

T3. AMINOÁCIDOS Y PÉPTIDOS. LA ESTRUCTURA PRIMARIA DE LAS PROTEÍNAS.

Los **aminoácidos** son un grupo heterogéneo de moléculas que poseen una características estructurales y funcionales comunes. Existen 20 aa diferentes especificados en el código genético, aunque hay otros aa que se forman posteriormente por modificaciones enzimáticas posteriores al proceso de traducción.

El tamaño puede ser muy variado, desde péptidos (formados por un número pequeño de aa) hasta polímeros (elevadísima masa molecular).

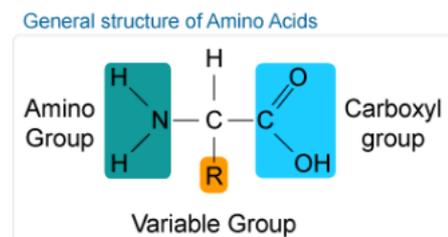
Además de ser la unidad estructural de las proteínas, existen aa que son intermediarios de ciertas rutas metabólicas, como la citrulina y la ornitina en el metabolismo de la arginina y la prolina. Otros son precursores de muchas sustancias biológicas que contienen nitrógeno (grupo *hemo*, nucleótidos, coenzimas, hormonas, etc.). *Por ejemplo, las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) se sintetizan a partir de tirosina (aa en el cerebro y glándulas suprarrenales que actúa como neurotransmisor y como hormona).*

Estructura de los aminoácidos

Hay alrededor de 300 aminoácidos en animales, vegetales y sistemas microbianos; pero sólo 20 aa están codificados por el DNA y aparecen en proteínas.

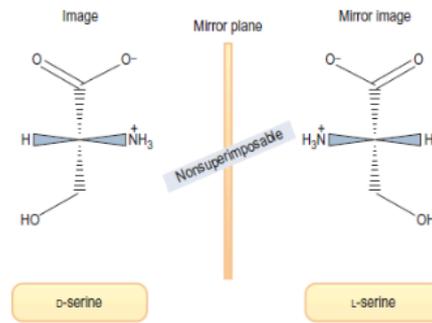
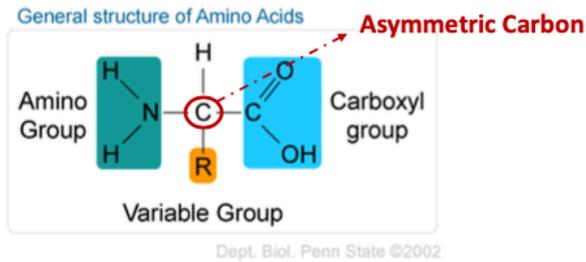
Los aminoácidos tienen en común la existencia de un átomo de carbono central (llamado carbono α) al que se unen los siguientes grupos funcionales:

- Un grupo amino básico (-NH₂)
- Un grupo carboxilo ácido (-COOH)
- Un átomo de hidrógeno (-H)
- Una cadena lateral distintiva (-R)

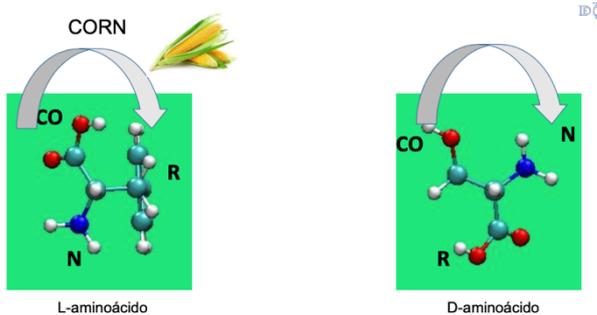


La cuarta valencia del carbono está unida a un radical o cadena lateral, que sirve para diferencial los veinte aa que constituyen la mayor parte de las proteínas. La única excepción es la prolina, que posee una estructura cíclica y un grupo amino secundario.

Excepto la glicina, todos los aminoácidos contienen al menos un **carbono asimétrico** (el átomo de carbono α), dando dos isómeros que son ópticamente activos (es decir, pueden rotar la luz polarizada en el plano) = **isomería óptica**.



Excepto la Gly, el carbono α tiene cuatro sustituyentes distintos, por lo que es un centro quiral (o centro asimétrico, átomo quiral o asimétrico) = *átomo tetraédrico que posee cuatro grupos enlazados al mismo*. Los aa se pueden presentar orientados en el espacio de dos formas diferentes que son especulares no superponibles denominados **enantiómeros**. Hay **dos estereoisómeros o enantiómeros: L y D**, según su analogía con el D o L-gliceraldehído. Solo la forma L se encuentra en proteínas (CORN), *se desconoce el motivo por el que se ha elegido esta forma durante la evolución. El D podemos sintetizarlo químicamente pero no está presente en las proteínas, se forma a partir de las L por actuación de una enzima (racemasa). La forma D forman parte de la composición de las paredes bacterianas, por lo que es frecuente que sea objeto de estudio farmacológico antibacteriano.*

