

Pequeñas moléculas, energía y biosíntesis

2

- Los componentes químicos de una célula
- Orden biológico y energía
- El alimento y la obtención de la energía celular
- La biosíntesis y la creación de orden
- Coordinación entre catabolismo y biosíntesis

“Debo anunciarles que puedo preparar urea sin necesidad de ningún riñón ni de ningún animal, ya sea un hombre o un perro.” Esta frase, escrita hace 165 años por el joven químico alemán Wöhler, significó el final de la creencia en una fuerza vital especial existente en los organismos vivos que da lugar a sus propiedades y productos característicos. Pero lo que en la época de Wöhler fue una revelación, actualmente es de común conocimiento –las criaturas vivas están hechas de compuestos químicos. En la visión contemporánea de la vida no hay lugar para el vitalismo –o para cualquier cosa que quede fuera de las leyes de la química y de la física. Esto no quiere decir que en biología ya no existan misterios: existen muchas áreas de ignorancia, tal como se pondrá de manifiesto en capítulos posteriores. Pero deberíamos empezar a subrayar la gran cantidad de fenómenos que se conocen.

Actualmente, disponemos de información detallada sobre las moléculas esenciales de la célula –no sólo de un reducido número de moléculas, sino de miles de ellas. En muchos casos conocemos sus estructuras químicas exactas y sabemos con exactitud cómo son producidas y degradadas. En términos generales, conocemos cómo la energía química impulsa las reacciones biosintéticas de la célula, cómo actúan en las células los principios de la termodinámica generando un orden molecular, y también cómo son controladas y coordinadas las miríadas de cambios químicos que se producen continuamente dentro de las células.

En este capítulo y en el siguiente resumimos brevemente la química de la célula viva. Aquí nos ocuparemos de los procesos en los que intervienen las moléculas pequeñas: de aquellos mecanismos a través de los cuales la célula sintetiza sus componentes químicos fundamentales y obtiene su energía. El Capítulo 3 describe las moléculas gigantes de la célula, que son polímeros de las moléculas pequeñas y cuyas propiedades son las responsables de la especificidad de los procesos biológicos y de la transferencia de la información biológica.

Los componentes químicos de una célula

La química celular se basa en los compuestos de carbono¹

Una célula viva está compuesta por un restringido conjunto de elementos, cuatro de los cuales (C, H, N y O) constituyen aproximadamente el 99 % de su peso. Esta composición difiere notablemente de la de la corteza terrestre y pone de re-

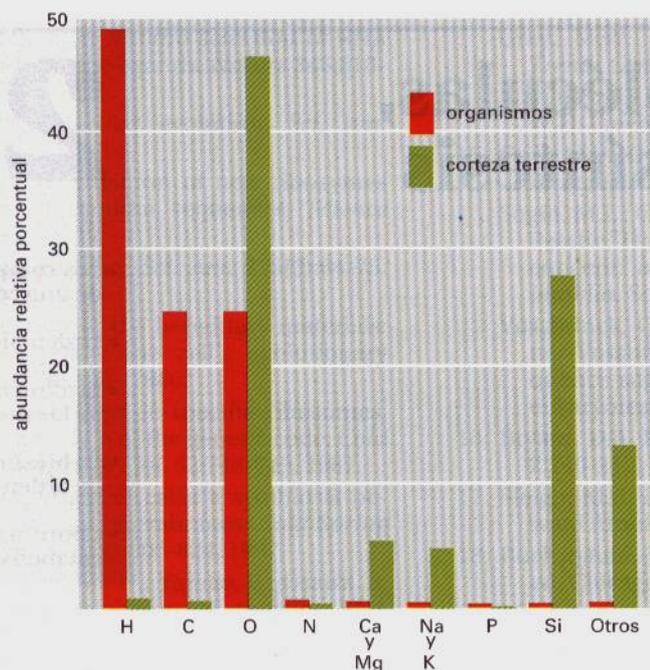


Figura 2-1 Abundancia relativa de los elementos químicos encontrados en la corteza terrestre (el mundo inanimado), comparada con la encontrada en los tejidos blandos de los organismos vivos. La abundancia relativa se expresa como el porcentaje del número total de átomos presentes. Así, por ejemplo, aproximadamente cerca del 50 % de los átomos de los organismos vivos son átomos de hidrógeno.

lieve un tipo característico de química (Figura 2-1). ¿Cuál es esta química especial y cómo surgió?

La sustancia más abundante de la célula viva es el agua. Constituye aproximadamente el 70 % del peso de las células. La mayoría de reacciones intracelulares ocurren en un medio acuoso. La vida en este planeta empezó en el mar, y las condiciones que reinaban en aquel ambiente primitivo imprimieron un sello permanente en la química de la materia viva. Todos los organismos han sido diseñados en base a las propiedades características del agua, tales como su carácter polar, su habilidad para formar enlaces de hidrógeno y su alta tensión superficial. Por ejemplo, el agua rodea completamente a las moléculas polares mientras que tiende a reunir las moléculas no polares, formando grandes agregados. En el Panel 2-1 (págs. 50-51) se resumen algunas propiedades importantes del agua.

Aparte del agua, la gran mayoría de las otras moléculas de una célula son compuestos de carbono, centro de atención de la **química orgánica**. El carbono destaca entre todos los elementos de la Tierra por su capacidad de formar grandes moléculas; en este aspecto le sigue el silicio, muy por debajo de él. Debido a su reducido tamaño y a los cuatro electrones de la capa externa el átomo de carbono puede formar cuatro enlaces covalentes fuertes con otros átomos. Y, lo que es más importante, se puede unir a otros átomos de carbono formando cadenas y anillos, generando así moléculas grandes y complejas cuyo tamaño no tiene un límite superior obvio. Los otros átomos abundantes en la célula (H, N y O) también son pequeños y capaces de formar enlaces covalentes muy fuertes (Panel 2-2, págs. 52-53).

Un enlace covalente típico de una molécula biológica tiene una energía de entre 15 y 170 kcal/mol, en función de los átomos que estén implicados. Como por término medio la energía térmica a la temperatura corporal solamente es de 0,6 kcal/mol, incluso una colisión energética con otra molécula, muy poco probable, no será capaz de romper un enlace covalente. Sin embargo, catalizadores específicos pueden romper o reorganizar rápidamente los enlaces covalentes. La Biología es posible gracias a la combinación de estabilidad de los enlaces covalentes en condiciones fisiológicas y la capacidad de los catalizadores biológicos (denominados *enzimas*) de romper y reorganizar estos enlaces de una manera controlada y en determinadas moléculas.

En principio, las simples reglas del enlace covalente entre el carbono y otros elementos permiten un número infinitamente elevado de compuestos. Aunque el número de compuestos diferentes de carbono de una célula es muy grande, única-

mente representa una diminuta fracción de los que son teóricamente posibles. En algunos casos podemos encontrar una buena razón para explicar que este o aquel compuesto realiza una función biológica determinada; pero con mayor frecuencia parece que el compuesto "elegido" fue una alternativa entre otras muchas razones, algo así como un accidente (Figura 2-2). Ciertos patrones y elementos de reacción, una vez establecidos en las células más antiguas, fueron preservados con algunas variaciones a lo largo de la evolución. Aparentemente, el desarrollo de nuevas clases de compuestos fue necesario o útil en muy contadas ocasiones.

Las células utilizan cuatro tipos básicos de moléculas pequeñas²

Ciertas combinaciones simples de átomos –tales como los grupos metilo ($-\text{CH}_3$), hidroxilo ($-\text{OH}$), carboxilo ($-\text{COOH}$) y amino ($-\text{NH}_2$)– se presentan repetidamente en las moléculas biológicas. Cada uno de estos grupos tiene propiedades químicas y físicas distintas que influyen sobre el comportamiento de cualquier molécula en que se presente el grupo. El Panel 2-2 (págs. 52-53) resume los tipos principales de grupos químicos y algunas de sus propiedades sobresalientes.

Los pesos atómicos de H, C, N y O son 1, 12, 14 y 16 respectivamente. Las **moléculas orgánicas pequeñas** de la célula tienen pesos moleculares que oscilan entre 100 y 1000 y contienen hasta unos 30 átomos de carbono. Normalmente se hallan libres en solución, donde algunas de ellas forman un acervo de intermediarios a partir de los cuales se construyen largos polímeros, denominados **macromoléculas**. También existen intermediarios esenciales en las reacciones químicas que transforman la energía derivada de los alimentos en formas útiles de energía (lo cual se discute más adelante).

Las moléculas pequeñas representan una décima parte del total de materia orgánica de una célula y (a grandes rasgos) sólo existen del orden de un millar de tipos diferentes de ellas (Tabla 2-1). Todas las moléculas biológicas se sintetizan a partir de los mismos compuestos simples y se degradan a estos mismos compuestos, ocurriendo la síntesis y la degradación a través de secuencias de cambios químicos de alcance limitado y siguiendo reglas precisas. Por consiguiente, los compuestos de una célula pueden ser clasificados en un reducido número de familias distintas. Dado que las macromoléculas de una célula, que constituyen el tema del Capítulo 3 de este libro, están formadas a partir de estas mismas moléculas pequeñas, pertenecen a sus mismas familias.

A grandes rasgos, podemos decir que las células poseen cuatro grandes familias de moléculas orgánicas pequeñas: los **azúcares** simples, los **ácidos grasos**, los **aminoácidos** y los **nucleótidos**. Cada una de estas familias contiene muchos miembros diferentes, que presentan rasgos químicos comunes. Aunque algunos compuestos celulares no pueden clasificarse en estas categorías, las cuatro familias, junto con las macromoléculas formadas a partir de ellas, constituyen un porcentaje sorprendentemente elevado de la masa celular total (Tabla 2-1).

Tabla 2-1 Composición química aproximada de una célula bacteriana

	Porcentaje del peso celular total	Número de tipos de cada molécula
Agua	70	1
Iones inorgánicos	1	20
Azúcares y precursores	1	250
Aminoácidos y precursores	0,4	100
Nucleótidos y precursores	0,4	100
Ácidos grasos y precursores	1	50
Otras moléculas pequeñas	0,2	~300
Macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos)	26,0	~3000

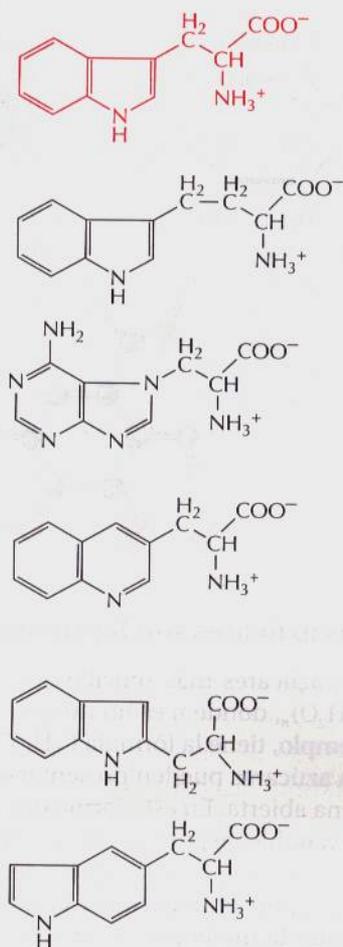


Figura 2-2 Los organismos vivos únicamente sintetizan un reducido número de las moléculas orgánicas, que en principio podrían producir.

De los seis aminoácidos que se muestran en la figura, únicamente el de la parte superior (el triptófano) es sintetizado por las células.

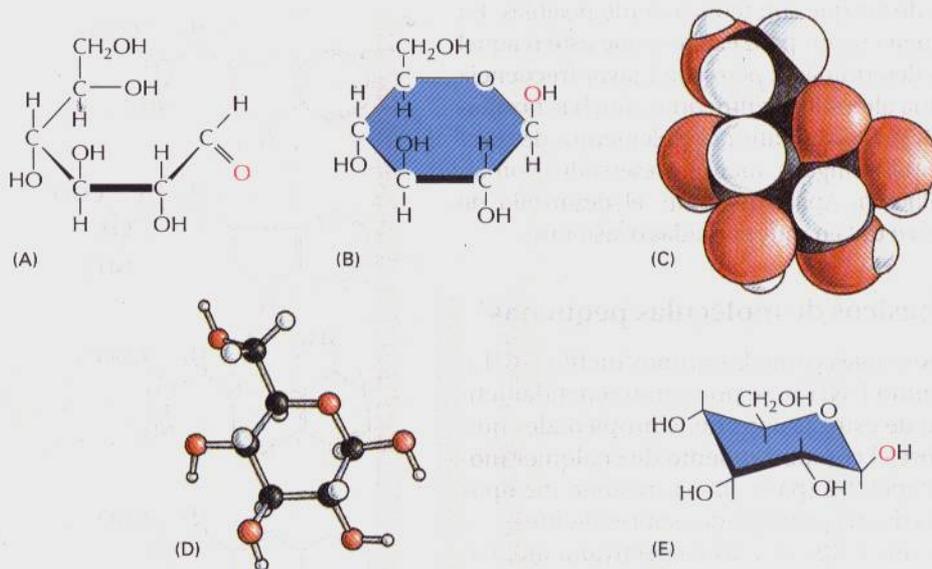
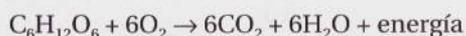


Figura 2-3 La estructura del monosacárido glucosa, una hexosa simple. (A) Forma de cadena abierta del azúcar, que está en equilibrio con la forma cíclica o de anillo, más estable, que se muestra en (B). (C) y (D) son modelos de espacio lleno y de bolas y varillas, respectivamente, de esta forma cíclica (β -D-glucosa). La forma de silla (E) es una representación alternativa que se utiliza frecuentemente debido a que refleja de una forma más exacta la estructura del azúcar. En (A), (B) y (E) las O de color rojo indican el átomo de oxígeno del grupo aldehído. Para una revisión de las estructuras y de las propiedades químicas de los azúcares, véase el Panel 2-3, págs. 54-55.

Los azúcares son las moléculas alimenticias de la célula³

Los azúcares más sencillos –los **monosacáridos**– presentan la fórmula general $(CH_2O)_n$, donde n es un número entero comprendido entre 3 y 7. La *glucosa*, por ejemplo, tiene la fórmula $C_6H_{12}O_6$ (Figura 2-3). Como se muestra en la Figura 2-3, los azúcares pueden presentarse tanto en forma de anillo como en forma de cadena abierta. En esta forma de cadena abierta, los azúcares presentan un número variable de grupos hidroxilo y un grupo aldehído ($H-C=O$) o un grupo cetona ($>C=O$). El grupo aldehído o cetona desempeña un papel especial. En primer lugar, pueden reaccionar con un grupo hidroxilo de la misma molécula convirtiendo la molécula en un anillo; en esta forma de anillo, puede reconocerse el carbono del aldehído o de la cetona originales ya que es el único que está unido a dos átomos de oxígeno. En segundo lugar, una vez formado el anillo, este carbono puede unirse a uno de los carbonos con un grupo hidroxilo de otro azúcar, generando un **disacárido** (Panel 2-3, págs. 54-55). De esta misma forma la adición de más monosacáridos da lugar a **oligosacáridos** de longitud creciente (trisacáridos, tetrasacáridos, y así sucesivamente), hasta llegar a las grandes moléculas de **polisacáridos** con miles de unidades de monosacáridos. Puesto que cada monosacárido tiene varios grupos hidroxilo libres que pueden formar un enlace con otro monosacárido (o con algún otro compuesto), el número de estructuras posibles de polisacáridos es enormemente elevado. Incluso un disacárido simple, formado por dos residuos de glucosa, puede existir en 11 variedades diferentes (Figura 2-4), mientras que tres hexosas diferentes ($C_6H_{12}O_6$) se pueden unir formando varios miles de trisacáridos diferentes. Por esta razón resulta muy difícil determinar la estructura de un polisacárido determinado, ya que es necesario conocer los lugares de unión de cada azúcar a sus vecinos. Con los métodos actuales, por ejemplo, se tarda más tiempo en determinar la disposición de media docena de azúcares unidos (por ejemplo, los de una glucoproteína), que en determinar la secuencia de nucleótidos de una molécula de DNA que contenga muchos miles de nucleótidos en la que cada unidad se une a la siguiente exactamente de la misma forma).

La glucosa es el principal compuesto alimenticio de muchas células. Una serie de reacciones oxidativas (véase pág. 65) conducen desde esta hexosa hasta varios derivados más pequeños y, finalmente, hasta CO_2 y H_2O . El resultado neto se puede indicar así:



En el transcurso de la degradación de la glucosa se genera energía y “poder reductor”, ambos esenciales para las reacciones de biosíntesis, que son captados y

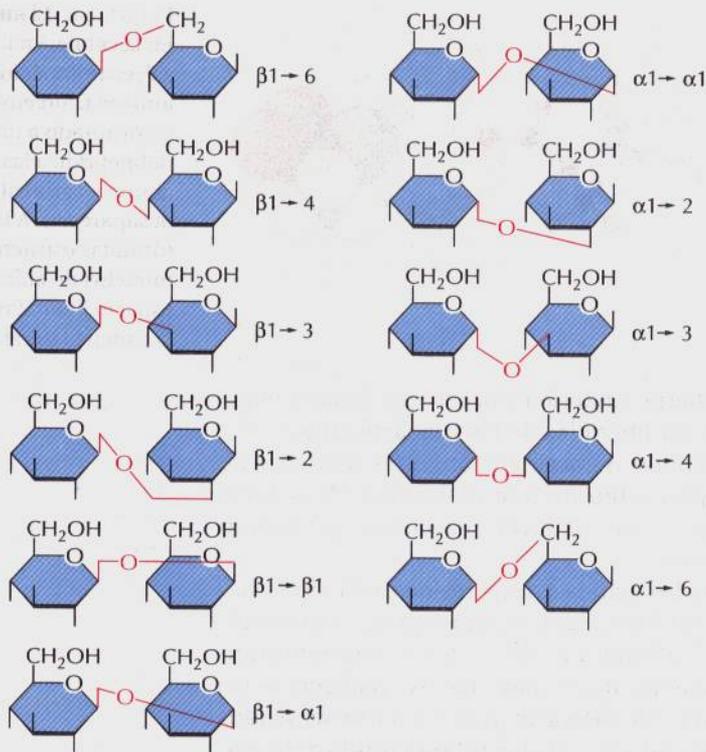


Figura 2-4 Once disacáridos formados por dos unidades de **D-glucosa**. Aunque se diferencian únicamente en el tipo de enlace entre las dos unidades de glucosa, son químicamente diferentes. Puesto que los oligosacáridos asociados a las proteínas y a los lípidos pueden tener más de seis tipos diferentes de azúcares unidos, a través de enlaces como los ilustrados aquí, en disposiciones lineales y ramificadas, el número de tipos distintos posibles de oligosacáridos de que puede disponer la célula es extremadamente elevado.

transportados fundamentalmente por dos moléculas cruciales, denominadas ATP y NADH, respectivamente. Más adelante, en este mismo capítulo discutimos la estructura y las funciones de estas dos moléculas cruciales.

Los polisacáridos simples, compuestos sólo por residuos de glucosa —principalmente el *glucógeno* en las células animales y el *almidón* en las células vegetales— son utilizados para almacenar energía que se utilizará en el futuro. Pero los azúcares no se utilizan exclusivamente para la producción y el almacenamiento de energía. Importantes compuestos estructurales extracelulares (tales como la celulosa) están formados por polisacáridos sencillos, y a menudo secuencias no repetitivas de cadenas de moléculas de azúcares, más pequeñas pero más complejas, están unidas covalentemente a proteínas, formando *glucoproteínas*, o a lípidos, formando *glucolípidos*.

Los ácidos grasos son componentes de las membranas celulares⁴

Una molécula de ácido graso, como por ejemplo el *ácido palmítico* (Figura 2-5) presenta dos regiones características: una larga cadena hidrocarbonada hidrofóbica (insoluble en agua) y químicamente no muy reactiva, y un grupo de ácido carboxílico, ionizado en solución (COO^-), extremadamente hidrofílico (soluble en agua) y que fácilmente reacciona con un grupo hidroxilo o un grupo amino de otra molécula formando ésteres y amidas. De hecho casi todas las moléculas de ácido graso de una célula están unidas covalentemente a otras moléculas, mediante su grupo ácido carboxílico. El gran número de ácidos grasos distintos que se encuentran en las células difieren en características químicas tales como la longitud de la cadena hidrocarbonada y en el número y la posición de los dobles enlaces carbono-carbono que contienen (Panel 2-4, págs. 56-57).

Los ácidos grasos son una importante fuente de alimento ya que pueden ser degradados produciendo por unidad de peso más del doble de energía útil que produce la glucosa. Se almacenan en el citoplasma en forma de *triacilglicéridos*, compuestos de tres cadenas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerol (Panel 2-4, págs. 56-57); Estas moléculas constituyen las grasas animales que nos

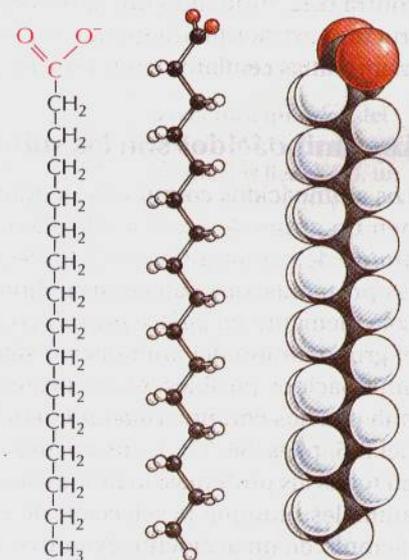
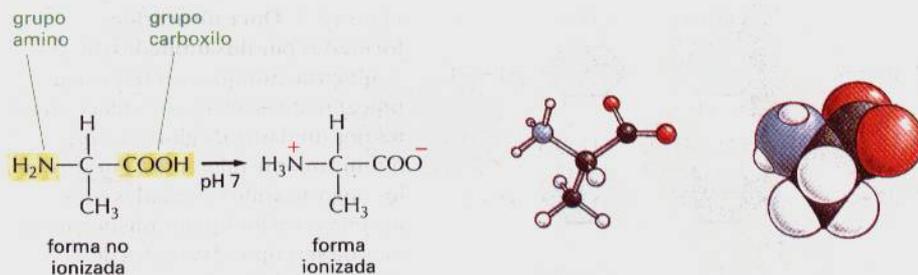


Figura 2-5 Ácido palmítico. El grupo ácido carboxílico (en rojo) está representado en forma ionizada. En el centro se presenta un modelo de bolas y varillas y a la derecha un modelo tridimensional de espacio lleno.



son familiares en nuestra experiencia diaria. Cuando es necesario obtener energía, las cadenas de ácido graso pueden ser liberadas de los triacilglicéridos y ser degradadas hasta unidades de dos carbonos. A continuación, estas unidades de dos carbonos, que constituyen el grupo acetilo de una molécula hidrosoluble denominada *acetil CoA*, son degradadas a través de varias reacciones que liberan energía y que describiremos más adelante.

Pero la función más importante de los ácidos grasos reside en la construcción de las membranas de la célula. Estas finas capas semipermeables que limitan a todas las células y envuelven sus orgánulos internos están compuestas fundamentalmente de **fosfolípidos**, pequeñas moléculas que se parecen a los triacilglicéridos en que están construidas en su mayor parte a partir de ácidos grasos y glicerol. En los fosfolípidos, sin embargo, el glicerol está unido a dos cadenas de ácido graso y no a tres. El lugar restante del glicerol está acoplado a un grupo fosfato, que a su vez está unido a otro pequeño compuesto hidrofílico como la *etanolamina*, la *colina* o la *serina*.

Cada molécula de fosfolípido tiene una cola hidrofóbica—compuesta por las dos cadenas de ácido graso— y una cabeza polar hidrofílica en la que se encuentra el fosfato. Si se coloca una pequeña cantidad de fosfolípido en agua, se extenderá sobre la superficie formando una *monocapa* de moléculas de fosfolípido; en esta lámina las colas de las moléculas quedan densamente empaquetadas unas con otras y dirigidas hacia el aire y las cabezas se hallan en contacto con el agua (Panel 2-4, págs. 56-57). Dos de estas láminas se pueden combinar, cola contra cola, formando un “sandwich” de fosfolípidos, o **bicapa lipídica**, una estructura extraordinariamente importante que es la base estructural de todas las membranas celulares (como se discute en el Capítulo 10).

Los aminoácidos son las subunidades de las proteínas⁵

Los aminoácidos comunes son químicamente variados, pero todos ellos contienen un grupo de ácido carboxílico y un grupo amino, ambos unidos al mismo átomo de carbono (Figura 2-6). Se utilizan como subunidades en la síntesis de las **proteínas**, que son largos polímeros lineales de aminoácidos unidos cabeza-cola mediante un *enlace peptídico* entre el grupo carboxílico de un aminoácido y el grupo amino del aminoácido siguiente (Figura 2-7). Aunque existen muchos aminoácidos posibles, en las proteínas sólo hay 20 aminoácidos comunes, cada uno de ellos con una *cadena lateral* diferente unida al átomo de carbono α (Panel 2-5, págs. 58-59). Estos mismos 20 aminoácidos se presentan una y otra vez en todas las proteínas, incluidas las producidas por las bacterias, las plantas y los animales. Aunque la selección de estos 20 aminoácidos probablemente sea un ejemplo de un accidente evolutivo, la versatilidad química que proporcionan es de una importancia vital. Por ejemplo, 5 de los 20 aminoácidos presentan cadenas laterales que pueden transportar una carga (Figura 2-8) mientras que los otros no están cargados pero son reactivos de formas diferentes (Panel 2-5, págs. 58-59). Como veremos, las propiedades de las cadenas laterales de los aminoácidos determinan las propiedades de las proteínas y constituyen la base de las distintas y sofisticadas funciones desempeñadas por ellas.

Figura 2-6 El aminoácido alanina.

En la célula, en la que el pH es cercano a 7, el aminoácido se halla en forma ionizada. Sin embargo, al ser incorporado a una cadena polipeptídica las cargas de los grupos amino y carboxilo del aminoácido libre desaparecen. A la derecha de las fórmulas estructurales se muestran modelos de bolas y varillas y de espacio lleno. En el caso de la alanina, la cadena lateral es un grupo $-\text{CH}_3$.

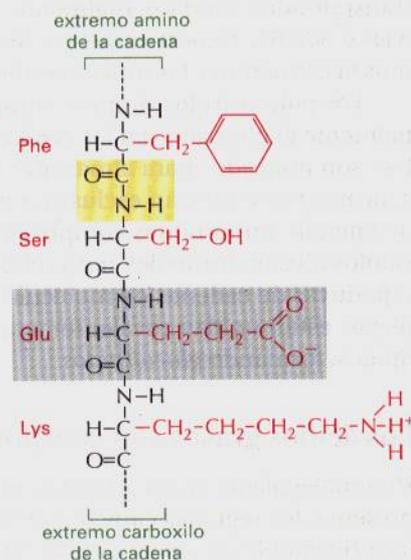


Figura 2-7 Pequeña parte de una molécula proteica, mostrando cuatro aminoácidos. Cada aminoácido está unido al siguiente mediante un enlace covalente que recibe el nombre de *enlace peptídico*. Uno de estos enlaces peptídicos se destaca sombreado de *amarillo*. Por lo tanto, las proteínas se denominan a veces *polipéptidos*. Las *cadenas laterales* de los aminoácidos se representan en *rojo* y los átomos de un aminoácido (el ácido glutámico) se destacan mediante el *sombreado gris*.

