



La publicación del artículo de Michaelis y Menten: Un hito en la historia de la Bioquímica

Reinier Gesto Borroto*

Lab. de Biofísica y Biología Molecular, Depto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Mabel Peña Marey*

Departamento de Ingeniería Celular y Biotecnología, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Raúl Arredondo Peter**

Lab. de Biofísica y Biología Molecular, Depto. de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

*Estudiante del Posgrado en Ciencias (Área terminal en Biología Celular y Molecular) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

**Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

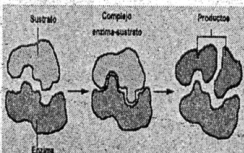


1. Fotos de Leonor Michaelis (1875-1949) (lado izquierdo) y Maud L. Menten (1879-1960) (lado derecho).

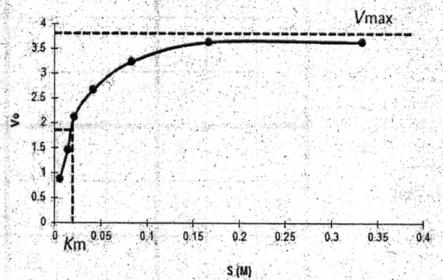
Las reacciones químicas. Los catalizadores aceleran las reacciones químicas en que participan por varios órdenes de magnitud, haciéndolas en ocasiones millones de veces más rápidas. Sin la participación de catalizadores, algunas reacciones químicas serían muy lentas, lo cual, en el caso de las células, sería desfavorable para los procesos metabólicos y podría ser fatal para la vida. Las enzimas tienen una región conocida como *sitio activo* a la que se unen moléculas denominadas *sustrato* (abreviado como S) formando *complejos enzima-sustrato* (abreviado como ES). Una vez que S se une al sitio activo de E, es transformado químicamente en productos, (que abreviamos como P) (ver la figura 2). La unión de S a E es muy específica ya que las estructuras del sitio activo de la E y del S son complementarias, a manera de un molde en el cual se puede acomodar un objeto con la forma complementaria pero no objetos con otras formas. Hasta hace unas décadas, la interacción entre la E y el S se solía representar como una llave que es complementaria a una cerradura; la llave correspondería a S y la cerradura al sitio activo de E. Otra característica importante de una enzima es que se regenera después de transformar a S en P. Por consiguiente E puede continuar uniéndose a otras S para convertirlas en P mientras queden S disponibles. Durante la transformación de S en P la *afinidad* de la E por el S y la *eficiencia* de la E para transformar al S en P desempeñan un papel muy importante. Algunas enzimas tienen una afinidad baja por S aunque son muy eficientes al transformarlo en P, o tienen una afinidad alta por S pero son poco eficientes para transformarlo en P; la situación ideal es aquella en que la enzima tiene una afinidad alta por el sustrato y una gran eficiencia para convertirlo en productos. Así, la *actividad catalítica* resulta de una combinación de ambos parámetros. Por lo tanto, como podrá darse cuenta el lector, cuantificar estos parámetros es muy importante para caracterizar la actividad de una enzima y así determinar su *cinética enzimática* para entender su papel en el metabolismo celular y cómo su actividad puede ser re-

gulada por otras sustancias.

Antes de la publicación del artículo de Michaelis y Menten no existía procedimiento matemático alguno que permitiera cuantificar los parámetros anteriores. En 1903 Víctor Henry notó que era necesario formar el complejo ES para que actuara una enzima. A partir de esta propuesta, Michaelis y Menten desarrollaron un procedimiento matemático para caracterizar la cinética de una enzima. Postularon que E se combina reversiblemente con S para formar el complejo ES, el cual posteriormente da lugar a la E libre y a P (ver la figura 2). Michaelis y Menten realizaron experimentos con la *sacarasa*, que es la enzima que transforma a la *sacarosa* (S) (azúcar común) en *glucosa* y *fructosa* (P). Aprovecharon la actividad óptica de la *sacarosa*, es decir, su propiedad de rotar la dirección en que oscila el campo electromagnético que conforma la luz polarizada, para cuantificar la velocidad de la reacción, ya que a medida que se consume S y se forma P, el ángulo de rotación disminuye. Esto fue empleado por Michaelis y Menten para medir la velocidad de reacción de la *sacarasa*. En la figura 3 se muestra la gráfica de la actividad de la *sacarasa*. Analizando estos resultados, Michaelis y Menten establecieron los parámetros que se emplean hasta nuestros días en los estudios de cinética enzimática, los cuales son: la *velocidad máxima* V_{max} de la reacción y la *constante* K_m de Michaelis-Menten. La velocidad V_0 de la reacción se define como el número de moléculas de S que se convierten en P por unidad de tiempo. Conforme aumenta la concentración de S, aumenta el número de moléculas de la E uni-



2. Representación esquemática de la interacción de una enzima y un sustrato y la generación de los productos de la reacción. El sitio activo de la enzima corresponde al lugar en donde se acomoda el sustrato y se transforma en productos.



