

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

Aspectos Termodinámicos de la Química
Supramolecular de la Vida

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

XELHUA ELIHUT MARCOS BENÍTEZ

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Reconocimientos

Esta tesis fue realizada gracias al apoyo otorgado por:

El Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (CONACYT) de México (Proyecto número 41328).

La Dirección General de Apoyo al Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México (Proyecto número IN105107).

Dedicatorias

- *A Dios por permitirme llegar a esta etapa, por su grandeza, bondad y sabiduría; que veo cada día.*
- *A mis padres Guadalupe Benítez Gómez y Jorge Marcos Gonzáles por apoyarme, quererme y levantarme cuando he caído, porque son un ejemplo de superación personal.*
- *A mi hermano Tlahuquecholli por ser como un padre para mí, por sus concejos y apoyarme en todomomento.*
- *A mi hermano Macehualli por sus palabra, su apoyo y comprensión en los errores que he cometido.*
- *A mi hermano Hunaphu por su apoyo, cariño y perseverancia.*
- *A mi hermana Ixchel por escucharme, entenderme y apoyarme.*
- *A mi compañero, esposo y amigo Isaac Jiménez por entenderme, apoyarme y compartir su vida conmigo, para hacer la mia muy feliz.*
- *A mis hijos Daniel y Elías por iluminar mi vida, por sus sonrisas, por la alegría que me transmiten; ustedes son la motivación de mi vida.*
- *A mi nueva familia Enrique Manuel Jiménez, María Cristina Fabián, René Enrique Jiménez y Rebeca Navarro por aceptarme, cuidarme, quererme y soportarme.*
- *A mi amiga de toda la vida Amelia Amaya, por su amistad, apoyo y compañía a lo largo de mi vida; gracias por buscarme siempre hasta en el fin del mundo.*
- *A mi tío Victor Marcos por todo su apoyo incondicional sobretudo en nuestra infancia; gracias tío por siempre preocuparte por nosotros, ahora se que no es tan fácil alcanzar las metas y también es difícil compartir los frutos.*

Agradecimientos

- *A la doctora Silvia del Socorro Pérez Casas, por su dedicación, tiempo y esfuerzo sin los cuáles la realización de esta tesis no hubiera sido posible; además, por su comprensión y apoyo.*
- *A mis amigos Omar, Emilio, Esmeralda, Norma , Enedina a todos los ingenieros, mis inolvidables compañeros del grupo 14 y mis compañeros de carrera por que me hicieron disfrutar una bella etapa, especialmente a Memo por enseñarme lo frágil que es la vida,.*
- *A los doctores y mis compañeros Aideé, Aned, Ariel, Eduardo, Francisco, Mayeli, Omar del laboratorio 102 de Termofísica por todo el apoyo brindado para la en la realización de la tesis especialmente a Norma Díaz, Jorge Pascacio e Isaac Jiménez en los aspectos técnicos de latex.*
- *A los profesores Ramiro Eugenio Domínguez Danache y Susana Alicia Flores Almazán por las correcciones hechas a este trabajo.*
- *A los profesores de la facultad por formarme como profesionista, ya que sin sus conocimientos y paciencia no hubiera llegado a esta etapa final en mi formación profesional, en especial a la M. en C. Lucía Cornejo por su apoyo.*
- *A la gran Institución que es la UNAM por abrigarme durante tantos años.*

Índice general

1. La Química Supramolecular	4
1.1. La química anfitrión-huésped	4
1.2. Clasificación de los compuestos supramoleculares anfitrión-huésped	6
1.3. El efecto quelato y Macrocíclico	9
1.4. Preorganización y Complementaridad	10
1.5. Interacciones no covalentes	11
1.5.1. Interacciones Electroestáticas	11
1.5.2. Puentes de Hidrógeno (4-12 KJ mol ⁻¹)	12
1.5.3. Interacciones Cátión- π (5-80 KJmol ⁻¹)	13
1.5.4. Interacciones π - π (<50 KJmol ⁻¹)	14
1.5.5. Fuerzas de Van der Waals (<5 KJmol ⁻¹)	15
1.5.6. Efecto Hidrofóbico	16
2. Generalidades de la Termodinámica	17
2.1. Ley Cero de la Termodinámica	17
2.2. Primera Ley de la Termodinámica	18
2.2.1. Trabajo Presión-Volumen	18
2.2.2. El Trabajo y El Calor no son Funciones de Estado, pero la Energía Sí	20
2.2.3. Primera ley de la termodinámica	22
2.2.4. Entalpía	23
2.3. Segunda Ley de la Termodinámica	24
2.3.1. La Dirección del Cambio Espontáneo	24
2.3.2. La Dispersión de la Energía	24
2.3.3. Entropía	26
2.3.4. Definición Termodinámica de Entropía	26
2.4. Tercera Ley de la Termodinámica	27
2.5. Energías libres de Gibbs y Helmholtz	28
2.5.1. El signo del Cambio de la Energía de Helmholtz Determina la Dirección del Proceso Espontáneo en un Sistema a Volumen y Temperatura Constantes	28
2.5.2. La Energía de Gibbs Determina la Dirección de un Proceso Espontáneo para un sistema a Presión y Temperatura constantes	30

2.6.	Constante de Equilibrio	31
2.6.1.	Efecto de la temperatura sobre la constante de equilibrio	33
2.7.	Termodinámica de los multi-sitios en el complejo anfitrión-huésped	34
2.8.	Termodinámica de los Complejos de Inclusión en Solución Acuosa	35
2.8.1.	Interacciones débiles involucradas en los complejos de inclusión	36
2.8.2.	Compensación entalpía-entropía	37
2.9.	Calorimetría	38
2.9.1.	Calorimetría de Titulación isotérmica	39
2.9.2.	Calorimetría diferencial de barrido (DSC de sus siglas en inglés)	42
3.	La Química Supramolecular de la Vida	45
3.1.	Las Transformaciones Biológicas de Energía Obedecen las Leyes de la Termodinámica	46
3.2.	Las Células Necesitan Fuentes de Energía Libre	47
3.2.1.	La variación de la energía libre estándar está directamente relacionada con la constante de equilibrio	47
3.2.2.	La variación de energía libre real depende de las concentraciones de reactivos y productos	48
3.3.	Transferencia de Grupos Fosforilo a ATP	49
3.3.1.	La variación de la energía libre en la hidrólisis del ATP es grande y negativa	50
3.4.	Otros Compuestos Fosforilados y Tioésteres También Tienen Energía Libre de Hidrólisis Elevadas	51
3.5.	Reacciones de oxido-reducción Biológicas	51
3.5.1.	El flujo de electrones puede realizar trabajo biológico	54
3.6.	Glucólisis	55
3.7.	El Ciclo del Ácido Cítrico	58
3.8.	Fosforilación Oxidativa	60
3.9.	Oxidación de los Ácidos Grasos	60
3.10.	Fotosíntesis	61
3.11.	Metales Alcalinos en Bioquímica	62
3.11.1.	Potencial de Membrana	62
3.11.2.	Transporte Membranal	63
3.11.3.	Rodopsina: Un Dispositivo Fotónico Supramolecular	68
3.12.	Porfirina y Macrociclos de Pirrol	69
3.13.	El Papel que Desempeñan los Complejos de Mg^{2+} y Tetrapirrol en la Fotosíntesis	71
3.14.	Coenzima B_{12}	73
3.15.	Neurotransmisores y Hormonas	74
3.16.	ADN	75
3.16.1.	Estructura y Función de ADN	75
3.16.2.	Uniones al ADN	76

3.17. Auto-agregados	79
3.18. Viagra	81
4. La Encapsulación en la Industria de Alimentos: Una Aplicación de la Química Supramolecular	83
4.1. Materiales de encapsulación	84
4.2. Secado por Aspersión	85
4.3. Aspersión por Enfriamiento o por Congelamiento	85
4.4. Extrusión	85
4.5. Cobertura por lecho fluidizado	86
4.6. Atrapamiento en liposomas	86
4.7. Complejos de inclusión	86
4.8. Coacervación	87
4.9. Polimerización interfacial	88
4.10. Métodos de liberación	88
A. Mapa conceptual	93

Índice de figuras

1.1.	Formación de un complejo supramolecular.	5
1.2.	Diferencia entre un cavitato (a) y un clatrato (b). (a) Inclusión de un huésped dentro de la cavidad de una molécula anfitrión; (b) inclusión de moléculas huésped en cavidades formadas entre las moléculas anfitrión. . .	6
1.3.	Intermediarios que ilustran la relación entre anfitrión y el huésped.	7
1.4.	Efecto quelato y macrocíclico.	10
1.5.	Interacciones electrostáticas (ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo).	12
1.6.	(a) C-H \cdots N (2.21 Å) and C-H \cdots O (2.41 Å, promedio) puentes de hidrógeno en éteres corona con nitrometano, (b) Esquema de la corona de éter.	13
1.7.	Interacción catión- π . A la izquierda se muestra la posición básica de un catión sobre el benceno, a la derecha se muestra el modelo de un complejo con su geometría optimizada.	14
1.8.	Interacciones π - π	15
1.9.	Estructura de rayos X de la inclusión típica de van der Waalls del complejo <i>p-ter</i> -butilcalix[4]areno \cdot tolueno.	15
1.10.	Uniones hidrofóbicas de un huésped orgánico en solución acuosa.	16
2.1.	Dos cuerpos A y B (aislados entre ellos) se encuentran en equilibrio térmico con C.	18
2.2.	(a) El trabajo es hecho por el sistema, (b) el trabajo es hecho sobre el sistema.	19
2.3.	Compresión.	20
2.4.	Expansión.	21
2.5.	El trabajo mínimo de una compresión isotérmica es el área debajo de la curva.	22
2.6.	La dirección del cambio espontáneo para una pelota rebonando sobre el piso. En cada rebote su energía es degradada en movimiento térmico de los átomos del piso.	25
2.7.	La gráfica $\ln K$ contra $1/T$ para la ecuación de van't Hoff La pendiente es igual a $-\Delta_r H^\circ/R$ y la intersección en la ordinaria ($\ln K$) es igual a $\Delta_r S^\circ/R$. (a) $\Delta_r H^\circ > 0$, (b) $\Delta_r H^\circ < 0$, (c) $\Delta_r H^\circ = 0$. En todos los casos $\Delta_r H^\circ$ se asume que la temperatura es independiente	34
2.8.	Esquema de las interacciones de pares.	35

ÍNDICE DE FIGURAS

2.9. Gráfica de la compensación entrópica-entálpica para ciclodextrinas nativas y modificadas.	37
2.10. Elementos de Peltier.	40
2.11. Esquema del calorímetro ITC.	41
2.12. Esquema de soporte de la muestra y de los hornos de un DSC.	42
2.13. Esquema de la celda DSC de flujo de calor.	43
3.1. Representación esquemática de la oxidación de la glucosa.	47
3.2. Hidrólisis del ATP.	50
3.3. Hidrólisis del fosfoenolpiruvato.	51
3.4. Hidrólisis de compuestos de tres carbonos.	52
3.5. Hidrólisis de acetil-coenzima A.	53
3.6. Energía libre de hidrólisis de los tioésteres y los ésteres de oxígeno.	54
3.7. Esquema de los pasos de la glucólisis.	57
3.8. Esquema del ciclo del ácido cítrico.	59
3.9. Modelo de la señal de transducción del sistema nervioso. A bajo gradientes de concentración, generados por Na^+/K^+ -ATPasa, se abre el canal iónico causando la difusión pasiva de K^+ y Na^+ que genera una pequeña corriente eléctrica (impulso nervioso) y un cambio en el potencial de membrana. Al final de la célula nerviosa (axón) la señal eléctrica dentro es transformada en una señal química detonada por la eyección de la hormona acetilcolina. La hormona al regresar de la detonación abre el canal iónico del ligando en el siguiente axón y se reinicia el impulso nervioso en la señal eléctrica por el flujo pasivo del K^+ y Na^+ a través de la siguiente membrana.	64
3.10. Esquema de una membrana biológica fosfolipídica.	65
3.11. (a) Protador, (b) canal poro, (c) mecanismo canal puerta para el transporte de iones a través de la membrana biológica.	65
3.12. A la izquierda se encuentra el esquema de la nonactina a la derecha la valinomicina.	66
3.13. Estructura cristalina de rayos X del complejo K^+ y valinomicina.	67
3.14. Canal iónico de <i>Streptomyces lividans</i> a) Vista lateral, b) Vista Superior	67
3.15. En la Na^+/K^+ -ATPasa tres helices transportan el Na^+ mientras que el K^+ es transportado entre ellas.	68
3.16. (a) Células bastón de la retina humana. La rodopsina que es un pigmento con fotorespuesta se encuentra fuera de la lámina. El pie hace contacto con el nervio óptico. (b) Operación de la células bastón.	69
3.17. Compuestos biológicos tetrapirroles macrocíclicos. (a) Corrina; (b) grupo hemo; (c) coenzima F450.	70
3.18. Membrana fotosintética altamente plegada.	71
3.19. Orientación especial de la antena de trabajo de los pigmentos que cosechan.	72
3.20. Estructura de rayos X de etilclorofilida.	73
3.21. Estructura de rayos X de la vitamina B12.	74

ÍNDICE DE FIGURAS

3.22. Transformación de código genético del ADN hacia el ribosoma para la síntesis de proteínas vía RNA mensajero.	76
3.23. Pares de bases (a) C-G (b) A-T.	77
3.24. Estructuras del cisplatino y carboplatino.	77
3.25. Platino unido al DNA.	78
3.26. Estructura de rayos X de $cis\text{-Pt}(NH_3)_2^+[d(pGpG)]$	79
3.27. Puente de hidrógeno del netropsin con el DNA.	80
3.28. Desnaturalización y auto-agregado de la ribonucleasa.	81

Indice de tablas

1.1. Clasificación común de complejos anfitrión-huésped de huéspedes naturales	8
3.1. Relación entre $\Delta G'^{\circ}$ y K'_{eq} y la dirección de las reacciones químicas en condiciones estándar.	48
3.2. Variación de energía libre estándar de algunas reacciones químicas a pH 7 y 25 °C.	49
3.3. Energías libres estándar de hidrólisis de algunos compuestos fosforilados y del acetil-coenzima A.	53
3.4. Energías libre estándar de los diferentes pasos de la glucólisis.	56
3.5. Energías libre estándar de los diferentes pasos en el ciclo del ácido cítrico. .	60
4.1. Tipos de coberturas utilizadas en microencapsulación	84

Introducción

La química supramolecular es una disciplina que data de 1960. Mucho del desarrollo de ésta se dio en la investigación de ligandos macrociclos, especialmente en ligandos para cationes metálicos. Siendo tres los principales investigadores que contribuyeron a su desarrollo: Jean-Marie Lehn, que con sus trabajos en criptandos ganó el premio Nobel en 1987; Donald Cram, con su trabajo de ciclofanos y Charles Pedersen.

La química supramolecular es la química de los agregados, en la que los componentes estructurales se mantienen unidos por una gran variedad de interacciones débiles (no covalentes). Las interacciones débiles que mantienen unidas a los complejos supramoleculares son de tipo π - π , dipolares, interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, puentes de hidrógeno. Estas serán revisadas en la sección 1.5 y son las que le dan estabilidad a innumerables sistemas como los enlaces metal-donadores, el plegamiento de las proteínas, las interacciones enzima sustrato, entre otras.

Mucho del trabajo en la química supramolecular está enfocado al diseño molecular para lograr la complementariedad entre las moléculas (anfitrión-huésped) utilizando con frecuencia palabras clave como son reconocimiento, autoagregado, preorganización y replicación. Como consecuencia la práctica de la química supramolecular es multidisciplinaria puesto que requiere el conocimiento de otras áreas como la química, física, bioquímica, biología, etc.

En los seres vivos encontramos un gran número de complejos supramoleculares que permiten el funcionamiento del organismo, y por tanto tenga vida. Pero, ¿cómo podemos explicar que los complejos supramoleculares sean muy estables? la forma como trataremos de explicarlo en este trabajo es enfocándolo a la termodinámica que es la ciencia que estudia las transformaciones de energía y para formar los complejos tiene que haber energía y los complejos mismos tienen mucha energía que los hace estables.

Entendiendo los aspectos más importantes de la Termodinámica como lo son sus Leyes Termodinámicas y algunos conceptos (entropía, entalpía, energía libre de Gibbs y constante de equilibrio), conoceremos el por qué los complejos supramoleculares son estables, además de qué otros fenómenos contribuyen a la estabilización como el efecto quelato y la compensación entropía-entalpía.

También la química supramolecular tiene una gran importancia en la industria farmacéutica y alimentaria, ya que los complejos que se forman tienen muchas utilidades, una de las que se revisará es la encapsulación que se utiliza mucho en la industria alimentaria para enmascarar olores y sabores, además puede convertir algo originalmente insoluble en

INTRODUCCIÓN

soluble. Se han desarrollado diferentes métodos para obtener estos complejos encapsulados como: secado por aspersión, atrapamiento en liposomas, formación de complejos de inclusión y también existen diferentes métodos de liberación.

Con este trabajo se pretende unificar los conocimientos de termodinámica, química supramolecular y bioquímica; para resaltar la importancia que tienen en nuestra vida. Para ilustrar como se unifican estos conceptos en el apendice A se muestra un mapa conceptual.

Al final de cada capítulo se da la numeración de la bibliografía que se utilizó en la investigación bibliográfica.

Objetivos

1. Conocer las características que definen a la química supramolecular para entender su importancia en la vida.
2. Explicar, desde el punto de vista de la termodinámica, cómo los complejos supramoleculares son tan estables.
3. Entender la termodinámica, para destacar su importancia en nuestra vida.

Capítulo 1

La Química Supramolecular

Por muchos años se han sintetizado moléculas e investigado sus propiedades físicas y químicas. El campo de la química supramolecular es la química de los agregados moleculares y de los enlaces intermoleculares, ha sido definido como “la química más allá de la molécula”, que involucra el estudio de sistemas en los cuales la característica más importante es que se mantienen unidos reversiblemente por interacciones no covalentes. La figura 1.1, muestra la formación de un complejo supramolecular.

Lo que hace imponente a la química supramolecular es la acción de diseñar el uso de las moléculas ya existentes o sintetizar moléculas nuevas para preparar agregados o conjuntos moleculares con las cualidades deseadas, por ejemplo la detección de especies de importancia biológica o el control de la liberación de fármacos dentro del paciente. Un buen ejemplo del impacto de la investigación de la química supramolecular es el diseño y síntesis de moléculas que responden a un analito en particular. El éxito se debe a la especificidad química de las especies debido al tamaño y los sitios de acoplamiento preferentes para la molécula receptora de interés.

También el término supramolecular ha sido utilizado en el contexto de estructuras biológicas complejas. Existen tres términos que son utilizados como sinónimo: complejos de inclusión, química anfitrión-huésped, reconocimiento molecular. La primera es un sinónimo de la química supramolecular y las otras dos tienen su origen en el mecanismo de catálisis biológica “llave-cerradura” propuesto por Fischer en 1894 .

1.1. La química anfitrión-huésped

La química anfitrión-huésped considera a los complejos formados por una molécula anfitrión con la capacidad de alojar a otra molécula (huésped). Comúnmente los anfitriones son moléculas grandes o conjuntos de moléculas tales como enzimas o compuestos cíclicos sintéticos que posean un hueco o cavidad central tales como las ciclodextrinas. El huésped puede ser un catión monoatómico, un simple catión inorgánico o moléculas sofisticadas como hormonas, feromonas o neurotransmisores. El anfitrión es definido como una entidad molecular con sitios de enlace convergentes, mientras que el huésped posee

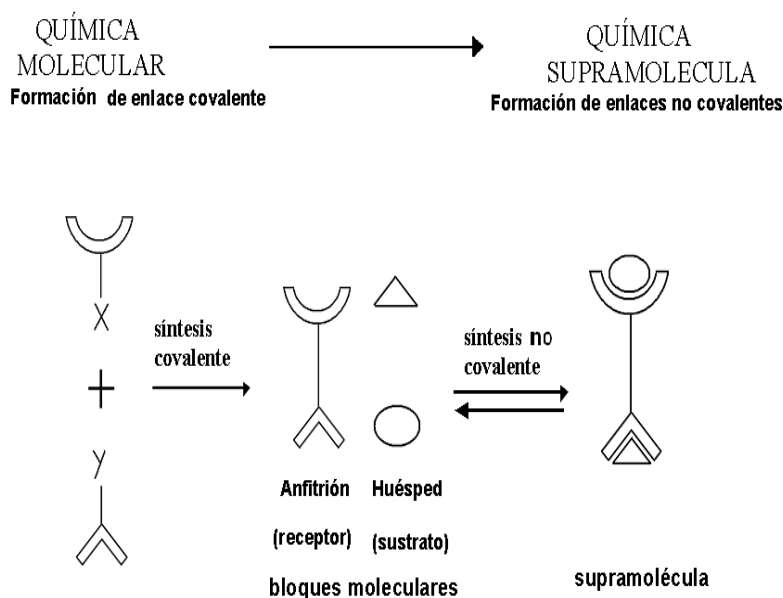


Figura 1.1: *Formación de un complejo supramolecular.*

sitios de enlace divergentes. El resultado de la relación es el complejo anfitrión-huésped que ha sido definido por Donald Cram (1986) como: “Los complejos son compuestos de dos o más moléculas o iones que se mantienen unidos en una relación estructural única por fuerzas electrostáticas diferentes a enlaces covalentes”. Los complejos moleculares se mantienen juntos usualmente por puentes de hidrógeno, pares de iones, por enlaces metal-ligando, por interacciones de van der Waals, entre otros. La alta organización estructural es usualmente producida sólo a través de múltiples sitios de enlace. Un complejo altamente estructurado está compuesto por un componente huésped y un componente anfitrión. La relación anfitrión-huésped involucra un arreglo complementario estereoelectrónico de sitios de enlace en el anfitrión y el huésped.

El enlace anfitrión-huésped puede ser comparado como cachar una bola en la mano. La mano actúa como el anfitrión envolviendo el balón. Esta analogía sirve para introducir el término de “química de inclusión”, de ahí la inclusión de una molécula en otra.

Para poder nombrar a un conjunto molecular como complejo anfitrión-huésped, éste debe permanecer estable en solución. La química anfitrión-huésped está basada en tres conceptos históricos:

1. Las moléculas no actúan si no están unidas (Paul Ehrlich, 1906). De aquí surge el concepto de receptor biológico.
2. Las uniones deben ser selectivas (Emil Fischer, 1894 en su estudio de la unión

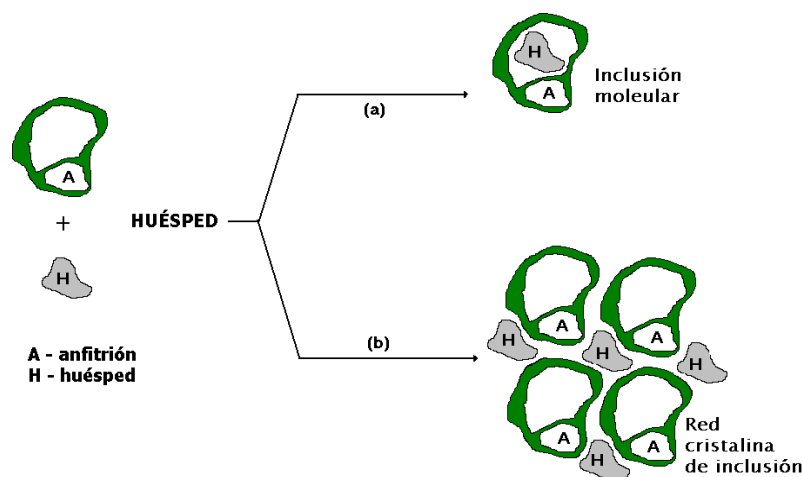


Figura 1.2: Diferencia entre un cavitato (a) y un clatrato (b). (a) Inclusión de un huésped dentro de la cavidad de una molécula anfitrión; (b) inclusión de moléculas huésped en cavidades formadas entre las moléculas anfitrión.

receptor-sustrato en enzimas). También describe esto por llave y cerradura en el cual el huésped tiene un tamaño geométrico o forma complementaria al receptor o anfitrión. Este concepto pone la base para el reconocimiento molecular (la discriminación por un anfitrión entre diferentes huéspedes).

3. La unión selectiva debe involucrar atracción o mutua afinidad entre el anfitrión y el huésped, ésta es una generalización de la teoría de la química de coordinación de Alfred Werner, en la cual los iones metálicos forman compuestos de coordinación por una capa de ligandos.

Estos tres conceptos dieron inicio al interdisciplinario campo de la química supramolecular.

1.2. Clasificación de los compuestos supramoleculares anfitrión-huésped

Una de las primeras definiciones formales de una estructura supramolecular anfitrión-huésped fue propuesta en 1948 por Powell, define el término *clatrato* como un tipo de complejo de inclusión en el cual dos o más componentes están asociados sin uniones químicas, pero se encuentran encerrados en un paquete de moléculas, es una estructura apropiada. En principio la descripción moderna de la química anfitrión-huésped es útil

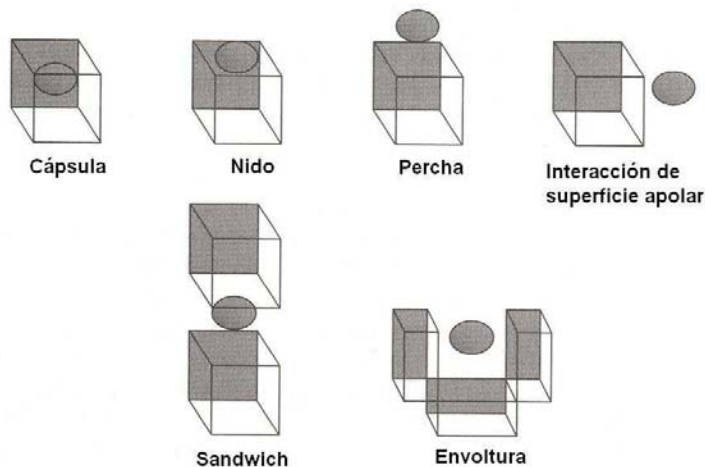


Figura 1.3: *Intermediarios que ilustran la relación entre anfitrión y el huésped.*

para clasificar anfitriones en dos clases de acuerdo a la relación topológica entre el anfitrión y el huésped. Los *cavitandos*, se describen como anfitriones que poseen cavidades intramoleculares, esto se refiere a que la cavidad está disponible para unirse a huéspedes, es una propiedad molecular intrínseca de los anfitriones, y existen ambos en solución y en estado sólido. Los *clatratos* son anfitriones con cavidades extramoleculares (la cavidad esencial representa un hueco entre dos o más moléculas huésped) y es relevante sólo en cristal o en estado sólido. La distinción entre estas dos clases se muestran en la figura 1.2 y algunos ejemplos de compuestos se muestran en la Tabla 1.2.

También se puede hacer una clasificación basada en las fuerzas entre anfitrión y el huésped. Si el agregado anfitrión-huésped está unido sólo por interacciones electrostáticas (ión-dipolo, dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno, etc.) suele llamarse complejo. Por otra parte, para las especies que se mantiene juntas por interacciones menos específicas no direccionadas, (como son hidrofóbicas o van der Waals) se utiliza el término *clatrato* o *cavitato*.

Dentro de esta amplia clasificación existen varios tipos intermediarios que se muestran de manera esquemática en la figura 1.3 .

Tabla 1.1: Clasificación común de complejos anfitrión-huésped de huéspedes naturales

Anfitrión	Huésped	Interacción	Clasificación	Ejemplo
Corona de éter	Catión metálico	Ión-dipolo	Cavitando	$[K^+ \subset [18] \text{ corona-6}]$
Esferando	Catión alcalino de amoniaco	Puentes de hidrógeno	Cavitando	Esferando \cdot $(CH_3 NH_3^+)$
Ciclodextrinas	Molécula orgánica	Hidrofóbicas van der Waals	Cavitato	$(\alpha\text{-ciclodextrina}) \cdot$ $(p\text{-ácido} \text{hidroxibenzenoico})$
Calizareno	Molécula orgánica	Van der Waals empacamiento en cristal	Cavitato	$(p\text{-}t\text{-butilcalix[4]areno}) \cdot$ tolueno
Ciclotriveratrilenos	Molécula orgánica	Van der Waals empacamiento en cristal	Clatrato	$(CTV) \cdot 0.5(\text{acetona})$
Agua	Molécula orgánica halogenuro	Van der Waals empacamiento en cristal	Clatrato	$(H_2O)_6 \cdot (CH_4)$

1.3. El efecto quelato y Macrocíclico

La construcción de moléculas anfitrión pone énfasis en la suma de las múltiples interacciones; así se puede construir un complejo anfitrión-huésped utilizando interacciones no covalentes, asegurando que haya tantas interacciones como sea posible para estabilizar el complejo. La pequeña energía de estabilización ganada por una interacción, sumada a las otras interacciones da como resultado una significativa e importante energía de enlace que estabiliza al complejo. En muchos casos, las interacciones de todo el sistema son sinérgicamente mayores que la suma de las partes. Tal estabilización extra está basada en el efecto quelato y macrocíclico.

