

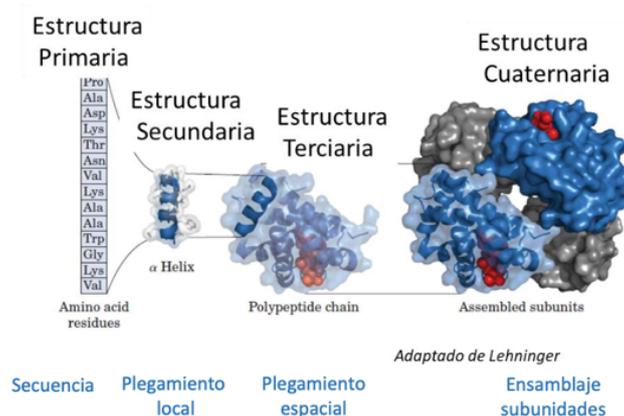
T4. PROTEÍNAS: ESTRUCTURA SECUNDARIA, TERCIARIA Y CUATERNARIA. CONFORMACIÓN NATIVA.

 **Relevancia de la estructura de una proteína**

- Para que las proteínas funcionen correctamente, deben plegarse en la forma correcta. (CONFORMACIÓN PROTEICA)
- La conformación más favorable determina el estado nativo.
- Cambios en la estructura de la proteína pueden provocar enfermedades.

Niveles de plegamiento estructural

Cada proteína tiene una estructura tridimensional característica que es indispensable para que desempeñe su función específica.



Conformación nativa: conformación más estable desde el punto de vista energético (menor energía libre de Gibbs). En estas disposiciones, son capaces de desempeñar su función. La pérdida de esta estructura tridimensional de la proteína que conlleva la pérdida de su función, se denomina **desnaturalización** y no tienen por qué llegar a ser un desplegamiento completo.

La estructura tridimensional de la proteína está determinada por la identidad de los aa que la compone y por el orden en el que se disponen en la cadena (secuencia), que determina la **estructura primaria**. Algunas de las zonas de esta cadena adquieren una disposición espacial concreta denominada **estructura secundaria** (helicoidal, plegamiento β , estructura al azar) que se debe a las interacciones entre los residuos próximos en la secuencia de aa. Esta puede plegarse a su vez en una disposición tridimensional, **estructura terciaria**. Las interacciones que mantienen la estructura secundaria y terciaria son no covalentes (puentes de hidrógeno, electrostáticas, hidrofóbicas). En algunos puntos puede estar estabilizada por enlaces covalentes

(puentes disulfuro). La **estructura cuaternaria** es la asociación de estructuras proteicas en complejos tridimensionales.

Estructura secundaria de las proteínas

- Distribución espacial de los átomos de la cadena polipeptídica.
- Se establecen patrones repetitivos de conformación local de la cadena polipeptídica. Hay tres enlaces separados por carbonos alfa.
- El **N-C α** y el **C α -C** pueden rotar con ángulos diedros llamados ϕ y ψ .
- El **enlace peptídico (C-N)** es **planar** tiene carácter de doble enlace **no puede rotar**.

Es un patrón de plegamiento habitual de cada cadena polipeptídica, aunque sólo algunas son muy estables y ampliamente distribuidas entre las proteínas. Es la conformación local que el polipéptido adquiere en algunos fragmentos. Puede ser de tipo:

- α -hélice
- Conformación β / Hoja plegada
 - Paralela
 - Antiparalela

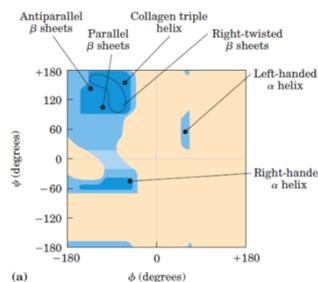
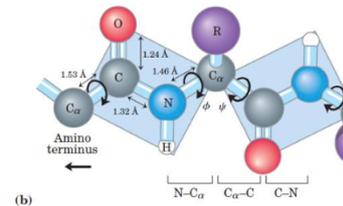
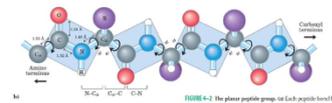
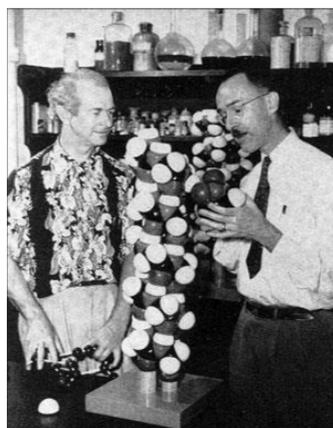


