



## BLOQUE I: ¿CUÁL ES LA COMPOSICIÓN DE LOS SERES VIVOS?

### TEMA 5. PROTEÍNAS

- 5.1. Concepto e importancia biológica.
- 5.2. Aminoácidos. Enlace peptídico.
- 5.3. Estructura de las proteínas.
- 5.4. Funciones de las proteínas.
- (5.5. Tipos de proteínas).

#### 5.1. CONCEPTO E IMPORTANCIA BIOLÓGICA.

Las proteínas son la familia más variada de biomoléculas que aparece en los organismos vivos. Así mismo, son las sustancias con mayor diversidad de funciones biológicas. De hecho, podríamos decir que cada individuo posee sus propias proteínas, diferentes de las del resto de los seres vivos (los glúcidos o los lípidos que poseemos todos los seres humanos son los mismos).

En cuanto a su composición atómica, las proteínas son compuestos cuaternarios, formadas SIEMPRE por C, H, O y N y en ocasiones incluyen S, P y otros elementos.

Desde el punto de vista molecular, son macromoléculas (polímeros) formadas por la unión de unidades básicas (monómeros) llamadas **aminoácidos**, que se encuentran enlazados mediante el denominado **enlace peptídico**. Cuando una proteína es parcialmente hidrolizada se obtienen fragmentos de menor número de aminoácidos que se denominan **péptidos** (oligopéptidos o polipéptidos en función de su longitud). De una hidrólisis total sólo se obtienen aminoácidos. No obstante, hay moléculas formadas por pocos aminoácidos que son funcionales (no son fragmentos) y también se les llama péptidos (por ejemplo, algunas hormonas son péptidos).

#### 5.2. AMINOÁCIDOS. ENLACE PEPTÍDICO.

Un aminoácido (a.a.) es una molécula que presenta los siguientes componentes:

Un átomo de carbono (carbono  $\alpha$ ) con sus cuatro valencias saturadas por:

- 1 átomo de carbono con un grupo ácido carboxílico.
- 1 grupo amino.
- 1 átomo de hidrógeno.
- 1 cadena carbonada (un radical) R, más o menos compleja que diferencia unos a.a. de otros.

El carbono  $\alpha$  es un carbono asimétrico y por lo tanto, un a.a. podrá aparecer bajo dos formas isoméricas que denominaremos D y L. Los a.a. son siempre de la forma L (los seres vivos "han elegido" solo este tipo y en cambio "prefieren" los monosacáridos de la forma D). Los a.a. muestran también isomería óptica y, como en el caso de los monosacáridos, si un a.a. de la forma D es dextrógiro su isómero L será levógiro, etc.

Se conocen más de 100 aminoácidos diferentes, pero de ellos sólo **20 forman parte de las proteínas**. De entre todos, los humanos podemos construir con otras moléculas orgánicas doce de ellos, quedando ocho que deben ser forzosamente ingeridos en la dieta por no poder ser sintetizados. A estos aminoácidos los denominamos **esenciales** [son: valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y lisina].

Los aminoácidos en disolución acuosa están parcialmente disociados y por sus características (poseen un grupo ácido y otro básico) son sustancias **anfóteras**, comportándose como ácidos o como bases según el pH de la disolución (si el medio es ácido, se comportan como bases y viceversa). Atención, no confundir anfótero con anfipático.

Por utilidad, los aminoácidos se clasifican en función de su comportamiento eléctrico, que tiene que ver con lo anteriormente expuesto y además con el hecho de que también influye la naturaleza de las cadenas radicales. Así, encontramos a.a. no polares (son hidrófobos como la alanina y la metionina); a.a. polares sin carga, es decir como la molécula del agua (glicocola, serina); a.a. polares con carga negativa (comportamiento ácido como el ácido aspártico y el ácido glutámico) y a.a. polares con carga positiva (comportamiento básico como la lisina). [Ver diapositiva con los diferentes a.a clasificados de este modo.]

