

Estructura de las Proteínas

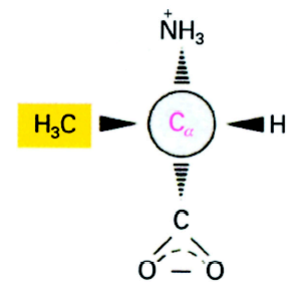
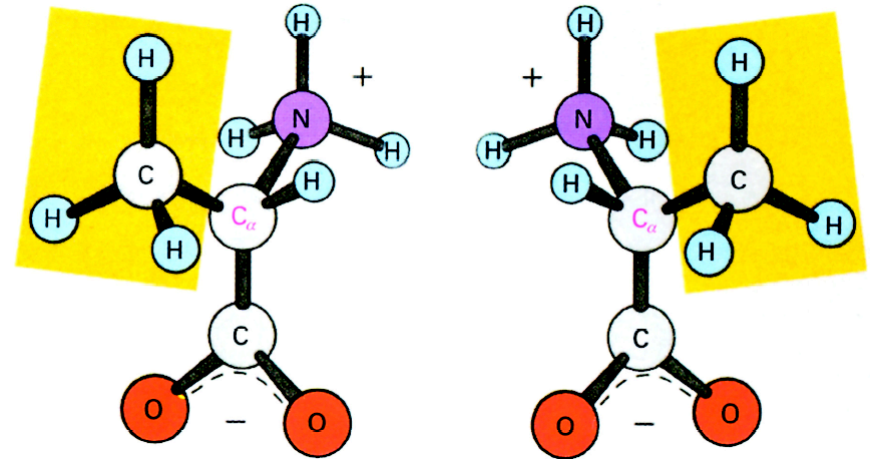
Tema 2

Esquema del Tema

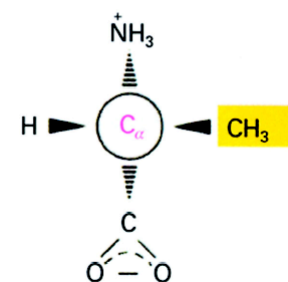
- Aminoácidos
 - Aminoácidos estándar
 - Aminoácidos no estándar
 - Aminoácidos proteicos modificados
- Propiedades ácido-base de los aminoácidos
 - pK_a de aminoácidos
 - Punto isoeléctrico
- Polimerización de aminoácidos: El enlace peptídico
 - Propiedades del enlace peptídico
 - Péptidos
 - Proteínas
- Estructura de proteínas
 - Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.
 - Proteínas fibrosas y proteínas globulares

Aminoácidos

- Un α -aminoácido es un ácido carboxílico con un grupo amino y un grupo R en el carbono α
- R --> cadena lateral
- Dos estereoisómeros posibles
 - Enantiómeros L y D
 - Sólo la forma L se encuentra en proteínas



L-Alanina

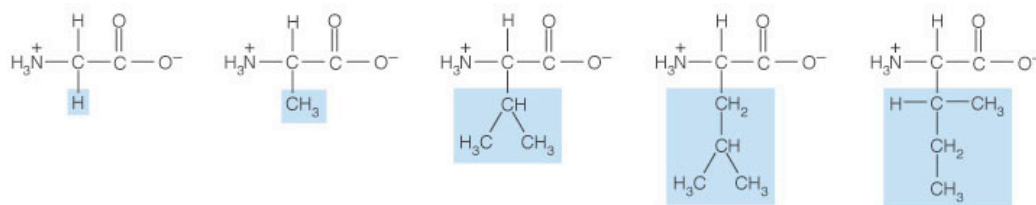


D-Alanina

Aminoácidos Estándar

- Se representa normalmente el estado de protonación a pH 7,0
- Los aminoácidos se clasifican según las propiedades de sus cadenas laterales (a pH 7,0)
 - ¡Atención a los casos de His, Tyr y Cys!

Aminoácidos neutros no polares



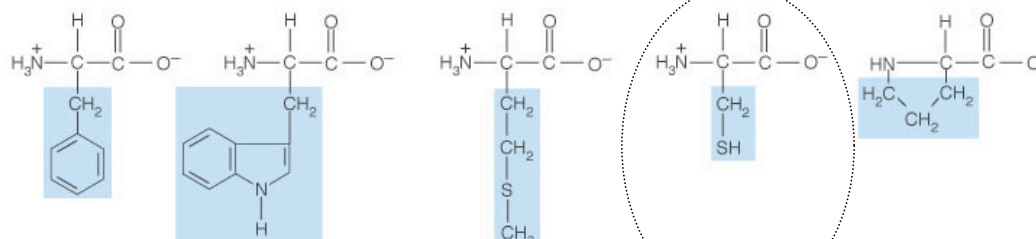
Glicina

Alanina

Valina

Leucina

Isoleucina



Fenilalanina

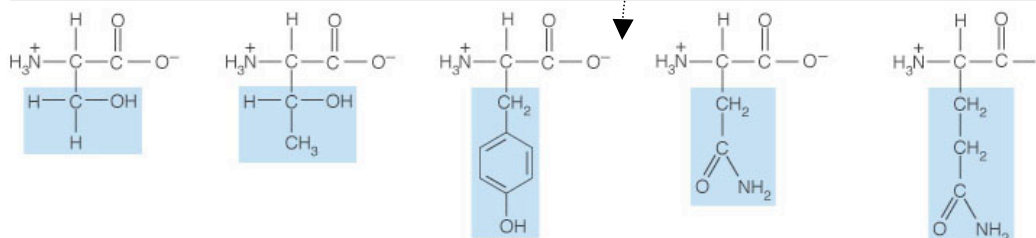
Triptófano

Metionina

Cisteina

Prolina

Aminoácidos neutros polares



Serina

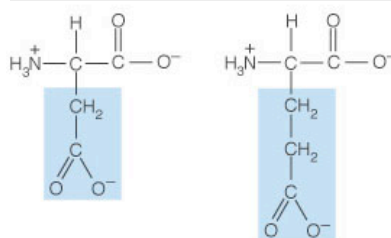
Treonina

Tirosina

Asparagina

Glutamina

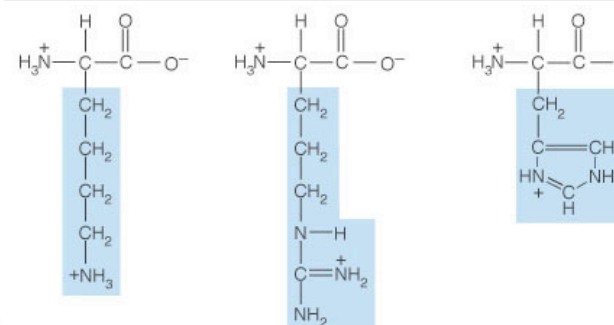
Aminoácidos ácidos



Aspartato

Glutamato

Aminoácidos básicos

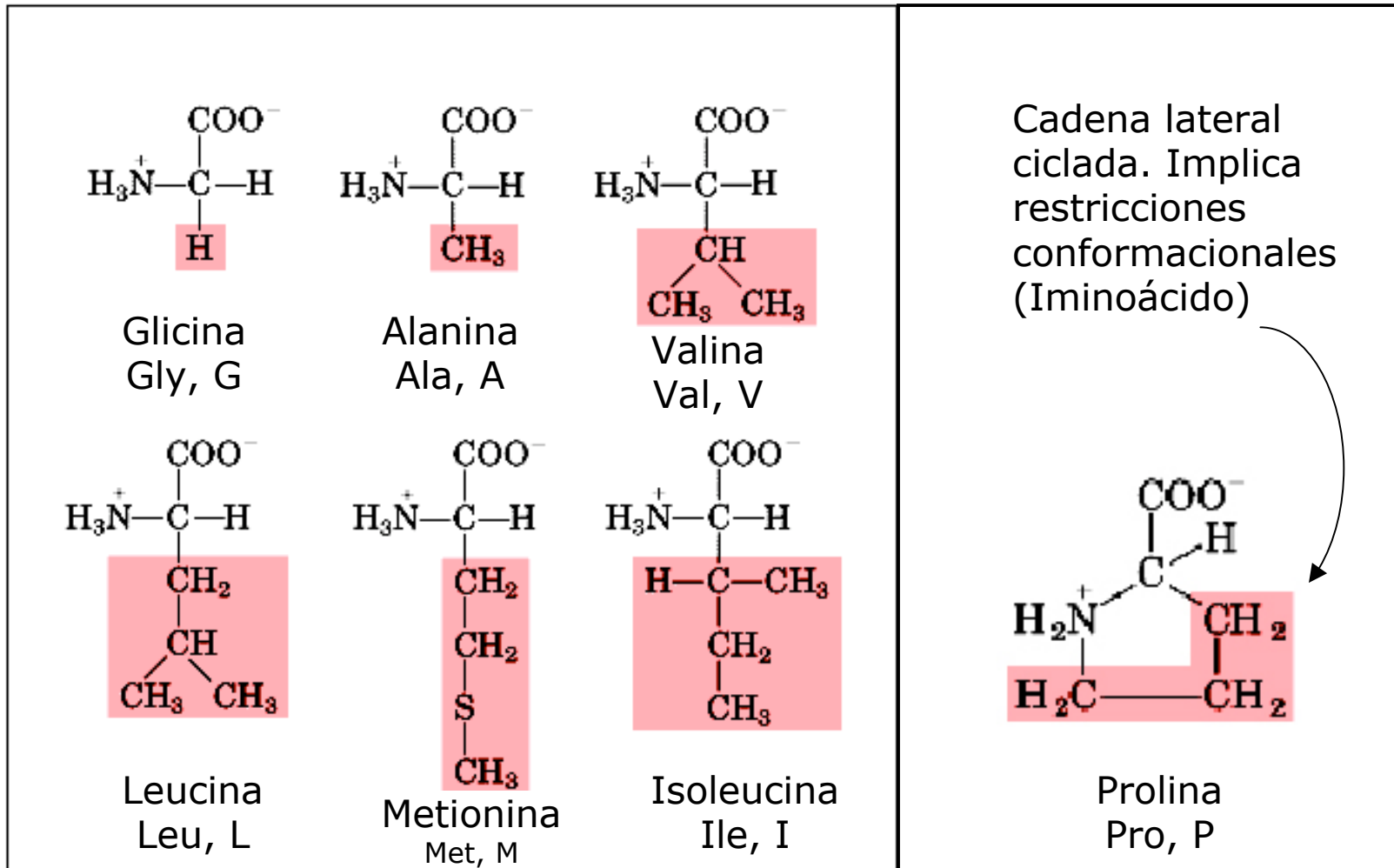


Lisina

Arginina

Histidina

Aminoácidos Alifáticos No Polares

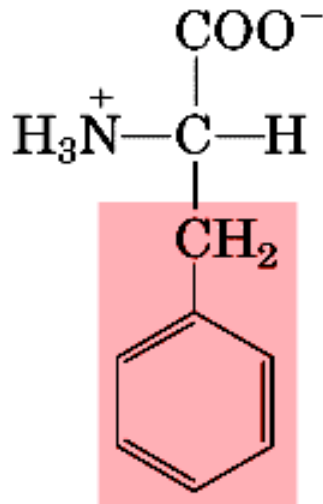


Aminoácidos Aromáticos

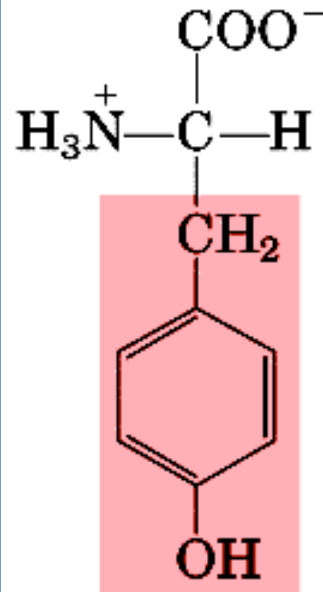
No polar
(Hidrofóbico)

Polar

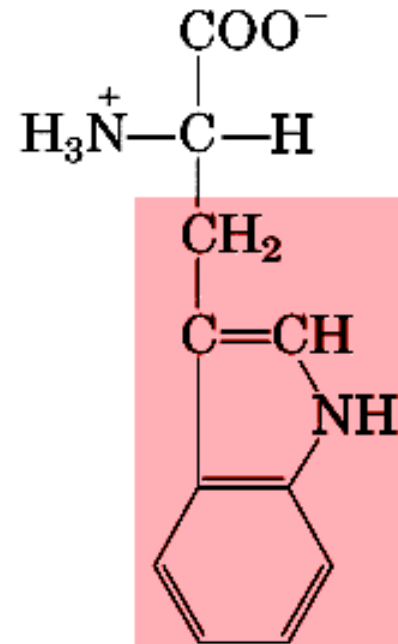
No polar
(Hidrofóbico)



