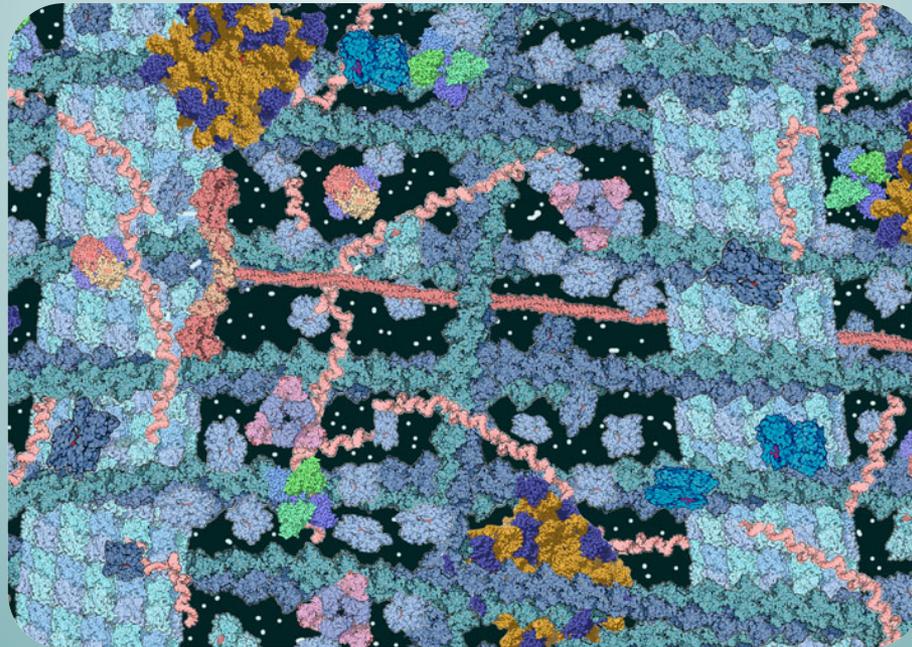


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 4. Proteínas estructurales y globulares

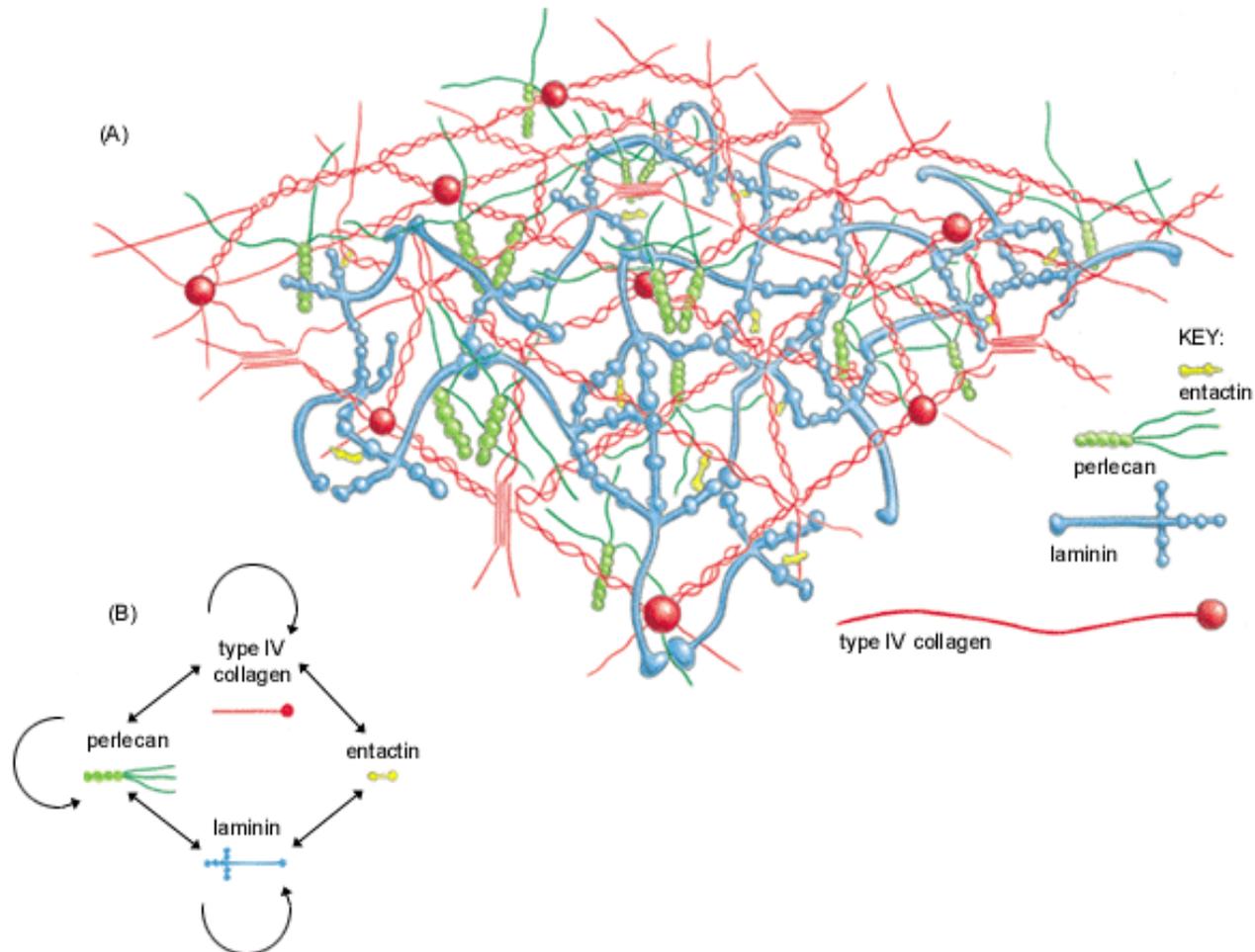


TEMA 4. Proteínas: estructurales y globulares.

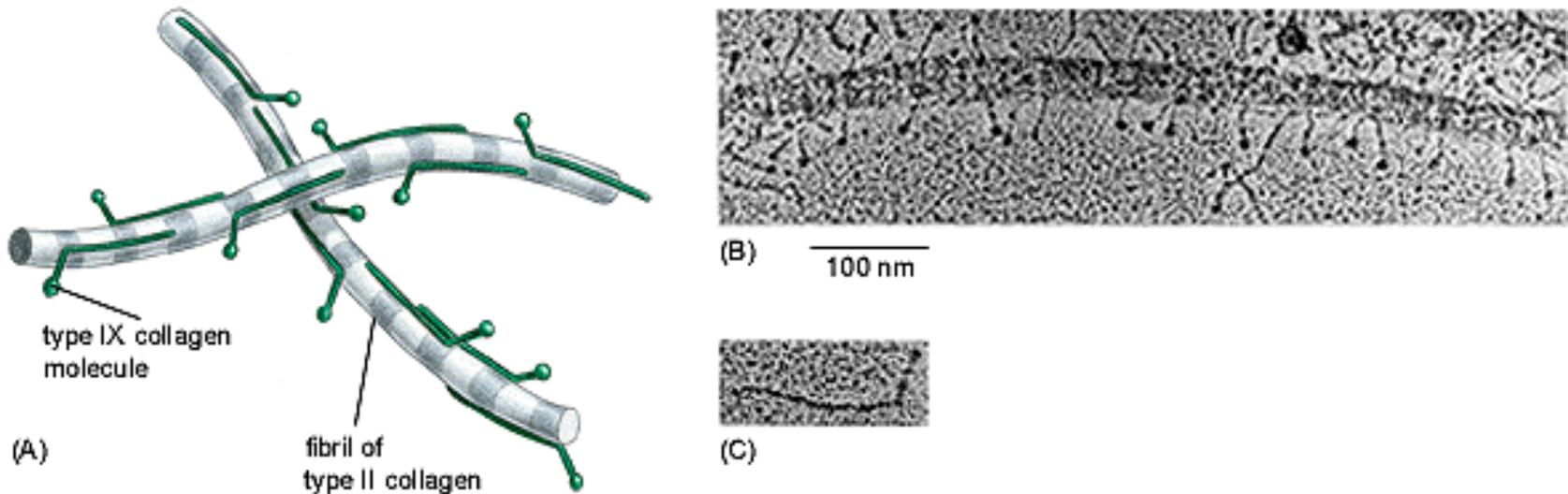
Clasificación de las proteínas según su estructura. El colágeno como paradigma de las proteínas estructurales. Enfermedades del colágeno. Dos proteínas globulares: mioglobina y hemoglobina. Estudio de su estructura y función. La hemoglobina como ejemplo de proteína alostérica. Factores que regulan la unión del oxígeno a la hemoglobina. Tipos de hemoglobina. Anemia falciforme. Otras hemoglobinopatías.

- **Fibrosas o escleroproteínas:** constan de un solo tipo de estructura secundaria. Función estructural. Insolubles en agua. Alfa-queratinas, colágeno y elastina.
- **Globulares:** constan de varios tipos de estructura secundaria. Solubles en agua. Enzimas y proteínas reguladoras.
- Proteínas de membrana.
- Proteínas que se unen a ácidos nucleicos.

LA MATRIZ EXTRACELULAR



LA MATRIZ EXTRACELULAR: COLÁGENO



Los colágenos son componentes fundamentales de la MEC en los tejidos conectivos, por lo que juegan un papel importante en la arquitectura e integridad tisulares y en las interacciones entre células.

COLÁGENO

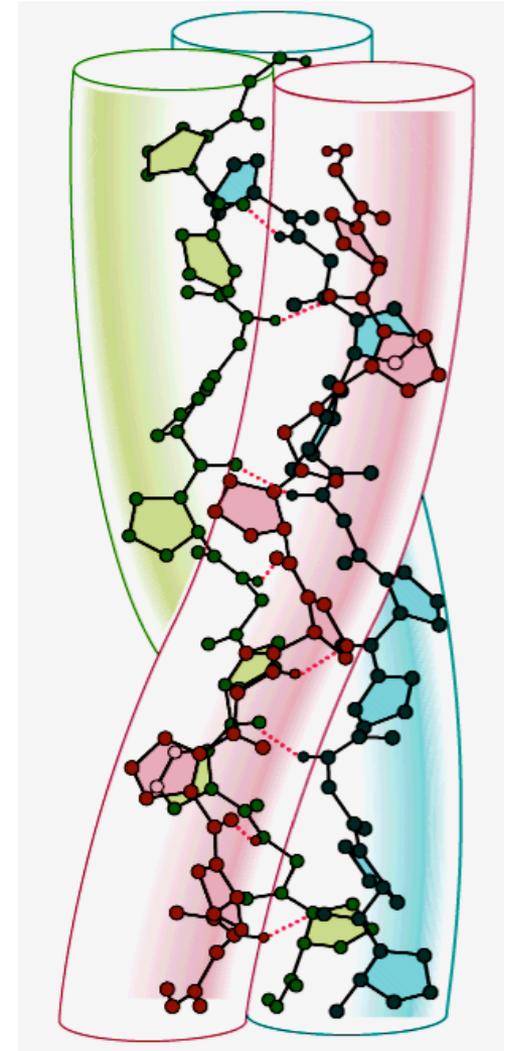
- Proteína más abundante de los vertebrados (30% masa proteica total).
- Se encuentra en el tejido conjuntivo de tendones, cartílagos, matriz orgánica de huesos, piel y córnea del ojo.
- Hélice levógira más compacta que la alfa hélice. Superhélice dextrógira formada por enrollamiento de 3 hélices (**tropocolágeno**).
- Gli, Ala, 4-OH-Pro, 5-OH-Lys muy abundantes.
- El tripéptido Gly-X-Pro aparece repetido numerosas veces a lo largo de la cadena del colágeno.
- Ha evolucionado para proporcionar fuerza.

TRIPLE HÉLICE DE COLÁGENO

Colágeno tipo I: $[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2(I)$: tendones, huesos y piel.

Colágeno tipo II: $[\alpha 1(II)]_3$: cartílago.

Colágeno tipo III: $[\alpha 1(III)]_3$ vasos, piel recién nacido, pared intestinal.

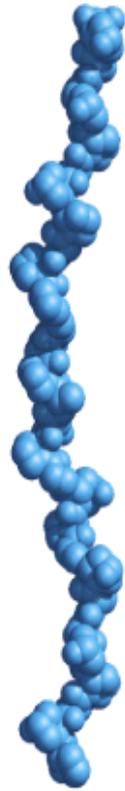


**Hélice de colágeno
levógira,
3 aacs/vuelta**

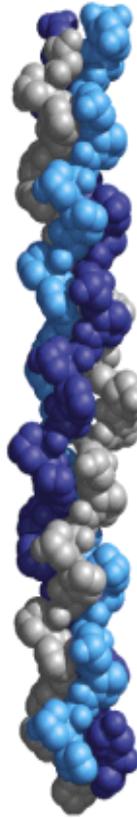


(a)

**Triple hélice del
colágeno: enrollamiento
dextrógiro**

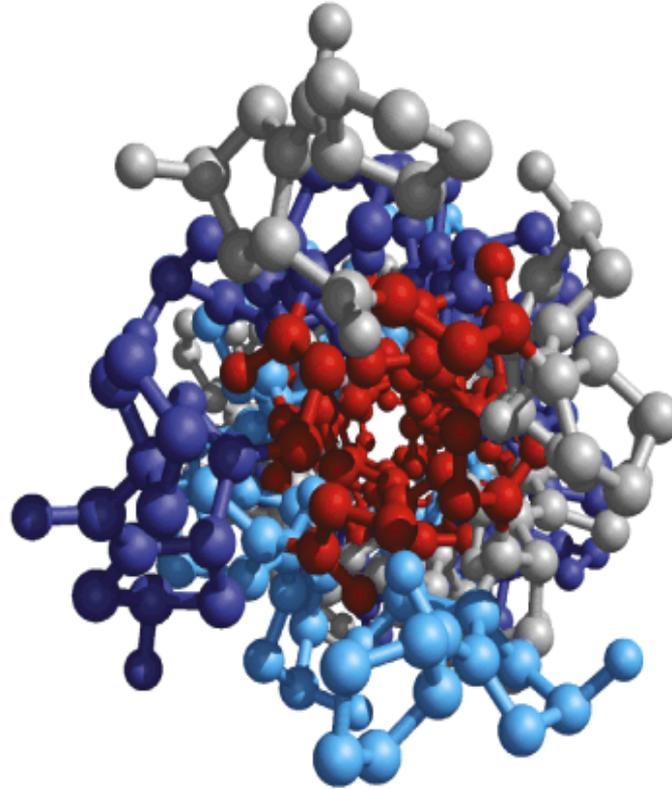


(b)



(c)

**Triple hélice
del colágeno
(corte sagital)**



(d)

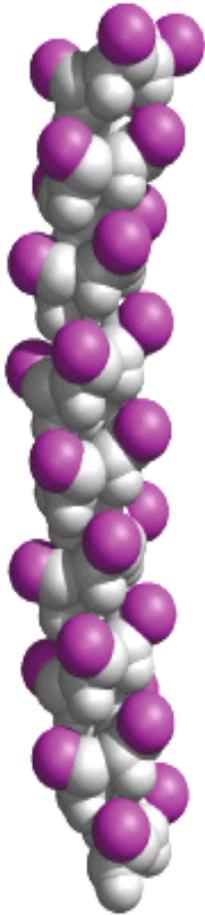
Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

Amino Acid Composition of Some Selected Proteins

Values expressed are percent representation of each amino acid.

