

## SECCION EXTRA-MED

Dr. Pablo Iñiguez

## MODELO CONCEPTUAL PARA EXPLICAR LA ACTIVIDAD ENZIMATICA

Presentado en el Curso de Avances en Gastroenterología, en septiembre de 1987;  
con los auspicios de la Sociedad Dominicana de Gastroenterología

Ante todo, quiero agradecer a la Comisión Organizadora de este estimulante evento científico, el haber incluido el trabajo que voy a presentarles en el programa de labores.

Entiendo que pudo ser objetable la presentación de un tema esencialmente relacionado con la física cuántica en medio de trabajos puramente gastroenterológicos, y puede aducirse además, que para construir un modelo, como expresa el título registrado, debe incluirse la expresión matemática del mismo.

Sin embargo, creo que ambas objeciones pueden ser contestadas satisfactoriamente.

En primer lugar, no existe otra rama de la medicina tan íntimamente ligada a la enzima, como la gastroenterología.

La digestión es, por definición, la hidrólisis enzimática de los alimentos, y si esto fuere poco, bastaría pensar en la increíble multiplicidad de funciones que realiza el hepatocito, gracias a su extraordinario contenido enzimático, para convenir que todo lo referente a la enzima tiene que ser de interés para la gastroenterología.

Debo aclarar que durante cuatro décadas he dedicado mi tiempo de estudio, tanto a la medicina interna y la gastroenterología, por disciplina académica y ejercicio profesional, como al proceso evolutivo de la física cuántica por afición y deleite. Mis libros intitulados "Simplemente un Rayo de Luz" y "Dialéctica del Biocosmos" son productos de esos estudios.

El hecho de mantener esas dos actividades simultáneas hizo posible que tantas interrogantes sin respuestas, me dispusiera a incursionar en terrenos aparentemente distantes de la medicina, pero que ofrecen posibilidades interesantísimas, frente a problemas que hasta ahora no han tenido solución.

En cuanto al título del trabajo, creo que la elaboración

detallada de los diferentes aspectos tratados representa más que una simple hipótesis. Y aunque por razones que se explican en el desarrollo del tema, no ha sido posible estructurar las ecuaciones que le dieran representación matemática a las ideas expuestas, no hay dudas de que por lo menos se ha logrado constituir un modelo conceptual de la actividad enzimática.

Los diferentes aspectos de la acción enzimática que pueden ser explicados por el modelo propuesto, hablan por sí solos.

Las predicciones que se derivan de esta nueva concepción, como ha ocurrido tantas veces, necesitarán quizás futuros adelantos tecnológicos para ser confirmadas. Permítanme pues, presentarles de una manera concisa los fundamentos y las pretensiones de este trabajo, partiendo de datos científicos actualizados y llegando a conclusiones que creo debidamente sustentadas y que podrían ser trascendentes.

"Una enzima (fermento, biocatalizador) es una sustancia química orgánica, producida por la actividad de organismos vivos —plantas, animales y microorganismos— que modifica la velocidad de una reacción sin ser usada y sin aparecer como uno de los productos de la reacción. Casi todas las enzimas son termolábiles. Muchas de las reacciones químicas que ocurren en los tejidos, no sólo son aceleradas por enzimas, sino que ocurrirían a un nivel insignificante o no se producirían en absoluto sin la presencia de la enzima —dicho de manera más concreta, sin la enzima no podría existir la vida, en la forma que la conocemos—.

Aunque realmente las enzimas son siempre producidas por células vivas, pueden ser aisladas de dichas células y realizar sus funciones con absoluta independencia.

Todas las enzimas aisladas hasta ahora son protef-

nas".<sup>1</sup>

La habilidad de un organismo para fabricar una enzima depende de la presencia de un gene en particular.

Las enzimas representan la más amplia clase de proteínas; se conocen cerca de 2,000 diferentes tipos de enzimas, cada una catalizando una diferente reacción química. Su extraordinario poder catalizador es asombrosamente superior al de cualquier sustancia hecha por el hombre y sus funciones son altamente específicas.

