

Libros de **Cátedra**

Catálisis enzimática

Fundamentos químicos de la vida

Aníbal R. Lodeiro (coordinador)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

CATÁLISIS ENZIMÁTICA

FUNDAMENTOS QUÍMICOS DE LA VIDA

Aníbal R. Lodeiro

(coordinador)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Índice

Prefacio

Aníbal R. Lodeiro _____ 8

Introducción _____ 9-13

Aníbal R. Lodeiro

Capítulo 1

Conceptos generales de cinética enzimática _____ 14-47

Alberto Capparelli y Antonio Lagares

Capítulo 2

Relación estructura-función en la unión de ligando a enzimas _____ 48-64

Gustavo Parisi

Capítulo 3

Fundamentos de cinética enzimática _____ 65-96

Anibal R. Lodeiro

Capítulo 4

Inhibición y activación reversible _____ 97-118

Anibal R. Lodeiro

Capítulo 5

Reacciones con más de un sustrato _____ 119-136

Anibal R. Lodeiro

Capítulo 6

Efectos del pH y la temperatura _____ 137-147

Daniela Hozbor y Anibal R. Lodeiro

Capítulo 7

Alosterismo y cooperativismo _____ 148-162

Gustavo Parisi

Capítulo 8

Análisis del control metabólico _____ 163-178

Augusto A. Melgarejo

Capítulo 9

Métodos empleados en la purificación de enzimas _____ 179-199

Daniela Bottero y Daniela Hozbor

Capítulo 10

Protocolos de ensayos de activación enzimática _____ 200-212

Daniela Hozbor y Daniela Bottero

Capítulo 11

Búsqueda de nuevas enzimas con actividades de interés (¿por qué?, ¿para qué?,
¿cómo?): minería de nuevas actividades naturales. Ingeniería de proteínas
hacia la creación de enzimas de diseño _____ 213-228

M. J. Lozano y A. Lagares

Los autores _____ 229-231

CAPÍTULO 1

Conceptos Generales de Cinética Química

Alberto Capparelli y Antonio Lagares

“¿Qué es, pues, el tiempo? Si nadie me lo pregunta, lo sé; pero si quiero explicárselo al que me lo pregunta, no lo sé. Lo que sí digo sin vacilación es que sé que si nada pasase no habría tiempo pasado; y si nada sucediese, no habría tiempo futuro; y si nada existiese, no habría tiempo presente.”

SAN AGUSTÍN DE HIPONA. CFR. CONFESIONES XI,14,17.

Procesos de cambio, composición e identidad celular. Problemas antiguos, ciencias nuevas

Entender el devenir de las cosas ha sido desde hace mucho tiempo para el hombre motivo de análisis profundo ante la necesidad natural que ha sentido de explicar las observaciones cotidianas del mundo que lo rodeaba. Aun desconociendo la estructura íntima de la materia, los cambios en las “cosas” (entes) materiales han sido foco de estudio en la antigua Grecia del siglo VI a.C. con el propósito de describir e identificar primariamente aquello que perdura de aquellos que fenece. La íntima relación de los procesos de cambio, y su relación con el tiempo, continúa siendo hoy centro del pensamiento de físicos (Hawking, 1989), químicos (Prigogine, 2005) y filósofos contemporáneos (Mahner y Bunge, 2000).

La revolución que ha operado en el siglo XVIII en las ciencias químicas a partir de la identificación de los primeros elementos y las mediciones que sustentaron el principio de conservación de la masa (A. Lavoisier, 1743-1794), sentaron las primeras bases elementales para -por primera vez- pensar en un análisis numérico formal de la dinámica de los procesos de cambio químico (cinética química). Los avances extraordinarios en la química orgánica del siglo XIX dieron marco general y acompañaron a los experimentos pioneros de medidas del progreso temporal de la hidrólisis ácida de la sacarosa que realizara L. Wilhelmy (1812-1864), y poco más tarde a las primeras bases formales de la cinética química en manos de J. H. Van't Hoff (1852-1911) (“Estudios de dinámica química”, 1884) y S. Arrhenius (1859-1927). Tales hallazgos fueron además contemporáneos del primer planteo formal del equilibrio químico hacia 1864 por parte de Waage (1833-1900) y C. Guldberg (1836-1902) como un fenómeno

resultante de reacciones opuestas a través de la ley de acción de masas. La aparición de la mecánica cuántica a comienzos del siglo XX y el uso de la termodinámica estadística, sentaron finalmente las bases para el desarrollo de las teorías centrales de la cinética química moderna, hoy acompañadas por técnicas experimentales que permiten resoluciones temporales del orden de los femtosegundos (10^{-15} s).

En el contexto de la visión actual aun en desarrollo de la historia y evolución de la vida en la superficie terrestre, la variable temporal es un componente decisivo a la hora de interpretar la dinámica tanto de los procesos químicos más elementales (entre moléculas celulares), como la de los procesos más complejos de la biósfera (ambientales atmosféricos y terrestres, y entre organismos y ecosistemas). Entender las prioridades temporales que el diseño de la vida asigna a cada evento, y cómo los mismos son modulados por el ambiente en relación al transcurso del tiempo, está entre los objetivos centrales de todo estudio de un sistema biológico (J. A. Wheeler ha expresado que *“el tiempo es el modo que tiene la naturaleza de evitar que todo ocurra a la vez”*). Afirmar en términos bioquímicos que un proceso determinado no tiene lugar en una instancia particular (lugar y tiempo), equivale en términos formales a decir que dicho proceso es lento, sin significancia para la vida celular en esas circunstancias. Por el contrario, cuando referimos a procesos de cambio apreciables necesitamos expresar la intensidad relativa de cada uno de los cambios, que serán además los que en cada condición a lo largo de la vida definirán “lo que la célula “es” en acto (lo que se observa) y también en potencia (lo que “puede ser” a partir de nuevos estímulos a su condición actual). En otros términos, la condición química de no equilibrio que caracteriza a cualquier célula viva es consecuencia directa de una historia inmediata que la ha conformado (reacciones), y también sustento físico para aquellas nuevas posibilidades de cambio a las que podrá acceder. Resulta de suyo entonces que la condición química que alcanza una célula en un instante determinado (de todos sus componentes) define su identidad, incluyendo sus posibilidades de cambio. La biología de sistemas, cuyo nombre formaliza con modernismo una rama histórica de la bioquímica, no hace más que buscar la descripción más acabada del mapa composicional de los diferentes estados celulares, y el modo en que la célula transita entre unos y otros a través de cinéticas coordinadas (flujos) que han sido moldeadas a lo largo de la evolución (regulación).

¿Química para químicos? ¿química para biólogos?, o simplemente: química

Las ideas presentadas en la sección precedente muestran a la comprensión temporal de los diferentes procesos que tienen lugar en la célula como eslabones esenciales para la construcción de una imagen integrada de su composición y de sus dinámicas de cambio (esto es, de su metabolismo). La inclusión del presente capítulo en un libro de enzimas tiene como principal objetivo disuadir al lector de cualquier idea que pretenda diferenciar las bases cinéticas de los procesos celulares de aquellas que rigen la generalidad de los procesos químicos que siempre ha estudiado.

En segundo lugar, las páginas que siguen están orientadas a revisar conceptos que seguramente ha visto, con el propósito de consolidar algunas ideas y términos (velocidad de reacción, ley de velocidad, orden de reacción, molecularidad, mecanismo de reacción, energía de activación) que son importantes a la hora de caracterizar y describir, sobre base formal, el cambio temporal de procesos químicos. Cada uno de estos conceptos podrá ser revisado y complementado en la literatura corriente de cinética química [Atkins (2008), Castellan (1987), Dickerson & cols. (1999), Levine (2004)].

Finalmente, haremos breve mención a la catálisis química como expresión real de vías alternativas de reacción, para la consecución de productos en tiempos menores respecto a la reacción no catalizada; teniendo especialmente en cuenta que la estrategia celular a lo largo de toda la escala evolutiva es la de contar con reacciones lentas que pueden ser aceleradas por la presencia de catalizadores específicos (-> las reacciones celulares directrices son lentas, pudiendo ser acelerarlas en momentos precisos por vía catalítica). Dejaremos para los capítulos siguientes de este libro la descripción y tratamiento de la estructura, función, y características cinéticas asociadas a los catalizadores celulares centrales: las enzimas.

Cinética química

El estudio de las reacciones químicas puede encararse desde el punto de vista termodinámico con el fin de establecer las condiciones en las cuáles estas pueden ocurrir en forma espontánea. Con este enfoque, no interesa conocer la evolución temporal de los mismos, ni tampoco saber cómo es el o la suma de procesos que acompañan a la transformación cuando esta tiene lugar.

La cinética química, por el contrario, estudia la velocidad de las transformaciones y se preocupa por conocer sus mecanismos; es decir, como son las etapas que llevan a los reactivos desde la condición de reactivos a la de productos, incluyendo un conocimiento tan detallado como sea posible sobre los posibles intermediarios que pueden formarse durante la reacción, así como también conocer los factores que son relevantes y controlan la velocidad del proceso (el medio, por ejemplo). A modo de ejemplo, la reacción de Friedel-Crafts, que normalmente requiere 8 horas a 80°C, con un rendimiento de 80% y con formación de isómeros diferentes, cuando se realiza en líquidos iónicos requiere 30 segundos a 0 °C, con un rendimiento de 98 % de un único isómero. El impacto positivo sobre el ambiente es evidente.

Para el estudio detallado de los distintos aspectos de la cinética química y de los principios fundamentales sobre la que se sustenta la interpretación teórica de este campo de la fisicoquímica, se requieren conocimientos de estructura molecular y termodinámica estadística. Esto no implica que puedan desarrollarse las nociones fundamentales en diferentes niveles, y a medida que se progresa en el estudio del tema incorporar conceptos más avanzados.

Los estudios cinéticos y los termodinámicos atienden a diferentes aspectos de los procesos de cambio

En los procesos termodinámicos para el cálculo de funciones de estado no es necesario conocer cómo el sistema evoluciona desde un estado a otro, pero sí es relevante para estudios de cinética química. En la Tabla 1.1 se compararán algunas de las diferencias más importantes entre ambos enfoques. La información termodinámica es fundamental para el análisis cinético de numerosos procesos.

Tabla 1.1. Comparación entre objetivos generales de la termodinámica y la cinética química.

Termodinámica	Cinética química
Los resultados termodinámicos son independientes del camino, y no se requiere del conocimiento del mecanismo de reacción ni de la velocidad a la cuál ocurre el proceso	La determinación de la velocidad de reacción y el conocimiento del camino o de los canales de reacción son objetivos centrales en cinética química.
La determinación de la constante de equilibrio constituye un aspecto importante de la aplicación de la termodinámica a reacciones químicas. Es posible predecir constantes de equilibrio a partir del conocimiento de la estructura molecular, fundamentalmente la que proviene de las medidas e interpretación de espectros moleculares (microondas, infrarrojo, visible-ultravioleta).	En cinética química, la medida de la velocidad de reacción conduce al conocimiento de la constante de velocidad. Sin embargo, existen dificultades teóricas en la predicción de las constantes de velocidad a partir de la estructura molecular. Esta situación es compleja cuando la reacción es también compleja.

Conceptos básicos y aspectos formales de la cinética química

En cinética química es necesario definir los conceptos de velocidad de una reacción, ley de velocidad, y orden de reacción cuando corresponda. Asimismo, para reacciones particulares es necesario establecer su mecanismo, identificando las etapas (y su molecularidad) a través de las cuales evoluciona temporalmente el sistema durante el proceso. Las tres primeras definiciones son magnitudes experimentales que se determinan sobre la base de cambios macroscópicos, mientras que el mecanismo es normalmente una hipótesis que debe ser objeto de verificación experimental.

