



# QUÍMICA BIOINORGÁNICA

E. OCHIAI

EDITORIAL REVERTÉ



# QUÍMICA BIOINORGÁNICA

## Una Introducción

EI-ICHIRO OCHIAI  
University of British Columbia



EDITORIAL  
REVERTÉ

Barcelona · Bogotá · Buenos Aires · México

*Título de la obra original:*

**Bioinorganic Chemistry**

**An Introduction**

*Edición original en lengua inglesa publicada por:*

**Allyn and Bacon, Inc., Boston, USA**

**Copyright © Allyn and Bacon, Inc.**

*Versión española por:*

**Prof. Dr. D. Salvador González García**

*y el*

**Dr. D. Juan Nicolás Gutiérrez**

Departamento de Química Inorgánica Farmacéutica de la

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Edición en papel:

© EDITORIAL REVERTÉ, S. A., 1985

ISBN: 978-84-291-7458-8

Edición e-book (PDF):

© EDITORIAL REVERTÉ, S. A., 2023

ISBN: 978-84-291-9188-2

*Propiedad de:*

**EDITORIAL REVERTÉ, S. A.**

Loreto, 13-15, Local B

08029 Barcelona

Tel: (34) 93 419 33 36

reverte@reverte.com

www.reverte.com

Reservados todos los derechos. La reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos, queda rigurosamente prohibida sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes.

# Prólogo

*El término «inorgánico» se aplica a sustancias «no relacionadas con los organismos». Sin embargo, en la actualidad se sabe que existen compuestos y elementos «inorgánicos» que desempeñan funciones importantes en los organismos. Los bioquímicos han empezado a investigar los detalles moleculares de los enzimas y otros compuestos biológicos activos, para lo que han tenido que estudiar compuestos inorgánicos, sobre todo complejos metálicos. De otra parte, los químicos inorgánicos han empezado a reconocer poco a poco las semejanzas entre los compuestos con los que trabajan y las sustancias biológicamente importantes que contienen iones metálicos. Estas dos tendencias se han fundido en una corriente de investigación activa, la Química Bioinorgánica, disciplina que está llenando rápidamente el vacío entre la Química Inorgánica tradicional y la Bioquímica.*

*Este libro intenta servir de introducción en este nuevo campo a estudiantes de niveles avanzados y a graduados. Pretende ser igualmente útil al químico inorgánico que quiera orientar su investigación por este campo, así como a los bioquímicos interesados en un resumen del trabajo existente.*

*El libro persigue específicamente tres objetivos. El primero, suministrar un resumen de los datos importantes y fundamentales precisos para iniciar una investigación en Química Bioinorgánica, datos que aunque ya existían, se encontraban dispersos en la bibliografía hasta el extremo que no ha sido una tarea fácil reunirlos en una publicación. En segundo lugar, ofrece un resumen conciso y en un espacio discreto del estado actual de cada uno de los campos específicos. Por último, presenta la opinión del autor sobre la Química Bioinorgánica, en su conjunto y sobre cuestiones concretas. Debido al rápido progreso que, día a día, se realiza en todas las cuestiones, o conocer todos los investigadores que han contribuido a su desarrollo. Vaya por delante mi disculpa a todos los que no aparecen citados. En un libro de esta extensión han de hacerse algunas concesiones, entre ellas el que materias que son próximas a la especialidad del autor se traten con más detalle que otras. Se hace referencia primordialmente a revisiones que tratan de cuestiones específicas, a menos que los trabajos originales sean muy recientes.*

*El libro se divide en dos partes. En la Parte I se da una visión de conjunto del material fundamental importante y se introduce por lo general al lector en las cuestiones del tema de la obra. La Parte II es la fundamental del libro y trata de la mayor parte de los elementos inorgánicos de importancia.*

*Constituye para mí un placer expresar mi gratitud a las muchas personas que me ayudaron, directa o indirectamente, a escribir el libro. Mis sinceras gracias al Dr. Daryle H. Busch, que leyó todo el manuscrito e hizo innumerables y valiosos comentarios y sugerencias, hasta el extremo que no es exagerado afirmar que no se habría publicado el libro (al menos en su forma actual) sin su valiosa ayuda. También quiero dar las gracias al Dr. Dennis Riley que adaptó el lenguaje de una parte importante del manuscrito, y al Dr. Larry T. Taylor, quién también leyó el original e hizo sugerencias útiles. Gracias al Dr. Brian R. James, Dr. Vladimar Palaty y Dr. Anthony W. Addison, que leyeron cada uno y comentaron uno o más capítulos. Mía es, sin embargo, la completa responsabilidad de los errores y defectos. Le estoy agradecido al Dr. C. A. McDowell por su aliento e interés en el desarrollo del proyecto, así como a todos los autores, editores e impresores que me permitieron gentilmente usar su material impreso.*

*Gran parte del enfoque dado a las materias aquí mencionadas es el resultado de las enseñanzas de mi primer maestro, el Dr. Shoji Makishima, quien me enseñó la forma de ver las cuestiones con una perspectiva tan amplia como posible.*

*Por último, le agradezco a mi familia su estímulo y paciencia.*

Ei-Ichiro Ochiai

# Sistemas de Notación

## 1. Unidades SI

En este libro no se utilizan las unidades SI, ya que los químicos y bioquímicos están más familiarizados con el sistema c.g.s. Se ha hecho una excepción en el uso del nm (=  $10^{-9}$  m) al referirse a distancias interatómicas y longitudes de onda; por ejemplo  $0,251 \text{ nm} = 2,51 \text{ \AA} = 251 \text{ pm}$ .

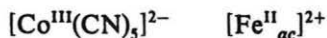
A continuación se dan algunos factores de conversión útiles:

$$1 \text{ caloría} = 4,184 \text{ J (julios)}$$

$$1 \text{ M.B. (magnetón de Bohr)} = 9,273 \times 10^{-24} \text{ Am}^2$$

## 2. Expresión de los estados de oxidación y cargas eléctricas.

El estado de oxidación de un elemento se expresa por el numeral romano y la carga eléctrica de un compuesto por el numeral árabe; por ejemplo,



Cuando en el texto se hace mención a un elemento con un determinado estado de oxidación se utiliza una expresión tal como Co(III).

## 3. Abreviaturas de aminoácidos.

El nombre de los aminoácidos naturales se abrevia con tres caracteres. En la Tabla 2.1. se da una lista de las abreviaturas.