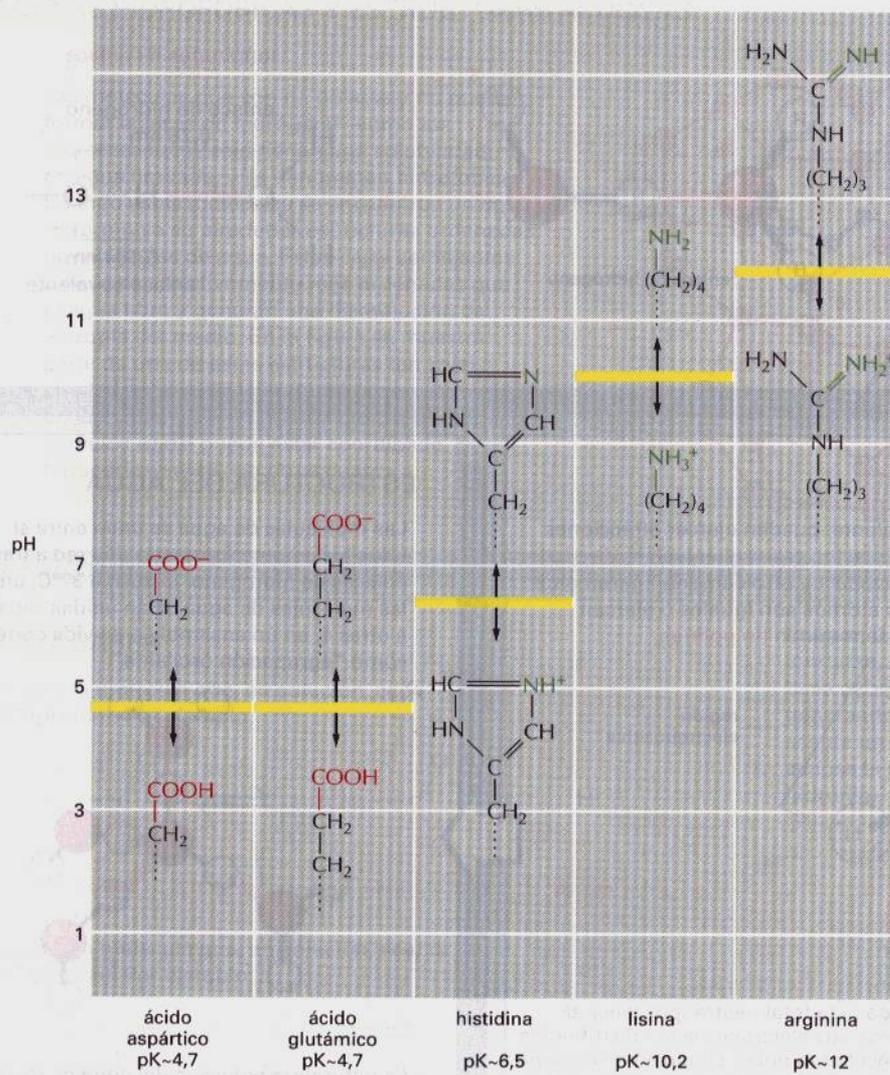


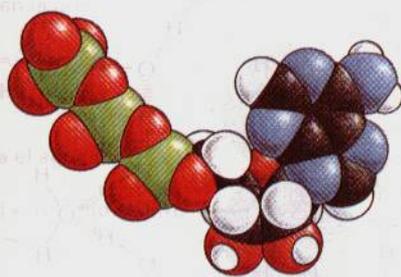
Figura 2-8 La carga de las cadenas laterales de los aminoácidos depende del pH. En solución acuosa los ácidos carboxílicos pierden fácilmente un H⁺, formando un ion de carga negativa que se nombra mediante el sufijo "-ato", como por ejemplo aspartato o glutamato. Con las aminas se produce una situación parecida ya que en solución acuosa toman H⁺ formando un ion de carga positiva (que no recibe ningún nombre especial). Estas reacciones son rápidamente reversibles, y la cantidad presente de las dos formas, con carga y sin carga, depende del pH de la solución. A un pH elevado, los ácidos carboxílicos tienden a estar cargados y las aminas sin carga; a un pH bajo sucede lo contrario –los ácidos carboxílicos carecen de carga y las aminas están cargadas. El pH en el que están cargados exactamente la *mitad* de los residuos de ácido carboxílico o amina, recibe el nombre de pK del aminoácido en cuestión.

En la célula, el pH es próximo a 7, y casi todos los ácidos carboxílicos y las aminas se encuentran en forma cargada.

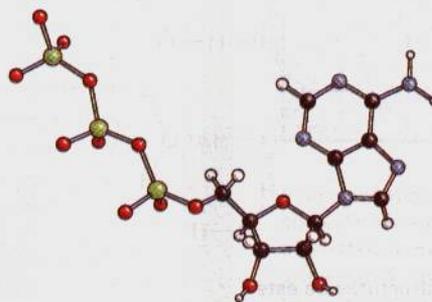
Los nucleótidos son las subunidades del DNA y del RNA⁶

En los nucleótidos, uno de los diversos compuestos cíclicos que contienen nitrógeno (denominados a menudo *bases* porque en soluciones ácidas pueden combinarse con H⁺) está unido a un azúcar de cinco carbonos (*ribosa* o *desoxirribosa*) que también contiene un grupo fosfato. Existe un claro parecido entre los diferentes anillos nitrogenados de los nucleótidos. La *citocina* (C), la *timina* (T) y el *uracilo* (U) reciben el nombre de *pirimidinas* puesto que todos ellos derivan de un anillo de pirimidina hexagonal; la *guanina* (G) y la *adenina* (A) son *purinas*, compuestas por un segundo anillo pentamérico unido al anillo hexamérico.

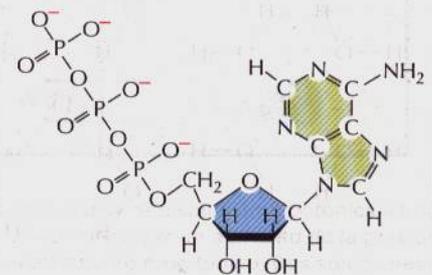
Figura 2-9 Estructura química del adenosín trifosfato (ATP). Se muestra un modelo de espacios llenos (A), un modelo de bolas y varillas (B) y la fórmula estructural (C). Nótese la presencia de cargas negativas en cada uno de los tres fosfatos.



(A)



(B)



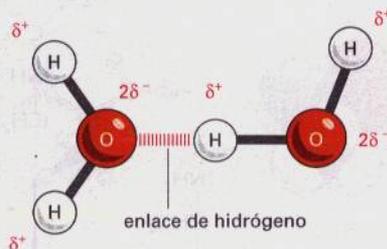
trifosfato | ribosa | adenina
adenosina

(C)

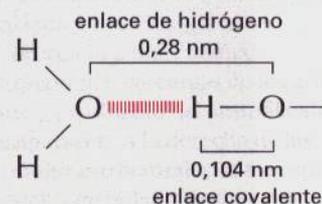
ENLACES DE HIDRÓGENO

Debido a que están polarizadas, dos moléculas de agua adyacentes pueden formar una unión conocida como **enlace de hidrógeno**. Los enlaces de hidrógeno tienen una fuerza de alrededor de 1/20 la de un enlace covalente.

Los enlaces de hidrógeno son más fuertes cuando los 3 átomos se encuentran en línea recta.

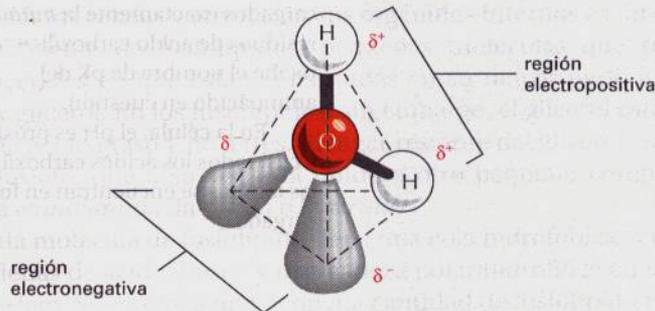


longitudes de enlace



EL AGUA

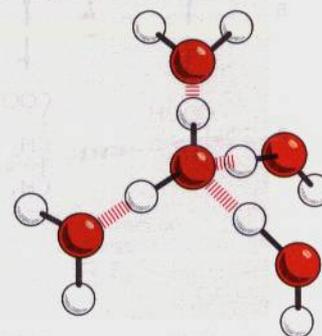
Dos átomos, conectados por un enlace covalente, pueden ejercer atracciones diferentes sobre los electrones del enlace. En estos casos el enlace es **dipolar**, con un extremo cargado ligeramente negativo (δ^-) y otro cargado ligeramente positivo (δ^+). Los enlaces en los que los dos átomos son iguales o ejercen atracciones iguales sobre los electrones se denominan **no polares**.



Aunque una molécula de agua tiene una carga neta total neutra (por tener el mismo número de protones que de electrones), sus electrones están distribuidos de forma asimétrica, lo cual hace que la molécula sea polar. El núcleo de oxígeno desplaza a los electrones de los núcleos de hidrógeno, dejándolos a estos núcleos con una pequeña carga neta positiva. El exceso de densidad electrónica sobre el átomo de oxígeno genera regiones débilmente negativas cerca del átomo de oxígeno en los otros dos vértices de un tetraedro imaginario.

ESTRUCTURA DEL AGUA

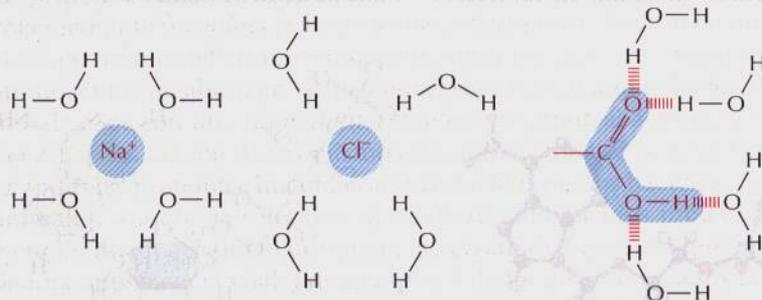
Las moléculas de agua se unen entre sí transitoriamente formando una red a través de enlaces de hidrógeno. Incluso a 37°C, un 15% de las moléculas de agua están unidas cada una a otras 4, en un ensamblaje de vida corta conocido como "agrupación oscilante".



La naturaleza cohesiva del agua es responsable de muchas de sus propiedades extraordinarias, tales como la elevada tensión superficial, el alto calor específico y el elevado calor de vaporización.

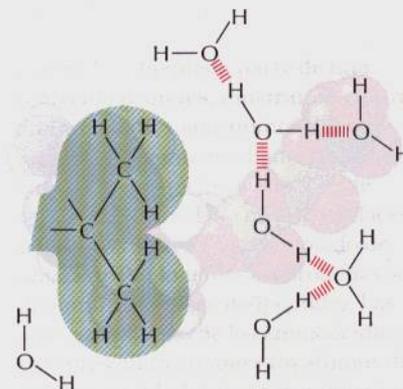
MOLÉCULAS HIDROFÍLICAS E HIDROFÓBICAS

Debido a su naturaleza polar, las moléculas de agua se agrupan alrededor de los iones y de otras moléculas polares.



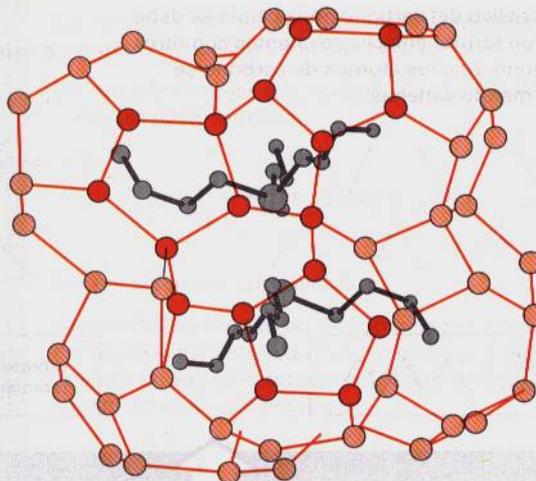
Las moléculas que pueden acomodarse en estructuras de este tipo, formadas por moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno, son **hidrofílicas** y relativamente solubles en agua.

Las moléculas no polares interrumpen la estructura del agua formada por enlaces de H, sin formar interacciones favorables con moléculas de agua. Por lo tanto son **hidrofóbicas** y casi insolubles en agua.



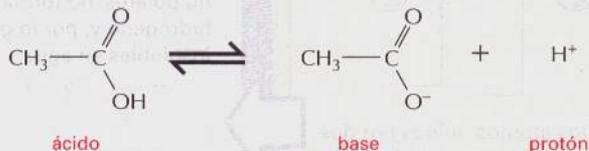
MOLÉCULAS HIDROFÓBICAS Y ESTRUCTURAS ACUOSAS

Las moléculas que son no polares y no pueden formar enlaces de hidrógeno –como los hidrocarburos– sólo tienen una solubilidad en agua limitada, y se denominan hidrofóbicas. Cuando estas moléculas se encuentran en agua, se forman a su alrededor estructuras ordenadas de moléculas de agua. Estas cajas semejantes a hielo son relativamente más ordenadas que el agua libre y generan una disminución de entropía del medio. En la figura se muestra parte de una de estas estructuras (en rojo) alrededor de un hidrocarburo (en negro). En la estructura intacta cada átomo de oxígeno (círculos rojos) puede estar coordinado tetraédricamente con otros cuatro.



ÁCIDOS Y BASES

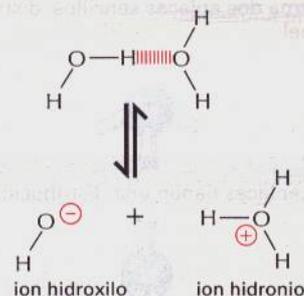
Un **ácido** es una molécula que, en solución, cede un ion H^+ (protón). Por ejemplo,



Una **base** es una molécula que, en solución, acepta un ion H^+ (protón). Por ejemplo,



El agua, por sí misma, tiene una ligera tendencia a ionizarse, actuando tanto como ácido débil y como base débil. Cuando actúa como ácido libera un protón, generando un ion hidroxilo. Cuando actúa como base acepta un protón formando un ion hidronio. En solución acuosa la mayoría de protones están como iones hidronio.



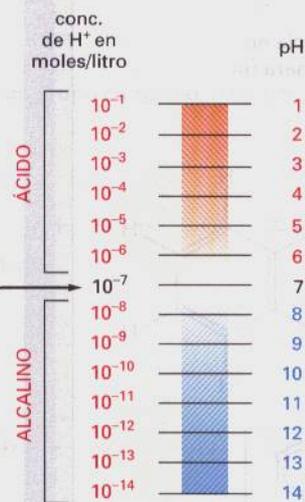
pH

La acidez de una solución se define como la concentración de iones H^+ que posee. Por comodidad, utilizamos la escala de pH en la que

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

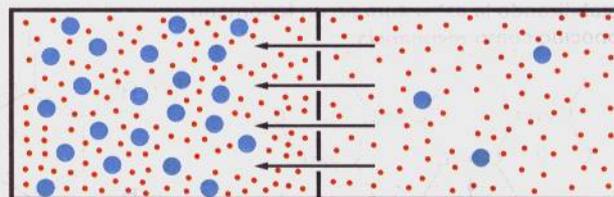
Para el agua pura

$$[H^+] = 10^{-7} \text{ moles/litro}$$



ÓSMOSIS

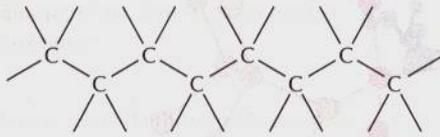
Si 2 soluciones acuosas están separadas por una membrana que únicamente permite el paso de las moléculas de agua, ésta pasará hacia la solución que contiene la mayor concentración de moléculas solubles, un proceso denominado **ósmosis**.



Este movimiento del agua desde una solución **hipotónica** a una solución **hipertónica**, puede provocar un aumento de la presión hidrostática en el compartimiento hipertónico. Dos soluciones que tengan concentraciones idénticas de solutos, es decir, que sean osmóticamente equilibradas, se dice que son **isotónicas**.

ESQUELETOS CARBONADOS

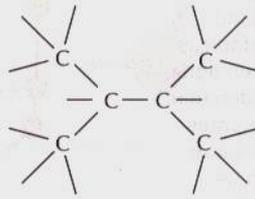
El papel característico del carbono en la célula se debe a su capacidad de formar enlaces covalentes con otros átomos de carbono. Así, los átomos de carbono se pueden unir formando cadenas.



representado también como



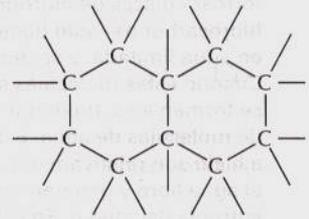
o estructuras ramificadas



representado también como



o anillos



representado también como



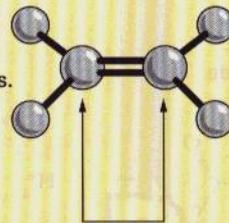
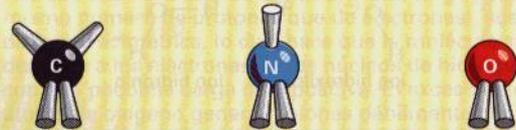
ENLACES COVALENTES

Un enlace covalente se forma cuando dos átomos se acercan suficientemente y comparten uno o más de sus electrones. En un enlace sencillo se comparte un electrón de cada uno de los dos átomos; en un enlace doble se comparten un total de cuatro electrones.

Cada átomo forma un número determinado de enlaces covalentes, siguiendo una distribución espacial definida. Por ejemplo, el carbono forma cuatro enlaces sencillos distribuidos hacia los vértices de un tetraedro mientras que el nitrógeno forma tres enlaces sencillos y el oxígeno forma dos enlaces sencillos, distribuidos como se muestra en este panel.



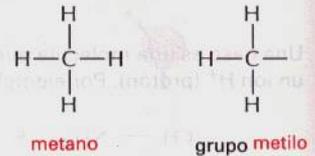
Los dobles enlaces tienen una distribución espacial diferente.



Dos átomos unidos por dos o más enlaces covalentes no pueden rotar libremente alrededor del eje del enlace. Esta restricción constituye el factor limitante principal sobre la distribución tridimensional de muchas macromoléculas.

HIDROCARBUROS

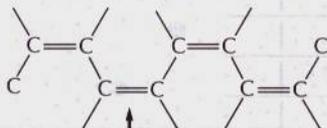
El carbono y el hidrógeno forman juntos unos compuestos estables denominados hidrocarburos. Son no polares, no forman enlaces de hidrógeno y, por lo general, son insolubles en agua.



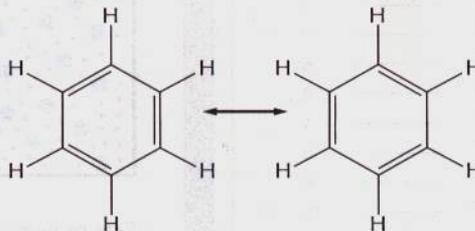
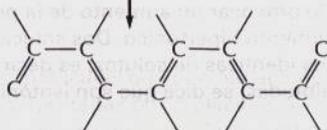
RESONANCIA Y AROMATICIDAD

La cadena de carbonos pueden incluir dobles enlaces. Si éstos se encuentran en átomos de carbonos alternos, los electrones de enlace se mueven dentro de la molécula, estabilizando la estructura en un fenómeno conocido como **resonancia**.

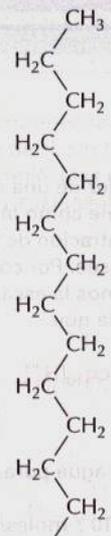
Cuando se produce resonancia en un compuesto cíclico, se genera un **anillo aromático**.



la estructura verdadera se halla entre estas dos



representado a menudo como

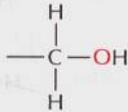


parte de la cadena de un ácido graso

COMPUESTOS C—O

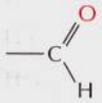
Muchos compuestos biológicos contienen un carbono unido a un oxígeno. Por ejemplo:

alcohol

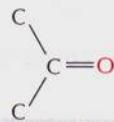


El —OH recibe el nombre de grupo **hidroxilo**.

aldehído

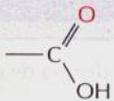


cetona



El C=O recibe el nombre de grupo **carbonilo**.

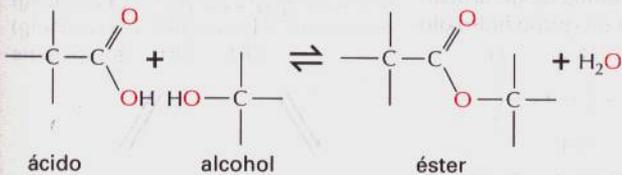
ácido carboxílico



El —COOH recibe el nombre de grupo **carboxilo**. En el agua pierde un ión H^+ y se convierte en $-\text{COO}^-$.

ésteres

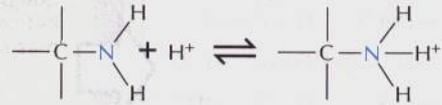
Los ésteres están formados por la combinación de un ácido y un alcohol:



COMPUESTOS C—N

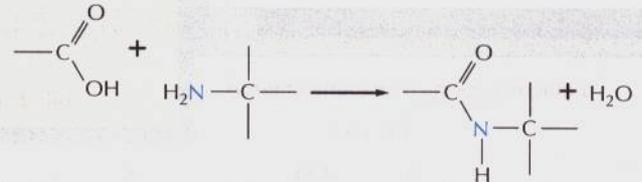
Las aminas y amidas son dos importantes ejemplos de compuestos que contienen un carbono unido a un nitrógeno.

En agua, las **aminas** se combinan con un ion H^+ y quedan cargadas positivamente.

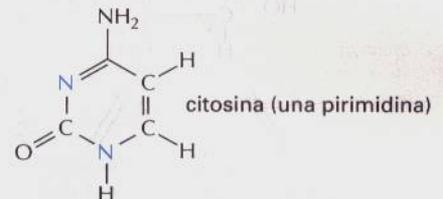


Por consiguiente, son básicas.

Las **amidas** se forman por la combinación de un ácido y una amina. Son más estables que los ésteres. A diferencia de las aminas, en solución acuosa no poseen carga. Un ejemplo lo constituye el enlace peptídico.



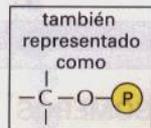
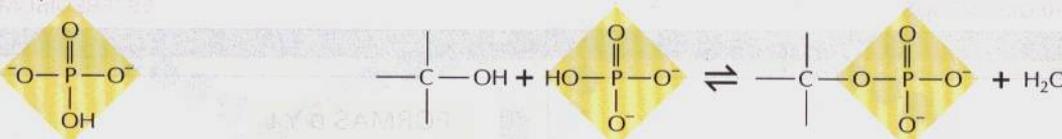
El nitrógeno se presenta también en diversos compuestos cíclicos: purinas y pirimidinas



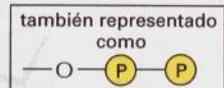
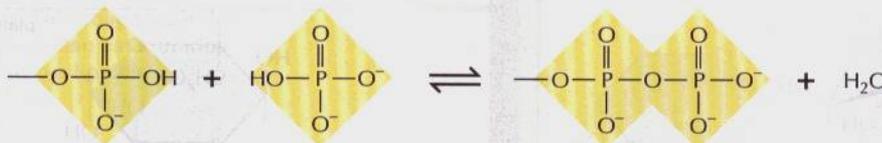
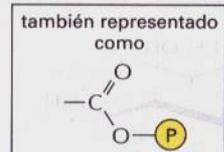
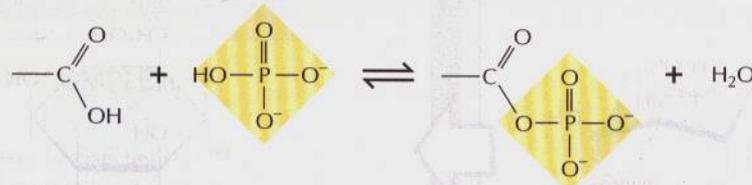
FOSFATOS

El fosfato inorgánico es un ion estable formado a partir del ácido fosfórico, H_3PO_4 . A menudo se representa como P_i .

Se pueden formar ésteres fosfato entre un fosfato y un grupo hidroxilo libre.

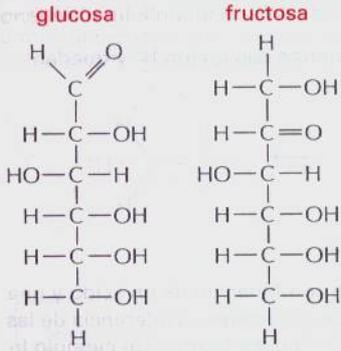


La combinación de un fosfato y un grupo carboxilo, o de dos o más grupos fosfato, da lugar a un anhídrido ácido.



HEXOSAS $n = 6$

Las hexosas más comunes son

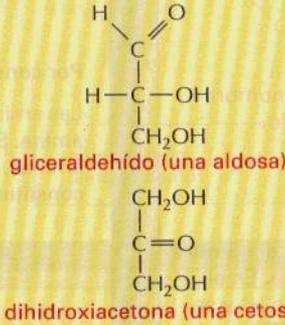


MONOSACÁRIDOS

Los monosacáridos son aldehídos o cetonas

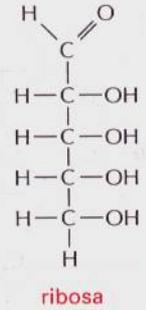


que tienen también dos o más grupos de hidroxilo. Su fórmula general es $(\text{CH}_2\text{O})_n$. Los más simples son las triosas ($n = 3$) tales como

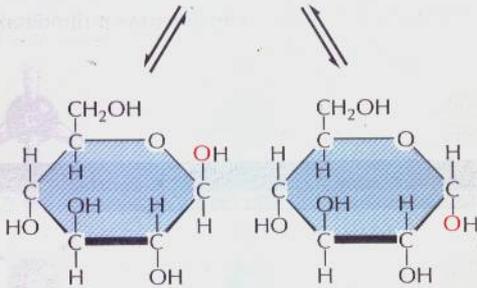
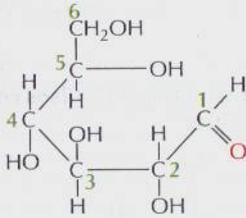


PENTOSAS $n = 5$

Una pentosa frecuente es



D-glucosa (forma de cadena abierta)



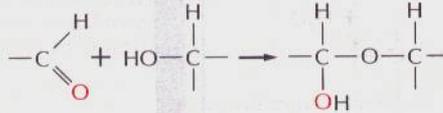
β -D-glucosa

α -D-glucosa

ESTEREOISÓMEROS

FORMACIÓN DEL ANILLO

El grupo aldehído o cetona de un azúcar puede reaccionar con un grupo hidroxilo.