Velocidad de reacción

La velocidad de una reacción química está relacionada con la medida del cambio de la concentración de las especies (reactivos o productos) por unidad de tiempo.

La medida de la velocidad requiere de la determinación de la concentración instantánea de las distintas especies. Se habla que es necesario determinar el perfil de concentraciones de reactivos o productos a medida que la reacción progresa en el tiempo. La concentración de las especies participantes puede evaluarse por métodos químicos o físicos. En el primer caso, se hace necesaria la medida de la concentración deteniendo el proceso para su posterior tratamiento con técnicas analíticas convencionales (titulación, gravimetría, etc). En el segundo tipo de análisis, se requiere que la concentración de alguna o todas las especies presentes en el sistema sean proporcionales a alguna propiedad física, básicamente que sea fácil de medir, una función lineal y sencilla de la concentración. En el conjunto técnicas que reúnen estas características pueden mencionarse:

- # Espectrofotometría IR, UV-visible, UV
- # Espectrometría de resonancia magnética nuclear, resonancia paramagnética electrónica, espectrometría de masa, etc.
- # Polarimetría, conductimetría, potenciometría, etc
- # HPLC, cromatografías de gases o combinadas, etc

Extensión o grado de avance de reacción (ξ)

Dada una reacción:



se entiende por grado de avance a la medida del número de moles de reacción que tienen lugar cada vez que los reactivos reaccionan estequiométricamente para dar productos. La velocidad de la reacción química indicada por la ecuación (1.1) puede evaluarse a partir de la medida con que A o B desaparecen o por la formación de C. Si la concentración de A se expresa como $[A]$ y esta se mide en función del tiempo, puede llegar a obtenerse un perfil de su evolución temporal como la que se indica en la Figura 1.1. La velocidad con que A desaparece puede evaluarse directamente midiendo la pendiente en cualquier punto de la curva que describe la evolución temporal de la concentración de A. La pendiente de la recta tangente a la curva, $d[A]/dt$ al tiempo t da cuenta del cambio temporal por unidad de tiempo de la concentración de la especie A.

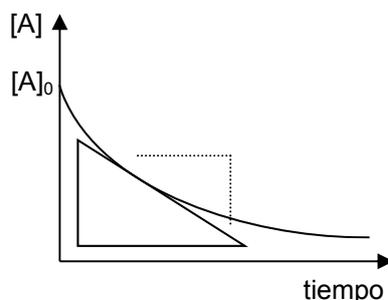


Fig.1.1. Perfil de concentración de uno de los reactivos en función del tiempo, y definición de la velocidad instantánea como la medida de la pendiente de la curva en un tiempo dado.

Por ejemplo, para una cinética $A + 2B \rightarrow C$, la velocidad a la que desaparece A es igual a la que aparece el producto C. A su vez cada vez que un mol de A reacciona, se consumen dos moles de B. Esto determina que debe cumplirse que:

$$-d[A]/dt = -\frac{1}{2} d[B]/dt = d[C]/dt$$

En consecuencia, **en la medida de los cambios de concentración debe prestarse atención a la estequiometría de la reacción**. Si en lugar de evaluar la evolución temporal de A, como en la Figura 1.1, se mide la de B o C, se observará que los valores de las pendientes serán diferentes si también lo son los coeficientes estequiométricos.

La definición de velocidad de una reacción química se realiza en forma general sobre la base del grado de avance ξ . Así, la ecuación (1.1) puede representarse algebraicamente como:

$$cC - (aA + bB) = 0, \text{ es decir, } \sum_k \nu_k \cdot A_k = 0$$

siendo ν_k el coeficiente estequiométrico de la especie A_k que interviene en la reacción. En esta ecuación, ν_k es positivo si A_k es producto, mientras que toma valores negativos si A_k es reactivo.

Para hallar la expresión de la velocidad en términos de ξ , debe considerarse que el número de moles de la especie k-ésima en un instante de tiempo se expresa

$$n_k = n_k^0 + \nu_k \xi \quad (1.2)$$

Luego,

$$\frac{dn_k}{dt} = \nu_k \frac{d\xi}{dt} \quad (1.3)$$

La velocidad de la reacción se define como el número de moles de reacción que ocurren en la unidad de tiempo. Luego,

$$v = \frac{d\xi}{dt} = \frac{1}{\nu_k} \frac{dn_k}{dt} \quad (1.4)$$

Por ejemplo, para la reacción $A + 2B \rightarrow C$

$$n_A = n_{A0} - \xi(t) \quad n_B = n_{B0} - 2 \cdot \xi(t) \quad n_C = n_{C0} + \xi(t)$$

La expresión de la velocidad de esta reacción queda definida (independientemente de la especie cuya concentración se monitorea en el experimento)

$$v = \frac{d\xi}{dt} = -\frac{dn_A}{dt} = -\frac{1}{2} \frac{dn_B}{dt} = \frac{dn_C}{dt} \quad (1.5)$$

y para una reacción genérica, $aA + bB \rightarrow cC + dD$

$$v = \frac{d\xi}{dt} = -\frac{1}{a} \frac{dn_A}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{dn_B}{dt} = \frac{1}{c} \frac{dn_C}{dt} = \frac{1}{d} \frac{dn_D}{dt} \quad (1.6)$$

Medida de la velocidad de una reacción

La velocidad de las reacciones químicas abarca un amplio intervalo de órdenes de tiempo. Existen reacciones muy lentas que pueden estudiarse siguiendo el cambio de concentraciones en el tiempo con un cronómetro estándar como método convencional para monitorear la evolución temporal del proceso. Estas son reacciones que ocurren en tiempos superiores a las decenas de minutos hasta horas, días o en escalas de tiempo superiores. Por otro lado, existen otras reacciones que son suficientemente rápidas y para las cuales los métodos convencionales no son aplicables y debe recurrirse al registro digital de los cambios de concentración como función del tiempo. En estos casos, las reacciones pueden iniciarse y completarse en tiempos muy breves, por ejemplo en segundos, milisegundos, microsegundos, o aún en escala de tiempos inferiores. Los desarrollos que se introdujeron en los últimos años permiten acceder a estudios en el campo de la fotoquímica a escalas de tiempo del orden del femtosegundo (10^{-15}). Los tipos de procesos que pueden estudiarse en los distintos intervalos de tiempo menores a los pocos milisegundos se resumen en la Tabla 1.2.

Tabla 1.2. Tipos de procesos en distintas escalas de tiempo menores a los 10 milisegundos y hasta el atosegundo (10^{-18} s). La división temporal es cualitativa (adaptada de A. Zewail, en *Femtochemistry*, F.C.De Schryver et al. (Ed.), Wiley (2001).

-log t/s	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-18	
Tipos de procesos					Decaimiento radiativo (fluorescencia - fosforescencia)				Movimientos rotacionales		Movimientos vibracionales -				Movimientos entre estados electrónicos	Aspectos básicos
									Cruce entre estados sistemas (o estados electrónicos de la misma o distinta multiplicidad)- conversión interna		estado de transición y reacciones de intermedarios	Resolución atómica - Procesos de una moléculas - Colisiones en líquidos				Aspectos de interés en física y en química
	Reacciones de radicales.								Reacciones de fotodisociación			Reacciones de disociación			Procesos de interés químico	
	Reacciones de complejación								Procesos de transferencia de protones	Procesos de abstracción, recombinación y eliminación		Reacciones de Diels-Adler				
									Movimientos de proteínas		Fotosíntesis					Procesos de interés biológico
											Visión					

En relación a los sistemas biológicos en particular, los cambios que experimentan a diferente nivel abarcan intervalos de tiempo que exceden a los presentados en el diagrama anterior, con una correlación cualitativa entre las dimensiones de la porción de sistema analizada y la escala de tiempo en que tienen lugar los cambios asociados a la misma. Puede decirse en términos genéricos que los cambios a nivel de órganos ocurren en general en escalas de tiempo de los segundos o mayores, con los cambios celulares en escala de los milisegundos (10^{-3} s), y los macromoleculares y de moléculas pequeñas en escala de los

nanosegundos (10^{-9} s) y femtosegundos (10^{-15} s), respectivamente. Tal correlación de los tiempos de cambio respecto de los tamaños de las entidades participantes, es consecuencia de vínculos subyacentes entre las energías puestas en juego en cada una de las escalas y las masas de los sistemas considerados.

Ley de velocidad

La velocidad de una reacción química es afectada por cambios en las concentraciones de reactivos y productos, por la temperatura, la presión, la fuerza iónica del medio si en la misma participan especies polares o iónicas en fase líquida, y a esto debe sumarse la posibilidad del efecto de superficies.

Los procesos cinéticos pueden ocurrir en sistemas homogéneos o heterogéneos, aunque pueden existir contribuciones de procesos homogéneos y heterogéneos.

La ley de velocidad debe describir en forma precisa como estos factores influyen la velocidad del proceso. En general esta ley es una función del tipo $F(c, T, P, I, V, A)$, donde c representa todas las concentraciones que realmente afectan el proceso, T y P corresponden a la temperatura y presión, I a la fuerza iónica en caso de corresponder, V y A indican como el volumen del reactor y la superficie intervienen en esta ley. En general,

$$v = F((c, T, P, I, V, A) = v_{\text{homogéneo}} + v_{\text{heterogéneo}} \quad (1.7)$$

La influencia del volumen del sistema y de la superficie siempre resultan ser aditivas, de manera que:

$$v = V \cdot f_1(T, P, c, I) + A \cdot f_2(T, P, C) \quad (1.8)$$

Con f_1 y f_2 se describen las contribuciones de procesos en fase homogénea y heterogénea. En el caso de no existir ninguna influencia de la superficie del reactor, la ecuación de velocidad puede llevarse a formas más familiares para los químicos:

$$v = \frac{1}{V} \frac{d\xi}{dt} = -\frac{1}{a} \frac{dn_A}{V dt} = -\frac{1}{b} \frac{dn_B}{V dt} = \frac{1}{c} \frac{dn_C}{V dt} = \frac{1}{d} \frac{dn_D}{V dt} = f_1(T, P, c, I) \quad (1.9)$$

Si el volumen de reacción no se modifica en el tiempo, entonces la ecuación 1.9 toma la forma:

$$v = \frac{1}{V} \frac{d\xi}{dt} = \frac{1}{v_k} \frac{d(n_k/V)}{dt} = \frac{1}{v_k} \frac{dc_k}{dt} = f_1(T, P, c, I) \quad (1.10)$$

donde ahora c_k es la concentración en moles por unidad de volumen (normalmente molaridad, $M = \text{moles} \cdot \text{L}^{-1}$). El problema consiste en conocer la función f_1 que en definitiva expresará la ley de velocidad.

No existe una manera *a priori* que permita, a partir de la estequiometría de la reacción, conocer la ley de velocidad en reacciones complejas (ver más adelante la descripción de este tipo de reacciones). Sólo es posible describir la ley de velocidad a partir de la estequiometría de la reacción en caso de reacciones que transcurren en una sola etapa (reacciones simples) como se discutirá en el siguiente punto. Esta consideración implica que para cualquier proceso general, la ley de velocidad debe obtenerse de un estudio sistemático y experimental de la cinética en estudio. En la ley de velocidad pueden intervenir las concentraciones o presiones de reactivos, y a veces las de reactivos y productos. En los casos en que en la ley de velocidad intervengan en el denominador de la misma la concentración de un reactivo y/o producto, se dirá que estas especies inhiben la reacción.

