas y purinas sean moléculas casi planas. Las bases púricas y pirimidínicas pueden existir en dos o más formas tautoméricas en función del pH.



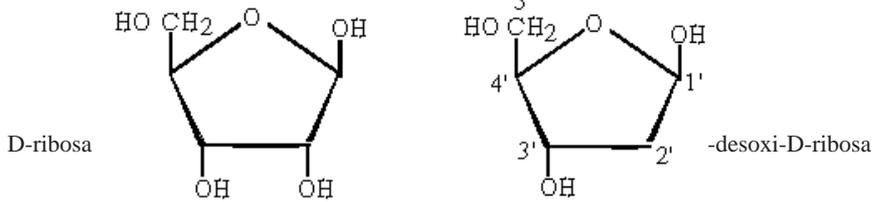
A pH fisiológico predomina la forma lactama, poco polar e insoluble en agua. Esta característica tiene importancia en las interacciones hidrofóbicas de apilamiento por las que dos o más bases se sitúan ubicando en forma paralela los planos de sus anillos, lo cual contribuye a la estabilización de la estructura espacial de los ácidos nucleicos.

Los grupos funcionales más importantes de las purinas y pirimidinas son los grupos carbonilo y los átomos de N de las funciones lactama (amida cíclica) del anillo y de los grupos amino exocíclicos. La formación de interacciones puente de hidrógeno en los que participan estos grupos constituye la forma de interacción más importante entre las bases ya que permiten la asociación complementaria entre pares de bases específicas.

El apilamiento incorpora otros tipos de interacción entre átomos de bases apiladas: fuerzas de Van der Waals (interacciones dipolo-dipolo), que ayudan a minimizar el contacto con el agua y a estabilizar la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos, tal como puede verse en el siguiente segmento de ADN.

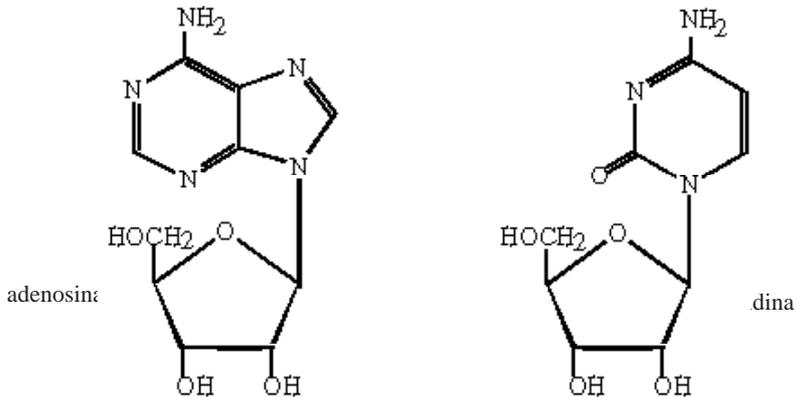


2. Los ácidos nucleicos pueden incluir dos tipos de pentosas: D-ribosa en el ARN y 2-desoxi-D-ribosa en el ADN. En los nucleótidos ambos tipos de pentosas se encuentran en la forma β -furanósica. Se numeran los elementos del ciclo con números de acuerdo a la numeración para los hidratos de carbono añadiendo el signo prima.

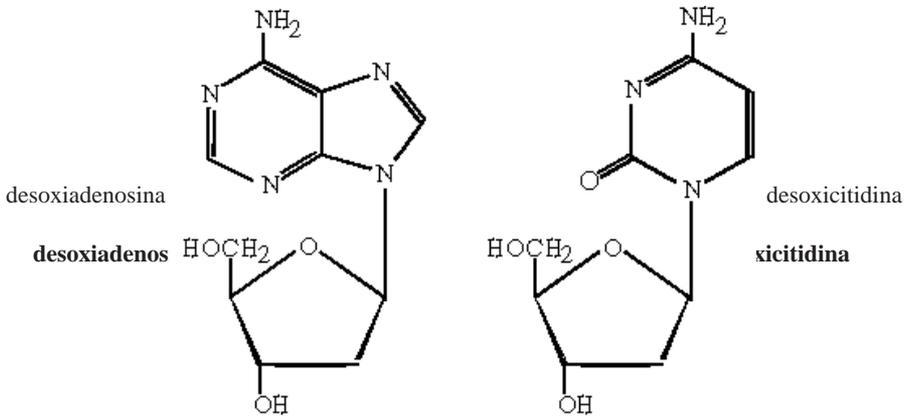


Nucleósidos

La unión de la pentosa, β -N- glicosídica, con la base nitrogenada (N-1 de la pirimidina o N-9 de la purina) da como resultado un nucleósido. Los nucleósidos sólo se encuentran libres en cantidades mínimas dentro de la célula como intermediarios metabólicos y se nombran con dos tipos de terminación: osina cuando son derivados de purinas, idina cuando derivan de las bases pirimidínicas. Los cuatro presentes en nucleótidos del ARN son: adenosina, guanosina, uridina y citidina.

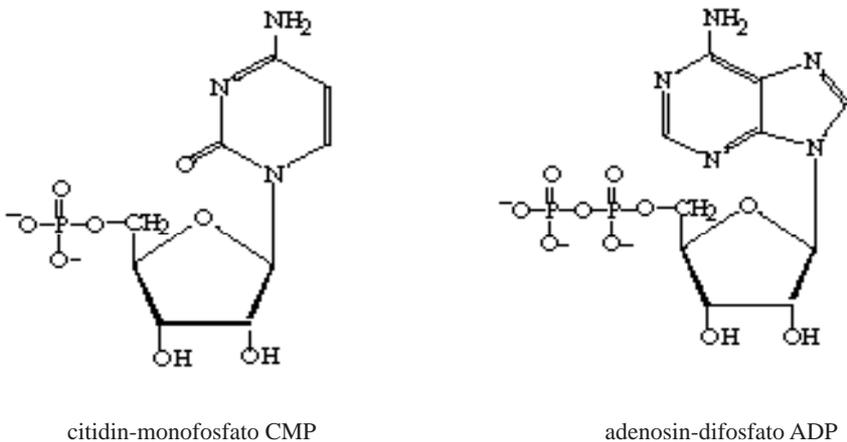


Cuando son derivados de desoxirribosa (ADN) se agrega el prefijo desoxi. Cuatro nucleósidos forman parte de nucleótidos del ADN: desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y desoxitimidina.



Nucleótidos

Resultan de la unión de un nucleósido con un grupo fosfato y siempre están presentes en cantidades apreciables en la célula. El lugar preferencial para la unión del grupo fosfato a la pentosa es el hidroxilo del C-5'a través de una unión éster fosfato. La esterificación puede también producirse en el hidroxilo de C-3'. Existe un tipo de nomenclatura para los nucleótidos que indica el lugar de unión del grupo fosfato, utilizando una letra p por cada grupo fosfato precediendo el nombre del nucleótido, si está/n unido/s en el hidroxilo de 5', o siguiéndolo si está/n en el de 3', aunque no es la mas usada. De acuerdo a esta nomenclatura el ATP se nombraría pppA.



En general para nucleótidos con grupos fosfato en 5' que cumplen diferentes funciones metabólicas, se utiliza como base el nombre del nucleósido indicando la cantidad de grupos fosfato unidos. En el caso del ATP cuya estructura incluye tres grupos fosfato unidos en esa posición, la denominación es adenosin-trifosfato. Las células contienen nucleótidos con grupos fosfato en posiciones distintas de 5'. Así los ribonucleósidos 3', 5' monofosfato cíclicos y los ribonucleósidos 3' fosfato son productos intermedios y finales de la hidrólisis del ARN a cargo de ribonucleasas. En la cascada de la adenilato-ciclase interviene el adenosin-3', 5'-monofosfato cíclico que es un regulador universal de la acción de muchas hormonas.

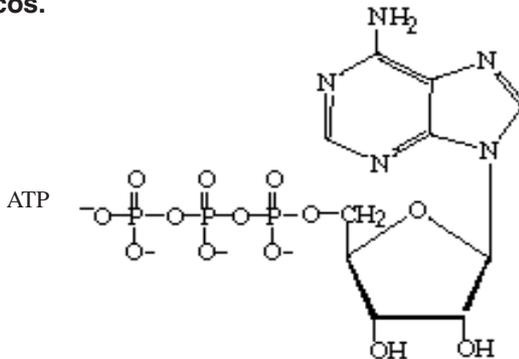
FUNCIONES DE LOS NUCLEÓTIDOS

Además de ser las unidades constitutivas de los ácidos nucleicos, los nucleótidos llevan a cabo otras tareas en el metabolismo de la célula eucariótica:

1. Portadores de energía.
2. Componentes de cofactores enzimáticos.
3. Mensajeros químicos.
4. Transportadores de moléculas específicas.

Portadores de energía

Algunos nucleótidos transportan fosfato o pirofosfato en reacciones de transferencia de energía química. El adenosin-trifosfato, ATP o trifosfato de adenosina es el representante universal de este tipo, aunque UTP, CTP y GTP desempeñan el mismo rol en reacciones específicas. De hecho, los nucleótidos trifosfato son los precursores activados para la biosíntesis de ácidos nucleicos.



La hidrólisis de un enlace anhídrido del ATP, libera la energía que impulsa los procesos biosintéticos termodinámicamente desfavorables ($\Delta G^0 > 0$). Acopla la energía liberada en su hidrólisis a ese tipo de reacción, desplazando así el proceso global hacia la formación del producto de biosíntesis.

Durante la hidrólisis de un enlace anhídrido entre dos grupos fosfato se libera más del doble de la energía liberada en la hidrólisis de un éster fosfato.

Es por eso que se denominan enlaces de alta energía. Cabe preguntarse por qué es necesaria una molécula tan compleja como ATP si la energía necesaria para desplazar el equilibrio hacia los productos está localizada en la unión del pirofosfato; la respuesta pasa por la cinética de la reacción. Para cualquier reacción bioquímica hay dos aspectos a considerar, equilibrio y cinética. Desde el punto de vista biológico no alcanza que una reacción sea favorable, también debe ser rápida. Del aspecto catalítico se encarga la adenosina que es el nucleósido unido al trifosfato en el ATP, que se adapta perfectamente al sitio fijador de nucleótidos de la enzima; la energía para llegar al estado de transición en la catálisis proviene de la sumatoria de sus interacciones débiles con la correspondiente enzima.

Componentes de los cofactores enzimáticos

Muchos cofactores enzimáticos incluyen adenosina como parte de su estructura. No tienen entre sí ninguna relación estructural a no ser por la presencia de adenosina, que no participa directamente en su función química, pero cuya eliminación de la estructura del cofactor produce una notable disminución de actividad.

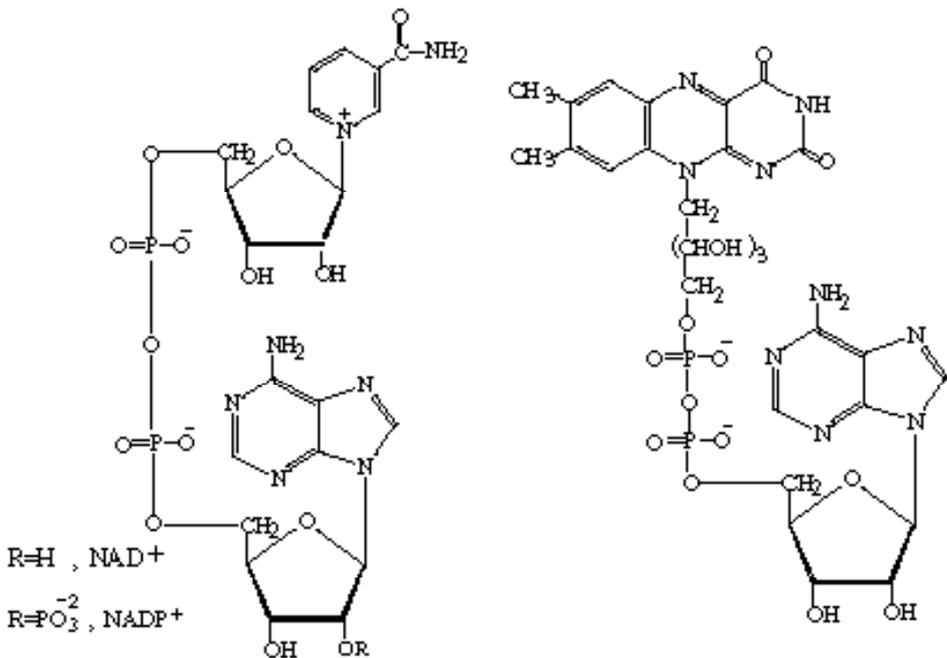
La necesidad de la presencia de adenosina, está relacionada con la energía de unión enzima-sustrato (o cofactor), que se emplea tanto en la catálisis como en la estabilización del complejo enzima-sustrato inicial. Algunos autores piensan que la ventaja de usar adenosina (y no otro nucleósido) que podría aportar una cantidad semejante de energía potencial de unión a la enzima, está relacionada con razones evolutivas. El uso de adenosina podría radicar en la ventaja de disponer de un compuesto que actuara como estándar.

Dado que el ATP, derivado de adenosina, es la fuente estándar de energía química, los organismos vivos han desarrollado las formas de sintetizarlo con mayor eficiencia, y puesto que es abundante, resulta lógica la elección de adenosina para formar parte de gran variedad de otras estructuras. Esto

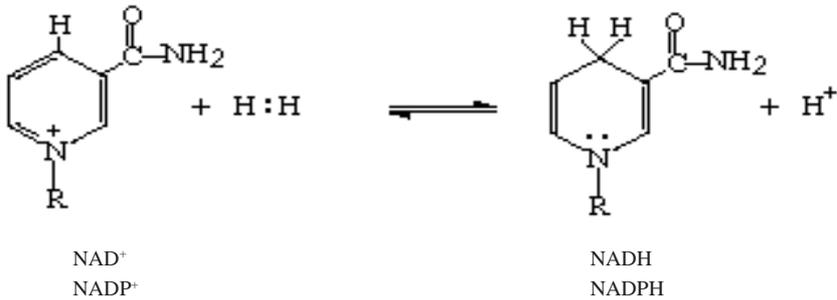
se hace extensivo a la estructura de las proteínas. Un dominio proteico capaz de fijar adenosina puede utilizarse en una amplia variedad de enzimas diferentes. Este tipo de estructura, denominada plegamiento para la fijación de nucleótidos se encuentra en muchas enzimas que fijan ATP y otros co-factores nucleotídicos.

FADH₂ y NADH. Desde un punto de vista estructural son dinucleótidos cuya forma reducida es un resultado de los procesos degradativos como la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la oxidación de ácidos grasos. Son moléculas ricas en energía que se asocian a oxidorreductasas para cederla.

En los organismos aerobios donde el O₂ es el aceptor final de electrones, éstos son transferidos desde las moléculas combustibles y sus productos de degradación a transportadores de electrones especiales: nucleótidos de nicotinamida y de flavina.



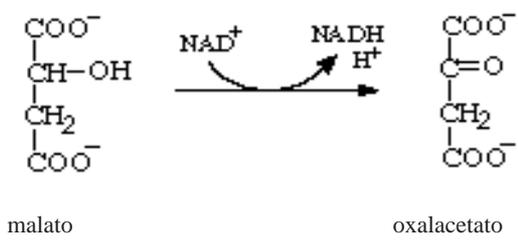
Nucleótidos de nicotinamida. La parte reactiva del NAD⁺ es el anillo de nicotinamida, que durante la oxidación de un metabolito acepta un H⁺ y 2 electrones, lo cual es equivalente a un ión hidruro, para dar NADH.



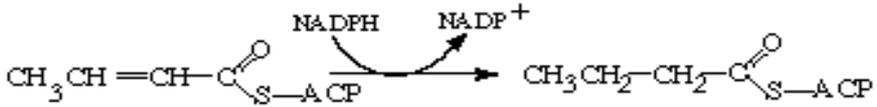
La forma reducida del fosfato de nicotinamida-adenina dinucleótido (NADPH), que se produce durante a fotosíntesis en las plantas, difiere del NADH en que tiene un grupo fosfato esterificando al OH-2' de la adenosina. Aún cuando ambos reaccionan de la misma manera, su función biológica es diferente.

Mientras el NADH entrega sus electrones en la membrana interna de la mitocondria para generar ATP (3 moléculas ATP por molécula de NADH), el NADPH actúa como unidad de poder reductor, y es utilizado casi exclusivamente para biosíntesis reductoras como dador de electrones bajo la forma de iones hidruro. El grupo fosfato es la señal que permite a las enzimas biosintéticas diferenciarlo del NADH.

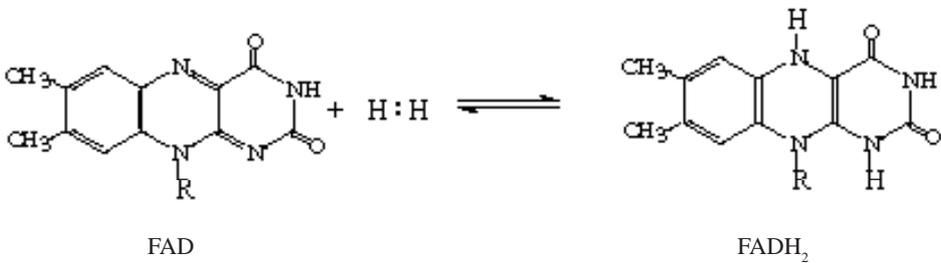
La actividad del NAD⁺ como aceptor de electrones, para transformarse en NADH, puede ejemplificarse en la transformación de malato a oxalacetato, donde un átomo de hidrógeno se transfiere al NAD⁺ como ión hidruro mientras otro aparece en el medio como protón.



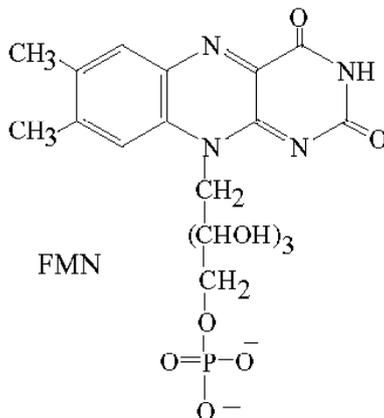
El NADPH, por otro lado, formado durante la fotofosforilación acíclica, es el dador de electrones más importante en etapas biosintéticas reductoras. El siguiente esquema ejemplifica su intervención en la biosíntesis de ácidos grasos:



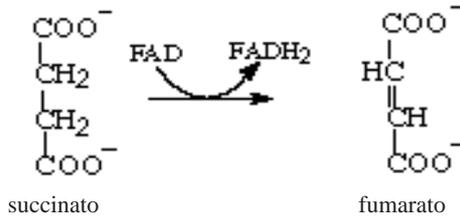
Nucleótidos de flavina. A diferencia de los nucleótidos de nicotinamida, los cofactores de flavina se comportan como grupos prostéticos, es decir no están libres en solución sino unidos covalentemente a las correspondientes deshidrogenasas. FAD es un aceptor de electrones:



La parte reactiva del FAD es un sistema heterocíclico que acepta un par de electrones y un par de protones. Este sistema también forma parte del mononucleótido FMN, cuya estructura coincide con la del nucleótido de flavina del FAD. El flavin mononucleótido actúa como grupo prostético de la NADH-deshidrogenasa en la reacción de regeneración de NAD^+ , que ocurre durante la cadena respiratoria.



La conversión de succinato en fumarato, en el ciclo de los ácidos tricarbónicos es catalizada por succinato-deshidrogenasa, que tiene FAD como grupo prostético. El FADH₂ resultante también entrega sus electrones durante la fosforilación oxidativa en la mitocondria para generar ATP (2 ATP por molécula de FADH).



Tanto el NADH como el NADPH y el FADH₂ reaccionan muy lentamente con O₂, si no están presentes las enzimas adecuadas; el ATP puede tardar días en hidrolizarse en ausencia de la correspondiente enzima. Estas moléculas son cinéticamente estables aún cuando existe una gran fuerza termodinámica impulsora de las reacciones de NADH, NADPH y FADH₂ con el O₂ y del ATP con el H₂O.

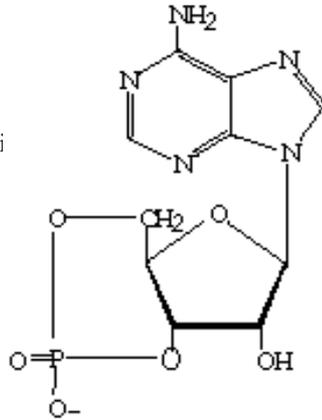
La estabilidad de las moléculas en ausencia de catalizadores específicos es esencial para su función biológica, donde las enzimas controlan el flujo de energía libre y el poder reductor.

Mensajeros químicos

Las células responden a su entorno interaccionando con hormonas y otras señales químicas del medio. Las señales químicas, llamadas primeros mensajeros actúan sobre receptores proteicos transmembrana de la superficie celular que impulsan la producción de segundos mensajeros en el interior de la célula. El resultado es la producción de cambios adaptativos en el interior de la célula.

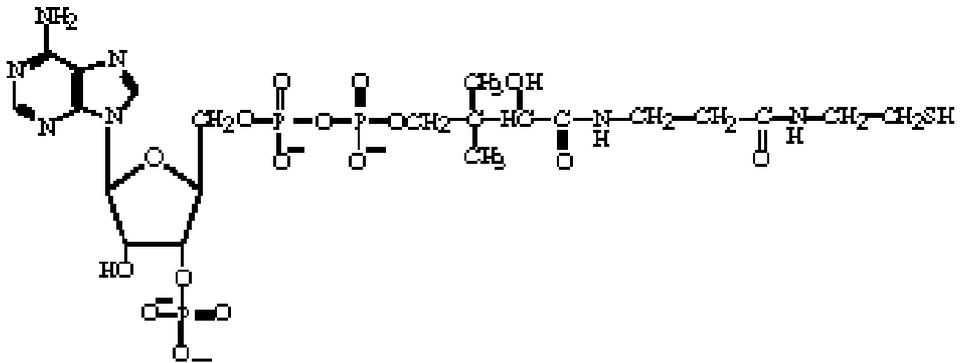
El segundo mensajero es a menudo un nucleótido. Uno de los más comunes es adenosina -3',5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico o cAMP), que se forma a partir de ATP en una reacción catalizada por adenilato-ciclase asociada a la cara interna de la membrana plasmática. El nucleótido guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) tiene también funciones reguladoras.

3',5'-AMP cíclico

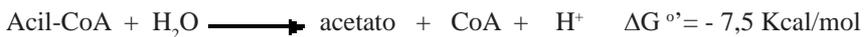


Transportadores de moléculas específicas

La coenzima A es un transportador universal de grupos acilo. En el año 1945 se encontró que se requería un factor termoestable para acetilaciones catalizadas por enzimas; se lo denominó CoA.

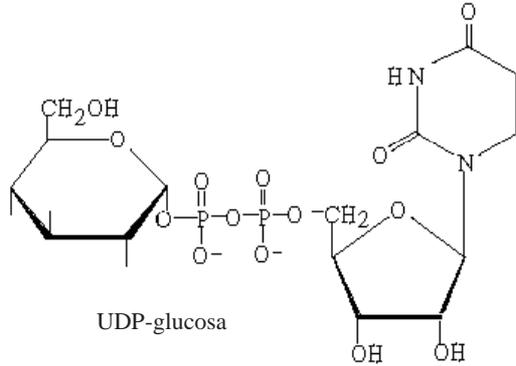


El centro activo es el grupo tiol, al que se unen los acilos mediante un enlace tioéster (Acil-CoA). La hidrólisis de un enlace tioéster es termodinámicamente más favorable que la de un éster porque el carácter parcial de doble enlace C-O no se da en C-S, así esta última es una unión de alta energía, lo cual implica que el Acil-CoA tiene un alto potencial de transferencia de acilos.

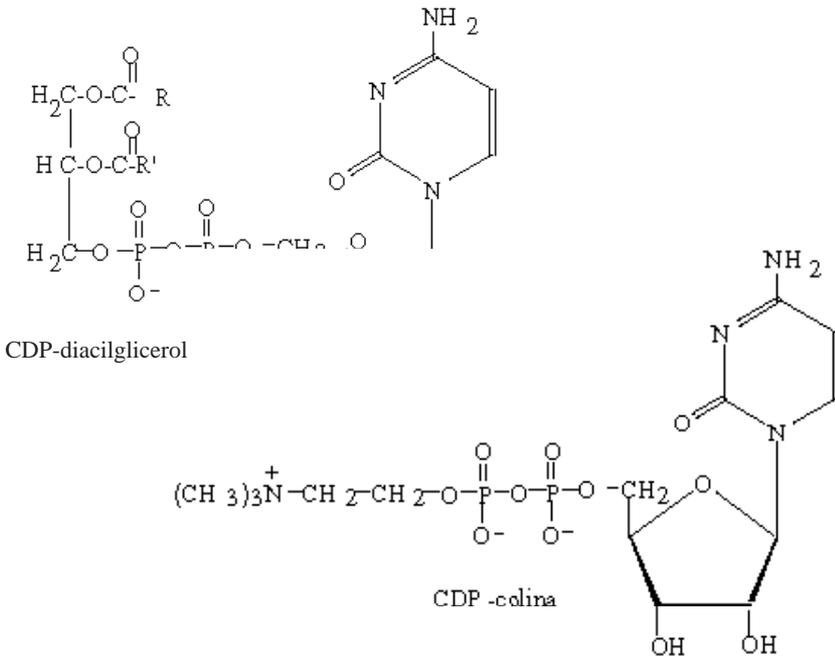


Existen además otros transportadores que intervienen en el intercambio de grupos activados en una serie de reacciones bioquímicas muy variadas. Están presentes en todos los seres vivos. Así, el UDP es un transportador de grupos glucosa, por ejemplo en la biosíntesis de azúcares; de la misma manera el CDP, es un transportador de colina y diacilglicerol en la biosíntesis de fosfolípidos.

Metabolismo de

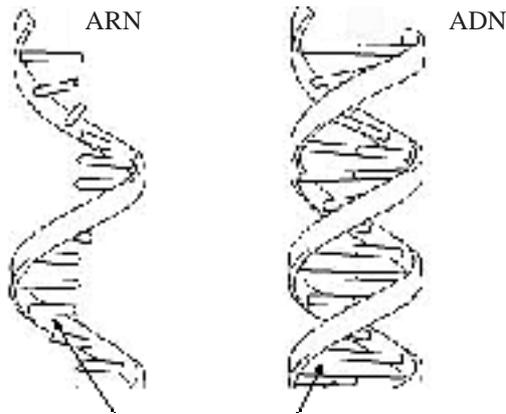


Metabolismo de lípidos



ÁCIDOS NUCLEICOS

A pesar de la similitud química, el ADN y el ARN difieren mucho en sus funciones dentro de la célula, el primero es el depositario de todos los caracteres hereditarios de un ser vivo, mientras el segundo está relacionado con la transcripción y traducción de la información genética. Las interacciones de Van der Waals juegan un rol fundamental en la distribución espacial de ambos, aun cuando también difieran desde el punto de vista estructural, ya que el primero es dicatenario y el ARN monocatenario.

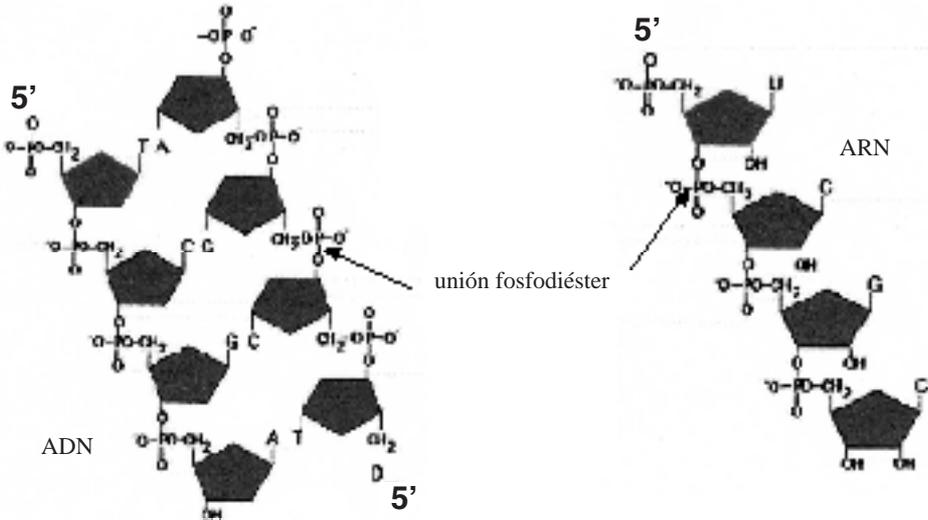


interacciones de apilamiento (Van der Waals)

Las moléculas de ADN, que incluyen cientos de millones de bases, constituyen el paradigma de lo que significa el término macromolécula. Su peso molecular (PM) expresado en Dalton puede ser de alrededor de $15 \times 10^{10} \text{d}$ presentando en algunos casos longitudes de varios centímetros. Se encuentran principalmente en el núcleo de la célula. Se ha determinado que mitocondrias y cloroplastos también contienen ADN, con características diferentes al nuclear. Las moléculas de ARN, en cambio, son mucho más pequeñas, con un PM de hasta 35.000d y se hallan principalmente fuera del núcleo a pesar de ser biosintetizadas en su interior. La componente pentosa es ribosa cuando se trata de ARN, y 2'-desoxirribosa en el ADN. El prefijo 2' indica la posición reducida en la ribosa.

Las bases son las portadoras de la información genética, en tanto que los grupos azúcar y fosfato tienen un papel netamente estructural. En el ADN y el ARN los nucleótidos sucesivos están unidos en forma covalente por

puentes fosfato. El grupo OH en 5' de un nucleótido está unido al OH en 3' del siguiente por un enlace fosfodiéster. Las cadenas de los ácidos nucleicos consisten en unidades alternadas de grupos fosfato y residuos pentosa, con las bases ubicadas como grupos laterales unidos al esqueleto a intervalos regulares, el resultado son estructuras covalentes fuertemente hidrofílicas.

