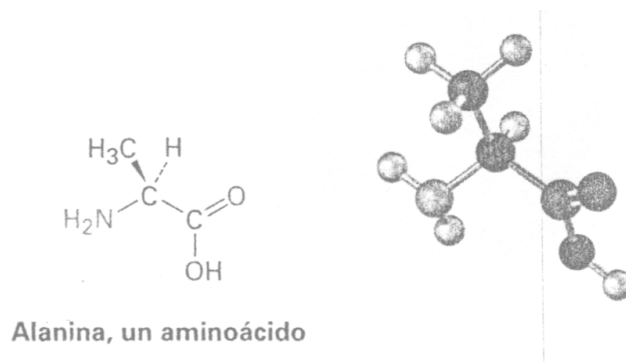


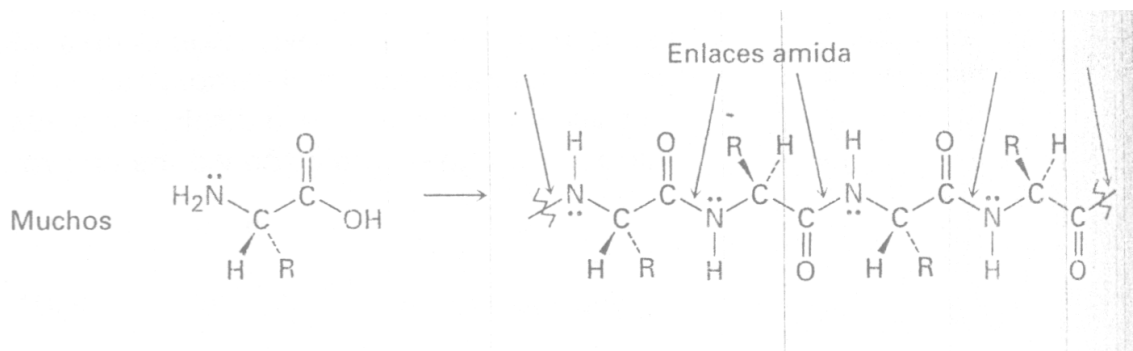
## Biomoléculas: aminoácidos, péptidos y proteínas

Las *proteínas* se encuentran en todos los organismos vivos, son de muchos tipos diferentes y desempeñan muchas funciones biológicas distintas. La queratina de la piel y uñas de los dedos, la fibroína de la seda y las telarañas, y el estimado de 50 000 a 70 000 enzimas que catalizan las reacciones biológicas en nuestros cuerpos son todas proteínas. Independientemente de su función, todas las proteínas están construidas de muchas unidades de *aminoácidos* unidos entre sí en una cadena larga.

Los aminoácidos, como su nombre lo implica, son bifuncionales. Contienen un grupo amino básico y un grupo carboxilo ácido.



Su valor como bloques de construcción para formar proteínas se deriva del hecho de que los aminoácidos pueden asociarse entre sí en cadenas largas formando enlaces amida entre el  $-NH_2$  de un aminoácido y el  $-CO_2H$  de otro. Para propósitos de clasificación, las cadenas con menos de 50 aminoácidos con frecuencia se llaman péptidos, mientras que el término proteína se utiliza para cadenas más grandes.

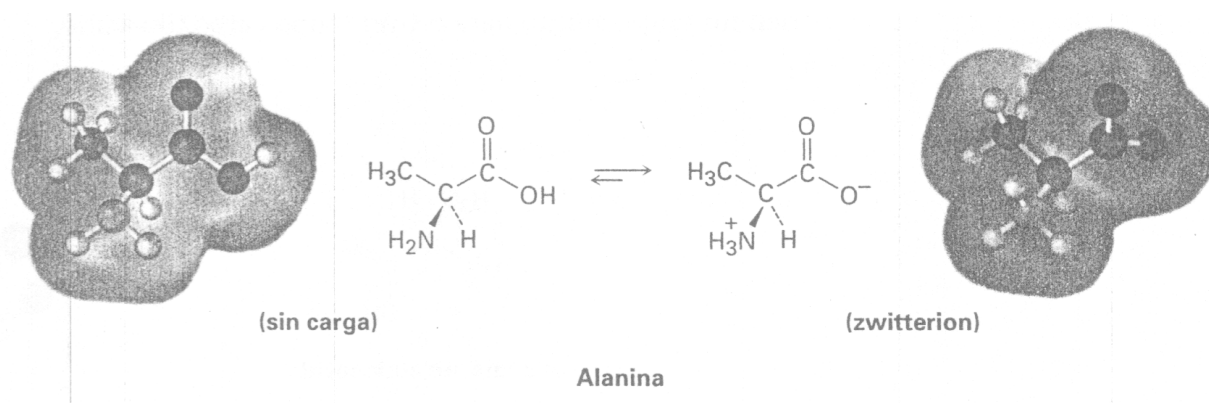


## ¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Continuando con nuestro estudio de las cuatro clases principales de biomoléculas, en este capítulo nos enfocaremos en los aminoácidos, los bloques de construcción fundamentales a partir de los cuales se forman en nuestros cuerpos aproximadamente 100 000 proteínas. Veremos cómo los aminoácidos se incorporan en proteínas y las estructuras de estas proteínas. Cualquier comprensión de la química biológica sería imposible sin este estudio.

### 26.1 Estructuras de los aminoácidos

En las secciones 20.3 y 24.5 vimos que un grupo carboxilo se desprotona y existe como el anión carboxilato a un pH fisiológico de 7.3, mientras que un grupo amino se protona y existe como el catión amonio. Por esta razón, los aminoácidos existen en disolución acuosa principalmente en la forma de un ion dipolar, o zwitterion (del alemán *zwitter*, que significa "híbrido").



Los zwitteriones de los aminoácidos son sales internas y, por lo tanto, tienen muchas de las propiedades físicas asociadas con las sales. Tienen momentos di-polares grandes, son solubles en agua pero insolubles en hidrocarburos y son sustancias cristalinas con puntos de fusión relativamente altos. Además, los aminoácidos son *anfóteros*, ya que pueden reaccionar como ácidos o como bases, dependiendo de las circunstancias. En disolución ácida acuosa, un zwitterion de aminoácido es una base que *acepta* un protón para producir un catión; en disolución básica acuosa, el zwitterion es un ácido que *pierde* un protón para formar un anión. Nótese que es el carboxilato,  $-CO_2^-$ , el que actúa como el sitio básico y acepta un protón en la disolución ácida, y es el catión amonio,  $-NH_3^+$ , el que actúa como el sitio ácido y dona un protón en la disolución básica.

En la tabla 26.1 se muestran las estructuras, las abreviaturas (de tres y una letra) y los valores del  $pK_a$  de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmen-

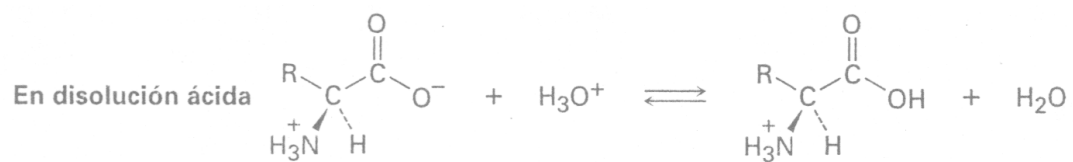
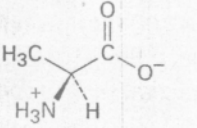
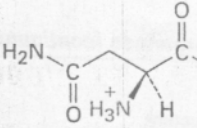
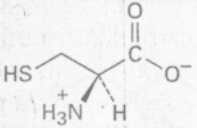
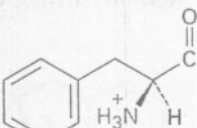
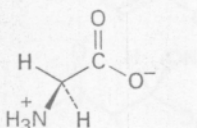
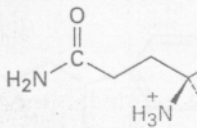
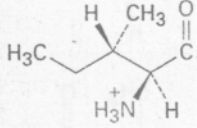
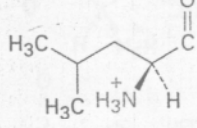
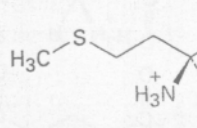
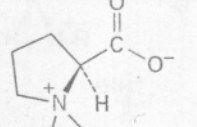


