

La bioquímica en 100 preguntas

María Fernández Organista
Daniel Ruiz Abánades



Colección: 100 preguntas esenciales
www.100Preguntas.com
www.nowtilus.com

Título: *La bioquímica en 100 preguntas*
Autor: © María Fernández Organista, © Daniel Ruiz Abánades
Director de la colección: Luis E. Íñigo Fernández

Copyright de la presente edición: © 2018 Ediciones Nowtilus, S.L.
Doña Juana I de Castilla 44, 3º C, 28027 Madrid
www.nowtilus.com

Elaboración de textos: Santos Rodríguez

Diseño de cubierta: NEMO Edición y Comunicación

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 47).

ISBN Papel: 978-84-9967-937-2
ISBN Impresión bajo demanda: 978-84-9967-938-9
ISBN Digital: 978-84-9967-939-6
Fecha de publicación: abril 2018

Impreso en España
Imprime: Podiprint
Depósito legal: M-7883-2018

Gracias a Antonio por embarcarnos en esta aventura,
y a vosotros, Miguel y Geñi,
por cuidar de lo que más queremos
y dejarnos tiempo para escribir este libro.

Índice

Prólogo

I. La base química de la vida

1. ¿De qué forma se unen los átomos para llegar a lo que somos? 15
2. ¿Es verdad que todos los seres vivos están formados por las mismas moléculas? 20
3. ¿Cuál es la razón de que los icebergs floten en el mar? 23
4. ¿Acaso beber agua muy pura es perjudicial para la salud? 27
5. ¿Se puede cambiar el color de los vegetales? 29
6. ¿Cómo afecta a los corales el CO_2 vertido en la atmósfera? 33
7. Si la luz ultravioleta es peligrosa, ¿por qué se utiliza en laboratorios o quirófanos? ... 35
8. ¿A qué se debe que veamos las cosas de colores? ... 39

II. De las biomoléculas a la vida

9. ¿Los virus son seres vivos? 43
10. ¿Los extraterrestres estarían formados también de carbono? 46

11.	¿Dos moléculas con los mismos átomos pueden ser distintas?	48
12.	¿La intolerancia a la lactosa se puede evitar?	50
13.	Si otros animales pueden alimentarse de hierba, ¿por qué los humanos no?	54
14.	¿Sabías que las mismas moléculas que forman el ADN hacen funcionar el músculo? ...	56
15.	¿Podríamos vivir sin comer proteínas?	60
16.	¿Cómo se almacena el agua en la joroba de los camellos?	63
17.	¿Cuáles son los poderes del jabón para eliminar la suciedad?	67
18.	¿Así que ahora hay que imaginar las células con balsas de grasa en la superficie?	70
19.	¿Es realmente malo el colesterol?.....	73
20.	¿Cómo nos alimenta el intestino?	77
21.	¿Qué secreto posee la tela de araña que la hace tan resistente?	80
22.	Huevo frito, escalfado o duro, ¿cómo el calor puede conseguirlo?	83
23.	¿Las células tienen termostato?	87
24.	¿Se puede perder la cabeza solo con la modificación de algunas proteínas?	91
25.	¿Existen motores moleculares?	95
26.	¿Cuál es el mecanismo que utilizan tus células para cazar a los microbios?	99
27.	¿Cómo los gramos de polen pueden hacer estornudar a un alérgico?	102
28.	¿A qué es debido el rechazo en los trasplantes?	105
29.	¿Por qué al darnos un golpe en la cabeza nos sale un chichón?	109
30.	Si la aspirina quita el dolor, ¿por qué al mismo tiempo daña al estómago?	112

31.	Al hacernos una herida, ¿qué evita que nos desangremos?	116
32.	¿Cómo tomamos en realidad nuestras decisiones?	120
33.	¿Por qué Sócrates murió al tomar cicuta?	124
34.	¿Cómo es posible que la misma molécula que mata a los patógenos invasores produzca la erección del pene?	128

III. Biología molecular

35.	¿Por qué los hijos se parecen a sus padres?	131
36.	Los rayos X y el ADN, ¿qué relación tienen con el nacimiento de la biología molecular?	134
37.	¿Sabías que si hiciéramos una cadena con todo el ADN de tu cuerpo sería tan larga como para dar hasta 765 000 vueltas alrededor de la Tierra?	137
38.	¿Es posible saber la información que guardan los genomas?	140
39.	¿Cuánto tiempo necesita una célula para copiar tu genoma?	143
40.	¿Los fallos en la información genética se pueden corregir?	147
41.	¿Es verdad que hay bacterias viviendo dentro de todas nuestras células?	151
42.	¿Los genes pueden moverse?	154
43.	¿Por qué los hijos no son iguales a los padres?	157
44.	¿Cómo es posible que nuestro organismo pueda producir tantos anticuerpos distintos como estrellas hay en la galaxia?	159
45.	¿Por qué el pelo puede tener diferentes colores? ...	162
46.	¿Todos los mutantes son monstruos?	166

47.	¿Podrían existir humanos con ojos en las palmas de las manos?	167
48.	¿Cuáles son las defensas inmunitarias de las bacterias?	171
49.	¿Cómo hablan las bacterias?	174
50.	¿Cómo aparecen los organismos patógenos?	177
51.	¿Es verdad que tenemos menos genes que la planta de arroz?	181
52.	¿Sabías que las proteínas leen el ADN utilizando sus dedos?	184
53.	¿Por qué es venenosa la seta de los enanitos, <i>Amanita muscaria</i> ?	186
54.	¿Es posible la vida sin ADN?	190
55.	Estás formado por miles de billones de proteínas, ¿cómo las fabricas?	192
56.	Nuestro organismo produce sustancias que degradan la carne de los alimentos durante la digestión, ¿por qué no nos degradan a nosotros?	196
57.	¿Las bacterias tienen preferencias gastronómicas? ...	200
58.	Los genes de un organismo poseen toda la información necesaria para que esté viva, ¿cómo pueden utilizarse?	203
59.	¿Por qué crecemos?	206
60.	Evolución y cáncer, ¿qué tienen en común?	209
61.	¿Cuál es la razón de que la evolución cree organismos cada vez más complejos?	212
62.	¿Qué es un reloj molecular?	215

IV. Bioenergética y metabolismo

63.	¿Se puede vivir sin energía?	219
64.	¿Existen moléculas capaces de acelerar las reacciones químicas?	221

65.	¿Para qué se hace la prueba del talón a los recién nacidos?	225
66.	¿Una sobredosis de vitaminas puede perjudicar la salud?	228
67.	¿Por qué matan los venenos?	232
68.	¿Por qué nos asfixiamos al hiperventilar?	236
69.	¿Se puede vivir de las piedras?	240
70.	¿Las plantas y los animales <i>comen</i> lo mismo?	244
71.	¿Cómo la luz alimenta a las plantas?	248
72.	Al comer un caramelo, ¿cómo extraemos la energía que contiene?	252
73.	¿A que se debe que el pan tenga miga?	255
74.	Sin oxígeno no podemos vivir, pero ¿para qué sirve?	258
75.	¿Es verdad que respirar nos hace envejecer?	261
76.	¿Qué les pasa a los diabéticos con el azúcar?	264
77.	¿Por qué hacer ejercicio ayuda a perder peso?	268
78.	¿A qué pueden deberse las transaminasas altas en sangre?	270
79.	¿Cómo se producen las agujetas?	274
80.	¿En qué se parece el hígado a una patata?	277
81.	¿Por qué el alcohol emborracha?	280
82.	¿Es posible evitar la resaca?	283
83.	Si los michelines son de grasa, ¿cómo puede engordar el azúcar?	286
84.	¿Qué pasa si dejamos de comer?	290

V. Bioquímica aplicada

85.	¿Podemos ver las moléculas?	295
86.	¿Cuál es el método que utilizan los laboratorios para saber si tienes altas las transaminasas?	299
87.	¿Se puede aislar una proteína?	303
88.	¿Hay bisturís que huelen el cáncer?	305

89.	¿En qué consiste un test de embarazo?	308
90.	¿Podemos estudiar el genoma de Tutankamón?	312
91.	¿Se puede saber cuál es la secuencia del genoma de un organismo?	315
92.	¿Es posible clonar un gen?	317
93.	¿Existen librerías de genes?	321
94.	¿De que modo podemos saber si una persona está infectada por elVIH?	324
95.	¿Hay chips de ADN?	327
96.	¿Podemos estar seguros del resultado de una prueba de paternidad?	330
97.	¿Cómo se obtiene un transgénico?	333
98.	¿Podemos curar la diabetes?	335
99.	¿Es fiable un test de alcoholemia?	337
100.	¿Cómo trabajan las bacterias mineras?	339
Glosario		341
Bibliografía recomendada		347
Bibliografía utilizada		349

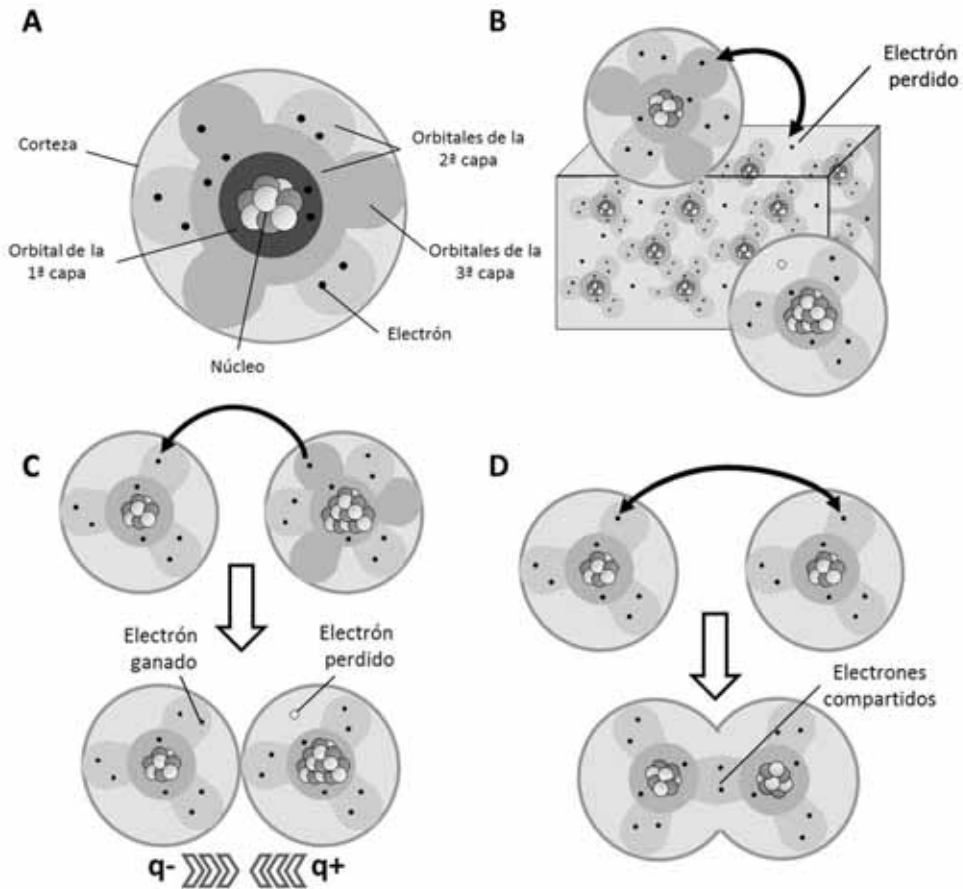
I

LA BASE QUÍMICA DE LA VIDA

1

¿DE QUÉ FORMA SE UNEN LOS ÁTOMOS PARA LLEGAR A LO QUE SOMOS?

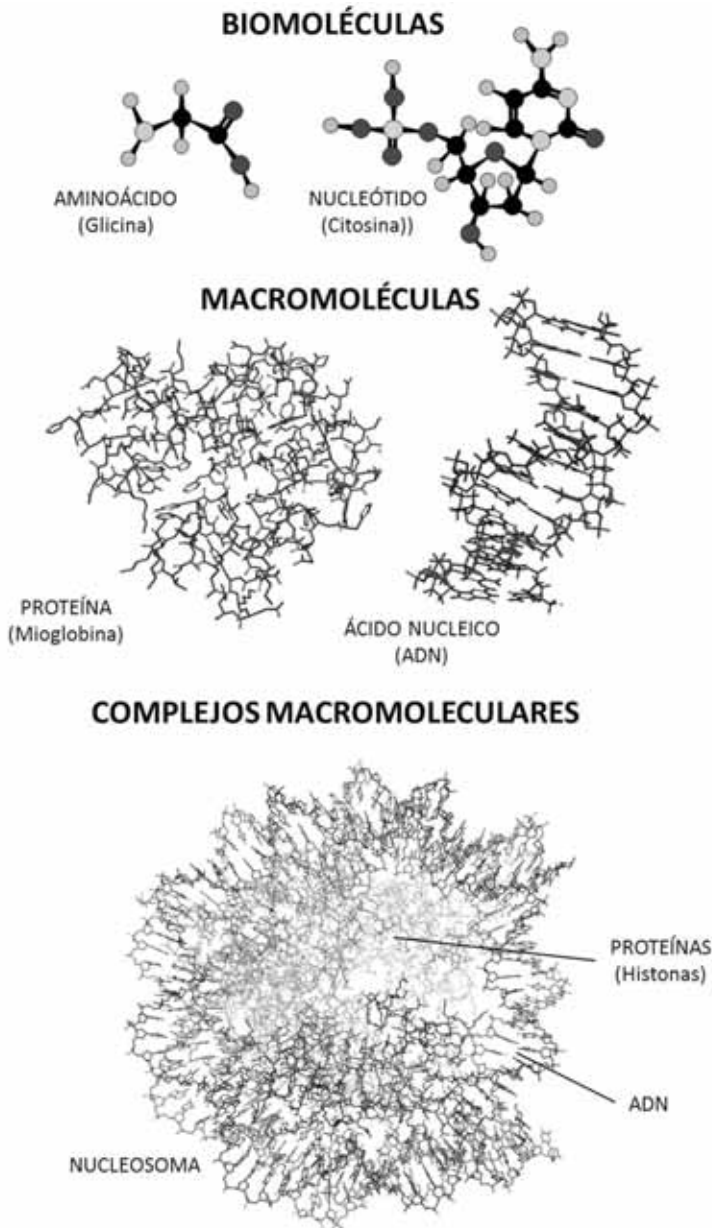
Toda la materia que se encuentra en el universo está formando partículas. Existen diferentes tipos de partículas; algunas elementales, que pueden tener masa o no, como es el caso de los fotones de la luz, y otras compuestas por varias partículas elementales. Así, por ejemplo, los *quarks* (cierta partícula elemental con masa) se asocian para formar los protones, que presentan una gran masa y una fuerte carga positiva, y los neutrones, con masa similar a la del protón, pero sin carga. Las propiedades de estas partículas establecen la forma en la que interaccionan las unas con las otras. Así, protones y neutrones, junto con otras partículas elementales, se asocian creando los núcleos de los diferentes átomos existentes. A su alrededor, un tipo de partícula elemental con muy poca masa (unas dos mil veces menos que el protón) y fuerte carga negativa, denominada electrón, se desplaza a gran velocidad atraída por el núcleo en un espacio denominado orbital. Cuantos más protones componen el núcleo, un mayor número de electrones pueden orbitar a su alrededor, formando



El átomo y los enlaces químicos. A. Representación de un átomo de sodio. B. Enlace metálico. C. Enlace iónico. D. Enlace covalente.

