

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 *estudio del tejido*, y se refiere al análisis de la composición microscópica y las respectivas funciones de los organismos pluricelulares. Las primeras investigaciones histológicas fueron posibles a partir del año 1600, cuando se incorporó el recientemente inventado microscopio “simple” (una sola lente) a los estudios anatómicos. La **anatomía**, es decir el *estudio de la forma y la estructura de los organismos vivos*, comienza entonces a clasificarse 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 fue el *fundador de la histología*, y su nombre aún está ligado a varias estructuras histológicas. En 1665, Hooke descubrió que el tejido vegetal está compuesto por pequeñas cámaras o celdillas, a las que denominó **células** (lat. *cella*, pequeña habitación, celda o cámara), mientras que el núcleo celular o **núcleo** (lat. original *nuculeus*, semilla de la nuez pequeña *nícula*; gr. *karyon*) recién se descubrió poco después de la introducción de los microscopios compuestos mejorados (varias lentes), alrededor de 1830. Este adelanto técnico pronto condujo 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. Por esta teoría, se reconoce que la célula es el elemento fundamental del organismo, al que, en última instancia, deben referirse todos los procesos vitales, y que las plantas y los animales son agrupaciones de estas unidades vivas potencialmente independientes. El estudio de la célula o **citología** (gr. *kytos*, espacio hueco o celda) pronto se transformó en una importante rama de la investigación microscópica y 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 lo expresó en la famosa teoría **omnis cellula e cellula** (toda célula se origina de otra célula). Otra importante generalización de la misma época fue la concepción, aún actual, de que sólo existen *4 tejidos animales fundamentales*, a saber, **tejido epitelial**, **tejido conectivo**, **tejido**

muscular y **tejido nervioso**, cada uno de los cuales presenta gran cantidad de subtipos derivados, por ejemplo sangre y tejidos linfoides.

Se forman **tejidos** cuando las células, por lo general de distinto tipo (especialización), se agrupan para llevar a cabo determinadas funciones. Además de las células, el tejido se compone de una **matriz extracelular**, producida por las propias células, en la que éstas se encuentran inmersas para conformar una organización estructural característica de cada tejido. Los **órganos** son unidades funcionales mayores, compuestas por distintos tipos de tejido, por ejemplo, el hígado y el bazo. Los **sistemas orgánicos** comprenden varios órganos con funciones relacionadas, por ejemplo, el sistema respiratorio compuesto por la nariz, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones. Por último, los **sistemas difusos** se definen como grupos celulares con funciones relacionadas pero de localización difusa en varios órganos distintos, por ejemplo, el sistema inmunitario. Si bien por su etimología la palabra histología significa estudio de los tejidos, la asignatura *histología incluye*, además, la estructura de las células de los tejidos y la conformación 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**, también conocida como anatomía microscópica.

Diversos adelantos técnicos han implicado un desarrollo casi explosivo de la investigación histológica. En el Capítulo 2 se tratarán estas técnicas, entre ellas, la microscopía electrónica, la radioautografía, el fraccionamiento celular, la inmunohistoquímica y la tecnología genética con hibridación in situ. Aquí sólo se dirá que su aplicación ha representado una total revolución de los conocimientos y la comprensión de la estructura y la función más minuciosas a nivel molecular. Mientras que con preferencia puede considerarse el término citología respecto de la estructura celular, las numerosas técnicas recientes, y en particular las aplicaciones combinadas, han creado una nueva asignatura más interdisciplinaria, la **biología celular**, que integra la estructura, la bioquímica, la fisiología y la genética a nivel celular.

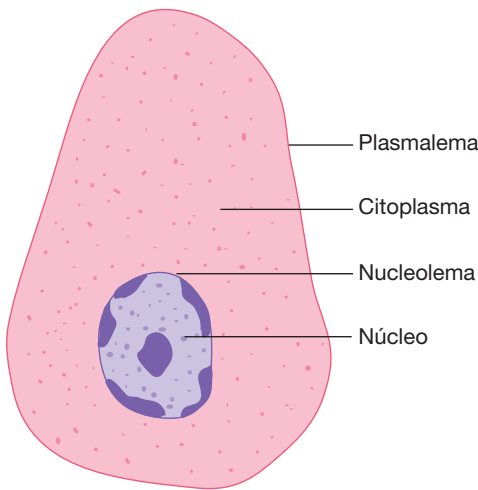


Fig. 1-1. Dibujo esquemático de una célula.

En gran parte debido a este reciente desarrollo en la fase investigativa, la histología ocupa un lugar central en la educación y la investigación médicas. Al explicar las interrelaciones entre la estructura y la composición molecular de las células, los tejidos y 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 explicarán 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), y la **célula** es la *mínima porción de protoplasma que posee existencia independiente*. Los organismos animales más simples, los **protozoos** (gr. *zoon*, animal), están formados por una única célula, mientras que todos los demás animales pertenecen a los organismos multicelulares o **metazoos** (gr. *meta*, posterior; los metazoos aparecieron con posterioridad a los protozoos en la historia de la evolución) y pueden ser considerados 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 orgánulos e inclusiones. Se considera a los **orgánulos** como los pequeños órganos internos de la célula. Son unidades de protoplasma especializado, a cargo de funciones celulares específicas. Algunos ejemplos de orgánulos citoplasmáticos son las mitocondrias (producción de energía), el ergastoplasma (síntesis de proteínas) y el aparato de Golgi (depósito de sustancias de secreción), mientras que el nucleolo (cuerpo nuclear) es un orgánulo nuclear (Fig. 1-2). Las **inclusiones** son componentes celulares

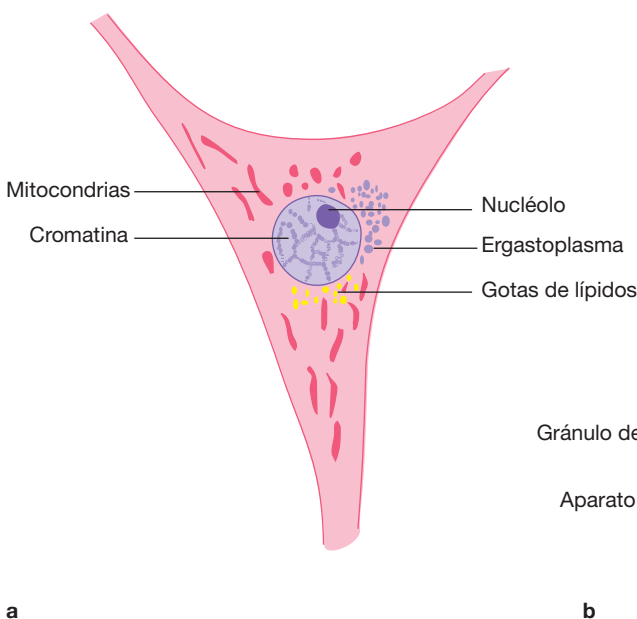


Fig. 1-2. Ejemplos de orgánulos e inclusiones. **a** es un fibroblasto (célula de tejido conectivo) y **b** es una célula secretora pancreática. (Según Giese).

