

# 1

## Introducción

“Cuando se es muy joven y se sabe un poco, las montañas son montañas, el agua es agua y los árboles son árboles. Cuando se ha estudiado y se es leído, las montañas ya no son montañas, el agua ya no es agua y los árboles ya no son árboles. Cuando se es sabio, nuevamente las montañas son montañas, el agua es agua y los árboles son árboles.”

Antiguo refrán del budismo Zen.

### ¿Qué es la histología?

De acuerdo con la traducción literal, la palabra histología significa “el estudio del tejido” y se refiere al análisis de la composición microscópica y la respectiva función del material biológico. Las primeras investigaciones histológicas fueron posibles a partir del año 1600, cuando se incorporó el recientemente inventado microscopio a los estudios anatómicos. La **anatomía**, que es el estudio de la forma y la estructura de los organismos vivos, comienza entonces a dividirse de manera gradual en **anatomía macroscópica**, que comprende las estructuras observables a simple vista, y **anatomía microscópica**, que requiere el uso de auxiliares ópticos.

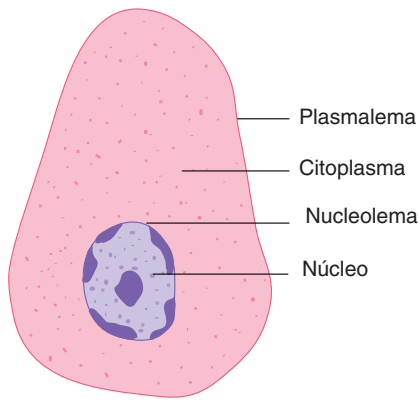
**Marcello Malpighi** es el fundador de la histología y su nombre aún está ligado a varias estructuras histológicas. En 1665, Hooke descubre que el tejido vegetal está compuesto por pequeñas cámaras, a las que denomina **células** (lat. *cella*, pequeña habitación o cámara), mientras que el núcleo celular o **núcleo** (lat. original *nuculeus*, semilla de una nuez pequeña, la núcula; gr. *kar-yon*) recién se descubre poco después de la introducción de microscopios compuestos mejorados, alrededor del año 1830. Este adelanto técnico pronto conduce a la generalización más básica de la ciencia biológica, la **teoría celular**, desarrollada en 1838 por Schleiden para el reino vegetal, y en 1839 por Schwann para el reino animal. Es el reconocimiento de que la célula es el elemento fundamental del organismo, al que, en última instancia, se deben trasladar todos los procesos vitales, y que las plantas y los animales son agrupaciones de estas unidades vivas potencialmente independientes. En consecuencia, a partir de entonces el estudio de la célula o **citología** (gr. *kytos*, espacio hueco o celda) pronto se transformó en una importante rama de la investigación microscópica. Pocos años después se descubrió que las células siempre se forman por división de otras células y que el proceso se origina en el núcleo. Virchow confirmó este hallazgo en la famosa teoría **omnis cellula e cellula** (toda célula se origina de otra célula). Casi en la misma época se arri-

bó a la importante conclusión, aún actual, de que sólo existen 4 **tejidos fundamentales**, es decir **tejido epitelial**, **tejido conectivo**, **tejido muscular** y **tejido nervioso**.

De acuerdo con lo expuesto, gradualmente quedó claro que la célula es el elemento fundamental de los organismos vivos. El **tejido** se forma por la agrupación de células con la misma función. Los **órganos** son unidades funcionales mayores, compuestas por distintos tipos de tejido, por ejemplo, el hígado y el bazo. Los **sistemas de órganos** comprenden varios órganos con funciones relacionadas, por ejemplo, el aparato respiratorio, formado por la nariz, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones. Por último, los **sistemas difusos** definen grupos celulares con funciones relacionadas, localizadas en varios órganos distintos, por ejemplo, el sistema inmune. Si bien por su etimología la palabra histología significa estudio de los tejidos, la asignatura **histología incluye**, además, la estructura de las células y de los órganos, es decir, el estudio de las células o **citología**, el estudio de los tejidos o **histología propiamente dicha** y el estudio de la estructura de los órganos o **histología especializada**.

Distintos adelantos técnicos han permitido un desarrollo casi explosivo de la investigación histológica. En el próximo capítulo se verán algunos de ellos, por ejemplo, la microscopía electrónica, la radioautografía, el fraccionamiento celular, la inmunohistoquímica y la reciente tecnología genética con hibridación *in situ*. Aquí sólo se destacará que su aplicación ha revolucionado por completo los conocimientos y la comprensión de la estructura y la función más minuciosas, a nivel molecular. Mientras que se puede considerar que la palabra citología se refiere con preferencia a la estructura celular, las muchas técnicas recientes, y en especial las aplicaciones combinadas, crean una nueva asignatura interdisciplinaria, la **biología celular**, que integran la estructura, la bioquímica, la fisiología y la genética a nivel celular.

En gran parte debido a este reciente desarrollo a nivel de investigación, la histología ocupa un lugar central en la educación y la investigación médicas. Al explicar las



**Fig. 1-1.** Dibujo esquemático de una célula.

interrelaciones entre las células, los tejidos y la estructura y la composición molecular de los órganos, la histología representa el nexo de unión entre la bioquímica, la fisiología y la genética, por un lado, y los procesos patológicos y la clínica, por el otro.

### ¿Qué es una célula?

A continuación se intentarán explicar brevemente las propiedades biológicas y estructurales generales de las células, antes de analizarlas con mayor detalle en los próximos capítulos.

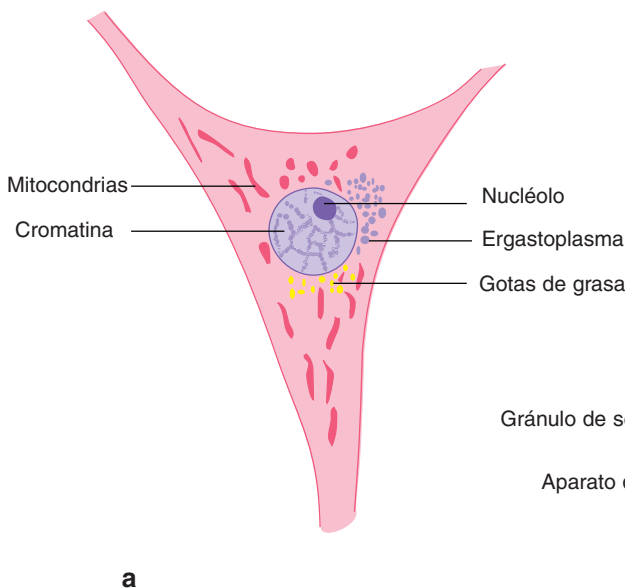
La sustancia viva presente en los vegetales y los animales se denomina **protoplasma** (gr. *protos*, primero; *plasma* lo formado), por lo tanto, la **célula** es la *mínima porción de protoplasma que posee existencia independiente*. Los organismos animales más simples, los **protozoos** (gr. *zoon*, ani-

mal), están formados por una única célula, pero todos los animales superiores pertenecen a los organismos multicelulares o **metazoos** (gr. *meta*, posterior; los metazoos aparecieron con posterioridad a los protozoos, en la evolución), que se pueden considerar como un “estado” de células individuales.

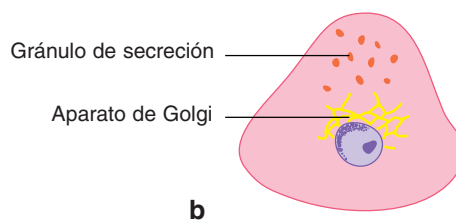
La sustancia viva de la célula o protoplasma incluye el **núcleo**, compuesto por **nucleoplasma**, y el protoplasma circundante o **citoplasma** (fig. 1-1). Toda la célula está rodeada por una membrana muy delgada de protoplasma especializado, la membrana celular o **plasmalema** (gr. *lemma*, membrana), que determina los límites de la célula como unidad estructural. Del mismo modo, el nucleoplasma se mantiene separado del citoplasma por medio de una membrana de protoplasma especializado, la membrana nuclear o **nucleolema**.

El núcleo y el citoplasma contienen varias estructuras identificables con el microscopio óptico, denominadas organelas e inclusiones. Se considera a las **organelas** como los órganos internos pequeños de la célula. Son unidades de protoplasma especializado, con funciones celulares específicas. Algunos ejemplos de organelas citoplasmáticas son las mitocondrias (producción de energía), el ergastoplasma (síntesis de proteínas) y el aparato de Golgi (depósito de sustancias de secreción), mientras que el nucléolo (cuerpo nuclear) es una organela nuclear (fig. 1-2). Las **inclusiones** son prescindibles y a menudo componentes celulares temporarios, que sintetiza la misma célula o son captados del medio circundante, por ejemplo, depósitos de nutrientes y pigmentos.

El resto del citoplasma, que rodea las organelas y las inclusiones, aparece poco



**Fig. 1-2.** Ejemplos de organelas e inclusiones. **a** es un fibroblasto (célula de tejido conectivo) y **b** es una célula secretora pancreática. (Según Giese.)



## Células procariotas

Si bien los temas tratados en el resto del libro se refieren a células nucleadas o **eucariotas** (gr. *eu*, bueno, verdadero; *karyon*, semilla), cabe destacar que las células anucleadas o **procariotas** (gr. *protos*, primero) han desempeñado un papel muy importante en la investigación de la biología molecular celular. Las células procariotas incluyen las *bacterias* y *cianobacterias* (antes denominadas algas verdeazuladas), que son célu-

las pequeñas, más primitivas, que carecen de núcleo celular. El DNA está compuesto por una única molécula circular, sin proteína histona asociada. Se encuentra en contacto directo con el resto del protoplasma, que carece de organelas limitadas por membrana, tales como mitocondrias o aparato de Golgi. El nombre procariota se debe a que este tipo celular apareció antes que las eucariotas en la historia de la evolución.

estructurado con el microscopio óptico y se denomina **citósol**.

### Forma y tamaño de las células

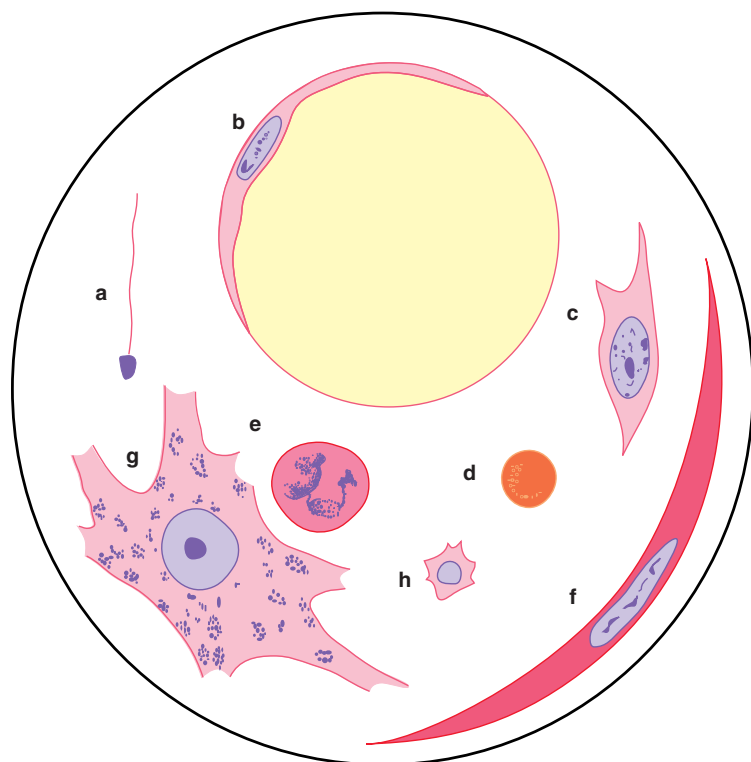
Los mamíferos están formados por gran cantidad de distintos tipos celulares, cada uno con funciones específicas. La especialización funcional causa las correspondientes diferencias de aspecto, que permiten identificar los distintos tipos celulares mediante el microscopio, según se verá más adelante. Aquí sólo se presentan las variaciones de forma y de tamaño.

