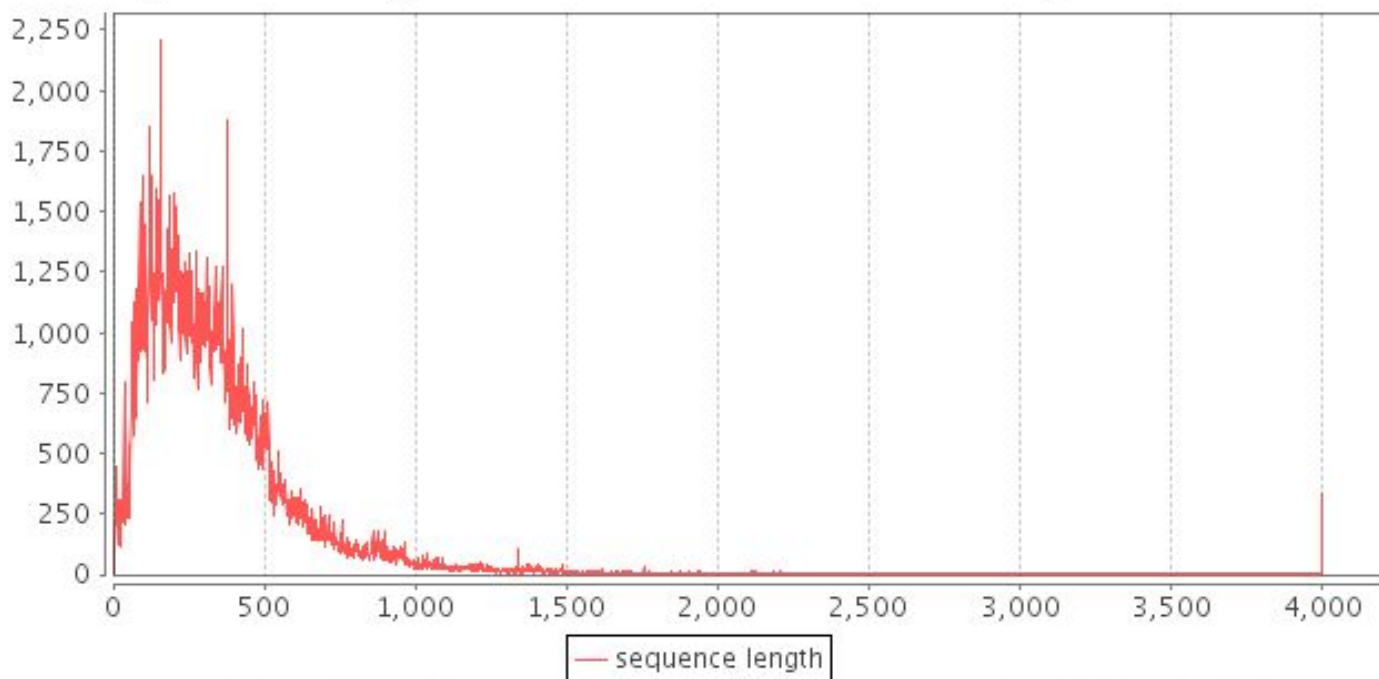


Proteínas

UN BREVE RECORTE DE UN MUNDO EXTENSO

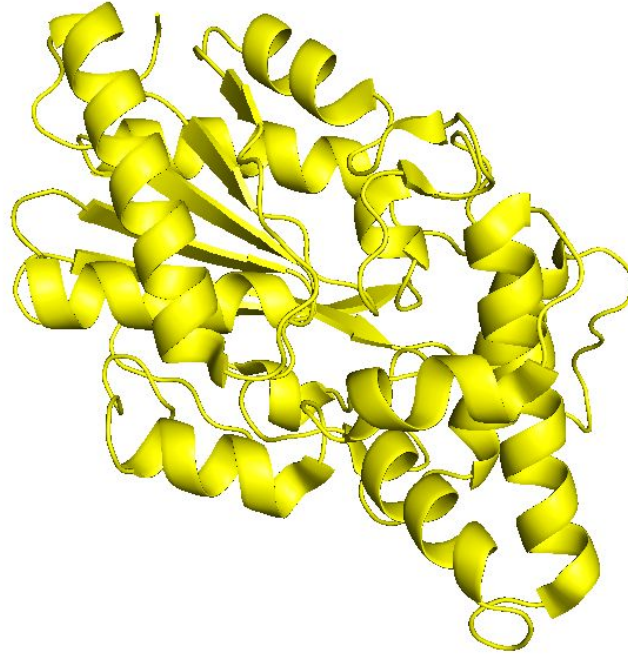
Sequence data

Sequence length distribution in UniProtKB/Swiss-Prot



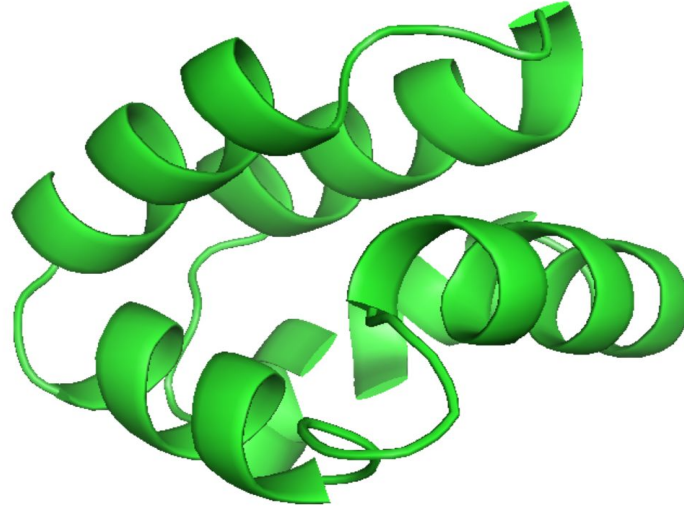
The shortest sequence is [P83570](#) at 2 AA while the longest sequence is [A2ASS6](#) at 35,213 AA

Proteínas globulares