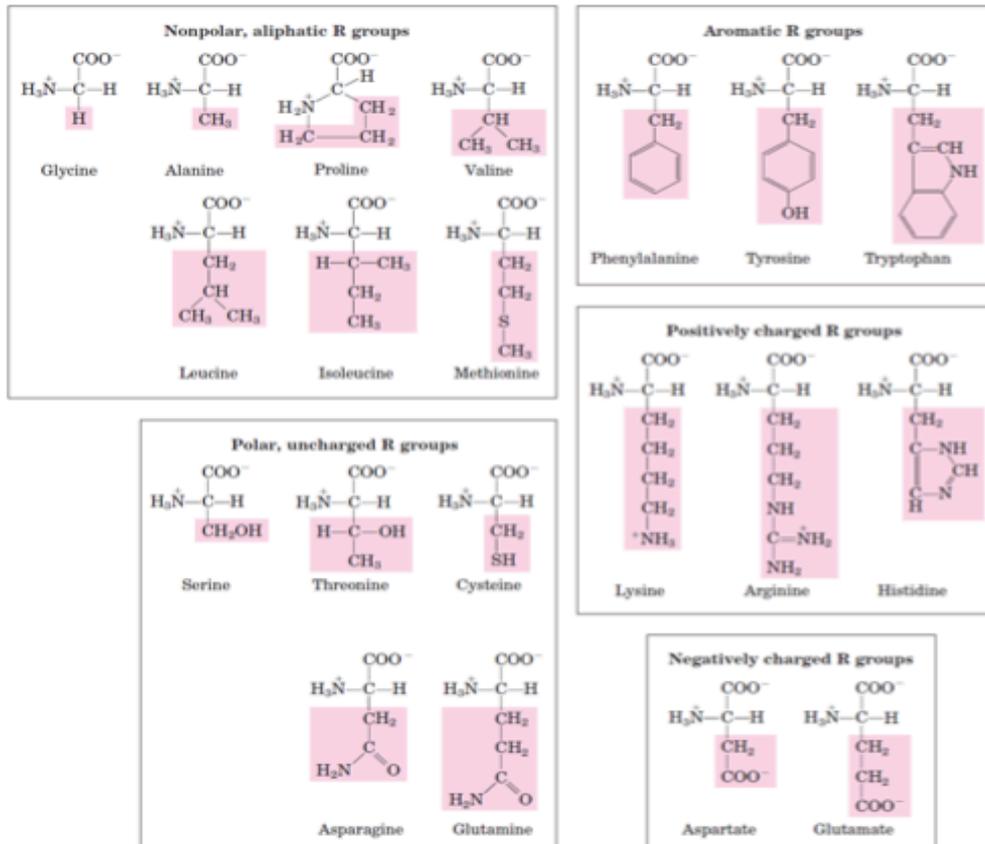


Amino acid	Abbreviation/ symbol
Nonpolar, aliphatic R groups	
Glycine	Gly G
Alanine	Ala A
Proline	Pro P
Valine	Val V
Leucine	Leu L
Isoleucine	Ile I
Methionine	Met M
Aromatic R groups	
Phenylalanine	Phe F
Tyrosine	Tyr Y
Tryptophan	Trp W
Polar, uncharged R groups	
Serine	Ser S
Threonine	Thr T
Cysteine ^S	Cys C
Asparagine	Asn N
Glutamine	Gln Q
Positively charged R groups	
Lysine	Lys K
Histidine	His H
Arginine	Arg R
Negatively charged R groups	
Aspartate	Asp D
Glutamate	Glu E

Clasificación de los aminoácidos

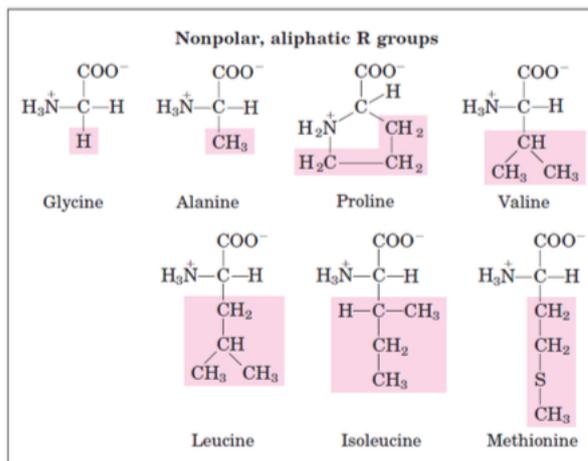
Las propiedades de cada aa dependen de su cadena lateral (-R), que determina la estructura y función de proteínas y la carga eléctrica de la molécula.

Se clasifican en 5 grupos de acuerdo con su cadena lateral.



Aminoácidos con cadenas Laterales no polares e hidrofóbicas: glicina, alanina, prolina, valina, leucina, isoleucina y metionina

Las cadenas laterales de **Ala, Val, Leu** e **Ile**, se agrupan en el **interior proteico** estabilizando la estructura de la proteína mediante interacciones hidrofóbicas.



