

# TEMA 24

AMINOÀCIDS I PROTEÏNES. BIOSÍNTESI PROTEICA. ENZIMS I COENZIMS. LES VITAMINES.

## 0. INTRODUCCIÓ.

1. Les proteïnes són compostes d'aminoàcids
  2. Cadenes d'aminoàcids
  3. Estructura de les proteïnes
  4. Les proteïnes en acció
  5. Biosíntesi de proteïnes
  6. Complement proteics. Les vitamines.
  7. CONCLUSIONS.
- ANNEXOS.

[www.e-ducalia.com](http://www.e-ducalia.com)

Els drets d'edició són reservats a favor de [www.e-ducalia.com](http://www.e-ducalia.com). Prohibida la reproducció total o parcial sense permís escrit de l'editor.

## 0. INTRODUCCIÓ.

Els éssers vius realitzen un desgast energètic enorme per aconseguir un objectiu essencial: mantenir l'ordre químic de les seves proteïnes, aconseguir que en els descendents d'una cèl·lula es continuïn creant eines que mantinguin orientacions especials semblants, que creïn entorns químics similars, perquè puguin cooperar en la gestió de les funcions cel·lulars de la mateixa manera que ho feia la seva cèl·lula progenitora.

Iniciaré aquesta exposició detallant la naturalesa química de les proteïnes (els aminoàcids i les seves propietats). Passaré a comentar com aquests components bàsics s'acoblen per donar lloc als diferents nivells d'organització estructural que determinen la funció proteica. Parlaré posteriorment d'aquest paper de les proteïnes en els processos biològics, ressaltant alguns exemples il·lustratius i, finalment, exposaré el mecanisme cel·lular de síntesi de proteïnes.

Per tractar-se d'un grup de naturalesa química més heterogènia, comentaré les vitamines en un apartat final, fent especial recalcament en la seva manera de complementar a les proteïnes en alguns processos biològics.

### PENSA LA TEVA INTRODUCCIÓ... ALGUNES IDEES:

-Les proteïnes són les molècules més abundants als éssers vius (representen el 50% del pes se de les cèl·lules).

-Són el producte final de les rutes d'informació, els instruments moleculars mitjançant els quals s'expressa la informació genètica. Si imaginem el genoma com un missatge escrit que conté instruccions, la seva "articulació verbal" estaria duta a terme per proteïnes. Constitueixen, per així dir-ho, la traducció química del missatge emmagatzemat com ADN al nucli cel·lular i transmés de generació en generació.

-El nom de la proteïna ve del grec "protos" ("primer", "més important") va ser intrduït per Berzelius i utilitzat posteriorment per Mulder.

-Les proteïnes constitueixen el destí final més important del nitrògen absorbit pel sòl de les plantes.  
Pot fer-se referència a aquestes biomolècules com un comportament essencial dins del cicle del nitrogen en els sistemes naturals.

## 1. LES PROTEÏNES SÓN COMPOSTES D'AMINOÀCIDS

### 1.1. Concepte d'aminoàcid

**Els aminoàcids són les subunitats químiques fonamentals que componen les proteïnes.** Químicament consisteixen en un grup amino i un grup àcid connectats per un carboni tetraèdric del qual surt un grup químic variable, que determina la naturalesa de cada aminoàcid.

Encara que s'han descrit més de 300 aminoàcids diferents presents en els éssers vius, **únicament 20 d'ells són considerats els majoritaris** i amb ells es fabriquen gairebé la totalitat de proteïnes.

El primer d'aquests aminoàcids en ser identificat va ser l'asparagina (1806) i l'últim la treonina (1938). **Els seus noms comuns reflecteixen generalment el material del que van ser aïllats** per primera vegada (asparagina espàrrecs, àcid glutàmic del gluten del blat, tirosina de "tyros" -formatge, en grec-, glicina del grec "glycos", dulce,...)

### 1.2 propietats fisicoquímiques

#### Quiralitat del C

Excepte en la glicina, el carboni sempre té quatre substituents diferents (és un carboni quiral). Això implica que en la naturalesa hi hagi diferents isòmers estructurals de cada aminoàcid, la qual cosa pot designar-se amb diferents nomenclatures:

#### -Nomenclatura L/D

Emile Fisher, el 1891, va experimentar com alguns vidres d'un sucre senzill (gliceraldehid) desviaven el pla de la llum polaritzada cap a la dreta, mentre altres vidres del mateix compost ho feien cap a l'esquerra. Va designar amb les lletres D i L, respectivament, a aquests isòmers. Aquest comportament es va explicar anys més tard per la diferent orientació dels substituents del C.

El que coneixem com a **formes L d'un aminoàcid són aquelles que imiten al L-GLICERALDEHID en l'estereoisomeria del C**, sent les formes D les de configuració oposada.

**Els aminoàcids presents en la matèria viva, solen ser del tipus L**, a excepció d'alguns petits pèptids de parets bacterianes i alguns antibiòtics.

#### -Nomenclatura R/S

És la **notació emprada per l'IUPAC** per definir l'estereoisomeria de qualsevol centre quiral. Només sol emprar-se (en l'estudi de les proteïnes) per definir la configuració de cadenes laterals amb algun centre quiral (per exemple, en aminoàcids artificials usats en fàrmacs de disseny).

#### Acidesa/Basicidad

En dissoldre's en aigua, els aminoàcids es troben en forma de zwitterion (de l'alemany "ió híbrid"). Això indica que presenten alhora un grup amino carregat positivament (amb capacitat per cedir un protó) i un grup àcid (amb capacitat per captar un protó). En aquestes condicions (pH fisiològic), **són capaços d'actuar com a àcids o com a bases** (per la qual cosa es denominen substàncies amfòteres). Aquesta propietat els fa especialment adequats per actuar en sistemes vius: actuen com amortidors químics de l'acidesa d'una dissolució, són extremadament solubles, poden ser emprats com a peces de reconeixement molecular selectiu...