Amino Acid	Proteins*				
	RNase	ADH	Mb	Histone H3	Collagen
Ala	6.9	7.5	9.8	13.3	11.7
Arg	3.7	3.2	1.7	13.3	4.9
Asn	7.6	2.1	2.0	0.7	1.0
Asp	4.1	4.5	5.0	3.0	3.0
Cys	6.7	3.7	0	1.5	0
Gln	6.5	2.1	3.5	5.9	2.6
Glu	4.2	5.6	8.7	5.2	4.5
Gly	3.7	10.2	9.0	5.2	32.7
His	3.7	1.9	7.0	1.5	0.3
Ile	3.1	6.4	5.1	5.2	0.8
Leu	1.7	6.7	11.6	8.9	2.1
Lys	7.7	8.0	13.0	9.6	3.6
Met	3.7	2.4	1.5	1.5	0.7
Phe	2.4	4.8	4.6	3.0	1.2
Pro	4.5	5.3	2.5	4.4	22.5
Ser	12.2	7.0	3.9	3.7	3.8
Thr	6.7	6.4	3.5	7.4	1.5
Trp	0	0.5	1.3	0	0
Tyr	4.0	1.1	1.3	2.2	0.5
Val	7.1	10.4	4.8	4.4	1.7
Acidic	8.4	10.2	13.7	8.1	7.5
Basic	15.0	13.1	21.8	24.4	8.8
Aromatic	6.4	6.4	7.2	5.2	1.7
Hydrophobic	18.0	30.7	27.6	23.0	6.5

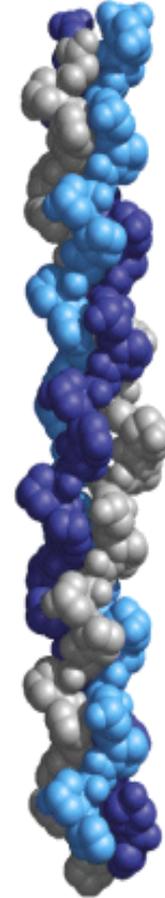
Hélice alfa



Cadena de colágeno



Hélice de colágeno

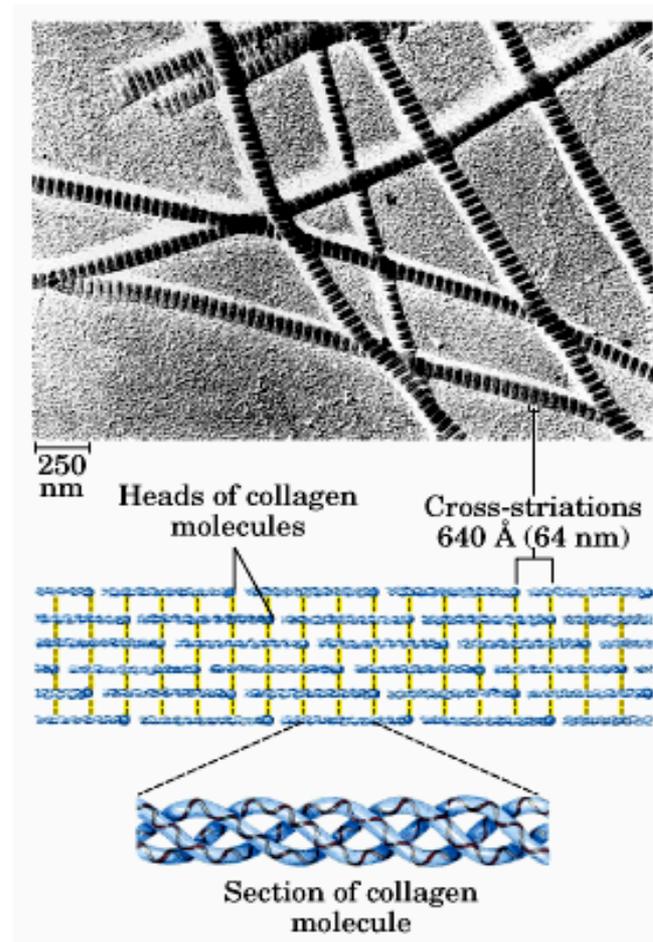


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

TIPOS DE COLÁGENOS

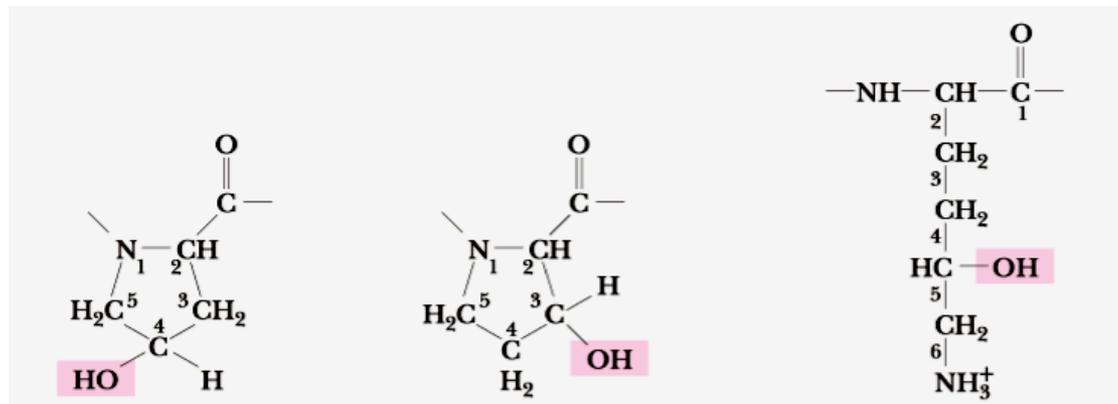
- Formadores de fibrillas: tipos I, II, III, V y XI.
- No fibrilares: colágenos de las membranas basales (tipo IV), asociados con fibrillas (FACIT) y multiplexinas.

FIBRAS DE COLÁGENO



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

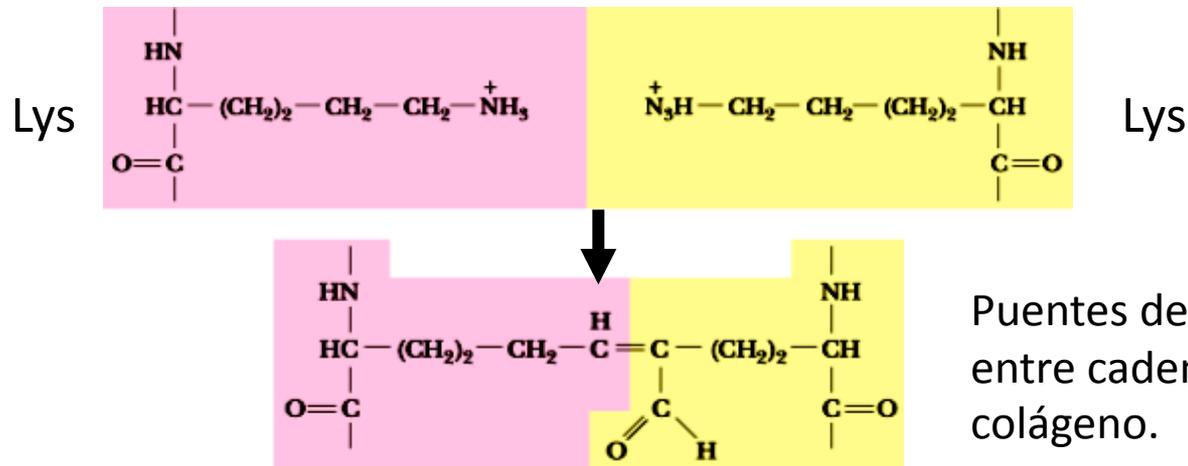
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE AMINOÁCIDOS DEL COLÁGENO



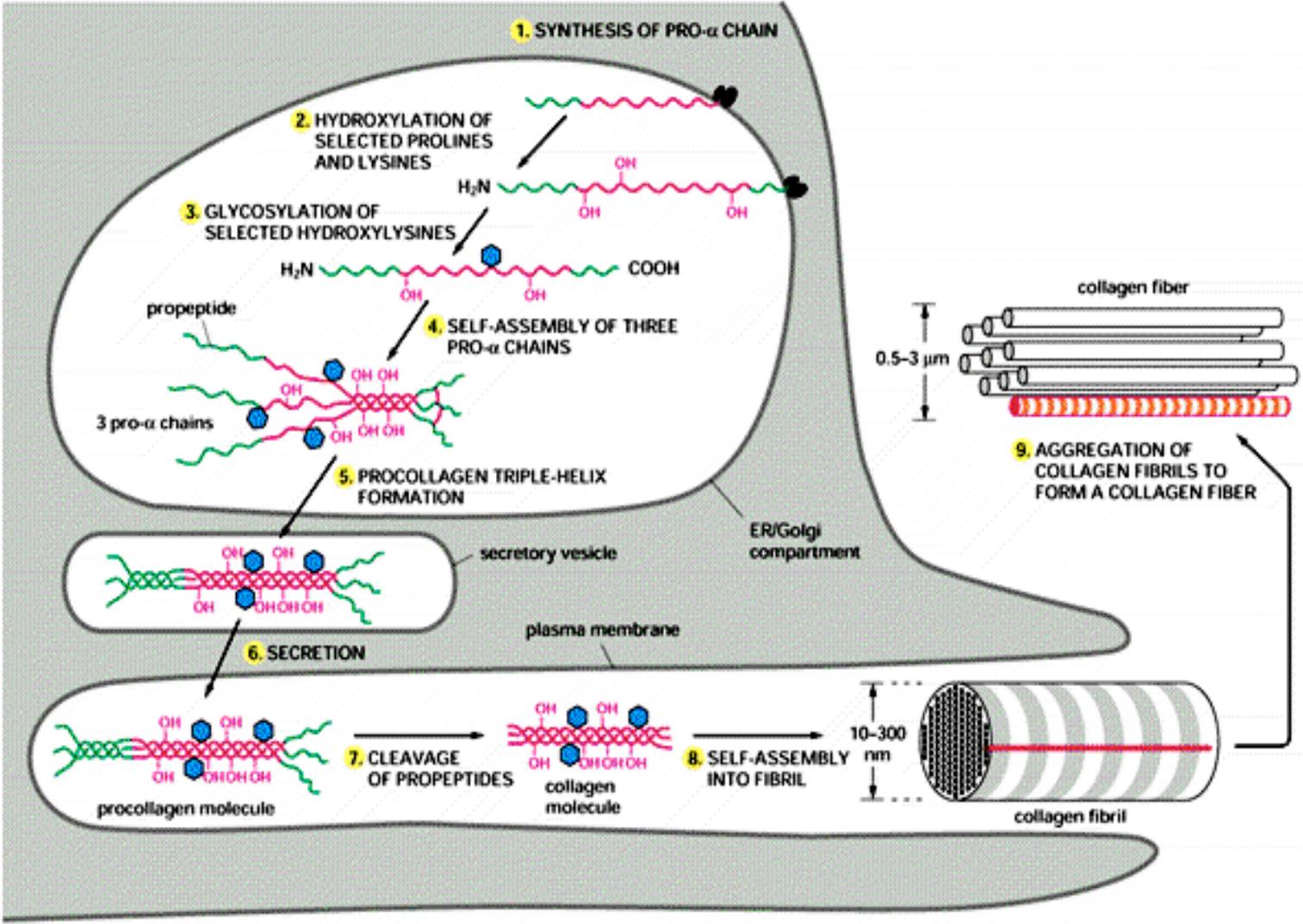
4-Hidroxi-Pro

3-Hidroxi-Pro

5-Hidroxi-Lys (glicosiladas)



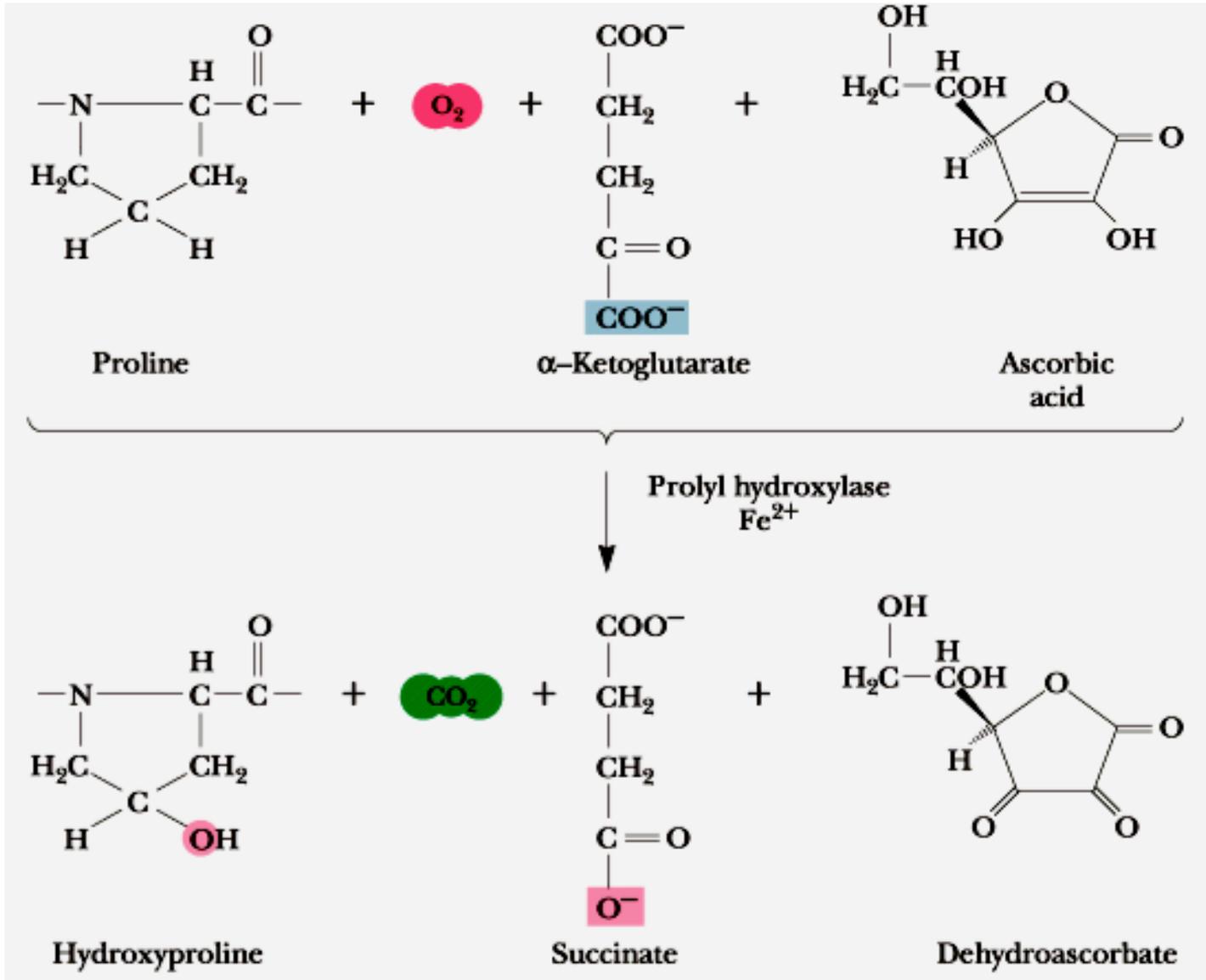
Puentes de Lys
entre cadenas de
colágeno.



Alberts et al. Garland. *Molecular Biology of the Cell*. 1994.

