

## Introducción

Su nombre viene del griego *proteios*, que significa “del primer rango”, para indicar la importancia química biológica. Son las moléculas orgánicas más abundantes, el 50 % del peso seco de los seres vivos son proteínas. Todas contienen C, H, O y N. La mayoría contiene S y algunas P, Fe, Zn y Cu.

Por hidrólisis ácida dan una serie de moléculas de bajo peso molecular : los alfa-aminoácidos o simplemente **aminoácidos**. Ellos difieren entre sí por sus grupos R o cadenas laterales. Las proteínas son combinaciones de 20 aminoácidos dispuestos en cadenas poliméricas lineales, no ramificadas y unidos por enlaces peptídicos. Estos 20 aminoácidos están codificados genéticamente de una manera universal presentada en virus, procariontes y eucariontes.

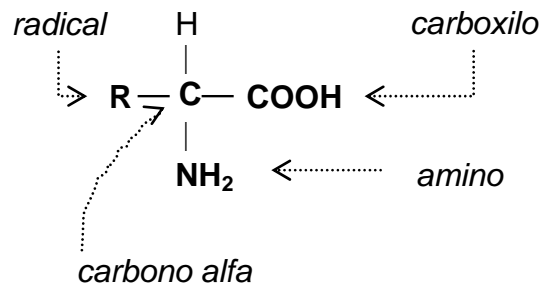
Por su composición, las proteínas se dividen en dos grupos :

- simples : por hidrólisis dan sólo aminoácidos,
- conjugadas : por hidrólisis dan aminoácidos y otros compuestos (esta parte se llama **grupo prostético**).

Las proteínas conjugadas se clasifican según la naturaleza del grupo prostético : nucleoproteínas, glucoproteínas, lipoproteínas, etc.

## Aminoácidos

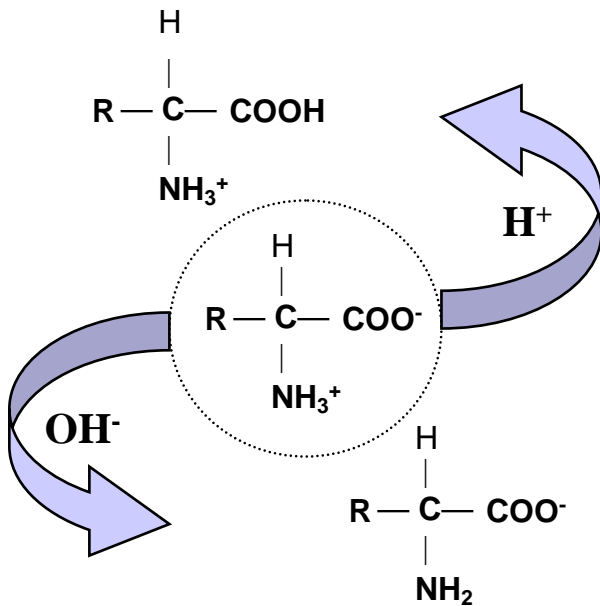
En todos los aminoácidos (excepto la prolina, que carece de  $-NH_2$ ), hay un grupo carboxilo ( $-COOH$ ) y un grupo amino ( $-NH_2$ ) unidos al primer carbono (carbono alfa,  $C_\alpha$ ) y una 3ª valencia con un átomo de H.



Con excepción de la glicina (que en lugar del R hay un H), los aminoácidos tiene un **C $\alpha$  asimétrico**, lo que produce moléculas ópticamente activas : desvían el rayo de luz polarizada hacia la derecha (dextro, D) ó hacia la izquierda (levo, L). Esto se llama estereoisometría y los compuestos se denominan estereoisómeros.

