



Las proteínas: de la estructura primaria a la cuaternaria. Aplicaciones.

Apellidos, nombre	Cardona Serrate, Fernando (fcardona@tal.upv.es)
Departamento	Departamento de Tecnología de Alimentos
Centro	E.T.S. de Ingeniería Agronómica y del Medio Natural Universitat Politècnica de València



1 Resumen de las ideas clave

En este artículo se aborda la estructura de las proteínas, comenzando por la relación de la estructura primaria y secundaria con la estructura de los aminoácidos y el enlace peptídico. En cuanto a la estructura terciaria, se relacionará con su función biológica y con la estructura nativa de las proteínas. Por último, se estudiarán las implicaciones de la estructura de las proteínas en biomedicina, biotecnología y tecnología de alimentos, con un enfoque aplicado.

2 Objetivos

Tras leer este documento con detenimiento el alumno será capaz de:

- Explicar las implicaciones de la secuencia de aminoácidos en los diferentes niveles estructurales de las proteínas.
- Utilizar los conocimientos adquiridos para relacionar la estructura de las proteínas con su función, y cómo esta función puede verse alterada por cambios en la secuencia de aminoácidos y la estructura.

3 Introducción

Las proteínas son macromoléculas poliméricas formadas por unidades estructurales denominadas **aminoácidos**. Los aminoácidos son moléculas de bajo peso molecular formados por C, H, O, N y S, y los que forman parte de las proteínas son α -aminoácidos, es decir, el grupo **amino** (-NH₂) y el **carboxilo** (-COOH), están unidos al **carbono central o C α** . (Figura 1). Pueden tener otros grupos sustituyentes en las **cadena laterales o radicales (R)**, que van a determinar sus características físico-químicas, es decir su carácter hidrófobo o hidrófilo, polar o apolar, y ácido o básico. La R puede ser desde un solo H hasta una cadena carbonada compleja con grupos funcionales.

Las proteínas se sintetizan en los **ribosomas** por **traducción** de las moléculas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), utilizando el código genético. Cada tres nucleótidos (codón) codifica un aminoácido, aunque existen varios codones para codificar el mismo aminoácido (degeneración del código genético). El ensamblaje de los aminoácidos para formar las proteínas se realiza mediante **enlace peptídico** (Figura 1), por lo que la cadena polipeptídica se sintetiza ensamblando aminoácidos en el extremo grupo carboxilo C-terminal de la cadena de aminoácidos, quedando el extremo N-terminal con el grupo amino libre. Según el número de aminoácidos, las cadenas de aminoácidos pueden clasificarse en **oligopéptidos** (menos de 10 aminoácidos), **polipéptidos** (entre 10 y 100) y **proteínas** (más de 100).

Son las moléculas más abundantes de la célula, con estructuras y tamaños muy variables, y pueden desempeñar una o varias funciones. Las proteínas son **esenciales** para la vida, entre otras por su **función plástica**, ya que constituyen el 80 % del contenido acuoso de la célula y el 50% de los tejidos, pero también por sus funciones **biorreguladoras** (enzimas y hormonas) y de **defensa** (anticuerpos). El **crecimiento**, la **reparación** y el **mantenimiento del organismo** dependen de las funciones de las proteínas. Se clasifican de

acuerdo a criterios de localización, función, composición o elementos estructurales, por lo que no existe un sistema único de clasificación.