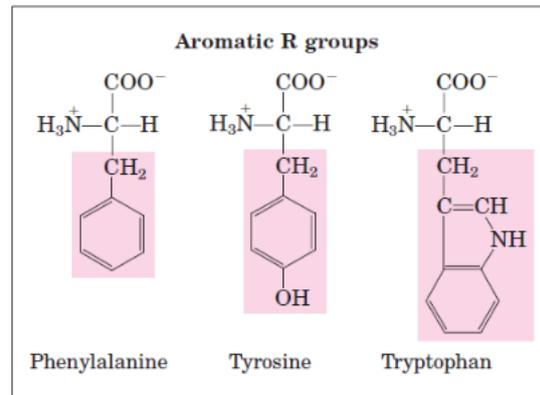
- La Gly es el aminoácido más simple y contribuye poco a interacciones hidrofóbicas.
- La Met es uno de los dos aminoácidos que contiene sulfuro.
- La **Prolina no es un aminoácido**, tiene una cadena alifática ciclada sobre su propio esqueleto (grupo imino). Reduce la flexibilidad estructural.

Aminoácidos con cadenas laterales no polares e hidrofóbicas/ anillos aromáticos: fenilalanina, tirosina y triptófano

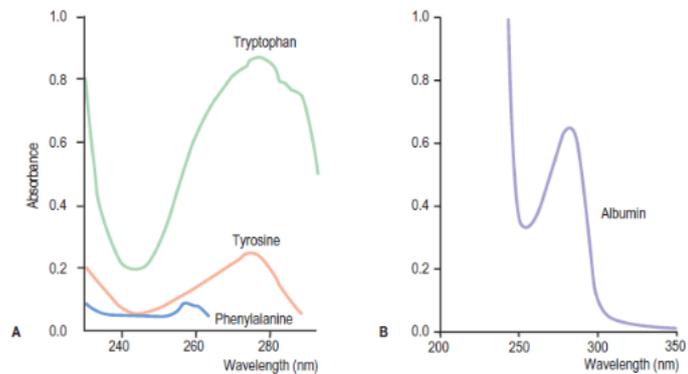
Cadena lateral con anillos aromáticos. Son relativamente apolares, pueden participar en interacciones hidrofóbicas. Phe más que Tyr y Trp.

El grupo hidroxilo de la Tyr puede formar puentes de hidrógeno.

Los aa aromáticos son **responsables de la absorción ultravioleta de la mayoría de las proteínas**, que tienen una **absorción máxima de 280 nm**.

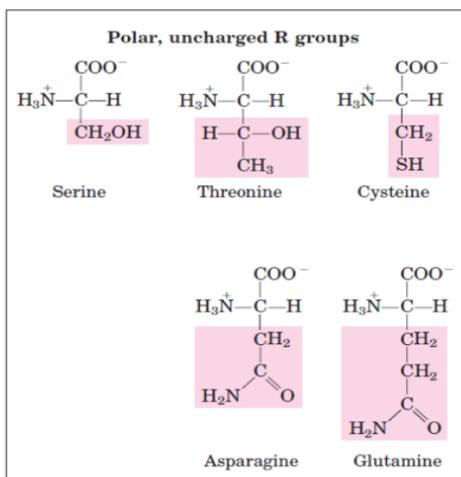


El ADN tiene una absorción máxima de 260nm. Sabiendo estos datos podemos calcular volúmenes como hemos visto en los laboratorios.



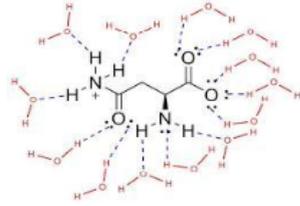
Con este dato, que varía según el aminoácido, podemos distinguirlos o detectar si hay contaminaciones

Aminoácidos con cadenas laterales polares no cargadas: serina, treonina, cisteína, asparagina y glutamina



Las cadenas laterales son más hidrofílicas (solubles en agua). Contienen grupos funcionales que pueden formar puentes de hidrógeno con el agua.

- **Grupos Hidroxilo:** Ser y Treo;
- **Grupos Sulfhidrilo;** en el caso de Cys (*importante porque puede formar puentes disulfuro*)
- **Grupos amida** en el caso de Asn y Gln)



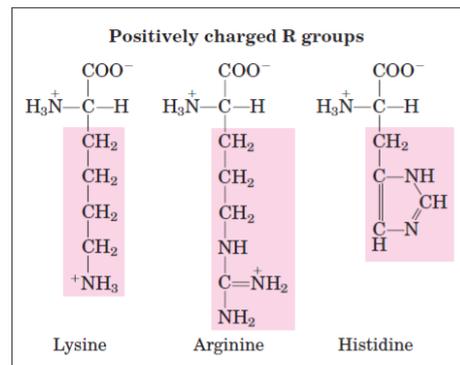
La **fosforilación** reversible de los residuos de serina y treonina es importante en la regulación enzimática.

Serina, treonina y aspargina son los sitios principales de enlace de los azúcares con las proteínas formando **glicoproteínas**.

