

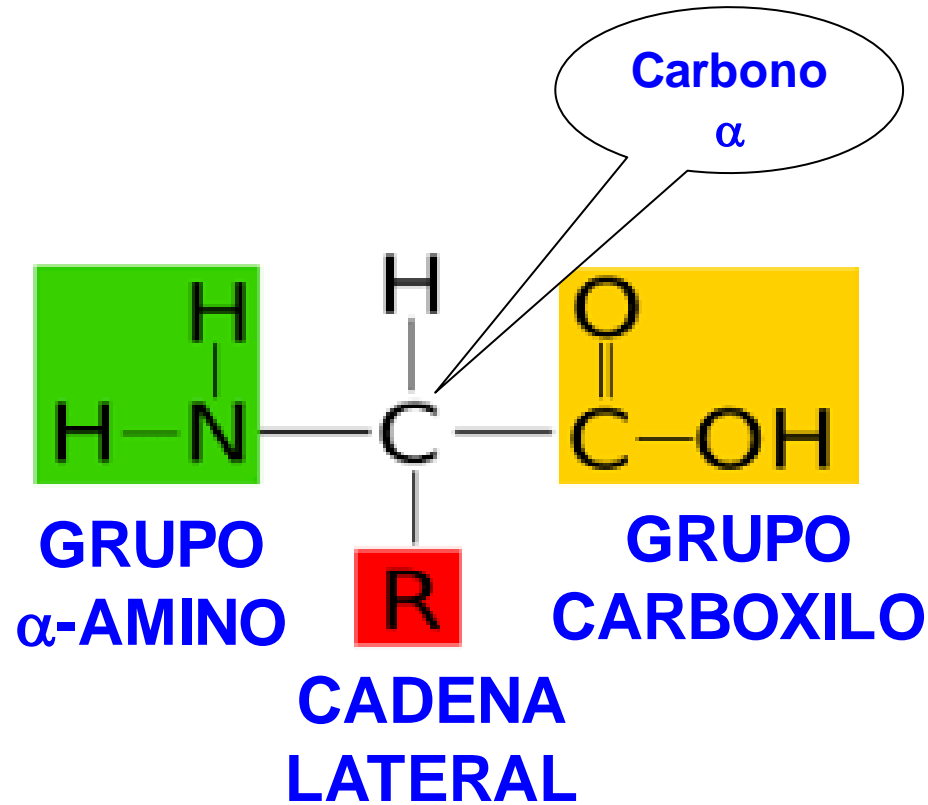
AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

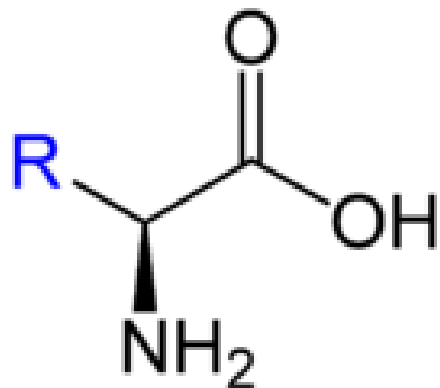


Un α -aminoácido



<https://qph.ec.quoracdn.net/main-qimg-9586d3bdd2382e95e40dfb29e78b5bd9>

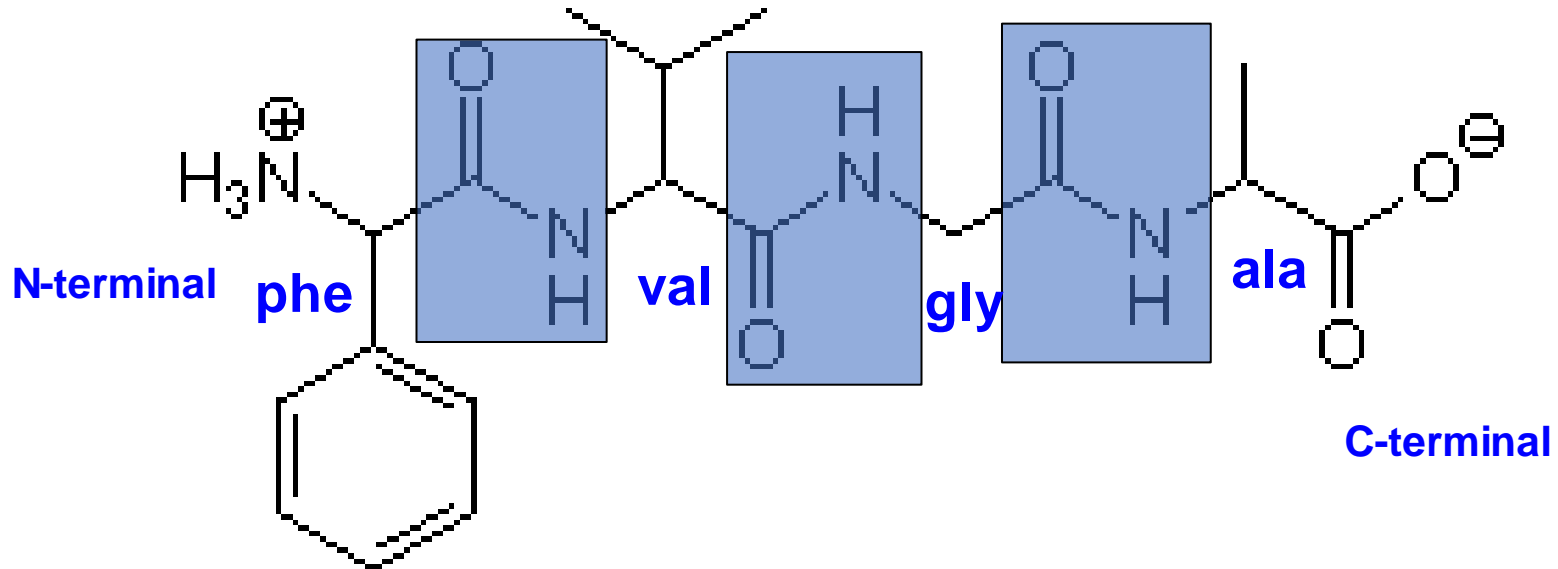




https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/ac/Alpha-Amino_Acids_V.1.png/320px-Alpha-Amino_Acids_V.1.png



Un tetrapéptido: phe-val-gly-ala



Los **OLIGOPÉPTIDOS** están compuestos de aproximadamente 2-12 aminoácidos.

Los **POLIPÉPTIDOS** están compuestos de aproximadamente 13 o más aminoácidos.

Las **PROTEÍNAS** se consideran versiones de mayor tamaño de péptidos que pueden formar estructuras complejas tales como ENZIMAS y RECEPTORES.

Oligopéptido: de 2 a 10 aminoácidos.

Polipéptido: entre 10 y 50 aminoácidos.

Proteína: más de 50 aminoácidos



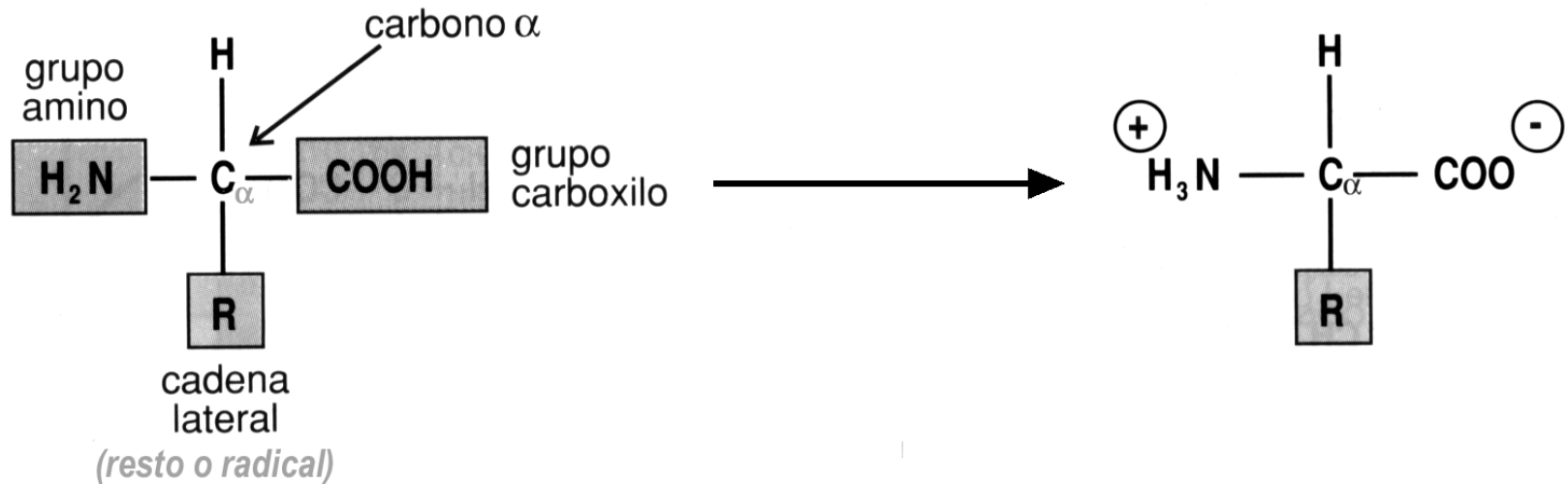
AMINOÁCIDOS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



AMINOÁCIDOS



En forma no iónica

A pH 7

Los aminoácidos son cadenas carbonadas con la función ácido (-COOH) en un carbono terminal y la función amino (-NH₂), en el carbono anterior (carbono α)



PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ESTEREOQUÍMICA



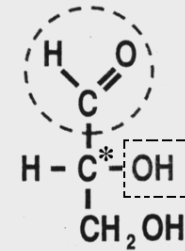
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



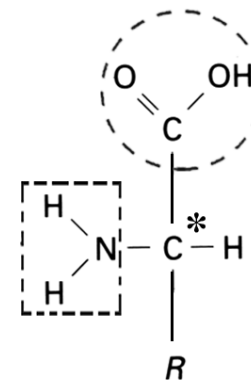
PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ESTEREOQUÍMICA

- Todos los aminoácidos (menos uno) presentan, al menos, el carbono asimétrico, con lo que existirán 2^n isómeros ópticos
- Por similitud con el D-gliceraldehído, se denominan D-aminoácidos si tienen el grupo NH_2 a la derecha.
- En la naturaleza sólo aparecen **L-aminoácidos** salvo algunas bacterias y ciertos antibióticos.

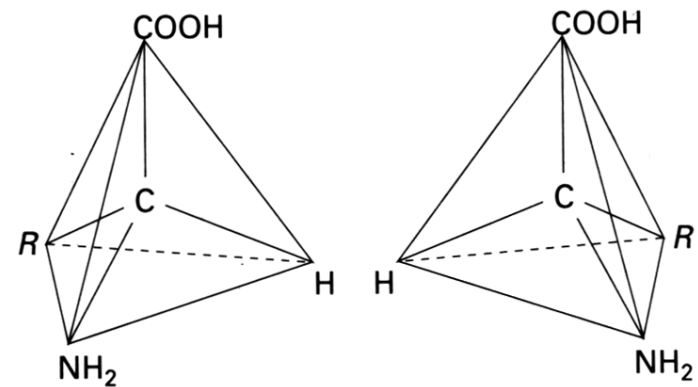
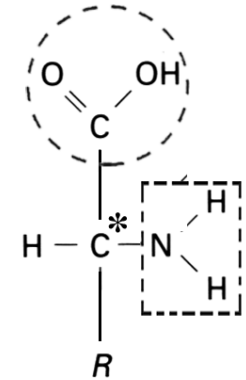
D-Gliceraldehído



Configuración L



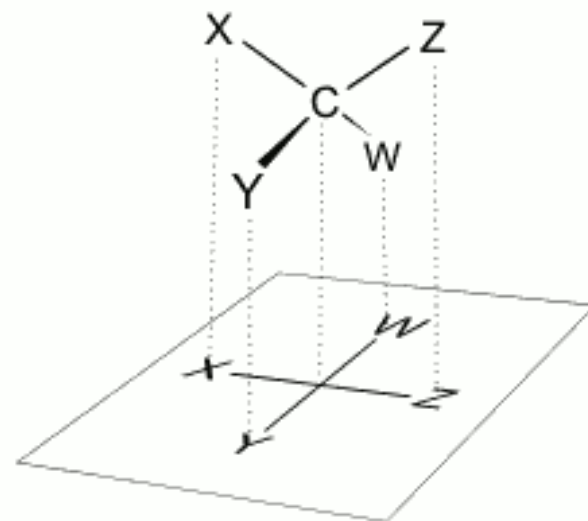
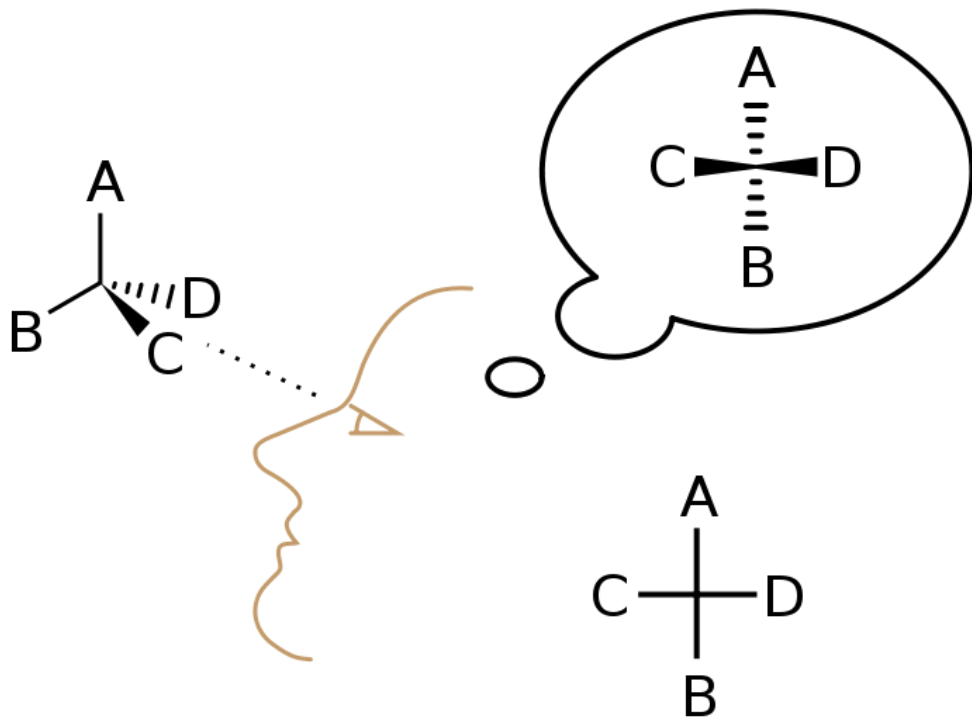
Configuración D



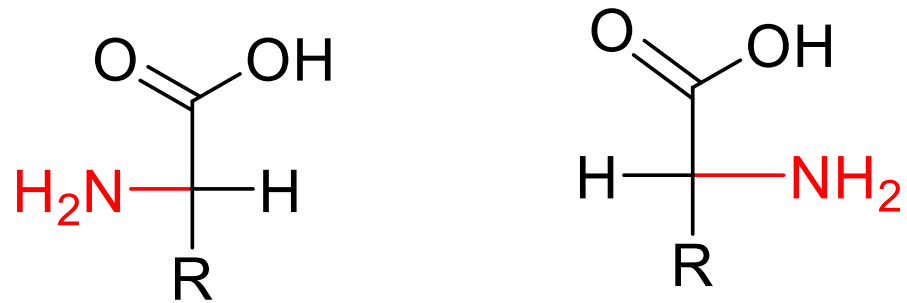
Configuración L y D de los aminoácidos.



PROYECCIONES DE FISCHER



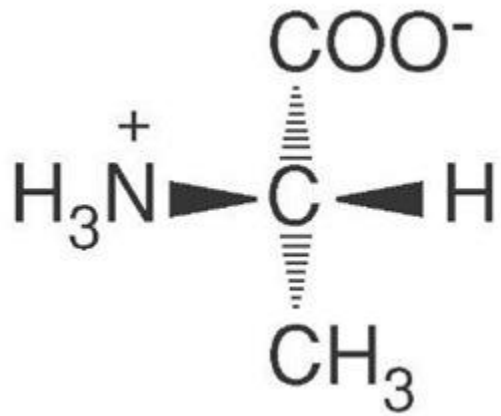
PROYECCIONES DE FISCHER



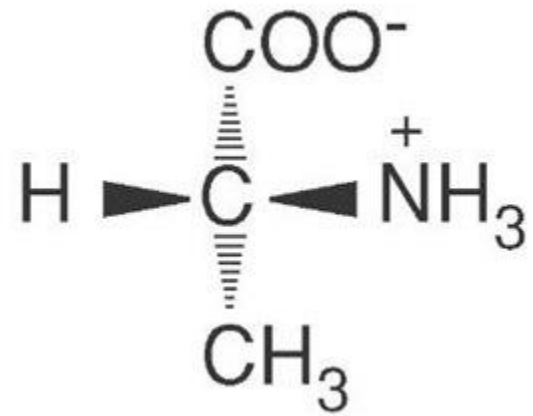
L-AMINOÀCIDO D-AMINOÀCIDO

CONFIGURACIÓN RELATIVA

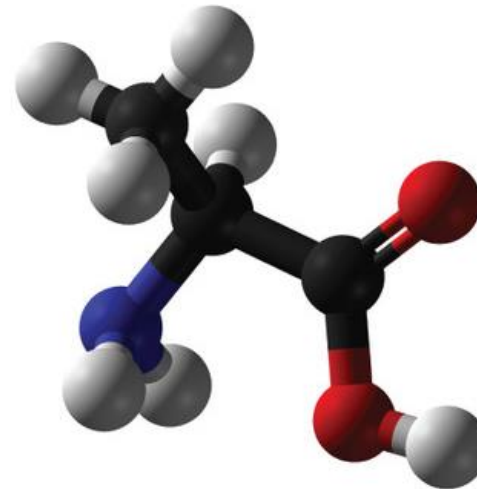
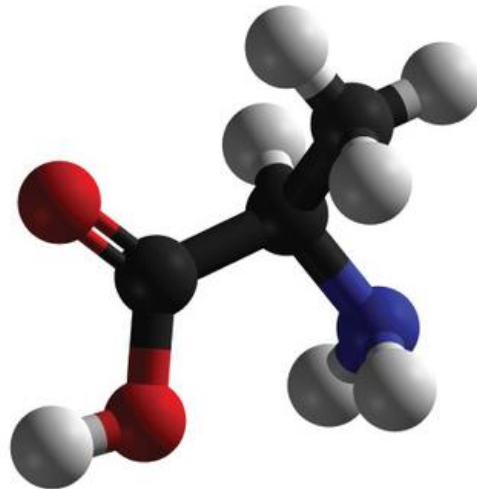




L-alanina



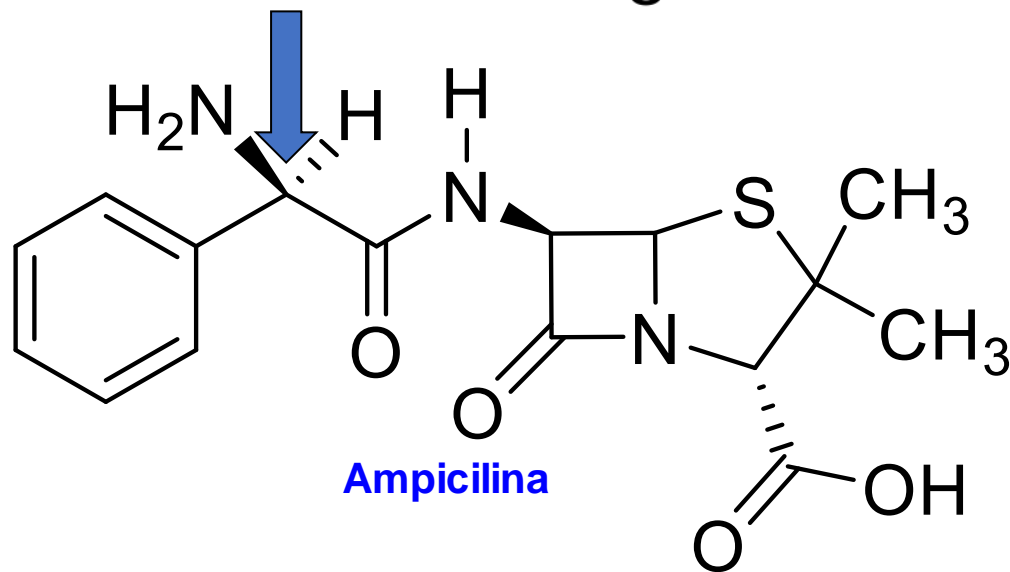
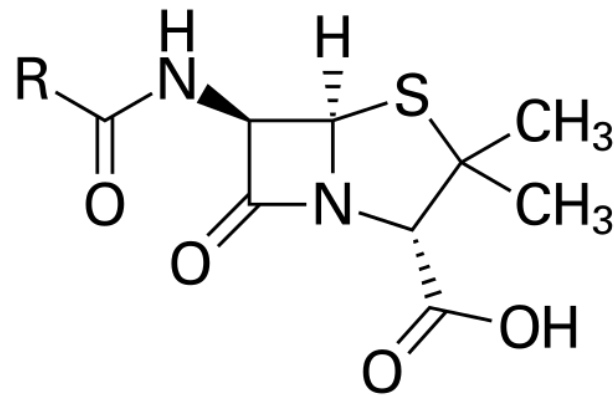
D-alanina

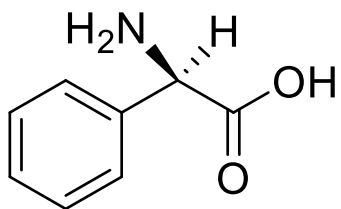


<https://www.boundless.com/biology/textbooks/boundless-biology-textbook/the-chemical-foundation-of-life-2/carbon-52/organic-enantiomers-291-11424/>

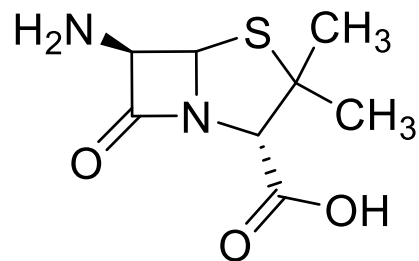


Estructura general de las penicilinas

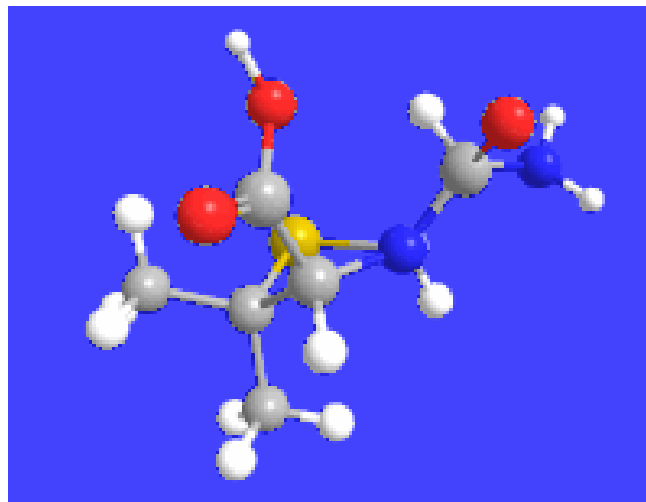




D-FENILGLICINA
(*R*)-FENILGLICINA



6-APA
ÁCIDO 6-AMINOPENICILÁMICO

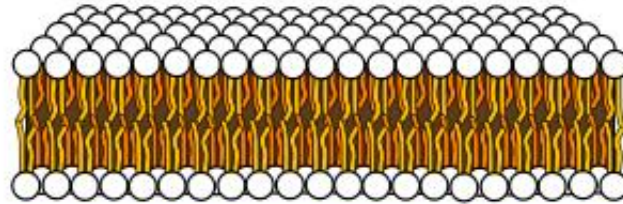


Asimetría de los lípidos de membrana

Una de las propiedades de los lípidos de membrana es que presentan una **fuerte asimetría**.

Existen dos tipos de asimetría:

- 1) una en la proporción de fosfolípidos entre una capa y otra de la bicapa lipídica
- 2) otra entre diferentes regiones de la membrana.



Esta asimetría responde a una funcionalidad y a la biosíntesis de cada tipo de lípido

LÍPIDOS DE MEMBRANA

Fosfolípidos

Esteroles

Glicolípidos

Esfingofosfolípidos

Glicosilglicerolípidos

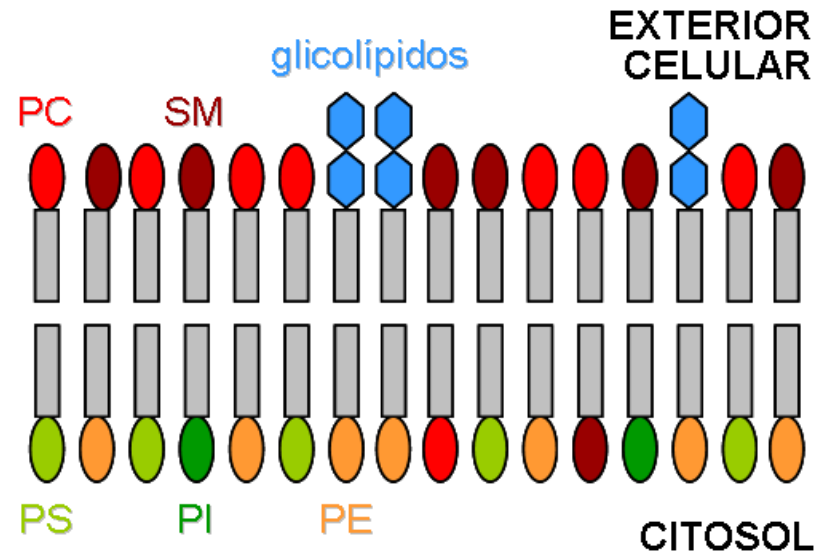
Glicerofosfolípidos

Esfingoglicolípidos



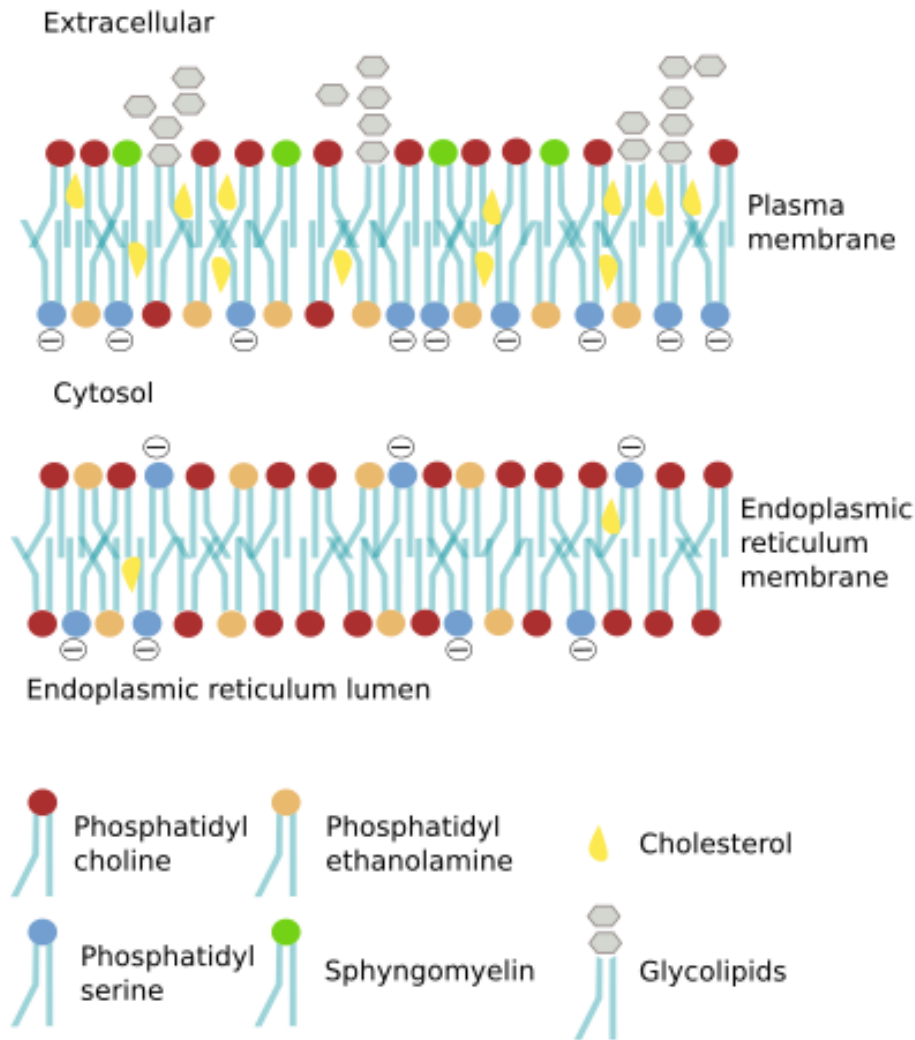
Asimetría entre monocapas

La **asimetría** entre capas puede ser **absoluta**, cómo en el caso de los glicolípidos, que siempre se sitúan en la monocapa no citosólica, o no absoluta, como es el caso de los fosfolípidos



La mayoría de los fosfolípidos cargados negativamente se sitúan en la cara interior (fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina) mientras que los fosfolípidos cargados positivamente como la fosfatidilcolina y la esfingomielina se encuentran en la cara exterior. Este desajuste es una de las causas del potencial de membrana que se presenta en las membranas celulares





La asimetría de los lípidos se genera principalmente en el aparato de Golgi, pero también en otros compartimentos. Curiosamente, en el retículo endoplásmico, donde se sintetizan la mayoría de los lípidos, existe una distribución muy similar de lípidos entre ambas monocapas. Es difícil que los lípidos con cabezas grandes se muevan de una monocapa a otra (conocido como movimiento "flip-flop") debido a la barrera creada por el entorno hidrofóbico de las cadenas de ácidos grasos. Sin embargo, los lípidos con cabezas polares más pequeñas, como el colesterol, el diacilglicerol, la ceramida o los ácidos grasos protonados, cambian entre monocapas con mayor frecuencia.

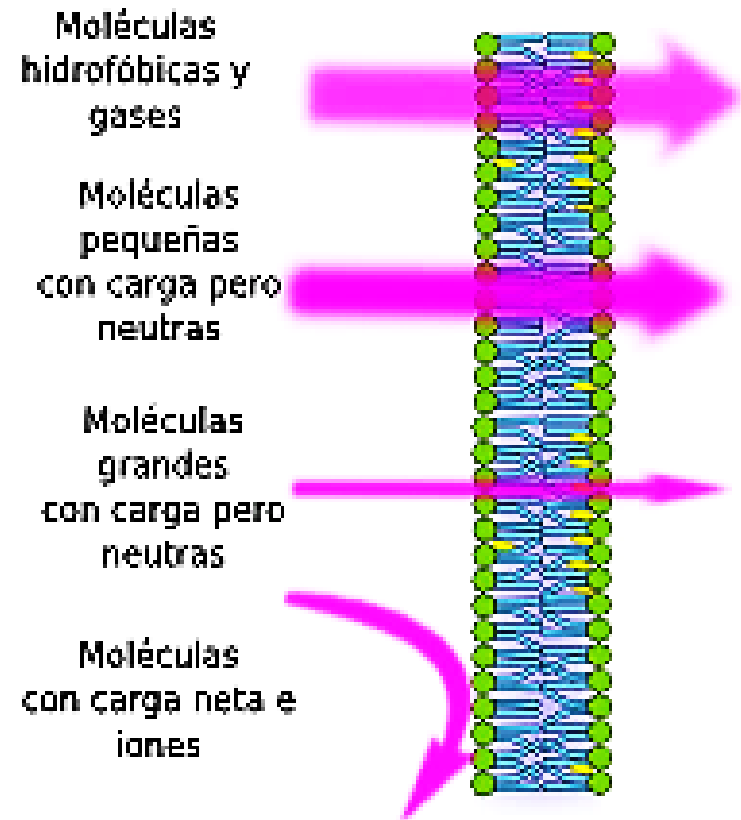
La difusión transversal o flip-flop implica el movimiento de un lípido o proteína de una superficie de membrana a la otra. A diferencia de la difusión lateral, la difusión transversal es un proceso bastante lento debido al hecho de que se requiere una cantidad relativamente significativa de energía para que ocurra el flip-flop. La mayoría de las proteínas grandes no flip-flop debido a sus extensas regiones polares, que son desfavorables en el núcleo hidrofóbico de una bicapa de membrana. Esto permite retener la asimetría de las membranas durante largos períodos, lo cual es un aspecto importante de la regulación celular.



La asimetría de las membranas también contribuye a la señalización celular. Cada fosfolípido tiene su tarea y su posición es adecuada para realizar la función que le caracteriza.

La asimetría se produce en varias etapas: el retículo endoplasmático liso origina a los **lípidos de las membranas asimétricas**. Los hidratos de carbono sintetizados siempre acaban en la cara citosólica del retículo, aunque se formen en la cara luminal.

Luego, cuando se añaden los grupos fosfato, los fosfolípidos, gracias a la acción de flipasas, van a la cara luminal o se quedan en la citosólica. Los lípidos que acaban en la cara citosólica de las vesículas se quedan en la monocapa citosólica, de preferencia, mientras que los de la cara luminal se quedan en la monocapa extracelular. Sin embargo, gracias a las flipasas, estas localizaciones son dinámicas y pueden ir cambiando



El cruce de la membrana por parte de las moléculas depende de su tamaño y de sus características eléctricas (Modificado de Alberts *et al.*, 2002).



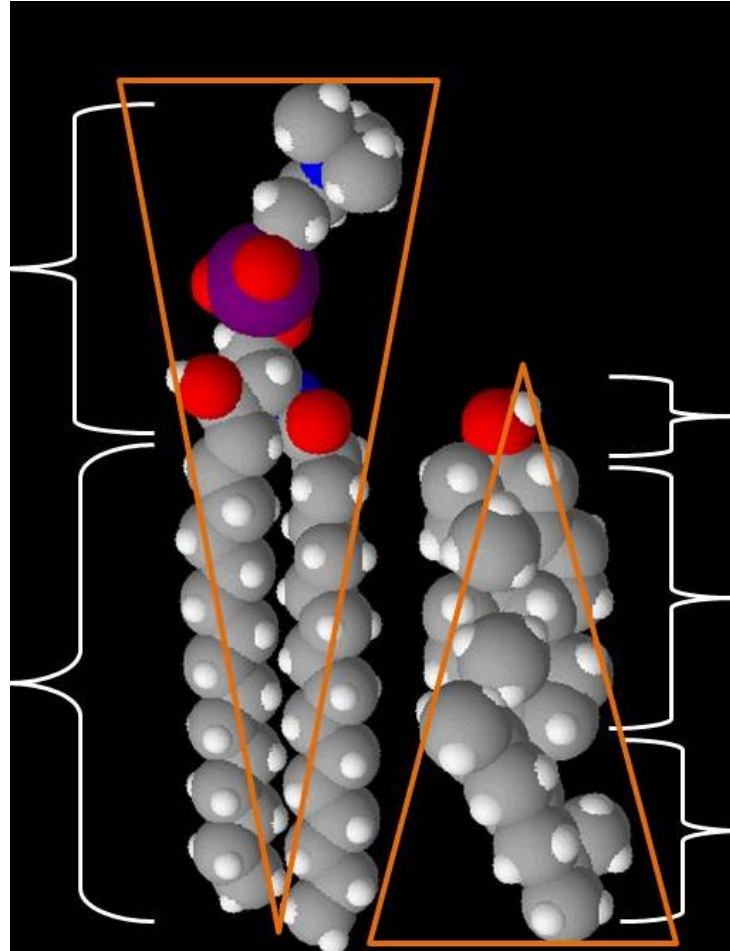
Asimetría por microdominios

La otra asimetría que se puede vislumbrar en las membranas es la diferencia de componentes por regiones de membrana.

En efecto, la membrana plasmática contiene microdominios enriquecidos en algún lípido como pueden ser esfingolípidos o colesterol.

Extremo con grupo polar hidrofílico

Cadena hidrofóbica



Extremo con grupo polar hidrofílico

Esterol Parte rígida

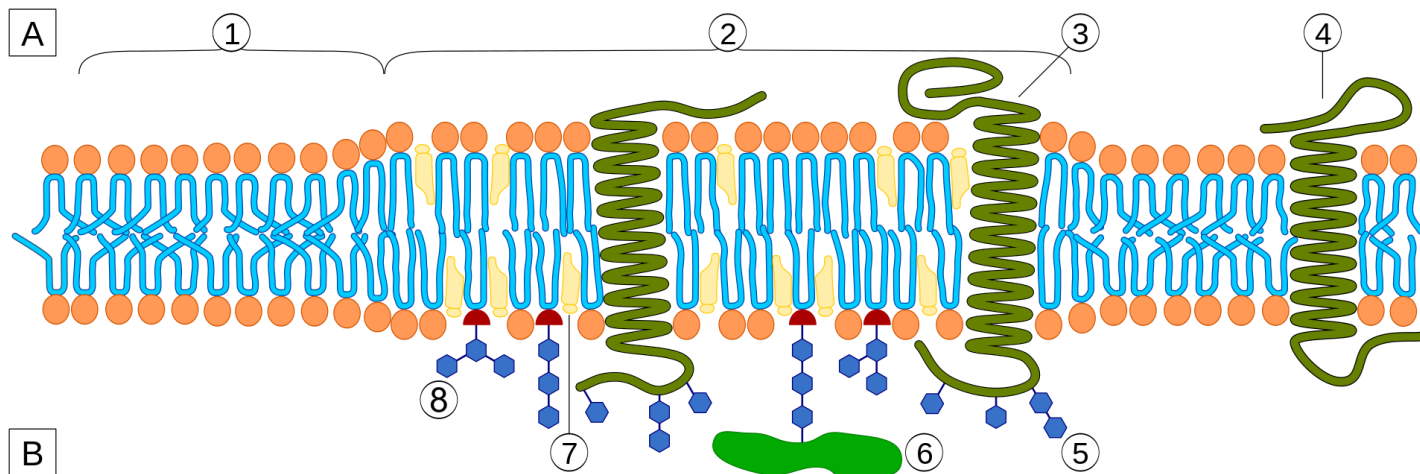
Cadena hidrofóbica

Algunos lípidos se concentran pues en algunas zonas. Esta aglomeración se debe al gran tamaño de algunos esfingolípidos, que mantienen una fuerte interacción entre ellos, lo que crea unas zonas más gruesas que otras en la membrana plasmática.



Estos conglomerados, llamados “lipid rafts”, son de gran ayuda para la transducción de señales por parte de proteínas receptoras.

Los lípidos de membrana confieren pues a la membrana plasmática un alto dinamismo, mediante su movilidad, su fluidez y su asimetría

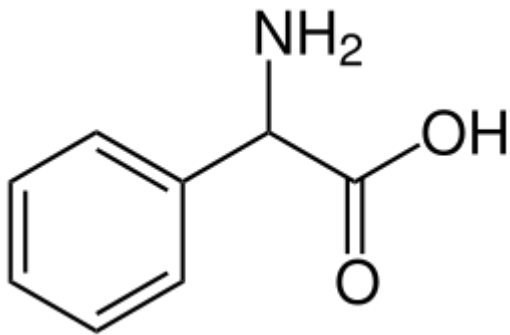


ARREGLO DE Balsa Lipídica Lipid raft organisation

- (1) Esta región es una bicapa de lípidos estandar
- (2) Esta es un arreglo de balsa lipídica

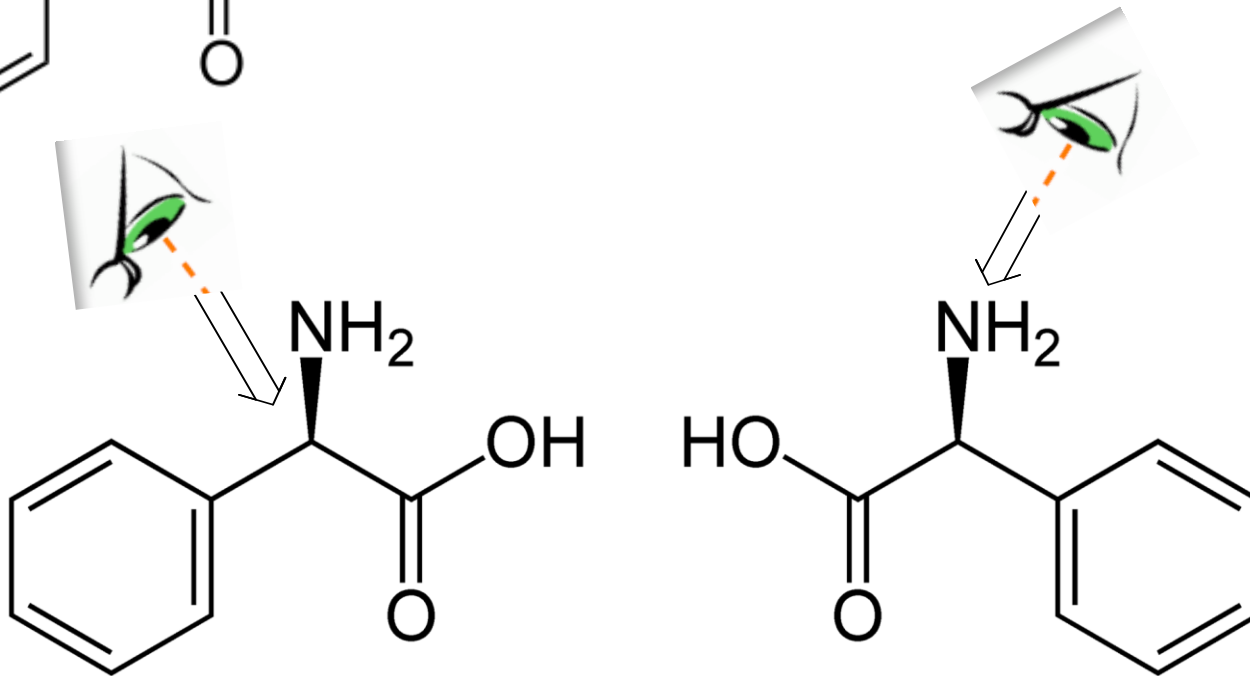
https://en.wikipedia.org/wiki/Lipid_raft#/media/File:Lipid_raft_organisation_scheme.svg





FENILGLICINA

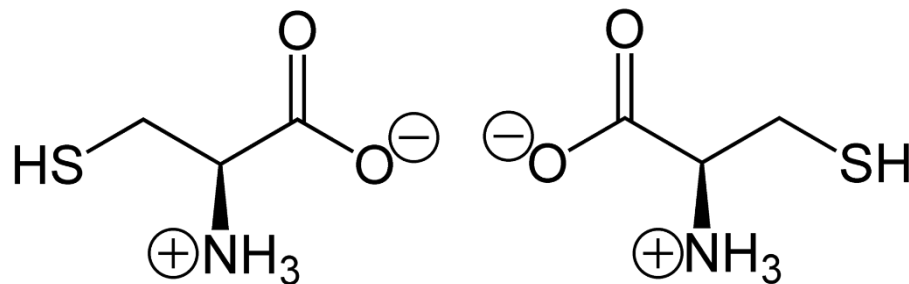
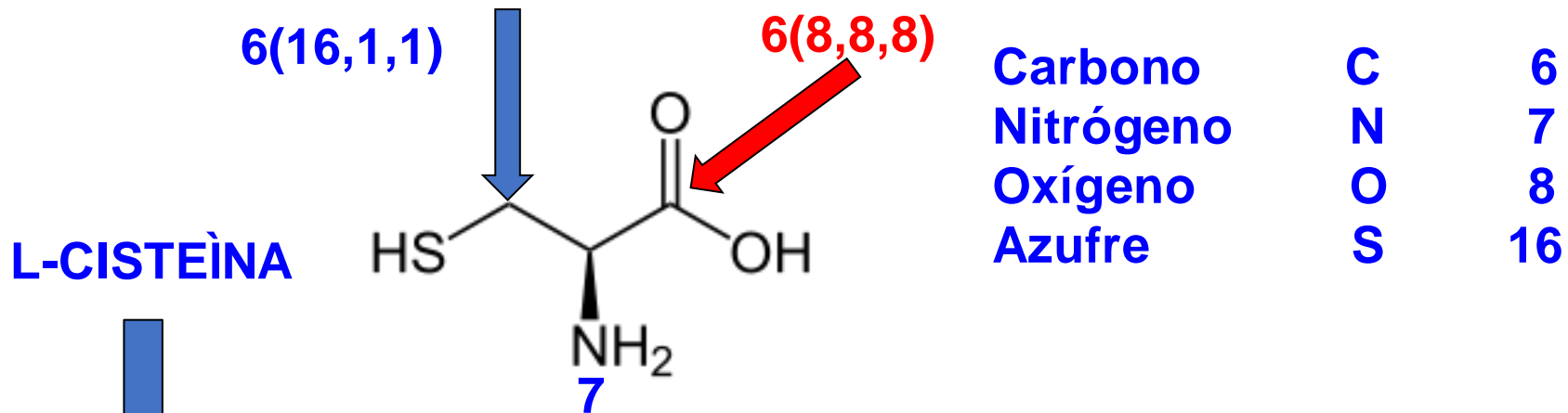
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/35/D-Phenylglycine.svg/180px-D-Phenylglycine.svg.png>



D-Fenilglicina
(R)-Fenilglicina
(-)-Fenilglicina

L-Fenilglicina
(S)-Fenilglicina
(+)-Fenilglicina





L-CISTEÏNA

D-CISTEÏNA

(R)-Cisteïna

(S)-Cisteïna

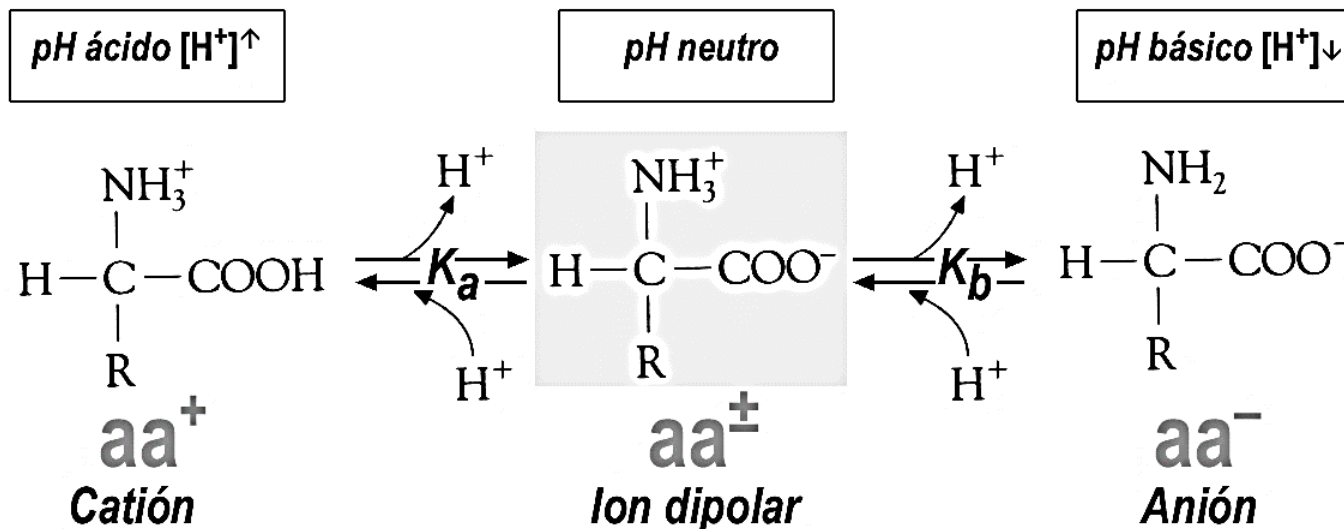
en sus formas zwitterionicas a pH neutro

<https://en.wikipedia.org/wiki/Cysteine#/media/File:Betain-Cystein.png>



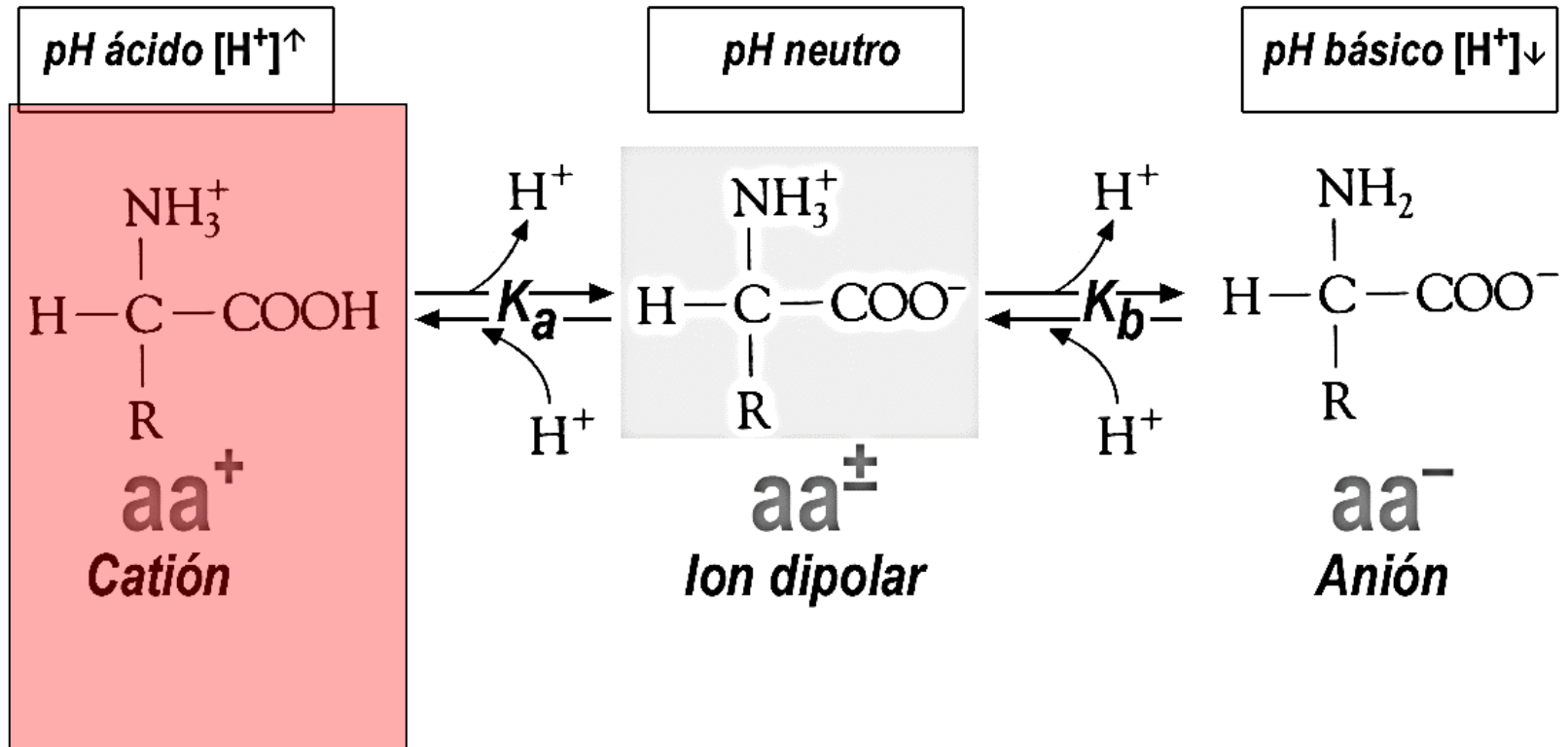
PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

Los aminoácidos presentan distintos estados de ionización dependiendo del pH:



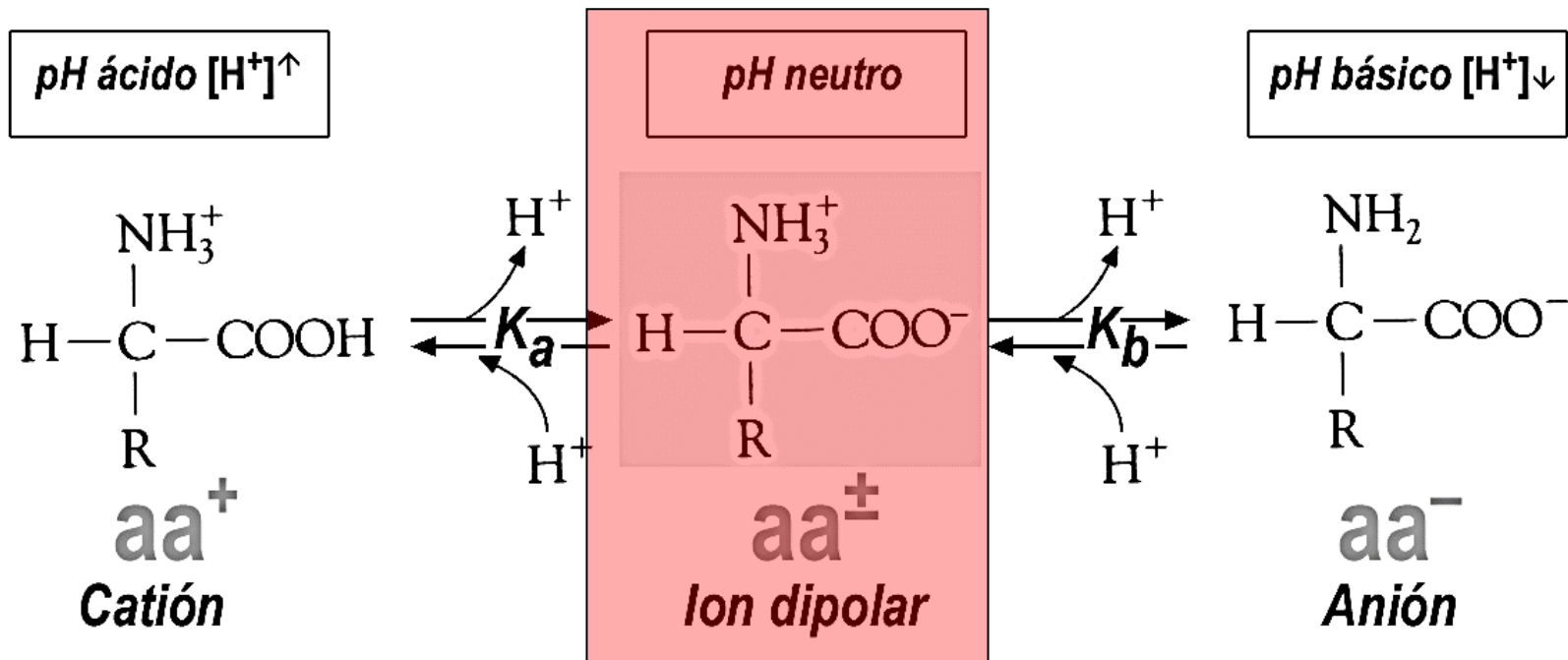
PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

Cuando el pH es ácido, en el medio abundan los protones y todos los grupos funcionales están “saturados” de H⁺: la carga del aminoácido (sin tener en cuenta el radical) es (+)



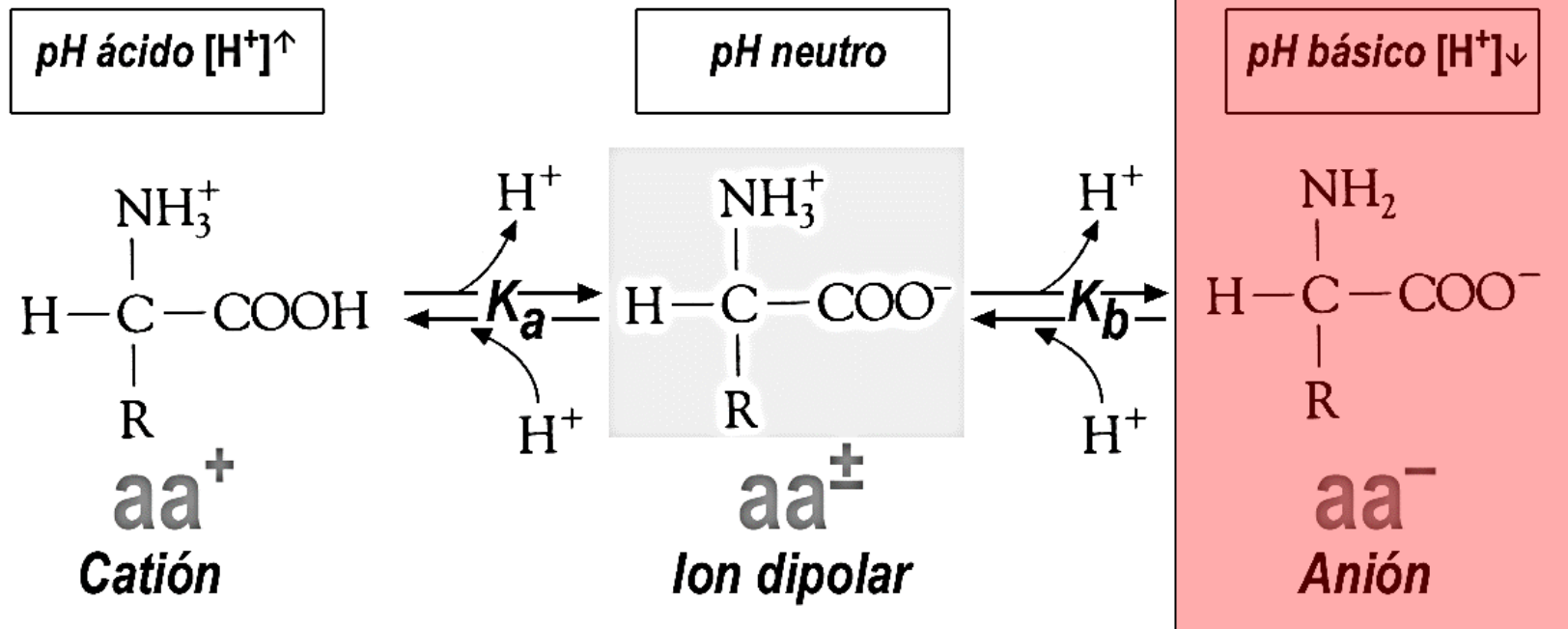
PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

A medida que el pH se va neutralizando, la $[H^+]$ va disminuyendo y el/los grupos ácidos van perdiendo primero los protones, conservándolos el grupo amino (básico). El aminoácido adquiere el estado de ion dipolar, con dos extremos con cargas opuestas.

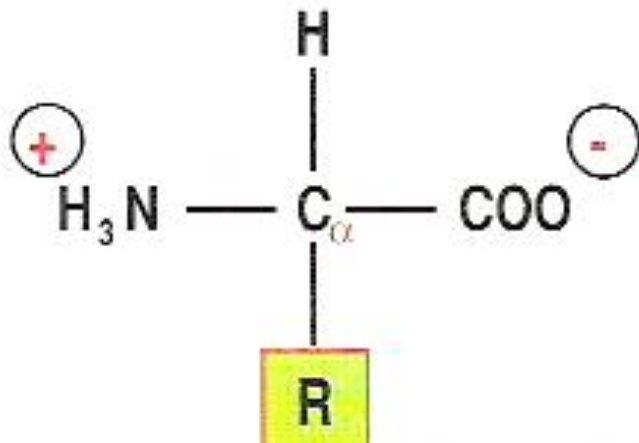


PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

Cuando la $[H^+]$ se hace mínima, el medio adquiere carácter básico. En este punto, el grupo amino pierde un H y el aminoácido adquiere carga (-)



PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE



Los aminoácidos tienen una serie de propiedades físico-químicas derivadas de su carácter de molécula cargada:

- Solubilidad alta en disolventes polares.
- Puntos de fusión elevados (>200°C), ya que las atracciones iónicas fuertes hacen que tiendan a cristalizar.

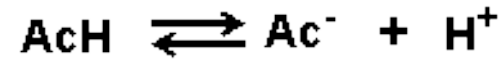


PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

Ecuación de Henderson-Hasselbalch

En la disociación del ácido acético:

La constante de equilibrio es:



$$K_a = \frac{[\text{Ac}^-][\text{H}^+]}{[\text{AcH}]}$$

Si tomamos logaritmos:

$$\log K_a = \log \left(\frac{[\text{Ac}^-][\text{H}^+]}{[\text{AcH}]} \right) = \log \left(\frac{[\text{Ac}^-]}{[\text{AcH}]} \right) + \log [\text{H}^+]$$

Y cambiando de signos:

$$-\log K_a = -\log \left(\frac{[\text{Ac}^-][\text{H}^+]}{[\text{AcH}]} \right) = -\log \left(\frac{[\text{Ac}^-]}{[\text{AcH}]} \right) - \log [\text{H}^+]$$



O lo que es lo mismo:

$$pK_a = -\log \left(\frac{[Ac^-]}{[AcH]} \right) + pH$$

Y reordenando:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[Ac^-]}{[AcH]} \right)$$

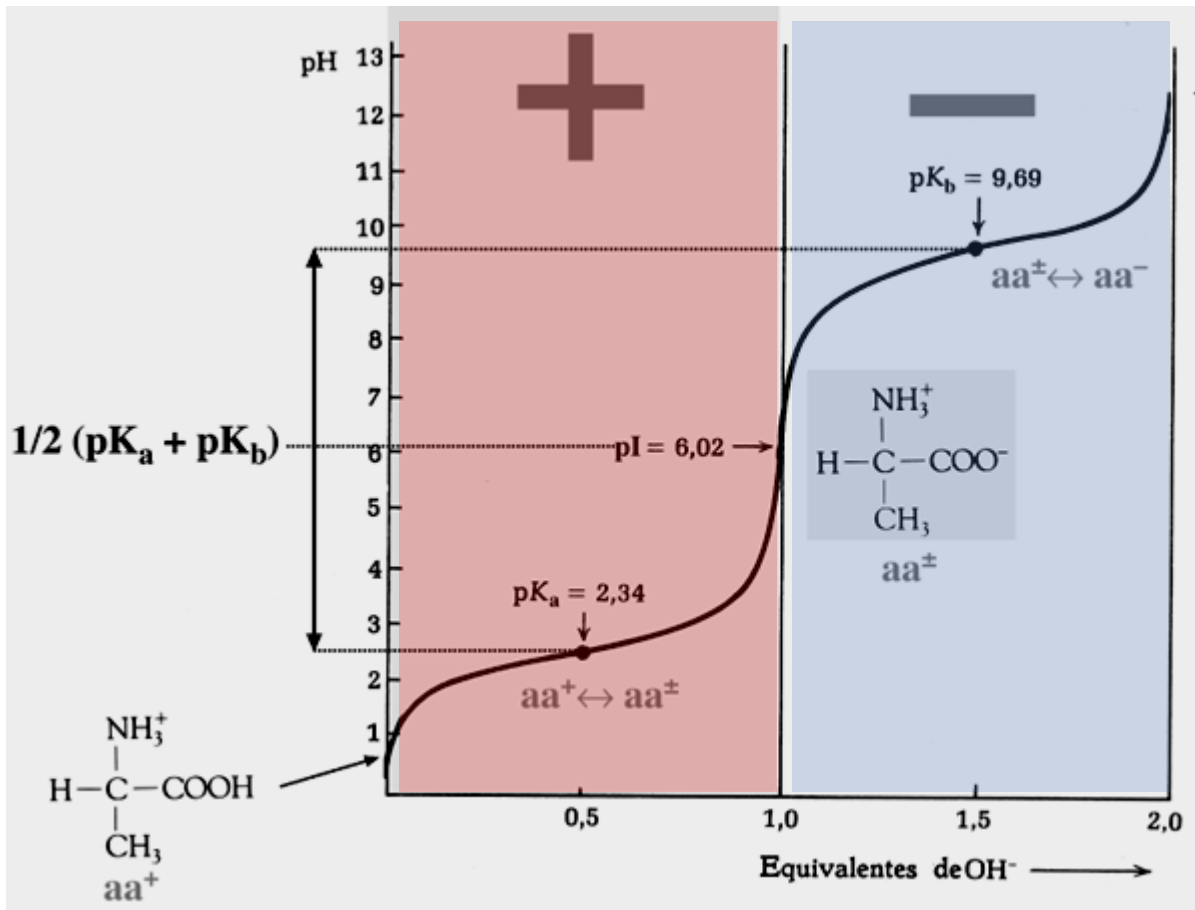
Ecuación de Henderson-Hasselbalch

Expresión de la Ecuación de Henderson-Hasselbalch para cualquier buffer
(disolución amortiguadora)

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[sal]}{[ácido]} \right)$$

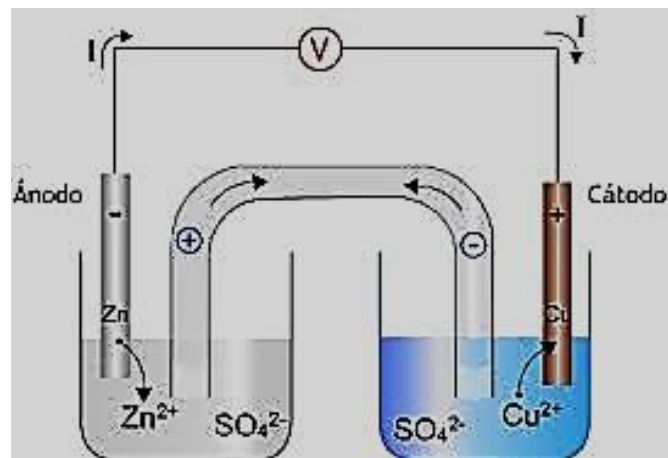
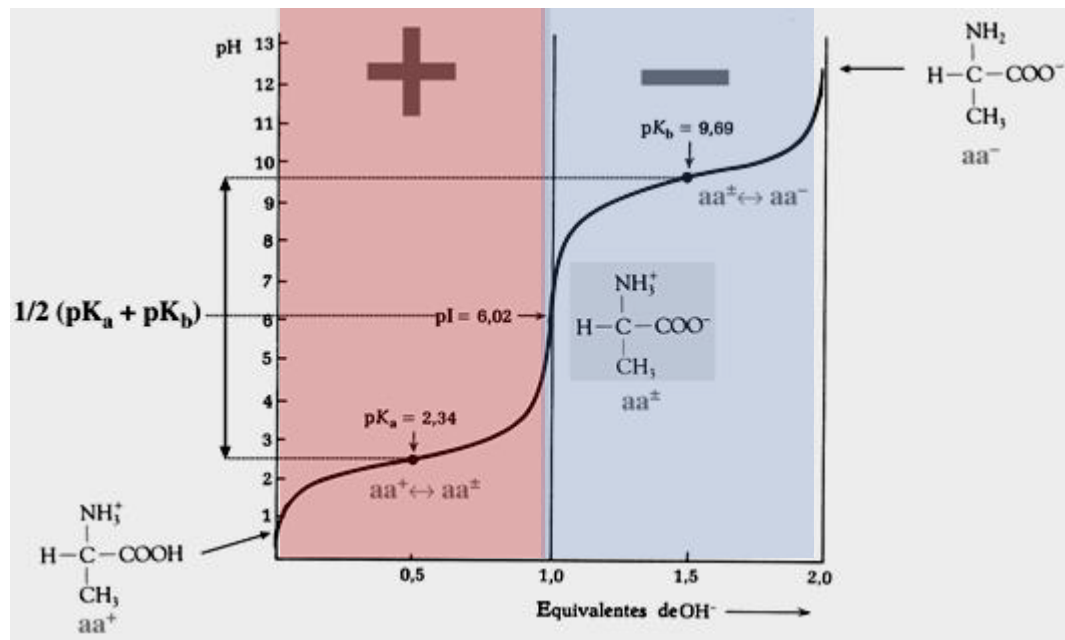


PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE

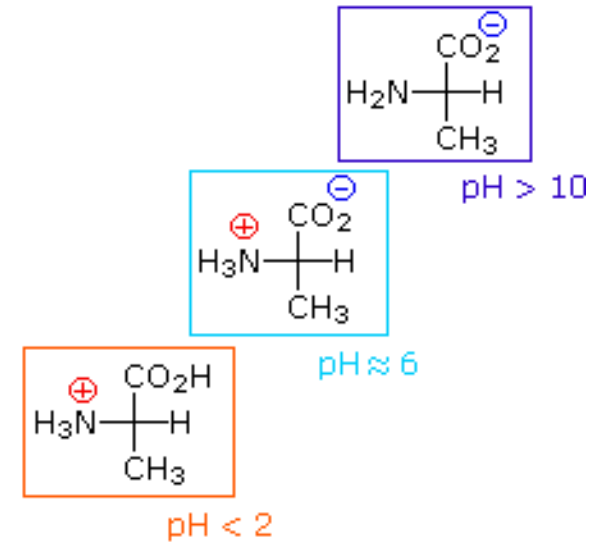
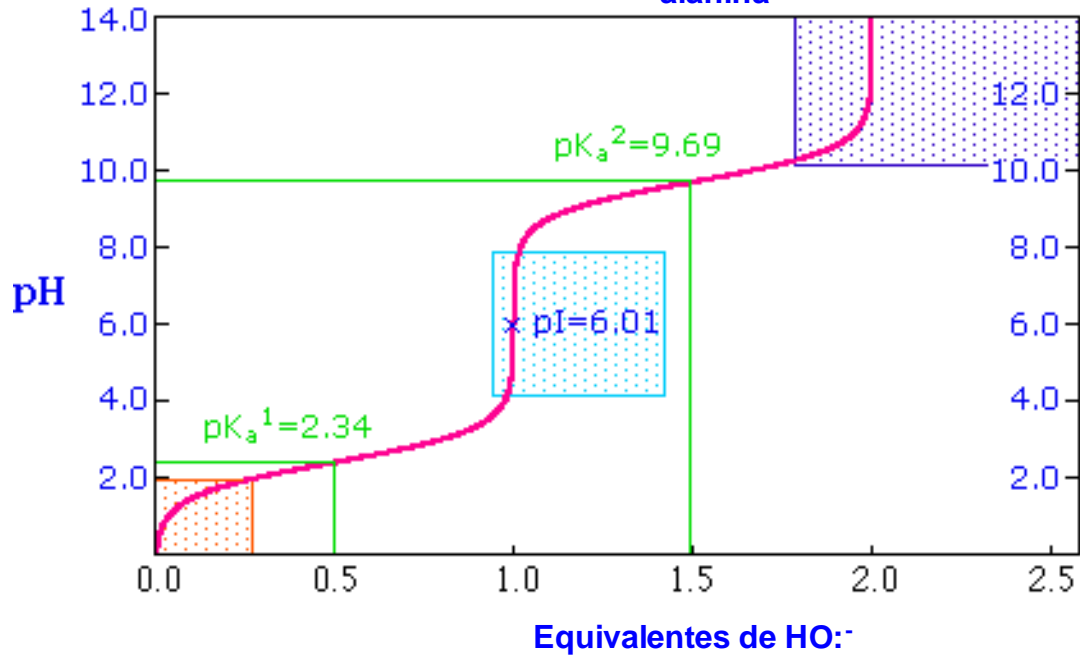


El punto isoeléctrico de un aminoácido es el pH en el cual el aminoácido no tiene carga neta (es un estado de ion dipolar si el resultado es que no hay carga neta) y no migra en un campo eléctrico

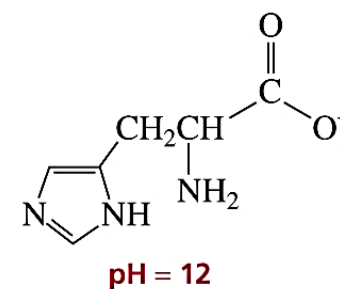
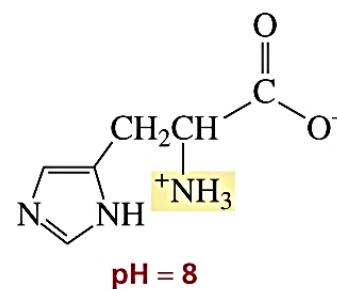
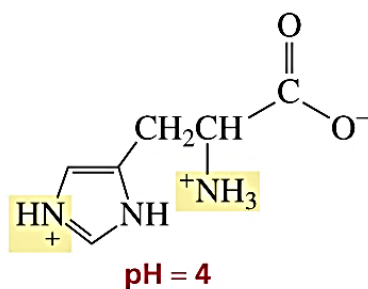
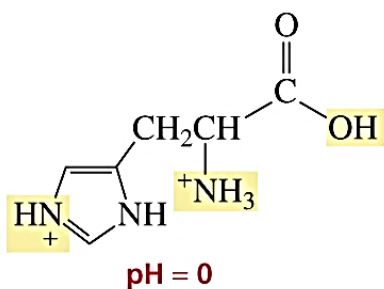




alanina



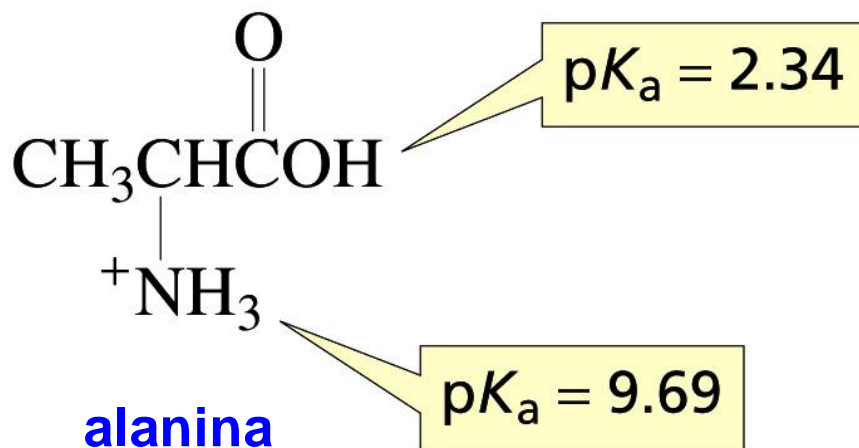
Algunos aminoácidos tienen hidrógenos ionizables en sus cadenas laterales



histidina



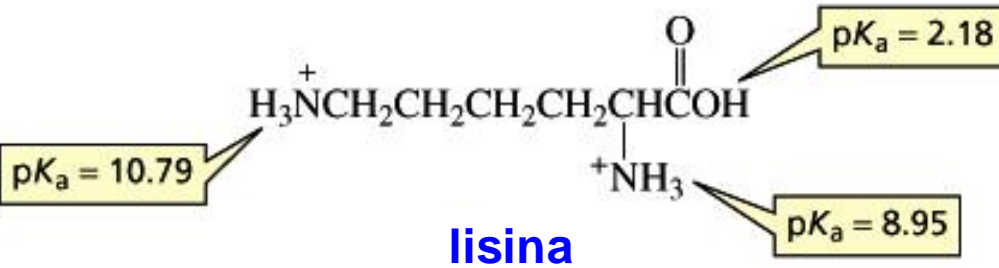
El punto isoeléctrico (pI) de un aminoácido es el pH en el cual el aminoácido no tiene carga



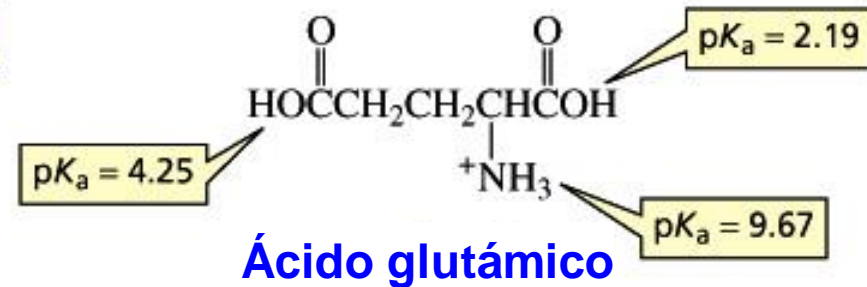
$$\text{pI} = \frac{2.34 + 9.69}{2} = \frac{12.03}{2} = 6.02$$



El pI de un aminoácido que tenga una cadena lateral ionizable es el promedio de los valores de pK_a de los grupos ionizantes que sean similares



$$pI = \frac{8.95 + 10.79}{2} = \frac{19.74}{2} = 9.87$$



$$pI = \frac{2.19 + 4.25}{2} = \frac{6.44}{2} = 3.22$$

Aminoácidos: compuestos ópticamente activos



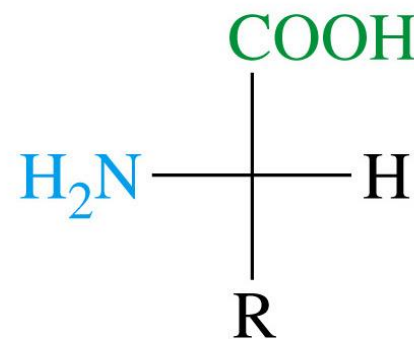
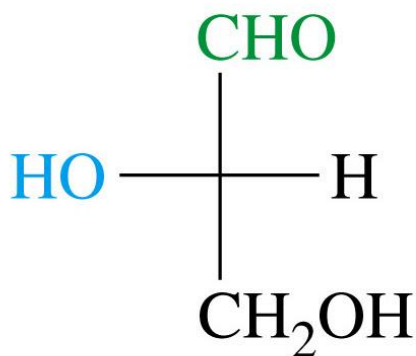
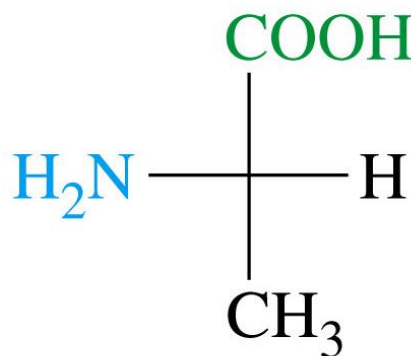
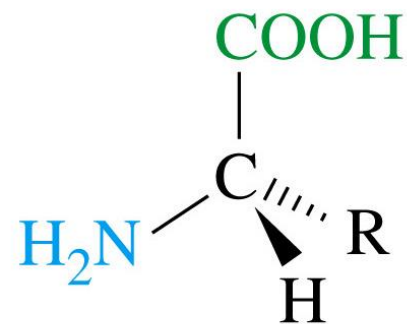
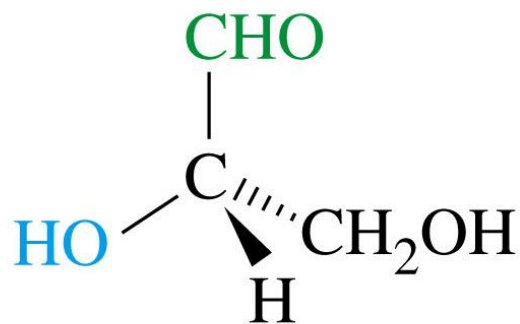
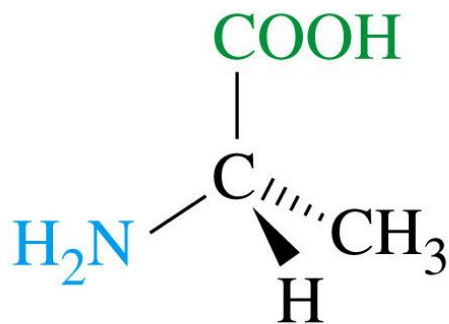
La imagen de Venus, (1898), Sir Edward Burne-Jones/Museu Calouste Gulbenkian Lisbon/The Birdgeman Art Library

Todos los objetos tienen imágenes especulares

Al igual que muchas moléculas, los aminoácidos existen como formas que guardan una relación de imagen especular (estéreoisómeros) que no son superponibles.

