

# 12

## CAPÍTULO

### Proteínas

En casi todos los procesos que ocurren en las células están presentes las proteínas (del griego *protos*, que significa primero o más importante). Entre las macromoléculas, ellas son las ejecutoras, el ácido desoxirribonucleico (ADN) es la memoria que contiene la información genética y los ácidos ribonucleicos (ARN) son las macromoléculas descodificadoras, ya que son capaces de convertir la información codificada en los ácidos nucleicos en la información secuencial de las proteínas.

Existen miles de proteínas diferentes, cada una con función específica. A cualquier nivel que nos refiramos, una determinada estructura permite una función determinada y las proteínas son un ejemplo conspicuo; por ello se vuelve importante e imprescindible el estudio de la estructura de las proteínas, lo que permitirá comprender su diversidad funcional, la relación estructura-función y sus propiedades más relevantes.

En este contexto, dada sus importancias biológica y biomédica, no podemos dejar de hacer referencia a los péptidos.

### Péptidos y proteínas

Los péptidos y las proteínas son polímeros (del griego *poli* muchos, *meros* parte) de aminoácidos unidos por enlace peptídico (capítulo 6).

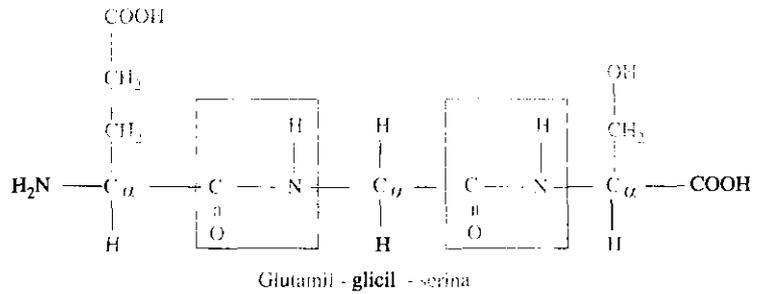
Cada aminoácido que forma parte de una cadena peptídica se le denomina **residuo**, pues ha perdido un átomo de hidrógeno de su grupo amino y una porción hidroxilo de su grupo carboxilo, o uno de los 2 si ocupan los extremos de la cadena.

Se denominan **oligopéptidos** cuando contienen de 2 a 7 residuos de aminoácidos; **polipéptidos** cuando su peso molecular es menor que 5 000, y **proteínas** cuando su peso molecular es mayor que 5 000.

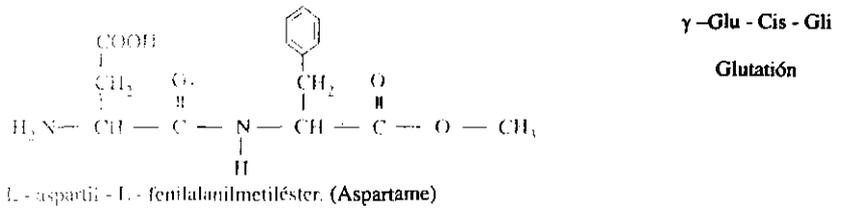
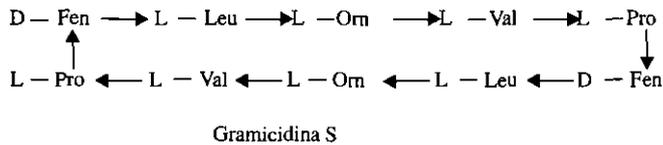
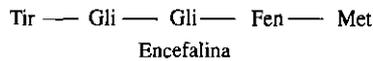
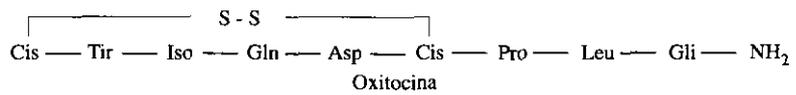
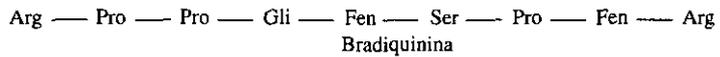
En el caso de los oligopéptidos se puede especificar el número exacto de residuos de aminoácidos que contiene, anteponiendo el prefijo: *di-*, *tri-*, *tetra-*, *penta-*, *hexa-*, o *hepta-*, a la palabra péptido. El dipéptido contiene 2 residuos de aminoácidos, el tripéptido 3 y así sucesivamente.

### Estructura de los péptidos

Como el enlace peptídico se establece entre el grupo  $\alpha$ -carboxilo de un aminoácido y el grupo  $\alpha$ -amino del siguiente, los residuos de los extremos tendrán: uno, el grupo amino no comprometido en el enlace, y el otro, el carboxilo. Por convenio, el residuo aminoacídico que tiene el grupo amino libre (N-terminal) suele escribirse a la izquierda y el que posee el grupo carboxilo libre (C-terminal), a la derecha.



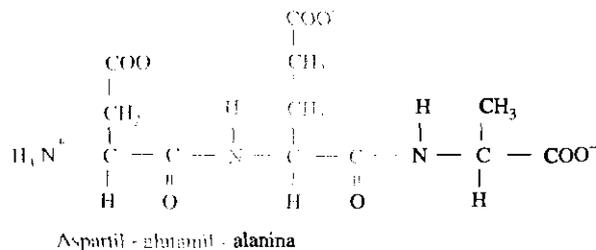
Los péptidos están constituidos por un eje covalente, donde se alternan de forma monótona el carbono  $\alpha$  y el enlace peptídico, por lo que quedan proyectadas por fuera de este eje covalente las cadenas laterales de los residuos aminoácidos. Algunos ejemplos de péptidos se muestran a continuación:



La conformación de los polipéptidos queda estabilizada por interacciones débiles. Su actividad sólo está favorecida cuando adquieren conformaciones específicas.

### Ionización

Los grupos que se encuentran ionizados a pH fisiológico son el  $\alpha$ -amino y el  $\alpha$ -carboxilo terminales, así como los grupos de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos básicos y ácidos.



pH = 7

No obstante, las constantes de ionización de estos grupos serán diferentes a la de los aminoácidos libres, pues estarán bajo la influencia de los grupos que le rodean.

Se puede predecir el comportamiento ácido-básico y la carga eléctrica de un péptido a partir de sus grupos  $\alpha$ -amino y  $\alpha$ -carboxilo libres, y de la naturaleza y número de los grupos ionizables de sus cadenas laterales (Fig. 12.1).

### Funciones biológicas

Los péptidos cumplen variadas e importantes funciones. En la tabla 12.1 se relacionan algunos ejemplos.

Tabla 12.1. Oligopéptidos y péptidos que cumplen funciones notables

| Oligopéptidos y polipéptidos      | R <sub>a.a.</sub> | Origen                          | Función  |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--|
| Aspartame o NutraSweet            | 2                 | Sintetizado comercialmente      | Edulcorante artificial   |
| Hormona liberadora la tirotrópina | 3                 | Hipotálamo                      | Hormona que estimula la liberación de la hormona tirotrópina     |
| Glutación                         | 3                 | Casi todas las células          | Ayuda a mantener los grupos sulfidrilos en su forma reducida     |
| Encefalina                        | 5                 | Sistema nervioso central        | Control del dolor, induce analgesia                              |
| Oxitocina                         | 9                 | Hipófisis posterior             | Hormona que estimula las contracciones uterinas                  |
| Bradiquinina                      | 9                 | Riñón                           | Acción vasodilatadora potente                                    |
| Gramicidina S                     | 10                | Bacteria <i>Bacillus brevis</i> | Antibiótico  |
| Glucagón                          | 29                | Páncreas                        | Hormona hiperglicemiante   |
| Corticotropina                    | 39                | Hipófisis anterior              | Hormona que estimula a la corteza suprarrenal                    |
| Péptidoglucanos                   | Variable          | Células bacterianas             | Confiere rigidez y resistencia a la envoltura celular bacteriana |

R<sub>a.a.</sub>: Total de residuos aminoácidos.

### Importancia biomédica

Numerosos oligopéptidos sirven como neurotransmisores en los centros nerviosos del encéfalo; otros son hormonas liberadoras, que mediante ellas el hipotálamo

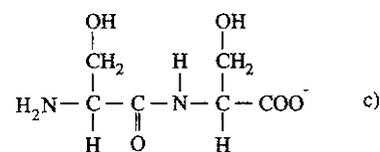
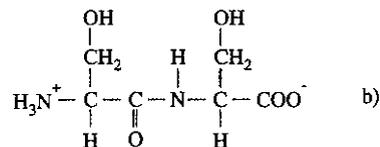
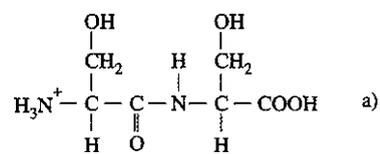


Fig. 12.1. El dipéptido serilserina. a) Disueltos en una solución que tiene  $\text{pH} < 3$  se encuentra en su forma catiónica. b) Representación de su forma isoeléctrica. c) Disueltos en una solución que tiene  $\text{pH} > 10$  se encuentra en su forma aniónica. Serina  $\text{pK}_1 = 2,21$   $\text{pK}_2 = 9,15$ .

gobierna la función de la hipófisis; otros son hormonas producidas en el tracto gastrointestinal; además otros oligopéptidos operan en los mecanismos involucrados en las vías sensoriales del dolor, presión, calor o en la inducción del sueño. Por ejemplo, la **sustancia P**:



distribuida en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, parece ser el neurotransmisor usado por las neuronas sensoriales eferentes de la médula dorsal involucrado en los mecanismos del dolor, presión y calor.

La sustancia P está presente en el tracto gastrointestinal, en células especializadas endocrinas, y en los plexos nerviosos produciendo vasodilatación y estimulación de la motilidad. En la enfermedad de Corea de Huntington, que se caracteriza por movimientos involuntarios breves y deterioro progresivo de las funciones neurales superiores, éste es uno de los neuropéptidos cuya concentración está disminuida.

Muchos péptidos pueden utilizarse con fines terapéuticos por ser antibióticos o agentes antitumorales.

Entre los antibióticos se encuentran la valinomicina y la gramicidina A. La bleomicina es un péptido que se encuentra entre los agentes antitumorales.

## Proteínas

Las proteínas son grandes polímeros, cuyo peso molecular abarca el rango entre 5 mil y millones, que adoptan variadas estructuras en el espacio que posibilitan sus funciones.

### Clasificación de las proteínas

Debido a la diversidad estructural y funcional de las proteínas y a las propiedades físico-químicas que presentan, existen diversos criterios para clasificarlas.

#### *Por su forma*

Pueden clasificarse en globulares y fibrosas. Las **globulares** son proteínas cuya estructura tridimensional es esferoidal. La razón de sus ejes axiales es menor que 10 y generalmente no exceden de 3 a 4. Son proteínas globulares la mioglobina, la hemoglobina, las proteínas plasmáticas, las enzimas y las histonas.

Las **fibrosas** son proteínas cuya estructura tridimensional es alargada, se conoce que la razón entre sus ejes axiales es mayor que 10.

#### *Por su solubilidad*

Pueden clasificarse en insolubles, solubles y poco solubles. Las **insolubles** presentan una estructura muy "empaquetada", que les permite formar los diferentes tipos de fibras, aquí se encuentran todas las proteínas fibrosas; también incluye las proteínas globulares, que forman parte de las membranas celulares en las cuales su grado de insolubilidad se corresponde con la profundidad de inmersión en la bicapa lipídica. Esto es consecuencia de la cantidad de cadenas laterales de residuos de aminoácidos apolares que se proyectan desde su superficie, e interaccionan con la porción apolar de los lípidos mediante el establecimiento de uniones hidrofóbicas.

Las **solubles** presentan una estructura espacial globular, donde se proyectan emergiendo de su superficie las cadenas laterales de residuos de aminoácidos polares, que establecen interacciones no covalentes con las moléculas de agua (polares), que permiten mantenerse en solución, aquí se encuentran casi todas las proteínas globulares.

