

# Estructura secundaria de las proteínas

# Niveles de estructuración en las proteínas

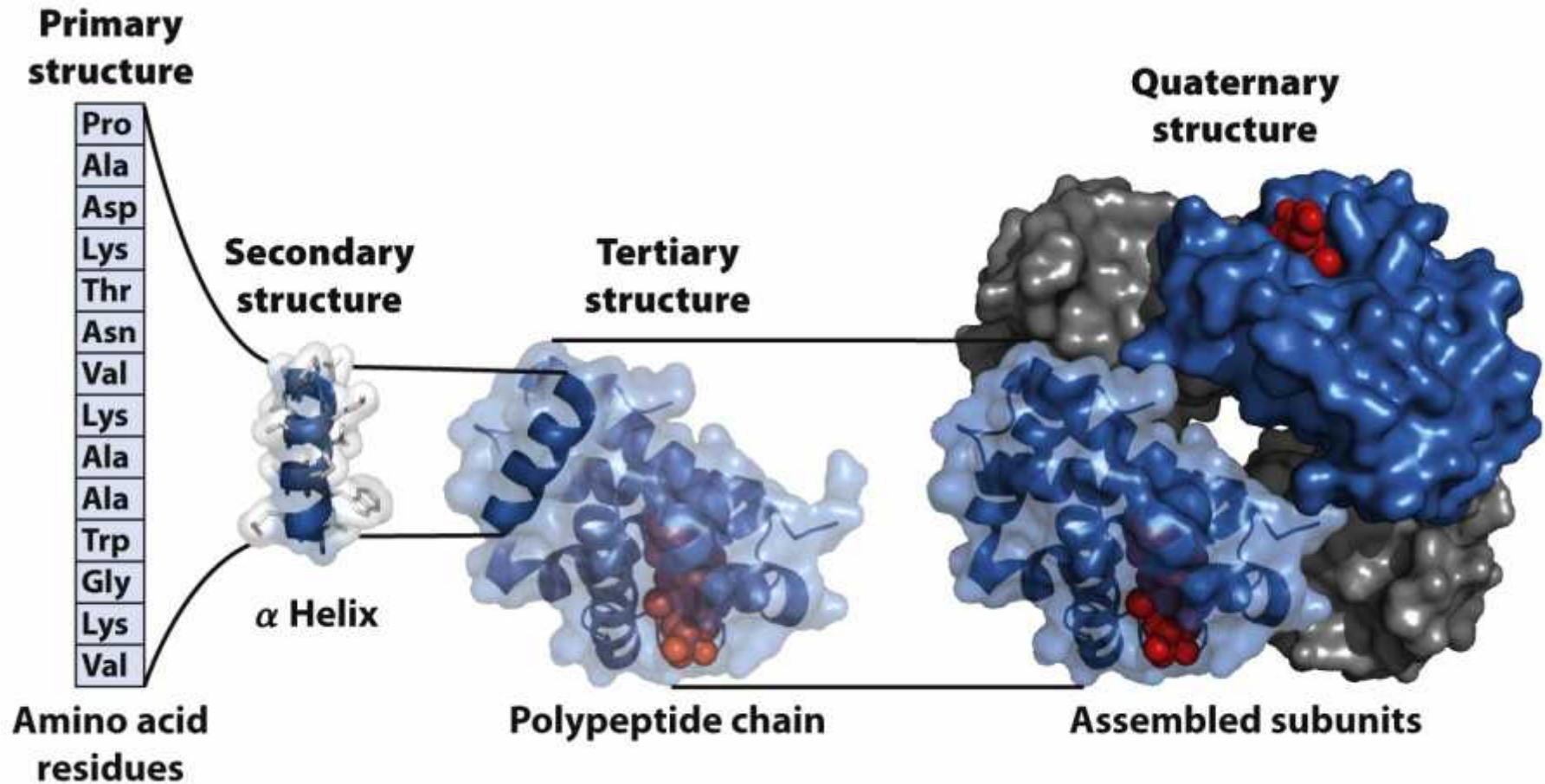


Figure 3-23

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

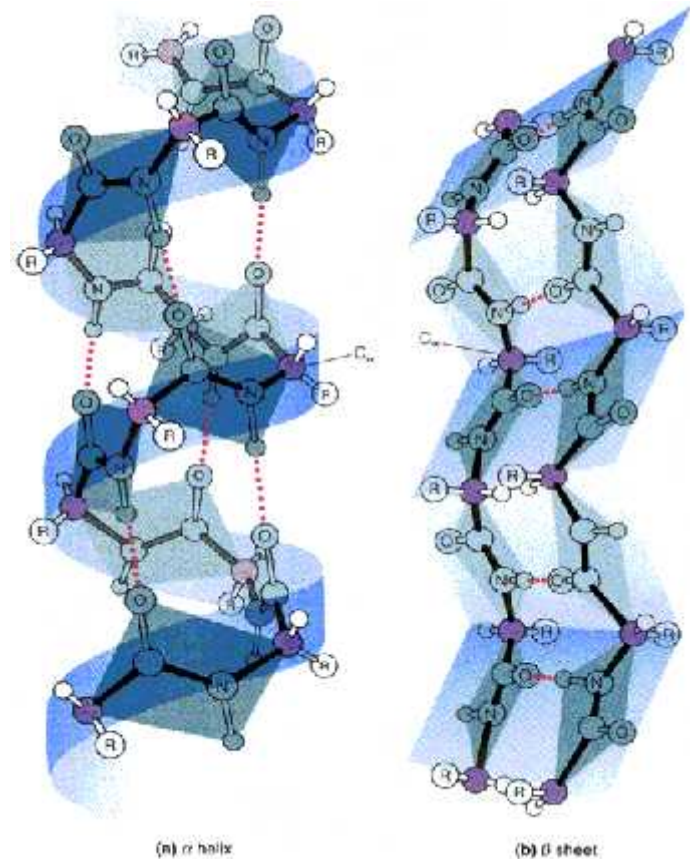
© 2008 W. H. Freeman and Company

# ESTRUCTURA SECUNDARIA

Se refiere a cualquier segmento de una cadena polipeptídica y describe el arreglo espacial local de los átomos de la cadena principal sin tomar en cuenta la conformación de su cadena lateral o su interrelación con otros segmentos.

- ✓ Hélices  $\alpha$
- ✓ Conformaciones  $\beta$
- ✓ Giros  $\beta$

Los puentes de hidrógeno son la principal fuerza estabilizadora de esta estructura.



# Hélice $\alpha$

La cadena se enrolla en espiral sobre sí misma. Esta estructura se mantiene gracias a los enlaces de hidrógeno intracatenarios formados entre el grupo  $\text{NH}$  de un enlace peptídico ( $n$ ) y el grupo  $\text{C=O}$  del cuarto aminoácido que le sigue ( $n+4$ ).

