

I-6

PROTEÍNAS

CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS

Concepto: Se pueden definir como polímeros formados por la unión, mediante enlaces peptídicos, de unidades de menor masa molecular llamadas **aminoácidos**.

Son moléculas muy complejas. Su masa molecular es muy elevada, normalmente está comprendida entre 6000 da y 10^6 da, son macromoléculas. Algunas proteínas están constituidas por la unión de varios polímeros proteicos que en ocasiones pueden también contener otras moléculas orgánicas (lípidos, glúcidos, etc). En este último caso reciben el nombre genérico de **prótidos**.

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en las células, más del 50% del peso seco de la célula son proteínas. Están constituidas, fundamentalmente, por C, H, O y N y casi todas tienen también azufre. Algunas tienen, además, otros elementos químicos y en particular: P, Fe, Zn o Cu. El elemento más característico de las proteínas es el nitrógeno. Son los compuestos nitrogenados por excelencia de los seres vivos.

Las proteínas son moléculas **específicas** que marcan la individualidad de cada ser vivo. Son además de una gran importancia porque a través de ellas se va a expresar la información genética, de hecho el dogma central de la genética molecular nos dice:

DNA —→ **RNA** —→ **Proteína**

FUNCIONES GENERALES

Las proteínas están entre las sustancias que realizan las funciones más importantes en los seres vivos. De entre todas pueden destacarse las siguientes:

- **De reserva.** En general las proteínas no tienen función de reserva, pero pueden utilizarse con este fin en algunos casos especiales como por ejemplo en el desarrollo embrionario: ovoalbúmina del huevo, caseína de la leche y gliadina del trigo.
- **Estructural.** Las proteínas constituyen muchas estructuras de los seres vivos. Las membranas celulares contienen proteínas. En el organismo, en general, ciertas estructuras -cartílago, hueso- están formadas, entre otras sustancias, por proteínas.

- **Enzimática.** Todas las reacciones que se producen en los organismos son catalizadas por moléculas orgánicas. Las enzimas son las moléculas que realizan esta función en los seres vivos. Todas las reacciones químicas que se producen en los seres vivos necesitan su enzima y todas las enzimas son proteínas.

- **Homeostática.** Ciertas proteínas mantienen el equilibrio osmótico del medio celular y extracelular.

- **Transporte,** de gases, como es el caso de la hemoglobina, o de lípidos, como la seroalbúmina. Ambas proteínas se encuentran en la sangre. Las **permeasas**, moléculas que realizan los intercambios entre la célula y el exterior, son también proteínas.

- **Movimiento.** Actúan como elementos esenciales en el movimiento. Así, la actina y la miosina, proteínas de las células musculares, son las responsables de la contracción de la fibra muscular.

- **Hormonal.** Las hormonas son sustancias químicas que regulan procesos vitales. Algunas proteínas actúan como hormonas, por ejemplo: la insulina, que regula la concentración de la glucosa en la sangre.

- **Inmunológica.** Los anticuerpos, sustancias que intervienen en los procesos de defensa frente a los agentes patógenos, son proteínas.

LOS AMINOÁCIDOS

Son las unidades estructurales que constituyen las proteínas. Todos los aminoácidos que se encuentran en las proteínas, salvo la **prolina**, responden a la fórmula general que se observa en la figura.

A partir de ahora nos referiremos exclusivamente a los aminoácidos presentes en las proteínas de los seres vivos. Estos, como indica su nombre, tienen dos grupos funcionales característicos: el grupo carboxilo o grupo ácido (-COOH), y el grupo amino (-NH₂). La cadena carbonada de los aminoácidos se numera comenzando por el grupo ácido, siendo el carbono que tiene esta función el carbono número 1, el grupo amino se encuentra siempre en el carbono 2 o carbono α.

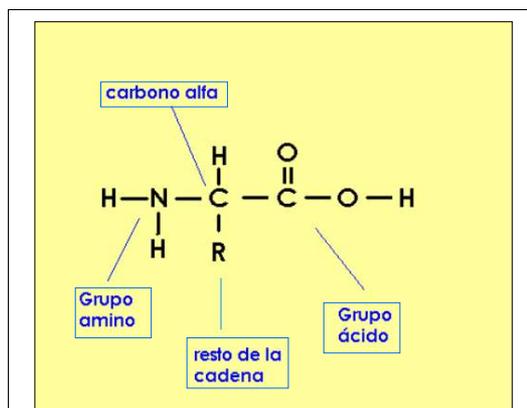


Fig. 1 Fórmula general de un amino-ácido.

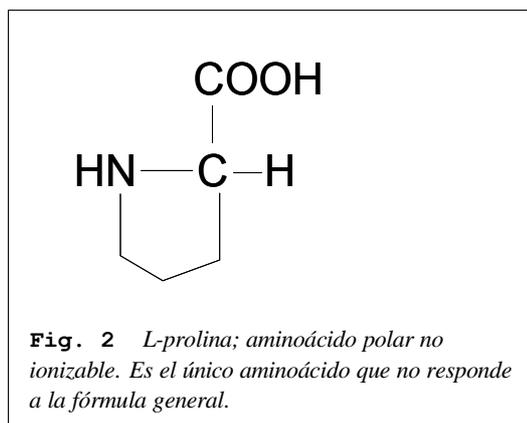


Fig. 2 L-prolina; aminoácido polar no ionizable. Es el único aminoácido que no responde a la fórmula general.

Por lo tanto, los aminoácidos tienen en común los carbonos 1 (grupo carboxilo) y 2 (el del grupo amino) diferenciándose en el resto (R) de la molécula. En la fórmula general de la Fig. 1, R representa el resto de la molécula. R puede ser desde un simple H-, como en el aminoácido glicocola, a una cadena carbonada más o menos compleja en la que puede haber otros grupos aminos o carboxilo y también otras funciones (alcohol, tiol, etc.). Las proteínas de los seres vivos sólo tienen unos 20 aminoácidos diferentes, por lo que habrá únicamente 20 restos distintos. Es de destacar el hecho de que en todos los seres vivos sólo se encuentran los mismos 20 aminoácidos. En ciertos casos muy raros, por ejemplo en los venenos de algunas serpientes, podemos encontrar otros aminoácidos diferentes de estos 20 e incluso aminoácidos que no siguen la fórmula general.

La mayoría de los aminoácidos pueden sintetizarse unos a partir de otros, pero existen otros, **aminoácidos esenciales**, que no pueden ser sintetizados y deben obtenerse en la dieta habitual. Los aminoácidos esenciales son diferentes para cada especie, en la especie humana, por ejemplo, los aminoácidos esenciales son diez: Thr, Lys, Arg, His, Val, Leu, Ileu, Met, Phe y Trp.

CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

En función de sus características químicas, los aminoácidos se clasifican en:

Grupo I: Aminoácidos apolares. Aminoácidos cuyo resto R no es polar. Esto es, no posee cargas eléctricas en R al tener en él largas cadenas hidrocarbonadas. Estos aminoácidos, si están en gran abundancia en una proteína, la hacen insoluble en agua.

Grupo II: Aminoácidos polares no ionizables. Poseen restos con cortas cadenas hidrocarbonadas en las que hay funciones polares (alcohol, tiol o amida). Contrariamente al grupo anterior si una proteína los tiene en abundancia será soluble en agua.

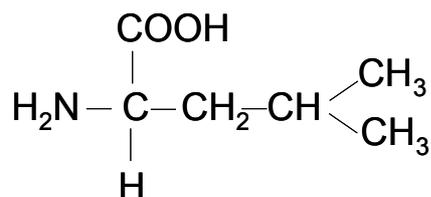


Fig. 3 *L-leucina; aminoácido no polar.*

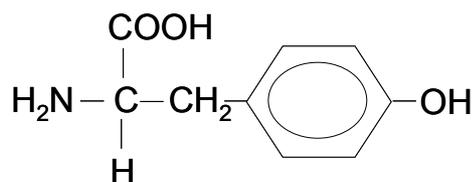


Fig. 4 *L-tirosina; aminoácido polar no ionizable.*

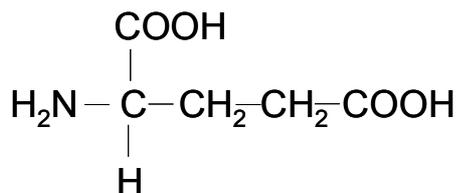


Fig. 5 *L-Glutámico; aminoácido polar ionizable ácido.*

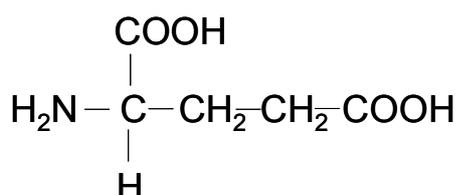


Fig. 6 *L-Arginina; aminoácido polar ionizable básico.*

Grupo III: Aminoácidos polares ácidos. Pertenecen a este grupo aquellos aminoácidos que tienen más de un grupo carboxilo. En las proteínas, si el pH es básico o neutro, estos grupos se encuentran cargados negativamente.

Grupo IV: Aminoácidos polares básicos. Son aquellos aminoácidos que tienen otro u otros grupos aminos. En las proteínas, estos grupos amino, si el pH es ácido o neutro, están cargados positivamente.

ASIMETRÍA DE LOS AMINOÁCIDOS

Excepto en la glicocola, en el resto de los aminoácidos el carbono α (el carbono que lleva la función amino) es asimétrico. La molécula será ópticamente activa y existirán dos configuraciones: D y L. Normalmente en los seres vivos sólo encontramos uno de los isómeros ópticos. Por convenio se considera que los aminoácidos presentes en los seres vivos pertenecen todos ellos a la serie L. No obstante, en los microorganismos (paredes bacterianas, antibióticos generados por bacterias) existen aminoácidos no proteicos pertenecientes a la serie D.

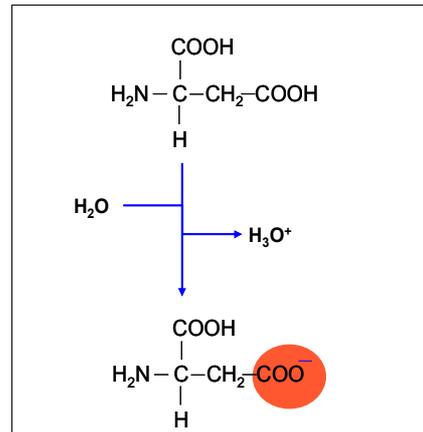


Fig. 8 Ionización del grupo amino suplementario de un aminoácido polar ionizable ácido.

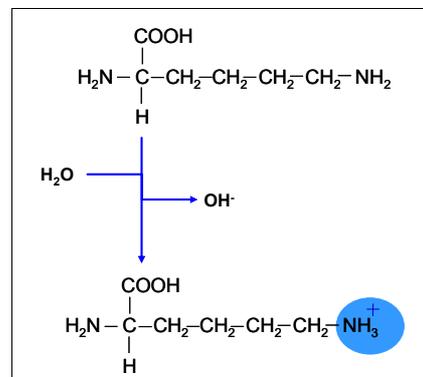


Fig. 9 Ionización del grupo amino suplementario de un aminoácido polar ionizable básico.