## 4. Números de identificación de enzimas.

Los números de los enzimas van precedidos por EN (nomenclatura de los enzimas) en lugar de EC (Comisión de los Enzimas) más vulgar. Los números son los adoptados por la Comisión en 1972 (ver Sección 2.3.1).





# Índice analítico

*Prólogo* V

*Sistemas de notación* VII

## PARTE I INTRODUCCIÓN

- Capítulo 1 Consideraciones generales 3
- 1.1 Objeto de la Química Bioinorgánica 3
  - 1.2 Influencias geoquímicas sobre sistemas vivos 6
  - 1.3 Elementos inorgánicos en sistemas biológicos 7
  - Bibliografía 13
- Capítulo 2 Nociones de bioquímica 15
- 2.1 Unidades estructurales de sistemas vivos: células 15
  - 2.2 Compuestos biológicamente importantes 16
  - 2.3 Enzimas 26
  - Bibliografía 29
- Capítulo 3 Fundamentos de la química de la coordinación 31
- 3.1 Teorías del campo ligando 31
  - 3.2 Propiedades magnéticas y espectrales de los compuestos de coordinación 42
  - 3.3 Propiedades termodinámicas y cinéticas 54
  - Bibliografía 67
- Capítulo 4 Metodología 69
- 4.1 Introducción general 69
  - 4.2 Estudios de modelos 71

- 4.3 Determinación de la estructura y naturaleza del enlace en biomoléculas
- 4.4 Estudio del mecanismo de reacciones enzimáticas 75
- Bibliografía 77

## PARTE II ESTUDIO DE LOS ELEMENTOS

- Capítulo 5 Propiedades físicas y electrónicas de porfirinas de hierro y hemoproteínas 81
  - 5.1 Porfirinas 81
  - 5.2 Metaloporfirinas 85
  - 5.3 Hemoproteínas 87
  - Bibliografía 101
  
- Capítulo 6 Hemoglobina y mioglobina: transportadores de O<sub>2</sub> 103
  - 6.1 Estructura molecular 103
  - 6.2 Termodinámica y cinética de la oxigenación 106
  - 6.3 Estructuras electrónica y espacial 108
  - 6.4 Sistemas modelo sintéticos de transportadores de oxígeno 113
  - Bibliografía 122
  
- Capítulo 7 Oxigenasas y citocromos 125
  - 7.1 Oxigenasas con grupos hemo 125
  - 7.2 Peroxidasas y catalasas 143
  - 7.3 Citocromos 150
  - Bibliografía 164
  
- Capítulo 8 Proteínas y enzimas de hierro sin grupos hemo y compuestos análogos 169
  - 8.1 Funciones biológicas de las proteínas y enzimas de hierro sin grupos hemo 169
  - 8.2 Metabolismo del hierro en animales 169
  - 8.3 Transportadores de hierro y almacenamiento 172
  - 8.4 Proteínas hierro-azufre — Los transportadores de electrones 180
  - 8.5 Hemeritina como transportador de O<sub>2</sub> 194
  - 8.6 Oxigenasas 200
  - 8.7 Otros enzimas y proteínas con hierro 212
  - Bibliografía 214

- Capítulo 9 Proteínas y enzimas de cobre 217
- 9.1 Bioquímica 217
  - 9.2 Química inorgánica 228
  - 9.3 Mecanismos 244
  - Bibliografía 258
- Capítulo 10 Química Bioinorgánica del oxígeno 261
- 10.1 Reacciones del oxígeno en sistema biológicos 261
  - 10.2 Reactividad del oxígeno 261
  - 10.3 Transporte y almacenamiento de la molécula de oxígeno 265
  - 10.4 Activación de O<sub>2</sub>: dioxigenasas 269
  - 10.5 Ruptura del enlace O—O, tipo I: monooxigenasas 270
  - 10.6 Ruptura del enlace O—O, tipo II: peroxidasas 273
  - 10.7 Ruptura del enlace O—O, tipo III: reducción de O<sub>2</sub> a 2 H<sub>2</sub>O 275
  - 10.8 Conclusión 275
  - Bibliografía 275
- Capítulo 11 Enzimas de molibdeno y proteínas análogas 277
- 11.1 Bioquímica 277
  - 11.2 Química inorgánica 283
  - 11.3 Xantina oxidasa y xantina deshidrogenasa 285
  - 11.4 Aldehído oxidasa 290
  - 11.5 Fijación de nitrógeno 291
  - Bibliografía 306
- Capítulo 12 Vitamina B<sub>12</sub> y coenzimas B<sub>12</sub> 309
- 12.1 Estructura de la vitamina B<sub>12</sub> 309
  - 12.2 Estudio general de reacciones en las que intervienen la vitamina B<sub>12</sub> y coenzimas B<sub>12</sub> 311
  - 12.3 Química inorgánica de la vitamina B<sub>12</sub> y compuestos modelo 316
  - 12.4 Química orgánica de reacciones enzimáticas que implican coenzimas B<sub>12</sub> 333
  - 12.5 Mecanismo de las reacciones enzimáticas 337
  - 12.6 Conclusión 351
  - Bibliografía 351
- Capítulo 13 Enzimas de cinc y de cobalto 355
- 13.1 Enzimas de cinc 355
  - 13.2 Intercambio de cinc y cobalto en enzimas 364
  - 13.3 Propiedades electrónicas en complejos de Co(II) de spín elevado 368

13.4	Química inorgánica de enzimas de Co(II)	371
13.5	Estructura y mecanismo	375
	Bibliografía	383
Capítulo 14	Otras reacciones en las que intervienen iones metálicos	387
14.1	Enzimas y proteínas de manganeso	387
14.2	Interacción de iones metálicos con nucleótidos	395
14.3	Sistemas piridoxal-ion metálico	400
14.4	Fotosíntesis	406
	Bibliografía	409
Capítulo 15	Metales alcalinos y alcalinotérreos	413
15.1	Bioquímica	413
15.2	Química inorgánica	418
15.3	Transporte activo de cationes a través de membranas	429
15.4	Biología del calcio	434
	Bibliografía	448
Capítulo 16	Biotransformación de compuestos inorgánicos no metálicos	453
16.1	Compuestos nitrogenados	453
16.2	Compuestos de azufre	456
16.3	Compuestos de fósforo	460
	Bibliografía	461
Capítulo 17	Química Bioinorgánica del medio ambiente	463
17.1	Resumen de los efectos adversos de los elementos metálicos y sus compuestos	463
17.2	Toxicidad de elementos individuales	472
17.3	Mecanismos de defensa biológicos	479
17.4	Resumen de los efectos adversos de los elementos y compuestos no metálicos	483
	Bibliografía	484
Apéndice A	Radios iónicos	489
Apéndice B	Tabla de caracteres	491
Apéndice C	Diagramas de Tanabe-Sugano	495
Apéndice D	Cálculo de los efectos de perturbación del halmintoniano de espín en un sistema Fe(III)	497
Índice alfabético		503

