

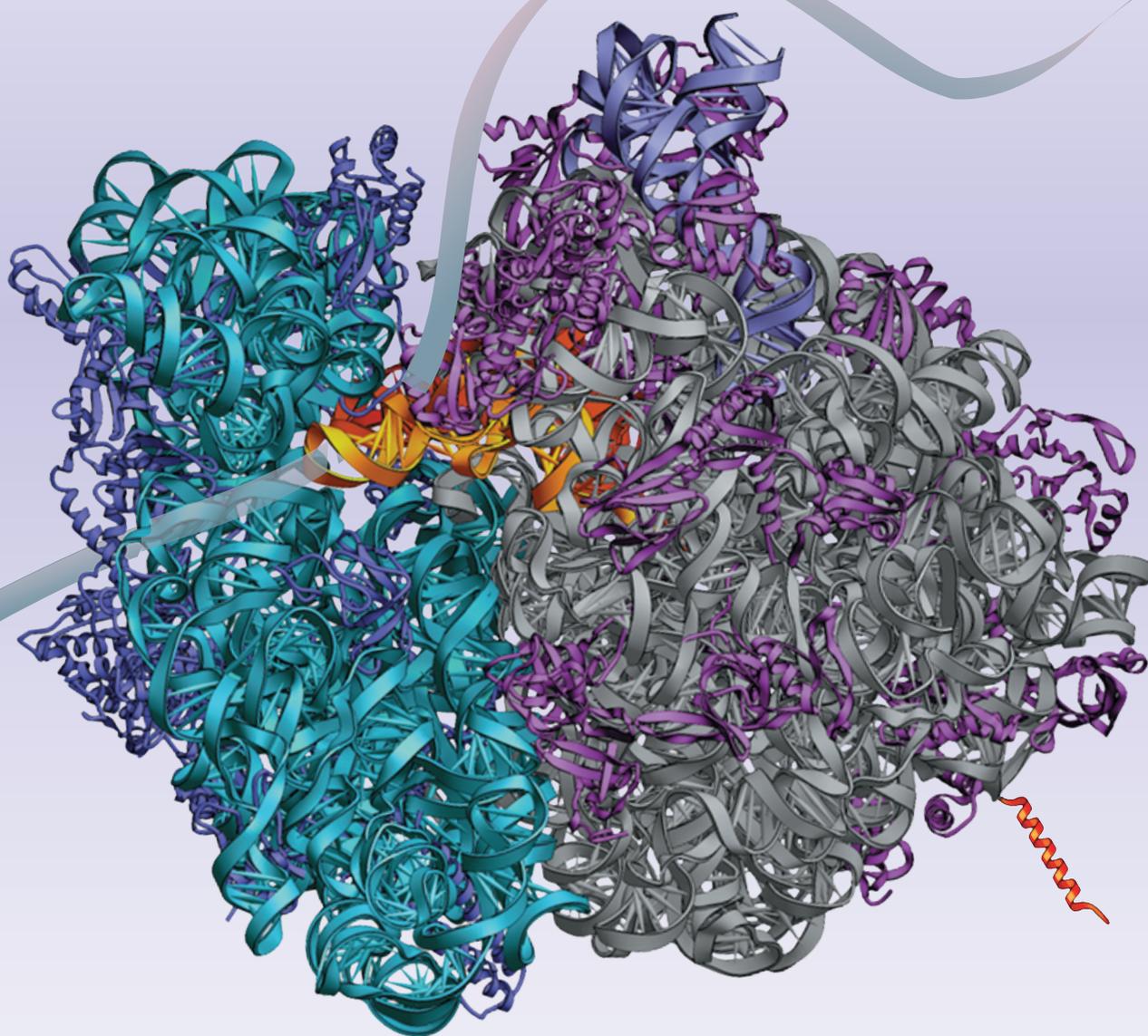
CUARTA EDICIÓN (Correspondiente a la quinta edición original)

# BIOQUÍMICA

LIBRO DE TEXTO CON APLICACIONES CLÍNICAS

THOMAS M. DEVLIN

Volumen I



EDITORIAL REVERTÉ

# ABREVIATURAS EN BIOQUÍMICA

A (o Ade)	adenina	$K_m$	constante de Michaelis–Menten
Ab	anticuerpo	LDL	lipoproteína de baja densidad
ACP	proteína transportadora de acilo	Leu	leucina
ACTH	hormona adrenocorticotrópica	Lys	lisina
acil coA	derivado acilo de CoA	m	mili ( $10^{-3}$ )
ADH	hormona antidiurética	M	molar
ADP	adenosina difosfato	MB	metabolismo basal
Ag	antígeno	Mb	mioglobina
Ala	alanina	MbO <sub>2</sub>	oximioglobina
ALA	ácido aminolevulínico	Met	metionina
AMP	adenosina monofosfato	Met Hb	methemoglobina
cAMP	AMP cíclico	mol	mol
cAMP (cyclic AMP)	adenosina 3',5'-monofosfato cíclico	NAD <sup>+</sup>	nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada)
Arg	arginina	NADH	nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida)
ARS	secuencia de replicación autónoma	NADP <sup>+</sup>	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma oxidada)
Asn	asparagina	NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida)
Asp	aspartato	PC	fosfatidil colina
ATP	adenosina trifosfato	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
bp	par de bases	PE	fosfatidiletanolamina
C (o Cyt)	citiosina	PEP	fosfoenolpiruvato
CaM	calmodulina	PG	prostaglandina
CAP	proteína activadora de gen por catabolito	Phe	fenilalanina
CDP	citidina difosfato	PI	fosfatidilinositol
CMP	citidina monofosfato	PLP	piridoxal 5-fosfato
CTP	citidina trifosfato	P <sub>i</sub>	ortofosfato inorgánico
CoA o CoASH	coenzima A	PP <sub>i</sub>	pirofosfato inorgánico
CoQ	coenzima Q (ubiquinona)	Pro	prolina
Cys	cisteína	PRPP	fosforribosilpirofosfato
d	2'-desoxirribo	RER	retículo endoplasmático rugoso
dd	didesoxi	RF	factor de liberación
Da	Dalton	RFLP	polimorfismo en la longitud del fragmento de restricción
DHF	dihidrofolato	RDA	asignaciones dietéticas recomendadas
DNA	ácido desoxirribonucleico	RE	retículo endoplasmático
Dol	dolicol	RNA	ácido ribonucleico
dopa	3,4-dihidroxi fenilalanina	mRNA	RNA mensajero
dTDP	timidina difosfato	rRNA	RNA ribosómico
dTMP	timidina monofosfato	tRNA	RNA de transferencia
dTTP	timidina trifosfato	RNasa	ribonucleasa
DPN <sup>+</sup>	véase NAD <sup>+</sup>	RQ	cociente respiratorio (producción de CO <sub>2</sub> /consumo de O <sub>2</sub> )
DPNH	véase NADH	S	unidad Svedberg
EF	factor de alargamiento	Ser	serina
FAD	flavina adenina dinucleótido (forma oxidada)	SH	sulfhidrilo
FADH <sub>2</sub>	flavina adenina dinucleótido (forma reducida)	SnRNA	RNA nuclear pequeño
Fp	flavoproteína	SnRNP	ribonucleoproteína nuclear pequeña
G	energía libre de Gibbs	SSB	proteína de unión a cadena sencilla
G (o Gua)	guanina	T (o Thy)	timina
Gal	galactosa	TCA	ciclo de los ácidos tricarbónicos (ciclo de Krebs)
GDP	guanosina difosfato	TF	factor de transcripción
Glc	glucosa	TG	triacilglicerol
Gln	glutamina	THF	ácido tetrahidrofólico
Glu	glutamato	Thr	treonina
Gly	glicina	TPN <sup>+</sup>	véase NADP <sup>+</sup>
GMP	guanosina monofosfato	TPNH	véase NADPH
GTP	guanosina trifosfato	TPP	tiamina pirofosfato
GSH	glutación	Trp	triptófano
Hb	hemoglobina	TTP	timidina trifosfato
HbCO	hemoglobina ligada a monóxido de carbono	Tyr	tirosina
HbO <sub>2</sub>	oxihemoglobina	U (o Ura)	uracilo
HDL	lipoproteína de alta densidad	UDP	uridina difosfato
HMG CoA	$\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril CoA	UDP-galactosa	uridina difosfato galactosa
hnRNA	RNA nuclear heterogéneo	UDP-glucosa	uridina difosfato glucosa
HX	hipoxantina	UMP	uridina monofosfato
IDL	lipoproteína de densidad intermedia	UTP	uridina trifosfato
IF	factor de inicio	Val	valina
IgG	inmunoglobulina G	VLDL	lipoproteína de muy baja densidad
Ile	isoleucina	YAC	cromosoma artificial de levadura
IP <sub>3</sub> (Ins P <sub>3</sub> )	inositol 1,4,5 trifosfato		
IDP	inosina difosfato		
IMP	inosina monofosfato		
IS	secuencia de inserción		
ITP	inosina trifosfato		

# BIOQUÍMICA

LIBRO DE TEXTO CON  
APLICACIONES CLÍNICAS

---

Cuarta edición

## Volumen I

COORDINADA POR

Thomas M. Devlin, Ph.D.

Professor Emeritus  
Department of Biochemistry  
School of Medicine  
MCP-Hahnemann University  
Philadelphia, Pennsylvania



EDITORIAL REVERTÉ, S. A.

Barcelona - Bogotá - Buenos Aires - Caracas - México

*Título de la obra original:*

**Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Fifth Edition**

*Edición original en lengua inglesa publicada por:*

**John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, New Jersey 07030 – USA.**

**Copyright © John Wiley & Sons, Inc.**

*Versión española por:*

**Dr. Francesc Canals<sup>[1]</sup>**

**Dr. Claudi M. Cuchillo<sup>[2]</sup>**

**Dra. Sònia Segura<sup>[2]</sup>**

**Dr. Pere Suau<sup>[2]</sup>**

*Revisada por:*

**Dr. Claudi M. Cuchillo<sup>[2]</sup>**

<sup>[1]</sup> INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON DE BARCELONA

<sup>[2]</sup> DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOLOGIA MOLECULAR. UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

*Edición en español:*

**© EDITORIAL REVERTÉ, S. A., 2004**

**Edición en papel:**

ISBN: 978-84-291-7211-9 Volumen I

ISBN: 978-84-291-7213-3 Obra completa

**Edición e-book (PDF):**

ISBN 978-84-291-9657-3

*Propiedad de:*

**EDITORIAL REVERTÉ, S. A.**

**Loreto, 13-15, Local B**

**08029 Barcelona – España**

Tel: (34) 93 419 33 36

e-mail: [reverte@reverte.com](mailto:reverte@reverte.com)

Internet: <http://www.reverte.com>

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

A Marjorie,  
mi mejor amiga, compa#era y amada esposa.