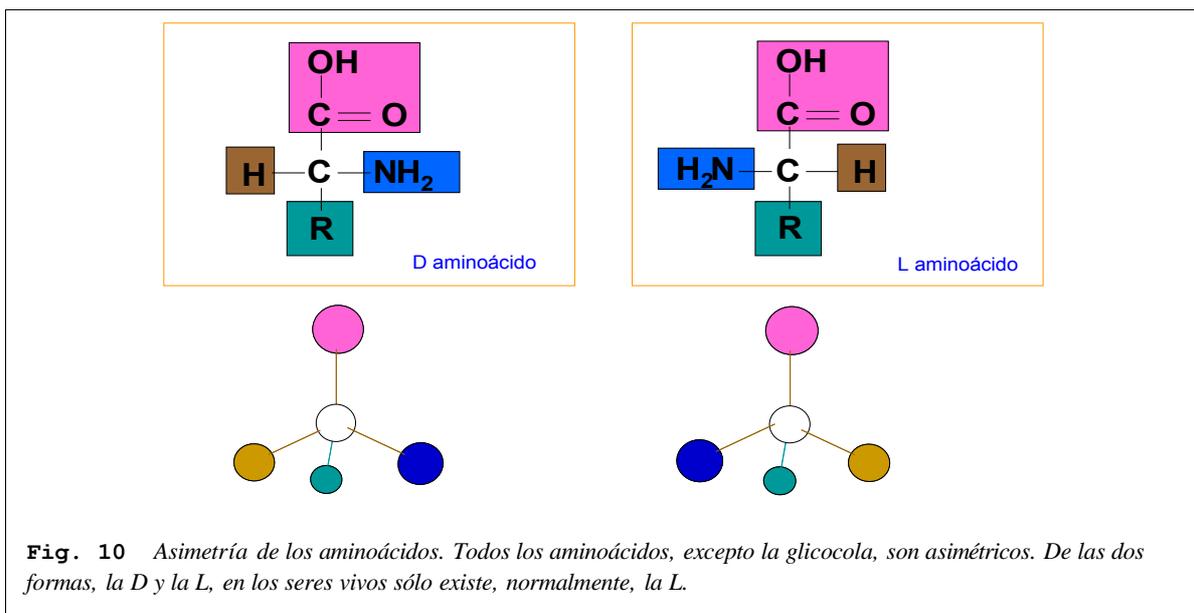
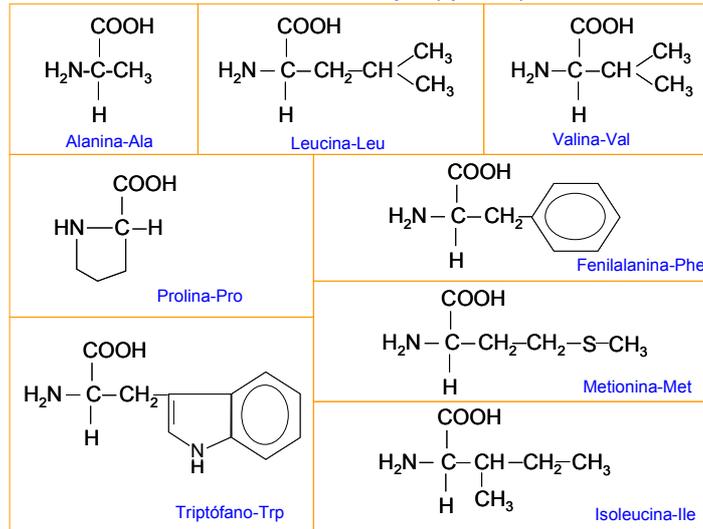
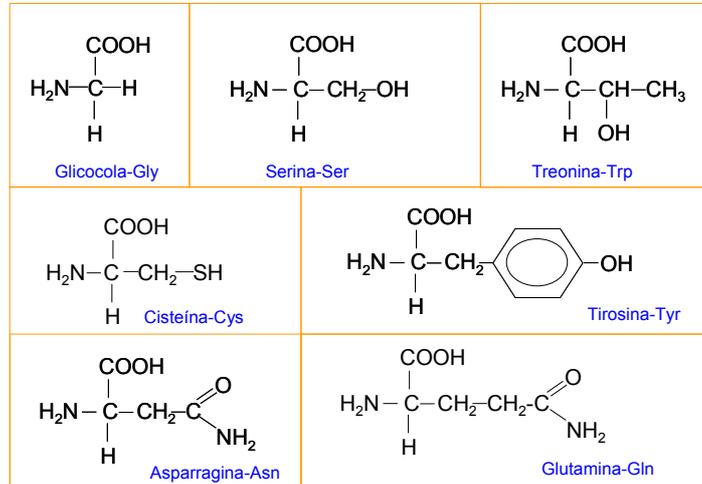


Fig. 10 Asimetría de los aminoácidos. Todos los aminoácidos, excepto la glicocola, son asimétricos. De las dos formas, la D y la L, en los seres vivos sólo existe, normalmente, la L.

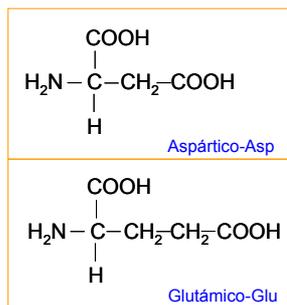
Aminoácidos del Grupo I (apolares)



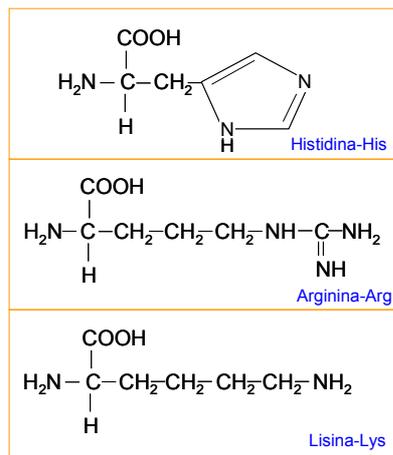
Aminoácidos del Grupo II (polares no ionizables)



Aminoácidos del Grupo III (polares ionizables ácidos)

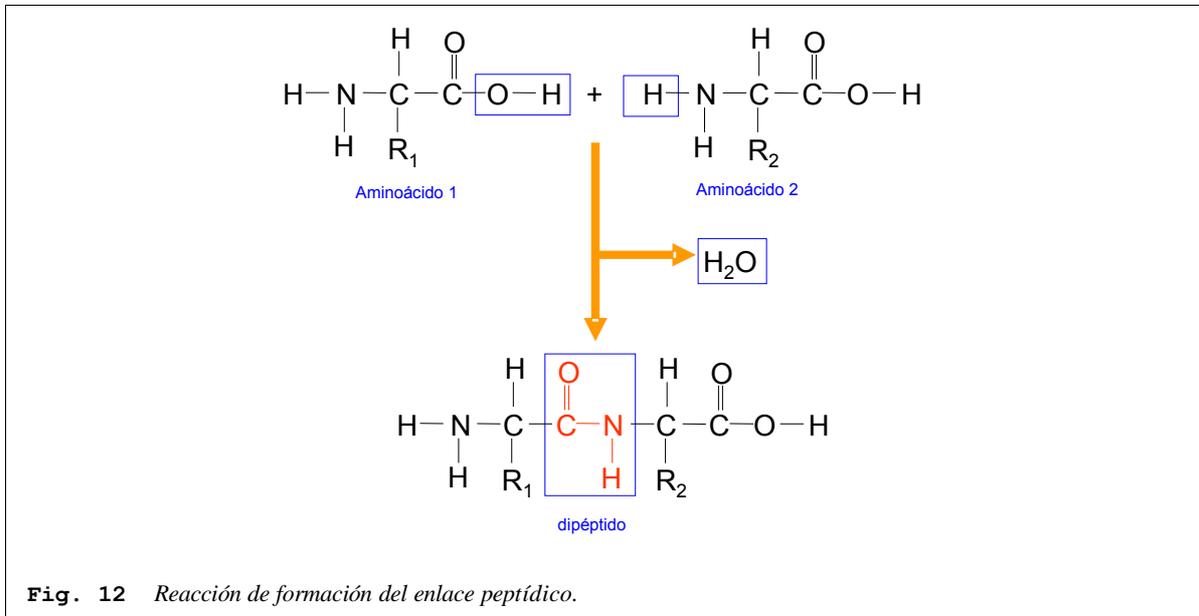


Aminoácidos del Grupo IV (polares ionizables básicos)



