

## CAPÍTULO CINCO

# Aminoácidos, péptidos y proteínas

### SUMARIO

#### AMINOÁCIDOS

- Clases de aminoácidos
- Aminoácidos con actividad biológica
- Aminoácidos modificados de las proteínas
- Estereoisómeros de los aminoácidos
- Titulación de los aminoácidos
- Reacciones de los aminoácidos

#### PÉPTIDOS

#### PROTEÍNAS

- Estructura de las proteínas
- Proteínas fibrosas

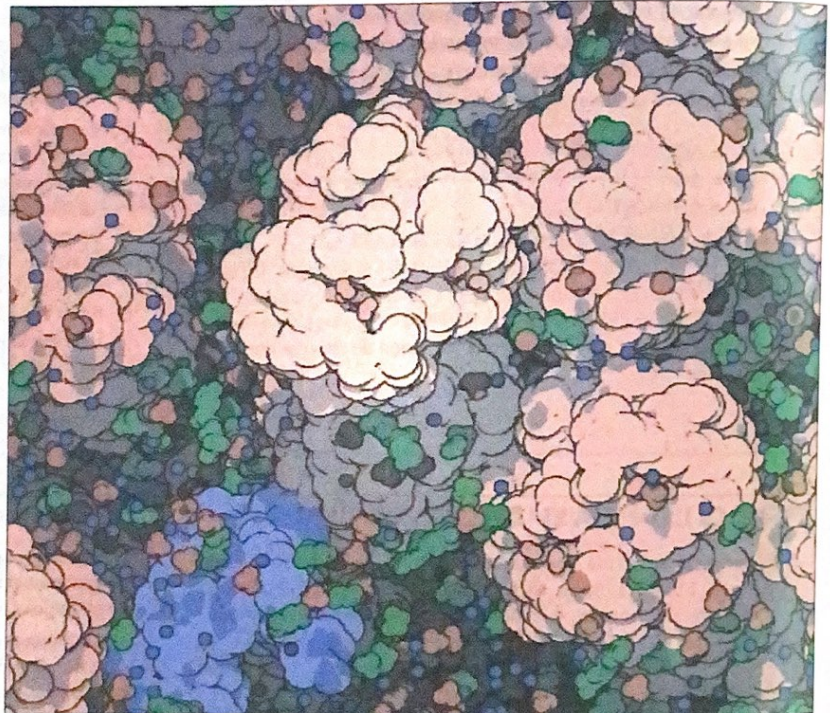
#### RECUADRO DE INTERÉS ESPECIAL 5.1

##### VENENOS PROTEICOS

- Proteínas globulares

#### MÉTODOS BIQUÍMICOS 5.1

##### TECNOLOGÍA PROTEICA

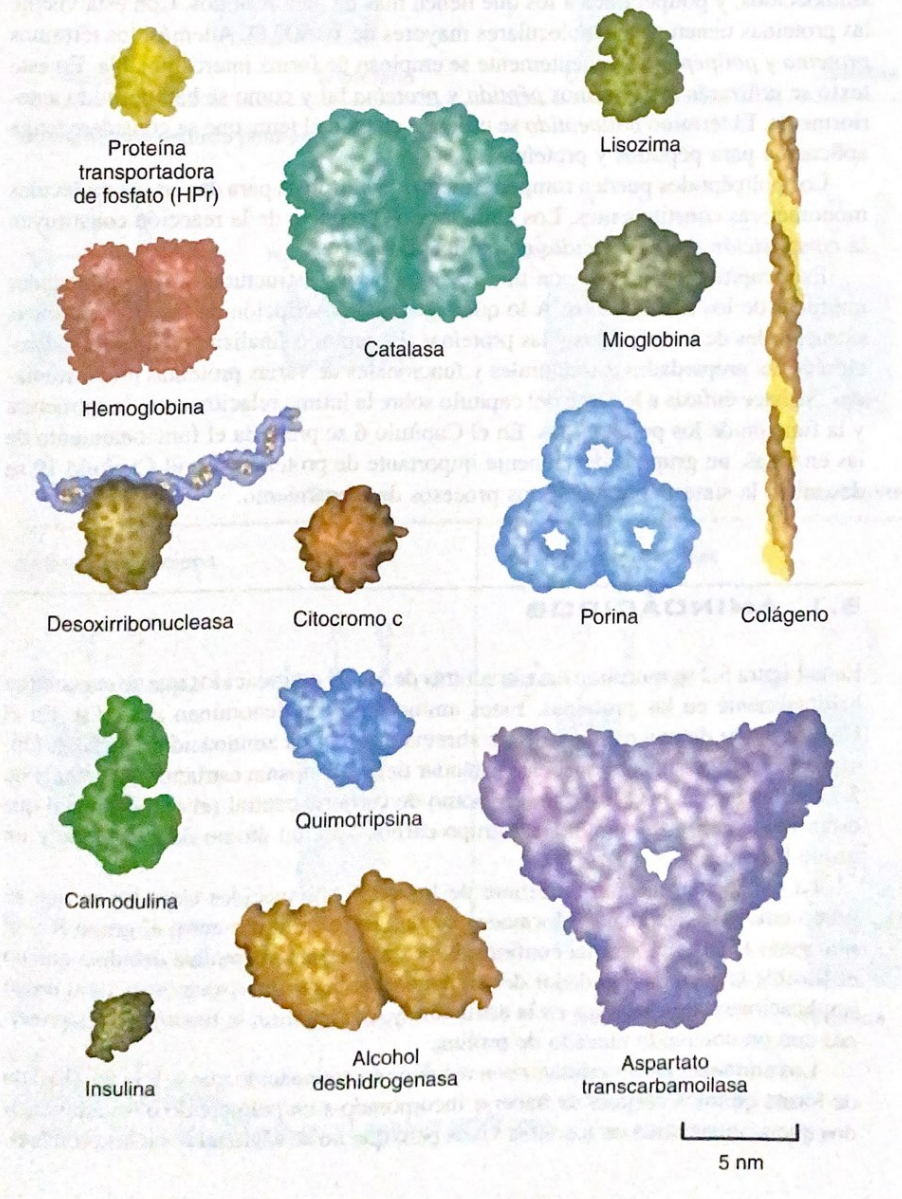


**Hemoglobina en el interior de un eritrocito.** Los eritrocitos humanos están llenos casi a estallar con la proteína transportadora de oxígeno hemoglobina. Las estructuras grandes de color rosa son moléculas de hemoglobina. En verde se presentan los azúcares y los aminoácidos. Los iones positivos están en azul y los iones negativos en rojo. La molécula azul grande es una enzima.

