

# 18

## CAPÍTULO

### **Organización de las enzimas**

La función fundamental de las enzimas es su participación en el metabolismo celular; el metabolismo celular está compuesto por miles de reacciones químicas catalizadas por enzimas y que ocurren de manera simultánea, estas reacciones se encuentran organizadas en vías o rutas que están en relación con la transformación de una sustancia, donde el producto de una reacción es el sustrato de la siguiente; cada vía consta de un número determinado de reacciones y de enzimas. El conjunto de enzimas que participa en una vía metabólica se encuentra organizado de forma característica.

El primer nivel de organización viene dado por la distribución citotopográfica de las enzimas, por su ubicación en los diferentes compartimentos celulares, que dentro de éstos cada uno de los conjuntos enzimáticos se organiza en variadas formas, pueden estar disueltas en el medio o unidas a las membranas, así como presentarse en forma aislada o en estructuras organizadas con diferente grado de complejidad.

La organización de las enzimas contribuye a la eficiencia de las vías metabólicas, eliminando la formación de productos secundarios con lo que se logra la formación del mayor número posible de moléculas del producto a partir del sustrato, las vías metabólicas también funcionan de acuerdo con el principio de la máxima eficiencia.

En este capítulo se estudiarán las diferentes formas de organización de las enzimas y las características que derivan de cada una de ellas.

### **Citotopografía de las enzimas**

Todas las enzimas se sintetizan en el interior de las células y la mayoría realiza allí sus funciones, pero otras son segregadas y funcionan en la matriz extracelular: la sangre, el tubo digestivo u otros sitios del espacio extracelular. El número de diferentes tipos de reacciones químicas en cualquier célula es muy grande; una célula animal típica por ejemplo, puede tener entre 1 000 y 4 000 tipos diferentes de enzimas, cada una cataliza una reacción única o un grupo de reacciones íntimamente relacionadas.

Algunas reacciones catalizadas por enzimas son comunes a la mayoría de las células y por eso hay enzimas que están presentes en casi todos los tejidos del organismo. Este grupo incluye no sólo aquellas enzimas relacionadas con la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y fosfolípidos, también las que catalizan la oxidación total de la glucosa hasta  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , que produce la mayor parte de la energía metabólica utilizada por la célula.

Algunos tipos de células -el hepatocito, las neuronas- llevan a cabo reacciones químicas que son exclusivas de estas células y, consecuentemente, algunas enzimas se encuentran sólo en determinados tipos de células. Por último, muchas células -incluyendo los eritrocitos y las células epidérmicas- han madurado hasta un estado que ya no son capaces de sintetizar proteínas ni ácidos nucleicos, aun cuando estas células contienen grupos específicos de enzimas que ellas produjeron en estados tempranos de su diferenciación.

La distribución intracelular de las enzimas constituye sin lugar a dudas un nivel básico de organización, pues ella está determinada de manera genética, lo que significa que el material genético no sólo contiene la información sobre el tipo de enzima que una célula puede formar, sino además de cuál será su ubicación dentro o fuera de la célula.

En los diferentes compartimentos celulares se agrupan las enzimas que están relacionadas funcionalmente en un proceso metabólico determinado, de esta manera todas las enzimas que participan en el proceso de conversión de glucosa en pirúvico se encuentran localizadas en el citosol. Un gran número de enzimas hidrolíticas que intervienen en los procesos de digestión celular se localizan en los lisosomas. Las enzimas relacionadas con la síntesis de lípidos se encuentran ubicadas en el retículo endoplásmico liso (REL), y las relacionadas con la glicosilación de lípidos y proteínas se encuentran en el REL y en el aparato de Golgi.

Sin embargo, en ocasiones, para la transformación total de una sustancia se requiere la participación de enzimas ubicadas en más de un compartimento, como el caso de la síntesis de la urea donde participan enzimas del citosol y de las mitocondrias; estos compartimentos casi siempre están separados del resto de la célula por una estructura membranosa, aunque en ocasiones no sucede así, las enzimas se encuentran unidas a componentes del citoesqueleto y mantienen una posición relativamente fija dentro de la célula.

Aun dentro de cada compartimento puede existir una distribución característica de las enzimas, de esta forma se sabe que las ARN polimerasas se encuentran en el núcleo, pero en tanto la polimerasa I se localiza en el nucléolo, la II y la III se hallan en el nucleoplasma. Las enzimas mitocondriales pueden tener distinta ubicación dentro del organelo, las relacionadas con el ciclo de *Krebs* se encuentran en la matriz mitocondrial, así como las de la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa en la membrana interna, algunas están en el espacio intermembranoso y otras aun en la membrana externa.

Un aspecto interesante es la distribución de las isoenzimas, pues cada tipo se encuentra en un compartimento determinado, existe una malato deshidrogenasa del citosol y otra de las mitocondrias; lo mismo sucede con algunos grupos de enzimas como los que forman el  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil-glutaril-CoA a partir de acetyl-CoA que están presentes en el citosol y en las mitocondrias; en este caso la citosólica funciona en la esteroidogénesis, en tanto la mitocondrial en la cetogénesis.