---





# AUTORES

**Carol N. Angstadt, Ph.D.**

Professor Emerita  
Department of Arts and Sciences  
MCP Hahnemann University  
490 S. Old Middletown Road  
Media, PA 19063  
Email: angstadt@drexel.edu

**William Awad, JR., M.D., Ph.D.**

Professor  
Departments of Medicine and  
of Biochemistry  
University of Miami School of Medicine  
PO Box 016960  
Miami, FL 33101  
Email: wawad@med.miami.edu

**Diana S. Beattie, Ph.D.**

Professor and Chair  
Department of Biochemistry  
West Virginia University School  
of Medicine  
PO Box 9142  
Morgantown, WV 26506-9142  
Email: dbeattie@hsc.wva.edu

**Stephen G. Chaney, Ph.D.**

Professor  
Departments of Biochemistry and Biophysics,  
and of Nutrition  
School of Medicine CB# 7260  
University of North Carolina at Chapel Hill  
Mary Ellen Jones Building  
Chapel Hill, NC 27599-7260  
Email: stephen\_chaney@med.unc.edu

**Marguerite W. Coomes, Ph.D.**

Associate Professor  
Department of Biochemistry  
and Molecular Biology  
Howard University College of Medicine  
520 W Street, N.W.  
Washington, DC 20059-0001  
Email: mcoomes@fac.howard.edu

**Joseph G. Cory, Ph.D.**

Professor and Chair  
600 Moye Blvd  
Department of Biochemistry  
Brody School of Medicine  
East Carolina University  
Greenville, NC 27858-4354  
Email: coryjo@mail.ecu.edu

**David W. Crabb, M.D.**

John B. Hickam Professor and Chair  
Department of Medicine  
Indiana University School of Medicine  
Emerson Hall 317  
545 Barnhill Drive  
Indianapolis, IN 46202-5124  
Email: dcrabb@iupui.edu

**Thomas M. Devlin, Ph.D.**

Professor Emeritus  
Department of Biochemistry  
School of Medicine  
MCP Hahnemann University  
159 Greenville Court  
Berwyn, PA 19312-2071  
Email: tdevlin@drexel.edu

**John E. Donelson, Ph.D.**

Professor and Head  
Department of Biochemistry  
University of Iowa College of Medicine  
Bowen Science Building  
Iowa City, IA 52242-0001  
Email: john-donelson@uiowa.edu

**Howard J. Edenberg, Ph.D.**

Chancellor's Professor  
Department of Biochemistry and Molecular  
Biology  
Indiana University School of Medicine  
635 Barnhill Drive, Med. Sci. 4063  
Indianapolis, IN 46202-5122  
Email: edenberg@iupui.edu

**Robert H. Glew, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry  
and Molecular Biology  
Basic Medical Science Building, Room 249  
School of Medicine  
University of New Mexico  
915 Camino de Salud NE  
Albuquerque, NM 87131-5221  
Email: rglew@salud.unm.edu

**Dohn G. Glitz, Ph.D.**

Professor Emeritus  
Department of Biological Chemistry  
UCLA School of Medicine  
11260 Barnett Valley Road  
Sebastopol, CA 95472  
Email: dglitz@biochem.medsch.ucla.edu

**Robert A. Harris, Ph.D.**

Distinguished Professor  
Showalter Professor and Chair  
Department of Biochemistry  
and Molecular Biology  
Indiana University School of Medicine  
635 Barnhill Drive  
Indianapolis, IN 46202-5122

Email: raharris@iupui.edu

**Ulrich Hopfer, M.D., Ph.D.**

Professor  
Department of Physiology and Biophysics  
Case Western Reserve University  
10900 Euclid Ave.  
Cleveland, OH 44106-4970

Email: uxh@po.cwru.edu

**Michael N. Liebman, Ph.D.**

Director of Computational Biology  
University of Pennsylvania Cancer Center  
Abramson Family Cancer Research Institute  
511 BRB II/III  
University of Pennsylvania School  
of Medicine  
421 Curie Boulevard  
Philadelphia, PA 19104

Email: liebmanm@mail.med.upenn.edu

**Gerald Litwack, Ph.D.**

Professor and Chair  
Department of Biochemistry and Molecular  
Pharmacology  
Jefferson Medical College  
Thomas Jefferson University  
233 South 10th Street  
Philadelphia, PA 19107

Email: gerry.litwack@mail.tju.edu

**Bettie Sue Siler Masters, Ph.D.**

Robert A. Welch Professor of Chemistry  
Department of Biochemistry  
University of Texas Health Science Center  
at San Antonio  
7703 Floyd Curl Drive  
San Antonio, TX 78229-3900

Email: masters@uthscsa.edu

**J. Denis McGarry, Ph.D.**

Professor  
Departments of Internal Medicine  
and of Biochemistry  
University of Texas Southwestern Medical  
Center at Dallas  
Bldg. G5, Room 210  
5323 Harry Hines Blvd  
Dallas, TX 75235-9135

Email: dmccgar@mednet.swmed.edu

**Richard T. Okita, Ph.D.**

Professor and Associate Chair  
Department of Pharmaceutical Science  
Washington State University  
PO Box 646534  
Pullman, WA 99164-6534

Email: okitar@wsu.edu

**Francis J. Schmidt, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry  
School of Medicine  
Univ. of Missouri-Columbia  
M121 Medical Sciences  
Columbia, MO 65212-0001

Email: schmidt@missouri.edu

**Thomas J. Schmidt, Ph.D.**

Professor  
Department of Physiology and Biophysics  
University of Iowa College of Medicine  
5-610 Bowen Science Building  
Iowa City, IA 52242-1109

Email: thomas-schmidt@uiowa.edu

**Richard M. Schultz, Ph.D.**

Professor  
Division of Molecular and Cellular  
Biochemistry  
Department of Cell Biology, Neurobiology,  
and Anatomy  
Stritch School of Medicine  
Loyola University of Chicago  
2160 South First Avenue  
Maywood, IL 60153

Email: rschult@lumc.edu

**Nancy B. Schwartz, Ph.D.**

Professor  
Departments of Pediatrics and of  
Biochemistry and Molecular Biology  
University of Chicago, MC 5058  
5841 S. Maryland Ave.  
Chicago, IL 60637-1463

Email: n-schwartz@uchicago.edu

**Thomas E. Smith, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry  
and Molecular Biology  
College of Medicine  
Howard University  
520 W Street, N.W.  
Washington, DC 20059

Email: tsmith@fac.howard.edu

**Gerald Soslau, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry  
School of Medicine, M.S. 344  
MCP Hahnemann University  
245 North 15<sup>th</sup> Street  
Philadelphia, PA 19102-1192  
Email: Gerald.Soslau@drexel.edu

**Daniel L. Weeks, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry  
University of Iowa College of Medicine  
Bowen Science Building  
Iowa City, IA 52242  
Email: daniel-weeks@uiowa.edu

**Stephen A. Woski, Ph.D.**

Associate Professor  
Department of Chemistry  
University of Alabama  
Box 870336  
Tuscaloosa, AL 35487-0336  
Email: swoski@bama.ua.edu

**J. Lyndal York, Ph.D.**

Professor  
Department of Biochemistry and Molecular  
Biology  
College of Medicine  
University of Arkansas for Medical Science  
4301 W. Markham St.  
Little Rock, AR 72205-7199  
Email: yorklyndal@uams.edu





# PREFACIO

Los objetivos de la quinta edición del Libro de Texto de Bioquímica con Aplicaciones Clínicas son: presentar una discusión clara y precisa de la bioquímica de las células de mamífero y, cuando esté justificado, de células procarióticas y eucarióticas; relacionar los hechos bioquímicos a nivel celular con los procesos fisiológicos que tienen lugar en el animal entero; y citar ejemplos de procesos bioquímicos anormales en enfermedades humanas. Estos continúan siendo los mismos que en anteriores ediciones. La amplitud y profundidad de la presentación deberían satisfacer los requerimientos de la mayor parte de cursos de bioquímica. Los temas incluidos se seleccionaron para cubrir las áreas esenciales tanto de la bioquímica como de la química fisiológica para estudiantes de licenciatura, a nivel de graduado y para cursos de bioquímica especiales en escuelas profesionales. Dado que la aplicación de la bioquímica es tan importante para la medicina humana, el texto continúa teniendo un énfasis decisivo sobre la bioquímica de las células de mamífero. Se presenta información sobre investigaciones bioquímicas en procariotas y otros eucariotas cuando estos estudios son la fuente primera de conocimiento sobre el tema. El libro de texto está organizado y escrito de tal manera que se puede presentar según cualquier secuencia de temas que considere oportuna el profesor.

Los rápidos avances en el conocimiento en las ciencias biológicas, debido especialmente a las técnicas de la biología molecular, y la continua evolución de los cursos de bioquímica, requirieron un replanteamiento crítico de la secuencia de temas y del contenido de cada capítulo de la anterior edición. Tanto editor como contribuyentes buscaron información a partir de enseñantes de bioquímica en esta revisión no excluyéndose parte alguna de la evaluación. El resultado fue una decisión de cambiar la secuencia del material pero mantener la división del material en los mismos capítulos, excepto para combinar en un solo capítulo la presentación de las estructuras de los ácidos nucleicos. Se eliminó el capítulo sobre Transporte de gases y regulación del pH ya que muy pocos cursos de bioquímica incluyen este tema. Se revisó y puso al día cada capítulo con inclusión de abundante información nueva y eliminación de algún material.

El contenido de la quinta edición (cuarta en español) se divide en cinco secciones, en la que se agrupan temas relacionados. La **Parte I, Estructura de macromoléculas**, contiene un capítulo de introducción sobre la estructura celular, seguido por capítulos sobre estructura de ácidos nucleicos y proteínas. La **Parte II, Transmisión de la información**, describe la síntesis de las principales macromoléculas celulares es decir, DNA, RNA y proteínas. Se incluye un capítulo sobre biotecnología ya que la información proveniente de este área ha tenido un impacto de gran significación sobre el desarrollo de nuestra base actual de conocimientos.

La Parte II concluye con un capítulo sobre la Regulación de la Expresión Génica en la que se presentan mecanismos tanto de procariotas como de eucariotas. La **Parte III, Funciones de proteínas**, se inicia con una presentación de la relación estructura-función de cuatro familias principales de proteínas. Éste es seguido por una discusión sobre los enzimas incluyéndose un capítulo separado para los citocromos P450. La Parte III concluye con una presentación de la estructura y función de membranas. La **Parte IV, Rutas metabólicas y su control**, empieza con una discusión de la bioenergética seguida por capítulos separados sobre la síntesis y degradación de glúcidos, lípidos, aminoácidos y nucleótidos purínicos y pirimidínicos. Esta parte se completa con un capítulo sobre la integración de estas rutas en humanos. La **Parte V, Procesos fisiológicos**, cubre aquellas áreas propias de células y tejidos de mamíferos empezando con dos capítulos sobre hormonas que ponen de relieve sus funciones bioquímicas en tanto que mensajeros y un capítulo sobre biología molecular de la célula que contiene una discusión sobre los cuatro sistemas transductores de señales más importantes. El libro de texto concluye con presentaciones del metabolismo del hierro y del hemo, digestión y absorción de los constituyentes nutricionales básicos y principios de nutrición humana.

Las **ilustraciones** se ha revisado y puesto al día en los casos que era necesario y se han añadido muchas figuras nuevas entre las que se incluyen una serie de estructuras proteicas publicadas recientemente. El dicho “una figura vale mil palabras” es totalmente adecuado y animamos al lector a estudiar las ilustraciones ya que se han incluido para clarificar aspectos confusos de un tema.

