

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
CENTRO DE EQUILIBRIOS EN SOLUCIÓN**



**APORTE A LA QUÍMICA DEL Zn(II) EN SOLUCIÓN ACUOSA.
SISTEMA TERNARIO Zn(II) -His-Cys Y EL SISTEMA H^+ -His-Cys**

Trabajo Especial de Grado presentado ante la
Ilustre Universidad Central de Venezuela, por el
Br. Yamilet de los Ángeles Rodríguez González,
para optar al título de Licenciado en Química

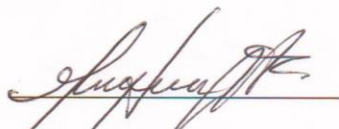
Caracas, octubre 2018

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela (UCV), como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado:

APORTE A LA QUÍMICA DEL Zn(II) EN SOLUCIÓN ACUOSA.

SISTEMA TERNARIO Zn(II)-His-Cys Y EL SISTEMA H⁺-His-Cys

Presentado por la Br. Yamilet de los Ángeles Rodríguez González, C.I. 23.194.742, certificamos que éste trabajo cumple con los requisitos exigidos por la Normativa vigente de Trabajo Especial de Grado de la Escuela de Química.



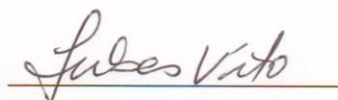
Dra. Mary Lorena Araujo

(Tutor)



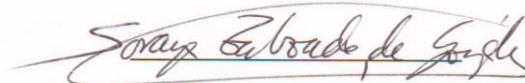
Dr. José Daniel Martínez

(Tutor)



Dr. Vito Lubes

(Jurado)



Dra. Soraya Taboada

(Jurado)



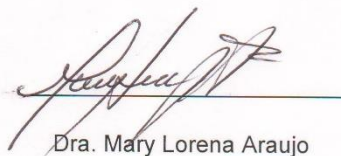
Yo, Dra. Mary Lorena Araujo, Profesora Investigadora Titular y Dr. José Martínez, Profesor Investigador Asistente del Centro de Equilibrios en Solución de la Universidad Central de Venezuela (UCV).

Certificamos que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

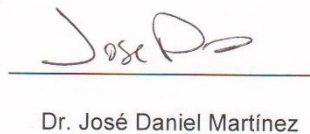
**APORTE A LA QUÍMICA DEL $Zn(II)$ EN SOLUCIÓN ACUOSA SISTEMA TERNARIO
 $Zn(II)$ -His-Cys Y EL SISTEMA H^+ -His-Cys**

Presentado por la Br. Yamilet de los A. Rodríguez G, C.I. 23.194.742, para aspirar al Título de Licenciado en Química, ha sido realizado en los laboratorios del Centro de Equilibrios en Solución (CES) UCV bajo nuestra dirección durante el año 2018 y con esta fecha autorizamos su presentación.

Caracas, Octubre de 2018


Dra. Mary Lorena Araujo

(Tutor)


Dr. José Daniel Martínez

(Tutor)



RESUMEN

El siguiente trabajo se realizó el estudio de los sistemas H^+ -His-Cys y $Zn(II)$ -His-Cys empleando medidas de fuerzas electromotrices $emf(H)$ en $NaCl$ 3,0M a $25^\circ C$. El análisis de los datos experimentales fueron realizado empleando el programa computarizado de mínimos cuadrados LETAGROP, y fueron obtenidas las constantes de acidez del sistema H^+ -His-Cys en términos de $\log \beta_{por}$ (a partir de las cuales fueron calculados los pK_a) y las constantes de estabilidad β_{pqrs} para los complejos ternarios (p,q,r,s) formados en el sistema $Zn(II)$ -His-Cys. Las siguientes tablas reúnen los resultados.

Tabla I. Constantes acidez de los ligandos His y Cys, en términos de $\log \beta_{por}$, obtenidas del recalcu de los datos de la literatura en el nivel C y las obtenidas en el análisis de los datos del sistema H^+ -His-Cys.

Histidina (His)		Cisteína (Cys)	
Recalculo de los datos ref. 107 y 108 (nivel C)			
Reacciones	log β _{p0r} (3σ)	Modelo	log β _{p0r} (3σ)
C ⁻ + H ⁺ ⇌ HC	9,32(2)	L ²⁻ + H ⁺ ⇌ HL ⁻	8,82(3)
C ⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ C ⁺	16,01(2)	L ²⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ L	10,67(5)
C ⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ C ²⁺	18,25(3)	L ²⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ L ⁺	máx = 10.9
σ (θ _c)		0,04	
Valores obtenidos a partir del análisis del sistema H ⁺ -His-Cys (este trabajo)			
Histidina (His)		Cisteína (Cys)	
Reacciones	log β _{p0r} (3σ)	Modelo	log β _{p0r} (3σ)
C ⁻ + H ⁺ ⇌ HC	9,88(2)	L ²⁻ + H ⁺ ⇌ HL ⁻	7.99(2)
C ⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ C ⁺	19,45(1)	L ²⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ L	9.9(1)
C ⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ C ²⁺	25,76(2)	L ²⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ L ⁺	No fue considerada
σ (θ _c)		0,16	

Tabla II. Constantes de estabilidad de los complejos ternarios obtenidos para los sistemas H^+ -Zn(II)-His-Cys en un medio iónico de NaCl 3,0M a 25°C.

H⁺-Zn(II)-His-Cys	log β_{pqrs} (3σ)
$[H_6ZnC_2L]^{4+}$	66.9(2)
$[H_4ZnC_2L]^{2+}$	55.7(2)
$[H_4ZnCL]^{3+}$	44.7(2)
$[H_3ZnCL]^{2+}$	41.7 (max = 41.9)
$[(OH)_2ZnCL]^{3-}$	10.8(2)
σ (θ_c)	0.11

(C = histidina, L = cisteína)

Palabras clave: zinc, histidina, cisteína, aminoácidos, sistemas ternarios.

AGRADECIMIENTOS

A Yarmila González, mi persona favorita, por todo el apoyo que me ha brindado a lo largo de mi vida. Por enseñarme que la paciencia es una virtud, por hacerme comprender en este arduo trayecto que para cumplir metas solo hace falta confianza y perseverancia, y que el tiempo resuelve todo para aquellos que saben esperar. Por ser la mejor mamá, por ser mi amiga, por ser el mejor ejemplo, y por todo el esfuerzo que ha hecho siempre por mí, este logro es para ti.

A mi familia, por apoyarme y entenderme en la distancia. Por sembrar mis bases, por comprenderme, por las ocurrencias, por los momentos de risas y comida casera que tanto necesite.

A Ricardo Higuera, mi compañero de aventuras. Por entenderme, por acompañarme en los altos, en los bajos, en los mejores, y en los peores momentos. Sin duda estos años forjaron la base perfecta para nuestra amistad que sin duda se prolongará por muchos años más.

A Carlos Uzcategui, Paola Hernández, Anny Castillo, Norielys Herrera, Naudi Linares, Mariani Gutierrez, José Alcántara, Juvenal Mirabal, Génesis Castillo, a los Macaguayos y a mis chicos de Energía, por hacer los días más llevaderos, por los momentos de risas, por brindarme apoyo y esperanza a lo largo de estos años, por ser mis amigos, y por creer en mi incluso cuando yo no lo hacía.

A Jesús Ugueto, por ser mi roca, por vivirte estos años conmigo. Por ser mi salvador personal, por los abrazos, por la disposición, por comprenderme, por saber acompañarme en mis mejores y peores momentos, por apoyarme siempre y por quererme, incluso cuando no era tan fácil hacerlo.

A la súper mujer de la Escuela de Química, mi tutora Mary Lorena Araujo, por brindarme la oportunidad, por ser un ser humano excepcional, por su tiempo, por su

esfuerzo y dedicación, por brindarme apoyo incondicional y conocimientos a lo largo del desarrollo de este trabajo especial de grado.

Al grupo de profesores que se desarrollan en el Centro de Equilibrios en Solución, por su buen humor, por su amabilidad y por su disposición a ayudar siempre, haciendo agradable cada día de trabajo.

A la Universidad Central de Venezuela, mi casa lejos del hogar. Por brindarme la oportunidad de conocer a las maravillosas personas que hoy rodean mi vida y por darme un espacio para desarrollarme no solo como profesional sino como ser humano.

A todos ustedes, mil gracias.

SIMBOLOS

$emf(H)$	Medida de fuerza electromotriz (EV)
E	Potencial (mV), pila REF // S /EV
E_0	Potencial estándar de la pila (mV) REF // S /EV
J	Constante relacionada con el potencial de difusión en la unión líquida
REF	Semipila de referencia
EV	Electrodo de vidrio
{H}	Disolución de ácido fuerte
{OH}	Disolución de base fuerte
{mi}	Medio iónico inerte, NaCl 3.0 M
C_{pqr}	Concentración en equilibrio de un complejo (p, q, r)
h, b, c, l	Concentración en equilibrio de H^+ , Zn(II), histidina y cisteína
H, B, C, L	Concentraciones totales (analíticas) de H^+ , Zn(II), histidina y cisteína
β_{pqr}	Constante de estabilidad para un complejo (p, q, r)
M	moles/L
mM	milimoles/L
T	Disolución titulante
U	Suma de mínimos cuadrados
pH	$-\log h$
$\sigma(\theta)$	Desviación estándar $\sigma = \sqrt{U/Ns * Np - Nk}$
Ns	n° de experimentos
Np	n° de puntos en un experimento
Nk	n° de complejos
θ_c	n° medio de H^+ asociados por mol de metal o del ligando

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 GENERALIDADES DEL ZINC	13
1.2. QUÍMICA DEL ZINC	17
1.3. APLICACIONES DEL ZINC	18
1.4 IMPORTANCIA BIOLÓGICA	20
1.5 QUÍMICA DEL Zn(II) EN SOLUCIÓN ACUOSA	25
1.6. COMPLEJOS DE ZINC CON BIOMOLÉCULAS	27
1.7 LOS AMINOACIDOS	30
1.8 COMPLEJOS BINARIOS DE ZINC CON CISTEINA Y HISTIDINA	38
2. OBJETIVOS	48
OBJETIVO GENERAL	48
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
3. FUNDAMENTO TEORICO	49
3.1. COMPUESTOS DE COORDINACION Y CONSTANTES DE ESTABILIDAD ..	49
3.2. LEY DE ACCION DE MASAS.....	51
3.3. MEDIDAS DE FUERZAS ELECTROMOTRICES $emf(H)$	53
4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	55
4.1. REACTIVOS EMPLEADOS.....	55
4.2. PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES.....	55
4.3. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS DE MEDIDA.....	56
4.4. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LAS MEDIDAS DE $emf(H)$	57
4.5. TRATAMIENTOS DE LOS DATOS EXPERIMENTALES	59
5. RESULTADOS Y DISCUCION.....	62
6. CONCLUSIONES	71
7. BIBLIOGRAFIA	72
8. ANEXOS	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. A- Unión del ADN a una proteína “dedo de Zinc”. B- Estructura de una secuencia de unión “dedo de Zinc”-ADN. ³³	23
Figura 2. Diagrama de predominancia para la especiación del ion Zn (II) a 25 °C. ⁴⁰	27
Figura 3. Estructura básica de un aminoácido.....	30
Figura 4. Equilibrios en una especie zwitterionica. ⁴⁰	31
Figura 5. Estructura de la cisteína. ⁵⁶	35
Figura 6. Estructura de la histidina. ⁶¹	36
Figura 7. Coordinación de los ligandos histidina y cisteína al átomo de Zn(II) en el complejo ZnL ₂ . ⁹⁶	46
Figura 8. Estructuras de los péptidos a) H-His-Cys-OH y b) H-Cys-His-OH. ⁹⁴	47
Figura 9. Montaje del equipo de medida. ⁴⁰	57
Figura 10. Curva θ_c (<i>pH</i>), para el sistema H ⁺ -His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, obtenida mediante medidas de <i>emf</i> (H).	63
Figura 11. Diagrama de distribución de las especies del sistema H ⁺ -His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, <i>emf</i> (H).	64
Figura 12. Curva θ_c (<i>pH</i>), para el sistema H ⁺ -Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, obtenida mediante medidas de <i>emf</i> (H).	66
Figura 13. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, <i>emf</i> (H) R = 1:1:2.....	68
Figura 14. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0M, a 25 °C, <i>emf</i> (H) R = 1:1:4.....	68
Figura 15. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0M, a 25° C, <i>emf</i> (H) R = 1:4:1.....	69

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Algunas propiedades del Zinc. ⁶	17
Tabla 2. Productos de hidrólisis del Zn^{2+} en diferentes escalas de actividades. ⁴⁰	26
Tabla 3. Aminoácidos comunes. ^{52,53,54}	33
Tabla 4. Valores de pK_a del sistema H^+ -cisteína reportados en la bibliografía, en NaCl 1.0 M a 25 °C.	36
Tabla 5. Valores de pK_a del sistema H^+ -histidina reportados en la bibliografía, obtenidos a diferentes escalas de actividades.....	37
Tabla 6. Resumen de los complejos reportados en la bibliografía del sistema H^+ -Zn(II)-cisteína, en diferentes escalas de actividades. ⁴⁰	40
Tabla 7. Trabajos relacionados al estudio de la formación de complejos del sistema H^+ -Zn(II)-histidina. ⁴⁰	44
Tabla 8. Complejos formados entre el Zn(II) y el péptido His-Cys. ⁹⁶	47
Tabla 9. Complejos formados entre el Zn(II) y los péptidos HHisCysOH y HCysHisOH. ⁹⁴	47
Tabla 10. Valores de las constantes de acidez de los sistemas H^+ -His y H^+ -Cys, en términos de $\log \beta_{por}$ en el nivel C, obtenidas a partir del recalcu de los datos reportados por Nunes ¹⁰⁷ y Jaramillo, ¹⁰⁸ y las obtenidas en el análisis de los datos del sistema H^+ -His- Cys.....	62
Tabla 11. Constantes de estabilidad de los complejos obtenidos para los sistemas H^+ -Zn(II)-His y H^+ -Zn(II)-Cys en un medio iónico de NaCl 3.0M a 25°C.....	65
Tabla 12. Constantes de estabilidad de los complejos ternarios obtenidos para los sistemas H^+ -Zn(II)-His-Cys en un medio iónico de NaCl 3.0M a 25°C.	66

1. INTRODUCCIÓN

El zinc actúa como catión divalente en sus funciones bioquímicas cuando se une a enzimas y otras proteínas. Es redox-inerte, presenta un único estado de oxidación estable, Zn(II), por eso no puede participar en procesos redox. Su fuerza ácida se ve exaltada con bajos índices de coordinación. Su configuración electrónica estable $3d^{10}$ hace que su efecto polarizante sea isotrópico y que presente gran flexibilidad de coordinación (números de coordinación cuatro, cinco, seis). Esta flexibilidad y el hecho de que el agua y el OH⁻ puedan entrar y salir fácilmente de su esfera de coordinación, facilita su reactividad e influye positivamente en la cinética de los procesos en los que participa. Los complejos de zinc son incoloros y diamagnéticos, lo cual dificulta su identificación y caracterización.

Este metal participa en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas; en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo y en el transporte de CO. El zinc puede acumularse en metalotioneínas de todos los tejidos, tiene afinidad por grupos -SH y -OH de aminoácidos, proteínas, péptidos y ácidos nucleicos con diversos efectos. En altas concentraciones es desestabilizante del ADN, membranas, ribosomas y lisosomas. Provoca la disminución del contenido celular de hierro y cobre.

El Zn interviene en los procesos bioquímicos necesarios para el desarrollo de la vida como ser la respiración celular, la utilización de oxígeno por parte de la célula, la replicación tanto de ADN como de ARN (ácido ribonucleico), el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la membrana celular y la eliminación de radicales libres, proceso que se hace a través de una cascada de sistemas enzimáticos. Se han identificado más de 200 sistemas en los cuales el zinc actúa como cofactor y como integrante de 300 metaloenzimas que dependen de él para ejercer su función. Desempeña funciones catalíticas, estructurales y de regulación que definen su papel

biológico esencial. Por ejemplo, en la enzima citosólica superóxido dismutasa CuZn, el cobre asume función catalítica mientras que el zinc ejerce la función estructural. En los “dedos de zinc” estabiliza la estructura de una serie de proteínas y regula la expresión de genes al actuar como factores de transcripción (uniéndose al ADN e influenciando la transcripción de genes específicos) y se ha localizado en muchos receptores de membrana. El zinc también juega un papel en la señalización celular, y se ha encontrado que influye en la liberación de hormonas y en la transmisión del impulso nervioso.

Este trabajo pretende realizar un estudio de la especiación, determinación de constantes de estabilidad de los complejos formados en el sistema Zn(II)- bioligandos de bajo peso molecular y su caracterización por diversas técnicas. La formación de éstos complejos, pueden dar una buena estimación de la distribución del Zn(II) en fluidos biológicos, con el objetivo de correlacionar los datos experimentales y utilizarlos en el diseño de compuestos portadores con las características químicas deseadas para obtener un transporte ideal de propiedades específicas en nuevos fármacos.

1.1 GENERALIDADES DEL ZINC

En sus inicios los minerales de zinc se usaban para fabricar latón (una mezcla de cobre y zinc), en prácticas medicinales como curar heridas y dolor en los ojos, siglos antes de que se reconociera el zinc como un elemento distintivo. En el Antiguo Testamento el latón aparece frecuentemente, aunque hay poca evidencia de que se conociera en los primeros tiempos que era una aleación de zinc y cobre, la palabra "latón" también podría ser interpretada como bronce o cobre, ambos de uso común.¹

Según investigadores, se ha encontrado en Palestina un bronce cuya data lo sitúa entre 1400-1000 a.C, así como fue hallada en ruinas prehistóricas en Transilvania una aleación que contiene un 87% de zinc. La fundición de minerales de zinc con cobre fue

aparentemente descubierta en Chipre y fue utilizada más tarde por los romanos. Por otro lado, el zinc metálico se produjo en el siglo XIII en la India al reducir la calamina (carbonato de zinc, ZnCO_3) con sustancias orgánicas como la lana.²

En el libro hindú Rasarnava se describió la producción de zinc metálico, que fue escrito Alrededor de 1200 d.C. El trabajo hindú del siglo XIV, Rasaratnassamuchchaya, describe cómo el nuevo metal "similar a la lata" se produjo calentando indirectamente la calamina con materia orgánica en un crisol cubierto equipado con un condensador. El vapor de zinc se formó y luego se enfrió por aire en el condensador ubicado debajo del crisol refractario. Para 1374, los hindúes habían reconocido que el zinc era un metal nuevo, el octavo conocido por el hombre hasta ese momento, y la producción de una cantidad limitada de zinc comercial se puso en marcha.¹

La fabricación de zinc se trasladó a China, donde se desarrolló como una industria para satisfacer las necesidades de fabricación de bronce. Los chinos aparentemente aprendieron sobre la producción de zinc en algún momento alrededor de 1600 A.D. Una enciclopedia publicada en la segunda mitad del siglo XVI no hace mención del zinc, pero el libro Tien-kong-kai-ou publicado a principios del siglo XVII relató un procedimiento para fabricarlo. El mineral de calamina, mezclado con carbón en polvo, se colocó en frascos de arcilla y se calentó a desarrollar vapor de zinc. Estos crisoles se amontonaban en una pirámide con bultos de carbón entre ellos y, después de ser enrojecidos, se enfriaban y se rompían. El metal se encontraba en el centro en forma de un regulo redondo. La producción de zinc se expandió y el metal comenzó a exportarse.¹

Paracelso (1493-1541) fue el primer europeo en afirmar claramente que "zincum" era un metal nuevo y que tenía propiedades distintas de otros metales conocidos. Por lo tanto, alrededor de 1600, los científicos europeos estaban al tanto de la existencia del zinc. Sin embargo, todo el metal que había examinado, probablemente había sido

importado del este por comerciantes portugueses, holandeses y árabes. La palabra "zinc" puede derivarse de la palabra persa sing que significa piedra.¹

En 1746 el científico Andreas Marggraf (1709-1782) calentó la calamina de Polonia, Inglaterra, Breslau y Hungría con carbono en crisoles cerrados y obtuvo zinc metálico en todos ellos. También demostró que los minerales de plomo de Rammelsberg contenían zinc y que además el zinc se podía preparar a partir de esfalerita. Unos años antes de esto, el químico sueco Anton von Swab (1703-1768) logró destilar zinc a partir de la calamina.¹

El conocimiento de la fundición deliberada de zinc en un horno de retorta fue adquirido por el inglés William Champion en una visita a China justo antes de 1740. Luego, este desarrolló un procedimiento de réplica vertical y hacia 1743 había establecido una fundición de zinc en Bristol, en el Reino Unido. El procedimiento consistía en que una carga de calamina y carbono se sellaban en un crisol de arcilla que tenía un orificio en el fondo. Este orificio estaba unido a una plancha en forma de tubo que se extendía debajo del crisol hacia una cámara fría debajo. El extremo cerrado del tubo de hierro se encontraba en una tina de agua y fue allí donde se recolectó el zinc metálico. La destilación tomó un total de aproximadamente 70 horas para producir 400 kg de metal de los 6 crisoles colocados en el horno.¹

Luego de ello, en 1798 Johann Ruhberg (1751-1807) construyó las primeras fundiciones de zinc en la Alta Silesia utilizando el horno de retorta horizontal que el mismo había desarrollado. Seguidamente en 1810 se construyó la primera fábrica de zinc en Bélgica que años más tarde ya se había convertido en la mayor productora mundial de zinc. Aquí la empresa utilizó una versión ligeramente modificada del proceso horizontal.