Fenilalanina
Phe, F

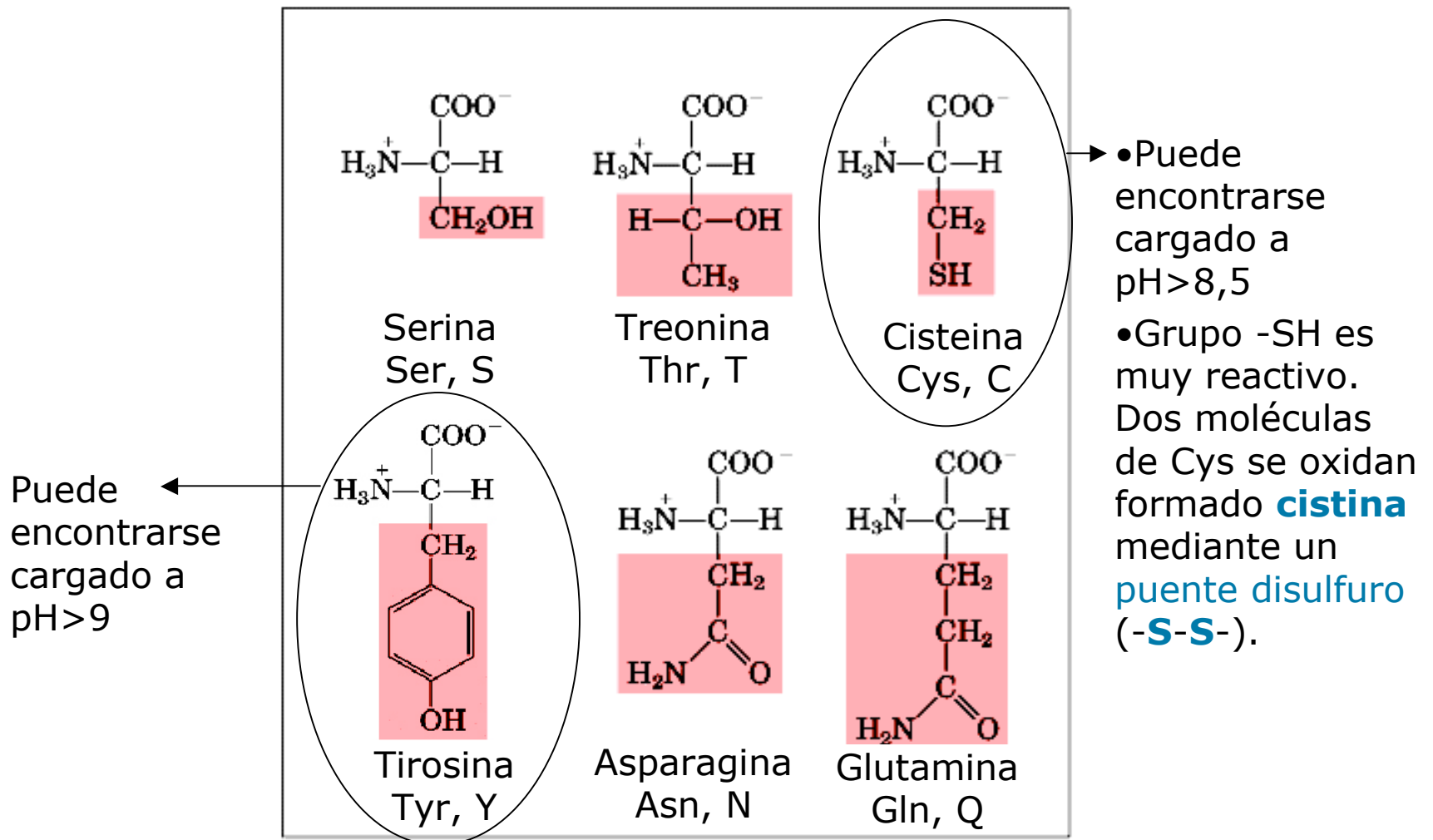


Tirosina
Tyr, Y

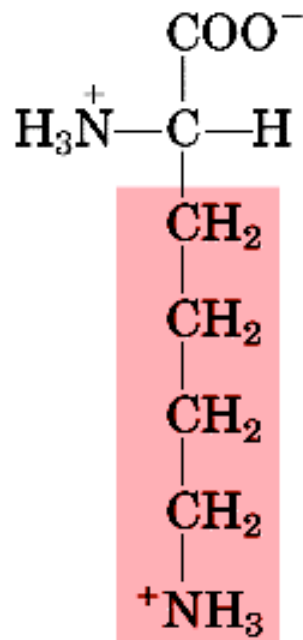


Triptófano
Trp, W

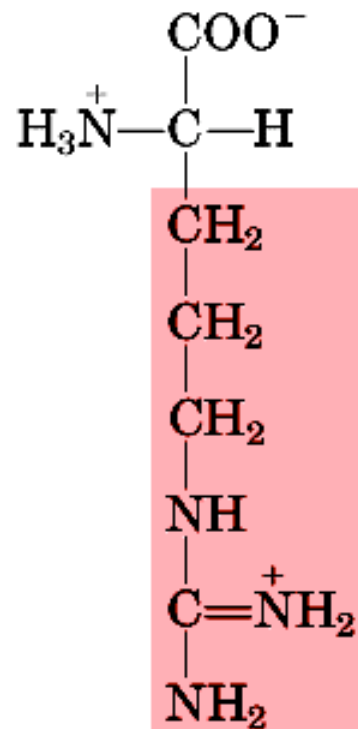
Aminoácidos Neutros Polares



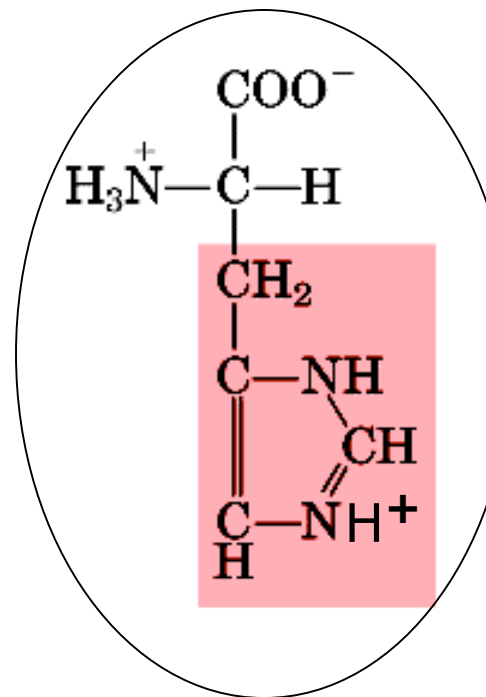
Aminoácidos Básicos con Carga Positiva



Lisina
Lys, K



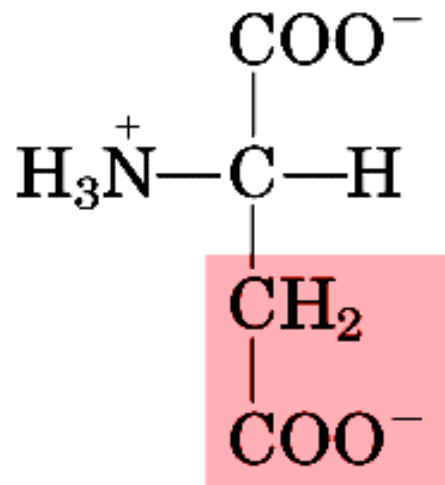
Arginina
Arg, R



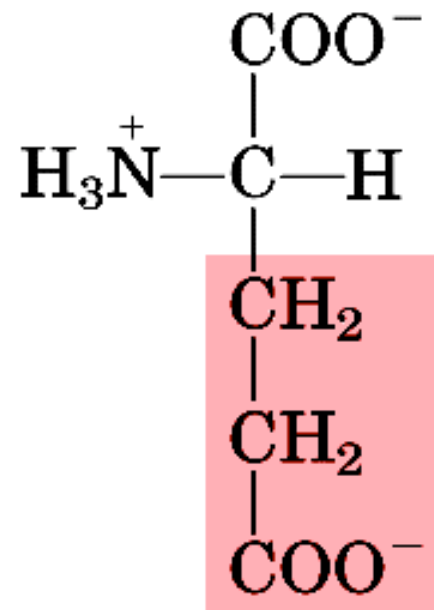
Histidina
His, H

→ Se encuentra
cargado a
 $\text{pH} < 7$

Aminoácidos Ácidos con Carga Negativa



Aspartato
Asp, D



Glutamato
Glu, E

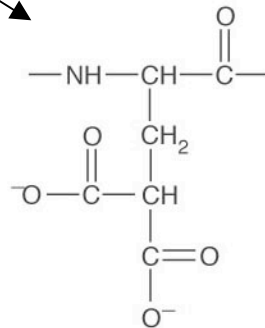
Aminoácidos no Estándar

- Aminoácidos distintos de los 20 estándar y derivados de éstos realizan funciones biológicas importantes como mensajeros o precursores
 - Neurotransmisores
 - γ -aminobutírico (GABA), derivado de la Gln
 - serotonina, derivado del Trp
 - Hormonas
 - tiroxina, derivado de la tirosina
 - ácido indol acético, derivado del triptófano
 - Precursores e intermediarios metabólicos
 - citrulina
 - ornitina

Aminoácidos Proteicos Modificados

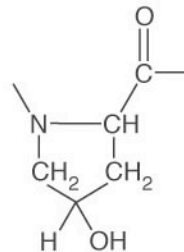
- Cadenas laterales de aminoácidos se modifican después de la síntesis proteica
- Proporcionan propiedades funcionales específicas

Importante para la unión de calcio en proteasas de la cascada de coagulación

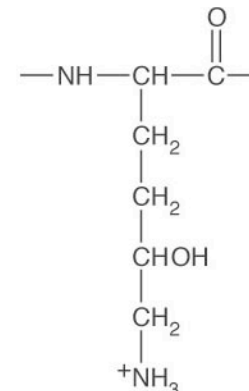


γ -carboxiglutamato

Posibilitan la formación de la estructura reticular del colágeno

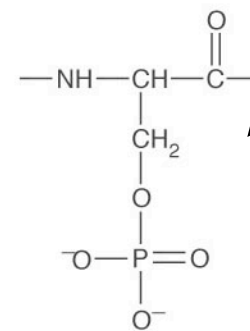


4-hidroxiprolina



5-hidroxilisina

La fosforilación en residuos con grupos hidroxilo (Ser, Tyr, Thr) regula la actividad de muchas proteínas

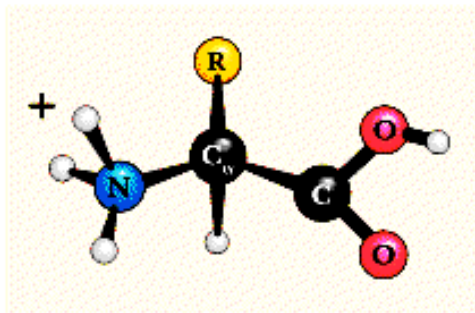


o-fosfoserina

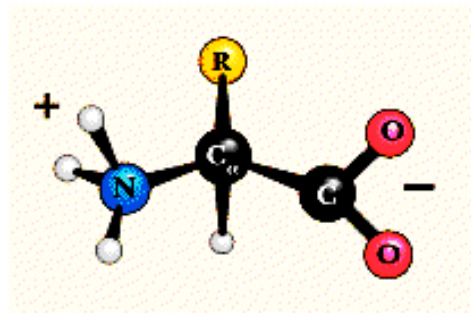
Propiedades Ácido-Base de los Aminoácidos

- Los aminoácidos son anfóteros
 - se comportan a la vez como ácidos y como bases
- A pH 7 Los aminoácidos sin cadena lateral cargada son zwitteriones
 - presentan simultáneamente una carga positiva y una negativa

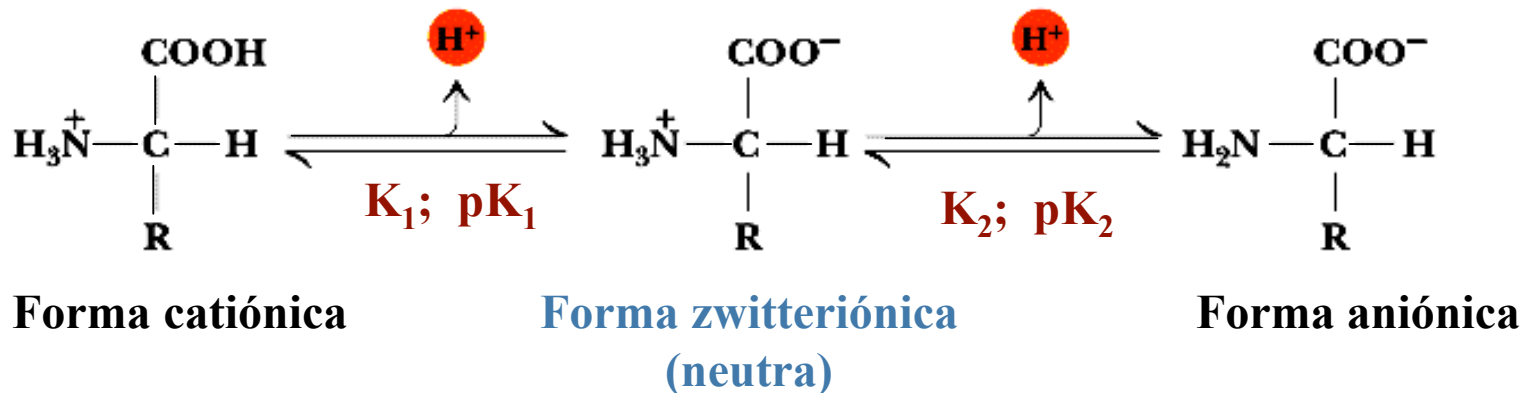
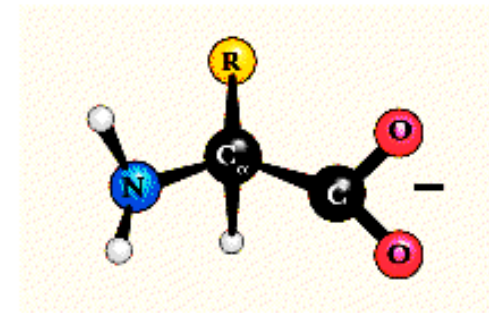
pH 1 Carga neta +1



pH 7 Carga neta 0



pH 13 Carga neta -1



Valores de pK_a de Aminoácidos

Amino Acid	pK_1	pK_2	pK_R
Glycine	2.34	9.6	
Alanine	2.34	9.69	
Valine	2.32	9.62	
Leucine	2.36	9.6	
Isoleucine	2.36	9.6	
Serine	2.21	9.15	
Threonine	2.63	10.43	
Methionine	2.28	9.21	
Phenylalanine	1.83	9.13	
Tryptophan	2.83	9.39	
Asparagine	2.02	8.8	
Glutamine	2.17	9.13	
Proline	1.99	10.6	
Cysteine	1.71	10.78	8.33
Histidine	1.82	9.17	6.0
Aspartic acid	2.09	9.82	3.86
Glutamic acid	2.19	9.67	4.25
Tyrosine	2.2	9.11	10.07
Lysine	2.18	8.95	10.79
Arginine	2.17	9.04	12.48

