

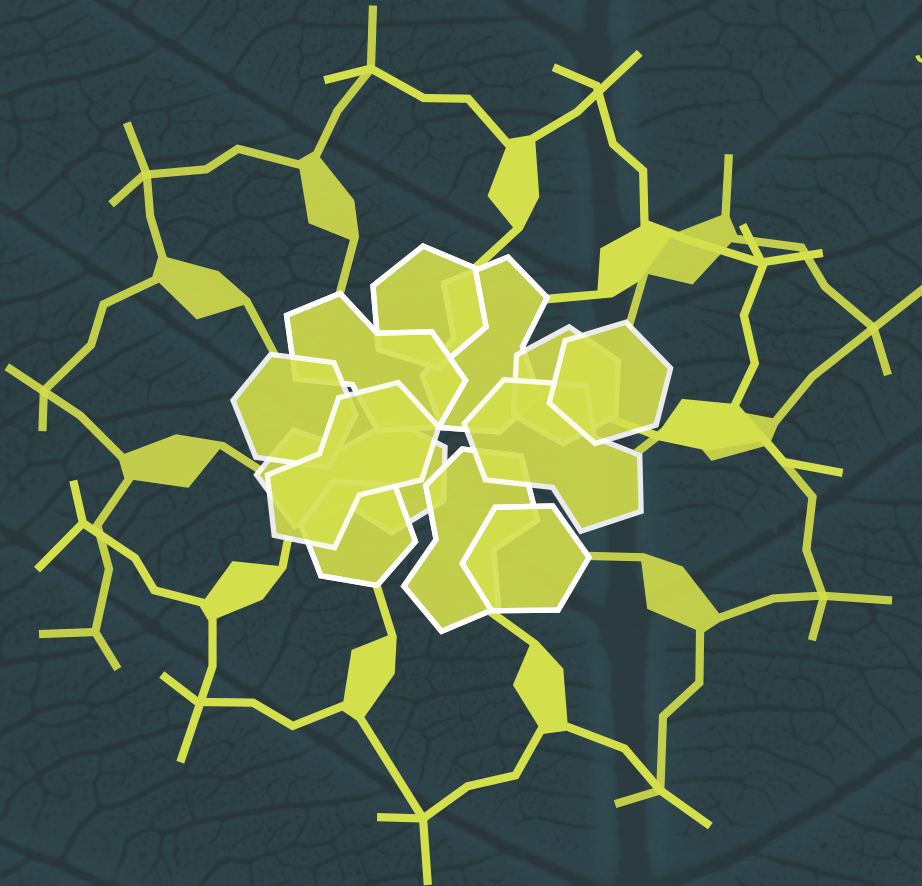
SÉPTIMA EDICIÓN

BIOQUÍMICA

CON APLICACIONES CLÍNICAS

Volumen I

Lubert Stryer
Jeremy M. Berg
John L. Tymoczko



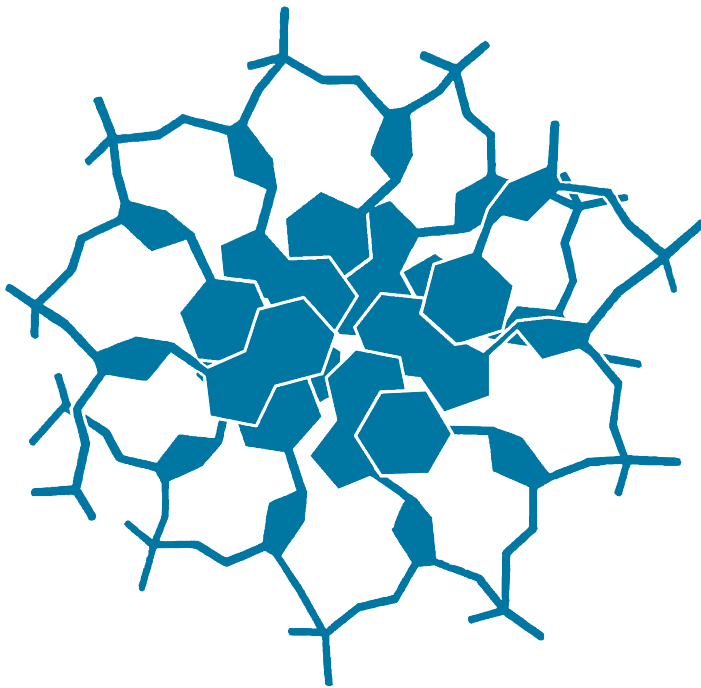
EDITORIAL REVERTÉ

SÉPTIMA EDICIÓN

BIOQUÍMICA

CON APLICACIONES CLÍNICAS

Volumen I



Lubert Stryer
Jeremy M. Berg
John L. Tymoczko

con la colaboración de
Gregory J. Gatto, Jr.



EDITORIAL
REVERTÉ

Barcelona · Bogotá · Buenos Aires · México

Título de la obra original:

Biochemistry, Seventh Edition

Edición original en lengua inglesa publicada por:

W. H. FREEMAN AND COMPANY, New York and Basingstoke

Copyright © 2012 by W. H. Freeman and Company. All Rights Reserved

Edición en español:

© Editorial Reverté, S. A., 2013, 2019

Edición en papel

ISBN: 978-84-291-7605-6 Volumen I

ISBN: 978-84-291-7607-0 Obra completa

Edición e-book (PDF)

ISBN: 978-84-291-9593-4

Versión española por:

Prof. Dr. Miguel Ángel Trueba

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular

Universidad del País Vasco

Con la colaboración de los Catedráticos y Profesores de Bioquímica citados en el Prólogo a la 7ª edición española

Maquetación: REVERTÉ-AGUILAR, SL

Corrección de textos: Carlos Cistué Solá

Diseño de la cubierta: David Kimura + Gabriela Varela

Propiedad de:

EDITORIAL REVERTÉ, S. A.

Loreto, 13-15, Local B

08029 Barcelona – España

Tel: (34) 93 419 33 36

reverte@reverte.com

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, queda rigurosamente prohibida, salvo excepción prevista en la ley. Asimismo queda prohibida la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, la comunicación pública y la transformación de cualquier parte de esta publicación (incluido el diseño de la cubierta) sin la previa autorización de los titulares de la propiedad intelectual y de la Editorial. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y siguientes del Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (CEDRO) vela por el respeto a los citados derechos.

A nuestros profesores y a nuestros estudiantes

SOBRE LOS AUTORES

JEREMY M. BERG se licenció y graduó en Química en Stanford (donde investigó con Keith Hodgson y Lubert Stryer) y se doctoró en Química en Harvard con Richard Holm. Posteriormente, disfrutó de una beca posdoctoral para trabajar en Biofísica con Carl Pabo en la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Desde 1986 hasta 1990 fue Profesor Titular del Departamento de Química en Johns Hopkins. Posteriormente, se trasladó a la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins en calidad de Catedrático y Director del Departamento de Biofísica y Biofísica Química, donde permaneció hasta 2003. Después, fue nombrado Director del Instituto Nacional de Ciencias Médicas en el Instituto Nacional de la Salud. Es miembro de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia y miembro electo del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias. Ha recibido el Premio de Química Pura otorgado por la *American Chemical Society* (1994), el Premio Eli Lilly de Investigación Básica en Química Biológica (1995), el Premio al Joven Científico más destacado del año en Maryland (1995), el Premio Harrison Howe (1997), el Premio de Servicio Distinguido de la Sociedad de Biofísica (2009), y el Premio Howard K. Schachman de Servicio Público de la Sociedad Americana de Bioquímica y Biología Molecular (2011). También ha recibido numerosos premios de docencia, incluido el Premio Docente W. Barry Wood (seleccionado por los estudiantes de medicina), el Premio de Docente de los Estudiantes de Postgrado y el Premio al Catedrático Docente en Ciencias Preclínicas. Es coautor, junto con Stephen Lippard, del libro de texto *Principles of Bioinorganic Chemistry*.

JOHN L. TYMOCZKO está en posesión de la Cátedra Towsley de Biología en el Carleton College, donde ha impartido docencia desde 1976. Actualmente enseña Bioquímica, Laboratorio de Bioquímica, Oncogenes y Biología Molecular del Cáncer y Ejercicios de Bioquímica, y comparte la docencia de un curso introductorio: Flujos de Energía en Sistemas Biológicos. El Profesor Tymoczko se licenció en la Universidad de Chicago en 1970 y se

doctoró en Bioquímica en la Universidad de Chicago con Shutsung Liao en el Instituto Ben May de Investigación sobre el Cáncer. Posteriormente, obtuvo un puesto posdoctoral con Hewson Swift, en el Departamento de Biología de la Universidad de Chicago. Su investigación se ha centrado en los receptores de esteroides, las partículas de ribonucleoproteína y el procesamiento de los enzimas proteolíticos.

LUBERT STRYER posee la Cátedra Winzer de Biología Celular (en calidad de Emérito) en la Escuela de Medicina y es Catedrático Emérito de Neurobiología en la Universidad de Standford, en cuya Facultad ha permanecido desde 1976. Obtuvo su graduado en la Escuela Médica de Harvard. El Profesor Stryer ha recibido multitud de galardones por su investigación sobre la interacción entre la luz y los seres vivos, entre los que se incluyen el Premio Eli Lilly de Investigación Básica en Química Biológica y el Premio a los Inventores Distinguidos de la Asociación de Poseedores de la Propiedad Intelectual, y elegido miembro de la Academia Nacional de Ciencias y de la Sociedad Filosófica Americana. Fue condecorado con la Medalla Nacional de la Ciencia en 2006. La publicación de la primera edición de *Biochemistry* en 1975 transformó la enseñanza de la bioquímica.

GREGORY J. GATTO, JR., obtuvo su licenciatura en Química por la Universidad de Princeton, donde trabajó con Martin F. Semmelhack y fue premiado con el Premio Everett S. Wallis en Química Orgánica. En el 2003, recibió los grados de doctor en Medicina e Investigación Científica por la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, donde estudió la biología estructural del reconocimiento de señales dirigidas al peroxisoma con Jeremy M. Berg, y recibió el Premio de Investigación Michael A. Shanoff para jóvenes investigadores. Luego completó una beca posdoctoral en 2006 con Christopher T. Walsh en la Escuela de Medicina de Harvard, donde estudió la biosíntesis de los macrólidos inmunosupresores. Actualmente, es Investigador en la Unidad *Heart Failure Discovery Performance* de la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline.

PREFACIO

Al escribir esta séptima edición de *Bioquímica*, pretendemos presentar los últimos avances en bioquímica y al mismo tiempo hacerlo de forma tan clara y atractiva como sea posible para el estudiante que se aproxima por primera vez a esta materia. Profesores y estudiantes han utilizado este manual de bioquímica desde hace mucho tiempo debido a:

- **Un lenguaje sencillo** El lenguaje de la bioquímica se hace lo más accesible posible. Una organización clara y lógica conduce al lector a través de procesos y le ayuda a navegar por rutas y mecanismos complejos.
- **Las ilustraciones de conceptos sencillos** Las ilustraciones contenidas en este libro se centran en aspectos concretos, de modo que cada ilustración explica con sencillez el funcionamiento de un mecanismo, vía o proceso sin la distracción de la minuciosidad.
- **La relevancia fisiológica** La bioquímica es el estudio de la vida a pequeña escala y siempre ha sido nuestro objetivo ayudar a los estudiantes a conectar la bioquímica con sus propias vidas. Las vías y los procesos se presentan en un contexto fisiológico, de manera que el lector pueda ver cómo la bioquímica opera bajo diferentes condiciones ambientales y hormonales en las diferentes partes del cuerpo.
- **Los conocimientos clínicos** Siempre que resulta apropiado, las vías y los mecanismos se aplican a la salud y a la enfermedad. Estas aplicaciones muestran a los estudiantes cómo la bioquímica es relevante para ellos, y al mismo tiempo, refuerzan los conceptos que acaban de aprender. (Para una lista completa, véase la p. xi.)
- **Perspectiva evolutiva** El proceso evolutivo se pone en evidencia en las estructuras y rutas metabólicas, lo cual se analiza a lo largo del texto. (Para una lista completa, véase la p. x.)

Novedades en esta edición

Los investigadores están haciendo nuevos descubrimientos en bioquímica cada día. En la séptima edición se tienen en cuenta los descubrimientos que han cambiado nuestra forma de pensar sobre los conceptos fundamentales de la bioquímica y la salud humana. Algunas novedades del libro son:

- **La integración del metabolismo en un contexto nuevo** La información reciente sobre el papel de las leptinas en el hambre y la saciedad ha influido en gran medida en nuestra forma de pensar acerca de la obesidad y la creciente epidemia de diabetes. En esta edición, se aporta información sobre la integración del metabolismo en el contexto de la dieta y la obesidad.

- **Los nuevos capítulos sobre la regulación de los genes** Al referirse a la creciente comprensión de los aspectos bioquímicos de la regulación de los genes eucarióticos, hemos incrementado de forma considerable el espacio dedicado al análisis de la regulación y hemos dividido el capítulo de las anteriores ediciones en dos: el Capítulo 31 “El control de la expresión génica en procariotas” y el Capítulo 32 “El control de la expresión génica en eucariotas”. Estos capítulos abordan los últimos descubrimientos, tales como la sensibilidad al quórum en procariotas, la inducción de células madre pluripotenciales y el papel de los microRNA en la regulación de la expresión génica.
- **Las técnicas experimentales actualizadas y clarificadas** Hemos revisado los Capítulos 3 (“Investigación en proteínas y proteomas”), 5 (“La investigación de genes y genomas”) y 6 (“Investigación de la evolución y la bioinformática”) para dar a los estudiantes una información práctica de las ventajas y limitaciones de las técnicas que se utilizarán en el laboratorio. Hemos ampliado las explicaciones de la espectrometría de masas y la cristalografía de rayos X, por ejemplo, y las hemos hecho aún más claras para el estudiante recién iniciado. Explicamos las técnicas más actuales, como la secuenciación de nueva generación y la PCR en tiempo real, en el contexto de su importancia para la investigación moderna en bioquímica. (Para una lista completa, véase la p. xii.)