Aminoácidos con cadenas laterales polares cargadas positivamente: lisina, arginina e histidina

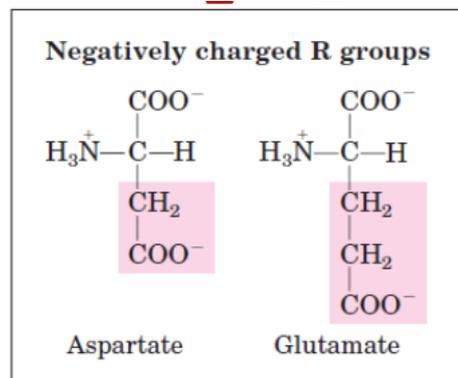
Estos aa tienen carga positiva a pH 7.

- **Lys:** grupo amino
- **Arg:** grupo guanidinio
- **His:** grupo imidazol con un pKa cercano a 7 que puede estar cargado positivamente o descargado y funciona como catalizador ácido-base en el centro activo de muchos enzimas



Aminoácidos con cadenas laterales polares cargadas negativamente: aspartato y glutamato

El grupo carboxilo les proporciona la carga negativa a pH 7 al Asp y Glu.



Aminoácidos distintos de los 20 estándar y derivados de estos que realizan funciones biológicas importantes (mensajeros o precursores)

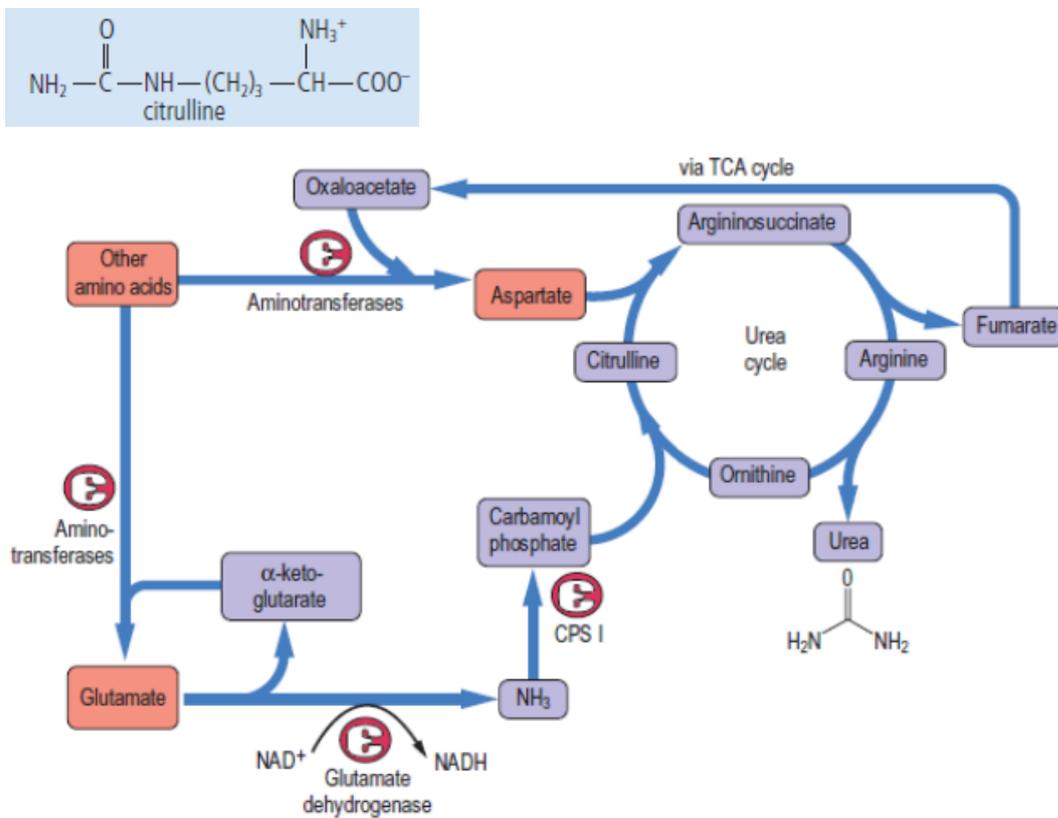
- **Neurotransmisores**
 - aminobutírico (GABA), derivado de la Gln
 - serotonina, derivado del Trp
 - 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine (Dopa), que es un aminoácido catabólico que se produce por la hidroxilación postraduccion de la tirosina utilizando polifenol oxidasa precursor de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina)
- **Hormonas**
 - tiroxina, derivado de la tirosina
 - ácido indol acético, derivado del triptófano

• **Precusores e intermediarios metabólicos**

- citrulina: es un metabolito de L-arginina y un producto de la óxido nítrico sintasa, una enzima que produce óxido nítrico, una importante molécula en la señalización vasoactiva. Aparece a veces en proteínas como consecuencia de modificaciones post-traduccionales (no codificada en el DNA)
- Ornitna

Aminoácidos que no están codificados en el DNA

CITRULINA: metabolito de L-arginina y un producto de la óxido-nítrico-sintasa (enzima que produce óxido nítrico, una importante molécula en la señalización vasoactiva). Aparece a veces en proteínas como consecuencia de modificaciones post-traduccionales (no codificada en el DNA).

