

Bibliografía recomendada:

- *Biochemistry* Zubay
- *Biochemistry* Matheus
- *Bioquímica* Rawn
- *Bioquímica* Voet & Voet
- *Bioquímica* Herrera
- *Proteins* Creighton
- *Introduction to protein structure* Brandon & Tooze

1 Características químicas de la materia viva.

Los elementos de la vida.

Se conocen unos 105 elementos químicos, de los que 90 son naturales y, por tanto, susceptibles de formar parte de la materia viva. Sin embargo se observa que **la composición cuantitativa de los seres vivos es muy diferente a la del Universo**, a la de la corteza terrestre y a la del agua de mar. Como se puede ver en la tabla, más del 99% de la composición de los seres vivos es hidrógeno, oxígeno, carbono y nitrógeno, siendo los dos primeros mucho más abundantes. Tal distribución responde a las primeras etapas de la evolución de la vida, en las que las moléculas sencillas sufrían constantes cambios y transformaciones en un medio acuoso. Posteriormente se encapsularon determinadas sustancias en lo que se podría llamar una proto-célula, con una composición mayoritariamente acuosa, que ha llegado hasta hoy día. El agua es todavía el disolvente básico en cualquier reacción que tenga lugar en un ser vivo.

UNIVERSO		CORTEZA TERRESTRE		AGUA DE MAR		CUERPO HUMANO	
H	90	O	47	H	66	H	63
He	9,1	Si	28	O	33	O	26
O	0,05	Al	7,9	Cl	0,3	C	9,5
N	0,04	Fe	4,5	Na	0,2	N	1,4
C	0,02	Ca	3,5	Mg	0,03	Ca	0,31
		Na	2,5			P	0,22
		K	2,5				
		Mg	2,2				

Los elementos que no proceden del agua se han seleccionado en los seres vivos en función de los beneficios que pudieran proporcionarles. Un caso notable es el del carbono, elemento prácticamente idéntico al silicio en comportamiento químico, pero que ha sido escogido por los seres vivos a pesar de su escasez en la corteza terrestre. Ambos elementos pueden formar cadenas largas y estables, enlaces múltiples consigo mismo y con otros átomos, pero el producto de **la oxidación del carbono, el CO₂, es un gas ligero y soluble en agua**, mientras que la oxidación del silicio origina sílice (SiO₂) que es un sólido altamente insoluble y del que las células encontrarían graves problemas para deshacerse.

El resto de los elementos que componen los seres vivos es muy escaso, dado que la selección se dio basándose en lo que había, y descartando grupos de elementos según sus características. Ahora podemos, con los datos analíticos en la mano, fabricar unos criterios más o menos rigurosos sobre la idoneidad de un elemento para formar parte de la materia viva según, principalmente, el tamaño y la densidad de carga:

- Los elementos muy pesados, a partir del número atómico 93, no están disponibles por su escasez.
- Los elementos radiactivos se descartan por ser altamente inestables, a partir del número atómico 84.
- Los gases nobles no reaccionan en condiciones normales.
- Las tierras raras son muy escasas.
- Algunos son elementos muy tóxicos, como el plomo o el mercurio. Suelen ser metales pesados de los grupos 13 a 17 (IIIA a VIIA).

Una vez hecha la selección queda un grupo de unos 50 elementos, de los que sólo tres de los presentes en los seres vivos tienen números atómicos por encima de 34: molibdeno, estaño y yodo. Los más abundantes son los no metales de **bajo peso molecular**, con números atómicos 1, 6, 7 y 8, es decir, **el agua (H y O)** y los elementos con **más facilidades de realizar enlaces covalentes (C y N)**, tanto simples como múltiples, y entre ellos y con ellos mismos, además de poder formar cadenas largas y estables solos o combinados. Por otra parte, estos elementos son los que necesitan **menos número de electrones** para llegar a una configuración electrónica estable.

La versatilidad de enlace del carbono, el nitrógeno y el oxígeno hay que buscarlo en la teoría de orbitales atómicos. Los tres pueden hibridar los orbitales s y los p para formar orbitales híbridos sp³, sp² y sp en enlaces simples, dobles o triples, respectivamente. Esta característica es única de estos tres elementos, no hay otros que puedan hacerlo.

Funciones de los elementos esenciales.

Los cuatro elementos básicos descritos anteriormente, junto con el fósforo y el azufre, forman todas las estructuras básicas de la materia orgánica: azúcares, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. **Hidrógeno, oxígeno, carbono y nitrógeno** forman todas las **estructuras plásticas de soporte**, lo que se da en llamar el esqueleto o estructura de la molécula. **El fósforo y el azufre** cumplen funciones muy importantes al formar parte de **aminoácidos y coenzimas**, aunque su cantidad esté muy por debajo de la de los elementos estructurales de soporte.

Otros elementos esenciales para la vida son los iones, y más concretamente su proporción y distribución entre los distintos compartimentos celulares o extracelulares. Los más importantes son:

- **Cationes:** Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺.
- **Aniones:** Cl⁻, SO₄²⁻, PO₄³⁻.

La importancia de la distribución correcta de cada ion es crucial para el mantenimiento de lo que consideramos vida. Todas las células tienen en su membrana una enzima llamada bomba de sodio, o Na⁺/K⁺ ATPasa, encargada de bombear cationes sodio afuera de la célula, y los cationes potasio adentro, manteniendo de este modo un **gradiente electroquímico** a través de la membrana celular. El funcionamiento de la ATPasa es tal que **por cada dos átomos de potasio que entran, salen tres de sodio**, lo que unido a la abundancia de proteínas intracelulares, mayoritariamente con carga negativa, provoca un **potencial eléctrico de membrana** indispensable para el buen funcionamiento de las funciones celulares. El ejemplo más evidente de la necesidad de mantener un potencial de membrana se da en las neuronas, que dejan de funcionar con potenciales menores a 70 mV.

Además, todas las células necesitan **mantener su presión osmótica** regulando la concentración de sales dentro y fuera del citoplasma, además de mantener la neutralidad de los fluidos fisiológicos. Para esto se distribuyen los iones de una manera concreta, estando Na⁺, Ca²⁺ y C⁻ fuera de la célula, y K⁺ y Mg²⁺ dentro. De este modo se consigue el potencial negativo dentro y ordenar la posición de los iones para una correcta actividad celular. Este hecho dio pie a la formulación de la teoría quimiosmótica.

Los elementos más raramente encontrados en los seres vivos son los llamados **oligoelementos**. Suelen ser

metales de gran tamaño, generalmente de transición, que cumplen un número muy reducido de funciones importantes para el ser vivo. Muchos, como el hierro o el manganeso, se asocian a proteínas y mantienen su estructura tridimensional, o cumplen funciones esenciales en el centro activo de las enzimas como **coenzimas de oxidorreducción**. Uno de los trabajos más importantes es en el **transporte de oxígeno**, donde el hierro se necesita en cantidades tan grandes que no parece correcto hablar de oligoelemento. Algunos de estos elementos se sabe que son necesarios, pero no se sabe por qué. Por ejemplo, la falta de selenio provoca distrofia, la falta de vanadio provoca necrosis hepática y la falta de flúor impide una osificación correcta de las piezas dentales.

Enlaces en la estructura biológica.

El enlace más importante en las moléculas biológicas es el **covalente**. Además, y teniendo en cuenta que todas las reacciones se realizan en medio acuoso, los iónicos tienen mucha importancia por su abundancia. Este tipo de interacción se da entre grupos cargados a pH fisiológico, tales como carboxilos y aminas. Sin embargo, y paradójicamente, los enlaces más importantes para una correcta **función** de las moléculas biológicas son los más débiles: **enlaces de hidrógeno y enlaces de Van der Waals**. Su importancia radica, no en que sean más fuertes en un ser vivo, sino en que **actúan sinérgicamente** y en grupos de miles o decenas de miles.

Además de todos los enlaces verdaderos anteriormente descritos, las interacciones hidrofóbicas ayudan a que una proteína alcance su conformación definitiva funcional, llamada **nativa**, o a que los ácidos nucleicos adquieran su forma característica de doble hélice. Ello determina que en la superficie de una proteína, expuesta al medio acuoso, se acumulen los aminoácidos hidrófilos, mientras que en el interior se apolotonan los hidrófobos, repeliendo el agua. Hay que recalcar que **las interacciones hidrofóbicas no son fuerzas** como tales, sino el resultado de todas las demás fuerzas descritas anteriormente, que provocan el acercamiento de los restos hidrófobos y su alejamiento del agua.

Clasificación de las biomoléculas.

La gran cantidad de sustancias que intervienen en la composición de un ser vivo impide su memorización y aprendizaje fuera de un sistema jerárquico de clasificación. Éste consiste en la división de las biomoléculas en dos grandes grupos: inorgánicas y orgánicas. En el primero encontramos como componente más importante y mayoritario el agua, junto a todos los iones y sales necesarias para el mantenimiento normal de la actividad vital, antes mencionado. El segundo grupo engloba una variedad muy heterogénea de sustancias, que pueden ser del orden de 5.000 en una célula simple de *Escherichia coli*, y hasta tres veces más en una célula eucariota.

La mayoría de las biomoléculas orgánicas (más del 90% del peso seco de un organismo) son macromoléculas de peso molecular entre las decenas de miles y los miles de millones de daltones. Todas son polímeros o combinaciones de un número comparativamente muy reducido de elementos estructurales de cuatro clases distintas:

- **Veinte aminoácidos** que forman las proteínas.
- **Cinco bases aromáticas** (dos púricas: adenina y guanina, y tres pirimidínicas: citosina, timina y uracilo) que con otros elementos forman los nucleótidos, y éstos se ensamblan en ácidos nucleicos.
- **Dos azúcares** (uno de seis carbonos: glucosa, y otro de cinco: ribosa) cuyos derivados forman los polisacáridos, y la ribosa interviene en la formación de los nucleótidos.
- **Palmitato, glicerol y colina** que son los precursores de los lípidos.

La gran variedad de forma, función y tamaño de las macromoléculas se consigue en los seres vivos sólo con un número **muy reducido** de enlaces químicos. Todas las macromoléculas son polímeros fabricados mediante tres tipos de enlace:

- **Enlace peptídico** entre aminoácidos para fabricar proteínas. Es un enlace tipo amida entre el grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino del siguiente, que repetido miles de veces da lugar a la formación de una proteína.
- **Enlace fosfodiéster** entre nucleótidos para formar ácidos nucleicos.
- **Enlace glucosídico** entre azúcares para fabricar polisacáridos.

Una característica común a todos estos enlaces es que se basan en la **ganancia o pérdida de una sola molécula de agua**, poniendo de relieve la economía de recursos tanto energéticos como estructurales que utilizan los seres vivos en sus reacciones de síntesis de macromoléculas.

Las biomoléculas se ensamblan entre ellas formando complejos estructurales, cada vez de mayor entidad, hasta llegar al nivel del organismo, pasando por la etapa de orgánulo, célula, tejido y órgano.

Agua.

Aunque todas las biomoléculas son necesarias para la vida, el agua tiene la característica de ser **imprescindible**, en su papel de disolvente universal y único soporte conocido de las reacciones químicas que ocurren en un ser vivo. Aun así, y a pesar de los esfuerzos que se llevan a cabo, se conoce muy poco acerca de la estructura del agua. Tal dificultad se debe, principalmente, a que el agua es líquida y es difícil estudiar su estructura con rayos X.

Propiedades macroscópicas.

Comparando los hidruros del grupo del oxígeno se observa que los puntos de fusión y ebullición del agua son mucho más altos que los de los demás. Esto permite que el agua se mantenga en **estado líquido** en el rango de temperaturas que normalmente se dan en la Tierra, permitiendo la aparición de la vida dentro de ella. Además, los calores específicos y de vaporización del agua son mucho mayores, y con diferencia, que los de la mayoría de disolventes orgánicos utilizados en el laboratorio. Esta característica hace que el agua tenga un efecto de **tampón de temperatura**, al variar muy poco la suya frente a cambios en el medio que rodea una célula, por ejemplo. El rango de temperaturas en el que se puede desarrollar la vida es de apenas 3 ó 4 grados alrededor de los 35 °C, mientras que los cambios de tiempo pueden ser de decenas de grados. Además, en los animales homeotermos se aprovecha el gran calor de vaporización del agua, al sudar y hacerla evaporar para robar parte del calor que se produce en el metabolismo normal de mantenimiento.

