

Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Clasificación según la conformación.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura subterciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

1

Estructura tridimensional de las proteínas

Consideraciones:

- La estructura tridimensional de una proteína está determinada por la secuencia de Aa.
- La estructura tridimensional determina la función de una proteína.
- 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.

2

Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Clasificación según la conformación.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura sub-terciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

3

Clasificación según la conformación

- **Fibrosas:** constan de un **solo tipo de estructura secundaria**.
Dispuestas en **hebras largas**. **Insolubles en agua**. **Función estructural:** fibroína, β -queratinas, colágeno y elastina.
- **Globulares:** constan de **varios tipos de estructura secundaria**. Plegadas en forma **esférica o globular**. **Solubles en agua**. Funciones: **Enzimas, proteínas reguladoras, etc.**

4

Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Clasificación según la conformación.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura sub-terciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

5

Estructuras supersecundarias y subterciarias. Conceptos

- Estructura supersecundaria o Motivo: patrón de plegamiento característico que aparece en varias proteínas.
- Estructuras subterciarias o Dominio: región de la cadena polipeptídica que puede plegarse de manera estable e independiente y se asocia a una función particular. Unidades estructurales independientes.

6

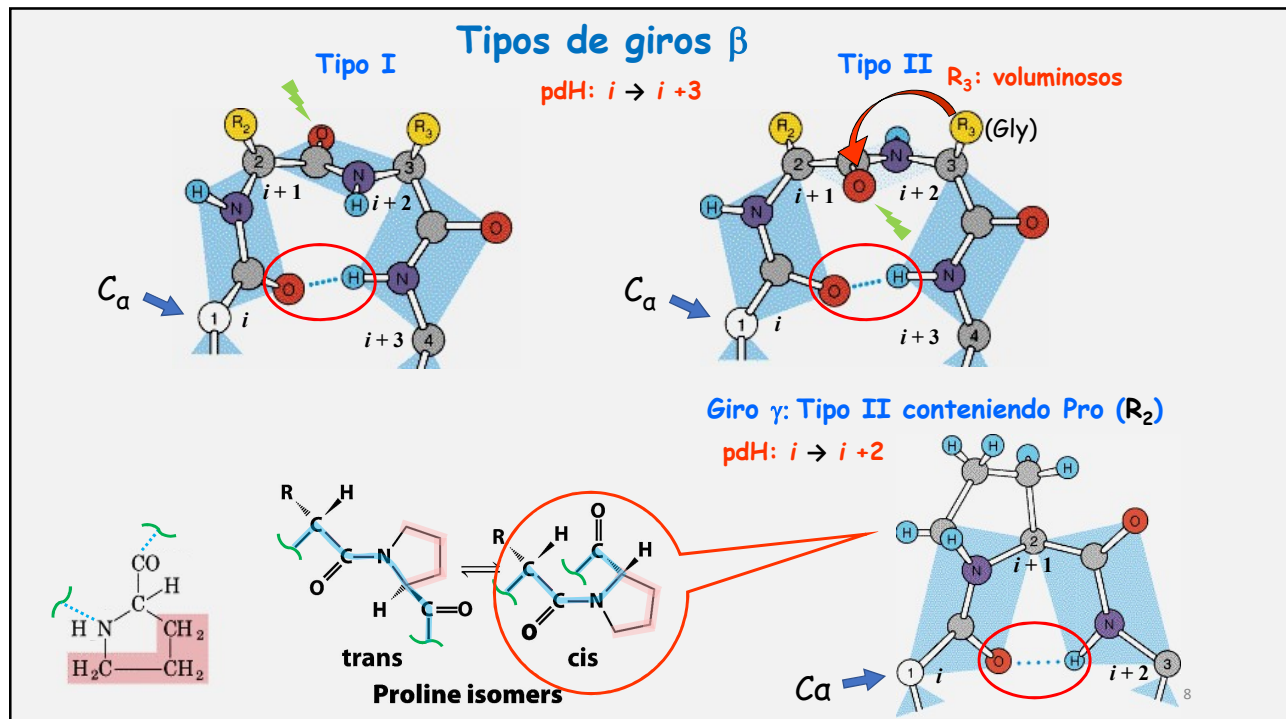
Estructura secundaria superior (supersecundaria): "motivos"

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 las proteínas.
- Giro de $\sim 180^\circ$ donde participan 4 Aa
- Generalmente están presentes
 - **Gly**: pequeño y flexible
 - **Pro**: enlace imino adopta la **configuración cis** $\Rightarrow$ **formación giro γ**

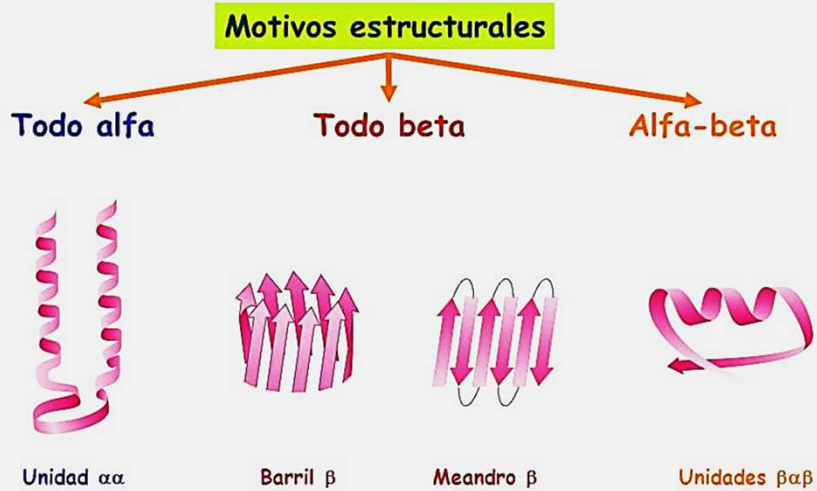
7



Interacción entre regiones de estructura secundaria

Estructura suprasecundaria

Agrupaciones estables de estructuras secundarias frecuentes en las proteínas.



9

Estructura supersecundaria o motivos

- | | | |
|-----------|---|---|
| Todo alfa | { | <ul style="list-style-type: none"> - Hélice-vuelta-hélice. - Siete hélices transmembrana. - Mano EF. - Cremallera de leucina. |
| Todo beta | { | <ul style="list-style-type: none"> - Horquilla β. - Meandro β. - Barril β |
| Alfa-beta | { | <ul style="list-style-type: none"> - Dedo de Zn. - Motivo $\beta\alpha\beta$ |

10

Motivos

(a) Helix-loop-helix



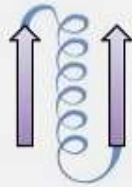
(b) Coiled coil



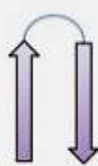
(c) Helix bundle



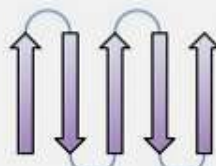
(d) $\beta\alpha\beta$ unit



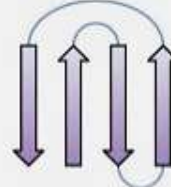
(e) Hairpin



(f) β meander



(g) Greek key



(h) β -sandwich



11

Dos α -hélices cortas.



