

MOLECULAR STRUCTURE

Primary (sequence)



Secondary (local folding)



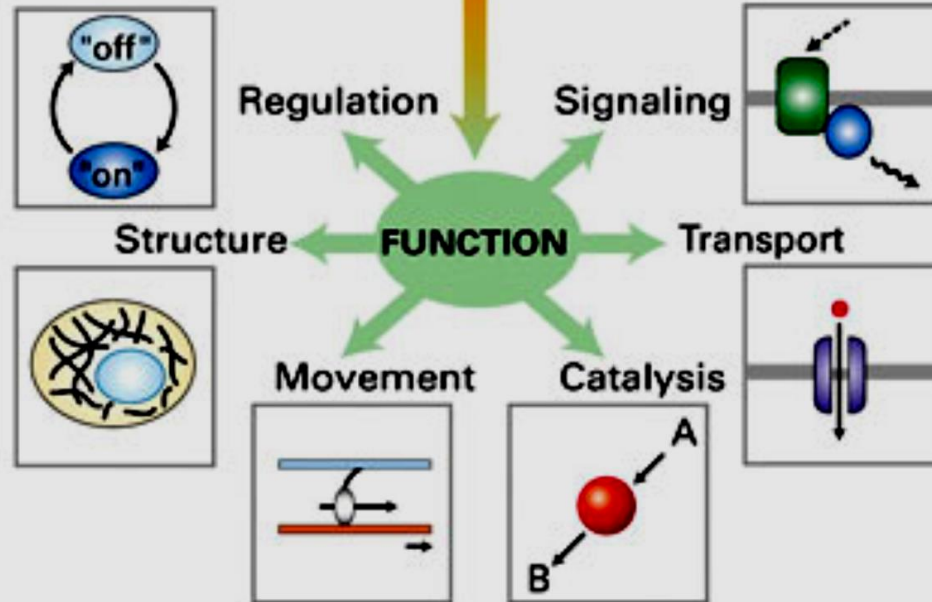
Tertiary (long-range folding)



Quaternary (multimeric organization)



Supramolecular (large-scale assemblies)



Contenido de la clase

- **Formas estructurales de las proteínas**
- Estructura secundaria de las proteínas
 - Hélice α (alfa)
 - Conformación β (beta)
- Estructura terciaria de proteínas
- Desnaturalización y plegamiento
- Plegamiento en la célula
- Termodinámica del plegamiento
- Estructura cuaternaria de las proteínas

Estructura tridimensional de las proteínas

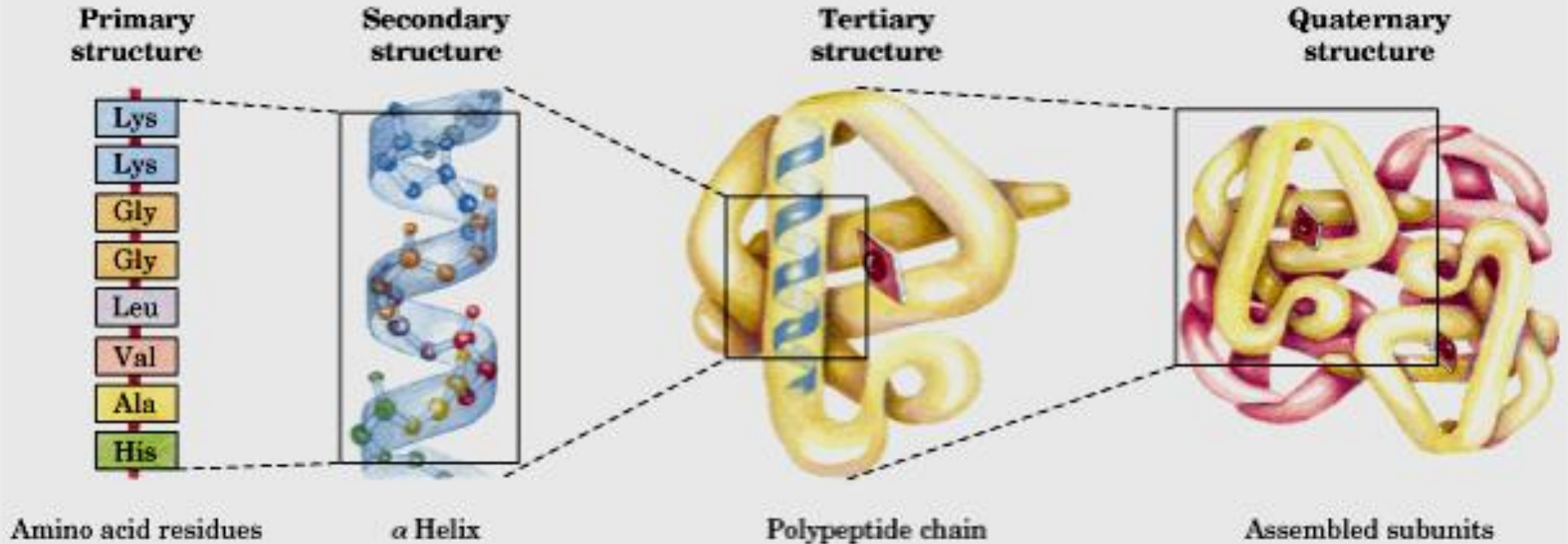
Consideraciones:

- La estructura tridimensional de una proteína viene determinada por la secuencia de Aa.
- La función de una proteína depende de su estructura tridimensional.
- La estructura tridimensional de una proteína es única.
- La estabilización de la estructura tridimensional de una proteína está determinada por interacciones no covalentes.
- Es posible reconocer ciertas características comunes en las estructuras proteicas a pesar de su complejidad.
- Polipéptidos con secuencias diferentes "pueden" adoptar estructuras similares.
- Polipéptidos con secuencias similares "pueden" adoptar estructuras diferentes.

Conformación de una proteína: Disposición espacial de sus átomos

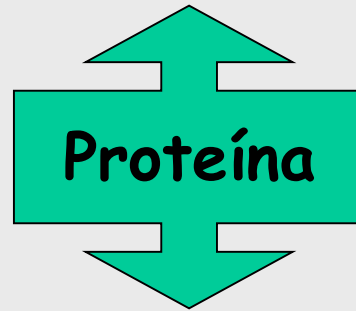
- Rotación alrededor de enlaces simples \Rightarrow cambio de conformación
- Cientos de enlace \Rightarrow cientos de conformaciones
- **Conformación predominante**: menor energía libre de Gibbs (G) \Rightarrow más estable
- Conformación funcional \Rightarrow "proteína nativa".

Niveles de estructuración de las proteínas



Estado plegado

- enlaces -S-S-
- interacciones débiles no covalentes (enlaces puente H, interacciones hidrofóbicas, iónicas y de van der Waals).



Estado desplegado

- enlaces puente H con el H_2O
- alta entropía (S)

Reglas para los modelos estructurales de proteínas

- 1- **residuos hidrofóbicos** deben encontrarse en el interior de la proteína
- 2- **deben formarse el mayor número posible de enlaces de H**

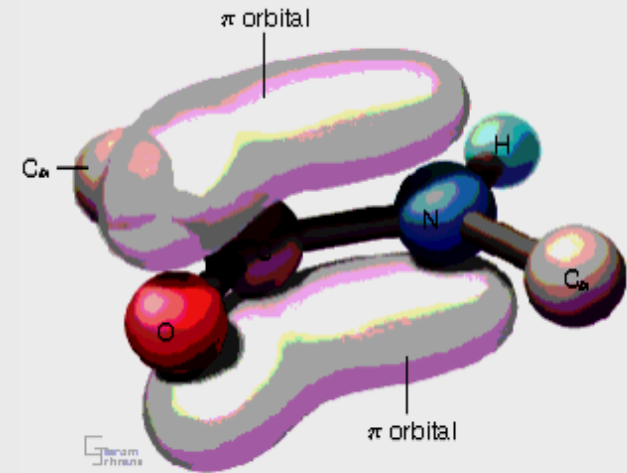
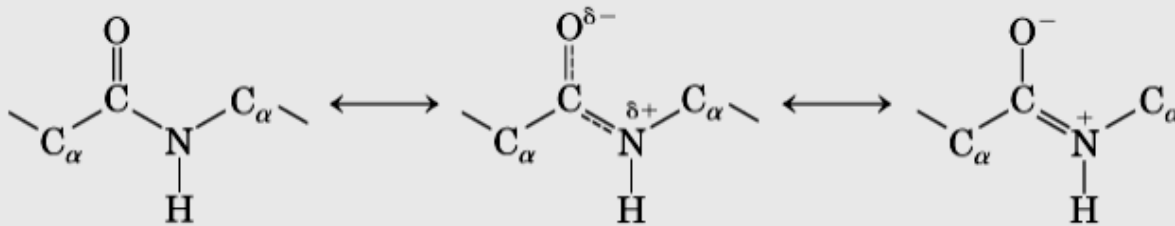
Contenido de la clase

- Formas estructurales de las proteínas
- **Estructura secundaria de las proteínas**
 - **Hélice α (alfa)**
 - **Conformación β (beta)**
- Estructura terciaria de proteínas
- Desnaturalización y plegamiento
- Plegamiento en la célula
- Termodinámica del plegamiento
- Estructura cuaternaria de las proteínas

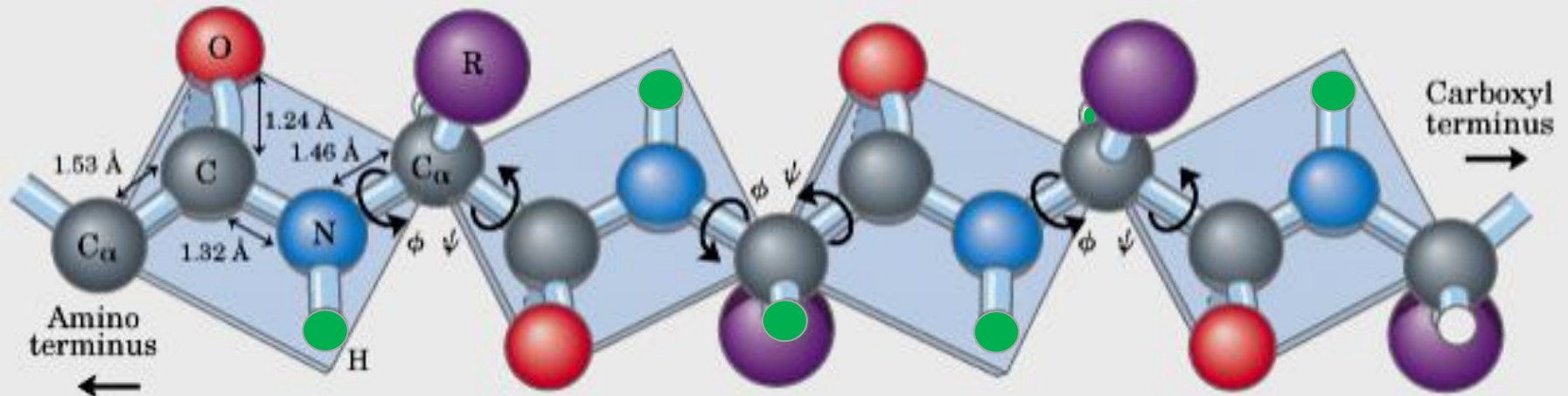
Estructura secundaria de las proteínas

Enlace peptídico: **carácter parcial de doble enlace por resonancia => no puede rotar**

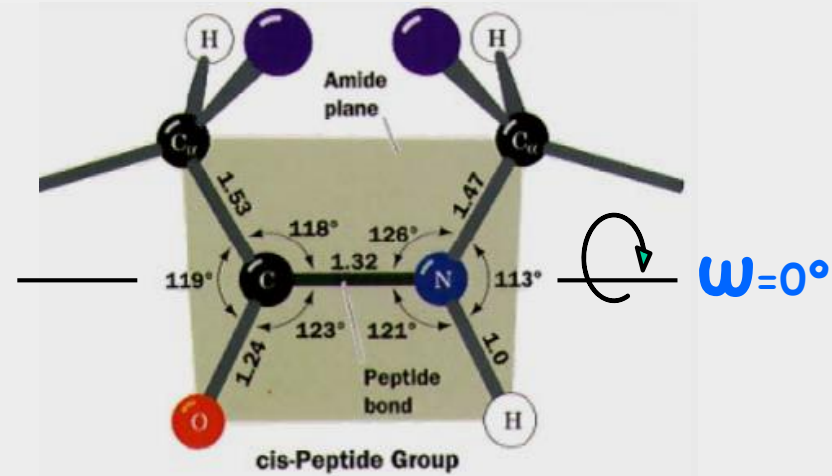
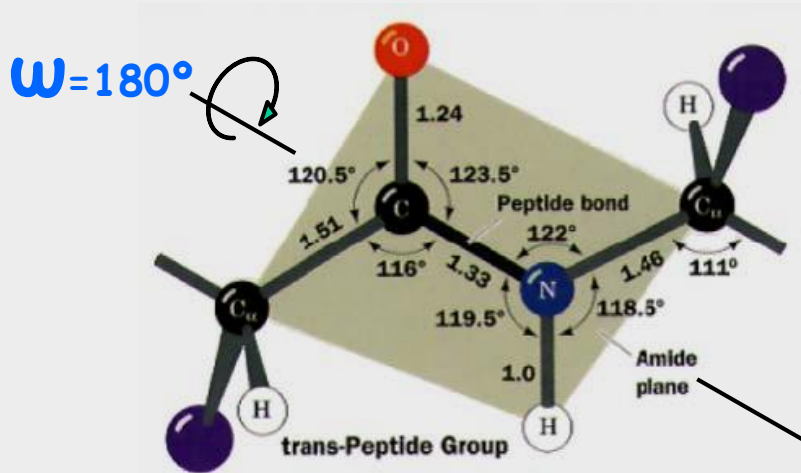
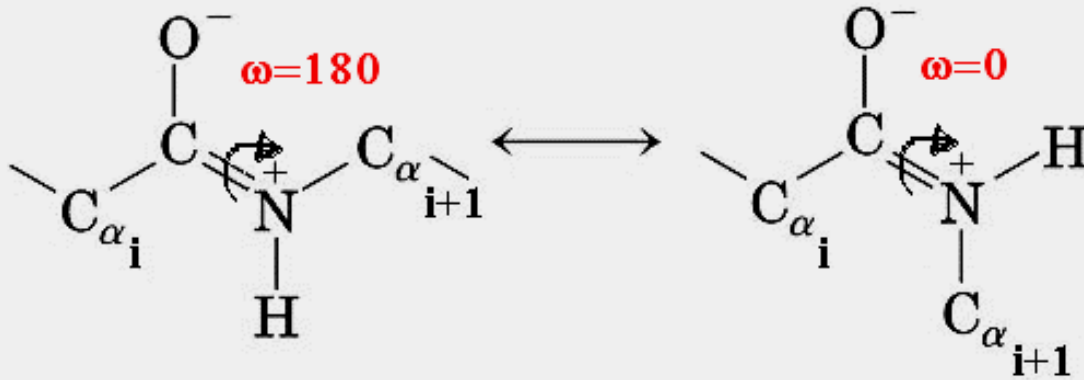
- **resonancia**: oxígeno carbonílico y nitrógeno amida comparten dos pares de e⁻
- formación de un pequeño **dipolo eléctrico**
- **O-C-N-H** se localizan en el **mismo plano**
- **O** e **H** se encuentra en posición **trans**



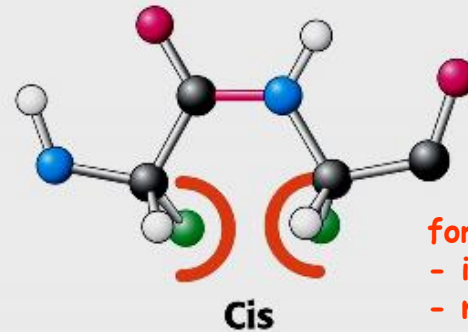
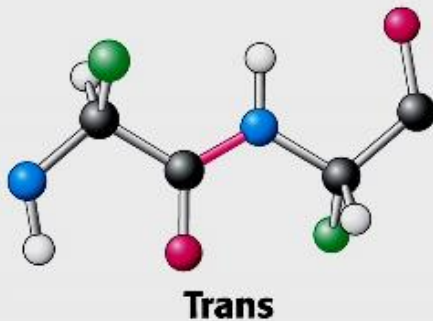
Esqueleto polipeptídico de una proteína: **serie de planos rígidos separados por grupos metileno sustituidos, -CH(R)**