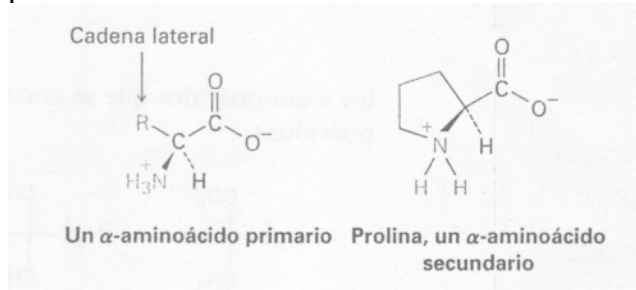
Tabla 26.1 Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas

Nombre	Abreviaturas	MM	Estructura	$pK_a$ $\alpha$ -CO <sub>2</sub> H	$pK_a$ $\alpha$ -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	$pK_a$ de la cadena lateral	pI	
Aminoácidos neutros								
Alanina	Ala	A	89		2.34	9.69	—	6.01
Asparagina	Asn	N	132		2.02	8.80	—	5.41
Cisteína	Cis	C	121		1.96	10.28	8.18	5.07
Fenilalanina	Fen	F	165		1.83	9.13	—	5.48
Glicina	Gli	G	75		2.34	9.60	—	5.97
Glutamina	Gln	Q	146		2.17	9.13	—	5.65
Isoleucina	Ile	I	131		2.36	9.60	—	6.02
Leucina	Leu	L	131		2.36	9.60	—	5.98
Metionina	Met	M	149		2.28	9.21	—	5.74
Prolina	Pro	P	115		1.99	10.60	—	6.30

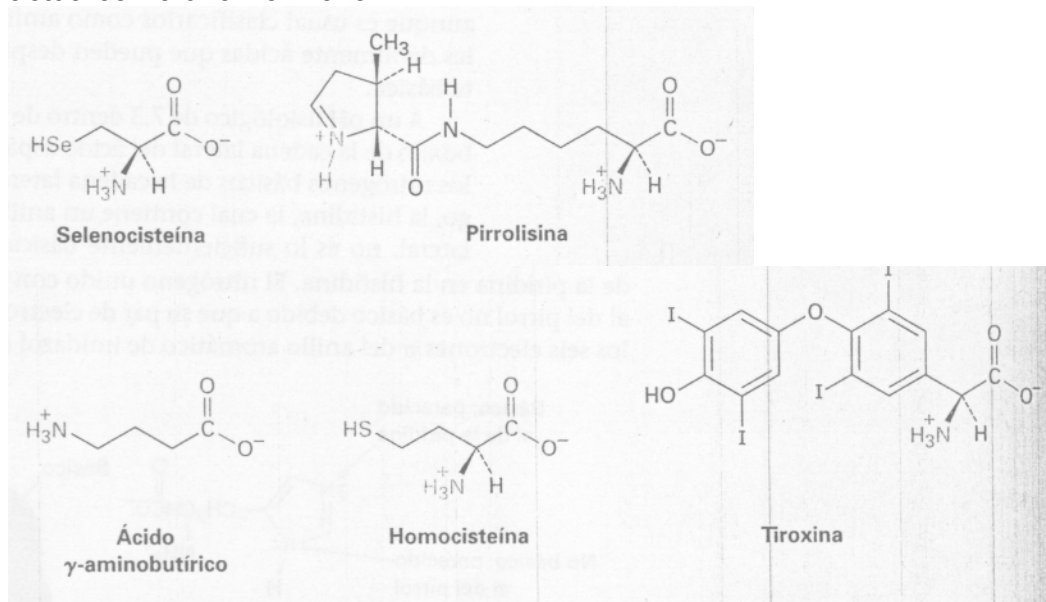
**Tabla 26.1** Los 20 aminoácidos comunes en las proteínas (*continuación*)

Nombre	Abreviaturas	MM	Estructura	pK <sub>a</sub> α-CO <sub>2</sub> H	pK <sub>a</sub> α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	pK <sub>a</sub> de la cadena lateral	pI	
Aminoácidos neutros <i>continuación</i>								
Serina	Ser	S	105		2.21	9.15	—	5.68
Tirosina	Tir	Y	181		2.20	9.11	10.07	5.66
Treonina	Tre	T	119		2.09	9.10	—	5.60
Triptófano	Trp	W	204		2.83	9.39	—	5.89
Valina	Val	V	117		2.32	9.62	—	5.96
Aminoácidos ácidos								
Ácido aspártico	Asp	D	133		1.88	9.60	3.65	2.77
Ácido glutámico	Glu	E	147		2.19	9.67	4.25	3.22
Aminoácidos básicos								
Arginina	Arg	R	174		2.17	9.04	12.48	10.76
Histidina	His	H	155		1.82	9.17	6.00	7.59
Lisina	Lis	K	146		2.18	8.95	10.53	9.74

te en las proteínas. Todos son α-aminoácidos, lo que significa que el grupo amino en cada uno es un sustituyente en el átomo de carbono α, el siguiente al grupo carbonilo. Diecinueve de los 20 aminoácidos son aminas primarias,  $\text{RNH}_2$ , y únicamente difieren en la naturaleza del sustituyente unido al carbono α, llamado cadena lateral. La prolina es una amina secundaria y el único aminoácido en el que los átomos de nitrógeno y de carbono α son parte de un anillo.



Además de los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas, otros dos —selenocisteína y pirrolisina— se encuentran en algunos organismos, y también se encuentran en la naturaleza más de 700 aminoácidos no proteínicos. Por ejemplo, el ácido γ-aminobutírico (GABA) se encuentra en el cerebro y actúa como un neurotransmisor; la homocisteína se encuentra en la sangre y se le asocia a las enfermedades cardíacas coronarias; y la tiroxina se encuentra en la glándula tiroide, donde actúa como una hormona.

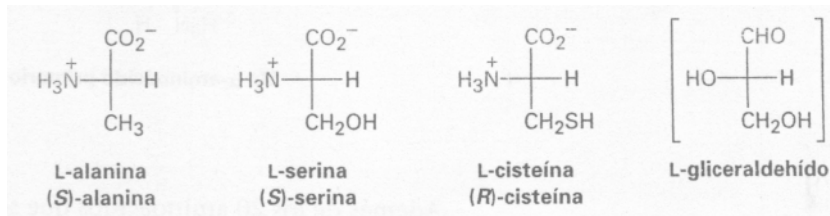


A excepción de la glicina,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , los carbonos α de los aminoácidos son centros quirales. Por lo tanto, son posibles dos enantiómeros de cada uno,

- pero la naturaleza sólo utiliza uno para construir proteínas. En las proyecciones de Fischer, el estado natural de los aminoácidos se representa al colocar el grupo  $-\text{CO}_2^-$  en la parte superior y la cadena lateral abajo, cómo si se representara un carbohidrato (sección 252) y colocando el grupo  $-\text{NH}_3^+$  a

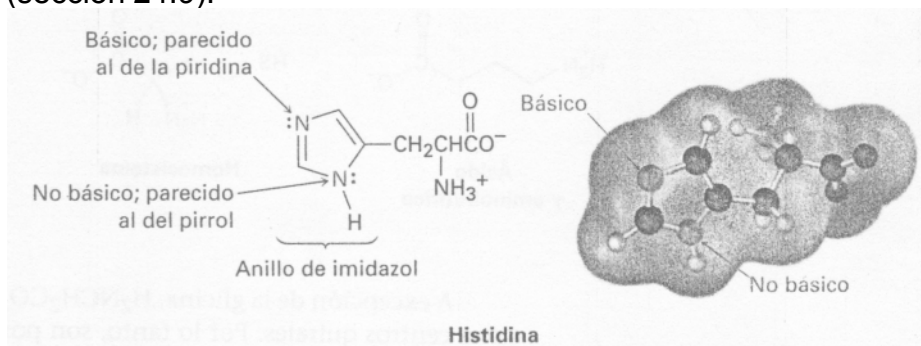
la izquierda. Debido a su similitud estereoquímica con los azúcares L (sección 25.3), con frecuencia

los  $\alpha$ -aminoácidos que se encuentran en estado natural se refieren como aminoácidos 1..



Además, los 20 aminoácidos comunes pueden clasificarse como neutros, ácidos o básicos, dependiendo de la estructura de sus cadenas laterales. Quince de los veinte tienen cadenas laterales neutras, dos (ácido aspártico y ácido glutámico) tienen una función extra de ácido carboxílico en sus cadenas laterales, y tres (lisina, arginina e histidina) tienen grupos amino básicos en sus cadenas laterales. Sin embargo, observe que la cisteína (un tiol) y la tirosina (un fenol), aunque es usual clasificarlos como aminoácidos neutros, tienen cadenas laterales débilmente ácidas que pueden desprotonarse en una disolución fuertemente básica.