Orden de reacción

Considere una reacción genérica $aA + bB \rightarrow cC$ por ejemplo. Si la ley de velocidad puede escribirse en la forma:

$$v = k.[A]^{\alpha}.[B]^{\beta}.[C]^{\gamma} \quad (1.11)$$

donde los exponentes α (alfa), β (beta), y γ (gama), pueden ser mayores, menores que cero y aún fraccionarios. **A los exponentes a los cuáles están elevadas las concentraciones cuando la ley de velocidad adopta la forma indicada por la ecuación (1.11), se denominan órdenes parciales de la reacción y a su suma se la define como el orden global de la reacción química.** Es importante señalar que el orden de reacción no siempre está definido y no puede conocerse de la estequiometría de una reacción compleja.

Mecanismo de reacción y molecularidad

Las reacciones químicas evolucionan a través de una serie de etapas o canales de reacción desde la condición de reactivos a la de producto o productos. Se define como mecanismo a la sucesión de procesos asociados a esta transformación. Si la reacción ocurre en una única etapa, se dirá que el mecanismo es simple. Esto implica que los reactivos pueden convertirse en productos en un único encuentro entre las moléculas de (los) reactivo(s).

Se define como molecularidad al número de moléculas y/o átomos que participa en una reacción elemental. Así, para una reacción simple o elemental, $A + B \rightarrow C$, la ley de velocidad puede hallarse directamente a partir del conocimiento de los coeficientes estequiométricos. En este caso:

$$v = k.[A][B]$$

Si la reacción tiene lugar en varios pasos, la misma no es ya elemental, aunque cada uno de estos pasos así lo sean. El mecanismo es complejo. En estos sistemas, la ley de velocidad

no puede evaluarse a partir de la lectura de los coeficientes estequiométricos asociados con la reacción en estudio. Supongamos por otra parte una situación en la que una reacción de la forma $A_2 + B_2 \rightarrow 2AB$ sigue una ley de velocidad con la siguiente forma:

$$v = k [A_2][B_2]$$

donde los órdenes parciales coinciden con los coeficientes estequiométricos. **Debe señalarse que esto no garantiza que el proceso en cuestión corresponda a una reacción elemental.**

Puede resumirse que:

- En una reacción elemental el orden de reacción u órdenes de reacción parciales coincide con la suma de sus coeficientes estequiométricos o con los coeficientes estequiométricos individuales respectivamente.
- Si el orden de reacción global coincide con la suma de los coeficientes estequiométricos y simultáneamente los órdenes parciales con los coeficientes estequiométricos individuales, no puede asegurarse que la reacción sea elemental.
- Si los órdenes parciales y los coeficientes estequiométricos difieren, entonces la cinética tiene un mecanismo complejo.
- Cuando el mecanismo es complejo, y en la reacción se generan intermediarios o se proponen intermediarios que no están ni al principio ni al final de la reacción (aunque en algunos casos estos puedan aislarse), el estudio cinético requiere que:
 - Se caractericen todas las etapas de la reacción.
 - Se identifiquen y caractericen todos los intermediarios.

Debe tenerse en cuenta, que mientras la ley de velocidad es una formulación experimental, el mecanismo es siempre sólo la mejor interpretación que se dispone con las herramientas accesibles de análisis. En otras palabras, la ley de velocidad es un hecho fáctico, que surge de la experiencia. El mecanismo es la mejor hipótesis para explicar el comportamiento experimental. Puede existir más de un mecanismo que puedan conducir a la misma ley experimental. La elección de la hipótesis del mecanismo debe apoyarse en la identificación y caracterización de todos los intermediarios posibles que se generan o producen en una reacción compleja. La hipótesis sobre un mecanismo puede ser rebatida o abandonada, si mejora la calidad de la información experimental y/o teórica.

Unidades de la constante de velocidad

Considere que la velocidad de una reacción puede escribirse en la siguiente forma:

$$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c^\alpha \quad (1.12)$$

Las unidades de la constante de velocidad dependen del orden de reacción, tal como se indica a continuación, donde la concentración se expresa, por ejemplo, en unidades de molaridad M y el tiempo en segundos. La unidad de velocidad siempre queda expresada en M/s.

orden	1	2	n
[k]	1/s	1/M .1/s	1/M ⁽ⁿ⁻¹⁾ . 1/s

Determinación experimental del orden de una reacción química

Varios son los métodos para determinar el orden de reacción. Pueden citarse los siguientes:

Determinación del orden de reacción por prueba y error. En este método, se supone *a priori* un orden de reacción, se integra luego la ecuación de velocidad y se compara el resultado de la predicción con el comportamiento experimental.

Cinética de primer orden

Considere que el orden $\alpha = 1$. La ecuación de velocidad (1.12) en términos de evolución temporal del reactivo (A) se reordena y se integra entre $t=0$ y el tiempo t , dando lugar a:

$$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A \Rightarrow \frac{dc_A}{c_A} = d \ln c_A = -k dt \Rightarrow \ln c_A = C - kt \quad (1.13)$$

Si la hipótesis es válida, entonces debería observarse una dependencia lineal de los valores del logaritmo de las concentraciones del reactivo como función del tiempo. La constante de integración es el valor de la función cuando $t = 0$, es decir, $C = \ln c_A^0$

Luego:

$$\ln c_A = \ln c_A^0 - kt \Rightarrow c_A = c_A^0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (1.14)$$

La pendiente de la recta en la ecuación (1.13) o (1.14) (Figura 1.2) es la constante de velocidad k con signo negativo:

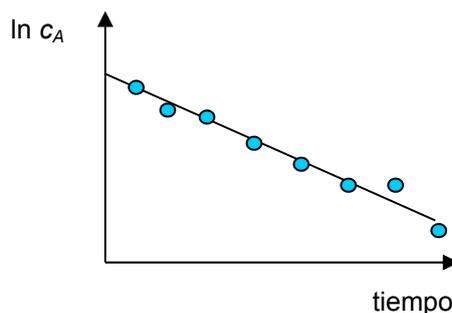


Fig. 1.2. Comportamiento esperable del $\ln c_A$ vs t bajo la hipótesis de una cinética de primer orden.

Se define tiempo medio de reacción $t_{1/2}$ al tiempo requerido para que la concentración inicial del reactivo se reduzca a la mitad de la inicial. Luego:

$$\ln \frac{c_A}{c_A^0} = -kt \Rightarrow c_A = \frac{c_A^0}{2} \Rightarrow \ln \frac{1}{2} = -kt_{1/2} \Rightarrow t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (1.15)$$

En una cinética de primer orden, el tiempo medio es independiente de la concentración inicial. Si se dispone de una traza del perfil de concentración de un reactivo en función del tiempo (Figura 1.3), es posible inducir en una primera aproximación si la cinética es de orden 1.

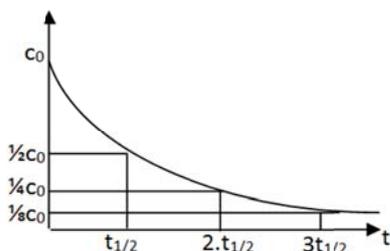


Fig. 1.3. Estimación del orden de reacción a partir de la traza de la evolución temporal de la concentración.

Si de la traza se evalúa el tiempo necesario para que la concentración se reduzca a $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, etc. de la concentración inicial, los tiempos requeridos para alcanzar estos valores son $t_{1/2}$, $2.t_{1/2}$, $3.t_{1/2}$ etc. Si el análisis no coincide con el comportamiento experimental, deben ensayarse otros órdenes de reacción. Este comportamiento es típico de procesos de primer orden. En general, para garantizar el orden de una reacción dada es conveniente estudiarla en una escala de tiempo superior al menos tres tiempos medios.

Cinética de segundo orden.

Si el análisis previo no se ajusta a una cinética de orden 1, puede proponerse otro orden, por ejemplo $\alpha = 2$. En este caso, si A es el reactivo:

$$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A^2 \Rightarrow \frac{dc_A}{c_A^2} = -k dt \Rightarrow \frac{1}{c_A} = C + kt$$

La constante de integración se evalúa a $t=0$, donde $c_A=c_A^0$, la concentración inicial.

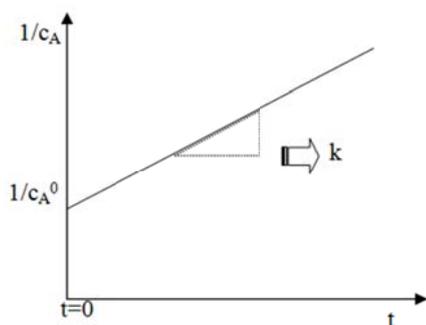


Fig. 1.4. Comportamiento de la concentración que se ajusta a la ecuación siguiente:

$$\frac{1}{c_A} = \frac{1}{c_A^0} + kt \quad (1.16)$$

Al tiempo medio de reacción, $t_{1/2}$, la concentración del reactivo debe ser la mitad de la inicial. Luego:

$$t_{1/2} = \frac{1}{k c_A^0}$$

A diferencia de los procesos de primer orden, en estos casos, el tiempo medio depende de la concentración inicial. Si el sistema cumple con esta consideración, entonces, la representación de $1/c_A$ versus el tiempo debe dar una recta de pendiente positiva e igual a la constante de velocidad k , tal como se esquematiza en la Figura 1.4.

Al igual que lo indicado para las cinéticas de primer orden, las medidas de cambios de concentración en función del tiempo deben realizarse durante más allá de tres o cuatro tiempos medios.

En general, el análisis por prueba y error tiene inconvenientes en casos de mayor complejidad. Se pueden proponer otros métodos más adecuados para evaluar el orden de reacción. Si bien el manejo en forma de gráficos de la información experimental suele ser conveniente, la aplicación de herramientas del análisis de regresión es aconsejable.

Determinación del orden de reacción a partir del tiempo medio de reacción

Considere una cinética con $\alpha > 1$ cuya ley de velocidad sea la indicada en la ecuación (1.12.)

$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A^\alpha$. Su integración entre $t=0$ (con $c_A=c_A^0$) y el tiempo t permite obtener:

$$\frac{1}{c_A^{\alpha-1}} = \frac{1}{(c_A^0)^{\alpha-1}} + (\alpha-1)k t \quad (1.17)$$

Cuando el orden de reacción no es conocido, este puede evaluarse a partir de medidas del tiempo medio de reacción. Luego, a partir de la ecuación (1.17) se obtiene:

$$\frac{2^{\alpha-1} - 1}{(\alpha-1)(c_A^0)^{\alpha-1}} = k t_{1/2} \quad (1.18)$$

Tomando logaritmo en ambos miembros de la igualdad en la ecuación (1.18):

$$\ln t_{1/2} = \ln \left[\frac{2^{\alpha-1} - 1}{(\alpha-1)(c_A^0)^{\alpha-1}} \right] - \ln k - (\alpha-1) \ln c_A^0 \quad (1.19)$$

Midiendo tiempos medios de reacción para distintas concentraciones iniciales y representando $\ln t_{1/2}$ versus $\ln c_A^0$, debería obtenerse una dependencia lineal como la que se muestra en la Figura 1.5:

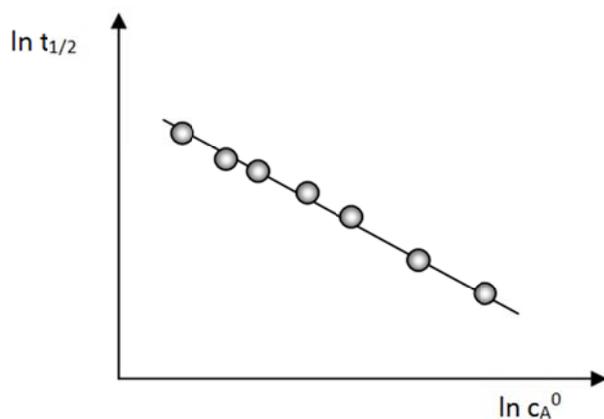


Fig. 1.5. Determinación del orden de reacción a partir del análisis de tiempos medios en función de la concentración.

