

LA ENZIMA

Dr. Pablo Iñiguez

Profesor Emérito , Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña, (UNPHU)
Santo Domingo, Republica Dominicana

Este trabajo ofrece un modelo conceptual, basado en la asociación de la química, la física cuántica y las situaciones complejas, para explicar la aceleración y la especificidad de la reacción química, debidas a la presencia de la enzima

El término enzima viene del griego ζ ψ μ ε = zyme, que significa fermento o levadura y corresponde a una substancia orgánica, producto de la actividad de organismos vivos (microorganismos, plantas o animales) que tienen capacidad para modificar la velocidad de una reacción química, sin ser usada en la misma y sin aparecer como uno de los productos de dicha reacción.

Sin embargo, hay múltiples mecanismos enzimáticos relacionados con la naturaleza química del sustrato. (proteasas, dehidrogenasas, ligasas, etc.) Pero en todas ellas el común denominador es la aceleración de las diferentes reacciones químicas por la participación de la enzima correspondiente. Además, aunque es útil conocer el aspecto químico, este nunca explicaría la esencia misma de la acción enzimática. Por tanto, un modelo químico sólo se justifica como orientación general en lo concerniente a esa importante rama de las ciencias en la actividad enzimática.

Hasta 1980, todas las enzimas aisladas eran proteínas, pero ese año Sidney Atman y Thomas Cech, descubrieron las *ribozimas* (relacionadas con los ácidos nucleicos). Esa labor los hizo merecedores del Premio Nobel en 1988.

De hecho, las enzimas son las más importantes y numerosas de las proteínas. Se conocen millares de ellas y, generalmente, cada una cataliza una

reacción química diferente. Aunque hay casos, como la mayoría de las péptidasas que, también, pueden hidrolizar ésteres. Esto es, que pueden hidrolizar tanto la insulina como la aspirina.

Su poder es muchas veces superior al de los catalizadores hechos por el hombre y poseen una alta especificidad en sus funciones. Algunas incluyen en su mecanismo la participación de una coenzima. En estos casos la macromolécula que constituye la enzima total (holoenzima), consta de:

- a) La apoenzima, porción proteínica y
- b) La coenzima.

Aunque estos componentes son separables, en estos casos se requiere la unión de ambas porciones para constituir la holoenzima y obtener la actividad enzimática. La coenzima es una molécula orgánica no proteínica y, generalmente, la constituye un derivado del ácido fosfórico de una vitamina hidrosoluble.

Algunos metales como el zinc, juegan importante papel en el mecanismo enzimático.

La enzima desde el punto de vista químico.-

Es importante señalar la selectividad de una molécula para reaccionar con determinados aminoácidos ubicados en lugares precisos de una cadena polipeptídica; La actividad selectiva del llamado "centro enzimático" y la pretendida "*reacción de la llave y el candado de Fischer*" y la "orientación orbital" postulada por D.R. Storm y D.E. Koshland Jr., que colocaría con precisión, el

substrato y el centro enzimático en la posición requerida para que el complejo enzima-substrato obtenga el llamado "estado transicional". Esta idea, que según señaló Lehninger, hace casi dos décadas, fue muy debatida, condujo, finalmente, al llamado "induce fit", (acoplamiento inducido).

Un modelo químico.-

En su didáctica obra, *Discovering Enzymes*, David Dressler y Huntington Potter, exponen un modelo simplificado para explicar el mecanismo de acción de las enzimas a partir de la quimotripsina. Ellos señalan que el centro enzimático representa un área muy reducida en la extensa superficie de la inmensa molécula enzimática. La cristalografía con refracción de rayos X, ha contribuido a dilucidar dicha región.

La unión peptídica que debe ser rota, se encuentra en una extensión filiforme, de unos pocos Angstroms de diametro ($1\text{A} = 10^{-8}\text{ cm}$).

Se ha dicho que algunos aminoácidos, mantienen la enzima y el substrato en la llamada relación del *candado y la llave de Fischer*.