Todo α

Siete hélices transmembrana



Dos α -hélices yuxtapuestas
Interaccionan entre sí mediante
cadenas laterales de leucina
(cremallera de leucina)

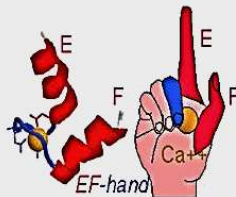


Proteínas de unión
al ADN reguladoras
de la transcripción
(c-fos, c-jun)

Mano EF



parvalbúmina



Presente en proteínas
que se unen a calcio
como calmodulina o troponina

12

Todo α



1AO6
Serum albumin
Serum albumin
Serum albumin
Serum albumin
Human (*Homo sapiens*)



1BCF
Ferritin-like
Ferritin-like
Ferritin
Bacterioferritin (cytochrome b_L)
Escherichia coli



1GA
 α/α toroid
Six-hairpin glycosyltransferase
Glucoamylase
Glucoamylase
Aspergillus awamori,
variant x100



1enh
DNA-binding 3-helical bundle
Homeodomain-like
Homeodomain
engrailed Homeodomain
Drosophila melanogaster

PDB identifier
Fold
Superfamily
Family
Protein
Species

13

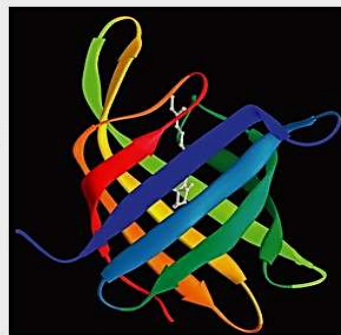
Horquilla beta



Dos estructuras β adyacentes
orientadas de forma antiparalela



Barril beta



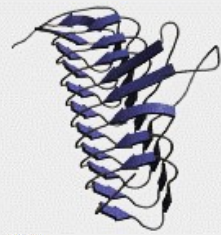
Proteína que se une al retinol humano



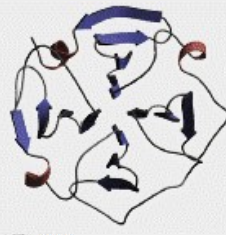
Meandro β

14

Todoβ



1LXA
Single-stranded left-handed $f3$ helix
Trimeric LpxA-like enzymes
UDP-N-acetylglucosamine acyltransferase
Escherichia coli



1PEX
Four-bladed $f3$ propeller
Hemopexin-like domain
Hemopexin-like domain
Collagenase-3 (MMP-13),
carboxyl-terminal domain
Human (*Homo sapiens*)



1CD8
Immunoglobulin-like $f3$ sandwich
Immunoglobulin
V-set domains (antibody variable domain-like)
CD8
Human (*Homo sapiens*)



1hoe
 α -Amylase inhibitor
 α -Amylase inhibitor
 α -Amylase inhibitor
HOE-467A
Streptomyces tendae 4158



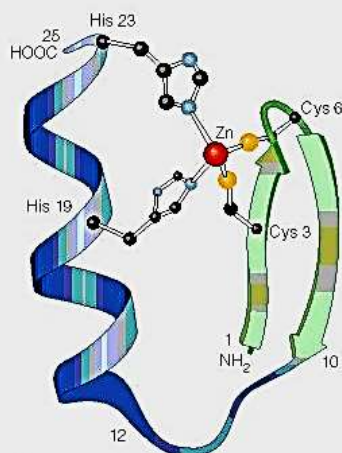
1jpc
 β -Prism II
 α -D-Mannose-specific plant lectins
 α -D-Mannose-specific plant lectins
Lectin (agglutinin)
Snowdrop (*Galanthus nivalis*)

PDB identifier
Fold
Superfamily
Family
Protein
Species

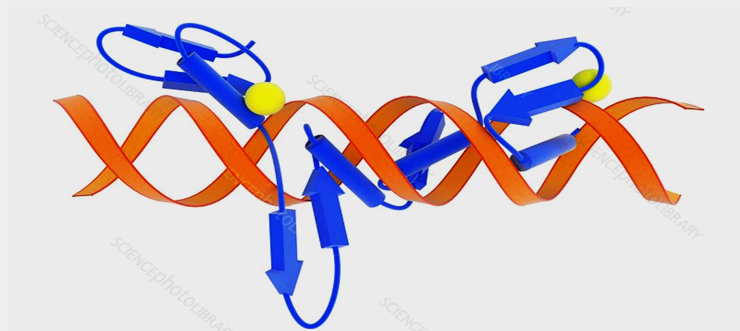
15

$\alpha - \beta$

Dedos de Zinc (Proteínas de unión a ADN)



Estructuras alfas y betas unidas por un átomo de Zinc que interacciona con Cys e His



$\alpha - \beta$



1DEH
NAD(P)-binding Rossmann-fold domains
NAD(P)-binding Rossmann-fold domains
Alcohol/glucose dehydrogenases,
carboxyl-terminal domain
Alcohol dehydrogenase
Human (*Homo sapiens*)



1DUB
ClpP/crotonase
ClpP/crotonase
Crotonase-like
Enoyl-CoA hydratase (crotonase)
Rat (*Rattus norvegicus*)



1PFK
Phosphofructokinase
Phosphofructokinase
Phosphofructokinase
ATP-dependent
phosphofructokinase
Escherichia coli

PDB identifier
Fold
Superfamily
Family
Protein
Species
17

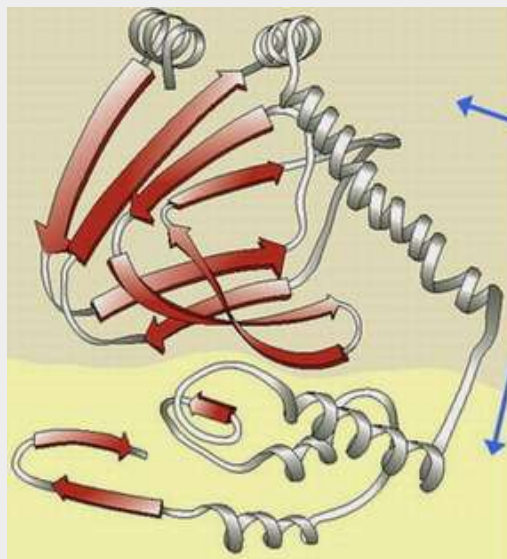
Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura subterciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

Estructura subterciaria

Dominio: Parte de la cadena polipeptídica que tiene un plegamiento propio e independiente del resto de la proteína (**Unidad de plegamiento**).

La unión estable de varios motivos da lugar a los dominios.
Frecuentemente asociado a una función específica.

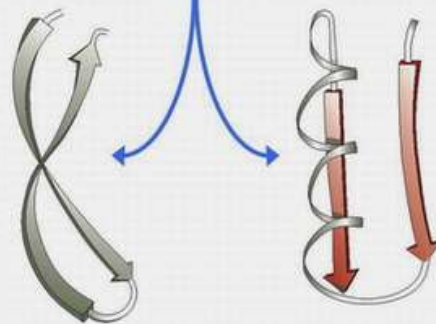


En las proteínas de peso molecular elevado, la estructura terciaria está constituida por **dominios**

Dominios

En la estructura terciaria se pueden encontrar subestructuras repetitivas llamadas **motivos**