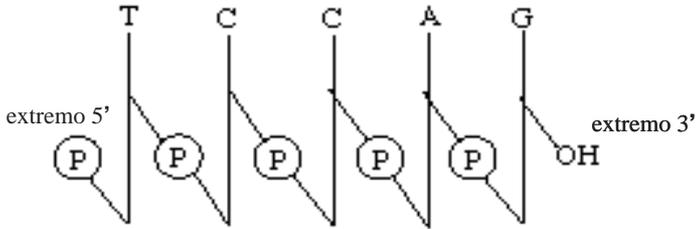


Los grupos OH de los residuos de pentosa forman enlaces hidrógeno con el agua. Los grupos fosfato son fuertemente ácidos y están completamente ionizados a pH fisiológico, razón por la cual tanto los nucleótidos por separado como las macromoléculas que resultan de su polimerización se designan como ácidos. Las cargas negativas de los grupos fosfato están neutralizadas por interacciones con cargas positivas de proteínas de carácter básico como las histonas, otras moléculas como las poliaminas o bien iones metálicos.

Todos los enlaces fosfodiéster, tanto en ADN como en ARN tienen la misma orientación a lo largo de la secuencia con lo que cada cadena lineal del ácido nucleico tiene una polaridad específica y extremos 5' y 3' bien diferenciados. Por definición, no hay nucleótido unido al hidroxilo 5' en el extremo 5' y lo propio sucede en el extremo 3'; sin embargo puede haber uno o más grupos fosfato en uno o ambos extremos.

El esqueleto covalente del ARN se hidroliza rápidamente en condiciones alcalinas, mientras que el ADN no lo hace; la ausencia del hidroxilo de C-2' en el ADN parece ser responsable de su estabilidad en ese medio.

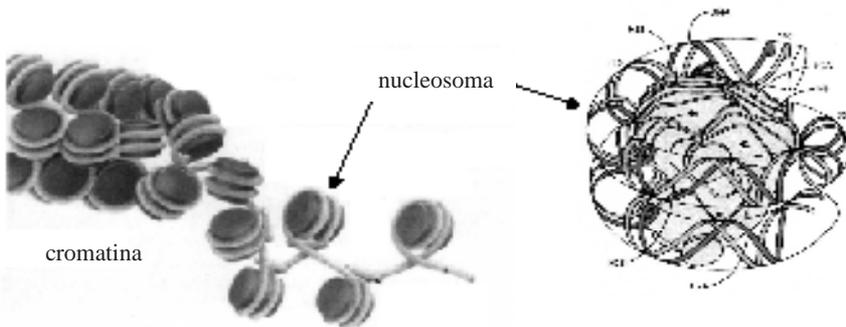
La secuencia de nucleótidos en la cadena se describe empezando por el extremo 5' y nombrando sólo la base correspondiente. Una secuencia típica de ADN podría describirse TCCAGT, donde las iniciales corresponden a Timina, Citosina, Adenina y Guanina. La representación gráfica más sencilla indicando esquemáticamente la posición de los distintos componentes es:



Un ácido nucleico de cadena corta se denomina oligonucleótido. El número que define una cadena como corta, es en cierto modo arbitrario, aunque se usa la denominación de oligonucleótido para un número menor a cincuenta nucleótidos. De allí en más se denomina polinucleótido.

ADN

La cromatina, cuyo plegamiento compacto da lugar a la formación de los cromosomas, está constituida por dos componentes, uno ácido ADN y otro básico, proteínas denominadas histonas.



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002)

Adaptado de Stryer (1990)
Bioquímica. Ed. Reverté.

En el esquema anterior puede observarse el modelo solenoidal de la fibra condensada de cromatina, base estructural de los cromosomas. Tiene aproximadamente 30 nm de diámetro y está constituida por una secuencia de nucleosomas, que se empaquetan, seis por vuelta, formando una espiral. En cada nucleosoma la doble hélice de ADN se enrolla en forma de superhélice levógira alrededor de un octámero de histonas (H_n).

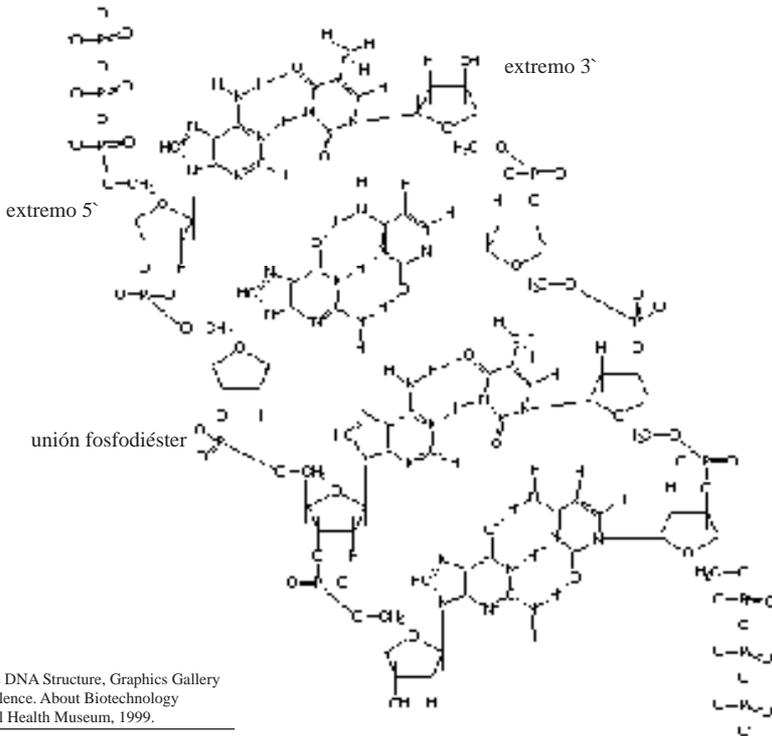
Las moléculas de los ácidos nucleicos y la de ADN en particular, pueden ordenarse al igual que las proteínas, según niveles jerárquicos de complejidad.

Estructura primaria

La estructura primaria de una cadena de ácido nucleico está dada por la secuencia de nucleótidos covalentemente unidos.

Estructura secundaria

Se denomina estructura secundaria al ordenamiento tridimensional regular y estable adoptado por cada cadena de polinucleótidos, que en el caso del ADN está relacionado con su estructura dicatenaria.



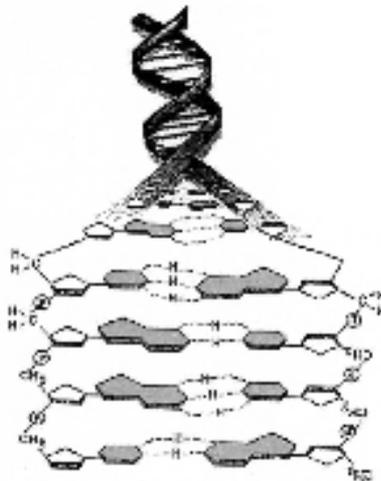
Adaptado de DNA Structure, Graphics Gallery
Acces Excellence. About Biotechnology
The National Health Museum, 1999.

Sobre la base de datos experimentales obtenidos del ADN de distintas especies, Edwin Chargaff llegó a mediados de la década del 40, a las siguientes conclusiones:

1. La composición de bases del ADN varía de una especie a otra.
2. Las muestras aisladas de distintos tejidos de la misma especie tienen la misma composición de bases.
3. La composición de bases de una determinada especie no varía con la edad, ni con su estado nutricional ni con variaciones ambientales.
4. Independientemente de la especie se cumple que en todos los ADN el número de residuos adenina es igual al de timina, y el de guanina al de citosina, de lo que se deduce que el número de residuos purina es igual al de pirimidina, es decir $A + G = T + C$.

Franklin y Wilkins utilizaron, a principios de la década subsiguiente el método de difracción de rayos X para analizar cristales de ADN. El modelo de difracción indicaba que la molécula estaba formada por dos hebras con un ordenamiento de tipo helicoidal de diámetro constante con dos periodicidades, una primaria de 0,34 nm y otra secundaria de 3,4 nm.

Watson y Crick explicaron en 1953 los valores de porcentajes idénticos de los pares de bases, proponiendo para el ADN una estructura secundaria consistente en dos cadenas antiparalelas y complementarias de polinucleótidos enrolladas sobre sí mismas formando una doble hélice dextrógira; sugirieron además que esta estructura estaba estabilizada por puentes de H entre las bases, las que unían dos pares de bases complementarios, como se detalla en el siguiente esquema:



Adaptado de DNA Structure, Graphics Gallery
 Acces Excellence. About Biotechnology
 The National Health Museum, 1999.

Las dos cadenas de la doble hélice no son idénticas sino complementarias.

COMPLEMENTARIEDAD DE LAS BASES

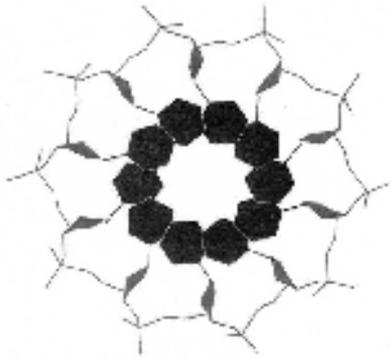
Basados en las imágenes de rayos X de Franklin y Wilkins que indicaban una estructura regular, Watson y Crick plantearon que la única opción para la no existencia de variaciones en el diámetro de la doble hélice era que los puentes de H vincularan siempre una base purínica con una pirimidínica.

Determinaron que las interacciones puente de H se daban en forma exclusiva entre pares que denominaron bases complementarias: Adenina, Timina, y Guanina, Citosina, de modo tal que entre A y T se forman siempre dos puentes de H mientras entre Guanina y Citosina hay tres. La complementariedad de las bases permite explicar por qué A y T se encuentran siempre en cantidades iguales, lo mismo que G y C.

El apareamiento específico de bases permite la duplicación de la información genética por síntesis de cadenas de polinucleótidos complementarias a las ya existentes en los procesos de duplicación y transcripción, y la ubicación del aminoácido correcto en la secuencia polipeptídica durante la traducción del código.

Watson y Crick construyeron el modelo molecular de la doble hélice, y señalaron que se mantiene unida por dos tipos de fuerzas:

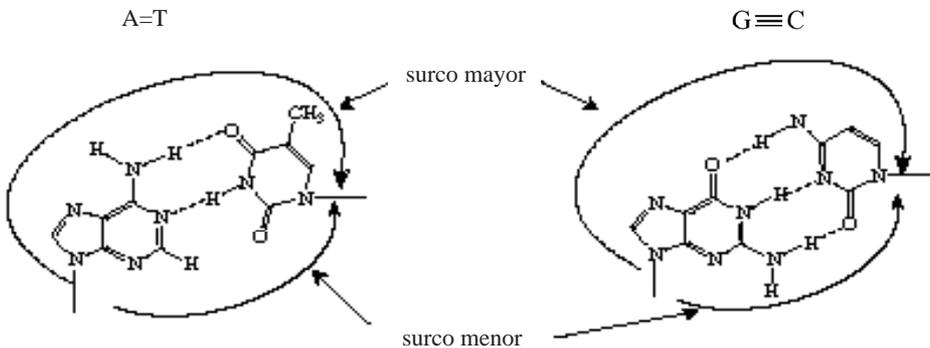
1. **Puente de hidrógeno entre bases complementarias.** La especificidad que mantiene invariable la secuencia de bases en cada hebra se debe únicamente a los enlaces por puente de hidrógeno.
2. **Interacciones de Van der Waals en el apilamiento de bases.** Las interacciones de apilamiento, menos específicas en lo que respecta a la identidad de las bases apiladas, contribuyen a la estabilidad de la doble hélice. La relación espacial entre las dos cadenas da lugar a la formación de dos surcos, uno casi diez veces mayor que el otro. Watson y Crick utilizaron modelos moleculares para demostrar que las bases apiladas verticalmente en el interior de la doble hélice estaban separadas por una distancia de 0,34 nm y que la distancia de 3,4 nm podía corresponder a cada vuelta completa de la doble hélice. Estimaron que había 10 residuos de nucleótido por vuelta de hélice.



Adaptado de Stryer (1990)
Bioquímica. Ed. Reverté.

La figura anterior muestra una vista del corte transversal de la hélice formada por una sola hebra (cadena de polinucleótidos pirimidínicos) con las diez bases.

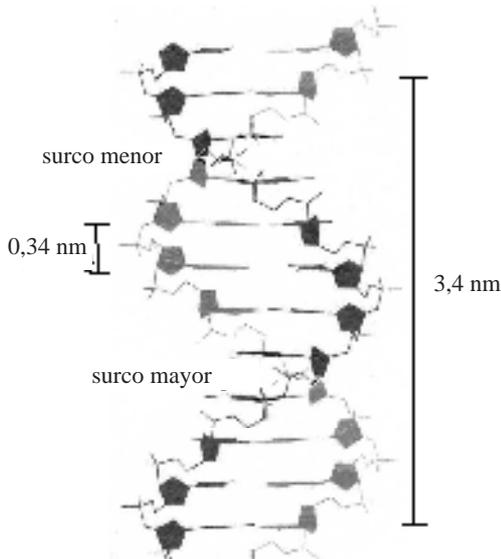
Otra característica de la doble hélice de Watson y Crick es la presencia de dos hendiduras o surcos, definidos como mayor y menor, los cuales resultan de la falta de linealidad de las uniones de los pares de bases a los correspondientes azúcares, tal como se muestra en la siguiente figura:



Es a través de estos surcos que los grupos funcionales de las bases son accesibles a diferentes moléculas del exterior.

Los dos surcos son utilizados por diferentes proteínas para fijarse al ADN, provocando torsiones en su estructura.

La ADNasa, por ejemplo, no discrimina secuencia sino que reconoce los surcos. En su interacción con la doble hélice, un bucle pentapeptídico con un residuo arginina y otro lisina se encaja en el surco menor del ADN y junto con otros cinco restos arginina y uno lisina forman puentes salinos con los fosfatos de las dos hebras que flanquean al surco menor disminuyendo la energía para llegar al complejo de transición. La estereoespecificidad de la acción de esta enzima se hace evidente cuando se somete una sola hebra a su acción, pudiéndose demostrar que la hidrólisis de la doble hélice es 10^4 veces más rápida que la de una sola hebra.

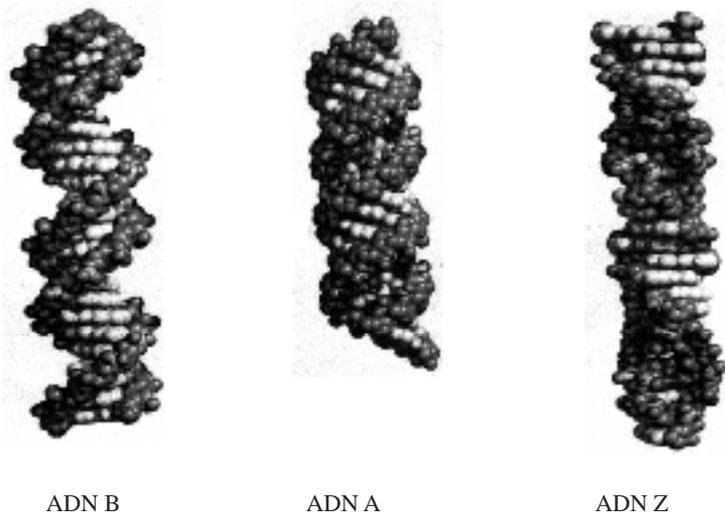


Adaptado de Stryer (1990)
Bioquímica. Ed. Reverté.

Estructura terciaria

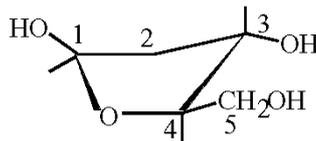
La doble hélice del ADN es una estructura dinámica que puede adoptar diversas formas. Las cadenas de polinucleótidos se pueden curvar o superenrollar, debido a que están permitidas las rotaciones sobre de cada uno de los enlaces glicosídicos y del esqueleto pentosa-fosfato. La flexibilidad resultante explica la existencia de diferentes estructuras terciarias, las cuales son a su vez sumamente flexibles.

Las estructuras terciarias conocidas para el ADN son tres: ADN B, la más distribuida en la naturaleza y semejante a la descrita por Watson y Crick, ADN A y ADN Z.



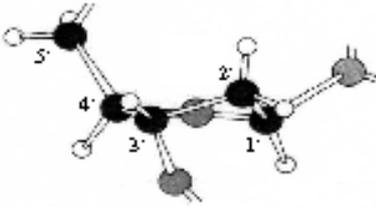
La forma ADN A, dextrógira como el ADN B, pero más apretada, es propia de algunas horquillas de ARN, también puede ocurrir cuando el ADN es deshidratado. La forma Z parece ser estable cuando en la secuencia de cada hebra se alternan purinas y pirimidinas. La doble hélice Z es más estirada que las otras dos, pero está, en general, desfavorecida por presentar fuertes repulsiones entre los grupos fosfato. En células eucariotas la transición a la forma Z se favorece por metilación de la citosina. Tanto durante la regulación de la expresión genética como durante procesos de recombinación, un segmento de ADN B se puede convertir en ADN Z mediante un giro de 180 grados de las parejas de bases.

La conformación de la desoxirribosa influirá sobre la orientación de los puentes fosfodiéster y del enlace glicosídico con la base. La desoxirribosa es una pentosa que está presente en forma furanósica en los ácidos nucleicos. Lo mismo ocurre con la ribosa en el ARN, y adopta en el espacio la conformación denominada sobre, tal como se representa en la figura.

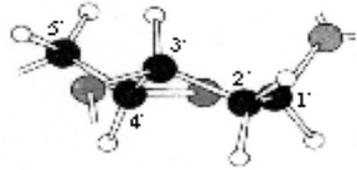


Sin embargo es posible que el C-2 o el C-3 queden fuera del plano de los otros cuatro átomos del heterociclo dando lugar a las formas C-2' endo

y C-3' endo respectivamente. La primera está presente en el ADN B, la forma más distribuida de ADN, mientras la segunda es representativa de ADN A.

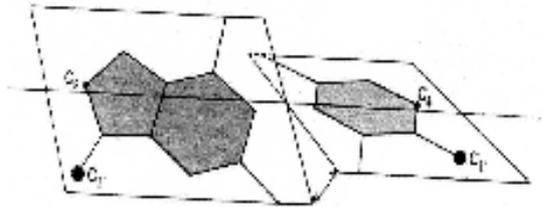
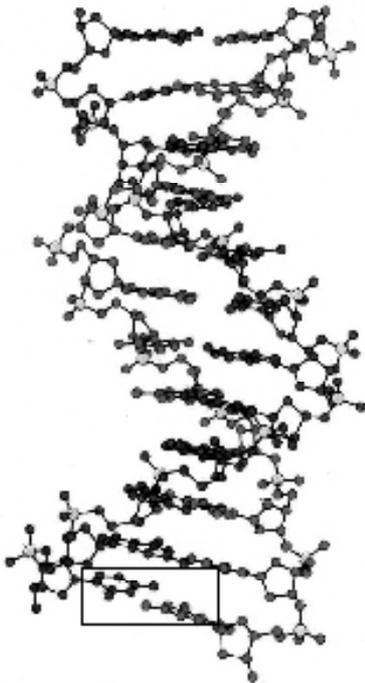


C-2' endo (ADN B)



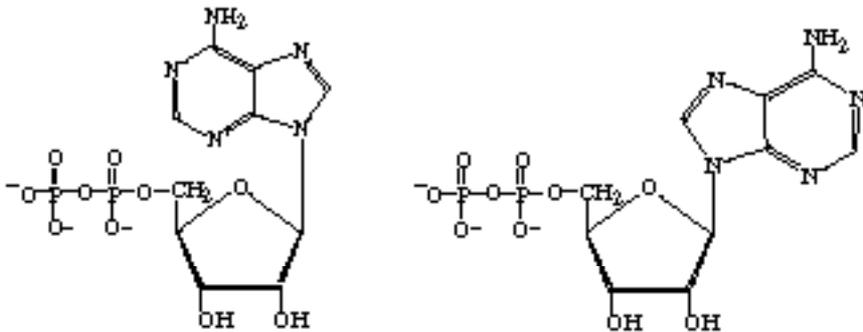
C-3' endo (ADN A)

Estudios cristalográficos han demostrado que una de las razones por las cuales sólo desoxirribosa está presente en el ADN, es que la estructura de la doble hélice no tiene el espacio necesario para el hidroxilo de C-2 de la ribosa.



La estructura real de ADN B cristalino representada en la figura anterior y determinada utilizando rayos X, muestra leves distorsiones respecto de la propuesta por Watson y Crick. En la estructura real, en la cual entran algo más de diez pares de bases por vuelta de hélice, las bases complementarias están giradas como palas de un propulsor.

Las bases pueden rotar alrededor del enlace β -N-glicosídico adoptando dos posibles conformaciones: sin y anti.

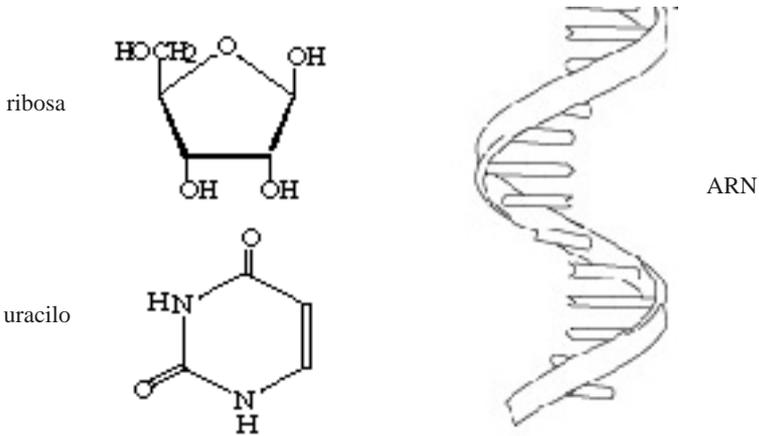


Todos los enlaces β -N-glicosídicos son anti en el ADN A y el ADN B, mientras en el ADN Z las purinas se ubican en la conformación sin y las pirimidinas en la anti. La alternancia purina-pirimidina hace que los enlaces glicosídicos alternen entre anti y sin. En las células eucariotas, el ADN que contiene toda la información genética está dentro del núcleo, pero la síntesis de proteínas ocurre en los ribosomas ubicados en el citoplasma. Debe existir una molécula diferente del ADN, que transporte desde el núcleo al citoplasma la información necesaria para la síntesis de proteínas.

ARN

Desde mediados de siglo pasado comenzó a considerarse que el ARN era la molécula que transporta la información desde el núcleo al citoplasma. Además de estar usualmente presente en ellos, aumenta su concentración en el citoplasma cuando se inicia la síntesis de proteínas. El ARN, de la misma manera que el ADN, es un polímero de pentosas-fosfato unidas a bases heterocíclicas. La diferencia es que el ARN tiene ribosa en lugar de desoxirribosa y uracilo en lugar de timina. Además, las moléculas de ARN son, en general, monocatenarias, en consecuencia la cantidad de adenina difiere de la de uracilo, lo mismo sucede con las cantidades de guanina y citosina. Las

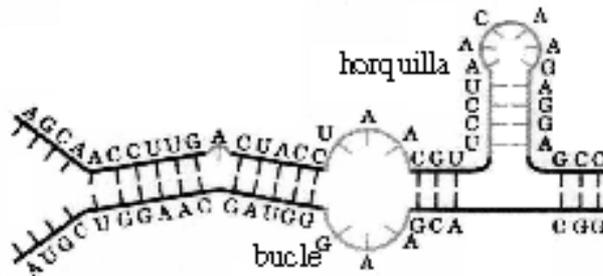
monohebras tienden a adoptar una conformación helicoidal con giro a la derecha, dirigida por interacciones de apilamiento de bases. Las interacciones que surgen del apilamiento de bases paralelas estabilizan esta estructura.



Se ha comprobado que las interacciones purina–purina son tan fuertes que una pirimidina que se encuentre entre dos purinas suele ser desplazada de la estructura de bases apiladas de modo que las dos purinas puedan interactuar.

Estructura secundaria

Dependiendo del tipo de ARN puede haber interacciones intracatenarias del mismo tipo, puentes de hidrógeno, que las que unen las dos hebras de ADN, pero en este caso las bases complementarias son A-U, C-G. Así ciertas moléculas de ARN, particularmente el ARN de transferencia y el ARN ribosomal, se caracterizan por presentar este tipo de estructuración. Así pueden formarse en la hebra de ARN, bucles u horquillas, como ejemplos de estructura secundaria:



Estructura terciaria

Tanto el ARN de transferencia como el ARN ribosomal pueden plegarse sobre sí mismos, una vez estructuradas las zonas autocomplementarias, formando estructuras bastante complejas que se reconocen como estructura terciaria.



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002)

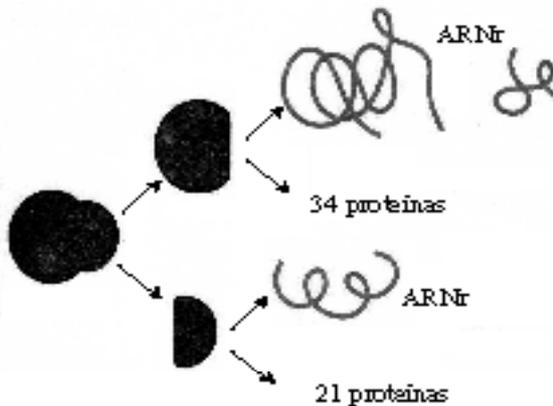
Tres tipos de ARN son los comúnmente descriptos:

ARN mensajero. Lleva los mensajes genéticos del ADN desde el núcleo a los ribosomas y dirige la biosíntesis de todos los péptidos y proteínas requeridos en la célula. La secuencia de ribonucleótidos en el ARNm contiene el código que determina el orden en el que deben ser unidos los diferentes aminoácidos para formar la cadena polipeptídica. Cada secuencia de tres ribonucleótidos identifica a un aminoácido y se denomina codón, así la secuencia CUG (citosina, uracilo, guanina) dirige la incorporación de leucina a la proteína en formación, el codón GAU la de ácido aspártico, etc. Existen $4^3 = 64$ combinaciones posibles de cuatro nucleótidos en tríadas, 61 de ellas constituyen el código para aminoácidos específicos (algunos aminoácidos son especificados por más de un codón). Los 3 codones restantes están relacionados con el inicio y la terminación de la cadena polipeptídica.

La longitud mínima del ARNm está determinada por la longitud de la cadena polipeptídica que codifica. Por ejemplo, una cadena de cien residuos de aminoácidos requiere una secuencia codificable de por lo menos trescientos nucleótidos puesto que cada aminoácido está codificado por un triplete de nucleótidos; sin embargo son siempre un poco más largos, ya que presentan secuencias no codificantes que participan en la regulación de la síntesis proteica. La estructura espacial coincide con una hélice dextrógira, tal como lo muestra el modelo molecular:

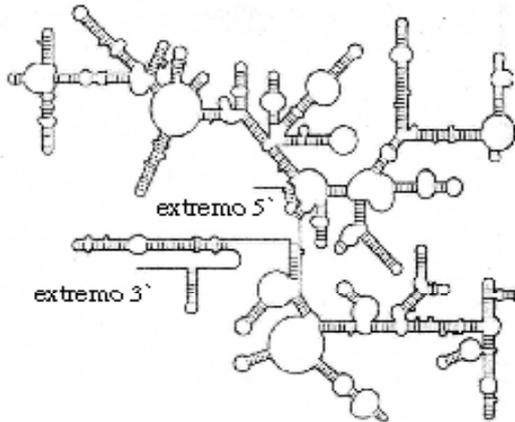


ARN ribosómico. Es el principal componente de los ribosomas, en los cuales forma complejos con proteínas, constituyendo así la estructura física de los mismos. El ARNr representa aproximadamente el 60% de la materia de los ribosomas que contienen además un 40% de proteínas. Los ribosomas están estructurados en la forma de un par de unidades. La unidad mayor contiene 34 proteínas y dos moléculas de ARN, una de las cuales es mucho más grande que la otra. La unidad menor está formada por 21 cadenas polipeptídicas y una molécula de ARN.



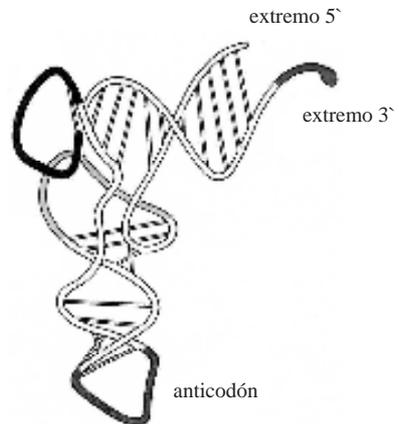
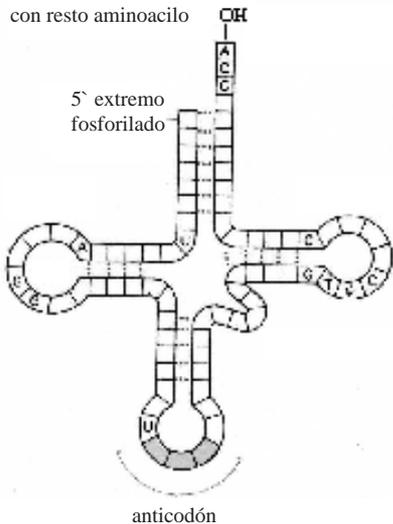
Se cree que existe una región en la molécula grande de ARN de cada ribosoma que fija en secuencia los extremos aminoacilados de los ARNt que ingresan y probablemente cataliza la formación de la unión peptídica. Éste es el más abundante de los tres ARN, luego el ARNt, seguido por el

mensajero que representa el 5% del ARN total. La molécula grande de ARNr puede contener más de un millar de nucleótidos, con muchas secuencias autocomplementarias, tal como se puede apreciar en la figura que sigue, y que determinan una estructura espacial final muy compleja.



ARN de transferencia. Transporta aminoácidos específicos a los ribosomas, donde son unidos para formar proteínas. El código expresado en el ARNm es leído por el ARNt en un proceso llamado traducción. Los ARNt actúan como moléculas adaptadoras en la síntesis de proteínas, unidas covalentemente a un aminoácido en un extremo, mientras se aparean con el ARNm por el otro.

extremo 3', unión éster con resto aminoácido



Existe por lo menos un ARNt para cada aminoácido, pudiendo haber más de uno por aminoácido. Cada ARNt específico actúa como portador de un aminoácido específico, tienen en general una estructura espacial semejante a un trébol estabilizada por puentes de hidrógeno entre zonas con bases autocomplementarias. Está formado por cerca de un centenar de ribonucleótidos y se une a un aminoácido específico por un enlace éster, a través del 3' hidroxilo libre de la ribosa en el extremo 3' del ARNt.

Cada ARNt tiene un segmento llamado anticodón que consiste en la secuencia de tres ribonucleótidos complementarios a las bases del correspondiente codón. Por ejemplo, la secuencia CUG presente en el ARNm es leída por un ARNt que contiene leucina y cuyo anticodón es GAC.