Las **poco solubles** o solubles en soluciones de sales neutras, como el cloruro de sodio; las globulinas son un ejemplo de estas proteínas.

### **Por su composición química**

Pueden clasificarse en simples y conjugadas. Las **simples** están formadas sólo por aminoácidos. Las **conjugadas** tienen unido a las proteínas un grupo prostético, que no es proteico; éstas se subclasifican sobre la base de ese grupo (tabla 12.2).

**Tabla 12.2. Proteínas conjugadas**

| <i>Clase</i>    | <i>Grupo prostético</i> | <i>Ejemplo</i>                     |
|-----------------|-------------------------|------------------------------------|
| Lipoproteínas   | Lípidos                 | $\beta$ -lipoproteína de la sangre |
| Glicoproteínas  | Glúcidos                | El receptor de insulina            |
| Fosfoproteínas  | Grupos fosfato          | Glucógeno fosforilasa a            |
| Hemoproteínas   | Hemo                    | Citocromo C                        |
| Flavoproteínas  | Flavín-nucleótidos      | NADH-deshidrogenasa                |
| Metaloproteínas | Hierro                  | Catalasa                           |
|                 | Zinc                    | Alcohol deshidrogenasa             |
|                 | Calcio                  | Calmodulina                        |
|                 | Molibdeno               | Dinitrogenasa                      |
|                 | Cobre                   | Citocromo oxidasa                  |
|                 | Manganeso               | Ribonucleótido reductasa           |
|                 | Potasio                 | Pirúvico quinasa                   |
|                 | Selenio                 | Glutatión peroxidasa               |
|                 | Níquel                  | Ureasa                             |

### **Por su función**

Se pueden agrupar en 8 tipos de funciones generales (tabla 12.3).

### **Estructura primaria**

La estructura primaria de las proteínas se define como el orden o la secuencia de sus L- $\alpha$ -aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos (Fig. 12.2).

Este nivel estructural, codificado genéticamente, se conoce cuando se sabe el número, la estructura o identidad y el orden de todos sus residuos de aminoácidos, constituye la estructura básica de las proteínas. Al analizarlo en detalle se distinguen un componente estructural común para todas las proteínas y otro específico para cada una de ellas.

### **Componente estructural común**

Es el eje covalente monótono y homogéneo donde se alternan el carbono  $\alpha$  y el grupo peptídico. Entre 2 carbonos  $\alpha$  se pueden distinguir 3 tipos de enlaces covalentes,

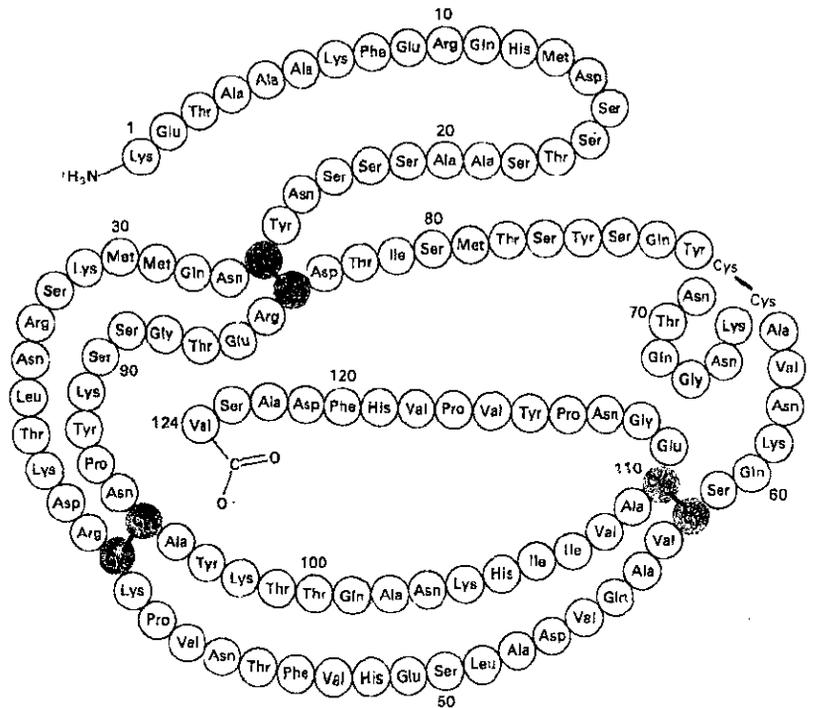


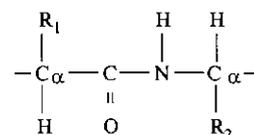
Fig. 12.2. Secuencia de aminoácidos de la ribonucleasa bovina.

Tabla 12.3. Clasificación de las proteínas, según la función biológica que realizan

| Tipo          | Ejemplos              | Función   |
|---------------|-----------------------|---|
| Enzimas       | Telomerasa            | Regula la longitud de los telómeros   |
|               | Óxido nítrico sintasa | Interviene en los procesos de memoria y aprendizaje                                       |
| Transporte    | Albumina              | Transporta moléculas insolubles a través del plasma sanguíneo                             |
|               | Ceruloplasmina        | Transporta cobre en el plasma sanguíneo   |
| Reserva       | Ferritina             | Reserva de hierro   |
| Contráctiles  | Actina y miosina      | Actúan en el sistema contráctil del músculo esquelético                                   |
|               | Tubulina              | Forman los microtúbulos, posibilitando su movimiento                                      |
| Estructurales | Elastina              | Confiere elasticidad a los ligamentos, al desplazarse en las direcciones de un plano      |
|               | Conexina              | Interviene en el control del crecimiento y la diferenciación                              |
| Defensa       | Inmunoglobulinas      | Anulan el efecto de sustancias ajenas al organismo  |
|               | Trombina              | Enzima que participa en el mecanismo de la coagulación sanguínea                          |
| Reguladoras   | p53                   | Controla el ciclo celular.<br>Activa la muerte celular programada                         |
|               | MDM 2                 | Regula la actividad de la proteína p53<br>Provoca la formación de algunos tipos de cáncer |

el que se establece entre el carbono  $\alpha$  y el carbono carbonilo, el enlace peptídico y el que se establece entre el N-amídico y el carbono  $\alpha$ .

Este polímero presenta las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos por fuera del eje covalente monótono, por lo que no interfieren en su estabilidad. Este eje covalente común a todas las proteínas sólo difiere (de proteína a proteína) en el número total de residuos de aminoácidos que lo componen; su estabilidad queda demostrada ante proteínas como la enzima glutámico deshidrogenasa integrada por 8 300 residuos de aminoácidos y ante las condiciones extremas que se requieren para hidrolizar el enlace peptídico; para ello hay que utilizar ácidos concentrados o álcalis diluidos hirvientes, durante varias horas.



### Componente estructural específico

En todas las especies, las proteínas se forman a partir del mismo conjunto integrado por unos 20 L- $\alpha$ -aminoácidos. Estos aminoácidos son diferentes debido a la estructura de sus cadenas laterales, la cual les confieren propiedades físico-químicas específicas. La identidad, la cantidad (tabla 12.4) y el orden de los residuos de aminoácidos que las constituyen es lo que determina la estructura primaria y la individualidad de las proteínas.

Es esta secuencia de aminoácidos lo que va a determinar su estructura tridimensional y por ende su función.

Tabla 12.4. Composición de aminoácidos de 3 proteínas

| Aminoácidos  | Número de residuos de aminoácidos por molécula de proteína |                               |                               |
|--------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
|              | Citocromo C<br>(humano)                                    | $\alpha$ -caseína<br>(bovina) | Ferredoxina<br>(de espinacas) |
| Alanina      | 6  | 9                             | 9                             |
| Arginina     | 2  | 6                             | 1                             |
| Asparagina   | 5  | 8                             | 2                             |
| Aspártico    | 3  | 7                             | 11                            |
| Cisteína     | 2  | 0                             | 5                             |
| Glutamina    | 2  | 14                            | 4                             |
| Glutámico    | 8  | 25                            | 9                             |
| Glicina      | 13   | 9                             | 6                             |
| Histidina    | 3  | 5                             | 1                             |
| Isoleucina   | 8  | 11                            | 4                             |
| Leucina      | 6  | 17                            | 8                             |
| Lisina       | 18   | 14                            | 4                             |
| Metionina    | 3  | 5                             | 0                             |
| Fenilalanina | 3  | 8                             | 2                             |
| Prolina      | 4  | 17                            | 4                             |
| Serina       | 2  | 16                            | 7                             |
| Treonina     | 7  | 5                             | 8                             |
| Triptófano   | 1  | 2                             | 1                             |
| Tirosina     | 5  | 10                            | 4                             |
| Valina       | 3  | 11                            | 7                             |
| <b>TOTAL</b> | <b>104</b>   | <b>199</b>                    | <b>97</b>                     |

### Información secuencial

La información secuencial de las proteínas radica en el orden que tienen los aminoácidos en su estructura primaria y es única para cada proteína (capítulo 9).

Se conoce que algunas proteínas de diferentes especies, con funciones iguales, tienen secuencias de aminoácidos semejantes (capítulo 84); que muchas enfermedades están producidas por la alteración del orden o secuencia de los aminoácidos (capítulo 76), y que la localización celular, la modificación química o la vida media de las proteínas están determinadas por ciertas secuencias de aminoácidos que sirven de señal.

### Organización tridimensional

Se denomina **conformación** a la disposición espacial que adoptan los átomos de una molécula. Cada proteína tiene varias conformaciones posibles, por lo que puede pasar de una a otra por transconformación; durante este proceso no ocurre la ruptura de enlaces covalentes, por lo que la transconformación puede ser el resultado de la rotación alrededor de enlaces simples.

La conformación que generalmente predomina es la más estable desde el punto de vista termodinámico, que posee la menor energía libre de Gibbs (G) en el momento que se adopta.

Se denomina **proteína nativa** cuando esta macromolécula posee la estructura espacial que le permite funcionar. El estudio de la organización espacial de las proteínas incluye los niveles secundario, terciario y cuaternario.

Resulta conveniente comenzar el estudio de la estructura tridimensional de las proteínas resaltando que:

1. Viene determinada por su secuencia de aminoácidos, por lo que está codificada genéticamente.
2. Es única o casi única para cada proteína.
3. Está estabilizada por interacciones débiles o no covalentes y por el puente disulfuro que es un enlace covalente.
4. La función depende de su estructura tridimensional.

### Estructura secundaria

De la estructura primaria recordemos que los carbonos  $\alpha$  de aminoácidos adyacentes se encuentran separados por 3 enlaces covalentes, ordenados así:  $C_{\alpha}-C-N-C_{\alpha}$ .

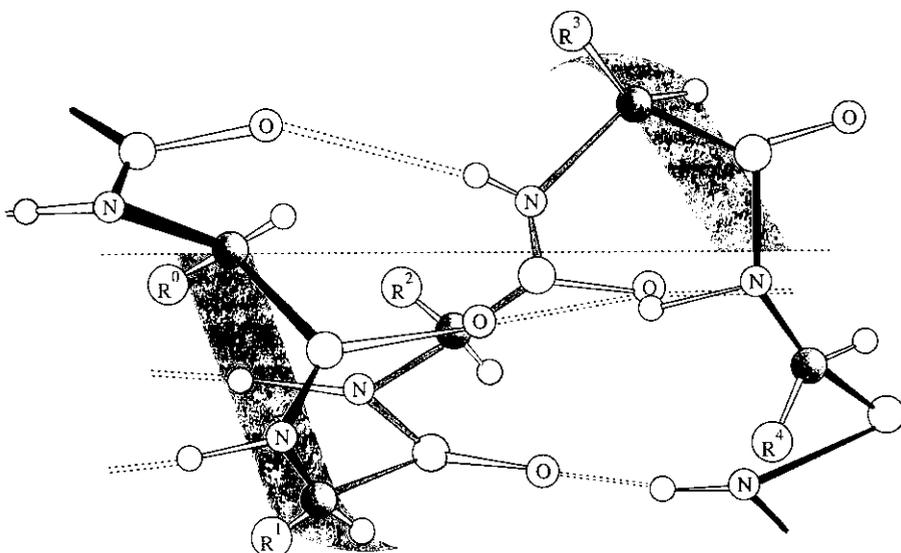
Los giros alrededor de los enlaces simples permiten la formación de estructuras secundarias. Se conoce por nivel de organización secundario (estructura secundaria) al ordenamiento regular que adoptan sectores de la cadena peptídica a lo largo de un eje, debido a la interacción de los grupos carbonílicos y amídicos con formación de puentes de hidrógeno; las principales son la  $\alpha$ -hélice y la conformación  $\beta$ .