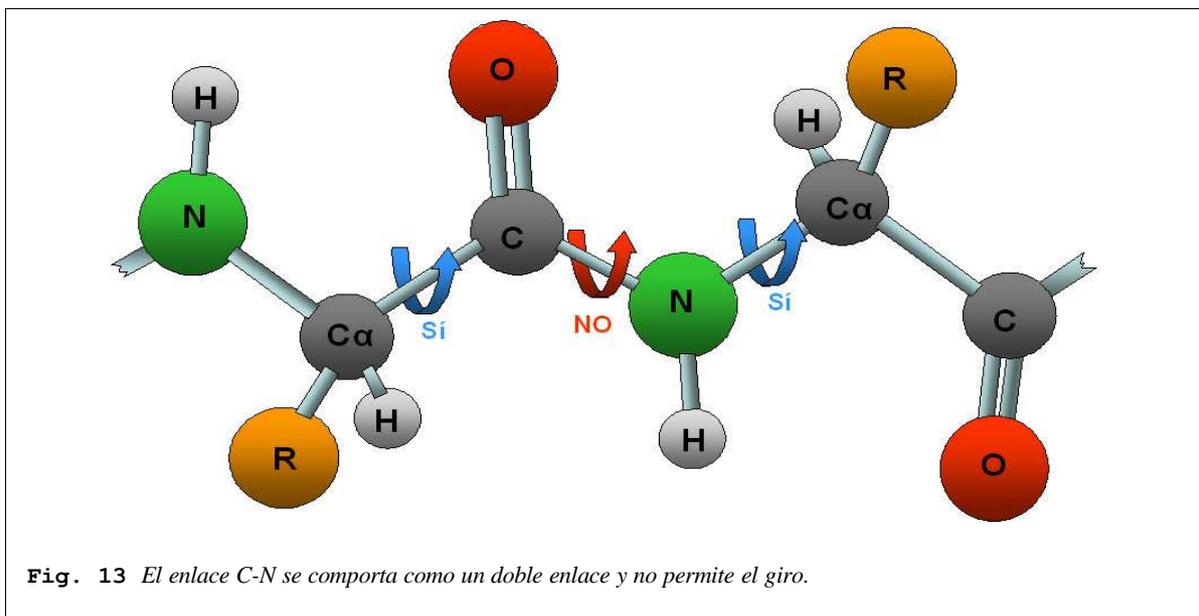
EL ENLACE PEPTÍDICO

Cuando reacciona el grupo ácido de un aminoácido con el grupo amino de otro ambos aminoácidos quedan unidos mediante un **enlace peptídico**. Se trata de una reacción de condensación en la que se produce una **amida** y una molécula de agua. La sustancia que resulta de la unión es un **dipéptido**.



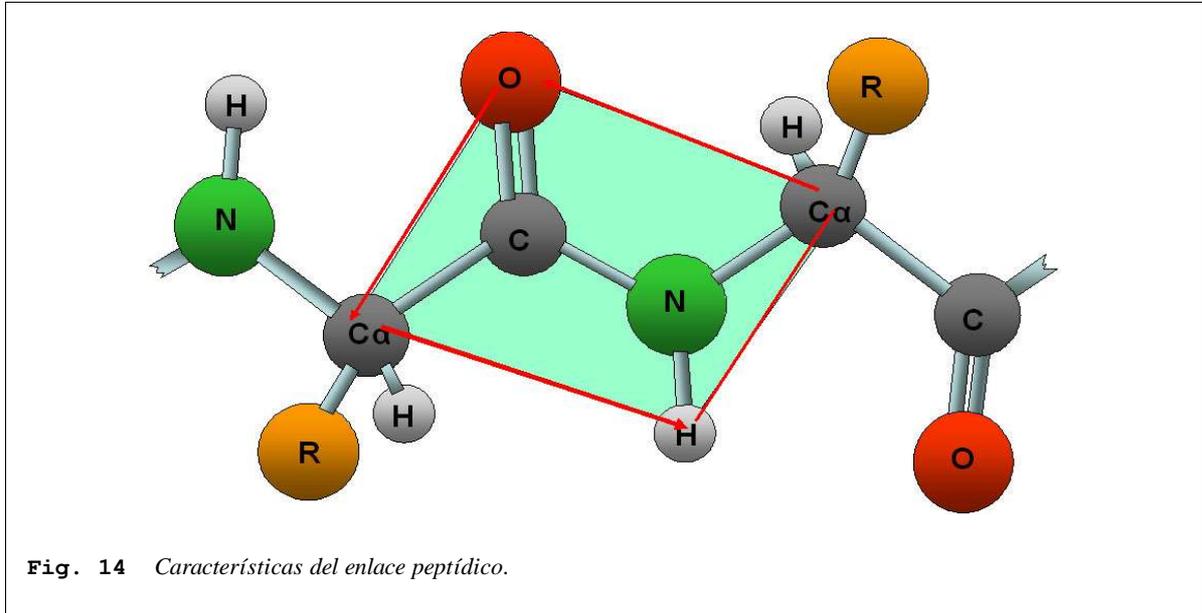
CARACTERÍSTICAS DEL ENLACE PEPTÍDICO

1ª) El enlace peptídico es un enlace covalente que se establece entre un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno. Es un enlace muy resistente, lo que hace posible el gran tamaño y estabilidad de las moléculas proteicas.



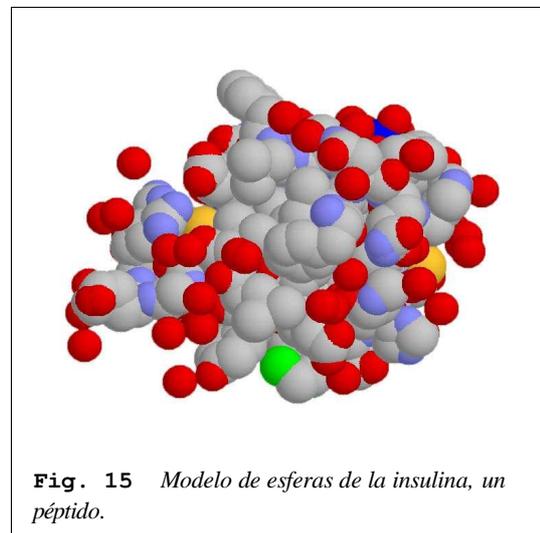
2ª) Los estudios de Rayos X de las proteínas han llevado a la conclusión de que el enlace C-N del enlace peptídico se comporta en cierto modo como un doble enlace y no es posible, por lo tanto, el giro libre alrededor de él.

3ª) Todos los átomos que están unidos al carbono y al nitrógeno del enlace peptídico mantienen unas distancias y ángulos característicos y están todos ellos en un mismo plano.



PÉPTIDOS, POLIPÉPTIDOS y PROTEÍNAS

Cuando se unen dos aminoácidos mediante un enlace peptídico se forma un **dipéptido**. A cada uno de los aminoácidos que forman el dipéptido les queda libre o el grupo amino o el grupo carboxilo. A uno de estos grupos se le podrá unir otro aminoácido formándose un **tripéptido**. Si el proceso se repite sucesivamente se formará un **polipéptido**. Cuando el número de aminoácidos unidos es muy grande, aproximadamente a partir de 100, tendremos una proteína.