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO

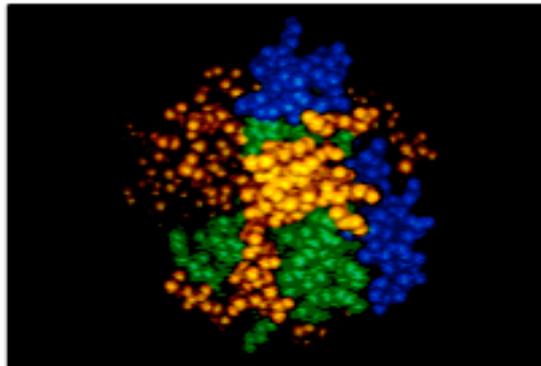
- **Escorbuto**: fragilidad capilar, lesiones cutáneas y hemorragias subcutáneas. Déficit de Vitamina C.
- Síndrome de **osteogénesis imperfecta**. Mutación Gly⁹⁸⁸/Cys en el colágeno tipo I. Huesos quebradizos, deformaciones en el esqueleto (niños de cristal).
- Síndrome de **Ehler-Danlos**. Piel hiperextensible, exceso de movilidad en las articulaciones. Rotura de arterias y vejiga (más graves).
- **Latirismo**. Inhibición de la lisil oxidasa por un componente del guisante dulce (*Lathyrus odoratus*). Deformación de la columna vertebral, luxación de articulaciones, desmineralización de huesos, hemorragias articulares.



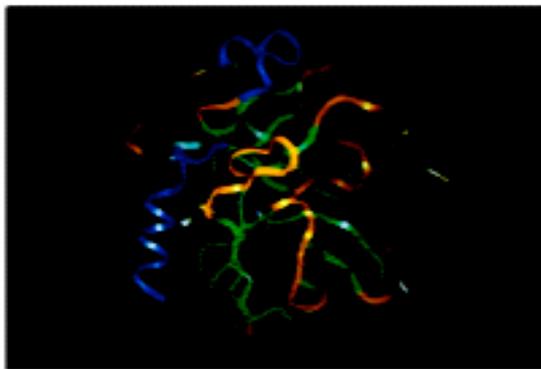
PROTEÍNAS GLOBULARES

- La mayoría de las proteínas cuya función no es estructural son proteínas globulares.
- Una proteína globular típica está constituida por un conjunto de segmentos polipeptídicos en conformaciones de hélice alfa y hojas beta unidas por elementos conectores.
- Son estructuras muy compactas, con los residuos hidrofóbicos orientados al interior y los residuos polares al exterior.

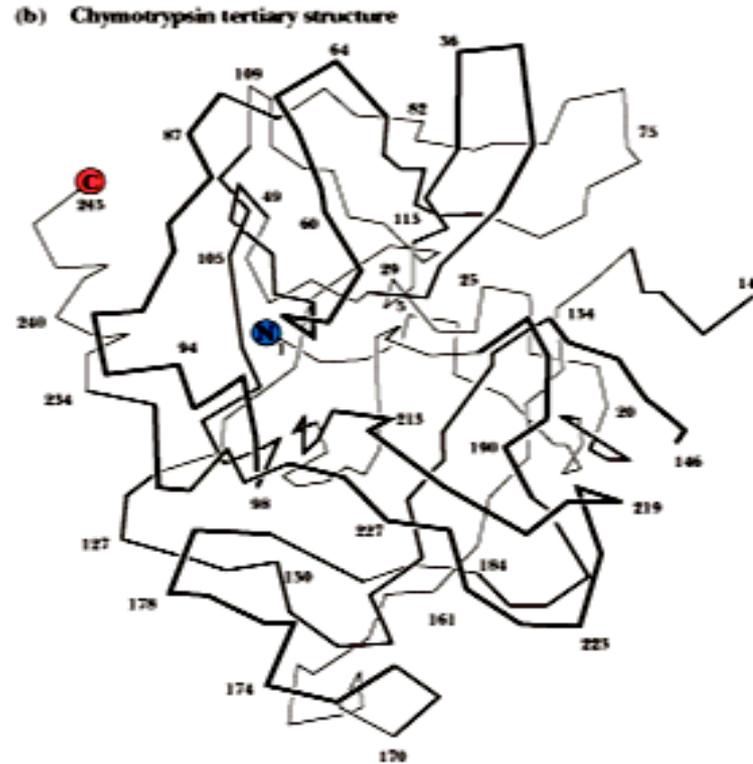
ALGUNAS PROTEÍNAS GLOBULARES CARECEN DE ESTRUCTURA SECUNDARIA DEFINIDA



Chymotrypsin space-filling model



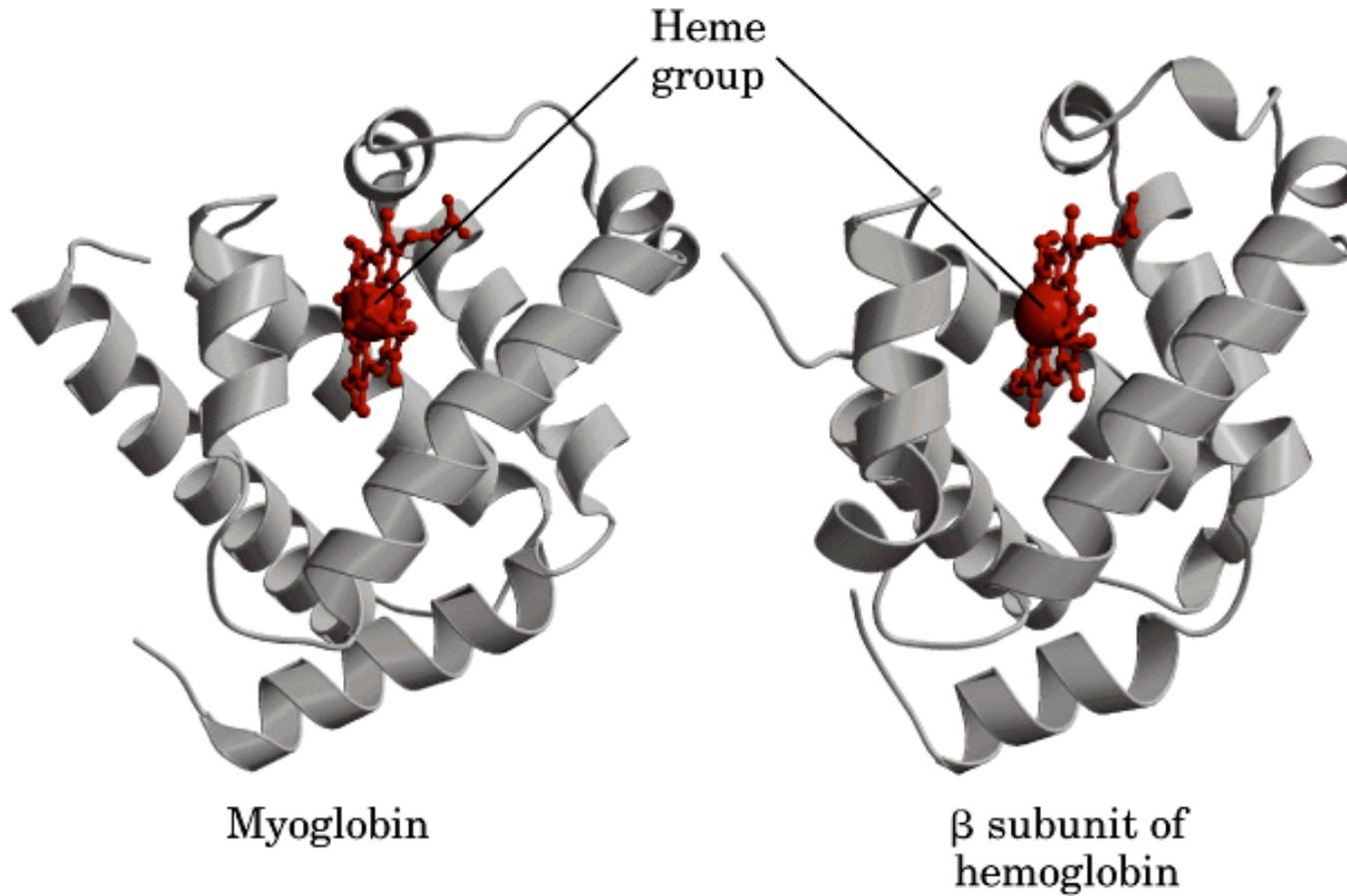
Chymotrypsin ribbon



Quimotripsina

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

GLOBINAS

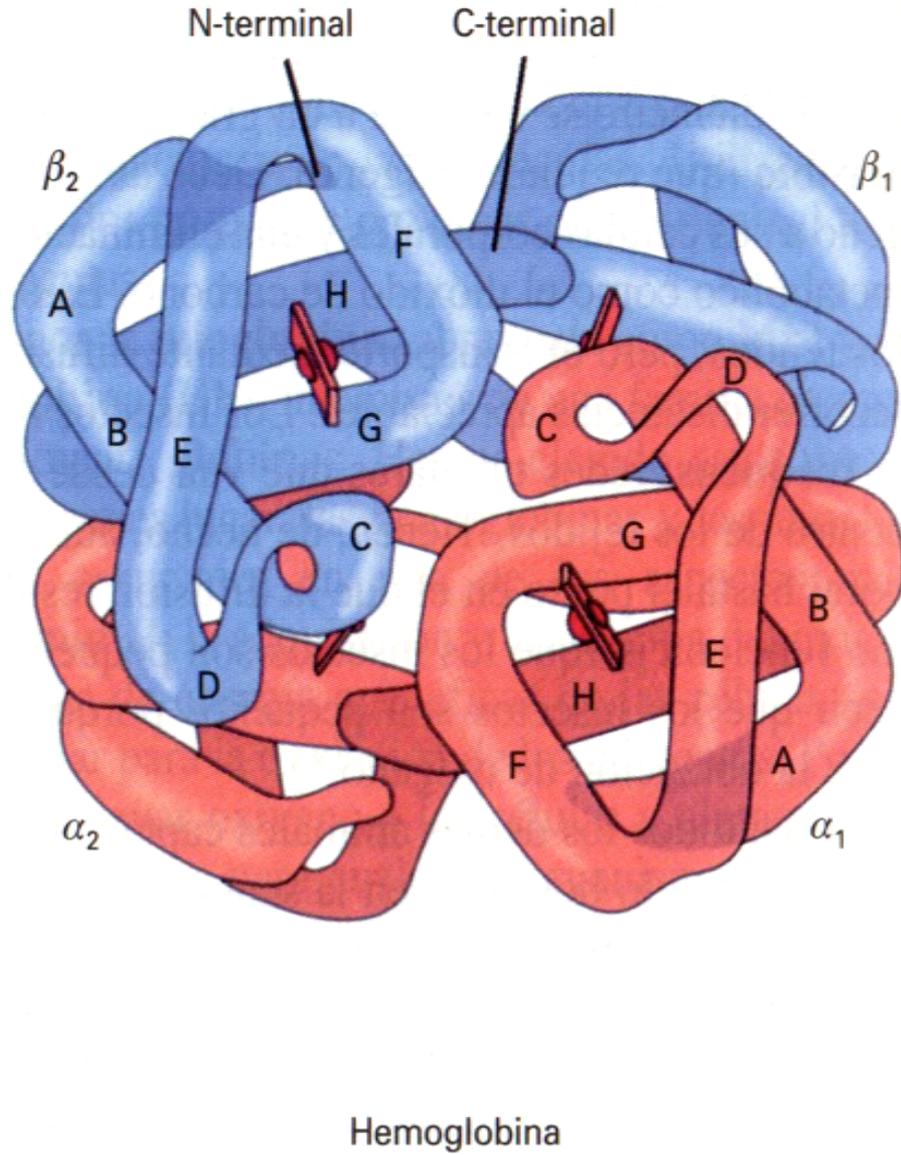
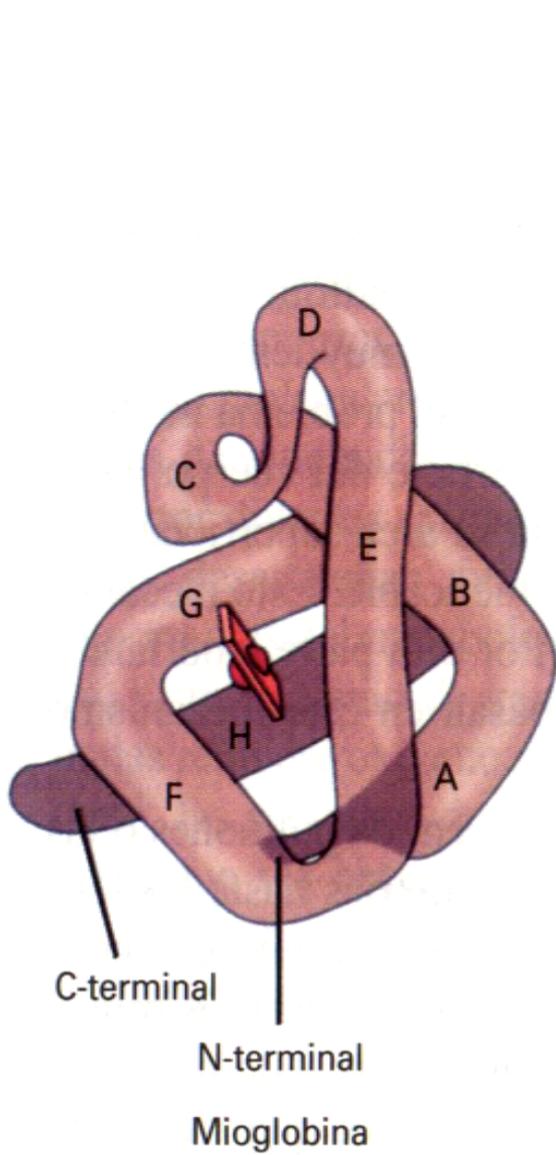


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

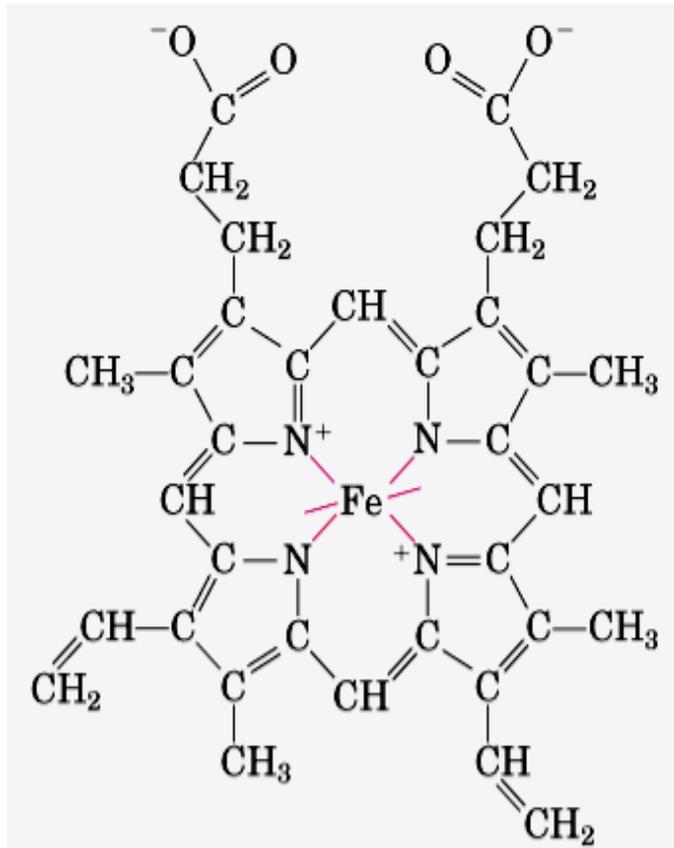
LA MIOGLOBINA Y LA HEMOGLOBINA SON PARÁLOGOS



(Garret & Grisham, 1999)