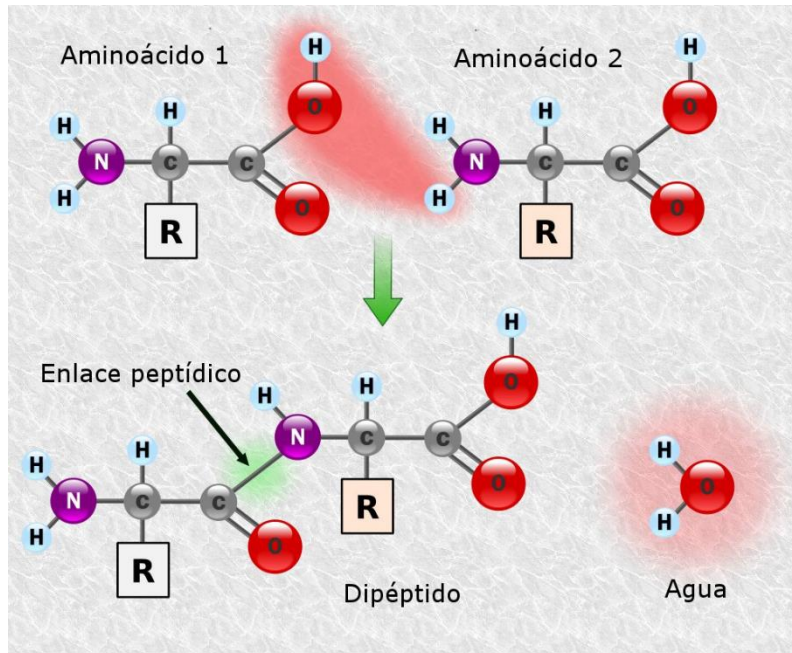


Figura 1. Estructura de los aminoácidos y formación del enlace peptídico. Fuente: Wikimedia Commons.

4 Desarrollo

En este apartado se desarrollarán los niveles estructurales de las proteínas, relacionándolos con su función y con la alteración de la misma por cambios de secuencia o estructurales. Por último, se analizarán las implicaciones de la estructura en biomedicina, biotecnología y tecnología de alimentos con enfoque aplicado.

4.1 Estructura de las proteínas

La estructura de las proteínas se jerarquiza en 4 niveles interdependientes (Figura 2), que son:

1. Estructura primaria, que corresponde a la secuencia de aminoácidos unidos por enlace peptídico.
2. Estructura secundaria, con motivos estructurales: hélices α y hojas plegadas β
3. Estructura terciaria, que define la estructura tridimensional de las proteínas compuestas por un solo polipéptido: globulares o fibrilares.
4. Estructura cuaternaria, si interviene más de un polipéptido, es decir, si la estructura con función biológica está compuesta por más de una subunidad

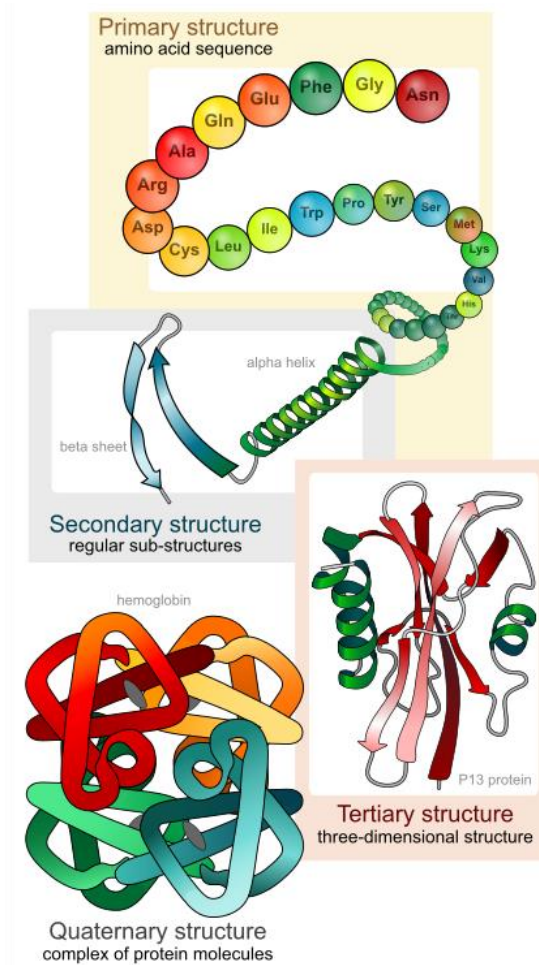


Figura 2. Niveles estructurales de las proteínas. Fuente: Wikimedia Commons.

4.1.1 Estructura primaria

La estructura primaria es la **secuencia lineal de aminoácidos** de una proteína. El primer aminoácido tiene su grupo $-NH_2$ libre, por lo que se denomina amino-terminal (**N-terminal**) y el último residuo tiene su grupo $-COOH$ libre, denominándose carboxi-terminal (**C-terminal**). Así se establecen el extremo N-terminal y C-terminal, con el que inicia y termina la secuencia de aminoácidos (estructura primaria), siguiendo el orden de síntesis en el ribosoma. Las proteínas con menos de 4 aminoácidos (péptidos), solo presentan este nivel estructural. Un ejemplo de ello es el glutatión (péptido de 3 aminoácidos) (Figura 3).