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 las arqueas (gr. *archaios*, antiguo, original), que son células

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

prescindibles, y a menudo temporarios, que pueden ser sintetizados por la propia célula o ser captados del medio circundante, por ejemplo, los depósitos de sustancias nutritivas y pigmentos.

El resto del citoplasma, que rodea los orgánulos y las inclusiones, aparece poco 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 implica 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 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 longitud superior a un metro) a través de las cuales logran establecer 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).

Pero la forma de las células no se debe sólo a 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, la forma aparece afectada por la presión ejercida por las células circundantes, igual que en las burbujas de jabón. En consecuencia, adoptan una 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). *En promedio, el tamaño de la mayoría de las células varía entre 10-60 μm* ($1 \mu\text{m} = 1/1000 \text{ mm}$, véanse el Cuadro 1-1 y la 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 hay ninguna relación entre el tamaño de un animal y el de sus células.*

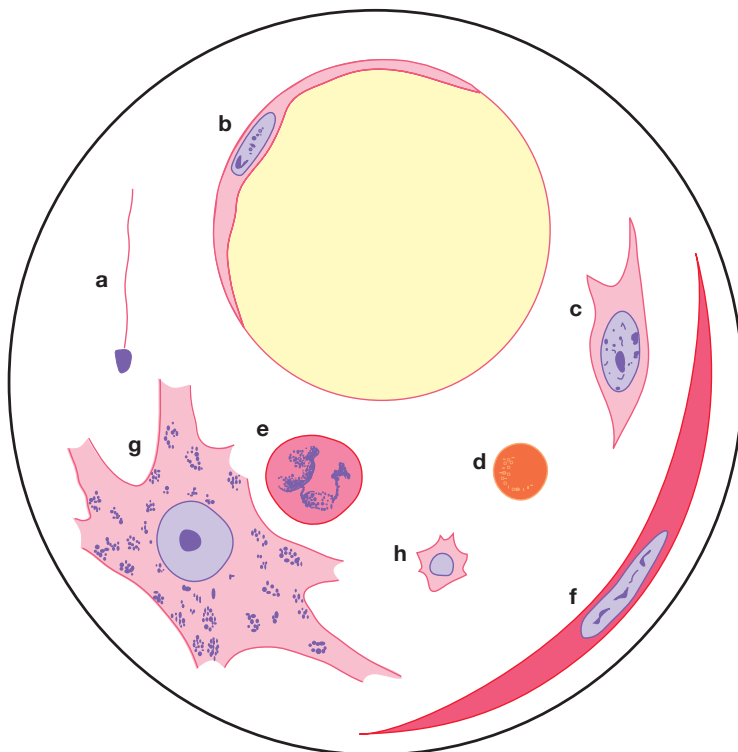


Fig. 1-3. Dibujo esquemático que ilustra la **variación de las células en cuanto a forma y tamaño**. Todas las células están dibujadas con el mismo aumento ($\times 900$). La circunferencia exterior corresponde al tamaño de un oocito (célula huevo) humano maduro. Dentro del círculo se distinguen: **a**, 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 brevemente algunas de estas propiedades fisiológicas (es decir, funcionales normales) o “expresiones vitales”. En un organismo animal pluricelular hay una considerable especialización de los distintos tipos celulares, lo cual implica que no todas estas propiedades están presentes en todas las células. Por lo tanto, el elevado nivel de desarrollo de una función en 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 en forma de secreción.

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

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

Irritabilidad. Es la *capacidad de una 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 acentuada 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 característica especial de las células musculares.

Reproducción. Las células poseen la capacidad de renovarse por crecimiento y división. El *crecimiento celular* presupone la síntesis de una mayor cantidad de sustancia celular, mientras que mediante la división celular se generan células nuevas por partición de las ya existentes.

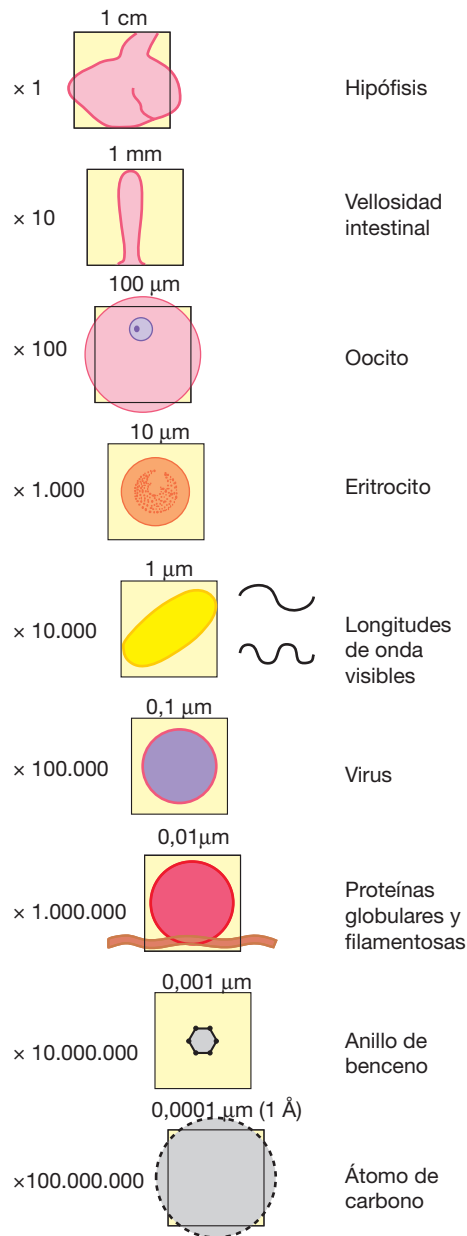


Fig. 1-4. Dibujo esquemático que orienta al lector sobre la **relación de los tamaños en biología**. (Según Garven).

	1 mm	= 10 ³ μm = 10 ⁶ nm = 10 ⁷ Å
10 ⁻³ mm =	1 μm	= 10 ³ nm = 10 ⁴ Å
10 ⁻⁶ mm = 10 ⁻³ μm =	1 nm	= 10 Å
10 ⁻⁷ mm = 10 ⁻⁴ μm = 10 ⁻¹ nm =	1 Å	
μm = micrómetro		nm = nanómetro
		Å = Ångström

Cuadro 1-1. **Unidades de longitud utilizadas en histología.**

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 introductorio, se describirán sintéticamente las propiedades químicas más básicas de la célula, a modo de breve presentación de las relaciones biológicas celulares y moleculares más complejas que se verán más adelante.

Los componentes químicos de la célula pueden clasificarse 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. La mayor parte de la célula es agua, que 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 (véase el Recuadro).

