

Estructuras de las proteínas

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

1

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

2

Estructuras de las proteínas

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

3

3

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**.

Clasificación según la conformación

- **Fibrosas**: constan de un **solo tipo de estructura secundaria**. Dispuestas en **hebras largas**. **Insolubles en agua**. **Función estructural**. α -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

4

Estructura secundaria superior (supersecundaria): "motivos"

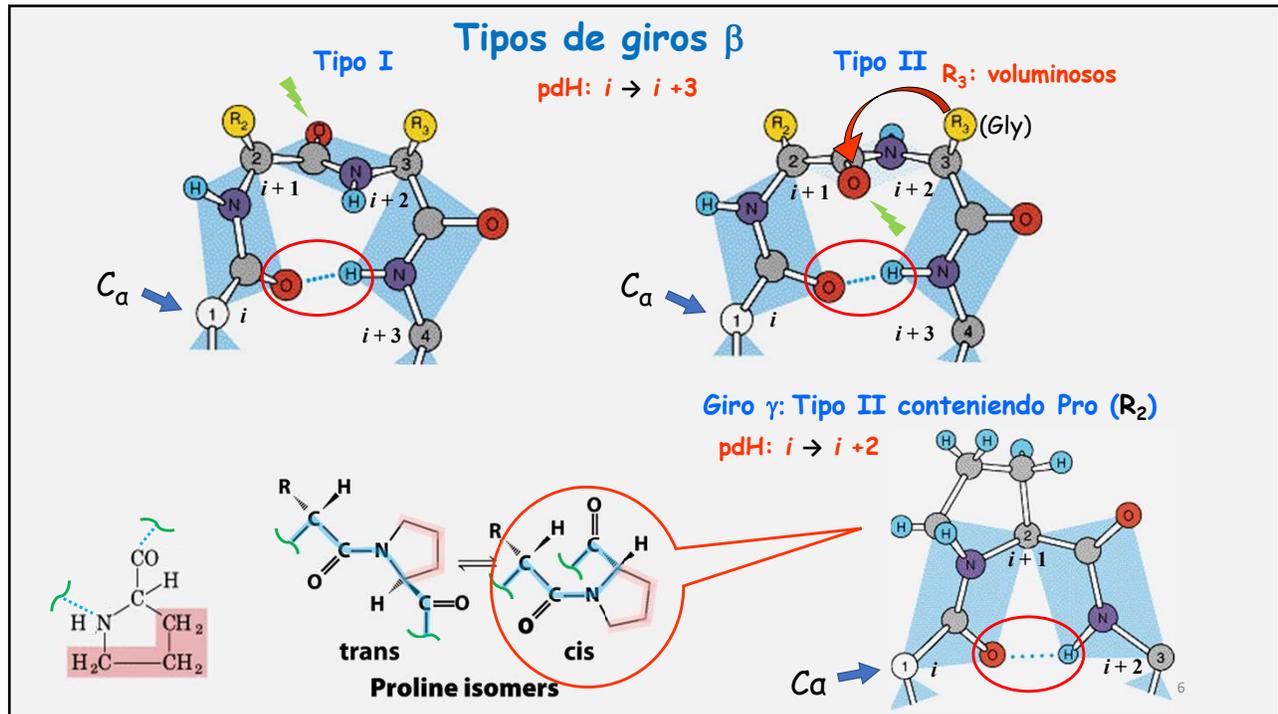
Giro β (giro inverso o curva β): localizado entre dos segmentos adyacentes de una **hoja β antiparalela** o de **hélices α**



- 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** => **formación giro γ**

5

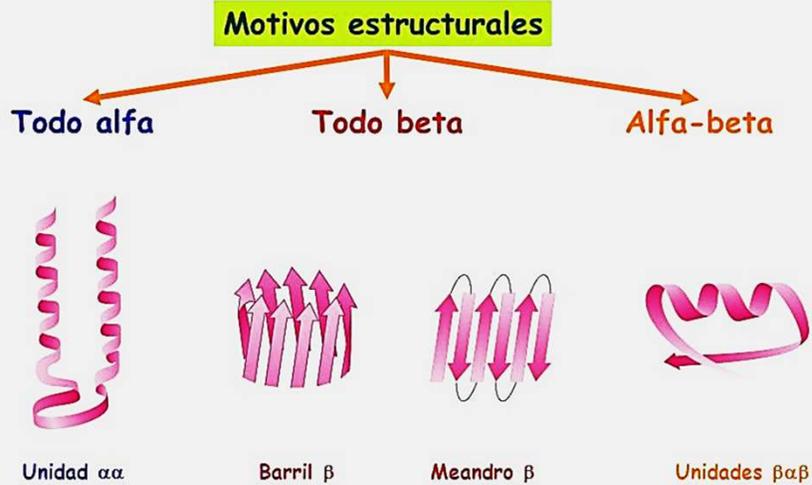
5



6

Interacción entre regiones de estructura secundaria Estructura suprasecundaria

Agrupaciones estables de estructuras secundarias frecuentes en las proteínas.



