

Proteínas

P.1. Aminoácidos:

P.1.1. Concepto y fórmula general.

P.1.2. Estereoisomería y actividad óptica

P.1.3. Propiedades de los aminoácidos: Comportamiento anfótero. Punto isoeléctrico

P.1.4 Clasificación

P.2. Péptidos: enlace peptídico.

P.3 Proteínas:

P.3.1. Niveles estructurales:

P.3.1.1.Estructura primaria. Su importancia

P.3.1.2 Estructura secundaria. α - Hélice y β -Laminar o en hoja plegada. Enlaces que la estabilizan

P.3.1.3. Estructura terciaria (globular y filamentosa). Enlaces que la estabilizan

P.3.3.4. Estructura cuaternaria. Enlaces que la estabilizan

P.3.2. Propiedades de las proteínas: desnaturalización, especificidad, comportamiento ácido- base

P.3.3 Clasificación de las proteínas por su composición y estructura

P.3.4. Papel biológico o función de las proteínas, con ejemplos representativos de cada grupo

Objetivos:

- ✚ Aprender la fórmula general de un aminoácido
 - ✚ Dado un aminoácido cualquiera reconocerlo (no el nombre) sino que se trata de una aminoácido al poseer el grupo amino (NH_2) y el grupo ácido ($-\text{COOH}$).
 - ✚ Indicar los distintos grupos de aminoácidos teniendo en cuenta los distintos radicales (no polares, polares sin carga, polares con $q+$, polares con $q-$) y consecuencias que trae consigo.
 - ✚ Explicar claramente el carácter anfótero de los aminoácidos y el concepto de punto isoeléctrico.
 - ✚ Dados dos aminoácidos cualesquiera forma con ellos un enlace peptídico, o con la formula general construye un dipéptido, tripéptido, etc.
 - ✚ Es importante saber definir cada una de las estructuras de las proteínas
 - ✚ Es muy importante conocer que la estructura primaria determina los plegamientos estructurales y que se utiliza para estudios evolutivos. Explicar esquemáticamente las estructuras secundaria y terciaria indicando los enlaces que intervienen para estabilizarlas (puentes de H, enlaces iónicos, puentes disulfuro, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de van der Waals). Explicar brevemente por qué la presencia de aminoácidos con cargas iguales o radicales muy grandes puede desestabilizar la estructura
 - ✚ Tener en cuenta que la presencia de aminoácidos con cargas iguales o radicales muy grandes pueden desestabilizar la estructura secundaria.
 - ✚ Definir el concepto de protómero y oligómero dentro de la estructura cuaternaria.
 - ✚ No hay que aprender distancias interatómicas ni ángulos de enlace o dimensiones moleculares
 - ✚ Como propiedades resaltar: Especificidad. Solubilidad. Desnaturalización. Comportamiento ácido base
 - ✚ Concepto de lo que es una proteína globular y una proteína fibrosa
 - ✚ Las funciones biológicas se corresponden con la clasificación funcional que hemos dado
 - ✚ Concepto con algún ejemplo de cromoproteína, glucoproteína, fosfoproteína y nucleoproteína.
-

Proteínas

Son moléculas fundamentales no sólo por su importancia (constituyen más del 50% en peso seco de la célula), sino por la **enorme variedad de funciones que desempeñan**.

Contienen C, H, O y N, suelen llevar S y en menor proporción o frecuencia: P, Fe, Cu Mg, etc.

Están formadas por la unión de α - aminoácidos

Son polímeros de α - aminoácidos (holoproteínas) o bien como en las proteínas conjugadas (heteroproteínas) aparte de aminoácidos otro tipo de molécula denominada grupo prostético

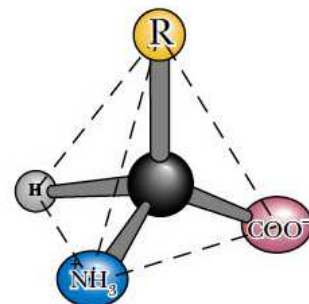
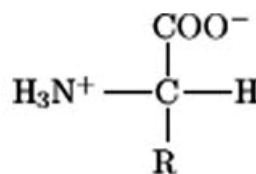
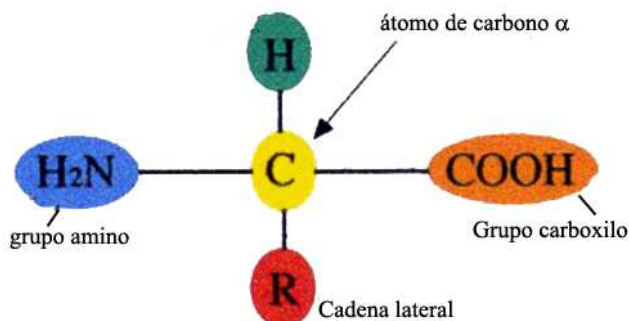
P.1.1 Aminoácidos.

En todo aminoácido nos encontraremos:

★ **Un grupo amino.** ★ **Un grupo carboxilo.** ★ **Un átomo de hidrógeno y** ★ **un grupo R llamado cadena lateral** que diferencia los distintos aminoácidos

Los aminoácidos que componen las proteínas son **α - aminoácidos**, es decir, la función amina va en el carbono α

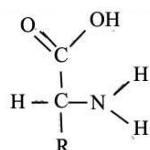
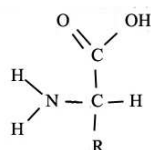
En disolución a pH 7 los aminoácidos están ionizados



El carbono α es **asimétrico** (carbono quiral) por lo que los aminoácidos (menos la glicina) presentan:

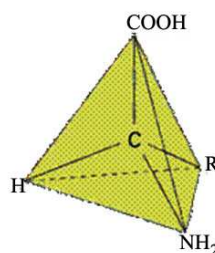
- **Estereoisomería**
- **Actividad óptica**

P.1.2 ***Estereoisomería***



Configuración D

Por convenio la configuración D presentan el grupo amino a la derecha, la configuración L poseen el grupo amino a la izquierda. Como estos estereoisómeros son las imágenes especulares no superponibles entre sí son enantiómeros
Los aminoácidos naturales son de la serie L



Actividad óptica

Una disolución que contenga aminoácidos, es capaz de desviar el plano de la luz polarizada que la atraviese un cierto ángulo.

- Si lo desvía hacia la derecha se dice que es dextrógiro (+)
- Si lo desvía hacia la izquierda, levógiro.

La disposición D o L es independiente de que el aminoácido sea dextrógiro o levógiro

Existen 20 aminoácidos distintos, se diferencian en la cadena lateral o grupo R, todos tienen en común el grupo amino (- NH₂) y un grupo ácido carboxílico (- COOH)

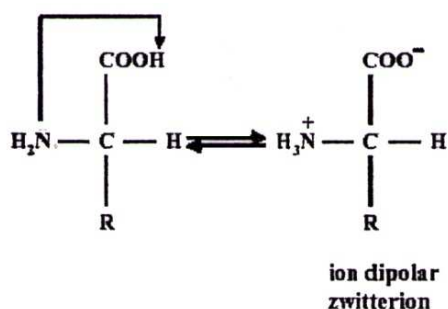
Podemos decir que las proteínas de todas las especies, desde las bacterias al hombre, se construyen a partir del mismo conjunto de 20 aminoácidos

Posteriormente veremos como a partir de 20 aminoácidos se pueden formar miles de proteínas distintas

P.1.3 Propiedades de los aminoácidos

✚ Son sólidos cristalinos solubles en el agua y de elevado punto de fusión

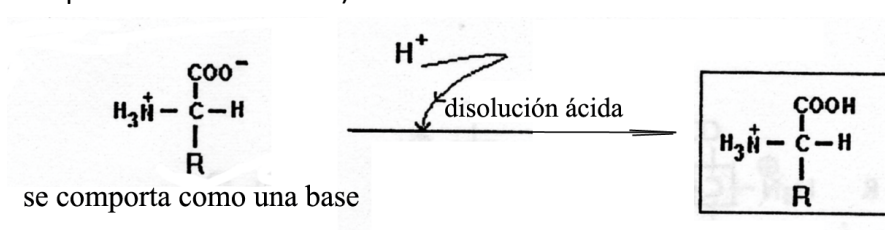
✚ **En disolución acuosa muestran un comportamiento anfótero, lo que significa que se comportan como ácidos en medios básicos y como bases en medios ácidos.**



En el interior celular los aminoácidos predominan en forma de ión bipolar o zwitterion (del alemán ión híbrido). En la forma dipolar el grupo carboxilo se encuentra disociado (COO^-) y el grupo amino protonado ($-\text{NH}_3^+$), pero la carga de la molécula es neutra. Un zwitterion puede actuar como un ácido o como una base cediendo o aceptando protones.

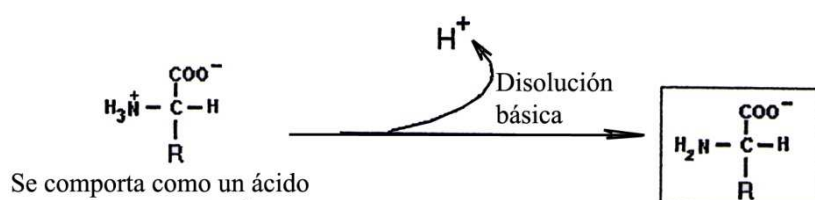
➤ Supongamos un aminoácido que se encuentra disuelto en una **solución fuertemente ácida** (en presencia de altas concentraciones de iones hidrógeno).

Se protona el grupo amino y como consecuencia el **aminoácido adquiere carga positiva** (se comporta como una base)



➤ Supongamos ahora que el aminoácido se encuentre en un medio **fuertemente básico**.

