

naria diversidad de funciones. Una secuencia polimérica concreta de aminoácidos produce una estructura fibrosa resistente como la que se encuentra en el cabello y en la lana; otra secuencia da lugar a una proteína que transporta oxígeno en la sangre; una tercera se une a otras proteínas y cataliza la rotura de los enlaces entre sus aminoácidos. De modo parecido se pueden entender las funciones especiales de los polisacáridos, ácidos nucleicos y lípidos como la consecuencia directa de su estructura química, con sus subunidades monoméricas características unidas en polímeros funcionales precisos. Los azúcares enlazados entre sí se transforman en almacenes de energía, en fibras estructurales y en puntos de reconocimiento molecular específico; los nucleótidos encadenados en el DNA o RNA contienen las instrucciones para la construcción de un organismo completo; y los lípidos agregados forman las membranas. En el Capítulo 12 se unifica la discusión sobre las funciones de las biomoléculas, describiendo la manera en que los sistemas de señalización específicos regulan las actividades de las biomoléculas dentro de una célula, dentro de un órgano y entre órganos para mantener un organismo en homeostasis.

A medida que pasamos de unidades monoméricas a polímeros cada vez mayores, el énfasis en los aspectos químicos se desplaza desde los enlaces covalentes a las interacciones no covalentes. Los enlaces covalentes, tanto a nivel monomérico como macromolecular, imponen restricciones sobre la forma adoptada por las biomoléculas grandes. Son, sin embargo, las numerosas interaccio-

nes no covalentes las que dictan la conformación nativa estable de las moléculas grandes a la vez que permiten la flexibilidad necesaria para su función biológica. Como veremos, las interacciones no covalentes son esenciales para que los enzimas manifiesten su poder catalítico, para la interacción específica de los pares de bases complementarios en los ácidos nucleicos, el ordenamiento y propiedades de los lípidos en las membranas. El principio de que las secuencias de unidades monoméricas son ricas en información aparece de manera clara en la discusión de los ácidos nucleicos (Capítulo 8). No obstante, las proteínas y algunos polímeros cortos de azúcares (oligosacáridos) también son moléculas ricas en información. La secuencia de aminoácidos es una forma de información que dirige el plegamiento de la proteína hacia su estructura tridimensional única y, en último término, determina la función de la misma. Algunos oligosacáridos también tienen secuencias y estructuras tridimensionales únicas que pueden ser reconocidas por otras macromoléculas.

Para cada clase de moléculas encontramos una jerarquía estructural similar: subunidades de estructura determinada se conectan mediante enlaces de flexibilidad limitada formando macromoléculas de estructura tridimensional determinada por interacciones no covalentes. Estas macromoléculas interaccionan a su vez para formar las estructuras supramoleculares y los orgánulos que permiten a una célula llevar a cabo sus numerosas funciones metabólicas. En su conjunto las moléculas descritas en la Parte I son el material de la vida.

Creo que con la progresiva aplicación de los métodos de la química estructural a los problemas fisiológicos, observaremos que la importancia del enlace de hidrógeno en fisiología es mayor que la de cualquier otra característica estructural.

—Linus Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, 1939

El agua

- 2.1 Interacciones débiles en los sistemas acuosos 43
- 2.2 Ionización del agua, ácidos débiles y bases débiles 54
- 2.3 Tamponamiento contra cambios de pH en los sistemas biológicos 59
- 2.4 El agua como reactivo 65
- 2.5 La adecuación del ambiente acuoso a los organismos vivos 65

El agua es la sustancia más abundante en los sistemas vivos y constituye el 70% o más del peso de la mayoría de organismos. Los primeros organismos vivos de la Tierra aparecieron en un entorno acuoso, y el curso de la evolución ha sido moldeado por las propiedades del medio acuoso en que se inició la vida.

Este capítulo se inicia con la descripción de las propiedades físicas y químicas del agua, a las que se adaptan todas las características de la estructura y función celulares. Las fuerzas de atracción entre las moléculas de agua y la débil tendencia del agua a ionizarse tienen una importancia crucial para la estructura y función de las biomoléculas. Trataremos el tema de la ionización en términos de constantes de equilibrio, pH y curvas de titulación, y consideraremos la forma en la que las soluciones acuosas de ácidos o bases débiles y de sus sales actúan como tampones contra los cambios de pH en los sistemas biológicos. La molécula de agua y sus productos de ionización, H^+ y OH^- , influyen de manera profunda sobre la estructura, autoensamblaje y propiedades de los componentes celulares, incluidos proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las interacciones no covalentes responsables de la fuerza y de la especificidad de “reconocimiento” entre las biomoléculas están influidas de manera decisiva por las propiedades disolventes del agua, entre las que se incluye su capacidad para formar enlaces de hidrógeno consigo misma y con los solutos.

2.1 Interacciones débiles en los sistemas acuosos

Los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua proporcionan las fuerzas de cohesión que hacen que el agua sea líquida a tem-

peratura ambiente y que favorecen el extremo ordenamiento de las moléculas, típico del agua cristalina (hielo). Las biomoléculas polares se disuelven fácilmente en el agua porque pueden reemplazar las interacciones agua-agua por interacciones agua-soluto energéticamente más favorables. Por el contrario, las biomoléculas apolares interfieren con las interacciones agua-agua pero no son capaces de formar interacciones agua-soluto. En consecuencia, las moléculas apolares son muy poco solubles en agua. En soluciones acuosas, las moléculas apolares tienden a agruparse entre sí. Los enlaces iónicos y de hidrógeno, las interacciones hidrofóbicas (del griego, “temor al agua”) y de van der Waals, son individualmente débiles, pero colectivamente tienen una influencia muy significativa sobre la estructura tridimensional de las proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y lípidos de membrana.

Los enlaces de hidrógeno confieren al agua sus propiedades extraordinarias

El agua tiene un punto de fusión, un punto de ebullición y un calor de vaporización más elevados que la mayoría de disolventes comunes (Tabla 2-1). Estas propiedades extraordinarias del agua son consecuencia de la atracción entre moléculas de agua adyacentes, lo que confiere al agua líquida una gran cohesión interna. La estructura electrónica de la molécula de H_2O permite deducir la causa de estas fuerzas de atracción intermolecular.

Cada átomo de hidrógeno de una molécula de agua comparte un par electrónico con el átomo de oxígeno central. La geometría de la molécula de agua está dictada por las formas de los orbitales electrónicos externos del átomo de oxígeno, que son similares a los orbitales de enlace del carbono sp^3 (véase la Fig. 1-14). Estos orbitales describen aproximadamente un tetraedro, con un átomo de hidrógeno en dos vértices y electrones sin compartir en los otros dos (Fig. 2-1a). El ángulo del enlace $H-O-H$ es de $104,5^\circ$, ligeramente menos que los $109,5^\circ$ de un tetraedro perfecto a causa de la compresión causada por los orbitales no enlazantes del átomo de oxígeno.

El núcleo del oxígeno atrae electrones más fuertemente que el núcleo del hidrógeno (un protón); es decir, el oxígeno es más electronegativo. Esto significa que los electrones compartidos se sitúan con mayor frecuencia cerca del átomo del oxígeno

TABLA 2-1 Punto de fusión, punto de ebullición y calor de vaporización de algunos disolventes comunes

	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Calor de vaporización (J/g)*
Agua	0	100	2.260
Metanol (CH ₃ OH)	-98	65	1.100
Etanol (CH ₃ CH ₂ OH)	-117	78	854
Propanol (CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH)	-127	97	687
Butanol (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ OH)	-90	117	590
Acetona (CH ₃ COCH ₃)	-95	56	523
Hexano (CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₃)	-98	69	423
Benceno (C ₆ H ₆)	6	80	394
Butano (CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₃)	-135	-0,5	381
Cloroformo (CHCl ₃)	-63	61	247

*La energía calórica necesaria para convertir 1,0 g de un líquido en su punto de ebullición, a presión atmosférica, en su estado gaseoso a la misma temperatura. Es una medida directa de la energía requerida para superar las fuerzas de atracción entre las moléculas en la fase líquida.

que del de hidrógeno. El resultado de esta forma desigual de compartir los electrones es la formación de dos dipolos eléctricos en la molécula de agua, a lo largo de cada uno de los enlaces H—O; cada hidrógeno es portador de una carga positiva parcial (δ^+) y el átomo de oxígeno es portador de una carga negativa parcial igual a la suma de las dos cargas positivas parciales ($2\delta^-$). Como resultado de ello, existe una atracción electrostática entre el átomo de oxígeno de una molécula de agua y el hidrógeno de otra (Fig. 2-1b), que se denomina **enlace de hidrógeno**. A lo largo de este libro, representaremos los enlaces de hidrógeno mediante tres líneas paralelas de color azul, como en la Figura 2-1b.

Los enlaces de hidrógeno son relativamente débiles. Los que se encuentran en agua líquida tienen una **energía de disocia-**

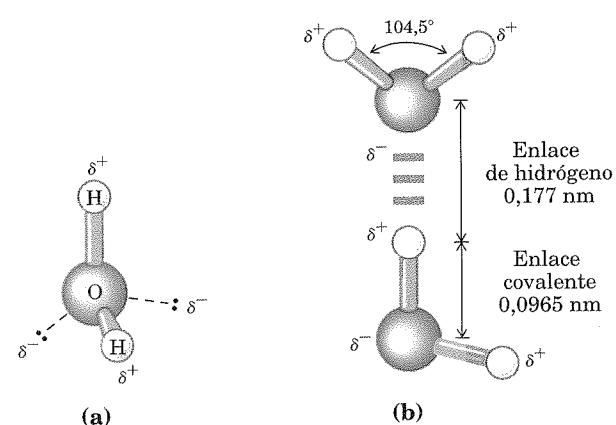


FIGURA 2-1 Estructura de la molécula de agua. (a) La naturaleza dipolar de la molécula de H₂O se muestra en modelos de bolas y varillas. Las líneas a trazos representan los orbitales no enlazantes. Existe un ordenamiento casi tetraédrico de los pares de electrones de la capa externa alrededor del átomo de oxígeno; los dos átomos de hidrógeno tienen cargas parciales positivas localizadas (δ^+) y el átomo de oxígeno tiene una carga parcial negativa (δ^-). (b) Dos moléculas de H₂O unidas por un enlace de hidrógeno (simbolizado aquí y a lo largo de este libro mediante tres líneas azules) entre el átomo de oxígeno de la molécula superior y un átomo de hidrógeno de la inferior. Los enlaces de hidrógeno son más largos y más débiles que los enlaces O—H covalentes.

ción de enlace (la energía requerida para romper un enlace) de aproximadamente 23 kJ/mol, en comparación con los 470 kJ/mol del enlace covalente O—H en el agua o de los 348 kJ/mol del enlace covalente C—C. El enlace de hidrógeno es alrededor de un 10% covalente debido a los solapamientos en los orbitales enlazantes y alrededor de 90% electrostático. A temperatura ambiente, la energía térmica de una solución acuosa (la energía cinética del movimiento de los átomos y moléculas individuales) es del mismo orden de magnitud que la necesaria para romper los enlaces de hidrógeno. Cuando se calienta el agua, el incremento de temperatura es un reflejo del movimiento más rápido de las moléculas individuales del agua. En cualquier momento, la mayoría de moléculas en el agua líquida están unidas por enlaces de hidrógeno, pero el tiempo de vida de cada uno de ellos es tan sólo de entre 1 a 20 picosegundos (1 ps = 10^{-12} s); al romperse un enlace de hidrógeno se forma otro, con la misma molécula o con otra, en el lapso de 0,1 ps. Se usa el término “agrupaciones fluctuantes” (*flickering clusters*) para referirse a las agrupaciones de corta duración de moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno en el agua líquida. La suma de todos los enlaces de hidrógeno entre moléculas de H₂O confiere gran cohesión interna al agua líquida. Las redes extensas de moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno forman también puentes de conexión entre solutos (proteínas y ácidos nucleicos, por ejemplo) que permiten que las moléculas de mayor tamaño interaccionen entre ellas a través de distancias de varios nanómetros sin necesidad de entrar en contacto físico.

El ordenamiento casi tetraédrico de los orbitales alrededor del átomo de oxígeno (Fig. 2-1a) permite que cada molécula de agua forme enlaces de hidrógeno con hasta cuatro moléculas de agua vecinas. Sin embargo, en el agua líquida a temperatura ambiente y presión atmosférica, las moléculas de agua están desorganizadas y en movimiento continuo, de forma que cada molécula forma enlaces de hidrógeno con un promedio de otras 3,4 moléculas solamente. Por el contrario, en el hielo cada molécula de agua está fija en el espacio y forma enlaces de hidrógeno con otras cuatro moléculas de agua formando una estructura reticular regular (Fig. 2-2). La rotura de un número de enlaces de hidrógeno suficiente para desestabilizar la retícula cristalina del hielo requiere mucha energía térmica, lo que

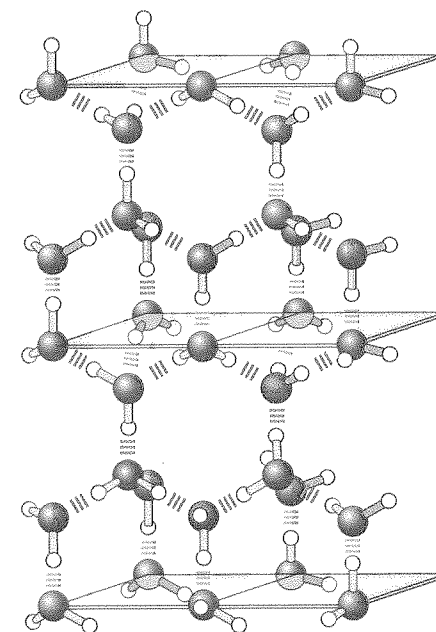
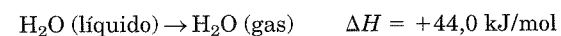
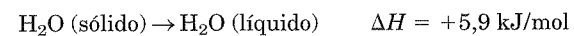


FIGURA 2-2 Enlaces de hidrógeno en el hielo. Cada molécula de agua forma en el hielo cuatro enlaces de hidrógeno, el máximo posible, creando una red cristalina regular. Por el contrario, en el agua líquida a temperatura ambiente y presión atmosférica cada molécula de agua forma enlaces de hidrógeno con otras 3,4 moléculas de agua en promedio. La red cristalina del hielo ocupa más espacio que el ocupado en el agua líquida; el hielo es, así, menos denso que el agua líquida y por eso flota.

explica el punto de fusión relativamente elevado del agua (Tabla 2-1). Cuando se funde el hielo o se evapora el agua, se absorbe calor por parte del sistema:



Durante la fusión o la evaporación aumenta la entropía del sistema acuoso a medida que conjuntos altamente ordenados de moléculas de agua se relajan para dar paso a los conjuntos de enlaces de hidrógeno menos ordenados del agua líquida o a las moléculas totalmente desordenadas de agua en el estado gaseoso. A temperatura ambiente, tanto la fusión del hielo como la evaporación del agua se dan espontáneamente; la tendencia de las moléculas de agua a asociarse mediante enlaces de hidrógeno queda contrarrestada por el empuje energético hacia el desorden. Recuérdese que el cambio de energía libre (ΔG) ha de tener un valor negativo para que un proceso se produzca de forma espontánea: $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$, en donde ΔG representa la fuerza motriz, ΔH el cambio de entalpía relacionado con la rotura y formación de enlaces y ΔS la variación en el grado de desorden. Dado que ΔH es positivo para la fusión y para la evaporación, es claramente el aumento de entropía (ΔS) el que hace que ΔG sea negativo e impulse estas transformaciones.

El agua forma enlaces de hidrógeno con los solutos polares

Los enlaces de hidrógeno no son exclusivos del agua. Se forman fácilmente entre un átomo electronegativo (el aceptor de hidrógeno, normalmente oxígeno o nitrógeno) y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo (el dador de hidrógeno) en la misma o en otra molécula (Fig. 2-3).

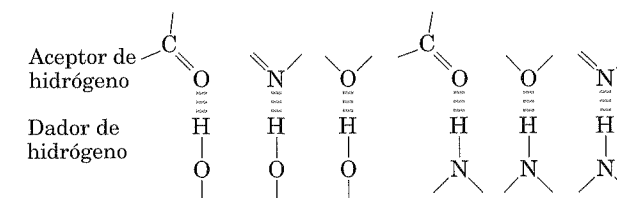


FIGURA 2-3 Tipos comunes de enlaces de hidrógeno en los sistemas biológicos. El aceptor de hidrógeno es usualmente el oxígeno o el nitrógeno; el dador de hidrógeno es otro átomo electronegativo.

Los átomos de hidrógeno unidos covalentemente a átomos de carbono no participan en la formación de enlaces de hidrógeno, puesto que el carbono es tan sólo ligeramente más electronegativo que el hidrógeno y, por tanto, el enlace C—H es sólo muy débilmente polar. Esta diferencia explica por qué el butanol (CH₃(CH₂)₂CH₂OH) tiene un punto de ebullición relativamente alto de 117 °C, mientras que el butano (CH₃(CH₂)₂CH₃) tiene un punto de ebullición de solamente -0,5 °C. El butanol tiene un grupo hidroxilo polar, por lo que puede formar enlaces de hidrógeno intermoleculares. Las biomoléculas no cargadas pero polares tales como los azúcares se disuelven fácilmente en el agua debido al efecto estabilizador de los enlaces de hidrógeno que se forman entre los grupos hidroxilo o el oxígeno carbonílico del azúcar y las moléculas polares de agua. Los alcoholes, los aldehídos, las cetonas y los compuestos que contienen enlaces N—H forman enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua (Fig. 2-4) y tienden a ser solubles en agua.

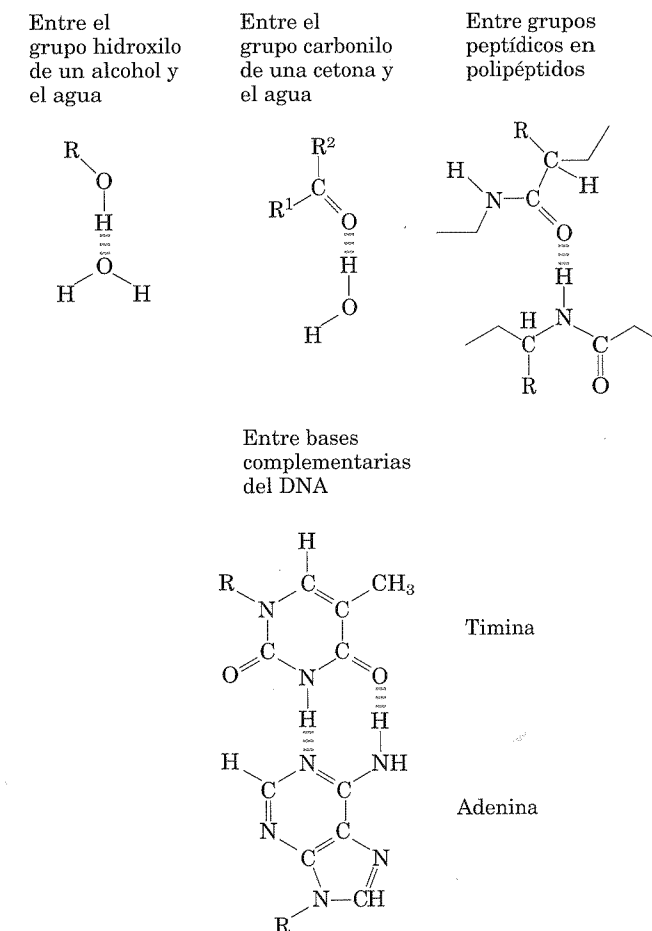


FIGURA 2-4 Algunos enlaces de hidrógeno de importancia biológica.

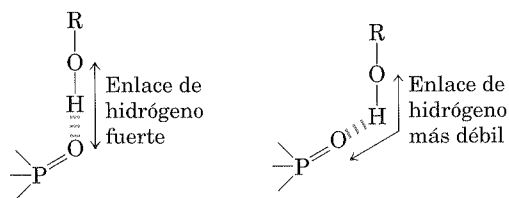


FIGURA 2-5 Direccionalidad del enlace de hidrógeno. La atracción entre las cargas eléctricas parciales (véase la Fig. 2-1) es máxima cuando los tres átomos implicados (en este caso O, H y O) se hallan en línea recta. Cuando los grupos unidos por enlace de hidrógeno sufren restricciones estructurales (como por ejemplo cuando forman parte de una única molécula de proteína), esta geometría ideal puede no ser posible y el enlace de hidrógeno resultante es más débil.

Los enlaces de hidrógeno son más fuertes cuando las moléculas unidas están orientadas de forma que la interacción electrostática sea lo mayor posible, lo que tiene lugar cuando el átomo de hidrógeno y los dos átomos que lo comparten se encuentran en línea recta, esto es, cuando el átomo aceptor está alineado con el enlace covalente entre el átomo dador y el H (**Fig. 2-5**), lo que sitúa la carga positiva del ión hidrógeno directamente entre las dos cargas parciales negativas. Los enlaces de hidrógeno tienen pues un carácter altamente direccional y son capaces de mantener dos moléculas o grupos unidos por enlace de hidrógeno con un ordenamiento geométrico específico. Veremos más adelante que esta propiedad de los enlaces de hidrógeno confiere estructuras tridimensionales muy precisas a aquellas moléculas de proteínas y ácidos nucleicos en las que existen muchos enlaces de hidrógeno intramoleculares.