# PARTE I

## Introducción

*La Parte I comienza con una definición de la Química Bioinorgánica y una breve discusión de la interacción de los elementos inorgánicos en la biosfera y de sus funciones biológicas. Incluye además una breve revisión de los hechos fundamentales más significativos. Los lectores familiarizados con estas cuestiones pueden prescindir de su estudio. En tal caso, los Capítulos 2-4 pueden servir como resumen y recordatorio de términos.*



# Capítulo 1

## Consideraciones generales

### 1.1. Objeto de la Química Bioinorgánica

Hace mucho tiempo que se estableció la división convencional de los compuestos químicos en orgánicos e inorgánicos. Los elementos carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre son los que se encuentran en mayor cantidad en los organismos vivos, razón por la que la mayor parte de las sustancias en las que intervienen se consideran compuestos orgánicos. Las sustancias que contienen otros elementos diferentes, así como muchas en las que intervienen esos cinco, se agrupan dentro de los llamados compuestos inorgánicos. Este tratamiento ha dado lugar a la idea incorrecta de que los elementos y compuestos inorgánicos no son muy importantes para los organismos vivos, hasta el extremo de que alguien puede encontrar el término «Bioinorgánica» como contradictorio. Existen, por supuesto, algunas excepciones a esta idea, pues desde hace más de un siglo se sabe, por ejemplo, que la sangre contiene hierro. La importancia fisiológica de la sal (NaCl) se reconoce desde los primeros tiempos de la existencia del hombre y se sabe, también de antiguo, que otros metales alcalinos y alcalinotérreos (potasio, magnesio y calcio) y el fósforo son esenciales para los seres vivos. Hace poco, sin embargo, se conoció que otros elementos inorgánicos, en cantidades de traza, son también esenciales para la vida.<sup>1</sup> Estos micronutrientes son suplidos, en condiciones normales, en cantidades adecuadas por los procesos naturales. Desgraciadamente no se pudo establecer la correlación entre la presencia de un micronutriente y sus efectos biológicos hasta que se dispuso de técnicas suficientemente precisas, siendo ésta una de las causas por las que se tardó tanto en reconocer el carácter esencial de algunos elementos. Razonando a la inversa, parece en cierta forma lógico que organismos que viven en un medio principalmente inorgánico pueden desarrollar mecanismos para la utilización de los principales elementos y compuestos que abundan en su entorno. Asimismo, es

también lógico pensar que esos seres podrían elaborar mecanismos de rechazo para ciertas sustancias inorgánicas.

El nacimiento de la Química Bioinorgánica guarda relación con la evolución general de la ciencia. La Bioquímica se ha desarrollado hasta explicar los procesos biológicos en base a fenómenos electrónicos y moleculares, al tiempo que la Química Inorgánica ha elaborado conceptos y técnicas, suficientemente generales y sofisticadas, para ser aplicadas a fenómenos tan complejos como los procesos biológicos. De especial significación son los recientes avances en las técnicas del análisis químico que han permitido la determinación cuantitativa de los elementos traza y sus combinaciones, presentes en los organismos vivos, sentando así las bases para la ulterior comprensión de la complejidad de los sistemas vivientes. Los bioquímicos han prestado una confianza creciente en el uso de las técnicas y conceptos físico inorgánicos para el estudio de los elementos y los compuestos minerales que intervienen en sistemas biológicos. Este campo puede llamarse «Bioquímica Inorgánica», título de un extenso libro escrito por 45 autores y publicado en 1973.<sup>2</sup> El químico inorgánico ha sido lento en la aplicación de sus técnicas, métodos y teorías a los sistemas biológicos y otros análogos. El convencimiento general de la importancia de estos aspectos en todos los campos de la ciencia ha despertado en ellos, sin embargo, el interés por los sistemas biológicos. Así, en los últimos años, empezaron a estudiar sistemas que están relacionados o imitan a conocidos fenómenos que ocurren en los seres vivos. Esta aproximación, que puede ser definida vagamente como «estudios de modelos», está recogida en una serie de libros titulada «Iones metálicos en sistemas biológicos».<sup>3</sup> El primer simposio sobre Química Bioinorgánica tuvo lugar en 1970,<sup>4</sup> incluyendo aportaciones relativas a las dos aproximaciones, estudios bioinorgánicos y sistemas modelo. En este libro se utilizan ambas tendencias, aunque con mayor inclinación por la aproximación bioinorgánica.

Una premisa implícita en los estudios de modelos, sostenida en particular por los químicos inorgánicos, mantiene que los principios que controlan fenómenos aparentemente enigmáticos, como algunas reacciones enzimáticas, son susceptibles de un tratamiento físico y químico, por lo que los fenómenos biológicos pueden ser imitados con sistemas modelo. La primera parte de esta afirmación es correcta, pero la segunda no debe tomarse como excusa de una falta de rigor en la interpretación de los resultados de estudios de modelos (Capítulo 4).

