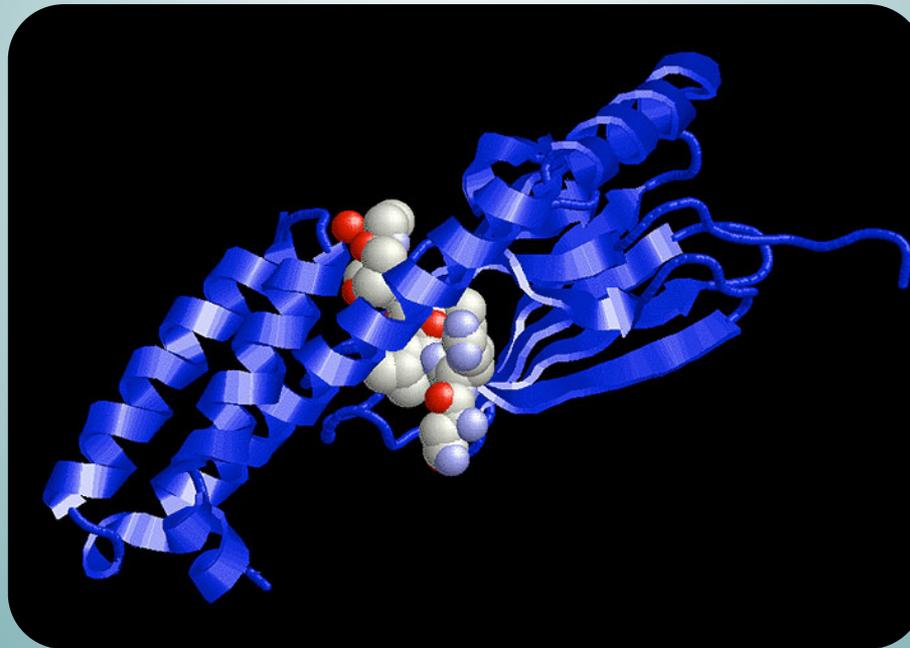


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## Tema 3. Proteínas: composición y estructura



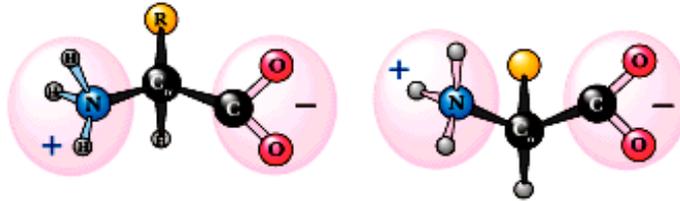
## **TEMA 3. Proteínas: composición y estructura.**

Enlace peptídico. Péptidos. Niveles de organización estructural de las proteínas. Estructura primaria. Proteínas homólogas. Estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas. Principales motivos de estructura secundaria: hélices alfa, láminas beta y giros beta. Fuerzas que estabilizan la estructura tridimensional. Desnaturalización de las proteínas. Principales agentes desnaturizantes.

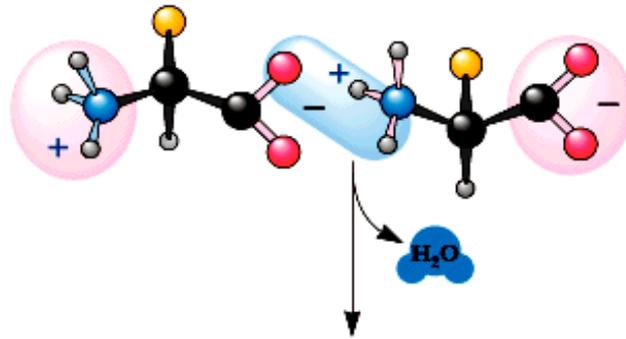
# OBJETIVOS

- Reconocer los niveles estructurales de las proteínas.
- Comprender el concepto de homología.
- Familias de proteínas. Ortólogos y parálogos.
- Diferenciar las distintas estructuras secundarias.
- Comprender los factores que determinan su estructura tridimensional.
- Relacionar la estructura con la función de las proteínas.
- Comprender cómo la estructura y la función se alteran cuando cambia el entorno molecular.

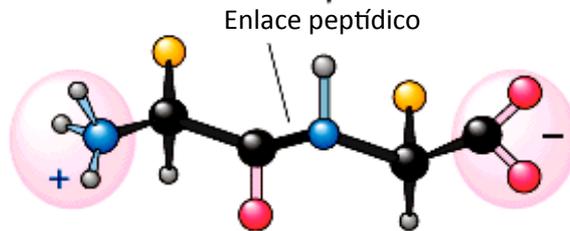
**LOS AMINOÁCIDOS SE PUEDEN UNIR POR ENLACES PEPTÍDICOS**



Dos aminoácidos



Eliminación de una molécula de agua



... Formación del enlace CO-NH

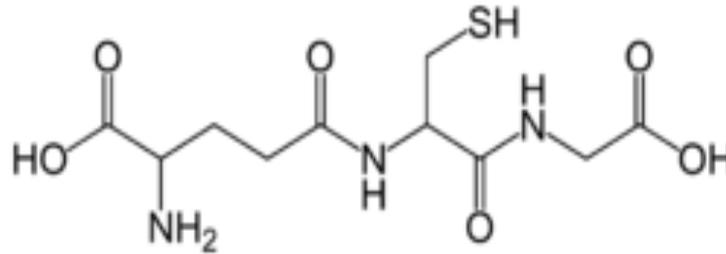
Extremo amino

Extremo carboxilo

# PEPTIDOS Y PROTEINAS

- **Péptido:** hasta 50 aminoácidos.
- **Oligopéptido:** péptido pequeño.
- **Polipéptido:** péptido grande.
- **Oligómero:** proteína formada por subunidades idénticas llamadas protómeros.
- Proteínas sencillas y **conjugadas (poseen grupo prostético)**.

# GLUTATIÓN



## Glu-Cys-Gly (L-glutamil-L-cisteinil-glicina)

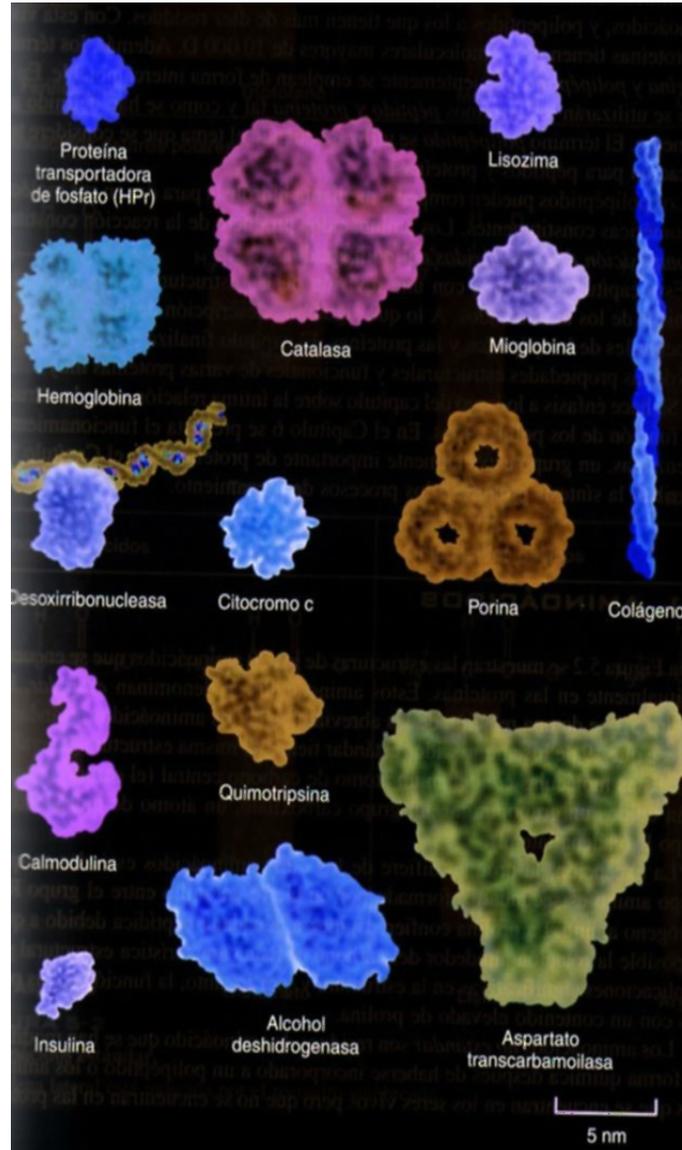
- Principal péptido de las células.
- Papeles biológicos:
  - Defensa celular contra compuestos oxidantes:
 
$$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \longrightarrow \text{GSSG} + 2 \text{H}_2\text{O}.$$
  - Mantenimiento de las proteínas en estado reducido.

# PÉPTIDOS PEQUEÑOS CON FUNCIONES BIOLÓGICAS IMPORTANTES

- **Hormonas:** oxitocina (9 aacs), factor liberador de tirotrópina (3 aacs).
- **Antibióticos.**
- **Venenos** (amanitina).
- **Edulcorante** (aspartamo).

# PROTEÍNAS: PRINCIPALES POLÍMEROS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LOS SERES VIVOS

- Catálisis de reacciones enzimáticas, transporte de vitaminas, minerales, oxígeno y combustibles.
- Estructura de tejidos, transmisión nerviosa, contracción muscular y motilidad celular.
- Coagulación sanguínea, defensas inmunológicas, hormonas y moléculas reguladoras.



## CLASIFICACIÓN DE PROTEÍNAS SEGÚN SU GRUPO PROSTÉTICO

CLASE	GRUPO PROSTÉTICO	EJEMPLO
Lipoproteínas	Lípidos	B-Lipoproteína
Glucoproteínas	Carbohidratos	Ig G
Fosfoproteínas	Fosfato	Caseína leche
Hemoproteínas	Hemo	Hemoglobina
Flavoproteínas	Nucleótidos flavina	Succinato DH
Metaloproteínas	Hierro	Ferritina
	Zinc	Alcohol DH
	Calcio	Calmodulina
	Molibdeno	Dinitrogenasa

<b>TABLE 3–2</b>		<b>Molecular Data on Some Proteins</b>		
	<b>Molecular weight</b>	<b>Number of residues</b>	<b>Number of polypeptide chains</b>	
<b>Cytochrome c (human)</b>	<b>13,000</b>	<b>104</b>	<b>1</b>	
<b>Ribonuclease A (bovine pancreas)</b>	<b>13,700</b>	<b>124</b>	<b>1</b>	
<b>Lysozyme (chicken egg white)</b>	<b>13,930</b>	<b>129</b>	<b>1</b>	
<b>Myoglobin (equine heart)</b>	<b>16,890</b>	<b>153</b>	<b>1</b>	
<b>Chymotrypsin (bovine pancreas)</b>	<b>21,600</b>	<b>241</b>	<b>3</b>	
<b>Chymotrypsinogen (bovine)</b>	<b>22,000</b>	<b>245</b>	<b>1</b>	
<b>Hemoglobin (human)</b>	<b>64,500</b>	<b>574</b>	<b>4</b>	
<b>Serum albumin (human)</b>	<b>68,500</b>	<b>609</b>	<b>1</b>	
<b>Hexokinase (yeast)</b>	<b>102,000</b>	<b>972</b>	<b>2</b>	
<b>RNA polymerase (<i>E. coli</i>)</b>	<b>450,000</b>	<b>4,158</b>	<b>5</b>	
<b>Apolipoprotein B (human)</b>	<b>513,000</b>	<b>4,536</b>	<b>1</b>	
<b>Glutamine synthetase (<i>E. coli</i>)</b>	<b>619,000</b>	<b>5,628</b>	<b>12</b>	
<b>Titin (human)</b>	<b>2,993,000</b>	<b>26,926</b>	<b>1</b>	