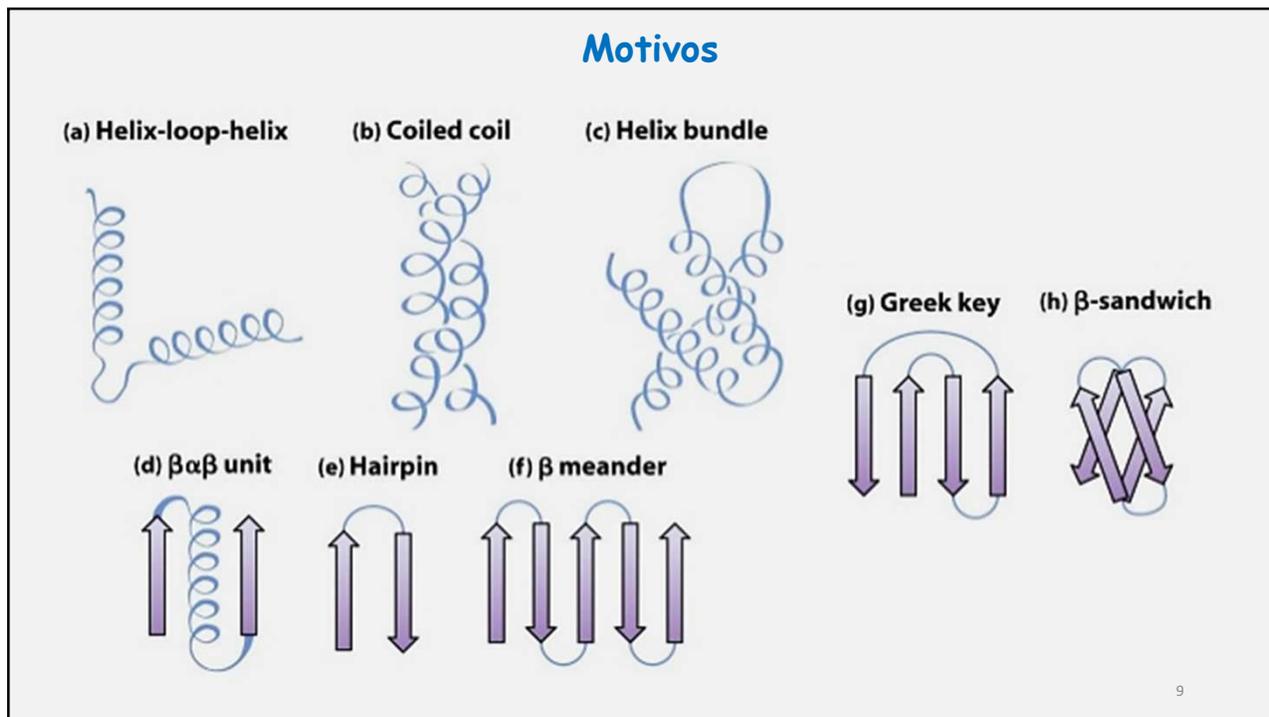
7

Estructura supersecundaria o motivos

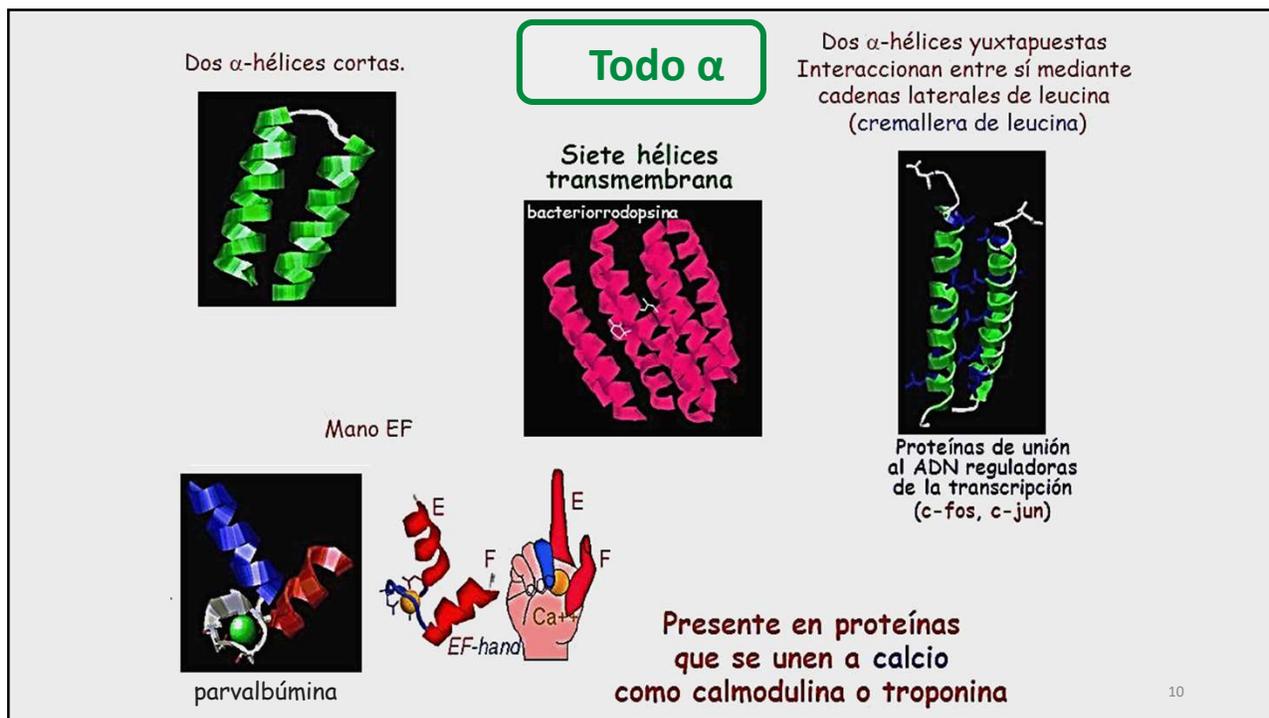
- Todo alfa** {
- Hélice-vuelta-hélice.
 - Siete hélices transmembrana.
 - Mano EF.
 - Cremallera de leucina.
- Todo beta** {
- Horquilla β .
 - Meandro β .
 - Barril β
- Alfa-beta** {
- Dedo de Zn.
 - Motivo $\beta\alpha\beta$

8

8



9



10

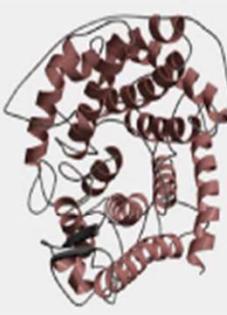
Todo α



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



1BCF
 Ferritin-like
 Ferritin-like
 Ferritin
Bacterioferritin (cytochrome b_1)
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

11

11

Todo β

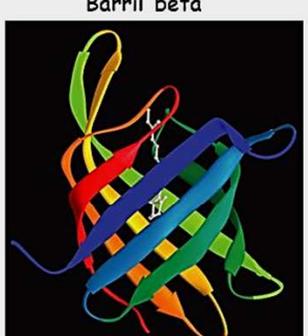
Horquilla beta



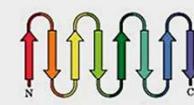
Dos estructuras β adyacentes
 orientadas de forma antiparalela