La polaridad de las moléculas de agua permite que penetre con facilidad 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, lo cual produce una fuerte disminución de la atracción entre ellos. 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 relativa negativa, y los átomos de hidrógeno, con carga relativa positiva, de las moléculas adyacentes). Por lo tanto, en todo momento, cada molécula de agua forma 4 enlaces de hidrógeno con las moléculas vecinas de agua en estado líquido. Así se crea un reticulado tridimensional de moléculas de agua en estado dinámico, dado que los enlaces de hidrógeno se rompen y se forman constantemente a gran velocidad, pero a la vez con gran fuerza de unión. En consecuencia, las sustancias no polares, que carecen de sitios con carga, no pueden adosarse al reticulado de las moléculas de agua, por lo que no se disuelven. En cambio, si 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 de agua” puede abrirse y rodear la molécula polar. Los compuestos solubles en agua, por ejemplo las sustancias polares, también

se denominan **hidrófilos** (gr. *hydro*, agua; *filein*, amor), mientras que las sustancias no polares insolubles se denominan **hidrófobas** (gr. *fobos*, temor). Si hay gran cantidad de sustancias no polares, hidrófobas, en agua, las moléculas presionadas intentarán unirse y formar esferas para disminuir la superficie en contacto con el agua. Este fenómeno se denomina **atracción hidrófoba o no polar** y 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**. Al dejar 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 fácilmente enlaces de 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 intensa 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 de hidrógeno, antes de que comience a aumentar 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 sus moléculas. Por último, no debe olvidarse que las moléculas de agua intervienen directamente como reactivos 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 iónicas intracelulares difieren de las del líquido extracelular. Es especialmente característico que la célula posea 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. 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 se secretan en la

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 genera así una carga eléctrica. Si el átomo libera uno o más electrones, se forma un catión con carga positiva, por ejemplo Na^+ , debido al exceso de protones con carga positiva en el núcleo respecto de 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 Cl^- , en este caso debido al exceso de electrones negativos respecto de los protones positivos. Por ejemplo, en condiciones adecuadas, un ion sodio cede con facilidad el único electrón a un átomo de cloro para formar los iones Na^+ y Cl^- . La carga opuesta de los dos iones produce una atracción, un enlace electrostático o ionógeno que los mantiene unidos para dar NaCl en estado sólido. Las uniones electrostáticas constituyen 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 fácilmente en un medio acuoso y se disuelven para formar iones *libres*.

Enlaces covalentes. Mientras que en la formación de uniones electrostáticas se ceden y se captan electrones, para crear enlaces covalentes los átomos *comparten* electrones. El ejemplo más simple lo representa la formación de hidrógeno molecular, H_2 , a partir de dos átomos del elemento. Si dos átomos de hidrógeno se acercan lo suficiente, el resultado puede ser que los electrones únicos provenientes de cada átomo de hidrógeno se unan para formar en conjunto una nueva órbita electrónica con dos electrones, que rodea ambos átomos.

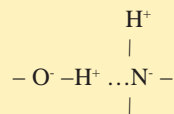
Dado que esta órbita electrónica interna está completa, es estable desde el punto de vista energético, y los átomos de hidrógeno quedan unidos, es decir, se produce un enlace covalente. La fuerza de los enlaces covalentes es muy variable; pero por lo general son relativamente estables (se requieren alrededor 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 representa con dos puntos (H:H) o con un guion 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 4 enlaces covalentes distintos (dado que tiene 4 electrones no apareados en la órbita electrónica externa, que puede completarse hasta alcanzar un nivel de energía estable por formación de cuatro enlaces covalentes). En consecuencia, los átomos de carbono pueden unirse 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 común un compuesto que presente un enlace con hidrógeno, dos con oxígeno, 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. Esto produce una carga negativa sobre el átomo en cuestión, mientras que, en cambio, el átomo que prescinde 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 extremos relativos positivo y negativo se denominan *no polares* o *apolares*.

Como se verá más adelante, la aparición de enlaces polares y no polares juega un papel muy importante en el contexto biológico. Por ejemplo, las notables propiedades biológicas

del agua se deben a que su molécula es muy polar. 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, la ubicación de los átomos de hidrógeno es asimétrica respecto del átomo de oxígeno, es decir, están localizados hacia un lado de este último, la totalidad de la molécula de agua presenta un extremo positivo y uno negativo. Se observa una distribución no equitativa en los pares de electrones compartidos de los enlaces covalentes entre átomos de hidrógeno y de oxígeno, nitrógeno y azufre. Las zonas de una molécula de mayor tamaño, en la que se encuentran grupos -OH, -NH o -SH, contribuyen a transformar estas zonas en polares. 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 en forma moderadamente desigual.

Los **enlaces de hidrógeno** se producen cuando *átomos de hidrógeno con positividad relativa* (como consecuencia de compartir electrones en forma no equitativa [polaridad] 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 representa en las fórmulas de los compuestos mediante una línea de puntos:



Nótese que en la formación de un enlace de hidrógeno no se produce intercambio de electrones (como en las uniones electrostáticas) ni se comparten 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 misma molécula o entre moléculas distintas, por lo que la fuerza conjunta de los enlaces de hidrógeno es capaz

de estabilizar la estructura tridimensional de complicadas moléculas como proteínas y ácidos nucleicos. Los enlaces de hidrógeno se rompen con mucha mayor facilidad que los enlaces covalentes debido a su fuerza mucho menor, en especial cuando hay aumento de la temperatura. Ya a 50-60 °C se separan los enlaces de hidrógeno de la mayor parte de las moléculas biológicas y a 100 °C desaparecen casi por completo. La principal causa de la desnaturalización de las proteínas y la consiguiente pérdida de sus propiedades biológicas (p. ej., la inactivación de las enzimas) con el calentamiento es precisamente la rotura de los enlaces de hidrógeno y lo mismo es cierto para 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 la generación de desequilibrios transitorios y aleatorios cuando se comparten los electrones de un enlace covalente* (es independiente de la distribución equitativa o no del par de electrones en el enlace covalente). Esto produce 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 total 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 la distancia óptima entre dos átomos es débil (sólo se requieren 4 kJ/mol para romperla), el efecto conjunto de las fuerzas de van der Waals tiene gran importancia, junto con las demás formas de unión, para estabilizar la conformación tridimensional de una molécula.

forma de enzimas digestivas o anticuerpos; otras actúan como sustancias señal, por ejemplo hormonas. Las proteínas tienen especial importancia en el **metabolismo** celular (gr. *metabole*, transformación), que comprende 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 los orgánulos) o estar ubicadas 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 6000 y muchos millones. Todas las proteínas de todas las especies, desde las bacterias hasta el ser humano, 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 incorporarlos como proteínas a través de la alimentación. Éstas son degradadas en el tracto digestivo a aminoácidos libres que se absorben y llegan a las células de todo el organismo por vía hemática. 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 **fondo común de aminoácidos**, que suministra aminoácidos para la síntesis de nuevas proteínas.