Sin embargo, a pesar de su enorme importancia, la actividad enzimática nunca ha sido explicada satisfactoriamente. Según la expresión de Lehninger:<sup>2</sup> "conocer cómo catalizan las enzimas las reacciones químicas es uno de los grandes objetivos de la bioquímica".

Pero la química y la física no pueden mantenerse separadas por más tiempo y yo estoy convencido de que siendo la actividad enzimática un proceso bioquímico, para explicarla es necesario recurrir a la física cuántica.

Algunos avances recientes en la física, como es el caso de la resonancia magnética nuclear, han estremecido desde sus cimientos, conceptos químicos bien establecidos.

Poco tiempo después de que Purcell<sup>3</sup> y Bloch<sup>4</sup> descubrieran simultánea e independientemente la resonancia magnética nuclear (RMN), por lo que recibieron el Premio Nobel de Física del año 1952, fueron introducidos en el comercio los espectrómetros basados en dicha RMN y hoy no se concibe el estudio de la química orgánica sin la ayuda de este método.<sup>5</sup>

Traigo a colación estos hechos, como analogía de lo que pretende este trabajo y de la evidente penetración de la física para resolver problemas químicos, biológicos y de otras ramas de las ciencias.

Es un hecho que la presencia de la enzima produce un aumento del ritmo de una reacción determinada, sin que se altere la cantidad de energía involucrada en la misma. Lo que realmente aumenta es el número de moléculas activadas en dicha reacción.

Tomando como ejemplo de actividad biofísica el mecanismo de transporte a través de una membrana, vemos que la energía metabólica necesaria para la secreción y la absorción en gastroenterología se obtiene de la oxidación de glucosa y ácidos grasos. El phosphato dinucleótido adenin nicotina (NADPH) es fabricado para la síntesis de lípidos en la membrana y el dinucleótido adenin nicotina (NADH) para la síntesis del triphosphato de adenosina (ATP). La dephosphorilación del ATP provee la energía necesaria para conducir las sustancias segregadas desde la mucosa hacia la luz.<sup>6</sup>

Esta acción depende de la presencia de atpasas específicas (kynasas).

En las actividades bioquímicas, los resultados son aun mucho más llamativos. Las reacciones catalizadas adquieren un ritmo entre  $10^8$  y unas  $10^{20}$  veces más rápidas que en ausencia de catálisis. La hidrólisis de úrea sin ureasa mantiene un ritmo de  $3 \times 10^{-10} \text{ S}^{-1}$  con un pH 8.0 y una temperatura de  $20^\circ\text{C}$ , pero en presencia de la ureasa, la reacción adquiere un ritmo de  $3 \times 10^4 \text{ S}^{-1}$  bajo las mismas condiciones.

Esto significa una aceleración de  $10^{14}$ .

Para explicar esta actividad enzimática, se han avanzado diferentes hipótesis.

La enzima ha sido comparada con una superficie que aumenta las oportunidades de interacción entre las diferentes moléculas, pero en ese caso la enzima representaría un objeto extremadamente pasivo.

En 1894, Emil Fischer<sup>7</sup> introdujo el principio de que la molécula del sustrato se ajusta a la región activa de la molécula de la enzima, como la llave a una cerradura, en una relación complementaria. Sus trabajos fueron de la mayor importancia para explicar la especificidad de la acción enzimática, pero el diseño de llave y cerradura es simplemente esquemático.

D.R. Storm y D.E. Koshland JR<sup>8</sup> han postulado que una de las funciones principales de la porción activa en la molécula de la enzima, es producir por "movimiento orbital", la orientación precisa entre el sustrato y el grupo catalítico de la enzima, para obtener el estado de transición requerido por el complejo enzima-sustrato.