El agua interacciona electrostáticamente con los solutos cargados

El agua es un disolvente polar. Disuelve fácilmente la mayoría de biomoléculas, que generalmente son compuestos cargados o

polares (Tabla 2-2); los compuestos que se disuelven fácilmente en el agua son **hidrofilicos** (del griego, “atraído por el agua”). Por el contrario, los disolventes apolares tales como el cloroformo y el benceno son malos disolventes de las biomoléculas polares, pero disuelven fácilmente las que son **hidrofóbicas** (moléculas apolares tales como los lípidos y las ceras).

El agua disuelve las sales tales como el NaCl mediante la hidratación y estabilización de los iones Na^+ y Cl^- , debilitando las interacciones electrostáticas entre ellos y contrarrestando así su tendencia a asociarse en una red cristalina (**Fig. 2-6**). Los mismos factores son aplicables a las biomoléculas cargadas, compuestos con grupos funcionales tales como los ácidos carboxílicos ionizados ($-\text{COO}^-$), las aminas protonadas ($-\text{NH}_3^+$) y los ésteres o anhídridos fosfato. El agua disuelve fácilmente estos compuestos reemplazando enlaces de hidrógeno soluto-soluto por enlaces de hidrógeno soluto-agua, apantallando así las interacciones electrostáticas entre moléculas del soluto.

El agua apantalla de manera efectiva las interacciones electrostáticas entre iones disueltos a causa de su elevada constante dieléctrica, una propiedad física que refleja el número de dipolos en un disolvente. La intensidad o fuerza (F), de las interacciones iónicas en una disolución depende de la magnitud de las cargas (Q), la distancia entre los grupos cargados (r) y la constante dieléctrica (ϵ , que no tiene dimensiones) del disolvente en el que tienen lugar las interacciones:

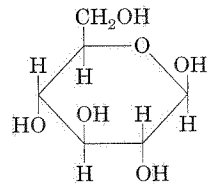
$$F = \frac{Q_1 Q_2}{\epsilon r^2}$$

Para el agua a 25 °C, ϵ tiene un valor de 78,5 mientras que para el benceno, que es un disolvente muy apolar, ϵ vale 4,6. Así, las interacciones iónicas son mucho más fuertes en los ambientes menos polares. La dependencia respecto a r^2 hace que las atracciones o repulsiones iónicas operen sólo a distancias muy cortas, del orden de 10 a 40 nm (según la concentración de electrolito) cuando el disolvente es el agua.

TABLA 2-2 Algunos ejemplos de biomoléculas polares, apolares y anfipáticas (mostradas en forma iónica a pH 7)

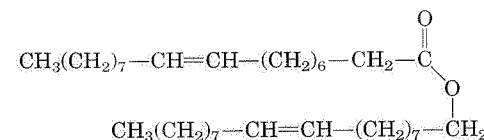
Polares

Glucosa



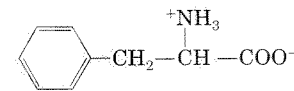
Apolares

Cera típica

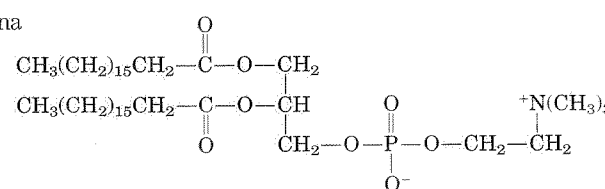


Anfipáticas

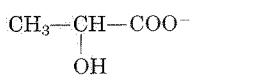
Fenilalanina



Fosfatidilcolina



Lactato



Glicerol

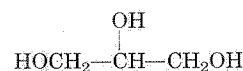
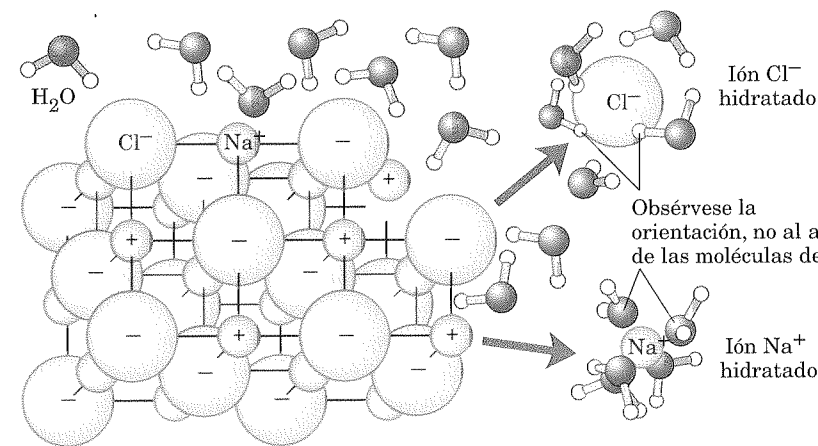
☐ Grupos polares ☐ Grupos no polares

FIGURA 2-6 El agua como disolvente. El agua disuelve muchas sales cristalinas hidratando los iones que las componen. La red cristalina del NaCl se destruye a medida que moléculas de agua se agrupan alrededor de los iones Cl^- y Na^+ . Las cargas iónicas son así parcialmente neutralizadas y se debilitan las atracciones electrostáticas necesarias para la formación de la red.

La entropía aumenta cuando se disuelve una sustancia cristalina

A medida que una sal tal como el NaCl se disuelve, los iones Na^+ y Cl^- que abandonan la red cristalina adquieren una libertad de movimiento mucho mayor (Fig. 2-6). El incremento de entropía que se produce en el sistema es el principal responsable de la facilidad con la que sales tales como el NaCl se disuelven en agua. En términos termodinámicos, la disolución tiene lugar con un cambio favorable en la energía libre: $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$, en donde ΔH tiene un valor positivo pequeño y $T \Delta S$ un valor positivo alto, de forma que ΔG es negativo.

Los gases apolares se disuelven mal en el agua

Los gases biológicamente importantes tales como el CO_2 , O_2 y N_2 , son apolares. En el O_2 y N_2 ambos átomos comparten los electrones de igual manera. En el CO_2 , cada enlace $\text{C}=\text{O}$ es polar, pero los dos dipolos están dirigidos de manera opuesta, con lo que se anulan entre sí (Tabla 2-3). El movimiento de estas moléculas desde la fase gaseosa desordenada a la fase acuosa restringe su movimiento y el movimiento de las moléculas de agua y representa, por tanto, un descenso de entropía. La natu-

raleza apolar de estos gases y la disminución de entropía cuando se introducen en la disolución hacen que sean muy poco solubles en agua (Tabla 2-3). Algunos organismos contienen “proteínas transportadoras” hidrosolubles (hemoglobina y mioglobina, por ejemplo) que facilitan el transporte del O_2 . El dióxido de carbono forma ácido carbónico (H_2CO_3) en disolución acuosa y es transportado en forma de ión bicarbonato (HCO_3^-), ya sea en forma libre, el bicarbonato es muy soluble en agua ($\sim 100\text{g/L}$ a 25°C), o unido a hemoglobina. Otros tres gases, NH_3 , NO y H_2S , también tienen papeles biológicos en algunos organismos; éstos son gases polares que se disuelven fácilmente en el agua y se ionizan en disolución acuosa.

Los compuestos apolares fuerzan cambios energéticamente desfavorables en la estructura del agua

Quando se mezcla el agua con benceno o hexano, se forman dos fases; ninguno de los dos líquidos es soluble en el otro. Los compuestos apolares tales como el benceno y el hexano son hidrofóbicos: son incapaces de experimentar interacciones energéticamente favorables con las moléculas de agua y, de hecho, interfieren en la formación de enlaces de hidrógeno entre mo-

TABLA 2-3 Solubilidad de algunos gases en agua

Gas	Estructura*	Polaridad	Solubilidad en agua (g/L) [†]
Nitrógeno	$\text{N}\equiv\text{N}$	Apolar	0,018 (40 °C)
Oxígeno	$\text{O}=\text{O}$	Apolar	0,035 (50 °C)
Dióxido de carbono	$\begin{array}{c} \delta^- \quad \quad \delta^- \\ \text{O}=\text{C}=\text{O} \end{array}$	Apolar	0,97 (45 °C)
Amoníaco	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{N} \\ \downarrow \delta^- \end{array}$	Polar	900 (10 °C)
Sulfuro de hidrógeno	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \downarrow \delta^- \end{array}$	Polar	1.860 (40 °C)

*Las flechas representan dipolos eléctricos; existe una carga negativa parcial (δ^-) en la punta de la flecha y una carga parcial positiva (δ^+); no mostrada aquí, en la cola.

[†] Obsérvese que las moléculas polares se disuelven mucho mejor incluso a temperaturas bajas que las moléculas apolares a temperaturas relativamente elevadas.

lécúlas de agua. Todas las moléculas o iones en disolución acuosa interfieren con los enlaces de hidrógeno de algunas moléculas de agua en su proximidad inmediata, pero los solutos cargados o polares (tales como el NaCl) compensan esta pérdida de enlaces de hidrógeno agua-agua mediante la formación de nuevas interacciones entre el soluto y el agua. El cambio neto de entalpía (ΔH) en la disolución de estas sustancias es, generalmente, pequeño. Los solutos hidrofóbicos no ofrecen esta compensación por lo que su adición al agua puede resultar, por tanto, en una pequeña ganancia de entalpía; la rotura de enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua toma energía del sistema por lo que es necesario adquirir energía del entorno. Además de requerir esta entrada de energía, la disolución de solutos hidrofóbicos en el agua da lugar a un descenso significativo de entropía. Las moléculas de agua en la vecindad inmediata de un soluto apolar están restringidas en sus orientaciones posibles ya que forman una capa en forma de jaula de moléculas de agua muy ordenada alrededor de cada molécula de soluto. Estas moléculas de agua no están tan altamente orientadas como las de los **clatratos**, compuestos cristalinos de un soluto apolar y agua, pero el efecto es el mismo en ambos casos: el orden en las moléculas de agua reduce la entropía. El número de moléculas de agua ordenadas, y por tanto la magnitud del descenso de entropía, es proporcional al área superficial del soluto hidrofóbico incluido en la jaula de moléculas de agua. El cambio de energía libre que conlleva la disolución de un soluto apolar en agua es, por tanto, desfavorable: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, donde ΔH tiene un valor positivo, ΔS un valor negativo, y ΔG es positivo.

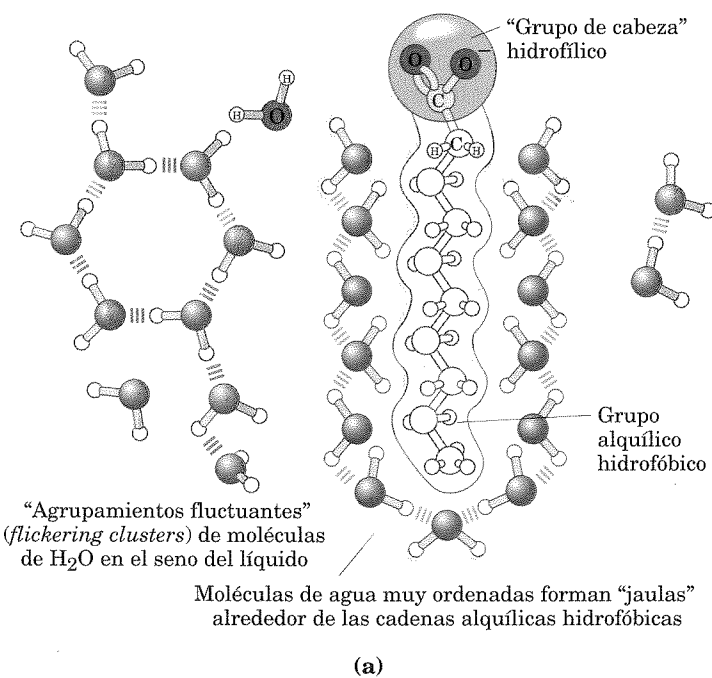
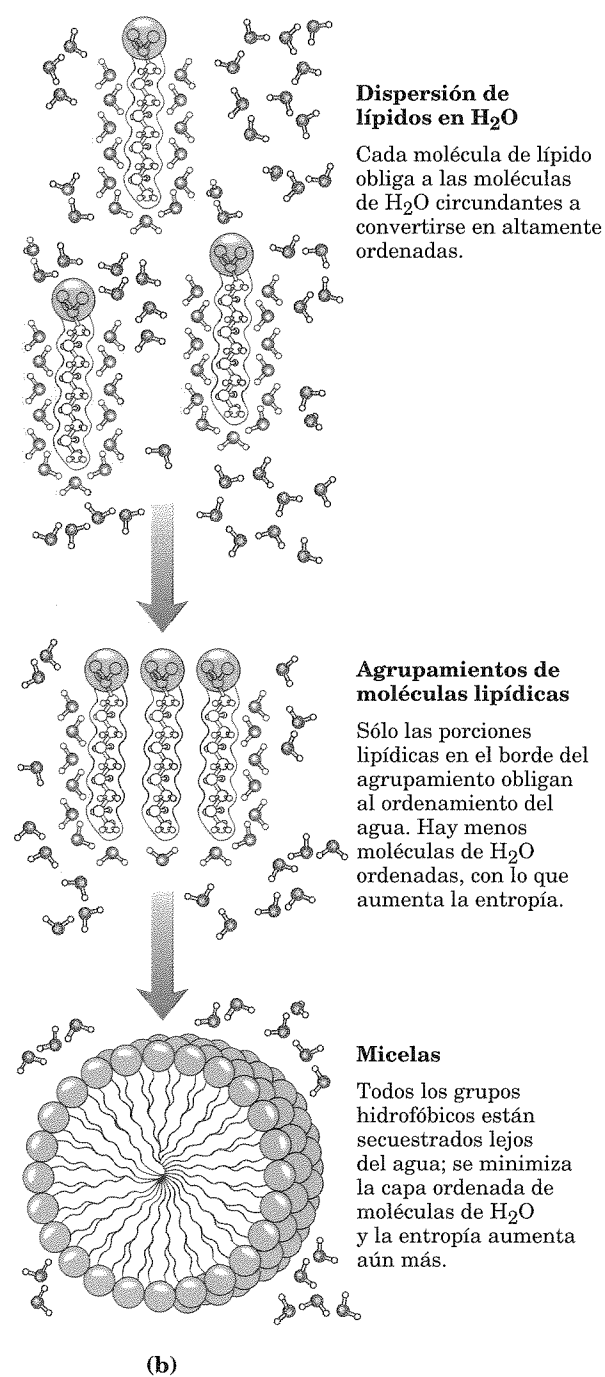


FIGURA 2-7 Compuestos anfipáticos en disolución acuosa. (a) Los ácidos grasos de cadena larga tienen cadenas alquílicas muy hidrofóbicas, cada una de las cuales está rodeada por una capa de moléculas de agua altamente ordenadas. (b) Agrupándose en micelas, las moléculas de ácido graso exponen al agua la mínima superficie hidrofóbica posible y se necesitan menos moléculas de agua en la capa de agua ordenada. La micela se estabiliza gracias a la energía ganada en la liberación de moléculas de agua inmovilizadas.

Los compuestos **anfipáticos** contienen regiones que son polares (o cargadas) y regiones que son apolares (Tabla 2-2). Cuando se mezcla un compuesto anfipático con agua, la región polar hidrofílica interacciona favorablemente con el disolvente y tiende a disolverse, pero la región apolar hidrofóbica tiende a evitar el contacto con el agua (**Fig. 2-7a**). Las regiones apolares de las moléculas se agrupan para presentar la menor área hidrofóbica posible al disolvente acuoso, mientras que las regiones polares se disponen de forma que se maximice su interacción con el disolvente (**Fig. 2-7b**). Estas estructuras estables de compuestos anfipáticos en agua, denominadas **micelas**, pueden contener cientos o miles de moléculas. Las fuerzas que mantienen juntas las regiones apolares de las mo-



lécúlas se denominan **interacciones hidrofóbicas**. La fuerza de estas interacciones no se debe a ninguna atracción intrínseca entre las partes apolares. Proviene más bien de la obtención de la máxima estabilidad termodinámica del sistema al minimizar el número de moléculas de agua ordenadas necesarias para rodear porciones hidrofóbicas de las moléculas de soluto.

Muchas biomoléculas son anfipáticas; las proteínas, los pigmentos, ciertas vitaminas y los esteroides y fosfolípidos de las membranas tienen regiones con superficies polares y apolares. Las estructuras formadas por estas moléculas se estabilizan mediante interacciones hidrofóbicas entre las regiones apolares. Las interacciones hidrofóbicas entre lípidos y entre lípidos y proteínas son los determinantes más importantes de la estructura de las membranas biológicas. Las in-

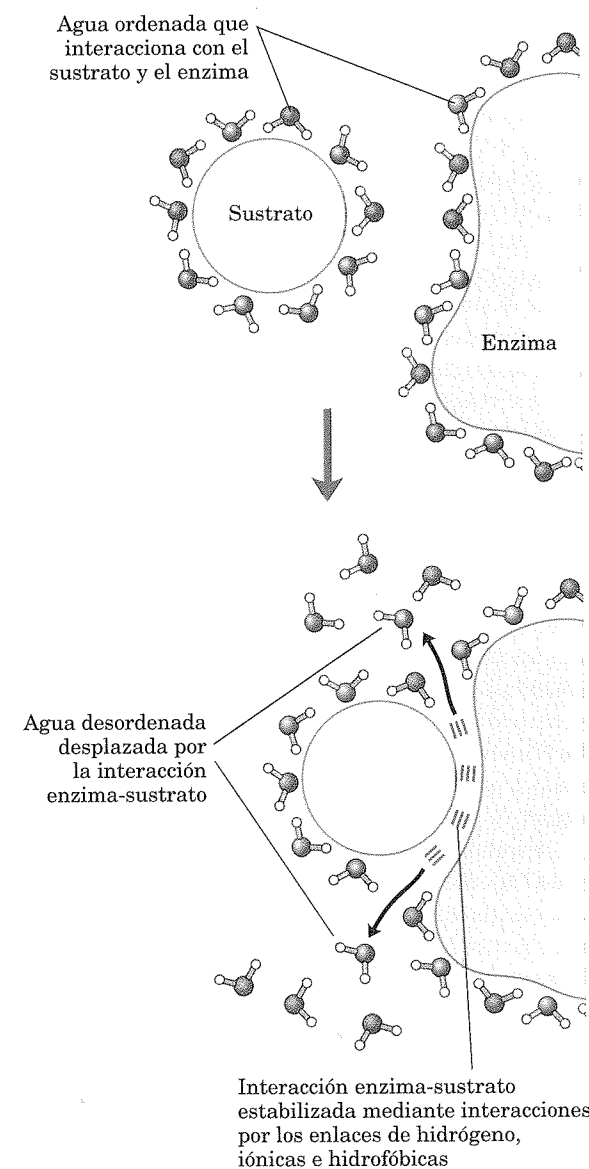


FIGURA 2-8 La liberación de agua ordenada favorece la formación de un complejo enzima-sustrato. Cuando están separados, tanto el enzima como el sustrato fuerzan a las moléculas de agua cercanas a formar una capa ordenada. La unión del sustrato al enzima libera parte del agua ordenada, y el aumento de entropía resultante proporciona un "empujón" termodinámico a la formación del complejo enzima-sustrato (véase la p. 192).

teracciones hidrofóbicas entre aminoácidos apolares estabilizan también los patrones de plegamiento tridimensional de las proteínas.

La formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y los solutos polares también produce un cierto ordenamiento de las moléculas de agua, pero el efecto energético es menos significativo que con los solutos apolares. Parte de la fuerza impulsora de la unión de un sustrato polar (reactivo) a la superficie polar complementaria de un enzima es el aumento de entropía que tiene lugar por el desplazamiento por parte del enzima de moléculas de agua ordenadas del sustrato y por el desplazamiento recíproco de moléculas de agua ordenadas en la superficie del enzima por parte del sustrato (**Fig. 2-8**).

Las interacciones de van der Waals son atracciones interatómicas débiles

Cuando dos átomos no cargados se encuentran muy cerca, las nubes electrónicas que los rodean se influyen mutuamente. Variaciones al azar en las posiciones de los electrones alrededor del núcleo pueden crear un dipolo eléctrico transitorio, que induce un dipolo eléctrico opuesto también transitorio en el átomo cercano. Los dos dipolos se atraen débilmente entre sí, con lo que los núcleos se acercan más. Estas atracciones débiles se denominan **interacciones de van der Waals** (conocidas también como **fuerzas de London**). A medida que los dos núcleos se acercan entre sí sus nubes electrónicas empiezan a repelerse. En el punto en que la atracción neta es máxima se dice que los núcleos se encuentran a la distancia de contacto de van der Waals. Cada átomo posee un **radio de van der Waals** característico, que constituye una medida de lo que este átomo permitirá acercarse a otro (Tabla 2-4). En los modelos moleculares espaciales que se muestran a lo largo de este libro los átomos se representan con tamaños proporcionales a sus radios de van der Waals.