Motivos

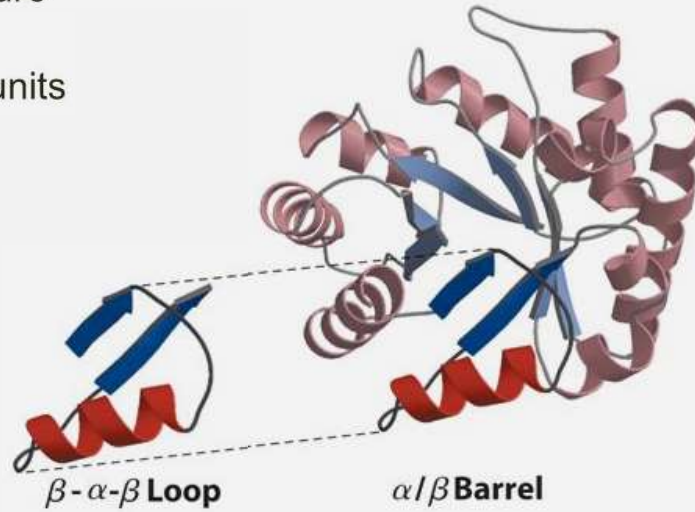


■ Motifs, folds, or supersecondary structures

- Stable arrangements of several elements of secondary structure

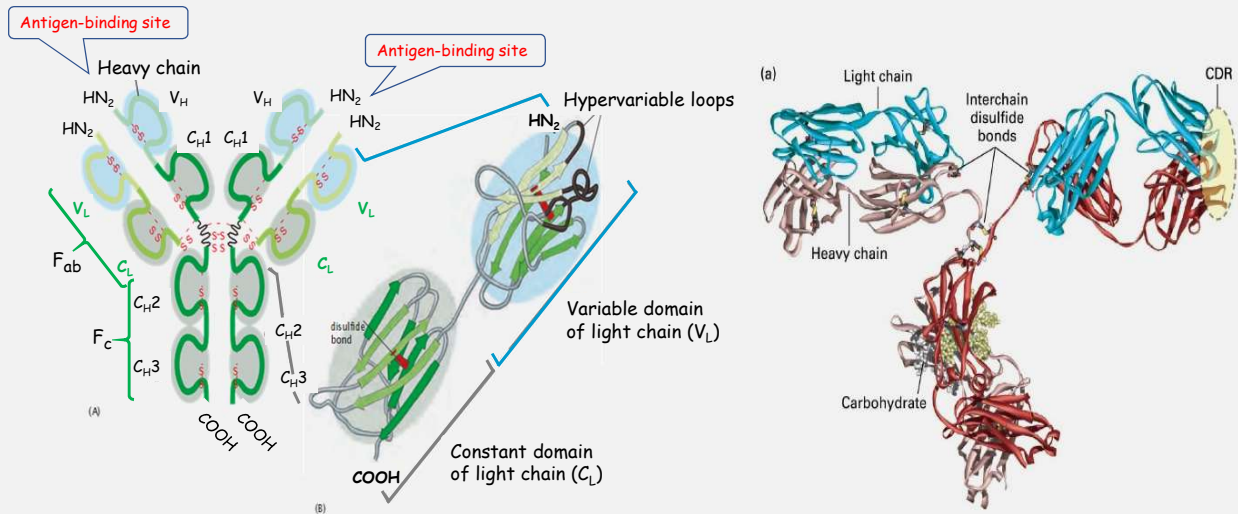
■ Domains

- Stable, globular units



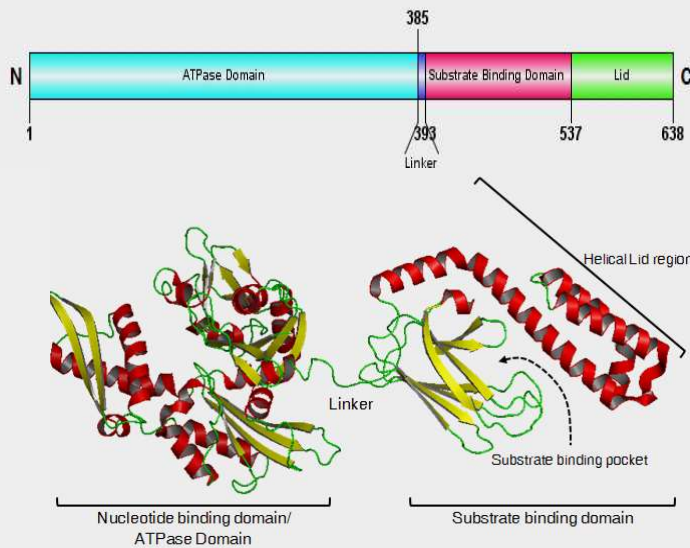
21

Inmunoglobulina: dominios

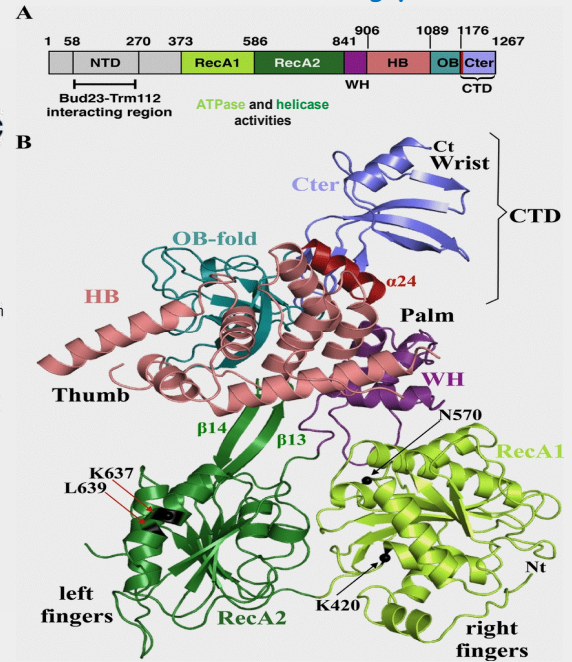


CDRs: complementarity determining regions

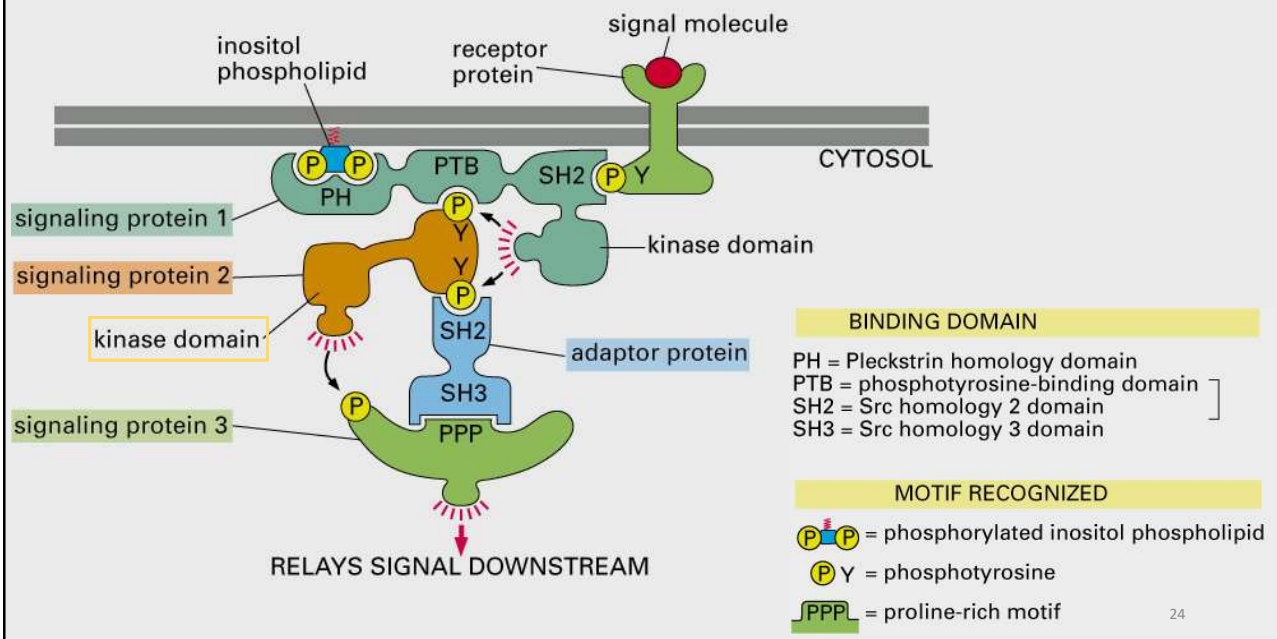
Structure and Domain organization of Hsp70



RNA helicases in budding yeast



Dominios que participan en la interacción de proteínas de señalización



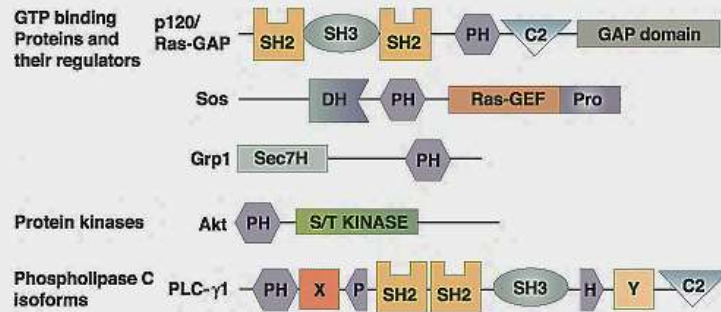
Dominios: interacción de proteínas con

Unión a **membrana**

- Dominios **PH**: unión a PIP (membrana)
- Dominios **C2**: unión a P-Ser (Ca^{2+}) (membrana)

Unión **proteína-proteína**

- Dominios **SH2**: unión P-Tyr
- Dominios **PTB**: unión P-Tyr
- Dominios **SH3**: unión poli-Pro
- Dominios **"Death"** (DD): unión homotrópica



