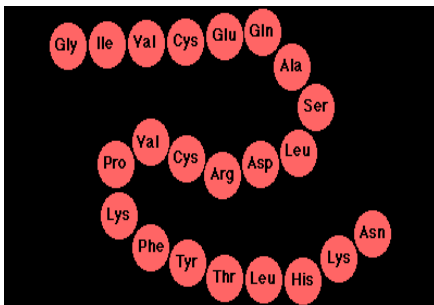


TEMA

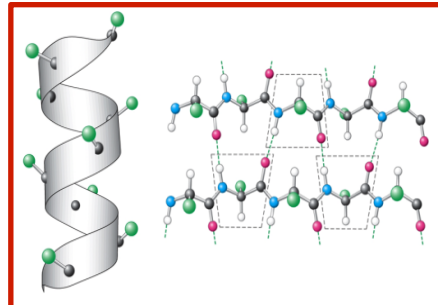
- **Conformación tridimensional de proteínas**
- **Niveles estructurales**
- **Tipos de enlaces y fuerzas que estabilizan estas estructuras**

NIVELES ESTRUCTURALES DE LAS PROTEÍNAS

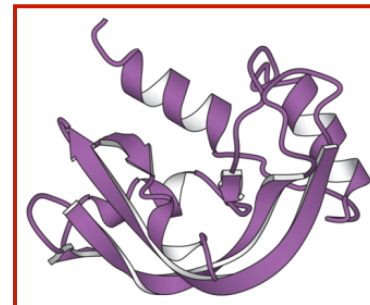
- **Estructura primaria:** Se refiere a la secuencia, al orden en el que aparecen los aminoácidos a lo largo de la cadena polipeptídica.
- **Estructura secundaria:** Hace referencia a la orientación relativa en el espacio de aminoácidos próximos en la secuencia lineal.
- **Estructura terciaria:** Se refiere al ordenamiento espacial relativo de residuos que no están próximos en la secuencia de aminoácidos, sino que ocupan posiciones distantes en la misma .
- **Estructura cuaternaria:** Cuando una proteína está formada por más de una cadena polipeptídica, o subunidad, la estructura cuaternaria se refiere a la disposición tridimensional que adoptan tales subunidades.



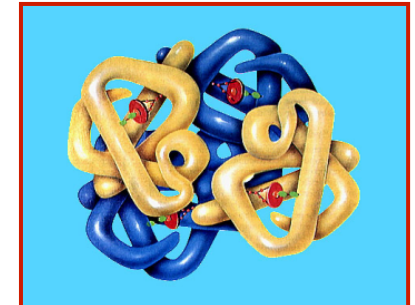
Primaria



Secundaria



Terciaria



Cuaternaria

ESTRUCTURA PRIMARIA:

Secuencia de aminoácidos

- Cada proteína tiene un número particular de aminoácidos, en una secuencia determinada.
- Tal secuencia es la estructura primaria de la proteína.
- La similitud de secuencias entre diferentes proteínas sugiere similitud (de estructura) y de función.
- La similitud entre secuencias se establece atendiendo a las propiedades químicas de las cadenas laterales de los residuos (e.g., hidrofobicidad, polaridad, carga, ...)
- Distinguir entre similitud e identidad
- La similitud se valora tras el **alineamiento** (i.e., herramientas informáticas como BLAST *Basic Local Alignment Search Tool*)

■	Identical amino acids
■	Conservative substitutions
■	Nonconservative substitutions

Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Human	G	L	S	D	G	E	W	Q	L	V	L	N	V	W	G
Whale	V	L	S	E	G	E	W	Q	L	V	L	H	V	W	A

Number	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Human	K	V	E	A	D	I	P	G	H	G	Q	E	V	L	I
Whale	K	V	E	A	D	V	A	G	H	G	Q	D	I	L	I

Number	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Human	R	L	F	K	G	H	P	E	T	L	E	K	F	D	K
Whale	R	L	F	K	S	H	P	E	T	L	E	K	F	D	R

Number	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Human	F	K	H	L	K	S	E	D	E	M	K	A	S	E	D
Whale	F	K	H	L	K	T	E	A	E	M	K	A	S	E	D

Number	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Human	L	K	K	H	G	A	T	V	L	T	A	L	G	G	I
Whale	L	K	K	H	G	V	T	V	L	T	A	L	G	A	I

Number	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Human	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	I	K	P	L	A
Whale	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	L	K	P	L	A

Number	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
Human	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	V	K	Y	L	E
Whale	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	I	K	Y	L	E

Number	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Human	F	I	S	E	C	I	I	Q	V	L	Q	S	K	H	P
Whale	F	I	S	E	A	I	I	H	V	L	H	S	R	H	P

Number	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
Human	G	D	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L
Whale	G	N	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L

Number	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Human	E	L	F	R	K	D	M	A	S	N	Y	K	E	L	G	F	Q	G
Whale	E	L	F	R	K	D	I	A	A	K	Y	K	E	L	G	Y	Q	G

ESTRUCTURA PRIMARIA:

Secuencia de aminoácidos

Alineamiento BLAST entre mioglobina y globina α humanas:
25% de identidad

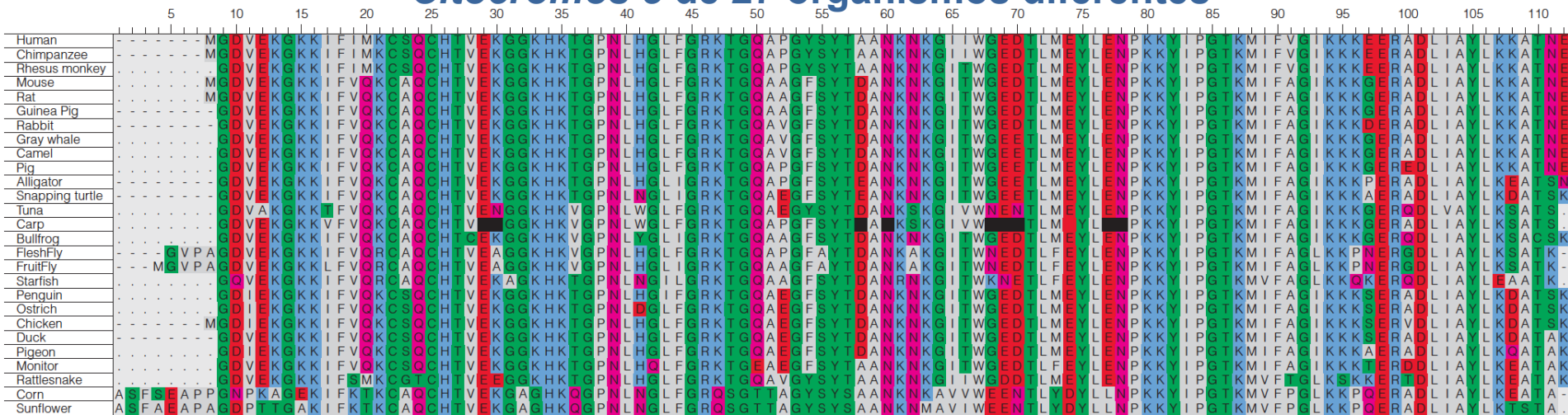
Score = 30.8 bits (68), **Expect = 6e-06**, Method: Compositional matrix adjust.

Identities = 32/133 (25%), Positives = 48/133 (37%), Gaps = 40/133 (30%)

Human Mb	2	LSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLI RLFKGHPEPTELEKFDKFKHLKSEDEMKASEDL	61
		LS + V WGKV A +G E L R+F P T F F	
Human α	2	LSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFPFH -----	46
Human Mb	62	KKHGATVLTALGG ILKKKGHHEAEIKPLAQS HATKHKI-PVKYLEFISECI IQVLQSKHP	120
		L+AL I HA K ++ PV ++ +S C++ L + P	
Human α	47	----- ALSALSDI----- HAHKLRVDPVNF-KLLSHCLLVTLAAHLP	82
Human Mb	121	GDFGADAQGMNK	133
		+F +++K	
Human α	83	AEFTPAVHASLDK	95

Homología de Secuencia: similitud debida a evolución divergente

Citocromos c de 27 organismos diferentes



hidrofóbico

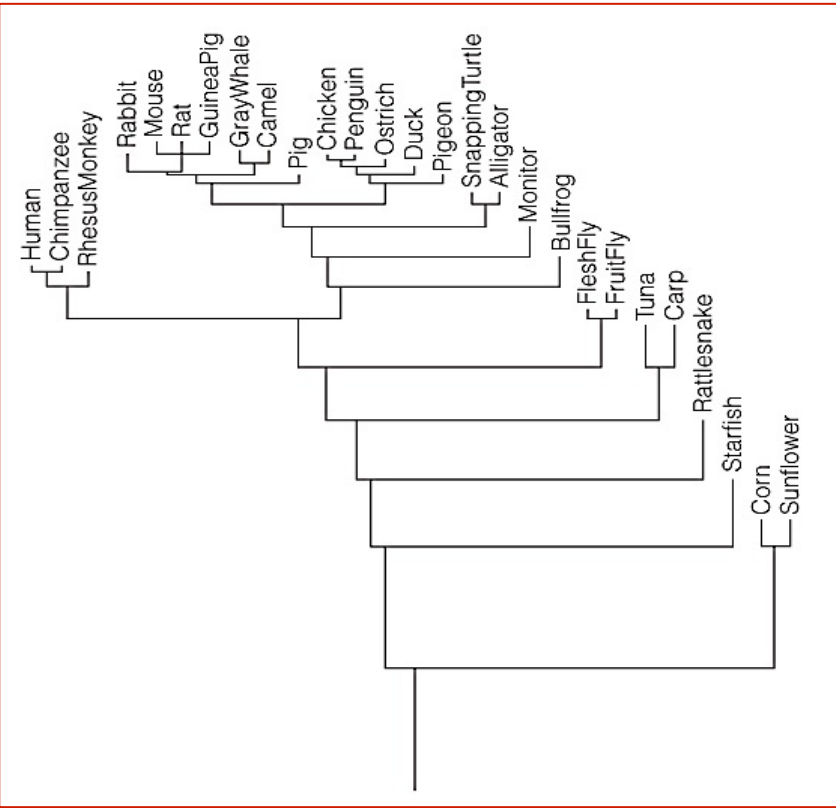
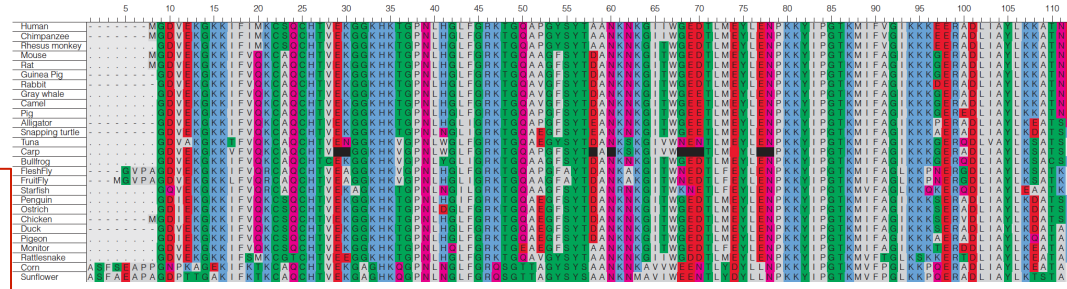
básico

ácido

polar sin carga

Asn / Gln

ESTRUCTURA PRIMARIA: Secuencia de aminoácidos

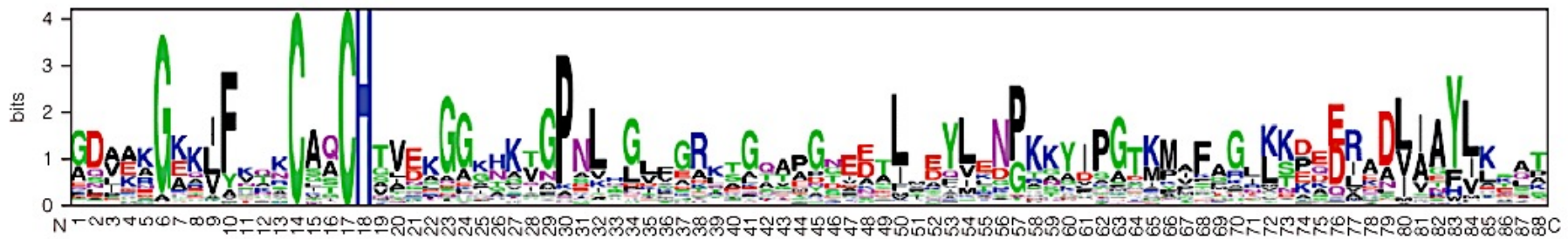


Árbol filogenético del *Citocromo c*

Conceptos:

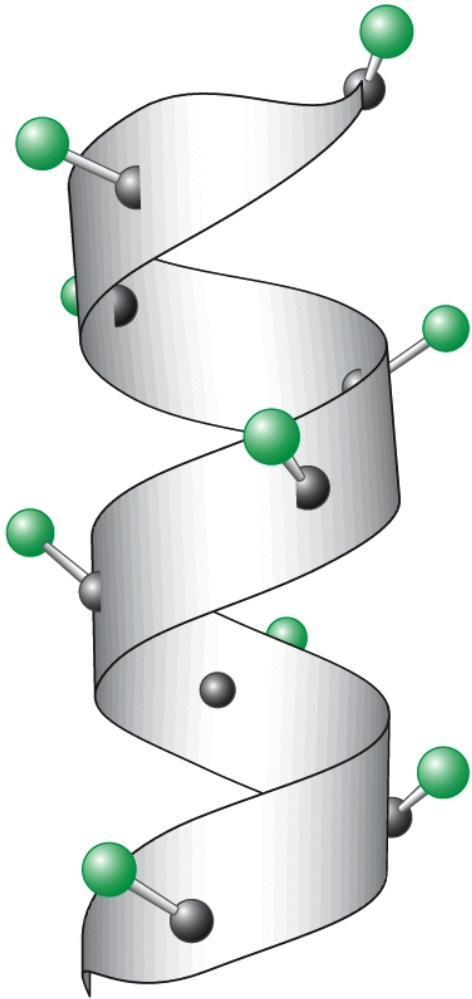
- Cambios conservativos
- Secuencias consenso
- Logo de secuencia
 - aa's conservados
 - aa's altamente conservados
 - aa's completamente conservados