A un pH fisiológico de 7.3 dentro de las células, se desprotonan los grupos carboxilo de la cadena lateral del ácido aspártico y del ácido glutámico y se protonan los nitrógenos básicos de la cadena lateral de la lisina y de la arginina. Sin embargo, la histidina, la cual contiene un anillo heterocíclico de imidazol en su cadena lateral, no es lo suficientemente básica como para protonarse a un pH de 7.3. Observe que sólo es básico el nitrógeno unido con un enlace doble parecido al de la piridina en la histidina. El nitrógeno unido con un enlace sencillo parecido al del pirrol no es básico debido a que su par de electrones no enlazado es parte de los seis electrones  $\pi$  del anillo aromático de imidazol (sección 24.9).



Los humanos son capaces de sintetizar sólo 11 de los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas, llamados *aminoácidos no esenciales*. Los otros nueve, llamados *aminoácidos esenciales*, sólo se biosintetizan en plantas y microorganismos y deben obtenerse en nuestra ingesta diaria. Sin embargo, la división entre aminoácidos esenciales y no esenciales no está bien definida, por ejemplo, algunas veces la tirosina se considera no esencial debido a que los humanos pueden producirla a partir de la fenilalanina, pero la fenilalanina es esencial y debe obtenerse en la ingesta diaria. La arginina puede biosintetizarse por los humanos, pero la mayor parte de la arginina que necesitamos proviene de nuestra ingesta diaria.



Problema 26.1 ¿Cuántos de los  $\alpha$ -aminoácidos de los mostrados en la tabla 26.1 tienen anillos aromáticos? ¿Cuántos tienen azufre? ¿Cuántos tienen alcoholes? ¿Cuántos tienen cadenas laterales de hidrocarburo?

**Problema 26.2** De los 19 aminoácidos i., 18 tienen la configuración *S* en el carbono α. La cisteína es

Problema 26.3

el único aminoácido', que tiene una configuración *R*. Explique.

El aminoácido treonina, ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxibutanoico, tiene dos cen• tros quirales.

(a) Dibuje una proyección de Fischer de la treonina.

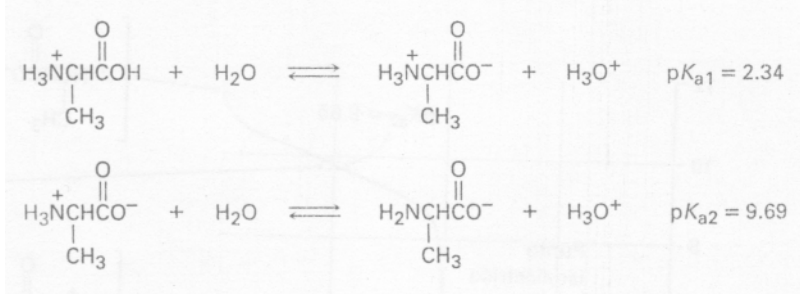
(b) Dibuje una proyección de Fischer de un diastereómero de la treonina, y marque sus centros quirales como *R* o *S*.

**26.2** Aminoácidos, la ecuación de Henderson-Hasselbalch y los puntos isoeléctricos

De acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch (secciones 20.3 y 24.5), si conocemos tanto el pH de una disolución como el  $pK_a$  de un ácido L-1, podemos calcular la relación de  $[A^-]$  a  $[HA]$  en la disolución. Además, cuando  $pH = pK_a$ , las dos formas  $A^-$  y  $HA$  están presentes en cantidades iguales debido a que  $\log 1 = 0$ .

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{o} \quad \log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

Para aplicar la ecuación de Henderson-Hasselbalch a un aminoácido, encontremos qué especies están presentes en una disolución 1.00 M de la alanina a  $pH = 9.00$ . De acuerdo con la tabla 26.1, la alanina protonada [ $^+H_3NCH(CH_3)CO_2H$ ] tiene un  $pK_{a1} = 2.34$ , y la alanina como un ion dipolar neutro (zwitterion) [ $^+H_3NCH(CH_3)CO_2^-$ ] tiene un  $pK_{a2} = 9.69$ :



Dado que el pH de la disolución está mucho más cerca de  $pK_{a2}$  que de  $pK_{a1}$ , para el cálculo necesitamos utilizar  $pK_{a2}$ . A partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, tenemos:

$$\log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a = 9.00 - 9.69 = -0.69$$

así

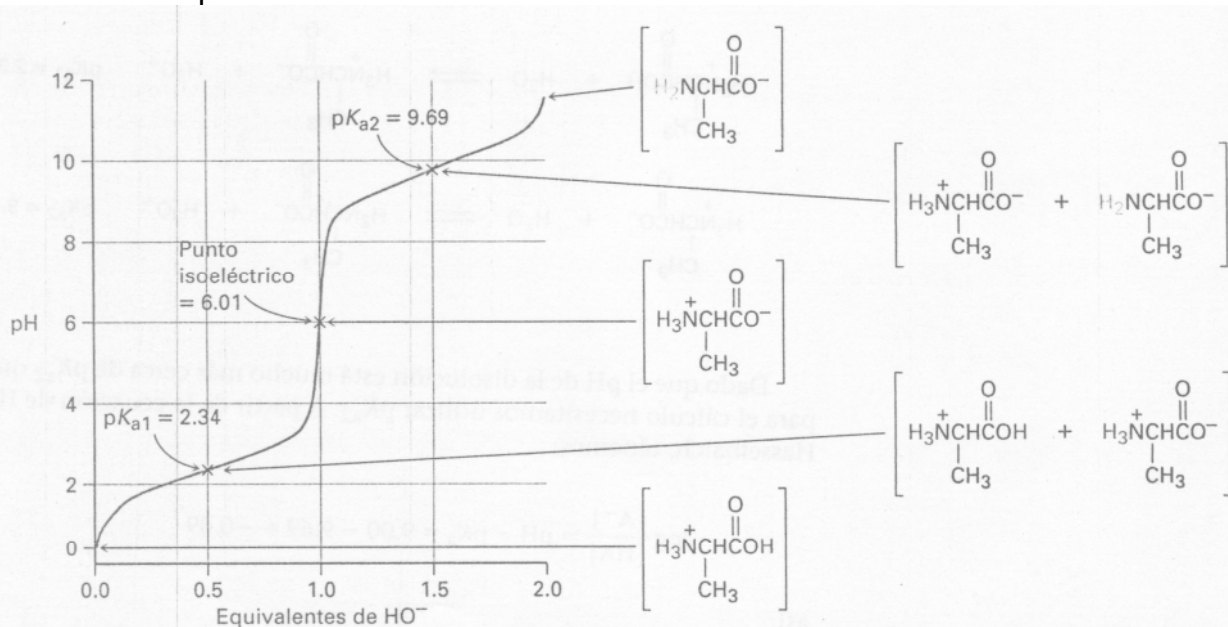
$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \text{antilog}(-0.69) = 0.20 \quad \text{y} \quad [A^-] = 0.20 [HA]$$

Además, sabemos que

$$[A^-] + [HA] = 1.00 \text{ M}$$

Al resolver las dos ecuaciones simultáneas se obtiene que  $[HA] = 0.83$  y  $[A^-] = 0.17$ . En otras palabras, a  $\text{pH} = 9.00$ , 83% de las moléculas de alanina en disolución 1.00 M son iones dipolares neutros (zwitteriones), y 17% están desprotonadas. Pueden realizarse cálculos similares a cualquier otro pH y en la figura 26.1 se muestran los resultados graficados para dar la *curva de titulación*.

Se calcula por separado cada etapa de la curva de titulación. La primera etapa, de pH de 1 a 6, corresponde a la disociación de la alanina protonada,  $\text{H}_2\text{A}^+$ . La segunda etapa, de pH 6 a 11, corresponde a la disociación de la alanina como ion dipolar neutro (zwitterion), HA. Es como si comenzáramos con  $\text{H}_2\text{A}^+$  a pH bajo y después tituláramos con NaOH. Cuando se adiciona 0.5 equivalente de NaOH, la desprotonación de  $\text{H}_2\text{A}^+$  se ha realizado en un 50%; cuando se adiciona 1.0 equivalente de NaOH, la desprotonación de  $\text{H}_2\text{A}^+$  es completa y predomina HA; cuando se adicionan 1.5 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA se ha realizado al 50%; y cuando se adicionan 2.0 equivalentes de NaOH, la desprotonación de HA es completa.