Barril beta



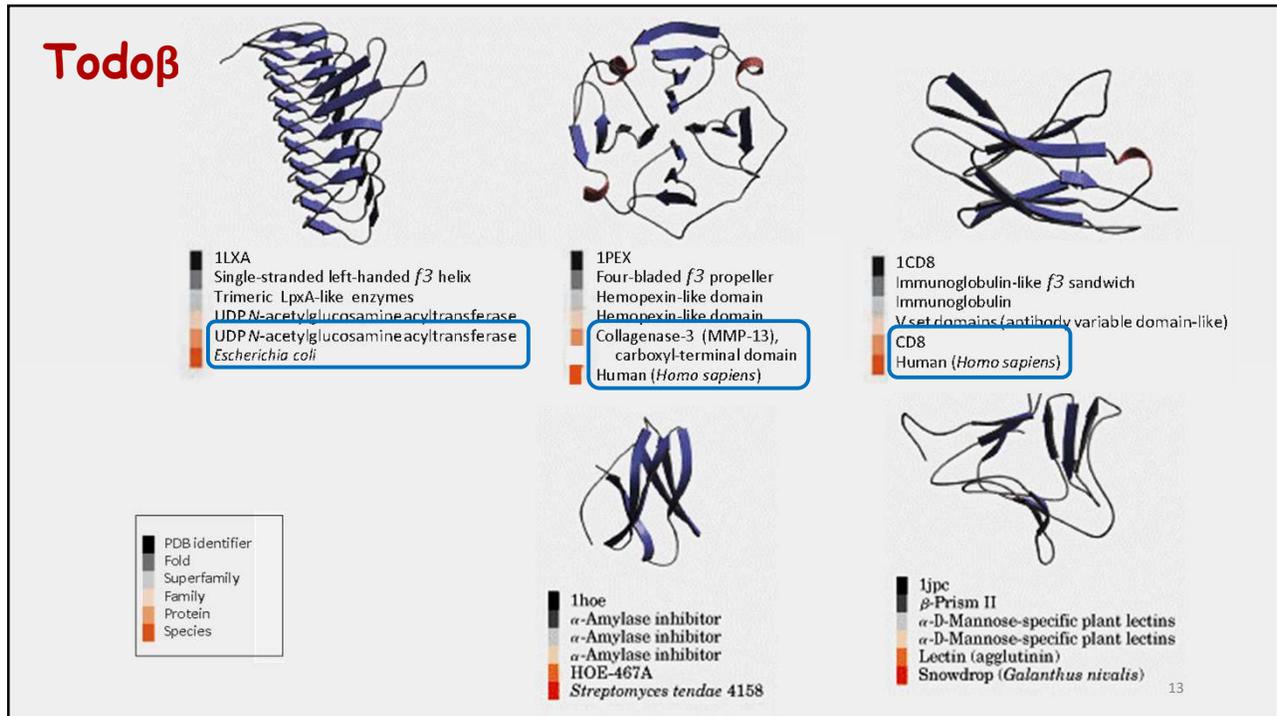
Proteína que se une al retinol humano



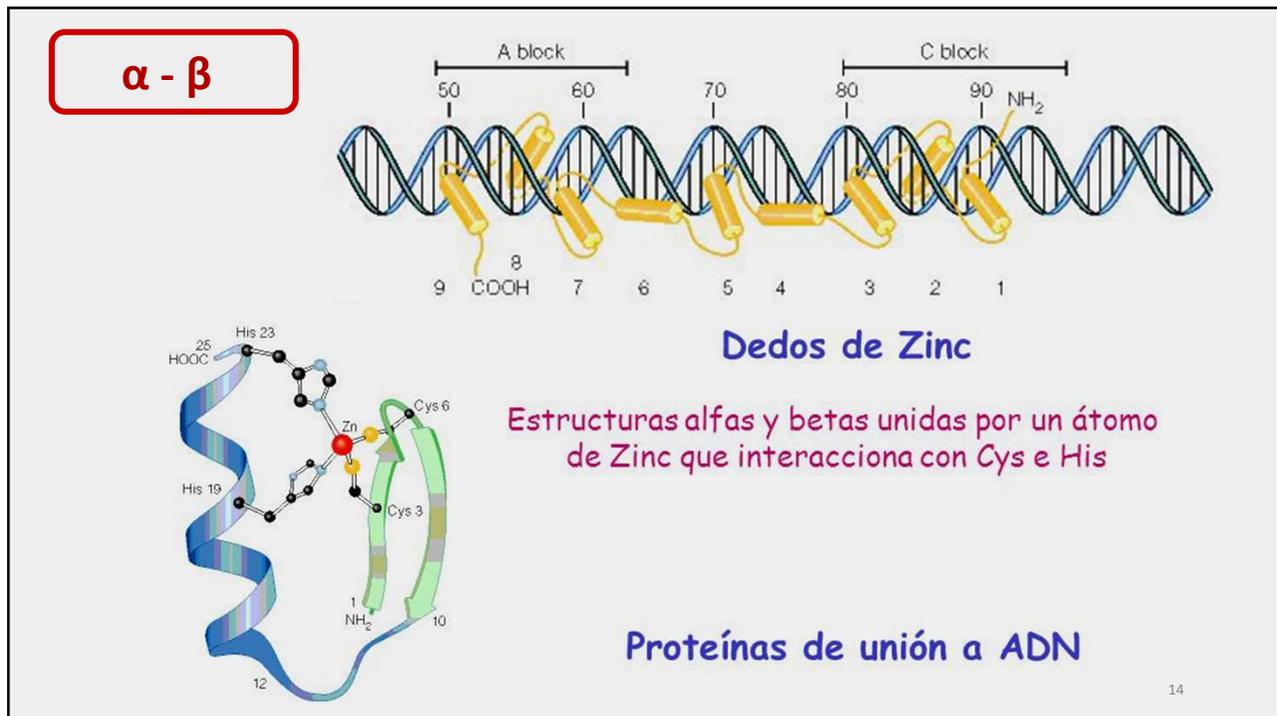
Meandro β

12

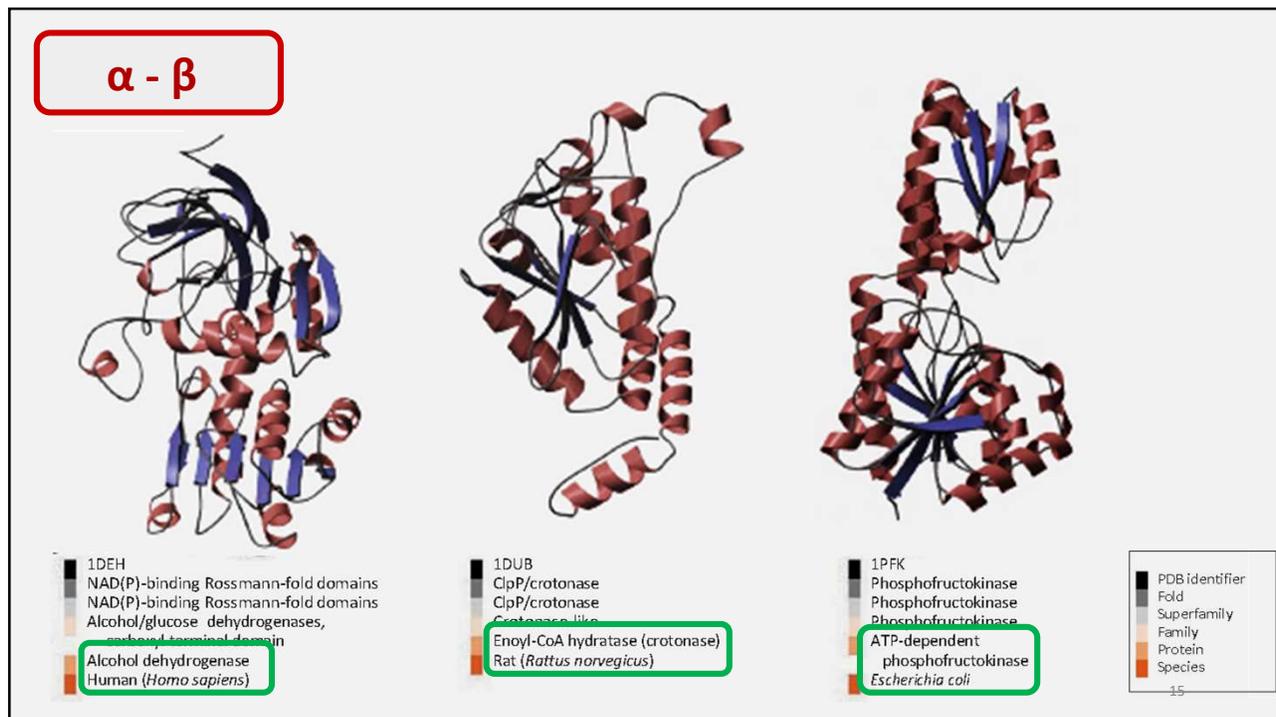
12



13



14



15

Estructuras de las proteínas

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

16

16

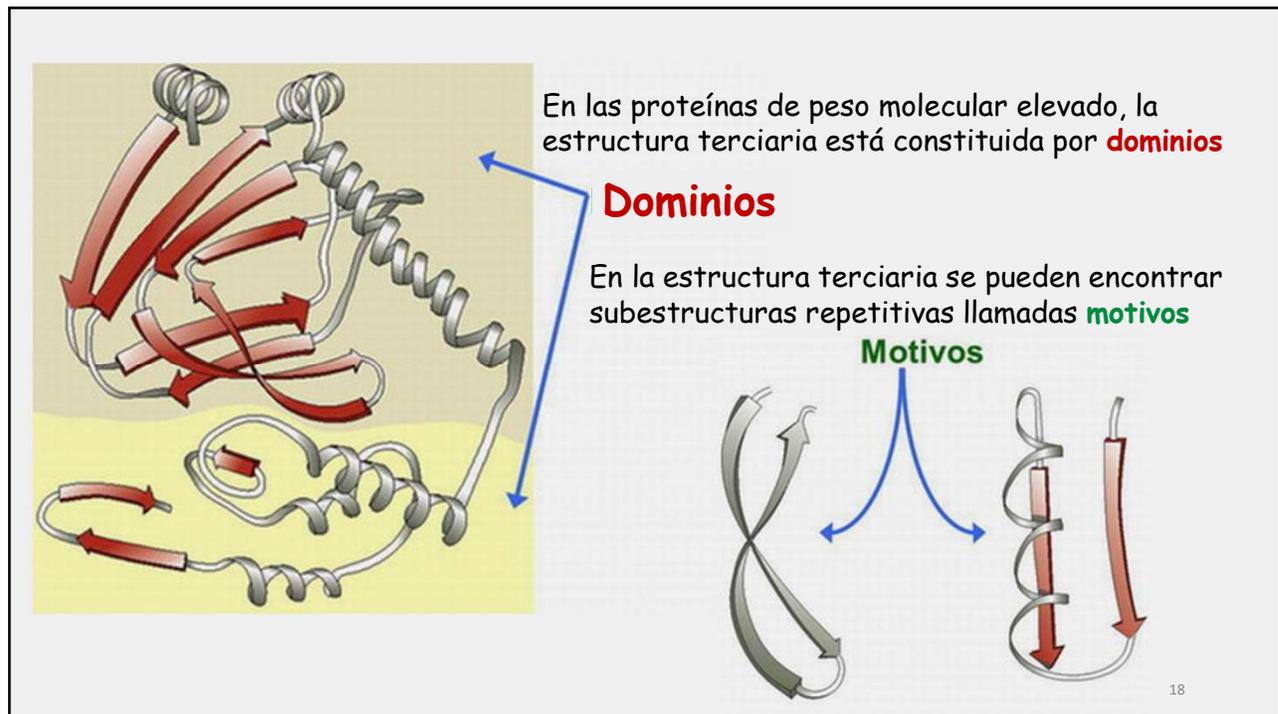
Estructura subterciaria

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.