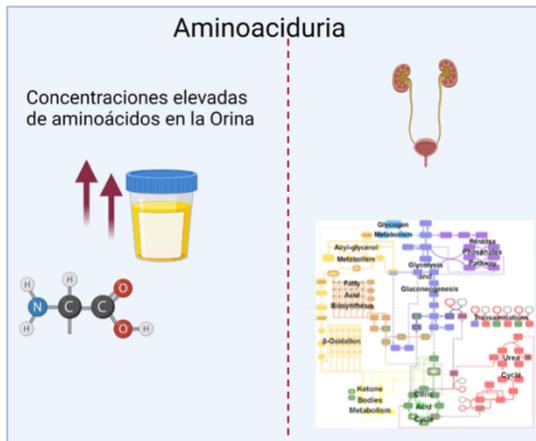


Derivados de aminoácidos

La **creatina** es un derivado de aminoácido en gran parte del músculo y se excreta en cantidades relativamente constantes por unidad de cuerpo. Es un derivado compuesto no proteico natural cuyo principal papel metabólico es combinarse con el grupo fosforilo para generar fosfocreatina, que se utiliza para regenerar ATP o trifosfato de adenosina.

Por tanto, la concentración de creatinina en la orina, normalmente aproximadamente 1 mg / ml, se puede utilizar para corregir la dilución de la orina, y la concentración urinaria de aminoácidos se expresa comúnmente como μmol / g de creatinina. El aminoácido más abundante en la orina es glicina, que está presente como 400-2000 mg / g de creatinina.

Aminoácidos en medicina



Aminoaciduria:

La medición de aminoácidos anormales o concentraciones elevadas de aminoácidos en la orina (aminoaciduria) ayuda en el diagnóstico de enfermedades. Puede ser provocado por errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos (fenilcetonuria, tirosinemia, alcaptonuria, la homocistinuria, etc), o bien por un trastorno renal que causa una deficiente absorción de aminoácidos a nivel del túbulo renal.

Aminoácidos en la dieta

Proceden de la ingesta y degradación proteica. Se excreta en nitrógeno posteriormente.

Clasificación de los aminoácidos

Aminoácidos no esenciales

Se sintetizan en el organismo, no necesitan ser ingeridos en la dieta

- **Condicionales**

arginine,
 glutamine,
 tyrosine,
 cysteine,
 glycine,
 proline,
 serine
 ornithine.

Normalmente se sintetiza a partir de diferentes rutas metabólicas, pero en condiciones especiales (embarazo, crecimiento/infancia,..) no es posible y deben ingerirse.

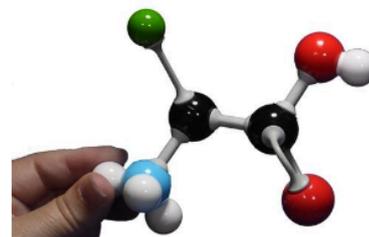
- **No esenciales**

Alanine
 asparagine
 aspartate

Aminoácidos esenciales

Aquellos que no podemos sintetizarlos y debemos introducirlos con la dieta.

valina,
 isoleucina,
 leucina,
 lisina,
 metionina,
 fenilalanina,
 treonina
 triptófano
 histidina -- is only essential for infants



Amino acid requirements of adults^a

Amino acid	mg/kg per day	mg/g protein
Histidine	10	15
Isoleucine	20	30
Leucine	39	59
Lysine	30	45
Methionine	10	16
Cystine	4	6
Methionine + cysteine	15	22
Phenylalanine + tyrosine	25	30
Threonine	15	23
Tryptophan	4	6
Valine	26	39

Table 50
 Amino acid requirements of infants, children and adolescents^a

Age (years)	mg/kg per day			mg/g protein				
	Lysine	Sulfur amino acids	Threonine	Tryptophan	Lysine	Sulfur amino acids	Threonine	Tryptophan
0.5	64	31	34	9.5	57	28	31	8.5
1-2	45	22	23	6.4	52	26	27	7.4
3-10	35	18	18	4.8	48	24	25	6.6
11-14	35	17	18	4.8	48	23	25	6.5
15-18	33	16	17	4.5	47	23	24	6.3
>18	30	15	15	4.0	45	22	23	6.0

Propiedades ácido-base de los aminoácidos

Los aminoácidos son **moléculas anfóteras** = puede actuar como ácido o como base; tienen grupos básicos (el grupo amino capta protones) y ácidos (el grupo carboxilo ceden protones).

La tendencia a liberar un protón (grado de acidez de un grupo) viene determinado por el valor de su pKa.

Valores bajos de pKa corresponden a Ka elevadas: alta acidez
 Ka: cte. de acidez

pK1= valor de pKa del grupo carboxi
pK2= valor de pKa del grupo amino
pKR= valor de pKa de la cadena lateral

$AcH \rightleftharpoons Ac^- + H^+$

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

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

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

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

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

Valores bajos de pKa bajos corresponden a Ka elevadas: alta acidez

La tendencia a liberar un protón -el grado de acidez de un grupo- viene dada por el valor de pKa.