Solo los isómeros L de los aminoácidos son lo que se encuentran en la naturaleza





(S)-ALANINA
L-ALANINA

L-(-)-GLICERALDEHÍDO
CONFIGURACIÓN (R)

UN L-AMINOÁCIDO
CONFIGURACIÓN (S)



Los aminoácidos son precisamente los protagonistas de un estudio reciente. Estas moléculas orgánicas aparecen exclusivamente en su configuración “zurda” en la vida en la Tierra. El por qué es algo que aún no hemos logrado entender. Recientemente investigadores japoneses han encontrado pistas sobre el posible origen cósmico de esta asimetría utilizando como base precisamente los aminoácidos descubiertos sobre el meteorito australiano de hace 5 décadas.

Cuando nos miramos en el espejo, la imagen que vemos parece estar girada, pues nuestra mano derecha ahora parece estar a la izquierda de quien nos mira desde el otro lado y si por ejemplo tenemos una pequita en la mejilla izquierda, la otra persona parecerá tenerla en la derecha. Sin embargo, no hay alguna rotación posible que pueda llevarnos a tener una configuración como la que vemos en el espejo. Es decir, si giramos nuestro cuerpo para orientarlo como el reflejo, la peca izquierda jamás podrá estar a la derecha. Esto es así porque lo que hace el espejo no es rotar, sino invertir: el espejo muestra una versión de ti en la que delante y detrás se intercambian. Pues bien, muchas moléculas orgánicas pueden presentar configuraciones que son la inversa de la otra, que parecen imágenes especulares.





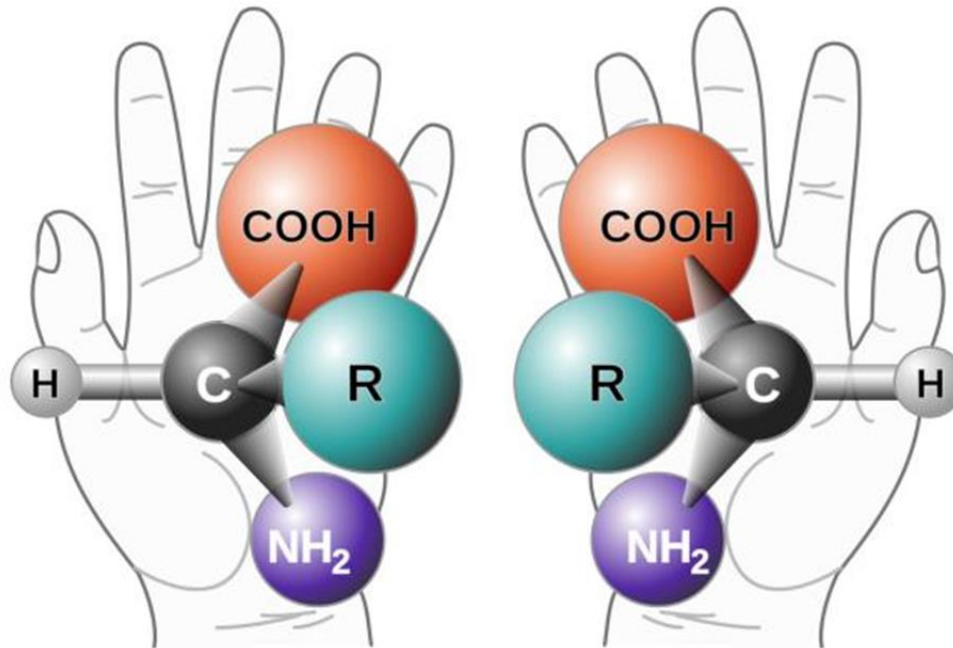
La nebulosa Rosetta, un ambiente similar a los que contienen aminoácidos en el espacio.
Foto: Chuck Ayoub



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



A esta propiedad se la conoce como quiralidad. Las moléculas pueden presentar una orientación levógira (o a izquierdas) o dextrógira (o a derechas). Los aminoácidos presentes en la vida terrestre son todos levógiros, pero no lo son los observados en muestras provenientes del espacio. Las dos versiones de una molécula con quiralidad se conocen como enantiómeros y aunque tengan la misma fórmula y composición química, la forma en la que interactúan con otras moléculas puede variar mucho.



Los aminoácidos son importantes porque forman los bloques a partir de los cuales se construyen las proteínas, de las que se conocen millones de tipos diferentes y que regulan el mecanismo interno de las células. A pesar de que los aminoácidos de la vida sean **todos levógiros**, al crearlos artificialmente o detectarlos en el espacio aparecen en ambas configuraciones. Queremos encontrar por tanto el proceso por el cual las moléculas “zurdas” llegaron a dominar lo que antes era un mundo heterogéneo. Eso mismo ha intentado hacer **Mitsuo Shoji**, el investigador de la **Universidad de Tsukuba**, en Japón.

Aunque en el meteorito Murchison se encontraron ambos tipos de aminoácidos, los levógiros y los dextrógiros, sí que es cierto que los primeros destacaban sobre los segundos. La explicación que se ha dado hasta ahora es que la **luz ultravioleta con polarización circular**, que se emite por ejemplo en regiones de formación estelar, habría favorecido la prevalencia de un enantiómero. Se ha comprobado que efectivamente esta luz podría favorecer la formación de la molécula levógira para la mayoría de aminoácidos, pero no para todos. Por tanto este factor **podría haber contribuido pero no debería ser el único**.





Esta es una de las rocas más antiguas en existencia, el meteorito Murchison.

Tiene 4,600,000,000 años de antigüedad, y probablemente existió antes de que la Tierra se formara por completo. Curiosamente, también contiene aminoácidos, los componentes químicos del ADN.

Este cayó cerca de Murchison, Victoria, en Australia, en 1969. Está localizado en el National Museum of Natural History (Washington).



Imaged by Heritage Auctions, HA.com

MURCHISON - CRUSTED FRAGMENT



El equipo japonés se centró sin embargo en radiación menos energética que la ultravioleta y buscó el origen de la asimetría no solo en los aminoácidos, sino en las moléculas que funcionan como precursores de éstos. Es decir, en aquellas moléculas que tras diferentes reacciones químicas acaban dando lugar a los aminoácidos, como los aminopropanales o los aminonitrilos

Analizaron cómo luz de frecuencias concretas podía favorecer la creación de algunos compuestos a lo largo de procesos que llevamos desarrollando y mejorando desde hace más de siglo y medio, desde que el alemán Adolph Strecker sintetizara el primer aminoácido en un laboratorio.

Observaron que efectivamente la producción de aminonitrilos levógiros se veía favorecida y que esto se trasladaba luego a la cantidad de aminoácidos de igual quiralidad. La prevalencia absoluta de un enantiómero probablemente necesite de otros procesos, pero este es un primer paso para entender la compleja historia y los orígenes de nuestra bioquímica. Poco a poco incontables piezas de un puzzle se van uniendo, formando la imagen de cómo complejas moléculas de carbono fueron reaccionando, disueltas en agua, para ir generando estructuras cada vez más complejas, capaz de autorreplicarse fielmente pero con cabida para pequeños cambios que permitieran una cierta evolución.

Referencias:

Mitsuo Shoji et al. Enantiomeric Excesses of Aminonitrile Precursors Determine the Homochirality of Amino Acids. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2023; 14 (13): 3243 DOI: 10.1021/acs.jpcllett.2c03862

S. B. Charnley et al. 2002. Biomolecules in the Interstellar Medium and Comets. *Advances in Space Research*, 30 (6). DOI: 10.1016/S0273-1177(02)00499-4



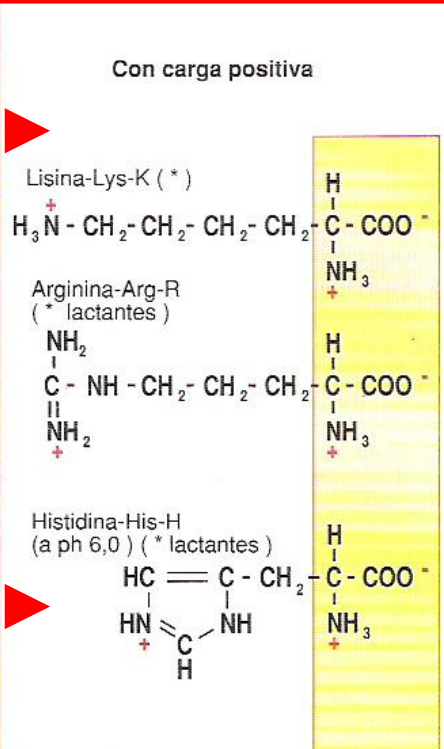
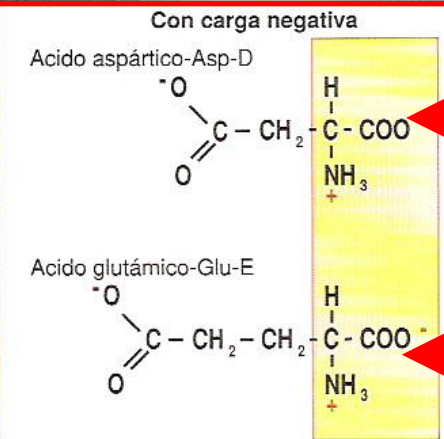
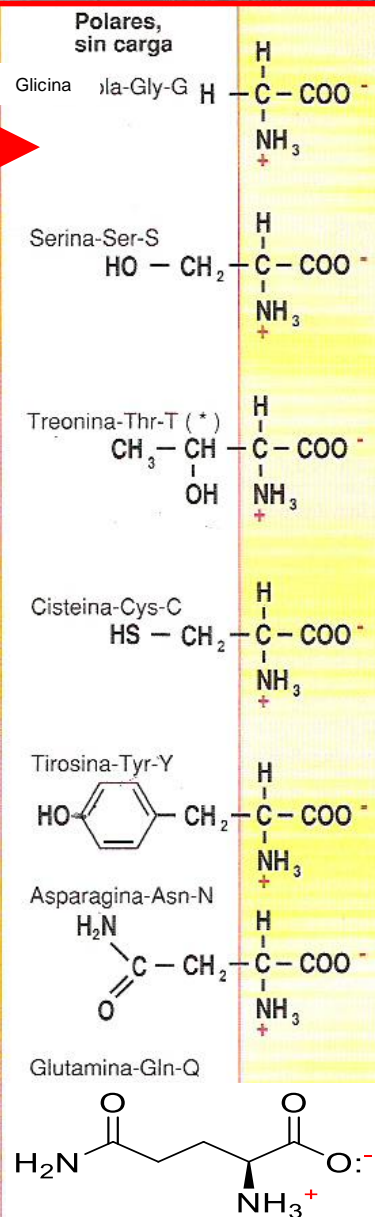
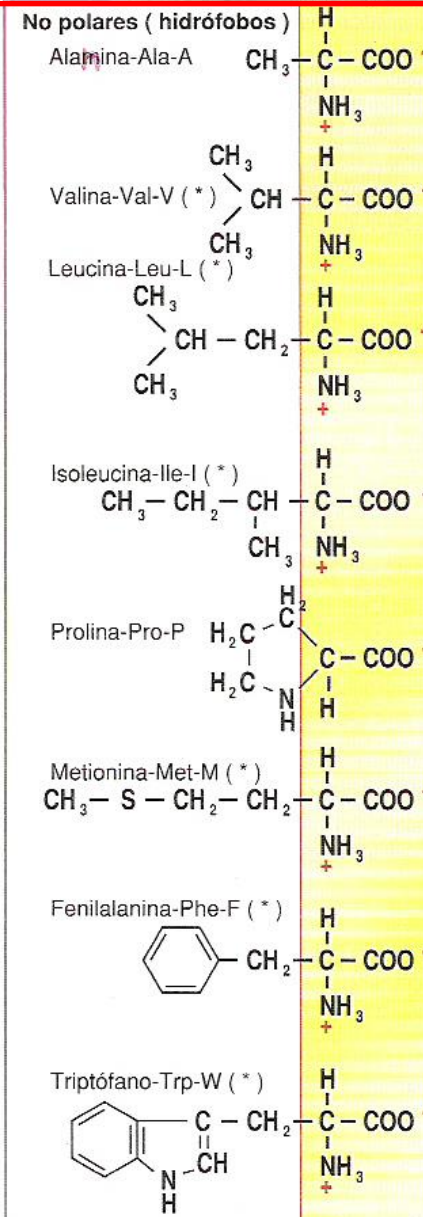
Aminoácidos comunes



CLASIFICACIÓN DE LOS 20 AMINOÁCIDOS

- NO POLARES (NP). HIDRÓFOBOS
- POLARES SIN CARGA (PSC)
- POLARES CON CARGA NEGATIVA (P-)
- POLARES CON CARGA POSITIVA (P+)
- POLARES CON CARGA POSITIVA (P-) (DIAMINADOS)

► **Aminoácidos esenciales**



LA CADENA LATERAL ES H O UN GRUPO ALQUILO (NO POLAR)

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional En la cadena lateral	pI
glicina	G	Gly	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	ninguno	6.0
alanina	A	Ala	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
valina*	V	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
leucina*	L	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
isoleucina*	I	Ile	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
fenilalanina*	F	Phe	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	grupo aromático	5.5
prolina	P	Pro	$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	estructura rígida cíclica	6.3

*aminoácido esencial

AMINOÁCIDOS CON UN GRUPO OH

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	pI
serina	S	Ser	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	grupo hidroxilo	5.7
treonina*	T	Thr	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	grupo hidroxilo	5.6
tirosina	Y	Tyr	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array}$	grupo OH fenólico	5.7

*aminoácido esencial



AMINOÁCIDOS CON UN ÁTOMO DE S

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	pI
cisteína	C	Cys	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{SH} \end{array}$	tiol	5.0
metionina*	M	Met	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \end{array}$	sulfuro	5.7

*aminoácido esencial



AMINOÁCIDOS CON UN ÁTOMO DE N NO BÁSICO

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	pI
asparagina	N	Asn	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	amida	5.4
glutamina	Q	Gln	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	amida	5.7
triptofano*	W	Trp	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{Indol} \end{array}$	indol	5.9

*aminoácido esencial



AMINOÁCIDOS CON UN GRUPO CARBOXILO

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	pI
ácido aspártico	D	Asp	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	ácido carboxílico	2.8
ácido glutámico	E	Glu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	ácido carboxílico	3.2

*aminoácido esencial



TABLA 3-1 Propiedades y convenciones asociadas con los aminoácidos estándar

Aminoácido	Abreviatura/ símbolo	M_r	Valores de pK_a			pI	Índice hidropático*	Presencia en las proteínas (%) [†]
			pK_1 (-COOH)	pK_2 (-NH ₃ ⁺)	pK_R (grupo R)			
Grupos R apolares alifáticos								
Glicina	Gly G	75	2,34	9,60		5,97	-0,4	7,2
Alanina	Ala A	89	2,34	9,69		6,01	1,8	7,8
Prolina	Pro P	115	1,99	10,96		6,48	1,6	5,2
Valina	Val V	117	2,32	9,62		5,97	4,2	6,6
Leucina	Leu L	131	2,36	9,60		5,98	3,8	9,1
Isoleucina	Ile I	131	2,36	9,68		6,02	4,5	5,3
Metionina	Met M	149	2,28	9,21		5,74	1,9	2,3
Grupos R aromáticos								
Fenilalanina	Phe F	165	1,83	9,13		5,48	2,8	3,9
Tirosina	Tyr Y	181	2,20	9,11	10,07	5,66	-1,3	3,2
Triptófano	Trp W	204	2,38	9,39		5,89	-0,9	1,4
Grupos R polares sin carga								
Serina	Ser S	105	2,21	9,15		5,68	-0,8	6,8
Treonina	Thr T	119	2,11	9,62		5,87	-0,7	5,9
Cisteína	Cys C	121	1,96	10,28	8,18	5,07	2,5	1,9
Asparagina	Asn N	132	2,02	8,80		5,41	-3,5	4,3
Glutamina	Gln Q	146	2,17	9,13		5,65	-3,5	4,2
Grupos R cargados positivamente								
Lisina	Lys K	146	2,18	8,95	10,53	9,74	-3,9	5,9
Histidina	His H	155	1,82	9,17	6,00	7,59	-3,2	2,3
Arginina	Arg R	174	2,17	9,04	12,48	10,76	-4,5	5,1
Grupos R cargados negativamente								
Aspartato	Asp D	133	1,88	9,60	3,65	2,77	-3,5	5,3
Glutamato	Glu E	147	2,19	9,67	4,25	3,22	-3,5	6,3

*Escala que combina la hidrofobicidad y la hidrofilicidad de los grupos R; puede utilizarse para predecir la tendencia de los aminoácidos a buscar un ambiente acuoso (valores negativos) o un ambiente hidrofóbico (valores positivos). Véase Capítulo 11. De Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105-132.

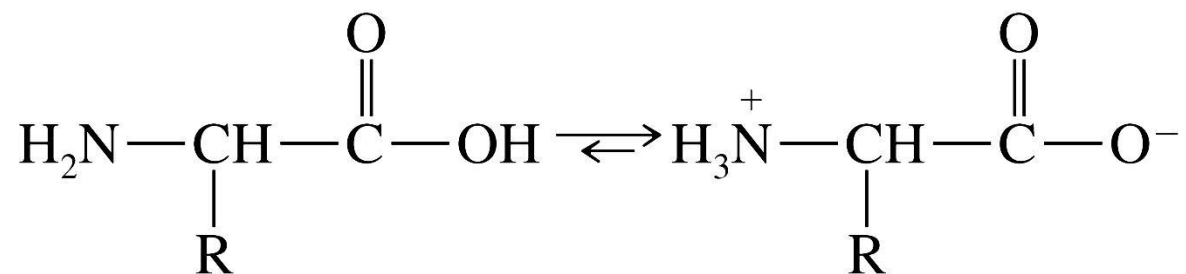
[†]Presencia media en más de 1150 proteínas. De Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. En *Predicción of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed.), pp. 599-623, Plenum Press, New York.



PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ÁCIDO-BASE



En disolventes polares



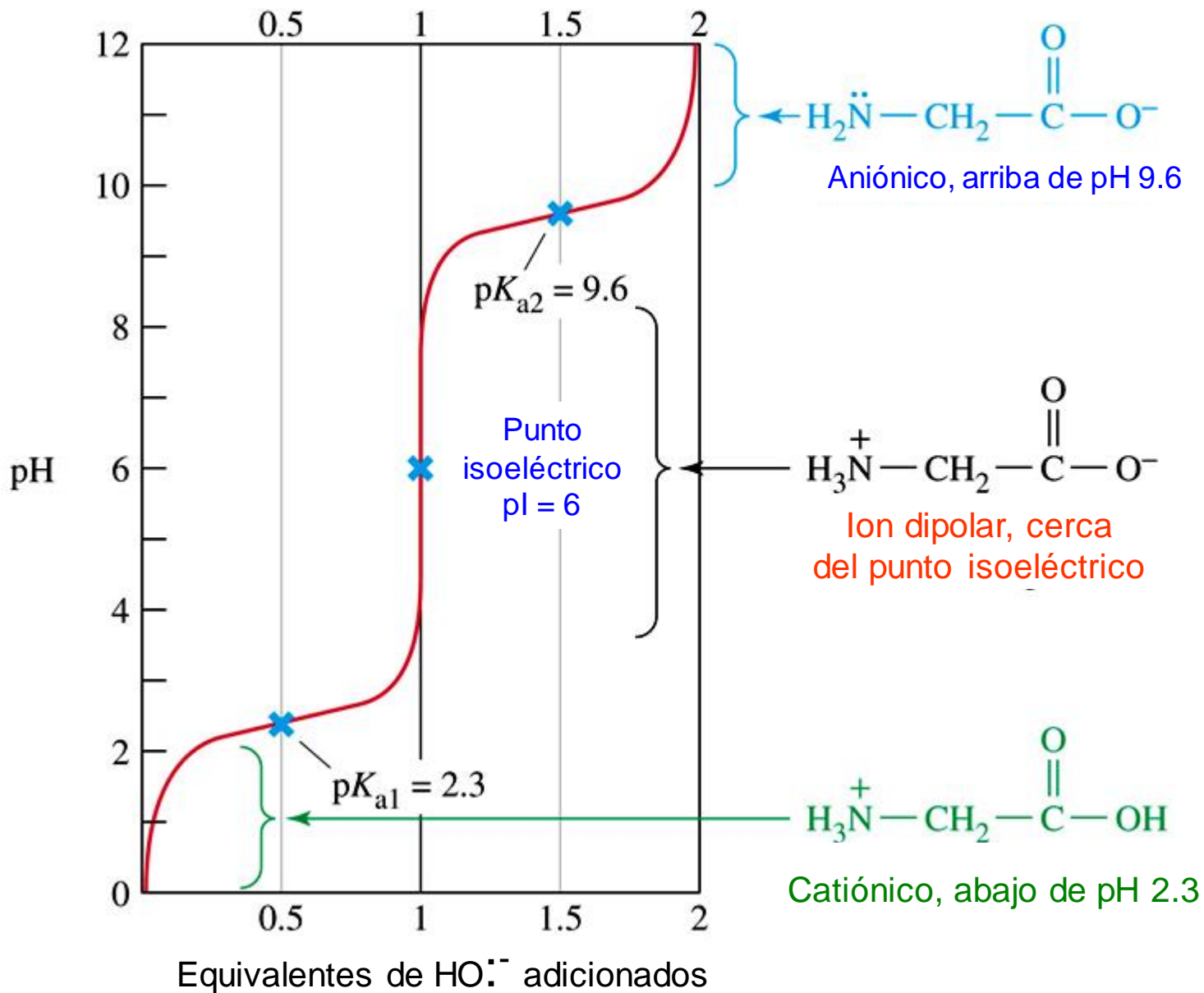
Estructura sin carga
(componente minoritario)

Ion dipolar (ó zwitterion)
(componente principal)

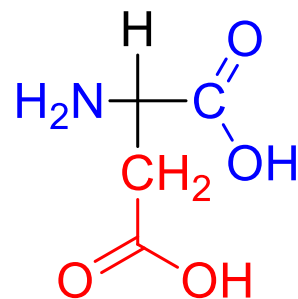
Para un aminoácido con solo un grupo amino y un grupo carboxilo, el pI se puede calcular por el valor medio de los valores de pKa de esta molécula

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$





- Cálculo del pI en aminoácidos dicarboxílicos: *ejemplo Aspártico*



ÁCIDO ASPÁRTICO

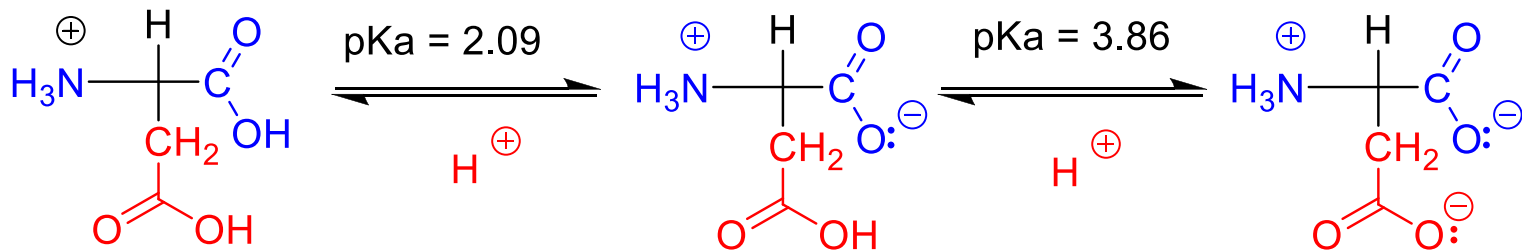
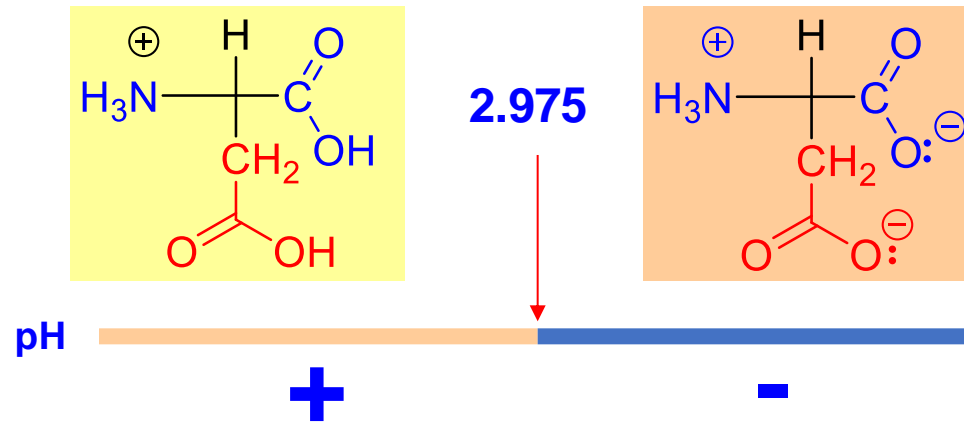


$$pI = \frac{pK1 + pK2}{2}$$

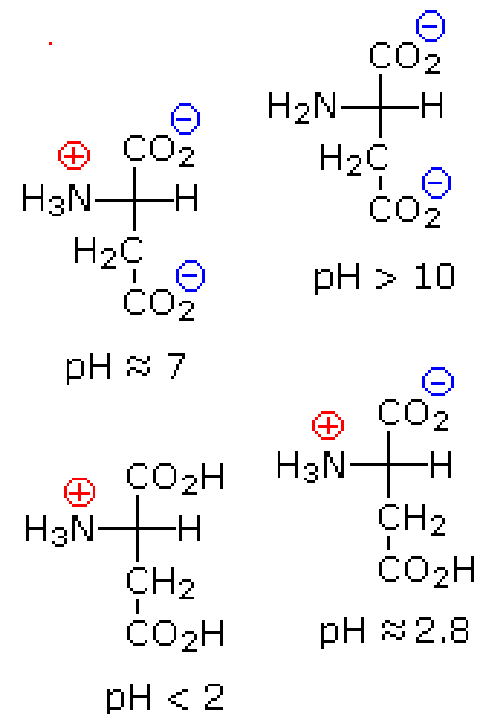
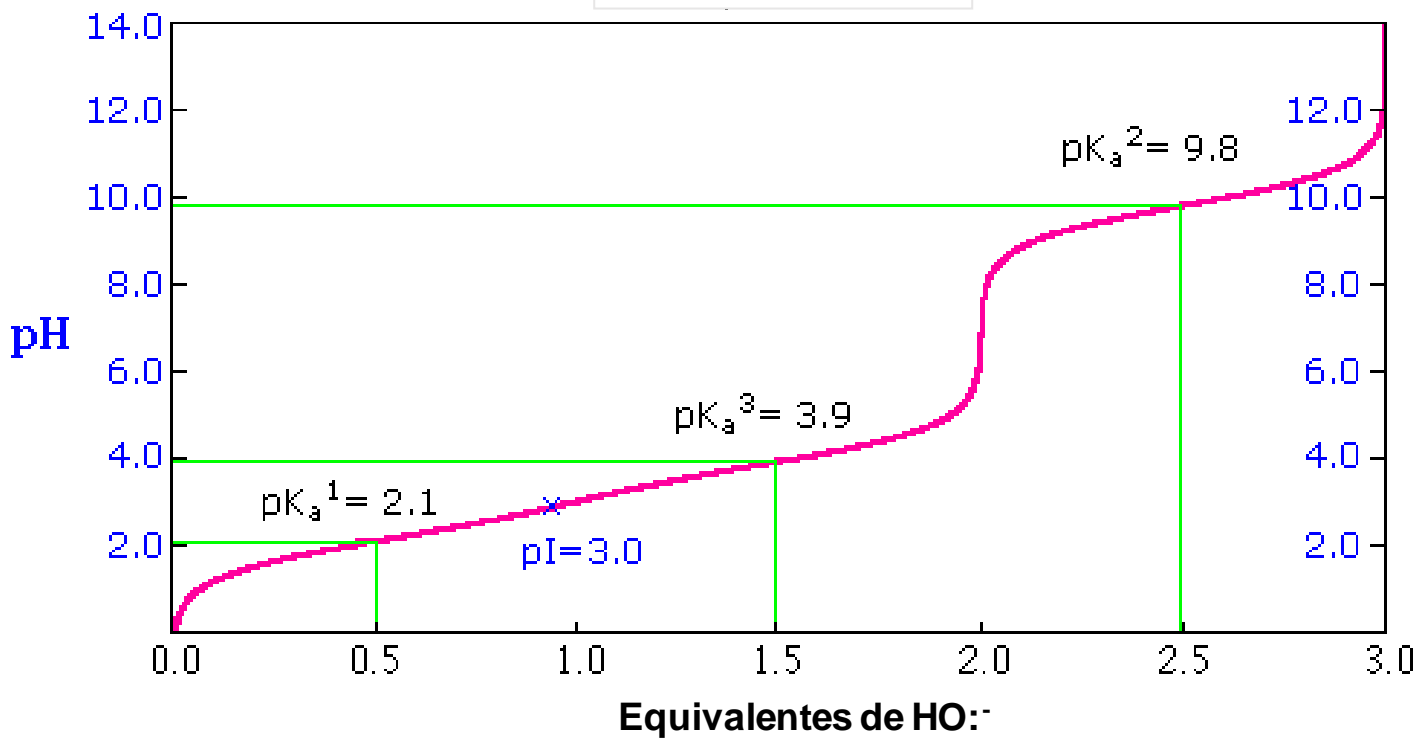
$$pI = \frac{2.09 + 3.86}{2}$$

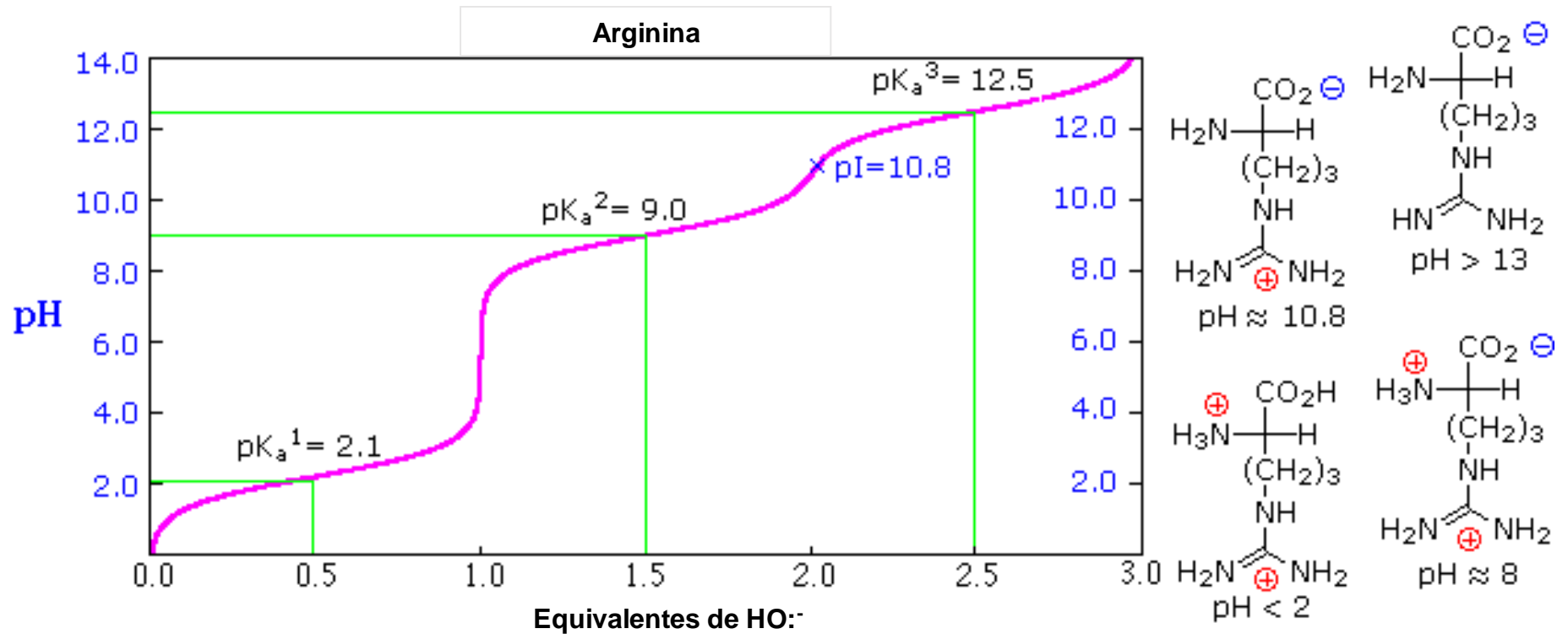
$$pI = 2.975$$

¿Qué carga tiene el aminoácido por debajo y por encima del pI?

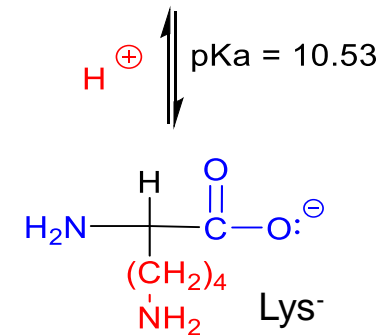
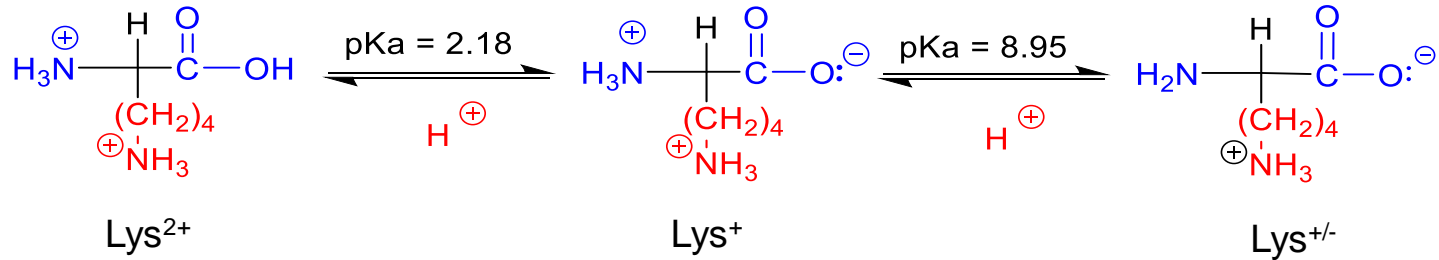
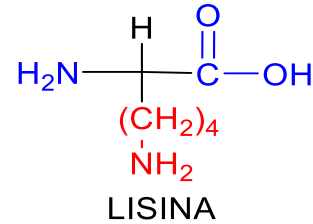


Ácido aspártico





■ Cálculo del pI en aminoácidos dibásicos: *ejemplo Lisina*

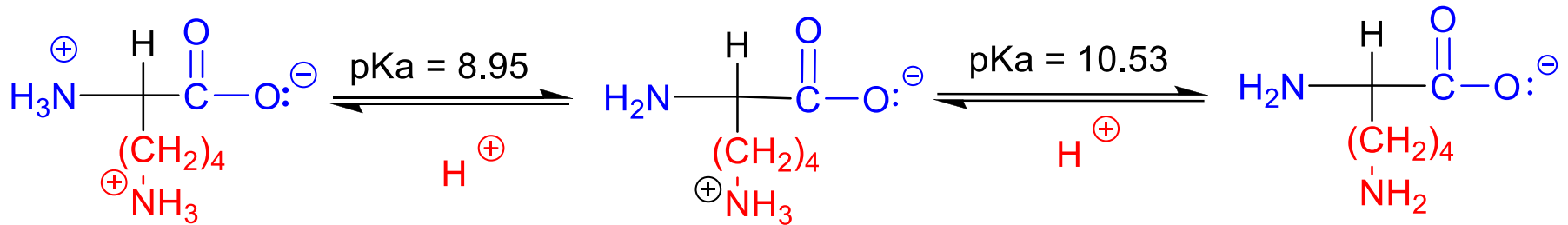
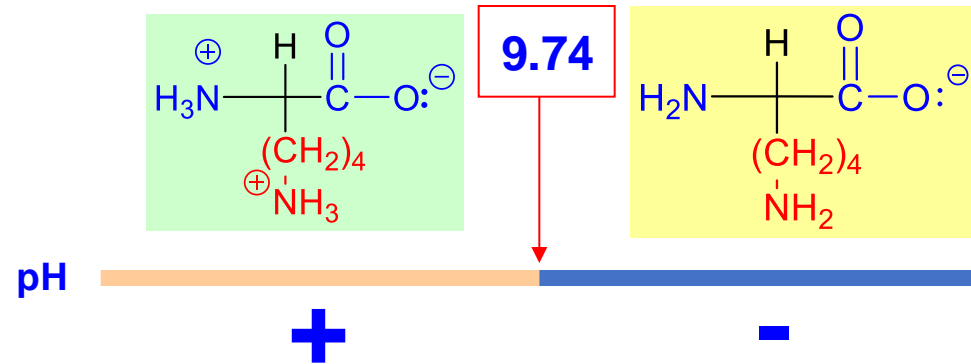


$$pI = \frac{pK1 + pK2}{2}$$

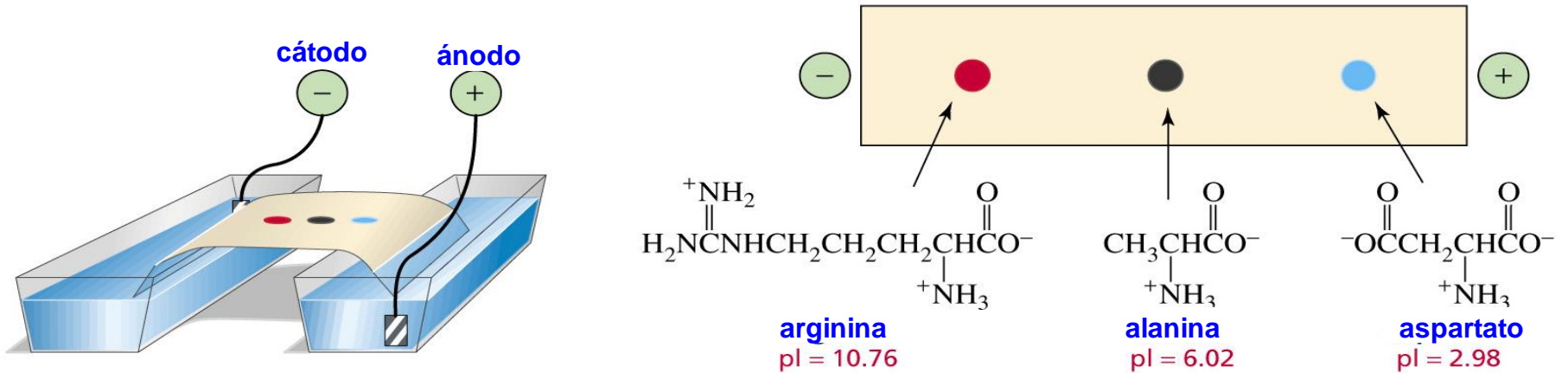
$$pI = \frac{8.95 + 10.53}{2}$$

$$pI = 9.74$$

¿Qué carga tiene el aminoácido por debajo y por encima del pI?



Una mezcla de aminoácidos se puede separar por medio de la electroforesis con base en sus valores de pI

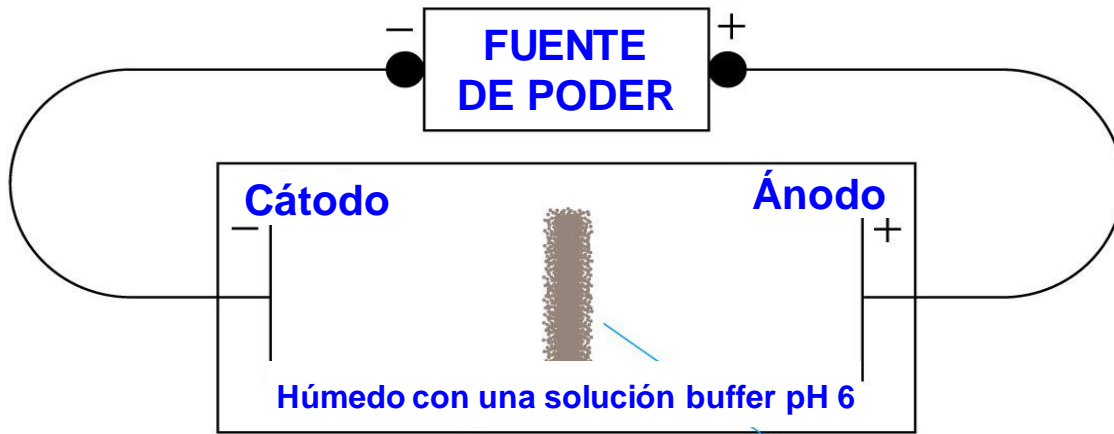


La ninhidrina se usa para detectar a los aminoácidos individuales



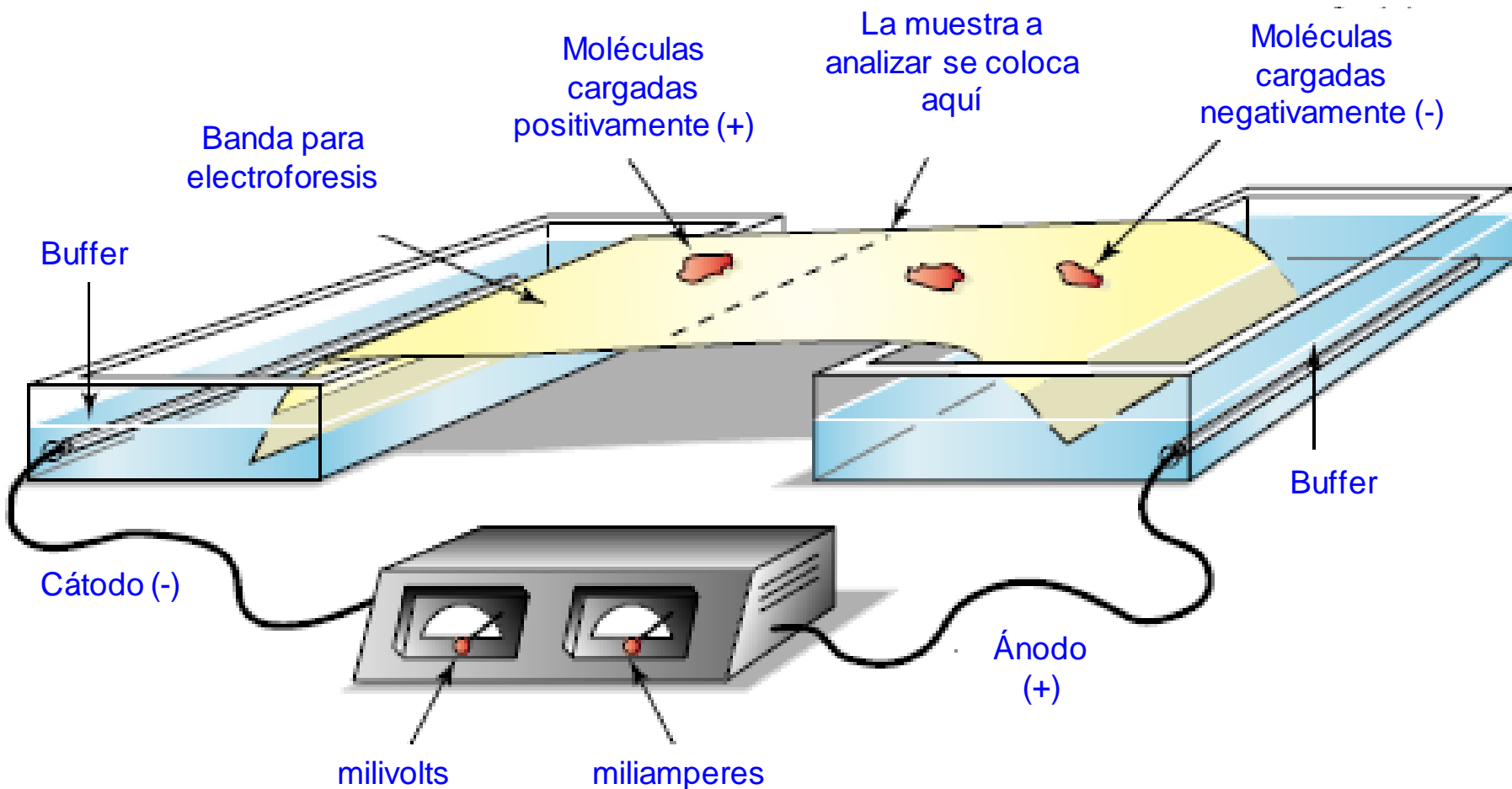
ELECTROFORESIS

inicio

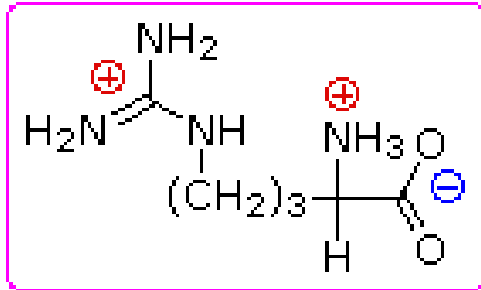


Muestra conteniendo Ala, Lys, Asp

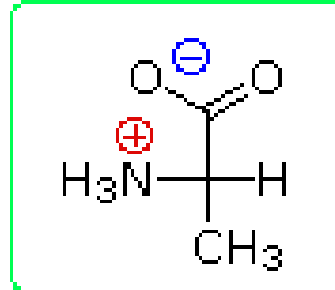




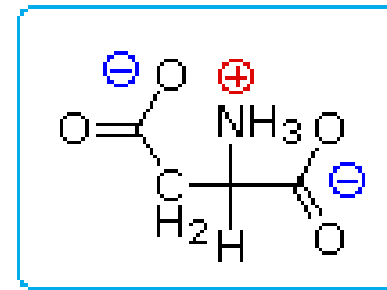
Especies predominantes a pH 6



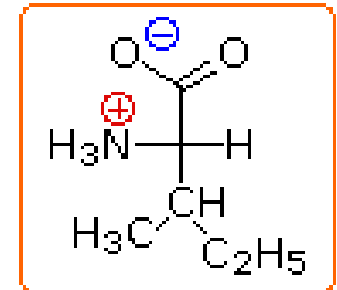
Arginina
pI = 10.37



Alanina
pI = 6.01

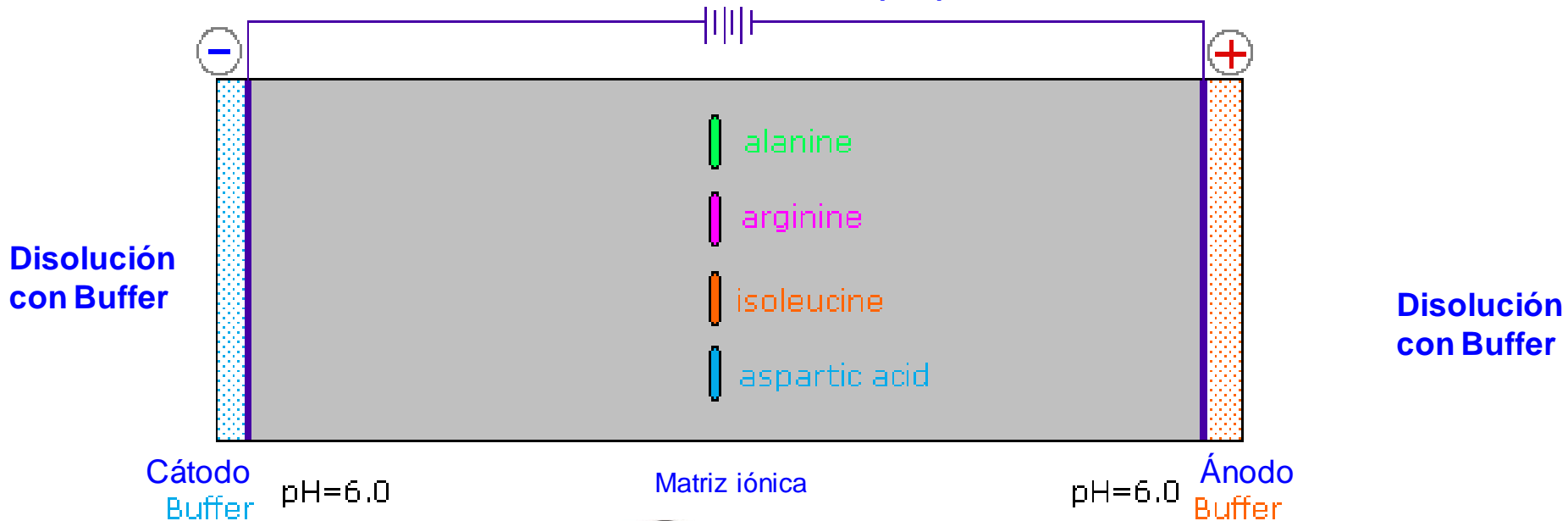


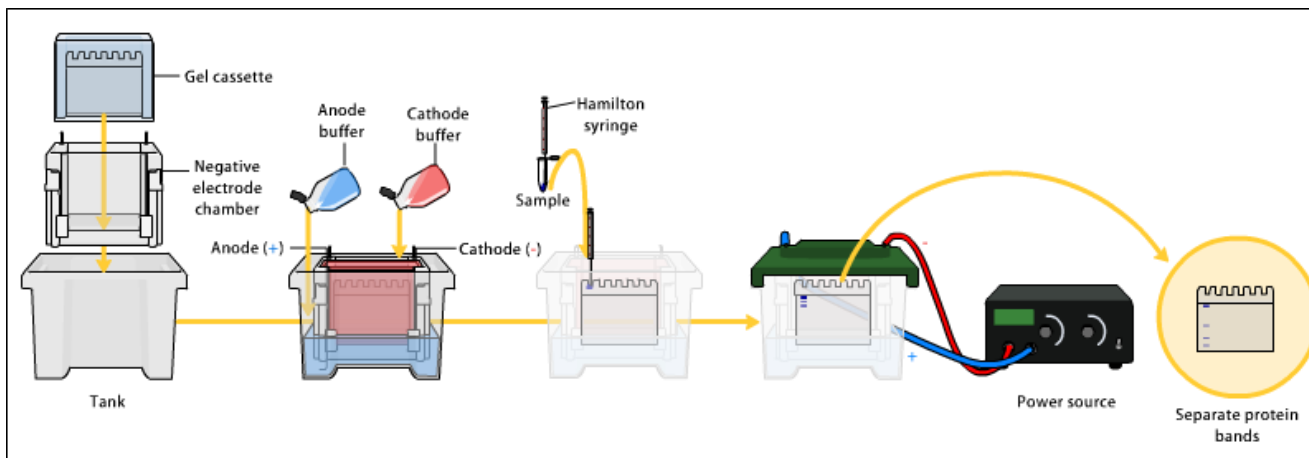
Acido aspártico
pI = 2.80



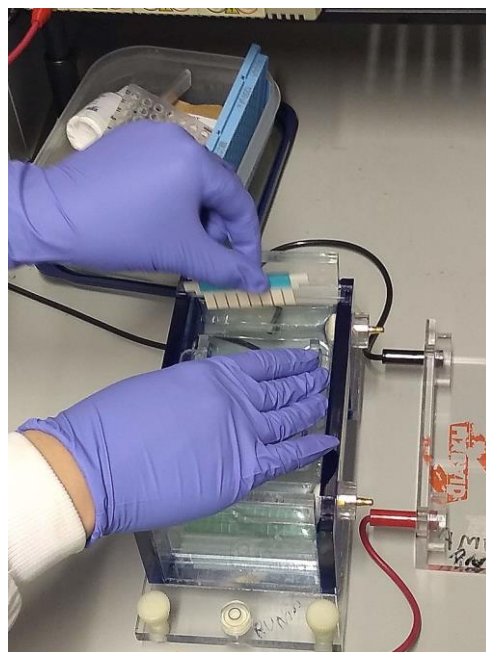
Isoleucina
pI = 6.02

FUENTE DE PODER (CD)

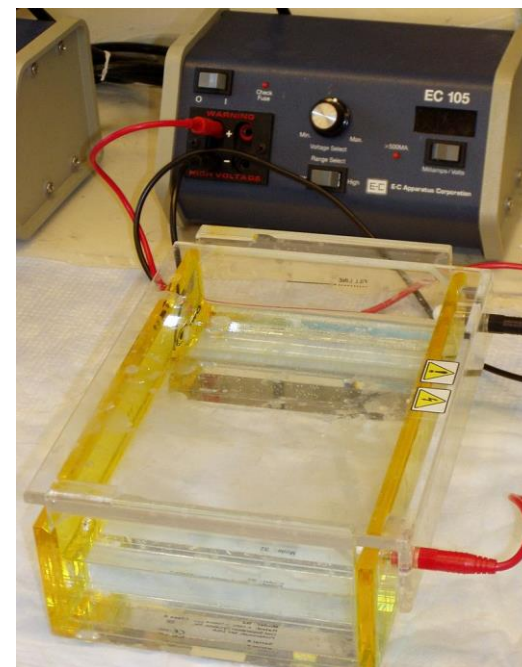




https://en.wikipedia.org/wiki/Gel_electrophoresis#/media/File:SDS-PAGE_Electrophoresis.png



https://en.wikipedia.org/wiki/Gel_electrophoresis#/media/File:Gel_electrophoresis_apparatus.JPG

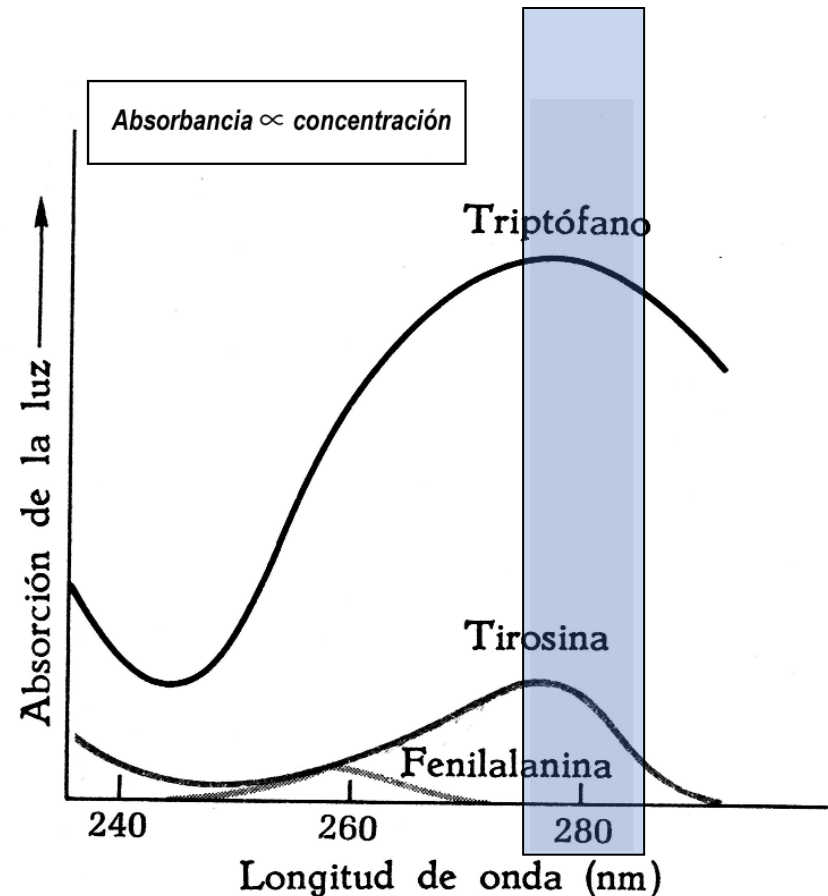


https://en.wikipedia.org/wiki/Gel_electrophoresis#/media/File:Gel_electrophoresis_in_sert_comb.jpg

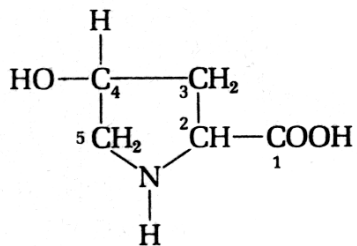


PROPIEDADES DE LOS AMINOÁCIDOS: ABSORCIÓN DE LUZ ULTRAVIOLETA

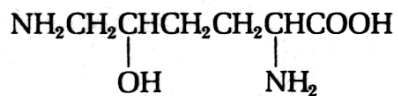
- Los aminoácidos presentan una absorbancia de radiación máxima a 280 nm.
- La absorción es proporcional a la concentración.



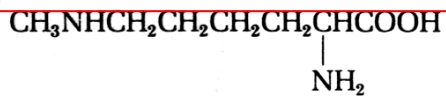
AMINOÁCIDOS PROTEICOS NO FRECUENTES



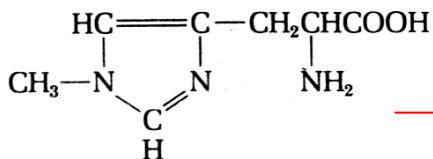
4-Hidroxi prolina



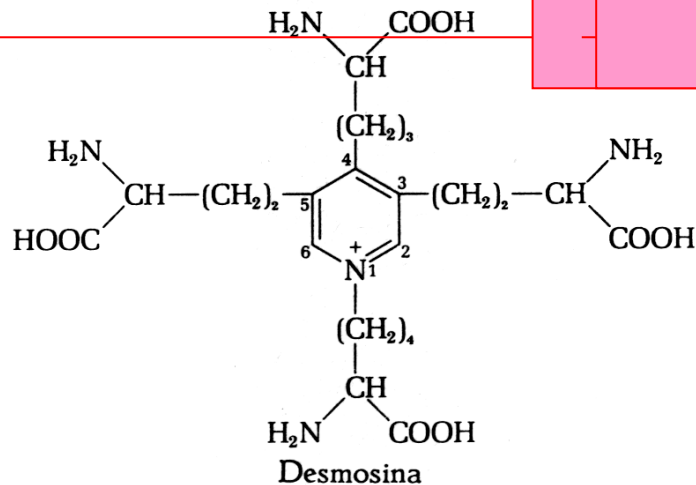
5-Hidroxi lisina



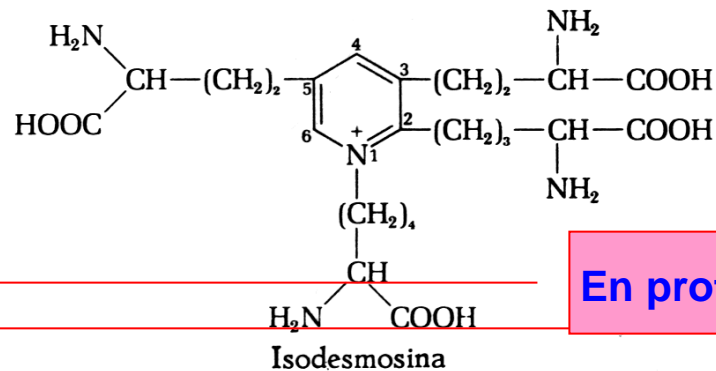
ϵ -N-Metil-lisina



3-Metil-histidina



En la elastina



En proteínas musculares

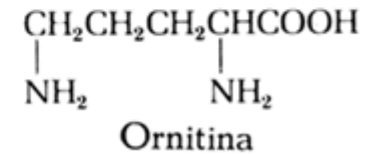
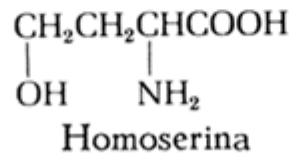
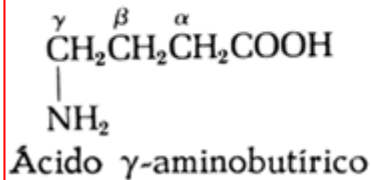
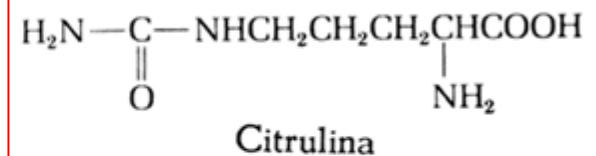
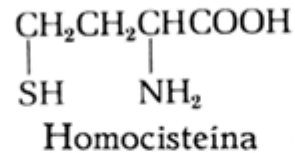
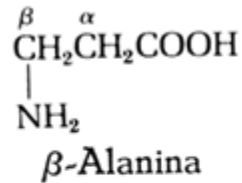


AMINOÁCIDOS NO PROTEICOS

- No forman parte de proteínas, sino que aparecen solubles, como intermediarios metabólicos o formando parte de las paredes bacterianas.
- Son α , β , o γ -aminoácidos, y formas D o L (D-Ala, D-Ser)



AMINOÁCIDOS NO PROTEICOS



Son intermediarios en el ciclo de la urea, en la síntesis de Arginina estando presente entre el 25-40% de las sinapsis cerebrales.