Se ha profundizado el estudio de la participación de diferentes aminoácidos en la catálisis enzimática, principalmente, la Histidina en la posición 57 de la cadena polipeptídica y la Serina en la posición 195. Se ha insistido en identificar el lugar preciso en que se encuentran los aminoácidos activos para ver como se comportan durante la actividad enzimática. Pero, a pesar de los avances teóricos y experimentales que han contribuido a explicar como se producen los cambios químicos en presencia de la enzima, nada nos muestra el porqué de la extraordinaria aceleración relacionada con la enzima que alcanza, con frecuencia, valores de 10^{20} y mas elevados aún.

Para apreciar el significado de esas cifras, basta decir que antes de la introducción de los motores de propulsión a chorro, las hélices de los aviones que parecían girar a gran velocidad, no alcanzaban un millón de revoluciones durante las tres horas que transcurrían en un vuelo desde Santo Domingo a Miami.

Es importante señalar no solo que la reacción es enormemente acelerada sino que, además, es restringida a ciertas áreas bien definidas en moléculas seleccionadas. Frente a estos hechos conocidos, surgen preguntas sin respuestas:

¿Como explicar, químicamente, la aceleración de una reacción (millones de veces) por la presencia de una molécula cuya interacción

química es practicamente imperceptible y con versibles a su estado inicial?.

Se señalan la estabilización del "estado de transición" la catálisis por aproximación, junto a la catálisis covalente y el equilibrio ácido-básico. Pero es evidente que las respuestas deben buscarse mas allá de las fronteras de la química, aunque ya no exista solución de continuidad entre esta y la física cuántica.

La cristalografía con la refracción de rayos X contribuyó a dilucidar estructuras químicas de enzimas, de la hemoglobina (que Perutz consideraba una enzima honorifica), del ADN y otras estructuras moleculares egregias.

Mas recientemente, la Resonancia Magnética Nuclear ha proporcionado valiosos informes acerca de esas estructuras y su comportamiento.

Asimismo, hay verdadero entusiasmo con el uso de la computadora para crear imágenes representativas de estructuras moleculares de virus, enzimas y otras entidades con relevante participación en fisiología, patofisiología y biología en general. Pero creo que para hallar respuestas a los interrogantes que surgen de ese tema, es necesario asociar la química con la mecánica cuántica y las complejidades.

Incursiones en los predios de la física.-

Cinética y Termodinámica.-

Los parámetros cinéticos de una reacción describen cuan rápida es dicha reacción y las enzimas afectan solamente el aspecto cinético, pues igual que ocurre con catalíticos químicos, no pueden alterar el equilibrio entre ambos componentes. Ya vimos que la aceleración relacionada con la enzima alcanza frecuentemente valores de 10^{20} y mas elevados aún y que una de las características que distinguen la actividad enzimática de los catalíticos no enzimáticos es la llamada *saturación*, que induce a una disminución de la velocidad de la reacción con expresión lineal (de primer orden) con respecto a la concentración del substrato. Es de notar la tendencia a bajar a cero, independientemente de la concentración del substrato.

Victor Henry, Leonor Michaelis y Maude Menten introdujeron unas ecuaciones para expresar la tendencia a la saturación del substrato, pero en un momento dado surgen valores infinitos perturbadores.

La termodinámica, a su vez, indica la extensión en que las sustancias participantes se convierten

en productos.

Se advierte que las predicciones termodinámicas dependen de la estabilidad de las sustancias que participan en los cambios químicos y de los productos obtenidos.

En conclusión, son fundamentales la extraordinaria aceleración de la reacción por la presencia de la enzima, en el aspecto cinético y la estabilidad de la energía del sistema, en el aspecto termodinámico.

Mecánica cuántica.-

Al ser electrón la entidad cuántica responsable de la reacción química, es natural que surjan teorías relacionadas con ecuaciones matemáticas cuya utilidad se confirma en diferentes aspectos físico-químicos, mas allá de los cambios moleculares para estudiar el comportamiento de las partículas sub-atómicas.

Así sucede con la teoría de la transferencia del electrón, donde se postula que *"fundamentalmente, todas las transferencias de electrones en biología, implican tunelización"*.

Pero desde el momento en que se recurre a la tunelización, se confiesa la ignorancia de lo que sucede con el electrón.

