

# Aspectos fisicoquímicos del funcionamiento celular

Al finalizar esta unidad, el alumno deberá conocer y aplicar los conceptos fundamentales de fisicoquímica a la comprensión de la estructura y comportamiento de las moléculas biológicas en la célula y en su interacción con el ambiente; además, conocerá algunos aspectos médicos de ellos. La unidad se divide en:

- A. Aspectos básicos de fisicoquímica aplicados a la bioquímica.
- B. Agua.
- C. Equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
- D. Aminoácidos y proteínas.
- E. Enzimas y coenzimas.

## A. ASPECTOS BÁSICOS DE FISICOQUÍMICA APLICADOS A LA BIOQUÍMICA

Al finalizar esta subunidad, el alumno conocerá los conceptos básicos de fisicoquímica necesarios para la comprensión de la bioquímica.

En termodinámica, un **sistema** se define como la parte del Universo en estudio. Por lo tanto, un sistema puede ser un tubo de ensayo, una máquina, una planta o el hombre.

El resto del Universo se conoce como **ambiente**. El organismo humano es un sistema **abierto** porque es capaz de intercambiar materia y energía con el medio que lo rodea (ambiente); toma los nutrientes, oxígeno y agua del ambiente; elimina productos de desecho, y genera trabajo y calor.

La primera ley de la termodinámica, o ley de la conservación de la energía, dice que la energía no se crea ni se destruye, sólo se transforma.

$$\Delta U = U_{\text{final}} - U_{\text{inicial}} = q - w \quad (1)$$

Esta expresión matemática muestra que el cambio de energía (pérdida o ganancia) que sufre un sistema ( $\Delta U$ ) corresponde a la diferencia entre el contenido de energía al principio ( $U_{\text{inicial}}$ ) y al término ( $U_{\text{final}}$ ) del estudio.

La segunda relación matemática: ( $\Delta U = q - w$ ) significa que parte de ese cambio de energía se utiliza para

hacer **trabajo (w)** sobre el ambiente y el resto se libera en forma de **calor (q)**. Los procesos en los cuales el sistema libera calor se llaman **exotérmicos** (q con signo negativo por convención), y a los que absorben calor se les llama **endotérmicos** (q con signo positivo).

La medida de este intercambio de calor, liberado o absorbido con el ambiente, se llama **entalpía ( $\Delta H$ )**:

$$\Delta H = q_p \quad (2)$$

donde  $q_p$  se lleva a cabo a presión constante.

La segunda ley de la termodinámica dice que el Universo tiende hacia el máximo desorden. Esta ley provee un criterio para determinar si un proceso es espontáneo. Un proceso espontáneo ocurre en una dirección que aumentaría el desorden del sistema y del ambiente. La medida del desorden del sistema se llama **entropía (S)** y el cambio puede ser en el sentido de aumentar el desorden ( $\Delta S$  con signo positivo) o de disminuir el desorden ( $\Delta S$  con signo negativo).

J. Willard Gibbs (1878) formuló el concepto de **energía libre (G)** que engloba los dos indicadores de espontaneidad de un proceso a temperatura y presión constantes:

$$G = H - TS \quad (3)$$

y los cambios quedarían indicados como:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4)$$

De esta manera, un cambio en la energía libre sería la suma algebraica del cambio de la entalpía y el cambio de la entropía multiplicada por la temperatura ( $^{\circ}\text{K}$ ).

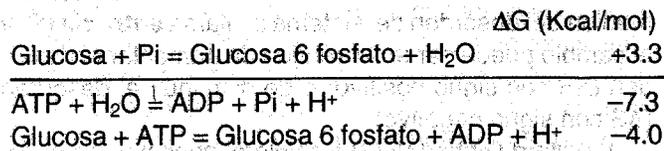
Un proceso con  $\Delta G$  negativo (espontáneo y **exergónico**) puede darse por una disminución en la entalpía (liberación de calor) o por un aumento en la entropía (aumento de desorden). Por el contrario, un proceso **endergónico**, no espontáneo, tiene un  $\Delta G$  positivo, caracterizado por un aumento en la entalpía (absorción de calor) o por una disminución en la entropía.

Cuando el trabajo ( $P\Delta V$ ) es poco importante, como ocurre en los sistemas biológicos, el  $\Delta G$  representa la energía que se emplea para ejercer un trabajo.