Finalmente, la producción de zinc en los Estados Unidos comenzó en 1850 utilizando el proceso de Bélgica y pronto se convirtió en el más grande del mundo. En 1907, la producción mundial fue de 737,500 toneladas de las cuales los Estados Unidos contribuyeron 31%, Alemania 28%, Bélgica 21%, Reino Unido 8% y todos los demás países 12%.¹

El zinc tiene como símbolo Zn, número atómico 30 y una configuración electrónica es $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$, su peso atómico es de 65.37 g/mol.³ Se conocen 15 isótopos, cinco de los cuales son estables y tienen masas atómicas de 64, 66, 67, 68 y 70. Cerca de la mitad del zinc común se encuentra como isótopo de masa atómica 64.⁴

Este metal ocupa el lugar 25 en orden de abundancia entre los elementos. Su principal mineral es la blenda o esfalerita de zinc, ZnS . El zinc puro y recientemente pulido es de color blanco azulado, lustroso y moderadamente duro (2.5 en la escala de Mohs). Sin embargo, el aire húmedo provoca su empañamiento superficial, haciendo que tenga color gris. El zinc puro es dúctil y maleable pudiéndose enrollar y tensar, pero cantidades pequeñas de otros metales como contaminantes pueden volverlo quebradizo. Se funde a 420°C , hierve a 907°C y su densidad es 7.13 veces mayor que la del agua.^{4,5}

El zinc es buen conductor del calor y la electricidad. Como conductor del calor, tiene una cuarta parte de la eficiencia de la plata. A 0.91 K es un superconductor eléctrico. El zinc puro no es ferromagnético. Es un metal químicamente activo. Puede encenderse con alguna dificultad produciendo una flama azul verdosa en el aire y liberando óxido de zinc en forma de humo. El zinc metálico en soluciones ácidas reacciona liberando hidrógeno para formar iones zinc, Zn^{2+} . Se disuelve también en soluciones fuertemente alcalinas para formar iones como tetrahidroxozincatos, $\text{Zn}(\text{OH})_4^{2-}$ escrito a veces como ZnO_2^{2-} .⁴

El zinc es siempre divalente en sus compuestos, excepto en algunos cuando se une a otros metales, que se denominan aleaciones de zinc. Forma también muchos compuestos de coordinación. En la mayor parte de ellos la unidad estructural fundamental es un ion central de zinc, rodeado por cuatro grupos coordinados dispuestos espacialmente en las esquinas de un tetraedro regular.⁴ En la **tabla 1** mostrada a continuación, se resumen algunas de las propiedades más importantes de este metal.

Tabla 1. Algunas propiedades del Zinc.⁶

Propiedad		Valor
Número atómico		30
Peso atómico (g/mol)		65.39
Electronegatividad		1.6
Densidad (g/cm ³)		7.133 (25°C)
Radio atómico (Å)		2,01
Punto de fusión y ebullición (°C)		420, 907
Energía de ionización (kJ/mol ⁻¹)	1°	906.1
	2°	1733
	3°	3831
ΔH_{fus} (kJ/mol ⁻¹)		7.322
ΔH_{vap} (kJ/mol ⁻¹)		114.2

1.2. QUÍMICA DEL ZINC

El zinc pierde brillo rápidamente en contacto con aire húmedo y se combina con oxígeno, azufre, fósforo y los halógenos al ser calentado. Este no reacciona con hidrógeno, nitrógeno o carbono. Los ácidos no oxidantes lo pueden disolver con evolución de hidrógeno. Con ácidos oxidantes, la reacción es más complicada, por ejemplo, con ácido nítrico se producen una variedad de óxidos de nitrógenos dependiendo de la

temperatura y la concentración. Puede disolverse en soluciones básicas y forma iones “empapados” como $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ (zincatos).⁴

Desde el punto de vista de estabilidad de la capa d llena, el zinc muestra algunas de las propiedades características de los metales de transición a pesar de su posición en el bloque d de la tabla periódica. Muchos de sus compuestos son isomorfos, además exhibe la característica de fácil acomplejamiento con ligandos O-donantes. Por otro lado, el zinc tiene una tendencia mucho mayor que el magnesio de formar compuestos covalentes, y se asemeja a los metales de transición en la formación de complejos estables no sólo con ligandos O-donantes sino también, con ligandos N- y S-donantes, haluros y CN^- .³

Los compuestos de Zn^{2+} son característicamente diamagnéticos e incoloros. La configuración d^{10} (Zn^{2+}) no ofrece estabilización del campo cristalino, la estereoquímica de un compuesto particular depende del tamaño y el poder polarizante del catión y, los requerimientos estéricos del ligando. Así el Zn^{2+} favorece los complejos tetraédricos tetra-coordinados antes que los octaédricos sexta-coordinados.³

1.3. APLICACIONES DEL ZINC

Los principales usos del zinc metal son el galvanizado de hierro y acero contra la corrosión, además de la fabricación de latones y aleaciones para fundición a presión. El zinc en sí mismo forma una capa impermeable de su óxido en la exposición a la atmósfera, y por lo tanto el metal es más resistente a las atmósferas ordinarias que el hierro y se corroe a un ritmo mucho más bajo. Además, debido a que el zinc tiende a oxidarse con preferencia al hierro, se proporciona cierta protección a la superficie del acero, incluso si parte de ella se expone a través de grietas. El recubrimiento de zinc se forma por galvanizado en caliente o por electrogalvanización.⁵

El óxido de zinc (ZnO), o blanco de zinc (flores de zinc), es producido por la oxidación de zinc puro vaporizado o mediante la calcinación del mineral de óxido de zinc. Se utiliza como pigmento para la fabricación de pinturas, lacas y barnices, y como carga en plásticos y caucho. También tiene aplicación en la fabricación de cosméticos, cementos de fraguado rápido y en la industria farmacéutica. Es útil para la fabricación de vidrio, ruedas de automóviles, cerillas, pegamento blanco y tintas para imprenta y como semiconductor en la industria electrónica.^{7,8,9}

El cromato de zinc (ZnCrO_4), o amarillo de zinc, se produce por la acción del ácido crómico sobre la pasta de óxido de zinc o el hidróxido de zinc. Se utiliza en pigmentos, pinturas, barnices y lacas, y en la fabricación del linóleo. También se emplea como inhibidor de la corrosión para metales y laminados epoxi.^{7,10}

El cianuro de zinc (Zn(CN)_2) se obtiene por precipitación de una solución de sulfato o cloruro de zinc con cianuro potásico. Se utiliza para electrodeposición sobre metales y en el proceso de extracción del oro. Tiene aplicación también como reactivo químico y pesticida.⁷

El sulfato de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), o vitriolo blanco, se obtiene por calcinación de la blenda o por la acción del ácido sulfúrico sobre el zinc o el óxido de zinc. Se utiliza como astringente, conservante de pieles y maderas, decolorante de papel, adyuvante de pesticidas y fungicida. Se emplea también como agente incombustible y tenso-activo en el proceso de flotación por espuma. Otro uso es el tratamiento del agua y la tinción y estampado de tejidos.^{7,11}

El sulfuro de zinc (ZnS) se utiliza como pigmento para pinturas, lienzos, cuero, tintas, lacas y cosméticos. El fosfuro de zinc (Zn_3P_2) se obtiene haciendo pasar fosfina a través de una solución de sulfato de zinc. Se emplea principalmente como raticida.^{7,12}

El cloruro de zinc (ZnCl_2), o manteca de zinc, tiene numerosos usos en la industria textil durante el teñido, estampado y apresto de los tejidos. Es un componente del cemento para metales, los dentífricos y las pastas de soldadura. Se utiliza sólo o con fenol y otros antisépticos para conservar las traviesas de los ferrocarriles. Es útil para el grabado del metal y la fabricación de asfalto. Sirve como agente vulcanizante para el caucho, retarda la combustión de la madera e inhibe la corrosión en el tratamiento del agua.⁷

1.4 IMPORTANCIA BIOLÓGICA

El zinc siempre ha sido un elemento mineral significativo para la agricultura. Sin embargo, la realización de esta importancia inicialmente se desarrolló lentamente. La primera indicación de que el zinc podría tener un impacto en la producción agrícola apareció en 1869 cuando Raulin^{13,14}, un estudiante de Louis Pasteur, informó que el zinc era un nutriente requerido para el crecimiento de *Aspergillus niger*, un hongo que causa moho negro en algunos cultivos de la producción agrícola, incluidas uvas, cebollas y cacahuets. Ese notable hallazgo permaneció inactivo hasta 1911 cuando Bertrand y Javillier^{13,15} confirmaron el descubrimiento de Raulin. Tres años más tarde, Mazé^{13,16} informó que el maíz cultivado mediante el uso de métodos hidropónicos requería zinc para su crecimiento y desarrollo. Este informe estimuló los intentos de confirmar que las plantas requerían zinc, pero los métodos crudos y la impureza de sustancias químicas supuestamente puras utilizadas para cultivar plantas produjeron resultados inconsistentes. Por lo tanto, el requerimiento de zinc para la vida vegetal se cuestionó hasta 1926, cuando Sommer y Lipman^{13,17} mostraron que se requería zinc para el crecimiento y desarrollo de los girasoles y la cebada. Este hallazgo dio como resultado que el zinc generalmente se reconoce como esencial para las plantas verdes superiores.

La primera indicación de que el zinc podría ser requerido por animales apareció en 1905 cuando Mendel y Bradley^{13,18} informaron que el zinc era un constituyente del pigmento respiratorio (hemocytin) de un caracol. La primera sugerencia de que este metal podría ser requerido por animales superiores apareció en un informe de 1919 por Birckner^{13,19}, en el que afirmó que "por su constante aparición en la yema de huevo y en la leche de vaca y humana, se infiere que el elemento zinc ejerce una importante función nutritiva, cuya naturaleza no se entiende en la actualidad". Hubo varios intentos en los laboratorios de algunos eminentes investigadores en nutrición, como Gabriel Bertrand^{13,20}, James McHargue^{13,21} y Lafayette Mendel^{13,22} para mostrar que el zinc era nutricionalmente esencial para los animales superiores en la década de 1920, pero estos intentos se vieron obstaculizados por el uso de dietas que aparentemente eran deficientes en otros nutrientes esenciales, especialmente vitaminas. Estos primeros estudios encontraron algunos efectos favorables pequeños en el crecimiento de los roedores, pero no fue hasta 1934 que la esencialidad del zinc para los animales superiores se estableció firmemente. Wilbert Todd, Conrad Elvehjem y Edwin Hart^{13,23} en la Universidad de Wisconsin descubrieron que el zinc era esencial para el crecimiento y el bienestar de la rata. Poco después, Gabriel Bertrand y R.C. Bhattacharjee^{13,24} informaron que el ratón requería zinc.

En 1961 el doctor Ananda S. Prasad estudió a un agricultor iraní varón de 21 años de edad que desde su niñez, había consumido arcilla con frecuencia. Su dieta basada en harina integral, pan integral de trigo a veces incluía verduras y huevo, pero casi nunca carne roja. Estaba pálido, atrofiado y físicamente y sexualmente subdesarrollado. Sus uñas tenían deformidades en forma de cuchara y su abdomen hepatoesplenomegalia. Estaba severamente anémico e intolerante al ejercicio. Diez pacientes similares también fueron estudiados. La deficiencia de hierro, la principal causa de anemia, se consideró una causa poco probable de retraso del crecimiento e hipogonadismo. Los efectos de la deficiencia de zinc en otras especies apoyaron la hipótesis de Prasad de que los individuos tenían

deficiencia de dicho metal. Más tarde confirmó su hipótesis a través de estudios en agricultores egipcios afligidos de forma similar.^{25,26,27}

El cuerpo de un humano adulto contiene cerca de 2-3g de Zn.²⁸ La excepcional capacidad del átomo de zinc para participar en uniones fuertes, pero fácilmente intercambiables con ligandos, junto con la notable flexibilidad de la geometría de coordinación de este metal, ha demostrado ser extraordinariamente útil en sistemas biológicos.²⁹ La incorporación de este oligoelemento en los sistemas biológicos de mamíferos se ha facilitado aún más por la falta de propiedades redox del átomo de zinc, que, a diferencia del hierro y el cobre, permite su utilización sin el riesgo de daño oxidante.

El zinc es ubicuo en el metabolismo subcelular. Se requiere para la actividad de más de 300 enzimas. Los sitios de unión a zinc en las proteínas a menudo son geometrías bipiramidales tetraédricas o trigonales distorsionadas, formadas por el azufre de la cisteína, el nitrógeno de la histidina o el oxígeno del aspartato y el glutamato, o una combinación. El zinc en las proteínas puede participar directamente en la catálisis química o ser importante para mantener la estructura y la estabilidad de las proteínas. En todos los sitios catalíticos, el ion zinc funciona como un ácido de Lewis.³⁰

Una función establecida más recientemente del zinc, es en proteínas responsables del reconocimiento de secuencias de ADN, empaquetamiento de ARN, activación transcripcional, regulación de la apoptosis, plegamiento y ensamblaje de proteínas y unión de lípidos.³¹ Estos llamados “dedos de zinc”, ilustrados en la **figura 1**, son pequeños dominios proteicos en los que el zinc desempeña un papel estructural que contribuye a la estabilidad del dominio. Los dedos de zinc son estructuralmente diversos y como se mencionó, están presentes entre las proteínas que realizan una amplia gama de funciones en diversos procesos celulares. Los dedos de zinc normalmente funcionan como módulos de interacción y se unen a una amplia variedad de compuestos, como ácidos nucleicos, proteínas y moléculas pequeñas.³²

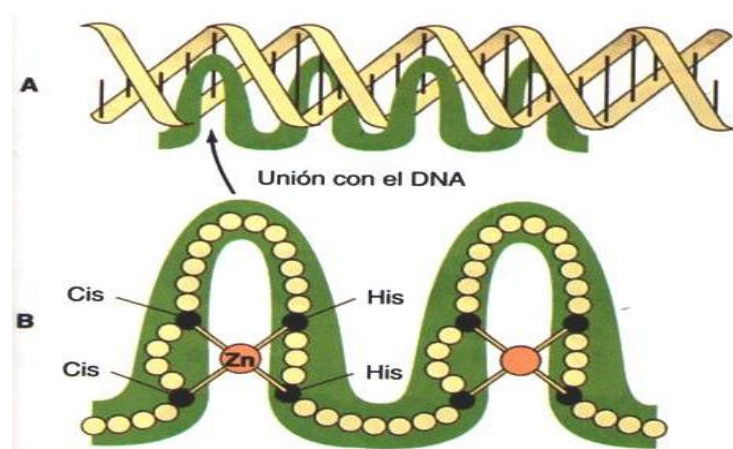


Figura 1. A- Unión del ADN a una proteína “dedo de Zinc”. B- Estructura de una secuencia de unión “dedo de Zinc”-ADN.³³

El interés por las proteínas con dedos de zinc es grande por constituir objetivos potenciales para terapéuticos farmacológicos, también está involucrado en la función de la membrana celular. Es importante en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y en la división celular.³⁴

Las células mediadoras en las funciones inmunes decrecen en las deficiencias de Zn y se conoce su importante papel en el sistema inmunológico.^{34,35,36}

El zinc puede tener diversos roles en las funciones bioquímicas y hormonales de varios sistemas endocrinos.³⁵ En niños con diarreas se reporta la necesidad del suministro de zinc para: el buen funcionamiento del epitelio intestinal, la reparación de los tejidos lesionados, mejorar la absorción de sodio y agua, a la vez que lo consideran indispensable para la utilización adecuada de la vitamina A, la que tiene reconocida

capacidad para la reparación del daño mucosal secundario a la infección y además en la protección de la mucosa y en la absorción intestinal.³⁷

Las recomendaciones de necesidades diarias para las poblaciones son³⁸:

- < de 1 año - 5 mg.
- 1 a 10 años - 10 mg.
- >de 10 años - 15 mg.
- Embarazadas - 20 mg.
- Mujer que lacta - 25 mg.

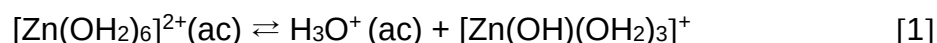
Es muy abundante en las carnes rojas, en algunos mariscos, en el germen de los cereales, la leche (la biodisponibilidad del contenido de la leche humana es mayor que en la de la vaca o el de las fórmulas para lactantes). Las ostras son reportadas como las mejores fuentes. En los países subdesarrollados el mineral es provisto fundamentalmente por cereales y legumbres. El Zn contenido en los vegetales suele estar menos biodisponible que el aportado por la mayoría de las proteínas o sales de zinc de origen animal.³⁸

Los límites entre ingestas deficitarias y tóxicas de zinc parecen bastante amplios, lo que sugiere que el refuerzo de la dieta con Zn podría ser una sencilla solución a la baja disponibilidad de este. El principal efecto tóxico del zinc parece derivar de su interferencia con el metabolismo normal de cobre, lo que conduce a una anemia por deficiencia de éste en caso de nutrición parenteral o en personas con ingestas prolongadas superiores a 150 mg/día. Otras alteraciones podrían consistir en erosiones gástricas, depresión del sistema inmune y disminución del colesterol plasmático unido a las proteínas de alta densidad. Se reportan como otros efectos tóxicos náuseas, vómitos, diarreas, fiebre y letargia, situaciones poco frecuentes por el amplio margen existente entre ingesta normal y tóxica, señalándose que los efectos adversos aparecen sólo cuando se ingiere en

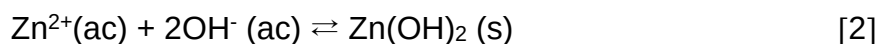
cantidades superiores a 4 u 8 g de zinc. No obstante, parece existir un margen de seguridad razonable que permite la adición de cantidades moderadas de zinc en la dieta humana normal.³⁸

1.5 QUÍMICA DEL Zn(II) EN SOLUCIÓN ACUOSA

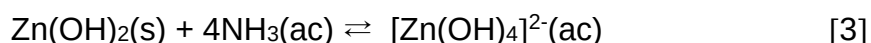
En general las soluciones de sales de Zn (II) son ácidas, debido a la hidrólisis de este ion que tiende a ocurrir en varios pasos, el primero de ellos dado en la ecuación [1], para formar el ion tetrahidroxozincato (II) $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$.³⁹



La adición de soluciones de hidróxido causa la precipitación de hidróxido de zinc, $\text{Zn}(\text{OH})_2$, un sólido blanco gelatinoso, [2].³⁹



Con un exceso de ion hidróxido, se forma el ion soluble tetrahidroxozincato (II), $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$, [3].³⁹



Schorsch,^{40,41} ha estudiado la formación del zincato ($[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$) por métodos potenciométricos, variando la concentración de Zn(II) ($B = 0.00125 \text{ M}$ a 0.01 M) y NaOH, con el uso de un electrodo de amalgama de zinc, en NaCl 3M a 25°C . Determinando que el ion $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ es la especie importante y el complejo $[\text{Zn}_2(\text{OH})_6]^{2-}$ se encuentra en menor cantidad. El Zn(II) se hidroliza muy poco en medio ácido para producir $[\text{ZnOH}]^+$ y $[\text{Zn}_2\text{OH}]^{3+}$ antes de que comience la precipitación en la región neutra. En medios básicos se forman $[\text{Zn}(\text{OH})_4]^{2-}$ y tal vez $[\text{Zn}_2(\text{OH})_6]^{2-}$.⁴⁰

Schorsch,⁴² Perrin,⁴³ Biederman,⁴⁴ Sekine,⁴⁵ y Gübeli,⁴⁶ realizaron estudios de la hidrólisis del Zn(II). Los tres primeros emplearon medidas de fuerzas electromotrices con diferentes electrolitos, Sekine utilizó medidas de extracción con disolvente (Benceno-NaClO₄ 3M) con muy bajas concentraciones de zinc (II) y Gübeli hizo estudios de solubilidad del hidróxido como función del *pH*.⁴⁰ Existe un consenso general entre los resultados de los estudios potenciométricos sobre la existencia de los complejos [ZnOH]⁺ y [Zn₂OH]³⁺ en pequeñas cantidades, como también, las medidas de solubilidad y extracción con solventes indican diferentes estabilidades tanto para Zn(OH)₂ como para [Zn(OH)₄]²⁻.⁴⁰

En la **tabla 2**, se reúne los productos de hidrólisis del Zn(II) en diferentes escalas de actividades, reportados en la literatura.⁴⁰

Tabla 2. Productos de hidrólisis del Zn²⁺ en diferentes escalas de actividades. ⁴⁰

Medio	log β _{pq0}					
	[ZnOH] ⁺	[Zn(OH) ₃] ⁻	[Zn(OH) ₄] ²⁻	[Zn ₂ OH] ³⁺	[Zn ₂ (OH) ₆] ²⁻	Ref.
NaCl 0.15M, 20°C	-8.2	-28.6				47
NaCl 0.15M, 25°C	-8.57					48
NaCl 2M, 25°C	-9.12			-7.48		41
NaCl 3M, 25°C	-9.25			-7.50		42
NaCl 3M, 25°C			-42.8		-57.7	41

*() Representan los errores

De la tabla anterior se observa, que solo una de las especies es coincidente en todos los trabajos y sus constantes de formación son bastante similares; en el resto de los trabajos, se presentan diferencias en cuanto a la especiación real de los productos de

hidrolisis del Zn(II) y en los valores de sus constantes de formación, en las diferentes escalas de actividad reportadas.⁴⁰

La **figura 2**, muestra un diagrama de predominancia de la concentración de Zn en función del pH . El óxido de zinc, $ZnO(s)$, es la fase cristalina sólida dominante. No existe una región donde predomine la especie polimérica, $[Zn_2OH]^{3+}$. La línea de predominio para $[ZnOH]^+$ a 25 °C es excesivamente pequeña. La importancia de esta especie aumenta con el aumento de la fuerza iónica y la temperatura.⁴⁰

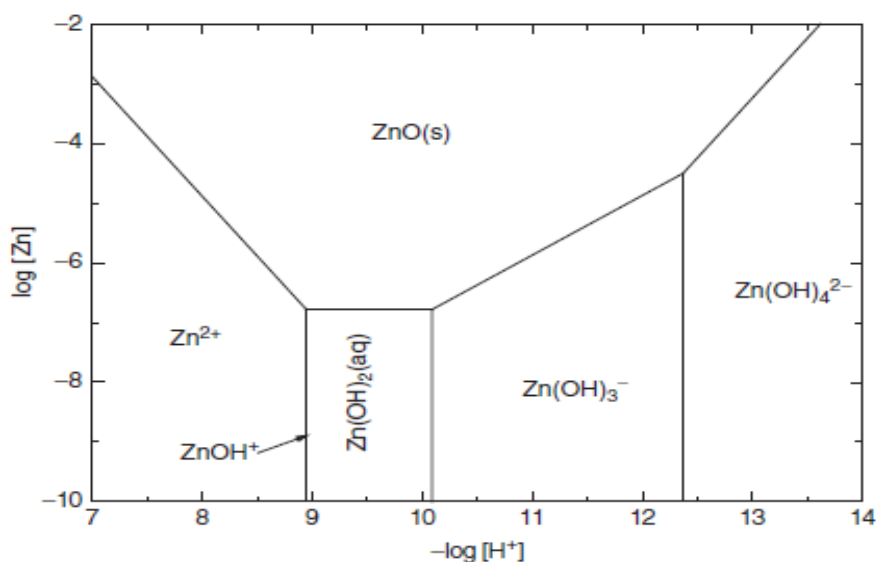


Figura 2. Diagrama de predominancia para la especiación del ion Zn (II) a 25 °C.⁴⁰

1.6. COMPLEJOS DE ZINC CON BIOMOLÉCULAS

El zinc posee una serie de características que lo hacen especialmente adecuado para cumplir con todas las funciones en las que participa. Entre estas características se pueden destacar las siguientes.^{39,38,40}

- a) Su fuerza ácida se ve exaltada cuando está ubicado en sitios con bajos índices de coordinación.
- b) El ion zinc es un ácido de Lewis fuerte y funciona como ácido de Lewis en las enzimas.
- c) Presenta un único estado de oxidación estable, como Zn(II), de manera que no puede participar en procesos redox.
- d) Su configuración electrónica ($3d^{10}$) hace que su efecto polarizante sea isotrópico, generando una gran flexibilidad de coordinación, pudiendo adoptar números de coordinación de seis, cinco y cuatro y esto influye positivamente sobre la cinética de los procesos que cataliza.
- e) Tanto el H_2O como el OH^- pueden entrar y salir muy rápidamente de su esfera de coordinación, situación que también tiene un efecto positivo sobre las velocidades de reacción.