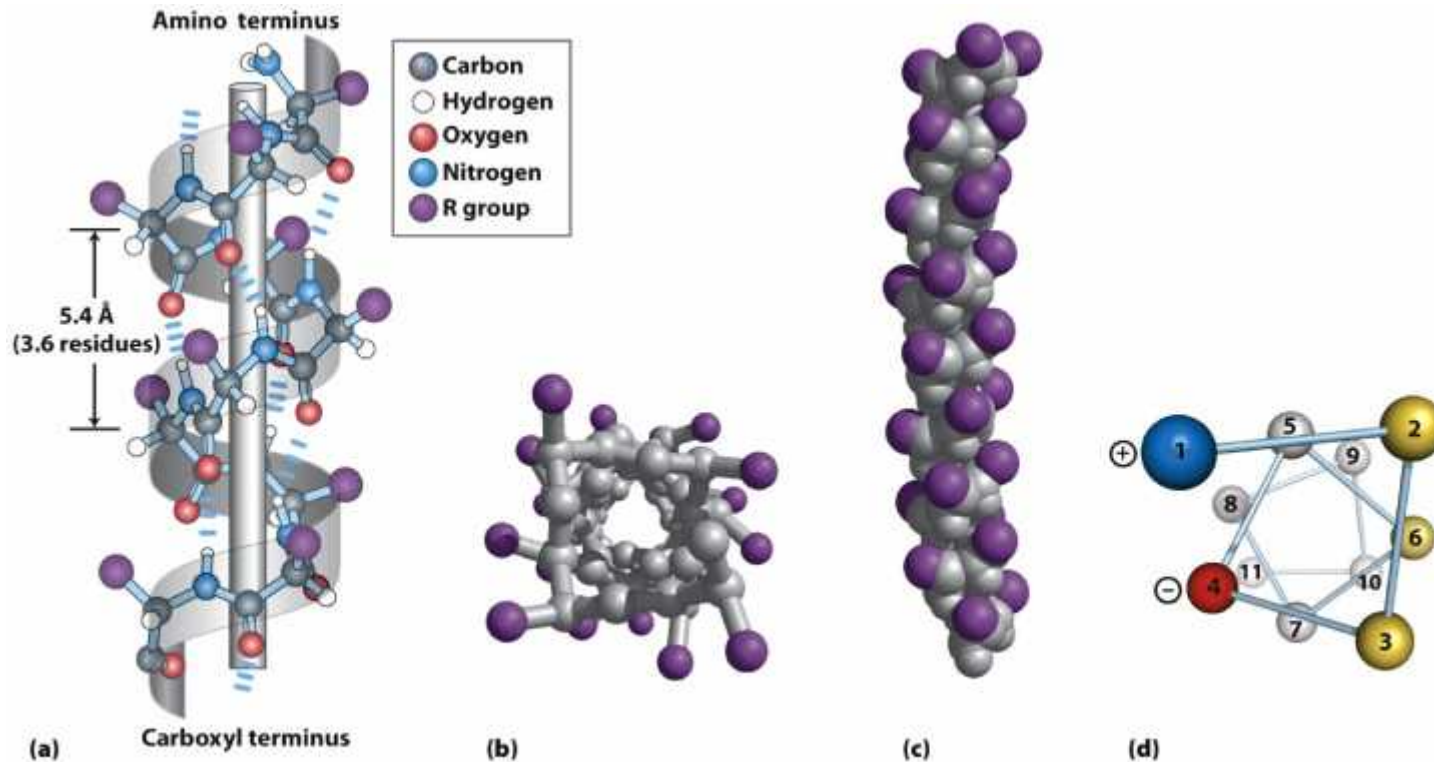
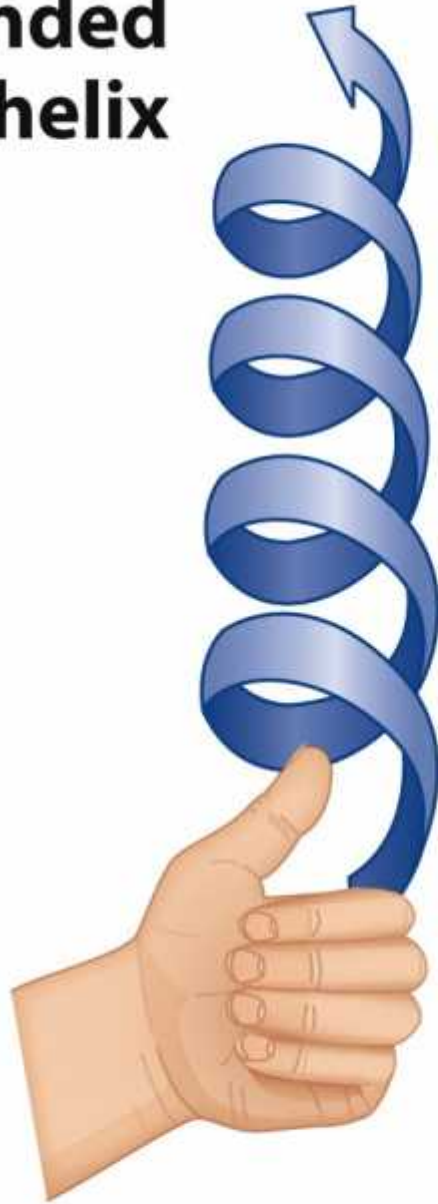
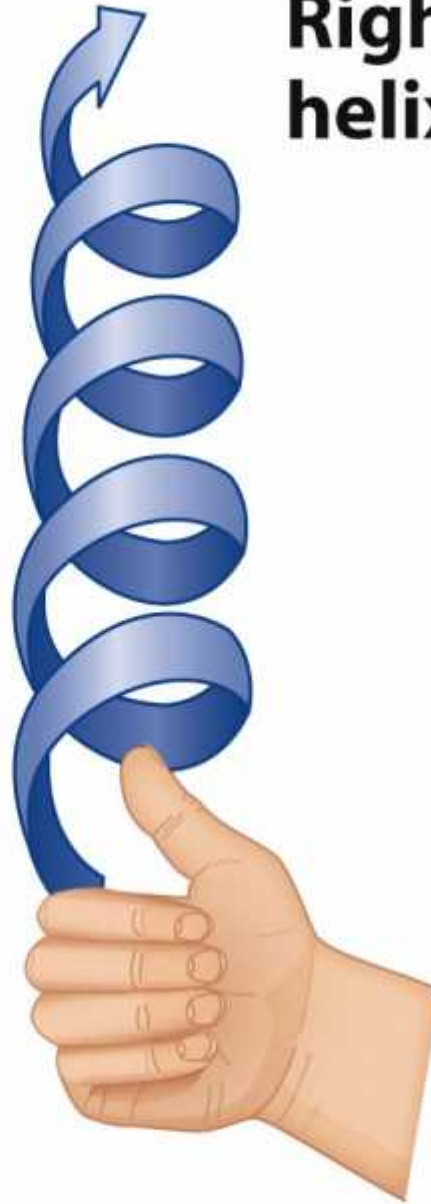


Figure 4-4  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

**Left-handed  
helix**



**Right-handed  
helix**



**Box 4-1**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

## Tendencia de los aminoácidos a formar hélices a

TABLE 4-1		Propensity of Amino Acids to Take Up an $\alpha$ -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

Sources: Data (except proline) from Bryson, J.W., Betz, S.F., Lu, H.S., Suich, D.J., Zhou, H.X., O'Neil, K.T., & DeGrado, W.F. (1995) Protein design: a hierarchic approach. *Science* 270, 935. Proline data from Myers, J.K., Pace, C.N., & Scholtz, J.M. (1997) Helix propensities are identical in proteins and peptides. *Biochemistry* 36, 10,926.

\* $\Delta\Delta G^\circ$  is the difference in free-energy change, relative to that for alanine, required for the amino acid residue to take up the  $\alpha$ -helical conformation. Larger numbers reflect greater difficulty taking up the  $\alpha$ -helical structure. Data are a composite derived from multiple experiments and experimental systems.

Table 4-1

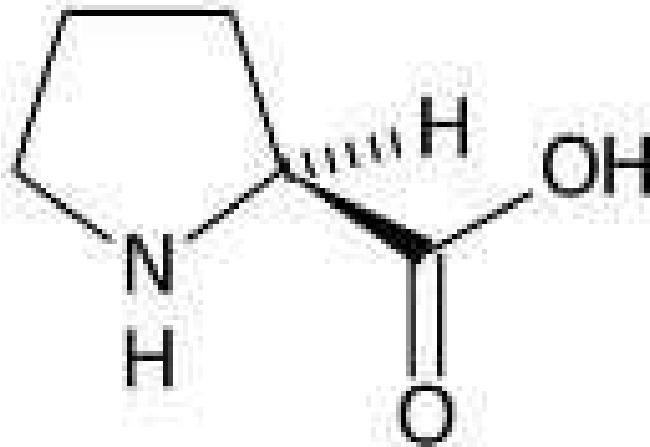
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

A mayor  $\Delta\Delta G^\circ$  (relativo a la alanina) es menos propenso a formar hélices a

# Factores que desestabilizan las hélices $\alpha$

Los aminoácidos disruptores de la hélice  $\alpha$  desestabilizan la estructura helicoidal, como la **prolina** cuyo  $-N$  de su enlace peptídico no tiene ningún  $-H$  para formar un puente de hidrógeno.



# Restricciones en la hélice- $\alpha$

- Presencia de Pro y/o Gli:
  - Pro: El átomo de N, es parte de un anillo rígido, lo que no permite la rotación del  $C_{\alpha}$ -N; además de que el mismo N no tiene H para participar en los puentes de H con otros residuos.
  - Gli: Tiene mayor flexibilidad conformacional que otros residuos. Los polímeros de Gli tienden a formar estructuras enroscadas muy diferentes a la hélice- $\alpha$ .



# Conformaciones b

- ✓ **Hojas plisadas b:** el esqueleto de la cadena polipeptídica se extiende en forma de zig-zag.
- ✓ Las cadenas de los polipéptidos adyacentes pueden ser paralelas o antiparalelas.