**Forma.** La relación entre forma y función se observa con mayor claridad en las células nerviosas, que poseen largas prolongaciones (en algunos casos, con longi-

tud superior a un metro) con las cuales logran hacer contacto con células muy alejadas, a las que afectan a pesar de la apreciable distancia que las separa. Otro ejemplo son las células musculares, muy alargadas, que cuando se contraen permiten un notable acortamiento longitudinal (fig. 1-3).

*Sin embargo, la forma de las células no está condicionada sólo por su función.* En un medio líquido, muchas células adoptan una forma redondeada o esférica. Cuando las células se encuentran en masas compactas, por ejemplo, en los epitelios o el tejido adiposo, su forma aparece afectada por la presión ejercida por las células circundantes, igual que en las burbujas de jabón. En consecuencia, adoptan la forma poliédrica, es decir, con muchas caras. Algunas células no presentan una forma constante, sino que la modifican con frecuencia, por ejemplo, algunos de los leucocitos.

**Tamaño.** También el tamaño de las distintas células es muy variable (fig. 1-3). *El tamaño promedio de la mayoría de las células varía entre 10-60  $\mu\text{m}$  (1  $\mu\text{m}$  = 1/1.000 mm, véanse cuadro 1-1 y fig. 1-4), si bien las más pequeñas (eucariotas) tienen un diámetro de 4  $\mu\text{m}$ .* Algunos grupos animales poseen células de mayor tamaño que otros, por ejemplo, los anfibios presentan células grandes, mientras que los mamíferos tienen células relativamente pequeñas. *No existe relación entre el tamaño de un animal y el tamaño de las células que lo componen.*



**Fig. 1-3.** Dibujo esquemático que ilustra la **variación de las células en cuanto a forma y tamaño.** Todas las células están dibujadas con el mismo aumento ( $\times 900$ ). La circunferencia exterior corresponde al tamaño de un oocito humano maduro. Dentro del círculo se distinguen: **a**, un espermatozoide; **b**, un adipocito; **c**, un fibroblasto; **d**, un eritrocito; **e**, un leucocito; **f**, una célula de músculo liso; **g**, una neurona; **h**, una célula de sostén del tejido conectivo. (Según Windle.)

### Características fisiológicas de las células

Las células poseen propiedades fundamentales, denominadas vitales (lat. *vita*, vida), porque precisamente son expresión de que las células son cosas vivas, no inanimadas. A continuación se verán algunas generalidades sobre estas propiedades fisiológicas (es decir, funcionales normales) o “expresiones vitales”. En un organismo animal pluricelular (se considera que el hombre, por ejemplo, está compuesto por alrededor de  $10^{14}$  células) la considerable especialización de los distintos tipos celulares implica que no todas estas propiedades estén presentes en la totalidad de las células. Por lo tanto, el elevado nivel de desarrollo de una función en un determinado tipo celular a menudo se produce en detrimento de otras propiedades.

**Absorción.** Representa la capacidad celular de captar sustancias del medio circundante.

**Secreción.** Ciertas células están capacitadas para transformar las moléculas absorbidas en un producto específico, que luego es eliminado bajo la forma de secreción.

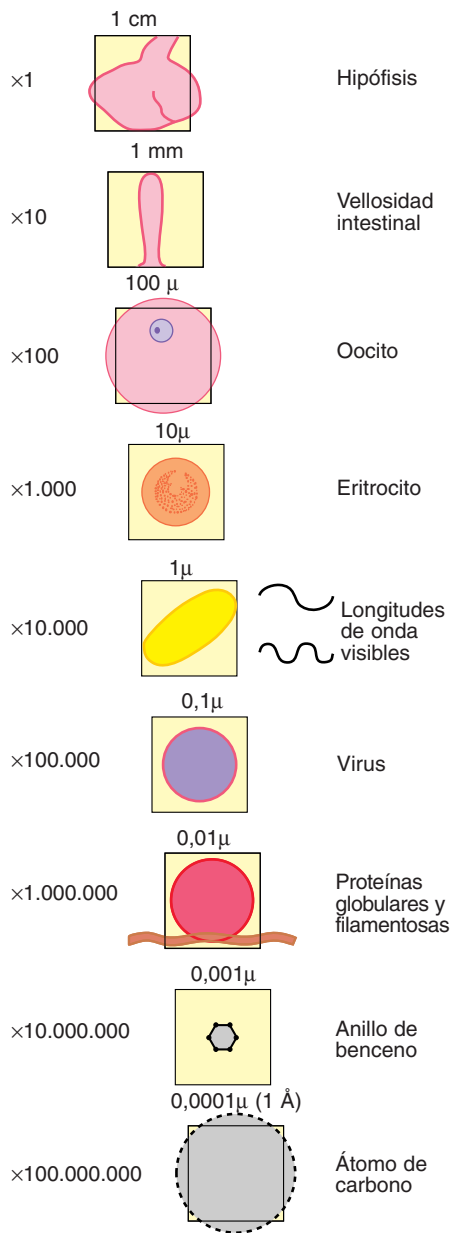
**Excreción.** Las células pueden descartar los productos de desecho formados por sus procesos metabólicos.

**Respiración.** Las células producen energía mediante la utilización del oxígeno absorbido en la oxidación de los nutrientes. Esta degradación de los alimentos, que consume oxígeno, se denomina respiración celular.

**Irritabilidad.** Es la capacidad de la célula de reaccionar ante un estímulo, por ejemplo la luz, o una acción mecánica o química. Todas las células son irritables, pero esta propiedad está más exacerbada en las células nerviosas.

**Conductividad.** Una de las posibles reacciones ante un estímulo irritante es la formación de una onda excitatoria o impulso, que se extiende desde el punto de irritación hacia toda la superficie de la célula. La capacidad de transmitir un impulso se denomina conductividad. La irritabilidad y la conductividad son las principales propiedades fisiológicas de las células nerviosas.

**Contractilidad.** Se designa así la capacidad de la célula de acortarse en una dirección determinada, como reacción ante un estímulo. La contractilidad es una ca-



**Fig. 1-4.** Este dibujo esquemático orienta al lector sobre la **relación de los tamaños en biología.** (Según Garven.)

racterística especial de las células musculares.

**Reproducción.** Las células poseen la capacidad de renovarse por crecimiento y división. El crecimiento celular está limitado por la síntesis de una mayor cantidad

	1 mm	= $10^3 \mu\text{m} = 10^6 \text{nm} = 10^7 \text{Å}$
$10^{-3} \text{mm} =$	1 $\mu\text{m}$	= $10^3 \text{nm} = 10^4 \text{Å}$
$10^{-6} \text{mm} = 10^{-3} \mu\text{m} =$	1 nm	= 10 Å
$10^{-7} \text{mm} = 10^{-4} \mu\text{m} = 10^{-1} \text{nm} =$	1 Å	
$\mu\text{m} = \text{micrómetro}$	$\text{nm} = \text{nanómetro}$	$\text{Å} = \text{Ångström}$

**Cuadro 1-1.** Unidades histológicas de medición.

de sustancia celular, mientras que mediante la *división celular* se generan células nuevas, por partición de las ya existentes.

### Componentes químicos de las células

En última instancia, las propiedades de las células vivas están limitadas por las características de las moléculas que las componen. Por lo tanto, como conclusión de este capítulo de introducción, se analizarán brevemente las propiedades químicas básicas de la célula, para lograr la necesaria comprensión de las relaciones biológicas celulares y moleculares más complejas, que se verán más adelante.

Los componentes químicos de la célula se pueden dividir en **inorgánicos** (agua y sales) y **orgánicos** (proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos). La mayor parte de la célula está compuesta por agua (70-80%), mientras que casi la totalidad del resto está formado por compuestos orgánicos (sólo alrededor del 1% es material inorgánico).

**Agua.** Como ya se mencionó, la mayor parte de la célula es agua. Es indispensable, dado que casi todas las reacciones químicas y, en consecuencia, las actividades celulares, se producen en medio acuoso. Esto se debe a una de las propiedades más importantes y básicas del agua, la capacidad para actuar como solvente de sustancias con carga y polares, lo cual, a su vez, se relaciona con el pequeño tamaño de la molécula de agua y su fuerte polaridad.

La polaridad de la molécula de agua permite que penetre entre los iones u otras moléculas polares de las sustancias sólidas y se forme una cubierta en la superficie de las demás moléculas o iones, por lo que se produce una fuerte disminución de la atracción entre estos últimos. De esta manera se separan y se disuelven. La polaridad de las moléculas de agua contribuye también a que se formen múltiples enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua vecinas (entre los átomos de oxígeno, con carga relativamente negativa, y los átomos de hidrógeno, relativamente positivos, de las moléculas adyacentes). De este modo, en todo momento, cada molécula de agua forma 3 enlaces de hidrógeno con las moléculas vecinas de agua en estado líquido, lo que crea un reticulado tridimensional de moléculas de agua, con uniones muy fuertes. En consecuencia, las sustancias no polares, que carecen de sitios con carga, no se pueden adosar al reticulado de las moléculas de agua, por lo que no se disuelven. Si, por el contrario, las moléculas que intentan penetrar en el reticulado de moléculas de agua poseen sitios polares o con carga, competirán en atracción con las moléculas de agua, por ende, el reticulado se puede abrir

y formar un espacio alrededor de la molécula polar. Los compuestos con enlaces solubles en agua, como por ejemplo las sustancias polares, también se denominan **hidrófilos** (gr. *hydro*, agua; *filein*, amor), mientras que las sustancias no polares, no solubles en agua, se denominan **hidrófobas** (gr. *fobos*, temor). Si gran cantidad de sustancias no polares, hidrófobas, se colocan en agua, las moléculas presionadas intentarán unirse y formar esferas para disminuir la superficie que está en contacto con el agua. Este fenómeno se denomina **atracción hidrófoba** o **no polar**. Se observa con facilidad si se intenta mezclar, por ejemplo, aceite con agua por agitación en una botella. El aceite no es soluble en agua y se agrupa en gotas redondas. Este tipo de mezcla inestable de dos líquidos no miscibles, también se denomina **emulsión**. Si se deja en reposo la botella, después de la agitación, se unen las gotas y muy pronto se separa el agua del aceite, para formar dos capas, la superior de aceite debido a su menor densidad. También contribuye con fuerza a las propiedades del agua como solvente la capacidad de las moléculas de agua para formar con facilidad enlaces hidrógeno con otras sustancias. Como se verá más adelante, estas *relaciones entre agua y moléculas polares y no polares tienen gran importancia para la estructura de las células, en especial para las propiedades de la membrana*.