El efecto quelato está relacionado con la observación de que los complejos con ligandos bidentados son mucho más estables que los complejos con ligandos monodentados. Esta estabilidad especial puede ser explicada de dos maneras: termodinámicamente y cinéticamente. Termodinámicamente, la reacción de un metal con un ligando quelato da como resultado un incremento en el número de átomos libres y por tanto una contribución entrópica favorable (ΔS°) a la totalidad de la energía libre de la reacción (ΔG°) dada por la ecuación:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (1.1)$$

que sumado al ingenioso diseño de los macrociclos que maximiza los aspectos electrostáticos y conformacionales de las interacciones ligando-metal, da una entalpía favorable a la reacción.

Cinéticamente, la reacción del metal con el ligando L , se da en una porción similar a la unión del primer átomo donador de un ligando quelato $L - L$. La unión del segundo átomo donador de $L - L$ ocurre de manera más rápida.

La estabilidad termodinámica de un complejo anfitrión-huésped puede ser aumentada por el efecto quelato. En analogía con la química de coordinación, los átomos donadores son anfitriones con sitios de enlace (de cualquier naturaleza) y los metales son los huéspedes (especies catiónicas, aniónicas o neutras). La estabilidad del efecto se observa en la unión de huéspedes a un anfitrión en forma de cadena con átomos donadores que se encuentran a intervalos definidos como se ve en la figura 1.4. La estabilización es dependiente del tamaño del anillo quelato. Un anillo con cinco miembros es más estable ya que tiene la mínima cantidad de tensión del anillo. Un anillo de cuatro miembros es altamente tensado, mientras el tamaño del anillo incrementa la probabilidad de que dos átomos donadores apunten directamente a un huésped es cada vez menor, resultando en una entropía desfavorable.

Muchos complejos supramoleculares anfitrión-huésped son aún más estables que lo que se esperaría del efecto quelato sólo. Los anfitriones son frecuentemente ligandos macrocíclicos (anillos grandes) que se unen al huésped por un número de sitios de enlace. Tales compuestos son estabilizados adicionalmente por el efecto macrocíclico. Este efecto relaciona al efecto quelato (la unión del huésped a multisitios de enlace del anfitrión) y a la organización espacial de los sitios de enlace, tales que la energía de unión no se gasta

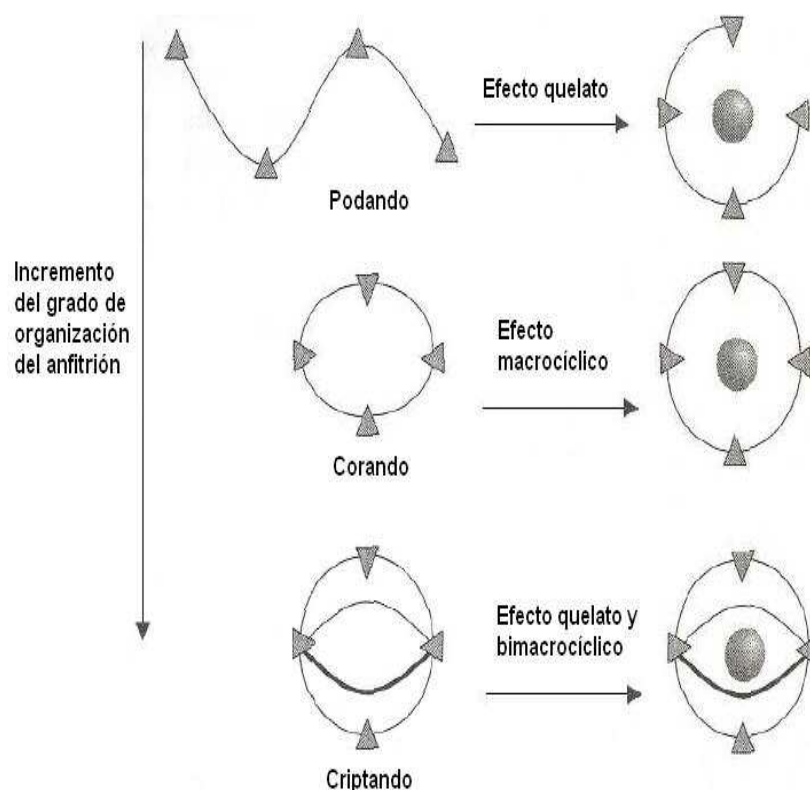


Figura 1.4: *Efecto quelato y macrocíclico.*

en envolver huéspedes para mejorar la estabilidad. El efecto macrocíclico hace que los anfitriones cíclicos como los *corando* sean 10^4 veces más estables que los acíclicos *podando* con el mismo número de sitios de enlace

Mediciones termodinámicas revelan que la contribución en la estabilización por este efecto es tanto entrópica como entálpica. En términos entálpicos un anfitrión macrocíclico es menos solvatado que uno acíclico, ya que los anfitriones macrocíclicos presentan menos área superficial, por tanto hay menos uniones ligado-solvente que romper. Entrópicamente los macrociclos son menos flexibles, así tienen pocos grados de libertad para formar el complejo. En general, la importancia de los términos entrópicos y entálpicos varía dependiendo del sistema estudiado.

1.4. Preorganización y Complementaridad

Los anfitriones deben tener sitios de enlace de carácter electrónico adecuado para complementar al huésped. Los donadores de puentes de hidrógeno deben complementar a los aceptores, los ácidos de Lewis deben complementar a las bases. Además tales sitios

deben ser colocados en el huésped de tal manera que sea posible para éste interactuar con el anfitrión. Si un huésped cumple con este criterio, se le llama complementario.

Si la molécula huésped no produce un cambio conformacional importante a la molécula anfitrión durante el enlace, se llama preorganizado. La preorganización del huésped es un concepto clave, ya que representa un mayor aumento en la energía libre global para la formación del complejo. Despreciando los efectos de la solvatación, el proceso de enlace anfitrión-huésped puede dividirse en dos etapas.

En la primera, se presenta la activación en la cual el huésped experimenta un reajuste conformacional para reacomodar sus sitios de enlace de la manera más complementaria al anfitrión y al mismo tiempo minimiza las interacciones desfavorables. Esto es energéticamente desfavorable, y debido a que la conformación de enlace se mantiene durante el tiempo de vida del complejo anfitrión-huésped, esta energía no es recuperada.

En la siguiente etapa ocurre la unión energéticamente favorable debida a la estabilización entálpica por la atracción entre los sitios de unión complementarios. La energía libre global de la formación del complejo representa la diferencia entre la energía de reorganización desfavorable y la energía de enlace favorable. Si la energía de reorganización es grande, entonces la energía libre total se reduce, desestabilizando el complejo. Si el anfitrión está preorganizado, esta energía es pequeña.

Un anfitrión rígidamente preorganizado puede representar una dificultad importante para formar complejos por lo cual se presenta una cinética de enlace lenta. Un anfitrión conformacionalmente móvil es capaz de ajustarse rápidamente a las condiciones, y tanto la formación del complejo y la ruptura son rápidos. La solvatación aumenta el efecto de preorganización ya que la estabilización por solvatación es muchas veces mayor que cuando el huésped es envuelto por el anfitrión ya que éste presenta menor área superficial para el medio que lo rodea.

1.5. Interacciones no covalentes

En complejos supramoleculares existen diferentes tipos de interacciones no covalentes, que comprenden un enorme rango de fuerzas atractivas y repulsivas. Cuando se considera un sistema así es indispensable considerar estas interacciones y a los efectos relacionados a éstas.

Podemos encontrar diferentes tipos de interacciones como: puentes de hidrógeno, electrostáticas, $\pi - \pi$, entre otras .

1.5.1. Interacciones Electroestáticas

Éstas están basadas en interacciones coulómbicas entre cargas opuestas. Las interacciones ión-ión (energía de enlace de $100 - 350 \text{KJmol}^{-1}$) no son direccionales, mientras en las interacciones ión-dipolo, los dipolos deben estar apropiadamente alineados para una óptima eficiencia, como se muestra en la figura 1.5.

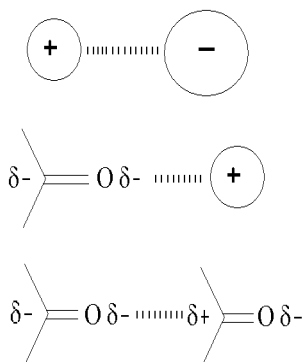


Figura 1.5: *Interacciones electrostáticas (ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo).*

Las interacciones ión-dipolo, que se pueden encontrar en estado sólido y líquido, se encuentran presentes en complejos de metales alcalinos con macrociclos de éteres llamados éteres corona donde los pares de electrones del oxígeno que se encuentran solos son atraídos hacia el catión con carga positiva. Estas interacciones tienen una energía de 50 a 200 KJmol^{-1} y también incluyen los enlaces de coordinación de metales catiónicos no polarizables y bases duras.

El alineamiento adecuado de un dipolo con otro da una interacción de atracción que puede tener una energía de 5-50 KJmol^{-1} .

1.5.2. Puentes de Hidrógeno (4-12 KJ mol^{-1})

Un puente de hidrógeno puede considerarse como un tipo particular de una interacción dipolo-dipolo, en la cual un átomo electronegativo es atraído a un dipolo vecino adyacente o a un grupo funcional. Debido a que los puentes de hidrógeno son relativamente fuertes y altamente direccionales, estas interacciones se describen como la llave maestra de la química supramolecular.

Los puentes de hidrógeno con átomos grandes tales como cloruros son por lo general más largos, y por tanto más débiles; como consecuencia la fuerza de los puentes de hidrógeno es altamente dependiente de su medio ambiente. Son los responsables de la forma de muchas proteínas, reconocimiento de sustratos por diversas enzimas y de la estructura de doble hélice del ADN.

Un puente de hidrógeno fuerte por molécula puede ser suficiente para determinar la estructura del estado sólido y ejercer una influencia marcada en solución y en la fase gas.

Los puentes de hidrógeno débiles juegan un papel en la estabilización de la estructura y pueden ser importantes cuando varios actúan en conjunto.

Se han encontrado interacciones aparentemente del tipo de puentes de hidrógeno pero con átomos de hidrógeno unidos a un carbono, en vez de a un átomo electronegativo como el N y el O (C:2.55; H:2.20; N: 3.04; O:3.44, valores de electronegatividades). Aunque estas interacciones son débiles, la presencia de un átomo electronegativo cerca del átomo de carbono puede incrementar significativamente la acidez del protón C-H, resultando en un dipolo importante. Un ejemplo son los puentes de hidrógeno que se forman el oxalato ácido de potasio (figura 1.6) .

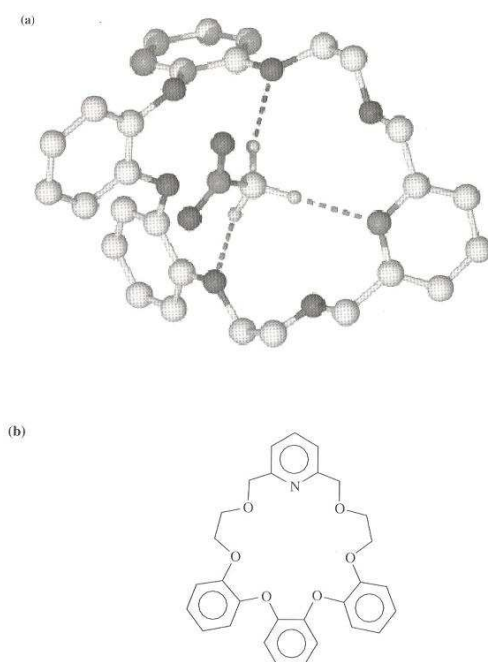


Figura 1.6: (a) $C-H \cdots N$ (2.21 Å) and $C-H \cdots O$ (2.41 Å, promedio) puentes de hidrógeno en éteres corona con nitrometano, (b) Esquema de la corona de éter.

1.5.3. Interacciones Cation- π (5-80 KJmol⁻¹)

Las interacciones cation- π han sido relativamente despreciadas comparadas con otras interacciones no covalentes como lo son los puentes de hidrógeno. El reconocimiento de estas interacciones ha llevado a comprender mejor muchos sitios de acoplamiento y nuevas sugerencias en mecanismos de catálisis. Se ha demostrado que los cationes pueden mostrar fuertes afinidades por simples anillos aromáticos, gracias a los estudios computacionales se ha visto que el cation interactúa con el centro del anillo del benceno como se muestra en la figura 1.7.

Las interacciones catión- π tienen un importante lugar sumadas con las interacciones no covalentes que la naturaleza utiliza para unir las moléculas de la vida como lo son las proteínas y también se ven implicadas en interacciones proteína ligando.

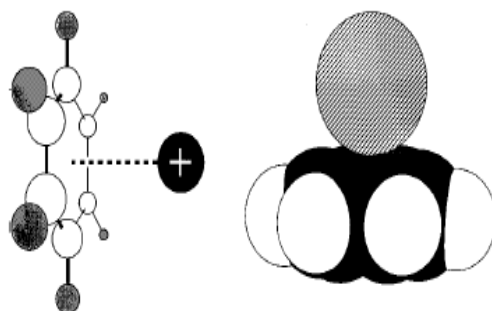


Figura 1.7: *Interacción catión- π . A la izquierda se muestra la posición básica de un catión sobre el benceno, a la derecha se muestra el modelo de un complejo con su geometría optimizada.*

1.5.4. Interacciones π - π ($<50 \text{ KJmol}^{-1}$)

Estas interacciones electrostáticas débiles ocurren entre anillos aromáticos, en situaciones donde un electrón es relativamente rico y el otro pobre. Hay dos tipos de interacciones π - π , cara - cara o cara - orilla (figura 1.8) (ambas alrededor de 3.5 \AA). Las interacciones π - π entre los anillos aril de nucleobases ayudan a estabilizar la doble hélice del ADN. Las interacciones orilla-cara se pueden mantener como formas débiles de los puentes de hidrógeno entre el electrón débil deficiente de átomos de hidrógenos de un anillo aromático y el electrón rico de otro.

Jeremy Sanders y Chirs Hunter propusieron un modelo basado en la competición electrostática de la influencias de van der Waals, para explicar la variedad de geometrías observadas por las interacciones de los apilamientos π - π y para predecir la energía cuantitativa de éstas. Su modelo está basado en una atracción total a través de las interacciones de van der Waals, las cuales son proporcionales a la superficie de contacto de dos sistemas π . Estas interacciones dominan sobre la energía total de las interacciones π - π y pueden ser consideradas como la atracción entre la nube del electrón- π cargado negativamente de una molécula y la carga positiva de un sistema adyacente. La orientación relativa de las dos interacciones moleculares es determinada por la repulsión electrostática entre la carga negativa de los sistemas- π .

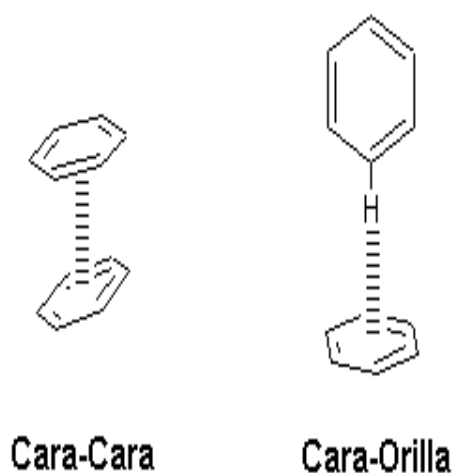


Figura 1.8: *Interacciones π - π .*

1.5.5. Fuerzas de Van der Waals ($<5 \text{ KJmol}^{-1}$)

Las interacciones de Van der Waals surgen de la polarización de una nube electrónica por la proximidad de un núcleo adyacente, resultando en una atracción electrostática, son no direccionadas por tanto tienen un alcance limitado. En la química supramolecular son importantes en la formación de compuestos de inclusión de moléculas orgánicas pequeñas que son indirectamente introducidas en cristales o cavidades, un ejemplo es el tolueno introducido en una cavidad de p-ter-butilfenol como se muestra en la figura 1.9.

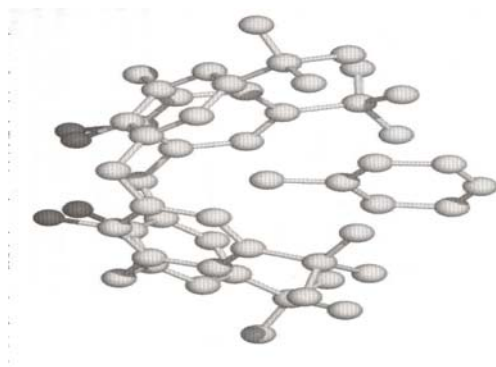


Figura 1.9: *Estructura de rayos X de la inclusión típica de van der Waals del complejo p-ter-butilcalix[4]areno · tolueno.*

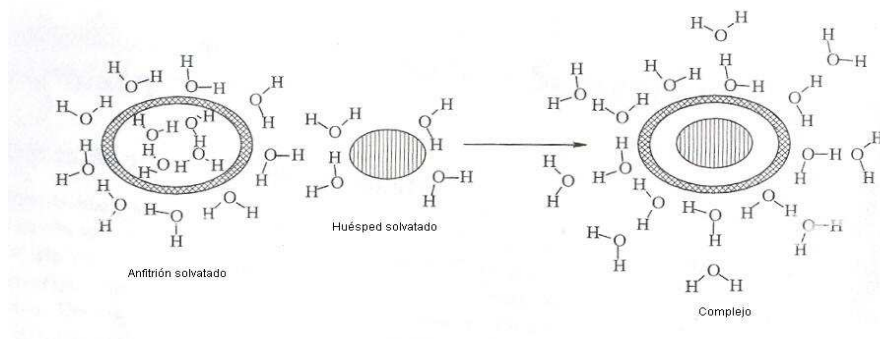


Figura 1.10: Uniones hidrofóbicas de un huésped orgánico en solución acuosa.

1.5.6. Efecto Hidrofóbico

El efecto hidrofóbico generalmente relacionado con la exclusión de partículas de disolventes polares, particularmente agua. Éste puede ocurrir cuando se forman disoluciones acuosas de moléculas conocidas como anfífilos (moléculas con una parte polar y la otra no polar) formando estructuras organizadas con geometrías y tamaños diversos, porque el agua expulsa la sección hidrofóbica de las moléculas.

Las moléculas de agua se atraen fuertemente provocando una aglomeración natural de otras especies (tales como moléculas orgánicas no polares) ya que son expulsadas por las fuertes interacciones intersolvente. Esto produce un efecto parecido a la atracción entre una molécula orgánica y otra.

El efecto hidrofóbico es de crucial importancia en la formación de complejos anfitrión-huésped entre ciclodextrinas o ciclofanos y moléculas orgánicas y puede ser de naturaleza entrópica o entálpica. El efecto hidrofóbico entálpico involucra la estabilización de moléculas de agua que salen de la cavidad del anfitrión cuando se une un huésped, ya que las cavidades son frecuentemente hidrofóbicas, las moléculas de agua que se encuentran dentro de la cavidad no interactúan fuertemente con las paredes del anfitrión y es de alta energía. El efecto hidrofóbico entrópico se presenta cuando dos moléculas en solución (anfitrión y huésped) crean dos hoyos en la estructura del bulto del agua. Se combinan el anfitrión y el huésped para formar un complejo con menor desbaratamiento para la estructura del solvente, obteniendo una ganancia entrópica. El proceso se representa en la figura 1.10.

Bibliografía

La bibliografía utilizada para este capítulo es de la 1-9.

Capítulo 2

Generalidades de la Termodinámica

En este capítulo se hablará de los conceptos más importantes en termodinámica que ayudan a entender nuestro entorno; entendiendo las transformaciones de energía que ocurren en los diversos procesos. Todos los resultados termodinámicos están basados en las leyes termodinámicas, estas leyes no están basadas en ninguna teoría atómica o molecular, son independientes, es llamada termodinámica clásica. La termodinámica que es dada por una interpretación molecular o en base moleculares es la termodinámica estadística.

2.1. Ley Cero de la Termodinámica

Para ilustrar esta ley se consideran los sistemas A y B; en los cuales A está a mayor temperatura que B. Los dos sistemas que se encuentran cerrados se ponen en contacto a través de un tercer sistema mantiene separados a A y B. Todo el conjunto está aislado.

En estos sistemas se observa que la energía se transfiere de un sistema a otro. Conforme la energía fluye entre los sistemas, las temperaturas se modifican hasta que $T_A = T_B$. En dicho punto se dice que los sistemas se encuentran en equilibrio térmico.

La transferencia de energía de un sistema a otro como consecuencia de la diferencia de temperaturas recibe el nombre de calor. Se puede decir que hubo flujo de calor del sistema A al B; si un tercer sistema C se encuentra en equilibrio térmico con A, entonces la temperatura $T_C = T_A$ y el sistema C también debe de estar en equilibrio térmico con B (figura 2.1). Se puede generalizar la idea en el siguiente enunciado.

Ley cero de la termodinámica: dos sistemas en equilibrio térmico con un tercero, se encuentran en equilibrio térmico entre sí.

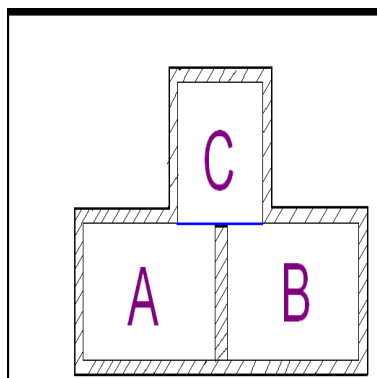


Figura 2.1: *Dos cuerpos A y B (aislados entre ellos) se encuentran en equilibrio térmico con C.*

2.2. Primera Ley de la Termodinámica

2.2.1. Trabajo Presión-Volumen

Existen varios tipos de trabajo: eléctrico, mecánico, magnético, lineal, superficial; pero en el presente trabajo nos referiremos al trabajo expansión compresión solamente.

El calor y el trabajo se refieren a la manera en la cual es transferida la energía entre el sistema de interés y sus alrededores. Por sistema, nosotros debemos entender la parte del mundo que será el objeto a investigar y por sus alrededores no referiremos a todo lo demás.

El calor, q , que entra es considerado como una cantidad positiva, el calor liberado por el sistema es considerado como una cantidad negativa.

El trabajo es la transferencia de energía entre el sistema de interés y sus alrededores como el resultado de la existencia del desequilibrio de fuerzas entre los dos. Si la energía de los sistemas es incrementada por el trabajo, se dice que el trabajo es hecho sobre el sistema por los alrededores y toma un valor positivo. Si la energía del sistema decrece por el trabajo, se dice que el sistema hace trabajo sobre los alrededores, o que el trabajo es hecho por el sistema y se toma como un valor negativo. Un ejemplo común en fisicoquímica es el trabajo compresión-expansión de un gas como el resultado de una diferencia de presiones ejercida por el gas y sobre el gas.

En la figura 2.2 el trabajo es equivalente al ascenso o descenso de la masa en los alrededores. En (a) el trabajo es hecho por el sistema porque la masa asciende; la (b) el trabajo es hecho sobre el sistema porque la masa desciende.

Si ponemos como ejemplo un gas confinado a un cilindro que ejerce una fuerza Mg sobre él (figura 2.2). En la figura 2.2 (a), la presión inicial del gas, P_i , es suficiente para empujar el pistón hacia arriba, así son necesarios dos pernos para mantener esta posición. Ahora, removiendo los pernos y permitiendo al gas que levante la masa hacia arriba; en el estado final, tendrá una nueva presión, P_f . En este proceso la masa M ha sido levantada

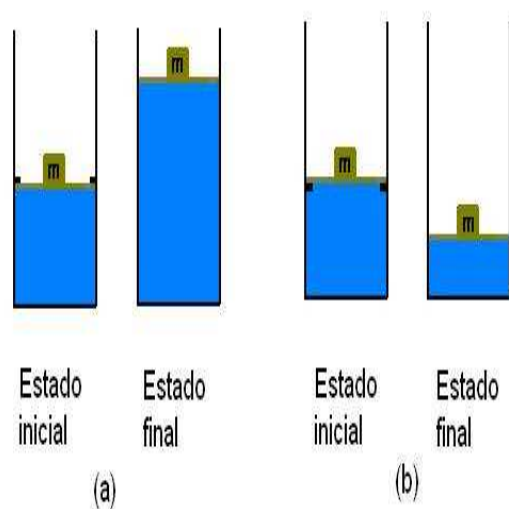


Figura 2.2: (a) El trabajo es hecho por el sistema, (b) el trabajo es hecho sobre el sistema.

una distancia h , y el trabajo hecho por el sistema es:

$$w = -Mgh \quad (2.1)$$

El signo negativo es por convención, y el trabajo hecho por el sistema tendrá un valor negativo. Si se divide y se multiplica Mg por A (área), tendremos la siguiente ecuación:

$$w = -\frac{Mg}{A}(Ah) \quad (2.2)$$

Pero Mg/A es la presión ejercida sobre el gas y Ah es el cambio de volumen experimentado por el gas, así se tiene:

$$w = -P_{ext}\Delta V \quad (2.3)$$

Si $\Delta V > 0$ es una expansión, así $w < 0$. Claramente, la presión externa debe ser menor que la presión del estado inicial del gas para que la expansión ocurra. Después de la expansión, $P_{ext} = P_f$.

Ahora considerando la situación de la figura 2.2(b), donde la presión inicial del gas es menor que la externa $P_{ext} = Mg/A$, así el gas es comprimido cuando los pesos son removidos. En este caso la masa M baja una distancia h , y el trabajo está dado por:

$$w = -Mgh = -Mg/A(Ah) = -P_{ext}\Delta V \quad (2.4)$$

Pero ahora el $\Delta V < 0$, así $w > 0$. Después de la compresión se tiene que $P_{ext} = P_f$. El trabajo es positivo porque es hecho sobre el gas cuando éste es comprimido.

Si la presión externa no es constante durante la expansión, debemos calcular haciendo la integral:

$$w = - \int_{V_i}^{V_f} P_{ext} dV \quad (2.5)$$

Donde los límites de la integral indican el estado inicial y el estado final del sistema, sabemos que la P_{ext} varía con el volumen a lo largo del camino de estos dos estados (inicial y final), por lo que debemos tener cuidado en la integración de la ecuación. La ecuación es aplicable tanto a la expansión como a la compresión. Si la P_{ext} es constante, la ecuación se convierte en:

$$w = -P_{ext}(V_f - V_i) = -P_{ext}dV \quad (2.6)$$

En las figuras 2.3 y 2.4 se ilustra el trabajo. Como implica en la ecuación 2.5, el trabajo es el área bajo la curva de P_{ext} contra V . La curva es una isoterma (P contra V , a T constante) de un gas ideal. La figura 2.3 muestra una compresión a presión constante con una presión externa igual a P_f , la presión final del gas; y la figura 2.4 muestra una presión externa mayor que P_f , Se ve que el trabajo es diferente para valores diferentes de P_{ext} .