Otra propiedad macroscópica importante es la **gran constante dieléctrica** del agua, cercana a 80. En tal ambiente, la interacción de los solutos iónicos es prácticamente nula, y de este modo **se evita** en una célula **la agregación** masiva de estructuras y moléculas, que están cargadas, y las haría inútiles. Esta característica da al agua la función de **tampón eléctrico**. Sin embargo, las reacciones que tuvieran lugar en ella serían extremadamente lentas en un medio tan opaco al campo eléctrico. Esto lo solucionan los seres vivos utilizando catalizadores biológicos, llamados **enzimas**, que **crean un ambiente altamente hidrófobo en el que se permite una determinada reacción química**. Las enzimas suelen ser proteínas enormes, con estructura compleja y replegada sobre sí misma, fruto de las interacciones que se describieron anteriormente, que deja los aminoácidos cargados o polares expuestos al medio acuoso, y los apolares apilados en el centro y lejos del agua. Pues bien, el sitio catalítico, llamado **centro activo**, suele ser un bolsillo **hidrófobo** formado por los restos de unos pocos aminoácidos colocados estratégicamente cerca por el plegamiento exacto de la proteína, y en el que el agua está físicamente fuera, es decir, en el centro activo la constante dieléctrica puede llegar a ser **cercana a uno**, y permitir con ello una reacción rápida dentro de un medio acuoso. Por esto se explica por qué los seres vivos dedican tanto tiempo y recursos energéticos a fabricar moléculas extremadamente grandes, a pesar de que el centro activo es muy pequeño: para reducir al mínimo la constante dieléctrica del agua y permitir que ocurra la reacción deseada.

Propiedades microscópicas.

Todas las propiedades anteriormente descritas tienen una base en la estructura de la molécula de agua. El oxígeno presenta cuatro orbitales híbridos sp^3 , de los que dos están llenos con dos electrones cada uno, y otros dos están compartidos con el orbital $1s$ de un átomo de hidrógeno cada uno. Esto determina una **molécula angular** en la que se acumula una gran densidad eléctrica relativa cerca del oxígeno, en el vértice de la molécula, con lo que presenta un **momento dipolar muy fuerte** y por esto es capaz de **orientarse** en un campo eléctrico. Además el oxígeno es un elemento muy electronegativo, con lo que se permiten hasta cuatro enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua. Esta gran **cohesión intermolecular** en agua pura provoca la aparición de una gran resistencia a la agitación térmica, que es la base del gran calor específico y de vaporización, así como de los altos puntos de fusión y ebullición que se nombraban como propiedades macroscópicas.

Una característica muy curiosa e importante del agua, es que es **menos densa** en estado sólido que líquido. Que el hielo flote en el agua ha permitido la conservación de agua líquida hasta hoy porque, de haber sido al revés, probablemente ya no quedaría más que hielo hasta el fondo de los océanos. La causa de la menor densidad del hielo es el **mayor número de enlaces de hidrógeno** que se establecen entre las moléculas de agua, debido a la menor agitación térmica. Dado que la distancia de enlace es fija, se establece una **red más o menos regular y cristalina**, tetraédrica, en la que cada molécula de agua establece los cuatro enlaces posibles con moléculas circundantes, resultando una estructura esponjosa, con **más huecos que el agua líquida** y, por tanto, menos densa. En el hielo se da, además, otra estructura en láminas de hexágonos apiladas, a la vez que la anterior. Además, hay 6 ó 7 tipos distintos de hielo según la presión a la que se someta.

La estructura del agua líquida es un misterio. Se sabe que no se rompen todos los enlaces de hidrógeno, sino sólo un 15%, con lo que permanecen las redes antes descritas. Sin embargo, Pauling describió estructuras no cristalinas, al menos en principio, en las que las moléculas de agua se asociarían para formar temporalmente estructuras dodecaédricas llamadas **clatratos**.

Disolución de sustancias en agua.

Sustancias iónicas.

Al disolver sustancias iónicas en agua se observan dos cosas: **disminuye** el volumen de la disolución y **disminuye** la capacidad calorífica. Esto se debe a la **rotura de la estructura cristalina** del agua líquida por la inclusión de un ion, lo que provoca el ordenamiento de los dipolos de agua a su alrededor, formando una capa de **dipolos orientados** llamada capa I de hidratación. En esta capa, las moléculas están ordenadas, pero a su alrededor se forma una capa II **muy desordenada**, de transición hacia la capa III, que realmente es el retículo cristalino del agua sin modificar. Las moléculas de la capa I se ordenan según interacciones dipolo-ion alrededor del ion disuelto, y **se mueven con él** a través de la disolución.

La disolución de sales en agua es un proceso **espontáneo** porque, a pesar de que se tiene que romper la estructura preexistente, y además los dipolos luego se ordenan alrededor del ion, la **gran cantidad de desorden que se crea en la capa II** es suficiente para explicarlo. La capa II es también la razón por la que el plegamiento de las proteínas es espontáneo, que en principio parece contradecir todas las leyes de la termodinámica: **al plegar una proteína se crea una capa II de tal magnitud a su alrededor que permite el establecimiento de estructuras altamente ordenadas** dentro de la propia proteína. Se puede calcular el balance energético según este modelo, y se ajusta muy bien a las observaciones realizadas.

Dada la naturaleza desordenada de la capa II, las moléculas de agua están mucho más **apiladas** unas contra otras, que es la causa de la disminución de volumen, por razones obvias, y de la disminución de la capacidad calorífica, porque ahora las moléculas **vibran libremente** y por tanto el agua puede absorber y emitir calor más fácilmente.

Sustancias no iónicas.

La disolución de sustancias no iónicas es bien distinta; con ella se observa: **aumento** de la temperatura de fusión, y el mantenimiento de los calores de hidratación, **independientemente del soluto** que se considere. Un posible modelo para explicar este fenómeno, ya adelantado por Pauling, es que los clatratos presentes en el agua **se unen** de alguna manera, **a modo de cajas** que encierran las moléculas del soluto apolar. Esto implica una **reordenación** de la estructura del agua, con lo que aumentaría su calor de vaporización al haber más estructuras para romper, y la formación de esas cajas sería **independiente del soluto**, porque sólo depende de la propia naturaleza del agua. Este modelo puede dar respuesta a la acción de los anestésicos, que suelen ser sustancias gaseosas apolares altamente insolubles, que al llegar a la sinapsis provocan un reordenamiento de la estructura del agua tal, que estorba el paso y reabsorción de los neurotransmisores.

2 Glúcidos.

Definición y clasificación.

También se llaman hidratos de carbono y azúcares. Químicamente son **aldehídos o cetonas polihidroxilados de entre tres y siete carbonos, de fórmula empírica $C_nH_{2n}O_n$** . Son las biomoléculas más importantes en cantidad, ya que forman la celulosa, presente en cantidades enormemente grandes en los vegetales; quitina, que la utilizan los hongos y los animales; y las bacterias los incorporan en el peptidoglucano y los lipopolisacáridos de su pared. Además forman parte total o parcialmente de **todos** los sistemas de almacenamiento de energía conocidos, y siempre de manera más o menos relevante. Por otro lado cumplen misiones importantes en la **señalización y reconocimiento celulares**, muchos todavía desconocidas.

Hay varios sistemas de clasificación de los azúcares según el criterio que se considere:

- **Número de átomos de carbono:** Triosas, tetrasas, pentosas, hexosas o heptosas.
- **Función carbonílica:** Aldosas (función aldehído) o cetosas (función cetona).
- **Papel fisiológico:** Estructurales, de reserva u otros.

Uniendo los dos primeros criterios de clasificación se obtiene un esquema como el siguiente:

- **Glúcidos.**
- **Osas.** Azúcares libres.
- **Aldosas.** Aldotriosa, aldotetrosa...
- **Cetosas.** Cetotriosa, cetotetrosa...
- **Ósidos.** Azúcares combinados.
- **Heterósidos.** Polímero de azúcares distintos, o de un azúcar y otra cosa.
- **Holósidos.** Polímero de un solo tipo de azúcar.
- **Oligósidos.** Número pequeño de restos.
- **Poligósidos.** Número grande de restos.

Todos los glúcidos comienzan a numerar sus átomos de carbono desde el extremo más cercano a la función carbonilo. La diferente disposición de los sustituyentes de cada carbono hace posible la presencia de **estereoisómeros** que son imágenes especulares uno del otro, y cada uno de ellos desvía un haz de luz polarizada en un ángulo distinto. La fórmula que se emplea en un polarímetro para determinar el **poder rotatorio** de una molécula es:
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{R}{c \cdot l} \cdot 100$$

, donde es el poder rotatorio a 20 °C y utilizando la luz monocromática de la franja D del sodio, R es el ángulo de rotación obtenido, en grados, c es la concentración y l es la longitud del tubo. Según este resultado, aparecen sustancias dextrógiras o levógiras según sea positivo o negativo. El diferente ángulo se debe a la **sustitución asimétrica** de cada átomo de carbono, llamado **carbono asimétrico**, en el que los cuatro sustituyentes son distintos, y están distribuidos de manera diferente en los dos estereoisómeros. Cada uno de los carbonos asimétricos también se puede llamar carbono **quiral**, porque uno es la imagen especular del otro,

a semejanza de las manos.

El azúcar más pequeño que presenta estereoisómeros es el gliceraldehído (aldotriosa). En él el carbono 2 está sustituido asimétricamente, y sus dos estereoisómeros dan poderes rotatorios de $+14$ y -14 grados. Este hecho llevó a Fischer y Rosanoff a nombrar los isómeros del gliceraldehído como D y L según tuvieran, en la proyección de Fischer, el hidroxilo a la derecha o a la izquierda. Esta nomenclatura define las **familias de azúcares** que se puedan derivar del gliceraldehído, según hacia dónde tengan el hidroxilo del **último carbono asimétrico**, pero **no** significa que todas esas moléculas derivadas **tengan** que ser dextrógiras o levógiras por pertenecer a las familias D o L. Son conceptos totalmente distintos, aunque uno se basara trivialmente en el otro: uno es un resultado empírico y otro es una nomenclatura. La reacción química en la que se basan para asignar un azúcar a la familia D o L (filiación química) es la síntesis de azúcares de Kiliani-Fischer. La nomenclatura completa de un azúcar es D-(+)-glucosa, o D-(-)-fructosa, por poner dos ejemplos corrientes de moléculas de la misma familia, pero distinto signo en el ángulo de rotación.

En la célula todos los azúcares normales son de la serie D, porque aunque reaccionan químicamente igual que los de la serie L y tienen las mismas propiedades, dado que todas las reacciones celulares están catalizadas por enzimas **altamente específicas**, éstas son capaces de discriminar entre estereoisómeros. Además cabe suponer que sería un gasto muy importante para la célula tener una batería duplicada de enzimas para cada estereoisómero.

Estructura cíclica de los azúcares.

Los glúcidos en disolución **no** presentan **todas** las reacciones típicas de aldehídos o cetonas lineales. Por ejemplo, no sufren reacciones de adición, ni colorean la fuxina decolorada con bisulfito, y se forman hemiacetales, en lugar de acetales. Además, en la reacción anterior, si se usa metanol, se obtienen dos metilósidos diferentes, cuando lo normal es que se obtenga uno sólo. Fischer se dio cuenta de ello al obtener dos metil-D-glucósidos con poderes rotatorios de $+159$ y -34 grados, que llamó **D** y **L** respectivamente. Este descubrimiento implica la aparición de un **nuevo centro de asimetría** en el carbono carbonílico.

Otra característica curiosa de los azúcares en disolución, es que tarda en fijarse el poder rotatorio después de disolver una cantidad de azúcar. Este fenómeno lo llamó Lowry **mutarrotación**, e implica la aparición de dos formas en equilibrio, cada una con distinto poder rotatorio.

Además, sabiendo la estructura de la glucosa, la metilación de la cadena lineal con sulfato de metilo debería formar un derivado heptametilado, pero éste nunca se obtiene, sino otro pentametilado.

La solución a todas estas cualidades anormales de los azúcares en disolución la dieron Colley y Tollens, formando un **hemiacetal interno** entre el carbonilo y uno de los hidroxilos de la cadena, llamado **punto oxídico**. La siguiente pregunta es dónde se sitúa este punto oxídico, que se resuelve con el método del ácido peryódico para la glucosa, en este caso. El método consiste en la oxidación total de los radicales hidroxilo de dos carbonos adyacentes, en una reacción estequiométrica previsible para cada posible situación del punto oxídico. Se saben las moléculas de ácido necesarias en cada caso y los productos que se obtendrían: formaldehído en caso de un alcohol primario, y un ácido carboxílico en caso de un alcohol secundario. Contrastando el cálculo teórico con el resultado de la reacción, se obtiene que la situación del punto oxídico es 1!5, quedando la estructura de la glucosa en disolución como un **heterociclo de seis átomos**: cinco de carbono y uno de oxígeno.

La estructura obtenida es la más estable para ciclos orgánicos, junto con los anillos de cinco elementos, teniendo en cuenta los ángulos de enlace, interacciones estéricas, etc. Esta nueva estructura se representa mediante la proyección de Haworth, en la que la **semejanza** de los anillos hexacíclicos con el pirano, y los anillos pentacíclicos con el furano, moléculas que **no** están relacionadas con los azúcares, sugirió nombrarlos **piranosas y furanosas**, respectivamente. En nuestro caso anterior, sería glucopiranosas.