## Antiparallel

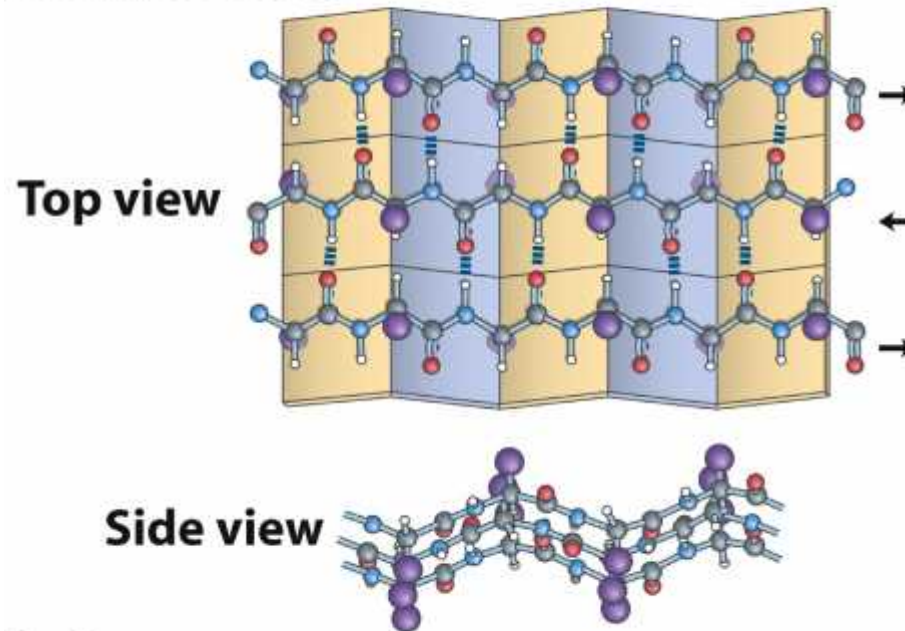
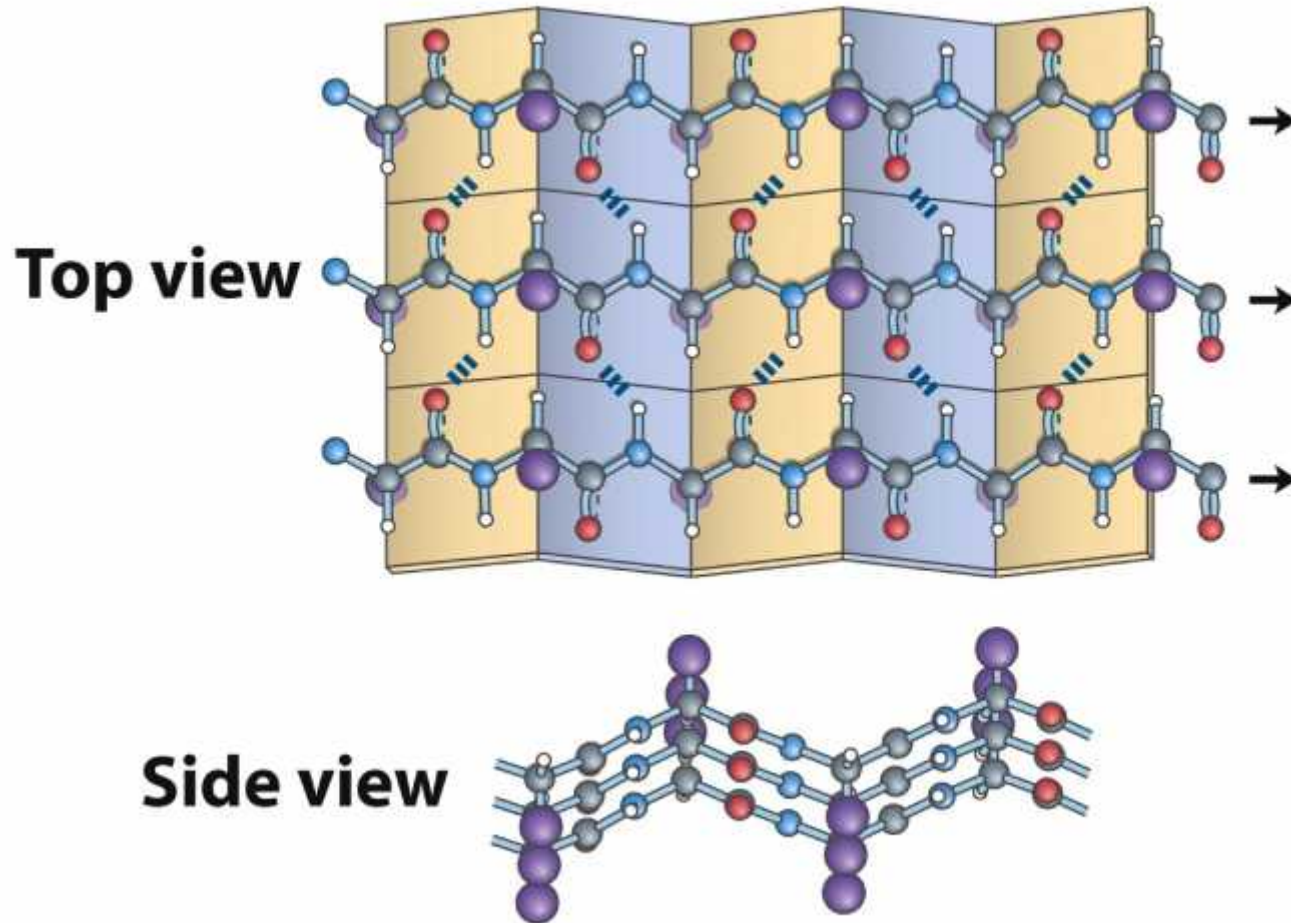


Figure 4-6a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

# Parallel



**Figure 4-6b**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Giros b

**Giros b:** Muy abundantes en las proteínas globulares, las cuales tienen una estructura plegada de forma compacta.

Los giros b conectan las terminaciones de dos segmentos adyacentes de una lámina b antiparalela.

La estructura es un giro de  $180^\circ$  que involucra cuatro residuos de aminoácidos.

Los aminoácidos Gli y Pro, son los que frecuentemente forman los giros b, debido a su tamaño pequeño (Gli) y a su flexibilidad (Pro).

# Giros b

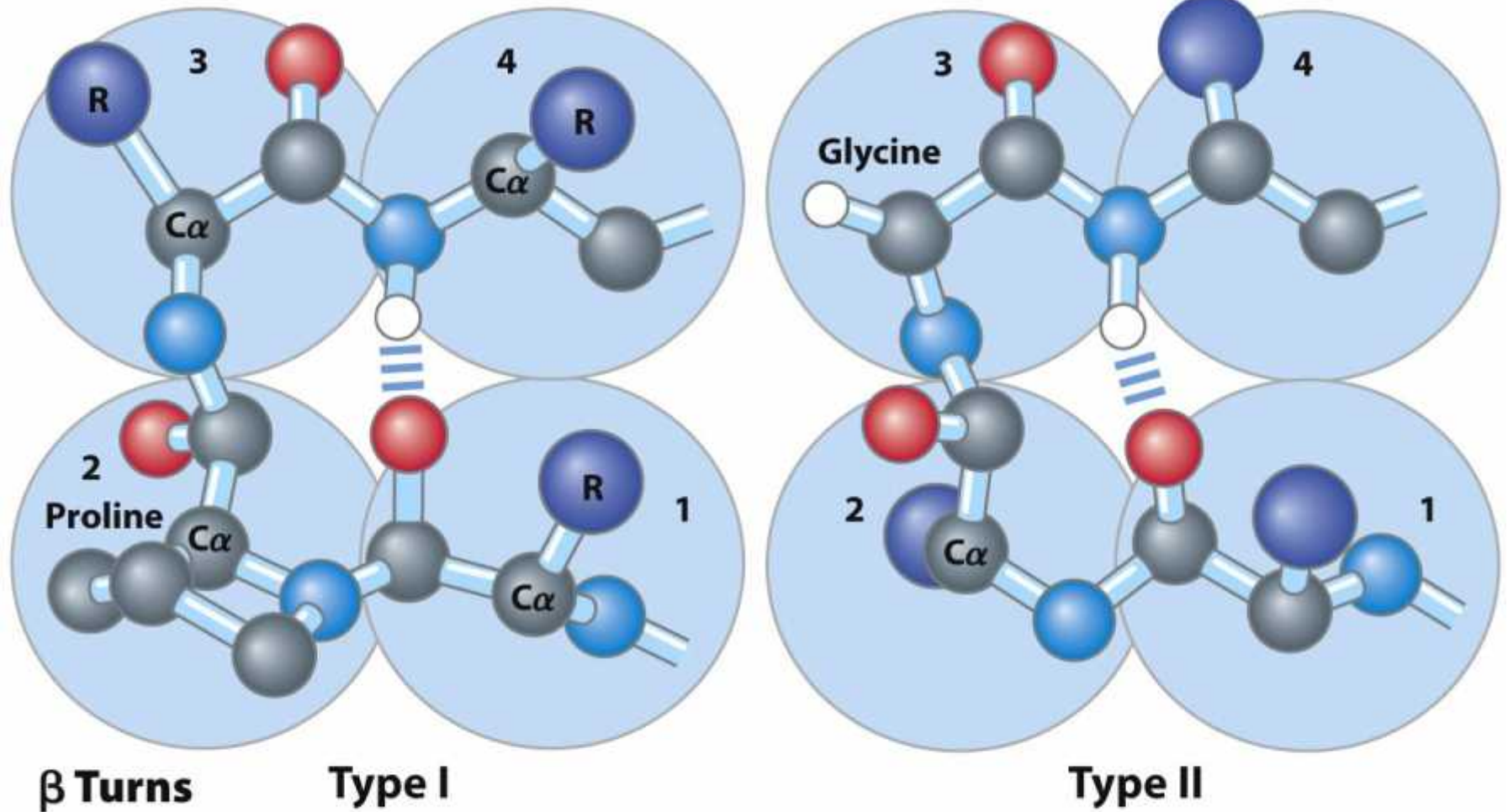


Figure 4-7a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**TABLE 4–3****Approximate Proportion of  $\alpha$  Helix and  $\beta$  Conformation in Some Single-Chain Proteins**

Protein (total residues)	Residues (%)*	
	$\alpha$ Helix	$\beta$ Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome <i>c</i> (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

**Source:** Data from Cantor, C.R. & Schimmel, P.R. (1980) *Biophysical Chemistry, Part I: The Conformation of Biological Macromolecules*, p. 100, W. H. Freeman and Company, New York.

\*Portions of the polypeptide chains not accounted for by  $\alpha$  helix or  $\beta$  conformation consist of bends and irregularly coiled or extended stretches. Segments of  $\alpha$  helix and  $\beta$  conformation sometimes deviate slightly from their normal dimensions and geometry.

**Table 4-3**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Ejercicio 1. Estructura alfa-hélice

¿Cuál de los siguientes péptidos es más probable que adopte una estructura de alfa-hélice? ¿Por qué?

- L K A E N D E A A R A M S E A.  
• Leu-Lis-Ala-Glu-Ans-Asp-Glu-Ala-Ala-Arg-Ala-Met-Ser-Glu-Ala
- C R A G G F P W D Q P G T S N.  
• Cis-Arg-Ala-Gli-Gli-Phe-Pro-Trp-Asp-Gln-Pro-Gli-Thr-Ser-Asn

## Ejercicio 2. Secuencia de aminoácidos (estructura primaria) de una proteína

- Nuestra creciente comprensión de los pliegues de las proteínas permite a los investigadores realizar predicciones sobre la estructura de las proteínas tomando en cuenta los datos de su estructura primaria (secuencia de aminoácidos).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ile	Ala	His	Thr	Tyr	Gly	Pro	Phe	Glu	Ala	-
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Ala	Met	Cys	Lys	Trp	Glu	Ala	Gln	Pro	Asp	-
21	22	23	24	25	26	27	28			
Gly	Met	Glu	Cys	Ala	Phe	His	Arg			

- ¿En que residuos de esta secuencia de aminoácidos pueden presentarse los giros  $\beta$ ?
- ¿Qué residuos podrían participar en la formación de los enlaces disulfuro intracadena?

# Proteínas fibrosas

- Son moléculas muy alargadas.
- Las estructuras secundarias son los motivos predominantes.
- Sus funciones son fundamentalmente estructurales o motrices.
- Son resistentes e insolubles.
- Ejemplos: colágeno, queratina, fibroína de la seda...



