

El tortuós camí cap a l'adopció del katal per a l'expressió de l'activitat catalítica per la Conferència General de Pesos i Mesures^{1,2}

René Dybkaer
Afdeling for Standardisering i Laboratoriemedicin
Hovedstadens Sygehusfællesskab
H:S Frederiksberg Hospital
Frederiksberg
Dinamarca

Resum

Antecedents: La "unitat" per l' "activitat enzimàtica" ($U = 1 \mu\text{mol}/\text{min}$) va ser recomanada per la Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular (IUB) i és àmpliament utilitzada en els informes de laboratori clínic. La tendència general en metrologia, però, és cap a una normalització global mitjançant la definició d'unitats coherents amb el Sistema Internacional d'Unitats (SI).

Desenvolupament: La Federació Internacional de Química Clínica (IFCC), la Unió Internacional de Química Pura i Aplicada (IUPAC) i la Unió Internacional de Bioquímica i Biologia Molecular (IUBMB) van avançar diverses propostes relacionades amb la definició de l'activitat enzimàtica així com els termes per al tipus de magnitud, unitats, símbol i dimensió. El 1977, es va arribar a un acord entre aquests organismes i la Organització Mundial de la Salut (OMS) pel qual l'activitat catalítica (ν) d'un catalitzador en un sistema determinat ve definida per la velocitat de transformació en un sistema de mesura (en mol/s) i s'expressa mitjançant el "katal" (símbol, kat; igual a 1 mol/s). El katal és invariable respecte al procediment de mesura, però el valor numèric quantitatiu no ho és. Aconseguir el recolzament per al katal per part de l'àrbitre final, la Conferència General de Pesos i Mesures, va ser lent, però la Resolució 12 de 1999 va adoptar el katal, símbol kat, com a nom i símbol especial per a la unitat SI derivada, mol/s, emprada en la mesura de l'activitat catalítica.

Conclusions: Els resultats de laboratori per a quantitats de catalitzadors, incloent els enzims, mesurats per la seva activitat catalítica, poden ser actualment expressats oficialment en katal i poden ser traçables a l'SI sempre que la reacció indicadora específica reflecteixi una cinètica de primer ordre. La conversió de la "unitat" és: $1 U = 16,667 \times 10^{-9} \text{ kat}$. Les magnituds derivades tenen unitats coherents com, per exemple, kat/L, kat/kg i kat/kat = 1.

En molts camps de la ciència i la tecnologia, les mesures de quantitats, concentracions, o fraccions dels catalitzadors inorgànics i orgànics són importants, i no ho són menys les dels enzims en el laboratori clínic.

En principi, la quantitat d'un enzim pot ser descrita mitjançant el nombre

d'entitats (unitat, 1), quantitat de substància (unitat, mol) o massa (unitat, kilogram). Per raons pràctiques, però, sovint es tria l'efecte de l'enzim. Llavors l'objectiu és la mesura de l'augment de la velocitat de transformació d'una reacció química determinada, preferiblement de primer ordre, en situacions estrictament controlades.

Hi ha hagut molta ingenuïtat en seleccionar per a cada enzim els mecanismes de reacció adequats, de vegades seqüencials, indicadors i senyals, i això ha estat reflectit en les unitats de mesura emprades per a l'expressió dels resultats.

Un exemple clàssic és la "unitat King-Armstrong" ³ per a la fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1), definida pels analistes pioners com la quantitat d'enzim que, quan actua en un excés de difenilfosfatasa disòdica a pH 9,0 durant 30 min a 37,5 °C, allibera 1 mg de fenol (1). Naturalment, una de finició d'aquest tipus restringeix l'aplicació de la unitat a un enzim i un procediment de mesura concrets.

Encara que el resultat de la mesura d'un mesurand determinat dependrà sempre del procediment, les comparacions serien més senzilles amb una unitat consensuada per tothom per a l'activitat catalítica. Aconseguir l'acceptació de tal unitat per part de l'entitat metrològica de més alt nivell va ser més ardu i llarg del que s'esperava.