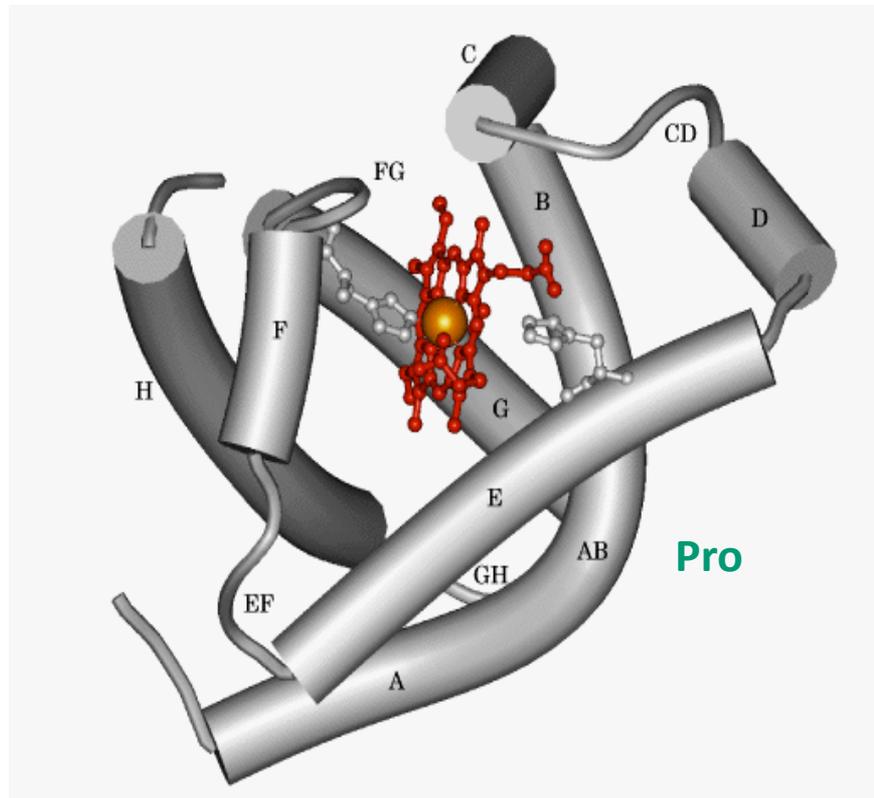
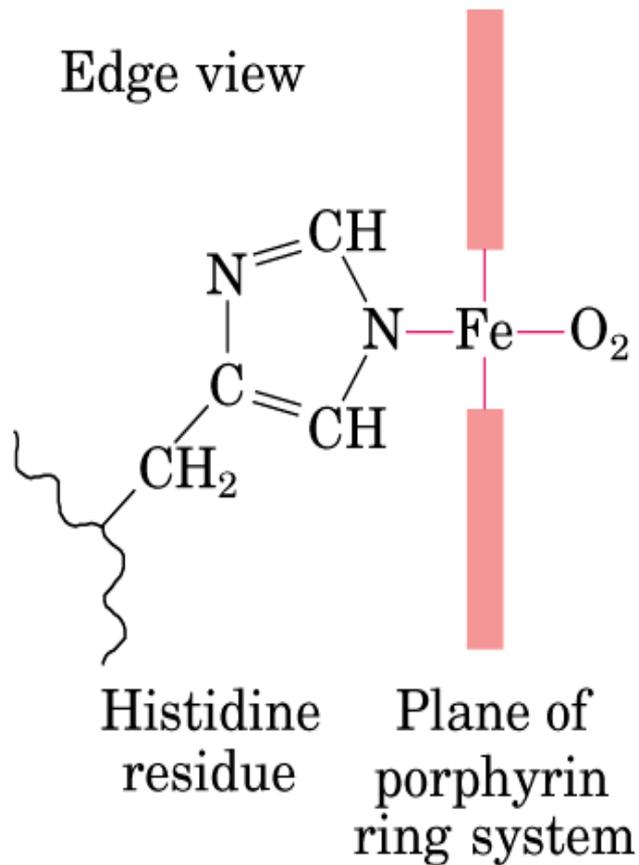
GRUPO HEMO: GRUPO PROSTÉTICO DE LA MIOGLOBINA Y HEMOGLOBINA



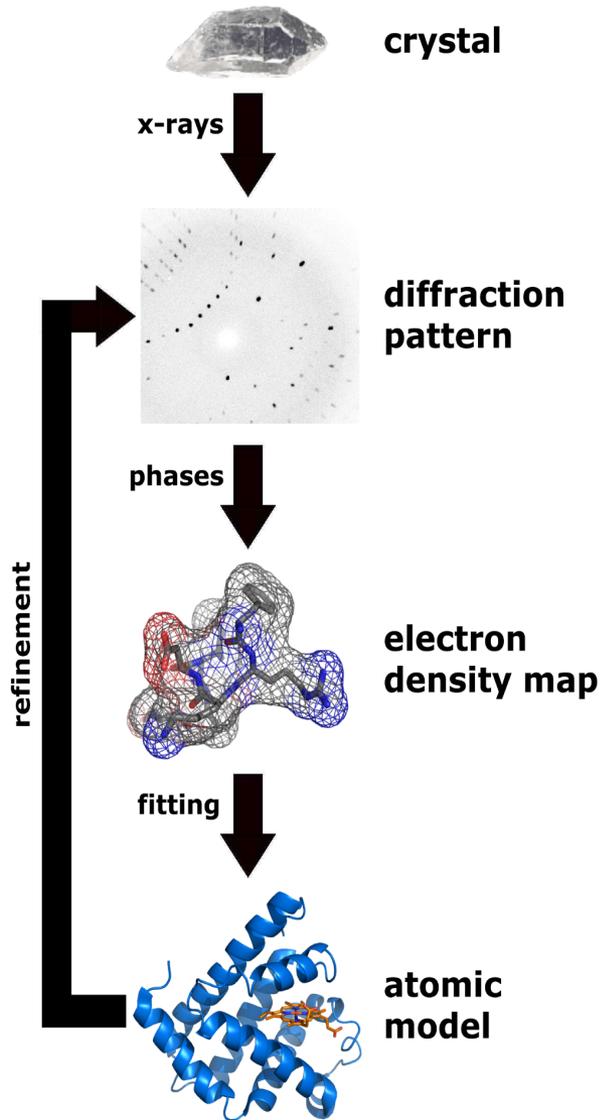
Anillo plano,
hidrófobo.

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

MIOGLOBINA: 153 aac, 17200 Da

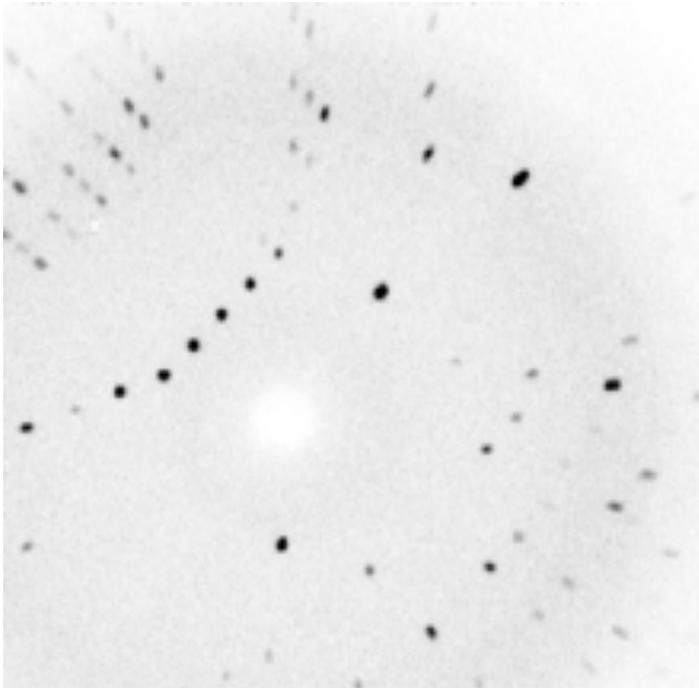


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

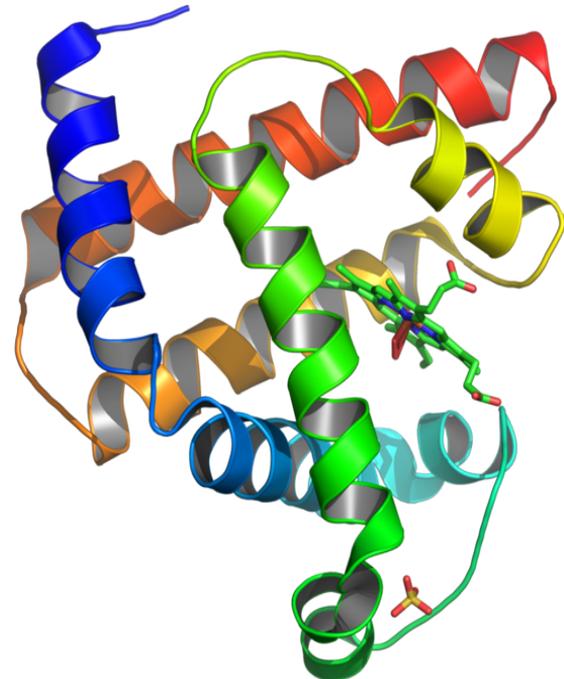


**DETERMINACIÓN DE
LA ESTRUCTURA DE
UNA PROTEÍNA POR
DIFRACCIÓN DE
RAYOS X**

LA PRIMERA ESTRUCTURA PROTEICA QUE SE DETERMINÓ FUE LA DE LA MIOGLOBINA

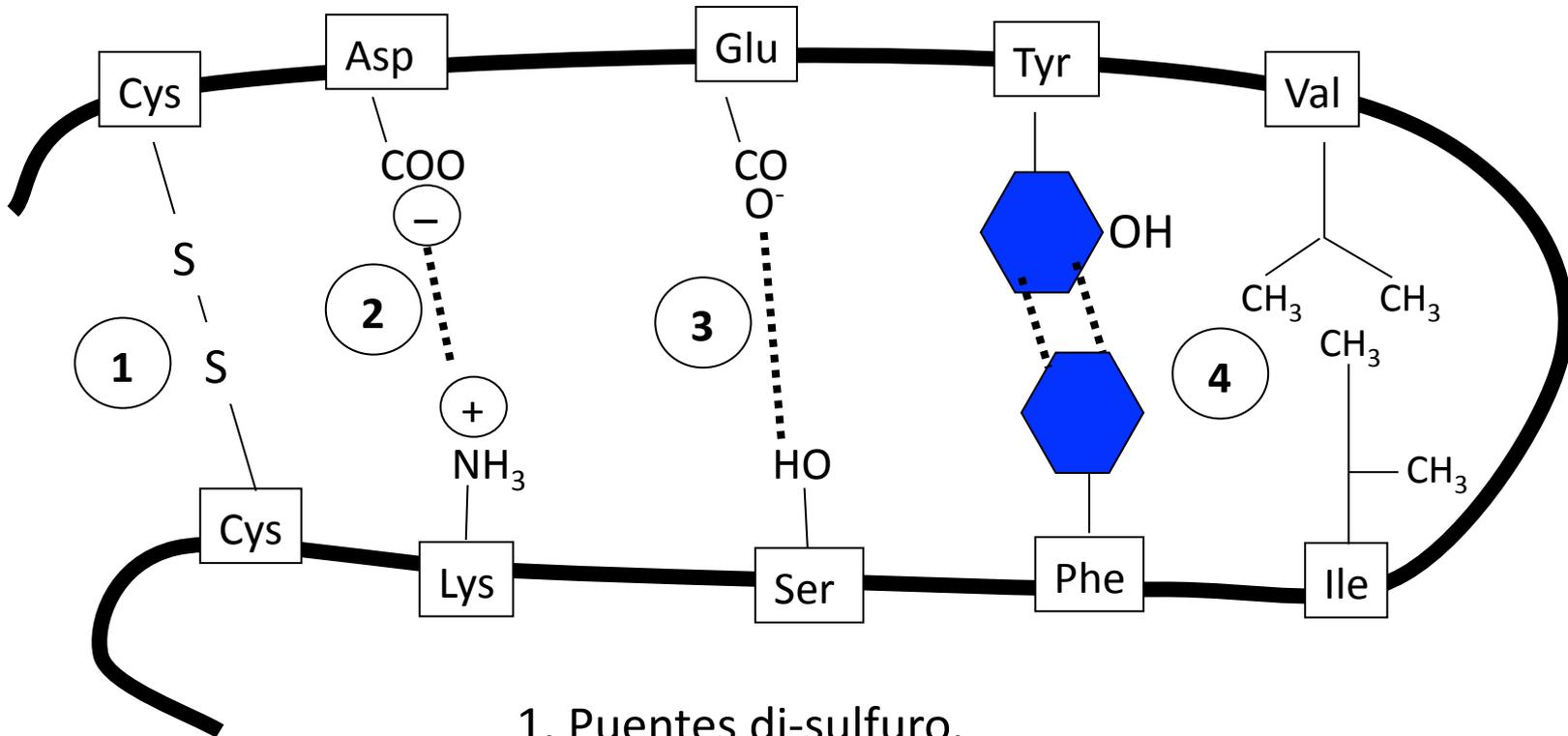


Patrón de difracción de RX de la mioglobina (Wikipedia).



Modelo estructural de la mioglobina (Wikipedia).

FUERZAS QUE ESTABILIZAN LA ESTRUCTURA TERCIARIA



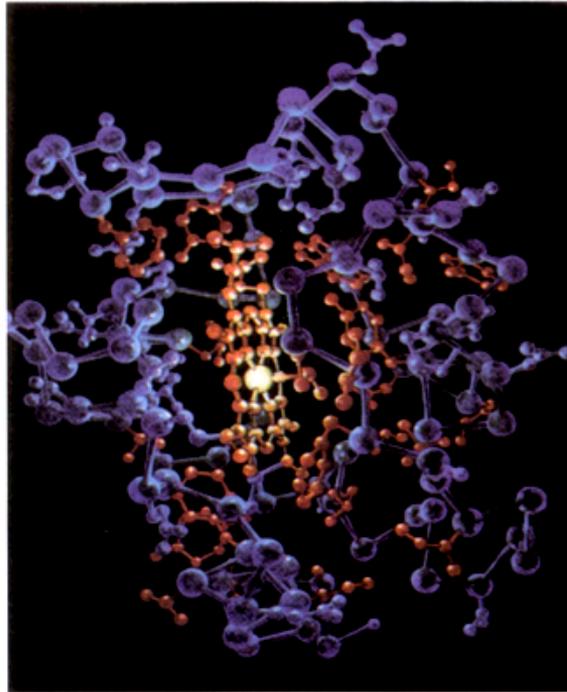
1. Puentes di-sulfuro.
2. Atracción electrostática.
3. Puentes de hidrógeno.
4. Interacción hidrofóbica.

ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LA MIOGLOBINA

- Las interacciones hidrofóbicas de los residuos apolares internos proporcionan estabilidad.
- Todos los residuos polares (excepto dos), están en la superficie externa, y están hidratados.
- Todos los enlaces peptídicos están en configuración plana trans.
- Posee 4 residuos Pro, de ellos 3 se encuentran en giros de la cadena. El otro en una hélice alfa, formando una curvatura.
- El grupo hemo (plano) se sitúa en una hendidura de la molécula.
- El átomo de Fe del hemo está coordinado con la cadena lateral de la His-93 y con el oxígeno.