<b>TABLE 4–2    Secondary Structures and Properties of Some Fibrous Proteins</b>		
<b>Structure</b>	<b>Characteristics</b>	<b>Examples of occurrence</b>
<b><math>\alpha</math> Helix, cross-linked by disulfide bonds</b>	<b>Tough, insoluble protective structures of varying hardness and flexibility</b>	<b><math>\alpha</math>-Keratin of hair, feathers, and nails</b>
<b><math>\beta</math> Conformation</b>	<b>Soft, flexible filaments</b>	<b>Silk fibroin</b>
<b>Collagen triple helix</b>	<b>High tensile strength, without stretch</b>	<b>Collagen of tendons, bone matrix</b>

**Table 4-2**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# $\alpha$ -keratina

- Está formada por dos cadenas de hélice- $\alpha$  que van girando a la derecha, orientadas en paralelo y envueltas entre ellas mismas, formando una espiral superenrollada lo que le confiere una mayor fuerza.
- La estructura superenrollada gira hacia la izq.
- La  $\alpha$ -keratina está enriquecida en residuos de Ala, Val, Ile, Met, Phe.

# ✓ Proteínas fibrosas

Sus cadenas polipeptídicas están organizadas en hebras o láminas largas. Ej.  $\alpha$ -queratina, colágeno.

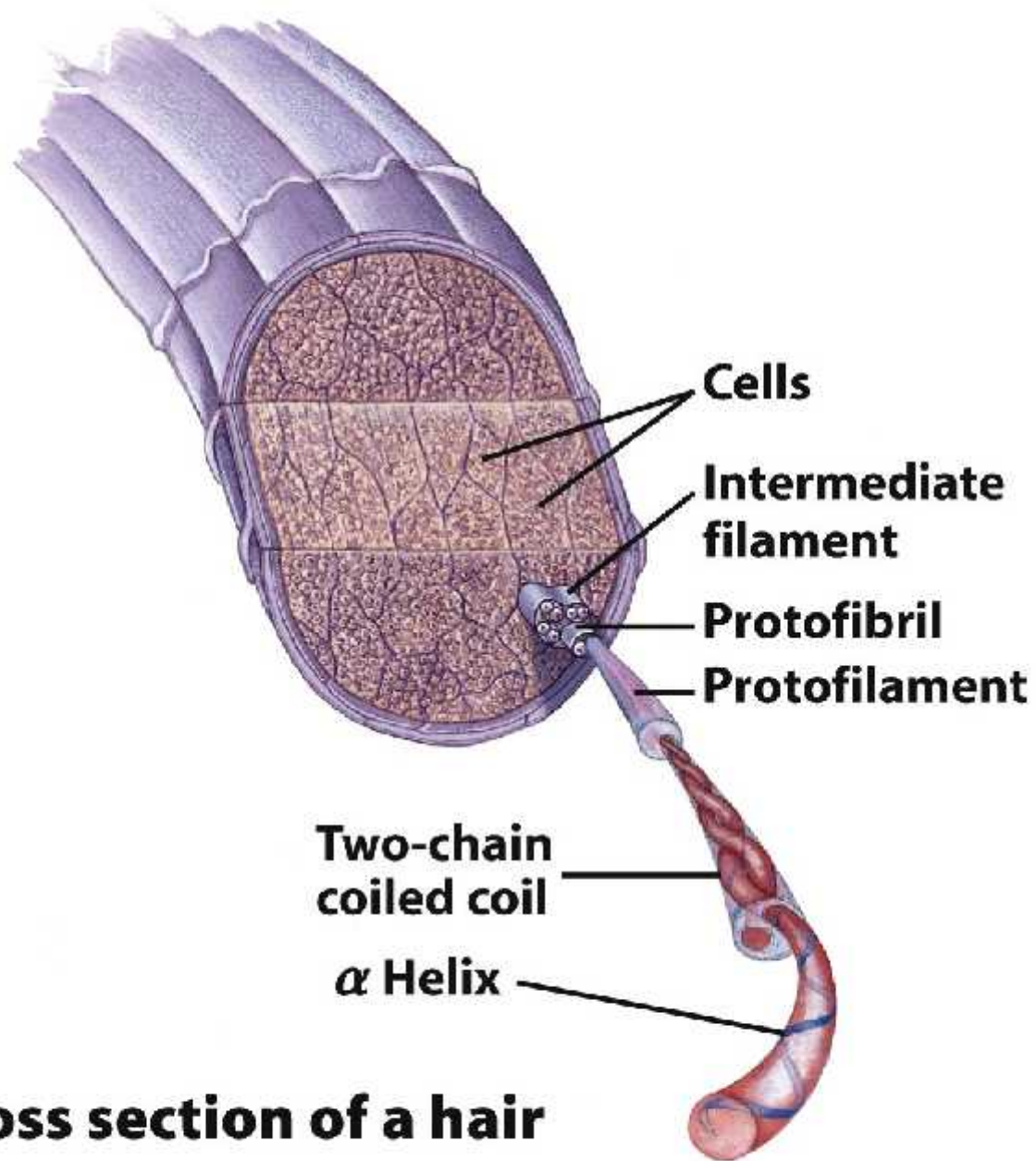
Keratin  $\alpha$  helix — 

Two-chain  
coiled coil — 

Protofilament {  } 20–30 Å

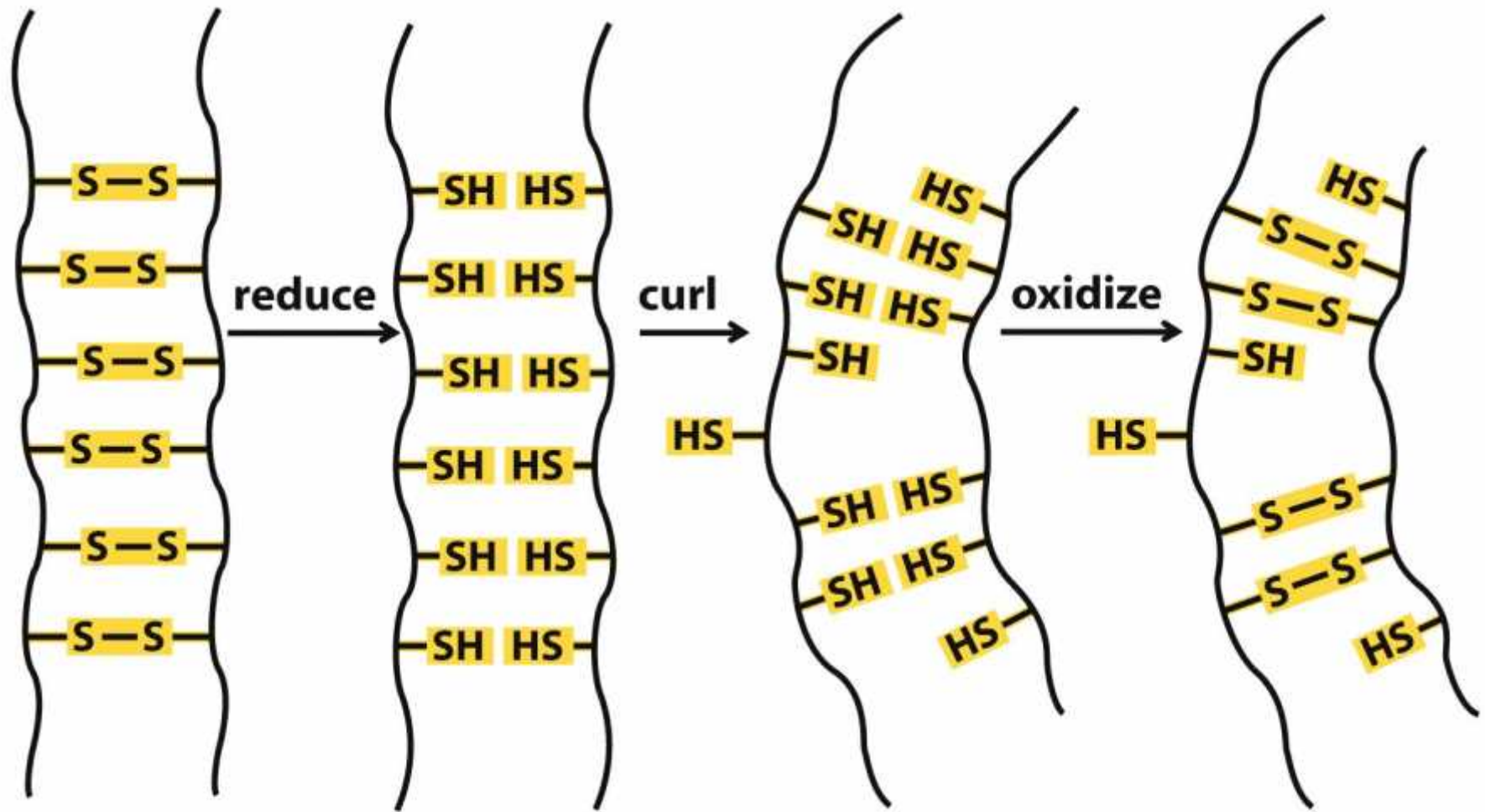
Protofibril {  }

Figure 4-10a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company



## Cross section of a hair

**Figure 4-10b**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company



**Box 4-2**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# El colágeno como proteína fibrosa

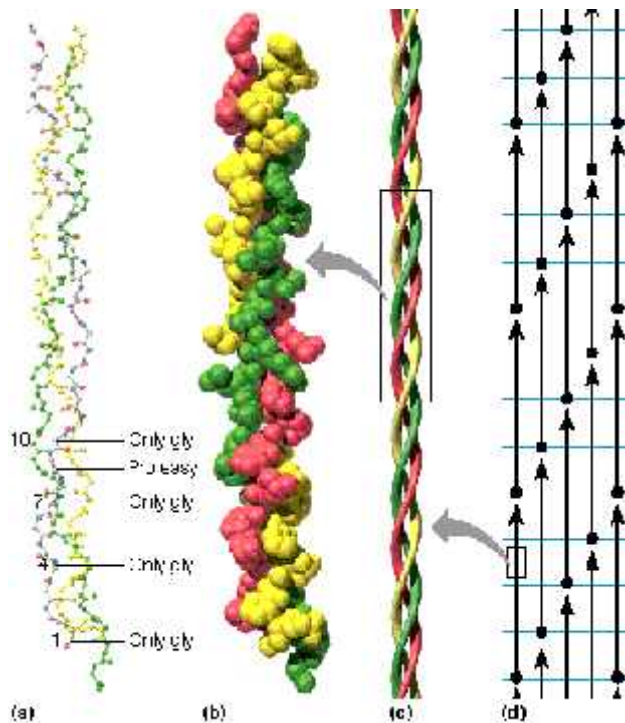
Se encuentra en tejido conectivo (tendones, cartílago, matriz orgánica de los huesos y córnea).