El grupo carboxilo libera protones, por lo que se comporta como un ácido, el **aminoácido adquiere carga negativa**



El pH del medio define el estado iónico de un aminoácido

El pH en el cual un aminoácido adopta forma eléctricamente neutra (igual número de cargas positivas que de negativas) se denomina punto isoelectrico. (pI) En algunos aminoácidos intervienen los grupos R o cadenas laterales que poseen grupos químicos ionizables

Así, un pH por encima del punto isoelectrico de un aminoácido o proteína en concreto, determinará que este adopte la forma con carga eléctrica negativa (actúa como anión o base débil). En un campo eléctrico se desplazaría hacia el polo positivo

Por el contrario, cuando un determinado aminoácido o proteína, se encuentra en una solución cuyo PH está por debajo del punto isoelectrico presentará carga neta positiva (actúa como un ácido débil). En un campo eléctrico se desplazaría hacia el polo negativo

Si el pH del medio coincide con el punto isoelectrico, la proteína o el aminoácido no poseerán carga eléctrica y no se desplazará en, el campo eléctrico.

pH < pI..... Carga +

pH > pI..... Carga -

pH = pI Carga neutra

La migración de proteínas o de aminoácidos, por acción de un campo eléctrico, se conoce con el nombre de **electroforesis**.

Las propiedades iónicas de los grupos carboxilo y amino del carbono α tienen poca importancia en las proteínas, pues como veremos más adelante (a excepción de los aminoácidos de los extremos de la cadena) estos grupos desaparecen al formarse el enlace peptídico, por ello la carga total e una proteína dependerá del número de R(+) o R(-) de los aminoácidos que la componen

P.1.4. Clasificación

Los clasificamos basándonos en la polaridad de las cadenas laterales o grupos R

1: Aminoácidos con grupos R polares con carga

Los aminoácidos de este tipo pueden estar involucrados por medio de enlaces iónicos con otras moléculas con carga.

Así por ejemplo las proteínas llamadas protaminas contienen restos de arginina (carga +) que forman enlaces iónicos con los fosfatos del ADN (nucleoproteínas)

➤ Mayor número de cargas positivas que negativas

Lisina Lys

Arginina Arg

Histidina His

➤ Mayor número de cargas negativas que positivas

Aspartato Asp

Glutamato Glu

2: Aminoácidos con grupos R polares sin carga (neutros)

Los más solubles en el agua. Son muy reactivos

Serina Ser

Treonina Thr

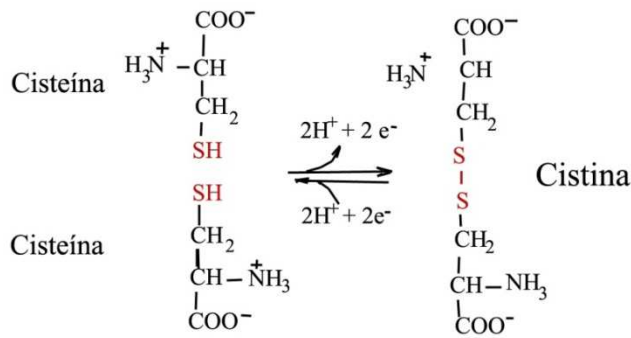
Cisteína Cys

Asparagina Asn

Glutamina Gln

La cisteína contiene un grupo sulfhidrilo (-SH) muy reactivo y puede enlazarse covalentemente formando un puente disulfuro (**S-S**) con otro residuo de cisteína. A la molécula resultante de la unión

de dos cisteínas se llama **cistina** (por ello, ante la confusión de los nombres, a la cisteína se le suele llamar hemi-cistina). Este enlace tiene como veremos más tarde una gran importancia en la estructura proteica



3: Aminoácidos con grupos R no polares alifáticos

- **Son hidrofóbicos, es decir, insolubles en el agua.**
- Las cadenas laterales o grupos R de los aminoácidos no polares de una proteína tienden a agruparse en la parte interior de la molécula, debido a su hidrofobicidad
- La prolina posee un grupo amino secundario por lo que en realidad es un α — iminoácido, posee una conformación rígida que reduce la flexibilidad estructural de las regiones polipeptídicas que contienen este aminoácido

Glicina Gly
Alanina Ala
Prolina Pro
Valina Val
Leucina Leu
Isoleucina Ileu
Metionina Met

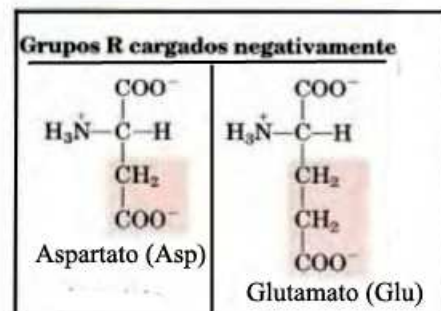
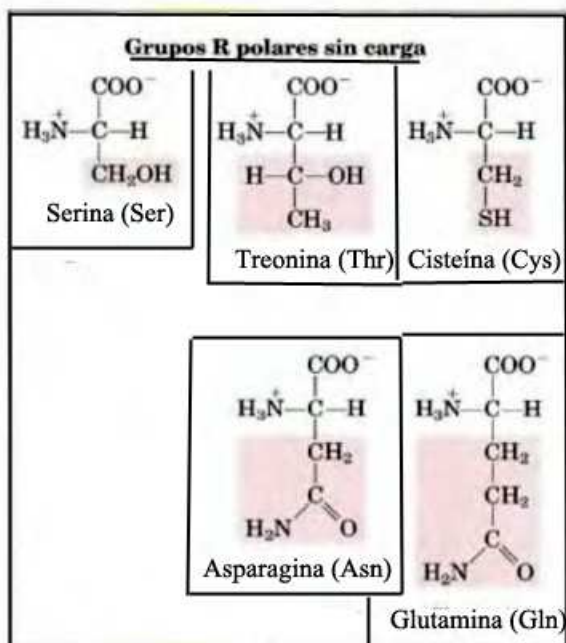
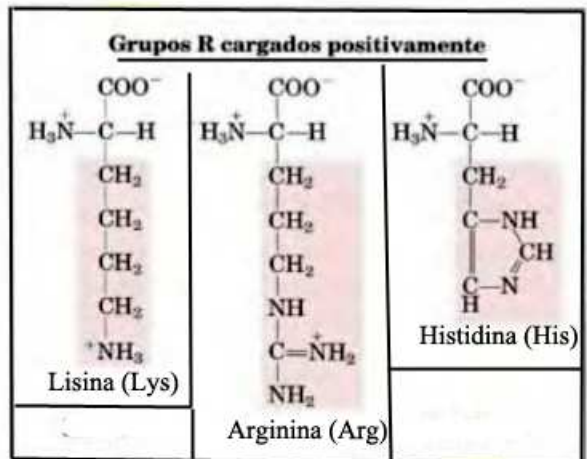
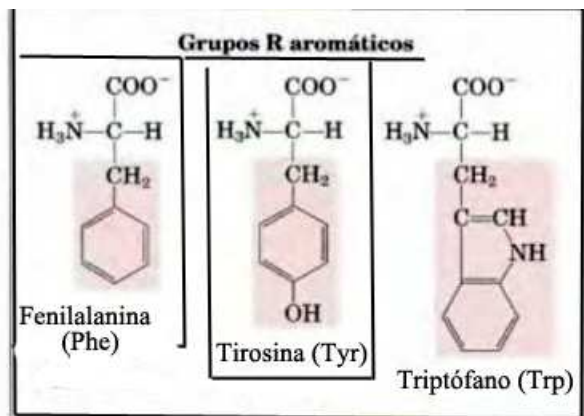
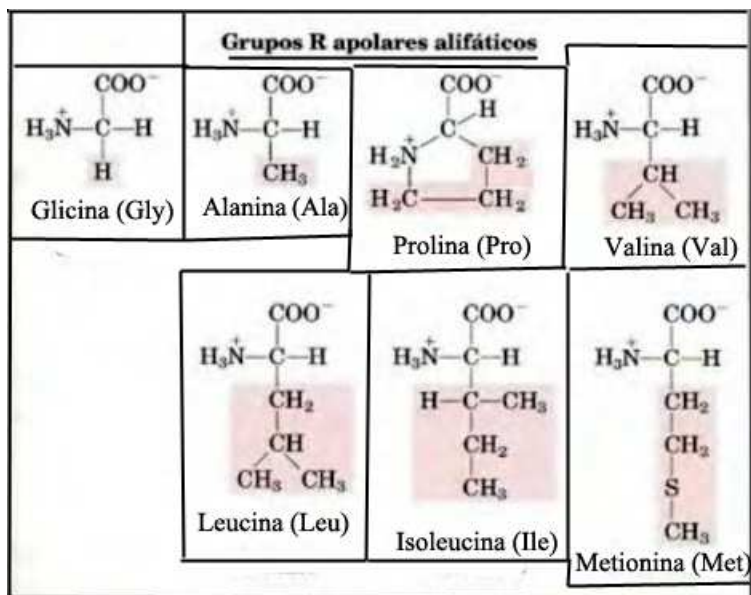
4: Aminoácidos aromáticos

Fenilalanina Phe
Tirosina Tyr
Triptófano Trp

Aunque en las proteínas se pueden encontrar otros aminoácidos como la hidroxiprolina y la hidroxilisina, surgen como resultado de la alteración de alguno de los 20 aminoácidos después de su incorporación a la cadena polipeptídica.