Logo del *Citocromo c* obtenido a partir de 412 secuencias

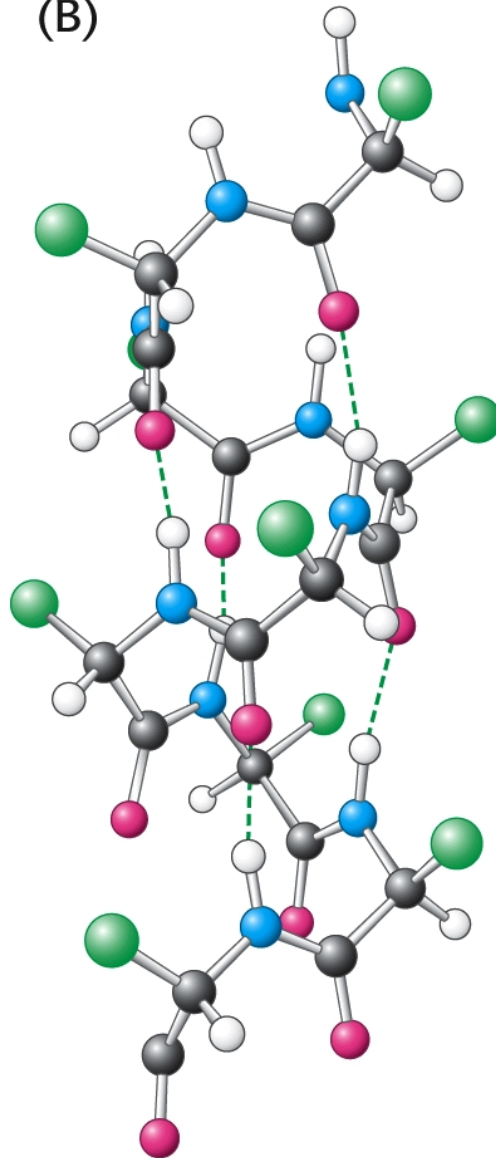


ESTRUCTURA SECUNDARIA ORDENADA: Hélice α

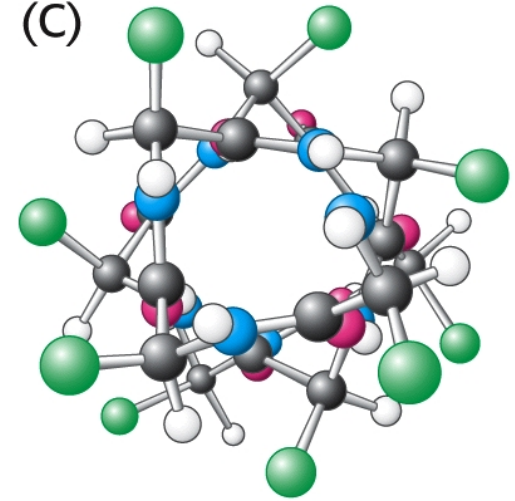
(A)



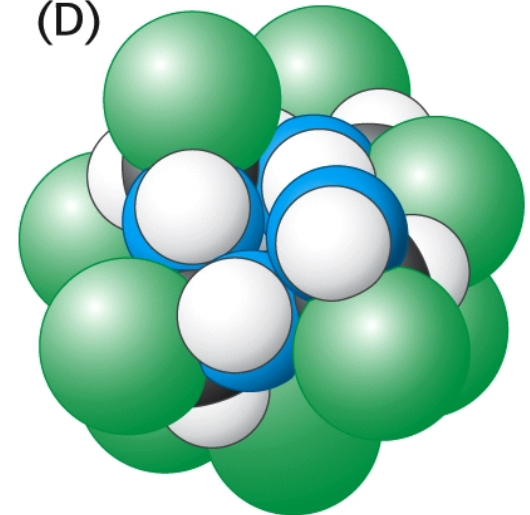
(B)



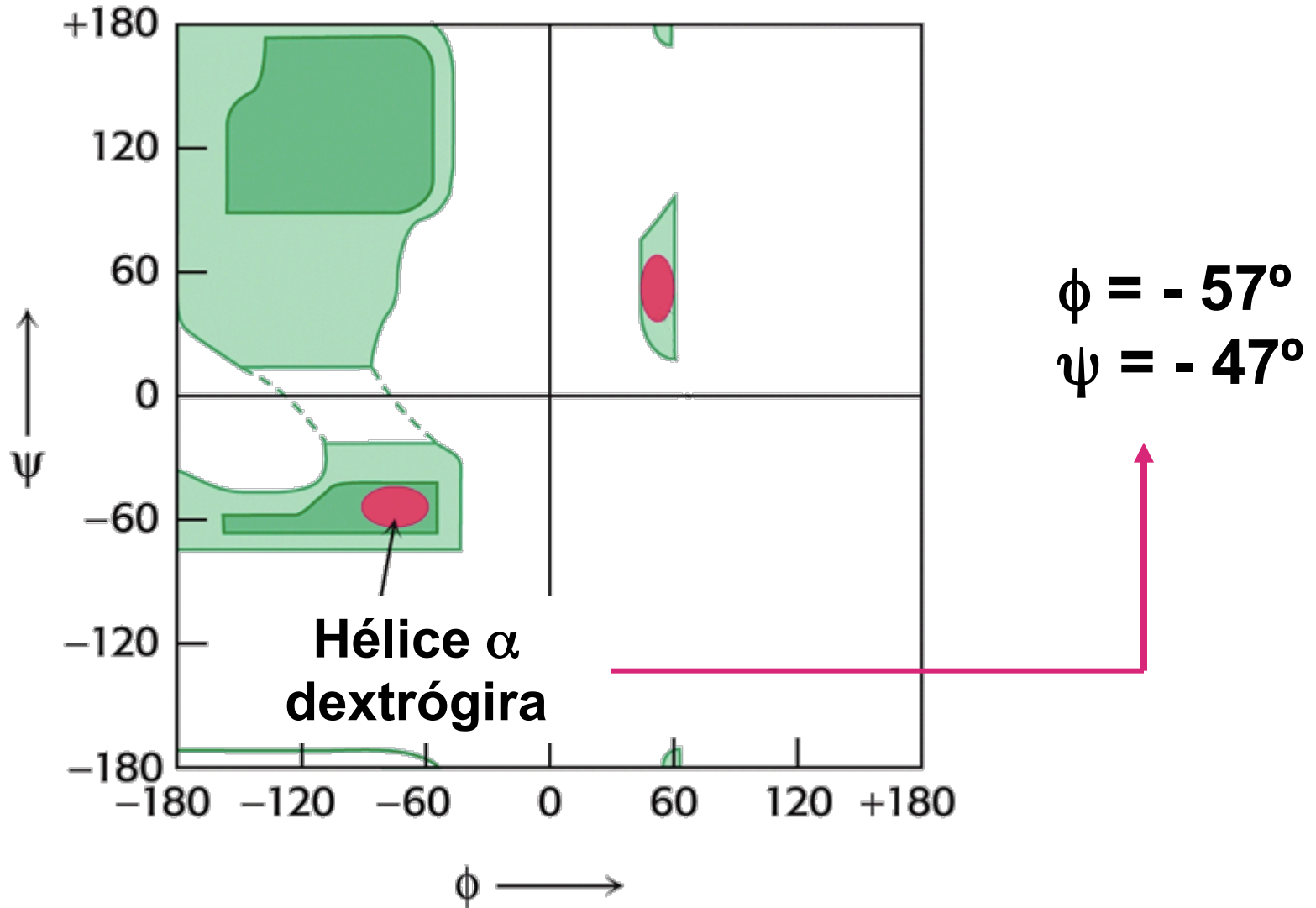
(C)

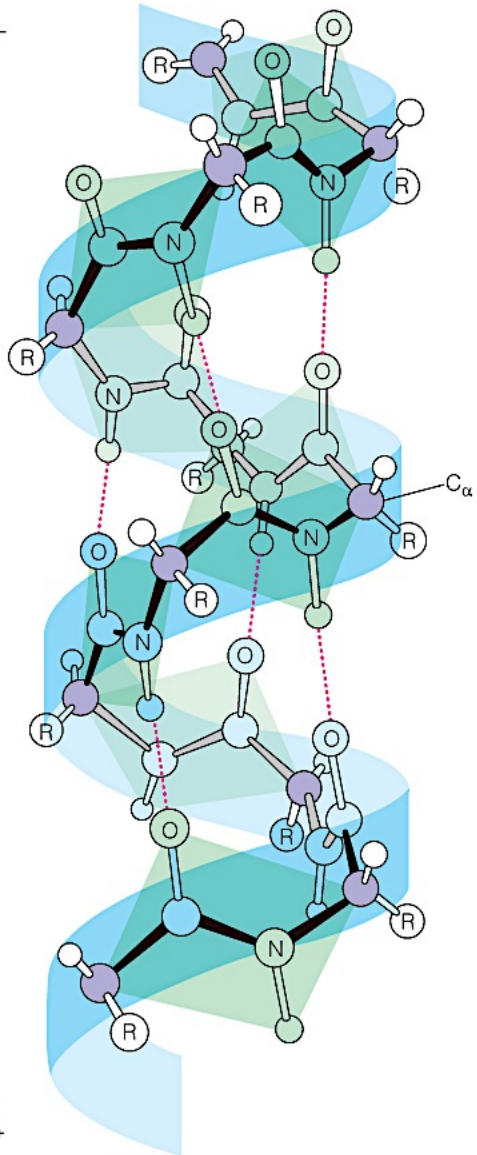


(D)



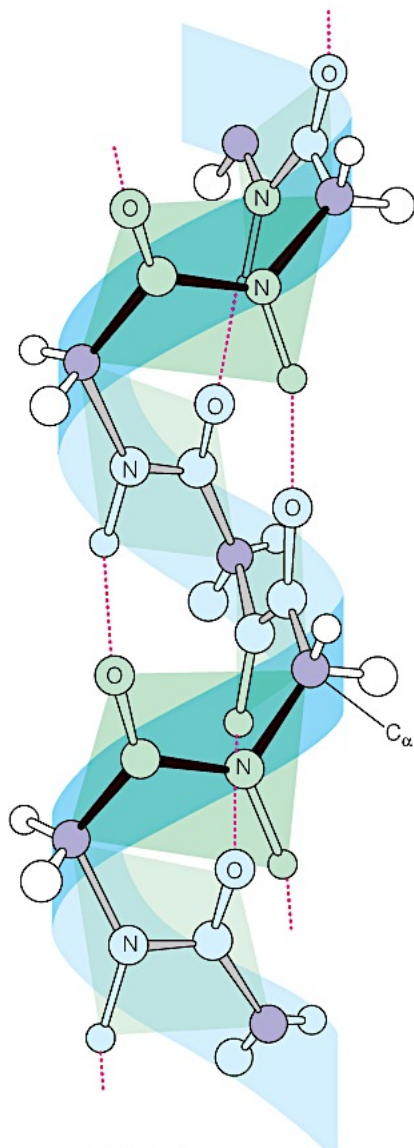
Situación de la hélice α en un gráfico de Ramachandran





Hélice α

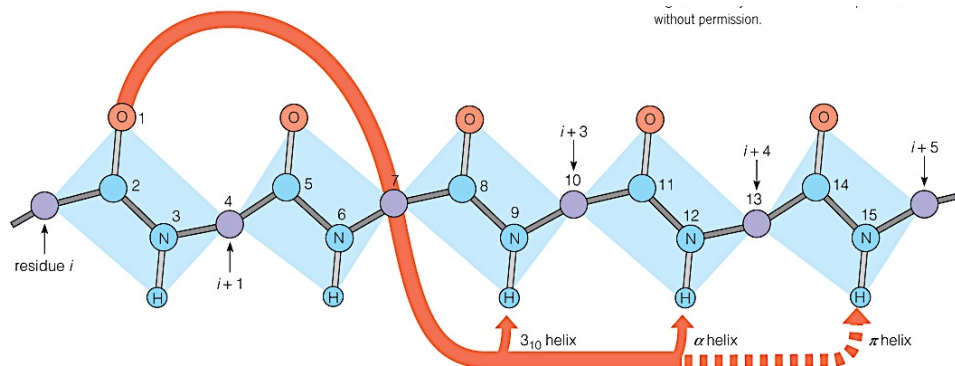
Hélice 3.6_{13}



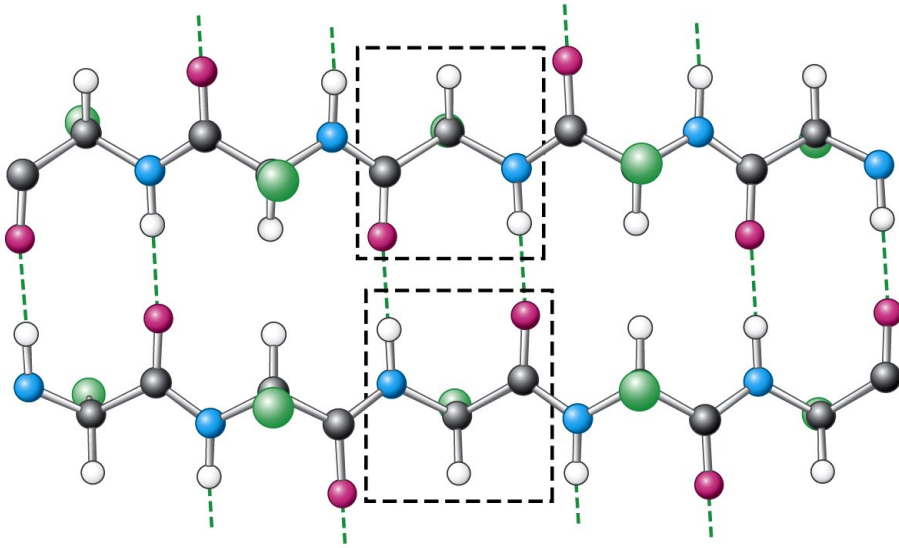
Hélice 3_{10}

TABLE 6.1 Parameters of some polypeptide secondary structures

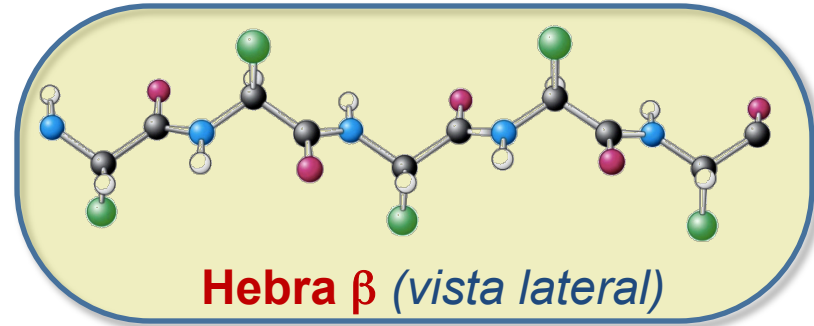
Structure Type	Residues/Turn	Rise (h) per residue	Pitch (p)
β Strand (antiparallel)	2.0	0.34 nm	0.68 nm
β Strand (parallel)	2.0	0.32 nm	0.64 nm
α helix	3.6	0.15 nm	0.54 nm
3_{10} helix	3.0	0.20 nm	0.60 nm
Polypeptide II helix ("polyproline II helix")	3.0	0.47 nm	0.94 nm



ESTRUCTURA SECUNDARIA ORDENADA: Láminas β



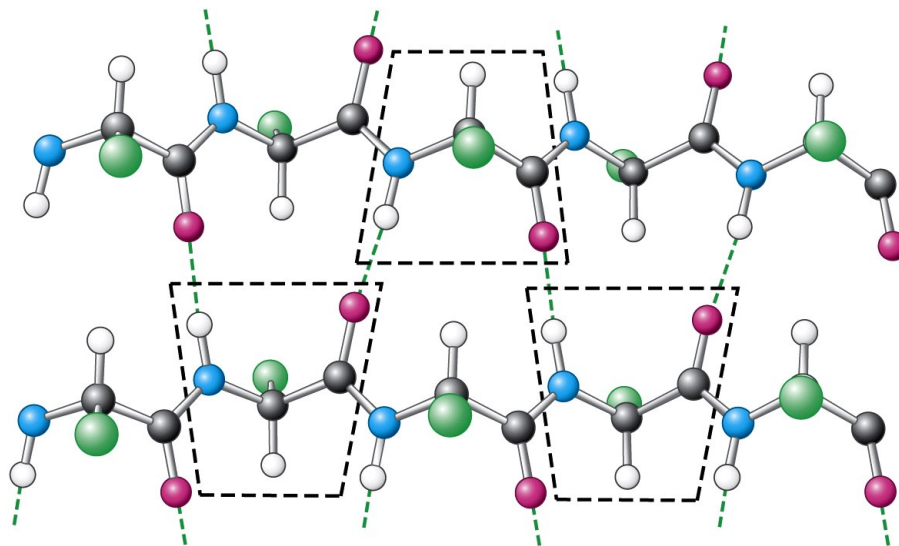
**Lámina β
ANTIPARALELA**



Hebra β (*vista lateral*)