La gran fuerza de atracción entre las moléculas de agua es causal de la gran capacidad de acumular calor que tiene el agua, dado que el calor entregado primero debe romper los enlaces hidrógeno, antes de que aumente la temperatura. Este proceso es muy importante para la estabilización de la temperatura de las células. La gran tensión superficial del agua también se debe a la unión entre las moléculas. Por último, no se debe olvidar que las moléculas de agua intervienen directamente como reactantes en numerosas reacciones enzimáticas.

**Sales.** Los iones de las sales minerales tienen gran importancia en el mantenimiento de la *presión osmótica dentro de la célula*. Las concentraciones intracelulares difieren de las del líquido extracelular. Es especialmente característico que la célula posee una elevada concentración de  $K^+$  y  $Mg^{++}$ , mientras que  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  y  $Cl^-$  aparecen sobre todo en el líquido extracelular. La mayor concentración de aniones celulares corresponde al fosfato. Ciertos iones inorgánicos son cofactores imprescindibles de procesos enzimáticos, por ejemplo, los iones de calcio.

**Proteínas.** Las proteínas (gr. *proteios*, de primer orden) tienen importancia fundamental en la estructura y la función de las células y del organismo como unidad.

## Enlaces químicos y polaridad

Se denomina **enlace químico** a las fuerzas que mantienen unidos los átomos de las moléculas.

Las **uniones electrostáticas** (también denominadas **enlaces ionógenos**) se producen cuando un ion o un grupo de iones son atraídos por un ion o un grupo de iones con carga opuesta. Se forma un **ion** cuando un átomo libera o capta electrones y se forma así una carga eléctrica. Si el átomo libera uno o más electrones se forma un *catión* con carga positiva, por ejemplo  $\text{Na}^+$ , debido al exceso de protones con carga positiva en el núcleo respecto a la cantidad de electrones con carga negativa que rodean el núcleo. Por el contrario, si un átomo capta uno o más electrones, se forma un *anión* con carga negativa, por ejemplo,  $\text{Cl}^-$ , en este caso debido al exceso de electrones negativos respecto a los protones positivos. Por ejemplo, en condiciones adecuadas, un ion sodio cede con facilidad un único electrón a un átomo de cloro, para formar los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ . La carga opuesta de los dos iones produce una atracción, un enlace electrostático o ionógeno, que los mantiene unidos para dar  $\text{NaCl}$  en estado sólido. Las uniones electrostáticas son los enlaces químicos más fuertes. Se requieren alrededor de 320 kilojoule (kJ) por mol para romper el enlace entre los iones formados en sustancias sólidas o cristales. Si hay otras moléculas cargadas presentes, éstas son atraídas por las cargas opuestas y se forma una cubierta protectora alrededor de los iones. La atracción entre los iones se debilita debido a esta cubierta, lo cual facilita la separación. Este proceso es muy notable en las moléculas de agua, debido a sus propiedades polares (véase más adelante), y sólo se requieren alrededor de 8 kJ/mol para romper los enlaces electrostáticos cuando los iones están recubiertos por una capa superficial de moléculas de agua. Esto explica por qué los iones se separan con facilidad en un medio acuoso y se disuelven para formar iones *libres*.

**Enlaces covalentes.** Como se vio antes, al formarse las uniones electrostáticas se ceden y se captan electrones. Para crear los enlaces covalentes, los átomos *comparten* electrones. El ejemplo más simple lo representa la formación del hidrógeno molecular,  $\text{H}_2$ , a partir de dos átomos del elemento. Si dos átomos de hidrógeno se acercan lo suficiente, el resultado puede ser que los dos electrones provenientes de los átomos de hidrógeno en conjunto completen la órbita electrónica, que pasa

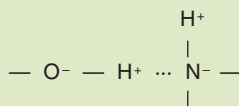
a rodear ambos átomos. Cuando esta órbita electrónica interna se completa, se estabiliza, desde el punto de vista energético, por lo que los átomos de hidrógeno quedan unidos, es decir, se produce un enlace covalente. La fuerza de los enlaces covalentes es muy variable, pero, por lo general, son relativamente estables (se requieren alrededor de 200-450 kJ/mol para romper un enlace covalente). Los electrones siempre se comparten *de a pares* en este tipo de enlace. Si se comparte un par de electrones se produce un enlace simple; si se comparten dos electrones, se forma un enlace doble. Un enlace covalente se indica con dos puntos (H:H) o con un guión entre los símbolos de los átomos (H-H). Desde el punto de vista biológico tiene especial importancia la capacidad del átomo de carbono de formar distintos enlaces covalentes (como tiene 4 electrones no apareados en la órbita electrónica externa, puede completarla hasta alcanzar un nivel de energía estable y formar cuatro enlaces covalentes). En consecuencia, los átomos de carbono se pueden unir en cadenas o en estructuras ramificadas, que forman la "columna vertebral" de infinidad de moléculas biológicas. En estas moléculas suelen aparecer átomos de hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre, con gran capacidad para formar enlaces covalentes; así, es típico un compuesto que presenta dos enlaces con hidrógeno, tres con nitrógeno y dos con azufre.

Se produce **polaridad** cuando los electrones de un enlace covalente no se comparten de modo equivalente entre los dos átomos involucrados. Esto implica que, en su movimiento orbital, los pares de electrones compartidos son atraídos con mayor fuerza por uno de los núcleos atómicos y, por lo tanto, permanecen más tiempo cerca de éste. Este hecho produce una carga negativa sobre el átomo en cuestión, mientras que, en contraste, el átomo que debe prescindir de los electrones durante períodos más prolongados adquiere una carga ligeramente positiva. En consecuencia, toda la molécula compuesta por los átomos presenta, de acuerdo con la posición de éstos, extremos con positividad y negatividad relativas. Este tipo de moléculas se denominan *polares*, mientras que las moléculas sin cargas relativas positiva y negativa se denominan *no polares* o *apolares*.

Como se verá más adelante, la aparición de enlaces polares y no polares juega un papel esencial en el contexto bio-

lógico. Por ejemplo, las importantes propiedades del *agua* se deben a que sus moléculas son muy polares. En todo momento, los electrones compartidos de la molécula de agua se encontrarán más cerca del núcleo de oxígeno, por lo que éste adquiere una carga relativa negativa y, en contraste, los átomos de hidrógeno adquieren carga relativa positiva. Dado que, al mismo tiempo, los átomos de hidrógeno son asimétricos respecto del átomo de oxígeno, es decir, están localizado hacia un lado de este último, la totalidad de la molécula de agua presenta un extremo positivo y uno negativo. También se observa un desequilibrio en los pares de electrones compartidos en los enlaces covalentes entre átomos de hidrógeno y átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Las zonas que rodean una molécula de mayor tamaño, en la que se encuentran grupos -OH, -NH o -SH, contribuyen a la aparición de polaridad. Por el contrario, las zonas con enlaces C-H se caracterizan por ser no polares, debido a que los átomos de carbono e hidrógeno comparten equilibradamente los pares de electrones cuando forman enlaces covalentes. Esto se observa con frecuencia en las largas cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos. Los grupos carbonilo (C=O) tienen sólo una leve polaridad, dado que los electrones del doble enlace covalente entre el carbono y el oxígeno se comparten de modo apenas desigual.

Los **enlaces de hidrógeno** se producen cuando *átomos de hidrógeno con positividad relativa* (como consecuencia de compartir electrones en forma no equitativa y ser polares en un enlace covalente con oxígeno, nitrógeno o azufre) *son atraídos por otros átomos, con negatividad relativa como consecuencia de otra desigualdad al compartir electrones*. Esto se muestra en las fórmulas de los compuestos mediante una línea de puntos:



Nótese que la formación de un enlace de hidrógeno no implica intercambio de electrones (como en las uniones electrostáticas) ni que se compartan pares de electrones (como en los enlaces covalentes).

Los enlaces de hidrógeno son débiles (se requieren sólo 8-20 kJ/mol para romperlos), pero a menudo se forman muchos enlaces de hidrógeno dentro de una única molécula o entre moléculas distintas y, así, la fuerza conjunta de los enla-

ces de hidrógeno es capaz de estabilizar la estructura tridimensional de complicadas moléculas como proteínas y ácidos nucleicos. Los enlaces de hidrógeno se rompen con mayor facilidad que los enlaces covalentes, debido a su fuerza mucho menor, en especial cuando hay aumento de la temperatura. A tan sólo 50-60°C se separan los enlaces hidrógeno de la mayor parte de las moléculas biológicas, y desaparecen casi por completo a 100°C. La principal causa de la desnaturalización de las proteínas con el calentamiento y la consiguiente pérdida de sus propiedades biológicas (p. ej., la inactivación de las enzimas) es precisamente la ruptura de los enlaces de hidrógeno, al igual que la desnaturalización del DNA (es decir, la separación de la molécula bicatenaria de DNA en dos hebras individuales).

Las **fuerzas de van der Waals** pueden ser de atracción o de repulsión y *se deben a que se crean desequilibrios transitorios y aleatorios cuando se comparten los electrones de un enlace covalente* (esto es independiente de la distribución equitativa o no del par de electrones en el enlace covalente). En consecuencia, se producen variaciones muy rápidas en sentido positivo o negativo en los átomos ubicados en los extremos del enlace covalente y, a continuación, modificaciones opuestas en las cargas de los enlaces covalentes cercanos. Por lo tanto, se crea una leve atracción entre los átomos, que crece gradualmente en intensidad a medida que se acercan los átomos entre sí. La atracción se transforma en repulsión cuando la distancia disminuye hasta producir la superposición de las órbitas electrónicas externas. Esta repulsión entre los átomos es relativamente fuerte. El resultado conjunto de las fuerzas de van der Waals (atracción y repulsión) se manifiesta en una tendencia a que los átomos de una molécula, o de moléculas diferentes, adopten posiciones que permitan el máximo acercamiento posible, debido a la atracción, pero, al mismo tiempo, mantengan los requerimientos mínimos de espacio para cada átomo individual, como consecuencia de las fuerzas de repulsión.

Si bien la atracción de van der Waals, con distancia óptima entre dos átomos, es débil (sólo se requieren 4 kJ/mol para romperla), de todos modos el efecto conjunto de las fuerzas de van der Waals tiene gran importancia, unido a las demás formas de unión, para la estabilización de la conformación tridimensional de una molécula.