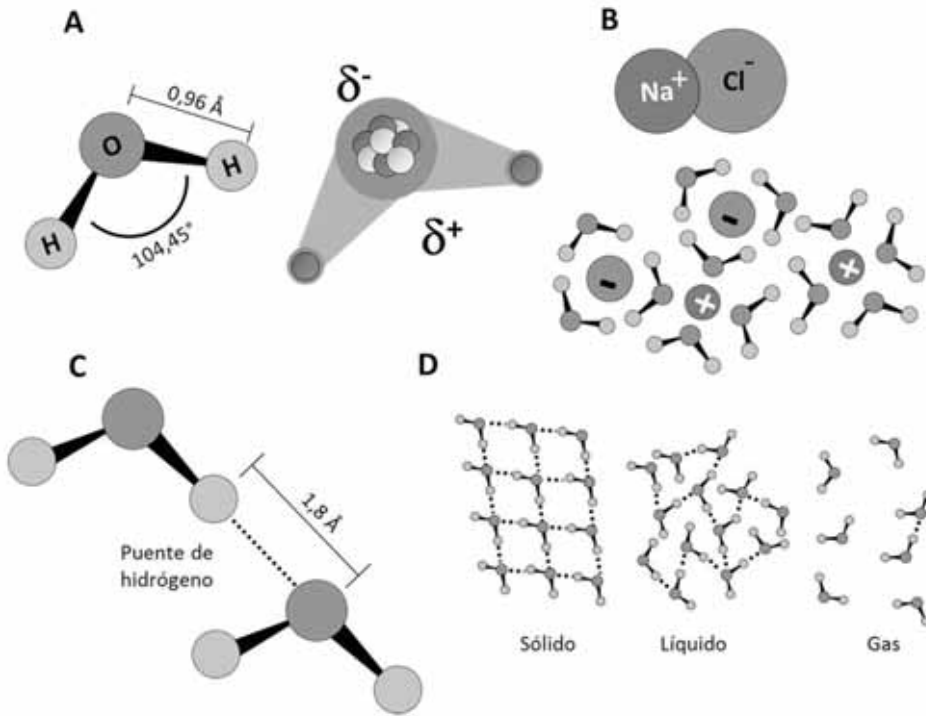
que los átomos unidos puedan girar libremente sobre el eje que les une, lo que da capacidad de torsión a las moléculas. Por el contrario, en los enlaces múltiples de alta energía (dobles, triples, etc.), en los que participan un mayor número de electrones, no existe posibilidad de giro, lo que aporta rigidez a la estructura de las moléculas.

Estas propiedades dan al enlace covalente la capacidad de formar estructuras altamente complejas; moléculas estables en solución acuosa, con capacidad de torsión y que pueden formar infinidad de estructuras. Además, la capacidad de interacción con otros átomos que no forman parte de la molécula, por efecto de la polaridad que pueden adquirir estos enlaces, hace que las moléculas que presentan mayor funcionalidad desde el punto de vista bioquímico estén construidas con enlaces covalentes. De hecho, en último término, la vida es el reflejo de las propiedades de este enlace, pues toda la vida está construida con él.



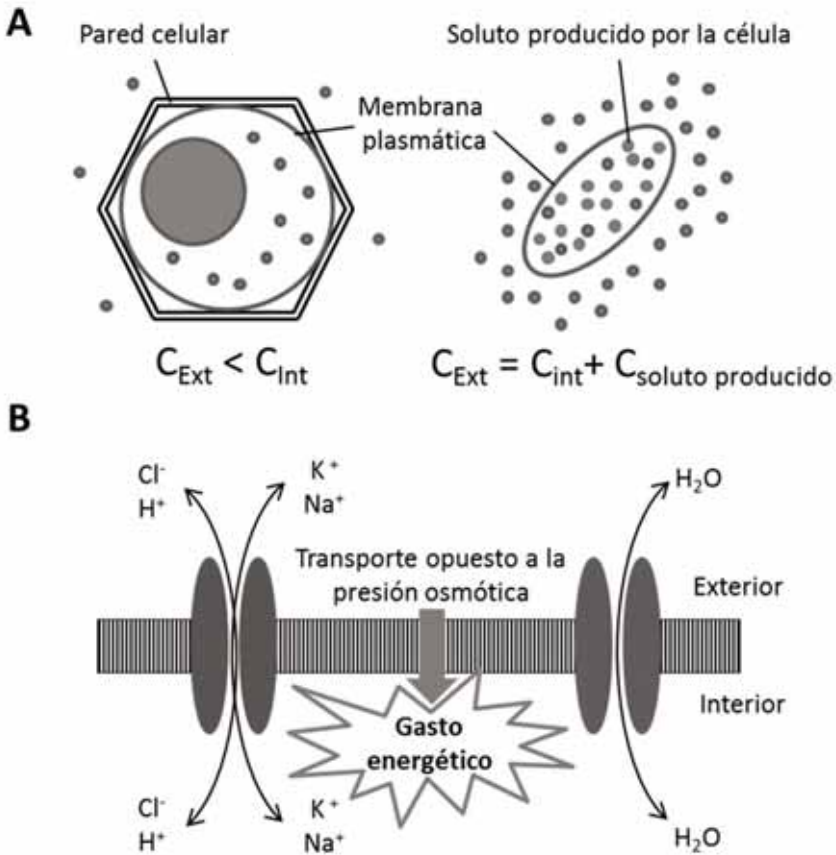
De las biomoléculas a la vida. Ejemplos de algunas de las estructuras moleculares que constituyen la vida, organizadas de más simples (arriba) a más complejas (abajo). Código PDB de las cristalografías: 3RGK, 5NT5, 3KXB.

Por causas no bien establecidas, hace aproximadamente tres mil millones de años, estas macromoléculas y complejos macromoleculares fueron englobados en el interior de una membrana lipídica y comenzaron a actuar coordinadamente, lo que dio entidad celular a la materia viva. Esto es un material genético sometido a la selección natural, aislado del exterior por una membrana y un sistema de obtención de energía que permita la replicación



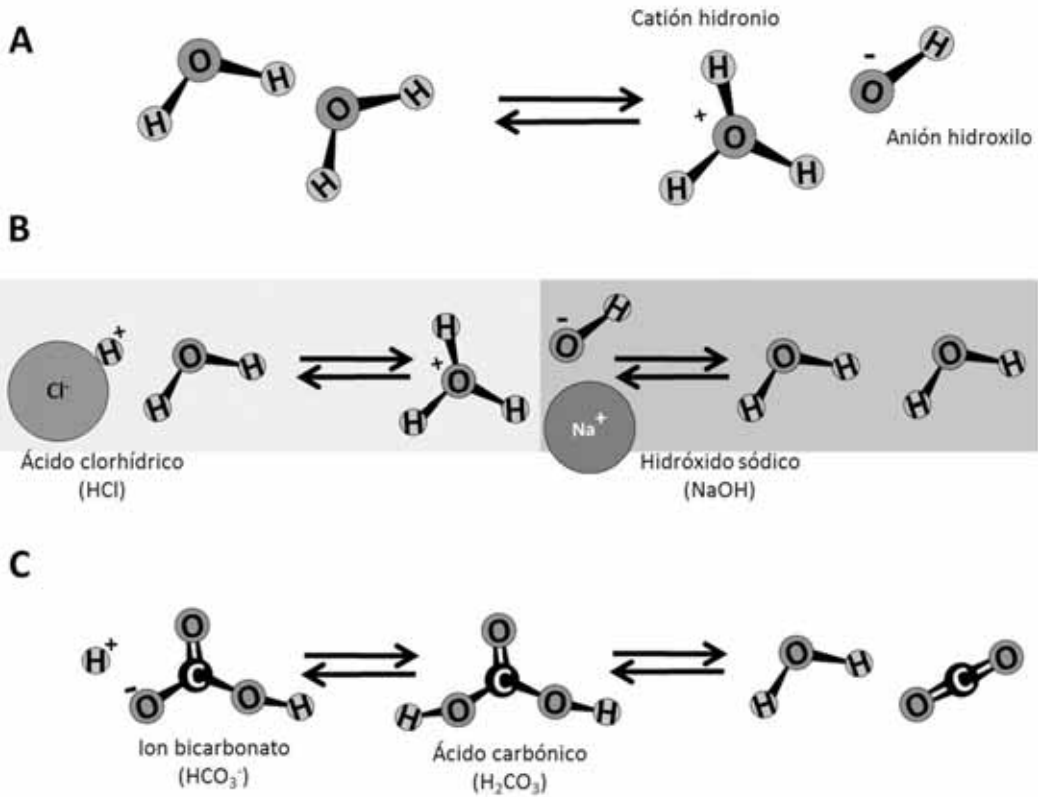
La molécula de agua. A. Representación esquemática de una molécula de agua, donde se observa la distribución de cargas (δ^- , δ^+). B. Proceso de solvatación del cloruro de sodio (NaCl). C. Puente de hidrógeno entre dos moléculas de agua. D. Estados de agregación de las moléculas de agua.

entre sí, y por tanto, varía la temperatura a la cual el agua cambia de estado. En efecto, la presencia de iones en la disolución interfiere con la capacidad del agua para formar puentes de hidrógeno, lo que imposibilita su transformación en hielo, aun cuando la temperatura es inferior a los cero grados. Por eso en invierno se esparce sal por las carreteras. No obstante, la vida, hace millones de años, ya desarrolló técnicas similares para evitar la congelación del interior celular de organismos que habitan en regiones gélidas del planeta. La acumulación de sales o proteínas especializadas en evitar la congelación del agua permiten sobrevivir a multitud de especies árticas. Por otra parte, la atracción que ejerce la carga de los iones disueltos sobre las moléculas de agua también afecta a la capacidad de evaporación de esta. Así, la presencia de iones dificulta que las moléculas de agua abandonen el estado líquido y se diluyan como gas en la atmósfera. Por este motivo, cuando se está sudando mucho, es conveniente tomar bebidas que aporten cierta cantidad de solutos a la sangre, preferentemente sales minerales. De esta forma, el sudor será



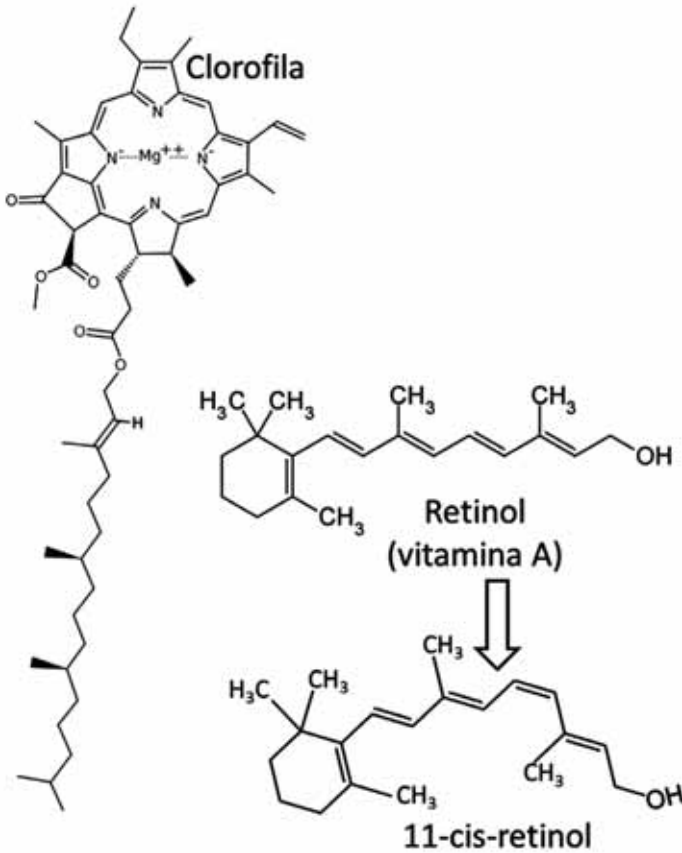
La osmosis. A. Mecanismos para evitar los efectos de la presión osmótica producida por la diferencia de concentraciones dentro (C_{Int}) y fuera (C_{Ext}) de la célula: Pared de las células vegetales (izquierda) y organismos extremófilos (derecha). B. Transportadores de solutos (izquierda); Transportadores de agua (derecha).

membrana semipermeable, y que la concentración de solutos en el exterior celular puede ser muy variable, la vida ha tenido que adoptar estrategias que le permitan controlar la presión osmótica que pueda ser ejercida sobre su membrana y que podría hacerla explotar o producir que la célula se vaciase de agua. Así, por ejemplo, las células vegetales presentan una pared rígida rodeando exteriormente la membrana plasmática, que recibe el nombre de pared celular. En situaciones en las que agua muy pura (sin apenas solutos disueltos) entra en contacto con el exterior de la célula vegetal, por ejemplo agua de lluvia, la pared celular impide que la entrada masiva de agua, producida por la ósmosis, cause la explosión de la célula. Un caso opuesto lo representan algunos organismos extremófilos, como las arqueas del género *Halobacterium*. Estos organismos, que habitan en lugares con



El pH. A. Equilibrio iónico del agua. B. Ejemplo de disociación de un ácido (HCl) y una base (NaOH). C. Tampón bicarbonato.

Como se deduce de este equilibrio, un aumento en la concentración de protones (H^+) en la sangre se traduciría en la unión de estos al ion bicarbonato para formar ácido carbónico. Esto impide el aumento de la concentración de oxonios en la disolución. Por su parte, si descendiera la concentración de oxonios, por la presencia de una base, el ácido carbónico liberaría protones y compensaría ese descenso. La facilidad que tiene un ácido débil para soltar sus protones se cuantifica a través de un parámetro denominada pK_a . En el caso del ácido carbónico es 6,3. Es decir, a un pH de 6,3 la mitad de todas las moléculas del ácido han perdido su protón. A pH mayores, la mayor parte de las moléculas estarán desprotonadas, y a pH menores una mayor proporción de ellas conservarán el protón.