- ✓ Red fibrosa de tropocolágeno (unidad estructural).

Formada por tres cadenas que se unen entre sí por puentes de hidrógeno.

Abundante en glicina e hidroxiprolina (Gli-X-Y). X=Pro, Y=4OHPro).

Forma una hélice triple que solo se rompe en los extremos.



El colágeno es un componente abundante en piel, tendones, sistema vascular y otros materiales de desecho, de donde se puede obtener la gelatina comercial, que es un producto de degradación parcial del colágeno, extraída por calentamiento tras un tratamiento en medio ácido o alcalino.

# Colágeno

- Su PM es 300,000 y tiene forma de varilla, de 3,000 Å de largo y 15 Å de ancho.
- Su estructura secundaria gira a la izquierda (left-handed).
- Cuenta con tres cadenas- $\alpha$  superenrolladas entre ellas mismas que cuentan con aprox. 1,000 residuos de a.a (cadenas- $\alpha$   $\neq$  hélices- $\alpha$ ).
- Su estructura superenrollada va girando hacia la derecha.

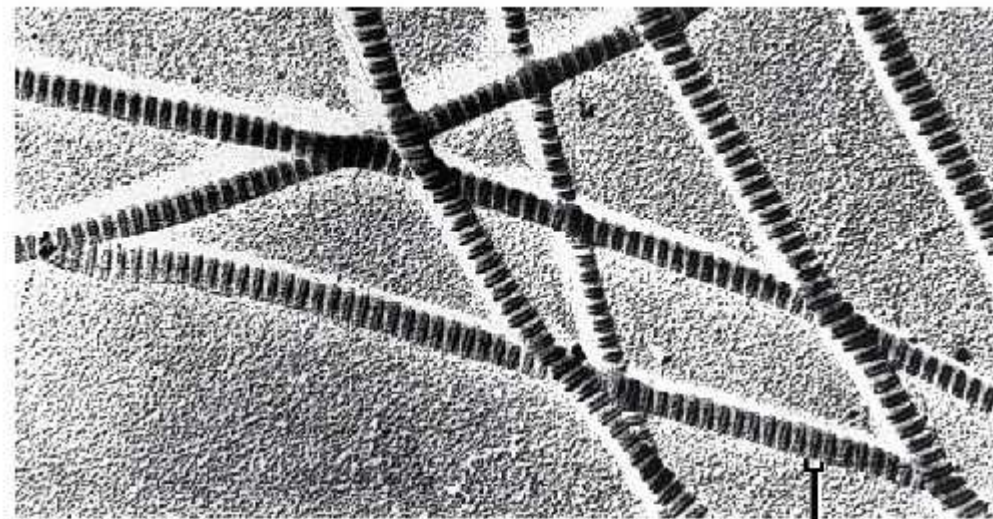
# Colágeno

- El contenido usual de aminoácidos en el colágeno es una tripéptido que se repite:
  - Gli-X-Y, donde
  - “X” es frecuentemente Pro y
  - “Y” 4-OH-Pro
- Y su contenido es comúnmente: 35% Gli, 11% Ala, 21% Pro y 4-OHPro.



# Colágeno

- Las fibrillas de colágeno están formadas de moléculas de colágeno alineadas y entrecruzadas, lo que le permite formar estrías cruzadas y que a su vez le confiere gran fuerza.

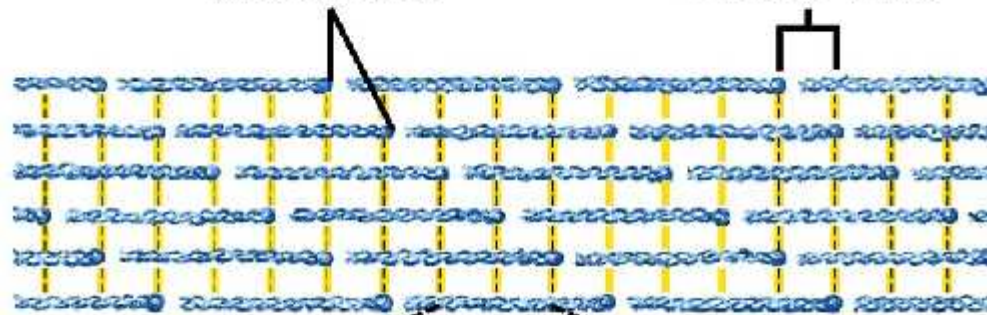


250  
nm

**Heads of collagen  
molecules**

**Cross-striations**

640 Å (64 nm)



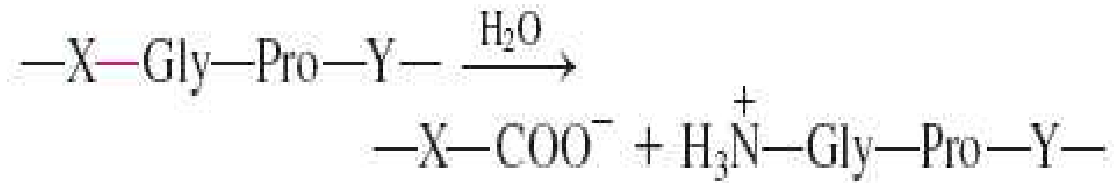
**Section of  
collagen  
molecule**



**Figure 4-12**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Ejercicio 3. Acción patógena de la bacteria que causa gangrena gaseosa.

- La bacteria anaerobia *Clostridium perfringens* es altamente patógena y es responsable de gangrena gaseosa, una condición en la cual la estructura del tejido animal se destruye. Esta bacteria secreta una enzima que cataliza la hidrólisis del enlace peptídico indicado en rojo



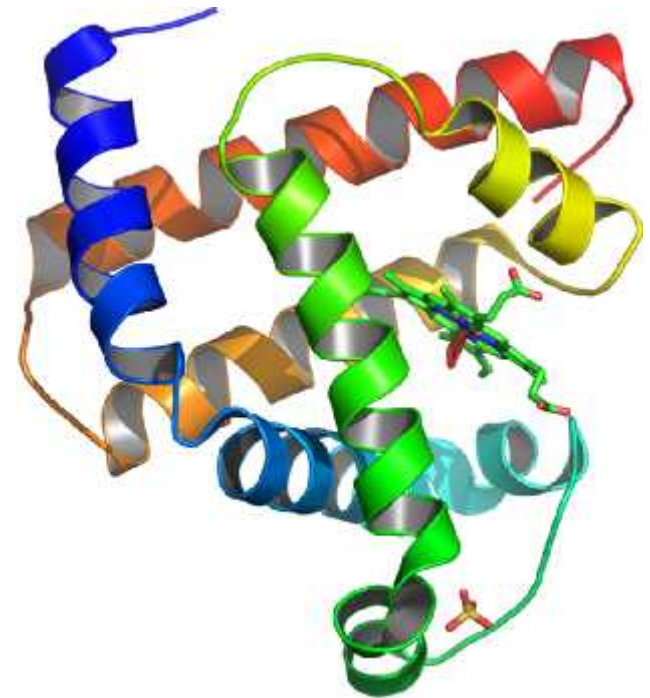
en donde X y Y son cualquiera de los 20 aminoácidos. ¿Cómo contribuye la secreción de esta enzima a la invasividad de esta bacteria al tejido humano? ¿Por qué esta enzima no afecta a la bacteria?

# Estructura terciaria de las proteínas

**Estructura terciaria:** Es el arreglo tridimensional de todos los átomos de una proteína. Los aminoácidos polares se sitúan en el exterior y los apolares se internalizan.