Forman parte de las moléculas estructurales celulares y contribuyen a la fuerza de tracción (como fibras de colágeno) en estructuras extracelulares, por ejemplo, del tejido conectivo y los huesos. Algunas proteínas son secretadas como enzimas digestivas o anticuerpos, otras actúan como sustancias señal, por ejemplo, como hormonas. Las proteínas tienen especial importancia en el **metabolismo** celular (gr. *metabole*, transformación) compuesto por todas las reacciones químicas de la célula. Algunas reacciones metabólicas son degradativas, por ejemplo, la degradación de las proteínas, y se denominan **catabólicas** (gr. *kata*, hacia abajo; *balein*, arrojar). En otras se produce la formación o síntesis de membranas, por ejemplo, y se denominan **anabólicas** (gr. *ana*, hacia arriba). El especial papel que desempeñan las proteínas en el metabolismo celular se debe a que casi todas las reacciones químicas involucradas son catalizadas por **enzimas** (gr. *en*, en; *zyme*, fermento o levadura) y a que *casi todas las enzimas conocidas son proteínas*. Las enzimas pueden aparecer en solución (en el citosol o dentro de las organelas) o estar localizadas sobre las membranas, donde catalizan las reacciones que se producen en la superficie límite entre las membranas y el medio circundante.

Las proteínas se presentan como moléculas de gran tamaño, o **macromoléculas**, con pesos moleculares entre 6 kd (kilodalton; una proteína de peso molecular 6.000 posee una masa de 6.000 dalton, o 6 kd) y muchos millones. Todas las proteínas, de todas las especies, desde las bacterianas hasta el hombre, están formadas por los mismos 20 aminoácidos diferentes. Las plantas son capaces de sintetizar aminoácidos a partir de agua, dióxido de carbono y nitrógeno inorgánico. Por el contrario, los organismos animales no pueden sintetizar todos los aminoácidos a partir de las sustancias fundamentales, por lo que necesitan ingerirlos a través de la alimentación, como proteínas. Éstas son degradadas en el tracto digestivo a aminoácidos libres, que se absorben y llegan a las células de todo el organismo por vía hematógena. Entonces son utilizados en la síntesis de distintas proteínas, según el tipo celular. Los aminoácidos libres de la célula también pueden provenir de la degradación de proteínas celulares. En conjunto, los aminoácidos libres forman el denominado **pool de aminoácidos**, que suministra aminoácidos para la síntesis de nuevas proteínas.

Todos los **aminoácidos** se caracterizan por contener un **grupo amino** ( $\text{NH}_2$ ) y un **grupo carboxilo** ( $\text{COOH}$ ), por lo que las proteínas poseen nitrógeno (todas las proteínas contienen carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno; algunos poseen además

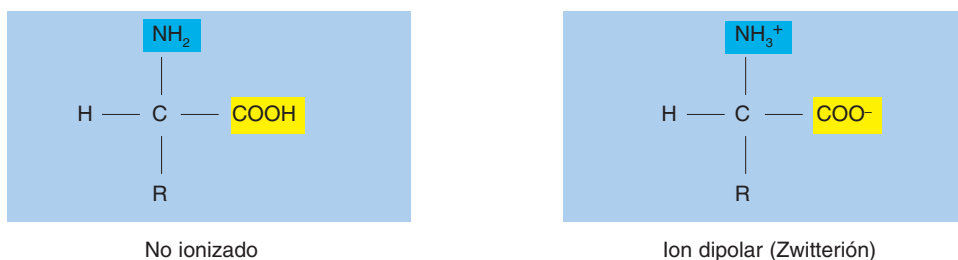
azufre, fósforo y hierro). Cada aminoácido también presenta una **cadena lateral** designada **R** (fig. 1-5), que varía de un aminoácido a otro y es específico para cada uno. Los aminoácidos en solución a pH neutro se encuentran, sobre todo, como iones dipolares (zwitteriones), es decir, con protones en el grupo amino y el grupo carboxilo disociado (fig. 1-5). Sin embargo, el estado de ionización varía con el pH del medio (fig. 1-6). El átomo de carbono central de las figuras 1-5 y 1-6 también se denomina átomo de carbono alfa.

Los aminoácidos de una proteína están unidos formando largas cadenas, a través de los denominados **enlaces peptídicos** que se crean entre el grupo amino y el grupo carboxilo de dos aminoácidos (fig. 1-7). Si la molécula formada sólo contiene dos aminoácidos, se denomina **dipéptido**, si contiene 3, **tripéptido**, y si posee más de 3, **polipéptido**. Una **proteína** se compone de una o más cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales puede contener desde unos pocos aminoácidos hasta miles de estos compuestos. Por lo general, una cadena polipeptídica presenta un grupo amino libre en un extremo, que se designa terminal amino o **terminal N**, y un grupo  $\text{COOH}$  libre en el otro extremo, denominado terminal carboxilo o **terminal C**. Por convención se estableció que una cadena polipeptídica comienza en la *terminal amino*, por lo que la **secuencia de aminoácidos** se escribe a partir de este punto. Cabe destacar entonces que el tripéptido glicina-alanina-tirosina es diferente del tripéptido tirosina-alanina-glicina. Las cadenas polipeptídicas pueden contener cadenas *laterales* de aminoácidos aniónicas o catiónicas, ya que algunos aminoácidos poseen 2 grupos carboxilo o amino. Dado que el estado de carga de un aminoácido depende del pH del medio, toda la molécula proteica se comportará como anión o catión, según la suma algebraica de las cargas positivas y negativas a determinado pH. Se dice que la proteína es **anfótera** y el pH en el cual la proteína es neutra, desde el punto de vista eléctrico, se denomina **punto isoeléctrico**.

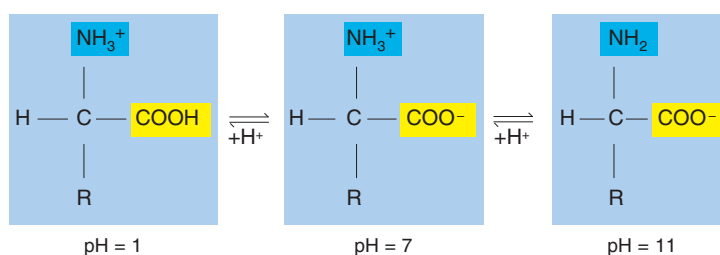
La secuencia de aminoácidos es específica para cada proteína y está *determinada genéticamente*, dado que depende del ácido desoxirribonucleico (DNA) del núcleo celular (véase más adelante). La secuencia de aminoácidos también determina la **estructura primaria** de la proteína y establece la forma tridimensional o **conformación**. Es característico que las proteínas presenten una estructura tridimensional o conformación bien definida, fundamental para la función. Por el contrario, una cadena polipeptídica extendida o dispuesta en forma aleatoria no posee actividad biológica. Aunque la secuencia de



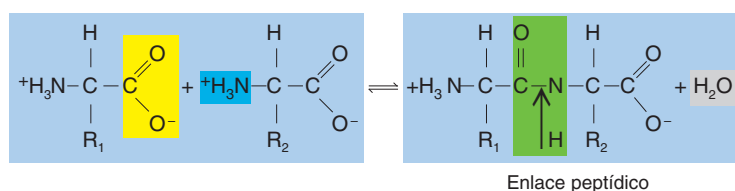
**Fig. 1-5. Estructura general de un aminoácido en su forma no ionizada y como zwitterión.**



**Fig. 1-6. El estado de ionización de un aminoácido depende del pH del medio.**



**Fig. 1-7. Formación de un enlace peptídico.**



aminoácidos o la estructura primaria establecen la conformación, en algunos casos pueden aparecer diferencias menores en la secuencia sin que se altere la función proteica de la proteína. Un ejemplo característico lo constituye la molécula de insulina, cuya secuencia de aminoácidos difiere en varios sitios para el ser humano, el buey, el perro y el ratón, pero todas estas moléculas igual funcionan como insulina. Sin embargo, es muy importante saber en cuáles localizaciones exactas se producen las sustituciones. Esto se ilustra en la patología **anemia de células falciformes**, donde sólo un aminoácido de una de las cadenas polipeptídicas de la molécula de hemoglobina (el pigmento rojo sanguíneo portador del oxígeno) difiere de la secuencia de aminoácidos de la hemoglobina normal. Esto causa la forma falciforme de los eritrocitos, lo cual, a su vez, produce la obstrucción de los pequeños vasos. Además, se produce anemia (carencia de sangre) como consecuencia de la ruptura de los glóbulos rojos anormales. La enfermedad puede causar la muerte en la infancia.

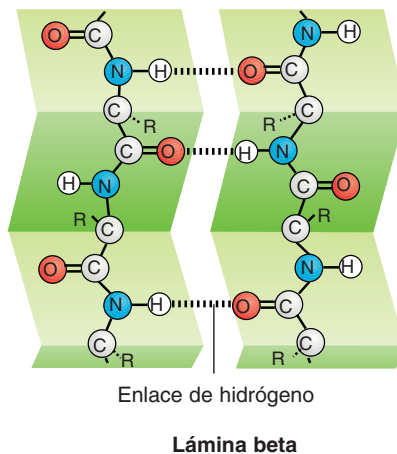
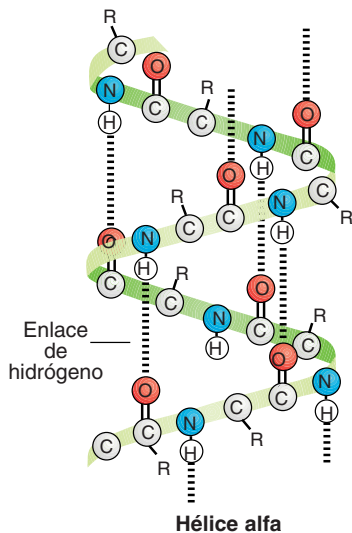
La estructura tridimensional o *conformación* se divide a su vez en *estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria*. Éstas

se producen debido al plegamiento de la cadena polipeptídica, según características determinadas por la secuencia de aminoácidos.

La **estructura secundaria** puede presentar forma espiralada, denominada *hélice alfa* o de lámina, designada *lámina beta* (fig. 1-8). Ambas estructuras se producen por la formación de enlaces de hidrógeno.

En la **hélice alfa** se estabiliza la forma espiralada por la creación de enlaces de hidrógeno entre los grupos CO y NH de la cadena principal del polipéptido. Todos los grupos CO y NH están unidos por puentes de hidrógeno, dado que el grupo CO de un aminoácido se liga al grupo NH del aminoácido ubicado cuatro sitios más adelante en la secuencia lineal. Se puede considerar a la hélice alfa como una estructura en forma de bastón, donde la cadena principal espiralada representa la parte central del bastón, mientras que las cadenas laterales se orientan hacia afuera.