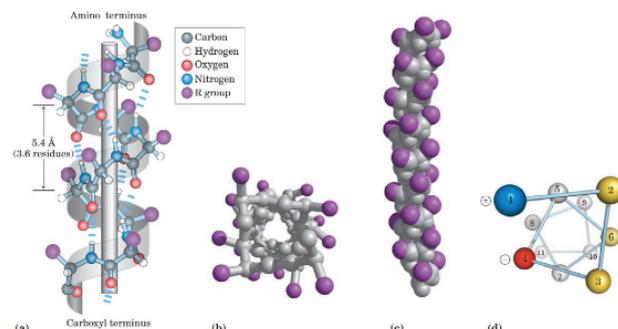
Diagrama de Ramachandran de diferentes estructuras secundarias

No todas las conformaciones de ángulos son posibles debido a impedimentos estéricos entre los grupos -NH, -CO y -R. La conformación más favorable depende de la secuencia de aa.

Las conformaciones posibles **se estabilizan por un número elevado de enlaces de hidrógeno**. Las más frecuentes y estables en proteínas son: **α -hélice**, **hoja- β** .



Pauling y Corey 1951 "Estructura en alfa hélice de las proteínas" PNAS



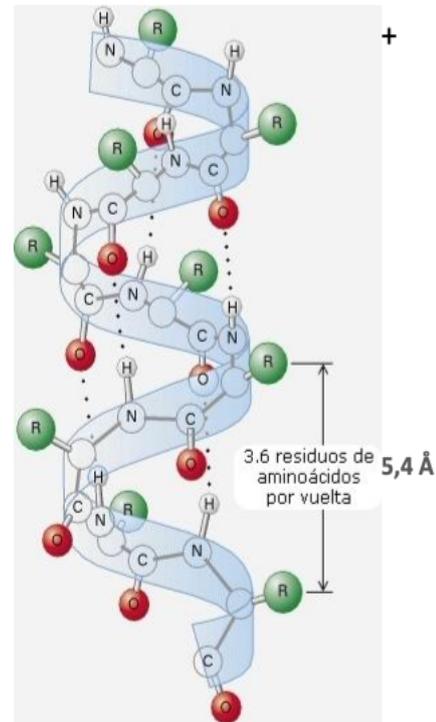
Modelos de α -hélice en diferentes tipos de representación

Estructura en α -hélice

La estructura más simple que puede adoptar un polipéptido es la estructura que **Pauling y Corey** denominaron alfa hélice. Se trata de una **estructura helicoidal** con un enrollamiento dextrógiro. Cada giro incluye 3,6 residuos por vuelta y ocupan unos 5,4Å.

El esqueleto polipeptídico se enrolla alrededor de un eje imaginario longitudinal que atraviesa la hélice y los grupos R sobresalen fuera del esqueleto peptídico.

La estructura se estabiliza por **puentes de Hidrógeno** entre el átomo de Nitrógeno del enlace amida y el carbonilo del aminoácido 4 en amino terminal. Cada enlace en la hélice (excepto los de los extremos amino y carboxilo terminales) participa en puentes de hidrógeno. Cada vuelta queda así estabilizada por tres o cuatro puentes de hidrógeno.



La hélice tiene un momento dipolar [Nt (+) y Ct (-)].