## Propiedades ácido-base de los aminoácidos.

Un grupo ácido es donante de  $H^+$  y un grupo amino es aceptor de  $H^+$ . Ya que los aminoácidos poseen un grupo ácido ( $-COOH$ ) y un grupo amino ( $NH_2$ ) son al mismo tiempo ácido y base, se dice que son **anfóteras**. Un aminoácido en solución acuosa nunca se encuentra en la forma sin carga, sino que varía entre estos 3 estados ionizados :



El pH del medio define el estado iónico : en solución ácida (altas concentraciones de  $H^+$ ) la disociación del  $H^+$  del grupo  $-COOH$  queda suprimida y el grupo amino queda protonado; en este caso, el aminoácido queda con carga positiva, es un **catión** y, por lo tanto, en un sistema eléctrico migrará hacia el cátodo.

En una solución básica o alcalina (con iones  $OH^-$ ), los protones son eliminados de los grupos amino protonados ( $-NH_3$ ) existiendo un exceso de cargas negativas ( $-COO^-$ ) Su carga neta es negativa, es decir, es un **anión** y migrará hacia el ánodo o polo positivo.

En una proteína, la gran mayoría de los aminoácidos tienen sus grupos carboxílicos y aminos ocupados en los enlaces peptídicos, quedando solo los de los extremos de las cadenas polipeptídicas. Estos son de poca importancia en las características iónicas de las proteínas, frente a la naturaleza química de las cadenas laterales o grupos R de sus aminoácidos.

El equilibrio de los grupos carboxilo y amino, tanto de los aminoácidos como de los grupos R en la proteína, determina la carga total de la proteína. A pH fisiológico, la mayor parte de las proteínas son aniónicas, es decir, predominan aminoácidos con grupos carboxílicos negativos.

Existe un pH al cual se equilibran los grupos de cargas negativas con las positivas : es el **punto isoeléctrico** de la proteína. En este punto la carga total es neutra. En aquellas proteínas en que predominan los grupos ácidos, el punto isoeléctrico está en el lado ácido; en cambio, las proteínas con un exceso de grupos básicos tienen su punto isoeléctrico en el lado alcalino.

## Clasificación de aminoácidos

### 1. Aminoácidos No-Proteicos.

Existen cerca de 150 aminoácidos encontrados en diferentes células y tejidos en forma libre o combinada, pero nunca en la proteínas. Ejemplo

- ☺ hidroxiprolina : derivado de la prolina, se encuentra en el colágeno.
- ☺ beta-alanina : precursor de vitaminas
- ☺ homoserina : intermediario del metabolismo de los aminoácidos.
- ☺ citrulina : intermediario en la síntesis de la arginina.
- ☺ G.A.B.A. : transmisor nervioso

### 2. Aminoácidos Proteicos.

Se encuentran siempre en las proteínas y su distribución está determinada genéticamente. Se dividen en 4 grupos de acuerdo a la naturaleza química de su grupo R. Diez aminoácidos poseen un R no polar que no interactúan con el agua, es decir, son hidrófobos; por tanto, tienden a localizarse en el interior de las proteínas. Cinco tienen su R polar pero carecen de carga; este R polar puede formar puentes de H con agua, son hidrofílicos y tienden a localizarse en el exterior de las proteínas. Los otros aminoácidos que poseen R con carga positiva o negativa, también son hidrofílicos y tienden a ubicarse al exterior de las proteínas.

No Polares	Ingl	Esp	Cod
Glicina	Gly	Gli	G
Alanina	Ala		A
Valina	Val		V
Leucina	Leu		L
Isoleucina	Ile		I
Prolina	Pro		P
Cisteína	Cys	Cis	C
Metionina	Met		M
Fenilalanina	Phe	Fen	F
Triptófano	Trp	Tri	W