Todos los **aminoácidos** se caracterizan por contener un **grupo amino** (NH_2) y un **grupo carboxilo** (COOH), por lo que las proteínas poseen nitrógeno (todas contienen carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno; algunas también poseen 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 específica 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 (Figs. 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 contiene sólo dos aminoácidos, se denomina **dipéptido**; si contiene 3, **tripéptido**; y si posee más de 3, **polipéptido**. Una proteína se compone de una cadena polipeptídica o más y cada cadena puede contener desde unos pocos a miles de aminoácidos. 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 COOH libre en el otro extremo, denominado terminal carboxilo o **terminal C**. Por convención se estableció que una cadena polipeptídica comienza en el 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 isoelectrico**.

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 presenta ninguna actividad biológica. Aunque la secuencia de aminoácidos o la estructura primaria establecen la conformación, en algunos casos pueden aparecer diferencias menores en la secuencia sin que se altere la función de la proteína. Un ejemplo característico lo constituye la molécula de insulina, cuya secuencia de aminoácidos difiere en varios sitios entre 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. Un ejemplo es la patología denominada **anemia de células falciformes o drepanocitosis**, donde sólo un aminoácido de

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



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

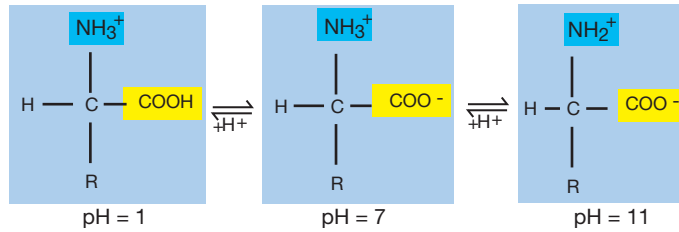
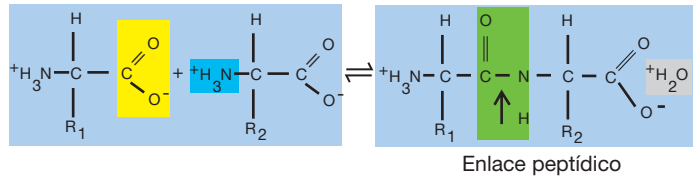


Fig. 1-7. **Formación de un enlace peptídico.**



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 de hoz de los eritrocitos que, a su vez, produce la obstrucción de los vasos pequeños. Además, se produce anemia (“carencia de sangre”) como consecuencia de la rotura de los glóbulos rojos anormales.

La *conformación tridimensional se divide a su vez en estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria*, que se forman debido al plegamiento de la cadena polipeptídica, según características determinadas por la secuencia de aminoácidos.

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

En casos aislados una proteína se compone exclusivamente de hélices alfa o láminas beta. Esto ocurre, por ejemplo, en la proteína **queratina alfa** (exclusivamente hélices alfa), que se encuentra en la epidermis, el cabello y las uñas. Del mismo modo, la proteína de la seda **fibroína** se compone sólo de láminas beta. Ambos tipos de proteínas son ejemplos de las denominadas proteínas fibrilares o **fibroproteínas**, que se caracterizan por

formar largas fibras en las que predomina un tipo determinado de estructura proteica secundaria.

No obstante, la mayoría de las proteínas no son fibroproteínas y presentan **estructura terciaria** (Fig. 1-9) debido a que la cadena polipeptídica contiene plegamientos que determinan una estructura compacta globular (redondeada). En consecuencia, estas proteínas se denominan **proteínas globulares** y por lo general presentan sitios característicos, o **dominios**, en los cuales el plegamiento local es especialmente compacto. Los dominios pueden estar compuestos sólo por hélices alfa, sólo por láminas beta o incluso por una combinación de ambas. Por lo general, en las proteínas pequeñas sólo se encuentra un único dominio, mientras que las más grandes pueden tener más de 20. A menudo, cada dominio tiene 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 cisteína diferentes), enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. También intervienen las atracciones hidrófobas, dado que los aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas tienden a alejarse del agua del medio a través del

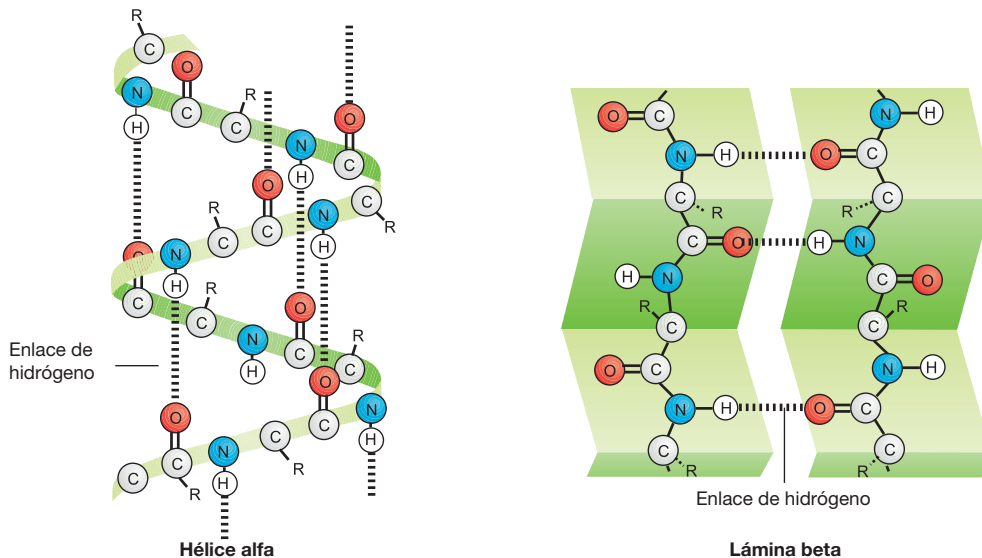


Fig. 1-8. Dibujo esquemático de la **estructura secundaria de una proteína**, que muestra la formación de una hélice alfa y una lámina beta mediante enlaces de hidrógeno.

plegamiento globular, lo que les permite “esconderse” 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 mediante 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, como se demuestra a través de acciones que afectan las fuerzas de unión; por ejemplo, la urea (que rompe los enlaces de hidrógeno), las sales (que interfieren en los enlaces electrostáticos) y el aumento moderado de la temperatura (que rompe todas las uniones débiles) alteran la conformación normal y causan la pérdida simultánea de las funciones normales. Esta modificación se denomina **desnaturalización** y en ocasiones 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 (compárese con la clara al hervir un huevo). Como se verá más adelante, tiene especial importancia *el cambio que producen la fosforilación y la acetilación en la estructura de las proteínas, con modificación de la función, lo cual permite que la proteína alterne entre estados activos e inactivos.*

Lípidos. Las grasas o 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). A su vez,

esto se debe a que los lípidos están compuestos en su totalidad, o en gran parte, por grupos no polares (cabe recordar que el enlace entre carbono e hidrógeno, C-H, es no polar). Los lípidos se encuentran en las células como *reserva energética* y como *componente estructural*, en la forma de membranas.