La estabilidad de la hélice depende:

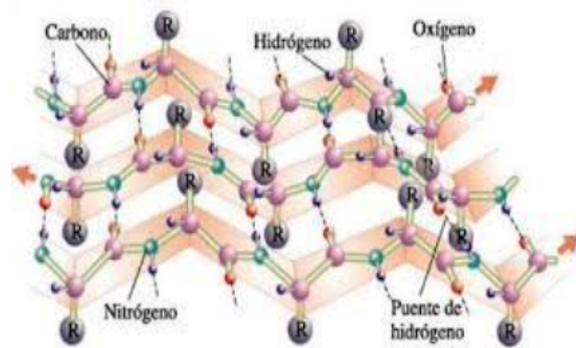
- Capacidad intrínseca (propensión) de un aa de formar un α hélice.
- La interacción entre grupos R, especialmente en $i+4$ e $i-4$.
- La presencia de Gly o Pro.
- La interacción entre los aa de los extremos de la hélice y en dipolo eléctrico de la propia hélice.

TABLE 4-1		Propensity of Amino Acids to Take Up an α -Helical Conformation	
Amino acid	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*	Amino acid	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*
Ala	0	Leu	0.79
Arg	0.3	Lys	0.63
Asn	3	Met	0.88
Asp	2.5	Phe	2.0
Cys	3	Pro	>4
Gln	1.3	Ser	2.2
Glu	1.4	Thr	2.4
Gly	4.6	Tyr	2.0
His	2.6	Trp	2.0
Ile	1.4	Val	2.1

No todos los polipéptidos pueden formar una alfa hélice estable. Cada aa tiene una tendencia intrínseca a formar alfa hélice que depende de las propiedades de su cadena lateral R y de cómo estas afectan a los átomos de alrededor a su tendencia a adoptar los ángulos ϕ y ψ característicos. La *alanina* tiene la mayor tendencia a formar alfa hélices en la mayoría de los sistemas experimentales.

Estructura en hoja- β

En 1951 Pauling y Corey predijeron otra estructura repetitiva para las proteínas la “hoja Beta”. Es un **alineamiento de segmentos polipeptídicos en conformación extendida** (cadenas β). Esta estructura surge de la interacción de algunas regiones de la cadena polipeptídica, las hebras β , que suelen tener una longitud que varía entre 5 y 10 residuos.



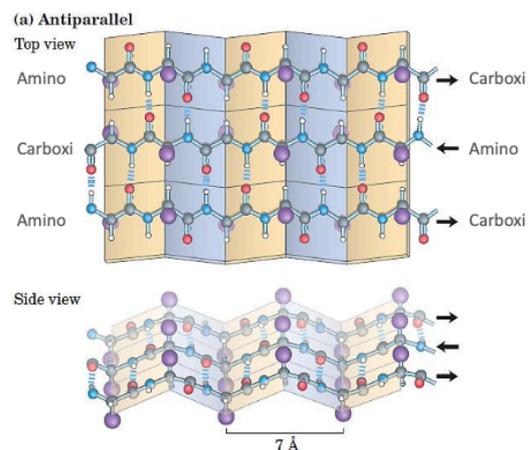
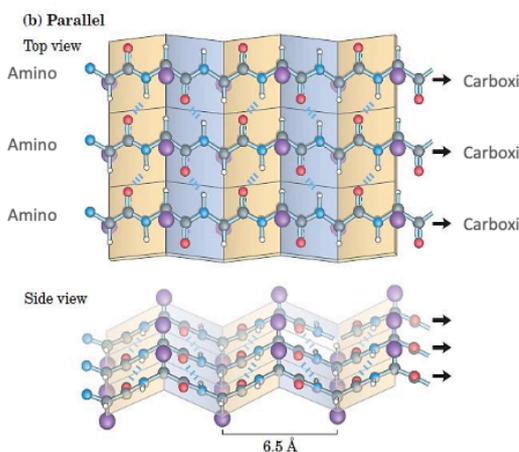
Estas porciones de la cadena se disponen paralelas unas a otras, de forma que se puedan establecer enlaces de **punto de hidrógeno** entre los grupos **-C=O** y **-NH**. Tiene apariencia de **lámina plegada**.