Avances recientes

Algunos de los temas nuevos y asuntos más interesantes que abordamos en esta séptima edición son:

- Osteogénesis imperfecta o enfermedad por fragilidad ósea (Capítulo 2)
- Proteínas desestructuradas intrínsecamente y proteínas metamórficas (Capítulo 2)
- Actualizaciones recientes en las enfermedades por plegamiento proteico incorrecto (Capítulo 2)
- Utilización de la tecnología del DNA recombinante en la purificación de proteínas (Capítulo 3)
- Análisis más detallado de la espectrometría de masas y la cristalografía de rayos X (Capítulo 3)
- Métodos de secuenciación de nueva generación (Capítulo 5)
- PCR en tiempo real (Capítulo 5)
- Micromatrices (chips) de DNA (Capítulo 5)
- Envenenamiento por monóxido de carbono (Capítulo 7)
- Cinéticas por estudios de una sola molécula de enzima (Capítulo 8)

- Las miosinas como modelo de estrategia catalítica para la hidrólisis de ATP (Capítulo 9)
- Glicobiología y glicómica (Capítulo 11)
- Enfermedad de Hurler (Capítulo 11)
- La gripe aviar H5N1 (Capítulo 11)
- Balsas lipídicas (Capítulo 12)
- La transferrina como ejemplo de la endocitosis mediada por receptor (Capítulo 12)
- El síndrome QT largo y la arritmia causada por la inhibición de los canales de potasio (Capítulo 13)
- Defectos en el ciclo del ácido cítrico y el desarrollo del cáncer (Capítulo 17)
- Síntesis de una rubisco más eficiente (Capítulo 20)
- Estructura de la ácido graso sintetasa de mamíferos (Capítulo 22)
- Vía de recuperación de pirimidina (Capítulo 25)
- Asociación física de enzimas en vías metabólicas (Capítulo 25)
- La ácido fosfatídico fosfatasa en la regulación del metabolismo lipídico (Capítulo 26)
- Regulación de la translación SCAP-SREBP en el metabolismo del colesterol (Capítulo 26)
- Mutaciones del receptor de LDL (Capítulo 26)
- Función del HDL en la defensa contra la arteriosclerosis (Capítulo 26)
- Inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama y ovario (Capítulo 26)
- Función de la leptina en la homeostasis calórica a largo plazo (Capítulo 27)
- Obesidad y diabetes (Capítulo 27)
- El ejercicio y sus efectos en la bioquímica celular (Capítulo 27)
- Mecanismos de acción detallados y actualizados de las helicasas (Capítulo 28)
- Mecanismos de acción detallados y actualizados de las topoisomerasas (Capítulo 28)
- Ribonectores (Capítulo 29)
- Producción de los RNA reguladores pequeños (Capítulo 29)
- Enfermedad de la materia blanca evanescente (Capítulo 30)
- Sensibilidad al quórum (Capítulo 31)
- Biofilmes (Capítulo 31)
- Células madre pluripotenciales inducidas (Capítulo 32)
- Función de los microRNA en la regulación génica (Capítulo 32)
- ¿Cómo funcionan las vacunas? (Capítulo 34)
- Estructura de los dominios cabeza de la miosina (Capítulo 35)

Nuevos problemas del final del capítulo

La bioquímica se aprende mejor haciéndola práctica y, para ayudar a los estudiantes a practicar bioquímica, hemos incrementado en un 50% el número de problemas al final de los capítulos. Además de los muchos problemas tradicionales que ponen a prueba los conocimientos bioquímicos y la capacidad de usar este conocimiento, contamos con tres categorías de problemas para valorar las habilidades para resolver problemas específicos.

- Los **problemas de mecanismos** demandan a los estudiantes que sugieran o elaboren un mecanismo químico.
- Los **problemas de interpretación de datos** formulan preguntas acerca de un conjunto de datos suministrados en forma de tabla o gráfico. Esos problemas dan a los alumnos una perspectiva de cómo se alcanzan las conclusiones científicas.
- Los **problemas de integración de capítulos** requieren que los estudiantes utilicen información procedente de varios capítulos para lograr una solución. Estos problemas refuerzan en el estudiante la idea de que los diversos aspectos de la bioquímica se encuentran interrelacionados.

Al final del libro se presentan las soluciones resumidas de estos problemas; las soluciones más detalladas se encuentran disponibles en otro libro, el *Manual del Estudiante*.

Visualización de la estructura molecular

Jeremy Berg y Gregory Gatto han seleccionado y elaborado todas las estructuras moleculares. Para ayudar a los estudiantes a leer y comprender las estructuras moleculares, se incluyen las herramientas siguientes:

- Un **“primer” modelo molecular** explica los distintos tipos de modelos proteicos y analiza sus puntos fuertes y débiles (véanse los apéndices de los Capítulos 1 y 2).
- Los **pies de figura** indican a los estudiantes, de forma explícita, las características fundamentales de un modelo.
- Se representa una **mayor variedad de tipos de estructuras moleculares**, incluyendo representaciones más claras de las proteínas de membrana.
- En la mayoría de los modelos moleculares, se indica al final del pie de figura el **número PDB**, que permite al lector un fácil acceso al fichero utilizado para generar la estructura a partir del sitio web del *Protein Data Bank* (www.pdb.org). En este sitio web se ofrece toda una gama de herramientas para visualizar y analizar la estructura.
- Actualmente, en este sitio web aparecen **figuras animadas** que corresponden a la mayoría de las estructuras moleculares en formato Jmol, lo que permite a los estudiantes **mover las moléculas en las tres dimensiones** y visualizar representaciones alternativas mientras se está conectado a Internet.

Recursos multimedia y suplementos

Se pone a disposición de profesores y estudiantes un paquete completo de recursos multimedia y suplementos, que constituyen innovadoras herramientas en apoyo de una gran variedad de enfoques para la enseñanza y el aprendizaje.

Sitio Web asociado en
www.whfreeman.com/berg7e

Para los estudiantes

- Las **figuras animadas** permiten a los alumnos explorar la estructura proteica en 3-D. Los estudiantes pueden utilizar el zoom y rotar las estructuras “animadas” para lograr una mejor comprensión de su naturaleza tridimensional y pueden experimentar con los diversos estilos de visualización (espacial compacto, esferas y varillas, cintas, esqueleto) mediante una interfaz de usuario fácil de usar.
- Los **tutoriales basados en conceptos** por Neil D. Clarke ayudan a los estudiantes a desarrollar un conocimiento intuitivo de algunos de los conceptos más difíciles incluidos en el texto.
- Las **animaciones de técnicas** ayudan a los estudiantes a comprender las técnicas experimentales utilizadas en la investigación de genes y proteínas.
- Los **instrumentos de autoevaluación** ayudan a los estudiantes a evaluar su progreso. Los estudiantes pueden comprobar sus conocimientos realizando por Internet bien el test de preguntas de múltiple elección que viene para cada capítulo, bien una revisión de química general.
- El **glosario** de términos clave.
- Los **enlaces en la web** conectan a los estudiantes con el mundo de la bioquímica más allá de las aulas.

Para los profesores

Además de todos los recursos de los estudiantes, citados anteriormente, también están a disposición de los profesores los siguientes complementos a través del sitio web asociado en www.reverte.com/microsites/stryer7ed

- Todas las **ilustraciones y tablas** del libro de texto, en formatos jpeg y PowerPoint optimizados para proyectarse en clase.
- El **Banco de Evaluación** ofrece más de 1.500 preguntas en formato de Microsoft Word, que pueden ser editadas.

El siguiente material, disponible en soporte físico, se puede adquirir en Los Andes Libros, S. L. a través de su página web, www.andeslibros.com, o contactando con libros@andeslibros.com.

CD del profesor

[978-1-4292-8411-0]

Este DVD incluye todos los recursos para los profesores que contiene el sitio web.

Transparencias

[978-1-4292-8412-7]

200 ilustraciones a todo color sacadas del libro de texto y optimizadas para ser proyectadas en el aula.

Manual del Estudiante

[978-1-4292-8981-8]

Cada capítulo del libro de texto, *Manual del Estudiante* incluye:

- Objetivos de aprendizaje del capítulo y resumen.
- Problemas de autoevaluación, incluyendo preguntas de múltiple elección, preguntas de respuesta corta, preguntas de relacionar y problemas que plantean un reto, junto con las soluciones.
- Soluciones ampliadas a los problemas del final de cada capítulo.

Evolución molecular



Este icono indica el comienzo de aquellos análisis que resaltan los aspectos comunes de las proteínas u otros aspectos evolutivos a nivel molecular.

- Solo los L-aminoácidos integran las proteínas (p. 27)
- ¿Por qué este conjunto de 20 aminoácidos? (p. 33)
- Genes de globina humana adicionales (p. 211)
- Hemoglobina fetal (p. 213)
- Tríadas catalíticas en enzimas hidrolíticos (p. 260)
- Principales tipos de proteínas que escinden péptidos (p. 263)
- Centros activos basados en el zinc en las anhidrasas carbónicas (p. 271)
- Núcleo catalítico común en los enzimas de restricción de tipo II (p. 278)
- Dominios de las NTPasas con bucle P (p. 283)
- Núcleo catalítico conservado en las proteínas quinasas (p. 302)
- ¿Por qué existen varios grupos sanguíneos en humanos? (p. 335)
- Membranas de arqueas (p. 350)
- Bombas de iones (p. 374)
- ATPasas de tipo P (p. 378)
- Dominios casete de unión al ATP (p. 378)
- Comparaciones de secuencia de los canales de Na^+ y Ca^+ (p. 386)
- Proteínas G pequeñas (p. 410)
- Metabolismo en el mundo de RNA (p. 447)
- ¿Por qué es la glucosa un combustible importante? (p. 455)
- Centros de unión de NAD^+ en las deshidrogenasas (p. 469)
- La superfamilia de transportadores facilitadores principales (p. 477)
- Formas isozímicas de la lactato deshidrogenasa (p. 490)
- Evolución de la glicólisis y de la gluconeogénesis (p. 491)
- Complejo de la α -cetoglutarato deshidrogenasa (p. 507)
- Dominios de la succinil-CoA sintasa (p. 509)
- Evolución del ciclo del ácido cítrico (p. 518)
- Evolución mitocondrial (p. 527)
- Conservación de la estructura del citocromo c (p. 543)
- Características comunes de la ATP sintasa y las proteínas G (p. 550)
- Proteínas desacoplantes relacionadas (p. 557)
- Evolución de los cloroplastos (p. 568)
- Orígenes evolutivos de la fotosíntesis (p. 584)
- Evolución de la vía C_4 (p. 600)
- Coordinación del ciclo de Calvin y la vía de las pentosas fosfato (p. 609)
- Evolución de la glucógeno fosforilasa (p. 627)
- Una mayor sofisticación en la regulación de la glucógeno fosforilasa (p. 628)
- La familia de la α -amilasa (p. 629)
- Un motivo recurrente en la activación de grupos carboxilo (p. 645)
- Homólogos procarióticos de la vía de ubiquitina y el proteasoma (p. 677)
- Una familia de enzimas dependiente de piridoxal (p. 684)
- Evolución del ciclo de la urea (p. 688)
- El dominio NTPasa con bucle P en la nitrogenasa (p. 708)
- Transaminasas similares determinan la quiralidad de los aminoácidos (p. 713)
- Retroinhibición (p. 724)
- Etapas recurrentes en la síntesis del anillo de purina (p. 741)
- Ribonucleótido reductasas (p. 747)
- Aumento en los niveles de urato durante la evolución de los primates (p. 754)
- La superfamilia del citocromo P450 (p. 783)
- DNA polimerasas (p. 821)
- Timina y la fidelidad del mensaje genético (p. 841)
- Factores sigma en la transcripción bacteriana (p. 858)
- Semejanzas en la transcripción entre arqueas y eucariotas (p. 869)
- Evolución de la maduración catalizada por el espliceosoma (p. 881)
- Clases de aminoacil-tRNA sintetasas (p. 897)
- Composición del ribosoma primordial (p. 900)
- Proteínas G homólogas (p. 903)
- Una familia de proteínas con dominios comunes para la unión del ligando (p. 926)
- Evolución independiente de los lugares de unión al DNA de las proteínas reguladoras (p. 927)
- Regulación mediante centros atenuadores (p. 932)
- Islas CpG (p. 946)
- Elementos de respuesta al hierro (p. 952)
- Los miRNA en la evolución génica (p. 954)
- La familia de los receptores olfativos (p. 959)
- Evolución de los fotorreceptores (p. 969)
- El plegamiento de las inmunoglobulinas (p. 984)
- Parentesco entre la actina y la hexoquinasa y otras proteínas procarióticas (p. 1019)

Aplicaciones clínicas



En el texto, este icono indica el comienzo de una aplicación clínica. Cuando se ha considerado oportuno, aparecen en el texto otras correlaciones clínicas más breves.