Cuando se establece que *"el promedio de transferencia es proporcional al acoplamiento eléctrico, que a su vez es proporcional al cuadrado de la superposición de las funciones de onda electrónicas de las sustancias que participan y del producto"* y se añade que *"las funciones de onda de los electrones transferidos tienen valores altos, solamente, en los alrededores inmediatos de los átomos involucrados en los procesos de reducción y de oxidación"*, contribuimos a explicar el fenómeno químico, pero no la actividad enzimática.

Asimismo, Rudolf Marcus obtuvo el Premio Nobel de Química en 1992, por sus contribuciones a la teoría de la transferencia de electrones en sistemas químicos. Su teoría permite calcular el tamaño de la barrera energética que debe vencer la transferencia del electrón de una molécula a otra y las formas en que una barrera es afectada por los cambios de las estructuras de las moléculas involucradas y la naturaleza del solvente en un proceso.

Pero insisto en que todo lo dicho, no nos explica, como se produce la aceleración de la reacción por la presencia de la enzima.

Se generalizan conceptos que son valederos frente a la química, pero se ignora uno de los

aspectos que pueden tener la mayor importancia en la actividad enzimática.

Esto es, *la participación de las resonancias que sin desplazamiento de los electrones del centro activo de la enzima, amplían las funciones de onda de los electrones periféricos del sustrato, encargados de participar en los cambios químicos.*

Es mi creencia personal, que de ese modo, la molécula enzimática conserva su estructura, mientras la reacción química en que participan los electrones periféricos del sustrato en el medio que ofrece el solvente, se acelera por la ampliación de las ondas en resonancia. Entonces, se añaden las bifurcaciones en divergencia progresiva.

Creo oportuno incluir la siguiente cita de Prigogine:

"Las resonancias de Poincaré juegan, sin ninguna duda, un papel fundamental en la física. La emisión o la absorción de luz, es debida a resonancias, al igual que el acercamiento al estado de equilibrio en un sistema de partículas en interacción. Los campos en interacción conducen a resonancias. Es muy difícil identificar un problema importante, tanto en física clásica como en física cuántica, donde las resonancias no jueguen un papel de gran importancia.

¿ Pero, como vencer las dificultades que causan las divergencias asociadas a las resonancias?.

Solo recientemente se ha avanzado algo en esa dirección, conducente a términos nuevos, no Newtonianos, incompatibles con la descripción de trayectoria y que reclaman descripciones estadísticas y probabilísticas.

Las resonancias no son eventos locales, ya que no ocurren en un punto o un instante dado. Ellas implican descripciones no locales y, por tanto, no pueden ser incluidas en la descripción de ninguna trayectoria asociada a la dinámica Newtoniana". (negritas mías).

Permítanme, ahora, introducir mi propio modelo conceptual acerca de este tema, al que he dedicado mis esfuerzos, por mas de una década.

Ante todo quiero reconocer que este modelo no hubiera llegado a su forma actual, sin toda la ayuda recibida. Las palabras que, en septiembre de 1988, me escribiera el profesor Gino Segré, Chairman del Departamento de Física de la Universidad de Pennsylvania, me alentaron a seguir investigando. Asimismo, fueron siempre

estimulantes, las discusiones con mi querido amigo Diógenes Aybar, cuya tesis de doctorado acerca del aspecto químico de las enzimas, fue una grata coincidencia.

Sin embargo, nadie está asociado a mis errores ni puede compartir la responsabilidad de mis concepciones personales. Muchas veces mi Temeridad se impuso a la Prudencia y a la Sabiduría de mis amigos.

Se ha postulado que *"la vida emerge en el borde del caos"* y, por otra parte, la vida, tal como la conocemos, sería inconcebible sin la actividad enzimática.

Este modelo asocia ambas proposiciones y en el se presenta a la enzima como el punto en que convergen la química, la física cuántica y las complejidades, para hacer posible el maravilloso desarrollo de la vida.