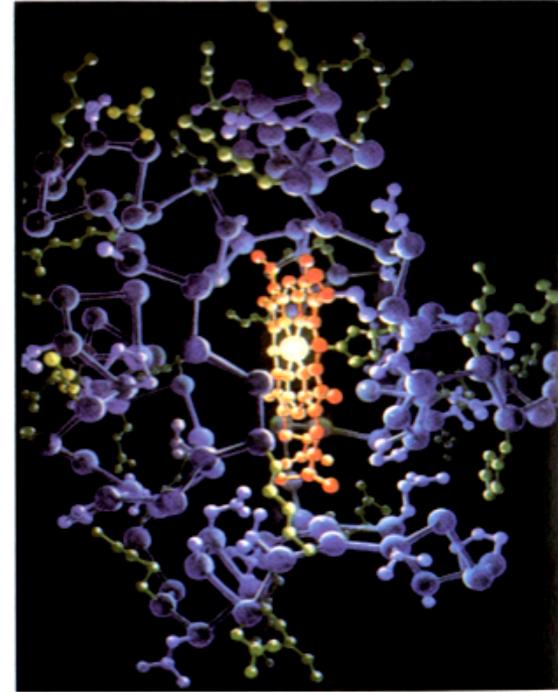
LOS AMINOÁCIDOS HIDROFÓBICOS ESTÁN EN EL INTERIOR DE LA GLOBINA Y LOS HIDROFÍLICOS ORIENTADOS HACIA EL EXTERIOR

1 10 20 30 40 50
 G **V** **E** **K** **G** **K** **K** **I** **F** **V** **Q** **K** **A** **Q** **C** **H** **T** **V** **E** **K** **G** **G** **K** **H** **K** **T** **G** **P** **N** **L** **H** **G** **L** **F** **G** **R** **K** **T** **G** **Q** **A** **P** **G** **F** **T** **Y** **T** **D**
 ANKNKG **I** **T** **W** **K** **E** **E** **T** **L** **M** **E** **Y** **L** **E** **N** **P** **K** **K** **Y** **I** **P** **G** **T** **K** **M** **I** **F** **A** **G** **I** **K** **K** **K** **T** **E** **R** **E** **D** **L** **I** **A** **Y** **L** **K** **K** **A** **T** **N** **E**
 (a) 60 70 80 90 100

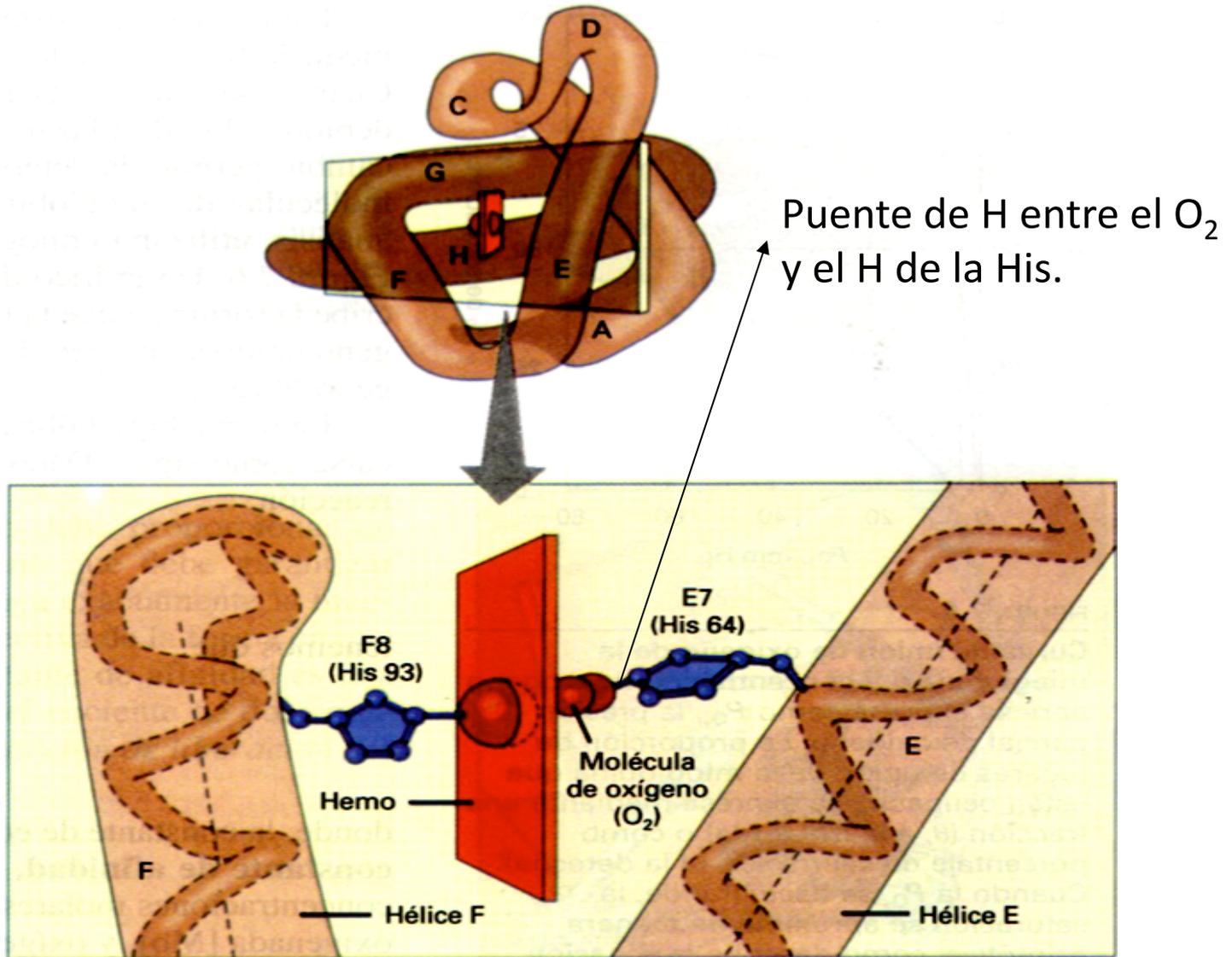


(b)

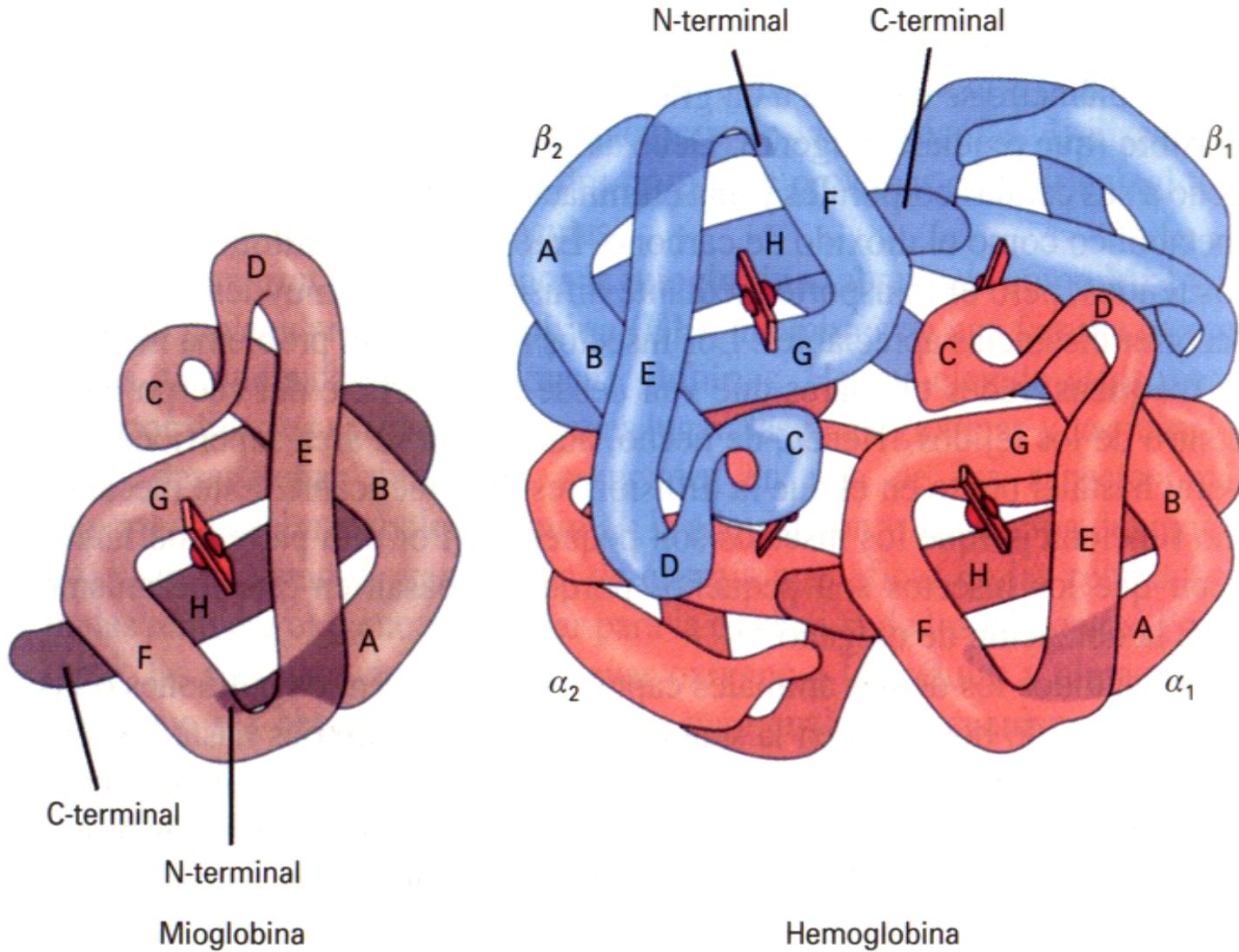
Hidrofóbicos en rojo

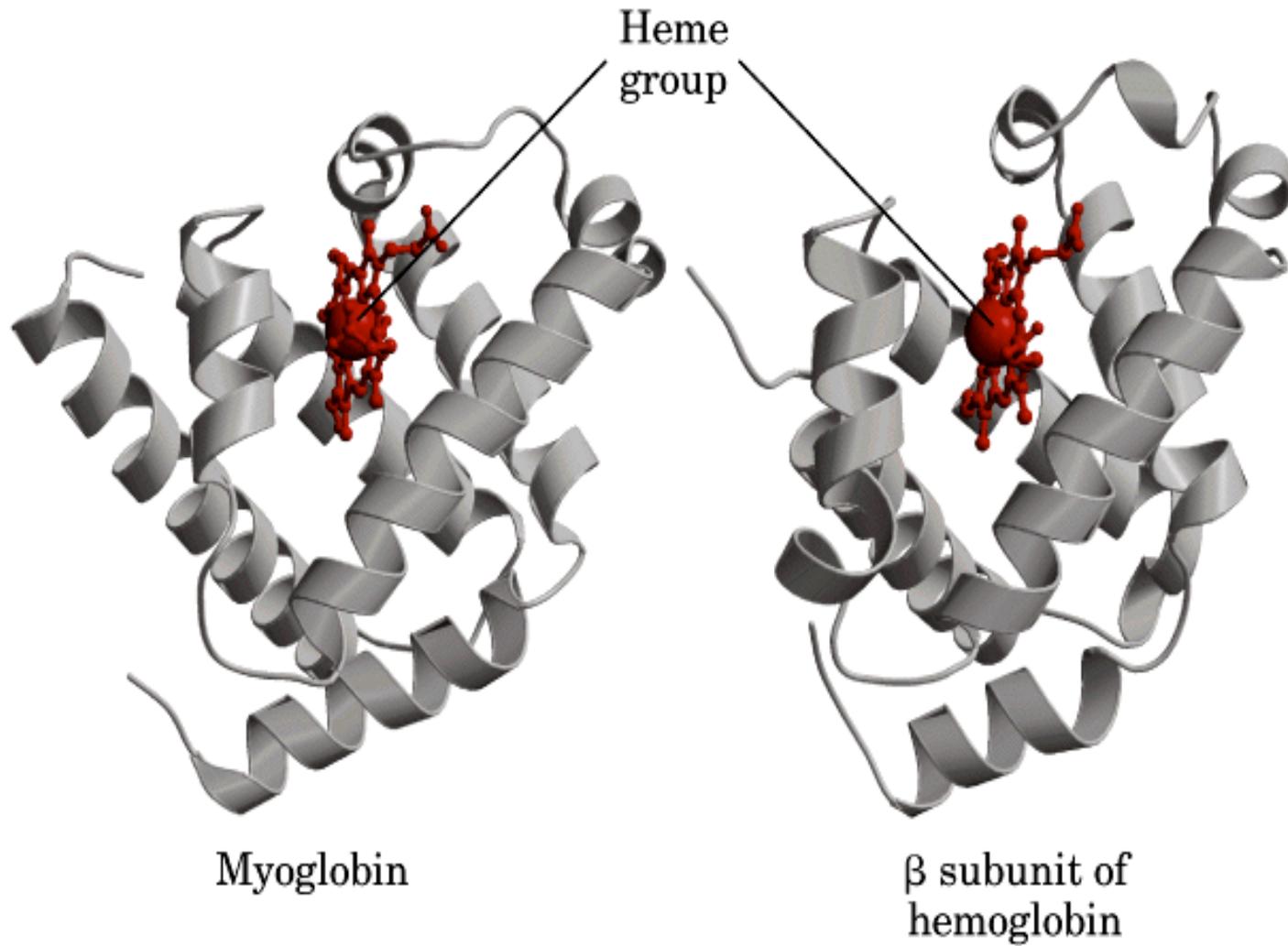


Hidrofílicos en verde



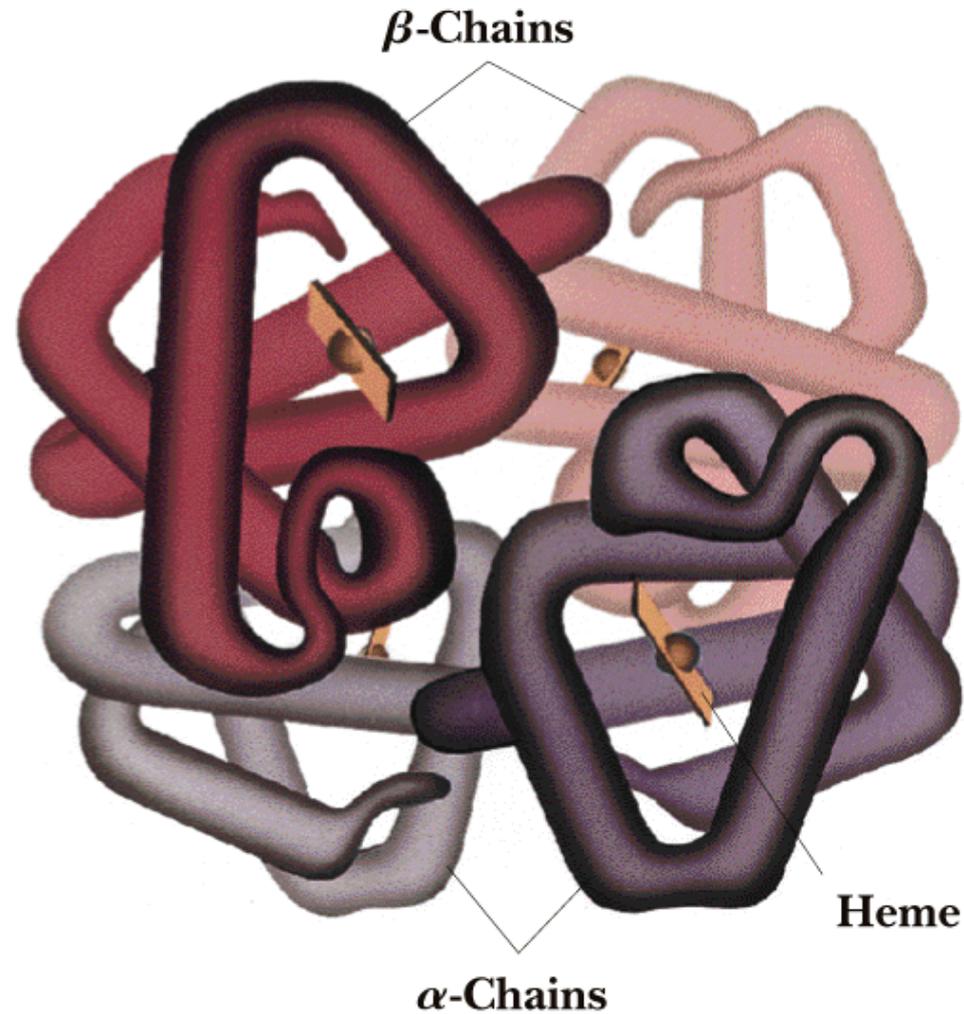
Mathews & Van Holde. Bioquímica. McGraw-Hill, 1998.