Se puede comprobar cómo la formación del hemiacetal interno provoca la aparición de un nuevo centro de asimetría en el carbono 1. Este carbono se llama **anomérico**, y los isómeros resultantes de la ciclación son **anómeros**. Éstos se nombran o según el hidroxilo del C1 se encuentre por **debajo** o por **encima** del plano que forma la molécula en la representación de Hayworth. Todos los azúcares van a reaccionar mediante su carbono anomérico, porque la proximidad del oxígeno en el ciclo confiere al hidroxilo en C1 propiedades **mucho más ácidas** que las del resto de los grupos. Una vez más la nomenclatura es confusa porque deriva de la de la glucopiranos, en la que la forma α tiene un poder rotatorio de +159 grados, y la forma β un poder rotatorio de -34 grados, pero esto **no** implica que todas las formas **tengan** un poder rotatorio positivo, ni que todas las formas β lo tengan negativo. Sin embargo, hay una ley empírica, llamada regla de Hudson, que dice que los anómeros α tienen un poder rotatorio mayor que los β en la serie D.

Es de extrema importancia saber qué anómero tenemos en disolución porque **las enzimas son específicas**. Sirva como ejemplo la celulosa y el almidón, ambos homopoliglucósidos que difieren en el anómero utilizado: α en el almidón, y β en la celulosa. Los humanos pueden metabolizar el almidón, pero no la celulosa porque falta la enzima específica para romper enlaces entre anómeros α . Algunos medios para determinar el anómero en cuestión son: la regla de Boeseken de formación de complejos con boro entre cuatro hidroxilos que estén en el mismo lado del plano, siendo uno de ellos el anomérico, pero es muy engorrosa por tener que calcular constantes de equilibrio; la regla de Hudson antes citada; o la utilización de análisis enzimático de modo parecido a lo expresado en el ejemplo anterior de la celulosa y el almidón, mediante el uso de α -o β -glucosidasas.

Conformación espacial de los azúcares.

Un ciclo de **seis** átomos puede tomar dos conformaciones básicas, llamados **conformómeros: silla o bote**. La primera es unas 9 Kcal/mol más estable que la segunda, porque los sustituyentes **no se estorban** y están más alejados unos respecto de otros. Ambas conformaciones se pueden describir desde un mismo plano formado por cuatro átomos contiguos dos a dos, del que sobresalen dos solapas, cada una conteniendo uno de los dos átomos que faltan. La diferencia es que en la conformación de silla cada solapa sobresale hacia lados distintos, en trans, mientras que en la conformación de bote ambas solapas sobresalen hacia el mismo lado, en cis; lo mismo ocurre con todos los sustituyentes vistos en la representación de Newman, de ahí la **mayor estabilidad** de la forma de silla. La especial distribución de los sustituyentes en silla provoca la aparición de sustituyentes ecuatoriales, que sobresalen paralelamente al plano base que forman los cuatro átomos del ciclo, y sustituyentes axiales que sobresalen perpendicularmente a dicho plano.

En el caso particular de un heterociclo tipo pirano, la presencia del oxígeno provoca un acortamiento del enlace O-C y, consecuentemente, una **deformidad** en la geometría (se abre el ángulo de enlace de 109° a 111°). Sin embargo se puede seguir hablando de conformómeros en bote y en silla. Dependiendo de la distribución de los átomos en las distintas conformaciones, cabe considerar **ocho** tipos distintos de configuración: seis en bote y dos en silla. Centrándonos en la glucopiranos, podemos descartar una conformación en bote por ser menos estable que en silla, pero entre las dos posibilidades que permite esta última, a saber: con el C4 arriba y el C1 abajo (C1 ó C_1^4), o al revés (1C ó C_4^1),

), resulta que en la primera todos los sustituyentes son ecuatoriales, mientras que en la segunda todos son axiales, y físicamente es imposible que quepan sin deformar la molécula. Por todo esto, la conformación más probable y que de hecho se observa para la α -D-glucopiranos es la C1.

El **efecto anomérico** es otro de los condicionantes para la libre elección de anómero al ciclar una molécula de azúcar. En principio podría ser igualmente probable cualquiera de los dos anómeros, pero la interacción entre el oxígeno del ciclo y el hidroxilo del carbono anomérico provoca que el anómero α sea más estable que el β en la conformación C1. Además hay que sumar a este efecto, el que provoca el hidroxilo en C2 (**efecto** β), bastante más pequeño pero también influyente.

Sumando todos los efectos debidos a la conformación y a las interacciones de los distintos momentos dipolares, resulta un anómero y un conformómero más corriente para cada molécula de azúcar, que dependerá de la distribución de los sustituyentes.

Todo lo anteriormente dicho para los ciclos tipo pirano se puede extrapolar para los ciclos tipo furano, con la salvedad de que éstos adquieren conformaciones **E** (de *envelope*, sobre en inglés) y **T** (de *twist*, retorcido en inglés). La primera consiste en que cuatro de los átomos forman un plano y el quinto sobresale a modo de solapa, como en un sobre. Las conformaciones T son parecidas, pero en ellas el plano que formarían los átomos está retorcido. De cada una de las conformaciones se pueden construir **diez** conformómeros. La **especificidad de conformómero** en las moléculas biológicas es crucial, porque la conformación de la ribofuranosa en el ARN, o de la desoxirribofuranosa en el ADN es la que permite la estructura característica en doble hélice y, por tanto, la **funcionalidad** de la molécula más valiosa de cualquier célula. La conformación del azúcar en los ácidos nucleicos es la E.

Puede ser necesario saber el conformómero que se tiene en un momento dado. Esto se consigue fácilmente por métodos físicos (rayos X, resonancia magnética nuclear, espectroscopía de infrarrojos o espectrometría de masas), pero mucho más difícilmente por métodos químicos. Algunos de ellos son la formación de complejos cupro-amónicos entre hidroxilos adyacentes eclipsados o la formación de complejos de boro tridentados, en los que el boro establece enlaces covalentes con los mismos sustituyentes.

Propiedades químicas de los azúcares.

Los azúcares presentan las propiedades de los aldehídos y cetonas, más las de los alcoholes y más las de la combinación de ambas funciones. Aquí se resaltan las más importantes desde el punto de vista bioquímico.

Deshidratación en medio ácido.

Los azúcares se deshidratan en medio ácido dando **furfurales**, si se trata de una pentosa, o **5-hidroxi-2-metilfurfurales** si se trata de una hexosa. Esta diferencia permite saber si lo que tenemos son unas u otras, porque los furfurales son sustancias coloreadas con colores distintos según sea un caso u otro.

Reordenamientos en medio alcalino.

Los azúcares pueden sufrir reordenamientos espontáneos en medio ligeramente alcalino a través de **tautomerías cetoenólicas**, como los sufridos por la D-glucosa para obtener, en equilibrio, D-fructosa y D-manosa. Exactamente así es como la célula interconvierte unos azúcares en otros, salvando el medio básico mediante el empleo de enzimas para poder asimilar como glucosa casi cualquier hexosa que se ingiera en la dieta. Mediante este método se obtienen diferentes **epímeros** de cada azúcar, que son isómeros en los que **sólo uno** de los carbonos asimétricos está sustituido de modo distinto.

Reducción del grupo carbonilo.

Los azúcares se transforman en **polialcoholes**, al reducirse el grupo carbonilo a hidroxilo. De este modo se obtiene glucitol de la glucosa, comercialmente llamado sorbitol y utilizado como edulcorante artificial. En caso de reducción de un aldehído, sólo hay posibilidad de formar un polialcohol correspondiente y se utiliza esto para identificarlo, pero la reducción de una cetona implica la formación de un nuevo centro de asimetría en el que hay dos posibilidades para colocar el hidroxilo. Así, la reducción de la fructosa da una mezcla de glucitol y manitol (como si proviniera de la manosa) al 50%, con lo que con sólo observar los productos de la reducción no es posible determinar la molécula de partida. Otras reducciones importantes son la del gliceraldehído para dar glicerol, y la de la ribosa para dar ribitol.

La importancia comercial de estos polialcoholes radica en que **mantienen** prácticamente invariadas, e incluso

potenciadas, las **cualidades organolépticas** de los azúcares de origen porque todos saben dulce, de ahí su uso como edulcorantes artificiales, ya que no se pueden metabolizar. Además, al no ser sustratos fermentables por las bacterias de la boca, no se crean los productos ácidos de la fermentación y se evita con ello el daño al esmalte, por esto los chicles sin azúcar llevan sorbitol. Sin embargo, la imposibilidad de eliminar eficazmente estos productos, que no son naturales, limita la ingesta máxima por los daños que pudiera causar una alta concentración en la sangre. Esto se debe a que estos edulcorantes son similares o idénticos a los polialcoholes tóxicos que se acumulan en la sangre en casos de diabetes no tratada, dada la gran abundancia de glucosa que no se ha podido asimilar. Aunque son inocuos en pequeñas dosis, pueden ser cancerígenos en grandes cantidades.

Oxidación del grupo carbonilo.

La oxidación de un aldehído provoca la aparición de un **ácido aldónico**, que se cicla espontáneamente dando una **α-lactona**, según sea el puente 1-4 ó 1-5. Estos productos son muy importantes en el metabolismo, siendo el comienzo de la ruta de las pentosas-fosfato. Si además el medio oxidante es fuerte, el C6 también se oxida, además del aldehído, formando un ácido dicarboxílico llamado **aldárico**. Por ejemplo, la glucosa puede oxidarse ligeramente dando ácido glucónico, una gluconolactona o, más enérgicamente, un ácido glucárico.

La oxidación de una cetona implica la ruptura de la molécula, al pasar de una función lineal a otra terminal. Este tipo de oxidaciones sólo se consigue con un oxidante fuerte. Como ejemplo, la fructosa se oxida dando ácido oxálico y ácido tartárico, ambos dicarboxílicos.

Adición al grupo carbonilo.

Se da siempre en presencia de reactivos nucleófilos:

- **Aminas** que dan azúcares aminados, muy corrientes y capaces de ciclarse.
- **Tioles** que dan tiohemiacetales o mercaptanos.
- **Alcoholes** que forman heterósidos que pueden también ciclarse. También reaccionan con otros azúcares.
- **Hidroxilamina** que forma N-hidroxiheterósidos. No es una reacción fisiológica.

Condensación aldólica.

Consiste en la unión reversible de dos glúcidos: una aldosa y otro cualquiera, a través del grupo carbonilo de la primera, que sufre un **ataque nucleofílico** por parte del último carbono del otro glúcido, cuyo hidroxilo es muy ácido por fenómenos de resonancia, y puede liberar el hidrógeno como protón dejando el carbono como un carbanión. Éste ataca el carbono carbonílico (o al revés), que es electrófilo y pasa a ser un carbocatión, estableciendo el enlace y obligando al oxígeno carbonílico a estabilizar el electrón libre que le queda tomando un protón. Un ejemplo importante es la formación de fructosa a partir de dihidroxiacetona y gliceraldehído, con la salvedad de que en la célula se hace al revés en la ruta glucolítica.

Estas reacciones son la base de dos ciclos muy importantes en los seres vivos: la ruta de las pentosas-fosfato y el ciclo de Calvin, además de ser el mecanismo básico de interconversión de azúcares de distinto número de átomos de carbono.

Reacciones con fenilhidracina.

Este tipo de reacciones se realiza en el laboratorio para **revelar** en las cromatografías la posición de cada azúcar. Es una reacción de sustitución que, en frío implica sólo al grupo carbonilo, formando una **hidrazona** de color amarillo pálido y muy tenue, pero que en caliente, y a través de un intermediario inestable, se llegan a sustituir más carbonos hasta formar una **osazona** de color amarillo anaranjado bien visible.

Formación de ésteres a partir del grupo hidroxilo.

Dado que los azúcares **están ciclados en medio fisiológico**, se comportan como polialcoholes que pueden llevar a cabo reacciones de esterificación en presencia de algún ácido. En condiciones normales, nunca se podrá llevar a cabo si no se activa antes el ácido, por ejemplo con su forma anhídrica. De este modo se obtendría con anhídrido acético un azúcar totalmente sustituido con radicales acetilo. Sin embargo tal reacción no es conveniente en el metabolismo normal de la célula, que para ello utiliza enzimas y ácidos grasos de cadena larga (18 ó 20 carbonos), además de derivados de acetato.