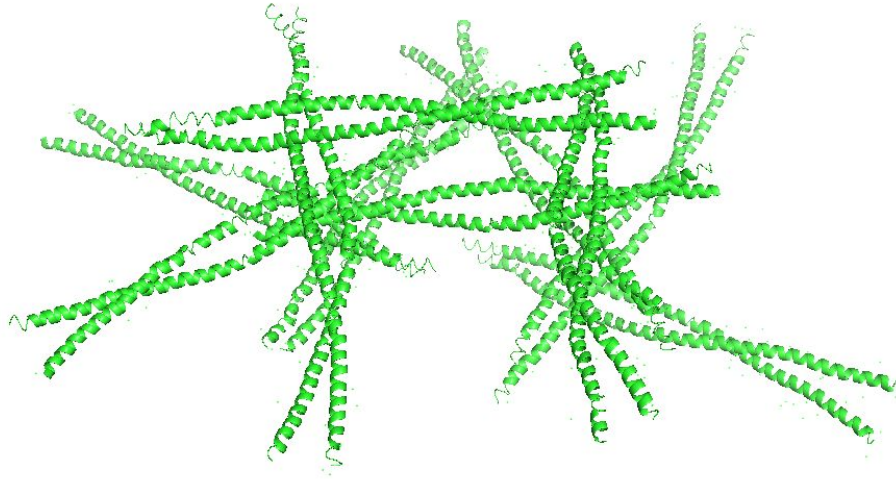
Globulares: alta proporción de estructura secundaria, importante “core” hidrofóbico, gran número de interacciones intra-moleculares

Proteínas circulares



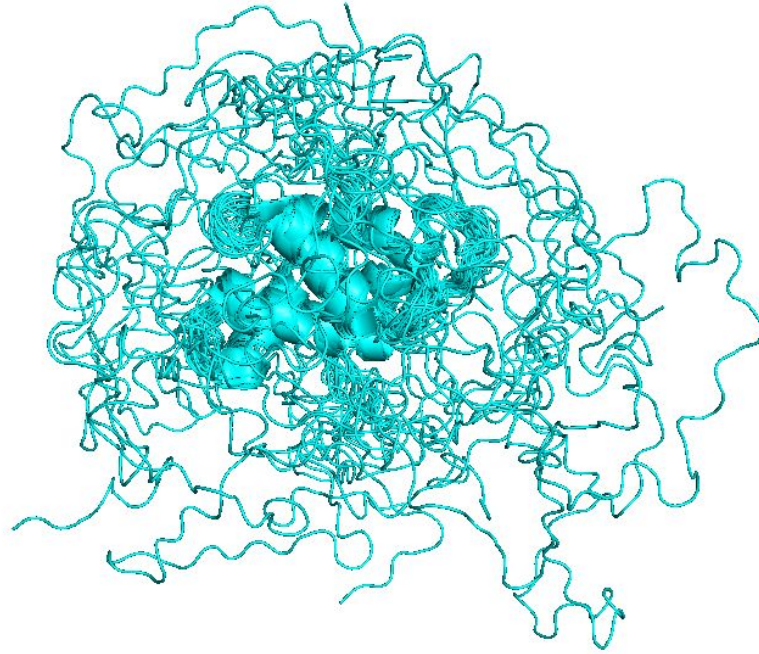
Cíclicas: Las proteínas cíclicas poseen sus terminales N y C unidos. Se encuentran en bacterias, animales y plantas