Unitats globals no coherents amb l'SI (des de 1955)

La primera proposta va sorgir en el si de l'Acadèmia Nacional de Ciències (EUA) el 1958, formulada pel Subcomitè d'Enzims del Comitè de Química Biològica de la Divisió de Química i Tecnologia Química (2):

'Unitat (d'activitat enzimàtica): 1 μmol de substrat utilitzat per minut sota control de les condicions específiques de pH i temperatura'

Aquesta definició va ser recolzada aviat per la Comissió d'Enzims dintre de la IUBMB en un informe (3) i finalment en les Recomanacions del 1964 de la IUBMB (4) com:

Unitat (d'enzim); exemple, $U = 1 \mu\text{mol}/\text{min}$ per quantitat d'enzim

L'estructura i quantia d'aquesta unitat van ser escollides òbviament a fi de correspondre amb la durada típica de les reaccions enzimàtiques que es mesuren en minuts més que en segons, de manera que els valors numèrics fossin consistents. El terme, símbol i conversió ($1 U = 16,67 \text{ nmol/s}$) d'aquesta unitat no va ser acceptada de cap manera per l'àrbitre últim d'unitats i prefixos del Sistema Internacional d'Unitats (SI), és a dir, la Conferència General de Pesos i Mesures (CGPM), intergovernamental i diplomàtica, per diverses raons:

- El terme "unitat (d'enzim)" conté la paraula "unitat".

- El símbol "U" és una lletra majúscula, habitualment reservada per les unitats que corresponen a noms propis de persones.
- La quantia, $1 \text{ U} = 16,67 \text{ nmol/s}$, no és coherent amb l'SI, ni és tan sols un nombre enter potència de 10 d'una unitat SI coherent.

Per altra banda, la "unitat (d'enzim)" de la IUBMB ha estat utilitzada àmpliament en bioquímica i química clínica per informar els resultats.

Es va proposar un compromís a mig camí amb l'SI (5):

'unitat d'activitat d'enzimàtica (EA) = 1 mol/min per quantitat d'enzim sota condicions de reacció determinades'

Encara que 's'accepta l'ús en l'SI' de la unitat no SI "minut" (6), la dimensió de la unitat proposada, $1 \text{ EA} = 16,67 \text{ mmol/s}$, no era coherent amb l'SI, i per tant, encertadament, aquesta proposta no va prosperar.

Unitats globals coherents amb l'SI (des de 1962)

Un pas endavant cap a la coherència amb l'SI es va donar el 1962 quan es va proposar la següent definició (7):

'unitat d'enzim ($\text{ez}_{\text{mol/s}}$) = 1 mol/s per quantitat catalítica d'enzim'

L'ús d'un subíndex per indicar la dimensió de la unitat, però, no és ortodox i va ser convenientment omès en les recomanacions següents.

La IUPAC i la IFCC van publicar dos informes el 1966 (8) i 1967 (9), assignant un terme adequat a la unitat coherent, és a dir:

$\text{Cat (cat)} = 1 \text{ mol/s} = 60 \times 10^6 \text{ U}$ per quantitat catalítica

Una Recomanació Provisional de la IUPAC/IFCC posterior del 1972 (10) va preferir l'ortografia etimològicament més correcte de katal (kat) i la Comissió de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC/IUBMB hi estava d'acord. Tanmateix, afegia diverses contrapropostes individuals, generalment no publicades [detallades en la Ref. (11)]. La majoria no eren acceptables pels organismes internacionals recomanadors.

El tipus de magnitud (també anomenat "magnitud en sentit general") en qüestió és òbviament extensiu en el sentit que al doble de la quantitat de substància (en mols) transformada per temps (en segons) li correspon el doble de la quantitat d'enzim; per això el terme "quantitat catalítica". Tanmateix, els experts en enzims de la Comissió de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC/IUBMB, en la seva Recomanació normativa de 1972 (12), encara que van abandonar la "unitat d'enzim" (U), per al "katal" (kat)⁴, van preferir el terme "activitat enzimàtica" per al tipus de magnitud.