Juega un papel muy importante en el funcionamiento del metabolismo celular y del sistema nervioso e inmunitario



DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

Derivados de aminoácidos

Arginina	Serina
Espermina	Esfingosina
Espermidina	Tirosina
Putrescina	Adrenalina
Ácido aspártico	Noradrenalina
Pirimidinas	Melanina
Ácido glutámico	Tiroxina
Glutación	Mescalina
Glicina	Tiramina
Purinas	Morfina
Glutación	Codeína
Creatina	Papaverina
Fosfocreatina	Anfetamina
Tetrapirroles	Triptófano
Sales biliares	Ácido nicotínico
Histidina	Serotonina
Histamina	Ácido quinurénico
Ergotioneína	Indol
Lisina	Escatol
Cadaverina	Ácido indolacético
Anabasina	Omocromo
Coniina	Melatonina
Ornitina	Valina
Hiosciamina	Ácido pantoténico
	Penicilina

De la Histidina:

Histamina: Vasodilatador; neurotra
vinculada a las emociones

De la Glicina

De la Arginina

• **Creatinina:** almacenamiento d
Son factores de
energéticos.

crecimiento de muchos

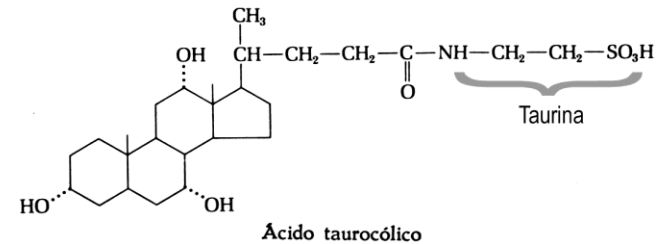
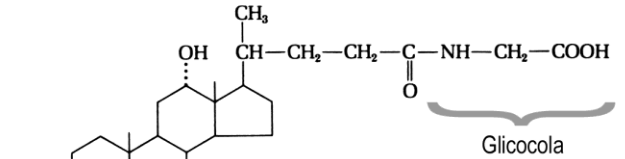
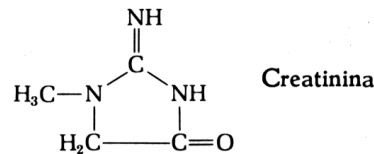
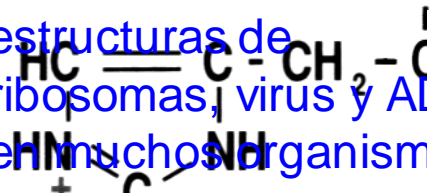
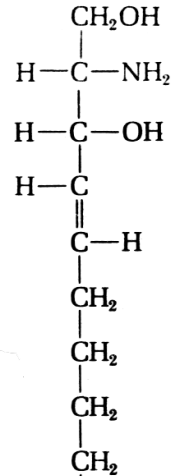
microorganismos y taurocól
Ácido glicocólico y taurocól

estabilizan las BILIARES (Emisión de las gr

estructuras de

ribosomas, virus y Al

en muchos organism



DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

Derivados de aminoácidos

Arginina	Serina
Espermina	Esfingosina
Espermidina	Tirosina
Putrescina	Adrenalina
Ácido aspártico	Noradrenalina
Pyrimidinas	Melanina
Ácido glutámico	Tiroxina
Glutión	Mescalina
Glicina	Tiramina
Purinas	Morfina
Glutión	Codeína
Creatina	Papaverina
Fosfocreatina	Anfetamina
Tetrapirroles	Triptófano
Sales biliares	Ácido nicotínico
Histidina	Serotonina
Histamina	Ácido quinurénico
Ergotioneína	Indol
Lisina	Escatol
Cadaverina	Ácido indolacético
Anabasina	Omocromo
Coniina	Melatonina
Ornitina	Valina
Hiosciamina	Ácido pantoténico
	Penicilina

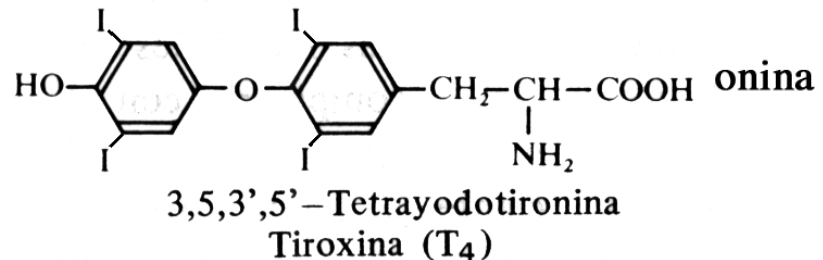
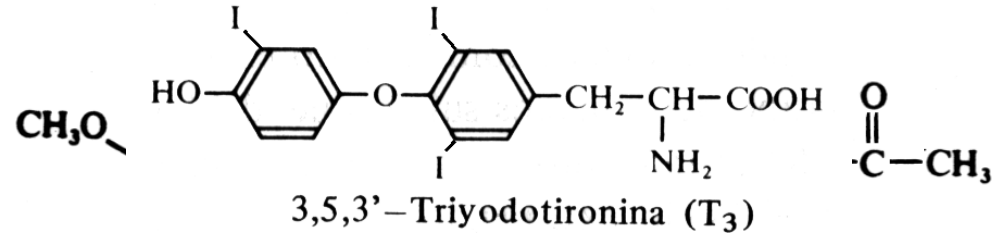


DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

Derivados de aminoácidos

Arginina	Serina
Espermina	Esfingosina
Espermidina	Tirosina
Putrescina	Adrenalina
Ácido aspártico	Noradrenalina
Pirimidinas	Melanina
Ácido glutámico	Tiroxina
Glutatión	Mescalina
Glicina	Tiramina
Purinas	Morfina
Glutatión	Codeína
Creatina	Papaverina
Fosfocreatina	Anfetamina
Tetrapirroles	Triptófano
Sales biliares	Ácido nicotínico
Histidina	Serotonina
Histamina	Ácido quinurénico
Ergotioneína	Indol
Lisina	Escatol
Cadaverina	Ácido indolacético
Anabasina	Omocromo
Coniina	Melatonina
Ornitina	Valina
Hiosciamina	Ácido pantoténico
	Penicilina

Del Triptófano:



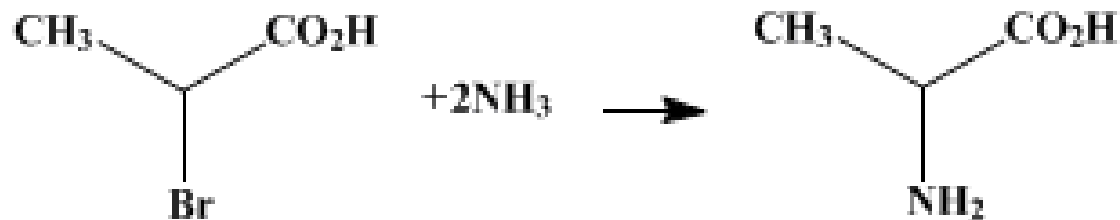
Vasocostricor. M. neurotransmisor vinculado a la
 Melatonina es implicada en el crecimiento y desarrollo
 Hormona de crecimiento vegetal
 regulación de los ciclos circadianos (día-noche)



Síntesis de Aminoácidos



POR SUSTITUCION CON AMONIACO DE UN α -BROMOÉSTER



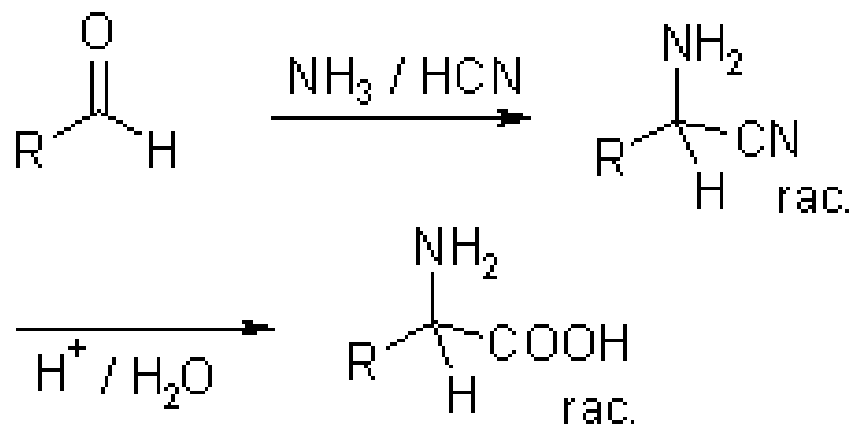
60 a 70 %

Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.21 (1941); Vol. 9, p.4



SÍNTESIS DE STRECKER

Reacción multicomponente Ugi-3

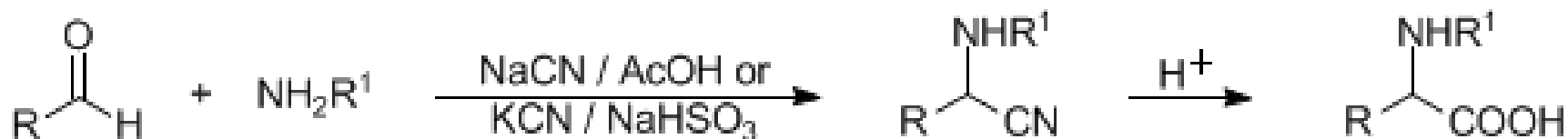
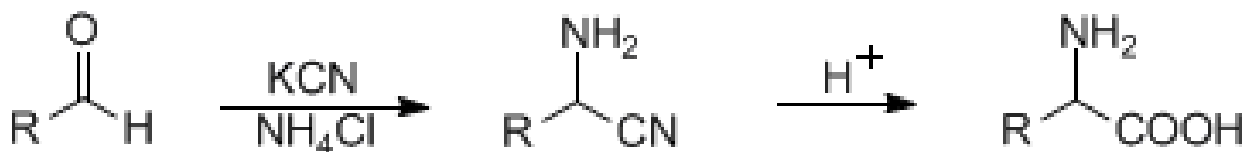


Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* 1850, 75, 27.
Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* 1854, 91, 349.

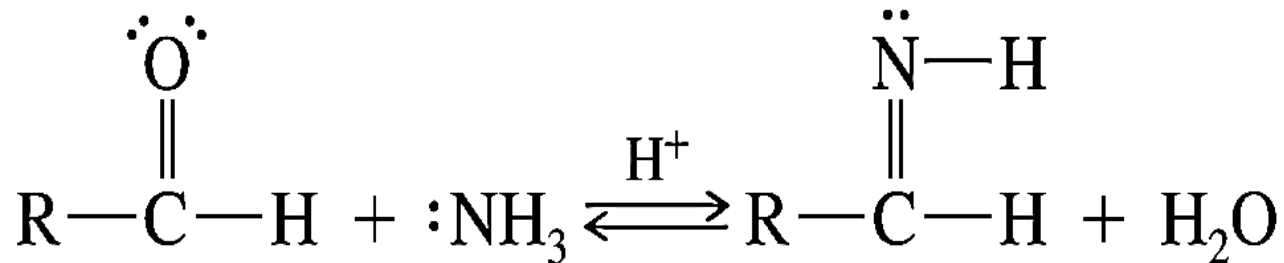




Adolph Strecker
(1822-1871).



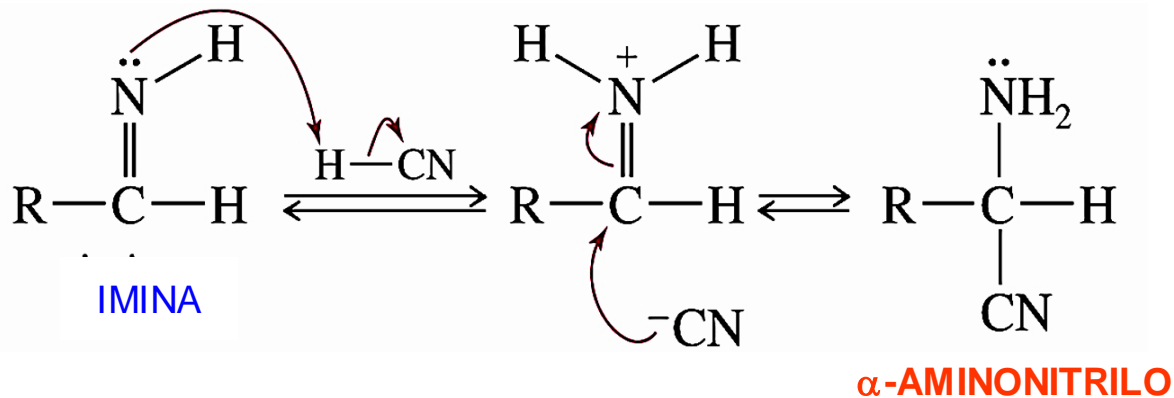
PASO 1. FORMACIÓN DE LA IMINA



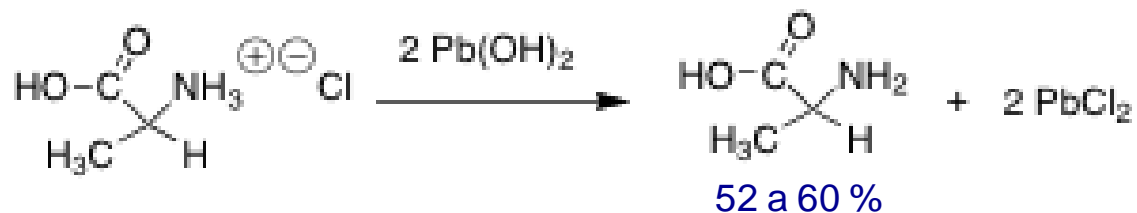
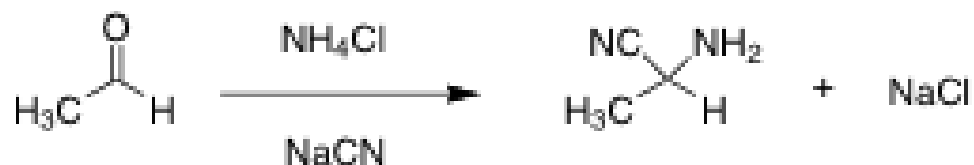
ALDEHÍDO

IMINA

PASO 2. ADICIÓN DEL ION CIANURO



SINTESIS DE LA (D,L)-ALANINA



Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.21 (1941); Vol. 9, p.4

Reacción multicomponente Ugi-3

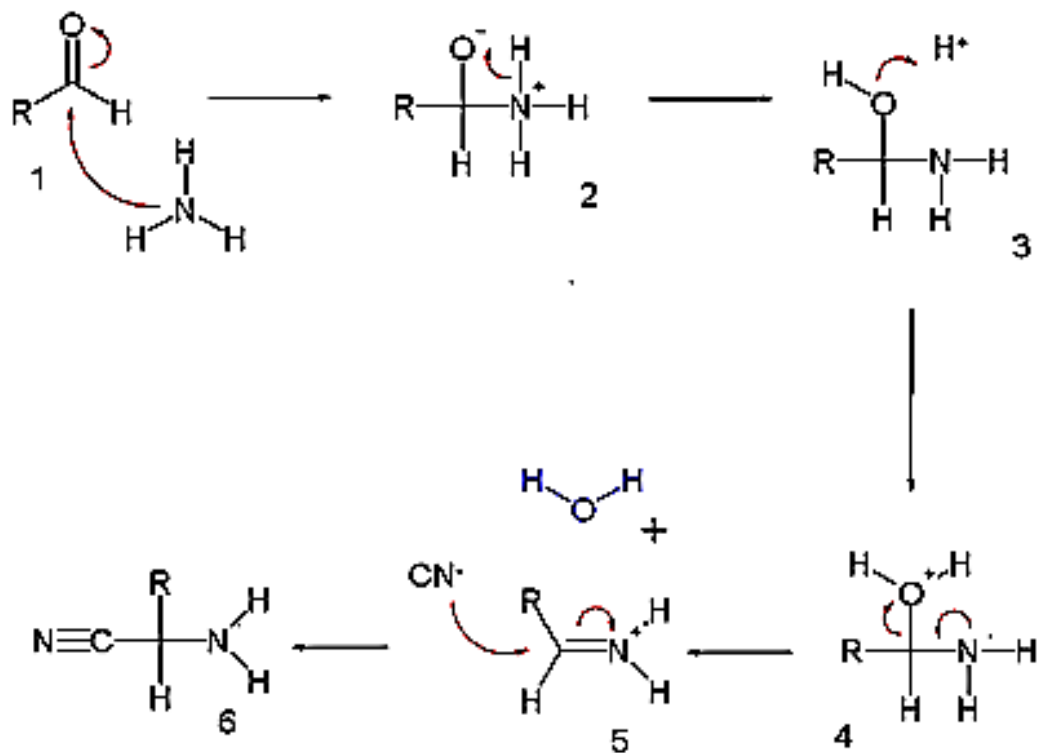


Mecanismo de la síntesis de Strecker

La reacción es promovida por el medio ácido, el HCN se adiciona o bien se genera *in situ* a partir de sales de cianuro. En el último caso, se debe consumir un equivalente de ácido en la reacción

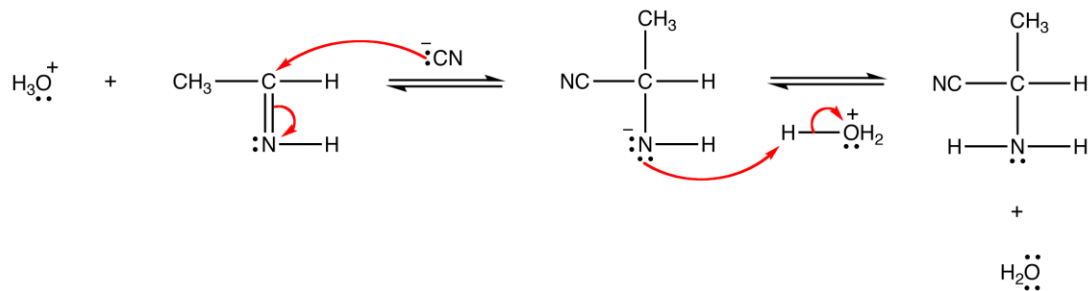
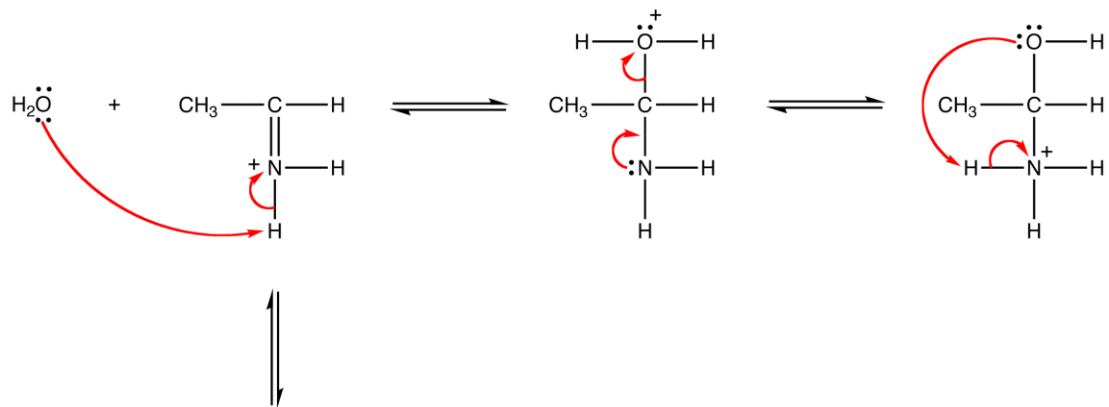
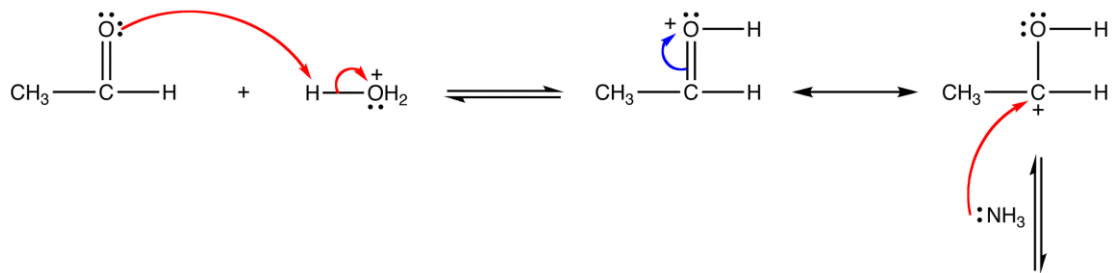
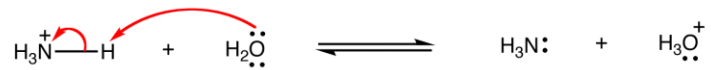


El primer paso, es muy probable que sea la condensación del amoniacaco con el aldehído para formar una imina

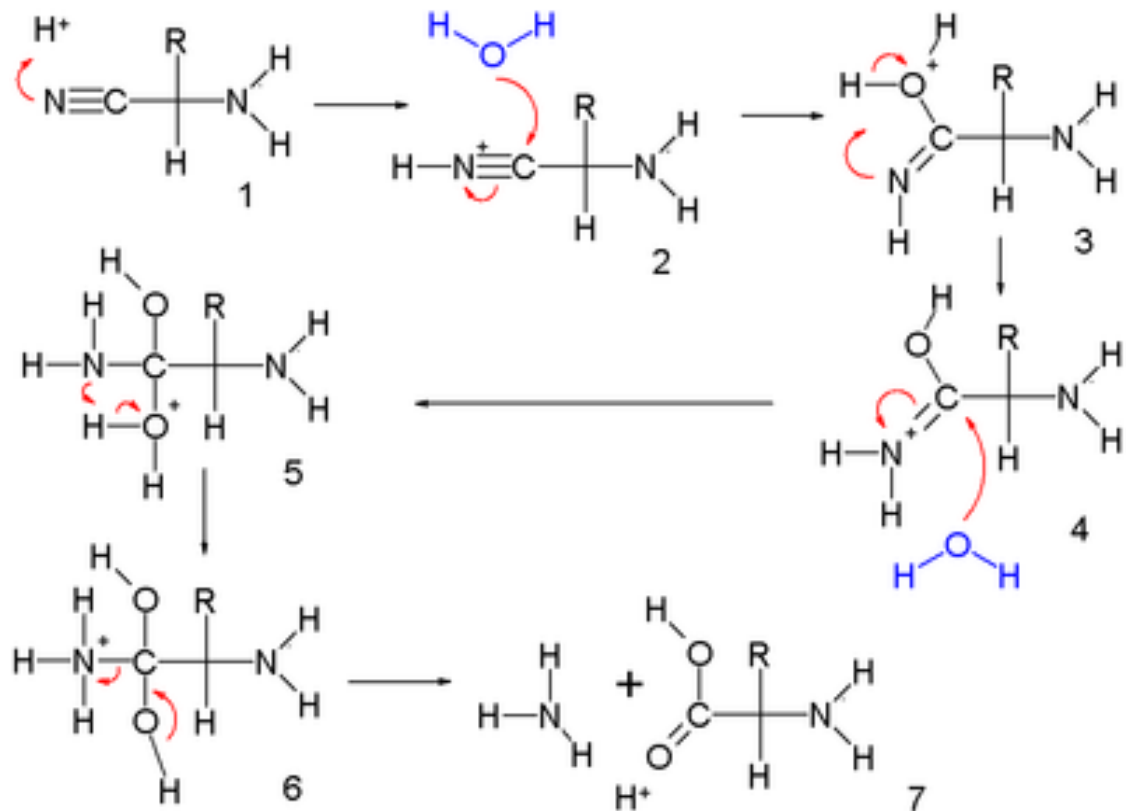


El cianuro se adiciona como nucleófilo al carbono de la imina, generando el α -aminonitrilo

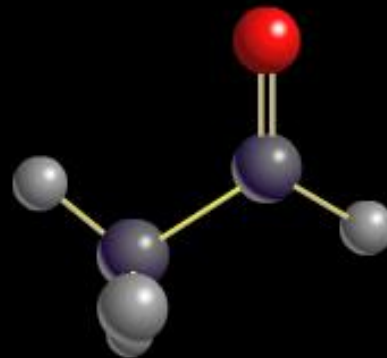
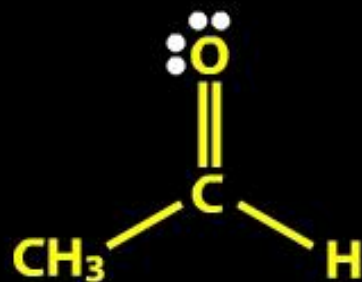




El α -aminonitrilo puede ser hidrolizado al correspondiente α -aminoácido:



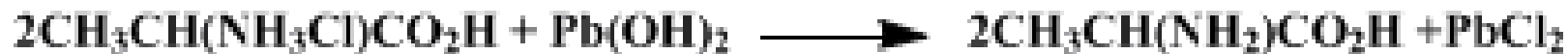
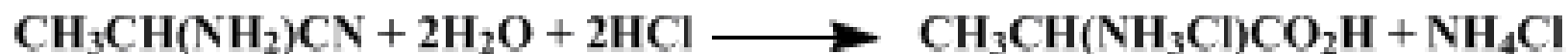
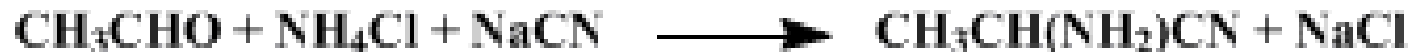
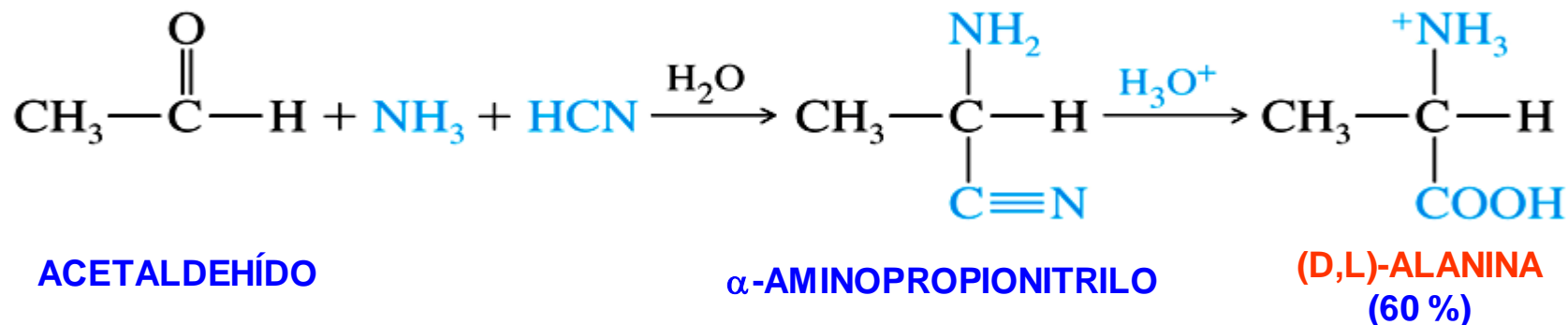
VIDEO: MECANISMO DE REACCIÓN STECKER. REACCIÓN MULTICOMPONENTE

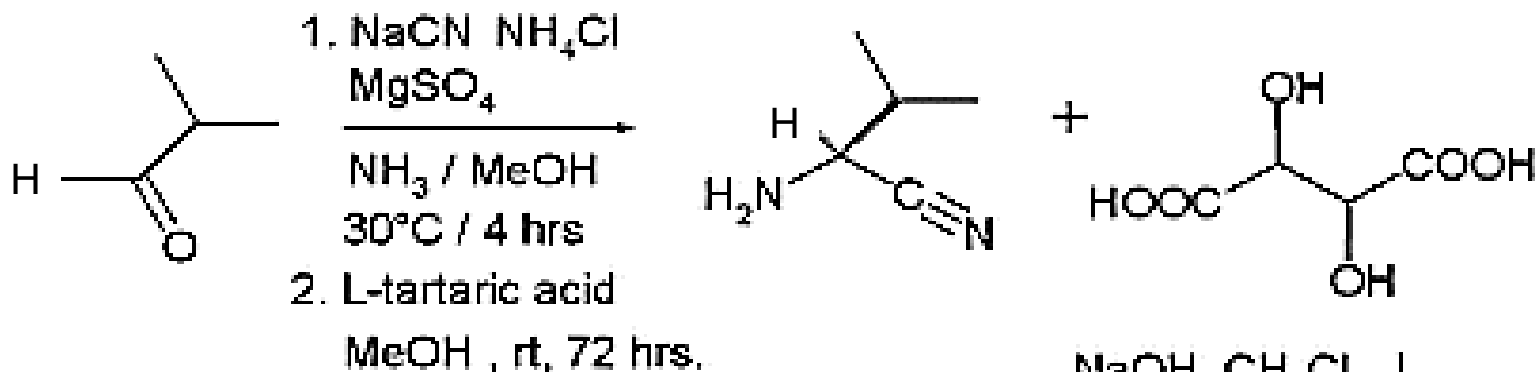


Mechanism of the Strecker Synthesis
Produced by Sumanas, Inc. for
*Organic Chemistry: Structure and
Function, Fourth Edition*
© 2002 W. H. Freeman & Company

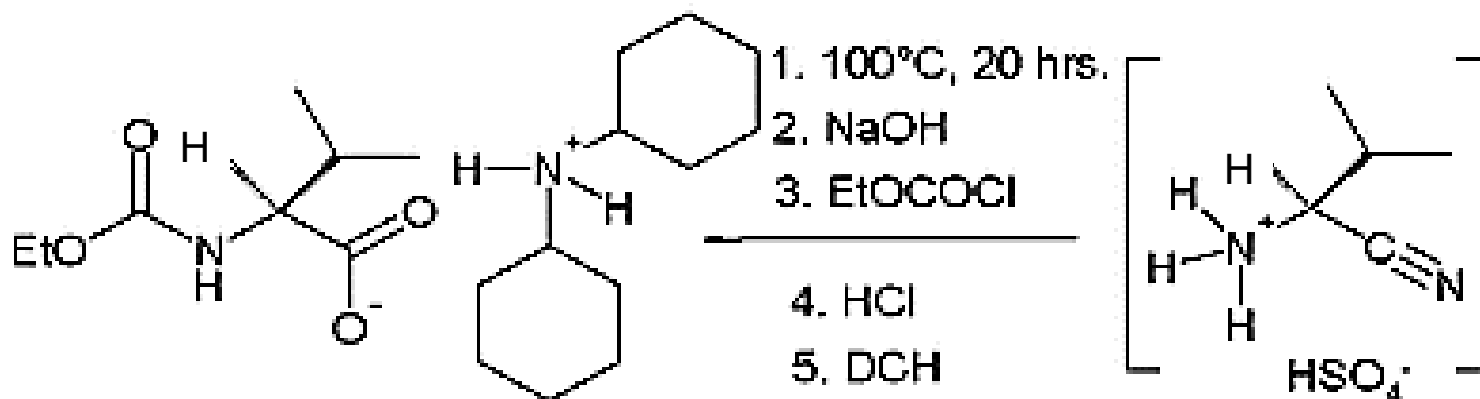


SÍNTESIS DE STRECKER DE LA ALANINA

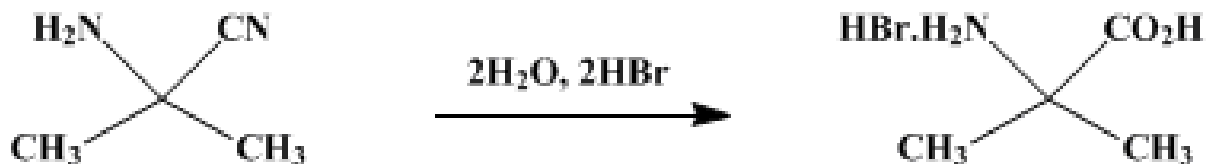
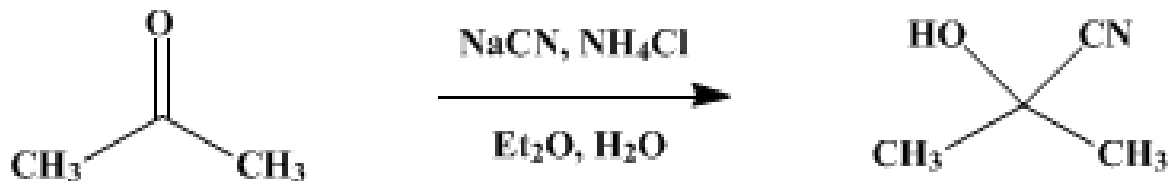




NaOH, CH₂Cl₂
 then H₂SO₄ (aq)



ÁCIDO α -AMINOISOBUTÍRICO

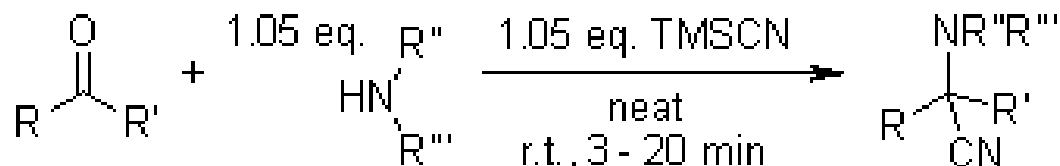


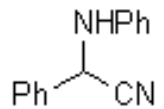
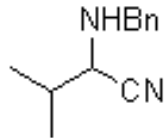
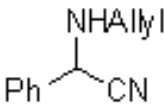
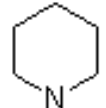
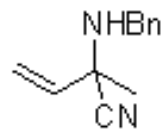
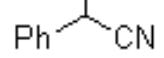
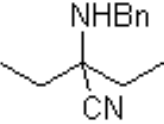
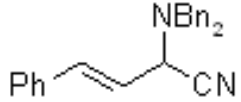
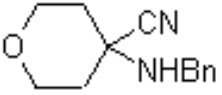
30–33 %



Solvent-Free Synthesis of Racemic α -Aminonitriles

A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synthesis*, **2007**, 1230-1234



	Product	t (min)	Yield (% , isol.)	Product	t (min)	Yield (% , isol.)	
1)		3	99	3)		3	99
		3	99				
2)		5	98	4)		20	-
							18
		12	90	5)		9	99

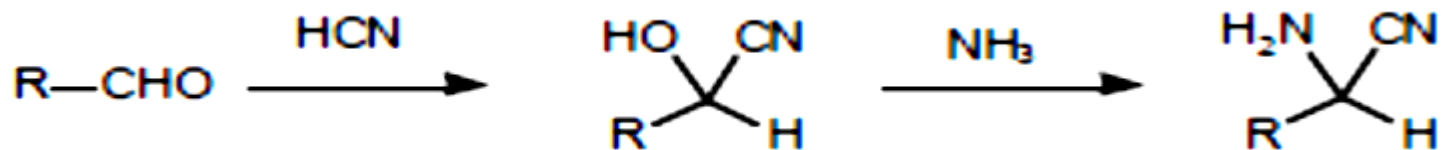


MECANISMO DE REACCIÓN (REACCIÓN MULTICOMPONENTE) Y DE LA HIDRÓLISIS DEL NITRILO

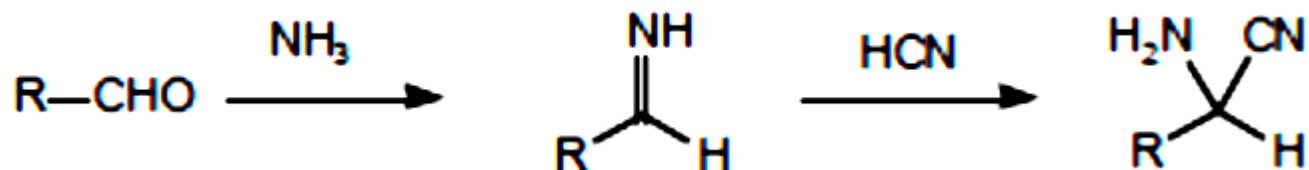
Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z



Formación de la cianohidrina



Formación de la imina



La controversia empezó a principios del siglo
Snyesarev vs Stadnikoff, 1907 -1910

Ogata, Y.; Kawasaki, A. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 325-329.

Stadnikoff, G. *Ber.* **1907**, *40*, 1014-19; *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 1201-15.

Snyesarev, A. P. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1914**, *46*, 217-23.



Mechanism of BINOL-Phosphoric Acid-Catalyzed Strecker Reaction of Benzyl Imines

L. Simon and J. M. Goodman

Journal of the American Chemical Society 2009, 131, 11, 4070-4077

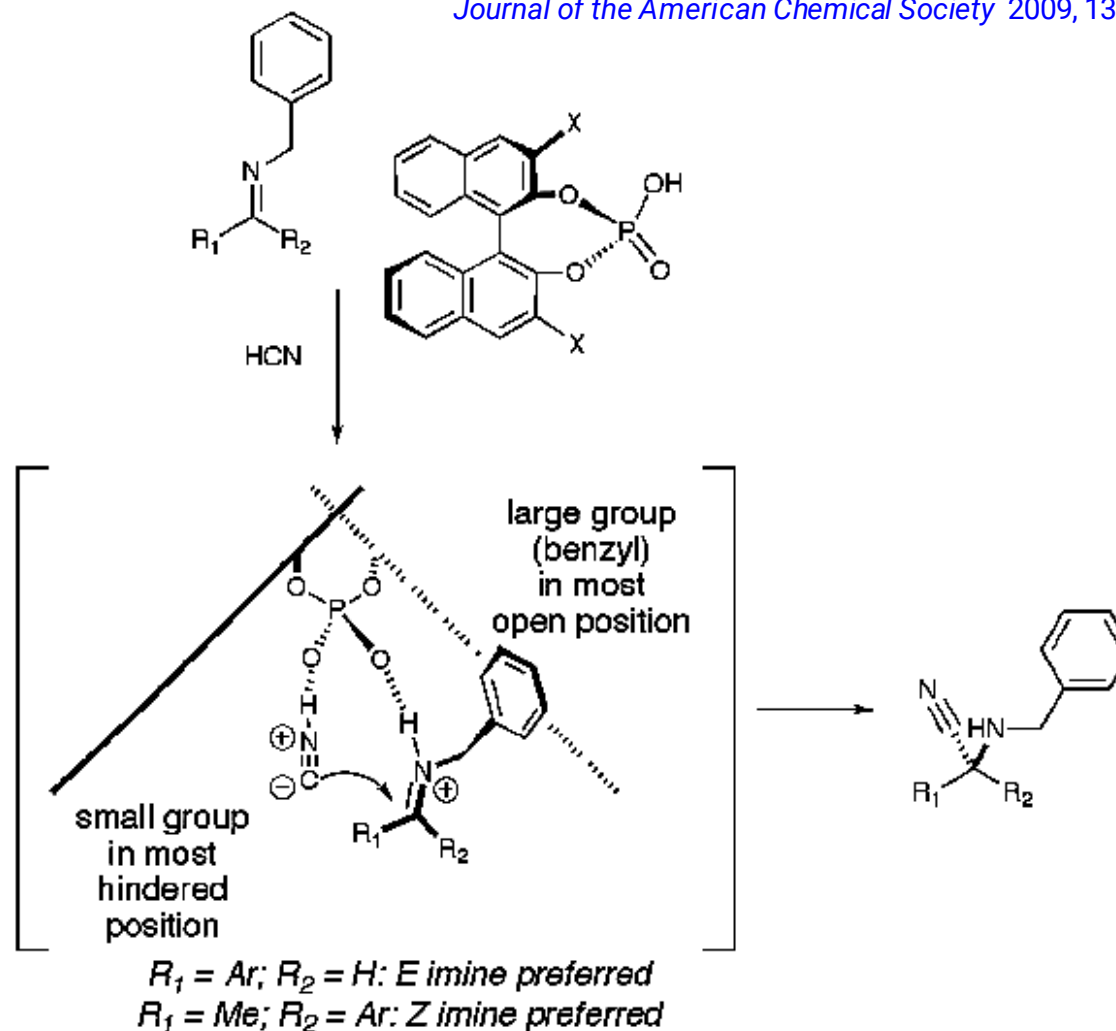
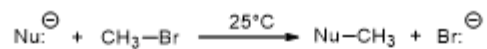
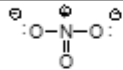
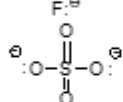
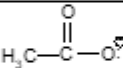


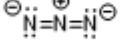

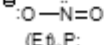
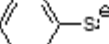


TABLA DE NUCLEOFILICIDAD



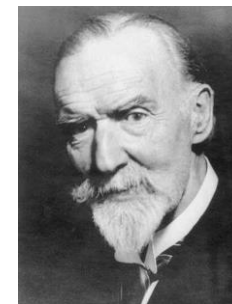
$$\eta = \log \frac{k_{\text{Nu}^{\ominus}}}{k_{\text{CH}_3\text{OH}}}$$

Nu: [⊖]	η:
CH ₃ OH	0.00
H ₂ O	1.00
	1.50
F: [⊖]	2.70
	3.50
	4.30
Cl: [⊖]	4.33
	5.23
	5.70
	5.78
	5.79
H ₃ C-O: [⊖]	6.29
N≡C-S: [⊖]	6.70
N≡C: ⁻	6.70
	7.42
(Et) ₃ P: [⊖]	8.72
	9.92

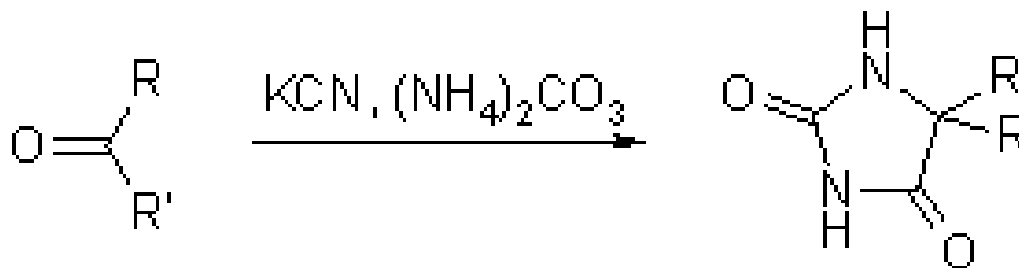


Reacción Bucherer-Bergs

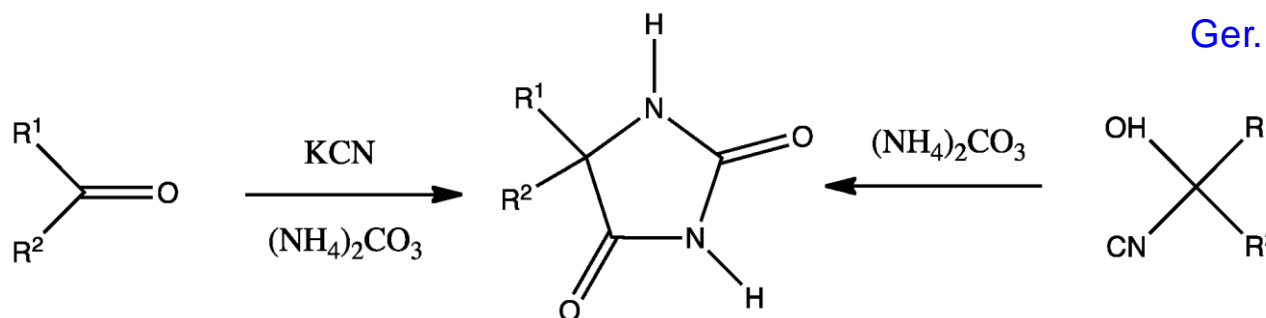
Reacción multicomponente Ugi-3



Hans Theodor Bucherer
Químico alemán
1869-1949



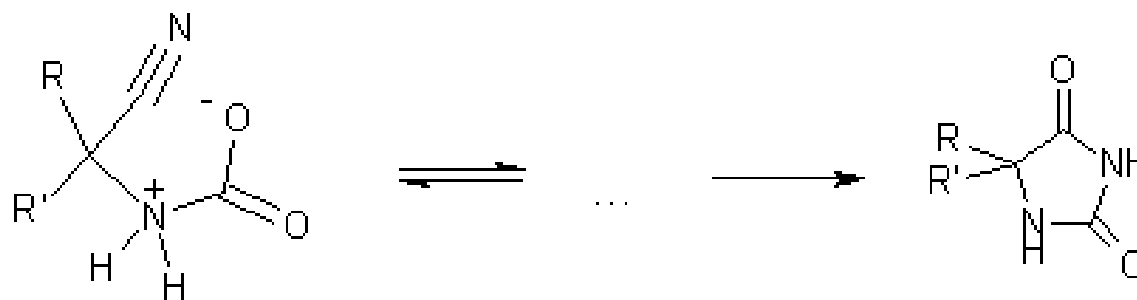
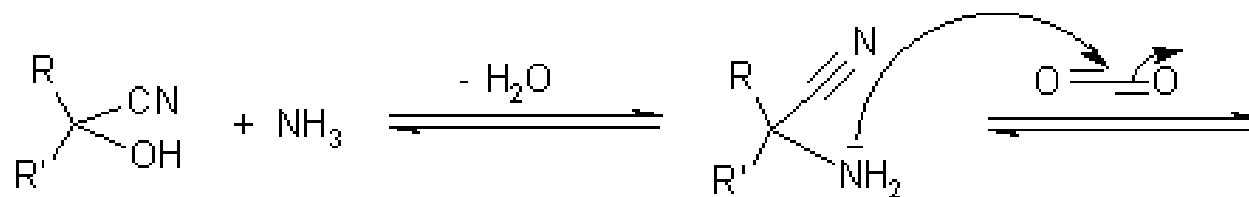
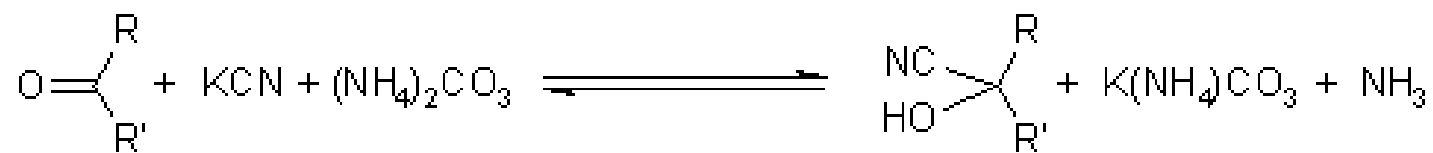
Bergs, H.
Ger. pat. 566,094 (1929)



https://en.wikipedia.org/wiki/Bucherer%E2%80%93Bergs_reaction#/media/File:Overall_Bucherer-Bergs_reaction.png

Bucherer, H. T., Fischbeck, H. T. J. Prakt. Chem. 1934, 140, 69

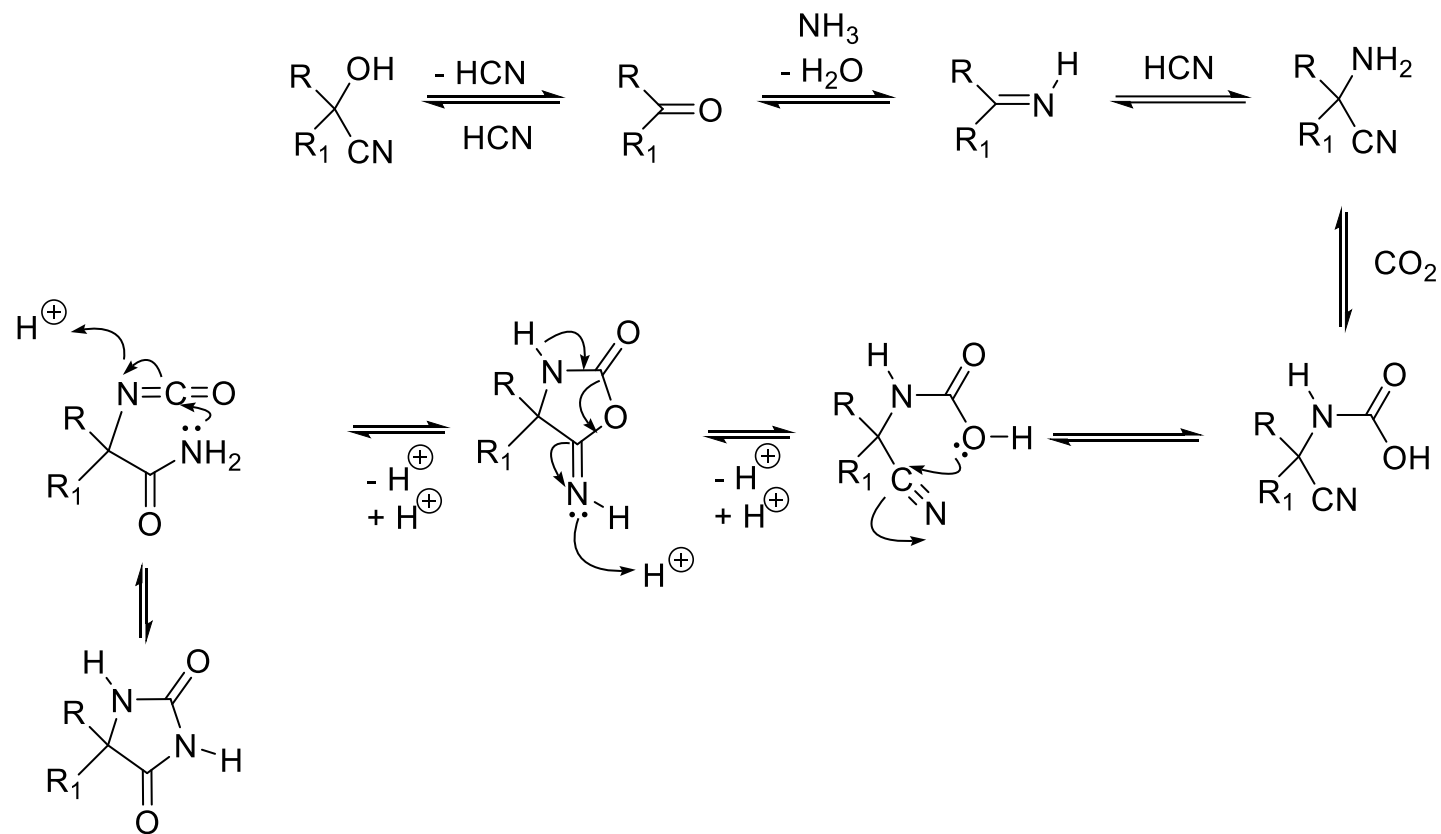




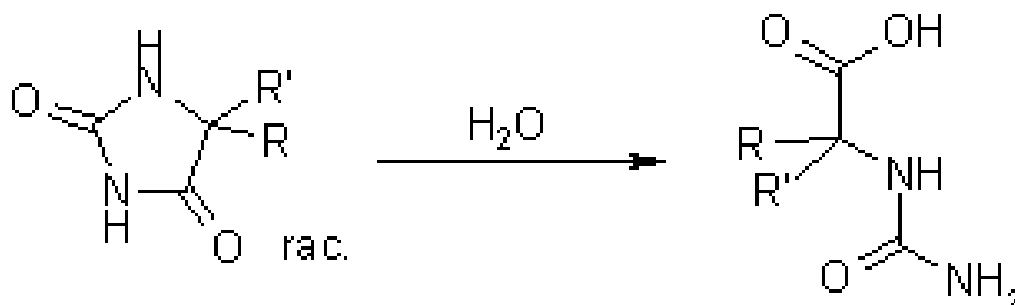
Simplex Optimization of Yields in the Bucherer–Bergs Reaction

Francis L. Chubb, John T. Edward,* and Sin Cheong Wong*

J. Org. Chem. 1980, 45, 2315–2320



La reacción de Bucherer-Bergs es equivalente a la síntesis de Strecker con un grupo "CO₂ adicional".



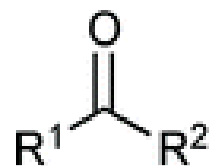
Las hidantoínas se pueden hidrolizar para producir N-carbamoilaminoácidos que forman aminoácidos por tratamiento con ácido o con una enzima adecuada



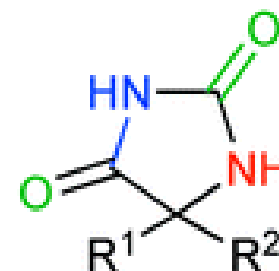
Facile one-pot synthesis of 5-substituted hydantoins

Ross G. Murray, David M. Whitehead, Franck Le Strat and Stuart J. Conway

Organic & Biomolecular Chemistry, 2008, 6



1. $Ga(OTf)_3$, CH_2Cl_2
 NH_3 (l), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h
2. HCN , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min
then rt, 17-24 h
3. Hünig's base, CH_2Cl_2
 CO_2 (g), rt, 3-14 h



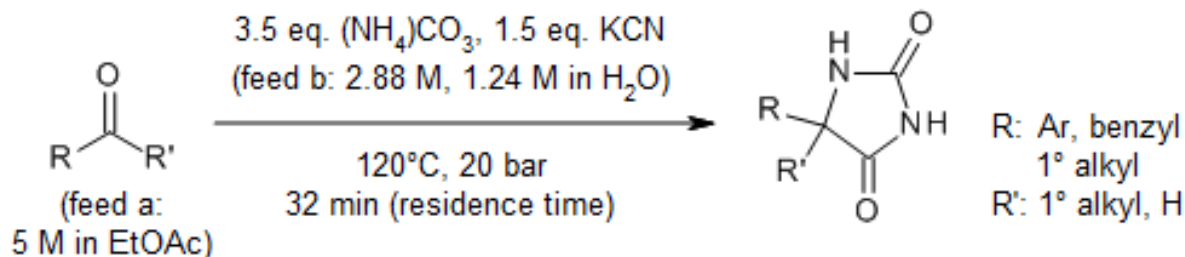
25% - 98% yield
9 examples

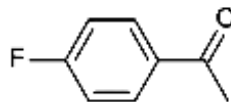
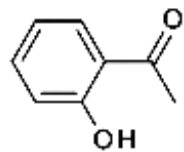
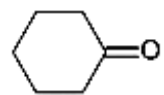


Continuous Synthesis of Hydantoins: Intensifying the Bucherer-Bergs Reaction

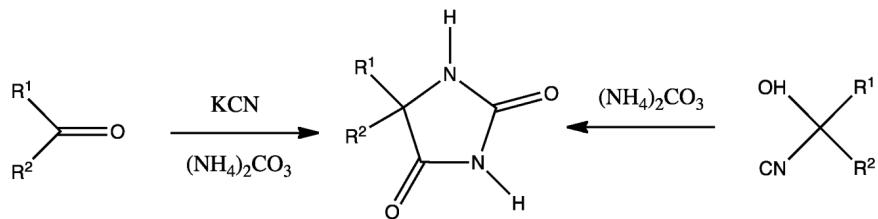
J. L. Monteiro, B. Pieber, A. G. Corrêa, C. O. Kappe,

Synlett, 2016, 27, 80-82.

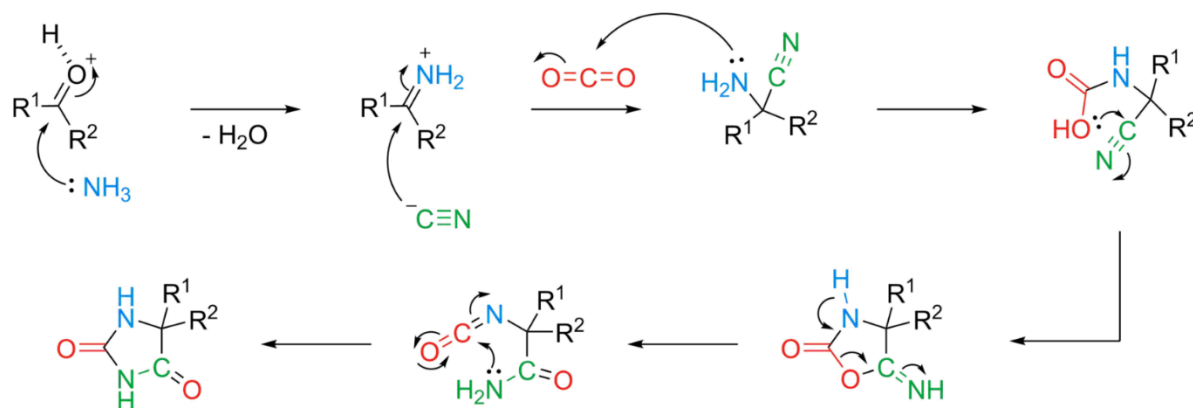
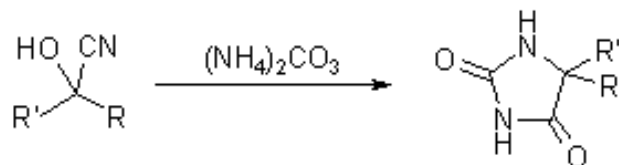


substrate	yield (% , isol.)
Ph—CHO	91
Bn—CHO	72
	78
	95
 (2 M in EtOAc)	99





https://en.wikipedia.org/wiki/Bucherer%E2%80%93Bergs_reaction#/media/File:Overall_Bucherer-Bergs_reaction.png

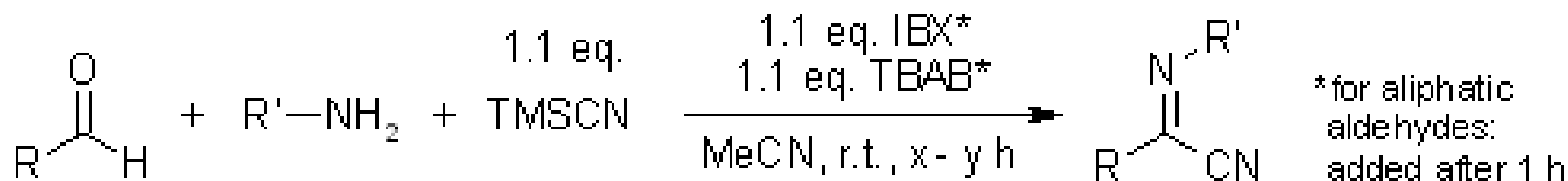


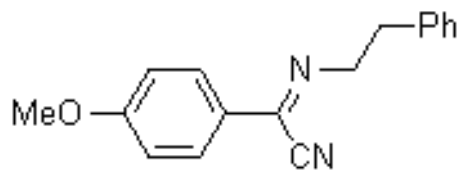
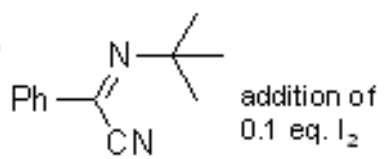
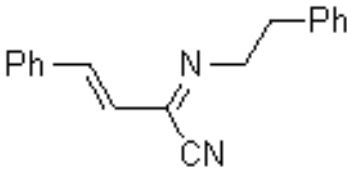
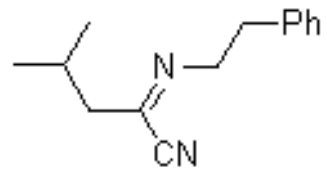
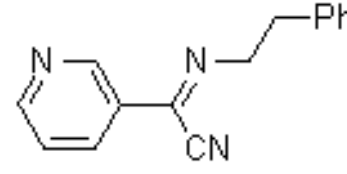
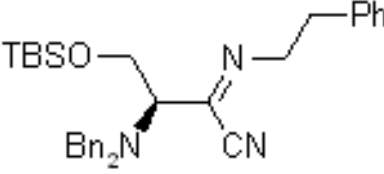
https://en.wikipedia.org/wiki/Bucherer%E2%80%93Bergs_reaction#/media/File:Bucherer%E2%80%93Bergs_mechanism.png



One-Pot Three-Component Synthesis of α -Iminonitriles by IBX/TBAB-Mediated Oxidative Strecker Reaction

P. Fontaine, A. Chiaroni, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.*, 2008, 10, 1509-1512.



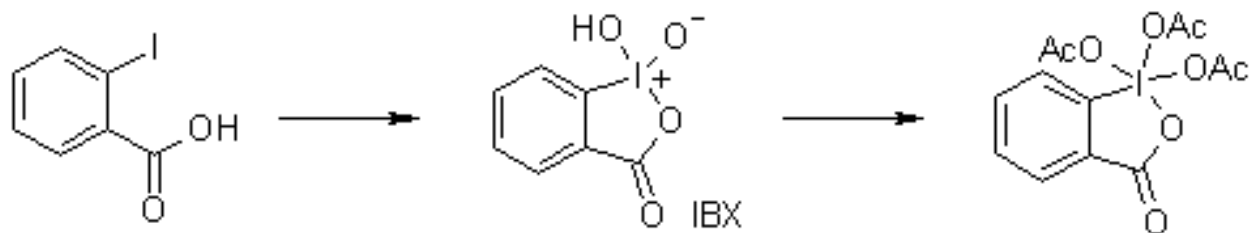
	product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)	
1)		59	3)		50
		97	4)		60
2)		79	5)		80



Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z

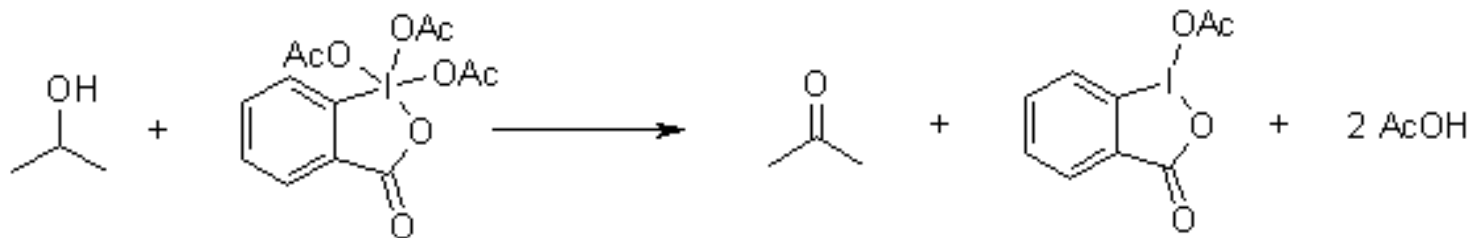


IBX y PERYODANO DE DESS-MARTIN (DMP)



Ácido 2-Iodoxibenzoico
(IBX)

Dess-Martin
periodinane
(DMP)



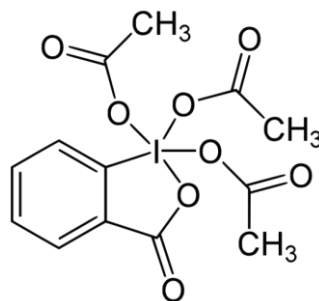
Dess, D. B.; Martin, J. C.; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155. doi:10.1021/jo00170a070.



Este periodinano tiene varias ventajas sobre los oxidantes que tienen como base al cromo y al DMSO:

- 1) Condiciones de reacción más suaves (temperatura ambiente, pH neutro)
- 2) Tiempos de reacción más cortos
- 3) Rendimientos más altos
- 4) Trabajo final de aislamiento (workups) simplificados
- 5) Alta quimioselectividad
- 6) Tolerancia de grupos funcionales sensibles
- 7) Larga vida útil.





https://en.wikipedia.org/wiki/Dess%E2%80%93Martin_periodinane#/media/File:Dess-Martin_periodinane.svg



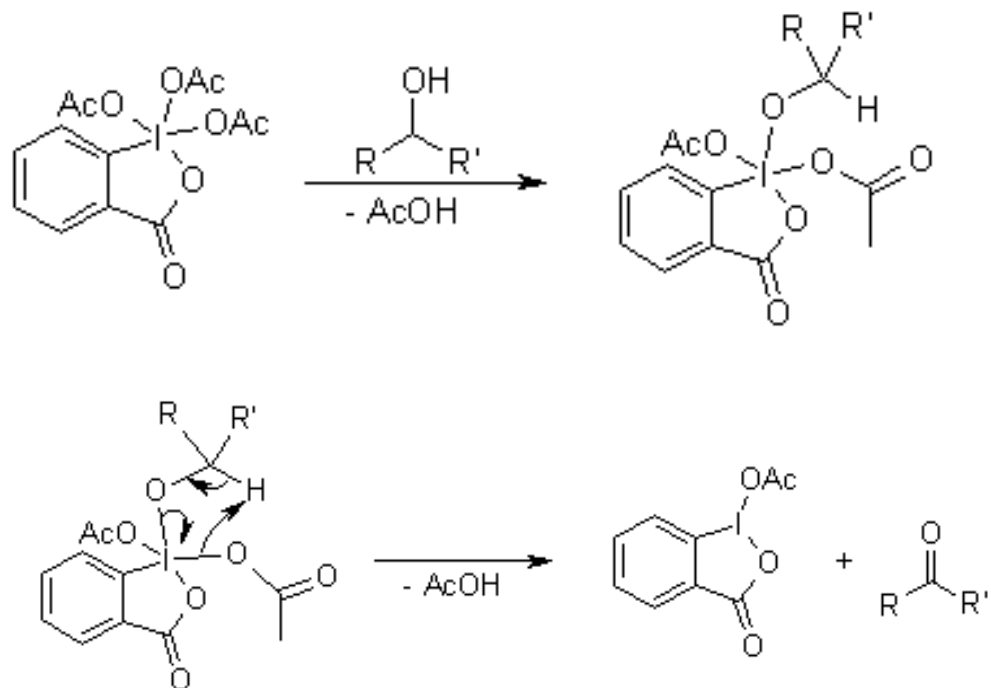
Daniel Benjamin Dess

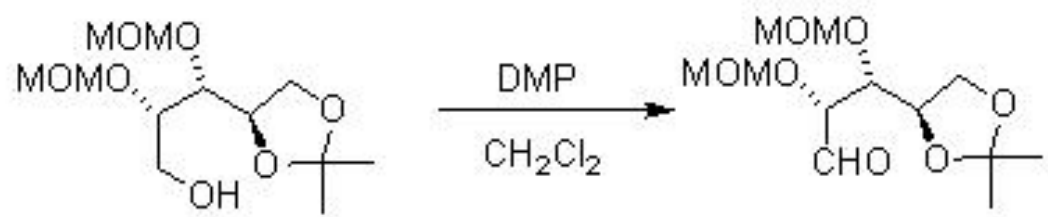
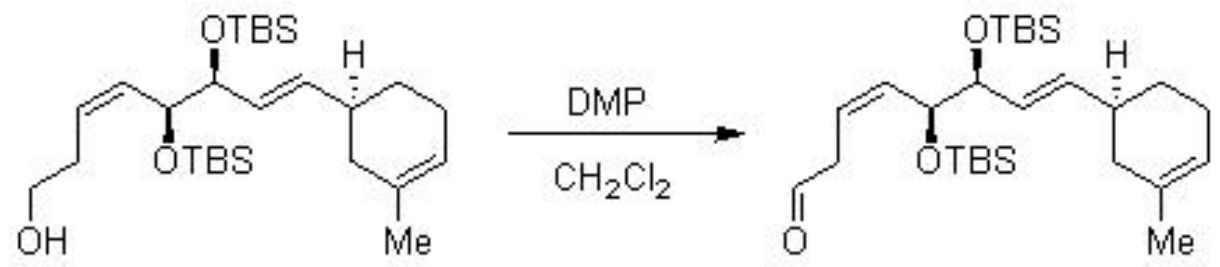
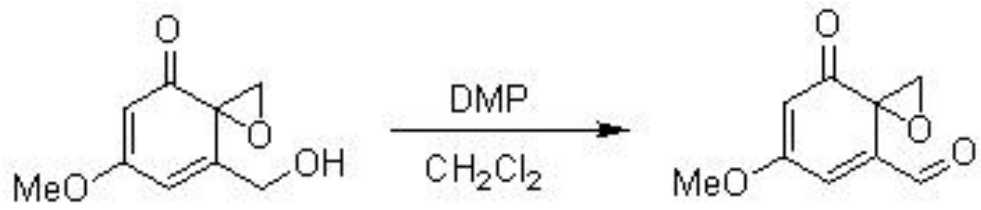


James Cullen Martin
Químico norteamericano
(1928 – 1999)



MECANISMO DE LA OXIDACIÓN DE DESS-MARTIN





<http://nptel.ac.in/courses/104103023/10>



Buscar catalizadores quirales para llevar a cabo la hidrogenación catalítica en fase homogénea Reacción: diasterofazdiferenciadora

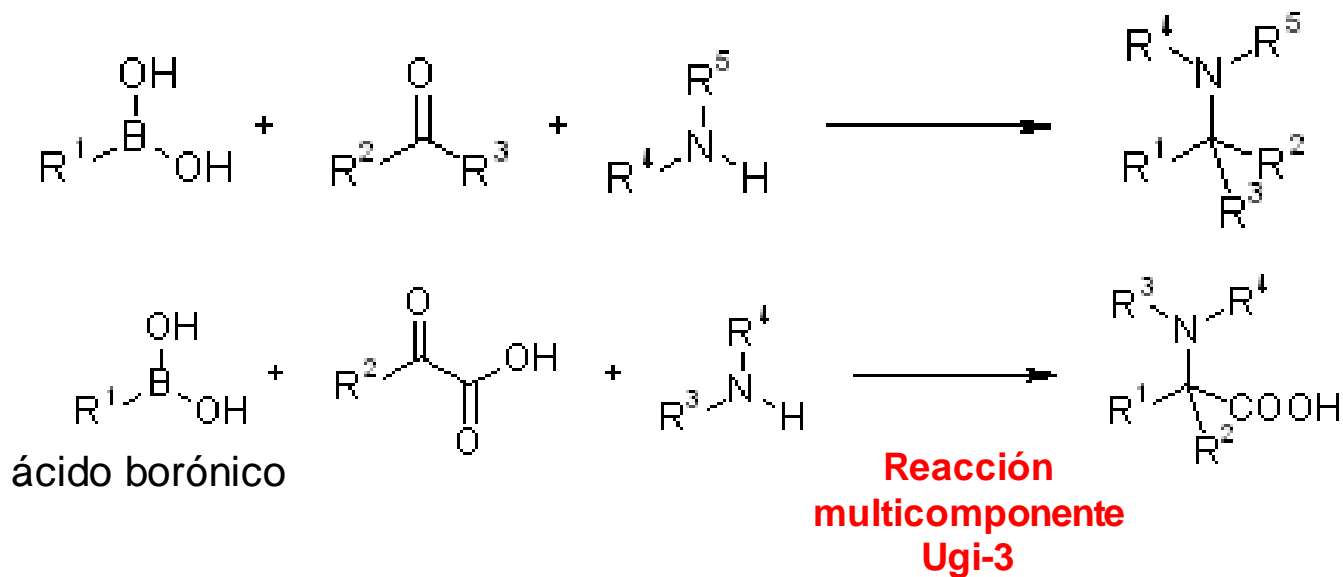
Entrada:	Apellidos
1	A a C
2	D a F
3	G a L
4	M a R
5	S a Z



Síntesis de α -aminoácidos

Reacción de Petasis

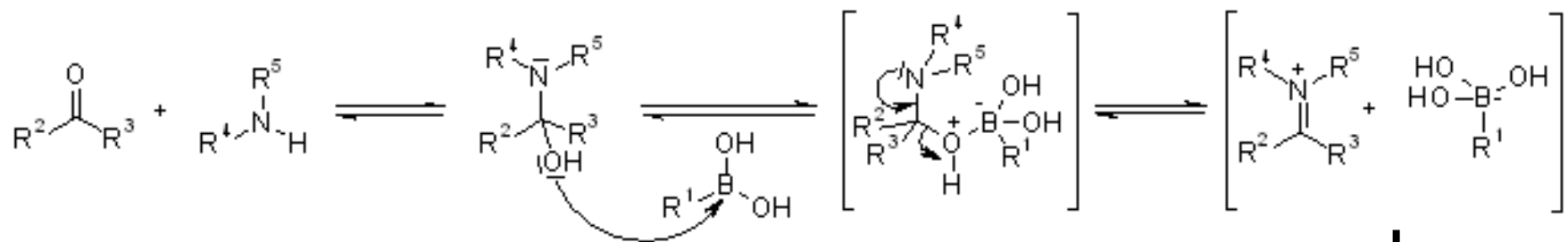
La reacción es una reacción MCR y posibilita la preparación de aminas y sus derivados como los α -aminoácidos



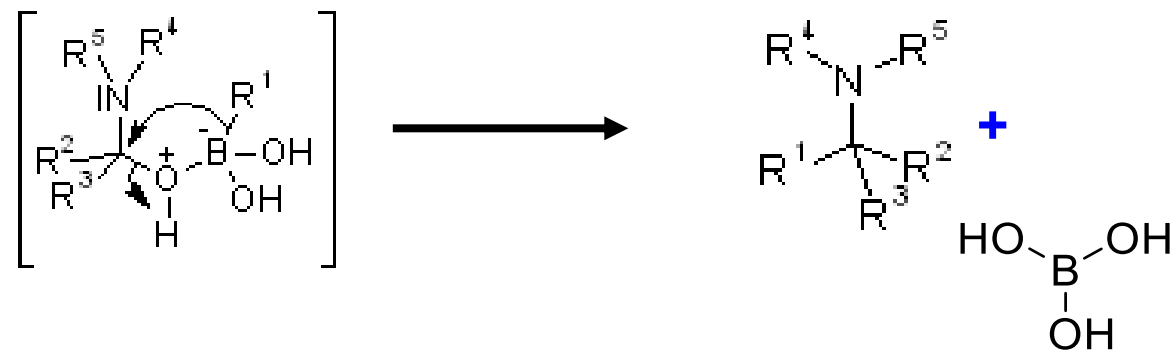
Esta reacción también se conoce como Reacción de Mannich del ácido borónico, ya que esta procede a través de una imina con el ligando del ácido borónico que actúa como el nucleófilo, de manera similar a como lo hace la cetona enolizable en la reacción de Mannich



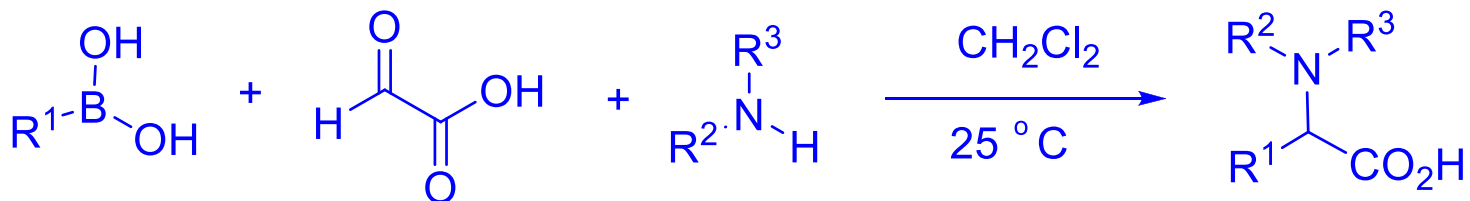
Mecanismo de la reacción de Petasis



Otra posibilidad:



La reacción con el ácido glioixílico es importante ya que da α -amino ácidos no naturales en un solo paso



R¹

ALQUENO
ARILO:
GRUPOS ED
EA (MW)

AMINAS

1as. CON IMPEDIMENTO ESTÉRICO

2as.