Triacilgliceroles. 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 triacilgliceroles son ésteres de ácidos grasos y glicerol (Fig. 1-11) y pueden hidrolizarse para dar esos 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 por lo menos uno.

Fosfolípidos. Estos compuestos son importantes componentes de la membrana celular, dado 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

Hélice alfa y lámina beta

En una **hélice alfa** la forma en espiral se estabiliza 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 de esta cadena 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 (Fig. 1-8). Puede considerarse a la hélice alfa como una estructura en forma de bastón, donde la cadena principal en espiral 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 cadenas polipeptídicas involucradas se denominan **fibras beta** y, 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 (considerada 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). En las proteínas es frecuente encontrar cantidades variables de hélices alfa y láminas beta y en la actualidad se ha establecido por convención que para dibujar las moléculas proteicas se representen las zonas de hélice alfa con espirales o cilindros, se ilustren las láminas beta como flechas planas con la punta dirigida hacia el terminal C y, por último, se señalen las cadenas de unión entre las hélices alfa y las láminas beta mediante cordones delgados (Fig. 1-9).

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

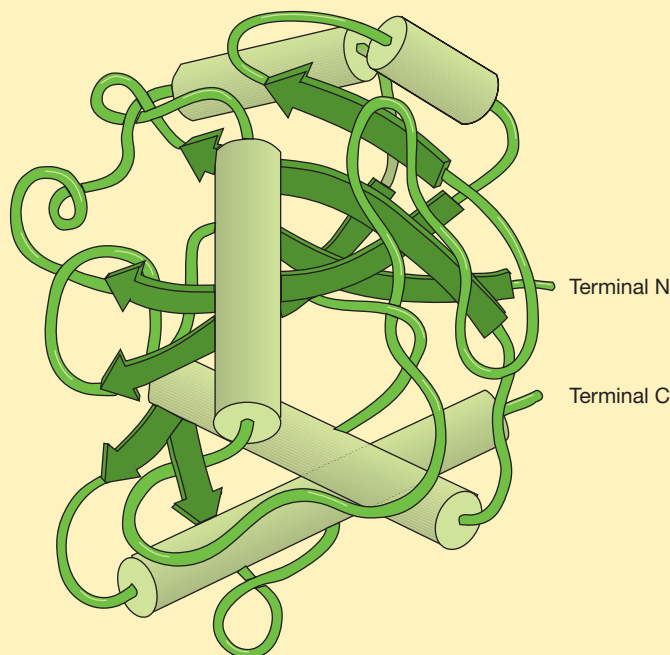


Fig. 1-9. Dibujo esquemático de una molécula de proteína según la convención establecida, por la cual las hélices alfa se representan como cilindros y las láminas beta, como flechas planas con la punta dirigida hacia el terminal C, mientras que las cadenas de unión se representan como cordones delgados.

(Fig. 1-12). Este último es responsable de conferir a los 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.

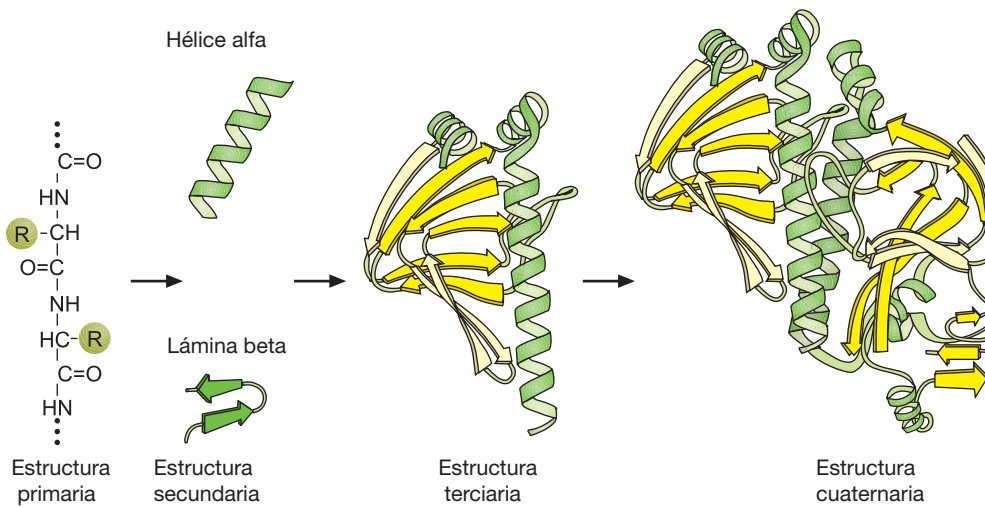


Fig. 1-10. Dibujo esquemático de una **estructura proteica**. La **estructura primaria** está formada por la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica, cuyos plegamientos conducen a la formación de hélices alfa o láminas beta, es decir, la **estructura secundaria**. Plegamientos ulteriores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

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 sexuales.

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

Hidratos de carbono. Los glúcidos o hidratos de carbono, al igual que los lípidos, tienen función de *fente de energía* y de *componente estructural* de la célula. Se clasifican en monosacáridos, disacáridos y polisacáridos, de los cuales los dos primeros a menudo se denominan **azúcares**. Son muy hidrosolubles, cristalizan y atraviesan con facilidad las membranas de diálisis (membranas de colodión o celofán, a través de cuyos poros pasan fácilmente los iones y las moléculas pequeñas), mientras que los polisacáridos no cristalizan ni atraviesan estas membranas.