Va predominar el terme "activitat catalítica" (13 - 15) malgrat una darrera temptativa de "quantitat catalítica" per part dels químics clínics de la IFCC/IUPAC (16). El mateix grup va suggerir el símbol ara acceptat, z, per al tipus de magnitud.

Els primers informes de la IUPAC/IFCC van proposar que fos un tipus de magnitud bàsica, amb una única dimensió metrological i el catal com a unitat bàsica, de forma anàloga a la longitud (L) i el metre. Aquesta idea es va haver d'abandonar perquè la via cap a una unitat SI bàsica adoptada per la CGPM era massa restringida (només hi ha set unitats bàsiques).

Durant un cert temps, el Panel d'Experts d'Enzims de la IFCC, al contrari del Panel d'Experts de Magnituds i Unitats, va suggerir que el terme especial katal anava en contra de la tendència internacional de restringir el nombre de termes especials (17). Malgrat la certesa d'aquesta opinió, els experts en enzims van acabar una lluita que no portava enlloc donant recolzament al katal (13).

Així doncs, el resultat d'aquest període va ser l'acceptació general per part de la IFCC, la IUPAC, i la IUBMB, així com de la OMS (18 - 19), d'un terme especial, el katal (símbol, kat) per a la unitat derivada coherent amb l'SI "mol per segon" quan s'utilitza per a l'activitat catalítica (símbol, z).

Els detalls de la definició d'"activitat catalítica" varien contínuament, però la darrera recomanació de 1995 de la IUPAC/IFCC en el "Silver Book" (20) pot servir, amb uns pocs canvis editorials: propietat d'un component mesurat per la seva velocitat de transformació de la quantitat de substància catalitzada en una reacció química específica, en un sistema de mesura específic.

S'ha de fer esment que l'activitat catalítica es defineix per la velocitat de transformació (mesurada en mol/s), però no és ella mateixa una velocitat de transformació. L'activitat catalítica és un tipus de magnitud separada pertanyent al catalitzador, no a la cinètica de la reacció. A més, el katal no varia amb el procediment de mesura, encara que el valor numèric d'un resultat depèn del procediment. (De forma similar, el "metre" no varia encara que la longitud de la vara de metall varia amb l'instrument de mesura i la temperatura). El procediment de mesura és una especificació necessària d'una magnitud si es vol que el resultat tingui sentit.

La IFCC i la IUPAC estan compromesos a promoure l'ús de l'SI sempre que això sigui possible, però la facilitat d'emprar el símbol U, no coherent però familiar, ha fet difícil l'acceptació rutinària del mol/s o kat, aquest sí, coherent.

Acostament al Comitè Consultiu d'Unitats (1978)

Esperonats pel nou consens internacional aconseguit, la IFCC, mitjançant la IUPAC, va proposar el terme i símbol especial, katal i kat, al Comitè Consultiu d'Unitats (CCU) del Comitè Internacional de Pesos i Mesures (CIPM). S'esperava que arguments com la reducció en la diversitat de les unitats dels enzims, la promoció de l'SI, i l'ajuda a la comprensió dels resultats del laboratori

clínic persuadirien el CCU. Hi havia analogies pertinents com el 'becquerel' (Bq = s⁻¹) adoptat per l'activitat d'un radionúclid en detriment del 'curie' (Ci = 3,7 x 10¹⁰ s⁻¹), i el 'gray' (Gy = J/kg) per la dosi absorbida o energia alliberada per massa. El CCU, però, en la seva reunió de 1978 no va ésser convençut de la necessitat d'un terme especial (21).

Aquest revés no va impedir l'adopció del katal per part d'algunes publicacions, certificats de materials de referència d'enzims de l'Oficina de la Comunitat Europea de Referència (BCR), la *Farmacopea Europea* (22), el *Compendi de Terminologia i Nomenclatura de les Propietats en Ciències de Laboratori Clínic* de la IUPAC/IFCC (20), i de forma notable, la base de dades de la IUPAC/IFCC de milers de termes sistemàtics per a les propietats, incloent les dels analits enzimàtics (23).