En cada capítulo se presenta la pertinencia del tema a procesos de la vida humana en las **Aplicaciones clínicas** que describen la bioquímica aberrante de los estados patológicos. En los últimos años se han documentado las bases genéticas y bioquímicas de muchas enfermedades por lo que se han incluido diversas aplicaciones nuevas. No se ha intentado una revisión de todas las enfermedades principales sino más bien presentar ejemplos de procesos patológicos en los que están bien establecidas las ramificaciones de los procesos bioquímicos afectados. En las aplicaciones se incluyen referencias para facilitar la exploración del tema en mayor detalle. En algunos casos se presentan problemas clínicos similares en diferentes capítulos, si bien cada uno desde una perspectiva diferente. Toda la información bioquímica pertinente se presenta en el texto principal por lo que la comprensión del material no requiere una lectura de las aplicaciones. En algunos casos se discuten condiciones clínicas como parte del texto principal debido a la significación de la enfermedad para un conocimiento del proceso bioquímico.

Cada capítulo concluye con un conjunto de **Preguntas y respuestas**. Se ha mantenido el formato de elección múltiple debido a que es útil para que los estudiantes autoevalúen su conocimiento y porque son del tipo utilizado en los exámenes nacionales en los Estados Unidos. Se han añadido preguntas nuevas que incluyen aspectos clínicos así como preguntas para la resolución de problemas. Se acompañan respuestas breves comentadas.

El apéndice, **Repaso de química orgánica**, está diseñado como una referencia rápida para la nomenclatura y estructuras de las moléculas orgánicas encontradas en la bioquímica y su finalidad no es la de ser una revisión exhaustiva de la química orgánica. El material se presenta en el Apéndice y no al principio de los capítulos que tratan de las diferentes moléculas biológicamente importante. El lector debería familiarizarse con el contenido del Apéndice para utilizarlo seguidamente como una referencia rápida al leer secciones relacionadas en el texto principal.

Continuamos creyendo que un **libro de texto con múltiples autores** es la mejor aproximación para conseguir una presentación precisa y actualizada de la bioquímica. Cada autor está implicado de forma activa en la enseñanza de la bioquímica en una facultad de medicina y tiene unos intereses investigadores en el campo sobre el que él o ella han escrito su contribución. Así, cada uno tiene la perspectiva del enseñante de clase con la experiencia necesaria para seleccionar los temas y determinar el énfasis requerido para estudiantes de un curso de bioquímica. Cada autor, sin embargo, aporta al libro un enfoque individual lo que lleva a algunas diferencias de presentación. No obstante, se ha editado cada capítulo para que haya un estilo de escritura consistente y para evitar repeticiones innecesarias y redundancias.

La presentación de algunos temas, tales como la estructura de las proteínas de unión al DNA, se incluyen en dos capítulos diferentes con el fin de que la discusión individual sea completa y autosuficiente; en estos casos los autores individuales enfocan el tema desde diferentes perspectivas. La repetición debería facilitar el proceso de aprendizaje.

Los autores han preparado sus capítulos para un **libro de enseñanza**. El libro de texto no se ha concebido como un compendio de hechos bioquímicos o una revisión de la bibliografía actual aunque cada capítulo contiene, sin embargo, suficiente detalle sobre el tema para que sea una fuente útil. Se pidió a los autores que no citaran investigadores específicos; nuestras disculpas a los muchos científicos que han realizado aportaciones importantes en el campo de la bioquímica. Cada capítulo contiene una **Bibliografía** que sirve como punto de entrada para la literatura de investigación.

En todo proyecto una persona ha de aceptar la responsabilidad sobre el producto final. Las decisiones que conciernen a la selección de temas, revisión de borradores y la responsabilidad por las comprobaciones finales del libro son enteramente mías. Acogeré gustosamente todos los comentarios, críticas y sugerencias de estudiantes, profesores y profesionales que utilicen este libro de texto. Es nuestra esperanza que este libro sea útil a aquellos que se embarcan en la fascinante experiencia de aprender la bioquímica por primer vez así como para aquellos que vuelven a un tema sobre el que la información crece tan rápidamente.

THOMAS M. DEVLIN



# AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no habría visto la luz sin el estímulo y participación de muchas personas. Mi personal y profundo agradecimiento a cada uno de los autores por aceptar el desafío de preparar los capítulos, por compartir sus ideas y sugerir mejoras, por aceptar de buen grado las modificaciones a sus contribuciones y por cooperar durante todo el periodo de preparación del texto. Reitero mi agradecimiento a todos ellos por el trabajo bien hecho.

Los autores recibieron el apoyo de colaboradores y estudiantes en la preparación de sus respectivos capítulos, pero, para evitar la omisión de alguno de ellos, decidimos no nombrarlos individualmente. A todos los que cedieron desinteresadamente su tiempo y participaron en la evaluación objetiva y crítica del texto, les damos sinceramente las gracias. Además, cada autor debe sus conocimientos a antiguos maestros y colegas, a muchos libros y, por supuesto, a la bibliografía científica de la bioquímica; estamos en deuda con todas estas fuentes de inspiración

Estoy particularmente agradecido al Dr. Frank Vella, Profesor de Bioquímica en la University of Saskatchewan, Canadá, quien me ayudó en la corrección del texto. El Dr. Vella es un distinguido bioquímico que ha realizado un importante esfuerzo personal para mejorar la enseñanza de la bioquímica en todo el mundo. Él leyó un borrador de todos los capítulos e hizo importantes sugerencias para aclarar distintos temas y mejorar su presentación. A él, mi más profundo aprecio y agradecimiento por su participación y amistad.

También debo agradecer muy especialmente a la Dra. Carol Angstadt, amiga y colega, quien revisó muchos capítulos y me hizo valiosas sugerencias. Nuestro agradecimiento también al Dr. Harry F. Noller, de la University of California en Santa Cruz, por su generosidad al permitirnos utilizar sus figuras sobre la estructura del ribosoma en la cubierta de este libro.

Quiero extender mi agradecimiento a los miembros del equipo de la STM Division de la John Wiley & Sons que participaron en la preparación de esta edición. Mi gratitud a la Dra. Darla Henderson, Editora de Química y Bioquímica, quien dirigió concienzudamente la planificación de esta edición y me hizo valiosas sugerencias. Ella ha sido para mí un constante apoyo. Muchas gracias a Amy Romano, Editorial Program Assistant, quien manejó eficazmente los detalles administrativos y mis peticiones. Mi aprecio a Janet Bailey, Executive Publisher, por su inestimable

apoyo a este proyecto. Estoy en deuda con Kristin Cooke Fasano, Associate Managing Editor, quien paciente y meticulosamente supervisó toda la producción. Kristin me mantuvo bien informado, se ocupó de muchos detalles, escuchó pacientemente mis sugerencias y puntos de vista y nos mantuvo dentro de los plazos establecidos. Fue un verdadero placer trabajar con una profesional realmente bien informada y meticulosa; sinceramente, gracias. Un reconocimiento especial para John Sollami, Senior Managing Editor y amigo, quien dirigió la producción de la 4ª edición y fue un colaborador entusiasta de esta 5ª edición; deseo a John lo mejor en su nuevo cargo.

Mi agradecimiento sincero y gratitud se extiende a Dean Gonzalez, Illustration Manager. Dean supervisó la preparación y revisión del material gráfico, y muchas veces él mismo hizo correcciones para acelerar la producción. Mi aprecio a Camille Pecoul Carter, Director, Books Production and Manufacturing, por su apoyo constante. Gracias a J. C. Morgan y al equipo de Precision Graphics, quienes prepararon las ilustraciones. El excelente diseño del libro es fruto del trabajo de Laura Ierardi, Diseñadora, a quien extiendo mi agradecimiento. Mi reconocimiento a Christina Della Bartolomea, Correctora de pruebas, y Alexandra Nickerson, responsable de los índices; ambas hicieron un excelente trabajo. Tres personas merecen un reconocimiento especial por su esfuerzo en la presentación de este libro en la Web: mi agradecimiento se extiende a Kimi Sugueno, Senior manager, Online Book Production, Colleen Finley, Web Development Manager, y Eileen Dolan, Director Interscience Development. Ningún libro tiene éxito sin las actividades del Departamento de Marketing; un reconocimiento especial a Greg Giblin, Director of Marketing, a Adam Kirszner, Marketing Manager, y a sus colaboradores en Wiley por sus ideas y esfuerzos.

Finalmente, un especial agradecimiento para mi amada y considerada esposa, Marjorie, quien hace muchos años tuvo la providencia de animarme a emprender la preparación de un libro de texto, me apoyó durante los días de intenso trabajo y creó el ambiente necesario para que yo pudiera dedicarme a este libro durante las muchas horas que requiere su preparación. A ella, mi más profundo aprecio.

THOMAS M. DEVLIN





# ÍNDICE ABREVIADO

## Volumen I

### PARTE I | ESTRUCTURA DE LAS MACROMOLÉCULAS 1

---

- 1 ESTRUCTURA CELULAR EUCARIÓTICA 3
- 2 DNA Y RNA: COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA 27
- 3 PROTEÍNAS I: COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA 93

### PARTE II | TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN 159

---

- 4 REPLICACIÓN, RECOMBINACIÓN Y REPARACIÓN DEL DNA 161
- 5 RNA: TRANSCRIPCIÓN Y MADURACIÓN DEL RNA 207
- 6 SÍNTESIS DE PROTEÍNAS: TRADUCCIÓN Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIÓN 233
- 7 DNA RECOMBINANTE Y BIOTECNOLOGÍA 279
- 8 REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA 329

### PARTE III | FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS 365

---

- 9 PROTEÍNAS II: RELACIÓN ESTRUCTURA – FUNCIÓN DE FAMILIAS DE PROTEÍNAS 367
- 10 ENZIMAS: CLASIFICACIÓN, CINÉTICA Y CONTROL 413
- 11 LOS CITOCROMOS P450 Y LAS ÓXIDO NÍTRICO SINTASAS 465
- 12 MEMBRANAS BIOLÓGICAS: ESTRUCTURA Y TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS 493

## Volumen II

### PARTE IV | RUTAS METABÓLICAS Y SU CONTROL 535

---

- 13 BIOENERGÉTICA Y METABOLISMO OXIDATIVO 537
- 14 METABOLISMO GLUCÍDICO I: PRINCIPALES RUTAS METABÓLICAS Y SU CONTROL 597
- 15 METABOLISMO GLUCÍDICO II: RUTAS ESPECIALES Y GLUCONJUGADOS 665
- 16 METABOLISMO LIPÍDICO I: UTILIZACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA EN FORMA DE LÍPIDOS 693
- 17 METABOLISMO LIPÍDICO II: RUTAS METABÓLICAS DE LÍPIDOS ESPECIALES 727
- 18 METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS 779
- 19 METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS Y PIRIMIDÍNICOS 825
- 20 INTERRELACIONES METABÓLICAS 861

### PARTE V | PROCESOS FISIOLÓGICOS 903

---

- 21 BIOQUÍMICA DE LAS HORMONAS I: HORMONAS POLIPEPTÍDICAS 905
- 22 BIOQUÍMICA DE LAS HORMONAS II: HORMONAS ESTEROIDES 959
- 23 BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CÉLULA 989
- 24 METABOLISMO DEL HIERRO Y DEL HEMO 1053
- 25 DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS CONSTITUYENTES BÁSICOS DE LA NUTRICIÓN 1081
- 26 PRINCIPIOS DE NUTRICIÓN I: MACRONUTRIENTES 1117
- 27 PRINCIPIOS DE NUTRICIÓN II: MICRONUTRIENTES 1137
- APÉNDICE
- REPASO DE QUÍMICA ORGÁNICA 1169