Como todas las membranas celulares poseen permeabilidad selectiva muchos de los intermediarios de vías metabólicas se ven limitados a moverse dentro de un compartimento determinado, sin poder abandonarlo o deben disponer de mecanismos específicos de transporte; en este compartimento se encuentra la o las enzimas que lo transforman, así ocurre con el ácido oxalacético o la acetyl-CoA, que una vez formados dentro de la mitocondria no pueden salir de este compartimento.

Es bueno señalar que esta distribución de las enzimas ha dado lugar a la aparición de un mecanismo de regulación denominado compartimentalización que será estudiado en detalle en el capítulo 61.

## Formas básicas de existencia de las enzimas

El trabajo de purificación de las enzimas comenzó hace más de 100 años y alcanzó su primer éxito notable cuando en 1926 *Northrop* obtuvo la ureasa en forma cristalina;

desde entonces se emplean diversos procedimientos para la obtención y purificación de las enzimas. De acuerdo con esos procedimientos se distinguen 3 formas básicas de existencia de las enzimas en la célula: las enzimas libres -solubles o simples como se llamarán aquí-, los sistemas o complejos multienzimáticos y las enzimas multifuncionales.

### Enzimas simples

Una enzima simple es aquella que cataliza una reacción única como las descritas en el capítulo 16, a propósito de la clasificación. Estas enzimas pueden estar formadas por una sola cadena polipeptídica como la hexoquinasa animal, que cataliza la fosforilación de varias hexosas y está constituida por una cadena polipeptídica de 100 kD, o estar compuestas por varias subunidades. Estas subunidades pueden ser iguales, como en la glutámico deshidrogenasa que convierte este aminoácido en ácido  $\alpha$ -ceto-glutárico y está formada por 6 subunidades idénticas de 50 kD, cada una para un peso total de 336 kD; o diferentes como el caso de la glucógeno fosforilasa quinasa, mencionada en el capítulo 17, que está formada por 4 tipos de subunidades diferentes, cada una se encuentra representada 4 veces en la molécula con lo cual contiene de esa forma 16 subunidades con un peso total de 1 300 kD. En todos los casos se trata de una sola reacción.

El término de libres o solubles viene dado por el hecho de que con los procedimientos tradicionales de obtención y purificación de las enzimas éstas se obtenían separadas del resto de los componentes celulares, lo que hacía pensar que se encontraban libres en las células, o sea, que durante el proceso catalítico estas enzimas no entraban en contacto físico con otras y que la formación del complejo enzima - sustrato era un proceso azaroso, que dependía fundamentalmente de la posibilidad de choque entre la enzima y su sustrato cuando ambos difundían de forma libre en el interior de la célula. Investigaciones recientes no parecen confirmar estas ideas.

### Complejos multienzimáticos

El término sistema o complejo multienzimático se refiere a aquellas agrupaciones de enzimas que son posibles de obtener con los métodos tradicionales y catalizan varias reacciones relacionadas con una vía metabólica.

En estos casos siempre presentan una estructura compleja compuesta de varias subunidades y en ocasiones se caracterizan porque, al disociarse el complejo, ninguno de los componentes por separado presenta actividad catalítica, lo que sugiere la necesidad de las interacciones proteína-proteína para la realización de la catálisis.

En este tipo de organización las diferentes enzimas que forman el complejo se encuentran unidas por fuerzas no covalentes, lo que hace posible su disociación; este hecho representa un importante contratiempo en el proceso de purificación.

En estos complejos los intermediarios metabólicos entre el sustrato y el producto son transferidos prácticamente del centro activo de una enzima al de la siguiente, sin que exista la posibilidad de su separación de la superficie de la enzima y el proceso gana eficiencia (Fig. 18.1).

Un ejemplo de este tipo de organización es el complejo pirúvico deshidrogenasa de los mamíferos, en su organización intervienen 5 tipos de enzimas que están representadas en proporciones diferentes en la estructura del complejo. La holoenzima contiene 30 moléculas de una descarboxilasa (cada una formada por 2 tipos de subunidades para una fórmula  $\alpha_2\beta_2$ ) de 152 kD cada una; 60 copias de la lipoil transacetilasa de 52 kD cada una y 30 de la dihidrolipoil deshidrogenasa de 110 kD cada una; además, contiene de 2 a 3 moléculas de la piruvato deshidrogenasa quinasa (formada por una cadena  $\alpha$  de 48 kD y una  $\beta$  de 45 kD) y varias copias de la piruvato deshidrogenasa fosfatasa que intervienen en el mecanismo de modificación covalente de la enzima.

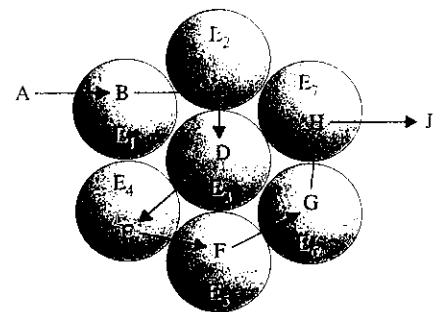


Fig. 18.1. Complejos multienzimáticos. Varias enzimas se unen por fuerzas no covalentes y forman un gran complejo que cataliza reacciones sucesivas en una vía metabólica.