La estabilizan:

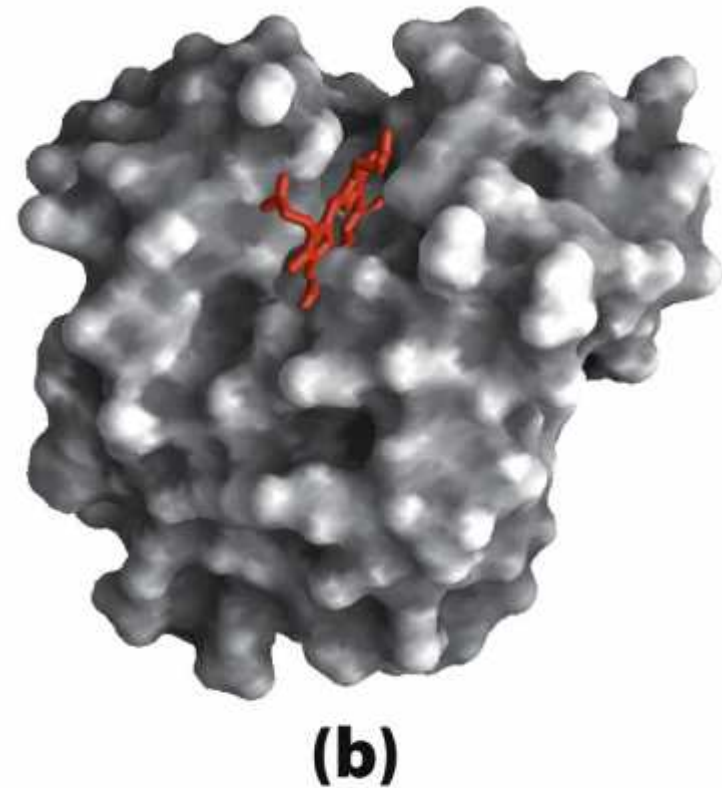
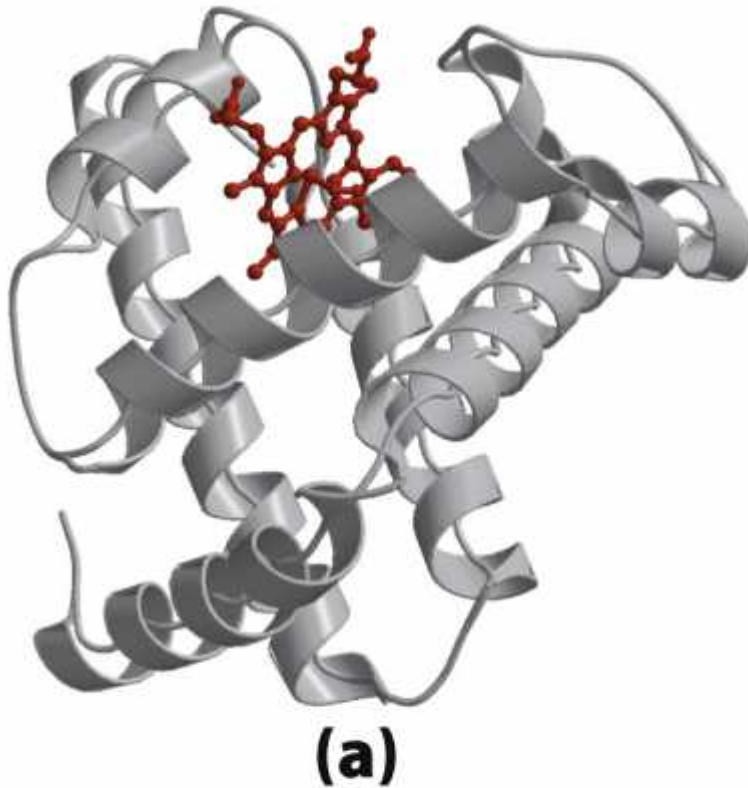
- ✓ Puentes de H
- ✓ Puentes disulfuro
- ✓ Interacciones de Van der Waals
- ✓ Efecto hidrofóbico



Estructura terciaria de la mioglobina

## ✓ Proteínas globulares

Las cadenas polipeptídicas se pliegan de forma esférica o globular. Mioglobina



**Figure 4-15ab**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Características de las proteínas globulares

- Forma mas o menos esférica.
- Ricas en estructuras secundarias.
- Múltiples funciones.
- Son solubles, flexibles y dinámicas.
- Ejemplo: hemoglobina, anticuerpos, enzimas...

# La funcionalidad de las proteínas globulares depende de sus propiedades dinámicas

## ☐ Flexibilidad

No son estructuras rígidas.

Su flexibilidad depende de un gran número de interacciones débiles.

## ☐ Cambios conformacionales

Son pequeñas variaciones de su estructura terciaria.

Sirven para regular su actividad.

## ☐ Interacciones

Unión reversible de ligandos.

Interacciones reversibles proteína-proteína.

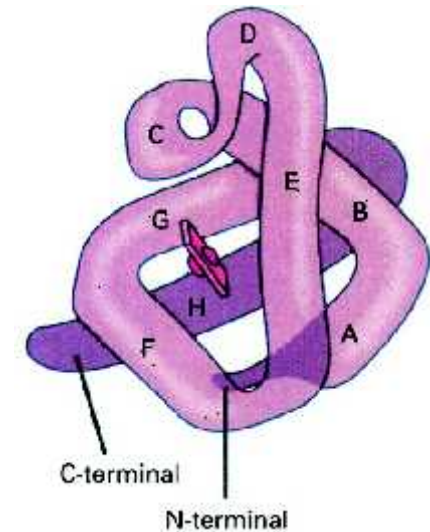
Se llevan a cabo mediante enlaces débiles.

# Ejemplos de proteínas globulares: mioglobina y hemoglobina

## ☐ Mioglobina

Hemoproteína monomérica.

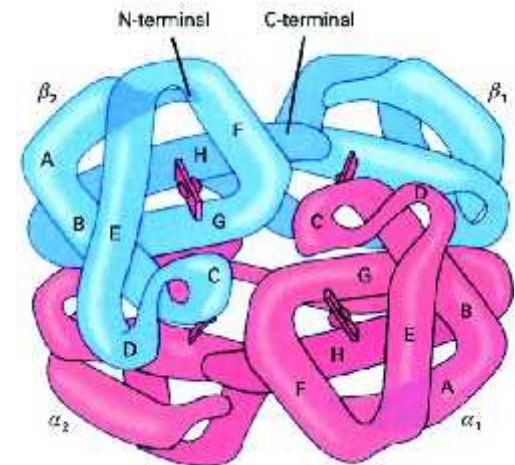
Función: Almacenamiento de  $O_2$  en el músculo.



## ☐ Hemoglobina

Hemoproteína tetramérica: cada cadena es muy similar a la mioglobina.

Función: transporte de oxígeno y  $CO_2$  entre los pulmones y los tejidos.





# Estructura cuaternaria de las proteínas

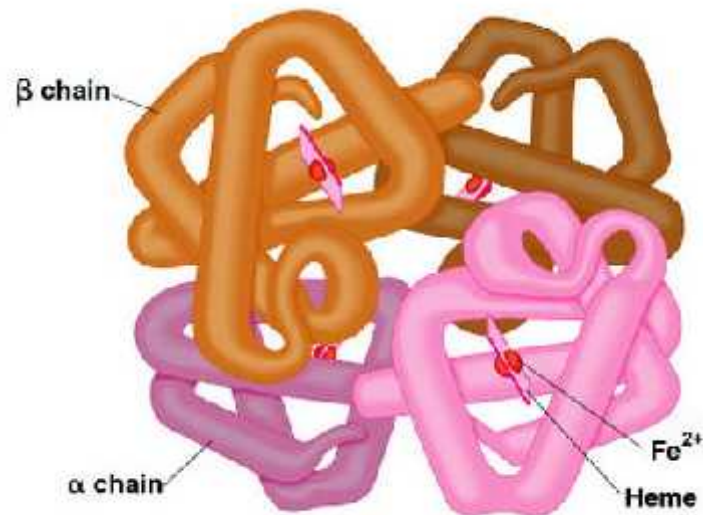
---

---

**Estructura cuaternaria:** Es la disposición espacial de las distintas cadenas polipeptídicas de una proteína multimérica.

✓ Proteínas oligoméricas: se componen de más de una cadena polipeptídica, ejemplo, la hemoglobina.

✓ Proteínas monoméricas: compuestas de una sola cadena polipeptídica, ejemplo, la mioglobina.



Estructura de la hemoglobina

# Estructura cuaternaria de las proteínas

Los monómeros se asocian entre sí mediante interacciones no covalentes:

- ✓ Puentes de hidrógeno
- ✓ Interacciones hidrofóbicas

También pueden existir interacciones covalentes entre las diferentes cadenas polipeptídicas: Puentes disulfuro.

Son **homodímeros** cuando los monómeros que constituyen a las proteínas son iguales.

Son **heterodímeros** cuando los monómeros son diferentes.

Dimensiones aproximadas de la albúmina sérica bovina (PM 64,500 y 585 residuos de aa) en una sola cadena polipeptídica si todos los residuos adoptaran las siguientes conformaciones.

---

**$\beta$  Conformation**  
 **$2,000 \times 5 \text{ \AA}$**

---

**$\alpha$  Helix**  
 **$900 \times 11 \text{ \AA}$**

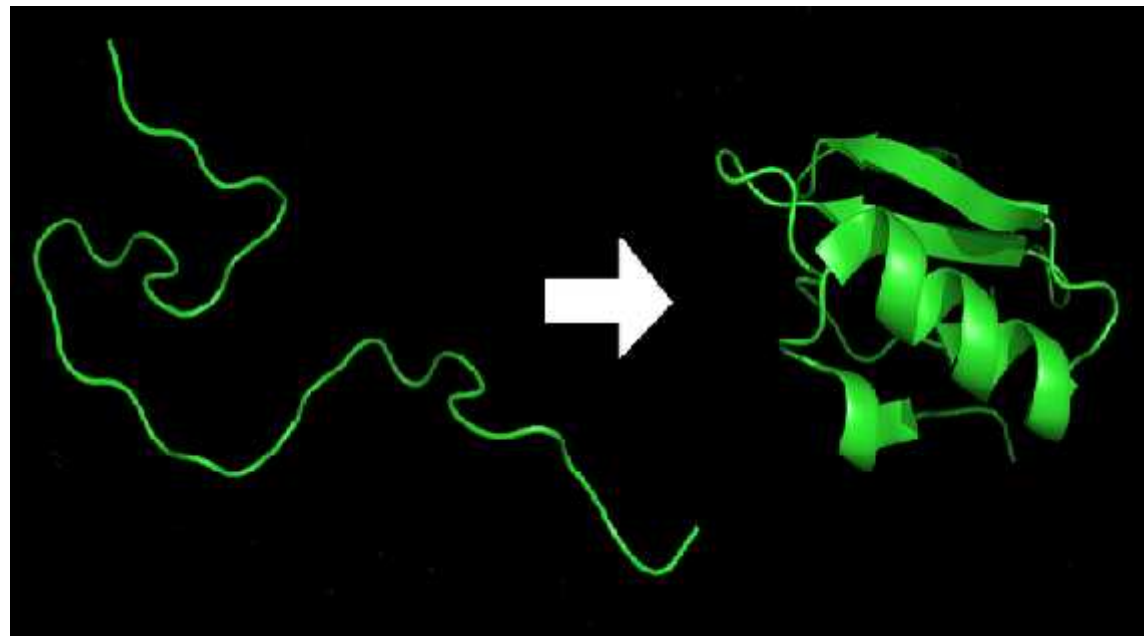
**Native globular form**  
 **$100 \times 60 \text{ \AA}$**

