

Caso Enzimas

La inusual sensibilidad de los orientales a las bebidas alcohólicas tiene una base bioquímica. La cantidad de alcohol necesaria para provocar la vasodilatación responsable de la taquicardia y del enrojecimiento facial, es menor en los individuos asiáticos que en los individuos europeos.

Estos efectos fisiológicos son provocados por el acetaldehído producido por la oxidación del alcohol mediado por la enzima alcohol deshidrogenasa hepática. El acetaldehído es normalmente transformado en acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial.

En algunos asiáticos, la isoforma mitocondrial de baja K_m está ausente y solamente cuentan con la isoforma citosólica de alta K_m , lo que conlleva a un nivel estacionario alto de acetaldehído en la circulación sanguínea y por tanto de sus efectos tóxicos.

Pasos ABP

• Clarificación de conceptos

- **Vasodilatación:** Ensanchamiento de los vasos sanguíneos, diferente a vasoconstricción
- **Enzima:** Catalizador que acelera una reacción química
- **K_m :** Afinidad de la enzima por el sustrato, medida de la concentración de sustrato necesaria para que se produzca una catálisis eficaz
- **Taquicardia:** Ritmo cardíaco acelerado, normalmente el corazón se contrae entre 60 y 100 veces, esta frecuencia aumenta con el ejercicio, estrés, y emociones.
- **Acetaldehído:** Es mezclable con el agua y ayuda con la mayoría de los disolventes orgánicos comunes. Sale de la oxidación del etanol (alcohol etílico).
- **Acetato:** Sal o ester de ácido etanoico. El éster etanoato de celulosa

• Identificación del problema

- Conocer el efecto del alcohol en el organismo de los asiáticos con respecto a los europeos.
- Causas del enrojecimiento facial y de la vasodilatación en los asiáticos al ingerir alcohol.

• Planteamiento de hipótesis

- La ausencia de la isoforma mitocondrial en los individuos de raza oriental es el principal factor de diferencia por el cual presentan mayor sensibilidad al alcohol que los individuos europeos.
- La síntesis del alcohol es una forma de degradación de proteínas.
- El metabolito que genera la vasodilatación por un efecto en centro termoreductor es el acetaldehído
- La cantidad de ingesta del alcohol mínima medida por la prueba de alcoholemia que es de 10 a 20 ml, es la suficiente para provocar en cualquier individuo una vasodilatación por el exceso de éste.

• Jerarquización de problemas identificados

1. Conocer el efecto del alcohol en el organismo de los asiáticos con respecto a los europeos.
2. Causas del enrojecimiento facial y de la vasodilatación en los asiáticos al ingerir alcohol.

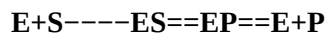
- *Identificación de temas u objetivos de aprendizaje*

- Estudiar la función enzimática
- Investigar la oxidación del alcohol (metabolismo)
- Investigar la función de las enzimas alcohol deshidrogenas hepática y la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial
- Porque los asiáticos son mas sensibles al alcohol que los europeos

- *Estudio*

Las enzimas son catalizadores orgánicos, de estructura proteica que disminuyen la energía de activación requerida para la transformación de un sustrato a un producto. Las enzimas se encuentran en las rutas metabólicas, y su única función es la de metabolizar y no interviene en cualquier otra función. Las enzimas tienen un centro activo que contiene aminoácidos, este centro activo es el que se une al sustrato para metabolizarlo y convertirlo en producto. La enzima se compone de diferentes moléculas, las apoproteínas que son la parte orgánica de la enzima, el cofactor, son iones inorgánicos y la coenzima que son moléculas orgánicas o metales orgánicos.

. Fórmula general de la reacción, para cuando la enzima se une a un solo sustrato:



La enzima se une al sustrato por medio del centro activo, y forman el complejo enzima sustrato, después reaccionan y forman el complejo enzima producto y finalmente la enzima se separa del producto para metabolizar otro sustrato.

Cuando la enzima se une a dos o más sustratos:

- **Aleatoria:** la enzima se une a dos sustratos diferentes y forma un complejo, después reaccionan y sale la enzima y dos productos, uno de cada sustrato
- **Ordenada:** Primero la enzima se une al sustrato 1, luego al sustrato 2 y forma el complejo, y después reacciona y sale la enzima y los dos productos
- **Ping pong:** la enzima se une al sustrato 1, y forma el complejo enzima sustrato después da el producto, pero deja tantito sustrato en la enzima y después se une con el sustrato 2 y ya forma el producto 2.

La actividad enzimática puede ser disminuida o eliminada por la acción de ciertas sustancias a las cuales se les conoce con el nombre de inhibidores enzimáticos. La inhibición puede ser Reversible o Competitiva. La inhibición reversible a su vez se divide en Competitiva, No Competitiva y Acompetitiva.

Reversible: En este tipo de inhibición, el inhibidor interactúa con la enzima o con el complejo enzima-sustrato de una manera reversible.