*Las proteínas son constituyentes esenciales de todos los organismos. La mayoría de las tareas que realizan las células requieren proteínas. La diversidad de funciones que pueden realizar es asombrosa. Por ejemplo, en los animales, las proteínas son los componentes estructurales principales del músculo, el tejido conjuntivo, las plumas, las uñas y el pelo. Además de servir como materiales estructurales en todos los seres vivos, las proteínas participan en funciones tan diversas como la regulación metabólica, el transporte, la defensa y la catálisis. La diversidad funcional que exhiben esta clase de biomoléculas está relacionada directamente con las posibilidades de combinación de las unidades monoméricas, los 20 aminoácidos.*



Aunque para los sistemas vivos es crucial un flujo ininterrumpido de energía, éste es insuficiente para mantener la complejidad organizada de la vida. Se requiere también un flujo continuo de cantidades asombrosas de información oportuna, precisa y exacta. La información es una medida del orden a la que en ocasiones se denomina *entropía negativa*. En términos generales, la información especifica las instrucciones que se requieren para crear una organización concreta. En los seres vivos, es inherente a la configuración atómica tridimensional de las biomoléculas. La información de los genes son las instrucciones para fabricar las proteínas y ribonucleoproteínas que se requieren para mantener la vida. Las proteínas y ribonucleoproteínas constituyen la maquinaria y la estructura de la célula. Las propias proteínas son informativas, cada una de ellas con una forma singular (Fig. 5.1), lo que permite interacciones selectivas con sólo una molécula o unas pocas moléculas. La enzima glucoquinasa sólo acepta como sustrato a la glucosa, mientras que la hexoquinasa acepta glucosa, galactosa o manosa, a pesar de que las dos enzimas catalizan la misma reacción de la misma forma. La glucoquinasa posee una especificidad elevada, mientras que la hexoquinasa tiene una especificidad baja. En general, cuanto mayor es la proteína, mayor es el potencial de capacidades multifuncionales, de forma que una enzima además del sustrato puede unir ligandos moduladores.



## Aminoácidos con actividad biológica

Además de su función principal como componentes de las proteínas, los aminoácidos poseen otras funciones biológicas.

1. Varios aminoácidos  $\alpha$  o sus derivados actúan como mensajeros químicos (Fig. 5.5). Por ejemplo, la glicina, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, un derivado de la glutamina) y la serotonina y la melatonina (derivados del triptófano) son **neurotransmisores**, sustancias liberadas por una célula nerviosa que influyen sobre la función de una segunda célula nerviosa o una célula muscular. La tiroxina (un derivado de la tirosina que se produce en la glándula tiroides de los animales) y el ácido indol acético (un derivado del triptófano que se encuentra en las plantas) son dos ejemplos de hormonas. Las **hormonas** son moléculas señalizadoras producidas en una célula que regulan la función de otras células.



2. Los aminoácidos son precursores de diversas moléculas complejas que contienen nitrógeno. Entre los ejemplos se encuentran las bases nitrogenadas componentes de los nucleótidos y los ácidos nucleicos, el hemo (el grupo orgánico que contiene el hierro necesario para la actividad biológica de varias proteínas importantes) y la clorofila (un pigmento de importancia crucial en la fotosíntesis).
3. Varios aminoácidos estándar y no estándar actúan como intermediarios metabólicos. Por ejemplo, la arginina, la citrulina y la ornitina (Fig. 5.6) son componentes del ciclo de la urea (Cap. 15). La síntesis de urea, una molécula que se forma en el hígado de los vertebrados, es el principal mecanismo para eliminar los desechos nitrogenados.



## Aminoácidos modificados de las proteínas

Varias proteínas contienen derivados de aminoácidos que se forman tras la síntesis de la cadena polipeptídica. Entre estos aminoácidos modificados se encuentra el ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico (Fig. 5.7), un residuo de aminoácido que une el calcio que se encuentra en la proteína de la coagulación de la sangre, protrombina. La 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxiprolina son componentes estructurales importantes del colágeno, la proteína más abundante del tejido conjuntivo. La fosforilación de los aminoácidos que contienen hidroxilo, serina, treonina y tirosina suele utilizarse para regular la actividad de las proteínas. Por ejemplo, la síntesis del glucógeno está significativamente restringida cuando la enzima glucógeno sintasa está fosforilada.



## Reacciones de los aminoácidos

Los grupos funcionales de las moléculas orgánicas determinan las reacciones que pueden experimentar. Los aminoácidos con sus grupos carboxilo, amino y varios grupos R pueden experimentar numerosas reacciones químicas. Sin embargo, dos reacciones (la formación del enlace peptídico y la formación de puentes disulfuro) son de interés especial debido a su efecto sobre la estructura proteica.