Se determinó en 1940 que el Zn se encontraba presente en la enzima anhidrasa carbónica y luego, en 1955 se descubrió que una segunda enzima también lo contenía, la carboxipeptidasa A.⁴⁰ En la actualidad, el zinc se ha convertido en el metal del cual se conocen más metaloenzimas. Estas incluyen enzimas fundamentales que participan en la constitución o degradación de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, precursores de bioporfirinas y otras biomoléculas importantes, en la estabilización de estructuras proteicas, en procesos de control y regulación, y aún, en la transferencia de información genética.⁴⁹

Además de ello, es importante señalar que existen ciertas proteínas capaces de reconocer determinadas secuencias de bases en el ADN y que son requeridas para la

activación y regulación de la transcripción genética. Estas proteínas presentan dominios típicos, constituidos por unos treinta aminoácidos con algunos de ellos coordinados invariablemente a iones Zn(II) . Estos son los llamados “dedos de zinc”, debido a la peculiar conformación de su esqueleto peptídico, los cuales mencionamos anteriormente.⁵⁰

El Zn(II) queda coordinado con dos restos de cisteína y dos de histidina, generando un complejo tetraédrico distorsionado. Estos “dedos” de zinc se unen entre sí a través de cortas hélices, produciendo un cierto efecto cooperativo entre ellos. Es importante mencionar el hecho de que en ausencia del catión estas proteínas no adquieren su conformación típica. Por tanto, resulta fundamental la presencia de Zn(II) en el diseño de estos dominios modulares.^{50,40}

Los complejos metálicos biológicamente relevantes tienen varios requisitos en términos de su diseño sintético. En primer lugar, un complejo de metal biológicamente activo debe tener una estabilidad termodinámica suficientemente alta para entregar el metal al sitio activo. La unión metal-ligando debe ser hidrolíticamente estable. La cinética con la que el ion metálico experimenta reacciones de ligadura o deligación es de gran importancia. El peso molecular del complejo metálico también es crítico. Los compuestos de bajo peso molecular con carga neutra y cierta solubilidad en agua son solubles en casi cualquier medio y pueden deslizarse a través de membranas biológicas por difusión pasiva.^{51,40}

Podemos decir que el zinc cumple con dichos requisitos, ya que se han reportado cierto número de complejos útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Algunos complejos mixtos de carboditioato con metales de transición como ligandos, fueron sintetizados y analizados en cuanto a su actividad antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y

Enterococcus faecalis encontrándose que todos los complejos exhibieron una actividad antimicrobiana prominente contra las cepas patógenas ensayadas.^{51,40}

1.7 LOS AMINOACIDOS

1.7.1 GENERALIDADES DE LOS AMINOACIDOS

Un aminoácido es un compuesto que contiene un grupo carboxilo y un grupo amino. Si bien se conocen muchos tipos de aminoácidos, los α -aminoácidos son los más importantes en el mundo biológico porque son los monómeros a partir de los cuales se construyen las proteínas. En la **figura 3** se muestra una fórmula estructural general de un α -aminoácido. Exceptuando a la glicina, todos los α -aminoácidos son quirales. En todos los casos, el átomo de carbono α es asimétrico y constituye un centro quiral.^{52,40}

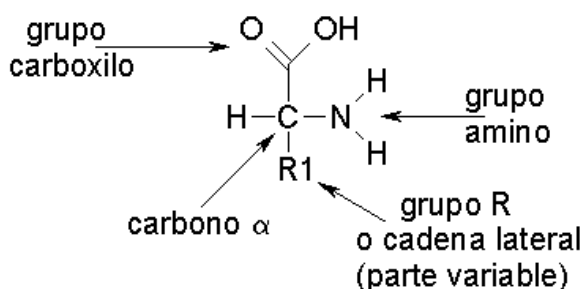


Figura 3. Estructura básica de un aminoácido.

Aunque la **figura 4** es una forma común de escribir fórmulas estructurales para aminoácidos, no es precisa porque muestra un ácido (COOH) y una base (NH₂) dentro de la misma molécula. Estos grupos ácidos y básicos reaccionan entre sí para formar un ion dipolar o sal interna. La sal interna de un aminoácido recibe el nombre especial

zwitterion, el cual contiene una carga positiva (grupo amino protonado) y una carga negativa (grupo carboxílico desprotonado).⁴⁰

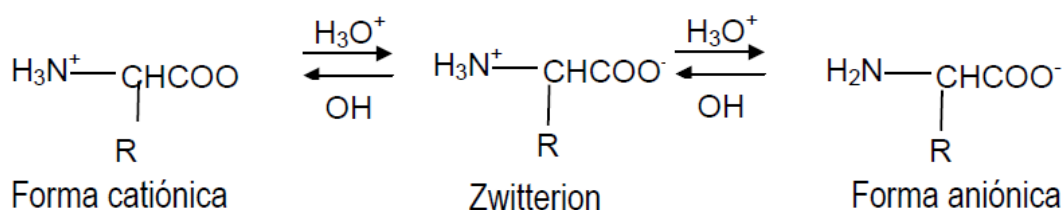


Figura 4. Equilibrios en una especie zwitterionica.⁴⁰

Los aminoácidos presentan una carga positiva en soluciones ácidas (*pH* bajo) y carga negativa en soluciones básicas (*pH* alto). Hay un *pH* intermedio donde las dos formas del aminoácido se encuentran en la misma proporción, como el zwitterion dipolar con una carga neta de cero. A este *pH* se le denomina *pH* isoelectrico o punto isoelectrico, como se muestra en la **figura 4**.⁴⁰

La **tabla 3** proporciona nombres comunes, valores de pK_a , abreviaturas estándar de tres letras y una letra para los 20 aminoácidos comunes que se encuentran en las proteínas. Los aminoácidos en esta tabla se dividen en cuatro categorías: aquellos con cadenas laterales no polares, cadenas laterales polares pero sin uniones, cadenas laterales ácidas y cadenas laterales básicas. Se deben tener en cuenta las siguientes características estructurales de estos aminoácidos.^{52,40}

1. Todos los 20 de estos aminoácidos derivados de proteínas son α -aminoácidos, lo que significa que el grupo amino se encuentra en el carbono alfa del grupo carboxilo. Para 19 de los 20 aminoácidos, el grupo α -amino es primario. Solo la prolina es diferente; su grupo α -amino es secundario. ^{52,40}
2. Con la excepción de la glicina, el carbono α de cada aminoácido es un centro quiral. Los 19 aminoácidos quirales tienen la misma configuración relativa en el carbono α . En la convención d, l, todos son l-aminoácidos. De acuerdo con la convención R, S, los aminoácidos α -carbonos, con la excepción de la cisteína, tienen la configuración S. ^{52,40}
3. Debido a las reglas de prioridad, la presencia del grupo sulfhidrilo en la cadena lateral de la l-cisteína le da al centro quiral la configuración R. La isoleucina y la treonina contienen un segundo centro quiral. ^{52,40} El grupo sulfhidrilo de cisteína, el grupo imidazol de histidina y el hidroxilo fenólico de tirosina están parcialmente ionizados a *pH* 7,0, pero la forma iónica no es la forma principal presente a este *pH*.

Tabla 3. Aminoácidos comunes.^{52,53,54}

Nombre	Abreviaturas	pK_a del grupo $\alpha - \text{COOH}$	pK_a del grupo $\alpha - \text{NH}_3^+$	Punto isoelectrico
Alanina	A, Ala	2.34	9.69	6.0
Arginina	R, Arg	2.17	9.04	10.8
Asparagina	N, Asn	2.02	8.80	5.4
Aspartato	D, Asp	1.88	9.60	2.8
Cisteína	C, Cys	1.96	10.28	5.0
Glutamina	Q, Gln	2.17	9.13	5.7
Glutamato	E, Glu	2.19	9.67	3.2
Glicina	G, Gly	2.34	9.60	6.0
Histidina	H, His	1.82	9.17	7.6
Isoleucina	I, Ile	2.36	9.68	6.0
Leucina	L, Leu	2.36	9.60	6.0
Lisina	K, Lys	2.18	8.95	9.7
Metionina	M, Met	2.28	9.21	5.7
Fenilalanina	F, Phe	1.83	9.13	5.5
Prolina	P, Pro	1.99	10.96	6.3
Serina	S, Ser	2.21	9.15	5.7
Treonina	T, Thr	2.11	9.62	5.6
Triptófano	W, Trp	2.38	9.39	5.9
Tirosina	Y, Tyr	2.20	9.11	5.7
Valina	V, Val	2.32	9.62	6.0

Los aminoácidos pueden ser clasificados de acuerdo a la estructura de sus cadenas laterales, específicamente basándose en la polaridad de estos grupos, en base a esto tenemos.⁵⁵

- Aminoácidos con cadenas laterales no polares: Las cadenas laterales en esta clase de aminoácidos son no polares e hidrofóbicas, estos son en algunos casos grupos R alifáticos (glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina y prolina), uno cuyo grupo R contiene azufre (metionina), y otros dos que tienen anillos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano), estos últimos relativamente no polares.
- Aminoácidos con cadenas laterales polares pero no ionizadas: Son más solubles en agua que el grupo anterior, debido a que sus grupos R presentan grupos funcionales sin carga, capaces de formar puentes de hidrogeno con el agua, estos incluyen (serina, treonina, cisteína, asparagina y glutamina).
- Aminoácidos con cadenas laterales cargadas positivamente (básicos): Son los que presentan grupos R más hidrófilos, poseen carga positiva neta a *pH* 7 y están constituidos por (lisina, arginina e histidina).
- Aminoácidos con cadenas laterales cargadas negativamente (ácidos): También poseen grupos R hidrófilos pero con una carga neta negativa a *pH* 7, son aspartato y glutamato, cada uno de los cuales tienen un segundo grupo carboxilo.

En este trabajo serán empleados la cisteína (Cys) y la histidina (His), como ligandos del Zn (II) empleando NaCl 3.0 M como medio iónico a 25 °C.

1.7.2 SISTEMA H⁺- CISTEINA

Este aminoácido también es llamado ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico, **figura 5**, su fórmula condensada es $C_3H_7O_2NS$ y su peso molecular es de 121.16 g/mol.⁵⁶ Debido a que su estructura es afín al agua este aminoácido pertenece al grupo de los polares; se comporta como ligando bidentado. Forma parte del selecto grupo de veinte aminoácidos que utilizan las células para sintetizar proteínas.⁵⁵

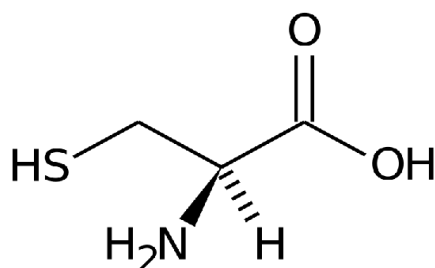


Figura 5. Estructura de la cisteína.⁵⁶

La cisteína, es un aminoácido no esencial, sulfurado, que puede oxidarse dando el dímero cistina. Se sintetiza a partir de la metionina, que es un aminoácido esencial, por medio de dos reacciones: transmetilación, en la que la metionina se transforma en homocisteína y transculturación, en la que la homocisteína pasa a ser cisteína.⁵⁷

Además, es un aminoácido polar no cargado a *pH* neutro, mientras que a *pH* ligeramente básico este grupo se oxida. Tanto la cistina como la cisteína pueden ser encontradas en muchas proteínas por todo el cuerpo. La cisteína está formada por azufre, que es necesario para la estructura proteínica, la actividad enzimática, y el metabolismo de la energía.⁵⁷

En solución acuosa la cisteína puede formar distintas especies cargadas estables, según el *pH* de la misma. En la **tabla 4**, se presentan valores de pK_a reportados en la literatura para la cisteína, por medio de medidas de $emf(H)$.

Tabla 4. Valores de pK_a del sistema H^+ -cisteína reportados en la bibliografía, en NaCl 1.0 M a 25 °C.

pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	Ref.
1.98(7)	8.50(6)	11.0(1)	57
2.05(3)	8.11(3)	9.86(4)	58
2.04*	8.22*	10.26*	59
2.15(3)	8.44(2)	10.62(3)	60

En dicha tabla se observa similitud en los valores de los pK_{a1} , y algunas diferencias en los valores de pK_{a2} y pK_{a3} , atribuido a errores experimentales.

1.7.3 SISTEMA H^+ - HISTIDINA

La histidina (His) o el ácido α -amino-4-imidazolpropionico que se muestra en la **figura 6**, es uno de los aminoácidos estándar en las proteínas, y juega un papel crítico en el crecimiento y desarrollo de las plantas. Las propiedades químicas del grupo lateral de imidazol le permiten a His participar en la catálisis ácido-base y en la coordinación de iones metálicos.⁶¹

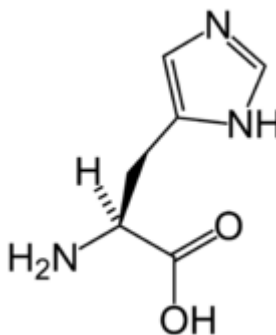


Figura 6. Estructura de la histidina.⁶¹

Fue descubierto independientemente por Kossel y Hedin en 1896. Excepcionalmente entre los veinte aminoácidos estándar, el grupo lateral de imidazol de His tiene una pK_a de aproximadamente 6, lo que le permite alternar entre el estado protonado y el estado no protonado bajo condiciones fisiológicas. Esta propiedad le permite participar en la catálisis general ácido-base. Además, el grupo de imidazol no protonado de la histidina desempeña papeles importantes como nucleófilo en la transferencia de fosforilo y en la coordinación de iones metálicos en un rango de metaloproteínas, sobretodo en las formaciones de los dedos de zinc.⁶²

En la **tabla 5**, se presentan valores de pK_a reportados en la literatura para la metionina, en diferentes escalas de actividades y métodos de obtención.

Tabla 5. Valores de pK_a del sistema H^+ -histidina reportados en la bibliografía, obtenidos a diferentes escalas de actividades.

Medio iónico	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	Referencia
NaCl 0.15 M, 37 °C	1.677(3)	5.837(2)	8.750(1)	64
NaCl 0.15 M /25°C	-	6.06	9.11	65
NaCl 1.0 M, 25 °C	2.50(5)	6.26(7)	9.06(7)	58
NaCl 1.0 M, 25 °C	2.21(2)	6.33(1)	9.08(2)	57
NaCl 1.0 M, 25 °C	2.50(4)	6.25(3)	8.85(5)	60
NaCl 0.60 M / 25°C	-	6.147	9.103	66
NaCl 0.12 M/ 25°C	1.81	6.08	9.20	67
NaCl 0.15 M / 37°C	1.701	5.789	8.712	68
NaCl 0.15 M / 37°C	1.69	5.83	8.77	69
NaCl 1.0 M, 25 °C	1,89(2)	6,27(2)	9,14(1)	70

1.8 COMPLEJOS BINARIOS DE ZINC CON CISTEINA Y HISTIDINA

1.8.1 Zn(II) – CISTEINA

En 1952 Albert,^{40,71} empleo medidas potenciométricas para estudiar la formación de complejos, utilizando como ligando la cisteína así como diversos metales, entre ellos el Zn(II), reportando la formación de una sola especie $[\text{ZnL}]^+$ con una constante de formación en términos de $\log \beta_{\text{pqr}} = 18.2$.

D. Perkins,^{40,72} usando al ZnSO_4 0.005 M a 20 °C, reportó la formación de una única especie, $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.1$).

N. Li y R. Manning,^{40,73} usando KNO_3 0.14 M a 25 °C, reportaron la formación de dos especies, la primera $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 9.86$) y la segunda ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 18.7$).

G.R Lenz,^{40,74} en el año 1964 empleando medidas potenciométricas, reportaron la formación de las siguientes especies con sus respectivas constantes de formación: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 9.04$) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.54$) utilizando como medio iónico KNO_3 0.10 M a 25 °C.

J.H Ritsma,^{40,75} reportó la formación del complejo $[\text{HZnL}_2]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 24.466$) a través de medidas potenciométricas en KCl 0.1 M en el estudio del sistema H^+ -Zn-cisteína.

J. Happe,^{40,76} empleando medidas de resonancia magnética nuclear de ^{35}Cl , reportó la formación de las siguientes especies con sus respectivas constantes de formación: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 8.91$), ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.61$), HZnL ($\log \beta_{\text{pqr}} = 22.41$).

I. Sóvágó y col.,^{40,77} reportaron la formación de los complejos $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 8.2(1)$), ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 18.05(2)$), HZnL ($\log \beta_{\text{pqr}} = 14.76(5)$), $[\text{HZnL}_2]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 24.43(5)$), $[\text{H}_2\text{ZnL}_2]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 29.93(5)$), $[\text{Zn}_2\text{L}_3]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 29.2(1)$), $[\text{Zn}_3\text{L}_4]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 42.11(2)$), $[\text{HZn}_3\text{L}_4]^{3+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 49.01(2)$) empleando medidas potenciométricas en KCl 0.2 M a 25 °C.

A.Cole,^{40,69} reportó la formación de los complejos ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.77(1)$), HZnL ($\log \beta_{\text{pqr}} = 14.67(2)$), $[\text{Zn}_2\text{L}_3]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 30.26(4)$), $[\text{HZn}_2\text{L}_3]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 36.14(4)$), $[\text{H}_2\text{Zn}_2\text{L}_3]^{3+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 41.73(3)$) obtenidos empleando medidas potenciométricas en NaCl 0.15 M a 37 °C.

P. Gockel y col.,^{40,78} empleando NaClO_4 0.1 M a 25 °C y a través de medidas de fuerzas electromotrices, reportaron la formación de los complejos $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 8.97(2)$) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.86(2)$).