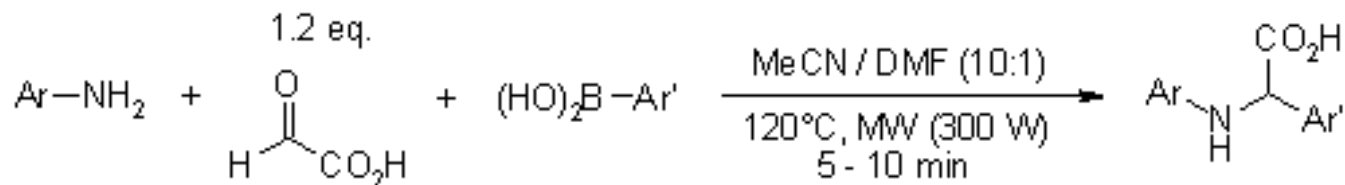
R-NH-NH₂

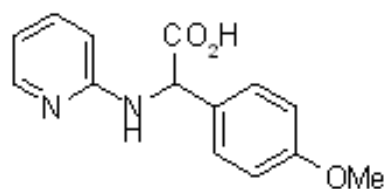
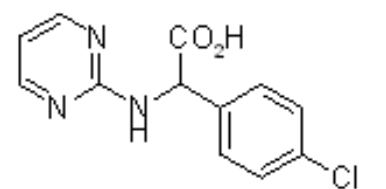
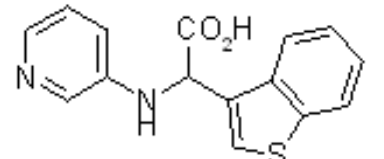
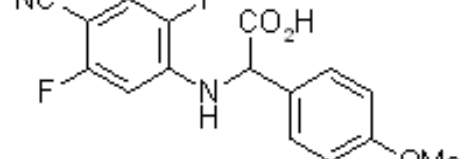
Ar-NH₂



Petasis Boronic Mannich Reactions of Electron-Poor Aromatic Amines under Microwave Conditions

M. Follmann, F. Gaul, T Schäfer, S. Kopec, P. Hamley, *Synlett*, **2005**, 1009-1011.

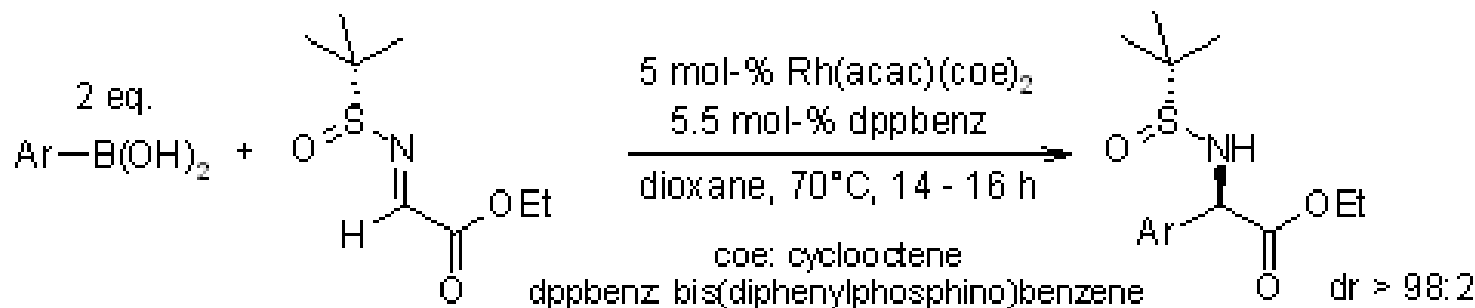


Product	Yield (% , isol.)	Product	Yield (% , isol.)
	94		12
	15		79



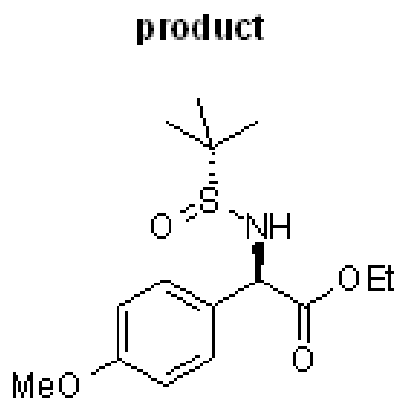
Asymmetric Synthesis of Protected Arylglycines by Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to *N*-*tert*-Butanesulfinyl Imino Esters

M. A. Beenen, D. J. Weix, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6304-6305.

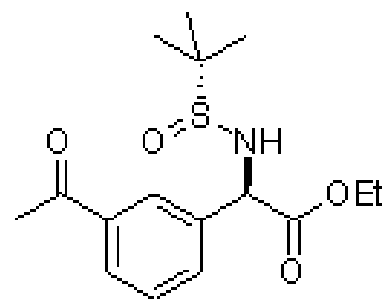


Un nuevo método para la adición catalizada con ácidos arilborónicos a iminoésteres quirales de *N*-*tert*-butanosulfinilo permite llevar a cabo la síntesis asimétrica de derivados de arilglicinas con rendimientos altos y diastereoselectividades altas, empleando ácidos arilborónicos con diversas funcionalidades

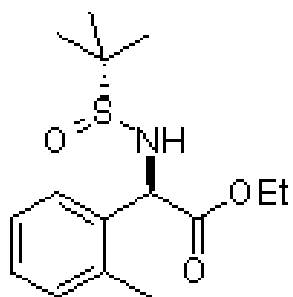




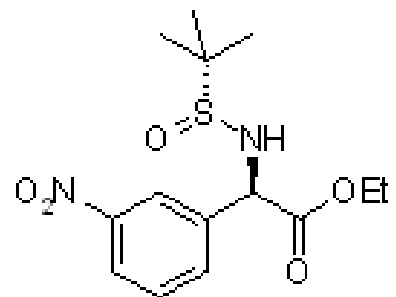
89



87



61

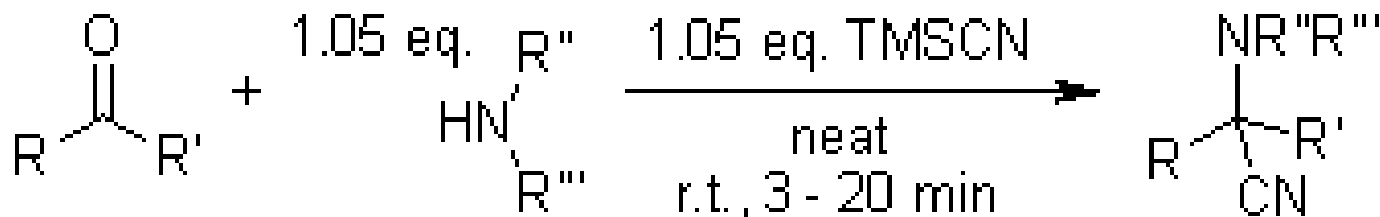


69



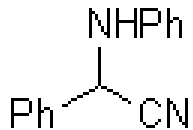
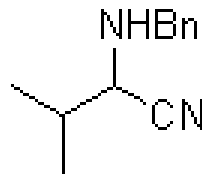
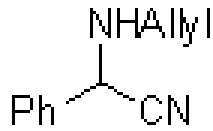
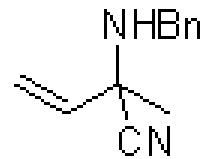
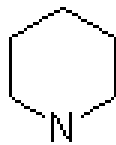
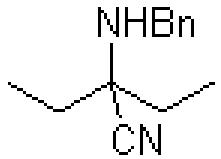
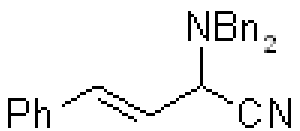

Solvent-Free Synthesis of Racemic α -Aminonitriles

A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synthesis*, **2007**, 1230-1234.



Se describe un procedimiento muy rápido que consta de un solo paso, amigable con el medio ambiente, para llevar a cabo la síntesis de α -aminonitrilos con rendimientos altos a partir de aldehídos, usando cianuro de trimetilsilicio en ausencia de disolvente, para dar los α -aminonitrilos correspondientes

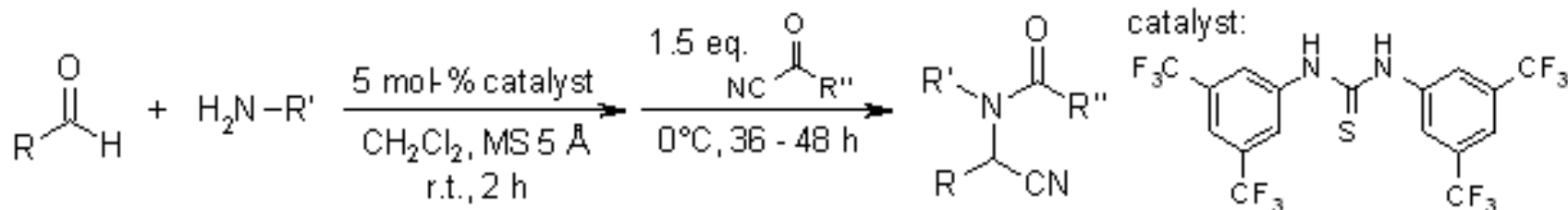


Product	t (min)	Yield (% , isol.)	Product	t (min)	Yield (% , isol.)
	3	99		3	99
	3	99		20	-
	5	98		18	77
	12	90		9	99



Catalytic One-Pot, Three-Component Acyl-Strecker Reaction

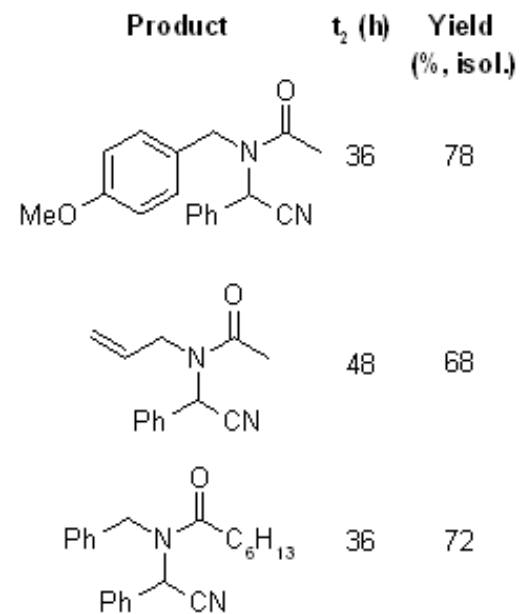
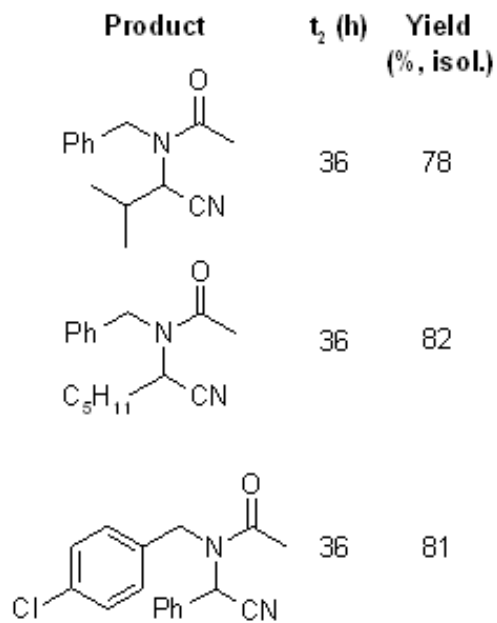
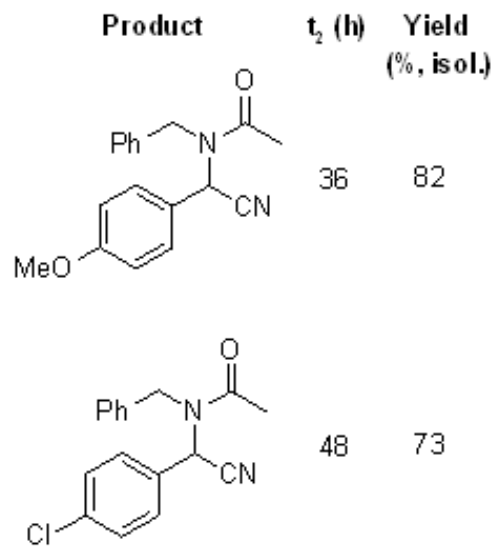
S. C. Pan, B. List, *Synlett*, **2007**, 318-320.



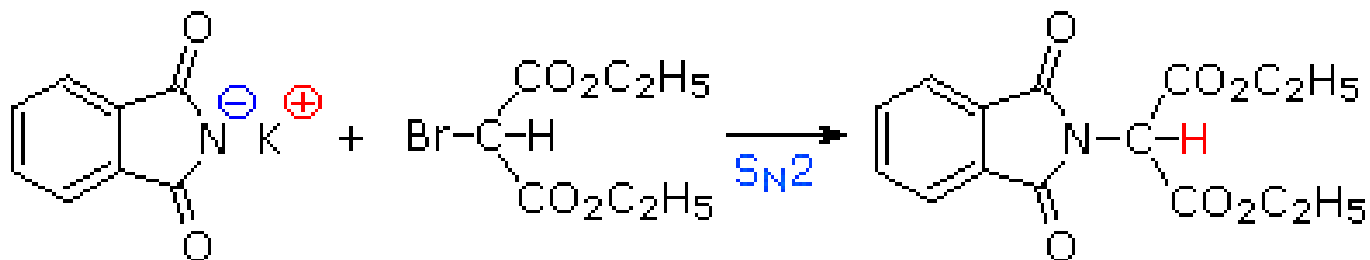
RESUMÉN

Diferentes aldehídos y aminas se hacen reaccionar con cianuros de acilo en presencia de cantidades catalíticas de la tiourea de Schreiner para dar lugar a los correspondientes N-acilamino nitrilos con rendimientos altos. Se pueden utilizar aldehídos o cetonas con sustituyentes aromáticos

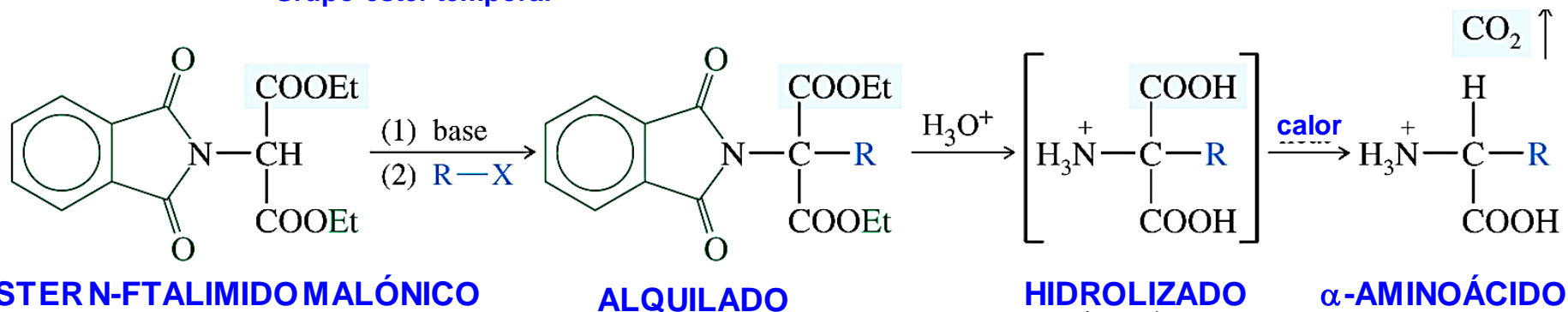


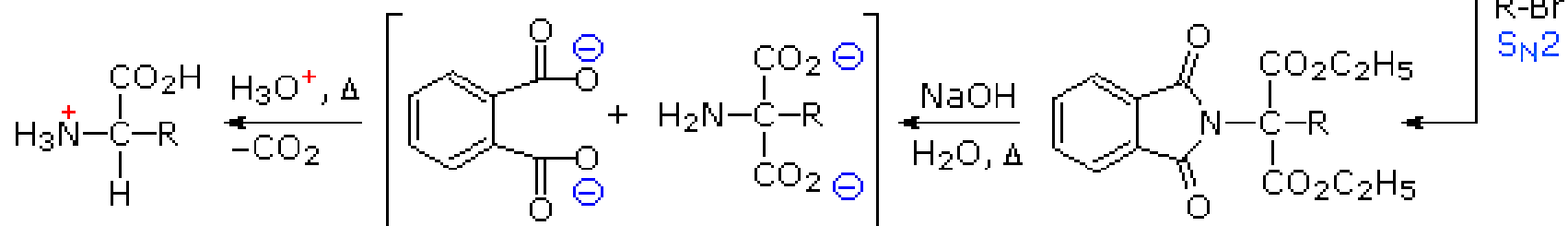
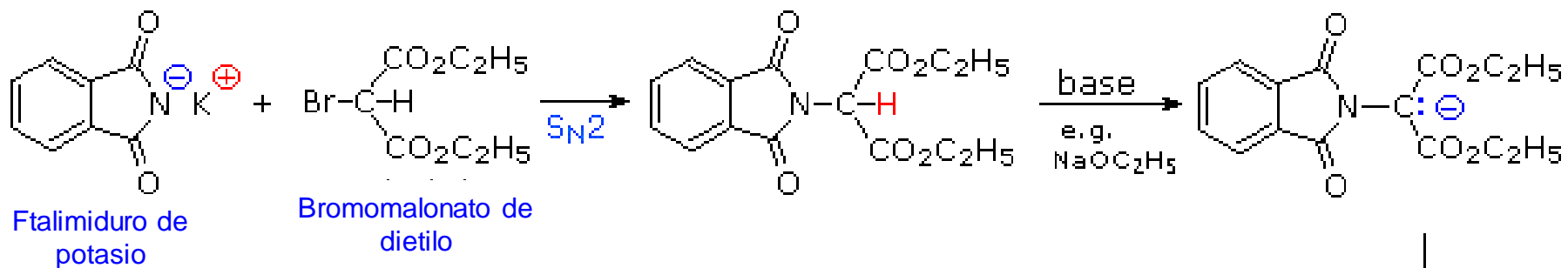


LA SÍNTESIS DE GABRIEL-ÉSTER MALÓNICO

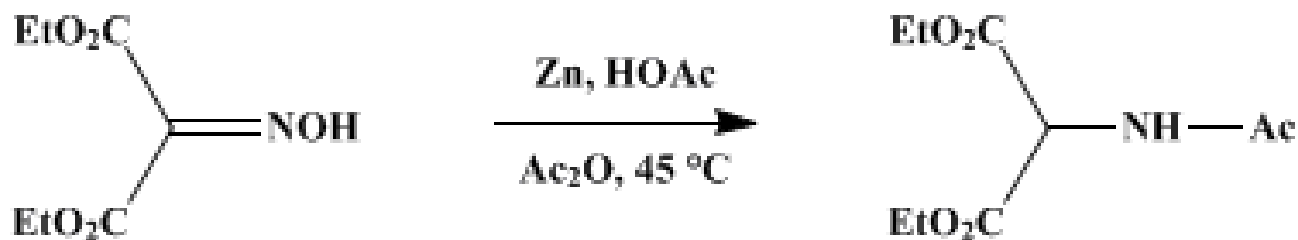
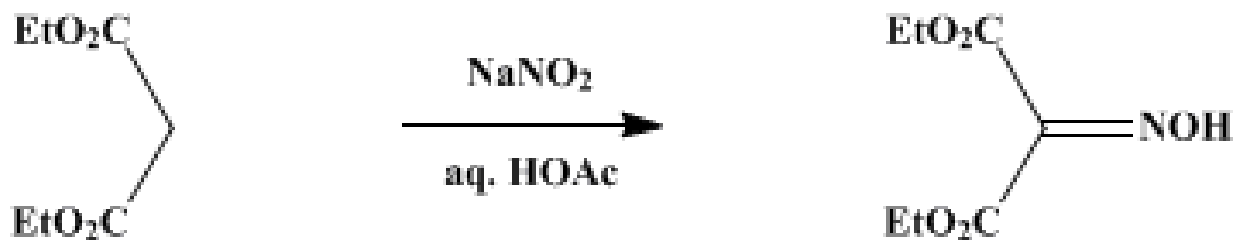
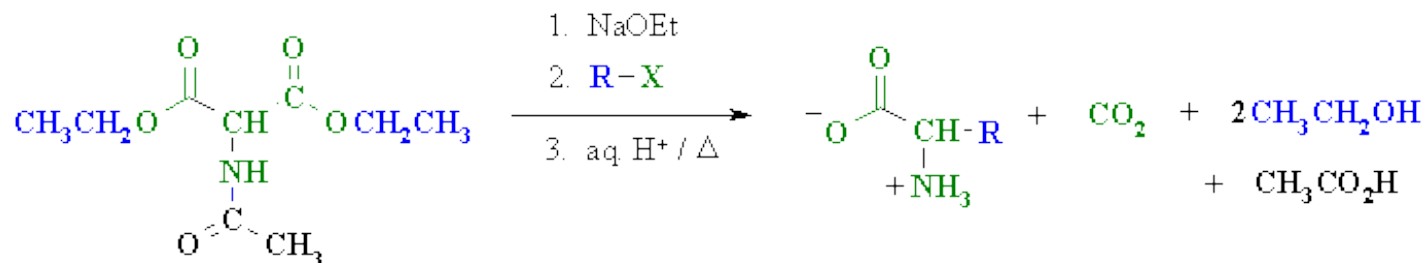


Grupo éster temporal



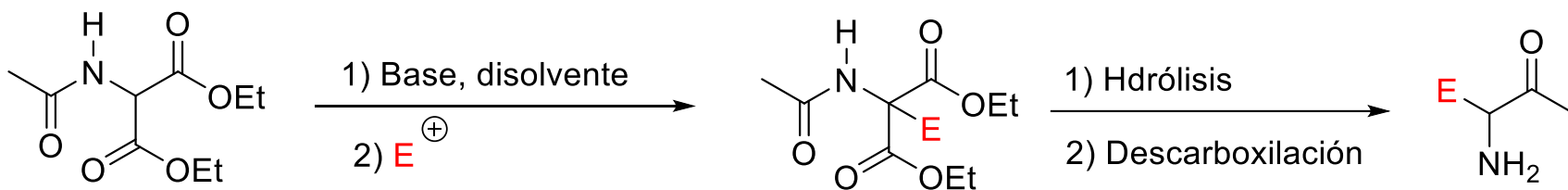


ACETAMIDO MALONATO DE DIETILO



Arthur J. Zambito and Eugene E. Howe; *Org. Synth.* **1960**, *40*, 21

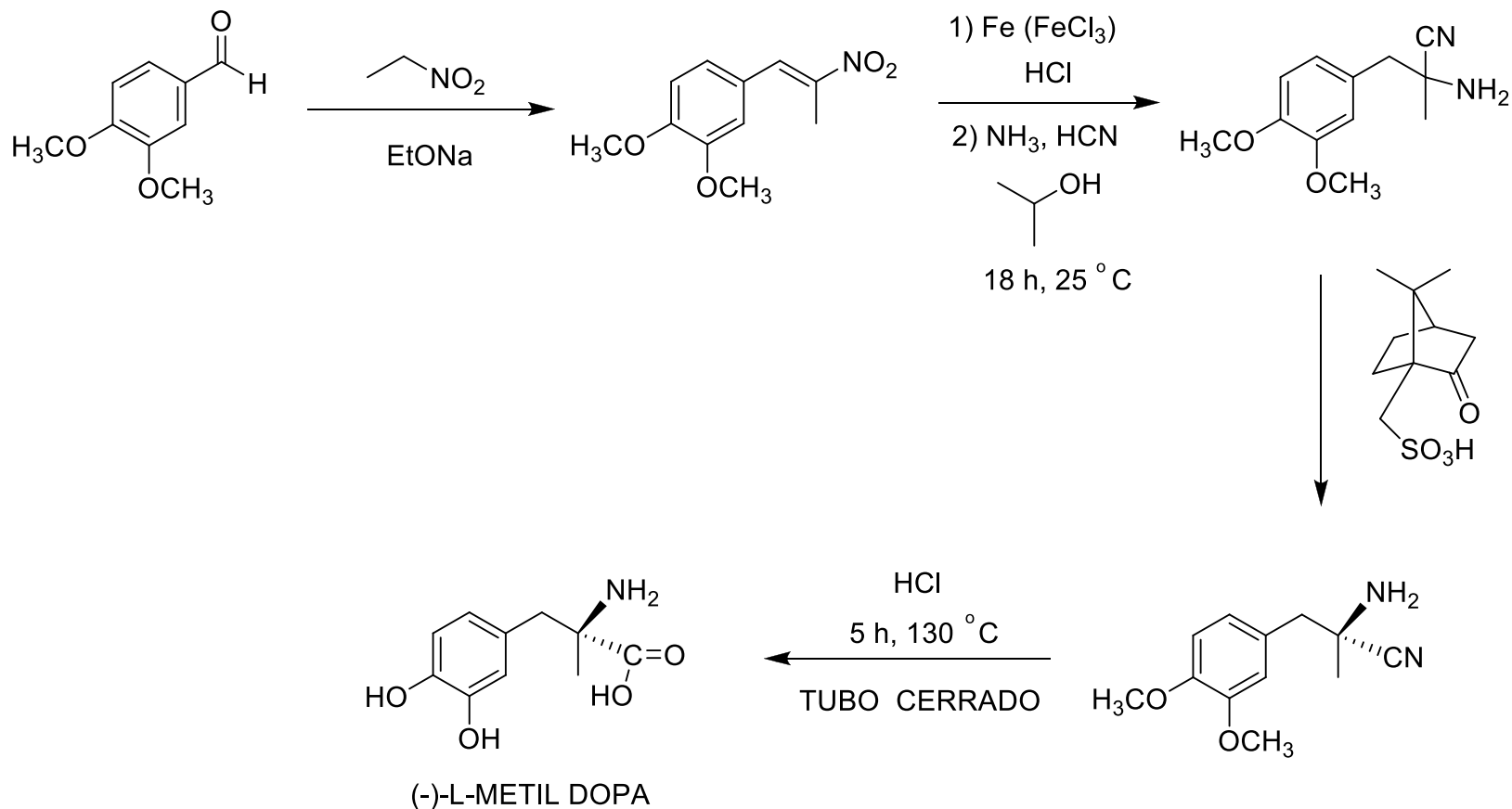




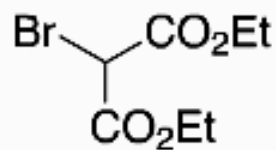
E^+ = Haluro de alquilo, compuesto carbonílico, imina,
 aceptor de Michael, otros **Electrófilos**



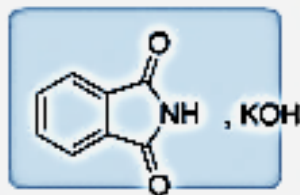
OBTENCIÓN DE LA (-)-L-METIL DOPA A PARTIR DE GRUPOS NITRO (REACCIÓN DE HENRY)



The Gabriel–Malonic ester synthesis can be used to make unnatural amino acids, such as homophenylalanine below. In each reaction box, place the best reagent and conditions from the list below.



1.



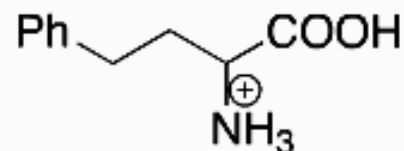
2.



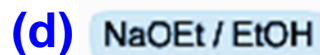
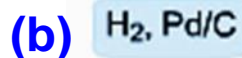
3.



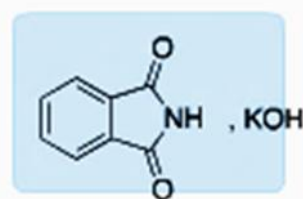
4.



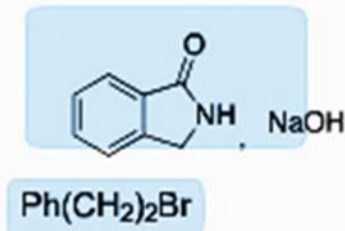
homophenylalanine



(g)



(h)



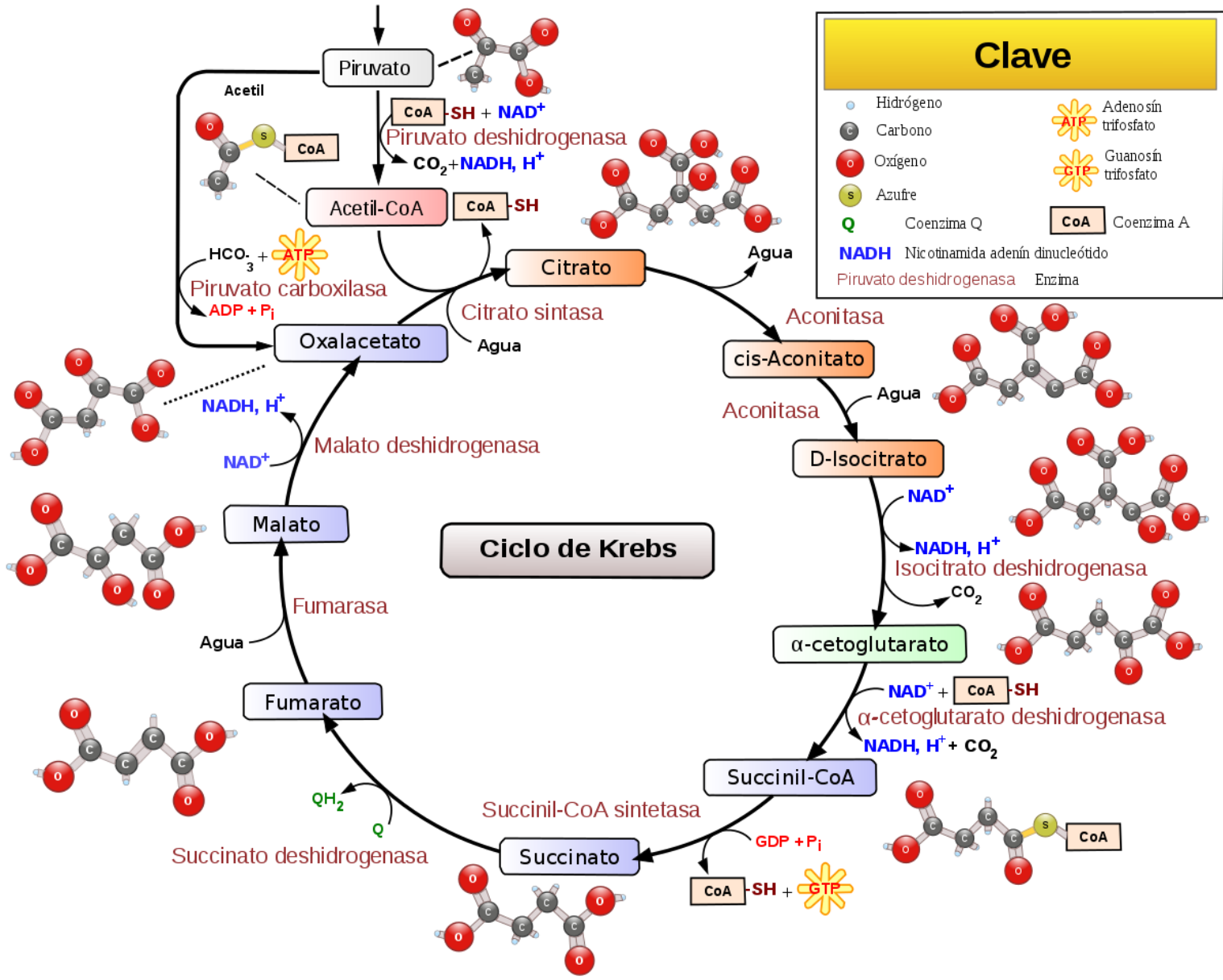
Ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico



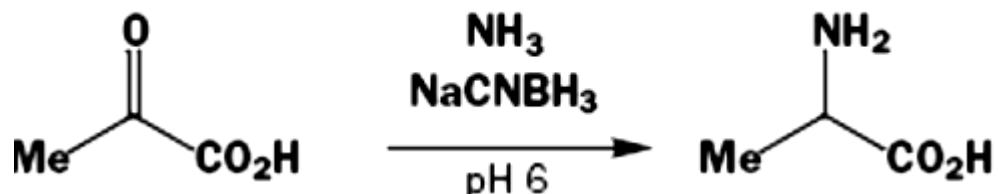
Premio Nobel de Fisiología o Medicina en el año 1953

Hans Adolf Krebs
(1900 - 1981)
Bioquímico alemán

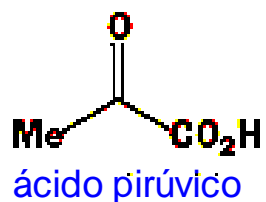
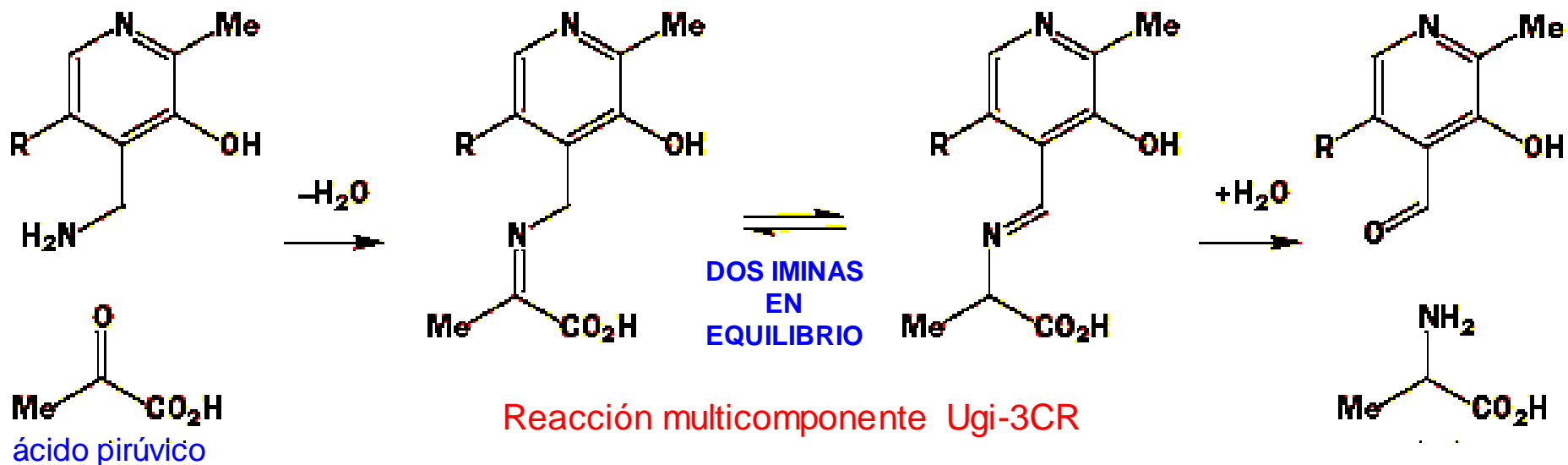




A partir del ácido pirúvico



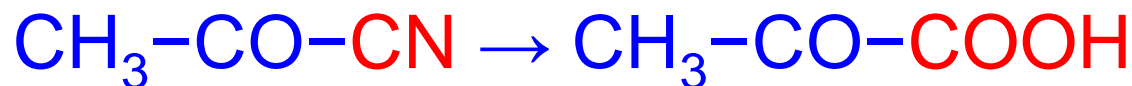
Rendimiento 50 %



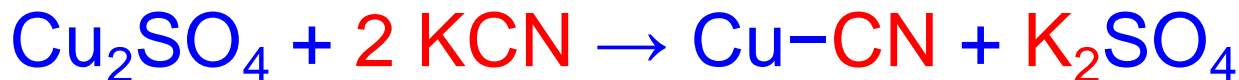
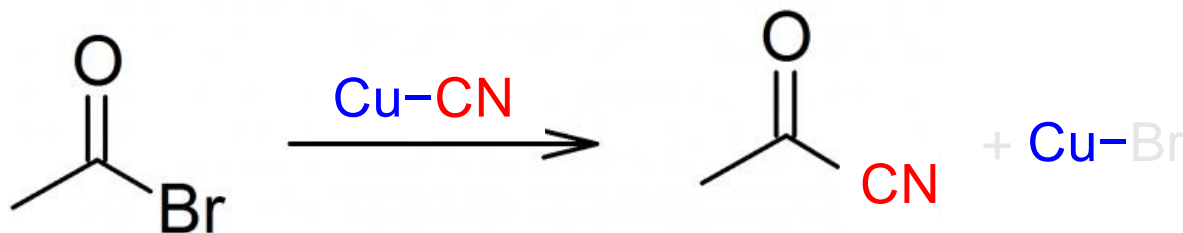
Síntesis química del ácido pirúvico



Cianuro de acetilo
Piruvonitrilo



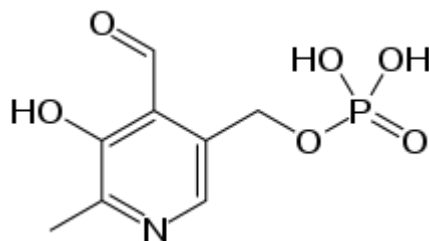
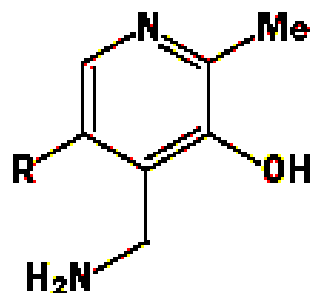
Calentamiento de una mezcla de ácido tartárico y bisulfato de potasio



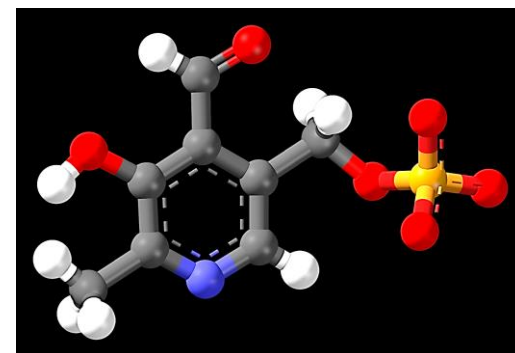
<https://www.prepchem.com/synthesis-of-acetyl-cyanide/>



El fosfato de piridoxal (PLP, piridoxal 5'-fosfato, P5P), la forma activa de la vitamina B6, es una coenzima en una variedad de reacciones enzimáticas.



Fosfato de Piridoxal

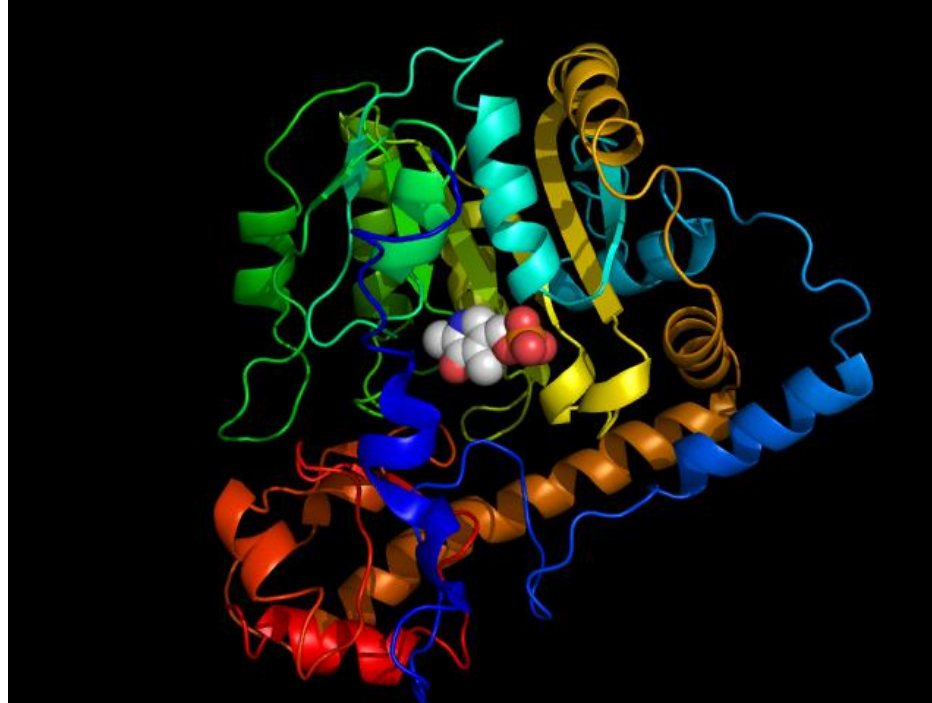


n.wikipedia.org/wiki/Pyridoxal_phosphate#/media/File:Pyridoxal-phosphate-3D-balls.png

La comisión de enzimas ha catalogado más de 140 actividades dependientes de PLP, que corresponden a ~ 4% de todas las actividades clasificadas. La versatilidad de PLP surge de su capacidad para unirse covalentemente con el sustrato y luego actuar como un catalizador electrofílico, estabilizando así los diferentes tipos de intermedios de reacción carbaniónica.

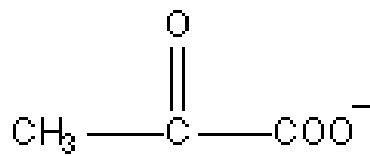


La aspartato transaminasa (AST) o la aspartato aminotransferasa, también conocida como AspAT / ASAT / AAT o (suero) glutámico oxaloacético transaminasa (GOT, SGOT), es una enzima transaminasa dependiente de fosfato piridoxal (PLP) (EC 2.6.1.1) que fue primero descrito por Arthur Karmen y sus colegas en 1954.

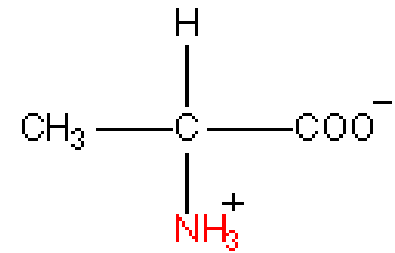
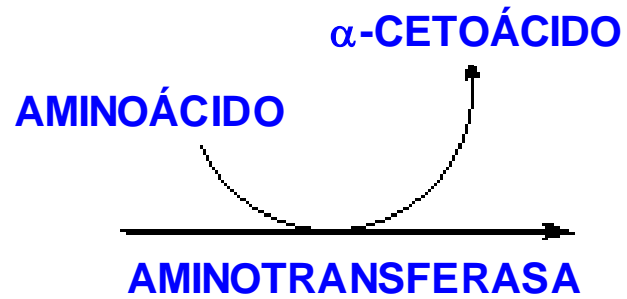


AST cataliza la **transferencia reversible de un grupo α -amino entre el aspartato y el glutamato** y, como tal, es una enzima importante en el metabolismo de los aminoácidos. AST se encuentra en el hígado, corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro y glóbulos rojos. El nivel sérico de AST, el nivel sérico de ALT (alanina transaminasa) y su relación (relación AST / ALT) se miden comúnmente clínicamente como biomarcadores para la salud del hígado. Las pruebas son parte de los paneles de sangre



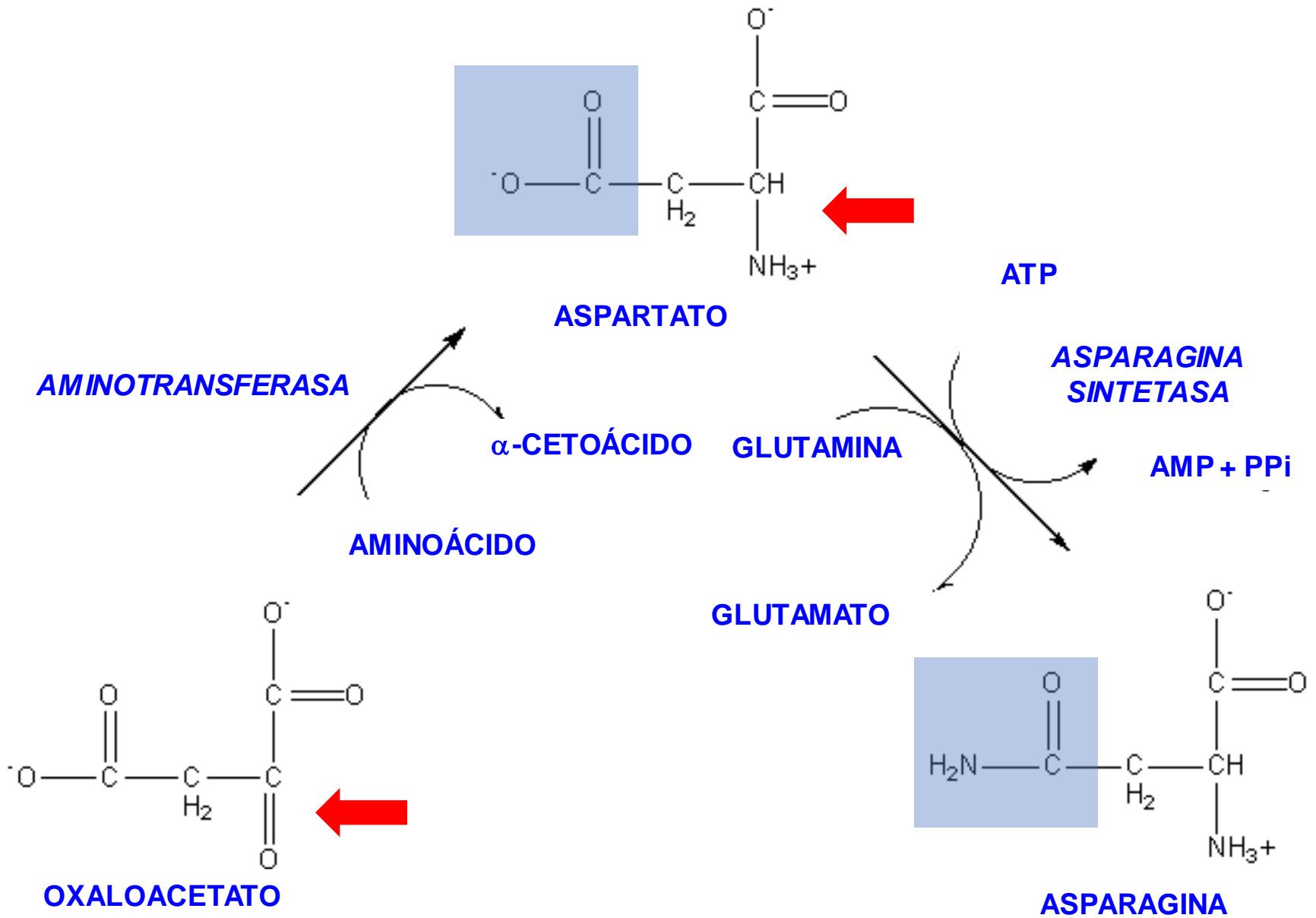


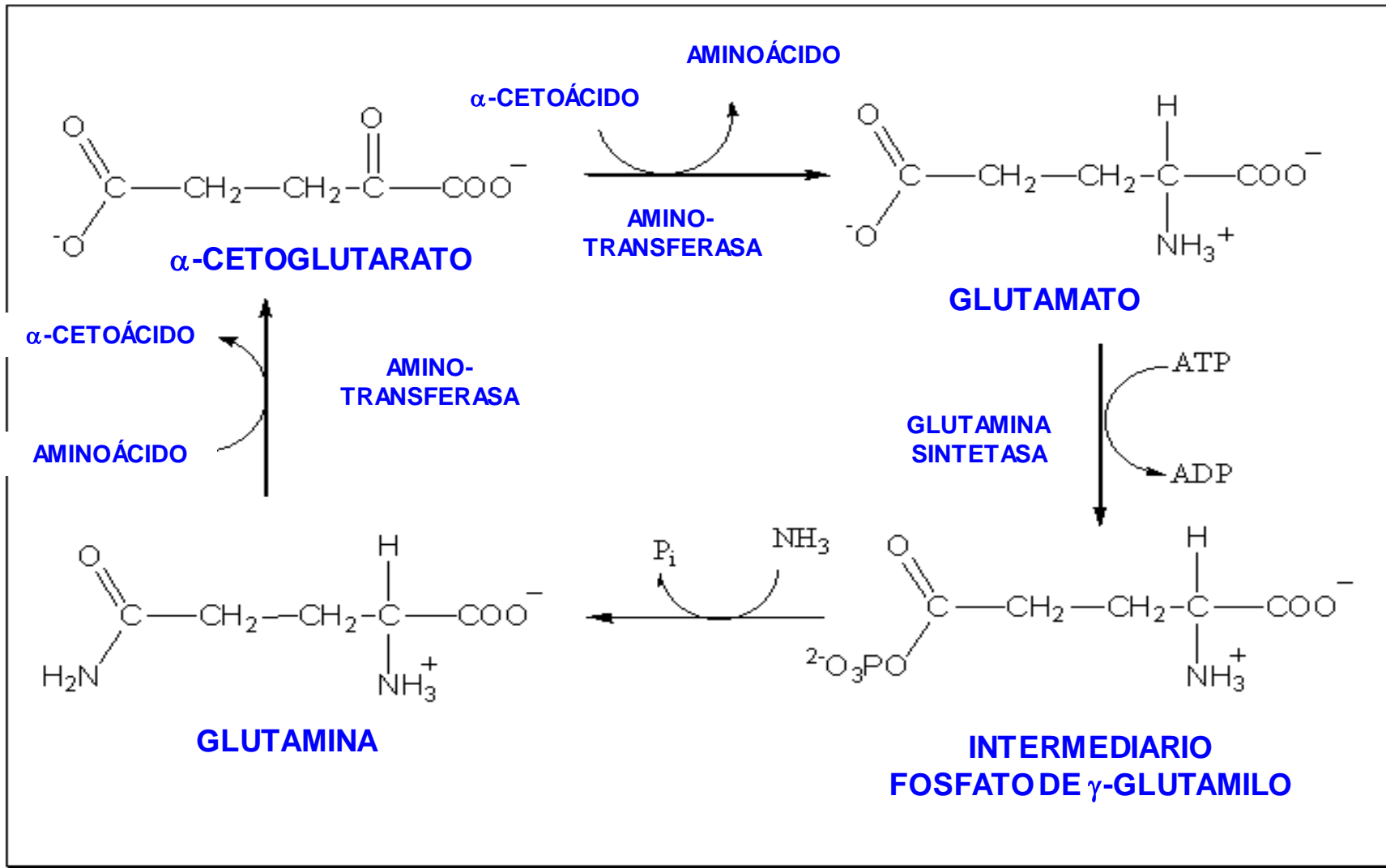
PIRUVATO

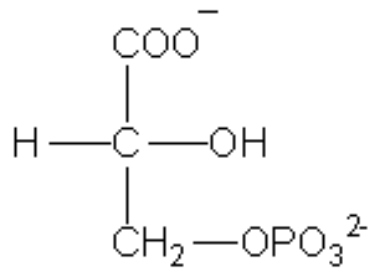


ALANINA

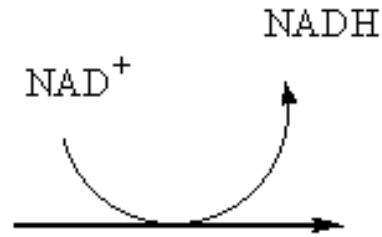




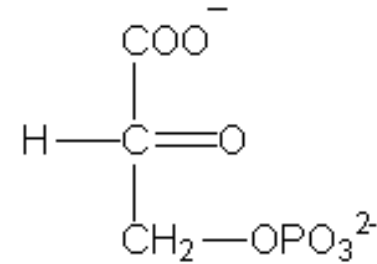




3-FOSFOGLICERATO



**3-FOSFOGLICERATO
DESHIDROGENASA**



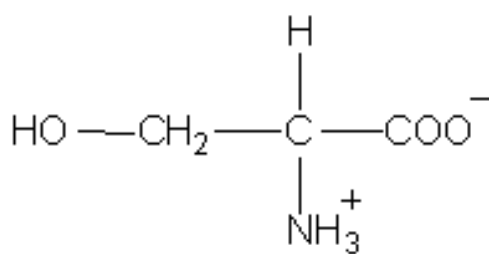
3-FOSFOHIDROXIPIRUVATO

AMINOTRANSFERASA



GLUTAMATO

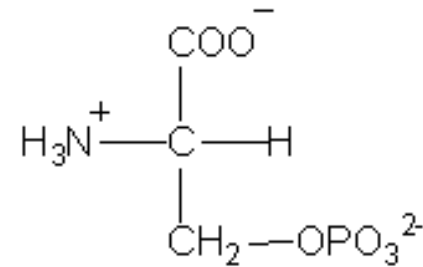
α-CETOGLUTARATO



SERINA



**FOSFOSERINA
FOSFATASA**

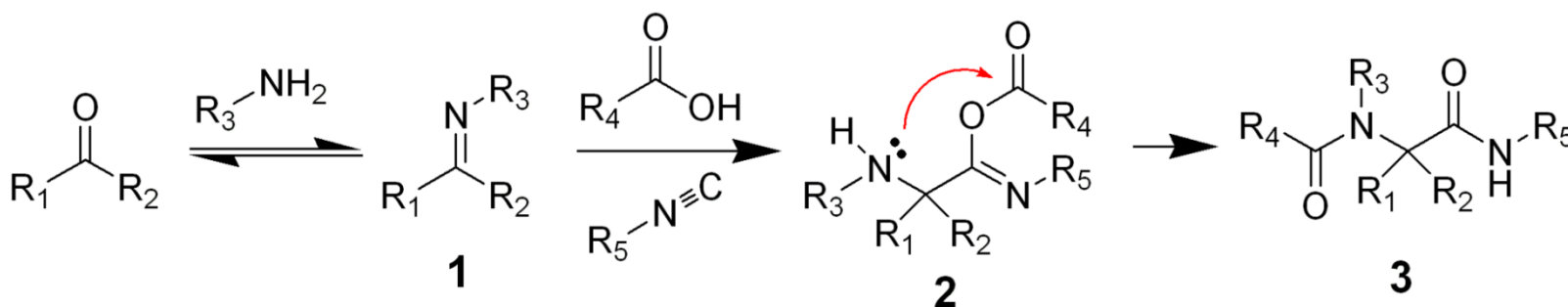
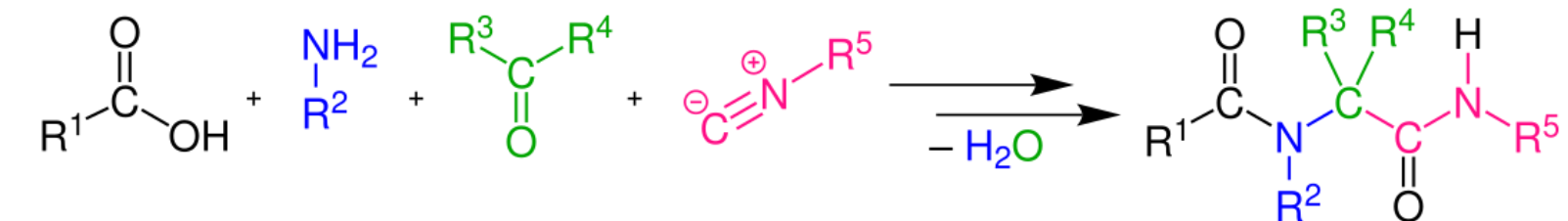


3-FOSFOSERINA



REACCIÓN DE UGI

La reacción de Ugi es una reacción multicomponente en química orgánica que implica una cetona o aldehído, una amina, un isocianuro y un ácido carboxílico para formar una bis-amida. La reacción lleva el nombre de Ivar Karl Ugi, quien primero informó esta reacción en 1959.

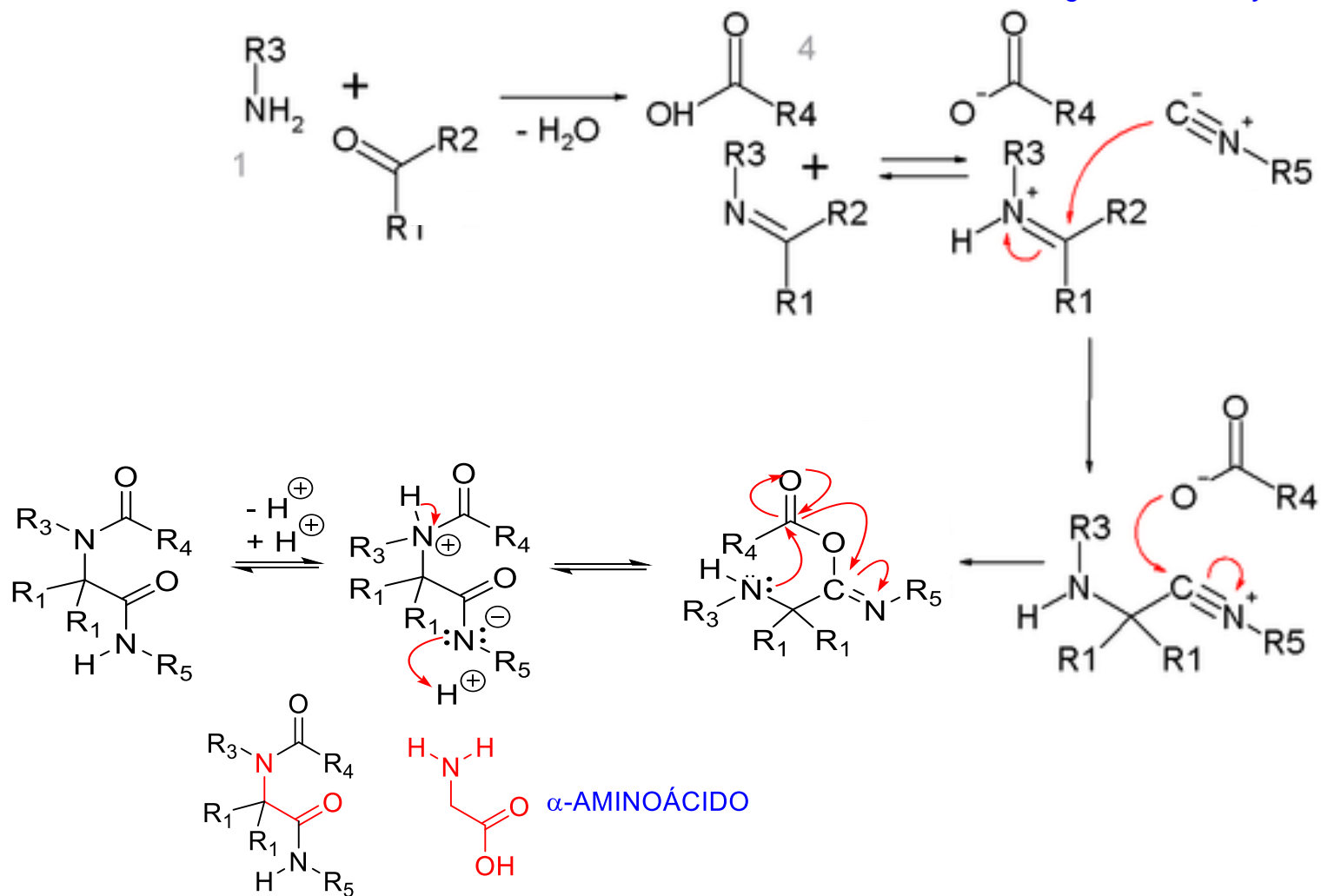


https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:UGI_Reaction_%C3%9C_V.2.svg

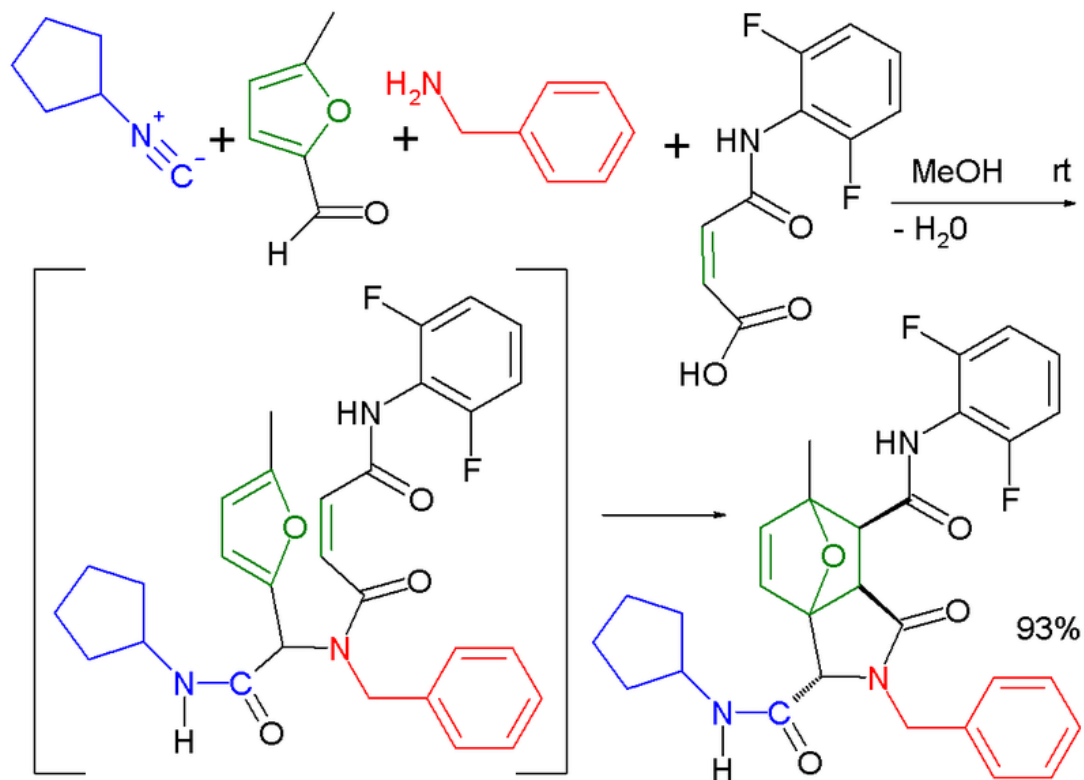


La reacción también se puede llevar a cabo sobre la imina preformada. Esto da como resultado que se incremente el rendimiento. Un mecanismo de reacción probable se muestra a continuación

S. E. Denmark, and Y. Fan *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70* (24), 9667–9676.



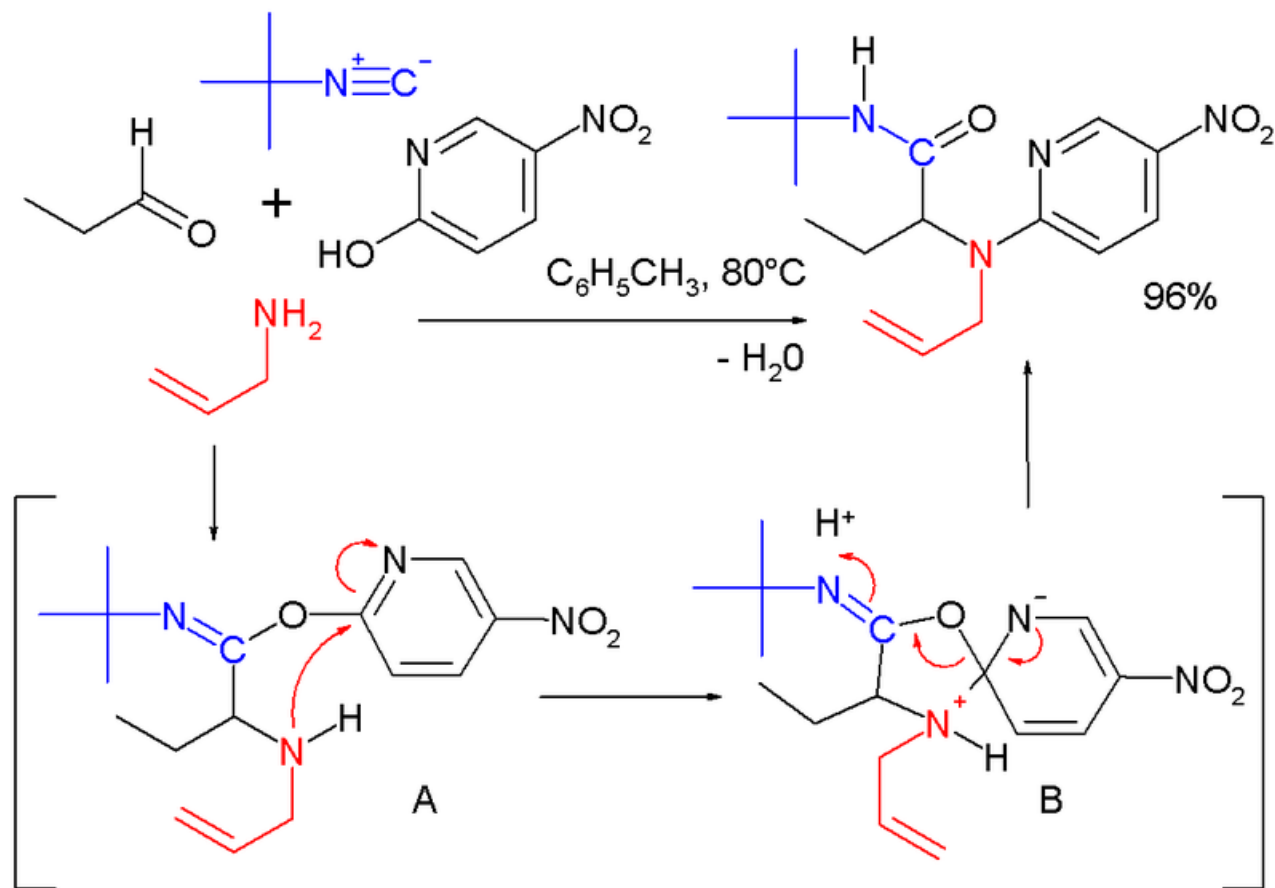
Reacción Ugi–Diels–Alder



https://en.wikipedia.org/wiki/Ugi_reaction#/media/File:Ugi_Diels_Alder_reaction.png



Reacción Ugi–Smiles



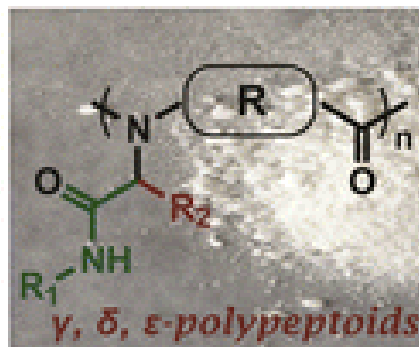
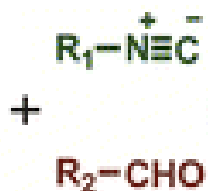
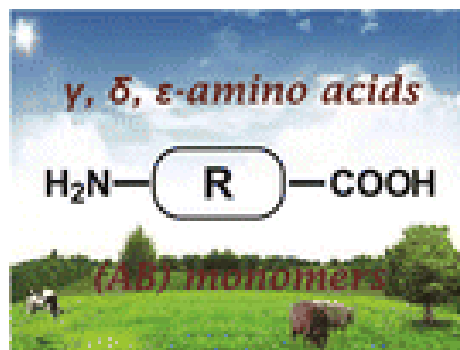
Florence Bonnaterre, Michèle Bois-Choussy, and Jieping Zhu, *Org. Lett.*, **2006**, 8(19), 4351–4354



Ugi Reaction of Natural Amino Acids: A General Route toward Facile Synthesis of Polypeptoids for Bioapplications

Xiaojie Zhang, Sifué Wang, Jing Liu, Zhigang Xie, Shifang Luan, Chunsheng Xiao, Youhua Tao and Xianhong Wang

ACS Macro Lett., 2016, 5 (9), pp 1049–1054



- Fuentes renovables
- Economía atómica
- Proceso libre de catálisis
- Condiciones de reacción moderadas
- Diversidad funcional
- Proceso escalable



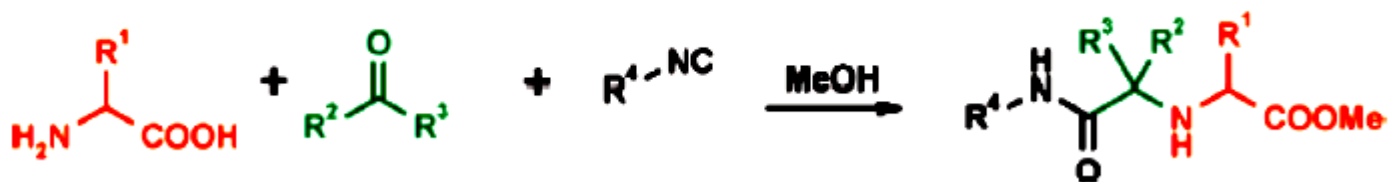
Efficient Synthesis Of Arrays Of Amino Acid Derived Ugi Products With Subsequent Amidation

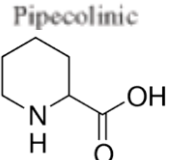
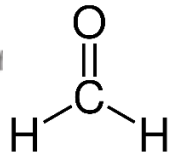
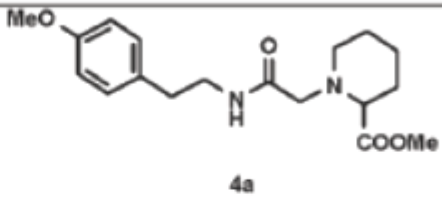
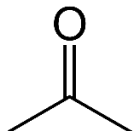
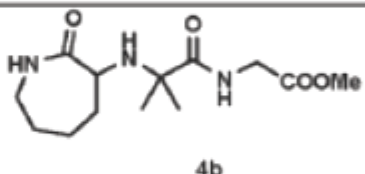
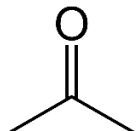
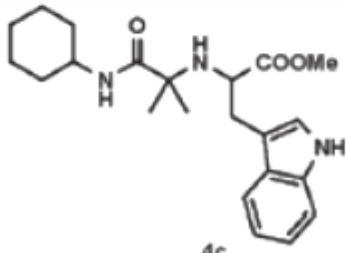
Wei Wang and Alexander Dömling*

J. Comb. Chem., 2009, 11 (3), pp 403–409



Table 1



Entrada	α -Aminoácido	Oxo componente	Isonitrilo	Producto	Rendimiento (%)
1	Pipecolinic 		(4-metoxifenil) etilisocianuro	 4a	20 %
2	Lisina		Metil éster del ácido isocianoacético	 4b	77 %
3	Tirosina		Isocianuro de ciclohexilo	 4c	20 % (80 % basado en la conversión)



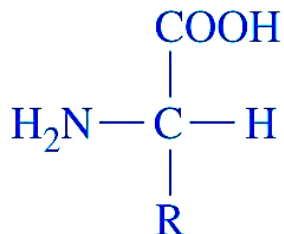
OBTENCIÓN DE AMINOÁCIDOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS



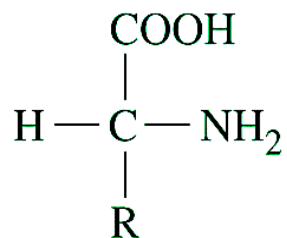
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



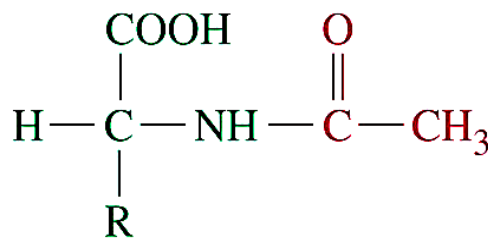
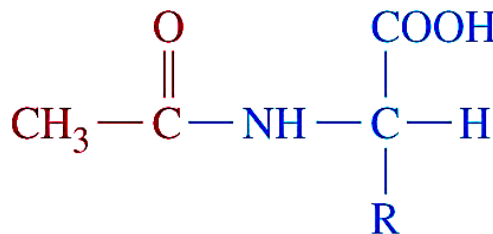
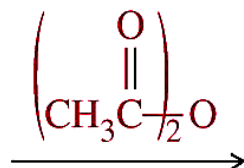
RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS



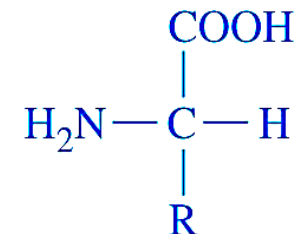
L-aminoácido



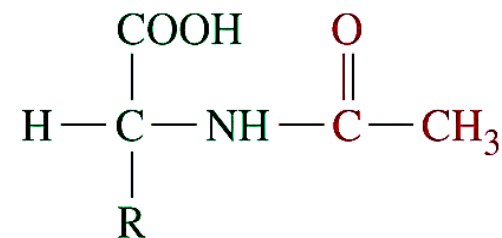
D-aminoácido



acilasa



L es des-acilado



D no reacciona

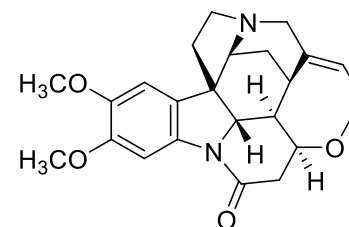
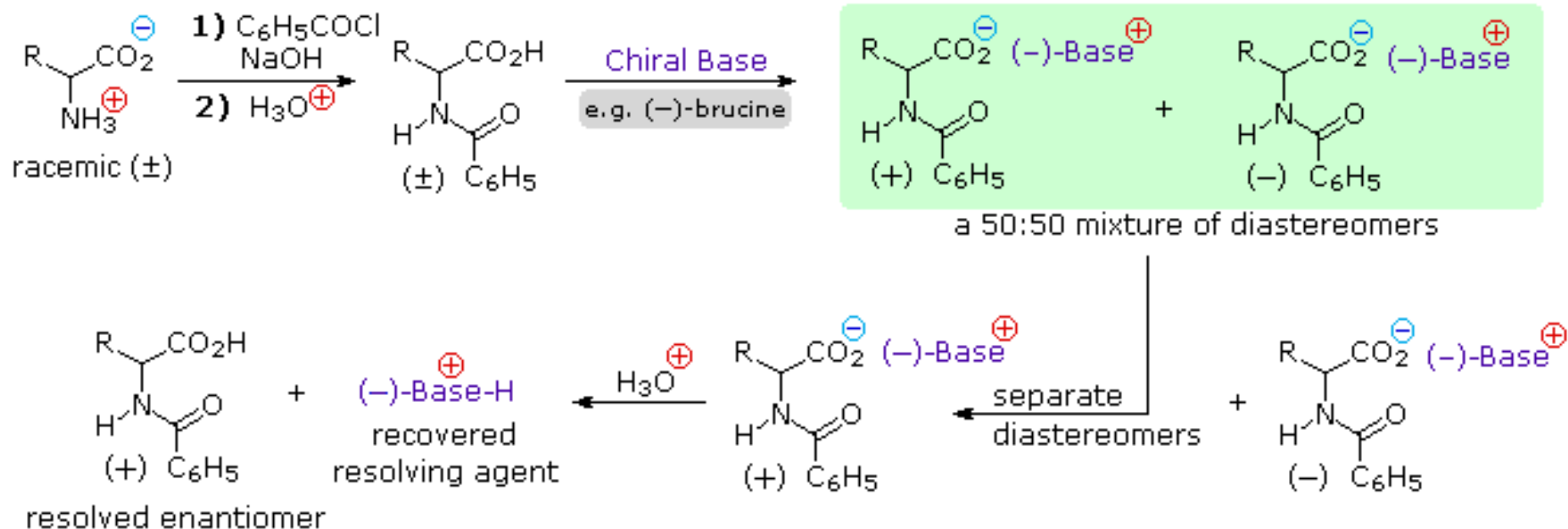
aminoácido racémico

acilado

La mezcla se separa con facilidad



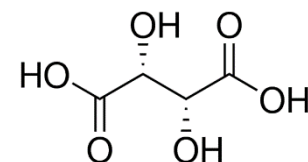
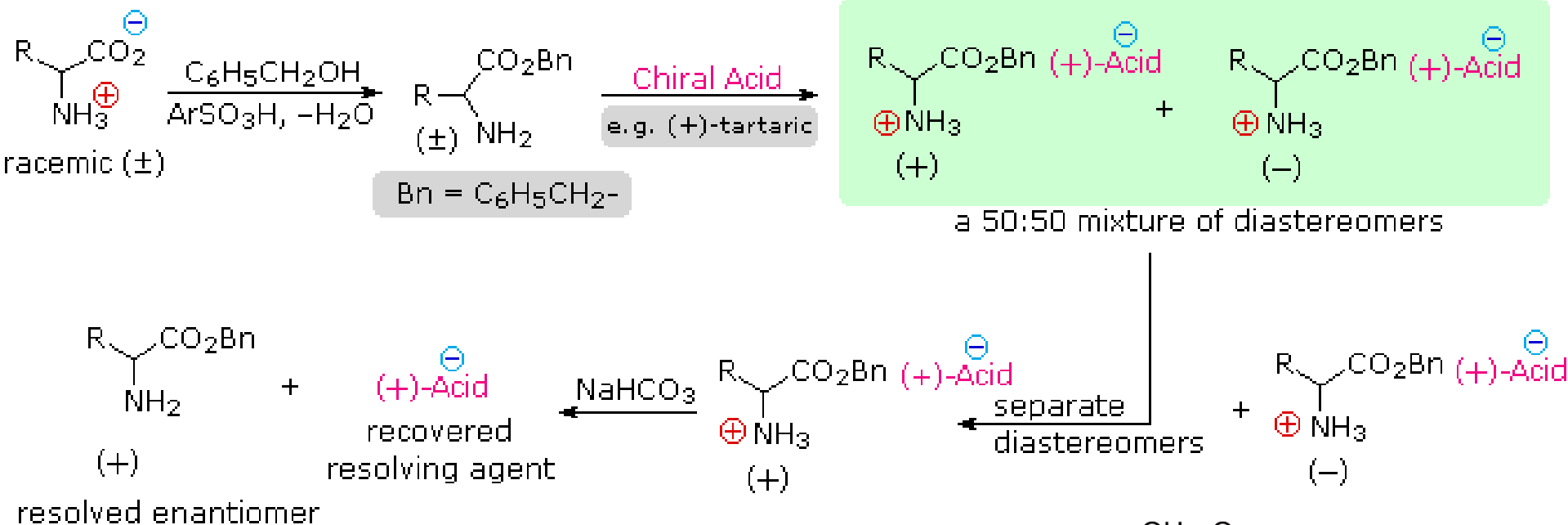
RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS



BRUCINA
NATURAL
[α]_D²⁰ -118.8°



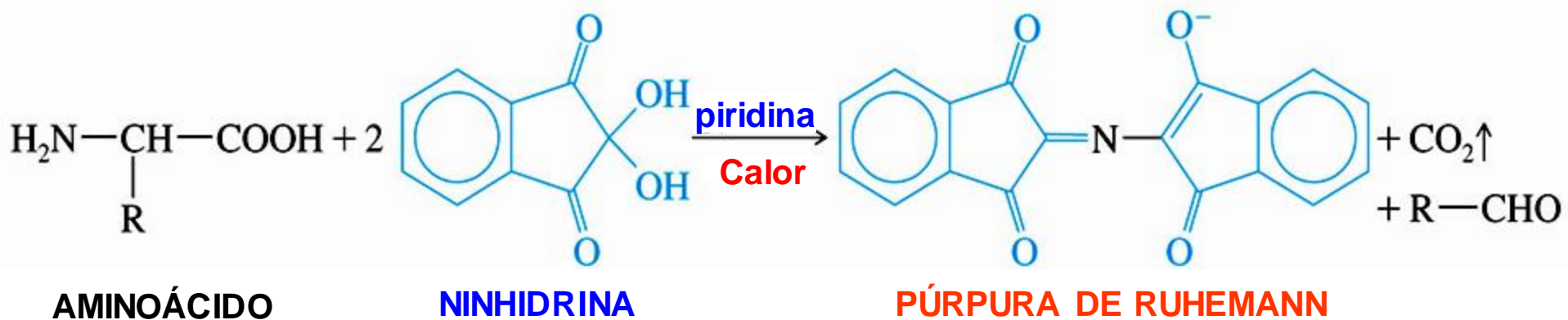
RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS

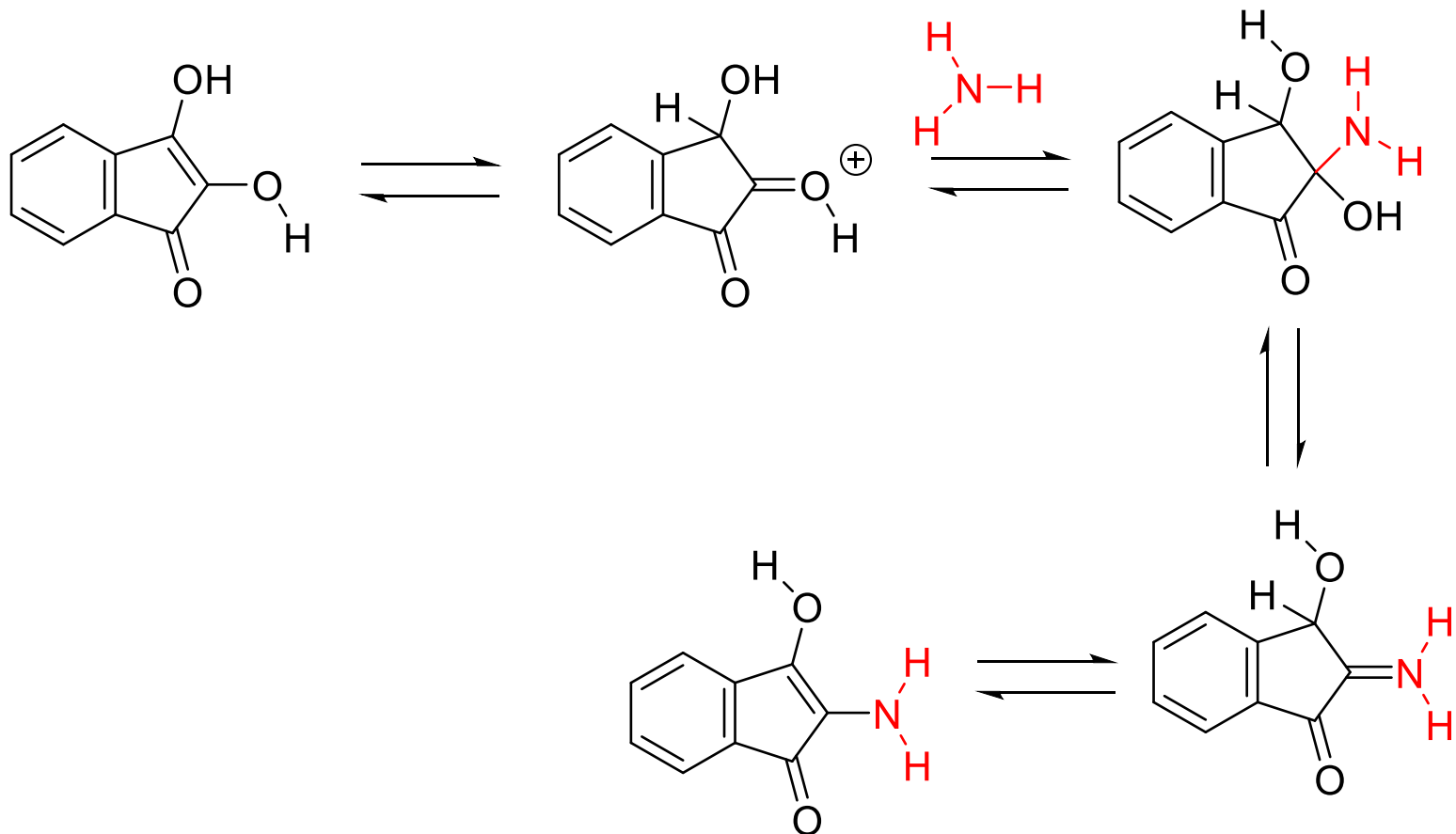
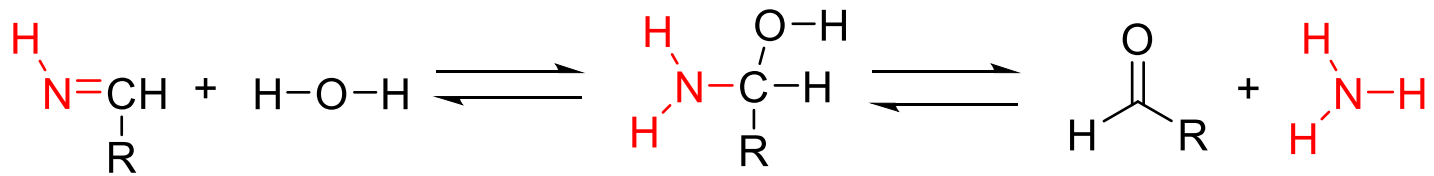


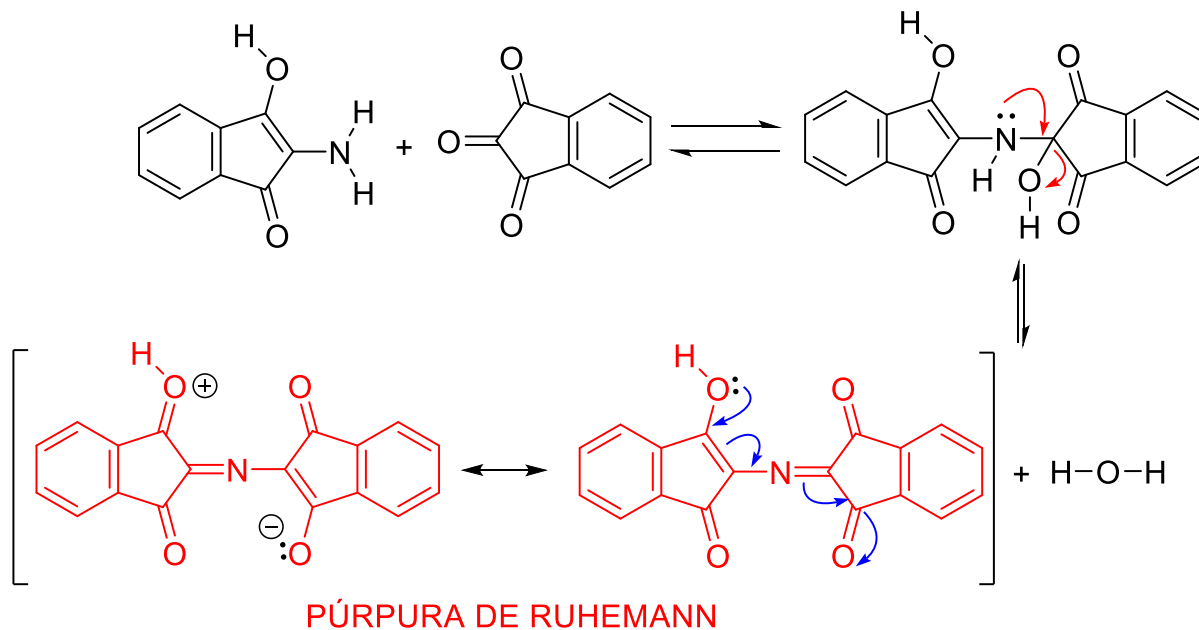
ÁCIDO L-TARTÁRICO
[α]²⁰_D 12.4 ± 2.0 °



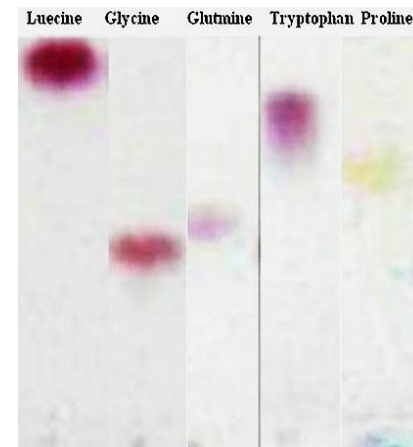
REACCIÓN DE IDENTIFICACIÓN CON LA NINHIDRINA







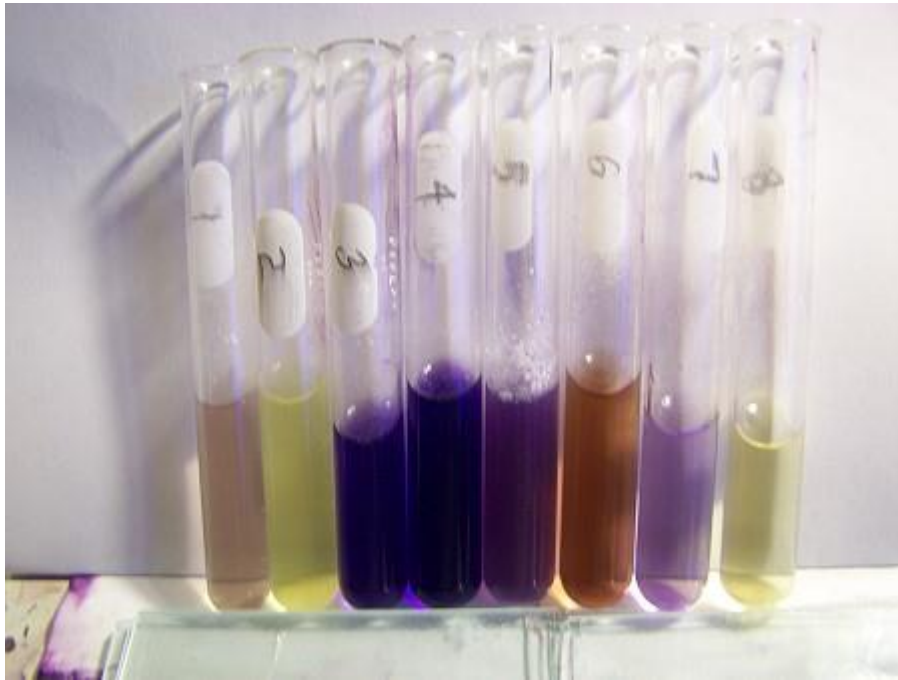
YouTube, Quantitative Estimation of Aminoacids by Ninhydrin Method - Amrita University



Huda Elgubbi., et al. "Modified Ninhydrin Reagent for the Detection of Amino Acids on TLC Paper". EC Nutrition 1.3 (2015): 128-131.



Un conjunto de referencias de disoluciones de aminoácidos se hacen reaccionar con una disolución de ninhidrina y calor. Se crean espectros de colores únicos e identificables para cada aminoácido. El análisis espectral ahora se puede utilizar para crear un conjunto de espectros de referencia para los aminoácidos. Dichos espectros de referencia se crearon para arginina, cisteína, glutamina, glicina, histidina, lisina. También se creó un espectro de referencia para el aspartame, un dipéptido



Un conjunto de aminoácidos de referencia son sometidos a una prueba de ninhidrina en disolución. Espectros de color son únicos e identificables a un valor de pH específico para cada aminoácido. El pH de la disolución es una variable importante en el color de las soluciones que resultan. El número 7 en el conjunto es el aspartame en disolución y el número 8 es la disolución de un aminoácido bajo examen.

El concordancia visual de color con la cisteína (número 2) es evidente. El análisis espectral confirma esta evaluación

<https://www.transitiweb.nl/mirror-carnicom-institute/7970-2/index.html>

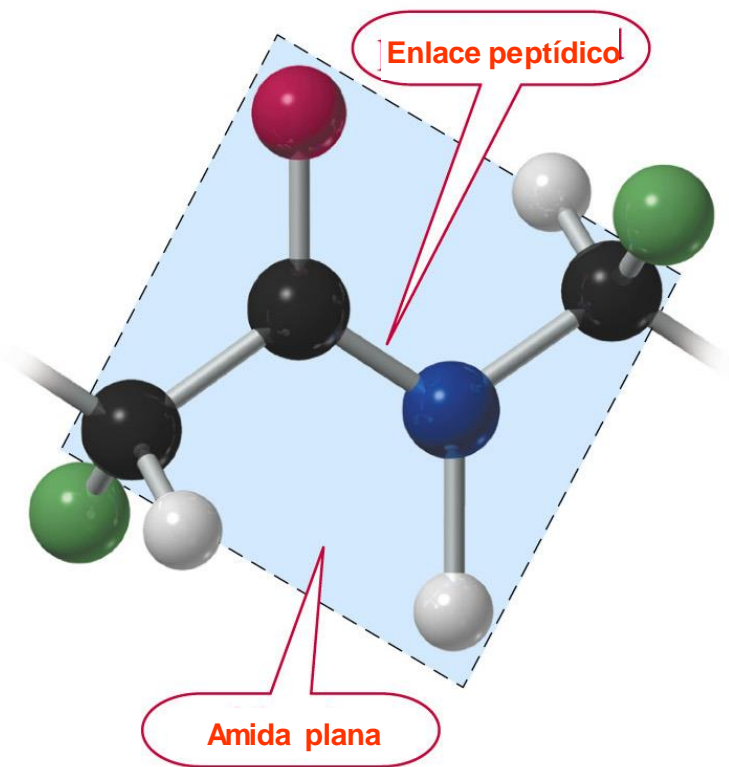
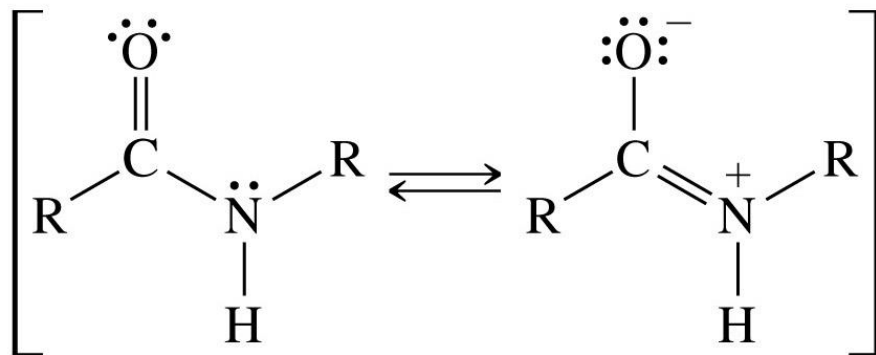
https://www.transitiweb.nl/mirror-carnicom-institute/wp-content/uploads/100_2566.jpg



ENLACE PEPTÍDICO

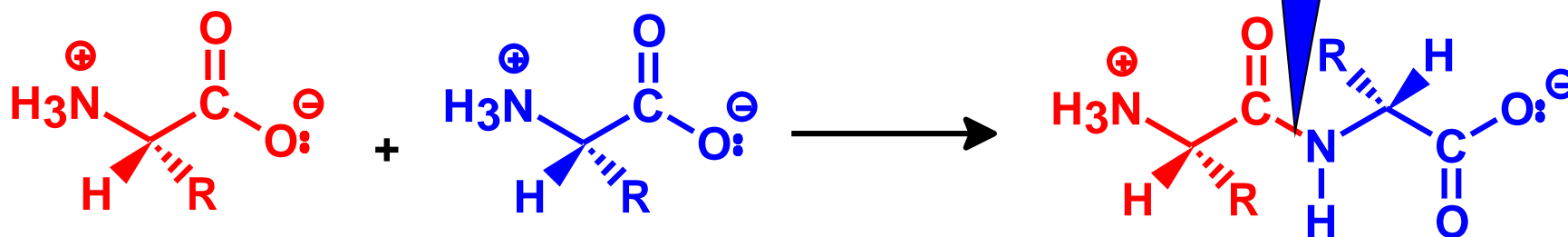
FORMACIÓN DE PEPTIDOS





ENLACE PEPTÍDICO

UNIÓN AMIDA



DEFINICIONES IMPORTANTES

PÉPTIDO

polímero formado por aminoácidos unidos entre sí a través de sus grupos amino y carboxilo, por enlaces peptídicos

RESIDUO

cada unidad de aminoácido que forma parte del péptido

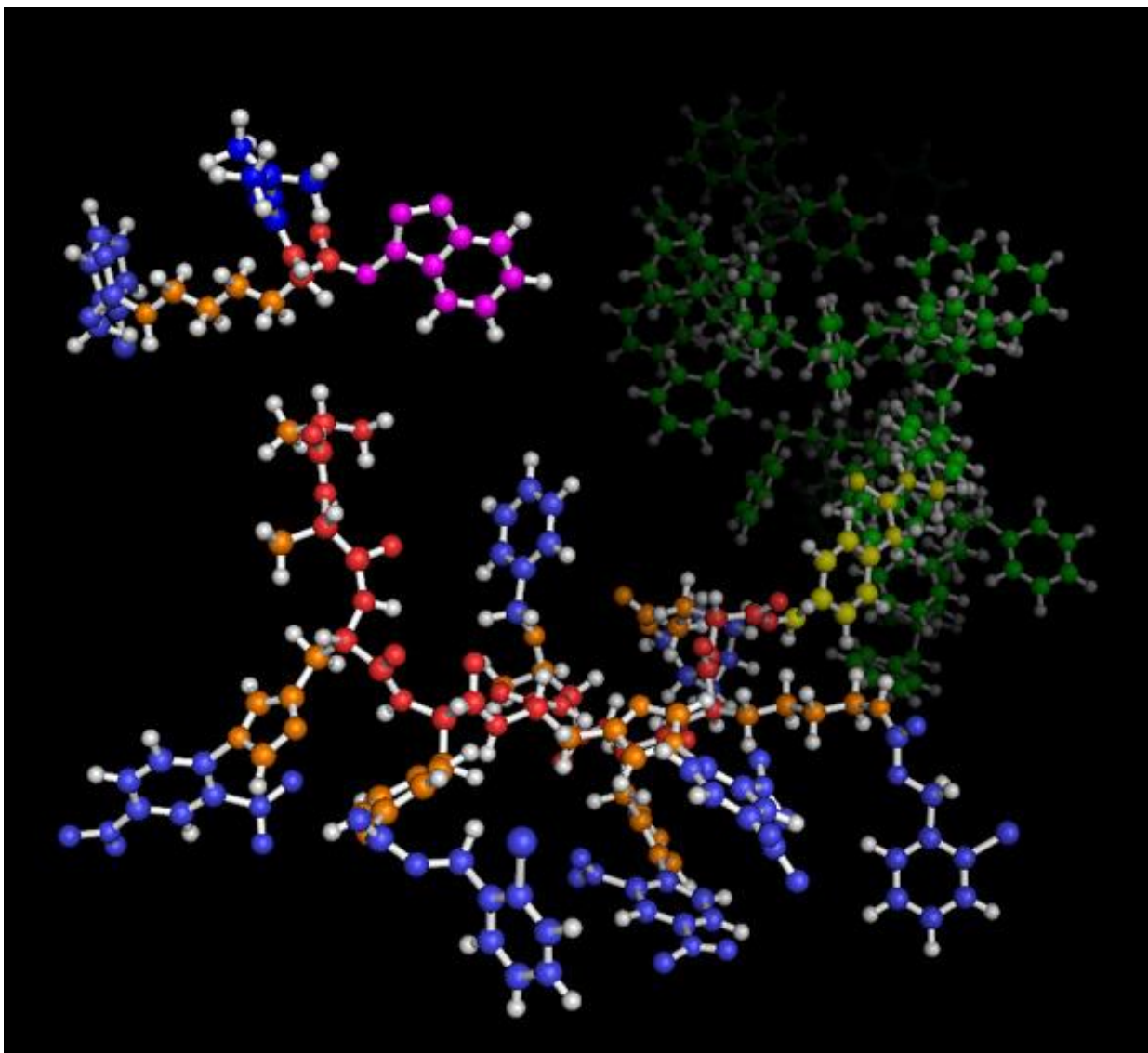
POLIPÉPTIDO

péptido con un peso molecular menor a 5000 unidades

PROTEÍNA

péptido con un peso molecular entre 6000 a 40 000 000 unidades





Síntesis peptídica

TRANSCRIPCIÓN
TRANSLACIÓN

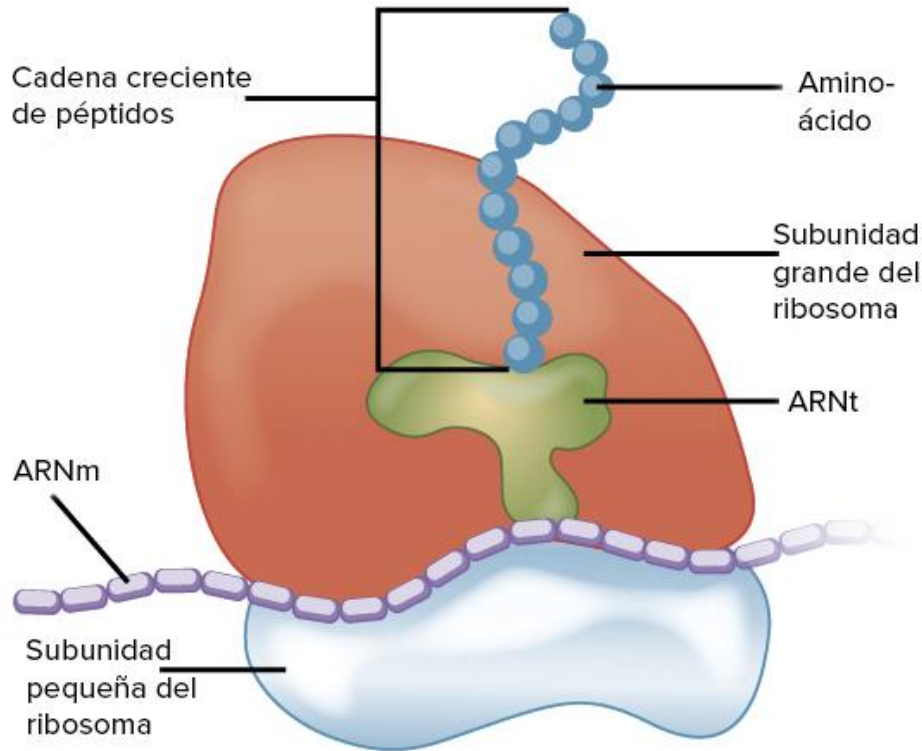


<https://www.youtube.com/watch?v=IjN3AG5APac>



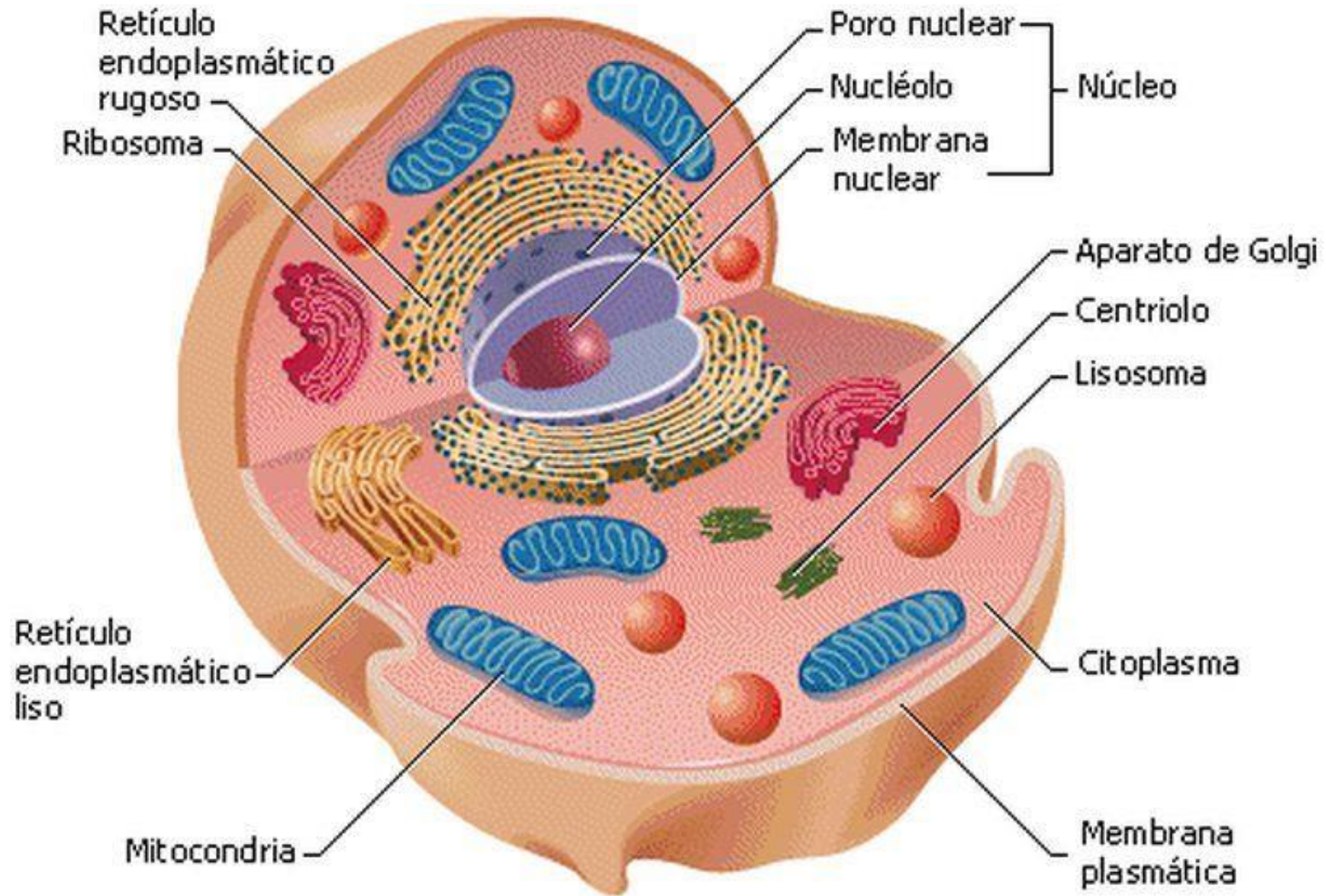
Ribosomas

Los ribosomas son las máquinas moleculares responsables de la síntesis de proteínas. Un ribosoma está conformado por ARN y proteínas; cada ribosoma consiste de dos complejos separados, conocidos como subunidades grande y pequeña. La subunidad grande se encuentra encima de la pequeña, con una cadena de ARN comprimida entre ambas.

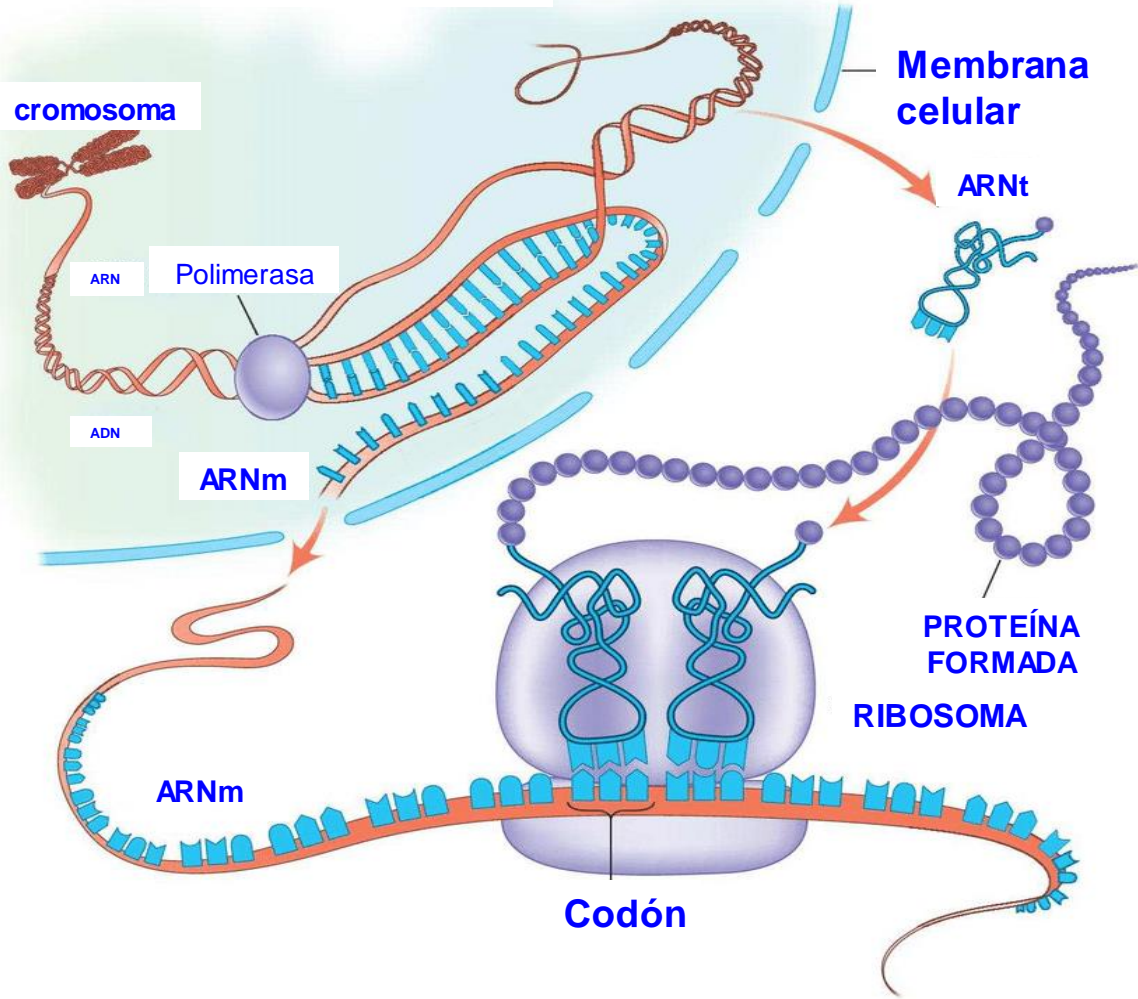


En los eucariontes, los ribosomas obtienen sus órdenes para sintetizar proteínas del núcleo, donde se transcriben segmentos del ADN (genes) para producir ARN mensajero (ARNm). Un ARNm viaja hacia el ribosoma y este usa la información del transcrito para sintetizar una proteína con una secuencia de aminoácidos específica. A este proceso se le conoce como traducción. Los procariontes carecen de núcleo, por lo que sus ARNm se transcriben en el citoplasma y pueden ser traducidos de manera inmediata por los ribosomas.





TRANSCRIPCIÓN

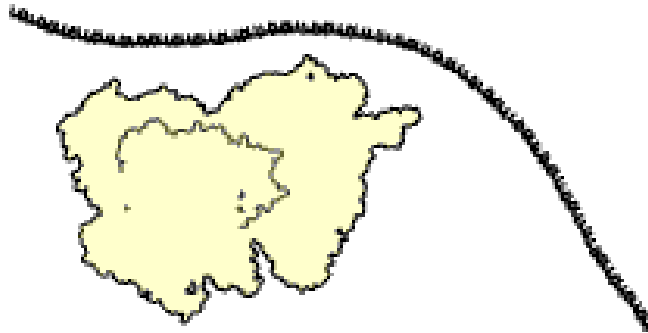


TRANSLACIÓN



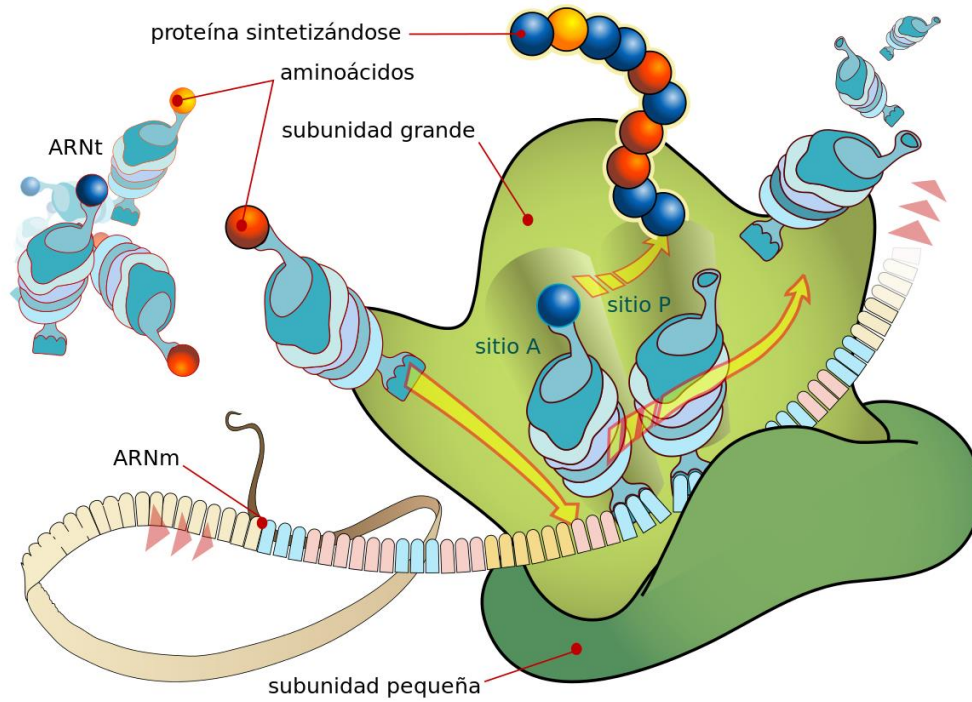
Ribosomas

Los ribosomas son las máquinas moleculares responsables de la síntesis de proteínas



https://es.wikipedia.org/wiki/Ribosoma#/media/Archivo:Protein_translation.gif





https://es.wikipedia.org/wiki/Ribosoma#/media/Archivo:Ribosome_mRNA_translation_es.svg



Por ejemplo, en el citoplasma de una célula eucariota, el proceso con la siguiente secuencia de ARN mensajero sería este:2

AUG le indica que tiene que **empezar** a ensamblar la proteína. Es un codón de iniciación. Ensambla una metionina.

GCC es alanina. Toma una alanina y la une.

AAC es asparagina, lo une con la alanina.

GGC es glicina, lo ensambla a la asparagina.

AUG era el símbolo de iniciación, pero el proceso ya ha comenzado. Une una metionina con la glicina anterior.

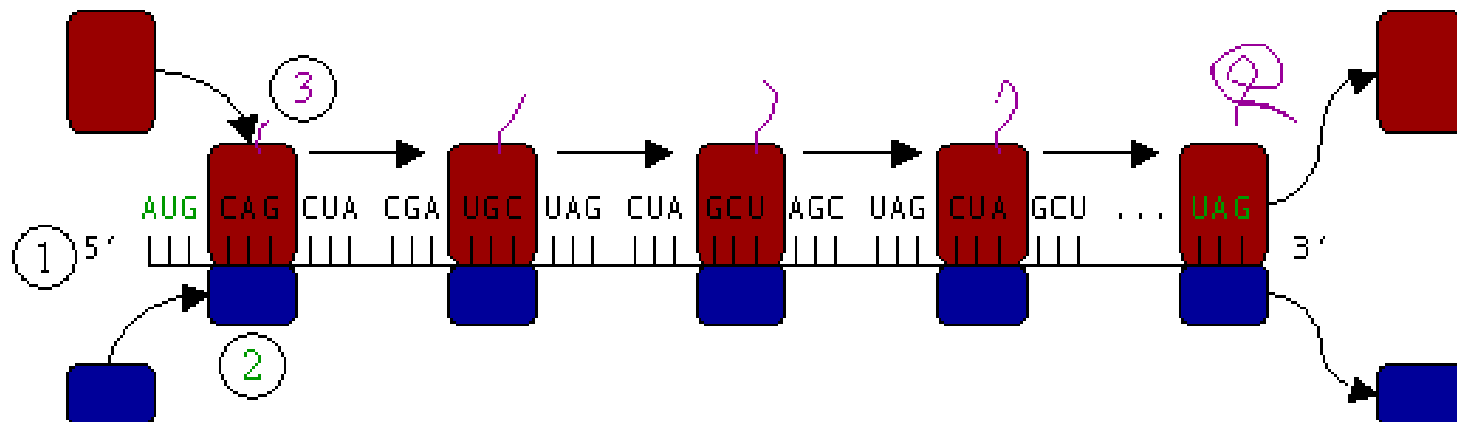
CCU es prolina. Ensambla la prolina a la metionina.

ACU es treonina. Ensambla la treonina con la prolina.

UAG es **terminación**. Deja de ensamblar la proteína.

Por tanto, la cadena polipeptídica ensamblada ha sido: Alanina-Asparagina-Glicina-Metionina-Prolina-Treonina.





- (1) Traducción del ARNm
- (2) por un ribosoma
- (3) en una cadena polipeptídica (3)

En este caso el ARNm comienza con un codón de iniciación (AUG) y finaliza con un codón de terminación (UAG)



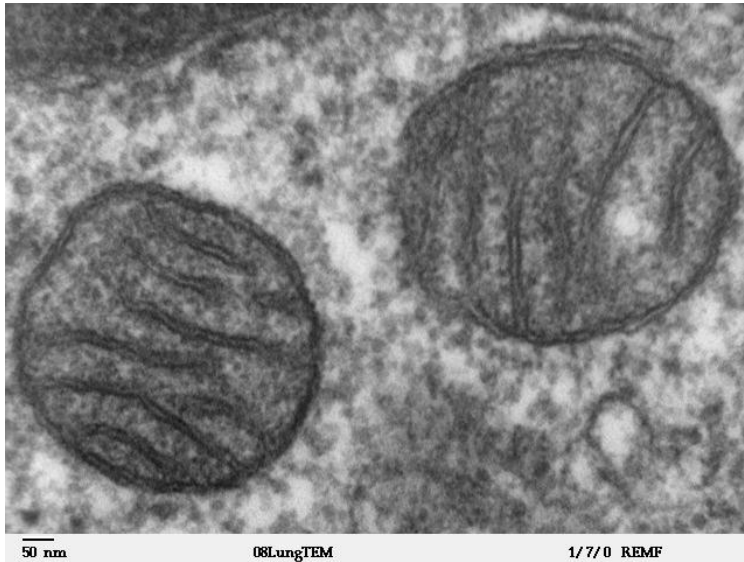


Imagen obtenida por microscopía electrónica del tejido pulmonar de un mamífero, donde se visualizan dos mitocondrias

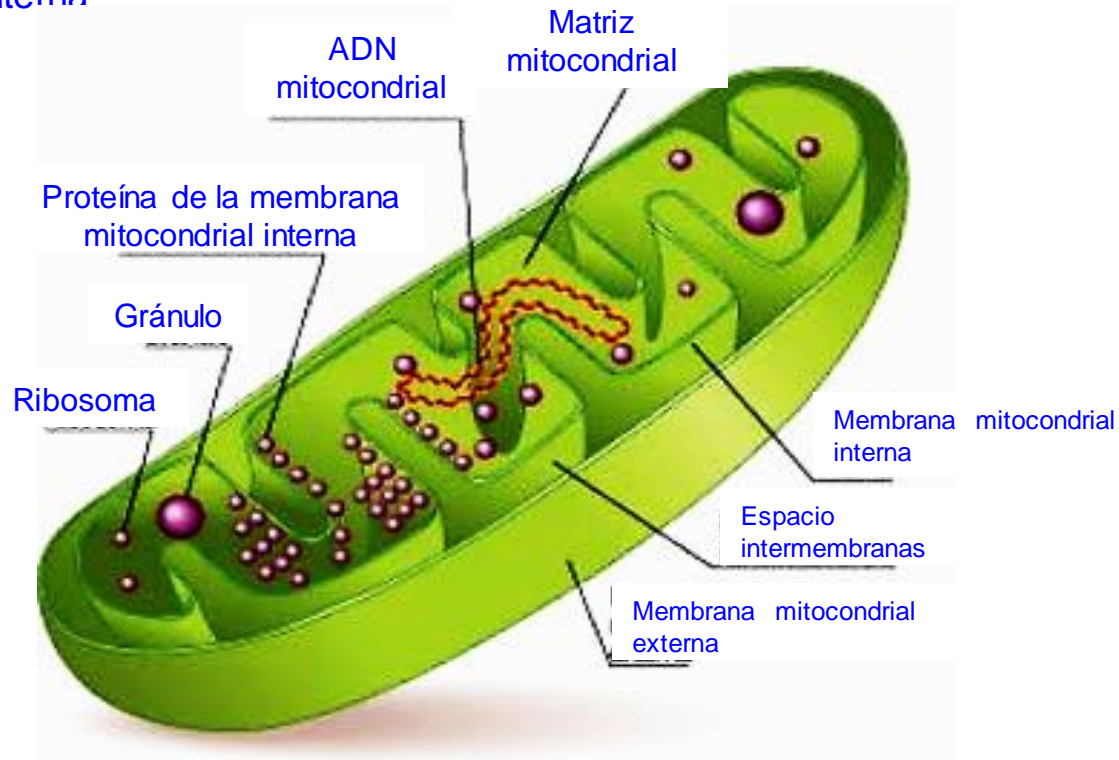
https://es.wikipedia.org/wiki/Mitocondria#/media/Archivo:Mitocondria,_mammalian_lung_-_TEM.jpg

Las mitocondrias son orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular (respiración celular). Actúan como centrales energéticas de la célula y sintetizan ATP a expensas de los hidrocarburos metabólicos (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos).

La mitocondria presenta una membrana exterior permeable a iones, metabolitos y muchos polipéptidos. Esto se debe a que contiene proteínas que forman poros llamados porinas o VDAC (canal aniónico dependiente de voltaje), que permiten el paso de moléculas de hasta 10 kDa de masa y un diámetro aproximado de 2 nm



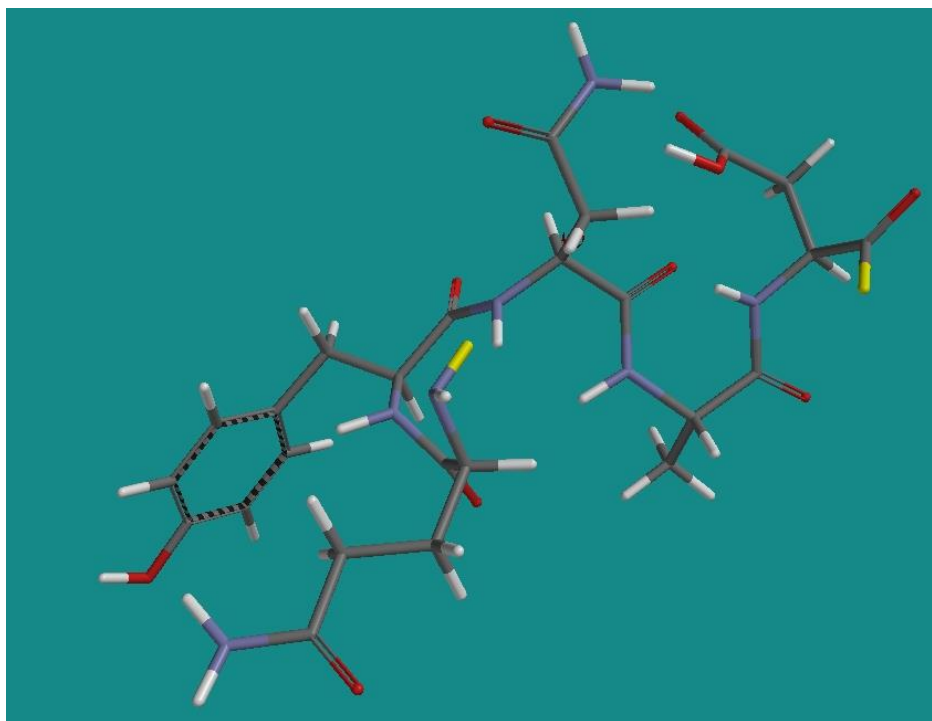
La **mitocondria** contiene ADN y ribosomas; es capaz de **sintetizar proteínas**. ... – Sólo **sintetiza** en 5-10% de las **proteínas** totales de la **mitocondrias** y suelen ser **proteínas** insolubles de la membrana interna. Son **proteínas** muy hidrófobas y son sintetizadas por lo ribosomas que **se** sitúan sobre la membrana interna



Síntesis peptídica

Pentapeptido:

Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp

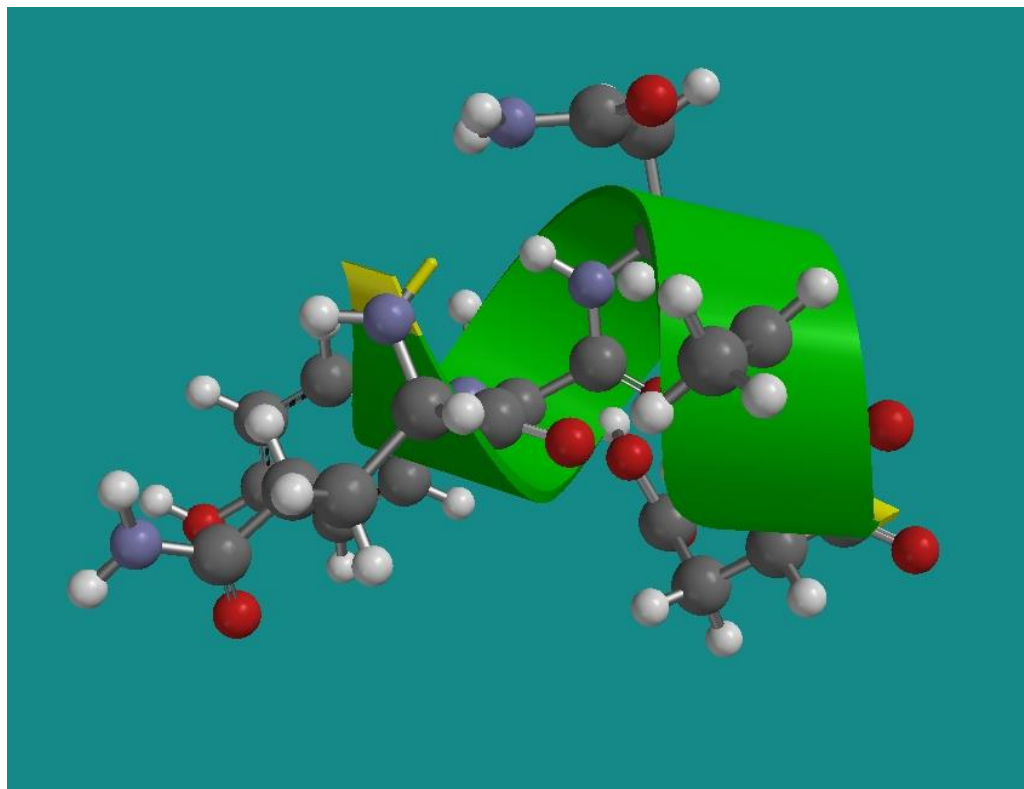


GLUTAMINA-TIROSINA-ASPARAGINA-ALANINA-ÁCIDO ASPÁRTICO

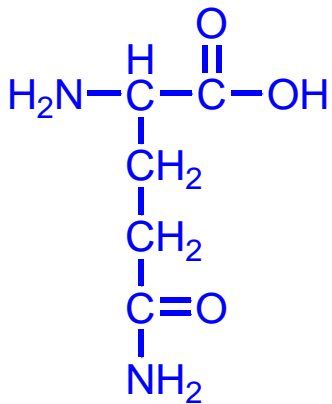


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



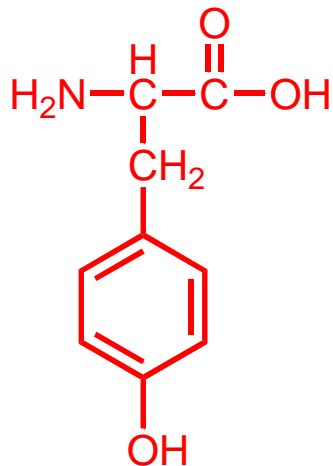


Pentapeptido: Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp



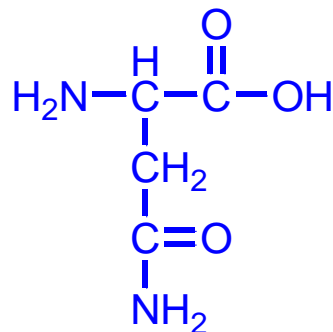
Gln

Glutamina



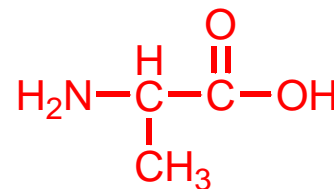
Tyr

Tirosina



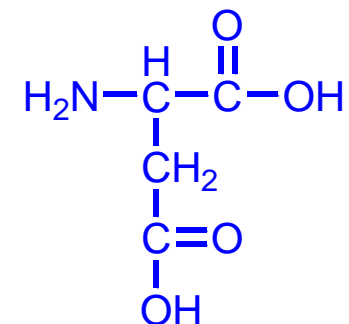
Asn

Asparagina



Ala

Alanina



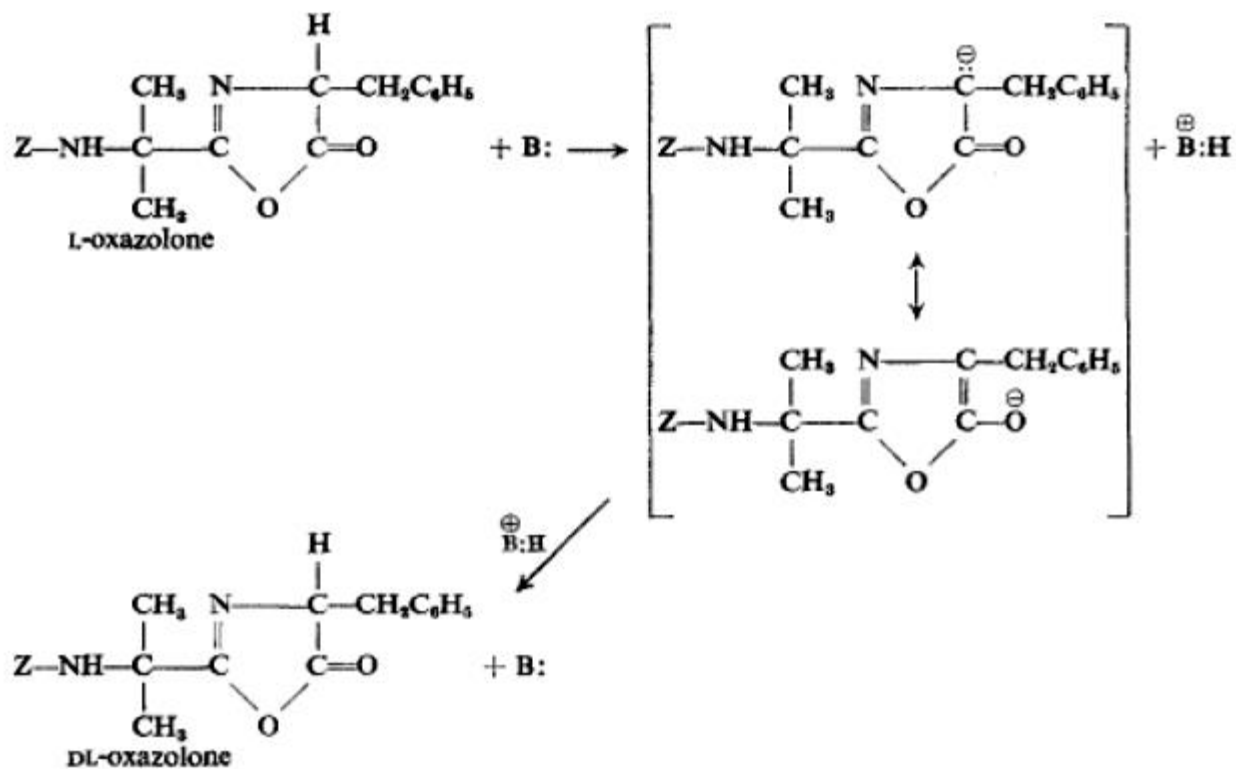
Asp

Ácido aspártico

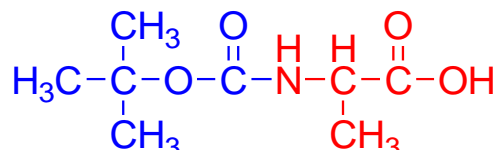
NH₂-GLUTAMINA-TIROSINA-ASPARAGINA-ALANINA-ÁCIDO ASPÁRTICO-CO₂H



Para formar péptidos no se pueden usar grupos protectores comunes como Bz y activantes comunes como cloruros de ácido, por la formación de oxazolonas que racemizan los estereocentros.



Se necesita que los NH no sean tan ácidos (por ello carbamatos) y que el acilo no este tan activado (por ello anhídridos mixtos o carbodiimidas en condiciones neutras)



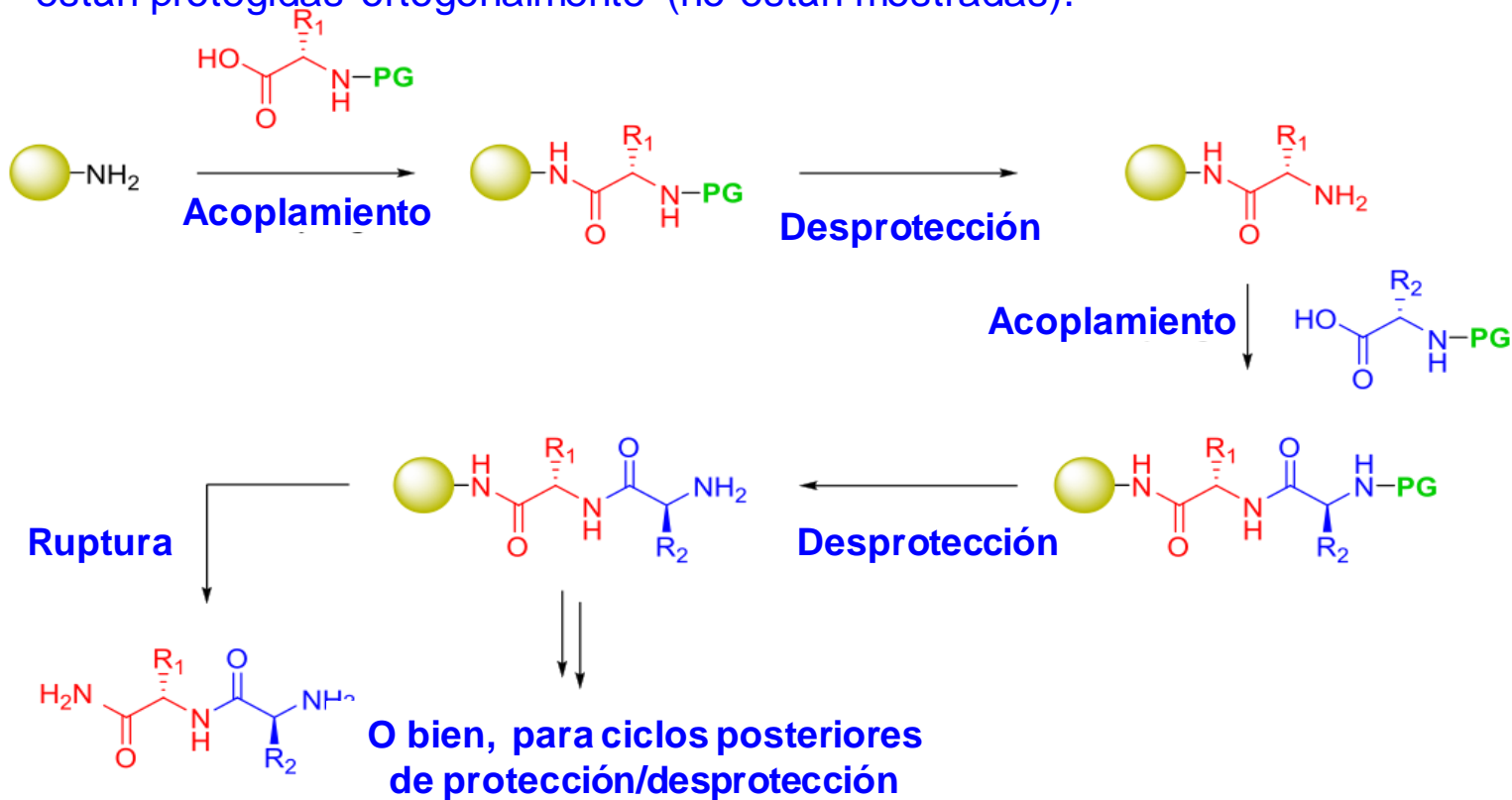
CARBAMATOS



CARBODIIMIDAS



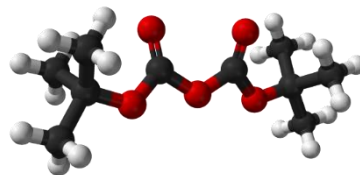
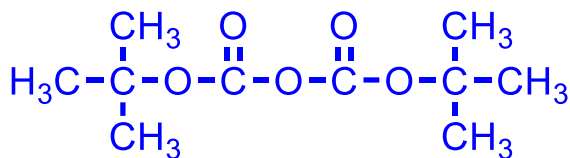
Síntesis en fase sólida de un dipéptido usando una resina de amida (funcionalizada con amina). El grupo protector N-terminal (PG) puede ser Fmoc o Boc, dependiendo del esquema del grupo protector utilizado. Las cadenas laterales de aminoácidos (R_1 , R_2 , etc.) están protegidas ortogonalmente (no están mostradas).