En la última década, se ha evidenciado la existencia de pequeños ARN, conteniendo entre 20 y 26 nucleótidos, que se cree han estado presentes en el citoplasma de la célula eucariota desde su aparición, sin que fueran detectados previamente por falta de sensibilidad en los métodos utilizados. Se conocen como ARN interferentes y cumplen el rol de silenciar genes ya transcritos, siendo los más representativos los miARN (microARN) y los siARN (short interference ARN), los cuales por diferentes mecanismos inhiben la traducción o bien inducen la degradación del ARNm.

Complementariedad de las bases y transmisión de la información genética

Se definió previamente a un gen como el segmento de ADN con la información necesaria para la síntesis de un producto biológicamente funcional (ARN o proteína). Las moléculas de ADN contienen muchos miles de genes, lo cual no resulta sorprendente si se piensa en que todos los catalizadores biológicos son sólo una parte del total de proteínas allí codificadas, así las moléculas de ADN tienden a ser muy largas. Sin embargo, no todos los segmentos de ADN contienen información hereditaria. Se han encontrado zonas mudas demostrando que los genes no son segmentos continuos del ADN. Los segmentos de ADN correspondientes a genes, es decir los que tienen la información, se denomina exones, mientras que las secciones carentes de información genética, también llamadas mudas se denominan intrones y se cree que intervienen en la regulación del proceso de transmisión. Se ha probado que tan sólo alrededor del 10% del ADN corresponde a exones.

La información genética del ADN se transfiere al ARN, que la lee, descifra y utiliza para elaborar proteínas. Cada uno de los miles de genes presentes en un cromosoma contiene toda la información para desarrollar las estructuras necesarias para un proceso biológico específico.

Tres son las etapas involucradas en la transferencia de la información genética:

Replicación

Proceso por el cual se crea una copia del ADN de manera que la información genética es preservada y transferida a las células hijas.

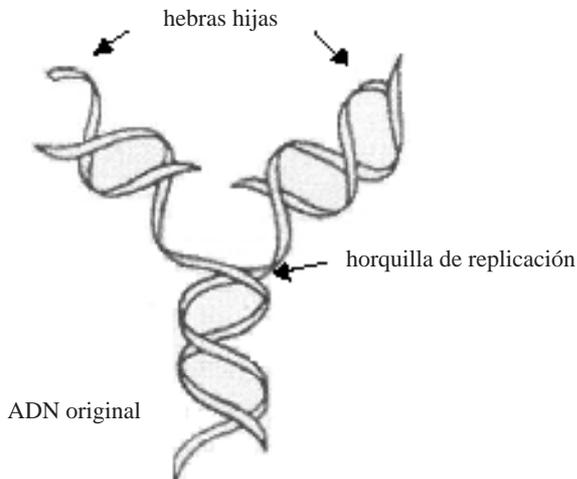
Transcripción

Proceso por el que los mensajes genéticos del ADN son leídos y transcritos al ARN para ser transferidos del núcleo a los ribosomas.

Traducción

Proceso por el cual la información genética contenida en el ARN se materializa en la construcción de proteínas.

Replicación. Comienza por el desenrollamiento de la hélice que ocurre en un punto único llamado horquilla de replicación, donde se fija la ADN polimerasa y las dos hebras antiparalelas del ADN sirven de molde para la síntesis del nuevo ADN. Las bases expuestas impulsan la alineación de nuevos nucleótidos en cada cadena cumpliendo con la regla de la complementariedad de las bases. Cada cadena formada es así complementaria a su patrón original y se producen dos dobles hélices hijas e idénticas de ADN, a través de un mecanismo semiconservativo, porque cada una de las hélices hijas tiene una hebra que proviene de la hélice madre y otra que se formó durante la replicación.



Si el proceso ocurriera como parece, a partir de la horquilla de replicación, el sentido de la síntesis de ADN debería ser 5'→3' para una hebra hija y 3'→5' para la otra; de hecho eso es lo que se observaba con métodos de detección de baja resolución. Sin embargo, se demostró que todas las ADN-polimerasas conocidas catalizan la biosíntesis sólo en sentido 5'→3'.

Esta contradicción fue resuelta por Okazaki, quien descubrió la existencia de una gran cantidad de ADN recién sintetizado en forma de fragmentos (de aproximadamente 1.000 nucleótidos) en las proximidades de la horquilla de replicación, y comprobó que a medida que avanza el proceso, los fragmentos se unen covalentemente por acción de la ADN-ligasa para formar una de las hebras hija, llamada hebra retrasada, proceso que no había podido ser detectado con instrumentos de menor resolución. La otra hebra, que las ADN-polimerasas sintetizan en forma continua, se denomina hebra adelantada.

Así tanto los fragmentos de Okazaki como la hebra continua se biosintetizan en la dirección 5'→3'. El ensamblaje discontinuo de la hebra retrasada permite que la polimerización 5'→3' a nivel de los nucleótidos muestre un crecimiento global de la hebra en dirección 3'→5'. El proceso de copiado es sumamente veloz, y se ha estimado que ocurre un error sólo una vez cada 10.000 a 100.000 millones de bases. En general el polímero inicial sufre transformaciones para llegar a la unidad biológica funcional.

Transcripción. Es el proceso a través del cual ocurre la síntesis de moléculas de ARN, las cuales pueden contener desde cientos a miles de ribonucleótidos, dependiendo de tipo de ARN, como en el caso del ARN ribosomal, que es el más voluminoso.

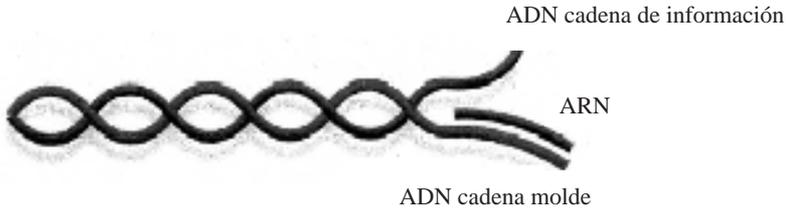
Sólo una de las dos cadenas de ADN es transcripta al ARN, a diferencia de lo que ocurre en la replicación del ADN, en la cual se copian ambas cadenas. La cadena que contiene el genoma se conoce como cadena de información y su complemento como cadena molde o plantilla.

El ARN se biosintetiza sobre la cadena molde o plantilla.

La doble hélice de ADN se desenrolla y abre en el sitio del gen a transcribir.

Los ribonucleótidos se alinean acercándose a sus bases complementarias en la cadena molde de ADN en el orden apropiado y se unen a ellas por medio de puentes de H. La ARN polimerasa cataliza la formación de enlaces fosfodiéster en sentido 5'→3' y la molécula de ARN recién sintetizada

se separa de la plantilla de ADN para salir luego del núcleo. Las cadenas de RNA que surgen de la transcripción primaria, son luego modificadas en un proceso en el cual se eliminan los intrones y se ensamblan los exones, para formar una unidad funcional de ARNm, ARNt o ARNr.



Dado que la cadena molde de ADN es complementaria tanto de la cadena de información como de la del ARNm transcrito, este último presenta una secuencia de bases que es copia de la correspondiente en la cadena de información, de la que sólo difiere por la presencia de uracilo en todos los lugares de la secuencia de ADN ocupados por timina. La transcripción comienza en los llamados sitios promotores de ADN, que se unen a la enzima ARN-polimerasa, la cual comienza desenrollando la doble hélice.

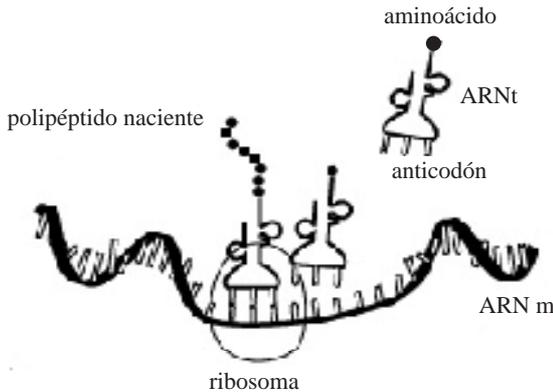
El producto inicial de transcripción es siempre una cadena simple de ARN que llega a su estado funcional cuando se cortan las regiones sin sentido y se empalman todas los segmentos correspondientes del gen.

Traducción. Durante este proceso los ribosomas se desplazan a lo largo de la molécula de ARNm, interpretando la secuencia de codones presente en el mismo y catalizando la formación de uniones peptídicas entre aminoácidos consecutivos.



Los ARNt se acercan en el orden determinado por el ARNm y ubican al correspondiente aminoácido en posición para la transferencia, allí la formación de la unión peptídica es catalizada por enzimas presentes en el ribosoma. Completada la síntesis, un codón de terminación señala el final y la proteína es liberada del ribosoma, lo mismo que el ARNt.

El ARNt contiene la clave para la traducción de la secuencia de codones del ARNm, y esa clave está representada por el anticodón, secuencia de tres bases complementarias a las del codón que identifica al aminoácido, el cual se une a su extremo 3' para ser transportado hasta el extremo creciente de una cadena polipeptídica.



Adaptado de RNA-A more detailed description
Graphics Gallery, Access Excellence About Biotechnology. The National Health Museum, 1999.

Es importante remarcar el rol fundamental de la complementariedad de las bases en todas las etapas involucradas tanto en la transmisión de la información genética como en la regulación de la misma.

ESTRUCTURAS SUPRAMOLECULARES

Se denominan estructuras supramoleculares a los conjuntos de macromoléculas ensambladas de acuerdo a sus características físico-químicas, con el fin de cumplir una función biológica específica. Una característica omnipresente en estas estructuras es que están estabilizadas por las interacciones intermoleculares entre zonas afines desde el punto de vista químico, o semejantes en cuanto a su comportamiento frente al agua.

La cutina constituye un ejemplo sencillo de las mismas, cubriendo partes aéreas de la planta, en la que poliésteres derivados de los ácidos grasos establecen interacciones hidrofóbicas con ceras, alcoholes y aldehídos de cadena larga. También se definen como supramoleculares las estructuras cuaternarias de las proteínas globulares oligoméricas, tales como las ATPasa y otros complejos enzimáticos.

La estructura de los ácidos nucleicos incluye nucleosomas, que forman parte de la cromatina, y constituyen otro ejemplo de estructura supramolecular basada en la interacción iónica entre moléculas químicamente afines, el ADN de carácter fuertemente ácido enrollado alrededor de un octámero de histonas, proteínas de carácter básico.

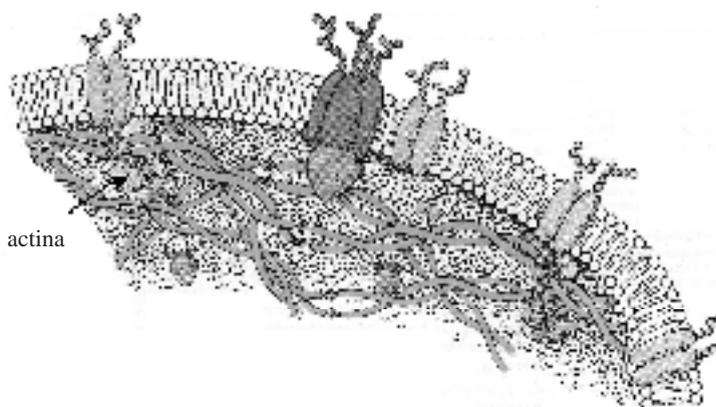
La célula eucariota contiene miles de proteínas globulares involucradas en actividades que cubren desde la biosíntesis hasta la degradación de biomoléculas, y otras que debido a su capacidad de autoensamblaje, cumplen roles estructurales como las que forman parte del citoesqueleto. Muchas de ellas presentan una cadena polipeptídica que se pliega como monómero globular asimétrico, generando sitios de ensamblaje a unidades iguales (actina) o diferentes (tubulinas). Como resultado del ensamblaje se forman estructuras poliméricas filamentosas asimétricas, por lo que se dice que tienen polaridad.

La membrana y la pared celular son estructuras supramoleculares fundamentales desde el punto de vista celular. Surgen de la asociación no covalente entre macromoléculas diferentes, entre las cuales están en general involucradas proteínas. Además de las diferencias funcionales que las definen, ambas son muy diferentes desde el punto de vista químico y de las interacciones intermoleculares que las aglutinan.

CITOESQUELETO

El citoesqueleto es una red dinámica de polímeros fibrosos que provee estabilidad estructural al citoplasma, ancla proteínas y otras macromoléculas y da sostén a las organelas, puede además otorgar movilidad a la célula, tanto interna como externa, permitiéndole cambiar de forma y desplazarse. Algunos elementos del citoesqueleto también participan en la transmisión de señales, por contacto con proteínas transmembrana que actúan como receptores.

Tanto la organización espacial de los contenidos celulares como su movimiento están mediados por el citoesqueleto, que comprende tres familias de proteínas, los filamentos intermedios con estructura terciaria fibrosa, y actina y tubulina, proteínas globulares que se autoensamblan formando polímeros filamentosos omnipresentes en todos los organismos vivos.



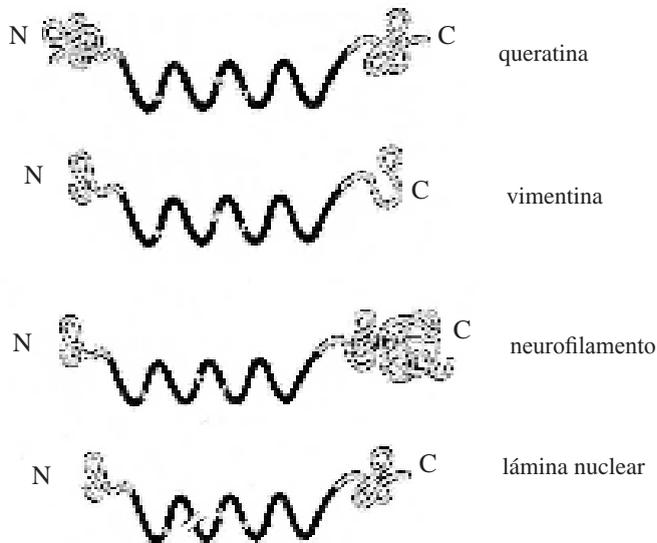
Adaptado de Stryer L. Bioquímica, 1990.

En la figura anterior se señala la actina entre las proteínas del citoesqueleto que interactúan con proteínas de la membrana.

Filamentos intermedios, llamados así por su tamaño (10-15 nm diámetro) menor que el de los microtúbulos (24 nm) pero mayor que el de los microfilamentos (7 nm), presentan un dominio medio que incluye alrededor de trescientos restos aminoácido formando una estructura netamente fibrosa, de tipo varilla, flanqueada por dominios globulares en ambos lados. Se

pueden definir como queratinas, láminas, vimentinas y proteínas neuronales filamentosas dependiendo de la estructura de los dominios globulares. La lámina nuclear plana, situada bajo la envoltura del núcleo celular, resulta fundamental para mantener la estructura del mismo.

Las queratinas, son fundamentales en los tejidos epiteliales, mientras las vimentinas y desminas están presentes en células musculares y en fibroblastos, y los neurofilamentos en las neuronas. Recientemente se ha comprobado la existencia de nestina, un filamento intermedio presente en las células madre. Forman estructuras homo o heteropoliméricas, las queratinas en particular son heteropoliméricas y están constituidas por componentes ácidos y básicos.



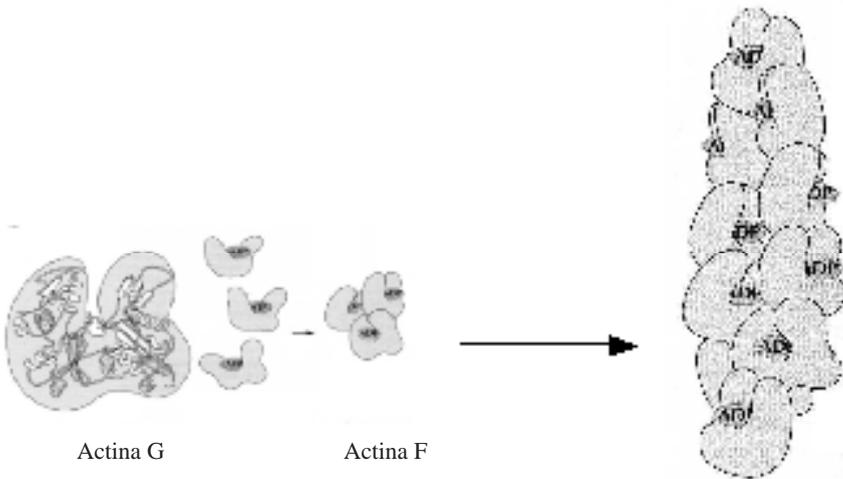
Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants (2000). Buchanan, Gruissem, Jones.

Los filamentos intermedios forman un reticulado particularmente en el interior de la célula animal cuya función puede estar relacionada con el soporte de la membrana plasmática en los sitios de contacto con otras células o con la matriz extracelular. No existen evidencias concluyentes de la existencia de filamentos intermedios en el citoesqueleto de las plantas que evolucionaron adquiriendo características específicas, es probable que en ellas muchas de las funciones mecánicas de los filamentos intermedios sean llevadas a cabo por la pared celular.

Microfilamentos. En ellos el proceso de ensamblaje ocurre por autoasociación de proteínas globulares idénticas, lo que tiene la ventaja de reducir la cantidad de información genética necesaria. La fuerza inductiva del ensamblaje, estereoespecífico, proviene de las interacciones hidrofóbicas, pero la especificidad está dada por las interacciones puente de hidrógeno y entre grupos iónicos de carga opuesta situados en sitios de unión que son en esencia hidrofóbicos.

El autoensamblaje se establece entre sitios complementarios de moléculas idénticas, formándose oligómeros de cualquier tamaño, que pueden agregar unidades adicionales por autoasociación. Un ejemplo de este tipo de asociación se da en la actina.

El monómero de actina es un polipéptido globular (actina G) con sitios de unión para cationes divalentes, Ca^{+2} y Mg^{+2} , y para nucleótidos. En condiciones fisiológicas hay un equilibrio entre actina G y su polímero filamentoso, actina F, con la intervención de ATP. En ciertas condiciones, la alta velocidad de polimerización puede provocar la producción de filopodia.



Adaptado de *Biochemistry and Molecular Biology of Plants* (2000). Buchanan, Gruissem, Jones.

La actina F constituye los microfilamentos del citoesqueleto, que tienen un diámetro entre 5 y 7 nm, y está en general asociada con otras proteínas, de tipo estructural o motor. Además de estar involucrada en el mantenimiento de la morfología celular, y formar el anillo contráctil que divide la célula en dos durante la división celular, la actina F interviene en la formación de

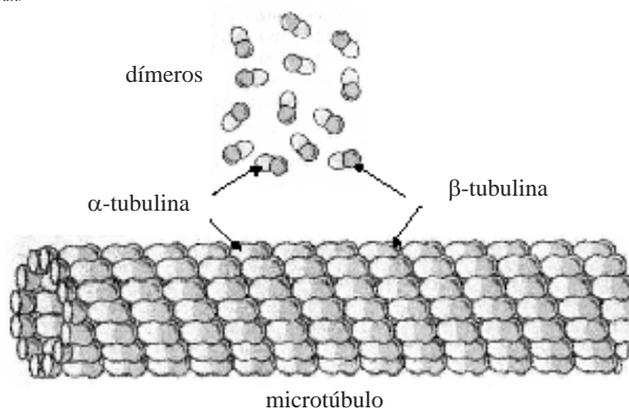
proyecciones finas o filopodia y en la contracción muscular. Los microfilamentos, que en colaboración con proteínas motoras también pueden llevar a cabo movimientos celulares incluyendo desplazamiento, contracción y citocinesis, aseguran la estructura y el movimiento celular en conjunción con los microtúbulos.

Microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras tubulares que se extienden por el citoplasma. Tienen longitudes variables (desde algunos nm a mm) con un diámetro externo de aproximadamente 25 nm y uno interno de 12 nm, e intervienen en diversos procesos celulares que involucran movimiento de orgánulos, desplazamiento de vesículas de secreción, transporte intracelular de sustancias, y en la división celular (mitosis y meiosis). Constituyen, además, la estructura interna de cilios y flagelos.

Los microtúbulos son heteropolímeros de dos polipéptidos con estructura globular, α - y β -tubulina, los cuales se unen formando los dímeros que son considerados como su unidad estructural. Por encima de una determinada concentración denominada concentración crítica, los dímeros se polimerizan en protofilamentos (secuencia de dímeros ensamblados), que se agregan luego lateralmente formando las estructuras cilíndricas huecas.

Dado que el autoensamblaje ocurre en un solo sentido, los microtúbulos presentan dos extremos diferentes, por lo que se dice que tienen polaridad. La tubulina se polimeriza por adición de dímeros, que se unen cabeza con cola en uno o ambos extremos del microtúbulo, lo cual resulta en la prolongación de los protofilamentos. Debido a que todos los protofilamentos de un microtúbulo tienen la misma orientación, un extremo está compuesto por un anillo de α -tubulina (denominado extremo -) y el opuesto, por un anillo de β -tubulina (denominado extremo +).

Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants (2000). Buchanan, Gruissem, Jones.



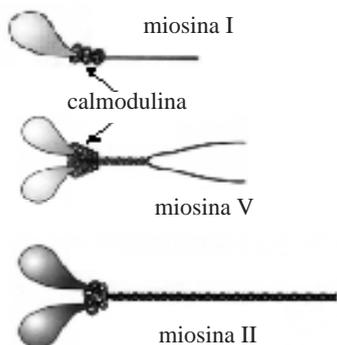
La actina F y los microtúbulos constituyen estructuras dinámicas que se pueden ensamblar o desarmar dependiendo de señales del entorno como el pH y la temperatura. En ambos casos, se asigna el signo (+) a la punta más dinámica (mayor velocidad de ensamblaje) y el signo (-) a la otra. Tanto actina como tubulina tienen sitios de unión a nucleótidos, la actina fija e hidroliza adenosín trifosfato (ATP), mientras la tubulina fija e hidroliza guanósín trifosfato (GTP).

Proteínas motoras

La función de las proteínas estructurales recién descritas, no podría cumplirse sin la presencia de otras con roles motores, que se consideran proteínas accesorias del citoesqueleto. La asociación de los microfilamentos con la proteína miosina es responsable de movimientos en el citoplasma y de la contracción muscular. La acción conjunta de ambos tipos de proteína contribuye a organizar las organelas de la célula eucariota, de modo que ocupen las posiciones óptimas desde el punto de vista funcional.

Existen tres familias de proteínas motoras sin las cuales el citoesqueleto no podría cumplir sus funciones, miosina, dineína y quinesina, todas las cuales utilizan ATP como fuente de energía para su función. Todas presentan un dominio denominado cabeza, que es el que ejerce la fuerza unido a un dominio fibroso en forma de varilla, llamado cola, que fija la carga que van a mover.

La miosina I es la forma más simple del grupo de las miosinas y está constituida, como el resto de ellas, por dos dominios estructural y funcionalmente diferentes, una cola corta que le permite fijarse, por ejemplo, a la membrana, y una cabeza con actividad de ATPasa que interactúa con actina y es responsable de la generación de fuerza. La acompañan cadenas livianas de calmodulina reguladoras y fijadoras de Ca^{+2} , ubicadas en la zona del cuello, entre cabeza y cola.



miosina I y V ancladas a una membrana

Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002)

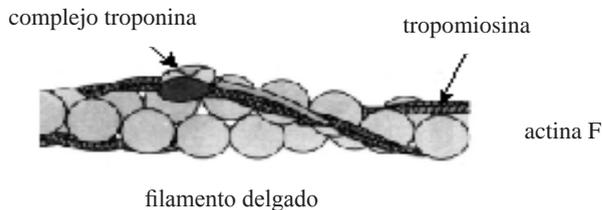
La miosina II es un dímero de cadenas semejantes a la miosina I pero con colas más largas y pesadas que se ensamblan para formar una estructura asimétrica que presenta un dominio con dos cabezas globulares y una especie de cuerda o varilla helicoidal, estabilizada por interacciones hidrofóbicas entre las correspondientes colas fibrosas. Se ha determinado la existencia de miosina V, una isoforma menos frecuente de miosina II, que es también regulada por cadenas livianas de calmodulina. La existencia de varias clases de miosina se relaciona a los diferentes procesos en los que cumple funciones motoras. Mientras la miosina II está específicamente relacionada con la contracción muscular y la citocinesis, las miosinas I y V intervienen en interacciones entre el citoesqueleto y la membrana.

Músculo. Cada monómero de miosina II incluye en la zona del cuello, dos cadenas livianas denominadas esencial y reguladora, respectivamente, con funciones regulatorias del movimiento de las cabezas. Las colas de miosina II se asocian para formar una estructura que presenta una zona de cabezas y otra en forma de cuerda, de colas enrolladas. Cuando dos de estas estructuras se unen cola con cola, tal como indica la figura, forman el filamento grueso estabilizado por la sumatoria de interacciones iónicas entre las colas. El filamento grueso interactúa con el filamento delgado para producir la contracción muscular.



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002).

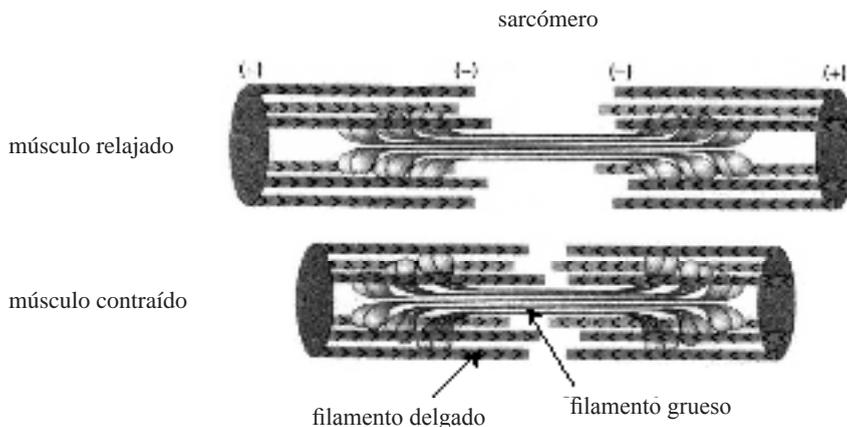
Tres son los componentes del filamento delgado: actina F, tropomiosina y el complejo troponina, formado por tres cadenas polipeptídicas.



Si bien actina F tiene la apariencia de doble hélice en la representación anterior, se trata en realidad de un solo filamento en el cual cada monómero de actina G está simultáneamente en contacto con otros tres, tal como puede observarse en la figura de pág. 216.

En el proceso de contracción interviene una tercera proteína fibrosa que se encuentra enrollada a lo largo del doble filamento de la actina, la tropomiosina. Cuando el músculo está en reposo, la tropomiosina mantiene tapados los sitios activos de los monómeros en la actina F, impidiendo así su interacción con miosina. La tropomiosina está asociada a otro complejo proteico, el complejo de troponina. Si las condiciones son tales que sube el nivel de Ca^{+2} , dos iones Ca^{+2} se unen a uno de los péptidos de complejo, la troponina C, promoviendo un cambio en su conformación, que a su vez induce el desplazamiento de la tropomiosina, dejando así expuestos los sitios de unión a miosina en la actina F.

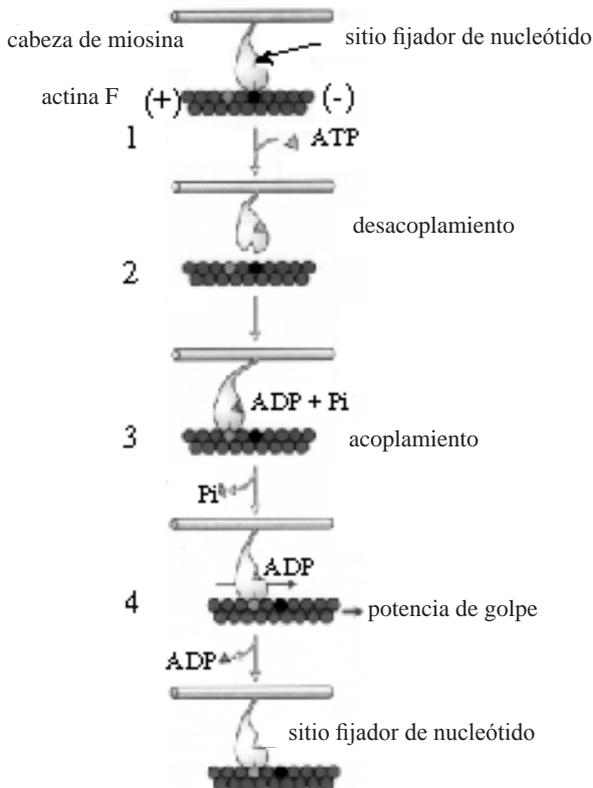
El músculo esquelético está constituido por miofibras, células cilíndricas grandes que contienen hasta un centenar de núcleos, y cuyo citoplasma conocido como sarcoplasma incluye haces de miofibrillas que consisten en secuencias de unidades denominadas sarcómeros. El siguiente esquema muestra la contracción de un sarcómero en la que resulta claro que ninguno de los filamentos modifica su longitud.



Adaptado de Biología Celular y Molecular.
Lodish y col. (2002)

El proceso de contracción muscular resulta de la acción coordinada entre miosina y actina, con consumo de ATP cuya hidrólisis es catalizada por la primera. En las cabezas de miosina están ubicados los sitios de unión

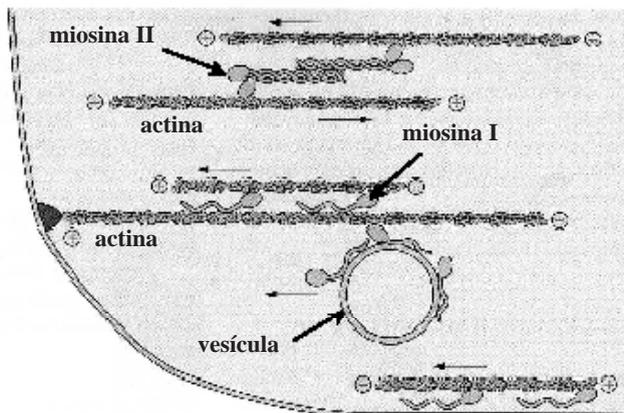
con actina F y los de actividad enzimática para la hidrólisis de ATP. La fuerza mecánica se genera por una reacción cíclica entre miosina (filamento grueso) y actina F (filamento delgado), con la energía provista por el ATP. El aumento de iones Ca^{+2} actúa como estímulo para la exposición de los sitios activos de la unión de miosina sobre los filamentos de actina. El proceso de contracción requiere del aporte continuo de ATP. El estado de rigidez, rigor mortis, permanece cuando éste se agota.