La diferencia entre las dos aproximaciones en el campo de la Bioinorgánica es de naturaleza metodológica. La Química Bioinorgánica, definida en base a su objeto propio, es una extensa disciplina que, en el sentido más amplio, se ocupa de las relaciones existentes entre elementos y compuestos inorgánicos y los sistemas biológicos (y sus sistemas modelo), criterio adoptado para la escritura de este libro. Es conocida la tendencia actual de la ciencia, en sus distintas disciplinas, a una excesiva especialización, lo que a mi entender debe ser evitado, al menos en la introducción a una determinada materia. En esta obra se pretende dar una visión de la Química Bioinorgánica lo más amplia posible, pero si este tratamiento se extremara en exceso, podría conducir a una recopilación exhaustiva de los efectos biológicos de todos los elementos y compuestos



**Tabla 1.1** Composición elemental de la corteza terrestre y del agua del mar

Elemento	Corteza promedio (ppm)	Agua del mar (mg/l = ppm)	Elemento	Corteza promedio (ppm)	Agua del mar (mg/l = ppm)
H	$1.40 \times 10^3$		Rh	$5 \times 10^{-3}$	
Li	20	0.17	Pd	$1 \times 10^{-2}$	
Be	2.8	$6 \times 10^{-7}$	Ag	$7 \times 10^{-2}$	$4 \times 10^{-5}$
B	10	4.6	Cd	0.2	$1.1 \times 10^{-4}$
C	200	28	In	0.1	$<2 \times 10^{-2}$
N	20	0.5	Sn	2	$8 \times 10^{-4}$
O	$4.66 \times 10^5$		Sb	0.2	$5 \times 10^{-4}$
F	625	1.3	Te	$1 \times 10^{-2}$	
Na	$2.83 \times 10^4$	$1.05 \times 10^4$	I	0.5	$6 \times 10^{-2}$
Mg	$2.09 \times 10^4$	$1.35 \times 10^3$	Cs	3	$5 \times 10^{-4}$
Al	$8.13 \times 10^4$	$1 \times 10^{-2}$	Ba	425	$3 \times 10^{-2}$
Si	$2.77 \times 10^5$	3.0	La	30	$3 \times 10^{-6}$
P	$1.05 \times 10^3$	$7 \times 10^{-2}$	Ce	60	$1 \times 10^{-6}$
S	260	885	Pr	8.2	$6 \times 10^{-7}$
Cl	130	$1.9 \times 10^4$	Nd	28	$2 \times 10^{-6}$
K	$2.59 \times 10^4$	380	Sm	6.0	$4 \times 10^{-7}$
Ca	$3.63 \times 10^4$	400	Eu	1.2	$1 \times 10^{-7}$
Sc	22	$4 \times 10^{-5}$	Gd	5.4	$6 \times 10^{-7}$
Ti	$4.40 \times 10^3$	$1 \times 10^{-3}$	Tb	0.9	
V	135	$2 \times 10^{-3}$	Dy	3.0	$7 \times 10^{-7}$
Cr	100	$5 \times 10^{-5}$	Ho	1.2	$2 \times 10^{-7}$
Mn	950	$2 \times 10^{-3}$	Er	2.8	$6 \times 10^{-7}$
Fe	$5.00 \times 10^4$	$1 \times 10^{-2}$	Tm	0.5	$1 \times 10^{-7}$
Co	25	$1 \times 10^{-4}$	Yb	3.4	$5 \times 10^{-7}$
Ni	75	$2 \times 10^{-3}$	Lu	0.5	$1 \times 10^{-7}$
Cu	55	$3 \times 10^{-3}$	Hf	3	
Zn	70	$1 \times 10^{-2}$	Ta	2	
Ga	15	$3 \times 10^{-5}$	W	1.5	$1 \times 10^{-4}$
Ge	1.5	$7 \times 10^{-5}$	Re	$1 \times 10^{-3}$	
As	1.8	$3 \times 10^{-3}$	Os	$5 \times 10^{-3}$	
Se	$5 \times 10^{-2}$	$4 \times 10^{-4}$	Ir	$1 \times 10^{-3}$	
Br	2.5	65	Pt	$1 \times 10^{-2}$	
Rb	90	0.12	Au	$4 \times 10^{-3}$	$4 \times 10^{-6}$
Sr	375	8.0	Hg	$8 \times 10^{-2}$	$3 \times 10^{-5}$
Y	33	$3 \times 10^{-4}$	Tl	0.5	$<1 \times 10^{-5}$
Zr	165		Pb	13	$3 \times 10^{-5}$
Nb	20	$1 \times 10^{-5}$	Bi	0.2	$2 \times 10^{-5}$
Mo	1.5	$1 \times 10^{-2}$	Th	7.2	$5 \times 10^{-5}$
Ru	$1 \times 10^{-2}$		U	1.8	$3 \times 10^{-3}$

Tomado de B. Mason, «Principles of Geochemistry», 3ª edición, Wiley (1966). Tablas 3.3 y 7.2.

químicos, cuestión que ya ha sido realizada en una destacada obra escrita por Bowen.<sup>5</sup> En el texto se resumen, con cierto detalle, las investigaciones recientes y se da una visión conjunto de la Bioinorgánica, ordenando la materia por elementos. En la Parte II se discutirán el hierro (Capítulos 5-8); cobre (9); oxígeno (10); molibdeno (11); cobalto  $B_{12}$  (12); cinc y cobalto (13); manganeso y magnesio (14); sodio, potasio, magnesio y calcio (15); nitrógeno, azufre y fósforo (16); y, por último, los metales pesados contaminantes (17). De esta forma el lector puede obtener una visión individualizada de cada elemento, lo que posiblemente sea la proyección, en su entorno, de la Química Inorgánica.

## 1.2. Influencias geoquímicas sobre sistemas vivos<sup>6</sup>

En primer lugar, nos ocuparemos del medio en que se desarrollan los organismos vivos de nuestro planeta. Por conveniencia, los científicos dividen la tierra en cuatro partes: atmósfera, hidrosfera, litosfera y biosfera. La atmósfera es una delgada envolvente gaseosa compuesta principalmente de nitrógeno, oxígeno, argón, neón, helio, dióxido de carbono y vapor de agua. La hidrosfera tiene como componente principal el agua, que constituye los océanos, lagos y ríos, y como componentes minoritarios un gran número de compuestos inorgánicos (ver Tabla 1.1.). La litosfera es la parte sólida

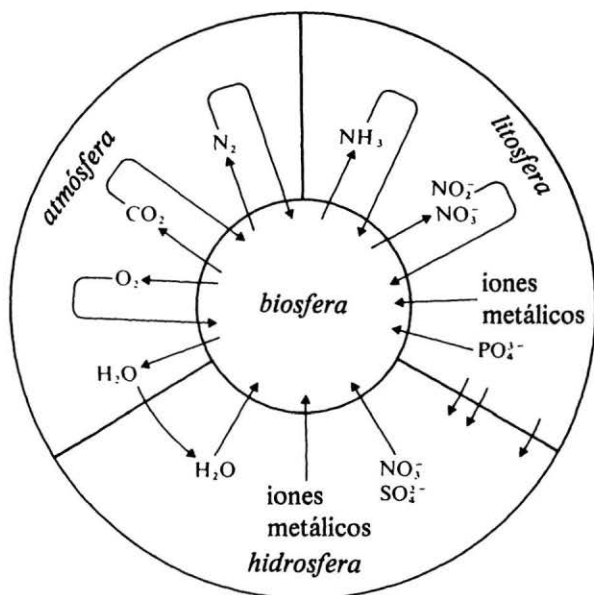


Figura 1.1 Intercambio de compuestos inorgánicos entre la biosfera, hidrosfera, atmósfera y litosfera.