α -carboxilo
 $pK_1 = 2-3$

α -amino
 $pK_2 = 9-11$

Cys, $pK_R < pK_2$
Tyr, $pK_R > pK_2$
carga - en estado
desprotonado

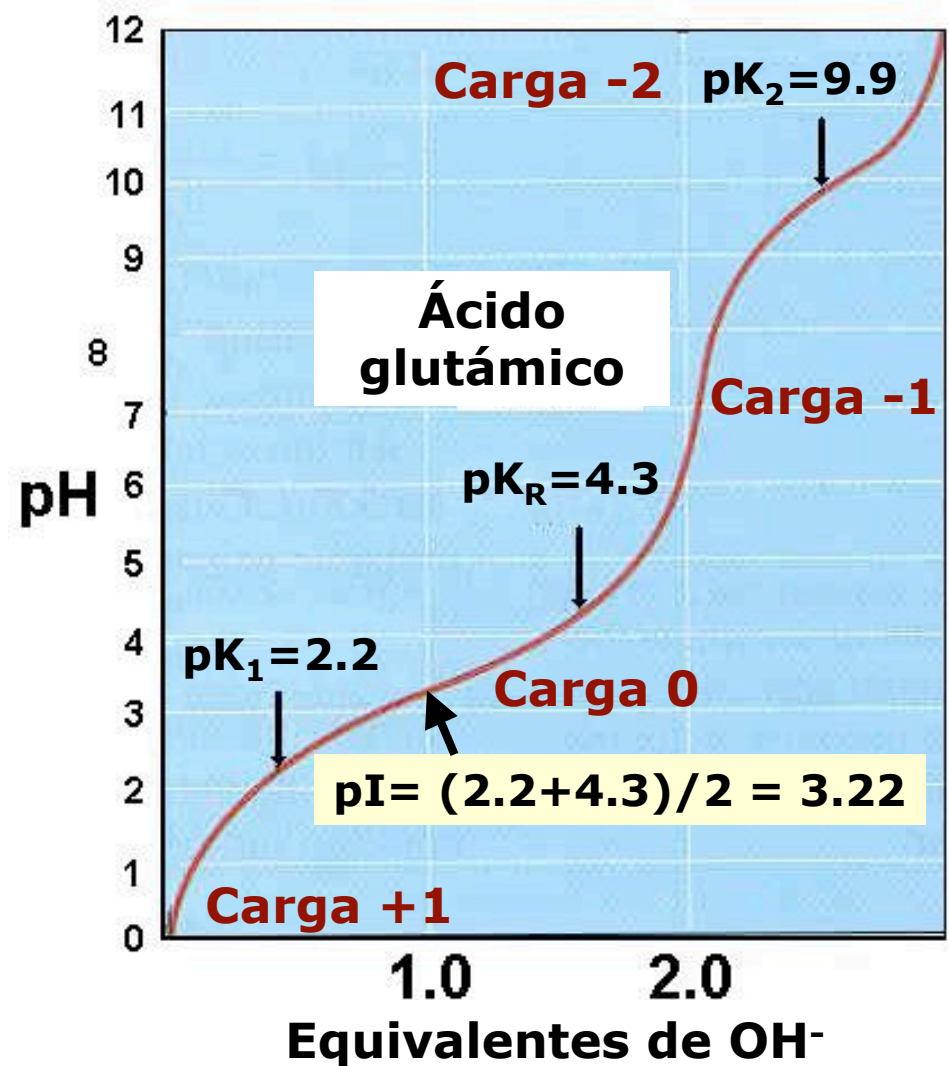
His
 $pK_R < pK_2$

Asp y Glu
 $pK_R \approx 4 > pK_1$

Lys y Arg
 $pK_R > pK_2$

Punto Isoeléctrico (pI)

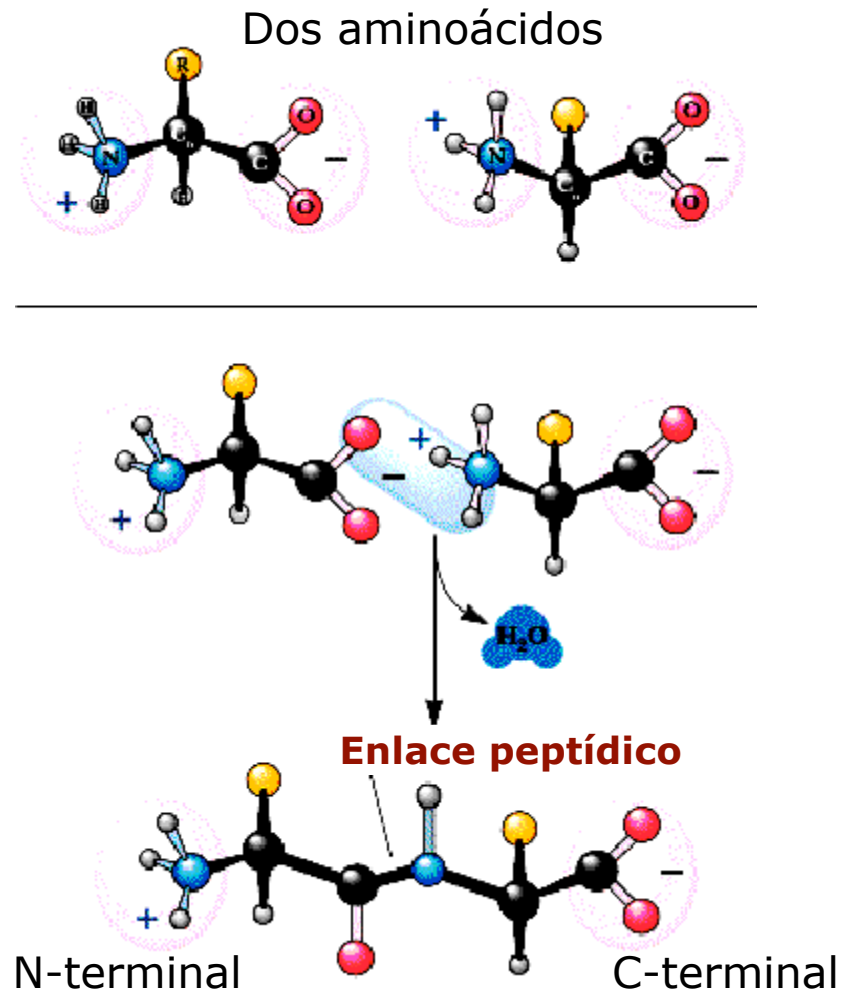
- pI es el valor de pH para el cual la carga neta del aminoácido es 0
 - Valor medio de los pK_a que flanquean la estructura isoeléctrica
 - Para aminoácidos neutros es el valor medio de los pK_1 y pK_2
 - Para aminoácidos ácidos o básicos depende de cada caso
 - Cuando $pH = pI$ disminuye la solubilidad en agua



Polimerización de Aminoácidos: El enlace Peptídico

- Los aminoácidos polimerizan formando polipéptidos mediante enlaces peptídicos
 - El enlace peptídico es un enlace amida formado por unión del grupo α -carboxilo y el grupo α -amino de dos aminoácidos
 - Los aminoácidos unidos se llaman residuos de aminoácido
 - Los residuos se nombran con la terminación “il” comenzando por el extremo N-terminal

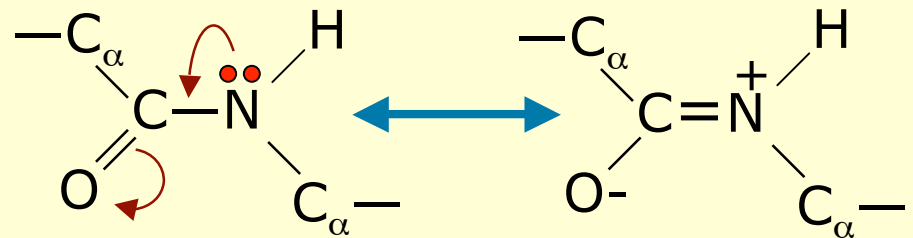
Formación de un Dipéptido



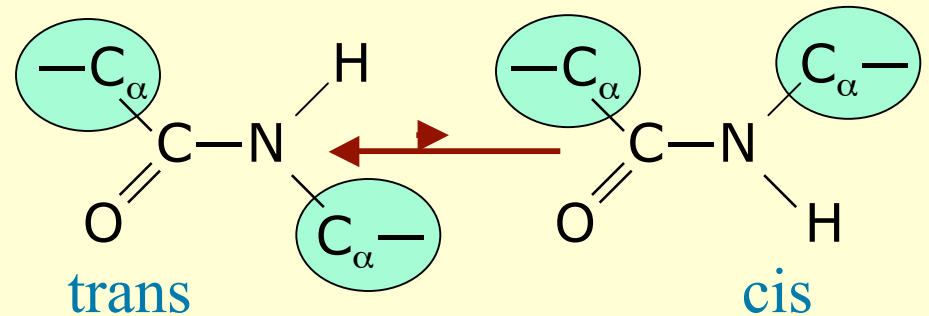
Propiedades del Enlace Peptídico

- El enlace peptídico es rígido y planar
 - Tiene carácter parcial de doble enlace (~40%)
 - Equilibrio de estructuras resonantes
 - No tiene libertad de giro
 - Es más corto que otros enlace C—N
 - Se presenta normalmente en conformación trans
- Los grupos C=O y N-H peptídicos son polares
 - Participan en la formación de enlaces de hidrógeno

Estructuras de resonancia del enlace peptídico



Equilibrio cis-trans. Sólo en los enlaces X-Pro aparece la conformación cis en una proporción significativa



Péptidos

- Son polímeros de unos pocos aminoácidos
- Ejemplos de algunos péptidos importantes
 - Glutación (γ -glutamil-L-cisteinilglicina)
 - Agente reductor. Protege a las células de productos oxidantes derivados del metabolismo del O_2
 - Vasopresina (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂)
 - Hormona antidiurética. Interviene en la regulación del equilibrio hídrico
 - Oxitocina (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂)
 - Hormona sexual. Estimula la secreción de la leche y la contracción muscular uterina durante el parto
 - Péptidos opiáceos (leu- y met-enkefalinas)
 - Pentapéptidos que intervienen en el alivio del dolor

Proteínas

- Largas cadenas de aminoácidos que se pliegan con una estructura definida
- Son responsables de la mayoría de las funciones bioquímicas:
 - Catálisis
 - Estructura
 - Movimiento
 - Defensa
 - Regulación
 - Transporte
 - Almacenamiento
 - Detoxificación

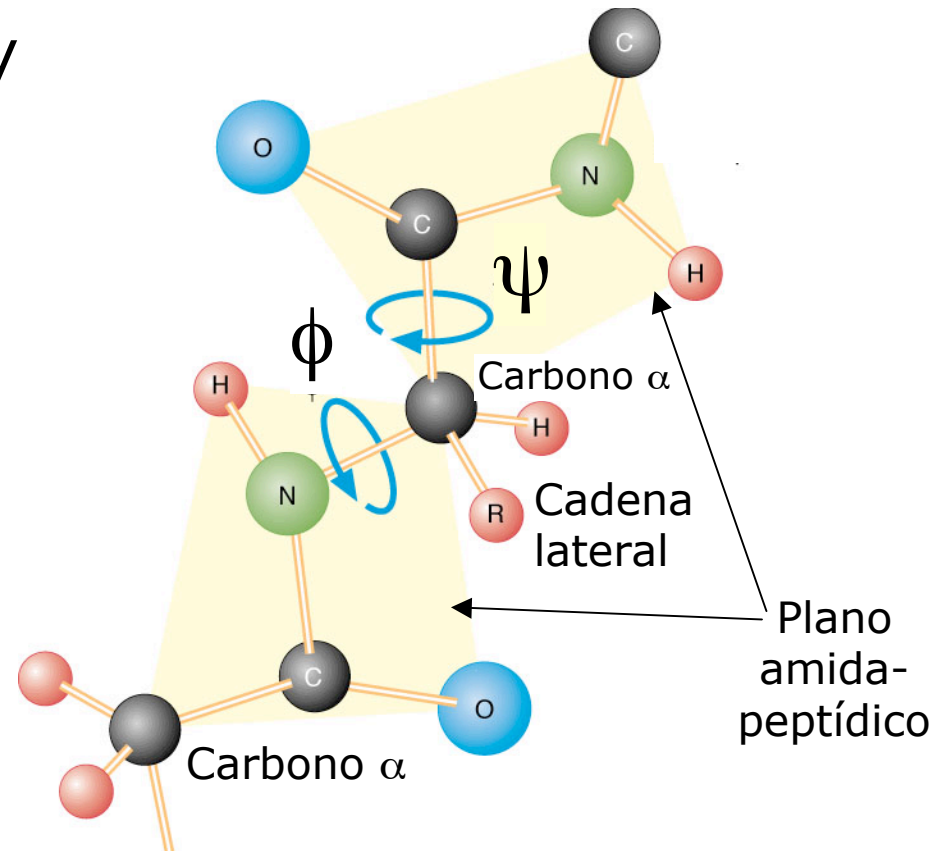
Tipos de Proteínas

- Según su forma
 - Fibrilares
 - Globulares
- Según su composición
 - Simples
 - Conjugadas
 - Constan de una cadena polipeptídica y un grupo prostético
 - apoproteína --> sólo la cadena polipeptídica
 - holoproteína --> polipéptido + grupo prostético
 - Según sea el grupo prostético:
 - glucoproteínas
 - lipoproteínas
 - metaloproteínas
 - hemoproteínas
 - fosfoproteínas