1. La cabeza de miosina está unida a un monómero del filamento de actina. La fijación de ATP produce el cambio conformacional que permite la separación de los mismos, el músculo está relajado.
2. La cabeza de miosina hidroliza ATP, cambiando su conformación y desplazándose por un movimiento pivote a una posición más cercana al extremo (+) del filamento de actina, los productos de la hidrólisis, ADP + P_i , permanecen unidos a la cabeza.

3. La potencia de golpe es el resultado de nuevo cambio de conformación al liberarse P_i , que permite a la cabeza de miosina utilizar la energía resultante de la hidrólisis del ATP para unirse al sitio activo en el filamento delgado; mientras el ADP permanece unido a la misma.
4. El cambio de conformación en la cabeza de miosina se traduce en un movimiento pivote que desplaza el filamento de actina, y se llega a lo que se conoce como estado de rigidez. El ADP es finalmente liberado de la cabeza de miosina, y sólo una nueva molécula de ATP puede disminuir su afinidad por actina, la cual al fijarse permitirá la separación de los dos filamentos.

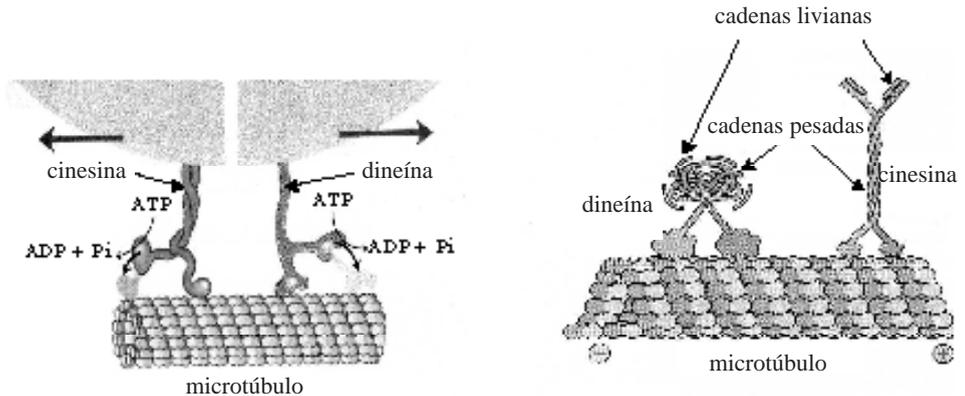
Se ha comprobado que los mecanismos de interacción actinmiosina intracelulares no difieren significativamente del que ocurre en el músculo.



Adaptado de *Biochemistry and Molecular Biology of Plants* (2000). Buchanan, Gruissem, Jones.

La acción de las miosinas puede, tal como se indica en la figura, mover un filamento de actina respecto de otro, una vesícula a lo largo de un filamento de actina o bien un filamento de actina a lo largo de la membrana. La miosina está también presente en las plantas.

Dineína y cinesina tienen organización estructural y función semejantes a la miosina. Al igual que miosina II ambas presentan un par de cadenas pesadas y algunas cadenas livianas accesorias. Las cadenas pesadas presentan cabezas grandes formadas por dominios globulares, y colas con estructura fibrosa. La cabeza, que interactúa con el microtúbulo, exhibe un sitio de fijación de ATP y tiene capacidad catalítica para su hidrólisis, siendo responsable de ejercer la fuerza. Las cadenas livianas pueden regular el movimiento y actividad (capacidad de unión) de las cabezas.



of Plants (2000). Buchanan , Gruissem, Jones.

La unión alternada a las dos cabezas asegura que prácticamente siempre haya una unida, de modo que la proteína motora se puede mover a lo largo de la fija (microtúbulo) por distancias largas antes de disociarse. La diferencia entre dineínas y cinesinas es que las primeras mueven la carga hacia el extremo negativo del microtúbulos, mientras las cinesinas lo hacen en sentido contrario.

PARED CELULAR

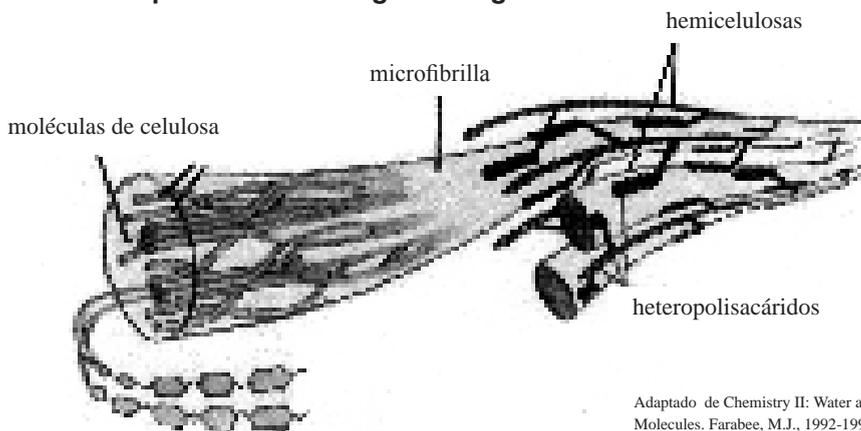
La pared celular, que se ubica hacia el exterior de la membrana plasmática, mantiene la forma de la célula soportando la turgencia osmótica y otorgándole resistencia lateral. Conecta células para formar tejidos, transmite señales para el crecimiento y división celular y juega un rol fisiológico importante en la comunicación intercelular, la defensa al ataque de patógenos, la resistencia mecánica y la interacción con el entorno. Las paredes celulares contienen moléculas que actúan como señales químicas en la comunicación entre células vecinas y entre el núcleo y la membrana de una misma célula. Los fragmentos de polisacáridos de la pared pueden inducir la secreción de defensas químicas, y el aumento de proteínas y ligninas para protegerse

del ataque de hongos y bacterias. En forma general se puede decir que está compuesta por redes complejas de polisacáridos, proteínas y compuestos aromáticos fenilpropanoides como las ligninas, además de ciertos iones inorgánicos que pueden variar de una planta a otra. La estructura y composición cambia dependiendo de la especie, del tipo de tejido en un individuo y aún alrededor de una misma célula.

La celulosasintasa cataliza la biosíntesis de celulosa, el polisacárido más abundante en las paredes vegetales (entre 15 y 30% de la masa seca). Un promedio de 36 moléculas de celulosa interactúan para formar microfibrillas, que constituyen el elemento fibroso de la matriz extracelular en plantas. La composición de la pared depende del grupo taxonómico y del tipo de célula en un mismo individuo. Aún cuando en las plantas la celulosa es el componente principal, no ocurre así en las bacterias, en las que predominan los proteoglicanos, ni en los hongos en los cuales la quitina es el constituyente más representativo. Muchos de los componentes menores de la fase amorfa, como ligninas, cutina y taninos se depositan por incrustación, intercalando moléculas en una estructura preexistente. Las microfibrillas, que se depositan únicamente por aposición, es decir por deposición de las nuevas sobre las anteriores, se caracterizan por su gran resistencia mecánica dando rigidez a la pared celular.

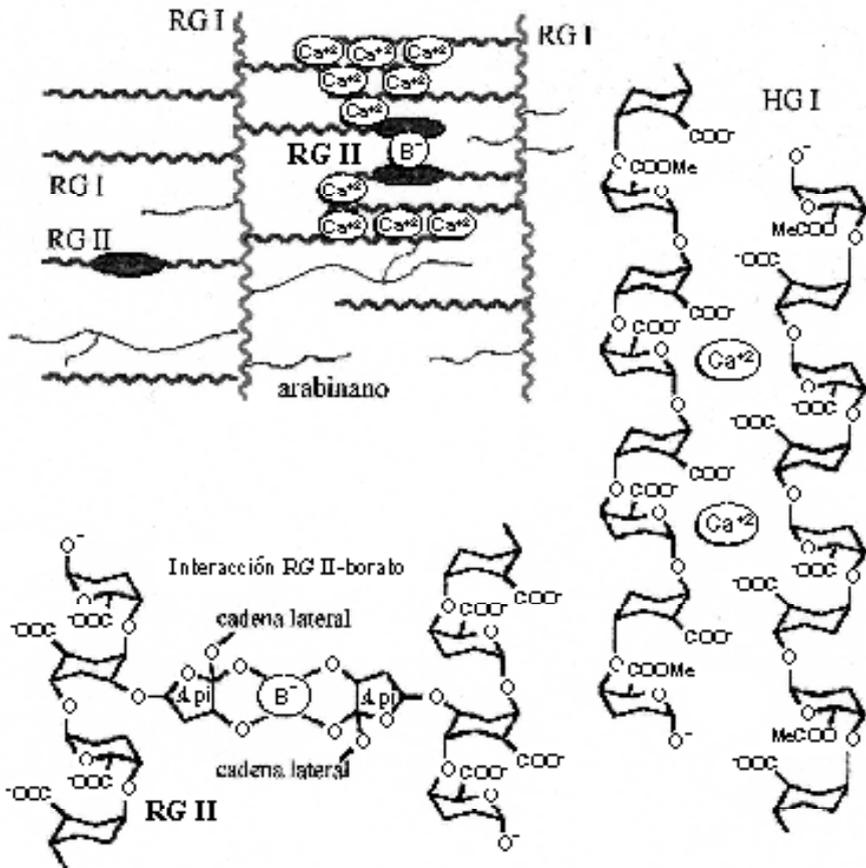
Las paredes celulares son estructuras supramoleculares muy complejas que surgen de la interacción entre tres redes de biomoléculas: una de celulosa y hemicelulosas, una matriz de pectinas y una red de proteínas. La base estructural está constituida por la red de celulosa y hemicelulosas dentro de una matriz reticulada de sustancias pécticas.

Las estructuras de la celulosa y las hemicelulosas fueron analizadas en detalle en el Capítulo 5 (pág. 129). Las hemicelulosas aseguran el empaquetamiento de las microfibrillas, manteniendo la distancia entre ellas, tal como se esquematiza en la siguiente figura:



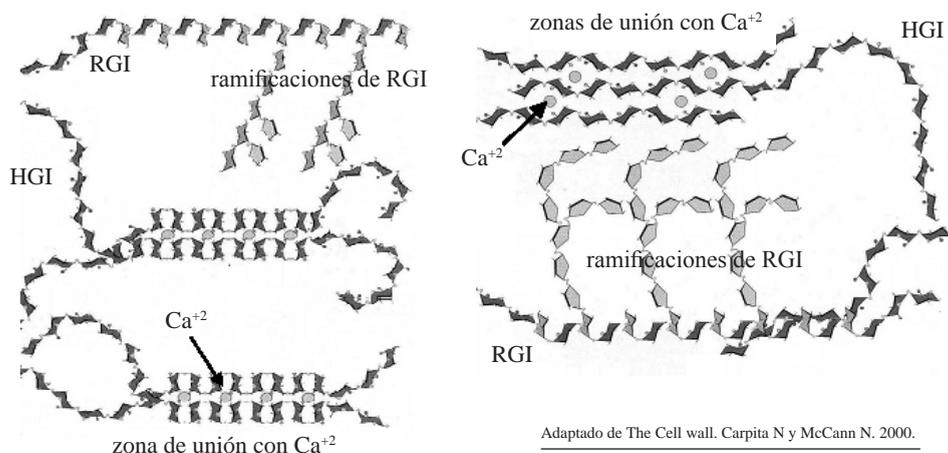
Adaptado de Chemistry II: Water and Organic Molecules. Farabee, M.J., 1992-1999.

Las pectinas forman una matriz fundamental en la estructura de la pared. La variación del porcentaje de grupos esterificados en los homogalacturonanos HGI, descritos en el Capítulo 5 (Hidratos de Carbono), es uno de los mecanismos que utilizan las plantas para modificar la estructura de las paredes celulares, en particular su porosidad, en la que también influyen la frecuencia con que aparecen los ramnogalacturonano RG II y sus dímeros con boro tal como se aprecia en la siguiente figura:



Adaptado de D.J. Cosgrove, Nature (2005)

La matriz de pectinas discrimina las moléculas que pueden difundir a través de ella determinando el tamaño de los poros de la pared celular. Factores como la extensión y frecuencia de las zonas de unión de los HGI con Ca²⁺ y el largo de cadenas neutras en los RG I, también contribuyen a modular el tamaño de los poros, tal como se observa en las siguientes figuras:



Las pectinas tienen la capacidad de formar geles en contacto con el agua, la cual es potenciada por la presencia de grupos carboxilato con carga.

En la última década se ha encontrado que las uniones éster de las sustancias pécticas ocurren también con los hidroxilos de los ácidos hidroxicinámico y ferúlico, y con los de arabinoxilanos en pastos, o los de xiloglucanos en bambú.

Además de la red formada por celulosa y hemicelulosas, y la matriz de pectinas, muchas paredes vegetales son ricas en un tercer componente, una red proteica formada en general por glicoproteínas. Dada la naturaleza fuertemente hidrofílica de todos sus componentes, el agua constituye un alto porcentaje del total de su masa en los seres vivos.

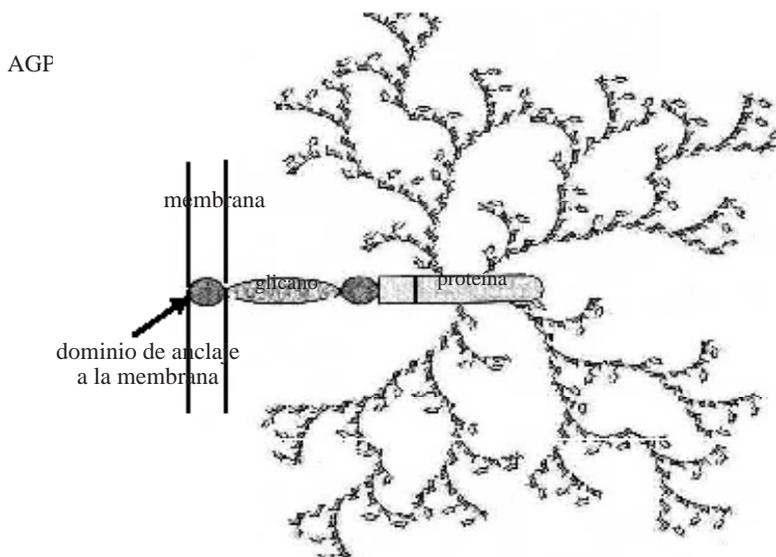
Proteínas estructurales

Las proteínas estructurales tienen en general estructura fibrosa y se caracterizan por incluir pocos aminoácidos en su estructura primaria, presentando repetición de secuencias. Muchas están glicosiladas en mayor o menor grado, lo que les permite interactuar por puentes de H con los polisacáridos de la pared, como en el caso de la extensina. Las proteínas estructurales parecen acumularse en la pared en ciertas etapas del desarrollo y como respuesta a condiciones de estrés. Aun cuando la base estructural de la pared son los polisacáridos, existe de 10 a 15% de proteínas que también contribuyen al soporte mecánico formando parte de redes dentro de la misma. Las proteínas estructurales se clasifican en base al aminoácido más abundante, siendo los grupos más importantes: glicoproteínas ricas en hidroxiprolina (HRGPs), proteínas ricas en prolina (PRP), proteínas ricas en glicina (GRP) y arabinogalactano-proteínas (AGPs)

Las GRP pueden contener hasta un 70% de glicina, y a diferencia de las anteriores forman estructuras de tipo β -plegada, lo cual no llama la atención dado que las secuencias polipeptídicas en las que predomina el aminoácido más pequeño de la naturaleza, se caracterizan por adoptar esta estructura secundaria. Se piensa que están ubicadas de modo que forman una interfase entre la membrana y la pared.

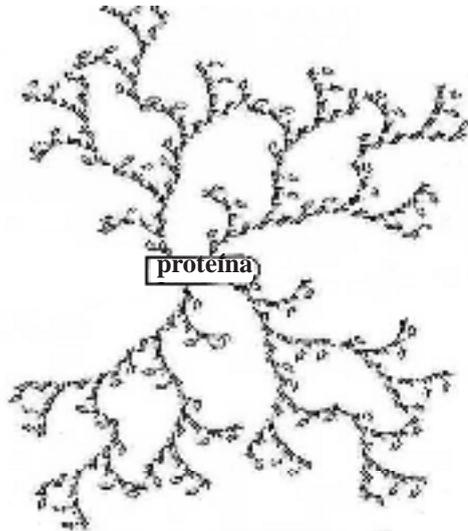
Arabinogalactano-proteínas (AGPs). Constituyen un grupo muy importante dentro de la pared vegetal, pueden contener hasta 95% de hidratos de carbono, por lo cual son consideradas como proteoglicanos. Son además el componente principal de las vesículas secretoras del aparato de Golgi y forman parte de membranas. En muchos casos, las AGPs están incluidas en la membrana plasmática a través de un ancla lipídica derivada de ceramidilinositol.

Dado que su abundancia en la pared celular no condice con su concentración en las vesículas secretorias, se ha propuesto que cumplen en la pared un rol semejante al de las chaperonas, modulando la actividad enzimática para prevenir asociaciones prematuras respecto del ensamblaje final de la pared entre los diferentes componentes de la misma.



Se cree que algunas AGPs pueden actuar como señales moleculares en la expansión, diferenciación, proliferación, reconocimiento, posicionamiento y muerte celular.

AGP en la pared celular



Adaptado de The Cell wall. Carpita N
y McCann N. 2000.

Las AGPs constituyen un grupo diverso de proteínas, que pueden incluir dominios semejantes a ciertas extensinas, PRPs o lectinas, y que en realidad sólo comparten características de la parte glicosídica. Aunque su estructura no está totalmente dilucidada, se conocen algunas ricas en Pro (Hyp), Ala, y Ser, Thr. La parte proteica puede ser neutra o ligeramente ácida y las cadenas de oligo o polisacáridos están en general unidas a los restos aminoacilo Ser o Hyp. Los polisacáridos son secuencias de β -D-galactosa enlazada por O-3, con ramificaciones en O-6 conteniendo galactosa, arabinosa y ácido glucurónico; los oligosacáridos son arabinósidos.

Las lectinas, otras proteínas de la pared celular con capacidad para localizar superficies celulares detectando oligosacáridos específicos, son también asociadas a funciones de reconocimiento. Cumplen un rol importante en la interacción entre *Rizobium* y las vellosidades de la raíz del trébol.

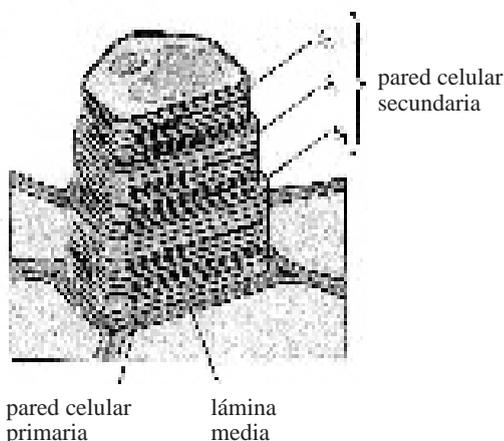
Pared primaria y Pared secundaria

La pared primaria comienza a formarse a continuación de la lámina media durante la división celular, aumentando su superficie más de un centenar de veces durante el proceso de expansión celular. Inmediatamente

después de la mitosis se depositan sobre la membrana sustancias pécticas que forman la lámina media, que va a actuar como interfase y elemento de adhesión entre las paredes primarias de las células en expansión. Las paredes celulares jóvenes contienen alrededor de 40% de celulosa.

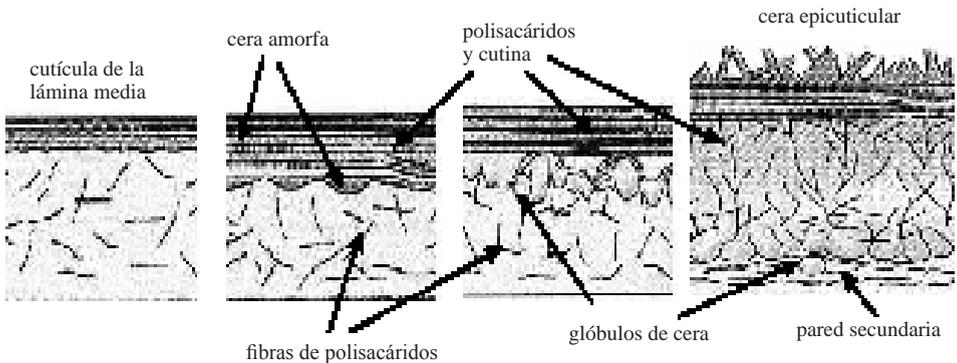
Finalmente, en células completamente expandidas y durante el proceso de diferenciación se desarrolla la pared secundaria entre la membrana plasmática y la pared primaria, más gruesa y resistente que esta última. Ésta puede presentar capas, s_1 , s_2 , s_3 , y tiene estructura y composición diferente de la primaria.

En células vegetales maduras la pared celular primaria tiene zonas de celulosa cristalina rodeada por celulosa amorfa acompañada de pectinas hemicelulosas y glicoproteínas, mientras que la secundaria contiene principalmente celulosa y pequeñas cantidades de hemicelulosas y ligninas.



Adaptado de The Cell wall. Carpita N y McCann N. 2000.

Durante el período de expansión celular y paralelamente al desarrollo de la pared primaria, se empieza a depositar cera amorfa sobre su superficie externa, indicando que comienza a desarrollarse la cutícula, cuya estructura se estudió en el capítulo de lípidos. La capa de cera sigue depositándose al mismo tiempo que se deposita el reticulado de cutina, por la continua secreción de glóbulos que la contienen. Luego de haber terminado el período de expansión, se forma la capa de cera epicuticular al mismo tiempo que la pared secundaria.



Se pueden diferenciar dos tipos de pared primaria:

Tipo I. En la mayoría de las dicotiledóneas y en buena parte de las monocotiledóneas se forman paredes primarias del tipo I, en las cuales coexisten cantidades similares de celulosa y xiloglucanos, XGs. Éstos últimos se parecen a la celulosa por ser β -D-glucanos lineales, aunque mucho más cortos y muy ramificados.

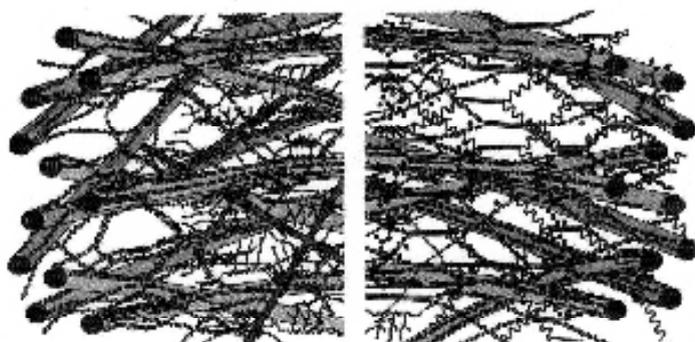
Los xiloglucanos tienen la longitud adecuada para unirse eficientemente por puentes de H a los hidroxilos expuestos de las microfibrilla de celulosa, o bien covalentemente a otras unidades de xiloglucano. De esta manera impiden la interacción por puente de H entre microfibrillas vecinas y arman un tramado en el que éstas tienen el espaciamiento adecuado, para interactuar con la matriz de pectinas en la que está inmersa y que modula la porosidad de la pared.

En las paredes primarias pueden estar presentes algunos mananos, con ramificaciones de galactosa y/o glucosa, aunque son menos comunes. Factores como la longitud y frecuencia de las zonas de interacción con Ca^{+2} , el grado de metilación en los HG, y el largo de los arabinanos, galactanos y arabinogalactanos unidos a los RGI, determinarán el tamaño de los poros.

Se ha determinado que cuando se necesita aumentar el tamaño del poro actúan hidrolasas disminuyendo el largo de estas cadenas. Algunos homogalacturonanos y ramnogalacturonanos están en este tipo de paredes formando enlaces éster con otros polímeros. En tejidos meristemáticos, en los cuales el Ca^{+2} no abunda, puede haber un alto nivel de desesterificación sin peligro de formación de zonas de unión, permitiendo alteraciones locales del pH.

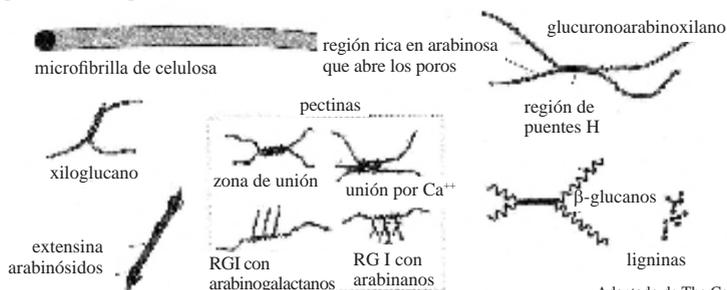
En paredes primarias de tipo I la matriz de pectinas interactúa sin formar enlaces covalentes con una red bastante abundante de proteínas de carácter básico.

Representación esquemática de los dos tipos de pared primaria



Pared primaria tipo I

Pared primaria tipo II



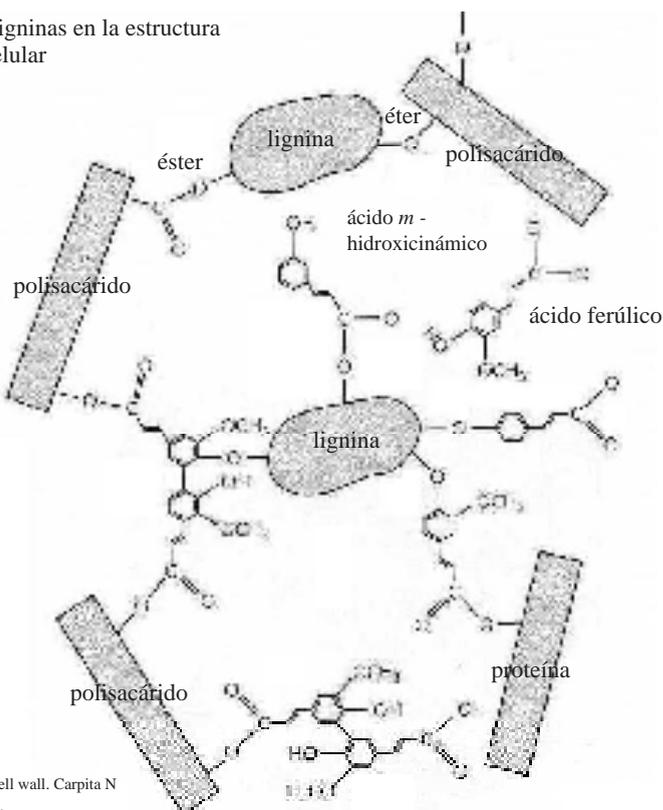
Adaptado de The Cell wall. Carpita N y McCann N. 2000.

Tipo II. Las paredes primarias de este tipo son en general pobres en pectinas aunque la deficiencia de cargas negativas resultante estaría compensada por la presencia de los glucuronoarabinoxilanos, que son las hemicelulosas más comunes, especialmente en algunas monocotiledóneas. De todos modos también están presentes XGs, que aún en pequeñas cantidades recubren las microfibrillas de celulosa manteniendo la distancia entre ellas.

En las paredes primarias de algunas monocotiledóneas pueden estar incluidas otras redes formadas por fenilpropanoides. En general, son derivados del ácido cinámico, como los ácidos ferúlico y p-cumarico, covalentemente unidos como ésteres con el O-5 de algunas unidades L-arabinosa de glucuronoarabinoxilanos (GAX) presentes en las gimnospermas. Pueden además establecer algunas uniones cruzadas fenilo-fenilo o de tipo feniléter entre cadenas de GAX, como se ha comprobado ocurre en algunos pastos. Se han encontrado ésteres y éteres de los ácidos m-hidroxicinámico y ferúlico con unidades galactosa o arabinosa de las cadenas laterales neutras de los RGI en las Chenopodiáceas. Estos ácidos que pueden estar en proporciones significativas en paredes no lignificadas, se convierten una vez reducido el grupo carboxilo a alcohol, en precursores de las ligninas típicas de las

paredes secundarias. Estas estructuras poliméricas establecen puentes entre cadenas de polisacáridos o entre polisacáridos y proteínas.

Puentes con ligninas en la estructura de la pared celular



Adaptado de The Cell wall. Carpita N y McCann N. 2000.

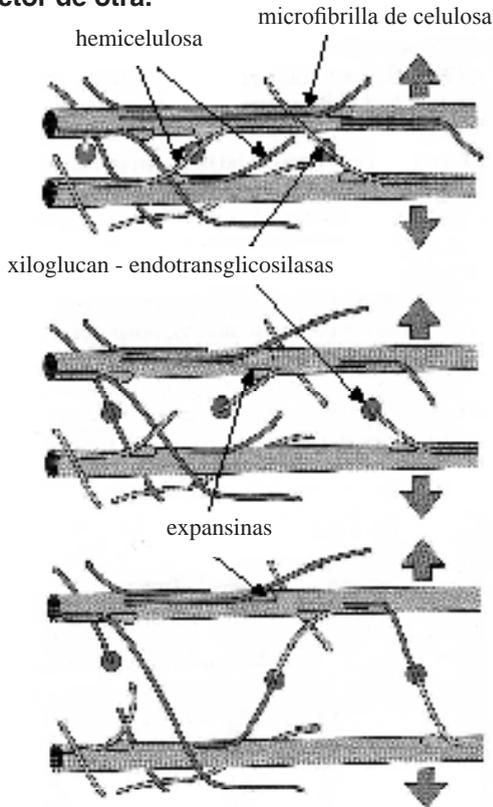
El agua es un componente fundamental de la pared celular. La porosidad de la matriz permite la difusión de iones y moléculas solubles en ella como mensajeros químicos, incluidas muchas hormonas vegetales.

Funciones de la pared celular como la conexión de células para formar tejidos, la transmisión de señales para el crecimiento y la división celular, el control de la forma de los órganos y el soporte de la turgencia osmótica celular, son una consecuencia directa de este diseño que incluye glicoproteínas. Las características hidrofílicas de los dos tipos de heteropolisacáridos justifican la red altamente hidratada que resulta. La porosidad de la pared celular permite la difusión de iones y moléculas solubles pequeñas como las hormonas vegetales.

Proteínas solubles

La pared celular vegetal contiene además de proteínas estructurales, proteínas solubles con función enzimática. Durante la expansión y diferenciación celular, los polímeros que forman la pared celular deben soltarse para permitir el desplazamiento y el aumento de la superficie de la pared. El aflojamiento de la pared y la incorporación de polímeros recién sintetizados deben ocurrir en forma coordinada para que la pared conserve un espesor constante.