de la tierra donde se encuentran: el suelo que constituye la zona superficial, la corteza, inmediatamente debajo de la superficie, y el manto, debajo de la corteza. En la Tabla 1.1. se incluye también la composición elemental media de la corteza. Por último, la biosfera, región habitada por los organismos vivos, está formada por una zona bastante delgada de la tierra y próxima a su superficie, extendiéndose muy poco hacia abajo en la litosfera e hidrosfera, y muy poco hacia arriba, en la atmósfera.

En la Figura 1.1. se ilustran las relaciones mutuas entre las cuatro partes de la tierra. Es evidente que todos los componentes del entorno de los organismos vivos son inorgánicos, excepto los de los organismos propios de la biosfera. En consecuencia, los seres vivos están siempre en contacto con sustancias de este tipo, utilizándolas, o a veces envenenándose con ellas, por lo que no es sorprendente que en su composición exista un gran número de elementos inorgánicos. En la Fig. 1.2. se indican con letras mayúsculas los elementos que se han encontrado en organismos vivos (plantas y animales) y con minúsculas aquellos cuya presencia no ha podido ser todavía establecida. La mayor parte de los elementos del primer grupo son esenciales para la vida. Algunos de los otros pueden también serlo, pero su carácter esencial no ha sido aún confirmado. Unos cuantos elementos pueden encontrarse como contaminantes en organismos que tienen capacidad para tolerarlos.

H																			he
Li	Be											B	C	N	O	F			ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl			a
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br			kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I			xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi					
	Ra		Th		U														

1-60%     
  0.05-1%     
  menor que 0.05%

Figura 1.2 Elementos encontrados en la biosfera. [Adaptación de la obra de Mason, «Principles of Geochemistry», 3ª edición, Wiley (1966)].

### 1.3. Elementos inorgánicos en sistemas biológicos

#### 1.3.1 Distribución<sup>7</sup>

En la Tabla 1.2 se incluye la composición elemental del cuerpo humano y de la alfalfa y la distribución de los elementos en los diferentes tejidos del hombre. Los marca-

**Tabla 1.2** Composición elemental del cuerpo humano y de la alfalfa

Elemento	Alfalfa	Hombre	Distribución en tejidos humanos
O*	$77.9 \times 10^4$	$62.8 \times 10^4$	
C*	$11.3 \times 10^4$	$19.4 \times 10^4$	
H*	$8.7 \times 10^4$	$9.3 \times 10^4$	
N*	$8.3 \times 10^4$	$5.1 \times 10^4$	
Ca*	$5.8 \times 10^3$	$1.4 \times 10^4$	1 kg, la mayor parte en los huesos. <sup>a</sup>
S*	$1.0 \times 10^3$	$6.4 \times 10^3$	
P*	$7.1 \times 10^3$	$6.3 \times 10^3$	
Na**	—	$2.6 \times 10^3$	De un total de 70–120 g <sup>a</sup> : 3.0 × 10 <sup>3</sup> en plasma 130–150 mq en suero 0.6–1.2 × 10 <sup>3</sup> en músculo 1.2–1.7 × 10 <sup>3</sup> en tejidos
K*	$1.7 \times 10^3$	$2.2 \times 10^3$	De un total de 160–200 g <sup>a</sup> : 0.16 × 10 <sup>3</sup> en plasma 2.0–4.2 × 10 <sup>3</sup> en tejidos
Cl*	$7.0 \times 10^2$	$1.8 \times 10^3$	
Mg*	$8.0 \times 10^2$	$4.0 \times 10^2$	
Fe*	27	50	De un total de 4–5 g <sup>a</sup> : 60–70 % hemoglobina 7–15 % ferritina 3–5 % mioglobina ~ 0.1 % catalasa ~ 0.1 % citocromos
Si**	93	40	Extremadamente variable
Zn*	3.5 (15–40 en hojas verdes)	25	De un total de 1.4–2.3 g <sup>a</sup> : hígado 55, riñón 55, músculo 54, corazón 33, páncreas 29, bazo 21, pulmón 15, cere- bro 14, adrenal 12, próstata 102
Rb	4.6	9	
Cu*	2.5 (2–15 en hojas verdes)	4	De un total de 80–120 mg <sup>a</sup> : ~ 8 mg en hígado ~ 15 mg en corazón, bazo, riñones, cerebro, sangre concentrada en las partes pigmen- tadas de los ojos

<sup>a</sup> Cantidad encontrada en un organismo humano adulto y sano de 70 kg.

**Tabla 1.2** Composición elemental del cuerpo humano y de la alfalfa (continuación)

Elemento	Alfalfa	Hombre	Distribución en los tejidos humanos
Sr	—	4	
Br	0.5	2	
Sn	—	2	
Mn*	3.6 (20–600 en hojas verdes)	1	De un total de 12–20 mg <sup>a</sup> : hígado 1.7, páncreas 1.2, riñón 0.9, cerebro 0.3, músculo 0.1
I*	0.025	1	
Al	25	0.5	
Pb	—	0.5	
Ba	—	0.3	
Mo*	1.0 (0.1–0.3 en hojas de cítricos; 3–100 en plantas de pastos)	0.2	Órganos desecados: hígado 3.2, riñón 1.6, bazo 0.2, pulmón 1.5, cerebro y músculo 0.14
B**	7.0	0.2	
As	—	0.05	
Co*	0.02	0.04 0.01–0.7	hígado 0.18, bazo 0.09, riñón 0.23, corazón 0.1
Cr	—	0.02–0.04	
Cd	—		riñón 30–40
Se**			hígado 0.2–0.7, piel 0.1–0.6, músculo 0.3–0.6
Li		0.03	
V**		0.03	
Ni		0.04	

NOTA: La composición elemental se expresa en ppm en fresco, a menos que se diga lo contrario.