Relaciona el pH de una disolución de un ácido débil con su pK_a y con el grado de ionización

Titulación de un aminoácido

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins								
Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r^*	pK_a values			pI	Hydropathy index [†]	Occurrence in proteins (%) [‡]
			pK_1 (-COOH)	pK_2 (-NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
Polar, uncharged R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Cysteine [§]	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2
Positively charged R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
Negatively charged R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

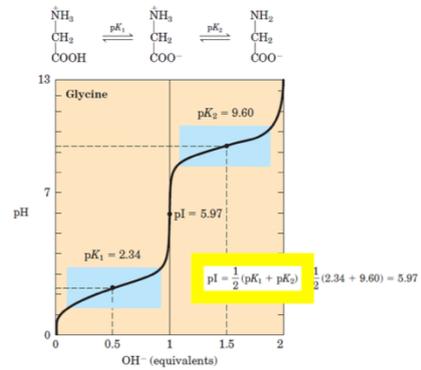


FIGURE 3-10 Titration of an amino acid. Shown here is the titration curve of 0.1 M glycine at 25 °C. The ionic species predominating at key points in the titration are shown above the graph. The shaded boxes, centered at about $pK_1 = 2.34$ and $pK_2 = 9.60$, indicate the regions of greatest buffering power. Note that 1 equivalent of $OH^- = 0.1$ M NaOH added.

Departamento de
 Bioquímica y Biología Molecular

Titulación ácido base: es la adición o eliminación gradual de protones del medio.

En la figura se titulan los dos grupos ionizables de la Gly añadiendo NaOH. Hay dos fases en la curva que corresponden a los dos grupos ionizables. Por debajo del valor de pH del pK del grupo ácido ($pK_{1=2,34}$) domina la forma protonada con carga neta positiva. Las zonas coloreadas son cuando tiene poder taponante.

En la primera fase se titula el ácido carboxílico y en la segunda el amino.

pH= pK1 la mitad de cada una de las especies. (NH₃⁺-CH₂-COOH y NH₃⁺-CH₂-COO⁻)

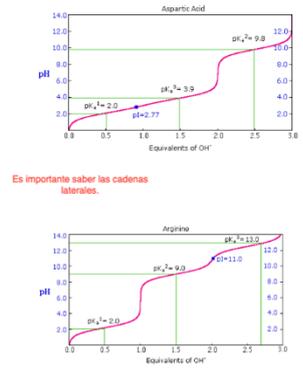
pH= pK2 la mitad de cada una de las especies. (NH₃⁺-CH₂-COO⁻ y NH₂-CH₂-COO⁻).

El punto isoeléctrico de un aminoácido es el pH en el que su carga neta es cero

pH < pKa carga positiva
 pH > pKa carga negativa

Las cadenas laterales R- de los aminoácidos pueden contener grupos ionizables:

Aminoácido	pK _a	Grupo Funcional	Reacción Acido-Base
Asp, Glu	4.4	Carboxilo	$\text{—C(=O)OH} \rightleftharpoons \text{—C(=O)O}^- + \text{H}^+$
His	6.5	Imidazol	$\text{N} \rightleftharpoons \text{NH}^+$
Cys	8.5	Sulfidrilo	$\text{—SH} \rightleftharpoons \text{—S}^- + \text{H}^+$
Lys	10.0	Amino	$\text{—NH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{—NH}_3^+$
Tyr	10.0	Fenol	$\text{—OH} \rightleftharpoons \text{—O}^- + \text{H}^+$
Arg	12.0	Guanidinio	$\text{—NH—C(=NH)—NH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{—NH—C(=NH}_2^+ \text{)—NH}_2$

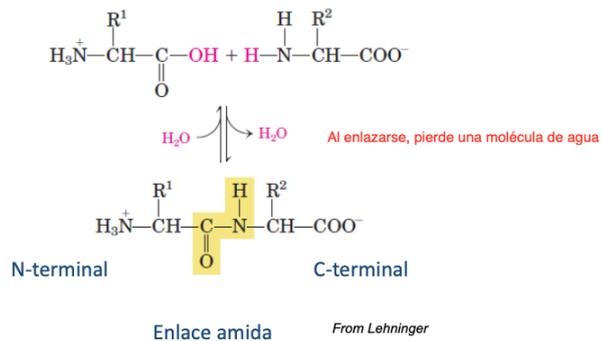


Las cadenas laterales de ciertos aa también poseen grupos funcionales con carácter ácido o básico. El estado de ionización, por tanto, su carácter ácido o básico, va a depender del valor de su pKa. Desempeñan un papel fundamental en la catálisis enzimática.

Proteínas y péptidos: polímeros de aminoácidos

Los **péptidos** son **polímeros de un número pequeño de aa (<50 aa)**

El **enlace peptídico** es un **enlace amida** formado por la condensación del grupo α-carboxilo de un aminoácido y el grupo α-amino de otro aminoácido.



Los aa incorporados en la cadena polipeptídica se denominan **residuos** por la **pérdida de agua** que se produce en la reacción.