### 1.3. Classificació dels aminoàcids estàndard

Poden emprar-se diversos criteris. Exposaré una classificació que resulta molt informativa perquè agrupa els **aminoàcids per similitud química**, la qual cosa determina grans trets el seu paper en el reconeixement molecular. Així, es classifiquen els aminoàcids en:

-**Apolars alifàtics** (Ala Val Leu Ile Gly Met Pro). Són elèctricament neutres i el que més interessa de les seves propietats de reconeixement químic és el volum que ocuparan a la proteïna final. Participen en interaccions de tipus hidrofòbic.

**CURIOSITATS:**

·La cadena lateral de la prolina (Pro) és un cicle de 5 carbonis. Això restringeix la flexibilitat dels pèptids amb prolina, pel que no la trobarem formant part d'estructures molt tensionades (girs b)

·La metionina (Met) té un grup tioèter i és, junt amb la cisteïna un dels dos aminoàcids que necessiten un àtom de sofre.

-**Aromàtics (Phe Tyr Trp)**. També són elèctricament neutres però en presentar anells aromàtics, amb sistemes electrònics conjugats, participen en interaccions més específiques que els del grup anterior.

**CURIOSITATS:**

·Existeixen diverses interaccions en què participen anells aromàtics que han estat recentment involucrades en processos de gran rellevància bioquímica (apilaments entre sistemes pàg., interacció T-shape entre anells aromàtics, interacció d'ions amb sistemes p,...

·El triptòfan (TRP) és en la base de la biosíntesi de serotonina (un important neurotransmissor)

·La fenilalanina (Phe) es transforma en tirosina en l'interior del cos humà. Si falla alguna baula d'aquesta ruta metabòlica, s'incrementen els nivells sanguinis de fenilalanina, malaltia que es coneix com a fenilcetonúria, i que s'analitza de forma rutinària en els controls d'embaràs.

-**Polars sense càrrega** (Ser, Thr, Cys, Asn, Gln). Presenten grups alcohol (OH) o amino (NH<sub>2</sub>) sense càrrega neta a les seves cadenes laterals, la qual cosa els permet formar interaccions de pont d'hidrogen molt valuoses en els processos de reconeixement molecular. Al costat dels aminoàcids carregats (grups 4 i 5) són els principals per definir el component electroestàtic de la interacció molecular, clau en la majoria de processos biològics (plegament de proteïnes, reconeixements proteïna-proteïna, l'ADN, sucres...)

-**Carregats positivament** (Lys, Arg, Hys). Presenten una càrrega positiva en condicions fisiològiques.

**CURIOSITATS**

En concret l'histidina (Hys) és l'únic aminoàcid que pot variar el seu estat de protonació en variar el pH del mig en zones properes a la neutralitat. En els estudis de disseny de fàrmacs per ordinador, convé tenir molt en compte aquest punt, ja que el centre actiu per al qual s'està modelant un nou fàrmac pot variar dràsticament segons l'estat de les histidinas properes.

-**Carregats negativament** (Asp, Glu). Presenten una càrrega negativa en condicions fisiològiques.

#### 1.4. Alguns aminoàcids no estàndard i les seves funcions

Aminoàcids com l'**ornitina** o la **citulina** són mitjancers en la ruta biosintètica de l'arginina, per la qual cosa poden ser detectats en una anàlisi específica de sang. El **-carboxiglutamàt** és present en proteïnes del mecanisme de coagulació de la sang (protrombina) i a moltes altres proteïnes que uneixen calci. La **desmosina** (un derivat químic de 4 residus de lisina) es troba formant part de l'elastina (proteïna molt important a la matriu extracel·lular de teixits elàstics). En les fibres musculars, formant part de la miosina, trobem amb relativa freqüència la **6-N-metil-lisina**. Derivats com la **4-hidroxi-prolina** o la **5-oxi-lisina** han estat detectats en matrius extracel·lulars riques en col·lagen i en paret cel·lular de plantes.

En un reduït nombre de proteïnes s'ha trobat un derivat de la cisteïna en el qual el sofre ha estat substituït per seleni (**selenocisteïna**). Sorprenentment, s'ha trobat un codó específic (UGA) dins del codi genètic eucariota que codifica en ocasions per a aquest aminoàcid poc comú.

El concepte d'"aminoàcid present en els éssers vius" ha ampliat el seu abast en estudis recents, arribant-se a un total de més de tres-cents aminoàcids diferents descrits presents a les cèl·lules vives.

### 1.5. Biosíntesi d'aminoàcids

**Els aminoàcids se sintetitzen a partir de mitjancers de la glucólisis, del cicle de l'àcid cítric, i de la via de les pentosas fosfat.** El nitrogen sol entrar en aquestes vies en forma de glutamat o glutamina.

**En general**, uns deu aminoàcids són sintetizables per la majoria d'éssers vius mitjançant un o molt pocs passos, a partir de l'intermedi del qual procedeixen. N'existeixen altres, com els aromàtics o la prolina, la síntesi dels quals és més complicada.

**Els organismes difereixen en la capacitat de sintetitzar aminoàcids.** La majoria de bacteris i plantes poden fabricar els vint estàndard. En canvi, els mamífers, per exemple, només poden sintetitzar els de fabricació senzilla, havent d'obtenir la resta de la dieta. Aquests aminoàcids es denominen essencials ("resulta essencial incloure'ls en l'alimentació").