### **Propiedades ácido-base de los aminoácidos: punto isoeléctrico.**

En agua, casi todos los a.a. están parcialmente ionizados, pero dependiendo del pH de una disolución, los a.a. pueden comportarse como ácidos (desprendiendo  $H^+$ ) o como bases (captando  $H^+$ ). Si el medio es ácido, el nitrógeno del grupo amino captará un protón (ya que los hay en exceso) y se comportará como una base, a la vez que su grupo ácido no se ionizará. Por el contrario, si el medio es básico (hay un defecto de protones), el a.a. desprenderá su  $H^+$  del grupo ácido carboxílico, y el grupo amino no captará ningún protón.

Para todo a.a. existe un pH en el que se compensan las cargas positivas y negativas, de modo que la carga total es cero. A este pH se le denomina **punto isoeléctrico**. Cada a.a. tiene un punto isoeléctrico específico. Esta característica es interesante porque entre otras cosas permite identificar los aminoácidos.

### **La electroforesis.** (Movimiento gracias a la electricidad)

El comportamiento eléctrico junto con el peso molecular de los aminoácidos constituye la base del método de análisis que denominamos **electroforesis**, que sirve para separar los aminoácidos de una proteína que se esté analizando con el fin de saber qué aminoácidos la integran y en qué proporciones lo hacen. Consiste en colocar en un recipiente que contiene un medio especial una muestra con aminoácidos que deseamos identificar. Se establece una corriente eléctrica entre los extremos de la cubeta y los aminoácidos en función de su carga eléctrica y su peso molecular se desplazarán a lo largo de la misma a diferentes velocidades, por lo que al cabo de un determinado tiempo se habrán ido separando. Este método se utiliza igualmente para la separación de fragmentos de ADN de distinta longitud, permitiendo la secuenciación de sus nucleótidos. El medio suele ser un gel o puede ser un material tal que presente poros o canales que permita el paso de los aminoácidos en disolución acuosa pero a la vez dificulte el tránsito. Así, la diferencia de tamaño y carga eléctrica permitirá la separación.

[La electroforesis es un método muy empleado también para separar en una mezcla moléculas diferentes. No sólo aminoácidos sino proteínas, fragmentos de ADN, etc. Este método, como en general cualquiera de los utilizados en laboratorio se encuentran protocolizados: se ponen en marcha siguiendo un protocolo que es el equivalente a una receta de cocina en la que se sabe qué ingredientes hay que emplear, cómo hay que ir añadiéndolos, qué tiempo se emplea, etc.]

## **EL ENLACE PEPTÍDICO.**

El enlace peptídico es el que mantiene unidos a los aminoácidos para formar proteínas. Se establece entre el grupo  $\alpha$ -ácido carboxilo de un a.a. y el grupo  $\alpha$ -amino de otro a.a. (se añade la letra griega ya que nos referimos a los grupos más próximos al carbono  $\alpha$  para que no haya confusiones con grupos ácido o amino que puede poseer la cadena radical). La formación del enlace supone la liberación de una molécula de agua y la constitución de un dipéptido. Como a este oligopéptido le queda un  $\alpha$ -ácido carboxilo libre y un  $\alpha$ -amino también libre, podrá enlazarse a nuevos a.a. para formar una proteína.



El enlace C – N es rígido y no tiene posibilidad de giro. En cambio sí podrán girar otros enlaces de las cadenas laterales. Este hecho será decisivo a la hora de explicar la estructura y función de las proteínas. En una representación básica de a.a. unidos, la rigidez de los enlaces produce una configuración en la que se alternan, arriba y abajo, las cadenas laterales de a.a. consecutivos. (Ver esquema).

### 5.3. ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS.

También puede hablarse de **NIVELES DE ORGANIZACIÓN** de las proteínas. Las proteínas, como hemos visto, poseen aminoácidos con cadenas laterales de diferente naturaleza y con posibilidad de rotación, estableciéndose en muchos casos uniones débiles entre ellas que “retuercen” la molécula proteica dándole una configuración en el espacio propia y exclusiva. Dicha configuración tridimensional será a su vez responsable de la función que ejercerá la proteína en cuestión. De hecho, es tan importante la configuración espacial que bastará con alterarla levemente para que deje de ser funcional (desnaturalización). Se establecen 4 niveles de organización estructural, que en orden de complejidad son:

**1- Estructura primaria.** Viene marcada por el nº total de a.a. de la proteína; por los tipos de a.a. presentes (no en todas aparecen los veinte posibles); por sus proporciones relativas y, de manera muy significativa, por su orden o **secuencia** en la cadena.