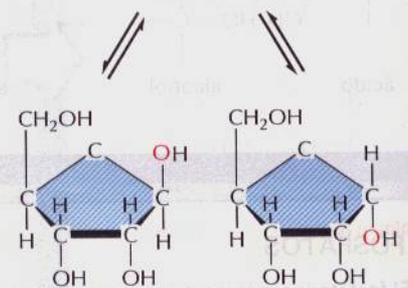
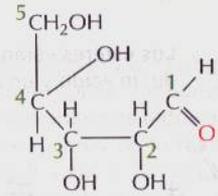


En los azúcares mayores ($n > 4$), esto puede ocurrir dentro de la misma molécula, formándose un anillo de 5 o 6 miembros.

SISTEMA DE NUMERACIÓN

Los átomos de carbono de un azúcar se numeran a partir del extremo más cercano al aldehído o la cetona.

D-ribosa (forma de cadena abierta)



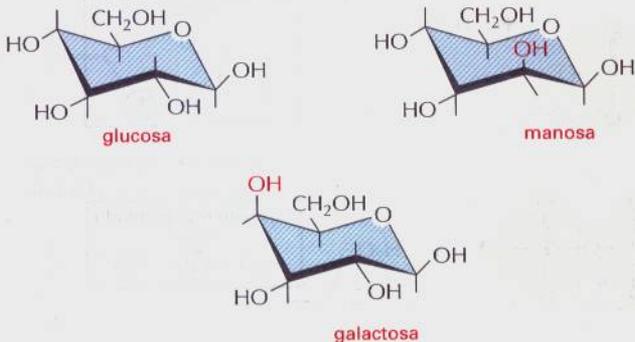
β -D-ribosa

α -D-ribosa

ESTEREOISÓMEROS

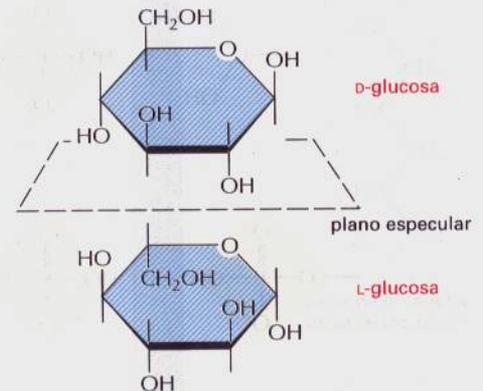
ISÓMEROS

Los monosacáridos tienen muchos isómeros que únicamente se diferencian en la orientación de sus grupos hidroxilo –por ejemplo, la glucosa, la galactosa y la manosa son isómeros entre sí.



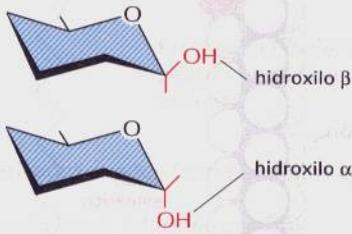
FORMAS D Y L

Dos isómeros que sean imágenes especulares uno del otro tienen las mismas propiedades químicas y por ello reciben el mismo nombre, distinguiéndolos mediante el prefijo D o L.



ENLACES α Y β

El grupo hidroxilo del carbono que presente el aldehído o la cetona puede pasar rápidamente de una posición a otra. Estas dos posiciones reciben el nombre de α y β .

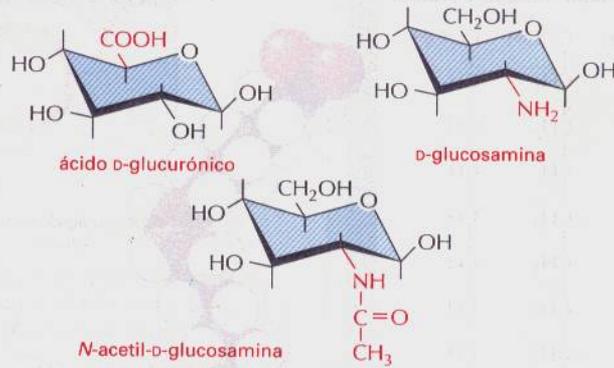


En cuanto un azúcar se une a otro, se congela la forma α o β .



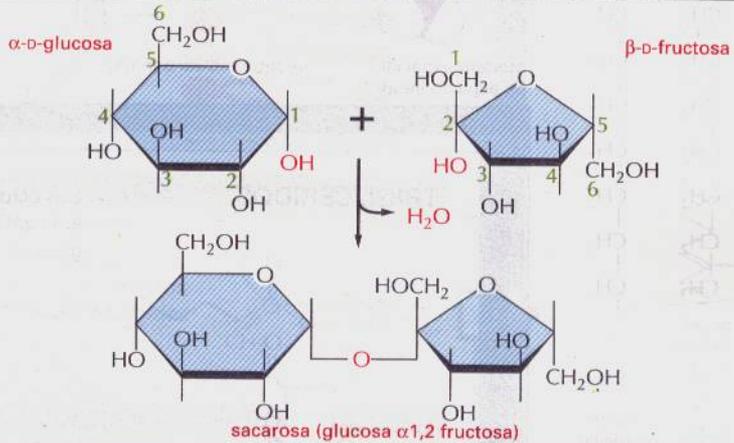
DERIVADOS DE LOS AZÚCARES

Los grupos hidroxilo de un monosacárido simple pueden ser sustituidos por otros grupos. Por ejemplo:



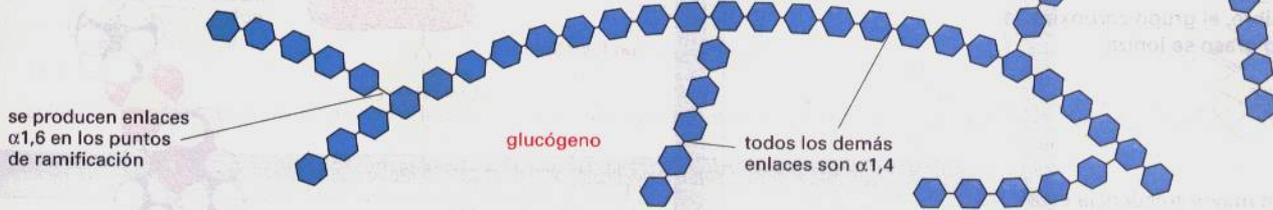
DISACÁRIDOS

El carbono que lleva el grupo aldehído o cetona puede reaccionar con cualquier grupo hidroxilo de otra molécula, formando un enlace **glucosídico**. Tres disacáridos frecuentes son la maltosa (glucosa α 1,4 glucosa), la lactosa (galactosa β 1,4 glucosa) y la sacarosa (glucosa α 1,2 fructosa). La sacarosa se muestra en la figura.



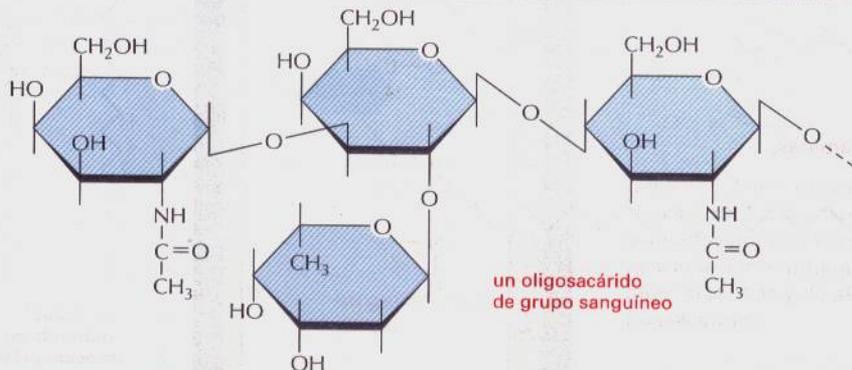
OLIGOSACÁRIDOS Y POLISACÁRIDOS

Con unidades simples repetitivas se pueden formar grandes moléculas lineales y ramificadas. Las cadenas cortas reciben el nombre de oligosacáridos, mientras que las cadenas largas se denominan polisacáridos. El glucógeno, por ejemplo, es un polisacárido formado enteramente por unidades de glucosa.



OLIGOSACÁRIDOS COMPLEJOS

En muchos casos, una secuencia de azucars es no repetitiva. Son posibles muchas moléculas diferentes. Tales oligosacáridos complejos suelen estar unidos a proteínas o a lípidos.



AGREGADOS LIPÍDICOS

Los ácidos grasos tienen una cabeza hidrofílica y una cola hidrofóbica.

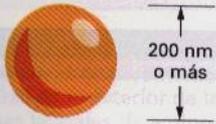


En el agua pueden formar una película superficial o pequeñas micelas.

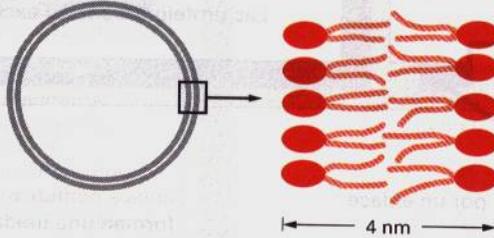


Sus derivados pueden formar grandes agregados unidos por fuerzas hidrofóbicas:

Los **triacilglicéridos** forman grandes gotas esféricas en el citoplasma celular.

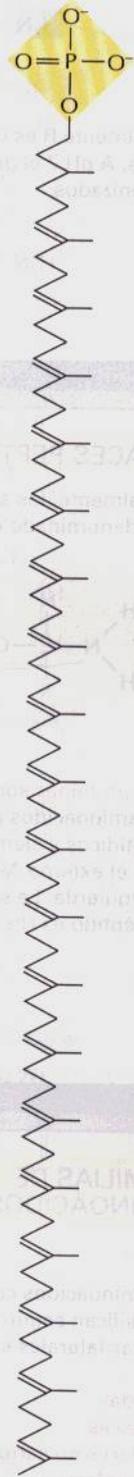


Los **fosfolípidos** y **glucolípidos** forman bicapas lipídicas que se cierran sobre sí mismas y constituyen la base de todas las membranas celulares.



POLIISOPRENOIDES

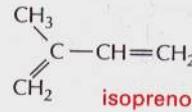
largos polímeros lineales de isopreno



dolicol fosfato—utilizado para transportar los azúcares activados durante la síntesis asociada a membrana de las glucoproteínas y de algunos polisacáridos.

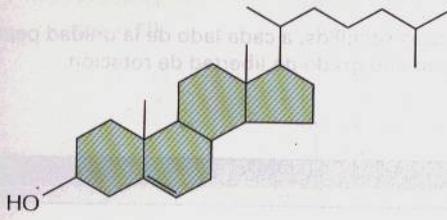
OTROS LÍPIDOS

Los lípidos se definen como compuestos solubles en disolventes orgánicos. Otros dos tipos frecuentes de lípidos son los esteroides y los poliisoprenoides. Ambos están formados por unidades de isopreno.

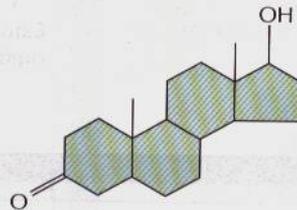


ESTEROIDES

Los esteroides tienen una estructura común formada por múltiples anillos.



colesterol—presente en muchas membranas



testosterona—hormona esteroide masculina

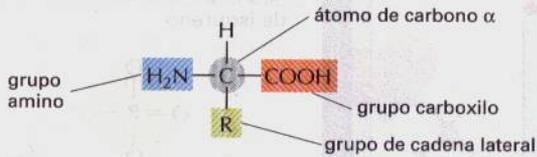
GLUCOLÍPIDOS

Al igual que los fosfolípidos, estos compuestos están formados por una región hidrofóbica, que contiene dos largas colas hidrocarbonadas, y una región polar, que contiene en este caso uno o más residuos de azúcar, pero no fosfato.

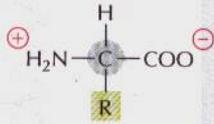


EL AMINOÁCIDO

La fórmula general de un aminoácido es

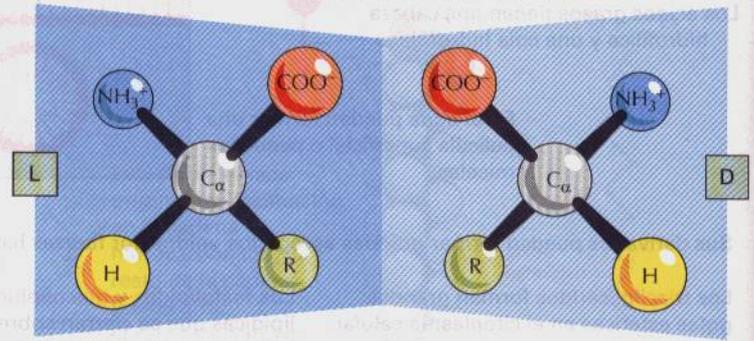


Habitualmente R es una cadena lateral de entre 20 posibles. A pH 7 el grupo amino y el grupo carboxilo están ionizados.



ISÓMEROS ÓPTICOS

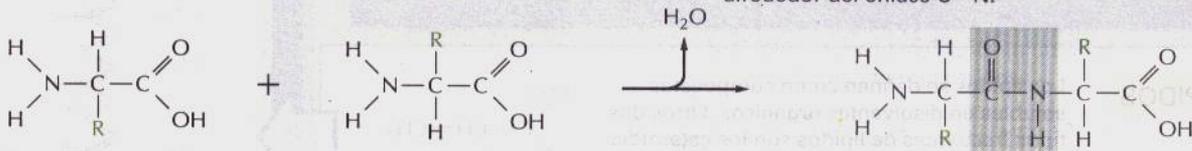
El átomo de carbono α es asimétrico, por lo que existen dos isómeros especulares (o estereoisómeros), D y L.



Las proteínas constan exclusivamente de aminoácidos L.

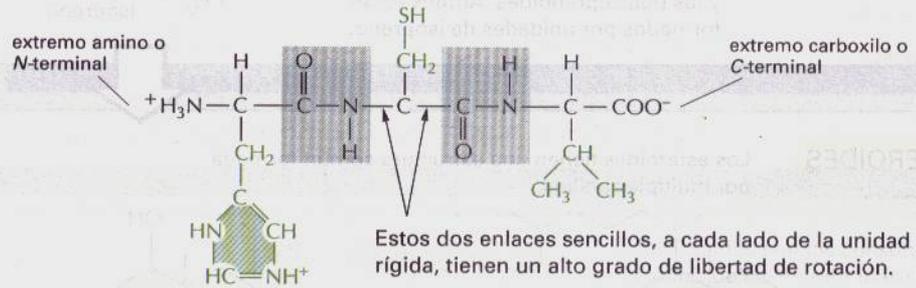
ENLACES PEPTÍDICOS

Habitualmente, los aminoácidos están unidos por un enlace amida denominado enlace peptídico.



enlace peptídico: los cuatro átomos de cada recuadro gris forman una unidad plana rígida. No existe libertad de rotación alrededor del enlace C—N.

Las **proteínas** son largos polímeros de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos y siempre se escriben con el extremo N-terminal hacia la izquierda. La secuencia de este tripéptido es His Cys Val.



Estos dos enlaces sencillos, a cada lado de la unidad peptídica rígida, tienen un alto grado de libertad de rotación.

FAMILIAS DE AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos comunes se clasifican según si sus cadenas laterales son

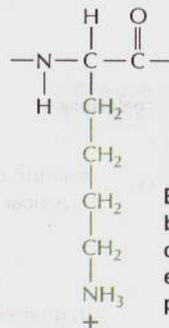
ácidas
básicas
polares no cargadas
no polares

Estos 20 aminoácidos se pueden abreviar de dos formas: por medio de tres letras y por medio de una sola letra.

Así: alanina = Ala = A

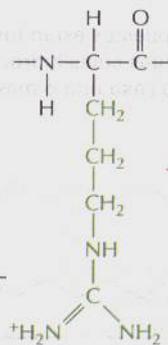
CADENAS LATERALES BÁSICAS

lisina
(Lys o K)

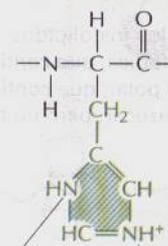


Este grupo es muy básico, ya que su carga positiva está estabilizada por resonancia.

arginina
(Arg o R)



histidina
(His o H)

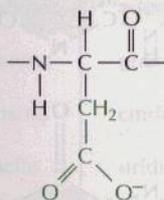


Estos nitrógenos tienen una afinidad relativamente débil por el H^+ y sólo son parcialmente positivos a pH neutro.

CADENAS LATERALES ÁCIDAS

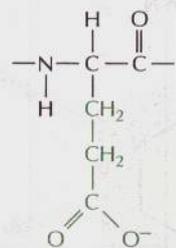
ácido aspártico

(Asp o D)



ácido glutámico

(Glu o E)



Los aminoácidos cuyas cadenas laterales no polares son relativamente hidrofílicas y normalmente se sitúan en el exterior de las proteínas, mientras que las cadenas laterales de aminoácidos no polares tienden a agregarse en el interior de las proteínas. Los aminoácidos con cadenas laterales ácidas son muy polares y casi siempre se hallan en la superficie de las moléculas proteicas.

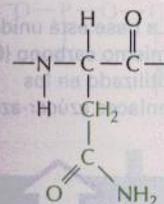
El código de una letra, en orden alfabético:

A = Ala	G = Gly	M = Met	S = Ser
C = Cys	H = His	N = Asn	T = Thr
D = Asp	I = Ileu	P = Pro	V = Val
E = Glu	K = Lys	Q = Gln	W = Trp
F = Phe	L = Leu	R = Arg	Y = Tyr

CADENAS LATERALES POLARES NO CARGADAS

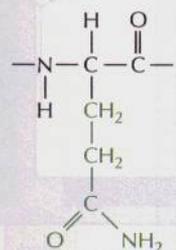
asparagina

(Asn o N)



glutamina

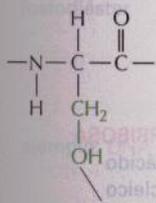
(Gln o Q)



Aunque la amida N no está cargada a un pH neutro, es polar.

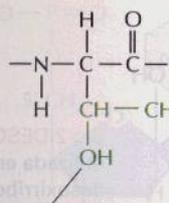
serina

(Ser o S)



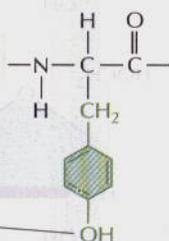
treonina

(Thr o T)



tirosina

(Tyr o Y)

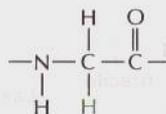


El grupo —OH es polar.

CADENAS LATERALES NO POLARES

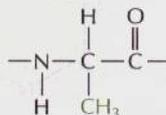
glicina

(Gly o G)



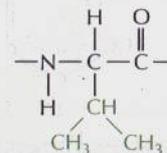
alanina

(Ala o A)



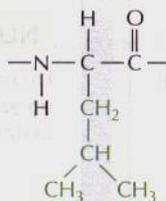
valina

(Val o V)



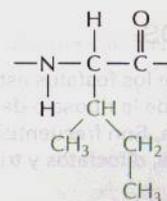
leucina

(Leu o L)



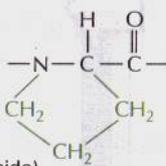
isoleucina

(Ileu o I)



prolina

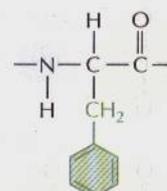
(Pro o P)



(en realidad es un iminoácido)

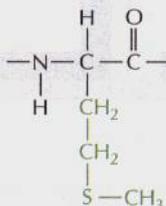
fenilalanina

(Phe o F)



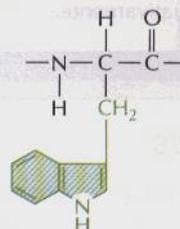
metionina

(Met o M)



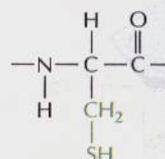
triptófano

(Trp o W)

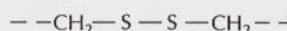


cisteína

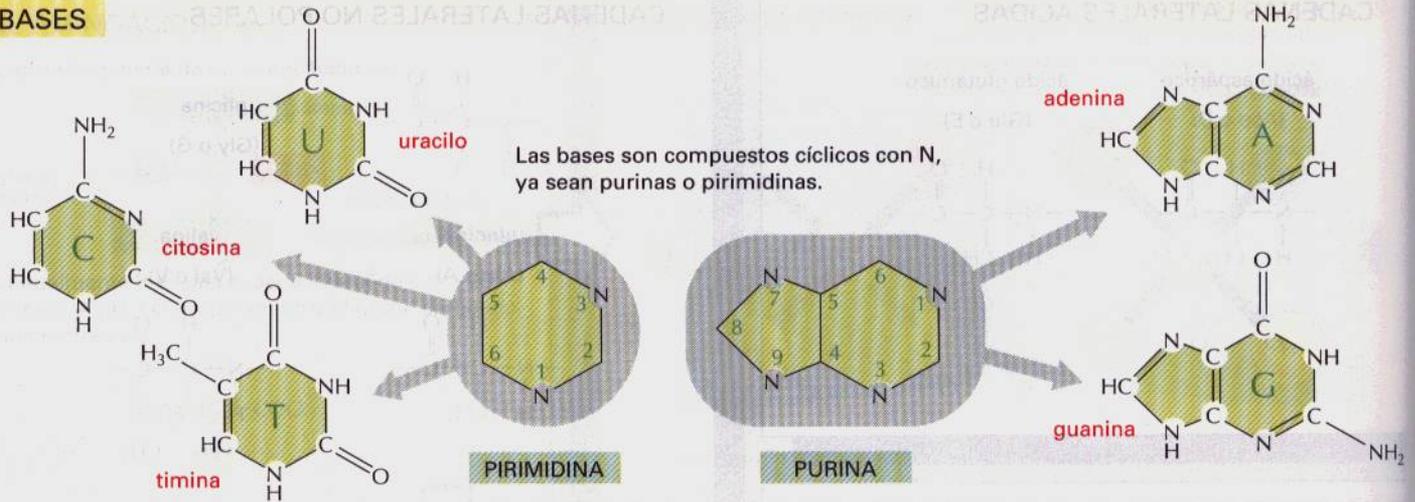
(Cys o C)



Las cisteínas apareadas permiten que se formen **enlaces disulfuro** en las proteínas.

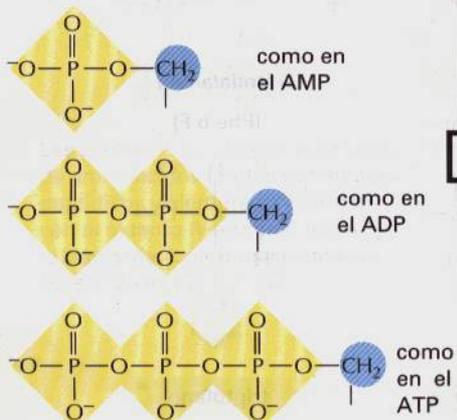


BASES



FOSFATOS

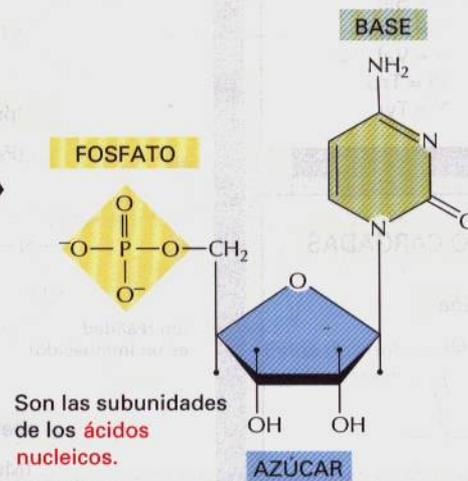
Normalmente los fosfatos están unidos al hidroxilo C5 de la ribosa o de la desoxirribosa. Son frecuentes los monofosfatos, difosfatos y trifosfatos.



El fosfato hace que un nucleótido esté cargado negativamente.

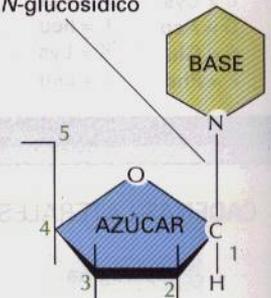
NUCLEÓTIDOS

Un nucleótido consiste en una base nitrogenada, un azúcar de 5 carbonos y uno o varios grupos fosfato.



ENLACE BASE-AZÚCAR

enlace N-glucosídico

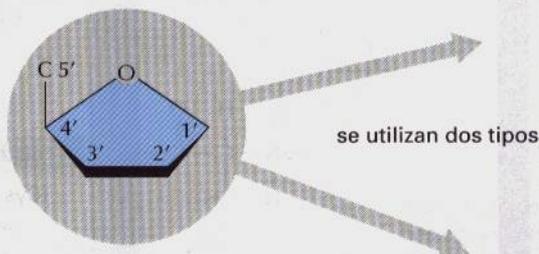


La base está unida al mismo carbono (C1) utilizado en los enlaces azúcar-azúcar.

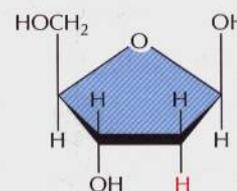
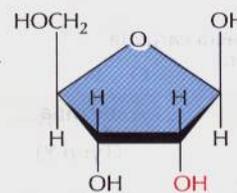
AZÚCARES

PENTOSA

un azúcar de 5 carbonos



Cada uno de los carbonos numerados de un azúcar se escribe con una "prima"; así hablamos de "carbono 5-prima", etc.



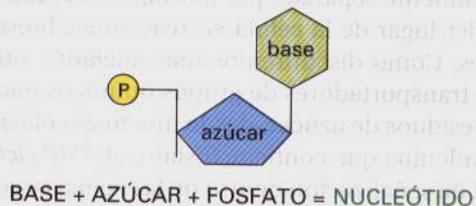
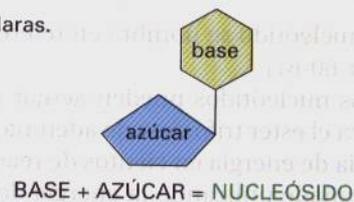
NOMENCLATURA

Los nombres pueden inducir a confusión, pero las abreviaturas son claras.