El organismo fabrica sus propias proteínas a partir de aminoácidos

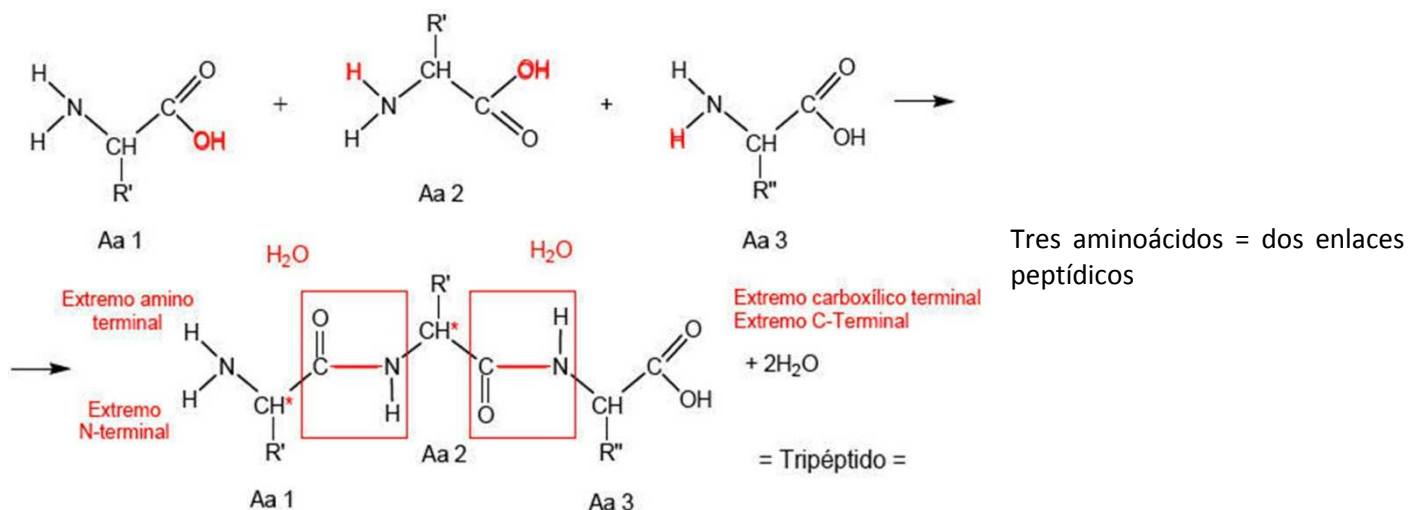
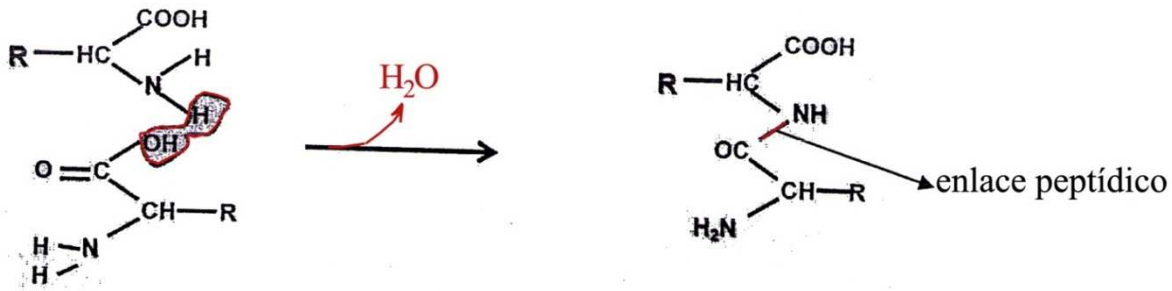
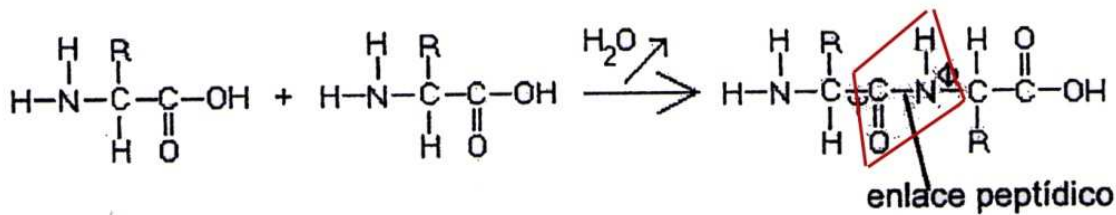
Algunos aminoácidos que no pueden ser elaborados a partir de otras sustancias y deben tomarse con las proteínas de la dieta, se llaman aminoácidos esenciales y son ocho: Valina, Leucina, Isoleucina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptófano y Lisina.



- ❖ La estructura una proteína viene determinada por los aminoácidos que la componen, y en especial por las cadenas laterales de estos, que como ya hemos dicho son las que los diferencian, y sus interacciones tanto hidrofóbicas como hidrofílicas con el medio.
- ❖ Los aminoácidos más pequeños no condicionan la estructura total de la proteína, mientras que los aminoácidos mayores si lo hacen.
- ❖ La prolina se suele disponer allí donde la proteína presenta giros o curvas es su estructura.
- ❖ La cisteínas es muy importante en la estructura terciaria, ya que permite conferir estabilidad a las proteínas mediante su capacidad de formar puentes disulfuro.
- ❖ Por otra parte los aminoácidos hidroxilados tienen tendencias a formar puentes de hidrógeno.
- ❖ A pesar de la supuesta apolaridad del interior de la proteína, en algunos enzimas podemos encontrar aminoácidos polares en el interior del centro activo.

P.2 Enlace peptídico

Es un enlace tipo amida secundaria que se establece entre el grupo α -carboxilo de un aminoácido y el grupo α -amino de otro, con liberación de una molécula de agua {CO - NH}



Dipéptido: Dos aminoácidos unidos

Tripeptido: tres aminoácidos, dos enlaces peptídicos

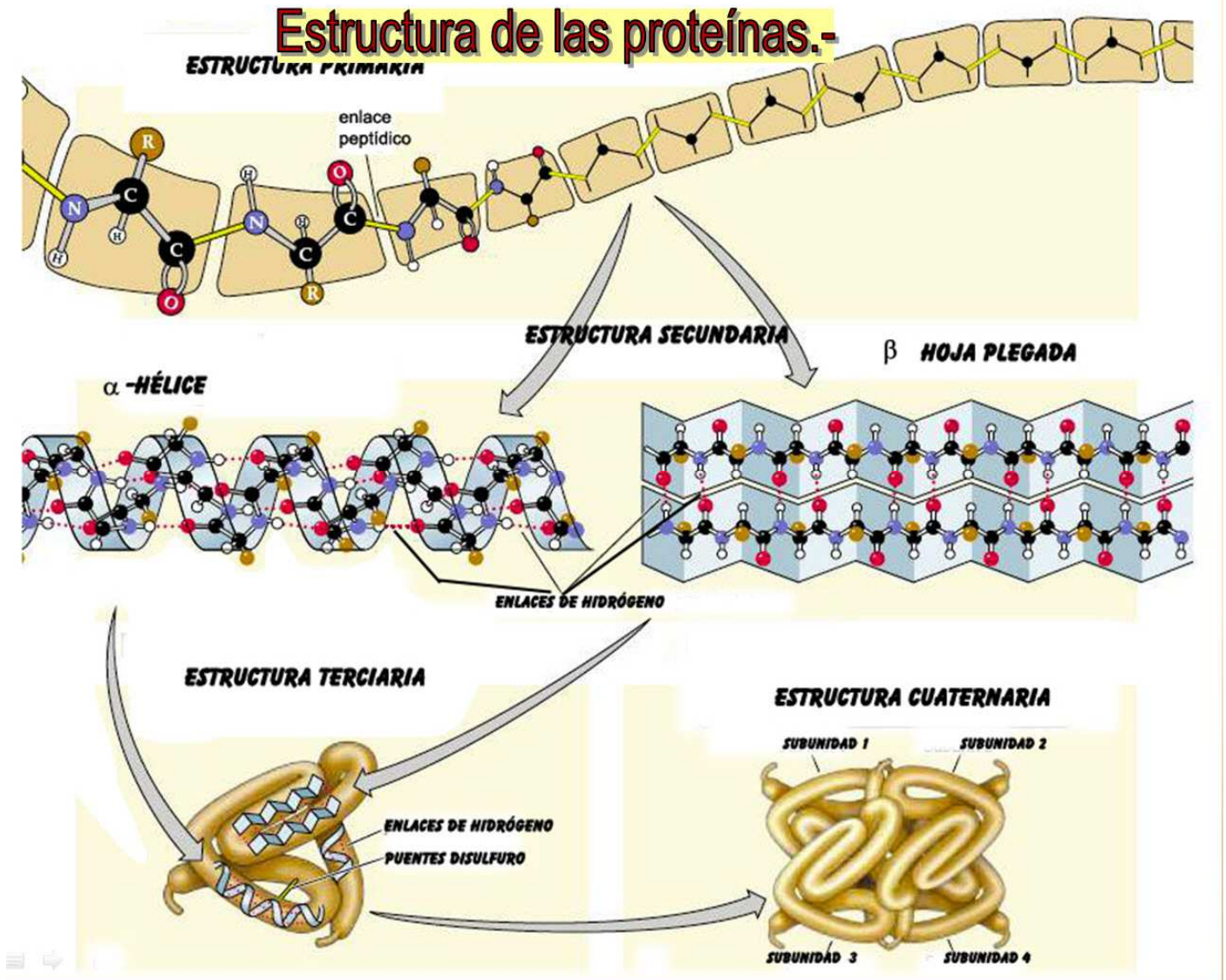
Oligopéptido: de 2 — 20 aminoácidos

Polipéptido (cadena polipeptídica): más de 20 aminoácidos.

Una serie de aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos forman una cadena polipeptídica y cada unidad aminoacídica de un polipéptido se denomina residuo

Si pensamos en una proteína constituida por un polipéptido formado por unos 100 aminoácidos o residuos, se podrían obtener 20^{100} ($= 1,27 \cdot 10^{30}$) cadenas polipeptídicas distintas