**Table 3-2**

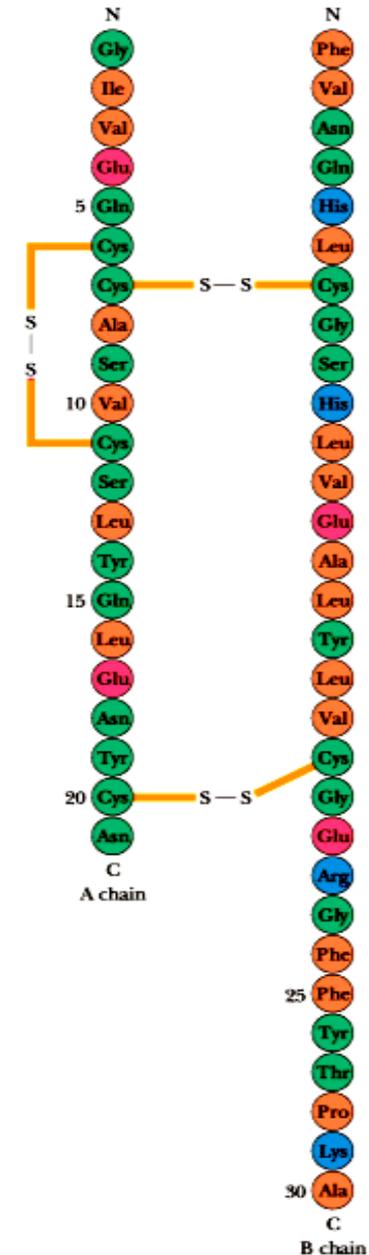
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# SECUENCIA DE LA INSULINA DE VACA

La insulina tiene dos cadenas unidas por dos puentes disulfuro.

La cadena A tiene 21 aa y la B tiene 30 aa.



Amino acid	Number of residues per molecule of protein*	
	Bovine cytochrome c	Bovine chymotrypsinogen
Ala	6	22
Arg	2	4
Asn	5	15
Asp	3	8
Cys	2	10
Gln	3	10
Glu	9	5
Gly	14	23
His	3	2
Ile	6	10
Leu	6	19
Lys	18	14
Met	2	2
Phe	4	6
Pro	4	9
Ser	1	28
Thr	8	23
Trp	1	8
Tyr	4	4
Val	3	23
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>245</b>

\*In some common analyses, such as acid hydrolysis, Asp and Asn are not readily distinguished from each other and are together designated Asx (or B). Similarly, when Glu and Gln cannot be distinguished, they are together designated Glx (or Z). In addition, Trp is destroyed by acid hydrolysis. Additional procedures must be employed to obtain an accurate assessment of complete amino acid content.

**Table 3-3**

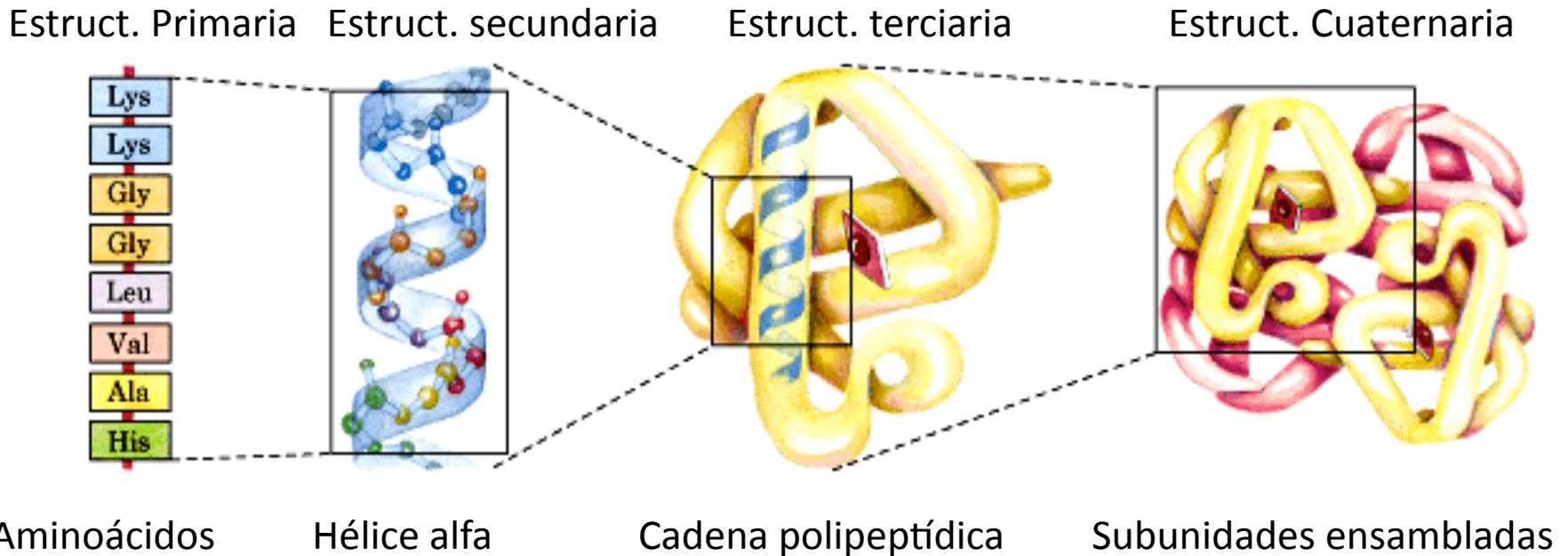
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

<b>TABLE 3–6</b>		<b>The Isoelectric Points of Some Proteins</b>	
<b>Protein</b>		<b>pI</b>	
<b>Pepsin</b>		<b>&lt;1.0</b>	
<b>Egg albumin</b>		<b>4.6</b>	
<b>Serum albumin</b>		<b>4.9</b>	
<b>Urease</b>		<b>5.0</b>	
<b>β-Lactoglobulin</b>		<b>5.2</b>	
<b>Hemoglobin</b>		<b>6.8</b>	
<b>Myoglobin</b>		<b>7.0</b>	
<b>Chymotrypsinogen</b>		<b>9.5</b>	
<b>Cytochrome c</b>		<b>10.7</b>	
<b>Lysozyme</b>		<b>11.0</b>	

**Table 3-6**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W.H. Freeman and Company

# NIVELES DE ORGANIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS



*Lehninger Principles of Biochemistry. 5ª ed. Freeman, 2009.*

# FACTORES QUE DETERMINAN LA CONFORMACIÓN PROTEICA

- Además de la estructura primaria, las condiciones físico-químicas del entorno: el pH, concentración salina, temperatura y otros factores ambientales.
- Desnaturalización es la pérdida de la conformación de una proteína.
- Una proteína desnaturalizada pierde su actividad biológica.

# CARACTERIZACIÓN DE UNA PROTEÍNA

- Composición de aminoácidos.
- Carga eléctrica (pI).
- Estructura primaria, secundaria, terciaria, y en las proteínas multiméricas, su estructura cuaternaria.

# ESTRUCTURA PRIMARIA

- Sirve para entender sus propiedades funcionales, identificar la familia a la que pertenece y describir los polimorfismos y las proteínas mutantes que causan enfermedades moleculares.
- Se determina a partir de la secuencia del gen o secuenciando la proteína.

**DNA sequence** GGG | TTC | TTG | GGA | GCA | GCA | GGA | AGC | ACT | ATG | GGC | GCA |

**Amino acid sequence** Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly Ala

# LA FUNCIÓN DE UNA PROTEÍNA DEPENDE DE SU SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

- Cada proteína tiene un número de residuos y secuencia característicos.
- Las proteínas contienen regiones esenciales para su función, cuya secuencia se encuentra conservada.
- La estructura primaria de una proteína puede variar en diferentes especies y dentro de la misma especie entre individuos, tejidos del mismo individuo y fase del desarrollo (el 20-30% de las proteínas humanas son polimórficas).
- Una mutación puntual puede producir un cambio en la secuencia de aacs que resulta en una proteína defectuosa, causando una patología. En otros casos se producen deleciones (distrofina en la enfermedad de Duchene).

# ¿QUÉ INFORMACIÓN PROPORCIONA LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS?

- Predicción de su estructura 3D, su función, localización celular y su evolución.
- Clasificación de las proteínas en familias (25% de identidad mínima para pertenecer a la misma familia).
- Detección de motivos relacionados con funciones importantes (localización celular, modificación química y vida media).