**AMPLIACIÓ:** Segons el mitjancer metabòlic del qual procedeixen, podem agrupar els diferents aminoàcids en sis famílies:

- ... procedents de l' $\alpha$ -cetoglutamat (Glu, Gln, Pro, Arg)
- ... procedents del 3-fosfoglicerat (Ser, Gly, Cys)
- ... procedents del piruvat (Val, Lau, Ala)
- ... procedents del fosfoenolpiruvat i eritrosa-4-fosfat (Trp, Phe, Tyr)
- ... procedents de l'Oxalacetat (Asp, Asn, Met, Thr, Lys, Ile)
- ... procedents del ribosa-5-fosfat (Hys)

## 2. CADENES D'AMINOÀCIDS

### 2.1. L'enllaç peptídico: formació i naturalesa química

Bàsicament, l'enllaç peptídico **es forma mitjançant un procés de condensació**, en el qual es perd una molècula d'aigua.

El grup amino d'un aminoàcid actua com a nucleòfil, desplaçant al grup hidròxil del grup carboxílic d'un altre aminoàcid per formar un enllaç peptídico. Els grups amino són bons nucleòfils, però el grup hidròxil no és bon grup sortint, per la qual cosa no és desplaçat fàcilment. Per aquesta raó, **la reacció no es produeix de forma apreciable a pH=7. Necessita l'ajut de catàlisi enzimàtica.**

L'enllaç format finalment és un **enllaç tipus amídol**. Com ocorre sempre en aquest tipus d'enllaços...  
-els 4 àtoms centrals són en el mateix pla

-pot definir-se un dipol en el pla format, que participarà molt significativament en els processos de plegament de proteïnes

### 2.2. Petits pèptids d'importància biològica

Usualment, les proteïnes més conegudes com a eines biològiques són enormes i tenen cents d'aminoàcids. Tanmateix, és interessant saber que als éssers vius poden ser-los de gran utilitat fragments peptídics molt més petits. Esmentaré alguns exemples.

Existeixen diversos missatgers químics descrits en vertebrats com l'**oxitocina** (un pèptid de 9 residus fabricat per la hipòfisi anterior i responsable de les contraccions uterines), la **bradiquinina** (un altre de 9 aminoàcids que potencia la inflamació en els teixits) o el **factor alliberador de tirotròpina** (de tan sols 3 aminoàcids, que estimula la secreció de tirotròpina a nivell d'hipòfisi) que entrarien en aquesta categoria.

Hormones essencials en el metabolisme com la **insulina** (2 cadenes de 30 i 21 aminoàcids), el **glucagó** (29 residus) o la **corticotropina** (39 residus), no són res més que fragments d'uns quants aminoàcids.

Alguns pèptids sintètics petits amb accions importants en éssers vius serien, per exemple, el conegut **aspartamo** (NutraSweet), ocupat com a edulcorant, que no és més que la unió d'un àcid aspàrtic i una alanina. O també l'**amanitina** (potent raticida).

### 3. L'ESTRUCTURA DE LES PROTEÏNES

**La proteïna de major grandària descrita és la titina** (formada per una sola cadena, de 26926 residus), que compleix una important funció en la contracció muscular en humans. Entre ella i els petits pèptids descrits anteriorment, existeix una àmplia gamma de grandàries proteics.

**Les proteïnes varien també en la seva composició aminoacídica**, a causa de la combinació dels 20 residus estàndard i a la introducció esporàdica aminoàcids diferents dels naturals.

**L'estructura final d'una proteïna s'aconsegueix per un procés molt complex**, les bases físiques del qual resulta molt pretenciosos detallar aquí. Alguns punts senzills sobre els quals s'assenta aquest mecanisme són els següents:

-l'estructura final depèn principalment d'un gran **nombre d'interaccions febles**

-**l'enllaç peptídic és pla**

-cada aminoàcid presenta dos angles característics ( $\phi$ , rotació de l'enllaç Ca-N;  $\psi$ , rotació de l'enllaç Ca-C). Aquests **dos angles són característics** de cada aminoàcid i es representen en un mapa de Ramachandran

#### 3.1. Estructura primària

Queda determinada senzillament per la **composició d'aminoàcids** de la proteïna i la **seqüència** en què es disposen.

#### 3.2. Estructura secundària

**Es tracta de patrons de plegament regulars habituals de la cadena polipeptídica.** Són formes generals de disposició de fragments petits d'aminoàcids, que solen trobar-se repetits diverses vegades en l'estructura de gairebé totes les proteïnes del planeta. Comentaré els tres principals: l'hèlice- $\alpha$ , la làmina- $\beta$  i l'hélice de col·làgen.

##### L'hèlice- $\alpha$

-En els anys 30, William Astbury, en un treball pioner amb rajos X, va mostrar que la proteïna fonamental de les putes de porc espi i del pèl (l' $\alpha$ -queratina) presentava una estructura que es repeteix cada 5.15-5.20 Å. Anys més tard, Pauling i Corey van resoldre que es tractava d'una estructura helicoidal i la van denominar  $\alpha$ -hélice.

-Aquesta estructura és una cadena d'aminoàcids amb les següents característiques

·Dextrógira

·Els aminoàcids adopten angles  $\phi = -60^\circ$  i  $\psi = -50^\circ$  a  $-45^\circ$

·Cada volta d'hélice consta de 3.6 aminoàcids

-La formació d'aquesta estructura és energèticament molt favorable perquè permet una disposició òptima dels ponts d'hidrogen intramoleculars

-La seqüència d'aminoàcids afecta a l'estabilitat de l'hèlice- $\alpha$ , veient-se desestabilitzada per la presència de molts residus consecutius amb la mateixa càrrega o per la coincidència de diversos residus de prolina (que, al tenir una cadena lateral cíclica, presenten una restricció conformacional)

##### La làmina- $\beta$

-També va ser històricament descrita per Pauling i Corey

-Es tracta d'una estructura en forma de zig-zag en la qual les diferents cadenes polipeptídiques es disposen de forma adjacent formant una làmina. Els fragments que conformen aquesta làmina poden ser antiparal·lels o paral·lels i poden pertànyer a la mateixa o a distintes cadenes polipeptídiques.