**Lámina β
PARALELA**



ESTRUCTURA SECUNDARIA ORDENADA: Láminas β

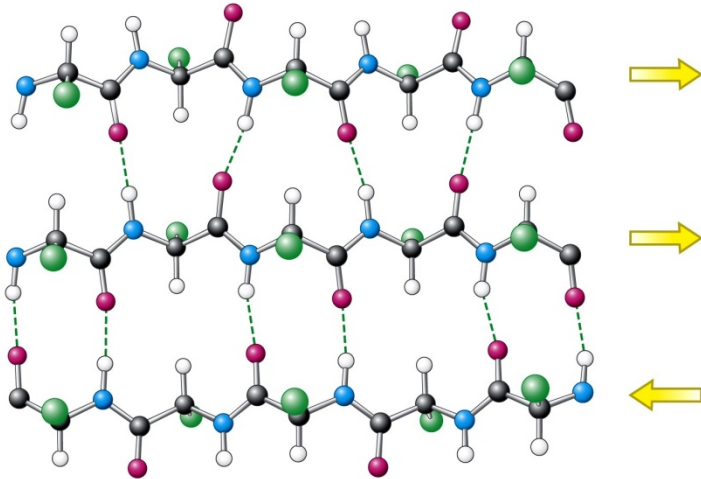


Lámina β
MIXTA

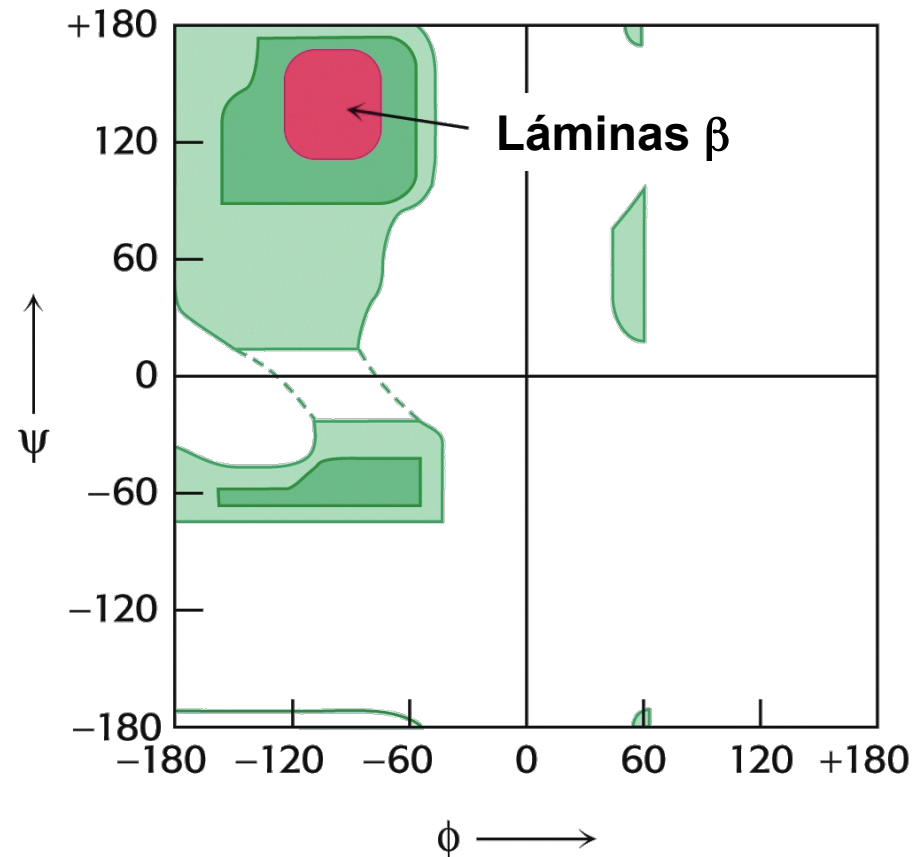
Situación de la lámina β en un gráfico de Ramachandran

Paralela

$$\psi = +113^\circ$$
$$\phi = -119^\circ$$

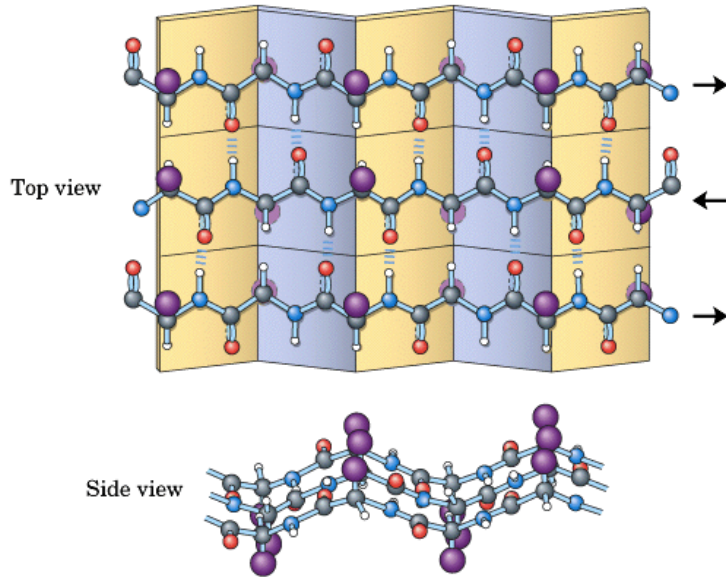
Antiparalela

$$\psi = +135^\circ$$
$$\phi = -139^\circ$$

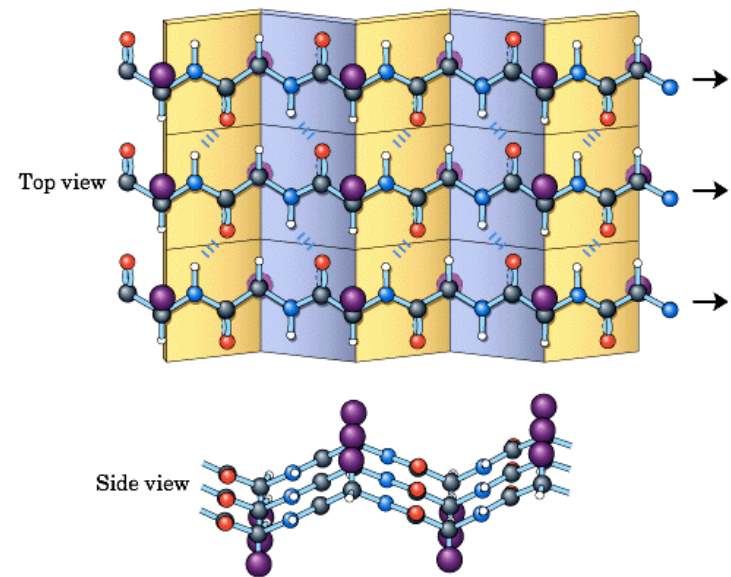


ESTRUCTURA SECUNDARIA ORDENADA: Láminas β

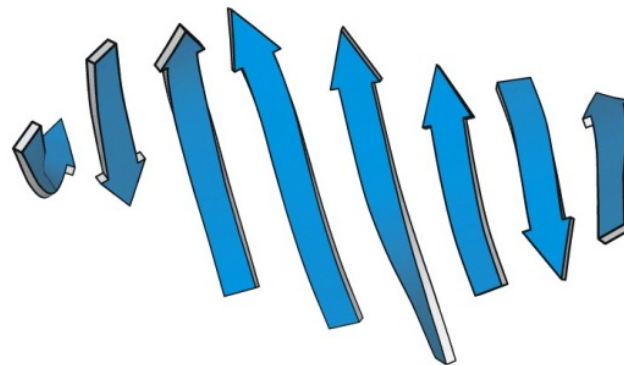
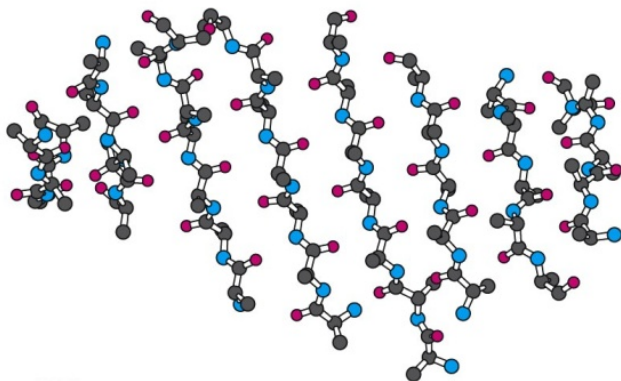
(a) Antiparalel



(b) Parallel

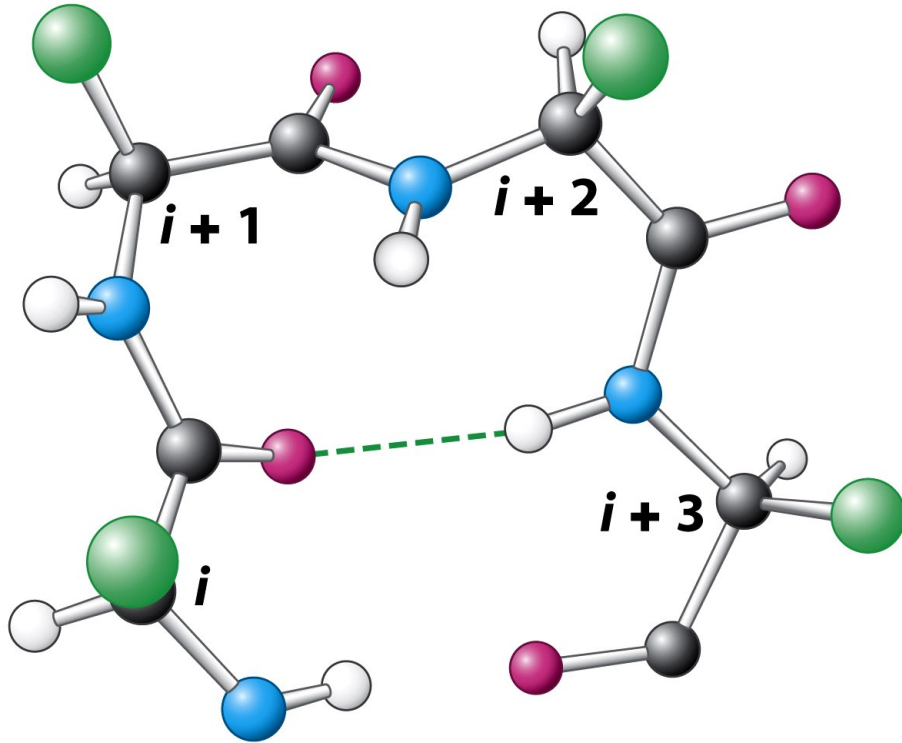


Representación de hebras β

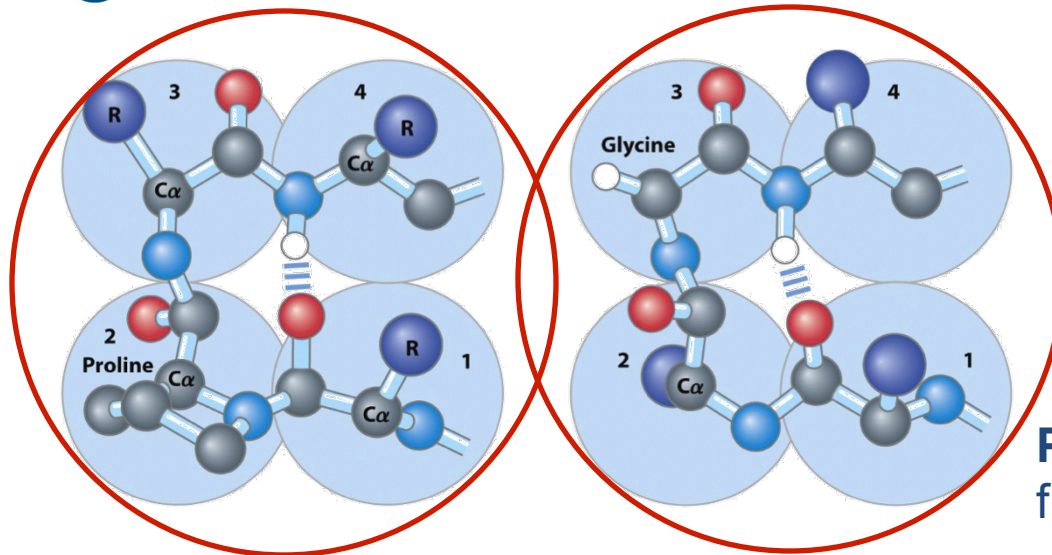


Retorcimiento
o alabeo

ESTRUCTURA SECUNDARIA NO PERIÓDICA: Giro β

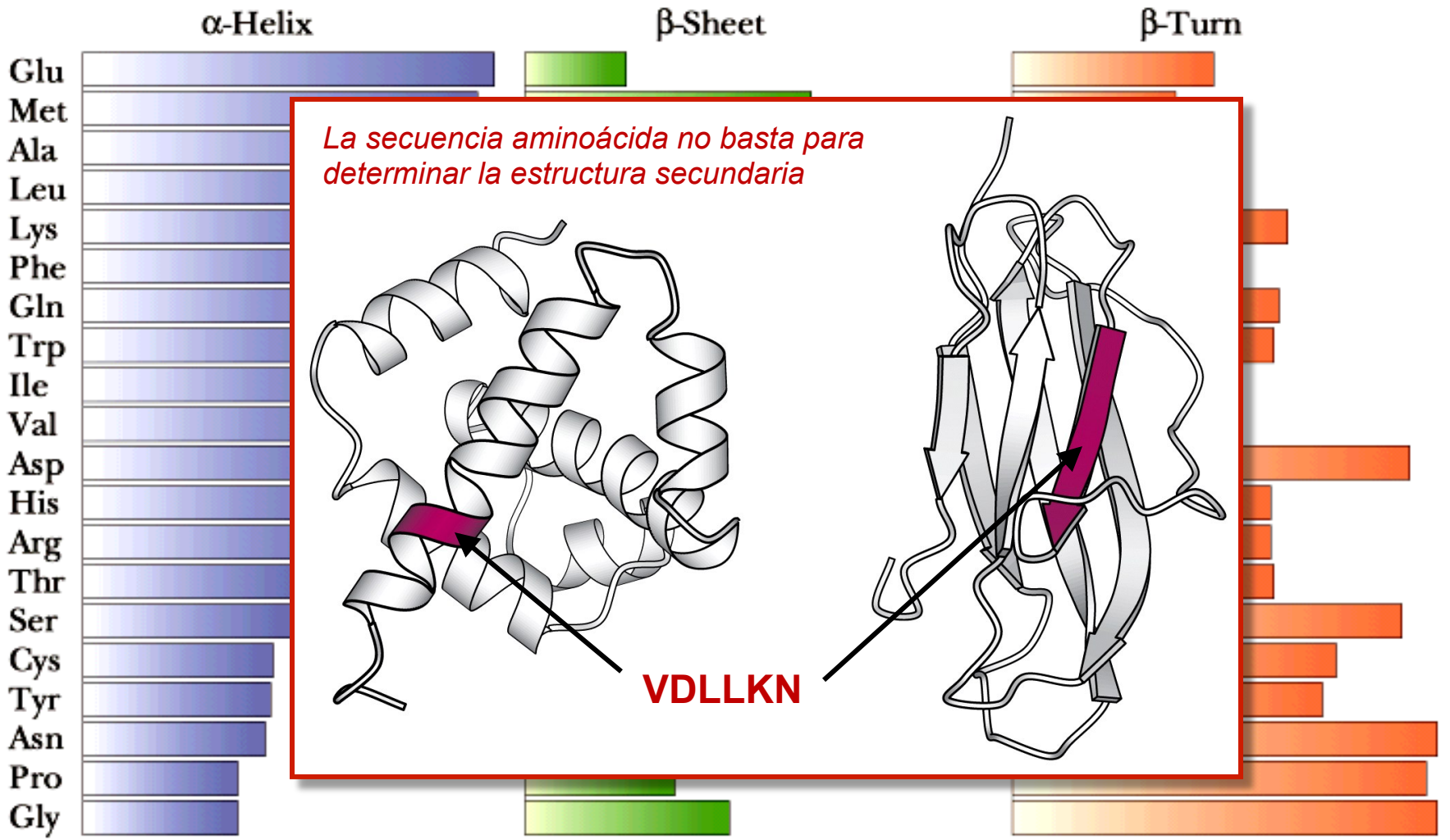


Giros β en la superficie proteica, donde suelen participar en interacciones con otras moléculas