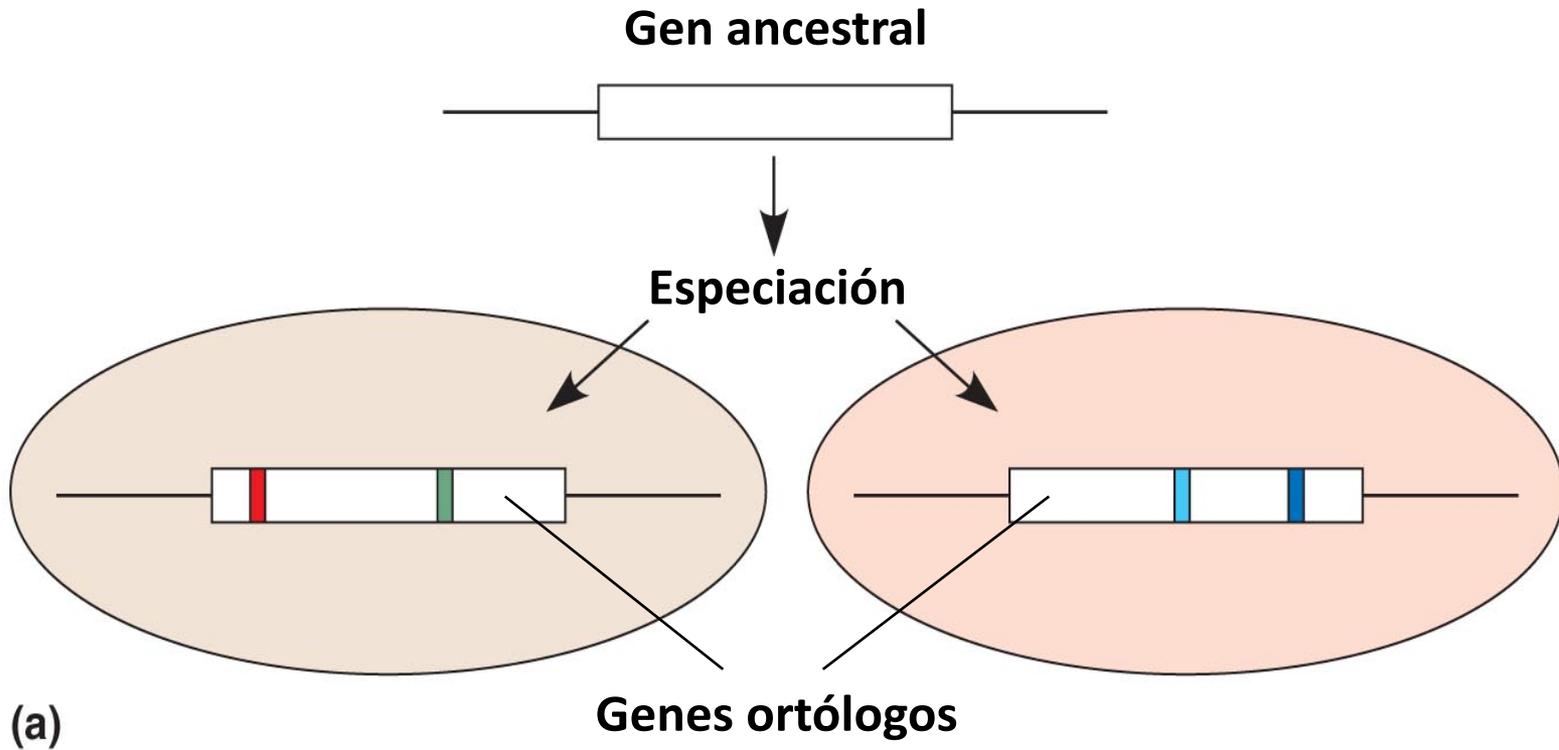
# PROTEÍNAS DE FUNCIÓN SIMILAR TIENEN FRAGMENTOS DE SECUENCIA SIMILARES



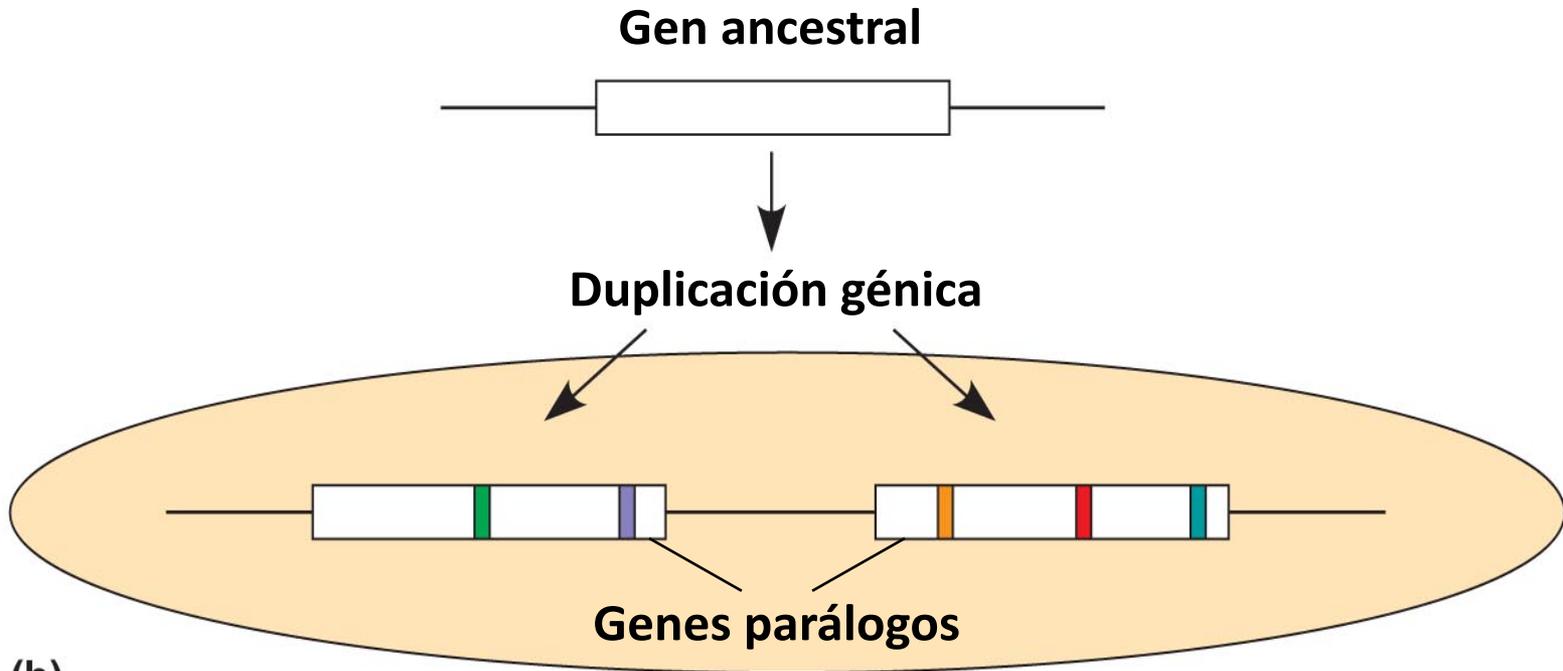
Sabiendo la secuencia de una proteína, se puede predecir si su función se parece a la de proteínas de función ya conocida.

# PROTEINAS HOMÓLOGAS

- Moléculas **homólogas**: derivan de un antecesor común.
- La homología se manifiesta por una similitud significativa en la secuencia de nucleótidos y aminoácidos, casi siempre proyectada en la estructura 3D y en la función.
- **Proteínas homólogas**: tienen secuencias de aacs y funciones semejantes.
- Homólogos **ortólogos**: homólogos presentes en especies distintas, con funciones idénticas o similares.
- Homólogos **parálogos**: homólogos presentes en la misma especie. Se diferencian en sus funciones bioquímicas detalladas. Ejemplo: mioglobina y hemoglobina.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.



**(b)**

Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

**SECUENCIAS DE LA  
MIOGLOBINA  
HUMANA Y DE  
CACHALOTE  
(ORTÓLOGOS)**

Número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
Humano	G	L	S	D	G	E	W	Q	L	V	L	N	V	W	G			
Cachalote	V	L	S	E	G	E	W	Q	L	V	L	H	V	W	A			
Número	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30			
Humano	K	V	E	A	D	I	P	G	H	G	Q	E	V	L	I			
Cachalote	K	V	E	A	D	V	A	G	H	G	Q	D	I	L	I			
Número	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45			
Humano	R	L	F	K	G	H	P	E	T	L	E	K	F	D	K			
Cachalote	R	L	F	K	S	H	P	E	T	L	E	K	F	D	R			
Número	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60			
Humano	F	K	H	L	K	S	E	D	E	M	K	A	S	E	D			
Cachalote	F	K	H	L	K	T	E	A	E	M	K	A	S	E	D			
Número	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75			
Humano	L	K	K	H	G	A	T	V	L	T	A	L	G	G	I			
Cachalote	L	K	K	H	G	V	T	V	L	T	A	L	G	A	I			
Número	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90			
Humano	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	I	K	P	L	A			
Cachalote	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	L	K	P	L	A			
Número	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105			
Humano	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	V	K	Y	L	E			
Cachalote	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	I	K	Y	L	E			
Número	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120			
Humano	F	I	S	E	C	I	I	Q	V	L	Q	S	K	H	P			
Cachalote	F	I	S	E	A	I	I	H	V	L	H	S	R	H	P			
Número	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135			
Humano	G	D	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L			
Cachalote	G	N	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L			
Número	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Humano	E	L	F	R	K	D	M	A	S	N	Y	K	E	L	G	F	Q	G
Cachalote	E	L	F	R	K	D	I	A	A	K	Y	K	E	L	G	Y	Q	G

Mathews & Van Holde.

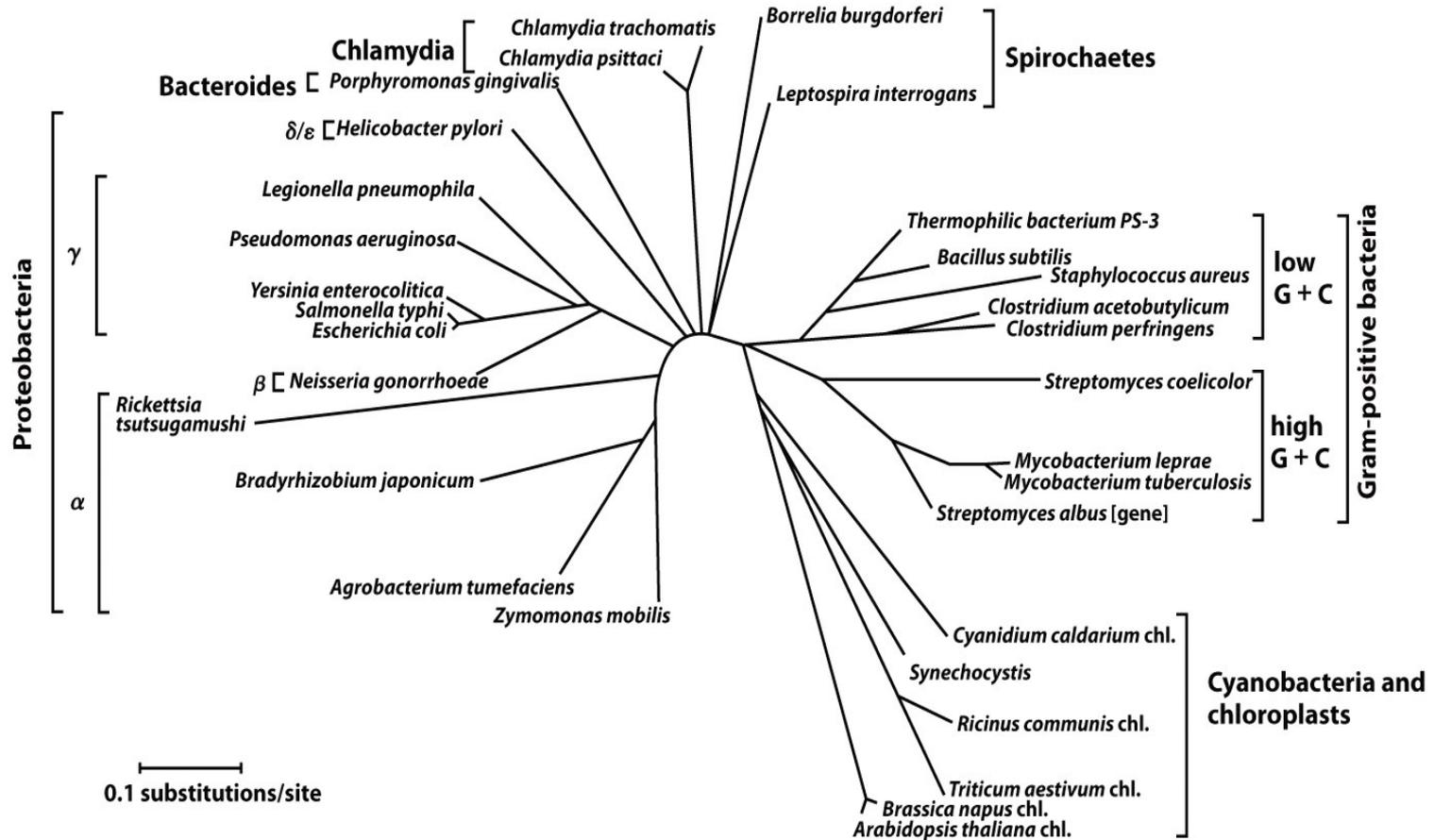
# ALINEAMIENTO DE SECUENCIAS DE PROTEÍNAS CON EL USO DE HUECOS

*E. coli* TGNRTIAVYDLGGGTFDISIIEIDEVDGEKTFEVLATNGDTHLGGEDFDSRLIHYL  
*B. subtilis* DEDQTILLYDLGGGTFDVSILELGDG TFEVRSTAGDNRLGGDDFDQVIIDHL  
 Gap