Ingl : inglés; Esp : español; Cod : código

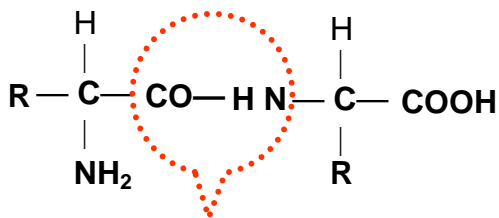
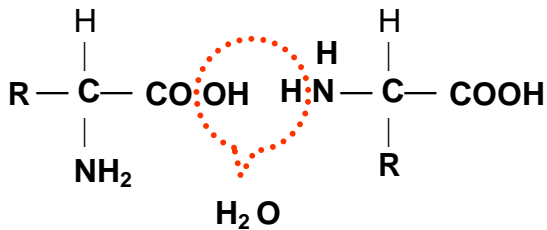
Polares sin carga	Ingl	Esp	Cod
Serina	Ser		S
Treonina	Thr	Tre	T
Tirosina	Tyr	Tir	Y
Asparagina	Asn		N
Glutamina	Gln		Q

Polares con carga positiva	Ingl	Esp	Cod
Lisina	Lys	Lis	K
Arginina	Arg		R
Histidina	His		H

Polares con carga negativa	Ingl	Esp	Cod
Acido aspártico	Asp		D
Acido glutámico	Glu		E

## Enlace peptídico

Es el enlace propio establecido entre dos aminoácidos. Se produce por eliminación de una molécula de agua (H—OH) aportada por el grupo carboxilo de un aminoácido (aporta OH) y el grupo amino de otro aminoácido (aporta H).

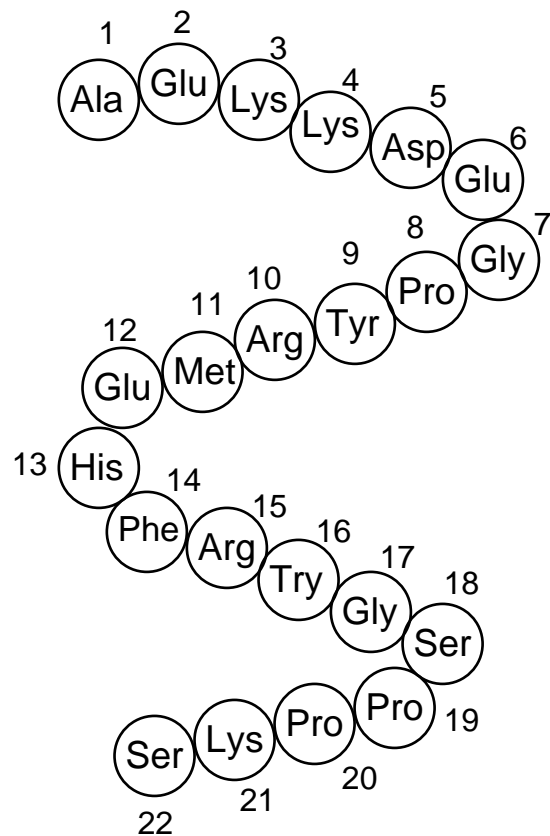


*enlace peptídico*

La unión covalente —CO—NH— se conoce como unión peptídica o **enlace peptídico**. El radical —CO— pasa a llamarse carbonilo. La molécula formada mantiene su carácter anfotérico, ya que en un extremo existe un grupo carboxilo y en el otro un grupo amino.

Cuando dos aminoácidos se unen forman un dipéptido, tres un tripéptido y muchos un polipéptido.

La secuencia de los aminoácidos determina el carácter biológico de las proteínas y está determinado por órdenes genéticos. Una pequeña variación en la secuencia determina una alteración en la función de la proteína. Así se produce una mutación. Vea más adelante el caso de la anemia falciforme.



Secuencia de los aminoácidos de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), hormona producida por el lóbulo intermedio de la hipófisis

## Tamaño de molécula proteica

Son muy variadas dependiendo del número de aminoácidos que conforman la o las cadenas polipeptídicas. Ejemplos :

Proteínas	Peso Mol.	Nº aa
Insulina	5.700	51
Ribonucleasa	12.000	124
Mioglobina	15.600	140
Hemoglobina	64.500	574
Ureasa	473.000	4.500

NOTA : el peso molecular está expresado en daltons, que corresponde a las veces del peso de un átomo de H. También puede expresarse en kd (kilo daltons) en este caso las cantidades mencionadas deben dividirse por mil. Ejemplo : hemoglobina, 64,5 kd.