L'adopció del katal en els informes del laboratori clínic, però, ha estat esporàdica, i a banda de la inèrcia, la raó sovint adduïda era que el terme especial no havia estat adoptat per la CGPM dins l'SI.

Acostament al CIPM (1998)

Posteriorment, el Comitè/Comissió de Nomenclatura, Propietats i Unitats de la IFCC/IUPAC va formular una petició oficial de la IFCC, la 1998-05, al CIPM (24), argumentant que el terme katal (*a*) suggereix més una propietat d'un catalitzador que la d'una reacció química; (*b*) permet la presentació de valors del laboratori clínic, per exemple, la concentració d'enzim en "katal per litre", la qual cosa és millor que "mol per segon i litre", que és difícil de trametre i comprendre per part de la majoria del personal sanitari; i (*c*) promou i facilita l'ús de les unitats SI coherents en detriment de la "unitat" simbolitzada per U (1 μmol•min⁻¹).

Òbviament el CIPM va necessitar assessorament i va trametre la petició al CCU.

Resposta del CCU (1998)

A la 13a reunió del CCU el Setembre de 1998, l'autor va presentar el tema en representació de la IFCC (24). Encara que hi havia alguna preocupació en el sentit d'evitar la proliferació de termes especials, es va argumentar que, mentre que els físics utilitzaven nombrosos termes especials, els químics i biòlegs havien estat relativament oblidats per l'SI i que qualsevol recomanació provinent d'aquests col·lectius s'havia de tenir en compte [pàgina 99 de la Ref. (25)]. Finalment, el CCU va redactar la *Recomanació U 1* (1998) "Nom especial per la unitat SI mol per segon, el katal, per a l'expressió de l'activitat catalítica" [pàgina 54 de Ref. (25)]. Els arguments foren (*a*) la importància de la promoció i la facilitat de l'ús de l'SI en el camp de la medicina i la bioquímica per a la salut i seguretat humana; (*b*) l'evitació de l'ús d'unitats no SI, com "unitat" (U); i (*c*) les recomanacions dels organismes internacionals.

Resposta del CCQM (1999)

Aquesta recomanació va ser ben rebuda pel CIPM, però degut a què la unitat era de naturalesa química, es va buscar l'opinió del Comitè Consultiu de Quantitat de Substància (CCQM), un comitè de química. En la cinquena reunió del febrer de 1999, es va presentar de nou la petició de la IFCC precedit per un intercanvi de cartes entre dos membres i l'autor (26). La *Recomanació U 1* del CCU va ser recolzada amb la recomanació addicional (27) que "quan s'utilitzi el katal, el mesurand ha de ser especificat en referència al procediment de mesura, que ha d'identificar la reacció indicadora".

La Resolució 12 de 1999 de la CGPM

Finalment, la petició de la IFCC i les recomanacions relacionades dels CCU i CCQM van ser presentades a la 21a reunió de la CGPM l'octubre de 1999, on es van adoptar les recomanacions resumides anteriorment.

Com a conseqüència, l'Oficina Internacional de Pesos i Mesures va afegir a la Taula 3, de les unitats SI derivades que tenen nom i símbol especials, del llibre normatiu *El sistema internacional d'Unitats* (28) una línia nova:

'Activitat catalítica katal $\text{kat s}^{-1} \bullet \text{mol}$ '

i a la Taula 4

'concentració (d'activitat) catalítica katal per metre cúbic $\text{kat/m}^3 \text{ m}^{-3} \bullet \text{s}^{-1} \bullet \text{mol}$ '

(L'ús de la unitat kat/l o kat/L també s'accepta dins l'SI).

Conclusions

El katal ha estat adoptat actualment en el marc de la Convenció del Metre de 1875 per l'autoritat metrològica més alta, la intergovernamental i diplomàtica CGPM, per expressar els valors de quantitat d'activitat catalítica dels enzims i altres catalitzadors en qualsevol camp de la ciència i la tecnologia. Les unitats derivades de tipus de magnitud i altres unitats derivades poden definir-se de la manera convencional.