**2- Estructura secundaria.** Es la disposición de la estructura primaria en el espacio (también la terciaria lo es), pero conviene explicarla mejor: los a.a. no forman una cadena lineal plana, pero tampoco adquieren cualquier forma, ya que la rigidez de algunos de sus enlaces y las interacciones entre cadenas laterales (los radicales) limitan el número total de posibilidades. De hecho se conocen tres tipos de estructura secundaria:  $\alpha$ -hélice, hélice de colágeno y disposición  $\beta$  o de hoja plegada. Por otra parte, es raro, pero puede no existir ordenación.

**$\alpha$ -hélice.** La rigidez de los enlaces peptídicos y la posibilidad de rotación de los otros, crea una disposición helicoidal de la cadena (como un muelle) de modo que los átomos de hidrógeno quedan enfrentados con oxígenos de otros a.a. próximos estableciéndose entre ellos *puentes de hidrógeno* que mantienen la estabilidad de la cadena. Por ejemplo la  $\alpha$  queratina del pelo.

**Hélice de colágeno.** La hélice de colágeno presenta una estructura de hélice pero más abierta que la de tipo  $\alpha$ , debido a la abundante presencia de ciertos a.a. (prolina). Por este motivo no es muy estable y tiende a unirse a otras hélices semejantes originando una superhélice de 3 moléculas (con uniones covalentes y puentes de hidrógeno) [colágeno = que origina cola o gelatina. Es una proteína estructural muy abundante en el tejido conjuntivo].

**Disposición  $\beta$ .** Otra posibilidad de estabilización de una cadena proteica es la que surge cuando la cadena se repliega en zig-zag produciéndose puentes de hidrógeno entre oxígenos e hidrógenos de a.a. no próximos en la cadena sino cercanos entre los distintos tramos replegados (antiparalelos). Como los enlaces rígidos entre los a.a. hacen que el plano en el que se encuentran los distintos tramos de proteína antiparalelos esté quebrado, el conjunto parece una hoja de papel plegado (lámina plegada). Hay que tener delante un esquema para poder entenderlo. Ej. la  $\beta$ -queratina de la piel y las uñas o la fibroína de la seda.

**Sin ordenación (ordenación al azar).** Hay ciertas proteínas que no presentan estructura secundaria y ello es debido a interacciones entre cadenas laterales que impiden el establecimiento de puentes de hidrógeno entre los diferentes a.a.

Por otra parte, **existen proteínas que sólo presentan estructura primaria y secundaria.** Se trata de proteínas estructurales como por ejemplo, las ya comentadas, queratina del pelo y colágeno).

[En ocasiones se habla de estructura terciaria diferenciándola en dos tipos: terciaria filamentosa, que en realidad se refiere a la hoja plegada o las hélices y que no alcanza en realidad este grado de organización y terciaria globular que sí es la forma verdadera].

**3- Estructura terciaria.** Tanto la  $\alpha$ -hélice como la hoja plegada están a su vez replegadas en el espacio, en este caso debido preferentemente a nuevos puentes de hidrógeno y a otros enlaces débiles como **fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas, interacciones iónicas** e incluso enlaces fuertes como los **puentes disulfuro**, establecidos todos ellos entre cadenas laterales de a.a. no necesariamente próximos o contiguos. La estructura terciaria debe estar intacta para que una proteína tenga funcionalidad. Se habla de **estado nativo**. Por otra parte, este replegamiento confiere a las proteínas un aspecto globular (de hecho existe el grupo de proteínas llamado globulinas).

Los puentes disulfuro se establecen entre dos grupos funcionales sulfhidrilo (-SH) procedentes de dos aminoácidos de **cisteína** (quedan unidos directamente los dos átomos de azufre -S-S-). La proteína del pelo, uñas y de la epidermis (queratina) poseen este aminoácido con gran abundancia (por eso el pelo quemado huele mal: huele a óxidos de azufre). Los puentes disulfuro son los responsables de que el pelo sea lacio, ondulado o rizado, ya que según el número y disposición de las cisteínas en la proteína, la hélice se replegará menos (lacio) o más (rizado). Esta cualidad del cabello es propia de cada persona y viene marcada genéticamente.