## Conformación de las proteínas.

Cada tipo de molécula proteica tiene en su estado nativo una forma tridimensional característica llamada **conformación**. Según la conformación las proteínas suelen clasificarse en fibrosas o globulares.

Las proteínas **fibrosas** están formadas por cadenas polipeptídicas ordenadas de modo paralelo a lo largo de un eje, formando fibras. Son resistentes e insolubles en agua y soluciones alcalinas. Son los elementos básicos estructurales en tejido conectivo, como el colágeno en los tendones, la queratina en el pelo y elastina en el tejido elástico.

Las proteínas **globulares** son cadenas polipeptídicas plegadas formando esferas. Son solubles en agua y soluciones salinas. Desempeñan funciones móviles o dinámicas en la célula. La casi totalidad de las enzimas y anticuerpos son proteínas globulares, algunas hormonas y proteínas de transporte, como la hemoglobina, también lo son.

## Niveles de estructura proteica

Se distinguen 4 niveles de estructura de las proteínas: primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria (ver esquema general en página 75).

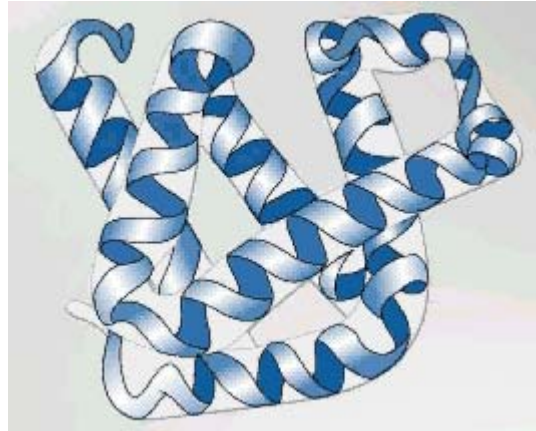
La estructura **primaria** corresponde a la secuencia lineal de los aminoácidos ligados por uniones peptídicas y dictado por la información hereditaria que la célula contiene para esa proteína en particular; de aquí que es el nivel más importante en la estructura de la molécula (ver el ejemplo de la MSH en página 68).

Prueba de ello es la anemia falciforme, una enfermedad humana hereditaria caracterizada por una deformación de los eritrocitos y en la cual de los 574 aminoácidos que componen la molécula de la hemoglobina normal adulta, la valina reemplaza al ácido glutámico en las dos cadenas beta.

Este simple cambio de un aminoácido polar con carga negativa (ácido glutámico) por otro no polar (valina), altera la forma de la proteína provocando, a su vez, cambios en la forma del eritrocito con sus consecuencias funcionales.

La estructura **secundaria** se refiere a la disposición espacial del filamento que representa la columna vertebral de la cadena y depende de la conformación de las uniones peptídicas sucesivas en cuanto a sus ángulos de torsión existentes entre C y N y entre C y C. Puede adoptar 3 tipos esenciales de conformación : la hélice, la hoja plegada y el codo.

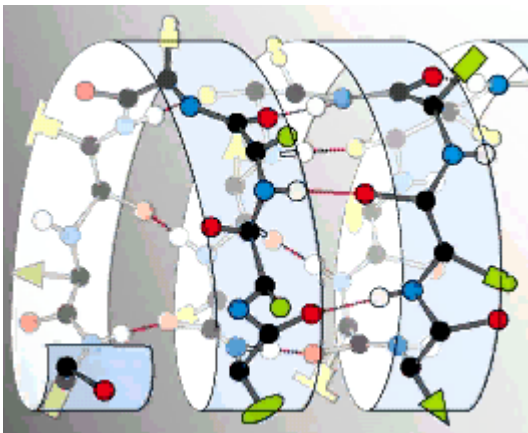
La **hélice alfa**, representada en la figura de abajo, es una estructura polipeptídica compacta en forma de cilindro. Se forman enlaces de H entre el O del grupo carbonilo de un aminoácido y el grupo amino de otro aminoácido que está a 4 aminoácidos de distancia en la misma cadena.