Proteínas fibrosas



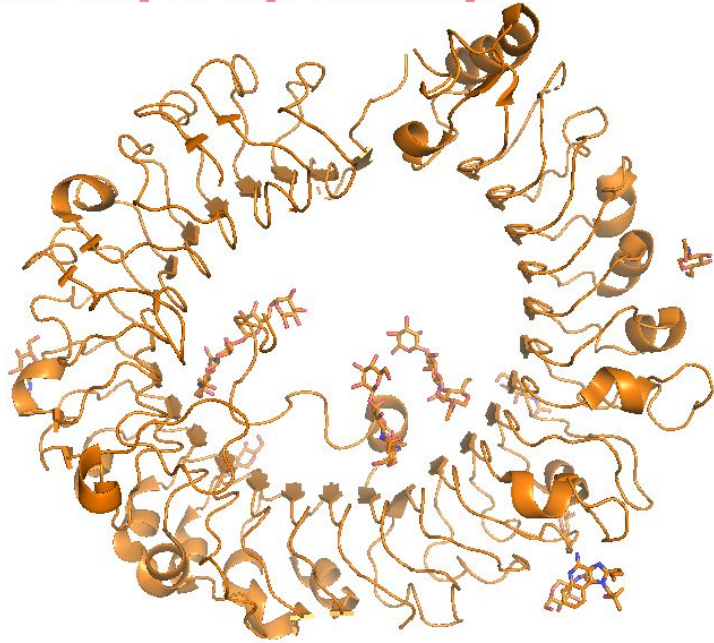
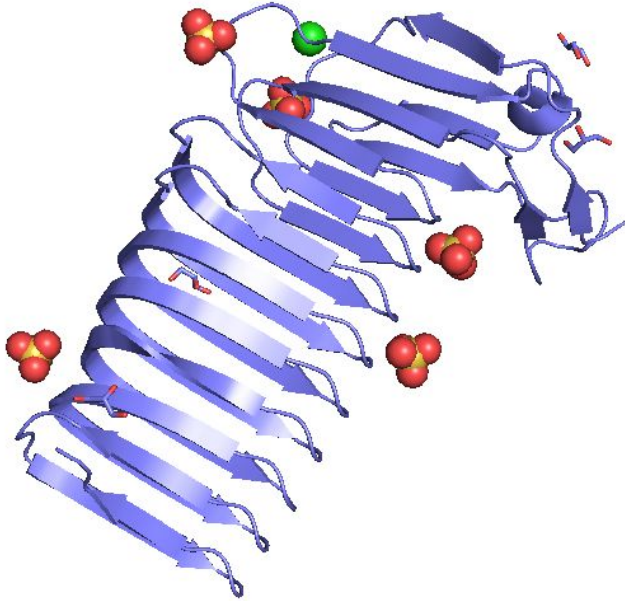
Fibrosas: proteínas que muestran estructura elongada, mayormente alfa hélices o beta plegadas. Asociadas en general a roles estructurales

Proteínas desordenadas



Desordenadas: no posee una estructura terciaria única ni definida. El estado nativo está formado por gran cantidad de conformeros. Poco porcentaje de estructura secundaria, bajo contenido de contactos

Proteínas repetitivas



Repetitivas: poseen repeticiones internas a nivel de estructura primaria que se refleja en la estructura secundaria y terciaria.

Dark proteins

Las denominadas **Dark proteins** son proteínas de las cuales no se conoce su relación estructura-función. No se las puede relacionar con ninguna otra proteína o ninguna de las propiedades conocidas de las proteínas en general. Son regiones codificantes, que se expresan y traducen. Constituyen el 20-50% de los proteomas. No se sabe que función, estructura tienen. Serían como la materia oscura del universo se sabe que existen, pero no se sabe qué son.

Estructura 1^{ra} (Secuencia)



Estructura 2^{ra} (Plegado local)



Estructura 3^{ra}
(Plegado global)



Estructura 4^{ra}
(Estructura multimérica)



FUNCIÓN



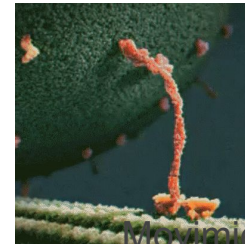
Catálisis



Estructura



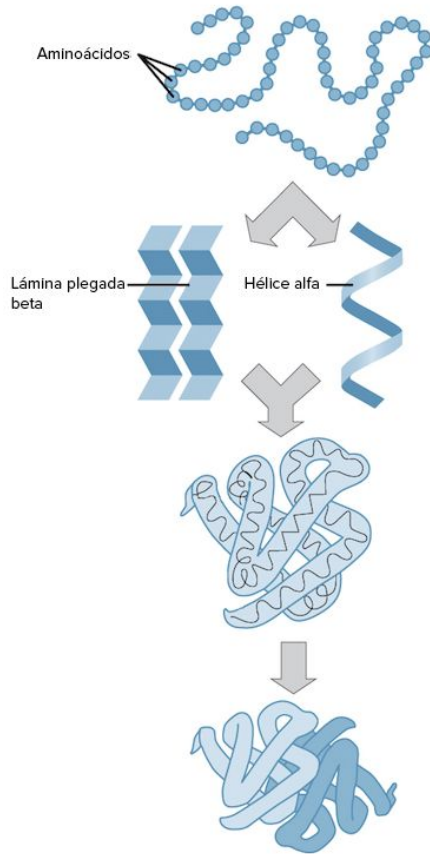
Señalización



Movimiento



Transporte



Estructura primaria secuencia de residuos/aminoácidos.