Estructura de las Proteínas

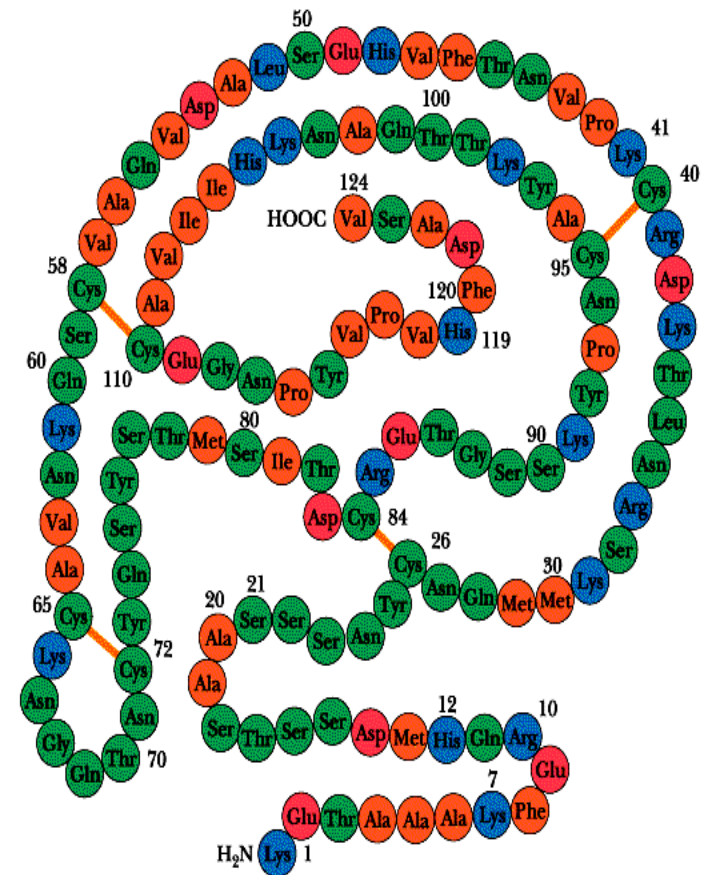
- Surge del plegamiento de la cadena polipeptídica
- Depende de su secuencia y de las características del disolvente
- Se distinguen cuatro niveles estructurales:
 - Estructura primaria
 - Secuencia de aminoácidos
 - Estructura secundaria
 - Plegamiento local
 - Estructura terciaria
 - Plegamiento global
 - Estructura cuaternaria
 - Organización multimérica de varias cadenas

Conformación de la cadena polipeptídica



Bioquímica gD Tema 2 (UVEG)

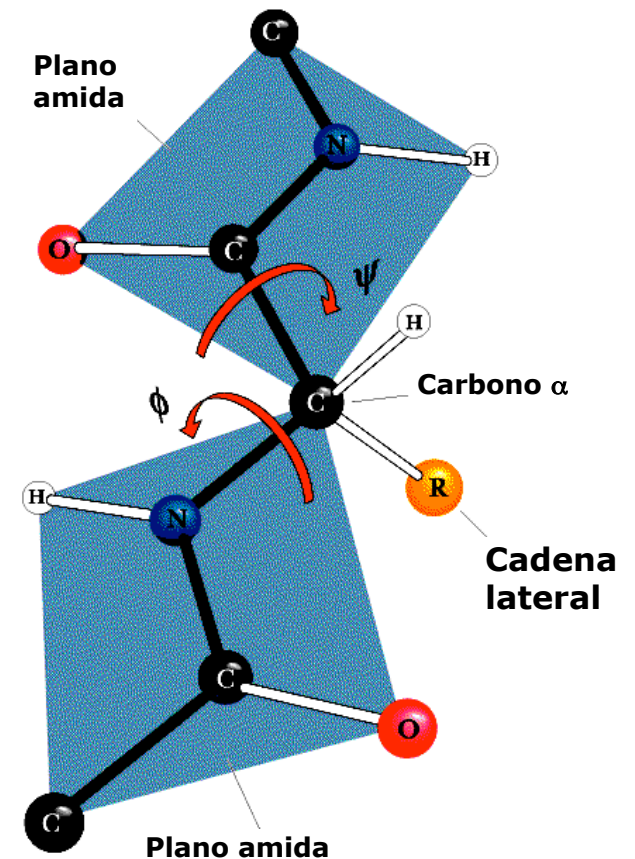
- ## Estructura primaria de la ribonucleasa



Estructura Secundaria

- Patrones repetitivos de conformación local de la cadena polipeptídica
 - Dependan de los valores de los rotámetros ϕ y ψ
 - Hay un número limitado de conformaciones posibles debido a impedimentos estéricos entre los grupos $-\text{NH}$, $-\text{CO}$ y $-\text{R}$
 - La conformación más favorable depende de la secuencia de aminoácidos
 - Las conformaciones posibles se estabilizan por un número elevado de enlaces de hidrógeno

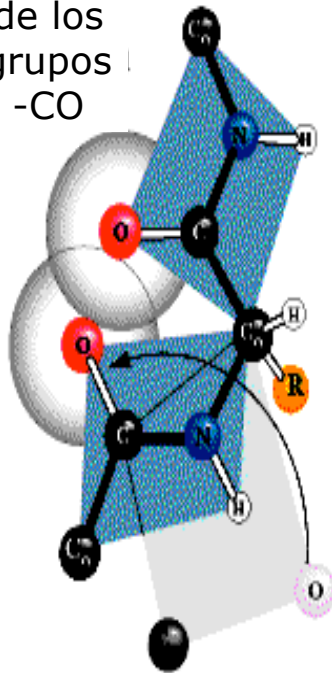
Fragmento de cadena polipeptídica en conformación extendida: $\phi = 180^\circ$, $\psi = 180^\circ$



Conformaciones Prohibidas

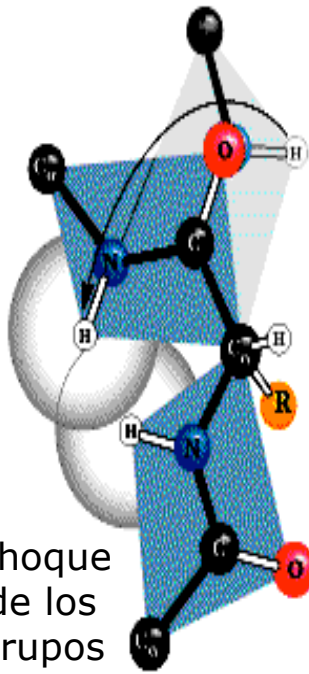
El choque estérico (solapamiento de los radios de van der Waals) al girar los rotámetros ϕ y ψ impide gran número de conformaciones. Las conformaciones posibles se representan en el diagrama de Ramachandran

Choque de los grupos -CO



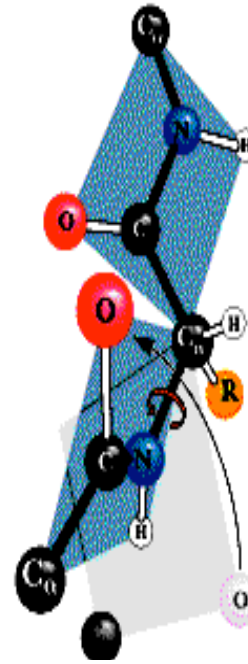
$\phi = 0^\circ, \psi = 180^\circ$

Choque de los grupos -NH



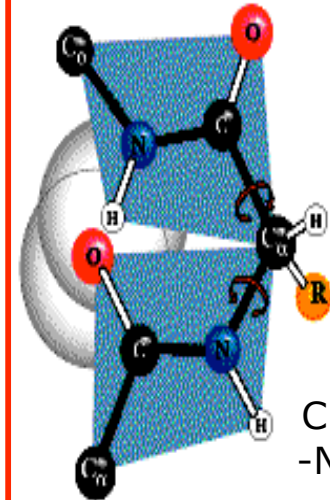
$\phi = 180^\circ, \psi = 0^\circ$

Conformación Posible



$\phi = -60^\circ, \psi = 180^\circ$

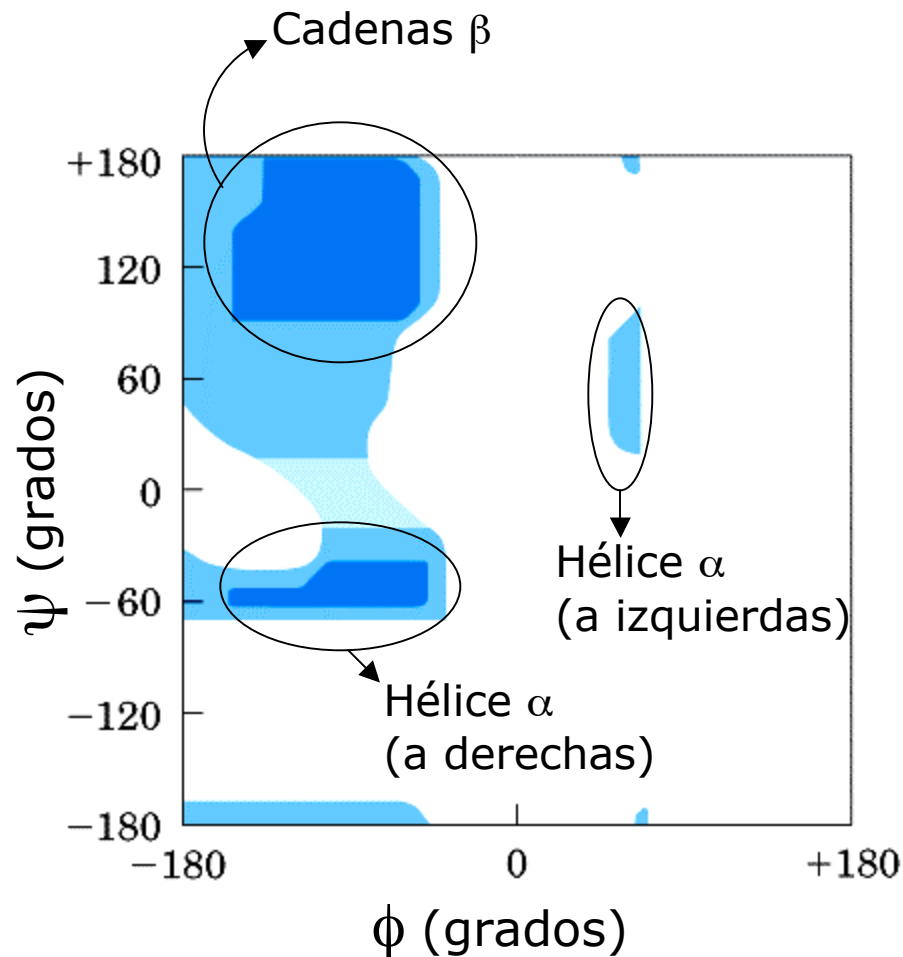
Grupos -CO lejos entre ellos y lejos de la cadena lateral R



Choque -NH con -CO

$\phi = 0^\circ, \psi = 0^\circ$

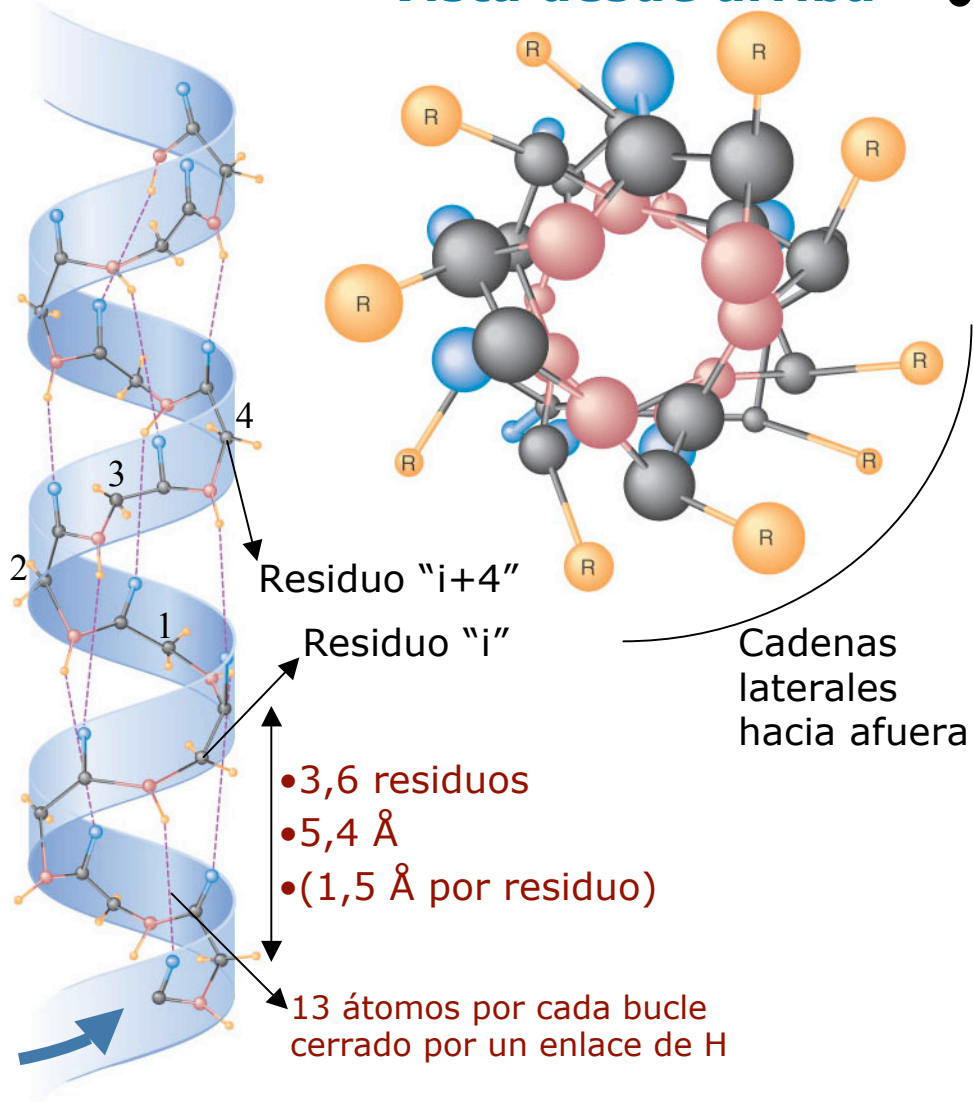
Diagrama de Ramachandran



- Distribución de ángulos ϕ y ψ en un polipéptido de polialanina
 - En blanco, valores prohibidos
 - En azul, valores posibles.
- Tipos principales de estructura secundaria
 - hélice α
 - láminas β