Esta es una proteína en la cual existen sectores con disposición hélice alfa.

Estas uniones de H son paralelas el eje de la hélice. Los grupos R se extienden hacia el exterior de la hélice alfa. La queratina del pelo es un ejemplo de proteína que posee esta estructura secundaria.

La otra disposición es la **lámina plegada beta**, llamada también hoja plisada beta, en la cual los pliegues se forman mediante enlaces de H entre grupos amino y carboxilo de diferentes cadenas polipeptídicas o de segmentos de la misma cadena. Estas uniones pueden establecerse en dos formas : paralelas o anti-paralelas. Los grupos R se extienden hacia afuera de estas láminas. Ejemplo de esta disposición es la proteína de la seda.





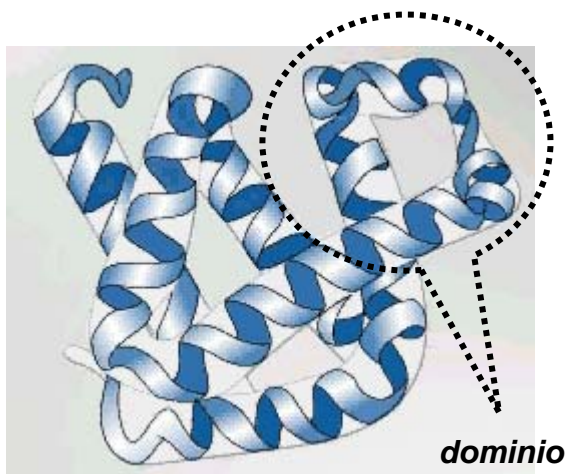
La estructura **terciaria** corresponde a una intrincada estructura tridimensional derivada de las interacciones de los grupos  $-R$  que existen en una cadena polipeptídica. Algunas de estas interacciones son:

(a) el triptófano es tan voluminoso que interrumpe el giro de la hélice alfa, imposibilitando la formación de enlaces de H,

(b) cuando hay una cisteína cerca de otra se forma instantáneamente un enlace covalente disulfuro  $-S-S-$ . Este puente disulfuro estabiliza la conformación plegada de las proteínas, en especial de las proteínas extracelulares,

(c) los grupos  $-R$  de carga distinta se atraen entre sí y los de igual carga tienden a repelerse,

(d) los grupos  $-R$  hidrofóbicos se agrupan en el interior de la molécula y los grupos hidrofílicos tienden a ubicarse en el exterior.



En varias proteínas, la estructura terciaria imparte a la molécula en conjunto una forma globular con intrincados plegamientos llamados **conformación**, en la cual aparecen sectores denominados **dominios**.

La estructura **cuaternaria** se produce por interacciones entre dos o más cadenas polipeptídicas diferentes. Ellas se mantienen unidas por enlaces no-covalentes, fuerzas de electrostáticas o fuerzas hidrofóbicas. Suele denominárseles multiméricas por tener varias cadenas diferentes. Caso de la hemoglobina adulta normal, que es un tetrámero con 4 cadenas de polipéptidos: 2 alfa y 2 beta. Cada alfa con 141 aminoácidos y cada beta con 146 aminoácidos; en total, 574 aminoácidos. Además, posee 4 grupos prostéticos llamados **hem** que incluyen un átomo de Fe cada uno y que es el que transporta el oxígeno.



Las 4 cadenas polipeptídicas de la hemoglobina humana normal adulta

Otro ejemplo es la ferritina, una proteína que participa en el almacenamiento de átomos de Fe en mamíferos; contiene 20 cadenas de polipéptidos idénticos con alrededor de 200 aminoácidos cada una.