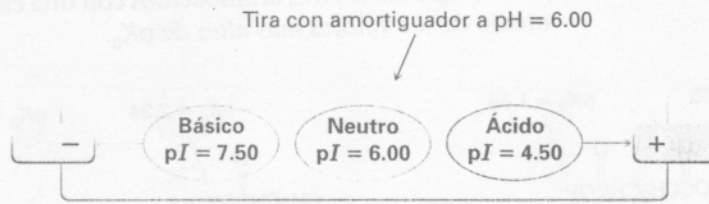
**Figura 26.1** Curva de titulación para la alanina, graficada utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cada una de las dos etapas está graficada por separado. A  $\text{pH} < 1$ , la alanina está completamente protonada; a  $\text{pH} = 2.34$ , la alanina es una mezcla 50:50 de formas protonada y neutra; a  $\text{pH} = 6.01$ , la alanina es completamente neutra; a  $\text{pH} = 9.69$ , la alanina es una mezcla 50:50 de formas neutra y desprotonada; a  $\text{pH} > 11.5$ , la alanina está completamente desprotonada.

Observe cuidadosamente la curva de titulación en la figura 26.1. En disolución ácida, el aminoácido es protonado y existe principalmente como un catión. En disolución básica, el aminoácido es desprotonado y existe principalmente como un anión. Entre las dos está a un pH intermedio en el que el aminoácido está balanceado exactamente entre las formas aniónica y catiónica y existe prin-



técnica conocida como *electroforesis*, una mezcla de proteínas se coloca cerca del centro de una tira de papel o de un gel. El papel o el gel se humedece con un amortiguador acuoso (buffer) a un pH dado, y los electrodos se conectan a los extremos de la tira. Cuando se aplica un potencial eléctrico, las proteínas con cargas negativas (las que se desprotonan debido a que el pH del amortiguador está por encima de su punto isoeléctrico) migran lentamente hacia el electrodo positivo. Al mismo tiempo, los aminoácidos con cargas positivas (los que se protonan debido a que el pH del amortiguador está por debajo de su punto isoeléctrico) migran hacia el electrodo negativo. Las proteínas diferentes migran a velocidades distintas, dependiendo de sus puntos isoeléctricos y del pH del amortiguador acuoso, por lo que separan la mezcla en sus componentes puros. La figura 26.2 ilustra esta separación para una mezcla que contiene componentes básicos, neutros y ácidos.

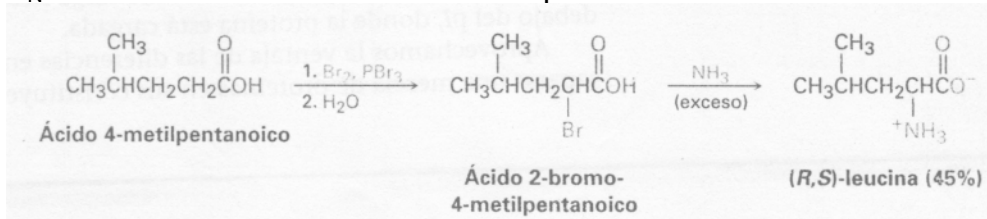
Figura 26.2 Separación de una mezcla de proteínas por electroforesis. A pH = 6.00, una proteína neutra no migra, se protona una proteína básica y migra hacia el electrodo negativo, y se desprotona una proteína ácida y migra hacia el electrodo positivo.



Problema 26.4 La hemoglobina tiene un pI = 6.8. ¿La hemoglobina tiene una carga negativa neta o una carga positiva neta a pH = 5.3? ¿A pH = 7.3?

**26.3 | Síntesis de aminoácidos**  
f

Los α-aminoácidos pueden sintetizarse en el laboratorio utilizando algunas de las reacciones estudiadas en los capítulos anteriores. Uno de los métodos más antiguos de síntesis de α-aminoácidos comienza con la bromación en α de un ácido carboxílico cuando se trata con Br<sub>2</sub> y PBr<sub>3</sub> (la reacción de Hell-Volhard-Zelinskii; sección 22.4). La sustitución S<sub>N</sub>2 del α-bromo ácido con amoníaco produce un α-aminoácido.



Problema 26.5 | Muestre cómo puede preparar los siguientes α-aminoácidos a partir de los ácidos carboxílicos apropiados:

(a) Fenilalanina

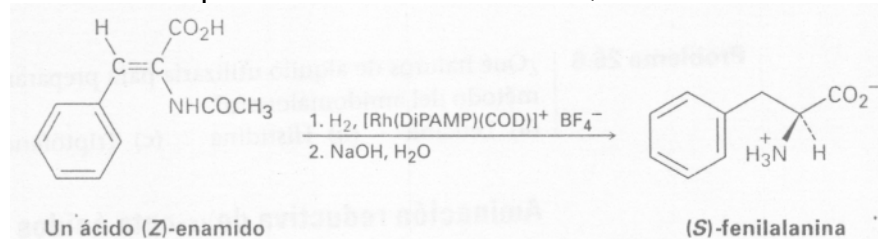
(b) Valina



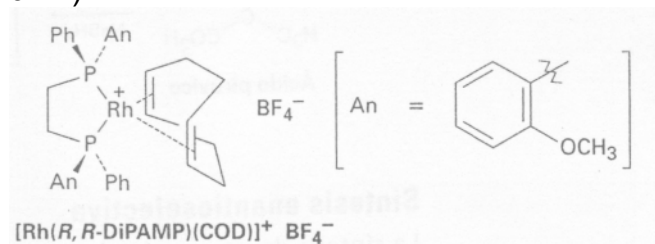
**William S. Knowles**  
 William S. Knowles (1917- ) nació en Taunton, Massachusetts, y recibió su doctorado por la Universidad de Columbia en 1942. Después de sus estudios de licenciatura, comenzó a trabajar en la compañía Monsanto en San Luis, Missouri, donde permaneció hasta su retiro en 1986. Recibió el Premio Nobel de Química de 2001 por su trabajo en la síntesis enantioselectiva, uno de los pocos científicos no académicos en ser honrado con este premio.

ción en un lado que en el otro, lo que conduce a un exceso de un producto enantiomérico sobre el otro.

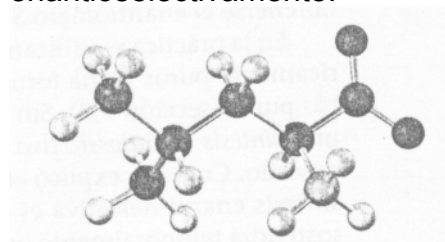
Hace algunos años en la compañía Monsanto, William Knowles descubrió que los  $\alpha$ -aminoácidos pueden prepararse enantioselectivamente por hidrogenación de un ácido (Z)-enamido con un catalizador quiral de hidrogenación. Por ejemplo, la (S)-fenilalanina se prepara con 98.7% de pureza contaminada por sólo 1.3% del enantiómero (R) cuando se utiliza un catalizador quiral de rodio. Por su descubrimiento, Knowles compartió el Premio Nobel de Química de 2001.



Los catalizadores más efectivos para la síntesis enantioselectiva de aminoácidos son los complejos de coordinación de rodio (I) con 1,5-ciclooctadieno (COD) y una difosfina quiral como el (R,R)-1,2-bis(o-anisilfenilfosfino)etano, el llamado ligando DiPAMP. El complejo debe su quiralidad a la presencia de los átomos de fósforo trisustituidos (sección 9.12).