El valor de la pendiente m coincide con $m = \alpha - 1$. Así se obtiene $\alpha = m + 1$

Para una cinética de primer orden se verifica que el tiempo medio es independiente de la concentración inicial.

Determinación del orden de reacción a partir de medidas de la velocidad inicial

Considere la reacción $aA + bB \rightarrow \text{Productos}$. Si la velocidad de esta reacción puede escribirse como:

$$v = k \cdot c_A^\alpha \cdot c_B^\beta \quad (1.20)$$

la determinación del orden de reacción puede realizarse midiendo las velocidades iniciales v_0 .

Este método es adecuado si no existe un período de inducción en la reacción. Se entiende por período de inducción al tiempo que transcurre desde el momento de la mezcla de reactivos hasta el tiempo en que se inicia la reacción. Este período depende de varios factores y puede variar de sistema a sistema.

Si se conocen las concentraciones iniciales de reactivos (y/o productos, hecho que es de particular importancia cuando la ley experimental depende de sus concentraciones), la velocidad inicial para el caso indicado previamente será:

$$v_0 = k \cdot (c_A^0)^\alpha \cdot (c_B^0)^\beta \quad (1.21)$$

Es importante evaluar con precisión la tangente al origen para determinar v_0 . Este método permite determinar los órdenes parciales. Si se fija la concentración inicial de uno de los componentes (por ejemplo, $c_B^0 = \text{constante}$) y se mide la velocidad inicial para distintas concentraciones iniciales del otro componente (c_A^0 variable), la ley de velocidad puede reescribirse como:

$$v_0 = k_{ap} \cdot (c_A^0)^\alpha \quad (1.22)$$

donde k_{ap} es una constante de velocidad aparente, definida en este caso como $k \cdot (c_B^0)^\beta$. La representación doble logarítmica siguiente:

$$\ln v_0 = \ln k_{ap} + \alpha \cdot \ln c_A^0$$

debería ajustarse a una dependencia lineal de cuya pendiente se obtiene el orden parcial α . La inversión del procedimiento, variando la concentración c_B^0 a c_A^0 constante, permite obtener β . El análisis de la ordenada al origen permite obtener la constante de velocidad.

Las ventajas y desventajas de este método de medida del orden de reacción pueden resumirse de la siguiente manera:

- Es conveniente en cinéticas complejas debido a la presencia de reacciones laterales o varias etapas.
- Al no ser necesario la integración de la ley de velocidad se evita trabajar con expresiones de complejidad variable
- Puede estudiarse el efecto de productos o potenciales intermediarios en la velocidad del proceso, incorporándolos en el sistema al comienzo de la reacción.
- El mayor inconveniente es el número de experimentos que deben llevarse a cabo para hallar la ley de velocidad, y a la vez se requiere un experimento muy controlado para obtener perfiles de concentración para un nivel bajo de conversión de reactivos en productos.

Aunque con un objetivo diferente al de determinar el orden de reacción, la medida de velocidades iniciales es la forma más frecuente de estimar velocidades en reacciones catalizadas por enzimas (ver Capítulos 3 y 5 de este libro).

Reducción del orden de reacción global. Cinéticas de pseudo-primer orden

De manera similar a situaciones previas, considere una cinética cuya ley de velocidad tenga la forma:

$$v = k \cdot c_A^\alpha \cdot c_B^\beta$$

Si se trabaja en exceso de uno de los reactivos de manera tal que su consumo no implique cambios significativos en su concentración, entonces esta puede tomarse constante y el orden global se reduce al de la otra especie en defecto. Si el sistema se prepara de manera tal que $c_A^0 \ll c_B^0$, y para la concentración del compuesto B al tiempo t se observa que $c_B^t \approx c_B^0$, entonces, la ley experimental adopta la forma:

$$v = k_{ap} \cdot c_A^\alpha \quad \text{con} \quad k_{ap} = k \cdot c_B^\beta$$

El análisis del cambio en el tiempo de la concentración de la especie en defecto permitirá obtener el orden parcial de reacción respecto de la misma. Cuando $\alpha=1$, en las condiciones anteriores la cinética es de pseudoprimer orden.

Un ejemplo clásico en cinética química de una cinética de pseudoprimer orden es la inversión de la sacarosa catalizada por ácidos. La reacción en soluciones acuosas es la siguiente:



La ley experimental es $v = k_{ap} \cdot [S]$. Ahora, k_{ap} depende tanto de la concentración de protones (catalizador, que no se consume en la reacción) como de la de agua. El tiempo medio se modificará con la concentración del catalizar y con la concentración de agua, efecto que se podrá observar en el caso que la reacción se lleve a cabo en mezclas de agua y etanol o agua y acetona, donde se pueda regular la $[H_2O]$.

El estudio detallado de k_{ap} con la concentración de protones muestra que a concentraciones no muy elevadas de sacarosa en soluciones acuosas, la cinética es de orden 1 en protones en soluciones diluidas de ácido. La determinación del orden de reacción parcial en agua requiere trabajar con medios no acuosos donde, sin cambio en el mecanismo de la reacción, la concentración de agua pueda ser regulada externamente. La constante de velocidad experimental resulta $k_{ap} = k \cdot [H^+] \cdot [H_2O]^n$, con $n \geq 4$. La constante k no es la constante de velocidad de un proceso único, sino que es combinación de varias constantes de velocidad por tratarse de una cinética compleja.

Otro ejemplo clásico se presenta en el estudio de varias reacciones catalizadas por enzimas. En estos sistemas, se realizan medidas de velocidades iniciales. En estas condiciones, la concentración de sustrato S es su concentración inicial $[S]_0$. El sustrato se pone en contacto con un enzima cuya concentración total es $[E]_0$, y se mide la evolución de $[S]$ en el tiempo, evaluándose la pendiente a la curva en el origen. Así, se observa que la ley de velocidad obedece a la expresión conocida como ecuación de Michaelis-Menten:

$$v_0 = \frac{k[S_0][E_0]}{K_M + [S_0]}$$

La que en concentraciones de sustrato $[S] \ll K_M$ se reduce a:

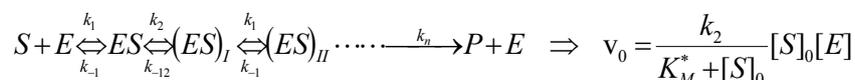
$$v_0 \approx \frac{k[S_0][E_0]}{K_M}$$

que indica un orden parcial 1 en el sustrato y 1 en el enzima. Por otro lado, cuando $[S_0] > K_M$, se verifica que:

$$v_0 = k [E_0] = v_{m\acute{a}x}$$

siendo entonces la cinética de orden cero en el sustrato y de orden 1 en el enzima.

El detalle de la deducción de la ley de Michaelis-Menten y las diferentes características de la misma en relación a su uso práctico en estudios de enzimas que obedecen a la misma, será abordado en el Capítulo 3 del presente libro. Es importante señalar, que reacciones consecutivas del tipo:



conducen a la misma ley de velocidad que la planteada previamente, por lo que dicha ley no aporta información sobre el mecanismo real de una cinética enzimática. La constante K_M^* involucra una combinación de las distintas constantes de velocidades específicas asociadas con los distintos intermediarios.

Integración de ecuaciones de velocidad de segundo orden

Considere nuevamente la reacción $aA + bB \rightarrow \text{Productos}$, que obedece a una ley cinética de segundo orden:

$$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A c_B$$

Según lo que hemos discutido en las secciones precedentes, debe considerarse que si a y b fuesen unitarios y coincidentes con el orden parcial en cada especie en esta ley no es una condición suficiente para afirmar que la reacción es elemental. Por el contrario, si la reacción es elemental, puede afirmarse que los órdenes parciales deben coincidir con los coeficientes estequiométricos.

La integración de este tipo de ley puede realizarse siempre. Sin embargo, desde el punto de vista práctico puede diagramarse el experimento para que el manejo de la información medida sea siempre la más sencilla. Dependiendo del mecanismo de la reacción, pueden presentarse las siguientes situaciones:

CASO 1. Para la reacción indicada, correspondiente a una situación menos frecuente, la ley puede tomar la forma:

$$v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A^2$$

Si este es el comportamiento observado, independientemente del diseño del experimento, puede afirmarse que la cinética no es elemental. Como se discutió previamente, la integración conduce a las formas vistas en la ecuación (1.16), esto es:

$$\frac{1}{c_A} = \frac{1}{c_A^0} + kt$$

CASO 2. Para la reacción indicada: $v = -\frac{dc_A}{dt} = k c_A c_B$

si alguno de los coeficientes estequiométricos es distinto de la unidad, ya puede afirmarse que la cinética es compleja. Si ambos fuesen unitarios, no puede afirmarse que la reacción sea elemental.

En general, si x es el grado de avance de la reacción, las concentraciones de A y B al tiempo t serán:

$$c_A = c_A^0 - a.x \quad \text{y} \quad c_B = c_B^0 - b.x$$

Luego, $-dc_A/dt = a dx/dt$

La integración de esta ecuación puede realizarse considerando las siguientes situaciones relacionadas con el diseño de la experiencia:

a.- A partir de la mezcla de cantidades estequiométricas de A y B

Analicemos la estequiometría $A+2B \rightarrow \text{Productos}$. Por cada mol de A que reaccione deben reaccionar 2 moles de B. Si la concentración inicial de la especie A es c_A^0 , la cantidad estequiométrica de B debe ser $c_B^0 = 2c_A^0$. Si la estequiometría es $A+bB \rightarrow P$, la relación será $c_B^0 = bc_A^0$. Para la estequiometría general $aA+bB \rightarrow \text{Productos}$, se debe verificar que $c_A^0 = (a/b).c_B^0$ o $c_B^0 = (b/a)c_A^0$.

En este caso, por integración la ley es la que sigue:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{dc_A}{dt} = \frac{dx}{dt} = k(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx) = k(c_A^0 - ax) \left(\frac{b}{a} c_A^0 - bx \right) \quad (1.23)$$

$$v = \frac{dx}{dt} = k \frac{b}{a} (c_A^0 - ax)(c_A^0 - ax) = k \frac{b}{a} (c_A^0 - ax)^2 = k'(c_A^0 - ax)^2$$

Reordenando:

$$(1.24)$$

En la ecuación (1.24), $k' = k.(b/a)$. Luego, integrando esta ecuación se obtiene:

$$\frac{1}{(c_A^0 - ax)} = \frac{1}{c_A^0} + kt$$

que es idéntica a la ecuación (1.16) discutida previamente al analizar cinéticas de segundo orden sencillas y coincide con el CASO 1 ya estudiado para este tipo de reacciones.

b.- trabajando en exceso de un reactivo, por ejemplo $c_B^0 \gg c_A^0$. Luego:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{dc_A}{dt} = \frac{dx}{dt} = k(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx) \approx k''(c_A^0 - ax) \quad \text{con } k'' = k c_B^0 \quad (1.25)$$

Esta ley se ha llevado a condiciones de pseudoprimer orden y la solución es del tipo que se muestra en la ecuación (1.15), con la diferencia que ahora el tiempo medio dependerá de la concentración inicial de la especie en exceso (c_B^0 en este caso).

c.- trabajando en condiciones tales que $c_A^0 \neq (a/b) \cdot c_B^0$.