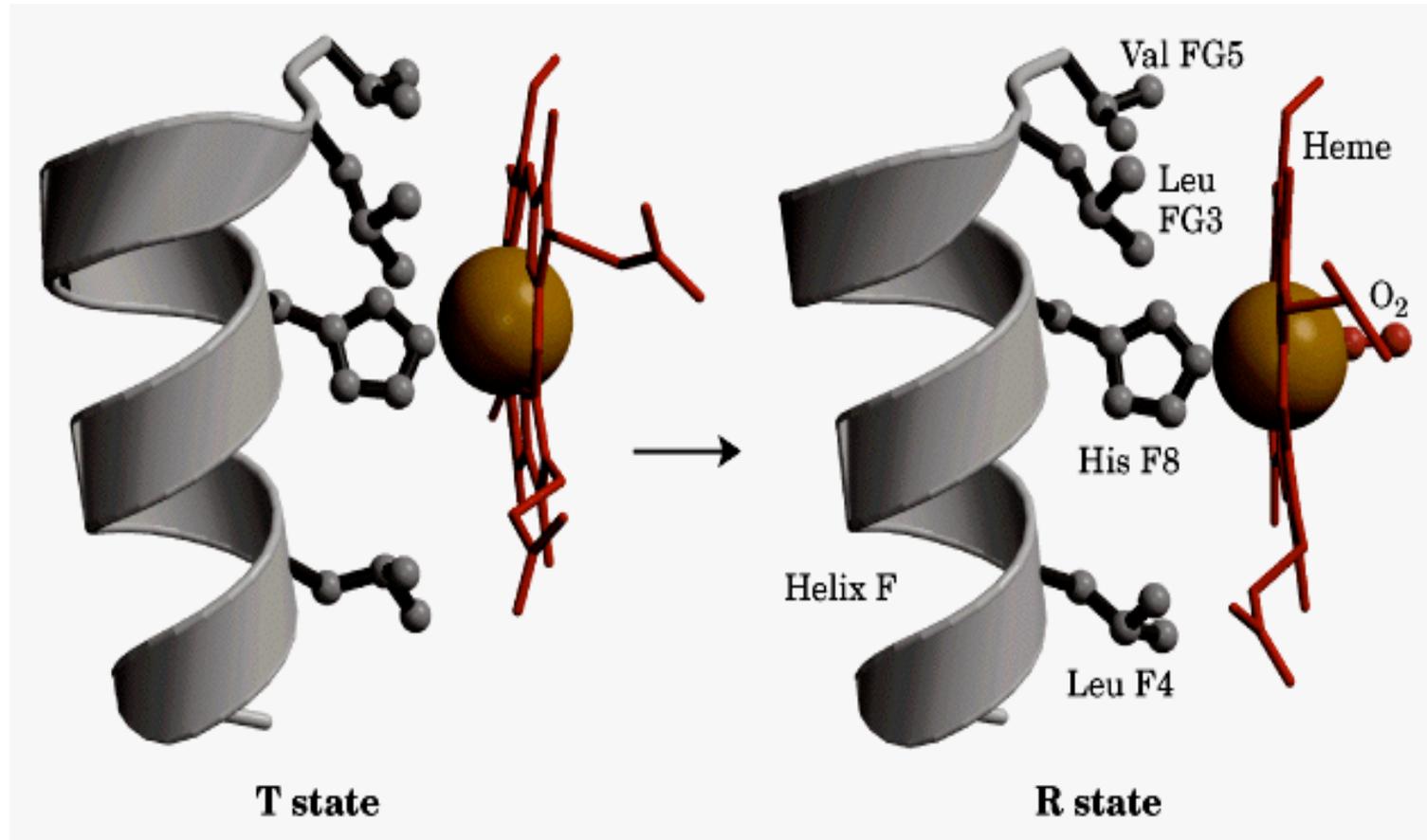


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3^a ed. Worth Publishers, 2000.

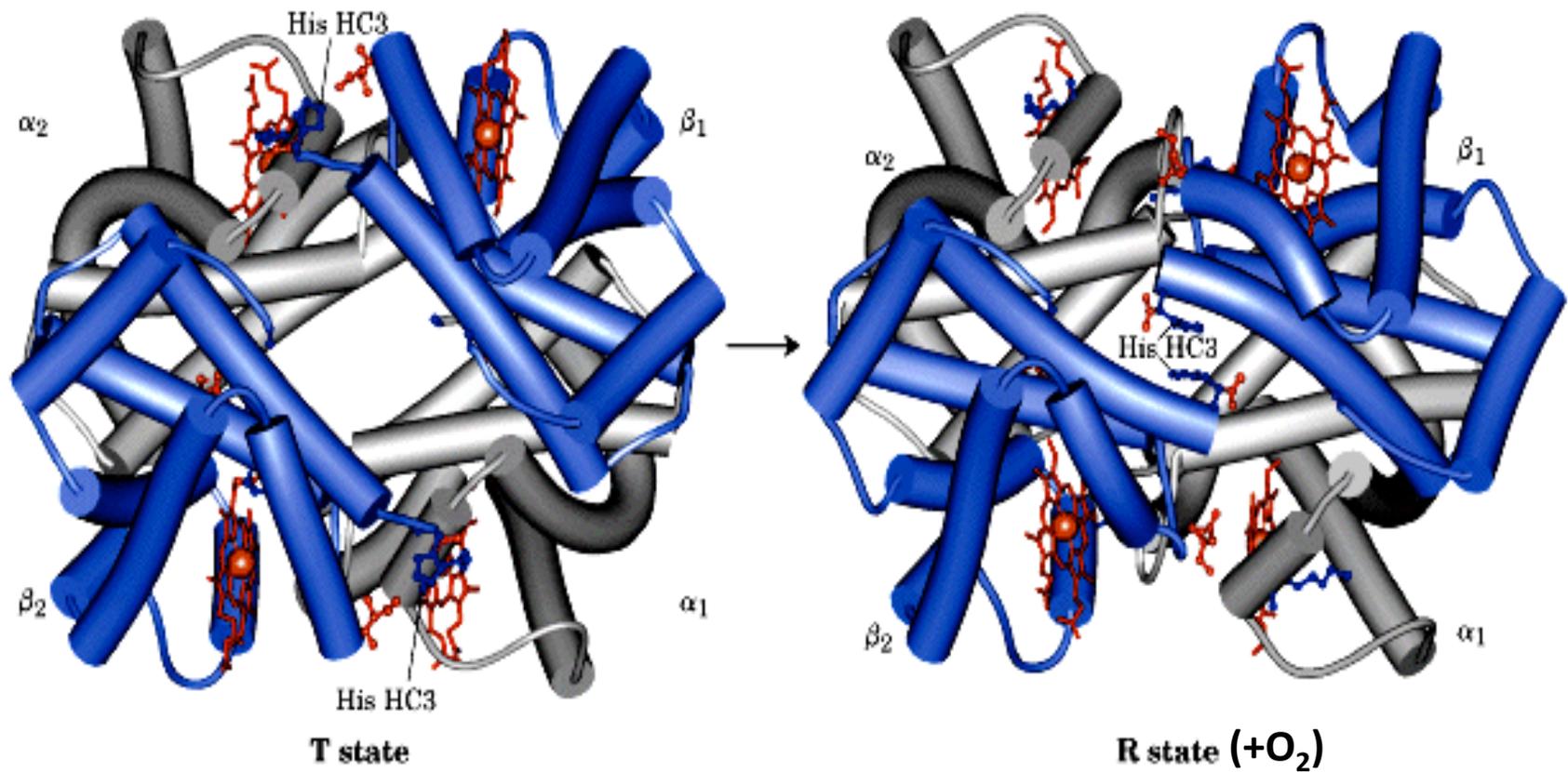
THE TETRAMERIC STRUCTURE OF HEMOGLOBIN



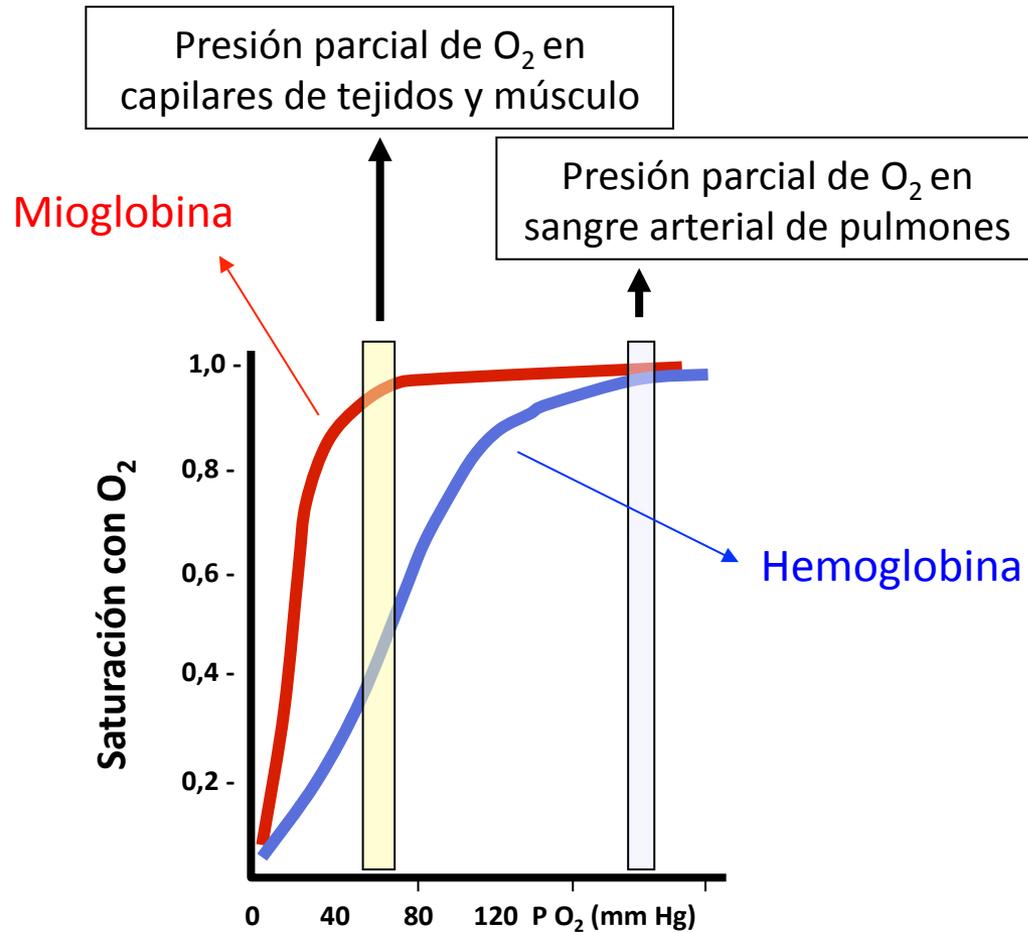
LA UNIÓN DEL OXÍGENO PROVOCA UN CAMBIO CONFORMACIONAL EN AMINOÁCIDOS CERCANOS AL GRUPO HEMO...



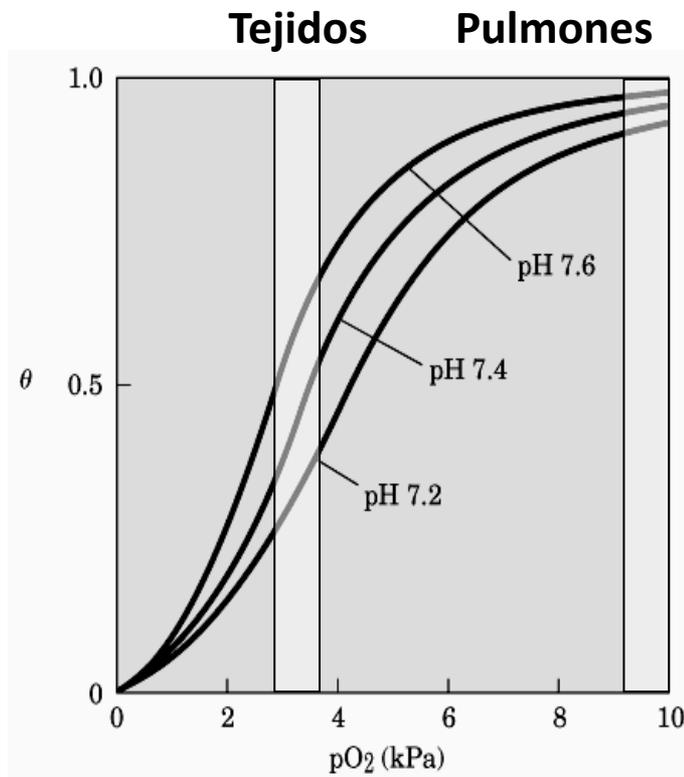
...QUE SE TRANSMITE A TODA LA CADENA Y A LAS CUATRO CADENAS



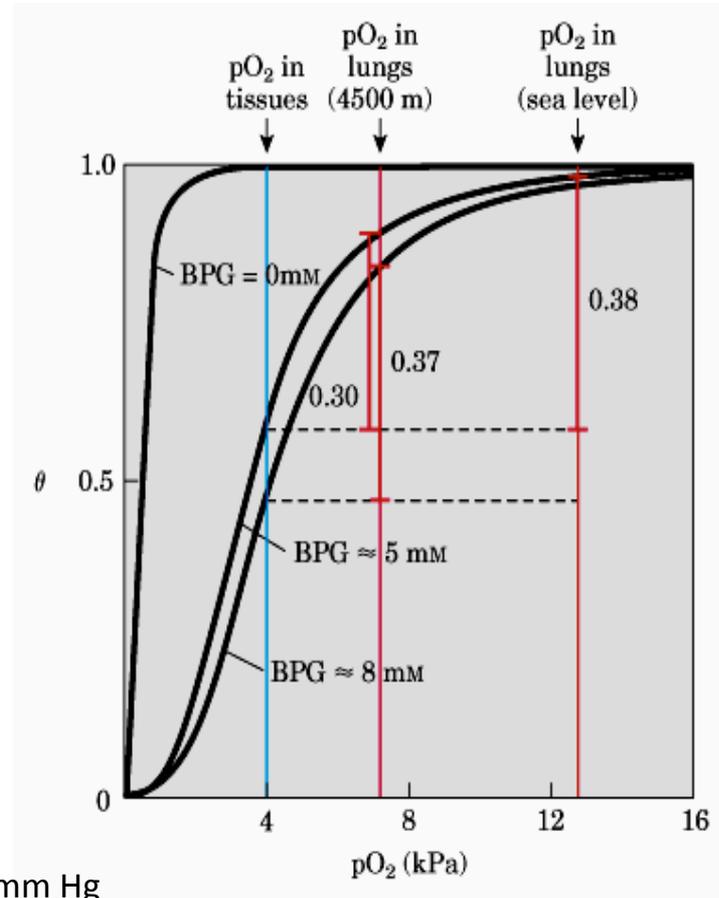
CURVAS DE SATURACIÓN DE Mb Y Hb CON OXÍGENO