Ángulos ω (omega)



forma trans
- sin impedimento
- estable



forma cis
- impedimento estérico $C\beta$
- menos estable

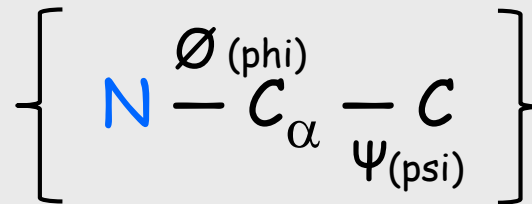
Rotación

- impedida a nivel del enlace peptídico

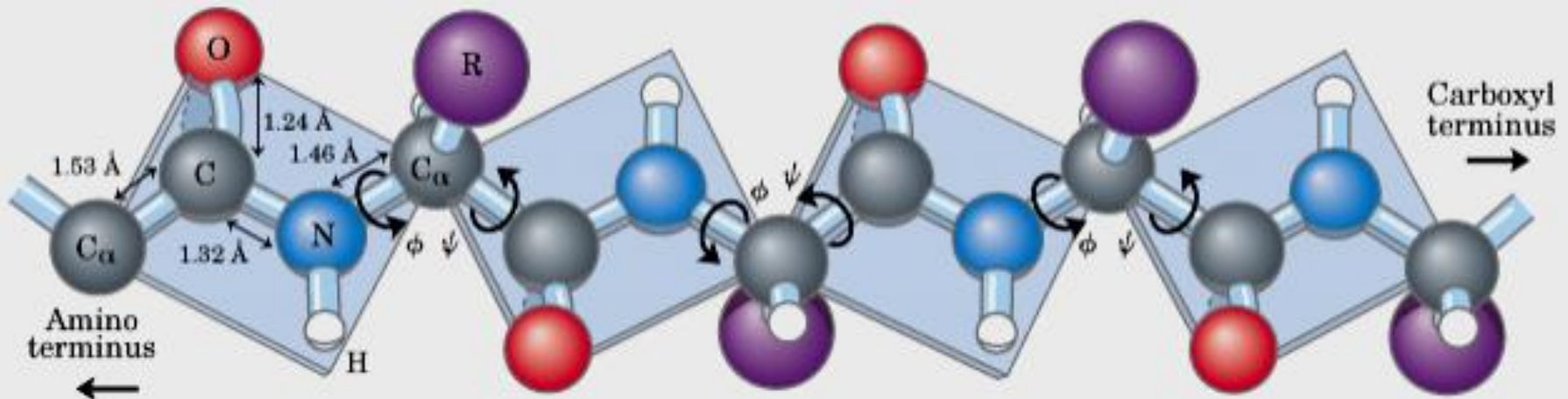
- posibilitada en enlaces $N-C_{\alpha}$ y $C_{\alpha}-C$

- cierto impedimento dependiendo del tamaño y carga de grupos R

Ángulos de torsión
(ángulos diédricos o
de rotación)



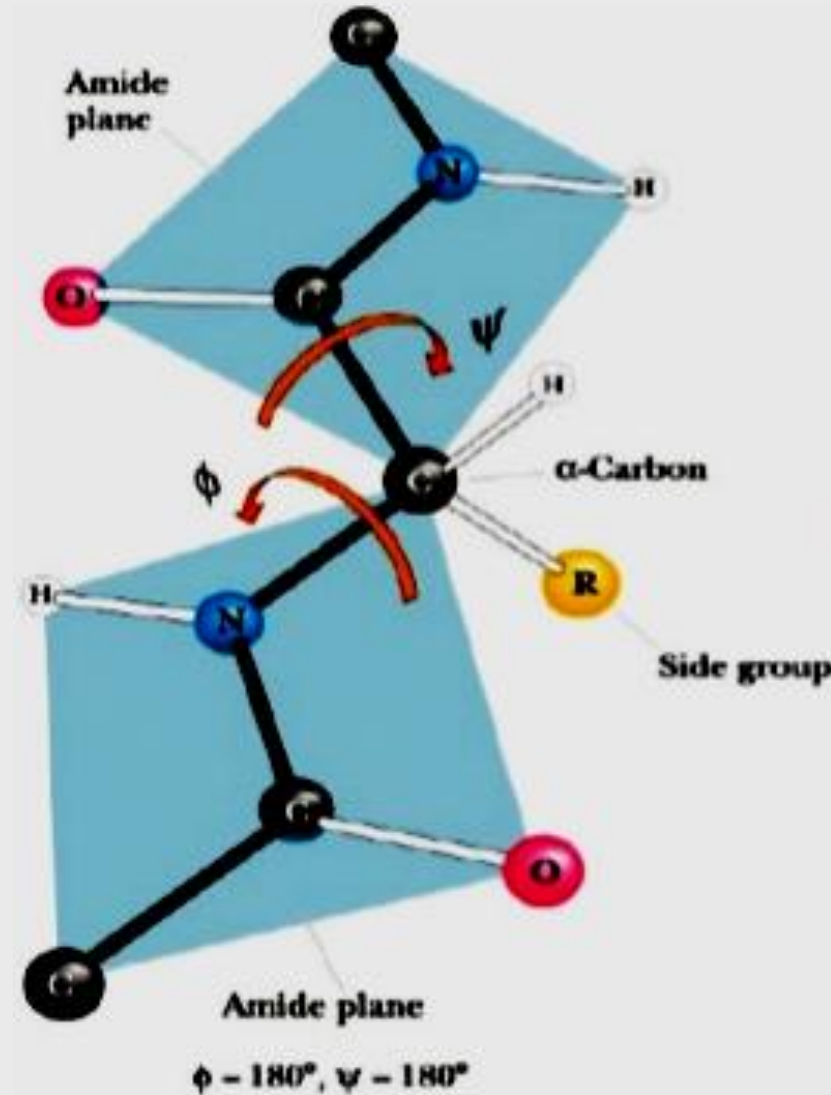
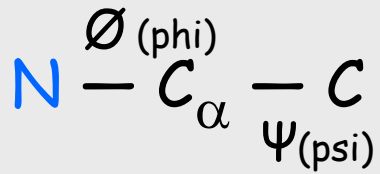
Rotación + en el sentido de las
agujas de reloj visto desde C_{α}

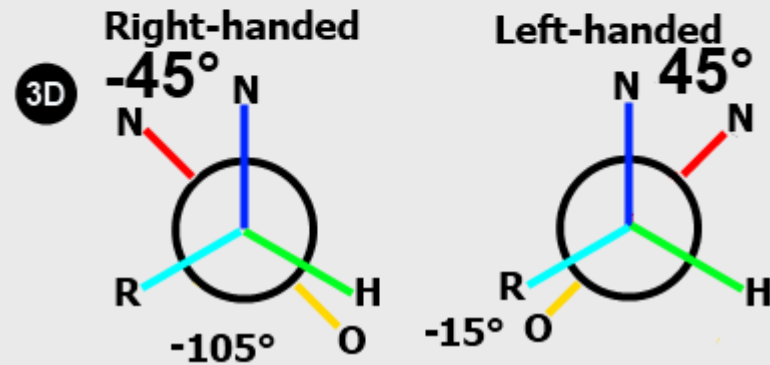
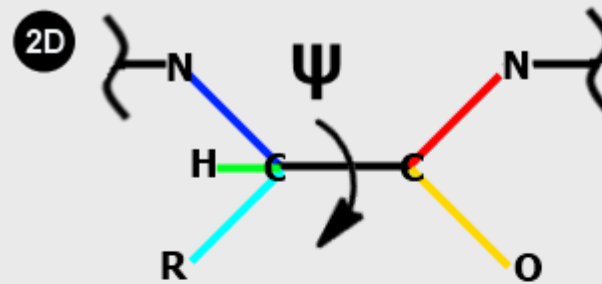
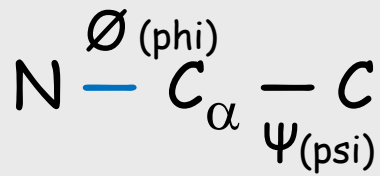
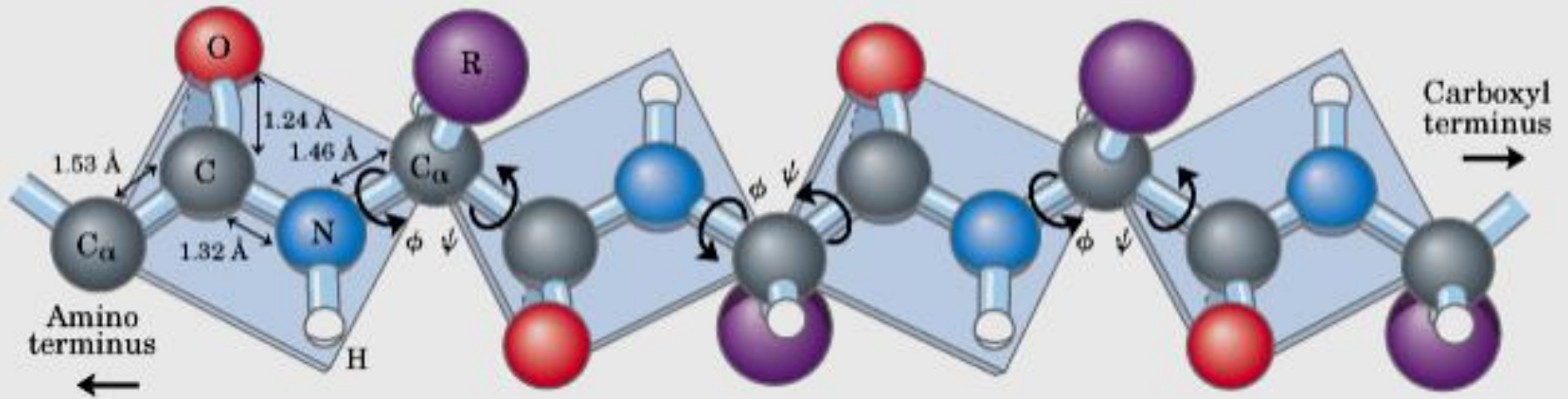


ϕ (phi) y ψ (psi): -180° a $+180^{\circ}$

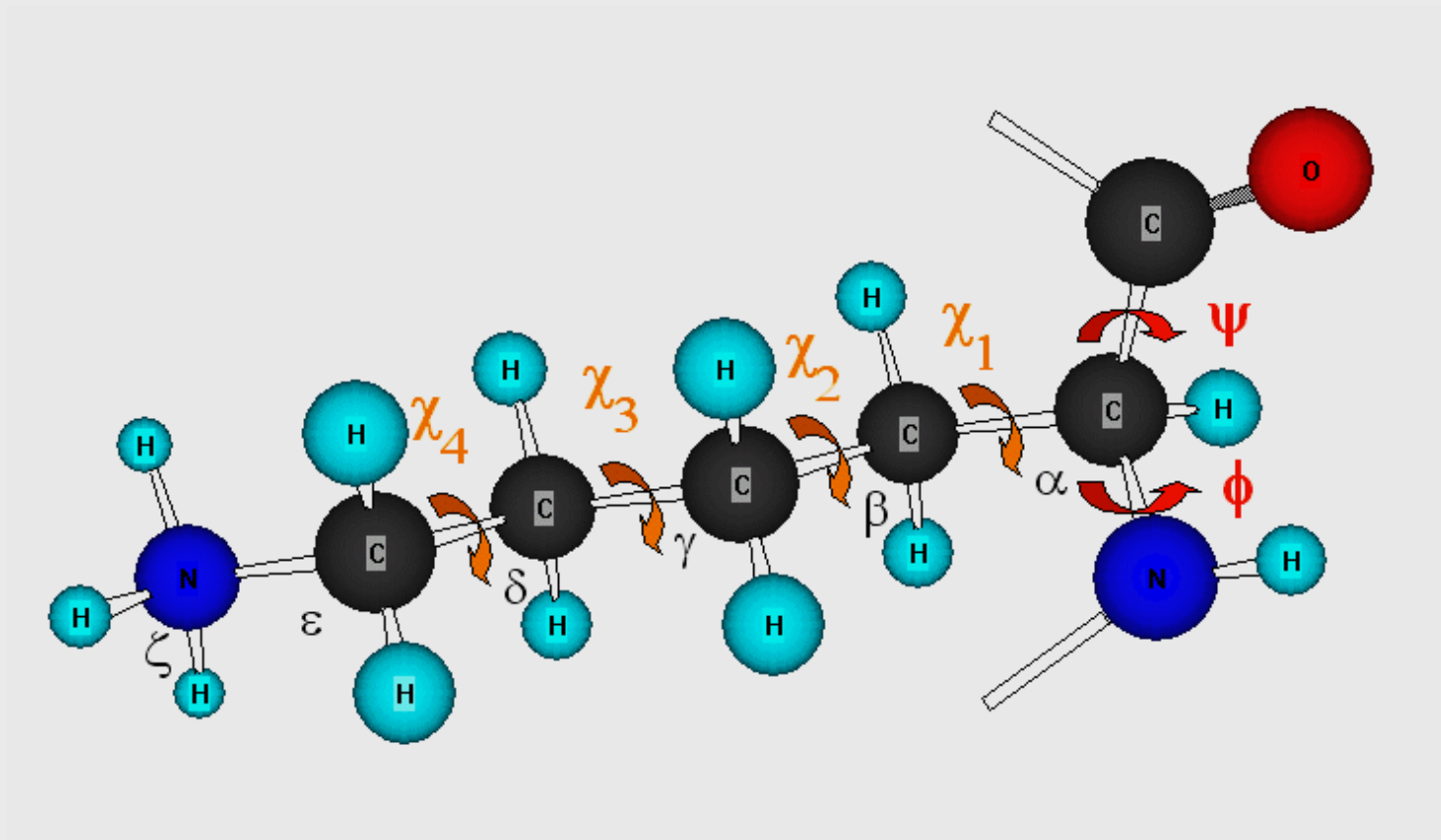
ϕ (phi) y ψ (psi): $+180^{\circ}$ y $+180^{\circ}$: conformación extendida

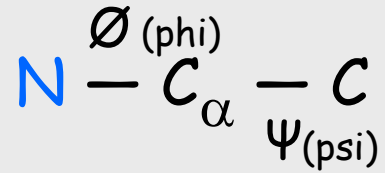
ϕ (phi) y ψ (psi): $+180^\circ$ y $+180^\circ$: conformación extendida





Ángulos χ (chi)



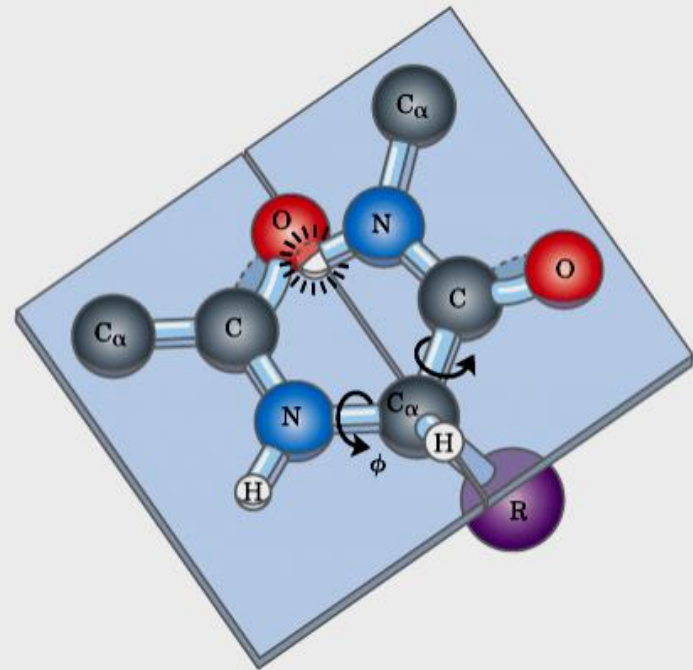


\varnothing (phi) y Ψ (psi): -180° a $+180^{\circ}$

Valores teóricos NO registrados por **impedimentos estéricos** entre átomos del esqueleto polipeptídico y de las **cadenas laterales de los Aa**