**4- Estructura cuaternaria.** A veces, varias moléculas de proteína se unen entre sí mediante enlaces débiles pero numerosos y sólo así, como conjunto, pueden mantener su funcionalidad. Un ejemplo fácil de recordar es la hemoglobina, formada por 4 cadenas de proteína que además encierran en su interior otra molécula no proteica (grupo hemo, que contiene un átomo de hierro).

## DESNATURALIZACIÓN Y RENATURALIZACIÓN DE PROTEÍNAS.

Si por alguna circunstancia se altera una o más de las estructuras (excepto, obviamente, la primaria), decimos que la proteína se ha desnaturalizado y lo más probable es que haya perdido su funcionalidad. La desnaturalización es un proceso que puede ser más o menos intenso, comenzando por afectar a la estructura cuaternaria, si la hubiera, sigue por la terciaria y, si es muy energética, puede llegar a alterar la estructura secundaria.

Si se trata de una desnaturalización “suave”, tras volver a las condiciones iniciales, la proteína recupera espontáneamente su configuración inicial y decimos que se ha renaturalizado. Se habría tratado de una **desnaturalización reversible**. En cambio, si es una desnaturalización muy “energética”, puede llegar a dismantelar hasta la estructura secundaria, lo cual impide que en algún momento se vuelva a la configuración inicial. Se tratará de una **desnaturalización irreversible**.

La desnaturalización puede producirse por mecanismos físicos o químicos. Entre los primeros, podemos citar la temperatura, la radiación ultravioleta o los ultrasonidos. En cuanto a los agentes químicos, puede producirse desnaturalización con ciertos detergentes, disolventes y sobre todo cambios de pH. Las proteínas no son todas igual de sensibles a los agentes desnaturalizantes. Sirvan como ejemplos de desnaturalización los siguientes:

Al calentar un huevo la clara (albúmina) cambia de color y de consistencia. Se trata de una desnaturalización irreversible.

Al calentar la leche, las proteínas que mantienen emulsionada la grasa se desnaturalizan, liberándola y haciendo que las minúsculas gotitas se unan y floten al ser inmiscibles con el agua constituyéndose la nata.

Al alimentarse las bacterias del yogur con la lactosa de la leche, producen ácido láctico que confiere el característico sabor a este alimento. La consiguiente bajada de pH desnaturaliza las proteínas que “coagulan” y dan una textura pastosa a la leche. Si añadimos limón a la leche, ésta se corta, es decir, sus proteínas se desnaturalizan (pero de diferente manera que con el ácido láctico).



Un exceso de temperatura también desnaturaliza las proteínas corporales, por eso una fiebre muy elevada puede acarrear el riesgo de alterar algunas de ellas y si la temperatura pasa de 44° C ocasiona la muerte.

#### 5.4. FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS.

Antes de referirnos a las funciones proteicas conviene señalar algunas de sus cualidades o propiedades que desde el punto de vista biológico poseen:

**Especificidad.** Las proteínas son enormemente variadas de modo que prácticamente podemos decir que cada ser vivo posee las suyas propias o específicas (recuerda que el problema de los rechazos en los trasplantes se debe a que muchas proteínas del órgano donado son consideradas extrañas); pero también las proteínas son específicas en cuanto a función, de manera que cada una de ellas realiza una función concreta o específica (en la mayor parte de las enzimas está muy clara la especificidad: recuerda que la enzima que hidroliza el almidón rompiendo los enlaces  $\alpha$ -O-glucosídicos no es capaz de hacer lo mismo con los  $\beta$ -O-glucosídicos de la celulosa).

**Solubilidad.** La otra de las propiedades o cualidades es la solubilidad o comportamiento en el agua. Este comportamiento es diferente según la proteína considerada y va a depender fundamentalmente de su apolaridad o polaridad, factor que a su vez, viene marcado por los a.a. que la componen y su situación en la cadena. Podemos distinguir entre proteínas solubles, si poseen cadenas polares e insolubles cuando contienen grupos apolares en sus cadenas (en muchos casos se mezclan bien con los lípidos). Hay ciertas proteínas anfipáticas (las que transportan lípidos en sangre o las que emulsionan la grasa de la leche). [Insistencia: no confundir anfipático con anfótero].