**FORMACIÓN DEL ENLACE PEPTÍDICO** Los polipéptidos son polímeros lineales formados por aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Los **enlaces peptídicos** (Fig. 5.11) son enlaces amida que se forman cuando el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno  $\alpha$ -amino de un aminoácido ataca al carbono  $\alpha$ -carboxilo de otro en una reacción de sustitución nucleófila. Se muestra una reacción general de sustitución de acilo:



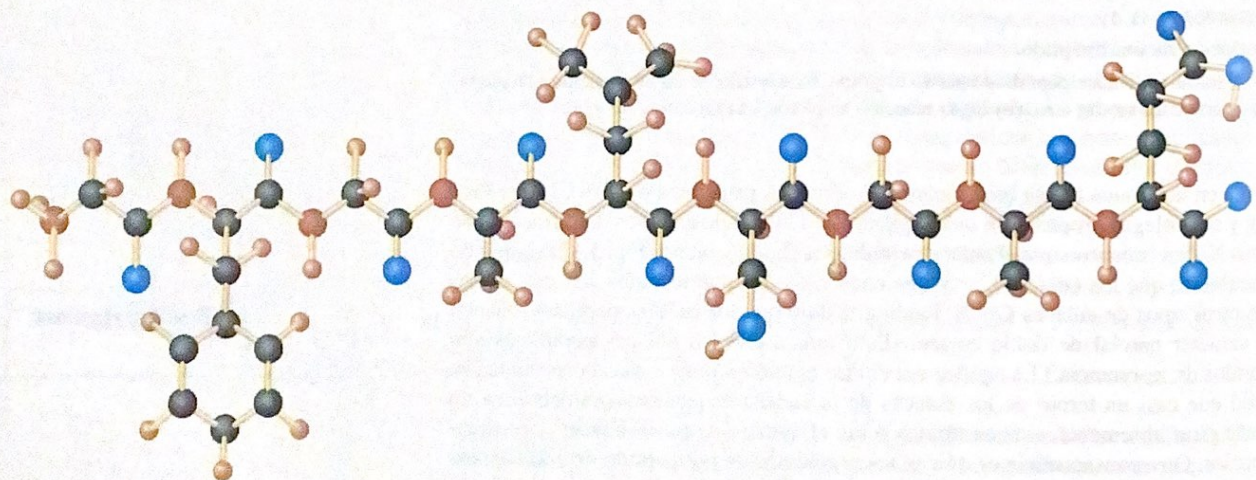
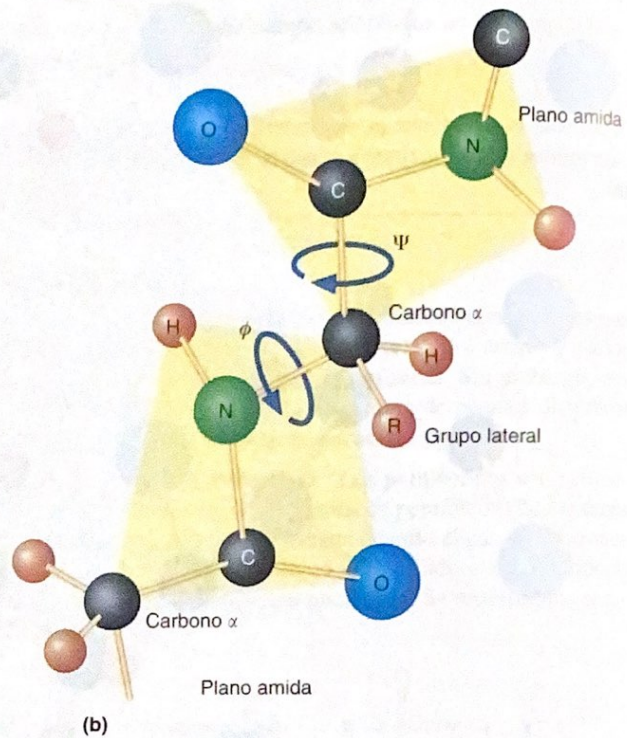
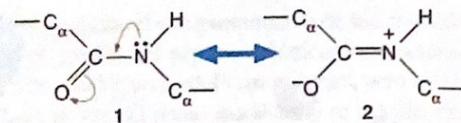
Los polipéptidos grandes tienen estructuras tridimensionales bien definidas. Esta estructura, que se denomina conformación nativa de la molécula, es una consecuencia directa de su *secuencia de aminoácidos* (el orden en el que están unidos los aminoácidos). Dado que todos los enlaces que conectan a los residuos de aminoácido constan de enlaces sencillos, puede esperarse que cada polipéptido experimente cambios conformacionales constantes producidos por la rotación alrededor de los enlaces sencillos. Sin embargo, la mayoría de los polipéptidos se pliega espontánea-



mente en una única forma biológicamente activa. A principios de 1950, Linus Pauling y sus colegas propusieron una explicación. Utilizando estudios de difracción de rayos X, determinaron que el enlace peptídico es rígido y plano (Fig. 5.12) Habiendo descubierto que los enlaces C—N que unen cada dos aminoácidos son más cortos que otros tipos de enlaces C—N, Pauling dedujo que los enlaces peptídicos tienen un carácter parcial de doble enlace. (Esto indica que los enlaces peptídicos son híbridos de resonancia.) La rigidez del enlace peptídico tiene varias consecuencias. Dado que casi un tercio de los enlaces de la cadena esquelética polipeptídica no puede girar libremente, existen límites sobre el número de posibilidades conformacionales. Otra consecuencia es que en los segmentos de polipéptido extendidos, los grupos R sucesivos aparecen en lados opuestos (Fig. 5.13).

**FIGURA 5-12****Enlace peptídico.**

(a) Formas de resonancia del enlace peptídico. (b) Dimensiones de un dipéptido. Los grados de libertad conformacionales de una cadena polipeptídica están limitados a giros alrededor de los enlaces  $C_{\alpha}-C$  y  $C_{\alpha}-N$ , por ser rígidos los enlaces peptídicos. Los giros correspondientes se representan respectivamente como  $\psi$  y  $\phi$ .

**FIGURA 5-13****Cadena polipeptídica.**

En los polipéptidos los grupos R sucesivos se encuentran en lados alternos de los enlaces peptídicos. Obsérvese que esta ilustración es una proyección diagramática de una cadena polipeptídica extendida, no una representación de una estructura nativa.