En muchos sistemas, entre ellos los biológicos, un valor negativo grande predice que la reacción se puede llevar a cabo de manera espontánea, pero no dice nada acerca de la velocidad del proceso, ni del camino que éste sigue. Por ejemplo, en algunas reacciones químicas, el  $\Delta G$  puede ser negativo, y esto predice que la reacción será espontánea, pero como el camino ocurre a través de un estado energizado (de mayor contenido de energía) de los reactivos, el proceso no se lleva a cabo a menos que se introduzca energía al sistema para que se alcance ese estado energizado (**energía de activación**); entonces, el proceso se realizaría de manera espontánea. La introducción de enzimas para realizar un proceso tiene el efecto de disminuir la energía necesaria para alcanzar ese estado energizado (la energía de activación necesaria es menor debido a la formación del complejo enzima-reactivo).

Una estrategia que se sigue en los sistemas biológicos para lograr que las reacciones no espontáneas, con  $\Delta G$  positivo, se lleven a cabo, consiste en acoplarlas a otras reacciones relacionadas que tengan un  $\Delta G$  muy negativo. De esta manera, en las vías metabólicas las reacciones exergónicas "empujan" o "jalan" a las reacciones endergónicas y desplazan el equilibrio químico. Por ejemplo, la fosforilación de la glucosa por ATP catalizada por la hexocinasa:

Ecuación:



- A.1 Conocerá la primera y segunda leyes de la termodinámica y definirá el concepto de entropía.  
 A.2 Definirá el concepto de energía libre de Gibbs y de energía libre estándar de una reacción.  
 A.3 Definirá las reacciones exergónicas y endergónicas y describirá sus características más importantes.  
 A.4 Analizará la estrategia de las reacciones acopladas. Se sugiere usar como ejemplo una reacción catalizada por una cinasa.

A.5 Definirá los conceptos de energía de activación y de estado energizado de una reacción.

## B. AGUA

Al finalizar esta subunidad, el alumno conocerá las propiedades fisicoquímicas del agua y los conceptos de reacción química, pH, ácido, base y amortiguador.

Uno de los compuestos más abundantes en nuestro planeta es el agua; **en el cuerpo humano ocupa cerca de 70% del peso corporal** y llega hasta 90% en niños recién nacidos. Se cree que fue en los océanos primitivos donde se originaron los primeros indicios de vida. **El agua constituye el medio en el cual se realizan todos los procesos celulares (de hecho podría decirse que la conformación que toman las moléculas dentro de las células depende del agua)**. Es por ello que el agua es una molécula muy importante para sostener la estructura de las células y los organismos.

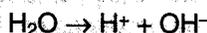
Las características peculiares del agua derivan de su **estructura química particular**, en la cual los **dos hidrógenos** y el **oxígeno** se encuentran formando un tetraedro irregular en el que el oxígeno ocupa el centro y los hidrógenos, junto con los dos orbitales del oxígeno, están dirigidos hacia los vértices. La diferencia de **electronegatividad** entre el oxígeno y los hidrógenos hace que los enlaces entre ellos sean covalentes polares, dando cargas parciales positivas y negativas a la molécula que la constituyen como un **dipolo**. Esta característica permite que exista una fuerza de atracción entre los extremos cargados opuestamente de las moléculas vecinas.

La atracción entre las moléculas de agua permite que se establezcan enlaces débiles llamados **puentes de hidrógeno** que configuran redes transitorias cuya existencia continuada confiere al agua sus propiedades fisicoquímicas características: ser líquida a temperatura ambiente, alto punto de fusión, alto punto de ebullición, elevada tensión superficial, constante dieléctrica, alta capacidad calorífica y baja tensión de vapor.

Todas esas propiedades permiten que el agua desempeñe muy variadas funciones en los seres vivos; por ejemplo, servir como medio universal de solución, de suspensión y de reacción para todas las moléculas o intercambiar cantidades importantes de calor sin mucha variación de su temperatura, lo cual le permite mantener constante la temperatura del organismo y controlarla mediante los fenómenos de vasoconstricción y de sudación. El transporte de sustancias entre los diversos órganos y tejidos del cuerpo humano se hace por el plasma y los líquidos extracelulares, ambos de naturaleza acuosa. Las interacciones del agua con las diversas moléculas permiten el mantenimiento de las estructuras celulares. La presencia de partículas en solución va a modificar las propiedades características del agua y da origen a lo que

se conoce como **propiedades coligativas** de las soluciones (propiedades que dependen del número de partículas en la solución y no de su naturaleza). Entre éstas, la más notable es la aparición de la **presión osmótica**.