La ecuación: $v = -\frac{1}{a} \frac{dc_A}{dt} = \frac{dx}{dt} = k(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)$ se reordena separando variables:

$$\frac{dx}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)} = k dt$$

Luego debe integrarse por el método de fracciones simples, tal como se indica a continuación:

$$\frac{1}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)} = \frac{M}{(c_A^0 - ax)} + \frac{N}{(c_B^0 - bx)} = \frac{M(c_B^0 - bx) + N(c_A^0 - ax)}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)} = \frac{Mc_B^0 + Nc_A^0 - (M.b + N.a)x}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)}$$

Los coeficientes M y N se obtienen a partir de la condición del numerador en la ecuación previa:

$$Mc_B^0 + Nc_A^0 - (M.b + N.a)x = 1$$

Por lo tanto, como en el miembro de la izquierda no hay término en el grado de avance (x), se debe cumplir:

$$Mc_B^0 + Nc_A^0 = 1 \quad \text{y} \quad M.b + N.a = 0 \quad \Rightarrow \quad N = -\frac{b}{a}M \quad \text{y} \quad M = \frac{1}{c_B^0 - \frac{b}{a}c_A^0} = \frac{a}{ac_B^0 - bc_A^0} \quad \text{y} \quad N = -\frac{b}{ac_B^0 - bc_A^0}$$

La integral a resolver tiene la forma:

$$\int \frac{dx}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)} = M \int \frac{dx}{(c_A^0 - ax)} + N \int \frac{dx}{(c_B^0 - bx)} = -\frac{M}{a} \ln \frac{(c_A^0 - ax)}{(c_A^0)} - \frac{N}{b} \ln \frac{(c_B^0 - bx)}{(c_B^0)} = kt$$

Reemplazando M y N por sus expresiones, se obtiene:

$$\int \frac{dx}{(c_A^0 - ax)(c_B^0 - bx)} = \frac{1}{bc_A^0 - ac_B^0} \ln \frac{(c_A^0 - ax)}{c_A^0} - \frac{1}{bc_A^0 - ac_B^0} \ln \frac{(c_B^0 - bx)}{c_B^0} = kt$$

Finalmente:

$$\ln \frac{(c_A^0 - ax)}{(c_B^0 - bx)} = \ln \frac{c_A}{c_B} = \ln \frac{c_A^0}{c_B^0} + (bc_A^0 - ac_B^0)kt \quad (1.26)$$

Representado $\ln(c_A/c_B)$ en función del tiempo debe obtenerse una dependencia lineal, cuya pendiente contiene la constante de velocidad k .

Reacciones de orden cero y fraccionarios

Las reacciones de orden cero deben ser independientes de la concentración. En el caso de reacciones enzimáticas, a concentraciones iniciales del sustrato muy superiores a la constante de Michaelis-Menten, la cinética se vuelve de orden cero en esa especie, aunque tiene orden 1 respecto de la concentración total del enzima que es constante durante el proceso.

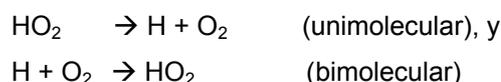
Tipos de reacciones: Reacciones simples y complejas.

Mecanismo de reacción

a. Reacciones simples (o elementales).

Las reacciones elementales ocurren en un único paso. Las etapas de una reacción química, que definirán el mecanismo de la misma, se plantearán sobre la base de reacciones simples.

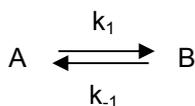
Ejemplos de reacciones consideradas simples son:



b. Reacciones complejas

Son aquellas que ocurren en más de una etapa elemental. En general, las reacciones complejas pueden agruparse en:

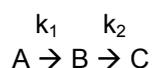
- **Reversibles**



Estas pueden ser de primer orden, segundo, etc.

- **Consecutivas**

En estas reacciones, se genera al menos un intermediario que no está presente ni al comienzo ni al final del proceso.



En este caso, la sustancia B es el intermediario de reacción, cuya naturaleza (caracterización e identificación) debe ser determinada con el fin de establecer que efectivamente existen

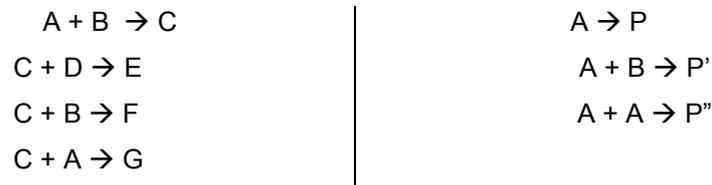
reacciones consecutivas. Las reacciones enzimáticas Michaelianas son un ejemplo de este tipo de reacciones (pueden verse en más detalle en el Capítulo 3 de este libro).

• **Paralelas**

En este grupo de reacciones, un reactivo puede reaccionar por dos vías independientes para generar distintos productos. Ejemplos genéricos de este tipo de reacciones se detallan a continuación



• **Concurrentes o competitivas**



Integración de reacciones complejas

No todos los sistemas admiten la integración de las ecuaciones diferenciales que surgen de un mecanismo de reacción. Cuando esto no es posible existen procedimientos numéricos que permiten resolver este problema.

En esta sección se tratarán algunos ejemplos de integración para los sistemas cinéticos presentados anteriormente.

• **Reversibles**

Atento a lo discutido previamente, considere el siguiente ejemplo



El perfil de concentración de una reacción reversible como la indicada, comparada con una reacción irreversible se presenta en la Figura 1.6 siguiente:

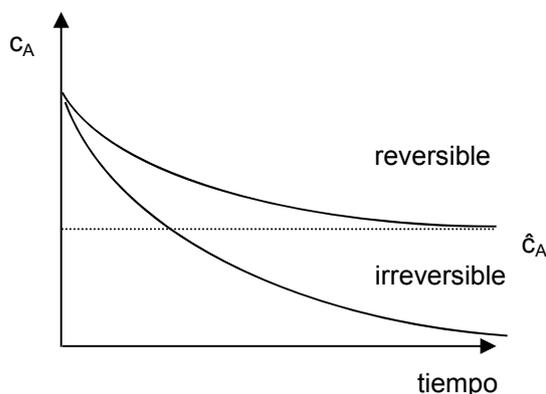


Fig. 1.6. Comparación de una reacción reversible con otra irreversible.

En el equilibrio, $dc_A/dt = 0$. Luego, $\hat{c}_A/\hat{c}_B = k_1/k_{-1} = K_e$, donde \hat{c}_B es la concentración de equilibrio de B. La integración de la ecuación de velocidad es posible, introduciendo en ella el balance de materia:

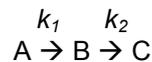
$$d(\xi/V)/dt = -d[A]/dt = d[B]/dt = k_1 \cdot [A] - k_{-1} \cdot [B] = k_1 \cdot [A] - k_{-1} \cdot ([A]_0 - [A])$$

Luego, en términos de las concentraciones de equilibrio, se obtiene

$$\ln(\hat{c}_B / (\hat{c}_B - c_B)) = (k_1 + k_{-1}) \cdot t = k_1 \cdot (1 + K_e) \cdot t$$

Obsérvese que la evaluación de los parámetros cinéticos de esta reacción se requiere de información termodinámica completa, incluyendo las medidas de los cambios de entalpía correspondientes como se discutirá más adelante al estudiar el efecto de la temperatura en la velocidad de los procesos.

• **Consecutivas**



Las ecuaciones de velocidad para cada especie involucrada en cada etapa pueden deducirse directamente, pues se trata de reacciones elementales:

$$\begin{aligned} d[A]/dt &= -k_1 \cdot [A] \\ d[B]/dt &= k_1 \cdot [A] - k_2 \cdot [B] \\ d[C]/dt &= k_2 \cdot [B] \end{aligned}$$

Vale la siguiente condición sobre la concentración analítica de la especie A: $c_A^0 = c_A + c_B + c_C$

Esta relación muestra que la tercera ecuación diferencial es suma algebraica de las dos primeras:

$$d[C]/dt = -d[A]/dt - d[B]/dt.$$

Esto implica que evaluando la evolución temporal de A y de B, permite el conocimiento de la evolución temporal de la tercera especie. La integración de la primera ecuación es directa:

$$c_A = c_A^0 e^{-k_1 t}$$

Si esta expresión se introduce en la segunda ecuación:

$$\frac{dc_B}{dt} = k_1 c_A^0 e^{-k_1 t} - k_2 c_B$$

Siempre debe trabajarse con una o varias condiciones de contorno. En este caso a $t=0$, $c_B^0 = 0$ y a $t \rightarrow \infty$, $c_B = 0$. La solución de esta ecuación diferencial conduce a la siguiente expresión para la evolución temporal de B:

$$c_B = \frac{k_1}{k_2 - k_1} c_A^0 (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

y para la concentración de C, se tendrá:

$$c_C = c_A^0 \left[1 + \frac{k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}}{k_1 - k_2} \right]$$

En la Figura 1.7 se muestra la evolución temporal de las concentraciones de las especies A, B y C en una cinética de reacciones consecutivas. Puede apreciarse que la concentración de A disminuye exponencialmente, el intermediario B, aumenta su concentración, pasa por un máximo para luego decaer, mientras que C se incrementa de manera regular hasta que su concentración final coincide con la inicial del reactivo A.

Existe para el intermediario un tiempo para el cual su concentración es máxima. Dicho tiempo puede obtenerse derivando la concentración de la especie B (c_B) respecto del tiempo, lo que conduce a la siguiente ecuación:

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{1}{k_2 - k_1} \ln \frac{k_2}{k_1}$$

Observe que la evolución temporal del intermediario depende de los valores de las constantes de velocidad k_1 y k_2 .

Hipótesis del estado estacionario. Hipótesis del preequilibrio

Un mecanismo es una hipótesis de trabajo. De esta hipótesis debe surgir la expresión de una ley de velocidad. La sola coincidencia entre el resultado de estas consideraciones con la ley experimental puede ser una buena coincidencia. Más aún, distintos mecanismos pueden conducir al mismo tipo de expresión que la ley experimental y esto no significa que todos son válidos.

La confirmación del mecanismo depende de la calidad de la información, pero sobre todo de la caracterización e identificación del o de los intermediarios de reacción.

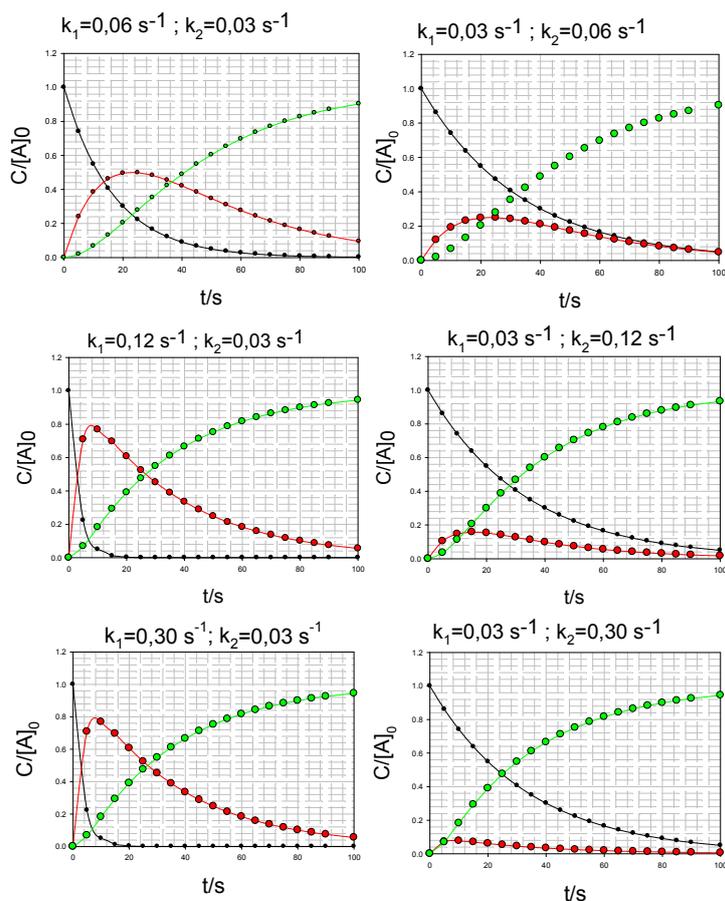


Fig. 1.7. Perfiles de concentración de reactivo (A), intermediario (B) y producto (C) para una reacción consecutiva.