- Osteogénesis imperfecta (p. 45)
- Enfermedades debidas al plegamiento defectuoso de las proteínas (p. 55)
- Modificación de proteínas y escorbuto (p. 55)
- Detección de antígenos con ELISA (p. 88)
- Péptidos sintéticos como fármacos (p. 96)
- Terapia génica (p. 167)
- Imagen por resonancia magnética funcional (p. 197)
- Envenenamiento por monóxido de carbono (p. 205)
- Anemia falciforme (p. 209)
- Talasemia (p. 210)
- Deficiencia de aldehído deshidrogenasa (p. 232)
- Acción de la penicilina (p. 244)
- Inhibidores de proteasa (p. 264)
- Anhidrasa carbónica y osteoporosis (p. 266)
- Empleo de isozimas para el diagnóstico de lesiones tisulares (p. 297)
- Enfisema (p. 306)
- Vitamina K (p. 310)
- Hemofilia (p. 311)
- Activador del plasminógeno de tipo tisular (p. 312)
- Monitorización de cambios en la hemoglobina glicosilada (p. 325)
- Eritropoyetina (p. 330)
- Enfermedad de Hurler (p. 331)
- Grupos sanguíneos (p. 335)
- Enfermedad celular I (p. 336)
- Unión del virus de la gripe (p. 339)
- Aplicaciones clínicas de los liposomas (p. 354)
- Aspirina e ibuprofeno (p. 358)
- Digital y fallo cardíaco congénito (p. 377)
- Resistencia a múltiples fármacos (p. 378)
- Síndrome QT largo (p. 392)
- Vías de transducción de señales y cáncer (p. 420)
- Anticuerpos monoclonales como fármacos anticancerígenos (p. 421)
- Inhibidores de proteínas quinasas como fármacos anticancerígenos (p. 421)
- Vitaminas (p. 441)
- Intolerancia a la lactosa (p. 471)
- Galactosemia (p. 472)
- Ejercicio y cáncer (p. 478)
- Deficiencia de fosfatasa (p. 514)
- Defectos en el ciclo del ácido cítrico y el desarrollo de cáncer (p. 515)
- Beriberi y envenenamiento por mercurio (p. 517)
- Enfermedades mitocondriales (p. 558)
- Anemia hemolítica (p. 609)
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato (p. 611)
- Trastornos del almacenamiento del glucógeno (p. 634)
- Deficiencia de carnitina (p. 646)
- Síndrome de Zellweger (p. 652)
- Cetosis diabética (p. 655)
- Uso de inhibidores de la ácido graso sintasa como fármacos (p. 663)
- Efectos de la aspirina en las vías de señalización (p. 665)
- Enfermedades resultantes por defectos en las proteínas E3 (p. 676)
- Enfermedades debidas a una ubiquitinación defectuosa (p. 678)
- Utilización de inhibidores del proteasoma para tratar la tuberculosis (p. 679)
- Trastornos hereditarios del ciclo de la urea (hiperamoniemia) (p. 688)
- Alcaptonuria, enfermedad del jarabe de arce en la orina y fenilcetonuria (p. 697)
- Niveles elevados de homocisteína y enfermedad vascular (p. 719)
- Trastornos hereditarios del metabolismo de porfirina (p. 730)
- Fármacos anticancerígenos que bloquean la síntesis de timidilato (p. 749)
- Adenosina desaminasa e inmunodeficiencia combinada grave (p. 752)
- Gota (p. 753)
- Síndrome de Lesch-Nyhan (p. 754)
- Ácido fólico y espina bífida (p. 755)
- Segundos mensajeros derivados de esfingolípidos y diabetes (p. 765)
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y enfermedad de Tay-Sachs (p. 765)
- Uso diagnóstico de los niveles de colesterol en sangre (p. 774)
- Hipercolesterolemia y aterosclerosis (p. 776)
- Mutaciones en el receptor de LDL (p. 777)
- Papel de la HDL en la protección contra la arteriosclerosis (p. 778)
- Tratamiento clínico de los niveles de colesterol (p. 779)
- Inhibidores de aromatasa en el tratamiento del cáncer de mama y ovario (p. 785)
- Raquitismo y vitamina D (p. 786)
- Antibióticos dirigidos contra la DNA girasa (p. 831)
- Bloqueo de la telomerasa para tratar el cáncer (p. 837)
- Enfermedad de Huntington (p. 842)
- Reparación defectuosa del DNA y cáncer (p. 842)
- Detección de carcinógenos (test de Ames) (p. 843)
- Antibióticos que inhiben la transcripción (p. 861)
- Linfoma de Burkitt y leucemia de las células B (p. 869)
- Enfermedades debidas a la maduración defectuosa del RNA (p. 877)
- Enfermedad de la materia blanca evanescente (p. 909)
- Antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas (p. 909)
- Difteria (p. 910)
- La ricina, un inhibidor de la síntesis de proteínas letal (p. 911)
- Células madre pluripotenciales inducidas (p. 944)
- Esteroides anabólicos (p. 948)
- Ceguera a los colores (p. 970)
- Empleo de la capsaicina para el tratamiento del dolor (p. 974)
- Supresores del sistema inmunitario (p. 990)
- MHC y rechazo de trasplantes (p. 998)
- Vacuna del SIDA (p. 999)
- Enfermedades autoinmunitarias (p. 1001)
- Sistema inmunitario y cáncer (p. 1001)
- Vacunas (p. 1002)
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (p. 1016)
- Taxol (p. 1019)

Herramientas y técnicas

La séptima edición de *Bioquímica* ofrece tres capítulos que presentan las herramientas y técnicas de la bioquímica: “Investigación en proteínas y proteomas” (Capítulo 3), “La investigación de genes y genomas” (Capítulo 5), e “Investigación de la evolución y de la bioinformática” (Capítulo 6). Cuando se considera oportuno, a lo largo del libro se explican técnicas experimentales adicionales.

Investigación en proteínas y proteomas (Capítulo 3)

Purificación de proteínas (p. 66)
Centrifugación diferencial (p. 67)
Precipitación salina (p. 68)
Diálisis (p. 69)
Cromatografía de filtración en gel (p. 69)
Cromatografía de intercambio iónico (p. 69)
Cromatografía de afinidad (p. 70)
Cromatografía líquida de alta presión (p. 71)
Electroforesis en gel (p. 71)
Isoelectroenfoque (p. 73)
Electroforesis bidimensional (p. 74)
Evaluación cualitativa y cuantitativa de la purificación de proteínas (p. 75)
Ultracentrifugación (p. 76)
Degradación de Edman (p. 80)
Secuenciación de proteínas (p. 82)
Producción de anticuerpos policlonales (p. 86)
Producción de anticuerpos monoclonales (p. 86)
Ensayo de inmunoabsorción asociado a enzimas (ELISA) (p. 88)
Transferencia Western (p. 89)
Microscopía de fluorescencia (p. 89)
Marcaje con la proteína fluorescente verde (p. 89)
Microscopía inmunoelectrónica (p. 91)
Espectroscopia de masas MALDI-TOF (p. 91)
Espectrometría de masas en tándem (p. 93)
Análisis proteómico mediante espectrometría de masas (p. 94)
Síntesis automática de péptidos en fase sólida (p. 95)
Cristalografía de rayos X (p. 98)
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (p. 101)
Espectroscopia NOESY (p. 102)

La investigación de proteínas (otros capítulos)

Fundamento de la fluorescencia de la proteína fluorescente verde (p. 58)
Utilización de inhibidores irreversibles para cartografiar el centro activo (p. 241)
Estudios enzimáticos con anticuerpos catalíticos (p. 243)
Estudios de una sola molécula de enzima (p. 246)

La investigación de genes y genomas (Capítulo 5)

Análisis mediante enzimas de restricción (p. 141)
Técnicas de transferencia Southern y Northern (p. 142)
Método didesoxi de Sanger para la secuenciación del DNA (p. 143)
Síntesis de ácidos nucleicos en fase sólida (p. 144)
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (p. 145)
Tecnología del DNA recombinante (p. 148)
Clonaje del DNA en bacterias (p. 149)

Creación de bibliotecas de cDNA (p. 154)
Técnicas de mutagénesis (p. 156)
Secuenciación de nueva generación (p. 160)
PCR cuantitativa (p. 161)
Análisis de los niveles de expresión (chips de DNA) (p. 162)
Introducción de genes en eucariotas (p. 163)
Animales transgénicos (p. 164)
Alteración de genes (p. 164)
Alteración de genes mediante el RNA de interferencia (p. 165)
Plásmidos inductores de tumores (p. 166)

La investigación de genes (otros capítulos)

Sedimentación en equilibrio de gradiente de densidad (p. 119)
Inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) (p. 945)

Investigación de la evolución y la bioinformática (Capítulo 6)

Métodos de comparación de secuencias (p. 174)
Métodos de alineamiento de secuencias (p. 176)
Estimación del significado estadístico de los alineamientos (mediante la técnica de reordenamiento aleatorio o *shuffling*) (p. 177)
Matrices de sustitución (p. 178)
Realización de una búsqueda en bases de datos mediante BLAST (p. 181)
Patrones de secuencias (p. 184)
Detección de motivos repetidos (p. 184)
Cartografiado de estructuras secundarias por comparación de secuencias de RNA (p. 186)
Construcción de árboles evolutivos (p. 187)
Química combinatoria (p. 188)
Evolución molecular en el laboratorio (p. 189)

Otras técnicas

Obtención de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) (p. 197)
Secuenciación de carbohidratos por espectrometría de masas MALDI-TOF (p. 336)
Empleo de liposomas para investigar la permeabilidad de las membranas (p. 353)
Empleo de diagramas de hidropatía para localizar hélices transmembranales (p. 360)
Recuperación de la fluorescencia tras el fotoblanqueo (FRAP) para medir la difusión lateral en membranas (p. 361)
Técnica de *patch-clamp* para medir la actividad de los canales (p. 383)
Medida del potencial redox (p. 528)

Animaciones de técnicas

En la dirección www.whfreeman.com/berg7e pueden encontrar explicaciones animadas de las técnicas experimentales utilizadas en la investigación de genes y proteínas.

Agradecimientos

En primer lugar, los agradecimientos van dirigidos a nuestros estudiantes. No se ha escrito una palabra ni elaborado una ilustración sin tener en cuenta que los estudiantes brillantes y comprometidos detectarán inmediatamente cualquier imprecisión y ambigüedad. También damos las gracias a nuestros colegas que nos han apoyado, aconsejado, enseñado o que, a veces, sencillamente se han aburrido con nosotros al desempeñar esta ardua labor. También estamos agradecidos a nuestros colegas de todo el mundo que han respondido pacientemente a nuestras cuestiones y han compar-

tado sus conocimientos sobre los descubrimientos recientes. Damos las gracias a Susan J. Baserga y Erica A. Champion, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale por sus notables contribuciones a la revisión del Capítulo 29 de la sexta edición. También estamos especialmente agradecidos a aquellos que han participado en la revisión de esta nueva edición. Sus meditados comentarios, sugerencias y muestras de aliento han sido de gran ayuda para mantener la excelencia de pasadas ediciones. Estos revisores son:

Fareed Aboul-Ela
Louisiana State University

Paul Adams
University of Arkansas, Fayetteville

Kevin Ahern
Oregon State University

Edward Behrman
Ohio State University

Donald Beitz
Iowa State University

Sanford Bernstein
San Diego State University

Martin Brock
Eastern Kentucky University

W. Malcom Byrnes
Howard University College of Medicine

C. Britt Carlson
Brookdale Community College

Graham Carpenter
Vanderbilt University

Jun Chung
Louisiana State University

Michael Cusanovich
University of Arizona

David Daleke
Indiana University

Margaret Daugherty
Colorado College

Dan Davis
University of Arkansas, Fayetteville

Mary Farwell
East Carolina University

Brent Feske
Armstrong Atlantic University

Wilson Francisco
Arizona State University

Masaya Fujita
University of Houston, University Park

Peter Gegenheimer
University of Kansas

John Goers
California Polytechnic University, San Luis Obispo

Neena Grover
Colorado College

Paul Hager
East Carolina University

Frans Huijing
University of Miami

Nitin Jain
University of Tennessee

Gerwald Jogl
Brown University

Kelly Johanson
Xavier University of Louisiana

Todd Johnson
Weber State University

Michael Kalafatis
Cleveland State University

Mark Kearly
Florida State University

Sung-Kun Kim
Baylor University

Roger Koeppe
University of Arkansas, Fayetteville

Dmitry Kolpashchikov
University of Central Florida

John Koontz
University of Tennessee

Glen Legge
University of Houston, University Park

John Stephen Lodmell
University of Montana

Timothy Logan
Florida State University

Michael Massiah
Oklahoma State University

Diana McGill
Northern Kentucky University

Michael Mendenhall
University of Kentucky

David Merkler
University of South Florida

Gary Merrill
Oregon State University

Debra Moriarity
University of Alabama, Huntsville

Patricia Moroney
Louisiana State University

M. Kazem Mostafapour
University of Michigan, Dearborn

Duarte Mota de Freitas
Loyola University of Chicago

Stephen Munroe
Marquette University

Xiaping Pan
East Carolina University

Scott Pattison
Ball State University

Stefan Paula
Northern Kentucky University

David Pendergrass
University of Kansas

Reuben Peters
Iowa State University

Wendy Pogozelski
State University of New York, Geneseo

Geraldine Prody
Western Washington University

Greg Raner
University of North Carolina, Greensboro

Joshua Rausch
Elmhurst College

Tanea Reed
Eastern Kentucky University

Lori Robins
California Polytechnic University, San Luis Obispo

Douglas Root
University of North Texas

Theresa Salerno
Minnesota State University, Mankato

Scott Samuels
University of Montana, Missoula

Benjamin Sandler
Oklahoma State University

Joel Schildbach
Johns Hopkins University

Hua Shi
State University of New York, University at Albany

Kerry Smith
Clemson University

Robert Stach
University of Michigan, Flint

Scott Stagg
Florida State University
Wesley Stites
University of Arkansas, Fayetteville
Paul Straight
Texas A&M University
Gerald Stubbs
Vanderbilt University
Takita Felder Sumter
Winthrop University
Jeremy Thorner
University of California, Berkeley

Liang Tong
Columbia University
Kenneth Traxler
Bemidji State University
Peter Van Der Geer
San Diego State University
Nagarajan Vasumathi
Jacksonville State University
Stefan Vetter
Florida Atlantic University
Edward Walker
Weber State University

Xuemin Wang
University of Missouri, St. Louis
Kevin Williams
Western Kentucky University
Warren Williams
University of British Columbia
Shiyong Wu
Ohio University
Laura Zapanta
University of Pittsburgh

Tres de nosotros hemos tenido el placer de trabajar con el personal de W. H. Freeman and Company en diversos proyectos, mientras que uno de nosotros es principiante para la familia Freeman. Nuestras experiencias han sido siempre muy agradables y gratificantes. La escritura y la producción de la séptima edición de *Bioquímica* no fue la excepción. El equipo de Freeman posee una destreza especial para los proyectos empresariales estresantes, pero emocionantes, disminuyendo la tensión sin reducir la euforia y generando una notable capacidad para persuadir sin molestar nunca. Tenemos que dar las gracias por esta experiencia a mucha gente. En primer lugar, quisiéramos reconocer el aliento, la paciencia, los excelentes consejos y el buen humor de la editora Kate Ahr Parker. Su entusiasmo es fuente de energía para todos nosotros. Lisa Samols es nuestra editora de desarrollo. Su perspicacia, paciencia y comprensión ha contribuido enormemente al éxito de este proyecto. Beth Howe y Erica Champion asistieron a Lisa en el desarrollo de varios capítulos, y les estamos muy agradecidos por su ayuda. Georgia Lee Hadler, editora superior del proyecto, con su habitual eficiencia admirable, gestionó el desarrollo de todo el proyecto, desde el proceso de edición hasta la encuadernación del libro. Patricia Zimmerman y Nancy Brooks, nuestras editoras del manuscrito, mejoraron la coherencia literaria y la claridad del texto. Vicki Tomaselli, gerente de diseño, elaboró el diseño y composición que hacen este libro apasionante y llamativo, manteniendo el vínculo con las ediciones anteriores. Christine Beuse, editora de fotografía, y Jacalyn Wong, investigadora de fotografía, han seleccionado las fotografías que esperamos hagan al texto mucho

más atractivo. Janice Donnola, coordinadora de ilustración, dirigió hábilmente la selección de nuevas ilustraciones. Paul Rohloff, coordinador de producción, aseguró que las importantes dificultades de planificación, composición, y producción fueran superadas sin tropiezos. Andrea Gawrylewski, Patrick Shriner, Marni Rolfes y Rohit Phillip, desarrollaron un trabajo fascinante en la dirección del programa multimedia. Amanda Dunning coordinó de manera competente el plan de suplementos de impresión. Nuestro especial agradecimiento para Anna Bristow, asistente de la editorial. Debbie Clare, directora asociada de comercialización, presentó con gran entusiasmo esta última edición de *Bioquímica* en el mundo académico. Estamos profundamente agradecidos al personal de ventas por su apoyo entusiasta. Sin ellos, toda nuestra ilusión y entusiasmo, en última instancia, habría sido en vano. Finalmente, tenemos una intensa deuda de gratitud con Elizabeth Widdicombe, presidenta de W. H. Freeman & Company. Su visión de los textos científicos y su habilidad para reunir personal excepcional convierten el trabajo con W. H. Freeman & Company en un verdadero placer.