### L'hèlice de col·lagen

-es tracta d'una estructura formada per tres cadenes. Cadascuna d'elles és una hèlice levògira de 3 residus per volta. Les tres cadenes, una vegada plegades, sofreixen un superenrotllament dextrògir.

### 3.3. Estructures súpersecundàries (protein motifs)

L'anàlisi de moltes proteïnes revela l'existència d'agrupacions d'estructures secundàries que es repeteixen molt freqüentment en la naturalesa i que s'han denominat recentment motius (protein motifs).

Els motius protèics (llaç b.a.b, vèrtice a.a, fulla b-torsionada, barril b... entre molts altres) constitueixen actualment la base de la classificació estructural de proteïnes.

### 3.4. Estructura terciària

Aquest nivell estructural es refereix a la **disposició tridimensional final d'una única cadena polipeptídica**. Pot incloure elements d'estructura secundària o participar en ells, igual que pot incloure o compondre *protein motifs*.

És el resultat de nombroses interaccions químiques, algunes de caràcter feble (interaccions de Van der Waals, electrostàtiques,...) i altres més fortes (covalents, ponts disulfur,...).

Un clar exemple d'estructura terciària ho constitueixen els múltiples enrotllaments de les hèlices- $\alpha$  que componen l' $\alpha$ -queratina, que generen una estructura final molt resistent mecànicament.

### 3.5. Estructura quaternària

**És la combinació de diferents cadenes polipeptídiques i grups prostètics per donar lloc a una proteïna oligomèrica**. Al parlar de grups prostètics, em refereixo a molècules que ajuden a estructurar una proteïna però no són de naturalesa proteica.

Un exemple clàssic d'estructura quaternària ho trobem en l'hemoglobina, la proteïna fabricada pels eritròcits per a fixar i transportar gasos com l'O<sub>2</sub> o el CO<sub>2</sub> per la sang de vertebrats. Es tracta de la primera proteïna oligomèrica amb estructura coneguda per rajos X. Van ser Max Perutz i John Kendrew els quals, en 1959, van determinar mitjançant aquesta tècnica l'estructura atòmica de les seves 4 cadenes i les seves 4 grups prostètics.

### 3.6. Com adquireixen les proteïnes el plegament?

En 1969, Cyrus Levinthal va fer notar que, fins i tot per a un pèptid molt petit, el nombre de conformacions que es poden adoptar és tan elevat, que és impossible que la maquinària cel·lular provi totes les possibilitats i esculli la de menor energia lliure, perquè no ho aconseguiria pràcticament mai (per a una proteïna de 100 residus, es trigarien 1077 anys). Aquesta tasca, no obstant això, un bacteri tan senzill com *Escherichia coli* la realitza en 5 segons a 37°C. Com ho fa? Aquesta incògnita es diu paradoxa de Levinthal i reflecteix molt bé la complexitat del procés de plegament de proteïnes. **Es tracta d'una de les principals qüestions de la bioquímica actual, i no està en absolut resolta d'una forma completa.**

**Una idea que ha tingut particular relleu en aquest camp és el model de l'embut d'energia lliure ("free energy folding funnel").** A grans trets, es proposa que, a mesura que la proteïna adopta la seva plegament, mai desfà el camí caminat si això suposa augmentar la seva energia interna. Dit en paraules més tècniques, cada estabilització entàlpica redueix el nombre d'estats conformacionals a provar, amb la qual cosa la velocitat del procés s'accelera enormement.

**A les cèl·lules hi ha unes proteïnes especialitzades a accelerar i dirigir aquest procés.** Se'ls coneix com **xaperones** i, com a exemple, podem esmentar la família Hsp70, proteïnes de 70 kDa que es van descobrir per augmentar la seva concentració en processos d'estrès calòric. La seva principal acció és, sense entrar en detalls, unir-se a residus hidrofòbics i promoure que s'ajuntin totsminimitzant així la seva superfície d'interacció amb el dissolvent aquós, fenomen conegut com a col·lapse hidrofòbic que es postula com un dels primers passos del delicat mecanisme de plegament de proteïnes.

#### 4. LES PROTEÏNES EN ACCIÓ

Sistematitzar en poques línies com funcionen les proteïnes, sent tanta la varietat de funcions que cobreixen, resulta molt pretenciosos per a unes quantes línies. La manera que he escollit per a això és la següent. D'acord amb la funció que exerceixen, podem classificar arbitràriament les proteïnes en quatre grans grups. Per il·lustrar aquesta classificació, prendré un exemple representatiu de cada grup i explicaré diversos detalls del seu mode d'acció.

##### 4.1. Proteïnes que uneixen reversiblement un lligant petit sense modificar-lo covalentment

L'acció és senzilla. Es tracta d'unir-se de forma específica a un lligant i mantenir-se en aquest estat un temps determinat, per transportar-lo, evitar que formi part de la fracció dissolta o, simplement, aconseguir un lleu canvi conformacional a la mateixa proteïna que actuï com un senyal químic.

En aquesta categoria entrarien multitud de proteïnes (presentes en cadenes de transducció de senyal, segrestadores de cations, transportadores de gasos per sang,...). He escollit **l'hemoglobina com a exemple paradigmàtic**.

Com he comentat en un apartat anterior, aquesta proteïna consta de 4 cadenes peptídiques i 4 grups prostètics. Cada un d'ells es coneix com a grup hemo i no és més que un anell de porfirina unit a un àtom de ferro. En el centre d'aquesta estructura es complexa reversiblement una molècula de O<sub>2</sub>.