Pro y Gly, dos aminoácidos frecuentes en los giros β

Frecuencias relativas de aparición de aminoácidos en estructuras secundarias



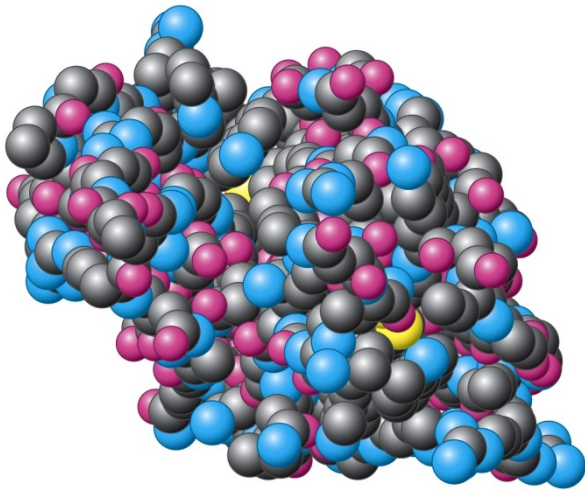
E, M, A, L, K

V, I, Y, F, W

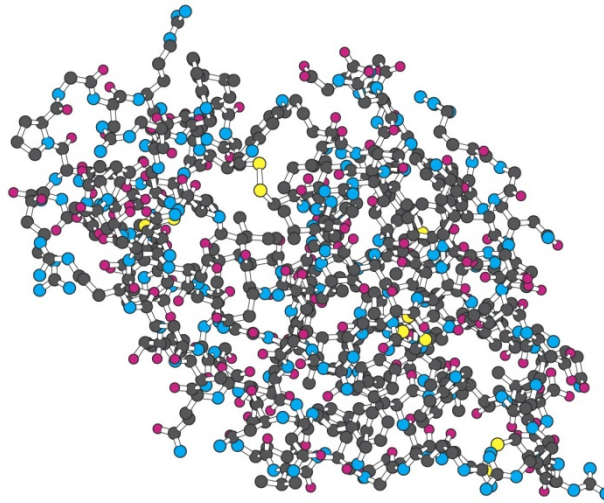
G, N, P, V, T

Estructura Terciaria

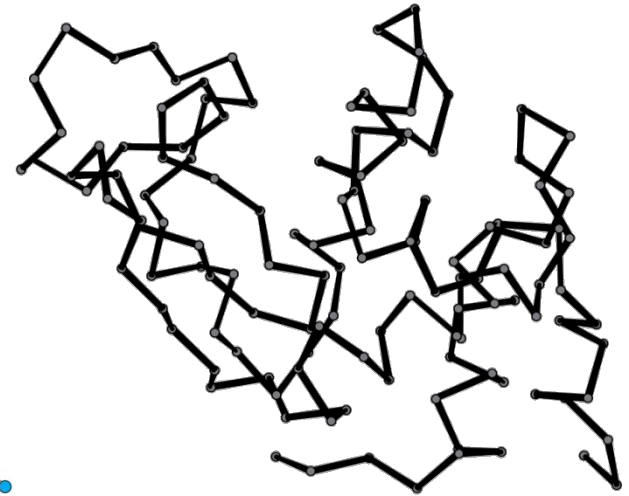
Modelos para la representación de las estructuras 3D de las proteínas



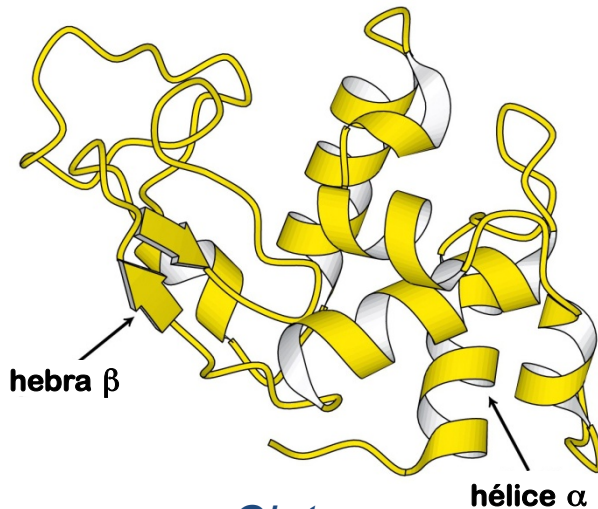
Compacto



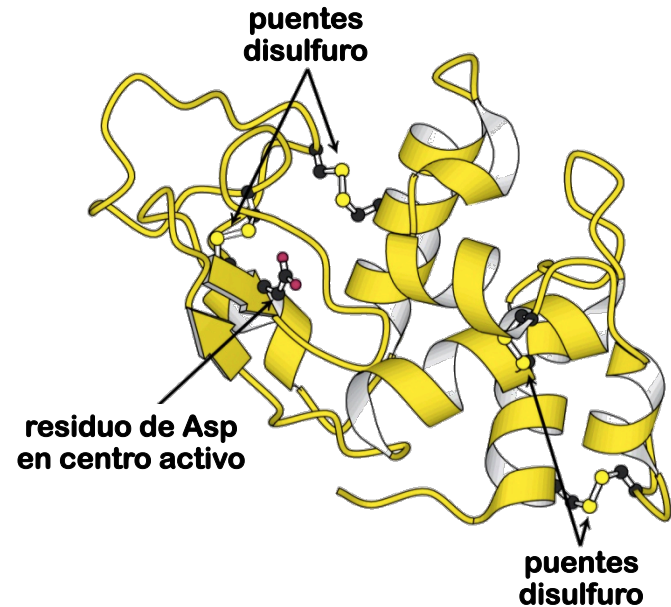
Esferas y varillas



Esqueleto polipeptídico



Cintas



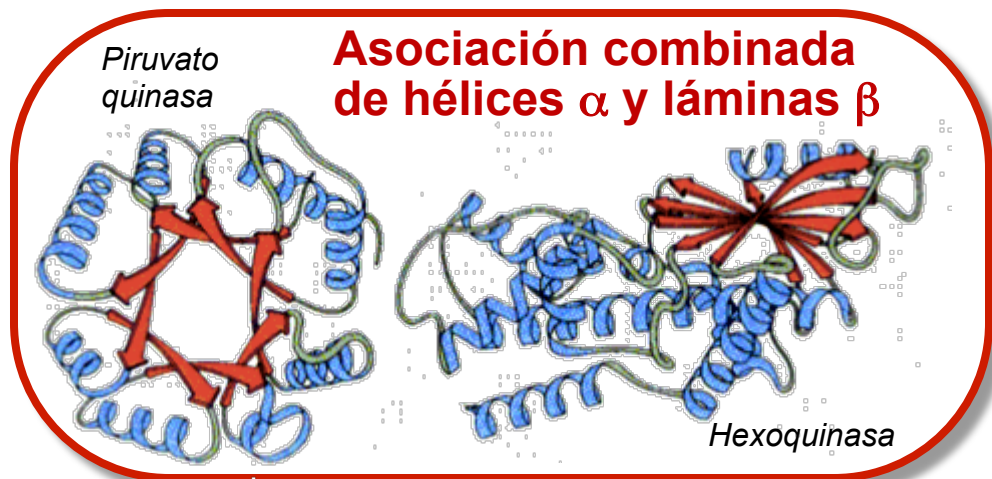
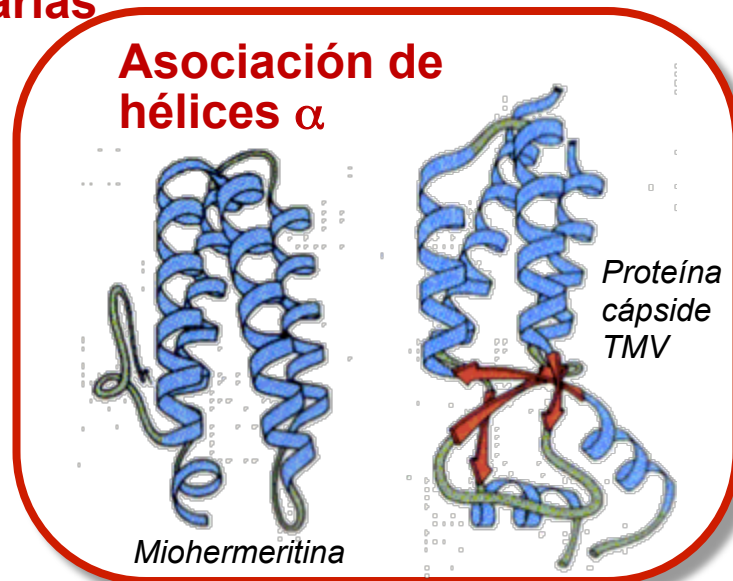
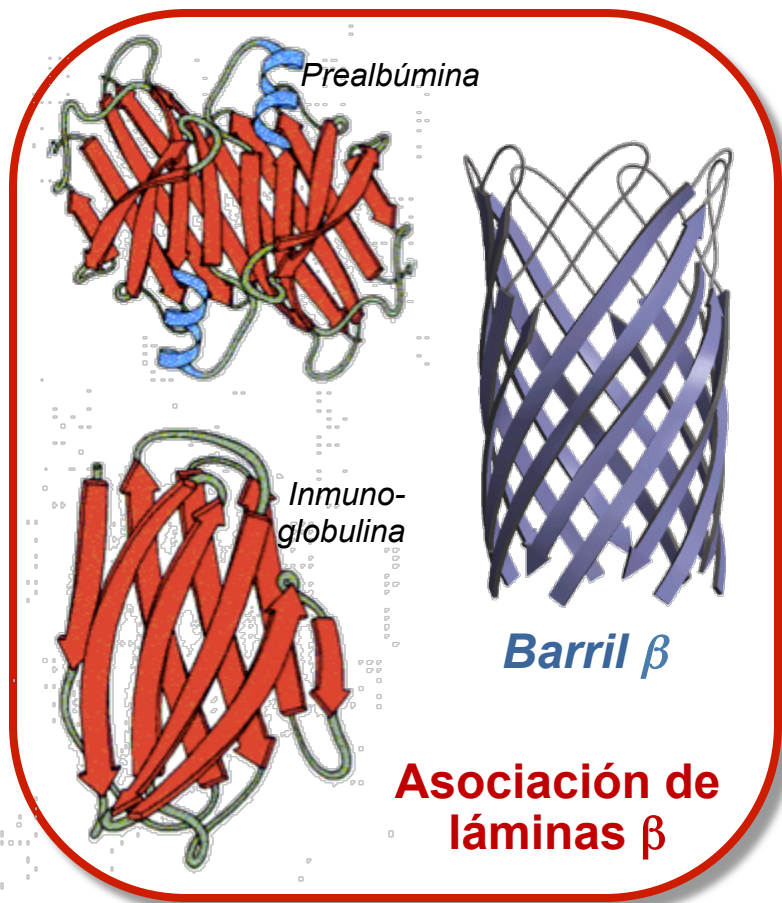
Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:

a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**

b) Dominios.



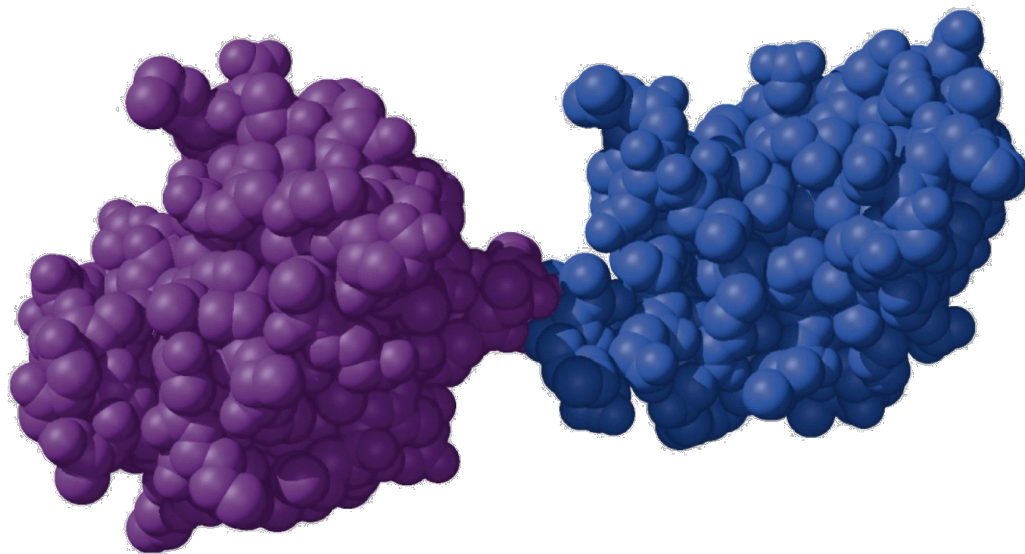
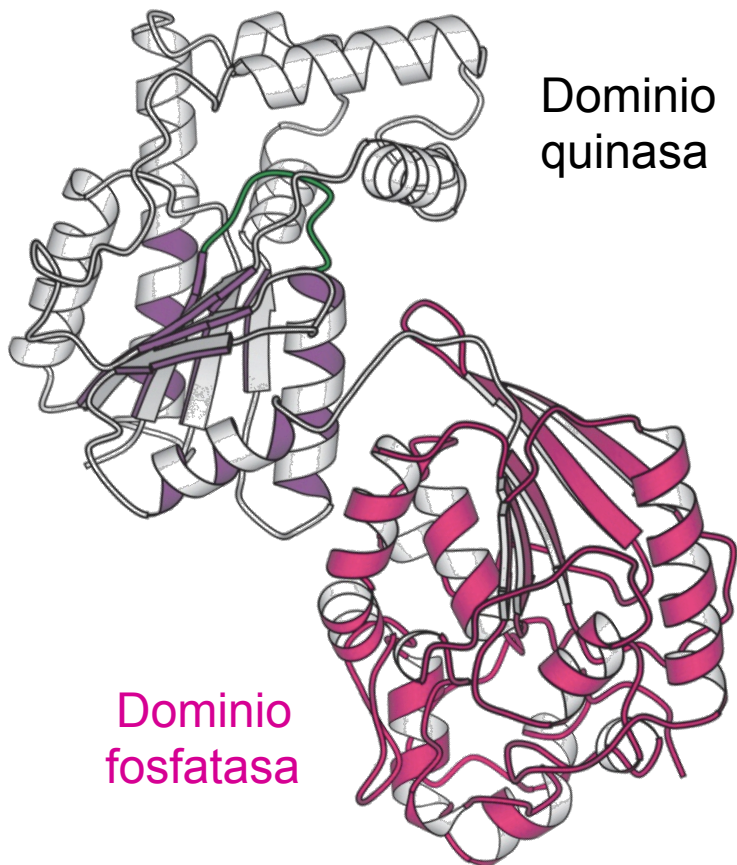
Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:

a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**

b) **Dominios.** Un *dominio* es una parte de una cadena polipeptídica estable de manera independiente, y que puede moverse como una entidad única con respecto al resto de la proteína.



Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:

a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**

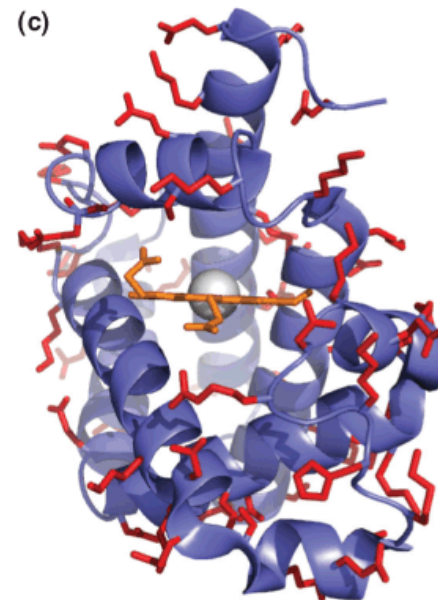
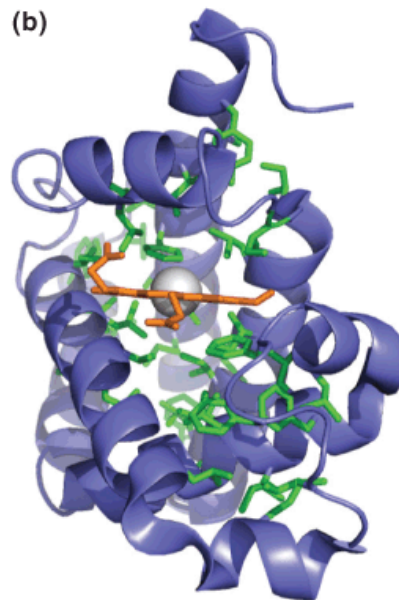
b) **Dominios.** Un *dominio* es una parte de una cadena polipeptídica estable de manera independiente, y que puede moverse como una entidad única con respecto al resto de la proteína.

2. **Efecto hidrofóbico determinante** en el plegamiento.

Aparecen también importantes fuerzas de van der Waals en el núcleo hidrofóbico.

(a)

```
VLSEGEWQLV LHWAKVEAD VAGHGQDILI RLFKSHPETL EKFD RFKHLK
TEAEMKASED LKKHGVTVLT ALGAILK KKG HHEAELKPLA QSHATKHKIP
IKYLEFISEA I I HVLHSRHP GDFGADAQGA MNKALELFRK DIAAKYKELG
YQG
```



Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:

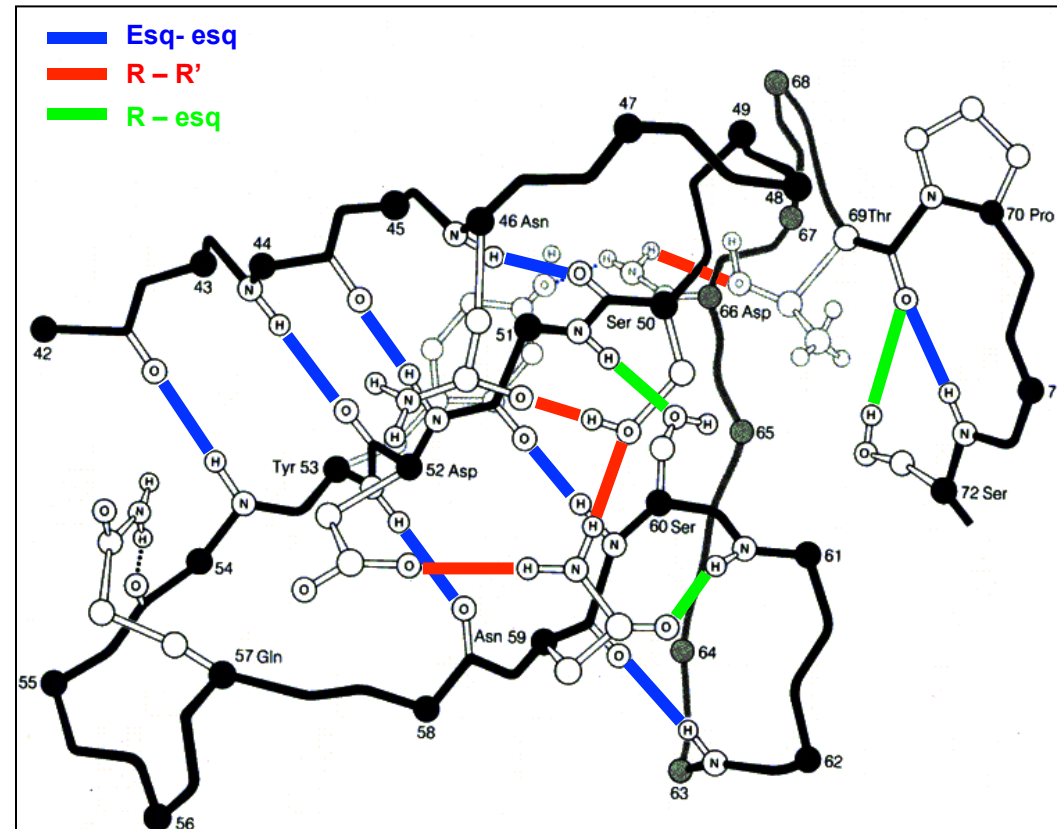
a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**

b) **Dominios.** Un *dominio* es una parte de una cadena polipeptídica estable de manera independiente, y que puede moverse como una entidad única con respecto al resto de la proteína.

2. **Efecto hidrofóbico** determinante en el plegamiento.

Aparecen también importantes fuerzas de van der Waals en el interior hidrofóbico.

3. **Puentes de hidrógeno** entre cadenas laterales próximas espacialmente, o entre éstas y el esqueleto polipeptídico



Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:

a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**

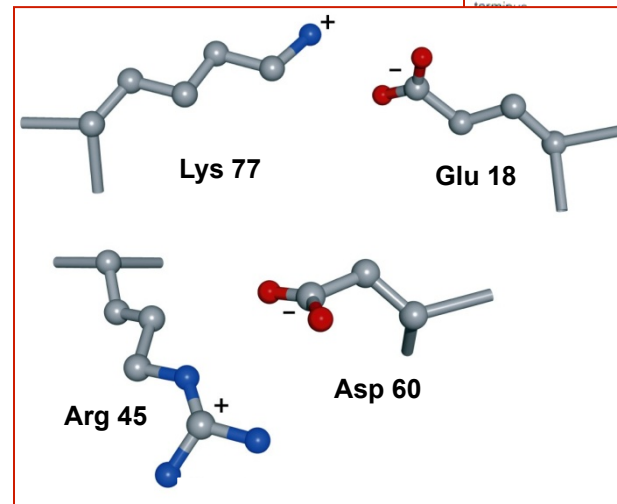
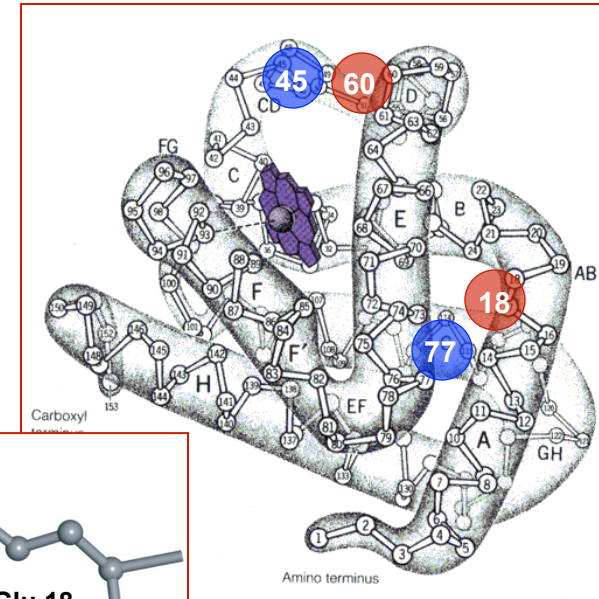
b) **Dominios**. Un *dominio* es una parte de una cadena polipeptídica estable de manera independiente, y que puede moverse como una entidad única con respecto al resto de la proteína.

2. **Efecto hidrofóbico** determinante en el plegamiento.

Aparecen también importantes fuerzas de van der Waals en el interior hidrofóbico.

3. **Puentes de hidrógeno** entre cadenas laterales próximas espacialmente, o entre éstas y el esqueleto polipeptídico

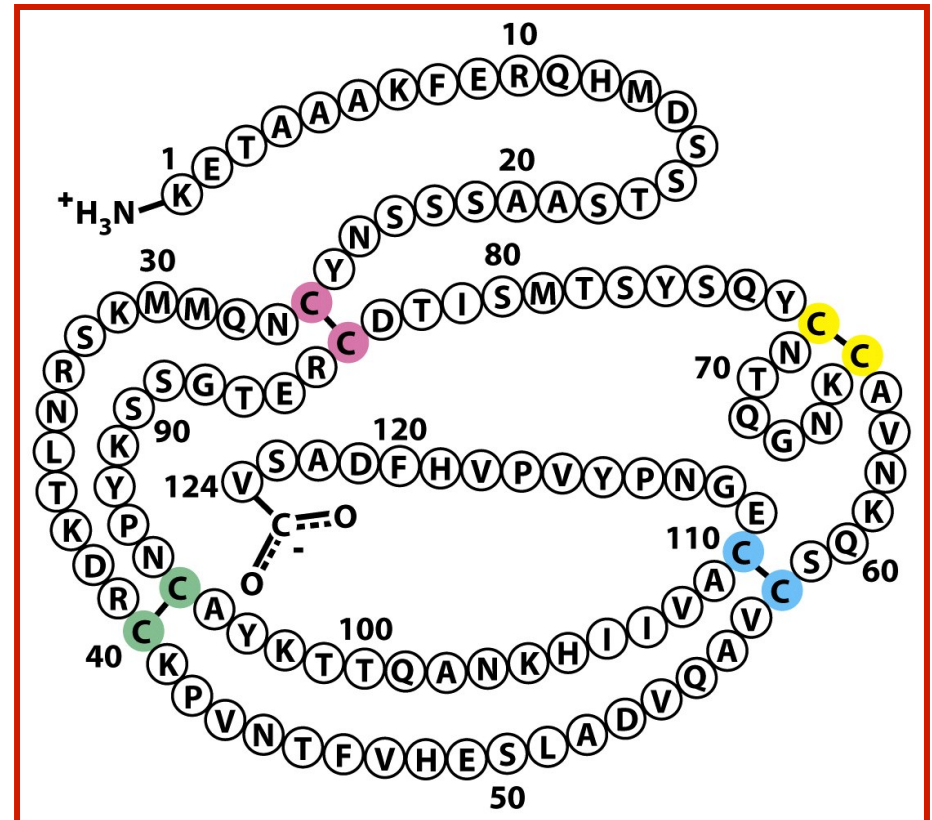
4. **Pares iónicos** entre residuos cargados de la superficie proteica



Estructura Terciaria: El plegamiento de las proteínas

El plegamiento es un proceso concertado en el que influyen múltiples factores:

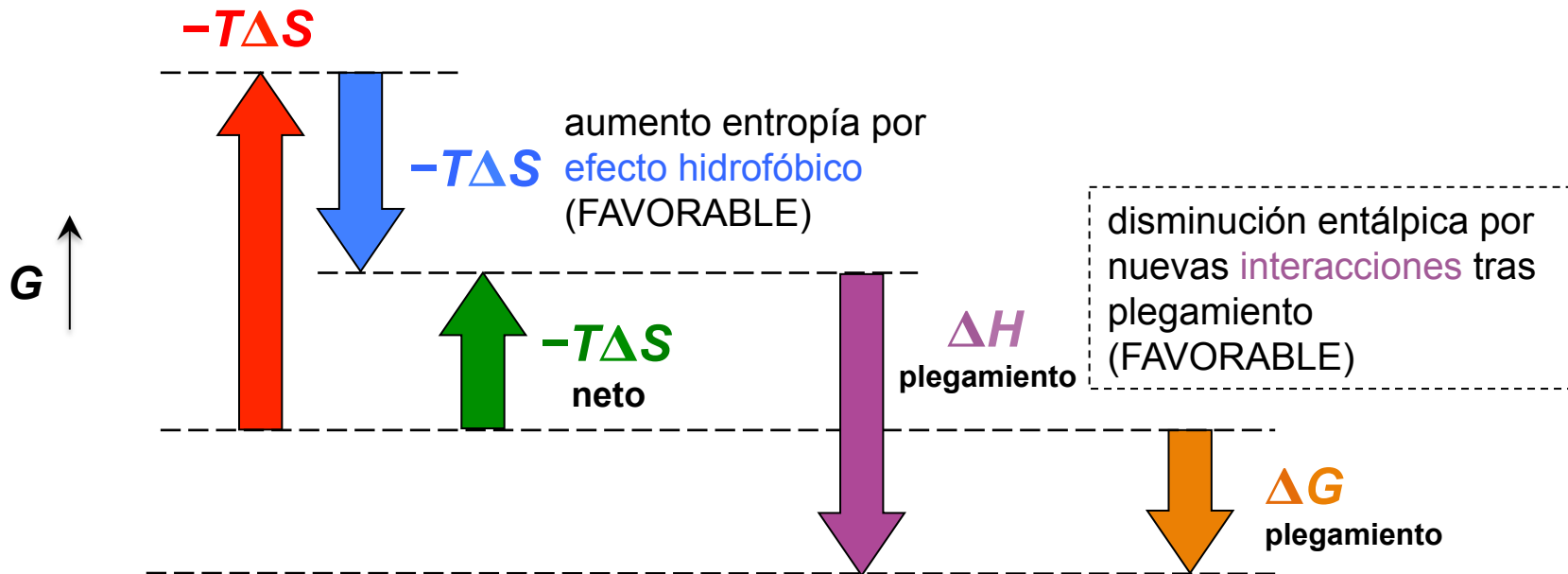
1. Básicamente hay dos niveles de organización de la Estructura Terciaria:
 - a) **Motivos o Estructuras supersecundarias**
 - b) **Dominios.** Un *dominio* es una parte de una cadena polipeptídica estable de manera independiente, y que puede moverse como una entidad única con respecto al resto de la proteína.
2. **Efecto hidrofóbico** determinante en el plegamiento.
Aparecen también importantes fuerzas de van der Waals en el interior hidrofóbico.
3. **Puentes de hidrógeno** entre cadenas laterales próximas espacialmente, o entre éstas y el esqueleto polipeptídico
4. **Pares iónicos** entre residuos cargados de la superficie proteica
4. **Puentes disulfuro** que estabilizan la estructura 3D, una vez producido el plegamiento