Agradecemos también a muchos de nuestros colegas en nuestras propias instituciones, así como en todo el país, por responder pacientemente a nuestras preguntas y por animarnos en nuestra cruzada. Por último, tenemos una deuda de gratitud con nuestras familias, especialmente con nuestras esposas Wendie Berg, Alison Unger y Megan Williams, y con nuestros hijos, Alex, Corey y Monica Berg, Janina y Nicholas Tymoczko, y Timothy y Mark Gatto. Sin su apoyo, consuelo y comprensión, esta empresa nunca podría haberse llevado a cabo, y mucho menos realizado con éxito.

PRÓLOGO A LA 7.^a EDICIÓN ESPAÑOLA

Al igual que en ediciones anteriores, nos complace incluir este breve prólogo a la 7.^a edición del admirable libro de los Profesores Berg, Tymoczko y Stryer, con la colaboración del Dr. Gatto. El crecimiento exponencial de la Bioquímica vivido en estos últimos años ha impulsado a reducir el tiempo entre ediciones a cinco años, a fin de incluir las aportaciones más recientes y relevantes en este fascinante campo de la ciencia.

Esta 7.^a edición complementa la anterior en diversos aspectos, tales como la integración del metabolismo en el contexto de la dieta y la obesidad, un nuevo capítulo sobre la regulación de los genes (separando los casos de procariotas y eucariotas), y algunas técnicas experimentales, como la secuenciación de nueva generación, la PCR en tiempo real, la espectrometría de masas y la cristalografía de rayos X. Además, se ha actualizado el texto con nuevas cuestiones y figuras, y se ha duplicado el número de problemas al final de cada capítulo.

Por otro parte, los autores proporcionan a profesores y estudiantes un paquete completo de recursos multimedia y suplementos, que sirven como innovadoras herramientas docentes para facilitar el aprendizaje de la Bioquímica, entre los que se incluyen: el eBook, el BiochemPortal, un sitio web asociado, además del DVD del profesor, las transparencias y el Manual del estudiante.

Como viene siendo tradicional, el equipo de traductores ha procurado mantener un equilibrio entre el respeto a la lengua española en su uso más corriente y la inevitable introducción de tecnicismos y neologismos procedentes del inglés, junto con sus correspondientes abreviaturas. Sin pretender contentar a todos en este aspecto, los traductores confían en haber respetado los criterios de la mayoría.

Este año, en el que se cumplen 30 de la segunda edición de este libro, primera de las traducidas por el Prof. José María Macarulla para Editorial Reverté, tenemos que lamentar la pérdida irreparable de nuestro maestro. Aquejado desde hace años de una grave enfermedad, sus fuerzas le fallaron definitivamente el pasado mes de mayo de 2012. Nunca sabremos estar a la altura de su capacidad ni de su esfuerzo. Descanse en paz.

Finalmente, confío en haber plasmado con fidelidad las ideas de los autores, y deseo que esta excelente obra sirva de ayuda eficaz para que muchos universitarios adquieran pasión por la Bioquímica. Quiero agradecer a **Editorial Reverté**, y a D. **Julio Bueno** en particular, el grato encargo de esta traducción. Igualmente agradezco a D. **Clemente Rodríguez** por la cooperación y ayuda desarrollada en este proyecto. Agradezco muy especialmente la valiosa ayuda de los catedráticos, profesores y doctores que han participado con competencia, dedicación y generosidad en el trabajo de traducción y corrección de los diferentes capítulos, y cuya lista adjunto a continuación.

Prof. Miguel Ángel Trueba Conde

Profesores y doctores que han colaborado

Itziar Alkorta Calvo
Alicia Alonso Izquierdo
Patricia Aspichueta Celaa
Antonio Gómez Muñoz
Patricia Gangoiti Muñecas
Juan Manuel González Mañas
María Jesús Llama Fontal
M.^a Teresa Macarulla Arenaza
Ruth Montes Burgos
Begoña Ochoa Olascoaga
José Luis Rodríguez Arrondo
Begoña Ruiz Larrea
José Ignacio Ruiz Sanz
Juan Luis Serra Ferrer
Gaizka Trueba Ambélez

ÍNDICE RESUMIDO

VOLUMEN I

Parte I DISEÑO MOLECULAR DE LA VIDA

- 1 La bioquímica: una ciencia en desarrollo 1
- 2 Composición y estructura de las proteínas 25
- 3 Investigación en proteínas y proteomas 65
- 4 DNA, RNA y el flujo de la información genética 109
- 5 La investigación de genes y genomas 139
- 6 Investigación de la evolución y la bioinformática 173
- 7 La hemoglobina: instantánea de una proteína en acción 195
- 8 Enzimas: conceptos básicos y cinética 219
- 9 Estrategias catalíticas 253
- 10 Estrategias reguladoras 289
- 11 Carbohidratos 319
- 12 Lípidos y membranas celulares 345
- 13 Canales y bombas de membrana 371
- 14 Vías de transducción de señales 401

Parte II TRANSDUCCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA ENERGÍA

- 15 Metabolismo: conceptos básicos y visión de conjunto 427
- 16 Glicólisis y gluconeogénesis 453
- 17 El ciclo del ácido cítrico 497
- 18 Fosforilación oxidativa 525
- 19 Las reacciones de la fase luminosa de la fotosíntesis 565
- 20 El ciclo de Calvin y la vía de las pentosas fosfato 589
- 21 Metabolismo del glucógeno 615
- 22 Metabolismo de los ácidos grasos 639
- 23 Recambio de las proteínas y catabolismo de los aminoácidos 673

VOLUMEN II

Parte III SÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS DE LA VIDA

- 24 Biosíntesis de aminoácidos 705
- 25 Biosíntesis de nucleótidos 735
- 26 Biosíntesis de lípidos de membrana y de esteroides 759
- 27 Integración del metabolismo 791
- 28 Replicación, reparación y recombinación del DNA 819
- 29 Síntesis y maduración del RNA 851
- 30 Síntesis de proteínas 887
- 31 El control de la expresión génica en procariontes 921
- 32 El control de la expresión génica en eucariotes 937

Parte IV RESPUESTAS A CAMBIOS AMBIENTALES

- 33 Sistemas sensoriales 957
- 34 El sistema inmunitario 977
- 35 Motores moleculares 1007
- 36 Desarrollo de fármacos 1029

ÍNDICE

- Prefacio v
- Prólogo a la 7.^a edición española xiii

Parte I DISEÑO MOLECULAR DE LA VIDA

Capítulo 1 La bioquímica: una ciencia en desarrollo 1

1.1 La diversidad biológica es la base de la unidad bioquímica 1

1.2 El DNA ilustra la relación entre forma y función 4

El DNA está constituido por cuatro tipos de precursores 4

Dos hebras sencillas de DNA se emparejan para formar una doble hélice 5

La estructura del DNA explica la herencia y el almacenamiento de la información 5

1.3 Los conceptos de la química explican las propiedades de las moléculas biológicas 6

La doble hélice puede formarse a partir de las hebras complementarias 6

Los enlaces covalentes y no covalentes son importantes para la estructura y estabilidad de las moléculas biológicas 7

La doble hélice es una expresión de las leyes de la química 10

Las leyes de la termodinámica rigen el comportamiento de los sistemas bioquímicos 11

En la formación de la doble hélice se libera calor 12

Las reacciones ácido-base son cruciales en muchos procesos bioquímicos 13

Las reacciones ácido-base pueden desorganizar la doble hélice 14

Los amortiguadores regulan el pH en los organismos y en el laboratorio 15

1.4 La revolución genómica está transformando la bioquímica y la medicina 17

La secuenciación del genoma humano es un hito en la historia de la humanidad 17

Las secuencias del genoma codifican las proteínas y los patrones de expresión 18

La individualidad personal depende de la interacción entre los genes y el medio ambiente 19

APÉNDICE. Representación de las estructuras moleculares I: moléculas pequeñas 21

Capítulo 2 Composición y estructura de las proteínas 25

2.1 Las proteínas se construyen a partir de una colección de veinte aminoácidos 27

2.2 Estructura primaria: los aminoácidos están unidos por enlaces peptídicos para formar cadenas polipeptídicas 33

Las proteínas tienen secuencias de aminoácidos específicas determinadas por los genes 35

Las cadenas polipeptídicas son flexibles aunque están restringidas en su conformación 36

2.3 Estructura secundaria: las cadenas polipeptídicas se pueden plegar en estructuras regulares como la hélice alfa, la hoja plegada beta, y giros y bucles	38	3.2 Las secuencias de aminoácidos de las proteínas se pueden determinar experimentalmente	79
La hélice α es una estructura helicoidal estabilizada por puentes de hidrógeno intracatenarios	38	Las secuencias peptídicas se pueden determinar por degradación de Edman automatizada	80
Las hojas β se estabilizan por puentes de hidrógeno entre las cadenas polipeptídicas	40	Las proteínas se pueden fragmentar de modo específico en péptidos pequeños para facilitar su análisis	82
Las cadenas polipeptídicas pueden cambiar de dirección por medio de giros inversos y bucles	42	Los métodos genómicos y proteómicos son complementarios	84
Las proteínas fibrosas suministran un soporte estructural a las células y a los tejidos	43	3.3 La inmunología proporciona técnicas importantes para la investigación en proteínas	84
2.4 Estructura terciaria: las proteínas solubles en agua se pliegan en estructuras compactas con un núcleo apolar	45	Se pueden generar anticuerpos contra proteínas específicas	84
2.5 Estructura cuaternaria: las cadenas de polipéptidos pueden ensamblarse en estructuras de múltiples subunidades	48	Se pueden preparar fácilmente anticuerpos monoclonales de prácticamente cualquier especificidad deseada	86
2.6 La secuencia de aminoácidos de una proteína determina su estructura tridimensional	49	Las proteínas se pueden detectar y cuantificar mediante un ensayo de inmunoabsorción asociada a enzima	88
Los aminoácidos tienen diferentes preferencias a formar hélices α , hojas β , y giros β	50	La transferencia Western permite la detección de proteínas separadas por electroforesis en gel	89
El plegamiento proteico es un proceso muy cooperativo	52	Los marcadores fluorescentes hacen posible la visualización de proteínas en la célula	90
Las proteínas se pliegan por estabilización progresiva de intermediarios más que por búsqueda aleatoria	52	3.4 La espectrometría de masas es una técnica poderosa para la identificación de péptidos y proteínas	91
La predicción de la estructura tridimensional a partir de la secuencia continúa siendo un gran reto	54	La masa de una proteína se puede determinar de modo preciso por espectrometría de masas	91
Algunas proteínas están desestructuradas intrínsecamente y pueden existir en conformaciones múltiples	54	Los péptidos se pueden secuenciar por espectrometría de masas	93
Algunas enfermedades neurológicas están asociadas a plegamientos y agregaciones de proteínas erróneas	55	Las proteínas individuales se pueden identificar por espectrometría de masas	94
La modificación y escisión de las proteínas les confieren nuevas capacidades	57	3.5 Los péptidos se pueden sintetizar por métodos automatizados en fase sólida	95
APÉNDICE. Visualización de estructuras moleculares II: proteínas	60	3.6 La estructura tridimensional de las proteínas se puede determinar por cristalografía de rayos X y espectroscopia de RMN	98
		La cristalografía de rayos X proporciona la estructura tridimensional con detalle atómico	98
		La espectroscopia de resonancia magnética nuclear puede revelar las estructuras de las proteínas en disolución	101
Capítulo 3 Investigación en proteínas y proteomas	65	Capítulo 4 DNA, RNA y el flujo de la información genética	109
El proteoma es la representación funcional del genoma	66	4.1 Un ácido nucleico está formado por cuatro clases de bases enlazadas a un eje de azúcar-fosfato	110
3.1 La purificación de proteínas es un primer paso esencial en el conocimiento de su función	66	El RNA y el DNA se diferencian en el azúcar y en una de las bases	110
El experimento: ¿cómo reconocemos la proteína que estamos buscando?	67	Los nucleótidos son las unidades monoméricas de los ácidos nucleicos	111
Para su purificación, las proteínas deben liberarse de la célula	67	Las moléculas de DNA son muy largas	113
Las proteínas se pueden purificar de acuerdo con su solubilidad, tamaño, carga y afinidad	68	4.2 Una pareja de cadenas de ácido nucleico con secuencias complementarias puede formar una estructura de doble hélice	113
Las proteínas se pueden separar e identificar por electroforesis en gel	71	La doble hélice se estabiliza gracias a puentes de hidrógeno e interacciones de van der Waals	113
El protocolo de purificación de proteínas se puede evaluar cuantitativamente	75	El DNA puede adoptar diversas estructuras	115
La ultracentrifugación es valiosa para separar las biomoléculas y determinar sus masas moleculares	76	El DNA-Z es una doble hélice levógira en la que los fosfatos del esqueleto se disponen en forma zigzag	116
La tecnología del DNA recombinante facilita la purificación de proteínas	78		