Sin duda los ésteres de azúcares más importantes son aquéllos que implican un **ácido inorgánico**; hasta tal punto que **todos** los azúcares de una célula están fosforilados. Esto responde a varias razones: la fosforilación **activa** la molécula para hacerla más reactiva, se evita una concentración interna excesiva de glucosa libre para **no romper** el gradiente establecido entre el intestino y el citoplasma de las células en cepillo, y sobre todo y más importante, **se evita la difusión** a través de la membrana celular al añadir carga neta negativa a la molécula, porque el fosfato está ionizado a pH fisiológico. Algunos azúcares también se combinan con ácido sulfúrico.

Formación de éteres a partir del grupo hidroxilo.

El enlace éter entre dos moléculas de azúcar es la base de la formación de polisacáridos. **Todos** los enlaces entre glúcidos implican el carbono anomérico de uno y cualquiera de los otros hidroxilos de otro. Este enlace característico se llama **glucosídico**.

Oxidación del grupo hidroxilo.

Un azúcar ya ciclado puede oxidarse en el C6 totalmente hasta dar un **ácido urónico**, distinto del ácido aldárico, que estaba oxidado en C1 y C6, sin posibilidad de ciclarse. Los ácidos urónicos son muy importantes en la formación de polisacáridos, sobre todo en vegetales. En el laboratorio se necesita bloquear el carbono anomérico para evitar que reaccione, dado su carácter más ácido que el del resto de grupos hidroxilo.

Oligosacáridos.

Se forman por la **unión de dos a diez monosacáridos mediante enlaces glucosídicos**. Este enlace es estable en medio básico, pero es rápidamente **hidrolizado en medio ácido** o mediante enzimas, mecanismos que utilizan los animales conjuntamente para romper grandes cantidades de polisacáridos en el estómago. Según la especial disposición en el espacio de las moléculas y los enlaces constituyentes, pueden quedar expuestos algunos carbonos anoméricos libres, de modo que el oligosacárido tenga propiedades reductoras al poder todavía linealizarse y oxidar el carbonilo. Si un oligosacárido **no** es reductor significa que **todos** los carbonos anoméricos de todos los restos glucídicos están ocupados formando enlaces, de modo que la molécula se comporta como un **polialcohol**. En caso contrario presenta todas las características propias de los azúcares libres (reductor, mutarrotación, anomería...).

Determinación de la estructura de un oligosacárido.

Se utiliza el siguiente protocolo:

- **Determinación del poder reductor.** Para ello se utiliza un **test de azúcares reductores** (test a la gota), como la reacción de Fehling o la reacción de Benedict, ambas basadas en la reducción de una sal de Cu^{2+} a Cu^{+} en medio básico, o también la reacción de Tollens, consistente en la deposición de una capa de plata elemental a partir de una sal de Ag^{+} . Si la reacción es positiva, significa que el polisacárido es capaz de reducir porque tiene algún carbono anomérico libre, que en definitiva actúa como un carbonilo y se oxida dando un ácido. Esto implica que no todos los carbonos anoméricos están formando un enlace glucosídico,

con lo que ahora hay que averiguar cuál o cuáles son los restos que tienen el carbono anomérico libre.

- **Hidrólisis ácida** con clorhídrico, por ejemplo.
- **Identificación de los monosacáridos constituyentes** en una **cromatografía en papel, capa fina o gaseosa**. En las dos primeras se revelan los azúcares mediante la reacción con fenilhidracina. Además se hacen pruebas de poder rotatorio de los distintos azúcares. La cromatografía en fase gaseosa se basa en el mismo principio que las cromatografías convencionales, es decir, en el coeficiente de reparto de una sustancia determinada entre dos disolventes de distinta polaridad. La salvedad es que en este caso la fase estacionaria está impregnada en un relleno inerte dentro de una columna de tamaños variados, que se vende ya hecho, y la fase móvil es un **gas inerte** (generalmente nitrógeno o helio) en el que se inyecta la muestra volatilizada. El gas entonces la arrastra a través de la columna y las distintas moléculas se separan en función de las distintas afinidades hacia la fase estacionaria. El problema radica en que se necesita calentar mucho la muestra para volatilizarla, y los azúcares se caramelizan, lo que estropearía el aparato. Esto se soluciona fabricando **derivados volátiles** mediante la reacción con cloruro de trimetilsililo ($\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$), formando **trimetilsililósidos**. La ventaja de esta reacción es que es prácticamente **equimolar** independientemente del azúcar que se trate. Después de someter la muestra a esta reacción, al final del aparato hay un detector óptico que mide la cantidad del azúcar separado y lo representa en una pantalla o en una cinta de papel.
- **Determinación del monosacárido reductor**, si es que lo hay en la molécula. Para ello se somete el oligosacárido a una oxidación leve, de tal modo que obtengamos un ácido ónico del azúcar en cuestión. Luego realizamos una hidrólisis ácida y una cromatografía para determinarlo, ya que ahora buscamos un ácido y no un azúcar y será fácil de encontrar.
- **Determinación de la posición del enlace** entre los diversos restos de azúcares. Para ello se metila completamente el oligosacárido con sulfato de metilo, se sigue de una hidrólisis ácida y se somete a cromatografía para separar los distintos azúcares metilados en diferentes posiciones según los grupos hidroxilo que estuvieran libres, es decir, según su lugar en la molécula. Estos grupos no metilados son los que estaban formando parte del enlace entre los distintos monosacáridos. Hay que decir que los azúcares reductores con carbonos anoméricos libres, después de metilarse vuelven a dar carbonilos porque se disocian del metilo en la hidrólisis; al fin y al cabo, ese enlace no deja de ser una especie de glucosídico, porque es un éter, y se rompe con los demás en el proceso.

Los dos pasos anteriores se pueden realizar a la vez, oxidando, metilando, hidrolizando y realizando la cromatografía sobre la misma muestra.

- **Determinación de la configuración del enlace**. Después de realizar todas estas pruebas, se necesita saber si el enlace glucosídico está en configuración α o β . Para esto utilizamos una prueba bioquímica, sometiendo la muestra a digestión enzimática con α - o β -glucosidasas. Los métodos químicos son extremadamente complejos y ni se mencionan.

Oligosacáridos naturales.

Como producto final de rutas anabólicas.

Estos oligosacáridos son **muy pocos** y fabricados expresamente por las células, no son producto intermedio de la degradación de polisacáridos mayores.

Sacarosa.

Es el **producto final de la fotosíntesis** de azúcares en las plantas. Está formado por glucosa y fructosa, de fórmula $\alpha\text{-D-glucopiranosil}(1\rightarrow2)\text{-}\beta\text{-D-fructofuranósido}$. De lo anterior se desprende que no es un azúcar reductor, ya que tanto la glucosa como la fructosa tienen sus carbonos anoméricos formando el enlace glucosídico (recordar que en la forma de fructofuranosa el carbono anomérico es el segundo), como indica la terminación -ósido (ver esquema anterior: ósido significa azúcar combinado). Como producto natural se

encuentra en grandes cantidades en la fruta, las semillas, las hojas donde se fabrica, y en la miel, donde posiblemente sea el único oligosacárido puramente energético fabricado expresamente por animales, y no el resultado de degradar otros.

Industrialmente se explota en la remolacha azucarera y en la caña de azúcar para fabricar azúcar común. La sacarosa tiene un poder rotatorio de $+66^\circ$, mientras que los de sus monosacáridos constituyentes son $+52$ y -92° para la glucosa y la fructosa, respectivamente. Si midiendo el poder rotatorio en un control de calidad se observa este cambio, llamado inversión de azúcares, significa que el azúcar se está degradando y ya no se puede vender como tal, y supone una pérdida económica para la empresa. Este fenómeno origina la caramelización del producto; para mantener el color blanco se pasa el azúcar por negro de carbón, que luego se elimina.

Dada la abundancia de este azúcar en el reino vegetal, todos los animales (y los vegetales, naturalmente) tienen una **disacaridasa** específica, que en el caso de los mamíferos está en la superficie de las células en cepillo del intestino delgado. Puede romperse este azúcar con la disacaridasa específica, que es una **-D-fructosidasa**, también llamada **sacarasa** o invertasa (porque provoca el fenómeno de inversión de azúcares), o por una **-D-glucosidasa** cualquiera.

Trehalosa.

Tiene la fórmula **-D-glucopiranosil(1!1)- -D-glucopiranosido**, con lo que evidentemente no es reductor. Es un azúcar mayoritariamente **utilizado por los llamados órdenes inferiores (bacterias, hongos e invertebrados) como fuente de energía básica** y regulador de la osmolaridad, papeles que en los vertebrados cumple la glucosa sola. Se degrada con la **trehalasa**, que es una **-D-glucosidasa**.

Lactosa.

Azúcar mayoritario presente en la leche de mamífero, con la siguiente fórmula:

-D-galactopiranosil(1!4)- -D-glucopiranososa. Es un oligosacárido reductor como indica la terminación -osa, pero la característica principal es que incorpora un azúcar muy raro como es la galactosa, únicamente sintetizado por las madres en los periodos de lactancia. Además, el enlace en conformación α , normalmente asociado a funciones estructurales, aparece aquí en un oligosacárido pensado para el consumo, es decir, para la degradación. Sin embargo, todavía más interesante es lo que hace el bebé con este azúcar. La parte de glucosa es rápidamente metabolizada para producir la energía necesaria para el desarrollo, pero la galactosa incorporada no se utiliza como fuente de energía, sino como un componente estructural muy importante de los lípidos complejos que rodean las células nerviosas en el cerebro, llamados galactolípidos por su abundancia en galactosa. Dado el pobre estado de desarrollo del cerebro en un recién nacido, el aporte de galactosa en forma de lactosa es clave para un correcto desarrollo del sistema nervioso, ya que la capacidad de asimilar la galactosa se pierde muy rápidamente después del periodo de lactancia.

La enzima capaz de hidrolizar la lactosa, la **lactasa**, se encuentra, como la mayoría de las disacaridasas, en la superficie de las células en cepillo del intestino delgado. Todos los mamíferos, incluido el hombre, tienen un periodo de lactancia muy estricto durante el cual se sintetiza esta enzima, y después su expresión se reduce a mínimos o desaparece totalmente. Sin embargo el hombre, por presiones sociológicas, sigue tomando leche después del periodo que biológicamente tiene establecido, y entonces la expresión de la lactasa **se induce ligeramente** a fin de evitar trastornos intestinales graves. Tales trastornos se producen cuando los azúcares, que son altamente higroscópicos, no se pueden metabolizar y asimilar porque falta la enzima hidrolasa específica, con lo que se acumulan y provocan el paso de agua hacia la luz del intestino, con la siguiente diarrea que puede llegar a ser mortal. Hay poblaciones humanas que no tienen la costumbre de tomar leche, y podrían llegar a morir si tomaran un solo vaso porque la expresión de la lactasa en estos individuos está prácticamente bloqueada. Además hay personas especialmente intolerantes a la lactosa porque en ellos no se induce la expresión de la enzima tanto como en los demás pero siguen tomando leche por presiones sociales,

aunque debidamente tratada para que no tenga lactosa, con el consiguiente aumento de precio.

Oligosacáridos producto de la degradación de polisacáridos.

Son **muchos y muy variados**, dependiendo del polisacárido de partida y de lo avanzado del proceso de degradación, pero los productos finales más importantes reconocibles como oligosacáridos son los siguientes.

Maltosa.

Producto de la degradación del **almidón** o del **glucógeno** por las **enzimas digestivas**, **no** por las **hepáticas**. Es un disacárido reductor formado por dos unidades de glucosa según la fórmula

–**D**–**glucopiranosil**(1!4)– / –**D**–**glucopiranososa**. Es el llamado **azúcar de malta** utilizado industrialmente en la elaboración de bebidas alcohólicas tales como la cerveza o el whisky. En este proceso industrial, la malta se obtiene después de dejar germinar parcialmente (macerar) las semillas de centeno, y el producto será mejor cuanto más proporción de maltosa haya, y menos de los demás productos de la degradación del almidón. La enzima que lo degrada es la **maltasa**.

Isomaltosa.

Como la anterior, resulta de degradar el **almidón**, más concretamente la **amilopectina**, y además de los **dextranos** bacterianos. La composición es la misma de la de la maltosa, con la salvedad de que el enlace es 1!6 en lugar de 1!4.

Celobiosa.

Disacárido idéntico a la maltosa, salvo que la conformación del enlace es , con lo que se denota su **carácter estructural**. Es un producto intermedio en la degradación de la **celulosa** y las **liquenanas**, para lo que se necesita una –**D**–**glucosidasa**, que son **muy raras** y sólo existen en microorganismos como las bacterias simbioses del tracto intestinal de los rumiantes.

Otros oligosacáridos.

Rafinosa.

–**D**–**galactopiranosil**(1!6)– –**D**–**glucopiranosil**(1!2)– –**D**–**fructofuranósido**.

Es un trisacárido **vegetal** presente en el azúcar de la remolacha y que se elimina durante el refinado de la sacarosa, porque da color y sabor distintos a los deseados, generándose azúcar moreno. Según la fórmula no es reductor.