Termodinámica del plegamiento

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

disminución entropía conformacional (DESFAVORABLE)



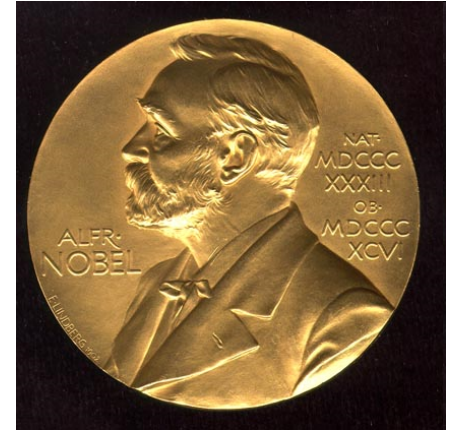
Protein	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (kJ/K·mol)
Ribonuclease	-46	-280	-0.79
Chymotrypsin	-55	-270	-0.72
Lysozyme	-62	-220	-0.53
Cytochrome c	-44	-52	-0.027
Myoglobin	-50	0	+0.17

Thermodynamic parameters for folding of some globular proteins at 25 °C in aqueous solution

Estructura Terciaria: La secuencia determina el plegamiento



CHRISTIAN B. ANFINSEN
(1916-1995)



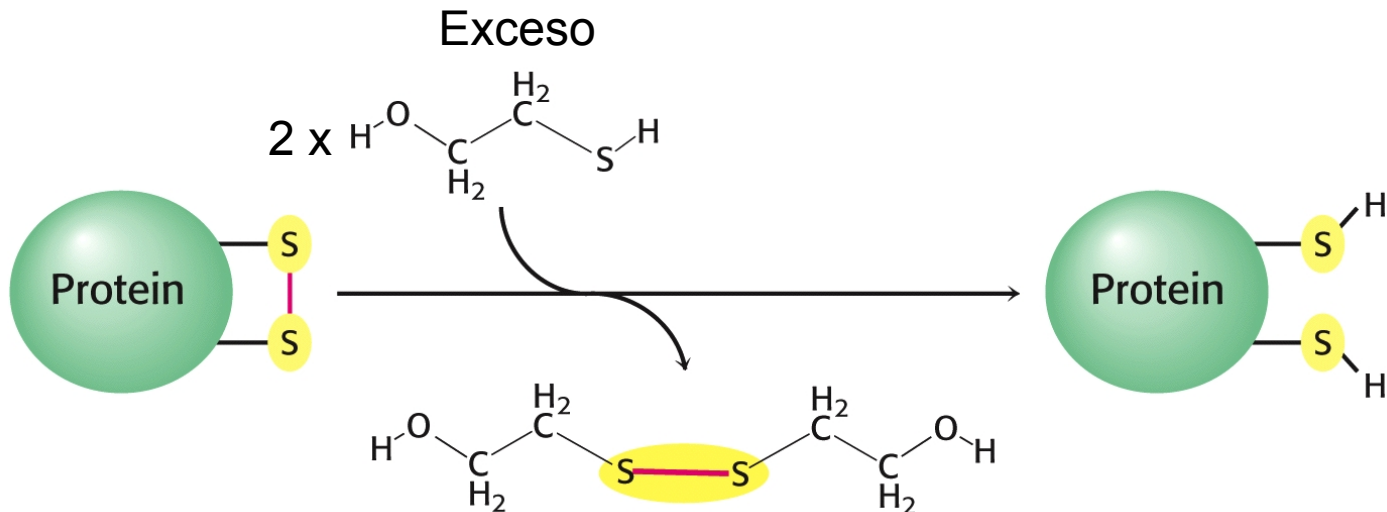
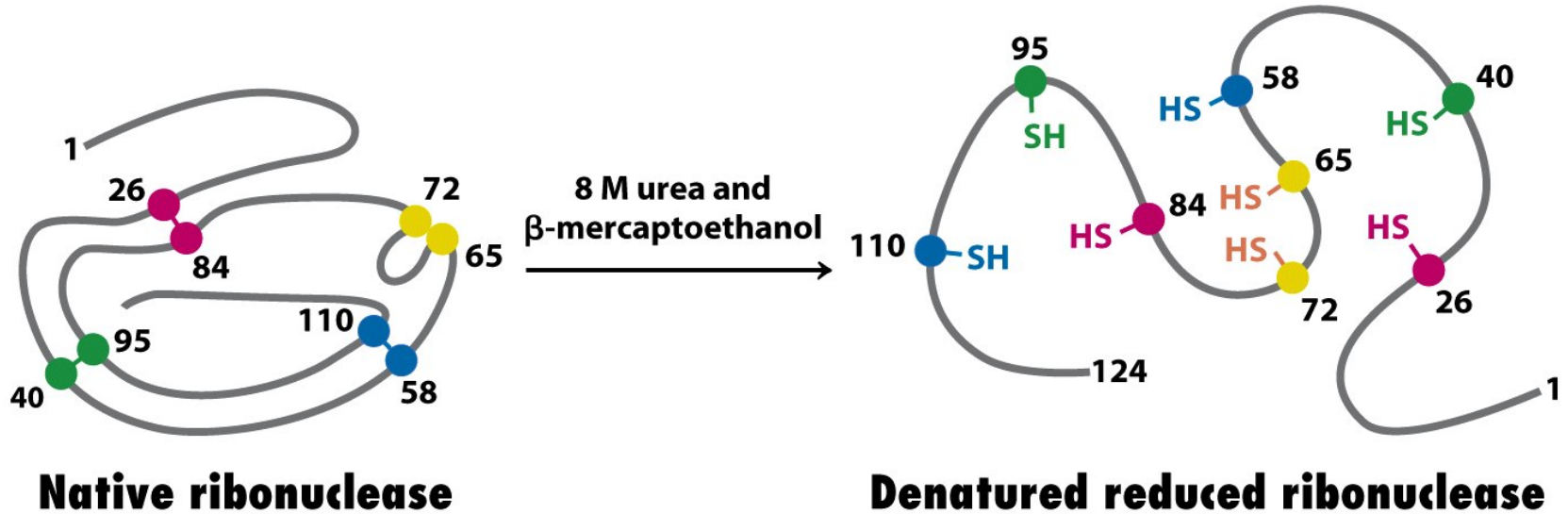
Premio Nobel de Química en 1972

"for his work on ribonuclease, especially concerning the connection between the amino acid sequence and the biologically active conformation"

A cada cadena polipeptídica le corresponde una conformación concreta única, y toda la información necesaria para adoptarla está contenida en su secuencia de aminoácidos.

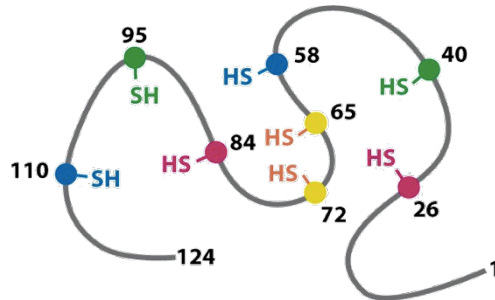
Estructura Terciaria: La secuencia determina el plegamiento

Experimento de Anfisen

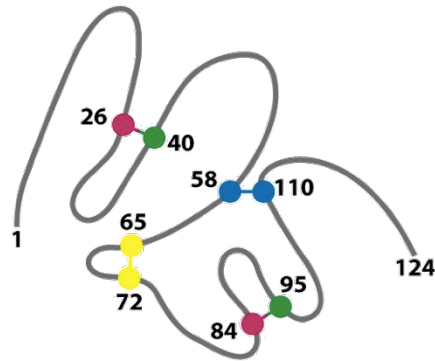
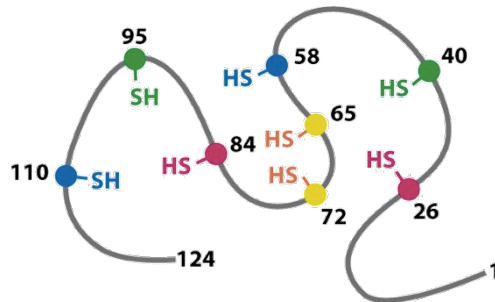


Estructura Terciaria: La secuencia determina el plegamiento

Experimento de Anfisen

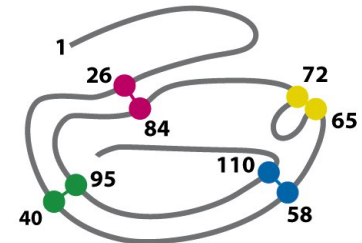


Denatured reduced ribonuclease



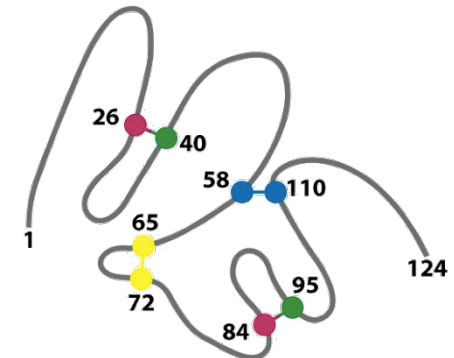
Scrambled ribonuclease

1. Diálisis vs tampón sin urea
2. Oxidación ambiental



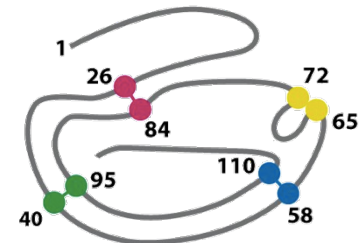
Native ribonuclease

1. Diálisis vs tampón CON urea
2. Oxidación ambiental



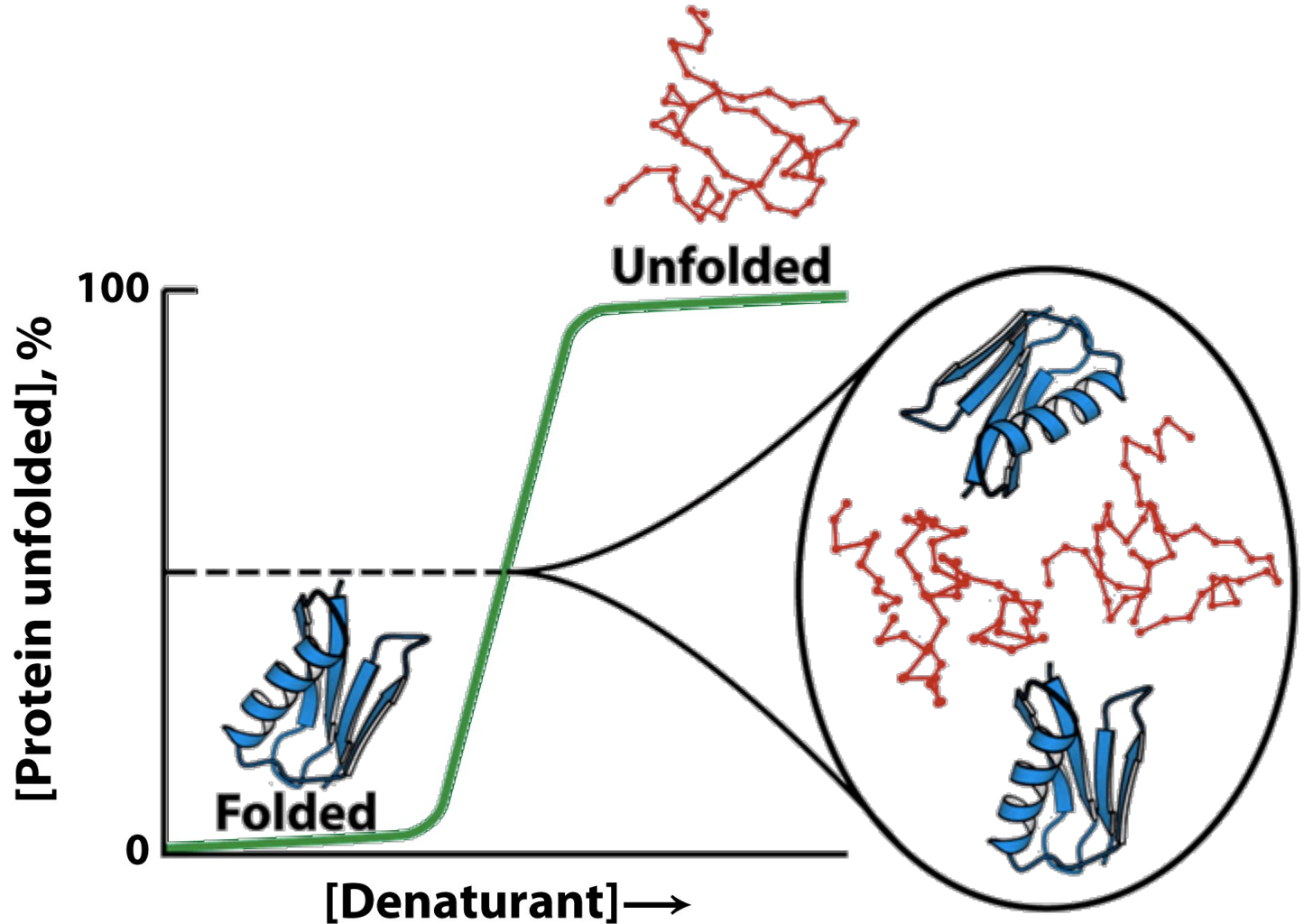
Scrambled ribonuclease

1. Diálisis vs tampón SIN urea
2. Trazas de β -mercaptoetanol



Native ribonuclease

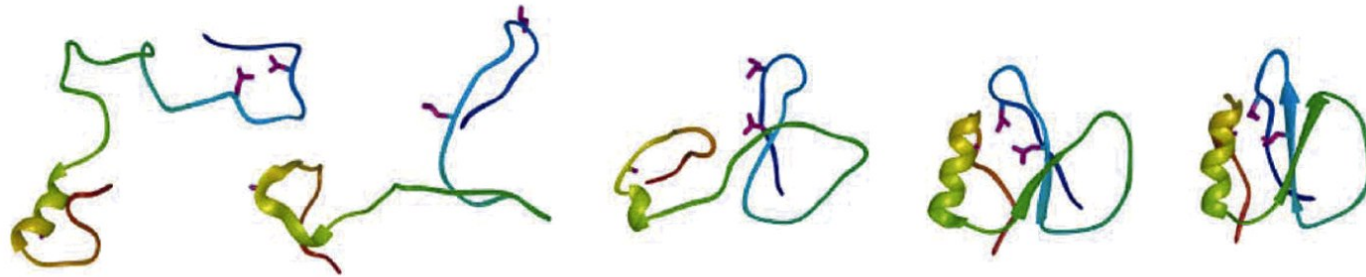
Estructura Terciaria: El plegamiento proteico es cooperativo



Camino inverso: Paradoja de Levinthal.