# ÍNDICE ANALÍTICO

## Volumen I

### PARTE I | ESTRUCTURA DE LAS MACROMOLÉCULAS 1

#### 1 | ESTRUCTURA CELULAR EUCARIÓTICA 3

Thomas M. Devlin

- 1.1 VISIÓN GENERAL: CÉLULAS Y COMPARTIMIENTOS CELULARES 4
- 1.2 MEDIO CELULAR: AGUA Y SOLUTOS 6
- 1.3 ORGANIZACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS 14
- 1.4 PAPEL FUNCIONAL DE LOS ORGÁNULOS SUBCELULARES Y DE LAS MEMBRANAS 16
- 1.5 INTEGRACIÓN Y CONTROL DE LAS FUNCIONES CELULARES 23

BIBLIOGRAFÍA 24

PREGUNTAS Y RESPUESTAS 24

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 1.1 Concentración de bicarbonato en sangre en la acidosis metabólica 13
- 1.2 Enfermedades mitocondriales 19
- 1.3 Enzimas lisosómicos y gota 20
- 1.4 Carencia de lipasa ácida lisosómica 21
- 1.5 Anomalías de la biogénesis de peroxisomas 22
- 1.6 Apoptosis: muerte celular programada 23

#### 2 | DNA Y RNA: COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA 27

Stephen A. Woski y Francis J. Schmidt

- 2.1 VISIÓN GENERAL DEL DNA 28
- 2.2 COMPONENTES ESTRUCTURALES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS: BASES, NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS 29
- 2.3 ESTRUCTURA DEL DNA 33
- 2.4 ESTRUCTURA DE ORDEN SUPERIOR DEL DNA 58
- 2.5 SECUENCIA Y FUNCIÓN DEL DNA 71
- 2.6 VISIÓN GENERAL DEL RNA 77
- 2.7 ESTRUCTURA DEL RNA 78
- 2.8 TIPOS DE RNA 82

BIBLIOGRAFÍA 89

PREGUNTAS Y RESPUESTAS 89

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 2.1 Vacunas de DNA 29
- 2.2 Uso diagnóstico de los chips de DNA en medicina y genética 45
- 2.3 Antibióticos antitumorales que cambian la forma del DNA 49
- 2.4 Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal 54
- 2.5 La telomerasa como diana de agentes anticancerígenos 56
- 2.6 Expansión de tripletes repetidos y enfermedades humanas 58
- 2.7 Uso de las topoisomerasas en el tratamiento de enfermedades 65
- 2.8 Resistencia de los estafilococos a la eritromicina 84

#### 3 | PROTEÍNAS I: COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA 93

Richard M. Schultz y Michael N. Liebman

- 3.1 PAPELES FUNCIONALES DE LAS PROTEÍNAS EN LOS SERES HUMANOS 94
- 3.2 COMPOSICIÓN DE AMINOÁCIDOS DE LAS PROTEÍNAS 95
- 3.3 CARGA Y PROPIEDADES QUÍMICAS DE LOS AMINOÁCIDOS Y LAS PROTEÍNAS 101
- 3.4 ESTRUCTURA PRIMARIA DE LAS PROTEÍNAS 109
- 3.5 NIVELES SUPERIORES DE ORGANIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS 112
- 3.6 OTROS TIPOS DE PROTEÍNAS 121
- 3.7 PLEGAMIENTO DE LAS PROTEÍNAS EN ESTRUCTURAS ÚNICAS A PARTIR DE ESTRUCTURAS ESTADÍSTICAS: ESTABILIDAD PROTEICA 132
- 3.8 ASPECTOS DINÁMICOS DE LA ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS 139
- 3.9 MÉTODOS PARA LA CARACTERIZACIÓN, PURIFICACIÓN Y ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA Y LA ORGANIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS 140

BIBLIOGRAFÍA 154

PREGUNTAS Y RESPUESTAS 155

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 3.1 Las proteínas plasmáticas en el diagnóstico médico 107
- 3.2 Diferencias en la estructura primaria de las insulinas utilizadas en el tratamiento de la diabetes mellitus 111
- 3.3 En la anemia falciforme se produce una mutación no conservadora 112
- 3.4 Síntomas de las enfermedades relacionadas con una síntesis anormal de colágeno 121
- 3.5 Hiperlipidemias 127
- 3.6 Hipolipoproteinemias 128
- 3.7 Hemoglobina glucosilada HbA<sub>1c</sub> 132

- 3.8 Las proteínas como agentes infecciosos: Las encefalopatías espongiformes (TSE) transmisibles humanas 134
- 3.9 Uso del análisis de aminoácidos en el diagnóstico médico 146

## PARTE II | TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN 159

### 4 | REPLICACIÓN, RECOMBINACIÓN Y REPARACIÓN DEL DNA 161

Howard J. Edenberg

- 4.1 CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LA REPLICACIÓN, LA RECOMBINACIÓN Y LA REPARACIÓN 162
- 4.2 REPLICACIÓN DEL DNA 162
- 4.3 RECOMBINACIÓN 186
- 4.4 REPARACIÓN 191
- BIBLIOGRAFÍA 204
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 204
- APLICACIONES CLÍNICAS
- 4.1 Las topoisomerasas como dianas farmacológicas 175
- 4.2 El cáncer y el ciclo celular 180
- 4.3 Los análogos de los nucleósidos y la resistencia a los fármacos en la terapia contra el VIH 184
- 4.4 El Proyecto Genoma Humano 185
- 4.5 Medicina genómica 186
- 4.6 Terapia génica 191
- 4.7 Xeroderma pigmentoso 196
- 4.8 Reparación de apareamientos incorrectos y cáncer 198

### 5 | RNA: TRANSCRIPCIÓN Y MADURACIÓN DEL RNA 207

Francis J. Schmidt

- 5.1 VISIÓN GENERAL 208
- 5.2 MECANISMOS DE LA TRANSCRIPCIÓN 208
- 5.3 LA TRANSCRIPCIÓN EN LOS EUCARIOTAS 214
- 5.4 MADURACIÓN DEL RNA 220
- 5.5 EXPORTACIÓN DEL RNA DEL NÚCLEO 228
- 5.6 REPARACIÓN DEL DNA ACOPLADA A LA TRANSCRIPCIÓN 228
- 5.7 NUCLEASAS Y RECAMBIO DEL RNA 229
- BIBLIOGRAFÍA 230
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 230
- APLICACIONES CLÍNICAS
- 5.1 Antibióticos y toxinas que interfieren con la RNA polimerasa 211
- 5.2 Síndrome del cromosoma X frágil: ¿Una enfermedad de la cromatina? 215
- 5.3 Intervención de factores de transcripción en la carcinogénesis 217
- 5.4 La talasemia es debida a defectos en la síntesis del RNA mensajero 224
- 5.5 Autoinmunidad en las enfermedades del tejido conjuntivo 225
- 5.6 Síndrome de Cockayne: Transcripción acoplada a la reparación del DNA 229

## 6 | SÍNTESIS DE PROTEÍNAS: TRADUCCIÓN Y MODIFICACIONES POSTRADUCCIÓN 233

Dohn Glitz

- 6.1 VISIÓN GENERAL 234
- 6.2 COMPONENTES DEL APARATO DE TRADUCCIÓN 234
- 6.3 BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS 245
- 6.4 MADURACIÓN DE LAS PROTEÍNAS: PLEGAMIENTO, MODIFICACIÓN, SECRECIÓN Y DESTINO 255
- 6.5 DESTINO A MEMBRANAS Y ORGÁNULOS 262
- 6.6 OTRAS MODIFICACIONES POSTRADUCCIÓN DE LAS PROTEÍNAS 265
- 6.7 REGULACIÓN DE LA TRADUCCIÓN 271
- 6.8 DEGRADACIÓN Y RECAMBIO DE PROTEÍNAS 272
- BIBLIOGRAFÍA 274
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 275
- APLICACIONES CLÍNICAS
- 6.1 Mutaciones de cambio de sentido: la hemoglobina 238
- 6.2 Enfermedades relacionadas con los codones de terminación 238
- 6.3  $\alpha$ -Talasemia 239
- 6.4 Cambio programado del marco de lectura en la biosíntesis de las proteínas del VIH 241
- 6.5 La mutación del RNA ribosómico mitocondrial causa la sordera inducida por antibióticos 254
- 6.6 Deleción de un codón, modificación postraducción incorrecta y degradación proteica prematura: fibrosis quística 256
- 6.7 Plegamiento defectuoso y agregación: enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de las vacas locas, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington 257
- 6.8 Enfermedad de las células I 263
- 6.9 Hiperproinsulinemia familiar 266
- 6.10 Ausencia de modificaciones postraducción: deficiencia múltiple de sulfatasas 267
- 6.11 Defectos de la síntesis del colágeno 270

## 7 | DNA RECOMBINANTE Y BIOTECNOLOGÍA 279

Gerald Soslau

- 7.1 VISIÓN GENERAL 280
- 7.2 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA 281
- 7.3 ENDONUCLEASAS DE RESTRICCIÓN Y MAPAS DE RESTRICCIÓN 282
- 7.4 SECUENCIACIÓN DE DNA 284
- 7.5 DNA RECOMBINANTE Y CLONACIÓN 287
- 7.6 SELECCIÓN DE UN DNA ESPECÍFICO CLONADO EN LAS GENOTECAS 293
- 7.7 TÉCNICAS DE DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y DE PROTEÍNAS DE UNIÓN A DNA 296
- 7.8 DNA COMPLEMENTARIO Y GENOTECAS DE DNA COMPLEMENTARIO 302
- 7.9 VECTORES DE CLONACIÓN EN BACTERIÓFAGOS, CÓSMIDOS Y LEVADURAS 305

- 7.10 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS DE FRAGMENTOS LARGOS DE DNA 307
- 7.11 VECTORES DE EXPRESIÓN Y PROTEÍNAS DE FUSIÓN 309
- 7.12 VECTORES DE EXPRESIÓN EN CÉLULAS EUCARIÓTICAS 310
- 7.13 MUTAGÉNESIS DIRIGIDA 312
- 7.14 APLICACIONES DE LAS TECNOLOGÍAS DEL DNA RECOMBINANTE 318
- 7.15 TÉCNICAS MOLECULARES APLICADAS AL ANIMAL ENTERO 321
- 7.16 CONSIDERACIONES FINALES 323
- BIBLIOGRAFÍA 324
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 325

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 7.1 Reacción en cadena de la polimerasa 282
- 7.2 Mapas de restricción y evolución 284
- 7.3 Secuenciación directa de DNA para el diagnóstico de enfermedades genéticas 287
- 7.4 Análisis por PCR múltiple de los defectos del gen de la *HGPRT*asa en el síndrome de Lesch–Nyhan 293
- 7.5 Los polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción manifiestan el origen clonal de los tumores 299
- 7.6 Aplicación de los polimorfismos conformacionales de cadena sencilla para la detección de mutaciones espontáneas que pueden causar el SIDS 300
- 7.7 Mutagénesis dirigida del HSV I gD 315
- 7.8 En la terapia génica se introducen genes normales en células con genes defectuosos 320
- 7.9 Modelos de animales transgénicos 322
- 7.10 Los ratones genosuprimidos definen el papel del purinorreceptor P2Y<sub>1</sub> 323