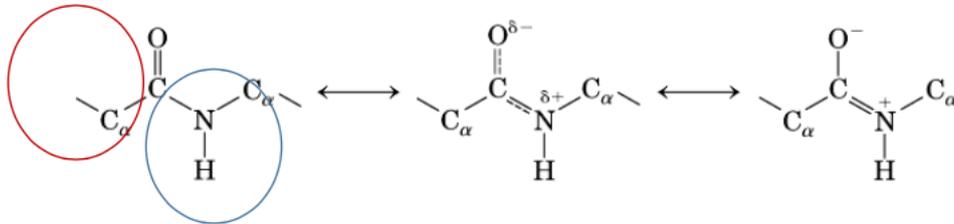
El enlace peptídico

- Los **seis átomos del grupo peptídico se encuentran en el mismo plano.**
- El átomo de oxígeno del grupo carbonílico y el átomo de hidrógeno del nitrógeno amídico se hallan entre ellos en posición **trans**.

La **limitación del giro del enlace C-N** hace que solo existan dos posibles configuraciones alrededor de este enlace:

- Cis:** con el átomo de h y el grupo carbonilo en el mismo lado del eje
- Trans:** ambos átomos en posiciones alternas. Esta es la que se da de forma mayoritaria en las proteínas, ya que la forma cis presenta mayores restricciones estéricas.

- El **oxígeno carbonílico y el nitrógeno amida** comparten parcialmente dos pares de **electrones**. El enlace peptídico presenta híbridos de resonancia.
- El enlace peptídico presenta **CARÁCTER PARCIAL DE DOBLE ENLACE**. No hay rotación libre alrededor del enlace C-N.
- El oxígeno tiene una carga parcial negativa y el nitrógeno una parcial positiva, formando un pequeño dipolo eléctrico.



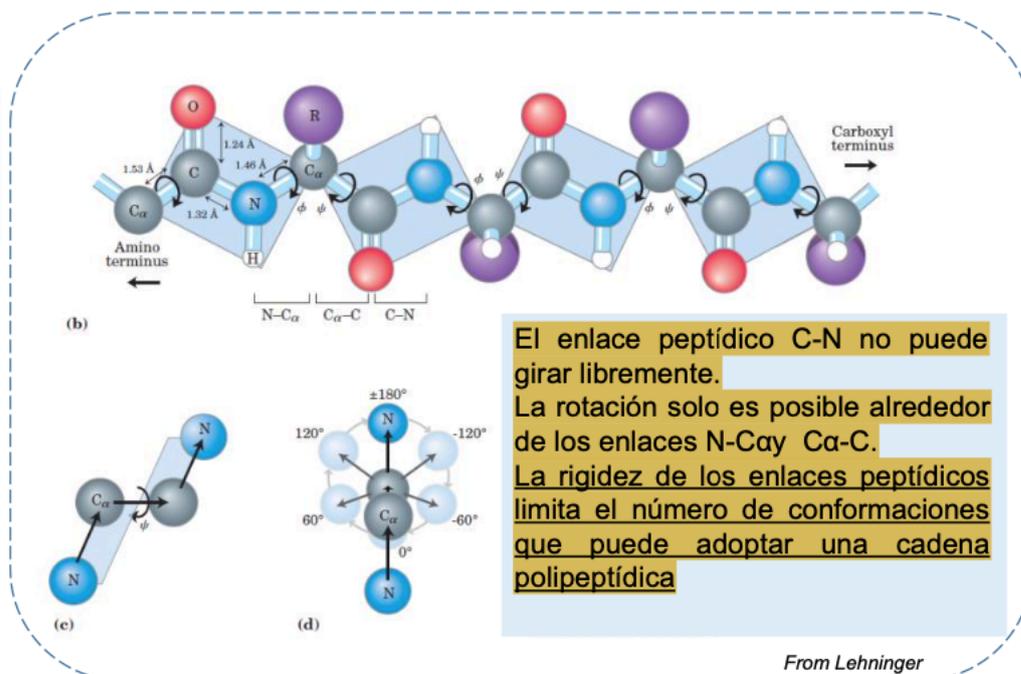
Es un enlace fuerte con un cierto carácter de doble enlace

El esqueleto polipeptídico de una proteína consiste en una serie de **planos, rígidos y consecutivos** que comparten un punto común de **giro alrededor del Cα**.

No se rompe por desnaturalizantes habituales como el calor o las altas concentraciones de sal. Para destruirlo se necesita:

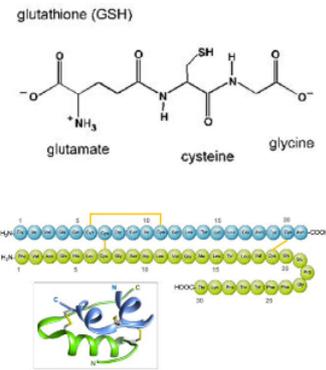
- Una exposición larga a ácidos o bases fuertes a elevadas temperaturas
- La exposición a enzimas como las proteasas