Aunque con evidencias experimentales a su favor, este concepto no explica muchos aspectos fundamentales de la actividad enzimática y por otra parte requiere en sí mismo su propia explicación teórica.

Profundizando aun más dentro de las estructuras atómicas de las moléculas involucradas en reacciones catalizadas en sentido general por ácidos y bases, es evidente que el catalizador en algún punto del ciclo catalítico, funciona como un donante o receptor de protones.<sup>9</sup>

Toda partícula cuántica posee la misteriosa dualidad onda-partícula que a veces llega a ser desconcertante.

El protón, como partícula independiente (hidrogenión) se encuentra en cantidades tan reducidas, que indujo a la creación del pH como escala de medición para facilitar las operaciones.

El pH como expresión logarítmica negativa cumple esa finalidad.

Si en el caso de la hidrólisis de úrea en presencia de la

ureasa, tratamos de visualizar el papel de los protones libres, podemos representarlos de dos maneras:

A. Si los consideramos como partículas, aparecerían formando un verdadero dique de contención constituido por masas diseminadas en el ambiente, cuya presencia amortiguaría la oleada de la resonancia electrónica que estamos proponiendo como base de este modelo. Con una masa de 1,836 veces mayor que la masa del electrón y una carga eléctrica opuesta, esos efectos han de ser innegables.

B. Si los tratamos como ondas, encontraríamos una interferencia con las ondas de los electrones en resonancia cuyos efectos pueden medirse por un factor de raíz cuadrada de 2 según el teorema de Fourier.

Con respecto al electrón, me es grato citar a Nick Herbert,<sup>10</sup> en su estimulante libro "Quantum Reality", donde refiere un diálogo sostenido hace más de 30 años entre Freeman Dyson y Richard Feynman. El primero dijo; „el electrón hace lo que se le antoja; va en cualquier dirección, a cualquier velocidad, hacia delante o hacia atrás en el tiempo, tal como le venga en ganas y entonces uno suma las amplitudes y eso nos da la función de la onda”.

“Estás loco”, le respondió Dyson.

Y Herbert agrega: “Pero no lo está”.

En su libro Qed, The Strange Theory of Light and Matter, con que se iniciaron las lecciones dedicadas a la memoria de Alix Mautner, publicado por la Princeton University Press, en 1985, Feynman mantiene la misma actitud con lujo de detalles.

Veamos ahora algunos aspectos de las interacciones de protones y electrones, en la constitución de los átomos y las moléculas.

Cada átomo tratado como onda, representa el resultado de interferencias creadas por las ondas correspondientes a los protones y electrones incluidos en él. Esas interferencias de los respectivos espectros de Fourier deben entremezclarse en interacciones recíprocas que según el teorema de Fourier obedecen a un factor de raíz cuadrada de dos y su eficiencia es inversamente proporcional al cuadrado de las distancias entre los elementos actuantes. Pero desde luego, hay que tomar en consideración otros factores adicionales. el núcleo con su carga eléctrica y su “spin” crea un campo magnético y puede ser considerado como una barra magnética con un eje equivalente al eje del spin (momento magnético nuclear);<sup>11</sup> no pueden olvidarse asimismo las cargas eléctricas opuestas de protones y electrones, el inviolable principio de Pauli y el principio de exclusión que no permite más de un electrón girando en una órbita determinada.

Con respecto a los electrones hay que considerar además:

1. Su número cuántico principal (n) que corresponde a su energía.
2. El número cuántico de su momento angular.<sup>1</sup>
3. El número cuántico magnético ( $m_l$ ) que representa la orientación del momento.

Con  $n=1$ ,  $l=0$ .

Con  $n=2$ ,  $l$  puede ser  $=0$  o  $=1$ .

Los orbitales con  $l=1$  son orbitales p.

Los orbitales  $l=2$  con  $n=2$  son orbitales p<sub>2</sub>, etc.