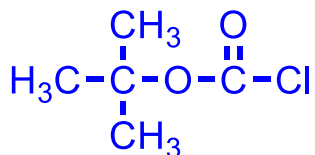
[https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide_synthesis#/media/File:Solid-phase_peptide_synthesis_\(SPPS\).svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide_synthesis#/media/File:Solid-phase_peptide_synthesis_(SPPS).svg)



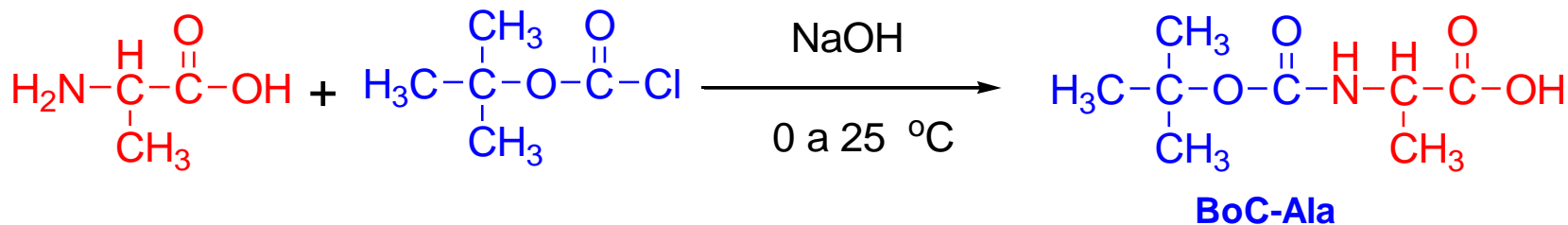
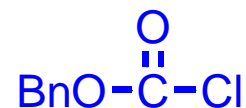
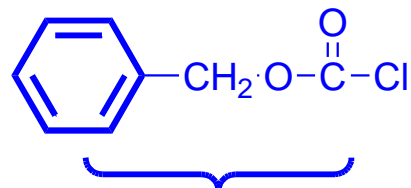
PROTECCIÓN DEL GRUPO AMINO:



ANHÍDRIDO t-BOC
(BoC)₂O



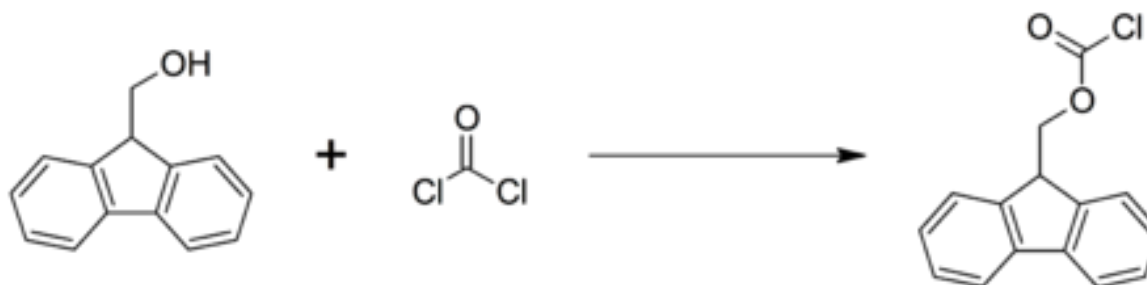
CLOROCARBONATO
DE t-BUTILO



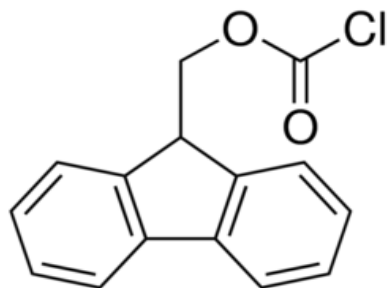
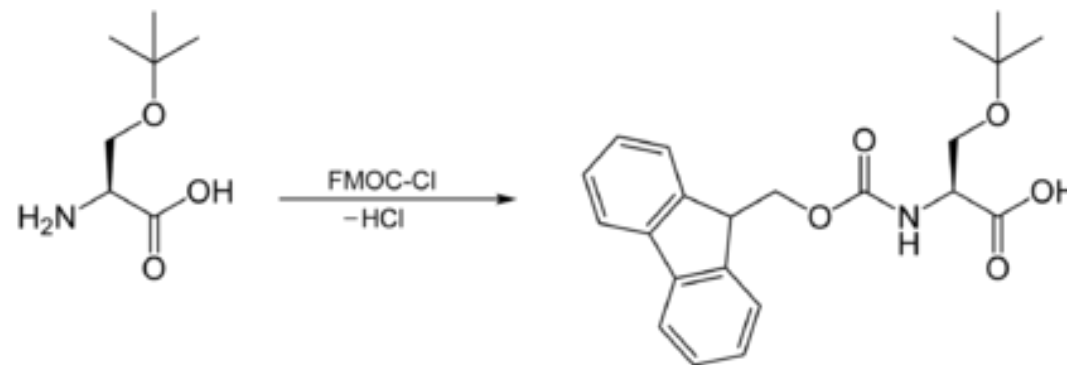
CLOURU DE FLUORENILMETILOXICARBONIO

El cloruro de fluorenilmtiloxicarbonilo (FMOCl) es un cloroformato éster. se usa para introducir el grupo FMO como el carbamato FMO

El FMOCl se puede preparar al hacer reaccionar 9-fluorenilmtilanol con fósgeno



El carbamato FMOC se usa como un grupo protector de aminas. Simplemente se hace reaccionar el FMOC-Cl con la amina, e.g.:

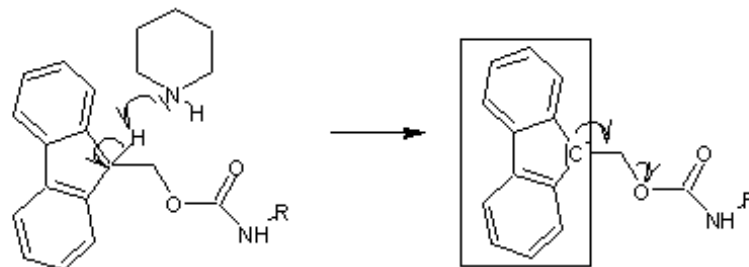


9-Fluorenylmethoxycarbonyl chloride,
9-Fluorenylmethyl chloroformate,
Fmoc-Cl

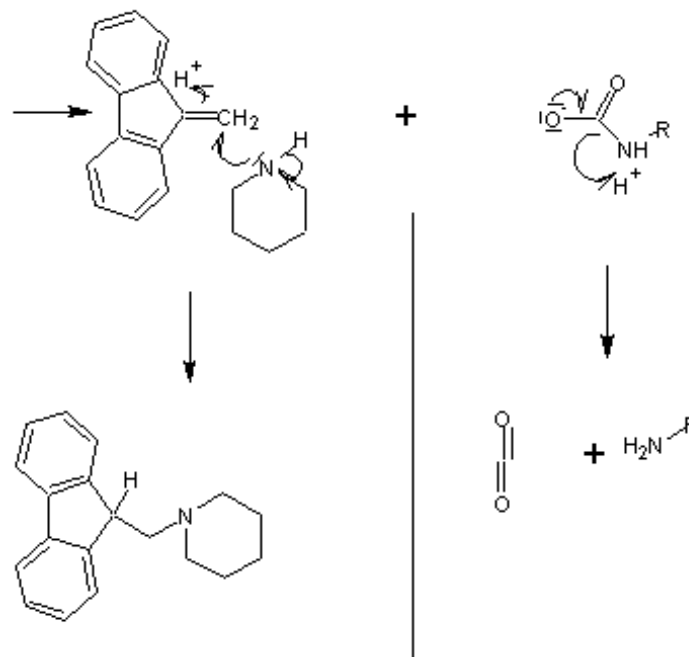


El grupo amino se libera cuando el carbamato se trata con bases, e.g. con una solución de piperidina:

Regla de Hückel
($4n + 2$) electrones π



sistema aromático

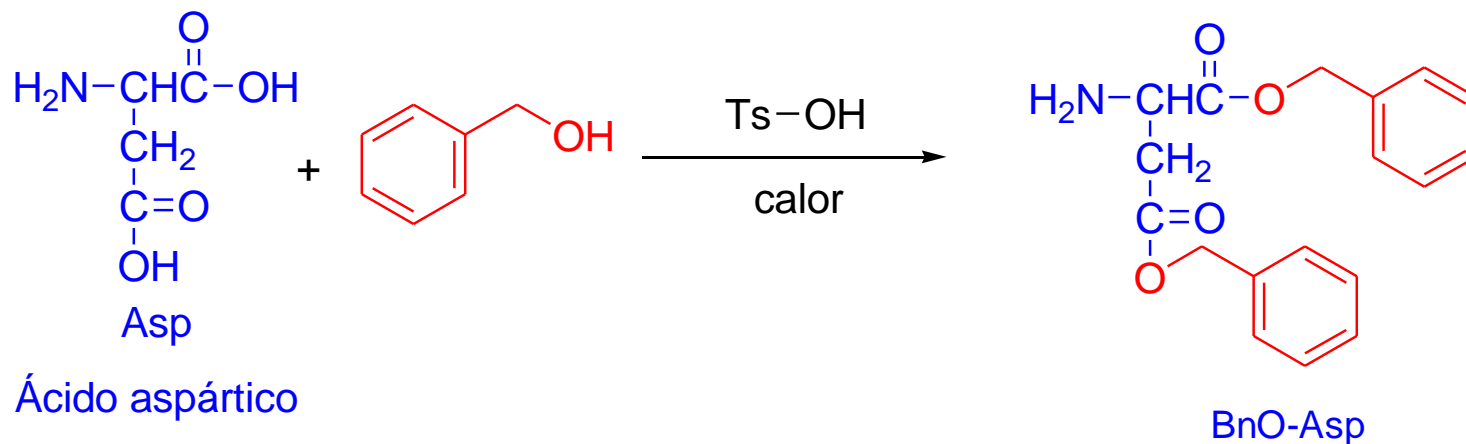
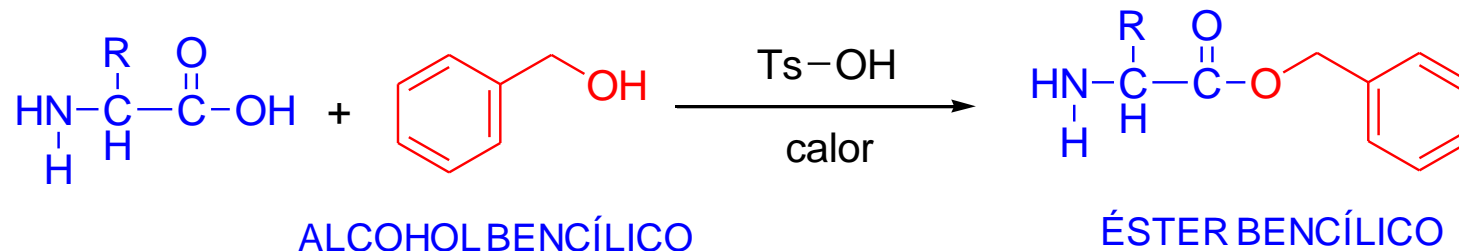


Grupo Carboxibencilo

El grupo Carboxibencilo o Cbz o Z es un grupo protector de aminas en síntesis orgánica. Es de uso común en síntesis de péptidos y se forma con facilidad cuando se hace reaccionar una amina con clorocarbonato de bencilo y una base débil



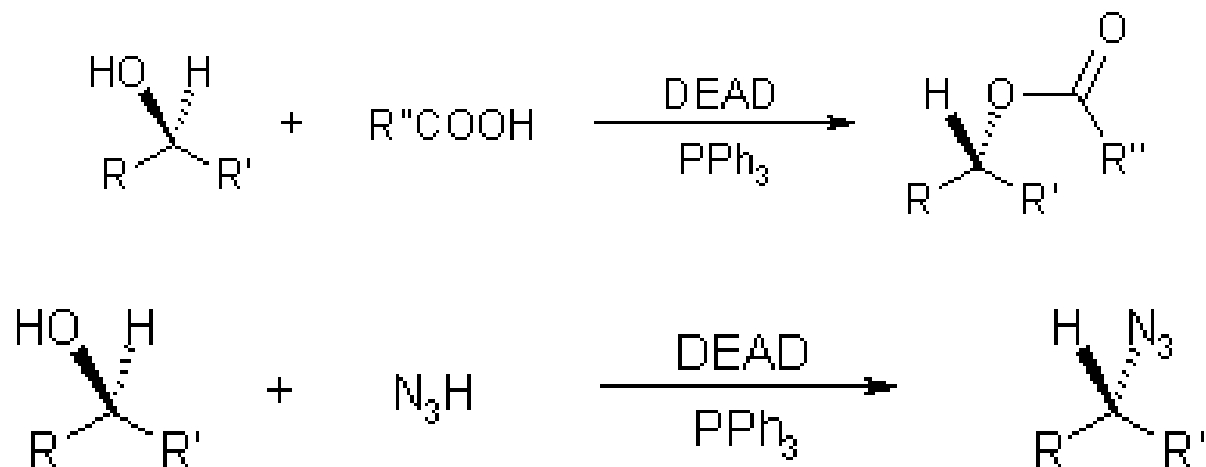
PROTECCIÓN DEL GRUPO CARBOXILO:



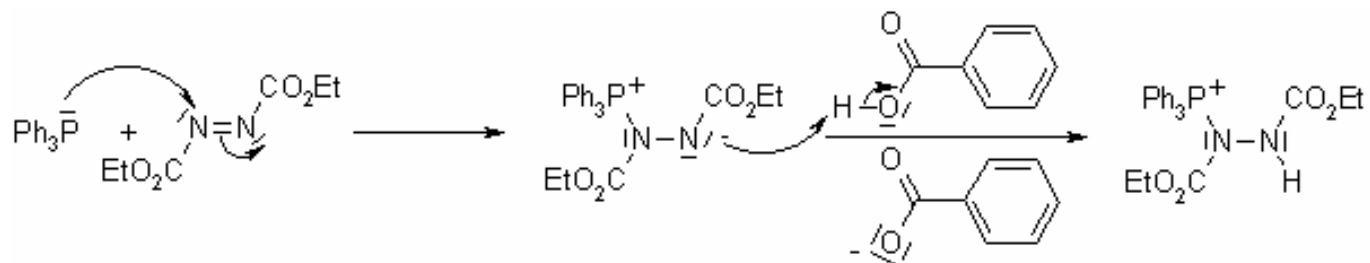
GLUTAMINA-TIROSINA-ASPARAGINA-ALANINA-ÁCIDO ASPÁRTICO

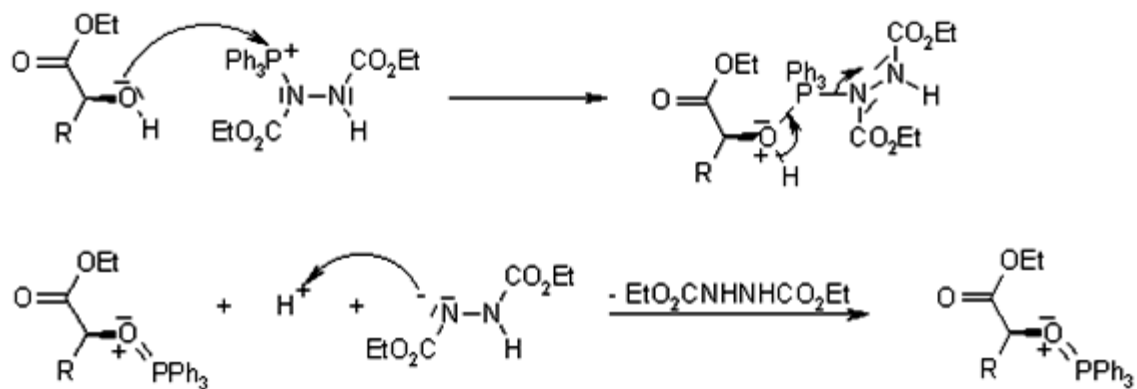
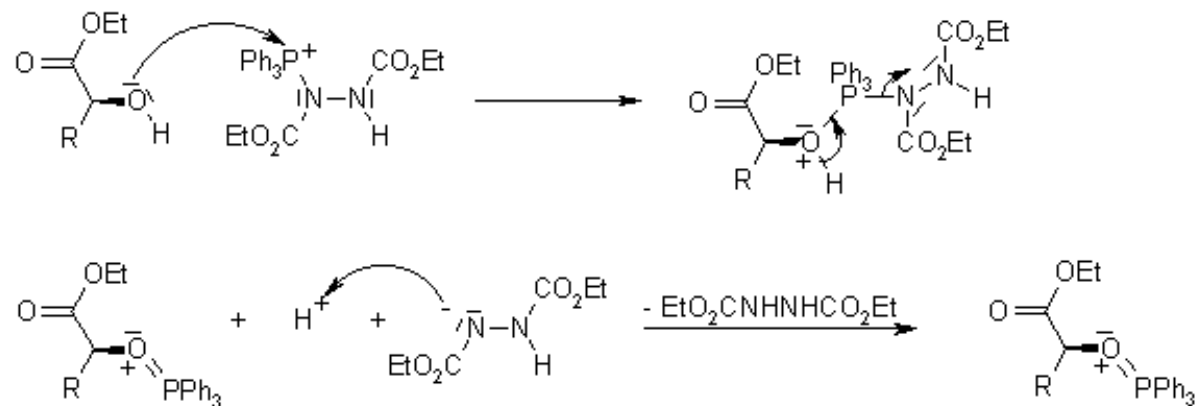


REACCIÓN DE MITSUNOBU

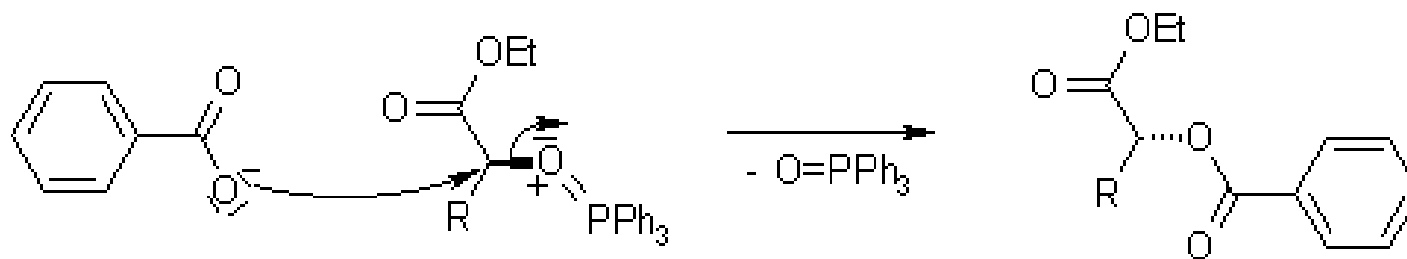


MECANISMO DE LA REACCIÓN DE MITSUNOBU

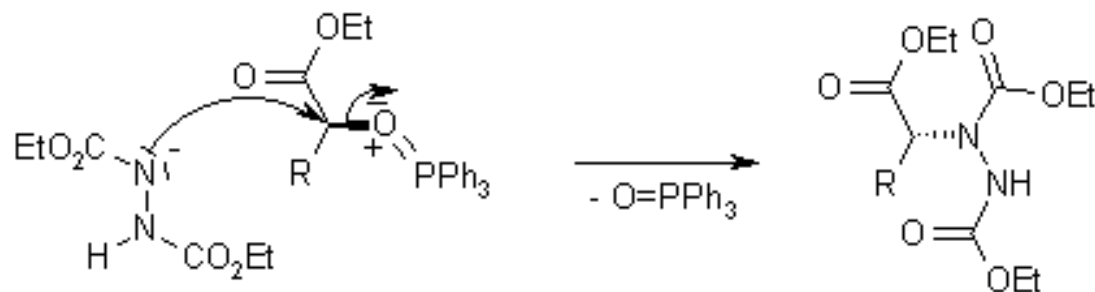




La reacción procede a través de un mecanismo S_N2, la cual hace que la reacción de Mitsunobu con alcoholes secundarios un método excelente y poderoso para llevar a cabo la inversión de centros estereogénicos en la síntesis de productos naturales

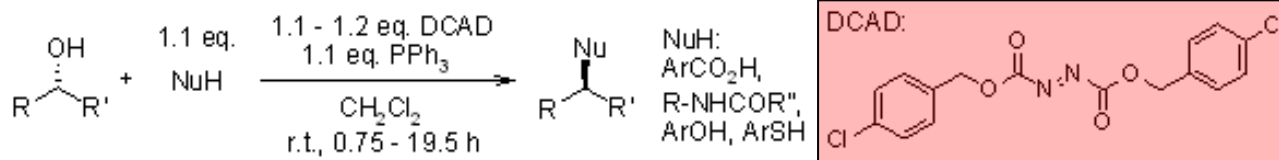


Reacción lateral



Simplification of the Mitsunobu Reaction. Di-*p*-chlorobenzyl Azodicarboxylate: A New Azodicarboxylate

B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, R. Corral, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5069-5072



	Nucleophile	Alcohol	t (h)	Yield (% DCAD)	Yield (% DEAD)
1)			18	88	98
			0.5	90	86
2)			1	80	76
			1	88	92
3)			1.5	quant	quant.



Importancia de los grupos protectores



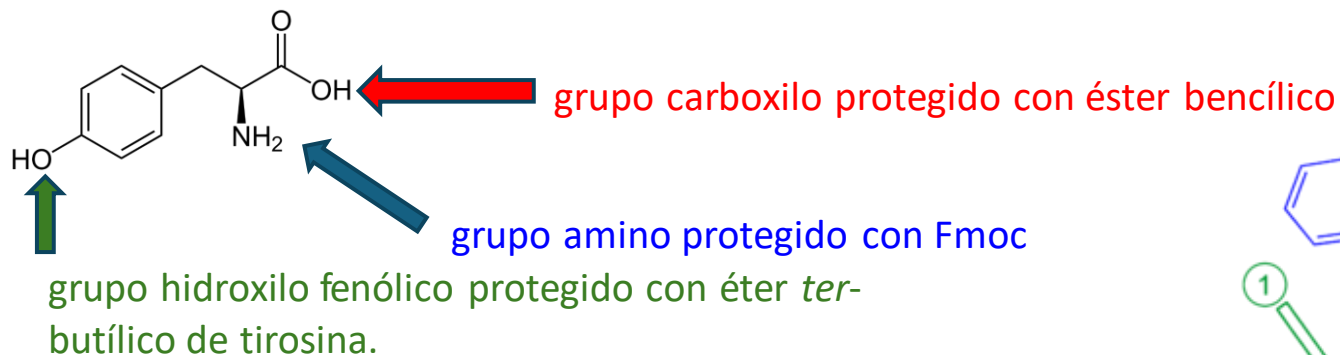
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Facultad de Química

PROTECCIÓN ORTOGONAL

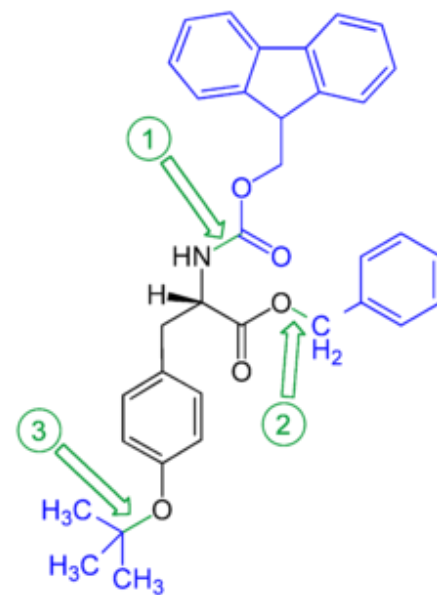
Protección ortogonal de L-tirosina (los grupos protectores están marcados en azul, el aminoácido se muestra en negro).



La protección ortogonal es una estrategia que permite la desprotección específica de un grupo protector en una estructura de protección múltiple sin afectar a los demás.

Por ejemplo,

GRUPO FUNCIONAL	PROTECCIÓN	DESPROTECCIÓN
CARBOXILO	Éster bencílico	Hidrogenólisis
AMINA	Un carbamato de fluorenilmetileno	Con bases (como piperidina)
FENOL	Éter <i>ter</i> -butílico	Con ácidos (e.g. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$).



Merrifield, R. B.; Barany, G.; Cosand, W. L.; Engelhard, M.; Mojsov, S. "Proceedings of the 5th American Peptide Symposium". *Biochemical Education*. 1977, 7 (4): 93–94.

186

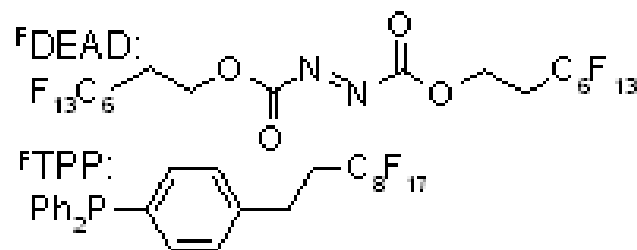
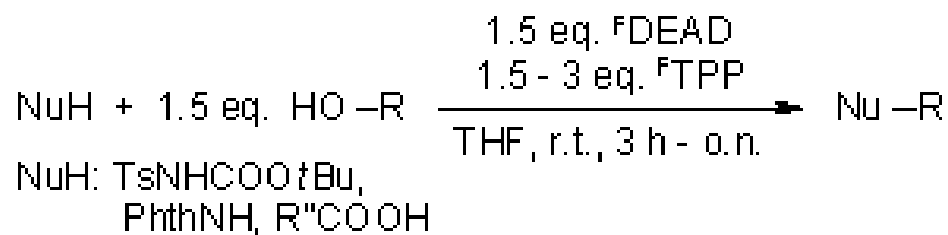


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



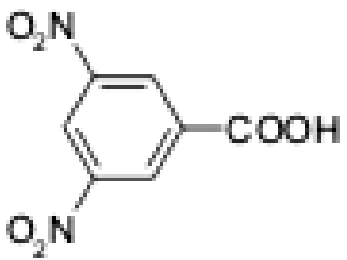

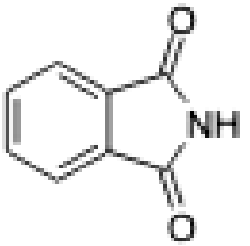
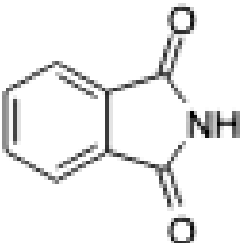

Fluorous Mitsunobu reagents and reactions

S. Dandapani, D. P. Curran, *Tetrahedron*, 2002, 58, 3855-3864.

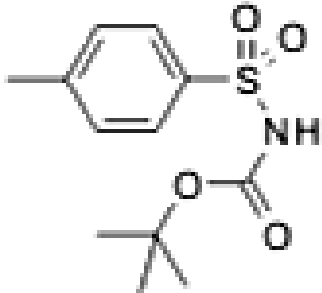

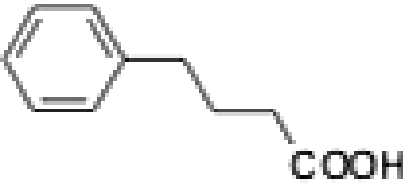
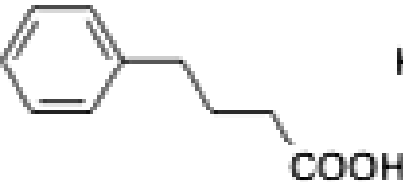



Se describe una reacción de Mitsunobu completamente fluorada hace uso de una fosfina fluorada y de un azodicarboxilato fluorado. Los productos puros se pueden aislar por una extracción rápida en fase sólida sobre sílica gel fluorada con muy buenos rendimientos. La fracción fluorada conteniendo el óxido de trifenilfosfina y la hidrazida de fósforo se pueden separar de las materias primas y se pueden regenerar a través de las reacciones redox apropiadas



Nucleophile	Alcohol	^F TTP (eq)	t (h)	Yield (% _i , isol.)
		1.5	o.n.	85
	MeOH	1.5	o.n.	91
		1.5	o.n	75

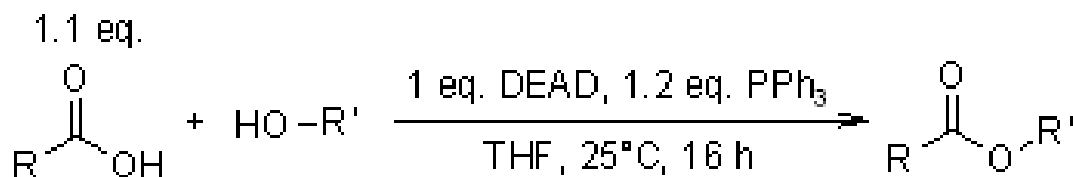
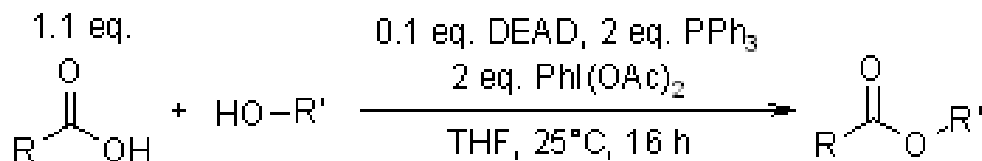


Nucleophile	Alcohol	^F TTP (eq)	t (h)	Yield (% , isol.)
		3.0	3	95
	MeOH	1.5	3	93
		1.5	3	88



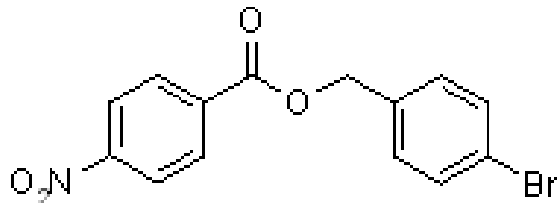
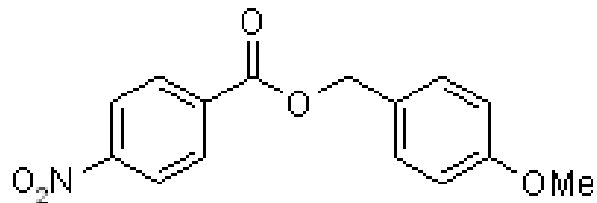
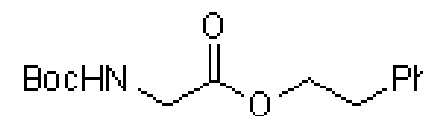
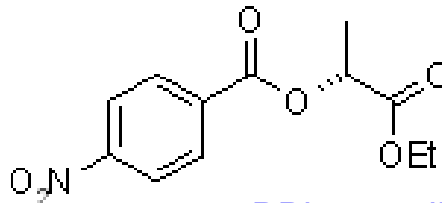
Organocatalytic Mitsunobu Reactions

T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9636-9637.



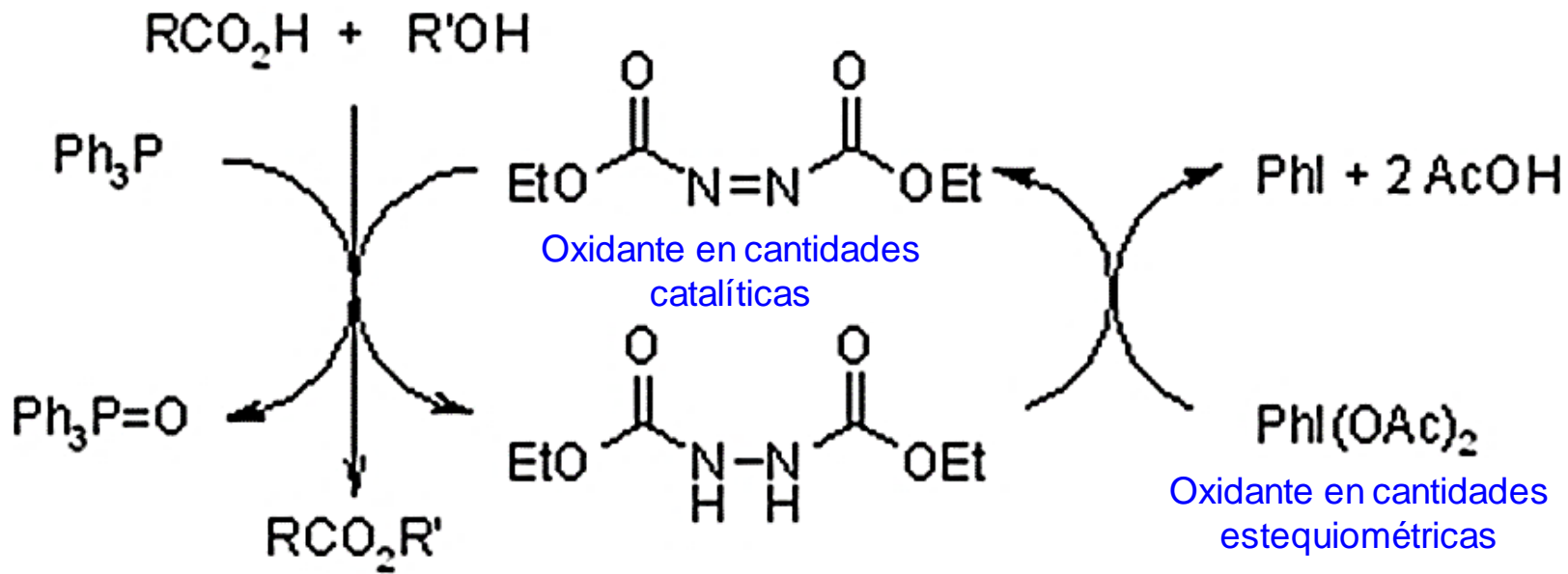
Se describe una reacción de Mitsunobu bajo un sistema catalítico, el cual el reactivo azo se usa como un organocatalizador y el diacetato de iodosobenceno se usa como oxidante en cantidad estequiométrica. Los rendimientos con los que se obtienen las reacciones catalíticas de los ácidos carboxílicos y los alcoholes son ligeramente más bajos que los que se obtienen de las correspondientes reacciones estequiométricas



	product	yield (% , isol.) catalytic	yield (% , isol.) stoichiometric
1)		75	98
2)		54	89
3)		58	58
4)		65	96

PPh₃ se adicionó durante 8 horas

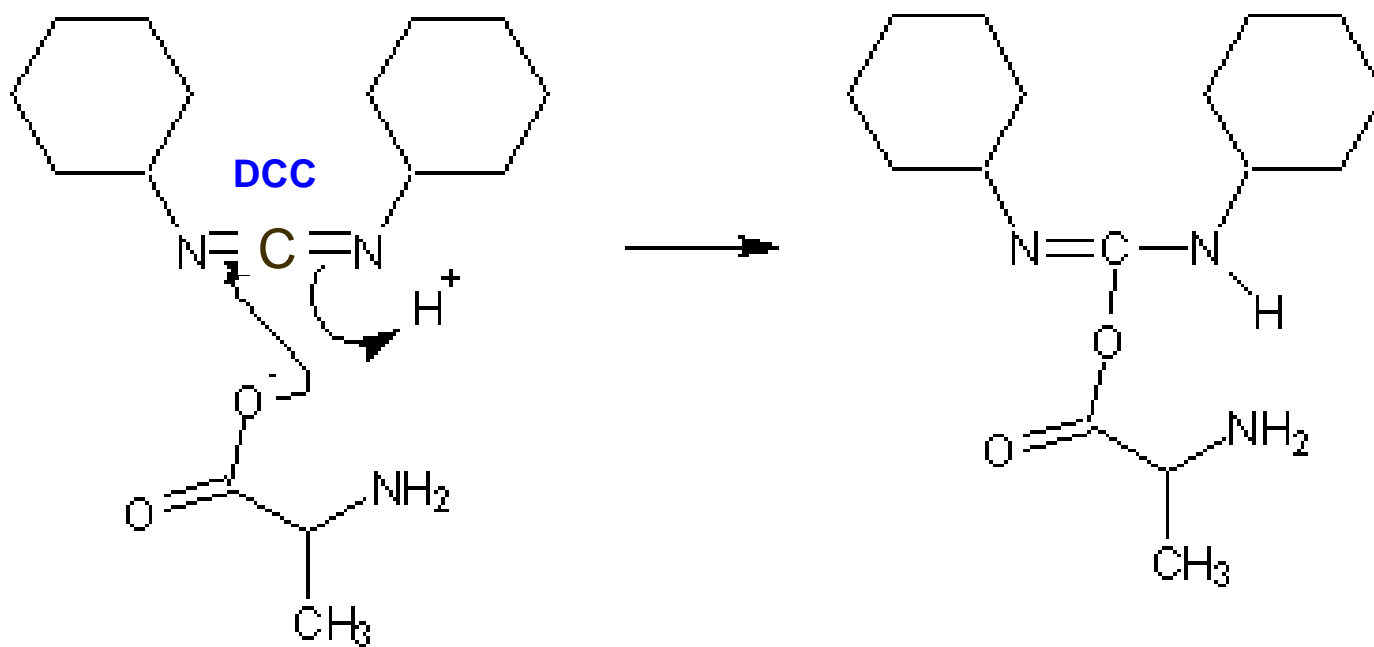




Entrada:	Apellidos
1	A a F
2	G a L
3	M a R
4	S a Z



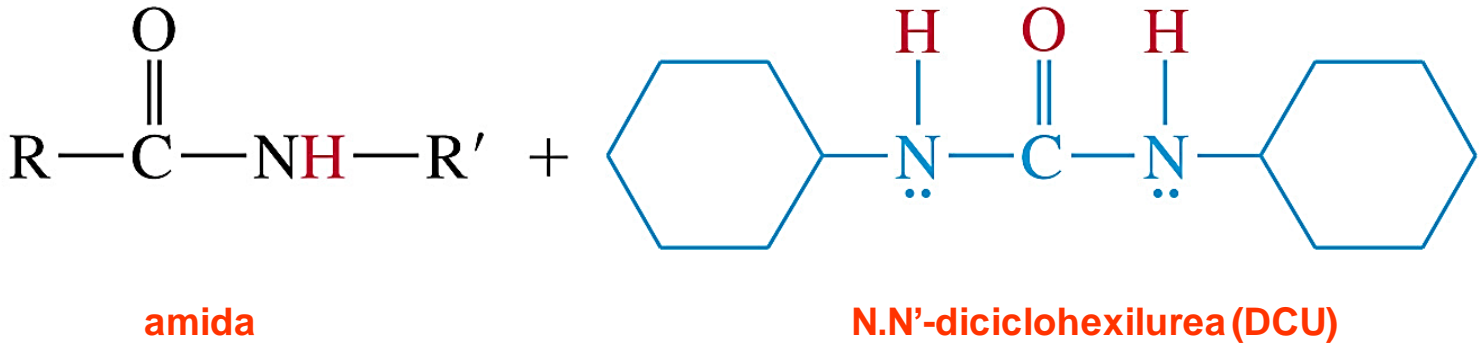
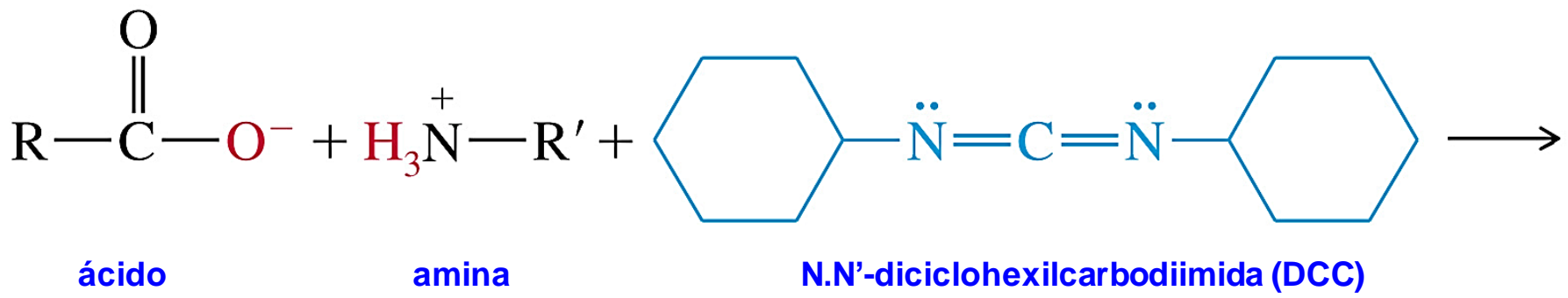
GRUPOS ACTIVANTES PARA EL ACOPLAMIENTO



DCC = Diciclohexilcarbodiimida

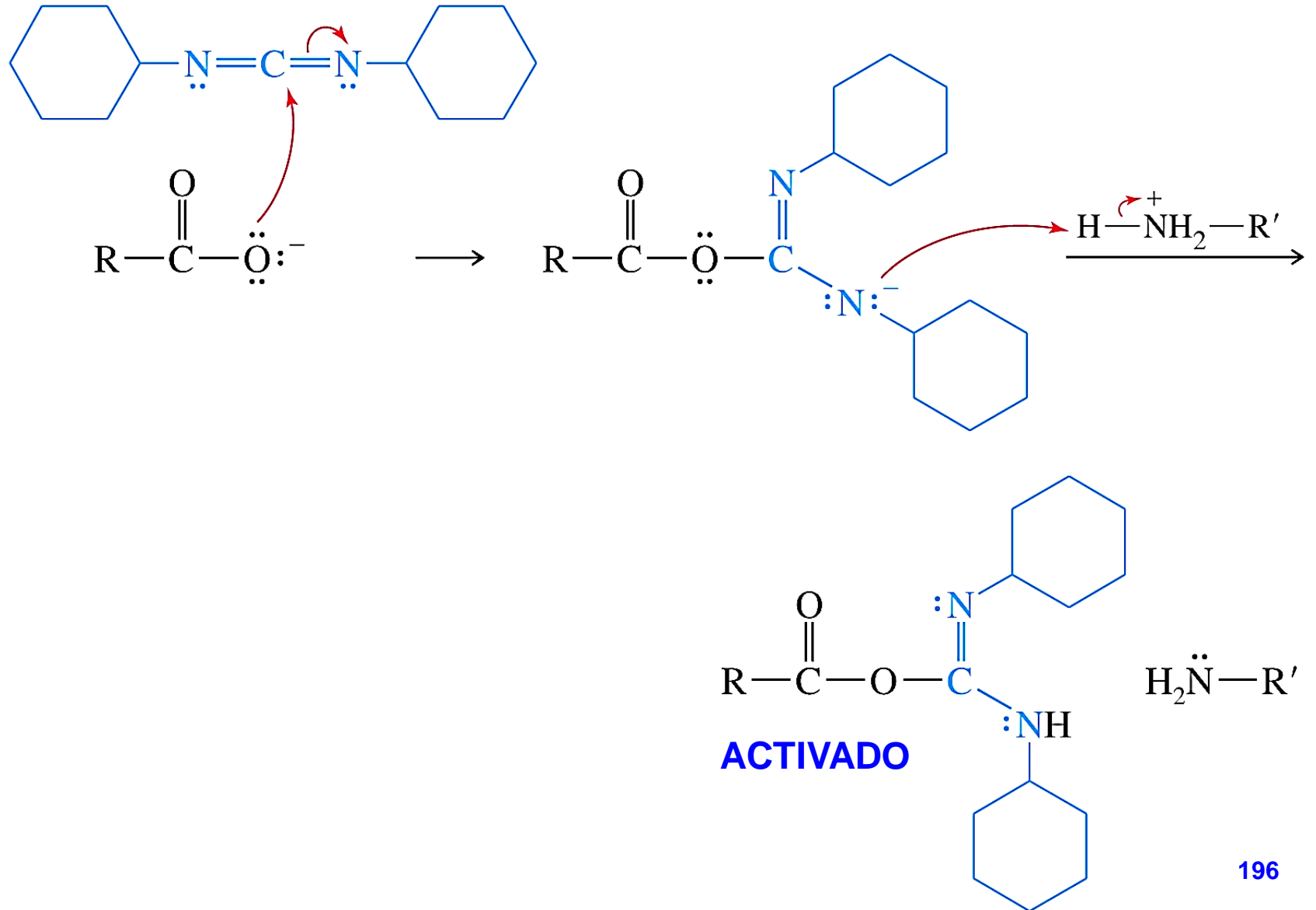


ACOPLAMIENTO CON DCC



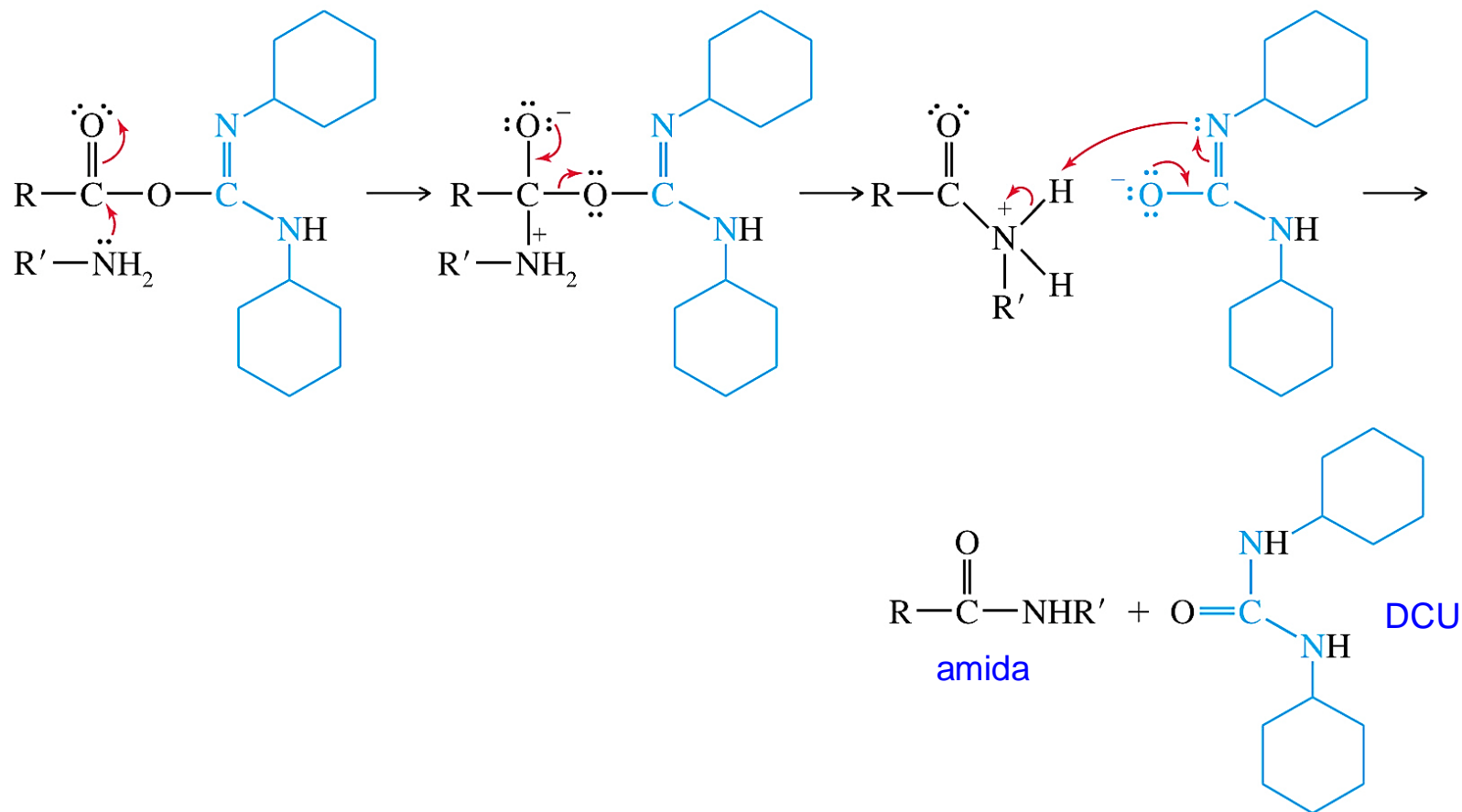
DERIVADO DE UN GRUPO ACILO ACTIVADO

Formación de un derivado de acilo activado

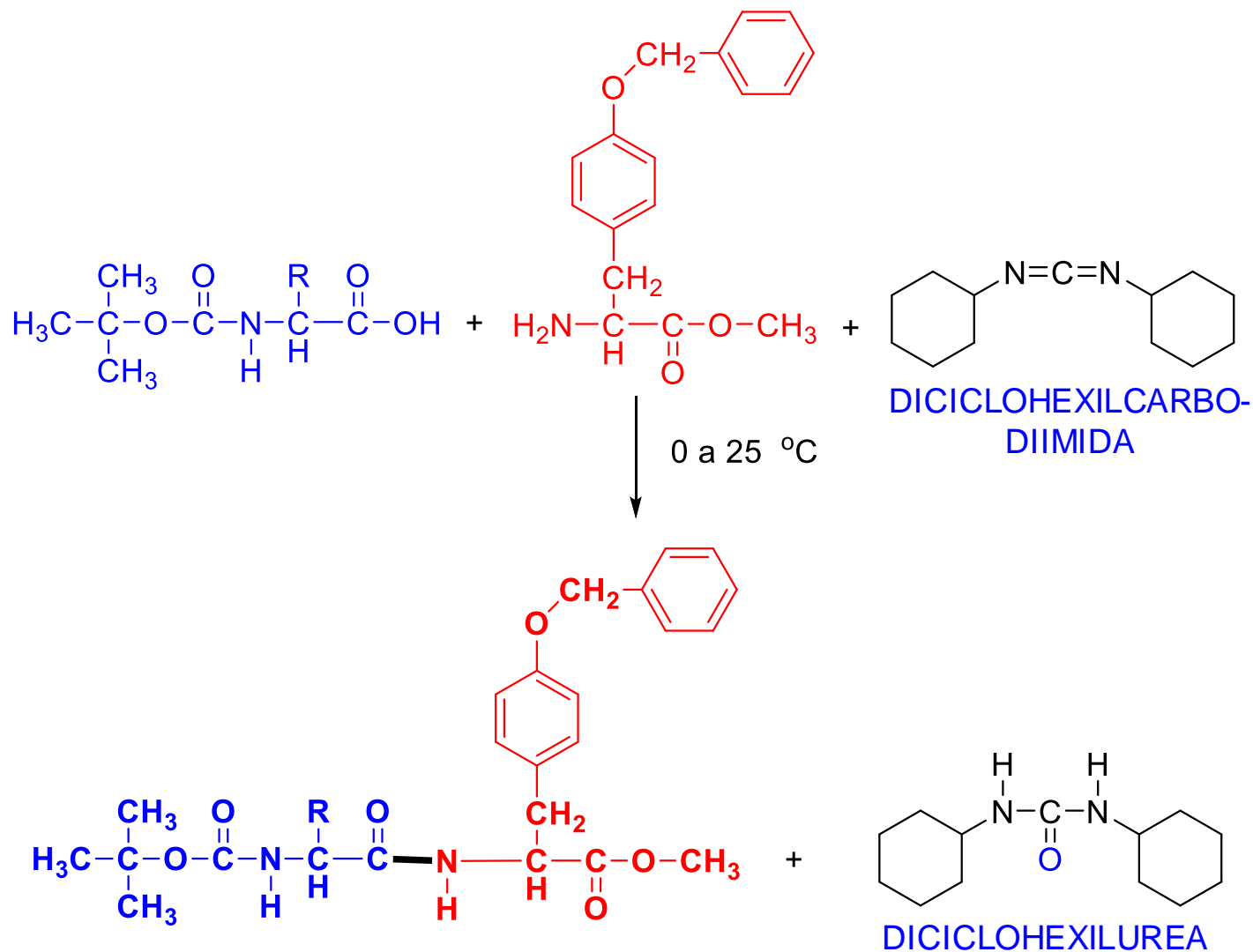


ACOPLAMIENTO

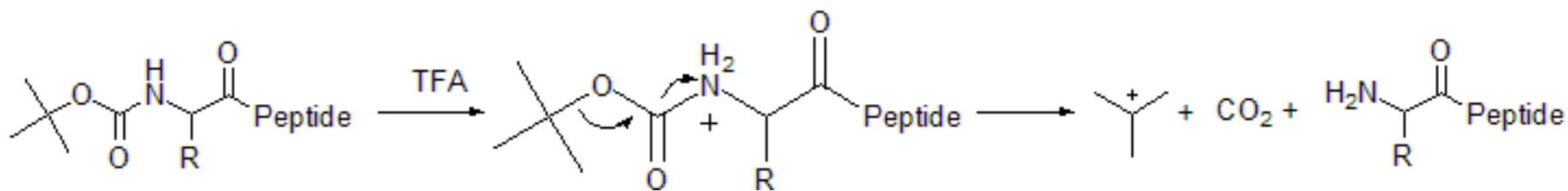
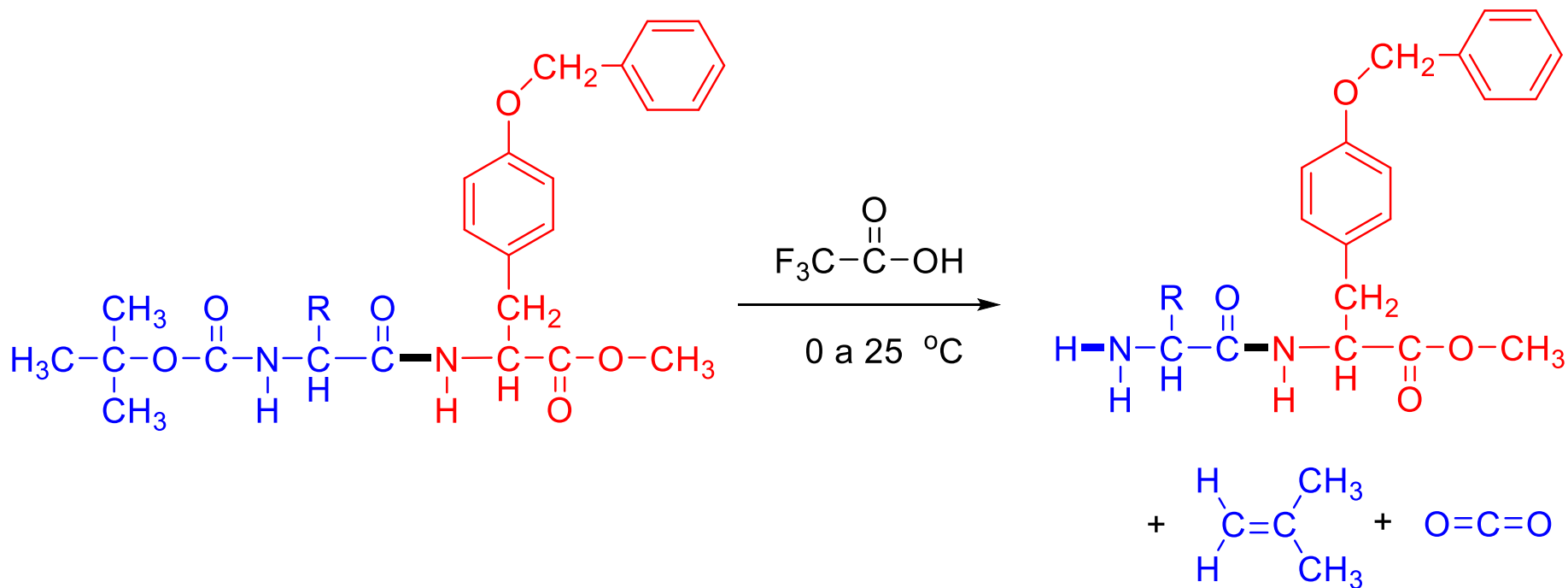
Acoplamiento con la amina y pérdida de DCU



REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO



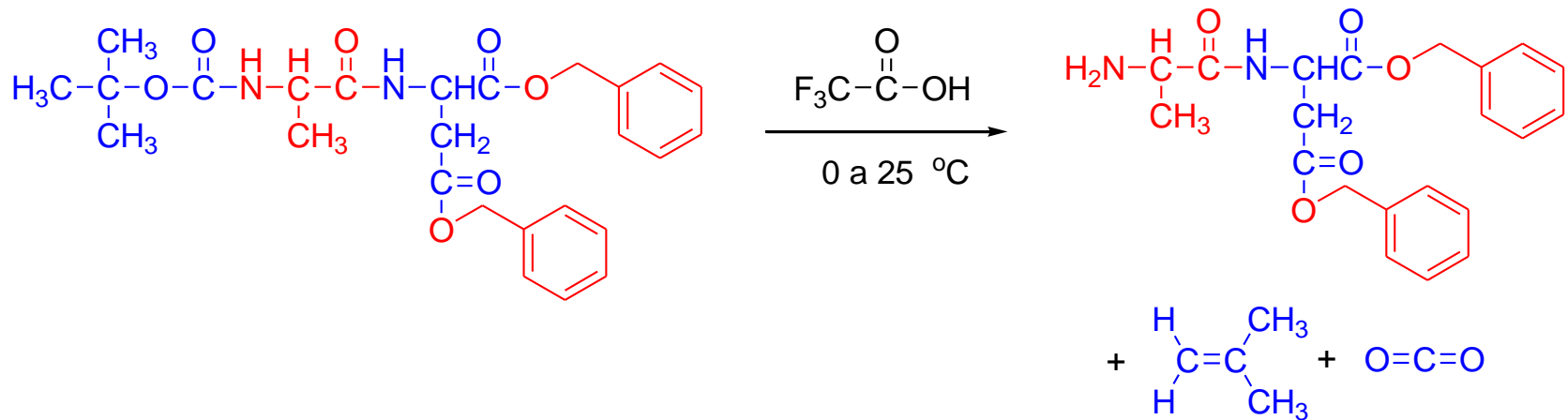
REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN



REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN

Pentapeptido:

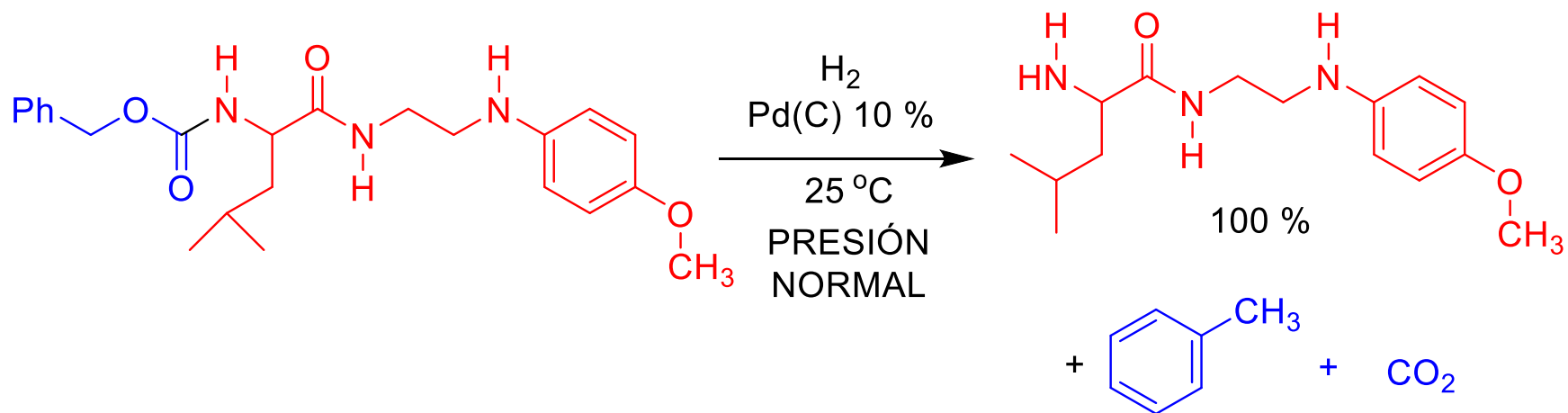
Gln-Tyr-Asn-**Ala-Asp**



GLUTAMINA-TIROSINA-ASPARAGINA-ALANINA-ÁCIDO ASPÁRTICO



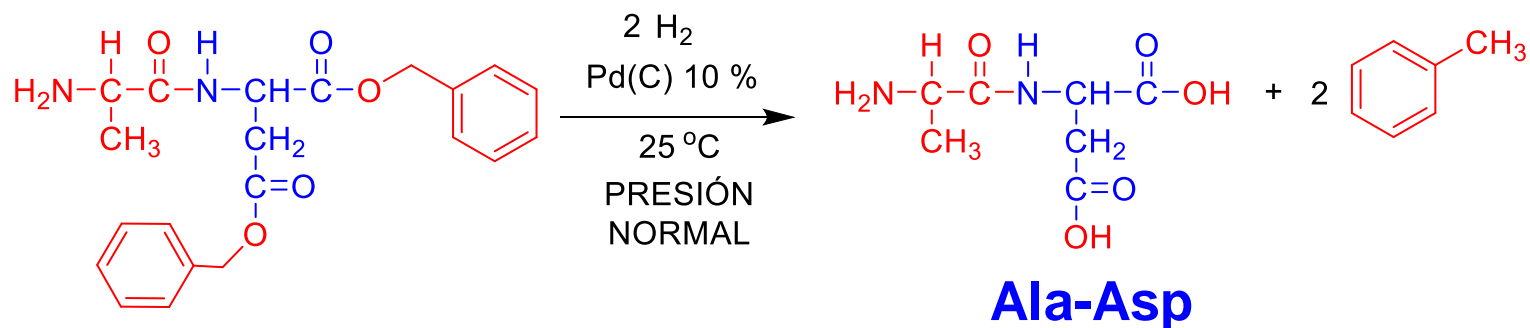
REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN GRUPO CARBOXILO



Pentapeptido:

REACCIÓN DE DESPROTECCIÓN

Gln-Tyr-Asn-**Ala-Asp**

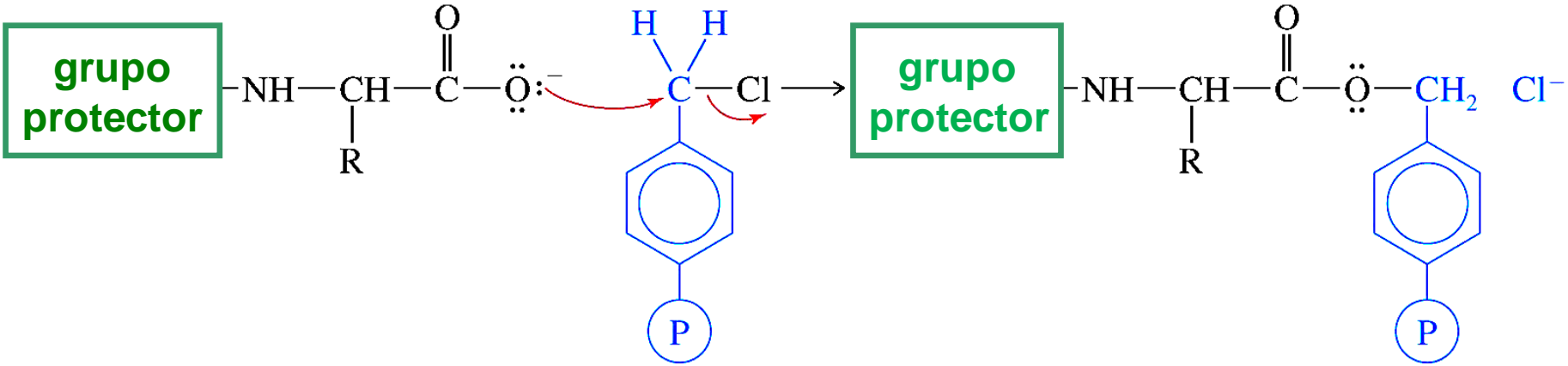


GLUTAMINA-TIROSINA-ASPARAGINA-ALANINA-ÁCIDO ASPÁRTICO



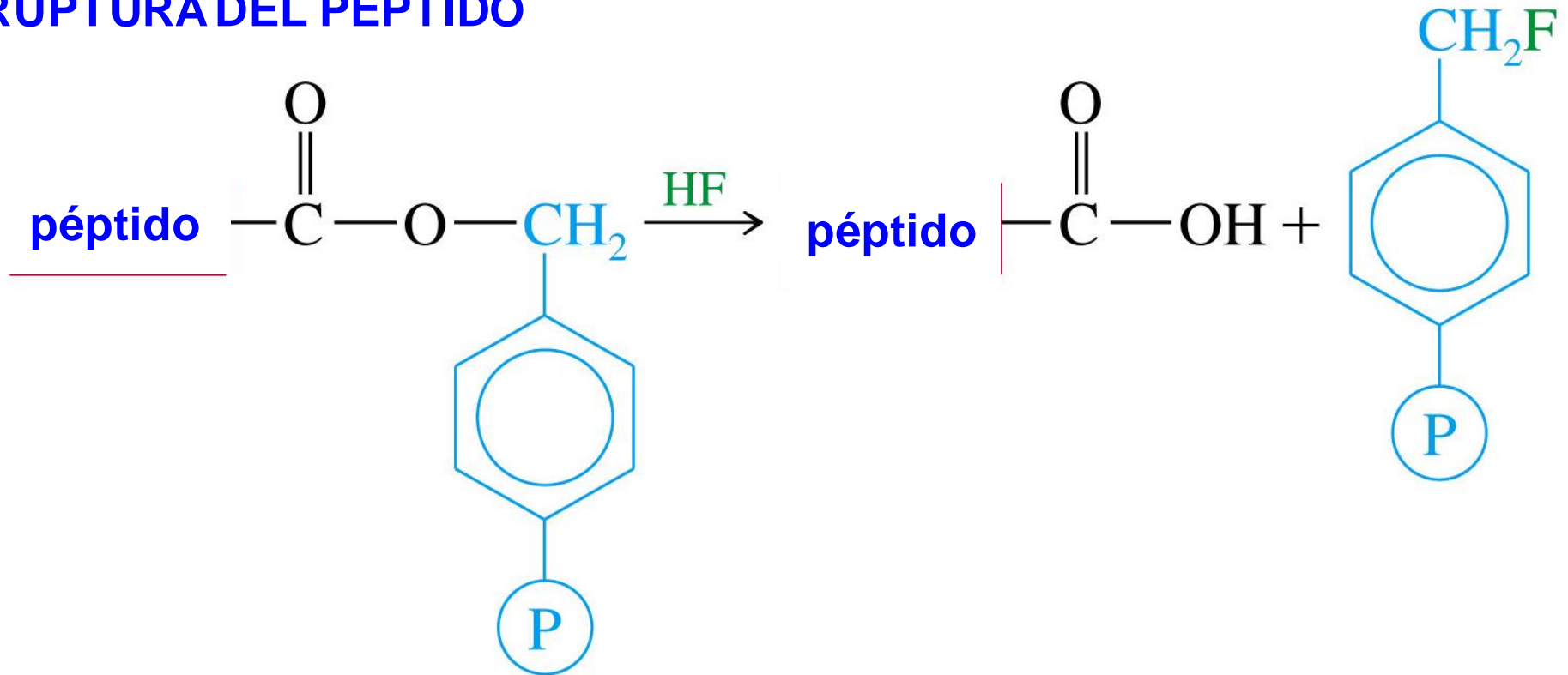
UNIÓN CON EL AMINOÁCIDO QUE APORTA EL C-TERMINAL

Unión con el C del aminoácido terminal



RUPTURA DEL PÉPTIDO YA FORMADO

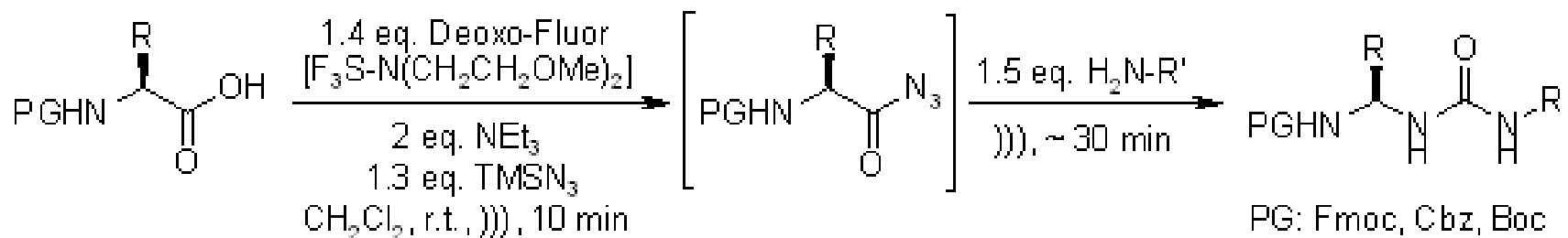
RUPTURA DEL PÉPTIDO



One-Pot Synthesis of Ureido Peptides and Urea-Tethered Glycosylated Amino Acids Employing Deoxo-Fluor and TMSN₃

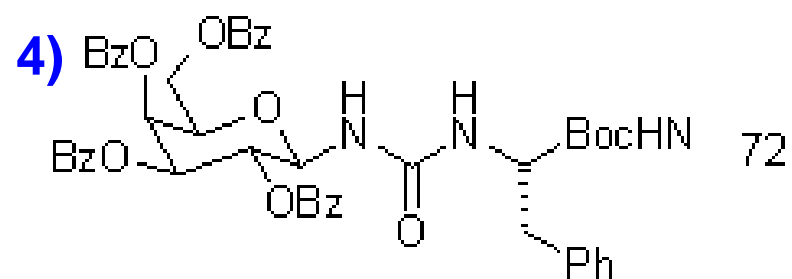
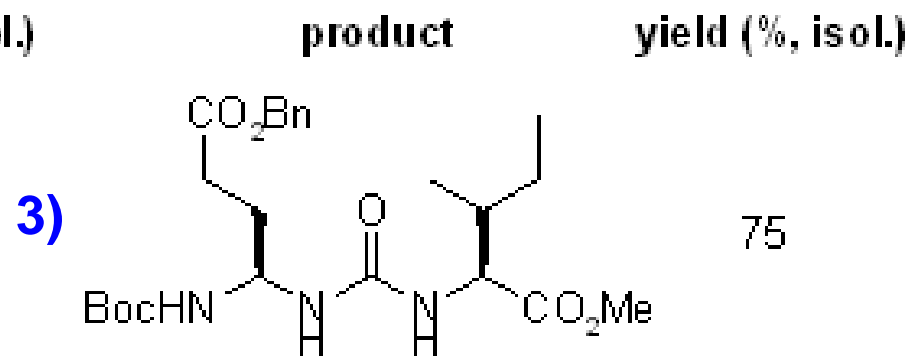
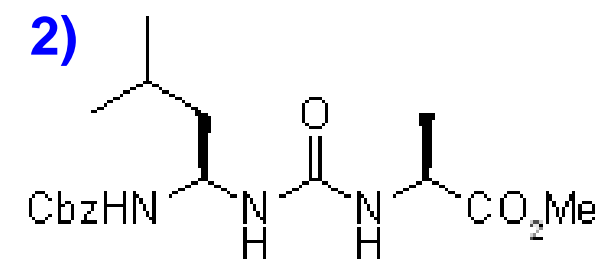
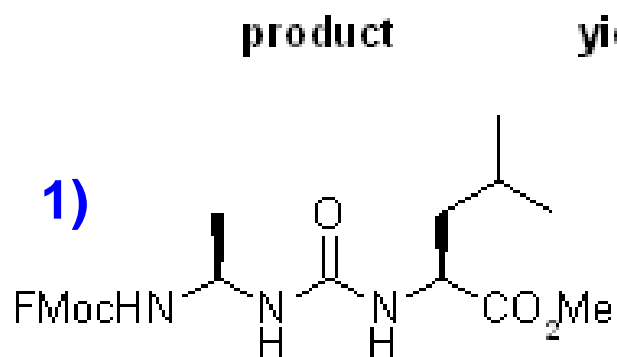
H. P. Hemantha, G. Chennakrishnareddy, T. M. Vishwanatha, V. V. Sureshbabu,

Synlett, 2009, 407-410



A facile one-pot procedure for the synthesis of urea-linked peptidomimetics and neoglycopeptides under Curtius rearrangement conditions employing Deoxo-Fluor and TMSN₃ is efficient and circumvents the isolation of acyl azide and isocyanate intermediates. The reaction was carried out under ultrasonication.