17



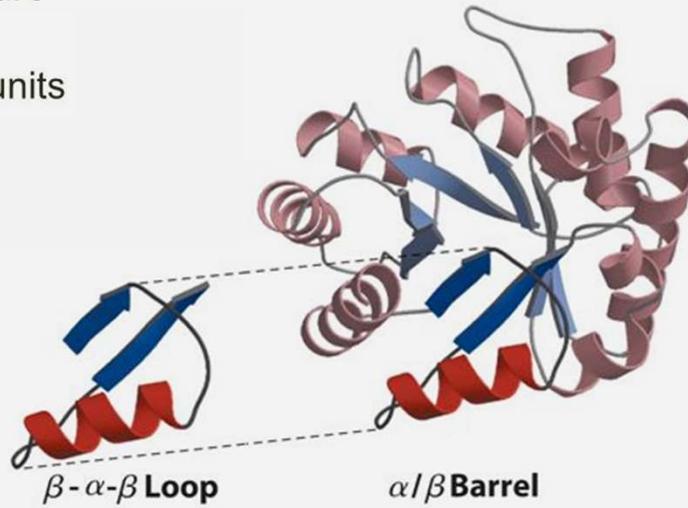
18

- **Motifs, folds, or supersecondary structures**

- Stable arrangements of several elements of secondary structure

- **Domains**

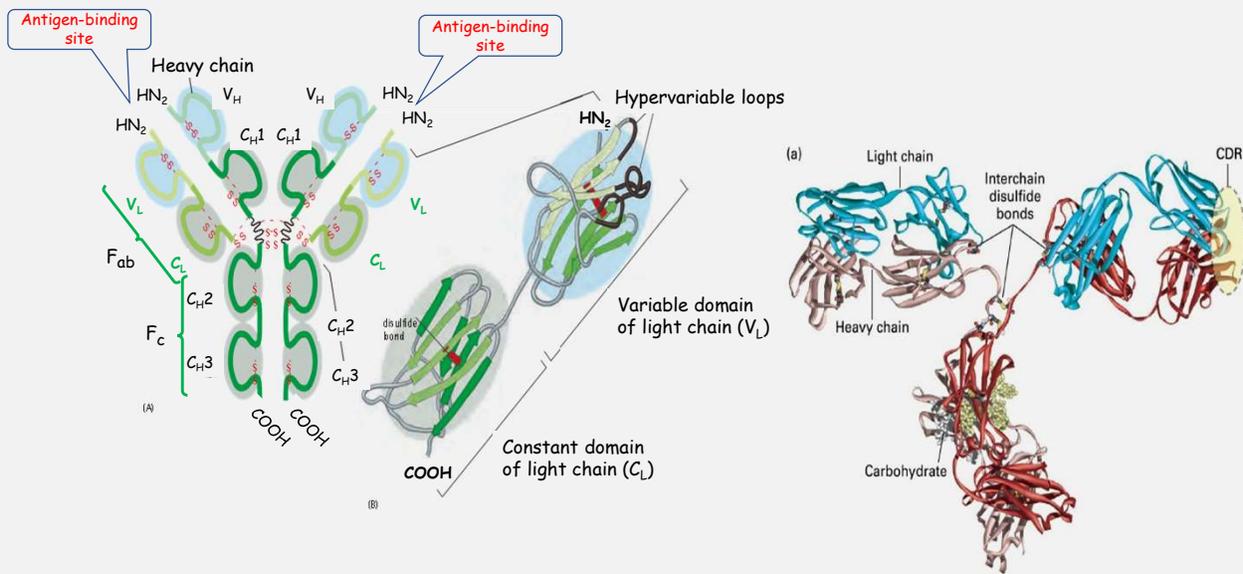
- Stable, globular units



19

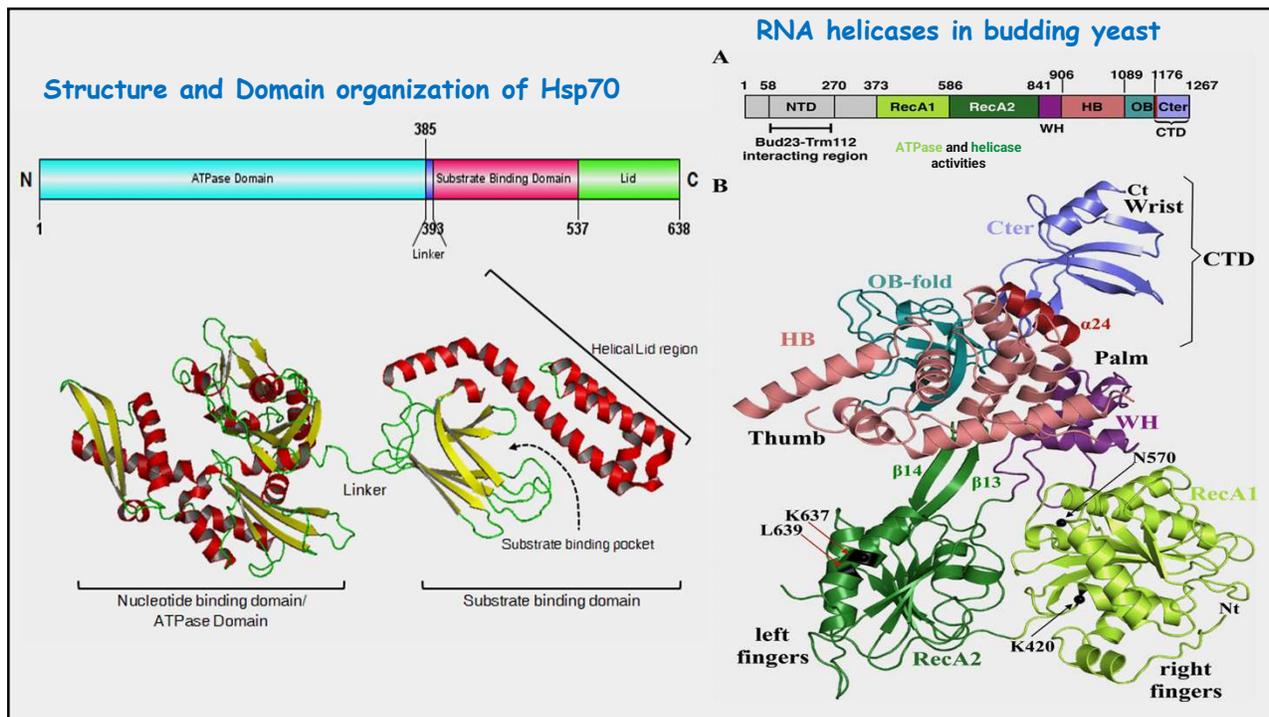
19

Inmunoglobulina: dominios

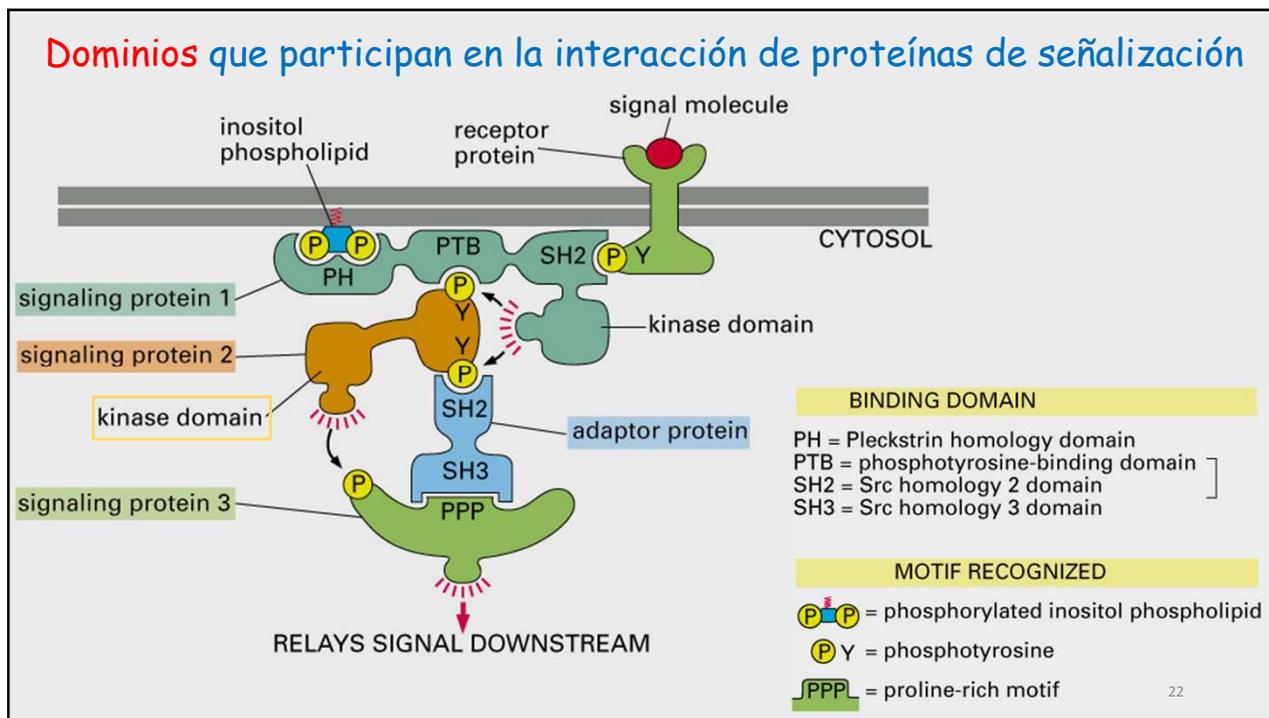


CDRs: complementarity determining regions

20



21



22

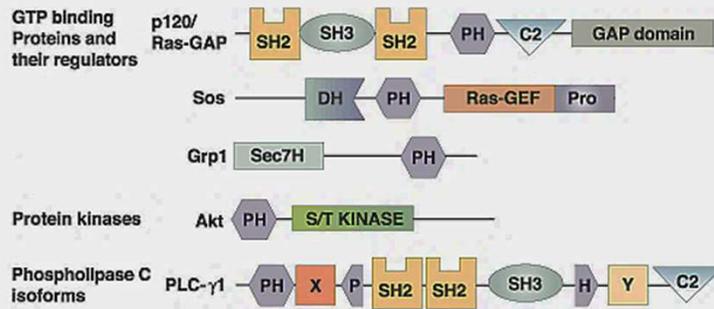
Dominios: interacción de proteínas con

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

23

Dominio SH2:
Unión a **P-Tyr**

péptido P-Tyr

Dominio PH:
Unión a **PIP**

PIP

Dominios "Death"

H1, H2, H3, H4, H5, H6

Homeodominios
Unión a **DNA**

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

DNA

Leu: dimerización