Las cadenas laterales están dispuestas perpendicularmente a ambos lados.

Son frecuentes los aa con cadena lateral voluminosa.

Hay dos tipos de láminas β en función de la orientación que presenten las hebras que la componen:

- **Lámina u hoja β paralela:** todas las hebras se disponen con la misma orientación de su grupo amino y carboxilo terminales.
- **Lámina u hoja β antiparalela:** la orientación del grupo amino y carboxilo terminales son alternas.



Las estructuras son similares pero el periodo repetitivo es más corto en la conformación paralela que en la antiparalela. El patrón de puentes de H también es diferente (siempre entre cadenas adyacentes).

Los giros β

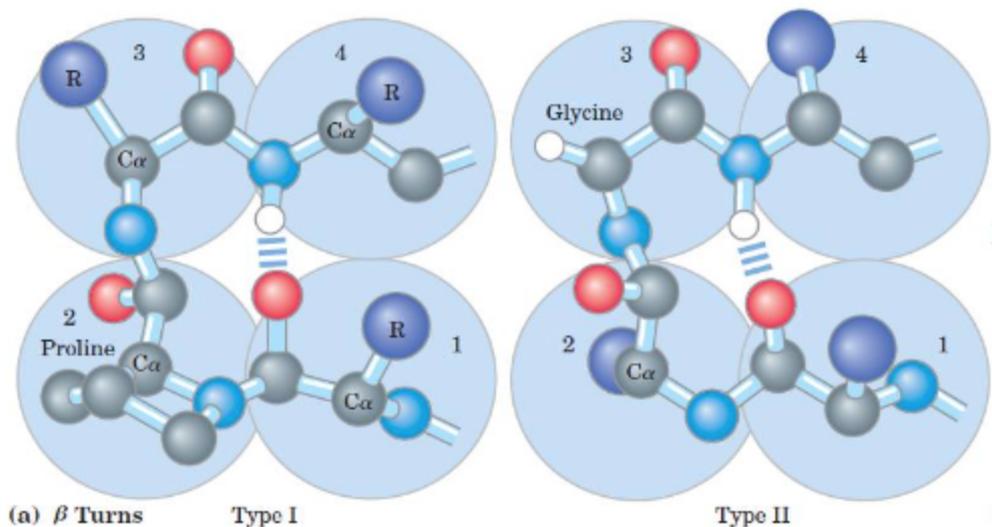
Son un tercer tipo de estructura secundaria. En proteína globulares, casi 1/3 de los aa se encuentran en giros en los que la cadena polipeptídica cambia de dirección. Los más comunes son los **giros β** que **conectan los extremos de dos cadenas β** .

Son giros cortos y cerrados. Está compuesta por **cuatro residuos** (con frecuencia Gly y Pro) que se disponen de tal forma que permiten que se produzca un **cambio de dirección** de la cadena polipeptídica de **180°**.

La estructura queda estabilizada por existencia de un **enlace de puente de H** que se establece entre el grupo $-C=O$ del primer aa y el grupo amino del cuarto aa. (i e i+3). Permiten a la molécula que adopte su estructura terciaria característica.

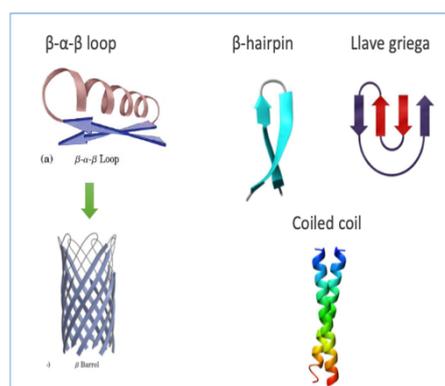
Hay varios tipos:

- **Giro tipo I:** se encuentran residuos de Pro.
- **Giro tipo II:** el tercer residuo es siempre una Gly.