En la **tabla 6**, se resumen los datos reportados en la bibliografía para el sistema H^+ -Zn(II)-cisteína.⁴⁰

Tabla 6. Resumen de los complejos reportados en la bibliografía del sistema H^+ -Zn(II)-cisteína, en diferentes escalas de actividades.⁴⁰

Especies	$\log \beta_{pqr}$	Condiciones	Ref.
$[ZnL]^+$	18.2	$I = 0.01 \text{ M } 20^\circ\text{C}$	71
$[ZnL]^+$	17.1	$ZnSO_4 \text{ } 0.005 \text{ M } 20^\circ\text{C}$	72
$[ZnL]^+$	9.86	$KNO_3 \text{ } 0.14 \text{ M } 25^\circ\text{C}$	73
ZnL_2	18.7		
$[ZnL]^+$	9.04	$KNO_3 \text{ } 0.10 \text{ M } 25^\circ\text{C}$	74
ZnL_2	17.54		
$[HZnL_2]^+$	24.466	$KCl \text{ } 0.1 \text{ M } 25^\circ\text{C}$	75
$[ZnL]^+$	8.91		
ZnL_2	17.61	RMN ^{35}Cl	76
$HZnL$	22.41		
$[ZnL]^+$	8.2(1)	$KCl \text{ } 0.2 \text{ M } 25^\circ\text{C}$	77
ZnL_2	18.05(2)		
$HZnL$	14.76(5)		
$[HZnL_2]^+$	24.43(5)		
$[H_2ZnL_2]^{2+}$	29.93(5)		
$[Zn_2L_3]^+$	29.2(1)		
$[Zn_3L_4]^{2+}$	42.11(2)		
$[HZn_3L_4]^{3+}$	49.01(2)		

Tabla 6. Continuación

Especies	log β_{pqr}	Condiciones	Ref.
HZnL	14.67(2)	NaCl 0.15 M 37 °C	69
[HZn ₂ L ₃] ²⁺	36.14(4)		
[H ₂ Zn ₂ L ₃] ³⁺	41.73(3)		
ZnL ₂	17.77(1)		
[Zn ₂ L ₃] ⁺	30.26(4)	NaClO ₄ 0.1 M 25 °C	78
[ZnL] ⁺	8.97(2)		
ZnL ₂	17.86(2)		

1.8.2 Zn(II) – HISTIDINA

Leberman, y col.^{40,78} reportaron la formación del complejo [ZnL]⁺ (L = histidina), empleando medidas de fuerzas electromotrices. En este trabajo no se menciona las condiciones del medio iónico empleadas. El valor de la constante de formación para este complejo fue **log β_{pqr}** = 6.63.

W. Stack y col.,^{40,79} realizando estudios microcalorimétricos de la formación de complejos de metales de transición con aminoácidos, reportaron la formación del complejo ZnL₂ y su respectiva constante de formación (**log β_{pqr}** = 11.8), empleando KNO₃ 0.1 M a 21.3 °C.⁴⁰

Raju y col.,^{40,80} empleando medidas termoquímicas y potenciométricas, estudiaron el efecto del campo ligando sobre algunos metales de transición (Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II)) y como las capas internas de éstos metales modifican las

propiedades termodinámicas de los complejos formados con ligandos como la serina, treonina e histidina, en KNO_3 0.2 M, variando la temperatura entre 15 y 40 °C en las medidas potenciométricas. Reportaron la formación de dos especies el complejo $[\text{ZnL}]^+$: ($\log \beta_{\text{pqr}} = 7.01$ (15 °C), 6.91 (25 °C), 6.78 (40 °C) y para el caso del complejo ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 5.64$ (15 °C), 5.53 (25 °C), 5.37 (40 °C)).⁴⁰

A.C. Andrews y col.,^{40,81} mediante estudios potenciométricos determinaron las constantes de formación de los complejos Zn-histidina, a varias temperaturas, 0, 15, 25 y 40 °C. Los complejos formados son: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 7.00$ (0 °C), 6.78 (15 °C), 6.40 (40 °C) y 6.52 (40 °C) y el complejo ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 5.96$ (0 °C), 5.55 (15 °C), 5.02 (40 °C)).⁴⁰

A.Chakravorty y col.,^{40,82} reportaron la formación del complejo $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.57$) empleando KNO_3 0.2 M y 25 °C.⁴⁰

D. R. Williams,^{40,83} encontró que el Zn y la histidina forman una única especie, el complejo $[\text{ZnL}]^+$ con una constante de formación de $\log \beta_{\text{pqr}} = 7.09$, empleando medidas potenciométricas en NaClO_4 3.0 M a 25 °C.⁴⁰

R.P. Agarwal y col.,^{40,84} empleando KNO_3 0.15 M a 37°C, reportan la formación de tres especies con sus correspondientes constantes de formación; $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.22(1)$), ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.49(2)$) y el complejo $[\text{HZnL}]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 2.08(1)$).⁴⁰

J.H Ritsma,^{40,85} reportó la formación del complejo $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.57$) a través de medidas potenciométricas en KNO_3 0.1 M en el estudio del sistema H^+ -Zn-histidina.⁴⁰

I. Sóvágó y col.,^{40,86} reportaron la formación de los complejos $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.31$), ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.84$), $[\text{HZnL}]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.37$) y $[\text{HZn}_2\text{L}]^{4+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 17.55$), empleando medidas potenciométricas en KCl 0.2 M a 25 °C.⁴⁰

A. Giuseppe y col.,^{40,87} empleando medidas potenciométricas y calorimétricas en KNO_3 0.1 M a 25 °C, estudiaron la formación de los complejos entre el Zn(II) y la histidina, reportando la formación de las especies: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.53(2)$), $[\text{HZnL}]^{2+}$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.37(2)$) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.92(2)$).⁴⁰

M.S. El-Ezaby y col.,^{40,88} empleando NaNO_3 0.15 M como medio iónico, a una temperatura de 37 °C reportan la formación de los complejos $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.411$) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 11.874$).⁴⁰

V.P. Vasil'ev.,^{40,89} empleando diferentes concentraciones de NaCl (0.2, 0.5 y 1.0 M) y temperaturas (15, 25 y 35 °C) reportó las constantes de formación de los complejos: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.97(3)$ a 15°C; 6.80(2) a 25°C y 6.70(3) a 35°C, para NaCl 0.2 M) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 12.45(4)$ a 15°C; 12.24(3) a 25°C y 12.14(3) a 35°C, para NaCl 0.2 M); de igual forma para NaCl 0.5 M $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.89(2)$ a 15°C; 6.72(2) a 25°C y 6.56(3) a 35°C) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 12.30(3)$ a 15°C; 12.15(4) a 25°C y 12.01(4) a 35°C) y finalmente con el uso de NaCl 1.0 M: $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.78(3)$ a 15°C; 6.61(3) a 25°C y 6.51(4) a 35°C) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 12.24(3)$ a 15°C; 12.05(3) a 25°C y 11.94(4) a 35°C).⁴⁰

P.R. Reddy y col.,^{40,90} reportan la formación de complejos binarios y ternarios del Zn(II) con varios aminoácidos, en KNO_3 0.1 M a 35 °C. En el caso particular de la histidina como ligando, sugieren la formación de una única especie $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.35$).⁴⁰

A. Rao,^{40,91} estudió la formación de complejos binarios entre Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Mn(II), Mg(II) y Ca(II) con varios aminoácidos en KNO_3 0.2 M a 37 °C. En el caso particular del sistema Zn(II)-histidina, reporta solo la formación del complejo $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.34$).⁴⁰

L.D. Couves y col.,^{40,92} empleando medidas de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , determinaron la formación del complejo $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.90$).⁴⁰

P. Gockel y col.,^{40,93} empleando KNO_3 0.1 M a 25 °C y a través de medidas de fuerzas electromotrices, reportaron la formación de los complejos $[\text{ZnL}]^+$ ($\log \beta_{\text{pqr}} = 6.90$ (2)) y ZnL_2 ($\log \beta_{\text{pqr}} = 12.03(2)$).⁴⁰

En la **tabla 7** se resumen los trabajos mencionados en relación a los sistemas H^+ -Zn(II)-histidina.

Tabla 7. Trabajos relacionados al estudio de la formación de complejos del sistema H^+ -Zn(II)-histidina.⁴⁰

Especie	$\log \beta_{\text{pqr}}$	Condiciones	Ref.
$[\text{ZnL}]^+$	6.63	---	78
ZnL_2	11.8	KNO_3 0.1 M 21.3 °C	79
$[\text{ZnL}]^+$ ZnL_2	7.01(15°C) 6.91(25°C) 6.78(40°C) 5.64(15°C) 5.53(25°C) 5.37(40°C)	KNO_3 0.2 M	80
$[\text{ZnL}]^+$ ZnL_2	7.00(0°C) 6.78(15°C) 6.52(40°C) 5.96(0°C) 5.55(15°C) 5.02(40°C)	---	81
$[\text{ZnL}]^+$	6.57	KNO_3 0.2 M 25°C	82
$[\text{ZnL}]^+$	7.09	NaClO_4 3.0M 25°C	83
$[\text{ZnL}]^+$ ZnL_2 $[\text{HZnL}]^{2+}$	6.22(1) 11.49(2) 2.08(1)	KNO_3 0.15 M 37°C	84
$[\text{ZnL}]^+$	6.57	KNO_3 0.1 M 25°C	85
$[\text{ZnL}]^+$ ZnL_2 $[\text{HZnL}]^{2+}$ $[\text{HZn}_2\text{L}]^{4+}$	6.31 11.84 11.37 17.55	KCl 0.2 M 25°C	86

Tabla 7. Continuación

Especie	log β_{pqr}	Condiciones	Ref.
[ZnL] ⁺ [HZnL] ²⁺ ZnL ₂	6.53(2) 11.37(2) 11.92(2)	KNO ₃ 0.1 M 25°C	87
[ZnL] ⁺ ZnL ₂	6.411 11.874	NaNO ₃ 0.15 M 37°C	88
[ZnL] ⁺ ZnL ₂	6.97(3)(15°C) 6.80(2)(25°C) 6.70(3)(35°C) 12.45(4)(15°C) 12.24(3)(25°C) 12.14(3)(35°C)	NaCl 0.2 M	89
[ZnL] ⁺ ZnL ₂	6.89(2)(15°C) 6.72(2)(25°C) 6.56(3)(35°C) 12.30(3)(15°C) 12.15(4)(25°C) 12.01(4)(35°C)	NaCl 0.5 M	89
[ZnL] ⁺ ZnL ₂	6.78(3)(15°C) 6.61(3)(25°C) 6.51(4)(35°C) 12.24(3)(15°C) 12.05(3)(25°C) 11.94(4)(35°C)	NaCl 1.0 M	89
[ZnL] ⁺	6.35	KNO ₃ 0.1 M 35°C	90
[ZnL] ⁺	6.34	KNO ₃ 0.2 M 37°C	91
[ZnL] ⁺	6.90	RMN ¹³ C	92
[ZnL] ⁺ ZnL ₂	6.90(2) 12.03(2)	KNO ₃ 0.1 M 25°C	93

1.8.2 SISTEMAS TERNARIOS H^+ -Zn(II) –His-Cys, H^+ -Zn(II) –Cys-His Y FORMACION DE LOS PEPTIDOS His-Cys

La cisteína y la histidina son los aminoácidos más prominentes para la coordinación del zinc en proteínas. El tiolato de la cisteína y las funciones de donantes por parte del anillo imidazol en la histidina, los hacen ligandos ideales para enlazarse al Zn^{2+} (ácido de Lewis moderadamente blando).

La histidina y / o cisteína siempre están involucradas cuando el zinc está ligado a una proteína por sus funciones biológicas, donde el zinc tiene como función de estabilizar el plegamiento de la proteína y son éstos aminoácidos los únicos aminoácidos vinculantes.^{94,95} Típicamente en la secuencia de estos aminoácidos en la proteína, son, por ejemplo, dos histidinas que se colocan de modo His-X-Cys, tal y como se observa en el complejo ZnL_2 mostrado en la **figura 7**.⁹⁶

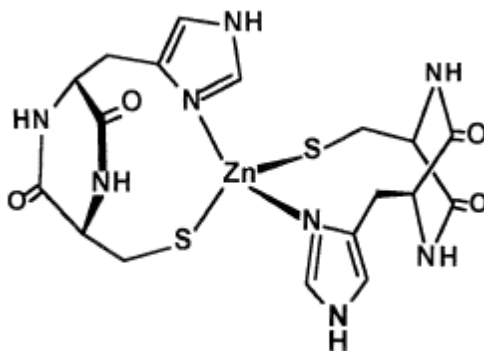


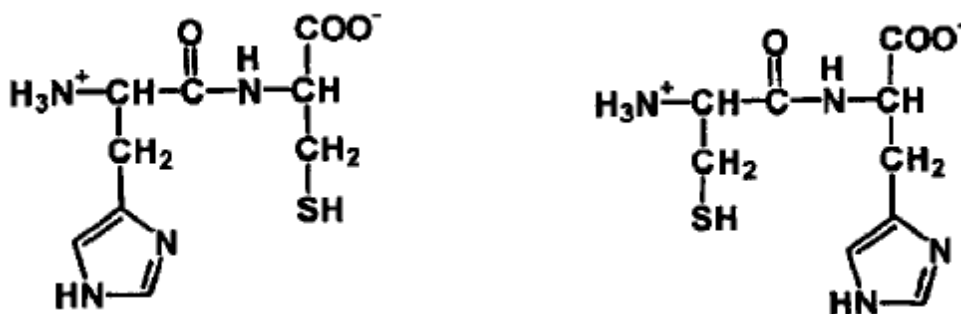
Figura 7. Coordinación de los ligandos histidina y cisteína al átomo de Zn(II) en el complejo ZnL_2 .⁹⁶

En la **tabla 8** se muestran las constantes reportadas por estos autores, de los complejos formados entre el Zn(II) y el péptido His-Cys. No se reportan las condiciones experimentales en los cuales fueron determinadas las constantes de formación.⁹⁶

Tabla 8. Complejos formados entre el Zn(II) y el péptido His-Cys.⁹⁶

Ligando	ZnL	ZnL ₂
	log β_{pqr}	log β_{pqr}
His-Cys	6.59(4)	12.17(8)

Cinco años antes Peter Gockel y col.,⁹⁷ reportaron la formación de los péptidos H-His-Cys-OH y H-Cys-His-OH, cuyas estructuras se muestran en la **figura 8**, con unos valores de pK_a de: HHIScysOH $pK_a = 2.33(10)$ y HCysHisOH $pK_a = 2.74(3)$.

**Figura 8.** Estructuras de los péptidos a) H-His-Cys-OH y b) H-Cys-His-OH.⁹⁴

Estos mismos autores reportaron la formación de dos complejos de los péptidos mostrados con el Zn(II). La **tabla 9**, muestra los valores de las constantes de formación en términos de $\log \beta_{pqr}$ de los complejos formados.

Tabla 9. Complejos formados entre el Zn(II) y los péptidos HHIScysOH y HCysHisOH.⁹⁴

Ligando	ZnL	[ZnLH] ²⁺
	log β_{pqr}	log β_{pqr}
H-His-Cys-OH	9.00(3)	15.35(3)
H-Cys-His-OH	9.41(6)	15.34(3)

En este trabajo no se especifican las condiciones como fueron obtenidas las constantes de los complejos formados mostrados en la tabla anterior.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Estudiar la posible interacción del sistema His-Cys y la especiación de los complejos formados en el sistema ternario Zn(II) – His – Cys, mediante medidas de $emf(H)$ en el medio iónico NaCl 3.0 M a 25°C

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar el efecto del pH sobre la posible interacción del sistema H^+ -His-Cys, empleando medidas de $emf(H)$ en NaCl 3.0 M a 25 °C.
2. Estudiar el efecto del pH sobre el sistema ternario Zn(II) – His – Cys, empleando medidas de $emf(H)$ en NaCl 3.0 M a 25 °C.

3. FUNDAMENTO TEORICO

3.1. COMPUESTOS DE COORDINACION Y CONSTANTES DE ESTABILIDAD

Los compuestos de coordinación están compuestos de un átomo o ion de metal y uno o más ligandos (átomos, iones o moléculas) que donan electrones al metal. Esta definición incluye compuestos con enlaces metal-carbono, o compuestos organometálicos.⁹⁸

El compuesto de coordinación proviene del enlace covalente coordinado, que históricamente se consideraba que se formaba mediante la donación de un par de electrones de un átomo a otro. En los compuestos de coordinación, los donantes son generalmente los ligandos, y los aceptores son los metales. Los compuestos de coordinación son ejemplos de aductos ácido-base frecuentemente llamados complejos o, si se cargan, iones complejos.⁹⁸

La naturaleza precisa del enlace entre el ion del metal de transición y el ligando varía enormemente y el término “átomo donante” es usualmente usado en situación donde su significado literal no debería ser asumido. A pesar de que inevitablemente, la línea de demarcación está más bien mal definida, es convencional distinguir dos extremos. En un lado, están esos casos en los cual el enlace podría ser considerado rentable o un enlace σ simple, o incluso una interacción electrostática pura, en la cual el metal tiene un estado de oxidación de +2 o superior. Mientras que, por otro lado, están los casos en los cuales existen múltiples enlaces, y el ligando actúa simultáneamente como σ donante y como aceptor π en el cual el metal tiene un estado de oxidación de +1 o menor, a pesar de que el significado de estos valores es regularmente incierto.⁹⁹

Los compuestos del primer tipo son comúnmente descritos como complejos “Werner”, ya que fue a través de la investigación de estos materiales que A. Werner en el período entre 1893-1913 sentó las bases de la química de coordinación. Los compuestos del segundo tipo son ejemplificados por los carbonilos y otros compuestos organometálicos.⁹⁹

Los químicos inorgánicos frecuentemente usan constantes de estabilidad, a veces llamadas constantes de formación, como indicadores de la fuerza de unión. Estas son constantes de equilibrio para reacciones que forman complejos de coordinación. En estas reacciones en solución acuosa, las grandes constantes de estabilidad indican que la unión de los iones metálicos con los ligandos entrantes es mucho más favorable que la unión con agua, aunque el agua está presente en un gran exceso. En otras palabras, los ligandos entrantes, ganan la competencia contra el H_2O para formar enlaces a los iones metálicos.⁹⁹

Las constantes de formación de complejos en solución del tipo $\text{H}_p\text{B}_q\text{C}_r$ a una temperatura dada generalmente se reportan como un cociente de actividades (constante de estabilidad termodinámica), que debería ser independiente del medio iónico, o del cociente de las concentraciones (constante estequiométrica de estabilidad) que son válidas solo para composiciones específicas.^{40,100}

Cuando se forman los complejos metálicos generalmente las reacciones ocurren en etapas sucesivas y cada una de ellas posee una constante de equilibrio denominada constante de estabilidad sucesiva K_i . Cuanto mayor sea el valor de esta constante, mayor será la concentración del complejo al alcanzar el estado de equilibrio y ésta es una medida de la magnitud de la asociación de los reactantes.^{40,100}

Con mayor frecuencia se emplea una segunda clase de constante de equilibrio llamada constante de estabilidad global, β , la cual se define como el producto de las

constantes de equilibrio sucesivas respectivas. Así, en un sistema que posee dos equilibrios sucesivos, $\beta_1 = K_1$ y $\beta_2 = K_1 \cdot K_2$; en general, se tendrá que $\beta_n = K_1 \cdot K_2 \cdot \dots \cdot K_n$.¹⁰⁰

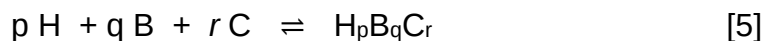
Desde el punto de vista termodinámico, la constante de equilibrio de una reacción es una medida de la cantidad de calor liberado y del cambio de entropía que ocurrió durante la misma. Mientras mayor es la cantidad de calor que se libera, tanto más estables son los productos de reacción. Mientras mayor es el desorden de los productos con respecto a los reactivos, tanto mayor será el aumento de entropía que acompaña a la reacción y tanto mayor será también la estabilidad de los productos. Los cambios de energía pueden relacionarse con la constante de estabilidad mediante la ecuación [4].¹⁰⁰

$$\Delta G = -RT \ln \beta_{pqr} \quad [4]$$

3.2. LEY DE ACCION DE MASAS

Los químicos noruegos Guldberg y Waage, establecieron que la velocidad de una reacción química es proporcional al producto de las actividades de las sustancias reaccionantes elevada a una potencia igual al coeficiente estequiométrico de los mismos en la ecuación química.^{40,100}

La interacción entre los reactivos H, B, C en una disolución acuosa, para formar complejos del tipo $H_p B_q C_r$ según la reacción [5], puede ser expresada mediante la ecuación [6].^{40,100}



$$c_{pqr} = \phi_{pqr} \beta_{pqr} h^p b^q c^r \quad [6]$$

Donde h , b , c representan las concentraciones en equilibrio de los reactivos H , B , C ; c_{pqr} representa la concentración para un complejo (p, q, r) ; ϕ_{pqr} el producto de los coeficientes de actividad para un complejo (p,q,r) y β_{pqr} la constante de equilibrio para un complejo (p,q,r) .^{40,101}

Desde hace varios años se ha impuesto el uso del método del medio iónico en el estudio de equilibrios de disolución, es decir, en lugar de usar agua como disolvente, utilizar una disolución concentrada de una sal inerte, como NaCl y mantener la concentración de las especies reaccionantes, y productos (p,q,r) mucho más baja que la de los iones del medio, es decir, menor que la concentración de los iones Na^+ y Cl^- ; en estos casos es posible emplear concentraciones en lugar de actividades en expresiones termodinámicas como la ley de acción de masas y la ecuación de Nernst.^{40,102}

Aunque parezca equivocado, esto es igual de válido que lo tradicional, ya que la única diferencia radica en que se está utilizando una escala de actividades diferente. Similarmente al caso del agua como disolvente, la escala de actividades del medio iónico se define considerando que los coeficientes de actividad se acercan a la unidad, conforme la composición de la disolución se acerca a la del medio iónico en cuestión. Además, se ha demostrado que los coeficientes de actividad permanecen constantes e iguales a la unidad, dentro de los errores experimentales, siempre que las concentraciones de los reactivos y productos se mantengan a un nivel inferior a un 20% de la concentración de los iones del medio.^{40,100,103}

Cuando se emplea el agua como disolvente, β_{pqr} realmente no se conoce, ya que β° varía considerablemente con la fuerza iónica y por lo tanto, su valor se calcula extrapolando la fuerza iónica igual a cero. Al utilizar un medio iónico inerte de concentración elevada, se mantienen las concentraciones de reactivos y complejos

mucho más bajas que las de los iones del medio, puesto que β_{pqr} se mantiene constante y por definición igual a uno, es decir se cumple la ecuación [7].^{40,100}

$$\log \beta_{pqr} = \log \beta^{\circ}_{pqr} \quad [7]$$

En contraste al caso de la escala de actividades del agua, β_{pqr} puede considerarse como la constante termodinámica β°_{pqr} en el medio iónico inerte elegido como disolvente, cumpliéndose [7]. De aquí la gran ventaja de esta escala de actividades del medio iónico sobre la escala tradicional del agua.^{40,100}

3.3. MEDIDAS DE FUERZAS ELECTROMOTRICES *emf*(H)

Se puede determinar la constante de equilibrio de una reacción experimentalmente, para ello el método más adecuado es la medida de fuerzas electromotrices, ya que determina por lo menos una de las concentraciones de las especies iónicas en el equilibrio con muy buena exactitud y sin suposiciones.^{40,100}

Los métodos potenciométricos están basado en la medida del potencial eléctrico (respecto a una referencia) de un electrodo sumergido en la disolución problema, a partir del cual es posible establecer la concentración del mismo directa o indirectamente. La concentración de los H^+ en equilibrio *h*, puede ser determinada empleando una celda como la mostrada en la ecuación [8] donde REF es el electrodo de referencia (KCl 3.0 M / KCl 3.0 M, AgCl / Ag); S es la disolución problema en equilibrio y EV es el electrodo de vidrio.^{40,102}



A 25°C el potencial de la pila [8], se puede determinar empleando la ecuación de Nernst [9], donde E_o es el potencial normal y J es una constante relacionada con el potencial de difusión de la unión líquida.^{40,102}

$$E = E_o + J h + 59,16 \log h \quad [9]$$

En disoluciones que contienen solo ácido o base fuerte, se cumple el balance de H^+ [10], y a $pH < 7$, $h = H$, por lo tanto, al sustituir este valor en la ecuación [9], se puede comprobar el funcionamiento de la pila [8], valorando una alícuota de la solución $\{H\}$ por adiciones sucesivas de la solución $\{OH\}$ para determinar los parámetros E_o y J de la ecuación [10].^{40,102}

$$h = H + K_w h^{-1} \quad [10]$$

4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

A continuación, se presenta el procedimiento experimental que se siguió con el fin de alcanzar los objetivos planteados en el presente proyecto.