Región de la cremallera

Unión a ADN

Dominio Dedo de Zinc
Unión a **DNA**

Zn une la estructura

Hélice de reconocimiento de DNA

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

24

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

25

Estructuras de las proteínas

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

26

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

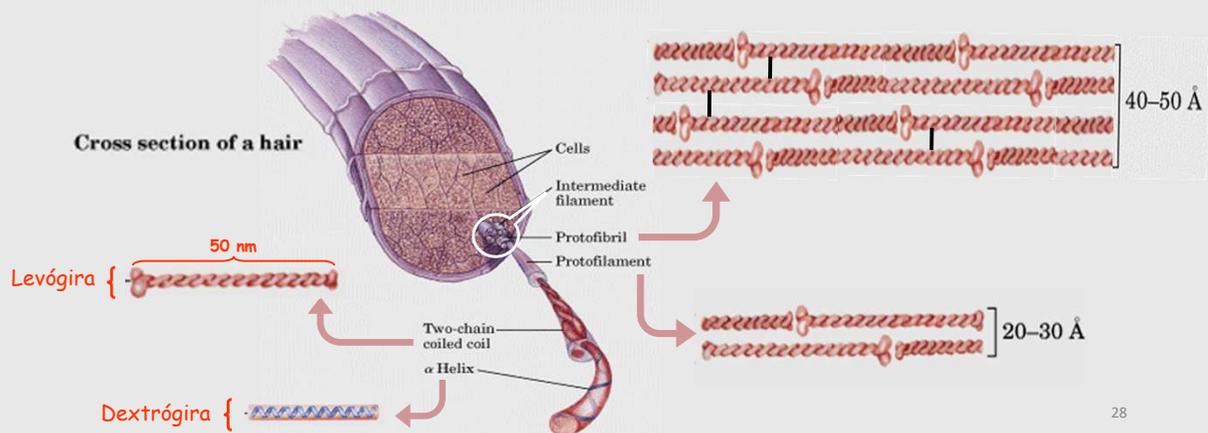
Estructuras secundarias y propiedades de las proteínas fibrosas		
Estructura	Características	Ejemplos/localización
Hélices α , entrecruzadas por enlaces disulfuro	Estructuras resistentes e insolubles, de dureza y flexibilidad variable	α -queratina: cabello, piel, lana, uñas, garras, pezuñas, cuernos
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