Així, per exemple, ara tenim:

- Activitat catalítica (z): katal, (kat)
- Concentració d'activitat catalítica (b): katal per litre (kat/L ; kat/l)
- Contingut d'activitat catalítica (z/m_s): katal per kilogram (kat/kg)
- Fracció d'activitat catalítica (z_i): $u = \text{katal/katal}$ ($1 = \text{kat/kat}$)

Si el procediment de mesura té una reacció indicadora que pot ser descrita per

la transformació d'unes quantitats de substància de reactants, els resultats relacionats amb el katal poden ser traçables metrològicament a l'SI i per tant comparables en el temps i l'espai. Per aquests resultats, la conversió de la unitat U de la IUBMB, al katal és:

$$1 \text{ U} = 16,667 \times 10^{-9} \text{ kat}$$

Les revistes que s'adhereixen a l'ús preferencial de l'SI poden en l'actualitat, amb l'aprovació de la CGPM, promoure la normalització internacional de les unitats incloent el katal en la seva informació per als autors, facilitant així la globalització de la medicina.

Notes

¹ L'article ha estat traduït amb el permís de l'AACC, la qual no es fa responsable de la correcció de la traducció. Les opinions presentades són les de l'autor i no necessàriament les de l'AACC o la revista. Reimpressió de *Clinical Chemistry* 2002;48(3):586-90, amb permís. Copyright © 2002 The American Association for Clinical Chemistry.

Dybraer R. The Tortuous Road to the Adoption of katal for the Expression of Catalytic Activity by the General Conference on Weights and Measures. *Clin Chem* 2002;48(3):586-90.

² La versió catalana ha estat preparada per Joan Nicolau i Costa, Institució de Medicina Lliure, Barcelona.

³ En aquest article les cometes volades dobles s'utilitzen per als conceptes, i les cometes volades simples per als termes i citacions.

⁴ L'acord entre els especialistes de la IFCC/IUPAC/IUBMB en la Comissió de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC/IUBMB sobre el terme especial katal (símbol, kat) va ser ben celebrat amb un dinar de la comissió a Menton, França, on el chef local va ser entabanat a presentar un gran pastís amb el terme en qüestió inscrit al damunt. Si no em falla la memòria també hi havia el dibuix d'un felí.

Referències

1. King EJ, Armstrong AR. A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can Med Assoc J* 1934;31:376-81.
2. National Academy of Sciences-National Research Council (US). Division of Chemistry and Chemical Technology. Committee on Biological Chemistry. Subcommittee on Enzymes. International unit of enzyme activity. *Science* 1958;128:19-20.

3. IUB. Report of the Commission on Enzymes. Oxford: Pergamon Press; 1961:159pp.
4. IUB Commission of Editors of Biochemical Journals. Enzyme nomenclature, recommendations (1964). Amsterdam: Elsevier; 1965:219pp.
5. Dybkær R. Standardisering af enhedsbetegnelser i klinisk-kemisk laboratoriearbejde. Nord Med 1960;63:26-31.
6. International Bureau of Weights and Measures. Le système international d'unités, the international system of units, 7th ed. Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1998:152pp.
7. Dybkær R. Klinisk-kemiske enheder. Nord Med 1962;68:1223-7.
8. IFCC Subcommittee for Standardization of Units in Clinical Chemistry. A primer of quantities and units in clinical chemistry. Prepared by Dybkær R, Jørgensen K. Copenhagen: IFCC; 1966:iv,25pp.
9. IUPAC/IFCC Commission on Clinical Chemistry. Recommendation 1966. Dybkær R Jørgensen K eds. Quantities and units in clinical chemistry. Copenhagen: Munksgaard;1967:x,102pp.
10. IUPAC Section on Clinical Chemistry, Commission on Quantities and Units, IFCC Committee of Standards, Expert Panel on Quantities and Units in Clinical Chemistry. Quantities and units in clinical chemistry. Prepared by Dybkær R. [IUPAC Information Bulletin 1972-02, No. 20, Appendices on Tentative Nomenclature, Symbols, Units, and Standards]. Oxford: IUPAC; 1972:24pp.
11. Dybkær R. Quantities and units in enzymology. Enzyme 1977;22:91-123.
12. IUPAC/IUB Commission on Biochemical Nomenclature. A: Florkin M Stotz EH, dir. Enzyme nomenclature, recommendations (1972). Vol. 13. Comprehensive biochemistry. Amsterdam: Elsevier; 1973:26-7.
13. IFCC Committee on Standards, Expert Panel on Enzymes. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 1. General considerations concerning the determination of the catalytic concentration of an enzyme in the blood serum or plasma of man. Prepared by Bowers GN Jr, Bergmeyer HU, Hørder M, Moss DW. Clin Chim Acta 1979;98:163F-74F.
14. IUPAC Section on Clinical Chemistry, Commission on Quantities and Units in Clinical Chemistry, IFCC Committee on Standards, Expert Panel on Quantities and Units. Quantities and units in clinical chemistry. Approved recommendation (1978). Prepared by Dybkær R. Clin Chim Acta 1979;96:157F-83F.