2 aa	Dipéptido
3 aa	Tripéptido
de 4 a 10 aa	Oligopéptido
de 10 a 100 aa	Polipéptido
más de 100 aa	Proteína

Toda cadena polipeptídica tendrá en uno de sus extremos un aminoácido con el grupo amino libre. Este será el aminoácido amino terminal (H-). En el otro extremo quedará libre el

grupo carboxilo del último aminoácido, aminoácido carboxilo terminal (-OH). Toda cadena proteica tendrá por lo tanto una polaridad indicada mediante una H- y un -OH. Ejemplo:

H-Gly-Ala-Pro-Leu-Trp-Met-Ser-OH.

Muchas sustancias naturales de gran importancia son péptidos; por ejemplo: ciertas hormonas, como la **insulina**, que regula las concentraciones de glucosa en la sangre y que está formada por dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos unidas por puentes disulfuro; la **encefalina** (5 aminoácidos) que se produce en las neuronas cerebrales y elimina la sensación de dolor o las hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis: vasopresina y oxitocina (9 aa) que producen las contracciones del útero durante el parto; también son péptidos algunos antibióticos como la gramicidina.

ESTRUCTURA O CONFORMACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

La conformación de una proteína es la disposición espacial que adopta la molécula proteica. Las cadenas peptídicas, en condiciones normales de pH y temperatura, poseen solamente una conformación y ésta es la responsable de las importantes funciones que realizan.

La compleja estructura de las proteínas puede estudiarse a diferentes niveles. A saber: primario, secundario, terciario y cuaternario.

I) NIVEL O ESTRUCTURA PRIMARIA- Viene dada por la **secuencia**: orden que siguen los aminoácidos de una proteína. Va a ser de gran importancia, pues la secuencia es la que determina el resto de los niveles y como consecuencia la función de la proteína.

La alteración de la estructura primaria por eliminación, adición o intercambio de los ami-

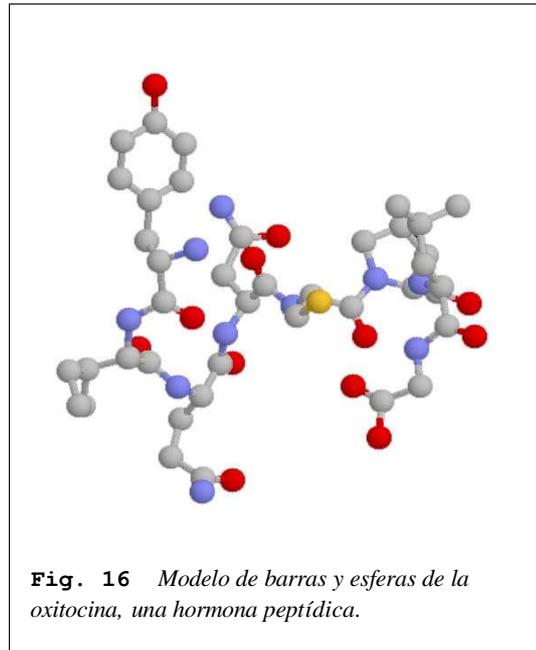


Fig. 16 Modelo de barras y esferas de la oxitocina, una hormona peptídica.

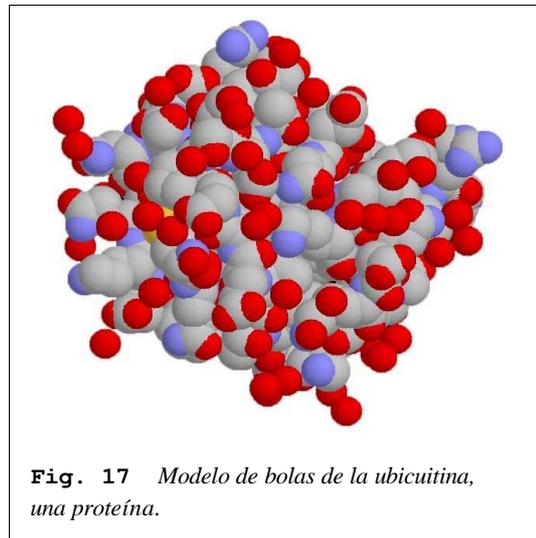


Fig. 17 Modelo de bolas de la ubiquitina, una proteína.

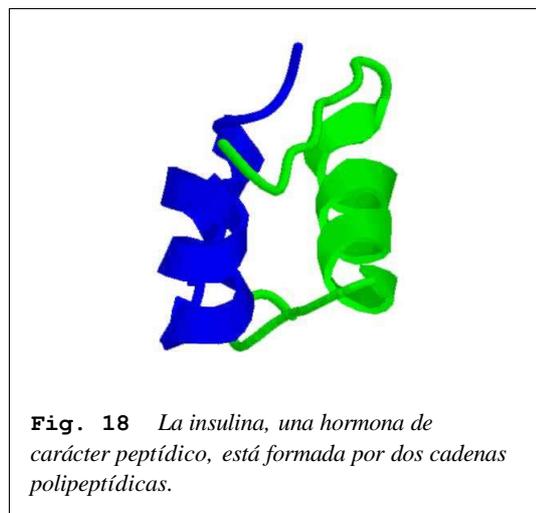


Fig. 18 La insulina, una hormona de carácter peptídico, está formada por dos cadenas polipeptídicas.

noácidos puede cambiar la configuración general de una proteína y dar lugar a una proteína diferente. Como, además, la función de la proteína depende de su estructura, un cambio en la estructura primaria podrá determinar que la proteína no pueda realizar su función. Veamos, a continuación, un ejemplo de estructura primaria:

H-Ala-Gly-Ser-Lys-Asp-Asn-Cys-Leu-Met-Ala-Ile-Trp-Gly-.....-Pro-Asn-Glu-OH

II) NIVEL O ESTRUCTURA SECUNDARIA- Las características de los enlaces peptídicos imponen determinadas restricciones que obligan a que las proteínas adopten una determinada estructura secundaria.

Ésta puede ser en hélice α , hélice de colágeno o en conformación β . Es de destacar que las tres son configuraciones en hélice diferenciándose en el número de aminoácidos por vuelta (n) y en el diámetro de la hélice. En la hélice α , $n=4$; en la hélice de colágeno, $n=3$ y en la conformación β , $n=2$. A continuación estudiaremos solo la hélice α y la conformación β por ser las configuraciones más frecuentes.

a) Estructura en hélice α . Se trata de la forma más simple y común. En este tipo de estructura la molécula adopta una disposición helicoidal, los restos (R) de los aminoácidos se sitúan hacia el exterior de la hélice y cada 3,6 aminoácidos ésta da una vuelta completa.