Una molécula de agua tiene la capacidad de ceder un **protón** a la molécula vecina y esto ocasiona que aquella molécula que dio su protón quede con una **carga neta negativa** y la molécula de agua que lo acepta quede con una **carga positiva**. Ello indica que el agua se ioniza, ya que actúa como un ácido al donar protones ( $H^+$ ) y como una base al aceptarlos, según la teoría de Brønsted y Lowry. Así, el agua puede encontrarse en dos especies iónicas: el hidronio  $H_3O^+$ , que funcionaría como ácido, y el hidroxilo  $OH^-$ , que es la especie que queda al ceder la molécula de agua su protón, y que funciona como una base, ya que puede aceptar protones. Para facilitar la expresión de la ionización del agua se simplifica así:



A las sustancias que tienen esta capacidad se las llama **anfóteras** o **anfólitos**.

La velocidad de las reacciones químicas depende de la concentración de las moléculas implicadas en ellas, así como de una constante de velocidad de la reacción ( $k$ ), que es una medida indirecta de la capacidad intrínseca de las moléculas para reaccionar entre sí. En la reacción:



la velocidad ( $v$ ) es igual a  $k[A][B]$ .

Como la mayoría de las reacciones son reversibles, existen dos constantes de velocidad, una correspondiente a la reacción directa o  $k_d$  y una correspondiente a la reacción inversa o  $k_i$ . Cuando la velocidad de la reacción directa es igual a la velocidad de la reacción inversa se establece una condición de equilibrio en la que hay una relación particular del producto de las concentraciones de los productos entre el producto de las concentraciones de los reactivos. Esta relación es lo que se conoce como constante de equilibrio (**Keq**) y es igual a  $k_i/k_d$  o  $[C][D]/[A][B]$ . La constante de equilibrio es característica para cada reacción y permite conocer si la reacción es más favorable hacia los productos (a la derecha), en cuyo caso el valor será siempre mayor a la unidad, o más favorable a la aparición de los reactantes (a la izquierda) cuando el valor de la constante será menor a la unidad. Si el valor es igual a uno no hay una tendencia clara en ninguna de las direcciones.

En el caso del agua, la **Keq** tiene un valor de  $1.8 \times 10^{-16}$ , que es mucho menor a la unidad, lo cual indica que la molécula tiende a estar asociada; la concentración del agua sin disociar es tan elevada que puede considerarse constante. Cuando el valor de esta concentra-

ción se multiplica por la **Keq** se obtiene el valor del producto de la concentración de ambos iones  $H^+$  y  $OH^-$ , lo que se conoce como **Kw** o **producto iónico del agua**, donde  $Kw = [H^+][OH^-] = 1 \times 10^{-14}$ . Aquí la concentración de ambos iones es de  $1 \times 10^{-7}$ . A partir de esta constante (**Kw**) se puede deducir el carácter de una solución diluida respecto a su grado de acidez o basicidad; se ha elegido al ion hidronio ( $H_3O^+$ ), simplificado como  $H^+$ , como valor numérico para expresarla. Como las concentraciones que se manejan son tan pequeñas, aun expresadas matemáticamente como submúltiplos de 10 (potencias negativas de 10), su manejo puede resultar "complicado" por lo que se utiliza el logaritmo negativo de base 10 para expresarlo. Esto es lo que se conoce como "p" y referido a la concentración de  $H^+$  se denomina pH. El pH, entonces, corresponde al **logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones**, o sea:

$$pH = -\log [H^+] \text{ o bien } pH = \log 1/[H^+]$$

Nótese que la "p" es minúscula, ya que se trata de una sigla que indica potencial.

Si se considera que el valor de la concentración de protones es de  $1 \times 10^{-7}$ , se tiene que:

$$pH = \log 1/(1 \times 10^{-7}) = \log 1 - \log 1 \times 10^{-7} = 0 - (-7) = 7$$

Es a partir del agua que se define la escala de pH, por lo cual se habla de soluciones **ácidas** cuando tienen valores de concentración de hidrogeniones mayores de  $1 \times 10^{-7}$  o pH menores de 7 y de soluciones **alcalinas** con concentraciones de hidrogeniones menores de  $1 \times 10^{-7}$  y pH mayores a 7.

Como la máxima concentración posible de hidrogeniones en solución acuosa es de 1.0 M, el valor del pH mínimo es 0.0, ya que el  $\log_{10} 1$  es 0. En el otro extremo, cuando la concentración de  $H^+$  es la mínima ( $1 \times 10^{-14}$ ) el pH es de 14. El punto de neutralidad es de  $pH = 7$  o en concentración de  $H^+$  de  $1 \times 10^{-7}$ . El rango de pH para indicar la acidez de una solución va del 0 al 7, mientras que el correspondiente a la basicidad o alcalinidad de una solución va del 7 al 14.