Dos enzimas son fundamentales durante este proceso, cuya acción coordinada asegura su eficiencia: las expansinas y las xiloglucan-endotransglucosilasas. Las primeras catalizan la destrucción de las interacciones puente de hidrógeno entre las microfibrillas de celulosa y las hemicelulosas, mientras las segundas están involucradas en la transglucosilación de xiloglucanos, rompiendo una unión glicosídica en una cadena de XG y uniéndola al extremo no reductor de otra.



adaptado de The Cell wall. Carpita N y McCann N. 2000.

Poligalacturonasas, endo- β -1,4-glucanasas, β -galactosidasas, peroxidasas, lacasas y metilestearasa de pectinas son algunas de las otras enzimas involucradas en estos procesos.

Entre las proteínas solubles se pueden mencionar enzimas relacionadas con la liberación de nutrientes como la glucosidasa, además de proteínas relacionadas con el transporte y la defensa. Como parte de las estrategias defensivas los organismos vegetales contienen en su pared vegetal enzimas capaces de hidrolizar la pared celular de agentes patógenos. Quitinasas, endo- β -1,3-glucanasas, y proteínas inhibidoras de poligalacturonasas y peroxidasas son algunas de estas enzimas.

Los polisacáridos de la pared vegetal determinan la calidad de frutas y vegetales frescos además de su comportamiento durante procesamiento en la industria alimentaria. Son componentes predominantes de residuos agroindustriales como rastrojos de cosechas, cáscaras de frutos, fibra de papa y salvado de trigo; algunos de los cuales se reutilizan en la industria de alimentos.

Los polisacáridos constituyen además una fuente renovable de energía ya que pueden ser convertidos por vía microbiana en compuestos valiosos como etanol, proceso relacionado con el desarrollo de biocombustibles. Los residuos vegetales y los polisacáridos obtenidos a partir de ellos, como las pectinas, se usan en procesos industriales relacionados con la elaboración de textiles, fibra dietética, piensos y papel o bien como aditivos en la elaboración de alimentos, pinturas, cosméticos y productos farmacéuticos.

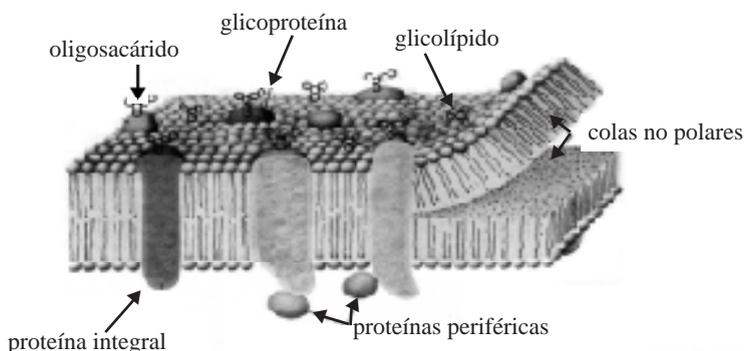
MEMBRANAS

La célula es la base de todas las formas de vida, y la membrana plasmática es la superestructura molecular que define sus límites y asegura la existencia de un medio interior diferente del que la rodea, tanto desde los puntos de vista eléctrico como químico. La membrana plasmática está involucrada en el mantenimiento del pH y la presión osmótica en el citosol, el ingreso de glucosa (combustible celular) y otros nutrientes. El transporte de desechos metabólicos fuera de la célula es parte de sus funciones, que incluyen además el mantenimiento de las concentraciones de iones y metabolitos necesarios para el funcionamiento de la misma.

La capacidad de las bicapas de lípidos anfipáticos de formar estructuras cerradas separando dos compartimientos acuosos es la fuerza impulsora de la formación de las membranas, que también asegura que cada organela dentro de la célula eucariota pueda mantener en su interior un medio diferente

al del citoplasma. En algunas organelas como el cloroplasto, la mitocondria y el núcleo existen dos membranas. Si se consideran las características físico-químicas de los lípidos complejos que constituyen la base estructural de la membrana, resulta claro que independientemente de cual se trate, todas constituyen una barrera para el paso de agua, iones y biomoléculas hidrofílicas. Lípidos anfipáticos y proteínas son los componentes fundamentales de todas las membranas biológicas.

Modelo del mosaico fluido. Las proteínas de las membranas constituyen junto con los lípidos complejos, los componentes básicos del modelo de mosaico fluido, en el cual tanto los lípidos compuestos como las proteínas integrales tienen movilidad lateral y pueden difundir en el espacio bidimensional de la membrana. El siguiente esquema representa el modelo de mosaico fluido desarrollado inicialmente cuando aun no se conocía la existencia de proteínas ancladas ni de las interacciones entre la membrana y el citoesqueleto.



Adaptado de Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell (2000). *Biología celular y molecular*. Ed. Panamericana.

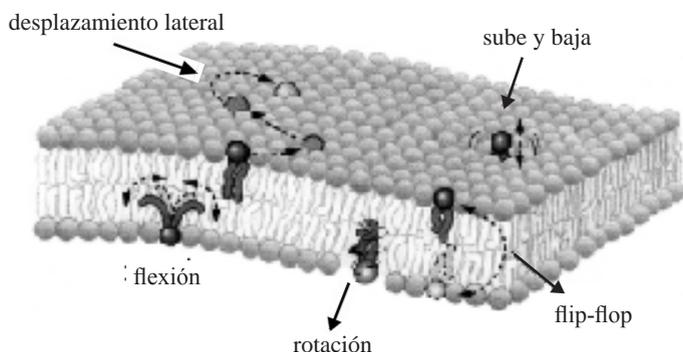
Lípidos anfipáticos

La estructura de las membranas está genéticamente determinada. Las células de distintos tipos de organismos, o de diferentes tejidos en un mismo individuo se caracterizan por presentar variaciones cuali y cuantitativas en la abundancia relativa de sus componentes. Se puede afirmar, que en general, los lípidos anfipáticos y las proteínas contribuyen con igual peso a la formación de las membranas. Fosfolípidos y glicolípidos además de esteroides, constituyentes comunes de las membranas, comparten la propiedad de ser

anfipáticos y por ende la tendencia a formar bicapas lipídicas. En ciertos tejidos animales, particularmente los del cerebro, los esfingolípidos tienen un rol preponderante. Entre los esteroides, colesterol, estigmasterol, sitosterol, ergosterol y camosterol son los más distribuidos en plantas y animales.

Se ha comprobado que los fosfolípidos se mueven de diferentes maneras en las membranas, pueden rotar sobre su eje, subir y bajar, desplazarse lateralmente, flexionar las colas no polares e incluso pasar de una capa a la otra de la bicapa.

El pasaje de una capa a otra, llamado flip-flop está termodinámicamente desfavorecido porque implica que la cabeza iónica atraviese la membrana, sin embargo en muchas membranas existen enzimas llamadas flipasas encargadas de asistir el movimiento de fosfolípidos recién formados a través de la membrana de esa manera.



Adaptado de Biochemistry and molecular biology of plants. Buchanan, Grissein, Jones 2000.

Con excepción de este último movimiento, todos suceden muy velozmente, en particular la flexión de las colas no polares ocurre más intensamente cerca del final de las mismas por lo que el centro de la bicapa tiene mayor fluidez. Las membranas determinan su fluidez controlando su composición lipídica.

Tanto un mayor porcentaje de insaturaciones (cis) en las colas lipídicas como su acortamiento contribuyen a una mayor fluidez. Los esteroides tienen también un efecto modulador sobre la misma, interrumpiendo por un lado las interacciones entre los fosfolípidos que las endurecen a bajas temperaturas, pero disminuyendo la fluidez por interferencia en el movimiento de flexión de las colas, a altas temperaturas. Se ha comprobado que en las últimas décadas algunas especies han respondido al aumento de temperatura relacionado con el cambio climático, con mutaciones que disminuyen

el porcentaje de insaturaciones en las colas lipídicas con el fin de evitar una disfunción de las membranas por aumento de fluidez.

Así como los lípidos complejos constituyen la base estructural, las proteínas tienen roles funcionales en todas las membranas, siendo los más importantes la recepción de diferentes tipos de señales y el transporte de moléculas, que por razones estructurales no pueden atravesar la membrana.

Proteínas

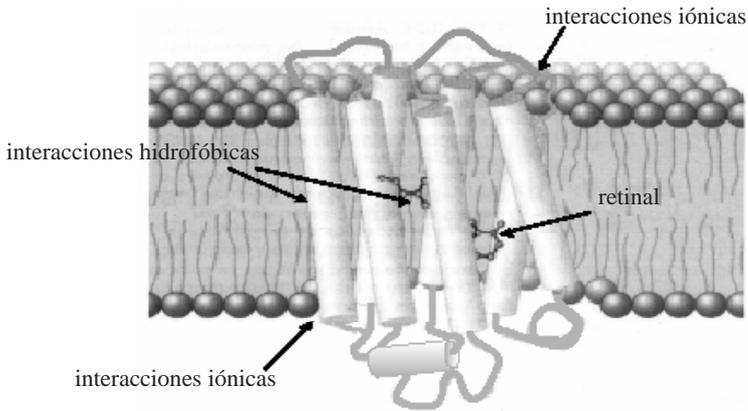
Las proteínas de la membrana son la parte funcional de la misma y pueden ser integrales o periféricas dependiendo de su ubicación y del tipo de interacción que tengan con los componentes estructurales de la membrana.

Las proteínas integrales pueden ser transmembrana, constituidas por uno o más polipéptidos que atraviesan la membrana, o bien estar ancladas a la misma a través de restos hidrofóbicos que interactúan con las colas no polares de sus lípidos complejos.

Proteínas transmembrana. Atraviesan la membrana plasmática, y en general presentan dominios hacia ambos lados de la misma. Los dominios de la cara exoplasmática pueden estar relacionados con la recepción de señales o con interacciones intercelulares, mientras que los que salen a la cara endoplasmática están involucrados en general en la transducción de señales intracelulares a través de cascadas enzimáticas, o bien en las interacciones con las proteínas del citoesqueleto.

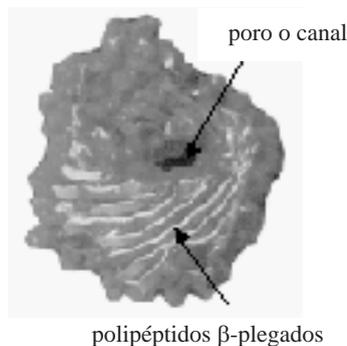
Muchas proteínas transmembrana presentan dominios formados exclusivamente por α -hélices o láminas β - plegadas.

Opsinas. Existe en la naturaleza más de un centenar de opsinas, proteínas relacionadas con la absorción de luz y la recepción de señales químicas hormonales o aromáticas, las cuales contienen siete segmentos de aminoácidos hidrofóbicos estructurados como α - hélices, que mantienen interacciones hidrofóbicas con las colas lipídicas en el interior de la bicapa, y con el pigmento. Estas proteínas cuentan con aminoácidos básicos adecuadamente ubicados para interactuar en forma iónica con las cabezas polares de los lípidos compuestos en la superficie de la membrana. La figura muestra una opsina bacteriana relacionada con la fotosíntesis, en la cual el pigmento retinal es el cofactor encargado de la absorción de energía lumínica.



Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2009).

Porinas. La estructura de las porinas de bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, difiere totalmente de la de las opsinas y glicoproteínas. Presentan una estructura cuaternaria trimérica formada por unidades idénticas que adopta la forma de un barril β con un poro o canal en el centro, que permite el pasaje de disacáridos, fosfato y otros nutrientes. Las acuaporinas constituyen un conjunto ubicuo en mamíferos y plantas que será descrito al estudiar el transporte a través de las membranas.



Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2009).

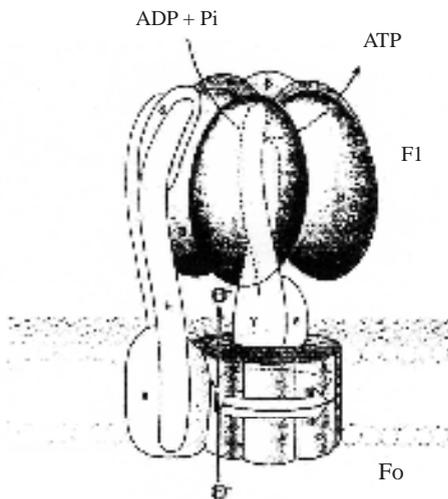
Cada cadena polipeptídica contiene un alto porcentaje de restos aminoácido con grupos R polares orientados hacia el poro, que facilitan el pasaje de iones y moléculas hidrofílicas pequeñas a través de él, mientras grupos R de restos aminoácido no polares se disponen hacia el exterior con el fin de interactuar con los lípidos de la membrana.

Canales iónicos. Están estructurados como secuencias de segmentos α -hélice transmembrana, en general seis. Estos segmentos están separados por secuencias en forma de asa, una de las cuales está incrustada en la membrana formando el canal. En muchos casos funcionan con un sistema de compuerta regulado por señales específicas.

Los canales iónicos son poros hidrofílicos que atraviesan la membrana permitiendo exclusivamente el pasaje de iones, que en la mayoría de los casos es seleccionado de acuerdo al tamaño y a la carga. El área de interacción con la membrana está constituido por segmentos que incluyen restos aminoácido hidrofóbicos.

ATPasas. Son proteínas transmembrana con estructuras oligoméricas mucho más complejas que las anteriores, y funcionan en general como bombas de protones impulsadas por la energía liberada por la hidrólisis del ATP. Utilizan esa energía, por ejemplo, para generar los gradientes de protones necesarios para el transporte de iones y moléculas a través de las membranas, y tienen un rol fundamental en las membranas plasmáticas y en la membrana de la vacuola, el tonoplasto.

Algunas ATPasas que forman parte de las membranas interna de la mito-condria y tilacoide del cloroplasto, cumplen la función opuesta, generar ATP a partir de gradientes de protones. En estas membranas se producen cadenas de transporte de electrones impulsadas por la energía liberada en reacciones de oxidación y por energía luminosa, las cuales generan gradientes de protones que impulsan el funcionamiento de estos complejos proteicos en sentido contrario, moviendo protones a favor del gradiente con la consecuente síntesis de ATP, es decir cumpliendo la función de ATPsintasas.



Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Buchanan , Gruiissem, Jones. (2000).

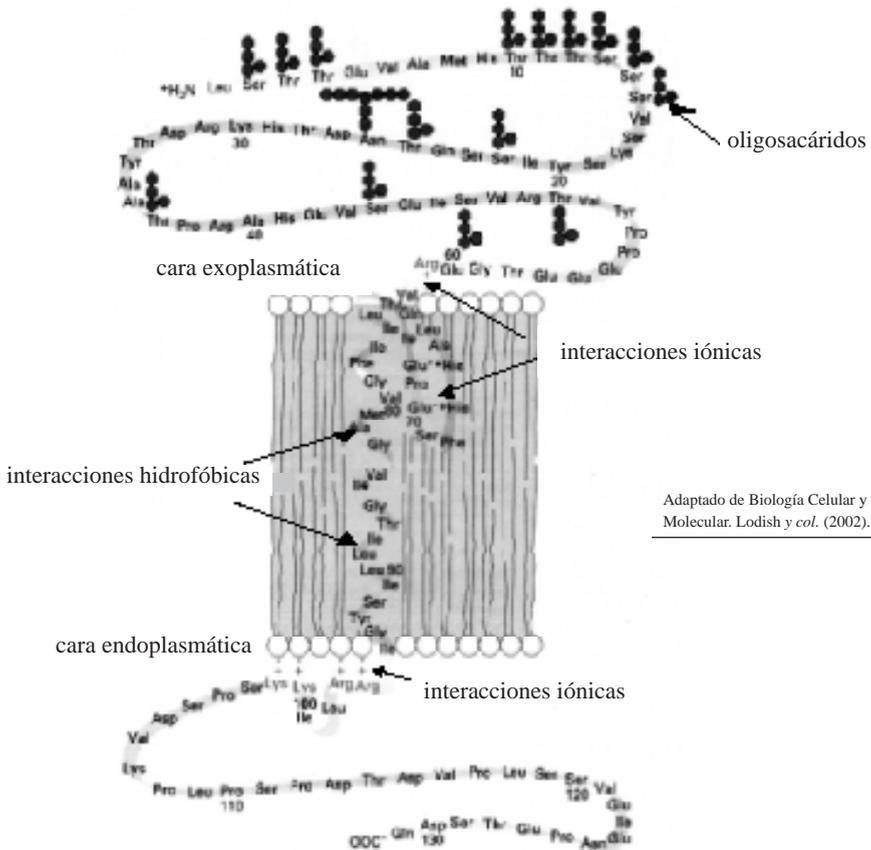
ATPsintasa

El complejo enzimático $F_0 F_1$ llamado ATPasa, también conocido como bomba de protones, presente en la mayoría de los organismos vivos, comprende dos subunidades bien diferenciadas: un canal protónico F_0 , proteína oligomérica integral y una ATPasa, F_1 , proteína oligomérica hidrofílica. Dependiendo de la especie, este sistema complejo está formado por 20 a 24 polipéptidos.

Subunidad F_0 : es un complejo proteico compuesto por tres clases de proteínas transmembrana, a, b, y c (9-12 unidades dispuestas en forma de anillo), ubicadas de modo que forman un canal protónico entre a subunidad a y el anillo c.

Subunidad F_1 : ubicada hacia la matriz mitocondrial está formada por nueve cadenas polipeptídicas, un hexámero constituido por tres subunidades a intercaladas con tres subunidades b. El hexámero descansa sobre la subunidad g, un polipéptido en forma de varilla que se inserta en el anillo c de F_0 . La subunidad d vincula F_1 con la subunidad b de F_0 . Las tres unidades b presentan sitios de fijación de nucleótidos.

Glicoproteínas. La glicoforina, una glicoproteína de los eritrocitos, es un ejemplo de proteína transmembrana monomérica formada principalmente por aminoácidos no polares estructurados en forma de α -hélice que atraviesa la membrana, interactuando por fuerzas hidrofóbicas con el interior de la misma, de manera similar a la ya descrita. Resulta interesante la existencia de un par de restos de Glu e His que están estabilizando a través de interacciones iónicas la estructura de la proteína en el interior de la membrana manteniéndose lejos de las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos de la misma. Las interacciones iónicas entre los grupos R de restos aminoácido Lys y Arg, fuertemente básicos, con las cabezas polares de los lípidos impiden su deslizamiento respecto de la membrana. La presencia de oligosacáridos unidos covalentemente a los dominios extramembrana de la glicoforina, aseguran su fácil interacción con el medio acuoso extracelular.

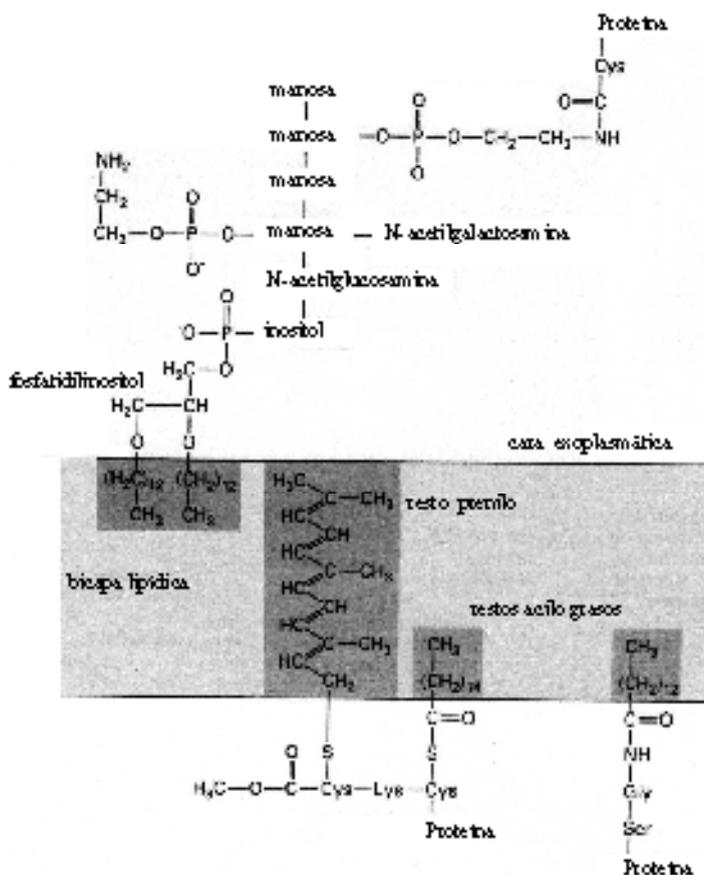


Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2002).

Oligosacáridos. Sólo las membranas plasmáticas contienen un tercer componente, los oligosacáridos, en general unidos covalentemente a los lípidos (glicolípidos) y/o las proteínas (glicoproteínas) de las mismas. Contribuyen a establecer el carácter asimétrico de las mismas, ya que están solo presentes en la cara exoplasmática. Su presencia, está en general, asociada a funciones de reconocimiento entre células iguales para formar un tejido o de células de otro organismo con el fin de definir algún tipo de respuesta o interacción. Las membranas de las organelas carecen de este tercer componente.

Proteínas ancladas. Están unidas mediante enlaces covalentes a estructuras lipídicas de la membrana, se encontraron cuatro tipos de moléculas actuando como anclaje: ácidos grasos, grupos prenilo (derivados de isopreno), colesterol y fosfatidil inositol. Los restos farnesilo, palmitato y

miristato son ejemplos de estructuras lipídicas que actúan como anclaje de proteínas a la cara citosólica de la membrana, tal como se ve en el siguiente esquema. El fosfatidilinositol permite el anclaje en la cara exterior de la membrana plasmática, tal como puede apreciarse en el siguiente esquema:



Adaptado de Biología Celular y Molecular, Lodish y col. (2002).

Proteínas periféricas. En el esquema de mosaico fluido se observa que estas proteínas no interactúan con el núcleo lipídico de la misma, sino que se fijan interactuando con proteínas integrales o con las cabezas polares de lípidos complejos. La actina del citoesqueleto, una proteína periférica presente en células animales y vegetales, y la proteinoquinasa C relacionada con la transducción de señales en la cara citosólica de la membrana plas-

mática, son ejemplos de las mismas. La actina (Fig. pág. 214) se fija a través de interacciones mediadas por otras proteínas periféricas con proteínas de la membrana como la glicoforina. Existe otro grupo de proteínas periféricas solubles, enzimas, en general asociadas a las cabezas de los fosfolípidos. Las fosfolipasas constituyen el grupo más numeroso de ellas, fundamentales para la degradación de membranas celulares envejecidas o disfuncionales.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

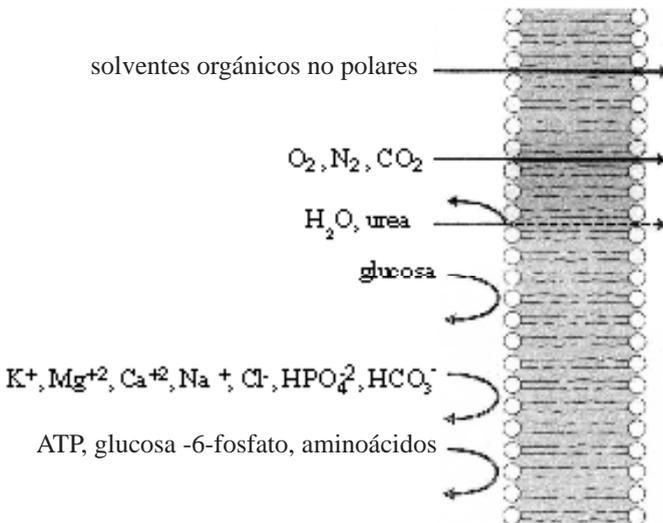
Permeabilidad de las membranas

La membrana plasmática constituye una barrera de permeabilidad selectiva entre la célula y el medio extracelular, permitiendo que el citosol mantenga su medio diferente del que lo rodea. Las membranas de las organelas encierran, a su vez, un medio interno distinto del correspondiente al citosol.

Durante los procesos metabólicos ocurren permanentemente cambios que exigen el pasaje de solutos a través de todas las membranas, por lo que resulta fundamental analizar la permeabilidad selectiva de la bicapa lipídica.

Trabajos realizados con bicapas fosfolipídicas artificiales puras, demostraron que sólo son permeables a moléculas hidrófobas y a algunas polares pequeñas sin carga como el etanol, el agua y la urea, siendo totalmente impermeables a iones y moléculas polares grandes con o sin carga.

La llamativa facilidad con que el agua atraviesa las membranas ha sido explicada a través de la capacidad de esta última para formar, cuando está en contacto con un medio hidrofóbico, estructuras de tipo cristalino semejante al hielo que difundirían con más facilidad que una molécula aislada. Se ha demostrado, sin embargo, que la difusión no alcanza para explicar las grandes cantidades de agua que se mueven en ciertos tipos de célula.



Las diferencias de permeabilidad indicadas en la figura, se deben a que cualquier molécula que trate de atravesar una bicapa deberá interactuar con los componentes de la misma al momento de hacerlo. Dado que sólo son posibles las interacciones entre moléculas de características semejantes desde el punto de vista de la lipofilidad, resulta claro que muchos de los metabolitos hidrofílicos no podrán hacerlo, aún cuando su movimiento esté termodinámicamente favorecido. Resulta importante señalar que en la naturaleza la mayoría de los procesos termodinámicamente favorables no ocurriría sin la asistencia de complejos proteicos que contribuyen a aumentar la velocidad de los mismos a los niveles necesarios para el metabolismo.

Existen asociaciones específicas de proteínas transportadoras en las membranas plasmáticas y subcelulares de las diferentes organelas fundamentales para procesos fisiológicos esenciales como el mantenimiento del pH citosólico, el transporte de glucosa, la acumulación de sacarosa y de sales en las vacuolas de células vegetales y el flujo hídrico dirigido.

Enfoque termodinámico

Aún cuando una gran parte de los procesos de transporte a través de la membrana plasmática y de las organelas requiere aporte de energía, existen también aquellos que ocurren espontáneamente desde el punto de vista termodinámico, es decir con liberación de energía. Previo al análisis de las proteínas involucradas en procesos de transporte, es necesario puntualizar las diferencias entre procesos termodinámicamente favorables, que ocurren espontáneamente, y los que no lo hacen, termodinámicamente desfavorables.

Cualquier tipo de proceso, ya sea físico, químico o biológico, implica un cambio en el sistema al pasar desde la condición inicial a la final. La magnitud energía libre (de Gibbs) indicada por la letra G, representa la cantidad de energía en cada estado. Así se puede calcular el cambio de energía de un proceso que lleva al sistema desde un estado inicial a uno final como:

$$\Delta G = G_{\text{final}} - G_{\text{inicial}}$$

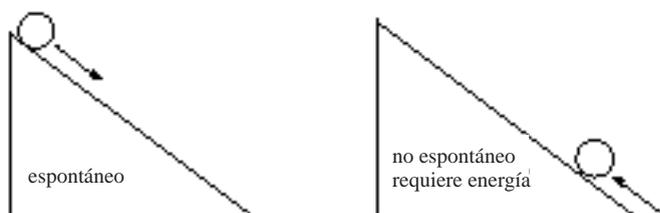
La variación de energía libre, ΔG , es una función de estado, independiente del camino seguido para pasar de un estado a otro, que sólo depende de los estados inicial y final.

Los procesos y reacciones que ocurren espontáneamente, llevan a un sistema desde un valor mayor de G a uno menor, con liberación de energía,

de modo que ΔG resulta negativo (-), por lo que se dice que son termodinámicamente favorables y/o exergónicos.

Por el contrario, los procesos y reacciones con ΔG positivo (+), requieren energía para llevar al sistema desde un valor bajo de G a uno mayor, por lo que se dice que son endergónicos y/o termodinámicamente desfavorables.

Las dos posibilidades para los procesos biológicos pueden visualizarse asemejándolos al movimiento de una esfera por un plano inclinado, que de arriba hacia abajo cae espontáneamente (va de mayor a menor energía potencial), pero moverla hacia arriba requiere energía en forma de trabajo.



Las reacciones bioquímicas asociadas al metabolismo en los seres vivos, pueden ser endergónicas o exergónicas.

Los procesos anabólicos son en general endergónicos e involucran la construcción de biomoléculas, así durante la fotosíntesis se produce glucosa a partir de CO_2 , la forma más oxidada del átomo de carbono, en un proceso netamente reductor que requiere la absorción de energía luminosa.

Los procesos catabólicos degradan biomoléculas a través de una serie de etapas oxidativas que transforman glucosa en CO_2 y agua, liberando energía que se almacena como uniones anhídrido en el ATP. El adenosin trifosfato es la moneda universal de energía en los organismos vivos, sin embargo la energía liberada en cada etapa degradativa (glucólisis y ciclo de los ácidos tricarbónicos), es previamente almacenada como la forma reducida de los cofactores de oxidorreductasas NADH y FADH_2 . Estos actúan como transportadores de electrones, y entregan esa energía durante la fosforilación oxidativa cediéndolos para producir ATP.

El rol del NADPH, uno de los productos de la fotosíntesis diferente del de los anteriores, a pesar de la semejanza estructural con NADH, ya que entrega energía reduciendo directamente intermediarios metabólicos específicos, razón por la cual es denominado como unidad universal de poder reductor.

Resulta claro que el estado de mayor energía en estos cofactores es el reducido.