TABLA 2-4

Radio de van der Waals y radio de enlace covalente (simple) de algunos elementos

Elemento	Radio de van der Waals (nm)	Radio covalente del enlace simple (nm)
H	0,11	0,030
O	0,15	0,066
N	0,15	0,070
C	0,17	0,077
S	0,18	0,104
P	0,19	0,110
I	0,21	0,133

Fuentes: Radios de van der Waals: Chauvin, R. (1992) Explicit periodic trend of van der Waals radii. *J. Phys. Chem.* 96, 9194-9197. Radios covalentes: Pauling, L. (1960) *Nature of the Chemical Bond*, 3ª ed., Cornell University Press, Ithaca, NY.

Nota: Los radios de van der Waals describen las dimensiones espaciales de los átomos. Cuando se unen covalentemente dos átomos, los radios atómicos en el punto de enlace son menores que los radios de van der Waals porque el par de electrones compartido acerca a los dos átomos. La distancia entre núcleos en una interacción de van der Waals o en un enlace covalente es aproximadamente igual a la suma de los radios de van der Waals o de los radios covalentes de los dos átomos, respectivamente. De este modo, la longitud de un enlace simple carbono-carbono es de aproximadamente $0,077 \text{ nm} + 0,077 \text{ nm} = 0,154 \text{ nm}$.

Las interacciones débiles son cruciales para la estructura y función de las macromoléculas

Las interacciones no covalentes que hemos descrito (enlaces de hidrógeno e interacciones iónicas, hidrofóbicas y de van der Waals) (Tabla 2-5) son mucho más débiles que los enlaces covalentes. Se requiere un aporte de energía de unos 350 kJ para romper un mol (6×10^{23}) de enlaces C—C simples y de unos 410 kJ para romper un mol de enlaces C—H, pero solamente se requieren unos 4 kJ para destruir un mol de interacciones de van der Waals típicas. Las interacciones hidrofóbicas son también mucho más débiles que los enlaces covalentes, aunque un disolvente de polaridad elevada (una disolución salina concentrada, por ejemplo) las refuerza sustancialmente. Las interacciones iónicas y los enlaces de hidrógeno son de fuerza variable, que depende de la polaridad del disolvente y del grado de alineamiento de los átomos unidos por enlace de hidrógeno, pero son siempre significativamente más débiles que los enlaces covalentes. En un disolvente acuoso a 25 °C, la energía térmica disponible puede ser del mismo orden de magnitud que la fuerza de estas interacciones débiles y la interacción entre las moléculas de soluto y de disolvente (agua) es casi tan favorable como las interacciones soluto-soluto. En consecuencia, los enlaces de hidrógeno y las interacciones iónicas, hidrofóbicas y de van der Waals se forman y rompen continuamente.

Aunque cada uno de estos cuatro tipos de interacciones es débil en comparación a un enlace covalente, el efecto acumulativo de muchas interacciones de este tipo puede ser muy significativo. Por ejemplo, la unión no covalente de un enzima a su

sustrato puede implicar varios enlaces de hidrógeno y una o más interacciones iónicas así como interacciones hidrofóbicas y de van der Waals. La formación de cada uno de estos enlaces débiles contribuye a un descenso neto de la energía libre del sistema. Podemos calcular la estabilidad de una interacción no covalente, tal como la de una molécula pequeña unida por enlaces de hidrógeno a su pareja macromolecular, a partir de la energía de unión. La estabilidad, medida por la constante de equilibrio (véase más adelante) de la reacción de unión, varía de forma *exponencial* con la energía de unión. La disociación de dos biomoléculas (tales como un enzima y su sustrato unido) asociadas de forma no covalente mediante múltiples interacciones débiles requiere que se destruyan al mismo tiempo todas estas interacciones. Dado que las interacciones fluctúan al azar, tal destrucción simultánea es muy poco probable. La estabilidad molecular conferida por 5 o 20 interacciones débiles es, por tanto, mucho mayor de lo que podría esperarse intuitivamente de una simple adición de las pequeñas energías de unión.

Las macromoléculas tales como las proteínas, el DNA y el RNA contienen tantos sitios potenciales para la formación de enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas, de van der Waals o hidrofóbicas que el efecto acumulativo del gran número de pequeñas fuerzas de unión puede ser enorme. La estructura más estable (nativa) de la mayoría de macromoléculas es normalmente aquella en que se maximizan las uniones débiles. El plegamiento de una cadena polipeptídica o polinucleotídica en su forma tridimensional viene determinado por este principio. La unión de un antígeno a un anticuerpo específico depende de los efectos acumulativos de muchas interacciones débiles. Tal como se ha señalado anteriormente, la energía liberada cuando un enzima se une de manera no covalente a su sustrato es la fuente principal del poder catalítico del enzima. La unión de una hormona o un neurotransmisor a su receptor celular proteico es el resultado de múltiples interacciones débiles. Una consecuencia del gran tamaño de los enzimas y de los receptores (en relación a sus sustratos o ligandos) es que sus grandes superficies proporcionan muchas oportunidades para el establecimiento de interacciones débiles. A nivel molecular, la complementariedad entre biomoléculas que interaccionan entre sí refleja la complementariedad y las interacciones débiles entre grupos polares, cargados e hidrofóbicos en la superficie de las moléculas.

Al determinar la estructura de una proteína como la hemoglobina (Fig. 2-9) por cristalografía de rayos X (véase el Recuadro 4-5, p. 132), resulta frecuente encontrar moléculas de agua unidas tan fuertemente que forman parte de la estructura cristalina; lo mismo ocurre en cristales de RNA o DNA. Estas moléculas de agua unidas, detectables también en disolución mediante resonancia magnética nuclear, poseen propiedades que las distinguen del resto de agua del disolvente. Son, por ejemplo, osmóticamente inactivas (véase más adelante). El agua fuertemente unida es esencial para la función de muchas proteínas. Por ejemplo, en una de las reacciones clave del proceso de la fotosíntesis, la energía de la luz se utiliza para bombear protones a través de una membrana biológica al tiempo que se produce un flujo de electrones a través de una serie de proteínas transportadoras (véase la Fig. 19-60). Una de estas proteínas, el citocromo *f*, tiene unida una cadena de cinco moléculas de agua (Fig. 2-10) que puede proporcionar una vía

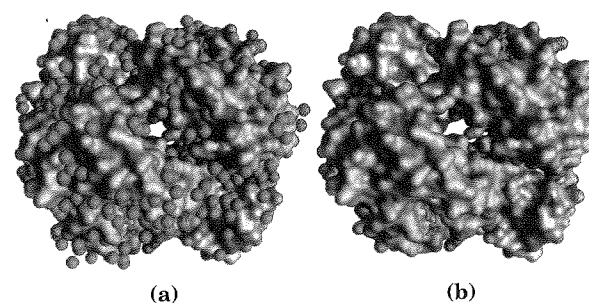


FIGURA 2-9 Unión del agua a la hemoglobina. La estructura cristalina de la hemoglobina (PDB ID 1A3N) se muestra en (a) con sus moléculas de agua unidas (esferas rojas) y en (b) sin las moléculas de agua. Las moléculas de agua se hallan tan firmemente unidas a la proteína que afectan al patrón de difracción de rayos X como si formaran parte del cristal. Las dos subunidades α de la hemoglobina se muestran en color gris y las dos subunidades β en azul. Cada subunidad tiene unido un grupo hemo (estructura de varillas roja), que sólo es visible en las subunidades β en esta figura. La estructura y función de la hemoglobina se discuten con detalle en el Capítulo 5.

para el movimiento de los protones a través de la membrana según un proceso conocido como “salto de protones” (que se describe más adelante). Casi con toda seguridad, otra bomba de protones que utiliza la energía de la luz, la bacteriorrodopsina, usa una cadena de moléculas de agua unidas y orientadas de una forma precisa para el movimiento transmembrana de los protones (véase la Fig. 19-67).

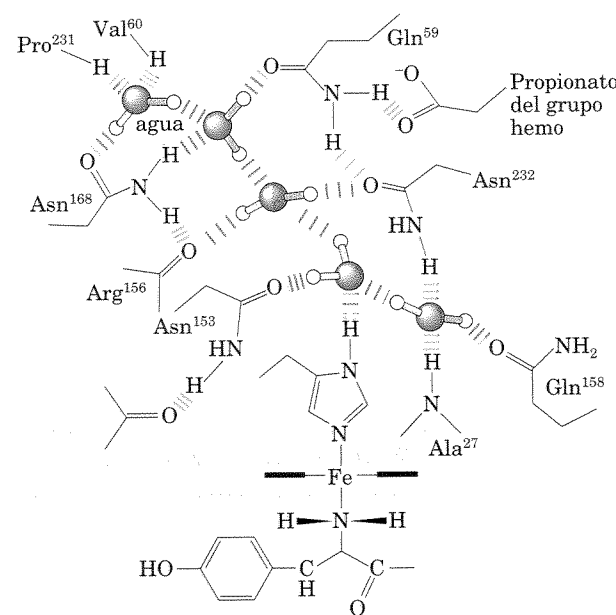


FIGURA 2-10 Cadena de agua en el citocromo *f*. Hay agua unida en el canal de protones de la proteína de membrana citocromo *f*, que forma parte de la maquinaria captadora de energía de la fotosíntesis en cloroplastos (véase la Fig. 19-64). Cinco moléculas de agua están unidas mediante enlaces de hidrógeno entre ellas y con grupos funcionales de la proteína: los átomos de cadena principal de residuos de valina, prolina, arginina y alanina y las cadenas laterales de tres residuos de asparagina y dos residuos de glutamina. La proteína tiene un grupo hemo unido (véase la Fig. 5-1) que, mediante su átomo de hierro, facilita el flujo de electrones durante la fotosíntesis. El flujo electrónico está acoplado al movimiento de protones a través de la membrana, lo que probablemente implica que tenga lugar un “salto de protones” (véase la Fig. 2-13) a lo largo de esta cadena de moléculas de agua unidas.

Los solutos afectan a las propiedades coligativas de las disoluciones acuosas

Los solutos de cualquier tipo alteran ciertas propiedades físicas del agua disolvente: su presión de vapor, punto de ebullición, punto de fusión (punto de congelación) y presión osmótica. Estas se denominan **propiedades coligativas** (coligativas significa “ligadas entre sí”) puesto que el efecto de los solutos sobre las cuatro propiedades tiene la misma base: la concentración de agua es menor en las disoluciones que en el agua pura. El efecto de la concentración de soluto sobre las propiedades coligativas del agua es independiente de las propiedades químicas del soluto; depende únicamente del *número* de partículas de soluto (moléculas, iones) en una determinada cantidad de agua. Un compuesto tal como el NaCl, que se disocia en disolución, tiene un efecto doble sobre la presión osmótica, por ejemplo, que un número idéntico de moles de un soluto que no se disocie tal como la glucosa.

Las moléculas de agua tienden a trasladarse desde una región de elevada concentración de agua a una de concentración inferior. Cuando dos disoluciones acuosas diferentes están separadas por una membrana semipermeable (que deja pasar moléculas de agua pero no del soluto), las moléculas de agua que difunden de la región de alta concentración de agua hacia la de concentración de agua menor producen presión osmótica (Fig. 2-11). El valor aproximado de esta presión, Π , medida como la fuerza necesaria para oponerse al movimiento del agua (Fig. 2-11c), viene dado por la ecuación de van't Hoff:

$$\Pi = icRT$$

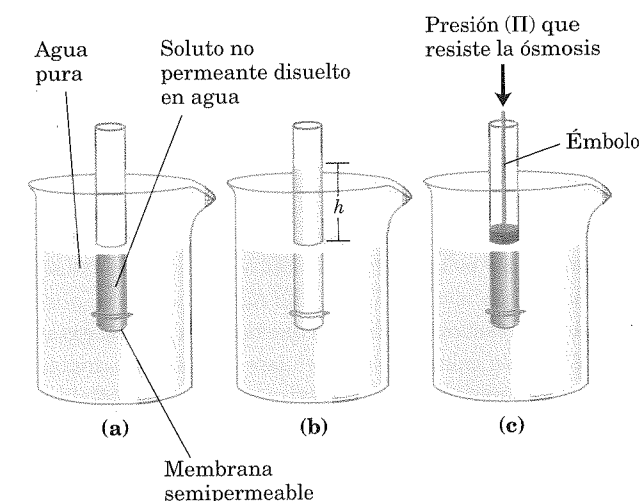
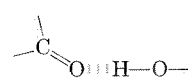


FIGURA 2-11 Ósmosis y medida de la presión osmótica. (a) Estado inicial. El tubo contiene una disolución acuosa, el vaso contiene agua pura y la membrana semipermeable permite el paso de agua pero no de soluto. El agua fluye desde el vaso hacia el tubo para igualar su concentración a un lado y a otro de la membrana. (b) Estado final. Se ha movido agua hacia la disolución del compuesto no permeante, diluyéndola y elevando la columna de agua dentro del tubo. En el equilibrio, la fuerza de la gravedad que actúa sobre la disolución que hay en el tubo equilibra exactamente la tendencia del agua a moverse hacia el interior del tubo, donde su concentración es menor. (c) La presión osmótica (Π) se mide como la fuerza que hay que aplicar para devolver la solución del tubo de nuevo al nivel de la del vaso. Esta fuerza es proporcional a la altura, h , de la columna en (b).

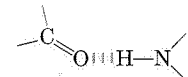
TABLA 2-5

Cuatro tipos de interacciones no covalentes (“débiles”) entre biomoléculas en disolución acuosa

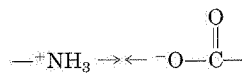
Enlaces de hidrógeno
Entre grupos neutros



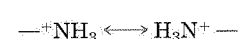
Entre enlaces peptídicos



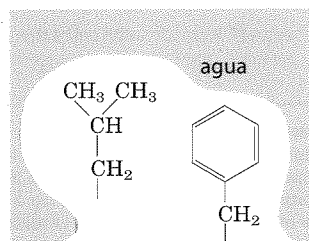
Interacciones iónicas
Atracción



Repulsión



Interacciones
hidrofóbicas



Interacciones
de van der Waals

Dos átomos cualesquiera
muy próximos

en la que R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta. El término ic es la **osmolaridad** de la disolución, el producto del factor de van't Hoff i , que es una medida del grado de disociación del soluto en dos o más especies iónicas y la concentración molar de soluto c . En disoluciones diluidas de NaCl, el soluto se disocia completamente en iones Na^+ y Cl^- , doblando el número de partículas de soluto, de modo que $i = 2$. En todos los solutos no ionizables, $i = 1$. Para disoluciones de varios (n) solutos, Π es la suma de las contribuciones de cada especie:

$$\Pi = RT(i_1c_1 + i_2c_2 + \dots + i_nc_n)$$

La **ósmosis**, el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable impulsado por diferencias en la presión osmótica, es un factor muy importante en la vida de la mayoría de las células. Las membranas plasmáticas son más permeables al agua que a la mayor parte del resto de moléculas pequeñas, iones y macromoléculas. Esta permeabilidad es debida en gran parte a canales proteicos (acuaporinas; véase la Fig. 11-46) presentes en las membranas que permiten el paso selectivo de agua. Se dice que las disoluciones de igual osmolaridad que el citosol celular son **isotónicas** con respecto a esa célula. Una célula rodeada por una disolución isotónica no gana ni pierde agua (Fig. 2-12). En una disolución **hipertónica**, con una osmolaridad mayor que el citosol, la célula se encoge al salir agua hacia fuera. En una disolución **hipotónica**, de osmolaridad menor que el citosol, las células se hinchan al penetrar el agua en ellas. En su medio habitual, las células contienen generalmente concentraciones más elevadas de biomoléculas e iones que sus alrededores, de forma que la presión osmótica tiende a impulsar agua hacia el interior de las células. Si no se equilibra de alguna forma, este movimiento de agua hacia dentro distendería la membrana plasmática y llegaría a causar la explosión de la célula (lisis osmótica).

A lo largo de la evolución han surgido varios mecanismos para evitar esta catástrofe. En las bacterias y los vegetales, la membrana plasmática está rodeada de una pared celular no expandible de rigidez y fuerza suficientes para resistir la presión osmótica y evitar la lisis osmótica. Algunos protistas de agua dulce, que viven en un medio muy hipotónico, poseen un orgánulo (vacuola contráctil) que bombea agua al exterior de la célula. En animales multicelulares, el plasma sanguíneo y el fluido intersticial (el fluido extracelular de las células) se mantienen a una osmolaridad cercana a la del citosol. La elevada concentración de albúmina y otras proteínas en el plasma sanguíneo contribuye a su osmolaridad. Las células también bombean activamente Na^+ y otros iones hacia el fluido intersticial para permanecer en equilibrio osmótico con su entorno.

Puesto que el efecto de los solutos en la osmolaridad depende del número de partículas disueltas, no de su masa, las macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos) tienen un efecto mucho menor en la osmolaridad de una disolución que la que tendría una misma masa de sus componentes monoméricos. Por ejemplo, un gramo de un polisacárido compuesto por 1.000 unidades de glucosa tiene el mismo efecto en la osmolaridad que un miligramo de glucosa. El almacena-

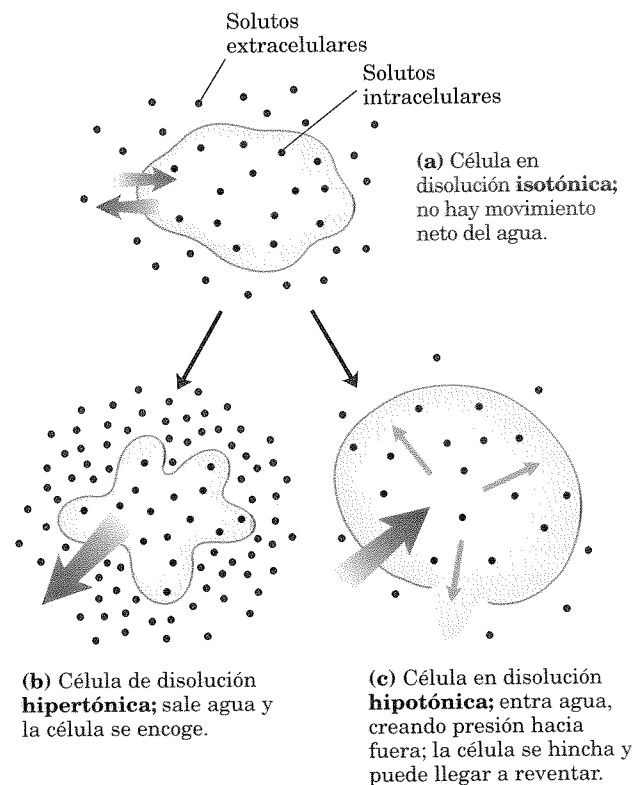


FIGURA 2-12 Efecto de la osmolaridad extracelular sobre el movimiento del agua a través de una membrana plasmática. Cuando una célula en equilibrio osmótico con el entorno que la rodea (esto es, en un medio isotónico) (a) se transfiere a una disolución hipertónica (b) o a una disolución hipotónica (c), el agua fluye a través de la membrana plasmática en la dirección que tiende a igualar la osmolaridad dentro y fuera de la célula.

miento de combustible en forma de polisacáridos (almidón o glucógeno) en vez de como glucosa u otros azúcares simples evita un aumento enorme de la presión osmótica en la célula de depósito.

Las plantas utilizan la presión osmótica para conseguir rigidez mecánica. La muy elevada concentración de soluto en las vacuolas impulsa agua hacia el interior de la célula (véase la Fig. 2-12), pero la pared celular no expandible impide el hinchamiento; en su lugar, se incrementa la presión osmótica resultante contra la pared celular (presión de turgencia), lo que proporciona rigidez a la célula, al tejido y al organismo vegetal. Cuando la lechuga de su ensalada se marchita es debido a que la pérdida de agua ha reducido la presión de turgencia. La ósmosis también tiene importantes consecuencias en los protocolos de laboratorio. Las mitocondrias, los cloroplastos y los lisosomas, por ejemplo, están rodeados de membranas semipermeables. Para aislar estos orgánulos a partir de células rotas, los bioquímicos deben llevar a cabo los fraccionamientos en disoluciones isotónicas (véase la Fig. 1-8) para evitar la excesiva entrada de agua en los orgánulos, fenómeno que podría producir su hinchamiento y posterior rotura. Los tampones utilizados en los fraccionamientos celulares contienen normalmente concentraciones suficientes de sacarosa o de algún otro soluto inerte para proteger los orgánulos de la lisis osmótica.

EJEMPLO PRÁCTICO 2-1 Presión osmótica de un orgánulo I

Imagine que los solutos principales de lisosomas intactos son KCl (~0,1 M) y NaCl (~0,03 M). En un proceso de aislamiento de lisosomas, ¿cuál será la concentración de sacarosa necesaria en la disolución de extracción a temperatura ambiente (25 °C) para evitar el hinchamiento y la lisis?

Solución: Queremos hallar una concentración de sacarosa que nos dé una fuerza osmótica igual a la producida por el KCl y el NaCl de los lisosomas. La ecuación para calcular la presión osmótica (la ecuación de van't Hoff) es

$$\Pi = RT(i_1c_1 + i_2c_2 + i_3c_3 + \dots + i_nc_n)$$

donde R es la constante de los gases, 8,315 J/mol · K, T es la temperatura absoluta (Kelvin), c_1 , c_2 y c_3 son la concentración molar de cada soluto, e i_1 , i_2 e i_3 son el número de partículas que cada soluto genera en disolución ($i = 2$ para KCl y NaCl).