## Desnaturalización y renaturalización

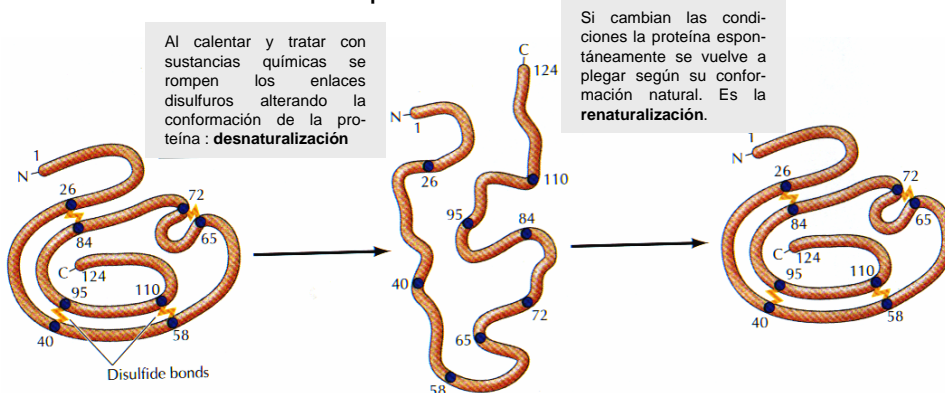
La actividad biológica de muchas proteínas está determinada por estrechos rangos de temperatura y pH. Si se exponen proteínas a temperaturas elevadas o a pH extremos, se produce un cambio drástico en la estructura terciaria, que se traduce en una desorganización de la forma molecular activa funcionalmente.

La **desnaturalización** consiste en el desplegamiento de la cadena polipeptídica, rompiéndose todas las uniones que corresponden a las estructuras secundaria y superiores. Con la desnaturalización, la proteína pierde su actividad biológica característica : caso de enzimas que

pierden su actividad catalítica con la temperatura. La desnaturalización puede ser reversible o irreversible. Un ejemplo de este último caso es el calentamiento de la clara del huevo.

Algunas moléculas proteicas desnaturalizadas pueden recuperar su forma característica (desnaturalización reversible) al normalizarse las condiciones de temperatura y pH. Este fenómeno se llama **renaturalización**, el cual logra desarrollar la misma estructura espacial natural y la misma actividad biológica, es decir, logra de nuevo su estado original.

Conclusión de estos eventos: la desnaturalización deja a la proteína reducida a la cadena polipeptídica sin alterar los enlaces peptídicos, conservando la secuencia de aminoácidos (estructura primaria intacta). Otra conclusión es que la renaturalización se logra por información necesaria contenida en la estructura primaria, de la cual depende el estado de plegamiento de la proteína y de adquisición de su actividad biológica normal.







### Aplicación clínica de las proteínas

Uno de los elementos más importantes en la nutrición del ser humano son las proteínas. En el adulto, cuando estas proteínas llegan al intestino son degradadas por enzimas hasta formar aminoácidos, los cuales son absorbidos por las vellosidades intestinales y al pasar a la sangre llegarán a constituir un “pool” del cual las células los obtendrán para producir las proteínas específicas.

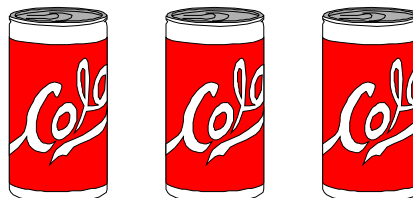
Las proteínas cumplen una amplia gama de funciones en el organismo, por lo cual sólo se darán algunos ejemplos de utilidad médica:

1. Durante el crecimiento de un niño es necesario la ingesta equilibrada de proteínas, para suplir las grandes demandas que implica el crecimiento. En caso de faltar estos nutrientes, se puede producir un cuadro clínico denominado **desnutrición proteicoenergética**.

2. Cuando se determina la hemoglobina a un paciente, se está determinando el contenido de una proteína que forma parte de sus eritrocitos (glóbulos rojos). Si esta hemoglobina se haya por debajo de los niveles normales esperados, el paciente sufre de una **anemia**. Valores normales en mujeres adultas es de 11–13 mg/dl y en varones adultos es de 13–18 mg/dl.