Figure 3-30

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company



**Figure 3-32**

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

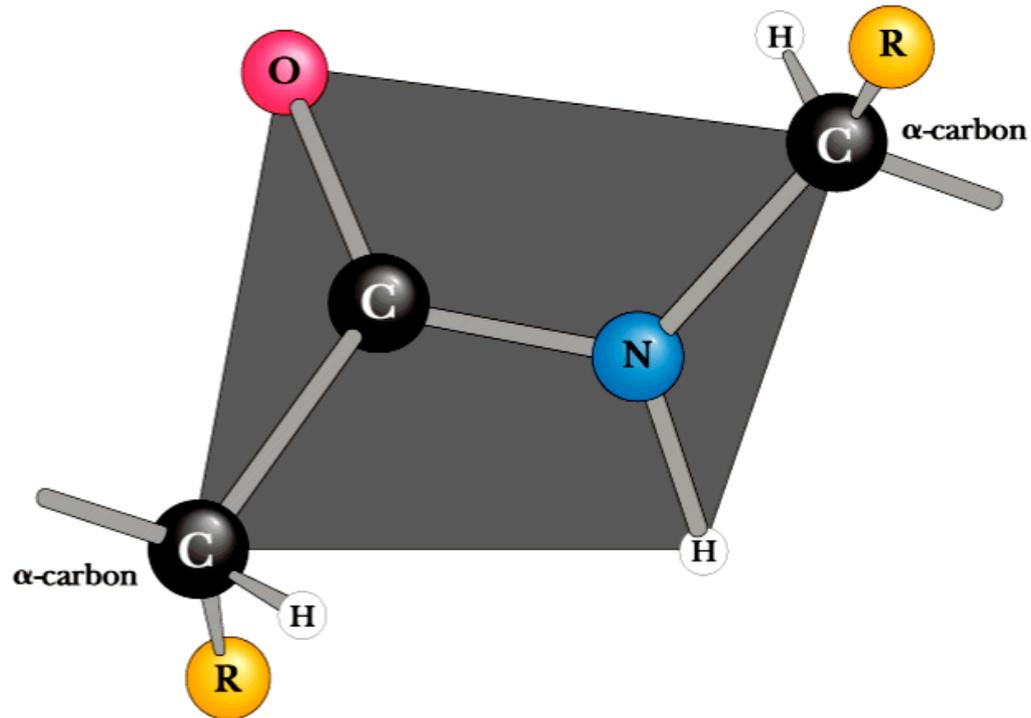
© 2008 W. H. Freeman and Company

# ESTRUCTURA SECUNDARIA

- Patrones repetitivos que se forman al plegarse los polipéptidos.
- Puede predecirse con bastante fiabilidad a partir de la secuencia.
- Tipos de estructura secundaria más frecuentes:  
Hélice alfa, lámina plegada  $\beta$  y giro  $\beta$ .

# EL ENLACE PEPTÍDICO ES PLANO Y RÍGIDO

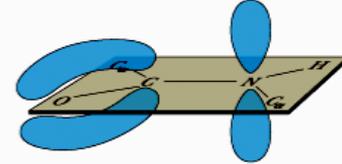
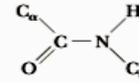
Los seis átomos del grupo peptídico están en el mismo plano debido al carácter de doble enlace parcial del enlace peptídico.



Garrett, R.H. and Grisham, C.M. *Biochemistry*. 2ª ed. Saunders College Publishing. 1999.

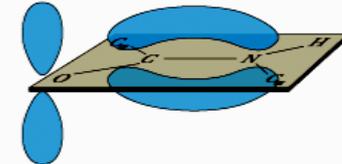
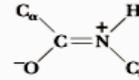
**LA RESONANCIA DE  
ELECTRONES CONFIERE  
AL ENLACE PEPTÍDICO  
CARÁCTER DE DOBLE  
ENLACE PARCIAL**

(a)

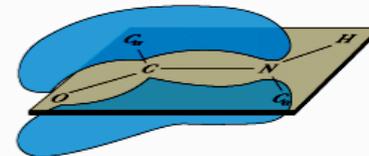


Un doble enlace puro C-O permitiría la rotación alrededor del C-N.

(b)

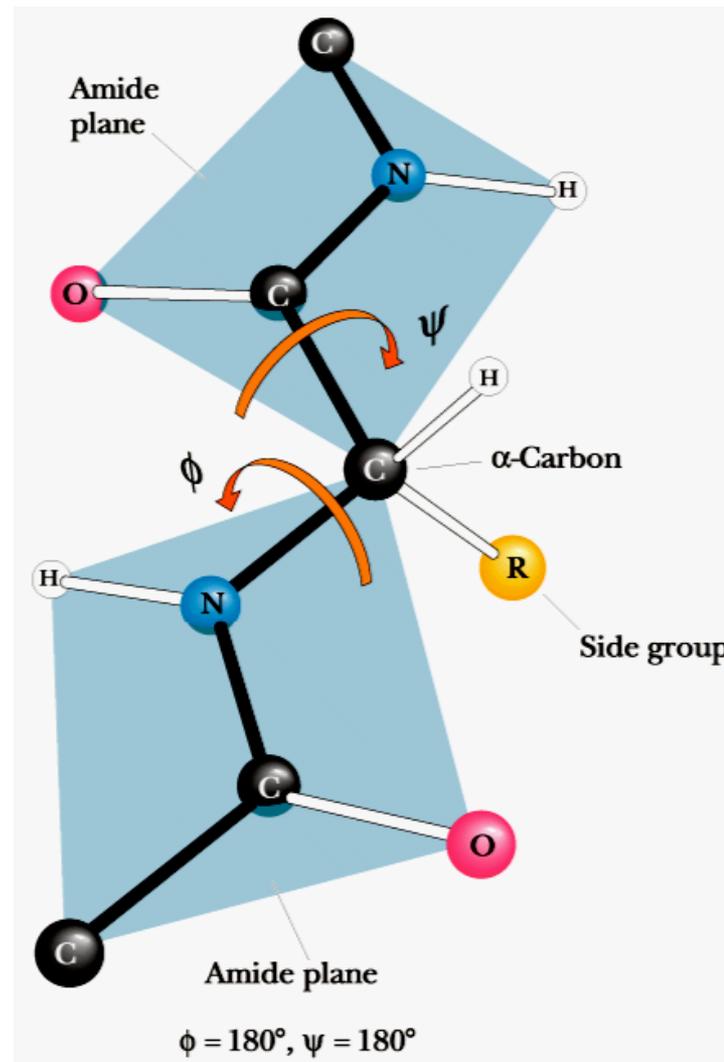


Un doble enlace C=N impediría la rotación pero en ese caso habría una carga neta negativa en el O<sup>-</sup>

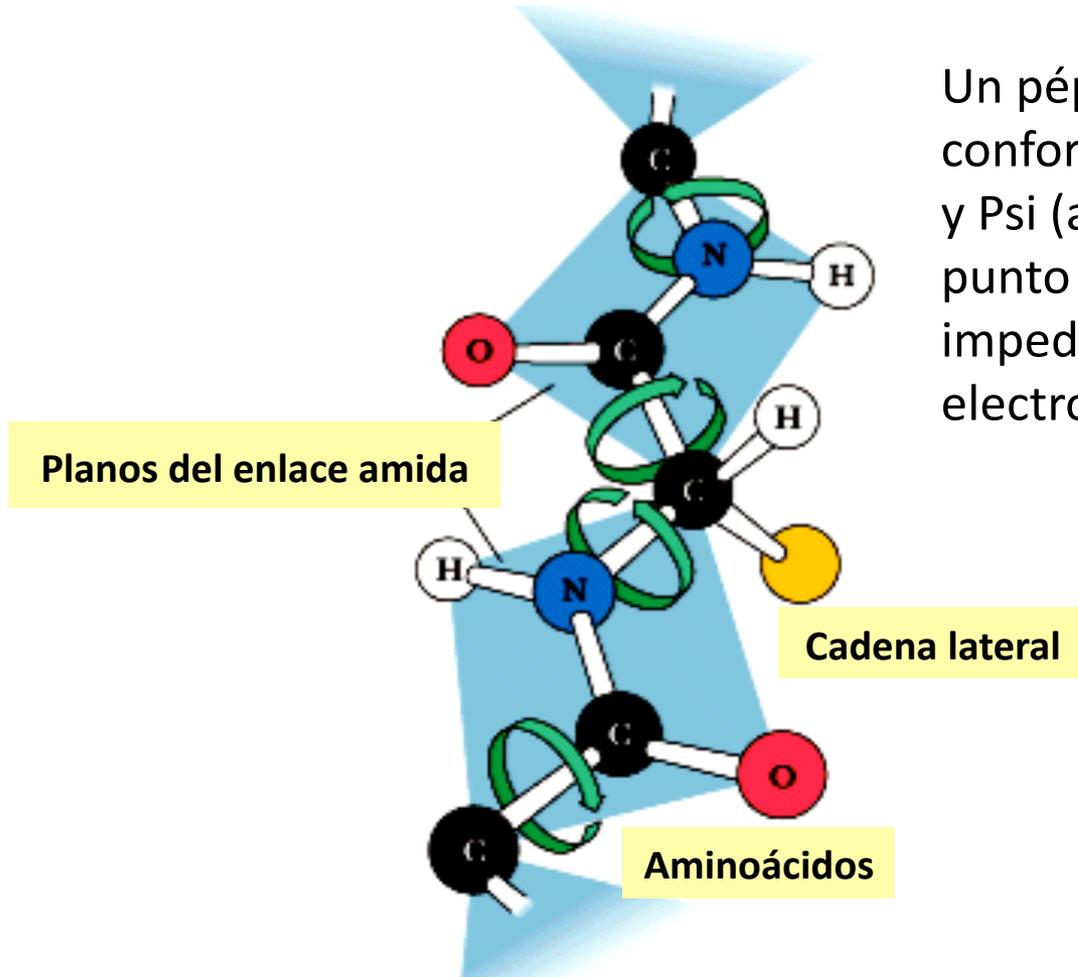


La verdadera densidad electrónica es intermedia. La barrera para la rotación C-N es de unos 88 kJ/mol, que es suficiente para mantener el grupo amido en un plano.

**HAY LIBRE ROTACIÓN  
ALREDEDOR DE LOS  
ENLACES  $C\alpha$ -CO y  $C\alpha$ -N**

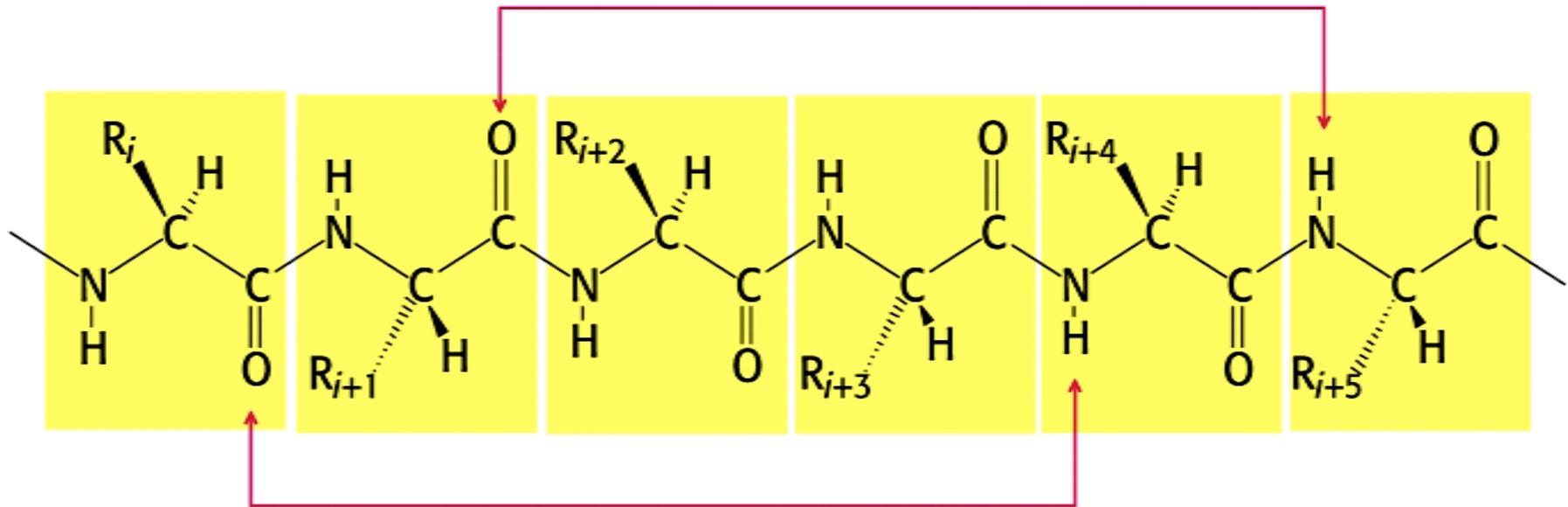


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.