## 8 REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA 329

Daniel L. Weeks y John E. Donelson

- 8.1 VISIÓN GENERAL 330
- 8.2 LA UNIDAD DE TRANSCRIPCIÓN EN LAS BACTERIAS: EL OPERÓN 330
- 8.3 EL OPERÓN LACTOSA DE *E. COLI* 332
- 8.4 EL OPERÓN TRIPTÓFANO DE *E. COLI* 338
- 8.5 OTROS OPERONES BACTERIANOS 343
- 8.6 TRANSPOSONES BACTERIANOS 345
- 8.7 EXPRESIÓN GÉNICA EUCARIÓTICA 347
- 8.8 EL COMPLEJO DE PREINICIACIÓN EN LOS EUCARIOTAS: FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN, RNA POLIMERASA Y DNA 350
- 8.9 REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EUCARIÓTICA 357

BIBLIOGRAFÍA 361

PREGUNTAS Y RESPUESTAS 361

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 8.1 Resistencia transmisible a múltiples fármacos 346
- 8.2 Síndrome de Rubinstein-Taybi 349
- 8.3 Unión del tamoxifeno a los receptores de los estrógenos 358
- 8.4 Factores de transcripción y enfermedades cardiovasculares 359

## PARTE III FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS 365

### 9 PROTEÍNAS II: RELACIÓN ESTRUCTURA – FUNCIÓN DE FAMILIAS DE PROTEÍNAS 367

Richard M. Schultz y Michael N. Liebman

- 9.1 VISIÓN GENERAL 368
- 9.2 MOLÉCULAS DE ANTICUERPO: LA SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS 368
- 9.3 PROTEÍNAS CON UN MECANISMO CATALÍTICO COMÚN: SERINA PROTEASAS 379
- 9.4 PROTEÍNAS DE UNIÓN A DNA 387
- 9.5 HEMOGLOBINA Y MIOGLOBINA 393
- BIBLIOGRAFÍA 409
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 410

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 9.1 Proteínas del sistema del complemento 371
- 9.2 Funciones de las diferentes clases de anticuerpos 372
- 9.3 Inmunización 372
- 9.4 Formación de fibrina en el infarto de miocardio y acción del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) 378
- 9.5 Participación de las serina proteasas en la metástasis celular tumoral 379
- 9.6 Hemoglobinopatías 394

### 10 ENZIMAS: CLASIFICACIÓN, CINÉTICA Y CONTROL 413

J. Lyndal York

- 10.1 CONCEPTOS GENERALES 414
- 10.2 CLASIFICACIÓN DE LOS ENZIMAS 415
- 10.3 CINÉTICA 418
- 10.4 COENZIMAS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN 426
- 10.5 INHIBICIÓN DE LOS ENZIMAS 431
- 10.6 CONTROL ALOSTÉRICO DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA 436
- 10.7 ESPECIFICIDAD ENZIMÁTICA: EL CENTRO ACTIVO 440
- 10.8 MECANISMO DE CATÁLISIS 443
- 10.9 APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ENZIMAS 452
- 10.10 REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA 459
- BIBLIOGRAFÍA 460
- PREGUNTAS Y RESPUESTAS 460

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 10.1 Un caso de gota demuestra la existencia de dos fases en el mecanismo de acción enzimático 423
- 10.2 Efecto fisiológico de las variaciones en el valor de la  $K_m$  de un enzima 423
- 10.3 La mutación en un centro de fijación de un coenzima da lugar a una enfermedad clínica 426
- 10.4 Diseño de un inhibidor selectivo 432
- 10.5 Un caso de envenenamiento 435
- 10.6 Un caso de gota demuestra la diferencia entre un centro alostérico y el centro de fijación de sustrato 437

- 10.7 La labilidad térmica de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa produce anemia hemolítica 451
- 10.8 Isozimas de la alcohol deshidrogenasa con diferente pH óptimo 452
- 10.9 Identificación y tratamiento de una deficiencia enzimática 454
- 10.10 Ambigüedad en el análisis de enzimas mutados 454

- 11.3 Papel del citocromo P450 2E1 en la toxicidad hepática inducida por paracetamol 480
- 11.4 Consecuencias de la inhibición del P450: Interacciones entre fármacos y efectos adversos 481
- 11.5 Consecuencias de la inducción de enzimas P450 484
- 11.6 Polimorfismos genéticos de enzimas P450 485
- 11.7 Aspectos clínicos de la producción de óxido nítrico 487

**11 | LOS CITOCROMOS P450 Y LAS ÓXIDO NÍTRICO SINTASAS 465**

**Richard T. Okita y Bettie Sue Siler Masters**

- 11.1 VISIÓN GENERAL 466
- 11.2 CITOCROMO P450: CLASIFICACIÓN GENERAL Y DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN GLOBAL 466
- 11.3 SISTEMAS DE TRANSPORTE ELECTRÓNICO DEL CITOCROMO P450 468
- 11.4 CITOCROMO P450: NOMENCLATURA Y TERMINOLOGÍA 470
- 11.5 ESPECIFICIDAD DE SUSTRATO DE LOS CITOCROMOS P450: FUNCIONES FISIOLÓGICAS 471
- 11.6 INHIBIDORES DE LOS CITOCROMOS P450 480
- 11.7 REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL CITOCROMO P450 482
- 11.8 OTRAS OXIGENACIONES MEDIADAS POR HEMOPROTEÍNAS Y FLAVOPROTEÍNAS: CITOCROMOS P450 SOLUBLES Y ÓXIDO NÍTRICO SINTASAS 486

BIBLIOGRAFÍA 489

PREGUNTAS Y RESPUESTAS 489

**APLICACIONES CLÍNICAS**

- 11.1 Hiperplasia adrenal congénita: Deficiencia de CYP21A2 474
- 11.2 Producción de hormonas esteroideas durante el embarazo 475

**12 | MEMBRANAS BIOLÓGICAS: ESTRUCTURA Y TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS 493**

**Thomas M. Devlin**

- 12.1 VISIÓN GENERAL 494
- 12.2 COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LAS MEMBRANAS 494
- 12.3 MICELAS Y LIPOSOMAS 502
- 12.4 ESTRUCTURA DE LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS 505
- 12.5 MOVIMIENTO DE LAS MOLÉCULAS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS 511
- 12.6 CANALES Y POROS 516
- 12.7 SISTEMAS DE TRANSPORTE PASIVO FACILITADO 519
- 12.8 SISTEMAS DE TRANSPORTE FACILITADO ACTIVO 522
- 12.9 IONÓFOROS 529

BIBLIOGRAFÍA 531

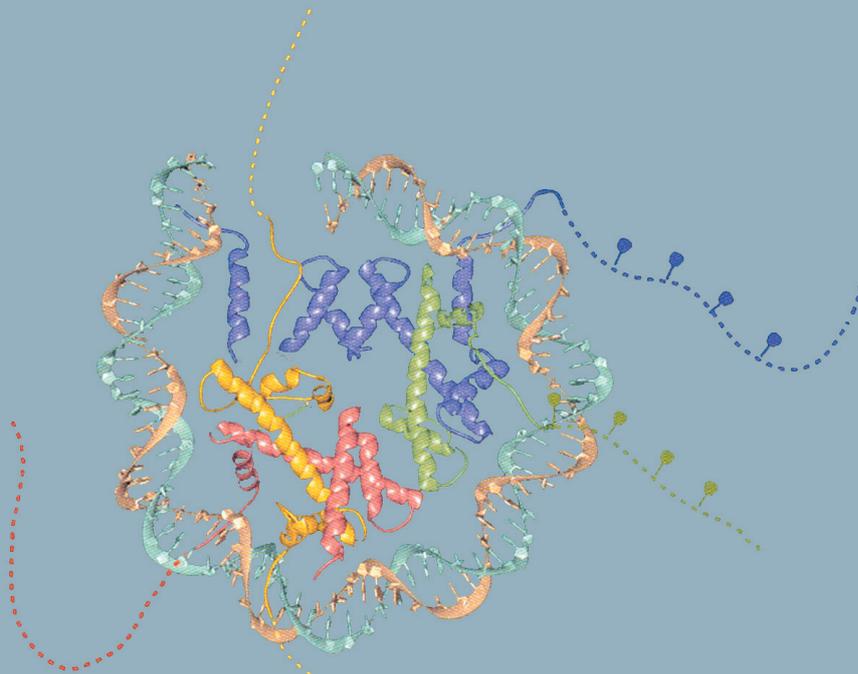
PREGUNTAS Y RESPUESTAS 531

**APLICACIONES CLÍNICAS**

- 12.1 Los liposomas como transportadores de fármacos y enzimas 504
- 12.2 Anormalidades en la fluidez de las membranas celulares en estados patológicos 510
- 12.3 La fibrosis quística y el canal de Cl<sup>-</sup> 517
- 12.4 Enfermedades debidas a la pérdida de sistemas de transporte de membrana 529

# PARTE I

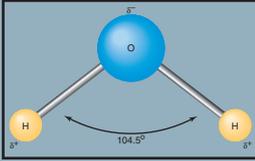
## ESTRUCTURA DE LAS MACROMOLÉCULAS



Las células vivas son estructuras complejas que realizan diversas funciones. Sintetizan numerosas moléculas pequeñas y grandes, entre ellas las denominadas macromoléculas, que son estructuras con una elevada masa molecular. Para realizar esta síntesis utilizan un número limitado de diferentes tipos de bloques de construcción. Las principales macromoléculas son el ácido desoxirribonucleico (DNA), el ácido ribonucleico (RNA) y las proteínas. La figura de arriba muestra la unión del DNA a proteínas específicas y es un ejemplo de la interacción de dos tipos diferentes de macromoléculas; los detalles se presentan en la Figura 2.48. La Parte I se centra primero en la célula y sus componentes y luego en la estructura de los ácidos nucleicos y de las proteínas. Muchas enfermedades se deben a cambios en la estructura de estas macromoléculas.

Figura reproducida de R.D. Kornberg y Y. Lorch, *Cell* 98:285, 1999, con autorización de los autores y Elsevier Science.





# 1

## ESTRUCTURA CELULAR EUCARIÓTICA

Thomas M. Devlin

### 1.1 VISIÓN GENERAL: CÉLULAS Y COMPARTIMIENTOS CELULARES 4

#### 1.2 MEDIO CELULAR: AGUA Y SOLUTOS 6

- Entre moléculas de agua se forman puentes de hidrógeno 6
- El agua tiene propiedades únicas como disolvente 7
- Algunas moléculas se disocian en cationes y aniones 7
- Los electrolitos débiles se disocian parcialmente 8
- El agua es un electrolito débil 8
- Muchas moléculas biológicamente importantes son ácidos o bases 9
- La ecuación de Henderson-Hasselbalch define la relación entre el pH y las concentraciones de un ácido y una base conjugados 11
- La capacidad de amortiguación es importante para controlar el pH 12

#### 1.3 ORGANIZACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS 14

Composición química de las células 15

#### 1.4 PAPEL FUNCIONAL DE LOS ORGÁNULOS SUBCELULARES Y DE LAS MEMBRANAS 16

- La membrana plasmática delimita la célula 17
- La síntesis de DNA y RNA tiene lugar en el núcleo 18
- El retículo endoplasmático participa en la síntesis proteica y en otras muchas rutas de síntesis 18

- El aparato de Golgi participa en la secreción de proteínas 18
- La mitocondrias proporcionan la mayor parte del ATP necesario para la célula 19
- Los lisosomas son necesarios para la digestión intracelular 20
- Los peroxisomas tienen un importante papel en el metabolismo lipídico 22
- El citoesqueleto organiza el contenido intracelular 22
- El citosol contiene los componentes celulares solubles 22

#### 1.5 INTEGRACIÓN Y CONTROL DE LAS FUNCIONES CELULARES 23

#### BIBLIOGRAFÍA 24

#### PREGUNTAS 24

#### RESPUESTAS 25

#### APLICACIONES CLÍNICAS

- 1.1 Concentración de bicarbonato en sangre en la acidosis metabólica 13
- 1.2 Enfermedades mitocondriales 19
- 1.3 Enzimas lisosómico y gota 20
- 1.4 Carencia de lipasa ácida lisosómica 21
- 1.5 Anomalías de la biogénesis de peroxisomas 22
- 1.6 Apoptosis: muerte celular programada 23

## 1.1 | VISIÓN GENERAL: CÉLULAS Y COMPARTIMIENTOS CELULARES

---

Hace alrededor de tres mil quinientos millones de años, en condiciones sólo en parte conocidas y en un espacio de tiempo difícil de estimar, los elementos carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo formaron compuestos químicos simples, los cuales se combinaron, dispersaron y recombinaron para formar una amplia gama de moléculas mayores hasta llegar a una estructura capaz de replicarse a sí misma. Con el tiempo se formaron moléculas cada vez más complejas, hasta que el entorno de alguna de estas moléculas autorreplicativas quedó encerrado por una membrana lipídica. Esta mejora permitió que estas estructuras primordiales controlasen en parte su propio entorno. De este modo apareció la célula como unidad fundamental de la vida. Las células evolucionaron y su química y su estructura se hicieron más complejas. Eran capaces de extraer nutrientes del entorno, de convertirlos en fuentes de energía o en moléculas complejas, de controlar los procesos químicos de la catálisis y de replicarse. Así comenzó la gran diversidad de formas de vida que contemplamos en nuestros días. La célula es la unidad vital básica en todos los organismos vivos, desde la bacteria unicelular más pequeña hasta el animal pluricelular más complejo.