**B.1 Conocerá aquellas propiedades fisicoquímicas del agua que tienen importancia para los seres vivos, su composición, sus enlaces químicos, densidad electrónica, características de dipolo, puentes de hidrógeno, estructura en sus estados físicos y su papel como solvente.**

**B.2 Soluciones acuosas.**

**B.2.1 Definirá qué es una solución y los diferentes tipos de soluciones que existen. Conocerá las soluciones útiles en medicina.**

**B.2.2 Revisará las propiedades coligativas de las**

soluciones (presión osmótica) y su importancia en la medicina.

### B.3 Analizará el concepto de pH.

B.3.1 Definirá lo que es una reacción química y sus componentes. Describirá la ley de acción de masas y definirá la constante de equilibrio y su significado.

B.3.2 Conocerá la reacción de ionización del agua, su constante de equilibrio y el producto iónico del agua.

B.3.3 Conocerá el concepto de pH y establecerá su escala de medición. Aplicará dicho concepto para calcular los valores de pH a partir de la concentración de iones hidronio y de la concentración de  $H^+$  a partir de los valores de pH.

## C. EQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO Y ACIDO-BASE

Al finalizar esta subunidad, el alumno conocerá los conceptos de electrólito, ácido, base y amortiguador; así como la composición de los compartimientos líquidos del organismo, el balance del agua y de los electrólitos.

C.1 Definirá los conceptos de anión, catión, electrólito y conocerá la composición electrolítica de los compartimientos líquidos del organismo.

C.2 Definirá los conceptos de ácido y base, su fuerza, y analizará los cambios del pH de una solución al agregar un ácido o una base explicando el porqué de este fenómeno.

C.3 Analizará el concepto de sistema amortiguador.

C.3.1 Definirá el concepto de amortiguador, de pK y explicará la importancia de los sistemas biológicos de amortiguación.

C.3.2 Aplicará la ecuación de Henderson-Hasselbalch al cálculo del pH y de la concentración de sal o de ácido de diferentes soluciones.

C.3.3 Identificará los sistemas amortiguadores más importantes en los medios intra y extracelular.

C.4 Explicará cómo se regula el pH de los líquidos orgánicos y la participación de los sistemas amortiguadores, el intercambio iónico, así como los mecanismos respiratorios y renales.

C.4.1 Revisará las principales alteraciones del equilibrio ácido-base en el organismo y los mecanismos para su control.

## D. AMINOACIDOS Y PROTEINAS

Al finalizar esta subunidad, el alumno conocerá las características más importantes de los aminoácidos y de las proteínas, así como las funciones de cada uno.

Las **proteínas** tienen un papel fundamental en la formación y mantenimiento de la estructura y función de los organismos vivos. Están formadas por una o varias **cadena polipeptídicas**, cada una de las cuales está constituida por una serie básica de 20 aminoácidos unidos por enlaces tipo amida (**enlaces peptídicos**) en una secuencia específica para cada proteína. La masa molecular de una proteína varía desde cerca de 6 000 (>50 aminoácidos) hasta 1 000 000 Da o más. (Da o Dalton es la unidad de masa atómica y es igual a  $1.6605655 \times 10^{-27}$  kg.)

Las proteínas pueden dividirse, según su composición, en dos grupos principales: **proteínas simples** y **proteínas conjugadas**. Las proteínas simples están constituidas sólo por aminoácidos, mientras que las proteínas conjugadas presentan, además de los aminoácidos, otro componente, que puede ser de diferente naturaleza química y en ciertos casos es llamado **grupo prostético**. Algunos ejemplos de proteínas conjugadas son las **glucoproteínas** (contienen como grupo prostético un azúcar), las **lipoproteínas** (contienen triacilglicéridos, fosfolípidos y colesterol), las **nucleoproteínas** (asociadas a ácidos nucleicos) y las **metaloproteínas** (que pueden unir iones metálicos, sea como tales, o en forma de estructuras complejas, como en el grupo hemo).