Este tipo de organización es muy estable, porque permite la formación de puentes de hidrógeno entre el grupo C=O de un aminoácido y el grupo N-H del cuarto aminoácido situado por debajo de él en la hélice.

b) Conformación β . Se origina cuando la molécula proteica, o una parte de la molécula, adoptan una disposición en zig-zag. La estabilidad se consigue mediante la disposición en paralelo de varias cadenas con esta conformación, cadenas

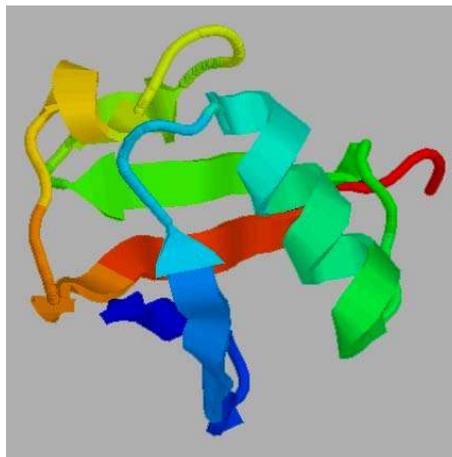


Fig. 19 Modelo de cintas de la ubiquitina.

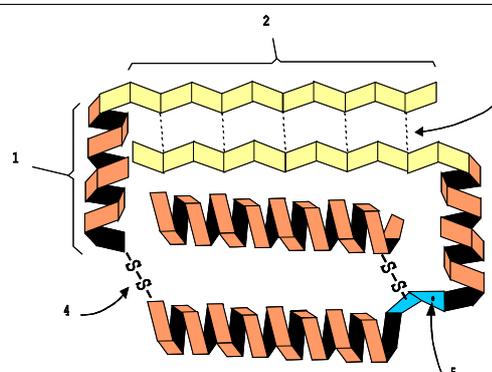


Fig. 20 1) Hélices alfa; 2) conformaciones beta; 3) enlaces de hidrógeno; 4) puentes disulfuro; 5) zonas irregulares.

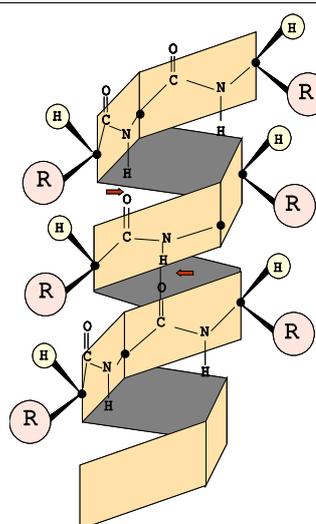
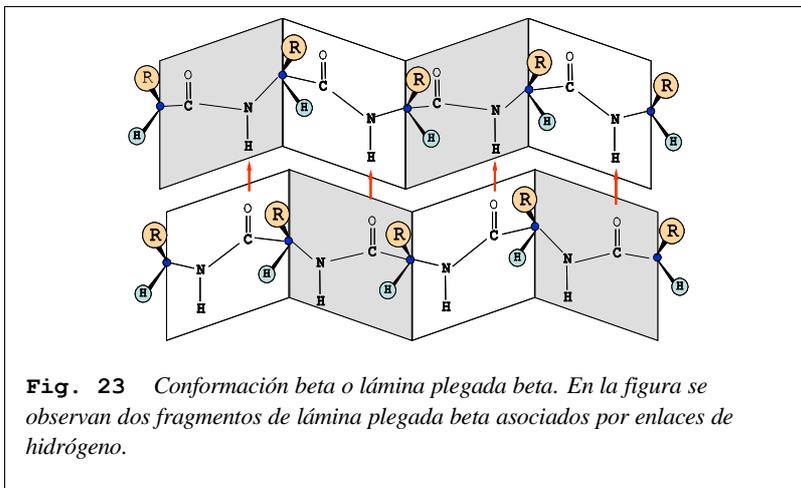
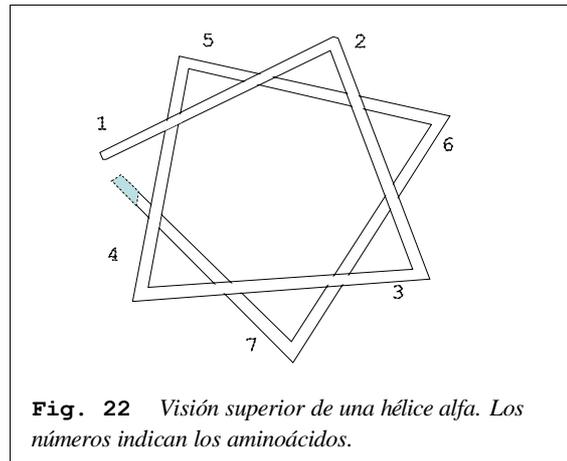


Fig. 21 Hélice alfa. Mediante flechas se indican algunos enlaces de hidrógeno. R) restos de los aminoácidos.

que pueden pertenecer a proteínas diferentes o ser partes de una misma molécula. De esta manera pueden establecerse puentes de hidrógeno entre grupos C=O y -N-H. Los restos van quedando alternativamente hacia arriba y hacia abajo. No obstante, si la molécula presenta próximos entre sí restos muy voluminosos o con las mismas cargas eléctricas se desestabilizará.



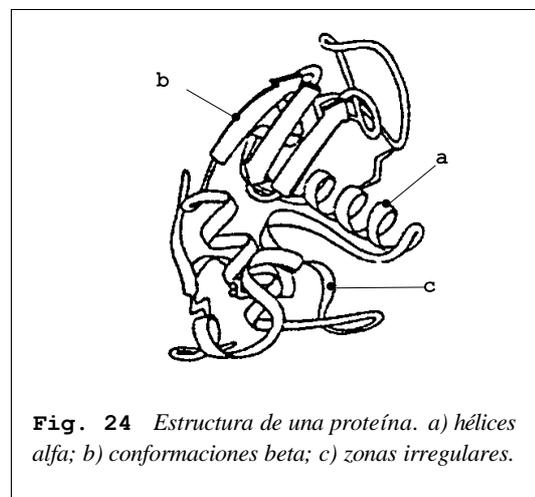
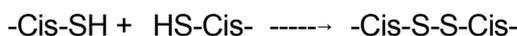
Una molécula no tiene que estar constituida exclusivamente por un tipo de conformación. Lo normal es que las moléculas proteicas presenten porciones con hélices α , otras partes con conformaciones β y partes que no tienen una conformación definida y que se llaman **zonas irregulares**.

III) NIVEL O ESTRUCTURA TERCIARIA- Las proteínas no se disponen linealmente en el espacio sino que normalmente sufren plegamientos que hacen que la molécula adopte una estructura espacial tridimensional llamada estructura terciaria. Los pliegues que originan la estructura terciaria se deben a ciertos aminoácidos, como: la prolina, la serina y la isoleucina, que distorsionan la hélice generando una curvatura.

La estructura terciaria se va a estabilizar por la formación de las siguientes interacciones:

- 1) Enlaces o puentes de hidrógeno.
- 2) Interacciones ácido base.
- 3) Puentes disulfuro.

Estos últimos se forman entre grupos -SH pertenecientes a dos moléculas de cisteína que reaccionan entre sí para dar cistina.



En la estructura terciaria los restos se van a disponer en función de su afinidad con el medio. En medio acuoso, los restos hidrófobos se sitúan hacia el interior de la molécula mientras que los restos hidrófilos lo hacen hacia el exterior.

Básicamente se distinguen dos tipos de estructura terciaria: la **filamentosa** y la **globular**, aunque muchos autores consideran que las proteínas filamentosas son proteínas que carecen de estructura terciaria.

Las proteínas con conformación filamentosa suelen tener función estructural, de protección o ambas a la vez y son insolubles en agua y en soluciones salinas. Por ejemplo, tienen esta conformación: la beta-queratina, el colágeno y la elastina.

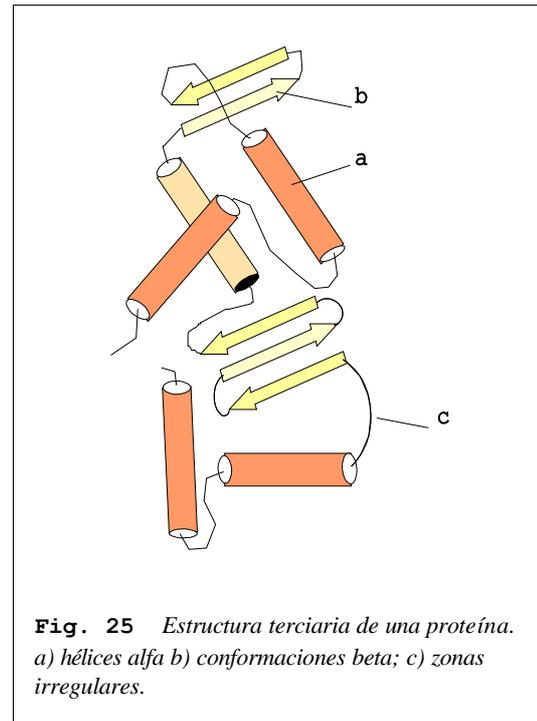


Fig. 25 Estructura terciaria de una proteína. a) hélices alfa b) conformaciones beta; c) zonas irregulares.

Las proteínas con conformación globular suelen ser solubles en agua y/o en disoluciones salinas. Son globulares las enzimas, las proteínas de membrana y muchas proteínas con función transportadora.

Las proteínas globulares suelen tener diferentes fragmentos con alfa-hélices y conformaciones beta, pero las conformaciones beta suelen disponerse en la periferia y las hélices alfa en el centro de la molécula. Además, las proteínas globulares se doblan de tal manera que, en solución acuosa, sus restos hidrófilos quedan hacia el exterior y los hidrófobos en el interior y, por el contrario, en un ambiente lipídico, los restos hidrófilos quedan en el interior y los hidrófobos en el exterior.

IV) ESTRUCTURA CUATERNARIA- Cuando varias cadenas de aminoácidos, iguales o diferentes, se unen para formar un edificio proteico de orden superior, se disponen según lo que llamamos estructura cuaternaria. También se considera estructura cuaternaria la unión de una o varias proteínas a otras moléculas no proteicas para formar edificios macromoleculares complejos. Esto es frecuente en proteínas con masas moleculares superiores a 50.000

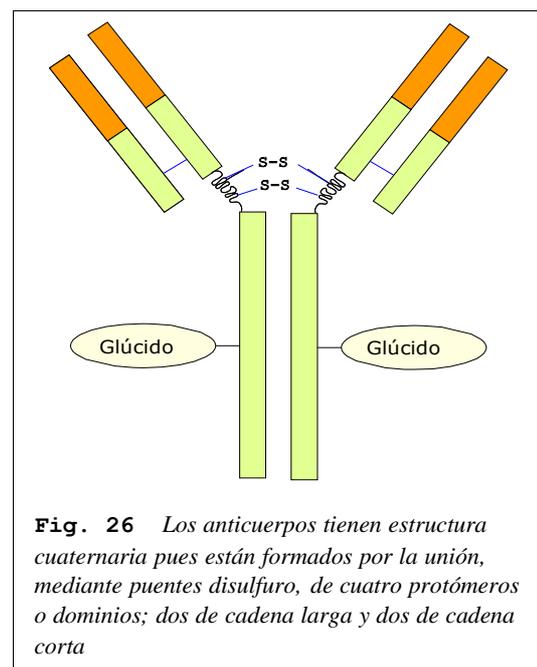


Fig. 26 Los anticuerpos tienen estructura cuaternaria pues están formados por la unión, mediante puentes disulfuro, de cuatro protómeros o dominios; dos de cadena larga y dos de cadena corta

Cada polipéptido que interviene en la formación de este complejo proteico es un **protómero** y según el número de protómeros tendremos: **dímeros, tetrámeros, pentámeros**, etc.

La asociación o unión de las moléculas que forman una estructura cuaternaria, se consigue y mantiene mediante enlaces de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas y algún que otro punte disulfuro.

Un ejemplo de estructura cuaternaria es la hemoglobina, formada por las globinas o parte proteica (dos cadenas alfa y dos cadenas beta, con un total de 146 aminoácidos) más la parte no proteica o grupos hemo. O los anticuerpos, formados también por cuatro cadenas, dos cadenas cortas y dos largas.

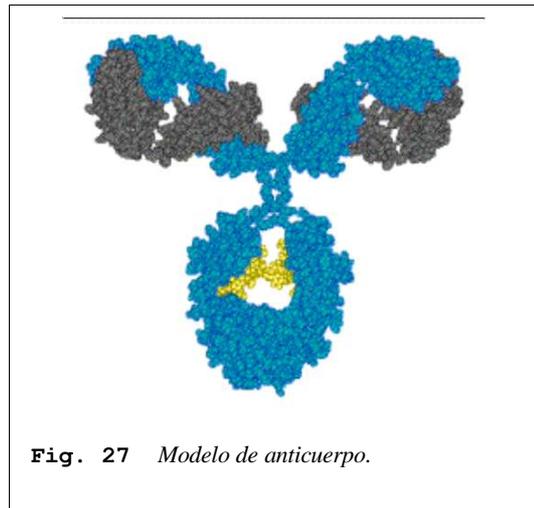


Fig. 27 Modelo de anticuerpo.

PROPIEDADES DE LAS PROTEÍNAS

Las propiedades de una proteína, incluso su carga eléctrica, dependen de los restos o radicales de los aminoácidos que quedan en su superficie y que podrán interactuar mediante enlaces covalentes o no covalentes con otras moléculas. A continuación veremos las propiedades más importantes:

Solubilidad. Las proteínas solubles en agua, al ser macromoléculas, no forman verdaderas disoluciones sino dispersiones coloidales. Cada macromolécula proteica queda rodeada de moléculas de agua y no contacta con otras macromoléculas gemelas con lo que no puede producirse la precipitación.

Especificidad. La especificidad de las proteínas puede entenderse de dos maneras. Por una parte, existe una especificidad de función. Esto es, cada proteína tiene una función concreta, diferente, normalmente, de la del resto de las moléculas protéicas. Esta es la razón de que tengamos tantas proteínas distintas, unas 100 000. Ahora bien, ciertas proteínas que realizan funciones similares en los seres vivos, por ejemplo: la hemoglobina de la sangre, presentan diferencias entre las distintas especies. Estas diferencias se han producido como consecuencia del proceso evolutivo y cada especie o incluso cada individuo, puede tener sus propias proteínas específicas. No obstante, estas diferencias se producen en ciertas regiones de la proteína llamadas **sectores variables** de las que no depende directamente se función. Mientras que otros sectores, de los que si depende la función de la proteína, tienen siempre la misma secuencia de aminoácidos. La especificidad de las proteínas dependerá por lo tanto de los sectores variables y a ellos se deben, por ejemplo, los problemas de rechazos en los trasplantes de órganos.

Por ejemplo: La insulina consta de 51 aminoácidos en todos los mamíferos, que están distribuidos en dos cadenas, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas mediante dos enlaces disulfuro; de éstos 51 aminoácidos, la mayoría son los mismos en todas las especies, pero unos pocos (tres de la cadena corta) varían de unas a otras.

Los diferentes papeles biológicos de éstas moléculas van a depender de la forma que adopten en su conformación espacial.

DESNATURALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Las alteraciones de la concentración, del grado de acidez, de la temperatura (calor); pueden provocar la **desnaturalización** de las proteínas. La desnaturalización es una pérdida total o parcial de los niveles de estructura superiores al primario y se debe a la desaparición de los enlaces débiles tipo puente de hidrógeno, Van der Waals, etc. y en realidad no afecta a los enlaces peptídicos y por tanto a la estructura primaria. Sin embargo al alterarse su conformación espacial, la proteína perderá su funcionalidad biológica.

En las proteínas globulares, solubles en agua, la desnaturalización está acompañada de una pérdida de la solubilidad y la consiguiente precipitación de la disolución.

Puede existir una renaturalización casi siempre, excepto cuando el agente causante de la desnaturalización es el calor (coagulación de la leche, huevos fritos, "permanente" del cabello, etc.).

RELACIÓN ENTRE LA CONFORMACIÓN Y LA ACTIVIDAD DE LAS PROTEÍNAS

La función de las proteínas depende de su conformación. Algunas proteínas, particularmente las enzimas, tienen una o varias zonas en su molécula de las que depende su función llamadas: **centro activo** o **locus**. El centro activo de la proteína actúa uniéndose a la molécula sobre la que se va a realizar la transformación, molécula que llamaremos **ligando**, que debe encajar en el centro activo.

El ligando y el centro activo interactúan mediante fuerzas químicas. Estas interacciones se deben a que ciertos radicales de los aminoácidos de la proteína, que están en el centro activo de la molécula, tienen afinidad química por determinados grupos funcionales presentes en el ligando. Algunas veces la unión proteína-ligando es irreversible como ocurre con las reacciones antígeno-anticuerpo. Otras veces es perfectamente reversible.

Especies	Aminoácidos			
	A8	A9	A10	B30
Cerdo	Thr	Ser	Ile	Ala
Hombre	Thr	Ser	Ile	Thr
Caballo	Thr	Gly	Ile	Ala
Carnero	Ala	Gly	Val	Ala
Pollo	His	Asn	Thr	Ala
Vaca	Ala	Ser	Val	Ala

Fig. 28 Diferencias en la estructura primaria de la insulina de diferentes vertebrados.

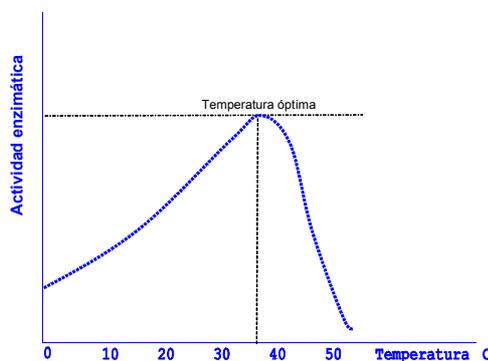


Fig. 29 Variación de la actividad de una enzima con la temperatura. A partir de 45°C la enzima se desnaturaliza, por alterarse su conformación, y al destruirse el centro activo deja de actuar.

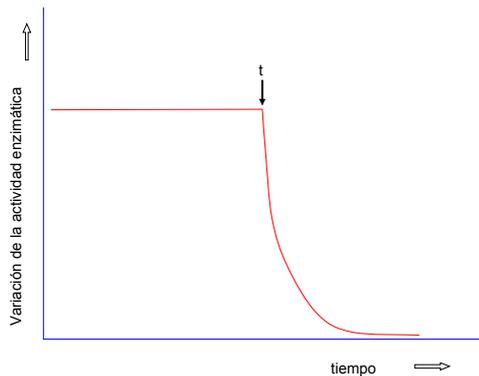


Fig. 30 Variación en la actividad de una enzima medida en función de la cantidad de sustrato (ligando) transformado a 37°C. En t se ha aumentado la temperatura hasta 70°C.

Los aminoácidos cuyos restos constituyen el centro activo pueden estar muy distantes unos de otros en la secuencia primaria de la proteína, pero que debido a los pliegues y repliegues de la estructura terciaria, quedan localizados, espacialmente, muy próximos unos de otros y, sobre todo, formando una especie de hueco donde encajará el ligando.

El resto de los aminoácidos de la proteína tienen como misión mantener la forma y la estructura que se precisa para que el centro activo se encuentre en la posición correcta. Para que una proteína y un ligando se unan o se reconozcan deben establecerse entre ambas moléculas varios puntos de interacción del tipo enlaces débiles, especialmente fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, etc.

La conformación de una proteína y por lo tanto su centro activo y su función pueden alterarse si se producen cambios en la estructura

primaria. Así, por ejemplo, en la anemia falciforme, el 6º aminoácido de una de las cadenas proteicas que forman la hemoglobina, el glutámico, ha sido sustituido por valina. Como consecuencia la hemoglobina pierde su funcionalidad y no puede transportar convenientemente el oxígeno y los heritrocitos (glóbulos rojos) adquieren forma de hoz.

Como ya hemos visto, la conformación puede también alterarse si la proteína se desnatura por la acción de agentes como el calor y los ácidos y las bases fuertes. La desnaturalización irreversible destruye el centro activo y la proteína no puede ya realizar su función.