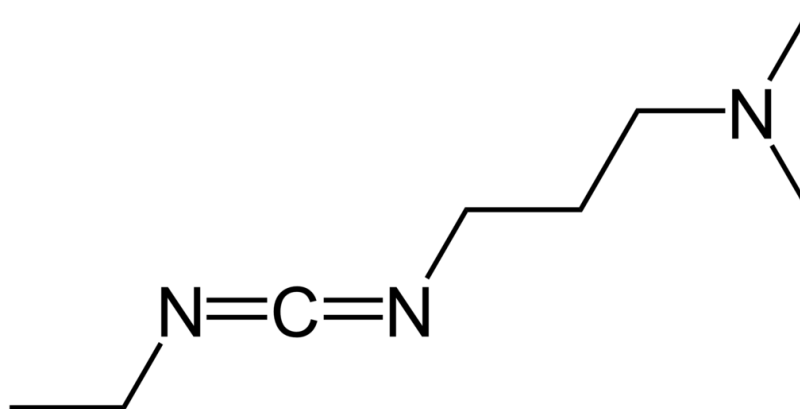
Entrada:	Apellidos
1	A a F
2	G a L
3	M a R
4	S a Z



AMYD: ARTÍCULO A New Oxyma Derivative for Nonracemizable Amide-Forming Reactions in Water

Q. Wang, Y. Wang, M. Kurosu,.

Org. Lett., 2012, 14, 3372-3375



EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

[https://en.wikipedia.org/wiki/1-Ethyl-3-\(3-dimethylaminopropyl\)carbodiimide#/media/File:EDC_Structure.png](https://en.wikipedia.org/wiki/1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide#/media/File:EDC_Structure.png)

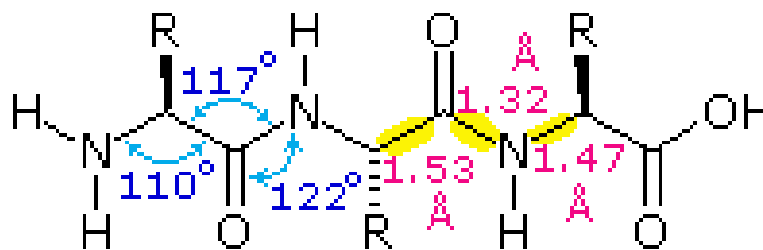
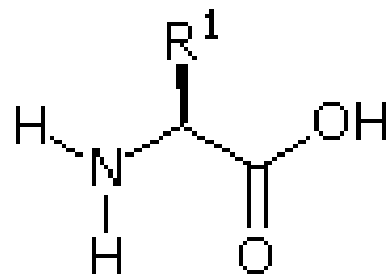


ENLACE PEPTÍDICO

HIDRÓLISIS DE PEPTIDOS

REACCIONES DE IDENTIFICACIÓN ESTRUCTURA PRIMARIA





N terminal

C terminal



BRADIQUININA

HORMONA HUMANA QUE CONTROLA LA PRESIÓN SANGUÍNEA

EXTREMO

EXTREMO



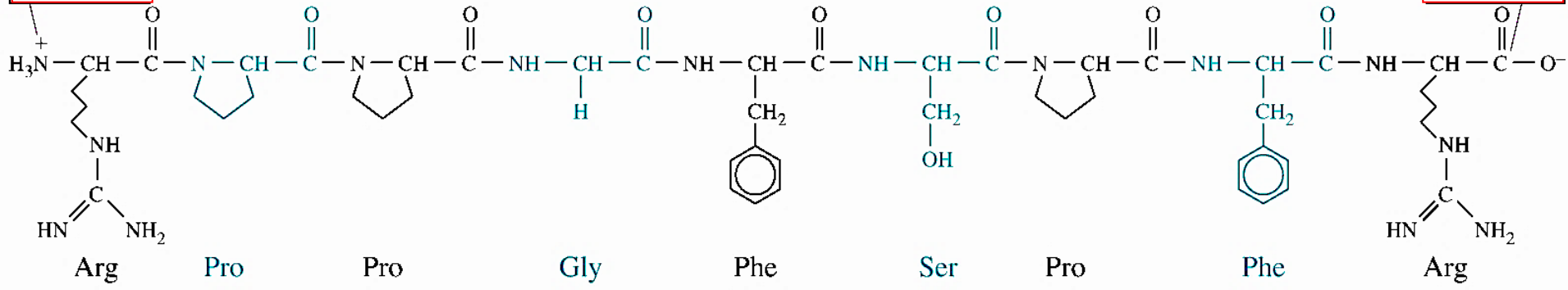
IZQUIERDA

DERECHA



N terminal

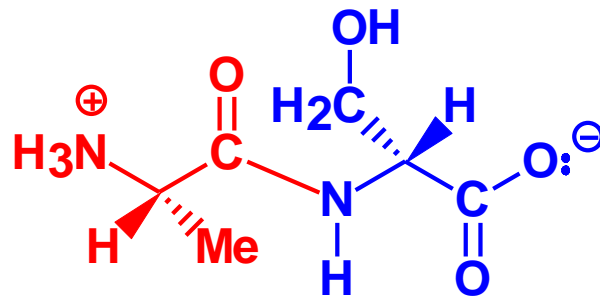
C terminal



NOMENCLATURA DE LOS PÉPTIDOS

Se nombran comenzando por el extremo n-terminal y terminando en el grupo CO₂H terminal, y a los nombres de los residuos de los aminoácidos implicados en las uniones amida (con excepción del último se les añade el sufijo *-il* de los grupos acilo

EXTREMO
IZQUIERDA



EXTREMO
DERECHA

ALANINA

SERINA

ALANIL SERINA

Ala-Ser



BRADIQUININA

EXTREMO

EXTREMO



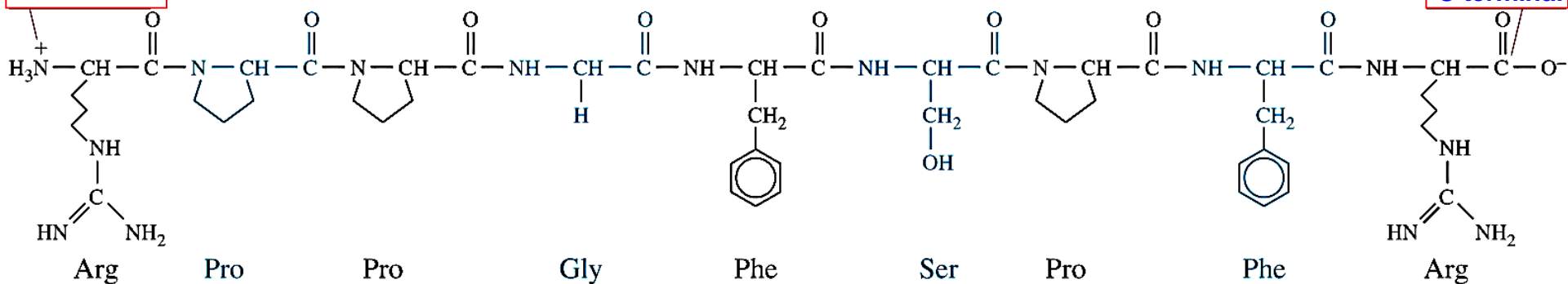
IZQUIERDA



DERECHA

N terminal

C terminal

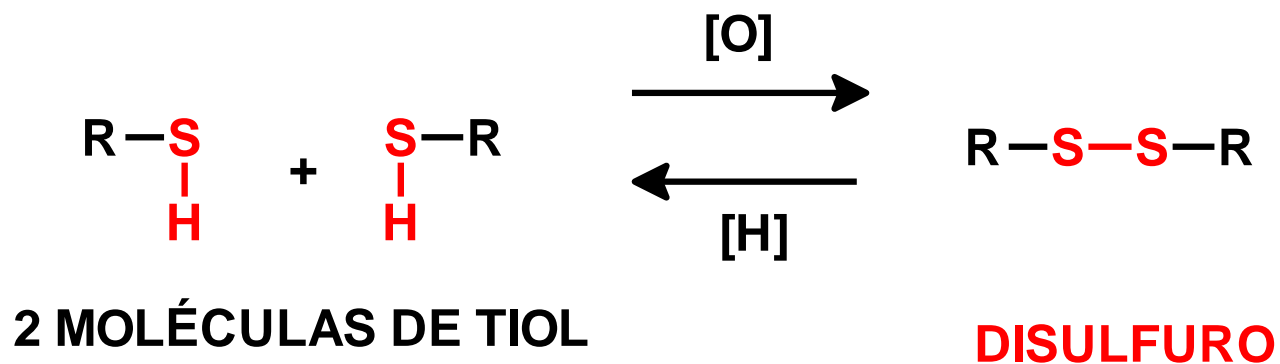


Arginina Prolina Prolina Glicina Fenilalanina Serina Prolina Fenilalanina Arginina

ARGINIL-PROLIL-PROLIL-GLICIL-FENILALANIL-SERIL-PROLIL-FENILALANIL-ARGININA

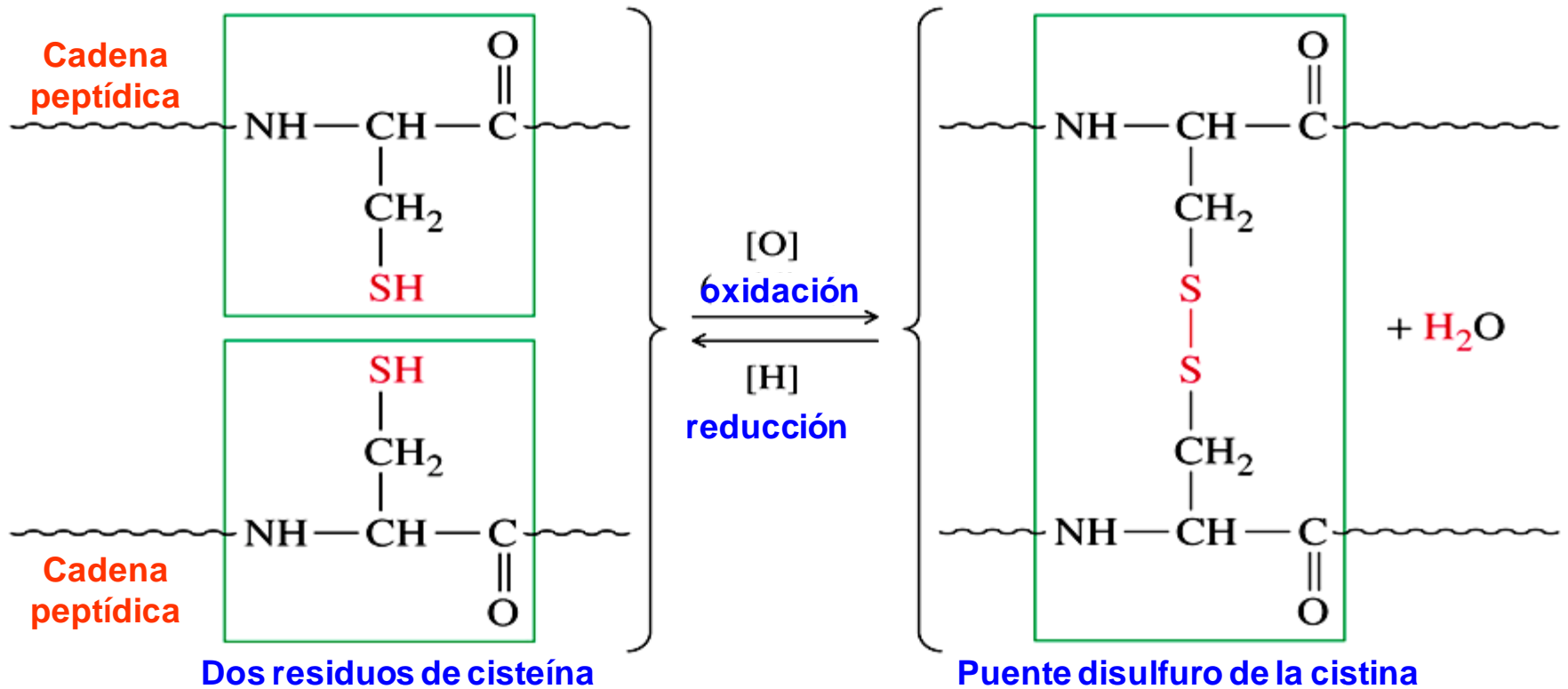


FORMACIÓN DE UN PUENTE DISULFURO



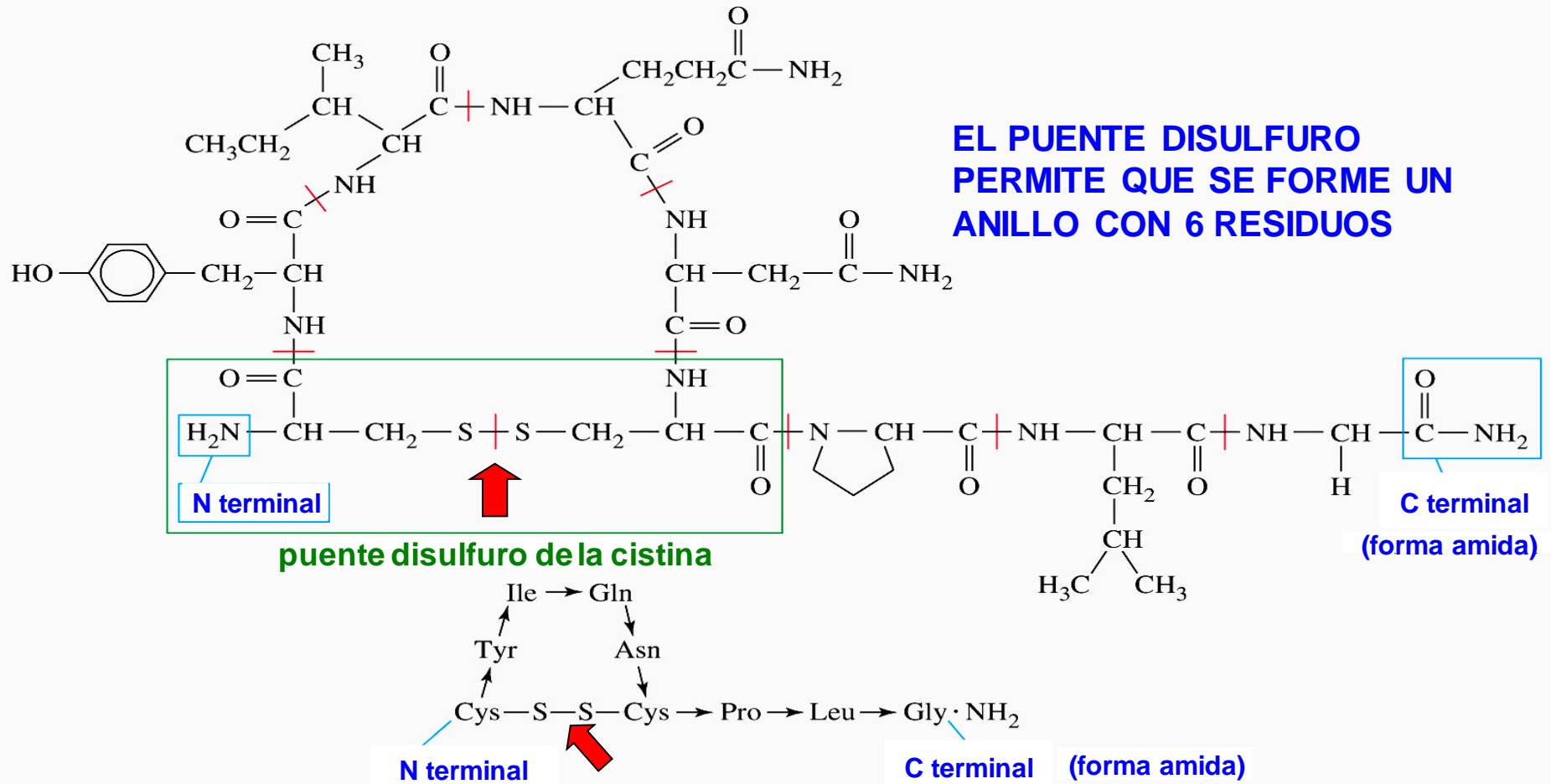
PUENTES DISULFURO

DOS RESIDUOS DE CISTEÍNA

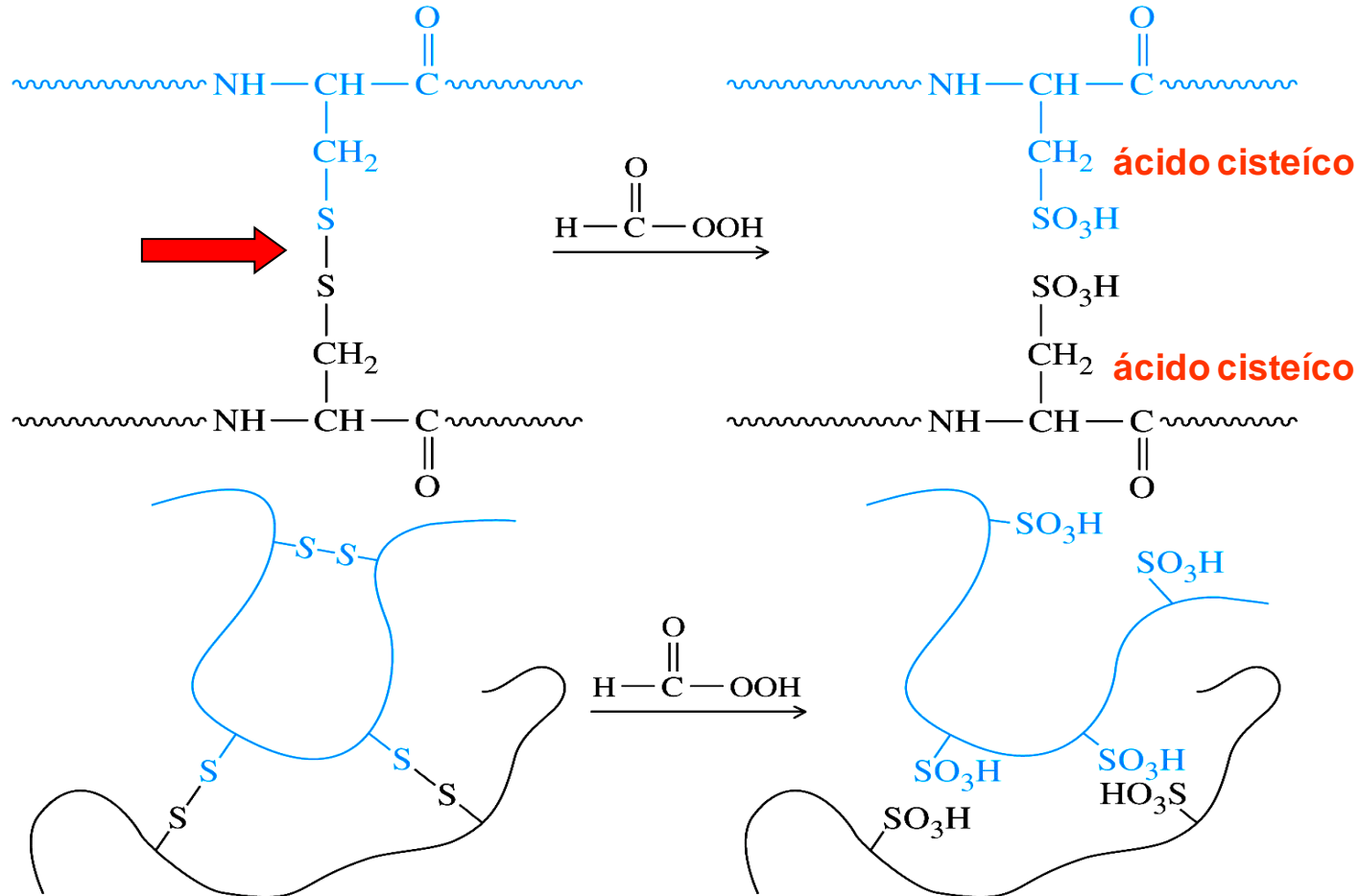


OXITOCINA HUMANA

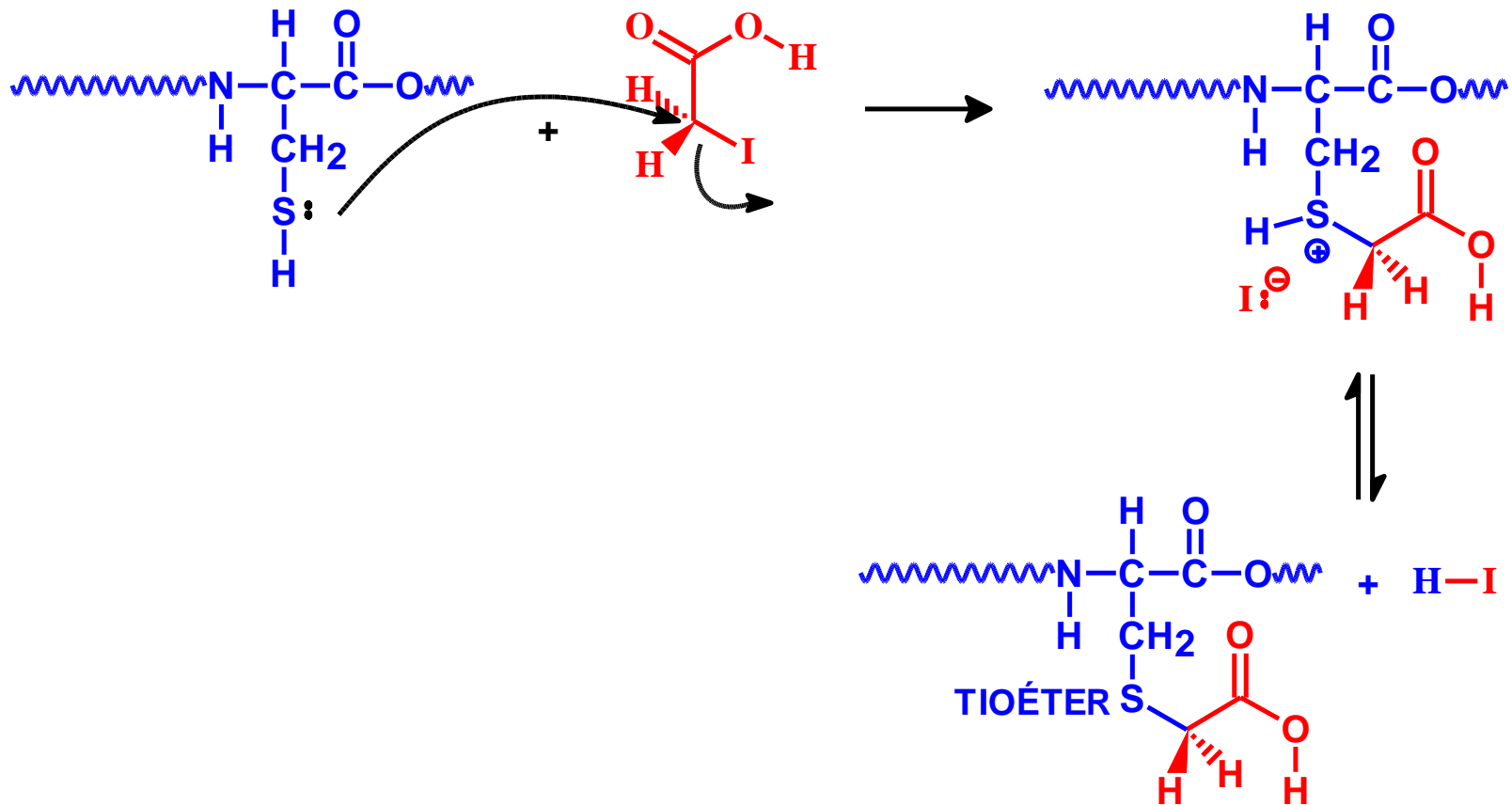
HORMONA PEPTÍDICA QUE PRODUCE CONTRACCIONES EN EL MÚSCULO UTERINO LISO, LO QUE INDUCE EL PARTO



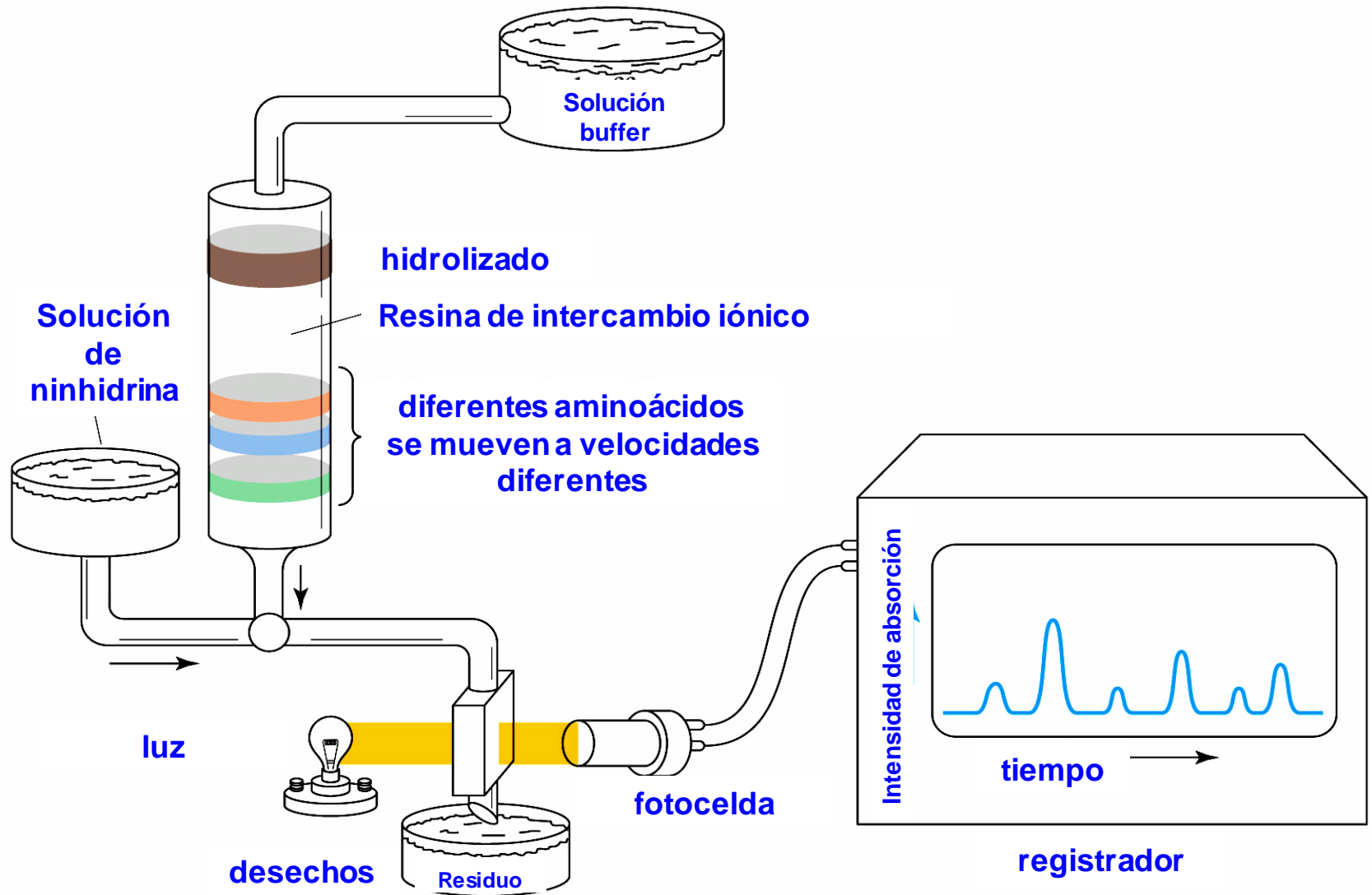
Oxidación de la Cisteína a Ácido cisteíco



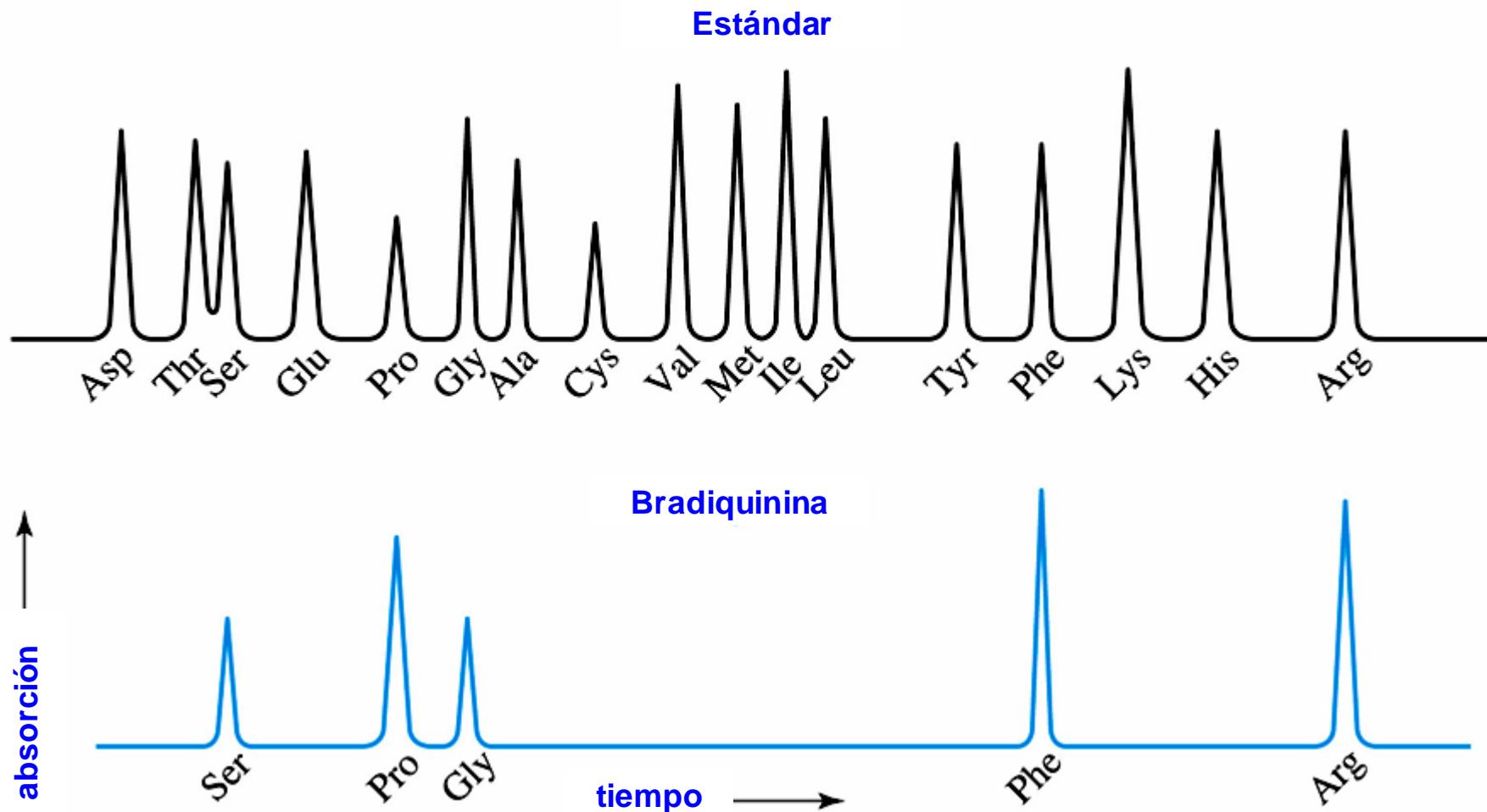
REACCIÓN DE LA CISTEÍNA CON ÁCIDO α -YODOACÉTICO



Determinación de la Composición de Aminoácidos



COMPOSICIÓN DE LA BRADIQUININA HUMANA



En general el análisis de aminoácidos requiere de alrededor de 150 picomoles (4 a 5 μg de muestra) para una proteína que contenga alrededor de 200 residuos

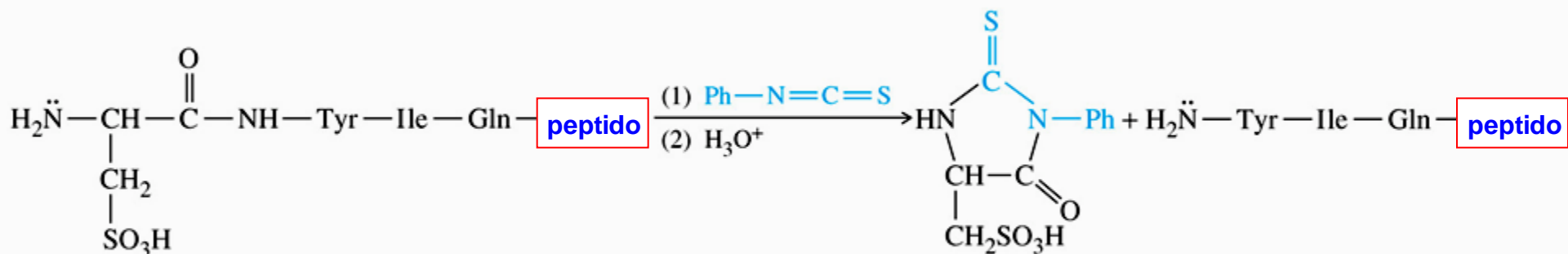


DEGRADACIÓN DE EDMAN

RECONOCE EL GRUPO AMINO TERMINAL

Secuencia de la oxitoxina bovina

Paso 1: Ruptura y determinación del amino ácido N terminal

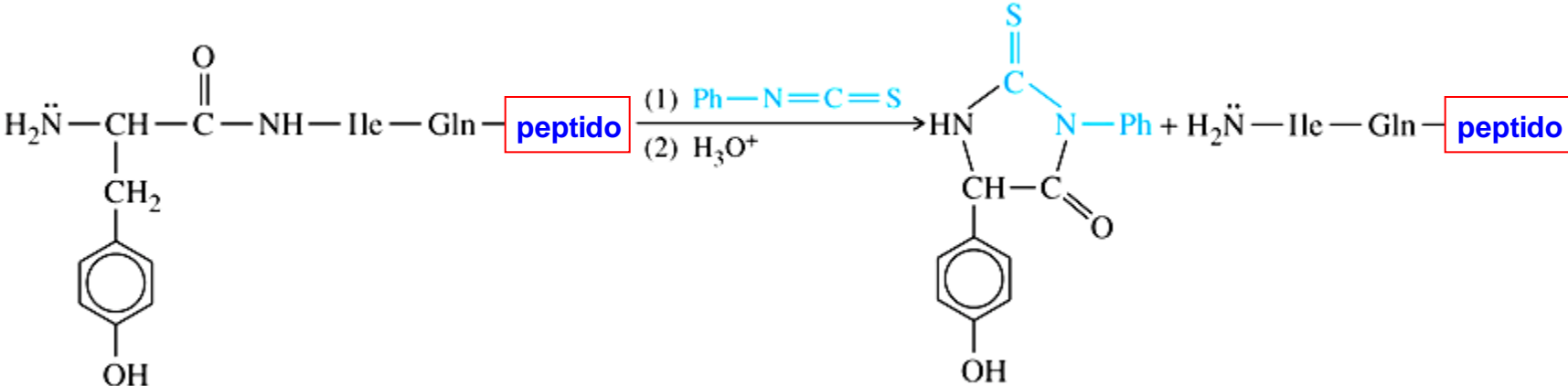


ácido cisteíco

Feniltiohidantoína del
ácido cisteíco



Paso 2: Ruptura y determinación del segundo amino ácido (el nuevo aminoácido N terminal)

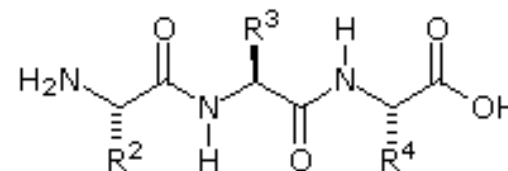
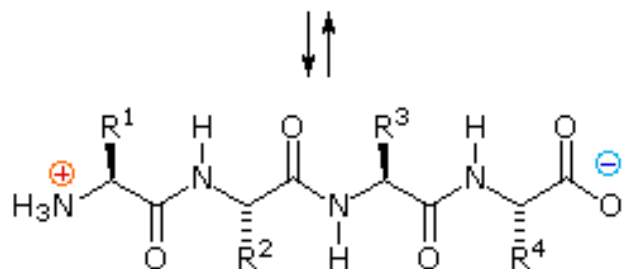
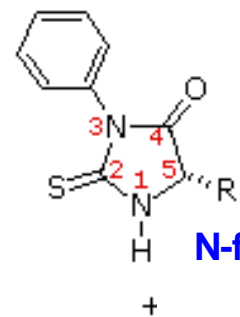
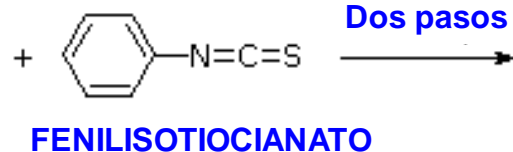
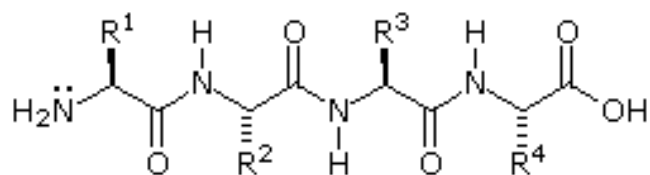


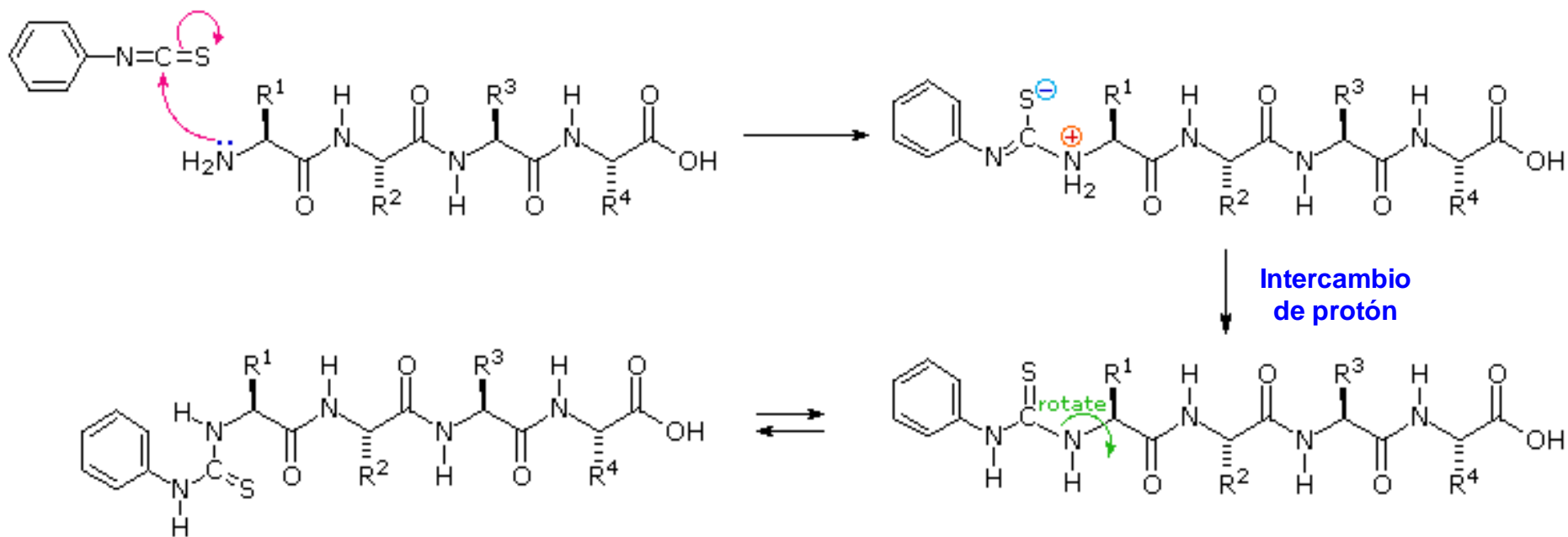
Feniltiohidantoína de la tirosina

INSTRUMENTOS AUTOMATIZADOS: PERMITEN DETERMINAR LAS SECUENCIAS DE PROTEÍNAS POR ESTE MÉTODO, Y LOS CUALES PERMITEN HASTA 50 CICLOS REPETITIVOS DE DETERMINACIÓN DE SECUENCIAS ANTES DE QUE FORMACIÓN DE PRODUCTOS INDESEADOS INTERFIERA CON LOS RESULTADOS

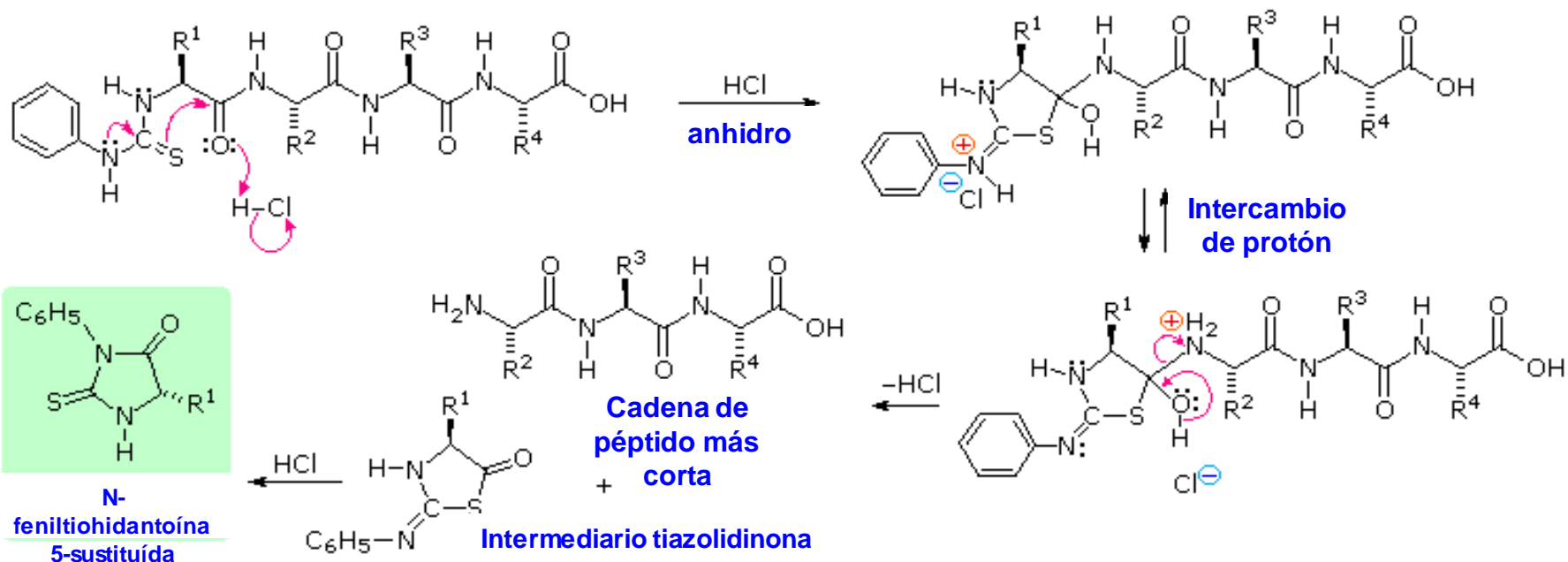


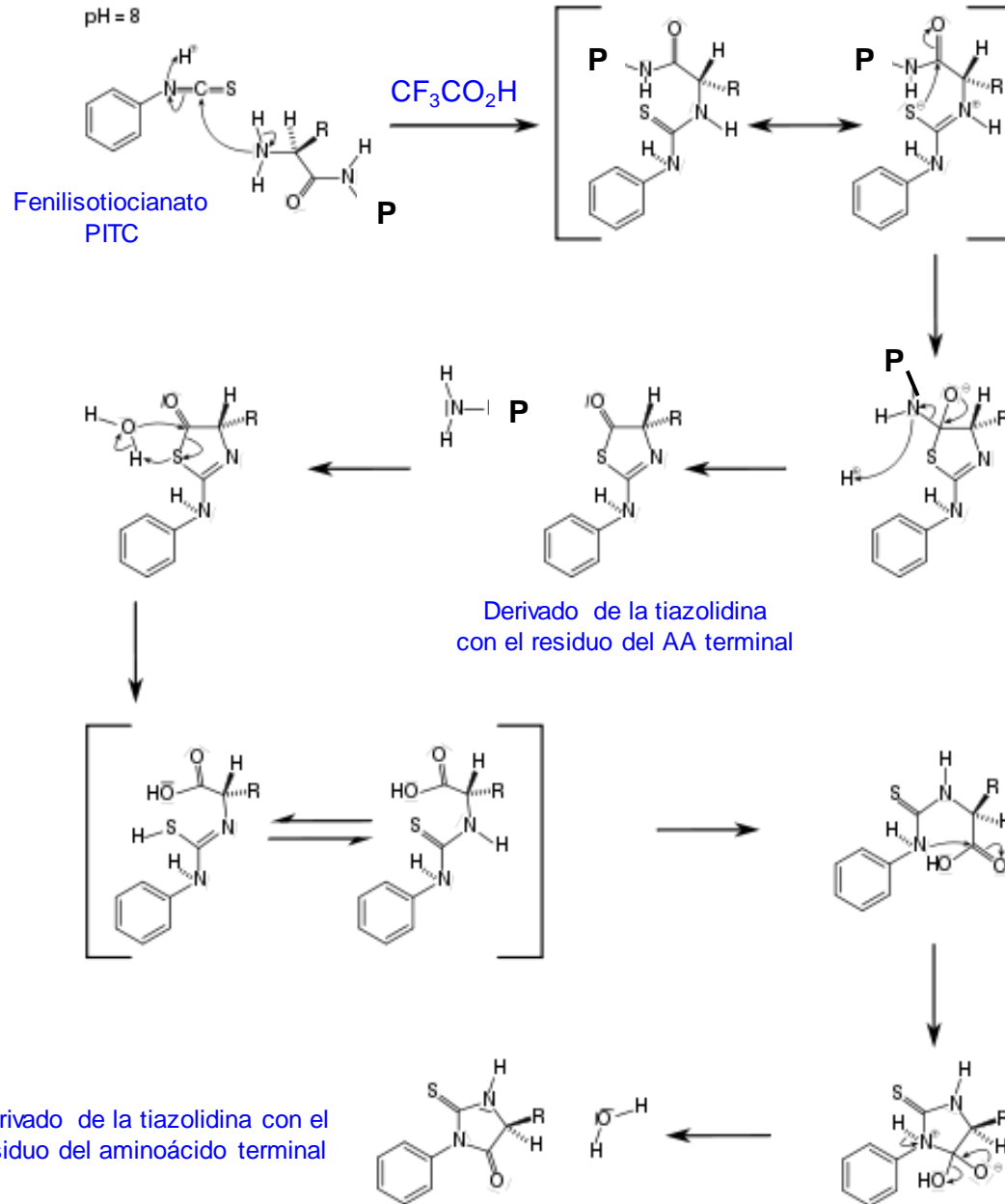
Degradación de Edman (Análisis N-terminal aminoácido)





Degradación de Edman (Análisis N-terminal aminoácido)



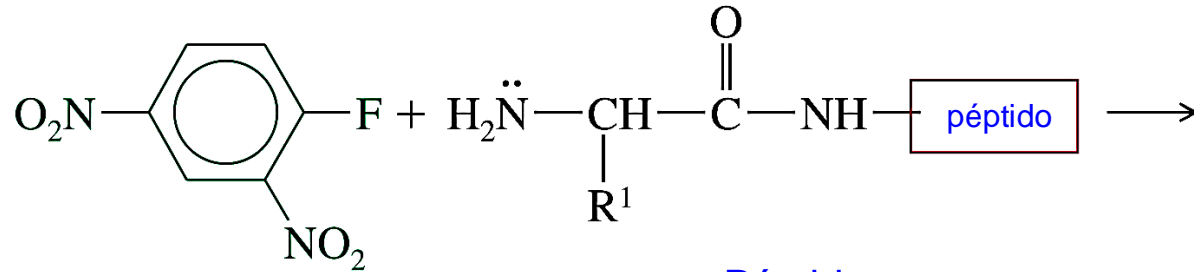


[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edman_degradation_\(German\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Edman_degradation_(German).svg)



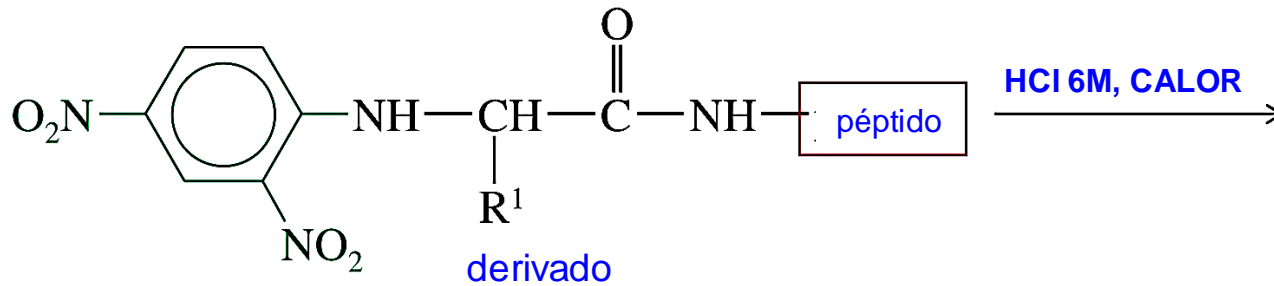
El método de Sanger

Análisis N-terminal aminoácido

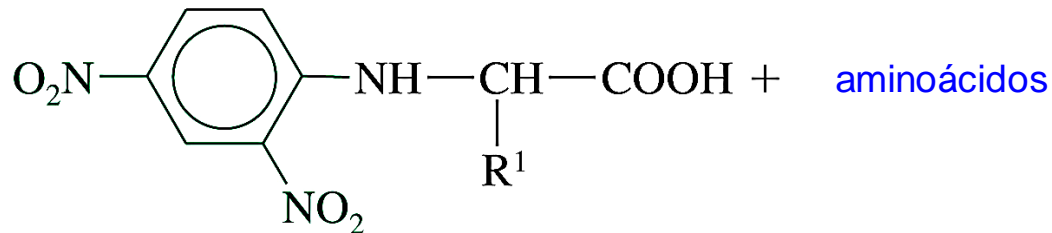


2,4-dinitrofluorobenceno
(reactivo de Sanger)

Péptido

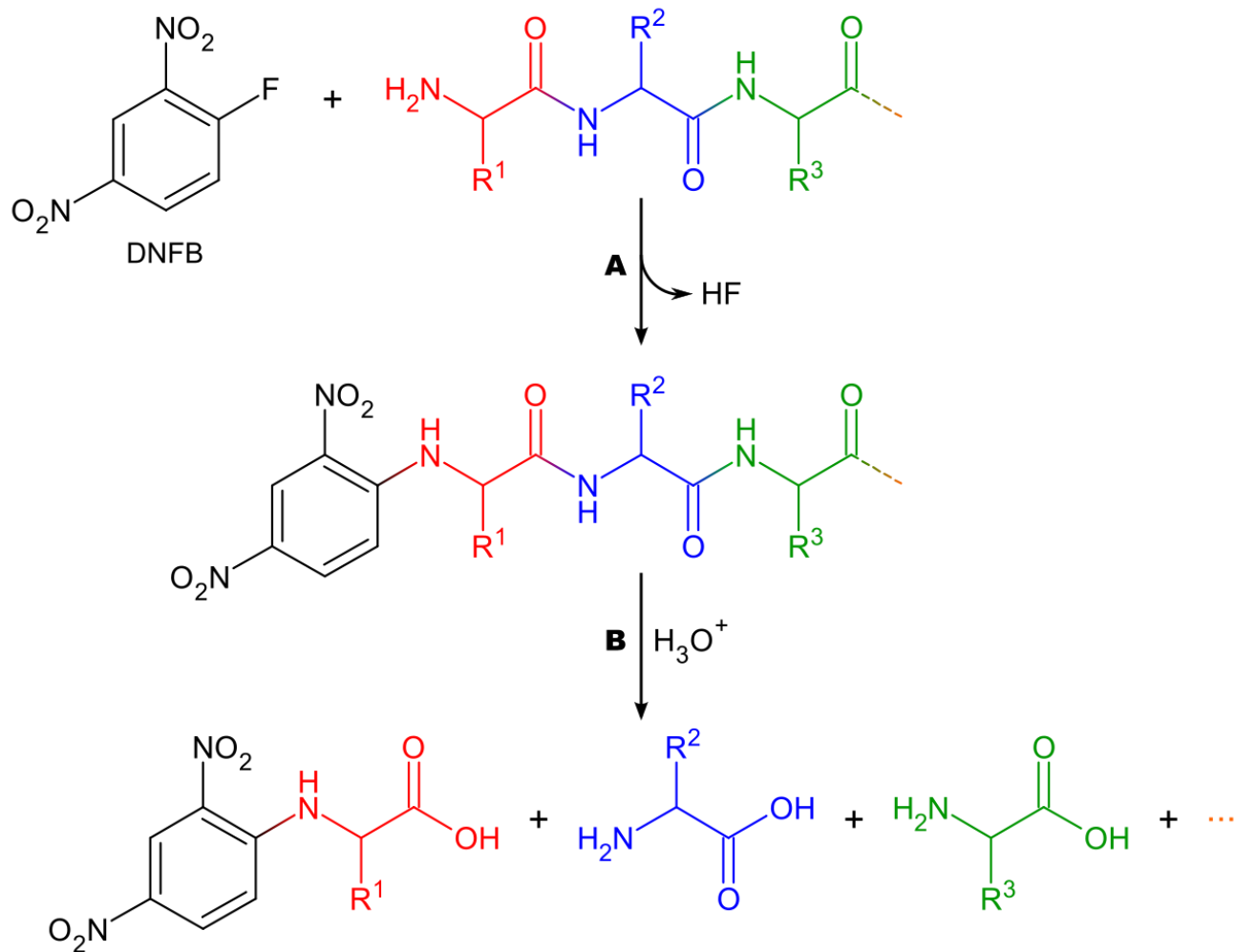


derivado

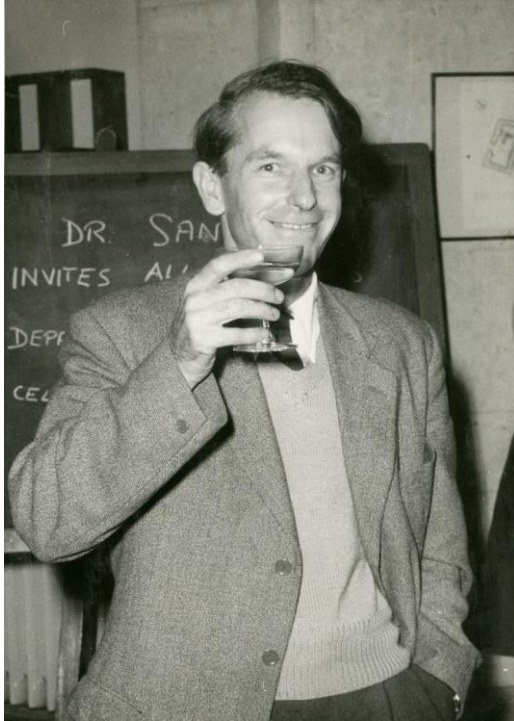


2,4-dinitrofenil derivado





Alfred Sanger



Sanger celebrating his first Nobel Prize, October 1958. Credit: Department of Biochemistry, Cambridge University



Sanger looking at one of his autoradiographs, late 1950s

Determinación de la secuencia de la Insulina

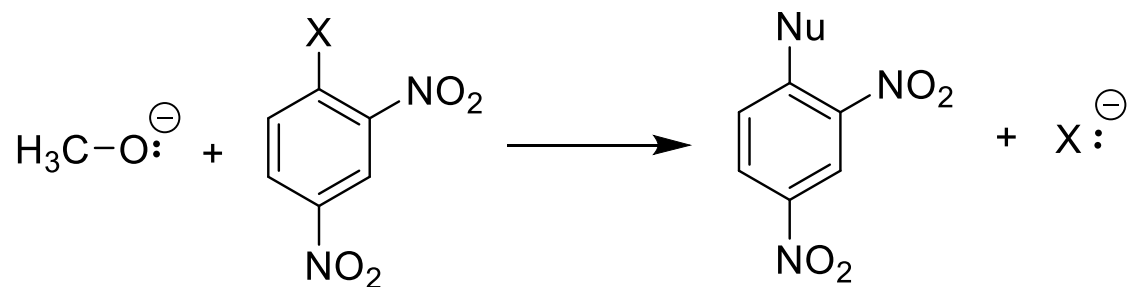


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



REACCIÓN DE S_NA (MEISENHEIMER)

INFLUENCIA DEL NUCLEÓFUGO

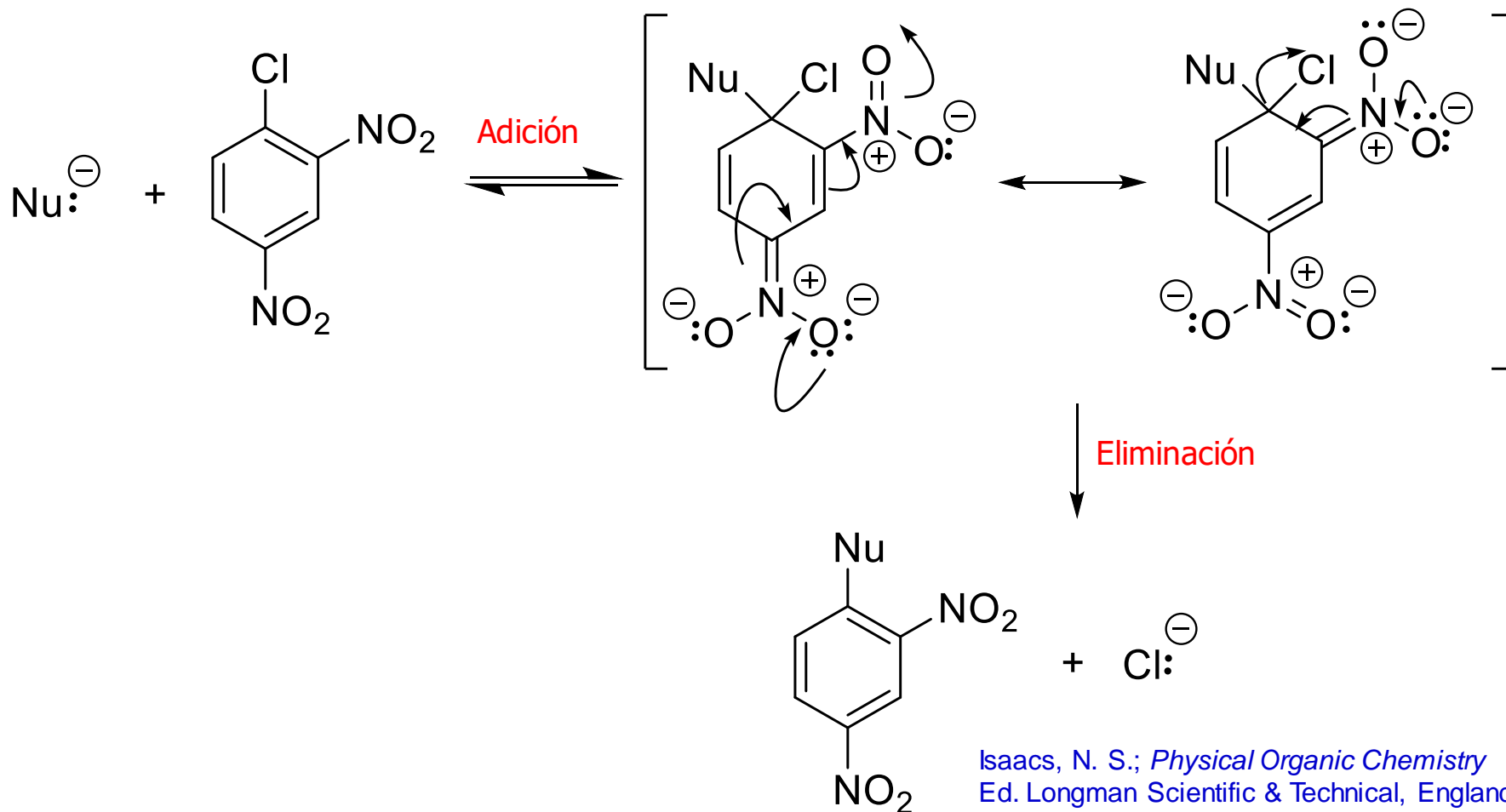


X:	<i>K_{rel}</i>
Ph—O—	0.88
I—	1.00
Br—	3.40
Cl—	5.20
O ₂ N—	2,590.00
F—	3,100.00



MECANISMO REACCION SNAr (MEISENHEIMER)

COMPLEJO Jackson–Meisenheimer
ESTABILIZACIÓN POR RESONANCIA

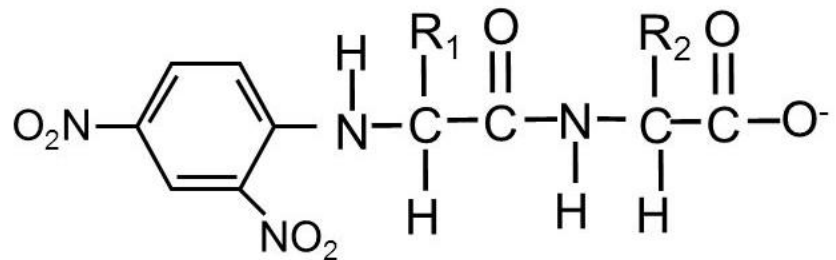
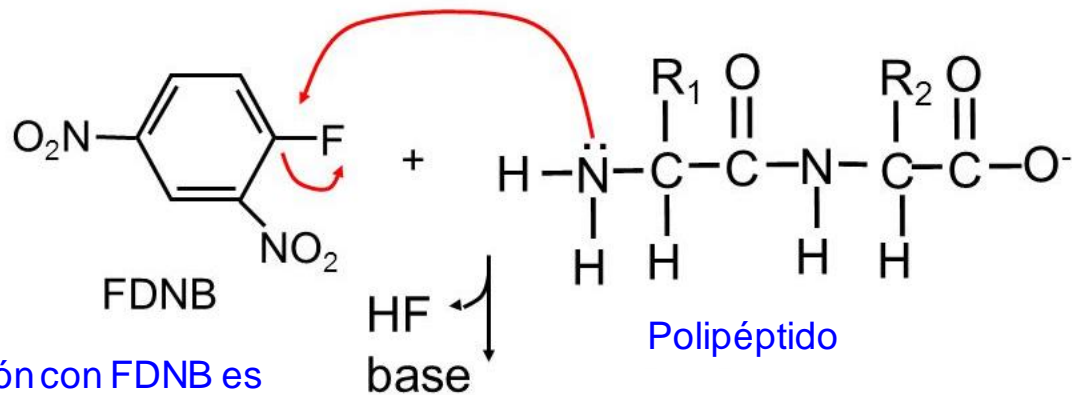


Isaacs, N. S.; *Physical Organic Chemistry*
Ed. Longman Scientific & Technical, England, 1987

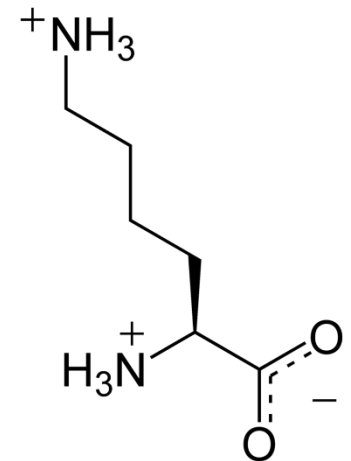


El método de Sanger

Reactivo de Sanger: 2,4-dinitrofluorobenceno (FDNB)



Problema: el FDNB también reacciona con otros grupos amino (e.g. el grupo ϵ -amino de la lisina, un aminoácido básico). Pero solo un grupo α -amino será marcado por este reactivo. Los grupos amino aromáticos son más estables que el enlace péptidico



Determinación de la secuencia de una proteína por medio de una hidrólisis parcial



PROBLEMA TÍPICO

El análisis de los aminoácidos del péptido *Angiotensina II* muestra la presencia de ocho aminoácidos diferentes en cantidades equimolares:

Arg, Asp, His, Ile, Phe, Pro, Tyr y Val

La hidrólisis parcial de la *Angiotensina II* con HCl diluido dio lugar a los siguientes fragmentos:

1) Asp-Arg-Val-Tyr 2) Ile-His-Pro 3) Pro-Phe 4) Val-Tyr-Ile-His

¿Cuál es la secuencia de la angiotensina II?



Se deben poner en línea los fragmentos para identificar las regiones de traslape y poder escribir la secuencia:

Asp-Arg-Val-Tyr

Val-Tyr-Ile-His

Ile-His-Pro

Pro-Phe

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe



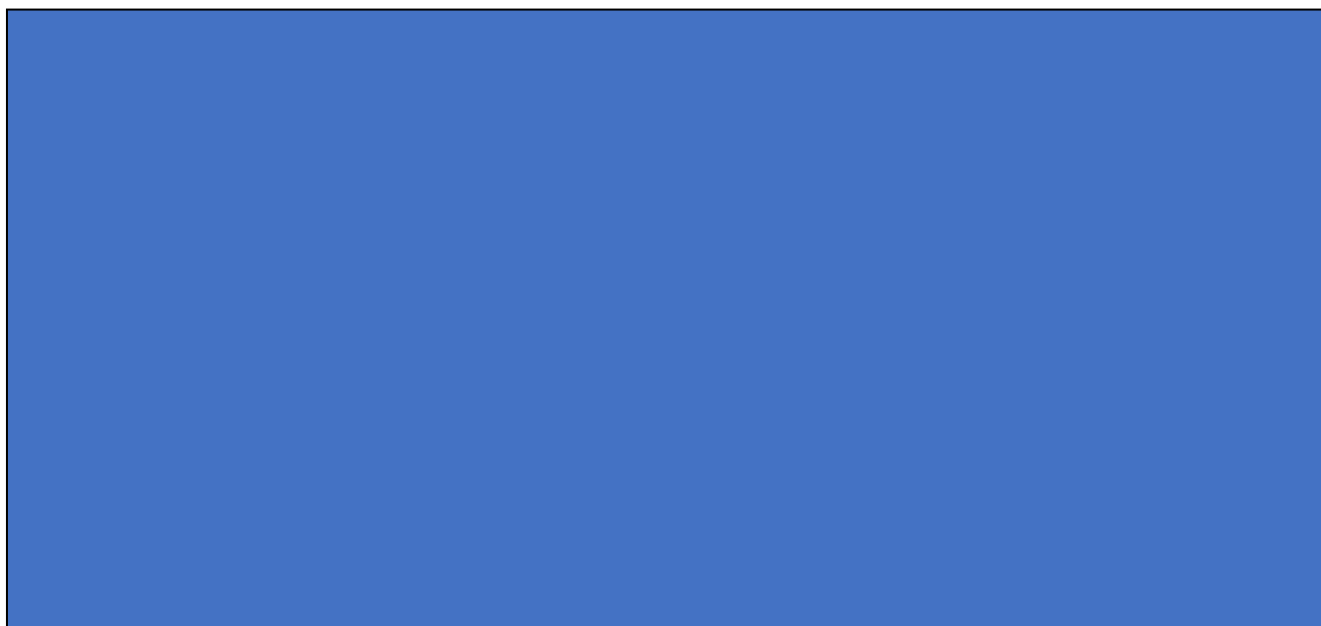
PROBLEMA

La hidrólisis parcial de la oxitocina (un nonapéptido) catalizada con HCl diluido (previa ruptura del puente disulfuro) dio lugar a los siguientes fragmentos:

- 1) Ile-Gln-Asn-Cys
- 2) Gln-Asn-Cys-Pro
- 3) Pro-Leu-Gly.NH₂
- 4) Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn
- 5) Cys-Pro-Leu-Gly

¿Cuál es la secuencia de la oxitocina ?

(Asn = ASPARAGINA)



Ile-Gln-Asn-Cys

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn

Gln-Asn-Cys-Pro

Cys-Pro-Leu-Gly

Pro-Leu-Gly.NH₂

Ile-Gln-Asn-Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly.NH₂



Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn

Ile-Gln-Asn-Cys

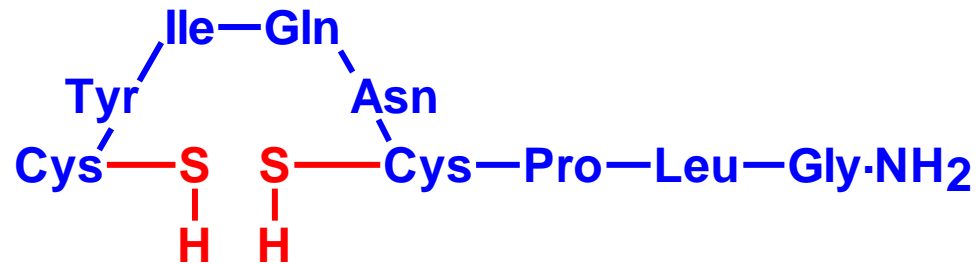
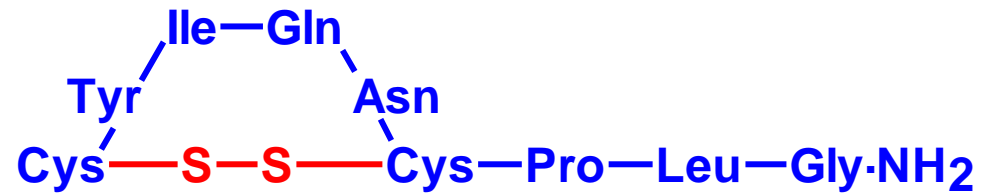
Gln-Asn-Cys-Pro

Cys-Pro-Leu-Gly

Pro-Leu-Gly.NH₂

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly.NH₂



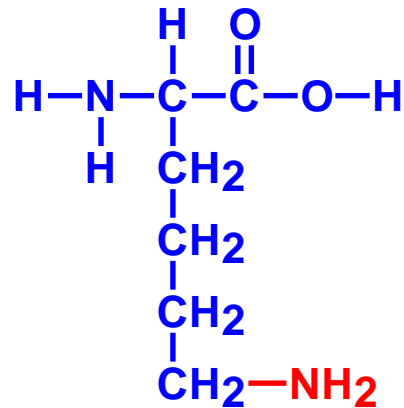


HIDRÓLISIS PARCIAL DE UN PÉPTIDO

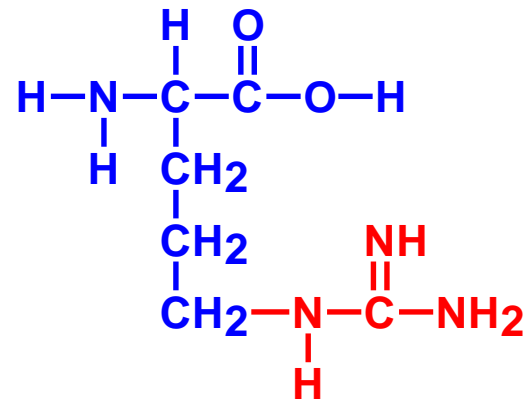
HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA

TRIPSINA:

Solo cataliza la hidrólisis de péptidos por el lado del carboxilo de los siguientes aminoácidos básicos



LISINA



ARGININA

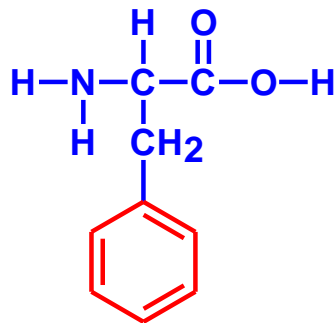


HIDRÓLISIS PARCIAL DE UN PÉPTIDO

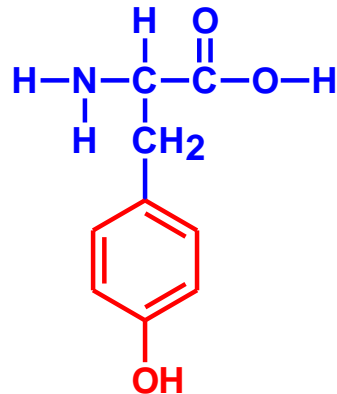
HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA

QUIMOTRIPSINA:

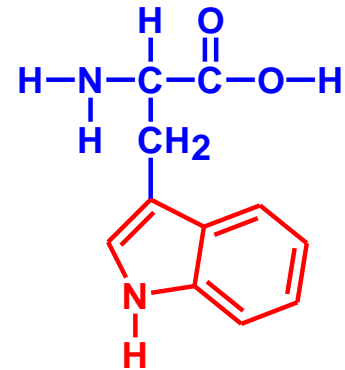
Solo cataliza la hidrólisis de péptidos por el lado del carboxilo de los siguientes aminoácidos con sustituyentes arilo



FENILALANINA



TIROSINA



TRIPTOFANO

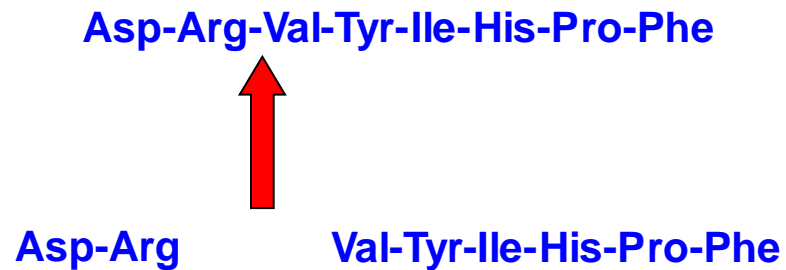


PROBLEMA TÍPICO

¿Qué fragmentos se obtendrían si se rompiera la *Angiotensina II* con tripsina en un caso y con quimotripsina en otro?