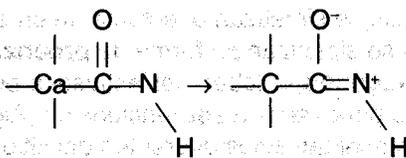
Los **aminoácidos** son compuestos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos que contienen por lo menos un grupo amino y un grupo **carboxilo**. En los aminoácidos biológicamente activos, el grupo amino se encuentra en el átomo de carbono alfa con respecto al grupo carboxilo. Este carbono alfa es un carbono asimétrico (con excepción de la glicina) porque presenta cuatro grupos funcionales diferentes: el grupo amino, el grupo carboxilo, un hidrógeno y una cadena lateral. Existen veinte diferentes aminoácidos como parte de las proteínas, los que pueden clasificarse en función del tipo de cadenas laterales que presentan. Así, tenemos aminoácidos no polares, aminoácidos polares sin carga y aminoácidos polares con carga, la que puede ser negativa o positiva a pH neutro. Todos los aminoácidos (con excepción de la glicina) son ópticamente activos y pertenecen a la serie L en los organismos superiores. Los aminoácidos tienen por lo menos dos grupos ionizables: el grupo **alfa amino** y un **carboxilo**. Cada aminoácido en solución tiene un pH característico en el que no se mueve en un campo eléctrico, es decir, tiene un pH en el que se presenta en forma de ion dipolo o **zwitterion**, donde tanto el grupo alfa amino como el grupo carboxilo se encuentran ionizados y, por lo tanto, tiene el mismo número de cargas positivas y negativas (**punto isoelectrico**). Junto a los grupos ionizables principales, algunos aminoácidos contienen otros grupos que pueden ionizarse: grupos amino, carboxilo, sulfhidrilo, hidroxilo o imidazol. A pH fisiológico, estos grupos pueden estar ionizados y confieren al aminoácido que los contiene una carga que puede ser

positiva o negativa, según sea la naturaleza del grupo ionizado. Las proteínas, como los aminoácidos, se encuentran cargadas en solución; la magnitud de la carga depende del tipo de proteína y del pH. Cada proteína presenta también un punto isoelectrico característico; a pH por arriba del punto isoelectrico presenta una carga negativa, mientras que a pH por abajo del punto isoelectrico tiene una carga positiva.

### Organización estructural de las proteínas

La función de las proteínas sólo puede entenderse en términos de la estructura de la proteína, es decir, de las relaciones tridimensionales entre los átomos que componen las proteínas. Se han descrito cuatro niveles de organización:

1. La **estructura primaria**, que es la secuencia de aminoácidos de su(s) cadena(s) polipeptídica(s), la cual es estabilizada por los enlaces peptídicos.
2. La **estructura secundaria**, que es el arreglo espacial local de los átomos del esqueleto de un polipéptido sin considerar la conformación de sus cadenas laterales. La estructura secundaria es mantenida por puentes de hidrógeno entre el oxígeno y el nitrógeno involucrados en los enlaces peptídicos de aminoácidos colocados uno arriba de otro. El enlace peptídico tiene una estructura plana, rígida, que es consecuencia de interacciones de resonancia que le dan 40% de carácter de doble enlace. Esta estructura es la que le permite establecer **puentes de hidrógeno** (ver la siguiente figura).



Por otro lado, Pauling y Corey también determinaron que los grupos peptídicos asumen una configuración *trans*, es decir, los carbonos alfa sucesivos están en lados opuestos del enlace peptídico que los une.

Pueden existir varios tipos de estructura secundaria; entre ellos destacan dos: la **alfa hélice**, en la que los aminoácidos de la cadena polipeptídica se presentan formando una especie de cilindro orientado a la derecha y la **lámina beta plegada**, en la que los aminoácidos se acomodan de manera paralela o antiparalela uno respecto al otro y se conectan entre sí por puentes de hidrógeno.

3. La **estructura terciaria** se refiere a la estructura tridimensional de un polipéptido entero y está deter-

minada por las estructuras primaria y secundaria. Se forma espontáneamente y depende del tamaño, forma y polaridad de los aminoácidos que forman la proteína, los que interactúan entre sí y con el medio en el que se encuentran. Hay diversos tipos de enlaces que estabilizan esta estructura: enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrofóbicas, los enlaces covalentes disulfuro, etcétera. Por ejemplo, las cadenas peptídicas de las proteínas globulares se organizan en una forma muy compacta en la que los aminoácidos hidrofílicos se encuentran en la superficie externa mientras que los residuos hidrofóbicos permanecen enterrados en el interior de la molécula.

4. La **estructura cuaternaria** es el arreglo espacial de las diversas subunidades polipeptídicas que componen algunas proteínas.

### Desnaturalización

Se dice que una proteína se desnaturaliza cuando pierde sus diversos niveles de organización estructural. Algunos agentes que desnaturalizan las proteínas son: el calor, los pH extremos, los rayos X, la luz UV, o la agitación vigorosa. La desnaturalización es causada por un colapso de la estructura original con la ruptura de los enlaces de hidrógeno, de los enlaces iónicos y de las interacciones hidrofóbicas, sin cambios en la estructura primaria. La desnaturalización va acompañada de la disminución de la solubilidad, cambios en la rotación óptica, pérdida de la función biológica y una mayor susceptibilidad al ataque de las enzimas digestivas. En algunos casos, al eliminar los agentes que causan la desnaturalización, la proteína recupera su conformación original; a este fenómeno se le conoce como **renaturalización**.