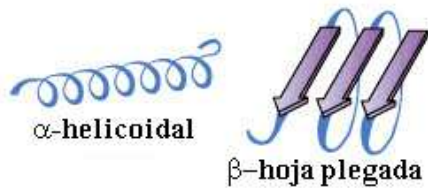
Estructura de las proteínas.-



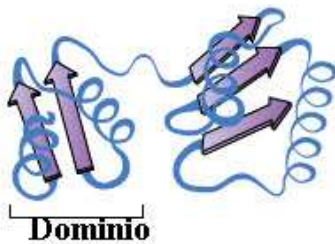
Estructura primaria

—Ala—Glu—Val—Thr—Asp—Pro—Gly—

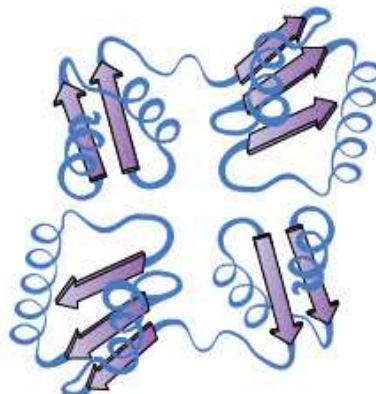
estructura secundaria



estructura terciaria

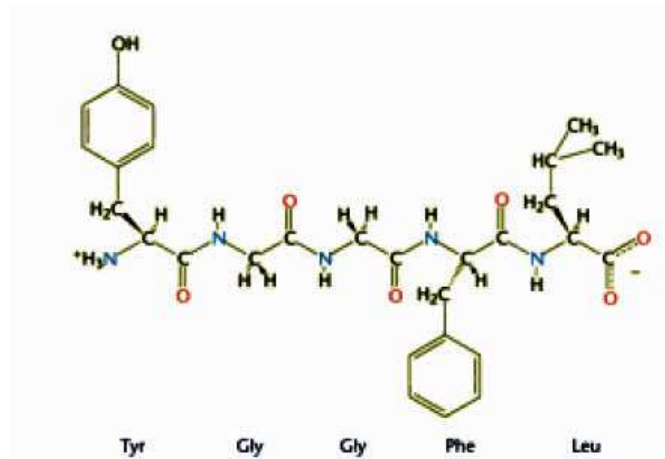
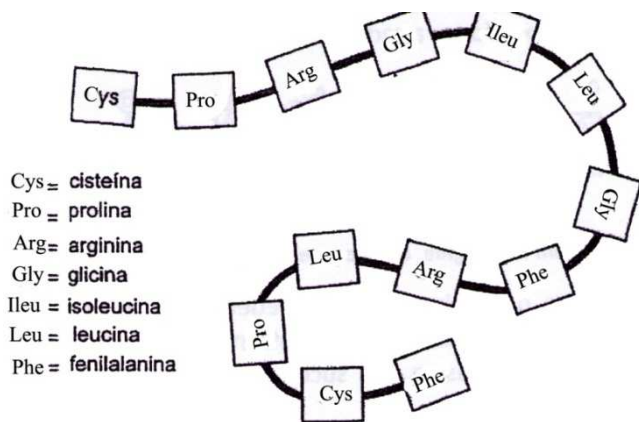


Estructura cuaternaria



3.3.1. Estructura primaria

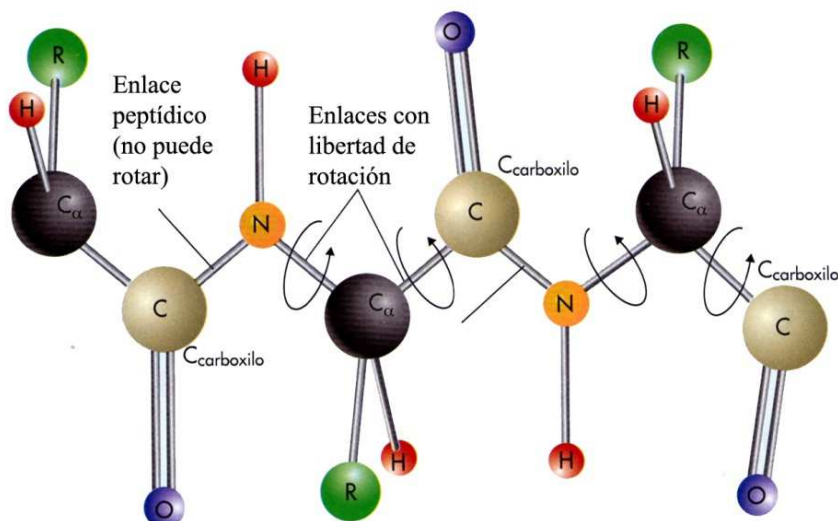
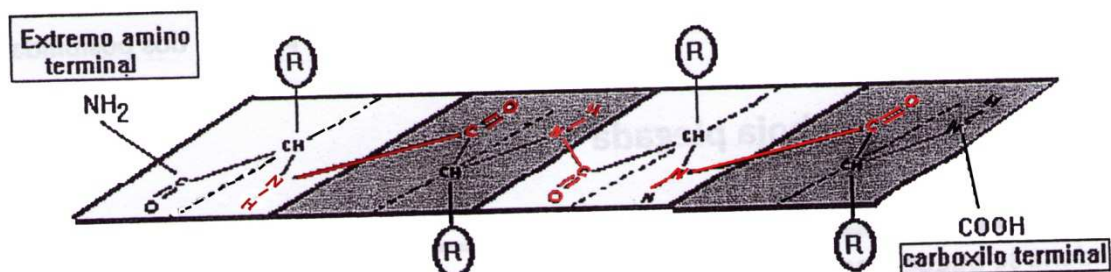
Se entiende como la secuencia u orden de colocación de los distintos aminoácidos que componen la proteína. **A este nivel dos proteínas se diferencian por el número y el orden de colocación de los aminoácidos que la componen**



La primera determinación de la secuencia aminoacídica de una proteína fue realizada por Frederick Sanger en 1953 con la insulina bovina

En cada proteína existe un aminoácido con el grupo amino libre y se llama **extremo N-terminal** y un aminoácido con el grupo carboxilo libre y se llama **extremo C-terminal**

La secuencia de una proteína se escribe numerando los aminoácidos desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal



Los átomos que forman el enlace peptídico C-N se sitúan siempre en el mismo plano, pues la rigidez (carácter parcial de doble enlace) del enlace peptídico no permite el movimiento de rotación de estos átomos. Los enlaces N-C α y C-C α si pueden girar

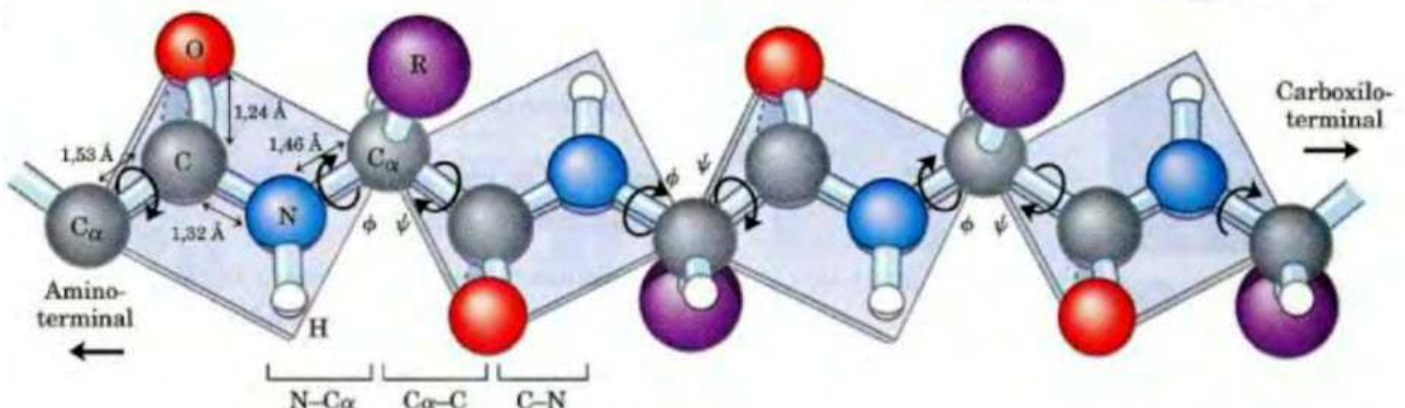
La determinación de la estructura primaria de una proteína es importante por:

1. Permite conocer los *mecanismos moleculares de la acción* de esa proteína
2. El análisis de las relaciones entre la secuencia aminoacídica y la estructura tridimensional permite ir descubriendo las *leyes que rigen el plegamiento de las proteínas*
3. Las comparaciones de la secuencia proteica de proteínas homólogas en individuos de especies distintas ha permitido establecer *relaciones evolutivas* entre distintas especies
4. Aplicaciones clínicas, ya que hay enfermedades hereditarias que se producen por mutaciones que conduce a *cambios en los aminoácidos de una proteína*. El reconocimiento de este hecho ha permitido el desarrollo de métodos de diagnóstico valiosos para muchas enfermedades y en algunos casos a terapias.
5. Las secuencias de aminoácidos son útiles para preparar *sondas de ADN específicas* los los genes que codifican las correspondientes proteínas
6. Algunas secuencias de aminoácidos sirven de *señal para la determinación del destino final* o la maduración de esa proteína

3.1.2. Estructura secundaria

La conformación (disposición de la cadena polipeptídica en el espacio) depende de distintas interacciones que se establecen entre los aminoácidos de la secuencia. Como ya indicamos, el enlace peptídico tiene un carácter parcial de doble enlace, y no se pueden rotaciones alrededor de los enlaces N-C α y C-C α

Al no poderse producir torsiones alrededor del enlace peptídico determina que lo átomos del enlace peptídico se encuentren en el mismo plano. El esqueleto de la cadena peptídica se asemeja más a una sucesión de placas planas articuladas que a un rosario de cuentas



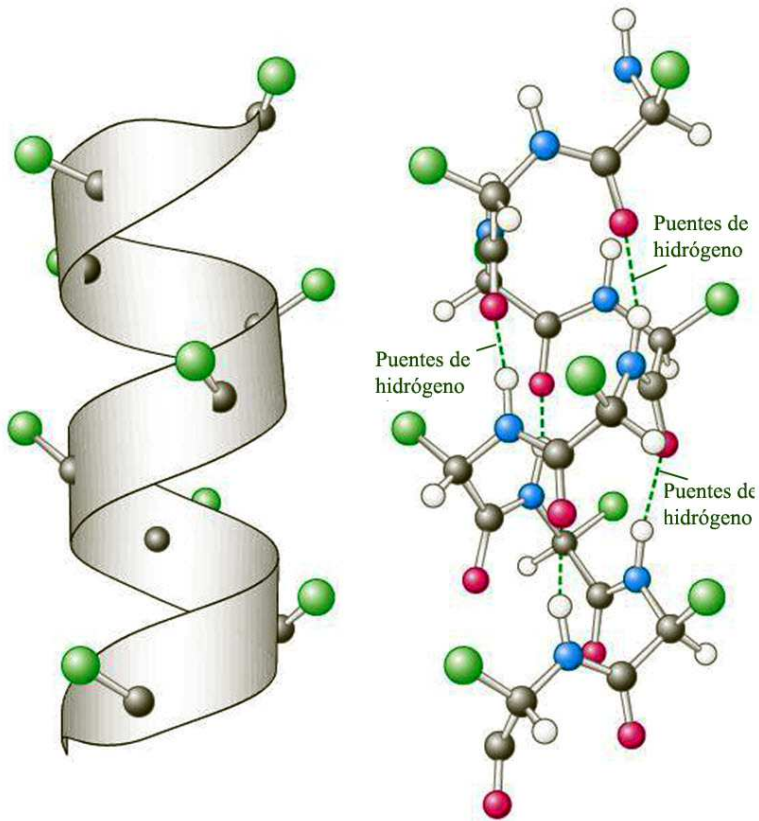
La cadena peptídica tiende a adoptar la configuración más estable; para ello se establecen el máximo número de puentes de hidrógeno entre los grupos C=O de un aminoácido el grupo NH de otro

Como en la estructura secundaria no intervienen las cadenas laterales, secuencias diferentes de aminoácidos pueden adoptar una misma estructura secundaria.