Un péptido puede tener varias conformaciones según los ángulos Phi y Psi (adopta la más favorable desde el punto de vista energético = menores impedimento estérico y repulsión electrostática).

**HÉLICE ALFA:** ESTRUCTURA RÍGIDA EN FORMA DE VARILLA QUE SE FORMA CUANDO UNA CADENA POLIPEPTÍDICA SE RETUERCE EN UNA CONFORMACIÓN HELICOIDAL A DERECHAS

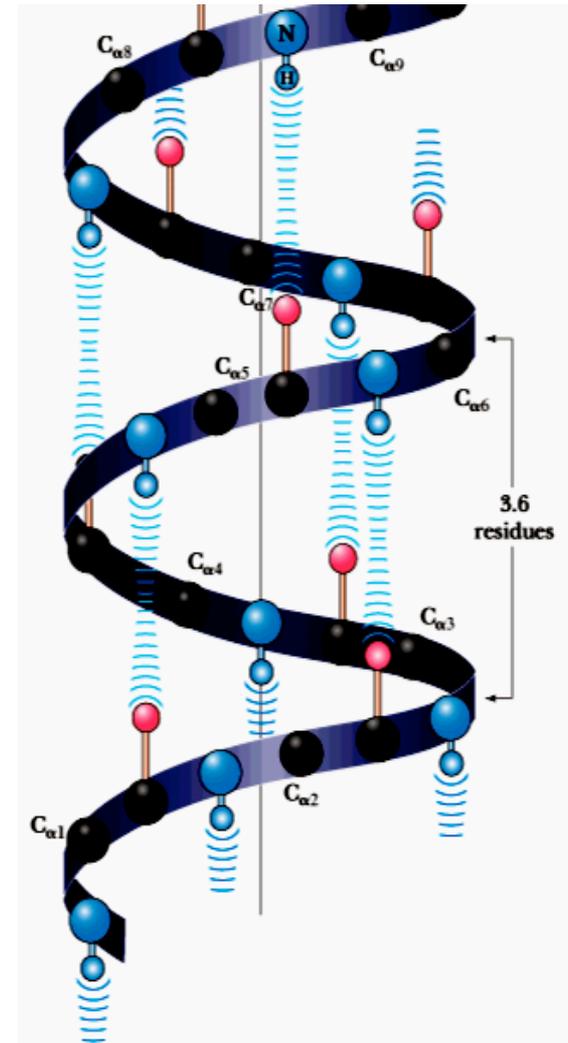


Se forma un puente de H entre el CO de un aminoácido y el NH del cuarto aminoácido por detrás.

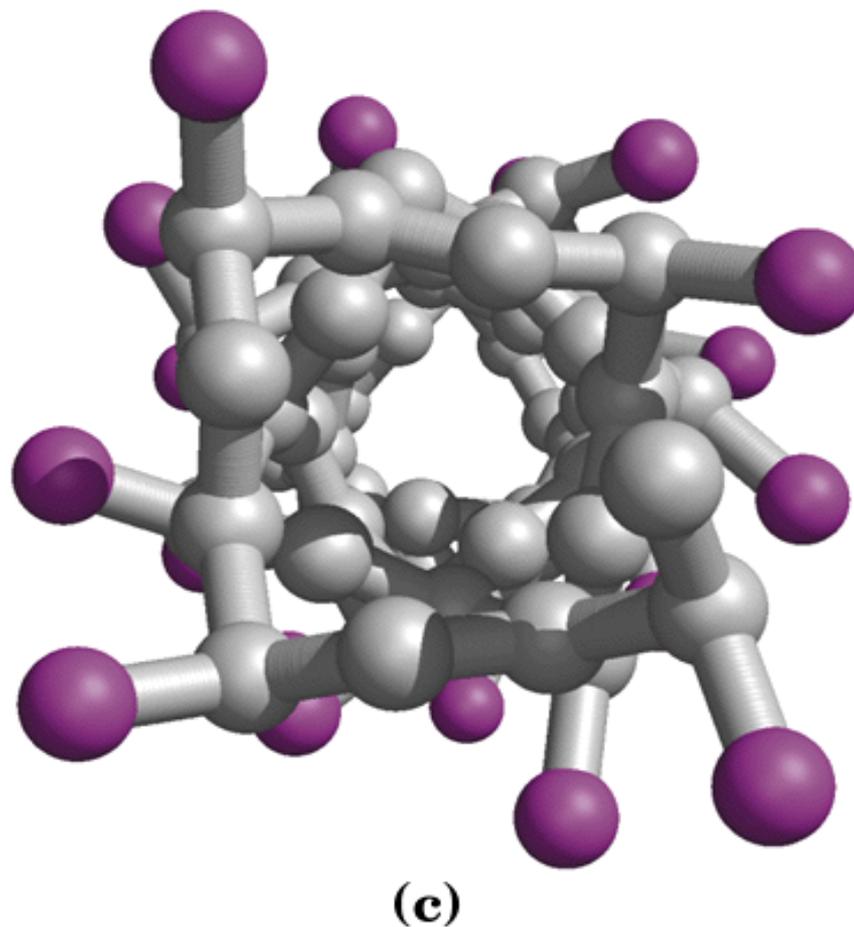
Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

# HÉLICE ALFA

- Un puente de H entre el CO de un aminoácido y el NH del cuarto por detrás.
- 3,6 aacs por vuelta de hélice.
- 5,4 Amstrong (0,15 nm) de distancia entre vuelta y vuelta.
- Dextrógira.



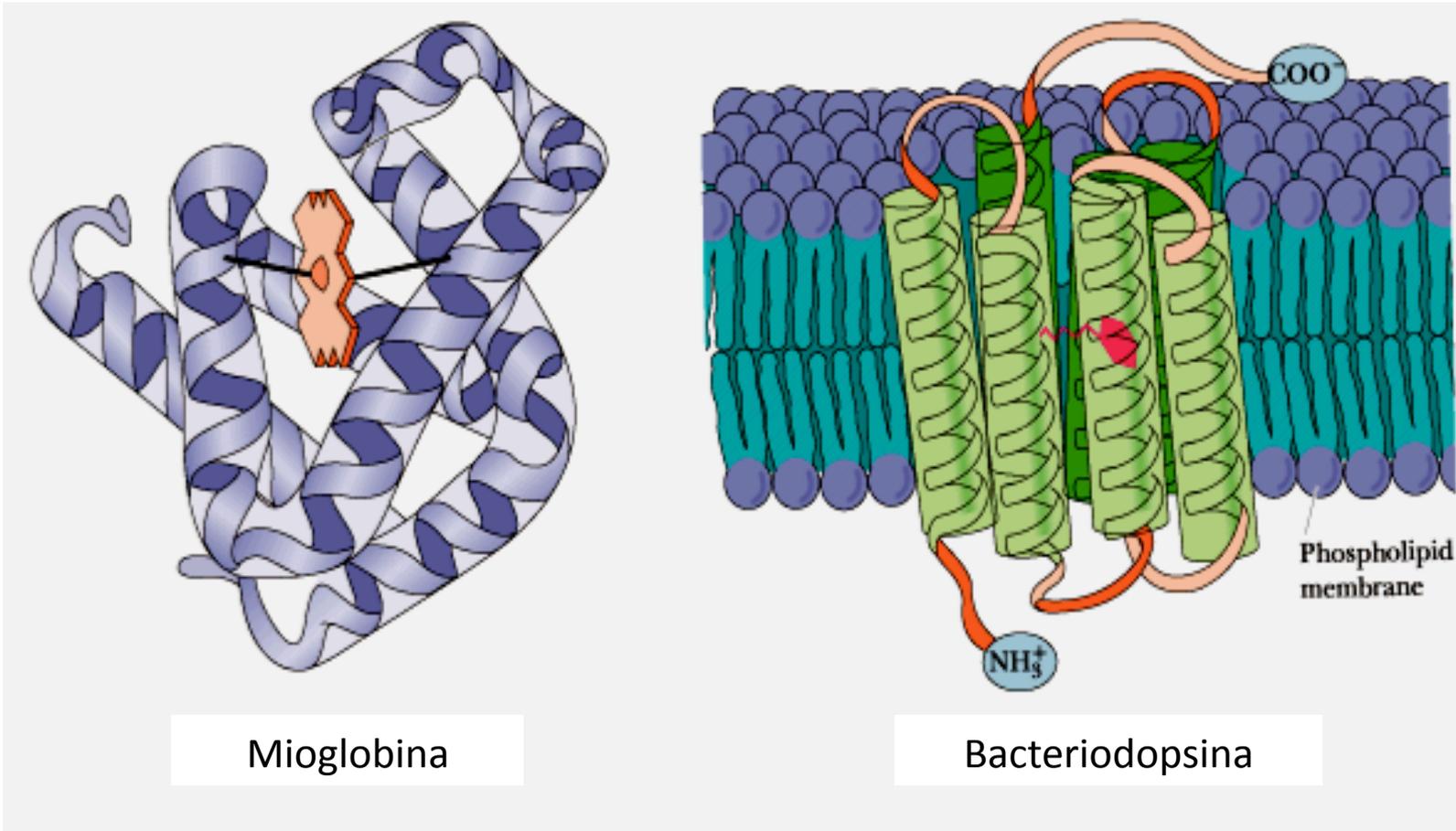
Las cadenas laterales sobresalen de manera perpendicular al eje de la hélice.



# FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE LA HÉLICE ALFA

- Repulsión o atracción electrostática entre residuos.
- Impedimento estérico (entre residuos adyacentes y entre residuos separados por 3 ó 4 aminoácidos).
- La prolina y la glicina tienen un efecto desestabilizador de la alfa hélice.

