

4 PROTEÍNAS

I. CONCEPTO

- Biomoléculas orgánicas formadas por C, H, O, N y S. También pueden aparecer otros elementos en menores proporciones. Son macromoléculas de elevado peso molecular (5.000 - 1.000.000) formadas por la polimerización de aminoácidos.
- Constituyen un 50% del peso seco de un organismo.
- Son específicas de cada especie e incluso de cada organismo.
- Biológicamente muy activas. Desempeñan una gran diversidad de funciones.

II. FUNCIONES BIOLÓGICAS

- Enzimática, transporte, movimiento y contracción, soporte mecánico y estructural, nutrición y reserva, inmunidad, regulación hormonal, regulación de la diferenciación, regulación homeostática, recepción y transmisión de señales, ...

III. AMINOÁCIDOS

A. Concepto (α-aminoácidos)

- Parte común: carbono α, grupo α-amino, grupo α-carboxilo e H-. Parte variable: radical. Existen veinte radicales distintos en los aminoácidos que constituyen las proteínas de los seres vivos.
- Otros aminoácidos pueden desempeñar otras funciones: precursores de vitaminas (β-alanina), intermediarios metabólicos (citrulina, homoserina, ...), neurotransmisores (ácido γ-aminobutírico), ...

B. Propiedades físicas

- Actividad óptica: El C α es asimétrico. Los aminoácidos proteicos son isómeros L.

C. Propiedades químicas

- Carácter anfótero: Se comportan como ácidos o como bases según el pH del medio. Si el medio es ácido se comportan como bases y el grupo -COO⁻ capta un hidrogenión. En medio básico el grupo -NH₃⁺ libera un hidrogenión.
- Punto isoeléctrico: pH para el cual la carga neta del aminoácido es nula.

D. Aminoácidos esenciales

- No pueden ser sintetizados y deben ser ingeridos con los alimentos.
- Para el hombre son : lisina, triptófano, treonina, metionina, fenilalanina, leucina, valina e isoleucina)

E. Clasificación

- Aminoácidos con radicales no polares
Alifáticos: Alanina, Valina, Leucina, Isoleucina y Prolina.
Aromáticos: Fenilalanina y Triptófano.
Con azufre: Metionina.
- Aminoácidos con radicales polares
Sin carga a pH 7
Serina, Treonina y Tirosina- Con un grupo -OH.
Asparagina y Glutamina - Con un grupo -NH₂.
Cisteína- Con un grupo -SH
Glicocola - Con un grupo -H.
Ácidos - Con carga negativa a pH 7
Ácido aspártico y Ácido glutámico
Básicos - Con carga positiva a pH 7
Lisina, Arginina e Histidina

IV. EL ENLACE PEPTÍDICO

- Enlace de tipo amida entre el grupo α-carboxilo de un aminoácido y el α-amino de otro, liberándose una molécula de agua.
- El enlace peptídico tiene carácter parcial de doble enlace. Rígido.
- La unión de dos aminoácidos mediante un enlace peptídico se denomina dipéptido. Si el nº de aminoácidos es menor de cien se denomina polipéptido y con más de cien es una proteína. Algunos desempeñan funciones específicas: Hormonal (vasopresina, oxitocina, insulina), Antibiótica (gramicidina, penicilina) o Transportador de H (glutation).

V. ESTRUCTURA

La función de las proteínas está relacionada con su estructura tridimensional.

A. Uniones intramoleculares

- De ellas depende la estructura tridimensional de la proteína.
- Iónicas o electrostáticas.
- Puentes de hidrógeno entre aminoácidos polares.
- Interacciones hidrofóbicas: los grupos apolares se agrupan ya que el agua tiende a excluirlos.
- Fuerzas de Van der Waals: atracción mutua entre átomos muy cercanos.
- Puentes disulfuro: unión covalente entre grupos -SH de dos Cisteínas.

B. Niveles estructurales

1. Estructura primaria

- Cada proteína se caracteriza por el número, tipo y orden de los aa que la componen.
- La secuencia de aa condiciona los niveles estructurales siguientes.

2. Estructura secundaria

- Todos los enlaces de la cadena polipeptídica, excepto los enlaces peptídicos, permiten la rotación de la molécula. De todas las conformaciones posibles solo algunas son estables. La mayoría de las proteínas presentan una estructura conjunta.
- Hélice alfa
Hélice dextrógira con 3,6 aa por vuelta. Puentes de H entre el grupo -NH de un aa y el -C=O del cuarto aa que sigue en la secuencia. Los R quedan hacia afuera.

Algunos aminoácidos como la Prolina desestabilizan esta estructura. También la presencia de cadenas laterales voluminosas o grupos con la misma carga próximos.

- Lámina plegada β

Cadena plegada sobre sí misma y en zig-zag. Se estabiliza también mediante puentes de H entre distintas zonas de la cadena polipeptídica. Los grupos R se alternan hacia arriba y abajo.

- Hélice de colágeno

Predominan la Prolina y la hidroxiprolina. Hélice más abierta. Tres hélices se unen para formar una superhélice de colágeno.

3. Estructura terciaria (Globular)

- Replegamiento tridimensional. Determina la actividad de la proteína. Las proteínas con estructura terciaria son más activas, las fibrosas suelen ser estructurales. Se producen interacciones entre radicales de aa que se encuentran separados en la cadena polipeptídica.

4. Estructura cuaternaria (Proteínas oligoméricas)

Proteínas oligoméricas. Asociación de varias subunidades proteicas iguales o diferentes mediante enlaces débiles. Un ejemplo de proteína oligomérica es la *hemoglobina*, formada por cuatro subunidades iguales dos a dos.

C. Conformación de las proteínas

- Es la forma tridimensional característica de una proteína en sus estado nativo. Corresponde a la estructura combinada secundaria, terciaria y cuaternaria. Las proteínas pueden ser de dos clases principales:

Proteínas fibrosas: constituidas por cadenas polipeptídicas ordenadas de modo paralelo a un eje, formando fibras o láminas largas. Son físicamente resistentes e insolubles en agua o en disoluciones salinas diluidas. Estructurales.

Proteínas globulares: formadas por cadenas polipeptídicas plegadas estrechamente adoptando formas esféricas o globulares compactas. La mayoría son solubles en sistemas acuosos y son biológicamente más activas.

- La conformación tridimensional es la que confiere a cada proteína su actividad biológica exclusiva. Esta conformación, por su parte, depende de la secuencia específica de aminoácidos de sus cadenas polipeptídicas.

VI. PROPIEDADES

A. Capacidad amortiguadora debido a su comportamiento anfótero.

B. Especificidad. Son específicas de cada especie e incluso de cada organismo. La semejanza entre proteínas es mayor cuanto mayor sea el grado de parentesco evolutivo.

C. Desnaturalización. Pierden su actividad al perder su estructura terciaria por algún cambio en el medio (temperatura, pH, salinidad, composición, radiaciones, ...). Si el cambio no ha sido muy drástico se puede producir la renaturalización.

D. Solubilidad. Las proteínas fibrosas son insolubles, pero las globulares suelen ser solubles.

E. Punto isoeléctrico. Cada proteína tiene un pH para el cual la carga neta de la molécula es nula. Esta propiedad se aprovecha para separar proteínas de una mezcla por un procedimiento denominado electroforesis.

VII. CLASIFICACIÓN

- Las proteínas se pueden clasificar atendiendo a diversos criterios:

Según su conformación podemos distinguir proteínas fibrosas, como el colágeno o la α -queratina, y proteínas globulares, como la.

A. Según su conformación

1. Proteínas fibrosas (*colágeno, α -queratina*)

2. Proteínas globulares (*hemoglobina, enzimas*)

B. Según su composición

1. Holoproteínas (proteínas simples)

- Por hidrólisis sólo producen aminoácidos.

2. Heteroproteínas (proteínas conjugadas)

- Por hidrólisis producen aminoácidos y otro componente orgánico o inorgánico.

- La parte no aminoácida de las heteroproteínas se denomina grupo prostético.

- En función del grupo prostético estas proteínas se pueden clasificar en:

a. Cromoproteínas: el grupo prostético es un pigmento.

En la *hemoglobina*, la *mioglobina* y el *citocromo c*, el pigmento es una metalporfirina (anillo tetrapirrólico).

En la *rodopsina* el pigmento es un derivado de la *vitamina A*

b. Glucoproteínas: tienen un glúcido como grupo prostético. Si el porcentaje de glúcidos es muy elevado reciben el nombre de proteoglucanos, como las mucoproteínas (80% de glúcidos).

Ejemplos: *fibrinógeno*, *inmunoglobulinas*, *FSH*, *TSH*, *pepsina*, *ovoalbúmina* y *glucoproteínas* de la membrana..

c. Lipoproteínas: con un lípido como grupo prostético.

Las lipoproteínas del plasma sanguíneo (*VLDL*, *LDL* y *HDL*) son ejemplos de este grupo.

d. Nucleoproteínas: proteínas unidas a ácidos nucleicos.

Como las que constituyen los ribosomas o las partículas virales.

e. Fosfoproteínas: presentan grupos fosfato.

La *caseína* de la leche o la *vitelina* del huevo son fosfoproteínas.

f. Metaloproteínas: poseen átomos metálicos.

La *ferritina* que se encuentra en el bazo tiene $\text{Fe}(\text{OH})_3$ como grupo prostético.

C. Según sus funciones

1. Enzimas (biocatalizadores)

- Aceleran las reacciones del metabolismo. Se conocen más de dos mil, entre ellos la *ADN-polimerasa* (interviene en la síntesis del ADN), la *pepsina* (enzima que digiere las proteínas en el estómago) o el *citocromo c* (transfiere electrones en la cadena respiratoria).

2. Proteínas de reserva

- Almacenan aminoácidos como elementos nutritivos o como sillares para el embrión en crecimiento. La *caseína* de la leche o la *ovoalbúmina* de la clara del huevo son proteínas de reserva.

3. Proteínas transportadoras

- Son proteínas capaces de unirse a diversos tipos de moléculas para transportarlas. La *hemoglobina* y la *hemocianina* son responsables del transporte de oxígeno en los vertebrados y en algunos invertebrados respectivamente. La

mioglobina transporta oxígeno en los músculos. La *seroalbúmina* de la sangre transporta ácidos grasos desde el tejido adiposo a otros órganos. Las lipoproteínas del plasma sanguíneo (*VLDL*, *LDL* y *HDL*) transportan lípidos entre el intestino, el hígado y los tejidos adiposos.

4. Proteínas contráctiles

- La *actina* y la *miosina* son las principales responsables de contracción muscular.

5. Proteínas protectoras o defensivas

- La *trombina* y el *fibrinógeno* son proteínas plasmáticas que participan en la coagulación de la sangre. Los *anticuerpos* o *inmunoglobulinas* (*g-globulinas*) son proteínas específicas que se combinan con las moléculas extrañas que penetran en el organismo y las neutralizan.

6. Toxinas

- Algunas proteínas son sustancias extremadamente tóxicas para los animales en cantidades muy pequeñas. Una cienmilésima de gramo de la toxina A producida por el *Clostridium botulinum*, responsable de algunas intoxicaciones alimentarias, es suficiente para matar a una persona. La toxina diftérica y los venenos de serpiente son también proteínas.

7. Hormonas

- Las hormonas *insulina* (regula el metabolismo de la glucosa), *STH* (hormona del crecimiento), *ACTH* (hormona adrenocorticotrópica), *FSH* (hormona estimulante del foliculo) y *TSH* (hormona estimulante del tiroides) son de naturaleza proteica.

8. Proteínas estructurales

- El *colágeno* es la principal proteína estructural en los tejidos conectivos y en el hueso. La *queratina* es el principal componente de la capa superficial de la piel, de los pelos, las plumas y las uñas. También podemos citar aquí las *glucoproteínas* de las membranas celulares y las *mucoproteínas* o *mucinas* (proteínas asociadas a mucopolisacáridos) de las secreciones mucosas.

VIII. ENZIMAS

A. Concepto

- Biocatalizadores. Proteínas globulares que aceleran las reacciones bioquímicas (unas 10^7 veces). Cada reacción que se produce en el organismo es catalizada por un enzima.
- Pueden ser holo- o heteroproteínas. En este último caso, la parte constituida por aminoácidos se denomina Apoenzima (no activo), el grupo prostético se denomina Cofactor y la unión de ambos es el Holoenzima (activo).
- Los reactivos sobre los cuales actúan los enzimas se conocen como sustratos.

B. Propiedades

- Gran poder catalítico: son muy activas. Una pequeña cantidad de enzima es capaz de catalizar la transformación de una gran cantidad de sustrato, Además aceleran mucho las reacciones (del orden de 10^7 veces).
- No se gastan ni alteran durante la catálisis: son reutilizables.
- Altamente específicos: presentan especificidad de sustrato y de acción. Como el resto de las proteínas son además característicos de cada especie.

C. Características de la actividad enzimática

- Reducen la energía de activación. Permiten que las reacciones bioquímicas transcurran rápidamente y a bajas temperaturas (compatible con el mantenimiento de estructuras complejas).
- No alteran los equilibrios de reacción. El equilibrio se alcanza en menos tiempo, pero la constante de equilibrio no se ve alterada (las concentraciones de reactivos y productos en el equilibrio).
- Poseen un centro activo. Zona estereoespecífica de la molécula donde se une el sustrato. Al unirse enzima y sustrato forman el complejo enzima-sustrato que luego se separará en enzima (listo para actuar otra vez) y producto(s).



Dos modelos para explicar la unión entre enzima y sustrato: "la llave y la cerradura" (formas complementarias de centro activo y sustrato) y "encaje inducido" (la forma del centro activo se adapta a la del sustrato cuando se produce la unión). No son incompatibles; pueden darse los dos modelos, dependiendo del grado de especificidad del enzima.

- Presentan saturación con el sustrato. Alcanzan una $v_{m\acute{a}x}$ para una determinada $[S]$ cuando el enzima está trabajando a su máximo rendimiento (todos los centros activos están ocupados en un instante determinado).
- Muchos enzimas requieren de cofactores: moléculas no proteicas que se unen al centro activo del enzima y realizan o colaboran en la realización de la reacción. Los cofactores pueden ser:
Activadores inorgánicos: iones metálicos.
Coenzimas: moléculas orgánicas complejas. Tienen como parte de su estructura alguna vitamina.

D. Factores que influyen en la actividad enzimática

1. Temperatura

- La velocidad de las reacciones catalizadas enzimáticamente aumenta al aumentar la temperatura hasta alcanzar su máxima actividad para una temperatura conocida como temperatura óptima. Por encima de esa temperatura el enzima se hace inestable y se desnaturaliza, perdiendo su actividad.

2. pH

- Cada enzima tiene un pH óptimo para el cual la actividad es máxima.

3. Inhibidores

- Los inhibidores son sustancias que impiden o reducen la actividad de un enzima. Pueden ser:
Irreversibles. Unión covalente. Algunos venenos inhiben así a ciertos enzimas.
Reversibles. No se altera el enzima, sólo se impide su acción. Tienen interés en la regulación de la actividad enzimática.
Inhibición competitiva. El inhibidor se une al centro activo. La inhibición dependerá de las concentraciones relativas de enzima e inhibidor: si $[S] > [I]$ el enzima estará activo; si $[I] > [S]$ estará inactivo
Inhibición no competitiva. El inhibidor se une a un lugar distinto del centro activo (enzimas alostéricos). El que el enzima esté activo o no depende de la concentración del inhibidor y es independiente de la concentración del sustrato.

E. Regulación de la actividad enzimática

- Dada su gran poder catalítico es importante regular la actividad de los enzimas para evitar su acción cuando no son necesarios los productos que generan. Además, como las reacciones no catalizadas son muy lentas, la regulación de la actividad enzimática es la mejor manera de regular el metabolismo.
- Existen diversos mecanismos que permiten regular la actividad enzimática:
 1. Disponibilidad de los cofactores. En ausencia de los cofactores que requieren los enzimas son inactivos, luego regulando la disponibilidad de los cofactores se consigue regular la actividad de los enzimas.
 2. Forma inactiva → Forma activa. Muchos enzimas son sintetizados en forma inactiva y solo cuando son necesarios son transformados a sus formas activas. Este es el caso de la pepsina (activa) que es sintetizada en forma de pepsinógeno (inactivo).
 3. Interacciones alostéricas: además del centro activo, los enzimas alostéricos presentan un punto de unión para un modulador alostérico. El modulador puede ser un inhibidor o un activador del enzima. Los enzimas alostéricos suelen localizarse en los primeros pasos o en las ramificaciones de las rutas metabólicas (puntos clave para la regulación).
 4. Retroinhibición: es el principal mecanismo de regulación de la actividad enzimática. Consiste en que el producto final de una ruta metabólica actúa inhibiendo al primer enzima que interviene en la misma, bloqueando el proceso completo cuando la concentración del producto es elevada. En las rutas ramificadas el producto final de cada ramificación actúa inhibiendo el primer enzima que interviene en dicha ramificación.
 5. Estimulación por el precursor. Algunos enzimas se activan en presencia del sustrato sobre el cual actúan. Sólo con altas concentraciones del sustrato el enzima se vuelve activo.
 6. Cambios del pH. Como hemos visto, cada enzima tiene un pH para el cual su actividad es máxima. Manteniendo al enzima fuera de ese margen permanecerá inactivo.
 7. Complejos multienzimáticos. Estos complejos están formados por varios enzimas que intervienen en un mismo proceso. La existencia de estas agrupaciones facilita la regulación del conjunto y mejora la eficacia individual.
 8. Compartimentación celular. Cada proceso metabólico tiene una ubicación en el interior celular ya que los enzimas que lo catalizan se encuentran sólo en ese lugar. Esto facilita la regulación independiente de cada proceso y mejora su eficacia al requerirse menores cantidades de cada enzima.