Otro aspecto del electrón que debe jugar un papel importante en el caso que nos ocupa es su spin. Hay electrones con spin alfa y electrones con spin beta. Lógicamente los electrones en resonancia deben tener el mismo spin. En cambio el principio de exclusión sólo permite dos electrones en el mismo orbital, cuando tienen spins contrarios.

Una molécula es comparable a una orquesta donde las ondas correspondientes al sonido de cada instrumento se mezclan para producir el sonido total del conjunto, mientras al mismo tiempo el conductor puede diferenciar el sonido de un instrumento en particular.

La partícula cuántica responsable de toda reacción química es el electrón y aunque nadie ha visto un electrón, su “realidad” es reconocida dentro del marco y las limitaciones de todas las interpretaciones teóricas vigentes.

Al buscar una posible nueva explicación de la acción enzimática, he querido tratar el electrón, no como partícula sino en su condición de onda, siguiendo los pasos de Louis de Broglie, en su famosa tesis galardonada con el Premio Nóbel en el 1929. La ecuación de la energía cuántica  $E=hf$ , expresa que la energía es igual a la constante de acción de Planck multiplicada por la frecuencia de la onda. En este caso, para aumentar a E es necesario modificar a f puesto que h es constante. Pero la modificación de f no sería compatible con el modelo propuesto, donde la especificidad de la reacción enzimática dependería de la frecuencia específica de la onda de un tipo de electrón determinado.

Sin embargo, para aumentar a E sin modificar a f sólo se necesita aumentar la amplitud de la onda, lo cual puede obtenerse mediante resonancia.

Por consiguiente, parece plausible la hipótesis de que la enzima produzca una emisión de ondas con frecuencia específica y puesta en fase por la organización espacial de los electrones que participan en la estructuración de los átomos que constituyen la parte activa de la enzima. Esa emisión ya en resonancia se transmite a los electrones periféricos en la estructura molecular del substrato que tienen la misma frecuencia y pueden vibrar armónicamente con los electrones de la porción activa de la enzima.

Un ejemplo de resonancia similar lo encontramos al blandir una cuerda de guitarra y producir una nota musical

que hará vibrar específicamente la cuerda correspondiente en otro instrumento similar ubicado a una distancia razonable.

En una onda común, la energía contenida se expresa habitualmente, como el cuadrado de la amplitud, lo que significa que cuando duplicamos la amplitud de una onda estamos cuadruplicando su contenido energético. Sin embargo, es necesario considerar que la onda cuántica representa una onda vacía, carente de energía y su intensidad, esto es, el cuadrado de la amplitud, significa probabilidad, en este caso, la resonancia aumentaría las probabilidades de encontrar el electrón en los puntos de interacción química. El aumento de amplitud de la onda produce una verdadera expansión del átomo.<sup>12</sup>

Si por el contrario, la onda emitida por la porción activa de la enzima, produjera una interferencia destructiva para los electrones periféricos del sustrato, las probabilidades cuánticas de estos últimos, se verían reducidas o anuladas. En otras palabras, la enzima puede reducir el ritmo de una reacción o detenerlo por completo.

Si comparamos el photon con el electrón, vistos ambos como ondas, podemos deducir que si las diferentes frecuencias del primero producen los diferentes colores, electrones con frecuencias diferentes tendrán también cualidades diferentes. De ese modo podemos colocar de manera similar a los fotones que producen los colores rojo, verde y violeta, y respectivamente los electrones de frecuencias bajas, medias y altas que representaríamos con las letras A, B y C. Esto nos permite agrupar ondas de electrones con la misma frecuencia, que puestas en fase, producen la resonancia mencionada.

Parece razonable que las diferentes posibles frecuencias del electrón representen "estados dinámicos" que son el punto de partida de resonancias específicas que explican el aumento de las probabilidades cuánticas de la acción enzimática.

Para entender la especificidad de la actividad enzimática, podemos ver la enzima como una fuente de emisión de ondas de una frecuencia particular debida a electrones puestos a priori en fase, por alineamiento espacial de sus átomos.