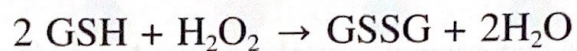
---

## 5.2. PÉPTIDOS

Aunque sus estructuras son menos complejas que las de las moléculas proteicas más grandes, los péptidos poseen actividades biológicas significativas. Se considera ahora la estructura y función de varios ejemplos interesantes, que se presentan en el Cuadro 5.3.

El tripéptido glutatión ( $\gamma$ -glutamil-L-cisteinilglicina) contiene un enlace  $\gamma$ -amida poco habitual. (Obsérvese que al enlace peptídico contribuye el grupo  $\gamma$ -carboxilo del residuo de ácido glutámico y no el grupo  $\alpha$ -carboxilo.) El glutatión que se encuentra en casi todos los organismos participa en muchos procesos biológicos importantes, entre los que se encuentran la síntesis de proteínas y de DNA, el metabolismo de fármacos y toxinas ambientales, y el transporte de aminoácidos. Un grupo de las funciones del glutatión explota su efectividad como agente reductor. (Debido a que el componente reductor de la molécula es el grupo  $-SH$  del residuo de cisteína, la abreviatura de glutatión es GSH.) El glutatión protege a las células de los efectos destructores de la oxidación por las reacciones con sustancias como los peró-

xidos, R—O—O—R, productos derivados del metabolismo del O<sub>2</sub>. Por ejemplo, en los eritrocitos, el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oxida el hierro de la hemoglobina a su forma férrica (Fe<sup>3+</sup>). La metahemoglobina, el producto de esta reacción, es incapaz de unir O<sub>2</sub>. El glutatión protege frente a la formación de metahemoglobina reduciendo el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en una reacción catalizada por la enzima glutatión peroxidasa. En el producto oxidado GSSG, dos dipéptidos están unidos por un enlace disulfuro:



El glutatión es un agente intracelular importante debido al cociente elevado GSH:GSSG que se encuentra normalmente en las células.

---



---

Los péptidos son una clase de moléculas señalizadoras que utilizan los organismos multicelulares para regular sus complejas actividades. Recuerde que los organismos multicelulares que están formados por varios cientos de clases de células deben coordinar un número inmenso de procesos bioquímicos. La interrelación dinámica entre los procesos opuestos, denominada *homeostasis*, mantiene un ambiente interno esta-

ble. En la actualidad se conocen moléculas peptídicas con funciones opuestas que afectan a la regulación de numerosos procesos. Entre los ejemplos se encuentran el comportamiento alimentario, la presión sanguínea y los receptores del dolor. A continuación se describen las funciones de algunos péptidos en cada uno de estos procesos.

La regulación de la ingestión de alimento y del peso corporal parece ser considerablemente más complicada de lo que antes se pensaba. La investigación de las causas de la obesidad (peso corporal excesivo), un problema importante de salud en los países industrializados, ha demostrado que diversas moléculas señalizadoras del cerebro afectan al comportamiento alimentario. Entre éstas se encuentran los péptidos estimuladores del apetito, como el neuropéptido Y (NPY) y la galanina, y los péptidos inhibidores del apetito como la colecistoquinina y la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH). Los avances recientes sugieren que la leptina, una proteína que liberan principalmente los adipocitos (células grasas), reduce la ingestión de alimento al descender la expresión de los genes que codifican el NPY, la galanina y otras moléculas señalizadoras que estimulan el apetito.

La presión sanguínea, la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos, está influida por varios factores, como el volumen sanguíneo y la viscosidad. Dos péptidos que afectan al volumen sanguíneo son la vasopresina y el factor natriurético auricular. La vasopresina, que también se denomina hormona antidiurética (ADH), contiene nueve residuos de aminoácido. Se sintetiza en el hipotálamo, una pequeña estructura del cerebro que regula una gran variedad de funciones, entre las que se encuentran el equilibrio hídrico y el apetito. La ADH se transporta por las conducciones nerviosas hasta la hipófisis en la base del cerebro y se libera en respuesta a la disminución de la presión sanguínea o a una elevación de la concentración de  $\text{Na}^+$ . La ADH estimula la retención de agua por los riñones. La estructura de la ADH es notablemente semejante a la de otro péptido producido en el hipotálamo que se denomina oxitocina, una molécula señalizadora que estimula la salida de la leche por las glándulas mamarias durante la lactancia e influye sobre el comportamiento sexual, maternal y social. La oxitocina que se produce en el útero estimula la contracción del músculo uterino durante el parto. Dado que la ADH y la oxitocina tienen estructuras semejantes, no es sorprendente que las funciones de las dos moléculas se solapen. La oxitocina tiene una ligera actividad antidiurética y la vasopresina tiene cierta actividad del tipo oxitocina. El factor natriurético auricular (ANF), un péptido que produce células especializadas del corazón como respuesta al estiramiento y en el sistema nervioso, estimula la producción de una orina diluida, un efecto opuesto al de la vasopresina. El ANF ejerce su efecto, en parte, aumentando la eliminación de  $\text{Na}^+$ , un proceso que aumenta la eliminación de agua, e inhibiendo la secreción de renina por el riñón. (La renina es una enzima que cataliza la formación de angiotensina, una hormona que contrae los vasos sanguíneos.)

La met-enkefalina y la leu-enkefalina pertenecen a un grupo de péptidos denominados **péptidos opiáceos**, que se encuentran predominantemente en las células del tejido nervioso. Los péptidos opiáceos son moléculas que alivian el dolor (un mecanismo protector en los animales que avisa del daño tisular) y producen sensaciones placenteras. Se descubrieron cuando los investigadores sospecharon que los efectos fisiológicos de los fármacos opiáceos, como la morfina, se producían como consecuencia de su unión a receptores de las células nerviosas para moléculas endógenas. La leu-enkefalina y la met-enkefalina son peptapéptidos que se diferencian sólo en sus residuos de aminoácido C-terminales. La sustancia P y la bradiquinina estimulan la percepción del dolor, un efecto al que se oponen los péptidos opiáceos.