Fuente: los datos sobre el cuerpo humano y la alfalfa son principalmente de B. Mason, «Principles of Geochemistry», 3ª edición, Wiley (1966). Los datos de la distribución se han recopilado fundamentalmente de E. J. Underwood, «Trace Elements in Human Animal Nutrition», 3ª edición, Academic Press (1971).

dos con un asterisco se sabe que son esenciales para animales y plantas y los de doble asterisco son esenciales en animales o en plantas. Carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno son los más abundantes en los compuestos orgánicos de organismos vivos. El fósforo es uno de los elementos inorgánicos más frecuentes y constituye una de las unidades fundamentales en la estructura de compuestos biológicamente activos.

El segundo lugar en abundancia (Fig. 1.2) corresponde a los siguientes elementos inorgánicos de no transición: sodio, potasio, magnesio, cloro, calcio y azufre. Los cuatro primeros son los principales componentes de los fluidos corporales y del citoplasma; el calcio es el elemento fundamental de las estructuras de sostén y el azufre forma parte de compuestos orgánicos. No se sabe que el sodio sea esencial para las plantas y, puesto que su contenido en las mismas no es comparable al de potasio, se debe incorporar en forma de sal a la dieta de los animales.

En tercer lugar se encuentran los elementos iodo y selenio y algunos de transición y post-transición, tales como hierro, manganeso, cobalto, cobre, cinc y molibdeno. El selenio es esencial en la nutrición de ciertos animales, como en ganadería y avicultura. La única función conocida del iodo en los animales es la relacionada con su presencia en las hormonas del tiroides, la tiroxina y sus derivados. El iodo y el bromo se acumulan en algunas algas pardas, en celentéreos y otros organismos marinos. El silicio, como  $\text{SiO}_2$ , es un componente fundamental de diatomeas y radiolarios.<sup>8</sup> El boro es esencial para el crecimiento de las plantas y el vanadio para el de algunas algas, siendo además importante componente de una proteína contenida en un grupo de invertebrados marinos (tunicados).<sup>9</sup> Se ha sugerido que el cromo es esencial para animales superiores, lo que no ha sido completamente establecido.<sup>10</sup> Aunque otros elementos, como aluminio, estroncio, bario, plomo, cadmio, arsénico y estaño, están generalmente presentes en el hombre y otros seres vivos, no se sabe que sean esenciales para el hombre ni para otros organismos.

### 1.3.2 Papel biológico<sup>11</sup>

En la Tabla 1.3 se da un resumen del papel biológico de los elementos inorgánicos. El sodio y el potasio son muy semejantes en su comportamiento químico inorgánico, pero muy distintos en su actividad biológica e incluso antagonistas en muchos aspectos. Por ejemplo, el ion  $\text{K(I)}$  aumenta la respiración en el tejido muscular y la velocidad de la síntesis proteica, mientras que el ion  $\text{Na(I)}$  ejerce un efecto inhibitorio de ambos procesos. El calcio es el componente principal de los huesos de los vertebrados, de las conchas de los moluscos y de la cáscara de los huevos de las aves. La naturaleza química del compuesto cálcico de los huesos se cree es muy similar a la del hidroxiapatito,  $\text{Ca(OH)}_2 \cdot 3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , mientras que el componente fundamental de los caparazones de moluscos y cáscaras de huevo es el carbonato cálcico, en forma de calcita o aragonito. Los iones  $\text{Ca(II)}$  y  $\text{Mg(II)}$  actúan como centros de coordinación, a través de grupos fosfato del ATP u otros mono- o polinucleótidos, participando así en reacciones enzi-

**Tabla 1.3** Papel biológico de elementos inorgánicos.

Elemento	Papel
<i>metales de no transición</i>	
Na K	transmisión del impulso eléctrico; activadores de ATPasa-Na/K
Mg	activador de ATP-asa, quinasa y otros enzimas
Ca	componente de huesos y caparzones; mensajero para la acción hormonal; propulsor de la contracción muscular; función estructural (en proteínas).
<i>metales de transición y post-transición</i>	
Fe Cu	centros activos de metaloenzimas para procesos redox, oxigenación y proteínas transportadoras de O <sub>2</sub>
Mo	enzimas redox y fijación de N <sub>2</sub>
Mn Co Zn <sup>a</sup>	ácidos de Lewis
Co	componente de la vitamina B <sub>12</sub>
<i>metales pesados</i>	
Hg Pb As Cd	inhibidores de enzimas

<sup>a</sup> El Zn tiene también función estructural.

máticas en las que intervienen dichos compuestos. Se cree, asimismo, que desempeñan un cierto papel en la estabilización de polinucleótidos. El ion Ca(II) sirve como promotor de la contracción muscular y como mensajero para la acción hormonal.

Una de las características de los metales de transición es su capacidad para presentarse en distintos estados de oxidación, por lo que participan con frecuencia en procesos redox. El hierro y el cobre actúan como centros activos de diversos metaloenzimas, catalizando procesos de transferencia electrónica y reacciones de oxidación y oxigena-

ción. Son también los elementos usados por los organismos como centros activos de las proteínas transportadoras de oxígeno. Los iones metálicos, con excepción de los alcalinos, pueden actuar generalmente como ácidos de Lewis. Algunos metales de transición y post-transición, especialmente manganeso, cobalto y cinc, constituyen los centros activos de enzimas catalizadoras de reacciones tales como hidrólisis, hidratación y descarboxilación de distintos compuestos.

No se sabe que los metales pesados sean esenciales para los organismos, sino que se caracterizan más bien por sus efectos perjudiciales. Estas acciones serán discutidas en el Capítulo 17, sobre aspectos bioinorgánicos de problemas ambientales.

### 1.3.3. Generalidades sobre metaloproteínas y metaloenzimas<sup>12</sup>

Aproximadamente un tercio de los enzimas conocidos requieren iones metálicos para su actividad. Existe un grupo de enzimas que se caracterizan por contener uno o varios cationes en su estructura, que pueden ser o no eliminados por medios químicos suaves. En estos enzimas, llamados metaloenzimas, los ligandos que rodean al ion metálico pueden tener una estructura rígida, como el grupo hemo en una peroxidasa, o ser restos de aminoácidos específicamente ordenados. Un ejemplo de este último tipo es el enzima carboxipeptidasa A, que tiene un ion Zn(II) en el centro activo. El grupo ligando rígido, de peso molecular relativamente pequeño, embebido en una proteína, como por ejemplo el grupo hemo, se denomina grupo prostético.