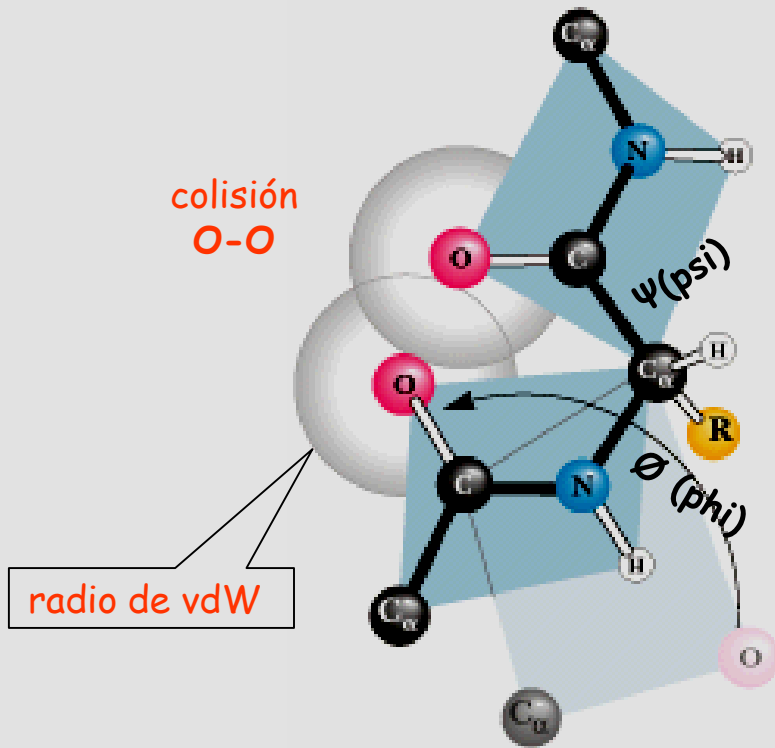
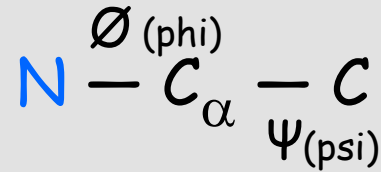
\varnothing (phi) = Ψ (psi) = 0° (cero)

Conformación en la que **dos enlaces peptídicos** contiguos se encuentran en el **mismo plano**

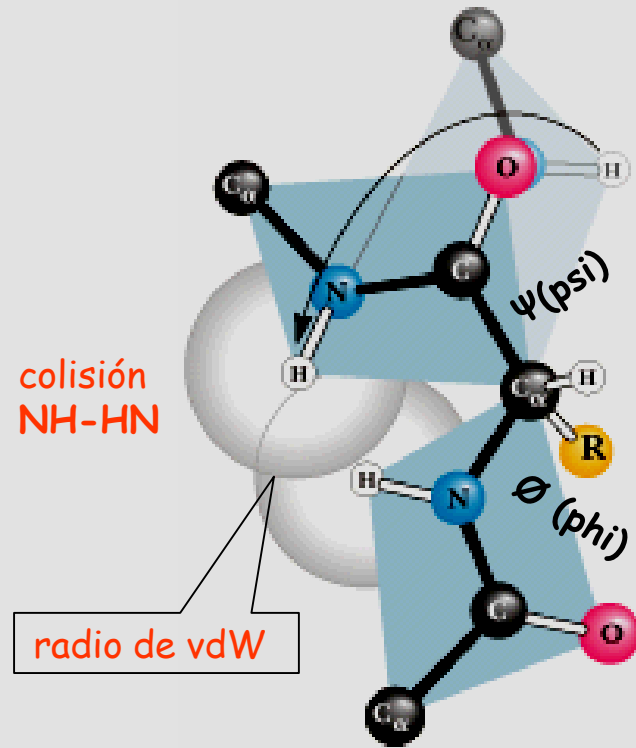


Esta conformación NO es accesible en una proteína por el **solapamiento estérico** del O del carbonilo y el H de amino.

Configuraciones según los ángulos \varnothing y Ψ

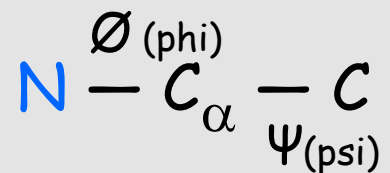


$$\varnothing(\text{phi})=0^{\circ}, \Psi(\text{psi})=180^{\circ}$$

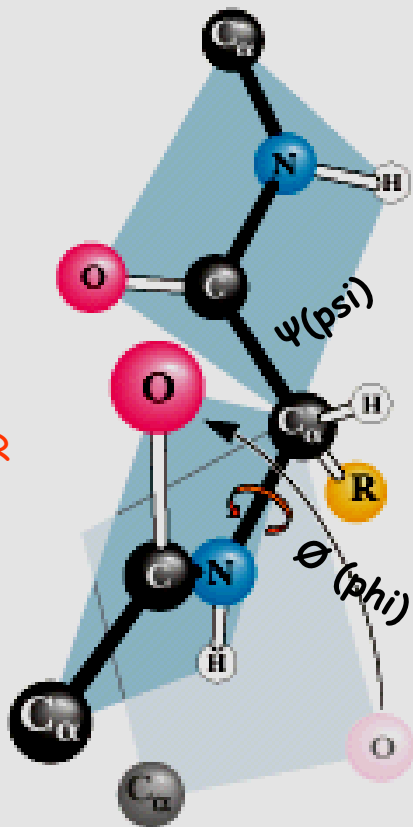


$$\varnothing(\text{phi})=180^{\circ}, \Psi(\text{psi})=0^{\circ}$$

Configuraciones según los ángulos \varnothing y Ψ

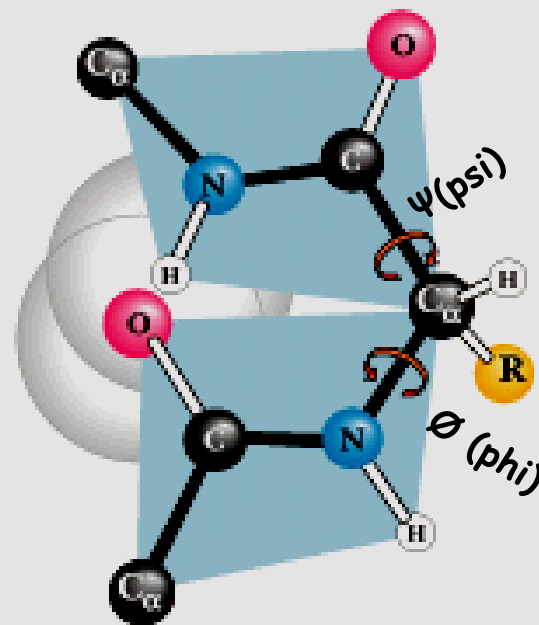


sin colisión
giro 120°
aleja CO de R



$$\varnothing(\text{phi}) = -60^\circ, \Psi(\text{psi}) = 180^\circ$$

colisión
O-HN



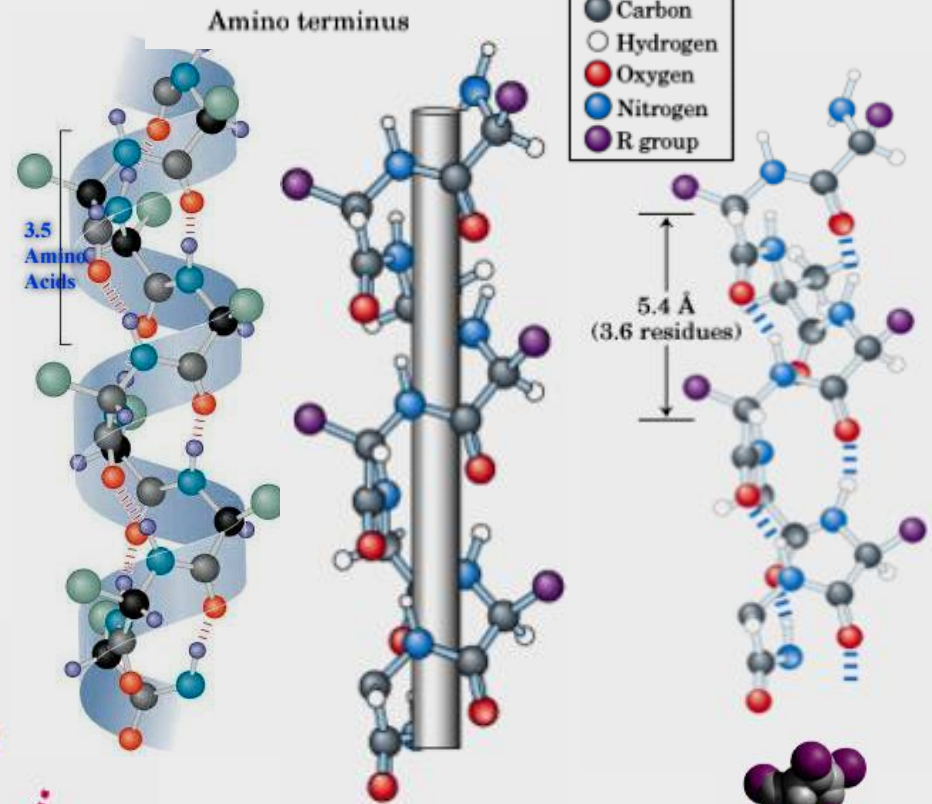
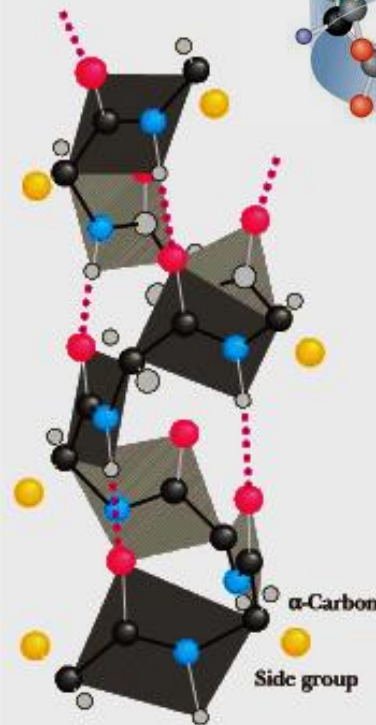
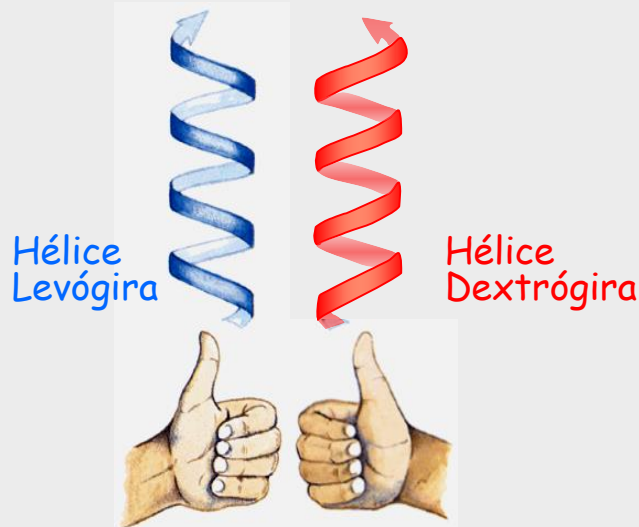
$$\varnothing(\text{phi}) = 0^\circ, \Psi(\text{psi}) = 0^\circ$$

Estructura secundaria: hélice α

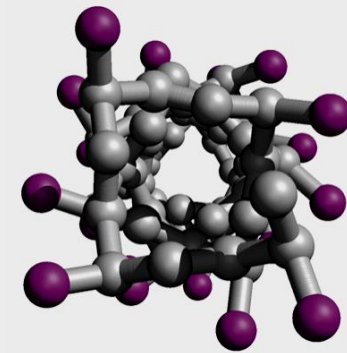
Esqueleto polipeptídico enrollado alrededor de un **eje longitudinal**

- Grupos **R sobresalen** del esqueleto helicoidal
- **Unidad repetitiva de giro** alrededor de 0.54 nm (5.4 Å) del eje longitudinal
- **Cada giro**: 3.6 Aa
- **Angulos de giro** $\phi = -45^\circ$ a -50° , $\psi = -60^\circ$
- Enlaces **punte H intracatenarios**
- Longitud ~ 12 Aa \Rightarrow más de 3 giros \Rightarrow longitud ~ 18 Å

Determinación del sentido de giro



Carboxyl terminus



Modelo de bolas y varilla



Modelo de esferas de van der Waals

Estabilidad de la hélice α : rol de la secuencia de Aa

No todos los péptidos pueden formar hélice α estables

Estabilidad: interacciones entre R separados por 3-4 Aa en el giro de la hélice α :

- **Interacciones iónicas:** Aa cargados (+) se encuentran 3 residuos a continuación de Aa cargados (-).
- **Interacciones hidrofóbicas:** entre Aa aromáticos separados por 3 residuos.

Inestabilidad:

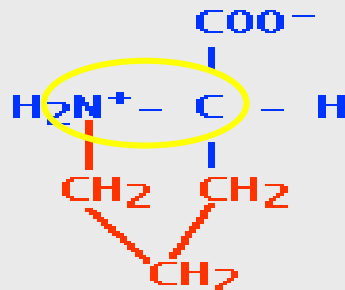
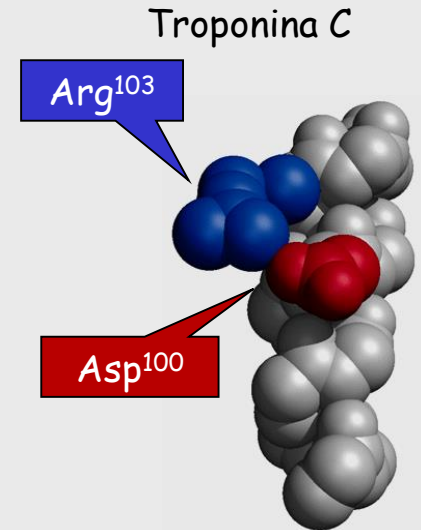
- Carga en residuos R:

Glu contiguos: Aa ácido, cargado (-) a pH 7

Lys y/o Arg contiguos: Aa básicos, cargado (+) a pH 7

- Tamaño y forma de residuos R:

Asn, Ser, Thr (polares) y Leu contiguos.