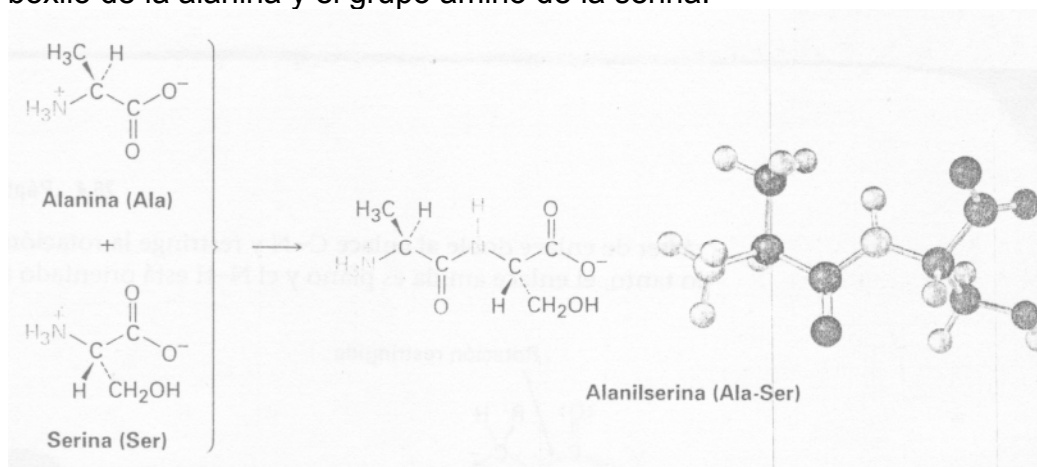
Problema 26.7 | Muestre cómo se puede preparar el siguiente aminoácido enantioselectivamente:



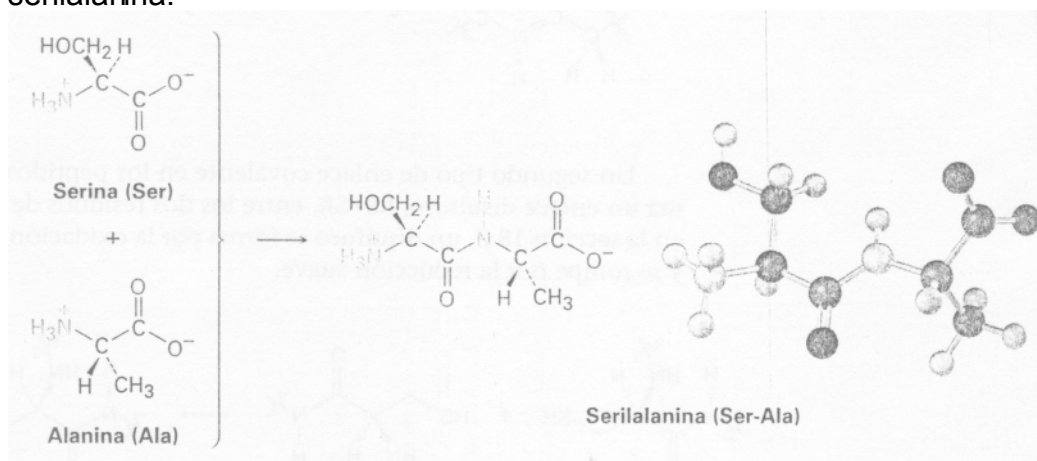
### 26.4 1 Péptidos y proteínas

Las proteínas y los péptidos son polímeros de aminoácidos en los que los aminoácidos individuales, llamados residuos, están unidos por enlaces amida, o *enlaces péptílicos*. Un grupo amino de un residuo forma un enlace amida con el carboxilo de un segundo residuo; el grupo amino del segundo forma un enlace amida con el carboxilo de un tercero y así sucesivamente. Por ejemplo, la alanil-

serina es el dipéptido que resulta cuando se forma un enlace amida entre el carboxilo de la alanina y el grupo amino de la serina.



Nótese que pueden resultar dos dipéptidos de la reacción entre la alanina y la serina, dependiendo de cuál grupo carboxilo reacciona con cuál grupo amino. Si el grupo amino de la alanina reacciona con el carboxilo de la serina, resulta la serilalanina.

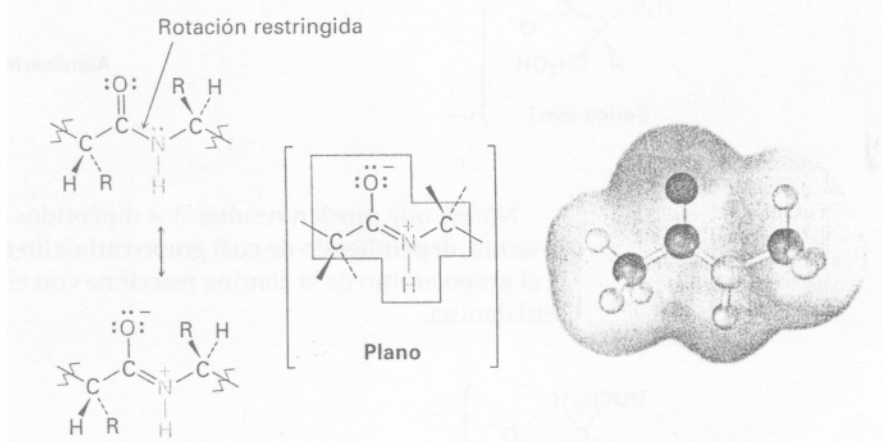


La secuencia repetitiva y extensa de átomos  $-N-CH-CO-$  que forman una cadena continua se llama esqueleto de la proteína. Por convención, los péptidos se escriben con el aminoácido terminal N (el que tiene el grupo  $-NH_2$  libre) a la izquierda y el aminoácido terminal C (el que tiene grupo  $-CO_2^-$  libre) a la derecha. El nombre del péptido se indica utilizando las abreviaturas para cada aminoácido enlistadas en la tabla 26.1. Por lo tanto, la alanilserina se abrevia como Ala-Ser o A-S, y la serilalanina se abrevia como Ser-Ala o S-A. Es innecesario decir que las abreviaturas de una letra son más convenientes que las antiguas de tres letras.

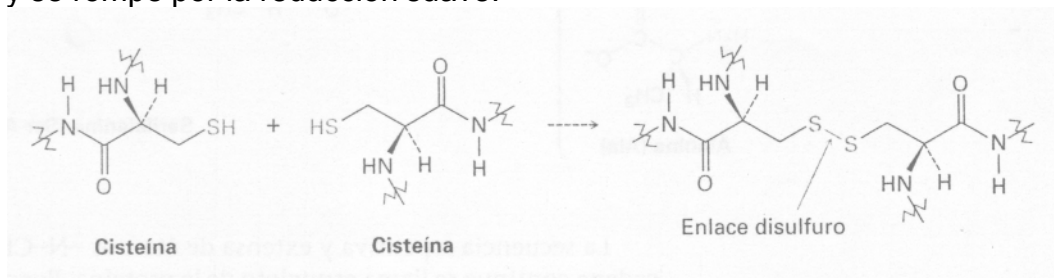
El enlace amida que une aminoácidos diferentes en los péptidos no es diferente a cualquier otro enlace amida (sección 24.3). Los nitrógenos de la amida no son básicos debido a que su par de electrones no enlazado está deslocalizado por la interacción con el grupo carbonilo. Este traslape del orbital  $p$  del nitrógeno con los orbitales  $p$  del grupo carbonilo le imparte una cierta cantidad de ca-



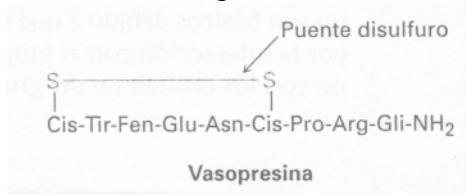
rácter de enlace doble al enlace C—N y restringe la rotación alrededor de él. Por lo tanto, el enlace amida es plano y el N—H está orientado a  $180^\circ$  del C=O.



Un segundo tipo de enlace covalente en los péptidos ocurre cuando se forma un enlace disulfuro, RS—SR, entre los dos residuos de cisteína. Como vimos en la sección 18.8, un disulfuro se forma por la oxidación suave de un tiol, RSH, y se rompe por la reducción suave.



Un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína en diferentes cadenas de péptidos, conecta a las cadenas entre sí que de otra manera estarían separadas, mientras que un enlace disulfuro entre los residuos de cisteína dentro de la misma cadena forman un doblez. Por ejemplo, tal es el caso con la vasopresina, una hormona antidiurética que se encuentra en la glándula pituitaria. Nótese que el extremo terminal C de la vasopresina ocurre como una amida primaria, —CONH<sub>2</sub>, en lugar del ácido libre.