La presión osmótica del contenido del lisosoma es

$$\begin{aligned}\Pi_{\text{lisosoma}} &= RT(i_{\text{KCl}}c_{\text{KCl}} + i_{\text{NaCl}}c_{\text{NaCl}}) \\ &= RT[(2)(0,03 \text{ mol/L}) + (2)(0,1 \text{ mol/L})] = RT(0,26 \text{ mol/L})\end{aligned}$$

Debido a que las concentraciones de soluto son exactas sólo hasta una cierta cifra significativa, $\Pi_{\text{lisosoma}} = RT(0,3 \text{ mol/L})$.

La presión osmótica de una disolución de sacarosa viene dada por

$$\Pi_{\text{sacarosa}} = RT(i_{\text{sacarosa}}c_{\text{sacarosa}})$$

En este caso, $i_{\text{sacarosa}} = 1$, porque la sacarosa no se ioniza. Por tanto,

$$\Pi_{\text{sacarosa}} = RT(c_{\text{sacarosa}})$$

La presión osmótica del contenido del lisosoma es igual a la de la disolución de sacarosa cuando

$$\begin{aligned}\Pi_{\text{sacarosa}} &= \Pi_{\text{lisosoma}} \\ RT(c_{\text{sacarosa}}) &= RT(0,3 \text{ mol/L}) \\ c_{\text{sacarosa}} &= 0,3 \text{ mol/L}\end{aligned}$$

De modo que la concentración de sacarosa necesaria (M_r 342) es (0,3 mol/L)(342 g/mol) = 102,6 g/L. O, si se tienen en cuenta tan sólo las cifras significativas, $c_{\text{sacarosa}} = 0,1 \text{ kg/L}$.

EJEMPLO PRÁCTICO 2-2 Presión osmótica de un orgánulo II

Suponga que decidimos usar una disolución de polisacárido, como por ejemplo glucógeno (véase la página 246) para equilibrar la presión osmótica de los lisosomas (descrita en el Ejemplo Práctico 2-1). Considerando un polímero lineal de 100 unidades de glucosa, calcule la cantidad de este polímero necesaria para conseguir la misma presión osmótica que la disolución de sacarosa del Ejemplo Práctico 2-1. La M_r del polímero de glucosa es ~ 18.000 y, al igual que la sacarosa, no se ioniza en disolución.

Solución: Como se dedujo en el Ejemplo Práctico 2-1,

$$\Pi_{\text{sacarosa}} = RT(0,3 \text{ mol/L})$$

De manera similar,

$$\Pi_{\text{glucógeno}} = RT(i_{\text{glucógeno}}c_{\text{glucógeno}}) = RT(c_{\text{glucógeno}})$$

Para una disolución de glucógeno con la misma presión osmótica que la disolución de sacarosa,

$$\begin{aligned}\Pi_{\text{glucógeno}} &= \Pi_{\text{sacarosa}} \\ RT(c_{\text{glucógeno}}) &= RT(0,3 \text{ mol/L}) \\ c_{\text{glucógeno}} &= 0,3 \text{ mol/L} = (0,3 \text{ mol/L})(18.000 \text{ g/mol}) = 5,4 \text{ kg/L}\end{aligned}$$

O, considerando sólo las cifras significativas, $c_{\text{glucógeno}} = 5 \text{ kg/L}$, una concentración absurdamente elevada.

Tal como veremos más tarde (p. 246), las células de hígado y músculo no almacenan glúcidos en forma de azúcares de baja masa molecular como glucosa o sacarosa sino en forma del polímero de alta masa molecular glucógeno. Gracias a ello, la célula puede contener una gran masa de glucógeno sin afectar más que mínimamente la osmolaridad del citosol.

RESUMEN 2.1 Interacciones débiles en los sistemas acuosos

- Las muy diferentes electronegatividades del H y del O hacen del agua una molécula muy polar, capaz de formar enlaces de hidrógeno consigo misma y con sus solutos. Los enlaces de hidrógeno son de vida efímera, principalmente electrostáticos y más débiles que los enlaces covalentes. El agua es un buen disolvente de solutos polares (hidrofílicos), con los que forma enlaces de hidrógeno, y de solutos cargados, con los que interacciona electrostáticamente.
- Los compuestos apolares (hidrofóbicos) no se disuelven bien en el agua; no pueden formar enlaces de hidrógeno con el disolvente y su presencia induce un ordenamiento energéticamente desfavorable de moléculas de agua alrededor de sus superficies hidrofóbicas. Para minimizar la superficie expuesta al agua, los compuestos apolares tales como los lípidos forman agregados (micelas) en los que sus partes hidrofóbicas se hallan secuestradas en el interior mediante interacciones hidrofóbicas y sólo las partes más polares interaccionan con el agua.
- Numerosas interacciones débiles, no covalentes, influyen decisivamente sobre el plegamiento de macromoléculas tales como las proteínas o los ácidos nucleicos. Las conformaciones macromoleculares más estables son aquellas en las que se maximiza el número de enlaces de hidrógeno en el interior de la molécula y entre la molécula y el disolvente, y en las que las zonas hidrofóbicas se agrupan en el interior de la molécula, lejos del disolvente acuoso.
- La concentración de los solutos tiene una gran influencia sobre las propiedades físicas de las disoluciones acuosas. Cuando se separan dos compartimientos acuosos mediante una membrana semipermeable (como la membrana plasmática que separa la célula de su entorno), el agua fluye a través de esta membrana hasta igualar la osmolaridad de los dos compartimientos. Esa tendencia del agua a fluir a través de una membrana semipermeable recibe el nombre de presión osmótica.

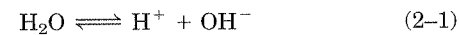
2.2 Ionización del agua, ácidos débiles y bases débiles

Aunque gran parte de las propiedades del agua como disolvente se pueden explicar en función de la molécula neutra de H_2O , debe tenerse también en cuenta el pequeño grado de ionización del agua en iones hidrógeno (H^+) e iones hidroxilo (OH^-). Al igual que todas las reacciones reversibles, se puede describir la ionización del agua mediante una constante de equilibrio. Cuando se disuelven ácidos débiles en agua, su ionización aporta H^+ ; las bases débiles consumen H^+ al protonarse. Estos procesos también están gobernados por constantes de equilibrio. La concentración total de ión hidrógeno se puede medir experimentalmente y se expresa como el pH de la solución. Para predecir el estado de ionización de los solutos en agua, hemos de tener en cuenta las constantes de equilibrio pertinentes para cada

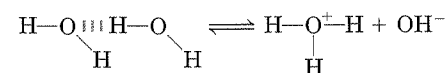
reacción de ionización. Haremos por tanto ahora una breve discusión sobre la ionización del agua y de los ácidos y bases débiles disueltos en la misma.

El agua pura está ligeramente ionizada

Las moléculas de agua tienen una ligera tendencia a ionizarse reversiblemente para proporcionar un ión hidrógeno (protón) y un ión hidroxilo, dando el equilibrio



Aunque normalmente se muestra el producto de disociación del agua como H^+ , los protones libres no existen en disolución; los iones hidrógeno formados en el agua son inmediatamente hidratados a **iones hidronio** (H_3O^+). La formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua hace que la hidratación de los protones disociados sea virtualmente instantánea:



La ionización del agua puede medirse a través de su conductividad eléctrica; el agua pura conduce la corriente eléctrica al migrar H_3O^+ hacia el cátodo y OH^- hacia el ánodo. El movimiento de los iones hidronio e hidroxilo en un campo eléctrico es extremadamente rápido en comparación con el de otros iones tales como el Na^+ , K^+ y Cl^- . Esta elevada movilidad iónica es el resultado del “salto de protones” que se muestra en la **Figura 2-13**. Ningún protón individual se mueve muy lejos a través de la disolución, pero una serie de saltos de protones entre mo-

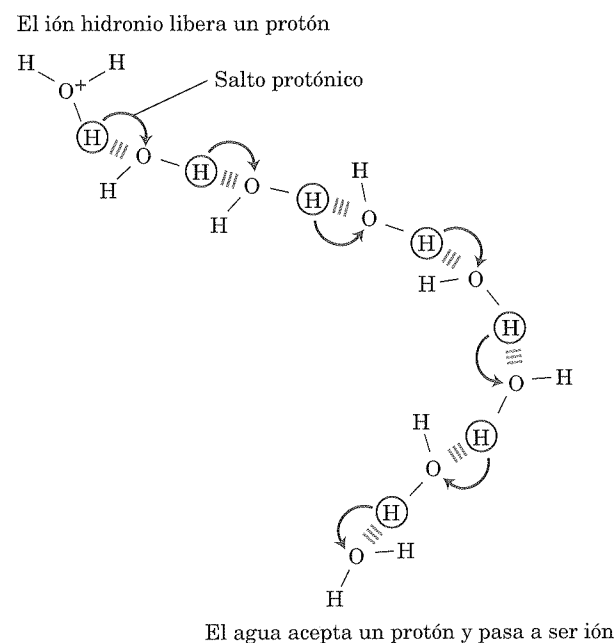
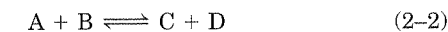


FIGURA 2–13 Salto de protones. “Saltos” de protones a corta distancia a través de una serie de moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno tienen como resultado el movimiento neto extremadamente rápido de un protón a una gran distancia. Cuando un ión hidronio (arriba a la izquierda) cede un protón, una molécula de agua a una cierta distancia (abajo a la derecha) adquiere uno, convirtiéndose en un ión hidronio. El salto de protones es mucho más rápido que la auténtica difusión y explica la remarcablemente elevada movilidad iónica de los iones H^+ comparada con otros cationes monovalentes tales como el Na^+ o K^+ .

lécuals de agua unidas por enlaces de hidrógeno causa el movimiento *neto* de un protón a una gran distancia en un tiempo notablemente corto. Como resultado de la elevada movilidad iónica del H^+ (y del OH^- , que también se mueve rápidamente mediante salto de protones, pero en la dirección opuesta), las reacciones ácido-base en disolución acuosa son excepcionalmente rápidas. Tal como se ha visto anteriormente, el salto de protones también desempeña probablemente un papel en las reacciones biológicas de transferencia de protones (Fig. 2-10; véase también la Fig. 19-67).

Puesto que la ionización reversible es crucial para el papel del agua en la función celular, hemos de tener una manera de expresar el grado de ionización del agua en términos cuantitativos. Un breve repaso de algunas propiedades de las reacciones químicas reversibles nos mostrará cómo podemos hacerlo.

La posición del equilibrio de cualquier reacción química viene dada por su **constante de equilibrio**, K_{eq} (a veces expresada simplemente como K). Para la reacción general



se puede definir una constante de equilibrio en función de la concentración de los reactivos (A y B) y de los productos (C y D) presentes en el equilibrio:

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{C}]_{\text{eq}}[\text{D}]_{\text{eq}}}{[\text{A}]_{\text{eq}}[\text{B}]_{\text{eq}}}$$

En rigor, los términos de concentración deberían ser las *actividades*, o concentraciones efectivas en disoluciones no ideales, de cada especie. Sin embargo, excepto en cálculos muy precisos, se puede llegar a una aproximación de la constante de equilibrio midiendo las *concentraciones* en el equilibrio. Por razones que escapan a esta discusión, las constantes de equilibrio son adimensionales. Sin embargo, en las expresiones de equilibrio utilizadas en este libro hemos mantenido en general las unidades de concentración (M) para recordar que la molaridad es la unidad de concentración que se utiliza en el cálculo de K_{eq} .

La constante de equilibrio es fija y característica para cada reacción química a una temperatura dada. Define la composición de la mezcla final en el equilibrio, independientemente de las cantidades iniciales de reactivos y productos. De modo inverso, podemos calcular la constante de equilibrio de una reacción dada a una temperatura determinada si se conocen las concentraciones en el equilibrio de todos los reactivos y productos. Como hemos visto en el Capítulo 1 (p. 24), la variación estándar de energía libre (ΔG°) está relacionada directamente con la K_{eq} .

La ionización del agua se expresa mediante una constante de equilibrio

El grado de ionización del agua en el equilibrio (Ec. 2-1) es pequeño; a unos 25 °C tan sólo dos de cada 10^9 moléculas de agua pura están ionizadas en un momento dado. La constante de equilibrio para la ionización reversible del agua es

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad (2-3)$$

En agua pura a 25 °C, la concentración del agua es de 55,5 M, gramos de H₂O en 1 L divididos por el peso molecular en gra-

mos: (1.000 g/L)/(18,015 g/mol), y es esencialmente constante en relación a las bajísimas concentraciones de H^+ y OH^- , es decir, 1×10^{-7} M. De acuerdo con ello podemos sustituir por 55,5 M el denominador de la expresión de la constante de equilibrio (Ec. 2-3) para dar

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[55,5 \text{ M}]}$$

Reordenando,

$$(55,5 \text{ M})(K_{\text{eq}}) = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = K_w \quad (2-4)$$

donde K_w designa el producto $(55,5 \text{ M})(K_{eq})$, denominado **producto iónico del agua** a 25 °C.

El valor de K_{eq} , determinado mediante medidas de conductividad eléctrica del agua pura, es $1,8 \times 10^{-16}$ M a 25 °C. La sustitución de este valor de K_{eq} en la Ecuación 2-4 da el valor del producto iónico del agua:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = (55,5 \text{ M})(1,8 \times 10^{-16} \text{ M})$$

$$= 1,0 \times 10^{-14} \text{ M}^2$$

Así el producto $[\text{H}^+][\text{OH}^-]$ en disoluciones acuosas a 25 °C es siempre igual a $1 \times 10^{-14} \text{ m}^2$. Cuando las concentraciones de H^+ y OH^- son exactamente iguales, tal como sucede en el agua pura, se dice que la solución está a **pH neutro**. A este pH, se puede calcular la concentración de H^+ y OH^- a partir del producto iónico del agua de la manera siguiente:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = [\text{H}^+]^2 = [\text{OH}^-]^2$$

Despejando $[H^+]$ da

$$[\text{H}^+] = \sqrt{K_w} = \sqrt{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}$$

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ M}$$

Dado que el producto iónico del agua es constante, siempre que $[\text{H}^+]$ sea superior a $1 \times 10^{-7} \text{ M}$, $[\text{OH}^-]$ será inferior a $1 \times 10^{-7} \text{ M}$, y viceversa. Cuando la $[\text{H}^+]$ es muy alta, tal como sucede en una solución de ácido clorhídrico, $[\text{OH}^-]$ será muy pequeña. A partir del producto iónico del agua podemos calcular $[\text{H}^+]$ si conocemos $[\text{OH}^-]$, y viceversa.

EJEMPLO PRÁCTICO 2-3 Cálculo de $[H^+]$

¿Cuál es la concentración de H^+ en una disolución de NaOH 0,1 M?

Solución: Empezamos con la ecuación del producto iónico del agua:

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-]$$

Siendo $[\text{OH}^-] = 0,1 \text{ M}$, obtenemos $[\text{H}^+]$

$$[\text{H}^+] = \frac{K_w}{[\text{OH}^-]} = \frac{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}{0,1 \text{ M}} = \frac{10^{-14} \text{ M}^2}{10^{-1} \text{ M}}$$

$$= 10^{-13} \text{ M}$$

EJEMPLO PRÁCTICO 2-4 Cálculo de [OH⁻]

¿Cuál es la concentración de OH⁻ en una disolución en la que la concentración de H⁺ es 1,3 × 10⁻⁴ M?

Solución: Empezamos con la ecuación del producto iónico del agua:

$$K_w = [H^+][OH^-]$$

Siendo $[H^+] = 1,3 \times 10^{-4} \text{ M}$, obtenemos $[OH^-]$
$$[OH^-] = \frac{K_w}{[H^+]} = \frac{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}{0,00013 \text{ M}} = \frac{10^{-14} \text{ M}^2}{1,3 \times 10^{-4} \text{ M}}$$

$$= 7,7 \times 10^{-11} \text{ M}$$

En todos los cálculos asegúrese de que redondea su respuesta al número correcto de cifras significativas, como en este caso.

La escala de pH representa las concentraciones de H⁺ y OH⁻

El producto iónico del agua, K_w , constituye la base de la **escala de pH** (Tabla 2-6). Supone una manera conveniente de designar la concentración de H⁺ (y por consiguiente de OH⁻) en cualquier disolución acuosa entre 1,0 M de H⁺ y 1,0 M de OH⁻. El término **pH** se define mediante la expresión

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

El símbolo p denota "logaritmo negativo de". Para una solución exactamente neutra a 25 °C, en la que la concentración de los

TABLA 2-6		La escala de pH	
[H ⁺] (M)	pH	[OH ⁻] (M)	pOH*
10 ⁰ (1)	0	10 ⁻¹⁴	14
10 ⁻¹	1	10 ⁻¹³	13
10 ⁻²	2	10 ⁻¹²	12
10 ⁻³	3	10 ⁻¹¹	11
10 ⁻⁴	4	10 ⁻¹⁰	10
10 ⁻⁵	5	10 ⁻⁹	9
10 ⁻⁶	6	10 ⁻⁸	8
10 ⁻⁷	7	10 ⁻⁷	7
10 ⁻⁸	8	10 ⁻⁶	6
10 ⁻⁹	9	10 ⁻⁵	5
10 ⁻¹⁰	10	10 ⁻⁴	4
10 ⁻¹¹	11	10 ⁻³	3
10 ⁻¹²	12	10 ⁻²	2
10 ⁻¹³	13	10 ⁻¹	1
10 ⁻¹⁴	14	10 ⁰ (1)	0

*A veces se utiliza la expresión pOH para describir la basicidad, o concentración de OH⁻, de una solución; el pOH se define por la expresión pOH = -log[OH⁻], que es análoga a la expresión para el pH. Obsérvese que en todos los casos, pH + pOH = 14.

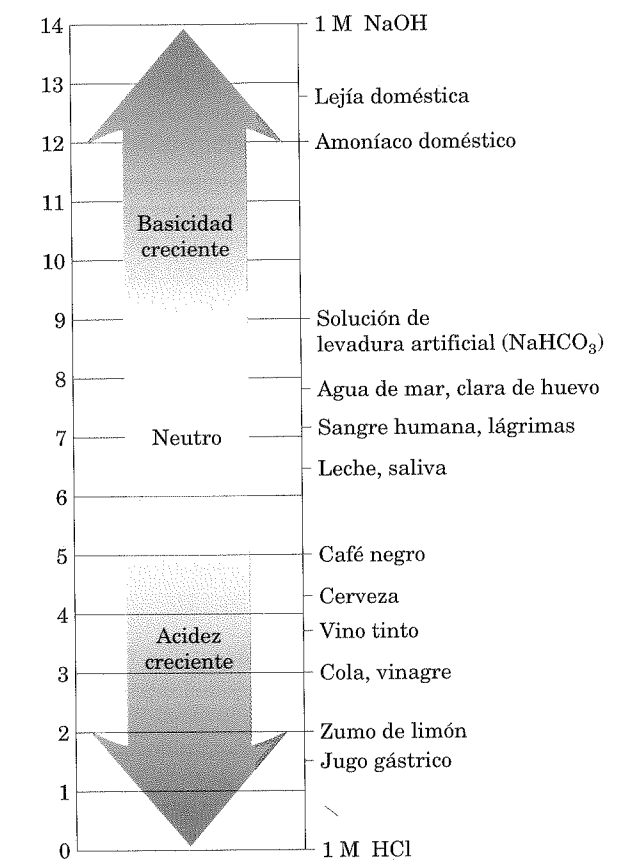


FIGURA 2-14 pH de algunos fluidos acuosos.

iones hidrógeno es 1,0 × 10⁻⁷ M, se puede calcular el pH de la manera siguiente:

$$pH = \log \frac{1}{1,0 \times 10^{-7}} = 7,0$$

obsérvese que la concentración de H⁺ se debe expresar como molaridad (M).

El valor de 7 para el pH de una disolución exactamente neutra no es una cifra escogida de manera arbitraria; proviene del valor absoluto del producto iónico del agua a 25 °C, que por una feliz coincidencia es un número entero. Las disoluciones que tienen un pH superior a 7 son alcalinas o básicas y en ellas la concentración de OH⁻ es mayor que la de H⁺. Inversamente, las disoluciones con un pH inferior a 7 son ácidas.

Recuerde que la escala de pH es logarítmica, no aritmética. Decir que el pH de dos soluciones difiere en 1 unidad de pH significa que una solución tiene una concentración de H⁺ diez veces superior al de la otra, pero no nos dice cuál es el valor absoluto de la diferencia. La **Figura 2-14** indica el pH de algunos fluidos acuosos comunes. Una bebida de cola (pH 3,0) o un vino tinto (pH 3,7) tienen una concentración de H⁺ aproximadamente 10.000 veces superior a la de la sangre (pH 7,4).

Se puede medir aproximadamente el pH de una solución acuosa utilizando diversos colorantes indicadores, entre ellos el tornasol, la fenolftaleína y el rojo fenol que experimentan cambios de color cuando se disocia un protón de la molécula de colorante. Las determinaciones precisas de pH en el laboratorio

químico o clínico se hacen con un electrodo de vidrio que es selectivamente sensible a la concentración de H⁺ pero que es insensible al Na⁺, K⁺ y otros cationes. En un pHmetro se amplifica la señal de un electrodo de vidrio colocado en la disolución a ensayar y se compara con la señal generada por una disolución cuyo pH se conoce con exactitud.