Desde el punto de vista teórico el descubrimiento de estos complejos tuvo una enorme importancia, pues le proporcionó una base física incuestionable al concepto de vía metabólica.

### Enzimas multifuncionales

Se ha podido demostrar recientemente que en eucariontes, y sobre todo en mamíferos, existe una forma peculiar de organización de las enzimas que intervienen en una vía metabólica; estas enzimas están formadas por una cadena polipeptídica de gran tamaño, capaz de realizar varias actividades enzimáticas relacionadas, son las llamadas enzimas multifuncionales.

Estas enzimas presentan 2 propiedades características: de manera estructural constan de una cadena polipeptídica y funcionalmente tienen actividades catalíticas múltiples, lo cual implica que los centros activos de las proteínas se generan como consecuencia de los plegamientos de sectores contiguos de la cadena polipeptídica, que producen estructuras globulares autónomas o dominios, cada uno con una actividad específica pero diferente (Fig. 18.2).

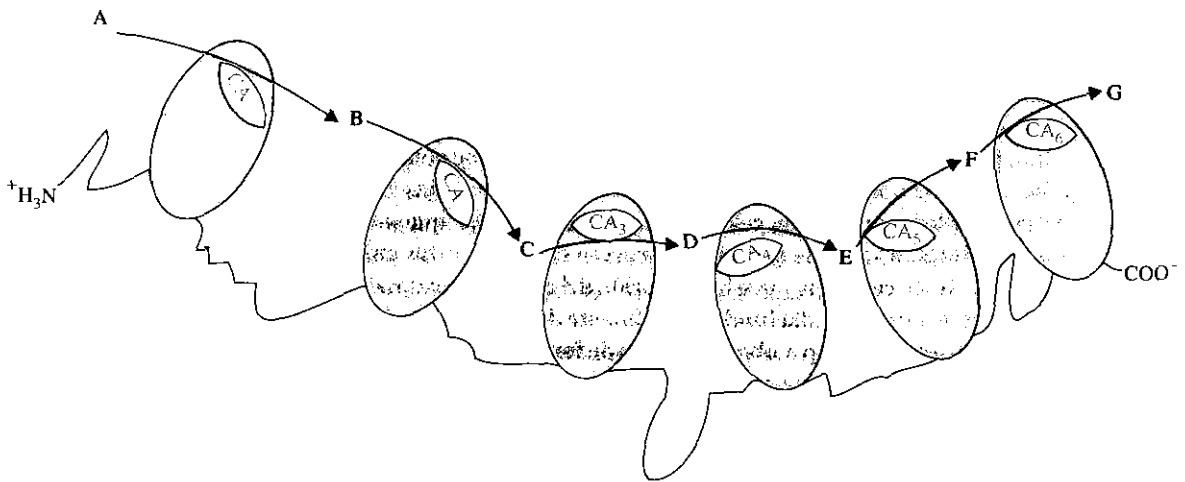


Fig. 18.2. Enzimas multifuncionales. Una sola cadena polipeptídica se pliega de tal forma que da origen a varios centros activos, lo que permite catalizar varias reacciones sucesivas.

Un ejemplo notable de este tipo de organización es el complejo acetil-CoA carboxilasa de los mamíferos. La enzima activa es un polímero con un peso de 4 000 a 8 000 kD que puede ser disociada en protómeros inactivos de 400 kD cada uno; como el protómero presenta las funciones de biotina carboxilasa, proteína portadora de carboxibiotina, transcarboxilasa y la zona de regulación alostérica, cada protómero es por tanto una enzima multifuncional.

Como en el caso de los complejos multienzimáticos estas enzimas no permiten la fuga de los intermediarios aumentando la eficiencia del sistema, pero al estar formadas por una cadena polipeptídica única la síntesis de todas las actividades enzimáticas puede ser regulada de manera coordinada, pues se trata de controlar la síntesis de una proteína. El ejemplo más sobresaliente es la sintetasa de ácidos grasos que será estudiada en el capítulo 49.

### Enzimas unidas a membranas

Los sistemas membranosos constituyen una fracción importante de los componentes celulares, estos sistemas no sólo separan un compartimento celular de otro sino que muestran diferentes funciones, como actividades enzimáticas, debido a la asociación o integración de algunas enzimas con los componentes estructurales de las membranas.

Las enzimas que forman parte de las membranas se diferencian estructuralmente de las que aparecen en el interior de los compartimentos, porque en su estructura (al menos la que está en contacto con la membrana) los residuos apolares se colocan hacia el exterior y los polares hacia el interior.

De acuerdo con la posición relativa del sustrato y el producto de la reacción, con respecto a la membrana, podemos clasificar las enzimas membranosas en 2 grandes grupos: las no vectoriales y las vectoriales.