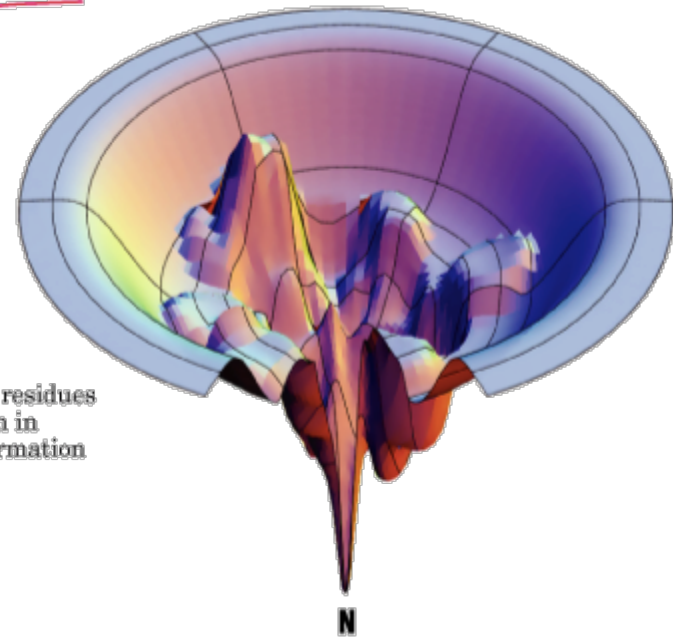
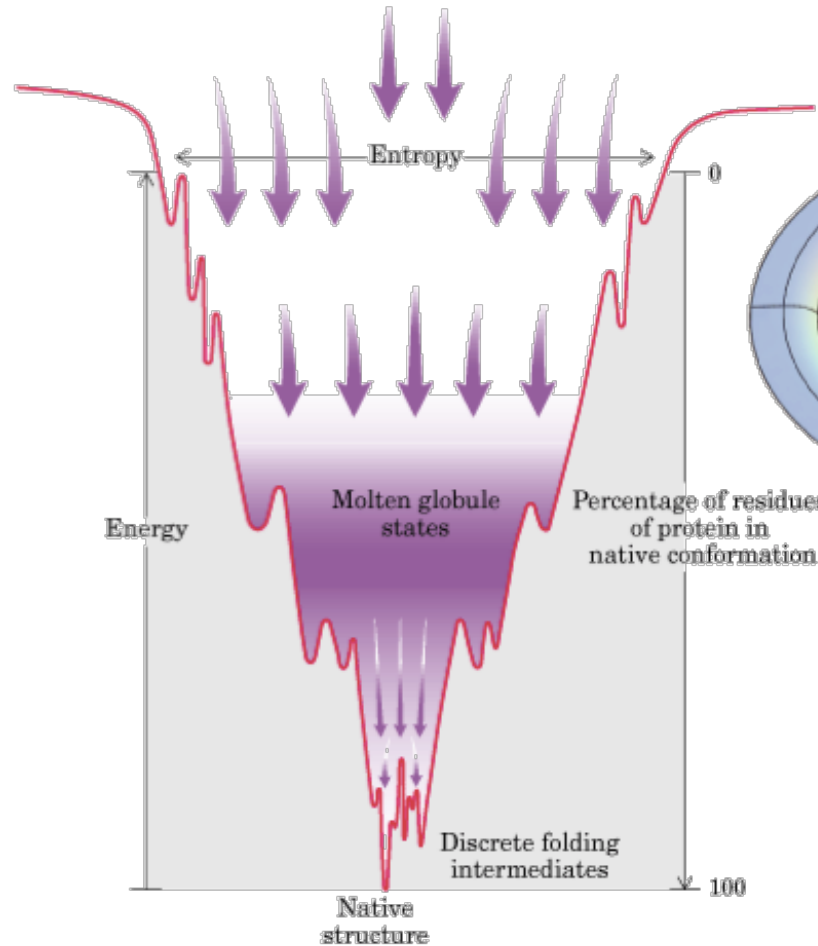
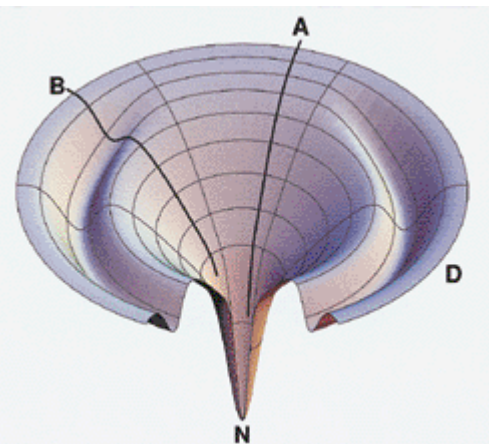
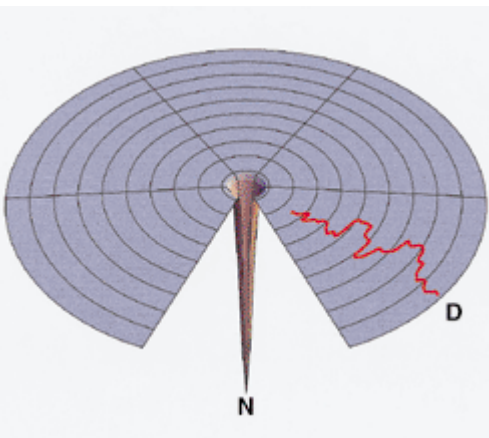
El plegamiento no es al azar. Estabilización de intermediarios

Estructura Terciaria: El plegamiento proteico es cooperativo

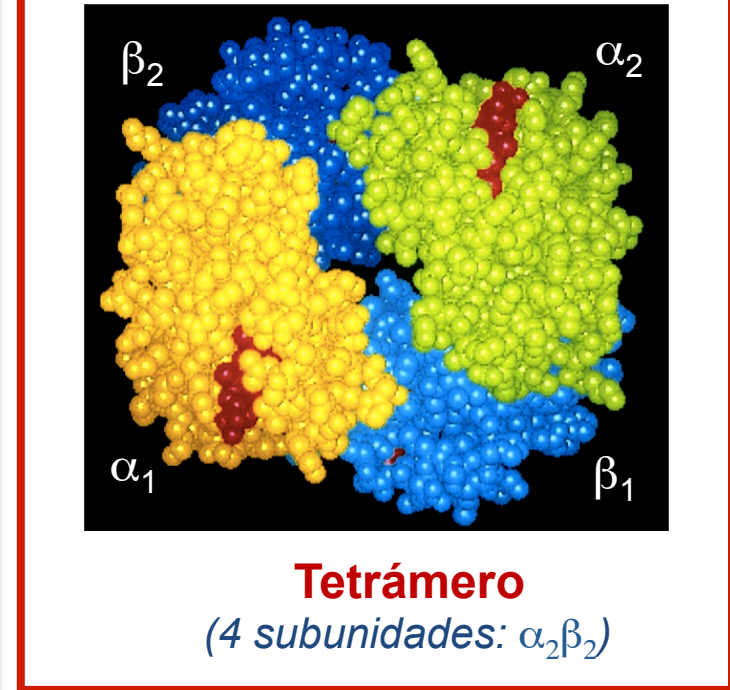
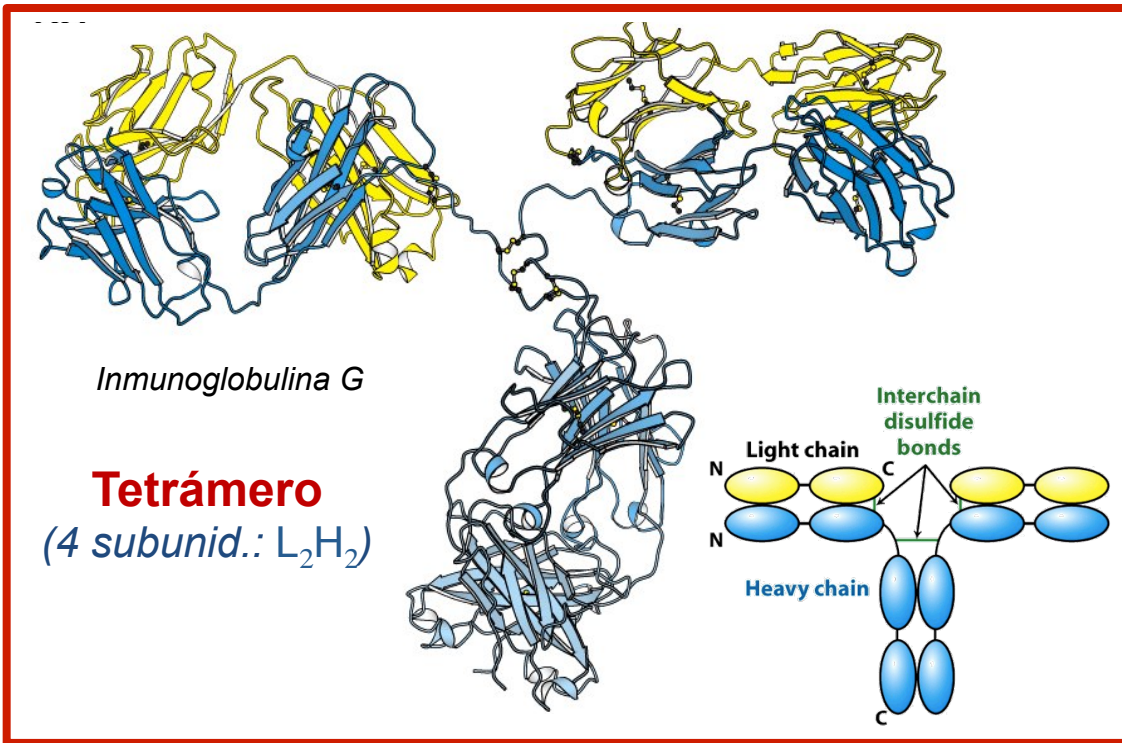
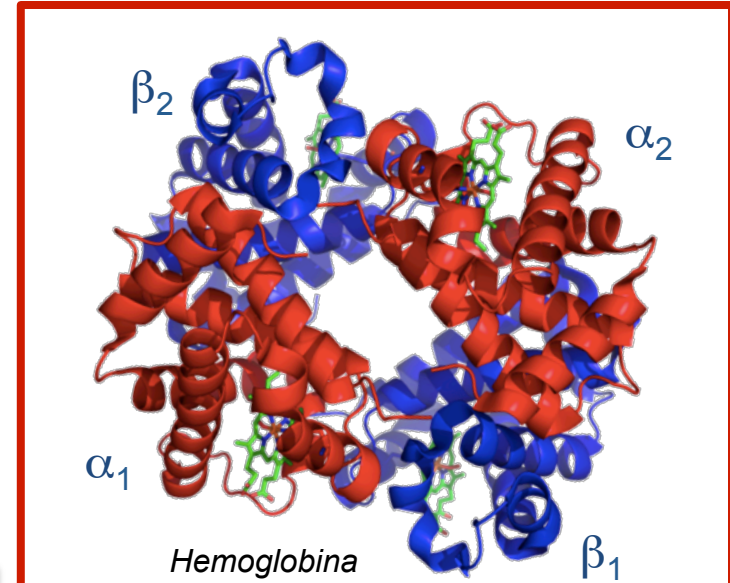
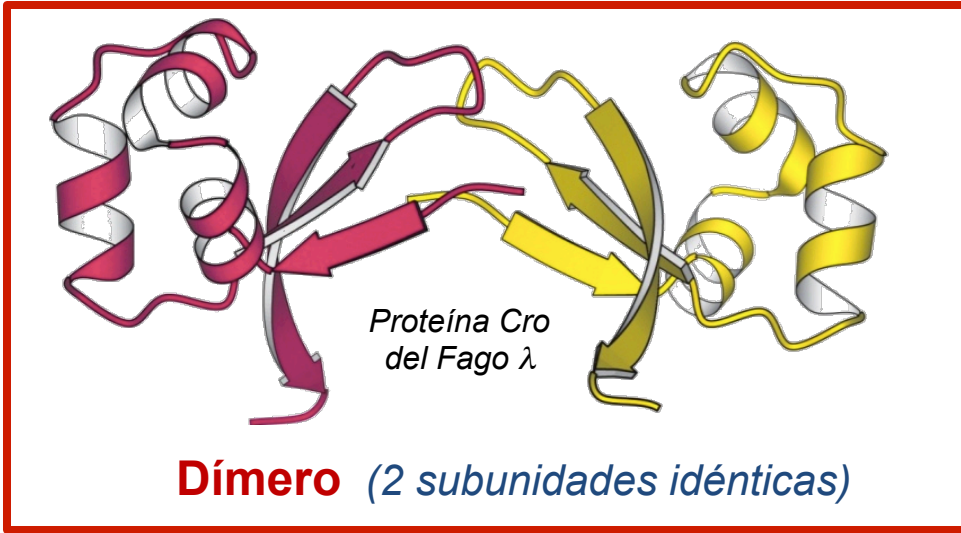


Denatured

Native

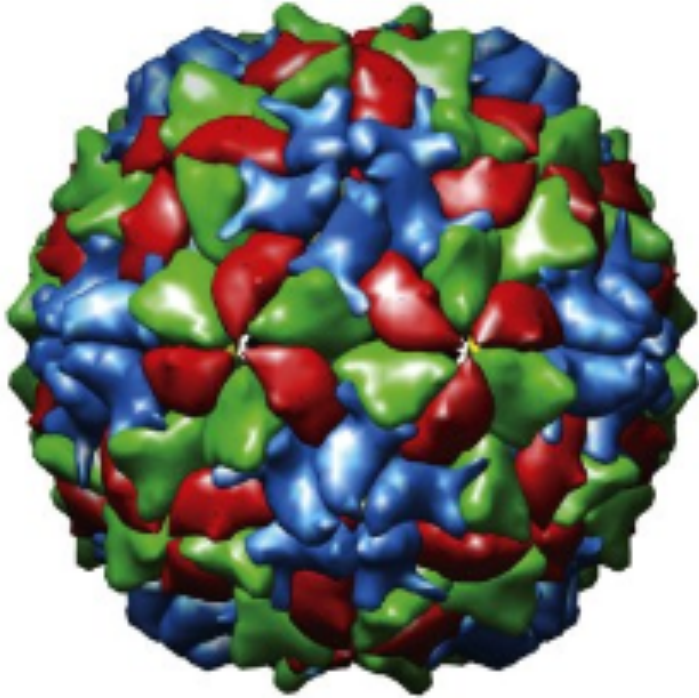


Estructura Cuaternaria: Ensamblado de subunidades



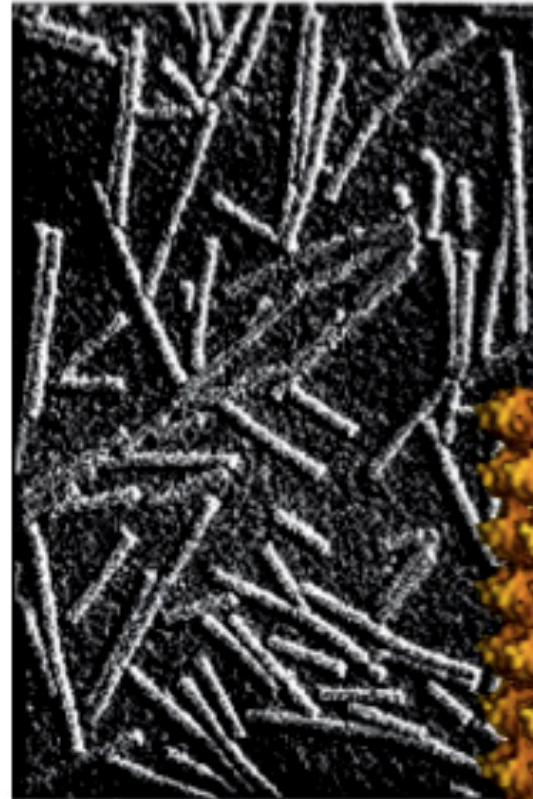
Estructura Cuaternaria: Ensamblado de subunidades