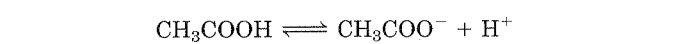
La medición del pH es una de las operaciones más importantes y más frecuentemente utilizadas en bioquímica. El pH afecta la estructura y actividad de macromoléculas biológicas; por ejemplo la actividad catalítica de los enzimas depende fuertemente del pH (véase la Fig. 2-21). La medida del pH de la sangre y de la orina se utiliza normalmente para diagnosticar enfermedades. El pH del plasma sanguíneo de las personas con diabetes grave no controlada, por ejemplo, es con frecuencia inferior al valor normal de 7,4; este estado se conoce como **acidosis** (más adelante se describirá con mayor detalle). En otros estados patológicos el pH de la sangre es superior al normal, estado que se denomina **alcalosis**. La acidosis y la alcalosis extremas pueden poner en peligro la vida. ■

Los ácidos y bases débiles tienen constantes de disociación características

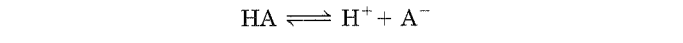
Los ácidos clorhídrico, sulfúrico y nítrico, denominados comúnmente ácidos fuertes, están completamente ionizados en soluciones acuosas diluidas; las bases fuertes NaOH y KOH también están ionizadas completamente. De mayor interés para los bio-

químicos es el comportamiento de los ácidos y bases débiles, los que no están completamente ionizados al disolverse en el agua. Estos compuestos forman parte de todos los sistemas biológicos y juegan papeles importantes en el metabolismo y su regulación. Se comprenderá mejor el comportamiento de las disoluciones acuosas de los ácidos y bases débiles si definimos primero algunos términos.

Se pueden definir los ácidos como dadores de protones y las bases como aceptores de protones. Un dador de protón y su correspondiente aceptor forman un **par ácido-base conjugado** (**Fig. 2-15**). El ácido acético (CH₃COOH), un dador de protones y el anión acetato (CH₃COO⁻), el correspondiente aceptor de protones, constituyen un par ácido-base conjugado, relacionado por la reacción reversible



Cada ácido tiene una tendencia característica a perder su protón en disolución acuosa. Cuanto más fuerte sea el ácido mayor será la tendencia a perder su protón. La tendencia de cualquier ácido (HA) a perder un protón y formar su base conjugada (A⁻) se define mediante la constante de equilibrio (K_{eq}) para la reacción reversible



para la que

$$K_{eq} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = K_a$$

Ácidos monoprotónicos
Ácido acético
($K_a = 1,74 \times 10^{-5} \text{ M}$)

Ión amonio
($K_a = 5,62 \times 10^{-10} \text{ M}$)

Ácidos diprotónicos
Ácido carbónico
($K_a = 1,70 \times 10^{-4} \text{ M}$);
Bicarbonato
($K_a = 6,31 \times 10^{-11} \text{ M}$)

Glicina, grupo carboxilo
($K_a = 4,57 \times 10^{-3} \text{ M}$);
Glicina, grupo amino
($K_a = 2,51 \times 10^{-10} \text{ M}$)

Ácidos triprotónicos
Ácido fosfórico
($K_a = 7,25 \times 10^{-3} \text{ M}$);
Dihidrógeno fosfato
($K_a = 1,38 \times 10^{-7} \text{ M}$);
Monohidrógeno fosfato
($K_a = 3,98 \times 10^{-13} \text{ M}$)

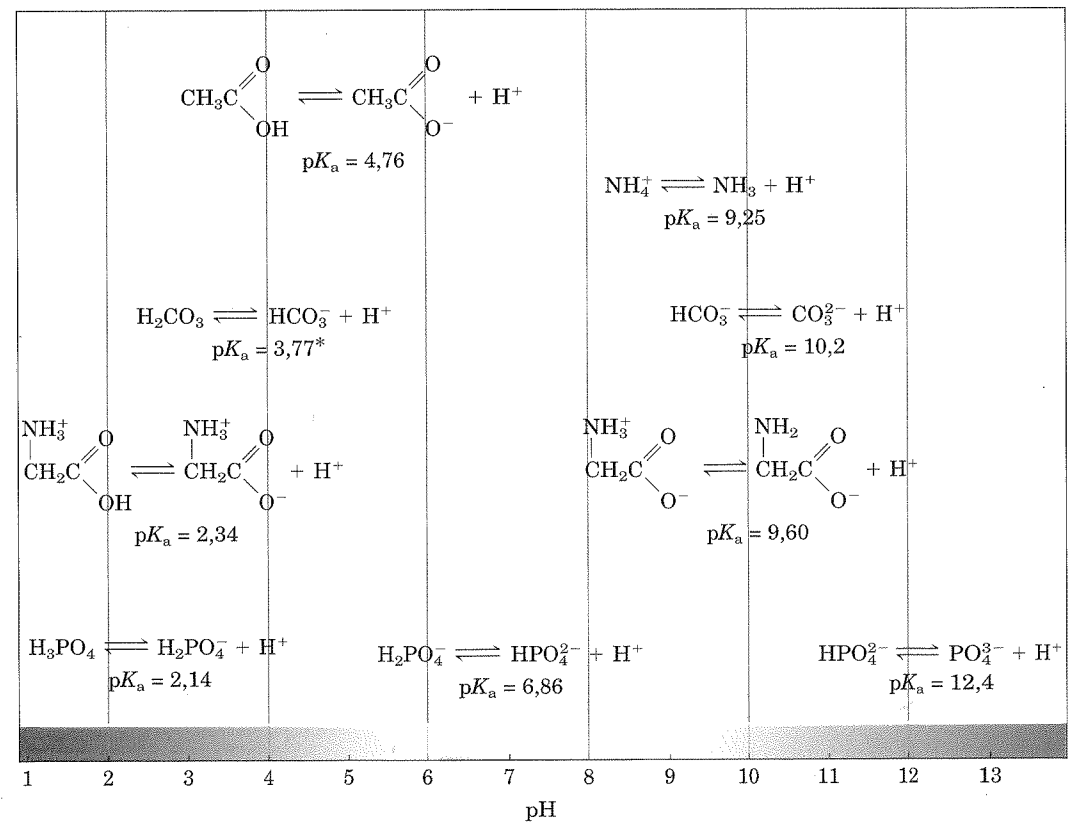


FIGURA 2-15 Un par ácido-base conjugado consiste en un dador de protones y un aceptor de protones. Algunos compuestos, tales como el ácido acético y el amoníaco, son monoprotónicos; pueden ceder solamente un protón. Otros son diprotónicos (ácido carbónico y glicina) o triprotónicos (ácido fosfórico). Se muestran las

reacciones de disociación para cada par en donde tienen lugar a lo largo de un gradiente de pH. Para cada reacción se muestra la constante de equilibrio o disociación (K_a) y su logaritmo negativo, el pK_a . *Véase la explicación de aparentes discrepancias sobre los valores de pK_a del ácido carbónico (H₂CO₃) en la p. 63.

Las constantes de equilibrio de las reacciones de ionización se suelen denominar **constantes de ionización** o **constantes ácidas de disociación**, a menudo designadas como K_a . En la Figura 2-15 se dan las constantes de disociación de algunos ácidos. Los ácidos más fuertes, tales como el fosfórico y carbónico, tienen constantes de disociación más altas; los ácidos más débiles, tales como el monohidrógeno fosfato (HPO_4^{2-}), tienen constantes de disociación más bajas.

En la Figura 2-15 también se incluyen los valores de $\text{p}K_a$, una expresión análoga a la del pH y que se define mediante la ecuación

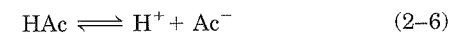
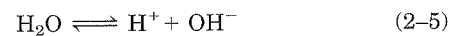
$$\text{p}K_a = \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a$$

Cuanto más fuerte sea la tendencia a disociar un protón, más fuerte es el ácido y menor es su $\text{p}K_a$. Como veremos a continuación, se puede determinar fácilmente el $\text{p}K_a$ de cualquier ácido débil.

Las curvas de titulación revelan el $\text{p}K_a$ de los ácidos débiles

La titulación se utiliza para determinar la cantidad de un ácido en una disolución dada. Un volumen determinado de ácido se titula con una disolución de concentración conocida de una base fuerte, normalmente hidróxido sódico (NaOH). Se añade NaOH en pequeñas cantidades hasta que se ha consumido (neutralizado) el ácido según se determina mediante un colorante indicador o con un aparato medidor de pH. Se puede calcular la concentración de ácido en la disolución original a partir del volumen y la concentración de NaOH añadido.

De la gráfica que representa el pH frente a la cantidad de NaOH añadido (**curva de titulación**) se deduce el $\text{p}K_a$ del ácido débil. Consideremos la titulación de una disolución 0,1 M de ácido acético con NaOH 0,1 M a 25 °C (Fig. 2-16). En el proceso están implicados dos equilibrios reversibles (para simplificar, el ácido acético se denomina aquí HAC):



Los equilibrios deben cumplir simultáneamente sus constantes de equilibrio características que son, respectivamente,

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 1 \times 10^{-14} \text{ M}^2 \quad (2-7)$$

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{Ac}^-]}{[\text{HAc}]} = 1,74 \times 10^{-5} \text{ M} \quad (2-8)$$

Al principio de la titulación, antes de añadir NaOH, el ácido acético ya está ligeramente ionizado, en un grado que se puede calcular a partir de su constante de disociación (Ec. 2-8).

A medida que se va incorporando gradualmente NaOH, el OH^- adicionado se combina con el H^+ libre en la disolución formando H_2O para satisfacer la relación de equilibrio de la Ecuación 2-7. A medida que se elimina H^+ libre, el HAC se disocia más para satisfacer su propia constante de equilibrio (Ec. 2-8). El resultado neto a medida que progresa la titulación es que se ioniza más y más HAC, formando Ac^- , según se va añadiendo NaOH. En el punto medio de la titulación, en la que se han añadido exactamente 0,5 equivalentes de NaOH,

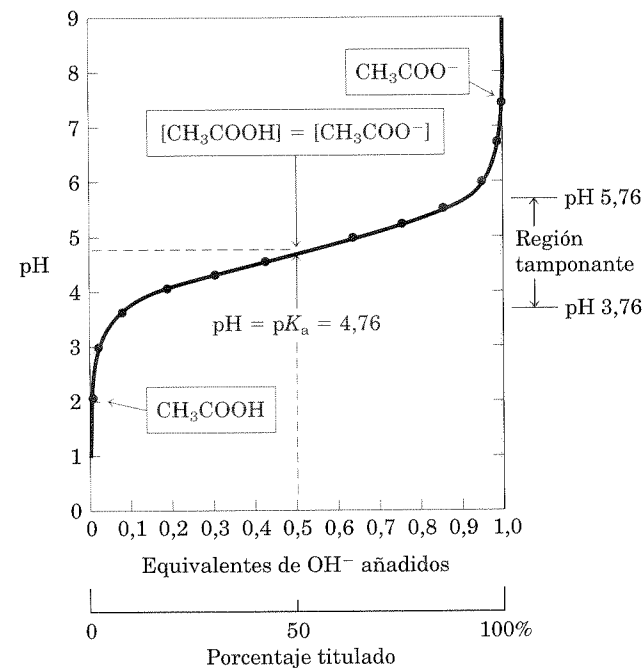


FIGURA 2-16 Curva de titulación del ácido acético. El pH de la mezcla se mide después de cada adición consecutiva de NaOH a la disolución de ácido acético. Este valor se representa frente a la cantidad de NaOH añadida, expresada como fracción de la cantidad total de NaOH requerida para convertir todo el ácido acético (CH_3COOH) en su forma desprotonada, el acetato (CH_3COO^-). Los puntos obtenidos de esta manera dan la curva de titulación. En los recuadros se muestran las formas iónicas predominantes en los puntos indicados. En el punto medio de la titulación las concentraciones del dador de protones y del aceptor de protones son iguales y el pH es numéricamente igual al $\text{p}K_a$ del ácido acético. La zona sombreada es la región útil de capacidad tamponante, generalmente entre el 10% y el 90% de la titulación del ácido débil.

se ha disociado la mitad del ácido acético original, de modo que la concentración del dador de protones, $[\text{HAc}]$, es igual a la del aceptor de protones $[\text{Ac}^-]$. En este punto medio tiene validez una relación muy importante: el pH de la solución equimolar de ácido acético y acetato es exactamente igual al $\text{p}K_a$ del ácido acético ($\text{p}K_a = 4,76$; véanse las Figs. 2-15 y 2-16). Pronto quedará clara la base de esta relación, que es válida para todos los ácidos débiles.

A medida que continúa la titulación mediante la adición de mayores cantidades de NaOH, el ácido acético todavía sin disociar se convierte gradualmente en acetato. El punto final de la titulación tiene lugar a aproximadamente pH 7,0: todo el ácido acético ha perdido sus protones, dándolos al OH^- , para formar H_2O y acetato. A lo largo de la titulación coexisten los dos equilibrios (Ecs. 2-5 y 2-6), cumpliendo cada uno de ellos con su constante de equilibrio.

En la Fig. 2-17 se comparan las curvas de titulación de tres ácidos débiles con constantes de disociación muy diferentes: el ácido acético ($\text{p}K_a = 4,76$); el dihidrógeno fosfato, H_2PO_4^- ($\text{p}K_a = 6,86$) y el ión amonio, NH_4^+ ($\text{p}K_a = 9,25$). Aunque las curvas de titulación de estos ácidos tienen la misma forma, están desplazadas a lo largo del eje de pH debido a que los tres tienen diferente fuerza. El ácido acético, que tiene la mayor K_a

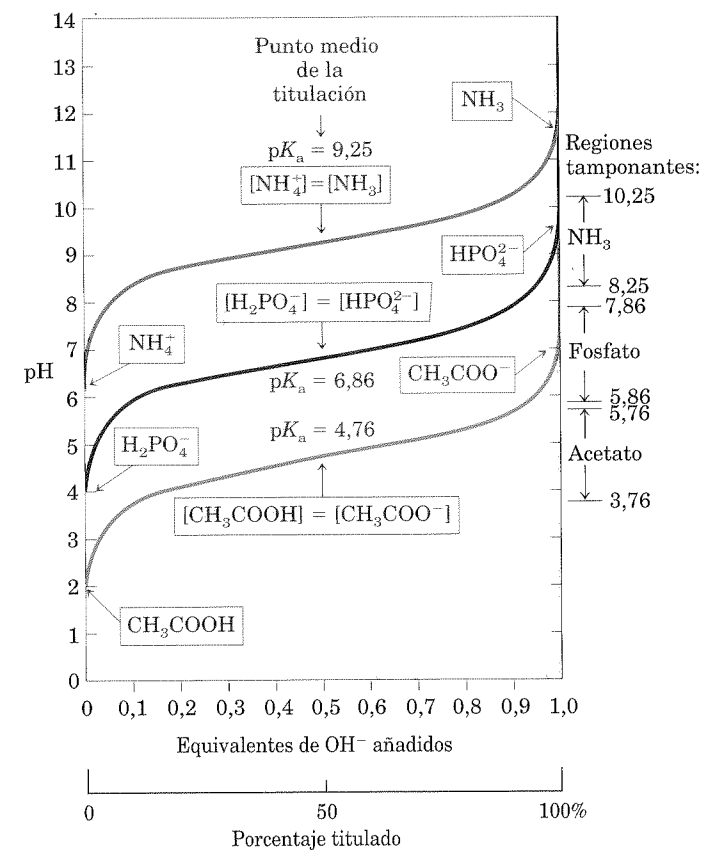


FIGURA 2-17 Comparación de las curvas de titulación de tres ácidos débiles. Se muestran las curvas de titulación de CH_3COOH , H_2PO_4^- y NH_4^+ . En los recuadros se muestran las formas iónicas predominantes en los puntos señalados de la titulación. Las regiones con capacidad tamponante están indicadas a la derecha. Los pares ácido-base conjugados son tampones efectivos entre aproximadamente el 10 y el 90% de la neutralización de la especie dadora de protones.

(el menor $\text{p}K_a$) de los tres es el más fuerte de los tres ácidos débiles (pierde su protón con más facilidad); a pH 4,76 se encuentra ya semidisociado. El dihidrógeno fosfato pierde un protón con menor facilidad, y está semidisociado a pH 6,86. El ión amonio es el ácido más débil de los tres y no está semidisociado hasta pH 9,25.

La curva de titulación de un ácido débil muestra gráficamente que un ácido débil y su anión, un par ácido-base conjugado, pueden actuar como sustancias tampón, que describimos en la sección siguiente.

RESUMEN 2.2 Ionización del agua, ácidos débiles y bases débiles

- El agua pura está ligeramente ionizada y contiene la misma cantidad de iones hidrógeno (iones hidronio, H_3O^+) e iones hidroxilo. El grado de ionización se describe mediante

$$\text{una constante de equilibrio, } K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]},$$

de la que se deduce el producto iónico del agua, K_w . A 25 °C, $K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = (55,5 \text{ M})(K_{\text{eq}}) = 10^{-14} \text{ M}^2$.

- El pH de una disolución acuosa refleja, en escala logarítmica, la concentración de iones hidrógeno:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log [\text{H}^+].$$

- Cuanto mayor es la acidez de una disolución, menor será su pH. Los ácidos débiles se ionizan parcialmente y liberan un ión hidrógeno, lo que hace disminuir el pH de la disolución acuosa. Las bases débiles aceptan un ión hidrógeno y aumentan el pH. El grado en que se producen estos procesos es característico de cada ácido o base débiles en particular y se expresa como la constante de disociación:

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K_a.$$

- El $\text{p}K_a$ expresa la fuerza relativa de un ácido o base débiles en escala logarítmica:

$$\text{p}K_a = \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a.$$

- Cuanto más fuerte sea un ácido, menor será su $\text{p}K_a$; cuanto más fuerte sea la base, mayor su $\text{p}K_a$. El $\text{p}K_a$ se puede determinar experimentalmente; es el pH del punto medio de la curva de titulación del ácido o de la base.

2.3 Tamponamiento contra cambios de pH en los sistemas biológicos

Casi todos los procesos biológicos son dependientes del pH; un pequeño cambio en el pH produce un gran cambio en la velocidad del proceso. Esto no sólo es cierto para las muchas reacciones en las que el ión H^+ es un participante directo, sino también para aquellas en las que aparentemente no juegan ningún papel. Los enzimas que catalizan las reacciones celulares, y muchas de las moléculas sobre las que actúan, contienen grupos ionizables con valores de $\text{p}K_a$ característicos. Los grupos amino y carboxilo protonados de los aminoácidos y el grupo fosfato de los nucleótidos, por ejemplo, funcionan como ácidos débiles; su estado iónico depende del pH del medio que los rodea. (Cuando un grupo ionizable se halla secuestrado dentro de una proteína, lejos del disolvente acuoso, su $\text{p}K_a$, o $\text{p}K_a$ aparente, puede ser sensiblemente diferente de su $\text{p}K_a$ en agua.) Tal como hemos señalado anteriormente, las interacciones iónicas se cuentan entre las fuerzas que estabilizan una molécula proteica y permiten que un enzima reconozca y se una a su sustrato.

Las células y los organismos mantienen un pH citosólico específico y constante, normalmente cerca de pH 7, que mantiene las biomoléculas en su estado iónico óptimo. En los organismos multicelulares, el pH de los fluidos extracelulares también se mantiene estrechamente regulado. El pH se mantiene constante principalmente gracias a los tampones biológicos, que son mezclas de ácidos débiles y de sus bases conjugadas.

Los tampones son mezclas de ácidos débiles y sus bases conjugadas

Los **tampones** son sistemas acuosos que tienden a resistir cambios en su pH cuando se añaden pequeñas cantidades de ácido

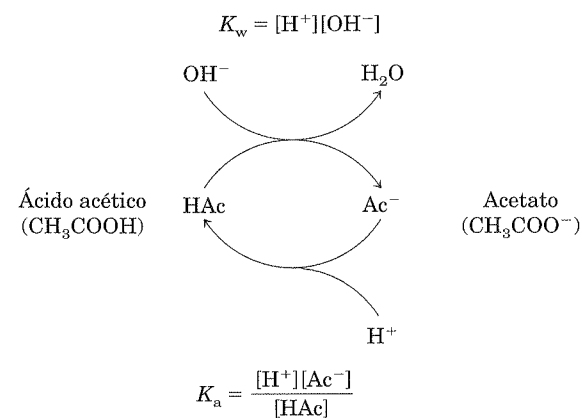


FIGURA 2-18 El par ácido acético-acetato como sistema tampón. El sistema es capaz de absorber H^+ u OH^- a través de la reversibilidad de la disociación del ácido acético. El dador de protones, el ácido acético (HAc), contiene una reserva de H^+ ligado, que puede liberarse para neutralizar una adición de OH^- al sistema formando H_2O . Esto sucede porque el producto $[H^+][OH^-]$ excede transitoriamente K_w ($1 \times 10^{-14} M^2$). El equilibrio se ajusta rápidamente de modo que este producto sea igual a $1 \times 10^{-14} M^2$ (a $25^\circ C$), reduciendo así transitoriamente la concentración de H^+ . Pero ahora el cociente $[H^+][Ac^-]/[HAc]$ es menor que K_a , por lo que se disocia más HAc para restaurar el equilibrio. De modo semejante, la base conjugada, Ac^- , puede reaccionar con iones H^+ adicionados al sistema; de nuevo las dos reacciones de ionización vuelven simultáneamente al equilibrio. Así un par ácido-base conjugado, tal como el ácido acético y el ión acetato, tiende a resistir un cambio en el pH cuando se añaden pequeñas cantidades de ácido o base. La acción tamponante es simplemente la consecuencia de dos reacciones reversibles que tienen lugar simultáneamente y que alcanzan sus puntos de equilibrio según sus constantes de equilibrio, K_w y K_a .