Las enzimas no vectoriales son aquellas que ligan el sustrato y liberan el producto del mismo lado de la membrana, en el interior, o en el exterior (Fig. 18.3).

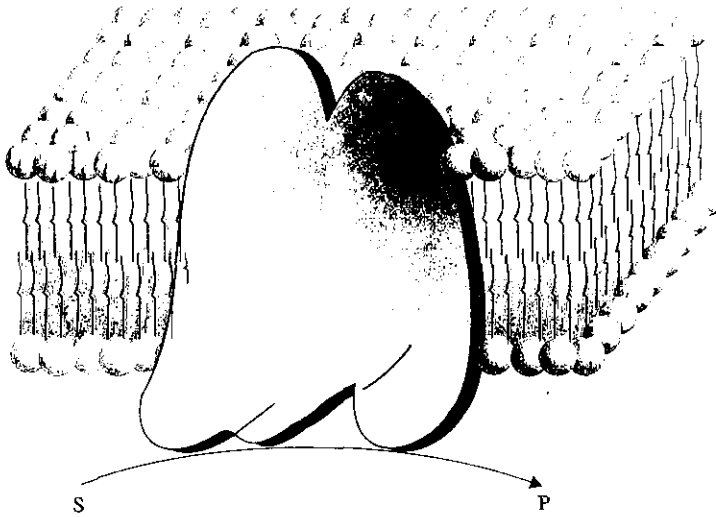


Fig. 18.3. Enzimas membranosas no vectoriales. El centro activo de la enzima está orientado de forma asimétrica en la membrana.

Un ejemplo sobresaliente por su importancia en muchos mecanismos de regulación es la enzima adenilciclasa que cataliza la transformación del ATP en AMPc como respuesta a determinados estímulos hormonales. Esta enzima está formada por una cadena polipeptídica que atraviesa la membrana 12 veces con 2 grandes dominios citoplasmáticos, uno entre las hélices transmembranales 6 y 7, y otro en la zona carboxilo terminal; se supone que el primero de estos 2 dominios es el responsable de la actividad catalítica de la enzima (Fig. 18.4).

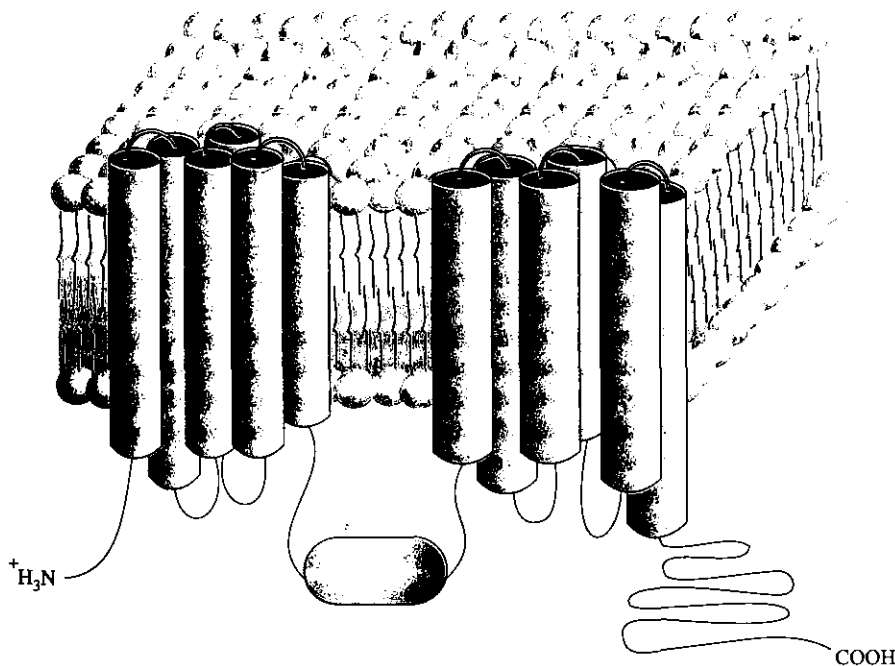


Fig. 18.4. Estructura de la adenil ciclasa. Esta importante enzima está formada por 2 grandes regiones transmembranales, separadas por un gran dominio citoplasmático y termina con un largo dominio C terminal; en cada uno de los dominios transmembranales, la cadena polipeptídica atraviesa la membrana 6 veces mediante estructuras helicoidales, esta estructura se asemeja a la de los transportadores membranales de iones.

Las enzimas vectoriales, por el contrario, son aquellas que ligan el sustrato en una cara de la membrana y liberan el producto en la otra, de esta forma tienen una doble función como enzimas y transportadores (Fig. 18.5). A este grupo pertenecen enzimas relacionadas con la glicosilación de proteínas en el REL y el aparato de Golgi, que ligan un monosacárido y su coenzima del lado citosólico y liberan el monosacárido activado en la cara luminal de estos sistemas membranosos.