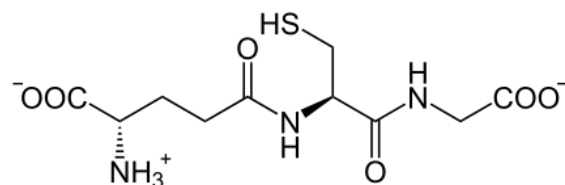


Figura 3. Estructura primaria del glutatión. Fuente: Wikimedia Commons.

El plegamiento, y por tanto la función de la proteína, viene determinada por esta estructura primaria. La secuencia de aminoácidos **determina los otros niveles estructurales** y las propiedades de cada proteína, debido a que las cadenas laterales de cada aminoácido tienen

propiedades físico-químicas particulares, determinando cómo interaccionan con el agua, los compuestos hidrofóbicos y las cadenas laterales de otros aminoácidos. Por ejemplo, los **aminoácidos hidrofóbicos** van a situarse siempre en la estructura terciaria en una posición en la que no interaccionen con el agua ni con zonas polares de otros aminoácidos, normalmente en la región interna de las proteínas o, en el caso de las proteínas de membrana, interaccionando con las colas hidrofóbicas de los ácidos grasos. Por otro lado, los **aminoácidos polares o con carga** se ubicarán en la superficie proteica en contacto con el agua, iones y otras moléculas polares, o bien formando canales iónicos y de otras moléculas polares. Posibilitan la solubilidad de la proteína en el medio acuoso. Existen además algunos aminoácidos con características particulares. La **cisteína** es un aminoácido azufrado que puede oxidarse para formar puentes disulfuro con otra cisteína. Esto le da a la estructura de la proteína una mayor estabilidad y rigidez. La **glicina**, por su pequeño tamaño permite una mayor libertad de movimiento de las hélices. De forma opuesta, la **prolina**, por su estructura cíclica, provoca cambios bruscos en la dirección de la cadena polipeptídica (giros beta y gamma) y limita la posibilidad de movimiento de la cadena, y la formación de estructura secundaria.

4.1.2 Estructura secundaria

La estructura secundaria se establece por **puentes de hidrógeno** entre aminoácidos cercanos en la cadena polipeptídica, entre los grupos carbonilo (-CO-) y amino (-NH-). Existen dos motivos de estructura secundaria más frecuentes, la **hélice α** y la **hoja plegada β** . También existen los llamados **giros**, con estructura alfa o beta, que son secuencias cortas, que forman giros en la cadena polipeptídica que determinarán la estructura terciaria (Figura 4).

En la hélice α la cadena polipeptídica se enrolla en espiral sobre sí misma debido a los giros producidos en torno al carbono central (α) de cada aminoácido. Esta estructura se mantiene gracias a los enlaces de hidrógeno intracatenarios formados entre el grupo -C=O del aminoácido "n" y el -NH del "n+4" (cuatro aminoácidos más adelante en la cadena).

La hoja plegada β es una configuración espacial que se adopta cuando la cadena principal se estira al máximo que permiten sus enlaces covalentes en una estructura en zigzag, estableciendo puentes de hidrógeno intercatenarios. Las cadenas laterales de todos los aminoácidos participan en estos enlaces cruzados, confiriendo así gran estabilidad a la estructura. Las cadenas polipeptídicas en hoja β pueden ser paralelas o antiparalelas. Esta conformación tiene una estructura laminar, plegada "a modo de acordeón".

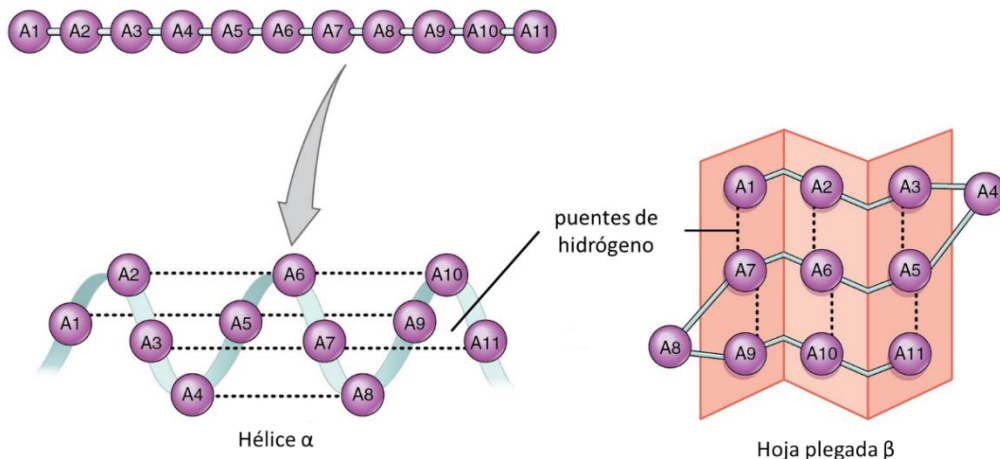


Figura 4. De la estructura primaria a la secundaria. La hélice α y la hoja plegada β . Modificado de Wikimedia Commons.