(H^+) o base (OH^-). Un sistema tampón consiste en un ácido débil (dador de protones) y su base conjugada (aceptor de protones). Por ejemplo, una mezcla de igual concentración de ácido acético y de ión acetato, tal como la que se encuentra en el punto medio de la curva de titulación de la Figura 2-16, es un sistema tampón. Observe que la curva de titulación del ácido acético tiene una zona relativamente plana que se extiende alrededor de 1 unidad de pH a cada lado del pH de su punto medio, 4,76. Dentro de esta zona una cierta cantidad de H^+ u OH^- añadida al sistema tiene un efecto mucho menor sobre el pH que la misma cantidad añadida fuera de ella. Esta zona relativamente plana es la **región de tamponamiento** del par ácido acético-acetato. En el punto medio de la región de tamponamiento, donde la concentración del dador de protones (ácido acético) es exactamente igual a la del aceptor de protones (acetato), el poder tamponante del sistema es máximo; esto es, el cambio de pH es mínimo cuando se adiciona OH^- o H^+ . El pH en este punto de la curva de titulación del ácido acético es igual a su pK_a . El pH del sistema tampón del acetato cambia ligeramente cuando se adiciona una pequeña cantidad de OH^- o de H^+ , pero este cambio es muy pequeño si lo comparamos con el cambio de pH que se produciría si se añadiese la misma cantidad de OH^- o H^+ al agua pura o a una disolución de la sal de un ácido fuerte y una base fuerte, como puede ser el NaCl, que no tiene capacidad tamponante.

El tamponamiento es el resultado de dos equilibrios de reacciones reversibles que tienen lugar en una disolución con

concentraciones casi iguales de dador de protones y de su aceptor de protones conjugado. La **Figura 2-18** explica de qué modo funciona un sistema tampón. Siempre que se añade H^+ u OH^- a un tampón, el resultado es un pequeño cambio en el cociente de las concentraciones relativas del ácido débil y de su anión y, por tanto, un pequeño cambio de pH. El descenso en la concentración de un componente del sistema se equilibra exactamente por un incremento del otro. La suma de los componentes del sistema no varía, sino que sólo varía su proporción.

Cada par conjugado ácido-base tiene una zona característica de pH en la que es un tampón eficaz (Fig. 2-17). El par $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ tiene un pK_a de 6,86 y por tanto puede servir como sistema tampón eficiente entre aproximadamente pH 5,9 y pH 7,9; el par NH_4^+/NH_3 , con un pK_a de 9,25, puede actuar como tampón aproximadamente entre pH 8,3 y pH 10,3.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch relaciona pH, pK_a y concentración de tampón

Las curvas de titulación del ácido acético, de $H_2PO_4^-$ y de NH_4^+ (Fig. 2-17) tienen formas casi idénticas, lo que sugiere que reflejan una ley o relación fundamental. Este es, efectivamente, el caso. La forma de la curva de titulación de cualquier ácido débil está expresada por la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que es importante para comprender la acción de los tampones y el equilibrio ácido-base en la sangre y tejidos de los vertebrados. Esta ecuación es simplemente una forma útil de enunciar de otro modo la expresión de la constante de ionización de un ácido. En el caso de la ionización de un ácido débil HA, la ecuación de Henderson-Hasselbalch puede deducirse de la siguiente forma:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Despejando primero $[H^+]$:

$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Tomando el logaritmo negativo en ambos lados de la igualdad:

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Sustituyendo $-\log[H^+]$ por pH y $-\log K_a$ por pK_a :

$$pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Invirtiendo ahora $-\log[HA]/[A^-]$, lo que implica un cambio de signo, se obtiene la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-9)$$

Esta ecuación se ajusta a la curva de titulación de todos los ácidos débiles y nos permite deducir una serie de relaciones cuantitativas importantes. Por ejemplo, muestra por qué el pK_a de un ácido débil es igual al pH de la solución en el punto medio de su titulación. En este punto, $[HA] = [A^-]$ y de ahí

$$pH = pK_a + \log 1 = pK_a + 0 = pK_a$$

Utilizamos la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Sustituyendo $pK_2 = 6,0$ y $pH = 7,3$:

$$7,3 = 6,0 + \log \frac{[His]}{[HisH^+]}$$

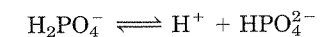
$$1,3 = \log \frac{[His]}{[HisH^+]}$$

$$\text{antilog } 1,3 = \frac{[His]}{[HisH^+]} = 2,0 \times 10^1$$

La fracción de histidina total que se encuentra en la forma protonada $HisH^+$ a pH 7,3 es 1/21 (1 parte de $HisH^+$ en un total de 21 partes de histidina en cualquiera de sus dos formas), o un 4,8%.

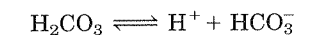
Nucleótidos tales como el ATP, así como muchos metabolitos de baja masa molecular, contienen grupos ionizables que pueden contribuir al poder tamponante del citoplasma. Algunos orgánulos altamente especializados y compartimientos extracelulares contienen elevadas concentraciones de compuestos que contribuyen a la capacidad tamponante: los ácidos orgánicos tamponan las vacuolas de las células vegetales; el amoníaco tampona la orina.

Dos tampones biológicos especialmente importantes son los sistemas del fosfato y del bicarbonato. El sistema tampón del fosfato, que actúa en el citoplasma de todas las células, consiste en $H_2PO_4^-$ como dador de protones y HPO_4^{2-} como aceptor de protones:



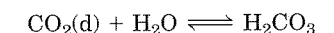
El sistema tampón del fosfato presenta su efectividad máxima a un pH próximo a su pK_a de 6,86 (Figs. 2-15, 2-17), y tiende pues a resistir los cambios de pH en el intervalo entre 5,9 y 7,9. Es, por tanto, un tampón efectivo en los fluidos biológicos; en los mamíferos, por ejemplo, los fluidos extracelulares y la mayoría de compartimientos citoplasmáticos tienen un pH en el intervalo de 6,9 a 7,4 (véase el Ejemplo Práctico 2-6).

El plasma sanguíneo está tamponado en parte por el sistema del bicarbonato que consiste en ácido carbónico (H_2CO_3) como dador de protones y el bicarbonato (HCO_3^-) como aceptor de protones (K_1 representa la primera de varias constantes de equilibrio en el sistema tampón del bicarbonato):



$$K_1 = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Este sistema tampón es más complejo que otros pares ácido-base conjugados, ya que uno de sus componentes, el ácido carbónico (H_2CO_3) se forma a partir de dióxido de carbono disuelto (d) y agua, según la reacción reversible:



$$K_2 = \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2(d)][H_2O]}$$

La ecuación de Henderson-Hasselbalch también permite (1) calcular el pK_a a partir del pH y la relación molar entre dador y aceptor de protones; (2) calcular el pH a partir del pK_a y la relación molar entre dador y aceptor de protones, y (3) calcular la relación molar entre dador y aceptor de protones, conocidos el pH y el pK_a .

Ácidos o bases débiles tamponan células y tejidos contra cambios de pH

Los fluidos intra y extracelulares de los organismos multicelulares poseen un pH característico y prácticamente constante. Los sistemas tampón proporcionan la primera línea de defensa del organismo contra los cambios del pH interno. El citoplasma de la mayoría de células contiene elevadas concentraciones de proteínas, las cuales contienen muchos aminoácidos con grupos funcionales que son ácidos débiles o bases débiles. Por ejemplo, la cadena lateral de la histidina (Fig. 2-19) tiene un pK_a de 6,0; las proteínas que contienen residuos de histidina pueden, por lo tanto, tamponar de manera eficiente a un pH cercano a la neutralidad.

EJEMPLO PRÁCTICO 2-5 Ionización de la histidina

Calcule la fracción de histidina que tiene su cadena lateral de imidazol protonada a pH 7,3. Los valores de pK_a de la histidina son $pK_1 = 1,82$, pK_2 (imidazol) = 6,00 y $pK_3 = 9,17$ (véase la Fig. 3-12b).

Solución: Los tres grupos ionizables de la histidina tienen valores de pK_a suficientemente diferentes para que el primer grupo ácido ($-\text{COOH}$) esté completamente disociado antes de que el segundo (imidazol protonado) empiece a perder su protón, y el segundo se ioniza completamente antes de que el tercero ($-\text{NH}_3^+$) empiece a perder el suyo. (Con la ecuación de Henderson-Hasselbalch podemos demostrar fácilmente que un ácido débil va desde una ionización del 1% a 2 unidades de pH por debajo de su pK_a a una ionización del 99% a dos unidades de pH por encima de su pK_a ; véase también la Fig. 3-12b.) A pH 7,3, el grupo carboxilo de la histidina está completamente desprotonado ($-\text{COO}^-$) y el grupo α -amino completamente protonado ($-\text{NH}_3^+$). Podemos, por tanto, suponer que a pH 7,3 el único grupo que se encuentra parcialmente disociado es el grupo imidazol, que puede estar protonado (abreviado $HisH^+$) o no (His).

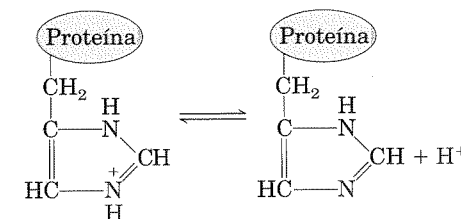


FIGURA 2-19 Ionización de la histidina. El aminoácido histidina, componente de las proteínas, es un ácido débil. El pK_a del nitrógeno protonado de la cadena lateral es 6,0.

EJEMPLO PRÁCTICO 2-6 Tampones fosfato

(a) ¿Cuál es el pH de una mezcla de 0,042 M de NaH_2PO_4 y 0,058 M de Na_2HPO_4 ?

Solución: Utilizamos la ecuación de Henderson-Hasselbalch, que expresaremos como:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

En este caso, el ácido (la especie que libera un protón) es H_2PO_4^- , y la base conjugada (la especie que ha perdido un protón) es HPO_4^{2-} . Sustituyendo con las concentraciones dadas de ácido y base conjugada y con el valor del $\text{p}K_a$ (6,86),

$$\text{pH} = 6,86 + \log \left(\frac{0,058}{0,042} \right) = 6,86 + \log 1,38 = 6,86 + 0,14 = 7,0$$

Podemos comprobar de modo cualitativo si esta respuesta es correcta. Si hay una mayor cantidad de base conjugada presente que de ácido, la titulación del ácido está por encima del 50% y el pH está por encima del $\text{p}K_a$ (6,86), punto en el cual el ácido está titulado al 50%.

(b) Si se añade 1,0 mL de NaOH 10,0 N a un litro del tampón preparado en (a), ¿cuánto variará el pH?

Solución: Un litro de tampón contiene 0,042 moles de NaH_2PO_4 . La adición de 1,0 mL de NaOH 10,0 N (0,010 moles) titularía una cantidad equivalente (0,010 moles) de NaH_2PO_4 a Na_2HPO_4 , resultando en 0,032 moles de NaH_2PO_4 y 0,068 moles de Na_2HPO_4 . El nuevo pH es:

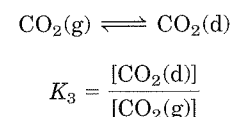
$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{p}K_a + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \\ &= 6,86 + \log \frac{0,068}{0,032} = 6,86 + 0,33 = 7,2 \end{aligned}$$

(c) Si se añade 1,0 mL de NaOH 10,0 N a un litro de agua pura a pH 7,0 ¿cuál será el pH final? Compárelo con la respuesta obtenida en (b).

Solución: El NaOH se disocia completamente en Na^+ y OH^- , dando $[\text{OH}^-] = 0,010 \text{ mol/L} = 1,0 \times 10^{-2} \text{ M}$. El pOH es el logaritmo negativo de $[\text{OH}^-]$, de modo que $\text{pOH} = 2,0$. Dado que en todas las disoluciones, $\text{pH} + \text{pOH} = 14$, el pH de la disolución es 12.

Por tanto, una cantidad de NaOH que incrementa el pH del agua desde 7 a 12, incrementa el pH de una disolución tamponada, sólo de 7,0 a 7,2. ¡Así es la capacidad del tamponamiento!

El dióxido de carbono es un gas en condiciones normales, y la concentración de CO_2 disuelto resulta de su equilibrio con el CO_2 de la fase gaseosa (g):



El pH de un sistema tampón de bicarbonato depende de la concentración de H_2CO_3 y de HCO_3^- , dador y aceptor de protones respectivamente. A su vez, la concentración de H_2CO_3 depende de la concentración de CO_2 disuelto, que a su vez depende de la concentración del CO_2 en la fase gaseosa, denominada **presión parcial** de CO_2 o pCO_2 . Así, el pH de un tampón bicarbonato expuesto a una fase gaseosa viene determinado en último término por la concentración de HCO_3^- en la fase acuosa y la pCO_2 en la fase gaseosa.

El sistema tampón del bicarbonato es un tampón fisiológico eficiente cerca de pH 7,4 ya que el H_2CO_3 del plasma sanguíneo está en equilibrio con una gran capacidad de reserva de $\text{CO}_2(\text{g})$ en el espacio aéreo de los pulmones. Como se ha dicho antes, este sistema tampón implica tres equilibrios

reversibles, en este caso entre CO_2 gaseoso en los pulmones y bicarbonato (HCO_3^-) en el plasma sanguíneo (Fig. 2-20).

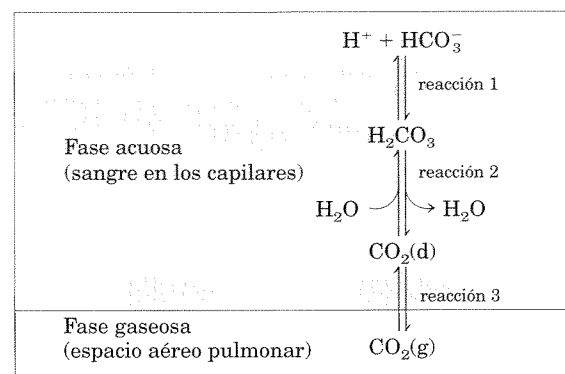
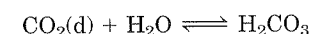


FIGURA 2-20 El sistema tampón del bicarbonato. El CO_2 del espacio aéreo de los pulmones está en equilibrio con el tampón bicarbonato en el plasma sanguíneo que pasa a través de los capilares pulmonares. Dado que la concentración de CO_2 disuelto se ajusta rápidamente mediante cambios en la velocidad de respiración, el sistema tampón del bicarbonato de la sangre está en un cuasi-equilibrio con una gran reserva potencial de CO_2 .

Cuando se añade H^+ (por ejemplo, a partir de ácido láctico producido en el tejido muscular durante el ejercicio vigoroso) a la sangre, a medida que ésta pasa por los tejidos, la reacción 1 de la Figura 2-20 transcurre hacia un nuevo equilibrio en el que aumenta $[\text{H}_2\text{CO}_3]$. Esto implica a su vez el aumento de $[\text{CO}_2(\text{d})]$ en la sangre (reacción 2) y así aumenta la presión de $\text{CO}_2(\text{g})$ en el espacio aéreo de los pulmones (reacción 3); el CO_2 sobrante se exhala. De manera inversa, cuando se aumenta el pH del plasma sanguíneo (por ejemplo, por la producción de NH_3 durante el catabolismo de las proteínas), tienen lugar los procesos opuestos: la $[\text{H}^+]$ del plasma sanguíneo desciende, haciendo que se disocie más H_2CO_3 en H^+ y HCO_3^- por lo que se disuelve más $\text{CO}_2(\text{g})$ de los pulmones en el plasma sanguíneo. La velocidad de la respiración, esto es, la velocidad de inhalación y exhalación de CO_2 , puede ajustar estos equilibrios rápidamente y mantener casi constante el pH de la sangre. El ritmo de la respiración se controla en el tronco cerebral, donde la detección de un aumento en la pCO_2 o un descenso en el pH de la sangre desencadena una respuesta que hace que la respiración sea más profunda y frecuente.

Al pH del plasma sanguíneo (7,4) hay poco H_2CO_3 presente en comparación con HCO_3^- , y la adición de una pequeña cantidad de base (NH_3 u OH^-) titularía todo el H_2CO_3 , anulando la capacidad de tamponamiento. El importante papel del ácido carbónico ($\text{p}K_a = 3,57$ a 37°C) en el tamponamiento del plasma sanguíneo ($\sim\text{pH } 7,4$) parece no estar de acuerdo con la anterior afirmación de que un tampón es más efectivo en el margen de 1 unidad de pH por debajo y por encima de su $\text{p}K_a$. La explicación de esta paradoja estriba en la gran reserva de $\text{CO}_2(\text{d})$ en la sangre y en la rapidez con que establece su equilibrio con el H_2CO_3 :



Podemos definir una constante, K_h , que es la constante de equilibrio de la hidratación del CO_2 :

$$K_h = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2(\text{d})]}$$

A continuación, con el fin de tener en cuenta la reserva de $\text{CO}_2(\text{d})$, podemos expresar $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ como $K_h[\text{CO}_2(\text{d})]$, y sustituir esta expresión por $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ en la ecuación de la disociación ácida de H_2CO_3 :

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{K_h[\text{CO}_2(\text{d})]}$$

Ahora, la constante de equilibrio global para la disociación de H_2CO_3 puede expresarse en estos términos:

$$K_h K_a = K_{\text{combinada}} = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2(\text{d})]}$$

Podemos calcular el valor de la nueva constante, $K_{\text{combinada}}$, y el correspondiente $\text{p}K$ aparente, o $\text{p}K_{\text{combinado}}$, a partir de los valores determinados experimentalmente para K_h ($3,0 \times 10^{-3} \text{ M}$) y K_a ($2,7 \times 10^{-4} \text{ M}$) a 37°C :

$$\begin{aligned} K_{\text{combinada}} &= (3,0 \times 10^{-3} \text{ M})(2,7 \times 10^{-4} \text{ M}) \\ &= 8,1 \times 10^{-7} \text{ M}^2 \end{aligned}$$

$$\text{p}K_{\text{combinada}} = 6,1$$

En medicina clínica es normal referirse a $\text{CO}_2(\text{d})$ como el ácido conjugado y usar su $\text{p}K_a$ aparente (o combinado) de 6,1 para simplificar el cálculo del pH a partir de $[\text{CO}_2(\text{d})]$. Según esto,

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0,23 \times \text{pCO}_2)}$$

donde pCO_2 se expresa en kilopascals (kPa; normalmente, pCO_2 está entre 4,6 y 6,7 kPa) y 0,23 es el correspondiente coeficiente de solubilidad del CO_2 en agua; de este modo, el término $0,23 \times \text{pCO}_2 \approx 1,2 \text{ kPa}$. La $[\text{HCO}_3^-]$ del plasma es normalmente de 24 mM. ■

La diabetes no tratada produce acidosis que puede ser mortal

El plasma sanguíneo humano tiene normalmente un pH entre 7,35 y 7,45, y muchos de los enzimas que actúan en la sangre han evolucionado para tener su actividad máxima en este margen de pH. Aunque son muchos los aspectos de la estructura y función celulares influidos por el pH, es la actividad enzimática la que es especialmente sensible. Los enzimas tienen un máximo de actividad catalítica a un pH característico denominado **pH óptimo** (Fig. 2-21). A ambos lados del pH óptimo su actividad catalítica desciende, a menudo de forma abrupta. Así, un pequeño cambio en el pH puede provocar una gran diferencia en la velocidad de alguna reacción crucial catalizada enzimáticamente. El control biológico del pH de las células y fluidos corporales es, por consiguiente, de importancia central en todos los aspectos del metabolismo y de las actividades celulares, por lo que cambios en el pH de la sangre tienen consecuencias fisiológicas marcadas (descritas en el recuadro 2-1).