---

### 5.3. PROTEÍNAS

De todas las moléculas que se encuentran en los seres vivos, las proteínas son las que tienen las funciones más diversas, como sugiere la siguiente relación:

1. **Catálisis.** Las *enzimas* son proteínas que dirigen y aceleran miles de reacciones bioquímicas en procesos como la digestión, la captura de energía y la biosín-

tesis. Estas moléculas tienen propiedades notables. Por ejemplo, pueden aumentar la velocidad de reacción por factores comprendidos entre  $10^6$  y  $10^{12}$ . Pueden realizar esta proeza en condiciones de pH y temperatura suaves, dado que pueden inducir o estabilizar intermediarios de reacción forzados. Entre los ejemplos se encuentran la ribulosa fosfato carboxilasa, una enzima importante en la fotosíntesis y la nitrogenasa, un complejo proteico que es responsable de la fijación del nitrógeno.

2. **Estructura.** Algunas proteínas proporcionan protección y sostén. Las proteínas estructurales suelen tener propiedades muy especializadas. Por ejemplo, el colágeno (el componente principal de los tejidos conjuntivos) y la fibroína (proteína de la seda) poseen una fuerza mecánica significativa. La elastina, una proteína semejante a la goma que se encuentra en las fibras elásticas, se encuentra en varios tejidos del organismo (p. ej., los vasos sanguíneos y la piel) que para operar adecuadamente deben ser elásticos.

3. **Movimiento.** Las proteínas participan en todos los movimientos celulares. Por ejemplo, la actina, la tubulina y otras proteínas forman el citoesqueleto. Las proteínas del citoesqueleto son activas en la división celular, la endocitosis, la exocitosis y el movimiento ameboide de los leucocitos.

4. **Defensa.** Una extensa variedad de proteínas son protectoras. Entre los ejemplos que se encuentran en los vertebrados están la queratina, la proteína que se encuentra en las células de la piel y que ayuda a proteger al organismo contra los daños mecánicos y químicos. Las proteínas de la coagulación de la sangre, fibrinógeno y trombina, impiden la pérdida de sangre cuando los vasos sanguíneos se lesionan. Las inmunoglobulinas (o anticuerpos) las producen los linfocitos cuando organismos ajenos, como las bacterias, invaden un organismo. La unión de los anticuerpos a un organismo invasor es el primer paso para su destrucción.

5. **Regulación.** La unión de una molécula hormonal o un factor de crecimiento a receptores en sus células diana modifica la función celular. Entre los ejemplos de hormonas peptídicas se encuentra la insulina y el glucagón, ambos regulan la concentración de glucosa en sangre. La hormona del crecimiento estimula el crecimiento celular y la división. Los factores de crecimiento son polipéptidos que controlan la división y la diferenciación de las células animales. Entre los ejemplos están el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

6. **Transporte.** Muchas proteínas actúan como moléculas transportadoras de moléculas o iones a través de las membranas o entre las células. Entre los ejemplos de proteínas de membrana están la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y el transportador de glucosa. Otras proteínas transportadoras son la hemoglobina, que lleva el  $\text{O}_2$  a los tejidos desde los pulmones, y las lipoproteínas LDL y HDL, que transportan los lípidos desde el hígado y el intestino a otros órganos. La transferrina y la ceruloplasmina son proteínas séricas que transportan, respectivamente, hierro y cobre.

7. **Almacenamiento.** Determinadas proteínas actúan como reserva de nutrientes esenciales. Por ejemplo, durante el desarrollo la ovoalbúmina de los huevos de las aves y la caseína de la leche de los mamíferos son fuentes abundantes de nitrógeno orgánico. Las proteínas vegetales, como la zeína, realizan una función semejante en las semillas que germinan.

8. **Respuesta a las agresiones.** La capacidad de los seres vivos para sobrevivir a diversos agresores abióticos está mediada por determinadas proteínas. Entre los ejemplos se encuentran el citocromo  $\text{P}_{450}$ , un grupo diverso de enzimas que se encuentran en los animales y las plantas que normalmente convierten a un gran número de contaminantes orgánicos tóxicos en derivados menos tóxicos, y la metalotioneína, una proteína intracelular con abundante cisteína que virtualmente se encuentra en todas las células de los mamíferos y que se une a los metales tóxicos como el cadmio, el mercurio y la plata, y los secuestra. Las temperaturas excesivamente elevadas y otras agresiones dan lugar a la síntesis de una clase de proteínas denominadas **proteínas de choque térmico** (hsp) que consiguen el plegamiento correcto de las proteínas dañadas. Si esas proteínas se dañan de forma grave, las hsp estimulan su degradación. (Determinadas hsp actúan en el proceso normal de plegamiento proteico.) Las células están protegidas de la radiación por enzimas reparadoras de DNA.



Dada su diversidad, las proteínas suelen clasificarse de otras dos maneras: (1) forma y (2) composición. Las proteínas se clasifican en dos grupos principales de acuerdo con su forma. Como su nombre sugiere, las **proteínas fibrosas** son moléculas largas con forma de varilla que son insolubles en agua y físicamente correas. Las proteínas fibrosas, como las queratinas de la piel, el pelo y las uñas, tienen funciones estructurales y protectoras. Las **proteínas globulares** son moléculas esféricas compactas, normalmente hidrosolubles. De forma característica, las proteínas globulares tienen funciones dinámicas. Por ejemplo, casi todas las enzimas tienen estructuras globulares. Otros ejemplos son las inmunoglobulinas y las proteínas de transporte hemoglobina y albúmina (un transportador de ácidos grasos en la sangre).