27

27

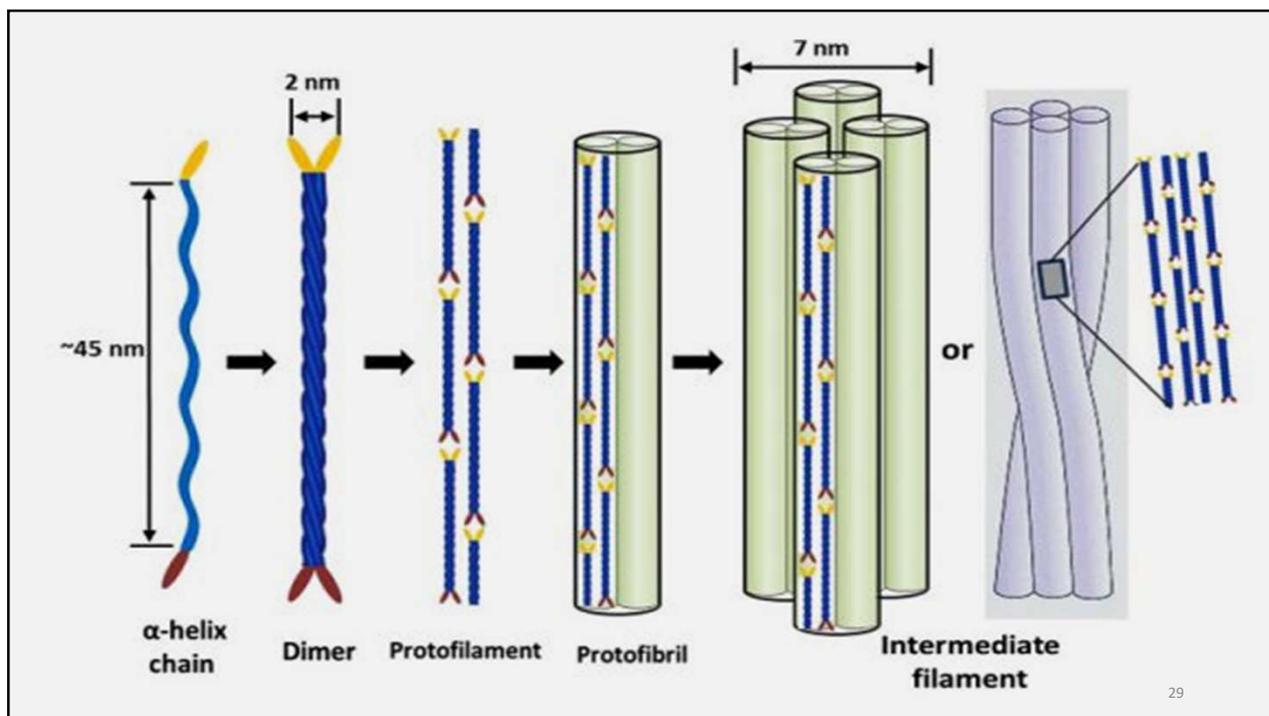
Estructura de la α -queratina del cabello

- 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 (alta concentración de Cys)



28

28



29

Estructura del colágeno

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

prolyl residue

4-Hydroxyprolyl residue (Hyp)

5-Hydroxylysyl residue (Hyl)