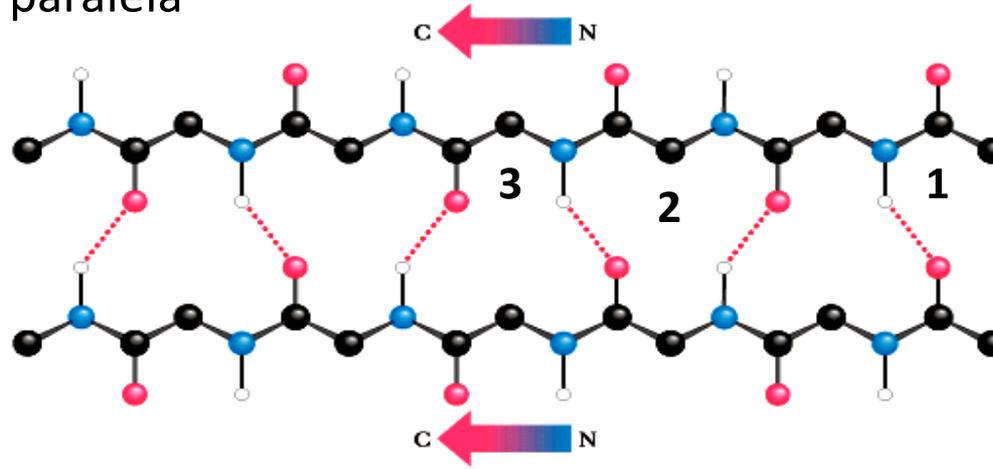
# DOS PROTEÍNAS FORMADAS MAYORITARIAMENTE POR HÉLICES ALFA



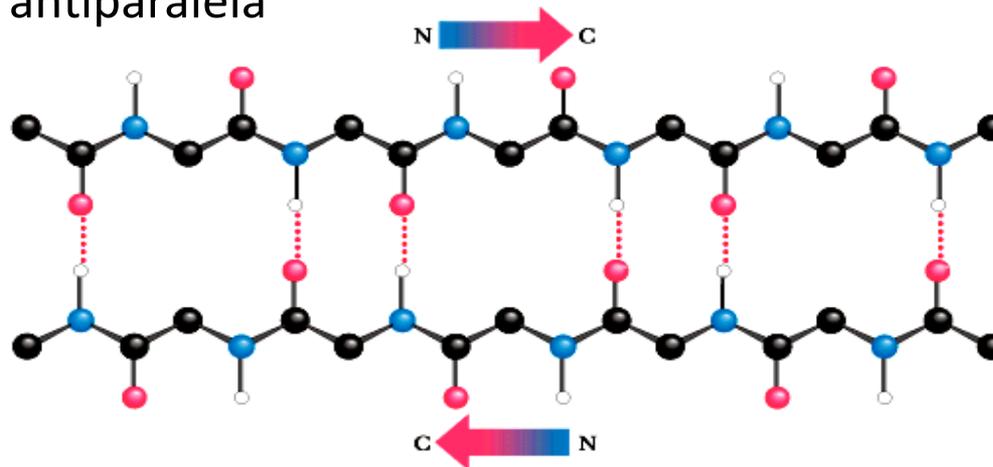
# CONFORMACIÓN EN LÁMINA BETA

- Se forman cuando se alinean de lado dos o más segmentos de cadenas polipeptídicas.
- Esqueleto de la cadena polipeptídica extendido en zig-zag.
- Las cadenas polipeptídicas en zig-zag se disponen de manera adyacente formando una lámina estabilizada por puentes de H.
- Láminas beta paralelas (cadenas orientadas en la misma dirección) y antiparalelas (orientadas en direcciones opuestas).

### Hoja beta paralela

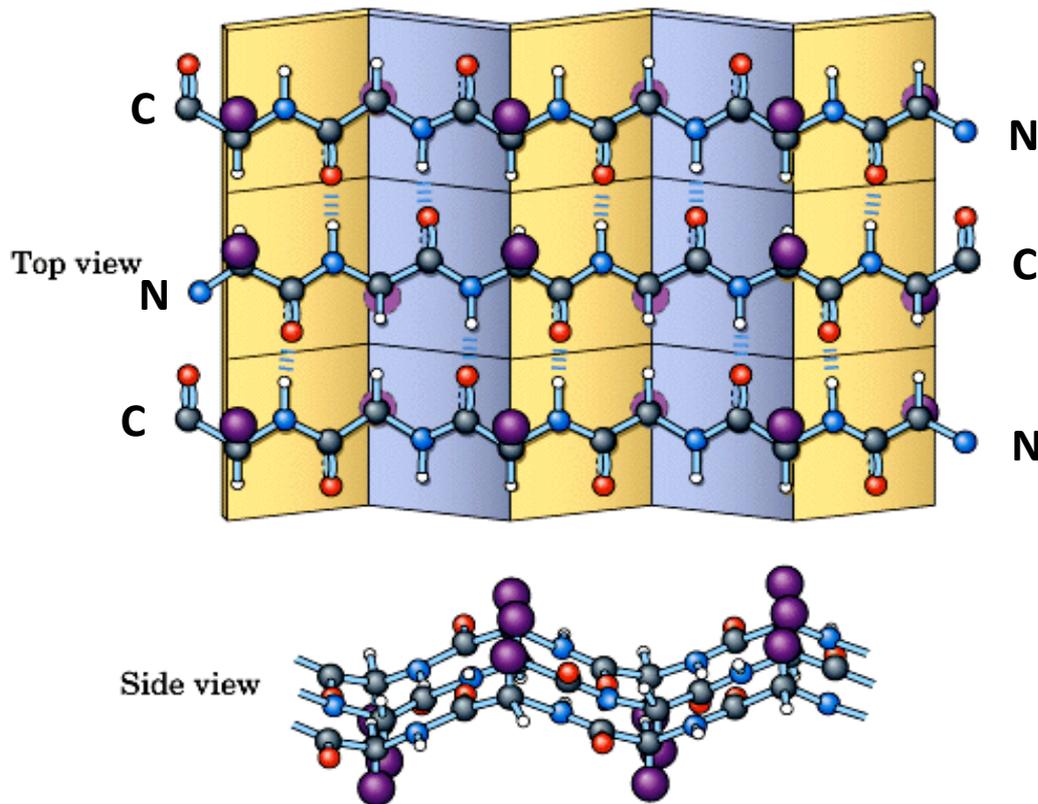


### Hoja beta antiparalela



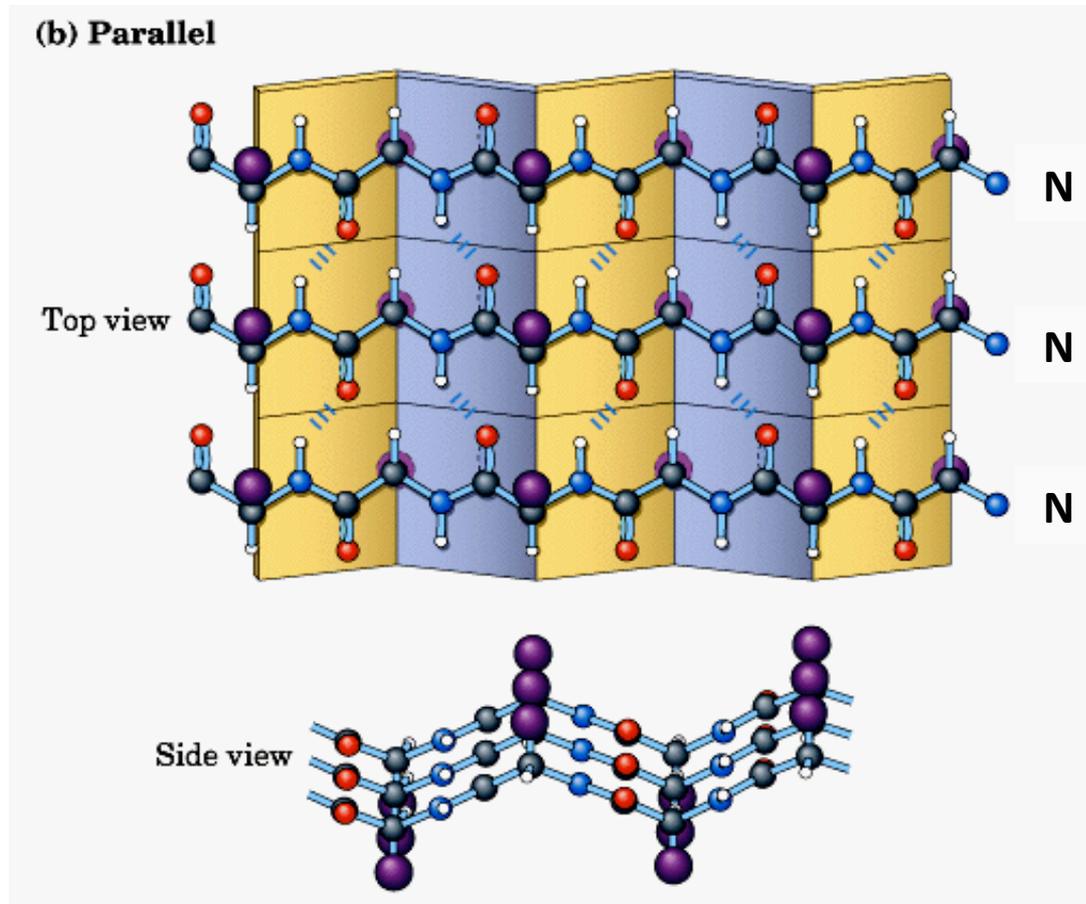
# HOJA BETA ANTIPARALELA

(a) Antiparallel



Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3<sup>a</sup> ed. Worth Publishers, 2000.

# HOJA BETA PARALELA

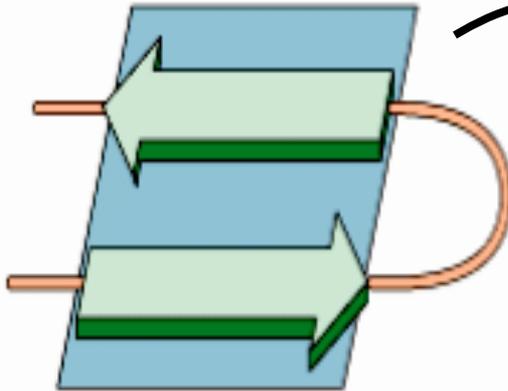


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

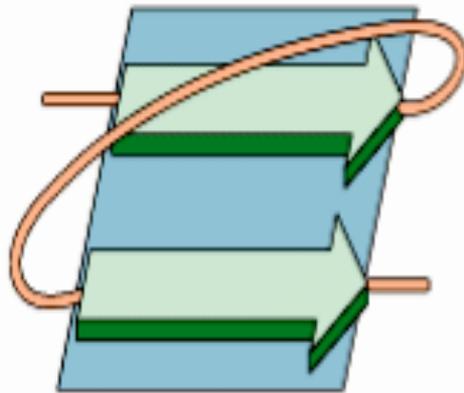
# GIROS BETA

- Son elementos de conexión entre hélices alfa y/o láminas beta.
- Determinan un cambio de dirección de las cadenas polipeptídicas.
- Se forma un puente de hidrógeno entre un residuo (n) y el situado tres aminoácidos después (n+3).
- La prolina y la glicina abundan en los giros beta.