Estructura secundaria los puentes de hidrógenos en el esqueleto de la proteína, entre el grupo carboxilo y amino del esqueleto pliega los aminoácidos en patrones repetitivos.

Estructura terciaria plegamiento tridimensional de las proteínas debido a las interacciones de sus cadenas laterales.

Estructura cuaternaria se da en proteínas compuestas por más de una cadena de aminoácidos. La disposición en el espacio de estas determinan la estructura cuaternaria.

20 July 1973, Volume 181, Number 4096

SCIENCE

Principles that Govern the Folding of Protein Chains

Christian B. Anfinsen

La estructura tridimensional de una proteína normal en su entorno fisiológico normal es aquella en la que la energía libre de Gibbs del todo el sistema es el más bajo; es decir, que la conformación está determinada por la totalidad de las interacciones interatómicas y, por lo tanto, por la secuencia de aminoácidos, en un entorno dado ... En términos de selección natural a través del "diseño" de macromoléculas durante la evolución, esta idea] el hecho de que una **molécula de proteína solo tiene un sentido estructural estable cuando existe en condiciones similares a aquellas para las que fue seleccionada, el llamado estado fisiológico.** (Anfinsen 1973).

Kossel (Kossel, 1900) es quien propone que el **arreglo espacial de las proteínas puede ser clave para entender su función**. Pauling introduce el concepto de **estado nativo** de la proteína en **1936**.

“The characteristic specific properties of native proteins we attribute to their uniquely defined configurations. The denature protein molecule we consider to be characterized by the absence of a uniquely defined configuration”