4.1.3 Estructuras terciaria y cuaternaria. Estructura nativa.

La **estructura terciaria** de las proteínas se forma sobre la secundaria, al plegarse sobre sí misma originando una conformación **globular o fibrilar** (Figura 5). La estructura globular tiene forma de redondeada, es soluble, y es la típica de las hormonas o los enzimas. La estructura fibrilar se caracteriza por dar a la proteína forma de filamento y ser insoluble, y es la típica de las proteínas estructurales como la queratina y el colágeno.

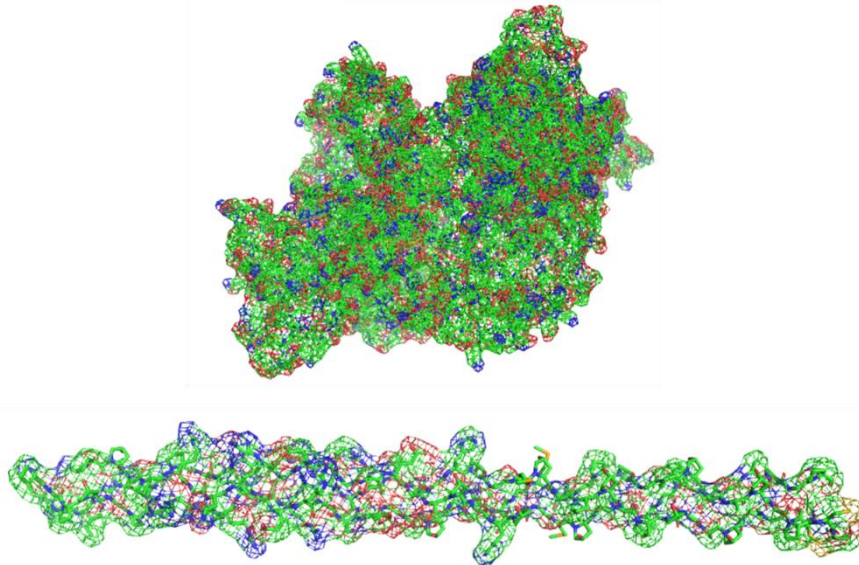


Figura 5. Conformación globular de la seroalbúmina humana (arriba, PDB ID: 1ao6) y fibrilar del colágeno (abajo, PDB ID: 3dmw). Fuente: RCSB protein databank. Editado utilizando PyMOL.

La estructura terciaria de las proteínas se mantiene por varios tipos de **interacciones**: **puentes disulfuro** entre los átomos de azufre de las cisteínas, **puentes de hidrógeno** entre cadenas laterales, **interacciones iónicas**, **interacciones de van der Waals**, **interacciones hidrofóbicas** y el **efecto hidrófobo**, por el cual se excluyen las moléculas de agua del contacto con los residuos hidrófobos de las proteínas, que quedan empaquetados en el interior.

La estructura terciaria es la distribución tridimensional de todos los átomos y de ella derivan las **propiedades biológicas** de estas, puesto que condiciona su capacidad de interacción con otros grupos y ligandos. Está compuesta de **varios tramos de estructura secundarias unidas por giros o zonas desestructuradas**. En general los aminoácidos **apolares** se sitúan hacia el **interior** y los **polares** hacia el **exterior**, en contacto con el agua. Esta distribución determina su polaridad o apolaridad. En el caso de proteínas integrales de membrana, los aminoácidos hidrofóbicos quedan en el interior de la bicapa lipídica, y los polares en contacto con el citoplasma o el medio extracelular, de naturaleza acuosa.

La **estructura cuaternaria** de las proteínas se forma mediante la unión por enlaces débiles de **varias proteínas** con estructura terciaria para formar un **complejo proteico**. Cada una de estas cadenas polipeptídicas recibe el nombre de **protómero**. Mediante este nivel de organización se forman estructuras de gran importancia biológica como los microtúbulos y microfilamentos, el colágeno, las cápsulas de los virus y los complejos enzimáticos.