*Cubierta o cápsida
del virus de la Polio*



Multímero

*(240 subunidades:
geometría icosaédrica:
20 caras;
3 protómeros/cara;
4 proteínas/protómero)*

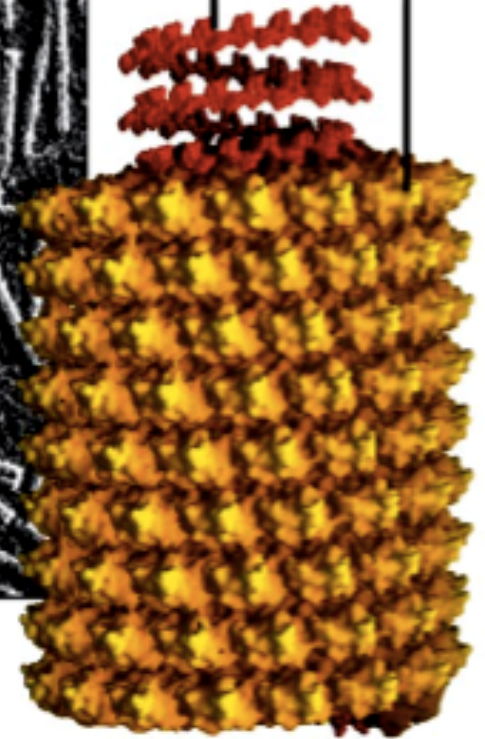


Virus del mosaico del tabaco

Multímero

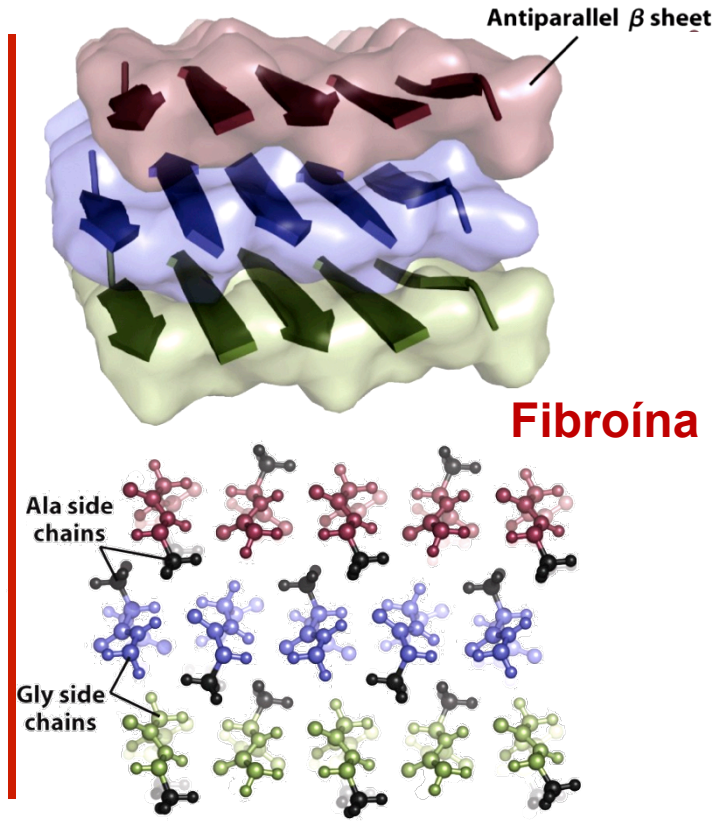
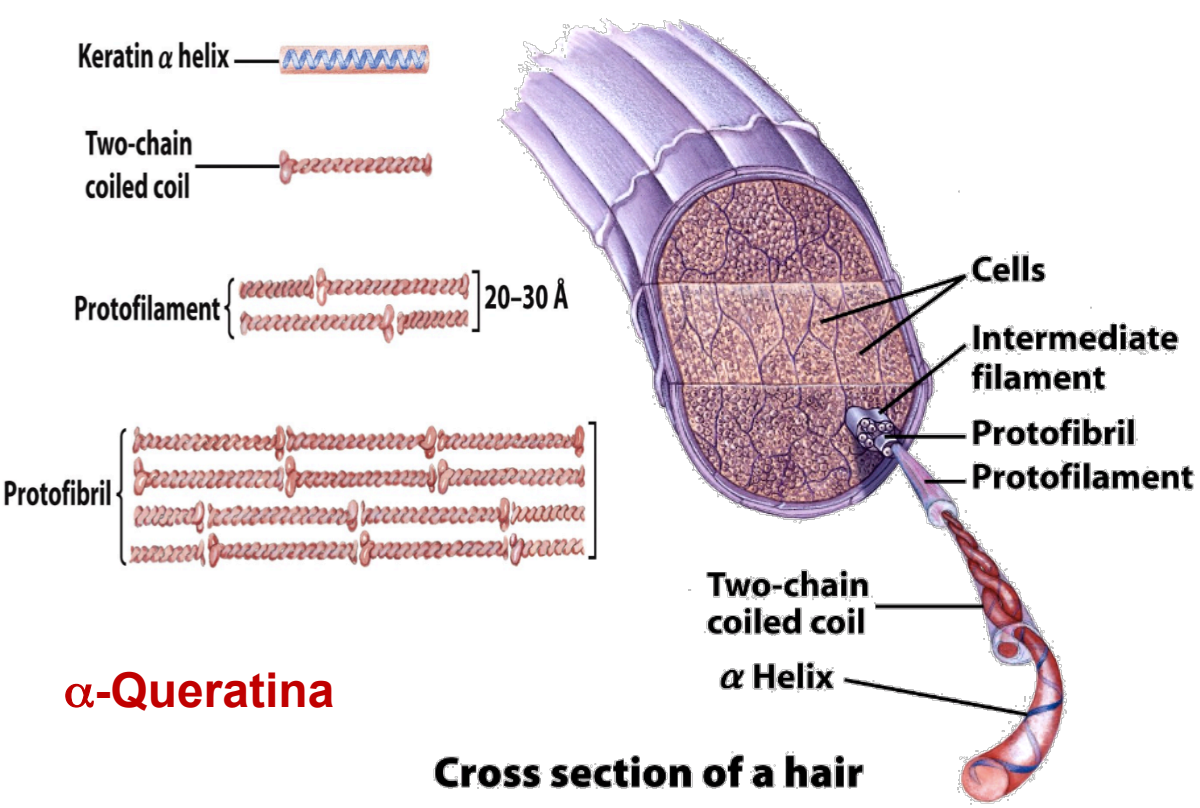
*(2130 subunidades en
geometría helicoidal)*

RNA **Protein
subunit**



Proteínas Fibrosas: *El plegamiento y la solubilidad no son lo importante*

	Estr. Secundaria	Propiedades
α-Queratina (cabello, plumas, uñas)	Hélice α	Estructuras protectoras insolubles y resistentes, de dureza y flexibilidad variables
Fibroína (seda)	Lámina β	Filamentos suaves y flexibles
Colágeno (tendones, huesos)	Triple hélice del colágeno	Gran fuerza tensil, sin capacidad de estiramiento



La Triple Hélice del Colágeno

31

-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Arg-

22

-Gly-Leu-Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Ala-Hyp-

31

-Gly-Pro-Gln-Gly-Phe-Gln-Gly-Pro-Hyp-

40

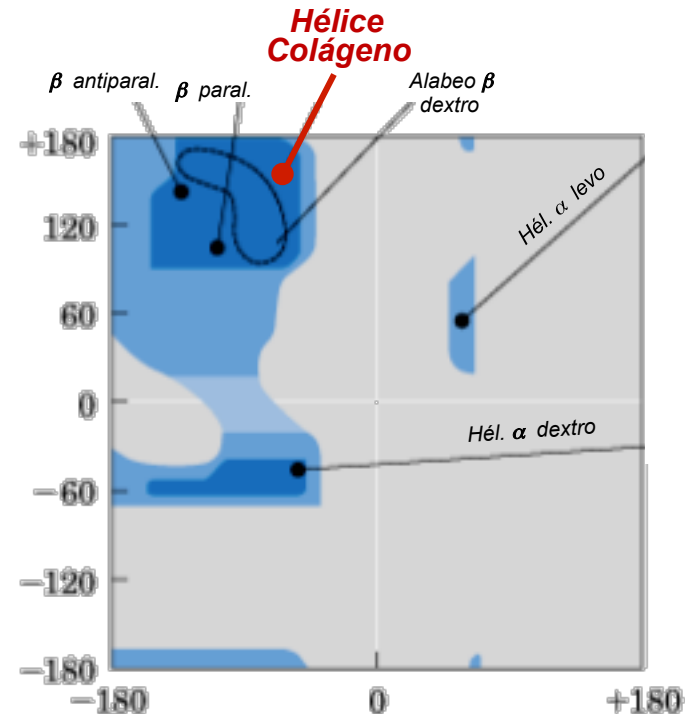
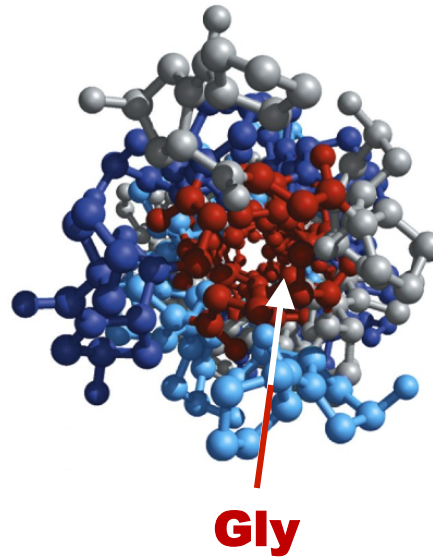
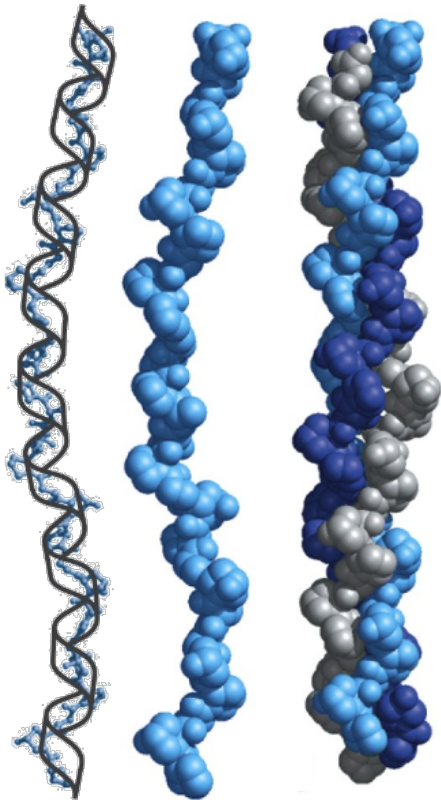
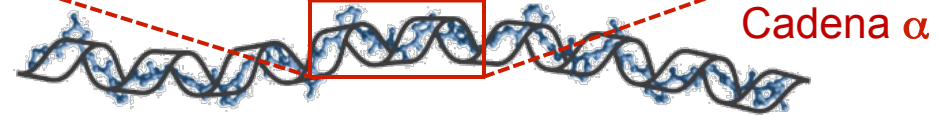
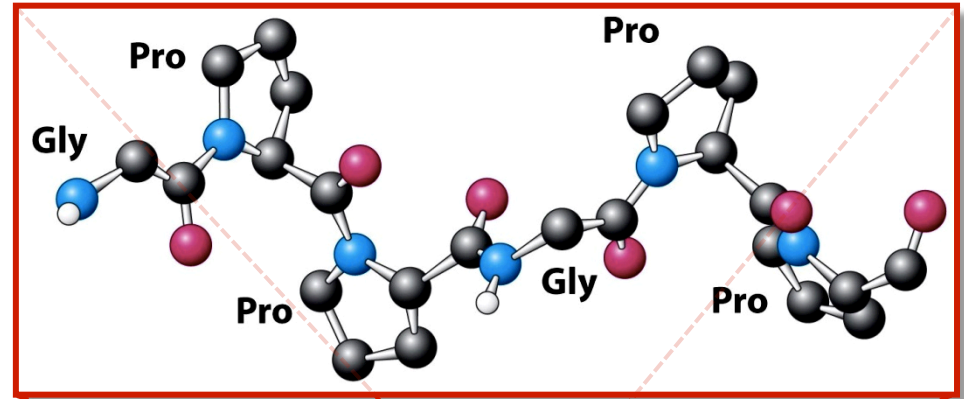
-Gly-Glu-Hyp-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ala-Ser-

49

-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro-Hyp-

58

-Gly-Pro-Hyp-Gly-Lys-Asn-Gly-Asp-Asp-

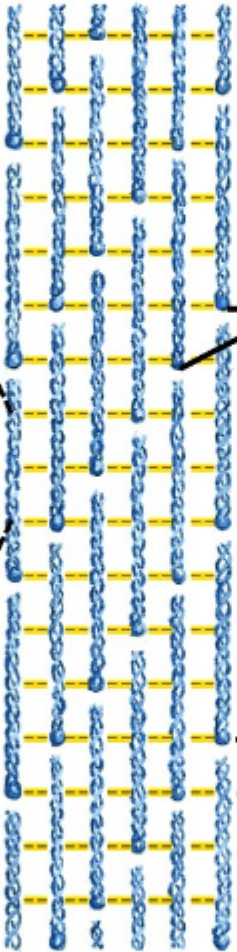


FIBRAS DE COLÁGENO

Triple hélice



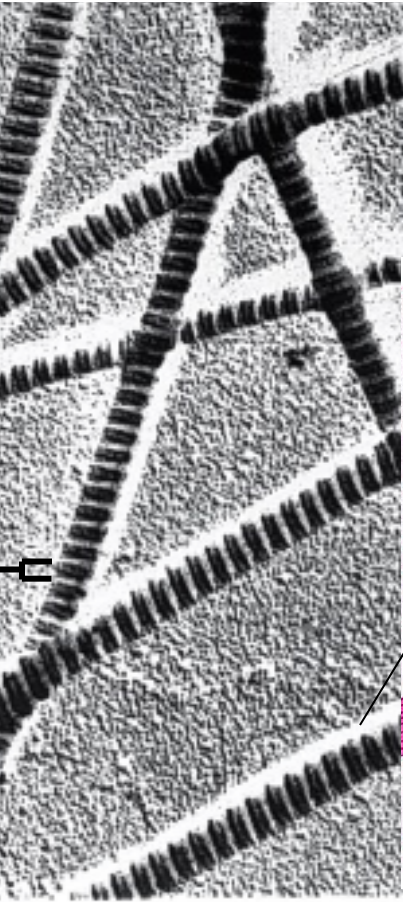
TROPOCOLÁGENO



Telo-
péptidos

Estrías

Fibrilla



MICROGRAFÍA
ELECTRÓNICA

Fibrillas de
colágeno

Triples hélices
de colágeno

Fibra de
colágeno

Cadenas α