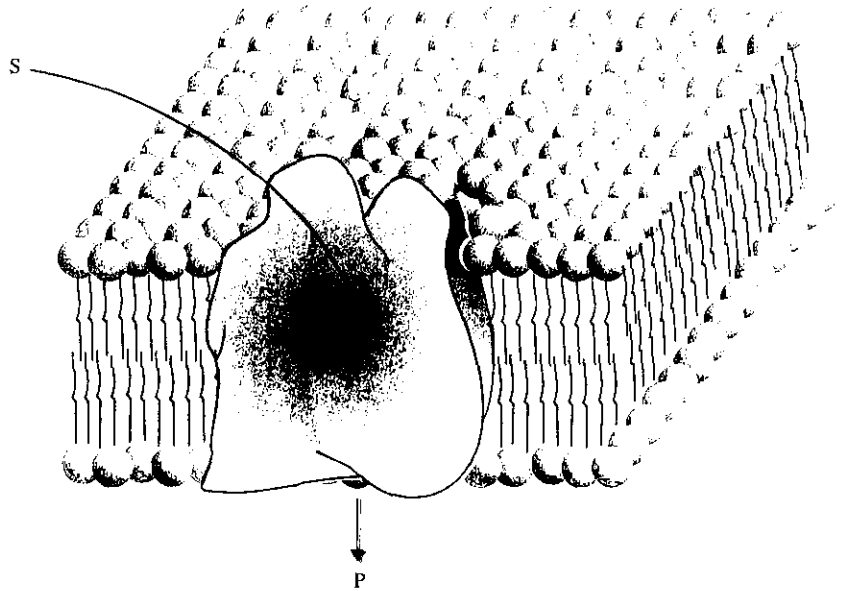


Fig. 18.5. Enzimas membranas vectoriales. La enzima liga el sustrato de un lado de la membrana y libera el producto del lado opuesto.

En el capítulo 39 se estudiarán los transportadores de electrones de la cadena respiratoria, cuya actividad vectorial crea un gradiente de protones imprescindible para la síntesis de ATP.

Un ejemplo interesante de enzimas que pueden encontrarse unidas a membranas o libres en el citosol es la citidiltransferasa que participa en la síntesis de fosfátidos de glicerina y esfingolípidos que tiene lugar en el retículo endoplasmático liso con 3 enzimas que forman parte de las membranas del retículo. Esta enzima está regulada de diferentes formas, es activada por fosfolípidos y ácidos grasos e inhibida por el CTP y la fosfocolina; por otra parte, la enzima puede ser modificada por fosforilación desfosforilación y la forma activa es la no fosforilada. La fosforilación de la enzima determina su disociación de las membranas del retículo, mientras la forma desfosforilada está unida a las membranas, esto hace que la enzima esté en su forma activa cuando está con las demás enzimas que participan en el proceso.

### Asociación enzimas-proteínas

En ocasiones en las membranas se forman grandes complejos proteínicos en los cuales participa al menos una enzima que resulta el elemento fundamental, tal es el caso del sistema de la glucosa-6-fosfatasa. Como ya se ha estudiado, esta enzima cataliza la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato y es muy importante en la regulación de la glicemia, como se verá en los capítulos 42, 43 y 44.

Este sistema forma parte del retículo endoplasmático liso y está constituido por 6 proteínas: una proteína de 36,5 kD con actividad catalítica (G6P), cuyo centro activo es accesible desde la cara luminal de la membrana y es el componente principal del sistema, esta proteína no sólo hidroliza a la glucosa-6-fosfato, sino también al pirofosfato y el carbamil-fosfato; el segundo componente es una proteína estabilizadora (SP) ligante de  $Ca^{2+}$  de 21 kD, que sólo es accesible por el lado citosólico; el tercer compo-

nente es la proteína T1 que actúa como un transportador de glucosa-6-fosfato pero no está muy bien caracterizada; el siguiente componente es el transportador de glucosa GLUT7 que presenta una elevada  $K_m$  para la glucosa y además están presentes las proteínas T2a y T2b que actúan como transportadores de fosfato, la T2b es una proteína de 34 kD que también puede transportar pirofosfato y carbamil-fosfato.

El funcionamiento de este sistema puede ser descrito de la forma siguiente: cuando aumenta en el citosol la concentración de glucosa-6-fosfato, ésta es transportada por T1 hacia la luz del retículo donde es hidrolizada por la unidad catalítica; la glucosa es transportada hacia el citosol por la GLUT7 y sale al exterior de la célula por el transportador de la membrana plasmática (GLUT2 en el hígado); el fosfato es transportado por T2a ó T2b hacia el citosol donde se vuelve a utilizar por la célula (Fig. 18.6).