Ciertas proteínas, por su gran tamaño y peso molecular pueden formar *disoluciones coloidales* (están a medio camino entre las disoluciones verdaderas y las suspensiones). Esta propiedad es interesante desde el punto de vista biológico al poder modificar la consistencia del citoplasma celular (estados de sol y gel).

**Funciones.** Son las biomoléculas que pueden presentar, en conjunto, el mayor número de funciones:

**Catalítica.** Casi todas las reacciones químicas en los seres vivos están reguladas por enzimas. Las enzimas son biocatalizadores que siempre tienen una composición proteica (al menos en gran parte). [Si no hay enzima, no hay reacción química]

**Reguladora (hormonal).** Hay hormonas que son proteínas. Algunos ejemplos son la insulina, la hormona del crecimiento (GH) o la parathormona.

**Estructural y de soporte.** Forman parte de las membranas celulares, de los microtúbulos (citoesqueleto); de tejidos (sustancia intercelular del tejido conjuntivo); de estructuras como los tendones y ligamentos, piel, uñas, plumas, cartílago y hueso; de secreciones mucosas... La *queratina* y el *colágeno* son dos de las proteínas más abundantes de nuestro organismo.

**Transporte.** Las hay que transportan oxígeno como la hemoglobina, la mioglobina, o la hemocianina; las hay que transportan otras moléculas como ciertos lípidos, tanto fuera (sangre) como dentro de la célula. [Recuerda el LDL y el HDL, es decir, el colesterol “malo y el bueno” cuyas siglas corresponden, en inglés, a lipoproteína de baja y alta densidad respectivamente]. De transportar también se trata si nos referimos a las moléculas que deben entrar y salir de la célula: muchas de ellas (dependiendo de su tamaño, su naturaleza y de otros factores) lo hacen a través de proteínas transportadoras de membrana (se verá en otro tema).

**Acumulación y reserva.** Hay proteínas que almacenan reservas de ciertas sustancias como la ferritina que guarda hierro en el hígado y hay otras que de por sí constituyen una reserva proteica que se destinará a diversos fines que pueden ser la construcción de ciertas proteínas (se emplean sus aminoácidos para construir otras proteínas) o el catabolismo de sus aminoácidos

para obtener energía; la albúmina de la clara del huevo es una reserva energética y fuente de aminoácidos para los embriones de las aves. La caseína de la leche supone una fuente de aminoácidos para los mamíferos recién nacidos).

**Movimiento.** Los túbulos responsables del movimiento de cilios y flagelos, así como los que desplazan las cromátidas de los cromosomas en la reproducción (filamentos del huso acromático) son proteicos. El cambio de forma de algunas células, como los leucocitos, se debe en gran parte a fibras proteicas de su citoesqueleto.

**Contracción.** Las células musculares modifican su forma, acortándose y alargándose, gracias a la interacción de ciertas proteínas celulares, con gasto de ATP (estas moléculas son la actina y la miosina). Aparecen en todos los tipos de animales pluricelulares, desde las esponjas a los vertebrados.

**Defensa inmunitaria.** Los **anticuerpos**, son sustancias altamente específicas inducidas por ciertos glóbulos blancos de los vertebrados encargados de neutralizar partículas extrañas (antígenos).

**Reconocimiento celular.** En muchos grupos animales y, por supuesto en los vertebrados, las células poseen un “carné de identidad” que permite a los sistemas de defensa distinguir lo propio de lo ajeno. Estas señas de identidad son proteínas situadas en las membranas plasmáticas (se comentarán en el tema de inmunología). Si son consideradas extrañas, las denominaremos antígenos e inducirán la formación de anticuerpos (también proteínas) específicos contra ellas. Los receptores hormonales, también situados en las membranas celulares son básicamente proteínas.

## 5.5. TIPOS DE PROTEÍNAS.

Podemos hacer una primera división en proteínas simples y en proteínas conjugadas, siendo estas últimas aquellas que se encuentran unidas a otras moléculas no proteicas.