Entre los **monosacáridos** importantes, se cuentan las pentosas **ribosa** y **desoxirribosa** (con 5 átomos de carbono) que componen los ácidos nucleicos (véase más adelante), y las hexosas (con

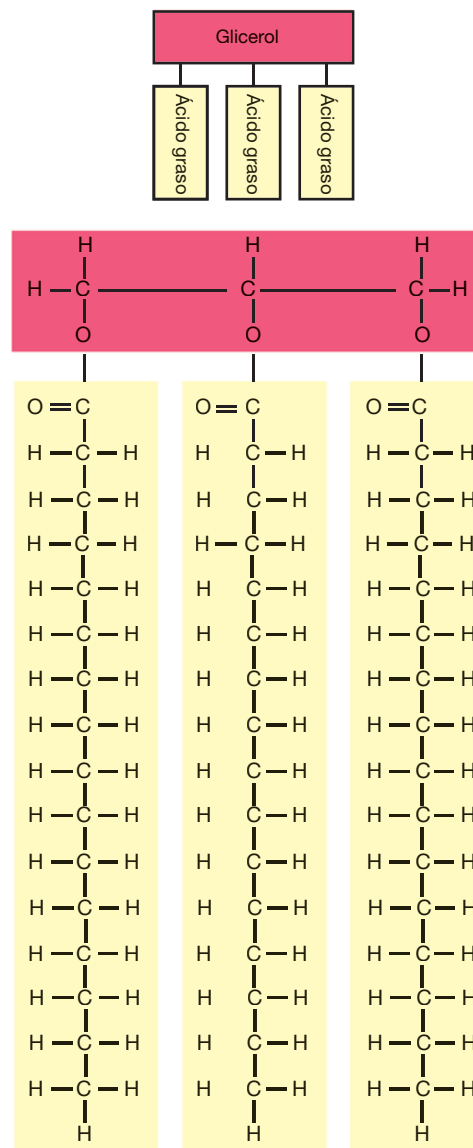
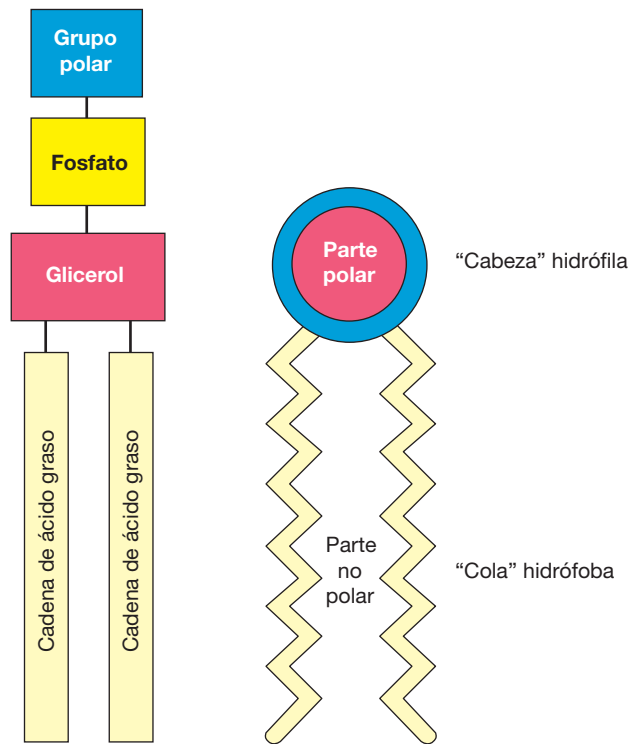


Fig. 1-11. Dibujo esquemático de la **estructura de los triacilgliceroles**.

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 (“cola” hidrófoba) y una porción polar hidrófila (“cabeza” hidrófila).



6 átomos de carbono) **glucosa**, que es la fuente de energía más importante de la célula (Fig. 1-15), **galactosa**, que forma parte del disacárido lactosa, y **fructosa**, componente de la sacarosa. Tanto las pentosas como las hexosas pueden encontrarse 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.

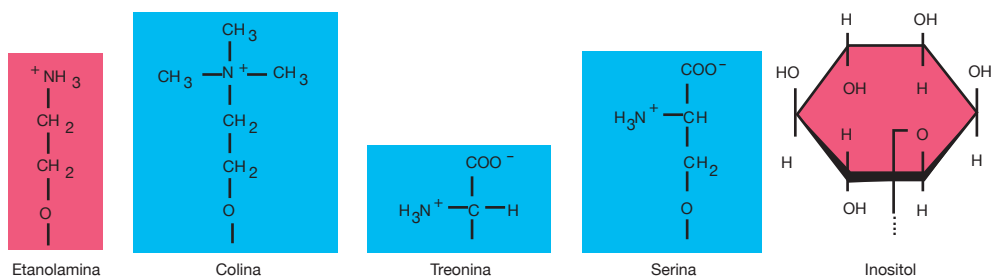
Los **disacáridos** se forman por unión de dos monosacáridos, con eliminación de una molécula de agua. Los disacáridos más importantes son el azúcar común o **sacarosa**, que se acumula en las células vegetales, y el azúcar de la leche o **lactosa**, que se sintetiza y se secreta por las células de las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

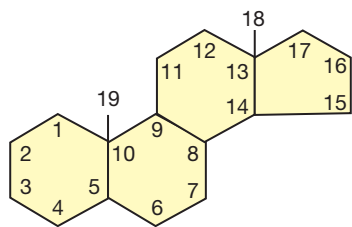
Los **polisacáridos** se forman por la unión de muchas moléculas de monosacáridos (con la correspondiente eliminación de moléculas de agua).

Por ejemplo, se acumula glucosa en 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 glucosídico 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.

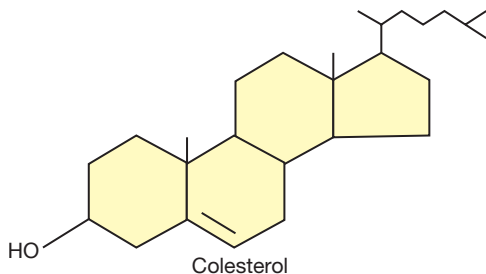
La formación de glucógeno mediante unidades de glucosa en cadena es un ejemplo de un patrón biológico muy frecuente, denominado **polimerización**. Implica que una cantidad importante de subunidades iguales o muy semejantes, los monómeros, se encadenan para formar un polímero. Este principio también se encuentra en

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





Ciclopentanoperhidrofenantreno



Colesterol

Fig. 1-14. Dibujo del ciclopentanoperhidrofenantreno y del colesterol.

muchos casos para la formación de importantes estructuras celulares y extracelulares, como se verá más adelante.

Los polisacáridos pueden formar compuestos combinados con lípidos (para dar glucolípidos) y con proteínas, denominados entonces polisacáridos complejos. Los compuestos de **proteína-polisacáridos** comprenden un grupo muy importante de sustancias, que se estudiarán más adelante. Aquí sólo 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. *deoxyribonucleic acid*) y **ácido ribonucleico** o **RNA**. Los

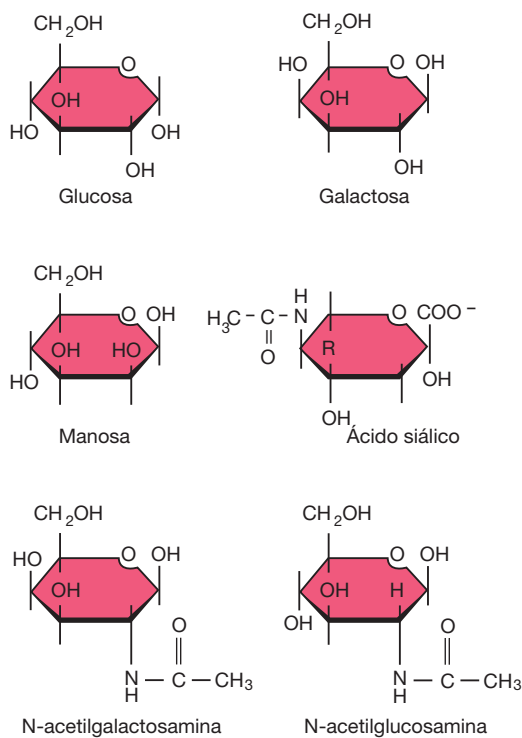
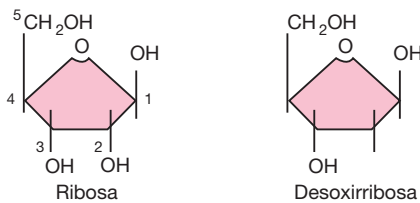


Fig. 1-15. Dibujo que muestra la **estructura de algunos monosacáridos**.