4.1. REACTIVOS EMPLEADOS

- HCl 98.9 % Merck.
- NaOH p.a % Merck
- NaCl Merck.
- Ftalato ácido de potasio ($\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$) Riedel-de-Haën, Sigma-Aldrich.
- Ar libre de CO_2 .
- Agua tridestilada.
- Cisteína p.a Merck.
- Histidina p.a Merck.
- Cloruro de Zinc, p.a Merck.

4.2. PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES

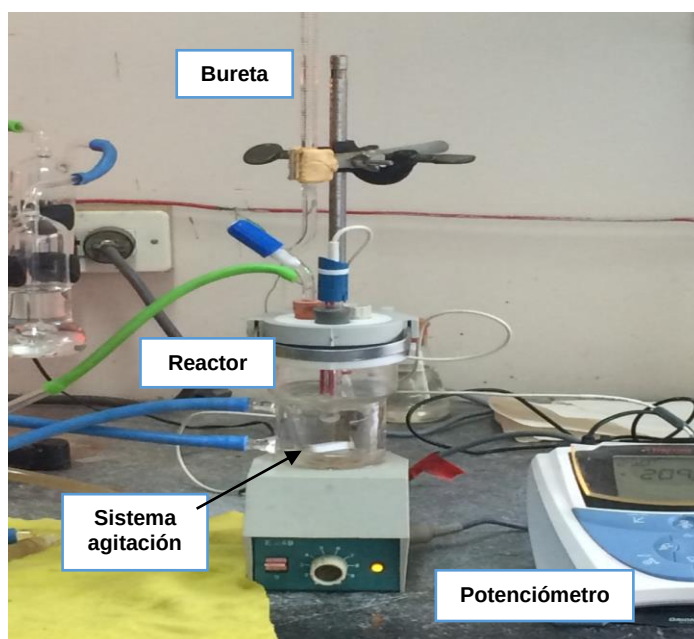
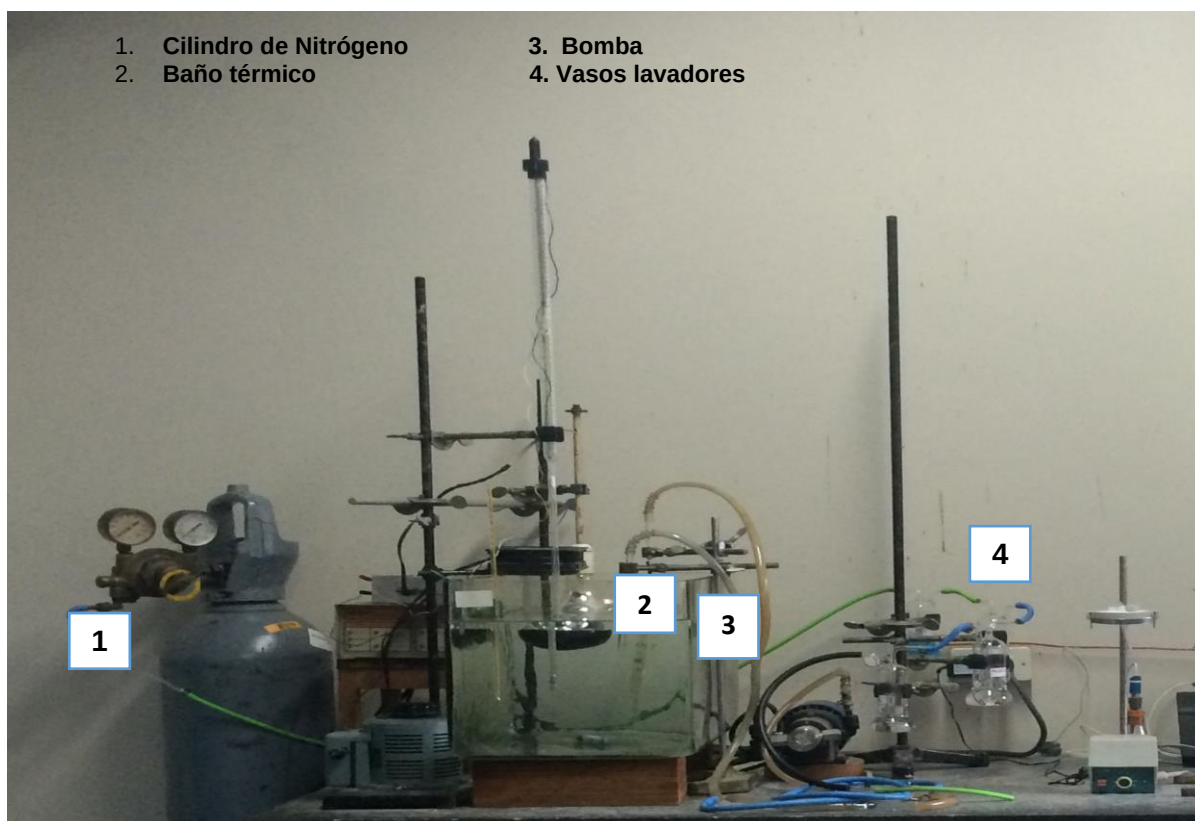
- $\{\text{H}\} = (\text{H}^+ 0.100 \text{ M}, \text{NaCl } 3.0 \text{ M})$ la disolución de HCl se preparó a partir de una alícuota del reactivo comercial, disolviendo en el medio NaCl seco y aforando a 1.0L con agua tridestilada. La solución se valoró frente a la disolución previamente valorada de $\{\text{OH}\}$.
- $\{\text{OH}\} = (\text{OH}^- 0.100 \text{ M}, \text{NaCl } 3.0 \text{ M})$ la disolución se preparó por pesada y disolución de NaOH, disolviendo también NaCl seco y aforando a 1.0 L con agua tridestilada. La disolución se normalizó con $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$ recristalizado y seco.

- $\{m_i\}$ = la disolución de medio iónico 3.0 M se preparó por pesada y disolución de NaCl seco en agua tridestilada y aforo a 1.0 L.
- Zn(II) (ZnCl_2 B M): se preparó por pesada del producto seco y su posterior disolución en agua tridestilada. Posteriormente se normalizó frente a una solución de EDTA 0.05 M.
- Los aminoácidos: fueron empleados por pesada directa del producto comercial seco.

4.3. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS DE MEDIDA

- Material volumétrico previamente calibrado (pipetas, buretas).
- Electrodo de vidrio con referencia interna Radiometer pH2401-8.
- Potenciómetro Orión 420 A+.
- Baño - Termostato de agua fabricado en el Centro de Equilibrios en solución (CES).
- Reactor de vidrio Metrohm EA 876-5.
- Balanza Analítica.
- Sistema de agitación.
- Vasos lavadores de Ar.
- Cilindro de Ar.

El esquema del montaje del equipo a emplear en este trabajo se presenta en la **figura 9**.



4.4. PROCEDIMIENTO
Figura 9. Montaje del equipo de medida. ⁴⁰ cmf (H)

Las medidas de $emf(H)$, se llevaron a cabo valorando una disolución **S** contenida en el reactor, con alícuotas sucesivas de una disolución **T** añadidas desde una bureta, obteniendo así los potenciales a los diferentes volúmenes de T. Se utilizó un reactor de vidrio Pyrex de paredes dobles, termostatzado a 25.0 °C. El reactor estuvo provisto de una tapa con varias bocas disponibles, en las cuáles se colocaron el electrodo de vidrio, la bureta, la entrada y la salida de gases.

La disolución del reactor se mantuvo con agitación magnética bajo atmósfera de Ar, libre de CO₂ y O₂, burbujeando el gas a través de una serie de vasos lavadores que contenían disoluciones de V(II) en medio ácido y en presencia de Zn(Hg), HCl 0.1 M, NaOH 0.1M y NaCl 3.0 M respectivamente, con el fin de eliminar O₂, impurezas básicas, impurezas ácidas y mantener la presión de vapor del medio iónico. El equipo, también se mantuvo en un ambiente termostatzado a 25 °C.

4.4.1. Procedimiento de medida de $emf(H)$ para el sistema H⁺-histidina-cisteína

La determinación de la constante de acidez de los aminoácidos, se realizó en dos etapas, en la primera se determinaron los parámetros E_o y J de la ecuación [9] correspondiente a la pila representada en la ecuación [8], por medio de una titulación con la disolución {OH} de la disolución {H} que estaba contenida en el reactor. En la segunda etapa, culminada la primera etapa y sin remover los electrodos, se pesaron cantidades precisas de cada uno de los aminoácidos, una vez disueltos se tituló con la disolución {OH}, determinando así los valores de las constantes de acidez de esta mezcla ligandos.

4.4.2. Procedimiento de medida de $emf(H)$ para el sistema ternario Zn(II)-His-Cys

En el estudio del sistema Zn(II)-His-Cys, después de culminar la etapa uno y sin remover los electrodos (segunda etapa), se agregó una alícuota de la solución ácida de ZnCl₂. Seguidamente se añadió una cantidad pesada de cada aminoácido, empleando diferentes relaciones metal:ligando:ligando **R**. Una vez disueltos los aminoácidos y alcanzado el equilibrio se añadieron cantidades sucesivas de la disolución {OH} según fue conveniente, todo esto con la finalidad de determinar la estequiometría de los sistemas Zn(II)-histidina-cisteína (p,q,r,s) y las constantes de estabilidad β_{pqrs} de las especies formadas en este sistema de tres componentes.

4.5. TRATAMIENTOS DE LOS DATOS EXPERIMENTALES

Una de las herramientas fundamentales en la determinación de constantes de formación es el uso de las llamadas funciones de formación, que permiten dar una mejor interpretación a los resultados experimentales. La función θ_c por ejemplo, representa el número medio de moles de protones asociados por mol de ligando y metal respectivamente, mostrada en la ecuación [11], permite manejar e interpretar la data de medidas de fuerzas electromotrices (*emf*) de una forma más sencilla.¹⁰²

$$\theta_c = \frac{H-h+a}{C} \quad [11]$$

Donde h y a representan las concentraciones en el equilibrio de H⁺ y OH⁻ y las letras mayúsculas H, C y B las concentraciones totales analíticas de protones, ligando y metal.

El cálculo de las concentraciones de especies en el equilibrio es la tarea principal "*del análisis de equilibrio*" de reacciones químicas cuyo equilibrio es desconocido; para ello se trata entonces de diseñar experimentos que generen un conjunto de datos, los cuales pueden ser tratados de tal modo, que a través del seguimiento de la concentración en el equilibrio de uno de los componentes de la reacción, se pueda llegar a deducir las especies principales que conforman el equilibrio, y sus correspondientes constantes de formación. Pero no siempre la obtención de un modelo adecuado de especies que ajuste a los datos experimentales resulta fácil de deducir.^{98,100}

Diferentes programas computacionales, como el LETAGROP¹⁰³, ha sido empleados para la determinación de constantes de equilibrio.

Para determinar los valores de los parámetros E_0 y J de la primera etapa, se realiza una titulación ácido – base, los datos obtenidos de esta etapa son analizados empleando el programa LETAGROP,¹⁰³ minimizando la función [12], empleando el método de mínimos cuadrados.

$$U_1 = \sum (h-H)^2 \quad [12]$$

Los mínimos cuadrados, es una técnica de análisis numérico encuadrada dentro de la optimización matemática, en la que, dados un conjunto de pares (o ternas, etc.), se intenta encontrar la función que mejor se aproxime a los datos (un "mejor ajuste"), de acuerdo con el criterio de mínimo error cuadrático.¹⁰⁰ El *método de los mínimos cuadrados ordinarios* consiste entonces en hacer mínima la suma de los cuadrados residuales, es decir lo que tenemos que hacer es hallar los estimadores que hagan que esta suma sea lo más pequeña posible.¹⁰⁰

Ahora bien, si tenemos n conjunto de datos [13], por ejemplo, para un complejo $H_pB_qC_r$.

$$\theta_C(pH, H, B, C)_{ns} \quad [13]$$

Se puede suponer entonces un modelo [14] de especies más probable:

$$(p, q, r, \beta_{pqr})_{ns} \quad [14]$$

Cuyos correspondientes valores calculados del modelo [14] vendrá definido por el siguiente conjunto de datos, que por simplicidad lo llamaremos *modelo*, según [15],¹⁰⁰

$$\theta_C^*(pH, , B, C, (p,q,r, \beta_{pqr}))_{nk} \quad [15]$$

Donde nk representa las nk constantes β_{pqr} . Los errores sistemáticos en E_o , J y en las concentraciones H, B y C los denominaremos nks según la expresión [16]

$$U = U ((\beta_{pqr})_{nk}, (ks)_{nks}) \quad [16]$$

Se puede buscar entonces aquel *modelo*, que incluya todas las especies razonablemente posibles, variando sistemáticamente la combinación de constantes de equilibrio y errores, hasta alcanzar un valor mínimo de las sumas de mínimos cuadrados U o bien, de las respectivas dispersiones [17], donde ns, es el n° de experimentos y (n = ns.np) el n° de datos en cada uno de ellos, siendo np el número de puntos en cada caso.¹⁰⁰

$$\sigma(\theta) = \sqrt{\frac{U}{((ns-np)-nk)}} \quad [17]$$

La función que se minimiza en este caso viene dada por la ecuación [18].

$$U_2 = \sum (\theta_c - \theta_c^*)^2 \quad [18]$$

5. RESULTADOS Y DISCUCION

5.1. SISTEMA H⁺-HISTIDINA-CISTEINA

Para el estudio de este sistema fueron empleados los datos obtenidos por Nunes,¹⁰⁷ y Jaramillo,¹⁰⁸ los cuales fueron recalculados en el nivel C, la **tabla 10** muestra los valores obtenidos en términos de $\log \beta_{\text{por}}$ para los sistemas individuales H⁺-His y H⁺-Cys y sus constantes al estudiar el sistema H⁺-His-Cys. Los datos fueron tratados con el programa de mínimos cuadrados LETAGROP¹⁰³ minimizando la función $\theta_c(\text{pH})$.

Tabla 10. Valores de las constantes de acidez de los sistemas H⁺-His y H⁺-Cys, en términos de $\log \beta_{\text{por}}$ en el nivel C, obtenidas a partir del recalcu de los datos reportados por Nunes¹⁰⁷ y Jaramillo,¹⁰⁸ y las obtenidas en el análisis de los datos del sistema H⁺-His- Cys.

Histidina (His)		Cisteína (Cys)	
Recalculo de los datos ref. 107 y 108 (nivel C)			
Reacciones	log β _{p0r} (3σ)	Modelo	log β _{p0r} (3σ)
C ⁻ + H ⁺ ⇌ HC	9,32(2)	L ²⁻ + H ⁺ ⇌ HL ⁻	8,82(3)
C ⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ C ⁺	16,01(2)	L ²⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ L	10,67(5)
C ⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ C ²⁺	18,25(3)	L ²⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ L ⁺	máx = 10.9
σ (θ _c)		0,04	
Valores obtenidos a partir del análisis del sistema H ⁺ -His-Cys (este trabajo)			
Histidina (His)		Cisteína (Cys)	
Reacciones	log β _{p0r} (3σ)	Modelo	log β _{p0r} (3σ)
C ⁻ + H ⁺ ⇌ HC	9,88(2)	L ²⁻ + H ⁺ ⇌ HL ⁻	7.99(2)
C ⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ C ⁺	19,45(1)	L ²⁻ + 2H ⁺ ⇌ H ₂ L	9.9(1)
C ⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ C ²⁺	25,76(2)	L ²⁻ + 3H ⁺ ⇌ H ₃ L ⁺	No fue considerada
σ (θ _c)		0,16	

Estos resultados obtenidos de la tabla anterior muestran que la disociación de los grupos ácidos o básicos de las cadenas laterales de los aminoácidos pueden verse alterados por la influencia de otros grupos ionizables próximos, tal y como se observa en los resultados obtenidos de las constantes dadas en la tabla anterior, por ello las constantes varían considerablemente.

En la **figura 10** se muestran los valores de θ_c en función del pH para el sistema H^+ -His-Cys. Los puntos representan los datos experimentales y la curva de trazo continuo fue construida con los datos dados en la **tabla 10**.

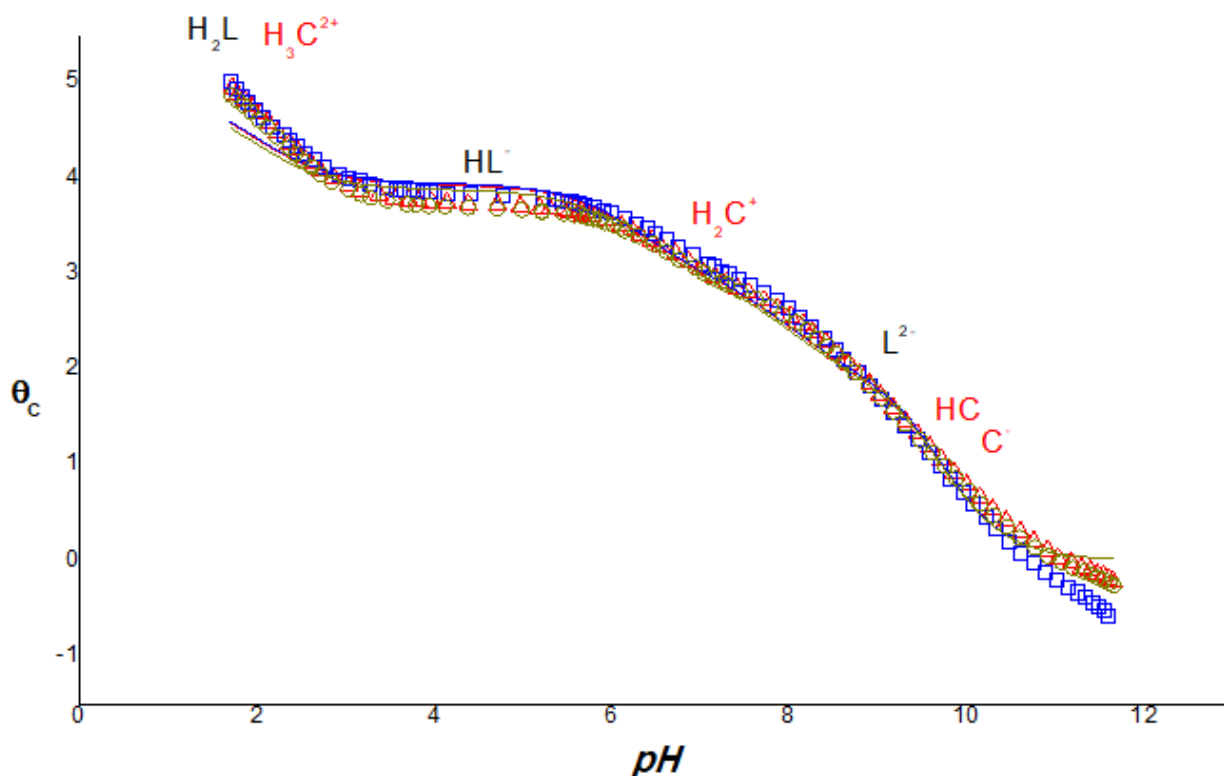


Figura 10. Curva $\theta_c(pH)$, para el sistema H^+ -His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, obtenida mediante medidas de $emf(H)$.