EFECTO BOHR Y EFECTO DEL BPG

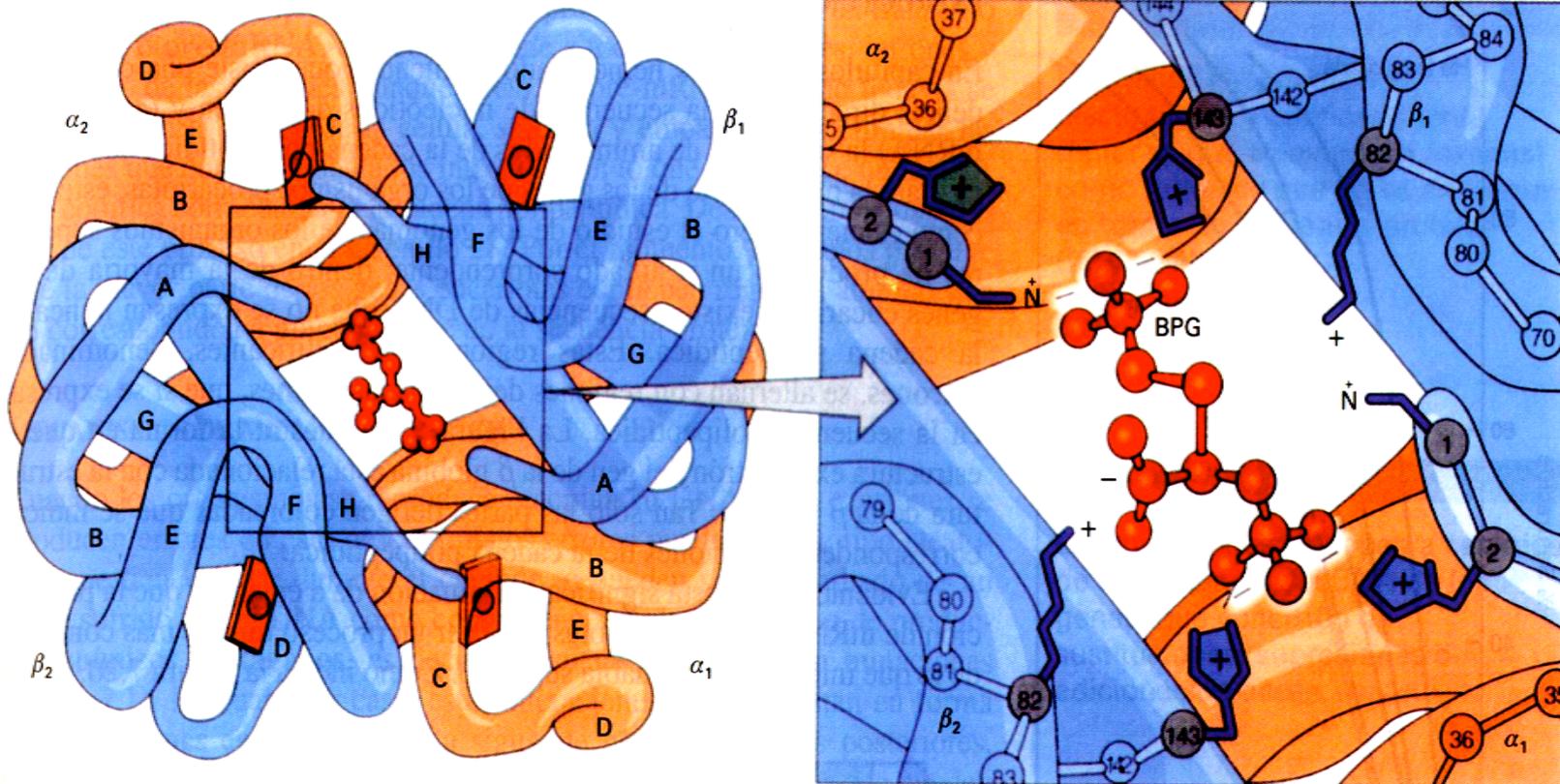


100 mm Hg



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

EFFECTO DEL 2,3-BPG



Mathews & Van Holde.

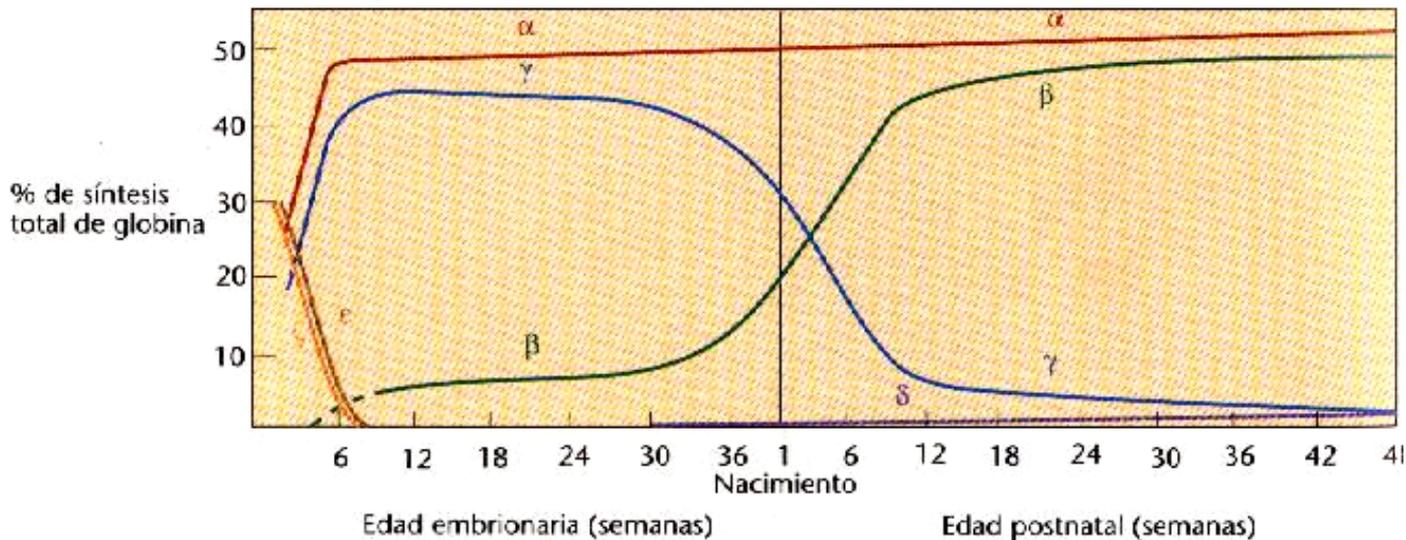
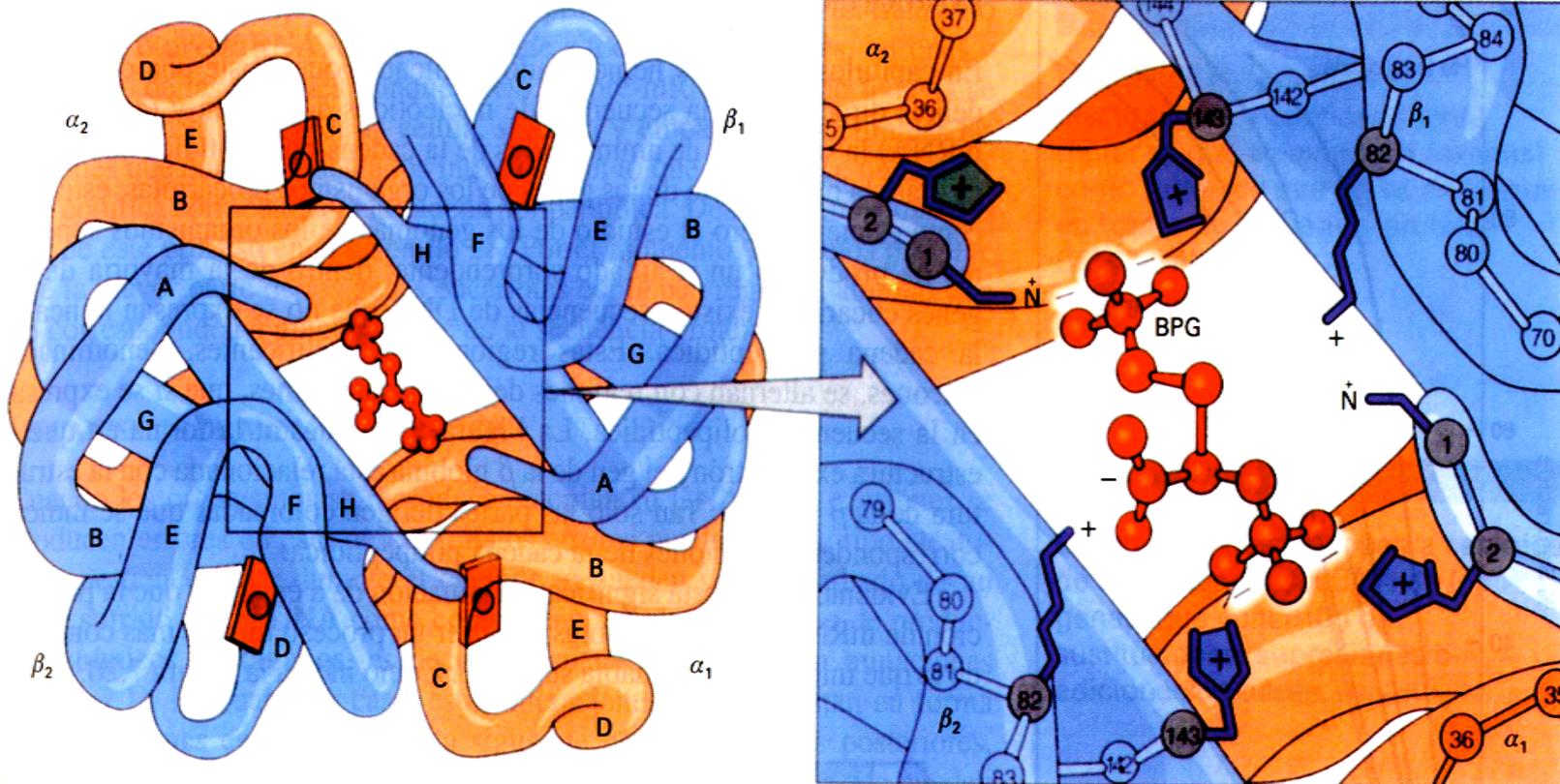


TABLA 3.8 Cadenas de la hemoglobina humana.

Estado de desarrollo	Símbolo	Cadenas
Adulto	HbA ₁	$\alpha_2\beta_2$
Adulto	HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$
Feto	HbF	$\alpha_2\gamma_2$
Embrión	Hb Gower-1	$\zeta_2\varepsilon_2$
Embrión	Hb Portland	$\zeta_2\gamma_2$

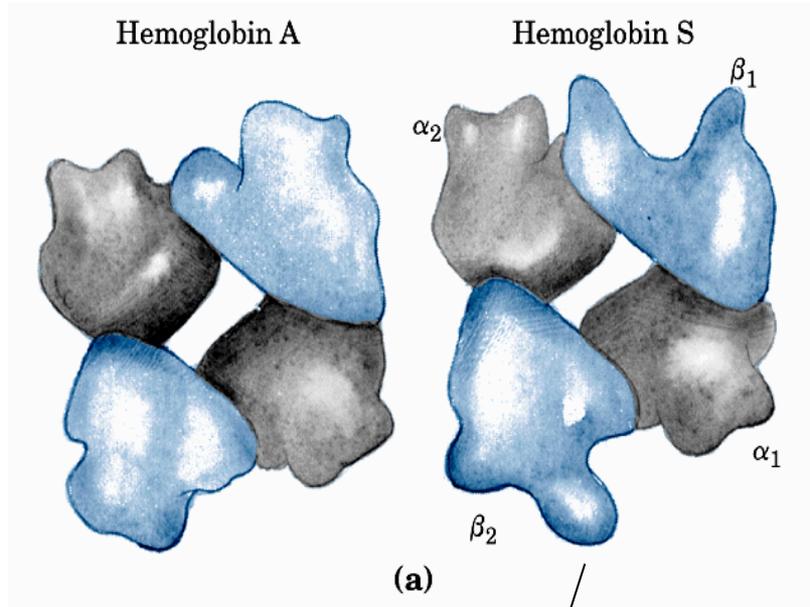
Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

Hb FETAL ($\alpha_2\beta_2$): His¹⁴³ / Ser. MENOR AFINIDAD POR EL 2,3-BPG Y POR TANTO MAYOR AFINIDAD POR EL O₂

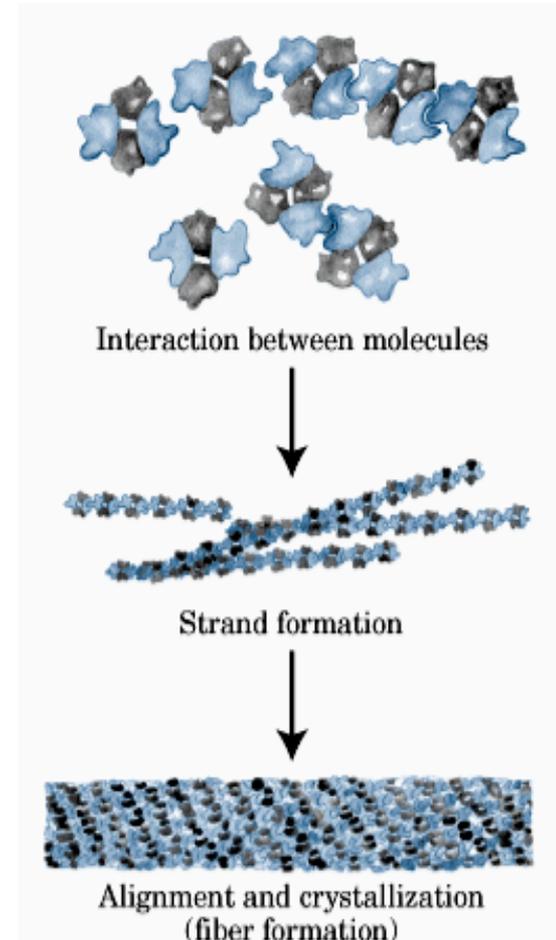


Mathews & Van Holde.

FORMACIÓN DE FIBRAS DE HEMOGLOBINAS



Saliente hidrofóbico
(Glu⁶ → Val⁶ de β -globina)

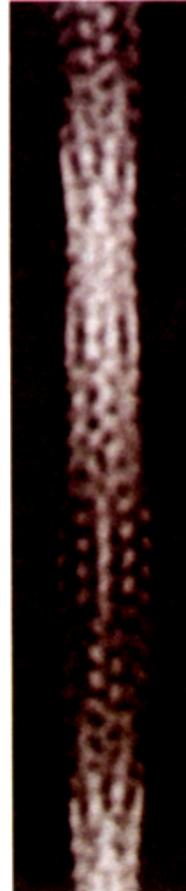


Nelson, DL and Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3ª ed. Worth Publishers, 2000.