Hexosas



Pentosas

ácidos nucleicos son macromoléculas de 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,

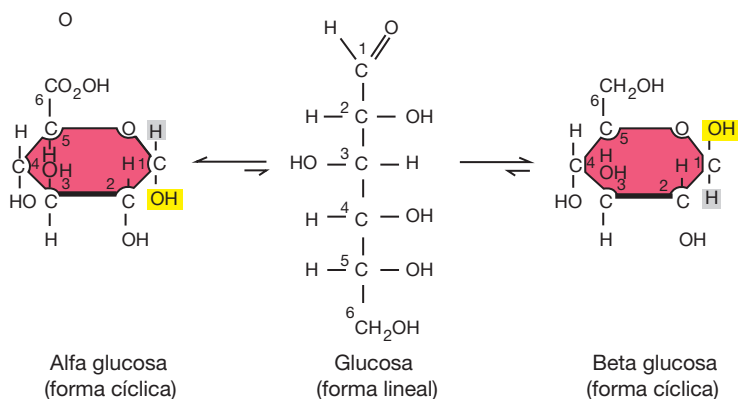
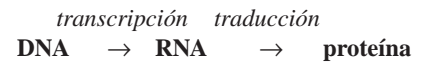


Fig. 1-16. Las **pentosas** y las **hexosas** pueden presentar **forma lineal** o **forma cíclica**. Como ejemplo, se muestra la hexosa glucosa, que en la forma cíclica puede ser alfa glucosa o beta glucosa.

mientras que el RNA es sintetizado allí y luego es 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*). Las moléculas de RNA intervienen después en forma determinante en la síntesis proteica citoplasmática, donde la información se transfiere me-

dante un proceso denominado **traducción** (lat. *translatio*, 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), respectivamente, 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 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 al AMP se añade 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, se 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'** (léase extremo cinco prima), con un grupo fosfato libre adosado al átomo de carbono 5', mientras que el otro extremo de la cadena se denomina **extremo 3'**, dado que aquí hay un grupo OH libre adosado al átomo de carbono 3'. Puede considerarse 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 deben encadenarse los 20 aminoácidos que la componen. El esclarecimiento de este **código genético** comenzó después de que se descubriera la estructura del DNA.

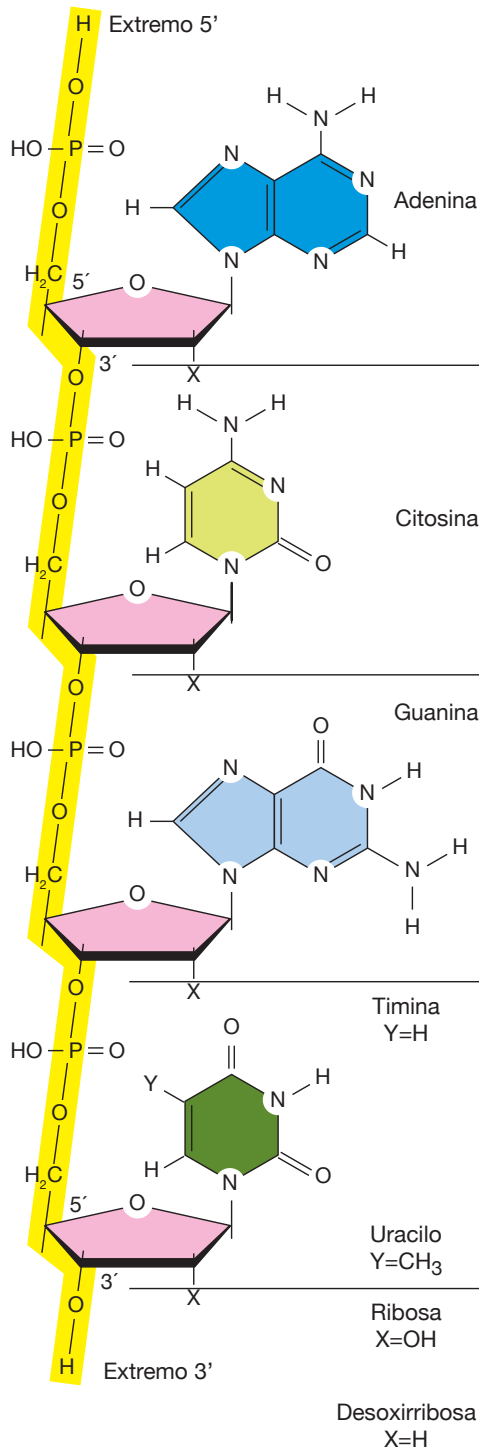


Fig. 1-17. Sección de una hipotética cadena de ácidos nucleicos. Se observan 4 nucleótidos y el encadenamiento característico mediante enlaces fosfato-diéster entre las moléculas alternantes de fosfato y pentosas. (Según De Robertis, Saez y De Robertis).

A continuación se presenta someramente la estructura del DNA y la relación con la síntesis proteica (se analizará con mayor detalle en los Capítulos 3 y 4).

Estructura del DNA. El DNA forma moléculas muy largas, por lo que tiene 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 tiene una longitud total de alrededor de 1 m.

En 1953 Watson y Crick propusieron una hipótesis para la estructura del DNA, que explicaba tanto sus propiedades químicas como biológicas. De conformidad con el **modelo de Watson-Crick**, la molécula de DNA es una espiral bicatenaria, una *doble hélice*, como una escalera de caracol (Fig. 1-18). Los parantes de la escalera son las dos hebras, cada una formada por una cadena de polinucleótidos enrollada sobre sí misma 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. Entonces, las dos cadenas de nucleótidos se mantienen 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 espiral doble corresponde a 10 monómeros de nucleótidos y los 10 pares de bases se disponen en una pila 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, puede establecerse que la espiral doble tiene un *diámetro de 2,0 nm en promedio*. Además, se forman dos surcos, uno mayor y más profundo, y otro menor y más aplanado.