De la figura anterior podemos observar que a valores de pH aproximados a 2 coexisten las especies H_3C^{2+} y H_2L , luego esta última especie en el intervalo $2 \leq pH \leq 3$

y $\theta_c = 5$ se desprotona, generando al compuesto HL^- el cual es capaz de perder su último protón a un valor de pH de aproximadamente 9 para formar al ion L^{2-} . Finalmente la especie completamente protonada correspondiente a la histidina a valores de $\theta_c \sim 3,5$ se desprotona generando el ion H_2C^+ , el cual es capaz de perder sucesivamente dos protones hasta formar la especie neutra HC y luego el ion C^- en un intervalo de $9 \leq pH \leq 11$.

A partir de las constantes de protonación dadas en la **tabla 10**, fue construido el correspondiente diagrama de distribución de especies del sistema H^+ -His-Cys, **figura 11**.

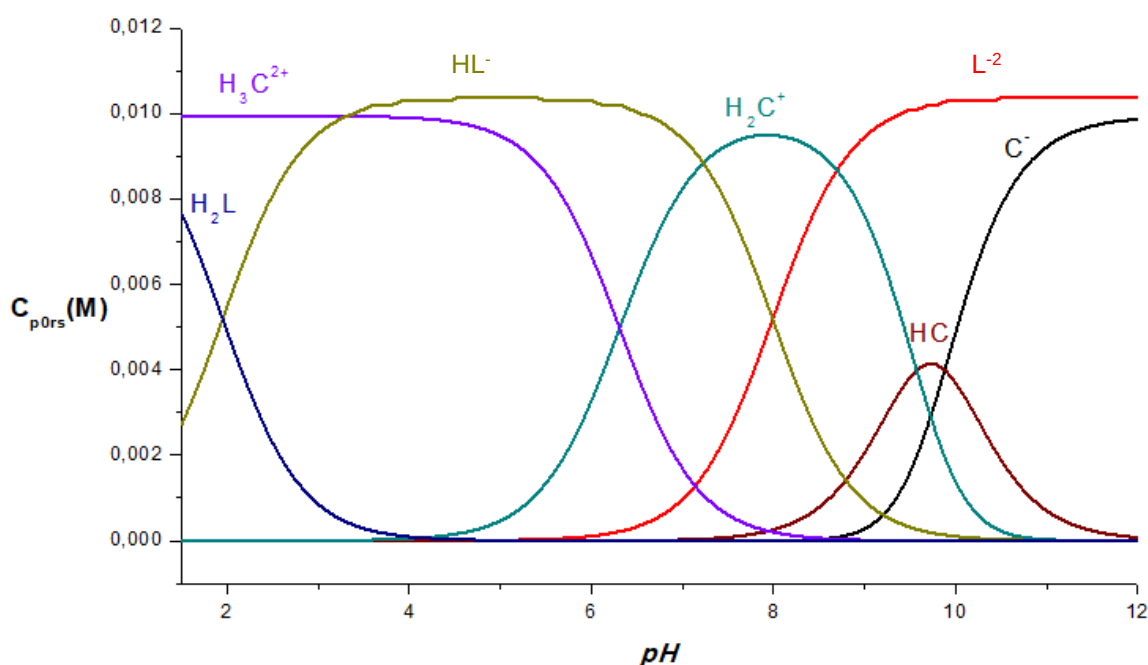


Figura 11. Diagrama de distribución de las especies del sistema H^+ -His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, emf (H).

Como se observa en la **figura 11**, en el intervalo de valores de $1.5 \leq pH \leq 3$ coexiste el ion H_2L y la especie más abundante para el rango, H_3C^{2+} ; mientras que en el intervalo $2 \leq pH \leq 7$ la especie más abundante es HL^- la cual coexiste en el mismo intervalo con la

especie H_3C^{2+} . El ion H_2C^+ predomina en el rango de valores $7 \leq pH \leq 8$ y a valores de $pH \geq 9$, coexisten las especies HC , C^- y L^{2-} , siendo esta última la especie más abundante, con una concentración incluso mayor que la especie HL .

5.2. SISTEMA TERNARIO Zn-HISTIDINA-CISTEÍNA

Para el análisis de los datos del sistema ternario fue necesario conocer la especiación, constantes de acidez y de formación tanto de los ligandos como la de los sistemas binarios. Los datos de los sistemas binarios fueron tomados de los trabajos de Sanabria¹⁰⁹ y López,¹¹⁰ los cuales se están desarrollando en forma simultánea a esta investigación.

La **tabla 11**, muestra la especiación y constantes de formación de los sistemas H^+ - Zn(II) -His y H^+ - Zn(II) -Cys.

Tabla 11. Constantes de estabilidad de los complejos obtenidos para los sistemas H^+ - Zn(II) -His y H^+ - Zn(II) -Cys en un medio iónico de NaCl 3.0M a 25°C .

H^+ - Zn(II) -His complejos	$\log \beta_{pqrs} (3\sigma)$	H^+ - Zn(II) -Cys Complejos	$\log \beta_{pqrs} (3\sigma)$
$[\text{ZnL}]^+$	10.8(1)	-	
$[\text{HZnL}]^{2+}$	17.22(8)	$[\text{HZnL}]^+$	14.84(9)
$[\text{H}_2\text{ZnL}]^{3+}$	23.12(5)	$[\text{ZnL}_2]^{2-}$	12.85(2)
ZnL_2	20.83(8)	$[\text{HZn}_2\text{L}_3]^-$	30.8(4)
-	-	$\text{H}_2\text{Zn}_2\text{L}_3$	37.8(2)
		$[\text{ZnL}_3]^{4-}$	máx = 24
$\sigma (\theta_c)$	0.04	$\sigma (\theta_c)$	0.03
Ref.	109	Ref.	110

Los datos del sistema ternario H^+ - Zn(II) -His-Cys, fueron analizados empleando el programa de mínimos cuadrados LETAGROP¹⁰³ minimizando la función $\theta_c(pH)$, **figura 12**. Los puntos representan los datos experimentales y la curva de trazo continuo fue calculada con el modelo de especies y sus correspondientes constantes de formación. El

modelo de especies que mejor ajusto se muestra en la **tabla 12**. Fueron empleadas tres relaciones metal:ligando:ligando **R**.

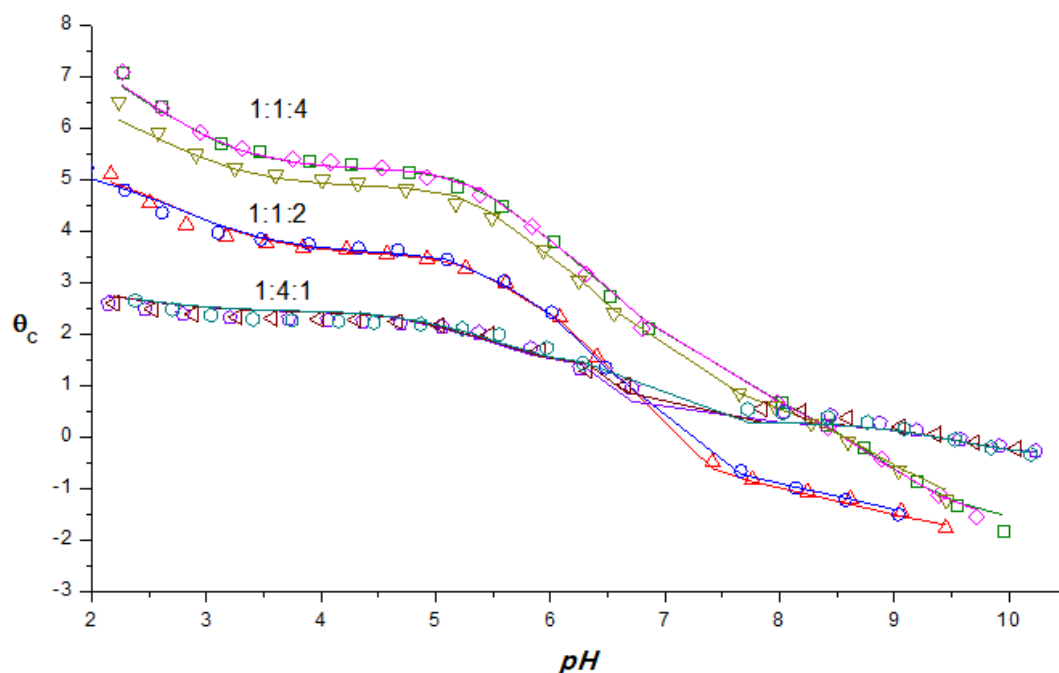


Figura 12. Curva θ_c (pH), para el sistema H^+ -Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, obtenida mediante medidas de $emf(H)$.

Tabla 12. Constantes de estabilidad de los complejos ternarios obtenidos para los sistemas H^+ -Zn(II)-His-Cys en un medio iónico de NaCl 3.0M a 25°C.

H^+ -Zn(II)-His-Cys	$\log \beta_{pqrs} (3\sigma)$
$[H_6ZnC_2L]^{4+}$	66.9(2)
$[H_4ZnC_2L]^{2+}$	55.(2)
$[H_4ZnCL]^{3+}$	44.7(2)
$[H_3ZnCL]^{2+}$	41.7 (max = 41.9)
$[(OH)_2ZnCL]^{3-}$	10.8(2)
$\sigma (\theta_c)$	0.11

Se observa la formación de una hidroxoespecie y el resto de los complejos son especies con una gran cantidad de protones.

Al analizar la **figura 12**, se puede observar que para las relaciones $R = 1:1:2$ y $1:1:4$ las curvas presentan un comportamiento similar, con la diferencia que al aumentar la cantidad de la cisteína aumenta el valor de θ_c a lo largo de la escala de pH . El comportamiento de estas curvas difiere significativamente para los datos de la curva $R = 1:4:1$, donde está presente un exceso de histidina. Se puede además apreciar como al aumentar la cantidad de histidina en la relación $R = 1:4:1$ a un valor de pH de ~ 6.5 esta curva corta a la curva de la relación $R = 1:1:2$ y a un valor de pH de ~ 8.5 esta curva corta a la curva de la relación $R = 1:1:4$.

A partir de las constantes de formación dadas en la **tabla 12**, fueron contruidos los siguientes diagramas de distribución de especies del sistema Zn(II)-His-Cys, **figuras 13, 14 y 15**

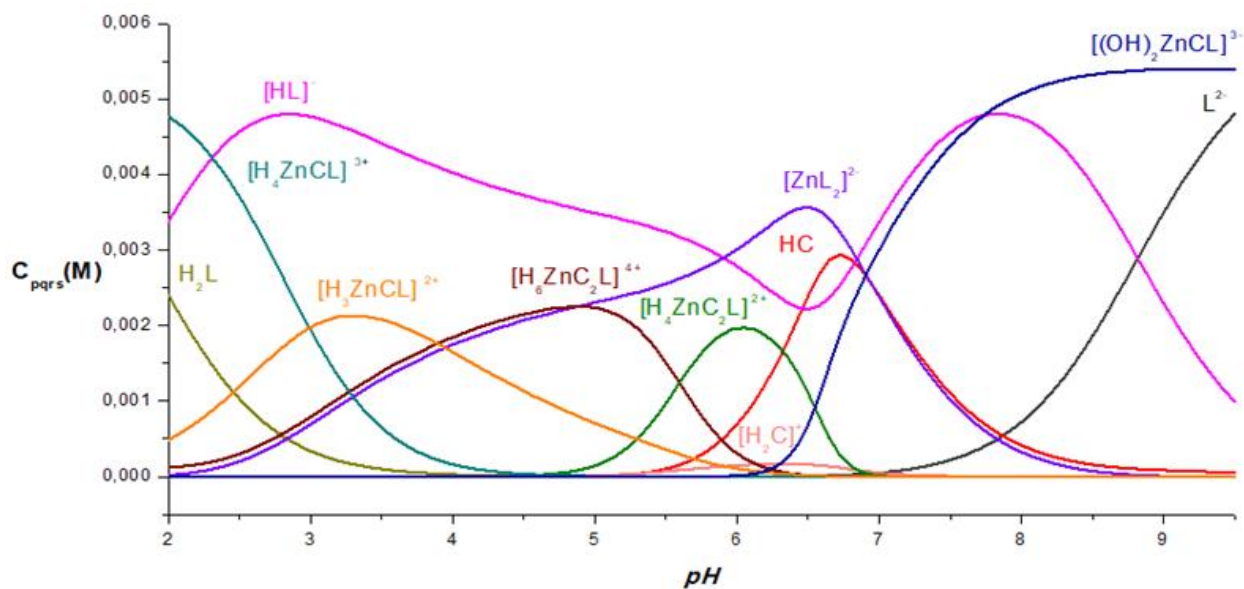


Figura 13. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0 M, a 25 °C, $emf(H)$ $R = 1:1:2$.

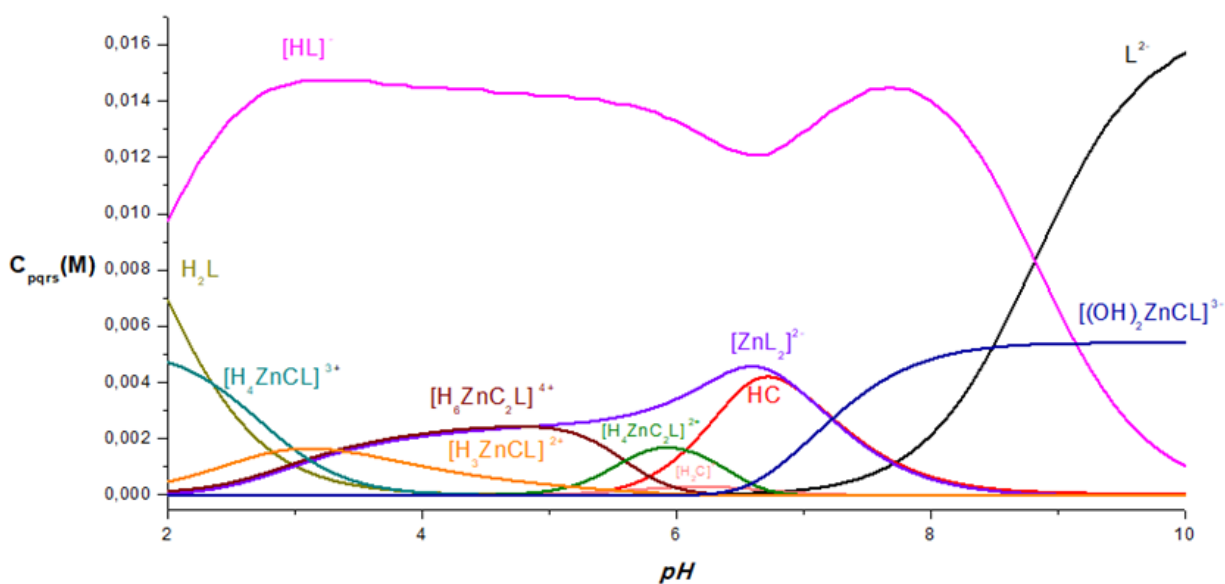


Figura 14. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0M, a 25 °C, $emf(H)$ $R = 1:1:4$.

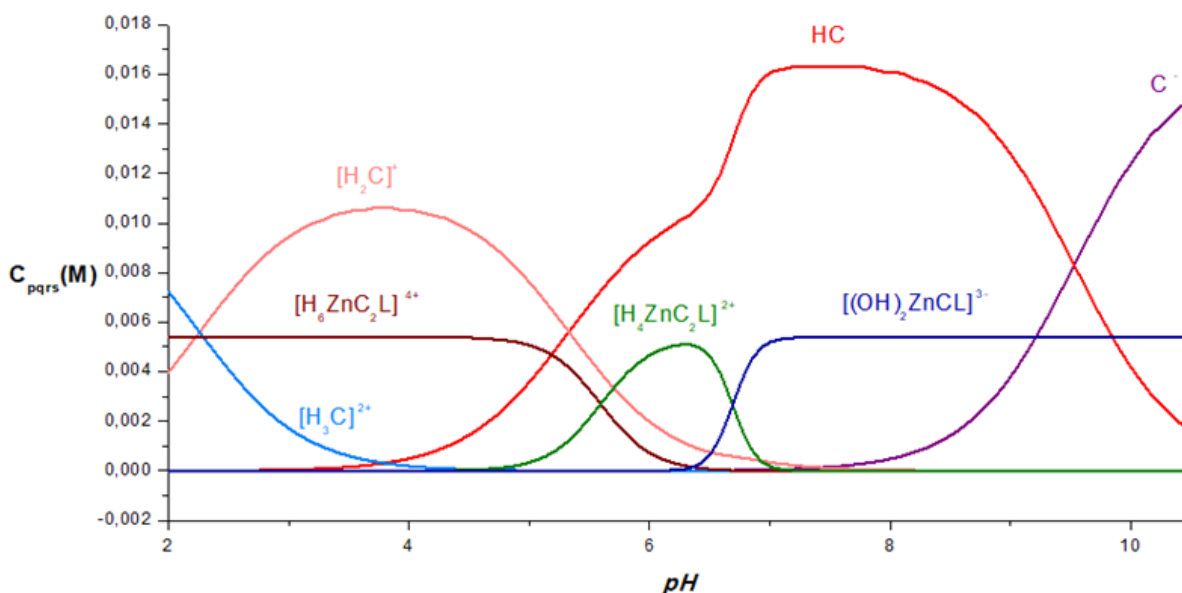


Figura 15. Diagrama de distribución de las especies del sistema Zn(II)-His-Cys en NaCl 3.0M, a 25° C, $emf(H)$ $R = 1:4:1$.

En las figuras anteriores se puede observar que para las relaciones $R = 1:1:2$ y $R = 1:1:4$ a valores de $pH \leq 3$ predomina la especie $[H_4ZnCL]^{3+}$, al pasar a la relación $R = 1:4:1$, esta especie aparece en el diagrama, lo que hace presumir que en esas condiciones en presencia de altas concentraciones de histidina, ese complejo se forma en cantidades despreciables. Para el caso del complejo $[H_3ZnCL]^{2+}$ que se forma en el intervalo $2 \leq pH \leq 5$ se comporta exactamente igual al $[H_4ZnCL]^{3+}$. En el intervalo $2 \leq pH \leq 6$ también aparece el complejo $[H_6ZnC_2L]^{4+}$, que a diferencia de los anteriores para las relaciones $R = 1:1:2$ y $R = 1:1:4$ no se modifica su proporción pero al pasar a la relación $R = 1:4:1$ aumento considerablemente su concentración.

Para el caso del complejo $[H_4ZnC_2L]^{2+}$ que se forma entre pH 5 y 7, si se aumenta la concentración de Cys, se observa que la concentración del mismo disminuye, mientras que su proporción se ve favorecida para $R = 1:4:1$. Finalmente para el caso de la hidroxoespecie, $[(OH)_2ZnCL]^{3-}$ es muy abundante a $pH \geq 7$ y $R = 1:1:2$, al aumentar la

relación a $R = 1:1:4$ disminuye ligeramente y se mantiene prácticamente invariable su concentración para $R = 1:4:1$. En la **figura 15** se observa un exceso importante de los ligandos Hys y Cys libre, que varía según sea la relación.

Al tratar de establecer una comparación entre los resultados obtenidos en este trabajo y los citados en la **sección 1.8.2** (citada más arriba), debido a que lo reportado por Christianson D.W.,⁹⁶ se trata de la formación de complejos entre el Zn(II) y el péptido Hys-Cys, por tanto son sistemas distintos y no comparables al estudiado en este trabajo.

6. CONCLUSIONES

1. Se determinaron las constantes de acidez del sistema H^+ -His-Cys, en NaCl 3.0 M a 25°C por medio de medidas de fuerzas electromotrices *emf* (H), obteniendo para la histidina: $\log \beta_{101} = 9.88(2)$, $\log \beta_{201} = 19.45(1)$ y $\log \beta_{301} = 25.76(2)$; y para la cisteína: $\log \beta_{101} = 7.99(2)$, $\log \beta_{201} = 9.9(1)$.
2. Se encontró la formación de los complejos HC, H_2C^+ , H_3C^{2+} , HL y H_2L^+ para el sistema H^+ -His-Cys, en NaCl 3.0 M a 25°C por medio de medidas de fuerzas electromotrices *emf* (H).
3. Se determinaron las constantes de formación de los compuestos ternarios formados en el sistema H^+ -Zn(II)-His-Cys, en NaCl 3.0 M a 25°C por medio de medidas de fuerzas electromotrices *emf* (H), siendo estas: $\log \beta_{6121} = 66.9(2)$, $\log \beta_{4121} = 55.7(2)$, $\log \beta_{4111} = 44.7(2)$, $\log \beta_{3111} = 41.7(1)$ (máx = 41.9) y $\log \beta_{2111} = 10.8(2)$, con un $\sigma(\theta_c) = 0.11$.
4. No se obtuvo la formación de ninguna especie entre los ligandos His y Cys en el sistema H^+ -His-Cys.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Habashi, F. (2000). *Discovering the 8th Metal – A History of Zinc*. International Zinc Association (IZA). Bruselas, Bélgica.
2. Zinc » the essentials [WebElements Periodic Table]. Recuperado de: <https://www.webelements.com/zinc/> [Consultado el 15 de abril de 2018].
3. Cotton, A., Wilkinson, G. (1972). *Advanced inorganic chemistry*. 3rd Edition. P. 503-528. John Wiley & Sons. USA
4. Zinc (Zn) Propiedades químicas y efectos sobre la salud y el medio ambiente. Recuperado de: <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/zn.htm> [Consultado el 22 de abril de 2018].
5. Zinc | chemical element. Recuperado de: <https://www.britannica.com/science/zinc> [Consultado el 22 de abril de 2018].
6. Zinc - Element information, properties and uses | Periodic Table. Recuperado de: <https://web.archive.org/web/20170711095949/http://www.rsc.org/periodic-table/element/30/zinc> [Consultado el 22 de abril de 2018].
7. Zinc. Recuperado de: <http://www.iloencyclopaedia.org/part-ix-21851/metals-chemical-properties-and-toxicity/100-63-metals-chemical-properties-and-toxicity/zinc> [Consultado el 22 de abril de 2018].
8. Marrs, T., Colgrave, H., Edginton, J., et al. (1988). The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke. *Arch Toxicol.* 62: 123-132.
9. Auer, G., Woditsch, P., Werterhaus, A., Kischkewitz, J., Griebler, W., Liedekerke, M. (2002). *Pigments, Inorganic, 2. White Pigments*. ULLMANN'S Encyclopedia of Industrial Chemistry, 1. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
10. Everything You Need To Know About Zinc Chromate. Recuperado de: <http://www.colorservers.net/history/history-zinc-chromate.htm> [Consultado el 22 de abril de 2018].
11. *Moss on Roofs* (s.f). Community Horticulture Fact Sheet #97. Washington State University. Washington, USA.