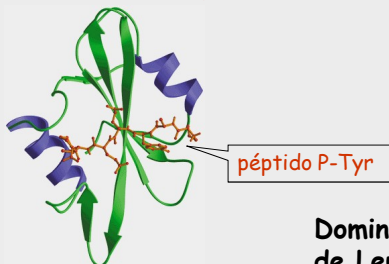
Unión a **ADN**

- Dominios en dedos de Zn
- Dominios cremalleras de Leucina
- Homeodominios

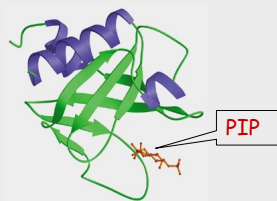
Catalíticos, unión al **sustrato**

- Dominios quinasa (S/T, Y)
- Dominios GTPasa
- X e Y

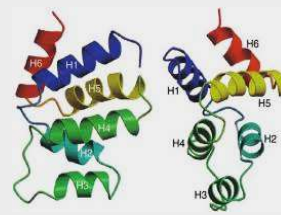
Dominio **SH2**: Unión a **P-Tyr**



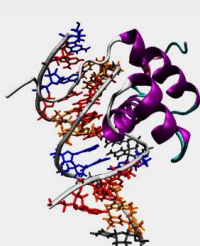
Dominio **PH**: Unión a **PIP**



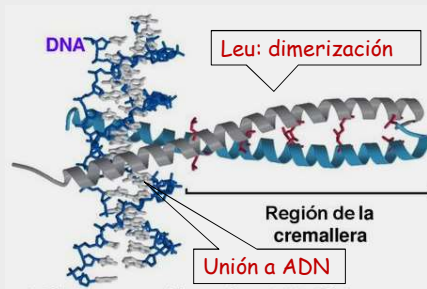
Dominios **"Death"**



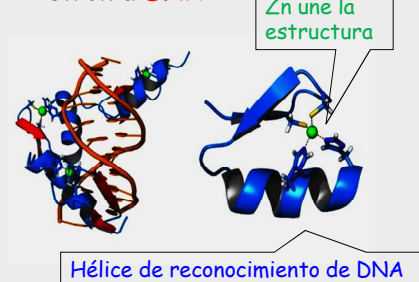
Homeodominios Unión a **DNA**



Dominio Cremallera de Leu. Unión a **DNA**



Dominio Dedo de Zinc Unión a **DNA**



¿Motivos ↔ Dominios?: cuando los motivos coinciden (matching) con los dominios son considerados dominios

MOTIF	DOMAIN
A chain-like biological structure made up of connectivity between secondary structural elements	An independent folding unit of the three-dimensional protein structure
A supersecondary structure of a protein	A tertiary structure of the protein
Formed by the connected alpha-helices and beta-sheets through loops	Formed by the formation of disulfide bridges, ionic bonds, and hydrogen bonds between amino acid side chains
Mainly have a structural function in the protein structure	Mainly have functional importance
Have similar functions through protein families	Have unique functions
Are not stable independently	Are independently stable
	Visit www.PEDIAA.com

27

Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura subterciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

28

Proteínas Fibrosas: constan de un solo tipo de estructura secundaria. Dispuestas en hebras largas. Insolubles en agua. Función estructural: α -queratinas, colágeno y elastina.

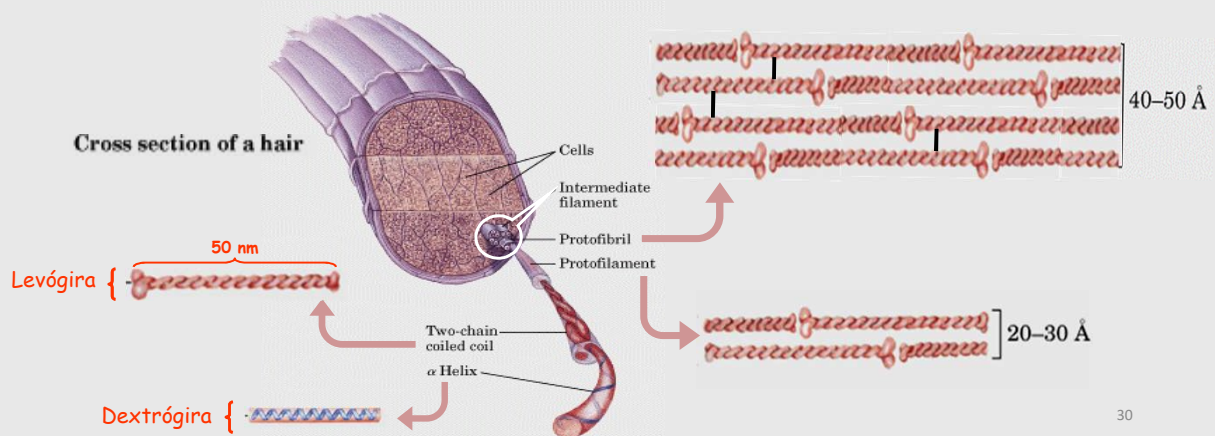
Relación estructura-función biológica

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

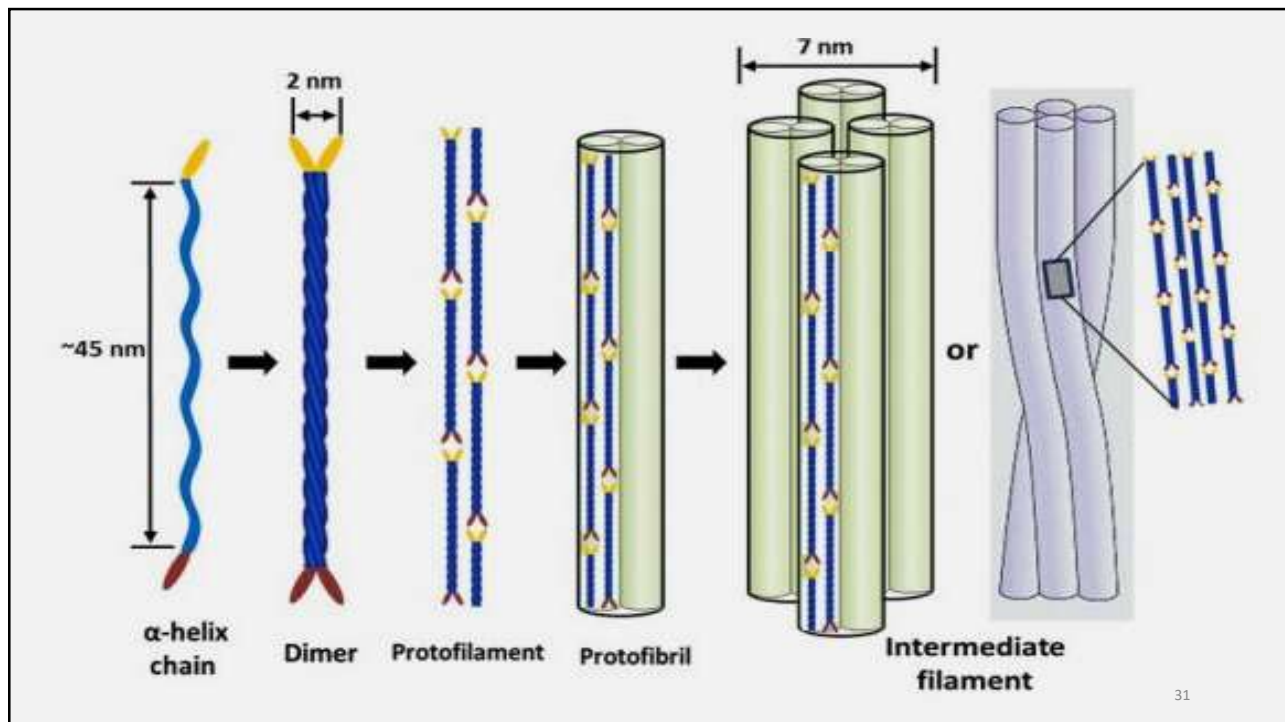
29

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 (levógira)**
- El enrollamiento de varias cadenas helicoidales = **superhélice** $\Rightarrow$ alta resistencia
- **Resistencia** reforzada por la formación de **puentes -S-S-** entre las cadenas polipeptídicas ([$\uparrow$] de Cys)