*ON THE STRUCTURE OF NATIVE, DENATURED, AND
COAGULATED PROTEINS*

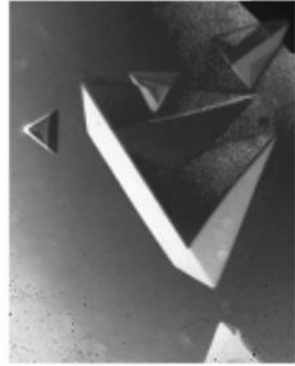
BY A. E. MIRSKY* AND LINUS PAULING

GATES CHEMICAL LABORATORY, CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY, PASADENA,
CALIFORNIA

Communicated June 1, 1936

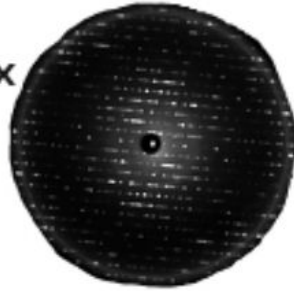


Rosalind Franklin
1920-1958



Cristal

Rayos X



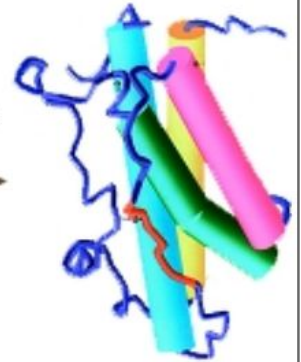
Patron de difracción

Fases



Mapa de densidad
electrónica

Ajuste



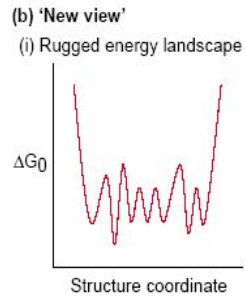
Modelo atómico

Teoría

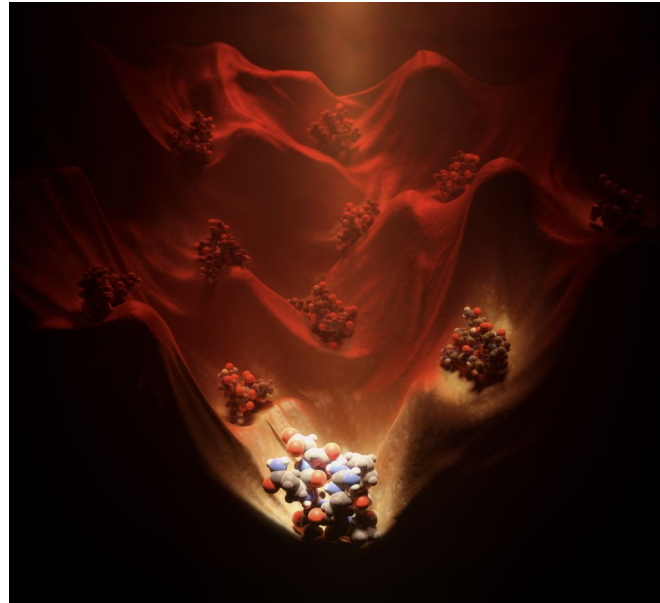


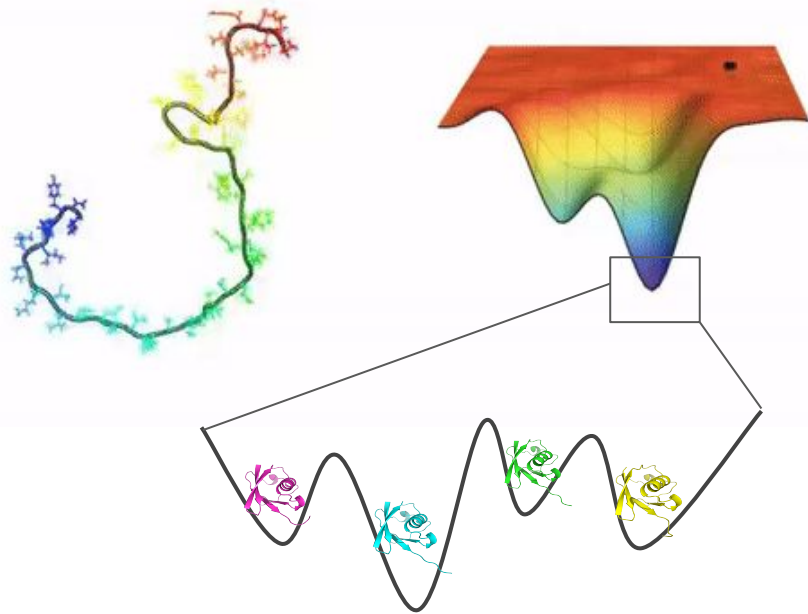
Estado nativo se describe actualmente como un conjunto de conformaciones en equilibrio dinámico

El estado nativo de una proteína no es único



Fred Karush, 1950





Las proteínas pueden plegarse y desplegarse repetidas veces. La “fuerza impulsora” es termodinámica.

El estado nativo de las proteínas está en un mínimo de energía.

Los contactos intermoleculares estabilizan a la proteína.

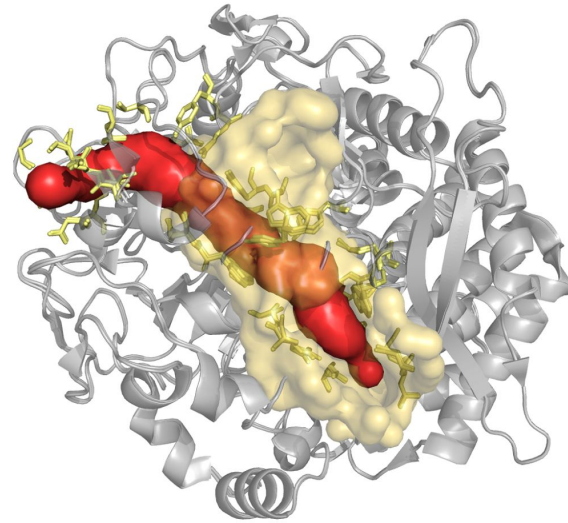
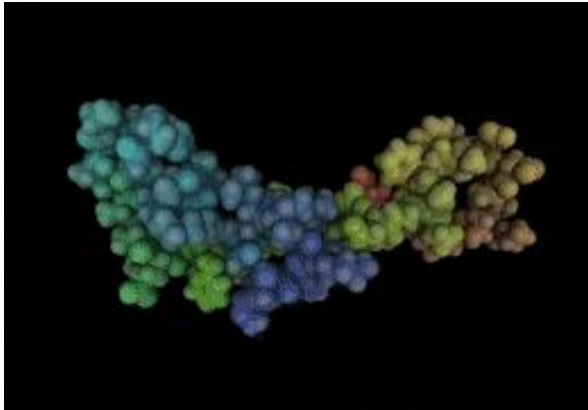
Pequeños cambios conformacionales generan diferencias en las estructuras proteicas (cavidades y túneles) que se describen en la estructura tridimensional teniendo **efectos sobre su función**.