Los pigmentos. Ejemplos característicos de la estructura de los pigmentos. La clorofila típica de algas verdes y plantas, y derivados de la vitamina A que se encuentran el ojo.

células muy alargadas que presentan una proteína denominada opsina a la cual está unido un pigmento derivado de la vitamina A, el 11-cis retinol, formando el complejo denominado rodopsina. El complejo rodopsina es especialmente sensible a radiaciones entre los 400 y los 500 nm de longitud de onda (verdes y azules fundamentalmente). Estas células son responsables de dar luminosidad y contraste las imágenes. Por su parte, los conos presentan unas vesículas en las que se encuentran otros derivados del retinol (vitamina A), concretamente tres. Cada uno de ellos especialmente sensible a un rango del espectro visible: rojos, verdes y azules. Sistema denominado RGB (del inglés *Red Green Blue*). La información enviada por estas células a través del nervio óptico llega al encéfalo, donde es procesada para obtener la imagen psicológica coloreada.

II

DE LAS BIOMOLÉCULAS A LA VIDA

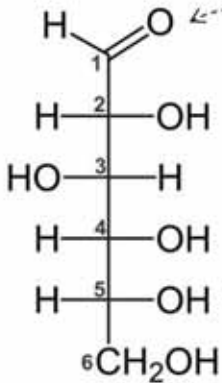
9

¿LOS VIRUS SON SERES VIVOS?

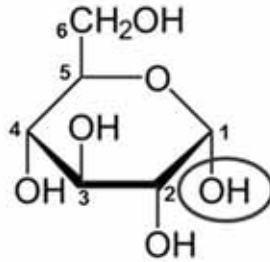
Toda la materia conocida está compuesta por átomos, incluidos, claro está, todos los organismos vivos. De hecho, átomos que ayer formaban la dura roca, mañana estarán formando parte del delicado entramado neuronal de algún animal. Existe una continua circulación de los átomos entre la materia viva y la inerte, y esto, en cierta forma, limita nuestra capacidad de poder poner límites a ambas formas de materia. No obstante, los químicos hace tiempo que observaron que existían dos tipos de moléculas muy diferentes: las formadas por carbono y las demás. Estas moléculas, formadas fundamentalmente por carbono, se denominaron orgánicas, ya que fue en muestras biológicas de donde se obtenían mayoritariamente. De esta forma, independientemente de donde procedan los átomos, del aire o de una piedra, una vez que son incorporados a una molécula basada en el carbono, pasan a formar parte de la materia que forma los seres orgánicos.

Para poder hablar de organismo vivo es necesario entender que, cuando hacemos referencia a organismo, se está

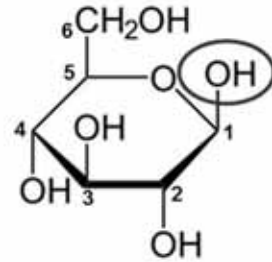
ALDOHEXOSA



D-Glucosa

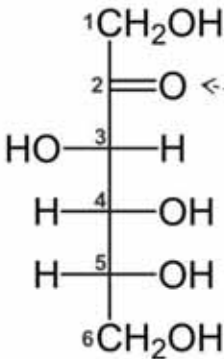


α -D-glucopiranososa

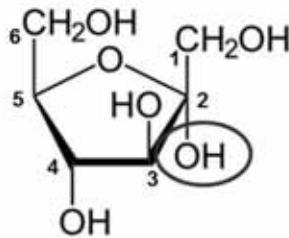


β -D-glucopiranososa

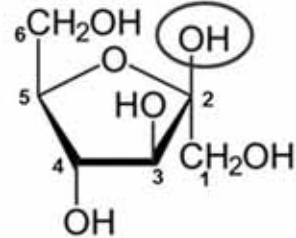
CETOHEXOSA



D-Fructosa



α -D-fructofuranosa



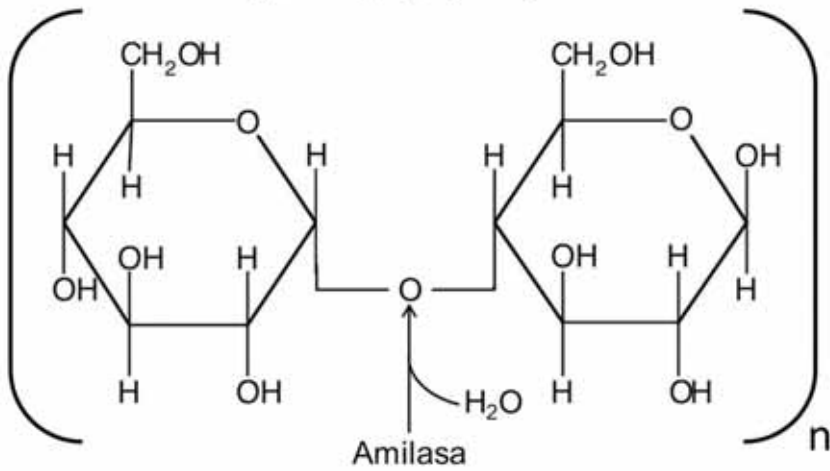
β -D-fructofuranosa

Glucidos. Representación de Fisher (izquierda) y perspectiva de Haworth (derecha) de algunos azúcares importantes para la vida: D-Glucosa y D-Fructosa.

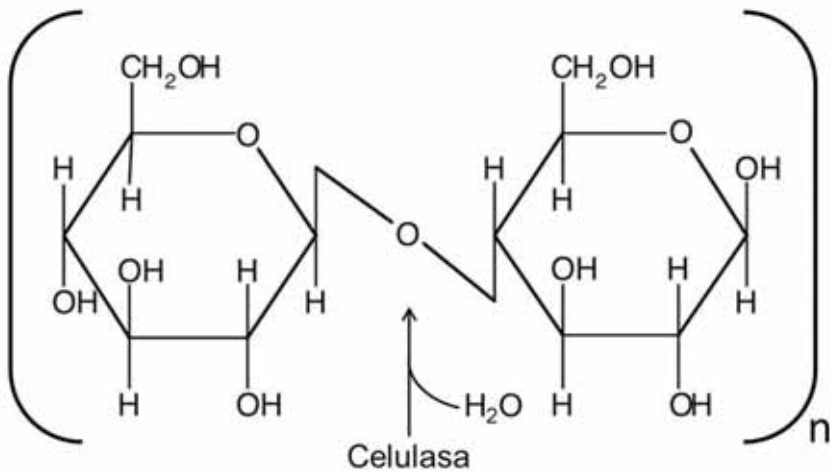
que se representan mediante las fórmulas en perspectiva de Haworth, presentan un carbono asimétrico adicional, denominado carbono anomérico, y pueden, por tanto, existir en dos formas estereoisoméricas, denominadas anómeros, designadas como α y β , que difieren en la posición del grupo hidroxilo (-OH) del carbono anomérico.

Además de los monosacáridos simples como la glucosa o la galactosa, existen una serie de derivados de los azúcares

ALMIDÓN
(α Glu(1 \rightarrow 4)Glu)

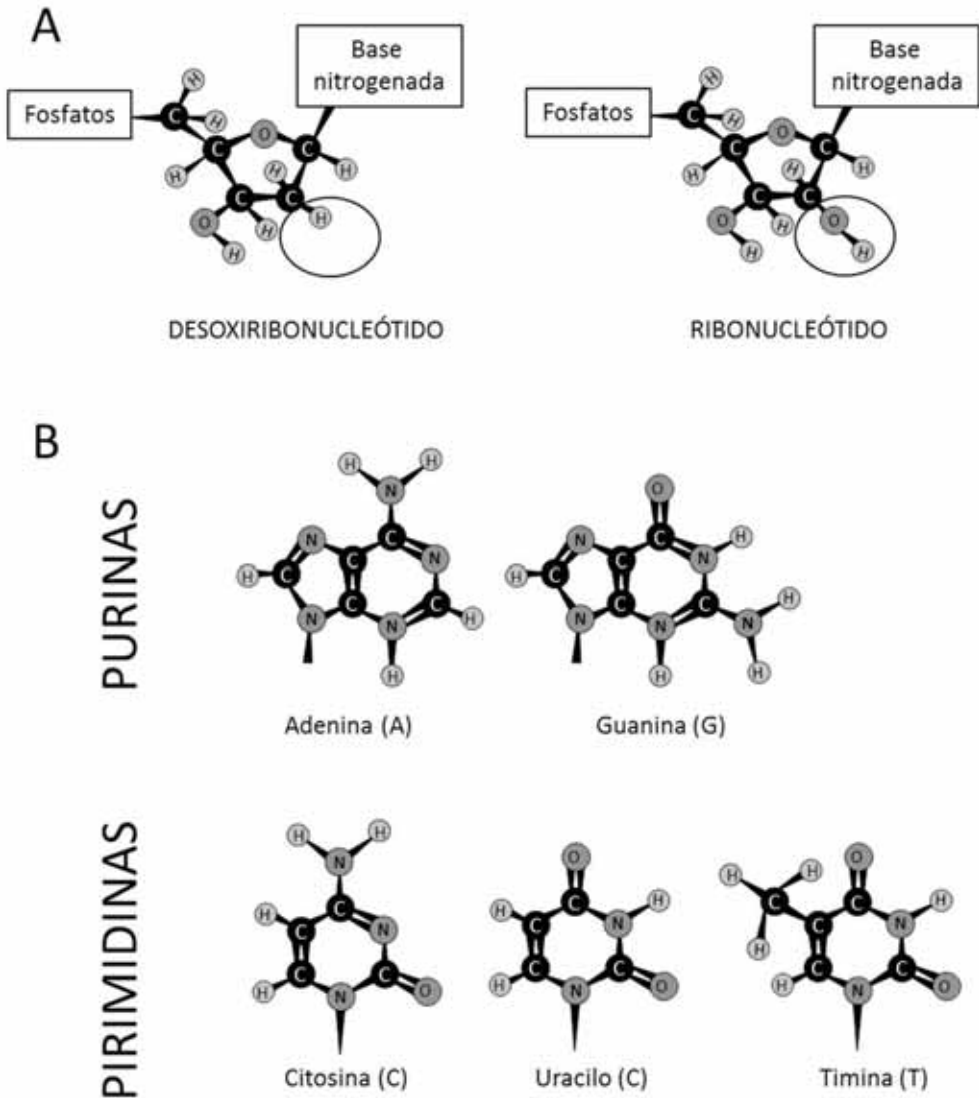


CELULOSA
(β Glu(1 \rightarrow 4)Glu)



Polisacáridos. Representación de los dos polisacáridos más abundantes en la naturaleza: almidón y celulosa. Obsérvese la diferencia en el enlace O-glucosídico que mantienen unidos los monosacáridos. Se indica el nombre de la enzima responsable de su descomposición.

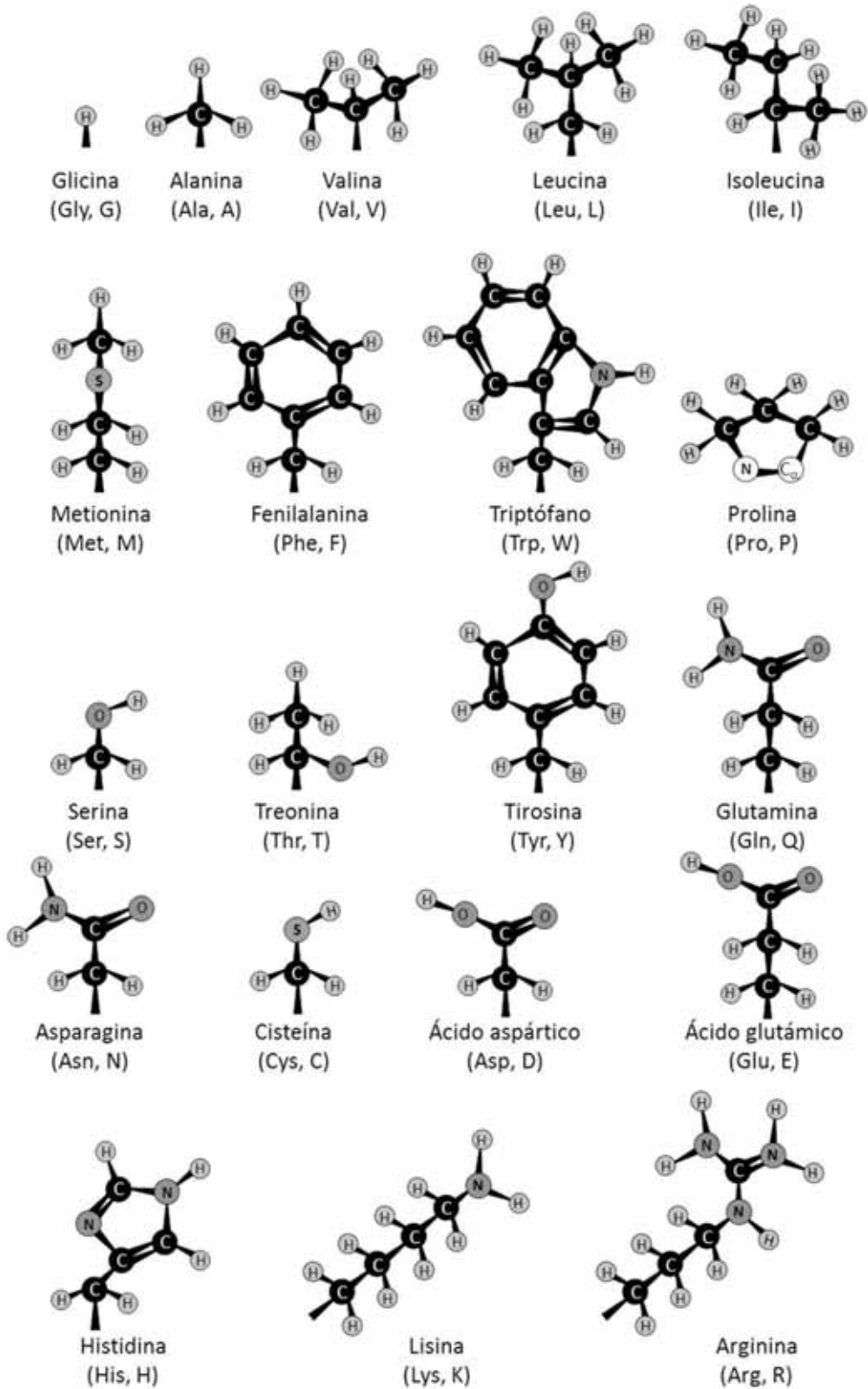
de almidón que posee la patata, su consumo es una fuente de energía para nuestro organismo. Por su parte, el glucógeno es un homopolisacárido compuesto también por unidades de glucosa. Es almacenado en el hígado y músculo esquelético, y ayuda a aumentar los niveles de glucosa en sangre en caso de hipoglucemia, como por ejemplo durante la noche.