- reactivo
- intermediario
- producto

Considere el mecanismo $A \rightarrow B \rightarrow C$. Puede ocurrir que el intermediario B sea muy reactivo, de manera que el mismo no se acumula en concentraciones considerables comparadas con A o con C. Si la velocidad a la que se forma B debe ser comparable a la que desaparece, entonces su concentración neta puede ser lo suficientemente pequeña y relativamente constante. Esta consideración es base para enunciar la **hipótesis del estado estacionario**.

Esta hipótesis establece que la velocidad de neta del o de los intermediarios de reacción es aproximadamente cero y por lo tanto la concentración estacionaria o en estado estacionario de B es prácticamente constante. Es importante tener presente que esta hipótesis no puede aplicarse a reactivos y productos de la reacción, pero puede aplicarse a todos los intermediarios reactivos que se postulan en el mecanismo.

Si se considera el mecanismo propuesto, entonces $dc_B/dt \approx 0$. La concentración estacionaria de este intermediario se indicará como $[B]_{ss}$ (**steady state approximation**). Luego:

$$\frac{dc_B}{dt} \approx 0 = v_1 - v_2 = k_1 c_A - k_2 [B]_{ss} \Rightarrow [B]_{ss} = \frac{k_1}{k_2} c_A$$

Introduciendo esta expresión en la velocidad del proceso:

$$-\frac{dc_A}{dt} = \frac{dc_C}{dt} = k_2[B]_{ss} = k_1c_A = k_1c_A^0 e^{-k_1 t}$$

De la solución exacta, puede obtenerse la concentración estacionaria de B si se supone que $k_2 \gg k_1$ (en general, esta condición se cumple si $k_2/k_1 \geq 10$, como puede inducirse de la Figura 1.7 para el ejemplo donde $k_1=0,03 \text{ s}^{-1}$ y $k_2=0.03 \text{ s}^{-1}$).

Si el mecanismo involucra una etapa reversible, como es el caso de las reacciones y el equilibrio se alcanza en condiciones que B se descompone para formar A con mayor velocidad que la que conduce a C (por ser este ejemplo una cinética de primer orden en cada etapa entonces debe esperarse que $k_{-1} > k_2$, si no fuese así, conviene hablar de velocidades, luego $v_{-1} > v_2$).

En estas condiciones, la velocidad de formación de C, que servirá de base para expresar la velocidad del proceso depende de la concentración de equilibrio de B durante la reacción. Esta consideración es base para la **hipótesis del preequilibrio** (a veces llamada del equilibrio rápido, en el sentido que este se establece en una escala de tiempo menor que la requerida para que B se descomponga en productos). Luego, se puede deducir la ley de velocidad.

En estas condiciones, la constante de equilibrio K_e se expresa como

$$K_e = \frac{c_B}{c_A} \Rightarrow c_B = K_e c_A$$

y la ley de velocidad:

$$\frac{dc_C}{dt} = k_2 c_B = k_2 K_e c_A = k' c_A \quad \text{con } k' = k_2 \cdot K_e$$

La hipótesis del estado estacionario puede aplicarse a este sistema. Ahora, la concentración estacionaria de B se expresa como:

$$[B]_{ss} = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} c_A = \frac{k_1}{k_{-1} + k_2} c_A^0 e^{-k_1 t}$$

y la velocidad:

$$\frac{dc_C}{dt} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} c_A^0 e^{-k_1 t} = k'' c_A \quad \text{con } k'' = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}$$

Si $k_{-1} \gg k_2$, la concentración estacionaria y la ley se reducen a la discutida en la hipótesis de preequilibrio.

Por el contrario si $k_2 \gg k_{-1}$, entonces $d[C]/dt = -d[A]/dt = k_1 \cdot [A]$. Esta consideración permite plantear que la velocidad de formación B es la etapa determinante del proceso. El orden de la reacción está gobernado por esta etapa únicamente. En este caso el orden es 1. Sin embargo,

en casos más generales, dependiendo de las condiciones experimentales, puede modificarse cuál es la etapa determinante o lenta de la reacción y con ello modificar el orden de la reacción.

Efecto de la temperatura sobre la velocidad de las reacciones químicas. Ecuación de Arrhenius

La temperatura afecta de manera significativa a la mayoría de las reacciones químicas. En general es posible observar comportamientos que dependen del tipo de sistema particular que se estudie. En la Figura 1,8 se esquematizan distintos casos.

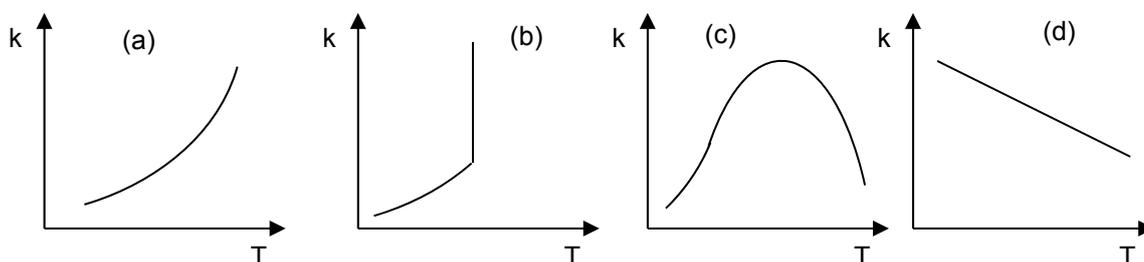


Fig. 1.8. Diferentes dependencias de la constante específica de velocidad con la temperatura.

En general, estos ejemplos se clasifican según el tipo de ley empírica que describe el comportamiento de la constante de velocidad (k) con la temperatura o con el tipo de cinética a la que estas constantes están asociadas. A continuación se describen los diferentes casos de la Figura 1.8:

CASO a. En este tipo de comportamiento, el crecimiento de la constante es de carácter exponencial. La ley empírica que lo describe es conocida como *ecuación de Arrhenius*

$$\frac{\partial \ln k}{\partial T} = \frac{E_a}{RT^2} \quad (1.27)$$

En esta ecuación, E_a es la energía de activación. Esta es la energía mínima promedio que deben alcanzar los reactivos para convertirse en productos. Si E_a es independiente de la temperatura, su integración conduce a:

$$\ln k = C - \frac{E_a}{RT} \Rightarrow k = A e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (1.28)$$

La ecuación anterior se aplica a intervalos no muy amplios de temperatura dado que en general E_a depende de la temperatura. En muchos sistemas la dependencia de la constante de velocidad con la temperatura puede expresarse como:

$$k = B T^n e^{-\frac{E_a}{RT}} \quad \text{con } n \text{ entero o fraccionario} \quad (1.29)$$

En general existe una energía E_0 característica de la naturaleza de las moléculas por encima de la cual habrá moléculas con chances para descomponerse. En esta situación:

$$\frac{\partial \ln k}{\partial T} = \frac{E_0}{RT^2} \quad (1.30)$$

Si la ecuación (1.28) describe la constante de velocidad de un proceso global, es posible hallar una relación entre E_0 y E_a en dicha ecuación. Si se deriva la forma logarítmica de la ecuación (1.29) respecto de T , se obtiene:

$$\ln k = \ln B + n \ln T - \frac{E_a}{RT} \Rightarrow \frac{\partial \ln k}{\partial T} = \frac{n}{T} + \frac{E_a}{RT^2} = \frac{E_a + nRT}{RT^2} \quad (1.31)$$

Las ecuaciones (1.30) y (1.31) pueden compararse en la forma de una ecuación diferencial, y esta comparación conduce a la relación buscada entre energía crítica y la energía de activación. Esta comparación conduce a $E_0 - E_a = n.RT$. La importancia de esta relación radica en que pone en evidencia que la energía de activación experimental debe tener una suave dependencia con la temperatura.

Si en el intervalo de trabajo se observa que es aplicable la ecuación (1.28), representado el $\ln k$ versus $1/T$ debe obtenerse una dependencia lineal de cuya pendiente puede evaluarse la energía de activación. Sin embargo existen situaciones donde esto no se verifica. En la Figura 1.9a se presenta una dependencia típica de Arrhenius. La Figura 1.9b muestra un comportamiento que aparentemente no cumple aparentemente con una dependencia del tipo Arrhenius. Estas “desviaciones” son características de procesos en los que están presentes reacciones competitivas con energías de activación diferentes (al menos dos en esta representación), o transiciones de reacciones homogéneas a heterogéneas.

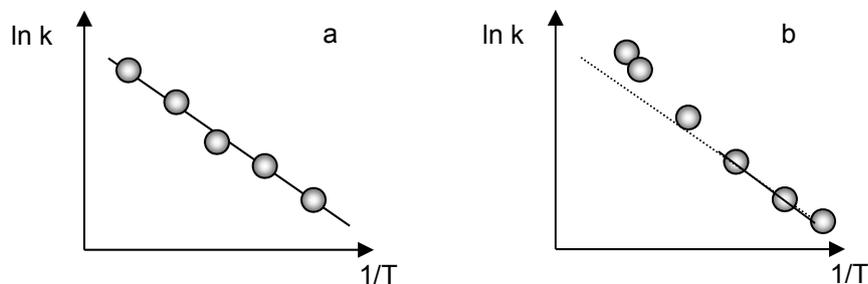


Fig. 1.9. Diferentes dependencias del $\ln k$ en función de la inversa de la temperatura.

CASO b. Son típicas en explosiones.

CASO c. Se presentan en reacciones enzimáticas, hidrogenaciones catalíticas, etc.

CASO d. Se presentan en reacciones termoleculares, por ejemplo $2NO + O_2$, y en estos casos las energías de activación son pequeñas o negativas.

Energía de activación de reacciones reversibles y complejas. Concepto de coordenada de reacción

Para cualquier reacción, es posible analizar qué se entiende por energía de activación sobre un diagrama cualitativo de energía versus la coordenada de reacción. A medida que la reacción progresa, se producen cambios energéticos como consecuencia de modificaciones en las coordenadas de los núcleos dentro de una molécula de reactivo, y en los núcleos de la molécula con la que esta entra en reacción. Estos cambios energéticos implican variaciones en la energía potencial de las partículas durante el curso de la reacción.

Las variaciones en la configuración geométrica de las partículas implican modificaciones tanto en distancias internucleares como en los ángulos de enlace.

Para representar las variaciones en la energía que experimentan las partículas que reaccionan en función de los cambios de estas coordenadas, se requiere trabajar en un espacio de varias dimensiones.

Sin embargo, conviene muchas veces introducir un diagrama simplificado en el los cambios energéticos o de energía potencial se representan en función de lo que se designa *coordenada de reacción*. En la mayoría de los sistemas, esta coordenada es en realidad una coordenada muy compleja, y contiene tanto cambios de distancias como ángulos de enlace en el proceso que lleva desde la configuración de reactivos a la de productos.