#### $\alpha$ - hélice

La  $\alpha$ -hélice es una disposición regular de la cadena polipeptídica, con predominio del eje longitudinal, está estabilizada por puentes de hidrógeno intracatenarios que se establecen entre los elementos del enlace peptídico.

El eje covalente se encuentra enrollado de forma compacta alrededor del eje longitudinal de la molécula, formando una hélice. Las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos se proyectan por fuera del eje covalente helicoidal; cada giro de hélice ocupa 0,56 nm del eje longitudinal e incluye 3,6 aminoácidos.

Esta estructura está estabilizada por el máximo de puentes de hidrógenos intracatenarios, que se establecen entre el átomo de hidrógeno que está unido al nitrógeno amídico y el átomo de oxígeno carbonílico del cuarto aminoácido con respecto a él, por lo que cada vuelta sucesiva de la  $\alpha$ -hélice queda unida a las vueltas adyacentes. Los puentes de hidrógeno están orientados en paralelo al eje longitudinal de la molécula.



Como veremos a continuación la estabilidad de la  $\alpha$ -hélice se ve afectada por diversos factores que determinan que cada segmento helicoidal abarque una pequeña extensión de más o menos 10 residuos de aminoácidos como promedio.

La estabilidad de la  $\alpha$ -hélice puede verse afectada por:

- 1. La repulsión (o atracción) electrostática entre residuos de aminoácidos**, cuyas cadenas laterales presenten cargas eléctricas iguales o diferentes, a pH fisiológico (Fig. 12.3); por ejemplo, muchos residuos de aminoácidos polares iónicos contiguos impediría la formación de la  $\alpha$ -hélice en ese segmento.
- 2. Volumen de los grupos adyacentes.** El tamaño y la forma de algunos grupos de la cadena lateral de los residuos de aminoácidos, impiden la formación o desestabilizan la  $\alpha$ -hélice; por ejemplo, la cercanía de los residuos de asparagina, serina, treonina y leucina.
- 3. Interacciones entre cadenas laterales de aminoácidos separadas por 3 ó 4 residuos.** Cuando existen aminoácidos básicos y ácidos separados por 3 ó 4 residuos se establecen entre ellos interacciones iónicas que inestabilizan la  $\alpha$ -hélice, lo mismo ocurre en el caso de 2 aminoácidos aromáticos al establecerse entre ellos interacciones hidrofóbicas.
- 4. Presencia de residuos de prolina.** La prolina es un aminoácido cíclico; el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo rígido, por lo que no existe rotación alrededor del enlace  $N-C_{\alpha}$ ; tampoco dispone del átomo de hidrógeno del nitrógeno amídico para formar puentes de hidrógenos.
- 5. Interacción entre aminoácidos en los extremos de la  $\alpha$ -hélice y el dipolo eléctrico inherente a esta estructura.** Cada enlace peptídico es un pequeño dipolo eléctrico, donde el oxígeno carbonílico tiene carga parcial negativa y el nitrógeno amida carga parcial positiva.

En la  $\alpha$ -hélice los puentes de hidrógenos que se establecen entre el oxígeno carbonílico y el hidrógeno del nitrógeno amídico forman también un dipolo eléctrico.

La magnitud de ambos dipolos eléctricos es aditiva, en la dirección de los puentes de hidrógeno de la hélice, de esta forma el momento dipolar neto aumenta con la longitud de ésta.

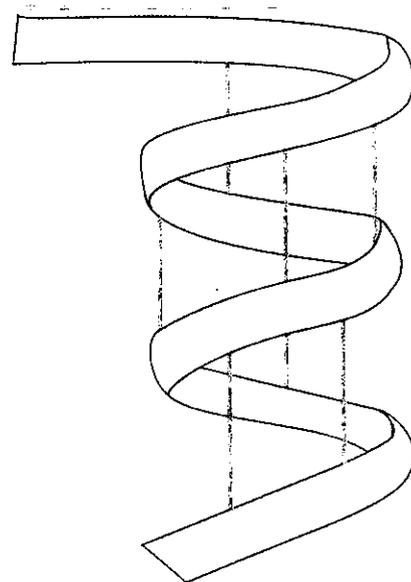


Fig. 12.3. Desestabilización del  $\alpha$ -hélice. Los segmentos de cadena polipeptídica con varios residuos de aminoácidos básicos consecutivos, desestabilizan el  $\alpha$ -hélice como consecuencia de la repulsión de las cadenas laterales con carga positiva (en rojo).

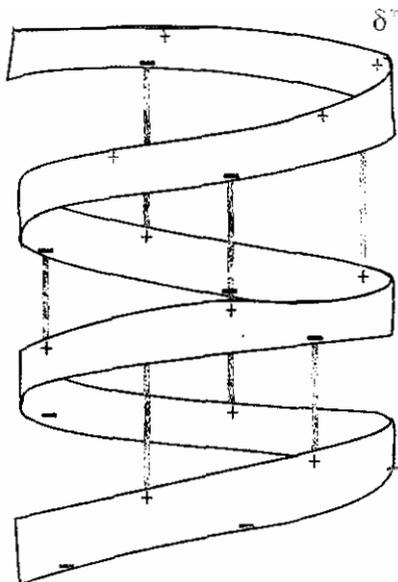


Fig. 12.4. El dipolo eléctrico global de la  $\alpha$ -hélice. El dipolo eléctrico de los enlaces peptídicos se transmite a lo largo de la  $\alpha$ -hélice a través de las interacciones por puentes de hidrógeno. Los constituyentes amino y carbonilo de cada enlace peptídico se indican mediante los símbolos + y -. Los grupos amino y carbonilo no enlazados por puentes de hidrógeno y situados cerca de los extremos de la  $\alpha$ -hélice se muestran en rojo.

Como los 4 residuos de aminoácidos situados a continuación de cada extremo de la hélice no participan a plenitud de sus puentes de hidrógeno, esto trae como consecuencia que las cargas parciales positivas del dipolo de la hélice radiquen en los grupos aminos cercanos al extremo amino-terminal, y que las cargas parciales negativas del dipolo de la hélice radiquen en los grupos carbonilos cercanos al extremo carboxilo-terminal (Fig. 12.4).

Con frecuencia existen residuos de aminoácidos básicos que se encuentran cerca del extremo carboxilo-terminal, contribuyendo a la estabilización de la carga negativa del dipolo de la hélice; si por el contrario, fuesen residuos de aminoácidos ácidos, su interacción sería desestabilizante. Una consideración opuesta sería válida para el extremo amino-terminal.

### Conformación $\beta$

Es la disposición regular de las cadenas polipeptídicas con predominio del eje longitudinal y estabilizada por puentes de hidrógeno intercatenarios, que se establecen entre los elementos del enlace peptídico.

En la conformación  $\beta$  las cadenas polipeptídicas se disponen en zig-zag, por lo que a esta estructura se le denomina hoja plegada (Fig. 12.5).

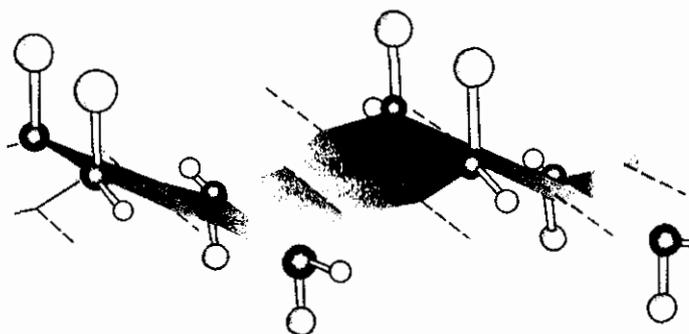


Fig. 12.5. Sector de una cadena polipeptídica en hoja plegada. Se observa la disposición en zig-zag de las cadenas polipeptídicas. Las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos (en azul claro) se proyectan por encima y por debajo del plano que contiene los ejes covalentes. Las líneas discontinuas indican los puentes de hidrógeno.

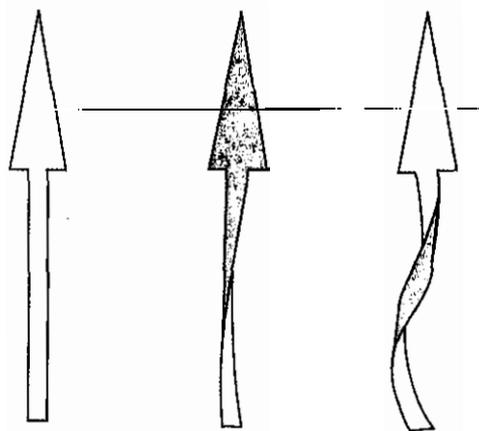


Fig. 12.6. Cadenas  $\beta$ . El giro a la derecha de las cadenas  $\beta$  es más estable.

Cada cadena presenta una torción derecha ostensible, como consecuencia de interacciones entre los carbonos asimétricos de los residuos de L- $\alpha$ -aminoácidos (Fig. 12.6).

La disposición en zig-zag permite que se establezca el máximo de puentes de hidrógeno, los que unen a cada cadena con las adyacentes al interactuar los oxígenos carbonílicos con los hidrógenos de los nitrógenos amídicos (Figs. 12.7 y 12.8).

Las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos se proyectan por encima y por debajo del plano que ocupan los ejes covalentes de las cadenas polipeptídicas, de esta manera no interfieren con la estabilidad de la estructura (Fig. 12.5).

La hoja plegada  $\beta$  puede ser paralela (Fig. 12.7), si las cadenas polipeptídicas tienen la misma dirección (enfrentan los mismos extremos terminales) o antiparalelas (Fig. 12.8), en caso contrario.

En la hoja plegada paralela los puentes de hidrógeno se establecen de forma oblicua, y alternan la dirección, con respecto al eje longitudinal de cada cadena polipeptídica, por lo que son más débiles con respecto a los puentes de hidrógeno de las antiparalelas, que se establecen de forma perpendicular a los ejes de cada cadena y, por ende, quedan paralelos entre sí (Figs. 12.7 y 12.8).

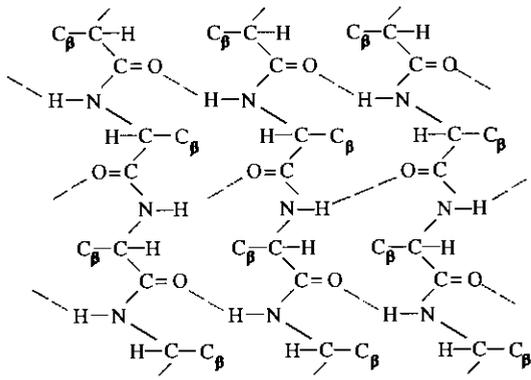


Fig. 12.7. Hoja plegada paralela. Las cadenas corren en el mismo sentido. Los puentes de hidrógeno se establecen en dirección oblicua al eje longitudinal de cada cadena.