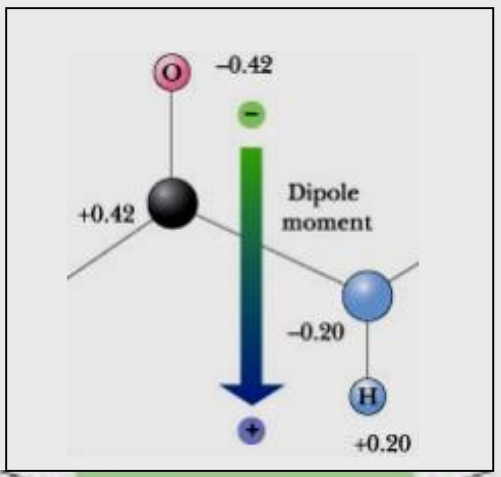
Prolina: raramente presente en hélice α

- N forma parte de un anillo rígido
- rotación N - C _{α} imposibilitada
- N no forma enlaces puente H

Estabilidad de la hélice α : Aa en los extremos

Aa (R) próximos al N-terminal (-) (interacción con (+) del dipolo) (+) (interacción con (+) del dipolo)	Hélice α estabilización desestabilización
Aa (R) próximos al C-terminal (+) (interacción con (-) del dipolo) (-) (interacción con (-) del dipolo)	Hélice α estabilización desestabilización

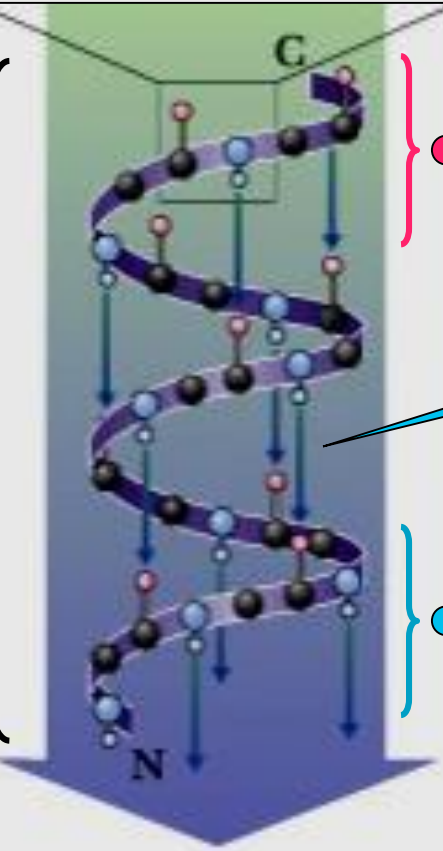
Dipolo eléctrico de un enlace peptídico:
Momento dipolar



C-terminal δ^-

Σ dipolo eléctrico de enlaces peptídicos:
Momento dipolar neto

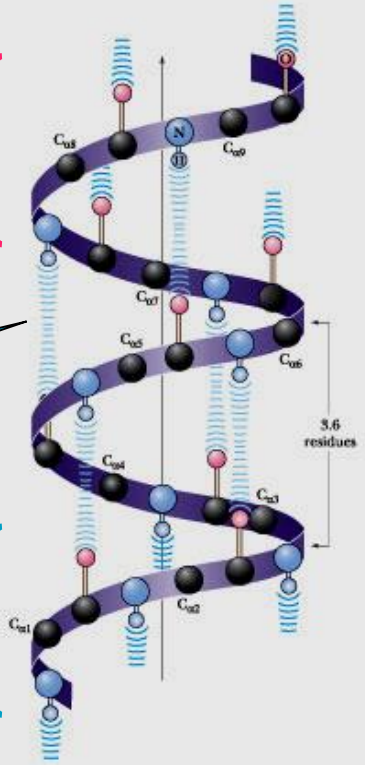
N-terminal δ^+



● 4 Aa: no forman puente H

Puente H

● 4 Aa: no forman puente H

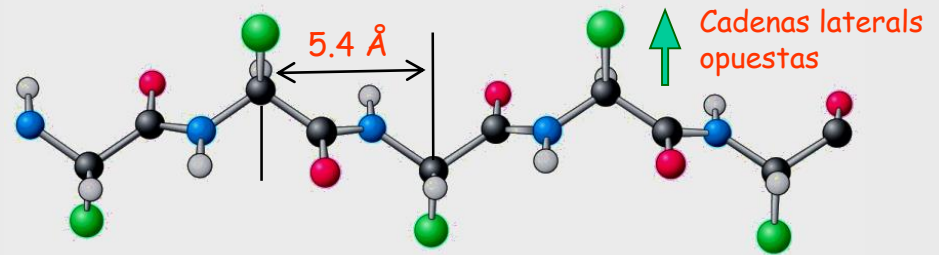


Resumen: tipos de restricciones sobre la estabilidad de la hélice α

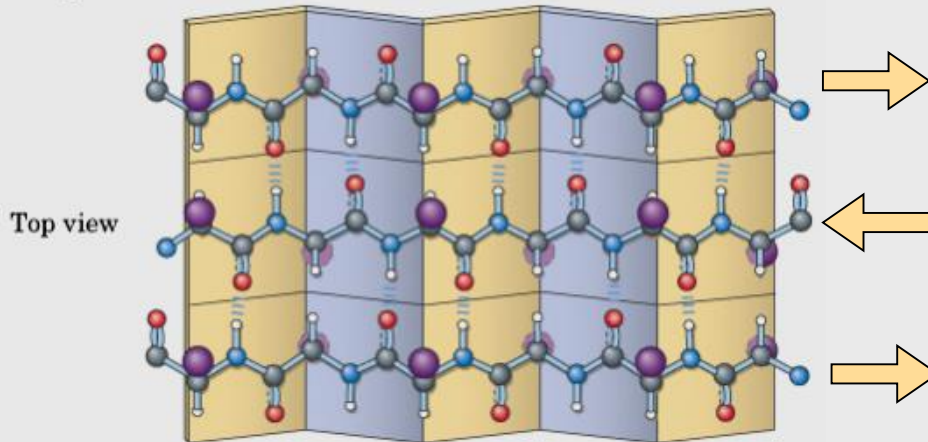
- 1- Repulsión (o atracción) electrostática entre R cargados.
- 2- Volumen de los R.
- 3- Interacciones entre R separados 3 (o 4) residuos.
- 4- Presencia de Pro.
- 5- Interacción entre Aa en los extremos de la hélice y el dipolo de ésta.

Conformación β

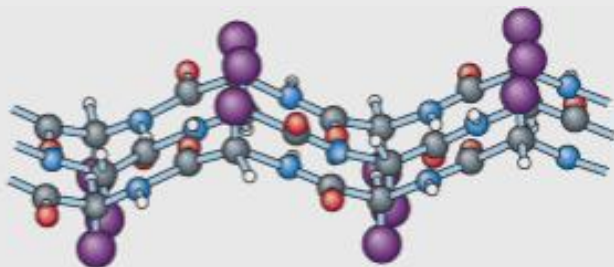
- El esqueleto de la cadena polipeptídica se extiende en forma de **zig-zag**
- Ángulos de giro $\phi = -140^\circ$, $\psi = +130^\circ$
- Cadenas polipeptídicas dispuestas de manera adyacentes formando pliegues: **hoja β plegada**
- Puentes H **intercatenarios (principalmente)** (intracatenarios menos probables)
- Cadenas polipeptídicas adyacentes **antiparalelas**: orientaciones amino-carboxilo opuestas
- Cadenas polipeptídicas adyacentes **paralelas**: = orientación amino-carboxilo
- La hoja β : 6 (2-22) hebras \Rightarrow 6 (>15) Aa



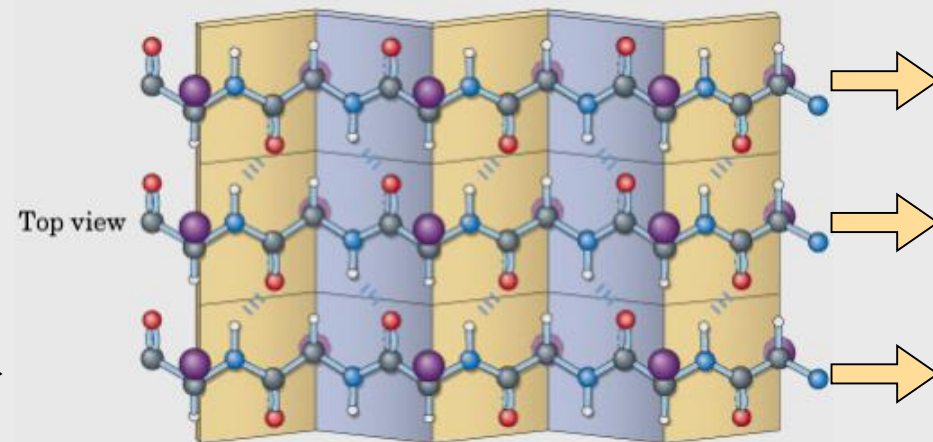
(a) Antiparallel



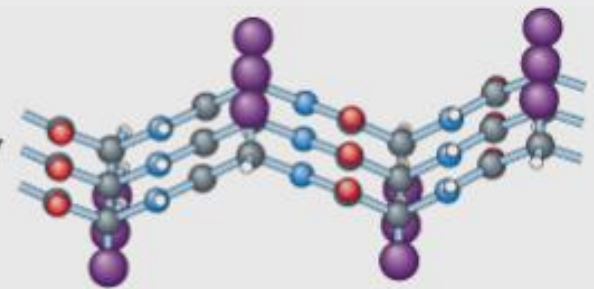
Side view



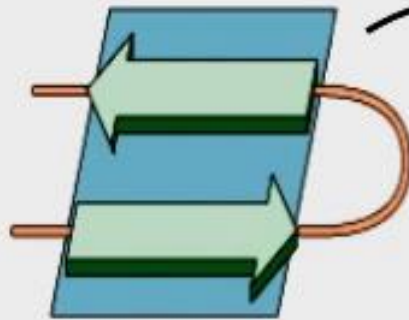
(b) Parallel



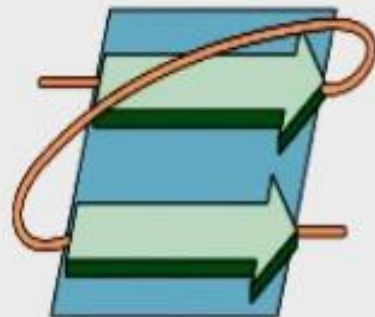
Side view



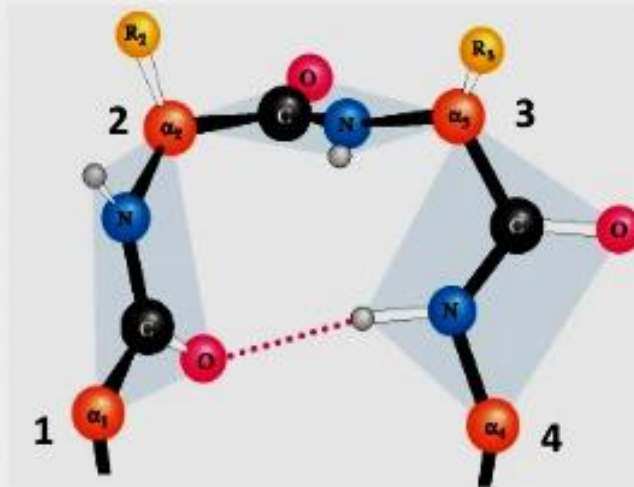
Antiparalela



Paralela



GIRO BETA

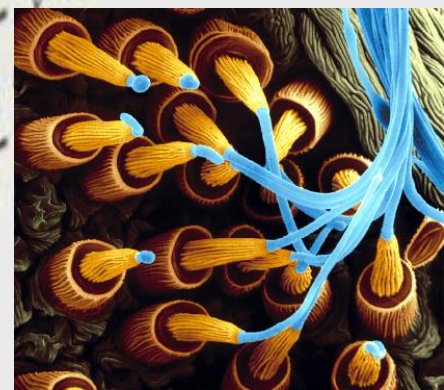
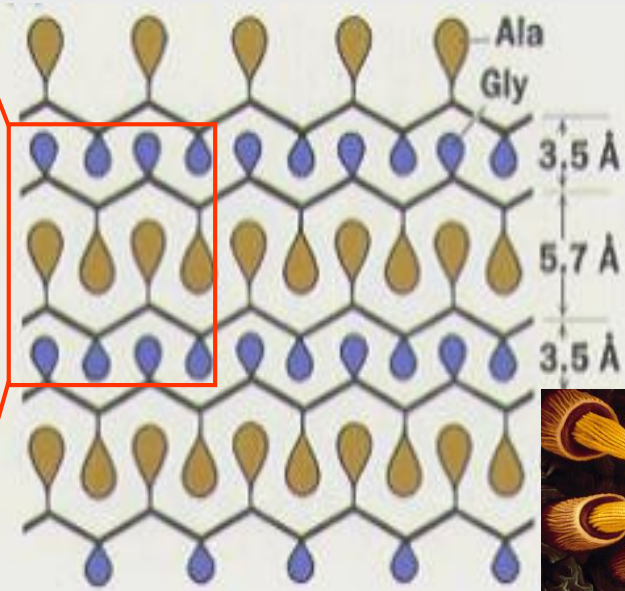
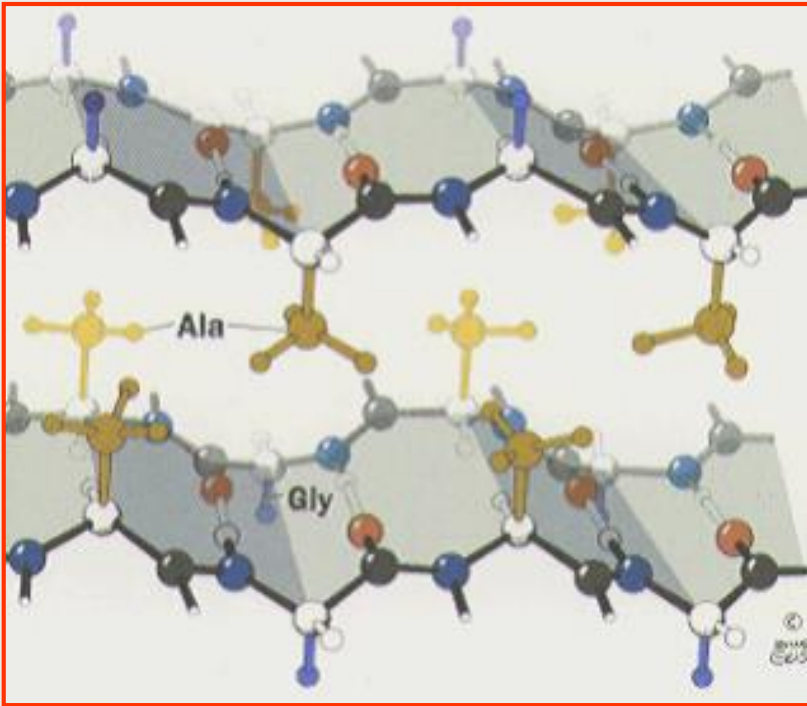
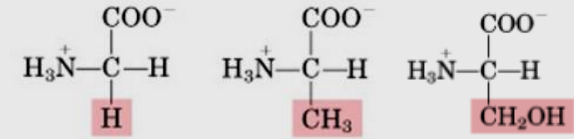


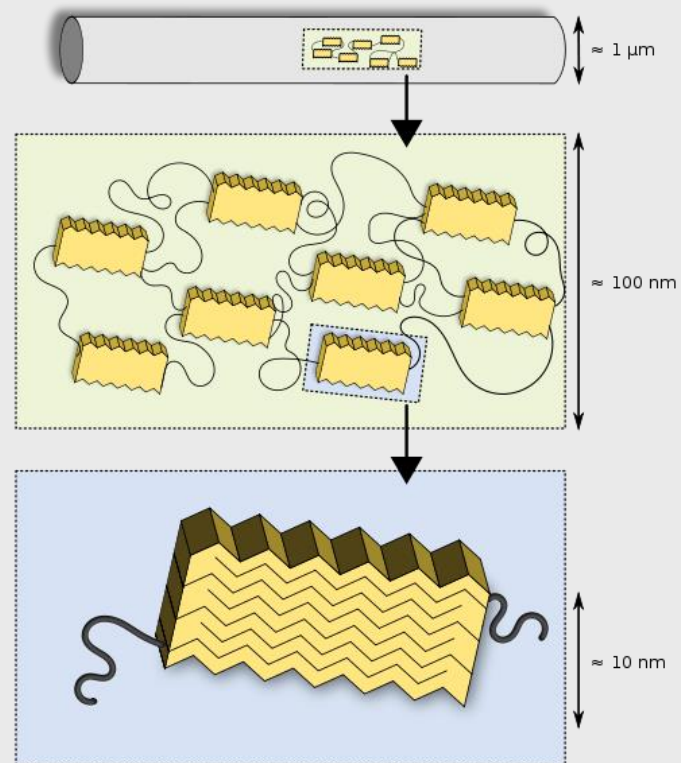
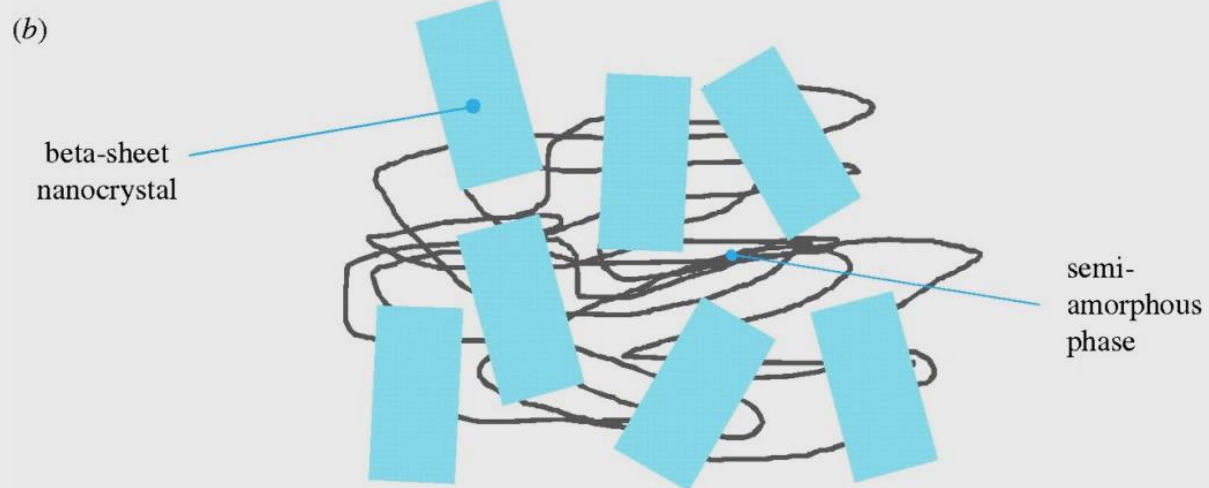
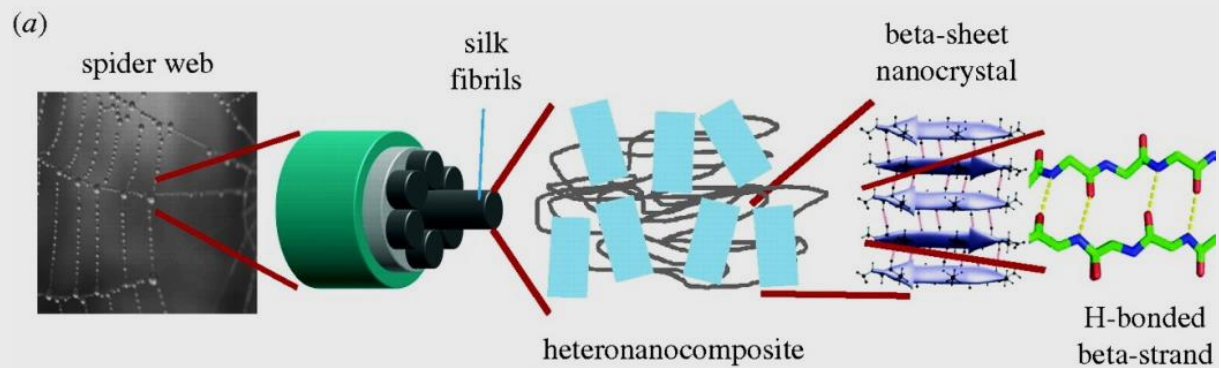
Aa en las estructuras β