Además de éste, los vegetales fabrican muchos más trisacáridos partiendo de un **núcleo de sacarosa**, con la característica común de **no ser reductores**, y muy frecuentemente, de función desconocida: gentianosa (Glc(1–6) Fru(2–1) Glc), meleztosa (Glc(1–3) Fru(2–1) Glc), planteosa (Gal(1–6) Fru(2–1) Glc), etc.

Los oligosacáridos **reductores** no suelen estar expresamente fabricados, sino que más bien son el **producto de degradación** de polisacáridos más complejos, así de la celulosa se produce celotriosa, celotetrosa, celopentosa, etc., y de la amilosa se obtiene maltotriosa, maltotetrosa, maltopentosa, etc.

Glucósidos.

Los glucósidos generalmente así llamados, son la **combinación de uno o dos monosacáridos y otra cosa**

muy variable llamada aglucón o aglucona, mediante un enlace glucosídico. Los glucósidos son muy importantes en la **farmacología** natural, hasta tal punto que aproximadamente la mitad de los compuestos naturales utilizados en farmacia pertenecen a esta clase. Además muchos tienen cualidades colorantes y se utilizan industrialmente. Las características anteriores las da el **aglucón**, y no el azúcar que sirve como mero transporte y de señalización para el almacenaje. Estas sustancias se utilizan en la naturaleza como toxinas, feromonas y marcadores de toxicidad, amistad o peligro gracias a los colores, tanto en plantas como en animales, y también tienen otras funciones de comunicación celular. El estudio de estas sustancias se ha dado en llamar Bioquímica Ecológica, que es el estudio de la utilización de estas sustancias por los seres vivos.

El enlace entre la parte glucídica y el aglucón se puede dar a través de un puente de **oxígeno** (enlace **O-glucosídico**), de **nitrógeno** (enlace **N-glucosídico**) o de **azufre** (enlace **S-glucosídico**), formado mediante una reacción de sustitución con ataque de reactivos nucleofílicos como los que se describieron anteriormente para radicales hidroxilo, amino o tiol. No todos los azúcares son susceptibles de entrar a formar parte de un glucósido, sino que la lista se limita a unos cuantos:

- **Hexosas:** Glucosa, fructosa, manosa y galactosa.
- **Pentosas:** Arabinosa y xilosa.
- **Azúcares raros** pertenecientes a las series L: L-ramnosa y L-fucosa, ambos producto de la **desoxigenación en C6** de L-manosa y L-galactosa, respectivamente (6-desoximanosa y 6-desoxigalactosa).

La mayoría de los compuestos son de origen vegetal, dado el complicado metabolismo de glúcidos que tienen.

O-heterósidos.

Son heterósidos con enlace O-glucosídico. Hay mucha variedad y cumplen funciones muy importantes.

Derivados de alcoholes.

Estos compuestos son producto de la condensación del azúcar con un alcohol.

-etil-D-glucopiranosido.

Compuesto presente, junto al **-metil-D-glucopiranosido** en las hojas de los árboles.

Floridósido.

La fórmula es **2- -D-galactopiranosilglicerol**, y no deja de ser curioso que la condensación haya sido en el C2, y no en el anomérico como cabría esperar. Este glucósido no tiene color, lo que también es una característica que se sale de lo normal. Se encuentra en los pétalos de las flores.

Cianogenéticos.

Así llamados porque incorporan en su composición anhídrido cianhídrico. Esta familia parte de la base estructural de la **amigdalina (Glc(1-6) Glc-mandelonitrilo)**. El mandelonitrilo produce al hidrolizarse en medio ácido (en el estómago), una molécula de aldehído mandélico y otra de **ácido cianhídrico**, que es un veneno muy potente que afecta la cadena respiratoria de transporte de electrones. Esto provoca cianosis, y de ahí el nombre de esta familia de compuestos. Se encuentran cianogenéticos en las almendras amargas, que saben a cianuro, y en determinados tréboles y plantas de la familia, que los desarrollan para no ser comidos por el ganado.

Una manera de revertir una intoxicación de cianuro es utilizar la reacción al revés, ingiriendo gran cantidad de

azúcar.

Derivados de fenoles.

Se suelen utilizar para dar color a los vegetales y a los animales, en el contexto de relaciones interespecíficas tanto de atracción como de precaución y amenaza o toxicidad. Por ejemplo la **arbutina** da el color rojo anaranjado que hace apetecible del madroño y además tiene aplicaciones farmacológicas.

Derivados de esteroides.

Son derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno (CPPHF), muy utilizados en la **farmacología**. El enlace siempre se realiza con el hidroxilo en C3 del anillo A del CPPHF.

Cardiotónicos.

Son fármacos cardiovasculares. Regulan el pulso, la frecuencia y la fuerza del latido cardiaco, generalmente reduciéndolo. Se extraen de la familia del digital o dedalera, aunque en la planta está como una **toxina**. El más utilizado es la **digitoxina (azúcar + digitoxigenina)**, usado en la Edad Media en los Juicios de Dios, de modo que si el reo sobrevivía a la ingesta de una infusión de dedalera sería considerado inocente por Dios, pero si moría significaba que era culpable.

Otro cardiotónico ampliamente utilizado es la **ouabaína (L-ramnosa + ouabagenina)**, que es un **inhibidor de la Na⁺/K⁺ATPasa** en las células diana, mayoritariamente el músculo. Éste es un medio de acción común a todos los cardiotónicos: **varían el potencial de membrana** de las células diana.

Saponinas.

Son muy buenos **detergentes naturales** porque son tensioactivos y buenos emulsionantes de grasas. Por esto son el **veneno hemolítico** perfecto, ya que rompe las membranas plasmáticas de las células y libera la hemoglobina de los glóbulos rojos, por eso se ve rojo alrededor de la mordedura de una serpiente. Como ejemplo vale la **digitonina (dos azúcares + digitogenina)**.

Alcaloides.

Son sustancias conocidas desde antiguo por las **propiedades psíquicas** que tienen. Son sustancias muy distintas aunque la mayoría son glucósidos, con la generalidad de tener **grupos amino** y ser básicos o álcalis, de donde deriva el nombre.

Pigmentos naturales.

Son glucósidos cuyo aglucón presenta varios **enlaces conjugados** capaces de absorber y emitir radiación. También participan en el juego de señales de atracción y repulsión entre los distintos seres de un ecosistema. Abundan los anillos bencénicos y pueden estar unidos a uno o dos restos glucídicos. Destacan la **purpurina**, el **indicán** y los **taninos**. Estos últimos se utilizan para curtir pieles por su propiedad de **precipitar** las proteínas, evitando así su degradación y el mal olor que producen, además de mejorar la conservación de la piel. Esta cualidad se utiliza para combatir las diarreas, precipitando las proteínas y haciendo una fase sólida. Naturalmente se encuentran en las cortezas de los árboles y en las hojas marrones, además de dar color al vino tinto. Los taninos son buenos antioxidantes porque tienen varios pares redox; ésta es la razón de que se recomiende una copa de buen vino tinto (el barato tiene pocos de éstos) al día, dada su capacidad para eliminar radicales libres y, por tanto, reducir la probabilidad de cáncer.

S-heterósidos.

Éstos son pocos y poco importantes. Suelen derivar de la glucosa.

N-heterósidos.

Son glucósidos extremadamente importantes, si no los que más. **Todos los nucleósidos** componentes de los ácidos nucleicos son N-heterósidos, en los que el aglucón es la base nitrogenada y el azúcar es la ribosa o la 2'-desoxirribosa. El aglucón puede ser también un residuo aminado de una cadena polipeptídica, en cuyo caso sería más correcto hablar de glucoproteínas, que se tratará más adelante. Todas las proteínas extracelulares son de este tipo.

Polisacáridos.

Son polímeros de hasta **millones** de restos de azúcar con estructura, propiedades y fines muy variados, pero fabricados según un mismo método muy sencillo y repetitivo, consistente en la **unión** de los monosacáridos constituyentes mediante enlaces **O-glucosídicos**. La repetición sistemática de un enlace químico para formar un polímero se da muchas veces en la Naturaleza. En estos polímeros se cambia la terminación -osa por -ana, pero se utiliza más el nombre no sistemático.

Clasificación de los polisacáridos.

Según su origen:

- **Vegetal:** Fitopolisacáridos.
- **Animal:** Zoopolisacáridos.
- **Bacteriano:** Bacteriopolisacáridos.
- **Fúngico:** Micropolisacáridos.

Según su papel fisiológico.

- **De sostén:** Celulosa.
- **De cemento:** Gomas, mucílagos, pectinas.
- **De reserva:** Almidón, glucógeno.
- **Inmunitario:** Bacteriopolisacáridos.

Según su estructura.

- **Homopolisacáridos** compuestos sólo por un tipo de azúcar:
- **Hexosas:** Glucanas.
- **Pentosas:** Arabinas, xilanas.
- **Aminosas** compuestas de azúcares aminados: Quitina.
- **Derivados ácidos** de azúcares: Pectinas.
- **Heteropolisacáridos** en los que intervienen más de una clase de azúcares:
- **Hemicelulosas.**
- **Gomas.**
- **Mucílagos.**
- **Mucopolisacáridos.**

Características químicas de los polisacáridos.

Los polisacáridos son **químicamente sencillos**, ya que se componen de una serie limitada de monómeros unidos siempre por un enlace O-glucosídico. No todos los azúcares se encuentran naturalmente formando parte de polisacáridos; los más corrientes son:

- **Hexosas:** Glucosa, galactosa, manosa y fructosa.
- **Pentosas:** Xilosa, arabinosa y alguna vez L-arabinosa.
- **6-desoxiazúcares:** L-fucosa y L-ramnosa, que además son raros por pertenecer a la serie L.
- **Ácidos urónicos:** Ácidos glucurónico, galacturónico, manurónico y L-gulurónico, que aparecen muchas veces en los polisacáridos.

En las moléculas enormemente largas que se forman, suele haber un **error de unión** cada 700 restos, aproximadamente. Esto puede ser debido a un fallo enzimático, o a una enzima equivocada, sobre todo en los polisacáridos destinados a la reserva, dado su elevado índice de síntesis y degradación constante. Como ejemplo de esto último sirva que el glucógeno almacenado en el hígado puede llegar a aumentar el peso un 15% después de una comida, pero ese aumento se reduce a niveles ínfimos antes de comer, con lo que se sintetiza y degrada muchas veces y muy rápido en un solo día. Cuando ocurre un error que se hace irreconocible para el sistema de degradación, se hace imposible eliminarlo y puede resultar en una situación patológica.

Determinación de la estructura de un polisacárido.

En principio, y en determinadas situaciones, se podría realizar un proceso análogo al de la determinación de la estructura de un oligosacárido, pero realmente es complicado por la semejanza entre los distintos azúcares y porque se necesita incluir la determinación de la **conformación espacial**, dadas las enormes dimensiones de estas moléculas, visibles al microscopio óptico en determinados casos.

Para la determinación del tipo de enlace se procede a metilar todo el azúcar y luego a hidrolizarlo en sus distintos componentes. De las proporciones entre las distintas formas metiladas y con suerte y experiencia se puede deducir el tipo de enlace principal, la frecuencia de las ramificaciones y con qué enlace se unen a la cadena principal, así como la longitud aproximada de cada rama. Los extremos de un polisacárido pueden ser reductores o no reductores según tenga el último resto su carbono anomérico libre o no.

La determinación de la configuración espacial se lleva a cabo mediante técnicas físicas iguales o muy parecidas a las utilizadas para el caso de moléculas muy grandes como las proteínas, tales como cristalografía de rayos X y espectrometría.

Almidón.

Es una **glucana** compleja formada por dos componentes distintos: **amilosa** (25%), de estructura **lineal**, y **amilopectina** (75%), **ramificada**; las proporciones dependen de la especie concreta. Es el **polisacárido de reserva más ampliamente utilizado en el reino vegetal** y forma agregados tan grandes que se pueden ver con el microscopio óptico como gránulos de entre 3 y 100 micras. Los dos componentes se pueden separar en disolución acuosa y en disolventes orgánicos, en los que precipita la amilosa y queda disuelta la amilopectina. La amilosa se purifica luego por recristalización en butanol.

Estructura de la amilosa.

Polímero **lineal** de hasta 4000 monómeros de glucosa unidos mediante enlaces O-glucosídicos (**1!4**). Dada la especial geometría del enlace y la conformación en silla de los restos de glucosa, la molécula adquiere una **estructura helicoidal dextrógira en la que hay 6 ó 7 restos de glucosa por cada paso de vuelta**. La repetición de estructuras en hélice o en fibra es una constante en las moléculas naturales. En la cadena puede haber enlaces erróneos en (1!3), (1!4) y (1!6) con cierta frecuencia.