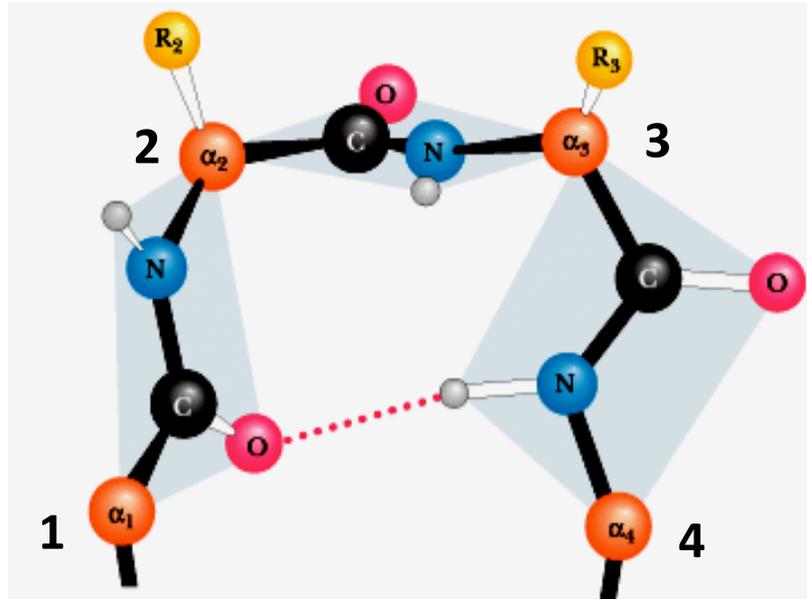
Antiparalela



Paralela

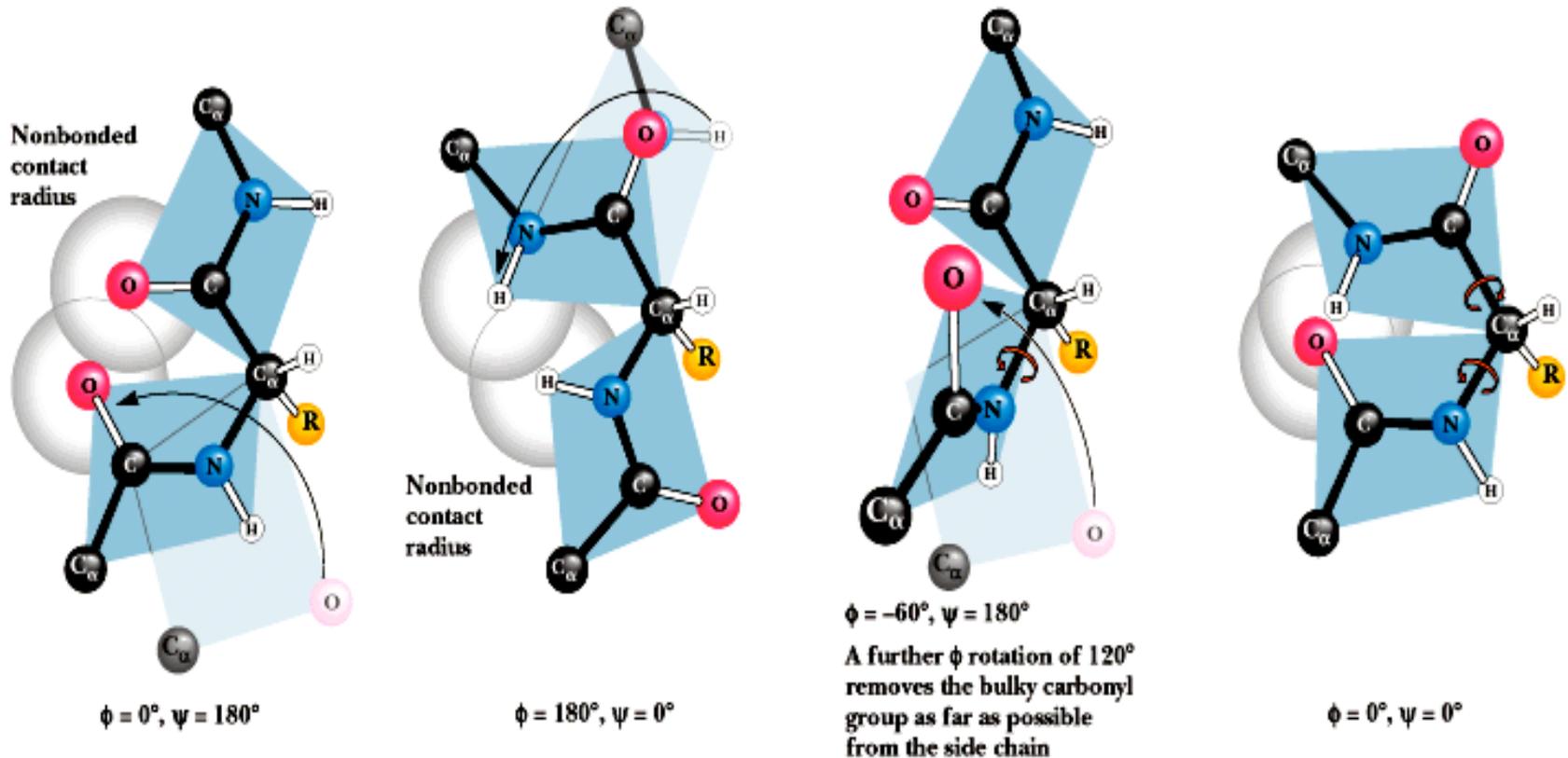


**GIRO BETA**



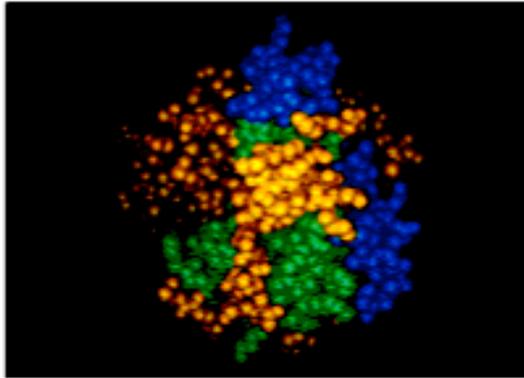
Garrett, R.H. and Grisham, C.M. *Biochemistry*. 2ª ed. Saunders College Publishing. 1999.

**LA PROBABILIDAD DE FORMAR HÉLICE ALFA O LÁMINA BETA ES, EN CIERTA MEDIDA, PREDECIBLE A PARTIR DE LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS, SEGÚN LOS ÁNGULOS  $\Phi$  Y  $\Psi$**

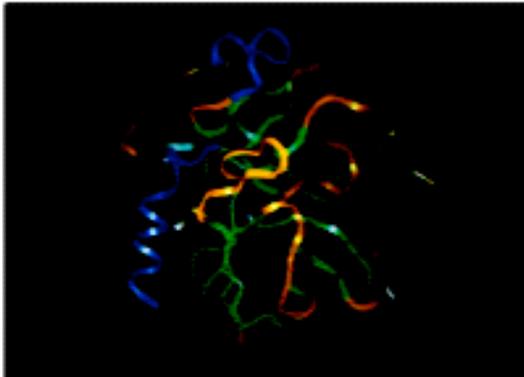


Garrett, R.H. and Grisham, C.M. *Biochemistry*. 2<sup>a</sup> ed. Saunders College Publishing. 1999.

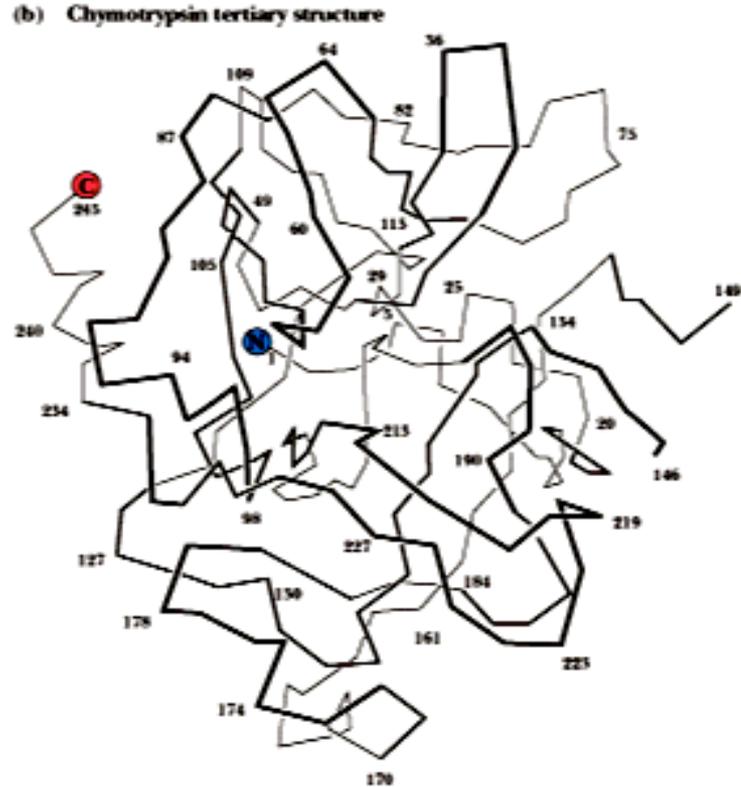
**PUEDE HABER LARGOS FRAGMENTOS DE PROTEÍNA SIN ESTRUCTURA SECUNDARIA DEFINIDA**



Chymotrypsin space-filling model



Chymotrypsin ribbon

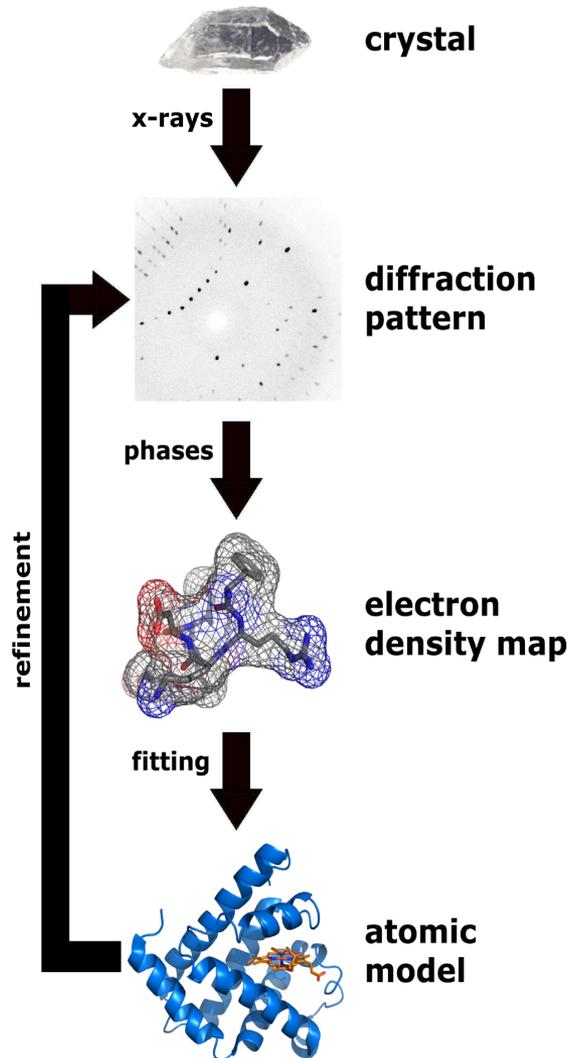


Quimotripsina

Garrett, R.H. and Grisham, C.M. *Biochemistry*. 2<sup>a</sup> ed. Saunders College Publishing. 1999.

# ESTRUCTURA TERCIARIA

- Estructura espacial de la proteína.
- Depende de la secuencia de aacs y puede predecirse. Se determina por difracción de RX.
- **Motivo:** patrón de plegamiento característico que aparece en varias proteínas.
- **Dominio:** región de la cadena polipeptídica que puede plegarse de manera estable e independiente.