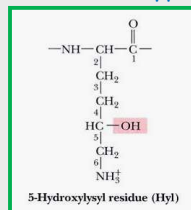
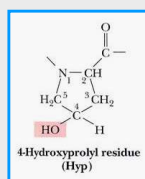
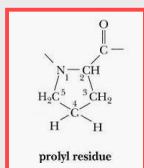
30



31

Estructura del colágeno

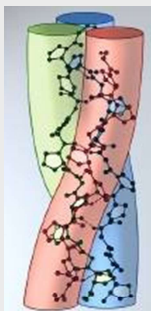
Secuencia repetitiva: **Gly-X-Y** (X: Pro, Y: Hyp)
(Hyl: hidroxilisina)



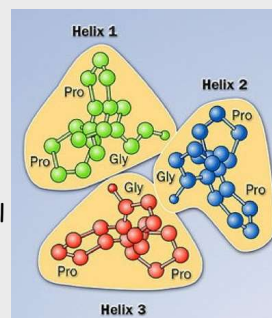
139 primeros Aa de la cadena $\alpha 1$ del colágeno de piel de rata

N-Glu-Met-Ser-Tyr-Gly-Tyr-Asp-Glu-Lys-Ser-Ala-Gly-Val-Ser-Val- 15
 Pro-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Ser-Gly-Pro-Arg-Gly-Leu-Hyp-Gly-Pro- 30
 Hyp-Gly-Ala-Hyp-Gly-Pro-Gln-Gly-Phe-Gln-Gly-Pro-Hyp-Gly-Glu- 45
 Hyp-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ala-Ser-Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro- 60
 Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Lys-Asn-Gly-Asp-Asp-Gly-Glu-Ala-Gly-Lys- 75
 Pro-Gly-Arg-Hyp-Gly-Gln-Arg-Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-Gln-Gly-Ala- 90
 Arg-Gly-Leu-Hyp-Gly-Thr-Ala-Gly-Leu-Hyp-Gly-Me-Hyl-Gly-His- 105
 Arg-Gly-Phe-Ser-Gly-Leu-Asp-Gly-Ala-Lys-Gly-Asn-Thr-Gly-Pro- 120
 Ala-Gly-Pro-Lys-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ser-Hyp-Gly-Glx-Asx-Gly-Ala- 135
 Hyp-Gly-Gln-Met-

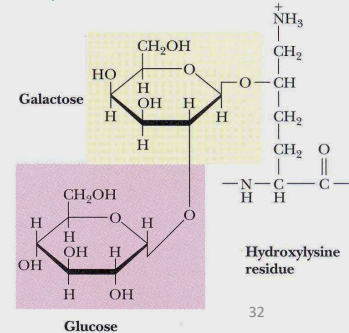
- Estructura **helicoidal levógira**, 3.3 R/vuelta (1000 R)
- **Tres hélices** enrolladas en forma **dextrógira** (Tropocolágeno)



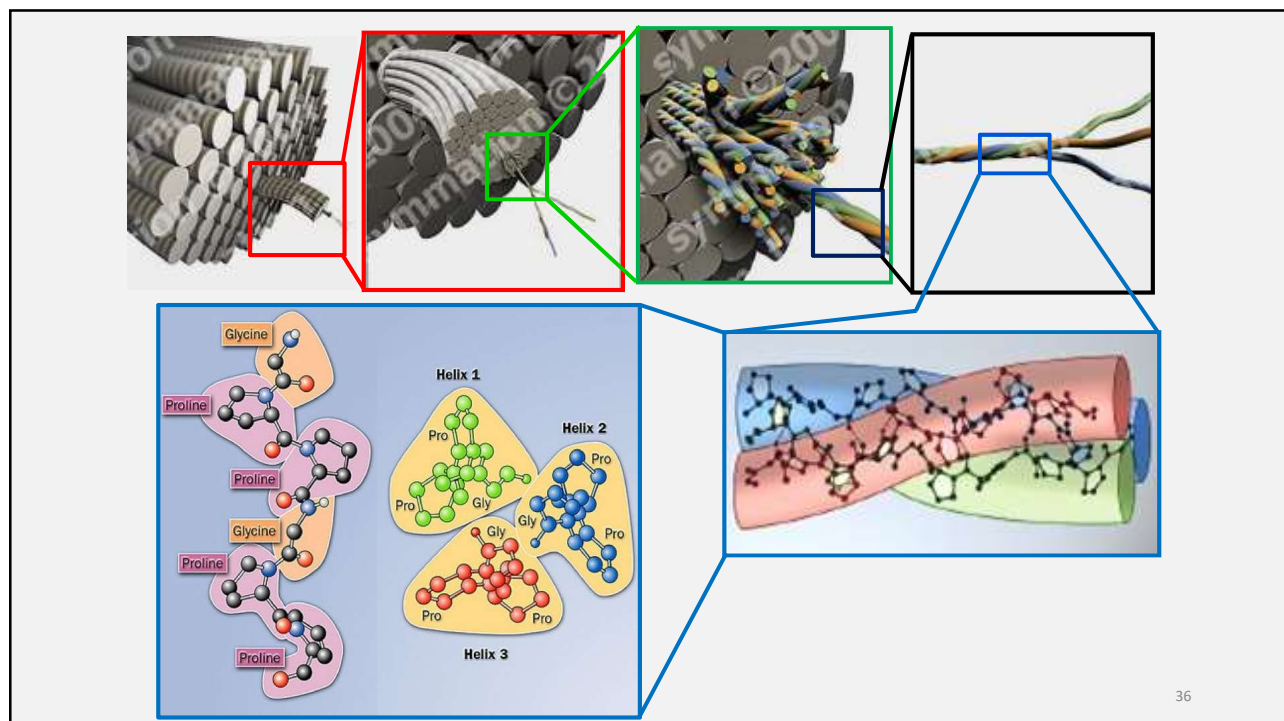
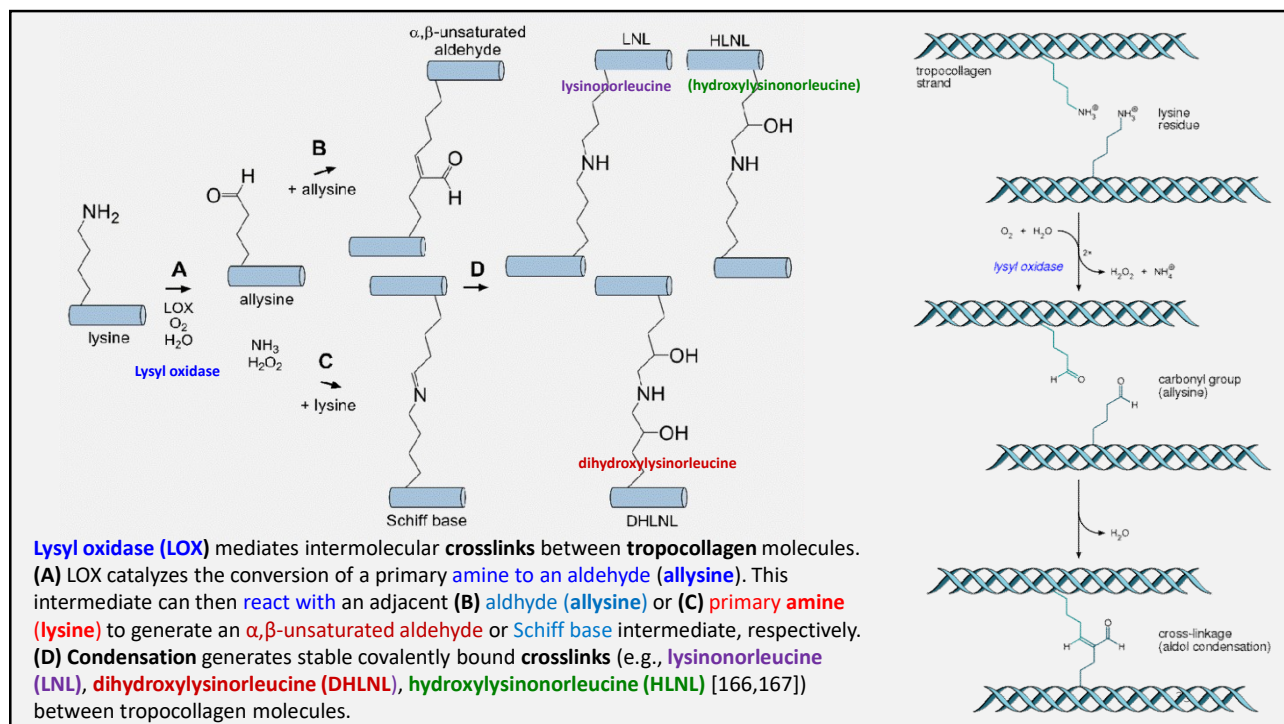
Gly (pequeña) en el centro de la triple hélice