Dos o más hojas β empaquetadas \Rightarrow R de la superficie de contacto relativamente pequeños

β queratina Fibroína (seda y telas de araña)

- alta concentración en **Gly** y **Ala** (Ser)
- **flexibles**: interacciones débiles van der Waals entre láminas
- **extensión**: entre láminas por la presencia de **R voluminosos** (Val y Tyr) (en telas de araña y según el tipo de araña)



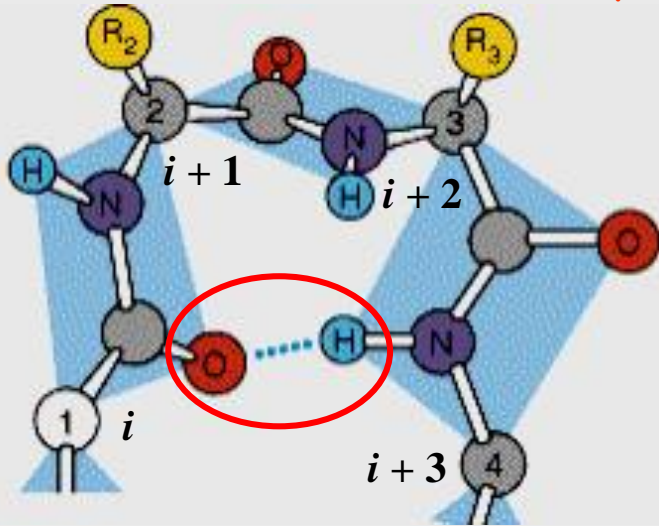


Otras estructuras secundarias

- En una o un pequeño n° de proteínas.
- Hélice del colágeno.
- Giro β (giro inverso o curva β): localizado entre dos segmentos adyacentes de una hoja β antiparalela o de hélices α
- Ubicados en la superficie de la proteínas.
- Giro de $\sim 180^\circ$ donde participan 4 A α
- Generalmente están presentes
 - Gly: pequeño y flexible
 - Pro: enlace imino adopta la configuración cis => formación giro γ

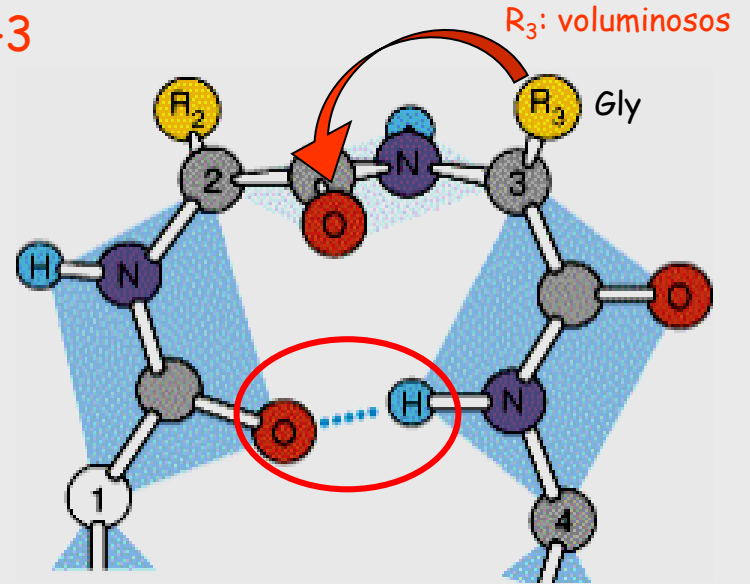
Tipos de giros β

Tipo I



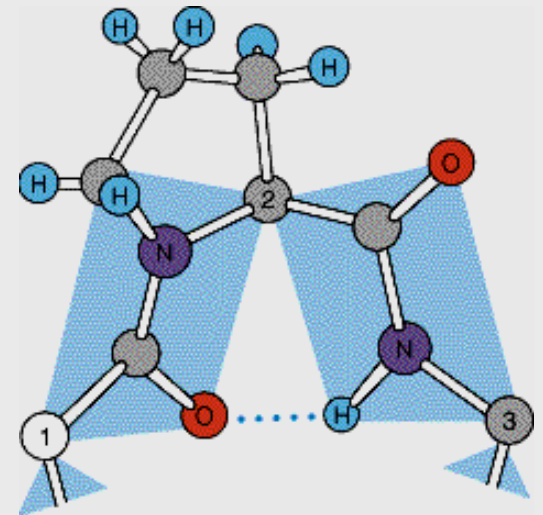
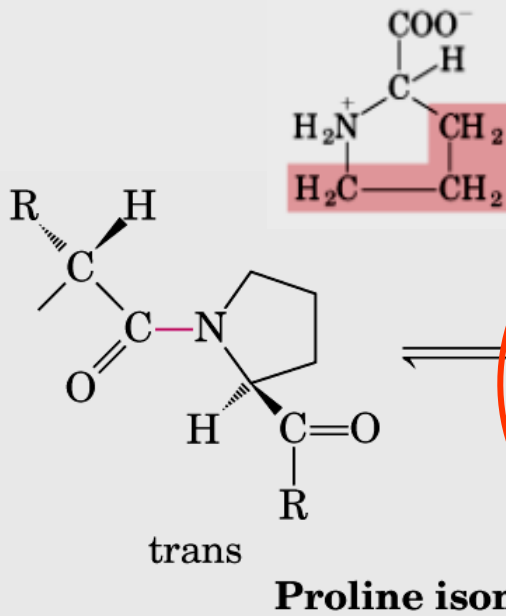
pdH: $i \rightarrow i+3$

Tipo II

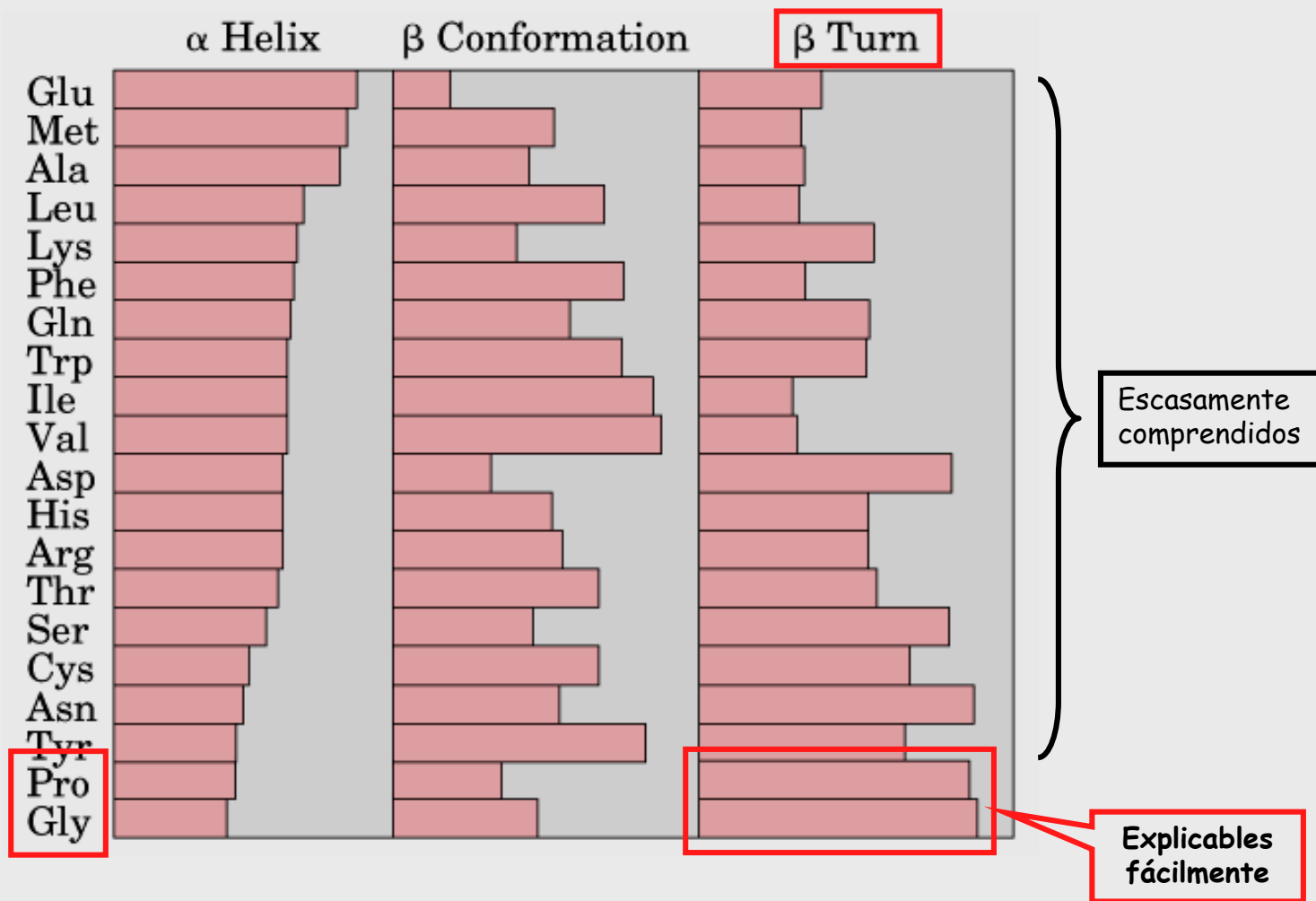


Giro γ : Tipo II conteniendo Pro (R_2)

pdH: $i \rightarrow i+2$



Probabilidades relativas de Aa de formar estructuras secundarias



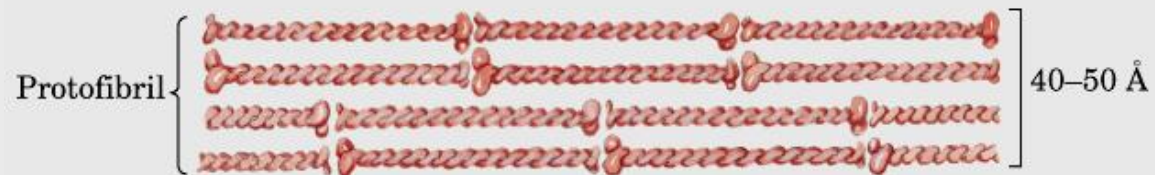
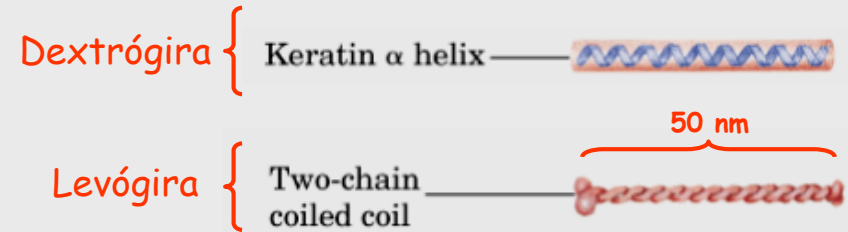
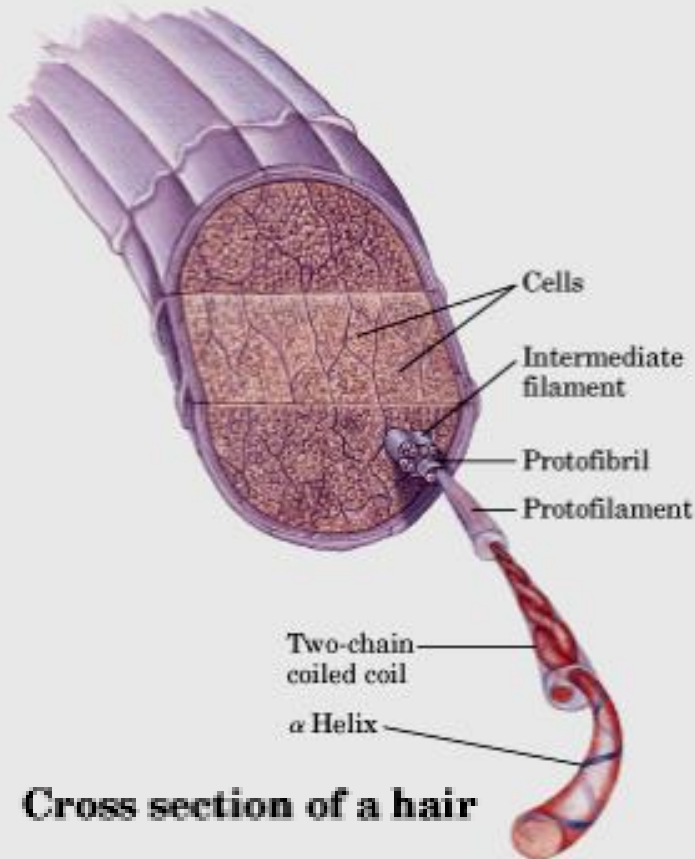
Proteínas fibrosas: relación estructura-función biológica

Estructuras secundarias y propiedades de las proteínas fibrosas

Estructura	Características	Ejemplos/localización
Hélices α , entrecruzadas por enlaces disulfuro	Estructuras resistentes e insolubles de dureza y flexibilidad variable	α -queratina: cabello, piel, lana, uñas, garras, pezuñas, cuernos
Conformación β	Filamentos suaves y flexibles	Fibroína de la seda, β -queratina escamas, plumas
Triple hélice de colágeno	Elevada resistencia a la tensión sin capacidad de estiramiento	Colágeno de los tendones, cartílagos, matriz ósea, cornea del ojo
Cadenas de elastina entrecruzadas por desmosina y lisilnorleucina	Capacidad de estiramiento en dos direcciones y elasticidad	Elastina de los ligamentos