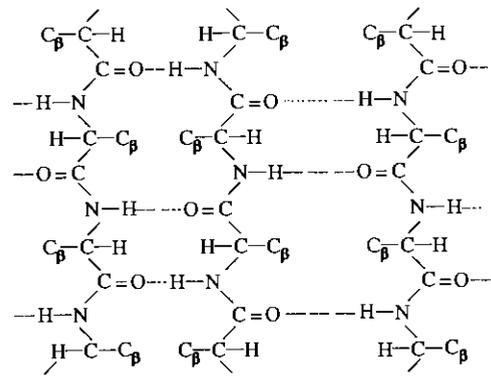


Fig. 12.8. Hoja plegada antiparalela. Las cadenas adyacentes corren en sentido contrario. Los puentes de hidrógeno se establecen de forma perpendicular al eje longitudinal de cada cadena.

En las proteínas globulares con frecuencia la hoja plegada  $\beta$  se estructura a partir de sectores de una misma cadena polipeptídica.

La hoja plegada antiparalela puede formarse cuando se enfrenten 2 o más sectores alejados de la misma cadena o cuando una cadena cambie abruptamente de dirección. En este último caso, el sector que las conecta se conoce como giro o codo  $\beta$  (Fig. 12.9).

El giro o codo  $\beta$  forma un giro cerrado de aproximadamente  $180^\circ$ , en el que están involucrados 4 residuos de aminoácidos; queda estabilizado por puentes de hidrógeno entre el primero y el cuarto residuo. En su secuencia contiene glicina por ser un residuo pequeño o prolina, que determina que el enlace peptídico donde participa su nitrógeno imino, pueda tomar la configuración cis lo que propicia el giro cerrado (Fig. 12.10).

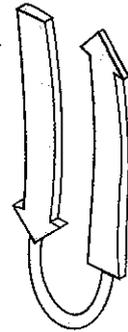
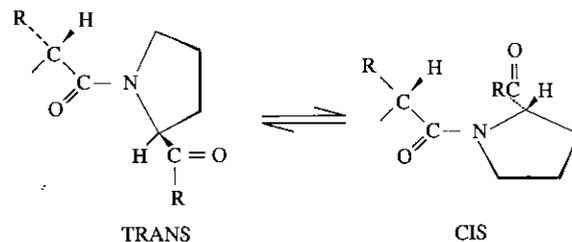
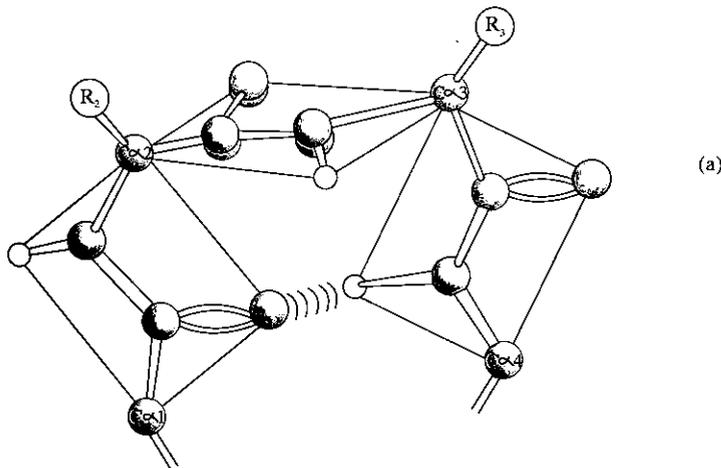


Fig. 12.9. El giro  $\beta$ . Éste conecta a las cadenas antiparalelas.



(b)

Fig. 12.10. Estructura del giro  $\beta$ . a) Obsérvese el puente de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico del primer residuo y el hidrógeno amídico del cuarto. b) Isómeros trans y cis de un enlace peptídico con el nitrógeno imino de la prolina.

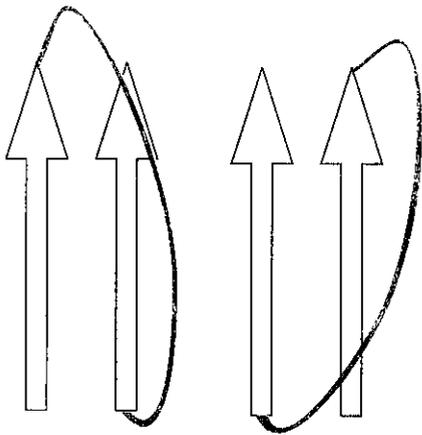


Fig. 12.11. Sector conector de cadenas paralelas  $\beta$ . El segmento polipeptídico que conecta las cadenas paralelas presenta giro hacia la derecha. No se observa ningún sector conector con giro hacia la izquierda.

La formación de una hoja plegada paralela requiere de 5 sectores o más. La conexión entre 2 de éstos se establece mediante un segmento de cadena polipeptídica que cruza por encima del plano que ocupa la hoja plegada, orientado hacia la derecha. En ninguna proteína se ha observado que el segmento polipeptídico conector tome la conformación hacia la izquierda (Fig. 12.11).

Es más frecuente la formación de estructuras secundarias formadas sólo por hojas plegadas paralelas o sólo por antiparalelas, con respecto a las que contienen ambos tipos, no obstante, algunas proteínas, como la anhidrasa carbónica, poseen las 2.

### Estructura terciaria

Es la disposición tridimensional de las cadenas polipeptídicas estabilizadas por interacciones débiles, que se establecen entre las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos y por el enlace covalente por puente disulfuro. Las interacciones débiles pueden ser: uniones salinas o iónicas, fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno y uniones hidrofóbicas, según la identidad de los aminoácidos cuyas cadenas laterales se enfrenten.

En las proteínas globulares, residuos de aminoácidos que ocupan posiciones alejadas en los niveles primario y secundario pueden interaccionar cuando la proteína está plegada. Determinados aminoácidos como: prolina, treonina, serina y glicina, propician en la cadena polipeptídica la formación de giros durante el plegamiento con una determinada dirección y ángulo; estos giros o lazos son estructuras irregulares, extendidas o plegadas.

Como modelo para el estudio de la estructura terciaria de las proteínas globulares usaremos la mioglobina (Fig. 12.12). Esta proteína es un polímero de 153 aminoácidos.

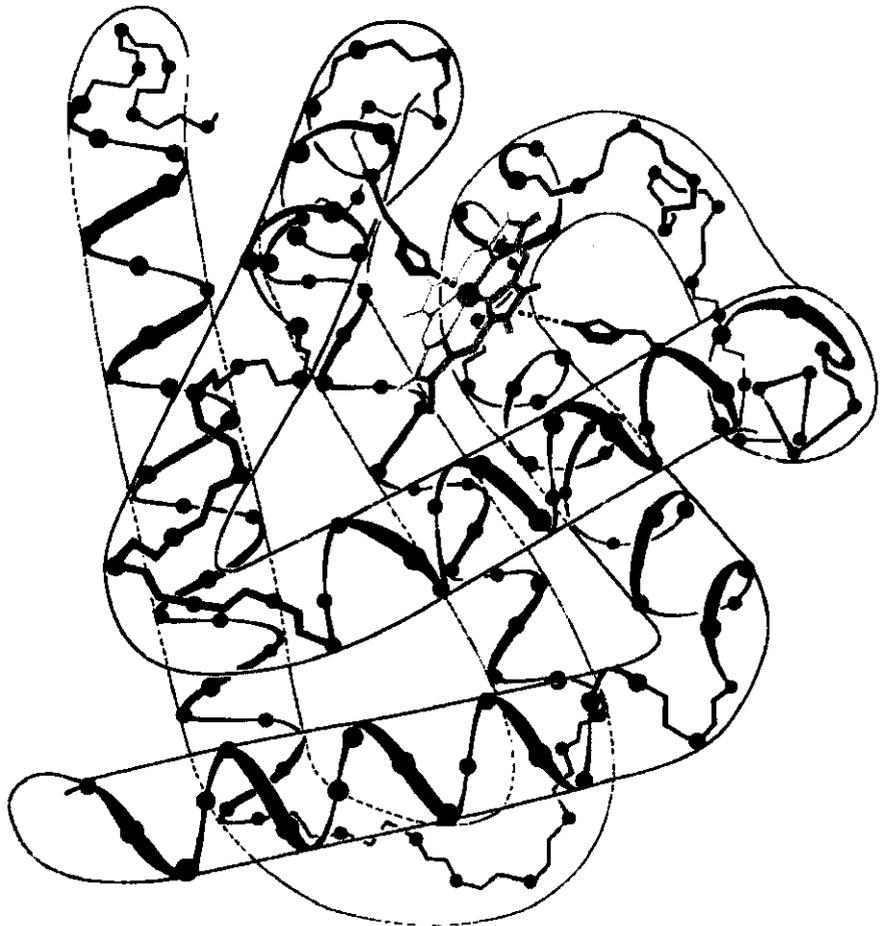


Fig. 12.12. Estructura de la mioglobina. El grupo hemo aparece en rojo.

Su estructura secundaria está formada por 8 sectores de  $\alpha$ -hélice (80 %), de los cuales el más largo tiene 23 residuos de aminoácidos y el más corto 7. La continuidad de esta estructura secundaria está afectada por la presencia de un residuo de prolina, en 4 sectores diferentes, y por los residuos de serina, treonina y asparagina, en otros. Por estos sectores discontinuos se pliega la molécula; al acercarse los 8 segmentos, relativamente rectos, de  $\alpha$ -hélice, se aproximan residuos de aminoácidos que antes estaban distantes y sus cadenas laterales pueden interaccionar.

Aquéllos que poseen cadena lateral polar se disponen hacia el interior de la molécula de mioglobina e interaccionan mediante uniones hidrofóbicas; este denso núcleo hidrofóbico es característico de las proteínas que poseen forma espacial globular o esférica. Como el “empaquetamiento” es muy compacto, las cadenas laterales polares están muy cercanas y las fuerzas de Van der Waals que se establecen potencian significativamente la acción estabilizante de las uniones hidrofóbicas.

Todas las cadenas laterales de residuos de aminoácidos polares se encuentran en la superficie externa de la molécula, excepto 2 cadenas.

El plegamiento que adopta la mioglobina es una de las muchas posibilidades. Existen otras proteínas en cuyo nivel terciario se incluyen sectores de  $\alpha$ -hélice o de conformación  $\beta$  (tabla 12.5).

**Tabla 12.5. Características estructurales y funcionales de algunas proteínas con nivel estructural funcional terciario**

| Proteína         | R   | H  | C  | S | Función   |
|------------------|-----|----|----|---|---|
| Mioglobina       | 153 | 80 | 0  | 0 | Almacena y transporta oxígeno en las células musculares   |
| Citocromo C      | 104 | 39 | 0  | 0 | Transporta electrones en la cadena respiratoria mitocondrial                                      |
| Lisozima         | 129 | 40 | 12 | 4 | Enzima que interviene en la ruptura de los polisacáridos de la pared celular de algunas bacterias |
| Ribonucleasa     | 124 | 26 | 35 | 4 | Enzima que interviene en la digestión de los ácidos ribonucleicos                                 |
| Quimotripsina    | 247 | 14 | 45 | 5 | Enzima que interviene en la digestión de las proteínas  |
| Carboxipeptidasa | 307 | 38 | 17 | 0 | Enzima que interviene en la digestión de los oligopéptidos  |

R: total de residuos de aminoácidos. H: % de residuos en  $\alpha$ -hélice. C: % de residuos en conformación  $\beta$ . S: total de puentes disulfuro.

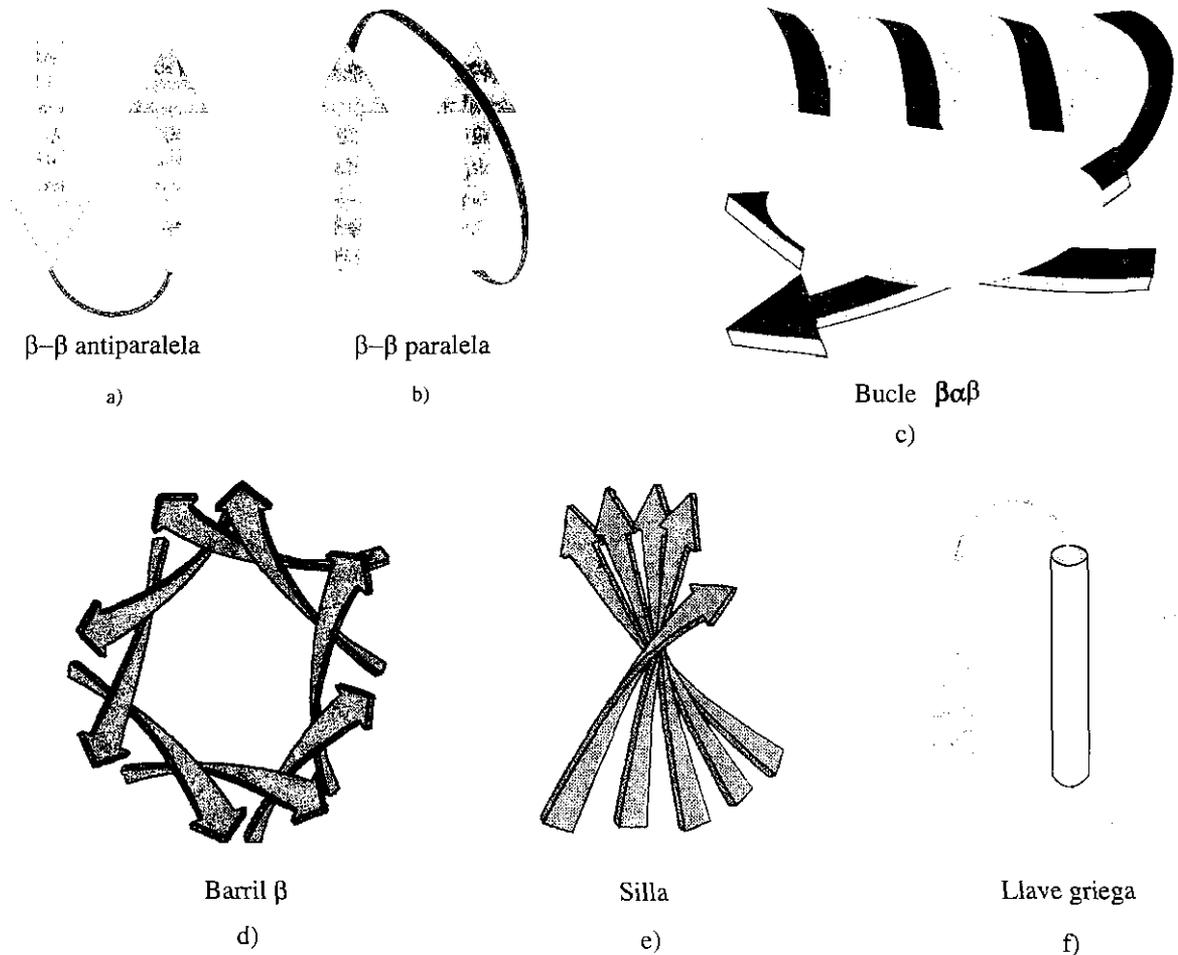
### **Modelos estructurales terciarios comunes**

En el nivel terciario de numerosas proteínas globulares, no en las fibrosas, existen una serie de regularidades en su plegamiento que son comunes; puede ser que dichas regularidades confieran a este nivel un grado no habitual de estabilización o flexibilidad estructural o ambos.

Las estructuras secundarias principales  $\alpha$ -hélice y conformación  $\beta$ , forman estructuras mixtas, las que se consideran un nivel estructural intermedio de transición entre

los niveles secundario y terciario, conocidas como estructuras supersecundarias o motivos que tienen significado estructural y funcional. Entre ellas se encuentran:

- $\beta$ - $\beta$ , integrada por 2 cadenas plegadas; presenta 2 variantes. Si las cadenas adyacentes son antiparalelas están conectadas por un extremo mediante un giro  $\beta$  (Fig. 12.13 a). Si son paralelas, la conexión es hacia la derecha (Fig. 12.13 b).
- **Bucle  $\beta\alpha\beta$** , la conexión hacia la derecha entre las cadenas plegadas  $\beta$  paralelas contiene una  $\alpha$ -hélice (Fig. 12.13 c).
- **Barril  $\beta$** , 8 cadenas están orientadas de forma tal, que dibujan la superficie de un cilindro; aquí se observa la tendencia a la torsión de cada cadena (Fig. 12.13 d).
- **Motivo de la silla**, está formado por 5 cadenas  $\beta$  paralelas, ligeramente torcidas, que se relacionan en el centro (Fig. 12.13 e).
- **Llave griega**, está constituida por 4 cadenas antiparalelas entre sí, conectadas la primera con la segunda, la segunda con la tercera y la primera con la cuarta mediante giros  $\beta$  (Fig. 12.13 f).



Estos motivos supersecundarios, al participar en unidades repetidas aun mayores, dan lugar a diferentes estructuras terciarias. Así, cuando 2 motivos  $\beta\alpha\beta$  se solapan, originan la unidad  $\beta\alpha\beta\alpha\beta$ . En muchas enzimas se ha demostrado que esta unidad se encuentra formando un sitio de unión para los nucleótidos.

En muchas proteínas que enlazan dinucleótidos, se combinan 2 unidades  $\beta\alpha\beta\alpha\beta$  para formar un motivo alternativo conocido como enlazantes de dinucleótidos.

Muchas otras enzimas poseen una conformación terciaria en barril  $\alpha/\beta$ , resultante de una estructura en barril  $\beta$  conectada mediante  $\alpha$ -hélices. La disposición de las cadenas plegadas  $\beta$  al formar el barril es importante, ya que posibilita que se cree el núcleo central hidrofóbico. El extremo del barril está relacionado con el sitio funcional o el centro activo de determinadas enzimas (Fig. 12.14 a).

Existen otras regularidades o motivos como son: el haz de 4 hélices (Fig. 12.14 b);  $\alpha\beta$  con silla en el núcleo (Fig. 12.14 c) y "emparedado"  $\beta\beta$  (Fig. 12.14 d).

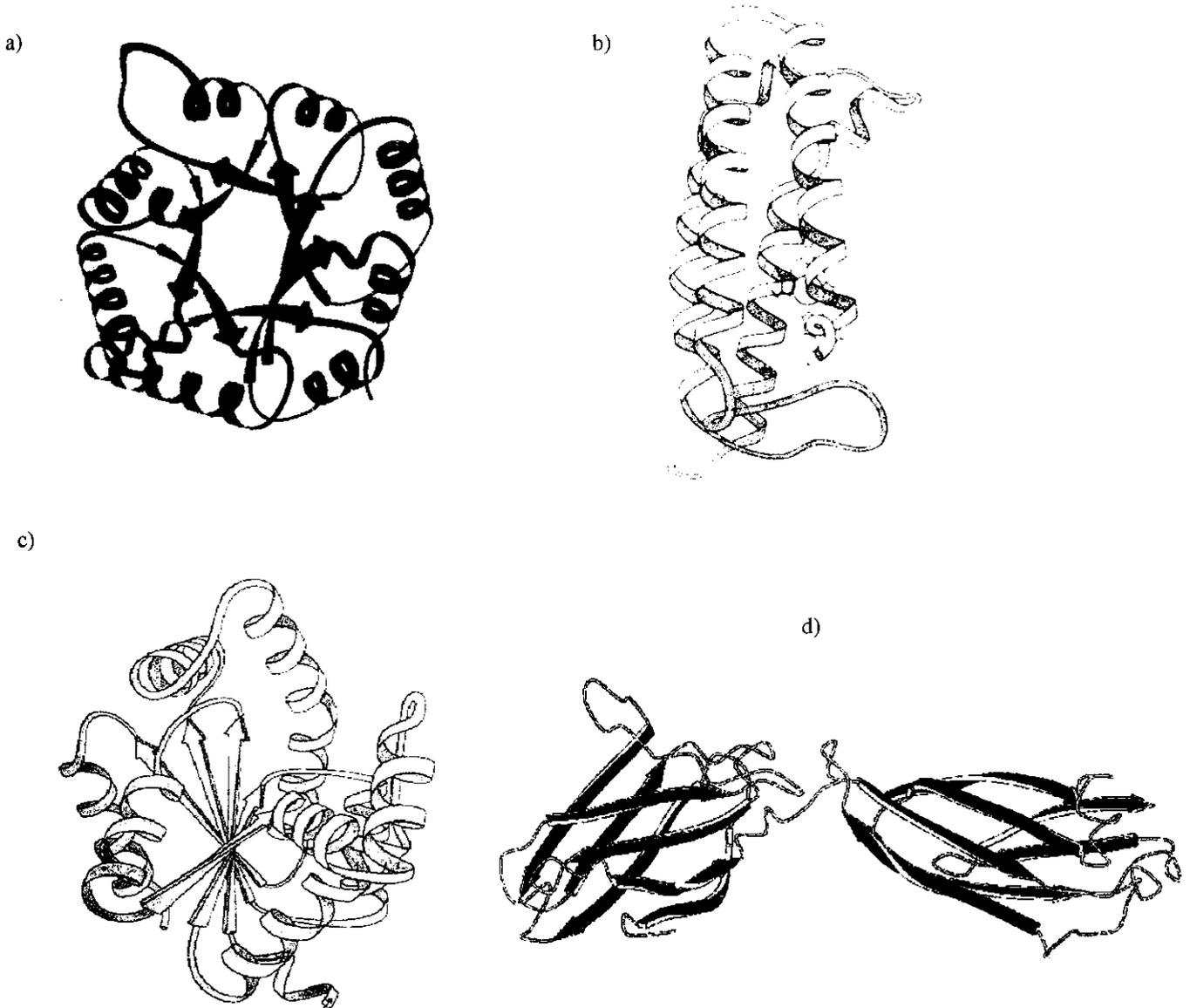


Fig. 12.14. Algunas regularidades estructurales presentes en el nivel terciario. a) El barril  $\alpha/\beta$  se observa en la triosa fosfato isomerasa y en otras muchas enzimas. Con frecuencia existe un sitio de fijación de cofactores o sustratos, en un bolsillo cerca del extremo del barril. b) El haz de 4 hélices, aquí puede observarse en el citocromo C. Las hélices adoptan una ligera inclinación que da lugar a un bolsillo interior, que a menudo contiene un sitio de fijación para metales u otros cofactores esenciales para la función biológica. c) El  $\alpha\beta$  con conformación en silla en el núcleo se observa en la adenilciclase. El núcleo hidrofóbico es muy estable. d) El "emparedado"  $\beta\beta$  se observa en el dominio  $V_2$  de las inmunoglobulinas. Al formar las hojas plegadas una estructura cruzada se crea un bolsillo hidrofóbico interior que suele ser un sitio de unión de una molécula planar e hidrofóbica.

Con frecuencia las estructuras secundarias y supersecundarias de las proteínas se organizan en zonas conectadas por el eje covalente que han sido llamadas **dominios**. Cada dominio puede incluir entre 40 y 400 residuos de aminoácidos y tener funciones específicas diferentes (Fig. 12.15).

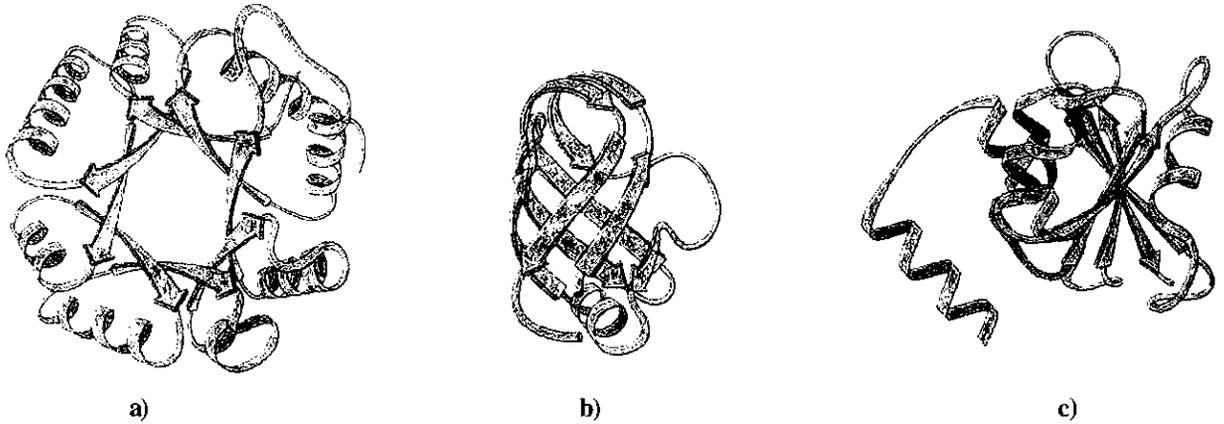


Fig. 12.15. Dominios. Son unidades funcionales de la estructura terciaria. Los dominios 1, 2 y 3 (a, b y c) de la piruvicoquinasa son estructuralmente diferentes (Tomado de Biochemistry. G-Zubay, 1984).

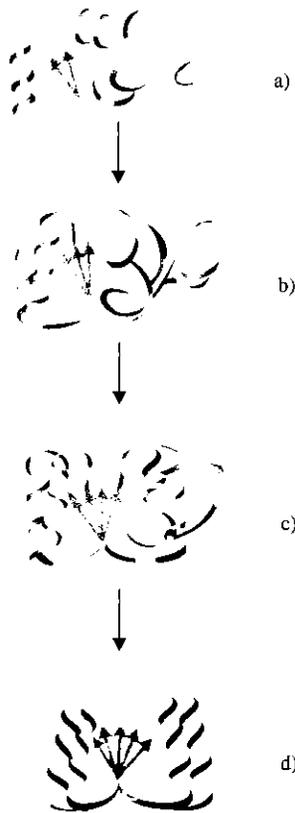


Fig. 12.16. Dinámica del Plegamiento. Una posible vía sería la formación alternativa de los niveles secundario y terciario. a) Se forma un núcleo estable. b) y c). Alrededor de un núcleo se van definiendo de forma alterna las otras regiones, primero sus estructuras secundarias y después las terciarias. d) Queda estructurado el nivel terciario.

### Dinámica del plegamiento

La célula de la *Escherichia coli* puede sintetizar una molécula de proteína completa, y biológicamente activa, de 100 residuos de aminoácidos en 5 s a 37 °C; si se plegara espontáneamente formándose al azar todas las conformaciones posibles, hasta llegar a la biológicamente activa, se necesitarían  $10^{50}$  años.

Es obvio que el plegamiento de una proteína hasta adquirir su estructura tridimensional biológicamente activa no es un proceso al azar.

En uno de los modelos propuestos para explicar la dinámica del plegamiento se considera que el proceso se produce siguiendo el orden de los niveles estructurales descritos; en otros se plantea que va ocurriendo de manera alternativa (Fig. 12.16) la formación de los niveles secundarios y terciarios, estando priorizada la formación del núcleo hidrofóbico del nivel terciario. Se pasaría por el nivel intermedio de superenrollamiento secundario antes de llegar a la estructura terciaria, que en las proteínas grandes estaría integrada por varios sectores de estructura secundaria, lo cual permite que por encima del núcleo hidrofóbico queden segmentos integrados por residuos de aminoácidos polares. Estos residuos proyectan sus cadenas laterales hacia la superficie externa, por lo que éstas pueden interactuar con el agua y mantener la molécula en solución.

Cuando las proteínas son pequeñas es difícil que presenten un núcleo hidrofóbico, por lo cual el número potencial de interacciones débiles, que podrían estabilizar la estructura tridimensional, disminuye. A la estabilización contribuyen los puentes disulfuros. Existen proteínas que para su funcionamiento requieren la unión covalente de una molécula no proteica denominada grupo prostético, este último también contribuye a la estabilización de la estructura espacial.

### Proteínas “chaperonas” o fijadoras de cadenas polipeptídicas

El plegamiento espontáneo y correcto que se describió con anterioridad no se cumple en todas las proteínas. Existen proteínas que asisten a otras para que alcancen

su estructura tridimensional funcional, después de lo cual se separan de ellas, por lo que han sido denominadas proteínas “chaperonas” o fijadoras de cadenas polipeptídicas.

Las “chaperonas” pequeñas son las primeras que se unen a la cadena peptídica en crecimiento previniendo el plegamiento prematuro (Fig. 12.17 a).

Las “chaperonas” grandes se unen posteriormente a las cadenas polipeptídicas, crean un microambiente que permite el plegamiento correcto de la cadena polipeptídica e impiden la agregación con otras cadenas. Una vez que la proteína asistida ha adquirido su estructura espacial funcional, las proteínas “chaperonas” se disocian. Esta disociación frecuentemente está asociada con la hidrólisis del ATP (Fig. 12.17 b).

Las proteínas “chaperonas” también pueden actuar como guía en el plegamiento de algunos polipéptidos.

### Estructura cuaternaria

Se denomina estructura cuaternaria al nivel estructural de las proteínas, constituido por 2 o más cadenas polipeptídicas, idénticas o diferentes en estructura, generalmente en número par, unidas por interacciones no covalentes del tipo de puentes de hidrógeno, de uniones iónicas o electrostáticas y uniones hidrofóbicas según la proteína. Cada una de estas cadenas polipeptídicas reciben indistintamente los nombres de monómeros o subunidades, y el conjunto forma la proteína oligomérica. En algunas proteínas este nivel se establece espontáneamente pero otras requieren de las proteínas “chaperonas”.

La hemoglobina (Fig. 12.18) es una proteína oligomérica formada por 4 cadenas polipeptídicas, denominadas globinas, iguales 2 a 2 ( $\alpha_2\beta_2$ ); cada subunidad  $\alpha$  posee 141 aminoácidos, cada  $\beta$  146 y cada globina tiene unido un grupo prostético hemo.

Para poder realizar cada una de sus múltiples funciones, requiere de la integridad de su estructura cuaternaria. Esta organización espacial es muchísimo más compleja y posibilita que esta molécula pueda realizar más funciones que la de mioglobina.

### Relación estructura-función de las proteínas

La estructura covalente de las proteínas posee un carácter informacional secuencial, que determina la estructura tridimensional biológicamente activa, terciaria o cuaternaria según la proteína. La función se ejerce mediante el reconocimiento molecular, el cual se establece en virtud de la disposición espacial de las cadenas laterales de determinados residuos de aminoácidos; por tanto, el nivel estructural terciario o cuaternario posee un carácter informacional-conformacional, que permite el funcionamiento de la proteína.

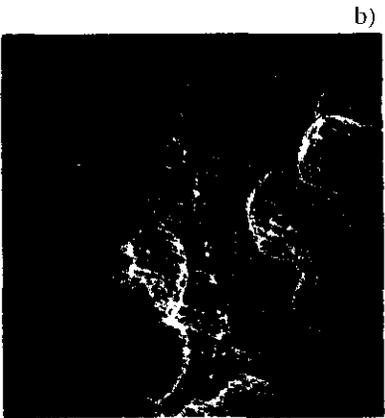
### Desnaturalización

La presencia de determinados agentes físicos o químicos provoca la ruptura de algunas interacciones no covalentes, y si están presentes, la de los puentes disulfuros y con ello se produce, en mayor o menor grado, la pérdida de la estructura tridimensional de la proteína y por ende su función. Este fenómeno se conoce como desnaturalización (Fig. 12.19). Resulta oportuno precisar que la desnaturalización no afecta los enlaces peptídicos, por lo que se mantiene el nivel primario.

Cuando sólo se pretende desnaturalizar una proteína, el tratamiento tiene que ser relativamente suave. Los disolventes orgánicos miscibles en agua como el alcohol y la acetona, la urea y los detergentes, actúan fundamentalmente destruyendo las uniones hidrofóbicas que estabilizaban el núcleo de las proteínas globulares.



a)



b)

Fig. 12.17. Las proteínas “chaperonas”. a) Las pequeñas previenen el plegamiento prematuro, se unen a las proteínas en crecimiento. b). Las proteínas “chaperonas” grandes actúan como guías en el plegamiento de las proteínas. (Tomado de Quitar. SANDORAMA. Edición especial, 1988).

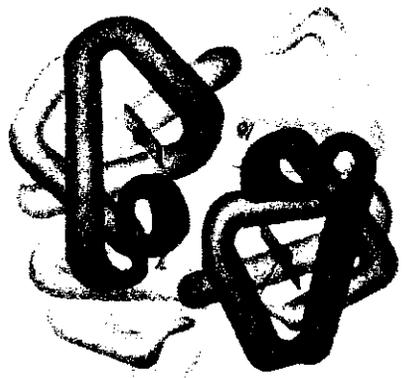
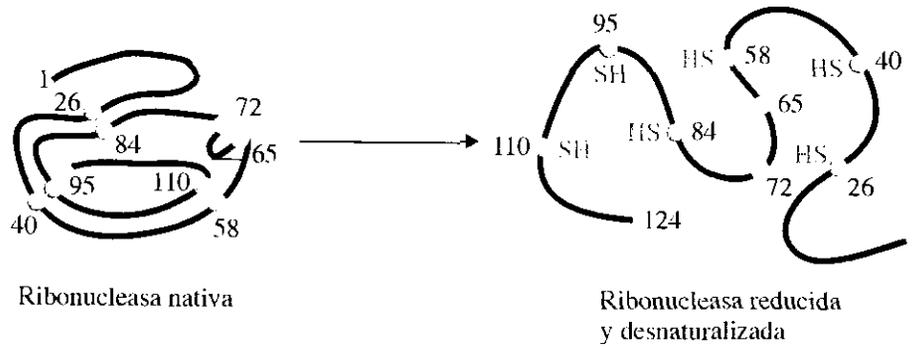


Fig. 12.18. Estructura cuaternaria de la hemoglobina. Las cadenas  $\alpha$  aparecen en rosado pálido. Las cadenas  $\beta$  en rosado oscuro y los grupos hemo en rojo.

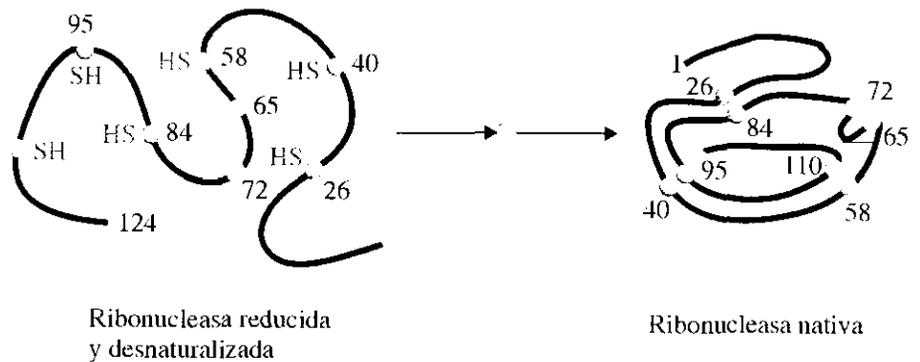
Fig. 12.19. Desnaturalización de la ribonucleasa. Cuando se trata la ribonucleasa con  $\beta$ -mercaptoetanol en urea 8 M se reducen los puentes disulfuro, se rompen las interacciones débiles, pierde su estructura nativa terciaria y con ello su actividad enzimática. Aparecen en el mismo color los residuos de cisteína involucrados en los puentes disulfuro.



Las variaciones extremas de pH producen cambios en la carga eléctrica de los grupos ionizables de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos expuestos hacia la superficie, cambiando la carga neta de las proteínas, con lo que aparecen repulsiones electrostáticas, también resultan afectados los puentes de hidrógeno. El aumento de la temperatura destruye las interacciones débiles en su conjunto por aumento de la energía cinética.

Según el grado de desorganización de la estructura tridimensional de la proteína, que ocasiona el agente desnaturalizante, este proceso puede ser reversible cuando se eliminan los agentes causales, lo que se conoce como renaturalización (Fig. 12.20).

Fig. 12.20. Renaturalización de la ribonucleasa. Cuando se eliminan por diálisis la urea y el  $\beta$ -mercaptoetanol, poco a poco se establecen de nuevo las interacciones débiles y los puentes disulfuro (estos últimos son oxidados por el oxígeno presente en el aire atmosférico) se recupera la estructura nativa y con ello la actividad catalítica.



### Proteínas alostéricas

Las proteínas alostéricas (del griego, allos: otros, stereos: espacio) son aquellas que tienen uno o varios sitios alostéricos, por donde se une determinado ligando o efector. La unión entre un ligando específico y su sitio alostérico se realiza mediante el reconocimiento molecular y el establecimiento de interacciones débiles y es muy específica.

Existen proteínas alostéricas a las que pueden unirse diferentes ligandos, los sitios de unión son generalmente diferentes para cada uno de ellos. En estos sitios con frecuencia existen cadenas laterales de residuos aminoácidos apolares que propician un microambiente hidrofóbico, favorable al reconocimiento molecular y al establecimiento de las interacciones débiles.

En las proteínas alostéricas existen 2 conformaciones, que presentan afinidades diferentes por la molécula con que deben interactuar, que son la tensa **T** de baja afinidad y la relajada **R** de alta afinidad (capítulo 17).

La hemoglobina es una proteína alostérica que puede transportar hasta 4 moléculas de oxígeno, una por cada subunidad. La unión de la primera molécula de oxígeno

a cualquiera de los 4 sitios de fijación es más difícil que las siguientes, pues implica la ruptura de un número mayor de interacciones iónicas que incluyen aquéllas en las que participan los carboxilos terminales de cada globina (Fig. 12.21). La ruptura de estas interacciones provoca, una rotación de  $15^\circ$  de un par de subunidades  $\alpha/\beta$  con respecto al otro, aproximándose. Esta transconformación incrementa casi 500 veces la afinidad por el oxígeno de los 3 grupos hemo restantes. La segunda, tercera y cuarta moléculas de oxígeno, se van uniendo a las subunidades con afinidades crecientes.

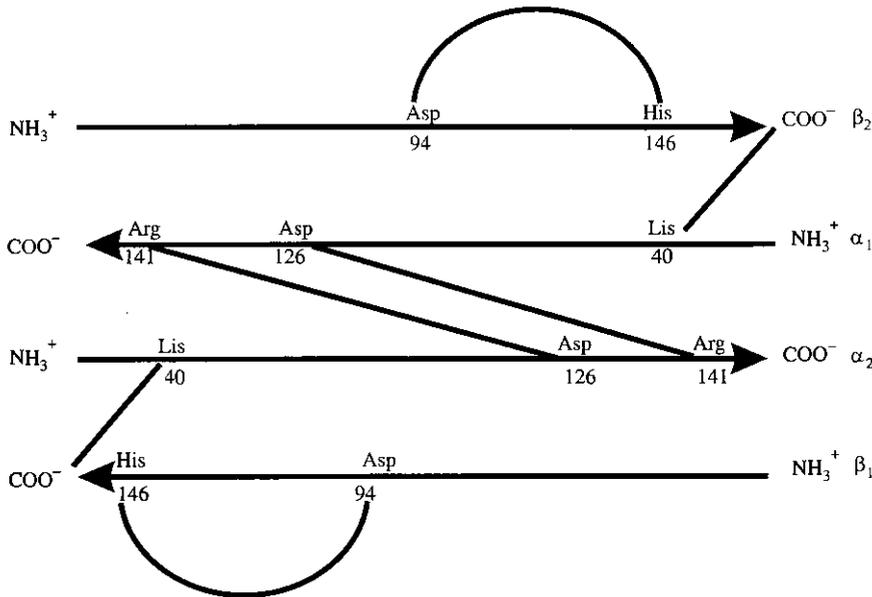


Fig. 12.21. La hemoglobina, una proteína alostérica. Enlaces salinos entre las diferentes subunidades de la desoxihemoglobina. La fijación de la primera molécula de oxígeno es más difícil, pues implica la ruptura de mayor cantidad de uniones salinas. Las otras se van uniendo con más facilidad, a medida que el número de uniones salinas destruidas crece.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina desoxigenada (T) es la de baja afinidad por el oxígeno y la de la hemoglobina oxigenada (R) es la de alta afinidad. El ácido 2,3 bisfosfoglicérico es un ligando o efector alostérico, que se une a la hemoglobina desoxigenada por la cavidad central que existe entre las 4 subunidades, estabilizando el estado T. El oxígeno liberado en los tejidos será utilizado como agente oxidante final de la cadena transportadora de electrones durante la respiración celular (capítulo 63).

## Propiedades físico-químicas de las proteínas

Las propiedades físico-químicas de las proteínas son consecuencias principalmente de su gran tamaño y de la presencia de grupos ionizables.

Debido a su gran tamaño forman sistemas coloidales cuando se encuentran dispersas en medios acuosos. No dializan, o sea, no pueden difundir a través de las membranas.

Fisiológicamente, las proteínas al no difundir a través de las membranas biológicas crean una presión osmótica, que en este caso particular se denomina oncótica, la que contribuye a la distribución del agua y los electrolitos entre las células y el medio extracelular.

La presencia de grupos ionizables en determinados residuos aminoácidos explica las propiedades eléctricas de las proteínas.

Estos grupos son los extremos amino y carboxilo terminal, así como todos los ionizables de las cadenas laterales de los residuos aminoácidos. La carga eléctrica resultante de las proteínas dependerá del predominio de cargas negativas o positivas, lo cual a su vez está determinado por el pH del medio. Al valor del pH, al cual las

proteínas presentan carga resultante o neta cero y no se desplazan en un campo eléctrico, se le denomina punto isoeléctrico (PI) (tabla 12.6).

En el laboratorio, al variar el pH del medio de disolución, se puede cambiar la carga eléctrica de las proteínas y con ello, también su solubilidad. Esta es la base de muchas técnicas de separación de proteínas; su empleo adecuado permite obtener proteínas con elevado grado de pureza y disponer de ellas para su uso médico, las investigaciones y su comercialización.

Tabla 12.6. Puntos isoeléctricos de algunas proteínas

| Proteína      | PI    |
|---------------|-------|
| Pepsina       | < 1,0 |
| Ovoalbúmina   | 4,6   |
| Ureasa        | 5,1   |
| Fibrinógeno   | 5,5   |
| Catalasa      | 5,6   |
| Hemoglobina   | 6,8   |
| Somatotropina | 6,9   |
| Ribonucleasa  | 9,6   |
| Citocromo C   | 10,6  |
| Lisozima      | 11,0  |

### Electroforesis

Se denomina electroforesis al método de separación de moléculas, basado en su desplazamiento en un campo eléctrico.

Por este método se pueden separar proteínas que presenten cargas eléctricas diferentes, pues realizarán sus movimientos migratorios a polos opuestos, o que presenten la misma carga, pero cuantitativamente diferente. En este último caso, se desplazarán más rápido y por tanto avanzarán más, las que presenten un número mayor de cargas eléctricas.

Con frecuencia se utilizan como soportes el acetato de celulosa, el papel de filtro y los geles de poliacrilamida, pues retardan el desplazamiento de las proteínas en forma aproximadamente proporcional a su masa molecular. En el caso de los geles de poliacrilamida las diferentes muestras se colocan en pequeñas depresiones, que se realizan en la parte superior del gel (Fig. 12.22). En el primer pocillo se coloca una mezcla de proteínas cuyo patrón de desplazamiento sea conocido.

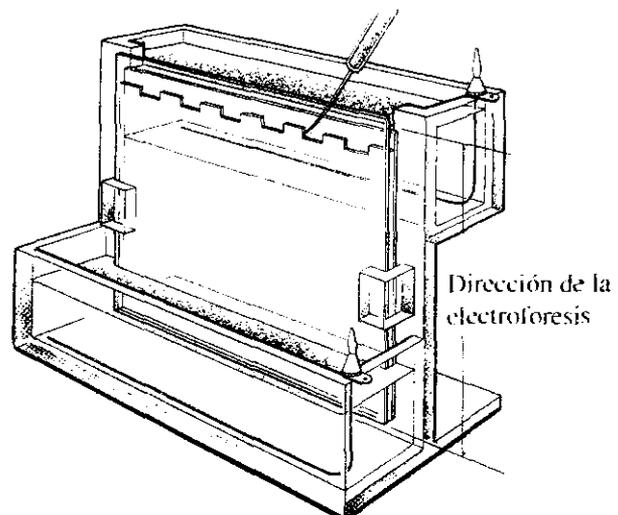


Fig. 12.22. Electroforesis. Las proteínas se trasladan a través del gel cuando se conecta el campo eléctrico.

La corrida se realiza a un pH determinado y durante el tiempo suficiente, que permita que las diferencias por desplazamiento se manifiesten. Al terminar la electroforesis, se visualizan las proteínas cuando se añade un colorante como el azul Coomassie, que no se fija al gel, pero sí a las proteínas (Fig. 12.23).

## Aspectos estructurales de algunas proteínas fibrosas

En el caso de las proteínas fibrosas se analiza la estructura de la  $\alpha$ -queratina. De la colágena su estructura secundaria, pues el resto de su estructura y de la elastina se estudian en el capítulo 68.

### $\alpha$ -queratinas

Existen 30 variantes de  $\alpha$ -queratina en los mamíferos, ricas en residuos hidrofóbicos de fenilalanina, isoleucina, valina, metionina y alanina. Las del tipo I integran una familia de relativa acidez, mientras que la del tipo II son una familia de relativa basicidad. En el pelo, la estructura terciaria de las  $\alpha$ -queratinas es dimérica (Fig. 12.24 a). Aquí 2  $\alpha$  hélices, una del tipo I y la otra del tipo II, se entrecruzan apretadas con giro hacia la izquierda formando en sus extremos N-terminal y C-terminal dominios de estructura globular poco caracterizados. Esta es la unidad que da origen a la estructura tridimensional superior que está estabilizada por múltiples puentes disulfuro intercatenarios. Los protofilamentos, estructura cuaternaria, están formados por 2 hileras antiparalelas de dímeros asociados cabeza-cola (Fig. 12.24 b).

La dimerización del protofilamento forma la protofibrilla. Cuatro protofibrillas forman una microfibrilla, que tiene aproximadamente 80 Å de ancho y se encuentran cementadas por una proteína de la matriz amorfa que posee un elevado contenido de azufre (Fig. 12.24 c). A partir de aquí la formación de las estructuras de orden superior es poco conocida; se sabe que las constituyen las macrofibrillas. Los haces de macrofibrillas de aproximadamente 2 000 Å de diámetro forman la fibra del cabello (Fig. 12.24 d).

### Triple hélice o tropocolágena

Al contener la estructura primaria de cada hélice 35 % de glicina, 11 % de alanina y 21 % de prolina e hidroxiprolina permite el enrollamiento hacia la derecha de las hélices. La secuencia de aminoácidos equivale a la repetición de un tripéptido del tipo **gli-X-pro** o **gli-X-hip**, donde X puede ser cualquier aminoácido. Cada hélice que conforma la triple hélice son únicas, pues presentan giros hacia la izquierda y tienen 3 residuos de aminoácidos por vuelta. Las 3 hélices se entrelazan, por lo que cada tercer residuo de cada cadena polipeptídica pasa a través del centro de la triple hélice, que es tan apretado, que sólo la cadena lateral de los residuos de glicina ajusta en ese espacio tan pequeño. Los grupos peptídicos están girados de forma tal, que el hidrógeno amídico de cada glicina forma un puente de hidrógeno con el oxígeno carbonílico del residuo aminoácido X de la cadena vecina (Fig. 12.25).

Los residuos de prolina e hidroxiprolina, voluminosos y relativamente inflexibles, confieren rigidez a todo este ensamblaje.

Como las cadenas polipeptídicas de la triple hélice presentan giros hacia la izquierda, pero se enlazan a la derecha, son prácticamente incompresibles. Cuando sobre ella se ejerce una fuerza tensional longitudinal se convierte en una fuerza de compresión lateral, que es más fácil de soportar.

Esta estructura, que sólo se encuentra en la colágena, confiere a esta proteína la elevada resistencia a la tensión, sin capacidad de estiramiento, que la caracteriza.

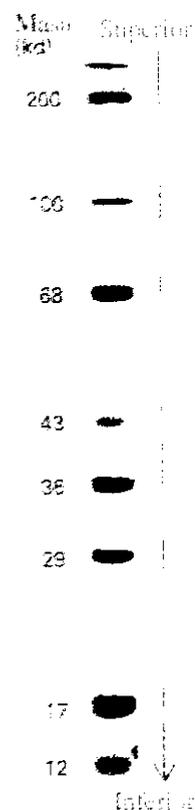


Fig. 12.23. Visualización de las proteínas después de una corrida electroforética. Las proteínas más pequeñas se sitúan cerca del extremo inferior del gel.

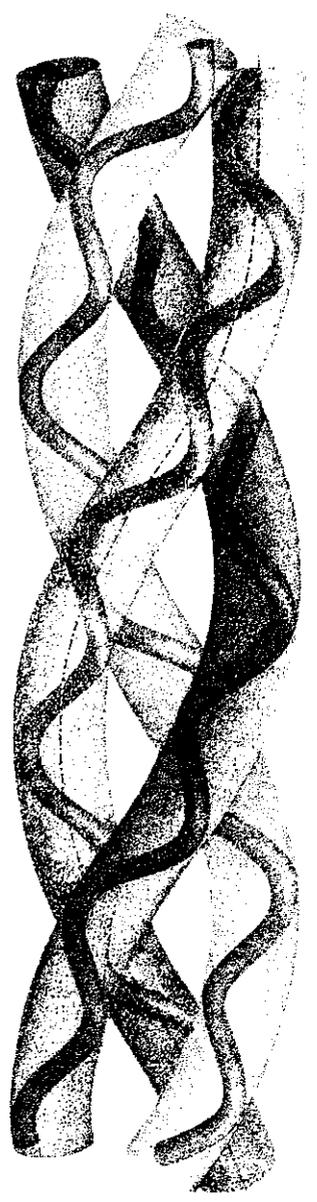
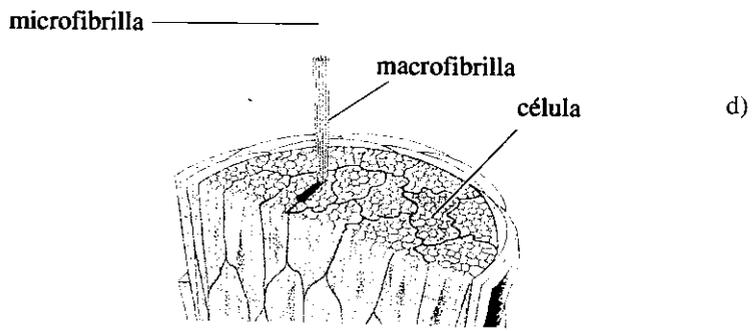
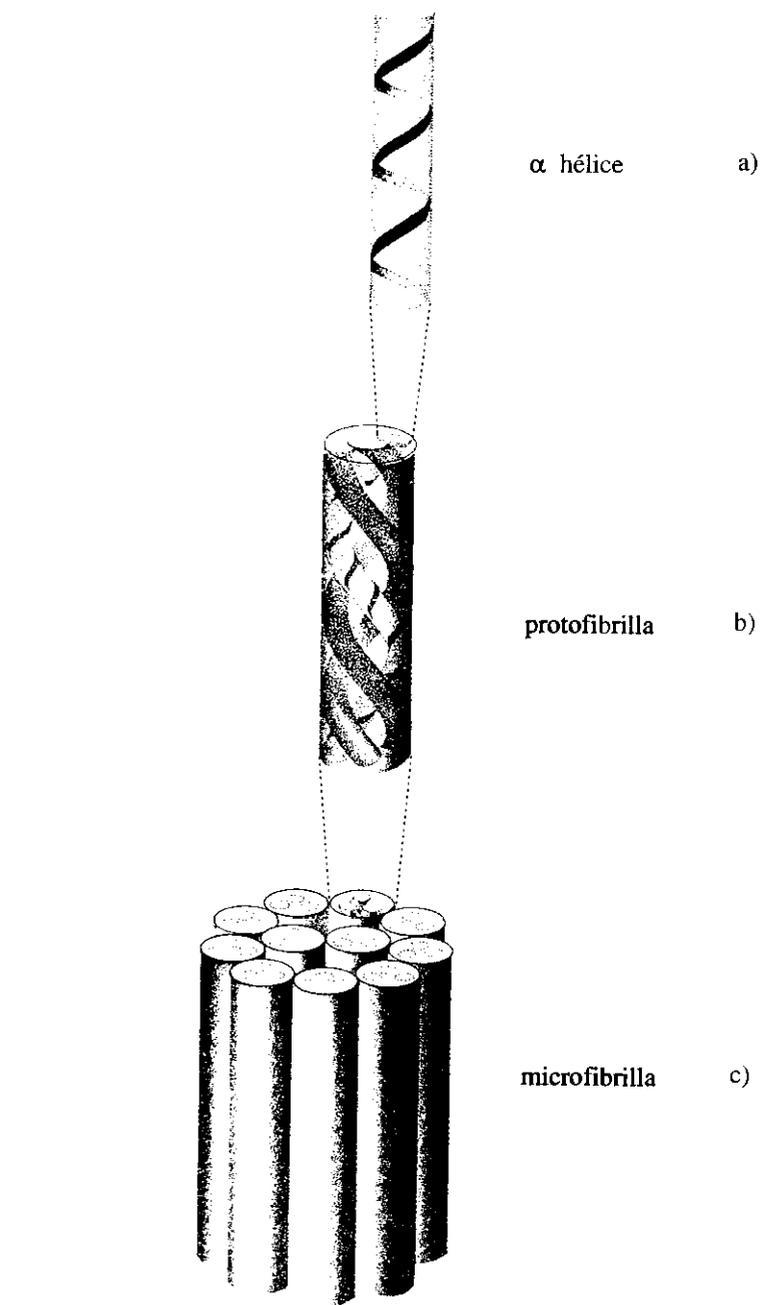


Fig. 12.25. Estructura de la triple hélice o tropocolágena. La secuencia de aminoácidos de cada hélice permite el compacto enrollamiento de las 3 hélices, lo que otorga a esta proteína su elevada resistencia a la tensión.

Fig. 12.24. La  $\alpha$ -queratina. La hélice  $\alpha$  a) da lugar a las protofibrillas b) Estas a las microfibrillas c) que finalmente forman los haces de macrofibrillas d)

## Resumen

Las proteínas diferentes que posee el hombre están involucradas en casi todas las funciones que se llevan a cabo en el organismo. Veinte L- $\alpha$ -aminoácidos diferentes están presentes en los péptidos y proteínas, en cantidades variables y en un orden específico, aportando información secuencial. La polimerización de los aminoácidos mediante enlace peptídico determina la estructura primaria, donde el eje covalente homogéneo se establece entre 2 carbonos  $\alpha$  mediante 3 enlaces covalentes. Las cadenas laterales de los residuos de los aminoácidos quedan por fuera del eje covalente.

La organización tridimensional de la proteína queda determinada por los niveles secundario, terciario y cuaternario. El nivel secundario tiene 2 formas principales, la  $\alpha$ -hélice y la hoja plegada  $\beta$ , estabilizadas por puentes de hidrógeno que se establecen entre los elementos del grupo peptídico. La  $\alpha$ -hélice presenta giro derecho; 3,6 residuos de aminoácidos por espira, y los puentes de hidrógeno unen las espiras entre sí. En la conformación  $\beta$  las cadenas polipeptídicas se disponen en forma paralela o antiparalela, los puentes de hidrógeno son intercatenarios.

La estructura terciaria se debe al plegamiento o “empaquetamiento” de la o las estructuras secundarias y supersecundarias, generalmente en forma de dominios. Se encuentra estabilizada por interacciones no covalentes: uniones iónicas o salinas, puente de hidrógeno, uniones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals, que se producen por la interacción de las cadenas laterales de los residuos aminoacídicos, ayudan a esta estabilización los puentes disulfuro. En muchas proteínas globulares existe un nivel transicional antes del terciario, denominado superenrollamiento secundario.

El nivel cuaternario está integrado por 2 o más cadenas polipeptídicas idénticas o diferentes en estructura, generalmente en número par, unidas por interacciones no covalentes.

Si la estructura espacial de las proteínas depende de su secuencia de aminoácidos existirá una relación composición-secuencia-conformación, que determinará la información conformacional y ésta el reconocimiento molecular.

La desnaturalización se produce por exposición de las proteínas ante agentes físicos o químicos que provocan la ruptura de las interacciones débiles, incluso los puentes covalentes disulfuro, se pierde la organización tridimensional y como consecuencia la función. La pérdida del nivel primario no es por desnaturalización, sino por hidrólisis.

Las proteínas alostéricas poseen sitios por donde se une específicamente el ligando. La unión produce una transconformación en la proteína, hacia la forma de mayor o menor afinidad por determinada molécula, que influye de una forma determinante en su función.

Las proteínas pueden clasificarse según su forma, solubilidad, composición química o función.

Sus propiedades físico-químicas dependen de su gran tamaño y de la presencia de grupos ionizables.

La importancia de las proteínas es relevante, pues no existe una función que el ser humano sea capaz de realizar donde no estén presentes.

## Ejercicios

1. Establezca las semejanzas y las diferencias entre polipéptidos y proteínas.
2. Explique la estructura covalente de las proteínas.
3. Establezca las semejanzas y las diferencias entre las estructuras secundarias principales.

4. Explique la estructura terciaria de las proteínas globulares.
5. Realice un estudio comparativo estructural y funcional entre mioglobina y hemoglobina.
6. Explique por qué mecanismo pueden desnaturalizar a las proteínas, los agentes siguientes: urea, ácido clorhídrico, temperatura a 60 °C y el mercaptoetanol.
7. Explique la importancia funcional de las proteínas "chaperonas".
8. A un paciente con sospecha de padecer drepanocitosis (sickleemia), usted le indica una electroforesis de hemoglobina, con vistas a establecer el diagnóstico definitivo. Fundamente el motivo de esa indicación.
9. Demuestre que en la hemoglobina se cumplen los principios de organización de las macromoléculas.
10. Argumente si pueden separarse la albúmina de las globulinas mediante un método basado en su solubilidad.
11. Explique la importancia de la variabilidad estructural de las proteínas.
12. Los lípidos de las membranas biológicas se organizan en bicapas. La parte polar se orienta hacia la superficie y hacia dentro queda la parte apolar. Existen proteínas globulares membranales que se relacionan con la parte apolar de los lípidos. Proponga un modelo de estructura terciaria para ese tipo de proteínas que explique esa posibilidad.