Hélice α ($3,6_{13}$)

Vista desde arriba



• Conformación helicoidal " α derechas"

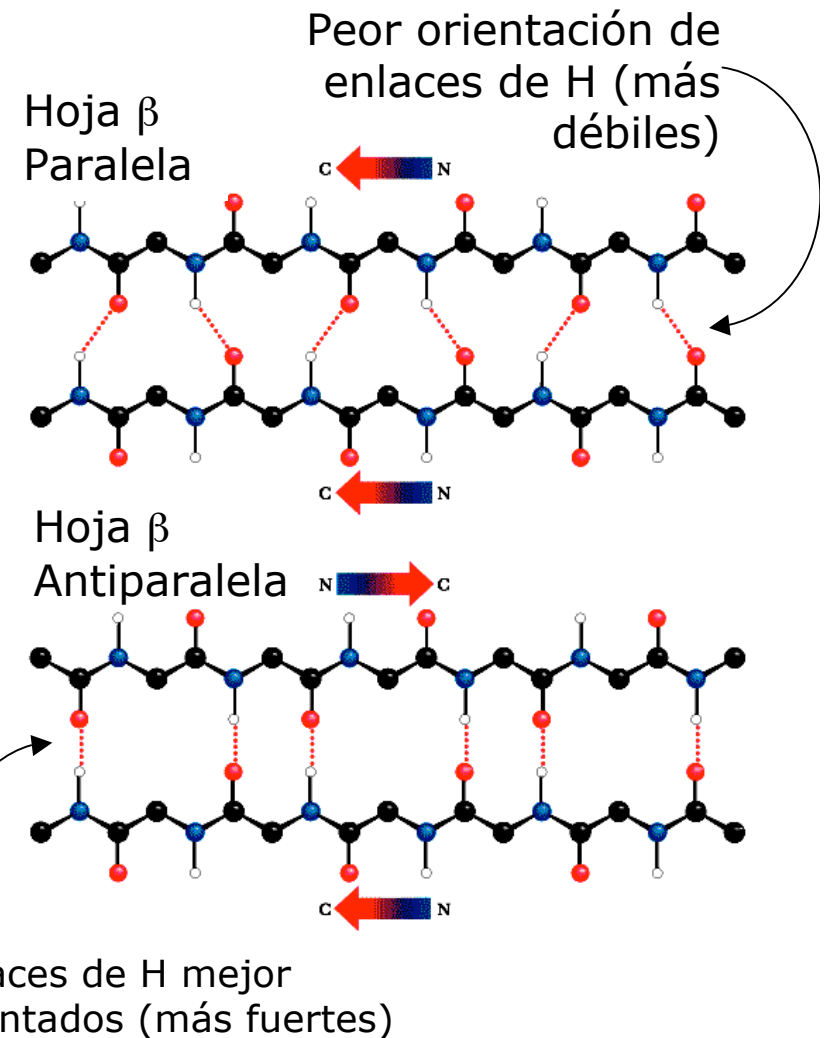
- $\phi = -60^\circ$, $\psi = -40^\circ - -50^\circ$
- 3,6 residuos por vuelta
 - avance de 5,4 Å por vuelta
- 13 átomos por bucle (hélice $3,6_{13}$)
- Casi todos los grupos peptídicos participan en enlaces de H
 - Entre residuos i e (i+4)
 - Excepto en los extremos
- Las cadenas laterales se dirigen hacia fuera
 - Mínima repulsión
 - Posibles interacciones entre ellas

Estabilidad de la Hélice α

- Contribución principal: enlaces de hidrógeno entre grupos -CO y -NH peptídicos (cada residuo i con $i+4$)
 - No es posible en los tres primeros residuos de los extremos
 - Se estabilizan por enlaces de H con grupos de cadenas laterales
- Interacciones entre cadenas laterales
 - Residuo i con $i+3$ e $i+4$ (por encima) y con $i-3$ e $i-4$ (por debajo)
 - Electrostáticas
 - Atractivas (estabilizadoras, entre residuos de distinta carga)
 - Repulsivas --> desestabilizadoras (entre residuos con la misma carga)
 - Hidrofóbicas
- Algunos residuos desestabilizan la hélice α
 - Glicina (no tiene R --> otorga demasiada flexibilidad)
 - Prolina (restringe el giro de ϕ ; no tiene -NH para formar enlace de H)
 - Residuos voluminosos (Trp) y ramificados en el carbono β (Val, Thr)

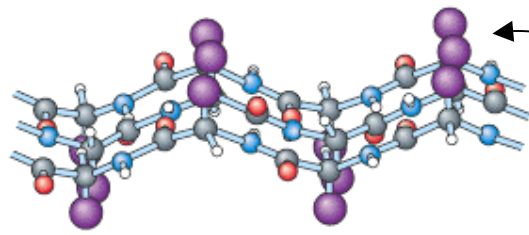
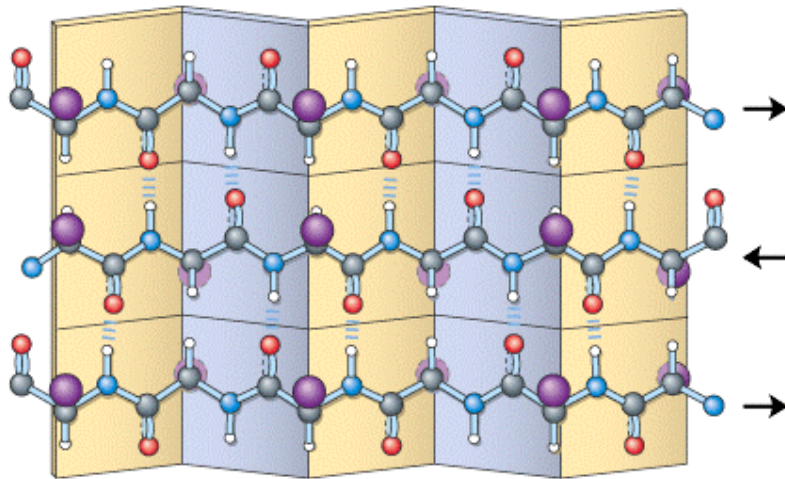
Hoja β

- Alineamiento de segmentos polipeptídicos en conformación extendida (cadenas β)
 - -CO y -NH peptídicos forman enlaces de H entre cadenas adyacentes
 - Apariencia de lámina plegada
 - Cadenas laterales dispuestas perpendicularmente a ambos lados de la hoja
 - Frecuentes aminoácidos con cadena lateral voluminosa
- Según la dirección de las cadenas β
 - Paralela
 - Antiparalela



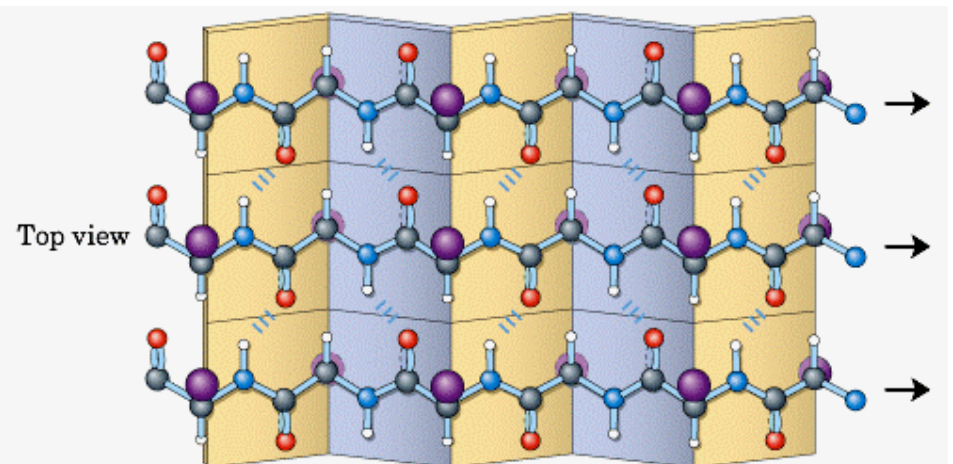
Esquemas de Hojas β

Antiparalela



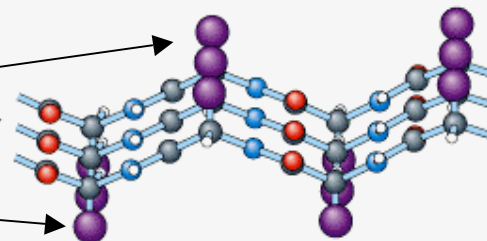
Cadenas laterales

Paralela



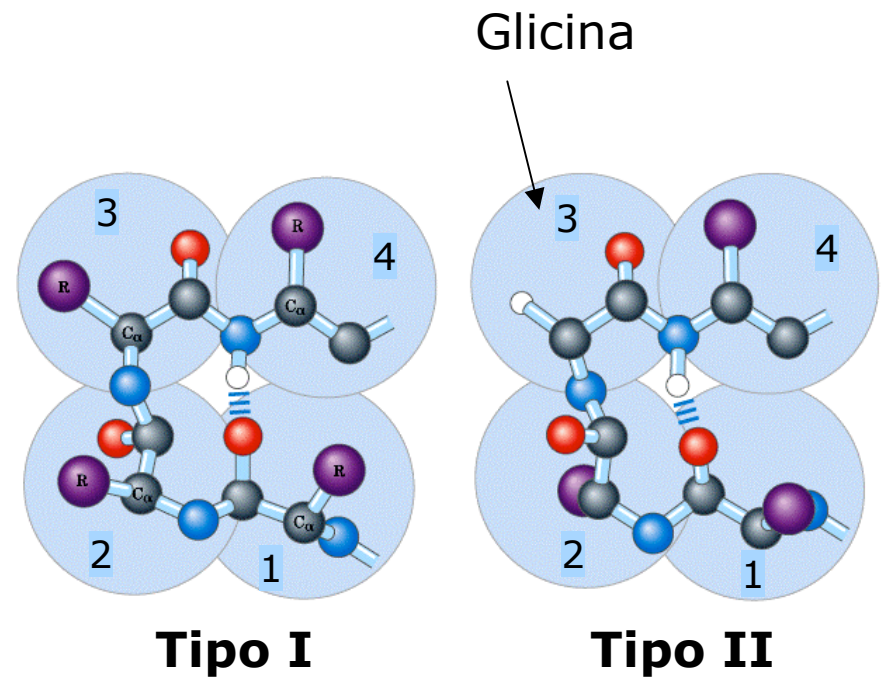
Top view

Side view



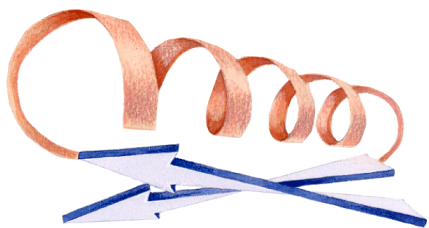
Giros β

- Cambian la dirección de la cadena 180°
 - Conectan entre sí cadenas β antiparalelas
- Son giros cortos y cerrados
 - Implican cuatro residuos
 - Con frecuencia Gly y Pro
 - Enlace de H entre i e i+3
- Varios tipos
 - Tipo I
 - Tipo II (Gly en 3ª posición)

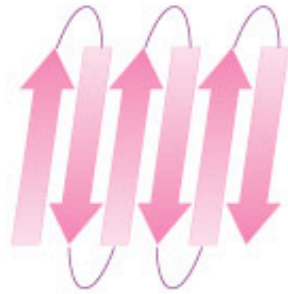


Estructuras Supersecundarias

- Son combinaciones de elementos de estructura secundaria que forman patrones definidos
- Son la base para la clasificación estructural de las proteínas