- **Competitiva:** El inhibidor está relacionado estructuralmente con el sustrato; estos análogos del sustrato compiten con el sustrato real por el centro activo de la enzima; el grado de inhibición depende de la relación inhibidor-sustrato más que de la concentración del inhibidor.
- **No Competitiva:** La unión del inhibidor con la enzima se realiza en un sitio diferente a su centro activo; el inhibidor puede reaccionar con la enzima libre o con el complejo enzima-sustrato. Una inhibición no competitiva se presenta, con frecuencia, en enzimas que contienen grupos -SH.
- **Acompetitiva:** El inhibidor reacciona solamente con el complejo enzima-sustrato. Este tipo de inhibiciones se presentan frecuentemente en reacciones bi-sustrato; es muy poco frecuente en reacciones de un solo sustrato.

Irreversible: Se produce generalmente por modificación covalente de la enzima.

Dentro de las enzimas hay algunos factores que influyen en la velocidad de las reacciones tales como la temperatura y el pH.

- **Temperatura:** Un aumento en la temperatura provoca un aumento de la velocidad de reacción hasta cierta temperatura óptima, ya después de aproximadamente 45°C se comienza a producir la desnaturalización térmica.
- **pH:** No afecta la actividad enzimática directamente sino que modifica la concentración de protones; la concentración de protones afecta directamente la velocidad de la reacción. Cualquier cambio brusco de pH altera el carácter iónico de los grupos amino y carboxilo en la superficie proteica.

Las enzimas a su vez se dividen en:

- **Oxido-Reductasa**– transfieren electrones, si una molécula se reduce, hay otra que la recibe y se oxida.
- **Transferasas**– reacciones de transferencias de grupos aldehídos, acilos, glucosilos, fosfatos
- **Liasas**– Adición a los dobles enlaces
- **Isomerasas**– Transferencia de grupos dentro de la misma molécula dando formas isoméricas
- **Ligasas**– formación de enlaces, con aporte de ATP.
- **Hidrolasa**– Transforman polímeros en monómeros. Actúan sobre enlace ester, glucosídico, peptídico y C-N

El K_m es la afinidad de la enzima por el sustrato, la medida de la concentración de sustrato necesaria para que se produzca una catálisis eficaz. Se le denomina constante de Michaelis, pues cuando una enzima reacciona con 2 o mas sustratos, la K_m es la relación de las constantes de cada sustrato para determinar la velocidad para una determinada reacción.

Si $S < K_m$ -----proporcional – menos afinidad

Si $S > K_m$ -----Velocidad máxima – mas afinidad

Si $S = K_m$ -----estado de equilibrio

El alcohol es un depresor de todos los sistemas conocido comercialmente, el peso molecular del alcohol es 46, un peso molecular muy pequeño lo cual le permite atravesar con facilidad todas las membranas, no adhiriéndose a ellas. El alcohol se elimina principalmente por biotransformación a nivel del hígado, el 90% del alcohol es biotransformado en el hígado, y el otro 10% es biotransformado en otros tejidos como el corazón, cerebro y pulmón, siendo una pequeña parte excretado como tal por el sudor y orina.

Con la oxidación del alcohol tenemos como producto al aceto, y este aceto es oxidado posteriormente por la **aldehidodeshidrogenasa** de la que existen varias isoenzimas siendo la más importante la que se encuentra a nivel de la mitocondria. Esta enzima requiere NAD que es transformado en NADH, y el metabolito que se adquiere de la metabolización del aceto es el **acetato**. Este acetato sale a la circulación y es transformado por los tejidos periféricos a CO_2 y H_2O .

El alcohol deshidrogenasa es un alcohol que contiene zinc, constituida por dos unidades de 40 kDa cada una. Las funciones pueden ser la oxidación de las pequeñas cantidades de etanol endógeno producido por microorganismos, la oxidación de etanol exógeno y otros alcoholes consumidos en la dieta, y oxidar sustratos que participan en el metabolismo de esteroides y ácidos biliares; la enzima tiene una gran especificidad de sustrato y oxida diversos alcoholes primarios y secundarios; se localiza en el citoplasma de las células. Se encuentra principalmente en el hígado, tracto gastrointestinal, riñones, mucosa nasal. Testículos y útero.

Los individuos de descendencia asiática presentan ALDH (Alcohol Deshidrogenasa) mitocondrial inactiva, debido a la sustitución de un solo aminoácido, ácido glutámico en posición 487, se convierte en leucina; esta conversión provoca una importante disminución en la afinidad para el cofactor NAD⁺ (Nicotin adenin difosfato); el acetaldehído se elimina mal en estos individuos en consecuencia, se consume poco etanol; los individuos con una ALDH2 deficiente presentan menos riesgos de alcoholismo pero pueden tener más riesgo de presentar daño hepático si el consumo de alcohol continua.

La eliminación eficaz es importante, no solo para evitar la toxicidad celular, sino también para mantener la eliminación eficaz del etanol (por ejemplo el acetaldehído es un inhibidor de la ADH).

- Conclusiones