Es importante destacar que las dos hélices dobles 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, 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 tiene lugar antes de la división celular para que las dos *células hijas reciban 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 a través de complejos procesos enzimáticos (se verán más adelante, en el Capítulo 4, pág. 136) 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 enlaces

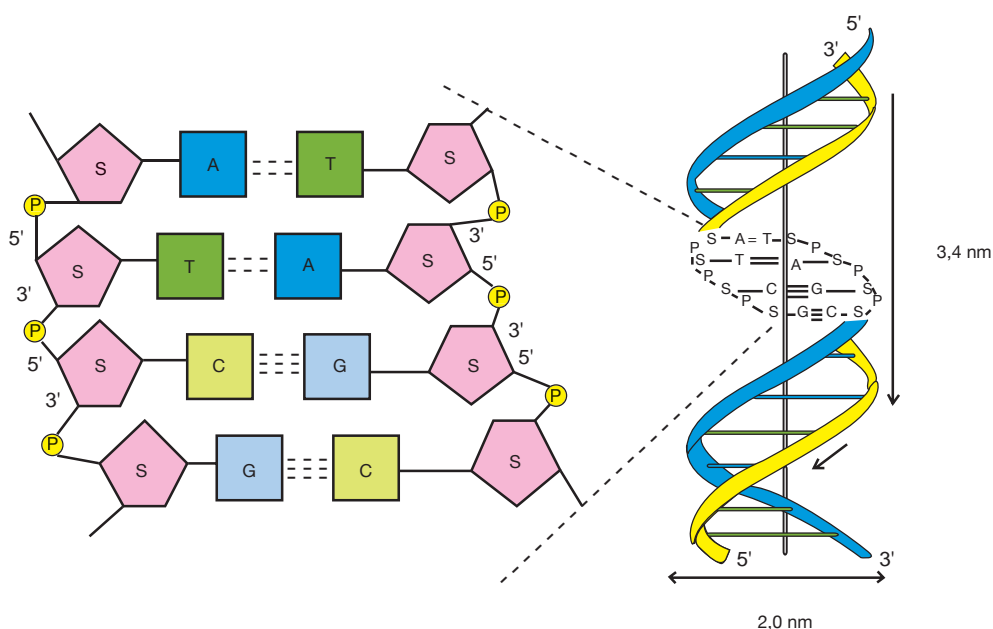
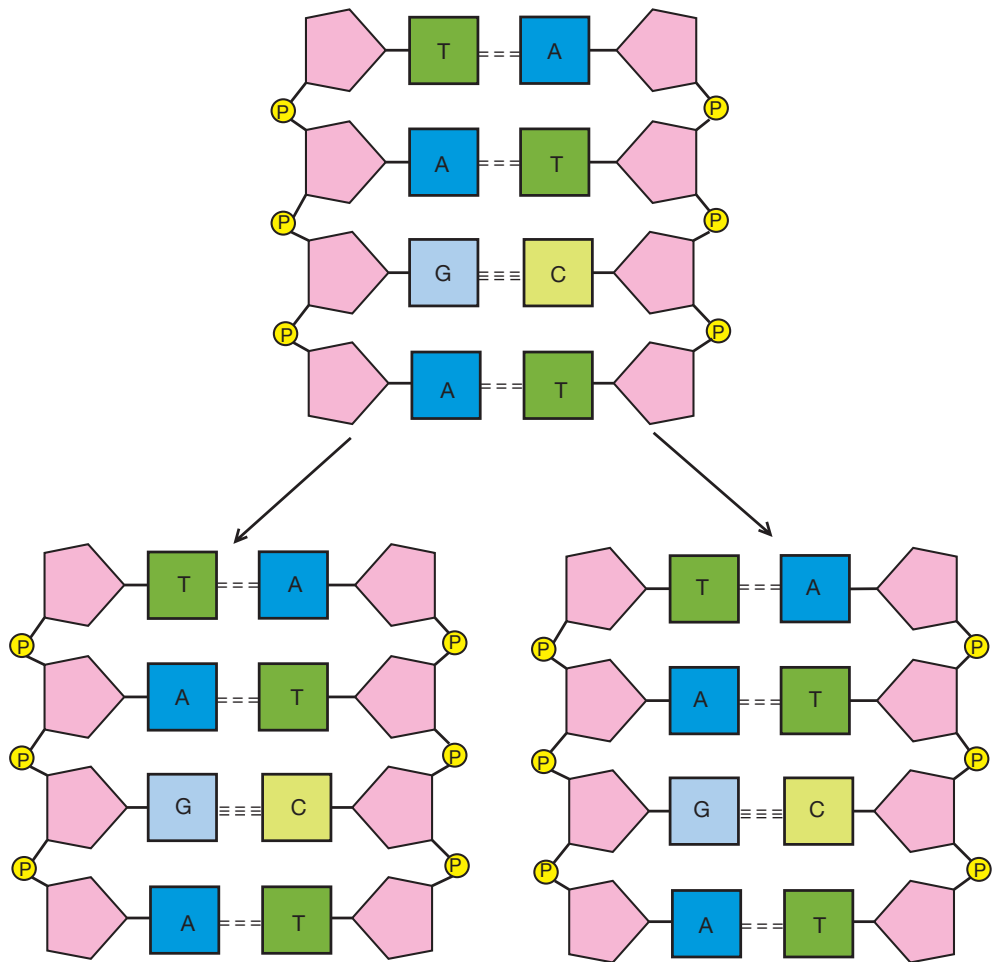


Fig. 1-18. **Modelo de Watson y Crick para la estructura del DNA.** A = adenina; C = citosina; G = guanina; T = timina; P = fosfato; S = desoxirribosa. (Según Harper).

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



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 transferencia**, o **tRNA**, y el **RNA ribosómico** o **rRNA**. Los tres intervienen en la síntesis de proteínas en el citoplasma celular, que se describe 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 de la hebra de DNA*. En realidad, esto significa que la secuencia 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

simple 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 simple 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, la información genética del DNA está codificada de acuerdo con las variaciones de la secuencia de las 4 bases, en 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, un **grupo de tres bases**, triplete (ing. *triplet*) o **codón**, codifica un aminoácido determinado en 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 aminoácido 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 determinada cadena polipeptídica (mRNA), en cuyo caso el gen se denomina **gen estructural**, o ser una molécula 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 orgánulos?
4. ¿Cuál es la principal diferencia entre células procariotas y eucariotas?
5. ¿Dentro de qué intervalo (en μm) se ubica el tamaño de la mayoría de las células?
6. Las células pueden caracterizarse como organismos vivos debido, entre otras, a sus propiedades fisiológicas. Por ejemplo, ¿cuáles?
7. ¿Qué propiedades de la molécula de agua le permiten ser un solvente óptimo para numerosas sustancias biológicas?
8. ¿Cómo se denominan los ácidos que se encuentran en todos los compuestos proteicos?
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 puede definirse un gen?