BASE	NUCLEÓSIDO	ABREV.
adenina	adenosina	A
guanina	guanosina	G
citocina	citidina	C
uracilo	uridina	U
timina	timidina	T

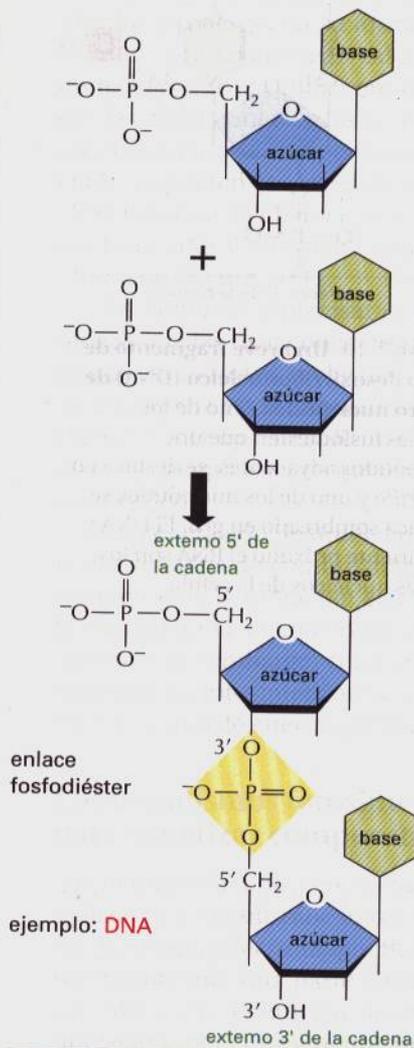
Los nucleótidos se abrevian con tres letras mayúsculas, de la siguiente manera:

AMP = adenosina monofosfato
 dAMP = desoxiadenosina monofosfato
 UDP = uridina difosfato
 ATP = adenosina trifosfato



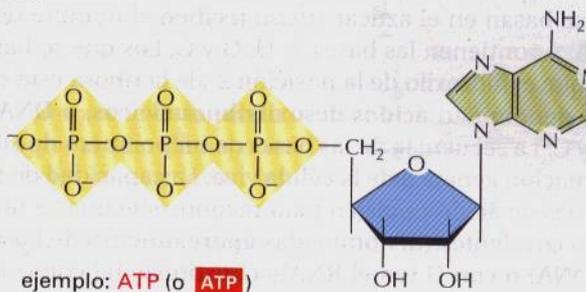
ÁCIDOS NUCLEICOS

Los nucleótidos están unidos mediante un **enlace fosfodiéster** entre los carbonos 5' y 3', formando ácidos nucleicos. La secuencia lineal de los nucleótidos de una cadena de ácido nucleico se suele abreviar mediante un código de una letra, A—G—C—T—T—A—C—A, con el extremo 5' de la cadena a la izquierda.

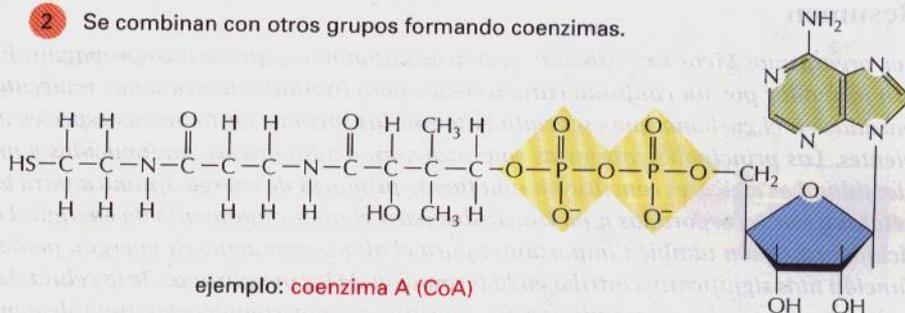


LOS NUCLEÓTIDOS TIENEN OTRAS MUCHAS FUNCIONES

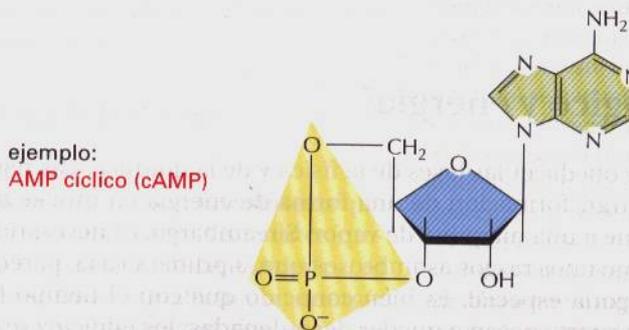
- 1 Transportan energía en sus enlaces ácido-anhídrido, que son fácilmente hidrolizables.



- 2 Se combinan con otros grupos formando coenzimas.



- 3 En la célula son utilizados como moléculas señaladoras específicas.



Cada nucleótido se nombra en referencia a la única base que contiene (Panel 2-6, págs. 60-61).

Los nucleótidos pueden actuar como transportadores de energía química. Destaca el éster trifosfato de adenina, **ATP** (Figura 2-9), que participa en la transferencia de energía en cientos de reacciones celulares distintas. Su fosfato terminal se añade utilizando la energía de la oxidación de los alimentos, y puede ser fácilmente separado por hidrólisis liberando energía, la cual es utilizada en cualquier lugar de la célula en reacciones biosintéticas energéticamente desfavorables. Como discutiremos más adelante, otros derivados de nucleótidos actúan de transportadores de grupos químicos particulares como átomos de hidrógeno o residuos de azúcar, desde una molécula a otra. Además, un derivado cíclico de la adenina que contiene fosfato, el **AMP cíclico**, se utiliza como molécula universal de señalización dentro de las células y controla la velocidad de numerosas reacciones intracelulares diferentes.

La importancia especial de los nucleótidos estriba en el almacenamiento de la información biológica. Los nucleótidos constituyen los elementos de construcción de los **ácidos nucleicos**, largos polímeros en los que las subunidades de nucleótidos están unidas covalentemente gracias a la formación de un éster fosfato entre el grupo hidroxilo 3' del residuo de azúcar de un nucleótido y el grupo fosfato 5' del nucleótido siguiente (Figura 2-10). Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos que se diferencian en el tipo de azúcar de su esqueleto polimérico. Los que se basan en el azúcar *ribosa* reciben el nombre de **ácidos ribonucleicos**, o **RNA**, y contienen las bases A, U, G y C. Los que se basan en la *desoxirribosa* (en la que el hidroxilo de la posición 2' de la ribosa está sustituido por un hidrógeno) se denominan **ácidos desoxirribonucleicos**, o **DNA** y contienen las bases A, T, G y C. La secuencia de las bases de un polímero de DNA o RNA representa la información genética de la célula viva. La capacidad de las bases de diferentes moléculas de ácido nucleico para reconocerse unas a otras mediante interacciones no covalentes (denominadas **apareamiento de bases**) –G con C y A con T (en el DNA) o con U (en el RNA)– constituye, tal como se explicará en el Capítulo 3, la base de toda la herencia y la evolución.

Resumen

Los organismos vivos son sistemas químicos autónomos, que se autopropagan. Están formados por un conjunto característico pero limitado de pequeñas moléculas basadas en el carbono que esencialmente son las mismas en todas las especies vivientes. Las principales categorías son: azúcares, ácidos grasos, aminoácidos y nucleótidos. Los azúcares constituyen una fuente primaria de energía química para las células y son incorporados a polisacáridos para el almacenamiento de energía. Los ácidos grasos son también importantes para el almacenamiento de energía, pero su función más significativa estriba en la formación de las membranas de la célula. Los polímeros formados por aminoácidos constituyen macromoléculas notablemente diversas y versátiles conocidas como proteínas. Los nucleótidos desempeñan un papel central en la transferencia de energía y también son las subunidades a partir de las cuales se construyen las macromoléculas de información, RNA y DNA.

Orden biológico y energía⁷

Las células han de obedecer las leyes de la física y de la química. Las reglas de la mecánica y de la transformación de una forma de energía en otra se aplican a una célula igual que a una máquina de vapor. Sin embargo, es necesario admitir que una célula tiene unos rasgos asombrosos que, a primera vista, parecen colocarla en una categoría especial. Es bien conocido que con el tiempo las cosas abandonadas a su suerte pasan a quedar desordenadas: los edificios se derrumban, los organismos muertos se descomponen, etc. Esta tendencia general se

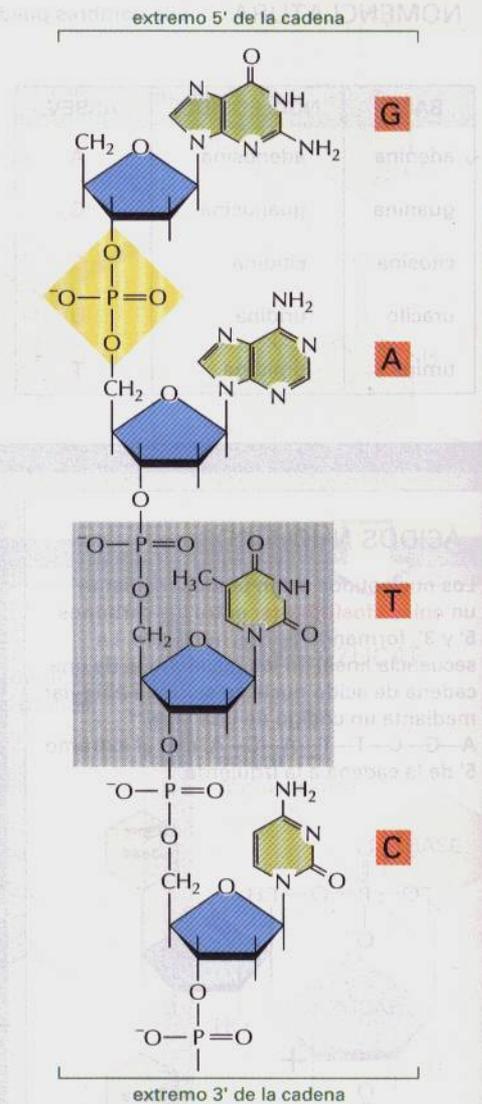


Figura 2-10 Un breve fragmento de ácido desoxirribonucleico (DNA) de cuatro nucleótidos. Uno de los enlaces fosfodiéster, que une nucleótidos adyacentes, se destaca en amarillo y uno de los nucleótidos se destaca sombreado en gris. El DNA y su pariente próximo el RNA son los ácidos nucleicos de la célula.

halla expresada en la *segunda ley de la termodinámica*, que afirma que el grado de desorden del universo (o de cualquier sistema aislado) sólo puede aumentar.

Lo asombroso es que los organismos vivos mantienen, a todos los niveles, un alto grado de orden; y como se alimentan, se desarrollan y crecen, parece que crean este orden a partir de materiales alimenticios que carecen de él. El orden resulta claramente aparente en grandes estructuras como el ala de una mariposa o el ojo de un pulpo, en estructuras intracitoplasmáticas como una mitocondria o un cilio, o en la forma y disposición de las moléculas a partir de las que están construidas estas estructuras. Los átomos que las constituyen han sido capturados, en último término, desde su estado relativamente desorganizado del medio ambiente y unidos formando una estructura determinada. Incluso una célula que no crezca, requiere para sobrevivir unos procesos constantes de ordenación, puesto que todas sus estructuras organizadas están sujetas a alteraciones y deben ser reparadas continuamente. ¿Cómo es esto posible desde el punto de vista termodinámico? Veremos que la respuesta se halla en el hecho de que la célula emite constantemente calor a su ambiente y, por consiguiente, no es un sistema aislado en el sentido termodinámico del término.

El orden biológico resulta posible gracias a la liberación de energía calorífica por parte de las células⁸

Como acabamos de ver, la segunda ley de la termodinámica afirma que la cantidad de orden del universo (es decir, de la célula más su entorno) siempre debe disminuir. Por consiguiente, el aumento de orden dentro de la célula viva ha de ir acompañado de un aumento aún mayor de *desorden* en el ambiente de la célula. El calor es energía en su forma más desordenada —el choque al azar de las moléculas— y la célula cede calor al medio mediante reacciones que ordenan las moléculas que la célula contiene. El incremento del movimiento al azar, incluidas las distorsiones de los enlaces, de las moléculas del resto de universo genera un desorden que compensa con creces el incremento de orden en la célula, tal como requieren las leyes de la termodinámica para los procesos espontáneos. De esta forma, la liberación de calor de una célula al medio le permite ordenarse internamente al mismo tiempo que el universo en su conjunto se vuelve más desordenado (Figura 2-11).

Es importante precisar que la célula no consigue nada produciendo calor a menos que las reacciones productoras de calor estén asociadas con los procesos que generan orden molecular en la célula. Se dice que las reacciones asociadas de esta forma están *acopladas*, tal como explicaremos más adelante. Lo que distingue el metabolismo de una célula de la combustión ruinosa de un fuego es el estrecho acoplamiento que existe entre la producción de calor y el incremento de orden.

La generación de orden en el interior de las células se produce a expensas de la degradación de combustible energético. Para las plantas la energía deriva inicialmente de la radiación electromagnética del sol; para los animales deriva de la energía almacenada en los enlaces covalentes de las moléculas orgánicas que ingieren. Sin embargo, como estos nutrientes han sido producidos, a su vez, por organismos fotosintetizadores como las plantas verdes, de hecho el sol es la fuente última de energía para ambos tipos de organismos.

Los organismos fotosintetizadores utilizan la luz solar para sintetizar compuestos orgánicos⁹

La energía solar entra en el mundo vivo (la *biosfera*) gracias a la **fotosíntesis** que realizan los organismos fotosintetizadores —plantas o bacterias. En la fotosíntesis, la energía electromagnética se transforma en energía de enlace químico. Al mismo tiempo, una parte de la energía de la luz solar se transforma en energía calorífica, y la liberación de este calor al entorno incrementa el desorden del universo y, por consiguiente, impulsa el proceso fotosintético.

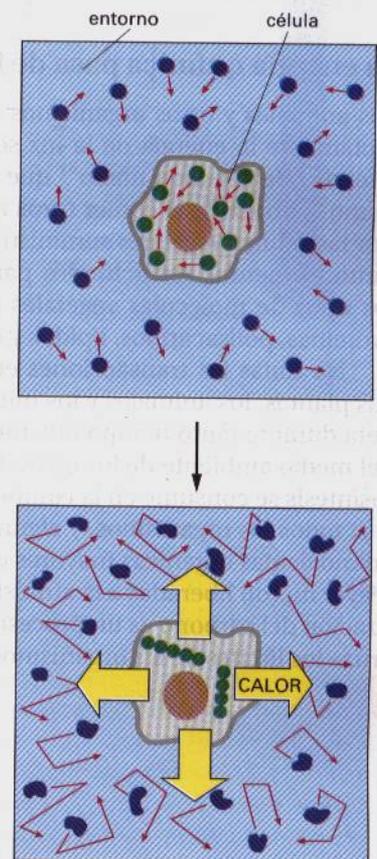
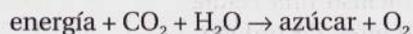


Figura 2-11 Análisis termodinámico simple de una célula viva. En el esquema superior las moléculas de la célula y del resto del universo (su entorno) se han representado en un estado relativamente desordenado. En el esquema inferior, la célula (gris) ha liberado calor por medio de una reacción que ordena las moléculas de su interior (verde). El calor incrementa el desorden en el entorno de la célula, de forma que aunque la célula crezca y se divida se cumple el segundo principio de la termodinámica.

Las reacciones de la fotosíntesis se describen con detalle en el Capítulo 14. En términos generales, podemos decir que se pueden distinguir dos etapas distintas. En la primera etapa (la de las *reacciones activadas por la luz* o *fase luminosa*), la radiación visible captada por una molécula de pigmento impulsa la transferencia de electrones desde el agua hasta el NADPH, y al mismo tiempo proporciona la energía necesaria para la síntesis de ATP. En la segunda (la *fase oscura*), el ATP y el NADPH se utilizan para impulsar una serie de reacciones de “fijación de carbono”, en las que el CO₂ del aire se utiliza para formar moléculas de azúcar (Figura 2-12).

El resultado *neto* de la fotosíntesis, en lo que se refiere a la planta verde, se puede resumir en la siguiente ecuación:



Esta ecuación simple esconde la compleja naturaleza de las reacciones de la fase oscura, que abarcan numerosas reacciones consecutivas. Además, y aunque la fijación inicial del CO₂ da lugar a azúcares, las reacciones metabólicas subsiguientes los convierten rápidamente en otras moléculas, grandes y pequeñas, esenciales para la célula vegetal.

La energía química pasa de las plantas a los animales

Los animales y otros organismos no fotosintetizadores no pueden capturar directamente la energía de la luz solar y, por ello, han de sobrevivir gracias a la energía “de segunda mano” que obtienen al ingerir plantas o a la de “tercera mano”, obtenida al comer otros animales. Las moléculas orgánicas producidas por las células vegetales suministran a los organismos que se alimentan de ellas tanto elementos estructurales para la construcción como combustible. Todos los tipos de moléculas vegetales pueden servir para este propósito —azúcares, proteínas, polisacáridos, lípidos y otros muchos compuestos.

No todas las transacciones entre plantas y animales son unidireccionales. Las plantas, los animales y los microorganismos han existido juntos en este planeta durante tanto tiempo que muchos se han convertido en una parte esencial del medio ambiente de los otros. Por ejemplo, el oxígeno liberado durante la fotosíntesis se consume en la combustión de las moléculas orgánicas realizada por casi todos los organismos, y algunas de las moléculas de CO₂ que hoy se “fijan” en moléculas orgánicas mayores en una hoja verde mediante la fotosíntesis, antaño fueron liberadas a la atmósfera por la respiración de un animal. Así, la utilización del carbono es un proceso cíclico que abarca el conjunto de la biosfera y cruza los límites de los organismos individuales (Figura 2-13). Análogamente, los

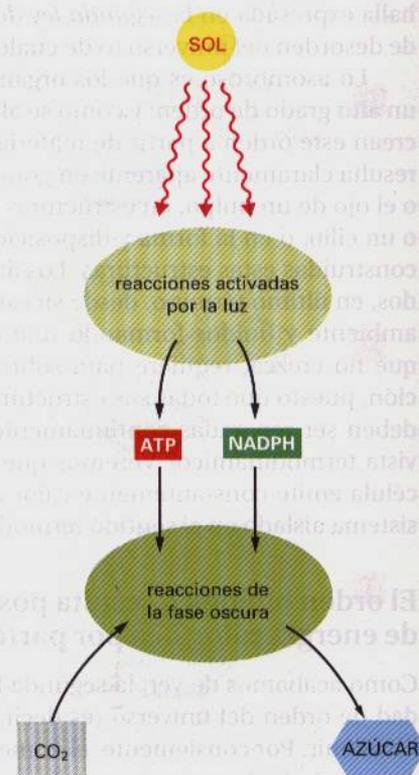


Figura 2-12 La fotosíntesis. Las dos fases de la fotosíntesis en una planta verde.

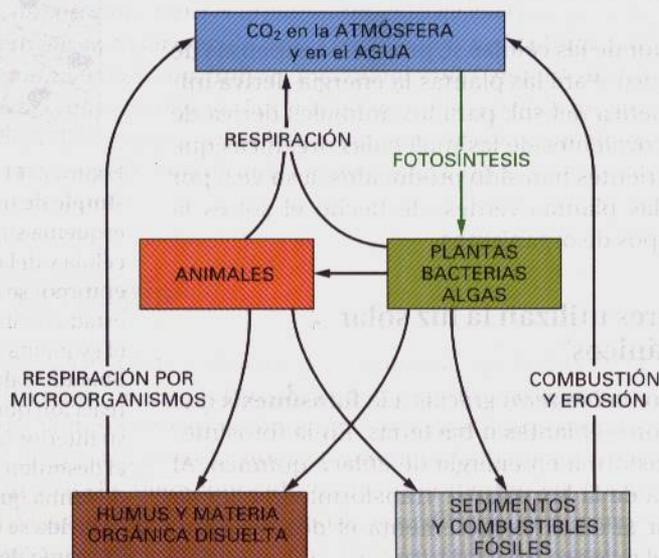
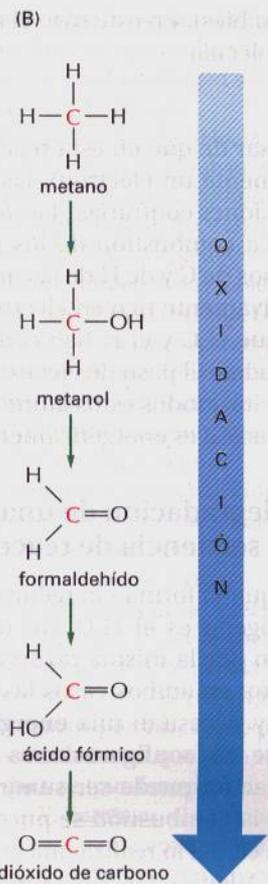


Figura 2-13 El ciclo del carbono. Los átomos de carbono se incorporan a las moléculas orgánicas del mundo vivo gracias a la actividad fotosintetizadora de las plantas, las bacterias y las algas marinas. Pasan luego a los animales, a los microorganismos y al material orgánico del suelo y de los océanos, a través de vías cíclicas. El CO₂ vuelve a la atmósfera cuando las moléculas orgánicas son oxidadas por las células o quemadas por el hombre en forma de combustibles fósiles.



Figura 2-14 Oxidación y reducción. (A) Cuando dos átomos forman un enlace covalente, uno de los átomos tiene una mayor cantidad de electrones de forma que adquiere una carga negativa parcial: se dice que se ha *reducido*, mientras que el otro adquiere una carga positiva parcial y se dice que se ha *oxidado*. (B) El átomo de carbono del metano puede ser convertido en el del dióxido de carbono mediante la eliminación sucesiva de sus átomos de hidrógeno. En cada paso los electrones son alejados del átomo de carbono, y el átomo de carbono se va oxidando progresivamente. Cada una de estas etapas es energéticamente favorable dentro de la célula.



átomos de nitrógeno, de fósforo y de azufre pueden seguirse, en principio, desde una molécula biológica a otra, a través de unos ciclos similares al del carbono.

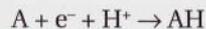
Las células obtienen energía mediante la oxidación de moléculas biológicas¹⁰

Los átomos de carbono y de hidrógeno de las moléculas que las células toman como alimento pueden utilizarse como combustible porque no se encuentran en su forma más estable. La atmósfera terrestre contiene una gran cantidad de oxígeno, y en presencia de oxígeno la forma energéticamente más estable del carbono es el CO_2 , y la del hidrógeno es el H_2O . Por consiguiente, una célula puede obtener energía de las moléculas de glucosa o de las de proteína, permitiendo que sus átomos de carbono e hidrógeno se combinen con oxígeno produciendo CO_2 y H_2O , respectivamente. Sin embargo, la célula no oxida las moléculas en un solo paso, como ocurre en la combustión. A través de la acción de catálisis específica mediante enzimas específicas, hace pasar las moléculas a través de un gran número de reacciones que sólo rara vez implican la adición directa de oxígeno. Antes de estudiar estas reacciones y de poder comprender la fuerza impulsora que las mueve, debemos aclarar qué entendemos por un proceso de oxidación.

En el sentido que antes hemos utilizado, la oxidación no significa únicamente la adición de átomos de oxígeno: el término se aplica de manera más general a cualquier reacción en la que se transfieren electrones de un átomo a otro. **Oxidación**, en este sentido, hace referencia a la eliminación de electrones, y **reducción** –lo contrario de oxidación– significa la adición de electrones. Así, el Fe^{2+} se oxida si pierde un electrón convirtiéndose en Fe^{3+} , y un átomo de cloro se reduce si acepta un electrón convirtiéndose en Cl^- . También se utilizan estos mismos términos cuando sólo se produce un desplazamiento parcial de electrones entre átomos unidos por un enlace covalente (Figura 2-14A). Por ejemplo, cuando un átomo de carbono forma un enlace covalente con un átomo con una gran afinidad por los electrones, como el oxígeno, el cloro o el azufre, cede más que su parte correspondiente de electrones, adquiriendo una carga positiva parcial y entonces se dice que se ha oxidado. Contrariamente un átomo de carbono en un enlace C–H tiene una carga de electrones mayor que la que le corresponde y por ello se dice que está reducido (Figura 2-14B).

A menudo, cuando una molécula capta un electrón (e^-) también capta un protón (H^+) (en solución acuosa hay una gran cantidad de protones libremente

asequibles). En este caso el efecto neto es la adición de un átomo de hidrógeno a la molécula



A pesar de que en esta reacción participa un protón y un electrón, (en lugar de solamente un electrón), las *hidrogenaciones* de este tipo son reducciones y las reacciones contrarias, las *deshidrogenaciones* son oxidaciones.

La combustión de los materiales alimenticios en una célula convierte los átomos de C y de H de las moléculas orgánicas (en las que se hallan en un estado relativamente rico en electrones, o sea, reducido) en CO_2 y H_2O , compuestos en los que el C y el H han cedido electrones y, por consiguiente, están altamente oxidados. El paso de electrones desde el carbono y el hidrógeno hasta el oxígeno permite a todos estos átomos alcanzar un estado más estable, y por ello la transformación es energéticamente favorable.

La degradación de una molécula orgánica se realiza a través de una secuencia de reacciones catalizadas enzimáticamente¹¹

Aunque la forma energéticamente más favorable del carbono es el CO_2 y la del hidrógeno es el H_2O , un organismo vivo no desaparece transformándose en humo por la misma razón que este libro no empieza a arder en cualquier momento: en ambos casos las moléculas existen en niveles energéticos metaestables y necesitan una **energía de activación** (Figura 2-15) para poder transformarse en configuraciones más estables. En el caso del libro, la energía de activación puede ser suministrada por una cerilla encendida. Para una célula viva, la combustión se puede obtener de una manera más controlada. El papel de la cerilla lo realiza una colisión energética poco habitual de una molécula con otra. Además, las únicas moléculas que reaccionan son las que se hallan unidas a la superficie de las *enzimas*.

Como se explica en el Capítulo 3, las **enzimas** son *catalizadores* proteicos altamente especializados. Como todos los demás tipos de catalizadores, aceleran las reacciones reduciendo la energía de activación de un cambio químico determinado. Las enzimas se unen fuertemente a las moléculas de su sustrato y las mantienen de tal forma que reducen notablemente la energía de activación de una determinada reacción que reordena algunos enlaces covalentes. Al reducir selectivamente la energía de activación de una determinada reacción de las que puede sufrir la molécula unida, las enzimas determinan cuál de las diferentes vías alternativas de rotura o formación de enlaces covalentes se producirá (Figura 2-16). El producto liberado por la enzima tras la reacción enzimática podrá unirse a una segunda enzima que catalice otra reacción. De esta manera, cada una de las muchas moléculas de una célula pasan de una a otra enzima siguiendo vías *específicas* de reacciones, determinando así la química celular. Más adelante discutiremos algunas vías centrales del metabolismo energético.

El éxito de los organismos vivos se puede atribuir a la habilidad de las células para producir muchos tipos diferentes de enzimas, cada uno con propiedades específicas. Cada enzima tiene una forma única y une un conjunto determinado de moléculas (llamadas *substratos*), de tal manera que la enzima acelera una reacción determinada normalmente unas 10^{14} veces. Como otros catalizadores, las moléculas de la enzima no cambian después de participar en una reacción y por lo tanto pueden actuar una y otra vez.

Parte de la energía liberada en las reacciones de oxidación se acopla a la reacción de formación de ATP¹²

Las células obtienen energía útil a partir de la "combustión" de la glucosa, únicamente porque la queman de una manera muy compleja y controlada. Mediante vías de reacción dirigidas por enzimas, las reacciones químicas de síntesis, o reacciones anabólicas, que generan el orden biológico, están estrechamente

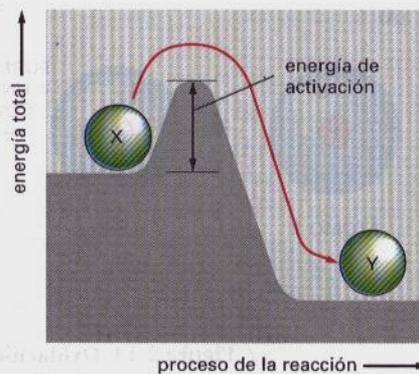


Figura 2-15 El principio de la energía de activación. El compuesto X se halla en un estado metaestable ya que si se transforma en el compuesto Y se liberará energía. Sin embargo, esta transición no ocurrirá a menos que X pueda adquirir la *energía de activación* suficiente de su entorno (mediante colisiones poco habituales con otras moléculas) para sufrir la reacción.