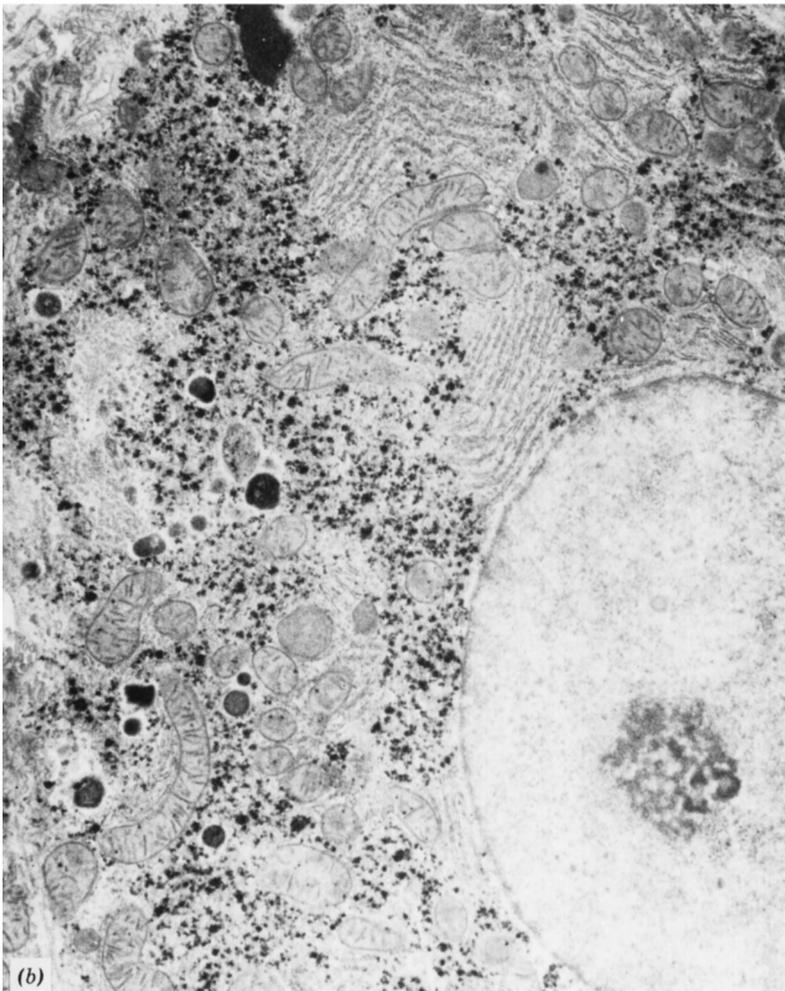
Todas las células tienen una membrana exterior que las limita, la **membrana plasmática**, que delimita el espacio ocupado por la célula y separa el medio exterior, variable y potencialmente hostil, del medio relativamente constante del interior. La membrana plasmática y sus componentes constituyen el vínculo con el exterior, controlan el movimiento de sustancias hacia adentro y hacia fuera de la célula y sirven de medio de comunicación.

Las células vivas se dividen en dos grandes clases: **procarióticas**, que no tienen núcleo ni estructuras internas membranosas, y **eucarióticas**, que tienen un núcleo definido y orgánulos intracelulares rodeados de membrana. Los procariotas, que incluyen las eubacterias y las arqueobacterias, son normalmente unicelulares (Figura 1.1a), pero en algunos casos forman colonias y filamentos. Presentan una gran variedad de formas y tamaños, pero normalmente su volumen es de 1/1000 a 1/10 000 del de las células eucarióticas. La membrana plasmática está a menudo invaginada.

El **ácido desoxirribonucleico** (DNA) de los procariotas a menudo se halla confinado en una zona restringida, la región del **nucleoide**, que no se encuentra rodeada por una membrana o envoltura. Incluso sin compartimientos definidos por membranas, el medio intracelular de los procariotas está organizado en compartimientos funcionales. Las células eucarióticas, que incluyen las de levaduras, hongos, plantas y animales, tienen una membrana bien definida que rodea el **núcleo** central y una variedad de orgánulos y estructuras intracelulares (Figura 1.1b). Los sistemas de membrana intracelulares definen compartimientos subcelulares diferentes, descritos en la Sección 1.4, que permiten un alto nivel de organización subcelular. Gracias a la compartimentación, diferentes reacciones químicas que requieren diferentes medios pueden ocurrir simultáneamente. Además, muchas reacciones tienen lugar en o sobre membranas específicas que crean nuevos ambientes para las diversas funciones celulares.

Además de las variaciones estructurales entre las células procarióticas y eucarióticas (Figura 1.1), hay diferencias significativas en la composición química y en las actividades bioquímicas. Por ejemplo, los eucariotas, a diferencia de los procariotas, poseen histonas, una clase de proteínas muy conservadas en los eucariotas que forman complejos con el DNA. Hay diferencias estructurales importantes en los complejos ácido ribonucleico-proteína implicados en la biosíntesis de proteínas y en el contenido enzimático de los dos tipos de células. También son sorprendentes las muchas similitudes. Este libro de texto se centra en la química de las células eucarióticas, especialmente de las células de mamíferos, pero gran parte de nuestro saber sobre la bioquímica de las células vivas proviene del estudio de células procarióticas y de las células eucarióticas de los no mamíferos. Los componentes químicos básicos y muchas de las reacciones químicas fundamentales son similares en todas las células vivas. Sin embargo, la universalidad de muchos fenómenos bioquímicos permite hacer muchas extrapolaciones de las bacterias a los humanos.

El medio intracelular, y en particular el agua que contiene, condiciona muchas de las actividades celulares. Es, pues, conveniente revisar algunas de las propieda-

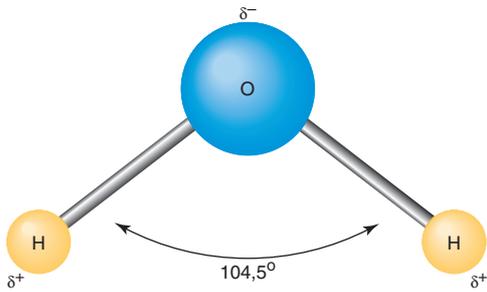


**FIGURA 1.1**  
Organización celular de las células procarióticas y eucarióticas.

(a) Micrografía electrónica de *Escherichia coli*, un procariota representativo; aumento aproximado 30 000. Hay poca organización intracelular visible y no hay orgánulos citoplasmáticos. La cromatina está condensada en un zona nuclear, pero no está rodeada por una membrana. Las células procarióticas son mucho más pequeñas que las eucarióticas.

(b) Micrografía electrónica de una sección delgada de una célula de hígado (hepatocito de rata), representativa de las células eucarióticas; aumento aproximado, 7500. Nótese la membrana nuclear definida, la variedad de orgánulos o vesículas unidos a membranas y los vastos sistemas membranosos. Las distintas membranas crean una serie de compartimientos intracelulares.

Fotografía (a) cedida generosamente por el Dr. M. E. Bayer, Fox Chase Cancer Institute, Philadelphia, PA; fotografía (b) reproducida con el permiso del Dr. K. R. Porter, y sacada de Porter, K. R. y Bonneville, M. A. En: *Fine Structure of Cells and Tissues*, Philadelphia; Lea & Febiger, 1972.

**FIGURA 1.2****Estructura de la molécula de agua.**

El ángulo del enlace H—O—H es  $104,5^\circ$ . Ambos hidrógenos tienen una carga parcial positiva, mientras que el oxígeno lleva una carga parcial negativa, creando así un dipolo.

des físicas y químicas de este medio. La sección final de este capítulo bosqueja las actividades y papeles de los compartimientos subcelulares en los mamíferos.

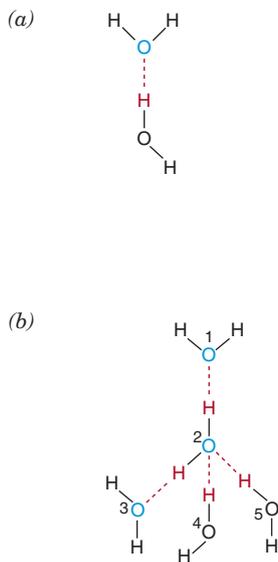
## 1.2 | MEDIO CELULAR: AGUA Y SOLUTOS

Todas las células vivas contienen esencialmente los mismos iones inorgánicos, pequeñas moléculas orgánicas y tipos de macromoléculas. En la tabla 1.1 se resumen las clases generales de componentes celulares presentes en las células. Las concentraciones intracelulares de iones inorgánicos son similares en todas las células de mamíferos, pero muy diferentes de las del medio extracelular (ver p. 15). Los **microentornos**, creados en el interior de las células eucarióticas por los orgánulos, así como alrededor de las macromoléculas y las membranas, producen variaciones en la concentración de componentes en toda la célula. El **agua** es el componente común a todos los entornos. El agua es el disolvente en que están disueltas o suspendidas las sustancias necesarias para la existencia de la célula. La vida tal como la conocemos depende de las singulares propiedades físico-químicas del agua.

### Entre moléculas de agua se forman puentes de hidrógeno

Dos átomos de hidrógeno comparten sus electrones con un par de electrones no compartidos de un átomo de oxígeno para formar la molécula de agua. El agua es una molécula polar porque el núcleo del oxígeno atrae los electrones compartidos con mayor fuerza que el hidrógeno, lo cual provoca una distribución desigual de los electrones compartidos por el oxígeno y los hidrógenos, creándose así una carga positiva parcial sobre cada hidrógeno y una carga negativa parcial sobre el oxígeno. El ángulo de enlace entre los hidrógenos y el oxígeno de  $104,5^\circ$  hace que la molécula sea eléctricamente asimétrica y que se forme un dipolo eléctrico (Figura 1.2).