Figure 4-14

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

# Plegamiento y desnaturalización de las proteínas

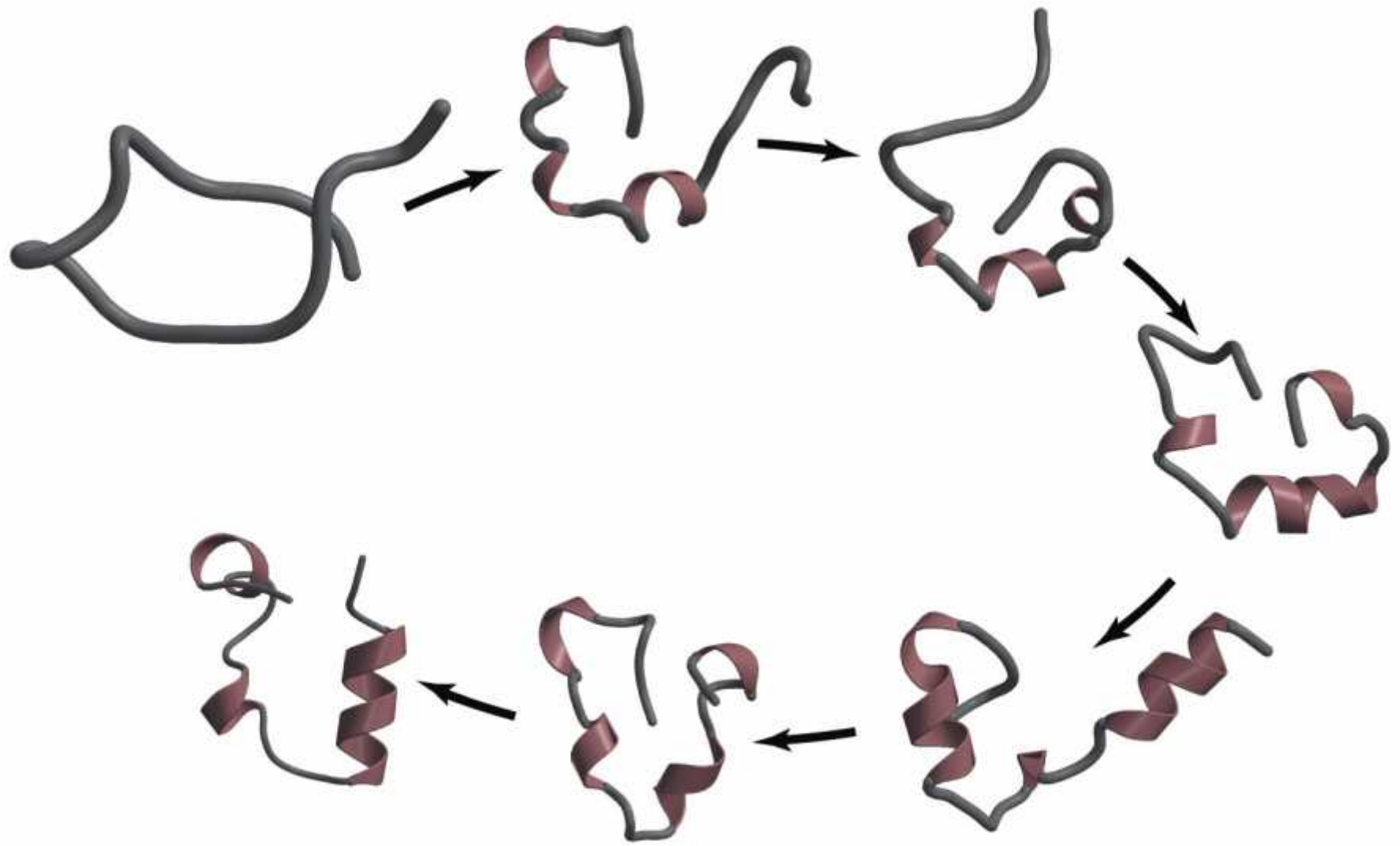
El **plegamiento de una proteína** es el proceso por el que una proteína alcanza su estructura tridimensional. Su función biológica depende de su correcto plegamiento



Estructura primaria



Estructura terciaria

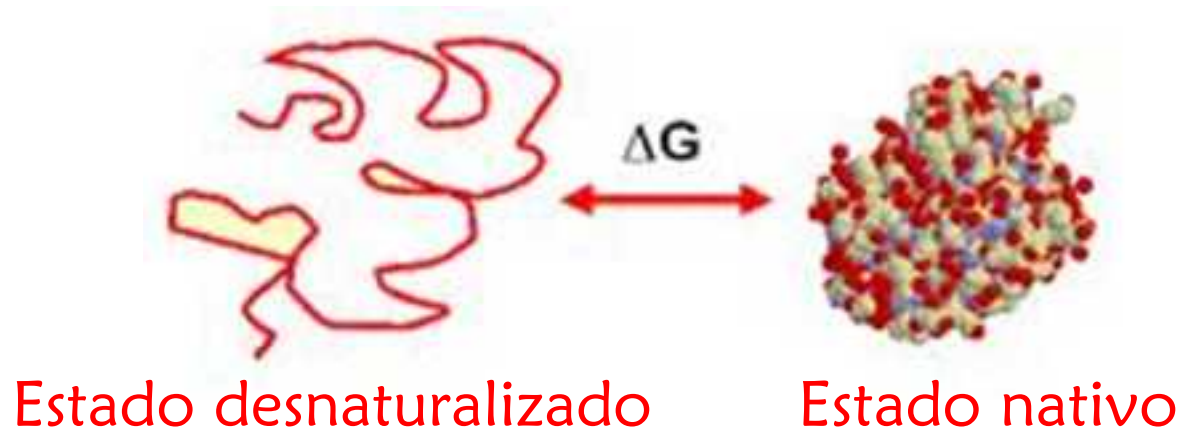


**Figure 4-27**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

El **plegamiento de una proteína** es la transición reversible entre dos estados: El estado N (nativo) y D (desnaturalizado).

El **estado nativo** es la forma funcional de una proteína

El **estado desnaturalizado** se define como el resultante del deterioro cooperativo y generalizado de la estructura nativa, sin cambios en los enlaces covalentes (a excepción de los puentes disulfuro).



Durante la desnaturalización tiene lugar la solvatación generalizada de la mayor parte de la molécula, mientras que durante el plegamiento, algunas interacciones disolvente-proteína son reemplazadas por interacciones intramoleculares.

Durante el plegamiento hay una disminución en la **entropía** configuracional ( $S$ ) (**medida del desorden**) de la cadena polipeptídica.

$$S_{\text{configuracional nativa}} < S_{\text{configuracional desnaturalizada}}$$

$$DS_{\text{configuracional}} < 0$$



En condiciones fisiológicas, el plegamiento es una reacción espontánea.

$$G_{\text{nativa}} < G_{\text{desnaturalizada}}$$

$$\Delta G < 0$$

Una proteína pequeña como la RNAsa A, que tiene 124 residuos de aminoácidos tiene  $10^{50}$  conformaciones posibles. Si la molécula pudiese probar una configuración cada  $10^{-13}$  segundos, serían necesarios  $10^{30}$  años para probarlas todas. Sin embargo, se ha comprobado *in vitro* que la RNAsa se pliega en aproximadamente 1 minuto!!!

# Agentes desnaturalizantes

Son aquellos que provocan la pérdida de la estructura nativa de una proteína

- Agentes físicos: temperatura.
- Agentes químicos: detergentes y agentes caotrópicos.
- Cambios en el pH.

# Efecto de la temperatura sobre la estructura de las proteínas

- ✓ Aumento de la energía cinética de las moléculas.
- ✓ Desorganización de la envoltura acuosa de las proteínas.
- ✓ Asimismo, el aumento de la temperatura destruye las interacciones débiles y desorganiza la estructura de la proteína, de forma que el interior hidrófobo interacciona con el medio acuoso y se produce la agregación y precipitación de la proteína desnaturalizada.

## ➤ Agentes químicos: detergentes y agentes caotrópicos

Los detergentes y los agentes caotrópicos (promotores del caos) originan la desnaturalización de la proteína bajo condiciones menos agresivas, ya que estas sustancias:

- No rompen los enlaces covalentes.
- Desorganizan la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria, pero...
- No desorganizan la estructura primaria.