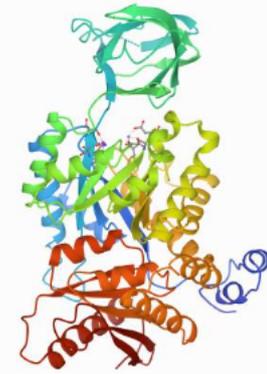
Estructuras supersecundarias o motivos estructurales

Las estructuras secundarias se agrupan formando motivos que forman **estructuras globulares o dominios**. Los motivos o estructuras supersecundarias son combinaciones de varios elementos con estructura secundaria definida con una disposición geométrica característica. es un patrón de plegamiento simple que se encuentra de forma frecuente y en el que intervienen dos o más elementos de estructura secundaria y las conexiones entre ellos.



Los polipéptidos grandes (>200 Aas) a menudo se pliegan en varias **unidades globulares estables** denominadas **dominios**, que confieren a estas proteínas una apariencia bi- o multilobular. Los dominios, en muchos casos, están formados por asociaciones de estructuras supersecundarias.

Los dominios se pueden definir como **unidades estructurales y de plegamiento independientes dentro de una estructura terciaria**. Normalmente tienen una función particular, por lo que son también unidades de función.



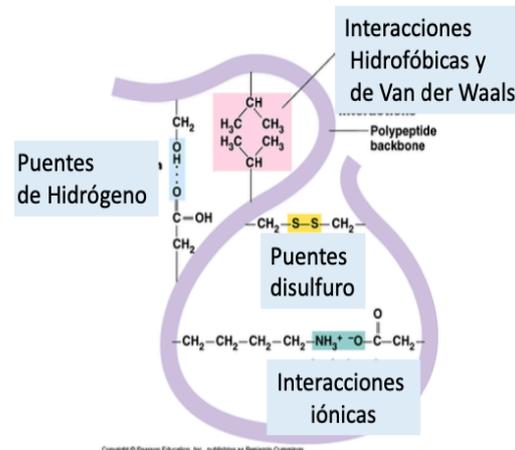
Estructura terciaria de las proteínas

El ordenamiento global de todos los átomos de una proteína se conoce como su **Estructura Terciaria**.

Mientras que el término estructura secundaria se refiere al ordenamiento espacial de aminoácidos adyacentes en la cadena polipeptídica, la estructura terciaria incluye un mayor rango.

Aminoácidos que se encuentran lejanos en las estructuras primaria y secundaria pueden interactuar en la terciaria.

La interacción de diferentes regiones de la cadena polipeptídica se mantiene estable para dar lugar a la estructura terciaria gracias a muchos tipos de **interacciones débiles/ no covalentes** (puentes de H, fuerzas de Van der Waals, etc.) y a **veces covalentes** (como los **puentes disulfuro**) entre segmentos.



Los **elementos hidrofóbicos** quedan en el interior proteico.

Estructura cuaternaria de las proteínas

Algunas proteínas tienen más de una cadena polipeptídica (subunidad).

El plegamiento de estas cadenas polipeptídicas para formar **complejos tridimensionales** constituye la estructura cuaternaria de la proteína.

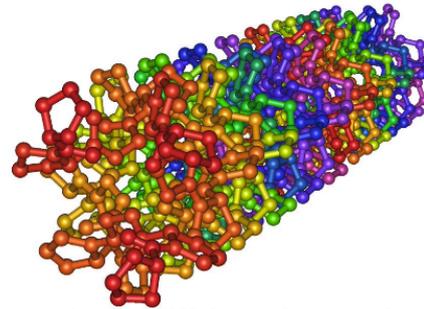
Se mantienen estables gracias al **mismo tipo de interacciones que la estructura terciaria**.