Las moléculas de agua interactúan entre sí porque la atracción de los átomos de hidrógeno de una molécula cargados positivamente por el átomo de oxígeno cargado negativamente de otra supone la formación de un enlace débil entre las dos moléculas de agua (Figura 1.3a). Este enlace, indicado por una línea discontinua, se denomina **puente de hidrógeno**. Sin embargo, estudios recientes indican que el enlace entre dos moléculas de agua es parcialmente covalente. En la página 135 se describen en detalle las interacciones no covalentes, entre ellas las electrostáticas, de van der Waals e hidrofóbicas. Cinco moléculas de agua pueden formar una estructura tetraédrica (Figura 1.3b) en la que cada oxígeno comparte sus electrones con cuatro hidrógenos y cada hidrógeno con otro oxígeno. En el hielo se forma una red de estructura tetraédrica, que le da su estructura cristalina. Algunos de estos enlaces se rompen a medida que el hielo se transforma en agua líquida. Los puentes de hidrógeno son relativamente débiles en comparación con los enlaces covalentes, pero la estabilidad del agua líquida se explica por el gran número de ellos que existe entre sus moléculas. El agua líquida tiene una estructura variable debido a que los enlaces de hidrógeno se rompen y se vuelven a formar rápidamente. La vida media de los enlaces de hidrógeno del agua es inferior a  $1 \times 10^{-10}$  s. Incluso a  $100^\circ\text{C}$ , el agua

**FIGURA 1.3**

(a) Enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua, indicado por una línea discontinua. (b) Disposición tetraédrica de cinco moléculas de agua unidas por puentes de hidrógeno. Las moléculas de agua 1, 2 y 3 están en el plano de la página, la 4 está por debajo y la 5 por encima.

**TABLA 1.1 Componentes químicos de las células biológicas.**

Componente	Intervalo de masas moleculares
H <sub>2</sub> O	18
Iones inorgánicos: Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , etc.	23–100
Moléculas orgánicas pequeñas Glúcidos, aminoácidos, lípidos, nucleótidos, péptidos	100–1200
Macromoléculas Proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos	50 000–1 000 000 000

líquida contiene un número significativo de puentes de hidrógeno, lo que explica su alto calor de vaporización. Los puentes de hidrógeno se rompen cuando el agua pasa del estado líquido al de vapor. Se han propuesto muchos modelos para la estructura del agua líquida, pero ninguno explica adecuadamente sus propiedades.

La estructura del agua pura se altera cuando las moléculas de agua forman puentes de hidrógeno con otras estructuras químicas. El medio acuoso de las células no es uniforme. Por ejemplo, las moléculas de agua están más ordenadas sobre la superficie de una membrana debido a la naturaleza anfipática de los lípidos de membrana. Ello crea un microentorno que puede alterar las actividades de algunas de las sustancias presentes en el medio. Cuando el agua está unida a proteínas y a ácidos nucleicos, estabilizando estas macromoléculas, también puede haber cambios similares en su estructura.

Los puentes de hidrógeno también se forman entre otras moléculas, y dentro de una misma molécula, siempre que un átomo electronegativo de oxígeno o de nitrógeno se encuentre cerca de un hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo. En la Figura 1.4 se muestran puentes de hidrógeno representativos. Los puentes de hidrógeno intramoleculares son muy abundantes en grandes macromoléculas, como las proteínas y los ácidos nucleicos, y son responsables en parte de su estabilidad estructural.

### El agua tiene propiedades únicas como disolvente

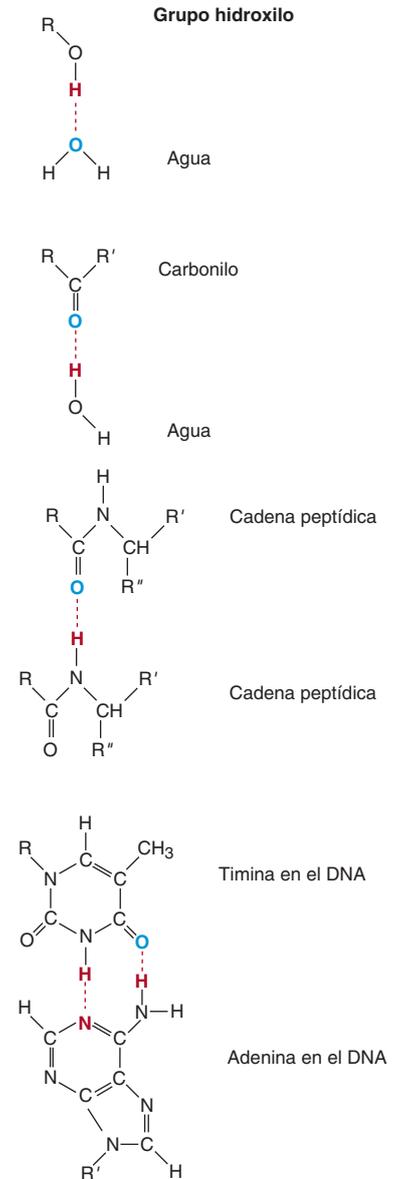
La naturaleza polar y la capacidad de formar puentes de hidrógeno son la base de las **propiedades únicas del agua como disolvente**. Las moléculas polares se dispersan fácilmente en el agua. Las **sales**, en las cuales la red cristalina se mantiene por la atracción entre los grupos positivos y negativos, son solubles en agua debido a que las fuerzas electrostáticas del cristal son superadas por la atracción de las cargas hacia el dipolo del agua. En el caso del NaCl, la atracción electrostática de los iones individuales de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> es superada por la interacción del Na<sup>+</sup> con la carga negativa del oxígeno y del Cl<sup>-</sup> con la carga positiva de los átomos de hidrógeno. Por tanto, una capa de agua rodea a los iones individuales. El número de interacciones débiles carga-carga entre el agua y los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> es suficiente para mantener separados a los dos iones.

Muchas moléculas orgánicas que contienen grupos no iónicos pero débilmente polares también son solubles en agua a causa de la atracción de estos grupos por las moléculas de agua. Los azúcares y los alcoholes son fácilmente solubles en el agua por este motivo. Las **moléculas anfipáticas**, compuestos que contienen a la vez grupos polares y no polares, se dispersan en el agua si la atracción del grupo polar por el agua puede superar las interacciones hidrofóbicas de las partes no polares de la molécula. Las moléculas muy hidrofóbicas, tales como los compuestos que contienen cadenas hidrocarbonadas largas, no se dispersan fácilmente en forma de moléculas sencillas en el agua, sino que interactúan entre sí para excluir las moléculas polares de agua.

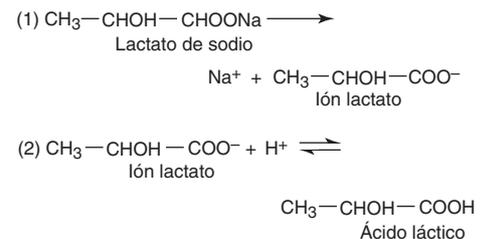
### Algunas moléculas se disocian en cationes y aniones

Las sustancias que en agua se disocian en un **cation** (ión cargado positivamente) y un **anión** (ión cargado negativamente) se denominan **electrolitos**, porque estos iones cargados facilitan la conducción de la corriente eléctrica a través del agua. Los azúcares y los alcoholes que se disuelven rápidamente en agua, pero no llevan ninguna carga ni se disocian en especies con carga, se clasifican como **no electrolitos**.

Las sales de los metales alcalinos (p. ej., Li, Na y K) se disocian totalmente cuando se disuelven en agua a bajas concentraciones, aunque no necesariamente a altas concentraciones. Sin embargo, es habitual considerar que tales compuestos y las sales de los ácidos orgánicos, por ejemplo, el lactato sódico, se encuentren completamente disociados en los sistemas biológicos, pues sus concentraciones son bajas. El anión disociado de un ácido orgánico, por ejemplo, el ión lactato, reacciona en cierta medida con un protón del agua para formar ácido no disociado (Figura 1.5). En una disolución de varias sales diferentes (p. ej., NaCl, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y lactato de sodio), estas moléculas no existen como tales, sino como iones disociados (p. ej., Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> y lactato<sup>-</sup>). Sin embargo, muchos ácidos no se disocian totalmente cuando se di-

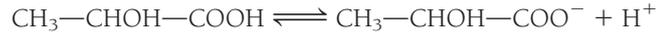


**FIGURA 1.4**  
Puentes de hidrógeno representativos de importancia en sistemas biológicos.



**FIGURA 1.5**  
Reacciones que tienen lugar cuando el lactato sódico se disuelve en agua.

seuelven en agua, sino que establecen un equilibrio entre las formas disociada y no disociada. Por ejemplo, el ácido láctico, un importante intermediario metabólico, se disocia parcialmente en un anión lactato y un protón ( $H^+$ ), de la forma siguiente:



Entre los componentes de la reacción se establece un equilibrio dinámico en el cual los productos de la reacción regeneran el reactivo no disociado, mientras que otras moléculas se disocian. El grado de disociación de un electrolito depende de la afinidad del anión por el  $H^+$ . Habrá una mayor disociación si las fuerzas dipolares débiles del agua que interacciona con el anión y el catión son más fuertes que las fuerzas electrostáticas entre el anión y el  $H^+$ . Estos compuestos tienen una menor capacidad para transportar carga eléctrica, a igual molaridad, que los que se disocian totalmente; se les denomina **electrolitos débiles**.

### Los electrolitos débiles se disocian parcialmente

En la disociación parcial de un electrolito débil, representado por HA, la concentración de las diferentes especies puede determinarse a partir de la ecuación de equilibrio

$$K'_{eq} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (1.1)$$

$K'_{eq}$  es una constante física,  $A^-$  representa el anión disociado y los corchetes indican la concentración de cada componente en moles por litro ( $\text{mol L}^{-1}$  o M) o milimoles por litro ( $\text{mmol L}^{-1}$  o mM). En la ecuación de equilibrio deberían utilizarse las **actividades** de cada especie en lugar de la concentración, pero puesto que la mayor parte de los compuestos de interés en los sistemas biológicos están presentes a bajas concentraciones, el valor de la actividad se aproxima al de la concentración. Sin embargo, la constante de equilibrio se representa como  $K'_{eq}$  para indicar que se trata de una constante de equilibrio aparente basada en las concentraciones. La disociación de un ácido aumenta con la temperatura. De la ecuación de disociación anterior resulta claro que si el grado de disociación de una sustancia es pequeño,  $K'_{eq}$  será un número pequeño (denominador grande en la ecuación 1.1), pero si el grado de disociación es grande, el número también será grande (denominador pequeño). Obviamente,  $K'_{eq}$  no se puede determinar en los compuestos que se disocian totalmente, pues en el equilibrio no queda soluto sin disociar.