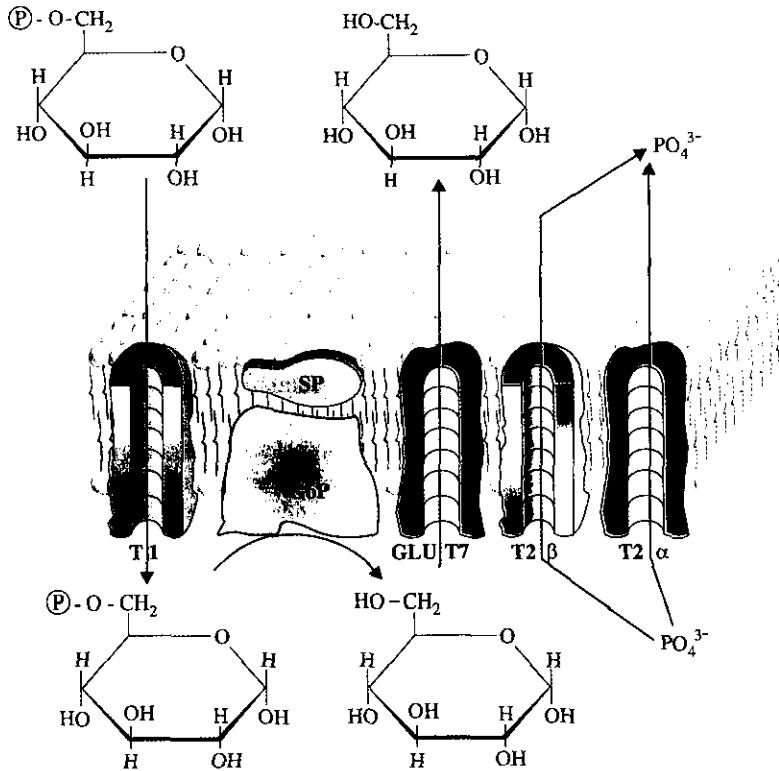


Fig. 18.6. El sistema de la glucosa-6-fosfatasa. Este sistema complejo está incluido en la membrana del retículo endoplasmático liso y está formado por 6 proteínas. Las flechas indican el movimiento de cada una de las sustancias implicadas en el proceso.

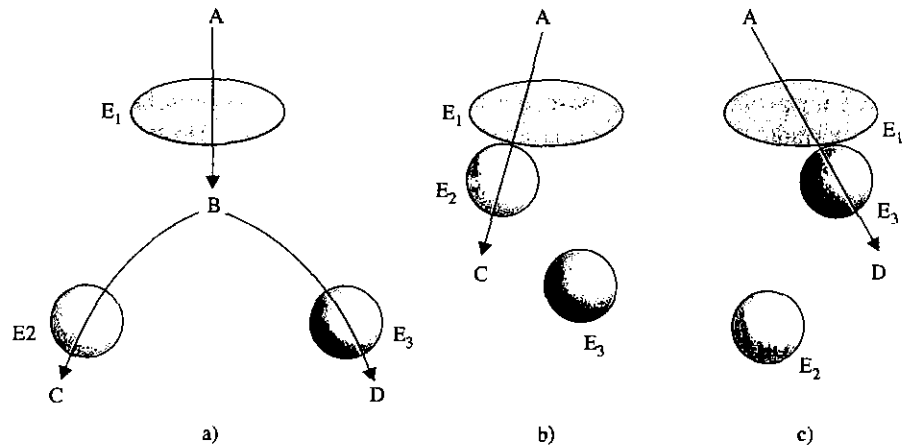
## Fenómeno de canalización

En muchas vías metabólicas existen sistemas multienzimáticos o enzimas multifuncionales que catalizan reacciones sucesivas. Evidencias recientes indican que hay interacciones específicas entre enzimas simples o solubles relacionadas funcionalmente, estos complejos han sido descritos tanto en procariontes como en eucariontes. Además se indica que en la célula existen pocas enzimas libres si es que hay alguna; también parece ser que a menudo estos complejos enzimáticos se encuentran unidos a componentes estructurales de la célula.

Una consecuencia importante de estos hallazgos es que muchos metabolitos pasan de un centro activo a otro sin equilibrarse con el resto de los metabolitos de la célula, este fenómeno recibe el nombre de canalización. Desde este punto de vista se distinguen 2 tipos de vías metabólicas, aquellas que producen intermediarios multiutilizables y aquellas donde sólo el producto final es útil; un ejemplo del primer tipo es la glucólisis donde la glucosa-6-fosfato y la fosfodihidroxiacetona son utilizados de múltiples formas, y del segundo la síntesis de proteínas donde los intermediarios no presentan funciones metabólicas, pero sí el producto terminado.

Un ejemplo hipotético proporcionará una idea más acabada del fenómeno de canalización; suponga que la enzima  $E_1$  transforma al sustrato A en el producto B, que puede ser sustrato de la enzima  $E_2$ , que lo transforma en C o de la enzima  $E_3$  que lo transforma en D (Fig. 18.7).

Fig. 18.7. El fenómeno de canalización. Tres enzimas están relacionadas de manera funcional, pues el producto de una es sustrato de las otras 2; si no existe canalización (a), los productos C y D se obtendrán en proporciones casi iguales. En (b) se observa que al existir interacciones entre las enzimas  $E_1$  y  $E_2$  sólo se forma uno de los productos posibles, lo mismo ocurre en (c), pero con otra combinación de enzimas.