ROTACIÓN LIBRE ALREDEDOR DE LOS ENLACES Cα---CO y Cα---N



Péptidos bioactivos

- **GSH** (γ -glutamil-cisteinil-glicina) principal defensa antioxidante intracelular.
- **Insulina** (2 CADENAS DE 30-21 AA) hormona polipeptídica, crítica para la absorción de glucosa por las células para el metabolismo.
- **Glucagón** (29aa) estimula la producción de insulina por el páncreas.
- **Corticotropina** (39aa) hormona de la hipófisis anterior que estimula la corteza adrenal. Aumenta producción de corticoesteroides (respuesta a estrés)
- **Oxitocina** (9 aa) secretada por la hipófisis anterior estimula las contracciones uterinas.
- **Bradiquinina** (9 aa) es un potente vasodilatador y estimula las terminaciones nerviosas del dolor.
- **Encefalinas** (5 aa) Se generan en el SNC y unidas a sus receptores actúan como analgésicos. Forman parte de la familia de los opiáceos. Se vio que el efecto de la morfina era debido a su capacidad de mimetizar a estos péptidos endógenos.



Proteínas: estructura primaria

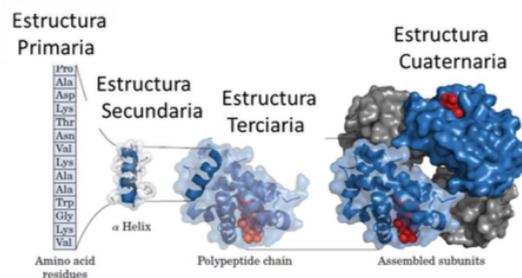
Definición y funciones

Las **proteínas** son polímeros de un número de **aa >50**.

Son cadenas de aa que se pliegan con una **estructura definida**. Pueden adoptar en teoría un número ilimitado de conformaciones. Sin embargo, la **estructura tridimensional de una proteína es única, o casi única**. La función de una proteína impone, a menudo, una **interconversión entre dos o más formas estructurales similares**.

Son responsables de la mayoría de las funciones bioquímicas:

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



Estructura primaria: la secuencia lineal de aminoácidos que componen una proteína unidos entre sí por **enlaces peptídicos**.

- Una **proteína se define por la secuencia de aminoácidos**. Es específica de cada proteína.
- Las proteínas homólogas tienen secuencias y habitualmente 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 aa químicamente semejantes.

- Algunas **mutaciones se relacionan con enfermedades** --> enfermedades moleculares (patología molecular). La secuencia de aa es fundamental para que se mantengan las interacciones correctas entre los distintos residuos y la proteína se pliegue correctamente.

PROBLEMAS SOBRE EL TAMRIO:

- ¿Qué es DATASES? ¿Qué es el formato FASTA?
- ¿qué carga mayoritaria tienen los aa triptófano y arginina a pH8?
- Buscar la secuencia primaria de la proteína caspasa-3 humana en UniProt y cópialo en formato FASTA.

CONCEPTOS CLAVE:

- *Los aminoácidos tienen en común la existencia de un carbono α al que se unen: un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y un radical o cadena lateral que los diferencia.*
- *El carbono α es asimétrico en todos los aminoácidos menos en la Gly. La Thr y la Ile tienen un carbono asimétrico en su cadena lateral.*
- *Las proteínas están constituidas por L-aminoácidos.*
- *Las cadenas laterales de los aminoácidos pueden ser apolares, polares sin carga o pueden presentar carga a determinados valores de pH.*
- *Los aminoácidos son sustancias anfóteras que pueden actuar como ácidos o como bases.*
- *El estado de ionización de los aminoácidos se modifica en diferentes condiciones de pH.*
- *A un valor de pH correspondiente al pK. de los grupos funcionales ionizables los aminoácidos tienen poder tamponante.*
- *El pK de un grupo funcional concreto está muy influenciado por las características químicas de los grupos funcionales próximos presentes en la molécula.*
- *Las interacciones no covalentes determinan la estructura tridimensional de las cadenas polipeptídicas y pueden ser modificadas por cambios en el medio.*
- *Las cadenas laterales de algunos aminoácidos pueden formar enlaces covalentes coordinados con cationes metálicos y otras pueden establecer interacciones no covalentes electrostáticas.*
- *Se pueden formar enlaces covalentes tipo disulfuro entre las cadenas laterales de dos Cys en condiciones oxidativas.*
- *Los aminoácidos Ser, Thr y Tyr pueden formar enlaces éster con un grupo fosfato.*
- *Los grupos hidroxilo de las cadenas laterales de Ser y Thr pueden formar enlaces o-glucosídicos con hidratos de carbono y el grupo amino de la Asn forma enlaces N-glucosídicos con estos compuestos.*
- *Algunos aminoácidos, como la hidroxiprolina y la hidroxilisina, sufren modificaciones covalentes después de estar incorporados a una cadena proteica.*
- *Los aminoácidos se unen mediante un enlace covalente tipo amida denominado enlace peptídico.*
- *Las longitudes y los ángulos de enlace de los átomos que componen el enlace peptídico son muy semejantes en todas las unidades de todas las proteínas.*
- *El comportamiento ácido base y la carga neta de las proteínas va a estar determinado por el estado de los grupos amino y carboxilo terminales y por el de los grupos de las cadenas laterales ionizables.*