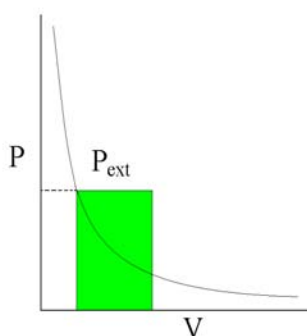


Figura 2.3: *Compresión.*

2.2.2. El Trabajo y El Calor no son Funciones de Estado, pero la Energía Sí

El trabajo y el calor tienen una propiedad que los hace muy diferentes de la energía. Se debe primero discutir a qué nos referimos por el estado de un sistema. Se dice que un sistema está en un estado definido cuando todas las variables necesarias para describir al sistema están completamente definidas. Por ejemplo, el estado de una mol de un gas ideal puede describirse completamente especificando P , \bar{V} y T ; ya que P , \bar{V} y T están relacionadas por la ecuación:

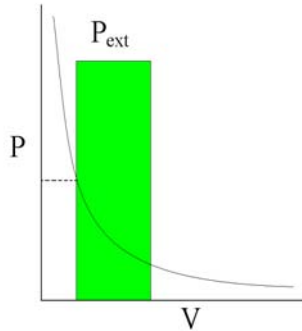


Figura 2.4: *Expansión.*

$$P\bar{V} = RT \quad (2.7)$$

dos de estas variables serán suficientes para especificar el estado del gas. Otros sistemas podrían requerir más variables, pero usualmente sólo algunas cuantas serán suficientes. Una función de estado es una propiedad cuyo valor depende únicamente del estado del sistema y no de cómo el sistema llegó a ese estado o de la historia del sistema. La energía es un ejemplo de una función de estado. Una propiedad matemática importante de las funciones de estado es que su diferencial puede ser integrada de manera normal.

$$\int_1^2 dU = U_2 - U_1 = \Delta U \quad (2.8)$$

Como sugiere la ecuación 2.8, el valor de ΔU es independiente del camino tomado entre el estado inicial, 1, y el estado final, 2; esto depende sólo del estado inicial y el estado final a través de

$$\Delta U = U_2 - U_1 \quad (2.9)$$

El trabajo y el calor no son funciones de estado. Por ejemplo, la presión externa utilizada en la compresión de un gas puede tomar muchos valores tan grandes como sean suficientes para comprimir el gas. El trabajo hecho sobre el gas es:

$$w = - \int_1^2 P_{ext} dV \quad (2.10)$$

y dependería de la presión utilizada para comprimir el gas. El valor de P_{ext} debe sobrepasar la presión del gas al comprimirlo. El mínimo trabajo requerido ocurre cuando P_{ext} es sólo infinitesimalmente más grande que la presión del gas en cada estado de la compresión. En este caso especial, se puede reemplazar la presión externa por la presión del gas (P) en la ecuación. Cuando la P_{ext} y P difieren sólo infinitesimalmente, el proceso es

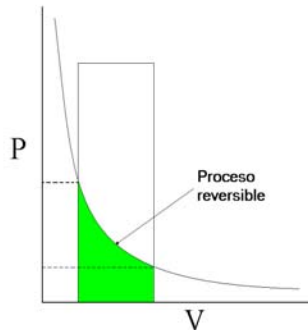


Figura 2.5: El trabajo mínimo de una compresión isotérmica es el área debajo de la curva.

reversible. Necesaria y estrictamente un proceso reversible requerirá un infinito tiempo para cumplirse porque este proceso debe ajustarse por una cantidad infinitesimal en cada estado. El proceso reversible debe ser útil como un límite ideal.

La figura 2.5 muestra un proceso reversible, la isoterma de compresión del gas requiere la mínima cantidad posible de trabajo. El trabajo reversible se denota w_{rev} . Para calcular w_{rev} en la compresión de un gas ideal a temperatura constante de V_1 a V_2 , se sustituye la P_{ext} por el valor de la presión del gas, el cual es nRT/V para el gas ideal tenemos que:

Dado que $V_2 < V_1$ para la compresión, se ve que $w_{rev} > 0$. El trabajo es hecho sobre el gas.

La isoterma compresión reversible de un gas requiere de una mínima cantidad de trabajo hecho sobre el gas, y una expansión reversible requiere que el gas haga una cantidad máxima de trabajo en el proceso. En una expansión reversible la P_{ext} es infinitesimalmente menor que la presión del gas en cada estado. Si la P_{ext} es más grande, la expansión no podría ocurrir. El trabajo involucrado en la isoterma reversible de expansión de un gas ideal dado también por la ecuación. Dado que $V_2 > V_1$ para la expansión, se ve que $w_{rev} < 0$; el gas hace el trabajo sobre los alrededores

2.2.3. Primera ley de la termodinámica

Dado que el trabajo involucrado en el proceso depende de cómo es llevado a cabo el proceso, el trabajo no es una función de estado, y su integral se escribe como:

$$\int_1^2 \delta w = w \quad (2.11)$$

El valor de w obtenido en la ecuación depende del camino seguido del estado 1 al 2; así el trabajo es llamado función de la trayectoria. Matemáticamente δw en la ecuación, es una diferencial inexacta.

El trabajo y el calor son definidos solamente para procesos en los cuales la energía es transferida entre el sistema y sus alrededores. Ambos son funciones de la trayectoria aunque un estado dado posee una cierta cantidad de energía, no posee trabajo ni calor. La diferencia entre la energía, trabajo y calor puede ser resumida escribiendo:

$$\int_1^2 dU = U_2 - U_1 = \Delta U \quad (U \text{ es una función de estado}) \quad (2.12)$$

$$\int_1^2 \delta w = w \quad (w \text{ es una función de la trayectoria}) \quad (2.13)$$

y

$$\int_1^2 \delta q = q \quad (q \text{ es una función de la trayectoria}) \quad (2.14)$$

Para un proceso en el cual se transfiere trabajo y calor, la ley de conservación de energía dice que la energía de un sistema obedece la ecuación

$$dU = \delta q + \delta w \quad (2.15)$$

en forma diferencial, o bien

$$\Delta U = q + w \quad (2.16)$$

La Primera Ley de la Termodinámica que es esencialmente un enunciado de la conservación de la energía; también dice que aunque q y w son funciones de la trayectoria o diferenciales inexactas, su suma es una función de estado o una diferencial exacta. Todas las funciones de estado son diferenciales exactas.

2.2.4. Entalpía

Para un proceso reversible en el cual el único trabajo involucrado es el P-V, la Primera Ley nos dice que

$$\Delta U = q + w = q - \int_{V_1}^{V_2} P_{ext} dV \quad (2.17)$$

Si el proceso cumple con la condición de volumen constante, cuando $V_1 = V_2$ y

$$\Delta U = q_v \quad (2.18)$$

Donde el subíndice v en q señala que la ecuación aplica para un proceso a volumen constante. Así se ve que, ΔU puede ser medido experimentalmente mediante la energía como calor asociado al proceso de volumen constante.

Muchos procesos, particularmente las reacciones químicas cumplen con la condición de estar a presión constante (abiertos a la atmósfera). La energía como calor asociado con los procesos a presión constante, q_p es

$$q_p = \Delta U + P_{ext} \int_{V_1}^{V_2} dV = \Delta U + P\Delta V \quad (2.19)$$

donde el subíndice p en q , indica que se trata de un proceso a presión constante. Esta ecuación sugiere una nueva función

$$H = U + PV \quad (2.20)$$

A presión constante

$$\Delta H = \Delta U + P\Delta V \quad (2.21)$$

La ecuación muestra que

$$q_p = \Delta H \quad (2.22)$$

Así esta nueva función de estado H , llamada entalpía, juega el mismo papel en los procesos a presión constante como lo hace U en los procesos a volumen constante. El valor de ΔH se puede determinar experimentalmente por la medición del calor asociado con el proceso a presión constante. Ya que muchas reacciones químicas ocurren a presión constante, la entalpía es una función termodinámica práctica e importante.

2.3. Segunda Ley de la Termodinámica

2.3.1. La Dirección del Cambio Espontáneo

¿Qué determina la dirección de los cambios espontáneos? No es la energía total del sistema aislado. La Primera Ley de la termodinámica dice que la energía se conserva en cualquier proceso, no se puede pasar por alto esta ley y decir que todo sistema tiende hacia el estado de menor energía: la energía total de un sistema aislado es constante.

¿Se puede afirmar que la energía del sistema de interés tiende hacia el mínimo?, dos argumentos muestran que no puede ser así. Primero un gas ideal se expande espontáneamente dentro del vacío, aunque su energía interna permanezca constante. Segundo, si la energía del sistema disminuye durante un cambio espontáneo, la energía de sus alrededores debe incrementarse en una cantidad igual (Primera Ley).

¿Puede ser que el cambio de dirección esté relacionado a la distribución de la energía? Se puede ver que esto es la clave, y que el cambio espontáneo se ve siempre acompañado por una dispersión de la energía de una manera más desordenada.

2.3.2. La Dispersión de la Energía

El papel de la distribución de la energía se ilustra tomando una pelota (sistema de interés) y arrojándola sobre el piso (los alrededores). La pelota no alcanzará la misma altura después de cada rebote porque hay pérdida inelástica en el material de la pelota y del piso (es decir, la conversión de la energía cinética de la pelota en energía térmica). La

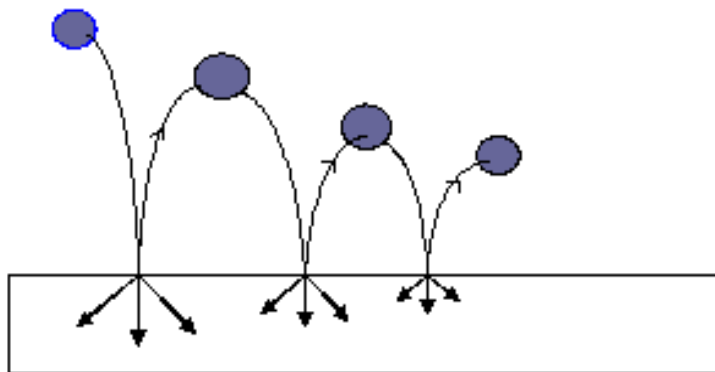


Figura 2.6: La dirección del cambio espontáneo para una pelota rebotando sobre el piso. En cada rebote su energía es degradada en movimiento térmico de los átomos del piso.

dirección del cambio espontáneo es hacia el estado en el cual la pelota está en reposo con toda su energía degradada a movimiento térmico de los átomos en un piso virtualmente infinito como se muestra en la figura 2.6.

Nunca se ha observado que una pelota sobre el piso comience a rebotar. Para que comience a rebotar tiene que pasar algo más. En primer lugar algo del movimiento térmico de los átomos del piso tendrían que acumularse en una pequeña parte de la pelota. Esta acumulación requiere una localización espontánea de energía, de una cantidad muy grande de vibraciones de los átomos del piso, sobre una pequeña cantidad de átomos que constituyen la pelota. Además, mientras que el movimiento térmico es desordenado, para la pelota, el moverse hacia arriba, implica que todos sus átomos deben moverse en la misma dirección. La localización del movimiento al azar como un movimiento ordenado es poco probable, se puede considerar como prácticamente imposible.

Se busca el cambio de dirección que lleve a la más grande dispersión caótica de la energía total del sistema aislado. Este principio es válido para el cambio de dirección de la pelota rebotando, ya que esta energía se dispersa como movimiento térmico de los átomos del piso. El proceso inverso no es espontáneo ya que es muy improbable que la distribución caótica de la energía llegue a organizarse en un movimiento uniforme localizado. Un gas no se contrae espontáneamente, ya que al hacerlo el movimiento caótico de sus moléculas tendría que llevarlas hacia la misma región del contenedor; el cambio opuesto, es decir la expansión, es un proceso espontáneo o una consecuencia natural del incremento del desorden. Un objeto no se calienta espontáneamente más que sus alrededores, ya que es muy improbable que la vibración aleatoria de los átomos en los alrededores lleven

a la acumulación de movimiento térmico en exceso en el objeto. El cambio opuesto, la difusión de la energía del objeto hacia los alrededores como movimiento térmico, es una consecuencia natural del caos.

2.3.3. Entropía

La Primera Ley de la termodinámica lleva a la introducción de la energía interna, U . La energía interna es una función de estado que permite valorar si un cambio es posible: estos cambios pueden ocurrir para sistemas aislados en los cuales la energía interna permanece constante. La Segunda Ley de la Termodinámica, se utiliza para la identificación del cambio espontáneo y se puede expresar en términos de otra función de estado, la entropía, S , la cual permite valorar si un estado es accesible a otro por un cambio espontáneo. La Primera Ley de la Termodinámica utiliza la energía interna para identificar los posibles cambios; la Segunda Ley de la Termodinámica utiliza la entropía para identificar el cambio espontáneo entre estos posibles cambios.

La Segunda Ley de la Termodinámica puede expresarse en términos de la entropía:

La entropía de un sistema aislado aumenta en el curso de un cambio espontáneo:

$$\Delta S_{tot} > 0 \quad (2.23)$$

donde S_{total} es entropía total del sistema y sus alrededores. Termodinámicamente los procesos irreversibles son procesos espontáneos, y por tanto debe ser acompañado por un incremento en entropía.

2.3.4. Definición Termodinámica de Entropía

La definición termodinámica de la entropía está motivada por la idea de que la energía que es dispersada de manera desordenada depende de cuánta energía es transferida como calor. El trabajo estimula el movimiento uniforme de átomos de los alrededores, no cambia el grado de desorden y no cambia la entropía.

La definición termodinámica de entropía se basa en la siguiente expresión

$$dS = \frac{\delta q_{rev}}{T} \quad (2.24)$$

Para un cambio apreciable entre dos estados i y f , esta ecuación se integra como

$$\Delta S = \int_i^f \frac{\delta q_{rev}}{T} \quad (2.25)$$

Para calcular la diferencia en entropía entre dos estados cualquiera del sistema, se define un camino reversible entre ellos, y se integra el calor suministrado para cada estado dividido por la temperatura a la cual el calor es suministrado.

La definición de la ecuación 2.24 es utilizada para formular una expresión para el cambio en entropía de los alrededores, ΔS_{alr} . Se considera una transferencia infinitesimal de calor δq_{alr} , hacia los alrededores; considerando que los alrededores permanecen a volumen constante. El calor aplicado a ellos se identifica con el cambio en su energía interna, dU_{alr} , que es una función de estado, y dU_{alr} es una diferencial exacta. Estas propiedades implican que dU_{alr} es independiente de cómo el cambio es provocado, y es independiente de si el proceso es reversible o irreversible. Así se puede adaptar la definición del cambio de entropía en la ecuación 2.24 y escribir

$$dS = \frac{\delta q_{alr,rev}}{T_{alr}} = \frac{\delta q_{alr}}{T_{alr}} \quad (2.26)$$

Además, dado que la temperatura de los alrededores permanece constante cualquier cambio se puede medir por la siguiente ecuación

$$\delta S = \frac{\delta q_{alr}}{T_{alr}} \quad \text{ó bien} \quad \Delta S = \int \frac{\delta q_{alr}}{T_{alr}} \quad (2.27)$$

A pesar de cómo el cambio es provocado en el sistema, el cambio de entropía de los alrededores se calcula por la división del calor transferido entre la temperatura en la cual tomó lugar.

La ecuación 2.27 hace muy simple, calcular el cambio de entropía de los alrededores que acompaña cualquier proceso. Para cualquier cambio adiabático $q_{alr} = 0$, así

$$\Delta S_{alr} = 0 \quad (2.28)$$

Esta expresión es verdadera sin importar si el cambio es reversible o irreversible, siempre y cuando no se formen zonas calientes locales en los alrededores. Esto es verdad siempre y cuando los alrededores permanezcan en equilibrio interno. Si la zona caliente se forma, la energía subsecuente localizada se dispersará espontáneamente y de ahí generará más entropía.

2.4. Tercera Ley de la Termodinámica

En $T = 0K$, el movimiento térmico ha cesado, y en un cristal perfecto todos los átomos o iones están en un arreglo uniforme. La ausencia de desorden y movimiento térmico sugieren que para tales materiales la entropía también es cero, si sólo existe una manera de arreglar las moléculas.

En 1913, M. Planck sugirió que el valor de S_0 es cero para toda sustancia pura perfectamente cristalina a $0K$. Esta es la tercera ley de la termodinámica:

La entropía de una sustancia pura perfectamente cristalina es cero en el cero absoluto de temperatura.

La primera formulación de la tercera ley de la termodinámica la hizo Nernst en 1906, *el teorema del calor de Nernst*, que establece que en cualquier reacción química que implique sólo sólidos puros cristalinos el cambio de entropía es cero a $0K$.

La tercera ley de la termodinámica no tiene la generalidad que caracteriza a las otras leyes, ya que sólo se aplica a una clase especial de sustancias, las puras cristalinas.

Con relación a los valores de la entropía se pueden hacer algunos comentarios:

1. La entropía de los gases es mayor que la de los líquidos y, a su vez, la de éstos es mayor que la de los sólidos.
2. La entropía de los gases aumenta logarítmicamente con la masa. Esto se ilustra por medio de los gases monoatómicos o por las series diatómicas HF, HCl, HBr, HI.
3. Podemos observar el efecto de la capacidad calorífica rotacional. Dos grados de libertad rotacional añaden $3,320R = 27,45J/Kmol$ al pasar de Ne a HF; una rotación adicional en el H_2O en comparación con el HF añade $1,811R = 15,06J/Kmol$.

2.5. Energías libres de Gibbs y Helmholtz

2.5.1. El signo del Cambio de la Energía de Helmholtz Determina la Dirección del Proceso Espontáneo en un Sistema a Volumen y Temperatura Constantes

Si se considera un sistema que mantiene su volumen y temperatura constantes, el criterio de $\Delta S \geq 0$ no aplica, dado que el sistema no está aislado. Un sistema debe estar en contacto térmico con una reserva térmica para estar a temperatura constante. Si el criterio de $\Delta S \geq 0$ no aplica, entonces ¿Cuál es el criterio para un proceso espontáneo que se puede utilizar para un sistema a temperatura y volumen constantes? se comienza con la expresión de la Primera Ley de la Termodinámica.

$$dU = \delta q + \delta w \quad (2.29)$$

Ya que $dw = -p_{ext}dV$ y $dV = 0$ (a volumen constante), entonces $\delta w = 0$. Si sustituimos la desigualdad de Clausius $dS \geq \delta q_{rev}/T$ en la ecuación 2.29, para dar:

$$dU \leq TdS \quad (2.30)$$

donde la igualdad se mantiene para un proceso reversible y la desigualdad para un proceso irreversible.

$$dU - TdS \leq 0 \quad (2.31)$$

Si T y V se mantiene constantes, se escribe la ecuación como

$$d(U - TS) \leq 0 \quad (\text{a } T \text{ y } V \text{ constantes}) \quad (2.32)$$

La ecuación de arriba propone una nueva función termodinámica

$$A = U - TS \quad (2.33)$$

Así queda

$$dA \leq 0 \quad (\text{a } T \text{ y } V \text{ constantes}) \quad (2.34)$$

La cantidad A es llamada la energía de Helmholtz. En un sistema a T y V constantes, la energía de Helmholtz disminuirá hasta que todos los procesos espontáneos posibles hayan ocurrido, en ese momento el sistema estará en equilibrio y A tendrá un valor mínimo. En el equilibrio, $dA = 0$.

Para un cambio isotérmico de un estado a otro, la ecuación 2.33 queda

$$\Delta A = \Delta U - T\Delta S \quad (2.35)$$

Usando la ecuación 2.34 vemos que

$$\Delta A = \Delta U - T\Delta S \leq 0 \quad (2.36)$$

Donde la igualdad es mantenida para un cambio reversible y la desigualdad es mantenida para un cambio espontáneo irreversible. Un proceso en el cual $\Delta A \geq 0$ no puede ser espontáneo en un sistema a T y V constantes, consecuentemente debe hacerse trabajo sobre el sistema para efectuar el cambio.

Hay que notar que si $\Delta U \leq 0$ y $\Delta S \geq 0$ en la ecuación 2.35, ambos cambios de energía y entropía contribuyen a que el ΔA sea negativo. Pero si tienen el mismo signo, el valor de ΔA es una medida cuantitativa de si un proceso es espontáneo o no. La energía de Helmholtz representa un compromiso entre la tendencia de un sistema a disminuir su energía e incrementar su entropía.

La energía de Helmholtz es un criterio de la espontaneidad de un proceso. Para un proceso espontáneo (irreversible) $\Delta A < 0$, en este proceso los estados final e inicial son estados de equilibrio y están bien definidos, y no hay una razón fundamental para seguir un camino irreversible para llegar de un estado a otro. Para un camino reversible podemos reemplazar ΔS por q_{rev}/T dando

$$\Delta A = \Delta U - q_{rev} \quad (\text{a } T \text{ y } V \text{ constantes}) \quad (2.37)$$

Pero de acuerdo a la primera ley, $\Delta U - q_{rev}$ es igual a w_{rev} , por lo tanto:

$$\Delta A = w_{rev} \quad (\text{proceso isotérmico, reversible}) \quad (2.38)$$

Si $\Delta A < 0$, el proceso ocurriría espontáneamente y w_{rev} representa el trabajo que puede hacer el sistema si el cambio se lleva a cabo reversiblemente. Esta cantidad reversible es

el máximo trabajo que se podría obtener. Si ocurre un proceso irreversible, la cantidad de trabajo será menor que w_{rev} . Si $\Delta A > 0$, el proceso no será espontáneo y w_{rev} representa el trabajo que debe hacerse sobre el sistema para producir un cambio de manera reversible. Si en el proceso hay cualquier irreversibilidad, la cantidad de trabajo requerida será aun más grande que w_{rev} .

2.5.2. La Energía de Gibbs Determina la Dirección de un Proceso Espontáneo para un sistema a Presión y Temperatura constantes

La mayoría de las reacciones ocurren a presión constante, y no a volumen constante ya que están abiertas a la atmósfera. Partiendo de la ecuación 2.29 sustituiremos $dS \geq \delta q_{rev}/T$ y $\delta w = -PdV$ para obtener:

$$dU \leq TdS - PdV \quad (2.39)$$

o

$$dU - TdS + PdV \leq 0 \quad (2.40)$$

Ya que T y P son constantes, se puede escribir esta expresión como:

$$d(U - TS + PV) \leq 0 \quad (a\ T\ y\ P\ constantes) \quad (2.41)$$

El resultado es una nueva ecuación de estado definida por:

$$G = U - TS + PV \quad (2.42)$$

Entonces la ecuación 2.41 puede escribirse como

$$dG \leq 0 \quad (a\ T\ y\ P\ constantes) \quad (2.43)$$

Donde a la cantidad G se le llama *energía de Gibbs*. En un sistema a T y P constantes, la energía de Gibbs como resultado de un proceso espontáneo disminuirá hasta que el sistema alcance el equilibrio, en donde $dG = 0$. Una gráfica de G vs tiempo de un sistema a T y P constantes será similar a una gráfica de A vs tiempo para un sistema a T y V constantes, debido a que la energía de Gibbs, G , es el análogo de la energía de Helmholtz, A , para un proceso a temperatura y presión constantes.

La ecuación 2.42 puede escribirse también de la siguiente manera:

$$G = H - TS \quad (2.44)$$

donde $H = U + PV$ es la entalpía. G también puede escribirse como:

$$G = A + PV \quad (2.45)$$

de esta manera las energías de Gibbs y Helmholtz están relacionadas del mismo modo que H y U .

El análogo de la ecuación 2.36 es:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \leq 0 \quad (a \ T \ y \ P \ constantes) \quad (2.46)$$

La igualdad es válida para procesos reversibles, mientras la desigualdad es válida para procesos espontáneos (irreversibles). Si $\Delta H < 0$ y $\Delta S > 0$ en la ecuación 2.46 ambos términos contribuyen a que el ΔG sea negativo. Pero si ΔH y ΔS tienen el mismo signo, entonces $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ representa la tendencia de un sistema a disminuir su entalpía e incrementar su entropía en un proceso a T y P constantes. El término ΔH domina a bajas temperaturas mientras que a temperaturas altas el término dominante es el $T\Delta S$.

El valor de ΔG se relaciona con el máximo trabajo que puede obtenerse de un proceso que se lleva a cabo a T y P constantes. Para mostrar esto se comenzará diferenciando $G = U - TS + PV$ para conseguir:

$$dG = dU - TdS - SdT + PdV + VdP \quad (2.47)$$

y sustituimos $dU = TdS + \delta w_{rev}$ para dU para obtener:

$$dG = -SdT + VdP + \delta w_{rev} + PdV \quad (2.48)$$

Ya que el trabajo reversible PV es $-PdV$, entonces podemos escribir dG como:

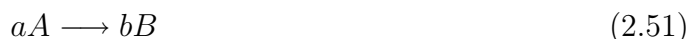
$$dG = -SdT + VdP + \delta w_{noPV} \quad (2.49)$$

donde δw_{noPV} representa el trabajo total excepto de PV . Para un proceso reversible a T y P constantes, $dG = \delta w_{noPV}$, o

$$\Delta G = w_{noPV} \quad (reversible, \ a \ T \ y \ P \ constantes) \quad (2.50)$$

2.6. Constante de Equilibrio

Considerando una reacción general en fase gaseosa:



Considerando un proceso a temperatura y presión constante, obtenemos la siguiente ecuación

$$\Delta_r G = b\mu_B - a\mu_A \quad (2.52)$$

Donde: $\Delta_r G$ es la energía libre de Gibbs de la reacción; a y b son coeficientes de la reacción química balanceada y μ es el potencial químico

Expresando los potenciales químicos en términos del potencial químico estándar μ^0 y un término que incluya una presión no estandarizada, si suponemos un comportamiento de gas ideal, se obtiene la siguiente ecuación

$$\Delta_r G = b \left(\mu_B^0 + RT \ln \frac{P_B}{P^0} \right) - a \left(\mu_A^0 + RT \ln \frac{P_A}{P^0} \right) \quad (2.53)$$

Se reordena esta expresión algebraicamente y se utilizan las propiedades de los logaritmos para obtener:

$$\Delta_r G = (b\mu_B^0 - a\mu_A^0) + RT \ln \frac{(P_B/P^0)^b}{(P_A/P^0)^a} \quad (2.54)$$

La energía libre de Gibbs estándar de la reacción $\Delta_r G^0$, se define como:

$$\Delta_r G^0 = b\mu_B^0 - a\mu_A^0 \quad (2.55)$$

También se puede definir el $\Delta_f G^0$ para las reacciones de formación, así la ecuación de arriba se puede expresar en términos de energía libre estándar de formación

$$\Delta_r G^0 = b \cdot \Delta_f G_{prod}^0 - a \cdot \Delta_f G_{reac}^0 \quad (2.56)$$

El coeficiente de la reacción Q , se define como:

$$Q \equiv \frac{(P_B/P^0)^b}{(P_A/P^0)^a} \quad (2.57)$$

Así podemos escribir el $\Delta_r G$, de la siguiente manera

$$\Delta_r G = \Delta_r G^0 + RT \ln Q \quad (2.58)$$

$\Delta_r G^0$ es el cambio en la energía libre de Gibbs entre productos y reactivos cuando todos éstos se encuentran en sus estados estándares; y también es una característica de la reacción, mientras que $\Delta_r G$ depende del estado preciso del sistema o de los estados particulares de los reactivos y productos.

En el equilibrio químico, $\Delta_r G = 0$, entonces:

$$0 = \Delta_r G^0 + RT \ln Q \quad (2.59)$$

$$\Delta_r G^0 = -RT \ln Q \quad (2.60)$$

Como $\Delta_r G^0$ posee un valor característico para un proceso químico, el valor del coeficiente Q en el equilibrio también tendrá un valor característico; éste recibe el nombre de constante de equilibrio de la reacción, K_p . La ecuación anterior se expresa de la siguiente forma:

$$\Delta_r G^0 = -RT \ln K_p \quad (2.61)$$

K_p , se define en términos de presiones de productos y reactivos en el equilibrio. La energía libre de Gibbs estándar de la reacción nos da una idea de cuáles serán las cantidades relativas de productos y reactivos, cuando la reacción alcance el equilibrio químico. Valores grandes de K_p sugieren más productos que reactivos en el equilibrio, mientras que valores pequeños de K_p sugieren más reactivos que productos en el equilibrio. Las constantes de equilibrio jamás son negativas. Las constantes de equilibrio se pueden utilizar para determinar el grado de avance de reacciones.

2.6.1. Efecto de la temperatura sobre la constante de equilibrio

Si se conoce la constante de equilibrio de la reacción K_{P_1} a temperatura T_1 , podemos calcular la constante de equilibrio de una reacción semejante K_{P_2} a temperatura T_2 .

Hay algunas ecuaciones que pueden ser útiles para relacionar la constante de equilibrio con la temperatura. Sustituyendo la ecuación que relaciona los cambios de energía Gibbs con el equilibrio químico con otra que describa los cambios en el estado estándar, se obtiene.

$$\left(\frac{\partial(\frac{\Delta_r G^\circ}{T})}{\partial T} \right)_P = -\frac{\Delta_r H^\circ}{T^2} \quad (2.62)$$

$$\left(\frac{\partial(\frac{-RT \ln K}{T})}{\partial T} \right)_P = -\frac{\Delta_r H^\circ}{T^2} \quad (2.63)$$

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial T} \right)_P = \frac{\Delta_r H^\circ}{RT^2} \quad (2.64)$$

La ecuación 2.64 es conocida como la ecuación de van 't Hoff. Asumiendo $\Delta_r H^\circ$ para hacer a la temperatura independiente, esta ecuación puede ser integrada para dar

$$\ln \frac{K_{P_2}}{K_{P_1}} = \frac{\Delta_r H^\circ}{R} \left[\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right] = \frac{\Delta_r H^\circ}{R} \left[\frac{T_2 - T_1}{T_1 T_2} \right] \quad (2.65)$$

Dado que

$$\ln K_P = -\frac{\Delta_r G^\circ}{RT} \quad (2.66)$$

Y

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ \quad (2.67)$$

Esto sigue que

$$\ln K_P = -\frac{\Delta_r G^\circ}{RT} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R} \quad (2.68)$$

La ecuación 2.68 es otra forma de la ecuación de van 't Hoff en la cual $\Delta_r S^\circ$ es el cambio de la entropía estándar en la reacción. Así al graficar $\ln K$ contra $1/T$ se puede obtener una línea recta con una pendiente igual a $-\Delta_r H^\circ/R$; y la intersección en la ordenada da

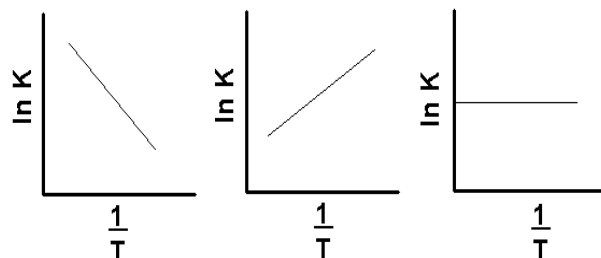


Figura 2.7: La gráfica $\ln K$ contra $1/T$ para la ecuación de van 't Hoff. La pendiente es igual a $-\Delta_r H^\circ/R$ y la intersección en la ordinaria ($\ln K$) es igual a $\Delta_r S^\circ/R$. (a) $\Delta_r H^\circ > 0$, (b) $\Delta_r H^\circ < 0$, (c) $\Delta_r H^\circ = 0$. En todos los casos $\Delta_r H^\circ$ se asume que la temperatura es independiente

$\Delta S^\circ/R$. Este es un conveniente camino para determinar el valor de ΔS° y ΔH° para una reacción. Hay que notar que sólo es posible cuando ΔS° y ΔH° son independientes de la temperatura. Para intervalos relativamente pequeños de temperatura, este método es bastante aproximado.