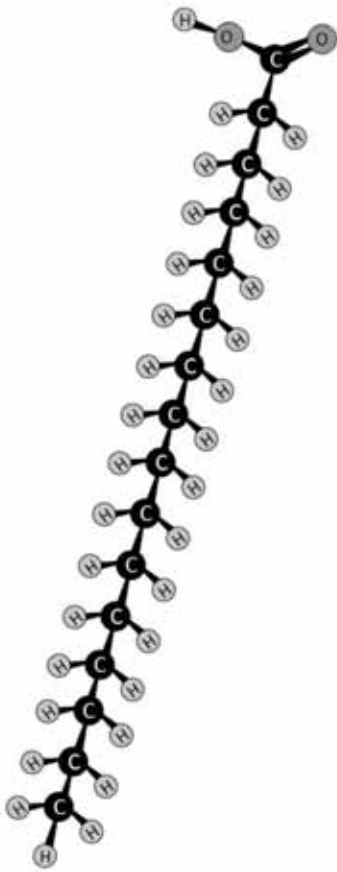
Los nucleótidos. A. Estructura general de los nucleótidos; formados por una pentosa sobre la que se asocia la base nitrogenada y uno o varios fosfatos. B. Estructura de las bases nitrogenadas.

a descubrir cómo estas moléculas, a pesar de ser relativamente pequeñas, son capaces de realizar todas estas funciones esenciales para la vida.

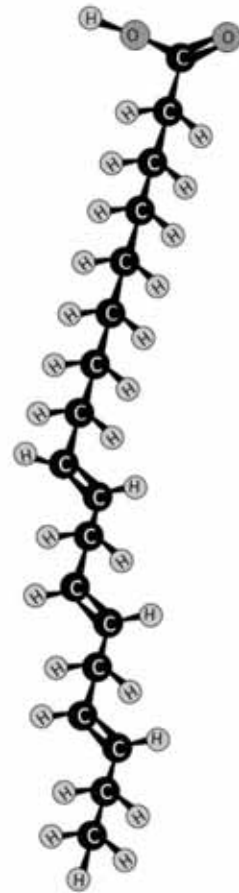
Los nucleótidos están compuestos por una pentosa (ribosa), a la que se une una base nitrogenada y de uno a tres grupos fosfato ($-\text{PO}_4^{2-}$). La ribosa es una aldopentosa con estructura en anillo, formada por cinco átomos de carbono y un átomo de oxígeno, que cicla el azúcar en configuración β . Pueden ser de dos tipos: aquellos en los que el segundo carbono está



Los aminoácidos. Estructura de los grupos R de los veinte aminoácidos proteinogénicos. Obsérvese que en la prolina, la cadena lateral está unida al grupo amino del carbono quiral.



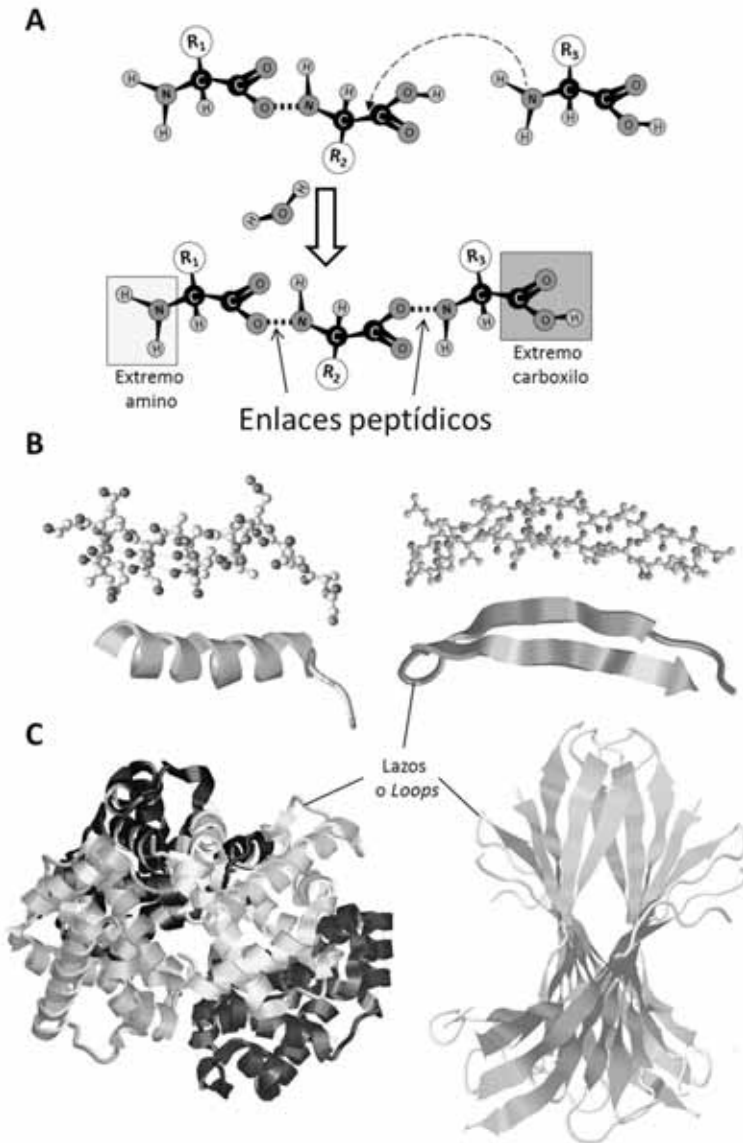
Ácido palmítico
(saturado)



Ácido α -linoleico
(poli-insaturado)

Los ácidos grasos. Ejemplo de dos ácidos grasos: ácido palmítico y ácido- α -linoleico. Remarcar el cambio estructural asociado a la molécula de la derecha como consecuencia de portar insaturaciones (dobles enlaces).

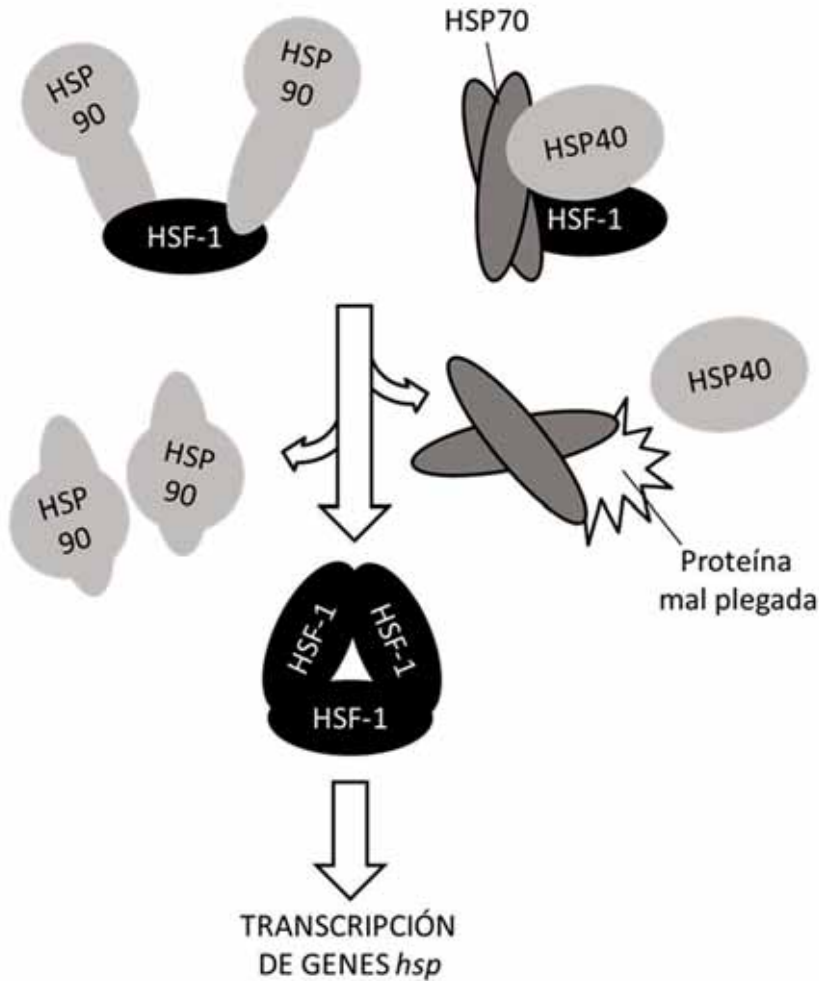
pequeños es el ácido caprílico o ácido n-octanoico, con fórmula molecular ($C_8H_{16}O_2$). Este pequeño lípido saturado está presente en algunos aceites vegetales y en la leche de los mamíferos y tiene la propiedad de actuar como antibiótico contra algunas bacterias. En el otro extremo, el ácido graso más grande e insaturado presente en la naturaleza es el ácido docosaheptaenoico ($C_{22}H_{32}O_2$), que presenta veintidós átomos de carbono y seis insaturaciones en *cis* en su estructura, por lo que se dice que es un ácido graso poliinsaturado. Este ácido graso forma parte de la denominada serie omega-3,



Estructuras de las proteínas.

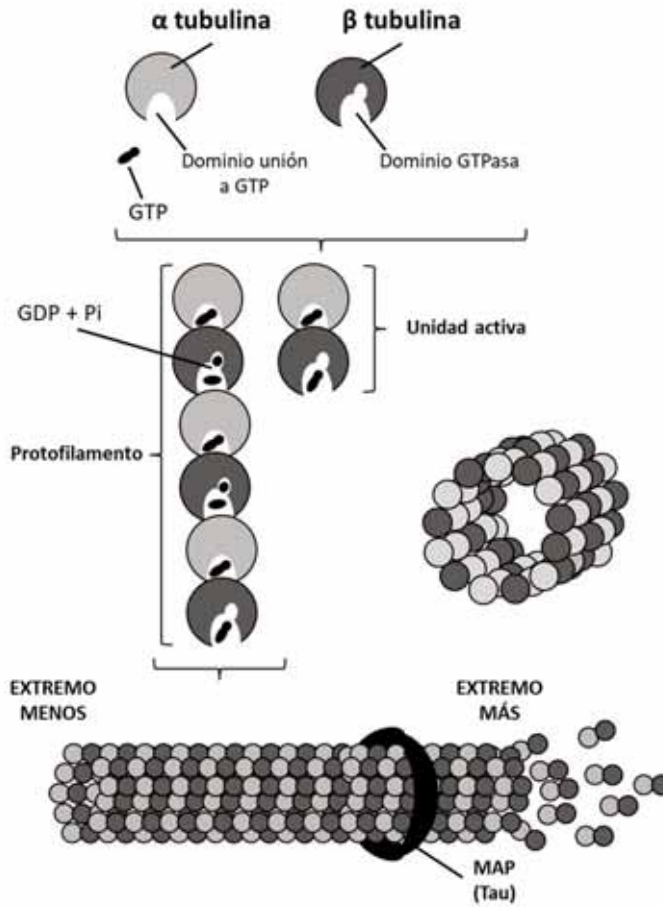
A. Formación del enlace peptídico. B. Estructuras secundarias de las proteínas: α -hélice (izquierda), β -lámina (derecha). C. Estructura terciaria (derecha; dímero de fibroína de la tela de araña) y cuaternaria (izquierda; tetramero de hemoglobina humana). Código PDB de las cristalografías: 5U3I, 3UA0.

estructuración extremadamente ordenada de los residuos aminoacídicos hace que las cadenas de láminas β puedan ser apiladas muy eficazmente, lo que permite crear estructuras muy resistentes y flexibles, como es, por ejemplo, el caso de la tela de las arañas. Algunos arácnidos e insectos son capaces de crear estructuras sedosas formadas por finos hilos, de apenas unas micras de grosor (la seda). Estos hilos están formados



Respuesta a estrés térmico. Las proteínas de estrés o choque térmico HSP90, HSP70 y HSP40, son responsables de reprimir la acción del trímero HSF-1. Dicho trímero es el responsable de disparar la respuesta genética de adaptación al cambio de temperatura.

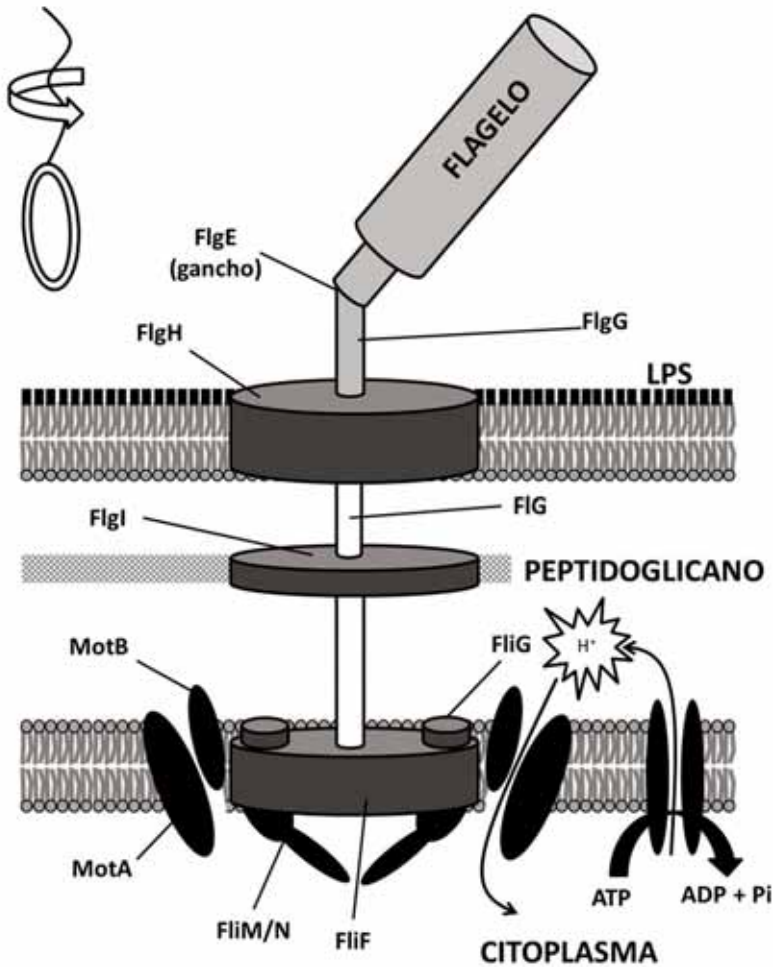
transcripción del gen HSP allí codificado y permite la síntesis de nuevas chaperonas que ayudarán al mantenimiento de la célula. A medida que la cantidad de proteínas desnaturalizadas vuelven a sus niveles normales, y las nuevas copias de HSP70, 40 y 90 se acumulan en el citoplasma, el factor HSF-1 será nuevamente asociado a sus respectivos guardianes y pondrá freno al proceso de activación. De esta forma, las células son capaces de percibir los cambios de temperatura que se producen en el medio en el que se encuentran, actuando como un termostato molecular altamente preciso.



Los microtúbulos. Formación de un microtúbulo desde la formación de las unidades activas (dímero de α y β tubulina) hasta la estabilización por MAPs.