RESEARCH ARTICLE

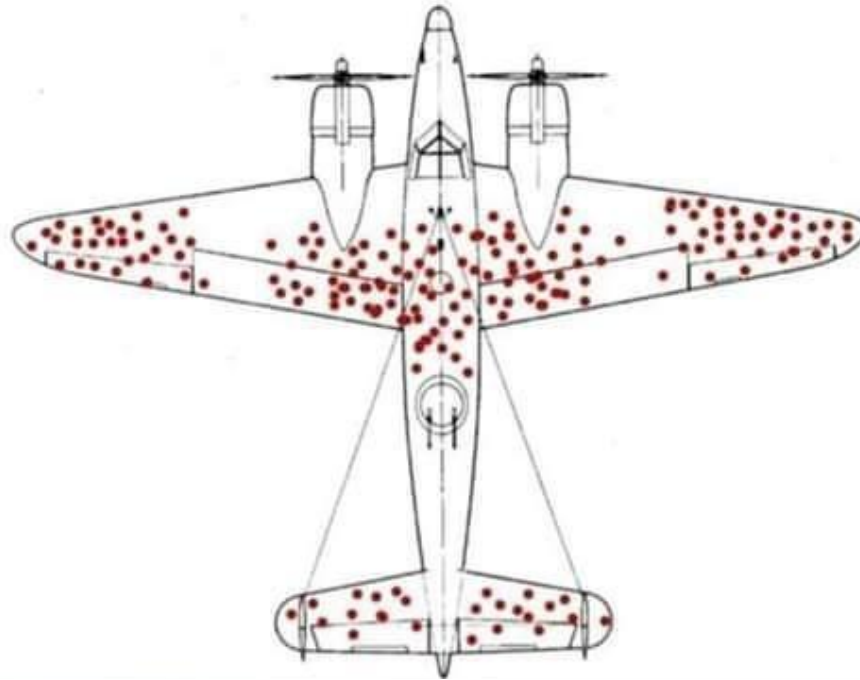
Pockets as structural descriptors of EGFR kinase conformations

Marcia Anahi Hasenahuer, German Patricio Barletta, Sebastián Fernandez-Alberti, Gustavo Parisi, María Silvina Fornasari*

Departamento de Ciencia Y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Buenos Aires, Argentina



Los alineamientos de proteínas son como los aviones que llegaban a destino durante la Segunda Guerra Mundial



Variabilidad Secuencial: se observa que las secuencias de la misma proteína en distintos organismos pueden ser distintas

```

          *           100           *           120           *           140           *           160
LPXA_ECOLI : TRVEIGDRNRIRSVTIHRGTVQGGGLTKVGSNLLMINAHIAHDCTVGNRCILANNATLAGHVSVDDEAIIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_HELPY : YELIIGEDNLIREFCMINPGTEGGIKKTLIGDKNLLMAYVHVVAHDCVIGSHCILANGVTLAGHIEIGDYVNIIGGLTAIHQF : 157:
LPXA_HELPJ : YELMVGEDNLIREFCMINPGTEGGIKKTLIGDKNLLMAYVHVVAHDCVIGSHCILANGVTLAGHIEIGDYVNIIGGLTAIHQF : 157:
AAP77779 : KELIIGDDNLIREFFTLNPGTAGRGKTIIGDRNLFMAYVHIAHDCIVGNDCILANNATLGGHVELG DYVNIIGGLTEVHQF : 155:
LPXA_ECO57 : TRVEIGDRNRIRSVTIHRGTVQGGGLTKVGSNLLMINAHIAHDCTVGNRCILANNATLAGHVSVDDEAIIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_SALTY : TRVEIGDRNRIRSVTIHRGTVQGGGLTKVGSNLLMINAHVAHDC TVGNRCILANNATLAGHVSVDDEAIIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_SALTI : TRVEIGDRNRIRSVTIHRGTVQGGGLTKVGSNLLMINAHVAHDC TVGNRCILANNATLAGHVSVDDEAIIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_YEREN : TRVEIGDRNRIRSVSIHRGTVQGGGLSKVGSNLLMINAHIAHDCIIGDRCILANNATLGGHVEIDDEAIIIGMTAIHQF : 162:
LPXA_YERPE : TRVEVGDRNRIRSVTIHRGTTQGGGVTKVGCNLLMVNTHVAHDCVIGNRCILANNAALGGHVEIDDYAIIIGMTAIHQF : 162:
LPXA_PROMI : TQVIIGDRNLIRSVTIHRGTTQGGNITKIGNDNLLMINTHVAHDCIIGDRCIIANNGTLGGHVTLG DYVNIIGMSAVHQF : 162:
DAD83354 : TRIEIGNYNQIRSVTIHRGTVQGGQVTKIGNSNLFMINVHIAHDCIIGNNCIMANNVTLGGHVKVDDYTIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_WIGBR : TKVYIGDRNKIRENSTIHRGTVQSNKITKIGNDNLFMVNVHIAHDCVIENNCVMANNVTLGGHVKIGNHVVIIGMTAVHQF : 162:
LPXA_PASMU : TRTIIGDRNRIRSVTIHRGTAQGGSVTVIGDDNLLMVNVHVAHDCRIKNRCILANNATLAGHVELDDFVTVGGMSAIHQF : 162:
LPXA_HAEIN : TKTIIGNSNKIREHVTIHRGTIQGCGVTAIGNNNLLMINVHVAHDCQIKNNCILANNATLAGHVELDDFVTVGGMSAIHQF : 162:
t      6G N IRE      6hrGT qg      3 6G NLLM n H6AHDC 6g      C66ANn tL GH6 6 1      6GG6 a6HQF