Algo interesante que se puede observar es en la ecuación 2.65, si la reacción es endotérmica de izquierda a derecha (ΔH° es positivo). Este resultado es considerado como el Principio de Chatelier, el cual establece que si se perturba un sistema en equilibrio, el sistema se ajustará a sí mismo de tal manera que contrarresta parcialmente la perturbación e intenta restablecer el equilibrio. En este caso la perturbación es el cambio de temperatura.

2.7. Termodinámica de los multi-sitios en el complejo anfitrión-huésped

La acción simultánea de todas las combinaciones **A...D**; donde *A* es el anfitrión y *D* es el huésped, en el complejo de inclusión anfitrión-huésped (H-G de sus siglas en inglés), figura 2.8 ; puede ser descrita en una primera aproximación por la suma, ΔG_t , de las energías libres, ΔG_{ij} , en consecuencia se obtiene una constante total de enlace, K_t , la cual será el producto de la participación de las constantes simples de equilibrio, K_{ij} .

Tales constantes son definidas como la constante de asociación entre pares de especies,

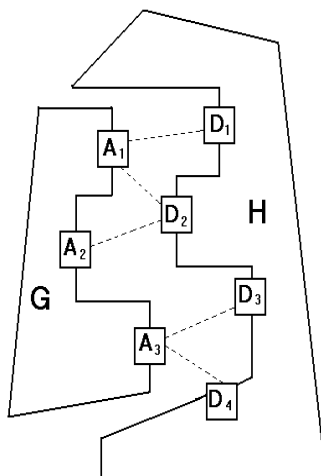
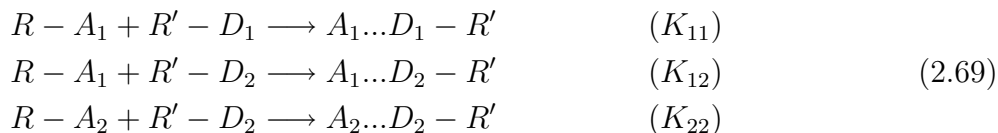


Figura 2.8: Esquema de las interacciones de pares.

cada una orientada sólo a un grupo de enlace



No se puede, simplemente escribir que $K_t = K_{11}K_{12}K_{22} \dots K_{nn}$ porque la constante total es expresada en M^{-1} y el producto de las constantes solas tiene dimensiones de M^{-n} , donde n es el total de de interacciones entre pares. En principio, obtener el ΔG_t como la suma de las energías libres individuales es incorrecto, porque cada valor de ΔG_{ij} puede involucrar un término entrópico, que se refiere a la conversión de dos especies en una (complejo); tomando como estado estándar una solución 1 M, mientras que el G_t involucra sólo un término. Una solución a este problema es el clásico efecto quelato, que consiste en la conversión de todas las constantes de equilibrio a formas adimensionadas. En este caso todas las concentraciones de los componentes son expresada en fracciones molares.

2.8. Termodinámica de los Complejos de Inclusión en Solución Acuosa

El modo más probable de acoplamiento **H-G** involucra la inserción de las partes menos polares de la molécula huésped dentro de la cavidad del anfitrión, mientras la parte más

polar del huésped está expuesta al bulto del solvente ensanchando la parte abierta de la cavidad. La formación de complejo de inclusión en solución acuosa es el resultado de un arreglo sustancial y eliminación de las moléculas de agua que originalmente solvataban a ambos (las moléculas del anfitrión y las moléculas del huésped) y este proceso también conduce a la liberación del agua de la cavidad del anfitrión hacia el bulto. Los principales factores implicados en la formación de complejos son las interacciones de van der Waals, hidrofóbicas, los puentes de hidrógeno y el impedimento estérico (revisadas en la sección 1.5). Las cantidades termodinámicas obtenidas son la consecuencia de las contribuciones de las interacciones para la formación del complejo.

2.8.1. Interacciones débiles involucradas en los complejos de inclusión

El fenómeno de reconocimiento molecular en química y biología involucra sólo interacciones no covalentes, como lo son electrostáticas (ión-ión, ión-dipolo, dipolo-dipolo, dipolo-inducido dipolo); van der Waals, hidrofóbicas; puentes de hidrógeno, cambio de carga, interacciones π - π , efecto estérico. Es interesante notar que cada interacción débil individual no es suficiente para dirigir la asociación específica de dos moléculas. Usualmente la asociación molecular no es posible por una sola interacción débil; pero a través de cooperaciones simultáneas de varias interacciones débiles sí se puede lograr. De esta manera, el fenómeno de reconocimiento molecular en química y biología puede ser unificado como la cooperación química de las interacciones débiles.

La contribución más importante es a los parámetros de formación de complejos de inclusión en solución acuosa, se cree que son debidos a la penetración de la parte hidrofóbica de la molécula huésped dentro de la cavidad del anfitrión y la deshidratación del huésped orgánico.

Los grupos cargados como amonio y carboxilato o grupos hidrofílicos (hidróxilos, amino y carboxilo) permanecen expuestos al bulto aún después de la inclusión de la parte hidrofóbica. Una excepción a esta regla general es el grupo aromático hidroxilo el cual, en algunos casos puede penetrar profundamente dentro de la cavidad del anfitrión donde forma puente de hidrógeno con el anfitrión, tal que las interacciones de los puentes de hidrógeno pueden funcionar como un primer factor a la contribución para la estabilización del complejo.

Hay más de dos factores extras que contribuyen a la termodinámica de formación de complejo y que difieren del efecto hidrofóbico clásico, éstos son: la liberación de moléculas de agua hacia el bulto que originalmente se encontraban en la cavidad del anfitrión; los cambios conformacionales y relajación de la molécula anfitrión sobre la formación de complejo.

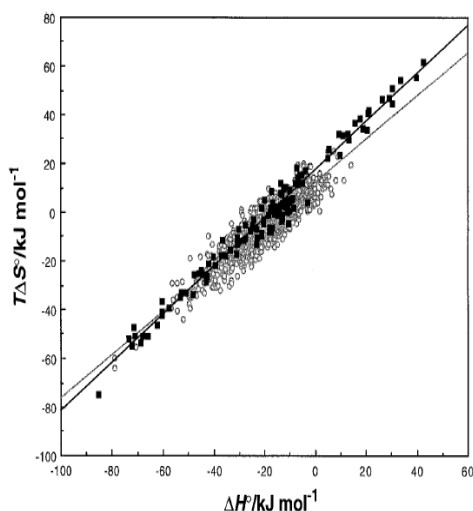


Figura 2.9: Gráfica de la compensación entrópica-entálpica para ciclodextrinas nativas y modificadas.

2.8.2. Compensación entalpía-entropía

En principio, ninguna relación entre el cambio de entalpía y el cambio de entropía puede obtenerse lógicamente a partir de la termodinámica fundamental, sin embargo, esta relación se observa frecuentemente tanto entre los parámetros de activación como en los parámetros termodinámicos.

La figura 2.9 presenta un ejemplo típico de este fenómeno. Para el caso de la formación de complejos de inclusión, ciclodextrina-huésped, esta compensación fue originalmente observada en 1955 por Leffler.

Los cambios de entropía y entalpía no son independientes uno del otro, cuando se determinan usan la ecuación de van't Hoff de Arrhenius. Un pequeño error en cada término puede propagarse hacia otro y llevar a un efecto aparente de compensación entropía-entalpía. De ahí que la exactitud en los experimentos y el tratamientos de datos son factores importantes para tal correlación. También deberá ser enfatizado, que es preferible utilizar un mayor número de datos para un análisis global.

Recientemente han aparecido trabajos en los que se da soporte teórico-experimental a la validez de la compensación entropía-entalpía y se han reportado en una gran variedad de sistemas químicos y biológicos donde se presenta este compensación.

La pendiente (α) de la gráfica 2.9 $T\Delta S^\circ - vs - \Delta H^\circ$ indica que tanto una ganancia entálpica ($\Delta\Delta H^\circ$) inducida por algunas alteraciones en el anfitrión, huéspedes y/o solventes; es cancelado por la pérdida entrópica ($\Delta\Delta S^\circ$). Sólo una fracción del aumento de entalpía puede contribuir a la mejora de la estabilidad del complejo. La intersección ($T\Delta S_0^\circ$) representa la estabilidad del complejo obtenido a $\Delta H^\circ = 0$, lo que significa que el complejo es estabilizado aún en la ausencia de estabilización entálpica, si el término

$T\Delta S_0^\circ$ es positivo.

2.9. Calorimetría

Si un objeto es aislado del resto del universo la temperatura debe mantenerse constante. Si la energía entra o sale, la temperatura cambia. Esta energía que se mueva de un lugar a otro se llama calor y la calorimetría utiliza la medición de los cambios de temperatura para seguir el movimiento del calor.

La calorimetría es una técnica utilizada para medir el calor que se desprende o absorbe en las reacciones químicas o de los cambios físicos; es una importante herramienta en termodinámica química, muchas propiedades termodinámicas de soluciones líquidas de electrolitos y no electrolitos son obtenidas por calorimetría.

Para calcular el calor puede ser bajo dos condiciones:

1. Manteniendo el volumen constante se puede calcular el cambio de energía por:

$$dU = \delta q - PdV \quad (2.70)$$

Como el volumen se mantiene constante entonces $PdV = 0$, y

$$dU = \delta q_v \quad (2.71)$$

el calor estará definido por la ecuación 2.71, el subíndice v indica que el volumen se mantiene constante.

2. Manteniendo la presión constante se puede determinar el calor por el cambio de entalpía. Entonces, partiendo de la ecuación ?? y 2.70, e integrando esta última se obtiene la siguiente ecuación.

$$U_2 - U_1 = q - P(V_2 - V_1) \quad (2.72)$$

Rearreglando la ecuación 2.72 para obtener

$$q = (U_2 + PV_2) - (U_1 + PV_1) \quad (2.73)$$

Recordando la definición de la entalpía

$$H = U + PV \quad (2.74)$$

Podemos escribir la ecuación 2.74 de la siguiente forma

$$dH = dH_2 - dH_1 \quad (2.75)$$

Sustituyendo la ecuación 2.74 en la ecuación 2.75, se obtiene

$$dH = (dU_2 + PdV_2) - (dU_1 + PdV_1) \quad (2.76)$$

Como el proceso es a presión constante $P_2 = P_1 = P$, se puede sustituir la ecuación 2.77 por la definición de la ecuación 2.73 para obtener

$$dH = q_p \quad (2.77)$$

el calor estará definido por la ecuación 2.77, el subíndice p indica que el volumen se mantiene constante.

2.9.1. Calorimetría de Titulación isotérmica

En este trabajo se mencionarán dos ejemplos de equipos en los que se utiliza la calorimetría de titulación isotérmica.

Es una técnica termodinámica para monitorear algunas reacciones iniciadas por la adición de un componente acomplejante; por lo que este método es elegido para la caracterización de interacciones biomoleculares. Cuando una sustancia es acomplejada, el calor es generado o absorbido. La medición de este calor permite la exacta determinación de la constante de equilibrio, entropía y entalpía.

Monitor de Actividad Térmica (TAM de sus siglas en inglés)

El microcalorímetro llamado Thermal Activity Monitor (TAM), es un sistema calorimétrico de titulación continua a presión constante, en el que puede variar la temperatura de la reacción que está ocurriendo en el interior; está diseñado para monitorear una amplia variedad de reacciones químicas y biológicas. También puede seguir y cuantificar procesos exotérmicos y endotérmicos, se puede obtener información sobre la estequiometría y extensión de la reacción química, cambios de fase o de estructura de los seres vivos.

Esta técnica mide directamente el calor liberado o absorbido en la reacción que pone en juego interacciones intermoleculares o intramoleculares, las asociaciones proteína-ligando, proteína-proteína, proteína-ADN/ARN son algunos ejemplos. El TAM maneja 7 sensibilidades que son 3, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 μW , con las cuales se pueden abarcar una gran número de reacciones.

Los procesos térmicos que involucran potencias de orden de magnitud de microwatts pueden ser observados en el TAM, esto significa que diferencias de temperatura menores a $10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}$, pueden ser detectadas. Este nivel único de detección, demanda alta precisión termostática y los detectores más sensibles disponibles. El funcionamiento del calorímetro está basado en el flujo del calor; éste se mide directamente a presión constante, es decir la entalpía de la reacción. La técnica proporciona simultáneamente la estequiometría y los parámetros termodinámicos.

Este aparato cuenta con 4 cilindros individuales de medición los cuales pueden ser colocados en el baño del agua que mantiene la temperatura constante con una incertidumbre

de $+1 \times 10^{-4} \text{ } ^\circ\text{C}$ dentro del TAM, esto quiere decir que el aparato puede medir, monitorear y caracterizar hasta cuatro reacciones diferentes simultáneamente.

El calorímetro utiliza la configuración diferencial, en la cual una de las celdas es utilizada de referencia y la otra como celda de reacción. Los efectos térmicos que se producen en cada una de las celdas se detectan por el correspondiente sensor o termopilas, que se conectan en oposición.

Las termopilas, también llamadas elementos Peltier (figura 2.10), son extremadamente sensibles y actúan como generadores termoeléctricos, éstas son construidas de materiales semiconductores capaces de responder a gradientes de temperatura menores a un millonésimo de grado Celsius. La función de estos elementos, es convertir la energía calorífica en una diferencia de voltaje proporcional al calor que fluye y los resultados son presentados como una medida de la energía térmica producida por la muestra por unidad de tiempo.

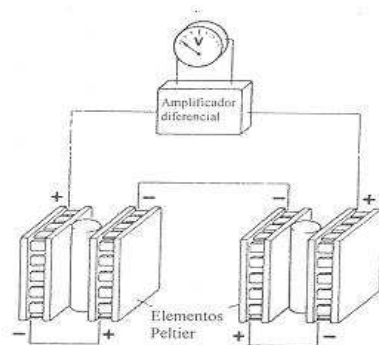


Figura 2.10: *Elementos de Peltier.*

El TAM tiene un panel de visualización en el frente y un switch multiposición, los cuales al utilizarse juntos permiten el acceso a toda la información necesaria sin interrumpir las mediciones.

Calorimetría de Titulación Isotérmica (ITC de sus siglas en inglés)

En el ITC la jeringa contiene una solución del ligando es titulada dentro de la celda que contiene la solución de la macromolécula a temperatura constante. Cuando el ligando es inyectado dentro de la celda, los dos sustancias interactúan y el calor liberado o absorbido es directamente proporcional a la suma del binding. Como la macromolécula esta saturada por el ligando, la disminución en la señal del calor hasta el fondo del calor de las disolución es observada.

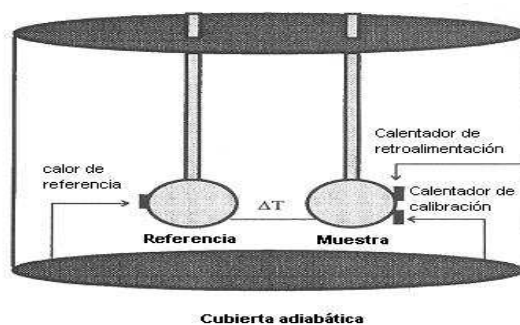


Figura 2.11: Esquema del calorímetro ITC.

Este calorímetro (figura 2.11) consiste en dos celdas idénticas compuestas de un material que conduce la corriente térmica de manera muy eficiente rodeada de una cubierta adiabática. La cubierta es enfriada por un baño de agua circulante. La termopila sensible del circuito detecta diferencias de temperatura entre las dos celdas y entre la celda y la cubierta. Los calentadores localizados en ambas celdas y en la cubierta son activados cuando se necesita mantener idénticas las temperatura entre todos los componentes. En un experimento con ITC, la solución con la macromolécula es colocada en la celda muestra. La celda de referencia contiene buffer o agua menos la solución de la macromolécula. Previo a la inyección del titulante, se aplica una potencial constante (<1 mW) a la celda de referencia. Esta señal directa del circuito de retroalimentación activa al calentador localizado en la celda muestra, esto representa la línea base de la señal. La medición directa observable en los experimentos del ITC es el tiempo dependiente invertido del potencial requerido para mantener iguales las temperaturas en la muestra y la referencia. Durante la inyección del titulante dentro de la celda muestra, el calor es generado o absorbido dependiendo de la reacción de asociación macromolecular si es exotérmica o endotérmica. Para una reacción exotérmica, la temperatura en la celda muestra incrementará y la fuente de retroalimentación se desactivará para mantener iguales las temperaturas entre las dos celdas. Para una reacción endotérmica, ocurrirá al revés, significa que el circuito de retroalimentación incrementará su poder en la celda muestra y así mantener la temperatura. el calor absorbido o generado durante la titulación calorimétrica es proporcionel a la fracción de los enlaces del ligando.

2.9.2. Calorimetría diferencial de barrido (DSC de sus siglas en inglés)

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica térmica en la que se miden las diferencias en la cantidad de calor aportado a una sustancia y a una referencia en función de la temperatura de la muestra cuando las dos están sometidas a un programa de

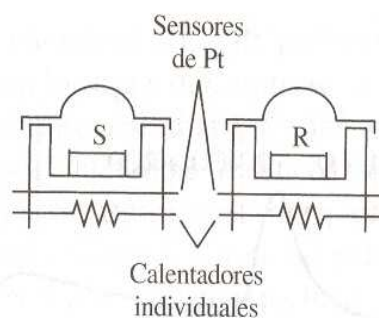


Figura 2.12: *Esquema de soporte de la muestra y de los hornos de un DSC.*

temperatura controlado.

Para obtener los datos por la calorimetría de barrido se utilizan dos métodos. En la DSC de potencial compensada, la muestra y el material de referencia se calientan por calentadores separados aunque sus temperaturas se mantienen iguales mientras las temperaturas se aumentan (o disminuye) linealmente. En la DSC de flujo de calor, se mide la diferencia en cantidad de calor que fluye hacia la muestra y hacia la referencia cuando la temperatura de la muestra se aumenta (o disminuye) linealmente. A pesar de que los dos métodos proporcionan la misma información, los instrumentos para cada una de ellas son diferentes.

DSC de potencia compensada

Este instrumento tiene dos hornos independientes, uno para el calentamiento de la muestra y otro para el calentamiento de la referencia. En los modelos comerciales los hornos son pequeños y pesan alrededor de un gramo cada uno, una característica que permite elevadas velocidades de calentamiento, enfriamiento y equilibrado. Los hornos están empotrados en un sumidero de calor de temperatura controlada. Sobre los hornos se encuentran los soportes de la muestra y la referencia los cuales tienen insertados termómetros de resistencia de platino para controlar continuamente las temperaturas de los dos materiales.

La figura 2.12 muestra un esquema de soporte de la muestra y de los hornos de un DSC. Para la obtención de termogramas con el instrumento, se utilizan dos circuitos de control, uno para el control de la temperatura promedio y el otro para el control de la temperatura diferencial. En el circuito de control de la temperatura promedio, el programador proporciona una señal eléctrica que es proporcional a la temperatura promedio deseada de los soportes de la muestra y de la referencia en función del tiempo. Esta señal se compara en una computadora con el promedio de las señales de los detectores de la muestra y de la referencia empotrados en los soportes de la muestra y de la referencia.

Cualquier diferencia entre la señal del programa y la señal promedio de los sensores de platino se utiliza para ajustar la temperatura promedio de la muestra y la referencia. La temperatura promedio sirve de abscisa del termograma.

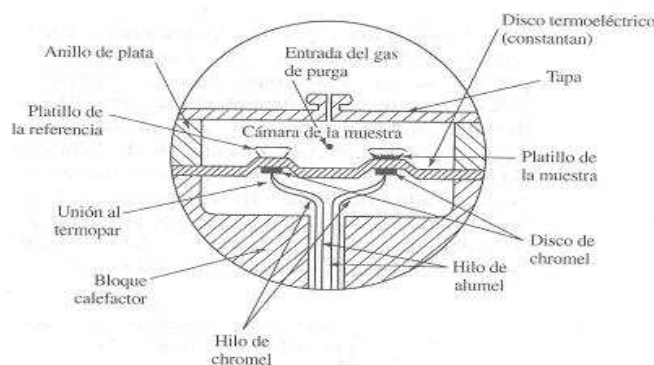


Figura 2.13: Esquema de la celda DSC de flujo de calor.

DSC flujo de calor

En la figura 2.13 se muestra el esquema de una celda de DSC de flujo de calor. El calor fluye tanto hacia la muestra como hacia el material de referencia a través de un disco termoelectrico de constantan calentado eléctricamente. Los platillos pequeños de aluminio para la muestra y la referencia se colocan sobre las plataformas formadas en el disco termoelectrico. El calor se transfiere a través de los discos hacia la muestra y la referencia a través de los platillos. La diferencia entre el flujo de calor hacia la muestra y la referencia se controla mediante unos termopares de Chomel/constantan formados por la unión entre la plataforma de constantan y los discos de Chomel sujetos a la parte inferior de la plataforma. Se puede demostrar que la diferencia entre la cantidad de calor que fluye hacia los dos platillos es directamente proporcional a la diferencia en la salida en las dos uniones del termopar. La temperatura de la muestra se estima por la unión de Chomel/alumel.

Bibliografía

La bibliografía utilizada para este capítulo es de la 10-27.

Capítulo 3

La Química Supramolecular de la Vida

Mucha de la inspiración y origen de la química supramolecular proviene de la química que se ha encontrado en organismos vivos. Algunas veces increíblemente compleja y otras elegantemente simple, la naturaleza envuelve una gran cantidad de química altamente específica, selectiva y cooperativa que permite que los sistemas vivos sean capaces de adaptarse al medio ambiente, alimentarse, respirar, reproducirse y responder a estímulos externos.

Para que las células y los organismos vivos puedan realizar todas sus actividades deben desarrollar trabajo. La capacidad de aprovechar la energía y canalizarla en trabajo biológico es una propiedad fundamental de todos los organismos vivos. Los organismos modernos realizan una notable variedad de transformaciones de energía, conversiones de una forma de energía a otra; usan la energía química de los combustibles para la síntesis de macromoléculas complejas, muy ordenadas, a partir de precursores sencillos. También convierten la energía química de los combustibles en gradiente de concentración y gradientes eléctricos, en movimiento, calor entre otras cosas. Las transformaciones biológicas de energía obedecen las mismas leyes físicas que gobiernan todos los procesos naturales.

En la química biológica, los anfitriones supramoleculares son los sitios receptores de las enzimas, genes, anticuerpos de sistemas inmunes y ionóforos. Los huéspedes son sustratos, inhibidores, fármacos cofactores o antígenos. Todos estos componentes presentan propiedades supramoleculares tales como el reconocimiento molecular, autoagregados, cinética y termodinámicamente complementarios. La gran mayoría de estas propiedades dependen de las interacciones tales como enlaces de coordinación, puentes de hidrógeno e interacciones $\pi - \pi$ (revisadas en sección 1.5). Los sistemas biológicos son por tanto, sistemas supramoleculares por excelencia. El gran reto de la química supramolecular ha sido el poder imitar los procesos biológicos tales como la catálisis enzimática de reacciones químicas orgánicas, el transporte selectivo de cationes metálicos o sustratos moleculares como el O_2 .

3.1. Las Transformaciones Biológicas de Energía Obedecen las Leyes de la Termodinámica

Los organismos vivos consisten en colecciones de moléculas mucho más organizadas que los materiales de los cuales están contruidos, y mantienen y producen orden, pero los organismos vivos no violan la Segunda Ley de la Termodinámica sino que operan estrictamente dentro de ella, ya que los organismos vivos son sistemas abiertos que intercambian tanto materia como energía con su entorno, y nunca están en equilibrio con él; y las constantes transformaciones entre el sistema y el entorno explican cómo los organismos pueden crear orden en su interior y al mismo tiempo estar dentro de la Segunda ley.

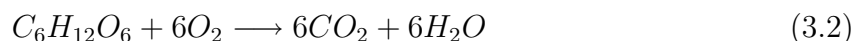
En las condiciones existentes en los sistemas biológicos, las variaciones en energías libre, entalpía y entropía están relacionadas entre sí por la ecuación:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3.1)$$

como sabemos ΔS tiene un valor positivo cuando aumenta la entropía y ΔH tiene un valor negativo cuando se libera calor del sistema a los alrededores. Cualquiera de estas dos condiciones, que son típicas de los procesos favorables, tienden a hacer ΔG negativa. De hecho un sistema que reacciona espontáneamente presenta un ΔG siempre negativo.

La Segunda Ley de la Termodinámica afirma que la entropía del universo aumenta durante los procesos químicos y físicos, pero no requiere que el incremento de entropía tenga lugar en el propio sistema reaccionante. El orden producido en el interior de la célula a medida que crecen y se dividen está compensado de sobra por el desorden que se crea en su entorno en el transcurso del crecimiento y división. En otras palabras las células conservan su orden interno tomando de su entorno energía libre en forma de nutrientes o de luz solar y devolviendo al entorno una cantidad igual de energía en forma de calor y entropía.

Para ilustrar la entropía en forma cualitativa pensemos en los organismos aerobios que extraen energía libre de la glucosa obtenida de su entorno a través de la oxidación de la glucosa con oxígeno molecular, también obtenido del entorno. Los productos de este metabolismo oxidativo, CO_2 y H_2O , son devueltos a su entorno. En este proceso el entorno experimenta un incremento en entropía, mientras que el propio organismo permanece en un estado estacionario y no experimenta ningún cambio en su orden interno. Aunque parte de la entropía surge de la disipación del calor, la entropía también proviene de otro tipo de desorden, ilustrado por la ecuación:



que podemos representar de manera esquemática en la figura 3.1.

Los átomos contenidos en una molécula de glucosa más 6 moléculas de oxígeno, dan un total de 7 moléculas, se dispersan desprendiendo calor más al azar por la reacción de oxidación y ahora hay un total de 12 moléculas que incrementan el desorden molecular de los alrededores y por tanto entropía.

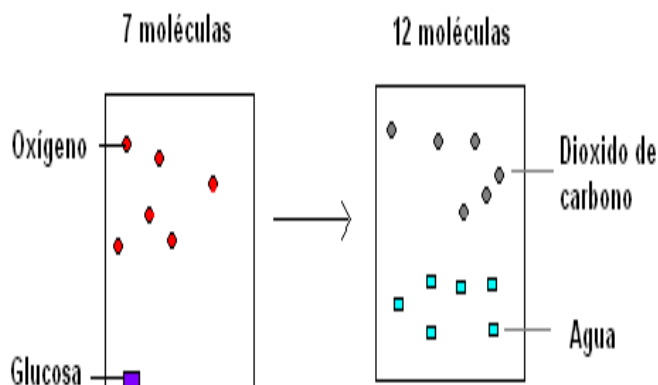


Figura 3.1: Representación esquemática de la oxidación de la glucosa.

3.2. Las Células Necesitan Fuentes de Energía Libre

La energía que las células deben y pueden utilizar es la energía libre, descrita por la función de la energía libre de Gibbs, G , que permite la predicción de las reacciones químicas, su composición exacta de equilibrio y la cantidad de trabajo que puede llevar a cabo, teóricamente, a temperatura y presión constantes. Las células heterotróficas adquieren energía libre de las moléculas de nutrientes y las células transforman esta energía libre en ATP y otros compuestos ricos en energía capaces de proporcionar energía para el trabajo biológico a temperatura y presión constante.