De acuerdo con su composición, las proteínas se clasifican en simples o conjugadas. Las proteínas simples, como la albúmina sérica y la queratina, contienen sólo aminoácidos. Por el contrario, cada **proteína conjugada** consta de una proteína simple combinada con un componente no proteico, que se denomina **grupo prostético**. (Una proteína sin su grupo prostético se denomina **apoproteína**. Una molécula proteica combinada con su grupo prostético se denomina **holoproteína**.) Los grupos prostéticos desempeñan un papel importante, a veces crucial, en la función de las proteínas. Las proteínas conjugadas se clasifican de acuerdo con la naturaleza de su grupo prostético. Por ejemplo, las **glucoproteínas** contienen un componente hidrato de carbono, las **lipoproteínas** contienen moléculas de lípidos, y las **metaloproteínas** contienen iones metálicos. De manera semejante, las **fosfoproteínas** contienen grupos fosfato y las **hemoproteínas** poseen grupos hemo (pág. 144).

### Estructura proteica

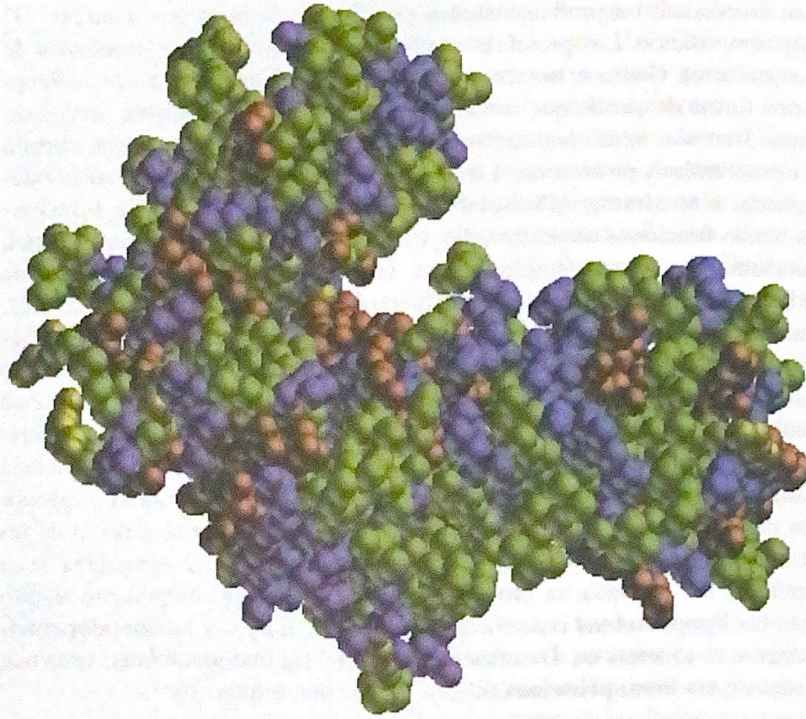
Las proteínas son moléculas extraordinariamente complejas. Los modelos completos que dibujan aun las más pequeñas de las cadenas polipeptídicas son casi imposible de comprender. Son útiles las imágenes más simples que resaltan las características específicas de una molécula. En la Figura 5.16 se muestran dos métodos de presentar la información estructural sobre las proteínas. En las Figuras 5.29 y 5.31 puede verse otra representación estructural, que se denomina modelo de bolas y bastones (págs. 145 y 149).

Los bioquímicos han diferenciado varios niveles en la organización estructural de las proteínas. La **estructura primaria**, la secuencia de aminoácidos, está especificada por la información genética. Al plegarse la cadena polipeptídica se forman determinadas disposiciones localizadas de los aminoácidos adyacentes que constituyen la **estructura secundaria**. La forma tridimensional global que asume un polipéptido se denomina **estructura terciaria**. Las proteínas que constan de dos o más cadenas polipeptídicas (o subunidades) se dice que tienen **estructura cuaternaria**.

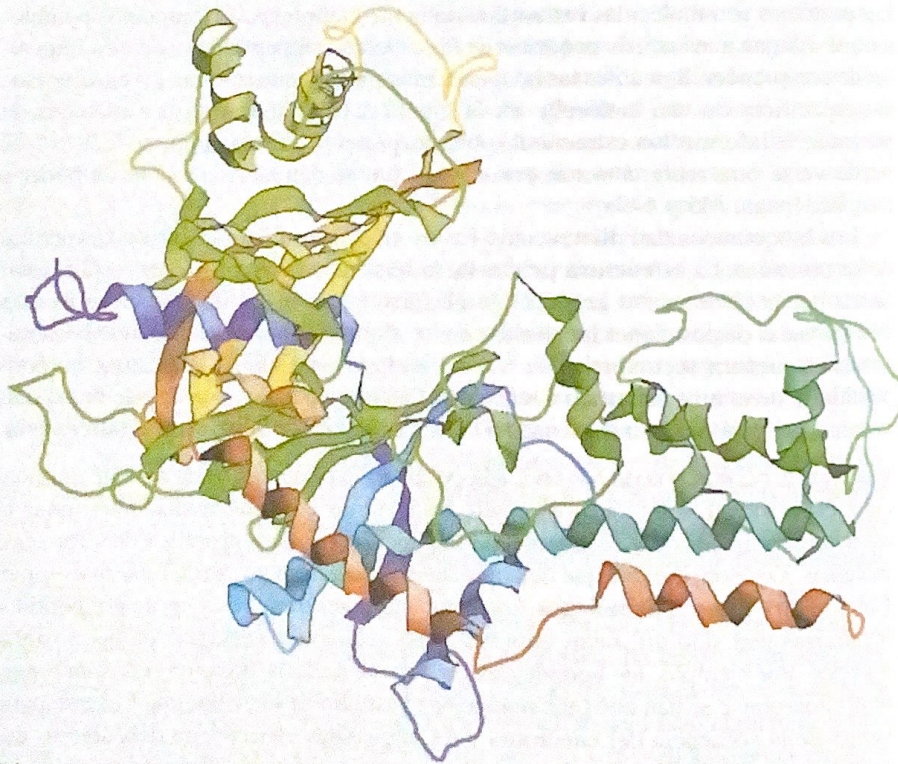
**ESTRUCTURA PRIMARIA** Cada polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos específica. Las interacciones entre los residuos de aminoácidos determinan la estructura tridimensional de la proteína, su papel funcional y sus relaciones con otras proteínas. Los polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos y funciones semejantes se dice que son **homólogos**. Las comparaciones de secuencias de polipéptidos homólogos han sido utilizadas para trazar las relaciones genéticas de las distintas especies. Por ejemplo, las homologías de secuencia de la proteína redox mitocondrial citocromo c se han utilizado mucho en el estudio de la evolución. Las comparaciones de la secuencia del citocromo c de numerosas especies ha descubierto una cantidad significativa de conservación de la secuencia. Los residuos de aminoácidos que son idénticos en las proteínas homólogas, que se denominan *invariables*, se supone que son esenciales para la función de la proteína. (En el citocromo c los residuos invariables interactúan con el hemo, un grupo prostético, o determinadas proteínas que participan en la generación de energía.)