Unidades $\beta\alpha\beta$



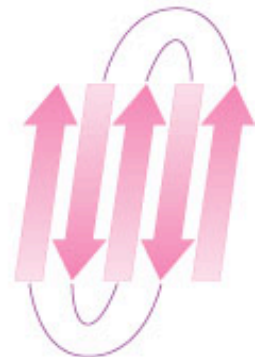
Meandro β



Unidad $\alpha\alpha$



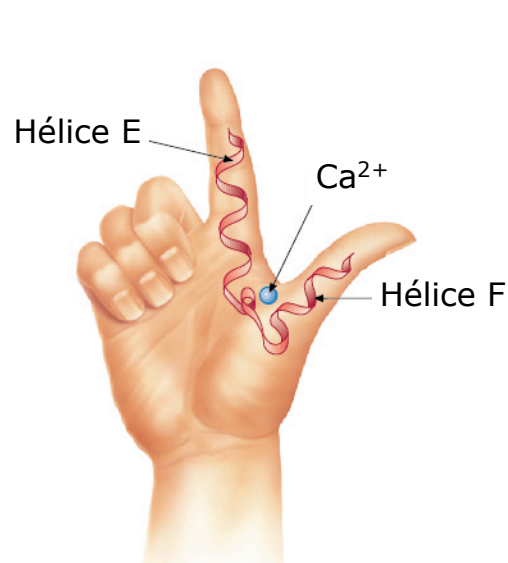
Barril β



Llave griega

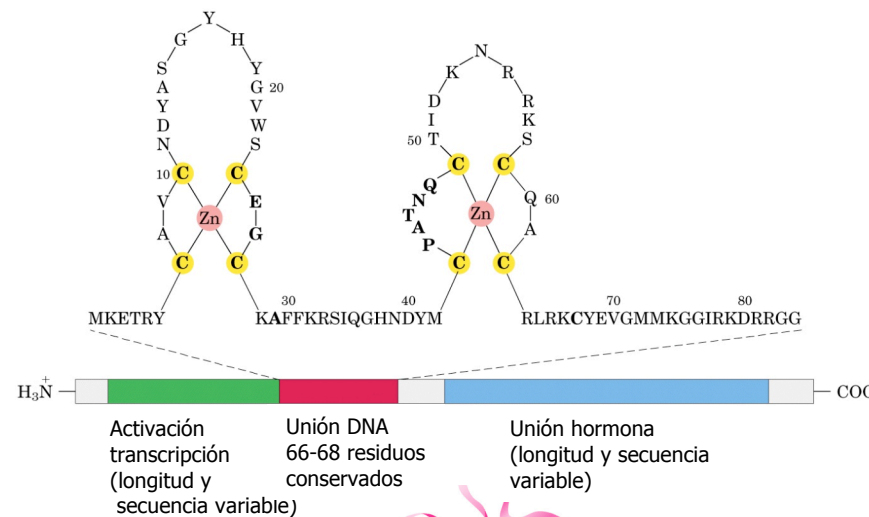
Motivos Estructurales

Son secuencias de aminoácidos que presentan características y funciones definidas



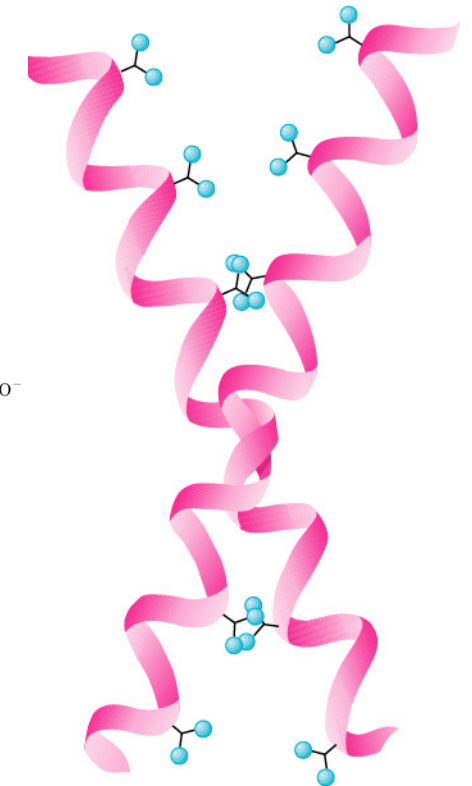
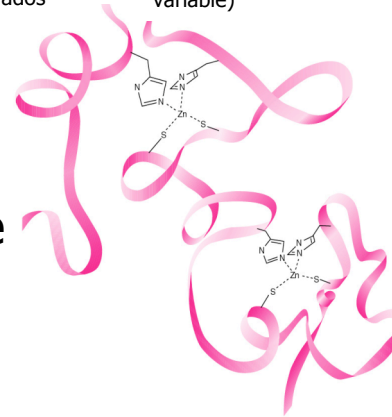
Mano EF

Configuración hélice-vuelta-hélice que se une específicamente a iones Ca^{2+}



Dedo de Zn

Habitual en proteínas que unen DNA



Cremallera de leucinas

Estructura Terciaria

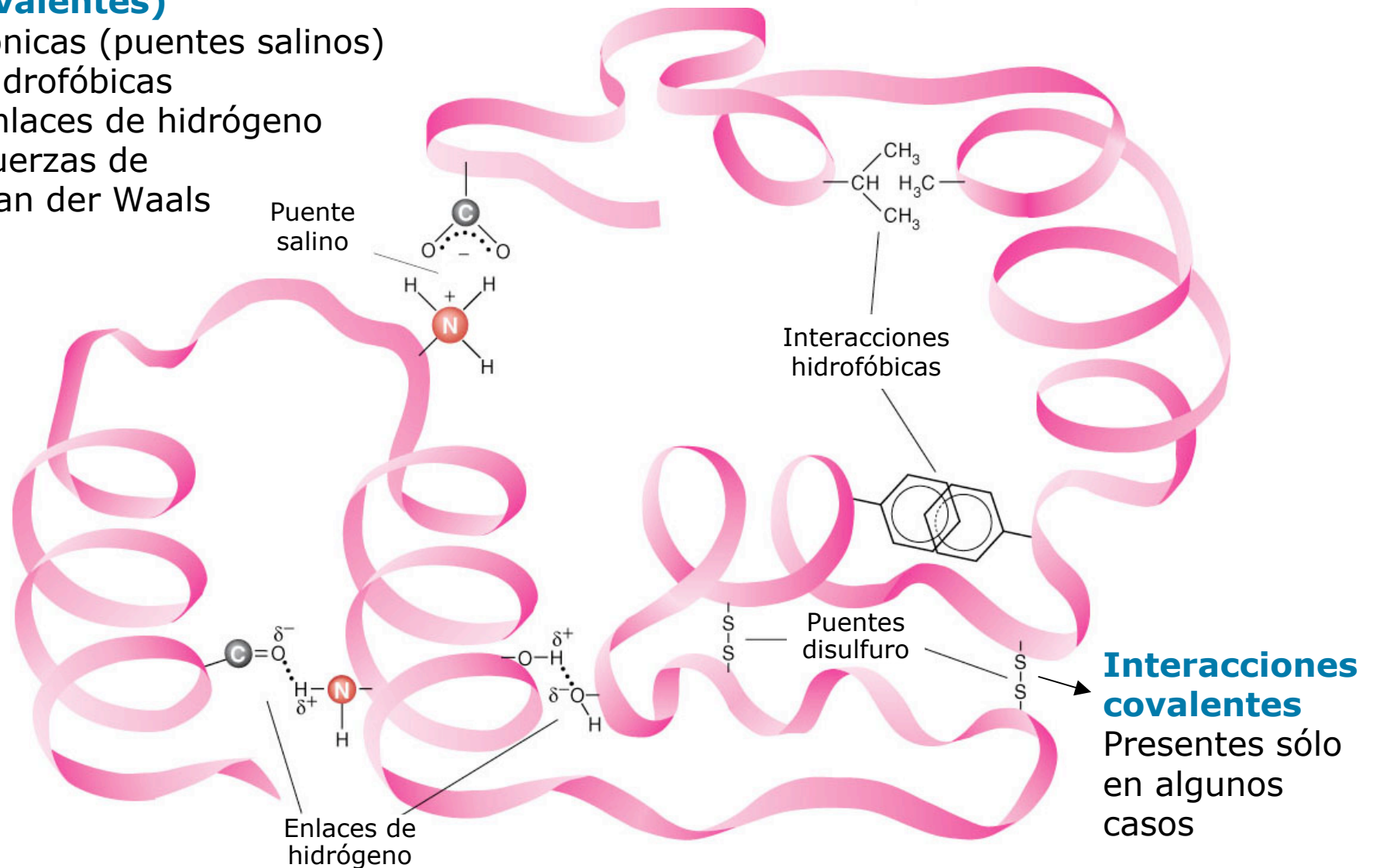
- Estructura tridimensional global que asume una proteína al plegarse
 - Residuos lejanos en la secuencia quedan cerca en el espacio
 - Estructura compacta que excluye las moléculas de agua de su interior
 - La ausencia de agua facilita las interacciones iónicas y los enlaces de hidrógeno
 - En el interior se agrupan residuos hidrofóbicos (efecto hidrofóbico). Los polares se exponen al exterior
 - Las proteínas grandes suelen presentar dominios estructurales



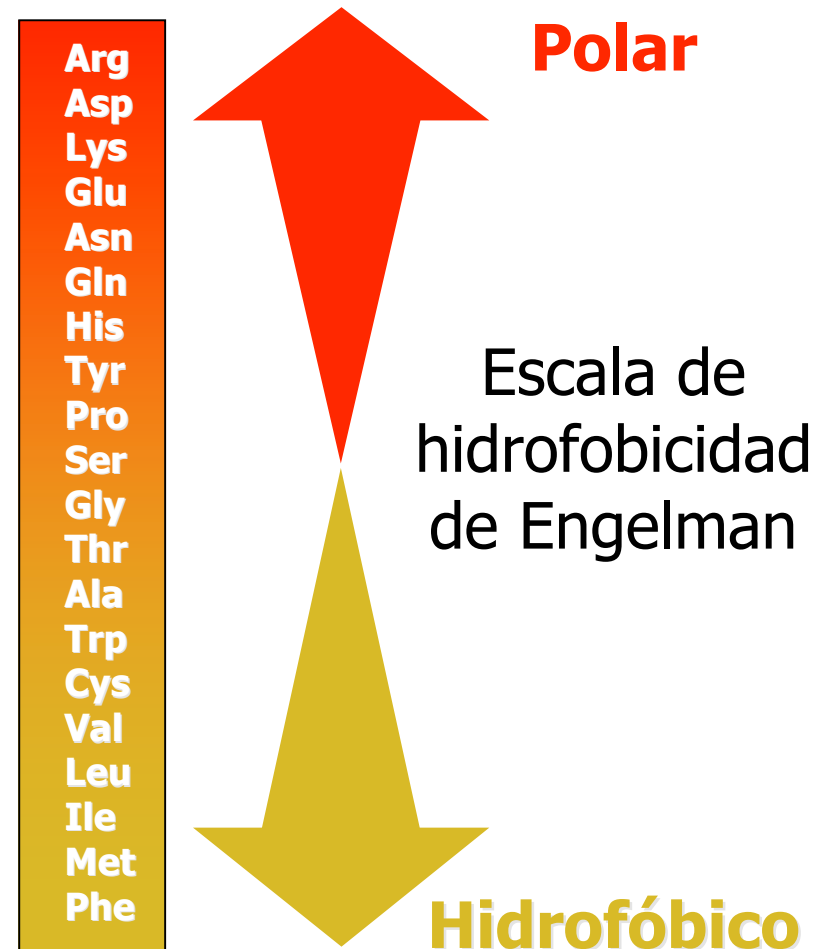
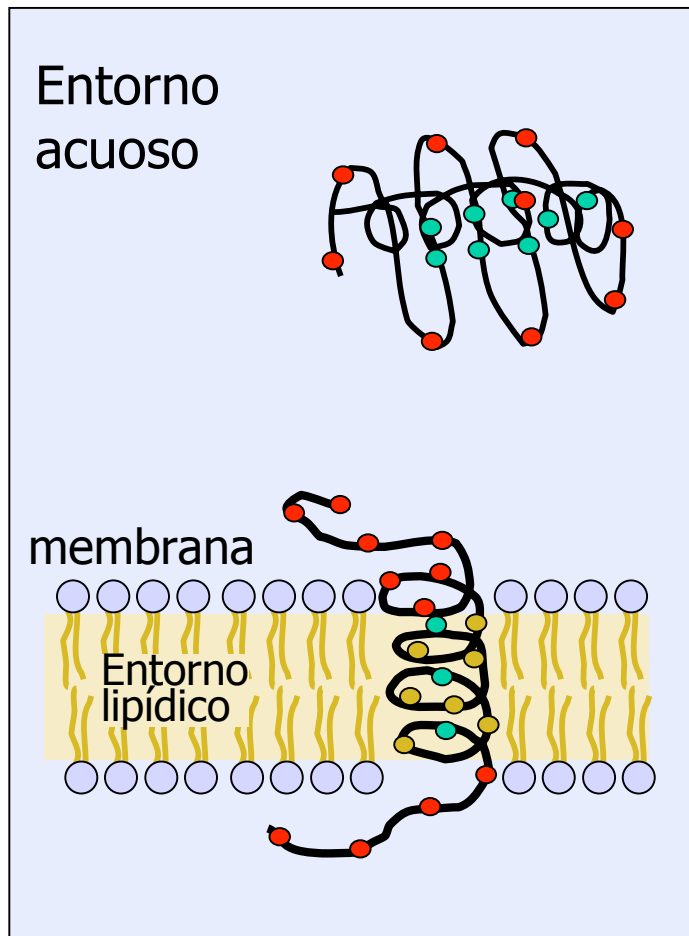
Mantenimiento de la Estructura Terciaria

Interacciones débiles (no covalentes)

- Iónicas (puentes salinos)
- Hidrofóbicas
- Enlaces de hidrógeno
- Fuerzas de van der Waals