La intensitat de la unió del O<sub>2</sub> pot quantificar-se, i convé assenyalar que és de caràcter cooperatiu, és a dir, costa menys la unió del segon O<sub>2</sub> que la unió del primer, i successivament amb els següents, podent unir-se fins un màxim de 4 per exemplar d'hemoglobina.

El O<sub>2</sub> s'uneix de diverses maneres segons la conformació de la resta de la proteïna. Òbviament, aquesta estructura és dinàmica i pot experimentar també fluctuacions provocades per la unió del lligant.

La unió de O<sub>2</sub> a hemoglobina pot veure's modulada per la presència de reguladors alostèrics. Diversos derivats del fosfat (2,3-dihidrogenofosfato, per exemple) compleixen en els vertebrats aquest paper. Existeixen també nombrosos lligands que poden competir amb el O<sub>2</sub> per la seva unió al grup hemo. Un exemple claríssim el constitueix el monòxid de carboni (CO), que té una afinitat per hemoglobina 100 vegades superior a la del O<sub>2</sub>, i s'uneix a més de forma pràcticament irreversible, sent per tant un gas altament tòxic.

##### 4.2. Proteïnes que reconeixen molecularment altres biomolècules grans

Al cos humà, el propi es distingeix de l'aliè (potencialment patològic) mitjançant el reconeixement específic de pèptids mitjançant anticossos o en complexos presentadors d'antígens. És un dels molts exemples en el qual **les proteïnes es reconeixen unes a les altres i desencadenen comportaments de rellevància biològica**.

Les reaccions de **reconeixement antígen-anticòs** (a més de l'enorme utilitat que presenten en aplicacions biotecnològiques) són les responsables de desencadenar la resposta immunitària específica. Tant els limfòcits B com els T estan preparats, i genèticament modificats de forma irreversible, per reconèixer un antígen determinat i respondre convenientment a aquesta troballa, tal com es detalla en el tema 62 d'aquest temari.

**que tingui repercussions mecàniques importants en l'entorn en el qual es produeix.** Les proteïnes responsables dels sistemes contràctils de la majoria d'éssers vius, el parell **actina-miosina** i els seus derivats, resulten un exemple adequat d'aquest conjunt.

En pes sec, representen sens dubte les proteïnes més abundants del múscul. Els filaments gruixuts (miosina), gràcies a repetits moviments dels seus caps globulars, acoblats a hidròlisi d'ATP, llisquen sobre els filaments fins (actina). En ocórrer de forma concertada aquest fenomen en la infinitat de microsisemes actina-miosina que conté una fibra muscular, aquesta s'escurça i produeix el fenomen fisiològic de la contracció muscular.

#### 4.4. Proteïnes que uneixen un lligant i el modifiquen covalentment (enzims)

Podríem dir que gran part de la història de la bioquímica és la història de la investigació sobre els enzims. Es tracta de **proteïnes que catalitzen reaccions químiques, disminuint d'alguna manera l'energia de l'estat de transició o "energia d'activació" de la reacció.** La majoria de les reaccions químiques que tenen lloc en l'interior dels organismes vius necessitarien una temperatura prohibitiva per succeir, per la qual cosa només ocorren gràcies a la presència d'enzims.

Segons el tipus de reacció que catalitzen, podem assenyalar **6 tipus d'enzims.**

- a.OXIDORREDUCTASES** transferència d'electrons
- b.TRANSFERASES** transferència d'un grup químic inespecífic
- c.HIDROLASES** hidròlisi (transferència de grups químics a l'aigua)
- d.LIASSES** addició de grups a dobles enllaços o viceversa (formació de dobles enllaços per eliminació de grups)
- e.ISOMERASES** transferència de grups dins de molècules, originant molècules isòmeres
- f.LIGASAS** formació d'enllaços C-C, C-S, C-O i C-N mitjançant reaccions de condensació acoblades a ruptura d'ATP.

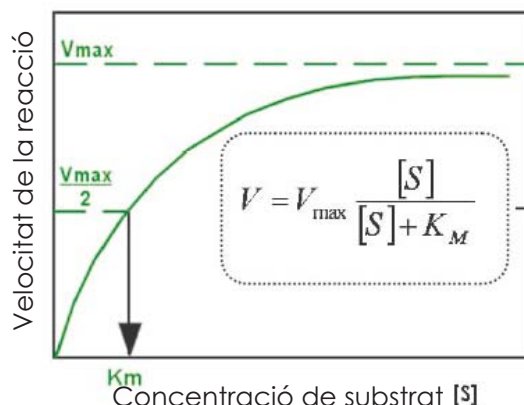
**Com funcionen els enzims?** El detall químic d'aquest comportament varia molt d'una reacció a l'altra. No obstant això, poden assenyalar-se **alguns trets comuns.**

-Els enzims **alteren les velocitats de reacció però no els equilibris.** És a dir, no modulen la termodinàmica de la reacció química sinó únicament els seus aspectes cinètics.

-**Les interaccions enzim-substrat són òptimes en l'estat de transició.** En altres paraules, els centres actius no són llocs on el substrat és químicament estabilitzat, sinó que estan adequadament dissenyats per estabilitzar l'estat de transició. Aquesta és la base química de l'augment de velocitat de la reacció.