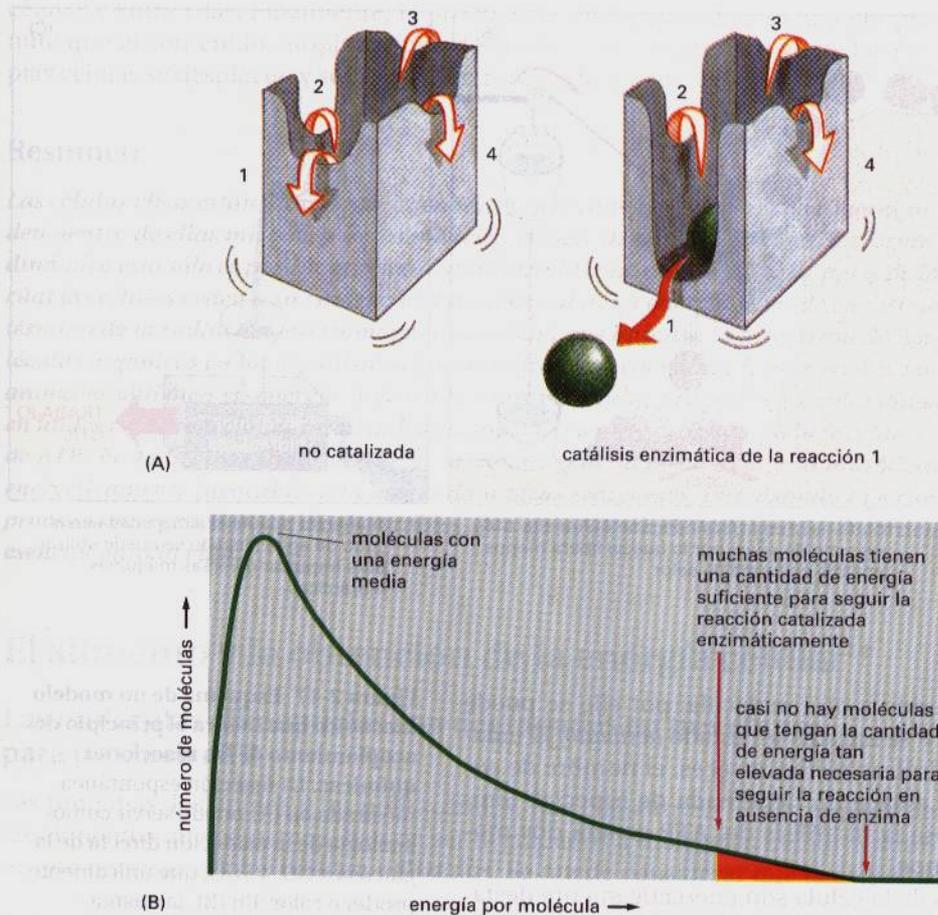


Figura 2-16 Catálisis enzimática. (A) Un modelo de caja que ilustra de qué forma las enzimas dirigen a las moléculas a través de vías determinadas. En este modelo, la *pelota verde* representa el sustrato potencial de una enzima, (compuesto X) el cual se desplaza arriba y abajo de niveles energéticos a causa del constante bombardeo de las moléculas de agua que colisionan con ella. Las cuatro paredes de la caja representan las barreras de energía de activación para cuatro reacciones químicas diferentes energéticamente favorables. En la caja de la izquierda no se produce ninguna de estas reacciones, ya que la energía disponible gracias a las colisiones es insuficiente para superar ninguna de las barreras energéticas. En la caja de la derecha, la catálisis enzimática reduce la energía de activación únicamente para la reacción número 1. Así permite que, con la energía disponible, se produzca esta reacción de forma que el compuesto X se transforma en el compuesto Y. Entonces, el compuesto Y se puede unir a otra enzima que lo transforme en el compuesto Z, y así sucesivamente. (B) Distribución de energías en una población de moléculas idénticas. Para que se produzca una reacción química determinada, la energía de la molécula (en forma de movimientos de traslación, vibración y rotación) ha de exceder la energía de activación; en la mayoría de los casos esto nunca ocurre si no se produce una catálisis enzimática.

acopladas a las reacciones de degradación, o *catabólicas*, que proporcionan la energía. La diferencia crucial entre una reacción **acoplada** y una reacción no acoplada se ilustra mediante una analogía mecánica en la Figura 2-17, en la que una reacción química energéticamente favorable se representa por las rocas que caen desde un acantilado. Normalmente la energía cinética de las rocas que caen se desperdiciaría completamente en forma del calor generado cuando chocan contra el suelo (sección A). Pero mediante un cuidadoso dispositivo parte de la energía cinética podría ser utilizada para accionar una rueda de palas que eleva un cubo de agua (sección B). Puesto que en la sección B las rocas sólo pueden llegar al suelo accionando la rueda de palas, decimos que la reacción espontánea de la caída de las rocas ha sido acoplada directamente a la reacción no espontánea de elevación del cubo de agua. Dado que ahora parte de la energía se utiliza para realizar un trabajo, las rocas llegan al suelo con una velocidad menor que en la sección A y se pierde menos energía en forma de calor.

En las células las enzimas desempeñan el papel de la rueda de palas de nuestra analogía, y acoplan la combustión espontánea de los alimentos a reacciones que generan el nucleósido trifosfato, ATP. De la misma forma que la energía acumulada en el cubo de agua elevado de la Figura 2-17 se puede utilizar poco a poco para impulsar diversas máquinas hidráulicas (sección C), el ATP actúa como dador conveniente y versátil de energía, impulsando muchas reacciones químicas diferentes necesarias para la célula (Figura 2-18).

La hidrólisis del ATP genera orden en las células¹³

¿De qué forma actúa el ATP como transportador de energía química? En las condiciones existentes en el citoplasma, la hidrólisis del ATP liberando fosfato inorgánico (P_i), se produce gracias a la catálisis de una enzima, y libera una gran cantidad de energía utilizable. Un grupo químico que se halle unido mediante un



enlace reactivo de este tipo será transferido a otra molécula; por ello se puede considerar que el fosfato terminal del ATP se halla en un estado *activado*. El enlace que se rompe en esta reacción de hidrólisis recibe, a veces, el nombre de *enlace de alta energía*. Sin embargo, este enlace no tiene nada de especial. Simplemente ocurre que en solución acuosa la hidrólisis del ATP genera dos moléculas (ADP y P_i) de energía mucho menor.

Muchas de las reacciones químicas de la célula son energéticamente desfavorables. Estas reacciones son impulsadas por la energía liberada en la hidrólisis del ATP a través de enzimas que acoplan directamente la reacción determinada desfavorable con la reacción favorable de la hidrólisis del ATP. Entre estas reacciones se encuentran las que intervienen en la síntesis de las moléculas biológicas, en el transporte activo de las moléculas a través de las membranas celulares y en la generación de fuerza y de movimiento. Estos procesos desempeñan un papel vital en el establecimiento del orden biológico. Por ejemplo, las macromoléculas formadas en las reacciones de biosíntesis transportan información, catalizan reacciones específicas y son ensambladas en estructuras altamente ordenadas. Unas bombas situadas en las membranas mantienen la composición interna especial de las células y permiten que las señales pasen al interior de las

Figura 2-17 Esquema de un modelo mecánico que ilustra el principio de acoplamiento de las reacciones químicas. La reacción espontánea mostrada en (A) puede servir como analogía de la oxidación directa de la glucosa a CO₂ y H₂O, que únicamente produce calor. En (B), la misma reacción está acoplada a una segunda reacción; esta segunda reacción puede servir como analogía de la síntesis de ATP. La energía producida en una forma más versátil, en (B) puede ser utilizada para impulsar otros procesos celulares, como se ve en (C). El ATP es la forma de energía más versátil de las células.

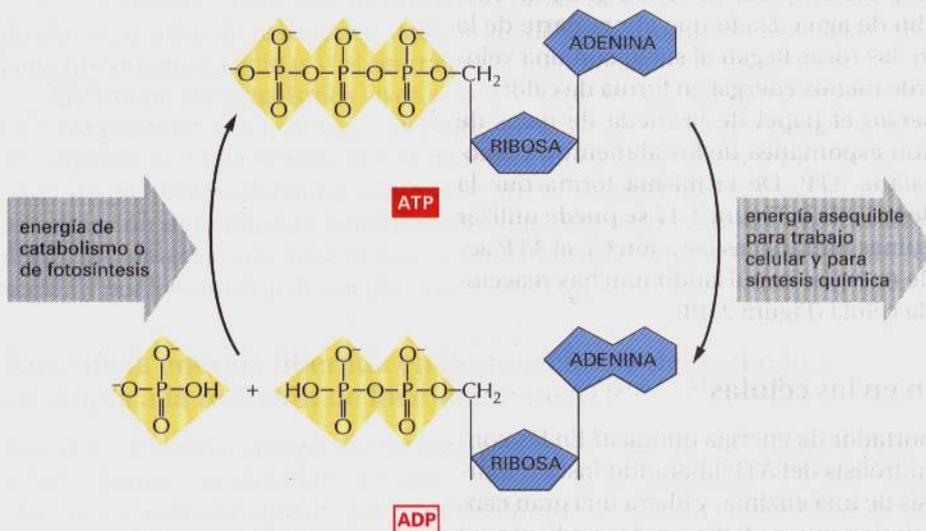


Figura 2-18 La molécula de ATP sirve como transportador de energía en las células. Como se indica, la formación de ATP desde ADP y fosfato inorgánico, energéticamente desfavorable, está acoplada a la oxidación de moléculas alimenticias, energéticamente favorable (véase la Figura 2-17B). La hidrólisis de este ATP hasta ADP y fosfato inorgánico proporciona la energía necesaria para impulsar muchas reacciones celulares importantes.

células y entre ellas. Finalmente, la producción de fuerza y de movimiento permite que el contenido citoplasmático de la célula sea organizado y que las propias células se desplacen y se ensamblen formando tejidos.

Resumen

Las células vivas están altamente ordenadas y, por consiguiente, han de generar orden dentro de ellas mismas para sobrevivir y crecer. Desde el punto de vista termodinámico esto sólo es posible gracias a una entrada continua de energía, parte de la cual las células ceden a su entorno en forma de calor. La energía procede en último término de la radiación electromagnética del sol, que impulsa la formación de moléculas orgánicas en los organismos fotosintetizadores como las plantas verdes. Los animales obtienen su energía ingiriendo estas moléculas orgánicas y oxidándolas en una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente y acopladas a la formación de ATP. En todas las células el ATP es un dador general de energía y su hidrólisis, energéticamente favorable, está acoplada a otras reacciones, impulsando diversos procesos energéticamente desfavorables que generan el elevado grado de orden esencial para la vida.

El alimento y la obtención de la energía celular¹⁴

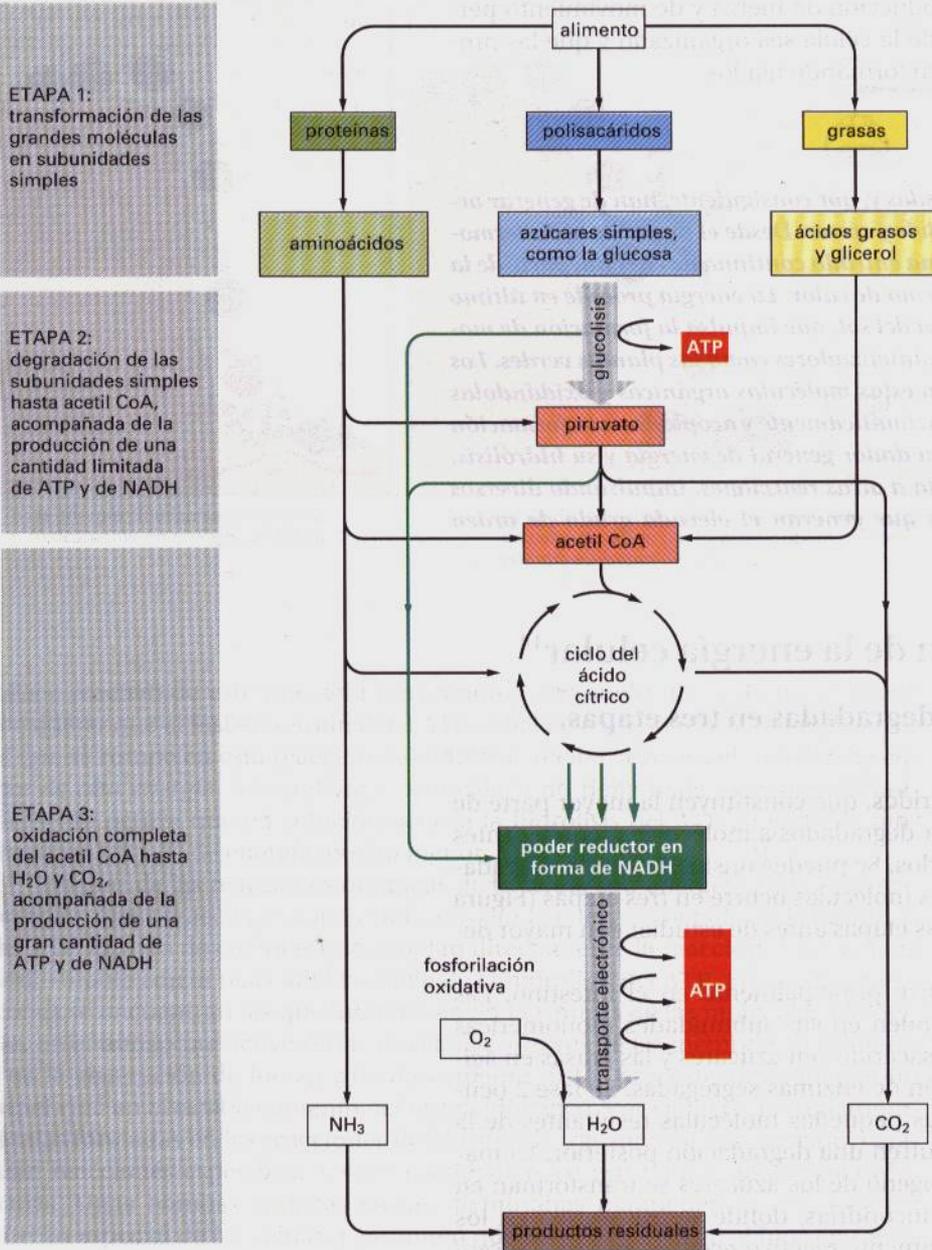
Las moléculas alimenticias son degradadas en tres etapas, para producir ATP

Las proteínas, los lípidos y los polisacáridos, que constituyen la mayor parte de los alimentos que comemos, han de ser degradados a moléculas menores antes de que nuestras células puedan utilizarlos. Se puede considerar que la degradación enzimática, o catabolismo, de estas moléculas ocurre en tres etapas (Figura 2-19). Haremos un breve esbozo de estas etapas antes de estudiar con mayor detalle dos de ellas.

La fase 1, llamada **digestión**, ocurre principalmente en el intestino. Las grandes moléculas poliméricas se escinden en sus subunidades monoméricas –las proteínas en aminoácidos, los polisacáridos en azúcares y las grasas en ácidos grasos y glicerol– mediante la acción de enzimas segregadas. La fase 2 ocurre en el citoplasma después de que las pequeñas moléculas resultantes de la fase 1 penetren en las células, donde sufren una degradación posterior. La mayoría de los átomos de carbono e hidrógeno de los azúcares se transforman en *piruvato*, que penetra luego en las mitocondrias, donde se transforma en los grupos acetilo del componente químicamente reactivo *acetil coenzima A (acetil CoA)* (Figura 2-20). También se producen grandes cantidades de acetil CoA mediante la oxidación de los ácidos grasos. En la fase 3, el grupo acetilo del acetil CoA se degrada completamente hasta CO_2 y H_2O en la mitocondria. En esta fase final se genera la mayor parte del ATP. Mediante una serie de reacciones químicas acopladas, alrededor de la mitad de la energía que teóricamente se puede obtener de la combustión de los carbohidratos y de las grasas hasta H_2O y CO_2 se canaliza para impulsar la reacción energéticamente desfavorable $\text{P}_i + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$. Puesto que el resto de la energía de combustión se cede por la célula en forma de calor, esta síntesis de ATP crea un desorden neto en el universo, de acuerdo con la segunda ley de la termodinámica.

A través de la formación de ATP, la energía derivada originariamente de la combustión de los carbohidratos y de las grasas se redistribuye en una forma de energía química convenientemente empaquetada. Aproximadamente unas 10^9 moléculas de ATP se encuentran en solución por todo el espacio intracelular de una célula típica, donde su hidrólisis a ADP y fosfato es energéticamente favorable y proporciona la energía que impulsará un gran número de diferentes reacciones acopladas que, en sí mismas, son energéticamente desfavorables por lo que de lo contrario no se producirían.

Figura 2-19 Diagrama simplificado de las tres etapas del catabolismo que conducen desde el alimento hasta los productos residuales. Esta serie de reacciones produce ATP, que luego es utilizado para impulsar reacciones de biosíntesis y otros procesos celulares que requieren energía.



La glucólisis puede producir ATP incluso en ausencia de oxígeno

La parte más importante de la fase 2 del catabolismo es una secuencia de reacciones conocida como **glucólisis** –la lisis (rotura) de la glucosa. La glucólisis puede producir ATP en ausencia de oxígeno, y probablemente apareció pronto en la historia de la vida, antes de que las actividades de los organismos fotosintéticos introdujeran oxígeno en la atmósfera. En la glucólisis una molécula de glucosa, de seis átomos de carbono, se transforma en dos moléculas de piruvato, de tres átomos de carbono cada una. Esta conversión se produce a través de una secuencia de nueve etapas enzimáticas que generan intermediarios que contienen fosfato (Figura 2-21). La célula hidroliza dos moléculas de ATP para impulsar las primeras etapas, pero produce cuatro moléculas de ATP en las etapas finales, de forma que se produce una ganancia neta de ATP.

Desde un punto de vista lógico, la secuencia de reacciones se puede dividir en tres partes: (1) en las etapas 1 a 4, la glucosa se transforma en dos moléculas de tres átomos de carbono cada una, el *gliceraldehído 3-fosfato*, transformación

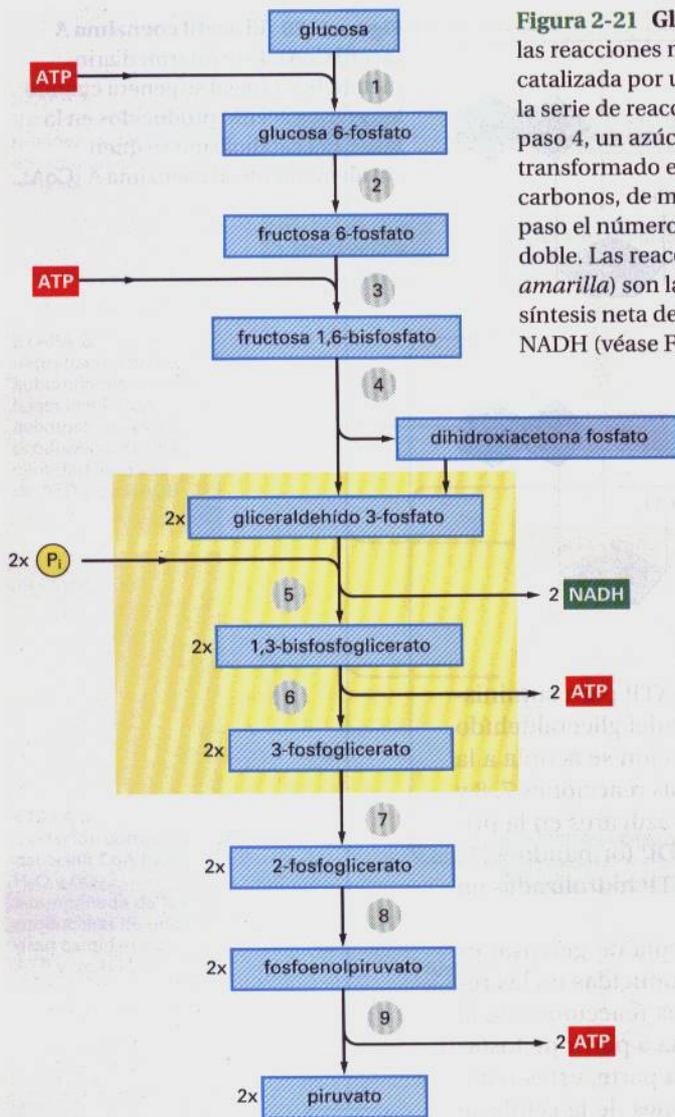
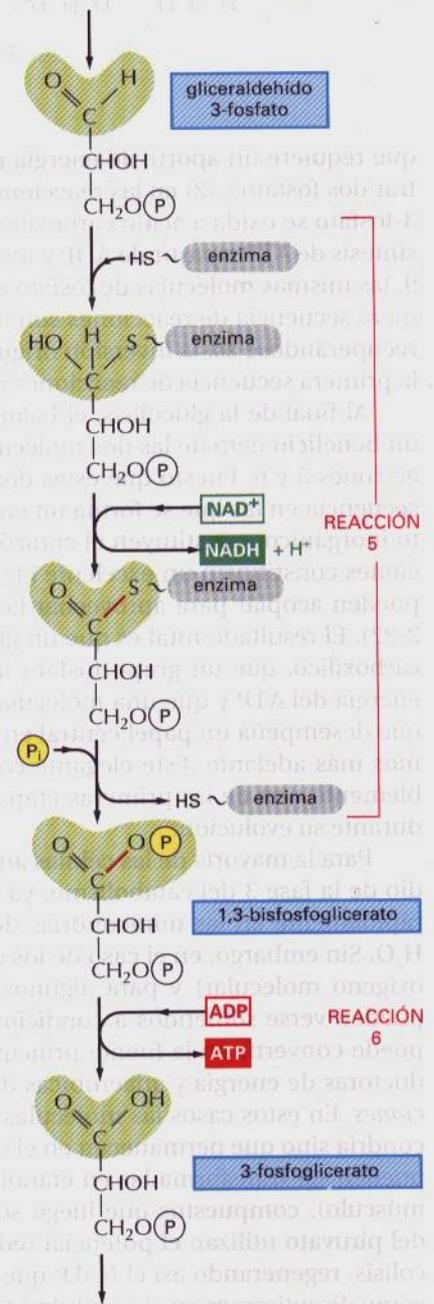


Figura 2-21 Glucólisis. Cada una de las reacciones mostradas aquí está catalizada por una enzima diferente. En la serie de reacciones designadas como paso 4, un azúcar de seis carbonos es transformado en dos azúcares de tres carbonos, de modo que a partir de este paso el número de moléculas es el doble. Las reacciones 5 y 6 (en la zona amarilla) son las responsables de la síntesis neta de moléculas de ATP y de NADH (véase Figura 2-22).

Figura 2-22 Reacciones 5 y 6 de la glucólisis. En estas reacciones la oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico está acoplada a la formación de ATP y de NADH (véase también Figura 2-21). Como se indica aquí, la reacción 5 empieza cuando la enzima *gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa* (véase Figura 3-42) forma un enlace covalente con el carbono del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato. Después, el hidrógeno (como ion hidruro –un protón con dos electrones) es eliminado del grupo aldehído del gliceraldehído 3-fosfato y se transfiere al importante transportador de hidrógeno NAD^+ (véase Figura 2-24). Este paso de oxidación genera un grupo carbonilo de un azúcar unido a la enzima mediante un enlace de alta energía (mostrado en rojo). Entonces, un ion fosfato (P_i) de la solución rompe este enlace generando en su lugar un enlace azúcar-fosfato de alta energía (*enlace rojo*). En estas dos últimas reacciones la enzima ha *acoplado* el proceso energéticamente desfavorable de oxidación de un aldehído con la formación energéticamente desfavorable de un enlace fosfato de alta energía, permitiendo que la segunda reacción sea dirigida por la primera. Finalmente, en el paso 6 de la glucólisis el grupo fosfato reactivo recientemente creado es transferido al ADP para formar ATP, dejando un grupo carboxílico libre en el azúcar oxidado.



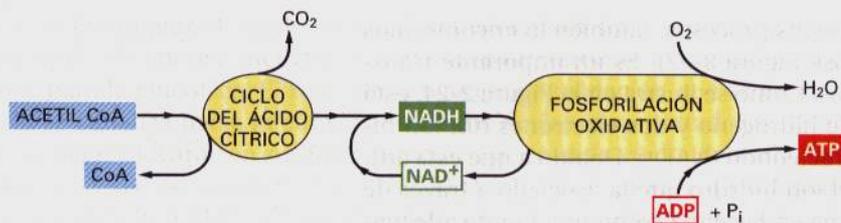


Figura 2-23 Esquema simplificado de la etapa 3 del catabolismo. El proceso produce principalmente grandes cantidades de ATP a partir de ADP y de fosfato inorgánico (P_i). El ciclo del ácido cítrico produce NADH, que luego es utilizado para dirigir la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Así pues, el NADH actúa como intermediario central en la oxidación de grupos acetilo hasta CO_2 y H_2O (también juega un papel similar, aunque en menor cantidad, el $FADH_2$).

El NADH es el intermediario central en el catabolismo oxidativo

La generación anaeróbica de ATP a partir de glucosa y a través de las reacciones de la glucólisis es relativamente ineficiente. Los productos finales de la glucólisis anaeróbica contienen aún una gran cantidad de energía química que puede ser liberada mediante su oxidación posterior. La evolución del *catabolismo oxidativo* (respiración celular) sólo resultó posible después de que el oxígeno molecular se hubiera acumulado en la atmósfera terrestre, como resultado de la fotosíntesis realizada por las cianobacterias. Antes de ello, los procesos catabólicos anaeróbicos habían dominado la vida sobre la Tierra. La adición al proceso catabólico de una fase dependiente de oxígeno (fase 3 de la Figura 2-19) proporcionó a las células un método mucho más potente y eficaz de extraer energía de las moléculas alimenticias. Esta tercera fase empieza con el *ciclo del ácido cítrico* (denominado también ciclo de los ácidos tricarbóxicos o también, ciclo de Krebs) y termina con la *fosforilación oxidativa*, procesos que se producen tanto en las bacterias aeróbicas como en las mitocondrias de las células eucariotas.

En la Figura 2-23 se presenta una versión simplificada de los dos procesos centrales del catabolismo oxidativo. En primer lugar, en el ciclo del ácido cítrico los grupos acetilo de las moléculas de acetil CoA son oxidados hasta CO_2 y NADH. A continuación, en el proceso de fosforilación oxidativa el NADH generado reacciona con el oxígeno molecular (O_2) produciendo ATP y H_2O , a través de una complicada serie de etapas que implican un transporte de electrones a través de una membrana.