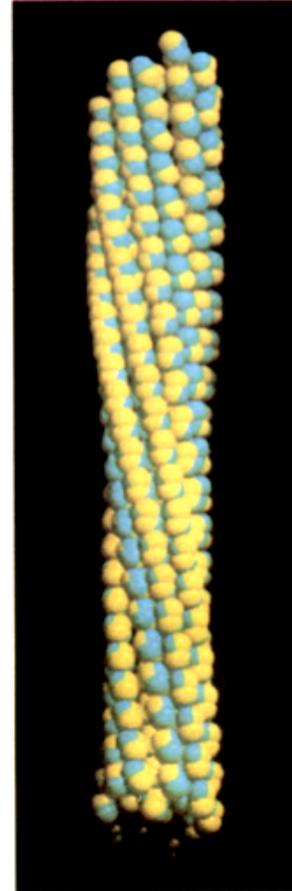
ANEMIA FALCIFORME



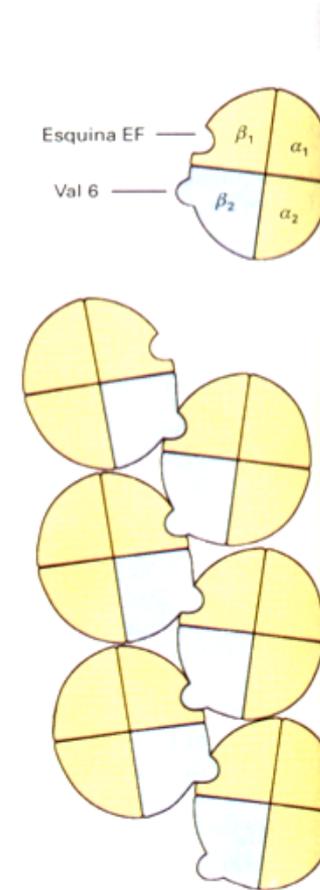
(a)

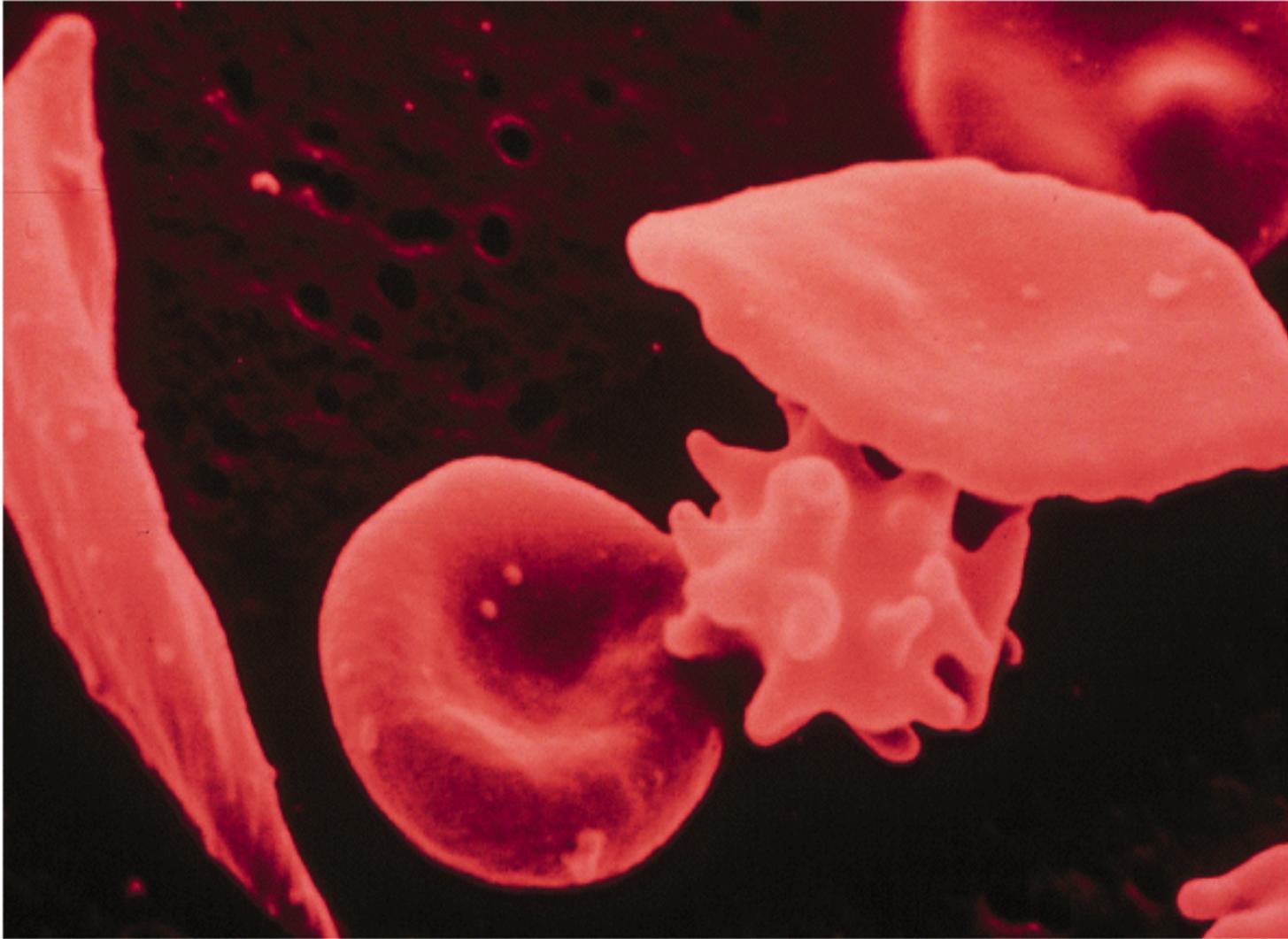


(a) Fibra de Hb de las células falciformes



(b) Modelo de fibra



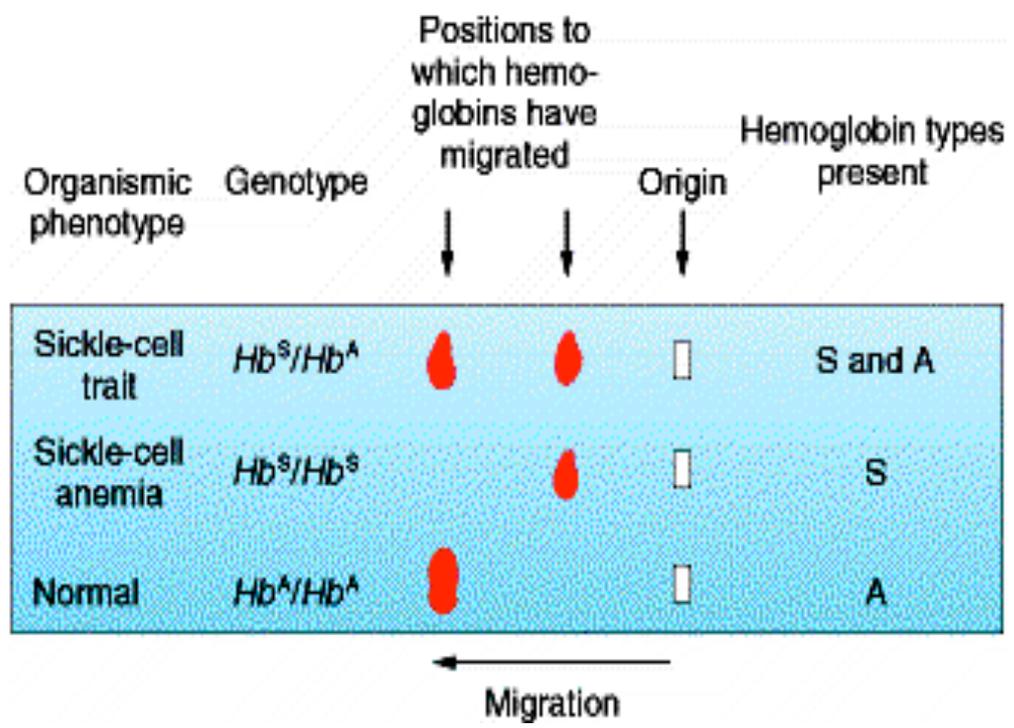
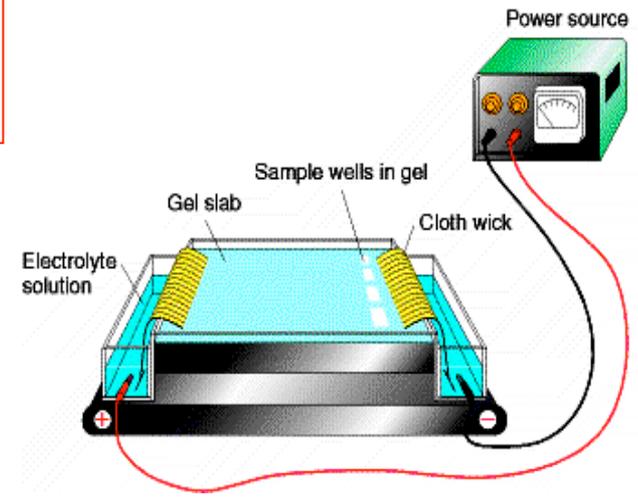


(b)

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

Jesús Navas Méndez

IDENTIFICACIÓN DE HBS POR ELECTROFORESIS

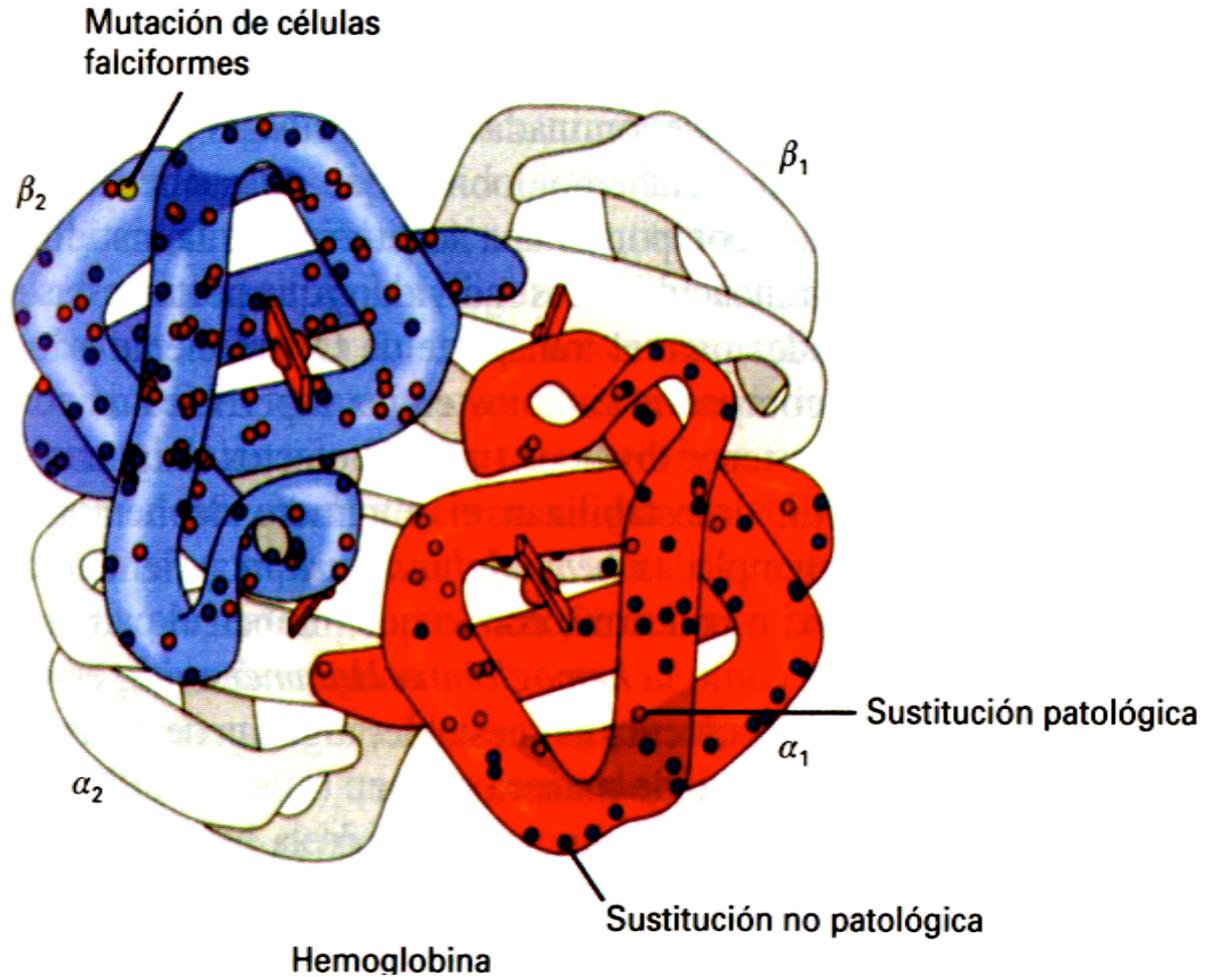


+

-

A.J. Griffiths et al. *Modern Genetic Analysis*. Freeman & Co. 1999.

PATOLOGÍA MOLECULAR DE LA HEMOGLOBINA



HEMOGLOBINAS MUTANTES

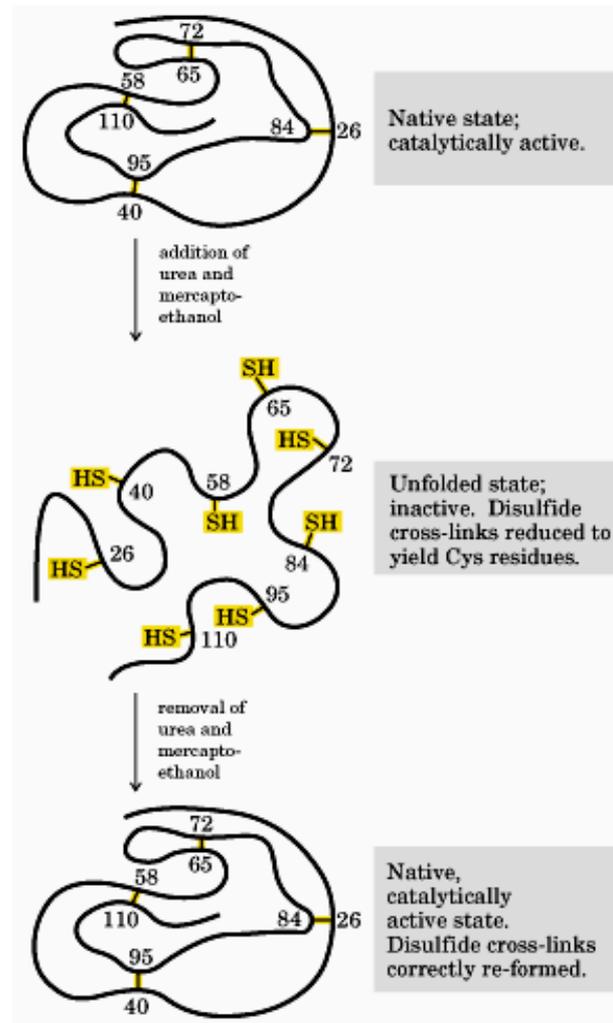
- Mutaciones que afectan a los aminoácidos del exterior (no patológicas).
- Mutaciones que afectan al centro activo: no pueden captar O₂.
Pacientes cianóticos (heterocigóticos).
- Mutaciones que afectan a la estructura 3D.
- Mutaciones que afectan a la estructura cuaternaria (zona de contacto subunidades α - β): se altera su afinidad por el O₂.
- Talasemias: síntesis defectuosa de una o más cadenas de la Hb.

DESNATURALIZACIÓN DE PROTEÍNAS

- Pérdida de la estructura 3D de una proteína.
- Cambian las propiedades físicas, químicas y biológicas.
- Se produce por tratamiento con agentes físicos y agentes químicos.

**Desnaturalización
de la RNasa**

**Renaturalización
de la RNasa**



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

AGENTES DESNATURALIZANTES

- Ácidos y bases fuertes.
- Disolventes orgánicos (alcoholes, cetonas, cloroformo).
- Detergentes (SDS).
- Agentes reductores (mercaptoetanol).
- Compuestos polares neutros (urea, guanidina).
- Sales a elevada concentración.
- Aumento de temperatura.
- Agresión mecánica (agitación, trituración).

BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 5.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Cap 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, 7.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Caps 9, 10.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Caps 2, 5.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Caps 5, 6.