Algunas moléculas de DNA son circulares y están superenrolladas	117		
Los ácidos nucleicos de hebra simple pueden adoptar estructuras complicadas	117		
4.3 La doble hélice facilita la transmisión exacta de la información hereditaria	118		
Las diferencias en la densidad del DNA establecieron la validez de la hipótesis de la replicación semiconservativa	119		
La doble hélice se puede fundir reversiblemente	120		
4.4 Las polimerasas replican el DNA a partir de las instrucciones de moldes	121		
Las DNA polimerasas catalizan la formación de enlaces fosfodiéster	121		
Los genes de algunos virus están constituidos por RNA	122		
4.5 La expresión de los genes es la transformación de la información del DNA en moléculas funcionales	123		
Varios tipos de RNA desempeñan un papel clave en la expresión génica	123		
Todo el RNA celular se sintetiza por las RNA polimerasas	124		
Las RNA polimerasas reciben instrucciones de DNA moldes	126		
La transcripción comienza junto a los centros promotores y finaliza en los centros de terminación	126		
El RNA de transferencia es la molécula adaptadora en la síntesis de proteínas	127		
4.6 Los aminoácidos son codificados por grupos de tres bases comenzando desde un punto fijo	128		
Características principales del código genético	129		
El RNA mensajero contiene señales de iniciación y de parada para la síntesis de proteínas	130		
El código genético es prácticamente universal	131		
4.7 La mayoría de los genes de eucariotas son mosaicos de intrones y exones	131		
El procesamiento del RNA genera el RNA maduro	132		
Muchos exones codifican dominios de proteínas	133		
Capítulo 5 La investigación de genes y genomas	139		
5.1 La investigación de los genes se basa en unas herramientas básicas	140		
Los enzimas de restricción cortan el DNA en fragmentos específicos	141		
Los fragmentos de restricción pueden separarse por electroforesis en gel y visualizarse	141		
El DNA se puede secuenciar mediante la interrupción controlada de la replicación	143		
Se pueden sintetizar sondas de DNA y genes mediante métodos en fase sólida automatizados	144		
Mediante la reacción en cadena de la polimerasa es posible amplificar enormemente secuencias seleccionadas de DNA	145		
La PCR es una técnica poderosa para el diagnóstico médico, la medicina forense y los estudios de evolución molecular	146		
Usando las herramientas de la tecnología del DNA recombinante se han identificado mutaciones que provocan enfermedades	147		
5.2 La tecnología del DNA recombinante ha revolucionado todos los aspectos de la biología	148		
Los enzimas de restricción y la DNA ligasa son herramientas básicas para la construcción de moléculas recombinantes de DNA	148		
Los plásmidos y el fago lambda son los vectores de elección para la clonación de DNA en bacterias	149		
Cromosomas artificiales de bacterias y de levaduras	151		
Se pueden clonar determinados genes a partir de los fragmentos obtenidos por digestión del DNA genómico	151		
Es posible preparar DNA complementario a partir de mRNA y expresarlo en células hospedadoras	154		
Mediante cambios intencionados en el DNA es posible crear proteínas con nuevas funciones	156		
Los métodos recombinantes permiten evaluar los efectos funcionales de las mutaciones que provocan enfermedades	157		
5.3 Se han secuenciado y analizado genomas completos	157		
Se han secuenciado los genomas de una serie de organismos que abarca desde bacterias hasta eucariotas pluricelulares	158		
La secuenciación del genoma humano está terminada	159		
Los métodos de secuenciación “de nueva generación” permiten determinar rápidamente la secuencia de un genoma completo	160		
La genómica comparativa se ha convertido en una poderosa herramienta de investigación	160		
5.4 Los genes eucarióticos se pueden cuantificar y manipular con una precisión considerable	161		
Es posible examinar de forma exhaustiva los niveles de expresión génica	161		
Es posible expresar de forma eficaz genes nuevos introducidos en células eucarióticas	163		
Los animales transgénicos albergan y expresan genes que han sido introducidos en su línea germinal	164		
La desactivación de un gen proporciona pistas sobre su función	164		
La interferencia por RNA es una herramienta más para interrumpir la expresión de los genes	165		
Es posible utilizar plásmidos que producen tumores para introducir nuevos genes en células vegetales	166		
La medicina tiene muchas esperanzas depositadas en la aplicación de la terapia génica a seres humanos	167		
Capítulo 6 Investigación de la evolución y la bioinformática	173		
6.1 Los homólogos descienden de un antecesor común	174		
6.2 La homología puede detectarse mediante el análisis estadístico de secuencias alineadas	175		
El significado estadístico de los alineamientos puede valorarse reordenando los componentes al azar	177		
Los parentescos evolutivos lejanos pueden detectarse mediante la utilización de matrices de sustitución	178		
Para descubrir secuencias homólogas se pueden utilizar los bancos de datos	181		

6.3 El estudio de las estructuras tridimensionales potencia nuestro conocimiento de los parentescos evolutivos	182		
La estructura terciaria se conserva más que la estructura primaria	183		
El conocimiento de las estructuras tridimensionales puede ayudar a la evaluación de los alineamientos de secuencias	184		
Al alinear las secuencias consigo mismas se pueden detectar motivos repetidos	184		
La evolución convergente ilustra soluciones semejantes para los desafíos bioquímicos	185		
La comparación de las secuencias del RNA puede arrojar nueva luz para penetrar en las estructuras secundarias	186		
6.4 Sobre la base de la información de las secuencias se pueden construir los árboles evolutivos	187		
6.5 Técnicas modernas hacen posible el estudio experimental de la evolución	188		
A veces se pueden amplificar y secuenciar moléculas muy antiguas de DNA	188		
La evolución molecular puede estudiarse de forma experimental	189		
Capítulo 7 La hemoglobina: instantánea de una proteína en acción	195		
7.1 La mioglobina y la hemoglobina unen el oxígeno a los átomos de hierro del hemo	196		
Los cambios en la estructura electrónica del grupo hemo al unirse el oxígeno son la base de los estudios de imágenes funcionales	197		
La estructura de la mioglobina impide la liberación de especies reactivas del oxígeno	198		
La hemoglobina humana es un conjunto de cuatro subunidades parecidas a la mioglobina	199		
7.2 La hemoglobina se une al oxígeno de forma cooperativa	199		
La unión del oxígeno modifica ostensiblemente la estructura cuaternaria de la hemoglobina	201		
La cooperatividad de la hemoglobina puede explicarse satisfactoriamente por varios modelos	202		
Los cambios estructurales de los grupos hemo se transmiten por la interfase $\alpha_1\beta_1$ - $\alpha_2\beta_2$	204		
La presencia de 2,3-bisfosfoglicerato en los hematíes es decisiva para determinar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno	204		
El monóxido de carbono puede alterar el transporte de oxígeno por la hemoglobina	205		
7.3 El efecto Bohr: los hidrogeniones y el dióxido de carbono estimulan la liberación de oxígeno	206		
7.4 Las mutaciones en genes que codifican las subunidades de la hemoglobina pueden producir enfermedades	208		
La anemia falciforme es el resultado de la agregación de moléculas de desoxihemoglobina mutadas	209		
La talasemia se origina por un desequilibrio en la producción de las cadenas de hemoglobina	210		
Se impide la acumulación de cadenas α libres de hemoglobina	211		
		En el genoma humano están codificadas globinas suplementarias	211
		APÉNDICE. Los modelos para la unión pueden formularse en términos cuantitativos: la representación de Hill y el modelo concertado	213
		Capítulo 8 Enzimas: conceptos básicos y cinética	219
		8.1 Los enzimas son catalizadores eficaces y muy específicos	220
		Muchos enzimas requieren cofactores para su actividad	221
		Los enzimas interconvierten diferentes formas de energía	221
		8.2 La energía libre es una función termodinámica útil para la comprensión de los enzimas	222
		Los cambios de energía libre proporcionan información sobre la espontaneidad, pero no sobre la velocidad de una reacción	222
		El cambio de energía libre estándar de una reacción está relacionado con la constante de equilibrio	223
		Los enzimas modifican la velocidad de una reacción pero no alteran su equilibrio	224
		8.3 Los enzimas aceleran las reacciones facilitando la formación del estado de transición	225
		La primera etapa de la catálisis enzimática es la formación del complejo enzima-sustrato	226
		Los centros activos de los enzimas tienen algunas características comunes	227
		Para la catálisis es importante la energía de unión entre el enzima y el sustrato	229
		8.4 El modelo de Michaelis-Menten explica las propiedades cinéticas de muchos enzimas	229
		La cinética es el estudio de las velocidades de reacción	229
		El supuesto del estado estacionario facilita la descripción de la cinética enzimática	230
		Las variaciones en la K_M pueden tener consecuencias fisiológicas	232
		K_M y $V_{m\acute{a}x}$ pueden determinarse de diferentes formas	232
		Los valores de K_M y $V_{m\acute{a}x}$ son una característica importante de cada enzima	233
		El cociente k_{cat}/K_M es una medida de la eficiencia catalítica	234
		La mayoría de las reacciones bioquímicas tienen múltiples sustratos	235
		Los enzimas alostéricos no siguen la cinética de Michaelis-Menten	237
		8.5 Los enzimas se pueden inhibir mediante moléculas específicas	238
		Los inhibidores reversibles se distinguen cinéticamente	239
		Los inhibidores irreversibles son útiles para trazar el mapa del centro activo	241
		Los análogos del estado de transición son potentes inhibidores de los enzimas	243
		Los anticuerpos catalíticos demuestran la importancia para la actividad enzimática de la unión selectiva del estado de transición	243
		La penicilina inactiva irreversiblemente un enzima clave en la síntesis de la pared celular bacteriana	244

8.6 Las moléculas de enzima pueden estudiarse individualmente	246	El cambio de conformación de la miosina persiste durante un periodo de tiempo considerable	282
APÉNDICE. Los enzimas se clasifican en base al tipo de reacción que catalizan	248	Las miosinas son una familia de enzimas que contienen estructuras de bucle P	283
Capítulo 9 Estrategias catalíticas	253	Capítulo 10 Estrategias reguladoras	289
Muchos enzimas utilizan unos pocos principios catalíticos básicos	254	10.1 La aspartato transcarbamilasa se inhibe alostéricamente por el producto final de su propia vía	290
9.1 Las proteasas facilitan una reacción especialmente difícil	255	Los enzimas regulados alostéricamente no siguen cinéticas de Michaelis-Menten	291
La quimotripsina posee un residuo de serina sumamente reactivo	255	La ATCasa consta de subunidades catalíticas y reguladoras separables	291
La acción de la quimotripsina tiene lugar en dos etapas enlazadas mediante un intermediario unido covalentemente	256	Las interacciones alostéricas en la ATCasa están mediadas por grandes cambios en su estructura cuaternaria	292
La serina forma parte de una tríada catalítica que incluye también a la histidina y al aspartato	257	Los reguladores alostéricos modulan el equilibrio entre T y R	295
Las tríadas catalíticas se encuentran en otros enzimas hidrolíticos	260	10.2 Los isozimas aportan modos específicos de regulación a los diferentes tejidos y en distintas fases del desarrollo	296
La tríada catalítica se ha analizado minuciosamente mediante mutagénesis dirigida	262	10.3 La modificación covalente es una forma de regular la actividad enzimática	297
Las cisteinproteasas, aspartilproteasas y metaloproteasas son otras clases importantes de enzimas que escinden péptidos	263	Las quinasas y las fosfatasa controlan el grado de fosforilación de las proteínas	298
Los inhibidores de las proteasas son fármacos importantes	264	La fosforilación es un modo muy eficaz de controlar las actividades de las proteínas diana	300
9.2 Las anhidrasas carbónicas aceleran una reacción rápida	266	El AMP cíclico activa la proteína quinasa A mediante la alteración de su estructura cuaternaria	301
Las anhidrasas carbónicas contienen un ion zinc esencial para la actividad catalítica	267	El ATP y la proteína diana se unen a una profunda hendidura de la subunidad catalítica de la proteína quinasa A	302
La catálisis supone la activación de una molécula de agua por el zinc	268	10.4 Muchos enzimas se activan por escisiones proteolíticas específicas	302
La regeneración rápida de la forma activa del enzima se facilita mediante la lanzadera de protones	269	El quimotripsinógeno se activa por la escisión específica de un solo enlace peptídico	303
La evolución convergente ha generado centros activos basados en el zinc en diferentes anhidrasas carbónicas	271	La activación proteolítica del quimotripsinógeno da lugar a la formación de un centro para unir sustrato	304
9.3 Los enzimas de restricción llevan a cabo la escisión del DNA mediante reacciones muy específicas	271	La formación de tripsina a partir de tripsinógeno conduce a la activación de otros zimógenos	305
La escisión del DNA se realiza por una molécula de agua activada por magnesio, mediante un desplazamiento en línea del oxígeno 3' del fósforo	272	Algunos enzimas proteolíticos tienen inhibidores específicos	306
Los enzimas de restricción necesitan magnesio para la actividad catalítica	274	La coagulación sanguínea se consigue mediante una cascada de activaciones de zimógenos	307
El aparato catalítico completo se reúne sólo en los complejos de moléculas de DNA reconocido para asegurar la especificidad	275	La trombina convierte el fibrinógeno en un coágulo de fibrina	308
La adición de grupos metilo a bases específicas protege el DNA de la célula hospedadora	277	Una modificación dependiente de vitamina K prepara la protrombina para su activación	310
Las endonucleasas de restricción de tipo II tienen un núcleo catalítico común y probablemente están relacionadas mediante transferencia horizontal de genes	278	La hemofilia ha desvelado una de las primeras etapas de la coagulación	311
9.4 Las miosinas aprovechan los cambios en la conformación del enzima para asociar la hidrólisis del ATP al trabajo mecánico	279	El proceso de coagulación debe regularse con precisión	311
La hidrólisis del ATP se produce por el ataque de una molécula de agua sobre el grupo fosforilo en posición gamma	279	Capítulo 11 Carbohidratos	319
La formación de un estado de transición para la hidrólisis del ATP está asociado con un importante cambio conformacional	280	11.1 Los monosacáridos son los carbohidratos más sencillos	320
		Muchos azúcares comunes existen en forma cíclica	322
		Los anillos de piranosa y de furanosa pueden adoptar diferentes conformaciones	324