**Tabla 1.4** Ejemplos de metaloenzimas, enzimas activadas por iones metálicos y metaloproteínas

Fe (grupo prostético hemo)	hemoglobina, peroxidasa, catalasa, citocromo P-450, triptófano dioxigenasa, citocromo <i>c</i> .
Fe (no hemo)	pirocatecasa, ferredoxina, hemeritrina, transferrina, aconitasa.
Cu	tirosinasa, aminooxidasa, lacasa, ascorbato oxidasa, ceruloplasmina, superóxido dismutasa, plastocianina.
Co (corrinoenzima-coenzima B <sub>12</sub> )	glutamato mutasa, dioldehidrasa, metionina sintetasa.
Co(II) (no corrin)	dipeptidasa
Zn(II)	carbónico anhidrasa, carboxipeptidasa, alcohol dehidrogenasa
Mg(II)	fosfotransferasas y fosfohidrasas activadas
K(I)	piruvato fosfoquinasa y ATP-asa K-dependiente activadas
Na(I)	ATP-asa de membrana Na-dependiente activadas



Otros tipos de enzimas requieren la adición de iones metálicos o complejos metálicos para su actividad. Entonces, el ion metálico o el complejo se denomina cofactor o, en algunos casos, coenzima, del que constituye un destacado ejemplo un derivado de la vitamina B<sub>12</sub>. Muchas quinasas, que catalizan la transferencia de un grupo fosfato con intervención del ATP, y otros compuestos requieren iones Mg(II) o K(I) para su actividad óptima. El ion Mg(II) puede ser reemplazado en algunos casos por Mn(II). La Tabla 1.4 incluye algunos ejemplos de metaloenzimas y enzimas activadas por iones metálicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. W. G. Hoekstra, J. W. Sutties, H. E. Ganther, y W. Mertz, eds., *Trace Element Metabolism in Animals - 2*, University Park Press (1974); ver en especial el artículo de K. Schwarts, p. 355.
2. G. L. Eichhorn, ed., *Inorganic Biochemistry*, Elsevier (1973).
3. H. Sigel, ed., *Metal Ions in Biological Systems* (seis volúmenes), Marcel Dekker (1973-).
4. R. Dessy, J. Dillard, y L. T. Taylor, eds., «Bioinorganic Chemistry», *Adv. Chem. Ser.* **100** (1971).
5. H. J. M. Bowen, *Trace Elements in Biochemistry*, Academic Press (1966).
6. (a) B. Mason, *Principles of Geochemistry*, 3.<sup>a</sup> ed., Wiley (1966); (b) ver también «Biosphere», *Sci. Am.* (Sept. 1970).
7. E. J. Underwood, *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, 3.<sup>a</sup> ed., Academic Press (1971).
8. E. M. Carlisle, en *Trace Element Metabolism* (ver ref. 1), p. 407.
9. L. L. Hopkins, en *Trace Element Metabolism* (ver ref. 1), p. 397.
10. W. Mertz, en *Trace Element Metabolism* (ver ref. 1), p. 185.
11. Por ejemplo: (a) R. J. P. Williams, *Endeavor* **26**, 96 (1967); (b) B. L. Vallee en R. J. P. Williams, *Chem. in Britain* **4**, 397 (1968).
12. B. L. Vallee y W. E. C. Wacker, «Metalloproteins» en *The Proteins* (H. Neurath, ed.), Vol. 5, Academic Press (1969).



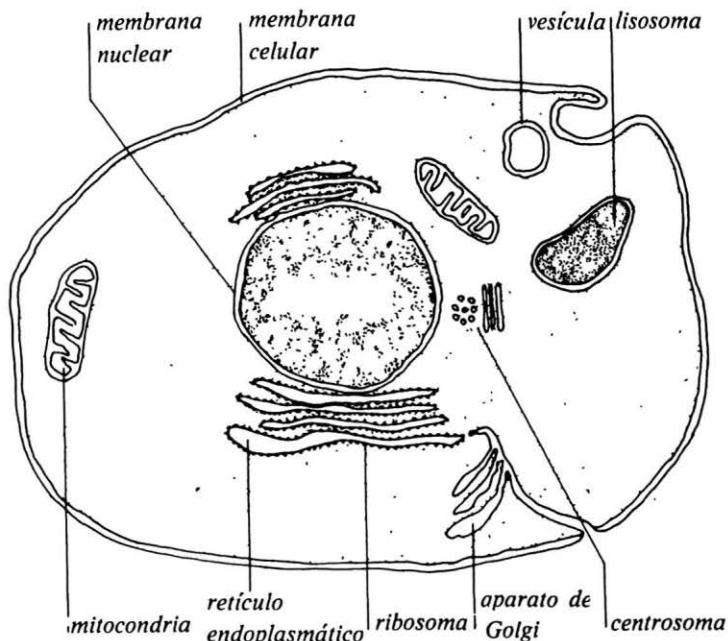
## Capítulo 2

### Nociones de Bioquímica

En este capítulo se da al lector una información bioquímica básica, al mismo tiempo que se establece la relación entre la reactividad de moléculas biológicamente importantes y elementos inorgánicos específicos, en particular, iones metálicos.

#### 2.1. Unidades estructurales de sistemas vivos: células

La célula es la unidad básica que interviene en la construcción de cualquier sistema vivo, desde el más simple, como una bacteria, hasta el más complejo, como el cuerpo humano. La constitución fundamental de la célula (Fig. 2.1.) es sorprendentemente similar en todos los organismos, pero sin que deban subestimarse las pequeñas diferencias que pueden existir entre células, ni reducir las funciones de los sistemas vivos a las propias funciones celulares. A pesar de estas circunstancias es conveniente discutir muchos fenómenos biológicos a nivel celular. Una célula típica consta de cuatro partes importantes: membrana, citoplasma, orgánulos específicos y núcleo. La membrana es una envoltura a través de la que pasan materiales en ambos sentidos. Su estructura es muy compleja y no es completamente conocida (ver Capítulo 15), siendo sus componentes principales, fosfolípidos y proteínas. La parte interior de la membrana es bastante hidrófoba y consiste principalmente en cadenas hidrocarbonadas de lípidos, hecho que es responsable de su permeabilidad. Determinadas células tienen enzimas específicos asociados a sus membranas. El citoplasma contiene una gran variedad de sustancias, desde iones inorgánicos [Na(I), K(I), Mg(II), etc.] a enzimas glucolíticas. Los orgánulos tienen su propio papel específico y, entre ellos, constituyen ejemplos típicos las mitocondrias, que contienen los enzimas que intervienen en la última parte del proceso respiratorio, y los ribosomas, que están en el retículo endoplasmático y que son los



**Figura 2.1** Una célula típica.

centros de la síntesis proteica. El núcleo es el almacén de la información genética contenida en los ácidos nucleicos, DNA y RNA.