**ESTRUCTURA PRIMARIA, EVOLUCIÓN Y ENFERMEDADES MOLECULARES** Dada la función esencial del citocromo c en la producción de energía, los organismos individuales con sustituciones de aminoácidos en posicio-





(a)



(b)

**FIGURA 5-16**

**La enzima adenilato quinasa.**

(a) Modelo de relleno espacial que ilustra el volumen ocupado por los componentes moleculares y la forma global. (b) En el modelo de cintas los segmentos plegados están representados por flechas. Las hélices aparecen como cintas espirales.



nes invariables no son viables. Las mutaciones (alteraciones de las secuencias de DNA que codifican la secuencia de aminoácidos de una proteína) son acontecimientos espontáneos y aleatorios. Por lo tanto, con el tiempo se produce un número significativo de cambios de la secuencia primaria que no afectan a la función del polipéptido. Algunas de estas sustituciones se dice que son *conservadoras*, ya que se sustituye un aminoácido con una cadena lateral químicamente semejante. Por ejemplo, en determinadas posiciones de la secuencia, la leucina y la isoleucina, que contienen ambas cadenas laterales hidrófobas, pueden sustituirse una por la otra, sin que se afecte la función. Algunas posiciones de la secuencia son significativamente menos estrictas. Estos residuos, a los que se denomina *variables*, aparentemente realizan papeles inespecíficos en la función del polipéptido.

Las sustituciones en lugares conservadores y variables se han utilizado para trazar las relaciones evolutivas. Estos estudios suponen que cuanto mayor es el tiempo desde que dos especies se han separado, mayor es el número de diferencias en la estructura primaria de un determinado polipéptido. Por ejemplo, el ser humano y el chimpancé se supone que se han separado hace relativamente poco tiempo (quizá hace sólo cuatro millones de años). Esta suposición, que se fundamenta principalmente en las pruebas fósiles y anatómicas, la sostienen los datos de la secuencia primaria del citocromo c, ya que la proteína es idéntica en ambas especies. Los animales como los canguros, las ballenas y las ovejas, cuyas moléculas de citocromo c se diferencian cada una en 10 residuos de la proteína humana, se cree evolucionaron a partir de un antecesor común que vivió hace unos 50 millones de años.

Algunas mutaciones son perjudiciales sin que sean inmediatamente letales. La drepanocitosis, que está producida por una hemoglobina mutante, es un ejemplo clásico de un grupo de enfermedades a las que Linus Pauling y sus colaboradores denominaron **enfermedades moleculares**. (El Dr. Pauling fue el primero que demostró utilizando la electroforesis que los pacientes con drepanocitosis tienen una hemoglobina mutante.) La hemoglobina del ser humano adulto (HbA) está formada por dos cadenas  $\alpha$  idénticas y dos cadenas  $\beta$  idénticas. La drepanocitosis es consecuencia de la sustitución de un único aminoácido en la cadena  $\beta$  de la HbA. El análisis de las moléculas de hemoglobina de los pacientes con drepanocitosis revela que la única diferencia entre la HbA y la hemoglobina drepanocítica (HbS) se encuentra en el residuo del aminoácido 6 de la cadena  $\beta$  (Fig. 5.17). Debido a la sustitución de un ácido glutámico con carga positiva por una valina hidrófoba, las moléculas de HbS se agregan para formar estructuras en forma de varilla en el estado desoxigenado. Los eritrocitos del paciente adquieren una forma de hoz y son susceptibles a la hemólisis, lo que produce una anemia grave. La capacidad de unión al oxígeno de estos eritrocitos está reducida. La obstrucción intermitente de los capilares por las células con forma de hoz hace también que no llegue suficiente oxígeno a los tejidos. La drepanocitosis se caracteriza por un dolor muy agudo, el consiguiente daño orgánico y la muerte prematura.

Hasta hace poco tiempo, debido a la naturaleza debilitante de la drepanocitosis, las personas afectadas no solían sobrevivir más allá de la infancia. Podía predecirse que el cambio mutacional perjudicial que produce esta enfermedad sería eliminado rápidamente de las poblaciones humanas. Sin embargo, el gen de la drepanocitosis no es tan poco frecuente como podría suponerse. La drepanocitosis se produce en las



## **CAPÍTULO CINCO** Aminoácidos, péptidos y proteínas

personas que han heredado dos copias del gen drepanocítico. Estas personas que se dice son *homocigotas*, heredan una copia del gen defectuoso de cada progenitor. Cada uno de los progenitores, que se denominan *heterocigotos*, porque tienen un gen HbA normal y un gen HbS defectuoso, se dice que tienen un *rasgo drepanocítico*. Estas personas llevan vidas normales a pesar de que un 40% de su hemoglobina es HbS. La incidencia del rasgo drepanocítico es especialmente elevada en algunas regiones de África. En estas regiones el paludismo, producido por el parásito *Plasmodium* del mosquito *Anopheles*, es un problema de salud grave. Las personas con el rasgo drepanocítico son menos vulnerables al paludismo debido a que sus eritrocitos suponen un ambiente menos favorable para el crecimiento del parásito que las células normales. Debido a que los portadores del rasgo drepanocítico sobreviven al paludismo con mayor probabilidad que las personas normales, la incidencia del gen drepanocítico ha permanecido elevada. (En algunas zonas, hasta el 40% de la población nativa tiene el rasgo drepanocítico.)