Estructura de la α -queratina del cabello

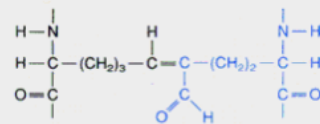
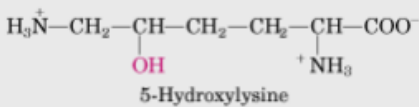
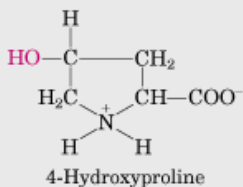
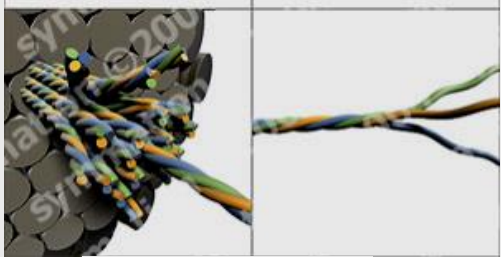
- Forman parte de la familia de **filamentos intermedios**.
- Estructura **helicoidal dextrógira**, 3.6 R/vuelta (300 R)
- Rica en **R hidrofóbicos**: Phe, Ile, Val, Met y Ala (c/4 Aa 1 hidrófobo)
- Unión de 2 hélices por **interacciones hidrofóbicas**
- El enrollamiento de varias cadenas helicoidales = **superhélice** \Rightarrow alta resistencia
- **Resistencia** reforzada por la formación de **puentes -S-S-** entre las cadenas polipeptídicas (alta concentración de Cys)



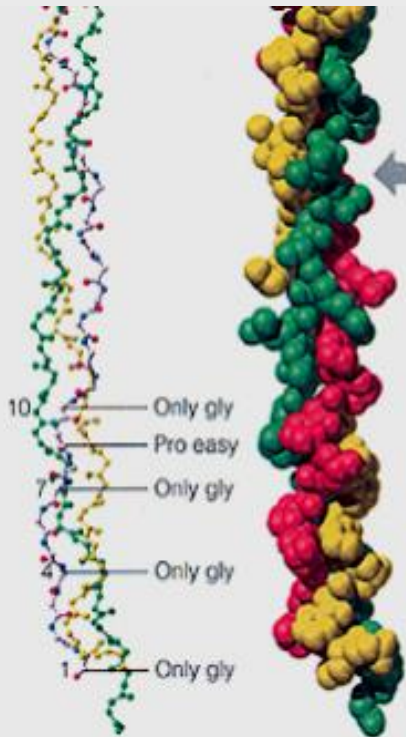
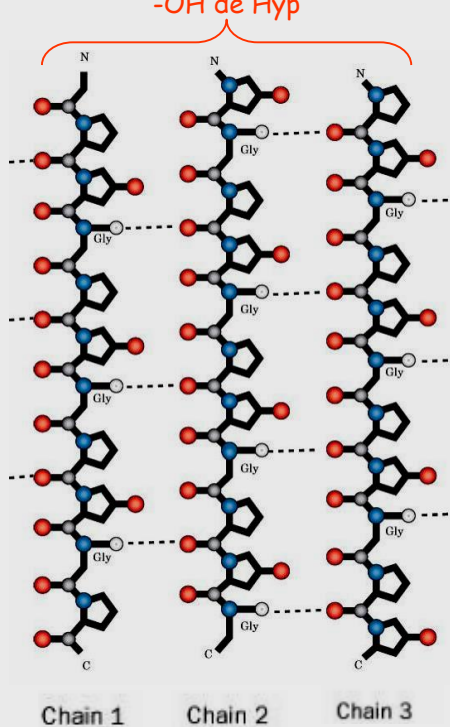
(a)

Estructura del colágeno

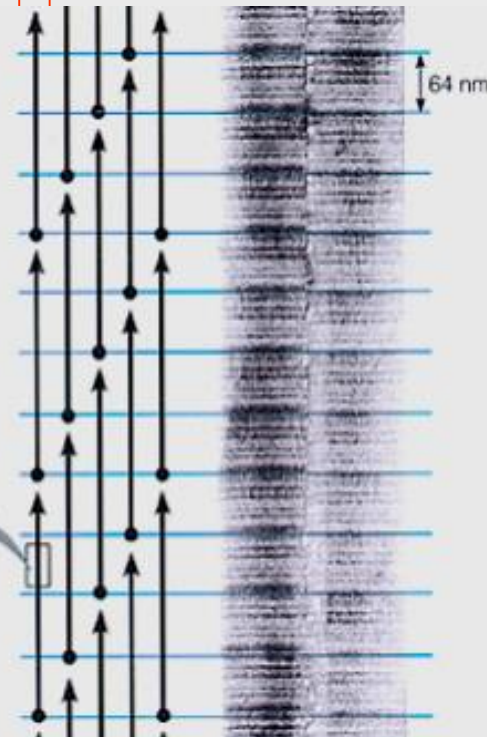
- Estructura **helicoidal levógira**, 3.3 R/vuelta (1000 R)
- Secuencia repetitiva: **Gly-X-Y** (X: Pro, Y: Hyp) (Hyl: hidroxilisina)
- **Gly** (pequeña) en el **centro de la triple hélice**
- **Tropocolágeno**: tres hélices enrolladas en forma dextrógira
- El enrollamiento de varias cadenas helicoidales ⇒ **superhélice** ⇒ alta resistencia
- **Resistencia** reforzada por la formación de **enlaces entre dos Lys** (lisilnorleucina) entre tropocolagenos

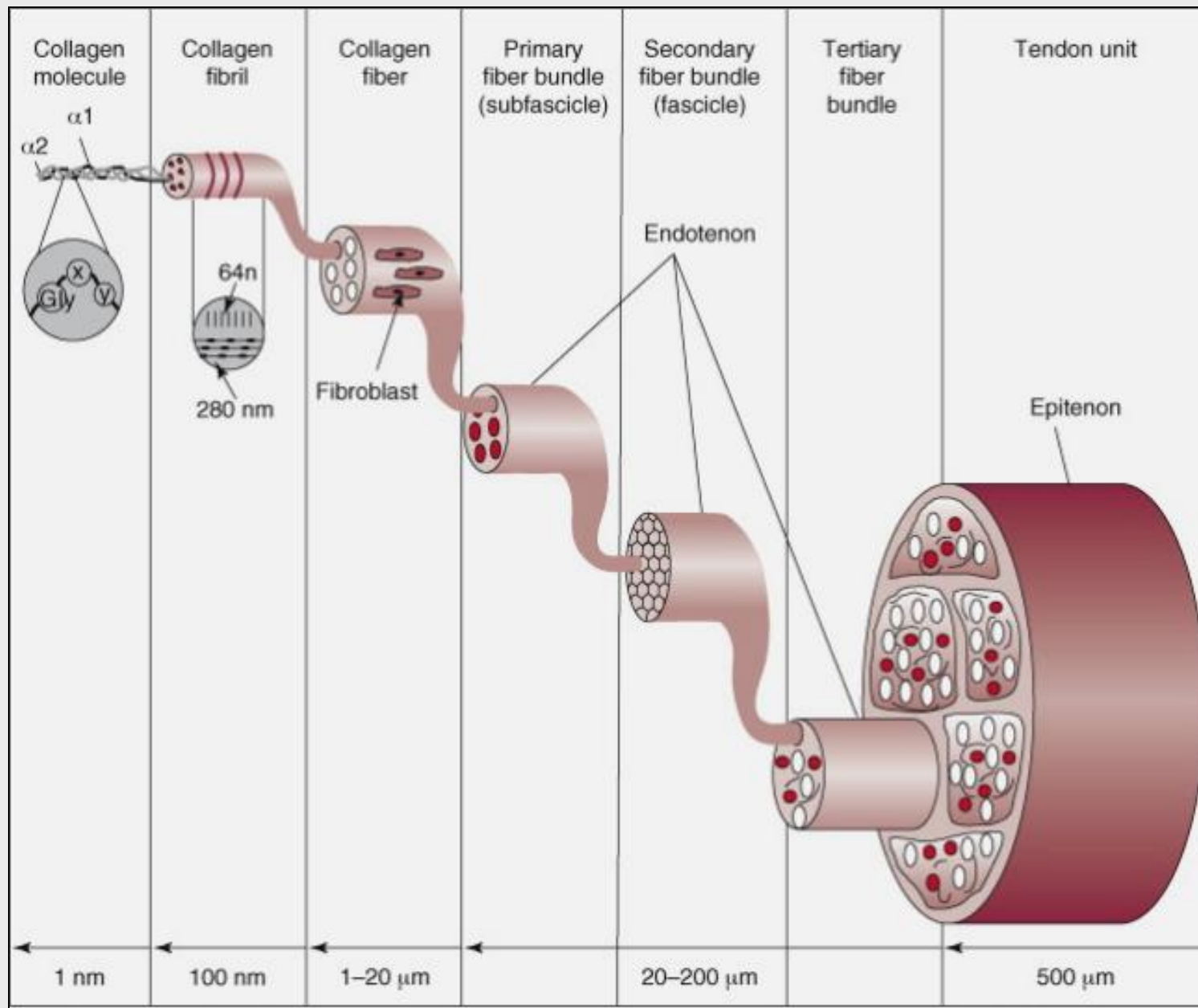


Puentes H:
O carbonilo - H amidas
-OH de Hyp



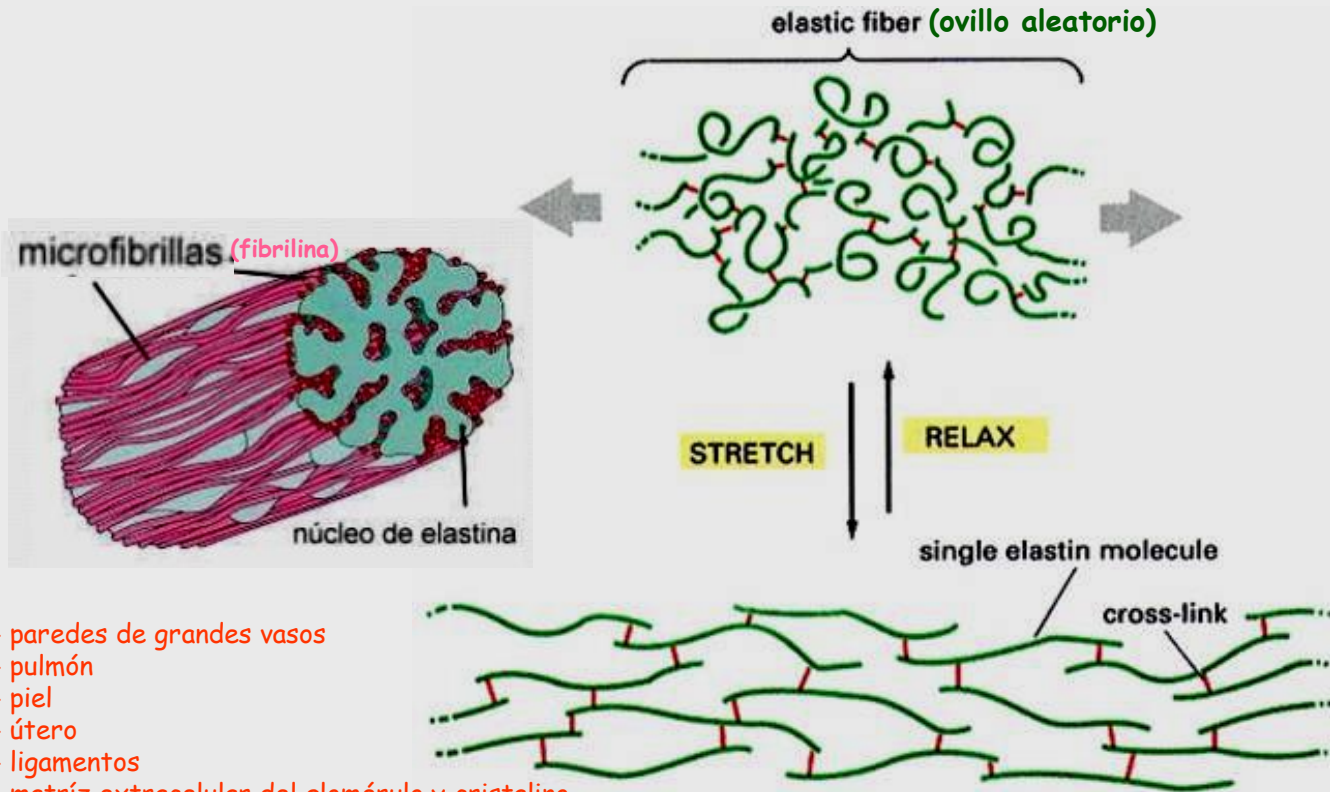
Tropocolágeno
(300 nm)



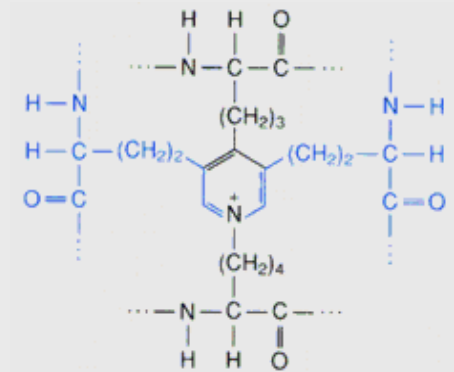


Elastina (fibras elásticas)

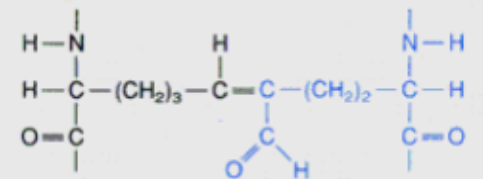
- Tropoelastina (800 R)
- Rica en **Gly, Ala y Val**
- **Alta** concentración en **Lys** y **baja** en **Pro**
- Tropoelastina forma un **tipo especial de hélice** \neq a la hélice α y de la del colágeno
- **Tropoelastina**: segmentos largos de hélice rica en Gly separados por cortos segmentos ricos en Ala y Lys
- **Lys** forman entrecruzamientos covalentes: **desmosina e isidemosina, lisilnorleucina**



Desmosina (4 Lys)



lisilnorleucina



- paredes de grandes vasos
- pulmón
- piel
- útero
- ligamentos
- matriz extracelular del glomérulo y cristalino

Amino Acid	α -Keratin (Wool)	Fibroin (Silk)	Collagen (Bovine Tendon)	Elastin (Pig Aorta)
Gly	8.1	44.6	32.7	32.3
Ala	5.0	29.4	12.0	23.0
Ser	10.2	12.2	3.4	1.3
Glu + Gln	12.1	1.0	7.7	2.1
Cys	11.2	0	0	— ^e
Pro	7.5	0.3	22.1 ^d	10.7 ^c
Arg	7.2	0.5	5.0	0.6
Leu	6.9	0.5	2.1	5.1
Thr	6.5	0.9	1.6	1.6
Asp + Asn	6.0	1.3	4.5	0.9
Val	5.1	2.2	1.8	12.1
Tyr	4.2	5.2	0.4	1.7
Ile	2.8	0.7	0.9	1.9
Phe	2.5	0.5	1.2	3.2
Lys	2.3	0.3	3.7 ^b	3.6 ^d
Trp	1.2	0.2	0	— ^e
His	0.7	0.2	0.3	— ^e
Met	0.5	0	0.7	— ^e

Note: The three most abundant amino acids in each protein are indicated in red. Values given are in mole percent.

^aAbout 39% of this is hydroxyproline.