3. En ciertas enfermedades (infarto al miocardio, enfermedades hepáticas) las células dañadas liberan al torrente sanguíneo unas proteínas llamadas **transaminasas**. Por tanto, el aumento de los niveles sanguíneos de las transaminasas es un indicio para el médico de la extensión del daño que ocurre a nivel del corazón o el hígado.

4. Existe una rara enfermedad hereditaria llamada **fenilcetonuria** en la cual un paciente carece de una enzima que elimina el exceso de la fenilalanina, que al acumularse causa desórdenes mentales. Una manera de tratar al paciente es el control estricto de este aminoácido. Un ejemplo se puede leer en la superficie de los potes de Pepsi Cola llamando la atención de que este producto contiene fenilalanina.



## Diversidad funcional de las proteínas

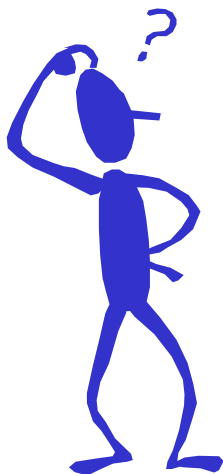
<i>Tipos y ejemplos</i>	<i>Localización o función</i>
<b>ENZIMAS</b>	
↻ hexoquinasa	Fosforilación glucosa
↻ ADN polimerasa	Replica y repara el ADN
<b>PROTEÍNAS de RESERVA</b>	
↻ ferritina	Reserva el Fe en bazo
↻ caseína	Proteína de la leche
<b>PROT. TRANSPORTADORAS</b>	
↻ hemoglobina	Transporta oxígeno
↻ ceruloplasmina	Transporta cobre
<b>PROT. CONTRACTILES</b>	
↻ miosina	Filamentos estacionarios
↻ actina	Filamentos móviles
<b>PROT. PROTECTORAS</b>	
↻ anticuerpos	Contra proteínas extrañas
↻ fibrinógeno	Forma fibrina en coagulación
<b>PROT. REGULADORAS</b>	
↻ insulina	Metabolismo de la glucosa
↻ hormona del crecimiento	Estimula el crecimiento
<b>PROT. ESTRUCTURALES</b>	
↻ colágeno	Tendones, huesos, cartílago
↻ alfa queratina	Piel, uñas
<b>TOXINAS</b>	
↻ veneno de serpiente	Hidroliza fosfoglicéridos
↻ toxina diftérica	Toxina bacteriana

---

## Esquema general de la organización de las proteínas

Grado de organización	Nivel de la estructura	Posibilidades	Enlaces implicados
Secuencia	Primaria	Ilimitada	Peptídico
Conformación	{ Secundaria { Hélice alfa Hoja plegada beta Codo Terciaria { Fibrosa Globular	{ Hidrógeno Hidrógeno Hidrógeno { Puentes -S-S- Hidrofóbicos Electrostáticos	
Asociación	{ Cuaternaria Quinaria	2 ó más cadenas	No-covalentes
		Muy variadas	No-covalentes

## Autoevaluación



1. Escriba la fórmula de la glicina y fenilalanina.
2. Defina el término anfótero.
3. ¿Cuándo un aminoácido es catión y cuándo es anión?
4. ¿A qué corresponde el punto isoeléctrico de una proteína?
5. Un segmento de una proteína posee la siguiente secuencia de aminoácidos :  
 —Thr —Phe —Asp —Val —Asn —His —Trp —  
 Anote el nombre, el código y la clasificación de cada aminoácido.
6. Mediante fórmulas, establezca el enlace peptídico entre la lisina y la cisteína.
7. ¿Qué significa que una molécula de insulina tenga un peso molecular de 5.700 daltons?
8. ¿A qué corresponde la estructura primaria y terciaria de una proteína? Dé un ejemplo.
9. ¿Cuáles son las variedades de la estructura secundaria?