La glucosa es un azúcar reductor	325	Las membranas de arqueas están formadas por éteres lipídicos con cadenas ramificadas	350
Los monosacáridos se unen a alcoholes y aminas por medio de enlaces glicosídicos	326	Los lípidos de membrana son moléculas anfipáticas que poseen una parte hidrofílica y otra hidrofóbica	351
Los azúcares fosforilados son intermediarios clave en la generación de energía y en la biosíntesis	326	12.3 Los fosfolípidos y glicolípidos forman fácilmente bicapas en medios acuosos	352
11.2 Los carbohidratos complejos se forman por unión de monosacáridos	327	Los fosfolípidos pueden formar vesículas lipídicas	353
La sacarosa, lactosa y maltosa son los disacáridos más comunes	327	Las bicapas lipídicas son muy impermeables a los iones y a la mayoría de las moléculas polares	354
El glucógeno y el almidón son almacenes de glucosa movilizables	328	12.4 Las proteínas realizan la mayoría de los procesos que tienen lugar en las membranas	355
La celulosa, el principal polímero estructural de las plantas, está formada por cadenas lineales de unidades de glucosa	328	Las proteínas se asocian con la bicapa lipídica mediante formas muy variadas	355
11.3 Los carbohidratos pueden unirse a proteínas para formar glicoproteínas	329	Las proteínas interactúan con las membranas de maneras muy diversas	356
Los carbohidratos pueden unirse a las proteínas a través de residuos de asparragina (enlaces N-) o de serina o treonina (enlaces O-)	330	Algunas proteínas se asocian con las membranas mediante grupos hidrofóbicos unidos de forma covalente	359
La glicoproteína eritropoyetina es una hormona vital	330	Se puede predecir la presencia de hélices transmembranales a partir de la secuencia de aminoácidos	359
Los proteoglicanos, compuestos de polisacáridos y proteína, tienen papeles estructurales importantes	331	12.5 Los lípidos y muchas proteínas difunden rápidamente en el plano de la membrana	361
Los proteoglicanos son componentes importantes del cartílago	332	El modelo del mosaico fluido admite el movimiento lateral pero no la translocación a través de la membrana	362
Las mucinas son glicoproteínas componentes del mucus	333	La fluidez de la membrana depende de la composición de sus ácidos grasos y de su contenido en colesterol	362
La glicosilación de las proteínas tiene lugar en el interior del retículo endoplásmico y en el complejo de Golgi	333	Las balsas lipídicas (<i>lipid rafts</i>) son estructuras muy dinámicas que se forman entre moléculas de colesterol y lípidos específicos	363
Unos enzimas específicos son responsables del ensamblaje de los oligosacáridos	335	Todas las membranas biológicas son asimétricas	363
Los grupos sanguíneos se basan en patrones de glicosilación de las proteínas	335	12.6 Las células eucarióticas contienen compartimentos delimitados por membranas internas	364
Los errores en la glicosilación pueden causar patologías	336		
Los oligosacáridos pueden “secuenciarse”	336		
11.4 Las lectinas son proteínas que se unen a carbohidratos específicos	337	Capítulo 13 Canales y bombas de membrana	371
Las lectinas propician interacciones entre las células	338	La expresión de los transportadores define en gran manera la actividad metabólica de un determinado tipo celular	372
Las lectinas se organizan en diferentes clases	338	13.1 El transporte de moléculas a través de las membranas puede ser activo o pasivo	372
El virus de la gripe se une a residuos de ácido siálico	339	Muchas moléculas requieren proteínas transportadoras para atravesar las membranas	372
Capítulo 12 Lípidos y membranas celulares	345	Se puede cuantificar la energía libre almacenada en los gradientes de concentración	373
Las diversas membranas biológicas tienen una serie de características comunes	346	13.2 Dos familias de proteínas de membrana emplean la hidrólisis del ATP para bombear iones y moléculas a través de las membranas	374
12.1 Los ácidos grasos son componentes clave de los lípidos	346	Las ATPasas tipo P acoplan la fosforilación y los cambios conformacionales para bombear iones calcio a través de las membranas	374
Los nombres de los ácidos grasos se basan en el de sus hidrocarburos parentales	346	La digital inhibe específicamente la bomba de Na ⁺ -K ⁺ porque bloquea su desfosforilación	377
La longitud de la cadena y grado de insaturación de los ácidos grasos pueden variar considerablemente	347	Las ATPasas de tipo P están conservadas desde un punto de vista evolutivo y desarrollan una amplia gama de funciones	378
12.2 En las membranas hay tres tipos principales de lípidos	348	La multiresistencia a fármacos ha atraído la atención sobre una familia de proteínas de membrana con dominios de unión a ATP de tipo casete	378
Los fosfolípidos son los lípidos más importantes de las membranas	348		
Los lípidos de membrana pueden contener también hidratos de carbono	349		
El colesterol es un lípido basado en un núcleo esteroideo	350		

13.3 La lactosa permeasa es un arquetipo de transportadores secundarios que utilizan un gradiente de concentración para potenciar la formación de otro gradiente 380

13.4 Canales específicos pueden realizar rápidamente el transporte de iones a través de las membranas 382

Los potenciales de acción están mediados por cambios transitorios en la permeabilidad al Na^+ y K^+ 382

Las medidas de conductancia por *patch-clamp* revelan la actividad de canales individuales 383

La estructura de un canal iónico de potasio es un arquetipo de muchas estructuras de canales iónicos 383

La estructura del canal de potasio revela la base de su especificidad iónica 384

La estructura del canal de potasio explica las elevadas velocidades del transporte 387

El control de la apertura, regulado por voltaje, requiere importantes cambios conformacionales en dominios específicos del canal iónico 387

Un canal puede inactivarse por oclusión del poro: el modelo de la bola y la cadena (*ball-and-chain model*) 388

El receptor de acetilcolina es el arquetipo para los canales regulados por ligando 389

Los potenciales de acción integran el funcionamiento concertado de muchos canales iónicos 391

La disfunción de un canal iónico producida por una mutación o un compuesto químico puede ser potencialmente letal 392

13.5 Los *nexus* (*gap junctions*) permiten el flujo de iones y moléculas pequeñas entre células comunicantes 393

13.6 Canales específicos aumentan la permeabilidad al agua de algunas membranas 394

Capítulo 14 Vías de transducción de señales 401

La transducción de señales depende de circuitos moleculares 402

14.1 Las proteínas G heterotriméricas transmiten las señales y se desactivan a sí mismas 403

La unión del ligando a los receptores 7TM conduce a la activación de las proteínas G 405

Las proteínas G activadas transmiten las señales mediante su unión a otras proteínas 406

El AMP cíclico estimula la fosforilación de muchas moléculas diana mediante la activación de la proteína quinasa A 406

Las proteínas G se desactivan de forma espontánea mediante la hidrólisis de GTP 407

Algunos receptores 7TM activan la cascada de los fosfoinosítidos 408

El ion calcio es un segundo mensajero universal 409

Los iones calcio con frecuencia activan la proteína reguladora calmodulina 410

14.2 Señalización por insulina: las cascadas de fosforilación son primordiales en muchos procesos de transducción de señales 411

El receptor de insulina es un dímero que se cierra en torno a una molécula de insulina unida 412

La unión de la insulina provoca la fosforilación cruzada y la activación del receptor de insulina 412

La quinasa del receptor de insulina activada inicia una cascada de quinasas 412

La señalización por insulina finaliza mediante la acción de las fosfatasa 415

14.3 Señalización por EGF: los sistemas de transducción de señales están preparados para responder 415

La unión del EGF induce la dimerización del receptor de EGF 415

El extremo carboxilo terminal del receptor de EGF se fosforila 417

La señalización mediante EGF conduce a la activación de Ras, una proteína G pequeña 417

La proteína Ras activada inicia una cascada de proteínas quinasas 418

La señalización por EGF se termina mediante fosfatasa proteicas y la actividad GTPasa intrínseca de Ras 418

14.4 Muchos elementos de las diferentes vías de transducción de señales son comunes aunque con variaciones 419

14.5 Los defectos en las vías de transducción de señales pueden provocar cáncer y otras enfermedades 420

Los anticuerpos monoclonales se pueden utilizar para inhibir las vías de transducción de señales activadas en los tumores 420

Los inhibidores de proteínas quinasas pueden ser fármacos anticancerosos eficaces 421

El cólera y la tosferina se deben a una actividad alterada de la proteína G 421

Parte II TRANSDUCCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA ENERGÍA

Capítulo 15 Metabolismo: conceptos básicos y visión de conjunto 427

15.1 El metabolismo está constituido por muchas reacciones acopladas e interconectadas 428

El metabolismo consta de reacciones que liberan energía y reacciones que la requieren 428

Una reacción termodinámicamente favorable puede dirigir otra desfavorable 429

15.2 El ATP es la moneda universal de energía libre en los sistemas biológicos 430

La hidrólisis del ATP es exergónica 430

La hidrólisis del ATP dirige el metabolismo desplazando el equilibrio de las reacciones acopladas 431

El elevado potencial de grupos fosforilo del ATP se debe a diferencias estructurales entre el ATP y sus productos de hidrólisis 433

El potencial de transferencia de fosforilos es una forma importante en la transformación de la energía celular 434

15.3 La oxidación de las moléculas carbonadas es una fuente importante de la energía celular	435	Muchos adultos sufren intolerancia a la leche porque son deficientes en lactasa	471
Los compuestos de alto potencial de transferencia de fosforilos pueden acoplar la oxidación del carbono con la síntesis de ATP	436	Cuando falta la transferasa, la galactosa resulta muy tóxica	472
Los gradientes de iones a través de membranas proporcionan una forma importante de energía celular que puede acoplarse con la síntesis de ATP	437	16.2 La vía glicolítica está rigurosamente controlada	472
La energía de los alimentos se extrae en tres etapas	437	La glicólisis en el músculo está regulada para satisfacer las necesidades de ATP	473
15.4 Las vías metabólicas presentan muchos aspectos recurrentes	438	La regulación de la glicólisis hepática refleja la versatilidad bioquímica del hígado	474
Los transportadores activados son un ejemplo del diseño modular y de la economía del metabolismo	438	Una familia de transportadores posibilita la entrada y salida de glucosa en las células animales	477
Muchos de los transportadores activados son derivados de vitaminas	441	El cáncer y el ejercicio físico afectan a la glicólisis de forma semejante	478
Las reacciones clave se repiten a lo largo del metabolismo	443	16.3 La glucosa puede sintetizarse a partir de precursores no carbohidratados	479
Los procesos metabólicos se regulan de tres formas principalmente	445	La gluconeogénesis no es la simple inversión de la glicólisis	481
Hay aspectos del metabolismo que pueden haber evolucionado a partir del mundo del RNA	447	La conversión de piruvato en fosfoenolpiruvato comienza con la formación de oxalacetato	482
Capítulo 16 Glicólisis y gluconeogénesis	453	El oxalacetato se transporta al citoplasma y se convierte en fosfoenolpiruvato	483
La glucosa se genera a partir de los carbohidratos de la dieta	454	La conversión de fructosa 1,6-bisfosfato en fructosa 6-fosfato y ortofosfato es un paso irreversible	484
La glucosa es un combustible importante para la mayoría de los organismos	455	La generación de glucosa libre es un importante punto de control	484
16.1 En muchos organismos, la glicólisis es una vía de conversión de energía	455	En la síntesis de glucosa a partir de piruvato se consumen seis grupos fosforilo de alto potencial de transferencia	485
La hexoquinasa retiene la glucosa en la célula y comienza la glicólisis	455	16.4 La gluconeogénesis y la glicólisis se regulan de forma recíproca	486
La fructosa 1,6-bisfosfato se forma a partir de glucosa 6-fosfato	457	La carga energética determina si será más activa la glicólisis o la gluconeogénesis	486
El azúcar de seis carbonos se escinde en dos fragmentos de tres carbonos	458	El balance entre la glicólisis y la gluconeogénesis en el hígado es sensible a la concentración sanguínea de glucosa	487
Mecanismo: la triosa fosfato isomerasa recupera un fragmento de tres carbonos	459	Los ciclos de sustrato amplifican las señales metabólicas y producen calor	489
La oxidación de un aldehído hasta un ácido potencia la formación de un compuesto con un alto potencial de transferencia del fosforilo	460	El lactato y la alanina formados en el músculo en contracción son utilizados por otros órganos	489
Mecanismo: la fosforilación está acoplada a la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato por medio de un intermediario tioéster	462	La glicólisis y la gluconeogénesis están entrecruzadas evolutivamente	491
Se forma ATP por transferencia de fosforilo desde el 1,3-bisfosfoglicerato	463	Capítulo 17 El ciclo del ácido cítrico	497
Se genera otro ATP con la formación de piruvato	464	El ciclo del ácido cítrico aporta electrones de alta energía	498
En la conversión de glucosa en piruvato se forman dos moléculas de ATP	465	17.1 La piruvato deshidrogenasa conecta la glicólisis con el ciclo del ácido cítrico	499
El NAD ⁺ se regenera a través del metabolismo del piruvato	466	Mecanismo: la síntesis de acetil-CoA a partir del piruvato requiere tres enzimas y cinco coenzimas	500
Las fermentaciones aportan energía utilizable en ausencia de oxígeno	468	Los enlaces flexibles permiten a la lipoamida desplazarse entre distintos centros activos	502
El centro de unión al NAD ⁺ es similar en muchas deshidrogenasas	469	17.2 El ciclo del ácido cítrico oxida unidades de dos carbonos	503
La fructosa y la galactosa se convierten en intermediarios de la glicólisis	469	La citrato sintasa produce citrato a partir de oxalacetato y acetil-coenzima A	504