---





Una enfermedad genética denominada *deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* se hereda de una forma semejante a la de la drepanocitosis. La enzima defectuosa no puede proporcionar a los eritrocitos cantidades suficientes de la molécula antioxidante NADPH (Capítulo 8). El NADPH protege de la oxidación a las membranas celulares y otras estructuras celulares. Describa en términos generales el patrón de herencia de esta enfermedad molecular. ¿Por qué piensa que el fármaco antipalúdico primaquina, que estimula la formación de peróxidos, produce casos devastadores de anemia hemolítica en los portadores del gen defectuoso? ¿Le sorprende que esta anomalía genética se encuentre frecuentemente en poblaciones africanas y mediterráneas?

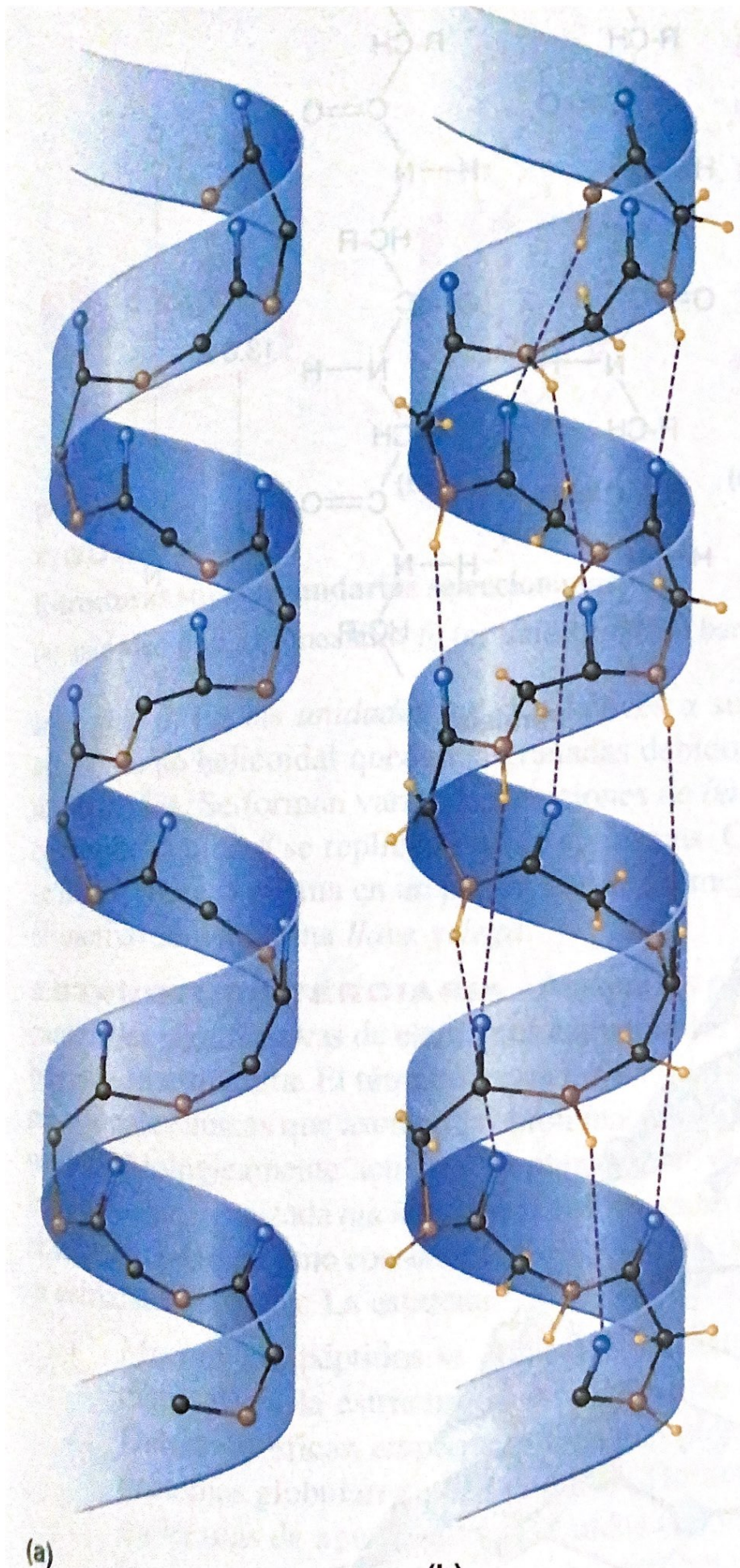


## **CONCEPTOS CLAVE 5.7**

---

Los bioquímicos diferencian cuatro niveles de organización estructural en las proteínas. En la estructura primaria, los residuos de aminoácido están conectados mediante enlaces peptídicos. La estructura secundaria de los polipéptidos está estabilizada por enlaces de hidrógeno. Los ejemplos destacados de estructura secundaria son las hélices  $\alpha$  y las láminas plegadas  $\beta$ . La estructura terciaria es la conformación tridimensional única que asume una proteína debido a las interacciones entre las cadenas laterales de los aminoácidos. Varios tipos de interacciones estabilizan la estructura terciaria: el efecto hidrófobo, las interacciones electrostáticas, los enlaces de hidrógeno y determinados enlaces covalentes. Las proteínas que constan de varias subunidades polipeptídicas separadas exhiben una estructura cuaternaria. Las subunidades se mantienen unidas por enlaces no covalentes y covalentes.





(a)

(b)



### 5.3. Proteínas