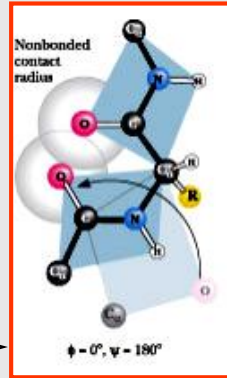
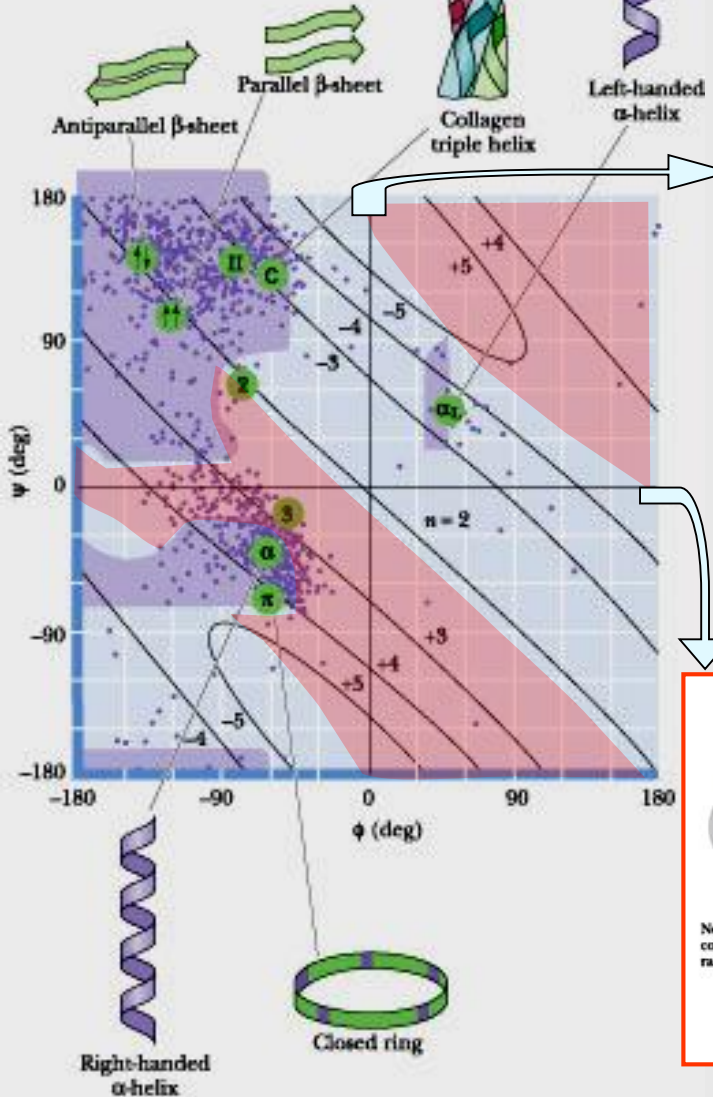
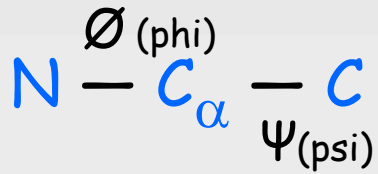
^bAbout 14% of this is hydroxylysine.

^cAbout 13% of this is hydroxyproline.

^dMost (about 80%) is involved in cross-links.

^eEssentially absent.

Factores que afectan la estructura secundaria



Superposición desfavorable entre los O de los grupos C=O

Representación de Ramachandra

Muestra valores de ϕ y ψ de estructuras secundarias.

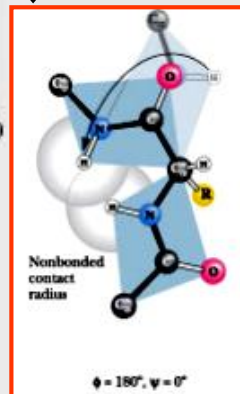
Regiones inestables: Hélice dextrógira

Regiones inestables: Hélice levógira

- ángulos medidos en 1000 residuos (No Gly: amplio rango de conformaciones) de polipéptidos pequeñas.

Regiones estables: valores favorables: conformaciones favorables

Líneas n: residuos por vuelta
 (+5)-(+2): N° de R por hélice "+" (dextrógira)
 (-5)-(-3): N° de R por hélice "-" (levógira)

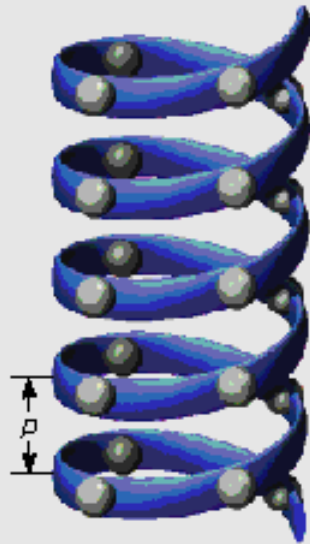


Superposición prohibida de los H de los grupos N-H

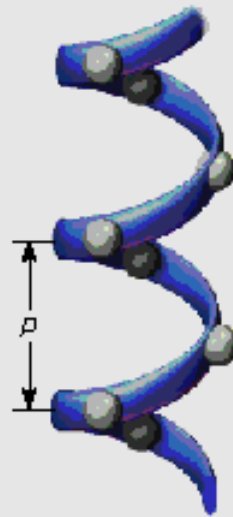
Hélices idealizadas



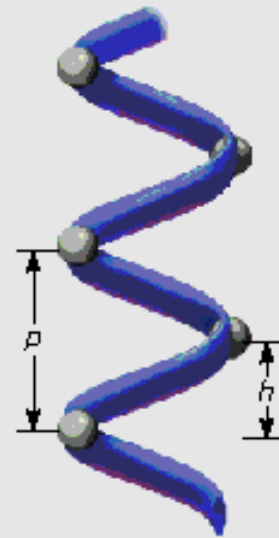
$n = 5$
Ring



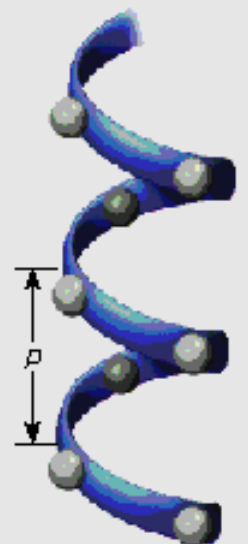
$n = 4$
Helix (right-handed)



$n = 3$
Helix (right-handed)



$n = 2$
Flat ribbon



$n = -3$
Helix (left-handed)

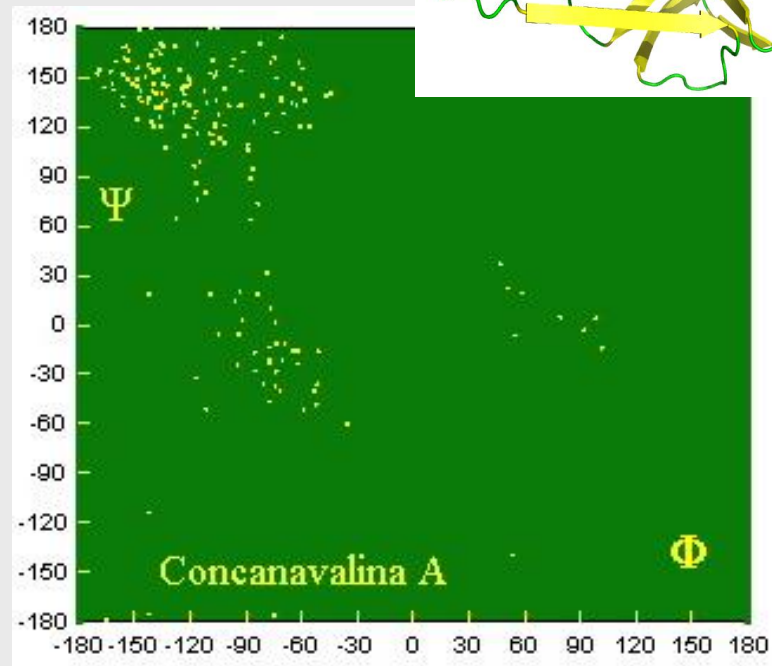
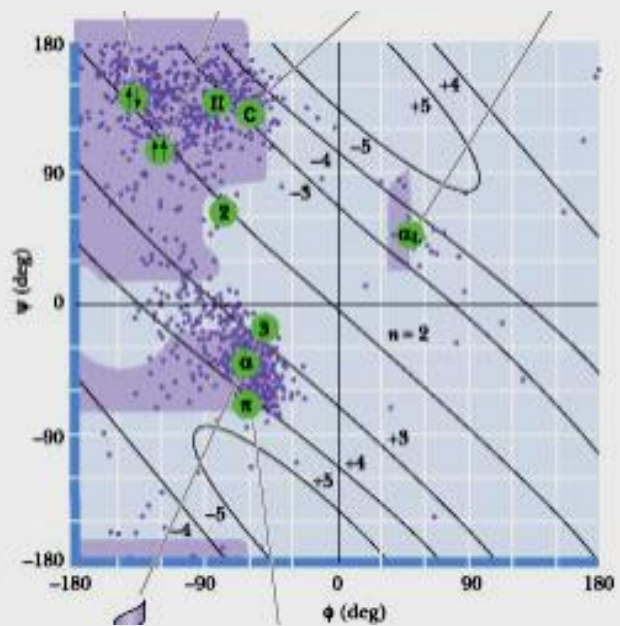
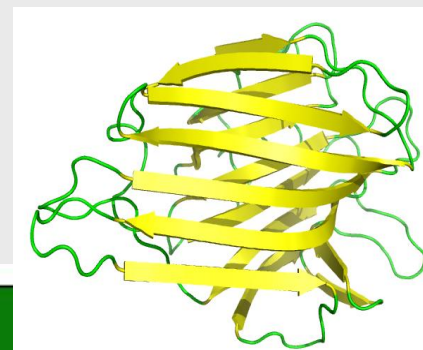
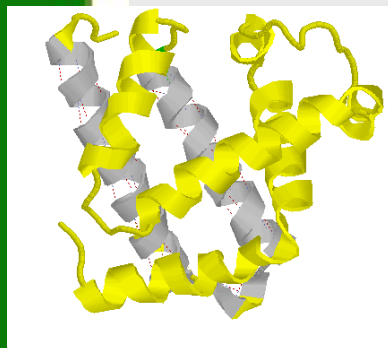
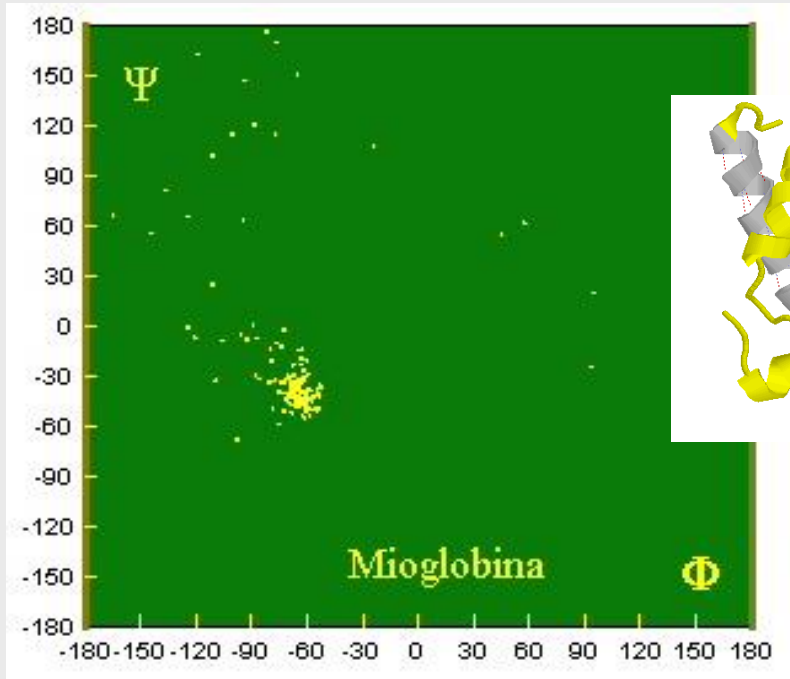


TABLA 6.6 Correspondencia de residuos de aminoácidos con estructuras secundarias proteicas

A. Probabilidades relativas de aparición de residuos de aminoácidos en distintas estructuras secundarias de proteínas globulares^a

Aminoácido	Hélice α (P_α)	Lámina β (P_β)	Giro (P_t)	
Ala	1.29	0.90	0.78	} Favorecen hélices α
Cys	1.11	0.74	0.80	
Leu	1.30	1.02	0.59	
Met	1.47	0.97	0.39	
Glu	1.44	0.75	1.00	
Gln	1.27	0.80	0.97	
His	1.22	1.08	0.69	
Lys	1.23	0.77	0.96	
Val	0.91	1.49	0.47	} Favorecen láminas β
Ile	0.97	1.45	0.51	
Phe	1.07	1.32	0.58	
Tyr	0.72	1.25	1.05	
Trp	0.99	1.14	0.75	
Thr	0.82	1.21	1.03	
Gly	0.56	0.92	1.64	} Favorecen giros
Ser	0.82	0.95	1.33	
Asp	1.04	0.72	1.41	
Asn	0.90	0.76	1.23	
Pro	0.52	0.64	1.91	
Arg	0.96	0.99	0.88	

B. Reglas de Chou-Fasman para la predicción^b

1. Cualquier segmento de seis residuos o más, con $\langle P_\alpha \rangle \geq 1.03$, así como $\langle P_\alpha \rangle > \langle P_\beta \rangle$, y que no incluya Pro, se predice que será una hélice α .
2. Cualquier segmento de cinco residuos o más, con $\langle P_\beta \rangle \geq 1.05$, y $\langle P_\beta \rangle > \langle P_\alpha \rangle$, se predice que será una lámina β .
3. Examinar la secuencia para identificar tetrapéptidos con $\langle P_\alpha \rangle < 0.9$, $\langle P_t \rangle > \langle P_\beta \rangle$. Tienen una buena oportunidad de ser vueltas. Las reglas reales para predecir giros β son más complejas, pero este método funciona en la mayoría de los casos.

^aDatos adaptados de M. Levitt, *Biochemistry* (1978) 17:4277-4285.

^bAdaptado con permiso de P. Y. Chou y G. D. Fasman, *Biochemistry* (1974) 13:222-245. © 1974 American Chemical Society. Los símbolos $\langle P_\alpha \rangle$, $\langle P_\beta \rangle$ y $\langle P_t \rangle$ denotan valores *medios* de estas cantidades en una región de la secuencia.

<http://biomodel.uah.es/model1j/prot/Ramachandran.htm>

Contenido de la clase

- Formas estructurales de las proteínas
- Estructura secundaria de las proteínas
 - Hélice α (alfa)
 - Conformación β (beta)
- **Estructura terciaria de proteínas**
- Desnaturalización y plegamiento
- Plegamiento en la célula
- Termodinámica del plegamiento
- Estructura cuaternaria de las proteínas

Estructura terciaria de proteínas

Plegamiento de las estructuras secundarias sobre si mismas determinado una estructura tridimensional: **proteína globular**

Albumina sérica bovina (584 Aa)
dimensiones aproximadas

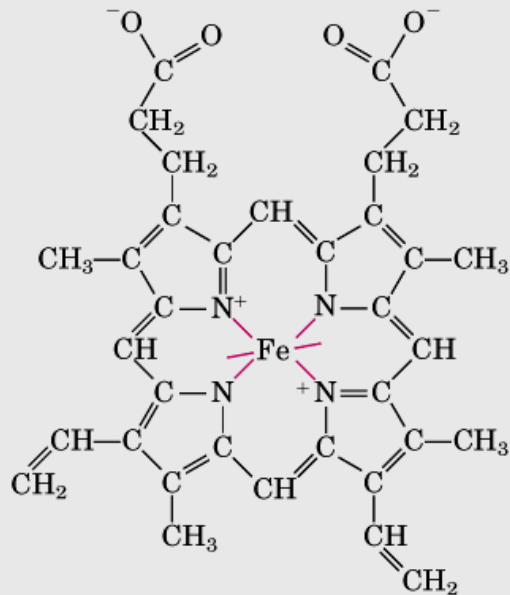
β Conformation
 $2,000 \times 5 \text{ \AA}$

α Helix
 $900 \times 11 \text{ \AA}$

Native globular form
 $130 \times 30 \text{ \AA}$

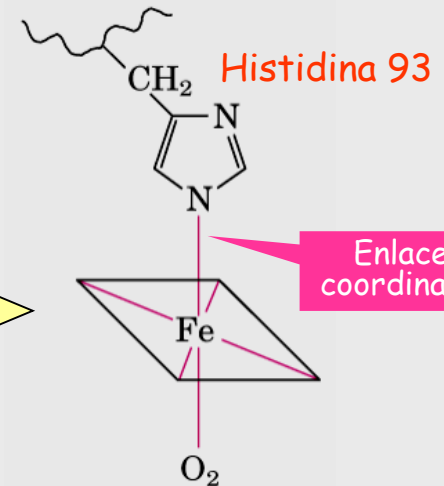
Mioglobina

- almacenamiento y transporte de O_2 en músculo
- una cadena polipeptídica de 153 Aa (16.7 kDa)
- un grupo ferroporfirina o Hemo