12. Zinc phosphide. Recuperado de:
<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1730.htm> [Consultado el 22 de abril de 2018].
13. Forrest, N. (2012). History of Zinc in Agriculture. *Advances in Nutrition*, 3(6), 783–789.
14. Raulin, J. (1869).. *Ann Sci Nat Bot Biol Veg Ser 5*. B:93.
15. Bertrand, G., Javillier, M. (1911). *Compt Rend Acad Sci*. 152:900–2.
16. Mazé, P. (1914). *Ann Inst Pasteur*. 28:21–68.
17. Sommer, A., Lipman, C. (1926). *Plant Physiol*. 1:231–49.
18. Mendel, L., Bradley, H. (1905). *Am J Physiol*. 14:313–27
19. Birckner, V. (1919). The zinc content of some food products. *J Biol Chem*. 38:191–203.
20. Bertrand, G., Benzon, R. (1922). *Acad Sci*. 175:289–92
21. McHargue, J. (1926). Further evidence that small quantities of copper, manganese, and zinc are factors in the metabolism of animals. *Am J Physiol*. 77:245–55.
22. Hubbell, R., Mendel, L. (1927). Zinc and normal nutrition. *J Biol Chem*. 75:567–86.
23. Todd, W., Elvehjem, C., Hart, E. (1934). Zinc in the nutrition of the rat. *Am J Physiol*. 107:146–56.
24. Bertrand, G., Bhattacharjee, R. (1935). Recherches sur l'action combinée du zinc et des vitamines dès l'alimentation des animaux. *Bull Soc Sci Hyg Aliment Aliment Ration Homme*. 23:369–76
25. Prasad, A., Halsted, J., Nadimi, M. (1961). *Am J Med*. 31:532–46
26. Prasad, A., Miale, A., Farid, Z., Sandstead, H., Schulert, A., Darby, W. (1963). *Arch Intern Med*. 111:407–28.

27. Sandstead, H., Prasad, A., Schuler, A., Farid, Z., Miale, A., Bassilly, S, et al. (1967). *Am J Clin Nutr.* 20:422–42.
28. Wolfgang, M., Harold, H. (2014). *Perspectives in Medicine.* 2: 3-18
29. Williams, R. (1989). *An Introduction to the Biochemistry of Zinc.* In: Mills C.F. (eds) Zinc in Human Biology. ILSI Human Nutrition Reviews. Springer, London.
30. Fierke, C. (2000) Function and mechanism of zinc. *J. Nutr.* 130,1437S–1446S.
31. Wright, P., Lee, B., Laity, J. (2001). Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Current Opinion in Structural Biology*, 11:39–46
32. Krishna, S., Majumdar, I., Grishin, N. (2003). «SURVEY AND SUMMARY: Structural classification of zinc fingers». *Nucleic Acids Res.* 31: 532-550
33. Molecular Basis for Embryonic Development. Recuperado de: <https://basicmedicalkey.com/molecular-basis-for-embryonic-development/> [Consultado el 22 de abril de 2018].
34. Prasad, A. (1996). Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr.* 15(2):113-20.
35. Prasad, A. (1985). Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 14(3):567-89.
36. Prasad, A. (1985). Clinical and biochemical manifestations of zinc deficiency in human subjects. *J Am Coll Nutr.* 4(1):65-72.
37. Barbarán, E., Vela, D. (2016). El zinc: un elemento esencial para la vida. *Agenda Viva.* 1:14-19.
38. Bahr, P., Acosta, R. (2004). El zinc: la chispa de la vida. *Rev Cubana Pediatr,* 76:4.
39. Rayner, G. (2000) *Química Inorgánica Descriptiva*, 2º Edición. Editorial Pearson Prentice Hall. México.
40. Jaramillo, J. (2017). *Aporte al estudio de los complejos de Zn(II) con bioligandos de bajo peso molecular*, Proyecto de Tesis Doctoral, Postgrado en Química, Fac. de Ciencias, Esc. Química, UCV.

41. Schorsch, G. (1964). *Bull. Soc. Chim. France*, 1449,1456.
42. Schorsch, G. (1965). *Bull. Soc. Chim. France*, 988.
43. Perrin, D. (1962b). *J. Chem. Soc.*, 4500.
44. Bidermann, G., Row, B. (1962). Proc. 71CC, paper 4A8, Stockholm.
45. Sekine, T. (1965). *Acta Chem. Scand.*, 19, 1526.
46. Gübeli, A., Ste-Marie, J. (1967). *Can. J. Chem.* 45, 827.
47. N.B. Milic., R.M. Jelic, J. (1995). *Chem. Soc. Dalton Trans.*, 3597.
48. Y. Zhang., M. Muhammed (2001). *Hydrometallurgy*, 60, 215-236.
49. Vilas, M., Quiñones, M., Díaz, A., Ramos, L., Rodríguez, A. (2008). *Efecto del suplemento oral de cinc sobre el sistema inmunológico en pacientes con úlceras venosas*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, La Habana, Cuba.
50. Pavletich, N., Pabo, C. (1991). *Research articles. Science*. vol 252.
51. Rizzotto, M. (2012). *Metal complexes as antimicrobial agents, a search for antibacterial agents*. National University of Rosario, Rosario, Argentina.
52. Brown, W., Iverson, B., Anslyn, E., Foote, C. (2014). *Organic Chemistry*. 7th Edition. Cengage Learning. USA. Pág.1120
53. Nelson, D., Cox, M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th Edition. P. 73-84.
54. Wade, L. (2004). *Química Orgánica*. 5ta Edición. Pearson Prentice-Hall. Madrid, España, P. 1114-1118.
55. Carey, F. (2006). *Química Orgánica*. 6ta Edición. McGraw-Hill. México. P.1127.
56. L-Cysteine. Recuperado de: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=52-90-4> [Consultado el 13 de Mayo de 2018].

57. Ortega, J. (2011). *Estudio de formación de complejos ternarios de níquel (II) con ácido dipicolínico y los aminoácidos: ácido aspártico, ácido glutámico, histidina y cisteína mediante medidas de $fem(H)$ en NaCl 1,0 M a 25 °C*, TEG, Fac. de Ciencias, UCV.
58. Lema, J. (2011). *Estudio de la formación de los complejos de níquel(II) con los aminoácidos: ácido aspártico, ácido glutámico, histidina y cisteína mediante medidas de $emf(H)$ en NaCl 1,0 M a 25 °C*. TEG, Fac. Ciencias, UCV.
59. Bottari, E., Festa, M. (1997). *On the behavior of cysteine as ligand of cadmium(II)*. Talanta, 44, 1705.
60. Centeno, M. (2011). *Especiación de los complejos ternarios de níquel(ii)-ácido picolínico con los aminoácidos ácido aspártico, ácido glutámico, histidina y cisteína estudiados mediante medidas de $emf(H)$ en NaCl 1,0M a 25°C*, TEG, Facultad de Ciencias, UCV.
61. Histidine. Recuperado de: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=71-00-1> [Consultado el 13 de Mayo del 2018].
62. Histidine Biosynthesis. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266711/> [Consultado el 13 de Mayo del 2018].
63. *Quantitative studies of the avidity of naturally occurring substances for trace metals. 2. Amino-acids having three ionizing groups*. Recuperado de: <http://www.biochemj.org/content/50/5/690> [Consultado el 13 de Mayo del 2018].
64. Kruck, T., Sarkar, B. (1973). *Can. J. Chem.*, 51, 3549; 3555.
65. Dayde, S., Champmartin, D., Rubini, P., Berthon, G. (2002). *Inorg. Chimica Acta*, 339 513-524.
66. Elvingsson, K., Fritsche, M., Rehder, D. (1994). *Acta Chem.Scand.*, 48, 878.
67. Ismailov, D., Borisova, A., Savich, I. (1972). *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 207, 3, 651.
68. Christie, G., Hughes, M., Rees, S., Williams, D. (1988). *Inorg. Chim. Acta*, 151, 215.
69. Cole, A., Huang, Z. (1985). *Inorg. Chim. Acta*, 108, 165.

70. Soto, L. (2015). *Estudio de la formación de complejos de Molibdeno (VI) con aminoácidos. Sistema H⁺-Mo(VI)-histidina* (NaCl 1,0M a 25°C), TEG, Facultad de Ciencias, UCV.
71. Perkins, D. (1953). *Biochem. J.*, 55, 649.
72. Gockel, P., Vahrenkamp, H., Zuberbühler, A. (1993). *Helvetica Chim. Acta*, 76, 511.
73. Albert, A. (1952). *Biochem. J.*, 50, 690.
74. Li, N. (1955). *J. Am. Chem Soc*, 77, 20 5225-5228.
75. Lenz, G. (1964). *Biochemistry*, 3, 6, 745-750.
76. Ritsma, J. (1972). *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 91, 923-928.
77. Happe, J. (1973). *Chem. Info. Dienst*, 4, 47, 6232-6237.
78. Sóvágó, I. (1979). *J. Inorg. Nucl. Chem*, 41, 1629-1633.
79. Raju, E., Mathur, M. (1968). *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 30, 2181.
80. Leberman, R., Rabin, B. (1959). *Trans. Faraday Soc.*, 55, 1660-1670.
81. Stack, W., Skinner, H. (1967). *Trans. Faraday Soc.*, 63, 1136.
82. Andrews, A., Zebolsky, D. (1965), *J. of The Chem. Society*, 742.
83. Chakravorty, A., Cotton, F. (1963). *The Journal of Physical Chemistry*, 67(12), 2878-2879.
84. Williams, D. (1970). *J. Chem. Soc. (A)*, 1550.
85. Agarwal, R., Perrin, D. (1975). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (11), 1045-1048.
86. Ritsma, J. (1976). *J. Inorg. Nucl. Chem.* 38, 907-915.
87. Sóvágó, I., Kiss, T., Gergely, A. (1978). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 964-968.

88. Giuseppe, A., Cali, R., Cucinotta, V., Musumeci, S., Rizzarelli, E., Sammartano, S. (1984). *J. Chem., Soc. Dalton Trans.* 1651.
89. El-Ezaby, M., Al-Sogair, F. (1982). *Polyhedron*, 1, 11-12, 791-798.
90. Vasil'ev, V., Zaitseva, G., Provora, N. (1979). *Zh. Obsch. Kim*, 49, 2608.
91. Reddy, P., Malleswara, V. (1985). *Polyhedron*. 4, 9, 1603-1609.
92. Koteswar, A., Rao, M., Srinivas M. (1989). *J. Coord. Chem.*, 20, 69-72.
93. Couves, L., Hague, D., Moreton, A. (1992). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2, 217-223.
94. Gockel, P., Vahrenkamp, H., Zuberbühler, A. (1993). *Helvetica Chem. Acta*. 76, 511.
95. Vallee B.L., Auld D.S. (1993). 26, 543.
96. Christianson D.W., *Structural biology of zinc*. Adv. Protein Chem. 42 (1991) 281-355.
97. Gockel, P., Vogler M., Gelinsky M., Meißner, Albrich H., Vahrenkamp, H. (2001). *Inorg. Chim. Acta.*, (2001) 323, 16-22.
98. Gockel P., Vogler R., Vahrenkamp H. (1996). *Chem. Ber*, 129, 887-895
99. Miessler, G. Fischer, P., Tarr, D. (2014). *Inorganic Chemistry*. 5ta Edición.. Pearson. USA.
100. Greenwood, N. (1998). *Chemistry of the elements*. Bittenworth-Heinemann, Great Britain.
101. Martínez, J. (2010). *Estudio de la formación de complejos de valencia mixta con algunos aminoácidos*, Trabajo ascenso a la categoría de Asistente, Facultad de Ciencias. Escuela de Química, UCV.
102. Sillén, L. (1967). *Advan. Inorg. Chem. Series*, 65 (3), 45.

103. Sillén. L.G, Warqvist. B, Arnek. R, Wahlberg. O, Brauner. P, Whiteker. R (1968) *Arkiv Kemi.*, 31, 315, 341, 353, 365 y 377.
104. Ingrid, N., Brito, F. (1959). *Acta Chem. Scand*, 13, 197.
105. Peña, M. (2008). *Estudio de los complejos de Vanadio (V) con el ácido aspártico en KCl 3.0 M a 25 °C*, TEG, Esc. Quím., Fac. Ciencias, UCV.
106. G. Bidermann, L. Sillén. (1953). *Arkiv Kemi*, vol. 5, 425.
107. Nunes, N. (2017). *Determinación de las constantes de acidez para el Sistema H^+ -HL empleando medidas de emf (H) en NaCl 3.0 M a 25°C. (HL = Valina, Prolina, Histidina y Ácido Aspártico)*. Trabajo doctoral, Facultad de Ciencias. Escuela de Química, UCV.
108. Jaramillo, J. (2017). *Determinación de las constantes de acidez para el Sistema H^+ -HL empleando medidas de emf (H) en NaCl 3.0 M a 25°C. (HL = Metionina, Cisteína, Lisina y Ácido Glutámico)*. Trabajo doctoral, Facultad de Ciencias. Escuela de Química, UCV.
109. Sanabria, A. (2017). *Aporte a la química del Zn (II) en solución acuosa. Sistemas H^+ -Zn(II)-Lisina y H^+ -Zn(II)-Histidina*. TEG en curso, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, UCV.
110. López, K. (2017). *Aporte a la química del Zn (II) en solución acuosa. Sistemas H^+ -Zn(II)-Cisteína y H^+ -Zn(II)-Metionina*. TEG en curso, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, UCV.

8. ANEXOS

8.1. Datos obtenidos para el sistema H^+ -His-Cys

Experimento 1

$H_s = 0.06375$, $C_s = 0.01013$, $L_s = 0.01038$, $H_t = -0.09978$, $V_i = 34.97$, $E_0 = 434.53$, $J_H = 92.86$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
0.00	334.5	1.721	49.408	45.595	-0.3812
0.99	330.5	1.784	48.735	45.249	-0.3487
1.99	325.9	1.858	48.148	44.834	-0.3314
2.99	321.0	1.938	47.457	44.376	-0.3082
3.99	315.4	2.029	46.729	43.853	-0.2877
4.99	309.5	2.126	45.777	43.308	-0.2469
5.98	302.9	2.235	44.723	42.722	-0.2001
6.98	295.0	2.366	43.569	42.075	-0.1493
7.48	290.3	2.444	42.966	41.727	-0.1240
7.98	285.7	2.521	42.232	41.414	-0.0819
8.48	280.3	2.611	41.495	41.085	-0.0410
8.98	274.1	2.715	40.718	40.756	0.0038
9.48	265.5	2.860	39.985	40.382	0.0397
9.98	255.0	3.036	39.163	40.038	0.0875
10.27	247.1	3.170	38.661	39.846	0.1184
10.57	235.0	3.373	38.149	39.634	0.1485
10.77	224.7	3.547	37.773	39.510	0.1736
10.87	215.0	3.711	37.610	39.425	0.1814

10.92	208.7	3.818	37.526	39.380	0.1855
10.97	199.9	3.966	37.444	39.328	0.1884
11.02	189.7	4.139	37.351	39.275	0.1924
11.07	175.7	4.375	37.253	39.199	0.1947
11.12	156.0	4.708	37.144	39.048	0.1905
11.17	140.7	4.967	37.017	38.848	0.1831
11.22	127.9	5.184	36.885	38.581	0.1695
11.27	121.2	5.297	36.750	38.388	0.1639
11.32	111.7	5.457	36.614	38.036	0.1421
11.37	108.3	5.515	36.477	37.883	0.1406
11.42	101.9	5.623	36.341	37.554	0.1213
11.47	98.9	5.674	36.204	37.379	0.1176
11.52	93.6	5.763	36.067	37.038	0.0972
11.57	98.6	5.679	35.929	37.361	0.1432
11.67	84.4	5.919	35.655	36.347	0.0692
11.92	73.6	6.101	34.968	35.387	0.0419
12.07	66.3	6.225	34.556	34.670	0.0114
12.27	60.4	6.325	34.007	34.067	0.0060
12.47	53.2	6.446	33.457	33.321	-0.0136
12.67	47.5	6.543	32.907	32.736	-0.0171
12.97	37.5	6.712	32.083	31.746	-0.0337
13.27	28.7	6.860	31.258	30.925	-0.0333
13.57	20.4	7.001	30.434	30.189	-0.0245
13.87	10.9	7.161	29.609	29.368	-0.0241

14.07	3.6	7.285	29.060	28.732	-0.0328
14.27	-3.4	7.403	28.510	28.099	-0.0411
14.47	-11.4	7.538	27.960	27.335	-0.0626
14.76	-21.4	7.707	27.164	26.305	-0.0859
15.06	-30.4	7.860	26.339	25.314	-0.1025
15.36	-39.3	8.010	25.515	24.299	-0.1216
15.66	-47.7	8.152	24.691	23.338	-0.1353
15.96	-54.0	8.258	23.867	22.631	-0.1236
16.36	-62.7	8.406	22.769	21.687	-0.1082
16.76	-70.0	8.529	21.671	20.922	-0.0748
17.16	-78.4	8.671	20.574	20.057	-0.0517
17.56	-85.8	8.796	19.477	19.279	-0.0198
17.96	-92.0	8.901	18.380	18.591	0.0211
18.36	-99.1	9.021	17.285	17.730	0.0445
18.86	-107.7	9.166	15.919	16.533	0.0615
19.40	-116.1	9.308	14.445	15.153	0.0709
19.85	-123.9	9.440	13.221	13.667	0.0446
20.35	-132.0	9.577	11.866	11.940	0.0074
20.85	-140.0	9.712	10.517	10.125	-0.0392
21.35	-148.3	9.853	0.9180	0.8249	-0.0931
21.85	-156.8	9.996	0.7860	0.6469	-0.1390
22.35	-165.6	10.145	0.6564	0.4884	-0.1680
22.85	-174.0	10.287	0.5295	0.3656	-0.1639
23.34	-183.0	10.439	0.4108	0.2639	-0.1469

23.84	-192.5	10.600	0.2977	0.1850	-0.1127
24.34	-201.4	10.750	0.1932	0.1318	-0.0614
24.84	-210.7	10.907	0.1052	0.0922	-0.0131
25.34	-217.7	11.026	0.0196	0.0703	0.0507
25.84	-226.6	11.176	-0.0278	0.0498	0.0776
26.34	-233.2	11.288	-0.0737	0.0385	0.1122
26.84	-239.1	11.388	-0.1056	0.0306	0.1362
27.34	-243.7	11.465	-0.1404	0.0256	0.1660
27.84	-247.8	11.535	-0.1681	0.0218	0.1900
28.33	-251.3	11.594	-0.1927	0.0191	0.2117
28.83	-254.3	11.644	-0.2211	0.0170	0.2381

Experimento 2

$H_s = 0.06323$, $C_s = 0.00998$, $L_s = 0.01018$, $H_t = -0.09978$, $V_i = 34.97$, $E_0 = 431.32$, $J_H = 194.19$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
0.00	335.1	1.693	50.096	45.874	-0.4222
0.99	331.1	1.752	49.359	45.557	-0.3801
1.99	326.7	1.818	48.624	45.195	-0.3428
2.99	321.7	1.894	48.022	44.759	-0.3262
3.99	316.6	1.974	47.193	44.303	-0.2890
4.99	310.5	2.070	46.463	43.752	-0.2711
5.98	304.2	2.171	45.478	43.193	-0.2285
6.98	296.4	2.298	44.501	42.533	-0.1968