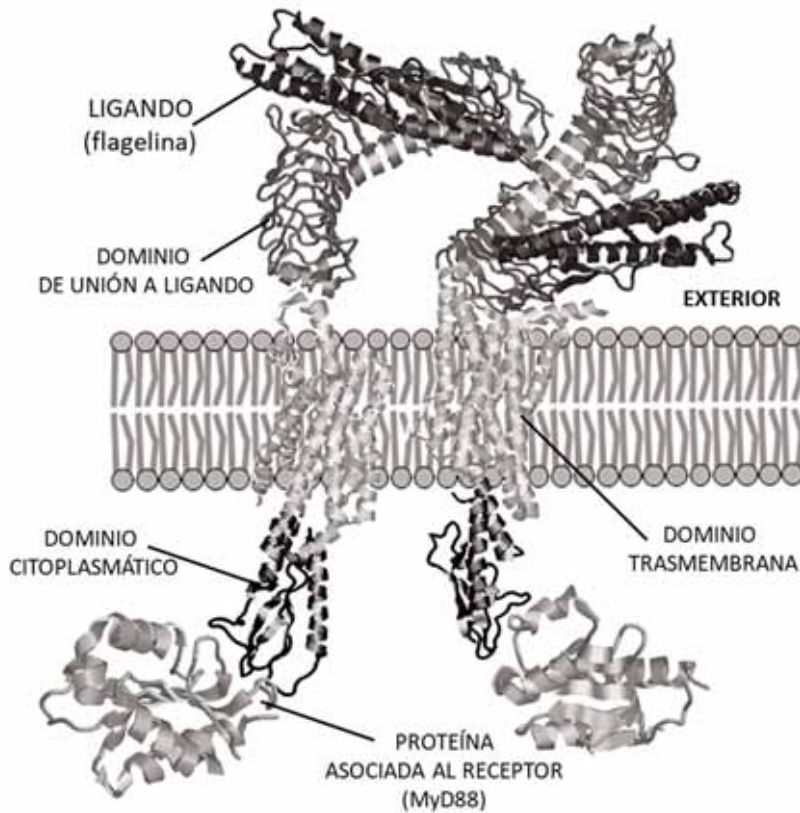
la membrana celular, permitiendo, por ejemplo, el movimiento mediado por pseudópodos de las amebas o los macrófagos del sistema inmunitario.

Mientras la estabilización del extremo - es relativamente semejante en los dos, la estabilización del extremo + presenta más diferencias. En el caso de la actina, existen proteínas que se asocian justo en el extremo, como la tropomodulina del músculo, que impiden la despolimerización. En el caso de los microtúbulos, sin embargo, la estabilización se produce de forma lateral mediante la unión de unas proteínas denominadas genéricamente como MAPs (del inglés *microtubule-associated proteins*). Estas proteínas presentan dominios alargados que *abrazan* los microtúbulos e impiden así su despolimerización. Una de estas proteínas, conocida como tau, es muy abundante en el sistema nervioso central (SNC), y es responsable de la estabilización



Proteína motora del flagelo de las bacterias Gram-negativas. Utilizando una bomba de protones (H^+), la bacteria genera un potencial electroquímico. La liberación de los H^+ al citoplasma hace girar el complejo FliF, y así, el flagelo de la bacteria.

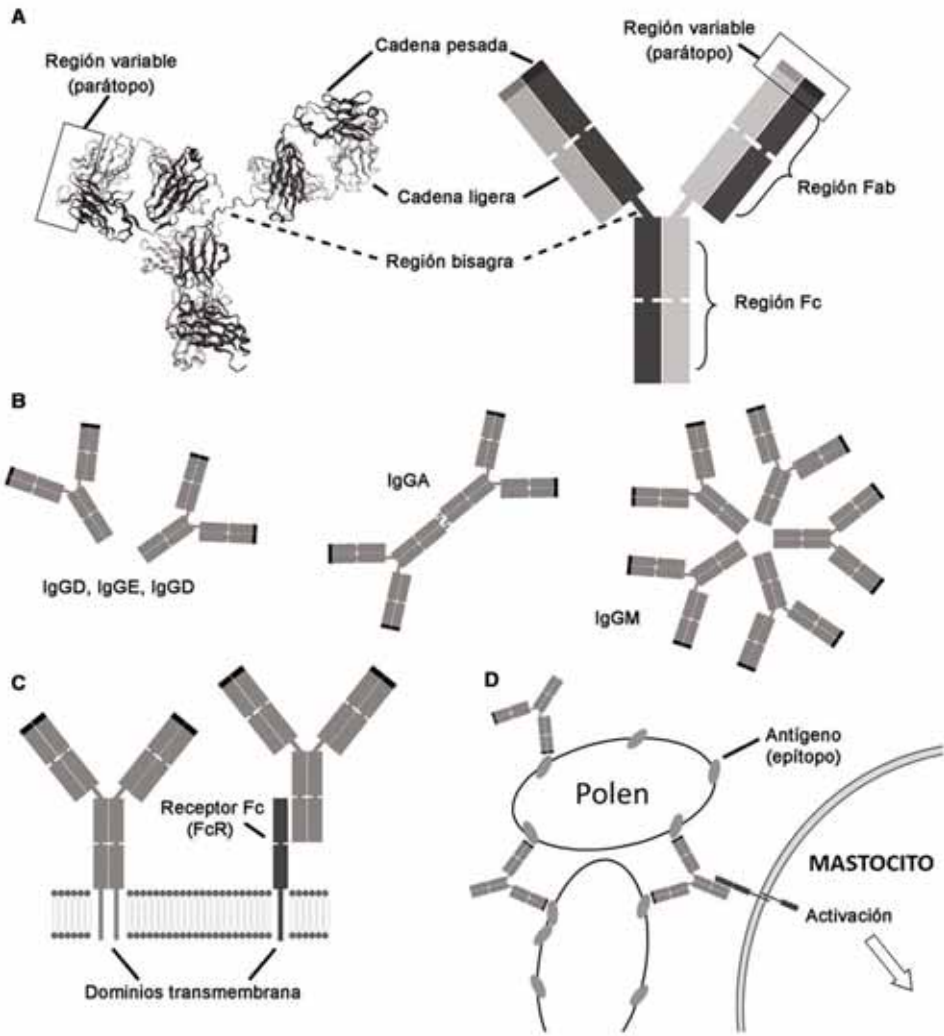
H^+ desplazan el rotor formado por las proteínas FliF y FliG. Para conseguir un giro completo del rotor, es necesaria la liberación de aproximadamente 1000 H^+ . El movimiento de rotación inducido es transferido al flagelo a través de las proteínas FlgJ, FlgG, y FlgE (o gancho). Los discos formados por las proteínas FlgI y FlgH actúan como tuercas, fijando el sistema a la pared de peptidoglicano y a la membrana de LPS respectivamente. Mediante este sistema, las bacterias pueden alcanzar velocidades de 0,00017 km/h, lo cual parece poca cosa. Sin embargo, si consideramos el tamaño de la bacteria y cuantas veces desplaza el tamaño de su cuerpo por segundo, sería el equivalente a que el ser humano más veloz corriera a 120 km/h.



Receptores de membrana. Simulación de un receptor TLR-5 asociado a su ligando (flagelina). El cambio conformacional asociado a la unión de la flagelina al dominio extracelular del receptor, produce una torsión de toda la proteína. Esto permite la activación de la proteína asociada al dominio citoplasmático del receptor (en este caso la quinasa MyD88). Código PDB de las cristalografías: 5GY2, 2ZBI, 4DOM.

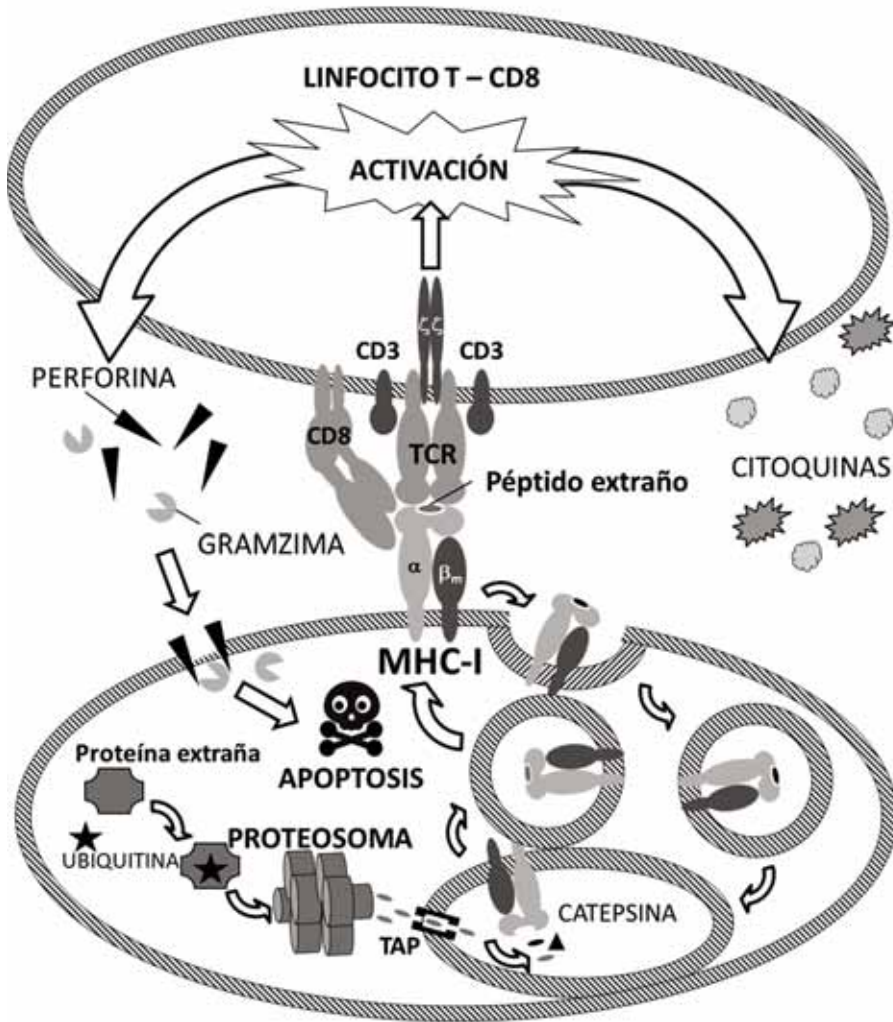
transcripción son proteínas capaces de unirse a determinadas regiones del ADN genómico, denominadas regiones promotoras, y permiten la transcripción de determinados genes específicos. Los ARN resultantes son transportados al citoplasma, donde son traducidos por los ribosomas para formar las proteínas necesarias. De esta forma, la célula puede realizar respuestas más elaboradas frente a los estímulos que recibe.

En la superficie de los fagocitos, un tipo de célula perteneciente al sistema inmunitario, hay un tipo de receptor denominado TLR (del inglés *Toll Like Receptor*). Esta familia de receptores tienen como ligando estructuras que normalmente están presentes en los patógenos. Por ejemplo, el TLR-5 reconoce una proteína presente en el flagelo de muchas bacterias: la flagelina. El cambio conformacional asociado a la unión de estas estructuras al



Las inmunoglobulinas. A. Estructura general de un anticuerpo. B. Formas en las que se presentan las diferentes clases de anticuerpos. C. Unión de anticuerpos a la membrana celular. D. Proceso de activación del mastocito. Código PDB de la cristalografía: 1HZH.

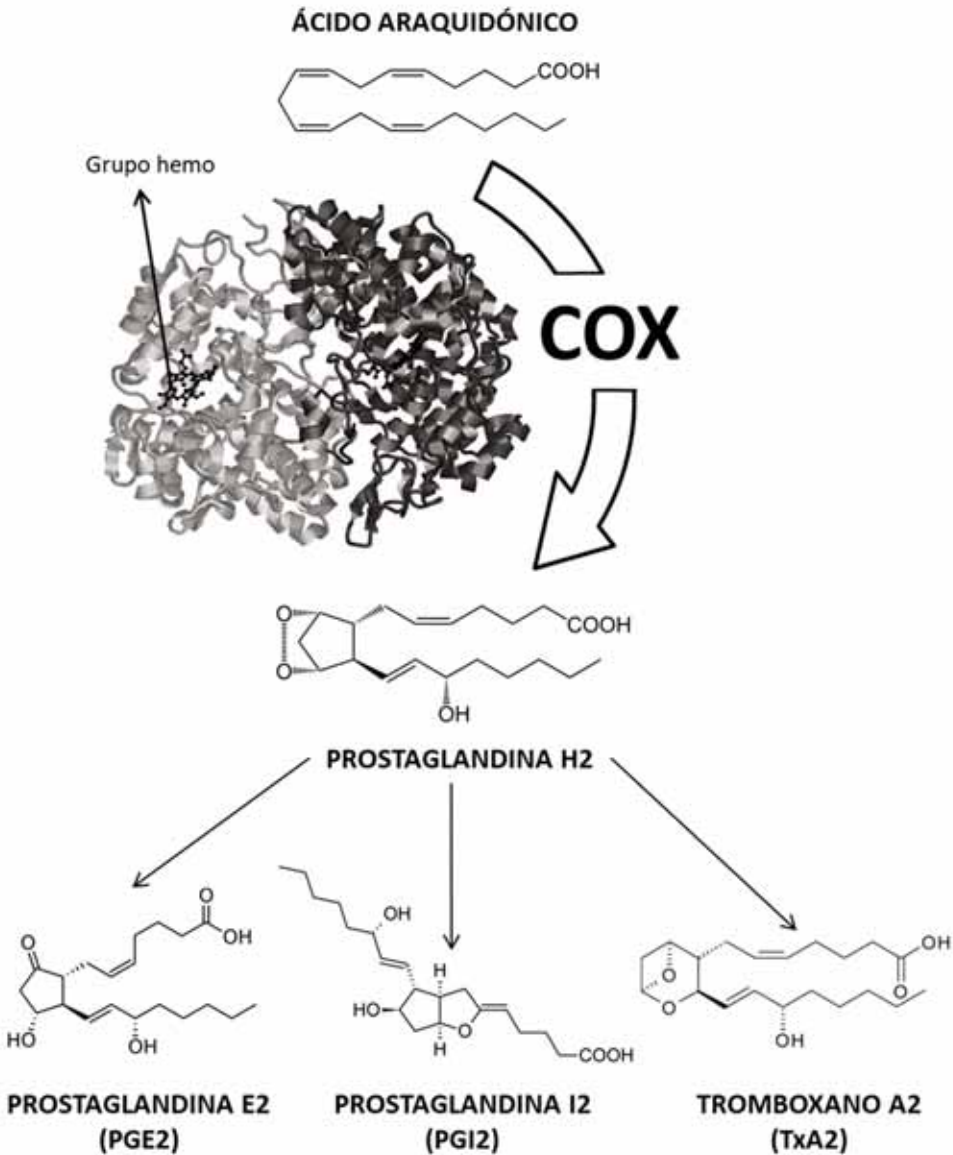
anticuerpos que se diferencian precisamente en las características de esta región constante. Existen algunos tipos de inmunoglobulinas cuya región Fc presenta un alto contenido en residuos hidrofóbicos, lo que les permite estar insertados en la membrana de las células. Es el caso de las inmunoglobulinas D (IgD) y la inmunoglobulina M (IgM). La inmunoglobulina M, posiblemente la más antigua de todas, y presente en todos los vertebrados, tiene la capacidad de interactuar con una proteína denominada cadena J, que permite la unión de cinco IgMs. Esto le impide permanecer en la membrana y le hace soluble en la sangre. Otras inmunoglobulinas que se encuentran en forma soluble



La respuesta citotóxica. La célula inferior presenta una proteína extraña en su interior. Mediante el proceso de presentación antigénica, mediado por el receptor MHC-I, los linfocitos T-CD8 pueden identificar y matar a la célula, induciendo su apoptosis.

esos orificios, el linfocito introduce una proteína denominada granzima, que destruye ciertas proteínas citoplasmáticas, lo que dispara el proceso de muerte celular programada (apoptosis). Además, el linfocito citotóxico activado secreta una serie de sustancias (citoquinas) cuya función es atraer más linfocitos, así como estimular que las células de la zona aumenten el número de receptores MHC-I en superficie, y con ello poder identificar si la infección/tumor afecta a otras células vecinas.