En las cadenas de transporte de electrones que ocurren en la membrana interna de la mitocondria, y en la membrana tilacoide de los organismos fotosintéticos, los electrones se desplazan desde niveles altos de energía a otros más bajos. Dado que se trata de reacciones de óxido-reducción, la variación de energía libre ΔG depende de la diferencia de potencial ΔE entre reactivos y productos. La variación de energía libre estándar ΔG° para una reacción de óxido-reducción en condiciones estándar (25 °C, concentración 1M, pH 7) es proporcional a la diferencia entre los potenciales de reducción estándar $\Delta E_0'$ del aceptor y del dador de electrones, tal como lo expresa la siguiente ecuación:

$$\Delta G^{\circ} = - nF \Delta E_0'$$

La tabla siguiente contiene los valores de potencial de reducción estándar de algunas hemi-reacciones involucradas en procesos metabólicos de óxido-reducción:

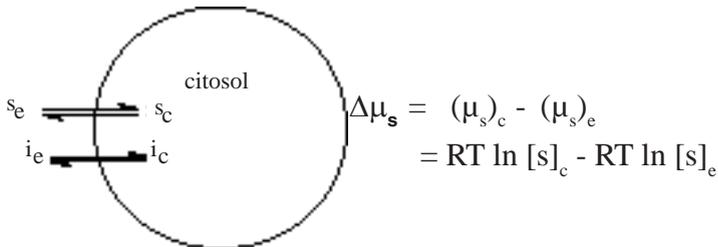
Ecuación del electrodo	E_0' (volts)
acetato + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons acetaldehído	-0,581
2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons H ₂	-0,421
NADP ⁺ + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons NADPH	-0,320
NAD ⁺ + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons NADH	-0,315
FAD + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons FADH ₂ (coenzima)	-0,219
acetaldehído + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons etanol	-0,197
piruvato + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons lactato	-0,185
oxalacetato + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons malato	-0,166
fumarato + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons succinato	-0,031
FAD + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons FADH ₂ (flavoproteína)	0,000
ubiquinona + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons ubiquinol	+ 0,045
2 citocromo b (Fe ⁺³) + 2e ⁻ \rightleftharpoons 2 citocromo b (Fe ⁺²)	+ 0,077
2 citocromo c (Fe ⁺³) + 2e ⁻ \rightleftharpoons 2 citocromo c (Fe ⁺²)	+ 0,220
2 citocromo a ₃ (Fe ⁺³) + 2e ⁻ \rightleftharpoons 2 citocromo a ₃ (Fe ⁺²)	+ 0,385
½ O ₂ + 2H ⁺ + 2e ⁻ \rightleftharpoons H ₂ O	+ 0,816

Cuando la glucosa es totalmente degradada convirtiéndose en CO_2 y agua, el valor de ΔG es -2.480 kJ/mol . El valor negativo de ΔG confirma que se trata de un proceso exergónico (libera energía).

La magnitud G define en un organismo vivo la energía del mismo capaz de realizar trabajo biológico, representado por una transformación química o bien por el transporte de un soluto a través de una membrana. Cuando se analizan procesos de transporte a través de la membrana, se verifica que los estados inicial y final dependen de las concentraciones inicial y final del soluto a transportar, tal como lo expresa la ecuación de Gibbs para el potencial químico μ_s de un soluto cuya concentración esta representada por $[s]$:

$$\mu_s = \mu_s^\circ + RT \ln [s]$$

Si se considera un soluto neutro (s) que va a ingresar al citosol a través de la membrana, cuyas concentraciones son s_c en el citosol y s_e en el exterior, se puede definir la diferencia de potencial químico $\Delta\mu_s$ como:



Siempre que s_c sea mayor que s_e el proceso será endergónico, un $\Delta\mu_s > 0$ indica que se necesita energía libre para entrar más soluto al citosol. Por el contrario, $\Delta\mu_s < 0$ indica que el soluto entrará espontáneamente. Es importante recordar que los sistemas biológicos necesitan resolver además, el factor cinético en cada proceso, del cual se encarga la correspondiente enzima facilitadora.

A través de las membranas pasan iones (i) además de biomoléculas neutras, en ese caso se habla de potencial electroquímico, que se obtiene sumando al potencial químico el componente relacionado con la carga, porque el movimiento depende además en este caso de ΔV , la diferencia de potencial eléctrico entre las caras de la misma. Así para indicar la diferencia en concentración y potencial eléctrico entre ambos lados de la membrana se habla de gradiente electroquímico.

Los gradientes se representan por medio de una cuña en la cual la punta indica la concentración más baja. Un soluto se mueve a favor del gradiente si la flecha que indica el sentido de su movimiento está dirigida hacia la punta de la cuña (se mueve desde concentraciones mayores a concentraciones menores). Una flecha en sentido contrario indica el movimiento del soluto en contra del gradiente.



Existen dos posibilidades para el transporte a través de una membrana:

1. A favor de gradiente electroquímico que ocurre espontáneamente (en general asistido por una proteína facilitadora).
2. En contra de gradiente electroquímico, cuando requiere energía para el transporte de las biomoléculas.

Dado que muchos iones y metabolitos son transportados en los seres vivos en contra de gradiente, cabe preguntarse de donde proviene la energía utilizada en esos casos.

En todos los procesos que involucran transporte de electrones en el interior de membranas, desde niveles altos a otros más bajos de energía, la energía liberada se materializa como un aumento en la concentración de protones de un lado de la membrana, es decir un gradiente de protones que se denomina fuerza protón motriz (FPM).

La FPM constituye la forma más simple de energía en todos los organismos vivos. Se origina en procesos en los que el organismo adquiere energía:

- a- Procesos catabólicos que liberan energía química.
- b- Procesos que absorben energía lumínica (fotosíntesis).

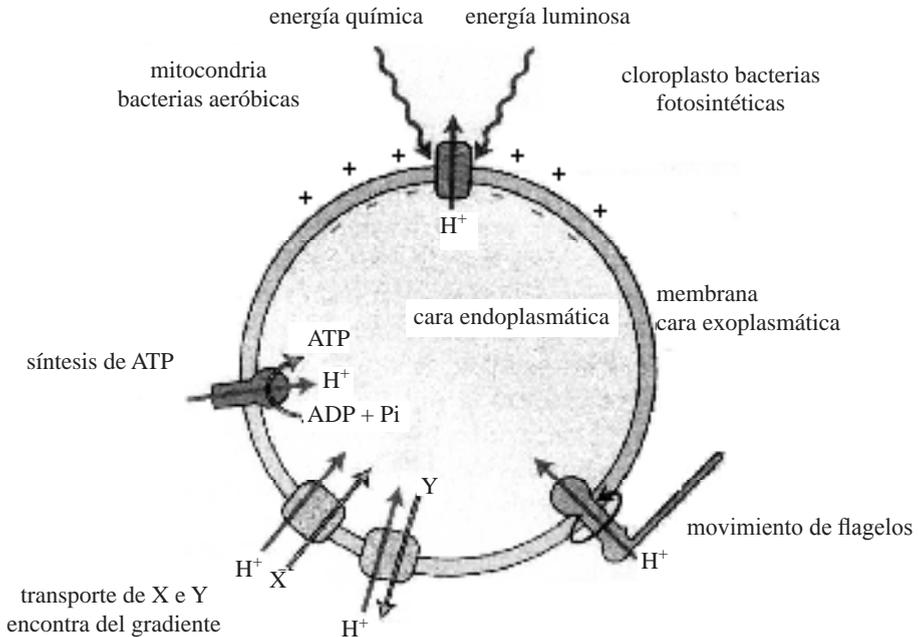
Biomoléculas específicas son responsables de la generación de FPM, las quinonas constituyen el mejor ejemplo de ellas. Las quinonas intervienen en todos los procesos de transporte de electrones que ocurren en las membranas. Durante la fosforilación oxidativa la CoQ es la quinona que interviene en la cadena de transporte de electrones.

TEORÍA DEL ACOPLAMIENTO QUIMIOSMÓTICO

En las mitocondrias y bacterias aerobias este tipo de fuerza se genera a partir de la energía liberada por la oxidación de biomoléculas y se usa para mover protones a través de la membrana.

La FPM puede ser utilizada como energía para transportar otros iones y solutos en contra de sus gradientes a través de las membranas o bien para la síntesis de ATP. Estos conceptos aceptados como mecanismo universal de conservación de la energía biológica fueron desarrollados en la década del '60 por Peter Mitchell (Premio Nóbel de Química 1978) como Teoría del acoplamiento quimiosmótico, en la cual se plantea el acoplamiento de reacciones químicas a gradientes osmóticos.

El potencial de la membrana, los gradientes de concentración de protones (y otros iones) a través de la misma, y los enlaces anhídrido entre fosfatos son formas de energía potencial químicamente equivalentes e interconvertibles.



Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2002).

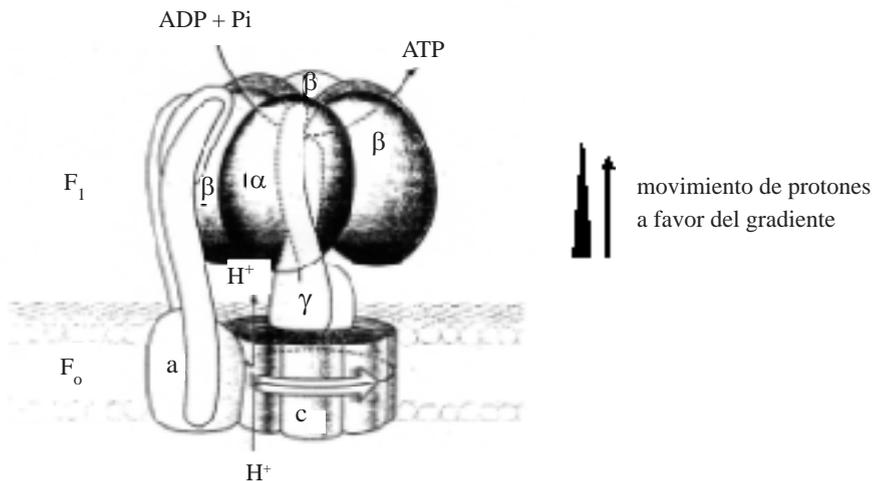
El acoplamiento quimiosmótico sólo es posible en compartimientos limitados por membranas impermeables a protones.

Las energías química (cadena respiratoria) y luminosa (fotosíntesis) generan gradientes de protones, sólo en esas condiciones. La fuerza protón-motriz puede así impulsar la síntesis de ATP, el transporte de metabolitos a través de la membrana en contra del gradiente electroquímico y la rotación de flagelos bacterianos.

Al comparar los procesos de acoplamiento quimiosmótico en las membranas bacteriana, interna mitocondrial y tilacoides, se comprueba que en todos los casos se genera un aumento en la concentración de protones en el lado opuesto a:

1. la cara citosólica de la membrana bacteriana,
2. la cara matricial de la membrana mitocondrial interna,
3. la cara estromal de la membrana tilacoides.

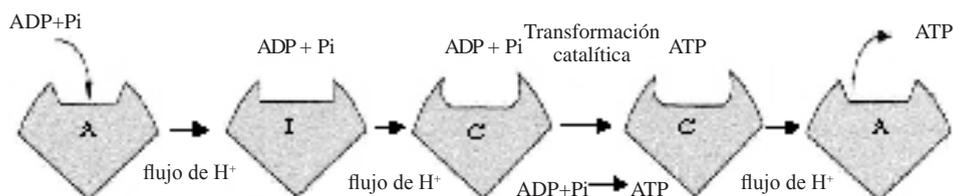
Como resultado del movimiento de protones a través de estas membranas se produce una disminución de pH en el exterior de la bacteria, en el espacio intermembrana y en el lumen de cada disco tilacoide, lo cual induce a las ATPasas F_0F_1 a funcionar como ATPsintasas.



El mecanismo a través del cual la ATP sintasa utiliza FPM para sintetizar ATP involucra cambios conformacionales en los componentes polipeptídicos de este complejo proteico, a corta y larga distancia. Su estructura analizada en el capítulo anterior, comprende una subunidad F1 en la matriz mitocondrial, formada por un hexámero de proteínas en el que están intercaladas tres subunidades α con tres β , el cual es afectado por el movimiento de otra subunidad peptídica denominada γ . En cada una de las tres subunidades β hay un sitio activo fijador de nucleótidos de adenina, que puede adoptar tres conformaciones diferentes (A abierta, I intermedia y C cerrada).

Durante la translocación de protones, las subunidades c del cilindro Fo incrustado en la membrana, rotan en el sentido indicado por la flecha en la figura anterior, impulsando a su vez la rotación de la subunidad γ respecto del hexámero $\alpha\beta$, lo cual altera la conformación de esos sitios.

El pasaje de protones a favor del gradiente hace rotar la subunidad γ cambiando la conformación de los tres sitios, A \rightarrow I, I \rightarrow C y C \rightarrow A. Durante ese proceso una molécula de ADP y una de Pi, que entran al sitio A son fijadas mientras el sitio cambia su conformación a I. Cuando se cierra a la forma C, se condensan catalíticamente para formar ATP. Un nuevo cambio conformacional de C a A, libera el ATP.



Formas de transporte a través de la membrana

Dependiendo de si necesitan o no energía, las diferentes formas de transporte a través de las membranas pueden agruparse como:

Transporte Pasivo: a favor de gradiente electroquímico (proceso espontáneo).

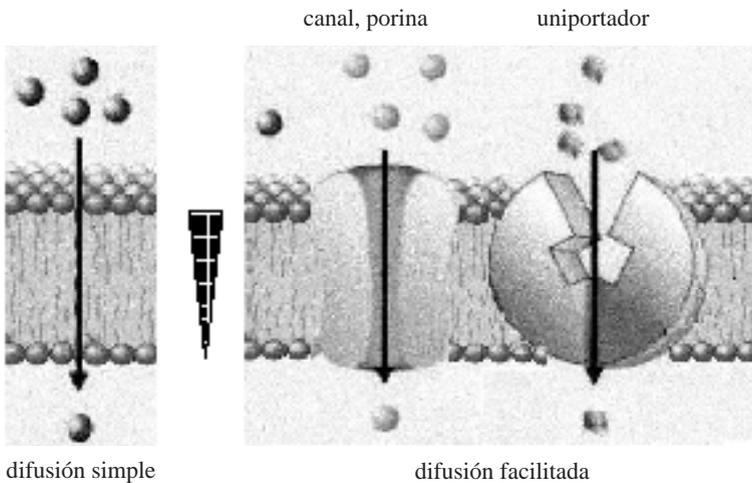
Transporte Activo: en contra de gradiente electroquímico (requiere energía).

Se han analizado previamente las características estructurales y funcionales de las biomoléculas que forman parte de las membranas biológicas; entre ellas las de proteínas involucradas en el movimiento de solutos, iones y biomoléculas neutras, a través de las mismas.

Se estudiarán ahora las maneras diferenciales en que iones y moléculas atraviesan las membranas, comenzando por los procesos que no necesitan energía.

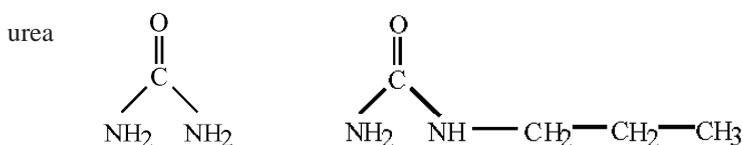
TRANSPORTE PASIVO

Incluye todos los procesos en los cuales se transportan biomoléculas o iones a favor del gradiente electroquímico. Cuando los metabolitos atraviesan la membrana a favor del gradiente electroquímico, se dice que lo hacen por difusión.



Difusión simple. Es el proceso por el cual moléculas pequeñas pasan libremente a través de la membrana hacia el lado en el que se encuentran en menor concentración, sin la asistencia de estructuras proteicas. Los gases (O_2 , N_2 , CO_2) y moléculas pequeñas sin carga (agua, urea, etanol) pasan espontáneamente a través de bicapas lipídicas, sin gasto de energía.

La velocidad de difusión, es decir de movimiento a través de la bicapa, depende de la lipofilidad de la molécula. Se ha demostrado que al aumentar el nivel de lipofilidad de una molécula a través de cambios en su estructura química, también aumenta la velocidad con que difunde a través de la membrana. Si uno de los átomos de hidrógeno de una biomolécula se reemplaza por un grupo R, su velocidad aumenta proporcionalmente al tamaño del R porque la molécula pierde polaridad haciéndose más lipofílica. Se probó que si un átomo de hidrógeno de un grupo NH_2 de la urea se reemplazaba por un resto alquilo, la permeabilidad aumentaba notablemente, como es el caso de la N-propil-urea.



Los metabolitos hidrofílicos no pueden atravesar la barrera lipídica por difusión simple, aun cuando se muevan a favor del gradiente electroquímico, porque las membranas son impermeables a ellos. Los iones tampoco tienen la capacidad de difundir a través de la membrana, Na^+ y Cl^- son iones pequeños rodeados por moléculas de agua que forman una capa de solvatación, tanto por razones de tamaño como de carga.

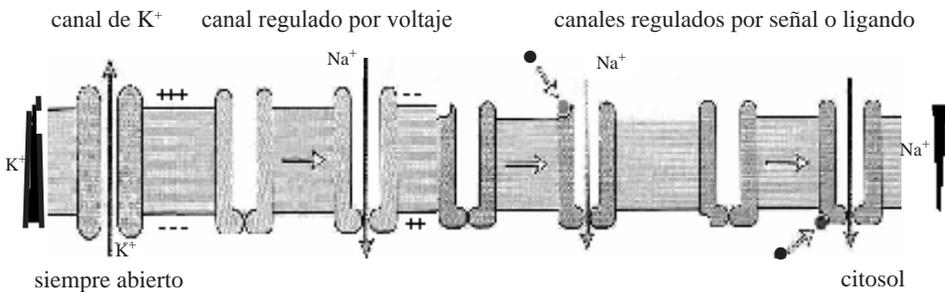
Un ΔG negativo no asegura que un proceso biológico ocurra funcionalmente, debe producirse a la velocidad necesaria, y son proteínas las que se encargan de asegurar que esto suceda.

Proteínas integrales de la membrana los transfieren de un lado al otro sin que tengan contacto alguno con el interior hidrofóbico de la bicapa lipídica, en procesos definidos como difusión facilitada. Canales y porinas además de proteínas uni-portadoras se encargan de asistir el pasaje de iones y moléculas hidrofílicas a favor del gradiente electroquímico, a través de las membranas.

Proteínas canal. Son proteínas integrales de membrana que permiten el pasaje de agua o iones a favor del gradiente electroquímico formando poros hidrofílicos que atraviesan la membrana. En los canales iónicos el tipo de ión es seleccionado de acuerdo al tamaño y a la carga. Los canales catiónicos pueden ser de distintas clases, así algunos permiten el pasaje de cationes monovalentes en general, o bien son exclusivos para K^+ , o Ca^{+2} .

Los canales aniónicos de las membranas plasmáticas son generalmente menos específicos, permitiendo el pasaje de Cl^- , NO_3^- y ácidos orgánicos, aunque existen excepciones, como en el caso de los canales específicos para malato en el tonoplasto de las vacuolas.

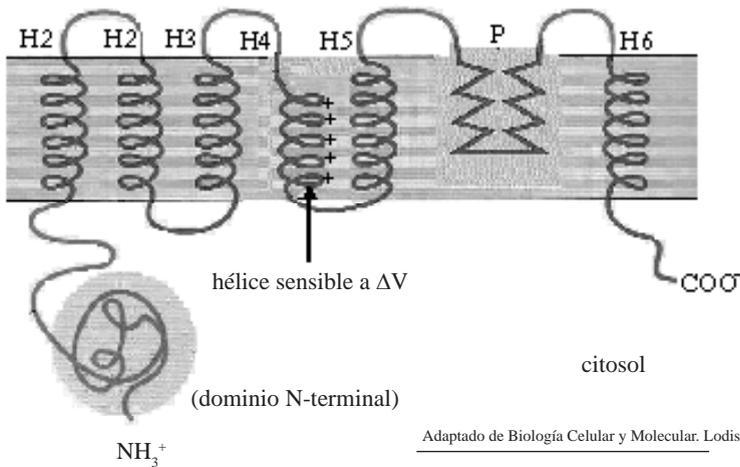
Aunque la conformación de los canales iónicos no cambia durante la traslocación de solutos, su actividad puede ser modulada por pequeños cambios conformacionales entre un estado abierto y uno cerrado. Se ha propuesto un mecanismo de compuerta que responde a señales específicas y permite, en general, alternar entre los mismos. Algunos canales utilizan variaciones en la diferencia de potencial a través de la membrana para regular el mecanismo de compuerta, otros, señales químicas desde la cara interna o externa de la membrana, o bien ambos mecanismos.



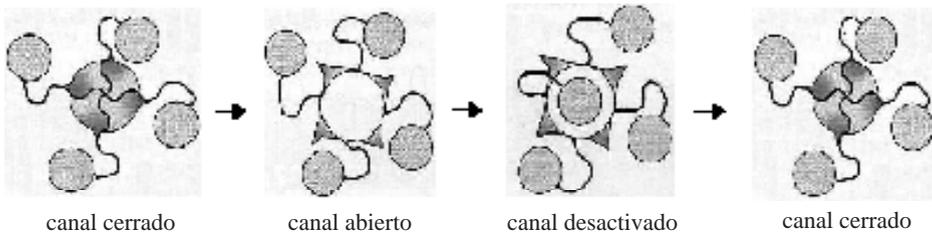
Adaptado de *Biología Celular y Molecular*.
Lodish y col. (2002).

Los canales de K^+ están en general abiertos en membranas animales asegurando su potencial normal de reposo. Otros canales llamados rectificadores de voltaje y regulados por él, ayudan a estabilizar el ΔV transmembrana entrando o sacando iones K^+ , según convenga. Estos ensamblan cuatro subunidades iguales, cada una de las cuales incluye seis α -hélices transmembrana indicadas en la figura que sigue con la letra H, y una sección no helicoidal incrustada en la membrana lipídica entre las hélices H5 y H6 formando el poro indicado con la letra P.

La especificidad de cada tipo de canal depende de los aminoácidos que conforman el poro P. La cuarta hélice H4 está formada por una secuencia de residuos aminoácido en la que uno de cada tres es Arg o Lys positivamente cargados, el cual actúa como detector de voltaje regulando el mecanismo de compuerta. En la figura se muestra un esquema de una de las cuatro subunidades cuyos segmentos P forman el poro.



Cuando se produce una despolarización de la membrana, el canal que forman los segmentos P se abre. Se cree que el extremo N-terminal de cada subunidad, tiene un pequeño dominio globular hacia el citosol, que inmediatamente después del pasaje de K^+ , tapa el canal abierto inactivándolo hasta que vuelve a la conformación cerrada, tal como se esquematiza en el siguiente dibujo del tetrámero.



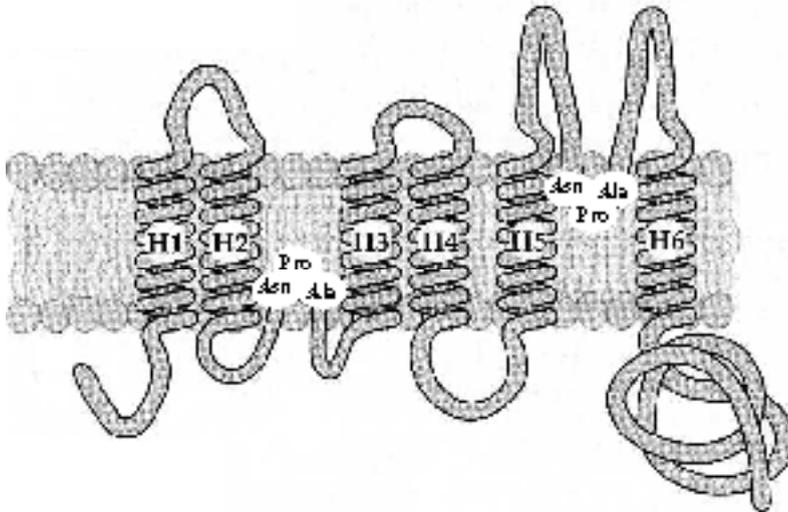
Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col.

Los canales de Na^+ y Ca^{2+} están formados, en cambio, por proteínas monoméricas mucho más pesadas, conteniendo aproximadamente el triple de aminoácidos que cada una de las subunidades de los canales de K^+ , pero con una estructura muy similar a ellos, repetida en cada uno de los cuatro dominios en la correspondiente secuencia. De ellos, los regulados por DV exhiben también dominios citosólicos globulares que se desplazan hacia el canal abierto para desactivarlo. Los canales de K^+ regulados por nucleótidos carecen de ese dominio.

Acuaporinas. En 2003 Peter Agre obtuvo el premio Nóbel en Química por identificar acuaporinas, proteínas que permiten el pasaje selectivo de agua a través de membranas. Son proteínas muy pequeñas que se hallan presentes en animales y plantas.

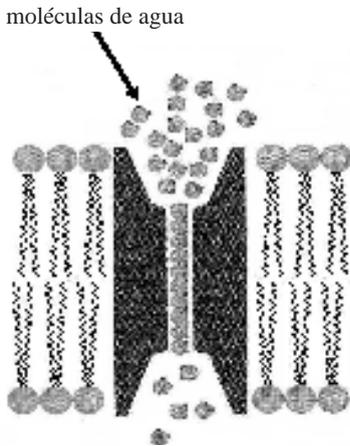
Cada cadena polipeptídica cruza seis veces la bicapa lipídica, y se caracteriza por presentar dos veces la secuencia Asn, Pro, Ala.

Se cree que forman tetrámeros tanto en el tonoplasto como en la membrana plasmática de los organismos vegetales, con un poro en cada subunidad. Las dos secuencias Asn, Pro, Ala, que forman parte de asas ubicadas entre las segunda y tercera, y quinta y sexta secuencias transmembrana, modulan la selectividad del poro para el agua.



Adaptado de Buchanan y col. (2000).

El pequeño tamaño del poro y los residuos aminoácido cargados que recubren su superficie, impiden el pasaje de iones a través de estas proteínas. Es muy probable que las moléculas de agua puedan pasar en fila, de a una, a través del poro.



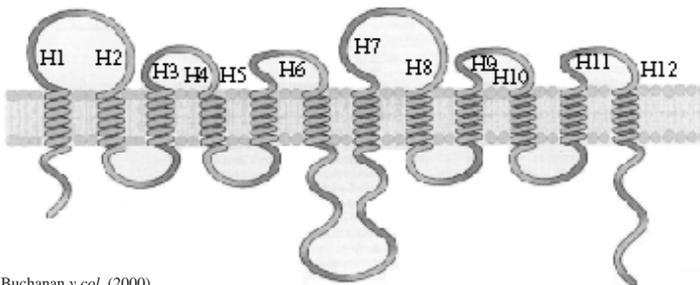
Adaptado de Capurro y col. (2004).
Ciencia Hoy 14 (83):40-47).

La actividad de las acuaporinas parece estar regulada a través de una fosforilación catalizada por una proteinoquinasa dependiente de Ca^{+2} , que formaría parte de la secuencia de señales relacionadas al estrés por deficiencia de agua.

Las proteínas transportadoras son proteínas integrales de la membrana que transportan un soluto a favor del gradiente con alto grado de especificidad. A diferencia de los canales y poros, todas las proteínas transportadoras, también llamadas carriers modifican su conformación una vez que la molécula a transportar se fija al sitio activo, resultando en otra que la libera del lado opuesto de la membrana.

En realidad los sitios activos de las proteínas transportadoras no se mueven de una cara de la membrana a la otra, los cambios de conformación asociados a la unión del sustrato al sitio activo cambian la posición del mismo acercándolo al otro lado de la membrana de una manera muy sutil.

Las proteínas transportadoras son en general moléculas pequeñas muy hidrofóbicas. Una característica que parece repetirse en muchas de ellas

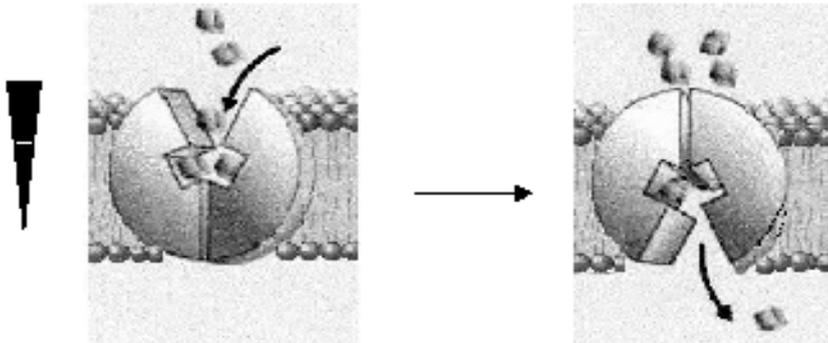


Adaptado de Buchanan y col. (2000).

es que están constituidas por una cadena polipeptídica con una secuencia de doce α -hélices transmembrana separadas por asas, la más larga de las cuales está entre la sexta y séptima hélice.

Cuando el movimiento ocurre a favor del gradiente de concentración, la proteína transportadora se denomina uniportadora.

Proteínas uniportadoras. En el caso único de las uniportadoras se trata de una forma de difusión facilitada, ya que transportan una sola molécula por vez a favor del gradiente, por ejemplo la difusión de glucosa o aminoácidos a través de la membrana plasmática hacia el interior de células de mamíferos. En las plantas, también existen ejemplos de proteínas uniportadoras, como las del tonoplasto que transportan glucosa y algunos aminoácidos desde el citoplasma hacia el interior de la vacuola.



Aunque en los sistemas biológicos muchos iones y moléculas pasan a través de una membrana a favor del gradiente electroquímico liberando energía, existen otros que deben hacerlo en contra del gradiente electroquímico requiriendo energía. La mayoría de las proteínas transportadoras en las plantas llevan solutos en contra del gradiente, realizando transporte activo.

TRANSPORTE ACTIVO

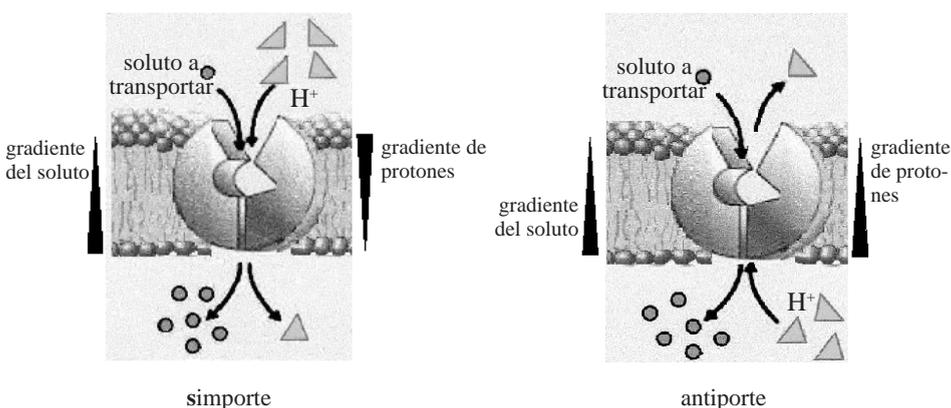
Incluye todos los procesos en los cuales se transportan biomoléculas o iones en contra del gradiente electroquímico. Cuando este tipo de transporte es llevado a cabo por carriers se denomina cotransporte.

Proteínas cotransportadoras

Se mueven simultáneamente dos moléculas, una a favor y otra en contra de su respectivo gradiente electroquímico.