Glicoproteína: O-glicosilada en **Hyl** [Gal (α 2-1) Glu]

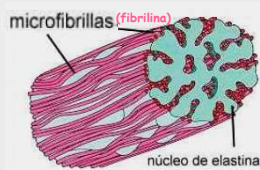
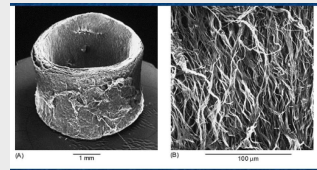


32

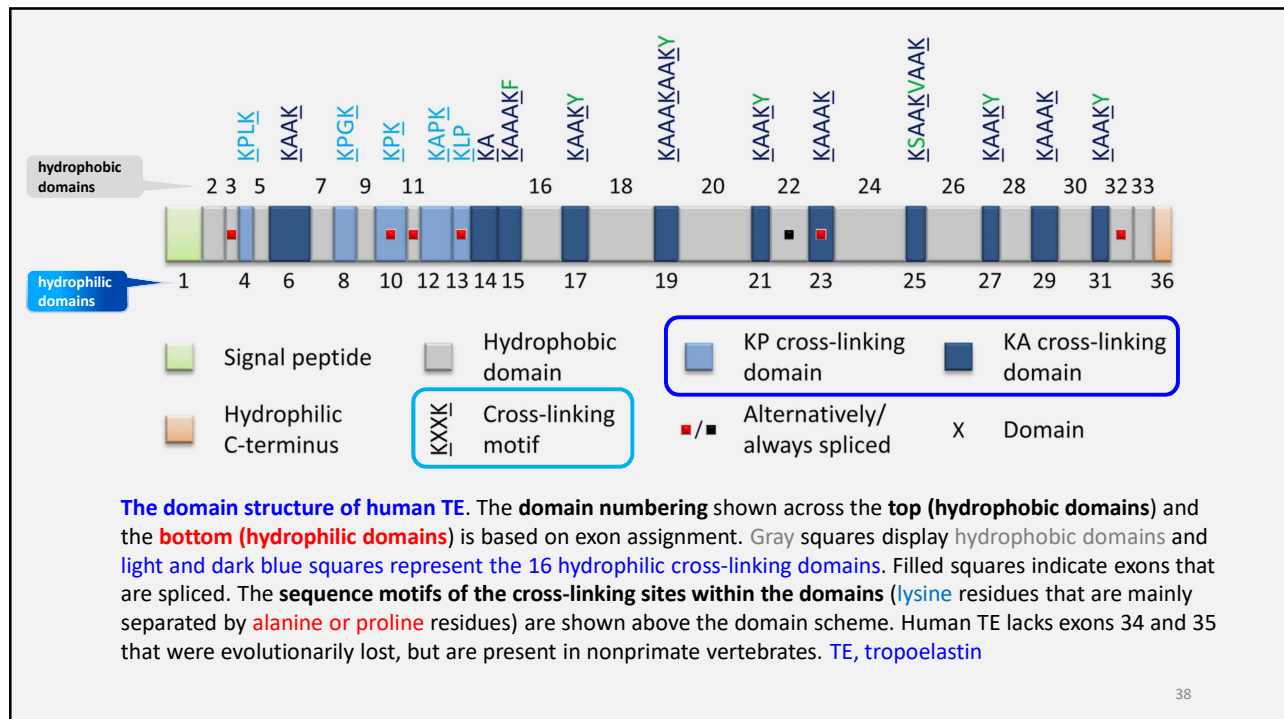
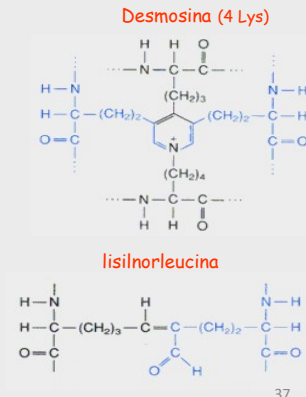
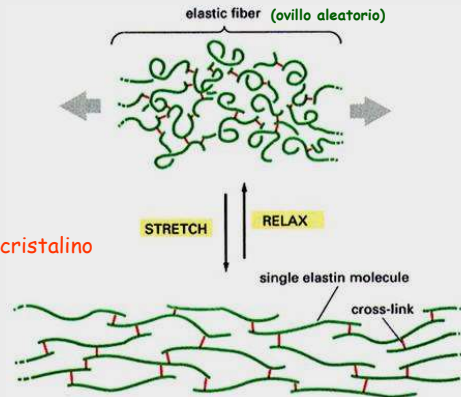