Los avances en el estudio químico de la enzima son innegables; la encomiable labor de Lehninger, la presentación simplificada y didáctica de Dressler y Potter, con su modelo químico, junto a otros que sería prólizo enumerar, dejaron un caudal de conocimientos cuyo análisis no tiene cabida en esta presentación. Porque todo ese conocimiento adquirido en el aspecto químico es insuficiente para explicar las características fundamentales de la actividad enzimática.

Así concluye también Walter J. Moore, en su actualizada obra, *Basic Physical Chemistry*, al referirse a la estructura de la enzima:

"Estas estructuras ofrecen una amplia visión de la actividad enzimática, pero no pueden resolver el problema de cómo ejerce la enzima su actividad catalítica."

Probablemente, uno de los hechos más significativos en el aspecto químico, es *la manera específica de replegarse la molécula enzimática*.

Esto es imprescindible para explicar sus características fundamentales, ya mencionadas:

- 1) *La capacidad de acelerar la reacción*
- 2) *Su inalterabilidad durante el proceso y*
- 3) *Su especificidad*

Un modelo conceptual de la actividad enzimática debe explicar simultáneamente esos tres aspectos asociados a la conservación de la energía del sistema y es obvio que al ser el electrón la entidad cuántica involucrada en toda reacción química, la participación de la enzima en la aceleración, ha de ser considerada, ineludiblemente, desde el punto de vista cuántico.

Por tanto, originalmente, mis ideas se

relacionaban, con la función de onda (ψ) y las ecuaciones de Schrödinger, junto a la resonancia que debe producirse entre algunos de los electrones incluidos en átomos del centro activo de la molécula enzimática con otros electrones de átomos incluidos en la molécula del sustrato.

La afinidad armónica entre ambos grupos requiere una misma frecuencia y una misma configuración ondulatoria.

Esas consideraciones, me parecieron plausibles en lo que concierne a la mecánica cuántica y he usado como símil, la ubicación de dos guitarras a distancias convenientes, de manera, que al tañer una cuerda en la primera, se producirá una vibración armónica restringida, en la cuerda de la segunda guitarra, correspondiente a la que fue pulsada. Esa vibración es un ejemplo común de resonancia armónica.

Más tarde, al conocer mejor el profético estudio de las resonancias que hiciera Poincaré y las referencias que hace de ellas Ilya Prigogine en sus obras, recientemente publicadas, he hallado una mejor sustentación para mis ideas expuestas en el presente modelo.

Si tratamos el electrón como onda, según la mecánica cuántica tradicional, su participación en la aceleración de la reacción debe manifestarse en su función de onda (ψ). Pero, hasta ahora, no existen cambios físicos, demostrables, en la conducta del electrón.

Sabemos que todos los electrones se consideran idénticos y son muchas las pruebas que confirman esta afirmación. La imagen que se obtiene en la pantalla de un televisor común, por ejemplo, no podría producirse si todos los electrones no fueran físicamente iguales.

Sin embargo, el principio de exclusión de Pauli, impone que dos electrones no pueden ocupar una misma órbita, si no tienen "spin" antiparalelo, (esto es, que poseen rotación en direcciones contrarias). Me he preguntado si la resonancia (relacionada con la configuración de la molécula enzimática) puede considerarse como un número cuántico, especial, no integrable del electrón y propongo que las condiciones impuestas por la estructura macromolecular de la enzima, la participación de la resonancia y las condiciones propias de las situaciones complejas en las cercanías del caos, determinen nuevos aspectos en la conducta **biológica** del electrón.

Hasta ahora, las consecuencias de esas resonancias, solo pueden apreciarse en la

actividad enzimática que es la esencia de las manifestaciones biológicas en la conducta del electrón. Sostengo que los electrones ubicados en el centro activo de la enzima y electrones periféricos en la molécula del sustrato, interaccionan por poseer la misma frecuencia y la misma configuración de onda.

Al replegarse, la molécula adquiere una estructura más rígida y resistente; además, es equivalente al hecho de afinar, debidamente, la cuerda de la primera guitarra, mencionada en párrafos anteriores, para garantizar que ocurra la resonancia con vibraciones armónicas en la cuerda correspondiente del segundo instrumento, representado en este caso, por el sustrato.