Este sofisticado mecanismo de control, que permite la supervivencia del ser humano, representa un grave inconveniente para los millones de personas que hoy día aguardan un trasplante.



Las ciclooxygenasas. Estructura de la enzima COX, donde se muestra la ubicación del grupo hemo. La prostaglandina H₂, producida por la enzima a partir del ácido araquidónico, es precursora de otras moléculas de señalización. Código PDB de la cristalografía: 5JVI.

tromboxanos es responsable del intenso dolor que acompaña la enfermedad.

Además de los mastocitos, implicados directamente en disparar la respuesta inflamatoria y producir prostaglandinas, otras células de la zona afectada y alrededores son inducidas a expresar la COX-2, y por tanto a producir esta y otras prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico. Este es el caso de las células endoteliales,

III

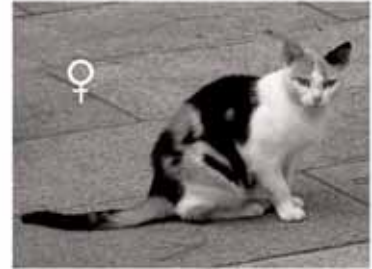
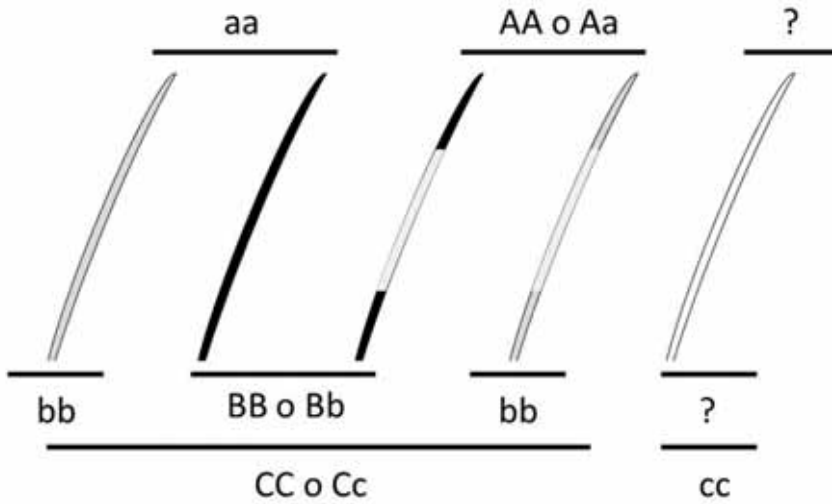
BIOLOGÍA MOLECULAR

35

¿POR QUÉ LOS HIJOS SE PARECEN A SUS PADRES?

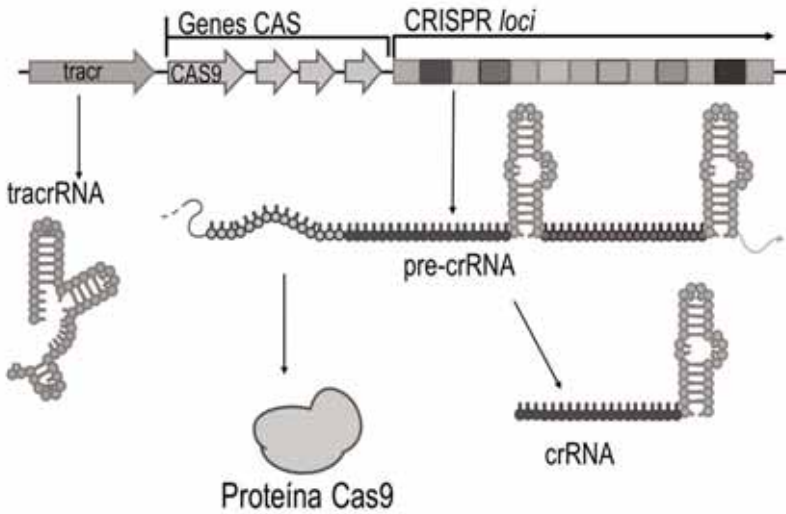
Hoy sabemos que los ácidos nucleicos son los portadores de toda la información genética de un ser vivo, y que esta información se transmite de generación en generación a través del ADN, material responsable de que los hijos se parezcan a sus padres. Sin embargo, esta demostración no fue posible hasta finales del siglo XIX y principios de siglo XX.

Los primeros experimentos científicos que muestra la existencia de unas leyes naturales asociadas a la herencia fueron realizados por el checo Johann Gregor Mendel en 1865. Usando la planta del guisante (*Pisum sativum*), analizó siete pares de características de la semilla y la planta: la forma y el color de la semilla, la forma y el color de la vaina, la posición y el color de las flores y la longitud del tallo. El estudio de la frecuencia de aparición de cada carácter en las sucesivas generaciones obtenidas de determinados cruces entre plantas le permitió postular su teoría de la herencia particulada, donde determinó la existencia de unos elementos (que hoy llamamos genes) responsables de la transmisión de los caracteres de los progenitores a la descendencia. Sin



El pelo de los mamíferos. Diferentes fenotipos de pelo (superior) y pelaje (inferior). Se indica el genotipo (alelos) responsable del carácter mostrado.

mismo cromosoma silenciado. El resultado de este proceso es que el cuerpo adulto de las hembras presenta un mosaico en el que ciertas partes expresan un cromosoma X y el resto el otro. Como resulta evidente, este fenotipo de mosaico solo se pone de manifiesto si ambos cromosomas presentan alelos diferentes para los genes que allí se encuentran. Un gen equivalente al gen B de ratones, denominado O en gatos (que da color naranja (OO o Oo) o negro (oo)), está localizado precisamente en el cromosoma X. Cuando un gato presenta tres colores en su pelaje, manchas blancas (ss), manchas naranjas (OO) y manchas negras (oo), necesariamente tiene que ser una hembra, ya que es la única manera de explicar dos fenotipos distintos en un mismo individuo. A estos animales se las conoce en genética como gatas calicó.



Sistema CRISPR. Elementos genéticos del sistema CRISPR. La secuencia presente en crRNA hibrida con el ADN exógeno, lo que induce a su rotura por Cas9.

Estas proteínas cortan ese ADN, evitando que se una al ADN bacteriano o eliminándolo del genoma si ya ha sido integrado.

Como estudiaremos más adelante, desde el punto de vista biotecnológico, la versión simplificada del sistema CRISPR, denominada comúnmente CRISPR-Cas9, ha sido el punto de partida de nuevas técnicas de edición genética *in vivo* (empleando dos complejos Cas9-sgRNA y un DNA de reparación). Estas técnicas están revolucionando el modo en el que hoy día pueden obtenerse transgénicos, haciéndolo de forma mucho más rápida y eficiente.

49

¿CÓMO HABLAN LAS BACTERIAS?

Una de las características que presentan las bacterias, y que las diferencia del resto de organismos no procariotas, es la posibilidad de mantener en su interior fragmentos de ADN que no forman físicamente parte de su genoma. Posiblemente por la ausencia de la estructura nuclear, las bacterias son capaces de acumular, replicar e incluso transmitir a otras bacterias moléculas de ADN que

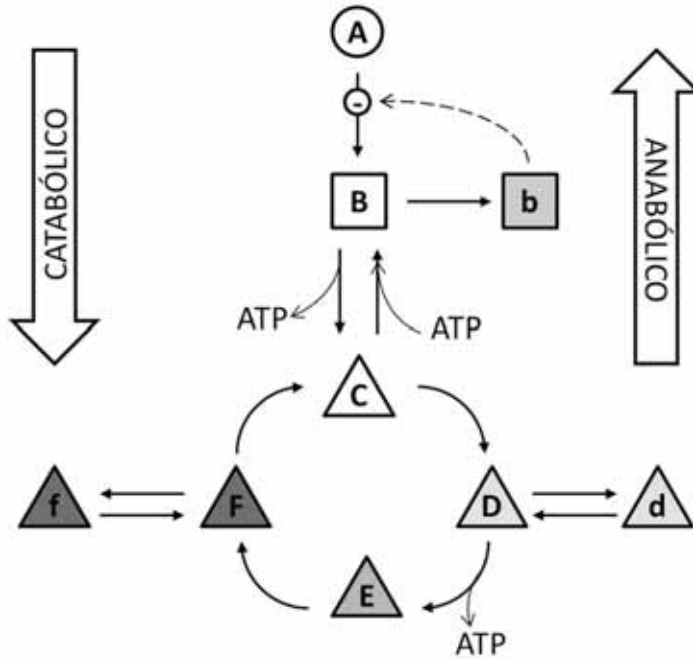
IV

BIOENERGÉTICA Y METABOLISMO

63

¿SE PUEDE VIVIR SIN ENERGÍA?

Desde un punto de vista termodinámico, los organismos vivos son sistemas abiertos, ya que intercambian materia y energía con el entorno. Gracias a esta propiedad, la vida puede existir. Según los principios de la termodinámica, los sistemas tienden espontáneamente a aumentar el desorden, parámetro que es cuantificado a través de la entropía (S). Según estos principios, el aumento de la entropía de un sistema solo puede ser paliado a través de la administración, desde el entorno, de energía al sistema, lo cual solo puede ocurrir cuando el sistema no es cerrado. Un ejemplo visual de este principio podría ser lo que ocurre cuando se añade al agua unas gotas de aceite. Como las moléculas de agua no pueden interaccionar con los lípidos, estas tienden a ordenarse espontáneamente alrededor de las cadenas alifáticas de los lípidos y minimizan el contacto con ellos. Si imaginamos cinco moléculas de ácido graso aisladas, es decir, cada una de ellas rodeadas de moléculas de agua ordenadas, es fácil entender que si se juntan las moléculas de grasa unas con otras, el número total de moléculas de agua que están en contacto con los lípidos disminuye. Al



Rutas metabólicas. Representación esquemática de varias rutas metabólicas ficticias. Cada flecha representa una actividad enzimática. También se representa un caso de inhibición del compuesto b sobre la enzima que cataliza la reacción de A a B.

de estas rutas de degradación y producción de compuestos celulares, que terminan o se inician en el ciclo de Krebs, tienen gran relevancia bioenergética, lo que hace de este ciclo uno de los puntos más importantes del metabolismo de las células, y por eso necesita un apartado especial. Otra forma muy eficaz de controlar la actividad de las rutas metabólicas es denominada retroinhibición o inhibición *feedback*. Normalmente, el producto final de una ruta metabólica tiene la capacidad de interaccionar con alguna de las enzimas de la ruta, e inducir a una inhibición de estas y detener la acción de la ruta. Este mecanismo permite detener la obtención del producto cuando este se encuentra en determinada concentración en el citoplasma e impide de esta forma su acumulación excesiva.

Existen algunos individuos que presentan alteraciones en sus rutas metabólicas, lo que puede producir las denominadas enfermedades metabólicas. Estas enfermedades están producidas bien por una disminución de la cantidad de enzima, bien como consecuencia de una disminución en su actividad catalítica, normalmente por defectos en los genes que codifican para estas enzimas. Como resultado de una alteración metabólica se pueden producir

La inanición. En situaciones avanzadas de ayuno prolongado, la bajada de los niveles de proteínas en sangre (albúmina fundamentalmente) produce la salida de agua de los vasos sanguíneos, lo que produce el abultamiento de la zona abdominal y los pies.



hace mucho más sensible a las infecciones, lo que inevitablemente agrava aún más la situación ya de por sí crítica de la persona. Junto a los anticuerpos, la albúmina también es degradada, lo que tiene consecuencias desastrosas para todo el organismo. Como hemos comentado, la albúmina es la proteína más abundante del plasma (representa algo más del 50 % de la proteína total) y esa cantidad le hace en gran medida responsable de la carga total de soluto que viaja por la sangre. Una disminución drástica de la concentración de albúmina produce que la concentración total de soluto del plasma baje, y por efecto de la ósmosis, el agua de los vasos tienda a salir, lo que se manifiesta en forma de edemas y un claro abultamiento de la zona abdominal y de los pies por la acumulación de líquidos. Finalmente, el catabolismo de las proteínas musculares termina por impedir la contracción muscular, y produce la muerte por parada cardiorrespiratoria.

V

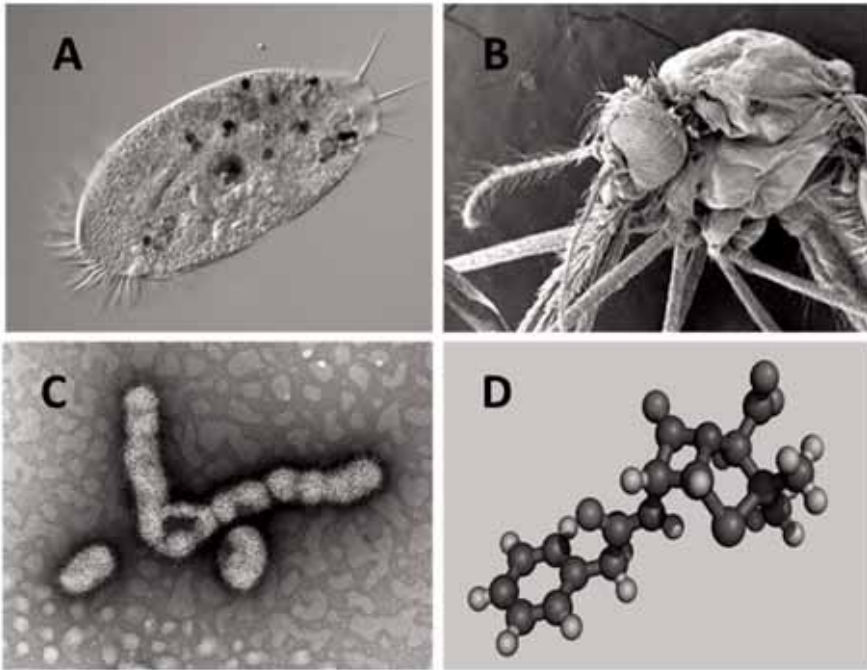
BIOQUÍMICA APLICADA

85

¿PODEMOS VER LAS MOLÉCULAS?