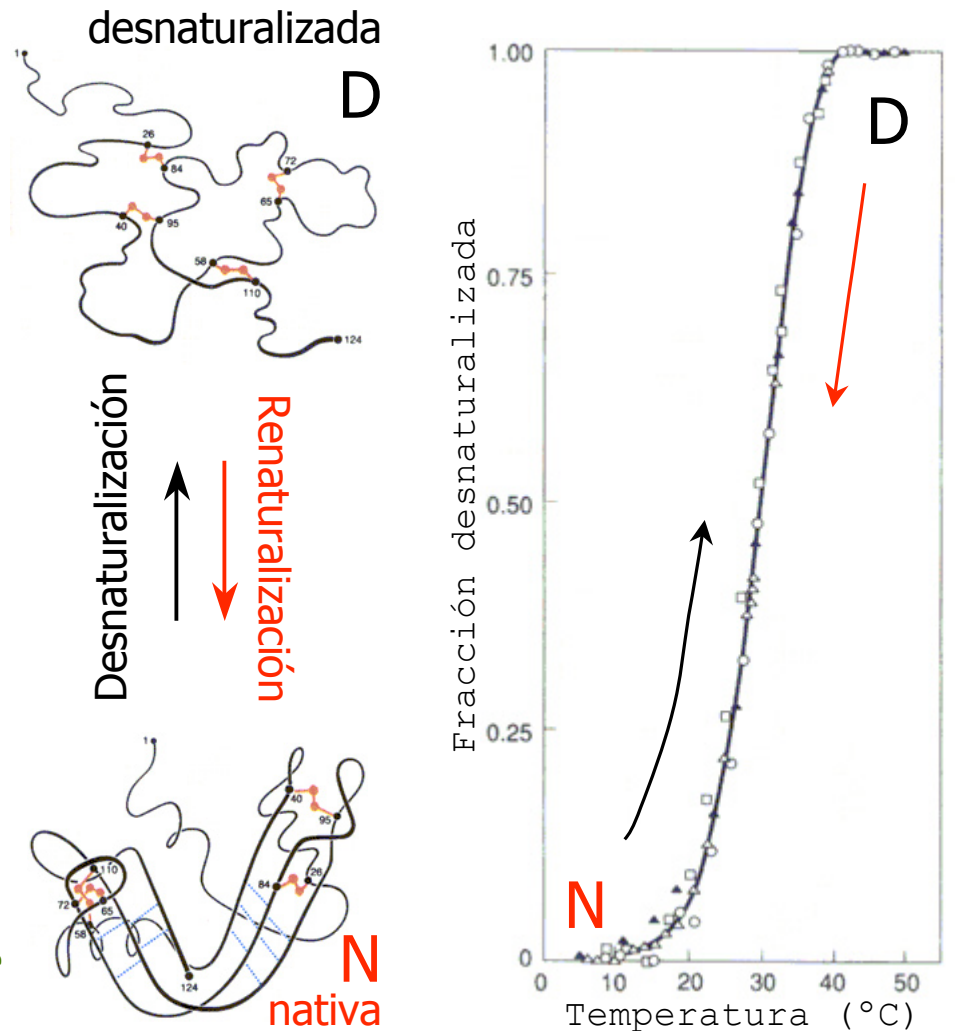


Proteínas Hidrosolubles y Proteínas de Membrana



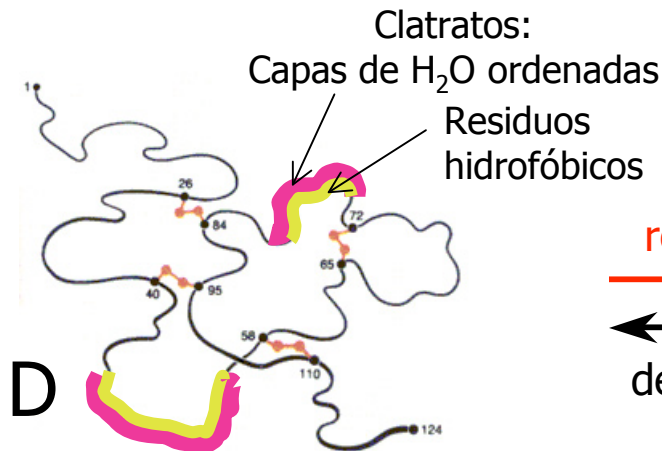
Plegamiento de las Proteínas

Experimento de Anfinsen

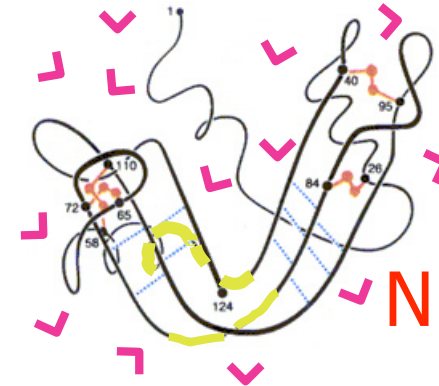


- El plegamiento depende de las condiciones del medio
 - Factores físicos
 - Temperatura
 - Presión
 - Factores químicos
 - pH
 - Disolventes orgánicos
 - Agentes caotrópicos (urea, cloruro de guanidinio)
- Suele ser reversible y cooperativo

Proteína desnaturalizada <-> Proteína Nativa



renaturalización
desnaturalización

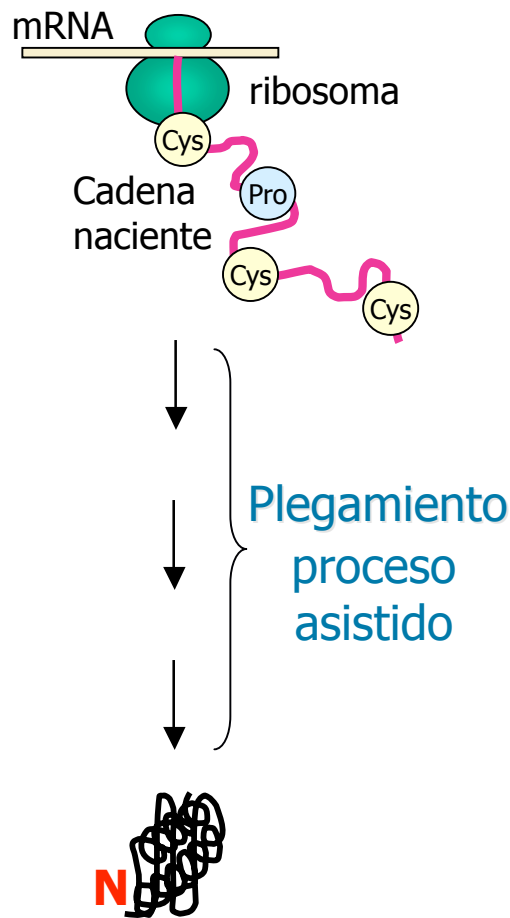


- “Ovillo estadístico”
- Irregular, variable, abierta
- Ausencia de estructura 2^{ria}
- Pocos enlaces intramoleculares
- Residuos hidrofóbicos expuestos
 - Efecto hidrofóbico
 - Contribución entrópica al plegamiento

- Regular, compacta
- Estructura 2^{ria}
- Abundancia de enlaces intramoleculares
 - Puentes de H
 - Enlaces iónicos
 - Interacciones de van der Waals
- Residuos hidrofóbicos no expuestos

Plegamiento "in vivo"

Síntesis de proteínas



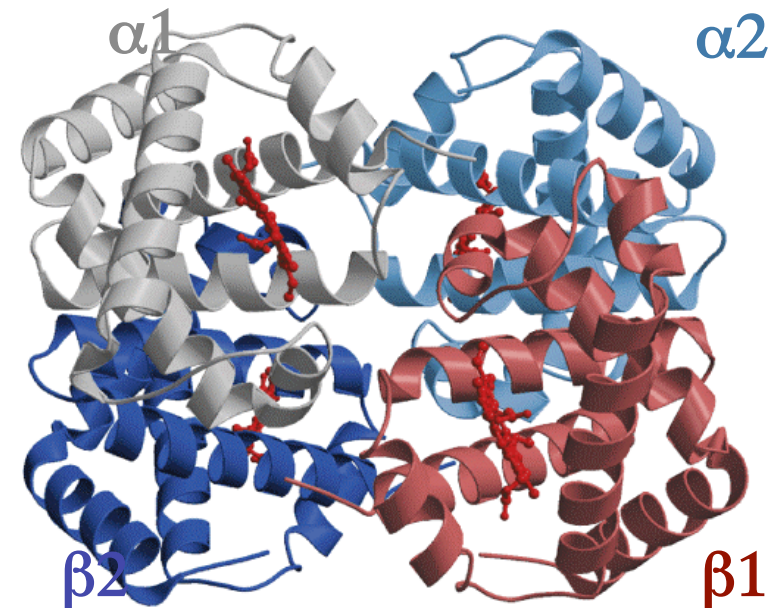
- Problema del plegamiento "in vivo"
 - Plegamiento acoplado a la síntesis de proteínas
 - ¿Cómo selecciona la célula las condiciones de plegamiento?
- Control celular de las condiciones de plegamiento (chaperonas moleculares)
 - Plegamiento de proteínas nacientes
 - Prevención y corrección de errores de plegamiento en condiciones de estrés (*Heat shock proteins*, HSP)
- Sistemas enzimáticos que ayudan al plegamiento
 - Proteína-disulfuro isomerasas
 - Peptidil-prolil isomerasas

Estructura Cuaternaria

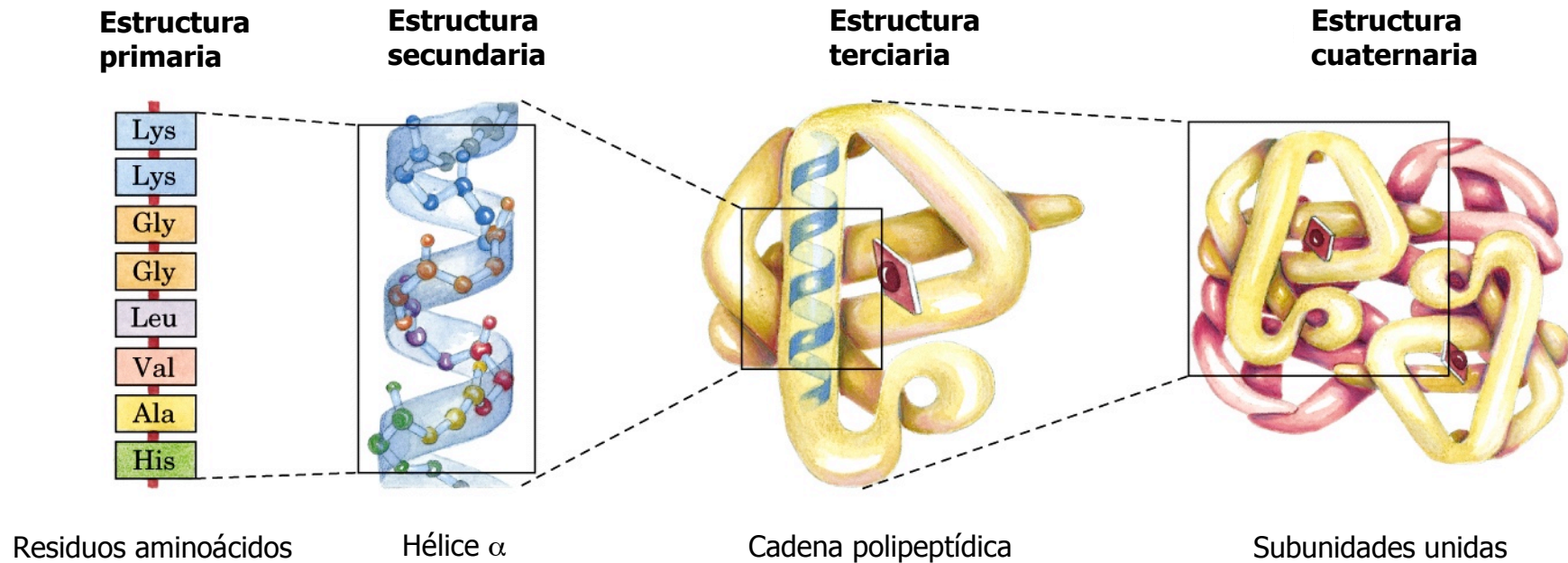
- Asociación no covalente de varias cadenas polipeptídicas
 - Subunidades=monómeros=protómeros
 - Las subunidades se organizan de manera simétrica
 - Ventajas de la asociación
 - Mayor estabilidad
 - Regulación alostérica
 - Estabilidad
 - Mismo tipo de enlaces que estructura terciaria

Estructura cuaternaria de la hemoglobina

Hetero-oligómero de cuatro subunidades (tetrámero $2\alpha\beta$)



Niveles de Estructura de las Proteínas



Proteínas Fibrosas y Proteínas Globulares

- **Fibrosas**

- Forma alargada
- Unidades repetidas de un solo tipo de estructura secundaria
- Resistentes e insolubles
- Función estructural

- **Ejemplos**

- Colágeno (en tejido conectivo de vertebrados)
- Queratina (en piel, pelo y uñas)
- Fibroína de la seda