3. Actividad de la enzima *sacarasa* al transformar a la *sacarosa* en *glucosa* y *fructosa*. Los valores de la gráfica son los reportados originalmente por Michaelis y Menten en su artículo (ver la referencia 1). La ordenada (eje vertical) corresponde a la velocidad V_0 medida a través de la rotación de la polarización de la luz. La abscisa (eje horizontal) corresponde a la concentración S del sustrato (*sacarosa*) en unidades de molaridad (M). La línea horizontal a trazos en la parte superior de la gráfica corresponde al valor máximo V_{max} de la velocidad. La línea vertical a trazos corresponde a la concentración K_m para la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima. A partir de esta gráfica el valor de V_{max} y el valor de K_m de la *sacarasa* hacia la *sacarosa* es 3.7 y 0.017 M, respectivamente.

das al S y V_0 se aproxima asintóticamente a su valor máximo V_{max} correspondiente a la saturación, cuando todas las E estarían unidas a S. La constante K_m es el valor de la concentración de S para el cual la velocidad V_0 alcanza un valor igual a la mitad de su valor máximo V_{max} (ver la figura 3). En este momento el lector se preguntará: ¿cuál es el significado de V_{max} y K_m en la actividad de una enzima? El lector podrá convencerse de que mientras más rápido se produzca P a partir del complejo ES, mayor sería la velocidad V_{max} alcanzable por la reacción, mientras que mientras más rápido se forme el complejo ES, se requeriría una concentración menor de S para acercarnos a la saturación. Por lo tanto, K_m caracteriza la afinidad de E por S y V_{max} la eficiencia de E para transformar S en P. Como V_{max} aumentaría naturalmente de tener mayor cantidad de catalizador, la eficiencia intrínseca se caracteriza por la *constante catalítica* K_{cat} , la cual se obtiene del cociente de V_{max} dividida entre la concentración de E. De esta manera, el artículo de Michaelis y Menten abrió las puertas a la cuantificación de los parámetros esenciales para caracterizar la actividad de las enzimas: la afinidad de E por S y su eficiencia para transformar S en P. Ese artículo dio así lugar al nacimiento de la rama de la Bioquímica conocida como *Enzimología*.

Finalmente, tal vez el lector se pregunte: ¿cuál es el interés por estudiar a las enzimas mediante la cinética enzimática? Las enzimas intervienen y son absolutamente esenciales en la regulación de todas las funciones de los seres vivos. Por ejemplo, actúan durante la coagulación de la sangre, en la respuesta del sistema inmunológico y para digerir a los alimentos. Cualquier falla en el funcionamiento de alguna enzima conduce al desarrollo de una enfermedad. Tal es el caso de la *fenilcetonuria*, enfermedad debi-

da al cambio de un aminoácido en la enzima *fenilalanina hidroxilasa*, el cual la inactiva, produciéndose una acumulación del aminoácido *fenilalanina*, lo cual da lugar a un retardo mental. Las enzimas tienen además aplicaciones amplias en diferentes sectores. Por ejemplo, en el área biotecnológica se emplean para producir medicamentos, en la industria alimentaria participan en procesos para elaborar productos de elevado consumo como quesos, cerveza y vino. También se emplean para producir detergentes y para degradar los colores de telas como la mezcilla. La comprensión detallada de las enzimas que participan en estos y en muchos otros procesos depende en gran medida del conocimiento de sus características cinéticas, incluyendo su afinidad y eficiencia. Esto es posible gracias a los estudios publicados por Michaelis y Menten hace un siglo, los cuales conservan una gran vigencia en nuestros días. Los autores de este artículo recomiendan a los lectores interesados en profundizar en el conocimiento de las enzimas y la cinética enzimática consultar los capítulos correspondientes a estos temas en libros de texto de Bioquímica, como son los que se citan en las referencias 2 y 3.

Referencias.

- [1] Leonor Michaelis y Maud L. Menten. (1913). Die Kinetik der invertinwirkung. *Biochem. Z.* Vol. 49, págs. 333-369.
- [2] Lehninger AL, Nelson DL y Cox MM (1993). *Principles of Biochemistry*. Worth Pub, NY, USA.
- [3] Stryer, L. (1995). *Biochemistry*. Freeman & Co., San Francisco, USA.

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx