

BIOMOLÉCULAS. PROTEÍNAS

BIOMOLÉCULAS

Los bioelementos se unen para formar biomoléculas, también denominadas principios inmediatos. En los seres vivos las moléculas se caracterizan por presentar una gran diversidad, a diferencia del mundo inorgánico que es mucho más uniforme y monótono.

La clasificación de las moléculas se realiza también según múltiples criterios, uno de los cuales es que su presencia sea exclusiva de los seres vivos, biomoléculas orgánicas: glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos; o bien que carezcan de dicha exclusividad y formen también parte del mundo mineral, biomoléculas inorgánicas, como el agua y sales inorgánicas como fosfatos, carbonatos, sulfatos, etc.

Del conjunto de moléculas que forman parte de los seres vivos, el agua es sin duda la mayoritaria y aparte de ella, el resto de las biomoléculas, porcentualmente relevantes, son las orgánicas, que son compuestos derivados del carbono.

Biomoléculas	% peso celular total	Tipos de moléculas
Agua	70 %	1
Metabolitos	0,2 %	300
Monómeros	2,8 %	550
Macromoléculas	26%	~ 3000

Desde el punto de vista de su tamaño, las biomoléculas son denominadas como:

- 1)** Precusores: Moléculas de peso molecular bajo, tales como el H₂O, o el CO₂.
- 2)** Metabolitos: Moléculas de peso molecular intermedio, de vida corta e intermediarios de las reacciones metabólicas.
- 3)** Monómeros estructurales: Moléculas de peso molecular intermedio, que son unidades de construcción de las macromoléculas, como los monosacáridos, aminoácidos, etc.,
- 4)** Macromoléculas o supramoléculas: Moléculas de elevado peso molecular, como las proteínas, ácidos nucleicos, etc. que presentan una gran variabilidad estructural (Tabla 1) y consecuentemente de función. Las propiedades de estas macromoléculas dan lugar a las características que definen y diferencian a los seres vivos como son: el autoensamblaje, la utilización de energía y la autopropagación.

Las biomoléculas desarrollan funciones muy variadas, desde un papel estructural o arquitectónico, consistente en el mantenimiento de la morfología del organismo; a una función energética, para sostener las funciones vitales, o bien una actividad reguladora o de control ajustando todos los requerimientos de materia, energía e información para el organismo.

PROTEÍNAS

Las proteínas son las biomoléculas más abundantes, más variadas y con mayor diversidad de funciones dentro del organismo. Desempeñan papeles fundamentales tanto en el interior de la célula como en el espacio extracelular. El conocimiento del funcionamiento del organismo exige un estudio detallado de la estructura y propiedades de las proteínas.

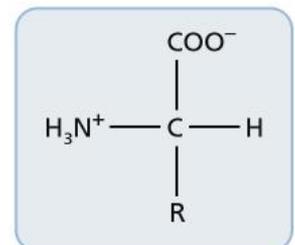
Todos los tipos conocidos de proteínas están formados por tan sólo 20 aminoácidos, denominados aminoácidos comunes, que al unirse forman polímeros. Con tan sólo veinte unidades elementales de construcción se puede realizar tal variedad de combinaciones, que pueden contarse por miles las estructuras distintas diseñadas para desarrollar multitud de actividades biológicas.

1. AMINOÁCIDOS

Desde el punto de vista químico, se definen como ácidos orgánicos con un grupo funcional amino.

Estructura general de los aminoácidos

Los aminoácidos comunes tienen una estructura general similar para todos, formada por un átomo de carbono central o átomo de carbono alfa (α), unido de forma covalente a un grupo ácido o carboxílico (-COOH), un grupo básico o amino (-NH₂) y un átomo de hidrógeno. Su cuarta valencia se encuentra saturada por una cadena lateral (R), que es el elemento que diferencia cada uno de los 20 aminoácidos.



La existencia de los dos grupos funcionales ácido y amino, además de para obtener su denominación, caracteriza a estas moléculas químicamente, y proporciona a las mismas una serie de propiedades que les permitirá la formación de grandes polímeros.

Clasificación de los aminoácidos

Las estructuras de las cadenas laterales son muy variadas y sus propiedades químicas sirven para clasificar a los aminoácidos en cuatro grupos, dependiendo de la carga o polaridad que presentan a pH fisiológico. Esta carga determina su relación con las moléculas de agua, existiendo aminoácidos hidrófobos o insolubles en agua y aminoácidos hidrófilos muy solubles en agua. Los cuatro grupos son los siguientes:

1) Aminoácidos apolares o hidrófobos.

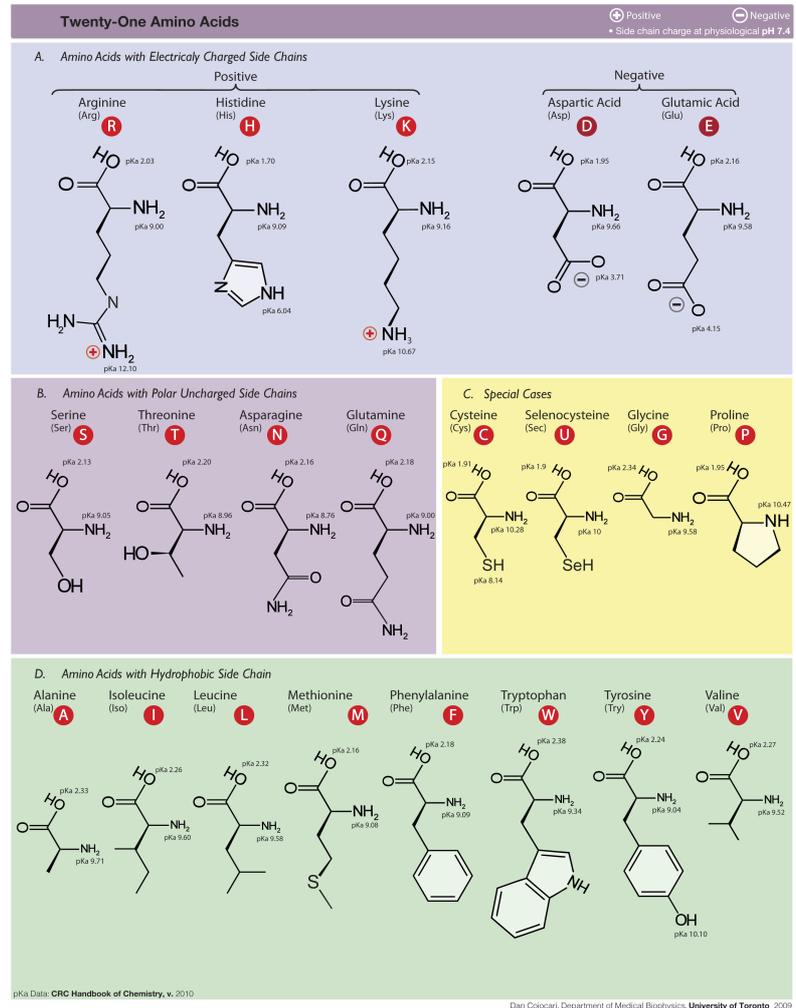
Constituyen el mayor grupo de aminoácidos, y se distinguen porque su cadena lateral no presenta carga, ya que está formada por una cadena hidrocarbonada más o menos larga e insoluble en agua. Dentro de este grupo y de menor a mayor complejidad estarían: Glicina o glicocola, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina.

2) Aminoácidos polares con carga neutra o sin carga.

Este grupo de aminoácidos tiene en sus cadenas laterales grupos hidrófilos que forman puentes de hidrógeno con las moléculas de agua, aumentando su solubilidad, serían: Serina, treonina y tirosina (con un grupo hidroxilado -OH), cisteína (con un grupo sulfhidrilo -SH) y asparagina y glutamina (con un grupo amida -NH₂).

3) Aminoácidos aniónicos o ácidos, con carga negativa.

Presentan en su cadena lateral un grupo carboxilo que al disociarse a pH 7,0, les proporciona carga neta negativa y propiedades ácidas. Son: Ácido aspártico (o aspartato) y ácido glutámico (o glutamato).



Twenty-One Amino Acids (© Dan Cojocari).

4) Aminoácidos catiónicos o básicos, con carga positiva.

Este grupo al contrario que el anterior tiene en su cadena lateral un grupo nitrogenado o amino que le da carga neta positiva y propiedades básicas. Son: Histidina, lisina y arginina.

Las propiedades polares y apolares de los aminoácidos tienen una gran importancia para la comprensión del papel jugado por cada uno de ellos en la estructura y propiedades de las proteínas. Los más hidrofóbicos tienden a plegarse situándose en el centro de la molécula proteica, lejos de las moléculas de agua; mientras que, por el contrario, los aminoácidos polares tienden a situarse en el exterior de las moléculas proteicas.

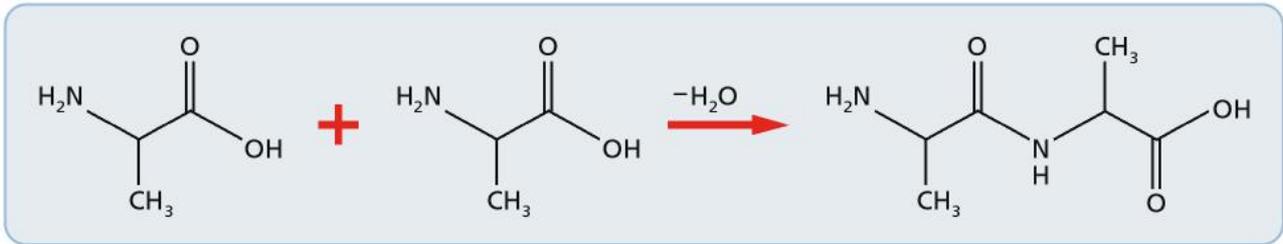
Aminoácidos derivados

Además de los aminoácidos comunes, en algunas proteínas hay aminoácidos derivados. Cada uno de éstos se obtiene por una reacción química en la cadena lateral. Las modificaciones que se observan son muy variadas, y se producen después de constituida la proteína con el objeto de mejorar la función de la misma.

Dentro de las modificaciones más frecuentes se encuentran las incorporaciones de diferentes grupos o radicales como los metilo, acetilo, hidroxilo, fosfato, carboxilo, etc. O bien las ciclaciones, las dimerizaciones como es el caso de la cistina formada por un puente disulfuro entre las dos cadenas laterales de dos cisteínas.

Algunos aminoácidos no se encuentran formando parte de proteínas; comparativamente son muy minoritarios, y puede apreciarse en ellos pequeños cambios respecto a los aminoácidos comunes. En algunos casos, desarrollan funciones claramente diferenciadas, como es, por ejemplo, el ácido gamma-amino-butírico (GABA) que actúa como neurotransmisor; la creatina que deriva de la glicocola y es un importante metabolito de reserva energética de las células musculares, o la taurina que unida a los ácidos biliares es un componente de las sales biliares.

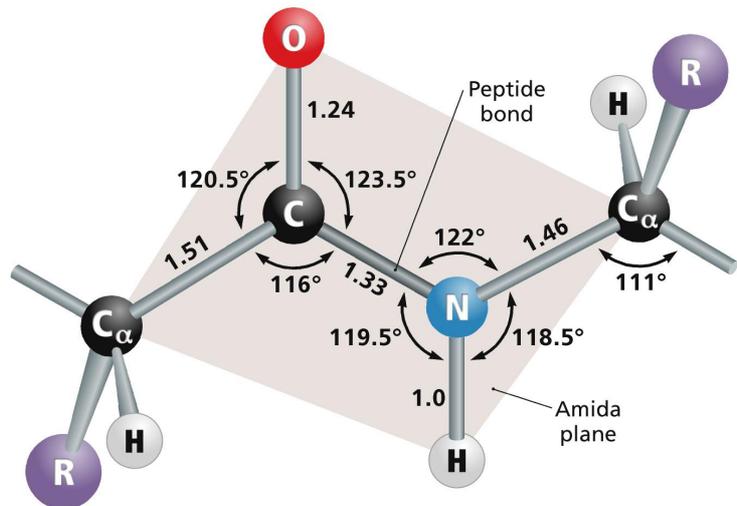
2. EL ENLACE PEPTÍDICO



Para construir un péptido o una proteína, los aminoácidos deben unirse a través de un enlace covalente que permita su estabilidad y, como se podrá observar, también su amplia versatilidad.

El enlace se establece entre un grupo carboxilo de un aminoácido y un grupo amino de un segundo aminoácido mediante una condensación que provoca la liberación de una molécula de agua, quedando formado un enlace amida. La formación de un único enlace da lugar al péptido más pequeño, o dipéptido, constituido tan sólo por dos aminoácidos. Las uniones de sucesivos aminoácidos da lugar a tripéptidos, tetrapéptidos, oligopéptidos, polipéptidos y en último extremo proteínas.

El enlace peptídico es la base para justificar todas las características tanto estructurales como funcionales de las proteínas. La posición que adoptan los electrones del nitrógeno con respecto al carbono le proporcionan algunas características de los enlaces dobles, entre ellas la imposibilidad de rotación de un átomo con respecto al otro, obligando a situarse a dichos átomos y sus sustituyentes en un mismo plano.



Sin embargo los enlaces que establece el átomo de carbono α , con el N del grupo amino (enlace ϕ) y con el C del grupo carboxilo (enlace ψ), sí presentan posibilidades de giro, ya que son enlaces sencillos que permiten una gran libertad de rotación a los lados del rígido plano del enlace peptídico.

3. PÉPTIDOS

Con el nombre de péptidos se definen las moléculas formadas por menos de 100 residuos de aminoácidos, mientras que las moléculas de mayor tamaño son descritas como proteínas. Existe un ilimitado número de péptidos posibles, que se pueden formar con los 20 aminoácidos comunes, sin embargo en el organismo su número es bastante más concreto.

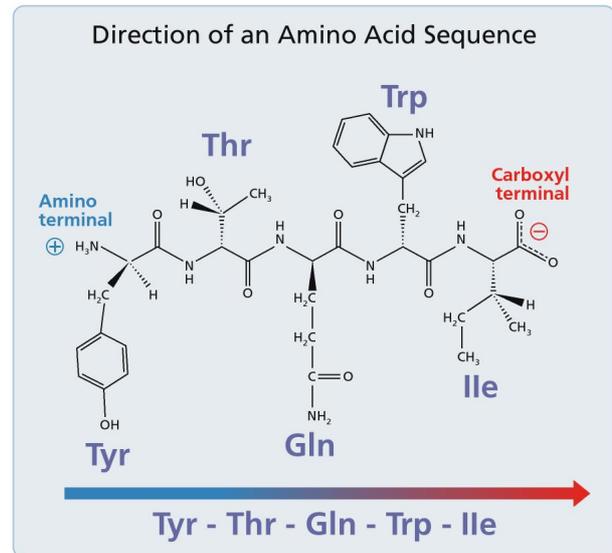
Estructura y denominación de los péptidos

La estructura simplificada de un péptido podría resumirse en un esqueleto formado por los enlaces peptídicos y los carbonos α . Las cadenas laterales unidas a estos carbonos forman ramificaciones que cuelgan de dicho esqueleto, designándose las residuos o restos aminoácidos.

La denominación en sentido estricto de un péptido vendría dada por la descripción de sus aminoácidos constituyentes, comenzando por convenio por el aminoácido que tiene su grupo amino libre, y terminando por el que tiene el grupo carboxilo libre, (2 HN-Glu-Asn-Pro-Met-Gly-His-Leu-COOH); a pesar de esta regla, los péptidos de interés fisiológico tienen nombres comunes mantenidos por el uso.

Entre los péptidos con función biológica bien caracterizada merecen destacarse:

- a) Glutathion (GSH). Tripéptido (γ -glutamil-cisteinil-glicina) que actúa como antioxidante y detoxificante en el interior celular por su capacidad de unirse entre sí formando dímeros a través de la cisteína.
- b) Oxitocina y Vasopresina: Dos nonapéptidos muy parecidos entre sí, que producidos en la hipófisis, desarrollan diferentes acciones hormonales.
- c) Encefalinas: Pentapéptidos producidos en el sistema nervioso central que al unirse a determinadas neuronas inducen analgesia (eliminación de las sensaciones de dolor). Met-enkefalina (2 HN-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH) y Leu-enkefalina (2 HN-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH).
- d) Bradiquinina: Nonapéptido que inhibe la inflamación tisular (2 HN- Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-COOH)



Propiedades de los péptidos

Sus propiedades derivan en buena parte de las propiedades de los aminoácidos que los componen; así, su solubilidad depende del número de aminoácidos hidrófilos que contengan, y también de la longitud de la cadena peptídica, ya que cuanto más larga sea tendrán menor solubilidad.

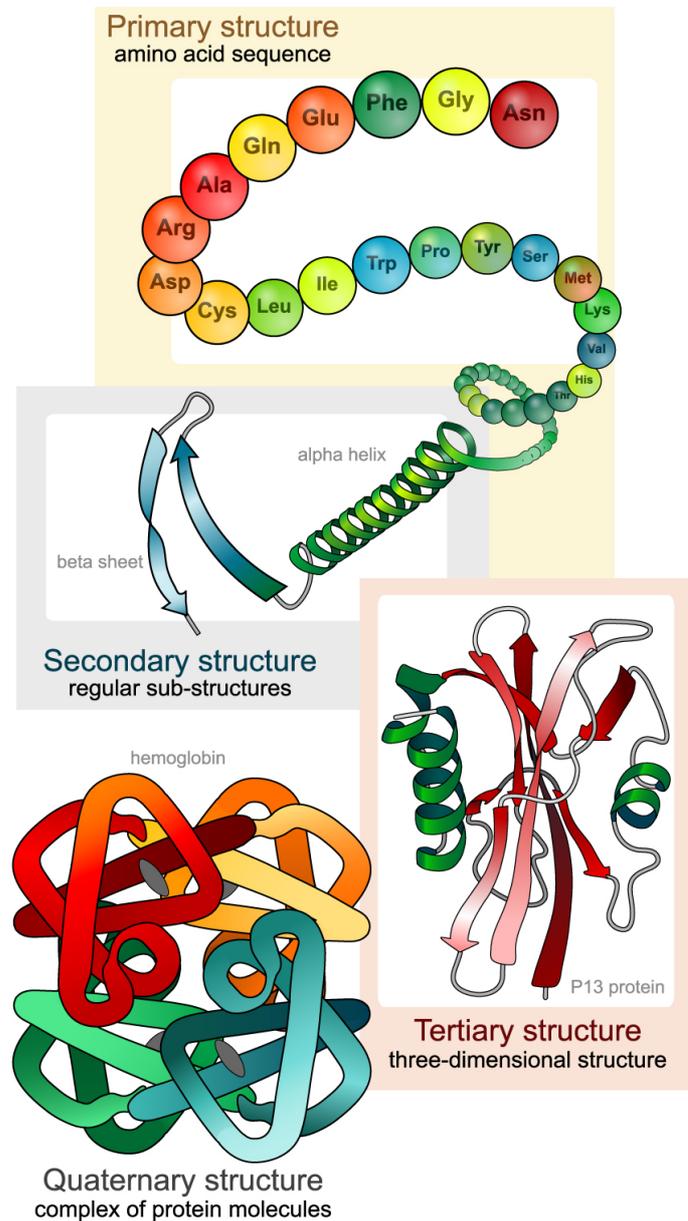
Su polaridad depende de sus grupos carboxilo y amino terminales, y de la carga de las cadenas laterales de los aminoácidos componentes de su estructura, y al igual que en los aminoácidos tienen pKs característicos que son utilizados en múltiples procedimientos bioquímicos para lograr su aislamiento o separación.

4. CONFORMACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas son moléculas, en general, muy grandes pudiendo llegar a tener miles de aminoácidos, y por lo tanto sus miles de átomos pueden adoptar una variedad de posiciones en el espacio extremadamente amplia.

Cada proteína presenta una estructura espacial característica y única, que se denomina estructura o conformación nativa, y que resulta absolutamente necesaria para que pueda desarrollar su función. Por ello, la descripción de esta estructura permite un conocimiento prácticamente completo de la molécula. Sin embargo, desde el punto de vista práctico resulta una tarea costosa y difícil, de ahí que en la actualidad, tan sólo se conozca íntegramente una pequeña parte de todas las proteínas existentes.

Para llevar a cabo el estudio estructural de las proteínas se parcela el análisis en cuatro escalones o niveles, de menor a mayor complejidad, que se denominan: Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, yuxtaponiéndose uno sobre otro para completar la imagen tridimensional o arquitectónica de la molécula.



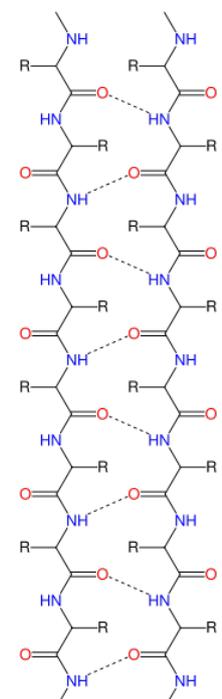
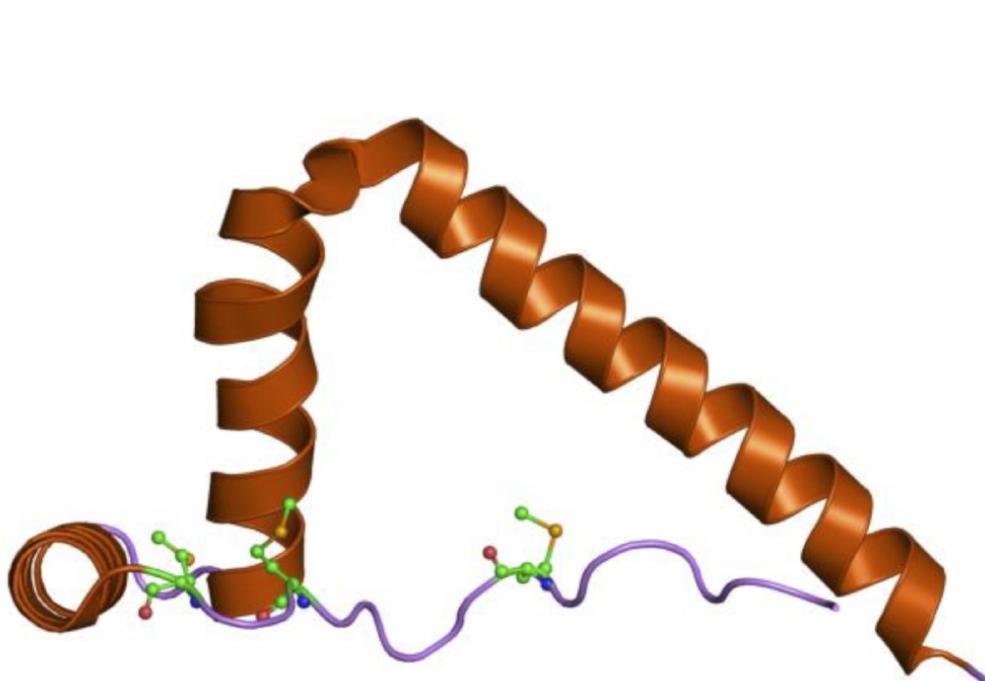
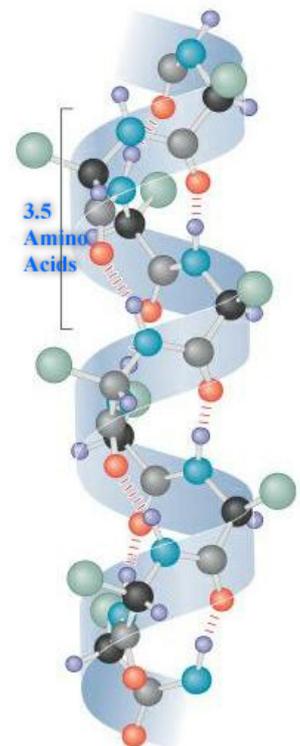
Main protein structures levels (©Mariana Ruiz Villarreal).

Estructura primaria

Consiste en la determinación de la secuencia de aminoácidos de una proteína, es el nivel de conocimiento más básico y más importante. Las proteínas se diferencian entre sí porque cada una tiene un número de aminoácidos y una secuencia de los mismos distinta. Una serie determinada de aminoácidos dará lugar a una configuración espacial también única y determinada, lo que llevará en último extremo a una función específica y concreta.

Estructura secundaria

Define las posiciones regulares y repetitivas de aminoácidos adyacentes en una cadena peptídica. Podría suponerse que las posibilidades de colocación en el espacio, que tiene un residuo aminoacídico con respecto a sus vecinos más próximos, son infinitas; sin embargo, la rigidez del plano del enlace peptídico y las limitadas posibilidades de giro alrededor del carbono α , reducen en gran medida las estructuras estables que pueden existir en la realidad. Las rotaciones posibles se miden mediante ángulos de rotación denominados por convención ángulo ϕ (phi) al enlace N-C α , y ψ (psi) al enlace C α -C. Y aunque las posibilidades teóricas permitirían valores entre -180° y $+180^\circ$, en la realidad muchas de las mismas son imposibles, debido a las interferencias espaciales entre los átomos del esqueleto peptídico y los átomos de las cadenas laterales. Por dicho motivo, las dos estructuras más importantes y abundantes en las proteínas son: La hélice α y la conformación β . (Estudio individual de ambas).



Estructura terciaria

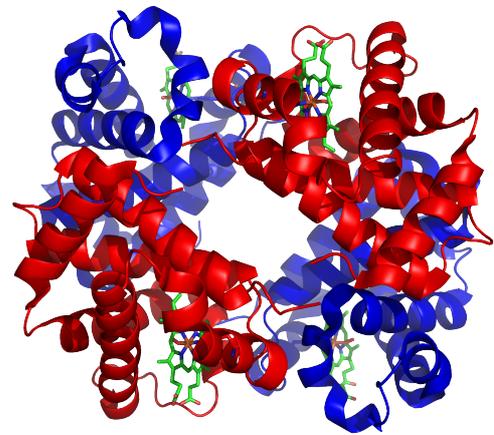
Describe las relaciones espaciales entre todos los aminoácidos de la cadena peptídica, proporciona una imagen tridimensional completa de la molécula. En este nivel se analizan las posiciones en el espacio de aminoácidos que no son consecutivos.

A lo largo de una cadena peptídica existen zonas de cambio que están determinadas por la presencia de un número y posición de aminoácidos concretos como son habitualmente Pro, Ser, Thr y Gly. Una proteína grande normalmente contiene varios tipos de estructura secundaria, el plegamiento de la cadena en las zonas de cambio da lugar a que residuos muy alejados en la secuencia primaria aparezcan juntos.

Los segmentos de la cadena peptídica plegada se mantienen en posición mediante una serie de enlaces, de naturaleza débil en su mayoría, que se establecen entre residuos aminoacídicos y entre éstos y el entorno. Los enlaces pueden ser puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, fuerzas de Van der Waals, e incluso enlaces covalentes a través de puentes disulfuro.

La frontera entre estructura secundaria y terciaria resulta a veces muy difuminada, dependiendo del tipo de molécula que se esté analizando. Existe una clasificación morfológica de las proteínas en dos grupos denominadas proteínas fibrosas y proteínas globulares. Dentro de las fibrosas se encontrarían el colágeno, la queratina o la elastina, proteínas todas ellas que aportan resistencia y/o elasticidad a los medios donde se encuentran. En estas proteínas la conformación queda descrita analizando los dos niveles iniciales de estructura, ya que sus cadenas polipeptídicas tienen una secuencia única y repetitiva de hélice alfa.

En cambio las proteínas globulares, que son las más abundantes, disponen de nivel de estructura terciaria donde se describe la posición y estructura de cada segmento con una estructura secundaria característica. En éstas se describen diferentes regiones denominadas **Dominios**, que son cadenas de 50 a 350 aminoácidos, formadas por una combinación de hélices alfa y láminas beta, que adoptando diversas posiciones en el espacio dan lugar a una unidad globular.



Estructura cuaternaria

Cuando una proteína está formada por varias cadenas polipeptídicas, cada una recibe el nombre de monómero o subunidad, y la descripción de sus posiciones espaciales y su forma de asociarse determina este último nivel de estructuración. Las interacciones entre los monómeros son del mismo tipo que las que estabilizan las estructuras terciarias, en general interacciones de tipo no covalente.

Los monómeros que componen una proteína pueden ser iguales, o análogos, como es el caso de la molécula de hemoglobina formada por cuatro subunidades o monómeros muy parecidos, iguales dos a dos (dos cadenas α y dos cadenas β , $\alpha_2\beta_2$); o bien ser totalmente diferentes.

Existe un nivel de estructuración que estaría por encima del nivel molecular y que corresponde a las grandes estructuras formadas por autoensamblamiento, que dan lugar a tubos, filamentos, láminas, anillos, etc. Una de estas estructuras complejas sería, por ejemplo, el ribosoma, orgánulo intracelular construido por dos tipos de macromoléculas que son los ácidos nucleicos y las proteínas, su formación se realiza de manera automática al acoplarse sus elementos constituyentes.

5. CLASIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS

Además de su clasificación morfológica en proteínas fibrosas y globulares, existen otros criterios para su clasificación.

Desde el punto de vista químico se las cataloga en dos grupos:

- 1)** Proteínas simples, formadas únicamente por aminoácidos.
- 2)** Proteínas conjugadas, en las que además de los aminoácidos, contienen otro tipo de moléculas denominados grupos prostéticos, recibiendo la fracción peptídica el nombre de apoproteína. Dependiendo de la naturaleza del grupo prostético, las proteínas conjugadas se clasifican en:
 - a) Glicoproteínas, si es de naturaleza glucídica.
 - b) Lipoproteínas, si es de naturaleza lipídica.
 - c) Nucleoproteínas, asociadas a los ácidos nucleicos.
 - d) Cromoproteínas, el grupo prostético es una molécula orgánica, porfirina, asociada normalmente con un átomo metálico.
 - e) Fosfoproteínas: Su grupo prostético es un éster fosfato.
 - f) Otras, con grupos muy variados, metales, vitaminas o derivados de las mismas, etc.