Una mezcla de proteínas puede separarse a partir de las diferentes movilidades en un campo eléctrico (electroforesis), por cromatografía de distintos tipos o por su diferente solubilidad.

Las proteínas llevan a cabo diversas funciones. Pueden realizar una función **catalítica** (enzimas), **estructural** (como la colágena y las proteínas contráctiles), de **transporte** (albúmina), **hormonal** (insulina y glucagon), de **toxinas** (veneno de víbora), de **defensa** (anticuerpos) o de **reserva** (ferritina).

#### D.1 Aminoácidos.

- D.1.1 Identificará en la fórmula de un aminoácido los grupos funcionales carboxilo y amino.
- D.1.2 Relacionará las cadenas laterales de los aminoácidos con sus propiedades y los clasificará en grupos.

- D.1.3 Describirá el comportamiento ácido-base de los aminoácidos e identificará los valores de sus pKs y su punto isoeléctrico.
- D.1.4 Identificará la carga eléctrica de los aminoácidos en soluciones de diferentes valores de pH y su comportamiento en un campo eléctrico.
- D.1.5 Conocerá las fórmulas de los aminoácidos presentes en las proteínas.
- D.1.6 Conocerá las funciones de los aminoácidos en los seres vivos.

## D.2 Proteínas.

- D.2.1 Identificará los productos de hidrólisis de las proteínas.
- D.2.2 Clasificará a las proteínas con base en su composición y en su función.
- D.2.3 Conocerá las características más importantes de la unión peptídica. Describirá qué es un péptido y mencionará algunos de los polipéptidos importantes en medicina.
- D.2.4 Describirá los diferentes niveles de organización de las proteínas: estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria y mencionará las fuerzas que las estabilizan.
- D.2.5 Conocerá las características más importantes de cada tipo de proteína (globulares, fibrosas, de reconocimiento, de membrana, etcétera) y relacionará la función de las proteínas con su estructura.
- D.2.6 Analizará los diferentes métodos de purificación de las proteínas y las propiedades de las mismas aprovechadas en cada uno de ellos.
- D.2.7 Conocerá el propósito de estudiar las proteínas en medicina.

## E. ENZIMAS Y COENZIMAS

Al finalizar esta subunidad, el alumno conocerá qué es una enzima y cómo actúa; podrá calcular sus principales parámetros cinéticos y el efecto de algunas moléculas que modifican su acción y describirá ciertas aplicaciones médicas de las enzimas.

Las enzimas son proteínas especializadas de **actividad catalítica**. Algunas de ellas están formadas únicamente de aminoácidos mientras que otras presentan algún otro componente de naturaleza no aminoácida. La parte proteica se denomina **apoenzima**, mientras que la parte no proteica se denomina **coenzima**; cuando se encuentran aisladas, ambas son no funcionales, pero juntas forman una proteína funcional denominada **holoenzima**.

Las coenzimas funcionan a menudo en la transferencia de electrones o de grupos funcionales. Generalmente son derivados de vitaminas, las cuales no pueden ser sintetizadas en las células de los organismos superiores, por lo que deben ser adquiridas en la dieta.

Las enzimas presentan algunas características que las diferencian de los catalizadores químicos, como:

1. **MAYOR VELOCIDAD DE REACCIÓN**, ya que las reacciones catalizadas enzimáticamente alcanzan velocidades de reacción de 10<sup>6</sup> a 10<sup>12</sup> veces mayores que las reacciones no catalizadas y de varios órdenes de magnitud mayor que las catalizadas químicamente.
2. **CONDICIONES DE REACCIÓN MÁS SUAVES**, ya que trabajan a temperaturas relativamente bajas, a presión atmosférica y en condiciones de pH neutro.
3. **MAYOR ESPECIFICIDAD DE REACCIÓN**, ya que presentan una gran selectividad por la identidad de los grupos químicos de sus sustratos y productos, de tal manera que rara vez se obtienen productos colaterales o secundarios.
4. **CAPACIDAD DE REGULACIÓN**, es decir, que sus actividades varían de acuerdo con la concentración de otras moléculas diferentes de sus sustratos. Los mecanismos de regulación incluyen la inhibición, control alostérico, modificación covalente de la enzima y variación en la cantidad de enzima sintetizada.

Las enzimas aceleran las reacciones biológicas al disminuir la **energía de activación** de una reacción dada sin alterar su equilibrio. Su mecanismo de acción consiste en la formación de un complejo entre la enzima y el sustrato (**ES**), el cual realiza la reacción química adecuada y permite la recuperación de la enzima original en el momento en que el complejo enzima-producto se rompe para liberar al producto.