3.2.1. La variación de la energía libre estándar está directamente relacionada con la constante de equilibrio

La mayoría de las reacciones bioquímicas tienen lugar en solución acuosa cercanas a pH 7. Para calcular la constante de equilibrio los bioquímicos definen un estado estándar en el que la concentración de $[H]^+$ es 10^{-7} y la del agua es 55.5 M. Las constantes físicas basadas en éste se denominan *constantes estándar transformadas* y se describen con una prima ($\Delta G'^{\circ}$ y K'_{eq}) para distinguirlas. Por convención la concentración del H_2O , H^+ , o Mg^{+2} no se incluyen para el cálculo, así podemos $\Delta G'^{\circ}$ y K'_{eq} relacionar de la siguiente manera:

$$\Delta G'^{\circ} = -RT \ln K'^{\circ} \quad (3.3)$$

La tabla 3.1 muestra la relación entre $\Delta G'^{\circ}$ y K'_{eq} . Si la constantes de equilibrio de una reacción química determinada es 1.0, la variación de la energía libre estándar de la

Tabla 3.1: Relación entre $\Delta G'^{\circ}$ y K'_{eq} y la dirección de las reacciones químicas en condiciones estándar.

K'_{eq}	$\Delta G'^{\circ}$	Dirección de la reacción
>1.0	Negativa	Transcurre hacia la derecha
1.0	Cero	Se encuentra en equilibrio
<1.0	Positiva	Transcurre hacia la izquierda

reacción es 0.0. si la K'_{eq} de una reacción es mayor que 1.0, su $\Delta G'^{\circ}$ es negativa. Si K'_{eq} es menor que 1.0, su $\Delta G'^{\circ}$ es positiva.

La tabla 3.2 muestra las variaciones de energía libre estándar de varias reacciones químicas representativas. Se observa que las reacciones de ésteres, amidas, péptidos y glucósidos sencillos, así como los reordenamientos y eliminaciones transcurren con variaciones de energía libre estándar relativamente pequeñas, mientras que la hidrólisis de los anhídridos de ácido tiene lugar con disminuciones relativamente grandes de energía libre estándar. La oxidación completa de compuestos orgánicos como la glucosa y el palmitato a CO_2 y H_2O , ocurren en descensos de energía libre estándar muy grandes. Las energías tabuladas en la tabla son para un estado estándar; para describirlas en la células se necesita una expresión para la variación de la energía libre real.

3.2.2. La variación de energía libre real depende de las concentraciones de reactivos y productos

Las variaciones de energía libre real, ΔG , es una función de la concentración de reactivos y de los productos y de la temperatura. Además, ΔG de cualquier reacción que transcurra espontáneamente es siempre negativa, se hace menos negativa a medida que transcurre la reacción y es cero en el punto de equilibrio, indicando que la reacción ya no puede realizar más trabajo.

Para cualquier reacción



las especies químicas participantes están relacionadas por la ecuación

$$\Delta G = \Delta G'^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]} \quad (3.5)$$

Así ΔG y $\Delta G'^{\circ}$ son expresiones de la cantidad máxima de energía libre que una reacción dada puede, teóricamente, suministrar. Dado que esto no es posible, la cantidad de trabajo realizada por la reacción a temperatura y presión constante siempre es menor que la teórica.

Tabla 3.2: Variación de energía libre estándar de algunas reacciones químicas a pH 7 y 25 °C.

Tipo de Reacción	$\Delta G'^{\circ}$ (KJmol ⁻¹)
Reacciones de hidrólisis	
Anhídridos de ácido	
Anhídrido acético + H ₂ O → 2 acetato	-91.1
ATP + H ₂ O → ADP + P _i	-30.5
ATP + H ₂ O → AMP + PP _i	-45.5
PP _i + H ₂ O → 2P _i	-19.2
Ésteres	
Acetato de etilo + H ₂ O → etanol + acetato	-19.6
Glucosa 6-fosfato + H ₂ O → glucosa + P _i	-13.8
Aminas y péptidos	
Glutamina + H ₂ O → glutamato + NH ₄ ⁺	-14.2
PGlicilglicina + H ₂ O → 2 glicina	-9.2
Glucósidos	
Maltosa + H ₂ O → 2 glucosa	-15.5
Lactosa + H ₂ O → glucosa + galactosa	-15.9
Reordenamiento	
Glucosa 1-fosfato → glucosa 6-fosfato	-7.3
Fructosa 6-fosfato → glucosa 6-fosfato	-1.7
Eliminación de agua	
Malonato → fumarato + H ₂ O	3.1
Oxidación con oxígeno molecular	
Glucosa + 6 O ₂ → 6CO ₂ + 6H ₂ O	-2.840
Palmitato + 23 O ₂ → 16CO ₂ + 16H ₂ O	-9.770

Para las células vivas, las reacciones serían extremadamente lentas si no estuvieran catalizadas. Una enzima proporciona una ruta de reacción alternativa con una energía de activación más baja que la reacción sin catalizar.

3.3. Transferencia de Grupos Fosforilo a ATP

El ATP es la moneda de energía que utiliza el metabolismo. Las células heterótrofas obtienen energía libre en forma química a través del catabolismo de moléculas nutrientes y utilizan esta energía para producir ATP. Después el ATP cede parte de su energía química a procesos endotérmicos tales como la síntesis de macromoléculas a partir de sus precursores más pequeños, el transporte de sustancias y el movimiento mecánico.

3.3.1. La variación de la energía libre en la hidrólisis del ATP es grande y negativa

La figura 3.2 muestra la energía libre estándar de la hidrólisis del ATP. La ruptura hidrolítica del enlace anhídrido ácido fosfórico terminal del ATP elimina una de los tres fosfatos cargados negativamente con lo que disminuye parte de la repulsión electrostática del ATP, el P_i liberado está estabilizado por varias formas de resonancia y el ADP^{2-} se ioniza inmediatamente liberando H^+ .

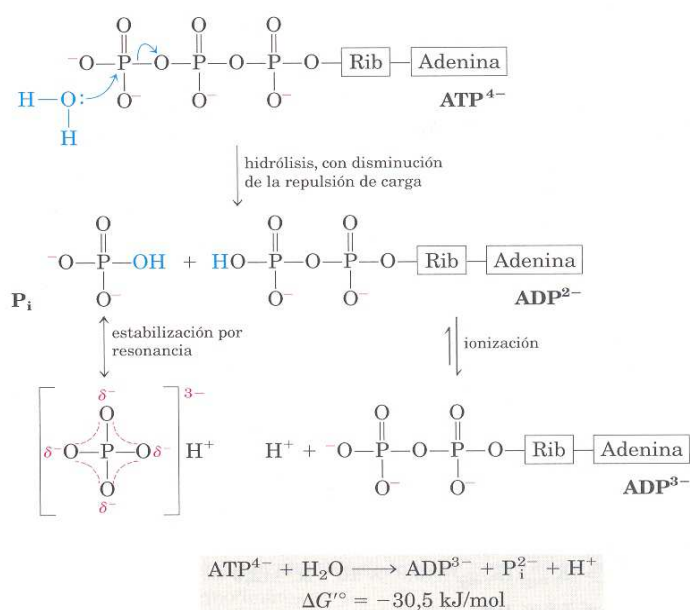


Figura 3.2: *Hidrólisis del ATP.*

La hidrólisis del ATP es muy exergónica ($\Delta G'^{\circ} = -30.5 \text{ KJ mol}^{-1}$), la molécula es cinéticamente estable a pH 7 debido a que la energía de activación para la hidrólisis de ATP es relativamente alta. La ruptura rápida del enlace fosfoanhídrido tiene lugar sólo por catálisis enzimática.

En la célula las concentraciones de ATP, ADP y P_i son menores y dependen del tipo de célula. Así la energía libre real de hidrólisis del ATP en condiciones intracelulares (ΔG_p) es diferente a la estándar y podemos calcularla por la ecuación 3.5.

3.4. Otros Compuestos Fosforilados y Tioésteres También Tienen Energía Libre de Hidrólisis Elevadas

La hidrólisis del fosfoenolpiruvato como se muestra en la figura 3.3 tiene energía libre estándar negativa.

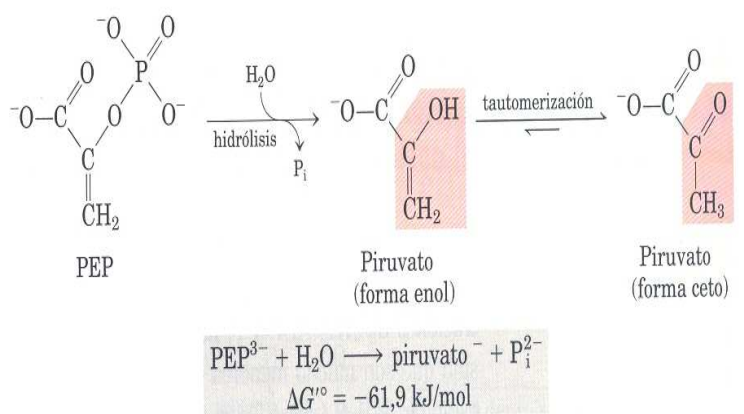


Figura 3.3: *Hidrólisis del fosfoenolpiruvato.*

La hidrólisis de compuestos de tres carbonos como se muestra en la figura 3.4 también tienen energía libre estándar negativa.

La hidrólisis de la fosfocreatina es otro ejemplo de este tipo de reacciones. Todas liberan fosfato; en la tabla 3.3 se muestran las energías libres estándar de hidrólisis de diversos compuestos de fosforilados.

Los tioésteres también tienen energías libres estándar de hidrólisis grandes y negativas, figuras 3.5 y 3.6. El enlace de acetil coenzima A, o acetil-CoA, es uno de los muchos tioésteres importantes en el metabolismo. Los tioésteres tienen una estabilización por resonancia mucho menor que los ésteres de oxígeno; en consecuencia, la diferencia en energía libre entre el reactivo y sus productos de hidrólisis, que están estabilizados por resonancia, es mayor para los los tioésteres que para los ésteres de oxígeno comparables.

3.5. Reacciones de oxido-reducción Biológicas

Otro tipo de reacciones de gran importancia son las de transferencia de electrones en las reacciones de óxido reducción. Estas reacciones implican la pérdida de electrones por una especie química, que es así oxidada, y la ganancia de electrones por otra, que es reducida. El flujo de electrones en las reacciones de óxido reducción es responsable,

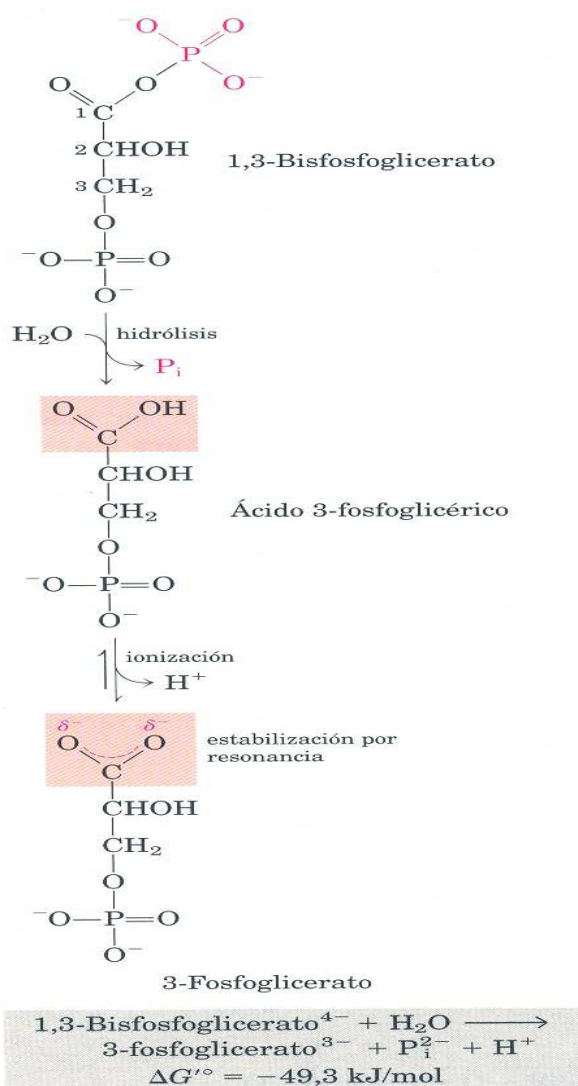


Figura 3.4: *Hidrólisis de compuestos de tres carbonos.*

directa o indirectamente, de todo el trabajo realizado por los organismos vivos. En los organismos no fotosintéticos, la fuente de electrones son compuestos reducidos (alimentos); en los organismos fotosintéticos, el donador inicial es una especie química excitada por absorción de la luz. La ruta del flujo de electrones en el metabolismo es compleja. Los electrones pasan desde diversos intermedios metabólicos a transportadores de electrones especializados en reacciones catalizadas por enzimas. Estos transportadores ceden, a su vez, los electrones a aceptores con afinidad por los electrones más elevada, liberando energía. Las células contienen una serie de transductores de energía molecular que transforman

Tabla 3.3: Energías libres estándar de hidrólisis de algunos compuestos fosforilados y del acetyl-coenzima A.

Reacción	$\Delta G'^{\circ} (KJmol^{-1})$
Fosfoenolpiruvato	-61.9
1,3-Bisfosfoglicerato	-49.3
fosfocreatina	-43.0
ADP (\rightarrow AMP + P_i)	-32.8
ATP (\rightarrow ADP + P_i)	-30.5
ATP (\rightarrow AMP + P_i)	-45.6
AMP (\rightarrow adenosina + P_i)	-14.2
PP_i (\rightarrow 2 P_1)	-19
Glucosa 1-fosfato	-20.9
Fructosa 6-fosfato	-15.9
Glucosa 6-fosfato	-13.8
Glicerol 1-fosfato	-9.2
Acetil-CoA	-31.4

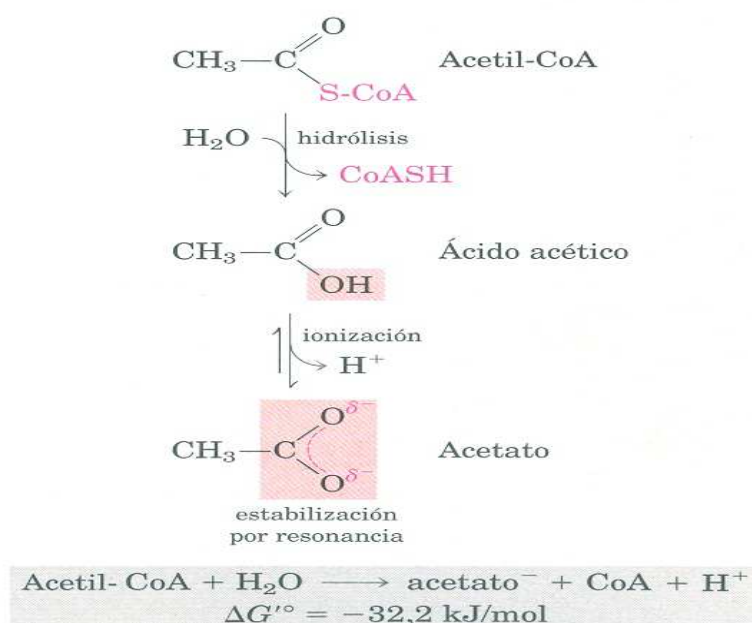


Figura 3.5: Hidrólisis de acetyl-coenzima A.

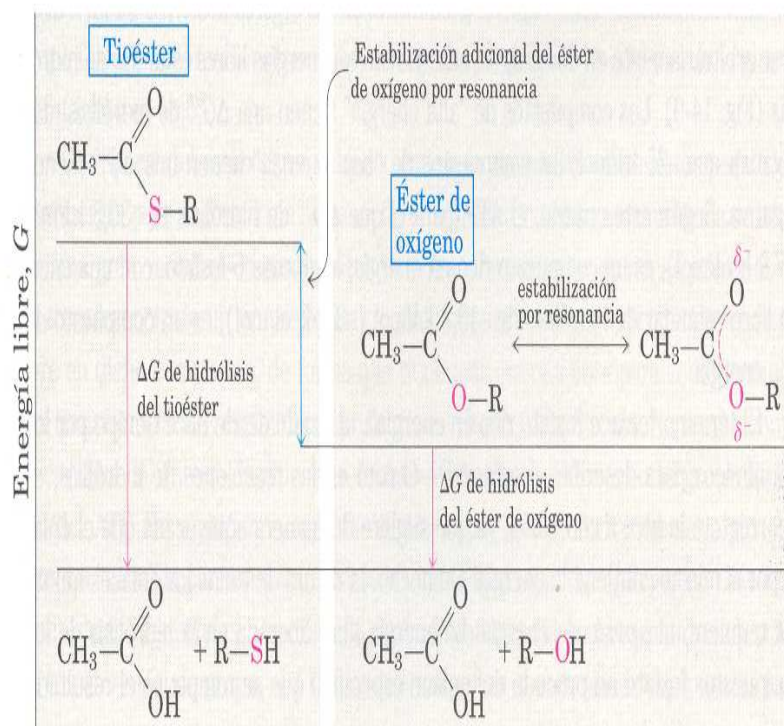


Figura 3.6: *Energía libre de hidrólisis de los tioésteres y los ésteres de oxígeno.*

la energía del flujo de electrones en trabajo útil.

3.5.1. El flujo de electrones puede realizar trabajo biológico

Debido a que las dos especies químicas difieren en su afinidad por los electrones, éstos fluyen espontáneamente a través del circuito, impulsados por una fuerza proporcional a la diferencia en afinidad electrónica, la fuerza electromotriz. La fuerza electromotriz puede realizar trabajo si se coloca en el circuito un transductor de energía adecuado para realizar un trabajo útil.

La energía libre por el flujo espontáneo de electrones se puede calcular por la ecuación:

$$\Delta G = -nF\Delta E \quad (3.6)$$

donde n es el número de electrones transferidos en la reacción; ΔE es la diferencia de potencial; F es la constante de Faraday.

La reducción de los transportadores de electrones en procesos catabólicos permite la

conservación de la energía libre que se produce en la oxidación de los sustratos. El NAD^+ , NADP^+ , FMN y FAD son coenzimas hidrosolubles que permiten la oxidación y reducción reversible en muchas de las reacciones de transferencia de electrones del metabolismo.

3.6. Glucólisis

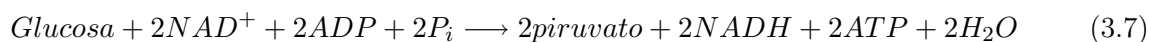
La glucosa es el principal combustible de la mayoría de los organismos y ocupa una posición central en el metabolismo. Es relativamente rica en energía potencial; su oxidación completa a dióxido de carbono y agua transcurre con una variación de energía libre estándar de $-2.840 \text{ KJmol}^{-1}$. Por tanto la glucosa es almacenada en forma de polímeros de elevada masa molecular tal como el almidón o el glucógeno; cuando las necesidades de la célula aumentan de manera súbita, la glucosa puede liberarse rápidamente y utilizarse para producir ATP. La glucosa no sólo es un combustible excelente sino también un precursor muy versátil, capaz de suministrar una gran cantidad de intermedios metabólicos para las reacciones biosintéticas.

La glucólisis comienza con la ruptura de una glucosa que tiene seis carbonos, en dos moléculas de piruvato formadas de tres carbonos. El mecanismo de reacción se da en diez pasos constituyendo los primeros cinco la *fase preparatoria*. En estas reacciones la glucosa es fosforilada en el C-6 (paso 1). Luego la glucosa 6-fosfato se convierte en fructosa 6-fosfato (paso 2); que vuelve a ser fosforilada en C-1, dando la glucosa 1,6-bisfosfato (paso 3). el ATP es donador de fosfato en ambas fosforilaciones.

La fructosa 1,6-bisfosfato se parte dando dos moléculas de tres carbonos, dihidroxiacetona fosfato y el gliceraldehído 3-fosfato (paso 4). La dihidroxiacetona fosfato se isomeriza en una segunda molécula de gliceraldehído 3-fosfato (paso 5); poniendo final a la primera parte de la glucólisis donde se han consumido dos moléculas de ATP. En resumen la fase preparatoria de la glucólisis se invierte energía del ATP, elevando el contenido de energía libre de los intermediarios.

El retorno de energía tiene lugar en la *fase de beneficios*, donde cada molécula de gliceraldehído 3-fosfato es oxidada y fosforilada por fosfato inorgánico formando 1,3-bisfosfoglicerato (paso 6). En la conversión de éstas a dos moléculas de piruvato (paso 7 a 10) se libera energía. La energía liberada se conserva en moléculas de ATP. El producto final de la glucólisis es el piruvato que puede entrar a diferentes rutas catabólicas distintas para dar diferentes productos dependiendo de las necesidades del organismo.

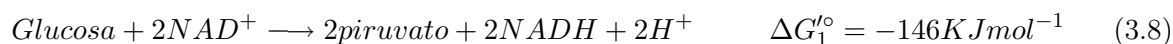
Durante la glucólisis parte de la energía de la molécula de glucosa se conserva en forma de ATP; mientras que la mayor parte de la misma permanece en el piruvato. La reacción global de la glucólisis es:



Podemos dividir esta reacción en dos procesos: (1) conversión de la glucosa en piruvato, que es exotérmica:

Tabla 3.4: *Energías libre estándar de los diferentes pasos de la glucólisis.*

Reacción	$\Delta G'^{\circ} (KJmol^{-1})$
Paso 1	-16.7
Paso 2	1.7
Paso 3	-14.2
Paso 4	23.8
Paso 5	7.5
Paso 6	6.3
Paso 7	-18.5
Paso 8	4.4
paso 9	7.5
Paso 10	-31.4



y (2) formación de ATP a partir del ADP y P_i , que es endogénica:



La suma de las reacciones 3.8 y 3.9 es la variación global de energía libre estándar de la glucólisis, $\Delta G'_s{}^{\circ}$:

$$\Delta G'_s{}^{\circ} = \Delta G'_1{}^{\circ} + \Delta G'_2{}^{\circ} = -146KJmol^{-1} + 61KJmol^{-1} = -85KJmol^{-1} \quad (3.10)$$

Por tanto la glucólisis es un proceso espontáneo e irreversible. En la tabla 3.4 se muestran las energías libres estándar de los pasos de la glucólisis y en la figura 3.7 se ilustran dichos pasos.

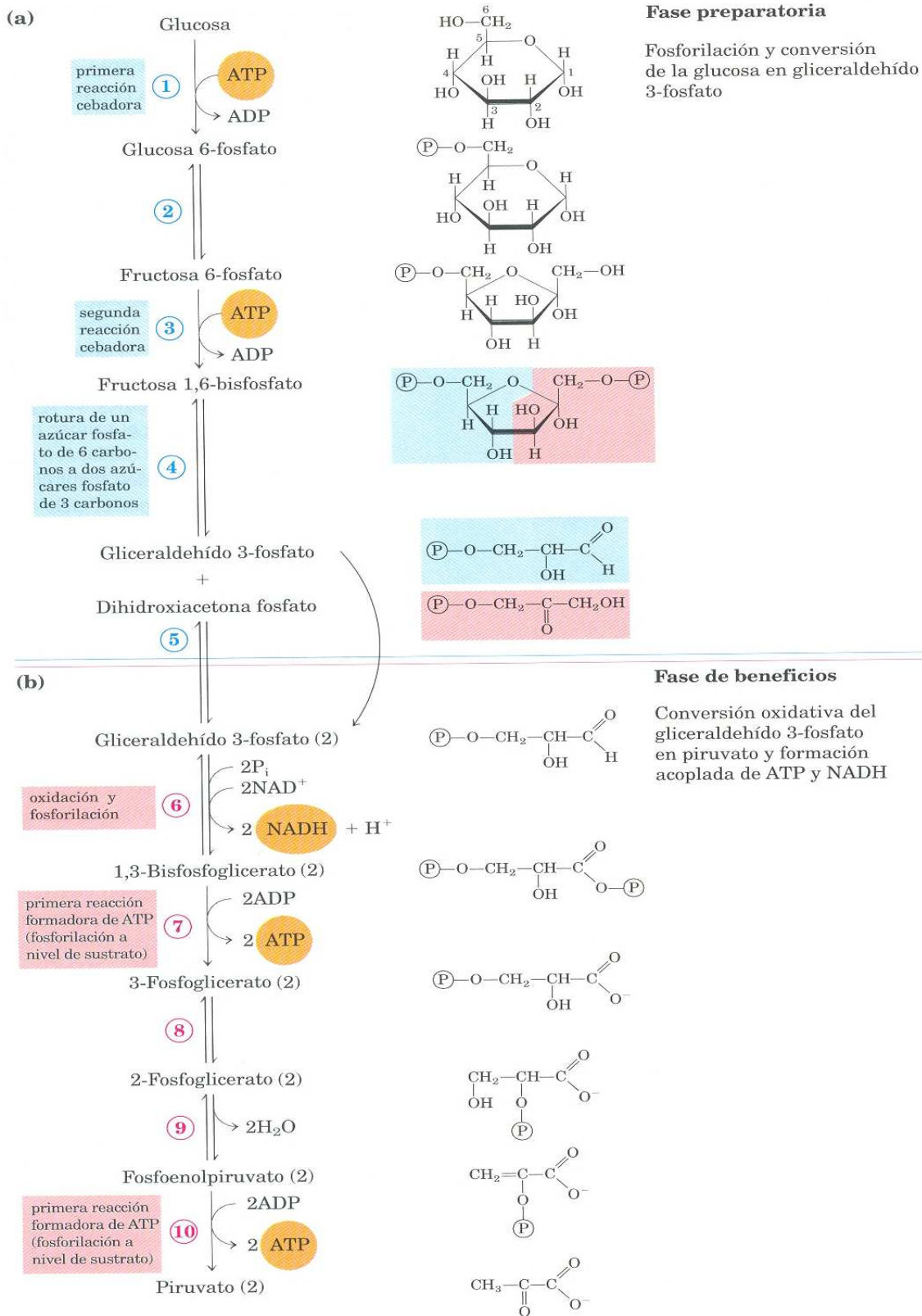


Figura 3.7: Esquema de los pasos de la glucólisis.

3.7. El Ciclo del Ácido Cítrico

Para que el piruvato formado en la glucólisis, sufra una oxidación mayor hasta CO_2 y H_2O en condiciones aeróbicas necesita entrar a un ruta catabólica llamada respiración celular (los procesos moleculares mediante los cuales la célula consume O_2 y produce CO_2).

La respiración celular se lleva a cabo en tres fases principales. En la primera las moléculas de combustible orgánico (glucosa, ácido grasos, aminoácidos) se oxidan para dar lugar a moléculas con dos átomos de carbono en forma del grupo acetilo de la acetil-coenzima A. En la segunda fase, los grupos acetilo se incorporan al ciclo del ácido cítrico, donde son oxidados enzimáticamente hasta CO_2 . La energía liberada en esta oxidación se conserva en los transportadores de electrones reducidos NADH y FADH_2 . En la tercera fase de la respiración, estos transportadores reducidos son a su vez oxidados liberando protones (H^+) y electrones, que son transferidos a lo largo de una cadena de moléculas transportadoras (cadena respiratoria) al O_2 , que es el aceptor electrónico final. Durante el proceso de transferencia electrónica se libera una gran cantidad de energía, que se conserva en forma de ATP por el proceso llamado fosforilación oxidativa.

En la **primera etapa** la oxidación del piruvato a acetil-CoA se lleva a cabo por el complejo de la piruvato deshidrogenasa en una descarboxilación oxidativa, un proceso irreversible en el que el piruvato pierde un grupo carboxilo en forma de una molécula de CO_2 , los dos carbonos restantes forman el acetil-CoA y el NADH formado libera un ión (H^-) a la cadena respiratoria figura 16-2.

La **segunda etapa** es el proceso mediante el cual el acetil-CoA es oxidado. La transformación química se lleva a cabo en el ciclo del ácido cítrico (también llamado ciclo de los ácidos tricarbónicos o ciclo de Krebs, figura 3.8). Al inicio una molécula de acetil-CoA cede su grupo acetilo al oxalacetato (compuesto de cuatro átomos de carbono), formando una molécula de citrato de seis carbonos (paso 1). El citrato es transformado a isocitrato, otra molécula de seis carbonos (paso 2), que al deshidrogenarse perdiendo CO_2 genera α -cetoglutarato, compuesto de cinco átomos de carbono también llamado oxoglutarato (paso 3). Este último compuesto sufre una descarboxilación oxidativa perdiendo una molécula de CO_2 , produciendo finalmente succinil-CoA (paso 4). Luego el succinil-CoA se transforma en succinato una molécula de cuatro carbonos (paso 5). Después el succinato es convertido a fumarato por la succinato deshidrogenasa (paso 6); el fumarato es convertido a malato por la fumarasa (paso 7) y por último es la oxidación del malato a oxalacetato por la L-malato deshidrogenasa (paso 8). Así se inicia el ciclo y el oxalacetato queda listo para reaccionar con otra molécula de acetil-CoA y dar salida a dos moléculas de CO_2 .

El acetil-CoA y oxalacetato son oxidados dando lugar a la aparición de CO_2 al mismo tiempo la energía procedente de esta oxidación es almacenada en coenzimas reducidas NADH y FADH_2 . En la tabla 3.5 se muestran las energías libres estándar de los pasos del ciclo y la figura 3.8 muestra el esquema del mismo.