En las **láminas beta** se forman enlaces de hidrógeno entre grupos CO y NH que se encuentran en dos sitios diferentes de la misma cadena polipeptídica (que se pliega sobre sí misma) o de cadenas polipeptídicas diferentes. En ambos casos, las



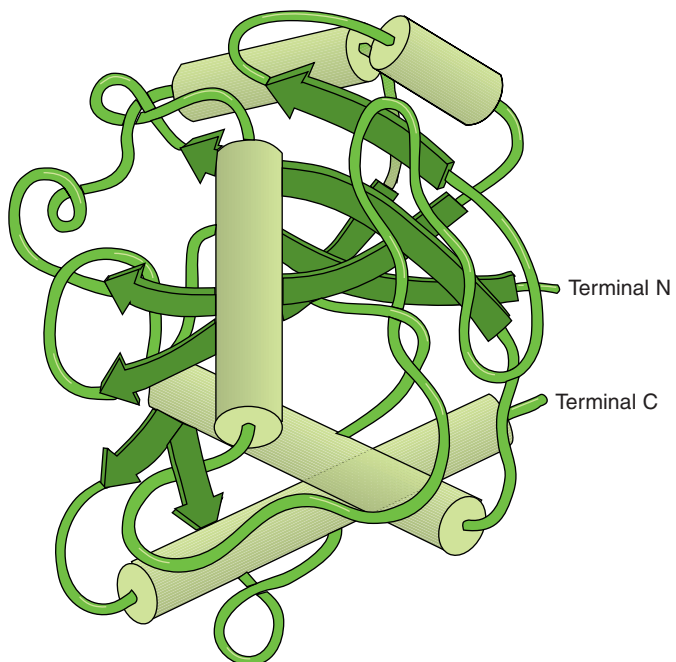
**Fig. 1-8.** Dibujo esquemático de la **estructura secundaria de las proteínas**, que muestra la formación de una hélice alfa y una lámina beta mediante enlaces de hidrógeno.

cadena polipeptídicas involucradas se denominan **fibras beta**; en conjunto los haces paralelos de fibras, unidos por enlaces de hidrógeno, forman una estructura laminar de considerable rigidez. Si las fibras beta transcurren en la misma dirección (considerado desde el terminal N hasta el terminal C), la estructura se denomina **lámina beta paralela**, mientras que se emplea la designación **lámina beta antiparalela** cuando las dos fibras transcurren en dirección opuesta (cuando una única cadena polipeptídica se pliega sobre sí misma). Es frecuente que en las proteínas se encuentren cantidades variables de hélices alfa y de láminas beta, y en la actualidad se ha establecido por convención que, para dibujar las moléculas proteicas, se indiquen las zonas de hélice alfa con espirales o cilindros, las láminas beta como flechas planas con el extremo hacia el terminal C, mientras que, por último, se señalen las uniones entre las hélices alfa y las láminas beta mediante delgados cordones (fig. 1-9).

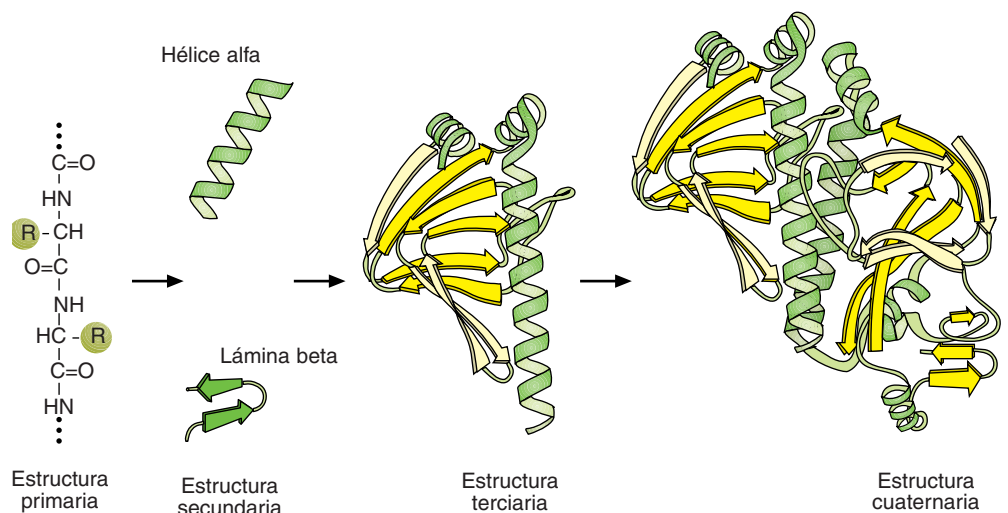
Se ha demostrado que ciertos **motivos** (ing. *motifs*) se repiten en distintas moléculas proteicas, de los cuales los más frecuentes son los denominados **lazada en hebilla** (ing. *hairpin-loops*), **beta-alfa-beta** y **hélice-giro-hélice**. A menudo estos motivos tienen la misma función en las distintas proteínas en que aparecen. En casos aislados una proteína se compone exclu-

sivamente de hélices alfa o láminas beta. Esto ocurre, por ejemplo, en la proteína **alfa queratina**, que se encuentra en la epidermis, el cabello y las uñas. Del mismo modo, la proteína de la seda **fibroína** está compuesta sólo por láminas beta. Estos dos tipos de proteínas son ejemplos de las denominadas **fibroproteínas**, que se caracterizan por formar largas fibras, en las que predomina un tipo determinado de estructura secundaria.

No obstante, la mayoría de las proteínas no son fibroproteínas, y presentan **estructura terciaria** (fig. 1-10), debido a que la cadena polipeptídica sufre plegamientos y crea una estructura compacta globular



**Fig. 1-9.** Dibujo esquemático de una **molécula proteica de acuerdo con la convención ahora aceptada**, donde las hélices alfa se presentan como cilindros y las láminas beta como flechas planas con la punta orientada hacia el terminal C. Los enlaces se dibujan como cordones delgados.



**Fig. 1-10.** Dibujo esquemático de una **estructura proteica**. La **estructura primaria** está formada por la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica, cuyos plegamientos conducen a la formación de hélices alfa o láminas beta, es decir, la **estructura secundaria**. Plegamientos ulteriores crean la **estructura terciaria** globular (esférica). Por último, aparece la **estructura cuaternaria** cuando varias cadenas polipeptídicas se pliegan en conjunto y se unen entre sí para formar una proteína con varias subunidades (la proteína presentada contiene 2 cadenas polipeptídicas o subunidades).

(redondeada). En consecuencia, estas proteínas se denominan **proteínas globulares** y presentan sitios característicos, o **dominios**, en los cuales el plegamiento local es especialmente compacto. Los dominios pueden estar compuestos sólo por hélices alfa, láminas beta o incluso por una combinación de ambos. Por lo general, sólo se encuentra un único dominio en las proteínas pequeñas, mientras que las grandes pueden tener más de 20. A menudo cada dominio representa una función especializada. Muchos tipos distintos de fuerzas de unión contribuyen al plegamiento y el mantenimiento de la estructura globular, entre ellos uniones electrostáticas, enlaces disulfuro (enlace covalente representado por -S-S-, que se forma entre dos grupos SH que provienen de dos aminoácidos cistina diferentes), enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. Además intervienen atracciones hidrófobas, dado que los aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas tienden a alejarse del agua del medio por el plegamiento globular, que les permite “escondersse” en el interior globular de la molécula proteica.

Por último, la **estructura cuaternaria** (fig. 1-10) se forma debido a que algunas

proteínas están compuestas por varias cadenas polipeptídicas que se pliegan en conjunto, donde los distintos polipéptidos se unen entre sí con los mismos tipos de fuerzas que unen una única cadena polipeptídica en la formación de la estructura terciaria. Cada cadena polipeptídica se denomina **subunidad** y toda la proteína se designa **proteína multisubunitaria**.

La conformación determina la función de una proteína, dado que acciones que afectan las fuerzas de unión, como por ejemplo, urea (rompe los enlaces de hidrógeno), sales (interfiere en los enlaces electrostáticos) o el aumento moderado de la temperatura (rompe todas las uniones débiles) alteran la conformación normal con pérdida simultánea de las funciones normales. Esta modificación se denomina **desnaturalización** y a veces es reversible, ya que la proteína retoma su conformación normal espontáneamente, una vez interrumpida la acción, y recobra sus funciones. Ante acciones más poderosas (p. ej., el calentamiento fuerte) la desnaturalización es irreversible (es lo que ocurre con la clara al hervir un huevo). Como se verá más adelante, tiene especial importancia la transformación que producen la fosforilación y la acetilación en la conformación de las proteínas, con modificación de la función, que permite que la proteína alterne entre estados activos e inactivos.

**Lípidos.** Los lípidos (gr. *lipos*, grasa) representan un grupo heterogéneo de sustancias con la característica común fundamental de ser poco solubles en agua, pero muy solubles en solventes orgánicos (p. ej., éter, xileno y benceno). Nuevamente esto se debe a que los lípidos están compuestos en su totalidad, o en gran parte, por grupos no polares (cabe recordar la no polaridad del enlace entre carbono e

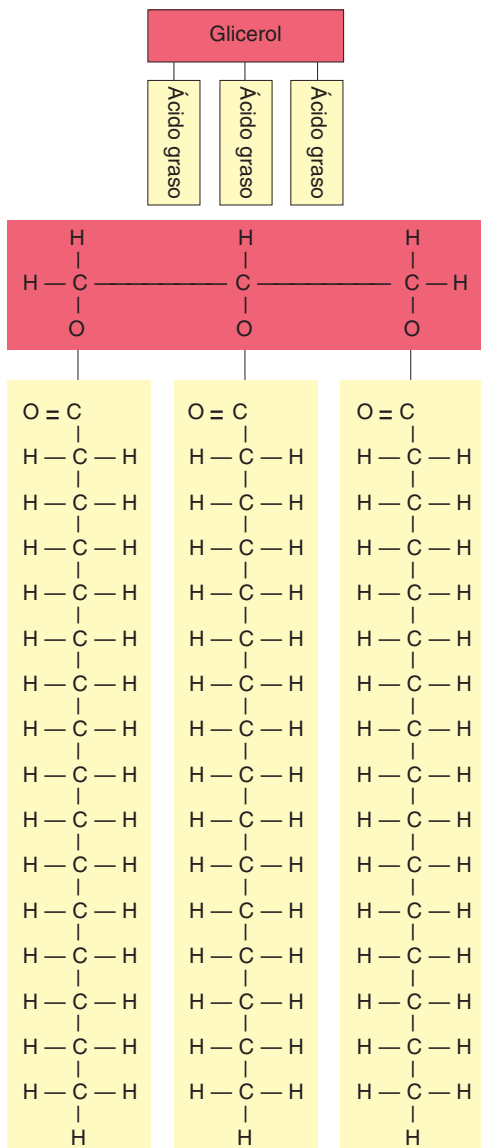


Fig. 1-11. Dibujo esquemático de la estructura de los triacilglicerol.