La molécula es estable en disolución acuosa, y puede **desnaturalizarse** por calor. La renaturalización puede ocurrir de dos modos según sea rápido o lento el enfriamiento: en el primer caso se generan geles en los que las cadenas de amilosa están entrecruzadas más o menos al azar y entre las que se establecen pocos enlaces de

hidrógeno; o pueden formarse micelas con aspecto mucho más granulado en el segundo caso, en los que las cadenas de amilosa se alinean unas respecto a las otras y se estabiliza la estructura mediante numerosos enlaces de hidrógeno. Este fenómeno se conoce como **retrogradación**, y se explota industrialmente en la fabricación de aditivos gelificantes y que dan consistencia a los alimentos, y de geles propiamente dichos.

La amilosa **interacciona con el yodo** formando un complejo de coordinación de color azul intenso, que es la base del reactivo de lugol para detectar almidón. El complejo se crea porque los yoduros encajan en el hueco central que deja la hélice de amilosa, y se establecen interacciones con los grupos libres de la cadena. Esta interacción se puede revertir por calor al perder la amilosa la conformación helicoidal.

Estructura de la amilopectina.

En principio se podría partir teóricamente de una molécula de amilosa a la que se le añaden **ramas cada 20 ó 23 restos mediante enlaces (1!6)**. De este modo hay un solo extremo reductor y **muchos no reductores**. Según los últimos modelos, la estructura de cada rama se parecería a la de la molécula en su conjunto pero a menor escala (19–26 restos), **sin un patrón aparente de ramificación**, aunque también hay otras representaciones posibles. Esto permitiría un mejor aprovechamiento del espacio para almacenar más moléculas de glucosa.

La presencia de las ramas imposibilita la adquisición de una estructura helicoidal, por lo que la amilopectina no presenta el complejo de coordinación con yodo más que muy levemente (una interacción cada 19–22 restos) y de color rojo teja. Además, **no** presenta el fenómeno de la **retrogradación** porque la estructura no es tan regular como la de la amilosa e imposibilita el ordenamiento en micelas.

La hidrólisis parcial de la amilopectina produce varias moléculas: glucosa, maltosa, maltotriosa, isomaltosa, panosa ($\text{Glc}(1!6)\text{Glc}(1!4)\text{Glc}$), y otras.

Se pueden dar varios fallos como enlaces (1!3) y, muy raramente, ésteres con fosfato en posición 6 que son más frecuentes en otros azúcares.

Enzimas amilolíticas.

Tienen una importancia crucial para los animales, ya que una de las principales **fuentes de energía** proviene del almidón acumulado en los vegetales. En los mamíferos hay varias familias de enzimas que actúan **secuencialmente** sobre el almidón, principalmente presentes en la saliva y los jugos pancreáticos secretados al duodeno.

–**amilasas**.

Son enzimas **(1!4) –D–glucana glucanohidrolasa**, es decir, rompen glucanas con este enlace y obtienen glucanas más pequeñas. Esta está en la saliva y en el jugo pancreático. El mecanismo de acción es la hidrólisis del enlace O–glucosídico, pero añadiendo siempre el átomo de oxígeno **en el carbono anomérico** y en configuración . Es una **metaloenzima** que necesita un catión calcio para mantener su estructura tridimensional, y así mantener su función. La falta de calcio da problemas patológicos precisamente por esta cualidad. Se utiliza como marcador bioquímico en cánceres de páncreas, en los que sintetiza en grandes cantidades.

Esta enzima corta las cadenas de glucosa **desde dentro**, es decir, es una **endoamilasa**. Los productos de la amilosa son glucanas de 6 restos de glucosa, es decir, que corta **cada paso de vuelta**. Algo parecido ocurre con la amilopectina, pero en este caso lo único que puede hacer es podar la molécula hasta que la cercanía de una ramificación (hasta 6–8 restos antes) impida seguir cortándola. El producto de la poda se llama **dextrina**.

–**amilasas.**

A pesar del nombre, estas enzimas **no** reconocen los enlaces glucosídicos en configuración . Éstas son **(1!4) –D–glucana maltohidrolasas**, cuyo sustrato es el producto de las enzimas anteriores, y que liberan **maltosa** como producto. El mecanismo de la reacción es parecido al de las anteriores, pero con la salvedad de que la maltosa se libera con su carbono anomérico libre en **configuración** (inversión de Wolden) a pesar de que la glucana de partida tiene enlaces en conformación , de ahí el nombre. Una diferencia importante respecto las anteriores es que estas enzimas comienzan a cortar **siempre** por los extremos **no reductores**, aunque no liberen unidades individuales de glucosa. Cuando el sustrato es la dextrina, esta enzima puede cortar hasta 2 ó 3 restos antes de la ramificación, dejando una molécula bastante más podada y llamada **dextrina límite**. La maltosa producida por esta enzima es directamente asimilable por las disacaridasas presentes en las paredes del intestino delgado.

Las dextrinas, tanto límite como no, se utilizan en la industria alimentaria como aditivo de alimentos, particularmente los llamados energizantes, ya que se prefieren hoy día a las pastillas de glucosa pura a la hora de tener una reserva rápida de hidratos de carbono metabolizables. El problema que provocan esas pastillas es la desproporcionada y violenta liberación de insulina por parte del páncreas, al detectar enormes cantidades de glucosa en la sangre. Evidentemente, no hace más que cumplir con su misión, pero la insulina es una hormona que regula muchas otras facetas del metabolismo, y en tales cantidades provoca efectos secundarios graves. Las dextrinas permiten mantener un alto índice de glucosa en la sangre, más rápida de asimilar que el almidón al estar parcialmente digerida, pero la van liberando poco a poco y no de golpe, con lo que se evita el rebote de insulina.

Enzimas desramificantes.

Es un grupo más **heterogéneo** que los anteriores, en el que todas las enzimas tienen la particularidad de **eliminar** las ramificaciones en **(1!6)** para dejar sólo productos asimilables por las otras dos familias de enzimas.

Algunas enzimas representativas de este grupo son:

- **Enzima R:** Elimina las ramificaciones de la amilopectina y de las dextrinas límite.
- **Isoamilasa:** Rompe amilopectina y glucógeno (ver más adelante).
- **Pululanasa:** Rompe amilopectina y glucógeno, y debe el nombre al hongo *Pululana pululans*.

Glucógeno.

Es el **polisacárido de reserva más importante en animales superiores**, con funciones análogas a las del almidón en los vegetales. Se almacena en el **hígado** y, sobre todo, en los **músculos**, donde sufre una elevada tasa de metabolismo, tanto de síntesis como de degradación al utilizarse como reserva energética a corto plazo. Es una **glucana** y tiene propiedades y estructura parecidas a las de la amilopectina, pero con las ramificaciones **mucho más apretadas**, cada 10 ó 12 restos de glucosa. Esto optimiza el almacenamiento de azúcares, al ser mucho más compacto que el almidón (llega a tener millones de daltones de masa molecular), e imposibilita la formación de complejos con yodo.

Los errores en la estructura de los enlaces del glucógeno son mucho más escasos y de menor importancia que los del almidón, ya que si llega a producirse un error grave, lo más probable es que se **acabe con la vida del individuo**. Por esto **nunca** se ven enlaces en configuración fuera de cuadros patológicos graves, únicamente algunos enlaces (1!3), que hidrolizado da un disacárido llamado nigerosa ($\text{Glc}(1!3) \text{Glc}$), dos enlaces (1!6) consecutivos, que generan al hidrolizarse un resto de isomaltotriosa ($\text{Glc}(1!6) \text{Glc}(1!6) \text{Glc}$), o la inclusión de fructosa en lugar de glucosa.

La degradación del glucógeno puede darse por las enzimas amilolíticas, si es parte del alimento ingerido, o gracias a la **glucógeno fosforilasa** hepática, que degrada el glucógeno por los extremos no reductores mediante una **fosforólisis**, liberando moléculas de glucosa-6-fosfato para su inclusión directa en las vías catabólicas a través de la vía glucolítica.

Celulosa.

Es el **polisacárido estructural más importante** de lejos, utilizado en el reino **vegetal**. Representa la **mayor proporción de carbono fijado en la Naturaleza**, y por tanto es también el polisacárido más abundante, evidentemente. Es una **glucana lineal** de entre 3000 y 15000 monómeros, en la que los restos de glucosa se unen mediante enlaces **(1!4)**. Esta conformación del enlace glucosídico, en principio irrelevante, es la causa de las propiedades tan radicalmente opuestas a las del almidón o el glucógeno, ambos con enlaces tipo .

La geometría del enlace provoca que cada resto de glucosa esté **totalmente girado 180°** uno respecto al otro, lo que posibilita el acercamiento del oxígeno del heterociclo al hidroxilo en C3 del resto siguiente, y del hidroxilo en C2 al que está en C6 también del siguiente resto. Esta configuración espacial estabiliza la estructura **impidiendo el libre giro** mediante la formación de **puentes de hidrógeno** entre los átomos o grupos anteriormente mencionados –Un puente de hidrógeno es exactamente igual a un enlace de hidrógeno, pero entre átomos **dentro** de una misma molécula–, aunque mucho más frecuentes entre O y C3 que entre C2 y C6, con lo que se genera una **fibra lineal** altamente resistente a la torsión y a la tensión, más que una proteína fibrosa, y que además es **poco higroscópica** (para un azúcar) porque muchos de sus grupos polares están ya estableciendo enlaces que **no** son con el agua. Por esto **no es soluble**. Estas moléculas tienen además la capacidad de **apilarse** unas sobre las otras siguiendo un determinado orden, formando una estructura **cristalina** estabilizada por numerosos **enlaces de hidrógeno** y que pertenece al sistema triclinico. Este apilamiento de moléculas se llama microfibrilla, que vueltas a apilar forman una fibrilla de celulosa, y a su vez pueden asociarse para dar fibras mayores. Las microfibrillas contienen celulosa casi pura y fácilmente extraíble, como en el algodón.

Sin embargo, la celulosa no se presenta pura en los árboles; todo el mundo sabe que la madera se hincha cuando se moja, lo que sería contrario a la estructura cristalina de la celulosa porque indica que interacciona con agua. **En la madera** hay partes **amorfas** en las fibras de celulosa, a distancias fijas y más o menos constantes, en las que cada microfibrilla está más o menos dispuesta al azar, con lo que es capaz de **perder su conformación** en función de las condiciones ambientales para evitar una rotura en caso de grandes fuerzas.

La estructura de la celulosa es tan estable químicamente, que hacen falta tratamientos muy **violentos** para degradarla o hacerla reaccionar. Las únicas enzimas celulolíticas (**–glucosidasas**) capaces de degradar enlaces glucosídicos Glc(1!4) se encuentran en determinados microorganismos, la mayoría de ellos simbiontes en el tracto intestinal de los animales herbívoros y de los insectos xilófagos. La industria papelera, sin embargo, necesita cantidades enormes de energía y reactivos muy potentes para romper la celulosa y fabricar papel, que una vez utilizados son de muy difícil eliminación y control.

Los derivados más importantes de la celulosa son sus **éteres** y **ésteres**, reacciones ambas típicas de los azúcares. Sin embargo, como la mayoría de los radicales se encuentran formando enlaces, los ésteres se suelen dar en C6 y los éteres en C2, que son los carbonos más accesibles. Si se hace reaccionar con ácido nítrico en determinadas proporciones se producen nitrocelulosas, que se utilizan como explosivos, combustibles de alto grado, plásticos, lacas, adhesivos, etc.; la reacción con ácido acético anhidro en diferentes proporciones, da plásticos, películas (acetatos de transparencias) y rayón. Los éteres metilados de celulosa generan estabilizantes de alimentos.

Quitina.

Uno de los pocos **polisacáridos estructurales del reino animal** y el más abundante en el reino de los

hongos, donde cumple las mismas funciones que la celulosa. Es un polímero de **2-acetamido-2-desoxiglucopiranosido- (1!4)**, también llamado **N-acetilglucosamina (NAGA)**, que a veces también se da con **galactosa (NAGalA)**. Es el **polisacárido aminado más grande y abundante**, de estructura análoga a la de la celulosa aunque mucho **más duro y resistente**, y está presente en el exoesqueleto de artrópodos.

La quitina es **insoluble** en agua y disolventes orgánicos, por lo que prácticamente no hay nada capaz de destruirla, salvo ácidos muy fuertes o la enzima **quitinasa**, **extremadamente rara** y encontrada sólo en un grupo muy reducido de microorganismos.

Otras glucanas.

Liquenina.

Polímero con **enlaces alternados (1!3) y (1!4)**, presente en **líquenes** y con funciones análogas a la de la celulosa en plantas. También se encuentra en algunas plantas.

Dextranas.