Esa emisión, una vez percibida por los electrones periféricos correspondientes en la estructura molecular del sustrato, crea la resonancia que aumenta la probabilidad de acción de dichos electrones.

Al mismo tiempo, cuando la enzima localiza los electrones periféricos que emiten la misma configuración de onda, puede orientarse espacialmente en la dirección apro-

piada y aumentar así su eficiencia catalítica.

Este mecanismo podría dar soporte teórico a la interesante proposición de Storm y Koshland JR mencionada en párrafos anteriores.

Debería ser posible expresar en una ecuación matemática las probabilidades cuánticas de una actividad enzimática en particular, según este modelo basado en la resonancia del electrón. Sin embargo, son tantas las variables involucradas, que la tarea dista de ser fácil.

No obstante, este modelo nos permite explicar entre otras cosas:

A. El aumento o disminución de la velocidad de una reacción debido a la presencia de la enzima.

B. El aumento de la velocidad de la reacción sin aumento de energía.

C. La no alteración de la enzima durante el proceso.

D. La especificidad de la acción enzimática.

E. Los efectos variables del pH en diferentes reacciones enzimáticas.

F. La explicación teórica de la importante proposición de Storm y Koshland Jr.

No existe ningún otro modelo capaz de explicar tantos aspectos diferentes de las reacciones enzimáticas.

Quiero dar testimonio de mi agradecimiento al doctor Jesús de la Hueriga, de quien he recibido la más valiosa ayuda mientras discutíamos mis ideas por un período de casi dos años.

El Dr. De la Hueriga es una de las figuras de mayor relieve científico con que cuenta la República Dominicana, con un PH.D. en química biológica, es profesor de la Universidad de Illinois y de North Western University. Sus numerosas publicaciones incluyen importantes aportaciones personales.

Esto no implica, desde luego, que él comparta la responsabilidad de los errores en que yo pueda haber incurrido.

Este trabajo ha sido traducido y será publicado en inglés para enviarlo a los departamentos de física de algunas universidades norteamericanas.

Si la crítica a ese nivel demuestra que estas ideas son insostenibles, tendré que admitir el error de haber confundido con belleza, lo que sólo era el resplandor de mi infancia. Pero en cambio, si algo de la estructura conceptual que he construido soportara los embates de esa crítica, será motivo de doble satisfacción el haber presentado por primera vez este modelo cuántico de la acción enzimática, en una convención de gastroenterología, celebrada en Santo Domingo, República Dominicana. Muchas gracias.

## REFERENCIAS

1. Harper, Harold. Review of Physiological Chemistry. Page 102.
2. Lehninger. Biochemistry. Second edition. 1975. Page 63.
3. Purcell, E.M. Torrey, H.C. and Pound, R.V. Phys. Rev., 69, 37 (1946).
4. Bloch, F.; Hansen, W.W. and Packard, M. phys. Rev., 69, 127 (1947).
5. Joseph-Nathan, Pedro. Resonancia magnética nuclear de hidrógeno -1 y de carbono C-13. OEA. Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico. Washington, D.C. Pags. 1-4.
6. Sernka, Thomas and Jacobson, Eugene: Gastrointestinal Physiology. Page 8.
7. Lehninger, Biochemistry. Pages 217, 223, 225.
8. Koshland, D.E., Jr.: "The Molecular Basis of Enzymes Regulation". Pages 341-396 in P.D. Boyer (ed). The Enzymes, 3rd. Ed., Vol. 1. Academic New York, 1970. Theory and Models of Allosteric Regulation.
9. Lehninger. Biochemistry. Page 226.
10. Herbert, Nick. Quantum Reality Page 63.
11. Díaz, Peña, Mateo. Fuerzas Intermoleculares. OEA. Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico. Washington, D.C. 1979.
12. Atkins, P.W. Physical Chemistry. Page 354.