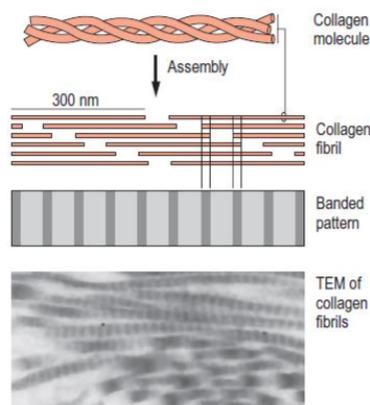
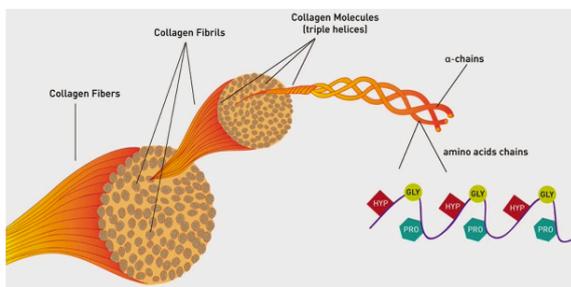
Una proteína fibrosa con función estructural: el colágeno

Proteínas Fibrosas: Colágeno

- Los colágenos son las principales proteínas de la ECM.
- Comprenden aproximadamente el 30% de la masa proteica y se encuentran en todos los tejidos y órganos. Hay más de 25 tipos según su función, estructura de dominio y organización supramolecular
- Colágenos formadores de fibrillas (fibrilares) y colágenos no fibrilares.
- Las fibras de colágeno son los componentes estructurales más abundantes de la matriz extracelular (ECM).
- Su flexibilidad y alta resistencia a la tracción juegan un papel importante en la arquitectura e integridad de los tejidos



Archivo:1K6F Crystal Structure Of The Collagen Triple Helix Model Pro- Pro-Gly10



La secuencia de aminoácidos en el colágeno es generalmente una unidad tripéptica repetida, **Gly-Xaa-Pro** o **Gly-Xaa-Hyp**, donde Xaa puede ser cualquier aminoácido; Hyp = hidroxiprolina. A diferencia de la estructura α -helicoidal de otras proteínas, el colágeno forma una **estructura helicoidal a izquierdas (hélice de Poliprolina) con tres residuos por vuelta. Tres de estas hélices se asocian** entre sí para formar un superhélice a derechas de triple hebra. La molécula de cadena triple resultante se denomina **tropocolágeno**. Las moléculas de tropocolágeno se autoensamblan en **fibrillas de colágeno**. Las fibrillas se empaquetan juntas para formar **fibra de colágeno**

Las hebras de polipéptidos que asumen la estructura terciaria α -helicoidal izquierdas se asocian para formar un superhélice diestra de triple hebra. Estas superhélices se asocian de manera escalonada para formar fibrillas de colágeno que forman un patrón de bandas característico. TEM, electrón de transmisión microscopía.

ESCORBUTO: La deficiencia de vitamina C provoca una síntesis defectuosa de colágeno. El Escorbuto se caracteriza por la fragilidad capilar, causando hemorragias subcutáneas; debilidad muscular; hinchado, sangrado de las encías; aflojamiento de dientes; mala cicatrización de heridas; y anemia. También se presentan fatiga, malestar y depresión.

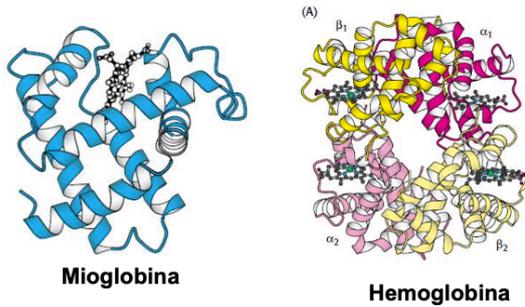
OSTEOGENESIS IMPERFECTA: Trastorno genético que puede afectar a distintos genes involucrados en la síntesis de colágeno. En los pacientes los huesos se fracturan (se rompen) con facilidad.. También puede causar músculos débiles, dientes quebradizos, una columna desviada y pérdida del sentido del oído. (<https://doi.org/10.1186/s40348-020-00101-9>)

SÍNDROME EHLERS-DANLOS; Las personas con el síndrome de Ehlers-Danlos suelen tener la piel frágil y elástica, y articulaciones excesivamente flexibles. Puede provocar la rotura de las paredes de los vasos sanguíneos, los intestinos o el útero. Mutaciones en colágeno V que regula la formación de fibrillas de colágeno I