Polímero con enlaces **(1!6) y ramificado** mediante enlaces (1!2), (1!3) y (1!4). Presente en **bacterias** como **reserva de glucosa**. Industrialmente es importante por su uso en la fabricación de plasma sintético, dado que es inerte para los animales, y sobre todo en la fabricación de Sephadex, que es un gel artificial en la que la malla densa de dextrana tiene controlado el tamaño del poro, lo que es clave para separar con mucha precisión macromoléculas de distinto peso en una cromatografía de exclusión molecular. Tiene un poder analítico muy grande y es muy utilizado en el laboratorio.

Hay otros homopolisacáridos, tanto estructurales como de reserva que no están constituidos por restos de glucosa.

Galactanas.

Polisacáridos formados por la unión de moléculas de **galactosa**. Son bastante escasos porque **la galactosa no es muy corriente**. El más importante por abundancia es el **agar-agar**, formado por una mezcla de dos tipos de moléculas: **agarosa lineal** y **agaropectina ramificada**, de modo semejante al almidón. Es un polisacárido **estructural en algas** con funciones análogas a las de la celulosa en plantas superiores, utilizado industrialmente en la fabricación de geles para diversos usos como gelificante y estabilizante de la forma de los alimentos para dar consistencia en flanes y yogures, y en el laboratorio como el cultivo ideal de microorganismos, porque es altamente higroscópico y retiene bien los nutrientes del medio.

La **agarosa** repite numerosas veces el oligosacárido fundamental cuya fórmula es **-D-galactopiranosil(1!4)- -L-3,6-anhidrogalactopiranosido(1!3)**. La presencia de un azúcar raro de la serie L, que además tiene un éter interno entre los carbonos 3 y 6, no debería permitir la inclusión de la agarosa en el grupo de los homopolisacáridos, pero no hay que perder de vista que es químicamente un derivado de la galactosa. La agarosa está **muy sulfatada**, habiendo muchos restos de sulfato esterificados en **C6**, que le da la gran capacidad de **acumular agua**, y hay que mencionar que los **enlaces alternados (1!4)-(1!3)** son muy corrientes entre los polisacáridos junto con la sulfatación. La molécula lineal adquiere una conformación en el espacio de **doble hélice con tres restos de azúcar por vuelta**, pero **se puede desnaturalizar a 100 °C y renaturalizar de diversos modos** hasta obtener un **gel** ultrapuro con el tamaño de poro buscado, ampliamente utilizado en el laboratorio para realizar cromatografías de exclusión y electroforesis de ácidos nucleicos. La doble hélice de la agarosa, así como muchas de las estructuras tridimensionales de los polisacáridos que se están descubriendo últimamente recuerdan mucho a las estructuras secundarias de las proteínas, y no hacen más que abundar en que las estructuras en la Naturaleza se

repiten más o menos iguales, pero con sustancias muy diferentes. Hay que mencionar que es muy difícil estudiar la estructura tridimensional de los polisacáridos, además de su composición, porque los azúcares **se parecen** endiabladamente los unos a los otros.

La **agarpectina** es una sucesión de **-D-galactopiranosido(1!4)**, en la que de vez en cuando se añade una rama de la misma composición, pero mediante un **punte** con un resto de **-L-3,6-anhidrogallactopiranosido(1!3)**. También hay sulfatos en la agarpectina, pero muchos menos que en la agarosa.

Mananas.

Junto con el agar son el segundo **polímero estructural** en importancia en **algas**. Las hay de muchos tipos, pero las más corrientes son las unidas con **enlaces (1!4)**. Tiene propiedades parecidas al agar. El carácter **estructural o de almacenamiento** de un polisacárido lo da que el enlace glucosídico esté en **trans o en cis** entre los distintos restos de azúcar, más que si la conformación es **o** , ya que el hecho de estar en **trans obliga** a los restos a disponerse **alternativamente girados 180°** unos respecto de otros, de modo parecido a como se disponen los restos de glucosa en la celulosa.

Fructanas.

Un ejemplo es la **inulina**, que es un polímero de **-D-fructofuranósido(1!2)**, utilizado como **reserva** (cis) en el bulbo de las plantas liláceas, de donde se obtiene. Se hidroliza muy fácilmente en medio ácido y es muy soluble en agua, formando una **suspensión turbia** que se utiliza industrialmente para dar el aspecto deseado a las bebidas refrescantes de piña, naranja y limón. Como uso clínico se utiliza para ver la capacidad de filtrado del riñón, porque la inulina no pasa por los túbulo renales.

Poliurónidos.

Homopolisacáridos formados por unidades de **ácido urónicos**, generalmente **estructurales** y encargados de dar consistencia porque son **muy resistentes**. Tienen carga neta **negativa** a pH fisiológico, por lo que se estabilizan **quelando cationes divalentes** como Ca^{2+} o Mg^{2+} .

Pectinas.

Formadas por la unión de unidades de **ácido -D-galacturónico(1!4)**; aquí se ve un polímero con enlaces , pero que es **estructural** porque está en trans respecto a resto siguiente. Está presente en **frutos** y es éste y no la celulosa el polisacárido que les da la **consistencia** más o menos dura. Es importante desde el punto de vista comercial porque durante la maduración las enzimas **pectinasas (-D-gallacturonidasas)** la van degradando y haciendo que la fruta parezca pocha e invendible, por eso es necesario controlar o regular la expresión de la enzima mediante ingeniería genética para ralentizar este proceso, y vender la fruta como transgénica. En la industria de los aditivos, se utilizan tanto las pectinas como las pectinasas para dar o quitar consistencia a los alimentos derivados de frutas, como las mermeladas.

Ácidos algínicos

Formadas por la sucesión de **ácido -D-manurónico(1!4)**. Son polímeros **estructurales en las algas marrones y frutos**, con la particularidad de ser **repentinamente solubles a 100 °C**, formando una suspensión turbia. Esta cualidad se aprovecha industrialmente para dar la consistencia a las sopas de sobre, de modo que lo parezcan, y para dar el sabor a carne se utiliza glutamato sódico y tenemos un plato del día Knorr o cerdo agridulce en el chino de la esquina. Además se puede desecar y prensar y así no se estropea y se puede llevar y transportar fácilmente.

Los polisacáridos **estructurales** utilizan enlaces glucosídicos en trans porque disponen unos restos respecto a los otros, de modo que se pueden formar **fibras** capaces de **apilarse** unas sobre las otras y formar estructuras fuertes y estables, de un modo parecido a como lo hace la celulosa. Los **poliurónidos** establecen el enlace de tal modo que los restos de cada polímero se apilan unos sobre otros **exponiendo al exterior los grupos cargados en C6**. Esta disposición permite la **multimerización** de las moléculas de poliurónido mediante el establecimiento de **enlaces de coordinación con cationes divalentes** como los mencionados anteriormente. La estructura resultante es **muy dura** y funciona naturalmente como una **cadena de intercambio de iones**.

Heteropolisacáridos.

Son largas cadenas de **azúcares distintos**, con muy diversas funciones que suelen tener función estructural o funcional, **nunca de reserva**.

Heteropolisacáridos de origen vegetal.

Son muchos y de muchos tipos de azúcar distintos, lo que no es más que un exponente del complejo uso que hacen los vegetales de los azúcares. Suelan asociarse con la celulosa para formar las **estructuras leñosas** de los árboles y los diversos tejidos de sostén, o también formar **resinas o gomas** como la arábica de poca consistencia.

Heteropolisacáridos de azúcares neutros.

- **Glucosaminoglucanas (hemicelulosas)**, que son parte importante de la madera.
- **Galactomanoglucanas** presentes en el endosperma de semillas.
- **Arabinogalactoglucanas** que son una parte de la hemicelulosa de coníferas.
- **Arabinoxiloglucanas** que son una parte de la hemicelulosa en gramíneas.

Heteropolisacáridos con ácidos urónicos.

- **Goma arábica**, producida por determinadas especies de acacia. Es soluble en agua, dando una solución viscosa adhesiva que contiene Ca^{2+} , Mg^{2+} y K^{+} . Se compone de L-Ara, L-ramnosa, D-Gal y ácido D-glucurónico.
- **Goma de tragacanto**, producida por árboles del género *Astragalus*, con partes solubles e insolubles en agua. Contiene L-Ara, L-fucosa, D-Xyl y ácido D-galacturónico.

Heteropolisacáridos de origen animal.

Tienen una importancia vital en la vida de los animales, pues son el **componente estructural más importante del tejido conjuntivo no óseo** junto con el colágeno, desde la resistencia de los tendones, pasando por los cartílagos hasta llegar al líquido sinovial. Su estructura básica, que es la que se repite, consiste en la **condensación** de una **hexosamina (2-amino-2-desoxiosa)** mediante un enlace **(1!4)** con un **ácido hexurónico**. Este dímero fundamental se une a otro mediante un enlace **(1!3)**, y suele estar **sulfatada** en diferentes sitios. El polímero entero se nombra **glucosaminoglucuronoglucano**, pero también reciben el nombre más corriente de **mucopolisacárido**, precisamente porque se extrajeron del tejido conjuntivo. En la matriz extracelular sirven de **apoyo y anclaje** de diversas **proteínas estructurales**, tales como el colágeno y la elastina, y forman los **proteoglucanos** en estado nativo; se utilizan como **lubricantes** en las articulaciones; ejercen el papel de **fijador de cationes**; actúan en el **reconocimiento y la comunicación celular**; influyen en los procesos de **regeneración** de la matriz extracelular, como la cicatrización; y actúan como **moléculas intercambiadoras de iones**. Llegan a tener tal tamaño que **son antigénicos**, y la falta o mala regulación de su expresión a cualquier nivel, tanto de síntesis como de degradación, origina patologías y síndromes muy graves, como distrofias y retrasos mentales, que en conjunto tienen tal importancia que se les llama **mucopolisacaridosis**. Esto no hace más que recalcar la importancia de estas moléculas.

Ácido hialurónico.

Formado por repeticiones de **-D-NAGA(1!4)- -D-glucurónico(1!3)**. Son moléculas **extremadamente largas y lineales** o muy poco ramificadas, de hasta 25000 restos y de 10 a 12 millones de daltones de peso molecular, que constituyen la **parte fundamental del tejido conjuntivo** y el **lubricante** en las articulaciones (**líquido sinovial**). Este tamaño hace que sean las moléculas vivas **más grandes** que posiblemente existan, máxime cuando se encuentran asociados a proteínas globulares y **acumulan mucha agua de hidratación**. Se degrada con la **hialuronidasa**, que hidroliza el enlace **(1!4)** y rompe de este modo el tejido intersticial. Esta enzima está presente en la cabeza del espermatozoide para romper la cubierta del óvulo y permitir la fecundación, y es utilizada como **factor de difusión** por los animales que inyectan veneno para que éste llegue sin tropiezos a través del tejido conjuntivo hasta la sangre. Clínicamente se usa de un modo análogo en las inyecciones, como aditivo para romper el tejido muscular.

Esta molécula **puede tomar muchas conformaciones diferentes** en el espacio, según las condiciones de presión, temperatura, pH, fuerza iónica, etc. La variedad va desde moléculas aisladas en distintos grados de plegamiento en zigzag, pasando por asociaciones helicoidales estabilizadas por puentes de hidrógeno y una cantidad determinada de iones en cada conformación, incluyendo una especie de copia de la hélice de colágeno (3 residuos por vuelta levógira), e incluso la hélice más rara que puede formar una biomolécula: una doble hélice plectonémica como la del ADN. Esto hace del ácido hialurónico **el mejor lubricante**, porque puede variar sus características de viscosidad según las condiciones de utilización. Esta gran variedad de conformaciones permite en algunos casos que el hialuronato tenga una gran resistencia a la tracción.

Condroitina y condroitín-sulfato.

Se encuentra libre en muy pequeñas cantidades en el tejido conjuntivo, con funciones semejantes al ácido hialurónico, aunque prácticamente nunca actúan como lubricante. Su composición es como la del ácido hialurónico, salvo que se cambia la NAGA por **NAGalA**. La forma sulfatada actúa como **agente quelante de cationes divalentes** como el calcio y el magnesio, y nunca en el tejido intersticial como el anterior.

Hay tres tipos de sulfato, cuya localización es **altamente específica** de tejido y órgano:

- **Condroitín-sulfato A:** El **C4** del ácido glucurónico se encuentra sulfatado. Se encuentra en cartílagos y en el hueso en crecimiento.
- **Condroitín-sulfato C:** El **C6** del ácido glucurónico está sulfatado. Se encuentra en cordón umbilical, los tendones y el cartílago.
- **Condroitín-sulfato B:** Ambas posiciones anteriores están sulfatadas; también se llama **hipersulfatado**.

Dermatán-sulfato.