CAPÍTULO 3. La Química Supramolecular de la Vida

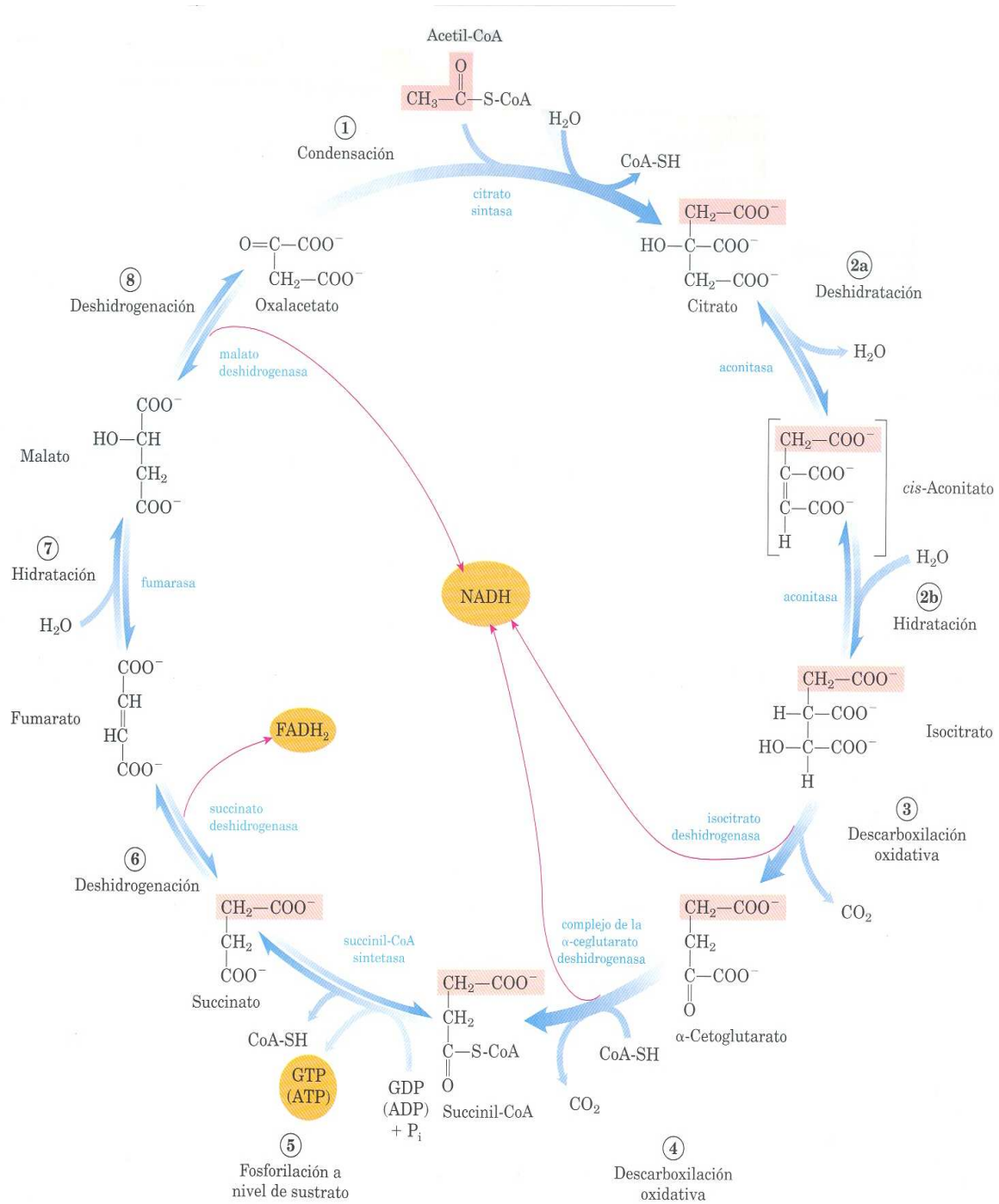


Figura 3.8: Esquema del ciclo del ácido cítrico.

Tabla 3.5: Energías libre estándar de los diferentes pasos en el ciclo del ácido cítrico.

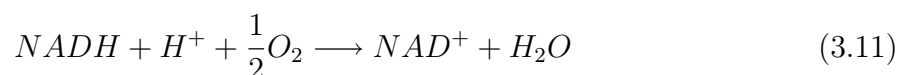
Reacción	$\Delta G'^{\circ} (KJmol^{-1})$
Paso 1	-32.2
Paso 2	13.3
Paso 3	-20.9
Paso 4	-33.5
Paso 5	-5.9
Paso 6	0
Paso 7	-3.8
Paso 8	29.7

3.8. Fosforilación Oxidativa

La fosforilación oxidativa es la culminación el metabolismo productor de energía en los organismos aerobios, se lleva a cabo en la mitocrondria. Se produce la reducción de O_2 a H_2O gracias a los electrones cedidos por el NADH y $FADH_2$ de las otras vías catabólicas.

La fosforilación oxidativa comienza con la entrada a la cadena respiratoria de electrones del NADH. La cadena respiratotria está compuesta de cuatro complejos de proteínas los cuales hacen que los electrones fluyan a través de la membrana, en el último complejo (complejo IV) se lleva la reducción del O_2 a H_2O .

La transferencia de electrones se puede escribir en la siguiente reacción:



La reacción es altamente exergónica. Para el par $NAD^+/NADH$, E'° es -0.320 V, mientras que para O_2/H_2O E'° es 0.816 V. EL $\Delta E'^{\circ}$ es de +1.14 siendo la variación de energía estándar de:

$$\Delta G'^{\circ} = -nF\Delta E'^{\circ} = -220KJ/mol \quad (3.12)$$

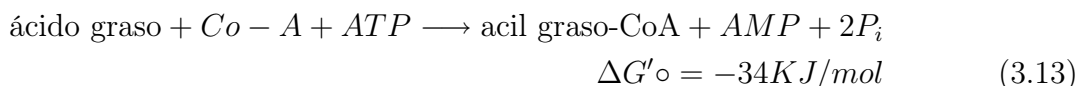
3.9. Oxidación de los Ácidos Grasos

La oxidación de los ácidos grasos de cadena larga hasta acetil-CoA es una ruta central para la producción de energía de los animales. Las cadenas alquílicas de los triglicéridos son principalmente hidrocarburos, cuya energía de oxidación completa es 38 KJ/mol.

Las enzimas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos en animales, se encuentran en la matriz mitocondrial. Los ácidos grasos libres que se penetran en el citosol procedentes

de la sangre no pueden pasar directamente a través de la membrana, sino que deben sufrir antes una serie de tres reacciones enzimáticas.

En la primera se forma un acil graso-CoA, que es un compuesto de alta energía, tiene asociada una variación grande de energía $\Delta G'_{\circ}$ aproximado de -31 KJ/mol.

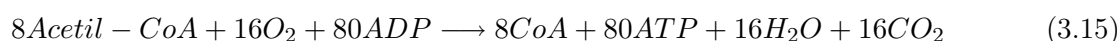


Una vez formados los ésteres acil grasos, se une transitoriamente a una grupo hidroxilo de la carnitina y se cataliza la reacción por la carnitina acil transferasa I. El éster-acil carnitina penetra a la mitocondria por difusión facilitada. El último paso es la transferencia del grupo acil que se une a la coenzima-A mitocondrial por otra enzima. Ya en la mitocondria la oxidación de los ácidos grasos se dan en tres etapas: 1) la β -oxidación en la que los ácidos grasos sufren la eliminación oxidativa de unidades sucesivas de dos átomos de carbono en forma de acetil-CoA, a partir del extremo carbonilo de la cadena de ácidos grasos; 2) los grupos acetil-CoA se oxidan a CO_2 a través del ciclo del ácido cítrico; 3) los electrones que se producen en las otras etapas entran a la cadena respiratoria para sintetizar ATP.

Un ejemplo es la oxidación de palmitil-CoA a ocho moléculas de acetil-CoA, incluyendo la transferencia electrónica y la fosforilación oxidativa, es:



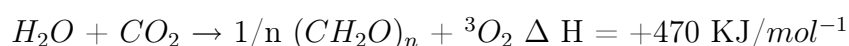
Pero el Acetil-CoA pueden oxidarse a CO_2 y H_2O a través del ciclo del ácido cítrico.



Si sumamos los ATPs de las dos reacciones tenemos 108 moléculas de ATP, pero para la activación de un ácido graso se utilizaron dos moléculas de ATP. En condiciones estándar tenemos $106 \text{ ATP} \times 30.5 \text{ KJ/mol}$ (energía almacenada en la molécula de ATP) = 3230 KJ/mol (aproximadamente el 33% del máximo teórico) en energía en forma de ATP.

3.10. Fotosíntesis

La fotosíntesis es el proceso mediante el cual se produce materia orgánica a partir del CO_2 y agua catalizada por la luz solar. Los organismos fotosintéticos atrapan la luz solar formando ATP y NADPH que utilizan como fuentes de energía. Este proceso tiene lugar en la membrana del tilacoide y éstos se encuentran en el cloroplasto.



La fotosíntesis se lleva a cabo en plantas verdes y ciertos tipos de bacterias y algas, y puede involucrar la oxidación de otros sustratos tales como H_2S o H_2 en vez de agua, dependiendo de las condiciones en las que se encuentre el organismo.

En las plantas verdes la producción fotosintética es de alrededor de 1g de glucosa por hora, por m^2 de hoja de área de superficie. A pesar de que esto representa una utilización ineficiente de la energía disponible (menor que 1 %) el impacto global es tremendo; alrededor de 200 billones de toneladas de carbohidratos son producidas a partir del CO_2 cada año.

En las plantas superiores la fotosíntesis se da en dos procesos: las reacciones dependientes de la luz donde se generan NADPH y ATP; y las reacciones de fijación de carbono en las que se utilizan los productos de las primeras reacciones para formar la materia orgánica.

En la fotosíntesis los electrones fluyen a través de una serie de transportadores ligados a la membrana entre los que se encuentran citocromos, quinonas y proteínas, al mismo tiempo se bombean protones a través de la membrana para crear un potencial electroquímico. La transferencia de electrones y el bombeo de protones están catalizados por complejos de membrana. El potencial electroquímico que se produce es la fuerza motriz para la síntesis de ATP.

Las reacciones de transferencia de electrones son rápidas y termodinámicamente se encuentran “cuesta abajo”; por lo que cada transferencia electrónica sucesiva es hacia un aceptor con potencial electroquímico menor. Por tanto la variación de la energía libre estándar del proceso es negativa y grande.

En el transporte de electrones desde el H_2O al $NADP^+$ se mueven unos 12 H^+ , que son transportados por diferentes complejos y el resultado medible es una diferencia en la concentración de protones a través de la membrana del tilacoide. La energía almacenada en el gradiente de protones por mol de protones es:

$$\Delta G = -17KJ/mol \quad (3.16)$$

De tal modo que el movimiento de doce moles de protones a través de la membrana representa la conservación de 200 KJ de energía, suficiente para impulsar la síntesis de ATP ($\Delta G'^{\circ} = 30.5$ KJ/mol).

3.11. Metales Alcalinos en Bioquímica

3.11.1. Potencial de Membrana

Cuando los iones de carga opuestas están separados por una membrana permeable, se crea un gradiente eléctrico, el potencial de membrana, (expresado en voltios o milivoltios); que produce una fuerza opuesta al movimiento de los iones que aumenta el potencial e impulsa los movimientos iónicos que reducen después el potencial.

En el transporte activo se acumula un soluto por arriba del punto de equilibrio. Está desfavorecido termodinámicamente (reacción endergónica) y se da cuando está acoplado directa (primaria) o indirectamente (secundaria) con una reacción exergónica. Existen dos tipos de transporte activo. En el primario la acumulación del soluto está relacionado directamente con la hidrólisis de ATP, sección 3.3.1.

Como se revisó en la sección 3.3 el ATP almacena grandes cantidades de energía, ésta es liberada por una enzima llamada ATPasa de la cual la Na^+/K^+ -ATPasa es tal vez la más importante.

La enzima Na^+/K^+ -ATPasa es un ejemplo de enzima transmembranal que existe en la membrana fosfolipídica de la célula biológica. Como parte del proceso para consumir ATP, la enzima Na^+/K^+ -ATPasa transporta los cationes metálicos Na^+ y K^+ de un lado de la membrana celular al otro. Efectivamente la enzima transporta Na^+ dentro de la célula hacia fuera y simultáneamente, el K^+ es transportado dentro de la célula. Por eso en el fluido intracelular hay un alta concentración de K^+ y fuera de la célula hay un alta concentración de Na^+ .

Esta distribución desigual de los cationes metálicos a través de la célula es muy importante y es una característica necesaria que da como resultado un potencial eléctrico transmembranal, parecido a una batería. Esta diferencia de potencial como se revisó en la sección 3.5.1 puede realizar trabajo. Un ejemplo son las células del sistema nervioso que utilizan este potencial para transferir información (figura 3.9).

Un requisito para mantener esta difusión iónica como medio de transferencia de información es mantener un gradiente de concentración iónica de no equilibrio. Éste es un estado relativamente inestable, que requiere energía para contrarrestar la entropía, impulsando el retorno hacia el equilibrio. Un ejemplo de esto se ilustra en el modelo de bomba de “almacenamiento”, en el cual los iones son activamente bombeados a través de la membrana en contra del gradiente de concentración hasta un estado estacionario de no equilibrio. La estimulación resulta en un flujo pasivo de iones hacia el equilibrio para la operación de función de puerta que requiere menos energía.

Una alteración en el gradiente de concentración se ve reflejada en un severo desorden metabólico que envuelve a los cationes metálicos alcalinos. Por ejemplo un alta ingesta de sodio está ligada íntimamente con el desarrollo de la alta presión sanguínea; por otro lado los organismos viejos tienen dificultad en prevenir la excreción del muy lábil K^+ debido a perturbaciones en la permeabilidad de la membrana.

3.11.2. Transporte Membranal

¿Cómo entran y salen los cationes metálicos a la célula? Una membrana celular consta de cabezas hidrofílicas de fosfato unidas a largas cadenas lipídicas. Las cabezas hidrofílicas son atraídas por el medio acuoso mientras las colas se repelen entre sí. Esto resulta en el arreglo de una bicapa en la cual la parte orgánica está en el interior de la bicapa mientras que la parte hidrofílica se encuentra en el exterior. Cualquier cosa que pase a través de esta bicapa debe ser capaz de atravesar esta región lipofílica (figura 3.18).

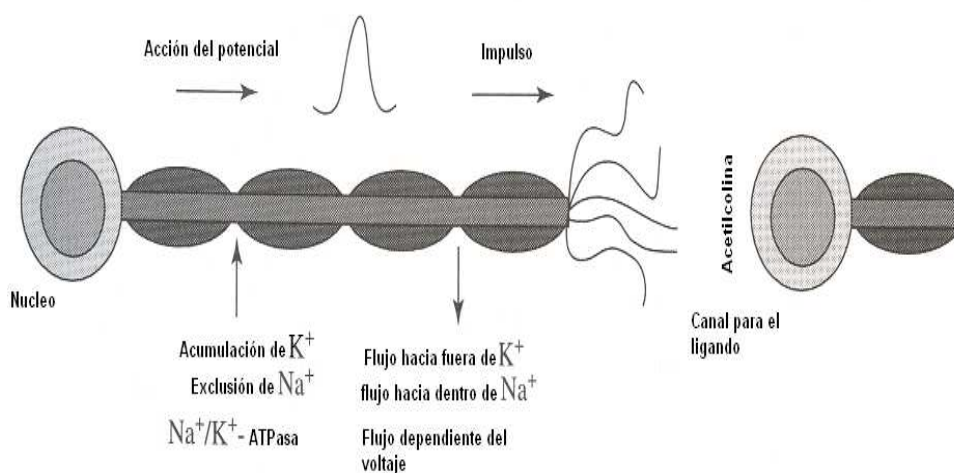


Figura 3.9: Modelo de la señal de transducción del sistema nervioso. A bajo gradientes de concentración, generados por $Na^+/K^+-ATPasa$, se abre el canal iónico causando la difusión pasiva de K^+ y Na^+ que genera una pequeña corriente eléctrica (impulso nervioso) y un cambio en el potencial de membrana. Al final de la célula nerviosa (axón) la señal eléctrica dentro es transformada en una señal química detonada por la eyección de la hormona acetilcolina. La hormona al regresar de la detonación abre el canal iónico del ligando en el siguiente axón y se reinicia el impulso nervioso en la señal eléctrica por el flujo pasivo del K^+ y Na^+ a través de la siguiente membrana.

Los cationes Na^+ y K^+ no son lipofílicos, por lo tanto no pueden atravesar la membrana celular a menos que algo los haga lipofílicos o cree un sendero hidrofílico; existen dos maneras de lograr esto: transportarlo con un portador lipofílico o un canal hidrofílico en la membrana (figura 3.11). El portador encapsula al metal alcalino, quitando del camino a las moléculas de agua unidas a él. Presenta una superficie lipofílica, moviéndose a través de la membrana y liberando el ión en la solución acuosa ya sea intracelular o extracelular. El canal hidrofílico o poro es un hoyo acuoso que atraviesa la membrana. Los iones pueden a travesar el canal sin perder su esfera de solvente a lo largo del camino, mientras que en el mecanismo canal puerta (activados por cambios de potencial u hormonas) el ión puede pasar a través del filtro selectivo (el cual discrimina entre el Na^+ y K^+).

El transporte de iones metálicos vía portador, debe ser capaz de unirse efectivamente al catión metálico y cubrirlo de la región lipofílica de la membrana. Tales portadores de iones se llaman ionóforos. Los productos naturales como la valinomicina y la nonactina son los más conocidos, figura 3.12. La valinomicina fue la primera aislada de la bacteria *Streptomyces fulvissimus* en 1955 y en 1967 se estableció que catalizaba el intercambio de iones K^+ y H^+ a través de la membrana de la mitocondria dentro de las células sin

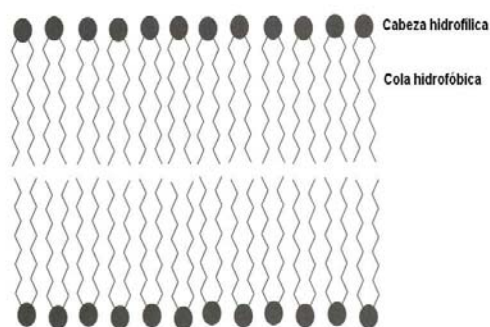


Figura 3.10: Esquema de una membrana biológica fosfolipídica.

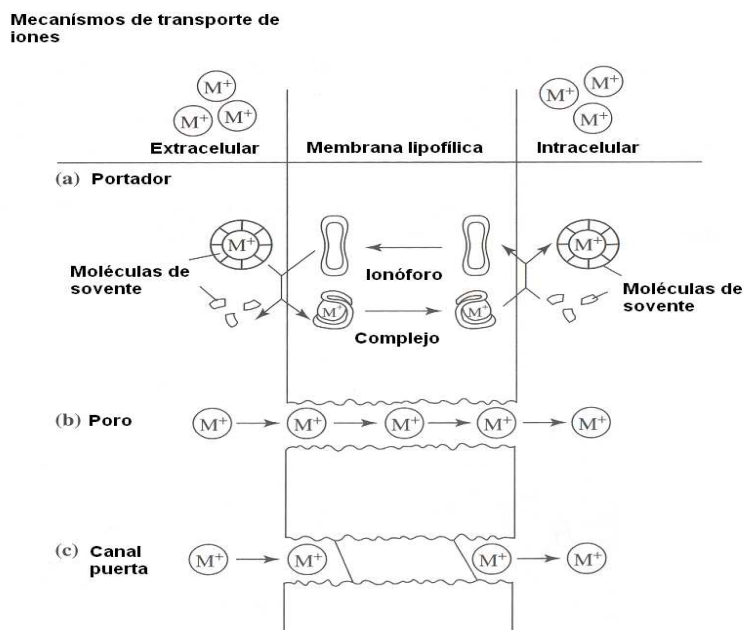


Figura 3.11: (a) *Protador*, (b) *canal poro*, (c) *mecanismo canal puerta* para el transporte de iones a través de la membrana biológica.

afectar la concentración de Na^+ . Químicamente la valinomicina es un péptido cíclico compuesto de una triple repetición de cuatro aminoácidos residuales: L-valina (val), ácido D-hidroxiisovalérico (Hyi), D-valina y ácido L-láctico (lac). Los puentes de hidrógeno de tipo $N - H \dots O = C$ de ambos ésteres y grupos amino carboxílicos juegan un papel importante en la conformación de la valinomicina, donde son usados para ayudar a la cadena peptídica a envolver al catión metálico, contribuyendo a su preorganización. La

valinomicina y la nonactina son selectivas para K^+ ya que son capaces de doblarse sobre ellas mismas de manera que producen un octaedro del tamaño idóneo para un ión K^+ ; pueden existir otros iones pero éstos son de tamaños diferentes, el rubidio y el cesio son muy grandes, mientras que el Na^+ es muy pequeño para ajustarse al ionóforo. La estructura de rayos X del complejo se muestra en la figura 3.13. Se ve claramente que la interacción de los átomos de oxígeno del carboxilo hidrofílico con el ión central K^+ , causa que los grupos *iso*-propilo lipofílicos queden expuestos hacia el exterior cubriendo el catión del medio.

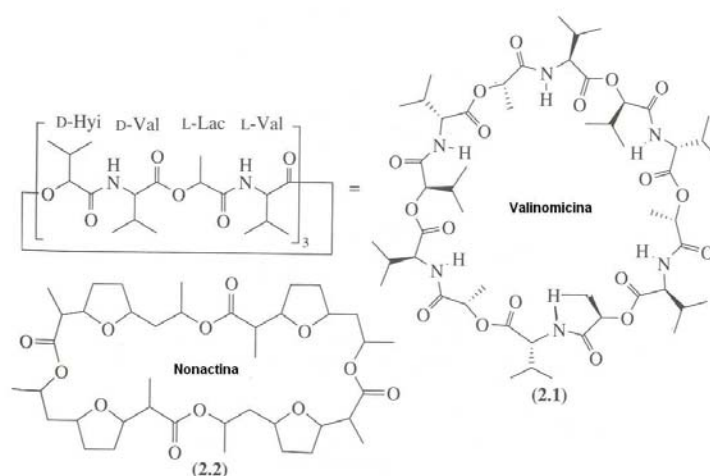


Figura 3.12: A la izquierda se encuentra el esquema de la nonactina a la derecha la valinomicina.

En contraste el transporte de iones a través de canales o poros es cercano a los límites de difusión (alrededor de 10^8 iones por canal por minuto). La determinación de la estructura del canal iónico de *Streptomyces lividans* muestra que ambos finales del canal está rodeado por aminoácidos residuales cargados negativamente, los cuales tiene el efecto de aumentar la concentración local de cationes.

El canal iónico del *Streptomyces lividans* consiste en cuatro subunidades, formando un cono con el extremo ancho hacia el espacio extracelular. Cada subunidad tiene dos α -hélices transmembranales y una tercera hélice corta que contribuye al filtro selectivo. Las hélices cortas tienen cargas negativas del carboxilo terminal, el canal se reduce a un filtro selectivo, forzando la pérdida de las moléculas de agua. Los átomos de oxígeno carbonílicos de la cadena principal se acoplan al K^+ , favoreciendo la selectividad. El rubidio, que sólo es un poco más grande, pasa fácilmente a través del poro. Los sitios de acoplamiento se mantienen abiertos, así que no pueden contraerse suficientemente para unir al Na^+ , por eso es muy selectivo.

La mayoría de los poros son un túnel ancho (18 Å de longitud), abriéndose en una

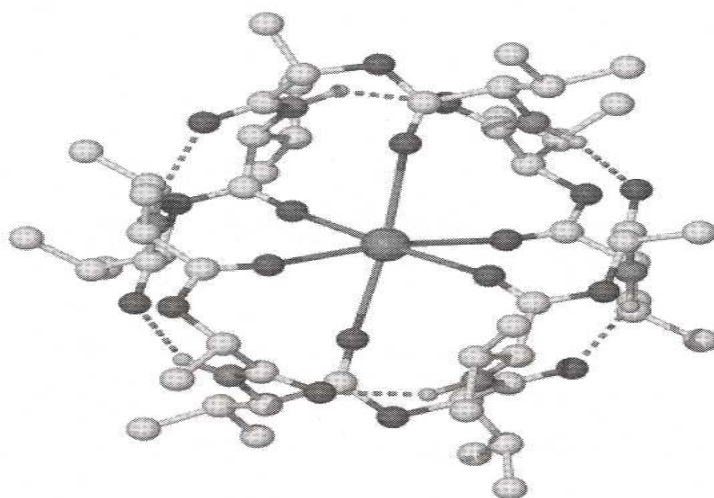


Figura 3.13: Estructura cristalina de rayos X del complejo K^+ y valinomicina.

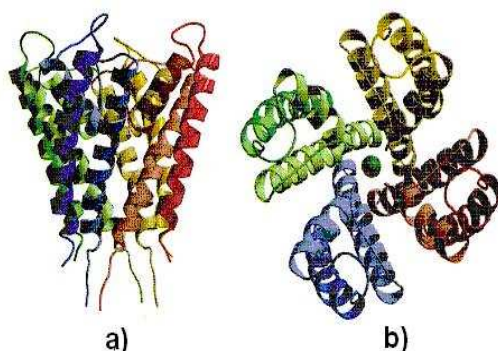


Figura 3.14: Canal iónico de *Streptomyces lividans* a) Vista lateral, b) Vista Superior .

cavidad de 10 Å de diámetro en el centro del poro.

La estructura de la Na^+/K^+ -ATPasa la enzima responsable de mantener el no equilibrio Na^+/K^+ en muchos de los organismos eucariotes, no se conoce porque la enzima es muy difícil de purificar ya que se encuentra unida a la membrana celular y tiene un alto peso molecular (294 *kDa*). Se sabe que está formada por dos pares de péptidos, grandes (α) y pequeños (β); cada par $\alpha\beta$ es activo. El β -péptido es un glicopéptido con un peso molecular alrededor de 50 000 Da. El α -péptido es una proteína transmembranal con un peso molecular alrededor de 100 000 Da, y existe en diferentes conformaciones en presencia de Na^+ o K^+ . Esto involucra una defosforilación dependiente de Na^+ del grupo

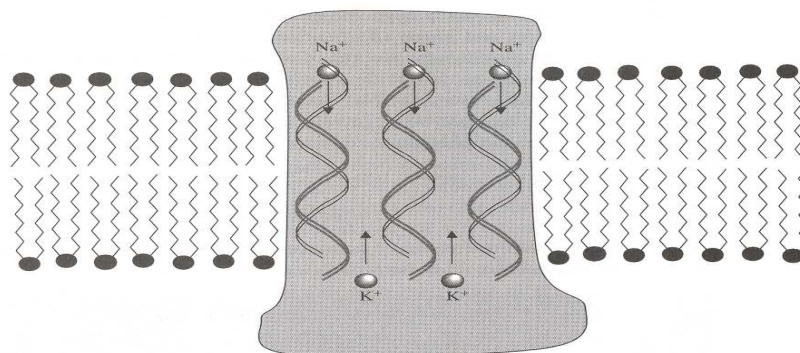


Figura 3.15: En la Na^+/K^+ -ATPasa tres hélices transportan el Na^+ mientras que el K^+ es transportado entre ellas.