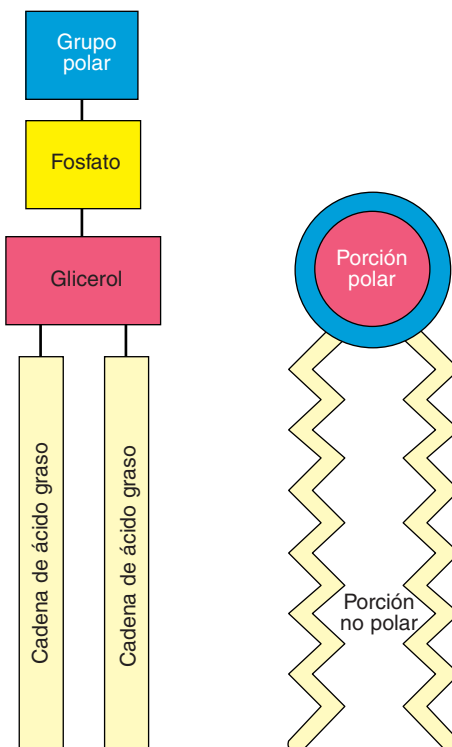
hidrógeno, C-H). Los lípidos se encuentran en las células como *reserva energética* y como *componente estructural*, bajo la forma de membranas.

**Triacilglicerol.** También se denominan triglicéridos y su función principal es de depósito de energía concentrada, dado que se acumulan en las células como gotas de tamaño variable. Los triacilglicerol son ésteres de ácidos grasos y glicerol (fig. 1-11) y se pueden hidrolizar para dar los componentes, tras lo cual los ácidos grasos se oxidan (queman) para producir energía. Desde el punto de vista químico, los ácidos grasos son largas cadenas hidrocarbonadas con un grupo carboxilo en un extremo; la mayor parte de los ácidos

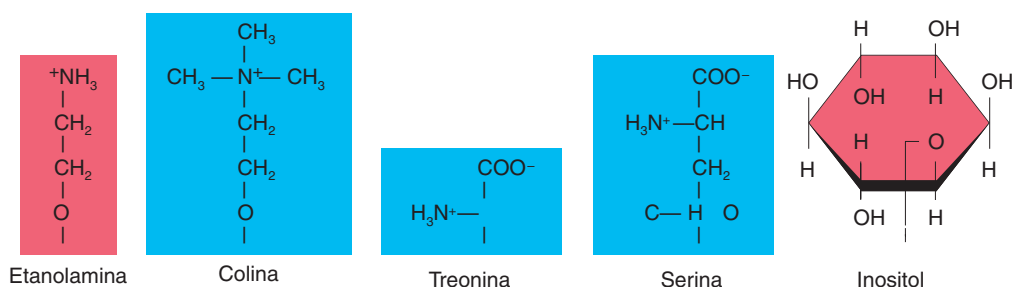
grasos de importancia biológica tienen cantidades pares de átomos de carbono. Los ácidos grasos *saturados* no contienen dobles enlaces, mientras que los ácidos grasos *insaturados* tienen un enlace doble, por lo menos.

**Fosfolípidos.** Estos compuestos son importantes componentes de la membrana celular, debido a que presentan la notable propiedad de tener un extremo *hidrófobo*, que rechaza el agua, y un extremo *hidrófilo*, que la atrae. En consecuencia, son parcialmente solubles en agua y en grasas, característica denominada **anfipatía (anfifilia)**, que contribuye a la capacidad de la membrana de actuar como barrera entre regiones (en fase acuosa) con funciones diversas. Desde el punto de vista químico, el tipo de fosfolípido más frecuente se compone de glicerol esterificado con ácidos grasos (el enlace éster se forma entre un ácido y un alcohol, con eliminación de una molécula de agua) en los átomos de carbono 1 y 2, mientras que el carbono 3 se une a un grupo fosfato (fig. 1-12). Este último es responsable de conferir a los

Fig. 1-12. Dibujo esquemático de un fosfolípido, que muestra la localización de los grupos que lo componen (figura de la izquierda) y la forma habitual de representar los fosfolípidos, por ejemplo en las membranas celulares (figura de la derecha), con una porción hidrófoba no polar y una porción polar hidrófila.



**Fig. 1-13.** Ejemplos de compuestos orgánicos que se encuentran con frecuencia en los fosfolípidos.



fosfolípidos sus propiedades hidrosolubles. El otro extremo del grupo fosfato está unido a un alcohol nitrogenado u otro compuesto orgánico, por ejemplo un aminoácido serina o treonina (fig. 1-13). En el capítulo 3 se verán con mayor detalle los distintos tipos de fosfolípidos que conforman la membrana celular.

**Esteroides.** Estos compuestos derivan del **fenantreno** y contienen 4 sistemas cíclicos de carbono (fig. 1-14). Uno de los principales esteroides es el **colesterol**, que compone las membranas celulares y también interviene en la formación de distintas hormonas, entre ellas, las hormonas sexuales.

**Glucolípidos.** Son compuestos que contienen un grupo hidrocarbonado en lugar de un grupo fosfato; también son anfipáticos, debido a la solubilidad del grupo hidrocarbonado. Al igual que los fosfolípidos y el colesterol, los glucolípidos intervienen en la construcción de las membranas celulares.

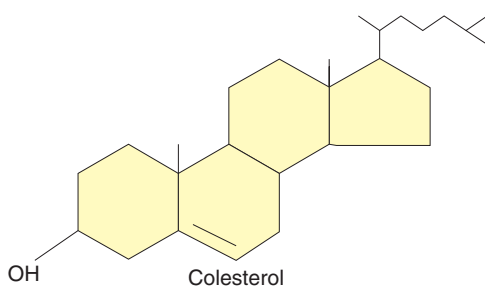
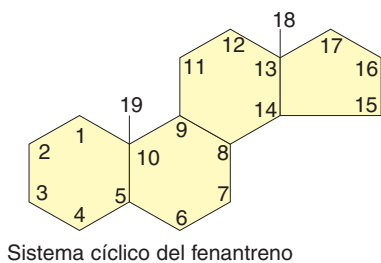
**Hidratos de carbono.** Los azúcares o hidratos de carbono, al igual que los lípidos, tienen función de *fente de energía* y de *componente estructural* para la célula. Se dividen en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, de los cuales los dos primeros a menudo se denominan **azúcares**. Es-

tos últimos son muy hidrosolubles, cristalizan y atraviesan con facilidad las membranas de diálisis (membranas de colodión o celofán que son atravesadas con facilidad por iones pequeños y moléculas de escaso tamaño), mientras que los polisacáridos no cristalizan ni atraviesan estas membranas.

Las pentosas son **monosacáridos** importantes (con 5 átomos de carbono) **ribosa** y **desoxirribosa**, que componen los ácidos nucleicos (véase más adelante), y la hexosa (con 6 átomos de carbono) **glucosa**, que es la fuente de energía más importante de la célula (fig. 1-15). También son hexosas importantes la **galactosa**, que forma parte del disacárido lactosa, y la **fructosa**, componente de la sacarosa. Tanto las pentosas como las hexosas se pueden encontrar en forma lineal o cíclica; en este último caso adoptan dos configuraciones (alfa y beta), que para el caso de la glucosa se denominan alfa glucosa y beta glucosa (fig. 1-16). Las dos formas se encuentran en equilibrio en una solución acuosa, pero predomina la estructura cíclica.

Los **disacáridos** se forman por unión de dos monosacáridos, con eliminación de una molécula de agua. Los disacáridos más importantes son el azúcar común o **sacarosa**, que se acumula en las células vegetales, y el azúcar de la leche o **lactosa**, que se sintetiza y secreta por las células de las glándulas mamarias.

Los **polisacáridos** se forman por la unión de muchas moléculas de monosacáridos (con la correspondiente eliminación de moléculas de agua). Por ejemplo, se acumula glucosa bajo la forma del polisacárido **glucógeno** (en las células vegetales, el polisacárido equivalente es el almidón), donde las moléculas de alfa glucosa se unen mediante el denominado *enlace glucosídico alfa(1→4)*. Este tipo de enlace se produce entre el átomo de carbono 1 de una molécula de alfa glucosa y el átomo de carbono 4 de la molécula de alfa glucosa vecina. La cadena puede presentar eventuales ramificaciones, cuando se encuentran ocasionales *enlaces glucosídicos alfa(1→6)*. Ante una necesidad energética, el glucógeno se hidroliza y produce moléculas de glucosa, que luego se degradan con liberación simultánea de energía.



**Fig. 1-14.** Representaciones gráficas del sistema cíclico del fenantreno y del colesterol.

La formación de glucógeno mediante unidades de glucosa encadenadas es un ejemplo de un patrón biológico muy frecuente, denominado **polimerización**. Significa que una cantidad importante de subunidades iguales o muy semejantes, los *monómeros*, se encadenan para formar un *polímero*. Este principio se presenta también en muchos casos para la formación de importantes estructuras celulares y extracelulares, como se verá más adelante.

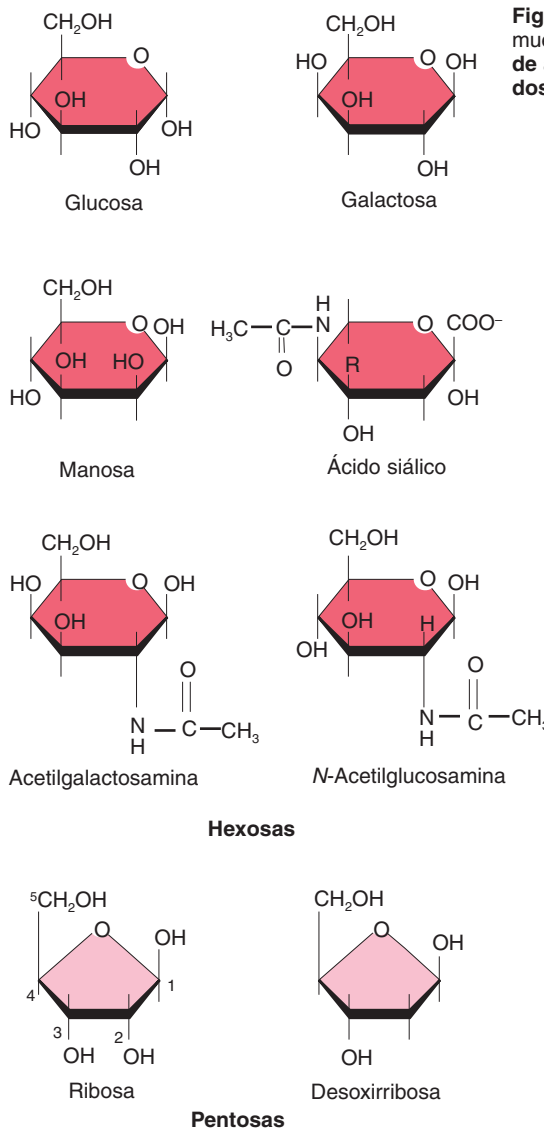
Los polisacáridos pueden formar compuestos combinados con lípidos (los ya nombrados glucolípidos) y con proteínas, denominados entonces polisacáridos complejos. Los compuestos de **proteína y polisacáridos** son muy importantes y se estudiarán más adelante. Se darán como ejemplos las **glucoproteínas**, que forman parte de las membranas celulares y son componentes de las secreciones de muchas células, y los **glucosaminoglucanos**, componentes esenciales del tejido conectivo. A diferencia del glucógeno, los glucosaminoglucanos incluyen más de un tipo de monosacárido en el polisacárido.