El sustrato se une a la enzima en el **sitio activo**, el cual consiste en un arreglo espacial de algunos aminoácidos de la proteína donde se encuentran generalmente el grupo prostético o la coenzima y que tienen la capacidad de interactuar con el sustrato. Hay algunas enzimas que se sintetizan directamente en su forma activa, otras se sintetizan en forma de **proenzimas** inactivas o **zimógenos** y deben ser activadas por procesos especiales para llegar a ser funcionales. Algunas otras enzimas presentan sitios diferentes del sitio activo donde se asocian moléculas que modulan su actividad. Estas enzimas se conocen como **enzimas alostéricas** y el sitio donde interactúan con el modulador se llama **sitio alostérico**.

La velocidad de las reacciones enzimáticas depende de:

- a) La cantidad o la actividad de la enzima.
- b) La concentración del sustrato.
- c) El pH y la composición de la solución en que se lleve a cabo la reacción.
- d) La temperatura.
- e) La presencia de activadores e inhibidores.

a) **La velocidad con que trabaja una enzima se mide en unidades internacionales (UI)**. Una UI es la canti-

dad de enzima (mg) que convierte un micromol de sustrato por minuto o, más recientemente, en **katales** (kat), que es la cantidad de enzima que convierte un mol de sustrato por segundo. La **actividad específica** de una enzima aislada se expresa en unidades por mg de proteína. La **especificidad** de una enzima define el tipo de estructuras que una enzima puede atacar, dado que una enzima interactúa con su sustrato por un reconocimiento espacial (tridimensional). Si la especificidad es absoluta, la enzima puede actuar sobre un único compuesto, mientras que, si es relativa, puede usar como sustrato varios compuestos relacionados. La **estereoespecificidad** indica que una enzima acepta sólo un cierto estereoisómero (L ó D). Un sustrato puede ser transformado por una o varias reacciones teóricamente posibles catalizadas por diferentes enzimas. Esto es importante en algunos procesos de control metabólico.

- b) *A bajas concentraciones de sustrato la reacción enzimática sigue una **cinética de primer orden**, es decir, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración del sustrato. A altas concentraciones de sustrato, la reacción es de **orden cero**, es decir, la enzima está saturada por su sustrato y, por lo tanto, se encuentra en su velocidad máxima. Cada enzima tiene su característica **constante de Michaelis o  $K_m$** , que define la concentración de sustrato a la que la reacción enzimática alcanza la mitad de la **velocidad máxima**.*
- c) *Cada reacción catalizada enzimáticamente tiene su **pH óptimo**.*
- d) *Cada reacción catalizada enzimáticamente tiene una **temperatura óptima**.*
- e) *La actividad enzimática puede ser modificada positiva o negativamente por algunos compuestos. Los **activadores** aumentan la reacción enzimática propiciando la formación de un sitio activo funcional y a menudo son iones metálicos como  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , etcétera. La activación de las **enzimas alostéricas** que están compuestas de subunidades es de gran importancia en el control de los sistemas multienzimáticos y se realiza generalmente por varias moléculas orgánicas.*

Los **inhibidores** enzimáticos pueden ser de varios tipos; los más importantes son los competitivos y los no competitivos. Los **inhibidores competitivos** interactúan con el sitio activo de la enzima y se parecen al sustrato en su estructura, por lo que compiten con él para unirse al sitio activo. En general, se remueven con un exceso de sustrato. Los **inhibidores no competitivos** reaccionan con otra estructura importante de la molécula enzimática. La inhibición puede ser reversible o irreversible en el caso de que el inhibidor realice un cambio permanente de un grupo funcional de la enzima. El efecto de

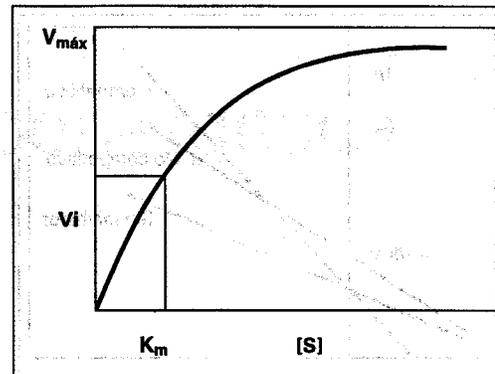


Fig. II.1. Efecto de la concentración del sustrato sobre la velocidad de la reacción enzimática.

un inhibidor no competitivo no puede revertirse por un exceso de sustrato.