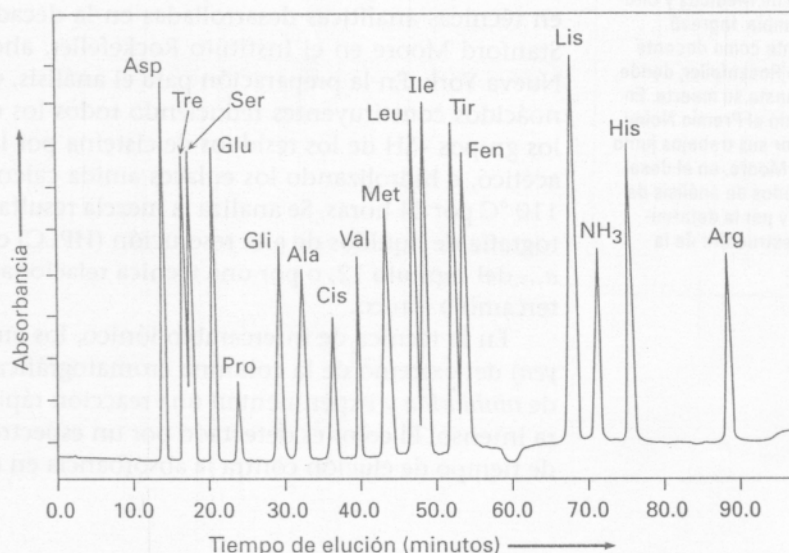


Problema 26.8 Seis tripéptidos isoméricos contienen valina, tirosina y glicina. Nómbralos utilizando abreviaturas de una y tres letras.

Problema 26.9 Dibuje la estructura del M-P-V-G, e indique los enlaces amida.



Figura 26.3 Análisis de aminoácidos de una mezcla equimolar de 17 aminoácidos.



Secuenciación de péptidos: degradación de Edman

Si ya se conocen la identidad y la cantidad de aminoácidos, se determina la *secuencia* del péptido para conocer en qué orden están unidos los aminoácidos. En la actualidad, la mayor parte de la secuenciación de péptidos se hace por medio de la espectrometría de masas, utilizando la ionización por electroaspersión (ESI) o ionización por desorción láser asistida por patrón (MALDI) unido a un analizador de masas de tiempo de recorrido (TOP), como se describió en la sección 12.4. También es de uso común un método químico de

## 26.6 h secuenciación de péptidos llamado *degradación de Edman*.

La idea general de la secuenciación de péptidos por la degradación de Edman es romper un aminoácido a la vez desde un extremo de la cadena peptídica. El aminoácido terminal se separa e identifica, y se repiten las reacciones de ruptura en el péptido de cadena acortada hasta que se conoce por completo la secuencia del péptido. Están disponibles secuenciadores de proteínas automatizados que permiten que se realicen hasta 50 ciclos repetitivos de secuenciación antes de que una acumulación de subproductos no deseados interfiera con los resultados. Son tan eficientes estos instrumentos que la información de la secuencia puede obtenerse a partir de muestras de sólo 1 a 5 picomoles—menos de 0.1 in.

Como se muestra en la figura 26.4, la degradación de Edman involucra el tratar un péptido con fenilisotiocianato (PITC),  $C_6H_5-N=C=S$ , seguido por el tratamiento con ácido trifluoroacético. En la primera etapa se fija el PITC al grupo  $-NH_2$  del aminoácido N-terminal, y en la segunda etapa se separa el residuo N-terminal de la cadena de péptido, produciendo un derivado de anilinoiazolinona (ATZ) más el péptido de cadena acortada. El rearrreglo posterior catalizado por un ácido del derivado de ATZ con ácido acuoso lo convierte en una feniltiohidantoína (PTH), la cual se identifica por cromatografía al comparar su tiempo de elución con los tiempos de

### Pehr Victor Edman

Pehr Victor Edman (1916-1977) nació en Estocolmo, Suecia, y recibió una maestría en 1946 por el Instituto Karolinska. Después de un año en Estados Unidos en el Instituto Rockefeller, regresó a Suecia como profesor en la Universidad de Lund. En 1957 se cambió a la Escuela de Investigación Médica San Vicente en Melbourne, Australia, donde desarrolló y automatizó el método de secuenciación de péptidos que lleva su nombre. Como fue un hombre solitario, nunca recibió los premios o el reconocimiento merecidos por la importancia de

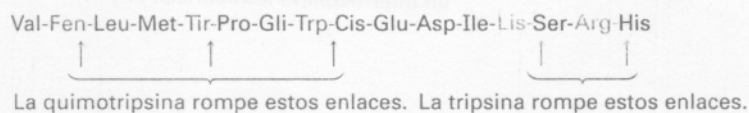
elusión conocidos de los derivados de PTH de los 20 aminoácidos comunes. Los péptidos de cadena acortada se vuelven a someter de forma automática a otro ciclo de degradación de Edman.

No es práctica la secuenciación completa de proteínas largas por la degradación de Edman debido a la acumulación de subproductos no deseados. Para evitar este problema, primero una cadena grande de un péptido se rompe por hidrólisis parcial en un número de fragmentos más pequeños, luego se determina



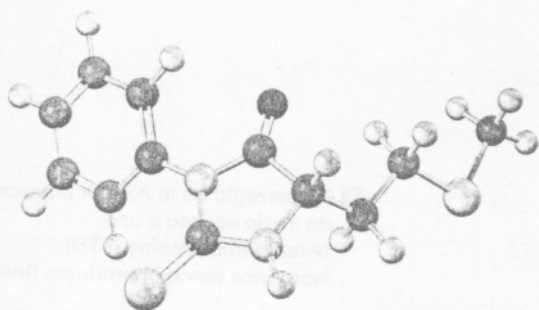
la secuencia de cada fragmento, y los fragmentos individuales se ajustan entre sí al emparejar los extremos que se traslapan. De esta forma, se han secuenciado cadenas de proteínas con más de 400 aminoácidos.

La hidrólisis parcial de un péptido puede realizarse enzimática o químicamente con ácido acuoso. La hidrólisis ácida no es selectiva y conduce a una mezcla más o menos aleatoria de fragmentos pequeños, pero la hidrólisis enzimática es absolutamente específica. Por ejemplo, la enzima tripsina sólo cataliza la hidrólisis de péptidos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos arginina y lisina; la quimotripsina sólo rompe en el lado carboxilo de los aminoácidos arilsustituidos fenilalanina, tirosina y triptófano.



Problema 26.12 El octapéptido angiotensina II tiene la secuencia Asp-Arg-Val-Tir-Ile-His-Pro-Fen. ¿Qué fragmentos resultarían si se rompiera la angiotensina con tripsina? ¿Con quimotripsina?

Problema 26.13 I ¿Cuál es el residuo N-terminal en un péptido que da el derivado de PTH siguiente en la degradación de Edman?



Problema 26.14 Dibuje la estructura del derivado de PTH que se formaría en la degradación de Edman de la angiotensina II (problema 26.12).

Problema 26.15 De la secuencia de aminoácidos de los hexapéptidos que producen los conjuntos de fragmentos siguientes en la hidrólisis parcial ácida:

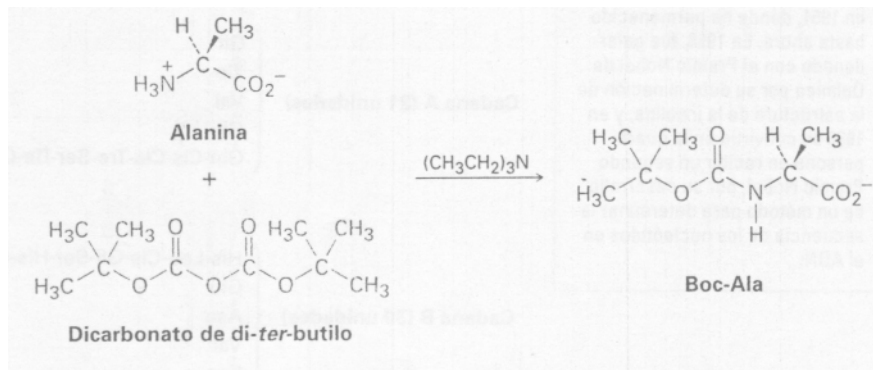
- (a) Arg, Gli, Ile, Leu, Pro, Val da Pro-Leu-Gli, Arg-Pro, Gli-Ile-Val  
 (b) N, L, M, W, V<sub>2</sub> da V-L, V-M-W, W-N-V

## 26.7 Síntesis de péptidos

Al conocer su estructura, ya puede emprenderse la síntesis de un péptido, quizá para obtener una gran cantidad para una evaluación biológica. Una amida simple podría formarse al tratar una amina y un ácido carboxílico con diciclohexilcarbodiimida (DCC; sección 21.7), pero la síntesis de péptidos es un problema más difícil debido que deben formarse en un orden específico varios enlaces amida distintos en lugar de formarlos aleatoriamente.