El ser humano aprendió hace siglos a utilizar lentes para conseguir aumentar la resolución del ojo y de esta forma conseguir aproximarse cientos o incluso miles de veces a los objetos que observa. En los microscopios, por ejemplo, varias lentes son situadas en serie para conseguir ver cuerpos diminutos, aumentando la resolución de la imagen hasta 2 500 veces. Es decir, dos puntos que se encuentran separados por 1 mm, pasamos a verlos como si estuvieran separados por 2,5 metros. La capacidad de ampliación de imágenes que presentan las lentes convexas está limitada por la naturaleza material del objeto que se observa, de tal forma que, aunque aumentemos el número de lentes no se consigue aumentar ese límite de resolución. ¿Por qué?

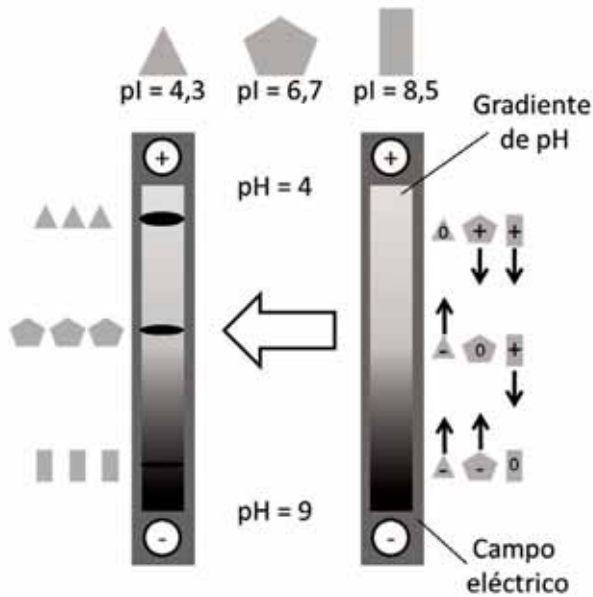
Cuando vemos un objeto es porque parte de la luz que lo ilumina está siendo reflejada en su superficie, o refractada desde donde llega hasta nuestro ojo. Los cuerpos que vemos a simple vista o a través de un microscopio están formados por estructuras moleculares que permiten que la luz rebote en ellas. Hay que recordar que la luz visible está formada por un continuo de ondas



Niveles de resolución. A. Microscopio óptico (protozoo ciliado). B. Microscopio electrónico de barrido (mosquito). C. Microscopio electrónico de transmisión (virus de la gripe H1N1). D. Cristalografía en rayos X / Resonancia magnética nuclear (molécula de penicilina).

crystal son idénticas, es decir, en todas ellas la posición de cada átomo de la molécula cristalizada ocupa la misma coordenada dentro del cristal. Cuando el cristal es irradiado con rayos X, estos rebotan en los átomos del cristal, e inciden sobre una película fotosensible. Mediante complejas operaciones matemáticas, las señales obtenidas pueden convertirse en mapas tridimensionales, donde la posición de cada átomo de la celda unidad es localizada.

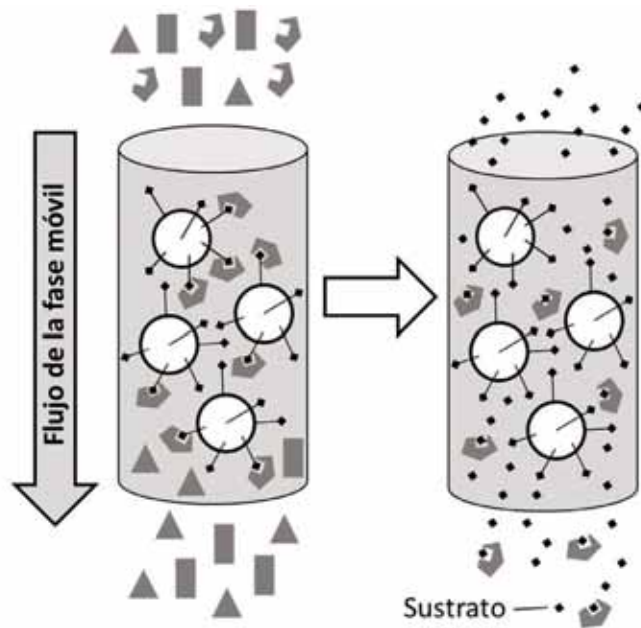
Aunque continuamente se desarrollan nuevas técnicas para conseguir cristalizar moléculas, incluidos grandes complejos multiproteicos, existen algunas moléculas que no han podido ser cristalizadas y, por tanto, no han podido ser analizadas con esta técnica. En estos casos en los que la molécula no puede ser cristalizada, el único método capaz de determinar su estructura atómica es la resonancia magnética nuclear. En este caso, la molécula a estudiar se encuentra en disolución y es colocada en el interior de un potente campo magnético. Cuando la muestra es sometida a ondas de radio, algunos átomos, fundamentalmente los hidrógenos, emiten radiaciones que pueden ser captadas por un



El isoelectroenfoco. Separación de una mezcla que contiene tres hipotéticas proteínas con puntos isoeléctricos (pI) diferentes. Una vez distribuida la muestra por el gradiente, el campo eléctrico desplazará las proteínas hasta que alcancen la posición dentro del gradiente correspondiente con su pI.

las proteínas se separan por su tamaño, y quedan las de mayor tamaño más alejadas del ánodo.

El isoelectroenfoco consiste en separar las proteínas en función de su punto isoeléctrico. Como ya estudiamos, un aminoácido puede presentar diferentes cargas dependiendo del pH en el que se encuentre (recordemos el concepto de pK_a estudiado en el bloque I) y también puede existir cierto pH en el que pierde su carga. El valor de pH al que un aminoácido pierde la carga se denomina punto isoeléctrico (pI) y es específico de cada aminoácido. Como cada proteína tiene una cadena de aminoácidos única, es fácil entender que cada proteína presentará también un pI específico en el que perderá su carga. Si colocamos una mezcla de proteínas sobre un gradiente de pH (una tira de gel que altera paulatinamente su pH a lo largo de un eje longitudinal) y aplicamos un campo eléctrico en la orientación apropiado (haciendo coincidir el ánodo (polo +) con el pH más ácido), los aminoácidos se repartirán en el gradiente, se arrastrarán hasta alcanzar la posición dentro del gradiente que corresponda con su pI. Aquí, la proteína perderá su carga y el campo eléctrico dejará de empujarla. Tras el isoelectroenfoco, cada una de las proteínas de la mezcla estará localizada en la posición correspondiente a su pI.



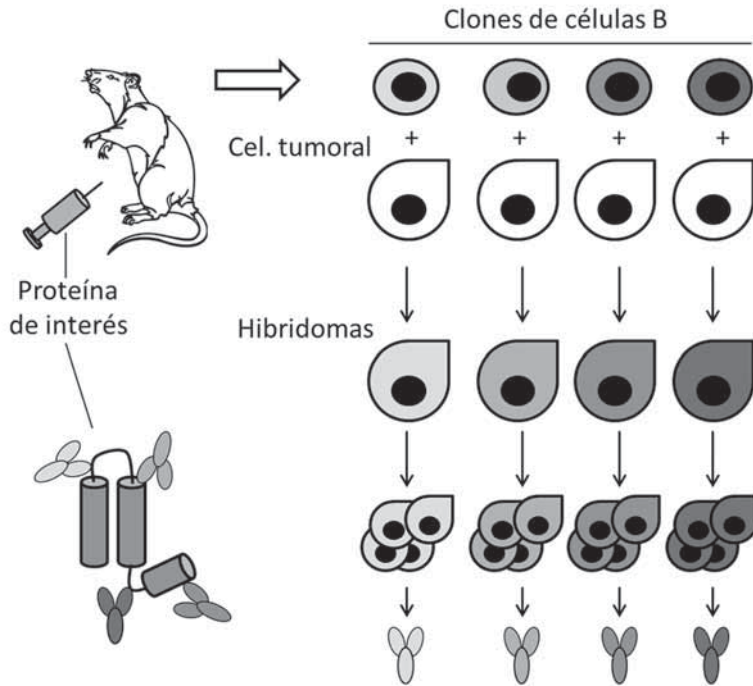
La cromatografía de afinidad. Queremos aislar una hipotética proteína (enzima; pentágono) que presenta afinidad por un sustrato conocido (cuadrado negro). Tras hacer pasar la mezcla de proteínas por la columna, la enzima que queremos aislar queda unida, separándose del resto de la mezcla, que sale de la columna (izquierda). Al adicionar el sustrato soluble en la fase móvil se consigue liberar la enzima (derecha).

(como el SDS-PAGE que ya comentamos, aunque en este caso la cantidad obtenida es muy pequeña). Gracias a estos métodos, muchos de los componentes proteicos de los diferentes extractos que tradicionalmente usan los seres humanos han podido ser purificados y estudiados.

88

¿HAY BISTURÍS QUE HUELEN EL CÁNCER?

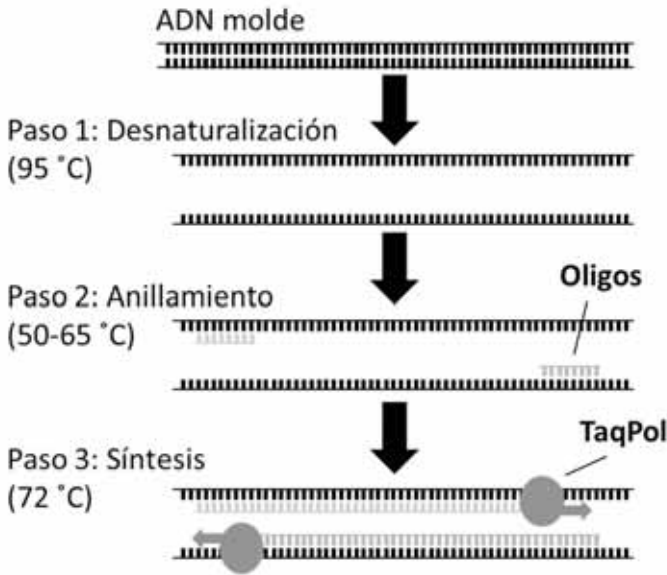
En las preguntas anteriores hemos visto diferentes técnicas que permiten identificar la presencia de cierta proteína en una muestra. Sin embargo, para todas ellas necesitamos conocer previamente de qué proteína se trata. Ahora vamos a explicar cómo es posible identificar una proteína, es decir, saber cuál es su secuencia de aminoácidos o cuál es el gen que la codifica.



Anticuerpos monoclonales. Cada uno de los hibridomas obtenidos a partir de un clon de células B produce un tipo de anticuerpo que reconoce una parte concreta de la proteína de interés.

causando fuertes espasmos e incluso la muerte. Mediante la administración de anticuerpos específicos contra esta toxina es posible bloquear su entrada al sistema nervioso, para frenar su efecto y dar tiempo al sistema inmunitario a terminar con la bacteria. Los anticuerpos obtenidos por los métodos que acabamos de ver, al estar producidos en una especie diferente a la humana, existe un alto riesgo de producirse una reacción inmunológica contra ellos. Para evitar este efecto, es necesario obtener anticuerpos humanizados, que pasen desapercibidos a nuestro sistema inmunológico.

Para obtener anticuerpos humanizados se comienza con la obtención de un hibridoma productor del anticuerpo que reconoce específicamente la proteína de interés, siguiendo el protocolo que acabamos de comentar para la obtención de anticuerpos monoclonales. Mediante técnicas de ingeniería genética, que veremos más adelante, es posible sustituir la región constante del gen de la inmunoglobulina de ese clon de célula B de ratón por la secuencia de la región constante humana. De esta forma, el clon comienza a secretar anticuerpos con la misma especificidad que antes. Pero ahora la mayor parte de la molécula es humana, evitando que sea reconocida como proteína extraña.

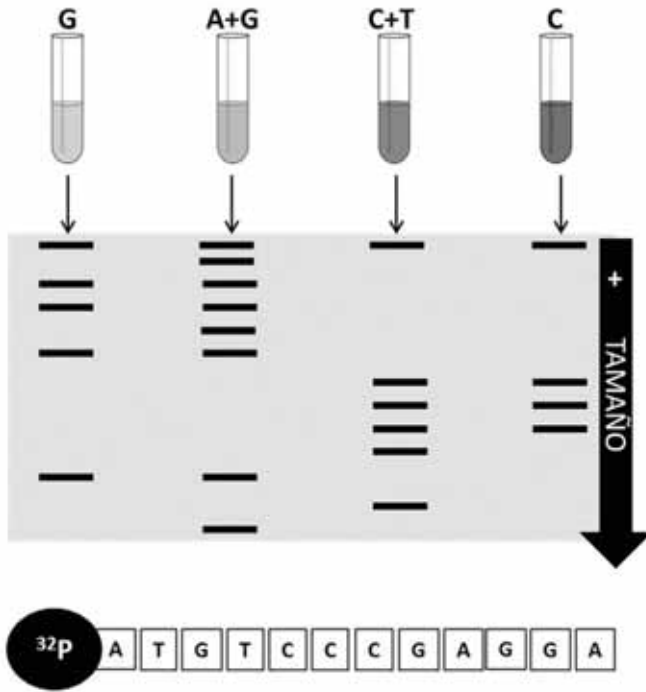


La PCR. Se indican los tres pasos que constituyen un ciclo de amplificación. Cada una de las moléculas obtenidas actuará como molde para el siguiente ciclo.

que ayudan a eliminar posibles estructuras secundarias formadas en el molde o los oligos, favoreciendo así un correcto proceso de hibridación. Esta mezcla de reacción será sometida a un número variable de ciclos de amplificación ($95-[50-60]-70$ °C), y obtiene un número de copias del ADN molde igual a 2^n , donde n es el número de ciclos. Esto quiere decir que, en condiciones óptimas, desde una molécula de ADN molde podrían obtenerse aproximadamente 10^{12} copias con cuarenta ciclos (dos horas de experimento aproximadamente).

Uno de los problemas asociados al uso de la Taq-polimerasa es la poca fidelidad en las copias que realiza, pues comete aproximadamente un error por cada 9000 pb que son copiadas. Mediante el empleo de las polimerasas de otros organismos termófilos, o mediante técnicas de ingeniería genética, se han conseguido ADN-polimerasas de alta fidelidad, que cometen hasta diez veces menos errores que la Taq convencional.