**Ácidos nucleicos.** Existen dos tipos de ácidos nucleicos en las células, denominados **ácido desoxirribonucleico o DNA** (ing. *acid*) y **ácido ribonucleico o RNA**. Los ácidos nucleicos son macromoléculas con importancia biológica esencial, dado que *las características hereditarias tienen su base química en el DNA*: un **gen** es un segmento de una molécula de DNA muy larga. El DNA se encuentra casi con exclusividad en el núcleo celular, mientras que el RNA es sintetizado allí y luego transportado al citoplasma. En la síntesis del RNA, el DNA entrega su información a las moléculas de RNA a través de un proceso denominado **transcripción** (lat. *transcriptio*, transcripción). Las moléculas de RNA intervienen en forma determinante en la síntesis proteica citoplasmática, por lo que la información se transfiere mediante un proceso denominado **traducción**:



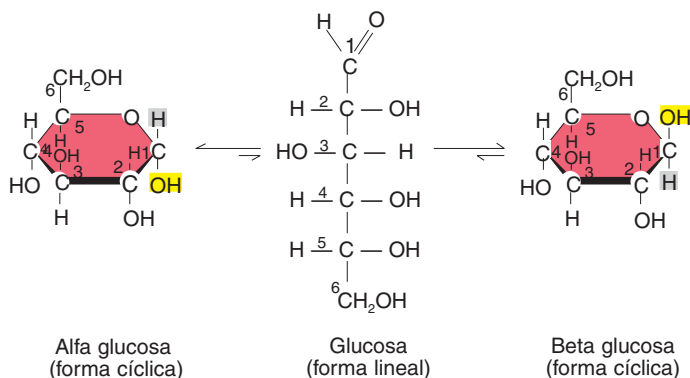
**Composición química.** El DNA y el RNA se componen de cadenas de **ácido fosfórico** y **moléculas de pentosa**, a las cuales se adosan **bases nitrogenadas** (fig. 1-17). La pentosa del DNA es la **desoxirribosa**, mientras que la del RNA es la **ribosa**. Las bases son las purinas **adenina (A)** y **guanina (G)**, y las pirimidinas **citocina (C)** y **timina (T)**, si bien en el RNA la timina es reemplazada por **uracilo (U)**.

Las macromoléculas de ácido nucleico están formadas por **nucleótidos**, cada uno compuesto por una base nitrogenada + pentosa + ácido fosfórico. Por ejemplo, el

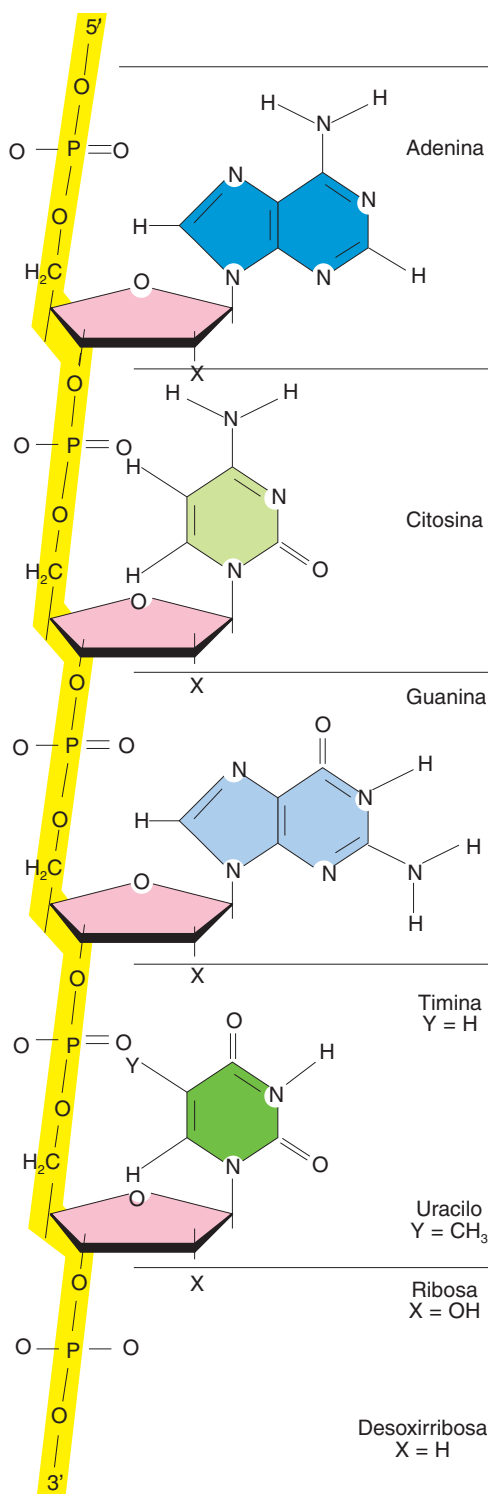


**Fig. 1-15.** Dibujo que muestra las **estructuras de algunos monosacáridos importantes.**

**Fig. 1-16.** Las **pentosas y hexosas** pueden presentar **forma lineal o cíclica**. Se muestra como ejemplo la hexosa glucosa, que en su forma cíclica puede aparecer como **alfa glucosa** o como **beta glucosa**.



**Fig. 1-17.** Sección de una hipotética cadena de ácidos nucleicos. Se observan 4 nucleótidos y el encadenamiento característico mediante enlaces fosfato-diéster entre las moléculas alternantes de fosfato y pentosas. (Según De Robertis, Saez y De Robertis.)



nucleótido monofosfato de adenosina (AMP) está formado por adenina + pentosa + fosfato. En conjunto, la base + la pentosa componen una unidad denominada **nucleósido**, cuyo nombre depende de la base en cuestión. Así, la adenosina contiene adenina y ribosa. Si además se adosa

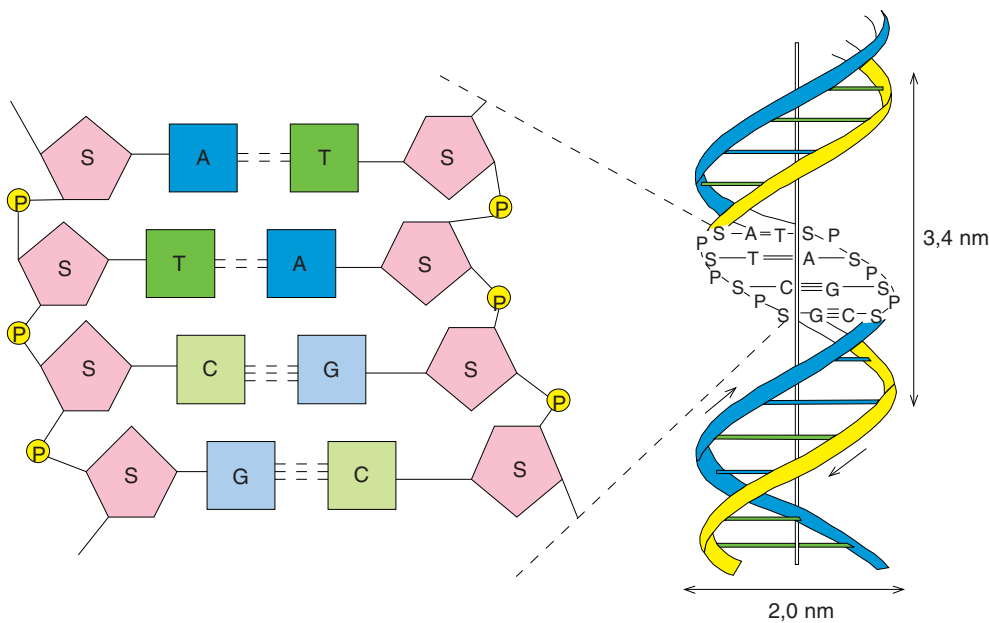
una molécula de fosfato, se emplea la designación difosfato de adenosina (ADP); de modo similar, el trifosfato de adenosina (ATP) es un compuesto que contiene 3 moléculas de fosfato en hilera. Denominaciones semejantes se aplican a los demás nucleósidos, por ejemplo GTP. Si la pentosa que interviene es la desoxirribosa, de agrega una d minúscula adelante, dATP.

Los ácidos nucleicos son *polímeros lineales de nucleótidos*, unidos mediante enlaces fosfato-diéster (fig. 1-17) entre el grupo fosfato del átomo de carbono 5' de una molécula de pentosa y el grupo hidroxilo del átomo de carbono 3' de una molécula de pentosa adyacente. Así, la cadena de polinucleótidos tiene una *dirección definida*, dado que un extremo de la cadena se denomina **extremo 5'**, con un grupo fosfato libre adosado al átomo de carbono 5', mientras que el otro extremo de la cadena se denomina **extremo 3'**, con un grupo OH libre adosado al átomo de carbono 3'. Se puede considerar que la molécula de ácido nucleico tiene una columna vertebral de moléculas de fosfato y pentosa alternadas, en la que las bases nitrogenadas se adosan a las moléculas de pentosa de la columna.

*Toda la información genética del organismo está codificada en la secuencia lineal de las cuatro bases.* Un alfabeto de cuatro letras (A, T, C, G) codifica la estructura primaria de todas las proteínas, es decir, la secuencia en que se deben encadenar los 21 aminoácidos que la componen. El esclarecimiento de este **código genético** comenzó después de que se descubriera la estructura del DNA. A continuación se presenta someramente la estructura del DNA y la relación con la síntesis proteica, si bien esto se analizará con mayor detalle en los capítulos 3 y 4.

**Estructura del DNA.** El DNA se compone de moléculas muy largas, por lo que tienen un peso molecular muy elevado. Las colibacterias poseen una única molécula circular de DNA, de 1,4 mm de largo, con peso molecular aproximado de  $2,6 \times 10^9$ . La cantidad de DNA en las células eucariotas, puede ser varios miles de veces mayor y en una única célula humana, el contenido de DNA presenta una longitud total de alrededor de 1 m.

En 1953, Watson y Crick propusieron una hipótesis para la estructura del DNA, que a la vez explicaba sus propiedades químicas y biológicas. En la actualidad, este **modelo de Watson-Crick** es aceptado universalmente y presenta la siguiente estructura para el DNA (fig. 1-18): la molécula de DNA es una espiral bicatenaria, una *doble hélice*, como una escalera de caracol. Los parantes de la escalera son los dos cordones, cada uno formado por



**Fig. 1-18.** El modelo de Watson y Crick para la estructura del DNA. A = adenina; C = citosina; G = guanina; T = timina; P = fosfato; S = desoxirribosa. (Según Harper.)

una cadena de polinucleótidos, enrollados entre sí en sentido dextrógiro. Los escalones de la escalera se componen de las bases nitrogenadas, apareadas de manera tal, que una *base purínica siempre se une a una base pirimidínica*, es decir, A-T o C-G. Las dos cadenas de nucleótidos se mantienen entonces unidas mediante los pares de bases que, a su vez, se unen a través de enlaces de hidrógeno, de los que se forman dos entre A y T y tres entre C y G. Un giro completo de la doble espiral corresponde a 10 monómeros de nucleótidos y los 10 pares de bases se disponen en sentido perpendicular a la columna de pentosas y ácido fosfórico, con una distancia de 0,34 nm entre cada par de bases y un total de 3,4 nm por cada giro completo de la espiral. Sobre la base de los modelos espaciales del DNA se puede establecer que la doble espiral tiene un *diámetro promedio de 2,0 nm*. Además, se forman dos surcos, uno mayor y más profundo, y otro menor y más aplanado.