Mecanismo: el mecanismo de la citrato sintasa evita que se produzcan reacciones no deseadas	504	El ubiquinol es el punto de entrada para los electrones procedentes del FADH ₂ de las flavoproteínas	535
El citrato se isomeriza a isocitrato	506	Los electrones fluyen desde el ubiquinol al citocromo <i>c</i> a través de la Q-citocromo <i>c</i> oxidorreductasa	535
El isocitrato se oxida y descarboxila hasta α -cetoglutarato	506	El ciclo Q canaliza los electrones desde un transportador de dos electrones a uno de un electrón y bombea protones	536
Por la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato se forma succinil-coenzima A	507	El citocromo <i>c</i> oxidasa cataliza la reducción del oxígeno molecular a agua	537
A partir del succinil-coenzima A se genera un compuesto con alto potencial de transferencia del grupo fosforilo	507	Los derivados tóxicos del oxígeno molecular como el radical superóxido se neutralizan mediante enzimas protectores	540
Mecanismo: la succinil-CoA sintetasa transforma los tipos de energía bioquímica	508	Los electrones se pueden transferir entre grupos que no están en contacto	542
El oxalacetato se regenera por oxidación del succinato	509	La conformación del citocromo <i>c</i> ha permanecido prácticamente constante durante más de mil millones de años	543
El ciclo del ácido cítrico produce electrones con alto potencial de transferencia, ATP y CO ₂	510	18.4 Un gradiente de protones impulsa la síntesis de ATP	543
17.3 La entrada en el ciclo del ácido cítrico y sus reacciones están controladas	512	La ATP sintasa está formada por una unidad transportadora de protones y una unidad catalítica	545
El complejo piruvato deshidrogenasa se regula alostéricamente mediante fosforilación reversible	513	El flujo de protones a través de la ATP sintasa provoca la liberación del ATP fuertemente unido: el mecanismo de cambio de unión	546
El ciclo del ácido cítrico está controlado en varios puntos	514	Catálisis rotacional en el motor molecular más pequeño del mundo	547
Los defectos en el ciclo del ácido cítrico contribuyen al desarrollo del cáncer	515	El flujo de protones alrededor del anillo <i>c</i> impulsa la síntesis de ATP	548
17.4 El ciclo del ácido cítrico es una fuente de precursores biosintéticos	516	La ATP sintasa y las proteínas G tienen varias características comunes	550
El ciclo del ácido cítrico debe ser capaz de reponerse con rapidez	516	18.5 Muchas lanzaderas permiten el movimiento a través de las membranas mitocondriales	550
La interrupción del metabolismo del piruvato es la causa del beriberi y del envenenamiento por mercurio y arsénico	517	Los electrones del NADH citoplasmáticos entran en las mitocondrias mediante lanzaderas	551
El ciclo del ácido cítrico puede haber evolucionado a partir de vías preexistentes	518	La entrada de ADP en las mitocondrias está acoplada a la salida de ATP por medio de la ATP-ADP translocasa	552
17.5 El ciclo del glioxilato permite a las plantas y bacterias crecer en acetato	518	Los transportadores mitocondriales de metabolitos tienen una estructura tripartita común	553
Capítulo 18 Fosforilación oxidativa	525	18.6 La regulación de la respiración celular está gobernada en primera instancia por la necesidad de ATP	554
18.1 La fosforilación oxidativa en eucariotas tiene lugar en las mitocondrias	526	La oxidación completa de la glucosa origina aproximadamente 30 moléculas de ATP	554
Las mitocondrias están delimitadas por una membrana doble	526	La velocidad de fosforilación oxidativa está determinada por la necesidad de ATP	555
Las mitocondrias son el resultado de un proceso endosimbiótico	527	El desacoplamiento regulado provoca la generación de calor	556
18.2 La fosforilación oxidativa depende del transporte electrónico	528	La fosforilación oxidativa se puede inhibir en muchos de sus pasos	558
El potencial de transferencia electrónica de un electrón se mide como potencial redox	528	Se están descubriendo enfermedades mitocondriales	558
Una diferencia de potencial de 1,14 voltios entre el NADH y el oxígeno molecular impulsa el transporte de electrones a través de la cadena y permite la formación de un gradiente de protones	530	Las mitocondrias desempeñan un papel clave en la apoptosis	559
18.3 La cadena respiratoria está formada por cuatro complejos: tres bombas de protones y una conexión física con el ciclo del ácido cítrico	531	La transmisión de energía mediante gradientes de protones es un concepto clave en la bioenergética	559
Los electrones de alto potencial del NADH entran en la cadena respiratoria por la NADH-Q oxidorreductasa	533	Capítulo 19 Las reacciones de la fase luminosa de la fotosíntesis	565
		La fotosíntesis transforma la energía lumínica en energía química	566
		19.1 La fotosíntesis tiene lugar en los cloroplastos	567
		Los procesos iniciales de la fotosíntesis tienen lugar en las membranas tilacoidales	567
		Los cloroplastos surgieron en un proceso endosimbiótico	568

19.2 La absorción de la luz por la clorofila induce la transferencia de electrones	568	20.2 La actividad del ciclo de Calvin depende de las condiciones ambientales	597
Un par especial de clorofilas inicia la separación de cargas	569	La rubisco se activa mediante los cambios en las concentraciones de protones e ion magnesio inducidos por la luz	598
El flujo cíclico de electrones reduce al citocromo del centro de reacción	572	La tiorredoxina desempeña un papel clave en la regulación del ciclo de Calvin	598
19.3 En la fotosíntesis productora de oxígeno, dos fotosistemas generan un gradiente de protones y NADPH	572	La vía C ₄ de las plantas tropicales acelera la fotosíntesis al concentrar el dióxido de carbono	599
El fotosistema II transfiere electrones del agua a la plastoquinona y genera un gradiente de protones	572	El metabolismo ácido de las crasuláceas les permite crecer en ecosistemas áridos	600
El citocromo <i>bf</i> conecta el fotosistema II al fotosistema I	575	20.3 La vía de las pentosas fosfato genera NADPH y sintetiza azúcares de cinco carbonos	601
El fotosistema I utiliza la energía de la luz para generar ferredoxina reducida, un potente reductor	575	En la conversión de glucosa 6-fosfato en ribulosa 5-fosfato se generan dos moléculas de NADPH	601
La ferredoxina-NADP ⁺ reductasa convierte el NADP ⁺ en NADPH	576	La vía de las pentosas fosfato y la glicólisis están relacionadas por la transcetolasa y la transaldolasa	601
19.4 La síntesis de ATP es impulsada por un gradiente de protones a través de la membrana del tilacoide	577	Mecanismo: la transcetolasa y la transaldolasa estabilizan intermediarios carbaniónicos utilizando mecanismos distintos	604
La ATP sintasa de los cloroplastos se parece mucho a la mitocondrial y a la procariótica	578	20.4 El metabolismo de la glucosa 6-fosfato está coordinado con la glicólisis a través de la vía de las pentosas fosfato	606
El flujo cíclico de electrones a través del fotosistema I da lugar a la producción de ATP en vez de NADPH	579	La actividad de la vía de las pentosas fosfato está controlada por el nivel de NADP ⁺	606
La absorción de ocho fotones produce una molécula de O ₂ , dos de NADPH y tres de ATP	580	El flujo de glucosa 6-fosfato depende de las necesidades de NADPH, ribosa 5-fosfato y ATP	607
19.5 Los pigmentos auxiliares canalizan la energía hacia los centros de reacción	581	A través del espejo: el ciclo del Calvin y la vía de las pentosas fosfato son imágenes especulares	609
La transferencia de energía por resonancia permite que esta se desplace del lugar inicial de absorción al centro de reacción	581	20.5 La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa desempeña un papel clave en la protección contra las especies reactivas del oxígeno	609
Los complejos captadores de luz contienen clorofilas y carotenoides auxiliares	582	La deficiencia en glucosa 6-fosfato deshidrogenasa origina un tipo de anemia hemolítica inducida por fármacos	609
Los componentes de la fotosíntesis están muy organizados	583	En ocasiones, una deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa puede ser una ventaja evolutiva	611
Muchos herbicidas inhiben las reacciones de la fase luminosa de la fotosíntesis	584	Capítulo 21 Metabolismo del glucógeno	615
19.6 La capacidad de transformar la energía luminosa en energía química es muy antigua	584	El metabolismo del glucógeno consiste en la liberación y el almacenamiento de glucosa de forma regulada	616
Capítulo 20 El ciclo de Calvin y la vía de las pentosas fosfato	589	21.1 La degradación del glucógeno requiere la intervención de varios enzimas	617
20.1 El ciclo de Calvin sintetiza hexosas a partir de dióxido de carbono y agua	590	La fosforilasa cataliza la escisión fosforolítica del glucógeno para dar glucosa 1-fosfato	617
El dióxido de carbono reacciona con la ribulosa 1,5-bisfosfato para formar dos moléculas de 3-fosfoglicerato	591	Mecanismo: el piridoxal fosfato participa en la escisión fosforolítica del glucógeno	618
La actividad de la rubisco depende del magnesio y el carbamato	592	Para la degradación del glucógeno se necesita también un enzima desramificante	619
Una imperfección catalítica: la rubisco también cataliza una reacción oxigenasa inútil	593	La fosfoglucomutasa convierte la glucosa 1-fosfato en glucosa 6-fosfato	620
A partir del fosfoglicerato se obtienen hexosas fosfato y se regenera la ribulosa 1,5-bisfosfato	594	El hígado contiene glucosa 6-fosfatasa, un enzima hidrolítico ausente en el músculo	621
Para conducir el dióxido de carbono al nivel de una hexosa se utilizan tres moléculas de ATP y dos de NADPH	597		
El almidón y la sacarosa son los principales carbohidratos almacenados en las plantas	597		

21.2 La fosforilasa se regula por interacciones alostéricas y por fosforilación reversible	621	22.3 Los ácidos grasos insaturados o con cadena impar requieren etapas adicionales de degradación	648
La fosforilasa de músculo se regula por la carga energética intracelular	621	Para la oxidación de los ácidos grasos insaturados se requiere una isomerasa y una reductasa	648
La fosforilasa de hígado genera glucosa para su uso en otros tejidos	623	Los ácidos grasos de cadena impar producen propionil-coenzima A en la tiolisis del último ciclo de oxidación	649
La fosforilasa quinasa se activa por fosforilación y por los iones calcio	623	La vitamina B ₁₂ contiene un anillo de corrina y un átomo de cobalto	650
21.3 La adrenalina y el glucagón indican la necesidad de degradar el glucógeno	624	Mecanismo: la metilmalonil-CoA mutasa cataliza el reordenamiento que genera succinil-CoA	651
Las proteínas G transmiten la señal para el inicio de la degradación del glucógeno	624	Los ácidos grasos también se oxidan en los peroxisomas	652
La degradación del glucógeno debe poderse desactivar rápidamente	626	Si predomina la degradación de las grasas, se forman cuerpos cetónicos a partir del acetyl-coenzima A	653
La regulación de la glucógeno fosforilasa se hizo más compleja a medida que el enzima evolucionó	627	Los cuerpos cetónicos son un combustible importante en ciertos tejidos	654
21.4 El glucógeno se sintetiza y degrada por vías diferentes	627	Los animales no pueden convertir los ácidos grasos en glucosa	656
La UDP-glucosa es una forma activada de la glucosa	627	22.4 Los ácidos grasos se sintetizan por la ácido graso sintasa	656
La glucógeno sintasa cataliza la transferencia de glucosa desde UDP-glucosa a una cadena en crecimiento	628	Los ácidos grasos se sintetizan y se degradan por vías diferentes	656
Un enzima ramificante forma los enlaces α -1,6	629	La formación de malonil-coenzima A es la etapa limitante en la síntesis de ácidos grasos	657
La glucógeno sintasa es el enzima regulador clave en la síntesis de glucógeno	629	Los intermediarios en la síntesis de los ácidos grasos están unidos a una proteína portadora de acilo	657
El glucógeno es una forma eficiente de almacenamiento de glucosa	629	La síntesis de ácidos grasos consiste en la repetición de una serie de reacciones de condensación, reducción, deshidratación y reducción	658
21.5 La degradación y la síntesis del glucógeno se regulan de forma recíproca	630	En los animales, los ácidos grasos son sintetizados por un complejo enzimático multifuncional	659
La proteína fosfatasa 1 revierte los efectos reguladores de las quinasas en el metabolismo del glucógeno	631	La síntesis de palmitato requiere 8 moléculas de acetyl-CoA, 14 moléculas de NADPH y 7 de ATP	661
La insulina estimula la síntesis del glucógeno al inactivar la glucógeno sintasa quinasa	632	El citrato transporta grupos acetilos desde la mitocondria hasta el citosol para la síntesis de los ácidos grasos	662
El metabolismo del glucógeno en el hígado regula el nivel de glucosa en sangre	633	Diversas fuentes suministran NADPH para la síntesis de ácidos grasos	662
Las enfermedades de almacenamiento de glucógeno pueden entenderse en términos bioquímicos	634	Los inhibidores de la ácido graso sintasa pueden ser fármacos útiles	663
Capítulo 22 Metabolismo de los ácidos grasos	639	22.5 La elongación y la insaturación de los ácidos grasos se realizan por sistemas enzimáticos accesorios	663
La degradación y la síntesis de los ácidos grasos consisten básicamente en reacciones químicas opuestas	640	Enzimas unidos a membranas generan ácidos grasos insaturados	664
22.1 Los triacilgliceroles son depósitos de energía muy concentrada	641	Las hormonas eicosanoides derivan de ácidos grasos poliinsaturados	664
Los lípidos de la dieta se digieren mediante las lipasas pancreáticas	641	22.6 La acetyl-CoA carboxilasa ejerce una función esencial en el control del metabolismo de los ácidos grasos	666
Los lípidos de la dieta se transportan en los quilomicrones	642	La acetyl-CoA carboxilasa se regula según las condiciones de la célula	666
22.2 La utilización de los ácidos grasos como combustible requiere un procesamiento en tres etapas	643	La acetyl-CoA carboxilasa se regula por diversas hormonas	666
Los triacilgliceroles se hidrolizan por una lipasa estimulada por hormonas	643	Capítulo 23 Recambio de las proteínas y catabolismo de los aminoácidos	673
Los ácidos grasos se unen al coenzima A antes de oxidarse	644	23.1 Las proteínas se degradan a aminoácidos	674
La carnitina transporta los ácidos grasos de cadena larga activados hasta la matriz mitocondrial	645	La digestión de las proteínas de la dieta comienza en el estómago y se completa en el intestino	674
En cada ciclo de la oxidación de los ácidos grasos se genera acetyl-CoA, NADH y FADH ₂	646	Las proteínas celulares se degradan a velocidades diferentes	675
La oxidación completa del palmitato proporciona 106 moléculas de ATP	647		

23.2 El recambio proteico está estrechamente regulado

La ubiquitina etiqueta a las proteínas para su destrucción

675

El proteasoma digiere las proteínas marcadas con ubiquitina

677

La vía de la ubiquitina y el proteasoma tiene sus equivalentes procarióticos

677

La degradación de las proteínas puede utilizarse para regular funciones biológicas

678

23.3 El primer paso en la degradación de aminoácidos es la eliminación del nitrógeno

680

Los grupos alfa-amino se convierten en ion amonio por desaminación oxidativa del glutamato

680

Mecanismo: en las aminotransferasas, el piridoxal fosfato forma bases de Schiff intermediarias

681

La aspartato aminotransferasa es un ejemplo de transaminasa dependiente de piridoxal

682

Los enzimas dependientes de piridoxal fosfato catalizan un amplio espectro de reacciones