139 primeros Aa de la cadena a 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-
  
```

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

Gly (pequeña) en el centro de la triple hélice

Helix 1

Helix 2

Helix 3

Galactose

Hydroxylysine residue

Glucose

30

30

Puentes H

Tropocolágeno (300 nm)

Chain 1 Chain 2 Chain 3

Hebra b Hebra a Hebra c

Only gly
Pro easy
Only gly
Only gly

10
7
1

64 nm

300 nm

- Tropocolágeno: tres hélices enrolladas en forma dextrógira
- El enrollamiento de varias cadenas helicoidales \Rightarrow superhélice \Rightarrow alta resistencia
- Resistencia reforzada por la formación de enlaces entre allLys (Lys oxidada) y entre Lys y allLys (lisilnorleucina), entre tropocolágenos (tb His)

31

31

Enlaces en el colágeno

Hélice polipeptídica

Segmento de la triple hélice de tropocolágeno

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{---NH---CH---C---} \\
 | \\
 \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{HC---OH} \\
 | \\
 \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{NH}_3^+
 \end{array}$$

5-Hydroxylysyl residue (Hyl)

lisilnorleucina

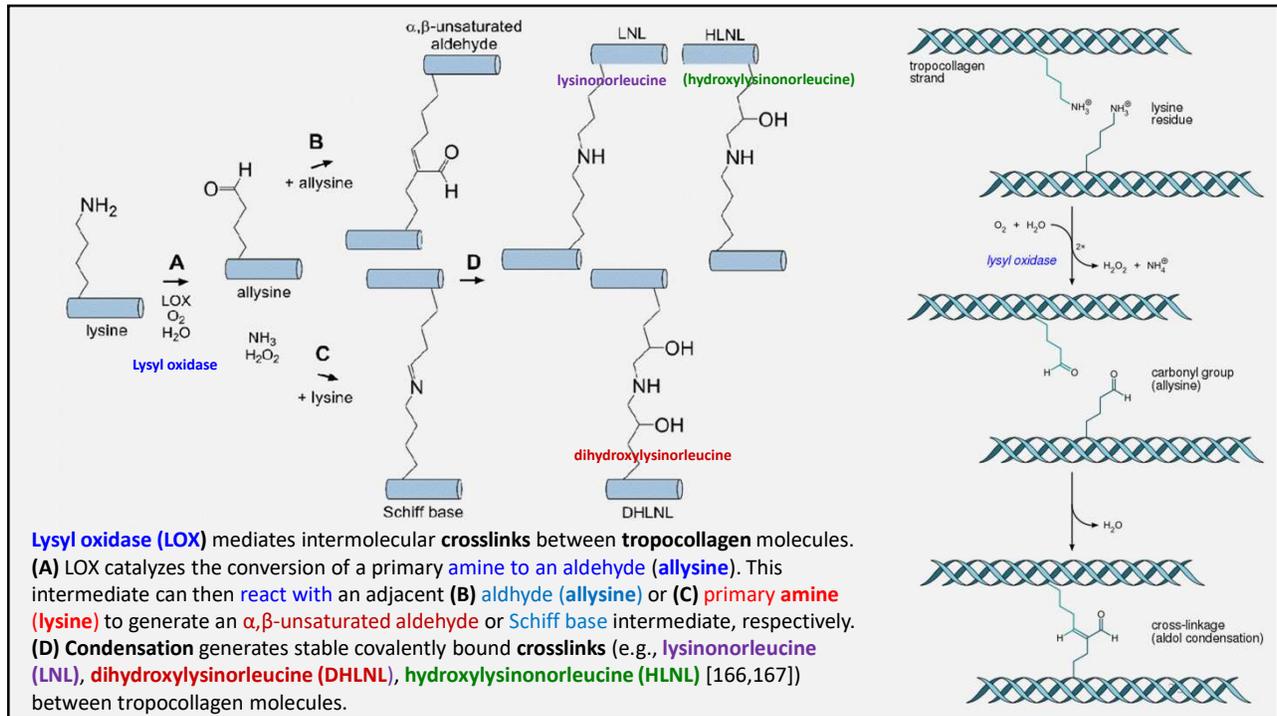
Cadena polipeptídica Residuo de lisina menos el grupo α -amino (norleucina) Residuo HyLys Cadena polipeptídica

enlaces cruzados intramoleculares

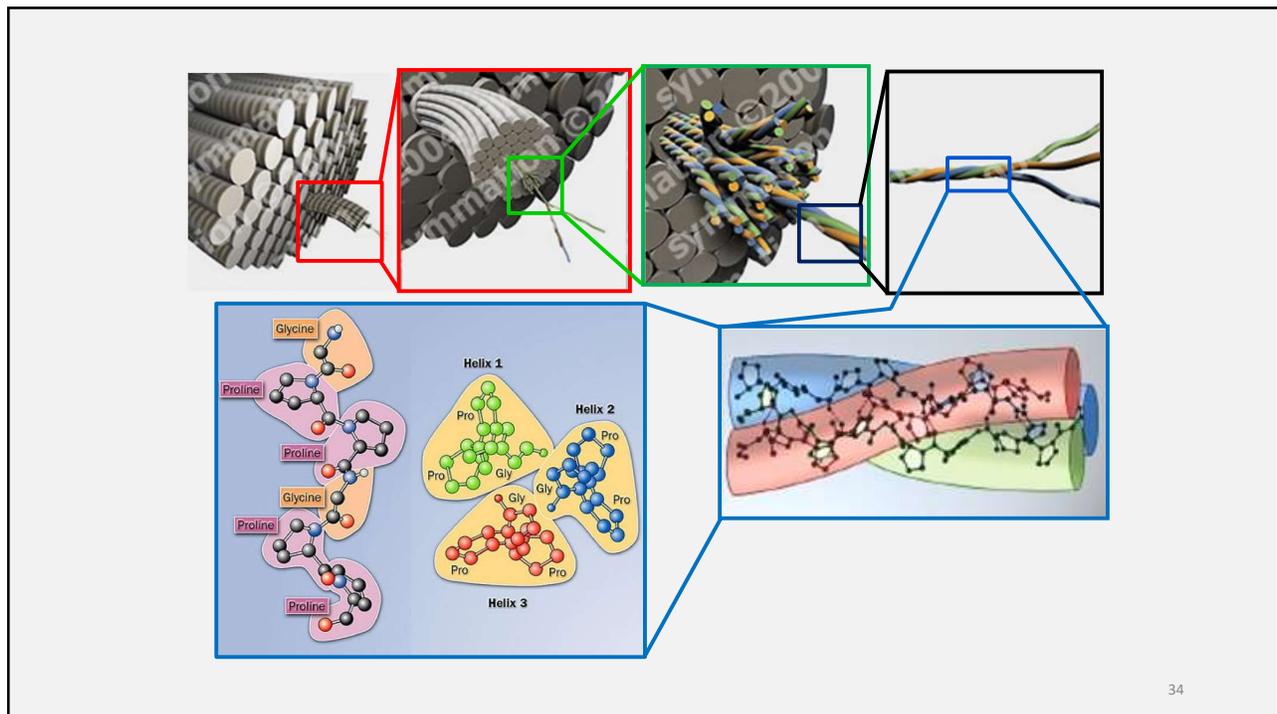
enlaces cruzados intermoleculares

32

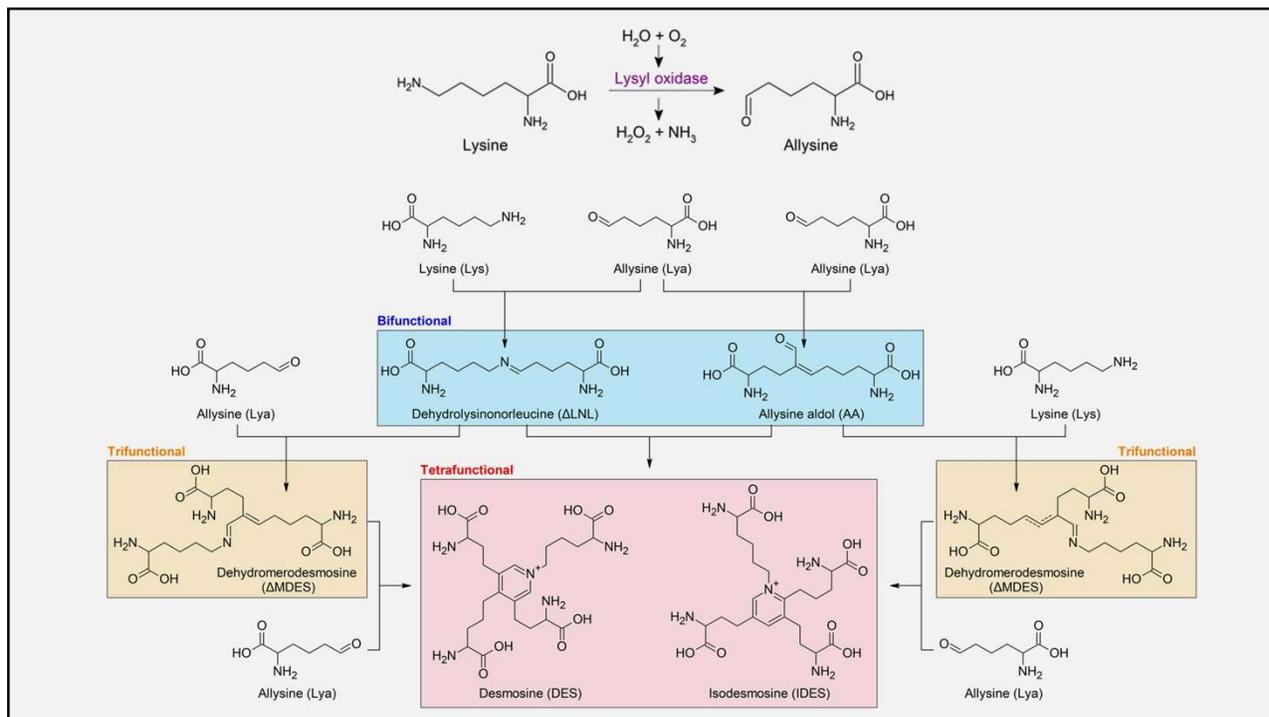
32



33



34



37

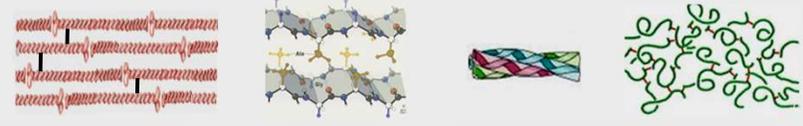
Lysine 104 (domain 6)

Molecular and macromolecular structure of elastin. The analysis of cross-linked peptides from enzymatic digests of human elastin revealed that single lysine residues were involved in various types of cross-links or even remained unaltered. This is demonstrated by the example of the N-terminal lysine residue 104 (red) (I) of the cross-linking motif of domain 6 in the left part of the figure. This residue was found in (I), but also cross-linked via **allysine aldol** (II), and **lysinonorleucine** (III) to the adjacent lysine residue of domain 6. Moreover, it was found cross-linked to domain 13 (IV) and 14 (V) via **lysinonorleucine** and **allysine aldol**, respectively, and was also involved in **DES/IDES** formation (VI). (DES, desmosine; IDES, isodesmosine). Amino acid residues depicted in gray were not part of the identified peptides and are just shown for clarity.

Elastic fiber

Molecular and macromolecular structure of elastin. This part of the figure shows the structure of an elastic fiber consisting of an **amorphous elastin core** (yellow) and **fibrillin-containing microfibrils** (blue). The magnification symbolically shows an unordered network of **tropoelastin** monomers in the elastin polymer. The **random orientation** of individual tropoelastin monomers causes head-to-tail (N-C), tail-to-tail (C-C), head-to-head (N-N), and lateral interactions that give rise to a randomized cross-linking structure.