En individuos con diabetes no tratada, la falta de insulina o la insensibilidad a su presencia (dependiente del tipo de diabe-

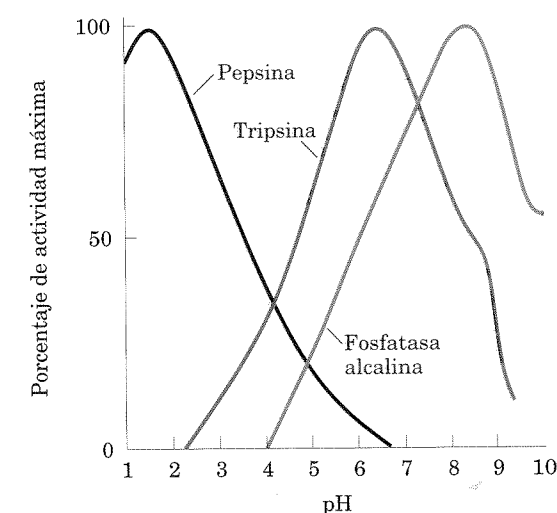


FIGURA 2-21 pH óptimos de algunos enzimas. La pepsina es un enzima digestivo secretado en el jugo gástrico, el cual tiene un pH de $\sim 1,5$ que permite una acción óptima de la pepsina. La tripsina, un enzima digestivo que actúa en el intestino delgado, tiene un pH óptimo que coincide con el pH neutro de la luz del intestino delgado. La fosfatasa alcalina del tejido óseo es un enzima hidrolítico que se cree que participa en la mineralización del hueso.

RECUADRO 2-1



MEDICINA

Sobre ser su propio conejillo de Indias
(¡no lo intente en casa!)

Esta es una descripción de J.B.S. Haldane de experimentos fisiológicos sobre el control del pH de la sangre, extraída de su libro *Possible Worlds* (Harper and Brothers, 1928).

“Quise averiguar qué le ocurría a un hombre cuando se convertía en más ácido o más alcalino... Desde luego, podría haber intentado los experimentos en primer lugar con un conejo, puesto que ya se había hecho algún trabajo en esta línea; pero uno no puede estar nunca muy seguro de cómo se siente un conejo. De hecho, hay conejos que no quieren cooperar.

“... De modo que un colega humano y yo empezamos a experimentar, cada uno con el otro... Mi colega, el Dr. H.W. Davies, y yo nos hicimos más alcalinos forzando la respiración e ingiriendo hasta tres onzas de bicarbonato sódico. Nos hicimos ácidos encerrándonos en una habitación sellada que contenía entre un seis y un siete por ciento de dióxido de carbono en el aire. Esto le hace a uno respirar como si acabara de terminar una carrera de remo, produciendo a la vez un violento dolor de cabeza... Dos horas era el máximo que aguantábamos con el dióxido de carbono, incluso en el caso de que nuestra cámara de gas no hubiera retenido el olor inerradicable del “gas de la cruz amarilla”, procedente de pretéritos experimentos de tiempos de guerra, que hacían que uno lloriqueara sólo por entrar en ella. Dada esta situación, lo más obvio era intentar beber algo de ácido clorhídrico. Si lo tomas tal cual, concentrado, te disuelve los dientes y te quema la lengua, pero lo que yo quería era hacer que se difundiera suavemente por mi cuerpo. Lo máximo que llegué a ingerir fue una parte de ácido comercial fuerte disuelta en cien de agua; tenía suficiente con un pinta de ese brebaje, que irritaba mi garganta y mi estómago, pero al mismo tiempo calculaba que necesitaba un galón y medio para obtener el efecto deseado... Pensé que si tomaba cloruro amónico, parte de él se disociaría en mi cuerpo, liberando clorhídrico. La idea era correcta... el hígado convierte el amoníaco en una sustancia inocua llamada urea antes de que llegue al corazón y al cerebro después de su absorción en el intestino. El ácido clorhídrico re-

sultante se combina con el bicarbonato sódico, presente en todos los tejidos, produciendo cloruro sódico y dióxido de carbono. He observado en mí mismo la producción de este gas como consecuencia de este proceso, a la velocidad de seis cuartos de galón por hora (aunque no una hora entera a este ritmo)...

“Estaba bastante satisfecho de haber reproducido en mí mismo el tipo de déficit respiratorio que ocurre en los estados terminales de la enfermedad renal y de la diabetes. Desde hacía tiempo se sabía que eso era debido al envenenamiento por ácido, pero en todos los casos el envenenamiento por ácido se complica con otras anomalías químicas y había bastantes dudas sobre cuáles de los síntomas eran debidos directamente al ácido.

“La escena cambia ahora a Heidelberg, donde Freudenberg y György estaban estudiando la tetania muscular en niños pequeños... se les ocurrió que podría ser interesante probar el efecto de aumentar de manera importante la acidez del cuerpo. Se había observado tetania de forma ocasional en pacientes que habían sido tratados por otras causas mediante grandes dosis de bicarbonato sódico o que habían perdido mucho ácido clorhídrico por vómitos constantes; por tanto, si la alcalinidad de los tejidos produce tetania muscular, es de esperar que la acidez la cure. Desgraciadamente, resulta difícil imaginar que se pueda curar a un niño moribundo encerrándolo en una habitación llena de ácido carbónico y aún menos que se le haga ingerir ácido clorhídrico; no se les ocurrió otra cosa que administrar sales de calcio, que no se absorben muy bien y que afectan la digestión, pero que ciertamente resultan beneficiosas en muchos casos de tetania muscular.

“Sin embargo, así que leyeron mi artículo sobre el cloruro amónico empezaron a administrarlo a los niños, y se sintieron encantados al comprobar que los síntomas desaparecían en cuestión de horas. Desde entonces se ha usado con éxito en Inglaterra y en América, tanto en niños como en adultos. No elimina la causa, pero hace que los pacientes mejoren hasta un punto desde el que es posible su recuperación.”

acetoacético en sangre y orina, el diagnóstico más probable es diabetes mellitus.

Otros estados son también susceptibles de producir acidosis. El ayuno y la inanición fuerzan el uso de los ácidos grasos almacenados como fuente de energía, con las mismas consecuencias que la diabetes. El ejercicio muy intenso, como en los esprints de atletas o ciclistas, produce una acumulación temporal de ácido láctico en la sangre. El fallo renal disminuye la capacidad de regular los niveles de bicarbonato. Las enfermedades pulmonares (tales como el enfisema, la neumonía o el asma) reducen la capacidad de eliminar el CO₂ producido durante la oxidación de los combustibles en los tejidos, con la consiguiente acumulación de H₂CO₃. La acidosis se trata atacando las causas subyacentes: con insulina para personas afectadas de diabetes, y con esteroides o antibióticos para personas con enfermedades pulmonares. La acidosis grave puede revertirse administrando una disolución de bicarbonato por vía intravenosa. ■

EJEMPLO PRÁCTICO 2-7 Tratamiento de la acidosis con bicarbonato

¿Por qué aumenta el pH del plasma sanguíneo con la administración intravenosa de una disolución de bicarbonato?

Solución: La relación de concentraciones de H₂CO₃ y de CO₂(d) determina el pH del tampón bicarbonato según la ecuación:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0,23 \times \text{pCO}_2)}$$

Si la [HCO₃⁻] aumenta sin variación en la pCO₂, el pH aumentará.

RESUMEN 2.3 Tamponamiento contra cambios de pH en los sistemas biológicos

■ Una mezcla de un ácido (o base) débil y su sal resiste los cambios de pH causados por la adición de H⁺ u OH⁻. Esta mezcla actúa como un tampón.

■ El pH de una disolución de ácido débil (o base débil) y su sal se deduce de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

■ En las células y los tejidos, los sistemas tampón de fosfato y bicarbonato mantienen los fluidos intracelulares y extracelulares en su pH óptimo (fisiológico), que es normalmente cercano a 7. Los enzimas suelen actuar de manera óptima a este pH.

■ Los estados que hacen descender el pH de la sangre, produciendo acidosis, o que hacen que aumente, produciendo alcalosis, pueden poner en peligro la vida de las personas.

2.4 El agua como reactivo

El agua no es sólo el disolvente en el que tienen lugar las reacciones químicas de las células vivas; muy a menudo participa directamente en estas reacciones. La formación de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico constituye un ejemplo de una **reacción de condensación** en la que se eliminan los elementos del agua (**Fig. 2-22**). La reacción inversa a ésta, rotura acompañada de la adición de los elementos del agua, es una

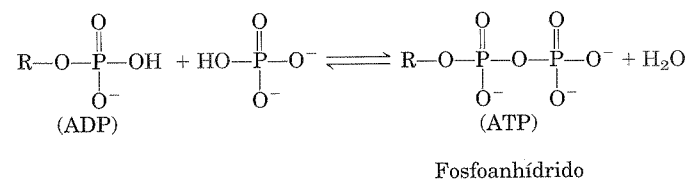
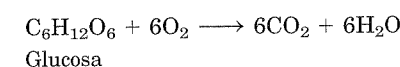


FIGURA 2-22 Participación del agua en reacciones biológicas. El ATP es un fosfoanhídrido formado por una reacción de condensación (pérdida de los elementos del agua) entre ADP y fosfato. R representa adenosina monofosfato (AMP). Esta reacción de condensación requiere energía. La hidrólisis (adición de los elementos del agua) del ATP para formar ADP y fosfato libera una cantidad equivalente de energía. Estas reacciones de condensación e hidrólisis del ATP son sólo un ejemplo del papel del agua como reactivo en procesos biológicos.

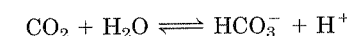
reacción de hidrólisis. Las reacciones de hidrólisis son también responsables de la despolimerización enzimática de proteínas, glúcidos y ácidos nucleicos. Las reacciones de hidrólisis, catalizadas por enzimas denominados **hidrolasas**, son casi siempre exergónicas; al generar dos moléculas a partir de una conducen a un incremento en la entropía del sistema. La formación de polímeros celulares a partir de sus subunidades por simple inversión de la hidrólisis (es decir, mediante reacciones de condensación) sería endergónica, por lo que no tiene lugar. Como veremos, las células salvan este obstáculo termodinámico mediante el acoplamiento de reacciones de condensación endergónicas con procesos exergónicos, tales como la rotura del enlace anhidrido del ATP.

Al leer esto usted está (jeso esperamos!) consumiendo oxígeno. El agua y el dióxido de carbono son los productos finales de la oxidación de combustibles tales como la glucosa. La reacción global de este proceso se puede resumir como:



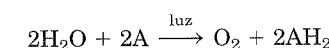
El “agua metabólica” formada a partir de alimentos y grasas almacenadas es de hecho suficiente para permitir que algunos animales que viven en hábitats muy secos (jerbos, ratas canguro, camellos) sobrevivan sin beber agua durante largos períodos de tiempo.

El CO₂ producido por la oxidación de glucosa se convierte en los eritrocitos en la forma más soluble HCO₃⁻, mediante una reacción catalizada por la enzima carbónico anhidrasa:



En esta reacción, el agua no es sólo un sustrato sino que actúa en un proceso de transferencia de protones formando una red de moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno a través de las que se produce un salto de protones (**Fig. 2-13**).

Las plantas y algas verdes utilizan la energía de la luz solar para romper el agua en el proceso de la fotosíntesis:



En esta reacción, A es una especie aceptora de electrones que varía según el tipo de organismo fotosintético y el agua actúa de dador de electrones en una secuencia de oxidación-reducción (véase la **Fig. 19-57**) que es fundamental para el desarrollo de toda forma de vida.

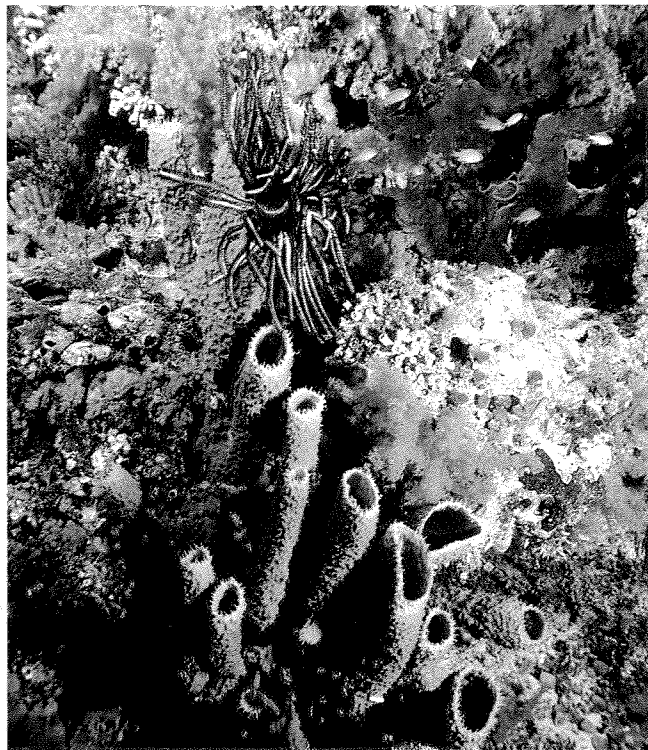
RESUMEN 2.4 El agua como reactivo

■ El agua es a la vez el disolvente en el que tienen lugar las reacciones metabólicas y un reactivo que interviene en muchos procesos bioquímicos, entre los que se incluyen las reacciones de hidrólisis, de condensación y de oxidación-reducción.

2.5 La adecuación del ambiente acuoso a los organismos vivos

Los organismos se han adaptado de manera efectiva a su ambiente acuoso e incluso han desarrollado medios para aprovechar las inusuales propiedades del agua. El alto calor específico

del agua (el calor necesario para elevar en 1 °C la temperatura de 1 g de agua) es útil para las células y organismos porque permite que el agua actúe como un “tampón térmico”, permitiendo que la temperatura de un organismo permanezca relativamente constante cuando varía la temperatura del aire o se genera calor como subproducto del metabolismo. Además, algunos vertebrados aprovechan el elevado calor de vaporización del agua (Tabla 2–1) utilizando (es decir, perdiendo) exceso de calor corporal al evaporar el sudor. El alto grado de cohesión interna del agua líquida, debido a los enlaces de hidrógeno, es aprovechado por las plantas como medio para transportar nutrientes disueltos desde las raíces a las hojas durante el proceso de la transpiración. Incluso la densidad del hielo, menor que la del agua líquida, tiene consecuencias biológicas importantes en los ciclos vitales de los organismos acuáticos. Los estanques se congelan desde arriba hacia abajo y la capa de hielo de la parte superior aísla el agua de debajo del aire frío, impidiendo que el estanque (y los organismos que hay en él) se congelen. De gran importancia para todos los organismos vivos es el hecho de que muchas propiedades físicas y biológicas de las macromoléculas celulares, especialmente las proteínas y los ácidos nucleicos, provienen de sus interacciones con moléculas de agua del medio circundante. La influencia del agua en el curso de la evolución biológica ha sido profunda y determinante. Si han aparecido formas de vida en otras partes del universo, es improbable que se parezcan a las de la Tierra, a menos que su origen extraterrestre sea también un lugar en el que haya grandes cantidades de agua líquida disponibles.



Los medios acuáticos dan cobijo a multitud de especies. Los corales blandos, esponjas, briozoos y algas se disputan el espacio en este arrecife de las Islas Filipinas.

Palabras clave

Todos los términos en negrita están definidos en el glosario.

enlace de hidrógeno	44	producto iónico	
energía de enlace	44	del agua (K_w)	55
hidrofilico	46	pH	56
hidrofóbico	46	acidosis	57
anfipático	48	alcalosis	57
micela	48	par ácido-base	
interacciones		conjugado	57
hidrofóbicas	49	constante de	
fuerzas de London	49	disociación (K_a)	58
interacciones de		pK_a	58
van der Waals	49	curva de titulación	58
osmolaridad	52	tampón	59
ósmosis	52	región de tamponamiento	60
isotónico	52	ecuación de Henderson-	
hipertónico	52	Hasselbalch	60
hipotónico	52	condensación	65
constante de equilibrio		hidrólisis	65
(K_{eq})	55		

Bibliografía

General

Belton, P.S. (2000) Nuclear magnetic resonance studies of the hydration of proteins and DNA. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 993–998.

Denny, M.W. (1993) *Air and Water: The Biology and Physics of Life's Media*, Princeton University Press, Princeton, NJ.

Una maravillosa investigación sobre la importancia biológica de las propiedades del agua.

Eisenberg, D. & Kauzmann, W. (1969) *The Structure and Properties of Water*, Oxford University Press, New York.

Clásico tratado avanzado de la química física del agua y las interacciones hidrofóbicas.

Franks, F. & Mathias, S.F. (eds). (1982) *Biophysics of Water*, John Wiley & Sons, Inc., New York.

Extensa colección de artículos sobre la estructura del agua pura y del citoplasma.

Gerstein, M. & Levitt, M. (1998) Simulating water and the molecules of life. *Sci. Am.* **279** (November), 100–105.

Descripción bien ilustrada del uso de la simulación por ordenador para estudiar la biológicamente importante asociación del agua con las proteínas y ácidos nucleicos.

Kandori, H. (2000) Role of internal water molecules in bacteriorhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta* **1460**, 177–191.

Revisión de nivel intermedio sobre el papel de una cadena interna de moléculas de agua en el movimiento de protones a través de esta proteína.

Kornblatt, J. & Kornblatt, J. (1997) The role of water in recognition and catalysis by enzymes. *The Biochemist* **19** (3), 14–17.

Breve y útil resumen de las formas en que el agua unida influye en la estructura y actividad de las proteínas.

Kuntz, I.D. & Zipp, A. (1977) Water in biological systems. *N. Engl. J. Med.* **297**, 262–266.

Breve revisión del estado físico del agua citosólica y sus interacciones con las biomoléculas disueltas.

Luecke, H. (2000) Atomic resolution structures of bacteriorhodopsin photocycle intermediates: the role of discrete water molecules in the function of this light-driven ion pump. *Biochim. Biophys. Acta* **1460**, 133–156.

Revisión de carácter avanzado sobre una bomba de protones que utiliza una cadena interna de moléculas de agua.

Nicolls, P. (2000) Introduction: the biology of the water molecule. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 987–992.

Revisión corta sobre las propiedades del agua, que sirve de introducción a otras excelentes revisiones avanzadas publicadas en el mismo número de la revista (véanse en especial las de Pocker, 2000, y Rand et al., 2000, referidas más abajo).

Symons, M.C. (2000) Spectroscopy of aqueous solutions: protein and DNA interactions with water. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 999–1007.

Westhof, E. (ed.) (1993) *Water and Biological Macromolecules*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.

Catorce capítulos, cada uno de ellos de un autor diferente, que cubren (a un nivel avanzado) la estructura del agua y sus interacciones con las proteínas, ácidos nucleicos, polisacáridos y lípidos.

Wiggins, P.M. (1990) Role of water in some biological processes. *Microbiol. Rev.* **54**, 432–449.

Revisión sobre el agua en la biología, incluida una discusión sobre la estructura física del agua líquida, sus interacciones con las biomoléculas y el estado del agua en las células vivas.

Ósmosis

Cayley, D.S., Guttman, H.J., & Record, M.T., Jr. (2000) Biophysical characterization of changes in amounts and activity of *Escherichia coli* cell and compartment water and turgor pressure in response to osmotic stress. *Biophys. J.* **78**, 1748–1764.

Investigación física avanzada sobre la fracción de agua citoplasmática de la bacteria *Escherichia coli* cultivada en medios de diferente osmolaridad. (Véase también más abajo Record et al., 1998.)

Rand, R.P., Parsegian, V.A., & Rau, D.C. (2000) Intracellular osmotic action. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 1018–1032.

Revisión sobre el papel del agua en la catálisis enzimática a partir de estudios con solutos pobres en agua.

Record, M.T., Jr., Courtenay, E.S., Cayley, D.S., & Guttman, H.J. (1998) Responses of *E. coli* to osmotic stress: large changes in amounts of cytoplasmic solutes and water. *Trends Biochem. Sci.* **23**, 143–148.

Revisión de nivel intermedio sobre las maneras en que una célula bacteriana compensa los cambios en la osmolaridad del entorno. (Véase también más arriba Cayley et al., 2000.)

Zonia, L., & Munnik, T. (2007) Life under pressure: hydrostatic pressure in cell growth and function. *Trends Plant Sci.* **12**, 90–97.

Interacciones débiles en los sistemas acuosos

Chaplin, M. (2006) Do we underestimate the importance of water in cell biology? *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.* **7**, 861–866.

Fersht, A.R. (1987) The hydrogen bond in molecular recognition. *Trends Biochem. Sci.* **12**, 301–304.

Discusión cuantitativa, clara y concisa sobre la contribución de los enlaces de hidrógeno al reconocimiento molecular y la catálisis enzimática.

Frieden, E. (1975) Non-covalent interactions: key to biological flexibility and specificity. *J. Chem. Educ.* **52**, 754–761.

Revisión de las cuatro clases de interacciones débiles que estabilizan las macromoléculas y les confieren especificidad biológica. Contiene ejemplos claros.

Jeffrey, G.A. (1997) *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York.

Discusión avanzada y detallada de la estructura y propiedades de los enlaces de hidrógeno, incluidos los presentes en el agua y en las macromoléculas.

Ladbury, J. (1996) Just add water! The effect of water on the specificity of protein-ligand binding sites and its potential application to drug design. *Chem. Biol.* **3**, 973–980.

Levy, Y. & Onuchic, J.N. (2006) Water mediation in protein folding and molecular recognition. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **35**, 389–415.

Discusión avanzada sobre el papel del agua en la estructura de proteínas.

Martin, T.W. & Derewenda, Z.S. (1999) The name is bond—H bond. *Nat. Struct. Biol.* **6**, 403–406.

Breve revisión acerca del carácter parcialmente covalente de los enlaces de hidrógeno.

Pocker, Y. (2000) Water in enzyme reactions: biophysical aspects of hydration-dehydration processes. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 1008–1017.