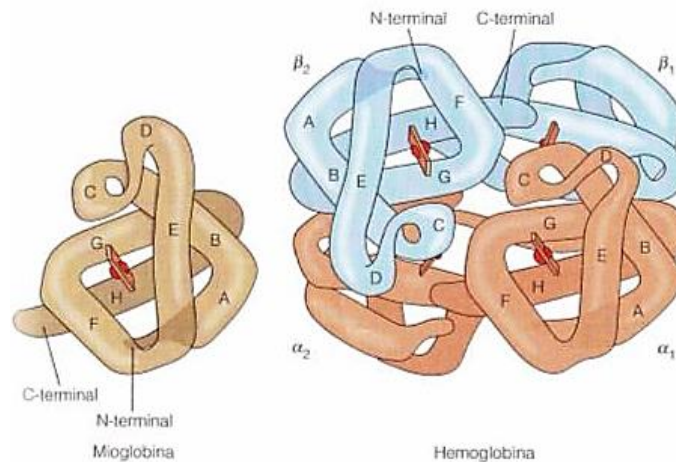


Figura 6. Comparación de la estructura terciaria de la mioglobina (monomérica) y la cuaternaria de la hemoglobina (oligomérica, 4 protómeros). Fuente: Wikimedia Commons.

En general, los niveles superiores (**estructura cuaternaria** si la hay sino la **terciaria**), son los que presentan la **función de la proteína**, aunque también hay proteínas activas fuera de su complejo cuaternario (como estructura terciaria). La estructura con actividad biológica y la que presenta en condiciones fisiológicas es lo que se conoce como **estructura nativa** de la proteína, cuyo plegamiento se consigue equilibrando una serie de factores termodinámicos como la entropía y la energía libre. La pérdida de la estructura nativa (y por lo tanto funcional), se denomina **desnaturalización**, y se produce por factores que alteran esas condiciones o rompen los enlaces que mantienen esa estructura, como son el pH, la concentración salina, el calor o los agentes caotrópicos. La desnaturalización provoca la pérdida de actividad biológica y la solubilidad en el caso proteínas solubles.

4.2 Consecuencias de la estructura de las proteínas. Aplicaciones biomédicas, biotecnológicas y en tecnología de alimentos.

Como y se ha comentado, las proteínas tienen que estar en su forma nativa para ser funcionales, por lo que la desnaturalización, o incluso pequeñas alteraciones en su estructura terciaria o cuaternaria, tiene consecuencias a nivel de su actividad biológica, y por lo tanto implicaciones a diferentes niveles (biomédico y biotecnológico, fundamentalmente)

4.2.1 Implicaciones biomédicas.

Una **mutación** en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que cambie al menos un codón, y por lo tanto al menos un aminoácido, provoca un cambio a nivel de estructura primaria, lo que, como ya se ha visto, puede **provocar un cambio en las estructuras** de nivel superior (estructura secundaria, terciaria y cuaternaria), y por lo tanto **alterar su función biológica**. Existen numerosos ejemplos de mutaciones que alteran la estructura funcional de la proteína, causando enfermedades. Un ejemplo muy gráfico es el de la anemia falciforme, una enfermedad genética provocada por la sustitución de timina por adenina en el gen de la globina beta, lo que cambia el ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la globina beta y a la producción de una hemoglobina funcionalmente defectuosa, la hemoglobina S. El ácido glutámico tiene carga negativa y la valina es hidrófoba, y por ello interacciona con alanina, fenilalanina y leucina, cosa que el glutámico no hacía, formando polímeros de globina β cuando

la concentración de O_2 es baja. Este cambio deforma el glóbulo rojo, que pierde su forma bicóncava y adquiere forma de hoz (falciforme), y reduce la eficiencia de transporte de O_2 (Figura 7).