En la Figura 1.10 se esquematiza *de modo somero* un cambio que tiene lugar en un proceso elemental (reacción simple, en un único paso).

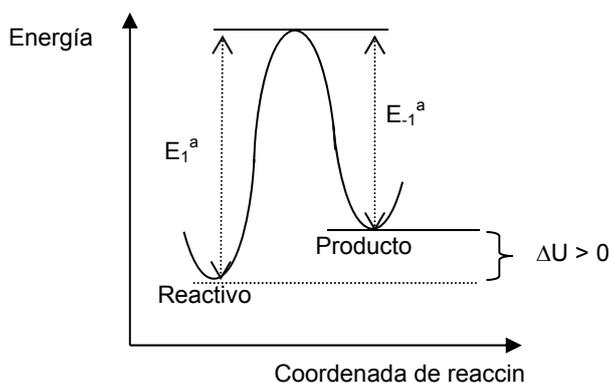


Fig. 1.10. Variaciones de energía de las moléculas a lo largo de la coordenada de reacción.

El máximo que se esquematiza en la Figura 1.10 corresponde a una situación donde los reactivos adquieren una configuración (**no es un intermediario**) que tiene la energía mínima requerida para que se produzca la reacción. Esta energía es la que se asocia con la energía de activación para la reacción directa (E_1^a), mientras que E_{-1}^a corresponde a la energía de activación de la reacción opuesta. **La diferencia de energía entre estas energías es el cambio de energía interna que tiene lugar en el proceso (ΔU):**

Reactivo(s) → Producto(s)

Para una reacción reversible de primer orden, $K_e = k_1/k_{-1}$. Si se toma el logaritmo y se deriva respecto de la temperatura, se obtiene

$$\ln K_e = \ln k_1 - \ln k_{-1} \Rightarrow \frac{\partial \ln K_e}{\partial T} = \frac{\partial \ln k_1}{\partial T} - \frac{\partial \ln k_{-1}}{\partial T} \quad (1.32)$$

Recurriendo a las ecuaciones de van't Hoff por un lado ($\partial \ln K_e / \partial T = \Delta U / RT^2$) y de Arrhenius ($\partial \ln k_i / \partial T = E_i^a / RT^2$) por el otro, se obtiene:

$$\Delta U = E_1^a - E_2^a \quad (1.33)$$

La diferencia de energías de activación mide el cambio de energía interna de productos y reactivos tal como se esquematiza en la Figura 1.10.

En la Figura 1.11 se muestran sobre una ley general de velocidad de reacción los diferentes términos de la misma y el significado físico de los mismos.

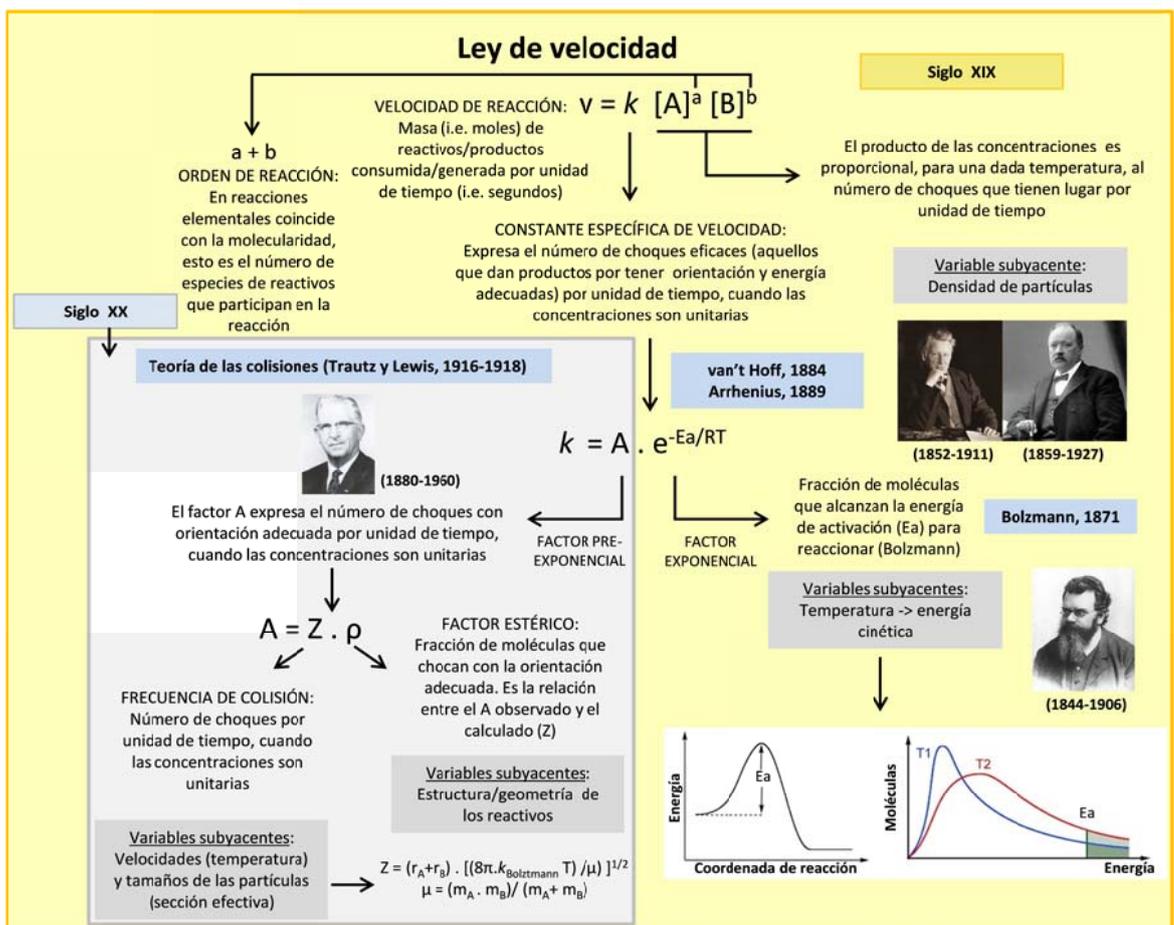


Fig 1.11. Ley de velocidad, sus términos y significado.

Catálisis química. Conceptos generales.

Catalizadores biológicos

Los procesos catalíticos, mediados por **catalizadores**, proveen vías alternativas en una reacción química y aumentan su velocidad. Dicho efecto tiene lugar porque en el nuevo camino de reacción la energía de activación (de la etapa limitante) es más baja que la del proceso no catalizado (Fig. 1.12).

El catalizador estabiliza el estado de transición más que a los propios reactivos. La denominación de procesos catalizados fue acuñada por primera vez J. J. Berzelius (1779-1848) en el siglo XIX. El catalizador, no se consume ni afecta las características termodinámicas del proceso global (calor puesto en juego, trabajo asociado al mismo, funciones de estado, rendimiento-equilibrio químico). Cuando una sustancia incrementa la actividad del catalizador se denomina **promotor**; a diferencia de otras sustancias que la inhiben, en cuyo caso, si la interacción es irreversible, se denominan **venenos**.

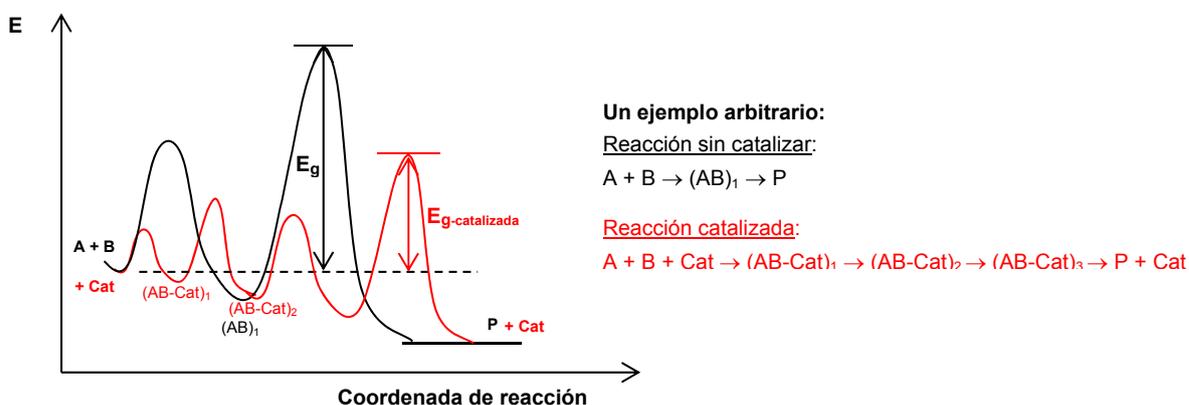


Fig 1.12. Perfiles de energía a lo largo de la coordenada de reacción para una reacción genérica arbitraria no catalizada (curva y notas en **negro**) y para la misma reacción catalizada (curva y notas en **rojo**). En el ejemplo las reacciones transcurren con uno y tres intermediario de reacción, respectivamente. Se observa que el proceso catalizado tiene lugar por un camino diferente y con menor energía de activación.

En los sistemas biológicos los procesos catalíticos centrales tienen lugar tanto en **fase homogénea** (reactivos y catalizador en la misma fase) como **heterogénea** (con participación, por ejemplo, de componentes de membrana); y son mediados por **enzimas**, componentes de naturaleza proteica que se analizan desde diferentes ángulos en el presente libro; y también por **ribozimas** en las que el elemento catalítico es un ARN. Para cualquier catalizador se denomina sitio activo a la disposición de átomos, o grupos de átomos, en el catalizador donde se llevará a cabo la transformación catalítica.

En los sistemas biológicos cuando existen compuestos que disminuyen la actividad catalítica de las enzimas, se los suele denominar **inhibidores** (en general cuando el complejo con el catalizador es completamente inactivo, y donde la unión puede ser reversible o irreversible), o **moduladores negativos** (cuando el complejo con el catalizador disminuye pero no anula la actividad catalítica). Existen asimismo compuestos que son promotores de la

actividad catalítica, y en ese caso se los denomina **moduladores positivos**. Véanse los Capítulos 4 y 7 de este libro. Esta característica de las enzimas como catalizadores biológicos las hace particularmente interesantes dado que la capacidad catalítica del sistema puede ser modificada no sólo aumentando la cantidad de catalizador, sino modificando su actividad catalítica específica (en más o en menos). Tal característica es importante dado que: a) la célula requiere en muchos casos responder de modo inmediato a necesidades metabólicas que no pueden condicionarse a la síntesis *de novo* de moléculas del catalizador, o a la destrucción de las mismas; y b) los catalizadores funcionan como sensores que al percibir la composición del medio celular acomodan su actividad específica (concertadamente con el resto de los catalizadores) de modo de conducir a la célula hacia respuestas que han sido moldeadas a lo largo de todo el proceso evolutivo. Cabe destacar, de todos modos, que no todos los catalizadores biológicos responden al efecto de compuestos moduladores. En los capítulos 3, 4, 5, 6 y 7 de este libro pueden consultarse las características cinéticas más representativas de las reacciones catalizadas por diferentes clases de enzimas, incluyendo las denominadas enzimas Michaelianas (cuya capacidad catalítica no es afectada por moduladores) y las que presentan efectos cooperativos y alostéricos (cuya actividad catalítica es modulada).