### El agua es un electrolito débil

El agua se disocia de la siguiente manera:



El protón disociado interacciona con el oxígeno de otra molécula de agua para formar un **ión hidronio**,  $H_3O^+$ . Una práctica generalmente aceptada, que seguiremos en este libro, consiste en representar el protón como  $H^+$  en lugar de  $H_3O^+$ , aunque sea ésta la especie química que se halla presente. A  $25^\circ\text{C}$  el valor de la  $K'_{eq}$  para la disociación del agua es muy pequeño, del orden de  $1,8 \times 10^{-16}$ :

$$K'_{eq} = 1,8 \times 10^{-16} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} \quad (1.2)$$

Con un valor de  $K'_{eq}$  tan extremadamente pequeño, el número de moléculas disociadas es insignificante en relación con el número de moléculas no disociadas. Por lo tanto, la concentración del agua, que es 55,5 M, no se modifica esencialmente por la disociación. La ecuación 1.2 se puede reescribir como sigue:

$$K'_{eq} \times [H_2O] = [H^+][OH^-] \quad (1.3)$$

$K'_{eq} \times [55,5]$  es constante y se denomina **producto iónico del agua**. Su valor a  $25^\circ\text{C}$  es  $1 \times 10^{-14}$ . En agua pura, la concentración de  $H^+$  es igual a la de  $OH^-$ ,

y sustituyendo  $[OH^-]$  por  $[H^+]$  en la ecuación anterior, resulta que  $[H^+]$  es  $1 \times 10^{-7}$  M. Igualmente,  $[OH^-]$  también es  $1 \times 10^{-7}$  M. El equilibrio entre  $H_2O$ ,  $H^+$  y  $OH^-$  existe siempre en disolución con independencia de la presencia de sustancias disueltas; si alguna de ellas altera la concentración de  $H^+$  o de  $OH^-$ , como ocurre al añadir un ácido o una base, se produce un cambio concomitante en el otro ión a fin de mantener la relación de equilibrio del agua. Utilizando la ecuación del producto iónico, se puede calcular  $[H^+]$  o  $[OH^-]$  si se conoce la concentración de uno de ellos. La importancia del ión hidrógeno en los sistemas biológicos se pondrá de manifiesto en el estudio de la actividad enzimática (ver p. 451) y del metabolismo.

Por conveniencia,  $[H^+]$  se expresa normalmente en términos de **pH**, calculado de la siguiente manera:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} \tag{1.4}$$

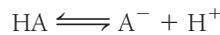
En agua pura,  $[H^+]$  y  $[OH^-]$  son ambas de  $1 \times 10^{-7}$  M, y el  $pH = 7,0$ . La concentración del ión  $OH^-$  se puede expresar como **pOH**. En el caso de la ecuación que describe la disociación del agua,  $1 \times 10^{-14} = [H^+][OH^-]$  se transforma, utilizando logaritmos, en  $14 = pH + pOH$ . En la tabla 1.2 se presenta la relación entre  $pH$  y concentración de  $H^+$ .

En la tabla 1.3 se presenta el  $pH$  de diferentes fluidos biológicos. En el plasma sanguíneo,  $[H^+]$  es  $0,00000004$  M o un  $pH$  de  $7,4$ . Otros cationes se encuentran entre  $0,001$  y  $0,1$  M, más de  $10\ 000$  veces la  $[H^+]$ . Un incremento de  $[H^+]$  a  $0,00000001$  M ( $pH\ 7,0$ ) o un descenso hasta  $0,00000002$  M ( $pH\ 7,8$ ) en la sangre tiene consecuencias médicas graves, y es una amenaza para la vida.

### Muchas moléculas biológicamente importantes son ácidos o bases

Las definiciones de ácido y base propuestas por Lowry y Brønsted son las más útiles cuando se consideran sistemas biológicos. Un **ácido** es un **dador de protones** y una **base** es un **aceptor de protones**. El ácido clorhídrico ( $HCl$ ) y el ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) son **ácidos fuertes** porque se disocian totalmente, liberando  $H^+$ . El ión  $OH^-$  es una base. La adición un ácido o de una base al agua repercute en un nuevo equilibrio de  $OH^- + H^+ \rightleftharpoons H_2O$ . Cuando se combinan un ácido fuerte y el  $OH^-$ , el  $H^+$  del ácido y el  $OH^-$  interaccionan casi por completo y se neutralizan recíprocamente casi totalmente.

Los aniones formados cuando los ácidos fuertes se disocian totalmente, como el  $Cl^-$  a partir del  $HCl$ , no son bases porque no se asocian con protones en disolución. La mayoría de los ácidos orgánicos ( $HA$ ) sólo se disocian parcialmente en disolución acuosa, y se establece un equilibrio entre  $HA$  (el dador de protones), un anión del ácido ( $A^-$ ) y un protón, de la siguiente manera:



Los ácidos orgánicos normalmente son **ácidos débiles** porque están sólo parcialmente disociados. El anión formado en esta disociación es una base porque puede aceptar un protón y volver a formar el ácido. Un ácido débil y su base (anión), que se forma al disociarse, se conoce como **par conjugado**; en la tabla 1.4 se presentan diversos ejemplos de importancia biológica.

El ión amonio ( $NH_4^+$ ) es un ácido porque se puede disociar dando  $H^+$  y amoniaco no cargado ( $NH_3$ ), que es la base conjugada. El ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ) es un ácido y el  $PO_4^{3-}$  es una base, pero el  $H_2PO_4^-$  y el  $HPO_4^{2-}$  son tanto bases como ácidos, dependiendo de si el grupo fosfato acepta o cede un protón.

La tendencia de un **ácido conjugado** a liberar  $H^+$  puede estimarse a partir de la  $K'_{eq}$  (Ec. 1.2). Cuanto menor sea el valor de  $K'_{eq}$ , menor será la tendencia a ceder un protón y más débil será el ácido; cuanto mayor sea el valor de  $K'_{eq}$ , mayor será la tendencia a disociar un protón y más fuerte será el ácido. El agua es un ácido muy débil con una  $K'_{eq}$  de  $1,8 \times 10^{-16}$  a  $25^\circ C$ .

Una forma conveniente de representar la  $K'_{eq}$  es en forma de **pK'**, que se define como

$$pK' = \log \frac{1}{K'_{eq}} \tag{1.5}$$

**TABLA 1.2** Relación entre  $[H^+]$  y  $pH$  y entre  $[OH^-]$  y  $pOH$ .

$[H^+]$ (M)	$pH$	$[OH^-]$ (M)	$pOH$
1,0	0	$1 \times 10^{-14}$	14
0,1 ( $1 \times 10^{-1}$ )	1	$1 \times 10^{-13}$	13
$1 \times 10^{-2}$	2	$1 \times 10^{-12}$	12
$1 \times 10^{-3}$	3	$1 \times 10^{-11}$	11
$1 \times 10^{-4}$	4	$1 \times 10^{-10}$	10
$1 \times 10^{-5}$	5	$1 \times 10^{-9}$	9
$1 \times 10^{-6}$	6	$1 \times 10^{-8}$	8
$1 \times 10^{-7}$	7	$1 \times 10^{-7}$	7
$1 \times 10^{-8}$	8	$1 \times 10^{-6}$	6
$1 \times 10^{-9}$	9	$1 \times 10^{-5}$	5
$1 \times 10^{-10}$	10	$1 \times 10^{-4}$	4
$1 \times 10^{-11}$	11	$1 \times 10^{-3}$	3
$1 \times 10^{-12}$	12	$1 \times 10^{-2}$	2
$1 \times 10^{-13}$	13	0,1 ( $1 \times 10^{-1}$ )	1
$1 \times 10^{-14}$	14	1,0	0

**TABLA 1.3**  $pH$  de algunos fluidos biológicos.

Fluido	$pH$
Plasma sanguíneo	7,4
Fluido intersticial	7,4
Fluido intracelular	
Citosol (hígado)	6,9
Matriz lisosómica	menos de 5,0
Jugo gástrico	1,5–3,0
Jugo pancreático	7,8–8,0
Leche humana	7,4
Saliva	6,4–7,0
Orina	5,0–8,0

**TABLA 1.4 Algunos pares ácido-base conjugados de importancia en sistemas biológicos.**

Dador de protones (ácido)		Aceptor de protones (base)
CH <sub>3</sub> —CHOH—COOH (ácido láctico)	⇌	H <sup>+</sup> + CH <sub>3</sub> —CHOH—COO <sup>-</sup> (lactato)
CH <sub>3</sub> —CO—COOH (ácido pirúvico)	⇌	H <sup>+</sup> + CH <sub>3</sub> —CO—COO <sup>-</sup> (piruvato)
HOOC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —COOH (ácido succínico)	⇌	2H <sup>+</sup> + <sup>-</sup> OOC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —COO <sup>-</sup> (succinato)
<sup>+</sup> H <sub>3</sub> NCH <sub>2</sub> —COOH (glicina)	⇌	H <sup>+</sup> + <sup>+</sup> H <sub>3</sub> N—CH <sub>2</sub> —COO <sup>-</sup> (glicinato)
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	⇌	H <sup>+</sup> + H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	⇌	H <sup>+</sup> + HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	⇌	H <sup>+</sup> + PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>
Glucosa 6-PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	⇌	H <sup>+</sup> + glucosa 6-PO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	⇌	H <sup>+</sup> + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	⇌	H <sup>+</sup> + NH <sub>3</sub>
H <sub>2</sub> O	⇌	H <sup>+</sup> + OH <sup>-</sup>

Obsérvese la similitud entre esta definición y la del pH; al igual que entre el pH y la [H<sup>+</sup>], la relación entre pK' y K'eq es inversa; por lo tanto, cuanto menor sea la K'eq mayor será el pK'. En la tabla 1.5 se muestran valores representativos de K'eq y pK' de ácidos conjugados de importancia biológica.

Un caso especial de ácido débil de importancia médica es el ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Cuando el **dióxido de carbono** se disuelve en agua da lugar a las siguientes reacciones de equilibrio:


**TABLA 1.5 Constantes de disociación aparentes pK' de algunos compuestos de importancia en Bioquímica.**

Compuesto	Estructuras	K'eq (M)	pK'
Ácido acético	CH <sub>3</sub> —COOH	1,74 × 10 <sup>-5</sup>	4,76
Alanina	CH <sub>3</sub> —CH—COOH	4,57 × 10 <sup>-3</sup>	2,34 (COOH)
	 NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	2,04 × 10 <sup>-10</sup>	9,69 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
Ácido cítrico	HOOC—CH <sub>2</sub> —COH—CH <sub>2</sub> —COOH	8,12 × 10 <sup>-4</sup>	3,09
	 COOH	1,77 × 10 <sup>-5</sup>	3,74
		3,89 × 10 <sup>-6</sup>	5,41
Ácido glutámico	HOOC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH—COOH	6,45 × 10 <sup>-3</sup>	2,19 (COOH)
	 NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	5,62 × 10 <sup>-5</sup>	4,25 (COOH)
		2,14 × 10 <sup>-10</sup>	9,67 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
Glicina	CH <sub>2</sub> —COOH	4,57 × 10 <sup>-3</sup>	2,34 (COOH)
	 NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	2,51 × 10 <sup>-10</sup>	9,60 (NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
Ácido láctico	CH <sub>3</sub> —CHOH—COOH	1,38 × 10 <sup>-4</sup>	3,86
Ácido pirúvico	CH <sub>3</sub> —CO—COOH	3,16 × 10 <sup>-3</sup>	2,50
Ácido succínico	HOOC—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —COOH	6,46 × 10 <sup>-5</sup>	4,19
		3,31 × 10 <sup>-6</sup>	5,48
		7,76 × 10 <sup>-7</sup>	6,11
Glucosa 6-PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>5</sub> PO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	1 × 10 <sup>-2</sup>	2,0
	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2,0 × 10 <sup>-7</sup>	6,7
	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	3,4 × 10 <sup>-13</sup>	12,5
	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,70 × 10 <sup>-4</sup>	3,77
	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5,62 × 10 <sup>-10</sup>	9,25
	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	1,8 × 10 <sup>-16</sup>	15,74
	H <sub>2</sub> O		