15. IUB Nomenclature Committee. Units of enzyme activity. Recommendations 1978. Prepared by Karlson P, Bielka H, Horecker BL, Jakoby WB, Keil B, Liébecq C, et al. *Eur J Biochem* 1979;97:319–20.
16. IUPAC Section on Clinical Chemistry, Commission on Quantities and Units, IFCC Commission on Standards, Expert Panel on Quantities and Units. Quantities and units in clinical chemistry. Recommendation 1973. Prepared by Dybkær R. *Pure Appl Chem* 1974;37:517–46.
17. IFCC Committee on Standards, Expert Panel on Enzymes. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional Recommendation (1974). Prepared by Bowers GN Jr, Bergmeyer HU, Moss DW. *Clin Chim Acta* 1975;61:F11–24.
18. Lowe DA. A guide to international recommendations on names and symbols for quantities and on units of measurement. Geneva: WHO; 1975:314pp.
19. WHO. The SI for the health professions. Geneva: WHO; 1977:75pp.
20. IUPAC Clinical Chemistry Division, Commission on Quantities and Units in Clinical Chemistry, IFCC Scientific Division, Committee on Quantities and Units. Compendium of terminology and nomenclature of properties in clinical laboratory sciences (Recommendations 1995), "The Silver Book". Preparat per Rigg JC, Brown SS, Dybkær R, Olesen H. Oxford: Blackwell Science; 1995:xi,290pp.
21. CIPM. CCU. 6e session—1978 (17–19 Mai). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1978:ix,52pp.
22. Council of Europe. European pharmacopoeia, 3rd ed. Strasbourg: Council of Europe; 1977:10.
23. IUPAC Chemistry and Human Health Division, Clinical Chemistry Section, Commission on Nomenclature, Properties and Units in Clinical Chemistry, IFCC Scientific Division, Committee on Nomenclature, Properties and Units. Properties and units in the clinical laboratory sciences. II. Kinds-of-property (IUPAC/IFCC Recommendations 1996). Prepared by Kenny D, Olesen H. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:317–44.
24. CIPM, CCU. Working documents of the 13th meeting (1998-09). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1998;CCU1998, No. 7:1–5.
25. CIPM. CCU. Report of the 13th meeting (1998-09). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1999:59pp.
26. CIPM, CCQM. Working documents of the 5th meeting (1999-02). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1999;CCQM99, No. 14:1–2; CCQM99, No. 14-A:1.

27. International Bureau of Weights and Measures, CCQM. Report of the 5th meeting (1999-02). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 1999:95pp.
28. International Bureau of Weights and Measures. Le système international d'unités (SI). The international system of units. Supplement 2000: addenda and corrigenda to the 7th edition (1998). Sèvres: International Bureau of Weights and Measures; 2000:9pp.

Citació recomanada per a aquest document:

Dybkaer R. El tortuós camí cap a l'adopció del katal per a l'expressió de l'activitat catalítica per la Conferència General de Pesos i Mesures. In vitro veritas 2003;4, art. 54: <www.acclc.cat/>