El establecimiento de puentes de hidrógeno ente grupos CO y NH permite dos posibilidades:

- ❖ α - Hélice
- ❖ β -Laminar o en hoja plegada

Estructura α -Hélice.-



La cadena se puede plegar en hélice al establecerse puentes de hidrógeno entre los grupos C=O de un aminoácido y el NH de otro (el cuarto aminoácido que le sigue en la cadena polipeptídica). Esto provoca el enrollamiento sobre sí misma de la sucesión de placas planas. Los grupos R se proyectan hacia fuera de la hélice

No toda la secuencia de una cadena peptídica adopta la disposición α -hélice, pues la presencia de determinados aminoácidos desestabiliza esta estructura, ya sea porque el aminoácido posee cadenas laterales muy voluminosas, o porque existen cargas eléctricas del mismo signo en de cadenas laterales lo suficientemente cerca entre sí como para repelerse.

Permiten una hélice α estable: Alanina, Leucina, .Fenilalanina, Tirosina, Triptófano, Cisteína, Metionina, Histidina, Asparagina, Glutamina,

Inestabilizan la hélice α : Serina Isoleucina,

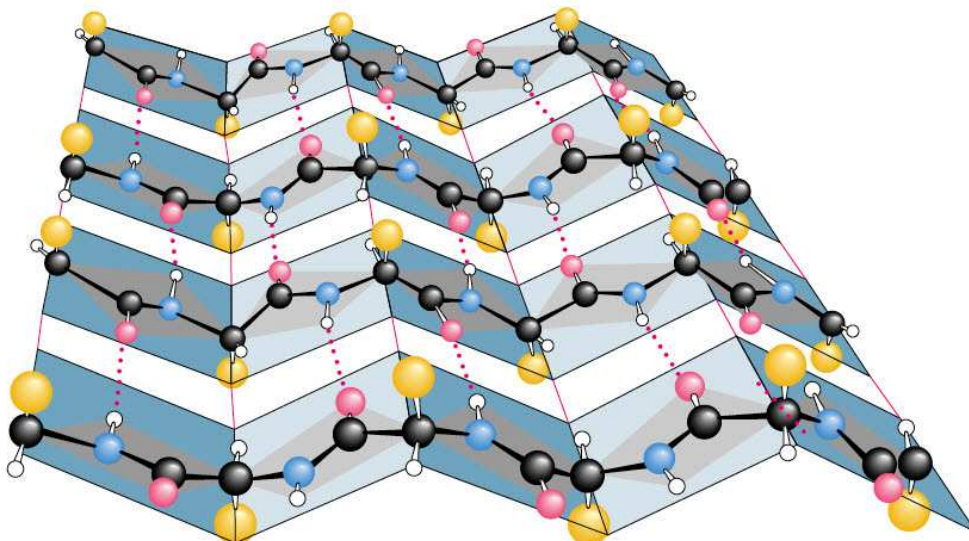
Treonina, Acido glutámico, Acido aspártico, Lisina Arginina, Glicina.

Rompen la hélice α : **Prolina** y su derivado Hidroxiprolina.

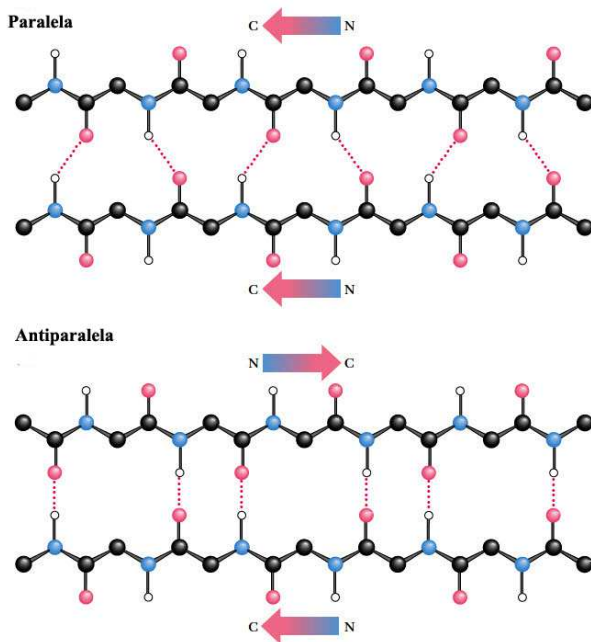
Estructura β -laminar o en hoja plegada

Los puentes de hidrógeno se establecen entre aminoácidos que pertenecen a cadenas polipeptídicas distintas o entre segmentos de la misma cadena

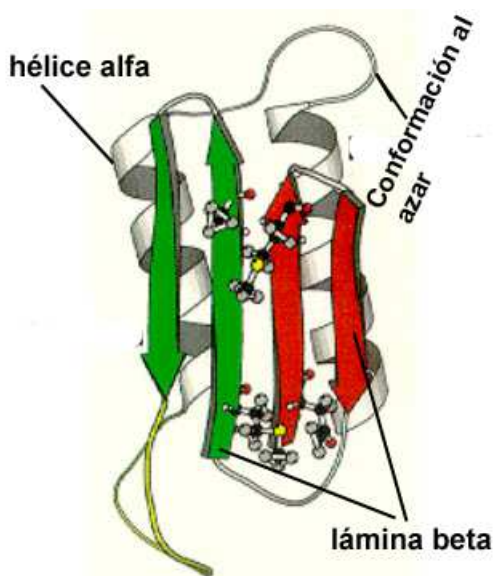
La formación de puentes de hidrógeno entre los grupos C=O de una aminoácido y el grupo NH de otro perteneciente a otra cadena o a otro segmento, determina que la disposición sea plegada en zigzag. Los grupos R de los aminoácidos se disponen por encima y por debajo del plano de la lámina. Los puntos de plegamiento son los carbonos C α que quedan situados en los vértices de los ángulos de plegamiento



Las cadenas adyacentes pueden ser paralelas o antiparalelas, según que los enlaces peptídicos de las cadenas avancen en el mismo sentido (paralelas) o avancen en sentido contrario (antiparalelas)
 Cuando la situación es paralela cada aminoácido de una cadena se une mediante puentes de hidrógeno a dos aminoácidos de la otra cadena
 Cuando la situación es antiparalela, cada aminoácido de una cadena se une mediante puentes de hidrógeno a un solo aminoácido de la otra



Esta configuración es típica de las proteínas fibrosas que se caracterizan por ser alargadas como el colágeno, elastina, queratina, la fibroína de la seda (la seda tiene una elasticidad limitada pero es fuerte y flexible).



En los modelos de estructura secundaria de proteínas los segmentos de lámina-beta se indican como cintas en flecha (ribbons) y las alfa hélices como como cintas en espiral. En ciertas regiones no existen interacciones de suficiente consideración como para que se pueda distinguir un nivel de organización superior a la estructura primaria. En estos casos se habla de conformación al azar.

3.1.3. Estructura terciaria

Es la configuración espacial que adoptan muchas proteínas globulares como consecuencia de las interacciones que se establecen entre diferentes puntos de la cadena polipeptídica

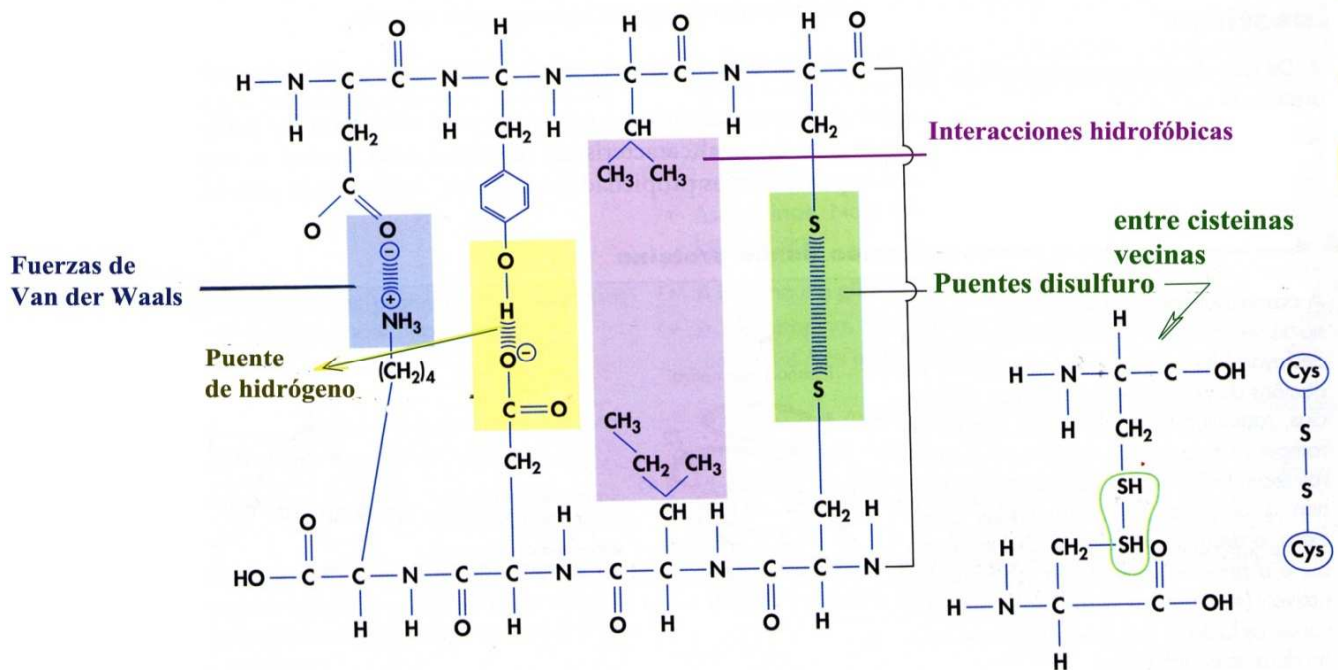
El resultado de las interacciones (enlaces) que se establecen entre aminoácidos localizados en distintos puntos de la cadena, va determinar que la estructura α -hélice o β -laminar se pliegue sobre sí misma, adoptando la proteína una estructura tridimensional espacial, lo que va a ser fundamental para realizar su función.