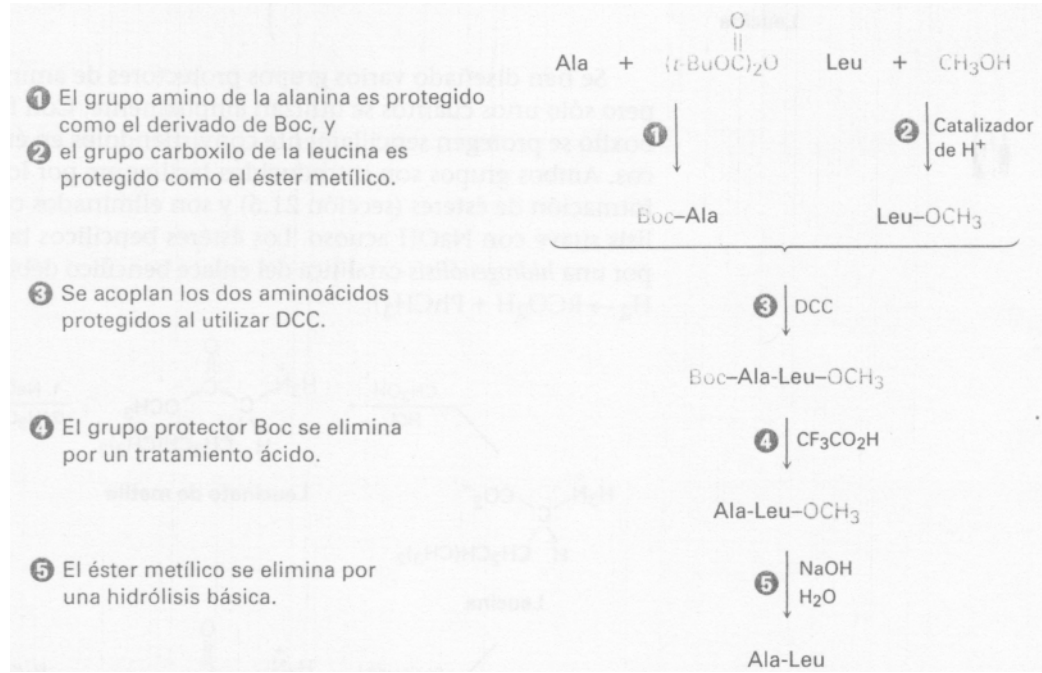
La solución al problema de especificidad consiste en *proteger* aquellos grupos funcionales que queremos hacer no reactivos mientras dejamos expuestos sólo aquellos grupos funcionales que queremos que reaccionen. Por ejemplo, si quisiéramos acoplar alanina con leucina para sintetizar Ala-Leu, podemos proteger el







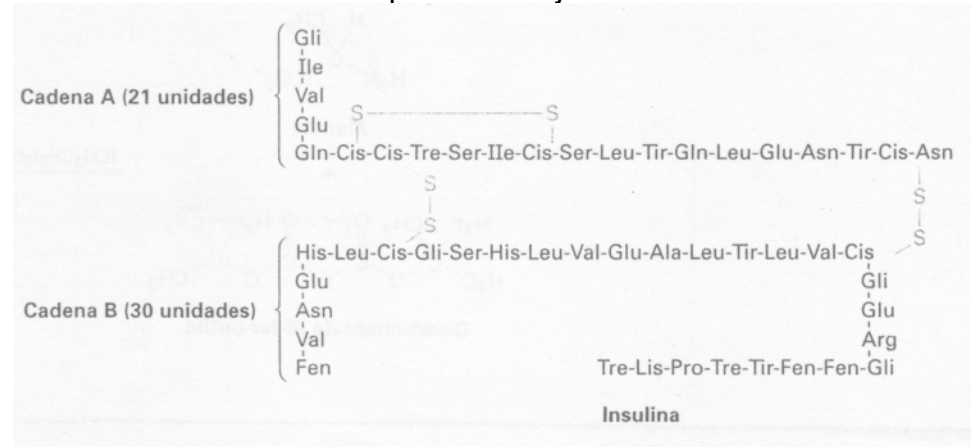
Por lo tanto, se necesitan cinco etapas para sintetizar un dipéptido como el Ala-Leu:



**Frederick Sanger**

Frederick Sanger (1918- ) nació en Gloucestershire, Inglaterra, y recibió su doctorado por la Universidad de Cambridge en 1943. Después de 10 años como docente en Cambridge, ingresó al Consejo de Investigación Médica en 1951, donde ha permanecido hasta ahora. En 1958, fue galardonado con el Premio Nobel de Química por su determinación de la estructura de la insulina, y en 1980 se convirtió en la cuarta persona en recibir un segundo Premio Nobel, por su desarrollo de un método para determinar la secuencia de los nucleótidos en el ADN.

Estas etapas pueden repetirse para adicionar un aminoácido a la vez a fin de aumentar la cadena o unir dos cadenas de péptido. Se han reportado varios logros notables en la síntesis de péptidos, que incluyen una síntesis completa de la insulina humana. La insulina se compone de dos cadenas que suman un total de 51 aminoácidos unidos por puentes disulfuro. Su estructura fue determinada por Frederick Sanger, quién en 1958 recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo.



Problema 26.16 Muestre el mecanismo para la formación de un derivado de Boc por la reacción de un aminoácido con dicarbonato de di-ter-butilo.

Problema 26.17 Escriba las cinco etapas requeridas para la síntesis de Leu-Ala a partir de alanina y leucina.





Actualmente se utilizan sintetizadores de péptidos robóticos para repetir las etapas de acoplamiento, lavado y desprotección con aminoácidos diferentes. Cada etapa ocurre con rendimiento alto, de manera automática se minimiza la pérdida mecánica debido a que los péptidos intermediarios nunca se eliminan del polímero insoluble hasta la etapa final. Utilizando este procedimiento, pueden prepararse rutinariamente hasta 25 a 30 mg de un péptido con 20 aminoácidos.

## 26.9 1 Estructura de las proteínas

Las proteínas se clasifican usualmente como *fibrosas* o *globulares*, de acuerdo con su forma tridimensional. Las proteínas fibrosas, como el colágeno en los tendones y el tejido conectivo y la miosina en el tejido muscular, consisten en cadenas de polipéptidos arregladas lado a lado en filamentos largos. Debido a que estas proteínas son resistentes e insolubles en agua, se utilizan en la naturaleza para formar materiales estructurales. En cambio, las proteínas globulares usualmente se enrollan en formas compactas casi esféricas; por lo general, estas proteínas son solubles en agua y se mueven dentro de las células. La mayor parte de las aproximadamente 3 000 enzimas que se han caracterizado hasta la fecha son proteínas globulares.

Las proteínas son tan grandes que la palabra *estructura* toma un significado más amplio que el que tiene cuando se refiere a los compuestos orgánicos más simples. De hecho, los químicos hablan de cuatro niveles diferentes de estructuras cuando describen a las proteínas.

1 La estructura primaria de una proteína simplemente es la secuencia de aminoácidos.

1 La estructura secundaria de una proteína describe cómo los *segmentos* del esqueleto del péptido se orientan en un patrón regular.'