Problemas

Problema 1

a) En *Escherichia coli* muchas proteínas están presentes en relación de dos moléculas por célula. ¿Cuál es la concentración Molar de estas proteínas? (Asuma que una célula de *E. coli* es un cilindro de 2 μm de longitud por un 1 μm de diámetro). Por otro lado ¿cuántas moléculas de glucosa contiene esta célula si la concentración interna es 1 mM?

b). Bajo condiciones óptimas para el crecimiento, una célula de *E. coli* se divide cada 20 minutos, aproximadamente. Si ninguna célula se muriera en estas condiciones ¿cuánto tiempo le tomaría a una célula de *E. coli* en un frasco de cultivo de 10 litros llegar a una densidad de células máxima de 10^{10} células por ml (cultivo saturado)?

c). El ADN del cromosoma de *E. coli* mide 1.6 mm de longitud cuando está extendido y 20 Å de diámetro. ¿Qué fracción de una célula de *E. coli* ocupa este DNA?

Una célula humana tiene unas 600 veces más de ADN que una célula de *E. coli*. Si asume una célula de tipo esférica como algunas de la sangre, con un diámetro de 20 μm ¿Qué fracción de la célula humana ocupa su ADN?

Problema 2

Una proteína represora interactúa con ADN de doble hebra a través de dos sitios idénticos.

a) qué tipos de interacciones predominan en las interacciones ADN-proteína?

b) Si la proteína se corta de modo de separar los dos dominios de unión sin afectar la interacción de cada uno de ellos con el ADN, discuta en términos de entropía, entalpía y energía libre como se verá afectada la unión entre las macromoléculas.

c) Discuta en los mismos términos cómo se afectará la unión ADN-proteína en el caso que uno de los sitios del DNA sea eliminado por un cambio de secuencia?

Problema 3

Considere el equilibrio entre una proteína dimérica y sus dos subunidades hidrofóbicas (considerar $\Delta H \ll T \cdot \Delta S$)



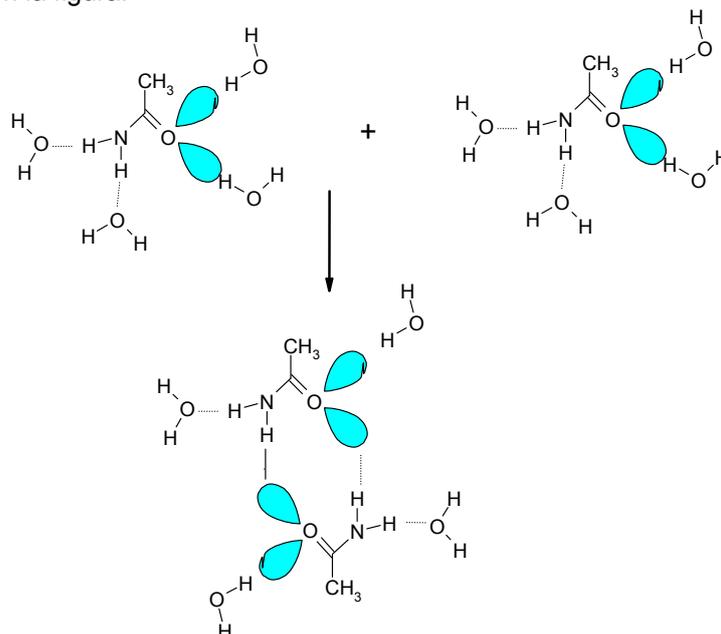
El cambio de entropía ΔS para la reacción de asociación varía con la temperatura de la siguiente forma:

Temperatura (°C)	ΔS (kJ/mol °C)
0	0,041
25	0,043
37	0,045

¿Cuál será el efecto de la temperatura sobre el estado de asociación de esta proteína? ¿Por qué existe aumento de entropía a pesar de que existe una dimerización?

Problema 4

La N-metil acetamida (NMA) se dimeriza en solución formando dos puentes de hidrógeno como se muestra en la figura:



Klotz y Franzen estudiaron la capacidad de formación del dímero en dos solventes distintos: agua y tetracloruro de carbono. Ellos obtuvieron los siguientes datos para la reacción de dimerización:

Solvente	ΔH° (kJ/mol)	ΔS° (J/mol K $^\circ$)	ΔG° (kJ/mol)
Cl ₄ C	-17	-45	-3.8
H ₂ O	0.0	-41	12.8

- ¿Es favorable la formación del dímero en ambos solventes?
- Comente la diferencia de ΔH° en ambos solventes.

Problema 5

En el metabolismo celular el oxalacetato se forma por la oxidación del malato en la reacción



¿Cómo puede explicar el hecho de que, en la célula, la reacción proceda en la dirección de la producción de oxalacetato?

Problema 6

El estudio *in vivo* en condiciones definidas de una reacción celular termodinámicamente reversible mostró que la concentración de los reactivos y productos es constante. ¿Ud esperaría que la concentración de los metabolitos implicados sea la concentración de equilibrio? ¿Qué importancia tiene su respuesta anterior para la ruta metabólica desde un punto de vista cinético?

Bibliografía

- Atkins, P. W. (2008) *Química Física* (octava edición). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Mahner, M. y Bunge, M. (2000) "El espacio y el tiempo no son objetos que existen por sí mismos (o recipientes de cosas.) En lugar de esto, el espaciotiempo es una red de relaciones entre distintas cosas cambiantes. En resumen, sin cosas distintas ni cambiantes no hay espaciotiempo". p. 39. En *Fundamentos de biofilosofía*. México: Siglo XXI Editores.
- Castellan, G. W. (1987) *Fisicoquímica* (segunda edición en español de la tercera edición en inglés). México: Addison Wesley Longman de México.
- Dickerson, R. E., Gray, H. B., Darensburg, M. Y., Darensburg, D. J. (1999) *Principios de Química* (sexta edición). Barcelona: Editorial Reverté.
- Engel, T., Reid, P. (2006) *Química Física* Addison-Wesley.

- Hawking, S. W. (1989) *Historia del tiempo. Del Big Bang a los agujeros negros*. Barcelona: Crítica.
- Laidler, K. (1987) *Chemical Kinetics*. Harper Collins Publisher.
- Levine, I. N. (2004) *Fisicoquímica*, Volumen 2. 5ta. Ed. Madrid: McGraw-Hill.
- Prigogine, I. (2005) *El Nacimiento del Tiempo*. Barcelona: Tusquets.
- Silbey, R. J. , Alberty, R., Bawendi, M. G. (2004) *Physical Chemistry*, 4th Edition.
- Van't Hoff, J. H. (1884) *Études de Dynamique chimique* (Estudios de dinámica química).
- Waage, P. y Gulberg, C. M. (1864) *Forhøndsinger: Videnskabs.Selskabet i Christiania (Studies concerning affinity)*. Pag 35.

Los autores

Coordinador

Aníbal Lodeiro

Es Ingeniero Agrónomo de la Universidad de Buenos Aires, Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata e Investigador Independiente de CONICET. Trabaja en microbiología y biología molecular de las interacciones planta-microrganismo, específicamente en la movilidad de bacterias en suelos. Es Profesor Adjunto del Área de Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha dirigido numerosas tesis doctorales y publicado gran cantidad de artículos especializados, capítulos de libros y una patente. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido numerosos subsidios para investigación, nacionales e internacionales.

Autores

Alberto Capparelli

Es Licenciado en Química y Doctor en Química de la Universidad Nacional de La Plata e Investigador Principal del CONICET. Trabaja en cinética química y Fotoquímica en el INIFTA (CONICET-UNLP). Es Profesor Emérito de la Cátedra de Fisicoquímica del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha dirigido numerosas tesis doctorales y publicado gran cantidad de artículos especializados y libros. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido numerosos subsidios para investigación, nacionales e internacionales.

Antonio Lagares

Es Bioquímico y Doctor en Bioquímica de la Universidad Nacional de La Plata e Investigador Principal del CONICET. Trabaja en biología molecular de las interacciones planta-bacteria, también en la genómica funcional de bacterias y en el estudio metagenómico de plásmidos bacterianos en el IBBM (CONICET-UNLP). Es Profesor Titular del Área de Biotecnología y

Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha dirigido numerosas tesis doctorales y publicado gran cantidad de artículos especializados y capítulos de libros. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido numerosos subsidios para investigación, nacionales e internacionales. Ha colaborado en el establecimiento de equipamientos de alta tecnología para estudios bioquímicos y moleculares.

Gustavo Parisi

Es Bioquímico y Doctor en Bioquímica de la Universidad Nacional de La Plata e Investigador Independiente de CONICET. Trabaja en Bioinformática, específicamente en el desarrollo de herramientas computacionales para el estudio de la evolución y estructura de proteínas. Es Profesor Titular de Bioquímica en el Departamento de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Quilmes y Profesor Adjunto en el Área de Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de La Plata donde dicta Bioinformática. Actualmente dirige el Programa Prioritario de Investigación denominado “Simulación de procesos moleculares de relevancia fisicoquímica y biológica” con sede en la UNQ. Ha dirigido numerosas tesis doctorales y publicado gran cantidad de artículos especializados y capítulos de libros. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido numerosos subsidios para investigación, nacionales e internacionales.

Daniela Hozbor

Es Bioquímica y Doctora en Bioquímica de la Universidad Nacional de La Plata e Investigadora Principal del CONICET. Trabaja en bioquímica y biología molecular vacunas bacterianas, más específicamente las dirigidas contra pertussis en el IBBM (CONICET-UNLP). Es Profesora Titular del Área de Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha trabajado en el establecimiento a nivel nacional de una red de diagnóstico laboratorial para pertussis. Ha dirigido numerosas tesis doctorales, publicado gran cantidad de artículos especializados, capítulos de libros y patentes, y es editora académica de una revista internacional. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido numerosos subsidios para investigación, nacionales e internacionales. Ha colaborado en el establecimiento de plataformas tecnológicas con equipamiento de última generación para estudios bioquímicos y moleculares.

Augusto Melgarejo

Es Licenciado en Física y Doctor en Física de la Universidad Nacional de La Plata.. Trabaja en sistemas confinados y problemas fuera del equilibrio, específicamente en relación con las redes metabólicas y la bioenergética bacteriana en el Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad de Ingeniería de la UNLP. Es Profesor Adjunto con Dedicación Exclusiva en la

asignatura Matemática A (Cálculo Diferencial en una y varias variables) de la Facultad de Ingeniería de la UNLP. Ha publicado gran cantidad de artículos especializados y capítulos de libros. Asimismo, ha establecido numerosas colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido subsidios para investigación.

Daniela Bottero

Es Bioquímica y Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata e Investigadora Adjunta del CONICET. Trabaja en bioquímica y biología molecular vacunas bacterianas, más específicamente las dirigidas contra pertussis en el IBBM (CONICET-UNLP). Es Profesora Adjunta del Área de Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha sido Bioquímica Residente en hospitales de La Plata. Ha publicado gran cantidad de artículos especializados y capítulos de libros. Asimismo, ha establecido colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido subsidios para investigación.

Mauricio Lozano

Es Bioquímico y Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata e Investigador Asistente del CONICET. Trabaja en estudios moleculares de las interacciones planta-microorganismo, específicamente en la biología molecular de la interacción simbiótica fijadora de nitrógeno entre rizobios y leguminosas. Es Jefe de Trabajos Prácticos del Área de Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Ha publicado gran cantidad de artículos especializados y capítulos de libros. Asimismo, ha establecido colaboraciones con colegas del país y del exterior y ha recibido subsidios para investigación.

Catálisis enzimática : fundamentos químicos de la vida / Alberto Capparelli ... [et al.] ; coordinación general de Aníbal Lodeiro. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2016.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-34-1382-1

1. Cinética Química. 2. Catálisis. I. Capparelli, Alberto II. Lodeiro, Aníbal, coord.
CDD 541.395

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2017
ISBN 978-950-34-1382-1
© 2017 - Edulp

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA