

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

DEPARTAMENTO DE FÍSICA



Interacciones específicas en biología

Presenta:

Gloria Selene Vázquez Rodríguez

Hermosillo, Sonora

Agosto de 2013

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Dedicatoria

*“A todos aquellos que me abrieron
los ojos para que pudiera
encontrar mi camino”*

Índice general

1. PROTEÍNAS	9
1.1. Aminoácidos	9
1.1.1. Clasificación de los aminoácidos	10
1.1.2. Propiedades ácido-base de los aminoácidos	13
1.2. Proteínas	14
1.2.1. Constitución química	15
1.2.2. Funciones	15
1.2.3. Estructura	16
1.3. Algunos ejemplos de moléculas que intervienen en interacciones es- pecíficas.	23
1.3.1. Anticuerpos	23
1.3.2. Adenosina	23
1.3.3. Acetilcolina	24
2. INTERACCIONES DÉBILES	27
2.1. Importancia de los enlaces covalentes y no covalentes	28
2.2. Interacciones débiles	29
2.2.1. Electrostáticas (Enlaces iónicos)	32
2.2.2. Puente de Hidrógeno	35
2.2.3. Fuerzas de Van der Waals	36
2.2.4. Interacciones Hidrofóbicas (Efecto Hidrófobo)	42
3. INTERACCIONES ESPECÍFICAS	45
3.1. Definición de interacción específica	45

3.2.	Algunas características de las interacciones específicas	47
3.3.	Medición experimental de interacciones específicas	48
3.3.1.	Microscopia de Fuerza Atómica	49
3.3.2.	Pinzas Ópticas	50
3.3.3.	Resonancia del plasmón de superficie	52
3.4.	Estudio teórico de las interacciones específicas	54
4.	EJEMPLOS DE INTERACCIONES ESPECÍFICAS	57
4.1.	Enfermedad Celiaca	57
4.1.1.	Patología	58
4.2.	El efecto de la cafeína en nuestro sistema nervioso.	59
4.2.1.	Fenomenología de la cafeína con la adenosina	60
4.3.	El veneno de la mamba verde	61
4.4.	Reconocimiento de patógenos por nuestro sistema inmunológico	62
4.4.1.	Interacción antígeno-anticuerpo	62
4.4.2.	Importancia de la interacción antígeno-anticuerpo	64
4.4.3.	Anticuerpos monoclonales	65
4.5.	Otros ejemplos de interacciones específicas	66
4.5.1.	Proteína gp120 del virus VIH y receptor humano CD4.	66
4.5.2.	Estreptavidina-biotina	67

INTRODUCCIÓN

En este trabajo presentamos un estudio monográfico de un fenómeno muy importante en biología: las interacciones específicas. Reciben esta denominación un conjunto de fuerzas entre moléculas, generalmente biológicas, que tienen la peculiaridad de existir solamente entre pares moleculares bien definidos. Es decir, a diferencia de otras interacciones, como por ejemplo las electrostáticas, donde cualquier par de partículas de carga opuesta se atraen, independientemente de su forma, las interacciones específicas son selectivas: ocurren solamente entre una molécula y su contraparte. Estas interacciones tienen una importancia fundamental en el funcionamiento de los seres vivos. Todos los fenómenos biológicos que involucren el reconocimiento o la detección de moléculas o células están basados en ellas. Por ejemplo: los sentidos del olfato y del gusto funcionan en base a receptores localizados respectivamente en la nariz y en la lengua; dichos receptores detectan, mediante interacciones específicas, la presencia de moléculas en el aire o en un alimento, proceso que desencadena una serie de señales nerviosas que se traducen en la sensación de un aroma o un sabor. De hecho, la transmisión misma de toda señal nerviosa depende de interacciones específicas: en la sinapsis entre neuronas, moléculas neurotransmisoras viajan de una neurona a otra, se adhieren a receptores específicos y permiten el paso del impulso nervioso. De igual modo, nuestro sistema inmunológico detecta una invasión de organismos patógenos mediante el reconocimiento específico de moléculas en su superficie. Todos estos fenómenos, más muchos otros más, dependen de las interacciones específicas.

Debido a su importancia biológica fundamental, muchos equipos de investigación

en el mundo están trabajando activamente en la comprensión de los mecanismos que permiten las interacciones específicas. Por una parte, se está buscando identificar y caracterizar moléculas que funcionan como receptor y ligando en diferentes procesos vitales. Por otra parte, se está tratando de aprovechar pares receptor-ligando para crear medicamentos que específicamente se asocien a un patógeno, a un tejido o a un tipo particular de células; esta área se conoce como “medicina inteligente”. De igual manera, se están realizando esfuerzos para entender desde un punto de vista teórico el origen de la especificidad de las interacciones.

De hecho, se sabe que las características de estas fuerzas se deben principalmente a dos factores. Por una parte, las moléculas interactuantes de manera específica tienen una complementariedad geométrica, similar a la de una cerradura con su llave. A este hecho conformacional, se agrega la ocurrencia de múltiples interacciones débiles (electrostáticas, van der Waals, puentes de hidrógeno, hidrofóbicas) en diferentes regiones de la zona de aproximación de las moléculas interactuantes. El efecto neto es que la suma de las interacciones débiles es en una fuerza atractiva de intensidad mucho mayor que las componentes individuales, aunque un poco menor que un enlace covalente.

Las interacciones específicas también se conocen como tipo “llave-cerradura” o interacciones “receptor-ligando”. Las moléculas que se reconocen mediante estas fuerzas son pares únicos, y el enlace que se obtiene es considerablemente fuerte.

El objetivo de nuestro trabajo es realizar una presentación sucinta de la naturaleza e importancia de las interacciones específicas para personas interesadas con una formación en el campo de la física. Esperamos que este texto sirva para motivar o como punto de entrada a investigaciones más profundas en el tema.

El trabajo ha sido dividido de la siguiente manera. En el primer capítulo describimos la naturaleza de las proteínas, dado que la mayoría de las interacciones

específicas ocurren entre este tipo de biomoléculas. En el segundo capítulo presentamos las interacciones débiles, las cuales sumadas constituyen a las específicas. En el capítulo 3 describimos las interacciones específicas y comentamos algunos experimentos donde se miden y la manera de estudiarlas teóricamente. Finalmente, en el capítulo 4 presentamos brevemente algunos ejemplos concretos de interacciones específicas.

Capítulo 1

PROTEÍNAS

En este capítulo comenzaremos por dar una pequeña introducción referente a las proteínas como están conformadas, cual es su función, como es su estructura, etc. Para introducirnos un poco se empezara a platicar sobre los aminoácidos donde los clasificamos por su grupo R, que después en el transcurso del presente trabajo se mencionarán. Continuando las proteínas, como se constituyen y se estructura, la estructura de las proteínas.

1.1. Aminoácidos

Los aminoácidos, son las unidades básicas para la construcción de las proteínas. Están compuestos por un grupo carboxilo o ácido ($-\text{COOH}$) y un grupo amino ($-\text{NH}_2$) unidos a un mismo carbono ($-\text{C}-$) llamado también carbono alfa, a este también se une una cadena lateral (cadena R) y un átomo de hidrógeno (figura 1.1). Las cadenas laterales (cadenas R), son las que determinan sus propiedades, como la polaridad o el carácter ácido o básico.

Entonces el carbono alfa esta unido en casi todos los aminoácidos (con excepción la glicina) a cuatro sustituyentes distintos, que son: grupo carboxilo, grupo amino, hidrógeno y el radical característico de cada aminoácido.

En la naturaleza existe cientos de aminoácidos diferentes, pero de ellos solo 20

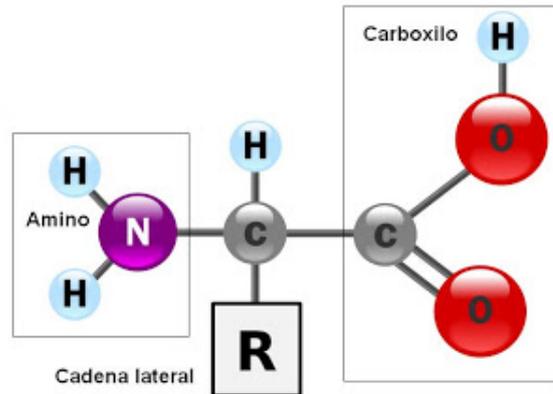


Figura 1.1: Estructura de un aminoácido.

aminoácidos son para la formación de proteínas. Y a esos aminoácidos también se les puede llamar aminoácidos proteinógenicos.

1.1.1. Clasificación de los aminoácidos

Existen varias posibilidades de clasificar los aminoácidos proteinógenicos, pero tiene más interés para nosotros y significación el método basado en la polaridad de sus grupos R, cuando se hallan en disolución acuosa, a pH próximo a 7. Como veremos continuación:

1. Aminoácidos con grupos R no polares o hidrofóbicos

Existen 8 aminoácidos que integran este grupo: la alanina, la leucina, la isoleucina, la valina, la prolina, la fenilalanina, el triptófano y la metionina (figura 1.2). Estos aminoácidos son menos solubles en el agua que los aminoácidos con grupos R polares. El menos hidrófobo de esta clase de aminoácidos es la alanina, la cual se halla casi en la línea fronteriza entre los aminoácidos no polares y los que poseen grupos R polares.

Estos aminoácidos no pueden ceder o aceptar protones o participar en puentes de hidrógeno o enlaces iónicos. Su característica más común es su naturaleza insoluble en agua, por lo tanto promueven la participación en interacciones hidrofóbicas.

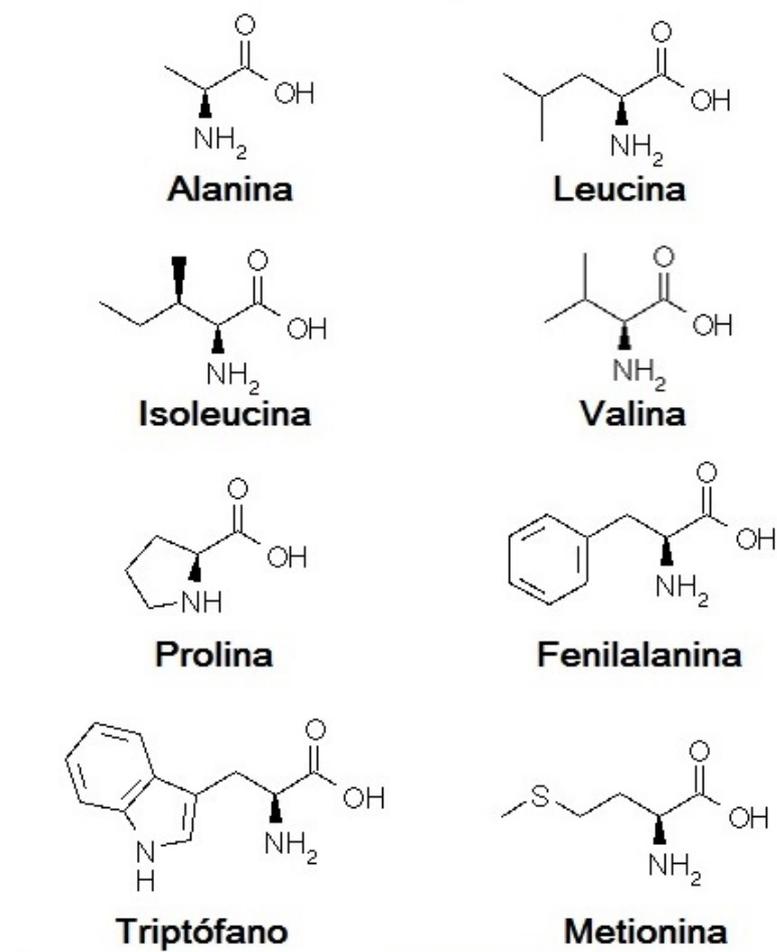


Figura 1.2: Aminoácidos no polares o hidrofóbicos.

2. Aminoácidos con grupos R Polares, pero sin carga

En este grupo lo integran 7 aminoácidos: la serina, la treonina, la tirosina, la asparagina, la glutamina, la cistina y la glicina (figura 1.3). Estos aminoácidos son relativamente más solubles en el agua que los aminoácidos no polar, sus grupos R contienen grupos funcionales polares neutros que pueden establecer enlaces de hidrógeno con el agua.

La polaridad de la serina, la treonina y la tirosina se debe a sus grupos hidroxilos; la de la asparagina y la glutamina, a sus grupos amídicos y de la cistina a la presencia del grupo sulfhidrilo (-SH). La glicina, a veces se clasifica como un aminoácido no polar. La cistina y la tirosina poseen las funciones más polares de esta clase de aminoácidos.

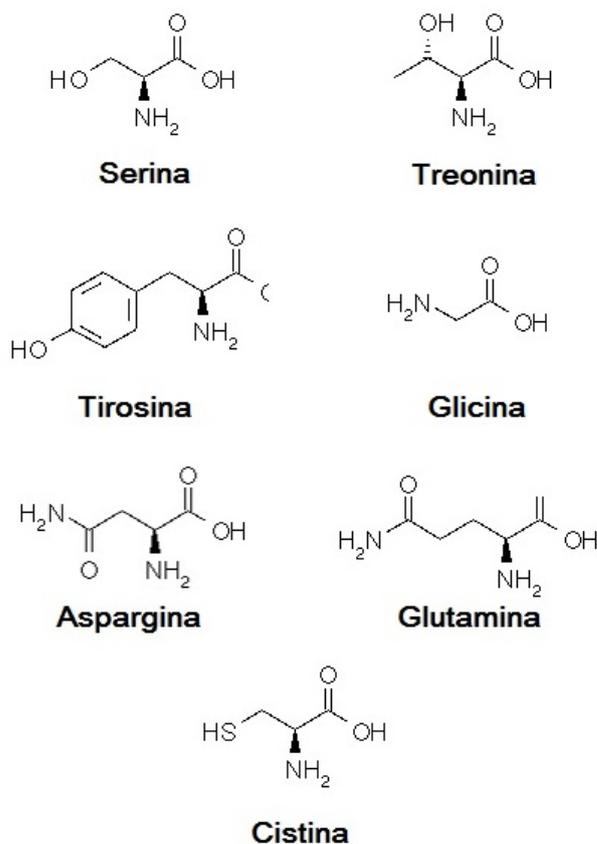


Figura 1.3: Aminoácidos polares, pero sin carga.

3. Aminoácidos con grupos R cargados positivamente

(aminoácidos básicos)

Esté grupo de aminoácidos es integrado por 3: la lisina, la arginina y la histidina (figura 1.4). Los aminoácidos de este grupo poseen carga positiva neta a pH 7, poseen todos seis átomos de carbono. A pH 6 más del 50% de las moléculas de la histidina, poseen grupo R cargado positivamente, pero a pH 7 menos del 10% de las moléculas poseen carga positiva. Esté grupo de aminoácidos promueve las interacciones electrostáticas.

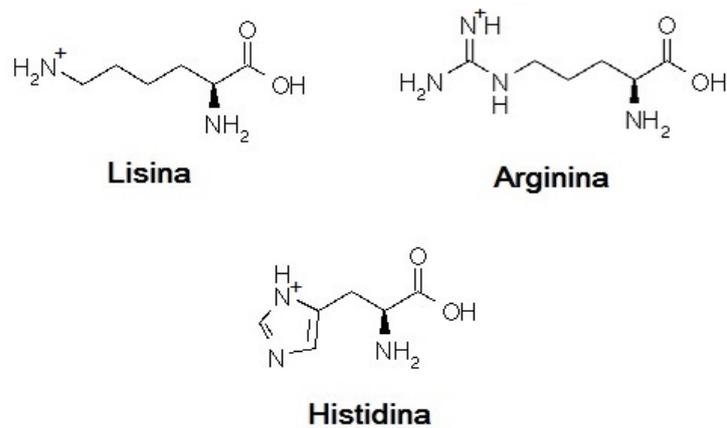


Figura 1.4: Aminoácidos cargados positivamente.

4. Aminoácidos con grupos R cargados negativamente

(aminoácidos ácidos)

Esté grupo de aminoácidos es integrado por 2: ácidos aspártico y glutámico (figura 1.5), cada uno de los cuales posee un segundo grupo carboxilo que se halla completamente ionizado y por tanto cargado negativamente a pH 6 y 7. Esté grupo de aminoácidos también promueve las interacciones electrostáticas.

1.1.2. Propiedades ácido-base de los aminoácidos

Los ácidos son compuestos de una solución que *liberan* H^+ y los ácidos presentes en el medio celular sólo se disocian parcialmente, son ácidos débiles.



Figura 1.5: Aminoácidos cargados negativamente.

Y las bases son sustancias que *captan* H^+ y las células se encuentran parcialmente disociadas por que son bases débiles.

Un aminoácido con un grupo R no polar, a pH neutro, se dice que es una molécula electrónicamente neutra, esta neutralidad no se debe a que el aminoácido no tenga cargas si no que su grupo carboxilo está cargado negativamente, y el grupo amino positivamente, dando así un aminoácido de carga global neutra.

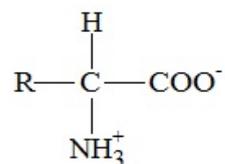


Figura 1.6: Estructura de un zwitteriones

A este tipo de iones dipolares se las llama *zwitteriones*(figura 1.6). Por está estructura, los aminoácidos pueden actuar como ácidos débiles o como bases débiles. Se dice que cuando una sustancia tiene estas características se le llama *anfótera* ya que puede reaccionar tanto como un ácido o como una base.

1.2. Proteínas

Las proteínas se pueden definir como polímeros de aminoácidos de secuencia definida. Son moléculas que desempeñan una gran variedad de papeles esenciales en todos los procesos biológicos. Eso es lo que da a entender la palabra misma, ya que proteína se deriva de la palabra griega “protos o proteicos” que significa lo primero o lo más importante. De todas las moléculas que se encuentran en los seres vivos,

las proteínas son las que tienen funciones más diversas, y todas de extraordinaria importancia.

1.2.1. Constitución química

Existen cientos de aminoácidos naturales, cada uno de los cuales contienen un grupo amino y un grupo carboxilos, pero de ellos únicamente 20 son los que forman parte de la estructura de las proteínas. Así mismo, solo existe código genético para esos 20 aminoácidos formadoras de proteínas (estos aminoácidos se denominan “estándar”).

1.2.2. Funciones

Las proteínas se forman de 20 aminoácidos, es como nuestro abecedario donde tenemos un número de letras y con ellas formamos todas las palabras. Ello permite que existan posibilidades prácticamente infinitas de polímeros diversos. Por eso, las proteínas pueden desempeñar un gran número de múltiples funciones, debido a su gran heterogeneidad estructural. Podemos destacar las siguientes:

1. **Catálisis:** Las enzimas son proteínas que dirigen y aceleran miles de reacciones bioquímicas en procesos como la digestión, la captura de energía y biosíntesis. Estas pueden aumentar la velocidad de reacción por factores comprendidos entre 100 y 1000.
2. **Estructurales:** Algunas proteínas proporcionan protección y sostén. Las proteínas estructurales suelen tener propiedades muy especializadas. Por ejemplo el colágeno y la fibroína pueden resistir una fuerza mecánica significativa. Las proteínas participan en todos los movimientos celulares. Por ejemplo, la actina, la tubulina y otras proteínas forman el citoesqueleto. Estas proteínas están activas en la división celular, la endocitosis, la exocitosis y el movimiento ameboides de los leucocitos.

3. **Defensa:** Una extensa variedad de proteínas son protectoras. Entre uno de los ejemplos se encuentran la queratina, la proteína que se encuentra en las células de la piel y que ayuda a proteger al organismo contra los daños mecánicos y químicos. Las proteínas de la coagulación de la sangre, fibrinógeno y trombina, impiden la pérdida de sangre cuando los vasos sanguíneos se lesionan.
4. **Regulación:** Regulan la actividad celular. Como las hormonas, receptores o proteínas que se fijan al DNA y regulan la expresión de los genes. La hormona de crecimiento estimula el crecimiento celular y la diferenciación de las células animales.
5. **Transporte:** Proteínas de transporte en el plasma sanguíneo que unen y llevan moléculas específicas o iones de un órgano a otro. Por ejemplo la hemoglobina, las lipoproteínas.
6. **Almacenamiento:** Determinadas proteínas actúan como reserva de nutrientes esenciales. Por ejemplo, la ovoalbúmina de los huevos de aves y la caseína de la leche de los mamíferos son fuentes abundantes de nitrógeno orgánico.
7. **Respuestas ante agresiones:** La capacidad de los seres vivos para sobrevivir a diversos agresores abióticos está mediada por determinadas proteínas.

1.2.3. Estructura

La estructura de las proteínas es muy compleja y única, esta se determina mediante la conformación de los aminoácidos por medio de su secuencia en la que se encuentran en la cadena.

Los investigadores en bioquímica han diferenciado varios niveles en la organización estructural de las proteínas, véase la figura 1.7. La **estructura primaria**, la secuencia de aminoácidos, está especificada por la información genética. Al plegarse la cadena polipeptídica se forman determinadas disposiciones localizadas de los aminoácidos adyacentes que constituyen la **estructura secundaria**. La forma tridimensional global que asume un polipéptico se denomina **estructura terciaria**.

Las proteínas que constan de dos o más cadenas polipeptídicas (o subunidades) se dice que tienen **estructuras cuaternarias**.

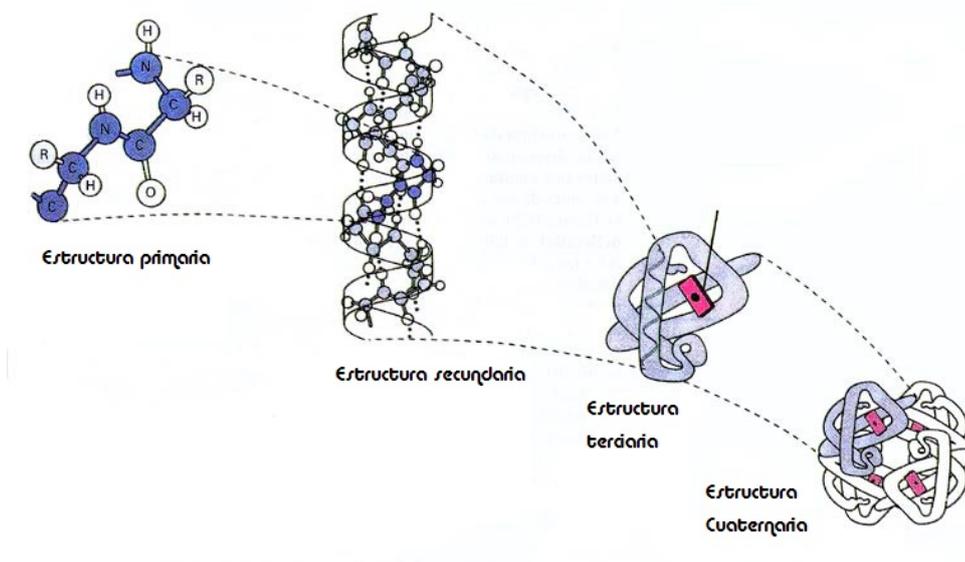


Figura 1.7: Estructura de las proteínas.

Estructura Primaria

A la estructura primaria también se le conoce como “*Secuencia de Aminoácidos*”. De este modo nos indica qué aminoácidos componen la cadena polipeptídica y el orden en que dichos aminoácidos se encuentran, los aminoácidos están unidos entre sí covalentemente por enlaces peptídicos, como lo podemos ver en la figura 1.8 [Antonio, 1988].

Conocer la estructura primaria es conocer qué aminoácidos hay y en qué orden están. Los polipéptidos que tiene secuencias de aminoácidos y funciones semejantes se dice que son homólogos. Las comparaciones de secuencias de polipéptidos homólogos han sido utilizadas para trazar las relaciones genéticas de las distintas especies.

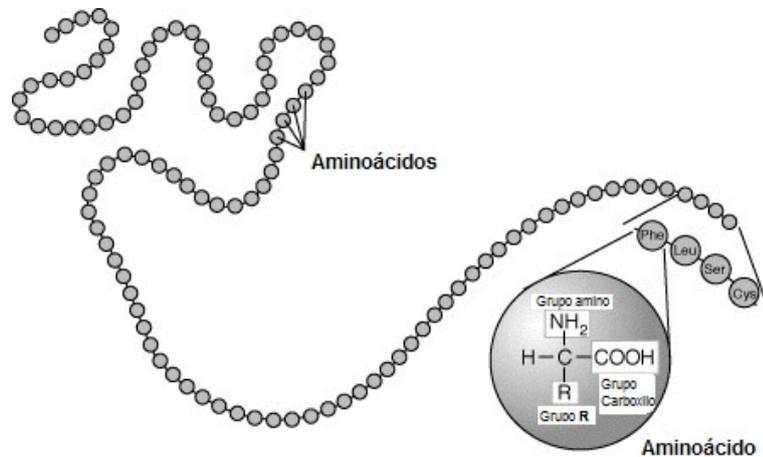


Figura 1.8: Estructura primaria de una proteína. Secuencia de aminoácidos

Estructura Secundaria

Este nivel de la estructura proteica describe el plegamiento que la cadena polipeptídica adopta gracias a la formación de puentes de hidrógeno entre los átomos. Esto se realiza gracias a los puentes de hidrógeno que se establecen entre los grupos $-CO-$ y $-NH-$ del enlace peptídico (el primero como aceptor de hidrógeno, y el segundo como donador de hidrógeno). De esta forma, la cadena polipeptídica es capaz de adoptar conformaciones de menor energía libre, y por tanto, más estables.

Esta estructura local toma el esqueleto principal de la proteína, o sea el esqueleto formado por las solas uniones peptídicas, sin tomar en cuenta las cadenas laterales. Hay dos estructuras secundarias definidas, y una indefinida. La hélice α y la estructura β son definidas mientras que la estructura al azar es indefinida. Entonces, conocer la estructura secundaria es conocer el tamaño y dirección de las hélices α y de las estructuras β y cómo se relacionan entre sí en la proteína. Muchas proteínas globulares contienen combinaciones de estructuras secundarias de hélice α y lámina plegada β .

La **hélice** α es una estructura rígida en forma de varilla que se forma cuando una cadena polipeptídica se retuerce en una conformación helicoidal. Se forman puen-

tes de hidrógeno entre el grupo $N-H$ de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido que se encuentra cuatro residuos más adelante. Existen 3.6 residuos de aminoácidos por vuelta de la hélice, y el paso (la distancia entre los puntos correspondientes de cada vuelta) es 54 nm. Los grupos R de los aminoácidos se extienden hacia fuera de la hélice. Debido a varias restricciones estructurales, determinados aminoácidos no permiten la formación de hélice α .

Este arreglo helicoidal es el más favorecido, por que se permite la máxima interacción con puentes de hidrógeno, entre el grupo carboxilo como aceptor del puente de una unión peptídica y el nitrógeno como donador del puente de una unión peptídica, situada en la siguiente vuelta de la espiral. La distancia que separa ambos grupos peptídicos es aquella en la que se pueden establecer los puentes de hidrógeno, como lo podemos ver en la figura 1.9, se forman dentro de la misma cadena, entre el carboxilo de una unión peptídica y el nitrógeno de otra unión peptídica [Peña, 1988].

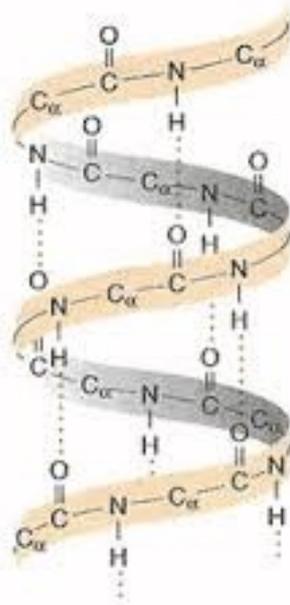


Figura 1.9: Hélice alfa de una cadena polipeptídica. Representación del esqueleto de aminoácidos mostrando los puentes de hidrógeno entre los átomos que forman las uniones peptídicas.

Las **láminas plegadas** β se forman cuando se alinean de lado dos o más segmentos de cadenas polipeptídicas. Cada segmento individual se denomina una cadena β . En lugar de estar enrollada, cada cadena β , está totalmente extendida. Las láminas β están estabilizadas por puentes de hidrógeno que se forman entre los grupos N-H y carboxilo del esqueleto polipeptídico de cadena adyacentes. Hay dos tipos de láminas plegadas β : paralelas y antiparalelas. En las estructuras de láminas plegadas β paralelas las cadenas polipeptídicas están colocadas en la misma dirección. Las cadenas antiparalelas son más estables que las láminas β paralelas debido a que se forman puentes de hidrógeno totalmente colineales. En ocasiones se observan láminas β paralelas y antiparalelas mezcladas.

Muchas proteínas globulares contienen combinaciones de estructuras secundarias de hélice α y lámina plegada β . Estos patrones se denominan estructuras supersecundarias. En la unidad $\beta\alpha\beta$ están conectadas dos láminas plegadas β paralelas mediante un segmento de hélice α . En el patrón de la curva β están conectadas dos láminas β antiparalelas mediante aminoácidos polares y glicinas para realizar un cambio brusco de la dirección de la cadena polipeptídica denominada inversa o giro β . En las unidades $\alpha\alpha$, dos hélices α sucesivas separadas por un lazo segmento no helicoidal quedan engranadas debido a la compatibilidad de las cadenas laterales. Se forman varias disposiciones de barriles β cuando varias configuraciones de lámina β se repliegan sobre sí mismas, como en la figura 1.10.

Estructura Terciaria

Conocer la estructura terciaria es conocer la estructura total tridimensional de la proteína. El término estructura terciaria señala las conformaciones tridimensionales únicas que asumen las proteínas globulares al plegarse en sus estructuras nativas (biológicamente activas). El plegamiento proteico, un proceso en el que una molécula desorganizada naciente (recién sintetizada) adquiere una estructura muy organizada, se produce como consecuencia de las interacciones entre las cadenas laterales en su estructura primaria.

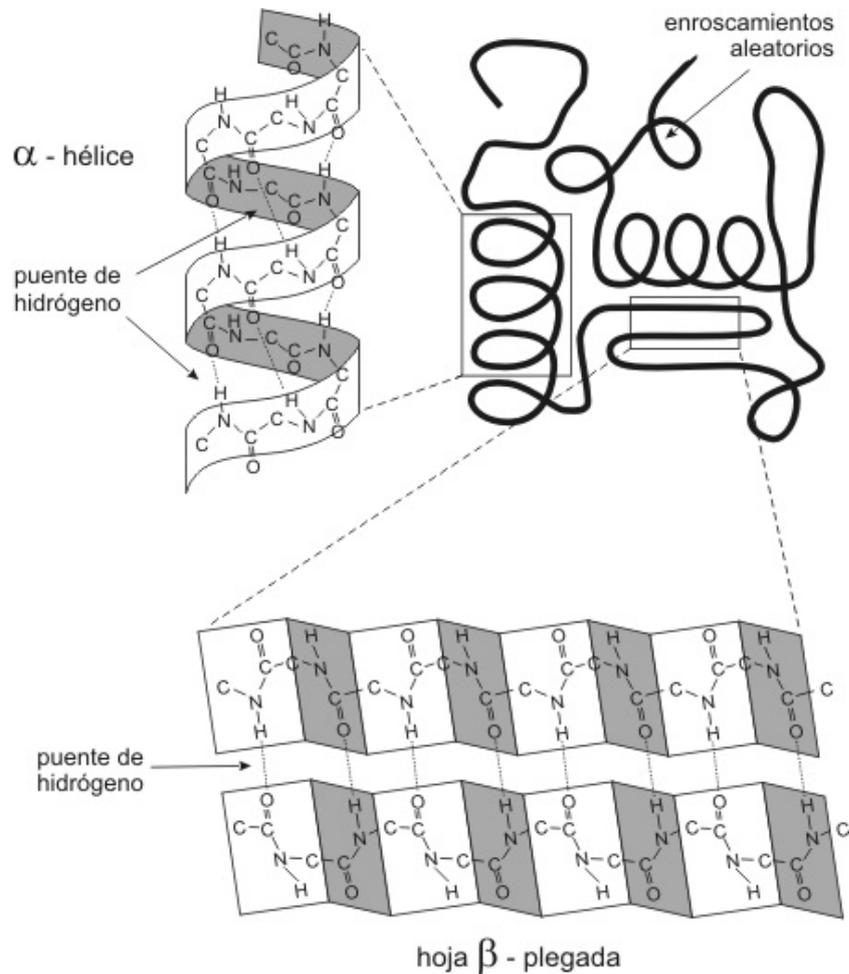


Figura 1.10: Representación de la hélice α y hoja plegada β

La estructura terciaria tiene varias características importantes:

1. Muchos polipéptidos se pliegan de forma que los residuos de aminoácidos distantes en la estructura primaria quedan cerca. Esto puede propiciar que empiecen a interactuar.
2. Debido al eficaz empaquetamiento al plegarse la cadena polipeptídica, las proteínas globulares son compactas. Durante este proceso, la mayoría de las moléculas de agua quedan excluidas del interior de la proteína permitiendo las interacciones entre los grupos polares y apolares.
3. Las proteínas globulares grandes (es decir, aquellas con más de 200 residuos de

aminoácidos) suelen contener varias unidades compactas denominados dominios. Los dominios son segmentos estructuralmente independientes que poseen funciones específicas.

La estructura terciaria se estabiliza por las interacciones siguientes:

1. **Efecto hidrófobico:** Al plegarse un polipéptido, los grupos **R** hidrófobos se acercan debido a que son excluidos del agua. Luego, las moléculas de agua muy ordenadas en cubiertas de solvatación se liberan del interior, aumentando el desorden (entropía) de las moléculas. La variación de entropía favorable es un efecto impulsor fundamentalmente en el plegamiento proteico.
2. **Interacciones electrostáticas:** La interacción electrostática más fuerte en las proteínas se produce entre los grupos iónicos de carga opuesta. Denominados puentes salinos, estos enlaces no covalentes sólo son significativos en las regiones de la proteína donde está excluida el agua, debido a la energía que se requiere para eliminar las moléculas de agua de los grupos iónicos cerca de la superficie. Se ha observado que los puentes salinos contribuyen a las interacciones entre las subunidades adyacentes en las proteínas complejas.
3. **Interacciones de Van der Waals:** Esta interacción se da entre todas las proteínas ya que es de muy corto alcance. Al interactuar una proteína con otra está puede sentir la nube electrónica de las proteínas.
4. **Puente de Hidrógeno:** El puente de hidrógeno, son parte tanto de la estructura secundaria como la terciaria, ayudando a la estabilización de la estructura terciaria.

Estructura Cuaternaria

Éste es el nivel más alto de la estructura proteica, y se la llama estructura cuaternaria, este sistema se refiere a la estructura de subunidades de las proteínas. Las proteínas formadas por más de una cadena polipeptídica también pueden tener más de una unidad plegada independientemente, cada una de las cuales consta de

1.3. ALGUNOS EJEMPLOS DE MOLÉCULAS QUE INTERVIENEN EN INTERACCIONES E

una cadena, por lo menos. A estas unidades de plegado independiente se las llaman subunidades y el ordenamiento espacial de estas subunidades es la estructura cuaternaria y la proteína.

Las subunidades pueden mantenerse unidas por interacciones débiles del tipo que describiremos en el capítulo 2, por uniones covalentes o por ambas. Frecuentemente, las subunidades de una proteína son idénticas entre sí, y están construidas a partir de la información contenida en el mismo gen.

1.3. Algunos ejemplos de moléculas que intervienen en interacciones específicas.

En esta sección hablaremos un poco sobre las moléculas o proteínas que intervienen en las interacciones específicas, donde más adelante se hablara de ellas con más detalle.

1.3.1. Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas plasmáticas globulares, conocidas como inmunoglobulinas(Ig) capaz de una combinación específica cuando detecta elementos dañinos para nuestro organismo para defendernos, llamados antígenos ya sean: bacterias, virus o parásitos que se introducen en el cuerpo (figura 1.11) y los eliminan, es decir, son producidos en respuesta a la invasión de moléculas foráneas en el cuerpo.

Los anticuerpos existen como una o mas unidades en forma de Y, compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas. Son glucoproteínas plasmáticas globulares formadas por linfocitos B maduros. La función del anticuerpo consiste en unirse con el antígeno y presentarlo a células afectoras del sistema inmune.

1.3.2. Adenosina

La adenosina es un producto químico en el sistema nervioso central (figura 1.12), regula los ciclos de sueño y vigilia. Cuando estamos despiertos, la adenosina se

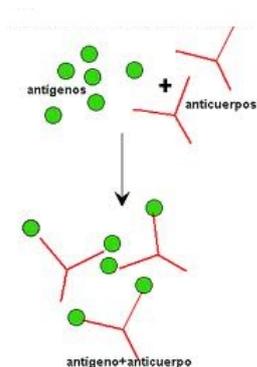


Figura 1.11: Interacción entre antígeno-anticuerpo.

acumula en el cerebro y, finalmente, causa somnolencia por las células en el cerebro anterior basal y su actividad inhibidora. La adenosina estimula las señales que le indican al cuerpo que es hora de descansar, y activa las respuestas necesarias para participar en el sueño plena y sostenida. Al interactuar con la cafeína se da la interacción entre ellas.

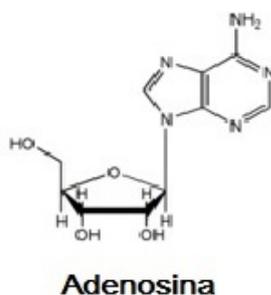


Figura 1.12: Estructura de la adenosina.

1.3.3. Acetilcolina

La acetilcolina está formada por dos componentes acetato y colina, los cuales se unen mediante la acción de la acetilcolina transferasa, esta reacción tiene lugar en su mayor parte en los terminales nerviosos más que en otras regiones neuronales. La Acetilcolina es el compuesto que se encarga de la transmisión de impulsos nerviosos de las neuronas postganglionares, en los ganglios del sistema nervioso autónomo. A nivel del sistema nervioso parasimpático también media la transmisión

1.3. ALGUNOS EJEMPLOS DE MOLÉCULAS QUE INTERVIENEN EN INTERACCIONES E

entre la neurona postganglionar y el órgano efector. Además, es el mediador de la transmisión nerviosa de la placa motora terminal.

Capítulo 2

INTERACCIONES DÉBILES

Los procesos celulares se rigen en gran medida por los diferentes tipos de interacciones entre proteínas, y la función de una proteína pueden entenderse mejor teniendo en cuenta sus interacciones.

En este capítulo veremos cuáles son las interacciones presentes entre las proteínas, que son los enlaces covalentes y no covalentes. Estas últimas también son llamadas comúnmente interacciones débiles, en la que se puede destacar las interacciones electrostáticas, los puentes de hidrógeno, las interacciones de Van der Waals y por último las interacciones hidrofóbicas, el orden en las que las menciono no necesariamente es el orden de importancia.

También describiremos brevemente cada una de estas interacciones. En la tabla 2.1 se pueden apreciar una breve explicación de ellas.

Nombre ó tipo de interacción	Características especiales
<i>Puente de Hidrógeno</i>	Es una interacción electrostática especial vinculante (atractiva) el átomo de hidrógeno están enlazados covalentemente a átomos electronegativos. Este enlace es direccional.
<i>Electrostáticas</i>	Una fuerza que sólo existe entre moléculas cargadas (iones) o superficies. Puede ser atractiva o repulsiva.
<i>Van der Waals</i>	Una fuerza que existe entre todos los cuerpos. Normalmente atractiva, pero puede ser repulsiva.
<i>Hidrofóbicas</i>	Una interacción atractiva especial en agua entre inerte, moléculas no polares o superficies.

2.1. Importancia de los enlaces covalentes y no covalentes

En primera instancia vamos a distinguir entre enlaces covalentes e interacciones débiles o no covalentes. Comenzaremos por los enlaces covalentes, pues son los responsables de las estructuras primarias definiendo así la composición e identidad de cada biopolímero y las “configuraciones” que adopta cada grupo molecular.

Por su parte, los enlaces débiles son muy importantes porque estabilizan la forma de muchos tipos de moléculas, así también en muchos casos mantienen unidas las moléculas individuales de estructuras mayores. Estos entran en la formación de las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias.

En la figura 2.1 presentamos un esquema de las interacciones presentes en dos moléculas. Los enlaces covalentes (fuertes) son intramoleculares y mantienen la cohesión de cada molécula por separado. Por otra parte los enlaces no covalentes (débiles) son atracciones entre las moleculares.

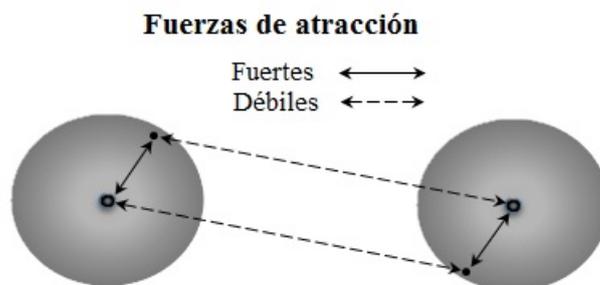


Figura 2.1: Fuerzas presentes entre los dos átomos de hidrógeno durante su aproximación.

El enlace covalente es el tipo de enlace más importante ya que sus uniones son más fuertes; su energía de interacción está entre 200 y 800 kJ/mol pero tienen la restricción de que no pueden rotar libremente alrededor del eje de enlace, es decir, no pueden describir la complejidad de las estructuras tridimensionales de los biopolímeros.

Las interacciones débiles debido a que sus energías de interacción son mucho más pequeñas (0 a 60 kJ/mol), son lo suficientemente débiles para formarse y romperse constantemente a temperatura ambiente. Recordemos que la energía térmica por molécula es del orden de $k_B T$, esto es, del orden de $2,47 kJ/mol$ a temperatura ambiente, donde $k_B T$ es la constante de Boltzman. Es decir, las fluctuaciones térmicas son capaces de romper estos enlaces débiles. Aunque estas interacciones son débiles y tienen una existencia transitoria a temperaturas fisiológicas ($25 - 37^\circ C$), múltiples interacciones débiles pueden actuar juntas para producir asociaciones altamente estables y específicas entre diferentes partes de una gran molécula o entre diferentes macromoléculas. De hecho, ese es el origen de las interacciones específicas: la suma de muchas interacciones débiles.

En la figura 2.2 mostramos un esquema de las energías de enlace asociadas a las interacciones débiles, comparándolas con las energías de algunos enlaces covalentes.

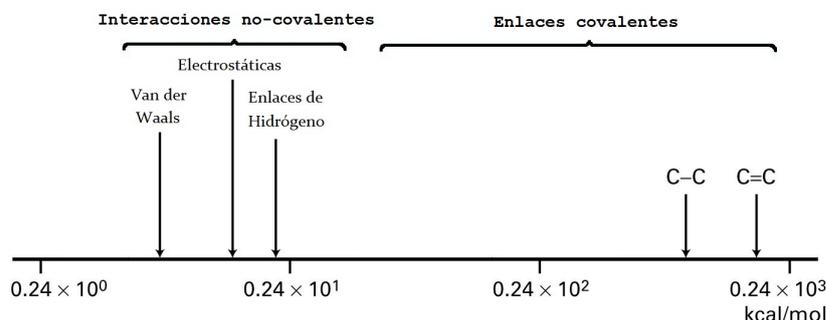


Figura 2.2: Energías de interacciones moleculares.

2.2. Interacciones débiles

Las energías de interacción son importantes en las propiedades de la materia, tales como son, solubilidad, densidad, punto de fusión y ebullición, tensión superficial, etc., y estas dependen de las interacciones que a nivel molecular se producen entre las partículas que la constituyen. Estas interacciones también son responsables de las anomalías que se producen en estas propiedades.

Las interacciones débiles son esencialmente de origen electrostático, y es común hablar de ellas indistintamente en términos de las fuerzas de interacción o energías de interacción, para poder explicar el mismo fenómeno. Esto se basa en el hecho de que son fuerzas conservativas y se puede definir una energía potencial asociada.

Vamos a explicar en seguida algunos conceptos básicos de la electrostática para con estos después explicar la naturaleza de los enlaces iónicos.

Imaginemos que tenemos dos cargas q_1 y q_2 separadas una distancia r , como lo podemos ver la figura 2.3

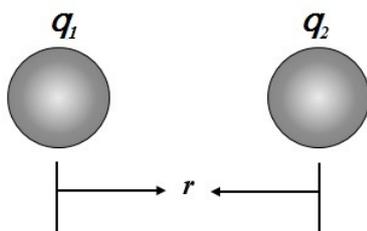


Figura 2.3: Dos cargas puntuales separadas una distancia r .

La magnitud de la fuerza que se da entre estas dos cargas está dada por la Ley de Coulomb, como:

$$F = k \frac{q_1 q_2}{r^2} \quad (2.1)$$

donde k depende de las unidades del sistema. La fuerza y la energía potencial V están vinculadas por la relación:

$$F = -\frac{dV}{dr} \quad (2.2)$$

Es un hecho conocido que la fuerza de interacción entre dos moléculas es repulsiva a muy corto alcance y atractiva a alcances de orden de unos cuantos diámetros. La repulsión se debe a efectos cuánticos (principio de exclusión de Pauli) y la atracción a fuerzas de Van der Waals. Esta fuerza compuesta queda descrita por un potencial como el de la figura 2.4

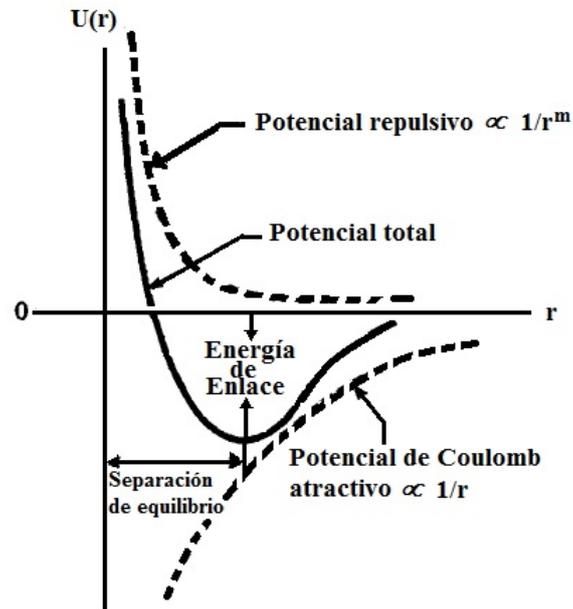


Figura 2.4: Energía potencial vs distancia de separación para un sistema de dos moléculas.

A grandes distancias de separación, la pendiente de la curva es positiva, lo cual indica que la fuerza es atractiva. Cuando las moléculas están muy cercanas entre sí, la pendiente es negativa, pues la fuerza neta es repulsiva. En la distancia de separación en equilibrio, las fuerzas de atracción y repulsión se equilibran; la energía potencial tiene un mínimo y la pendiente de la recta tangente a la curva es cero.

La figura 2.4 nos permite también definir la energía de enlace y el alcance de la interacción. La energía de enlace es la energía potencial del sistema en la separación de equilibrio; es la energía que se debe suministrar para romper el enlace y separar definitivamente a las moléculas ($r \rightarrow \infty$). El alcance del potencial es la distancia máxima en la cual la fuerza de interacción tiene un valor importante; esta distancia es del orden del doble de la separación de equilibrio.

Una ecuación algebraica que captura los elementos mencionados (figura 2.4) es:

$$V = -\frac{A}{r^m} + \frac{B}{r^n} \quad (2.3)$$

La contribución negativa representa la parte atractiva, pues describe una energía

potencial que decrece cuando $r \rightarrow 0$; la parte positiva describe la repulsión de corto alcance. Como la repulsión es de más corto alcance que la atracción, $n > m$. En la ecuación r es la distancia entre las partículas, A y B son dos parámetros asociados con las fuerzas atractiva o repulsiva y también dependen del tipo de partículas involucradas en la interacción (átomos, moléculas, iones o una mezcla de ellas), y las exponentes m y n , dependen del tipo de interacción, esta ecuación también es conocida *ecuación de Mie*.

Una descripción completa de los mecanismos de enlace o de atracción entre moléculas es muy complicada debido a que interviene la interacción mutua de muchos átomos de cada molécula.

Por ello en esta sección nos dedicaremos a analizar las interacciones débiles individuales electrostáticas, puentes de Hidrógeno, Fuerzas de Van der Waals y efecto hidrofóbicos.

Veremos que es la combinación aditiva de estas interacciones, responsables de las interacciones específicas entre pares de moléculas como proteínas.

2.2.1. Electrostáticas (Enlaces iónicos)

Estas interacciones son importantes en los sistemas biológicos y en diversos sistemas supramoleculares, por que son de mayor alcance. La diferencia entre los enlaces covalentes y las interacciones electrostáticas es que éstas últimas no tienen una orientación geométrica fija o específica, esto es porque el campo electrostático (su atracción por una carga opuesta) es uniforme en todas las direcciones.

Los enlaces iónicos son de carácter electrostático y se producen de la atracción de un ión cargado positivamente (un catión) por un ion cargado negativamente (un anión). Los aminoácidos que tienen su grupo **R** cargado positivamente son: lisina, arginina y la histidina y los cargados negativamente son: ácidos aspártico y glutámico, entre ellos ocurren las interacciones electrostáticas atractivas y contribuyen a las

interacciones específicas. Por otra parte, la fuerza de un enlace iónico es estrechamente dependiente de la distancia entre los átomos, podemos decir que los enlaces iónicos ni se “forman”, ni se “rompen”, simplemente su fuerza aumenta o disminuye dependiendo de la distancia entre los átomos.

Las interacciones electrostáticas son probablemente uno de los fenómenos más básicas de la materia. La interacción electrostática implica iones de carga opuesta que forman un estado ligado como resultado de las fuerzas de atracción de Coulomb, estas energías pueden llegar hasta 10 eV. Esto es lo suficientemente fuerte para resistir la disociación a temperatura ambiente lo cual quiere decir que sólo temperaturas muy altas pueden romper los enlaces iónicos.

La interacción entre dos iones está dada por la Ley de Coulomb (ecuación 1.1). Cuando dos iones no están en el vacío, la intensidad de la fuerza eléctrica se ve modulada por la naturaleza del dicho medio. La cual se refleja en constante dieléctrica o permitividad relativa ϵ . La constante dieléctrica es una propiedad física que refleja el número de dipolos en un disolvente.

En ese caso, la Fuerza queda como:

$$\vec{F} = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \frac{q_1q_2}{r^2} \hat{r} \quad (2.4)$$

La interacción Coulombiana da lugar a un potencial como el de la figura 2.5.

En el caso de las interacciones entre moléculas biológicas, la fuerza de Coulomb puede ser tanto atractiva como repulsiva. Por ejemplo, grupos químicos con cargas de signos opuestos se atraen figura 2.6.

Y si las cargas son de signos iguales la fuerza de interacción es repulsiva figura 2.7.

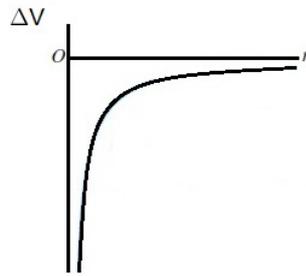


Figura 2.5: Potencial asociado a las interacciones específicas atractivas.

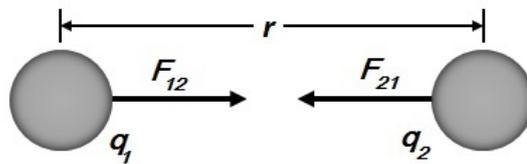


Figura 2.6: Cargas con signos opuestos.(atracción)

La energía potencial entre dos cargas se puede considerar del teorema del trabajo y la energía, como la cantidad de trabajo necesario para llevar las cargas al infinito desde una distancia de separación r finita. Por ejemplo, la energía de enlace de dos partículas cargadas tales como los iones sodio Na^+ y Cl^- que forman en cloruro de sodio se calcula a partir de:

$$\Delta V = -k \frac{q_1 q_2}{\epsilon r} \quad (2.5)$$

Dado que la posición de equilibrio r es 2.4 \AA dado que $\Delta V = 5,5 eV$. Este es un ejemplo de un enlace iónico. El grado de la polaridad de un enlace depende de las diferencias en la electronegatividad de los elementos que forman una molécula [Tuszynski, (2003)].

Cuando dos iones se vuelven muy próximos entre sí, las fuerzas de repulsión debido a las nubes electrónicas se superponen y se generan fuerzas repulsivas. La energía de estas fuerzas es:

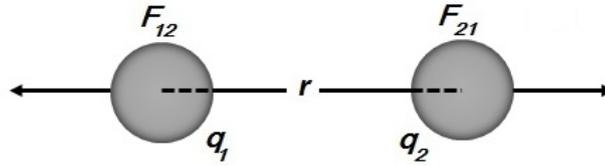


Figura 2.7: Cargas con signos iguales.(repulsión)

$$V = b \exp \frac{-r}{a} \quad (2.6)$$

donde a y b son constantes, de tal manera que la energía potencial neta V es:

$$V = -k \frac{q_1 q_2}{\epsilon r} + b \exp \frac{-r}{a} \quad (2.7)$$

En donde el primer término es la energía de interacción de largo alcance (atractiva) y el segundo término la energía de corto alcance (repulsiva).

2.2.2. Puente de Hidrógeno

Los puentes de hidrógeno se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y son muy abundantes en los seres vivos; son mucho más débiles que un enlace covalente pero en conjunto confieren una estabilidad considerable en los sistemas que se encuentran.

Tienen una importante presencia en los sistemas biológicos ya que son los responsables de la estructura secundaria de las proteínas: la hélice α y la hoja plegada β , así como la doble hélice del ADN[Chan, 2005], entre otras estructuras.

La energía de enlace asociada a los puentes de hidrógeno es de 4 kJ/mol a 25 kJ/mol. Comparándolos con otros tipos de enlaces estos son más débiles que los enlaces covalentes, pero son más fuertes que las interacciones de Van der Waals, como son las interacciones dipolo-dipolo o las de dispersión.

Los puentes de hidrógeno son un tipo específico de interacción polar, que se establece entre dos átomos significativamente electronegativos generalmente flúor(F), oxígeno(O), nitrógeno(N) y cloro(Cl), y un átomo de Hidrógeno, unido covalentemente a otro electronegativo.

Podemos distinguir en un puente de hidrógeno el átomo *dador* del hidrógeno, siendo éste el que se encuentra unido covalentemente al hidrógeno, y el *ceptor*, que es el átomo electronegativo que se enlazarán con el hidrógeno (figura 2.8).

Este enlace es un tipo especial de interacción dipolo-dipolo entre el átomo de hidrógeno de un enlace polar y un átomo electronegativo como los mencionados antes.



Figura 2.8: A la izquierda de esta imagen podemos distinguir el grupo *dador* **D** unido covalentemente con el hidrógeno mas el grupo *ceptor* **A**, y a la derecha de la imagen se puede apreciar el puente de hidrógeno por medio de una línea punteada.

Ejemplos de puentes de hidrógeno en la naturaleza, son los siguientes: el enlace entre moléculas de agua (el oxígeno es un átomo electronegativo); de hecho, los puentes de hidrógeno son responsables de la "estructura" del agua. Otro ejemplo es de una molécula de agua y una de amoníaco (figura 2.9); en este caso, el átomo electronegativo es el nitrógeno. En el caso, de las proteínas, varios aminoácidos son susceptibles de presentar puentes de hidrógeno; por ejemplo un átomo de nitrógeno de la arginina, la histidina o la lisina pueden funcionar como átomo electronegativo; esta interacción contribuye a estabilizar la estructura secundaria de una proteína.

2.2.3. Fuerzas de Van der Waals

Cuando dos átomos no cargados se encuentran muy cerca, las nubes electrónicas que los rodean se influyen mutuamente; los dos dipolos se atraen débilmente con lo

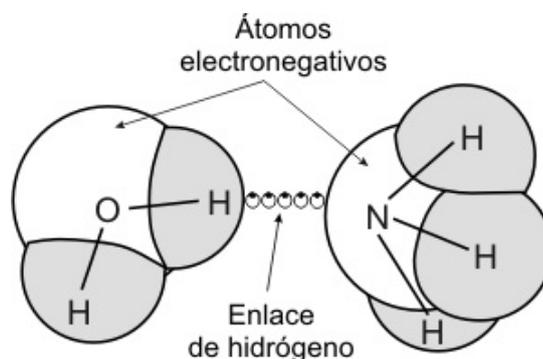


Figura 2.9: Molécula de agua H_2O unida por medio de un puente de hidrógeno a NH_3 .

que los núcleos se acercan la fuerza de esta atracción se determina interacción de Van der Waals. A medida que los dos núcleos se acercan entre sí sus nubes electrónicas empiezan a repelerse, y en un punto de atracción se equilibra exactamente, los núcleos no se pueden acercar más y se dicen que se encuentran en contacto de Van der Waals. Esto define el radio del mismo nombre (Van der Waals.)

Las fuerzas de Van der Waals son relativamente débiles comparadas con los enlaces químicos normales, pero juegan un rol fundamental en campos tan diversos como química supramolecular, biología estructural, ciencia de polímeros, nanotecnología, ciencia de superficies, y física de materia condensada. Las fuerzas de Van der Waals definen el carácter químico de muchos compuestos orgánicos; se trata de fuerzas que siempre están presentes; son atractivas y de corto alcance.

Estas fuerzas existen entre moléculas neutras. Las energías involucradas en las interacciones de Van der Waals están en el inter de 0,5 a 0,45 kJ/mol, es decir, algunos 100 veces más débil que un enlace covalente y 5 a 10 veces más débil que un enlace de hidrógeno, pero son importantes en la producción de la cohesión de las moléculas en los líquidos y algunos sólidos, se pueden clasificar como:

1. **Fuerzas de Keesom:** Estas fuerzas se dan entre dos dipolos permanentes que se atraen eléctricamente y se encuentran paralelamente al eje que las une.

2. **Fuerzas de Debye:** *Las fuerzas Debye son aquellas que inducen entre las moléculas movimientos dipolares y se presenta atracción entre ellas.*
3. **Fuerzas de dispersión de London:** *Son derivadas de la formación de momentos dipolares en moléculas no polares. Esta fuerza es la interacción dipolo-dipolo los cuales presentan atracción entre las moléculas no polares o ligeramente polares.*

Aunque de origen electrostático, las fuerzas de Van der Waals son un efecto mecánico-cuántico. La energía potencial asociada a esta interacción es proporcional a $\frac{1}{r^6}$

Fuerzas de Keesom

Las fuerzas de Keesom se presentan cuando tenemos una molécula con un dipolo permanente y una molécula no polar. Esto sucede porque la carga de una molécula polar provoca una distorsión en la nube electrónica de la molécula no polar y la convierte, de modo transitorio en un dipolo (Figura 2.10).

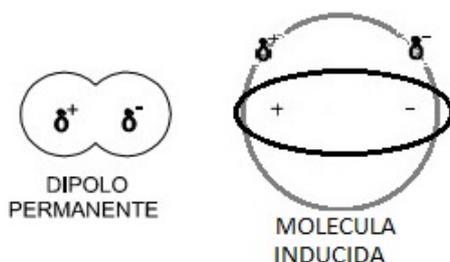


Figura 2.10: Figura de un dipolo permanente induciendo.

Fuerzas de Debye

Estas fuerzas también son llamadas fuerzas inducción, se establecen entre dipolos y moléculas no polares, es decir, aquellas en las que un dipolo interactúa con una molécula no polar la induce momentáneamente en un dipolo permanente. La inducción del dipolo implica una polarización de la nube electrónica (figura 2.11).

Las moléculas y la materia que poseen cargas difusas pueden crear dipolos inducidos cuando se exponen a un campo eléctrico externo, como lo es una carga puntual.

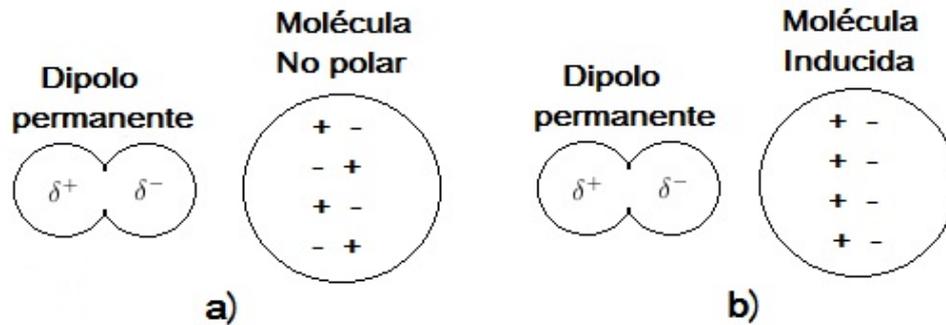


Figura 2.11: **a)** Se puede apreciar el dipolo permanente frente a una molécula no polar. **(b)** El mismo dipolo permanente induciendo a una molécula no polar.

Introduciremos algunos conceptos físicos para la descripción de las interacciones dipolares. Como se dijo en las interacciones iónicas un dipolo interactúa con cargas y con otros dipolos en su vecindad. Considere la posibilidad de que tengamos un dipolo debido a dos cargas opuestas q y $-q$ separadas una distancia d . El momento dipolar eléctrico es:

$$P = qd \quad (2.8)$$

Si introducimos en (2.8) la magnitud de la carga eléctrica $q = 1,6 \times 10^{-19} C$ y la distancia d de separación de $d = 1 \text{ \AA}$, el momento dipolar es

$$P = (1,6 \times 10^{-19} C)(1 \times 10^{-10} m) \quad (2.9)$$

$$P = 1,6 \times 10^{-39} C \cdot m \quad (2.10)$$

Vea la figura 2.12:

Los momentos dipolares de las moléculas son generalmente del orden de la carga elemental e . El momento dipolar del etanol por ejemplo es de $5,6 \times 10^{-30} C \cdot m$, de manera que si queremos obtener la energía potencial es:

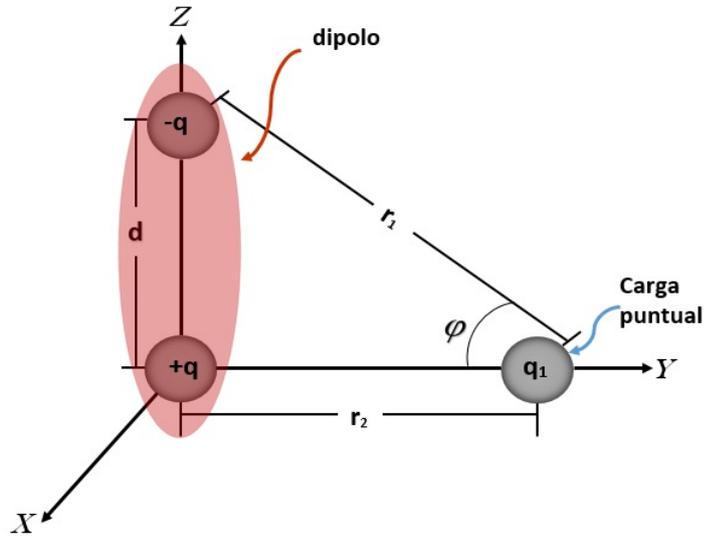


Figura 2.12: Dipolo permanente frente a una carga puntual.

$$V = \sum_{i=1} \frac{q_1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i}{\epsilon r_i} \quad (2.11)$$

entonces la energía potencial para el dipolo frente a una carga nos queda como:

$$V = k \frac{q_1(-q)}{\epsilon r_1} + k \frac{q_1 q}{\epsilon r_2} \quad (2.12)$$

donde $k = \frac{q_1}{4\pi\epsilon_0}$ y ϵ , es la constante dieléctrica o permitividad relativa

El momento dipolar inducido P_{ind} esta dado por:

$$P_{ind} = a \left(\frac{q}{\epsilon r^2} \right) \quad (2.13)$$

donde \mathbf{a} es la polarizibilidad del medio. La energía potencial entre el momento dipolar y la carga puntual es:

$$V = - \left(\frac{P_{ind} q}{\epsilon r^2} \right) \quad (2.14)$$

donde sustituyendo (2.13) aquí queda como

$$V = - \left(\frac{a q^2}{\epsilon^2 r^4} \right) \quad (2.15)$$

La influencia de la distancia va ahora como $\frac{1}{r^4}$.

Este cálculo clásico sencillo se realizó para una carga en presencia de un dipolo. El mismo tipo de razonamiento, considerando la interacción dipolo-dipolo, lleva a la dependencia en $\frac{1}{r^6}$.

Fuerzas de dispersión de London

Las Fuerzas de Keesom y Debye no permiten explicar las interacciones entre moléculas H_2 ó CH_4 que no poseen momento dipolar permanente.

London introdujo la hipótesis de momento dipolar fluctuante; que es la configuración electrónica de una molécula que cambia su momento dipolar y en cada instante existe un momento dipolar no-nulo, a pesar de que el valor promedio sea nulo.

Estos momentos dipolares fluctuantes inducen momentos dipolares en las moléculas vecinas, es decir, los electrones que pertenecen a diferentes moléculas comienzan huyendo y evita uno al otro en las distancias intermoleculares cortas, que se describe con frecuencia como "formación de dipolos instantáneos" que atraen uno al otro. London desarrolló una argumentación compleja basada sobre la sincronización de la orientación de los momentos de las moléculas vecinas para minimizar la energía del sistema. (figura 2.13)

Como hemos dicho antes, las fuerzas de Van der Waals existen entre cualquier par de átomos, moléculas o superficies que se aproximan lo suficiente. Así es que dos proteínas, o dos secciones de dos proteínas (aminoácido, péptido) que se aproximan a una distancia de pocos Amstrongs se verán atraídas entre sí por estas interacciones. Esto puede originar enlaces débiles entre moléculas o superficies polares que no tengan carga, ni puedan presentar puentes de hidrógeno. De hecho, estas fuerzas débiles son una de las características a las interacciones específicas.

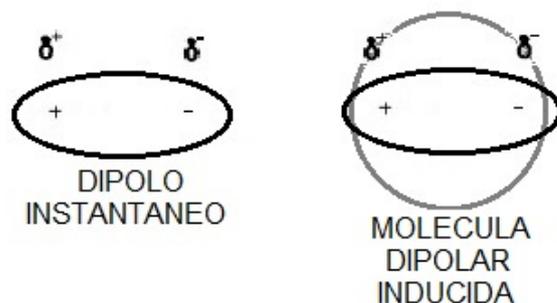


Figura 2.13: Figura que esquematiza la inducción de los dipolos instantáneos

2.2.4. Interacciones Hidrofóbicas (Efecto Hidrófobo)

En esta sección analizaremos las interacciones hidrofóbicas, en las que participan los aminoácidos que no son solubles en agua y se caracterizan por no poseer cargas eléctricamente netas ni parciales, es decir, son totalmente apolares. Anteriormente habíamos mencionado en el capítulo 1, los aminoácidos que son hidrofóbicos o apolares: alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina.

Básicamente la hidrofobicidad ocurre cuando la molécula en cuestión no es capaz de interactuar con las moléculas de agua ni por interacciones ión-dipolo ni mediante puentes de hidrógeno.

Estos aminoácidos son capaces de formar interacciones hidrofóbicas entre las proteínas, por lo que este efecto es muy importante en las propiedades biológicas de distintas moléculas. Su característica general es que el efecto se da porque las moléculas apolares tienden a agruparse cuando están en un medio acuoso para así poder evitar el contacto con el agua o “escondarse” de ella.

Al fenómeno que hace que moléculas o grupos hidrofóbicos se asocien entre sí cuando están en agua se le llama: “efecto hidrofóbico”; de hecho, este efecto explica también porque agua y aceite no son miscibles. A diferencia de las otras interacciones débiles mencionadas, el efecto hidrofóbico no se debe a una fuerza de atracción o

repulsión directa entre las moléculas involucradas, sino a un proceso entrópico.

La entropía es una variable importante debido a la "estructura" de agua debido a los puentes de hidrógeno entre sus moléculas; esta "estructura" adopta la forma de cadenas formadas por moléculas de agua; se puede hablar de un cierto grado de orden. Una molécula o grupo hidrófobo no se disuelve en agua por que el efecto neto sería aumentar el orden de la "estructura" del agua, reduciendo la entropía, en contradicción con la segunda ley de la termodinámica. De esta forma los grupos hidrófobos y el agua se excluyen mutuamente. Este efecto no solamente explica la separación del agua y el aceite, sino también la formación de membranas biológicas; además, contribuye a la estructura terciaria de las proteínas y es un elemento que se suma en las interacciones específicas.

Las moléculas no polares también pueden asociarse, aunque débilmente, a través de las interacciones de van der Waals. El resultado neto de las interacciones hidrófobas y de van der Waals es una tendencia muy poderosa de las moléculas hidrófobas a interactuar entre sí, en lugar de hacerlo con el agua [Harvey, 2005].

Dado que el efecto hidrofóbico es de naturaleza entropica y no se debe a fuerzas directas entre partículas, no se puede definir una energía potencial que lo describa. Sin embargo, en ocasiones este efecto se modela con un potencial atractivo, por ejemplo cuando se hacen simulaciones computacionales.

Capítulo 3

INTERACCIONES ESPECÍFICAS

En el presente capítulo se comentarán con cierto detalle las interacciones específicas. Como hemos visto, estas fuerzas aparecen debido a la combinación de múltiples interacciones atractivas débiles, las estudiadas en el capítulo anterior.

3.1. Definición de interacción específica

Las interacciones específicas son fuerzas atractivas entre pares definidos (receptor-ligando) de moléculas; dan lugar a enlaces que son mucho más fuertes que las fuerzas débiles, aunque un poco menos intensos que los enlaces covalentes. La atracción específica es debida a la combinación aditivia de varias atracciones débiles (electrostáticas, van der Waals, puentes de hidrógeno y efecto hidrofóbico). Dado que todas estas fuerzas son de corto alcance, se requiere que receptor y ligando tengan una complementariedad geométrica. Es decir, se requiere que los aminoácidos positivos de una proteína (receptor) se aproximen a los aminoácidos negativos de la otra (ligando); de igual forma se requiere que los aminoácidos que pueden formar puentes de hidrógeno entre sí se coloquen a una distancia favorable; lo mismo puede decirse para los aminoácidos hidrofóbicos: la geometría de las moléculas tiene que permitir el contacto de algunas secuencias no polares del receptor con las del ligando. Por este hecho geométrico, a las interacciones específicas también se les conoce como del tipo "llave-cerradura", aunque a diferencia de un mecanismo puramente geométrico,

en este caso intervienen los enlaces débiles.

Las interacciones específicas pueden ser inter o intramoleculares y juegan un papel muy importante en el comportamiento y propiedades de las macromoléculas. Las *interacciones intermoleculares* son las que se producen entre la unidad más pequeña que caracteriza la sustancia, generalmente moléculas, y son las responsables de las propiedades de esa sustancia: punto de fusión, ebullición, etc. Las *interacciones intramoleculares* son las que hacen que se formen las moléculas con una determinada composición y mantengan unidos sus átomos.

Las interacciones específicas son la base de los procesos de reconocimiento altamente específico, reacción, transporte, regulación, etc., que ocurren en los sistemas vivos, tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, reacciones enzimáticas, auto-ensamblaje de complejos proteicos, asociación inmunológica antígeno-anticuerpo, regulación de la expresión genética por la unión ADN-proteína, entrada de un virus al interior de una célula, etc., quizás el campo donde más relevancia cobran estas interacciones es el de las macromoléculas biológicas, en las que sus conformaciones y actividad bioquímica vienen determinadas en buena medida por ellas.[Cesteros, 2004]

Generalmente una proteína se encuentra en un ambiente rodeada de posibles ligandos, con diferentes propiedades de superficie. Sin embargo, la mayoría de las proteínas son muy específicas respecto de su “compañera”, aunque algunas son multiespecíficas, teniendo múltiples “compañeros” de unión.

Un ejemplo muy común entre receptor-ligando es el caso de un antígeno y un anticuerpo, donde el antígeno es el huésped (ligando) y el anticuerpo es el anfitrión (receptor), se basa en interacciones intermoleculares que son, en general, más débiles que los enlaces covalentes. Por ello, suelen establecerse varias interacciones simultáneas entre los lugares de unión de ambas moléculas para conseguir una unión fuerte y selectiva.

El principio de la unión multisitio es muy habitual en sistemas biológicos, ase-

3.2. ALGUNAS CARÁCTERÍSTICAS DE LAS INTERACCIONES ESPECÍFICAS 47

gurando así la eficiencia de la replicación, de las interacciones enzima-sustrato o antígeno-anticuerpo, así como otras funciones biológicas importantes.

Un requerimiento importante para la combinación multisitio es la complementariedad entre los lugares de unión de las moléculas anfitrión y huésped, ya que la dicha unión es mucho más eficiente cuanto mejor encajan entre ellas. Este es el principio general de llave-cerradura (key-lock) propuesto por E. Fisher, quien explicó la notable especificidad de la catálisis enzimática hace ya más de un siglo fijando las bases de lo que hoy en día se conoce como reconocimiento molecular.

3.2. Algunas características de las interacciones específicas

Las interacciones específicas, son muy complejas ya que para que una molécula sea específica con otra debe de cumplir con una serie de requisitos, como son los que mencionaremos a continuación:

- Es una interacción atractiva, de intensidad mucho mayor que las fuerzas débiles, aunque un tanto menor que un enlace covalente.
- Solamente se da entre pares específicos de moléculas, es decir, la atracción no ocurre con otras moléculas, debido a la falta de complementariedad geométrica y a la falta de aminoácidos complementarios.
- La geometría de las moléculas es muy importante ya que está le ayudara a que el ensamblaje sea más fuerte.
- Debido a que se deben a múltiples interacciones débiles de corto alcance, las fuerzas específicas son de corto alcance.
- Son direccionales, como en el caso del puente de hidrógeno.

Un ejemplo de las características que debe de cumplir, una interacción específica lo podemos ver en la figura 3.1a), donde se puede apreciar que tanto la geometría como las interacciones débiles repelen a la molécula, por eso se dice que es una

molécula no estable, ya que no encajaban y se separaban, ahora en la figura 3.1b) podemos ver que se cumple con la geometría y las interacciones débiles, por lo tanto se puede considerar que es una interacción estable.

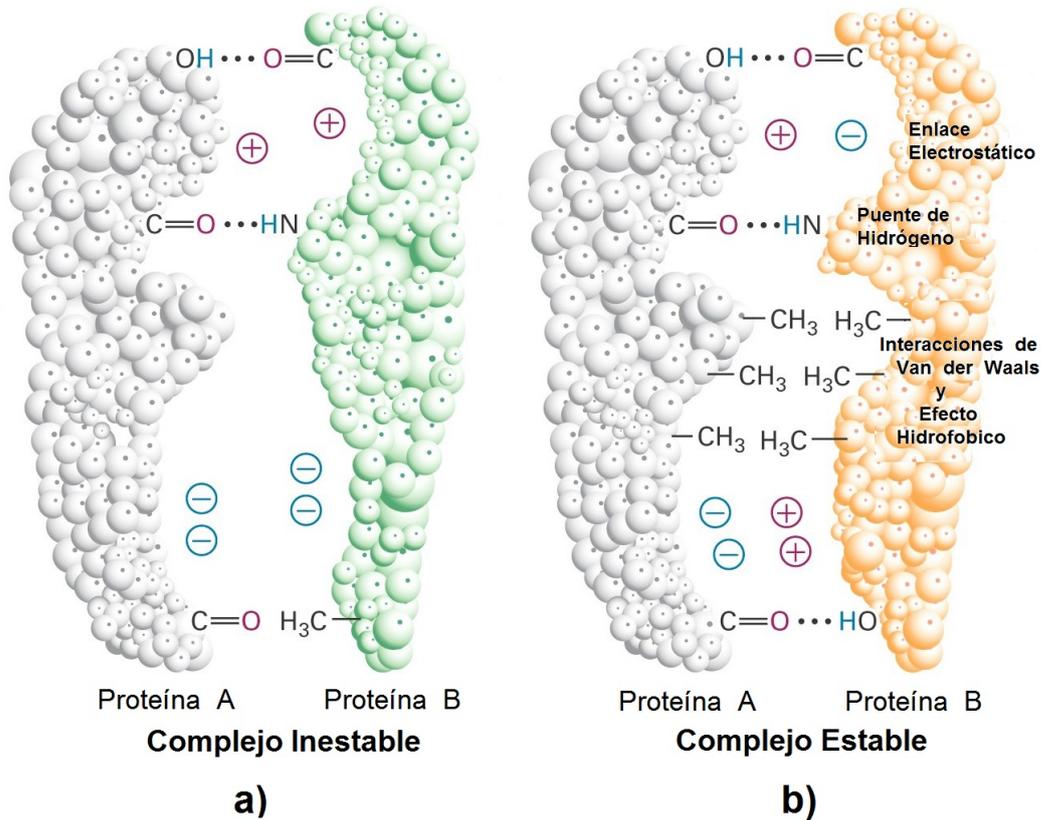


Figura 3.1: En la figura a) podemos ver como una molécula es inestable, y en la figura b) la molécula es estable.

Las interacciones pueden alterar las propiedades cinéticas de los enzimas, permitir la canalización de secuencias de reacciones, crear nuevos sitios de unión, inactivar o destruir una proteína, cambiar su especificidad, tener un papel regulatorio, etc.

3.3. Medición experimental de interacciones específicas

En esta sección hablaremos un poco sobre las técnicas experimentales que se utilizan para poder medir la interacción entre moléculas.

3.3.1. Microscopia de Fuerza Atómica

El microscopio de fuerza atómica (AFM) aporta información topográfica en escala nanométrica y permite la detección de fuerzas de interacción molecular a nivel de molécula única [Hinterdorfer, Dufrene].

Como el AFM nos provee de una imagen de la superficie sin que intervengan los efectos eléctricos, midiendo las fuerzas mecánicas en la punta detectora, es útil para los materiales no conductores, una de las aplicaciones más espectaculares es la posibilidad de medir fuerzas de interacción entre moléculas biológicas. Esta técnica requiere que una de las moléculas esté anclada a la punta mientras que la complementaria debe estar anclada a una superficie (figura3.2)[Sotres].

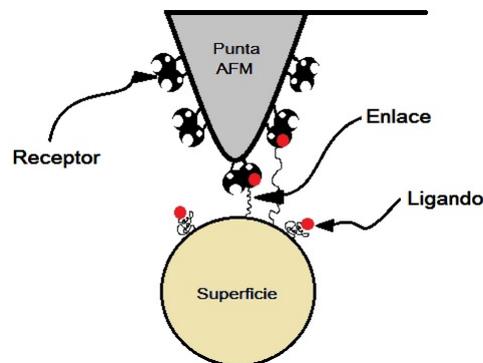


Figura 3.2: Podemos ver que en la punta están los receptores y en la superficie se encuentran los ligandos (bolitas rojas), así también se ve cuando se jala la bolita se estira el enlace y se puede medir.

La interacción se puede detectar cuando la punta está muy próxima a la superficie de la muestra. En medidas de fuerza la punta se hace oscilar verticalmente mientras se registra la flexión del listón. Estas medidas son útiles en estudios de fuerzas de adhesión porque permiten estudiar a nivel de una sola molécula interacciones específicas entre moléculas por ejemplo: la interacción antígeno-anticuerpo.

3.3.2. Pinzas Ópticas

Las pinzas ópticas nos permiten el confinamiento y manipulación tridimensional de objetos microscópicos e incluso nanoscópicos usando un rayo láser para proveer una fuerza atractiva o repulsiva, destinada a sostener y mover físicamente objetos dieléctricos microscópicos (como microesferas de látex o células biológicas). Los microobjetos son confinados en una región muy pequeña alrededor del foco de la lente. El mecanismo básico de confinamiento óptico es la transferencia de momento lineal de la luz. De este modo nos permite medir fuerzas de interacción entre microorganismos, micropartículas e incluso moléculas [Ashkin A, Dziedzic J.M., 1987].

Todas estas características han hecho que las pinzas ópticas se encuentren un gran número de aplicaciones en campos tan diversos como biología, medicina, biotecnología, física de coloides, y aerosoles por mencionar solo algunos.[]

Las pinzas ópticas son altamente sensibles y capaces de manipular y detectar desplazamientos nanométricos para partículas.[Soriano] Por tal razón son utilizadas para examinar la cantidad de fuerza necesaria para estirar y enrollar moléculas individuales de ADN, como lo podemos ver en la figura 3.3, y también estudian el movimiento browniano y para manipular células.

Las pinzas ópticas permiten estudiar la interacción de proteínas con ácidos nucleicos a un nivel que los experimentos de bulk no permiten. Por ejemplo, en el estudio de la interacción antígeno-anticuerpo se puede estudiar cómo el sistema inmunitario de los organismos vertebrados evoluciona y cómo se producen nuevos anticuerpos para mejorar la eficiencia en la identificación de pocos cuerpos extraños entre miles de moléculas benignas. Como es de esperar, el enlace antígeno-anticuerpo se endurece (es decir, se vuelve mecánicamente más rígido) a medida que los anticuerpos se especializan [Jiménez-2004, Thorple-2007]. En la figura 3.4 se muestra el esquema experimental de este experimento: que consiste en una microesfera de poliestireno recubierta con anticuerpos capturandola en la trampa óptica. Una segunda micro-

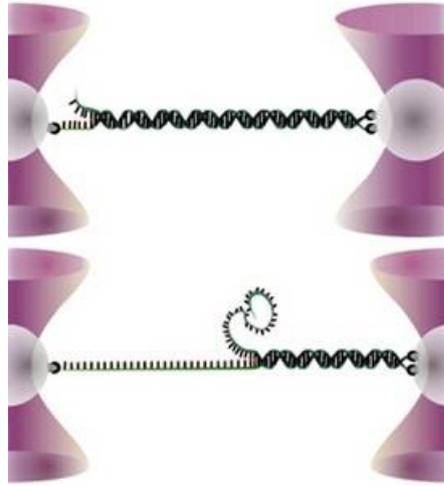


Figura 3.3: Pinzas ópticas (en rosa) se han utilizado para estirar una cadena de ADN unida a dos partículas dieléctricas y poner a prueba su fuerza. Una vez que hacemos cierta fuerza, la cadena de ADN se abre.

esfera, recubierta de antígenos, se inmoviliza en la punta de la micropipeta. Estás dos microesferas se ponen en contacto durante un tiempo de algunos segundos y a continuación se separan a una velocidad constante.[Wagner, 2011]

En la figura 3.4 veces no se medirá ningún tipo de interacción (curva gris), aunque ocasionalmente se puede observar la formación de un único enlace antígeno-anticuerpo en la curva fuerza-distancia (curva roja). Seleccionando anticuerpos presentes en diferentes estadios de la línea de maduración del sistema inmunitario, se pueden medir curvas de fuerza-distancia para cada tipo de enlace antígeno-anticuerpo. Del estudio de las distribuciones características de fuerzas de ruptura (f_{rupt}) y de rigideces (k_{eff}) moleculares es posible determinar cualitativamente distintos mecanismos de enlace: para interacciones menos específicos se esperan enlaces flexibles (baja rigidez) con fuerzas de ruptura bajas, mientras que para uniones específicas se esperan enlaces muy rígidos y fuerzas de ruptura del enlace mayores.

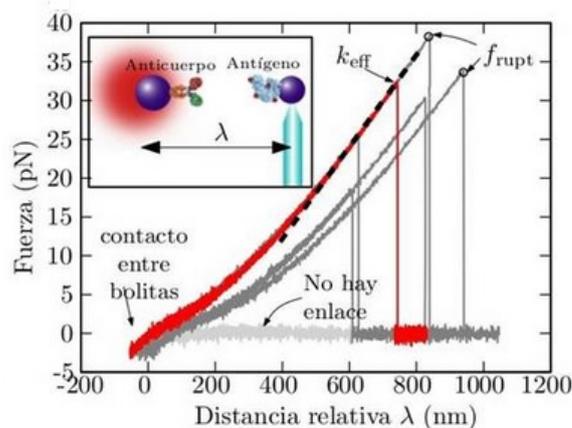


Figura 3.4: Curvas de fuerza-distancia obtenidas en el estudio del enlace antígeno-anticuerpo. Las microesferas se ponen en contacto durante unos pocos segundos a una fuerza de unos 3 pN y a continuación se separan a una velocidad constante. En algunos casos no se establece ningún enlace (curva gris). Otras veces se observa como la aparición de una fuerza atractiva, lo cual indica la formación de un enlace antígeno-anticuerpo (curvas rojas y gris oscuro), y que aumenta hasta que el enlace se rompe y la fuerza cae a cero.

3.3.3. Resonancia del plasmón de superficie

La resonancia del plasmón de superficie o como sus siglas en inglés SPR, se basa en la generación de plasmones en una superficie. Estos plasmones son oscilaciones de electrones libres propagadas paralelamente a la interfase metal/medio, lo que permite medir los cambios en el índice de refracción de la superficie del sensor (figura 3.5)[FEBS J. 2005].

La aparición de asociaciones o disociaciones moleculares se traduce en plasmones superficiales que dependen de la variación de intensidad de la luz reflejada y/o el ángulo de incidencia. De esta forma, los SPR permiten determinar la relación entre la asociación y disociación de biomoléculas entre sí, además también permite evaluar la afinidad y especificidad dichas interacciones, facilitando la medición de interacciones biomoleculares en tiempo real con alta sensibilidad [FEBS J. 2005].

Para su funcionamiento utiliza unos sensores que actúan como sensores de afinidad, en el mercado existe una marca para esos sensores llamada Biacore, y se basa en

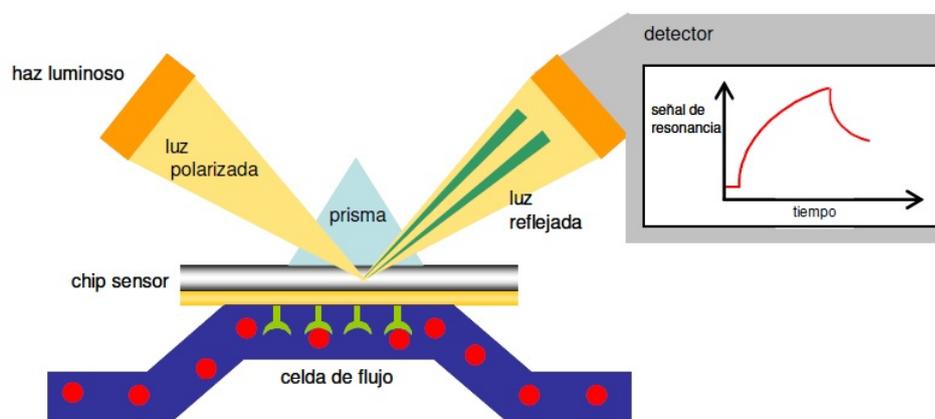


Figura 3.5: Esquema de un prototipo del funcionamiento del SPR.

los sensores o “chips”, estos permiten estudiar las interacciones en tiempo real permitiendo abordar problemas de imposible, o muy difícil solución con otros métodos, como son las complicadas reacciones cinéticas, que tienen lugar en los sistemas vivos.

Al utilizar el SPR con los sensores, nos permite calcular los parámetros claves de las interacciones moleculares. Tales como, los datos relativos a la velocidad de reacción, así como las constantes de afinidad de la misma, y por tanto la especificidad con la que dos moléculas interactúan entre sí.

Este sistema es uno de los más importantes en el estudio de las interacciones específicas. El Biacore ha sido una herramienta indispensable en la investigación básica, desde los estudios con pequeñas moléculas (fármacos, etc), hasta la interacción de grandes biomoléculas nativas (DNA, RNA, proteínas) o procesos muy complejos que implican estructuras tan grandes como virus o incluso células intactas.

3.4. Estudio teórico de las interacciones específicas

Como ya hemos visto en los capítulos anteriores, el estudio de las interacciones específicas es muy complejo, ya que no es posible explicarlo teóricamente, porque intervienen varios factores para que se de la especificidad, como son la estructura de las moléculas (es compleja) y agregándole la información de las diferentes interacciones locales (interacciones débiles) se vuelve mucho más complejo (figura 3.6).

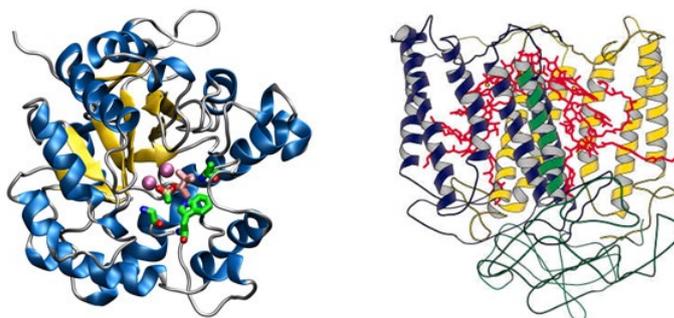


Figura 3.6: Imagen de proteínas, podemos ver su estructura compleja.

Por ello se han desarrollado simulaciones para poder determinar como interactúan una con otra, ya sea por el contacto entre aminoácidos hidrofóbicos, por la interacción de cargas, o por puentes de hidrógeno. Podemos observar en la figura 3.7 como se vería una simulación, de lo que estamos explicando así también de como se van induciendo las nubes electrónicas de los aminoácidos y voltean a la proteína para que se pueda dar la especificidad, donde la parte azul la podemos tomar como un polo de carga negativa, y la parte roja como un polo de carga positiva.

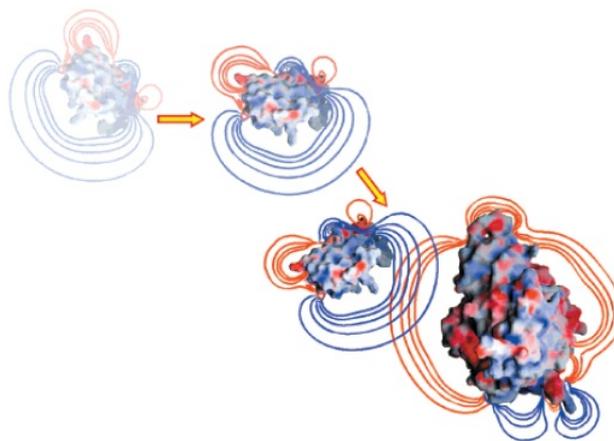


Figura 3.7: Imagen de como se va dando la interacción entre dos proteínas faciculina-acetilcolinesterasa.

Capítulo 4

EJEMPLOS DE INTERACCIONES ESPECÍFICAS

En este capítulo mencionaremos algunos ejemplos concretos de interacciones específicas relevantes para los seres vivos y en particular para el ser humano. Dado que existe una enorme cantidad de pares de moléculas que interactúan específicamente, el listado presentado no pretende ser exhaustivo, si no una breve recopilación de ejemplos que resaltan la importancia de dichas fuerzas.

Los ejemplos seleccionados son: una etapa del mecanismo molecular de la enfermedad celiaca, el efecto de la cafeína, el veneno de la serpiente mamba verde y finalmente el reconocimiento de patógenos por nuestro sistema inmunológico. A continuación los describimos.

4.1. Enfermedad Celiaca

La enfermedad celiaca es una intolerancia intestinal permanente a los cereales, específicamente a una proteína llamada gliadina, y a otras proteínas relacionadas que producen una lesión en la mucosa intestinal en sujetos genéticamente susceptibles[Guevara, 2002]. Esta enfermedad consiste en un trastorno del sistema inmunológico ocasionado por una intolerancia al gluten.

Se le conoce como gluten al nombre general de las proteínas que se encuentran en el trigo, centeno, cebada y otros cereales derivados. Cada grano de cereal está formado por almidón (65 a 75 %), agua (10 a 15 %), proteínas (10 a 15 %) y el resto son fibra, lípidos y minerales. De esas proteínas el 85 % es lo que llamamos gluten, formado por gluteínas y prolaminas.

Las prolaminas son un grupo de proteínas vegetales con un gran contenido de prolina y éstas reciben diferentes nombres según el cereal (trigo: gliadina, cebada: hordeína, centeno: secalina), y son los polipéptidos que al digerirlos se rompen en aminoácidos de glutamina y prolina, desencadenando la lesión intestinal en los celíacos.

Aunque las proteínas del gluten, o sea la glutenina y la gliadina, proteínas que interactúan para formar el gluten durante la formación de la masa (figura 4.1). Estas proteínas son necesarias por su combinación, ya que por separado no tienen la capacidad para formar una masa con estructura elástica y cohesión satisfactoria.

4.1.1. Patología

La enfermedad celiaca es una respuesta autoinmunitaria que presentan las personas que no pueden tolerar las distintas formas de gluten, conjunto de proteínas existentes en diversos cereales. En algunas personas la enfermedad celiaca puede desencadenarse por una intervención quirúrgica, un embarazo o una infección vírica.

Al consumir algún alimento que contenga gluten una persona que tenga la enfermedad celiaca, su sistema inmunitario responderá atacando y lesionando las vellosidades intestinales que absorben normalmente los nutrientes.

Las principales proteínas constituyentes de la harina de trigo, que son la glutenina y la gliadina poseen la característica de ser hidrófobas y al interaccionar entre ellas forma el gluten.

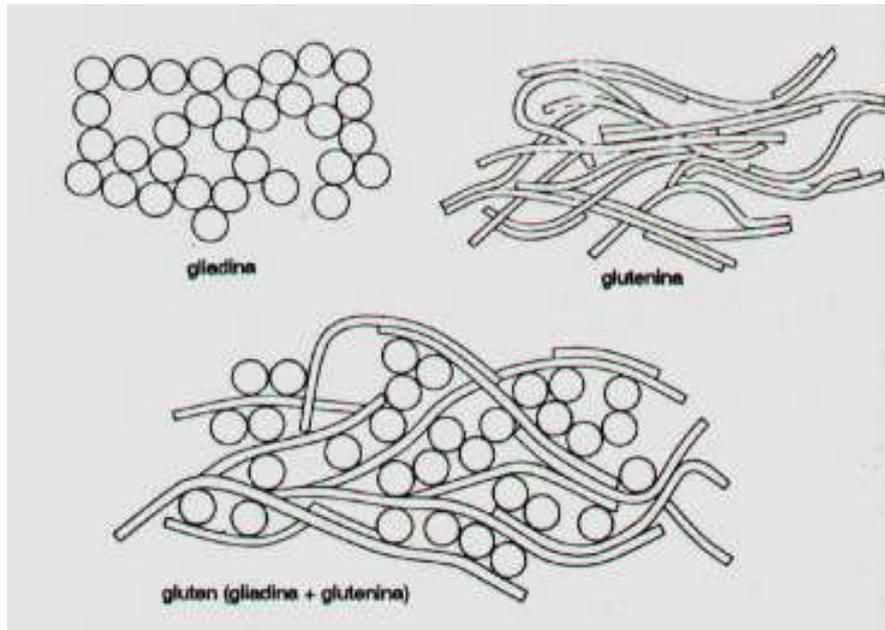


Figura 4.1: Esquema de como se unen la gliadina y la glutenina.

La enfermedad celiaca comienza cuando la transglutaminasa liberada por las células epiteliales intestinales se adhieren al gluten indigesto y modifica los péptidos de forma que ellos se unen a las proteínas DQ2 y DQ8. Entonces se activan las células T, liberando citoquinas y quemoquinas que provocando la respuesta inmune y atacando a las células intestinales.

4.2. El efecto de la cafeína en nuestro sistema nervioso.

Muchas personas tienen la costumbre de ingerir alguna bebida para disminuir la sensación de somnolencia y mejorar su estado de alerta. Una taza de café o de té, un pedazo de chocolate o incluso una botella pequeña de las llamadas "bebidas energizantes" pueden ayudar a conseguir este efecto. La molécula responsable del mismo es la cafeína (o alguna similar). Como veremos a continuación, el efecto se debe a la interacción específica de dicha molécula con receptores en las neuronas.

En nuestro sistema nervioso central hay un compuesto llamado adenosina, compuesta de los grupos adenina y ribosa, el cual se encarga de regular los ciclos de sueño y vigilia; esto es porque la adenosina estimula las señales que le indican a nuestro cuerpo que es hora de descansar. Nuestro sistema nervioso está monitoreando activamente los niveles de adenosina a través de los receptores. Cuando los niveles de adenosina alcanzan un cierto punto en el cerebro y en la médula espinal, nuestro cuerpo comenzará a empujarnos hacia el sueño provocando así somnolencia. Hay receptores de adenosina en todo el cuerpo.

4.2.1. Fenomenología de la cafeína con la adenosina

La función de la adenosina es actuar sobre receptores específicos de la superficie de ciertas células, produciendo sedación, regulando así la entrega de oxígeno a las células, dilatando los vasos sanguíneos cerebrales y coronarios, es decir preparándonos para descansar. Cuando nosotros tomamos cafeína, esta actúa como suplantador de la adenosina, dirigiéndose a la brecha de los receptores de adenosina en el sistema, y como la cafeína funciona como un imitador extremadamente talentoso, es aceptada por el cuerpo como si fuera la adenosina y se mete en los receptores. Al bloquear estos receptores otros estimulantes como la dopamina y el glutamato pueden hacer su trabajo de manera más libre y provocan ese “efecto temporal de restauración del nivel de alerta”.

Podemos decir que la cafeína es una forma cruda de impedir que el cerebro pueda llevar las cosas a un punto muerto. La eficacia de la cafeína varía significativamente de una persona a otra, debido a la genética y otros factores.

La adenosina y la cafeína es una interacción específica, ya que solamente la cafeína va y bloquea los receptores de la adenosina y ningún otro receptor (figura 4.2).



Figura 4.2: Esquema de como bloquea la cafeína los receptores de la adenosina.

4.3. El veneno de la mamba verde

La mamba verde es una de las serpientes más venenosas del mundo, con una sola mordida puede matar a una persona. El veneno de la mamba verde, contiene la toxina fasciculina 2 (figura 4.3) es un péptido que inhibe en forma muy potente la enzima acetilcolinesterasa. Se le dio el nombre de fasciculina por las contracciones musculares que producía a las que se le llaman fasciculaciones. Cuando una serpiente inyecta el veneno paraliza a la persona la cual muere de asfixia al no poder respirar.

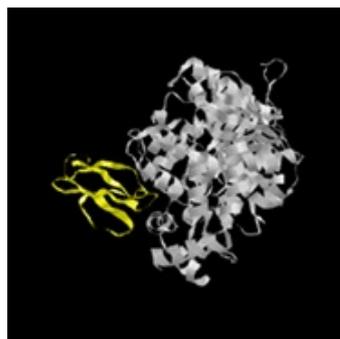


Figura 4.3: La fasciculina bloquea el sitio activo de la acetilcolinesterasa.

Al entrar la fasciculina bloquea el sitio activo de la acetilcolinesterasa, esto sucede por la acción de enzima-sustrato, que se acelera drásticamente por las interacciones electrostáticas entre sí. La fasciculina es el primer péptido que se demostró que

inhibía a la enzima [Dajas, 1987].