### **Proteínas simples u holoproteínas.**

Según su aspecto se diferencian en:

Proteínas filamentosas o escleroproteínas. Presentan una forma alargada, son insolubles en agua y contienen sólo estructura primaria y secundaria. Tienen mayoritariamente una función estructural. Destacan los colágenos, las elastinas (forman parte del tejido conjuntivo), las queratinas. También las proteínas que forman las fibras musculares (actina y miosina) son fibrosas o filamentosas.

Proteínas globulares o esferoproteínas. Estas tienen una forma más o menos esférica, son solubles en agua y presentan funciones variadas. Algunos ejemplos son: **Albúminas**, como las proteínas del plasma sanguíneo que intervienen en la regulación de la presión osmótica, o las que sirven de reserva proteica en el hígado, la leche o el huevo. **Globulinas**, algunas de las cuales son las gammaglobulinas o anticuerpos. Son globulares también las hormonas proteicas, las enzimas, las de función transportadora, etc. (siempre que no lleven asociadas otras moléculas no proteicas).

### **Proteínas conjugadas o heteroproteínas.**

Se clasifican según la naturaleza de su grupo no proteico o prostético. Entre ellas pueden mencionarse:

**Cromoproteínas:** cuando su parte no proteica es una sustancia coloreada; ejemplos, la hemoglobina con un grupo hemo que lleva hierro y la hemocianina, con un grupo hemo que lleva cobre. Ambas transportan moléculas de oxígeno. [Los moluscos y los crustáceos, junto con los príncipes y reyes, son animales de sangre azul].



**Glicoproteínas:** poseen un azúcar como grupo prostético. Algunas hormonas como la FSH (hormona estimuladora de los folículos) o la LH (hormona luteinizante) pertenecen a este tipo. También ciertas inmunoglobulinas y las mucoproteínas (presentes en las secreciones mucosas y en el líquido sinovial). [Fueron referidas en el tema de glúcidos, en el apartado de heterósidos.

**Lipoproteínas:** el grupo prostético es un lípido. La unión lípido-proteína es débil y, en realidad, se trata de una proteína transportadora de lípidos en sangre, linfa o dentro de la célula. (Por ejemplo, el HDL y el LDL son dos complejos de colesterol que hay en sangre).

**Fosfoproteínas:** el grupo prostético es el ácido ortofosfórico. Ej. la caseína de la leche. Estas proteínas son almacenes de fósforo.

**Nucleoproteínas:** aquellas cuyo grupo prostético es un ácido nucleico. Aquí encontramos las Histonas y protaminas, que son las proteínas que permiten o favorecen el repliegamiento del ADN formando la cromatina y los cromosomas.

Existen muchos más tipos de proteínas conjugadas y de grupos prostéticos (aunque a las primeras no se las incluya en ninguno de los grupos anteriores).

Hoy día la Biología Molecular tiene dos grandes campos de actuación: el estudio de los ácidos nucleicos, con todo lo que conlleva el conocimiento del ADN más las técnicas para manipularlo y el estudio de las proteínas, ya que de su función en última instancia depende el funcionamiento de los organismos. A esta disciplina se la ha denominado **PROTEÓMICA**.

Nota: las **chaperoninas** son proteínas que “ayudan” a replugar correctamente las grandes proteínas conforme van siendo sintetizadas por los ribosomas.

Los **priones**, agentes responsables de la “enfermedad de las vacas locas” son en realidad proteínas mal plegadas, es decir, con su estructura terciaria alterada (no se trata de mutaciones en el ADN que se reflejan en proteínas defectuosas). [Buscar información sobre los priones]

Curiosidad:

A finales del siglo XIX, cuando comienza a estudiarse la composición de los seres vivos, se encontraron en todos ellos unas sustancias que tenían una gran semejanza en su composición y en sus propiedades con la albúmina o clara de huevo. Se les denominó por eso *materias albuminoides*. Poco después se llegó a la conclusión de que siendo todas estas sustancias muy parecidas, se las encontraba bajo muy diferentes formas (había una enorme diversidad). Por eso, a alguien se le ocurrió rebautizarlas con el nombre de proteínas, en honor a **Proteo**, un personaje de la mitología griega al que Zeus dio la facultad de cambiar de forma cuando así lo deseara (metamorfosis).

Página muy interesante:

<http://biomodel.uah.es/model1j/prot/inicio.htm>