Clàssicament, els enzims han estat estudiats mitjançant treballs de cinètica química experimental, en els quals es valora la velocitat d'aparició/consum de productes/reactius. Les equacions de Michaelis-Menten (veure figura) expressen de forma quantitativa la relació entre la concentració de substrat i la velocitat de la reacció química.

evolució d'una reacció enzimàtica segons la cinètica de Michaelis-Menten



Per a la determinació dels paràmetres cinètics  $V_{max}$ ,  $K_m$  s'utilitzen representacions linealitzades que faciliten tècnicament l'obtenció de valors més exactes (Ex: Lineawaver- Burk, Eddie-Hofste)

## Tema 24: AMINOÀCIDS I PROTEÏNES. BIOSÍNTESI PROTEICA. ENZIMS I COENZIMS. LES VITAMINES.

Sens dubte, es tracta d'un mètode més per apropar-nos al mecanisme de la reacció. Quantifica l'efecte de la presència de l'enzim i pot aportar dades verificables posteriorment. Tanmateix, no ens informa (des de la perspectiva de la bioquímica estructural) de la manera en la qual la reacció és facilitada.

A aquest final contribueixen algunes metodologies d'estudi desenvolupades recentment. Els **mètodes de modelatge molecular QM/mm**, per exemple, investiguen, mitjançant l'ús de càlculs teòrics, la naturalesa química del complex "centre actiu - estat de transició", considerant l'estructura electrònica dels àtoms implicats i arribant a assenyalar en ocasions pistes molt valuoses sobre el motiu pel qual la presència de l'enzim catalitza la reacció.

Per optimitzar el valor dels enzims com a eina en els processos vius, **la majoria d'organismes han desenvolupat mecanismes químics mitjançant els quals són capaços de controlar l'activitat enzimàtica segons les seves necessitats**. Els enzims funcionen millor o pitjor gràcies a moduladors alostèrics que, unint-s'hi de forma no-covalent, inhibeixen o potencien el seu mecanisme d'acció.

Poden sofrir també modificacions en la seva estructura química que afecten al mecanisme catalític. Les fosforilacions (en rutes de senyalització, per exemple) i les acilacions (que modulen la capacitat de les histonas per unir-se a l'ADN) són les més característiques.

### 5. BIOSÍNTESI DE PROTEÏNES

Considero personalment que, **per a una bona comprensió de la biosíntesi proteica, és molt recomanable explicar-la en dues etapes**: el pas de l'ADN a ARN (**transcripció**) i el pas d'ARN a proteïna (**traducció**). Tanmateix, segons el temari oficial, la primera part correspon al tema 25, per la qual cosa només comentaré aquí la segona.

**Des dels anys 50, sabem que existeix un codi genètic** i que la informació continguda en l'ARN missatger (ARNm) com una seqüència de bases nucleotídiques, es tradueix en una seqüència d'aminoàcids segons aquest codi genètic.

**Cada 3 nucleòtids consecutius donaran lloc**, mitjançant un complexíssim sistema bioquímic, a un **aminoàcid** en la seqüència de la proteïna sintetitzada. Existeixen tres triplets que no codifiquen, habitualment, per a cap aminoàcid. Són els triplets UGA, UAA, UAG i constitueixen senyals d'acabament.

Per seguir un **ordre lògic en l'explicació** del mecanisme, em referiré primer als **actors**, després a l'**acció** i, finalment, a alguns modes de **regulació**.

#### 5.1. Mecanisme (actors)

La **ribosoma** és un gran complex macromolecular compost per ARN ribosòmic (ARNr) i proteïnes que conté 2 subunitats. Aquestes subunitats, una vegada acoblades, donen lloc a 3 cavitats:

- cavitat E (exit) ----> lloc per on surt la proteïna ja formada
- cavitat A (aminoacil) ----> zona en la qual entra un ARN de transferència (ARNt) i reconeix a un triplet del ARNm, abans de que l'aminoàcid corresponent es una a la proteïna en formació
- cavitat P (peptidil) ----> zona en la qual l'ARN de transferència (ARNt) continua unit a un triplet del ARNm, una vegada que el seu aminoàcid ja s'ha unit a la proteïna en formació

L'estructura de la ribosoma es coneix a nivell de detall atòmic (5.5 Å de resolució) des de l'any 2001, gràcies a un treball | feina publicat a Science per Yusupov et al. Se sap que, al costat del ARNr, hi ha més de 50 tipus de proteïnes diferents i que en una sola cèl·lula hi pot haver més d'1 milió de ribosomes.

Els **ARNt** són molècules d'ARN d'estructura a grans trets comú, que porten un aminoàcid unit en un extrem i presenten un triplet de nucleòtids en l'altre. L'associació és unívoca. Un mateix triplet sempre, o gairebé sempre, porta enganxat el mateix aminoàcid. Ara bé, un mateix aminoàcid pot ser portat per ARNt amb diferents triplets (la qual cosa es coneix com a degeneració del codi genètic).

L'**ARNm** ha estat sintentitzado en el procés de transcripció. Primer va ser un ARN immadur, que contenia molta informació a més del gen (es denomina ARNhn - d'*heterogeneous nuclear*-).

Posteriorment, encara en el nucli, se li van eliminar fragments no informatius (introns) i es va formar un àcid nucleic amb molt poca informació a més de la qual pot traduir-se a proteïna. Aquest fragment, que surt del nucli per ser rebut per les ribosomes citoplasmàtiques sobre la paret del reticle endoplasmàtic rugós, és el ARNm.

Existeixen, a més molts actors secundaris, que aniran apareixent en explicar el mecanisme.

## 5.2. Mecanisme (acció)

**Els ARNt queden modificats amb els seus aminoàcids corresponents gràcies a proteïnes específiques.** Aquest és un procés que té lloc en el nucli, abans de surtir els ARNt al citoplasma. El procés consumirà ATP i la seva velocitat i especificitat estan altament regulades per maquinària enzimàtica.