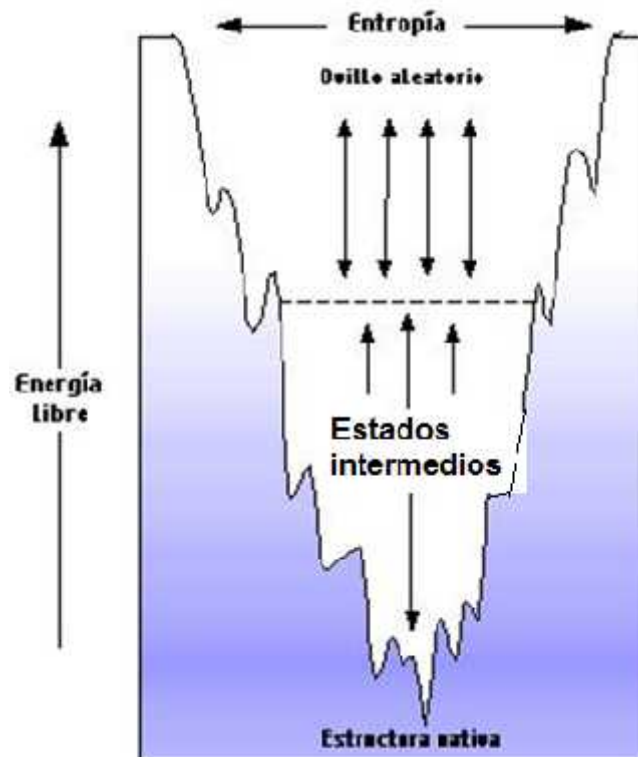
Los **agentes caotrópicos** como las sales de guanidinio y la urea permiten que las moléculas de agua penetren en las proteínas, desorganizando así las interacciones hidrofóbicas que estabilizan la conformación nativa.

## Efecto del pH sobre la estructura de las proteínas.

Los  $H^+$  y los  $OH^-$  del agua provocan efectos parecidos, pero además de afectar a la envoltura acuosa de las proteínas también afectan a la carga eléctrica de los grupos ácidos y básicos de las cadenas laterales de los aminoácidos. Esta alteración de la carga superficial de las proteínas elimina las interacciones electrostáticas que estabilizan la estructura terciaria y a menudo provoca su precipitación.

El número de conformaciones que una cadena polipeptídica puede adoptar es astronómico, por lo que la adquisición de la estructura nativa por un mecanismo al azar tomaría un tiempo mayor que la edad del universo. A pesar de esto, las proteínas se pliegan en segundos. Esta observación conocida como la “**paradoja de Levinthal**” sugiere que existen rutas de plegamiento preferenciales que son termodinámicamente favorables.

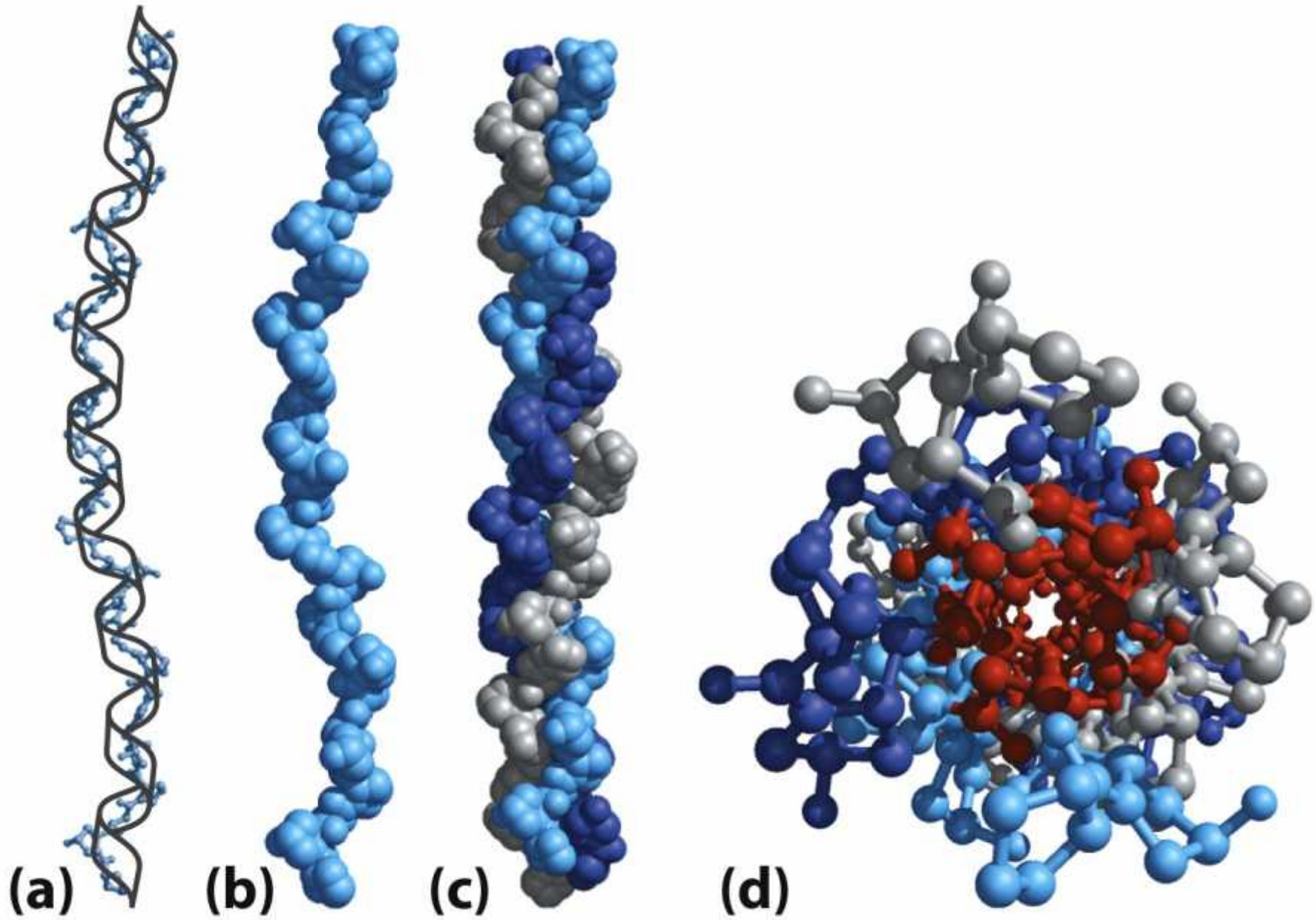
### Termodinámica del plegado proteico





# Restricciones en la hélice- $\alpha$

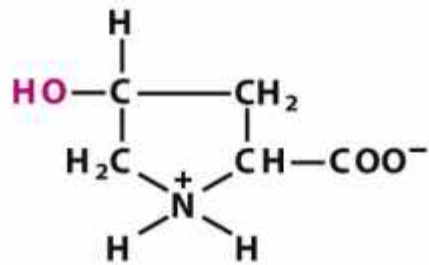
- Otro factor que afecta la estabilidad de una hélice- $\alpha$ , es la identidad de los residuos de aminoácidos:
  - Regularmente, al final de la hélice- $\alpha$ , se encuentran aminoácidos cargados negativamente, los cuales estabilizan la carga neta positiva de la hélice- $\alpha$  (debida a los puentes de H).
  - Por lo que aminoácidos finales, cargados positivamente desestabilizan la hélice- $\alpha$ .



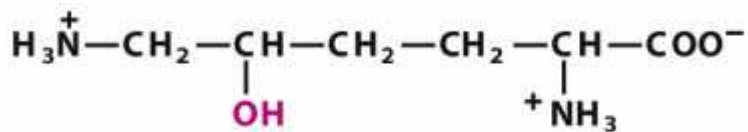
**Figure 4-11**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

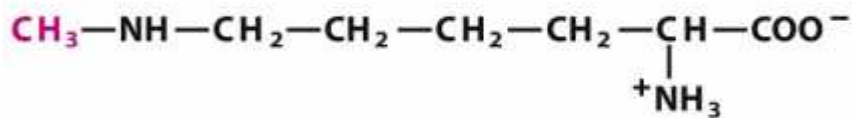
© 2008 W. H. Freeman and Company



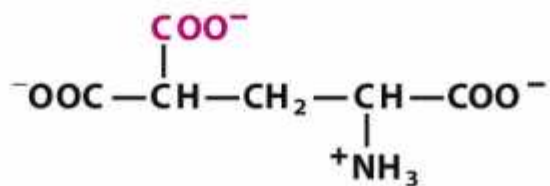
4-Hydroxyproline



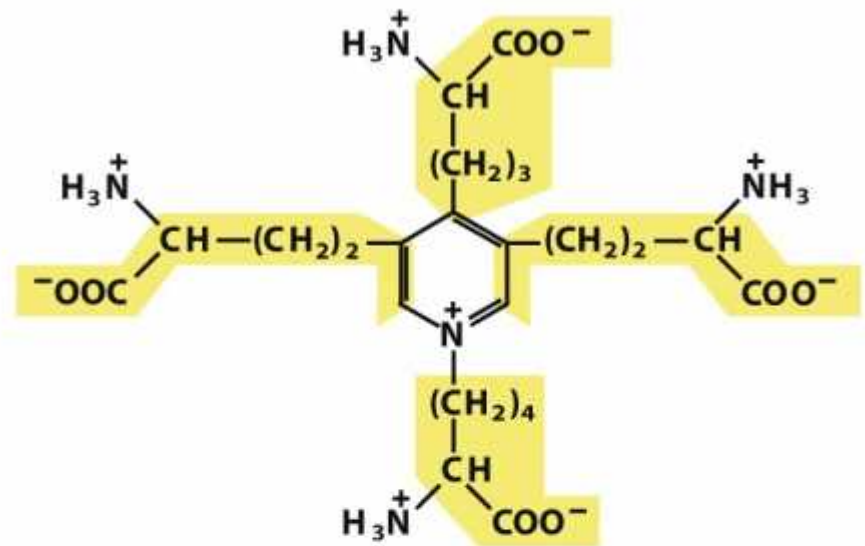
5-Hydroxylysine



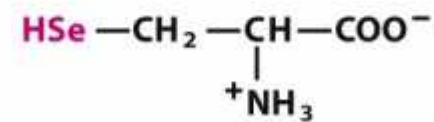
6-N-Methyllysine



$\gamma$ -Carboxyglutamate



Desmosine



Selenocysteine

Figure 3-8a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company