4.4. Reconocimiento de patógenos por nuestro sistema inmunológico

Nuestro sistema inmunológico se encarga de protegernos ante agentes externos denominados antígenos principalmente provenientes de patógenos, tales como bacterias, virus, hongos, y parásitos. En un sentido más estricto, tiene la capacidad de reconocer la totalidad de las moléculas que no le son propias, inclusive las de los organismos que no le son propiamente patógenos, y como todo sistema complejo no está exento de fallas, debido a que en ocasiones reacciona contra moléculas propias (autoinmunidad).

La base de dicho sistema es el reconocimiento específico de moléculas determinadas en el agente externo.

4.4.1. Interacción antígeno-anticuerpo

El Sistema inmunológico es capaz de distinguir antígenos muy similares entre sí, por ejemplo dos proteínas que únicamente se diferencien en un aminoácido, por lo que el sistema inmunitario puede responder a millones de diferentes antígenos extraños, mediante una manera altamente específica por medio de la producción de anticuerpos que reaccionaran con sólo un antígeno que ha inducido su formación.

Los linfocitos B son los protagonistas principales de la respuesta inmune humoral e intervienen en la formación de anticuerpos, proteínas globulares complejas -conocidas también como inmunoglobulinas (Ig)- que presentan en su estructura combinaciones tridimensionales precisas capaces de interactuar con moléculas que el cuerpo reconoce como extrañas o no propias.

Los anticuerpos se crean cuando son estimulados por un antígeno, es decir, los linfocitos B maduran hasta convertirse en células que forman anticuerpos. Los anti-

4.4. RECONOCIMIENTO DE PATÓGENOS POR NUESTRO SISTEMA INMUNOLÓGICO63

cuerpos son proteínas que interactúan con el antígeno que inicialmente estimula los linfocitos B.

Podemos ver en la figura el esquema de un anticuerpo, su estructura básica es en forma de **Y** en la que varias piezas se unen mediante estructuras químicas, enlaces de bisulfuro (enlaces covalentes) donde podemos ver que está formada por 4 cadenas, 2 ligeras y 2 pesadas (figura 4.4), cada una de ellas idéntica, unidas por los enlaces bisulfuro. La molécula de un anticuerpo se divide en dos regiones, variables y constantes.

La región variable es la que determina a que antígeno específico se unirá el anticuerpo y la región constante es la que determina la clase del anticuerpo como son: IgG, IgA, IgE, IgM y IgD, (figura 4.5). Los anticuerpos tienen dos funciones fundamentales, que son las de reconocimiento y las de unión a antígenos. [Merino, 2011]

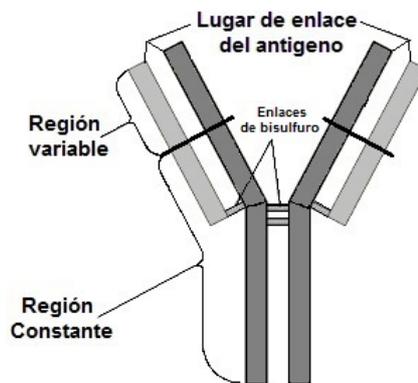


Figura 4.4: Estructura básica en Y de los anticuerpos .

Los antígenos y anticuerpos interactúan por interacciones débiles y no por uniones covalentes. Estas interacciones son las ya mencionadas anteriormente, como puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones electrostáticas e hidrofóbicas. La suma de todos estos enlaces genera una interacción estable entre el lugar de unión del anticuerpo (paratope) y el lugar de unión del antígeno (epítpe),

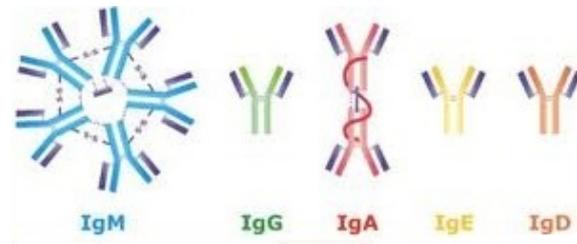


Figura 4.5: Tipos de inmunoglobulinas .

podemos observar en la figura 4.6 como el antígeno encaja perfectamente con el anticuerpo.

Como hemos visto, cada una de las fuerzas que componen a las interacciones específicas son de corto alcance. Por ello, el epítotope y paratope deben presentar estructuras complementarias para obtener una energía de unión suficiente como para resistir la disrupción termodinámica. La suma de estas fuerzas de atracción y de repulsión se conoce como afinidad del anticuerpo.

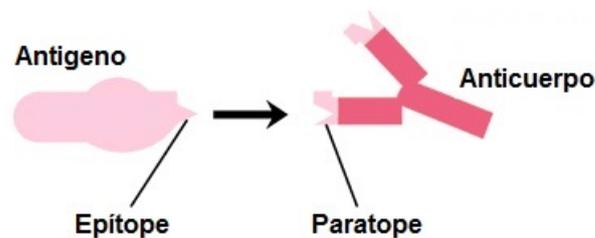


Figura 4.6: Epítotope y paratope.

4.4.2. Importancia de la interacción antígeno-anticuerpo

Es muy importante la interacción entre antígeno-anticuerpo por su especificidad ya que sin ella no se desencadenarían una serie de procesos capaces de neutralizar y eliminar antígenos, es decir, no entraría la respuesta inmunitaria. La unión entre ellos es reversible, depende de sus concentraciones y también de la afinidad, cuanto mayor sea ésta, más proporción de moléculas estarán unidas.

Podemos ver en la figura 4.7 de como interacciona el epitope (azul) y el paratope (rojo) mediante interacciones no covalentes, que son dependientes de una potencia del inverso de la distancia entre los grupos químicos implicados.

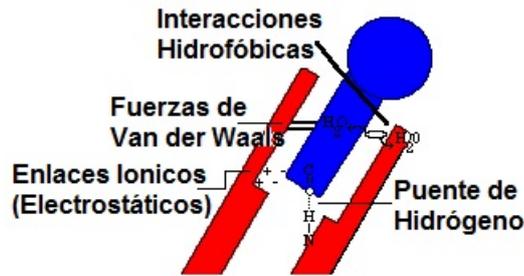


Figura 4.7: Enlaces no covalentes que intervienen en la interacción antígeno-anticuerpo.

La clave de la unión está en la complementariedad entre antígeno-anticuerpo: si ésta es buena, se produce la exclusión de agua, lo que permite un acercamiento estrecho entre epitope y paratope, lo que determina altas fuerzas de unión.

4.4.3. Anticuerpos monoclonales

A los anticuerpos idénticos producidos por una sola célula madre del sistema inmune, se les llama *anticuerpos monoclonales*. Esto quiere decir que son idénticos ya que todos los clones proceden de una sola célula madre.

La importancia de estos anticuerpos es que es posible producirlos para que se pueden unir específicamente con cualquier molécula con carácter antígeno, y por eso los anticuerpos monoclonales son de gran utilidad en la bioquímica, biología molecular y medicina.

Para la obtención de estos anticuerpos primero se extraen células B (Linfocitos B) del bazo de un animal al que se le ha expuesto al antígeno deseado. Estas células fusionadas con células tumorales que pueden crecer indefinidamente en cultivo celular.

Estas células fusionadas híbridas pueden multiplicarse rápida e indefinidamente, puesto que son células tumorales después de todo y pueden producir gran cantidad de anticuerpos. Los hibridomas son diluidos y cultivados para obtener un número diferente de determinadas colonias, las cuales producen sólo un tipo de anticuerpo.

4.5. Otros ejemplos de interacciones específicas

4.5.1. Proteína gp120 del virus VIH y receptor humano CD4.

Existen varias proteínas clave que intervienen en el proceso de entrada del VIH pero la principal es la proteína CD4, ya que es un receptor de proteína que se encuentra en la superficie de las células T auxiliares en el sistema inmunológico humano, también llamadas proteína CD4+ T.

El virus VIH tiene unas proteínas extracelulares llamadas gp120 y otra transmembrana llamada gp41 (figura 4.8), ayudando al proceso de unión entre el virus y la célula. Cuando el VIH se acerca a la proteína el grupo gp120 se une a los receptores del CD4, promoviendo la unión entre los receptores acercándose a la proteína CD4, éstas se unen específicamente (figura 4.9). Una vez unidos el gp41 se despliega e inserta sus terminales hidrofóbicas en la membrana celular, así cuando se vuelve a plegar se acercan las células y se acoplan.

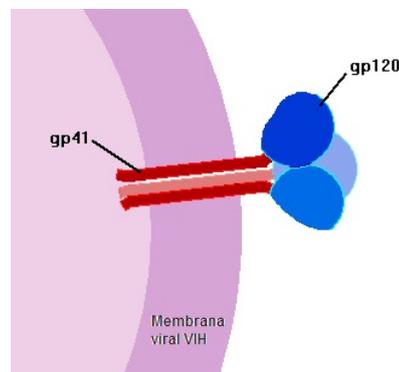


Figura 4.8: Esquema de la proteína gp120 y la proteína gp41.

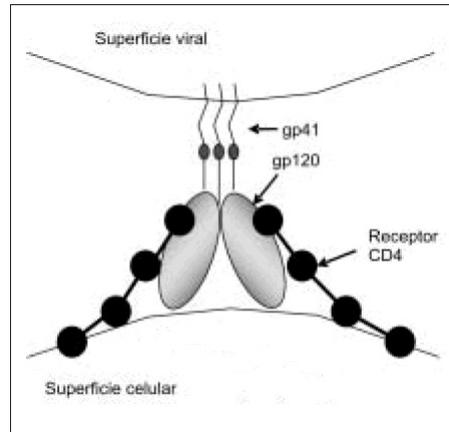


Figura 4.9: Unión de la molécula gp120 y el receptor CD4

Investigadores encontraron un medicamento (priliximab) que suprime a las proteínas CD4, este medicamento se desarrollo mediante anticuerpos monoclonales. [EMEA, 2005]

4.5.2. Estreptavidina-biotina

La estreptavidina es una proteína bacteriana pequeña que se une con la vitamina biotina con la que es muy afín, puede usarse para juntar moléculas como los radioisótopos con anticuerpos monoclonales.

La biotina actúa como coenzima de las carboxilasas, enzimas que forman enlaces carbono-carbono (C-C), utilizando así el carbono en forma de bicarbonato. Su estructura es relativamente sencilla. La podemos encontrar en los alimentos.

La unión estreptavidina-biotina es una de las interacciones no covalentes más fuertes que se conocen. La unión de la biotina es de efecto hidrófobo, y también numerosos contactos de van der Waals. Su energía de enlace es de 88 kJ/mol por ello es muy utilizado en la biología molecular y biotecnología.

CONCLUSIONES

En este presente trabajo se ha estudiado un tema muy importantes en la biología, que son las interacciones específicas. El cual nosotros hicimos una recopilación bibliográfica para poder describir el tema a tratar. Nos enfocamos primero en sistemas físicos, en como se pueden describir las interacciones débiles, usando modelos de la mecánica clásica.

Como podemos ver el cuerpo humano respeta las mismas leyes físicas que conocemos, como lo es que las moléculas se atraigan o se repelan. Estas fuerzas nos determinan las propiedades físicas de las sustancias como, por ejemplo, el punto de fusión y ebullición, la tensión superficial, etc.

Este trabajo, podrá servir para comenzar el estudio de las interacciones específicas, ya sea en con un enfoque más teórico, computacional, o experimental. En la bibliográfica no se encuentra un todo de este tema, ya que como es muy complejo debido a que son varios factores que se deben de cumplir para encontrar el receptor-ligando de una molécula, como son las interacciones no covalentes y la estructura geométrica del receptor-ligando.

Esta presente tesis la podrán estudiar biólogos o químicos, para que no se queden con la idea de que solo es un sistema "llave-cerradura" como ellos lo indican, si no que hay algo más a fondo de solo un par de palabras. Y así poder sacar esa idea de que las cosas suceden porque sí, y así poder darle una explicación mas concreta.

En mi desarrollo personal, me pareció muy interesante este tema, ya que se puede utilizar en muchos campos de la ciencia, como lo son la biotecnología, la nanotecnología, por mencionar algunos. Sería muy satisfactorio poder seguir estudiando este pequeño y grande tema a la vez, ya que para nosotros como físicos nos podrá parecer pequeño, pero para los biólogos o químicos lo explica casi todo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashkin A., Dziedzic J. M. and Yamane T. *Optical trapping and manipulation of single cells using infrared laser beams*, Nature 330, 769 - 771, 1987.
- Cesteros, *Aplicaciones de la FTIR al estudio de la interacciones polímero-polímero*, Revista Iberoamericana de Polímeros, Volumen 5(3), Noviembre de 2004.
- Dajas, F., B. Bolioli, M.E. Castelló and R. Silveira. *Rat striatal acetylcholinesterase inhibition by Fasciculin (a polypeptide from green mamba snake venom)*. Neurosci. Lett. 77: 87-91, 1987.
- EMEA. Comité de medicamentos de uso humano. Informe público europeo de evaluación (EPAR) ZENAPAX Denominación Común Internacional (DCI): Daclizumab, EMEA/H/C/198, EMEA© 2005.
- FEBS J. 272(21):5412-25, 2005 Nov.
- García M. A., *Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos*, Neurología, 26(5):301—306, 2011.
- Guevara P. G., *Enfermedad celíaca*, Rev. Chil. Pediatr. 73 (4); 394-397, 2002.
- Jiménez R., Salazar G., Yin J., Joo T., Romesberg F. E., *Protein dynamics and the immunological evolution of molecular recognition*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101(11) 3803–3808 2004.
- Harvey L. , Berk A., Matsudaira P. , Kaiser C. A. , Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L. and Darnell J. *Biología Celular y Molecular*, Editorial medica

panamericana, 5^{ta}Ed. 60-64, 2005.

- Matvéev A.N. *Física Molecular*, Ed. Mir, 257-260, 1987.
- Peña Antonio, *Bioquímica*, Ed. Limusa, 1988.
- Rojas, Correa, and Nelson A, *Manipulación de objetos micrométricos por medio de pinzas ópticas. Diss*, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, 2012.
- Thorple I. F., Brooks C. L., *Molecular evolution of affinity and flexibility in the immune system*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 104(21) 8821–8826, 2007.
- Tuszynski J. A. and Kurzynski M., *Introduction To Molecular Biophysics*, Ed. CRC PRESS, 39-46, 2003.
- Wagner C., Singer D., Uberschär O., Gutsche D., Hoffmann R., Kremer F., *Dynamic force spectroscopy on the binding of monoclonal antibodies and tau peptides*, Soft Matter, 7, 4370–4378 2011.