El ciclo del ácido cítrico produce NADH, que luego es utilizado para dirigir la producción de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Así pues, el NADH actúa como intermediario central en la oxidación de grupos acetilo hasta CO_2 y H_2O (también juega un papel similar, aunque en menor cantidad, el $FADH_2$).

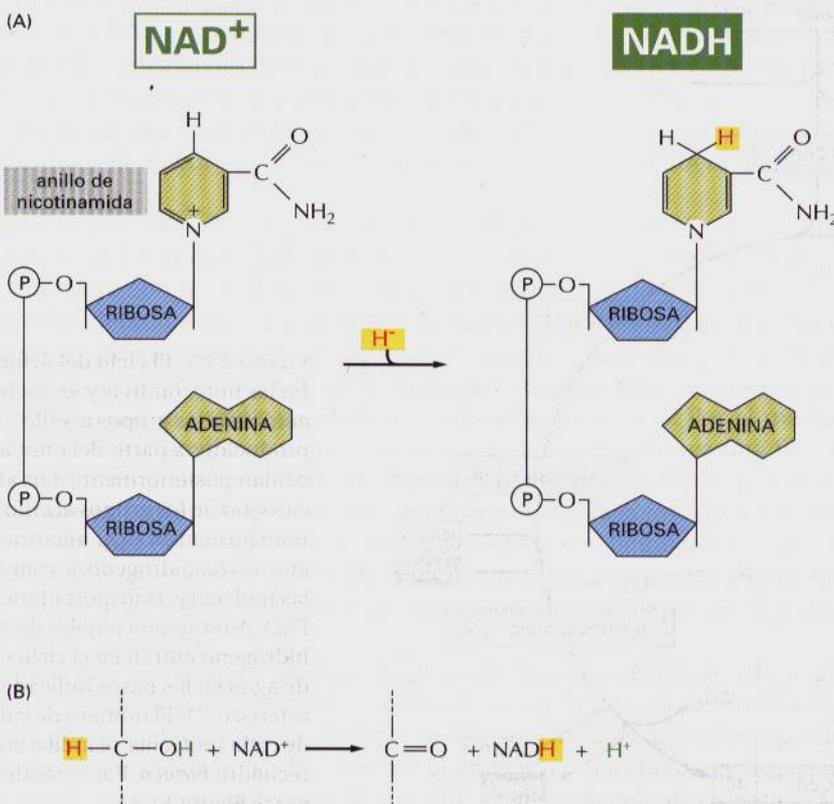


Figura 2-24 El NAD^+ y el NADH. Estas dos moléculas son los transportadores de electrones más importantes en las reacciones catabólicas. Sus estructuras se muestran en (A). NAD^+ es la abreviatura de *nicotinamida adenina dinucleótido*, reflejando el hecho de que la mitad derecha de la molécula, tal como se indica en el dibujo, es el monofosfato de adenosina (AMP). La parte de la molécula del NAD^+ conocida como el anillo de nicotinamida (sombreada en gris) es capaz de aceptar dos electrones y un protón (en total un ion hidruro, H^-), formando NADH. En esta forma reducida, el anillo de nicotinamida tiene una estabilidad reducida debido a que ya no está estabilizada por resonancia. Como consecuencia de ello, el ion hidruro incorporado está *activado* en el sentido de que es fácilmente transferido a otras moléculas.

(B) Ejemplo de una reacción en la que participan el NAD^+ y el NADH. En la oxidación biológica de una molécula de sustrato, como un alcohol, el sustrato pierde dos átomos de hidrógeno. Uno de ellos se añade como ion hidruro al NAD^+ , produciendo NADH, mientras que el otro se libera a la solución como un protón (H^+).

El NADH, intermediario central en estos procesos, también lo encontramos como un producto de la glucólisis (véase Figura 2-22). Es un importante transportador de poder reductor en las células. Como se ilustra en la Figura 2-24, está formado por la adición de un núcleo de hidrógeno y dos electrones (un ion hidruro H^-) a la adenina nicotinamida dinucleótido (NAD^+). Debido a que esta adición tiene lugar de una forma tal que el ion hidruro queda asociado a través de una unión rica en energía, el NADH actúa en la célula como una fuente adecuada de electrones fácilmente transferibles, de una forma semejante a como el ATP actúa como una fuente adecuada de grupos fosfato fácilmente transferibles.

El metabolismo está dominado por el ciclo del ácido cítrico¹⁵

La función primaria del ciclo del ácido cítrico consiste en oxidar los grupos acetilo que entran en el ciclo en forma de moléculas de acetil CoA. Las reacciones forman un ciclo porque el grupo acetilo no se oxida directamente, sino después de haberse unido covalentemente a una molécula mayor, el oxalacetato, que se regenera al final de cada vuelta del ciclo. Tal como se ilustra en la Figura 2-25, el ciclo empieza con la reacción que tiene lugar entre el acetil CoA y el oxalacetato, formando una molécula de un ácido tricarbóxico denominada *ácido cítrico* (o *citrato*). Luego se producen una serie de reacciones en las que dos de los seis átomos de carbono del citrato se oxidan a CO_2 , formando otra molécula de oxalacetato, que inicia de nuevo el ciclo. (Puesto que los carbonos que entran en cada ciclo se incorporan en lugares del citrato diferentes a los que se oxidan a CO_2 , no serán oxidados hasta después de varias vueltas del ciclo.) El CO_2 producido en estas reacciones sale de la mitocondria (o de la bacteria) por difusión y abandona de la célula.

La energía que se libera cuando se oxidan los enlaces C-H y C-C del citrato puede ser capturada de varias maneras diferentes en el transcurso del ciclo del

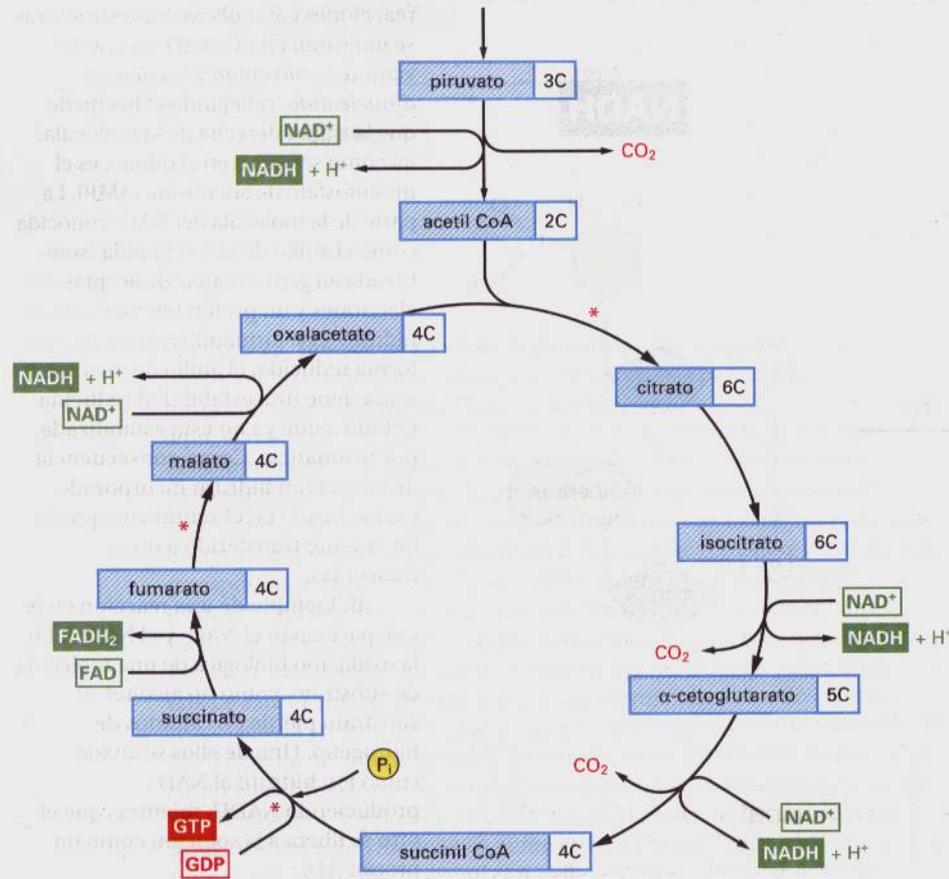


Figura 2-25 El ciclo del ácido cítrico. En las mitocondrias y en las bacterias aeróbicas los grupos acetilo producidos a partir del piruvato se oxidan posteriormente. Los átomos de carbono de los grupos acetilo se transforman en CO_2 , mientras que los átomos de hidrógeno se transfieren a las moléculas transportadoras NAD^+ y FAD. Átomos adicionales de oxígeno e hidrógeno entran en el ciclo en forma de agua en los pasos indicados con un asterisco (*). El número de carbonos de cada molécula se indica en el recuadro blanco. Para más detalles véase Figura 14-14.

ácido cítrico. En un paso del ciclo (de succinil CoA a succinato) se genera un enlace fosfato rico en energía mediante un mecanismo parecido al que se ha descrito antes para la glucólisis. El resto de la energía de oxidación que se captura en el ciclo se canaliza hacia la conversión de moléculas transportadoras de hidrógeno –o iones hidruro– en sus formas reducidas; en cada vuelta del ciclo, tres moléculas de NAD⁺ se convierten en NADH y un *flavín adenín dinucleótido* (FAD) se convierte en FADH₂. La energía transportada por el hidrógeno activado de estas moléculas transportadoras se utiliza en las reacciones de la *fosforilación oxidativa* (que será considerada con más detalle más adelante), las únicas reacciones descritas aquí que requieren oxígeno molecular de la atmósfera.

Los átomos de oxígeno adicionales necesarios para producir CO₂ a partir de los grupos acetilo que entran en el ciclo del ácido cítrico no son suministrados por el oxígeno molecular, sino por el agua. En cada vuelta del ciclo, tres moléculas de agua se rompen y sus átomos de oxígeno se utilizan produciendo CO₂. Algunos de sus átomos de hidrógeno entran a formar parte de moléculas del sustrato y, como los átomos de hidrógeno de los grupos acetilo, finalmente serán transferidos a moléculas transportadoras como el NADH.

En la célula eucariota, las mitocondrias son el centro donde confluyen todos los procesos catabólicos, tanto si empiezan desde azúcares, desde grasas o desde proteínas. En efecto, además del piruvato, los ácidos grasos y algunos aminoácidos también pasan desde el citosol a las mitocondrias, y allí son transformados a acetil CoA o a alguno de los otros intermediarios del ciclo del ácido cítrico. La mitocondria también actúa como punto de partida de reacciones de biosíntesis, al producir unos compuestos de carbono vitales, tales como el *oxalacetato* y el *α-cetoglutarato*. Estas sustancias pueden ser transferidas de nuevo desde la mitocondria al citosol donde actúan como precursoras para la síntesis de moléculas esenciales, como por ejemplo algunos aminoácidos.

En la fosforilación oxidativa, la transferencia de electrones al oxígeno impulsa la formación de ATP^{10, 16}

La **fosforilación oxidativa** es el último paso del catabolismo y el proceso en que se libera la mayor parte de la energía metabólica. En este proceso, las moléculas de NADH y de FADH₂ transfieren al oxígeno molecular (O₂) los electrones que han obtenido de la oxidación de las moléculas alimenticias. La reacción, que formalmente es equivalente a la combustión del hidrógeno en el aire formando agua, libera una gran cantidad de energía química. Parte de esta energía se utiliza para producir la mayor parte del ATP de la célula; el resto se libera en forma de calor.

Aunque el proceso químico general de la oxidación del NADH y del FADH₂ implica una transferencia de hidrógeno hasta el oxígeno, cada átomo de hidrógeno se transfiere como un *electrón* y un *protón* (el núcleo de hidrógeno, H⁺). Esto es posible debido a que el átomo de hidrógeno puede ser fácilmente disociado en el electrón y el protón (H⁺) que lo constituyen. Entonces, el electrón puede ser transferido por separado a una molécula que únicamente acepta electrones, mientras que el protón permanece en la solución acuosa. Por el mismo razonamiento, si se transfiere un electrón a una molécula que tenga una fuerte afinidad por el hidrógeno, automáticamente se reconstituirá un átomo de hidrógeno tomando un protón de la solución. En el transcurso de la fosforilación oxidativa los electrones del NADH y del FADH₂ descienden a lo largo de una cadena de moléculas transportadoras, conocida como **cadena de transporte electrónico**. La presencia o ausencia de átomos de hidrógeno intactos depende de la naturaleza del transportador.

En una célula eucariota, esta serie de transferencias electrónicas a lo largo de la cadena de transporte electrónico ocurre en la membrana mitocondrial interna, en la que se hallan todas las moléculas transportadoras. En cada paso de la transferencia, los electrones caen a un nivel energético más bajo, hasta que al final son transferidos a las moléculas de oxígeno. Cada molécula de oxígeno (O₂)

toma cuatro electrones de la cadena de transporte de electrones y cuatro protones de la solución acuosa formando dos moléculas de agua. Las moléculas de oxígeno tienen una gran afinidad por los electrones, por lo que los electrones unidos al oxígeno se encuentran en su estado energético más bajo.

La cadena de transporte de electrones es importante para la célula porque la energía que se libera cuando estos electrones caen a estados energéticos más bajos se aprovecha de una manera remarcable. Como describimos en el Capítulo 14, transferencias particulares de electrones hacen que se bombeen protones a través de la membrana, desde el compartimiento mitocondrial interno hacia el exterior (Figura 2-26). Así, se genera un *gradiente electroquímico de protones* a través de la membrana mitocondrial interna. A su vez, este gradiente impulsa un flujo de protones a través de un complejo enzimático especial de la misma membrana mitocondrial haciendo que la enzima (*ATP sintasa*) añada un grupo fosfato al ADP, generando por consiguiente ATP dentro de la mitocondria. Finalmente, el ATP recién sintetizado se transfiere desde la mitocondria al resto de la célula.

Los aminoácidos y los nucleótidos forman parte del ciclo del nitrógeno

Hasta aquí hemos centrado nuestra discusión fundamentalmente en el metabolismo de los carbohidratos. No hemos hablado aún del metabolismo del nitrógeno o del azufre. Estos dos elementos son constituyentes de las proteínas y de los ácidos nucleicos, los cuales son las dos clases de macromoléculas más importantes en la célula y constituyen aproximadamente las dos terceras partes de su peso seco. Los átomos de nitrógeno y de azufre pasan desde un compuesto hasta otro y entre los organismos y su ambiente a través de una serie de ciclos reversibles.

Aunque el nitrógeno molecular es abundante en la atmósfera terrestre, en forma de gas es no reactivo químicamente. Únicamente algunas especies vivientes son capaces de incorporarlo a moléculas orgánicas, proceso denominado **fijación del nitrógeno**. La fijación del nitrógeno ocurre en ciertos microorganismos y en algunos procesos geofísicos, como por ejemplo en la descarga de un rayo. Es esencial para toda la biosfera, pues sin esta fijación no existiría la vida en este planeta. Pero únicamente una pequeña parte de los compuestos nitrogenados de los organismos actuales representa productos frescos de fijación del nitrógeno atmosférico. La mayor parte del nitrógeno orgánico ha estado en circulación durante mucho tiempo, pasando de un organismo vivo a otro. Por consiguiente, se puede decir que las reacciones de fijación del nitrógeno realizan la función de mantener llena al máximo la reserva total de nitrógeno.

Los vertebrados reciben prácticamente todo su nitrógeno a través de la ingesta de proteínas y de ácidos nucleicos. En el cuerpo estas macromoléculas se descomponen en sus componentes, aminoácidos y nucleótidos, los cuales luego son repolimerizados generando nuevas proteínas y ácidos nucleicos o son utilizados para sintetizar otras moléculas. Aproximadamente la mitad de los 20 aminoácidos existentes en las proteínas son *aminoácidos esenciales* (Figura 2-27) para los vertebrados: no pueden ser sintetizados a partir de otros ingredientes de la dieta. Los otros aminoácidos sí que pueden ser sintetizados, utilizando una enorme diversidad de materiales, incluyendo intermediarios del ciclo del ácido cítrico. Los aminoácidos esenciales son producidos en otros organismos, generalmente a través de rutas largas y energéticamente costosas que en el transcurso de la evolución de los vertebrados se han ido perdiendo.

Los nucleótidos necesarios para producir RNA y DNA pueden ser sintetizados utilizando vías biosintéticas especializadas: no existen "nucleótidos esenciales" que deban ser proporcionados por la dieta. Todos los nitrógenos de las bases púricas i pirimidínicas (y también algunos de los carbonos) derivan de los abundantes aminoácidos glutamina, ácido aspártico y glicina, mientras que los azúcares ribosa y desoxirribosa derivan de la glucosa.

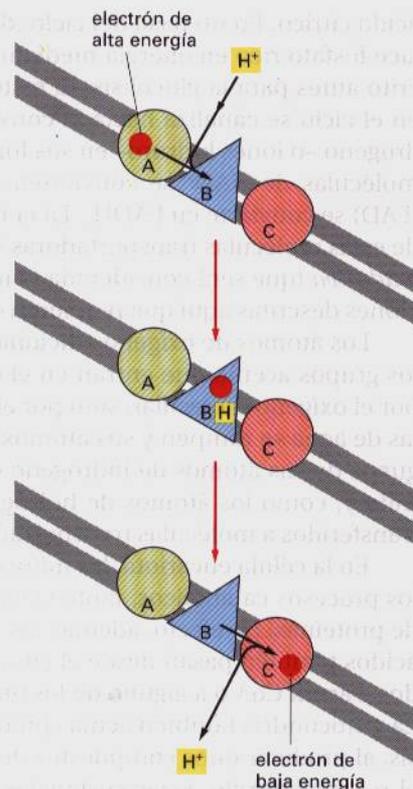


Figura 2-26 Generación de un gradiente de H^+ a través de una membrana, mediante reacciones de transporte electrónico. Un electrón de alta energía (por ejemplo, derivado de la oxidación de un metabolito) recorre secuencialmente los transportadores A, B y C hasta un estado energético inferior. En este esquema el transportador B está dispuesto en la membrana de tal manera que mientras pasa el electrón toma el H^+ de un lado de la membrana y lo libera al otro lado. El gradiente resultante de H^+ corresponde a una forma de energía almacenada, utilizada por otras proteínas de membrana de la mitocondria para favorecer la formación de ATP, como se discute en el Capítulo 14.

Los aminoácidos que no son utilizados en procesos de biosíntesis pueden ser oxidados generando energía metabólica. Muchos de sus átomos de carbono y de hidrógeno formarán CO_2 o H_2O mientras que sus átomos de hidrógeno serán transportados a través de varias formas y aparecerán como urea, que es excretada. Cada aminoácido es procesado de forma diferente y existe una constelación entera de reacciones enzimáticas para su catabolismo.

Resumen

Las células animales obtienen la energía a partir del alimento, siguiendo tres fases. En la fase 1 las proteínas, los polisacáridos y las grasas son transformados a moléculas pequeñas mediante reacciones extracelulares. En la fase 2, estas moléculas pequeñas son degradadas dentro de las células, produciendo acetil CoA y una pequeña cantidad de ATP y de NADH. Éstas son las únicas reacciones que pueden proporcionar energía en ausencia de oxígeno. En la fase 3, las moléculas de acetil CoA son degradadas en las mitocondrias, produciendo CO_2 y átomos de hidrógeno que se unen a moléculas transportadoras, como por ejemplo el NADH. Los electrones de los átomos de hidrógeno pasan a través de una compleja cadena de transportadores, que conduce finalmente a la reducción del oxígeno molecular formando agua. Impulsados por la energía liberada en estos pasos de transferencia de electrones, los protones (H^+) son transportados al exterior de la mitocondria. El gradiente electroquímico de protones resultante a través de la membrana mitocondrial interna se utiliza para impulsar la síntesis de la mayor parte del ATP celular.



Figura 2-27 Los nueve aminoácidos esenciales. Estos aminoácidos no pueden ser sintetizados por las células humanas y por lo tanto deben ser suministrados en la dieta.

La biosíntesis y la creación de orden¹⁷

En un momento cualquiera en una célula se producen miles de reacciones químicas diferentes. Las reacciones están asociadas formando cadenas y redes, en las que el producto de una reacción se convierte en el sustrato de la reacción siguiente. La mayoría de las reacciones químicas celulares pueden clasificarse de manera aproximada, según pertenezcan al catabolismo o a la biosíntesis (anabolismo). Ya hemos discutido las reacciones catabólicas, por lo que ahora vamos a estudiar las reacciones de biosíntesis. Estos procesos empiezan en los compuestos intermedios de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico (y en otros compuestos relacionados con éstos) y generan las mayores y más complejas moléculas de la célula.

El cambio de energía libre de una reacción determina si ésta puede producirse o no¹⁸

A pesar de que las enzimas aceleran las reacciones energéticamente favorables, no pueden forzar que las reacciones energéticamente desfavorables tengan lugar. En una analogía con el agua, las enzimas por sí solas no pueden hacer que el agua fluya cuesta arriba. Sin embargo las células han de hacerlo para poder crecer y dividirse; han de formar moléculas altamente ordenadas y ricas en energía a partir de moléculas pequeñas y sencillas. Hemos visto que, de una manera general, esto se realiza mediante enzimas que acoplan reacciones energéticamente favorables que consumen energía (derivada fundamentalmente del sol) y que producen calor, a reacciones energéticamente desfavorables que producen orden. Vamos a examinar en detalle cómo se realiza este acoplamiento.

En primer lugar debemos considerar más cuidadosamente el término “energéticamente favorable”, que hemos estado utilizando con bastante ligereza sin definirlo. Como se explica al principio, para que una reacción química tenga lugar espontáneamente únicamente ha de producir un incremento neto de desorden en el universo. El desorden se incrementa cuando la energía útil (energía que puede ser derivada para producir trabajo) se disipa en forma de calor; el criterio de incremento de desorden puede expresarse de forma cuantitativa con la **energía libre, G**. Ésta se define de manera que los cambios de su valor, indicados por

ΔG , miden la cantidad de desorden creado en el universo cuando tienen lugar una reacción. Las *reacciones energéticamente favorables* son, por definición, aquellas que liberan una gran cantidad de energía libre, o en otras palabras, las que tienen un valor *negativo* de ΔG elevado y por tanto crean mucho desorden. Un ejemplo familiar a escala macroscópica puede ser la "reacción" por la que un muelle comprimido se relaja hasta su estado expandido, liberando al medio en forma de calor la energía elástica que almacenaba. Las reacciones energéticamente favorables, con un $\Delta G < 0$, presentan una elevada tendencia a ocurrir espontáneamente, aunque su velocidad dependerá de otros factores, tales como la existencia de enzimas específicas (véase más adelante). En cambio, las *reacciones energéticamente desfavorables*, con un valor *positivo* de ΔG , como aquellas en las que dos aminoácidos se unen entre sí formando un enlace peptídico, generan orden en el universo y por lo tanto no se pueden producir espontáneamente. Reacciones energéticamente desfavorables como éstas sólo se producirán si están acopladas a una segunda reacción que tenga un valor de ΔG suficientemente negativo como para que el ΔG del proceso completo también resulte negativo.

El curso de la mayoría de las reacciones puede predecirse cuantitativamente. Se han recogido una gran cantidad de datos termodinámicos que hacen posible calcular los cambios de energía libre para la mayoría de las reacciones más importantes de la célula. Entonces, el cambio global de energía libre para una vía es la simple suma de los cambios de energía libre de cada una de las reacciones que la componen. Consideremos por ejemplo dos reacciones:



con valores de ΔG de +1 y -13 kcal/mol respectivamente. (Hay que recordar que un mol son 6×10^{23} moléculas de la sustancia.) Si estas dos reacciones pueden ser acopladas, el ΔG de la reacción acoplada será de -12 kcal/mol. Así, la reacción desfavorable $X \rightarrow Y$, que no ocurrirá espontáneamente, puede ser impulsada por la reacción favorable $C \rightarrow D$, siempre que exista un mecanismo mediante el cual las dos reacciones puedan ser acopladas.

A menudo las reacciones de biosíntesis están acopladas directamente a la hidrólisis del ATP

Consideremos una reacción típica de biosíntesis en la que dos monómeros, A y B, han de unirse a través de una reacción de **deshidratación** (denominada también de *condensación*) en la que se libera agua:



De forma casi invariable, la reacción inversa (denominada **hidrólisis**), en la que el agua rompe el compuesto formado por el enlace covalente A-B, será la reacción energéticamente favorable. Por ejemplo, éste es el caso de la hidrólisis a sus subunidades de las proteínas, los ácidos nucleicos y los polisacáridos.

La estrategia general que permite a la célula producir A-B a partir de A-H y B-OH, implica una secuencia de reacciones a través de las cuales la síntesis energéticamente desfavorable del compuesto deseado se acopla a una reacción energéticamente más favorable (véase Figura 2-17). Como se explica en la Figura 2-28 la hidrólisis del ATP tiene un ΔG muy negativo y es la fuente habitual de energía libre que se utiliza para impulsar las reacciones biosintéticas de la célula. En la vía acoplada desde A-H y B-OH hasta A-B, la energía de hidrólisis del ATP transforma primero B-OH en un compuesto intermedio de mayor energía, que luego reacciona directamente con A-H dando A-B. El mecanismo más simple consiste en la transferencia de un fosfato desde el ATP hasta B-OH formando B-OPO₃ (o sea, B-O-Ⓟ), en cuyo caso la vía de reacciones únicamente estará formada por dos pasos:

1. B-OH + ATP \rightarrow B-O-Ⓟ + ADP
2. A-H + B-O-Ⓟ \rightarrow A-B + P_i

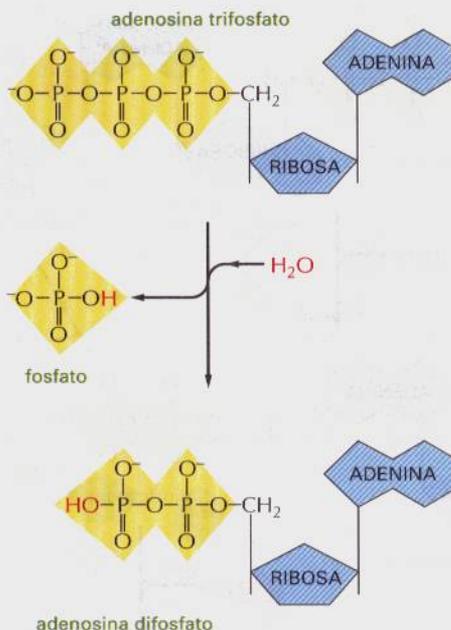
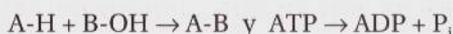


Figura 2-28 Hidrólisis del ATP. La hidrólisis del fosfato terminal del ATP libera, dependiendo de las condiciones intracelulares, entre 11 y 13 kcal/mol de energía utilizable. Esta reacción tiene un ΔG muy negativo debido a varios factores. La liberación del grupo fosfato terminal elimina una repulsión desfavorable entre cargas negativas adyacentes. Además, el ion fosfato inorgánico (P_i) liberado está estabilizado por resonancia y por la formación favorable de un enlace de hidrógeno con el agua.