El soluto a transportar en contra del gradiente utiliza la energía liberada por la otra molécula o ión (generalmente protón) a favor de su gradiente electroquímico.

Dependiendo de que el movimiento del soluto a transportar coincida o no con el sentido en que se mueve el ión a favor del gradiente, puede clasificarse como simporte o antiporte, tal como se indica en la siguiente figura:



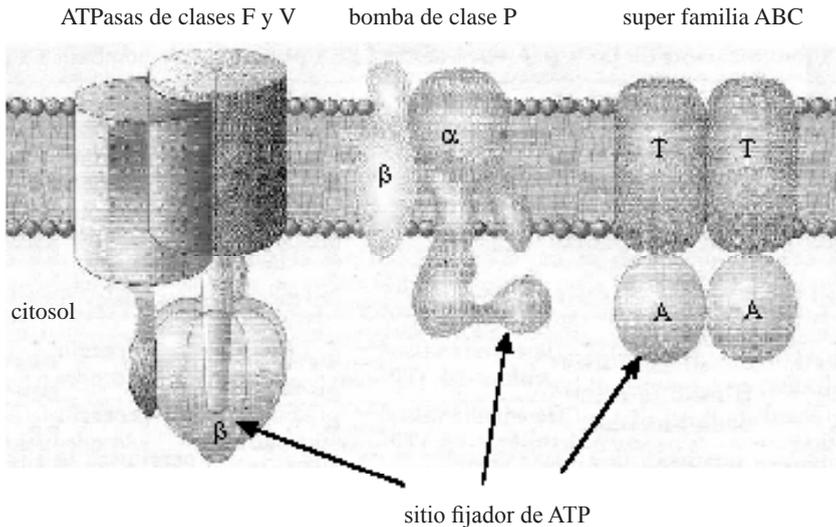
Así son transportados iones como NH_4^+ , NO_3^- , H_2PO_4^- , K^+ , SO_4^{2-} y Cl^- . Los carriers también transportan las unidades constitutivas de los biopolímeros, como azúcares, aminoácidos, y bases purínicas y pirimidínicas. En las plantas los carriers son responsables de liberar sacarosa al floema.

La otra forma de energía utilizada para mover solutos a través de la membrana en contra del gradiente es el ATP, los complejos proteicos involucrados se denominan bombas y usan la energía liberada durante la hidrólisis del ATP para mover iones o moléculas pequeñas a través de la membrana en contra del gradiente electroquímico.

Bombas impulsadas por ATP

1. ATPasas de clases F y V, cuyas estructuras son las más complejas.
2. Bombas (ATPasas) de clase P, compuestas por sólo dos cadenas polipeptídicas.

3. Superfamilia ABC, formadas por cuatro dominios, que pueden ser parte de un único polipéptido, o bien ser cadenas polipeptídicas separadas.



Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y *col.*

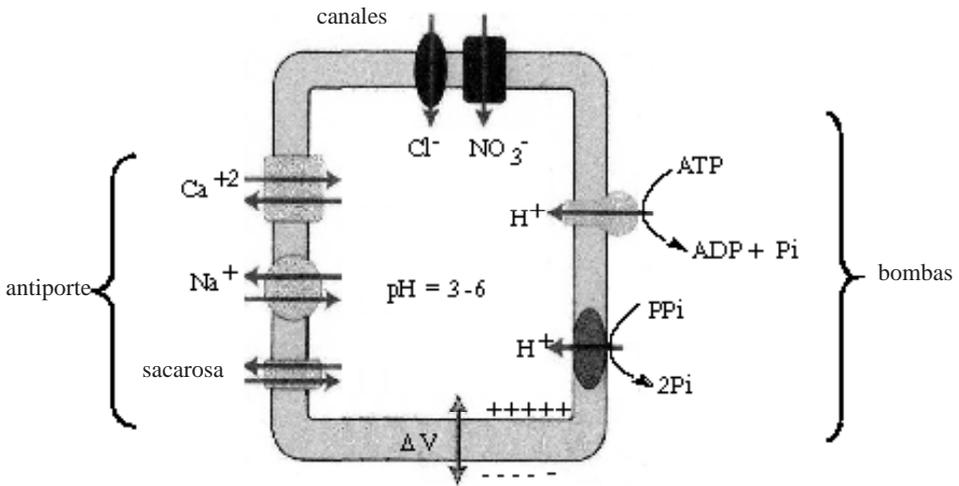
ATPasa clase V (vacuolar)

Las ATPasas clase V están estructuralmente emparentadas con las de tipo F, cuya estructura se describió previamente. Se trata de proteínas oligoméricas conteniendo alrededor de veinte unidades polipeptídicas.

Salvo en la mitocondria y el cloroplasto, en la mayoría de las organelas existe un medio interno más ácido que el del citosol.

Las ATPasas clase V bombean protones hacia el interior de la vacuola siendo responsables de mantener el valor de su pH entre 3 y 6, óptimo para enzimas como las fosfatasa, las glucosilasa y las proteasa que actúan en su interior. Las vacuolas cuentan además con pirofosfatasa bombeadoras de protones, formadas por una sola cadena polipeptídica, que contribuyen a su acidez, siendo más activas en tejidos inmaduros mientras las ATPasas clase V lo son en tejidos maduros.

En la siguiente figura se representa el tonoplasto y algunos complejos proteicos encargados del mantenimiento de las características del interior de la vacuola.



Adaptado de Biología Celular y Molecular. Lodish y col. (2002).

Se observan dos tipos de bombas protónicas: ATPasa clase V de H^+ y bomba protónica hidrolizante de pirofosfato, que generan un pH luminal bajo y un potencial eléctrico interno positivo a través de la membrana vacuolar. Ese potencial interno positivo impulsa el movimiento de los aniones Cl^- y de NO_3^- desde el citosol a través de canales. Los antiportadores protónicos impulsados por el gradiente de protones, acumulan Na^+ , Ca^{2+} y sacarosa en el interior de la vacuola.

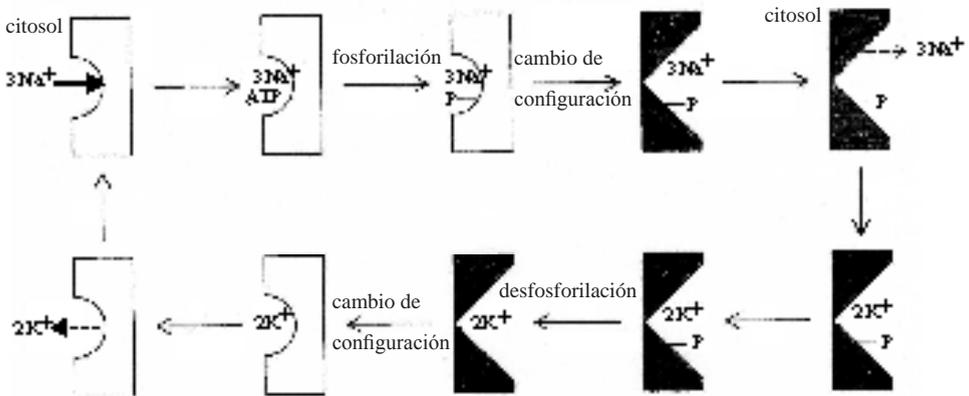
ATPasas clase P (ATPasas de la membrana plasmática)

A diferencia de las ATPasas de las membranas interna mitocondrial y tilacoide, las ATPasas de la membrana plasmática (clase P) son mucho más simples desde el punto de vista estructural. Las bombas de clase P están compuestas por sólo dos polipéptidos, a y b, el primero de los cuales se fosforila durante el proceso, razón por la cual se designan como de tipo P, presentan además un sitio afín a protones. Una vez que el protón se une a la proteína, ésta cataliza la hidrólisis del ATP fosforilándose y cambiando de conformación. En la nueva conformación, que acerca al protón a la otra cara de la membrana, el sitio activo es mucho menos afín a protones, de modo que lo libera. Uno de los roles esenciales de este tipo de bomba consiste en eliminar del citosol (cuyo pH debe permanecer entre 7,3 y 7,5) el exceso de protones que surge de las diferentes rutas metabólicas, razón por la cual son inmediatamente activadas por la acidificación del mismo.

Las ATPasas clase P se activan en respuesta a la presencia de auxinas (hormonas vegetales de crecimiento), acidificando la pared celular, lo cual activa a su vez a las expansinas, proteínas que rompen puentes de H de la pared, permitiendo la expansión celular.

Bomba Na^+/K^+

Las bombas Na^+/K^+ (clase P) expulsan del citosol tres iones sodio al mismo tiempo que ingresan dos iones potasio, ambos en contra del gradiente, por cada molécula de ATP hidrolizada. Durante la hidrólisis del ATP se fosforila un resto aminoacilo de la proteína, generando un cambio de conformación. El siguiente esquema sintetiza el proceso y representa la forma general de funcionamiento de las bombas que se fosforilan.



Este proceso genera un gradiente de iones Na^+ y K^+ a través de la membrana y al regular el pasaje de estos iones controla el volumen de las células animales. El gradiente generado tiene asociada energía potencial eléctrica que puede ser aprovechada en el transporte activo de otras sustancias que deben atravesar la membrana contra el gradiente de concentración. La cavidad de unión al Na^+ está hacia el citosol y tiene gran afinidad por este ión. La unión de 3Na^+ al sitio activo dispara la fosforilación, que causa el cambio de conformación de la proteína. La nueva conformación con una cavidad hacia el exterior pierde toda afinidad por el Na^+ , expulsándolo fuera de la célula. Este nuevo sitio activo con gran afinidad por el K^+ , fija dos iones, lo cual dispara la desfosforilación, que impulsa el cambio de conformación a la inicial más estable.

Bomba de Ca^{+2}

Las ATPasas de Ca^{+2} (clase P) que también se fosforilan, son bombas presentes en la membrana plasmática de plantas y animales, en la interna del cloroplasto y en el tonoplasto. Estas enzimas bombean dos iones Ca^{+2} fuera del citosol por cada molécula hidrolizada de ATP, manteniendo su concentración en valores cercanos a 0,2 M, con el fin de evitar la precipitación de fosfatos. Pequeñas variaciones de concentración en el Ca^{+2} son el inicio de la transducción de señales. Algunas de estas bombas de Ca^{+2} (membrana plasmática, vacuola) tienen sitio de fijación de calmodulina, una proteína liviana que las activa.

Bombas de tipo ABC

Los integrantes de la familia ABC cuentan con dos dominios transmembrana y dos citosólicos que acoplan el movimiento de soluto a la hidrólisis de ATP.

Muchos metabolitos secundarios relacionados con estrategias defensivas de las plantas, son alejados de las rutas metabólicas primarias con el fin de evitar autotoxicidad. La vacuola es la organela que se encarga de mantener esos aleloquímicos, flavonoides, antocianinas, alcaloides y productos catabólicos de la clorofila, entre otros, lejos de los procesos metabólicos esenciales.

Muchas especies vegetales cuentan además con una forma de detoxificación de herbicidas, uniéndolos primero a un monosacárido para que una vez glicosilados puedan ser secuestrados y aislados dentro de la vacuola. El transporte de todas estas sustancias al interior de la vacuola ocurre a través de bombas dependientes de ATP. La familia ABC incluye además permeasas bacterianas que transportan monosacáridos y aminoácidos.

Existen dudas respecto de la forma en que este proceso ocurre en las plantas. Se cree que podrían actuar como bombas, en las que el sustrato pasa a través de un dominio hidrofílico formado dentro de la membrana de la misma manera que ocurre en las bombas de iones, o bien como flipasas. En este último caso, el sustrato sería lanzado a la cara opuesta de la membrana mediante un movimiento en la interfase entre la proteína y la membrana, semejante al que utilizan los lípidos complejos recientemente sintetizados al incorporarse a la bicapa lipídica.

VELOCIDAD DE TRANSPORTE Y ABUNDANCIA

La base estructural de cualquier membrana es la bicapa lipídica con el interior formado por las colas hidrofóbicas de las moléculas de lípidos

compuestos. La estructura química de la membrana celular, que determina que pocas moléculas puedan atravesarla libremente por difusión, incluye complejos proteicos que asisten el pasaje de iones y moléculas hidrofílicas, a diferentes velocidades dependiendo de la clase de transporte.

Las diferencias funcionales entre las proteínas relacionadas a transporte de-terminan su abundancia en las membranas vegetales. Para acoplar la energía de reacciones metabólicas (en la forma de ATP) a los procesos de transporte, las bombas experimentan transiciones conformacionales complejas de largo alcance en uno o más de los polipéptidos que las forman, por lo cual la velocidad con que las moléculas o iones pasan a través de ellas es relativamente baja, 10^2 moléculas de soluto por segundo.

Las proteínas transportadoras también presentan cambios conformacionales durante el proceso de transporte, que cambian la posición del sitio de unión, de uno a otro lado de la membrana, sin embargo no tienen interacciones de largo alcance con sustratos solubles, por lo que sus velocidades son un poco mayores, 10^3 moléculas de soluto por segundo.

En contraste con las bombas y las transportadoras, los canales no presentan cambios conformacionales por interacción con el soluto a transportar, lo cual determina que el proceso de transporte ocurra muy rápidamente (10^6 - 10^8 moléculas de soluto por segundo).

Estas características explican la abundancia relativa de los distintos sistemas de transporte en las membranas. Así debido a su baja velocidad de transporte, las bombas que generan la FPM necesaria para el funcionamiento de las proteínas cotransportadoras, están en general en las membranas en una proporción muy alta comparada con la cantidad de canales.

METABOLISMO Y TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS

En los organismos vivos existen muy pocas moléculas además de los gases, que tengan la capacidad de atravesar las membranas difundiendo a través de ellas, sin la ayuda de proteínas transmembrana. Se ha demostrado que aun el movimiento de moléculas como el agua o la urea, con capacidad de difundir a través de la membrana, es mucho más rápido cuando es asistido por proteínas. Si se tienen en cuenta los cambios electroquímicos generados en el citosol y el interior de las organelas como resultado de los procesos metabólicos, es indudable que diferentes metabolitos y productos de desecho deberán ser movidos permanentemente a través de las membranas, con el fin de conservar el medio característico del citosol y las organelas.

El movimiento de iones y moléculas a través de las membranas es, así, fundamental en procesos esenciales en los organismos vivos, tales como:

Adquisición de nutrientes y distribución de metabolitos. Como organismos autótrofos, las plantas utilizan nutrientes inorgánicos como NO_3^- , NH_4^+ , H_2PO_4^- , SO_4^{2-} para la síntesis de biomoléculas, además de micronutrientes como zinc, hierro, boro y cobre, todos los cuales son tomados del suelo y llevados al interior de la célula por mecanismos específicos de transporte a través de las membranas. Una vez sintetizada en los cloroplastos, la sacarosa, al igual que otros metabolitos como los aminoácidos, son transportados por el floema, para lo cual deben atravesar las membranas de sus células de origen utilizando sistemas específicos de transporte.

Excreción de productos de desecho. En la mayoría de los casos se generan protones en exceso como co-productos del metabolismo, que deben ser expulsados de la vacuola y del citoplasma por bombas especialmente diseñadas para ese fin.

Transducción de energía. Las cadenas de transporte de electrones que ocurren en la membrana tilacoide durante la etapa luminosa de la fotosíntesis y en la membrana interna de la mitocondria durante la oxidación del NADH y FADH_2 , generan gradientes de protones en el lumen de los discos tilacoides y en el espacio intermembrana, respectivamente. En ambos casos el flujo espontáneo de protones a través de complejos proteicos de la membrana (ATP sintasas) es utilizado por éstos para producir ATP.

Turgencia. La presencia de la pared celular asegura el mantenimiento de turgencia en los tejidos vegetales, lo cual ocurre por acumulación de agua en el citoplasma y la vacuola como resultado del incremento en la concentración de sales (cloruro o malato) de potasio en la mayoría de los casos, de sodio en muchos menos. Independientemente de los iones involucrados, diferentes tipos de transporte a través de la membrana regulan este proceso, a cargo de proteínas transportadoras, canales, aquaporinas y bombas de protones.

Eficiencia metabólica. En las células vegetales las membranas permiten que procesos opuestos ocurran simultáneamente, por ejemplo, el almidón puede ser sintetizado y guardado en los amiloplastos, aun cuando al mismo

tiempo ocurre la glucólisis en el citosol. La glucosa-6-fosfato, el intermediario metabólico que modula estos procesos, debe atravesar la doble membrana del amiloplasto para hacerlo. La eficiencia en la respiración celular también depende de la compartimentación, proteínas transmembrana relacionadas con el transporte de metabolitos aseguran que en la matriz mitocondrial las relaciones de concentración ADP/ATP y NADH/NAD⁺ sean mayores que en el citosol para favorecer la actividad respiratoria.

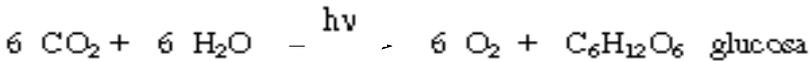
Transducción de señales. Se ha determinado que señales bióticas y abióticas relacionadas con el desarrollo de las plantas activan ATPasas bombeadoras Ca⁺² y canales transmembrana que permiten la entrada pasiva del mismo al citosol, produciéndose cambios en la concentración citosólica del mismo. El inositol trifosfato, segundo mensajero, puede activar la liberación de Ca⁺² desde organelas. El aumento en la concentración del ión activa proteínas fijadoras de Ca⁺², las cuales activan a su vez enzimas relacionadas con la respuesta celular.

Mantenimiento del pH. El interior de las vacuolas en los organismos vegetales es más ácido (alrededor de dos unidades de pH) que el citosol cuyo pH oscila alrededor de 7,5. El tonoplasto, membrana de la vacuola, cuenta con ATPasas y pirofosfatasas (PP_{asas}), que bombean protones hacia el interior de la vacuola con el fin de mantener bajo su pH.

Compartimentación de defensas químicas. Flavonoides, antocianinas, y otros aleloquímicos relacionados con las defensas químicas son acumulados en las vacuolas para evitar su interferencia en procesos metabólicos esenciales de las plantas que los producen. Las ATPasas de la superfamilia ABC y/o las flipasas están involucradas en el transporte de estas moléculas a través del tonoplasto. Se ha comprobado que muchos herbicidas pasan por este proceso luego de ser glicosilados en el citoplasma.

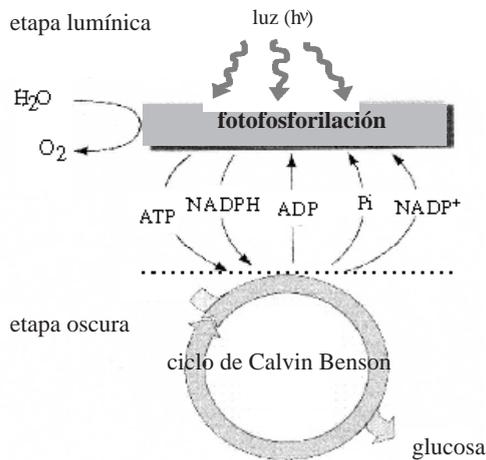
BIOMOLÉCULAS EN LA ETAPA LUMÍNICA DE LA FOTOSÍNTESIS

Lo fotosíntesis es el proceso biológico por el cual plantas, algas y bacterias fotosintéticas utilizan energía lumínica para sintetizar compuestos orgánicos. En la mayoría de los casos el proceso libera O_2 y toma CO_2 de la atmósfera para la biosíntesis de hidratos de carbono y otros compuestos carbonados.

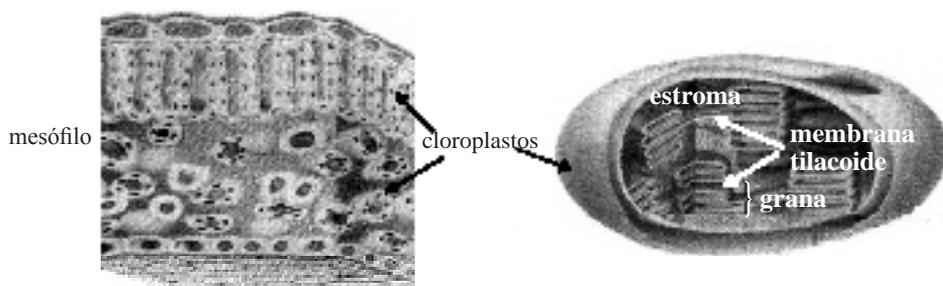


El proceso de fotosíntesis ocurre en dos etapas: una lumínica que transcurre en la membrana tilacoide que forma la grana, y en la cual la energía lumínica es absorbida y utilizada para la síntesis de ATP y NADPH, y una oscura, que ocurre en el estroma que contiene todas las enzimas necesarias para que estas dos moléculas entreguen su energía para la biosíntesis de glucosa.

Las reacciones asociadas a la formación de enlaces C-C de la etapa biosintética, se pueden producir en ausencia de luz. En la etapa oscura no sólo se producen glúcidos a partir de CO_2 . Los productos de las reacciones luminosas (NADPH y ATP) se emplean además para la biosíntesis de otros metabolitos.



El proceso ocurre en los cloroplastos de las células del mesófilo. El cloroplasto es una organela que presenta doble membrana, la interna encierra una matriz denominada estroma. Dentro del estroma se encuentra la grana, una estructura en forma de discos apilados, denominados discos tilacoides, formados por invaginaciones de la membrana tilacoide.



Adaptado de Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell (2002). *Biología celular y molecular*. Ed. Panamericana.

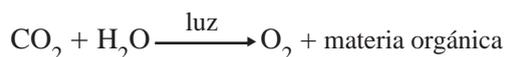
Se discutirán en este capítulo las características estructurales que determinan el rol de las biomoléculas de la membrana tilacoide, que intervienen en la absorción de luz y su conversión en formas de energía biológica.

Etapa lumínica

Las reacciones de la etapa lumínica dependen directamente de la absorción de energía luminosa, y conducen a la formación de ATP y NADPH como productos.

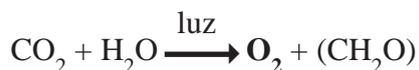
Antecedentes históricos

Experimentos realizados por Joseph Priestley, un investigador del siglo XVIII que descubrió la existencia del oxígeno, permitieron demostrar por primera vez que las plantas liberaban O_2 . Trabajos posteriores de Robert Mayer relacionaron este hecho con la absorción de luz, y demostraron que la luz solar aporta la energía para la fotosíntesis.



Engelmann (1880) fue el primero en determinar que la fotosíntesis ocurría en los cloroplastos, señalándolos como responsables del desprendimiento de O_2 . Demostró que bacterias motiles migraban en busca de O_2 a zonas cercanas al cloroplasto de la superficie celular de un alga eucariota.

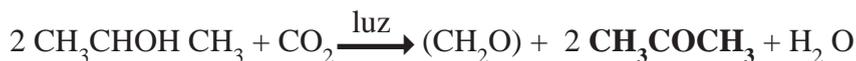
En realidad no todos los organismos fotosintéticos generan O_2 durante la fotosíntesis. Tan sólo aquellos que utilizan agua como dador de electrones y de hidrógeno pueden hacerlo.



Entre los organismos fotosintéticos que no generan oxígeno están algunas bacterias fotosintéticas las cuales no utilizan agua como dador de electrones. Las bacterias verdes y purpúreas del azufre utilizan sulfuro de hidrógeno con ese fin.



Algunas bacterias purpúreas no sulfuradas utilizan isopropanol como dador de hidrógeno.



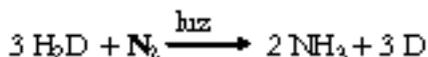
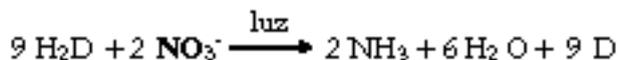
Si se analizan las reacciones anteriores se encuentra un paralelismo entre ellas, y pueden unificarse de a siguiente manera:



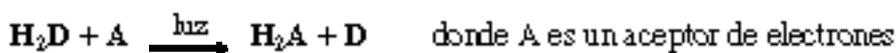
H_2D : dador de electrones, D forma oxidada del dador

En todos los casos los electrones pasan de un nivel bajo de energía potencial a uno mayor, de manera que requieren un aporte de energía proporcional a ΔE , la diferencia entre la energía potencial E_o entre el aceptor y el dador de electrones.

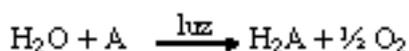
Hasta ahora se han visto que existen diferentes moléculas dadoras de electrones, pero el aceptor es siempre CO_2 . Existen otras opciones, en organismos fotosintéticos fijadores de nitrógeno, éste puede actuar como aceptor de electrones reduciéndose a NH_3 .



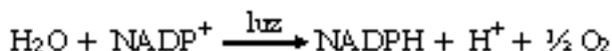
Generalizando aún más se puede formular la ecuación de la siguiente manera:



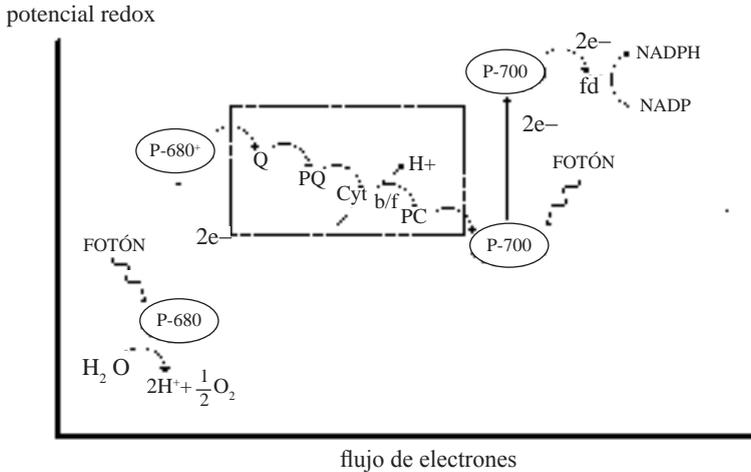
Ecuación de Hill. A mediados del siglo XX se confirmó que no era necesaria la presencia de CO_2 , para que ocurriera desprendimiento de oxígeno. Hill (1951) probó que en presencia de un aceptor electrónico artificial (A), cloroplastos aislados podían liberar O_2 por acción de la luz. Este hecho indica que el CO_2 no interviene en la etapa luminosa, sino que se reduce a hexosa en una etapa posterior.



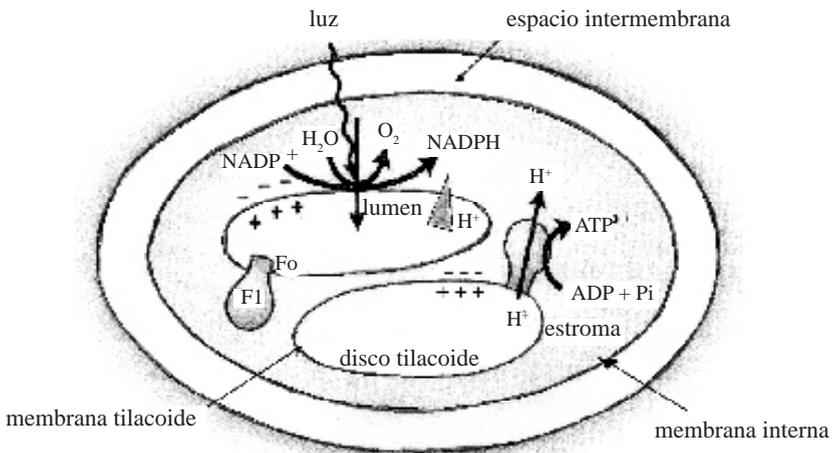
Se determinó que en todos los cloroplastos existe el mismo aceptor de electrones, NADP^+ , que los toma reduciéndose a NADPH , como se indica en la siguiente ecuación:



En la ecuación anterior los e- pasan de un nivel bajo de energía potencial (+ 0,816V en el H_2O) a uno mayor (-0,320V en el NADPH), requiriendo un aporte de energía luminosa proporcional al ΔE (diferencia entre la energía potencial E_0 entre el aceptor y el dador de e-).



Durante este proceso existe una etapa indicada dentro del rectángulo de puntos, en la cual los electrones se mueven hacia niveles más bajos de energía generando un gradiente electroquímico de protones (FPM), que es utilizado por las ATPsintasas de la membrana tilacoide para la síntesis de ATP, constituyendo un perfecto ejemplo de acoplamiento quimiosmótico.



Adaptado de Lodish, Berk, Zipursky, Matsudaira, Baltimore y Darnell (2002). *Biología celular y molecular*. Ed. Panamericana.

La formación de ATP acoplada al transporte electrónico fotoinducido, conocida como fotofosforilación, es el mecanismo que utilizan los organismos fotosintéticos para conservar la energía luminosa absorbida. Hace más de medio siglo, en 1954, se determinó que cloroplastos aislados expuestos a la luz en presencia de ADP y fosfato producen ATP.

Absorción de luz

La luz es una forma de radiación electromagnética que se propaga en forma de paquetes de energía llamados fotones. La energía de un fotón es directamente proporcional a la frecuencia ν y se calcula a través de la ecuación:

$$E = h \nu \quad \text{donde } h \text{ es la constante de Plank}$$

La longitud de onda λ , que es la inversa de la frecuencia ν , varía entre 400 y 700 nm para la luz visible.

La capacidad de un compuesto para absorber fotones depende de su estructura química.

El espectro de absorción de un compuesto indica su capacidad para absorber la luz, y se representa como un gráfico en función de la longitud de onda, en el cual los máximos indican el/los valor/es de λ a los que la sustancia absorbe energía. Cuando un compuesto absorbe energía lumínica pasa de su forma más estable a un estado excitado.

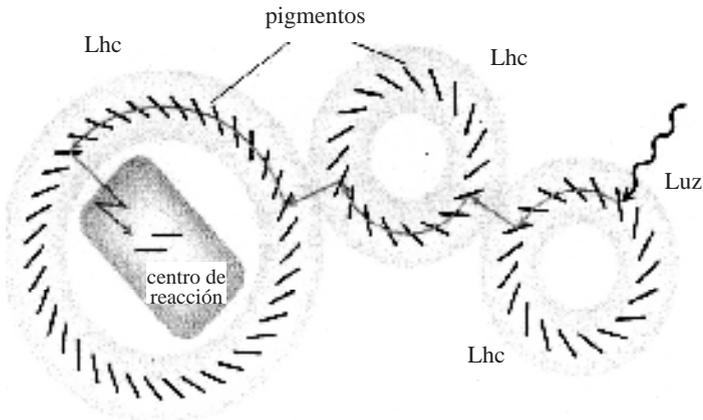
La absorción de luz se produce en forma de cuantos o fotones, y la longitud de onda a la que ocurre depende exclusivamente de la estructura química de la molécula. Sólo fotones de cierta longitud de onda (λ) pueden excitar un átomo o molécula debido a que la absorción de energía lumínica no ocurre en forma continua sino cuantificada.