Hay varios tipos distintos de dermatán-sulfato, pero como regla general se pueden describir con la fórmula **-D-NAGalA(1!4)- -L-idurónico(1!3)** repetido muchas veces. El ácido L-idurónico deriva de la L-idosa (altamente parecida a la D-Glc) y que a veces se sustituye por glucuronato. Se encuentra en los **tendones** y las **válvulas cardíacas**, donde son el componente mayoritario. Está **sulfatado** como el condroitín-sulfato A, y se parece tanto que pueden llegar a confundirse, como de hecho ocurría anteriormente. La gran inmunogenicidad de los heteropolisacáridos obliga a, en el caso de un trasplante, buscar los donantes más parecidos a fin de evitar el rechazo. En nuestro caso el organismo cuyos heteropolisacáridos son más parecidos a los nuestros es el cerdo, para el caso de los trasplantes de corazón.

Queratán-sulfato.

Se encuentra en las partes duras de la córnea, y es característico porque **no tiene derivados ácidos**. Es un

polímero de **-D-galactopiranosil(1!4)- -D-NAGA(1!3)**, y **todos** los C6 se encuentran sulfatados. También hay que buscar la compatibilidad en los transplantes de córnea.

Heparina.

Es el **único mucopolisacárido secretado**, y por tanto es el único verdaderamente **soluble** en agua, no sólo forma suspensiones turbias. Lo secretan los **mastocitos** asociado a proteínas. Estructuralmente tiene una rareza, al presentar un enlace en **cis**, como si fuera un polisacárido de reserva, en lugar del corriente en trans, lo que da la solubilidad y elimina el componente estructural, porque la heparina tiene una misión **funcional**. Además el resto aminado está **sulfatado**, con lo que la heparina es **ácido**

-D-2-sulfatidilamida-2-desoxiglucosil(1!4)- -D-glucurónico(1!3) repetido numerosas veces. El primer resto es como la NAGA, pero en lugar de un radical acetilo tiene un radical sulfatidilo (sulfato; NsulfatidilGA; NSGA), y además puede tener sulfatos en posición **C4**. La heparina no está **nunca** ramificada y es **bastante más corta** que los polisacáridos vistos hasta ahora, para facilitar la solubilidad.

Tiene funciones **anticoagulantes** en animales superiores bien conocidas, y se utiliza clínicamente para eliminar los trombos. Hay muchas **clases** que difieren en la **rapidez** con la que actúan, según tengan más o menos restos, la frecuencia con la que se sustituye el enlace (1-3) en trans por un (1-4) en cis y la cantidad de sulfatación que tenga. Además se conoce que **activa la lipoproteín-lipasa e inhibe la ribonucleasa**. Sin embargo las funciones de la mayoría de los tipos no se conocen todavía.

Proteoglucanos.

Los mucopolisacáridos se asocian fija y específicamente para formar complejos enormemente grandes, según las funciones y el tejido en el que se encuentren, a través de pequeñas proteínas de unión. Además **siempre** se unen a determinados restos de aminoácidos, que pueden ser **hidroxilados**, como la **serina** o la **treonina**, o **aminados** como la **asparagina**, y **siempre** mediante un enlace **O-** o bien **N-glucosídico**. Además siempre se unen de manera **específica** mediante un puente de restos de azúcares concretos:

- **Condroitín- y dermatán-sulfato** se unen siempre a **serina** o **treonina** por el trisacárido **(1!3) Gal(1!3) Gal(1!3) xilopiranososa-O-Ser/Thr**, que se añade después del ácido galacturónico en el caso de la condroitina o el condroitín-sulfato, o bien después del ácido L-idurónico en el caso del dermatán-sulfato. La xilopiranososa es curiosa porque es un azúcar de cinco carbonos, pero se ha ciclado en forma pirano, con lo que no tiene el CH₂OH libre típico de las aldohexopiranosas.
- **Queratán-sulfato** se une a **asparagina** por sencillo **(1!4) NAGA-N-Asn**, es decir, la unión es directa a través del último resto de la cadena del polisacárido.

Los mucopolisacáridos solos o ya combinados, es decir, los proteoglucanos, también interaccionan entre sí y con otras proteínas de forma no covalente, pero siempre son interacciones complejas que dependen del tipo de moléculas que de trate. En el tejido intersticial se forman complejos mediante enlaces de hidrógeno entre el condroitín-sulfato asociado a proteínas y el colágeno, según el **modelo de Matheus**. Las uniones covalentes, independientemente de la función concreta de la molécula final, siguen con variantes el **modelo de Rosenberg** del cartílago de rata, en el que una enormemente larga molécula de ácido hialurónico se asocia a cada número determinado de restos con una proteína de unión y un polipéptido, de modo que queda una estructura en forma de árbol de Navidad o de cepillo. Sobre estas ramas de polipéptido se unen las condroitinas, el dermatán- y el queratán-sulfato mediante los enlaces que se describen arriba, con lo que resulta un cepillo dentro de un cepillo.

Toda la malla formada por estos proteoglucanos constituye la **matriz extracelular**, que no es sólo lo de fuera de las células, sino **el soporte, el anclaje y el medio de comunicación y de reconocimiento intercelular**. Su estructura y disposición espacial ejerce tareas tan importantes como la **regulación del crecimiento y el desarrollo celulares**, que es un campo de investigación muy importante en Biología del Desarrollo. No en

vano, más del 75% de los tumores están relacionados con un fallo en la matriz o con la falta de reconocimiento de los inhibidores del crecimiento por parte de las células porque su receptor está mutado.

Además de en los proteoglucanos, **todas** las proteínas no citoplasmáticas tienen restos de oligosacárido en determinadas posiciones y unidos a los mismos aminoácidos a los que se unen los mucopolisacáridos, es decir, son **glucoproteínas**. Los patrones de unión son parecidos a los de los proteoglucanos:

- **O-derivados:** Los oligosacáridos se unen a **serina** o a **treonina** mediante un enlace **O-glucosídico**, y son de tres tipos: **Gal(1!3) NAGalA-O-Ser**, **Xyl-O-Ser/Thr** o bien **Man-O-Ser/Thr**.
- **N-derivados:** Estos oligosacáridos son más **complicados** y pueden ser de tres tipos: **ricos en manosa**, **complejos** o **híbridos**, según se compongan sólo de manosa en el primer caso; tengan restos de muy distintos azúcares, incluyendo **ácido siálico**, que es **ácido N-acetilneuramínico (NANA)**, y químicamente es una cetnanosa aminada y acetilada en **C5** y ciclada con un puente oxídico (2!6) en el segundo caso; o haya una mezcla más o menos clara de los dos tipos anteriores en el tercer caso. En cualquiera de ellos el **núcleo** es: **Man(1!3) Man*(1!4) NAGA(1!4) NAGA-N-Asn**, con un resto de **manosa** unido en **(1!6)** a la otra manosa señalada.

La mayoría de los receptores tumorales son glucoproteínas, ya que son proteínas asociadas a la membrana (CDxx) o a la matriz extracelular y están todos implicados de algún modo en la comunicación celular.

Heteropolisacáridos bacterianos.

Las bacterias son organismos unicelulares que necesitan **proteger** más su membrana plasmática, que es muy lábil, frente a las agresiones externas que las células de un organismo pluricelular. Por ello se rodean de **paredes duras** y resistentes a la presión, la fuerza iónica y el rozamiento, y estas paredes están constituidas por **peptidoglucanos**. En ellas hay muchas veces **azúcares raros**, que son el blanco de la inmensa mayoría de los antibióticos, pueden estar ramificados y además, como son muy grandes, del tamaño de la propia bacteria, son **inmunogénicos**. Hay muchos tipos y variedades, pero se pueden dividir en dos clases distintas según retengan o no la tinción de Gram: **Gram-** y **Gram+**. Éste es además un criterio taxonómico entre las bacterias porque depende del **contenido en lípidos** de la membrana. El mecanismo más común de acción de los **antibióticos** es inundar el medio con **análogos de los azúcares raros** de las paredes bacterianas, de modo que las enzimas puedan incorporarlos y fabricar una **pared defectuosa** incapaz de sostener la presión osmótica y provocar su lisis.

Gram+.

Son las paredes más sencillas, formadas básicamente por dos componentes.

Mureína.

Polímero del **ácido -D-NAGA(1!4)- -D-NAmurámico(1!4)** repetido de 10 a 70 veces. El ácido NAmurámico (**NAM**) es, químicamente pero **no** fisiológicamente, una NAGA a la que se le ha añadido en posición **C3** un lactato, unido por un enlace éter con el C del lactato. Éste es el esquema básico, obtenido de la pared de *Staphylococcus aureus*, pero hay muchos más, cada uno con ligeras variaciones. Al carboxilo libre del lactato se une mediante un enlace peptídico el siguiente tetrapéptido: **L-Ala-D- -Glu-L-Lys-D-Ala**, en el que la bacteria coloca dos **aminoácidos raros** de la serie D (la serie corriente en los aminoácidos es la L) para evitar la rotura con proteasas normales, y además utiliza un **enlace raro** con el glutamato, porque une el aminoácido siguiente mediante su carboxilo terminal, y no mediante el carboxilo en C1, que es lo corriente. El primer resto también puede ser serina o glicina. Las moléculas de polisacárido así formadas se disponen paralelas entre sí y a la membrana plasmática, y **se unen** para formar una verdadera caja casi indestructible mediante un **pentapéptido de glicina** entre la D-Ala terminal de una de las cadenas y la L-Lys de otra cadena cercana.

Ácidos teicoicos.

Forma una estructura a modo de **base** sobre la que se entrama el peptidoglucano.

Ácidos glicerol teicoicos.

Polímeros de seis a diez unidades del monómero básico formado por la **condensación** de dos moléculas de **glicerol** a través de un enlace **fosfodiéster (1-3)**, a través del que también se unen los monómeros entre sí. Cada glicerol soporta, alternativamente en su **C2**, una **D-Ala** (enlace éster) y un **monosacárido** (o di- o trisacárido) con **azúcares raros** como L-ramnosa (enlace éter).

Ácidos ribitol teicoicos.

Polímeros de seis a diez unidades del monómero básico formado por una molécula de **ribitol**, al que se unen en C2 y C4 los mismos radicales que, alternativamente, se unen a cada molécula de glicerol en el tipo anterior. También se unen entre sí mediante enlaces **fosfodiéster (1-5)**.

Los ácidos teicoicos se pueden **anclar** en la membrana cuando en lugar de unos restos de azúcar tienen un radical **acilo**, que penetra en la bicapa lipídica. Además pueden **unirse** mediante un enlace **éster pirofosfato** a la **mureína**, en el CH₂OH en **C6**, con lo que fijan en cierto modo la pared a la membrana, pero no demasiado para permitir el movimiento de la bacteria y los necesarios cambios de volumen citoplasmáticos para adecuarse a las circunstancias.

Gram-.

La principal diferencia con las anteriores bacterias es que éstas tienen **dos** bicapas lipídicas: una interna que se corresponde con la membrana plasmática, y otra externa. Entre ellas existe un **espacio periplasmático** en el que está la red de mureína, mucho más fina y difusa que la de las Gram+. Además, asociado a la membrana externa por el lado periplasmático hay proteínas hidrofóbicas pequeñas de 57 aminoácidos, que unen la lisina C-terminal a la mureína mediante un enlace amida, y la serina N-terminal con un ácido graso que **se introduce en la membrana externa**, con lo que se fija el peptidoglucano a la membrana externa y no a la plasmática. Además hay proteínas de la cubierta. Por el exterior de la membrana externa se disponen los **antígenos O**, que son las moléculas que reconoce el sistema inmune y el blanco en las pruebas de diagnóstico de enfermedades.

Los antígenos O se dividen en **tres partes**. La parte **externa** es la repetición hasta cincuenta veces del monómero fundamental **Man-ramnosa-Gal**, y al que se une en **C6** de la manosa un **3,6-desoxiazúcar** que puede estar derivado de la glucosa (**paratosa**), la galactosa (**abecuesa**) o la manosa (**tirelosa**). Ésta es la parte más externa, y por tanto es la **responsable de la inmunogenicidad**. La parte **interna** de los antígenos O, que sigue a la parte externa, es un polisacárido corto que tiene los azúcares raros **D-manoheptulosa** (una heptosa) y el **ácido 2-ceto-3-desoxioctanoico (KDO)**, que **no** es fisiológicamente un azúcar, pero sí químicamente. La **base** del antígeno O es una malla de **-N-acilglucosamina*(1!6)- -N-acilglucosamina** unidas mediante enlaces **éster pirofosfato (1-4)**, donde el radical acilo puede ser de 18 ó 20 carbonos y sirve para **anclar** firmemente los antígenos a la membrana externa, pudiendo así la bacteria moverse libremente porque la membrana plasmática no está fija. La parte interna del antígeno se une al **C6** de la primera NacilGA (señalada). Todo lo que hasta ahora se ha venido llamando antígeno O también se puede llamar **lipopolisacárido (LPS)**, y reservar la denominación de antígeno O a la parte externa del LPS.