683

La serina y la treonina pueden desaminarse directamente

684

Los tejidos periféricos transportan el nitrógeno al hígado

684

23.4 En la mayoría de los vertebrados terrestres el ion amonio se convierte en urea

685

El ciclo de la urea comienza con la formación de carbamilo fosfato

685

El ciclo de la urea está ligado a la gluconeogénesis

687

Los enzimas del ciclo de la urea están relacionados evolutivamente con enzimas presentes en otras vías metabólicas

688

Los defectos hereditarios del ciclo de la urea producen hiperamonemia y pueden ocasionar lesiones cerebrales

688

La urea no es la única manera de eliminar el exceso de nitrógeno

689

23.5 Los átomos de carbono de los aminoácidos degradados aparecen en los principales intermediarios metabólicos

690

El piruvato es el punto de entrada al metabolismo de muchos aminoácidos

691

El oxalacetato es el punto de entrada al metabolismo para el aspartato y la asparragina

692

El α -cetoglutarato es el punto de entrada al metabolismo para el aspartato y la asparragina

692

El succinil-coenzima A es el punto de entrada para varios aminoácidos no polares

693

La degradación de la metionina requiere la formación de un donador de metilos clave, la S-adenosilmetionina

693

Los aminoácidos de cadena ramificada originan acetil-CoA, acetacetato y propionil-CoA

693

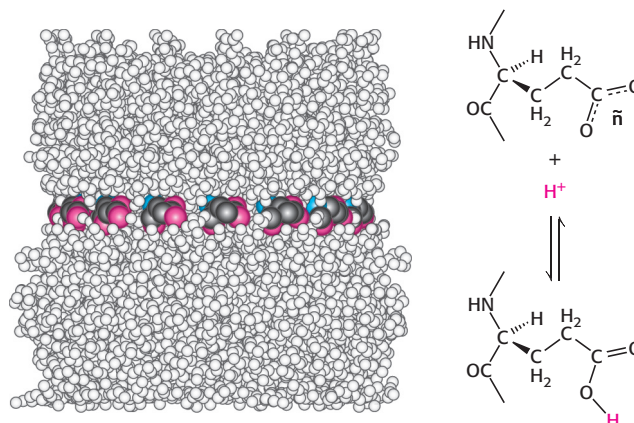
Para la degradación de los aminoácidos aromáticos se requieren oxigenasas

695

23.6 Los defectos congénitos del metabolismo pueden alterar la degradación de los aminoácidos

697

La bioquímica: una ciencia en desarrollo



La química en acción. Las actividades humanas necesitan energía. La interconversión de diferentes formas de energía requiere de complejas máquinas bioquímicas que comprenden muchos millares de átomos como el complejo mostrado arriba. Y las funciones de estos grupos de átomos dependen de procesos químicos sencillos, como, por ejemplo, la protonación y desprotonación de grupos ácidos carboxílicos mostrados en la figura. En la fotografía aparecen los ganadores del premio Nobel Meter Agre, M. D. y Carol Greider, Ph.D., quienes utilizaron las técnicas bioquímicas para estudiar la estructura y función de las proteínas. [Cortesía de Johns Hopkins Medicine.]

La bioquímica es la ciencia que estudia la química de los procesos vitales. Desde que en 1828 se descubrió que las moléculas biológicas, como la urea, se podían sintetizar a partir de componentes no vivos, los científicos han explorado la química de la vida con gran intensidad. Mediante estas investigaciones se han resuelto muchos de los misterios fundamentales del funcionamiento de los seres vivos a nivel bioquímico. Sin embargo, queda mucho por investigar. Es frecuente que cada descubrimiento plantee tantas cuestiones nuevas como las que resuelve. Además, vivimos en una época con oportunidades sin precedentes para poder aplicar nuestros enormes conocimientos de bioquímica a problemas propios de campos como la medicina, la odontología, la agricultura, la práctica forense, la antropología, las ciencias medioambientales y muchos otros. Empezamos nuestro viaje por la bioquímica con uno de los más llamativos descubrimientos del siglo pasado: la gran unidad bioquímica de todos los seres vivos.

1.1 La diversidad biológica es la base de la unidad bioquímica

El mundo biológico es maravillosamente diverso. El reino animal es rico en especies que abarcan desde los insectos casi microscópicos hasta los elefantes y las ballenas. El reino vegetal incluye especies tan pequeñas y relativamente sencillas como las

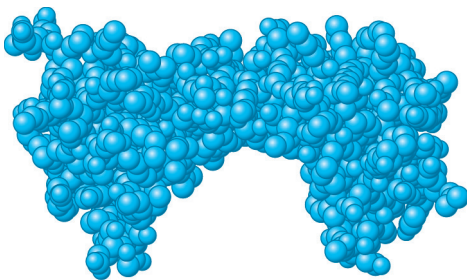
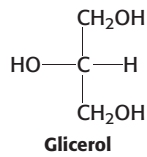
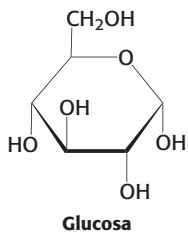
CONTENIDO

- 1.1 La diversidad biológica es la base de la unidad bioquímica
- 1.2 El DNA ilustra la relación entre forma y función
- 1.3 Los conceptos de la química explican las propiedades de las moléculas biológicas
- 1.4 La revolución genómica está transformando la bioquímica y la medicina

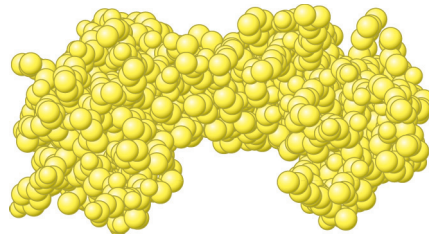
algas y otras tan grandes y complejas como las secuoyas gigantes. Esta diversidad se hace aún mayor cuando descendemos al mundo microscópico. Los organismos unicelulares, tales como los protozoos, las levaduras y las bacterias, existen en gran diversidad en el agua, el suelo, y sobre organismos superiores o dentro de ellos. Algunos organismos son capaces de sobrevivir e incluso prosperar en entornos aparentemente hostiles tales como los manantiales termales o los glaciares.

El desarrollo del microscopio ha revelado un aspecto clave unificador bajo esta diversidad: los organismos superiores están formados por *células*, que recuerdan, de algún modo, a los organismos microscópicos unicelulares. El hecho de que los animales, las plantas y los microorganismos estén constituidos por células sugiere que los distintos seres vivos pueden tener más en común de lo que aparentan por su aspecto externo. El desarrollo de la bioquímica ha refrendado y expandido esta hipótesis: todos los organismos tienen muchos aspectos bioquímicos comunes (Figura 1.1).

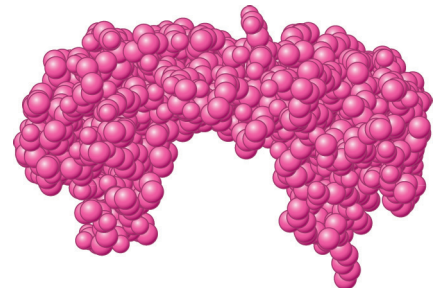
Tal como se ha mencionado, la bioquímica estudia la química de los procesos vitales. Estos procesos implican la interacción de dos clases diferentes de moléculas: las *macromoléculas biológicas*: moléculas grandes, como las proteínas y los ácidos nucleicos, y los *metabolitos*: moléculas de bajo peso molecular, como la glucosa o el glicerol, que se transforman químicamente durante los procesos biológicos. Los miembros de estas dos clases de moléculas son comunes, con ligeras variantes, en todos los seres vivos. Así, por ejemplo, el DNA, abreviatura de *desoxyribonucleic acid*, o ácido desoxirribonucleico, almacena la información genética en todos los organismos celulares. Las *proteínas*, las macromoléculas clave que participan en la mayoría de los procesos biológicos, se construyen a partir de una serie de 20 monómeros que coinciden en todos los organismos. Además, las proteínas que ejercen funciones similares en organismos diferentes son frecuentemente muy semejantes en sus estructuras tridimensionales (véase la Figura 1.1).



Sulfolobus acidicaldarius



Arabidopsis thaliana



Homo sapiens

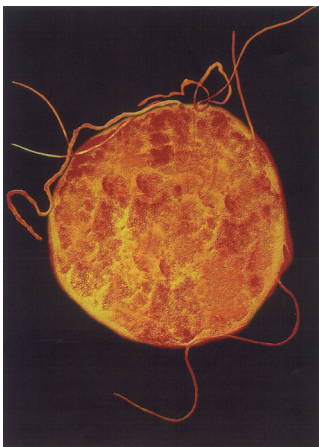


Figura 1.1 Diversidad y semejanza biológicas. La forma de una molécula crucial en la regulación genética (la proteína de unión a la caja TATA) es similar en tres organismos completamente distintos, separados el uno del otro por miles de millones de años de evolución. [(A la izquierda) Dr. T.J. Beveridge/Visuals Unlimited; (en el centro) Holt Studios/Photo Researchers; (a la derecha) Time Life Pictures/Getty Images.]

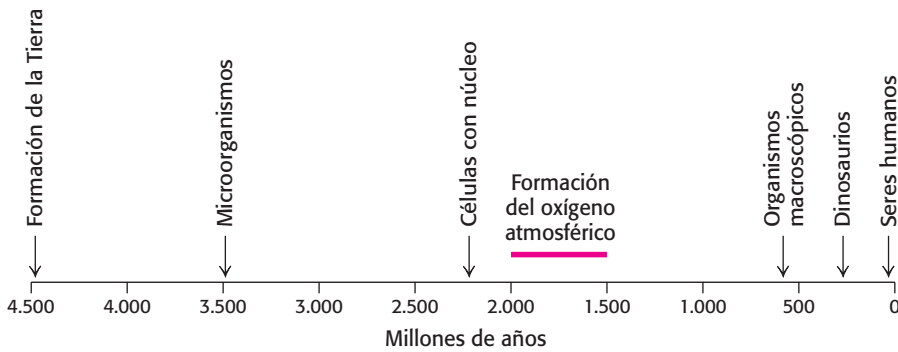


Figura 1.2 Posible desarrollo de la evolución bioquímica. Se indican algunos sucesos clave. Obsérvese que la vida apareció sobre la Tierra hace aproximadamente tres mil quinientos millones de años, mientras que los seres humanos han aparecido muy recientemente.

Los procesos metabólicos clave también son comunes en muchos organismos. Así, por ejemplo, la serie de transformaciones químicas que permiten convertir la glucosa y el oxígeno en dióxido de carbono y agua son prácticamente idénticas en todos los organismos, desde las bacterias simples, como *Escherichia coli* (*E. coli*), hasta los seres humanos. Incluso los procesos que parecen ser completamente distintos tienen a menudo aspectos bioquímicos comunes: por ejemplo, los procesos bioquímicos por los que las plantas capturan la energía lumínica y la convierten en otras formas más útiles son asombrosamente similares a la forma en que los animales capturan la energía a partir de la degradación de la glucosa.

Estas observaciones sugieren de forma abrumadora que todos los seres vivos de la Tierra proceden de un antecesor común y que los organismos modernos han evolucionado a partir de ese antecesor hasta las formas actuales. Los hallazgos geológicos y bioquímicos establecen los tiempos de este proceso evolutivo (Figura 1.2). En función de sus características bioquímicas, los diversos organismos del mundo moderno se pueden dividir en tres grupos fundamentales llamados *dominios*: *Eukarya* (eucariotas), *Bacteria* (bacterias) y *Archaea* (arqueobacterias). El dominio eucariota abarca todos los organismos pluricelulares incluido el ser humano, así como muchos organismos microscópicos y unicelulares tales como las levaduras. La característica definitoria de los *eucariotas* es la presencia de un núcleo muy bien definido en cada célula. Los organismos unicelulares tales como las bacterias, que no tienen núcleo, se denominan *procariotas*. Los procariotas fueron reclasificados en dos dominios distintos como resultado del descubrimiento de Carl Woese, en 1977, que constató que ciertos organismos semejantes a bacterias son, desde el punto de vista bioquímico, muy distintos de otras especies bacterianas previamente caracterizadas. Estos organismos, que hoy se sabe que han divergido de las bacterias en etapas muy tempranas de la evolución, son las arqueobacterias o *arqueas*. En base a la información genética se pueden deducir los caminos evolutivos desde un antecesor común hasta organismos modernos. En la Figura 1.3 se muestra un ejemplo de estos caminos.

Gran parte de este libro estudia las reacciones químicas, las macromoléculas biológicas asociadas y los metabolitos que aparecen en los procesos biológicos comunes a todos los seres vivos. Este abordaje resulta posible debido a la unidad de la vida a nivel bioquímico. Al mismo tiempo, distintos organismos tienen necesidades específicas, dependiendo del nicho biológico particular en el que se han desarrollado y en el que viven. Por comparación y contraste de los detalles en las vías bioquímicas particulares de diferentes organismos podemos deducir cómo se han resuelto los desafíos biológicos a nivel bioquímico. En la mayoría de los casos, estos desafíos suponen la adaptación de moléculas preexistentes a nuevas funciones en vez del desarrollo de macromoléculas totalmente nuevas.

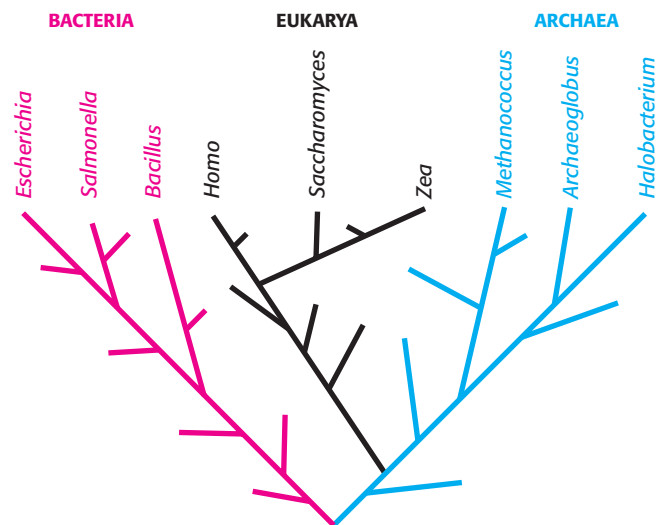


Figura 1.3 El árbol de la vida. Representa un camino evolutivo posible a partir de un antepasado común, hace aproximadamente 3.500 millones de años (en la base del árbol) hasta los organismos que se encuentran en el mundo moderno (en la parte superior).