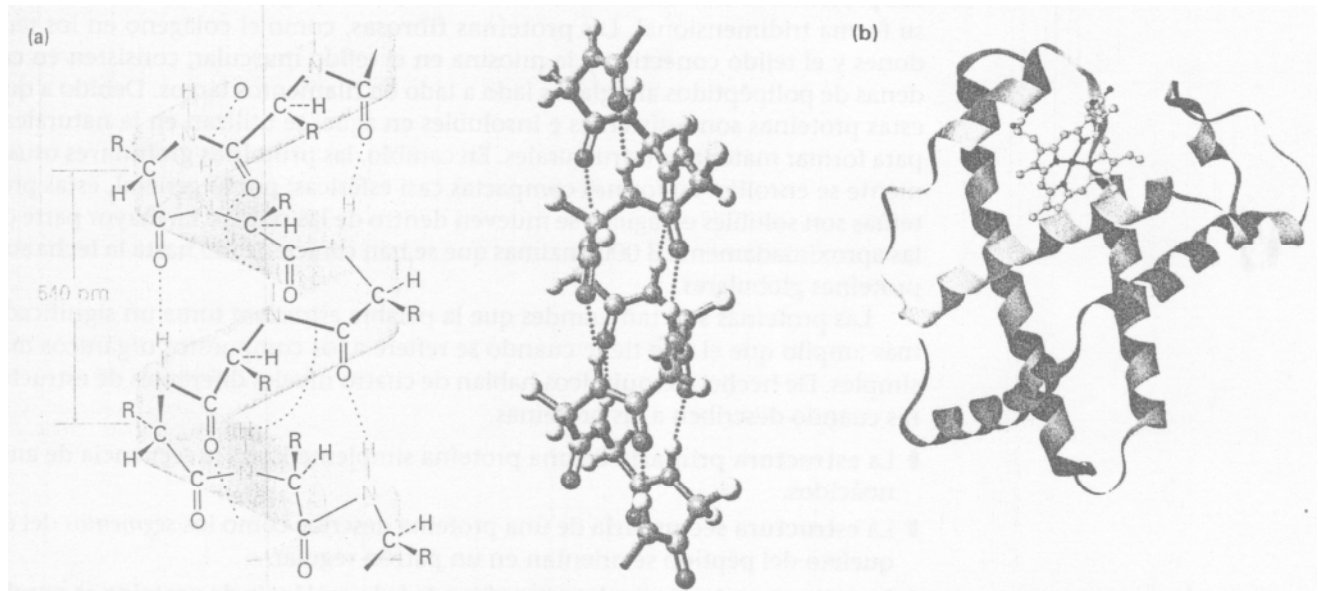
1 La estructura terciaria describe cómo *toda* la molécula de proteína se enrolla en una forma tridimensional global.

1 La estructura cuaternaria describe cómo las moléculas de proteínas diferentes se integran para producir estructuras agregadas grandes.

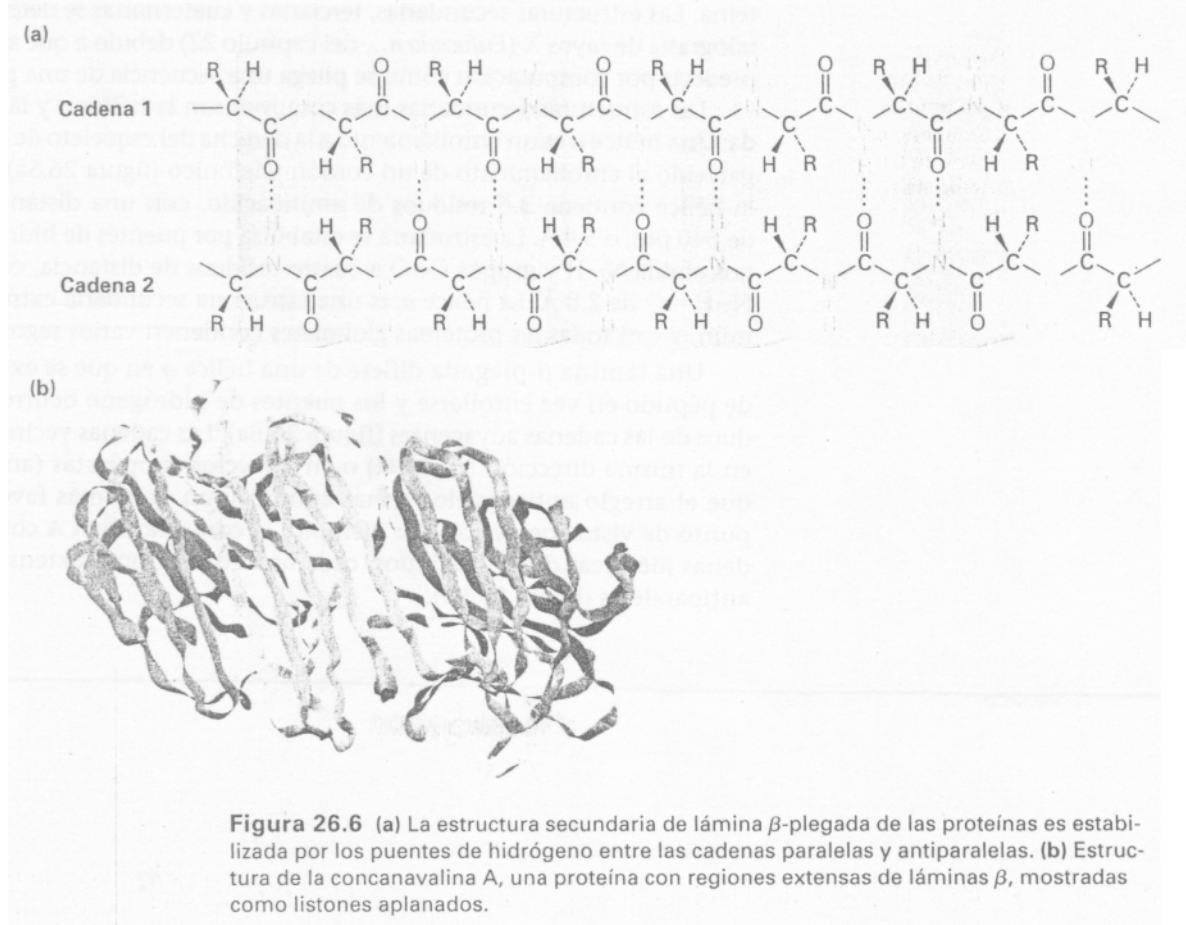
La estructura primaria se determina, como hemos visto, secuenciando la proteína. Las estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias se determinan por cristalografía de rayos X (*Enfocado a...* del capítulo 22) debido a que aún no es posible predecir por computación cómo se pliega una secuencia de una proteína dada.

Las estructuras secundarias más comunes son la hélice *a* y la lámina [3-plegada. Una hélice *a* es un enrollamiento a la derecha del esqueleto de la proteína, muy parecido al enrollamiento de un cordón telefónico (figura 26.5a). Cada vuelta de la hélice contiene 3.6 residuos de aminoácido, con una distancia entre vueltas de 540 pm, o 5.4 Å. La estructura se estabiliza por puentes de hidrógeno entre grupos amida N–H y grupos C=O a cuatro residuos de distancia, con una distancia N–H $\cdots$ O de 2.8 Å. La hélice *a* es una estructura secundaria extremadamente común, y casi todas las proteínas globulares contienen varios segmentos helicoidales. La mioglobina, una proteína globular pequeña que contiene 153 residuos de aminoácido en una sola cadena, es un ejemplo (figura 26.5b).

Una lámina fi-plegada difiere de una hélice  $\alpha$  en que se extiende la cadena de péptido en vez enrollarse y los puentes de hidrógeno ocurren entre los residuos de las cadenas adyacentes (figura 26.6a). Las cadenas vecinas pueden correr en la misma dirección (paralela) o en direcciones opuestas (antiparalela), aunque el arreglo antiparalelo es más común y un poco más favorecido desde el punto de vista energético. Por ejemplo, la concanavalina A consiste en dos cadenas idénticas de 237 residuos, cada una con regiones extensas de láminas antiparalelas (figura 26.6b).



**Figura 26.5** (a) La estructura secundaria helicoidal  $\alpha$  de las proteínas es estabilizada por puentes de hidrógeno entre el grupo N-H de un residuo y el grupo C=O a cuatro residuos. (b) Estructura de la mioglobina, una proteína globular con regiones helicoidales extensas que se muestran en esta representación como listones enrollados.



**Figura 26.6** (a) La estructura secundaria de lámina  $\beta$ -plegada de las proteínas es estabilizada por los puentes de hidrógeno entre las cadenas paralelas y antiparalelas. (b) Estructura de la concanavalina A, una proteína con regiones extensas de láminas  $\beta$ , mostradas como listones aplanados.







$10^{12}$  veces más ajustadamente que lo que fijan el sustrato o los productos, y como resultado, se disminuye sustancialmente en energía el estado de transición. Un diagrama de energía para un proceso catalizado por una enzima podría verse como el de la figura 26.8.

Como se muestra en la tabla 26.2, las enzimas se clasifican en seis categorías dependiendo del tipo de reacción que catalizan. Las *oxidoreductasas* catalizan oxidaciones y reducciones; las *transferasas* catalizan la transferencia de un grupo de un sustrato a otro; las *hidrolasas* catalizan las reacciones de hidrólisis de ésteres, amidas y sustratos relacionados; las *liosas* catalizan la eliminación o la adición de una molécula pequeña como H<sub>2</sub>O de o a un sustrato; las *isoinerasas*