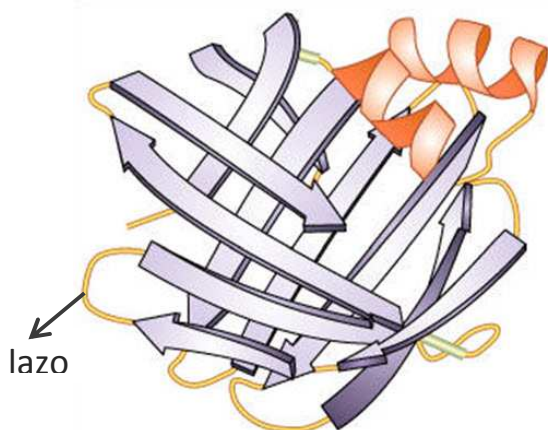
Como las proteínas generalmente se encuentran en medio acuoso (polar), la cadena peptídica tiende a plegarse de manera que los aminoácidos hidrofóbicos se van a localizar muy en contacto unos con otros en el interior de la estructura, mientras que los polares se situarán en la superficie.

La reactividad de una proteína así como su forma vienen determinadas por la localización y tipo de restos que quedan en la superficie. Aunque no todas las proteínas tienen sus residuos apolares en el interior. Cuando estudiemos las membranas biológicas muchas proteínas que están inmersas en la bicapa lipídica (están en un medio apolar) tienen los aminoácidos hidrofóbicos en el exterior

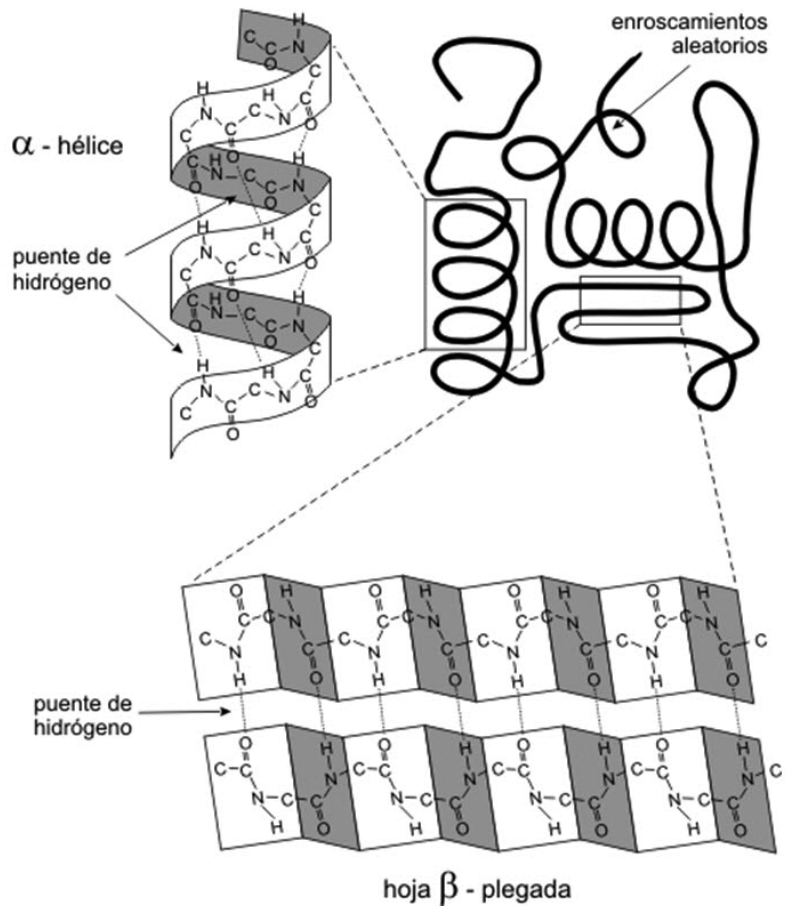
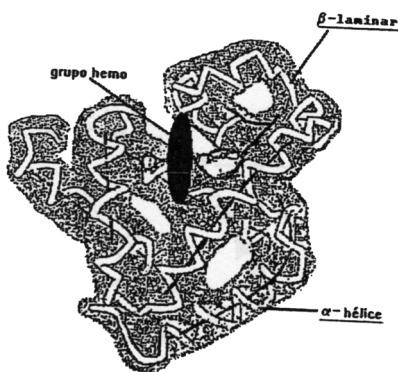
Los enlaces que estabilizan la estructura terciaria son:

- Los hidrofóbicos entre aminoácidos situados en el interior de la estructura
- Enlaces de hidrógeno o puentes de hidrógeno
- Electrostáticos de atracción entre cargas de signos distintos o de repulsión entre cargas del mismo signo
- Enlace covalente disulfuro (S-S), que se establecen entre regiones de la cadena peptídica en donde se localizan dos grupos tiol (SH), que corresponden a la cisteína.
- Fuerzas de Van der Waals





Hélice alfa en rojo (cintas en espiral), lámina beta en azul (cintas en flecha) Las regiones de espiral aleatoria o lazos (ninguna estructura regular) se muestran con las hebras más delgadas



La organización tridimensional o espacial de las proteínas se denomina **conformación** y es una consecuencia de su estructura secundaria y terciaria.

El estudio de la estructura tridimensional de las proteínas permitió desarrollar el concepto de **dominio estructural** que consiste en que en determinadas regiones de distintas proteínas tienen las mismas combinaciones de hélices alfa y láminas beta. Los dominios están por lo general conectados por lazos, pero también están ligados entre sí a través de interacciones débiles formadas por las cadenas laterales de los aminoácidos en la superficie de cada dominio.

Esto puede explicarse desde el punto de vista evolutivo, considerando que ciertas secuencias de aminoácidos han resultado muy útiles para la determinación de la estructura y función proteica, por lo que tienden a repetirse en diferentes proteínas. Así por ejemplo: Los enzimas que utilizan como coenzimas determinados nucleótidos como el NAD⁺ o el FAD, tienen distinta estructura y función, pero presentan una parte de su superficie con un mismo dominio, que va a constituir el área de unión de los nucleótidos a los enzimas (zona de plegamiento para nucleótido).

3.1.4. Estructura cuaternaria

Muchas proteínas están constituidas por más de una cadena polipeptídica, se conocen con el nombre de proteínas oligómeras y a cada cadena como protómero

La estructura cuaternaria se refiere al modo en el que encajan unas cadenas polipeptídicas con otras

La estructura cuaternaria se mantiene gracias a interacciones de tipo débil entre cadenas laterales de aminoácidos pertenecientes a las distintas cadenas (puentes de hidrógeno, uniones electrostáticas, fuerzas de van der Waals).

Si en la proteína solo existen dos subunidades, entonces se denomina dímero y puede ser homodímero o heterodímero, dependiendo de si las cadenas de los monómeros son iguales o diferentes, en general también pueden denominarse proteínas multiméricas

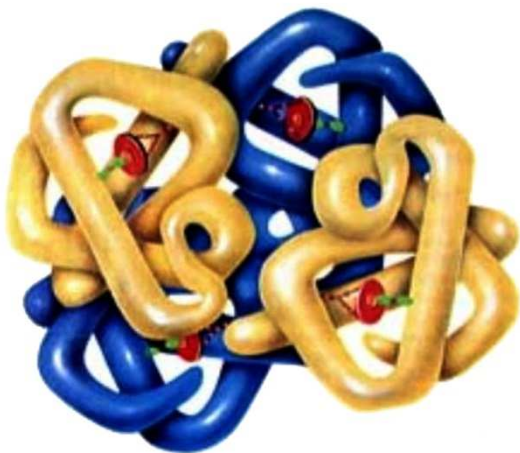
Las cadenas polipeptídicas encajan unas en otras perfectamente como consecuencia de su configuración tridimensional

Las distintas subunidades tienen capacidad de autoensamblaje, es decir, reasociarse de manera espontánea.

Un ejemplo es la hemoglobina, una proteína globular localizada en los eritrocitos o glóbulos rojos que consta de cuatro cadenas polipeptídicas, dos alfa iguales de 141 aminoácidos y dos beta también iguales de 146.

Cada una de las cadenas posee una estructura terciaria que les permite acoplarse o ensamblarse estrechamente entre ellas y unirse al grupo hemo

Hemoglobina formada por cuatro cadenas polipeptídicas iguales dos a dos



No todas las proteínas se pliegan espontáneamente a medida que se sintetizan. En muchas proteínas el plegamiento está facilitado o asistido por la acción de otras proteínas llamadas chaperonas y chaperoninas

Es el orden de colocación de los aminoácidos quien va a determinar finalmente el que la proteína tenga una forma tridimensional característica, la estructura de una proteína determina su función

Grado de organización	Nivel de estructura	Posibilidades	Enlaces
Secuencia	Estructura primaria	Casi ilimitadas	Peptídico
Conformación	Estructura secundaria	Al azar α -hélice β o en hoja plegada	Puentes de hidrógeno
	Estructura terciaria	Fibrosa Globular	❖ Hidrofílicos entre aminoácidos ❖ Puentes de hidrógeno ❖ Disulfuro ❖ Electrostáticos de atracción o repulsión de cargas ❖ Fuerzas de van der Waals
Asociación	Estructura cuaternaria	Monómeros iguales Monómeros diferentes	Fuerzas en general no covalentes

P.3.2 Propiedades de las proteínas

> **ESPECIFICIDAD**

> **SOLUBILIDAD**

> **DESNATURALIZACIÓN**

> **COMPORTAMIENTO ACIDO -BASE**

> **CONFORMACIONES ALTERNATIVAS**

ESPECIFICIDAD

Las propiedades de una molécula proteica dependen casi por completo de los grupos funcionales contenidos en las cadenas laterales o grupos R de los aminoácidos que quedan expuestos en su superficie, y de la configuración geométrica que como consecuencia del plegamiento adopten.

Hay, en general, una fracción pequeña de aminoácidos que definen una superficie activa, el resto es necesario para mantener la forma tridimensional.