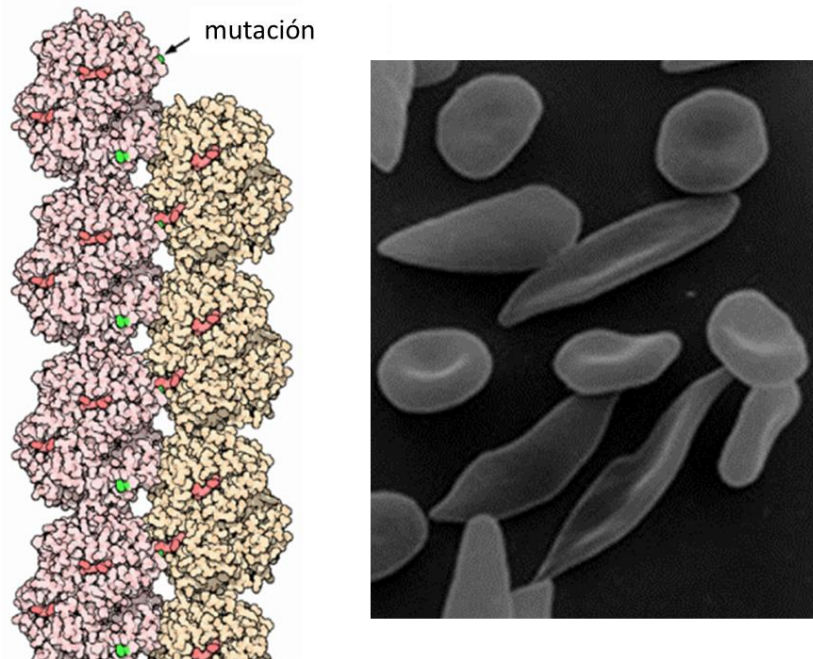


Figura 7. Polímero de hemoglobina de anemia falciforme (izquierda) y comparación de glóbulos rojos normales (redondos cóncavos) y falciformes (derecha). Modificado de Wikimedia Commons.

4.2.2 Aplicaciones biotecnológicas.

La **ingeniería genética** puede utilizarse para modificar de manera intencionada la estructura, y por lo tanto la actividad de una proteína, para utilizarlo como mejora tecnológica en beneficio para los seres humanos. Un ejemplo es la corrección genética de mutaciones que provocan enfermedades, a medio camino entre la biomedicina y la biotecnología, mientras que un uso puramente biotecnológico sería, por ejemplo, la manipulación genética de enzimas de interés industrial para **augmentar su actividad**. Por ejemplo, las α -amilasas de *Bacillus licheniformis* hidrolizan el almidón en glucosa (sacarificación), y son muy utilizadas a nivel industrial. Una α -amilasa de este microorganismo modificada genéticamente tiene un cambio de aminoácido de histidina por arginina en su sitio activo, lo que altera la estructura del centro activo, confiriéndole mayor actividad a pH ácido, pudiendo realizar la hidrólisis al pH de la fermentación industrial, mejorando así el proceso.

4.2.3 Aplicaciones en tecnología de alimentos.

La **desnaturalización** de proteínas (pérdida de su estructura nativa) es una técnica muy usada en tecnología de alimentos, fundamentalmente para mejorar su **conservación**, inactivando enzimas que degradan el alimento (por ejemplo, las fenoloxidasas responsables del pardeamiento enzimático), pero también para **producir yogures o queso** a partir de la leche, desnaturalizando (coagulando, al dejar de ser solubles) sus proteínas por pH o de forma enzimática, respectivamente. La desnaturalización también puede servir para **mejorar la digestibilidad** de algunas proteínas, y por tanto la absorción de los aminoácidos a nivel intestinal (proteínas hidrolizadas).



5 Cierre

A lo largo de este objeto de aprendizaje hemos visto los diferentes niveles estructurales de las proteínas, haciendo especial énfasis en las implicaciones biológicas y químicas de los mismos. Por último, se ha relacionado esta estructura con usos industriales y biomédicos de las proteínas, recalcando la importancia de su conocimiento para su uso en beneficio de los seres humanos.

6 Bibliografía

6.1 Referencias de fuentes electrónicas:

- Wikimedia Commons. <https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Images>
- Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki>
- RCSB protein databank. <https://www.rcsb.org/>

6.2 Referencias de artículos científico-técnicos:

Zhang, Y.; Geary, T.; Simpson, B.K. Genetically modified food enzymes: a review. 2019. Current Opinion in Food Science, edited by de Menezes, C.R.; 25:14–18
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.01.002>

6.3 Referencias de libros:

Técnicas básicas de microbiología y bioquímica. Rubio Granero, C.; García García, A.; Cardona Serrate, F. Ed. Síntesis. 2017. ISBN: 9788490774779

6.4 Software utilizado:

The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.2r3pre, Schrödinger, LLC.