Discusión sobre el papel del agua en la catálisis enzimática, tomando la carbónico anhidrasa como ejemplo.

Schwabe, J.W.R. (1997) The role of water in protein-DNA interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **7**, 126–134.

Examina el importante papel del agua tanto en la especificidad como en la afinidad de las interacciones proteína-DNA.

Stillinger, F.H. (1980) Water revisited. *Science* **209**, 451–457.

Breve revisión de la estructura física del agua, que incluye la importancia del enlace de hidrógeno y la naturaleza de las interacciones hidrofóbicas.

Tanford, C. (1978) The hydrophobic effect and the organization of living matter. *Science* **200**, 1012–1018.

Revisión clásica de las bases químicas y energéticas de las interacciones hidrofóbicas entre biomoléculas en solución acuosa.

Ácidos débiles, bases débiles y tampones: problemas para practicar

Segel, I.H. (1976) *Biochemical Calculations*, 2nd edn, John Wiley & Sons, Inc., New York.

Problemas

1. Solubilidad del etanol en agua Explique por qué el etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) es más soluble en agua que el etano (CH_3CH_3).

2. Cálculo del pH a partir de la concentración de ión hidrógeno ¿Cuál es el pH de una disolución que tiene una concentración de H^+ de (a) $1,75 \times 10^{-5}$ mol/L; (b) $6,50 \times 10^{-10}$ mol/L; (c) $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L; (d) $1,50 \times 10^{-5}$ mol/L?

3. Cálculo de la concentración de ión hidrógeno a partir del pH ¿Cuál es la concentración de H^+ de una disolución de pH (a) 3,82; (b) 6,52; (c) 11,11?

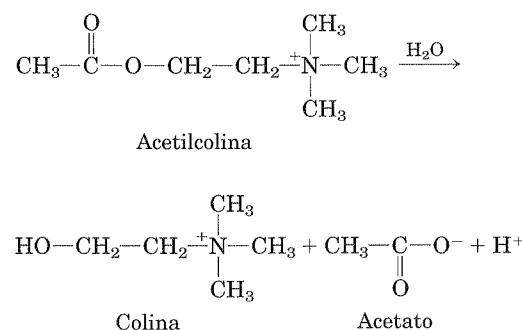
4. Acidez del HCl gástrico En un laboratorio hospitalario se tituló hasta neutralidad con NaOH 0,1 M una muestra de 10,0 mL de jugo gástrico obtenido varias horas después de una comida; se necesitaron 7,2 mL de NaOH. El estómago del paciente no contenía comida ni bebida ingerida por lo que se puede suponer que no había tampones presentes. ¿Cuál era el pH del jugo gástrico?

5. Cálculo del pH de un ácido o base fuertes (a) Escriba la reacción de disociación ácida del ácido clorhídrico. (b) Calcule el pH de una disolución de HCl $5,0 \times 10^{-4}$ M. (c) Escriba la reacción de disociación ácida del hidróxido de sodio. (d) Calcule el pH de una disolución de NaOH $7,0 \times 10^{-5}$ M.

6. Cálculo del pH a partir de la concentración de ácido fuerte Calcule el pH de una disolución preparada por dilución de 3,0 mL de HCl 2,5 M hasta un volumen final de 100 mL con H_2O .

7. Medida de los niveles de acetilcolina por cambios del pH La concentración de la acetilcolina (un neurotransmisor) en una muestra se puede determinar a partir de los cambios de pH que acompañan a su hidrólisis. Cuando se incubaba la muestra con el enzima acetilcolinesterasa, la acetilcolina se convierte cuanti-

tativamente en colina y ácido acético, el cual se disocia produciendo acetato y un ión hidrógeno:



En un análisis típico, una muestra de 15 mL de una solución acuosa que contenía una cantidad desconocida de acetilcolina tenía un pH de 7,65. Cuando se incubó con acetilcolinesterasa, el pH de la solución descendió hasta 6,87. Suponiendo que no había tampón en la mezcla de ensayo, determine el número de moles de acetilcolina en los 15 mL de la muestra.

8. Significado físico del pK_a ¿Cuál de las disoluciones acuosas siguientes tiene el pH más bajo: HCl 0,1 M; ácido acético 0,1 M ($pK_a = 4,86$); ácido fórmico 0,1 M ($pK_a = 3,75$)?

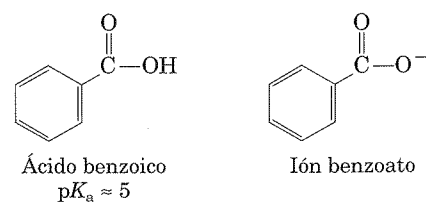
9. Vinagre artificial Una forma de preparar vinagre (no la más recomendable) consiste en hacer una disolución de ácido acético, único componente ácido del vinagre, al pH adecuado (véase la Fig. 2-14) y añadir agentes saborizantes adecuados. El ácido acético (M_r 60) es líquido a 25 °C con una densidad de 1,049 g/mL. Calcule el volumen que se debe añadir a agua destilada para hacer 1 L de vinagre artificial (véase la Fig. 2-15).

10. Identificación de la base conjugada ¿Cuál es la base conjugada en cada uno de los pares de compuestos siguientes?

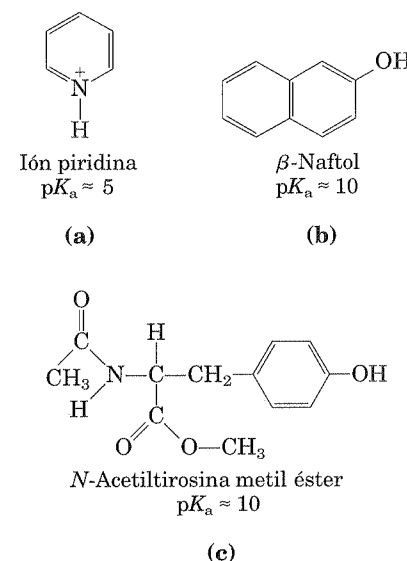
- (a) RCOOH , RCOO^- (c) H_2PO_4^- , H_3PO_4
(b) RNH_2 , RNH_3^+ (d) H_2CO_3 , HCO_3^-

11. Cálculo del pH de una mezcla de un ácido débil y su base conjugada Calcule el pH de una disolución diluida que contiene una relación molar de acetato potásico: ácido acético ($pK_a = 4,76$) de (a) 2:1; (b) 1:3; (c) 5:1; (d) 1:1; (e) 1:10.

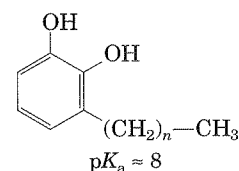
12. Efecto del pH sobre la solubilidad La naturaleza fuertemente polar y formadora de enlaces de hidrógeno del agua hace que sea un disolvente excelente para las especies iónicas (cargadas). Por contra, las moléculas orgánicas apolares no ionizadas, tales como el benceno, son relativamente insolubles en agua. En principio, la solubilidad en agua de cualquier ácido o bases orgánicas se puede incrementar mediante la conversión de las moléculas en especie cargadas. Por ejemplo, la solubilidad del ácido benzoico en agua es baja. La adición de bicarbonato sódico a una mezcla de agua y ácido benzoico aumenta el pH y desprotona el ácido benzoico formando el ión benzoato, que es bastante soluble en agua.



¿Son los siguientes compuestos más solubles en una disolución acuosa de NaOH 0,1M o de HCl 0,1 M? (Los protones disociables se señalan en rojo.)



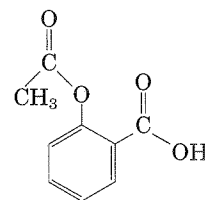
13. Tratamiento de la urticaria por hiedra venenosa Los componentes de la hiedra y el roble venenosos que producen la urticaria característica son catecoles sustituidos con grupos alquilo de cadena larga.



Si hubiera estado expuesto a la acción de la hiedra venenosa, ¿cuál de los tratamientos siguientes aplicaría al área afectada? Justifique su elección.

- (a) Lavar el área con agua fría.
(b) Lavar el área con vinagre diluido o zumo de limón.
(c) Lavar el área con agua y jabón.
(d) Lavar el área con jabón, agua y bicarbonato sódico.

14. pH y absorción de fármacos La aspirina es un ácido débil con un pK_a de 3,5:



Se absorbe a la sangre a través de las células que cubren el estómago y el intestino delgado. La absorción implica el paso a través de la membrana plasmática, la velocidad del cual viene determinada por la polaridad de la molécula: las moléculas cargadas y muy polares pasan lentamente, mientras que las que son hidrofóbicas y neutras pasan rápidamente. El pH del contenido del estómago es alrededor de 1,5 y el pH del contenido del intestino delgado es alrededor de 6. ¿Se absorbe más aspirina hacia el torrente sanguíneo en el estómago o en el intestino delgado? Justifique claramente su elección.

15. Cálculo del pH a partir de concentraciones molares ¿Cuál es el pH de una disolución que contiene 0,12 mol/L de NH_4Cl y 0,03 mol/L de NaOH (el pK_a de $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ es de 9,25)?

16. Cálculo del pH después de la titulación de un ácido débil Un compuesto tiene un pK_a de 7,4. Se añaden 30 mL de ácido clorhídrico 1,0 M a 100 mL de una disolución 1,0 M del compuesto a pH 8,0. ¿Cuál es el pH de la disolución resultante?

17. Propiedades de un tampón El aminoácido glicina se utiliza a menudo como principal ingrediente de un tampón en experimentos bioquímicos. El grupo amino de la glicina, que tiene un pK_a de 9,6, puede existir en la forma protonada ($-\text{NH}_3^+$) o como base libre ($-\text{NH}_2$) debido al equilibrio reversible



(a) ¿En qué intervalo de pH puede utilizarse la glicina como tampón eficiente gracias a su grupo amino?

(b) En una disolución 0,1 M de glicina a pH 9,0, ¿qué fracción de la glicina tiene su grupo amino en la forma $-\text{NH}_3^+$?

(c) ¿Qué cantidad de KOH 5 M debe añadirse a 1,0 L de glicina 0,1 M a pH 9,0 para llevar su pH exactamente a 10,0?

(d) Cuando el 99% de la glicina está en su forma $-\text{NH}_3^+$, ¿cuál es la relación numérica entre el pH de la solución y el pK_a del grupo amino?

18. Preparación de un tampón fosfato ¿Qué relación molar de HPO_4^{2-} y H_2PO_4^- produciría un pH de 7,0 en disolución? El ácido fosfórico (H_3PO_4), un ácido triprótico, tiene tres valores de pK_a : 2,14, 6,86 y 12,4. Sugerencia: solamente uno de los valores de pK_a tiene importancia en este caso.

19. Preparación de un tampón estándar para la calibración de un pHmetro El electrodo de vidrio utilizado en los pHmetros comerciales da una respuesta eléctrica proporcional a la concentración de ión hidrógeno. Para convertir estas respuestas en pH, deben calibrarse los electrodos de vidrio frente a disoluciones estándar de concentración de H^+ conocida. Determinese el peso en gramos de dihidrógeno fosfato sódico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; masa molecular total (FW) 138) y de hidrógeno fosfato disódico (Na_2HPO_4 ; FW 142) necesarios para preparar 1 L de un tampón estándar a pH 7,00 con una concentración total de fosfato de 0,100 M (véase la Figura 2-15). Consulte en el problema 18 los valores de pK_a del ácido fosfórico.

20. Cálculo de las relaciones molares de base conjugada y ácido débil a partir del pH Calcule la relación entre base conjugada y ácido a pH 5,0 para un ácido débil con un pK_a de 6,0.

21. Preparación de un tampón de concentración y pH conocidos Dadas dos disoluciones a 0,10 M de ácido acético ($pK_a = 4,76$) y acetato sódico, describa cómo prepararía 1,0 L de tampón acetato 0,10 M a pH 4,00.

22. Elección del ácido débil para un tampón ¿Cuál de los compuestos siguientes sería el mejor tampón a pH 5,0: ácido fórmico ($pK_a = 3,8$), ácido acético ($pK_a = 4,76$) o etilamina ($pK_a = 9,0$)? Justifique brevemente su respuesta.

23. Trabajando con tampones Un tampón contiene 0,010 moles de ácido láctico ($pK_a = 3,86$) y 0,050 moles de lactato sódico por litro. (a) Calcule el pH del tampón. (b) Calcule el cambio en el pH cuando se añade 5 mL de HCl 0,5 M a 1 L del tampón. (c) ¿Qué cambio en el pH se esperaría si se añadiera la misma cantidad de HCl a 1 L de agua pura?

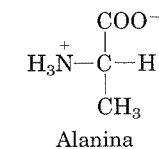
24. Uso de las concentraciones molares para calcular el pH ¿Cuál es el pH de una disolución que contiene 0,20 M de acetato sódico y 0,60 M de ácido acético ($pK_a = 4,76$)?

25. Preparación de un tampón acetato Calcule las concentraciones de ácido acético ($pK_a = 4,76$) y de acetato sódico necesarias para preparar una disolución tampón 0,2 M a pH 5,0.

26. pH de la secreción defensiva de un insecto Ha estado observando a un insecto que se defiende de sus enemigos secretando un líquido cáustico. El análisis del líquido muestra que contiene una concentración total de formiato y ácido fórmico ($K_a = 1,8 \times 10^{-4}$) de 1,45 M; la concentración de ión formiato es de 0,015 M. ¿Cuál es el pH de la secreción?

27. Cálculo del pK_a Se cree que un compuesto X desconocido tiene un grupo carboxílico con un pK_a de 2,0 y otro grupo ionizable con un pK_a comprendido entre 5 y 8. Cuando se añaden 75 mL de NaOH 0,1 M a 100 mL de una disolución 0,1 M de X a pH 2,0, el pH aumenta hasta 6,72. Calcule el pK_a del segundo grupo ionizable de X.

28. Formas iónicas de la alanina La alanina es un ácido diprótico que experimenta dos reacciones de disociación (compruebe los valores de pK_a en la tabla 3-1). (a) Dada la estructura de la forma parcialmente protonada (o zwitterion; véase la Fig. 3-9) de la figura que se muestra a continuación, dibuje las estructuras de las otras dos formas que predominan en disolución acuosa: la completamente protonada y la completamente desprotonada.



De las tres formas posibles, ¿cuál estaría a mayor concentración en disoluciones con los siguientes valores de pH: (b) 1,0; (c) 6,2; (d) 8,02; (e) 11,9? Explique sus respuestas en términos de pH relativo a los dos valores de pK_a .

29. Control del pH sanguíneo por la velocidad de respiración

(a) La presión parcial de CO_2 en los pulmones puede variar rápidamente con la velocidad y profundidad de la respiración. Por ejemplo, un remedio común para aliviar el hipo es incrementar la concentración de CO_2 en los pulmones. Esto se puede conseguir conteniendo la respiración, respirando escasamente y de forma lenta (hipoventilación) o respirando dentro de una bolsa de papel. En tales condiciones, la presión parcial de CO_2 en el espacio de aire de los pulmones aumenta por encima de la normal. Explique cualitativamente el efecto de este proceder sobre el pH sanguíneo.

(b) Una práctica común de los corredores de distancias cortas es respirar rápida y profundamente (hiperventilación) durante aproximadamente medio minuto para eliminar el CO_2 de los pulmones justo antes de correr, por ejemplo, un sprint de 100 m. El pH de su sangre puede aumentar a 7,6. Explique por qué aumenta el pH de la sangre.

(c) Durante una carrera de corta distancia los músculos producen gran cantidad de ácido láctico ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$; $K_a = 1,38 \times 10^{-4}$ M) a partir de sus depósitos de glucosa. En vista de ello, ¿por qué puede ser útil una hiperventilación antes de un sprint?

30. Cálculo del pH de la sangre a partir de los niveles de CO_2 y bicarbonato Calcule el pH de una muestra de plasma sanguíneo con concentraciones totales de CO_2 y de bicarbonato de 26,9 mM y de 25,6 mM, respectivamente. Recuerde de la página 63 que el pK_a relevante del ácido carbónico es 6,1.

31. Aguantar la respiración y su efecto sobre el pH de la sangre El pH del líquido extracelular se mantiene mediante el sistema bicarbonato/ácido carbónico. Aguantar la respiración puede incrementar la concentración de $\text{CO}_2(\text{g})$ en la sangre. ¿Qué efecto puede tener esto sobre el pH del líquido extracelular? Explíquelo mostrando la o las ecuaciones de equilibrio implicadas en este sistema.

Problemas de análisis de datos

32. Tensioactivos “activables” Las moléculas hidrofóbicas no se disuelven bien en agua. Al ser ésta un disolvente muy común, ciertos procesos son muy difíciles: lavar platos con residuos muy grasientos, eliminar petróleo derramado, mezclar bien las fases acuosa y aceitosa de un aliño de ensalada o llevar a cabo reacciones con componentes hidrofóbicos e hidrofílicos.

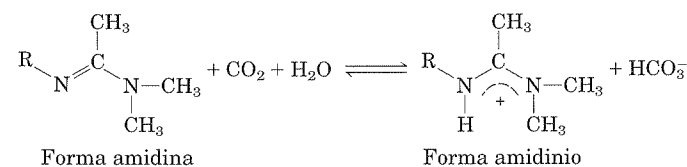
Los tensioactivos (surfactantes) son una clase de compuestos anfipáticos que incluye a los jabones, detergentes y emulsionantes. Con el uso de tensioactivos es posible suspender compuestos hidrofóbicos en disolución acuosa formando micelas (véase la Fig. 2–7). Una micela tiene un núcleo hidrofóbico que contiene el compuesto hidrofóbico y las “colas” hidrofóbicas del tensioactivo; las “cabezas” hidrofílicas del tensioactivo cubren la superficie de la micela. Se denomina emulsión a una suspensión de micelas. Cuanto más hidrofílico sea el grupo de la cabeza del tensioactivo, más poderoso será y mayor será su capacidad de emulsión de material hidrofóbico.

Cuando se usa jabón para quitar la grasa de platos sucios, el jabón forma una emulsión con la grasa, que se elimina con agua gracias a la interacción con la cabeza hidrofílica de las moléculas de jabón. También se utiliza detergente para emulsionar petróleo derramado y eliminarlo con agua. Y los emulsionantes de los aliños comerciales de ensaladas mantienen el aceite como suspensión homogénea en toda la mezcla acuosa.

En muchas situaciones sería útil disponer de un tensioactivo “activable”: una molécula que pudiera ser convertida de tensioactivo a no tensioactivo de manera reversible.

(a) Imagine que existe este supuesto tensioactivo “activable”. ¿Cómo lo utilizaría para limpiar y después recuperar el petróleo procedente de un vertido?

Liu y colaboradores describieron un tensioactivo activable prototípico en su artículo de 2006 “Tensioactivos activables”. La activación se basa en la reacción siguiente:

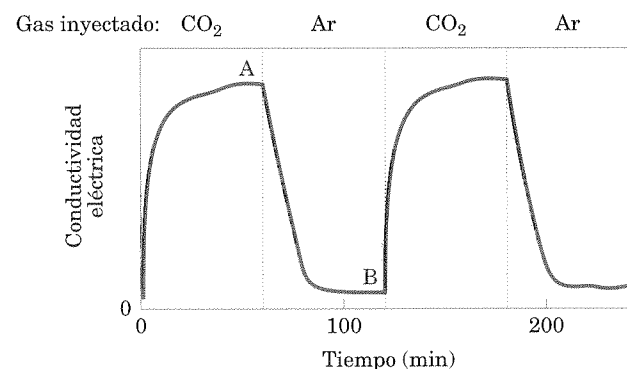


(b) Dado que el $\text{p}K_a$ de un ión amidinio típico es de 12,4, ¿hacia qué dirección (bien hacia la derecha o bien hacia la izquierda) esperaría que se desplazara el equilibrio de la reacción anterior? (Compruebe los valores de $\text{p}K_a$ en la Fig. 2–16.) Justifique su respuesta. Pista: tenga presente la reacción $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$.

Liu y colaboradores produjeron un tensioactivo activable para el que $\text{R} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$. En su artículo no dan ningún nombre a la molécula; para hacerlo corto le llamaremos s–tens.

(c) La forma amidinio de s–tens es un tensioactivo potente; la forma amidina no lo es. Explique esta observación.

Liu y colaboradores encontraron que podían cambiar de una forma de s–tens a otra variando el gas que inyectaban a través de una disolución de tensioactivo. Demostraron esta transición midiendo la conductividad eléctrica de la disolución de s–tens; las disoluciones acuosas de compuestos iónicos tienen mayor conductividad que las de compuestos no iónicos. Empezaron con una disolución de la forma amidina de s–tens en agua. Sus resultados se muestran debajo; las líneas de puntos indican el paso de un gas a otro.



(d) ¿En qué forma se encuentra la mayoría de s–tens en el punto A? ¿Y en el punto B?

(e) ¿Por qué aumenta la conductividad desde tiempo 0 hasta el punto A?

(f) ¿Por qué cae la conductividad entre el punto A y el punto B?

(g) Explique cómo emplearía s–tens para limpiar y recuperar el petróleo de un vertido.

Referencia

Liu, Y., Jessop, P.G., Cunningham, M., Eckert, C.A., & Liotta, C.L. (2006) *Science* **313**, 958–960.