El comportamiento cinético de las enzimas, así como el efecto de los diferentes tipos de moléculas sobre la actividad enzimática, puede ser estudiado mediante diversas técnicas cinéticas y gráficas. Así, al graficar la velocidad de la reacción enzimática contra la concentración de sustrato se obtiene una hipérbola rectangular (**fig. II.1**), descrita matemáticamente por la ecuación de Michaelis Menten. Las enzimas alostéricas presentan un comportamiento sigmoidal y los moduladores positivos desplazan la curva hacia la izquierda, mientras que los moduladores negativos hacen más pronunciado el efecto sigmoidal (**fig. II.2**). En la **figura II.3** se observa el efecto de los diversos tipos de inhibidores.

*In vivo*, la mayoría de las enzimas se organiza en **sistemas multienzimáticos**, los cuales se unen a estructuras celulares o están libres en diversos compartimentos celulares y son una forma de hacer más eficiente la acción de las enzimas involucradas en una vía, así como su regulación.

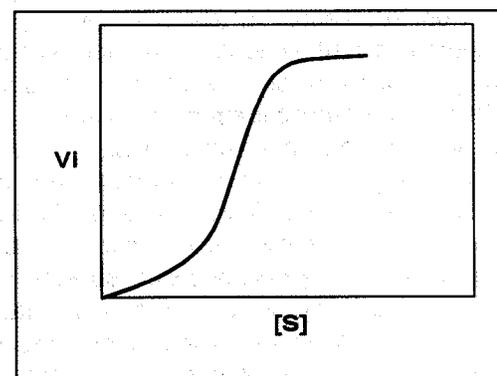


Fig. II.2. Cinética de una enzima alostérica.

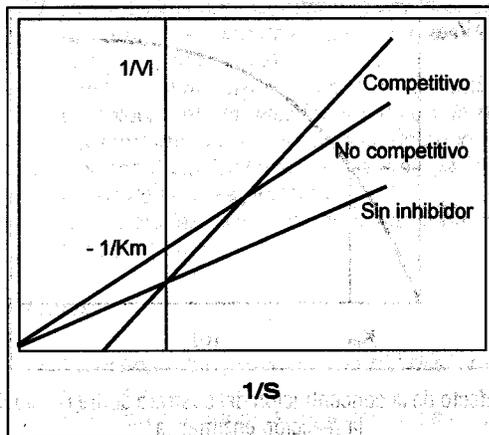


Fig. II.3. Efecto de los inhibidores en la velocidad de una reacción enzimática.

Las enzimas pueden clasificarse en seis grandes grupos según el tipo de reacción que llevan a cabo:

**OXIDORREDUCTASAS.** Transfieren electrones o hidrógenos.

**TRANSFERASAS.** Transfieren grupos funcionales entre dos moléculas.

**HIDROLASAS.** Realizan reacciones de ruptura de enlaces con entrada de la molécula de agua.

**LIASAS.** Realizan reacciones de adición a dobles enlaces y ruptura no hidrolítica del sustrato.

**ISOMERASAS.** Realizan interconversiones de isómeros.

**LIGASAS.** Realizan reacciones de formación de enlaces con gasto de ATP.

### E.1. Características de un sistema enzimático.

E.1.1 Conocerá qué son las enzimas y su clasificación de acuerdo con su función.

- E.1.2 Identificará los componentes de un sistema enzimático.
- E.1.3 Mencionará las coenzimas y cofactores más importantes e identificará el papel de algunas vitaminas en ellos.
- E.1.4 Definirá los conceptos de zimógeno e isoenzima.
- E.1.5 Conocerá el modo de acción de las enzimas y en qué consiste su especificidad.

### E.2. Cinética enzimática.

- E.2.1 Analizará una reacción enzimática para identificar al sustrato, al complejo enzima-sustrato y al producto.
- E.2.2 Definirá lo que es la velocidad de una reacción enzimática y conocerá cómo se calcula su constante de equilibrio; mencionará el significado de dicha constante.
- E.2.3 Analizará la ecuación de Michaelis Menten; describirá sus usos e identificará el significado de los valores de  $V_{max}$  y de  $K_m$ .
- E.2.4 Conocerá las estrategias de control de la actividad de las enzimas.
- E.2.5 Describirá la acción de los inhibidores competitivos y no competitivos y de los moduladores alostéricos sobre la actividad de las enzimas.
- E.2.6 Conocerá el efecto del pH y de la temperatura sobre la actividad enzimática.

### E.3. Aspectos médicos de la enzimología.

- E.3.1 Conocerá que el uso de la determinación de la actividad de algunas enzimas en el diagnóstico contribuye al seguimiento de ciertas enfermedades.
- E.3.2 Describirá la etiología de algunos padecimientos congénitos del metabolismo y las estrategias empleadas en su diagnóstico.
- E.3.3 Describirá el uso de algunas enzimas como reactivos de laboratorio en la medición de algunos metabolitos.