```

Actividad biológica

Función

Cinética

Termodinámica

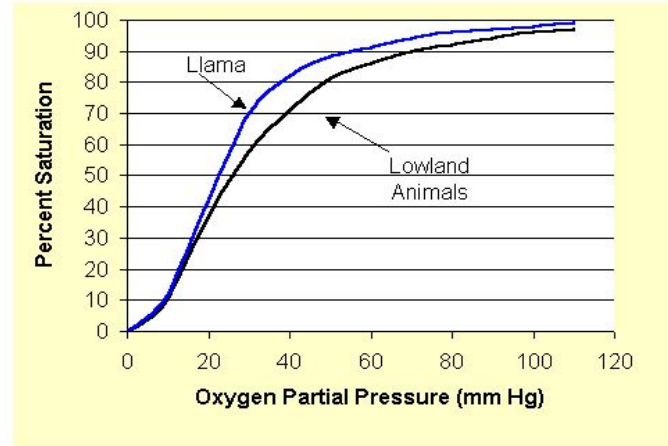
La hemoglobina puede existir en **dos estados estructurales principales**: el **estado T (tenso)** y el **estado R (relajado)**, que son clave para su función de transporte de oxígeno:

Estado T (Tenso)	Estado R (Relajado)
Es la conformación de baja afinidad por el oxígeno.	Es la conformación de alta afinidad por el oxígeno.
Se caracteriza por una estructura más compacta y restringida debido a múltiples interacciones entre las subunidades (puentes salinos, enlaces de hidrógeno, etc.)	Tiene una estructura más abierta que facilita la unión de más oxígeno (cooperatividad).
Predomina cuando la hemoglobina está desoxigenada .	Se estabiliza cuando la hemoglobina se une al oxígeno .
.Favorece la liberación de oxígeno en los tejidos.	Existen subestados del R, como el R2 , que pueden tener incluso mayor afinidad .

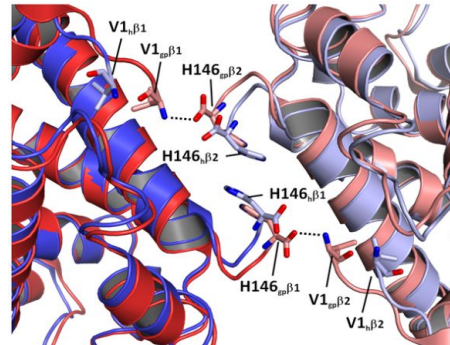
Ortólogos con igual función y adaptación: evolución de la Hb



Llama, alpaca, vicuña
viven a 5000 mts de altura



Las llamas, alpacas, vicuñas y cobayos muestran una mayor afinidad por el oxígeno de la hemoglobina por una menor estabilidad del estado T y una mayor estabilidad del estado R2.