Si en una mezcla de reacción se colocan el sustrato A y las 3 enzimas (supuestamente de una actividad catalítica similar), al alcanzarse el equilibrio se puede encontrar uno de estos 3 resultados:

1. Se forman cantidades equivalentes de B, C y D.
2. Se forma sólo el producto C.
3. Se forma sólo el producto D.

En el primer caso no existe canalización, pues el intermediario B se libera de la enzima  $E_1$  y difunde libremente, por lo cual tiene igual probabilidad de encontrarse con  $E_2$  que con  $E_3$ . En el resto de los 2 casos existe canalización, el producto B no se libera de la enzima  $E_1$  sino que es transferido de forma directa al centro activo de  $E_2$ , en un caso, o de  $E_3$ , en el otro; esto es posible si las enzimas están unidas físicamente en forma de un complejo. Algunos experimentos han permitido establecer la existencia de este fenómeno y de interacciones entre las enzimas en numerosos casos.

Una ventaja de estas agrupaciones está representada por el hecho de que muchos de los intermediarios en rutas metabólicas se presentan en forma solvatada, pero la capacidad de solvatación de la célula es limitada. La canalización "sustrae" esos intermediarios de manera que mantiene el grado de solvatación de la célula en niveles muy bajos.

También es posible controlar la actividad de esas enzimas haciéndolas pasar del estado libre al asociado y viceversa.

### Asociaciones supraenzimáticas

Muchos ejemplos pueden citarse de este tipo de asociaciones que intervienen los 3 tipos básicos de presentación de las enzimas. Estas asociaciones han sido descritas en el proceso de replicación del ADN (capítulo 25) del fago T4 que consta aproximadamente de 7 enzimas diferentes. En eucariotes se ha aislado un complejo formado por 6 enzimas que aparece sólo en el momento de la síntesis del ADN.

Un ejemplo sobresaliente lo constituyen los gránulos de glucógeno, extraídos de músculo esquelético, que están formados por alrededor de 50 % de proteínas. Se ha podido demostrar que la mayoría de esas proteínas son enzimas del metabolismo del



glucógeno, la glucógeno fosforilasa b, la glucógeno fosforilasa quinasa, la glucógeno sintasa, la fosfoproteína fosfatasa 1 y la proteína quinasa dependiente del AMPc; además se ha demostrado que estos gránulos contienen también todas las enzimas de la glicólisis, pues en ellos es posible la formación de lactato a partir del glucógeno.

Se ha observado que las propiedades cinéticas de algunas de esas enzimas son diferentes cuando forman parte del gránulo y cuando se encuentran libres en disolución, tal es el caso de la fosfoproteína fosfatasa 1 que es activa en la partícula pero inactiva en solución.

Otro ejemplo muy demostrativo tiene lugar durante la síntesis de nucleótidos de pirimidina; toda la vía está catalizada por una enzima simple y 2 multifuncionales, la primera enzima que es trifuncional forma el ácido dihidro-orótico a partir de  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$  y aspártico. El dihidro-orótico es oxidado y pasa a ser ácido orótico por una deshidrogenasa que está unida a la membrana mitocondrial externa, y por último, una enzima bifuncional convierte este ácido orótico en uridinmonofosfato.

El hecho de que todos los intermediarios se mantengan en una concentración muy baja dentro de la célula, puede indicar que las 2 enzimas multifuncionales se asocian a la enzima simple en la membrana mitocondrial, de forma que se produzca el fenómeno de canalización. Un complejo similar se forma durante la síntesis de los ácidos grasos donde intervienen 3 enzimas multifuncionales, la citrato liasa, la acetil-CoA carboxilasa y la sintetasa de ácidos grasos; cuando el citosol se somete a centrifugación en gradiente de sacarosa se obtiene una fracción de elevado peso molecular que contiene a las 3 enzimas.

Ejemplos como éstos se han reportado en el metabolismo de los aminoácidos, la oxidación de ácidos grasos, síntesis de fosfolípidos y esteroides, en la glicólisis y en el ciclo de *Krebs*. El ejemplo más asombroso de estas asociaciones enzimáticas es el complejo de preiniciación de la transcripción por la ARN polimerasa II; esta enzima está formada por 12 subunidades y a ella se unen durante la formación del complejo más de 30 proteínas, muchas con actividad enzimática formando un complejo que por su tamaño es mayor que la subunidad menor del ribosoma.

Estas formas características de organizarse los sistemas enzimáticos en la célula constituyen una evidencia más de que los sistemas biológicos operan según el principio de la máxima eficiencia.

## Topografía de las enzimas

Como se ha visto, el centro activo es una zona pequeña en comparación con el tamaño total de la enzima, por ejemplo, la glucosa ocupa un volumen que es aproximadamente el 1 % del volumen de la hexoquinasa ¿Cuál es entonces la función del resto de la molécula?

En primer momento se pensó que el resto de la molécula sólo tenía la función de mantener la arquitectura tridimensional del centro activo, pues es sabido que agentes desestabilizantes de esta estructura afectan de manera notable la actividad catalítica. Estudios experimentales, sin embargo, demuestran que en algunas enzimas se puede eliminar una parte considerable de su estructura sin afectar sensiblemente su capacidad catalítica.