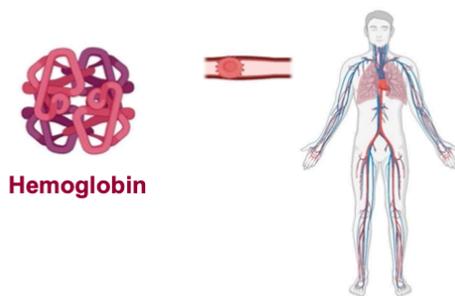


Proteínas globulares: hemoglobina y mioglobina

La hemoglobina y mioglobina fueron las primeras proteínas para las que se determinó la estructura tridimensional mediante cristalografía de rayos X (1950).



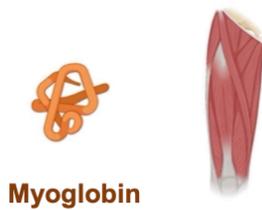
La estructura 3D de la mioglobina consta de una única cadena polipéptica de hélices α que están unidas por giros para formar una estructura globular, mientras que la hemoglobina está formada por cuatro cadenas polipeptídicas



Hemoglobina:

- Se encuentra en los glóbulos rojos
- lleva oxígeno de los pulmones a los tejidos.

Las cuatro cadenas de la hemoglobina unen oxígeno de manera cooperativa, lo que significa que la unión de oxígeno a un sitio en una cadena aumenta la probabilidad de que las cadenas restantes se unan al oxígeno

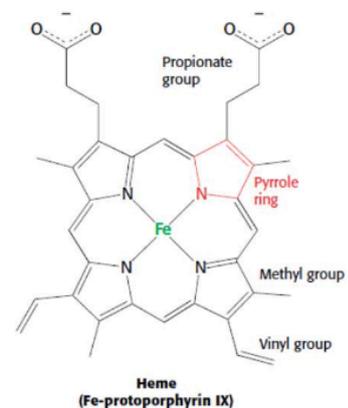


Mioglobina:

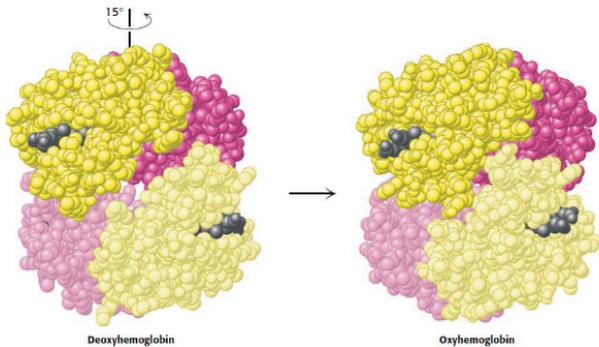
- Se encuentra en las células musculares
- Facilita la difusión de oxígeno a través de la célula para la generación de energía

La capacidad de la mioglobina y la hemoglobina para unirse al oxígeno depende de la presencia de un hemo molécula (grupo prostético)

El grupo hemo (color rojo) consiste en un componente orgánico y un átomo de hierro central. El componente orgánico, llamado protoporfirina, está formado por cuatro anillos de pirrol unidos por puentes de metano para formar un anillo de tetrapirrol. Cuatro grupos metilo, dos grupos vinilo y dos cadenas laterales de propionato están unidos al tetrapirrol central.



La hemoglobina sufre cambios sustanciales en la estructura cuaternaria al unirse al oxígeno: los dímeros $\alpha 1 \beta 1$ y $\alpha 2 \beta 2$ giran aproximadamente 15 grados entre sí.