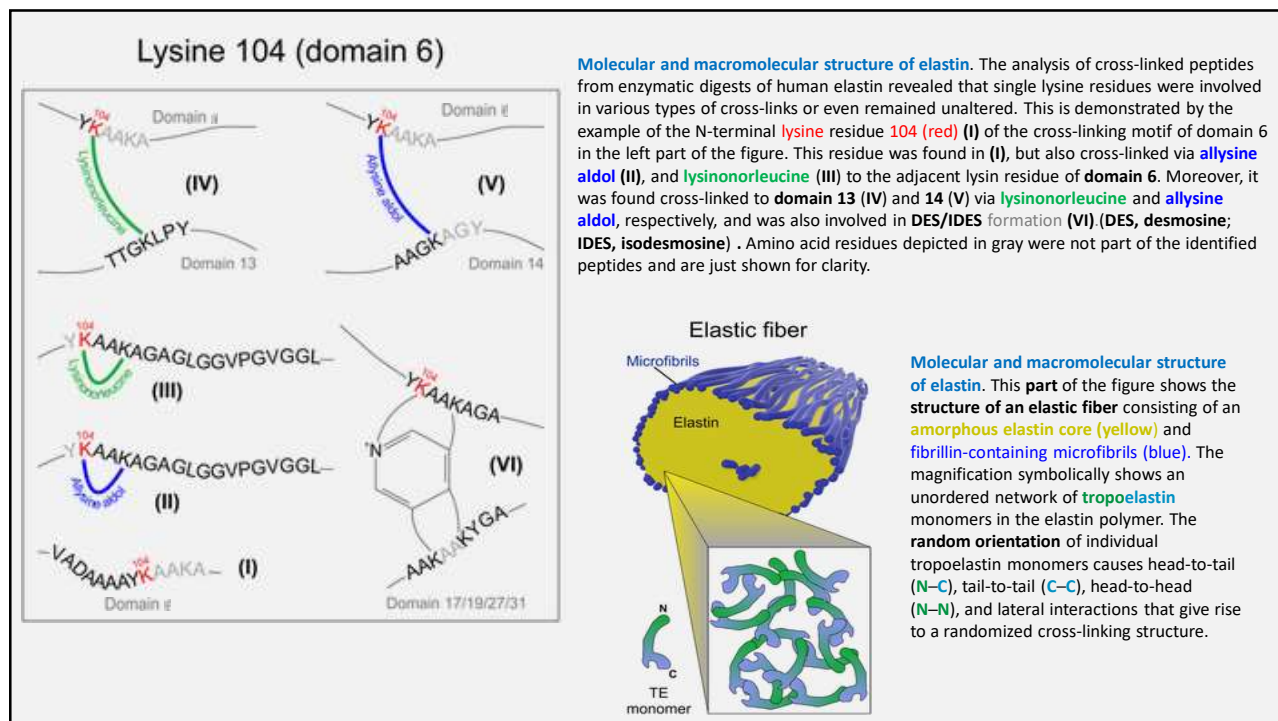
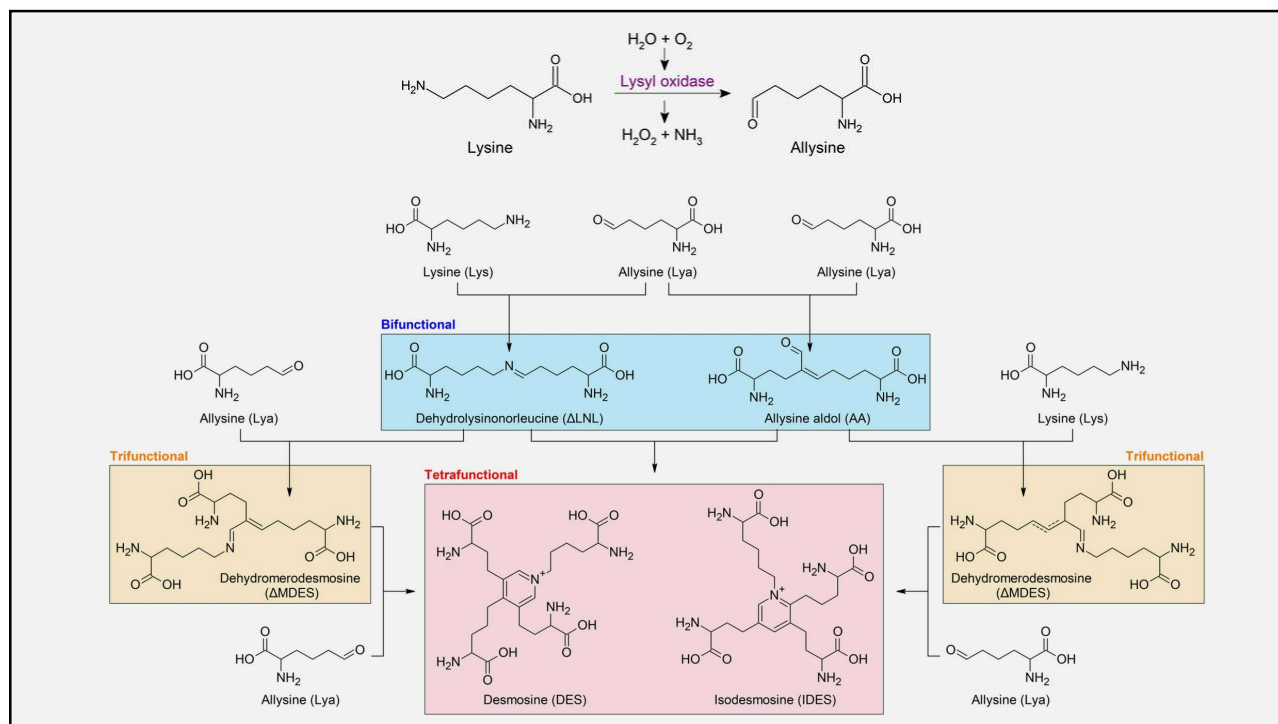
Elastina (fibras elásticas)

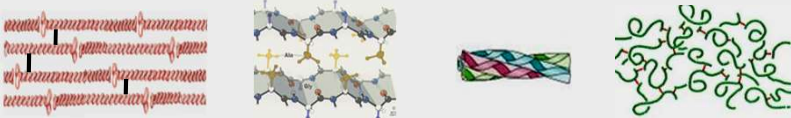
- Tropoelastina (monómero) (800 R)
- Rica en Gly, Ala y Val (interacciones hidrofóbicas)
- concentración: ↑ Lys y ↓ Pro (interacciones hidrofílicas)
- Tropoelastina forma un tipo especial de hélice ≠ a la hélice α y a la del colágeno
- Tropoelastina: segmentos largos de hélice rica en Gly separados por cortos segmentos ricos en Ala y Lys
- Lys forman entrecruzamientos covalentes: desmosina e isodesmosina, lisilnorleucina



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







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 ^f Essentially absent
Pro	7.5	0.3	22.1 ^a	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

^aAbout 39% hydroxyproline. ^bAbout 14% hydroxylysine. ^cAbout 13% hydroxyproline. ^dMost (about 80%) cross-links. ^eEssentially absent.

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

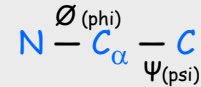
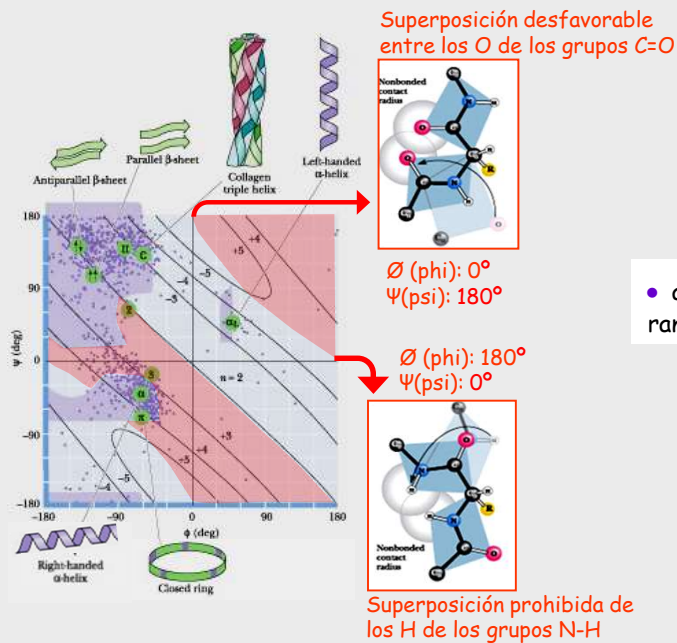
41

Estructuras de las proteínas

- Estructura tridimensional de las proteínas.
- Estructura supersecundaria: **Motivos**.
- Estructura subterciaria: **Dominios**.
- Proteínas Fibrosas
- Representación de Ramachandran

42

Factores que afectan la estructura secundaria



Representación de Ramachandran

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)

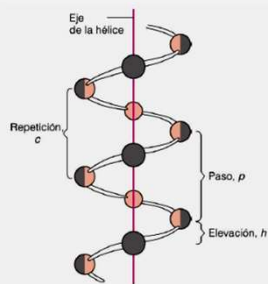
(-5)-(-3): N° de R por hélice "-" (levógira)

43

Modelos moleculares: parámetros en estructuras helicoidales (difracción de Rx). Distancias que definen una hélice molecular.