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

Con tripsina:



Con quimotripsina:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

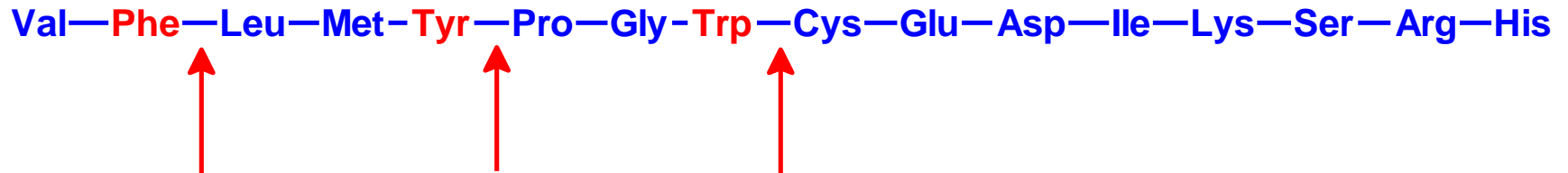


Asp-Arg-Val-Tyr Ile-His-Pro Phe

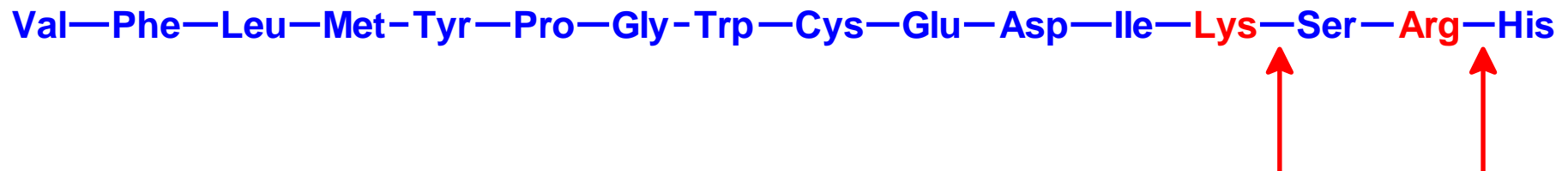


Val—Phe—Leu—Met—Tyr—Pro—Gly—Trp—Cys—Glu—Asp—Ile—Lys—Ser—Arg—His

La quimotripsina rompe estos enlaces



La tripsina rompe estos enlaces

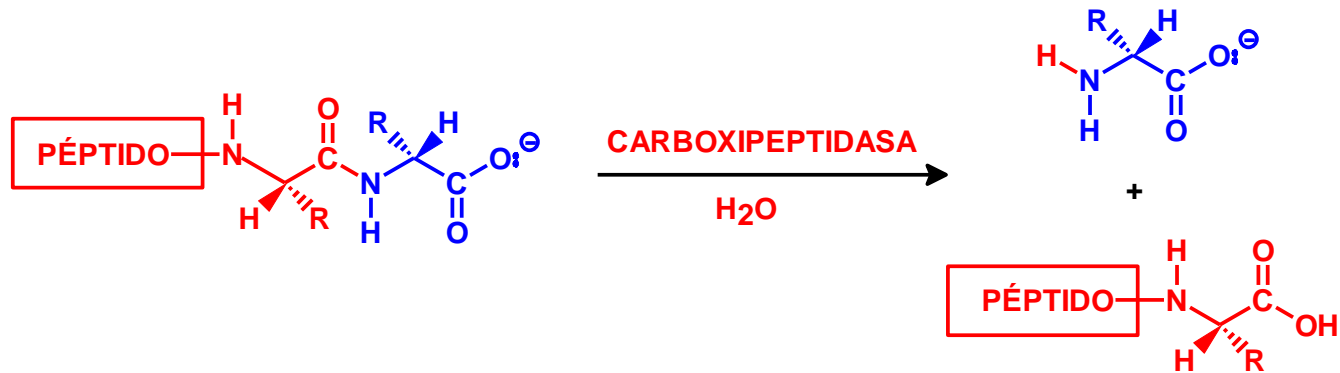


HIDRÓLISIS PARCIAL DE UN PÉPTIDO

HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA

CARBOXIPEPTIDASA:

solo cataliza la hidrólisis del residuo C-terminal de un péptido



PROTEÍNAS

Largas cadenas de aminoácidos que se pliegan con una estructura definida

Son responsables de la mayoría de las funciones bioquímicas:

- Catálisis
- Estructura
- Movimiento
- Defensa
- Regulación
- Transporte
- Almacenamiento
- Destoxificación



Tipos de Proteínas

- **Según su forma**
 - Fibrilares
 - Globulares
- **Según su composición**
 - **Simples**
 - **Conjugadas**
 - **Constan de una cadena polipeptídica y un grupo prostético**
 - **apoproteína** --> sólo la cadena polipeptídica
 - **holoproteína** --> polipéptido + grupo prostético
 - **Según sea el grupo prostético:**
 - **glucoproteínas**
 - **lipoproteínas**
 - **metaloproteínas**
 - **hemoproteínas**
 - **fosfoproteínas**



ESTRUCTURA DE LAS PROTEÍNAS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Estructura de las Proteínas

Surge del plegamiento de la cadena polipeptídica

Depende de su secuencia y de las características del disolvente

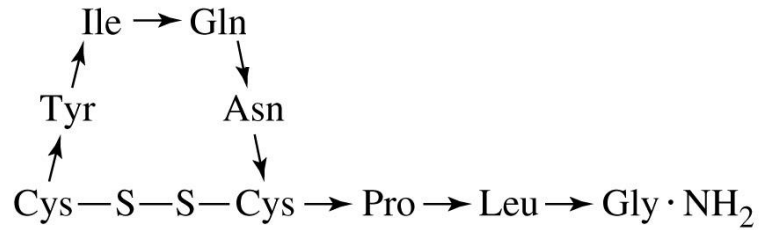
Se distinguen cuatro niveles estructurales:

- Estructura primaria
- Estructura secundaria
- Estructura terciaria
- Estructura cuaternaria



ESTRUCTURAS DE UNA PROTEÍNA

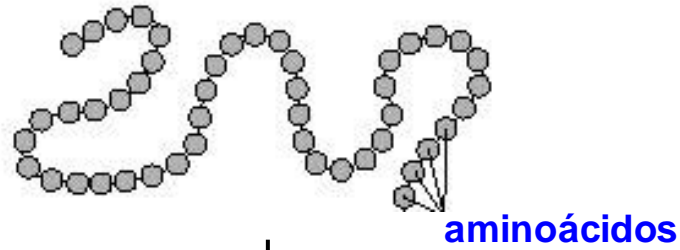
Estructura primaria: Secuencia de aminoácidos



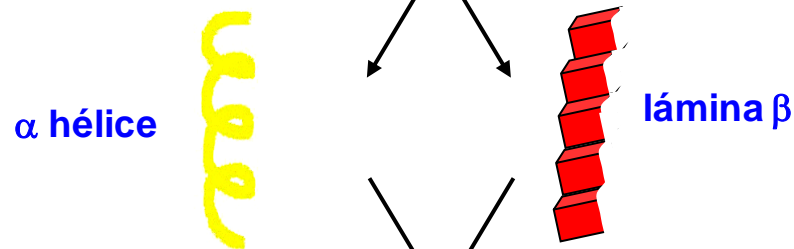
- Estructura primaria
 - Secuencia de aminoácidos
- Estructura secundaria
 - Plegamiento local
- Estructura terciaria
 - Plegamiento global
- Estructura cuaternaria
 - Organización multimérica de varias cadenas



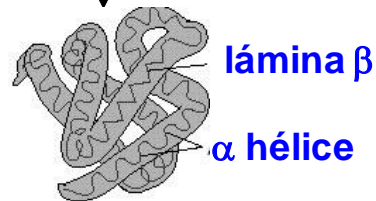
Estructura primaria de la proteína



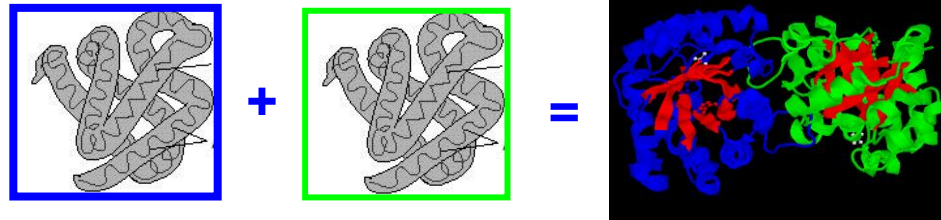
Estructura secundaria de la proteína



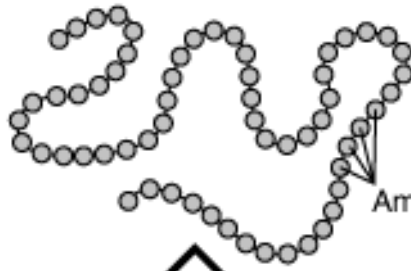
Estructura terciaria de la proteína



Estructura cuaternaria de la proteína

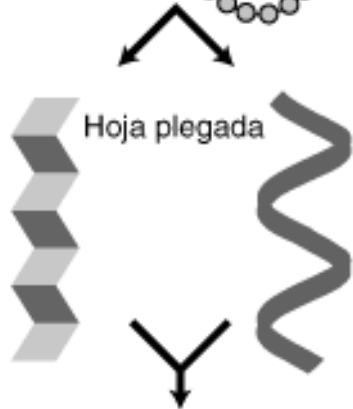


Niveles de organización de las proteínas



Estructura primaria de las proteínas

Es la secuencia de una cadena de aminoácidos

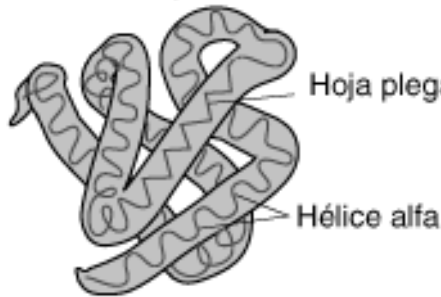


Hoja plegada

Hélice alfa

Estructura secundaria de las proteínas

ocurre cuando los aminoácidos en la secuencia interactúan a través de enlaces de hidrógeno

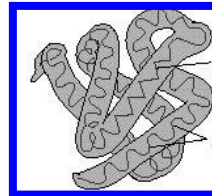


Hoja plegada

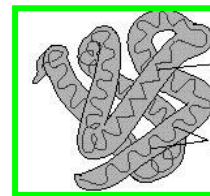
Hélice alfa

Estructura terciaria de las proteínas

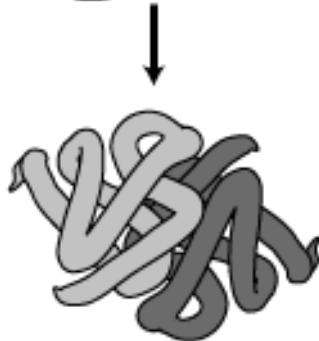
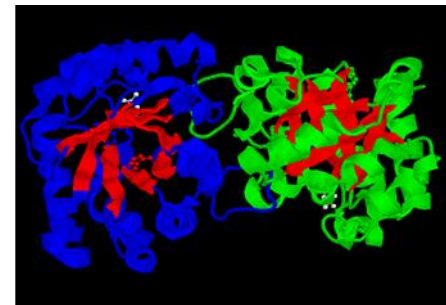
ocurre cuando ciertas atracciones están presentes entre hélices alfa y hojas plegadas



+



=



Estructura cuaternaria de las proteínas

es una proteína que consiste de más de una cadena de aminoácidos

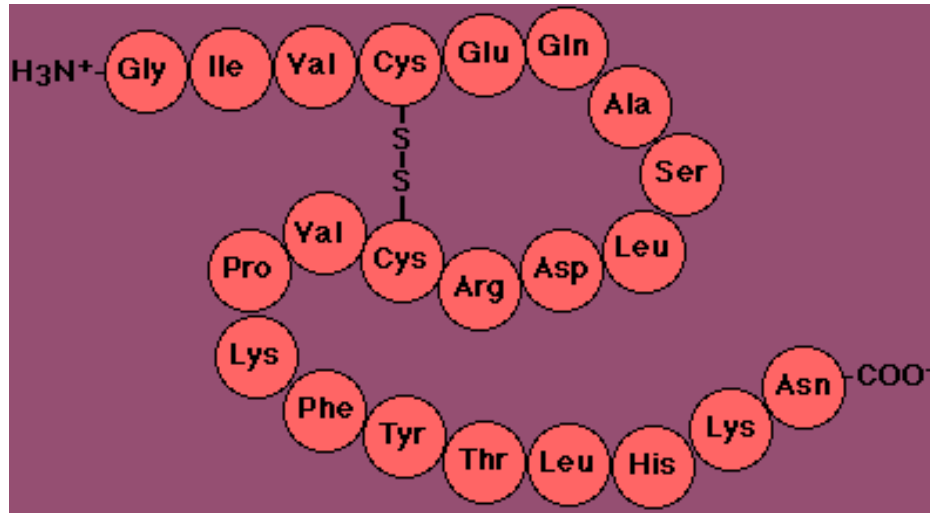


Nombre	Código de tres letras	Código de una letra	Abundancia relativa (%) E.C.	MW	pK	VdW volumen (Å ³)	Cargado, Polar, Hidrofóbico, Neutro
Alanina	Ala	A	13.0	71		67	H
Arginina	Arg	R	5.3	157	12.5	148	C+
Asparagina	Asn	N	9.9	114		96	P
Aspartato	Asp	D	9.9	114	3.9	91	C-
Cisteína	Cys	C	1.8	103		86	P
Glutamato	Glu	E	10.8	128	4.3	109	C-
Glutamina	Gln	Q	10.8	128		114	P
Glicina	Gly	G	7.8	57		48	N
Histidina	His	H	0.7	137	6.0	118	P, C+
Isoleucina	Ile	I	4.4	113		124	H
Leucina	Leu	L	7.8	113		124	H
Lisina	Lys	K	7.0	129	10.5	135	C+
Metionina	Met	M	3.8	131		124	H
Fenilalanina	Phe	F	3.3	147		135	H
Prolina	Pro	P	4.6	97		90	H
Serina	Ser	S	6.0	87		73	P
Treonina	Thr	T	4.6	101		93	P
Triptófano	Trp	W	1.0	186		163	P
Tirosina	Tyr	Y	2.2	163	10.1	141	P
Valina	Val	V	6.0	99		105	H



La estructura de las proteínas se divide en cuatro niveles diferentes.

1) El primer nivel, o estructura primaria, es la secuencia de los aminoácidos, la cual es transcrita por el ARNm en la mitocondria



La estructura lineal del péptido definirá en gran medida las propiedades de niveles de organización superiores de la proteína. Este orden es consecuencia de la información del material genético: Cuando se produce la traducción del ARN se obtiene el orden de aminoácidos que van a dar lugar a la proteína. Se puede decir, por tanto, que la estructura primaria de las proteínas no es más que el orden de aminoácidos que la conforman



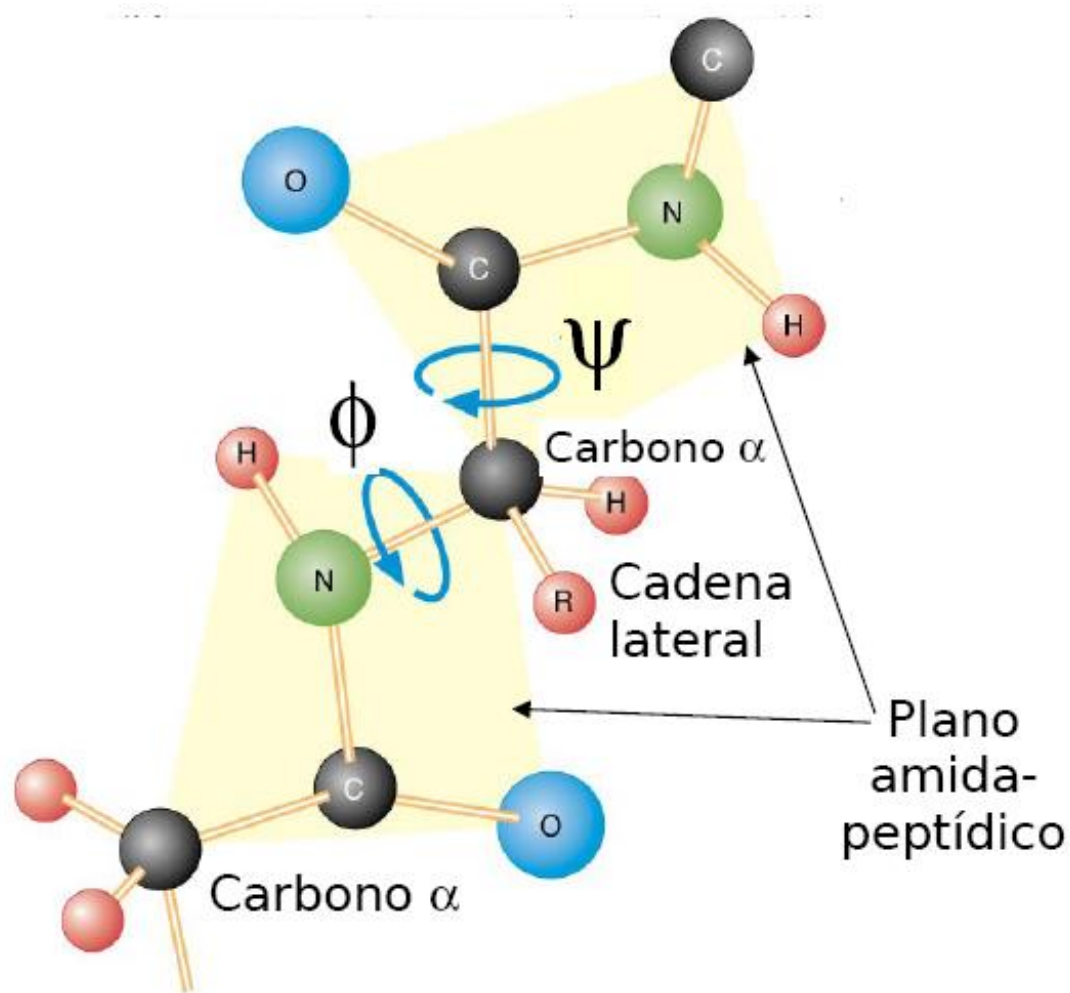
ESTRUCTURA PRIMARIA

Se define por la secuencia de aminoácidos

- Específica de cada proteína
 - Las proteínas homólogas tienen secuencias y funciones semejantes
 - La comparación de secuencias permite establecer relaciones evolutivas
- Mutaciones: variaciones en la secuencia
 - Los aminoácidos invariables son importantes para la función
 - Las mutaciones conservadoras son cambios entre aminoácidos químicamente semejantes
 - Algunas mutaciones se relacionan con enfermedades --> enfermedades moleculares (patología molecular)



Conformación de la cadena polipeptídica



ESTRUCTURA SECUNDARIA

Patrones repetitivos de conformación local de la cadena polipeptídica

- Hay un número limitado de **conformaciones posibles** debido a impedimentos estéricos entre los grupos -NH, -CO y R
 - La conformación más favorable depende de la secuencia de Aminoácidos
- Las conformaciones posibles se estabilizan por un número elevado de puentes de hidrógeno

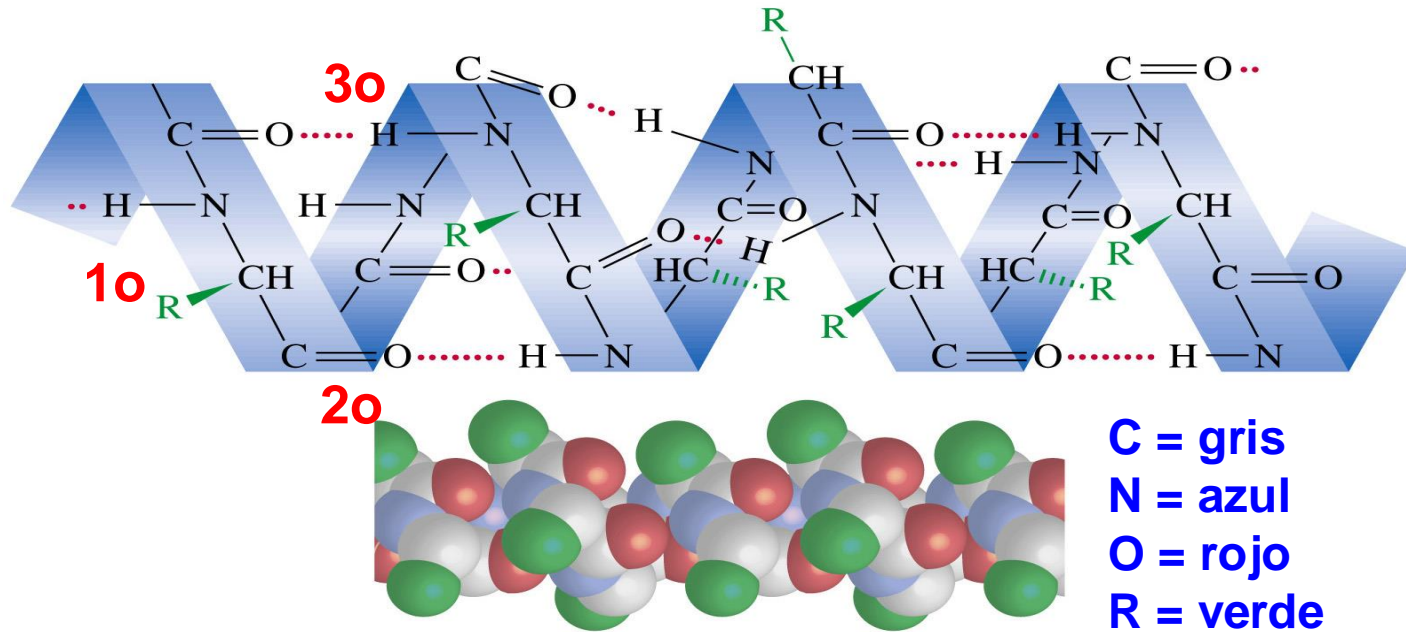


ARREGLO DE α -HÉLICE

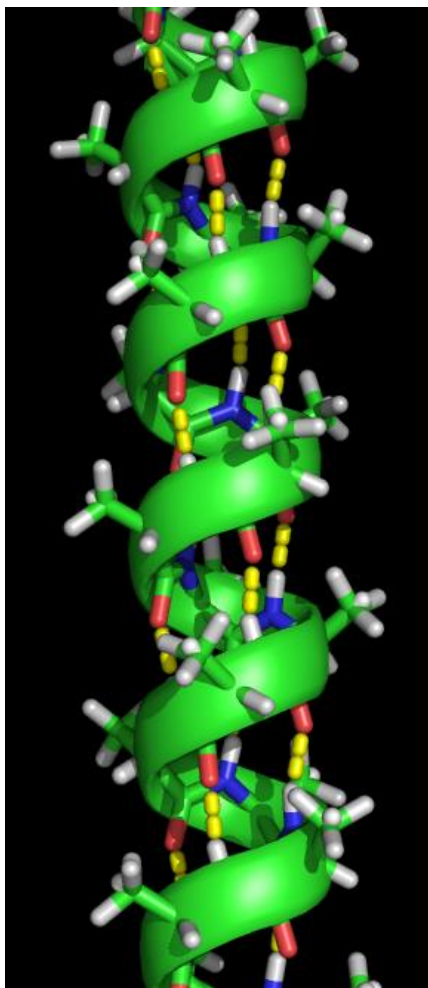
Hélice- α :

hélice que gira en el sentido de las manecillas de un reloj (giro a la derecha).

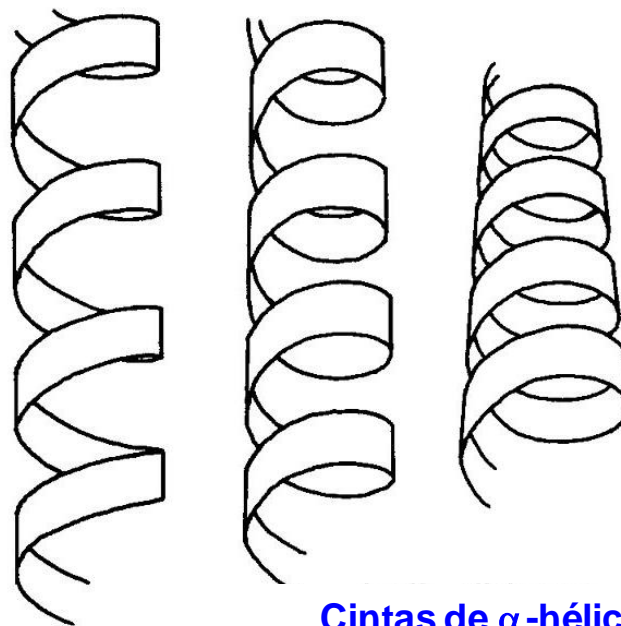
Hay 3.6 aminoácidos en una vuelta completa con un puente de hidrógeno en cada cuarto aminoácidos



ARREGLO DE α -HÉLICE



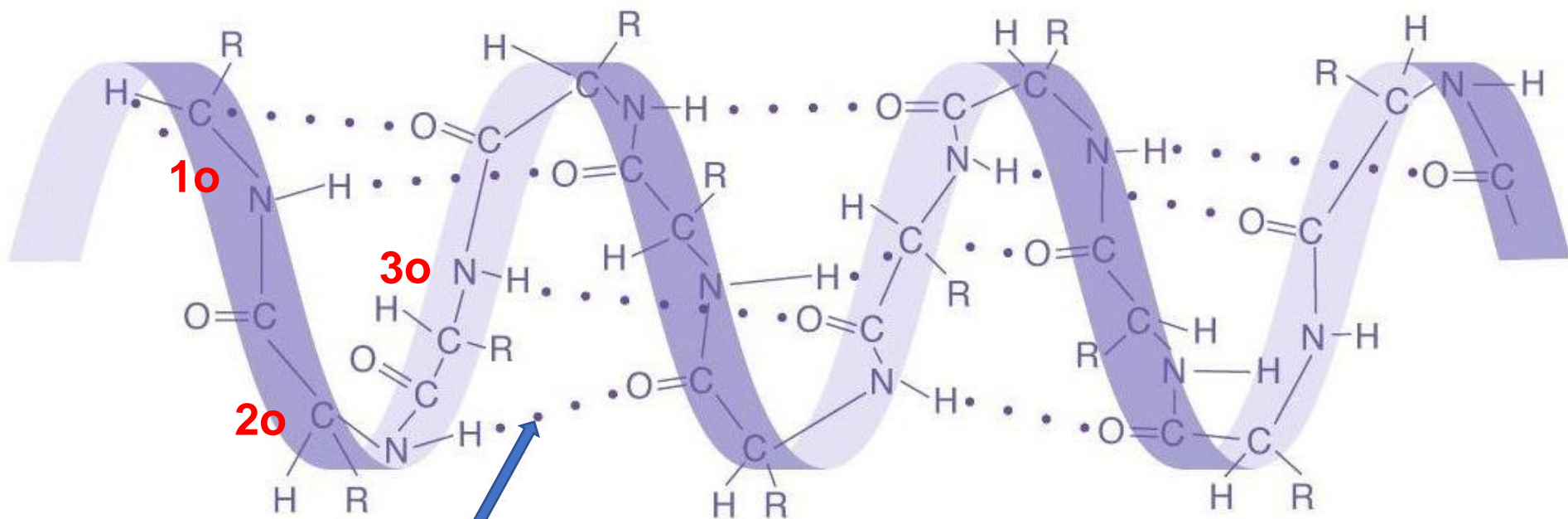
Una α -hélice con puentes de hidrógeno (marcados en amarillo)



Cintas de α -hélice



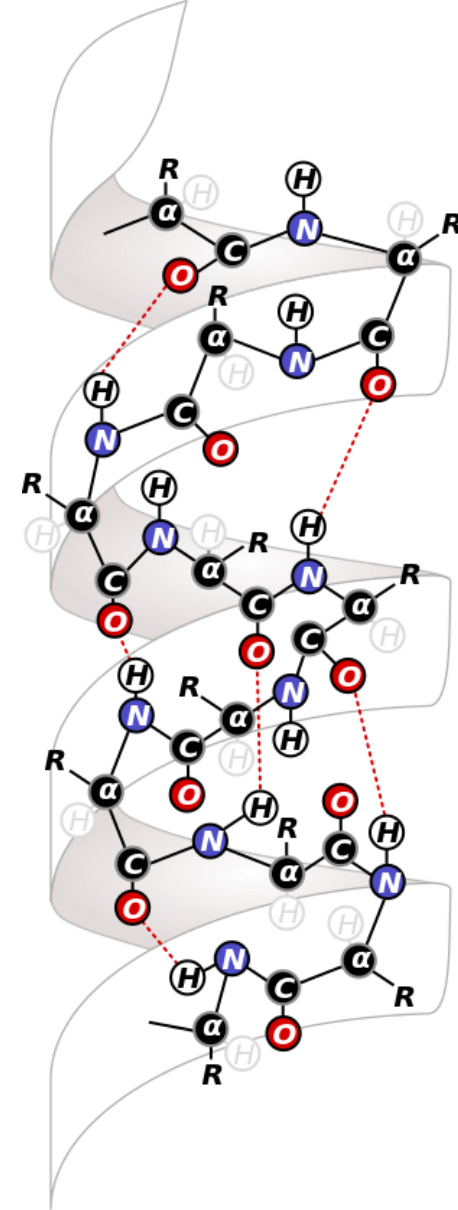
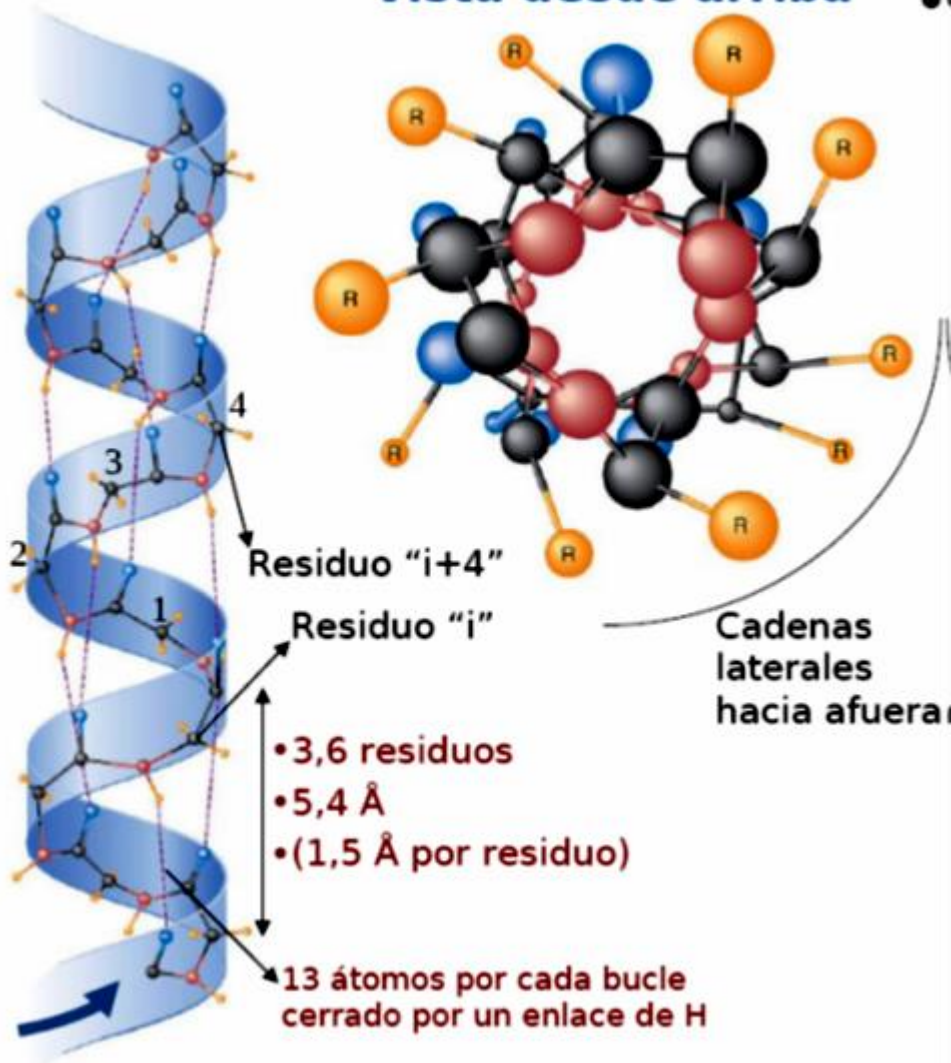
α -HÉLICE



Puentes de hidrogeno a diferentes posiciones de la cadena peptídica



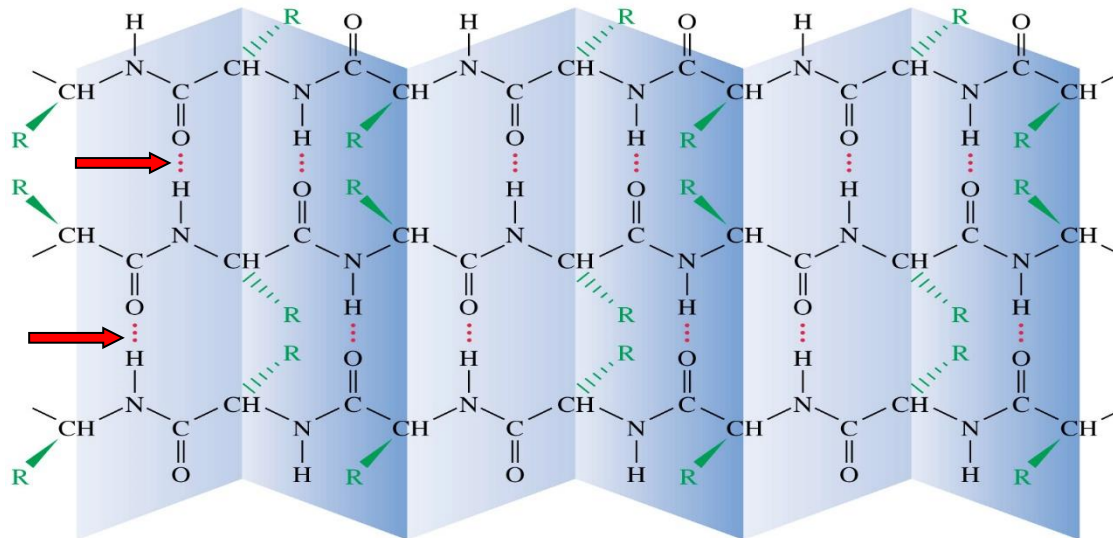
Vista desde arriba

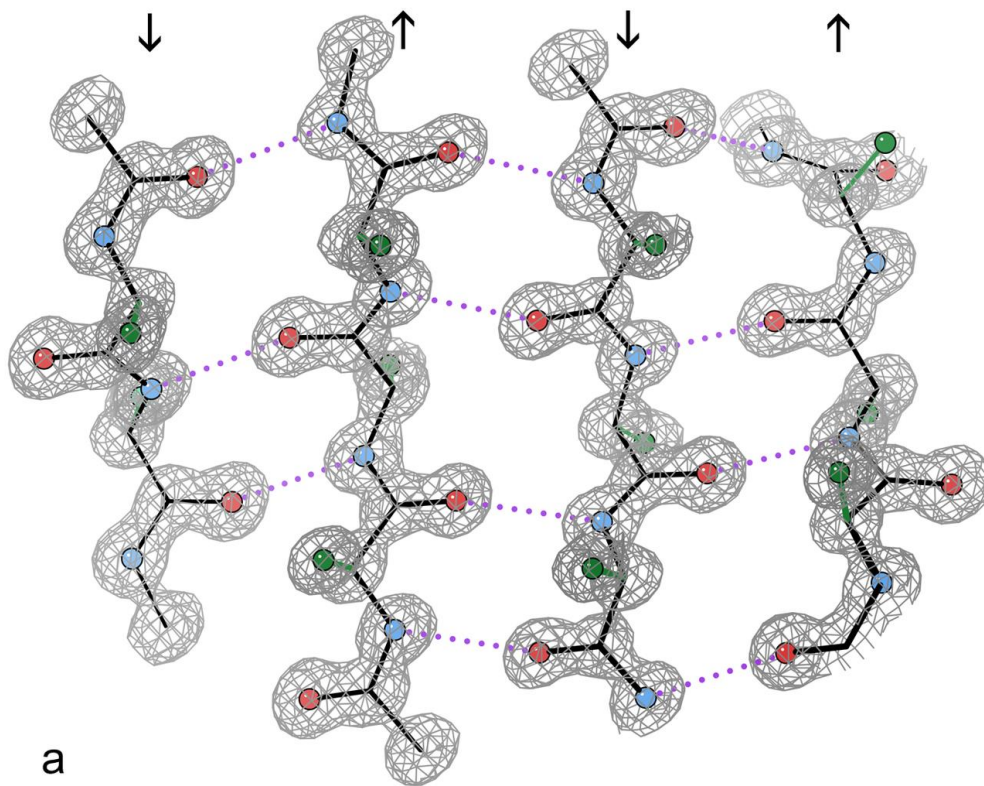


ARREGLO DE LÁMINA β

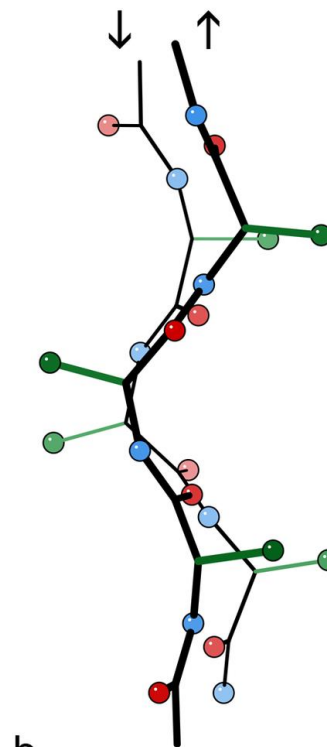
Lámina β (Beta).

Consiste en secuencias múltiples dentro de la misma proteína que se arreglan adyacentemente y en **forma antiparalela**, con lo cual se permite que cada aminoácido forme dos puentes de hidrógeno





a

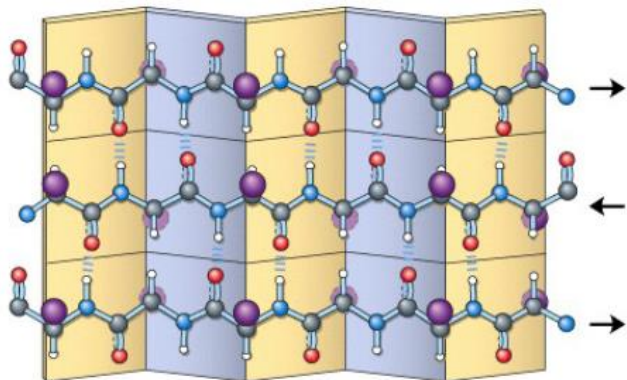


b

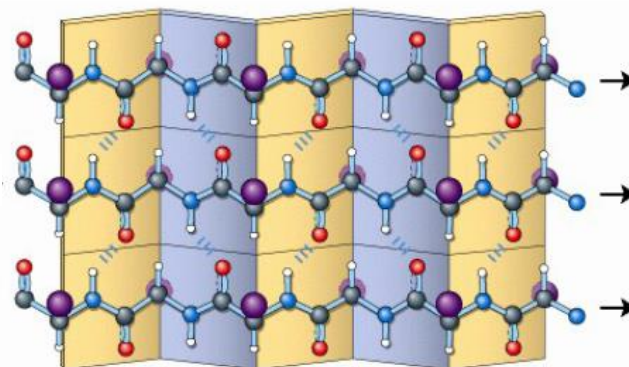
https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_sheet#/media/File:1gwe_antipar_betaSheet_both.png



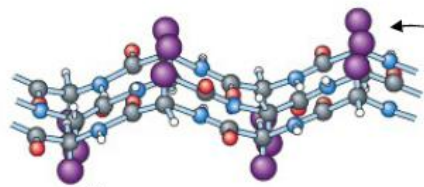
Antiparalela



Paralela

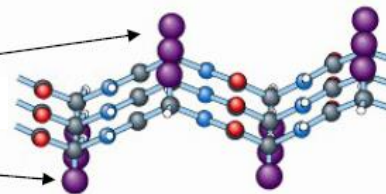


Vista por arriba

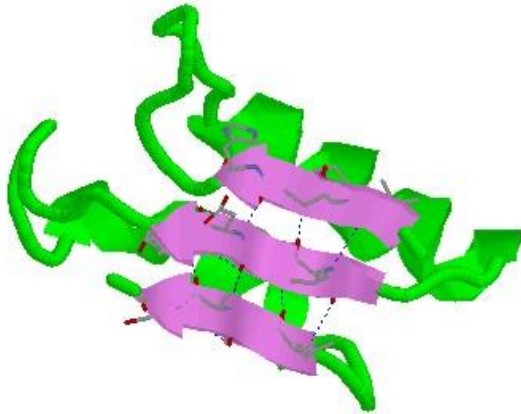


Cadenas laterales

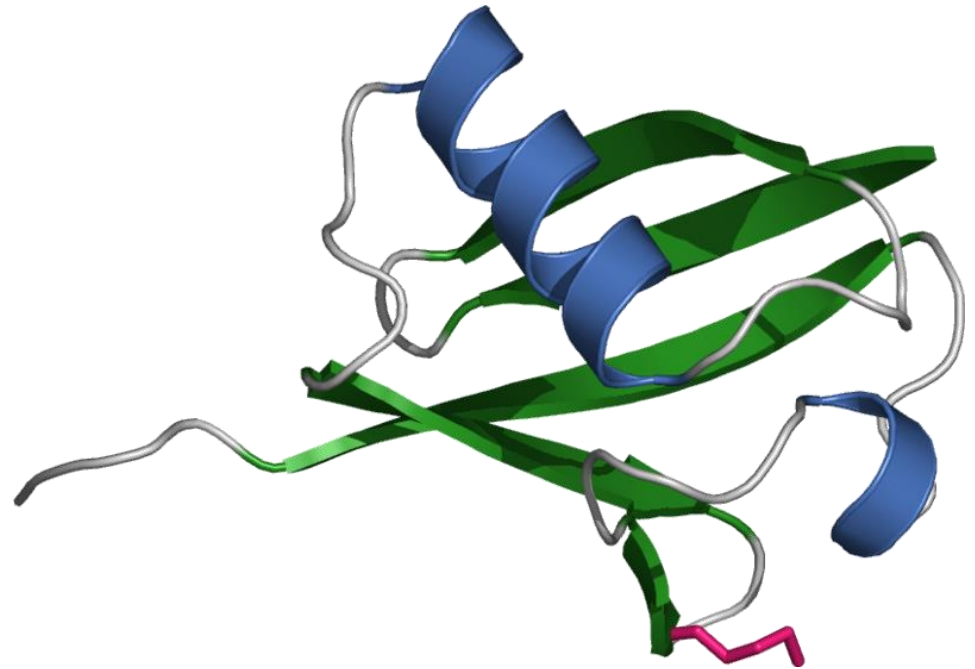
Vista lateral



HAY DOS TIPOS DE CADENAS.

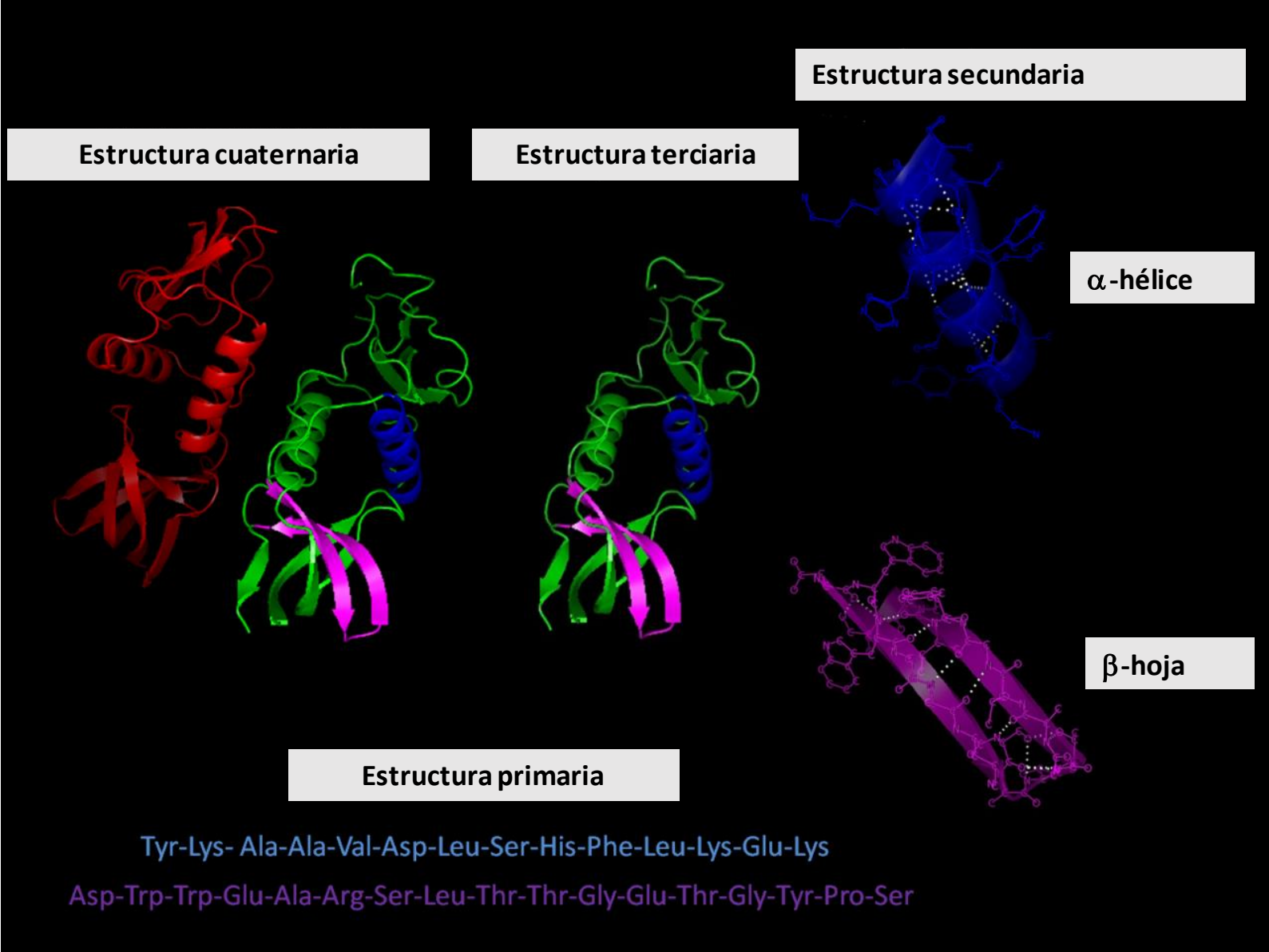


Cadenas paralelas: cadenas que van de grupo amino a carboxilo

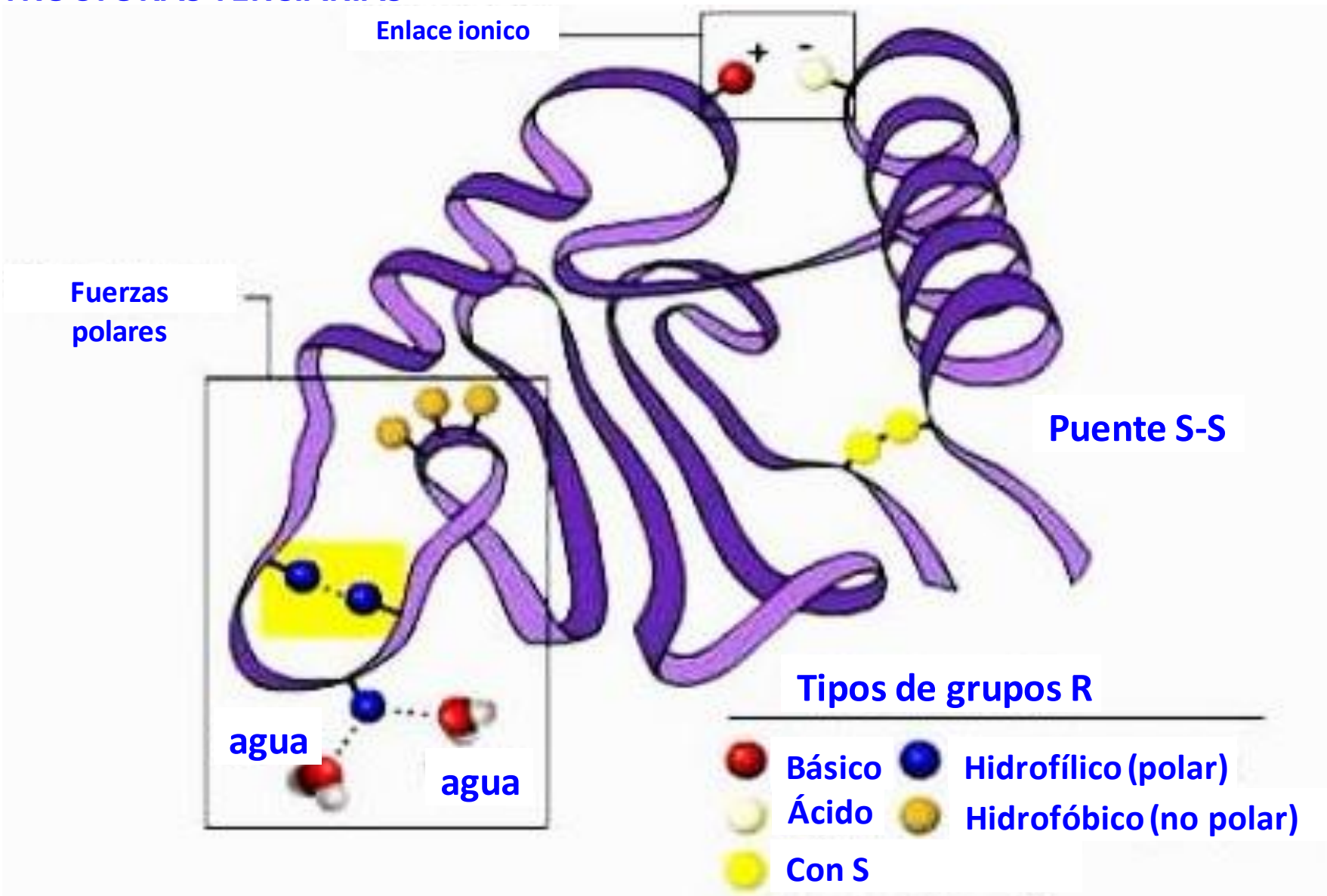


Cadenas antiparalelas. cadenas que van de un amino a carboxilo y otra de carboxilo a amino.





ESTRUCTURAS TERCIARIAS



Puente de hidrógeno

Interacciones de Van der Waals (fuerzas de dispersión) actúan entre ramificaciones hidrofóbicas

Estructura primaria

Puente disulfuro (enlace covalente)

Enlace ionico



Estructura primaria:

Es la secuencia de aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos y que forman un polipéptido

Estructura secundaria:

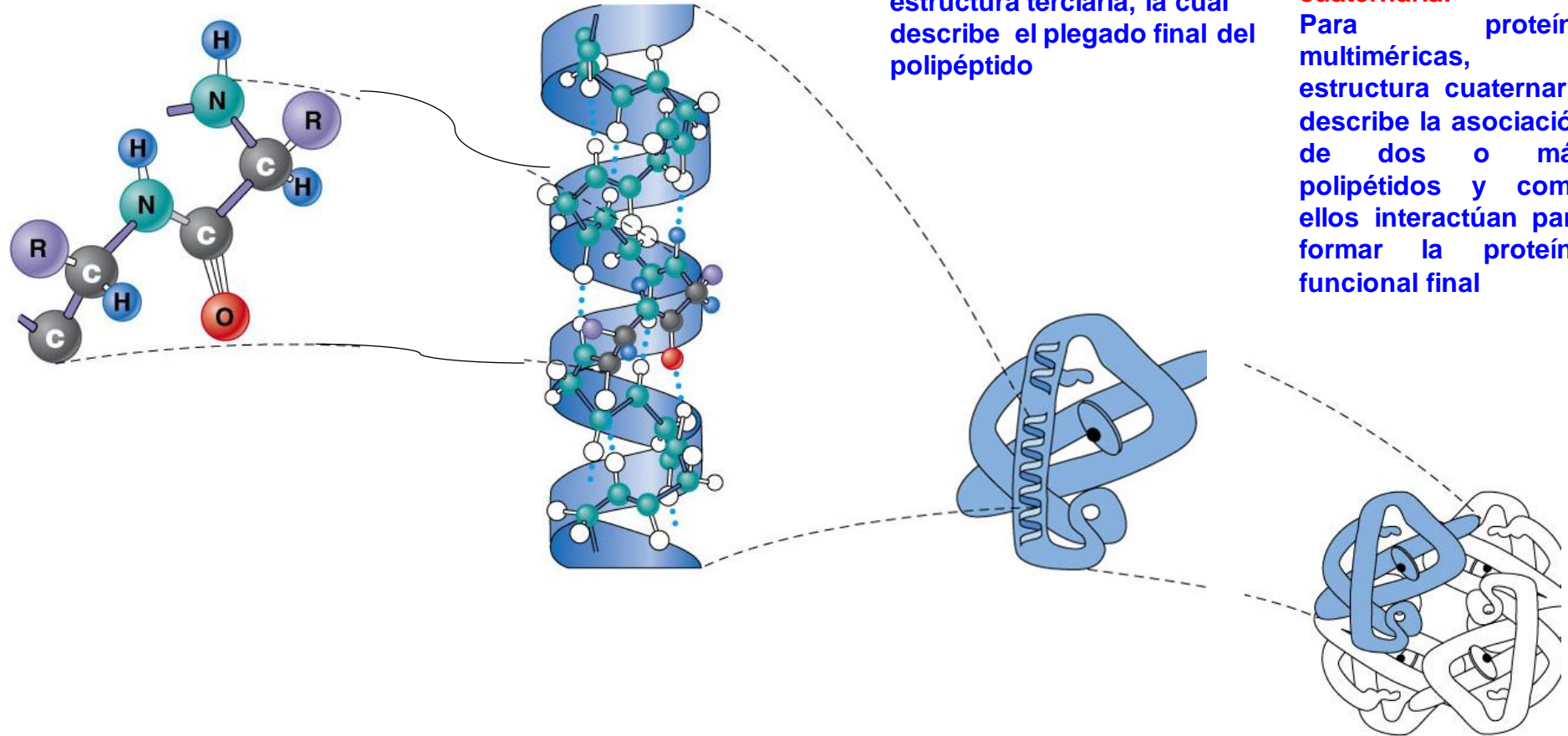
Regiones locales del polipéptido que se pueden doblar en una α -hélice (una forma de la estructura secundaria)

Estructura terciaria:

Regiones de una estructura secundaria asociadas una con la otra de una manera específica para formar la estructura terciaria, la cual describe el plegado final del polipéptido

Estructura cuaternaria:

Para proteína multiméricas, la estructura cuaternaria describe la asociación de dos o más polipéptidos y como ellos interactúan para formar la proteína funcional final



Estructura

Proceso

Primaria

Ensamblado

Secundaria

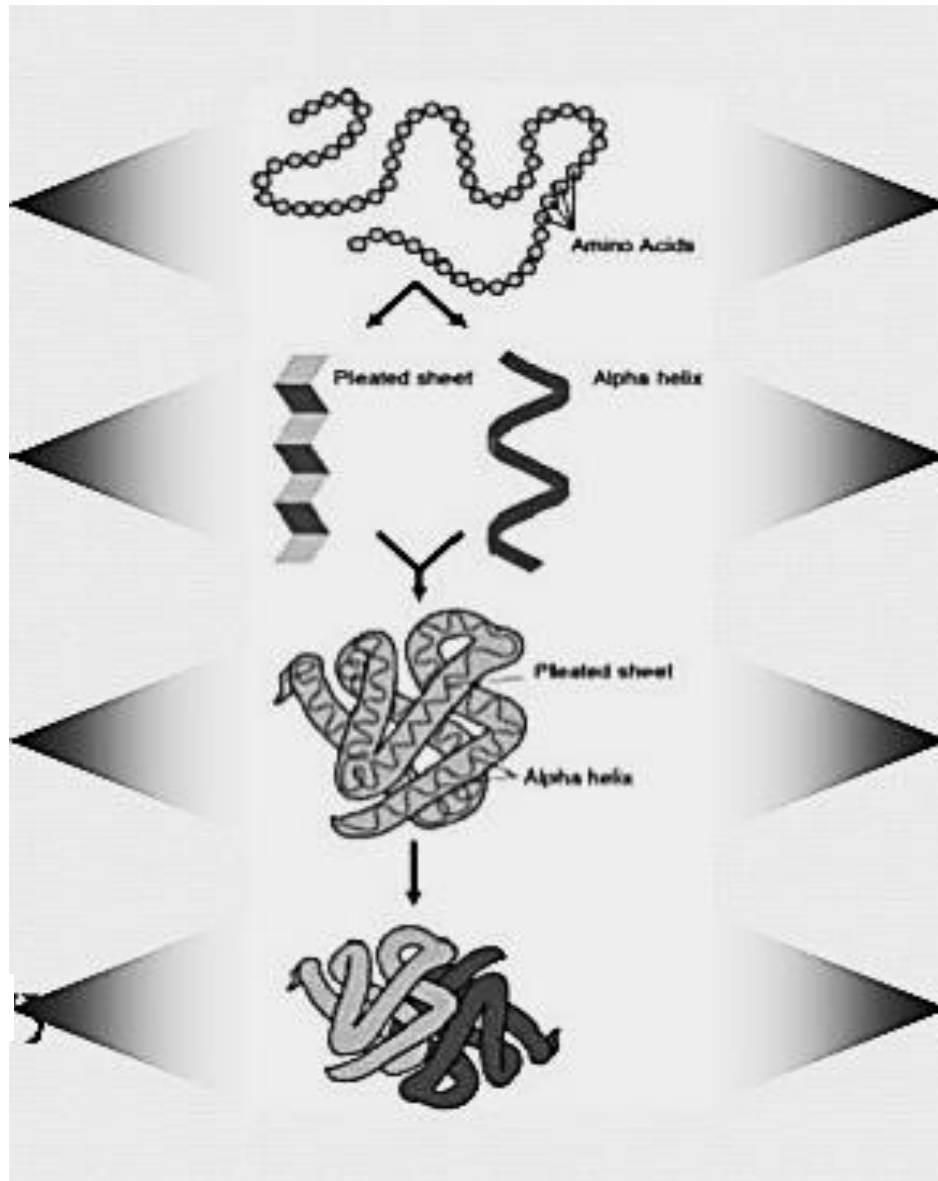
Plegado

Terciaria

Empaquetamiento

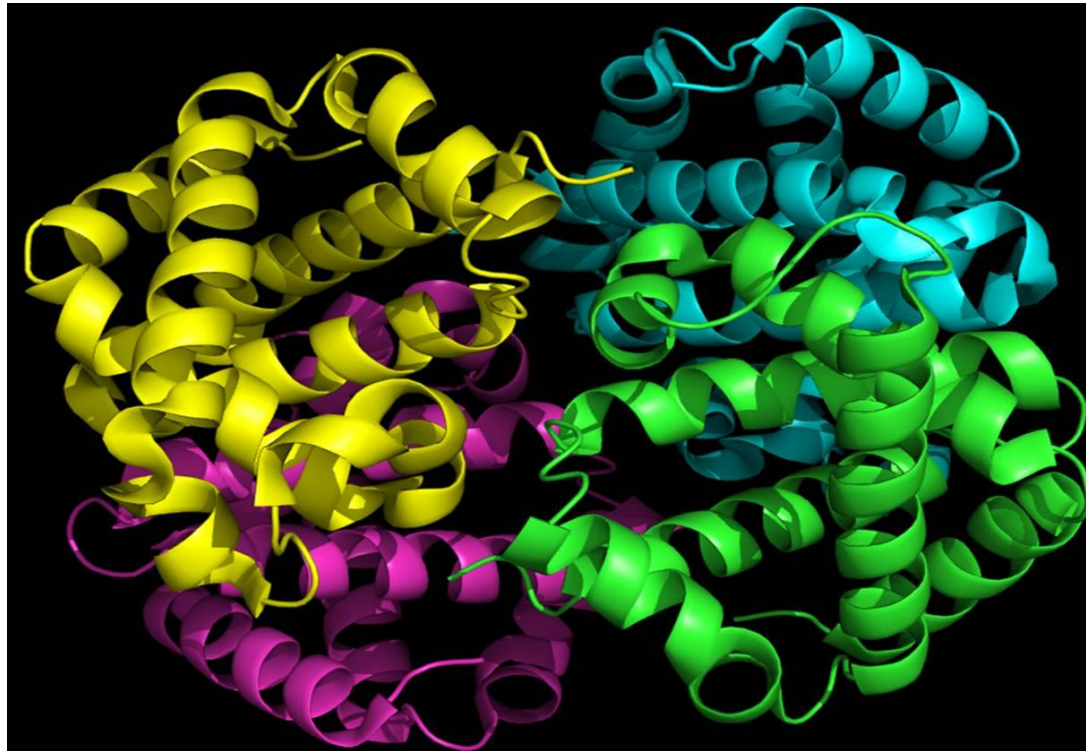
Cuaternaria

Interacción



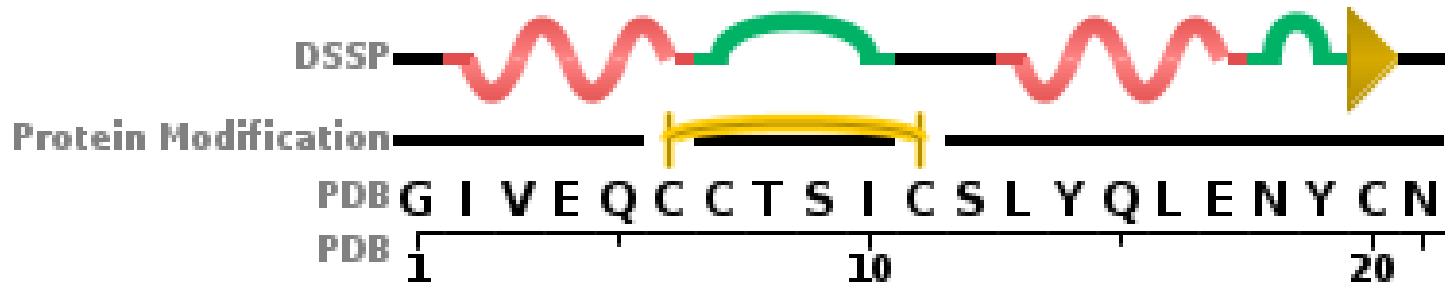
ESTRUCTURA CUATERNARIA

Combinación de cadenas múltiples de aminoácidos, a lo largo de sus hélices α , sus hojas β , los puentes de hidrógeno los enlaces iónicos, los puentes disulfuro y las interacciones hidrofóbicas / hidrofílicas.



4CXL

Human insulin analogue (D-ProB8)-insulin



Protein Modification Legend


 L-cystine

DSSP Legend

 empty: no secondary structure assigned

 B: beta bridge

 T: turn

 H: alpha helix

PROTEIN DATA BANK



4CXL

Human insulin analogue (D-ProB8)-insulin



<http://www.rcsb.org/structure/4CXL>

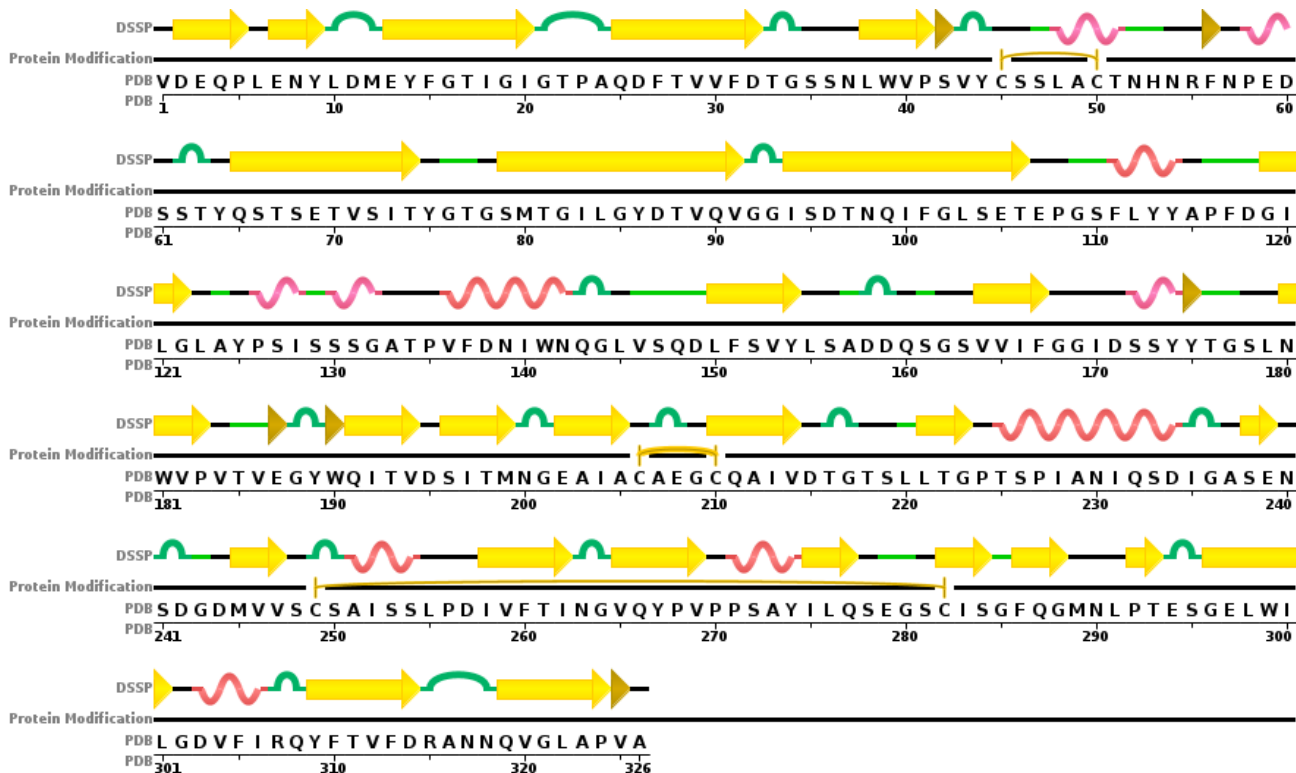


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



3UTL

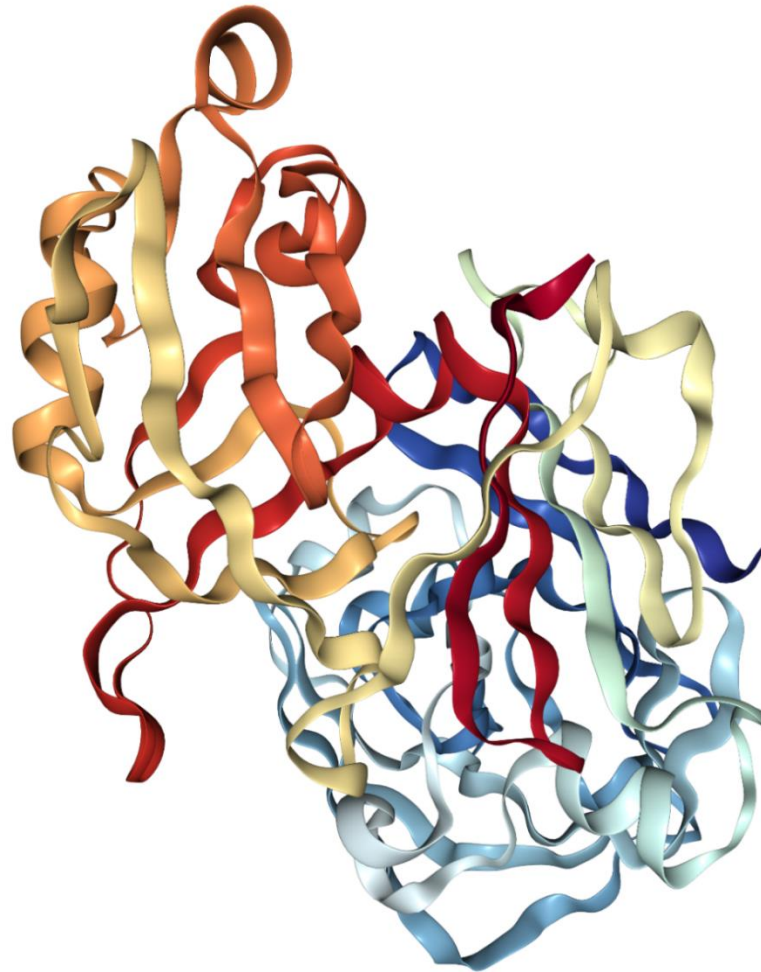
Human pepsin 3b

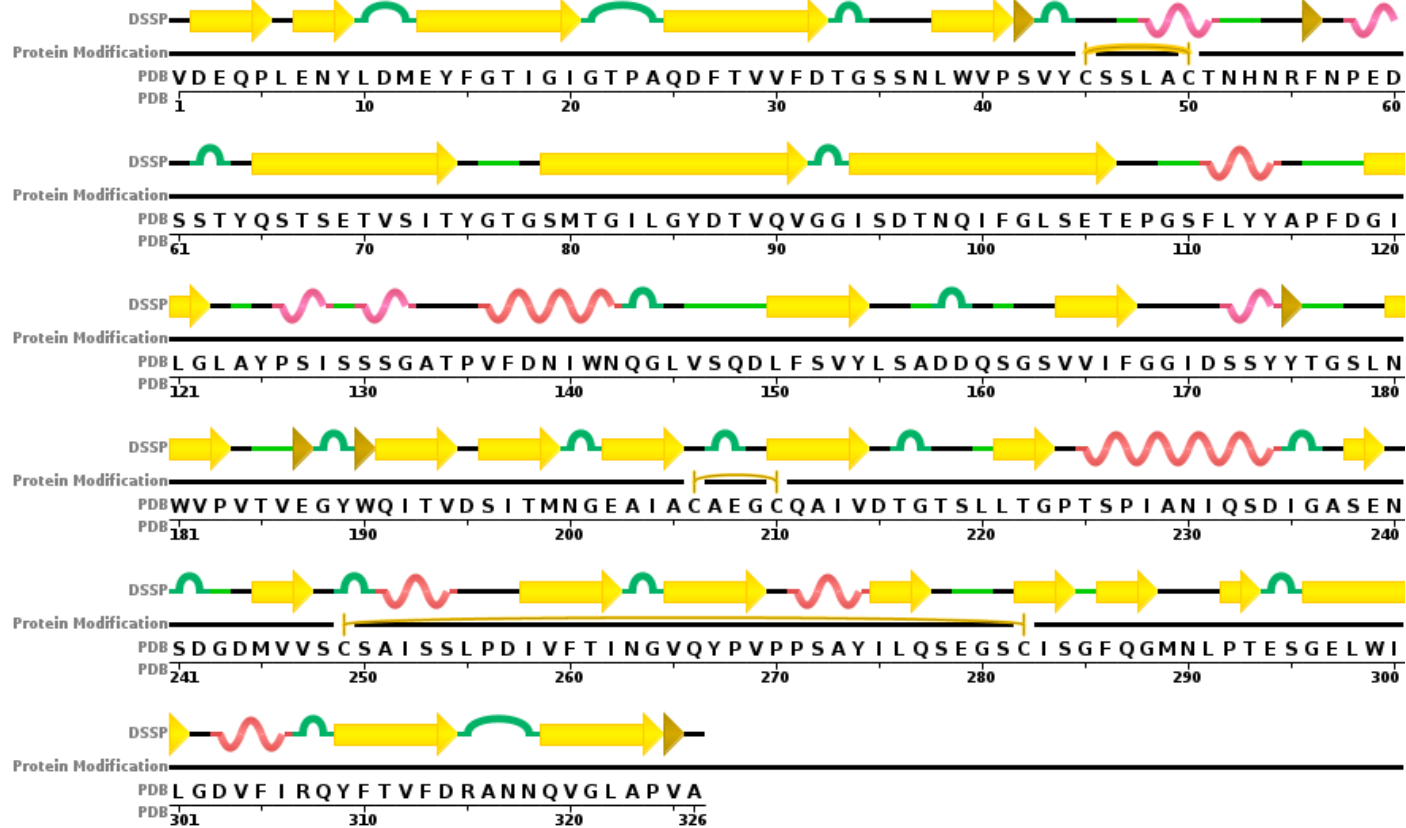


- Protein Modification Legend**
- |— L-cysteine
- DSSP Legend**
- empty: no secondary structure assigned
 - ➡ B: beta bridge
 - S: bend
 - ⤵ T: turn
 - ➡ E: beta strand
 - ⤵ G: 3/10-helix
 - ⤵ H: alpha helix



3UTL Human pepsin 3b





Protein Modification Legend

L-cystine

DSSP Legend

empty: no secondary structure assigned

B: beta bridge

S: bend

T: turn

E: beta strand

G: 3/10-helix

H: alpha helix



ESTRUCTURAS DE LAS PROTEÍNAS

<http://www.youtube.com/watch?v=qBRFIMcxZNM>



SÍNTESIS DE LAS PROTEÍNAS

<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