A lo largo de este curso veremos como las proteínas suelen actuar uniéndose selectivamente otras moléculas, por ejemplo la unión enzima - sustrato, antígeno – anticuerpo, hemoglobina oxígeno, receptores de membrana -mensajeros, etc.

La única molécula que puede interaccionar con una determinada proteína, es aquella cuya geometría complementaria, le permite adaptarse perfectamente a su superficie, lo que determina la especificidad en la acción de esa proteína

❖ **Un cambio en la secuencia aminoacídica de una proteína, puede ocasionar una modificación en la estructura tridimensional, o una modificación de la reactividad de su centro activo, y con consecuencia una pérdida de su funcionalidad biológica.**

Un ejemplo sería la enfermedad hereditaria llamada anemia falciforme (los individuos que padecen poseen unos eritrocitos en forma de hoz, en lugar de la conformación plana en forma disco de los eritrocitos normales). La disposición falciforme de los eritrocitos aumenta su rigidez que obstaculiza su libre circulación por los capilares (sufren también anemia hemolítica severa pues los eritrocitos falciformes reducen a la mitad su vida media)

Al estudiar las secuencias aminoacídicas de la hemoglobina de individuos normales y enfermos se comprobó que mientras las cadenas α eran idénticas, en las β se produce una sustitución de un aminoácido por otro (el ácido glutámico en posición 6 es sustituido por la valina en la anemia falciforme).

La anemia de la céls. falciformes es una enfermedad molecular hereditaria y sigue las leyes de la genética mendeliana. Los individuos homocigotos poseen casi toda su hemoglobina anormal (HbS). Los heterocigotos contienen alrededor de un 40% de HbS, se dice que estos individuos poseen rasgos de cél. falciforme, pueden llevar vida normal y tienen una característica adaptativa muy importante en el África ecuatorial y es que **son resistentes a la malaria**. (el protozoo Plasmodium, causante de la malaria, tiene dificultad para desarrollarse en el interior del eritrocito falciforme) Esto explica la alta frecuencia del gen falciforme (40% de la población)

- ❖ Las diferentes especies animales poseen proteínas distintas. Se llaman homólogas aquellas proteínas que en diferentes especies realizan la misma función. Se ha comprobado que número de aminoácidos diferentes en proteínas homólogas guarda relación con la diferencia filogenética entre ambas, de forma que dos especies estarán tanto más emparentadas cuanto menor sea la diferencia entre sus proteínas homólogas. La hemoglobina humana se diferencia de la del gorila en 1 aminoácido, con la del cerdo 17 y con la del caballo en 23.

SOLUBILIDAD

Una proteína será soluble en un disolvente cuando las interacciones molécula - disolvente son mayores que las de las moléculas entre sí, si se diera esta última circunstancia, las moléculas de proteína tenderían a interactuar entre sí y precipitarían

La solubilidad depende de:

- Tamaño de la molécula
- Forma tridimensional que adopta
- Disposición de los radicales
- Contenido en electrolitos
- PH

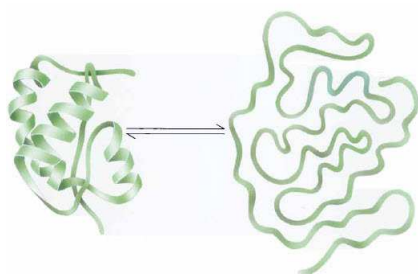
Las proteínas cuando adoptan disposición globular son más solubles debido a que se pueden establecer interacciones entre las cargas que se distribuyen por la superficie con las moléculas de agua (capa de solvatación). Cuando añadimos sales $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a una disolución de proteínas en agua, los iones $(\text{SO}_4)^{2-}$ y los NH_4^+ ocupan el lugar de las moléculas de agua, la proteína al perder su capa de solvatación pierde su solubilidad y precipita.

El gran tamaño molecular de muchas proteínas explica el que formen disoluciones coloidales.

La solubilidad de una proteína es pequeña cuando el PH es igual al PI (carga neta de la proteína nula) pues cuando la carga neta es (+) o (-), las repulsiones electrostáticas tienden a mantener alejadas entre sí las moléculas proteicas.

En la "leche cortada" la caseína, soluble, precipita cuando la bacteria Lactobacillus convierte la lactosa en ácido láctico y baja el pH.

DESNATURALIZACIÓN



La pérdida de la estructura tridimensional de la proteína se conoce como desnaturalización tiene lugar cuando las proteínas están sometidas a condiciones desfavorables como:

- ❖ Aumento de temperatura
- ❖ Variación de PH
- ❖ Agentes físicos
- ❖ Presencia de determinados iones, etc.

Como consecuencia de la desnaturalización las proteínas se

transforman en filamentos lineales y delgados que se entrelazan hasta formar compuestos fibrosos e insolubles en agua

Se puede producir un cambio estructural profundo que trae consigo la separación de las subunidades, si las hay (pérdida de la estructura cuaternaria), pérdida de la estructura terciaria y pérdida o grave alteración de la secundaria

Un ejemplo de desnaturalización irreversible, es el cocimiento de la clara de huevo, que se manifiesta en la transformación del estado semifluido inicial, en el estado sólido del huevo cocido (fibrosa)

La recuperación de la conformación primitiva una vez que cesa la causa de la desnaturalización, se llama renaturalización y no siempre es posible

COMPORTAMIENTO ACIDO -BASE

A diferencia de lo que ocurre con los aminoácidos libres, los grupos α -carboxilo y α -amino de los aminoácidos no contribuyen a las propiedades ácido - base de las proteínas ya que, al estar formando parte del enlace peptídico desaparecen como tales grupos funcionales, solo el grupo amino del aminoácido N-terminal y el carboxilo de C-terminal influyen

Sobre todo contribuyen a las propiedades ácido base de las proteínas los grupos ionizables de las cadenas laterales de los aminoácidos.

Las proteínas tienen capacidad de adquirir según el pH del medio en el que se encuentran, carga neta: positiva, negativa o nula.

El pH al cual una proteína adquiere carga neta nula se llama punto isoeléctrico (PI)

El hecho de que las proteínas puedan adquirir carga se aprovecha en la práctica para la separación de mezclas de proteínas, mediante la técnica llamada electroforesis (desplazamiento en un campo eléctrico)

Así una proteína en una disolución cuyo pH está por encima de su PI adquirirá carga eléctrica negativa, mientras si el PH está por debajo de su P.I adquirirá carga positiva. Al someter a una disolución de proteínas a un campo eléctrico se provoca la separación de las proteínas hacia un polo u otro.

La mayoría de las proteínas intracelulares tienen carga negativa, ya que su pH isoeléctrico es menor que el pH fisiológico (que está próximo a 7). Se llaman proteínas ácidas a aquellas que tienen un punto isoeléctrico bajo (como la pepsina), y proteínas básicas a las que tienen un punto isoeléctrico alto (como las histonas).

Conformaciones alternativas.-

Aunque la vida celular requiere conformaciones estables, algunas proteínas son capaces de adquirir dos conformaciones distintas.

Cada conformación posee una disposición y reactividad distinta.

Son ejemplo las proteínas alostéricas que intervienen en la regulación del metabolismo adoptando para ello dos conformaciones: Una activa y otra inactiva.

Frecuentemente los cambios de conformación vienen impulsados de manera unidireccional con un gasto de energía química (ATP. GTP, etc.).

P.3.3 Clasificación

Clasificación por su composición y estructura

-  **Holoproteínas.** Aquellas formadas sólo por aminoácidos
-  **Heteroproteínas, proteidos o proteínas conjugadas.-** Poseen una parte constituida por sustancias de naturaleza diversa que constituyen el grupo prostético, y una parte exclusivamente aminoacídica que constituye el grupo proteico.

Holoproteínas.-

- Globulares o esferoproteínas.- Solubles en el agua y disoluciones salinas. Moléculas esferoidales compactas (muchos enzimas)
- Fibrosas o escleroproteínas.- De forma alargada y estructuras de tipo α que se asocian formando fibras. Insolubles en el agua, resisten la acción de enzimas proteolíticos. Suelen desempeñar funciones estructurales

Globulares o esferoproteínas

- **Albúminas** Constituyen la fracción principal de las proteínas plasmáticas. Desempeñan un importante papel como transportadoras de ácidos grasos, hormonas, cationes, etc.
Proteínas de reserva para el organismo. Son ejemplos:
Seroalbúmina del suero sanguíneo
Lactoalbúmina de la leche
Ovoalbúmina de la clara de huevo
- **Globulinas** Son ejemplos:
 α —globulinas relacionadas con la hemoglobina
 β —globulinas, como la transferrina, encargada del transporte del Fe
 λ —Globulinas o anticuerpos con misión de defensa.
- **Protaminas e Histonas.** Se encuentran asociadas a los ácidos nucleicos. Las histonas firman complejos esféricos sobre los que se enrolla la doble hélice del ADN.
Son ejemplos: Salmina del salmón
Clupeína del arenque
Esturina del esturión.
- **Prolaminas** Insolubles en el agua. Ricas en prolina se encuentran en las semillas de los vegetales. Son ejemplos:
Zeína del maíz
Gliadina del trigo
Hordeína de la cebada

Fibrosas o escleroproteínas.-Son moléculas muy alargadas

- **Colágenas** El colágeno, que forma parte de huesos, piel, tendones y cartílagos, es la proteína más abundante en los vertebrados. La molécula contiene por lo general tres cadenas polipeptídicas muy largas, cada una formada por unos 1.000 aminoácidos, trenzadas en una triple hélice siguiendo una secuencia regular que confiere a los tendones y a la piel su elevada resistencia a la tensión. Cuando las largas fibrillas de colágeno se desnaturalizan por calor, las cadenas se acortan y se convierten en gelatina.
- **Elastinas.** Están formadas por cadenas polipeptídicas que se unen mediante enlaces covalentes. Se llaman así por su capacidad de desenrollarse de manera reversible cada vez que cesa una tensión.
- **Queratina.** La queratina, que constituye la capa externa de la piel, el pelo y las uñas en el ser humano y las escamas, pezuñas, cuernos y plumas en los animales. Las cadenas polipeptídicas se enrollan en una estructura helicoidal regular llamada hélice α . La queratina protege el cuerpo del medio externo y es por ello

insoluble en agua. Sus numerosos enlaces disulfuro (ricas en cisteína) le confieren una gran estabilidad y le permiten resistir la acción de las enzimas proteolíticas (que hidrolizan a las proteínas)