Se define como estado excitado aquel en el que electrones de un átomo o molécula se elevaron a niveles superiores de energía por absorción de la energía de un fotón.

Una molécula excitada puede retornar a su estado inicial con emisión de energía, como luz (fluorescencia) o calor, o bien transmitiéndola a otra molécula.

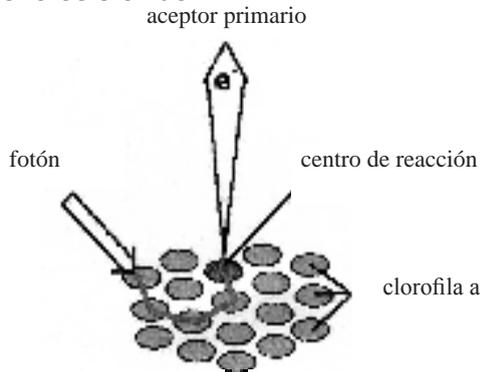
La transferencia de energía de un pigmento a otro ocurre por un mecanismo de resonancia denominado Förster. Este proceso sólo es posible cuando existe superposición de los espectros de absorción de los dos pigmentos involucrados.

Para que la transmisión de energía sea eficiente los pigmentos que interactúan deben estar ubicados dentro del complejo proteico de modo que su orientación sea la adecuada y haya suficiente proximidad entre ellos.



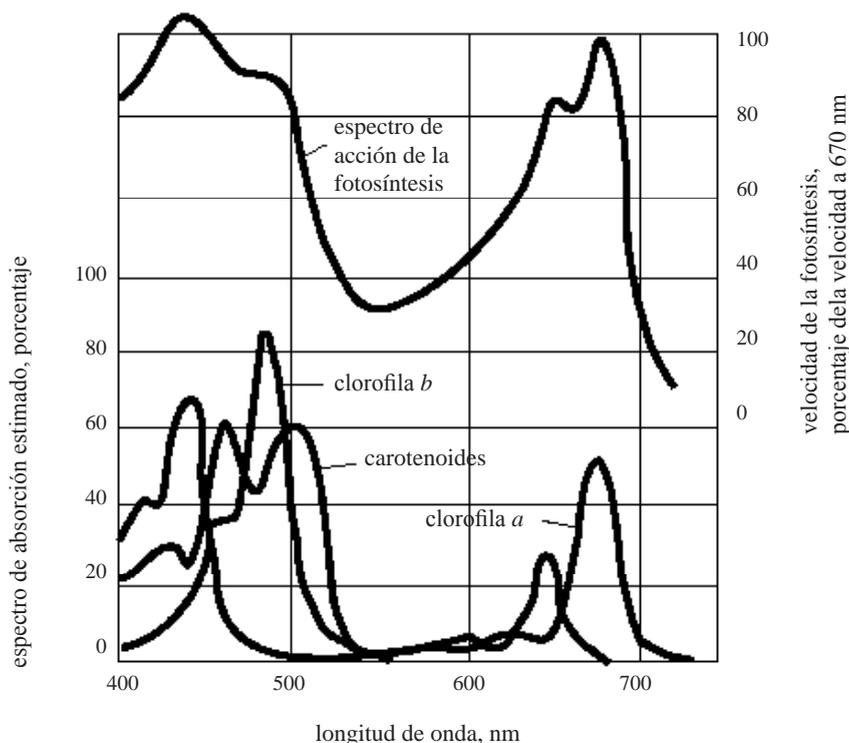
Una molécula excitada también puede oxidarse, cediendo e- a otra molécula (reacción fotoquímica).

Tal es el caso de las moléculas de clorofila a asociadas a los centros de reacción de los fotosistemas.

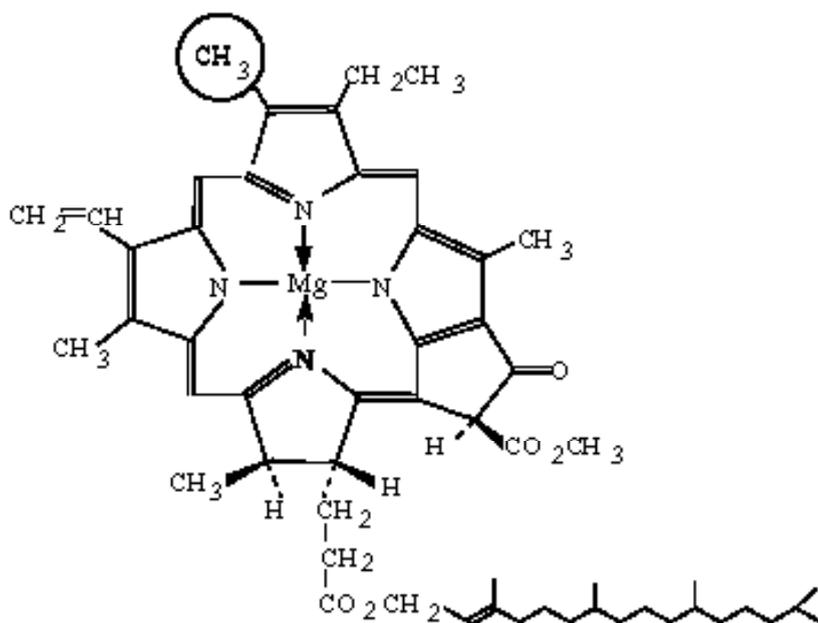


Pigmentos fotosintéticos

La capacidad de absorber luz depende de la estructura química. Todos los pigmentos relacionados con la fotosíntesis poseen sistemas extendidos de dobles enlaces conjugados, y es esta característica la que los habilitan para absorber luz visible. El color de las moléculas que absorben luz visible está determinado por las radiaciones que por su estructura particular, no pueden absorber. El siguiente dibujo muestra los espectros de absorción de los pigmentos más comunes:



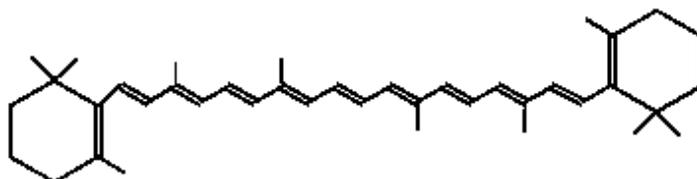
Las clorofilas son verdes. Las clorofilas a y b están presentes en todas las plantas superiores. Las clorofilas a y c son características de algas pardas y diatomeas. Las moléculas de clorofila se encuentran asociadas a proteínas a través de interacciones que afectan su espectro de absorción. La clorofila a pura (libre de proteína) presenta máximos de absorción a 663 y 420 nm. En células intactas muestra máximos a 660, 670, 678, 685 nm, debido precisamente sus diferentes estados de agregación con las proteínas a las que se asocia en la célula vegetal.



La clorofila b se diferencia estructuralmente de la clorofila a por un grupo formilo (aldehído) que reemplaza al grupo metilo señalado por el círculo en la fórmula de esta última.

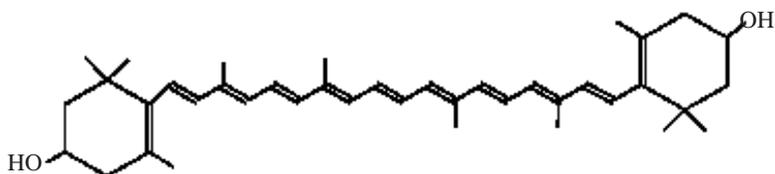
Los vegetales superiores y las algas fotosintéticas (verdes, rojas, pardas o púrpuras) contienen pigmentos accesorios:

Carotenos son pigmentos amarillos, rojos o púrpuras.



β -caroteno

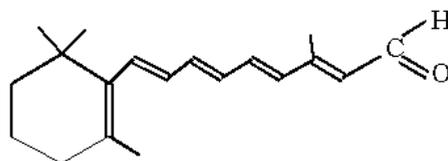
Xantófilas son carotenoides semejantes a los carotenos, de color amarillo, con un grupo hidroxilo en los anillos terminales, como la luteína.



luteína

Carotenos y xantofilas son los pigmentos más comunes en vegetales superiores.

En las bacterias fotosintéticas que no contiene carotenos, existen diterpenos como el retinal, que cumplen la función de absorber energía.



retinal

Las ficobilinas constituyen otro tipo de pigmento accesorio sólo presente en algas, de color azul o rojo. Presentan una estructura relacionada a las porfirinas, ya que son tetrapirroles lineales sin Mg.

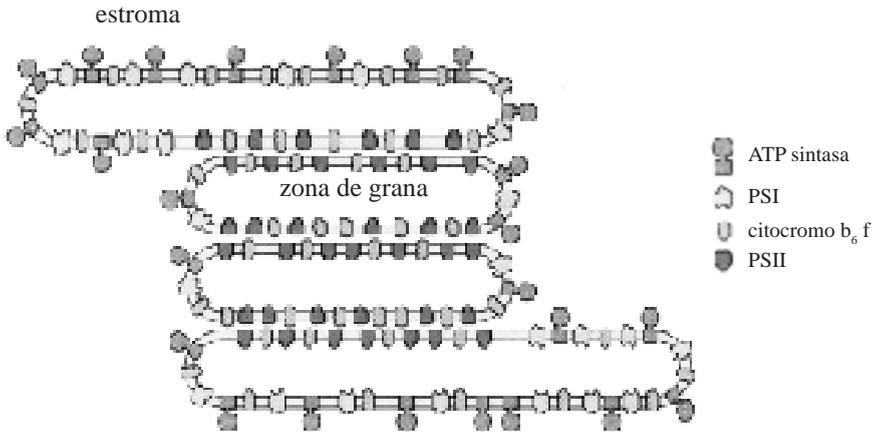
La presencia de pigmentos estructuralmente diferentes con capacidad para absorber radiaciones luminosas en diferentes zonas del espectro de luz visible permite a los organismos fotosintéticos un mejor aprovechamiento de la energía solar.

FOTOSISTEMAS

Ubicación de los pigmentos fotosintéticos

La membrana tilacoide, en la que ocurre la etapa lumínica de la fotosíntesis, está ubicada dentro del cloroplasto en dos arreglos diferentes:

formando discos apilados (grana), o bien como zonas no apiladas de mayor contacto con el estroma. En los vegetales superiores incluye cuatro clases de complejos proteicos: dos fotosistemas, un citocromo b_6f y una ATPsintasa.



Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Buchanan, Gruissem, Jones (2000).

En las plantas existen dos tipos de fotosistema llamados fotosistema I (PSI) y fotosistema II (PSII). Tal como surge del análisis de la figura anterior, los PSI son más abundantes en las zonas en contacto con el estroma, acompañados por las ATPsintasas, mientras los PSII, predominan en la grana, en las zonas en que los discos tilacoides tienen mayor área de contacto.

Los pigmentos fotosintéticos forman parte de los fotosistemas, agrupados dentro de dos estructuras funcionalmente diferentes: el centro cosechador de energía y el centro de reacción.

Fotosistema I (PSI). Contiene un centro cosechador de luz que incluye alrededor de 200 moléculas de clorofila a, 50 de clorofila b y 50-200 moléculas de carotenoides, además de un centro de reacción P_{700} . El nombre del centro de reacción está relacionado con la disminución que existe de absorbancia a una longitud de onda λ de 700 nm cuando esa molécula de clorofila a es oxidada por acción de la luz.

Se cree que PSI surgió primero durante la evolución, dado que las bacterias fotosintéticas poseen un solo fotosistema (semejante al I) por lo

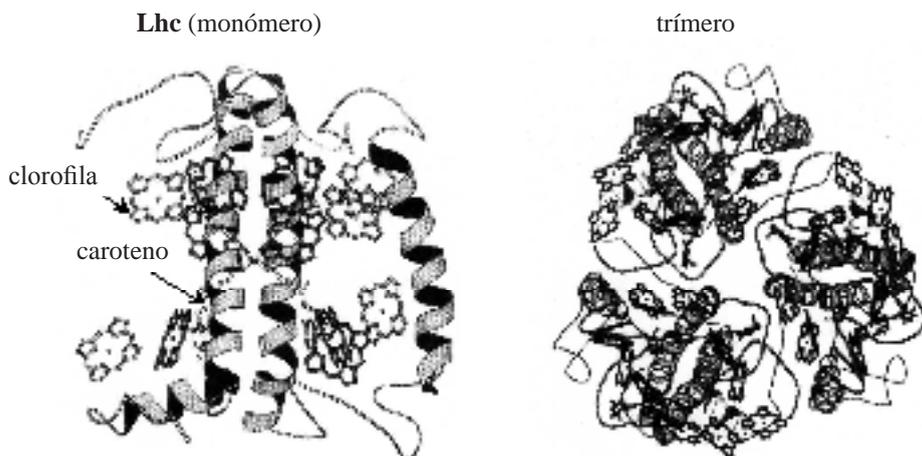
que no desprenden oxígeno. La capacidad de utilizar agua como reductor se desarrolló más tarde junto con la aparición del PSII.

Fotosistema II (PSII). Es responsable del desprendimiento de O_2 . Contiene los mismos centros cosechadores de luz que PSI, la diferencia está en el centro de reacción P_{680}^+

Centros cosechadores de energía (light harvesting center) (Lhc)

La proteína fijadora de pigmentos más común de la membrana tilacoide es LhcII (o Lhc2), estructurada en forma de tres hélices transmembrana, y representa cerca de la mitad del contenido proteico de esa membrana.

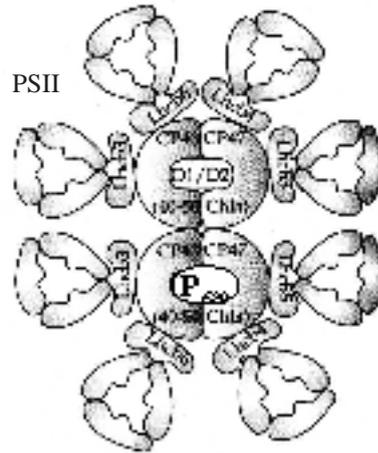
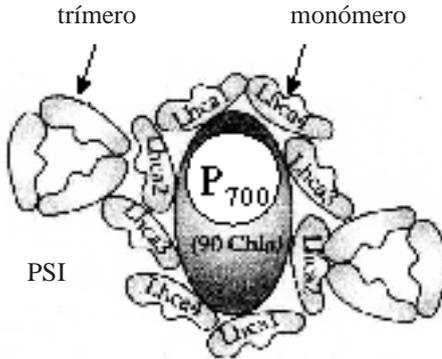
En general, las tres hélices de LhcII fijan una docena de moléculas de clorofilas a y b además de dos moléculas de carotenos tal como puede apreciarse en la figura ubicada a la izquierda. Los complejos proteicos Lhc se pueden organizar como trímeros tal como se esquematiza en la figura a la derecha, y se ubican rodeando el centro de reacción del fotosistema.



Adaptado de *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. Buchanan, Gruissem, Jones (2000).

Los estudios más recientes sobre la estructura de los fotosistemas (Carpita, 2000) sugieren las siguientes distribuciones como más probables:

En PSI, un complejo proteico central que incluye alrededor de 90 moléculas de clorofila a, actúa como centro de reacción P_{700} y se encuentra rodeado por complejos Lhc con sitios fijadores para ambas clorofilas (a y b) y otros pigmentos.



Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Buchanan, Gruissem, Jones (2000).

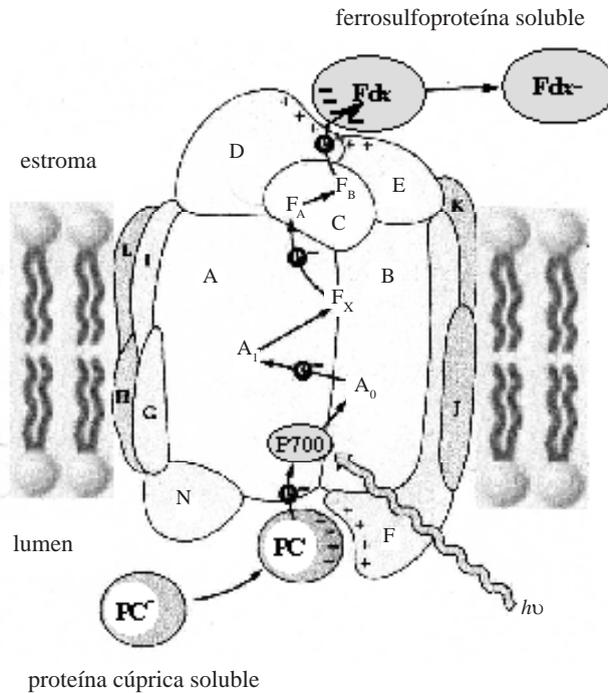
En PSII, una estructura central formada por proteínas CP43 y CP47 que fijan clorofila a, está fuertemente asociada al complejo proteico D1/D2 que incluye el centro de reacción P_{680} . Esa estructura central también está rodeada por complejos Lhc.

La distribución de la energía absorbida por los centros cosechadores de luz entre ambos fotosistemas, parece estar regulada a través de la fosforilación de Lhc. La carga negativa que resulta de ella promueve una disminución en el apilamiento de discos por repulsión electrostática, impulsando al mismo tiempo la migración de los Lhc negativamente cargados a zonas de la membrana en contacto con el estroma donde abunda PSI, activando a estos últimos.

Centros de reacción

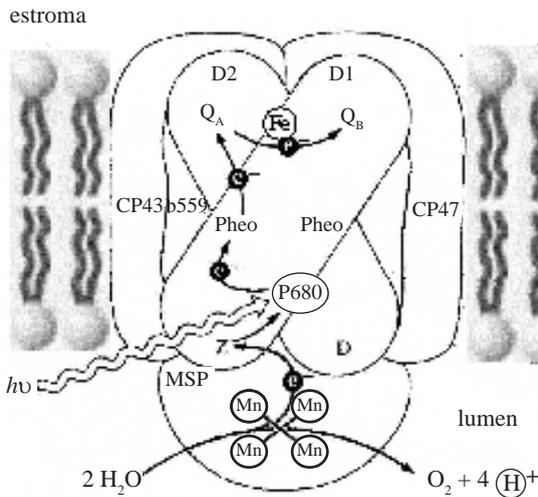
Existen modelos actualmente aceptados de la estructura de los centros de reacción, en los que se describe la ubicación de los diferentes transportadores de electrones.

El centro de reacción de PSI contiene complejos proteicos Fe-S como aceptores fijos de e⁻. Durante la etapa luminosa los e⁻ son transferidos desde el P₇₀₀ a una molécula de clorofila A₀, luego a una filoquinona A₁ y de ella a otros centros Fe-S (F_X, F_A y F_B). Finalmente son transferidos a la hierro-sulfoproteína soluble ferredoxina (Fdx). P₇₀₀⁺ recibe un e⁻ que la plastocianina reducida trae desde PSII. Algunas subunidades proteicas del centro de reacción de PSI como F, D y E presentan sitios fijadores para los sustratos transportadores de electrones.



Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Buchanan, Gruissem, Jones (2000).

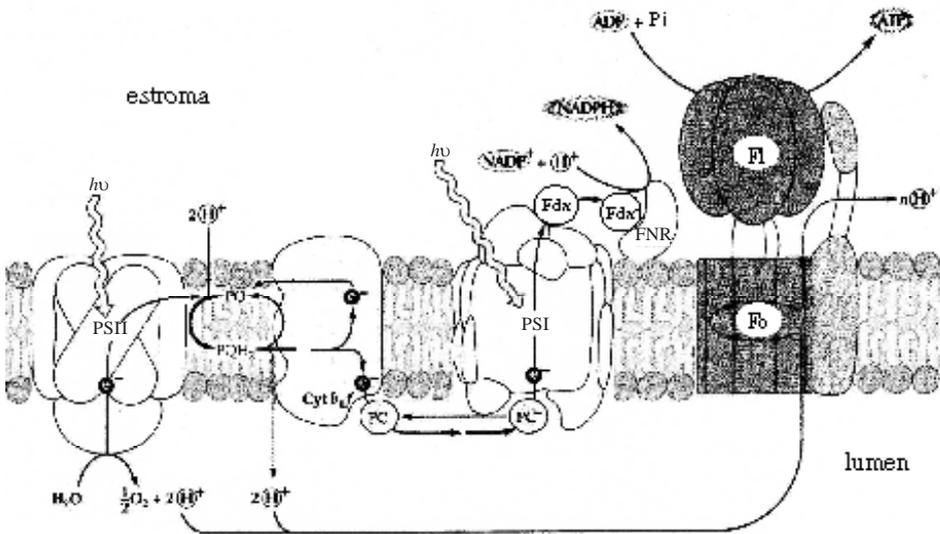
En el centro de reacción de PSII los transportadores de e⁻ están fijados en una estructura proteica con dos brazos (D1 y D2). En presencia de luz los electrones son transferidos desde P₆₈₀ a la feofitina (Pheo), y luego sucesivamente a dos plastoquinonas Q_A y Q_B. P₆₈₀⁺ es reducido por Z, un residuo de tirosina en la subunidad D1. Un agregado proteico que contiene Mn es responsable de la oxidación del agua. CP43 y CP47 son proteínas fijadoras de clorofila a.



Adaptado de Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Buchanan, Gruissem, Jones (2000).

En las células fotosintéticas que liberan oxígeno los dos fotosistemas interactúan para producir velocidades elevadas de desprendimiento de oxígeno. En PSI y PSII ocurren simultáneamente dos conjuntos de reacciones relacionadas con absorciones de energía a diferente λ máxima, alcanzándose de esta manera un máximo de eficiencia fotosintética.

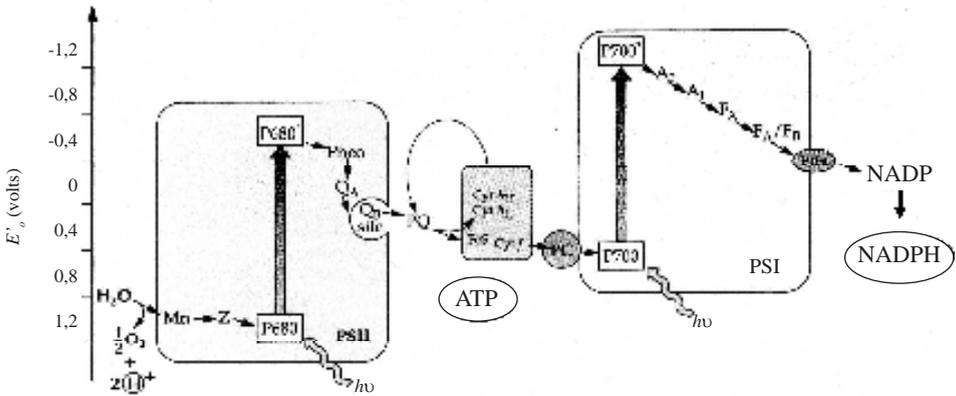
Cuatro complejos proteicos de la membrana tilacoide, PSII, PSI, citocromo $b_6 f$ y ATPsintasa, intervienen en el proceso de transporte de electrones desde el agua, cuya fotólisis ocurre en PSII, hasta NADP^+ que recibe los electrones de PSI a través de la ferredoxina, reduciéndose a NADPH.



La distribución de estos complejos proteicos en la membrana tilacoide requiere la existencia de transportadores de e- que los conecten. Se ha demostrado que ese rol está a cargo de dos moléculas, plastoquinona y plastocianina. Otra proteína soluble del estroma, la ferredoxina (Fdx), actúa como aceptor electrónico a la salida de PSI, y transfiere finalmente el electrón al NADP⁺ con la ayuda de la enzima ferredoxin-NADP⁺ reductasa FNR, cuya coenzima FAD recibe un e- para pasar a una forma semiquinona y luego otro para llegar al estado reducido FADH₂. FNR transfiere esos dos e- al NADP⁺ reduciéndolo a NADPH. Durante una etapa de esta transferencia de e-, se traslocan protones generando un gradiente electroquímico (FPM) conformación de ATP.

Este proceso, que produce ATP y NADPH, se conoce como foto-fosforilación acíclica.

En todos los organismos fotosintéticos, capaces de absorber luz, el flujo de electrones se verifica en contra del gradiente normal de potenciales estándar de óxido-reducción de los pares de sistemas dador (H₂O)-aceptor (NADP⁺). Este proceso sólo es posible en presencia de luz, que aporta la energía que lo impulsa.

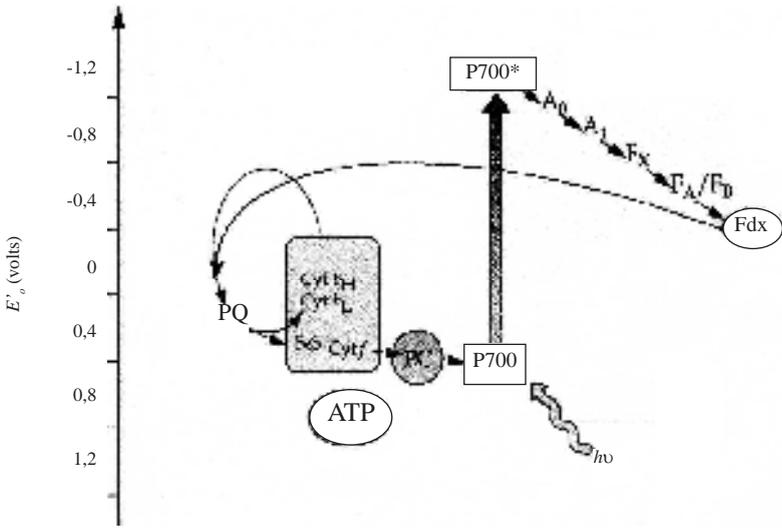


En el esquema anterior, «esquema Z», correspondiente a la fotofosforilación acíclica, se observa la cooperación de ambos fotosistemas en este proceso.

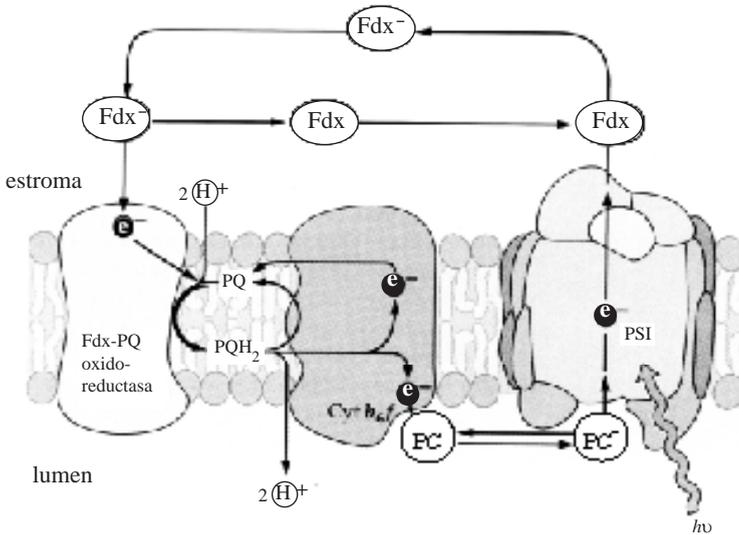
Se indican los valores de los potenciales de reducción estándar de los transportadores de electrones, pudiendo comprobarse que los electrones proporcionados por el agua, de menor energía deben aumentarla para reducir el NADP⁺.

En la cadena de transporte de esos electrones sólo existe un segmento, desde P₆₈₀ hasta P₇₀₀, en el que los mismos son transferidos desde un nivel mayor a uno de menor energía (E₀[']), con la consiguiente traslocación de protones que origina FPM, y por ende síntesis de ATP. La plastocianina (PC) una proteína cúprica soluble, es reducida por el cit *f* de PC Cu⁺² a PC Cu⁺¹, y es el transportador encargado de reducir P₇₀₀ luego de su oxidación por acción de la luz.

El transporte acíclico de electrones permite relacionar la evolución de oxígeno con la producción de NADPH y de ATP. En la membrana tilacoide de los cloroplastos también puede ocurrir por acción de la luz, una forma de transporte cíclico de e⁻ que se conoce como fotofosforilación cíclica.



Este mecanismo parece estar directamente relacionado con la necesidad de ATP por parte de la planta para fijar CO_2 . En este proceso sólo actúa PSI. Se cree que la Fdx actúa como cofactor de Fdx-PQ óxido-reductasa, una enzima que le permite transferir e^- a la PQ, y cuya estructura no totalmente dilucidada.



BIBLIOGRAFÍA

- BUCHANAN, B; W GRUISSEM and R JONES. 2000. **Biochemistry and Molecular Biology of Plants**. Ed. Amer. Soc. of Plant Biology-USA.
- LEHNINGER, A.; D NELSON y M COX. 2001. **Principios de Bioquímica**. Ed. Omega, Barcelona.
- LEICACH, SR. 2006. **Alelopatía. Interacciones químicas en la comunicación y defensa de plantas**. EUDEBA, Argentina.
- LODISH, H; A BERK; SL ZIPURSKY; P MATSUDAIRA; D BALTIMORE y J DARNELL. 2002. **Biología Celular y Molecular**. Editorial Panamericana. España.
- STRYER, L. 1993. **Bioquímica**. 5ª Ed. Reverté.

*Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de julio de 2011*

ORIENTACIÓN GRÁFICA EDITORA SRL

Gral. Rivas 2442 - C1417FXD Buenos Aires - Argentina
Tel./Fax (011) 4501-5427 / 4504-4851
e-mail:sergiowaldman@yahoo.com.ar
www.ogredit.com.ar

ISBN 978-987-3738-37-1



Las relaciones entre la estructura y el rol de los metabolitos primarios y secundarios en la fisiología y estrategias defensivas de los organismos vivos resultan fundamentales en disciplinas en las que éstos son el objeto de estudio. Las características particulares y únicas de cada tipo de célula, dependen del tipo de biomoléculas que interactúan para formar cada una de sus estructuras. Además de los metabolitos primarios relacionados con la formación de biomasa, existen otras biomoléculas presentes en mucha menor proporción en los organismos vivos, los metabolitos secundarios, que cumplen roles determinantes en la interacción de los mismos con el medio ambiente.

El conocimiento integrado de las bases moleculares de la vida es imprescindible en la realidad actual, ante las evidencias de polución y degradación de los ecosistemas debidos a la actividad humana. Su aplicación para el desarrollo de formas sustentables de manejo agrícola y forestal, y de mecanismos para revertir parte del daño ya ocasionado constituye la base para asegurar la conservación de la biodiversidad y evitar o al menos disminuir futuros daños.



**EDITORIAL FACULTAD AGRONOMÍA
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**