**Els ARNt entren a la ribosoma** (cavitat A) i allà verifiquen, per interaccions de pont d'hidrogen i apilament, si són o no complementaris al triplet de nucleòtids del ARNm que en aquell moment ocupa la cavitat A. En el procés intervenen unes proteïnes cridades factors d'elongació (EF) que, junt amb la ribosoma, asseguren la fidelitat del procés (només 1 de cada 10000 vegades, l'aminoàcid seleccionat és erroni).

Des de l'entrada del ARNt a la ribosoma (que ja conté el ARNm corresponent) poden distingir-se clarament **3 etapes...**

- etapa I ----> unió del ARNt al ARNm (cavitat A)
- etapa II ----> formació de l'enllaç peptídic nou
- etapa III ----> el ARNm es mou una distància de 3 nucleòtids

... i a partir d'allà torna a començar el procés, fins que s'arriba en algun triplet de l'ARNm no reconegut per cap ARNt, amb el que s'acaba la síntesi proteica.

Tot el procés és dependent d'energia química, subministrada en aquest cas en forma de GTP.

Hi ha senyals en el ARNm que indiquen un inici de la traducció. La més coneguda és el codó AUG, que codifica per a l'aminoàcid Met, pel qual començaran totes les proteïnes eucariotes, encara que posteriorment, en la maduració posttraduccional de la proteïna, aquest i altres aminoàcids es perdin.

Les proteïnes, una vegada sintetitzades, són transportades al lloc en el qual són més funcionals i, una vegada que la cèl·lula considera que són prou velles o inservibles, se'ls afegeix una marca (ubiquitina), que servirà que siguin reconegudes i portada selectivament al proteasoma, un orgànulo cel·lular especialitzat en la seva degradació.

## 5.3. Mecanisme (regulació)

La biosíntesi proteica pot regular-se a nivell de traducció per diferents processos...

-processament de les proteïnes una vegada ja formades (**fosforilació, acilació, glicosilació...**)  
Un exemple típic és la glicosilació d'algunes proteïnes de la membrana dels eritròcits. Depenent dels sucres afegits a aquestes proteïnes diem que aquestes cèl·lules tenen l'antigen A, el B o cap. Aquesta és la base de l'existència de grups sanguinis en humans.

**-transport selectiu** de les proteïnes formades

**-ARN slippage**, aquest procés ocorre, per exemple, quan les proteïnes del virus de la immunodeficiència humana (el VIH) es tradueixen en un limfòcit Thelper humà. De vegades, la ribosoma, en comptes de saltar sobre el ARNm de 3 en 3 nucleòtids, pot fer algun salt esporàdic de 2 o 1 nucleòtids, canviant totalment la pauta de lectura. Així és com aquest virus aconsegueix, amb un material genètic molt reduït, fabricar proteïnes molt diferents.

-addició de grups prostètics a les proteïnes formades i **formació d'estructures quaternàries**

...ara bé, la regulació més important de la biosíntesi proteica ve donada (tant per a la velocitat del procés com per a la naturalesa del producte fabricat) en el procés de transcripció i maduració posttranscripcional. Aquests mecanismes es presenten pròpiament en el tema 25.

## 6. COMPLEMENTS PROTEICS. LES VITAMINES

Una definició senzilla i bastant adequada de vitamines podria ser: **substàncies químiques no sintetitzables per l'organisme, presents en petites quantitats als aliments, que són indispensables per a la vida, la salut, l'activitat física i quotidiana.**

Actuen com coenzims i grups prostètics dels enzims. No són necessàries en altes concentracions, però tant el seu defecte com el seu excés poden ser patològics.

Històricament, l'aparició del concepte de vitamines es deu a F.G. Hopkins (bioquímic britànic) i F. Eijkman (fisiòleg holandès), guardonats amb el Nobel de 1929 per aquesta aportació. Eijkman va explicar que la closca de l'arròs evitava l'aparició de polineuritis en aus de corral. Aquest treball va donar origen a una investigació que va concloure en el descobriment de la vitamina B1 (tiamina). Hopkins va descriure el paper d'alguns composts de la llet en el creixement d'òrgans en formació.

Segons la seva solubilitat en aigua o en substàncies lipídiques, **les vitamines es classifiquen en...**

### Hidrosolubles

- Vitamina C o àcid ascòrbic (antiescorbútica)
- Complex B
- Vitamina B1 o tiamina (antineurítica)
- Vitamina B2 o riboflavina
- Vitamina B3, vitamina PP o niacina
- Vitamina B5 o àcid pantotènic
- Vitamina B6 o piridoxina
- Vitamina B8, vitamina H o biotina
- Vitamina B9, vitamina M o àcid fòlic.
- Vitamina B12 o cianocobalamina
- Vitamina B15\* o àcid pangàmico
- Vitamina B17\*, laetril o amigdalina

\*la amigdalina és un sucre modificat (veure tema 23) i l'àcid pangàmico no és més que l'amnoàcid glicina dimetilat. En l'actualitat no es consideren vitamines, però encara poden veure's en alguns texts com B15 i B17.

### Liposolubles

- Vitamina A o retinol
- Vitamina D3 (colecalfiferol) o D2 (ergocalciferol) (antiraquítica)
- Vitamina E o tocoferol
- Vitamina K (naftoquinona i menaquinona) (antihemorràgica)

Seguiré amb una sèrie de **comentaris interessants sobre algunes vitamines concretes.**

La **vitamina D3**, és sintetitzada a partir de 7-OH-colesterol a la pell, per acció de la radiació ultraviolada. La substància generada viatja per sang i, en presència d'alguns enzims de fetge i ronyó, s transformada a 1,25-diOH-colecalfiferol, molècula que regula la captació d'ions  $Ca^{2+}$  a l'intestí i de  $Ca^{2+}$  i  $PO_4^{3-}$  en teixit ossi. Aquesta molècula final també es denomina calcitriol i és comercialitzada sota el nom de Rocaltrol®. El seu dèficit provoca problemes de raquitisme.