- **Globulares**

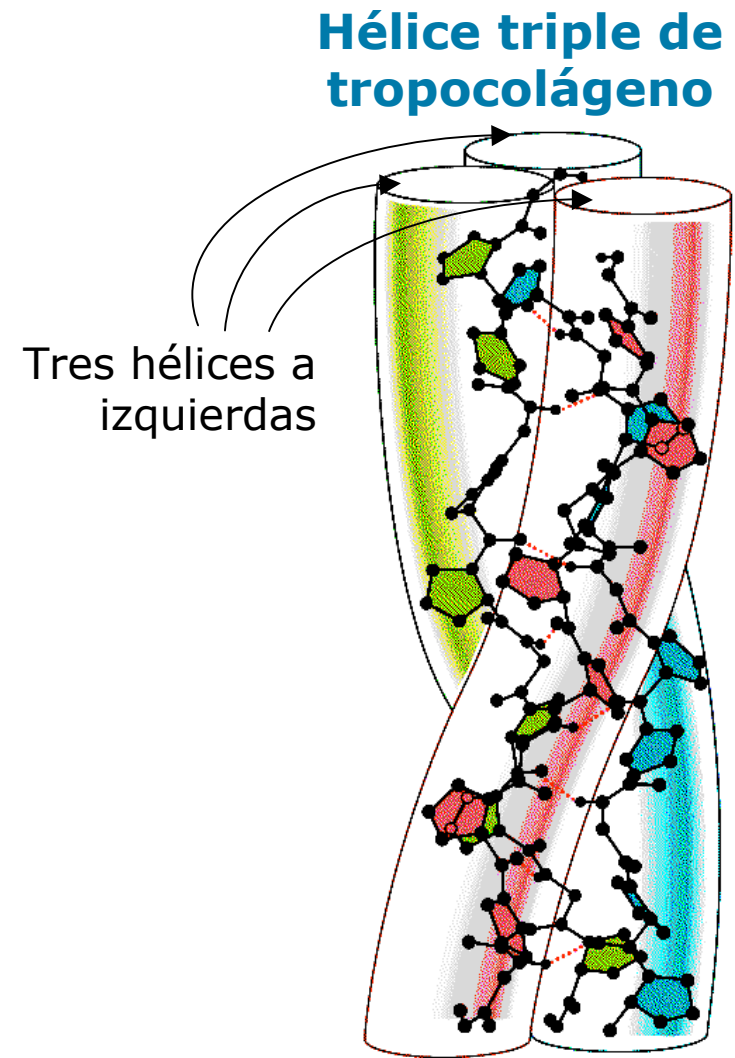
- Forma más o menos esférica
- Ricas en estructura secundaria
- Flexibles, y dinámicas
- Múltiples funciones

- **Ejemplos**

- Hemoglobina
- Inmunoglobulinas (anticuerpos)
- Enzimas

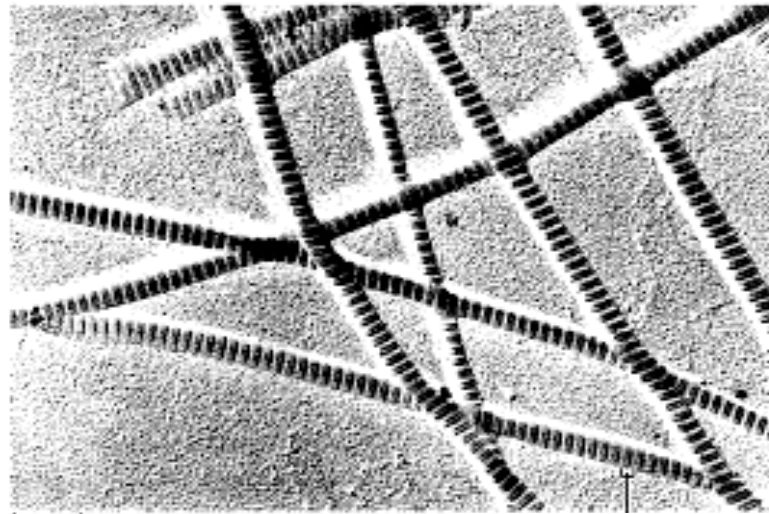
El Colágeno

- Proteína más abundante de vertebrados
- Red fibrosa de tropocolágeno
- Tropocolágeno
 - Abundancia de Pro y Gly
 - Secuencia G-X-Y
 - X e Y suelen ser Pro e hidroxipro
 - En Y también abunda hidroxiliso
 - Triple hélice a derechas formada por tres hélices a izquierdas
 - Enlaces de H interhélice
 - Gly, uno de cada tres residuos, en la zona de empaquetamiento
- Entrecruzamiento de unidades de tropocolágeno
 - Por derivados aldehído de Lys



Saunders Coll

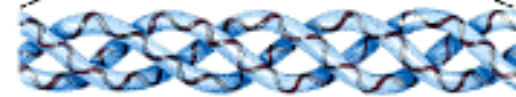
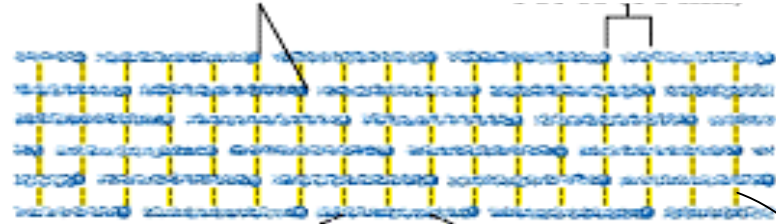
Fibrilogénesis del Colágeno



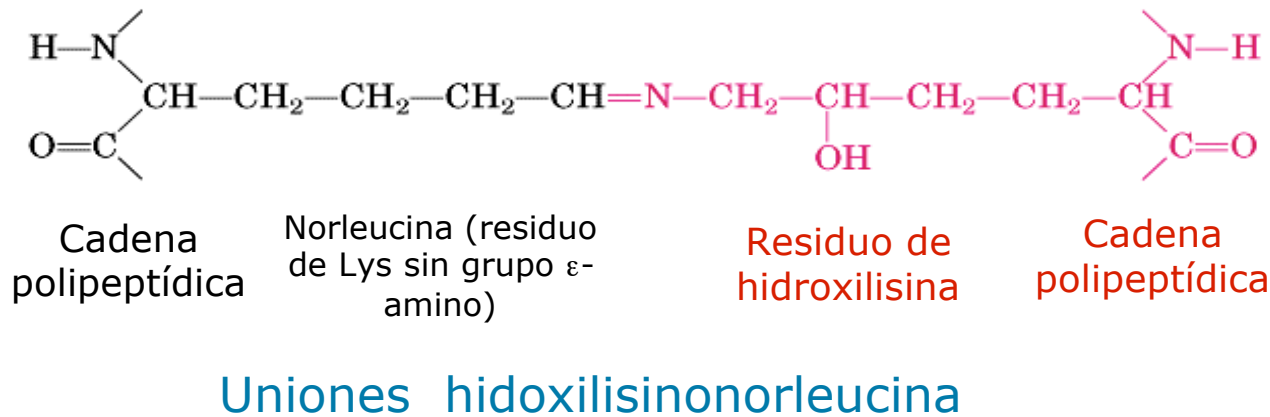
250 nm

Estriaciones
640 Å (64 nm)

Cabezas de tropocolágeno
Estriaciones
640 Å (64 nm)

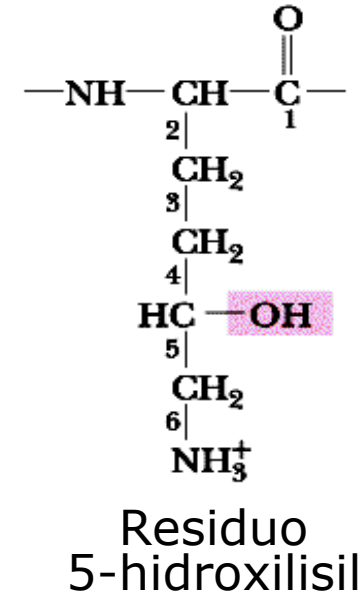
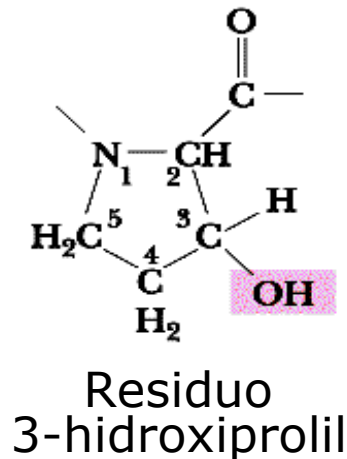
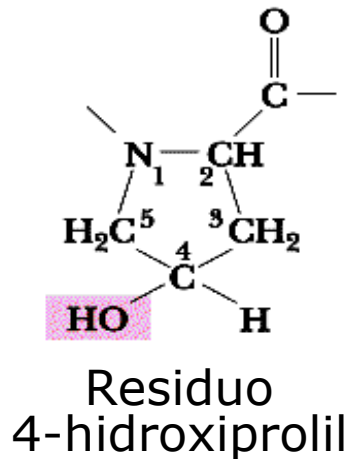


Tropocolágeno



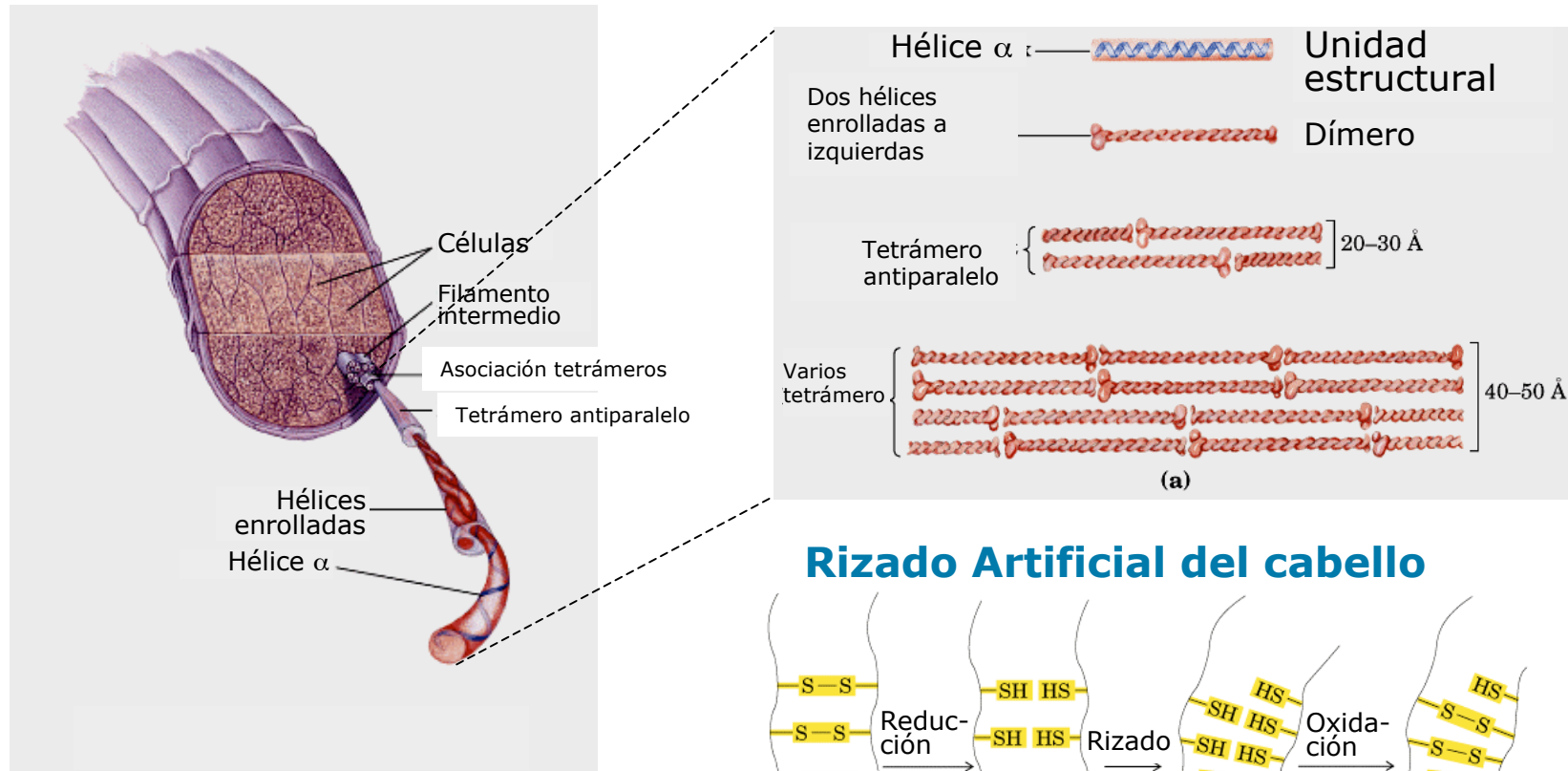
Aminoácidos Especiales en el Colágeno

- Residuos de Prolina y Lisina hidroxiladas
 - Proporcionan grupos formadores de enlaces de hidrógeno
 - Se forman por adición de hidroxilo
 - Modificación enzimática post-traducciona
 - Catalizada por una prolilhidroxilasa (o lisilhidroxilasa) que requiere ascorbato (vitamina C) como antioxidante

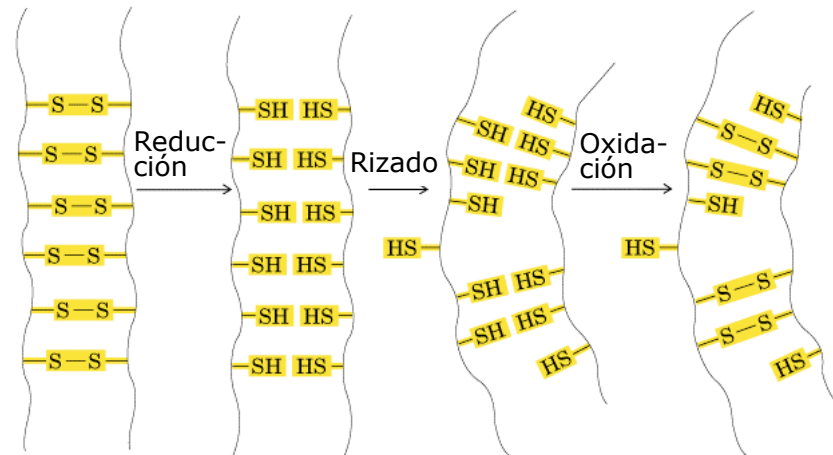


α -Queratina

Estructura del Pelo



Rizado Artificial del cabello



Fibroína de la Seda

- Fibras formadas por hojas β antiparalelas
 - Aminoácidos con cadena lateral pequeña (Gly, Ala, Ser)
 - Residuos hidrofóbicos y polares alternados (en caras opuestas)
 - Varias hojas interaccionan por las caras hidrofóbicas
- Flexible y resistente al estiramiento