## 2.2. Compuestos biológicamente importantes

La discusión de los compuestos biológicamente importantes se puede abordar de diferentes formas, aunque para nuestros fines se hará hincapié en los modos y aspectos de la interacción de las biomoléculas con compuestos inorgánicos.

### 2.2.1. Aminoácidos y proteínas

En los sistemas vivos existe un gran número de proteínas diferentes, que son todas esenciales y forman parte de tejidos, actúan como catalizadores (enzimas) y desempeñan otros muchos papeles importantes. En ellas se diferencian cuatro niveles estructurales distintos que reciben los nombres de estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.

La estructura primaria consiste en la secuencia de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos ( $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) en la cadena polipeptídica. Esta unión es susceptible de hidrólisis por ácidos y bases fuertes y de hidrólisis enzimática por enzimas proteolíticas.

La estructura secundaria está determinada por la conformación de la cadena polipeptídica, existiendo dos disposiciones frecuentes, el arrollamiento al azar y la hélice  $\alpha$ . Esta última estructura se mantiene fundamentalmente por los enlaces de hidrógeno establecidos entre los grupos  $\text{NH}$  y  $\text{CO}$  de las uniones peptídicas.


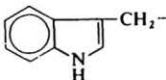

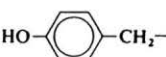
La estructura terciaria hace referencia a la distribución tridimensional del conjunto de la proteína, mantenida por diversas fuerzas, tales como enlaces covalentes (por ejemplo, los enlaces  $\text{S}-\text{S}$  entre dos cisteínas), fuerzas electrostáticas, enlaces coordinados a iones metálicos, enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. Para que una proteína sea biológicamente activa debe tener una estructura secundaria y terciaria específicas, que si se deforman cambia la actividad de la proteína.

La estructura cuaternaria es la unión de las subunidades. Algunas proteínas constan de más de dos unidades (cadenas polipeptídicas) como por ejemplo la hemoglobina que contiene cuatro, dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ . Por el contrario, la mioglobina es una molécula de cadena única, mientras que la hemeritina nativa contiene ocho subunidades. La composición subunitaria de una proteína cumple la importante misión de controlar su actividad a través del efecto alostérico. El grado de asociación de las subunidades y, en consecuencia, la actividad de la proteína, están regulados específicamente por determinados factores. En el caso de la hemoglobina es el propio oxígeno el factor determinante. La coordinación de una molécula de oxígeno al grupo hemo de una subunidad (cada subunidad tiene un grupo hemo para coordinar una molécula de oxígeno) altera la afinidad para el oxígeno de los grupos hemo de las otras subunidades. Algunos enzimas pueden ser controlados por sus propios metabolitos.

Algunos iones metálicos pueden interactuar con las proteínas para mantener o modificar las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria, y/u ocupar posiciones específicas en metaloenzimas. Estas interacciones consisten en la coordinación de los iones metálicos a lugares específicos de la proteína o en el establecimiento de enlaces electrostáticos. Aproximadamente veinte aminoácidos entran en la composición de las proteínas naturales, pudiendo clasificarse, de acuerdo con la capacidad de coordinación de sus radicales, tal como se muestra en la Tabla 2.1. Además de los grupos del enlace peptídico (es decir,  $\text{NH}$  y  $\text{CO}$ ) también son agrupaciones coordinantes el  $\text{OH}$  de la serina y treonina, el  $\text{OH}$  aromático de la tirosina, el  $\text{COOH}$  de los aminoácidos ácidos, el  $\text{NH}_2$  de los aminoácidos básicos, el grupo imidazol de la histidina, el  $\text{SH}$  de la cisteína y el tioéter de la metionina. Los radicales de los otros aminoácidos tienen carácter alquílico, por lo que son hidrófobos y no coordinantes.

Los grupos para la coordinación participan también en los equilibrios de asociación-disociación de los protones, por lo que el comportamiento de una proteína depende notoriamente del  $\text{pH}$  del medio. La estructura específica de una proteína produce diferentes regiones espaciales que pueden mostrar propiedades particulares. Así, la

**Tabla 2.1** Clasificación de aminoácidos naturales por su capacidad de coordinación.

Aminoácido (abreviatura)	R	Aminoácido (abreviatura)	R
<i>R hidrófoba</i>		<i>R carboxílico</i>	
glicina (Gly)	H—	ácido aspártico (Asp)	HOOCCH <sub>2</sub> —
alanina (Ala)	CH <sub>3</sub> —	ácido glutámico (Glu)	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
valina (Val)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	<i>R amínico</i>	
leucina (Leu)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> —	lisina (Lys)	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —
Isoleucina (Ile)	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}— \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	arginina (Arg)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}—\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array}$
fenilalanina (Phe)		<i>R amídico</i>	
<i>R con heteroátomo inerte</i>		asparagina (Asn)	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2— \end{array}$
triptófano (Trp)		glutamina (Gln)	$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2— \end{array}$
<i>R hidroxílico</i>		<i>Imidazol</i>	
serina (Ser)	HO—CH <sub>2</sub> —	histidina (His)	
treonina (Treo)	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<i>Sulfhidrilo y tioéter</i>	
tirosina (Tyr)		cistena (Cys)	HS—CH <sub>2</sub> —
		metionina (Met)	CH <sub>3</sub> S—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —
		<i>Otros aminoácidos</i>	
		prolina (Pro)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{NH} \\   \quad \quad \quad   \\ \text{H}_2\text{C} \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}-\text{C}- \\ \quad \quad \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$

Nota: Los aminoácidos naturales son de la forma

$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$$

oquedad de la hemoglobina en la que se localiza el grupo hemo está rodeada por restos de aminoácidos bastante hidrófobos. El valor del  $\text{pK}_a$  de un determinado resto de un aminoácido en una proteína puede diferir de su valor en estado libre en razón del entorno espacial creado por la proteína (Tabla 2.2.).