Puesto que el intermediario B-O-P se forma sólo transitoriamente, las reacciones globales que se producen son:



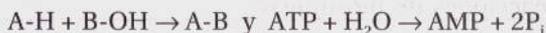
La primera reacción, de por sí energéticamente desfavorable, es impulsada a producirse acoplándola directamente a la segunda reacción energéticamente favorable (la hidrólisis del ATP). Un ejemplo de reacción biosintética acoplada de este tipo es la síntesis del aminoácido glutamina, mostrada en la Figura 2-29.

El ΔG de la hidrólisis del ATP a ADP y fosfato inorgánico (P_i) depende de las concentraciones de los tres reactantes, y en las condiciones habituales de una célula es entre -11 y -13 kcal/mol. En principio, esta reacción de hidrólisis puede utilizarse para impulsar una reacción desfavorable con un ΔG de, quizás, $+10$ kcal/mol, siempre que exista una vía de reacciones adecuada. Para algunas reacciones de biosíntesis, sin embargo, -13 kcal/mol puede ser insuficiente. En estos casos, la reacción de hidrólisis del ATP puede ser alterada de manera que inicialmente produzca AMP y pirofosfato (PP_i). El pirofosfato será hidrolizado en segundo paso (Figura 2-30). En su conjunto el proceso produce un cambio de energía libre total disponible de aproximadamente -26 kcal/mol.

¿Cómo se acopla la energía de hidrólisis del pirofosfato a una reacción biosintética? Se puede ilustrar una de las vías considerando de nuevo la síntesis del compuesto A-B a partir de A-H y B-OH. Mediante una enzima apropiada, B-OH puede ser convertido a través de su reacción con el ATP en un intermediario de alta energía B-O-P-P. La reacción completa consta ahora de tres pasos:

1. $B-OH + ATP \rightarrow B-O-P-P + AMP$
2. $A-H + B-O-P-P \rightarrow A-B + PP_i$
3. $PP_i + H_2O \rightarrow 2P_i$

Y las reacciones globales son



Dado que una enzima acelera por igual las direcciones hacia adelante y hacia atrás de la reacción que cataliza, el compuesto A-B puede ser destruido por recombinación con pirofosfato (el inverso del paso 2). Pero la reacción energéticamente favorable de la hidrólisis del pirofosfato (paso 3) estabiliza el compuesto

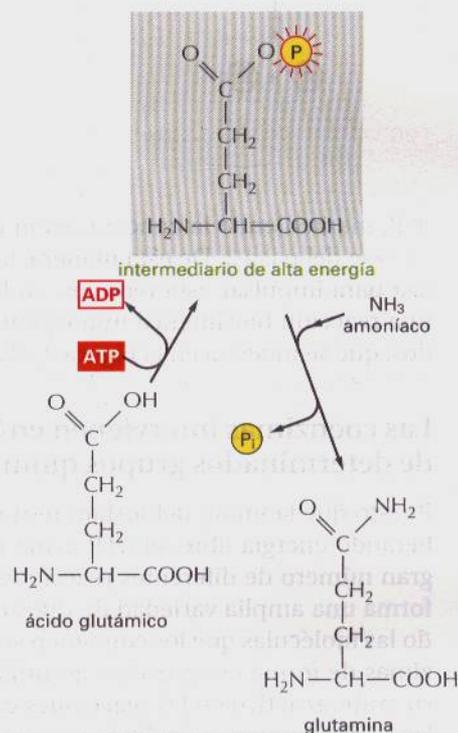


Figura 2-29 Ejemplo de reacción biosintética de deshidratación impulsada por la hidrólisis del ATP.

En primer lugar, el ácido glutámico es transformado en un intermediario fosforilado de alta energía (que corresponde al compuesto B-O-P-P descrito en el texto), el cual reacciona con el amonio formando glutamina. En este ejemplo, ambos pasos tienen lugar en la superficie de la misma enzima, la *glutamina sintasa*. Obsérvese que, para mayor claridad, estas moléculas se muestran en sus formas no cargadas.

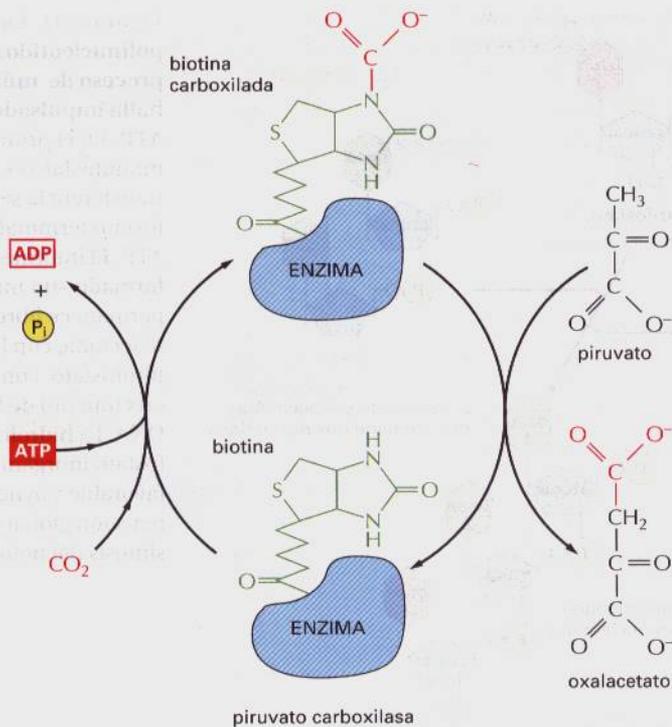


Figura 2-32 Transferencia de un grupo carboxilo mediante la coenzima biotina. La biotina (mostrada en verde) actúa como molécula transportadora del grupo carboxilo (en rojo). En la secuencia de reacciones mostradas aquí, la biotina está unida covalentemente a la enzima piruvato carboxilasa. Un grupo carboxilo activado, derivado de un ion bicarbonato (HCO_3^-) se acopla a la biotina a través de una reacción que requiere un aporte de energía procedente de la hidrólisis de una molécula de ATP. A continuación este grupo carboxilo se transfiere al grupo metilo del piruvato formando oxalacetato.

zimas actuales, como el ATP, el acetil CoA y el NADH. De acuerdo con este punto de vista, estas moléculas debieron evolucionar con un nucleótido unido covalentemente debido a la utilidad que suponía este nucleótido para la unión de la coenzima en un mundo de RNA.

La biosíntesis necesita poder reductor

Hemos visto como en las células se producen continuamente reacciones de oxidación y de reducción. La energía química de las moléculas alimenticias se libera mediante reacciones de oxidación, mientras que para producir moléculas biológicas la célula necesita –entre otras cosas– llevar a cabo una serie de reacciones de reducción que requieren un aporte de energía química. Aplicando el principio de las reacciones acopladas que hemos descrito en páginas anteriores, las células canalizan directamente la energía química derivada del catabolismo hacia la síntesis del NADH (por ejemplo, véase Figura 2-22). El enlace de alta energía que se forma entre el hidrógeno y el anillo de nicotinamida, dando lugar al NADH proporciona energía para reacciones enzimáticas desfavorables, transfiriendo el hidrógeno (como ion hidruro) a otra molécula. Por ello se dice que el NADH, y también el NADPH (estrechamente relacionado con él y en el que se puede convertir con facilidad) son transportadores de “poder reductor”. Ambos se utilizan como coenzimas en numerosos tipos de reacciones de reducción.

Para saber cómo ocurre la transferencia de hidrógeno en la práctica, consideremos un solo paso de biosíntesis: la última reacción de la vía de síntesis de la molécula lipídica *colesterol*. En esta reacción, dos átomos de hidrógeno se añaden al anillo esteroide policíclico, reduciendo un doble enlace carbono-carbono. Como en la mayoría de reacciones de biosíntesis, los constituyentes de los dos átomos de hidrógeno que son necesarios en esta reacción son suministrados en forma de ion hidruro del NADPH más un protón (H^+ de la solución ($\text{H}^- + \text{H}^+ = 2\text{H}$) (Figura 2-33). Como en el NADH, el ion hidruro del NADPH que debe ser transferido forma parte de un anillo de nicotinamida y se separa fácilmente debido a que el anillo puede adoptar un estado aromático más estable si pierde el ion hidruro (véase Figura 2-24). Por consiguiente, tanto el NADH como el NADPH mantienen este ion hidruro a través de un enlace de alta energía, y a

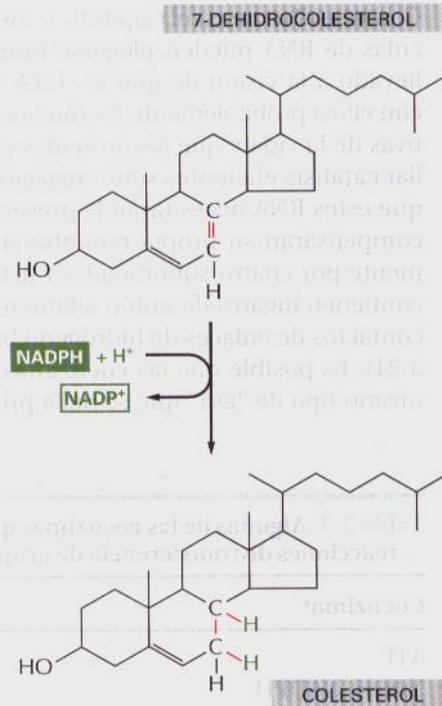
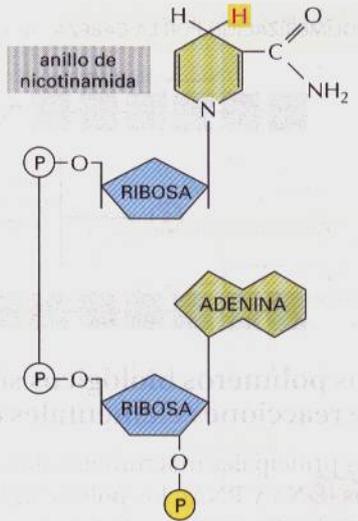


Figura 2-33 Fase final de una de las rutas de biosíntesis que conducen a la formación del colesterol. La reducción del enlace $\text{C}=\text{C}$ se consigue mediante la transferencia de un ion hidruro procedente de la molécula transportadora NADPH, más un protón (H^+) de la solución.

Figura 2-34 La estructura del NADPH. Se diferencia de la del NADH (véase Figura 2-24) únicamente por la presencia de un grupo fosfato adicional, el cual permite que el NADPH sea reconocido selectivamente por enzimas implicadas en la biosíntesis.



partir de él, pueden transferirlo a otra molécula siempre que exista la enzima adecuada para catalizar la transferencia.

La diferencia entre el NADH y el NADPH es trivial desde el punto de vista químico: el NADPH tiene un grupo fosfato más, en una zona de la molécula alejada de la región activa (Figura 2-34). Este grupo fosfato extra carece de importancia para la reacción de transferencia del ion hidruro, pero sirve de asa para unir el NADPH como coenzima. Por regla general, el NADH se une a enzimas que catalizan reacciones catabólicas, mientras que el NADPH actúa con enzimas que catalizan reacciones de biosíntesis. Al tener las dos coenzimas que actúan en procesos diferentes, la célula puede mantener la relación NADPH:NADP⁺ alta para aportar el poder reductor necesario para los procesos de biosíntesis mientras que, simultáneamente, puede mantener la relación NADH:NAD⁺ baja para tener NAD⁺ disponible para aceptar electrones durante el catabolismo.

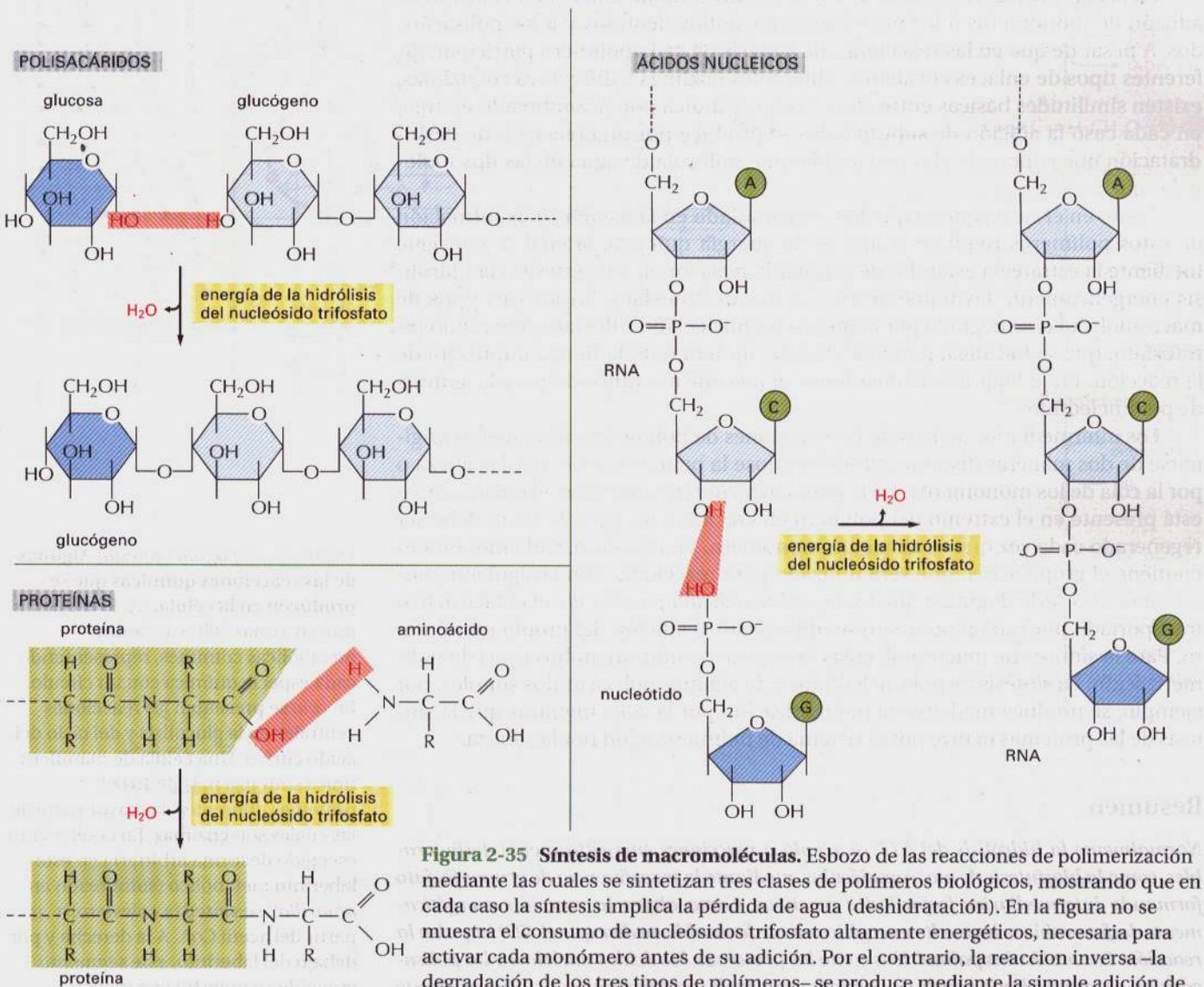
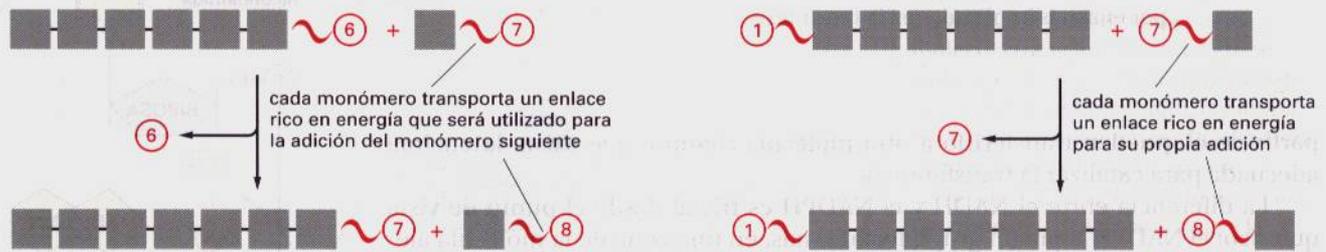


Figura 2-35 Síntesis de macromoléculas. Esbozo de las reacciones de polimerización mediante las cuales se sintetizan tres clases de polímeros biológicos, mostrando que en cada caso la síntesis implica la pérdida de agua (deshidratación). En la figura no se muestra el consumo de nucleósidos trifosfato altamente energéticos, necesaria para activar cada monómero antes de su adición. Por el contrario, la reacción inversa—la degradación de los tres tipos de polímeros—se produce mediante la simple adición de agua (hidrólisis).



Los polímeros biológicos se sintetizan mediante la repetición de reacciones elementales de deshidratación

Las principales macromoléculas sintetizadas por las células son los polinucleótidos (DNA y RNA), los polisacáridos y las proteínas. Son extraordinariamente diversos en cuanto a estructura, e incluyen las moléculas más complejas conocidas. A pesar de ello, se sintetizan a partir de un número relativamente reducido de pequeñas moléculas (denominadas *monómeros* o *subunidades*), a través de una restringida gama de reacciones químicas.

En la Figura 2-35 se muestra un esbozo sobresimplificado del mecanismo de adición de monómeros a las proteínas, a los polinucleótidos y a los polisacáridos. A pesar de que en las reacciones de síntesis de cada polímero participan diferentes tipos de enlaces covalentes, diferentes enzimas y diferentes coenzimas, existen similitudes básicas entre ellas. Como se indica por el sombreado en rojo, en cada caso la adición de subunidades se produce por una reacción de deshidratación que supone la eliminación de una molécula de agua de las dos moléculas que reaccionan.

Como en el caso general que hemos estudiado en la página 79, la formación de estos polímeros requiere el aporte de energía química, la cual se consigue mediante la estrategia estándar de acoplar la reacción de biosíntesis a la hidrólisis energéticamente favorable de un nucleósido trifosfato. En los tres tipos de macromoléculas se degrada por lo menos un nucleósido trifosfato generando pirofosfato, que se hidroliza inmediatamente aumentando la fuerza impulsora de la reacción. En la Figura 2-31 ilustramos el mecanismo utilizado para la síntesis de polinucleótidos.

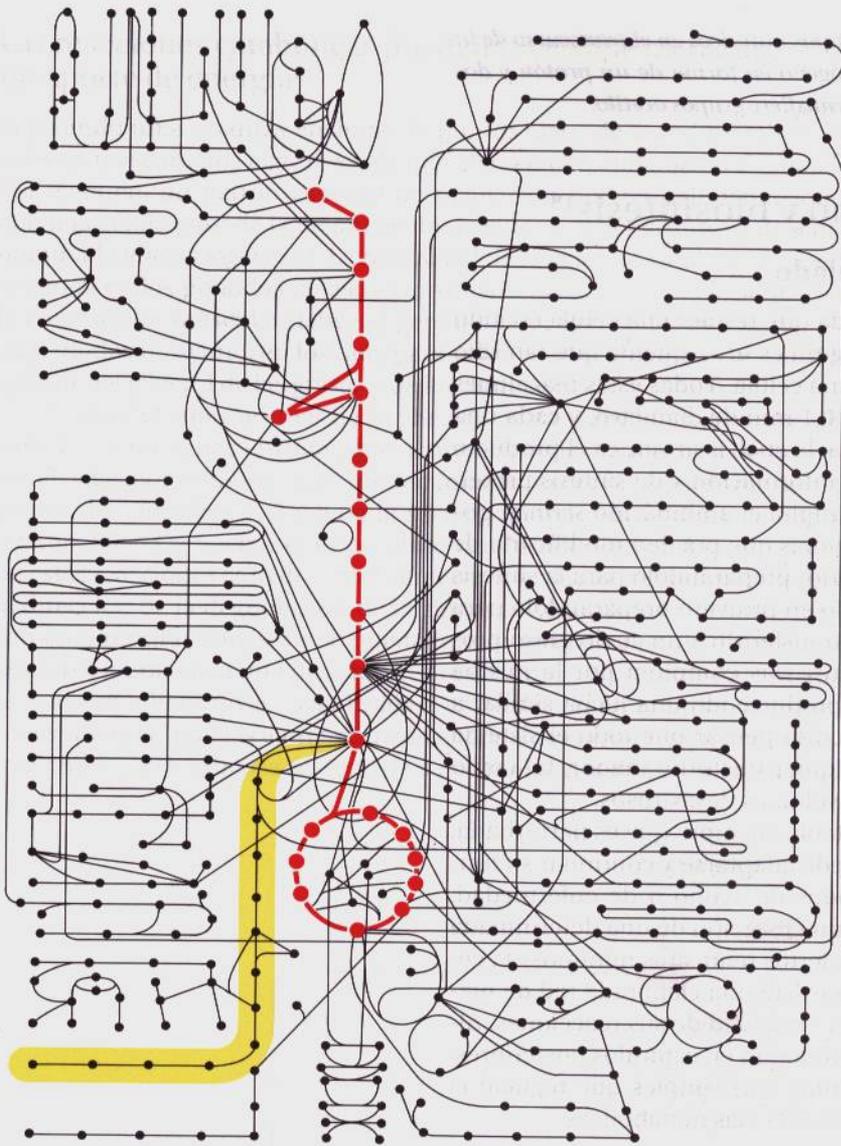
Los intermediarios activos de las reacciones de polimerización pueden originarse de dos maneras distintas, produciéndose la polimerización por la cabeza o por la cola de los monómeros. En la *polimerización por la cabeza*, el enlace activo está presente en el extremo del polímero en crecimiento, y por lo tanto debe ser regenerado cada vez que se añade un monómero. En este caso, cada monómero contiene el grupo activo que será utilizado para reaccionar con el siguiente monómero de la serie (Figura 2-36). En la *polimerización por la cola*, el enlace activo transportado por cada monómero se utiliza para la adición del propio monómero. Para la síntesis de macromoléculas biológicas se utilizan ambos tipos de polimerización. La síntesis de polinucleótidos y de algunos polisacáridos simples, por ejemplo, se produce mediante la polimerización por la cola, mientras que la síntesis de las proteínas ocurre por el sistema de polimerización por la cabeza.

Resumen

Normalmente la hidrólisis del ATP se acopla a reacciones energéticamente desfavorables, como la biosíntesis de macromoléculas, mediante la transferencia de grupos fosfato formando intermediarios fosforilados reactivos. Como ahora la reacción energéticamente desfavorable se ha vuelto energéticamente favorable, se dice que el ATP impulsa la reacción. Las moléculas poliméricas como las proteínas, los ácidos nucleicos y los polisacáridos, se ensamblan a partir de pequeñas moléculas precursoras activadas mediante reacciones repetidas de deshidratación impulsadas de esta forma. Otras moléculas reac-

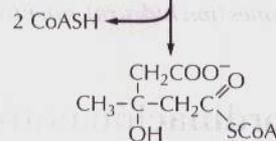
Figura 2-36 Intermediarios activados en reacciones de polimerización. Se compara el crecimiento de polímeros por la cabeza y por la cola.

Figura 2-37 (página opuesta) Algunas de las reacciones químicas que se producen en la célula. (A) El esquema muestra unas 500 reacciones metabólicas comunes, representando cada especie química con un círculo. En rojo se presentan las reacciones centrales de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico. Una célula de mamífero típica sintetiza más de 10 000 proteínas diferentes, la mayor parte de las cuales son enzimas. En el segmento escogido de forma arbitraria en este laberinto metabólico (sombreado en amarillo), se sintetiza colesterol a partir del acetyl CoA. A la derecha y por debajo del laberinto, este segmento escogido se muestra con mayor detalle (B).

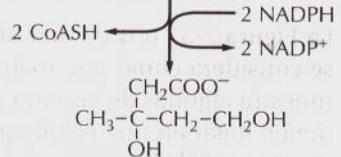


(A)

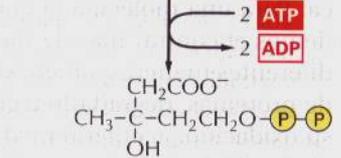
tres moléculas de acetil CoA



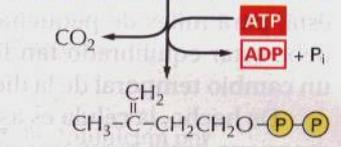
hidroximetilglutaril CoA



mevalonato



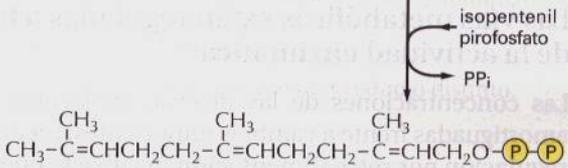
pirofosomevalonato



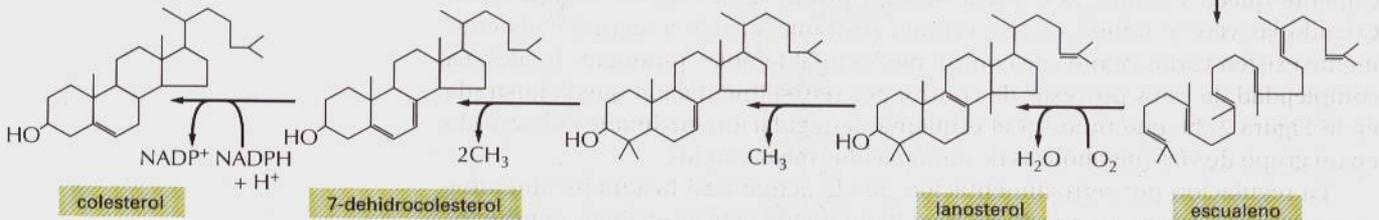
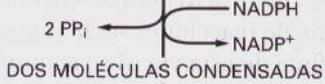
isopentenil pirofosfato



geranil pirofosfato



farnesil pirofosfato



(B)

tivas, denominadas coenzimas, transfieren otros grupos químicos en el transcurso de la biosíntesis: el NADPH por ejemplo, transfiere hidrógeno en forma de un protón y dos electrones (ion hidruro), mientras que el acetil CoA transfiere grupos acetilo.

Coordinación entre catabolismo y biosíntesis¹⁹

El metabolismo está organizado y regulado

La Figura 2-37 nos da una idea de lo complicada que resulta una célula cuando se considera como una máquina química; la figura es un esquema que tan sólo muestra algunas de las etapas enzimáticas de una célula. Todas estas reacciones tienen lugar en una célula que tiene menos de 0,1 mm de diámetro, y cada una de ellas requiere la participación de una enzima, la cual, a su vez, es el producto de una serie de reacciones de transferencia de información y de síntesis proteica. Para una molécula pequeña típica –por ejemplo, el aminoácido *serina*– podemos encontrar más de media docena de enzimas que pueden modificarlo de diferentes maneras: uniéndolo al AMP (adenilarlo) preparándolo para la síntesis de proteínas, degradarlo a glicina, transformarlo en piruvato preparándolo para su oxidación, acetilarlo mediante acetil CoA o transferirlo a un ácido graso produciendo fosfatidilserina. Todas estas diferentes vías compiten por la misma molécula de serina. Al mismo tiempo se está produciendo una lucha similar a ésta, para miles de pequeñas moléculas. Se podría pensar que todo el sistema debe estar equilibrado tan finamente que cualquier trastorno menor, tal como un cambio temporal de la dieta, podría tener resultados desastrosos.