La **vitamina D2**, ergocalciferol, s'obté en irradiar llevats amb llum UV i és la que s'afegeix a la llet i mantega com a suplement. També es comercialitza sota noms com Deltalin®.

La **vitamina A** (retinol) pot funcionar com a hormona (transformada en àcid retinoic, que s'uneix a factors de transcripció i regula l'expressió gènica) o com a pigment ocular (en la reacció química realitzada a la retina, que desencadena l'estimulació visual -veure tema 57-).

Els membres del complex de la **vitamina E** (tocoferoles) són antioxidants biològics. És molt rara la seva deficiència en humans, i el principal símptoma d'aquesta manca seria la fragilitat dels eritròcits.

Les vitamines del complex K són potents activadors de la coagulació sanguínia. El seu dèficit, que és raríssim, causa una lentitud en el procés de coagulació que és letal en nounats. Es distingeixen dos tipus, segons el lloc en el qual se sintetitza: filoquinona (vit K1, sintetitzada en fulles de vegetals) i menaquinona (vit K2, sintetitzada per bacteris a l'intestí d'alguns vertebrats).

## 7. CONCLUSIÓ

Podria entendre's un ésser viu com a una entitat que és capaç d'intercanviar matèria i energia amb el seu entorn, adaptar-se a la fluctuació fisicoquímica d'aquest ambient i tenir, el menys en potència, la capacitat de generar un ésser semblant a si mateix.

En totes aquestes reaccions químiques intervenen composts proteics, sobre els quals es recolza la vida. Es tracta de molècules l'estructura del qual i les regles per adquirir-la estan d'alguna forma escrites en un codi molecular estable (l'ADN) emmagatzemat en el nucli cel·lular, fora de les tensions del citoplasma.

Les proteïnes es componen d'aminoàcids, agrupacions d'una desena d'àtoms amb propietats químiques peculiars. Una vegada estructurades s'encarreguen de fer funcionar la maquinària biològica, duent a terme multitud de funcions, que exerciran fins a acabar la seva aventura en ser destruïdes pels programes de renovació cel·lular. Moltes aventures individuals, coordinades... a vegades inclús antagòniques, que fan possible la vida.

### De quins més punts es podria parlar?

Personalitza el teu tema...

- "La vida en l'interior de les nostres cèl·lules depèn del que alguns científics anomenen el petó de la mort: un procés mitjançant el qual certes proteïnes perjudicials es desfan a l'interior d'una mena de trituradora biològica" (veure més sobre açò -PREMI NOBEL 2004- en EL MUNDO, 7/100/2004)

- L'espai que separa unes cèl·lules d'altres resulta ser una zona enormement informativa, repleta de senyals químiques que guien processos tan quotidians com el mateix desenvolupament embrionari. Unes proteïnes extracel·lulars (les lectines) són la base d'aquest llenguatge (veure més en Gallec del Sol, F. 2006)

- Estudis recents ens parlen de l'importància d'un procés tan simple com l'entrada/sortida d'aigua en les cèl·lules, contant-nos com esta finament regulat per unes proteïnes: les aquaporines (veure més en Etxevarria et al. 2006)

- L'estructura de les proteïnes pot estudiar-se gràcies a una enorme bateria de mètodes, tant experimental (cristal·lografia per difracció de raigs X, RMN, microscòpia electrònica d'alta resolució, espectrometria de masses...) com teòriques (modelat per homologia, dinàmica molecular...). Poden citar-se aquests mètodes i/o aprofundir breument en alguns d'ells.

### Bibliografia útil:

ALBERTS, B. i d'altres. (2004) "Biologia molecular de la cèl·lula", 4, Ed. Omega. (pàgines 62, 68-91, 129-188, 335-364)

CAMPBELL, PÀG. N.; SMITH, A. N.; PETERS, T. J. (2006) "Bioquímica il·lustrada: bioquímica i biologia estructural en l'era posgenòmica". 5a edició. Ed. Masson. Madrid. (pàgines 7-17, 31-43, 55-108)

DIAZ ZAGOYA, J.C. i JUÁREZ OROPEZA, M.A. (2007) "Bioquímica: un enfocament bàsic aplicat a les ciències de la vida", Ed. Mc Graw-Hill

ECHEVARRÍA, M. i ZARDOYA, R. (2006) "Acuaporinas: els canals d'aigua cel·lulars". Investigació i Ciència, 363, 60-67.

GALLEC DEL SOL, F.; NAGANO, C. S.; CAVADA, B. S.; SAMPAIO, A. H.; SANZ, L. i CALVETE, J. J. (2006) "Lectinas". Investigació i Ciència, 361, 58-67.

GARRIDO PERTIERRA, A. i altres (2007) "Fonaments de bioquímica estructural", Ed. Tébar

KARP, G. i GEER P.vD. (2005) "Biologia cel·lular i molecular: conceptes i experiments" Ed. McGraw Hill.

LODISH, H. i d'altres. (2005) "Biologia cel·lular i molecular", Ed Panamericana

NIRENBERG, M. (2006) "Historical review: deciphering the genetic code -a personal account-", Trends in Biochemical Sciences, 31,6, 349  
PAIK, W.K. i altres (2007) "Historical review: the field of protein methylation", Trends in Biochemical Sciences, 29,1,46

STRYER, L.; BERG, J. M. i TYMOCZKO, T. (2003) "Bioquímica". 5a edició. Ed. Reverté. Barcelona.

VOET, SR. i altres (2007) "Fonaments de bioquímica: la vida a nivell molecular", Ed. Panamericana (capítols 4, 5, 6, 7, 11, 12, 20, 26 i 28)