De ese modo, el concepto de "estado transicional" y la relación del candao y la llave de Fischer adquieren otro significado. Pues en vez de una llave, tenemos un mecanismo electrónico que interacciona a distancia. Igual sucede con la "orientación orbital" de Storm y Koshland Jr, debatida hace unas décadas y que conducía al llamado "induced fit" (acoplamiento inducido).

Pero, aún estos conceptos, no bastan para explicar la aceleración y considero necesaria la inclusión de nuevos conocimientos derivados de situaciones complejas y caóticas, donde abundan *la tendencia a las bifurcaciones* y los mecanismos de retroalimentación positiva (itálicas mías).

Aunque las ondas cuánticas no son ondas de materia sino de información y probabilidades, las resonancias en el microcosmos, como anticipara Poincaré, influyen en la conducta del electrón cuando participa en los procesos biológicos.

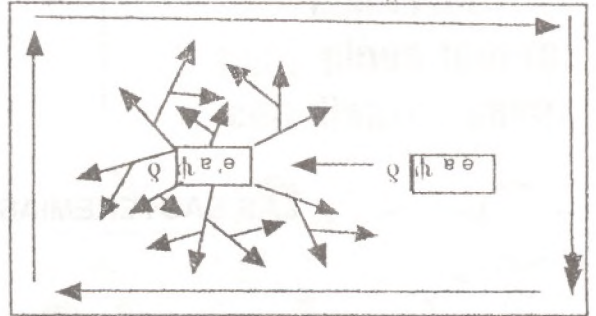
Es atractiva la posibilidad de que la convergencia de la química, en lo concerniente a las características de la macromolécula enzimática y su manera específica de replegarse, con la física cuántica y las resonancias en el ambiente de las situaciones complejas, como señala Prigogine, pueda iluminar el oscuro laberinto donde, hasta ahora, se han mantenido ocultos los secretos de la actividad enzimática. Permítanme intercalar, la siguiente *representación esquemática* de esos conceptos. Ver Figura No. 1.

Se asume que al producirse las resonancias en medio de situaciones complejas caóticas no pueden escapar de los efectos característicos de

dicho ambiente. Lo que es compatible con la emergencia de la vida en el borde del Caos, como ya se ha postulado.

El estudio de las situaciones complejas facilita

FIGURA No. 1



AQUI, LAS FUNCIONES DE ONDA DE LOS ELECTRONES ARMONICOS EN EL CENTRO ACTIVO DE LA ENZIMA ($e_a \psi$) EN AFINIDAD CON LAS FUNCIONES DE ONDA DE LOS ELECTRONES PERIFERICOS ARMONICOS DEL SUBSTRATO ($e' a \psi$) QUE COMPARTEN LA MISMA FRECUENCIA Y LA MISMA CONFIGURACION ONDULATORIA, ENTRAN EN RESONANCIA (δ) Y, A SU VEZ, SE PRODUCEN LAS BIFURCACIONES DIVERGENTES FRECUENTES EN LAS SITUACIONES COMPLEJAS, DONDE PREDOMINAN, ADEMAS, LOS MECANISMOS DE RETROALIMENTACION POSITIVA Y LA PRESENCIA DE UN ATRACTOR. EL GRUPO $\psi \delta$ SOLO INDICA QUE ψ ENTRA EN RESONANCIA Y NO IMPLICA MULTIPLICACION, PORQUE δ NO ES INTEGRABLE.

entender los efectos que pueden producir las resonancias sobre frecuencias vibratorias subatómicas, amplificandolas hasta crear la fenomenología de la materia viva.

Aunque parezca exagerado, la actividad enzimática recuerda el celebrado "Efecto Mariposa" de la nueva climatología, donde se postula que el batir de alas de una mariposa puede relacionarse con la aparición de una tormenta a kilómetros de distancia.

El hecho de que no exista en la bibliografía otro modelo orientado a explicar la aceleración de la reacción química y su especificidad por la actividad enzimática, cuando tantos genios se han dedicado a investigar las enzimas, debería frenar mis impulsos temerarios; pero nada me ha impedido disfrutar a plenitud la asociación de estas ideas.

Confío en que Dios proteja la inocencia.