β -carboxil de un ácido aspártico residual, el proceso requiere de Mg^{2+} . A la inversa la pérdida de fosfato requiere K^+ . La reacción es:



En el sistema se puede considerar un paso de fosforilación Na^+/Mg^{2+} co-catalizado y una defosforilación catalizada por K^+ . Cada paso fosforilación/defosforilación involucra una pseudorotación de un intermediario de Mg^{2+} estabilizado y coordinado, que da como resultado el transporte de cationes alcali metálicos. La capacidad de transporte de cationes de la enzima es el resultado de la reactividad enzimática de la proteína. Se piensa que hay tres sitios de acoplamiento con alta afinidad por el Na^+ y dos por el K^+ . Ha sido sugerido que tres dobles hélices cilíndricas transportan Na^+ que actúan como canales, comenzando a transportarse K^+ entre los canales (figura 3.15)

3.11.3. Rodopsina: Un Dispositivo Fotónico Supramolecular

El transporte de metales alcalinos es importante en otros procesos generando señales como la estimulación por la luz visible de las células bastones y conos de la retina del ojo. Las células bastones son las mejor estudiadas y cuentan con todas las características de un dispositivo funcional supramolecular. La estructura de la célula bastón se muestra en la figura 3.16 (a). La porción de "luz-que cosecha" de las células bastón contienen pigmentos rojizos fotosensibles llamada rodopsina, que consta de un complejo de proteína (opsina) conjugado con un simple aldehído de la vitamina A (carotenoide) llamada retinina. El espectro de absorción de la rodopsina es sensible a los tipos de longitudes de onda que ocurren a bajos niveles de iluminación, y en la fotoexcitación la conexión entre los componentes de la opsina y la retinina que experimentan un simple isomerismo de *cis* a *trans*. Este resulta en la degradación del guanosin monofosfato cíclico (*cGMP*), el cual es necesario para el mantenimiento de la energía consumida de flujo de iones de

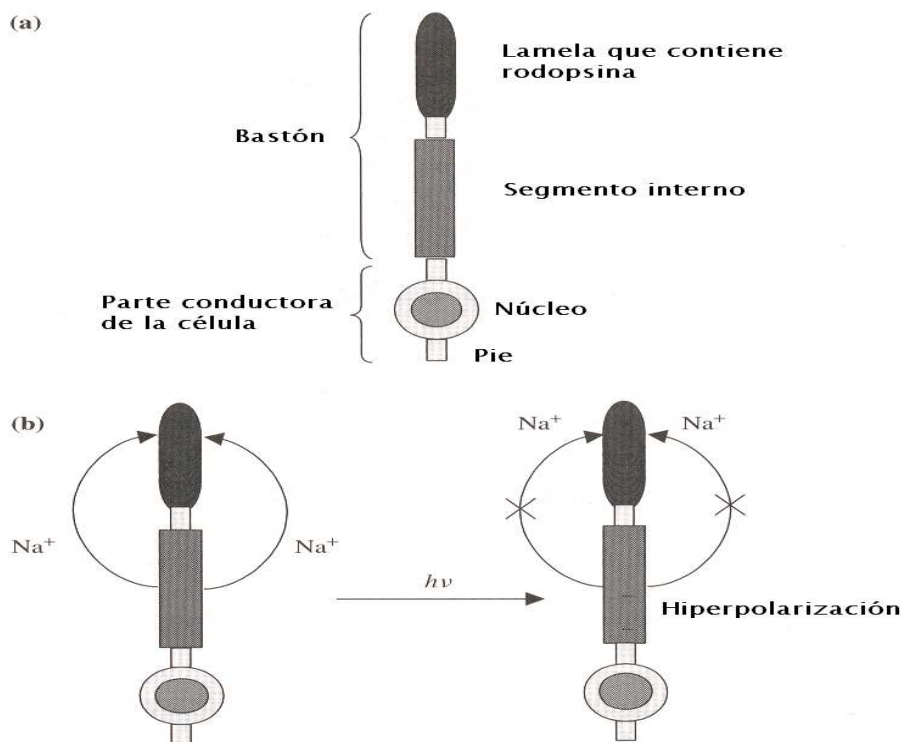


Figura 3.16: (a) Células bastón de la retina humana. La rodopsina que es un pigmento con fotorespuesta se encuentra fuera de la lámina. El pie hace contacto con el nervio óptico. (b) Operación de la células bastón.

Na^+ que comprende a las células de corriente oscura, y por tanto las canales de Na^+ transmembranales se cierran. El regreso causa una marcada hiperpolarización dentro de la célula que lleva a la amplificación de la señal de luz original y la generación de un impulso nervioso. Figura 3.16 (b).

3.12. Porfirina y Macrociclos de Pirrol

Los ligandos macrocíclicos son muy comunes en bioquímica y son capaces de unirse a iones metálicos sustitucionalmente lábiles gracias al efecto quelato y macrocíclico. Esto es muy importante para la unión de cationes metálicos alcalinos, de una manera similar a los ionóforos como la valinomicina y la nonactina. Los macrociclos de tetrapirrol son también importantes en procesos en los cuales se necesita una gran selectividad de tamaño y poseen propiedades redox por los dobles enlaces que contienen en su anillo. Algunos ejemplos son:

1. clorofila: contiene Mg^{2+} lábil, y es un recolector importante de energía en la foto-

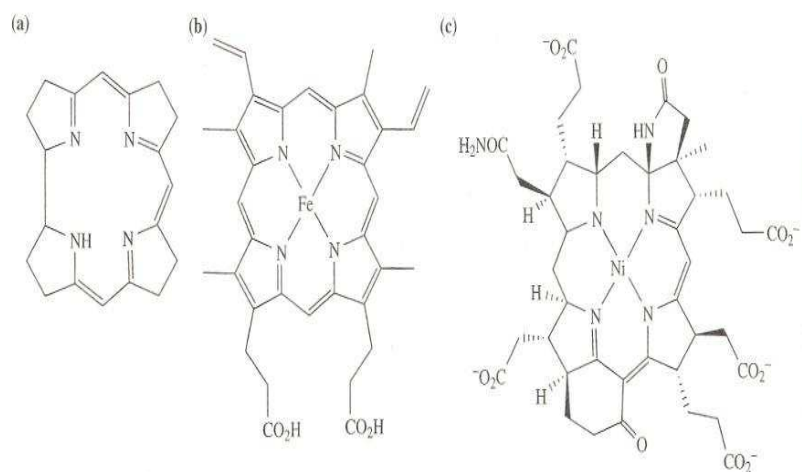


Figura 3.17: *Compuestos biológicos tetrapirroles macrocíclicos. (a) Corrina; (b) grupo hemo; (c) coenzima F450.*

síntesis.

2. cobalaminas: es la forma activa de la vitamina B_{12} que tiene un sistema de anillo parcialmente conjugado (figura 3.17 (a)).
3. complejo hemo: que tiene hierro en el centro y un ligando porfirina sustituido como se muestra en la figura 3.17(b).
4. el complejo níquel porfirina (coenzima F_{450} , figura 3.17 (c)), se encuentra en los microorganismos que producen metano.

Los macrociclos de tetrapirrol como el hemo y el corrina, figura 3.17, tienen muchas características importantes:

1. El sistema de anillos planar es muy estable.
2. Actúan como ligandos quelato tetradentados que después de la desprotonación, portan una o dos cargas negativas. Se pueden unir a iones metálicos altamente lábiles. El complejo puede disociarse únicamente si todos los ligandos metálicos se rompen al mismo tiempo.
3. Los ligandos macrocíclicos son muy selectivos en cuanto al radio del ión metálico, lo que los hace especialmente selectivos debido a su rigidez, la cual se debe a su estructura de dobles enlaces conjugados.
4. Los macrocíclicos contienen 4 átomos coordinados en un arreglo planar dejando los sitios disponibles para que se una un metal o un sustrato

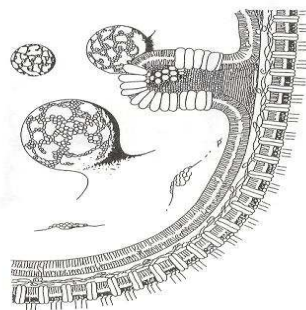


Figura 3.18: *Membrana fotosintética altamente plegada.*

5. Los tetrapirroles son capaces de distorsionarse para formar una bóveda y formar complejos de coordinación con iones metálicos grandes como el $Fe(II)$ de alto espín. La estabilización reversible de este estado de alto espín es vital en la acción de la hemoglobina. En contraste un tetrapirrol plano permite formar complejos de bajo espín.

3.13. El Papel que Desempeñan los Complejos de Mg^{2+} y Tetrapirrol en la Fotosíntesis

La luz del sol disponible incluye un rango de longitud de onda entre 380-750 nm que es visible al ojo humano, pero la luz con longitud de onda más grande (de menor energía) hasta los 1000 nm tienen una contribución importante. La eficiencia de la transformación fotosintética de la luz en este rango de energías requiere un número de pigmentos distintos (receptores de la luz o cromóforos), cada uno sensible a una parte distinta del espectro. Estos pigmentos incluyen la clorofila *a* y la bacterioclorofila *a* así como un número de receptores relacionados, todos basados en macrociclos tetrapirrólicos con o sin iones metálicos como huéspedes. Los pigmentos se encuentran en una membrana fotosintética altamente plegada con una gran área superficial y por tanto una gran sección transversa para capturar fotones, figura 3.18.

La clorofila contiene un tetrapirrol completamente conjugado (18 electrones π), con una baja energía de transición $\pi \rightarrow \pi^*$. Los colores complementarios azul y amarillo se combinan para dar el color verde característico de las hojas frescas (455 y 630 nm). Las bacterioclorofilas tienen dos pirroles parcialmente hidrogenados y su absorción cambia a longitudes de onda grandes, cercanas a la región infrarrojo. Las moléculas carotenoides y tetrapirroles de cadena abierta como la ficobilina, complementan los pigmentos de la clorofila por lo que se cubre un amplio rango de absorción.

La mayoría de los pigmentos son usados como colectores de luz o antenas, absorbiendo

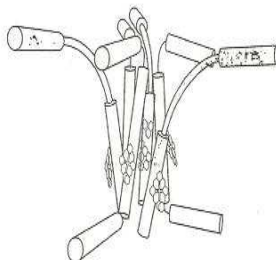


Figura 3.19: *Orientación especial de la antena de trabajo de los pigmentos que cosechan.*

y transfiriendo la energía a los centros de reacción. Esto significa que deben ser eficientes y estar espacialmente orientados para transferir la energía absorbida. La transferencia de energía es posible hacerla por el complejo captador de luz (que contienen clorofilas), figura 3.19.

El papel del ión Mg^{2+} en la clorofila es contribuir al arreglo del pigmento que es encajado correctamente, a un cierto lado, por la cadena lateral de fitol. Los dos sitios de coordinación libre axial del octaedro Mg^{2+} son enlazados a ligandos de la cadena polipeptídica, dando tres puntos de anclaje y buena orientación espacial dentro del complejo captador de luz.

El Mg^{2+} es idóneo por las siguientes razones:

1. gran abundancia en la naturaleza;
2. falta de actividad redox (su actividad es incompatible con los electrones de transferencia de interpigmento);
3. fuerte tendencia a la hexacoordinación;
4. su conveniente radio iónico.

La estructura cristalina por rayos X de la etil clorofila (figura 3.20) muestra la tendencia del Mg^{2+} hacia un número de coordinación cinco o seis. Del lado axial el polipirrol- Mg^{2+} se enlaza a una molécula de agua, la cual forma puentes de hidrógeno con el grupo carboxilo de las moléculas adyacentes, formando un polímero en estado sólido estabilizado mediante puentes de hidrógeno. Éste es un buen ejemplo de una organización supramolecular en estado sólido.

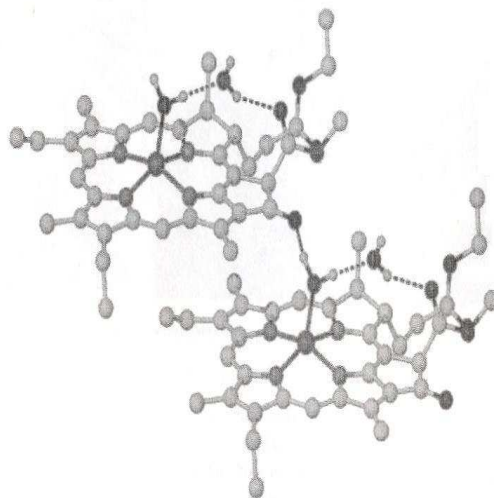


Figura 3.20: Estructura de rayos X de etilclorofilida.

3.14. Coenzima B_{12}

Otra clase de especies de interés químico basadas en tetrapirroles macrocíclicos es la coenzima B_{12} . La estructura de la coenzima B_{12} , está basada en un complejo de cobalto (III) del anillo corrina (que resulta de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico casi planar (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto), cuando actúa como ligando posee una sola carga negativa. La carga que permanece al cobalto se balancea con un residuo de fosfato integral y un sustituyente, X, que es la forma enzimática de la molécula. En la forma activa de la coenzima el sustituyente es un carbanión. La coenzima B_{12} y sus derivados son compuestos organometálicos y el enlace $Co - C$ es muy estable en condiciones fisiológicas.

Para entender cual es la bioquímica de la coenzima B_{12} , primero se definirá que es una coenzima. Una coenzima es un constituyente de un sistema catalítico biológico, el sistema completo requiere de *coenzimas*, una *apoenzima* y un *sustrato*. La reacción química ocurre entre la coenzima y el sustrato mientras estén unidos por la apoenzima. La combinación de apoenzima y coenzima se le da el término de *holoenzima*. Existe una gran variedad de reacciones biológicas con diferentes apoenzimas, las cuales involucran la homólisis del enlace $Co - C$ dando un radical alcali que induce al rearrreglo de la reactividad redox vía reducción de $Co(II)$ y $Co(I)$, y alquilación. La naturaleza de la coenzima determina el tipo de reacción, mientras que las apoenzimas determinan la selectividad de la reacción en términos de sustrato y de regioespecificidad.

La coenzima B_{12} se requiere en pequeñas cantidades, que coinciden con la pobre biodisponibilidad de cobalto y son utilizadas principalmente por microorganismos que pueden sintetizar los compuestos. En el caso de los mamíferos la dependencia de coenzi-

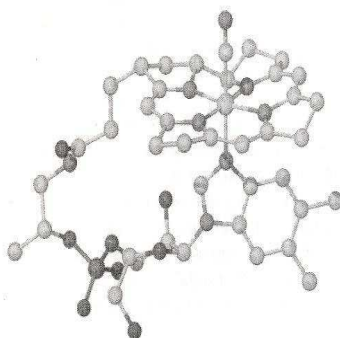


Figura 3.21: *Estructura de rayos X de la vitamina B12.*

ma B_{12} es importante porque se requiere en el metabolismo de aminoácidos en el hígado y su ausencia puede causar defectos genéticos.

El grupo CN^- no es parte de la forma activa del complejo pero se utiliza en el proceso de aislamiento. Sin embargo los derivados ciano son muy utilizados terapéuticamente y el nuevo material aislado fue llamado vitamina B_{12} . La estructura cristalina de esta molécula se muestran en la figura 3.21. La estructura de la vitamina demuestra una forma de *mariposa* del anillo corrina, que es consecuencia de su pequeño tamaño. Esta distorsión es relevante para la reactividad de la coenzima y representa una estructura en estado entático (es el estado de una átomo o grupo de átomos que debido a su acoplamiento en una proteína, tienen una condición geométrica o electrónica que se adapta para esa función).

La bioquímica de la coenzima B_{12} se encuentra alrededor de la actividad enzimática, involucra la migración de un grupo funcional, notable por la estereoespecificidad.

3.15. Neurotransmisores y Hormonas

La química bioinorgánica presenta cationes metálicos en diferentes formas, que existen en gran cantidad en la química biológica, en complejos supramoleculares donde las especies moleculares y aniones como huéspedes.

Para ilustrar el papel biológico supramolecular de estas especies moleculares se observará el modo de acción de la acetilcolina (ACH), y en particular el profundo efecto de las uniones no covalentes de una pequeña molécula huésped que puede tener sobre un sistema biológico.

La acetilcolina es una molécula neurotransmisora clave. Los impulsos nerviosos pasan a través de las fibras nerviosas gracias a la sinapsis (unión de las células nerviosas, 30-40 nm de grosor) por la transferencia de la acetil colina de una célula a otra. El papel de la acetilcolina es unirse y mantener abierto el canal puerta del ión sodio (sección 3.11.2), la

cual forma parte del receptor proteína nicotínico acetilcolina (NACHR) que es una gran proteína transmembranal está compuesta de cinco subunidades con similar secuencia de aminoácidos que encierran al canal central. La acetilcolina se une a dos subunidades causando un cambio conformacional en la región externa del canal que permite el acceso a los iones Na^+ localizados en la sinapsis. Éstos fluyen rápidamente dentro de la célula de acuerdo con el gradiente predominante de concentración, resultando en un flujo. El acoplamiento entre la acetilcolina y su receptor es altamente selectivo e involucra interacciones catión- π (sección 1.5.3) entre la mitad del amonio cuaternario y un aminoácido triptofano residual. La actividad de la acetilcolina se ve afectada severamente por la nicotina que también posee un amonio cuaternario residual, y es probable que sea la base de la adicción en fumadores. Una vez que la membrana se ha depolarizado y se genera la corriente neutra, la acetilcolina es removida por otra proteína, acetilcolina esterasa, que hidroliza el éster funcionalmente de la molécula de unión a *nAChR*.

3.16. ADN

3.16.1. Estructura y Función de ADN

El ADN (ácido desoxiribonucleico) es una molécula que contiene toda la información genética necesaria para construir y operar un sistema vivo. El núcleo celular de todos los organismos eucariotes contiene el ADN y cada célula contiene todo el código genético necesario para formar un organismo vivo. La cantidad de información requiere que las cadenas de ADN sean extremadamente largas, cada célula contiene alrededor de tres centímetros de ADN. En su estado simple tiene una estructura de doble hélice que envuelve dos cadenas idénticas unidas por puentes de hidrógeno y apilamientos $\pi-\pi$ (sección 1.5.4); que permite que la porción hidrofóbica de la molécula evite el contacto con el solvente acuoso por encontrarse rodeado en el centro de la hélice. La estructura helicoidal ofrece la mayor optimización posible de las interacciones internucleobase mientras minimiza el espacio vacío en el interior.

Los componentes básicos del ADN son los nucleótidos (adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C)), moléculas que contiene una nucleobase, unido a un azúcar y una cola de fosfato. Los componentes A y T son conocidos como *purinas* mientras a C y G se les llaman *pirimidinas*. La polimerización de estos nucleótidos debido a los residuos azúcar fosfato residuales forman la columna de una cadena simple de ADN. La información genética es almacenada como un gran número de “palabras” de tres letras. Estas “palabras” son tripletes de nucleobases (GCC, CAG, ATC, etc.)

La información almacenada en el DNA es utilizada para codificar la síntesis de todas las proteínas requeridas por los organismos para sus funciones biológicas. Este proceso se ilustra en la figura 3.22. El ADN intranuclear se utiliza como plantilla para la síntesis de RNA mensajero. El RNA es transportado a una porción de la célula llamada ribosoma (la fábrica de proteínas en la célula). El código transportado por el RNA es utilizado para el ensamble de 20 combinaciones específicas de aminoácidos para formar las proteínas.

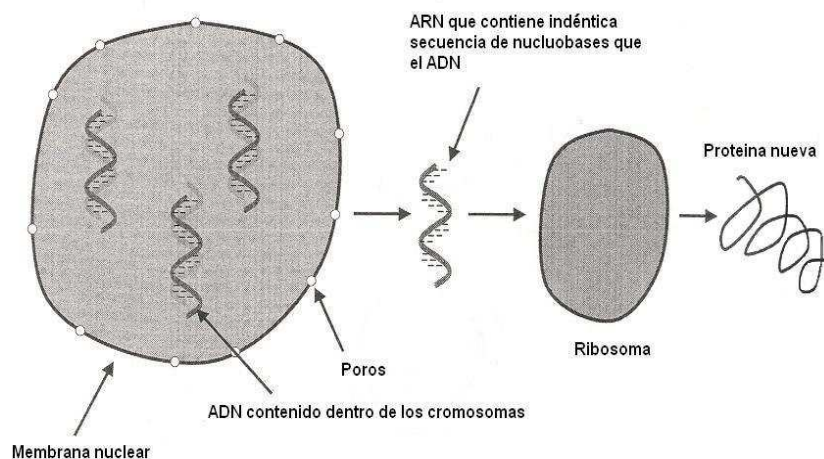


Figura 3.22: Transformación de código genético del ADN hacia el ribosoma para la síntesis de proteínas vía RNA mensajero.

Dentro de la doble hélice, las interacciones toman una gran especificidad, los puentes de hidrógeno (sección 1.5.2) son mutuamente complementarios entre cada adenina y timina, o guanina y citosina (figura 3.23). No existen otras combinaciones, cada ácido nucleico reconoce su base complementaria; esto es la base para el modelo de operación del ADN.

En ambos casos muchos de los puentes de hidrógeno son responsables para el reconocimiento mutuo de las bases complementarias y la geometría es tal que la longitud total de los dos pares son iguales. La longitud de los puentes de hidrógeno de 2.8-2.9 Å es típico de fuerza media. El papel de los pares de bases y de los apilamientos $\pi - \pi$ en el ensamble de la doble cadena de DNA, es un excelente ejemplo de un auto agrado supramolecular, y permite que el ADN se replique por sí mismo y transmitir su información genética codificada al RNSt.

3.16.2. Uniones al ADN

Algunos cánceres son susceptibles a tratamientos con complejos de platino, que actúan por unión a tumores de ADN. La mayoría de los antitumorígenos contienen *Pt(II)* en una geometría cuadrada plana con dos *cis* aminas primarias o secundarias y dos ligandos más unidos débilmente como cloruros o carboxilatos. El *Pt(IV)* está relacionado a complejos octaédricos con adición axial de ligandos que también son activos, se cree que reducen a especies de *Pt(II)* con menos pérdida de ligandos axiales en vivo.

Dos de los fármacos más importantes de platino son el cisplatino y carboplatino que se muestran en la figura 3.24. El cisplatino es efectivo contra tumores de testículo carcinoma ovárico y algunos otros tipos de cáncer pero inactivo contra cáncer de mama y pulmón. Los

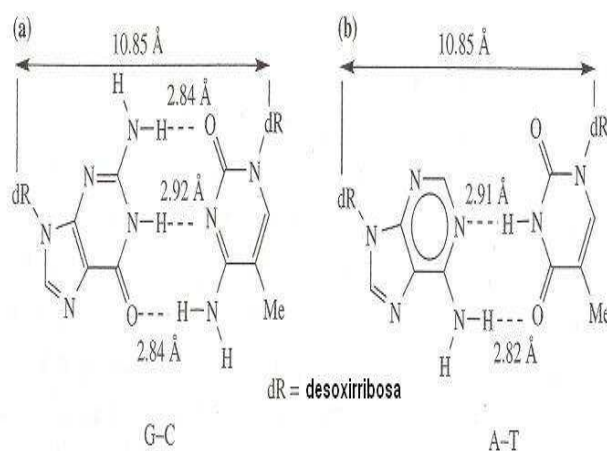


Figura 3.23: Pares de bases (a) C-G (b) A-T.

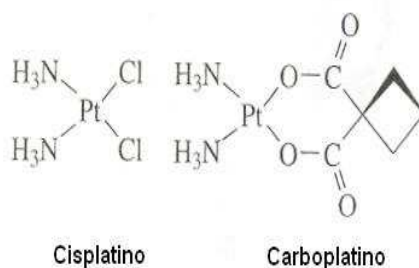


Figura 3.24: Estructuras del cisplatino y carboplatino.

efectos secundarios incluyen disminución en la frecuencia auditiva, neuropatía y náuseas. El carboplatino es un fármaco más reciente y menos tóxico y no causa disminución de la frecuencia auditiva.

El modo de operación de muchos fármacos inorgánicos anticancerígenos es su habilidad para unirse al ADN. El mejor blanco del platino en el cuerpo son los residuos de guanina expuestos en el surco mayor de ciertos tipos de ADN. El fármaco es inyectado directamente y una significativa cantidad se une al plasma de las proteínas y luego es excretado rápidamente por el riñón. El resto es transportado por la sangre y pasa a través de la membrana celular en forma neutra. Los ligandos clorato o carboxilato se pierden (en el interior de la concentración celular Cl^-) formando $[Pt(NH_3)_2Cl(H_2O)]^+$. La carga positiva resulta de la atracción del ADN negativamente cargado, al final deja la unidad

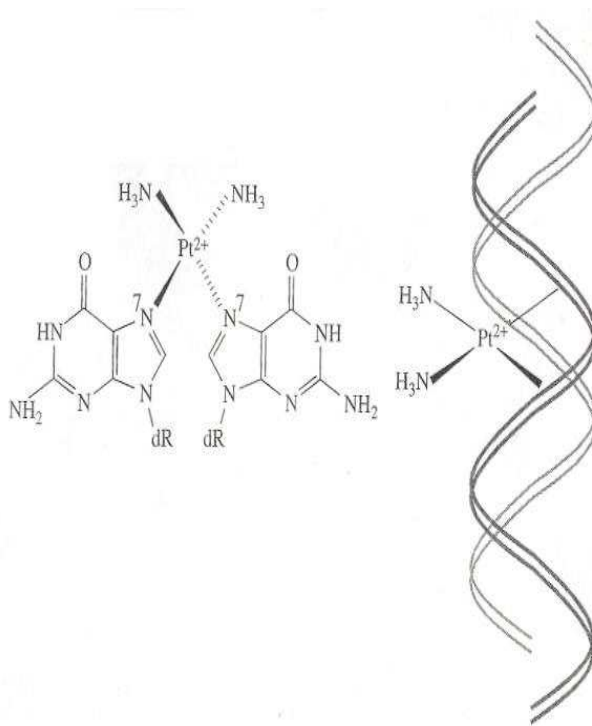


Figura 3.25: Platino unido al DNA.

$(NH_3)_2Pt^{2+}$ para que se una al ADN. Esto involucra la formación de un puente a través de la cadena de ADN, interrumpiendo los pares de bases que mantienen juntos a la estructura de doble hélice del ADN (figura 3.25). Esto causa una vuelta en el ADN que no es reconocida por la enzima que lo repara en la células de tumores. El *Trans-PtCl₂(NH₃)₂* no puede formar una unión cruzada con la misma geometría, la cual se puede contar en su inactividad.

El modelo de la interacción para la ADN-Pt es el complejo $Pt(NH_3)_2^{2+}$ de la guanosina dinucleótido *d(pGpG)*, la cual contiene dos bases de guanina unidas por una azúcar fosfatada a la columna. La estructura de rayos X muestra las interacciones del platino con las guaninas donadoras adyacentes en el átomo de nitrógeno (7) (figura 3.26). La estabilización adicional viene de los puentes de hidrógeno de los ligandos de amonio al átomo de oxígeno fosfatado.

La unión por los enlaces de coordinación a los metales de transición son el único camino cercano para ser el blanco de la molécula de ADN. El término “intercalador” se da a los compuestos de coordinación que son capaces de unirse al ADN exclusivamente por la combinación de interacciones electrostáticas $\pi - \pi$. Los primeros trabajos del complejo del Pt(II) con ligandos heterocíclicos planos aromáticos como el *2, 2'-bipiridil* fueron capaces de unirse al ADN por inserción parcial (intercalando) de los ligandos aromáticos

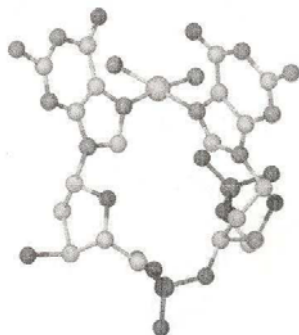


Figura 3.26: Estructura de rayos X de $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2^+[\text{d}(\text{pGpG})]$.

entre los apilamientos- π de las nucleobases del surco mayor. Similares interacciones fueron observadas para la especie octaédrica $[\text{Ru}(\text{fen})_3]^{2+}$ (fen= 1, 10-fenantrolina).

La afinidad de los intercaladores por el DNA puede aumentar remarcadamente por el incremento en el área superficial de los ligandos intercaladores.

Al ADN también se unen péptidos orgánicos bien conocidos. Antibióticos como la nonactina (sección 3.11.2), productos naturales como netropsina y distamicina A, son capaces de unirse dentro del surco mayor del ADN en un modo de secuencia específica, por la formación de múltiples puentes de hidrógeno. Los péptidos son en forma de media luna y se unen dentro de las secuencias ricas A-T formando puentes de hidrógeno bifurcados (figura 3.27). Las energías libres de las uniones tiene un valor alrededor de 53 KJmol^{-1} .

La búsqueda de nuevos fármacos anticancerígenos ocupa una gran cantidad de la química supramolecular. Los agentes que se unen al ADN que actúan por coordinación de las interacciones y/o por combinaciones Hoogsteen y apilamientos $\pi - \pi$ (intercalación de DNA) se ven como uno de los caminos más prometedores de investigación.

3.17. Auto-agregados

Los auto-agregados puede definirse como el proceso mediante el cual una especie forma espontáneamente un agregado a partir de sus propios componentes; el agregado resultante representa la estructura termodinámica más estable del sistema bajo las condiciones a las cuales se somete. Muchos son los ejemplos de este tipo de compuestos como lo son los cristales en crecimiento, generación espontánea de bicapas lipídicas sintéticas, la síntesis de complejos metálicos de coordinación. Como estos compuestos no se encuentran unidos covalentemente, las interacciones son fácilmente reversibles y por tanto pueden corregir errores a diferencia de sistemas unidos covalentemente.