$$p = n \times h$$

p : paso de hélice
 n (c): n° de residuos por vuelta
 h : elevación



α hélice*

$h = 0.15$ nm/residuo

$n = 3.6$ residuos/vuelta

$p = 3.6 \times 0.15 = 0.54$ nm/vuelta

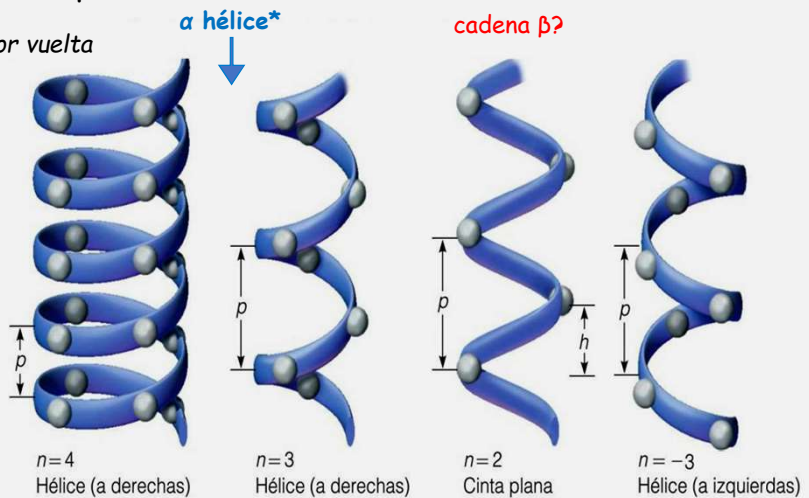
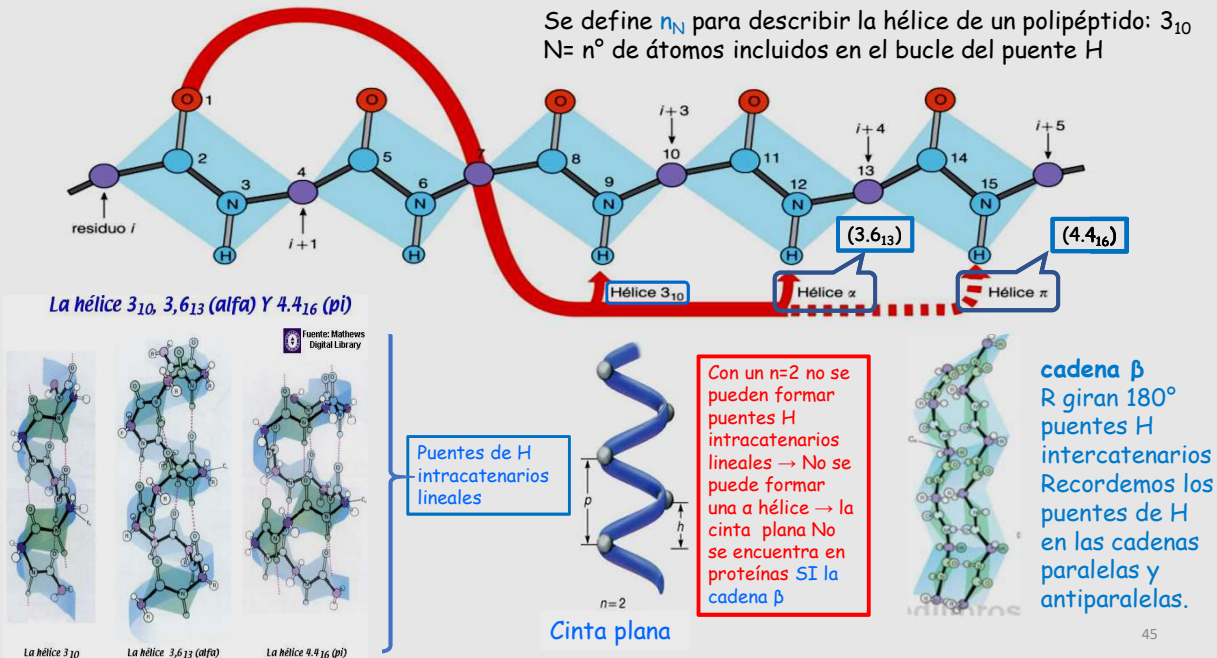


FIGURA 6.5. **Hélices idealizadas.** Estas estructuras hipotéticas demuestran el efecto producido al variar el número (n) de residuos polipeptídicos por vuelta de una hélice. En cada caso, está indicado el paso (p), y en el caso de $n = 2$ también se presenta la elevación (h). Las hélices $n = 4$ y $n = 3$ son a derechas, la hélice $n = -3$ es a izquierdas y la $n = 2$ (una cinta plana) no presenta lateralidad. La hélice α derecha (que no se muestra aquí), con $n = 3.6$, es un intermedio entre las estructuras $n = 3$ y $n = 4$.

44

Puentes de H intracatenarios en las hélices: parámetro n_N

Se define n_N para describir la hélice de un polipéptido: 3_{10}
 N : nº de átomos incluidos en el bucle del puente H



$$p = n \times h \quad \left\{ \begin{array}{l} p: \text{paso de hélice} \\ n: \text{nº de residuos por vuelta} \\ h: \text{elevación} \end{array} \right.$$

TABLa 6.1 Parámetros de algunas estructuras secundarias polipeptídicas

Tipo de Estructura	n Residuos/ Vuelta	h Elevación (nm)	Número de átomos en un anillo con enlace de H	ϕ ($^\circ$)	ψ ($^\circ$)
Lámina β antiparalela	2.0	0.34	— ^a	-139	+135
Lámina β paralela	2.0	0.32	— ^a	-119	+113
Hélice 3_{10}	3.0	0.20	10	-49	-26
Hélice α ($3_{6_{13}}$)	3.6	0.15	13	-57	-47
Hélice π ($4_{4_{16}}$) ^b	4.4	0.12	16	-57	-70

^aEl enlace es entre cadenas polipeptídicas.

^bPosible desde un punto de vista estérico, pero no se ha observado en las proteínas.

Representación de Ramachandran

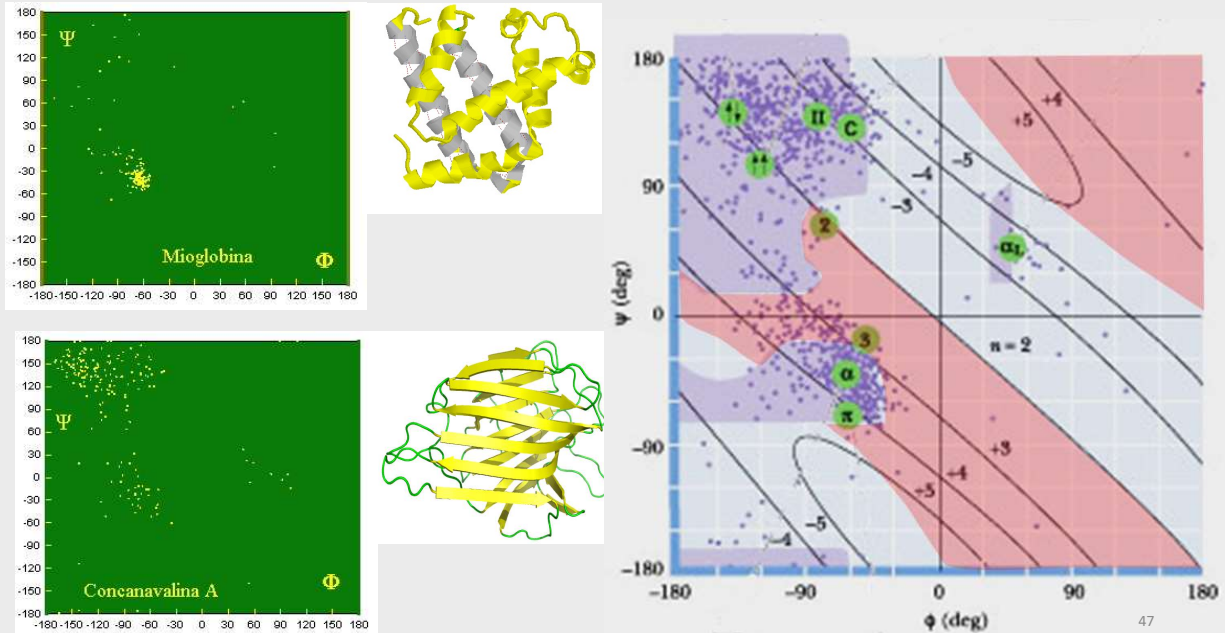


TABLA 6.6 Correspondencia de residuos de aminoácidos con estructuras secundarias proteicas

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_γ)
Ala	1.29	0.90	0.78
Cys	<u>1.11</u>	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
Ile	0.97	1.45	0.51
Phe	1.07	1.32	0.58
Tyr	0.72	1.25	1.05
Trp	0.99	<u>1.14</u>	0.75
Thr	0.82	1.21	1.03
Gly	0.56	0.92	1.64
Ser	0.82	0.95	1.33
Asp	1.04	0.72	1.41
Asn	0.90	0.76	<u>1.23</u>
Pro	0.52	0.64	<u>1.91</u>
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 $\langle P_\alpha \rangle < 0.9$, $\langle P_\gamma \rangle > \langle P_\beta \rangle$. 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.

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 c (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.

49

[web](#)

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