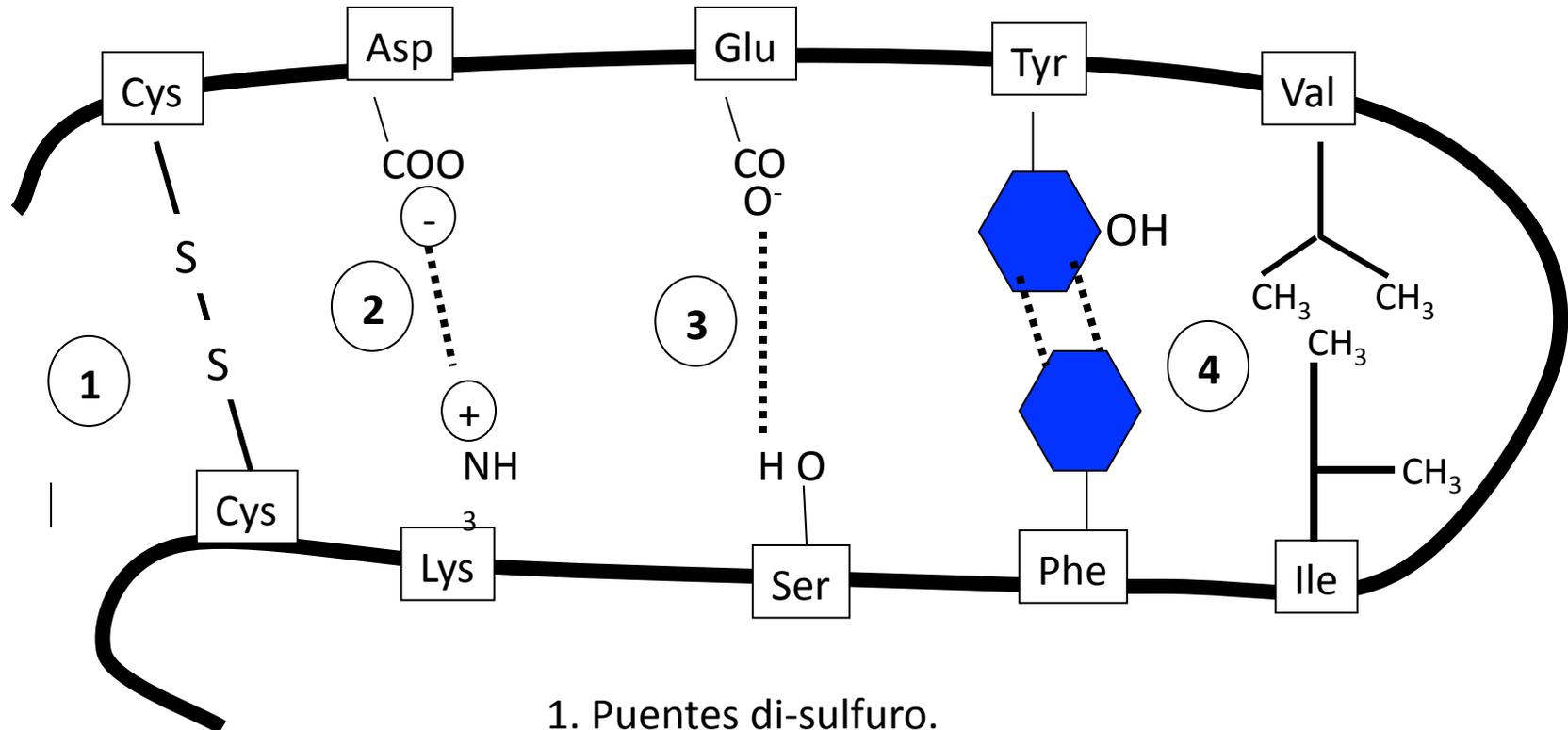


Determinación de  
la estructura de  
una proteína por  
difracción de  
rayos X.

# ESTRUCTURA TERCIARIA DE LAS PROTEÍNAS

- Cada proteína posee una única estructura 3D.
- La estructura 3D de una proteína depende de la secuencia de aacs.
- La función de una proteína depende de su estructura 3D.
- La estructura 3D se estabiliza mediante enlaces disulfuro y fuerzas no covalentes.
- Dentro de la gran variedad de las proteínas se reconocen algunos patrones estructurales comunes.

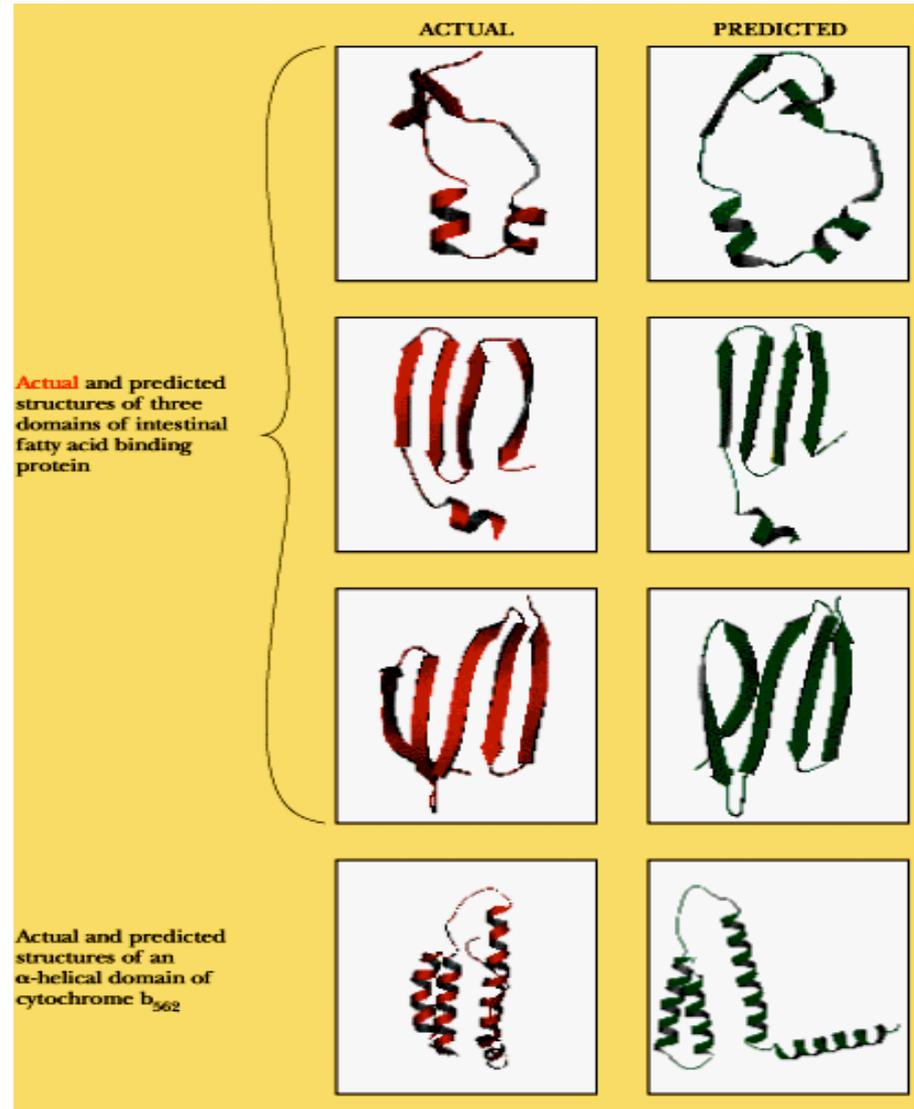
# FUERZAS QUE ESTABILIZAN LA ESTRUCTURA TERCIARIA

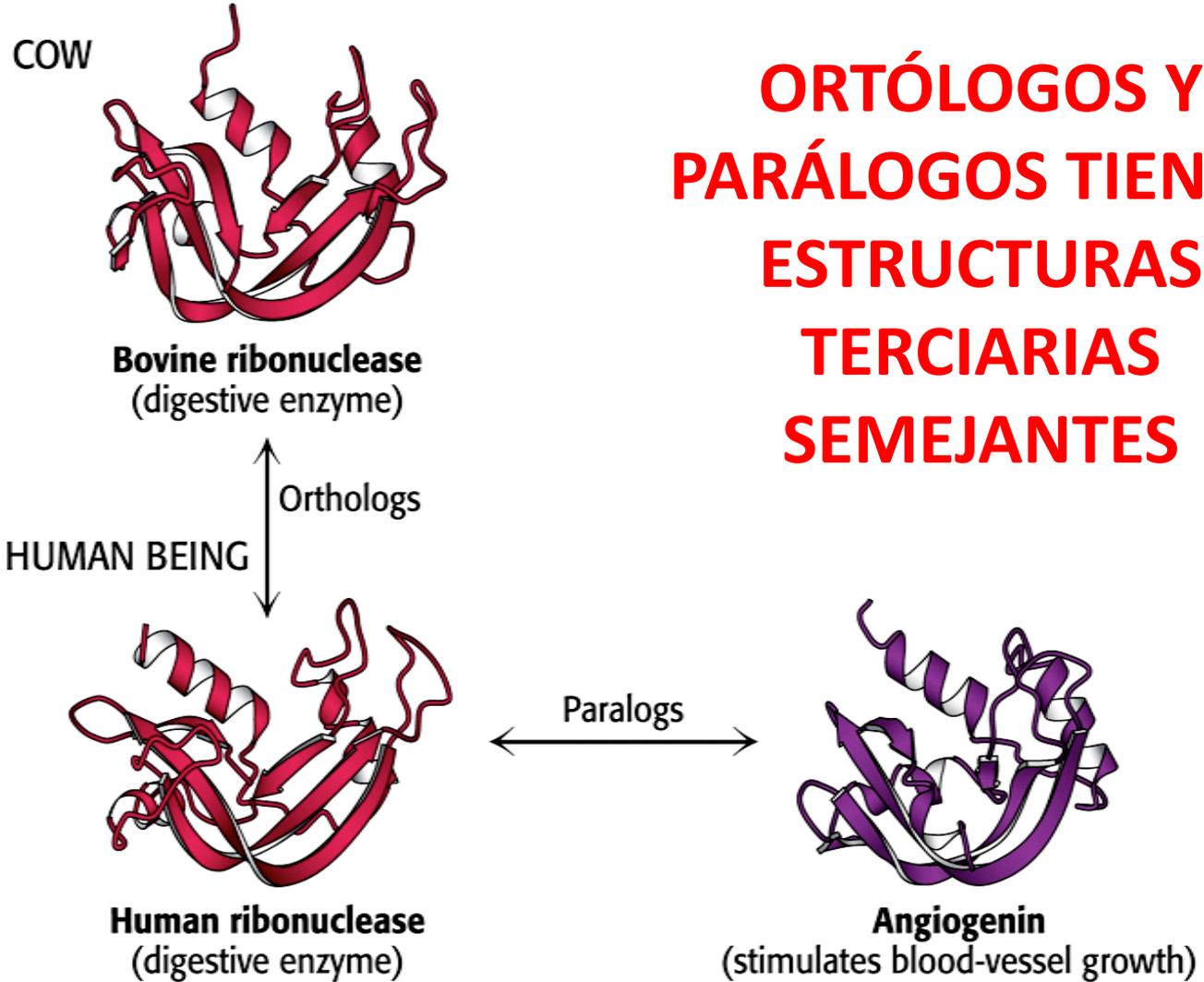


1. Puentes di-sulfuro.
2. Atracción electrostática.
3. Puentes de hidrógeno.
4. Interacción hidrofóbica.

- Proteínas **nativas** son las que se encuentran en su conformación funcional plegada (la más estable).
- Las interacciones que estabilizan la conformación nativa de una proteína son los puentes disulfuro y las interacciones no covalentes.
- La **conformación más estable** es la que permite la formación del **máximo número de puentes de hidrógeno** dentro de la proteína.
- En general los residuos hidrofóbicos quedan orientados hacia el interior de la proteína, lejos del contacto con el entorno acuoso. Los residuos hidrofílicos quedan orientados hacia el exterior.

La secuencia de aminoácidos permite predecir con cierta aproximación la estructura tridimensional de dominios no muy grandes de proteínas.





(Stryer, 2002)

# BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Caps 3, 4.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Caps 6, 7.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Cap 9.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 5.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Caps 2, 3.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Caps 7, 8.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 2.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Caps 5, 6.