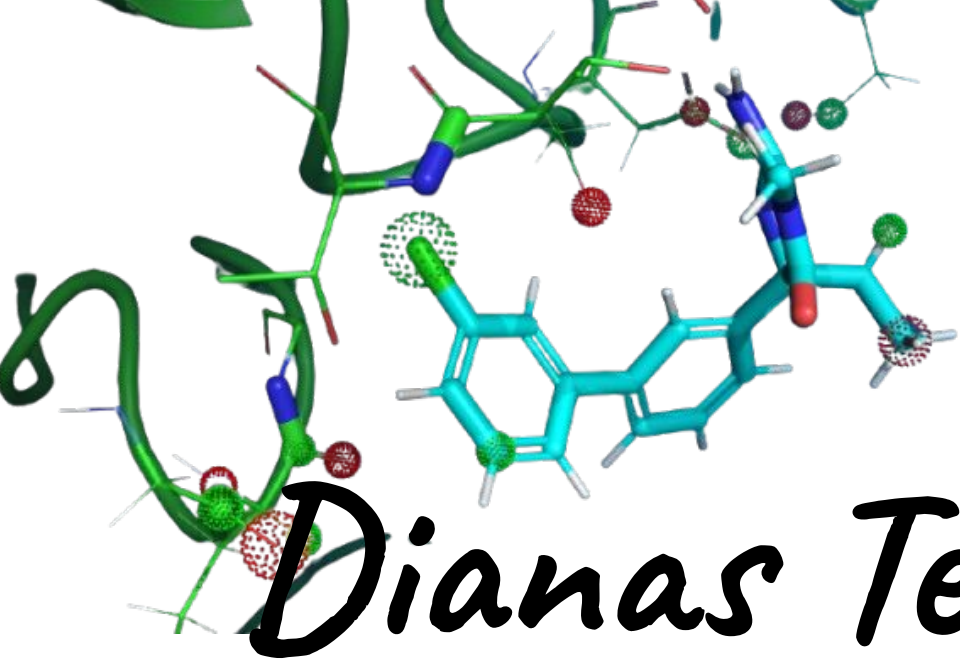


Pairat B, Jaenicke E (2010) Structure of the Altitude Adapted Hemoglobin of Guinea Pig in the R-State.

Enfermedades vinculadas a problemas en el plegamiento

Table 1 | **Selected members of the family of amyloid diseases**

Clinical Syndrome	Fibril Component
Alzheimer's disease	A β peptide, 1–42, 1–43
Spongiform encephalopathies	Full-length prion or fragments
Primary systemic amyloidosis	Intact light chain or fragments
Secondary systemic amyloidosis	76-residue fragment of amyloid A protein
Familial amyloidotic polyneuropathy I	Transthyretin variants and fragments
Senile systemic amyloidosis	Wild-type transthyretin and fragments
Hereditary cerebral amyloid angiopathy	Fragment of cystatin-C
Haemodialysis-related amyloidosis	β_2 -microglobulin
Familial amyloidotic polyneuropathy II	Fragments of apolipoprotein A-1
Finnish hereditary amyloidosis	71-residue fragment of gelsolin
Type II diabetes	Fragment of islet-associated polypeptide
Medullary carcinoma of the thyroid	Fragments of calcitonin
Atrial amyloidosis	Atrial natriuretic factor
Lysozyme amyloidosis	Full-length lysozyme variants
Insulin-related amyloid	Full-length insulin
Fibrinogen α -chain amyloidosis	Fibrinogen α -chain variants



Dianas Terapéuticas

UNA PERSPECTIVA INTEGRAL

Uno de los pasos más críticos es la identificación y validación de una **diana terapéutica** adecuada. Una buena diana es una molécula cuya actividad está directamente asociada a la patología y cuya modulación (inhibición o activación) puede revertir o frenar el proceso de la enfermedad.

Con la era de la **biología de sistemas**, podemos tener una visión que integre diferentes capas de información molecular para la toma decisiones:

	Transcriptómica	Proteómica
Fortaleza	Identificación de genes que están diferencialmente expresados en una enfermedad	Proporciona una visión funcional, ya que las proteínas son los efectores finales de la mayoría de los procesos biológicos. Permite identificar proteínas sobreexpresadas o sobreexpresadas en la enfermedad.
Limitación	Un cambio en el ARNm no siempre se traduce en un cambio equivalente en la cantidad o actividad de la proteína correspondiente (debido a regulación post-transcripcional, traduccional y degradación)	Técnicamente más compleja y costosa que la transcriptómica

Redes de Interacción Proteína-Proteína (PPI)

Las proteínas no actúan de forma aislada. Funcionan en complejos, vías y redes de interacción. Se puede establecer una red de interacción proteína-proteína. Este mapa que representa las conexiones físicas entre proteínas dentro de la célula permite:

- **Identificación de "Hubs"**: proteínas "hub" (conexiones centrales) altamente conectadas esenciales para la regulación del meta célula cancerosa, pero no para la sana, puede ser una estrategia muy efectiva.
- **Detección de módulos disfuncionales**: visualizar y encontrar este módulo disfuncional a partir de una lista de genes/proteínas diferencialmente expresadas.
- **Predicción de efectos secundarios e identificación de dianas indirectas**: cuando las proteínas alterada no son "drogable", mediante el análisis su red de interacciones, podemos encontrar un vecino que sí sea drogable y cuya inhibición afecte a la proteína original

Redes de Interacción Proteína-Proteína (PPI)

Las proteínas no actúan de forma aislada. Funcionan en complejos, vías y redes de interacción. Se puede establecer una red de interacción proteína-proteína. Este mapa que representa las conexiones físicas entre proteínas dentro de la célula permite:

- **Identificación de "Hubs"**: proteínas "hub" (conexiones centrales) altamente conectadas esenciales para la regulación del meta célula cancerosa, pero no para la sana, puede ser una estrategia muy efectiva.
- **Detección de módulos disfuncionales**: visualizar y encontrar este módulo disfuncional a partir de una lista de genes/proteínas diferencialmente expresadas.
- **Predicción de efectos secundarios e identificación de dianas indirectas**: cuando las proteínas alterada no son "drogable", mediante el análisis su red de interacciones, podemos encontrar un vecino que sí sea drogable y cuya inhibición afecte a la proteína original