7.48	291.9	2.371	43.962	42.182	-0.1779
7.98	287.4	2.445	43.302	41.855	-0.1447
8.48	282.0	2.534	42.662	41.496	-0.1166
8.98	276.2	2.630	41.936	41.154	-0.0782
9.48	269.4	2.743	41.173	40.809	-0.0364
9.98	259.6	2.907	40.462	40.412	-0.0051
10.27	252.7	3.023	40.008	40.194	0.0186
10.47	245.6	3.142	39.733	40.015	0.0282
10.67	239.1	3.251	39.374	39.883	0.0509
10.87	227.7	3.443	39.068	39.712	0.0643
10.97	220.2	3.570	38.905	39.629	0.0725
11.02	215.4	3.650	38.823	39.586	0.0764
11.07	209.1	3.757	38.745	39.538	0.0793
11.12	203.4	3.853	38.650	39.500	0.0850
11.17	197.6	3.951	38.546	39.466	0.0920
11.22	186.1	4.145	38.458	39.406	0.0947
11.27	171.0	4.401	38.360	39.323	0.0963
11.32	150.1	4.754	38.248	39.152	0.0904
11.42	123.2	5.209	37.983	38.671	0.0689
11.47	115.3	5.342	37.845	38.428	0.0583
11.52	110.5	5.423	37.706	38.247	0.0542
11.57	104.1	5.532	37.566	37.963	0.0396
11.62	98.5	5.626	37.427	37.669	0.0242
11.67	95.0	5.685	37.287	37.462	0.0175

11.77	88.4	5.797	37.008	37.022	0.0015
11.87	81.8	5.908	36.728	36.517	-0.0211
11.97	76.8	5.993	36.448	36.093	-0.0355
12.17	68.9	6.127	35.888	35.361	-0.0527
12.37	61.1	6.258	35.327	34.581	-0.0746
12.57	53.4	6.389	34.767	33.784	-0.0983
12.77	47.7	6.485	34.207	33.192	-0.1015
12.97	41.2	6.595	33.646	32.528	-0.1118
13.27	32.4	6.744	32.805	31.667	-0.1139
13.57	23.2	6.899	31.965	30.817	-0.1148
13.87	12.7	7.077	31.124	29.895	-0.1229
13.97	9.3	7.134	30.844	29.602	-0.1242
14.17	3.3	7.235	30.283	29.081	-0.1202
14.26	-0.9	7.306	30.031	28.710	-0.1321
14.47	-7.2	7.413	29.442	28.136	-0.1306
14.66	-15.1	7.547	28.910	27.377	-0.1533
14.96	-24.4	7.704	28.069	26.417	-0.1652
15.26	-32.6	7.842	27.229	25.517	-0.1712
15.56	-40.8	7.981	26.389	24.584	-0.1805
15.86	-48.3	8.108	25.548	23.723	-0.1825
16.26	-56.3	8.243	24.428	22.820	-0.1608
16.66	-64.8	8.387	23.308	21.892	-0.1416
17.06	-72.1	8.510	22.188	21.123	-0.1065
17.46	-78.0	8.610	21.069	20.513	-0.0555

17.96	-86.8	8.759	19.670	19.597	-0.0073
18.46	-94.8	8.894	18.273	18.718	0.0445
18.96	-102.9	9.031	16.877	17.731	0.0854
19.45	-110.5	9.159	15.510	16.668	0.1158
19.95	-118.6	9.296	14.119	15.347	0.1228
20.45	-126.2	9.425	12.731	13.913	0.1182
20.95	-134.1	9.558	11.348	12.240	0.0893
21.44	-141.8	9.688	0.9999	10.496	0.0497
21.94	-149.0	9.810	0.8629	0.8848	0.0219
22.45	-156.6	9.939	0.7243	0.7191	-0.0052
22.95	-163.9	10.062	0.5899	0.5758	-0.0141
23.44	-172.1	10.201	0.4613	0.4389	-0.0224
23.94	-179.5	10.326	0.3319	0.3385	0.0065
24.44	-187.4	10.459	0.2074	0.2537	0.0463
24.94	-195.8	10.601	0.0902	0.1852	0.0950
25.44	-204.4	10.747	-0.0169	0.1335	0.1504
25.94	-212.4	10.882	-0.1142	0.0981	0.2124
26.44	-219.6	11.004	-0.2021	0.0743	0.2764
26.94	-227.3	11.134	-0.2670	0.0551	0.3221
27.43	-233.3	11.235	-0.3268	0.0437	0.3705
27.93	-238.8	11.328	-0.3771	0.0353	0.4123
28.43	-243.1	11.401	-0.4307	0.0298	0.4606
28.93	-247.4	11.474	-0.4679	0.0253	0.4931
29.43	-250.6	11.528	-0.5173	0.0223	0.5396

29.93	-253.3	11.573	-0.5701	0.0201	0.5902
-------	--------	--------	---------	--------	--------

Experimento 3

$H_s = 0.06338$, $C_s = 0.00995$, $L_s = 0.01038$, $H_t = -0.09978$, $V_i = 34.97$, $E_0 = 437.71$, $J_H = 92.76$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_c^*	$\theta_c^* - \theta_c$
0.00	335.3	1.711	48.625	45.128	-0.3497
0.99	331.1	1.778	48.118	44.766	-0.3353
1.99	326.5	1.851	47.563	44.352	-0.3210
2.99	321.6	1.931	46.904	43.894	-0.3010
3.99	316.4	2.016	46.053	43.409	-0.2644
4.98	310.1	2.119	45.312	42.826	-0.2486
5.98	303.5	2.228	44.256	42.238	-0.2017
6.98	295.5	2.360	43.146	41.580	-0.1566
7.48	291.3	2.430	42.470	41.265	-0.1205
7.98	286.3	2.514	41.813	40.921	-0.0892
8.48	280.6	2.609	41.120	40.571	-0.0549
8.98	274.4	2.713	40.346	40.242	-0.0104
9.48	266.8	2.841	39.549	39.906	0.0357
9.97	255.6	3.029	38.812	39.530	0.0718
10.27	247.3	3.169	38.300	39.326	0.1026
10.47	241.1	3.273	37.927	39.207	0.1280
10.67	229.8	3.464	37.613	39.044	0.1431
10.87	216.5	3.689	37.237	38.915	0.1678

10.92	210.4	3.792	37.154	38.871	0.1717
10.97	202.0	3.934	37.073	38.820	0.1747
11.02	191.2	4.116	36.986	38.763	0.1777
11.07	175.5	4.382	36.893	38.679	0.1786
11.12	156.3	4.706	36.783	38.534	0.1751
11.17	139.9	4.984	36.657	38.319	0.1662
11.22	126.7	5.207	36.525	38.037	0.1512
11.27	126.4	5.212	36.388	38.029	0.1641
11.32	112.4	5.449	36.254	37.559	0.1305
11.37	105.2	5.570	36.117	37.228	0.1111
11.42	99.5	5.667	35.981	36.917	0.0936
11.47	95.9	5.727	35.844	36.696	0.0852
11.52	92.0	5.793	35.706	36.435	0.0729
11.57	88.3	5.856	35.569	36.167	0.0597
11.67	84.6	5.919	35.295	35.879	0.0584
11.77	78.4	6.023	35.020	35.355	0.0334
11.87	73.1	6.113	34.746	34.870	0.0125
11.97	70.8	6.152	34.471	34.651	0.0181
12.17	62.4	6.294	33.921	33.820	-0.0101
12.47	52.2	6.466	33.097	32.782	-0.0315
12.77	43.7	6.610	32.272	31.931	-0.0341
13.07	35.0	6.757	31.448	31.099	-0.0349
13.37	24.5	6.934	30.624	30.154	-0.0470
13.57	18.8	7.031	30.074	29.660	-0.0413

13.77	12.9	7.131	29.524	29.156	-0.0368
13.92	7.0	7.230	29.112	28.650	-0.0462
14.02	3.1	7.296	28.837	28.309	-0.0528
14.27	-5.4	7.440	28.150	27.538	-0.0612
14.56	-15.7	7.614	27.353	26.530	-0.0823
14.86	-25.9	7.786	26.529	25.446	-0.1083
15.16	-34.0	7.923	25.705	24.538	-0.1167
15.46	-43.0	8.076	24.881	23.509	-0.1372
15.76	-50.4	8.201	24.057	22.671	-0.1386
16.06	-56.8	8.309	23.233	21.964	-0.1269
16.36	-63.3	8.419	22.410	21.268	-0.1141
16.66	-69.3	8.520	21.586	20.644	-0.0943
16.96	-74.8	8.613	20.763	20.080	-0.0683
17.36	-82.0	8.735	19.666	19.341	-0.0325
17.86	-91.5	8.895	18.296	18.316	0.0020
18.36	-99.6	9.032	16.927	17.343	0.0416
18.86	-108.1	9.176	15.560	16.164	0.0603
19.35	-115.2	9.296	14.222	15.017	0.0795
19.95	-125.5	9.470	12.591	13.071	0.0480
20.45	-134.0	9.614	11.239	11.252	0.0014
20.95	-142.0	9.749	0.9893	0.9458	-0.0434
21.45	-149.2	9.871	0.8553	0.7872	-0.0681
21.95	-158.1	10.021	0.7238	0.6074	-0.1164
22.45	-165.6	10.148	0.5933	0.4769	-0.1164

22.95	-174.4	10.297	0.4671	0.3519	-0.1153
23.44	-183.4	10.449	0.3488	0.2538	-0.0950
23.94	-192.0	10.594	0.2336	0.1839	-0.0497
24.44	-202.0	10.763	0.1336	0.1257	-0.0079
24.94	-210.7	10.910	0.0434	0.0899	0.0465
25.44	-220.0	11.068	-0.0218	0.0627	0.0846
25.94	-227.2	11.189	-0.0812	0.0475	0.1287
26.44	-234.4	11.311	-0.1145	0.0359	0.1504
26.94	-239.8	11.402	-0.1506	0.0291	0.1796
27.43	-244.3	11.478	-0.1814	0.0244	0.2058
27.93	-248.3	11.546	-0.2084	0.0209	0.2293
28.43	-251.6	11.602	-0.2390	0.0184	0.2574
28.93	-254.6	11.653	-0.2652	0.0164	0.2816

8.2. Datos obtenidos para el sistema Zn(II)-His-Cys

8.2.1. Relación 1:1:2

Experimento 1

$H_s = 0.05810$, $B_s = 0.00540$, $C_s = 0.00550$, $L_s = 0.01120$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 36.98$, $E_0 = 447.21$, $J_H = 93.14$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_c^*	$\theta_c^* - \theta_c$
6.4	321.9	2.165	5.0985	4.9481	-0.1504
9.1	301.5	2.504	4.5367	4.6702	0.1335
10.7	282.4	2.824	4.1214	4.3654	0.2441
11.6	261.5	3.176	3.8785	4.0469	0.1684

12	241.3	3.516	3.7711	3.8234	0.0523
12.3	222.1	3.841	3.6652	3.6917	0.0266
12.4	199.6	4.221	3.6372	3.6002	-0.037
12.6	178.6	4.576	3.5497	3.5418	-0.0079
12.8	158	4.925	3.4577	3.4726	0.0149
13.2	138	5.263	3.2683	3.3072	0.0389
13.8	117.3	5.613	2.9827	2.8973	-0.0854
15.2	89.5	6.082	2.3149	2.2506	-0.0643
16.8	70.3	6.407	1.5515	1.5762	0.0247
21.1	10.8	7.413	-0.5005	-0.6255	-0.125
21.8	-9.8	7.761	-0.8344	-0.8727	-0.0382
22.3	-38.3	8.243	-1.0727	-1.1226	-0.0499
22.6	-60.5	8.618	-1.2152	-1.3138	-0.0986
23.1	-86.7	9.061	-1.4517	-1.5484	-0.0967
23.8	-109.7	9.45	-1.7809	-1.7127	0.0682

Experimento 2

$H_s = 0.05780$, $B_s = 0.00530$, $C_s = 0.00550$, $L_s = 0.01110$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 37.03$, $E_0 = 448.33$, $J_H = 43.00$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
4.7	331.6	1.958	5.2188	5.0395	-0.1792
7.9	311.9	2.286	4.7872	4.8113	0.024
10	292.4	2.614	4.3571	4.5495	0.1924
11.6	263.5	3.101	3.9637	4.1169	0.1533

12.1	241.3	3.476	3.8335	3.8639	0.0304
12.4	216.5	3.895	3.7406	3.7015	-0.039
12.6	190.9	4.328	3.6655	3.6115	-0.054
12.7	170.7	4.669	3.6247	3.5587	-0.066
13.1	145.3	5.099	3.4408	3.4418	0.001
14	115.9	5.596	3.0212	2.951	-0.0702
15.3	91.2	6.013	2.4136	2.3648	-0.0488
17.6	63.5	6.482	1.3382	1.3363	-0.0019
21.9	-6.4	7.663	-0.6725	-0.7298	-0.0573
22.6	-34.8	8.143	-0.9995	-0.982	0.0175
23.1	-60.2	8.573	-1.2327	-1.1888	0.0439
23.7	-87.6	9.036	-1.5113	-1.4373	0.074

8.2.2. Relación 1:1:4

Experimento 1

$H_s = 0.06870$, $B_s = 0.00540$, $C_s = 0.00550$, $L_s = 0.02210$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 36.98$, $E_0 = 449.13$, $J_H = 43.68$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_c^*	$\theta_c^* - \theta_c$
6.1	311.7	2.267	7.0791	6.7943	-0.2847
8.8	292	2.598	6.4163	6.3254	-0.0909
11.2	261.1	3.119	5.7166	5.7008	-0.0159
11.8	240.8	3.462	5.5422	5.4496	-0.0926
12.3	214.9	3.9	5.3713	5.2887	-0.0826
12.5	193.9	4.255	5.2995	5.225	-0.0745

12.9	163.6	4.767	5.1341	5.1564	0.0223
13.5	139	5.183	4.8759	5.0023	0.1264
14.4	116.2	5.568	4.486	4.5426	0.0566
16	89.3	6.023	3.7918	3.7736	-0.0183
18.4	60.3	6.513	2.7501	2.8495	0.0993
19.9	40.5	6.848	2.099	2.2172	0.1182
23.2	-28.3	8.011	0.6667	0.6701	0.0034
24.2	-51.6	8.405	0.233	0.2184	-0.0146
25.2	-71	8.733	-0.2003	-0.2395	-0.0392
26.7	-97.9	9.187	-0.8487	-0.8915	-0.0428
27.8	-118.9	9.542	-1.3207	-1.27	0.0507
29	-143	9.95	-1.8259	-1.5245	0.3014

Experimento 2

$H_s = 0.06870$, $B_s = 0.00540$, $C_s = 0.00550$, $L_s = 0.02210$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 36.98$, $E_0 = 448.12$, $J_H = 23.37$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_c^*	$\theta_c^* - \theta_c$
6.1	311.7	2.266	7.0927	6.8244	-0.2684
8.9	291.4	2.608	6.3928	6.332	-0.0608
10.6	271.1	2.95	5.9095	5.8885	-0.021
11.6	249.5	3.315	5.602	5.5482	-0.0538
12.2	223.7	3.751	5.4038	5.3347	-0.0691
12.4	204.2	4.081	5.3363	5.2564	-0.08
12.7	177.8	4.527	5.2163	5.1947	-0.0216

13.1	154.5	4.921	5.0447	5.1255	0.0807
13.9	127	5.386	4.6956	4.812	0.1164
15.3	100.4	5.836	4.0823	4.0887	0.0064
17.4	72.3	6.311	3.1617	3.2677	0.106
19.8	43.5	6.798	2.1093	2.2997	0.1904
23.1	-26.5	7.981	0.6625	0.6913	0.0288
24.2	-52.3	8.417	0.1806	0.1868	0.0062
25.6	-80.3	8.89	-0.4318	-0.4941	-0.0623
27.2	-109.9	9.391	-1.1286	-1.1474	-0.0188
28.2	-129.3	9.719	-1.5591	-1.4209	0.1382

Experimento 3

$H_s = 0.06850$, $B_s = 0.00530$, $C_s = 0.00550$, $L_s = 0.02210$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 37.03$, $E_0 = 448.09$, $J_H = 44.13$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
6.1	312.2	2.236	6.5108	6.1626	-0.3482
8.9	291.9	2.577	5.9121	5.7896	-0.1225
10.6	272.1	2.91	5.4892	5.4648	-0.0245
11.6	252	3.249	5.2167	5.1991	-0.0175
12.1	231.1	3.602	5.0786	5.0269	-0.0517
12.4	207	4.01	4.9893	4.9255	-0.0637
12.6	188.7	4.319	4.9198	4.883	-0.0368
12.9	163.9	4.738	4.8068	4.8319	0.0251
13.6	138	5.176	4.5319	4.6788	0.1469

14.3	119.4	5.491	4.2555	4.338	0.0825
15.9	93	5.937	3.6224	3.6006	-0.0218
17.4	74.6	6.248	3.0286	3.085	0.0564
19	56.5	6.554	2.3952	2.458	0.0628
22.9	-8.3	7.649	0.8512	0.8462	-0.0051
23.6	-26.9	7.964	0.5742	0.5703	-0.0039
24.4	-45.3	8.275	0.2577	0.3008	0.0431
25.3	-64.3	8.596	-0.0981	-0.044	0.0542
26.7	-90.4	9.037	-0.6506	-0.5976	0.053
28.2	-115.1	9.455	-1.2399	-1.0403	0.1997

8.2.3. Relación 1:4:1

Experimento 1

$H_s = 0.06890$, $B_s = 0.00540$, $C_s = 0.02200$, $L_s = 0.00550$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 36.98$, $E_0 = 447.59$, $J_H = 60.96$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
1.3	308.4	2.142	2.5901	2.7342	0.1442
3.6	289.2	2.462	2.4724	2.6366	0.1642
5.1	269.4	2.795	2.3752	2.5502	0.175
6	245.2	3.203	2.313	2.4816	0.1685
6.4	214.7	3.718	2.2862	2.4356	0.1493
6.6	194.7	4.056	2.2668	2.4109	0.1442
6.8	176.6	4.362	2.2441	2.3779	0.1339
7.1	157.1	4.692	2.2077	2.2931	0.0854

7.7	135.6	5.055	2.133	2.1013	-0.0317
8.6	116.7	5.375	2.0203	1.914	-0.1063
11	89.8	5.83	1.7193	1.5889	-0.1303
14.1	64.6	6.256	1.3302	1.4194	0.0892
17.2	37.5	6.714	0.9412	0.6799	-0.2613
20.8	-40.8	8.037	0.4895	0.2627	-0.2267
21.4	-64.8	8.443	0.4143	0.2303	-0.184
22.6	-90.3	8.874	0.2641	0.1552	-0.1089
23.7	-109.2	9.194	0.1266	0.0593	-0.0674
25.1	-131.9	9.577	-0.0473	-0.0918	-0.0445
26.2	-152	9.917	-0.1818	-0.222	-0.0402
27	-170.6	10.232	-0.275	-0.3115	-0.0365

Experimento 2

$H_s = 0.06870$, $B_s = 0.00530$, $C_s = 0.02200$, $L_s = 0.00550$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 37.03$, $E_0 = 447.66$, $J_H = 75.40$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_c^*	$\theta_c^* - \theta_c$
1.3	304.9	2.194	2.5929	2.724	0.1312
3.5	284.7	2.531	2.4754	2.6218	0.1464
4.9	263.9	2.881	2.3807	2.5367	0.156
5.7	240.8	3.269	2.3211	2.4777	0.1565
6	222.7	3.575	2.2981	2.4496	0.1515
6.2	198.9	3.978	2.2818	2.4207	0.139
6.3	179.6	4.304	2.2723	2.3896	0.1173

6.6	158.5	4.661	2.2363	2.3138	0.0775
7.2	136.6	5.031	2.1622	2.1391	-0.0231
8.6	110.5	5.472	1.9879	1.87	-0.1179
11.1	84.7	5.908	1.6762	1.5681	-0.1081
14.3	59.9	6.327	1.277	1.4112	0.1342
16.5	40.5	6.655	1.0026	0.8669	-0.1357
20.2	-29.9	7.846	0.5412	0.2809	-0.2603
20.7	-50	8.185	0.4789	0.263	-0.2158
21.6	-74.2	8.594	0.3668	0.2185	-0.1483
23	-101.2	9.051	0.1927	0.1131	-0.0797
24.2	-119.7	9.364	0.044	-0.0004	-0.0444
25.5	-140	9.707	-0.116	-0.1423	-0.0263
26.5	-161	10.062	-0.2355	-0.2681	-0.0325

Experimento 3

$H_s = 0.06870$, $B_s = 0.00530$, $C_s = 0.02200$, $L_s = 0.00550$, $H_t = -0.10000$, $V_i = 37.03$, $E_0 = 448.19$, $J_H = 61.43$

V (mL)	E (mV)	pH	θ_c	θ_{c^*}	$\theta_{c^*} - \theta_c$
1.3	304.7	2.376	2.6437	2.6748	0.0311
3.5	285.2	2.703	2.4707	2.5838	0.1131
4.8	265.1	3.042	2.3615	2.5163	0.1547
5.6	243.5	3.406	2.2884	2.4723	0.1839
5.9	223.4	3.746	2.2623	2.446	0.1837
6.1	199.5	4.15	2.2432	2.4153	0.1721

6.3	181.2	4.459	2.2202	2.376	0.1558
6.6	156.9	4.87	2.184	2.2405	0.0565
7.3	135.5	5.232	2.0973	2.0574	-0.0399
8.2	116.4	5.554	1.9854	1.8302	-0.1551
10.3	91.9	5.969	1.724	1.5592	-0.1648
12.7	73.3	6.283	1.4252	1.4488	0.0237
19.9	-11.7	7.72	0.5287	0.2817	-0.247
20.5	-30	8.029	0.454	0.269	-0.185
21.1	-53	8.418	0.3794	0.2382	-0.1413
21.9	-73.5	8.765	0.2801	0.1833	-0.0967
22.9	-92.6	9.087	0.156	0.0965	-0.0595
24.6	-118.7	9.529	-0.054	-0.0748	-0.0208
25.9	-137.3	9.843	-0.213	-0.2021	0.0109
27	-157.9	10.191	-0.343	-0.311	0.032