La doble hélice de ADN es una molécula altamente estable capaz, como hemos visto, de soportar altas temperaturas sin romper sus hebras. Por tanto, en caso de no ser degradada por una actividad enzimática, puede permanecer durante siglos sin descomponerse. Esto es lo que ocurre en muestras biológicas que están conservadas en lugares extremadamente secos donde, al no haber humedad, ni los microorganismos ni las enzimas pueden funcionar para degradarlo. O en lugares extremadamente fríos, donde tampoco es posible la actividad que pueda destruirlo. Gracias a

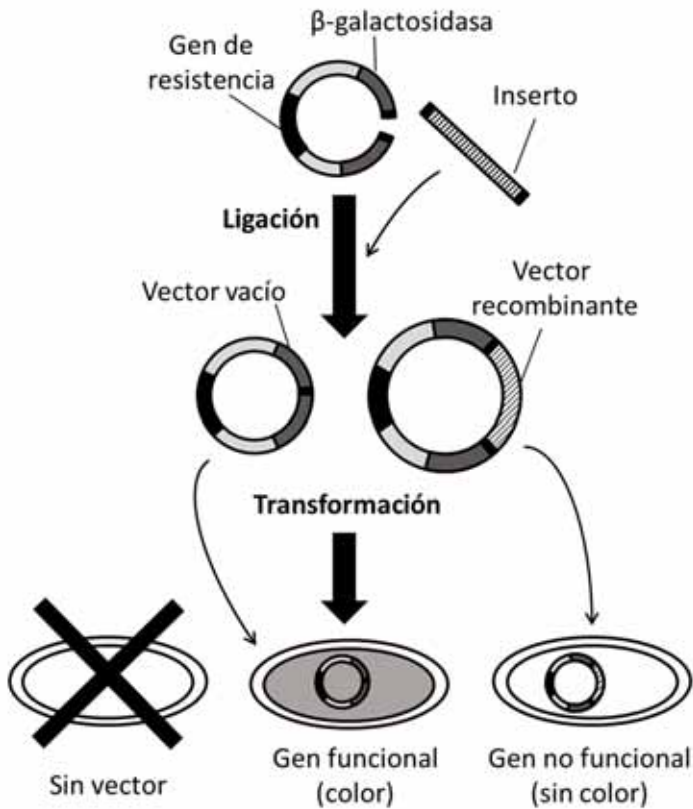


Secuenciación química. Tras digerir parcialmente el ADN marcado, usando compuestos que cortan en bases específicas, los fragmentos obtenidos son separados por tamaño mediante electroforesis. El patrón de bandas obtenidas permite reconstruir la secuencia.

electroforesis es transferido a un papel para poder ser expuesto a una película fotográfica, donde la radiación emitida por el fósforo radiactivo dejará una señal. La imagen obtenida nos permite establecer la secuencia de nucleótidos del fragmento original.

Este método presenta varios inconvenientes, entre los que cabe destacar su lentitud, debido a que hay que purificar el fragmento que se quiere secuenciar, además de la toxicidad de los compuestos que se utilizan para la fragmentación del ADN. De hecho, hoy día este método, que se conoce como secuenciación química del ADN, no es utilizado. En el mismo año que Maxam y Gilbert publican su protocolo, el científico británico Frederick Sanger reporta otro método de secuenciación (método enzimático) que, *a posteriori*, ha resultado ser mucho más eficiente. Sobre todo tras la invención de la PCR.

Con el método enzimático no es necesario aislar el fragmento de ADN que queremos secuenciar, ya que serán los oligos que utilizemos para la PCR los que van a definir el fragmento que va a ser secuenciado. Para conseguirlo, preparamos una reacción de PCR en la que incluiremos los nucleótidos trifosfatos, los oligos específicos y la Taq-polimerasa, además de cierta cantidad de dideoxinucleótidos fluorescentes. Estos nucleótidos carecen de grupo hidroxilo (-OH) en la posición 3', de tal forma que una vez

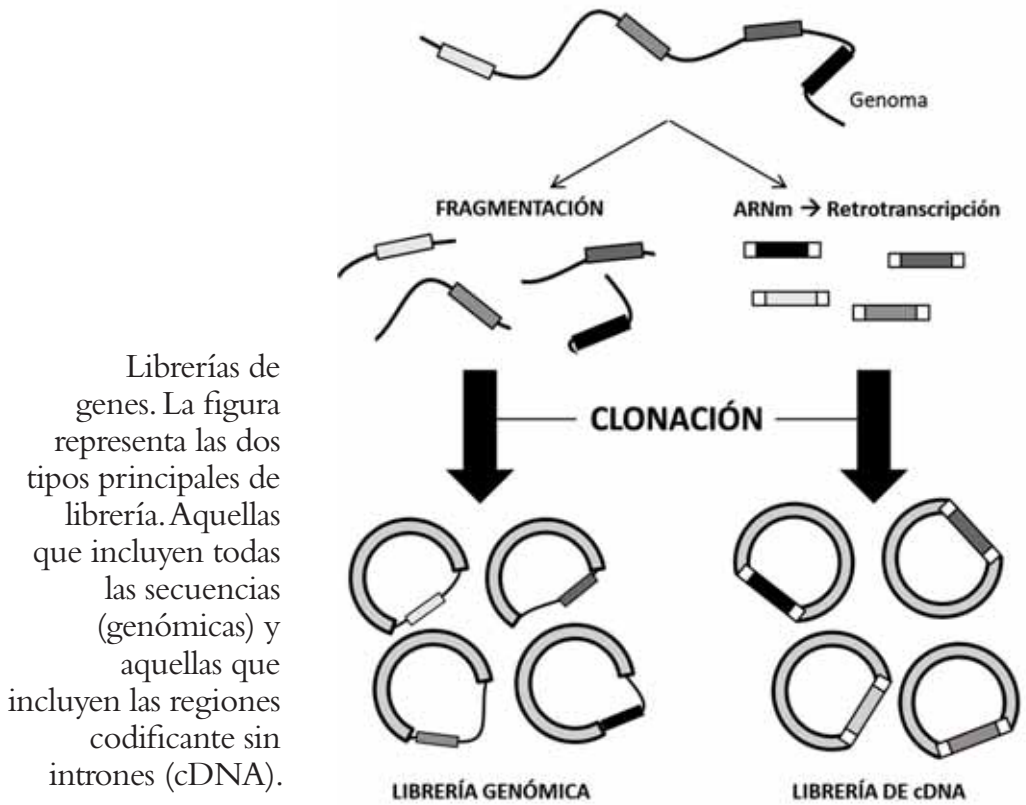


Clonación molecular. Para obtener bacterias que porten un fragmento de ADN determinado (inserto), se utiliza un vector de clonación. Tras la transformación, las bacterias se crecen en presencia de antibiótico y X-Gal. Solo aquellas que porten el vector crecerán. Como el inserto entra dentro del gen de la β-galactosidasa, solo aquellas bacterias que no producen color portan el vector recombinante.

clónicos con reproducción sexual: una ruptura del embrión en los primeros momentos del desarrollo o una manipulación genética realizada por el ser humano.

Una vez formado el cigoto, tras la unión de los dos gametos, este sufre una serie de divisiones que dan lugar a un conglomerado de células, todas iguales entre sí, que se llama mórula. Si en este momento se separan esas células, cada una de ellas dará lugar a una nueva mórula que podrá, tras más divisiones y diferenciaciones, transformarse en individuos idénticos genéticamente entre sí. El caso más común en la naturaleza es el de los gemelos, que se produce por la rotura del embrión en las primeras fases del desarrollo.

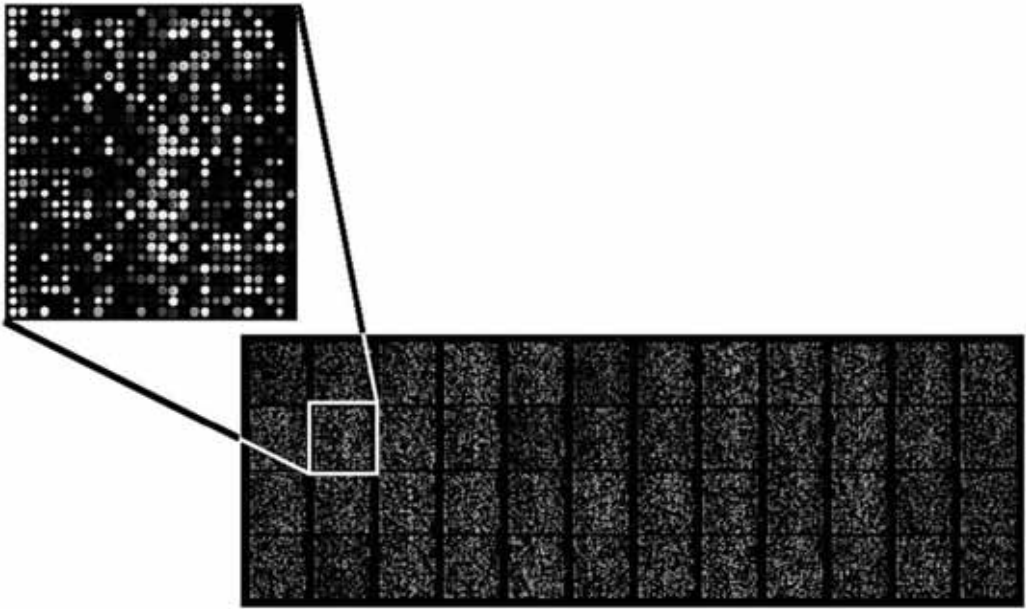
Para generar dos individuos idénticos de forma artificial, se parte de una célula embrionaria a la que se le retira el núcleo,



Finalmente, estos fragmentos obtenidos son clonados en el interior de plásmidos o bacteriófagos. La mezcla de ADN recombinantes son introducidos dentro de bacterias (por transformación o por infección respectivamente), obteniéndose cultivos de bacterias en el primer caso o de fagos en el segundo, en el que cada individuo de la población porta un fragmento distinto del ADN genómico original.

Con este método, por ejemplo, ha sido posible realizar la secuenciación de los genomas de multitud de especies, incluida la humana, además de ayudar a infinidad de investigaciones destinadas a entender la estructura y funcionamiento de los genomas.

Existe un tipo particular de librerías genómicas en las que solo son clonadas las secuencias codificantes para proteínas, a diferencia de la que acabamos de ver en la que todo el genoma es clonado, y reciben el nombre de librerías de cDNA. Para conseguirlas, en vez de partir del ADN genómico, utilizamos el ARN mensajero (ARNm) presente en la célula, ya que en estas moléculas está, casi exclusivamente, la secuencia con los codones que permite al ribosoma sintetizar la proteína (recordemos la existencias de las regiones no traducidas, 3' y 5' UTRs).



Los chips de ADN. La imagen muestra el resultado obtenido de un *microarray* que contiene unas 37 000 secuencias de ADN. Los puntos marcados corresponden con los lugares donde se ha producido hibridación de la sonda problema.

vector vacío) que permitan saber que la unión detectada es específica. De esta forma, un chip que contiene el genoma humano tiene que portar aproximadamente unos 75 000 puntos, que son colocados por un robot en superficies de pocos centímetros cuadrados. Por causa del gran número de puntos que puede llegar a tener un *array*, es imprescindible la ayuda de ciertos *softwares* para el análisis de los resultados, ya que además de identificar qué secuencias hibridan, también podemos cuantificar en qué cantidad, lo que permite, por ejemplo, establecer variaciones en los niveles de expresión de todo un genoma.

Supongamos que queremos identificar qué genes son diferencialmente expresados entre una célula tumoral y una normal. Es decir, qué genes aumentan su expresión y cuáles se reprimen. El primer paso consiste en extraer el ARN mensajero de ambos tipos de células y realizar una retrotranscripción. En esta ocasión se incluye uno de los nucleótidos en su versión fluorescente (que presenta unido un fluoróforo). El color de la luz emitida es diferente en cada reacción de retrotranscripción, de tal forma que, al final, se obtiene el cDNA del tumor marcado en un color (supongamos verde), y por otro lado, el cDNA de

GLOSARIO

Alelo: Cada una de las diferentes secuencias que puede presentar un gen o una secuencia genómica.

Anabolismo: Conjunto de reacciones metabólicas mediante las cuales la célula obtiene moléculas complejas a partir de otras más simples.

Anfipático: Que presenta una parte hidrofóbica y otra hidrofílica.

Antígeno: Sustancia que es reconocida como extraña por el sistema inmunitario y contra la que se monta una respuesta inmunológica.

Apoptosis: Muerte celular programada; conjunto de procesos dirigidos por diferentes proteínas que permiten una eliminación controlada de las células.

Bacteriófago: Formas de vida similares a los virus y que infectan exclusivamente células procariotas.

Bombas iónicas: Complejos proteicos capaces de transportar iones a través de una membrana con gasto o ganancia de energía.

Catabolismo: Conjunto de reacciones metabólicas que permiten la descomposición de moléculas orgánicas, lo que permite a la célula obtener energía y/o poder reductor.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- BROWN, Theodore L.; LEMAY, Eugene y BURSTEN, Bruce E. *Química: La ciencia central*. Madrid: Pearson Education, 2009.
- CHANG, Raymond y GOLDSBY, Kenneth A. *Química*. Madrid: Mc Graw Hill, 2013.
- DEVLIN, Thomas M. *Bioquímica: Libro de texto con aplicaciones clínicas*. Barcelona: Reverte, 2004.
- FERRIER, Denise R. *Biochemistry*. EE. UU.: Lippincott's Williams & Wilkins, 2013.
- GARRIDO PERTIERRA, Amando y TEIJOÓN RIVERA, Jose María. *Fundamentos de Bioquímica Metabólica*. Madrid: Tebar, 2009.
- HARPER, Harold *et al.* *Bioquímica ilustrada de Harper*. Madrid: Mc Graw Hill, 2013.
- KARP, Gerald. *Biología celular y molecular. Conceptos y experimentos*. Madrid: Mc Graw Hill, 2014.

BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA

MATHEWS, Christopher K.; VAN HOLDE, K. E. y AHERN, Kevin G. *Bioquímica*. Madrid: Addison Wesley, 2002.

NELSON, David L. y COX, Michael M.. *Lehninger. Principios de Bioquímica*. Barcelona: Ediciones Omega, 2014.

VV.AA. *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega, 2004.

VV.AA. *Genes X*. EE. UU: Jones & Bartlett, 2009.

VV.AA. *Genética*. Madrid: McGraw Hill Interamericana, 2000.

VV.AA. *Inmunobiología. Sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Barcelona: Masson, 2000.

Otra información fue consultada a través de la web del Centro Nacional de Información Biotecnológica de Estados Unidos (www.ncbi.nlm.nih.gov/).