38



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 'Essentially absent
Pro	7.5	0.3	22.1 ^a 'About 39% hydroxyproline.	10.7 ^c 'About 13% hydroxyproline
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 'About 14% hydroxylysine	3.6 ^d 'Most (about 80%) cross-links
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.

39

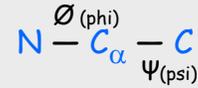
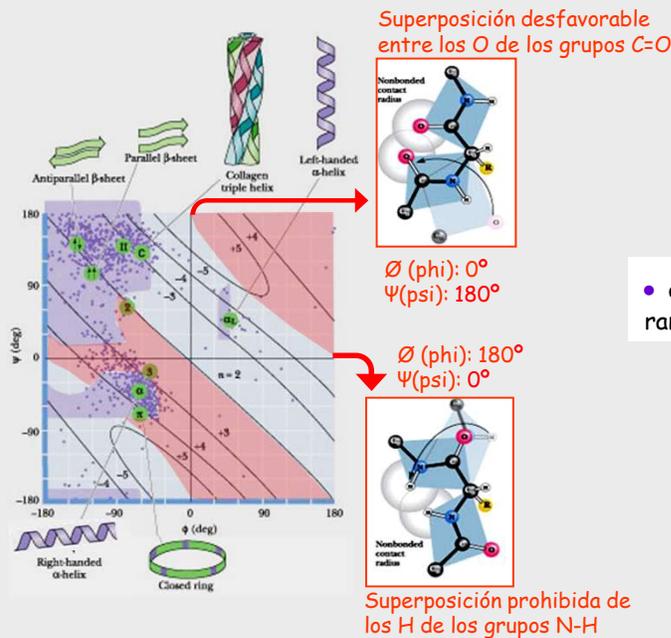
Estructuras de las proteínas

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

40

40

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)

41

41

Parámetros en estructuras helicoidales (difracción de Rx).

Distancias que definen una hélice molecular.

$$p = n \times h$$

p: paso de hélice

n: 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

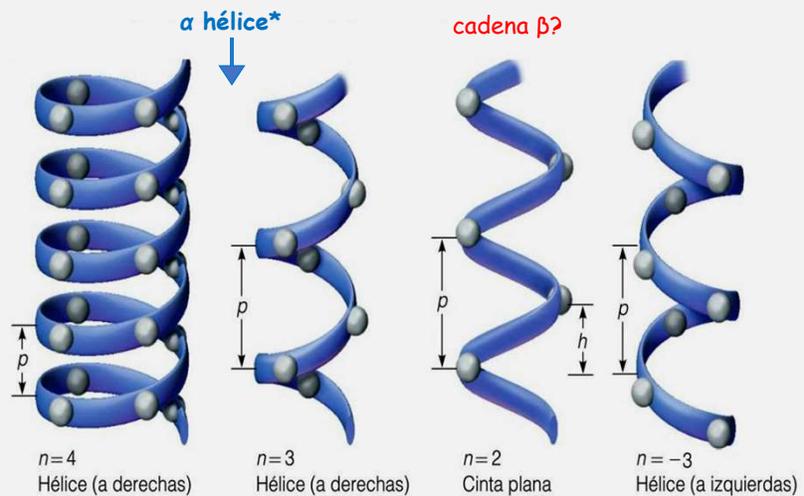


FIGURA 6.5. Hélices idealizadas. Estas estructuras hipotéticas demuestran el efecto producido al variar el número (n) de residuos polipeptídicos por vuelta de una hélice. En cada caso, está indicado el paso (p), y en el caso de $n = 2$ también se presenta la elevación (h). Las hélices $n = 4$ y $n = 3$ 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 $n = 4$.

42

42

Puentes de H intracatenarios en las hélices: parámetro n_N

Se define n_N para describir la hélice de un polipéptido: 3_{10}
 $N = n^\circ$ de átomos incluidos en el bucle del puente H

La hélice 3_{10} , 3.6_{13} (alfa) Y 4.4_{16} (pi)

Puentes de H intracatenarios lineales

Cinta plana $n=2$

Con un $n=2$ no se pueden formar puentes H intracatenarios lineales → No se puede formar una a hélice → la cinta plana No se encuentra en proteínas SI la cadena β

cadena β
 R giran 180°
 puentes H intercatenarios
 Recordemos los puentes de H en las cadenas paralelas y antiparalelas.

43

43

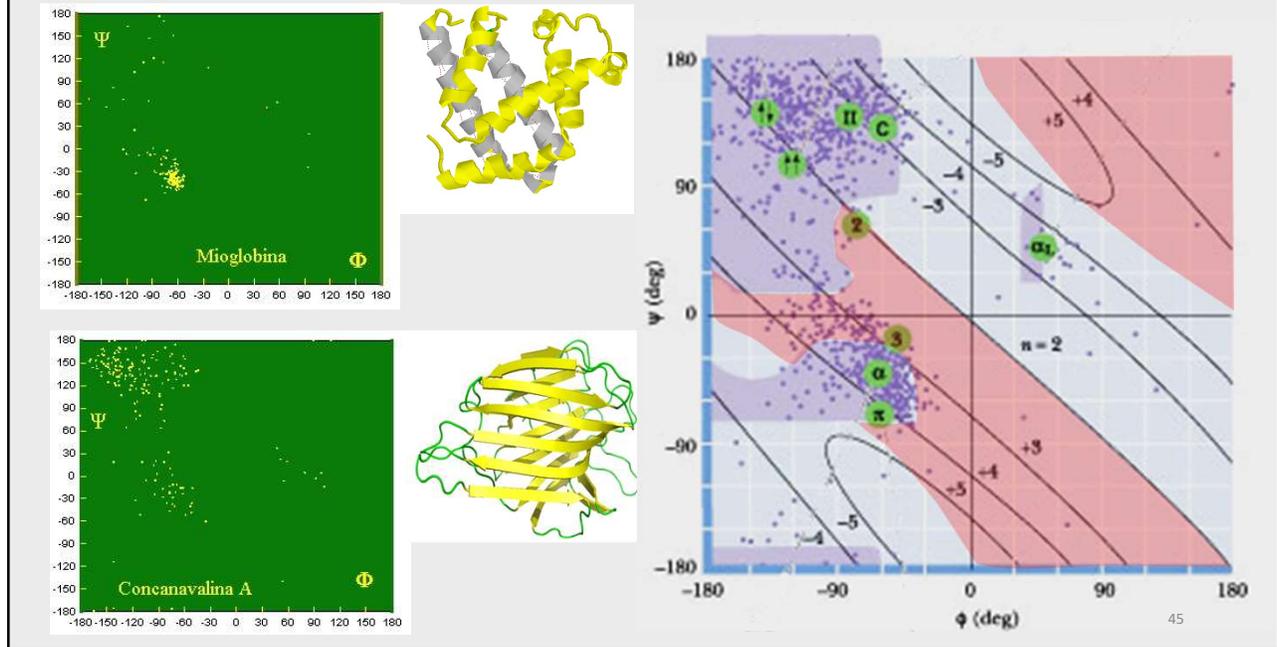
$$p = n \times h \quad \left\{ \begin{array}{l} p: \text{paso de hélice} \\ n: n^\circ \text{ de residuos por vuelta} \\ h: \text{elevación} \end{array} \right.$$

Parámetros de algunas estructuras secundarias polipeptídicas

Tipo de estructura	n Residuos/vuelta	h Elevación (nm)	Nº de átomos en un anillo por puente de hidrógeno	$\phi(^\circ)$	$\psi(^\circ)$
Lámina β antiparalela	2.0	0.34	--	-139	+135
Lámina β paralela	2.0	0.32	--	-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})	4.4	0.12	16	-57	-70

44

Representación de Ramachandran



45

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	1.91
Arg	0.96	0.99	0.88

Favorecen hélices α

Favorecen láminas β

Favorecen giros

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.

46

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.

47

47

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

48