Es importante destacar que las dos dobles hélices de DNA transcurren en direcciones opuestas, son *antiparalelas*, es decir, una presenta sentido 5'-3', mientras que la otra tiene sentido 3'-5'.

La *secuencia de bases de una de las cadenas de nucleótidos puede variar*, pero en la cadena opuesta la secuencia debe ser *complementaria*, dado que, como se vio antes, el apareamiento de las bases es complementario (AT o CG).

Esta complementariedad tiene gran importancia para el mecanismo por el cual la molécula de DNA se duplica o **replica**. Este proceso se produce antes de la división celular, dado que las dos *células creadas*

*reciben exactamente el mismo contenido de DNA y, en consecuencia, de genes, que la célula madre*. En la replicación se separan las dos hebras de DNA a lo largo, ya que se abren los enlaces de hidrógeno y cada hebra forma una nueva pareja (mediante complejos procesos enzimáticos que se verán más adelante) a partir de bases complementarias presentes en el material circundante (fig. 1-19). Por lo tanto, la replicación es *semiconservadora*, es decir, la mitad de la molécula original (una hebra) se conserva en cada molécula hija.

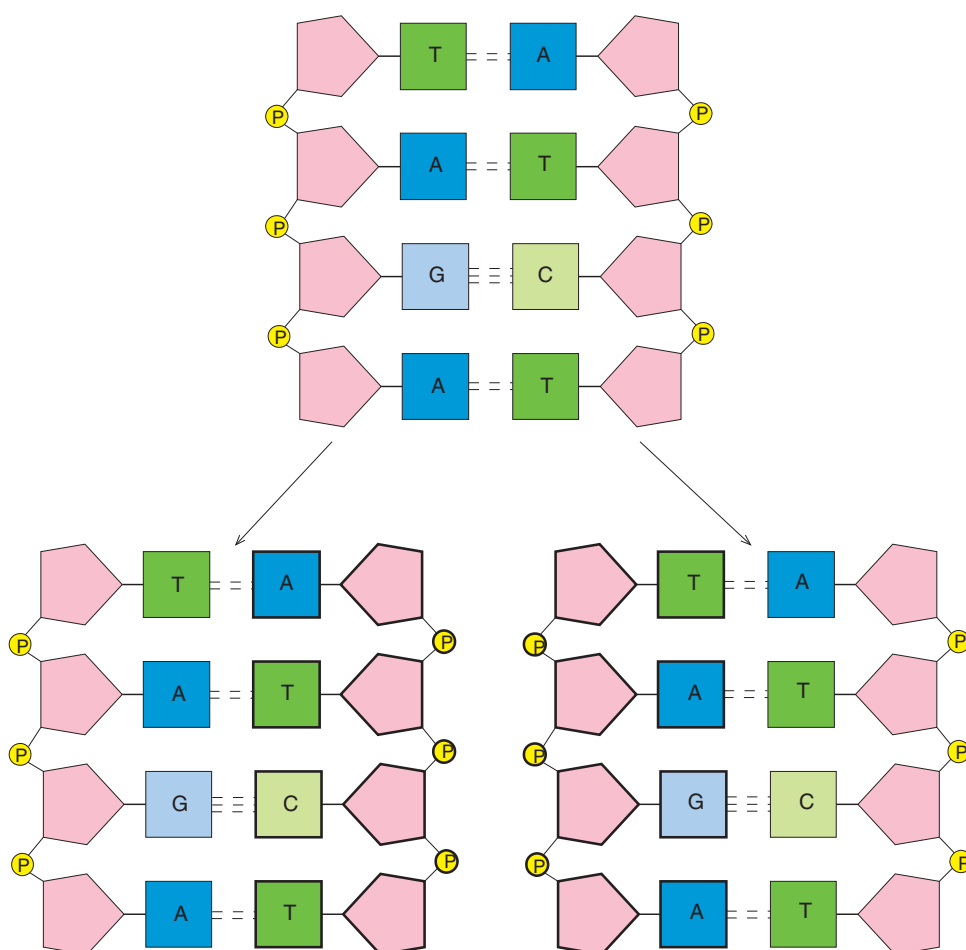
**Estructura del RNA.** A diferencia del DNA, las moléculas de RNA son *monocatenarias*, dado que sólo en casos excepcionales (véase RNA de transferencia, más adelante) se forman pares de enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas, como consecuencia de la creación de asas en la hebra de nucleótidos (pares AU o CG).

Existen 3 tipos principales de RNA: el **RNA mensajero**, o **mRNA**, el **RNA de transporte o de transferencia**, o **tRNA**, y el **RNA ribosómico** o **rRNA**. Los tres intervienen en la síntesis de proteínas en el citoplasma celular; esto se verá con mayor detalle en el capítulo 3.

Los tres tipos de RNA se sintetizan en el núcleo celular a través de un proceso denominado **transcripción**, como se vio antes. De modo semejante a la replicación del DNA se separan las dos hebras de DNA y ahora se sintetiza, sobre la base de una hebra de DNA como molde, una única hebra larga de RNA, según el principio de apareamiento de bases complementarias y, *en consecuencia, la hebra sintetizada es complementaria a la hebra de DNA*. En realidad esto significa que la secuencia



**Fig. 1-19.** Representación esquemática del mecanismo de replicación del DNA. Las dos cadenas recién formadas de nucleótidos se indican con línea gruesa en la parte inferior de la figura. (Según Kornberg.)



de nucleótidos de la hebra de RNA sintetizada es idéntica a la secuencia de la hebra de DNA *no* transcrita (si se deja de lado que en la hebra de RNA aparece U en lugar de T, dado que el RNA contiene la base uracilo en lugar de timina). Además, el RNA transcrito y la hebra singular idéntica de DNA no transcrita presentan el mismo sentido 5'-3'. En consecuencia, por convención, se ha establecido definir la secuencia de nucleótidos de un gen de una doble hebra de DNA como aquella que se encuentra en la hebra singular de DNA no transcrita. Por lo tanto, ésta se denomina **hebra codificadora**, mientras que la hebra transcrita se denomina **hebra patrón**.

**El código genético.** Como se vio antes, la información genética del DNA está codificada de acuerdo con las variaciones de la secuencia de las 4 bases, bajo la forma de un *alfabeto de cuatro letras* (A, C, G, T). Este alfabeto se emplea para escribir *palabras de sólo tres letras*, dado que una serie de tres nucleótidos a lo largo de la hebra de DNA, o **grupo de tres bases**,

**triplete** (ing. "triplet") o **codón**, codifica un aminoácido determinado para una proteína (p. ej., GGA para el aminoácido glicina). Así, a lo largo de la hebra de DNA se suceden los grupos de tres bases, que codifican aminoácido tras aminoácidos en secuencia. Este **código genético** se copia en el proceso de transcripción, dado que la molécula de mRNA formada, que recibe la información sobre la secuencia de aminoácidos, presentará una secuencia complementaria de grupos de tres bases, complementaria a la hebra patrón del DNA y será, por lo tanto, idéntica a la hebra codificadora. En consecuencia, los grupos de tres bases de la molécula de mRNA contendrán la misma secuencia de codones que la hebra codificadora. Esta secuencia se "traduce" en el proceso de **traducción** de la síntesis proteica en el citoplasma, como se verá en el capítulo 3.

De lo anterior se comprende que un **gen** es una *parte de la molécula de DNA, que codifica una molécula funcional de RNA*. La molécula de RNA puede codificar la

síntesis de una determinada cadena polipeptídica (mRNA), en cuyo caso el gen se denomina **gen estructural**, o ser una molé-

cula de tRNA, rRNA, snRNA o scRNA (snRNA y scRNA son pequeñas moléculas de RNA que se estudian en el capítulo 4).

### Cuestionario sobre generalidades de la célula

1. ¿Qué expresa la teoría celular?
2. ¿Cómo se denominan los cuatro tejidos fundamentales?
3. ¿Qué se entiende por organelas?
4. ¿Cuál es la principal diferencia entre células procariotas y eucariotas?
5. ¿Dentro de qué intervalo (en  $\mu\text{m}$ ) se ubica el tamaño de la mayoría de las células?
6. Las células se pueden caracterizar como organismos vivos, en gran parte, debido sus propiedades fisiológicas. ¿Por ejemplo, cuáles?
7. ¿Qué propiedades de la molécula de agua le permiten ser un solvente óptimo para distintas sustancias biológicas?
8. ¿Cómo se denominan los ácidos que componen las proteínas?
9. ¿Cuáles son las características de los aminoácidos?
10. ¿Cómo se denomina el enlace químico que une a los aminoácidos para formar largas cadenas proteicas?
11. ¿Qué se entiende por estructura primaria de una proteína?
12. ¿Qué determina la conformación de una proteína?
13. ¿Qué enlaces químicos estabilizan la conformación de una proteína?
14. ¿Cuál es la propiedad común a todos los lípidos?
15. ¿Qué tipos de lípidos intervienen como componentes esenciales de las membranas celulares?
16. ¿Qué dos pentosas tienen gran importancia biológica?
17. ¿Cómo se denominan las cuatro bases nitrogenadas que componen el DNA y el RNA?
18. ¿Cómo se denominan las dos hebras de una molécula de DNA que se transcriben en la transcripción?
19. ¿Qué se entiende por codón?
20. ¿Cómo se puede definir un gen?

### Lecturas adicionales sugeridas

- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*, 3<sup>a</sup> ed. Garland Publishing, Inc., Nueva York y Londres, 1994.
- Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Essential Cell Biology. An Introduction to the Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, Inc. Nueva York y Londres, 1998.
- Ford BJ. The earliest views. *Sci Amer*. Abril 1998;42-45.
- Godtfredsen E. *Medicinens Historie*, 3<sup>a</sup> ed. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busk, Copenhagen, 1973.
- Nørby S. Aminosyrer og nomenklaturigen igen. *Ugeskr Laeger*. 1998;160: 4435.
- Rehfeld JF. Molekulaerbiologi. *Ugeskr Laeger*. 1994;156:5096-97.
- Rennie J. DNA's new twists. *Sci Amer*. Marzo 1993;88-96.
- Robertson MP, Ellington AD. How to make a nucleotide. *Nature*. 1998;395: 223-225.
- Suhr-Jessen P, Rasmussen L. *Basisbog i Cellebiologi*, 2<sup>a</sup> ed. Gad, Copenhagen, 1995.
- Thomas PJ, Qu B-H, Pedersen PL. Defective protein folding as a basis of human disease. *TIBS*. 1995;20:456-459.
- Welch GR: T.H. Huxley and the "Protoplasmic theory of life": 100 years later. *TIBS*. 1995;20:481-85.