Forma T sólo las subunidades alfa pueden unir O₂

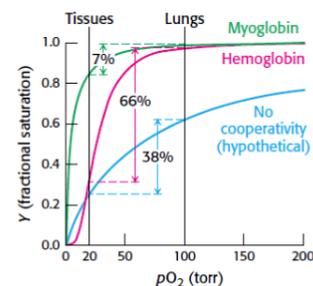
Forma R las subunidades alfa y beta pueden unir O₂

Al igual que en la mioglobina, la unión de oxígeno hace que cada átomo de hierro en la hemoglobina se mueva fuera del plano de la porfirina. Cuando el átomo de hierro se mueve, el residuo de histidina proximal se mueve con él. El residuo de histidina es parte de una hélice, que también se mueve. El extremo carboxilo terminal de esta hélice se encuentra en la interfaz entre los dos dímeros $\alpha \beta$. El cambio de posición del extremo del terminal carboxilo de la hélice favorece la transición de T a R.

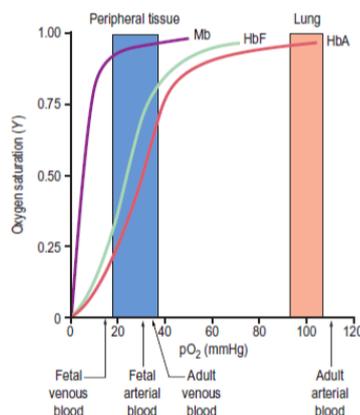
El oxígeno debe transportarse en la sangre desde los pulmones, donde la presión parcial de oxígeno es relativamente alta (aprox. 100 torr), a los tejidos que se metabolizan activamente, donde la presión de oxígeno es mucho más baja (típicamente, 20 torr). En los pulmones, la hemoglobina se satura con oxígeno de manera que el 98% de los sitios de unión al oxígeno estén ocupados. Cuando la hemoglobina se mueve a los tejidos y libera O₂, la saturación el nivel cae al 32%. Así, un total de 98 2 32 5 66% del potencial

La liberación de oxígeno favorece una descarga más completa de oxígeno en los tejidos. Si se empleara mioglobina para el transporte de oxígeno, se saturaría al 98% en los pulmones, pero permanecería 91% saturado en los tejidos

2,3-BPG es un efector alostérico negativo. Disminuye la Afinidad por O₂ de la Hb y promueve su liberación en el tejido periférico. de 2,3-BPG; el oxígeno más alto



La mayor afinidad de la Hb fetal, incluso en presencia de 2,3-BPG, promueve transferencia eficiente de O₂ a través de la placenta de HbA a HbF



CONCEPTOS CLAVE:

- Cada proteína tiene una estructura tridimensional característica indispensable para realizar su función. Aunque está determinada por su secuencia de aa, para conocerla se necesitan técnicas de análisis complementarias.
- La estructura primaria es la secuencia de aa.
- La secuencia concreta de aa de una proteína nos aporta información sobre su estructura molecular, su función y sobre su evolución.
- La estructura secundaria es la disposición espacial característica que se produce por la interacción entre residuos próximos.
- La estructura terciaria es la forma tridimensional de la proteína.
- La estructura cuaternaria se da en proteínas formadas por dos o más cadenas que interactúan formando una unidad de función.
- Las interacciones débiles son las principales fuerzas que mantienen la estructura tridimensional de las proteínas que puede estar estabilizada por enlaces covalente de disulfuro.
- Las interacciones hidrofóbicas tienen un papel muy importante en la estabilización de la estructura tridimensional de las proteínas. La α hélice es una estructura secundaria helicoidal dextrógira estabilizada por puentes de hidrógeno intracatenarios.
- La estructura de lámina β organiza las cadenas en forma de hoja plegada mediante la interacción de ciertas secuencias que se disponen paralelas: las hebras β .
- Los giros β permiten que se produzca un cambio en el sentido de la cadena polipeptídica.
- Las estructuras secundarias se agrupan formando motivos que constituyen estructura globulares o dominios.
- La estructura tridimensional se altera ante cambios del entorno (calor, variaciones del pH, sales o disolventes apolares) que producen pérdidas en su función,
- Existen proteínas con función estructural como el colágeno, proteína muy abundante en la matriz extracelular.
- La hemoglobina es una proteína multimérica especializada en el transporte de gases como el O_2 o el CO_2 . Además, tiene efecto taponante.
- Las inmunoglobulinas son proteínas de defensa que identifican a los anticuerpos mediante interacciones específicas.