- **Actina - miosina – tropomiosina** De gran importancia funcional pues constituyen los miofilamentos responsables de la contracción de las fibras musculares
- **Fibrinógeno** Presente en la sangre, interviene en el proceso de coagulación (se transforma en fibrina)

Heteroproteínas, Proteidos o proteínas conjugadas

- **Glucoproteínas.-** Proteínas conjugadas cuyo grupo prostético es un glúcido. La unión se realiza mediante un enlace covalente entre un radical hidroxilo de un glúcido y un radical amino o hidroxilo de un aminoácido de la proteína.
Pertenecen a este grupo algunas hormonas como:
 - **Folículoestimulante. FSH y luteinizante LH**
 - **Tirotropina TSH** (hormona estimulante del tiroides)
 - Es ejemplo también las mucoproteínas, como las **mucinas**, sustancias transparentes, semifluidas, componentes de las flemas bronquiales y nasales, secreciones de caracoles y babosas. Actúan como lubricantes en el sentido de proteger los tegumentos blandos y las mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio de los roces y desecación. Su función protectora se debe a su alta viscosidad.
 - Aunque nos repitamos hay que considerar las **glucoproteínas** componentes de glucocáliz de la membrana citoplasmática.
 - Recuerden también los **peptidoglicanos**
- **Fosfoproteínas.-** Su grupo prostético es el ácido ortofosfórico.
 - Es ejemplo el **caseinógeno de la leche**, que por acción enzimática se transforma en caseína, lo que produce la coagulación de la leche.
 - Otro ejemplo es la **avidina de la yema de huevo**.
- **Cromoproteínas.-** Su grupo prostético es una sustancia coloreada (pigmento)
 - **Porfirínicos** Su grupo prostético es la porfirina (un anillo tetrapirrólico) en cuyo centro aparece un catión metálico.
 - ❖ Si el catión es Fe^{2+} se llama grupo Hemo. Poseen grupo hemo: La **hemoglobina y la mioglobina** encargadas del transporte del oxígeno en la sangre y en los músculos respectivamente.
 - ❖ El catión Co^{2+} aparece en la **vitamina B₁₂** o cianocobalamina que ponemos como ejemplo
 - ❖ El catión Mg^{2+} aparece en la **clorofila**, pero esta molécula no es una cromoproteína ya que carece de la parte proteica. Está constituida por una porfirina y un alcohol de cadena larga: el Fitol
 - **No porfirínicos**
 - ❖ **La hemocianina:** pigmento respiratorio que aparece en los moluscos y crustáceos
 - ❖ **La hemeritrina.** Contiene hierro y aparece en Anélidos y braquiópodos

LIPOPROTEÍNAS

Su grupo prostético es un lípido que se une a la proteína mediante enlaces no covalentes, preferentemente hidrofóbicos.



De membrana
Transportadoras de lípidos

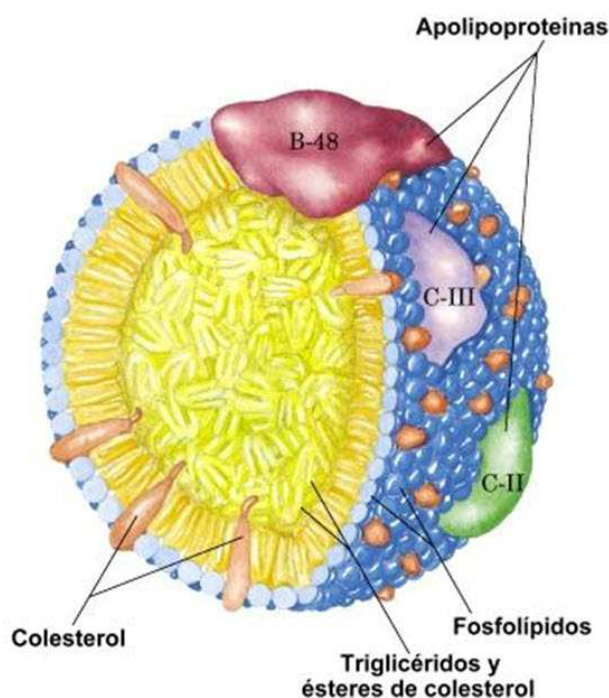
Transportadoras de lípidos

Los lípidos como el colesterol, los triacilglicéridos y los fosfolípidos, para poder ser transportados a través de la sangre deben de unirse a proteínas específicas.

Las lipoproteínas son esféricas, hidrosolubles, formados por un núcleo de lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) cubiertos con una capa externa polar de 2 nm formada por apoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre

Las lipoproteínas se clasifican en diferentes grupos según su densidad, a mayor densidad menor contenido en lípidos

- **Quilomicrones**.- Transporte de grasas desde la mucosa intestinal hasta el tejido adiposo o el hígado para su almacenamiento
- **VLDL**.- (Lipoproteínas de densidad muy baja). Transportan triglicéridos formados en el hígado a partir de glúcidos hasta el lugar de almacenamiento: el tejido adiposo.
- **LDL**.- (Lipoproteínas de densidad baja). "Colesterol malo". Transportan el colesterol y fosfolípidos a las distintas células para la elaboración de las membranas (Las células poseen receptores de LDL según sus necesidades de colesterol). La presencia de LDL en cantidades excesivas favorece la aparición de aterosclerosis
- **HDL**.- (Lipoproteínas de densidad alta). Transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado. Debido a que las HDL pueden retirar el colesterol de las arterias, y transportarlo de vuelta al hígado para su excreción, se le conoce como el "colesterol bueno". Estudios epidemiológicos muestran que altas concentraciones de HDL (superiores a 60 mg/dL) tienen un carácter protector contra las enfermedades cardiovasculares (como la cardiopatía isquémica e infarto de miocardio).



Nucleoproteínas.-

Su grupo prostético es un ácido nucleico, las estudiaremos posteriormente. Son fundamentalmente las protaminas y las histonas.

Papel biológico o función de las proteínas

Podría ser una forma de clasificar las proteínas atendiendo a su actividad biológica:

1. **Catalíticas**
2. **Estructurales**
3. **Reguladoras**
4. **Transportadoras**
5. **Protectoras o defensivas**
6. **Contráctiles**
7. **Homeostáticas**
8. **Proteínas de control del crecimiento y diferenciación**

1: Catalíticas: Son los **enzimas**. Es un grupo muy numeroso, existen más de 2000. Catalizan, promueven, favorecen las reacciones químicas que constantemente están teniendo lugar en el interior de las células de un organismo (metabolismo). Aumentan velocidad de las reacciones químicas hasta un millón de veces

Por su gran interés las estudiaremos posteriormente

2. Estructurales - Las proteínas son consideradas habitualmente como elementos plásticos a partir los cuales se construyen gran parte de las estructuras celulares.

Son ejemplos:

- **Glucoproteínas y Lipoproteínas de las membranas biológicas**
- **Tubulina** constituyente de los microtúbulos, armazón citoplasmático que constituye citoesqueleto. Componente de cilios y flagelos
- **Colágeno y elastina**, componentes de la sustancia intercelular del tejido conectivo
- **Queratina**, uno de los principales componentes de las escamas de los reptiles, capa córnea de la epidermis, pelos, plumas, garras, púas, etc.
- **Fibroína**: proteína segregada por las arañas y gusanos de seda como una solución viscosa que solidifica rápidamente en contacto con el aire para dar lugar a la telaraña o al capullo de seda

3.- Reguladoras Las **hormonas** son sustancias producidas por una célula (generalmente perteneciente a una glándula endocrina) y que ejercen su acción transportadas por la sangre, sobre otras células dotadas de un receptor adecuado. No todas las hormonas son de naturaleza proteica (recuerden las esteroideas)

Algunos ejemplos

- **Insulina y glucagón** elaboradas por el páncreas que regulan la concentración de azúcar en sangre
- La **somatotropina** elaborada por la hipófisis que regula el crecimiento
- La **calcitonina** secretado por el tiroides que regula el metabolismo del calcio

4. Transportadoras: En los seres vivos son esenciales los fenómenos de transporte, bien para llevar una molécula hidrofóbica a través de un medio acuoso (transporte de oxígeno o lípidos a través de la sangre) o bien para transportar moléculas polares a través de barreras hidrofóbicas (transporte a través de la membrana plasmática). Son ejemplos

- Algunas de las que componen las membranas biológicas (**permeasas**)
- **Hemoglobina** que transporta el oxígeno, presente en los eritrocitos de la sangre de los vertebrados
- **Hemocianina y hemeritrina**, transporte de oxígeno, presente en la sangre de los invertebrados
- **Mioglobina**, transporte de oxígeno en los músculos
- **Citocromos**, transporte de electrones en la mitocondria o en los cloroplastos.
- **Lipoproteínas**, transporte de lípidos por la sangre
- **Seroalbúminas**, transporte de ácidos grasos, fármacos, y otras sustancias por la sangre
- **Transferrina**, transporte de hierro en el plasma sanguíneo, en el hígado el hierro se almacena en la ferritina (proteína diferente a la anterior)

5. Protectoras o defensivas:

- Las **gammaglobulinas o inmunoglobulinas**, llamados también anticuerpos. Son elaborados por los linfocitos ante la presencia de sustancias extrañas al organismo llamadas antígenos.
- **Trombina y Fibrinógeno**, que forman el coágulo e impiden la pérdida de sangre
- Las **mucinas** del tracto digestivo y respiratorio

6. Contráctiles.- A ellas se debe el movimiento

- **Dineína** de los cilios y flagelos
- **Actina - miosina - tropomiosina**, componentes de los miofilamentos responsables de la contracción muscular

7. Homeostáticas. Las proteínas intracelulares y del medio externo intervienen en el mantenimiento del equilibrio osmótico y actúan junto con otros sistemas amortiguadores al mantenimiento del pH interno.

8. Control del crecimiento y diferenciación. El control de la expresión de la información genética es imprescindible para el crecimiento y la diferenciación celular, Sólo una pequeña fracción del genoma de una célula se expresa en un determinado momento, la restante está reprimida por proteínas reguladoras