De hecho, la célula es asombrosamente estable. Siempre que es perturbada, reacciona hasta recuperar su estado inicial. Puede adaptarse y continuar su función de una manera coherente durante períodos de ayuno o de enfermedad. Mutaciones de muchos tipos pueden eliminar una reacción de una determinada vía, y a pesar de ello –siempre que se cumplan ciertos requisitos mínimos– la célula sobrevive. Esto es así porque en las células existe una elaborada red de mecanismos de control que regulan y coordinan la velocidad de sus reacciones. Algunos de los niveles superiores de control se estudiarán en capítulos posteriores. Aquí nos limitaremos a describir los mecanismos más simples que regulan el flujo de pequeñas moléculas a través de las diferentes vías metabólicas.

Las vías metabólicas están reguladas a través de cambios de la actividad enzimática²⁰

Las concentraciones de las diversas moléculas pequeñas de una célula están amortiguadas frente a cambios importantes, mediante un proceso conocido como **regulación por retroalimentación** (feedback) que adapta el flujo de metabolitos a través de una vía determinada mediante un aumento o una disminución temporal de la actividad de enzimas cruciales. Por ejemplo, la enzima inicial de una serie de reacciones suele estar inhibida por *retroalimentación negativa* del producto final de esta vía: si se acumulan grandes cantidades del producto final, automáticamente queda inhibida la entrada de más precursores a la vía (Figura 2-38). Cuando las vías se ramifican o se cruzan, cosa que sucede a menudo, generalmente existen varios puntos de control mediante diferentes productos finales. La complejidad de estos procesos de control por retroalimentación queda ilustrada en la Figura 2-39, que muestra el esquema de regulación enzimática observado en un grupo de vías metabólicas de aminoácidos relacionados.

La regulación por retroalimentación puede actuar casi instantáneamente y es reversible; además, un producto final dado puede activar enzimas conductoras de otras vías e inhibir enzimas que producen su propia síntesis. Se conoce bien la base molecular de este tipo de control pero debido a que su estudio requiere unos conocimientos determinados sobre la estructura de las proteínas, no entraremos en él hasta el Capítulo 5.

Las reacciones catabólicas pueden revertirse mediante un aporte de energía²¹

Regulando unas cuantas enzimas de puntos clave de la red metabólica pueden conseguirse cambios a gran escala que afecten el metabolismo de toda la célula. Por ejemplo, un patrón especial de regulación por retroalimentación permite que una célula pase de la degradación de glucosa a la biosíntesis de glucosa (denominada *gluconeogénesis*). La necesidad de la gluconeogénesis es especialmente aguda en los períodos de ejercicio violento, cuando la glucosa necesaria para la contracción muscular debe ser generada por las células hepáticas, y también en períodos de ayuno, en los que, para sobrevivir, la glucosa debe ser sintetizada a partir del glicerol de las grasas y de los aminoácidos.

La degradación normal de la glucosa hasta piruvato, por la glucólisis, está catalizada por varias enzimas que actúan en serie. La mayoría de las reacciones catalizadas por estas enzimas son fácilmente reversibles, pero tres de estas reacciones (los números 1, 3 y 9 en la secuencia de la Figura 2-21) son claramente irreversibles. De hecho, el importante cambio de energía libre que se produce en estas reacciones es lo que normalmente impulsa la secuencia de reacciones en la dirección de la degradación de la glucosa. Para que las reacciones se produzcan en dirección opuesta y se pueda formar glucosa a partir de piruvato, es necesario superar cada una de estas tres reacciones. Ello se consigue mediante tres reacciones alternativas, catalizadas enzimáticamente, que son impulsadas "cuesta arriba" gracias a un aporte de energía química (Figura 2-40). Así, cuando una molécula de glucosa se degrada a dos moléculas de piruvato, se generan dos

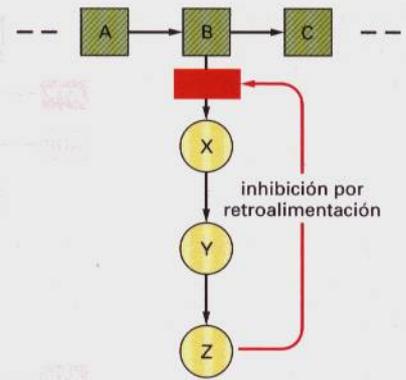


Figura 2-38 Inhibición por retroalimentación de una vía de biosíntesis. Cada letra representa una pequeña molécula diferente, y cada flecha negra simboliza una reacción catalizada por una enzima diferente. El producto final Z inhibe la primera enzima que es la única que lo sintetiza, de forma que Z controla su propio nivel en la célula. Se trata de un ejemplo de *retroalimentación negativa* (*feedback negativo*).

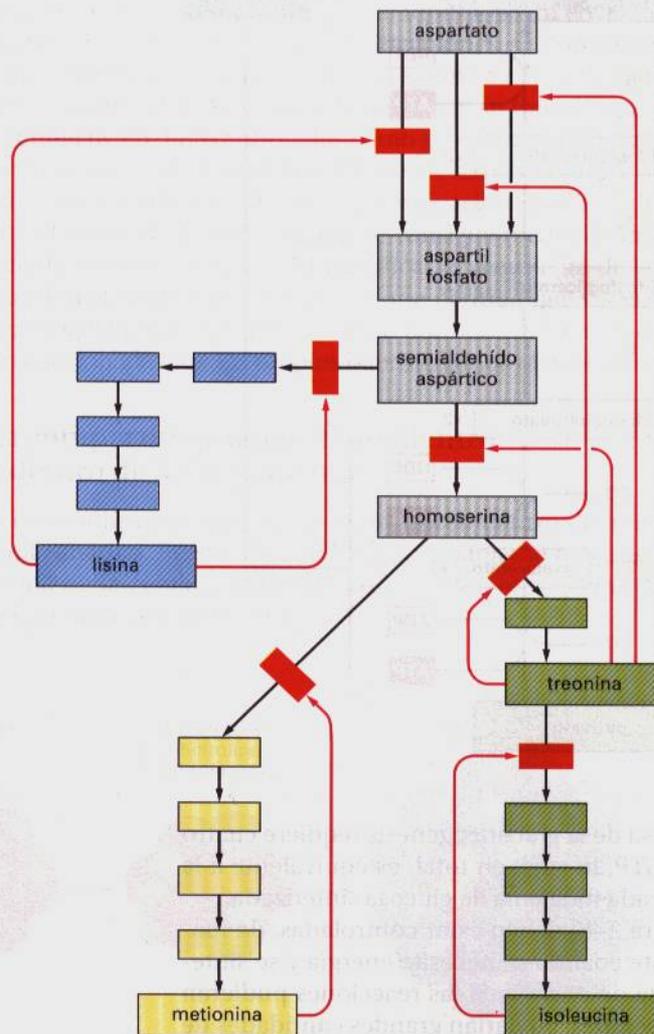


Figura 2-39 Inhibición por retroalimentación en la síntesis de los aminoácidos lisina, metionina, treonina e isoleucina, en las bacterias. En este diagrama cada reacción catalizada por una enzima está representada por una flecha negra, mientras que las flechas rojas indican las posiciones en las que los productos "retroalimentan" inhibiendo las enzimas. Obsérvese que tres enzimas diferentes (denominadas *isoenzimas*) catalizan la reacción inicial, y que cada una de ellas está inhibida por un producto distinto.

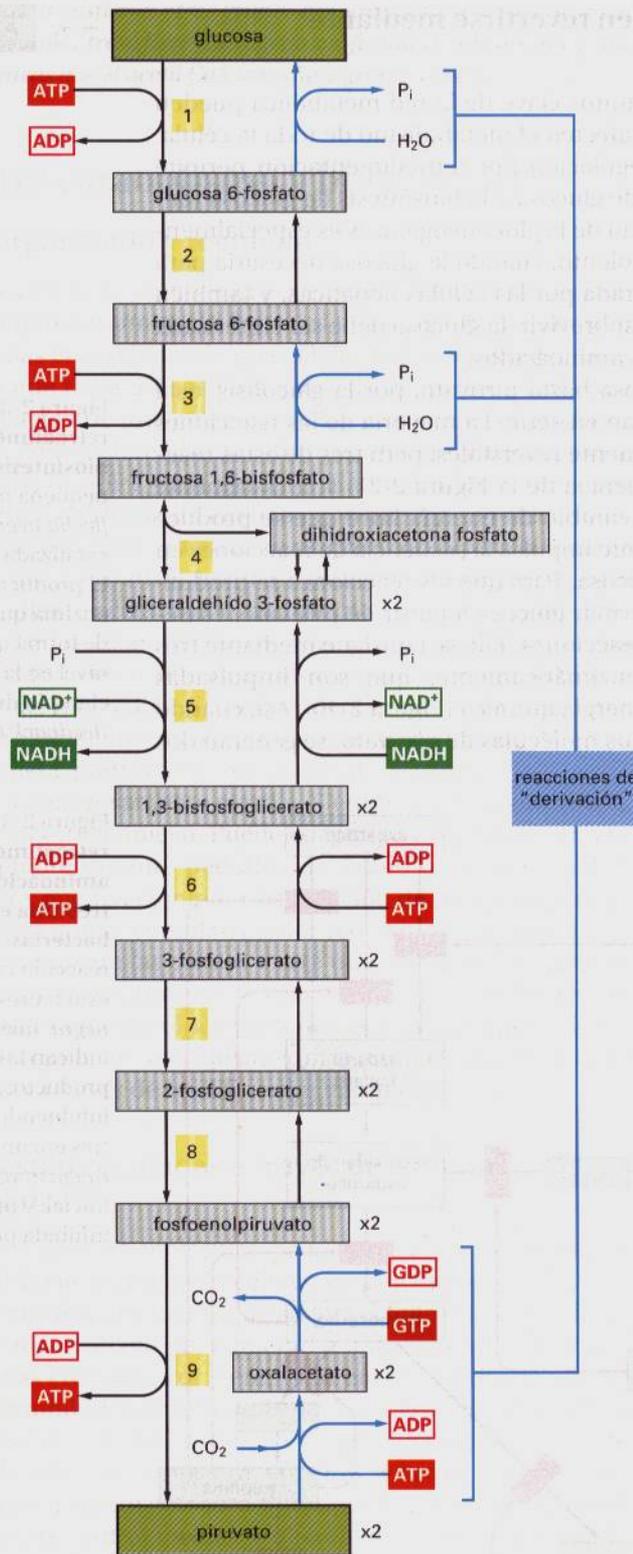


Figura 2-40 Comparación entre las reacciones que producen glucosa durante la gluconeogénesis y las reacciones que degradan la glucosa durante la glucólisis. Las reacciones de degradación (glucolíticas) son energéticamente favorables (el cambio de energía libre es inferior a cero), mientras que las reacciones de síntesis requieren un aporte de energía. Para sintetizar glucosa se necesitan diferentes "enzimas de derivación" necesarias para "saltar" las reacciones 1, 3 y 9 de la glucólisis. El flujo total de compuestos entre la glucosa y el piruvato está determinado por mecanismos de control por retroalimentación que actúan controlando el metabolismo de las moléculas que participan en estos tres pasos.

moléculas de ATP pero la reacción inversa de la gluconeogénesis requiere cuatro moléculas de ATP y dos moléculas de GTP, lo cual, en total, es equivalente a la hidrólisis de seis moléculas de ATP por cada molécula de glucosa sintetizada.

Las reacciones de desvío de la Figura 2-40 deben estar controladas, de manera que se degrade glucosa rápidamente cuando se necesite energía y se sintetice glucosa cuando la célula esté repleta de energía. Si las reacciones pudieran producirse en ambos sentidos sin restricciones, enviarían grandes cantidades de

metabolitos hacia adelante y hacia atrás, siguiendo unos ciclos fútiles que consumirían grandes cantidades de ATP sin ningún objetivo concreto.

La elegancia de estos mecanismos de control puede ilustrarse con un ejemplo clave. El paso 3 de la glucólisis es una de las reacciones que debe ser superada durante la formación de glucosa (véase Figura 2-40). Normalmente el paso implica la adición a la fructosa 6-fosfato de un grupo fosfato procedente del ATP, y está catalizado por la enzima *fosfofructoquinasa*. Esta enzima es activada por AMP, ADP y fosfato inorgánico e inhibida por ATP, citrato y ácidos grasos. Así pues, la enzima se activa por la acumulación de los productos de la hidrólisis del ATP cuando el aporte de energía es bajo y se inactiva cuando la cantidad de energía (en forma de ATP) o el aporte de alimentos, como pueden ser ácidos grasos o citrato (derivado de los aminoácidos) son abundantes. La *fructosa bisfosfatasa* es la enzima que cataliza la reacción inversa (la hidrólisis de fructosa 1,6 bisfosfato a fructosa 6-fosfato, que conduce hacia la formación de glucosa); esta enzima está regulada de manera opuesta por el mismo sistema de retroinhibición, de forma que se estimula cuando la fosfofructoquinasa se inhibe.

Las enzimas pueden activarse e inhibirse mediante modificaciones covalentes²²

Los sistemas de control por retroalimentación que acabamos de describir permiten que las velocidades de las secuencias de reacciones estén reguladas de manera continua y automática, segundo a segundo, en respuesta a fluctuaciones del metabolismo. Las células disponen de varios dispositivos para regular las enzimas cuando los cambios de su actividad han de ser más prolongados, del orden de minutos u horas. Estos sistemas implican la modificación covalente reversible de las enzimas. Casi siempre estas modificaciones se consiguen mediante la adición de un grupo fosfato a un residuo determinado de serina, de treonina o de tirosina de la enzima. El fosfato procede del ATP y su transferencia está catalizada por una familia de enzimas conocidas como *proteína quinasa*.

En el Capítulo 5 describiremos como la fosforilación puede alterar la forma de una enzima, aumentando o inhibiendo su actividad. La eliminación posterior del grupo fosfato, que revierte el efecto de la fosforilación, se consigue mediante una segunda enzima denominada *proteína fosfatasa*. La modificación covalente de las enzimas añade otra dimensión al control metabólico, ya que permite que las vías de reacción específicas sean reguladas por señales (como las hormonas y factores de crecimiento) que no están relacionadas con los propios intermediarios metabólicos.

Las reacciones están compartimentadas, tanto dentro de las células como dentro de los organismos²³

No todas las reacciones metabólicas de una célula se producen dentro del mismo compartimento citoplasmático. Puesto que diferentes enzimas se hallan en diferentes compartimentos de la célula, el flujo de los componentes químicos está canalizado, tanto física como químicamente.

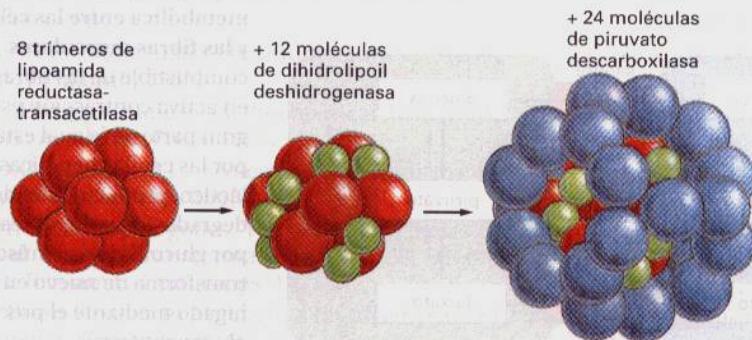


Figura 2-41 Estructura de la piruvato-deshidrogenasa. Este complejo enzimático cataliza la conversión de piruvato en acetil CoA. Se trata de un ejemplo de un gran complejo multienzimático en el que los intermediarios de la reacción pasan directamente de unas enzimas a otras.

La forma más simple de esta segregación espacial se produce cuando dos enzimas que catalizan reacciones secuenciales forman un complejo enzimático, y el producto de la primera enzima no ha de difundir a través del citosol para encontrar la segunda enzima. En cuanto ha terminado la primera reacción empieza la segunda. Algunos grandes agregados enzimáticos realizan toda una serie de reacciones sin perder el contacto con el sustrato. Por ejemplo, la transformación del piruvato en acetil CoA ocurre en tres pasos químicos que se producen sobre el mismo gran complejo enzimático (Figura 2-41); en la síntesis de los ácidos grasos, una secuencia de reacciones aún más larga está catalizada por un único conjunto de enzimas. No resulta sorprendente que algunos de los mayores complejos enzimáticos estén destinados a la síntesis de macromoléculas como las proteínas y el DNA.

El siguiente nivel de segregación espacial en las células se refiere al confinamiento de enzimas relacionadas funcionalmente dentro de la misma membrana o dentro de los compartimientos acuosos de un orgánulo que está rodeado por una membrana. El metabolismo oxidativo de la glucosa constituye un buen ejemplo de ello. Después de la glucólisis, el piruvato se transporta activamente desde el citosol hasta el compartimiento interno de la mitocondria, el cual contiene todas las enzimas y metabolitos que intervienen en el ciclo del ácido cítrico (Figura 2-42). Además la propia membrana mitocondrial interna contiene todas las enzimas que catalizan las reacciones siguientes de la fosforilación oxidativa, incluidas las enzimas implicadas en la transferencia de electrones desde el NADH al O_2 y las implicadas en la síntesis del ATP. Por consiguiente, la mitocondria puede ser considerada como una pequeña fábrica productora de ATP. Análogamente, otros orgánulos celulares, como el núcleo, el complejo de Golgi y los lisosomas, pueden ser considerados como compartimientos especializados donde se encuentran confinadas enzimas relacionadas funcionalmente y que realizan tareas específicas. En cierto sentido, la célula viva es como una ciudad, con muchos servicios especializados concentrados en diferentes áreas, intensamente interconectadas por diversas vías de comunicación.

La organización espacial de los organismos pluricelulares se extiende más allá de la célula individual. Los diferentes tejidos del cuerpo tienen diferentes grupos de enzimas y realizan contribuciones distintas a la química del organismo completo. Además de las diferencias entre los diferentes tipos de células de un mismo organismo en cuanto a productos especializados como las hormonas o los anticuerpos, también existen diferencias considerables en cuanto a las vías metabólicas "habituales". Aunque prácticamente todas las células contienen las enzimas de la glucólisis, del ciclo del ácido cítrico, de la síntesis y de la degradación de los lípidos y del metabolismo de los aminoácidos, los niveles de estos procesos en los diferentes tejidos están regulados de forma diferente. Las células nerviosas, que probablemente son las células más exigentes del cuerpo, carecen casi totalmente de reservas de glucógeno y de ácidos grasos, dependiendo casi por completo del aporte de glucosa de la sangre. Las células hepáticas proporcionan glucosa a las fibras musculares que se contraen activamente, y reciclan de nuevo a glucosa el ácido láctico producido por estas células musculares (Figura 2-43). Todos los tipos de células tienen sus rasgos metabólicos característicos y cooperan intensamente, tanto en el estado normal como en la respuesta al ejercicio, al estrés y al hambre.

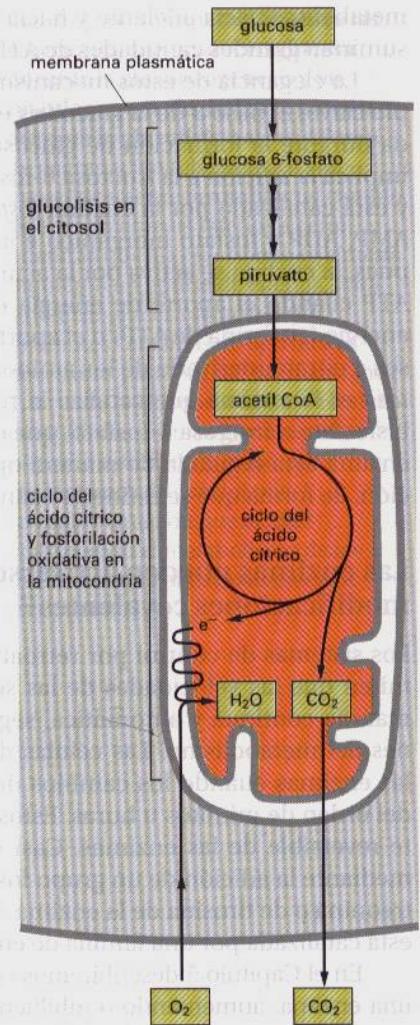
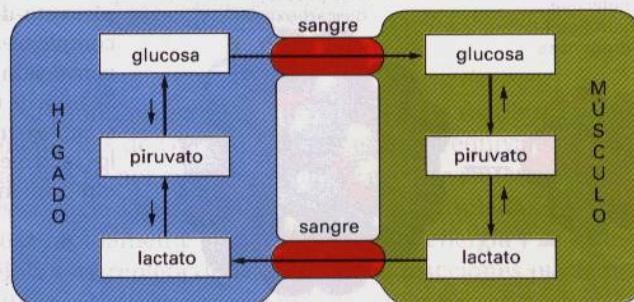


Figura 2-42 Segregación de los diversos pasos de la degradación de la glucosa en la célula eucariota. La glucólisis se produce en el citosol, mientras que las reacciones del ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa ocurren únicamente en las mitocondrias.

Figura 2-43 Representación esquemática de la cooperación metabólica entre las células hepáticas y las fibras musculares. El principal combustible de las fibras musculares en activa contracción es la glucosa, gran parte de la cual está suministrada por las células hepáticas. El ácido láctico, producto final de la degradación anaeróbica de la glucosa por glucólisis en el músculo, se transforma de nuevo en glucosa en el hígado mediante el proceso de gluconeogénesis.



Resumen

Los muchos miles de reacciones químicas distintas realizadas simultáneamente por una célula están estrechamente coordinadas. Diversos mecanismos de control regulan las actividades de las enzimas clave, en respuesta a las condiciones cambiantes de la célula. Una forma muy común de regulación estriba en la inhibición por retroalimentación, rápidamente reversible, ejercida por el producto final sobre la primera enzima de una vía. Una forma más prolongada de regulación implica la modificación química de una enzima por otra enzima, a menudo mediante fosforilación. Combinaciones de mecanismos reguladores pueden producir cambios importantes y prolongados en el metabolismo de la célula. No todas las reacciones celulares se producen dentro del mismo compartimiento intracelular, de forma que la segregación espacial, mediante membranas internas, permite que los orgánulos se especialicen en tareas bioquímicas.

Bibliografía

General

- Becker, W.M.; Deamer, D.W. *The World of the Cell*, 2nd ed. Redwood City, CA: Benjamin-Cummings, 1991.
- Herriott, J.; Jacobson, G.; Marmur, J.; Parsom, W. *Papers in Biochemistry*. Reading, MA: Addison-Wesley, 1984.
- Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. *Principios de Bioquímica*, 2.^a ed. Barcelona: Ediciones Omega, S.A., 1993
- Mathews, C.K.; van Holde, K.E. *Biochemistry*. Menlo Park, CA: Benjamin-Cummings, 1990.
- Stryer, L. *Biochemistry*, 3rd ed. New York: W.H. Freeman, 1988.

Citas

- Atkins, P.W. *Molecules*. New York: Scientific American Library, 1987.
- Henderson, L.J. *The Fitness of the Environment*. Boston: Beacon, 1927; reimpresión 1958. (Un análisis clásico y de fácil lectura.)
- Ingraham, J.L.; Maaløe, O.; Neidhardt, F.C. *Growth of the Bacterial Cell*. Sunderland, MA: Sinauer, 1983.
- Sharon, N. Carbohydrates. *Sci. Am.* 243(5):90-116, 1980.
- Robertson, R.N. *The Lively Membranes*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1983.
- Branden, C.; Tooze, J. *Introduction to Protein Structure*. New York: Garland, 1991.
- Saenger, W. *Principles of Nucleic Acid Structure*. New York: Springer, 1984.
- Hess, B.; Markus, M. Order and chaos in biochemistry. *Trends Biochem. Sci.* 12:45-48, 1987.
- Schrödinger, E. *What Is Life? Mind and Matter*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1969.
- Atkins, P.W. *The Second Law*. New York: Scientific American Books, 1984.
- Dickerson, R.E. *Molecular Thermodynamics*. Menlo Park, CA: Benjamin, 1969.
- Klotz, I.M. *Energy Changes in Biochemical Reactions*. New York: Academic Press, 1967.
- Youvan, D.C.; Marrs, B.L. Molecular mechanisms of photosynthesis. *Sci. Am.* 256(6):42-49, 1987.
- Lehninger, A.L. *Bioenergetics: The molecular Basis of Biological Energy Transformations*, 2nd ed. Menlo Park, CA: Benjamin-Cummings, 1971.
- Racker, E. From Pasteur to Mitchell: a hundred years of bioenergetics. *Fed. Proc.* 39:210-215, 1980.
- Fothergill-Gilmore, L.A. The evolution of the glycolytic pathway. *Trends Biochem. Sci.* 11:47-51, 1986.
- Lipmann, F. *Wanderings of a Biochemist*. New York: Wiley, 1971.
- Schlenk, F. The ancestry, birth and adolescence of ATP. *Trends Biochem. Sci.* 12:367-368, 1987.
- Abeles, R.H.; Frey, P.A.; Jencks, W.P. *Biochemistry*. Boston: Jones and Bartlett, 1992.
- McGilvery, R.W. *Biochemistry: A Functional Approach*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1983.
- Kornberg, H.L. Tricarboxylic acid cycles. *Bioessays* 7:236-238, 1987.
- Krebs, H.A. The history of the tricarboxylic acid cycle. *Perspect. Biol. Med.* 14:154-170, 1970.
- Krebs, H.A.; Martin, A. *Reminiscences and Reflections*. Oxford, UK: Clarendon Press; New York: Oxford University Press, 1981.
- Pullman, M.E., et al. Partial resolution of the enzymes catalyzing oxidative phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 235:3322-3329, 1960.
- Prigogine, I.; Stengers, I. *Order out of Chaos: Man's New Dialogue with Nature*. New York: Bantam Books, 1984.
- Eisenberg, D.; Crothers, D. *Physical Chemistry with Applications to the Life Sciences*. Menlo Park, CA: Benjamin-Cummings, 1979.
- Kauzmann, W. *Thermodynamics and Statistics: With Applications to Gases*. New York: Benjamin, 1967.
- Martin, B.R. *Metabolic Regulation: A Molecular Approach*. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1987.
- Newsholme, E.A.; Start, C. *Regulation in Metabolism*. New York: Wiley, 1973.
- Pardee, A.B. Molecular basis of biological regulation: origins of feedback inhibition and allostery. *Bioessays* 2:37-40, 1985.
- Hess, B. Oscillating reactions. *Trends Biochem. Sci.* 2:193-195, 1977.
- Cohen, P. *Control of Enzyme Activity*, 2nd ed. London: Chapman and Hall, 1983.
- Koshland, D.E., Jr. Switches thresholds and ultrasensitivity. *Trends Biochem. Sci.* 12:225-229, 1987.
- Banks, P.; Bartley, W.; Birt, M. *The Biochemistry of the Tissues*, 2nd ed. New York: Wiley, 1976.
- Sies, H. *Metabolic Compartmentation*. New York: Academic Press, 1982.