Estrictamente toda la información necesaria para formar el agregado final debe presentarse (codificada) en los componentes que reaccionan. La estabilidad termodinámica,

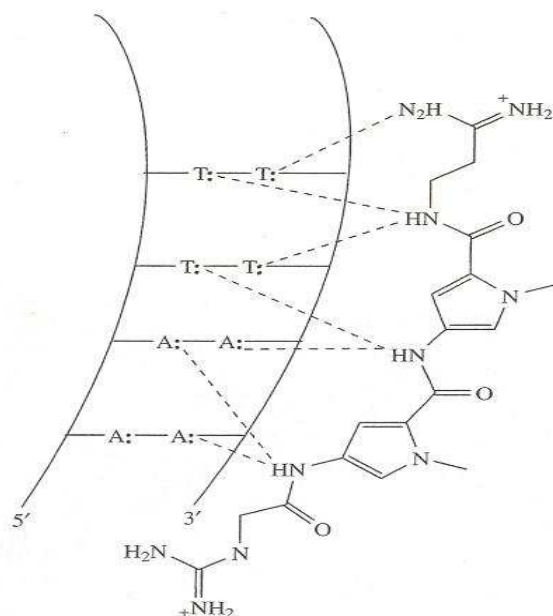


Figura 3.27: *Puente de hidrógeno del netropsin con el DNA.*

unida el error permitido por la reversibilidad de los procesos de equilibrio, es responsable de la estructura y complejidad de muchos sistemas biológicos y máquinas moleculares, por ejemplo, la transducción del RNA mensajero a una proteína en el ribosoma, así como la estructura de un virus, el plegado de la enzimas y el bombeo fotoinducido de iones a través de la membrana. Cabe mencionar que en general los organismos vivientes como un todo están lejos del equilibrio y requieren una entrada constante de energía para mantener la homeostasis.

Un ejemplo de proteína que se auto-agrega es la ribonucleasa, una proteína con 124 residuos que contienen cuatro enlaces disulfuro (-S-S-). La reducción de estos enlaces da una proteína reducida que contiene ocho grupos SH y está completamente desnaturalizada. La reoxidación de la proteína en presencia de urea (la cual actúa como agente desnaturante debido a su habilidad de formar puentes hidrógeno) da como resultado una mezcla de proteínas codificadas que contienen muchas de las 105 combinaciones posibles de los enlaces disulfuro. La adición de β -mercaptanol provoca la ruptura lenta. Si se agraga β -mercaptanol y se remueve la urea, la proteína se decodifica para dar la ribonucleasa nativa con mucha actividad enzimática (figura 3.28). La conclusión es que la proteína nativa representa la estructura con la menor energía libre de Gibbs, y que toda la información que se requiere se encuentra codificada en la secuencia de aminoácidos.

Otro ejemplo de información codificada es la proteína que almacena al hierro (ferritina). La proteína está compuesta de 24 subunidades idénticas, que juntas forman una

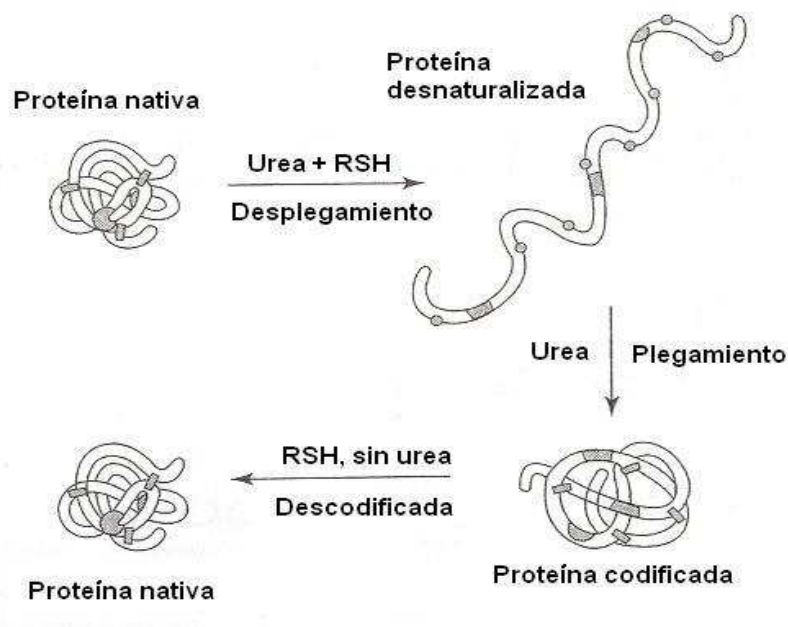


Figura 3.28: *Desnaturalización y auto-agregado de la ribonucleasa.*

capa semiesférica de simetría octaédrica. ¿Por qué 24 subunidades? ¿por qué octaédrica?. El análisis de las subunidades revela sus sitios de enlace tienen dos modos posibles de agregación. Uno envuelve las interacciones “llave-cerradura” de cada subunidad a 90 grados con respecto a su vecino, dando un tetrámero de cuatro pliegues simétricos; el otro involucra interacciones “llave-cerradura” entre 3 subunidades colocadas a 60 grados para dar tres pliegues simétricos. Por tanto si la proteína tiene que satisfacer todos los sitios de enlace, el agregado resultante debe poseer 3 y 4 pliegues de ejes simétricos. El único camino en el cual esto puede ocurrir es la formación de un cúmulo de 24 subunidades con simetría octaédrica.

3.18. Viagra

Un último ejemplo de la bioquímica que tiene un origen supramolecular, y que ha sido empleada exitosamente como fármaco es el viagra. La respuesta sexual masculina lleva a la erección del pene, éste es el resultado de la producción y unión de una pequeña molécula (óxido nítrico, *NO*).

Las terminales de los axones de los nervios parasimpáticos (parte del sistema nervioso autónomo, mecanismo de respuesta inconsciente del cuerpo) liberan *NO*. El cual se difunde rápidamente en las células del músculo liso que rodean la arteria principal del pene y se enlaza a una enzima llamada guanilato cíclica. El papel de esta enzima es unirse a

la trifosfato guanosina (GTP, cf. ATP) y convertirla a un monofosfato cíclico. El cGMP induce al músculo liso a relajarse permitiendo un incremento en el flujo sanguíneo dentro del pene causando un incremento. Después de la eyaculación o el cese de la estimulación sexual y se detiene la producción de *NO* y cGMP; y el residuo de cGMP es removido por una enzima (fosfodiesterasa) que convierte el cGMP a su análogo GMP. El mal funcionamiento de este mecanismo es el causante de la disfunción eréctil.

En marzo de 1998, la FDA apruebo el fármaco viagra, para el tratamiento de la disfunción eréctil. Su manera de actuar es simple, actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa responsable de consumir el vasodilatador cGMP.

El viagra no causa la erección en ausencia del estímulo sexual. Es probable que el parecido estructural entre el residuo de guanosina en el cGMP y el viagra le permita unirse al sitio receptor de cGMP en la fosfodiesterasa. El grupo propil puede extenderse dentro de un sitio de enlace hidrofóbico destinado para el residuo ribosa del cGMP, otro ejemplo de una interacción supramolecular anfitrión-huésped. Debido a que el viagra no es totalmente selectivo para una clase particular de fosfodiesterasa (clase III), puede causar algunos efectos secundarios transitorios tales como cambios de visión, particularmente en la percepción del color, dolor de cabeza, dolores en la pelvis, enrojecimiento del rostro, congestión nasal y diarrea. Más serio es el riesgo de que el fármaco interactúe con otros fármacos orgánicos lo que puede causar problemas de corazón, hipertensión, etc. Los compuestos organonitrados, tales como la nitroglicerina, manonitrato isosorbida y tetranitrato de pentaeriltritol, actúan como vasodilatadores, aumentando los niveles de *NO*, lo que aumenta los niveles de cGMP. Una interacción sinérgica del viagra con drogas nitradas puede resultar en altos niveles de cGMP y aumentos en la presión sanguínea.

Bibliografía

La bibliografía utilizada para este capítulo es de la 28-40.

Capítulo 4

La Encapsulación en la Industria de Alimentos: Una Aplicación de la Química Supramolecular

La encapsulación es un proceso mediante el cual ciertas sustancias son introducidas en una matriz o pared con el objetivo de impedir su pérdida, para protegerlos de la reacción con otros compuestos presentes, o para impedir que sufran reacciones de oxidación debido a la luz o al oxígeno. Una ventaja adicional es que un compuesto encapsulado se libera gradualmente del compuesto que lo ha englobado y se obtienen productos con mejores características.

En el caso específico de los alimentos muchos son los ingredientes que se microencapsulan para obtener productos alimenticios con mejores características sensoriales y nutricionales. Algunos son: 1) Saborizantes (especias, aceites, sazoadores y edulcorantes); 2) Acidulantes, álcalis, buffers; 3) lípidos (ácido linoleico); 4) Agentes redox (blanqueadores, maduradores); 5) Enzimas o microorganismos; 6) Antioxidantes (ácido ascórbico y cítrico); 7) Colorantes; 8) Aceites esenciales, aminoácidos, vitaminas y minerales.

Diversos métodos se han propuesto para la elaboración de microcápsulas. Estos métodos se pueden clasificar en tres grupos.

1. Físicos: secado por aspersión, extracción y recubrimiento por aspersión.
2. Procesos Físicoquímicos: coacervación simple o compleja y atrapamiento en liposomas.
3. Procesos químicos: polimerización interfacial, inclusión molecular.

La selección del proceso de encapsulación para un aplicación considera el tamaño medio de la partícula requerida y las propiedades fisicoquímicas del agente encapsulante y la sustancia a encapsular, las aplicaciones para el material encapsulado, el mecanismo de liberación deseado y el costo.

Tabla 4.1: *Tipos de coberturas utilizadas en microencapsulación*

Tipo de cobertura	Ejemplos
Gomas	Goma arábica, agar, alginato de sodio, carragenina
Carbohidratos	Almidón, dextrosa, sacarosa, jarabes de maíz
Celulosa	Carboximetil-celulosa, metilcelulosa
Lípidos	etilcelulosa, nitrocelulosa, acetilcelulosa Ceras, parafinas, tristearina, ácido esteárico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites, grasas
Proteínas	Gluten, caseína, grenetina, albúmina, suero de leche
Materiales inorgánicos	Sulfato de calcio, silicatos

4.1. Materiales de encapsulación

Existe una gran variedad de materiales para cobertura que pueden ser utilizados (Tabla 1) como son: aceites hidrogenados, ceras maltodextrinas, almidones y gomas; algunos de los más efectivos son los aceites hidrogenados como el aceite de palma, algodón y soya, que son excelentes formadores de películas capaces de cubrir las partículas individuales, proporcionando una encapsulación uniforme. El uso de la goma arábica es común debido a sus características de viscosidad, solubilidad y emulsificación. Otros materiales son los almidones de papa, maíz, trigo y arroz. Principalmente, de los almidones se puede obtener las ciclodextrinas y maltodextrinas. Los alginatos son hidrocoloides extraídos de algas, los cuales reaccionan con los iones calcio para formar geles estables; éstos son utilizados para atrapar los sabores a temperatura ambiente.

Otro material que se puede utilizar son las proteínas (gelatina, caseinatos, suero de leche, etc.) que son biopolímeros muy complejos y de gran diversidad funcional debido a la naturaleza química. Las proteínas del suero de leche se han estado utilizando en el método de secado por aspersión, poseen una alta capacidad emulsificante y generan microcápsulas de tamaño tan pequeño como $<2.5 \mu\text{m}$. Pueden utilizarse solas o combinadas con carbohidratos para modificar las propiedades de la pared y el tamaño de la partícula. El uso de las proteínas tiene efecto sobre la morfología de las microcápsulas haciéndolas más esféricas y de superficie tersa en comparación con los polisacáridos.

Las maltodextrinas se usan en combinación con goma arábica para contribuir en la continuidad estructural durante la formación de la película encapsulante, al combinar dos compuestos de diferente masa molecular mejora la eficiencia de encapsulación de aceites, aún debajo masa molecular. Sin embargo el grado de hidrólisis de las maltodextrinas también es un factor a considerar, ya que muy bajos equivalentes de dextrosa no tienen el efecto positivo mencionado.

4.2. Secado por Aspersión

El secado por aspersión es ampliamente usado en la industria de los alimentos porque es económico y efectivo en la protección de materiales, en particular empleado en la deshidratación de leche.

El proceso es en sí una deshidratación, pero se considera también de encapsulación ya que pueden producir partículas que atrapan el material a cubrir. La distribución del tamaño de partícula obtenida por el método es menor de 100 μm , aunque depende de las condiciones del proceso.

Los almidones modificados, las maltodextrinas y gomas son empleados como acarreadores o materiales de pared. El material a encapsular es homogenizado con el acarreador, la mezcla pasa al secador por aspersión y se atomiza por medio de una boquilla o disco; las cápsulas son colectadas posteriormente.

Las ventajas de este método es su simplicidad y es apropiado para materiales sensibles al calor, porque el tiempo de exposición es muy corto (5 a 30s). Hay que mencionar que el proceso de secado por aspersión es utilizado para recuperar microcápsulas producidas por otros procesos como los de coacervación.

4.3. Aspersión por Enfriamiento o por Congelamiento

Una variante del secado por aspersión consiste en enfriamiento o congelamiento, donde el material a encapsular es mezclado con el acarreador y es atomizado por medio de aire frío. Las microcápsulas son producidas por nebulización de la emulsión o suspensión que contiene el material pared y la sustancia activa sólidas o líquida. La cobertura empleada usualmente son aceites vegetales en el caso de aspersión por enfriamiento y aceite vegetal hidrogenado para la aspersión por congelamiento; así pueden encapsularse líquidos sensibles al calor. La reducción de la temperatura produce una solidificación del lípido pared y el atrapamiento de la sustancia activa en el centro de la cápsula. La aspersión por enfriamiento es empleada para encapsular sulfato ferroso, vitaminas, minerales o acidulantes. Las aplicaciones más comunes de la aspersión por congelamiento incluyen el secado de sopas y los alimentos con alto contenido de grasa. Las microcápsulas producidas por estos métodos son insolubles en agua, por lo que se encapsulan materiales solubles como enzimas, vitaminas solubles en agua y acidulantes.

4.4. Extrusión

Este método involucra el paso de una emulsión del material activo y el material de pared a través de un dado a alta presión. La extrusión constituye el segundo proceso más utilizado después del secado por aspersión, para la encapsulación de sabores. Un proceso involucra la mezcla de sabores con jarabe de maíz y almidón modificado caliente, extruyendo la mezcla en forma de esferitas, dentro d un baño con solvente frío como el

isopropanol. El disolvente frío solidifica el jarabe en un sólido amorfo, bañando los sabores. Los sabores extruidos proporcionan una mayor vida de almacenamiento comparados con los que no son encapsulados. La vitamina C y los colorantes pueden tener una vida de almacenamiento superior a dos años. La aplicación de este método incluye bebidas, pasteles, gelatinas, postres así como numerosos sabores.

4.5. Cobertura por lecho fluidizado

Consiste en suspender partículas sólidas en aire a alta velocidad dentro de una cámara a temperatura y humedad controladas, donde el material pared es atomizado. La cantidad de partículas cubiertas depende de la longitud de la cámara y del tiempo de resistencia dentro de ésta. La técnica es aplicable a coberturas que funden fácilmente (como aceites vegetales hidrogenados, estearinas, ácidos grasos, emulsificantes, ceras) o coberturas solubles (como almidones, gomas y maltodextrinas). Para coberturas fundibles se usa aire frío para endurecer el acarreador, mientras que para las coberturas solubles se usa aire caliente para evaporar el disolvente. Los ingredientes con facilidad a fundir son liberados al incrementar la temperatura o por ruptura física, mientras que las coberturas solubles liberan su contenido al adicionar agua. Alimentos fortificados y mezclas nutricionales contienen ingredientes encapsulados por éste método; algunos ejemplos son: ácidos cítrico, láctico y sórbico; bicarbonato de sodio utilizado en productos de panificación.

4.6. Atrapamiento en liposomas

Un tipo de cápsula con menos fragilidad que aquéllas hechas de grasa son los liposomas. Estos han sido empleados para la liberación de vacunas, enzimas y vitaminas en el cuerpo. Materiales hidrofílicos e hidrofóbicos pueden ser atrapados en liposomas; los compuestos hidrofílicos son disueltos en agua y mezclados con una película lipídica para formar liposomas, mientras que los materiales hidrofóbicos son envueltos en una delgada película de lípido. La liberación del principio activo se realiza por difusión a través de la bicapa, por destrucción de la vesícula, por medio de una concentración crítica de iones de calcio o por un cambio de pH. El colesterol y los tocoferoles pueden ser incorporados para reducir la permeabilidad de los lípidos en la bicapa. Las sustancias activas solubles en agua presentan una mejor eficiencia de encapsulamiento que las hidrófobas; los liposomas son utilizados en encapsulación de sistemas enzimáticos.

4.7. Complejos de inclusión

Utiliza las β -ciclodextrinas para el atrapamiento de moléculas. El principal mecanismo de la CD involucra la formación de complejos por inclusión de analitos: permiten

el equilibrio dinámico en el cual agua u otro compuesto, son reemplazados en la cavidad de la molécula de CD. La estabilidad de estos complejos depende de la estructura, hidrofobicidad de la molécula, pH, disolvente orgánico, temperatura y concentración de la CD. La preparación de complejos se realiza por dos métodos: en el primero la molécula huésped y la CD son cristalizadas, un disolvente menos hidrobólico que la molécula huésped se mezcla con los componentes dando una complejación de la molécula huésped hacia el centro de la CD, la molécula huésped y la CD son mezcladas en agua durante un tiempo hasta conseguir el equilibrio. El segundo método involucra la forma gaseosa de la molécula huésped en una solución de CD. Los complejos de inclusión obtenidos son sólidos cristalinos y pueden adicionarse alimentos secos con un mínimo de degradación o pérdida del compuesto huésped durante el almacenamiento. Las CD protegen sabores y otros ingredientes sensibles al calor que son adicionados en alimentos extrudidos. Aceite de ajo, cebolla y vitaminas A, E y K son acomplejados por CD.

4.8. Coacervación

Es un método químico de separación de fases. El término coacervación fue introducido para describir la separación de fase líquido-líquido espontánea que puede ocurrir cuando se mezclan polielectrolitos de cargas opuestas en un medio acuoso. En una solución coloidal las cargas pueden orientarse formando puentes que dan origen a una disminución en la solubilidad del coloide; como consecuencia una parte del coloide puede ser separado en una nueva fase, convirtiendo al sistema en bifásico. La fase rica en coloide es un estado disperso que aparece como gotas de coacervado. La coacervación puede ser iniciada por diferentes formas: cambios de pH, temperatura o adición de una segunda sustancia como una sal iónica; este método es eficiente pero caro.

La microncapsulación por coacervación requiere que el material a encapsular y el material pared sean mezclados; la cobertura es depositada sobre el material activo. Generalmente un cambio de pH, temperatura o fuerza iónica provoca una fase de separación o coacervación de la cobertura y atrapamiento del material activo disperso; finalmente la cobertura es solidificada por medios térmicos o entrecruzamiento. La fase de separación acuosa involucra el uso de materiales como la grenetina o mezclas de grenetina y goma arábica. Una coacervación simple se presenta cuando sólo la grenetina es inducida a formar microcápsulas. La coacervación compleja utiliza grenetina y un polímero de carga opuesta como goma arábica.

Este método consiste en tres pasos: 1) La formación de un sistema de tres fases químicamente inmiscibles (una fase líquida o fase continua, un material a recubrir y un material de cobertura o de pared); 2) Deposición del material polimérico líquido que formará la cubierta, sobre el material a cubrir y 3) Solidificación de la cubierta.

La ventaja de este método es que puede elaborarse microcápsulas tan pequeñas como de 4 μm , su forma es esférica, pueden tener una carga de material a encapsular de alrededor de 90 %. Proporciona buena protección contra pérdida por volatilización y con-

tra la oxidación. El material encapsulado puede liberarse por presión mecánica o en agua caliente.

4.9. Polimerización interfacial

El método involucra la disolución de un monómero hidrofóbico polimerizable en un material activo hidrofóbico. La mezcla es dispersada en una fase polar y un catalizador provoca la polimerización del monómero; el polímero es insoluble en la sustancia activa hidrofóbica y depositado como pared alrededor de la sustancia activa.

Se distinguen tres pasos en la preparación: 1) dispersión de una solución acuosa de un reactante soluble en agua en una fase orgánica (aceite) para producir una emulsión agua en aceite; 2) formación de una membrana polimérica en la superficie de las gotas de agua iniciada por la adición de un reactante soluble en aceite a la emulsión agua/aceite; 3) separación de microcápsulas de la fase orgánica y su transferencia en agua para dar una suspensión acuosa; 4) la separación de las microcápsulas puede hacerse por centrifugación.

Los polímeros que forman coberturas adecuadas son poliéster, poliamidas, poliuretanos y poliureas. La polimerización interfacial ocurre entre monómeros disueltos en sus respectivas fases inmiscibles; los monómeros solubles son dispersados en la fase acuosa por medio de agitación, la membrana de la cápsula es formada por la adición de un monómero orgánico soluble en la fase continua u orgánica.

4.10. Métodos de liberación

Los mecanismos de liberación de las microcápsulas se pueden llevar a cabo por una disolución normal en agua, por esfuerzos de cizalla, por temperatura, por reacciones químicas y enzimáticas o por cambios en la presión osmótica. La liberación de componentes de una cápsula puede ser controlada por difusión de la pared de la cápsula o por una membrana que cubre la pared. La permeabilidad a través de la matriz y la solubilidad del componente de la pared de la cápsula influyen en la velocidad de difusión. El compuesto que va a difundir debe ser soluble en la matriz; aunque la presión de vapor de las sustancias volátiles en cada lado de la matriz puede ser la fuerza que determine la difusión. La selección de una matriz o una membrana es importante; la naturaleza química, morfología y temperatura de transición, el grado de hinchamiento y de entrecruzamiento también influyen en la difusión de la membrana aunque puede disminuir la velocidad de liberación.

Bibliografía

La bibliografía utilizada para este capítulo es 41-46.

Conclusiones

1. Por medio de este trabajo logré profundizar en el conocimiento de los mecanismos fundamentales que permiten la vida (a través de las leyes fundamentales de la Fisicoquímica).
2. La característica más importante en los complejos supramoleculares son las interacciones no covalentes, y la suma de éstas permite la formación de complejos muy estables.
3. Los organismos vivos somos un conjunto de complejos supramoleculares que trabajan en armonía.
4. Conociendo las bases termodinámicas, podemos entender mejor la vida, y por tanto la química supramolecular que involucra.
5. La química supramolecular tiene muchas aplicaciones: industriales, medicinales, químicas, entre otras, y su desarrollo ayudará a mejorar la nuestra vida.

Bibliografía

- [1] Lehn J. M. Supramolecular chemistry. *SCIENCE*, 260:1762–63, 1993.
- [2] Cragg, P. J. *A practical Guide to Supramolecular Chemistry*. J. Willey and Sons, Chichester, 2005.
- [3] Steed, J. W. and Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*. J. Willey and Sons, Chichester, 2000.
- [4] Lehn J. M. Perspectives in supramolecular chemistry: from molecular recognition towards self-organisation. *Pure Appl. Chem.*, 60.Nos 10/11:1961–66, 1994.
- [5] Lindoy, L.F. *Self-Assembly in Supramolecular System*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2000.
- [6] Schneider, H. J. and Yatsimirski, A. *Principles and methods in supramolecular chemistry*. J. Willey and Sons, New York, 2000.
- [7] Beer P. and Gale P. *Supramolecular Chemistry*. Serie Oxford Chem. Primer.
- [8] Costas M. La fisicoquímica del efecto hidrofóbico. *Boletín de Educación Bioquímica*, 6 (4):91–98, 1990.
- [9] Ma J. C. y Dougherty D. A. The cation- π interaction. *Chem. Rev.*, 97:1303–24, March 1997.
- [10] Atkins, P. *Physical Chemistry*. Freeman, New York, 1998.
- [11] Ball, W. D. *Fisicoquímica*. Internacional Thomson, México, 2004.
- [12] Chang, R. *Physical Chemistry, for the Chemical and Biological Sciences*. University Science Book, California, 2000.
- [13] McQuarrie, D. A. and Simon, J. D. *Physical chemistry a molecular approach*. University science books, Sausalito, california, 1997.
- [14] Rekharsky, M. V and Inoue, Y. Complexation thermodynamics of cyclodextrin. *J. Chem. Rev.*, 98:1875–1917, 1998.

BIBLIOGRAFÍA

- [15] Hedges, A. R. Industrial applications of cyclodextrins. *J. Chem. Rev.*, 98:2035–2044, 1998.
- [16] Adamson, A. W. and Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 76:1578, 1954.
- [17] Leffler, J. E. *J. Org. Chem.*, 20:1202–1231, 1955.
- [18] Linert, W and Han L-F. *Chem. Phys.*, 139:441–445, 1989.
- [19] Searle, M. S., Westwell, M. S., and Williams, D. H. *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans.:141–151, 1995.
- [20] Inoue, Y, Hakushi, T., Liu, Y, Tong, L-H, Shen, B-J, and Jin, D-S. *J. Am. Chem. Soc.*, 115:475–481, 1993.
- [21] Wood, D. J., Hruska, and Saenger, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 99:1735–1740, 1977.
- [22] Inoue, Y. and Hakushi, T. *J. Chem. Soc.*, Perkin Trnas.:935, 1985.
- [23] Inoue, Y. *Cation binding by macrocycles*. Marcel Dekker, 1990.
- [24] Inoue, Y. and Wada, T. *Molecular Recognition Chemistry*. Sankyo Shuppan, 1996.
- [25] Raman C. S. Pierce M. M. and Nall B. T. Isothermal titration calorimetry of protein-protein. *Methods*, 19:213–221, 1999.
- [26] Concha, S. *Efecto de la presencia de hidroxipropil-alfa, beta y gama ciclodextrina en el proceso de micelizacion del n-octil-beta-glucopiranosido*. PhD thesis, Universidad Nacional Autónoma de México, 2004.
- [27] Marsh, K. and O´hare, P. *Solution Calorimetry*. Blackwell Scientific Publications, Cambridge, 1994.
- [28] Forrellat M., Gómis I., and Gautier H. Vitamina b12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 15(3):159–74, Abril 1999.
- [29] Nelson N y Yocum C. F. Structure and function of photosystems i and ii. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 57:521–65, February 2006.
- [30] W. Kaim and B. Schwederski. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of life*. John Wiley and Sons, 1994.
- [31] Calladine, C. R. and Drew, H. R. *Understanding DNA: The Molecular and How it Works*. Academic Press, 1997.
- [32] Dougherty, D. A. Is the brain ready for physical organic chemistry? *J. Phys. Org. Chem.*, 11:334–340, 1998.

BIBLIOGRAFÍA

- [33] Erkkila, K. E., Odom, D. T., and Barton, J. K. Recognition and reaction of metal-lointercalators with dna. *Chem. Rev.*, 99:2777–2795, 1999.
- [34] Lindsey, J. S. Self-assembly in synthetics routes to molecular devices. biological principles and chemical perspectives: a review. *J. Chem.*, 15:153–180, 1991.
- [35] S. Lippard and J. Berg. *Principles of bioinorganic Chemistry*. Edit University Science Books, 1994.
- [36] Glusker, J. P. and Trueblood, K. N. *Crystal Structure Analysis*. Oxford University Press, 1995.
- [37] Caulder, D. L. and Raymond, K. N. Supramolecules by desing. *Acc. Chem. Res.*, 32:975, 1999.
- [38] Doyle, D. A. and et all. The estructure of potassium channel: Molecular basis of potassium conduction and selectivity. *Science*, 280:69, 1998.
- [39] Sherman, S. E., Gibson, D., Wang, A. H. J., and Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 110:7368, 1989.
- [40] Nelson, D. and Cox, M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. Ediciones Omega, Barcelona, 2000.
- [41] Yáñez F. J., Salazar J. A., Chaires M. L., Jiménez J., Marquez M., and Ramos E. Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación. avance y perspectiva. *Pure Appl. Chem.*, 21:313–319, 2002.
- [42] Pedroza-Islas, R. Alimentos microencaosulados; particularidades de los procesos para la microencapsulación de alimentos para larvas de especies acuícolas. *Avances en Nutrición Acuícola VI. Memorias del VI Simposium Internacional de Nutrición Acuícola*, 3 al 6 de Septiembre, Cancún:1961–66, 2002.
- [43] Lumdubwong, N. Low and médium-de maltodextrine from waxy starch: preparation and properties. *Starch/Staerch*, 53(12):605–615, 2001.
- [44] Espinoza-Herrera, N. *Elaboración y caracterización de microcápsulas de pared compuesta (proteína- polisacárido) como alimento para acuicultura*. PhD thesis, Universidad Iberoamericana, 2002.
- [45] Kondo, T. Preparation and permeability characteristics of microcapsule membranas. *J. Controlled Release*, 11:215–224, 1990.
- [46] Young, S. L., Sarda, X., and Rosenberg, M. Microencapsulating proprieties of whey proteins. 2. combination of why proteins whit carbohydrates. *J. Dairy Scince.*, 76:2878–2885, 1992.

Apéndice A

Mapa conceptual