En la zona no catalítica de la enzima es donde radican los sitios de unión para efectores que regulan su actividad y, como se estudió en el capítulo 17, en algunas enzimas son varios los sitios de este tipo. Otra función es determinar la localización intracelular de la enzima, cada proteína contiene en su estructura secuencias específicas de aminoácidos que funcionan como señales de localización intra o extracelular. Se sabe que la secuencia lisina-aspártico-glutámico-lisina dirige a las proteínas hacia el retículo endoplasmático; otras enzimas (como los zimógenos) poseen zonas de plegamiento que no permiten la accesibilidad al centro activo y las mantienen inactivas hasta llegar al sitio donde desarrollan su función; en ese lugar y generalmente por

mecanismos de proteólisis limitada es retirada una pequeña porción de la proteína, lo que permite el acceso al centro activo.

Otra función derivada de los aspectos discutidos en este capítulo es que las enzimas deben contener una zona de reconocimiento, que permita su asociación específica con otras enzimas las cuales participan en reacciones sucesivas de una vía metabólica, de forma tal que pueda producirse la canalización de los intermediarios.

Las proteínas que se disuelven en agua se pliegan de manera que los residuos polares quedan hacia el exterior en contacto con el disolvente. Tanto el centro activo como otros sitios de la enzima requieren que residuos hidrofóbicos sean accesibles desde el exterior como sucede con la quimotripsina. La exposición de esos grupos hacia el exterior es desfavorable desde el punto de vista energético y puede provocar la agregación y precipitación de las enzimas. Para que puedan permanecer solubles deben poseer gran número de residuos hidrofílicos en la superficie para compensar el efecto de los hidrofóbicos.

Por último, hay otro factor que contribuye al gran tamaño de las enzimas y es que las proteínas presentan regiones que reflejan su proceso evolutivo. Como todas las proteínas han surgido de otras proteínas, muchas contienen secuencias de aminoácidos de sus antepasados pero que, al parecer, no son imprescindibles para su funcionamiento actual.

## Resumen

El metabolismo celular está formado por miles de reacciones químicas que ocurren de manera simultánea en el interior de las células, todas ellas catalizadas por enzimas. Las enzimas que participan en una vía metabólica presentan una forma característica de organización; un primer nivel de organización viene dado por la ubicación intracelular de las enzimas en compartimentos separados unos de otros, por membranas o por otros componentes celulares, de esta forma existen enzimas nucleares, lisosomales, mitocondriales, etcétera. Este grado de compartimentación puede aún ser mayor si existe una topografía específica de las enzimas dentro de cada compartimento.

Las enzimas pueden encontrarse en 3 formas fundamentales: las denominadas simples, que son aquellas que catalizan una reacción sencilla aunque su estructura puede ser muy compleja; los complejos multienzimáticos que están formados por agrupaciones de enzimas unidas por fuerzas no covalentes y que catalizan varias reacciones sucesivas en una vía metabólica, y las enzimas multifuncionales, que son enzimas de gran tamaño formadas por una cadena polipeptídica que, en el plegamiento que da lugar a la estructura terciaria, forman varios centros activos que les permiten la catálisis de varias reacciones sucesivas en una vía metabólica.

Estas formas de las enzimas pueden encontrarse solubles en el citoplasma o unidas a componentes estructurales de las células, donde las membranas constituyen el máximo exponente. Las enzimas unidas a membranas pueden ser no vectoriales, si ligan el sustrato y liberan el producto del mismo lado de la membrana, y vectoriales si ligan el sustrato y liberan el producto en lados diferentes de la membrana actuando a la vez como enzimas y transportadores.

Estas formas de organización de las enzimas permiten que los intermediarios pasen de un centro activo a otro sin equilibrarse con el conjunto de compuestos de la célula, fenómeno que ha recibido el nombre de canalización.

Las enzimas simples, los complejos multienzimáticos y las enzimas multifuncionales pueden agruparse formando grandes asociaciones supraenzimáticas que catalizan una vía metabólica completa y, que en ocasiones, pueden estar unidas a membranas intracelulares.

Estas situaciones estudiadas aportan nuevos elementos sobre el problema del tamaño de las enzimas, pues además de los factores ya conocidos se precisa la

**existencia de zonas de interacción que permitan su asociación con otras enzimas, al menos en algún momento de su funcionamiento.**

## **Ejercicios**

1. ¿Por qué podemos afirmar que la distribución de las enzimas en el interior y exterior de las células constituye un nivel de organización de éstas?
2. ¿Qué ventajas tienen las enzimas multifuncionales sobre los complejos multienzimáticos?
3. ¿Cuál cree usted que debe ser la principal característica estructural de las enzimas vectoriales?
4. ¿Qué ventajas generales presenta el fenómeno de canalización?
5. ¿Por qué la existencia de canalización puede ser un indicio de asociaciones supraenzimáticas?
6. ¿Por qué son tan grandes las enzimas?