Grupo Hemo

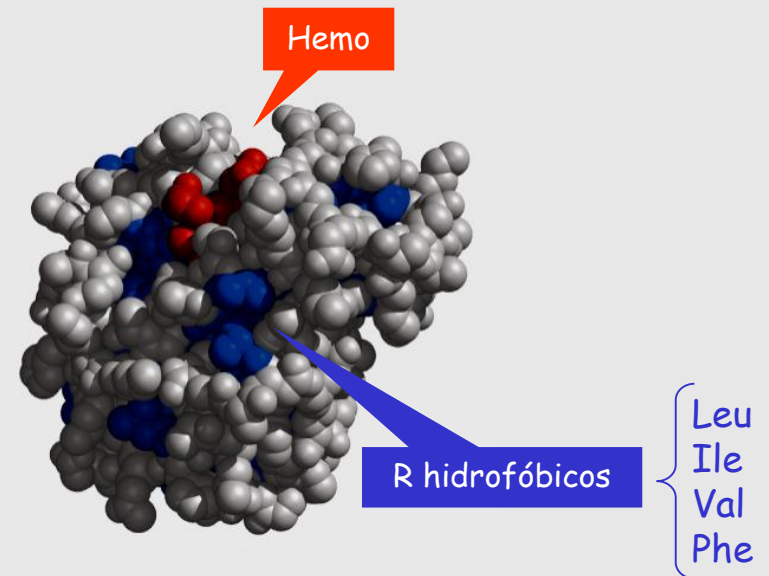
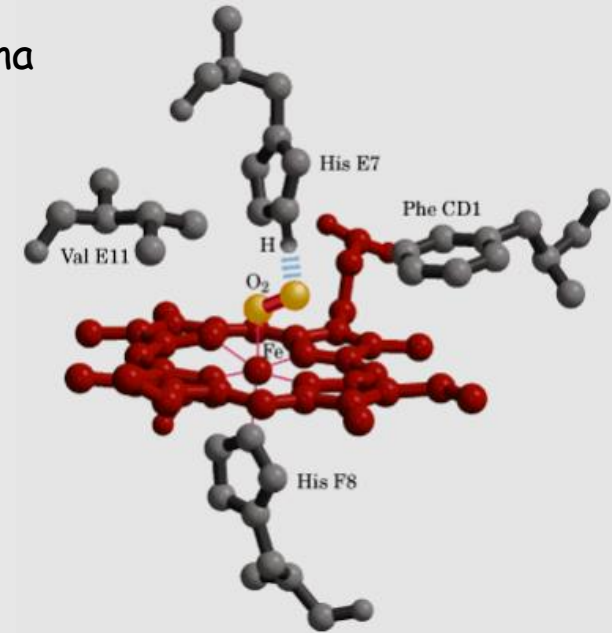
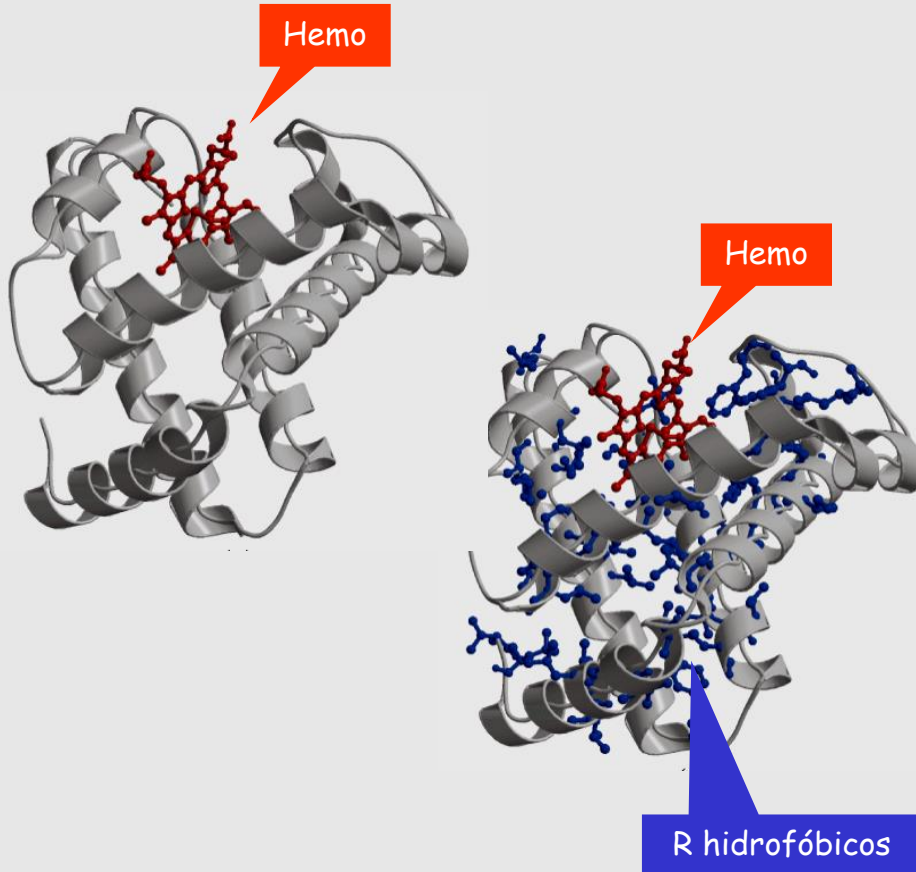
Protoporfirina:
anillo orgánico
que une Fe^{2+}



Enlaces
coordinados

Estructura terciaria

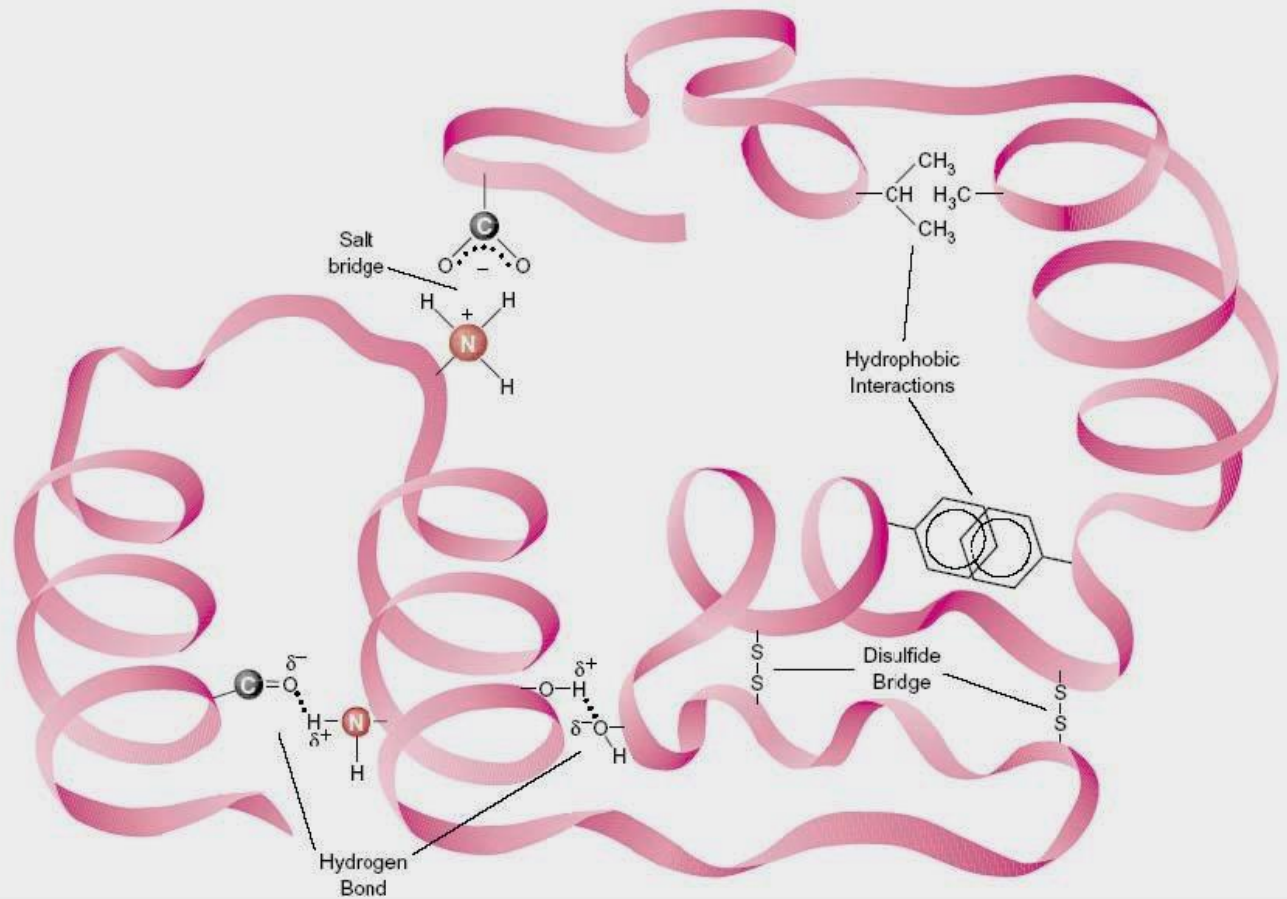
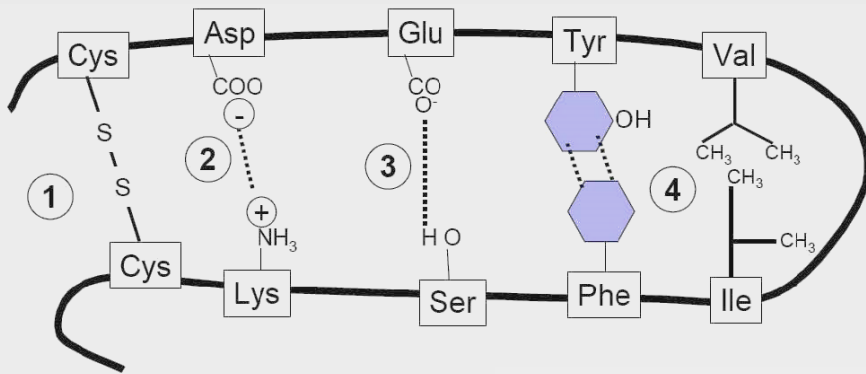
- 8 segmentos α hélice conectados por giros o lazos de la cadena
- α hélice > longitud 23 R, α hélice < longitud 7 R
- 70% de Aa en las regiones helicoidales



Conclusiones obtenidas a partir de la estructura de mioglobina

- La **estabilidad** de la estructura es debida a **interacciones hidrofóbicas** (en base a la posición de los R)
- Los **R hidrofóbicos** están localizados en el **interior** de la molécula
- Los **R polares** están localizados en la **superficie externa** de la molécula y están hidratados
- La molécula es muy **compacta** (solo hay espacio para 4 moléculas de H₂O)
- La fracción de espacio ocupada por los átomos es 0.72 - 0.76, similar a la encontrada en un sólido (0.75) y superior a la registrada en un líquido orgánico (0.25 - 0.35)
- Los **R no polares** están tan cercanos que las interacciones de tipo **van der Waals** contribuyen significativamente a las interacciones hidrofóbicas
- Todos los **enlaces peptídicos** están en la **configuración planar trans**
- c/u de las 4 **Pro** se encuentra en **el giro** de la cadena (Aa rígido: incompatible con la estructura en α hélice)
- **Otros giros** contienen **Ser, Thr y Asn** (Aa incompatibles con la estructura en α hélice si están próximos)
- El **Fe** tiene **2 enlaces coordinados** perpendiculares al grupo **Hemo**: uno se une a His 93 y el otro al O₂
- El grupo **Hemo** está en **un bolsillo de la proteína** que lo hace **inaccesible a solventes** (en Hemo libre: el Fe²⁺ puede oxidarse a Fe³⁺ por lo que no puede fijar O₂).

Fuerzas que estabilizan la estructura terciaria

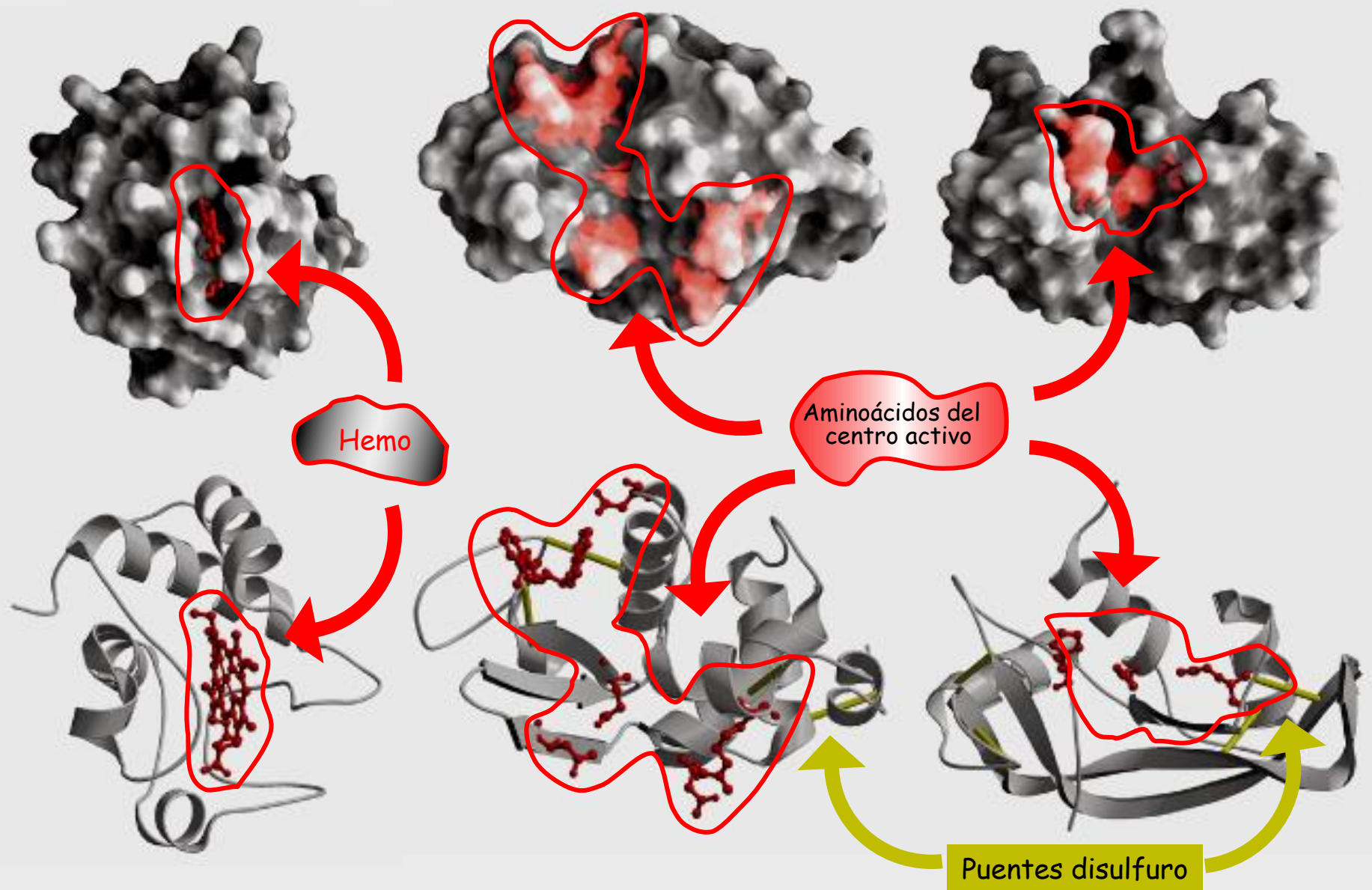


Comparación de proteínas globulares pequeñas de cadena única

Cytochrome c

Lysozyme

Ribonuclease



Approximate Amounts of α Helix and β Conformation in Some Single-Chain Proteins*

Protein (total residues)	Residues (%)	
	α Helix	β Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome <i>c</i> (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

Source: Data from Cantor, C.R. & Schimmel, P.R. (1980) *Biophysical Chemistry*, Part I: *The Conformation of Biological Macromolecules*, p. 100, W.H. Freeman and Company, New York.

*Portions of the polypeptide chains that are not accounted for by α helix or β conformation consist of bends and irregularly coiled or extended stretches. Segments of α helix and β conformation sometimes deviate slightly from their normal dimensions and geometry.

Si bien cada una de estas proteínas tiene estructura \neq (adaptada a su función biológica) tienen en común:

- Plegamiento compacto
- Cadenas laterales hidrofóbicas orientadas hacia el interior
- Cadenas laterales hidrofílicas orientadas hacia la superficie
- Estabilización por enlaces de H e interacciones iónicas