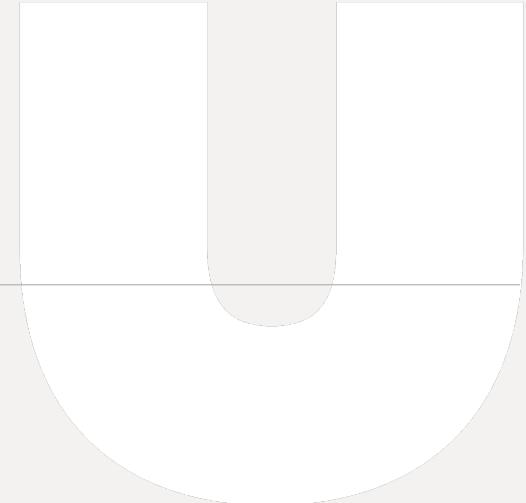


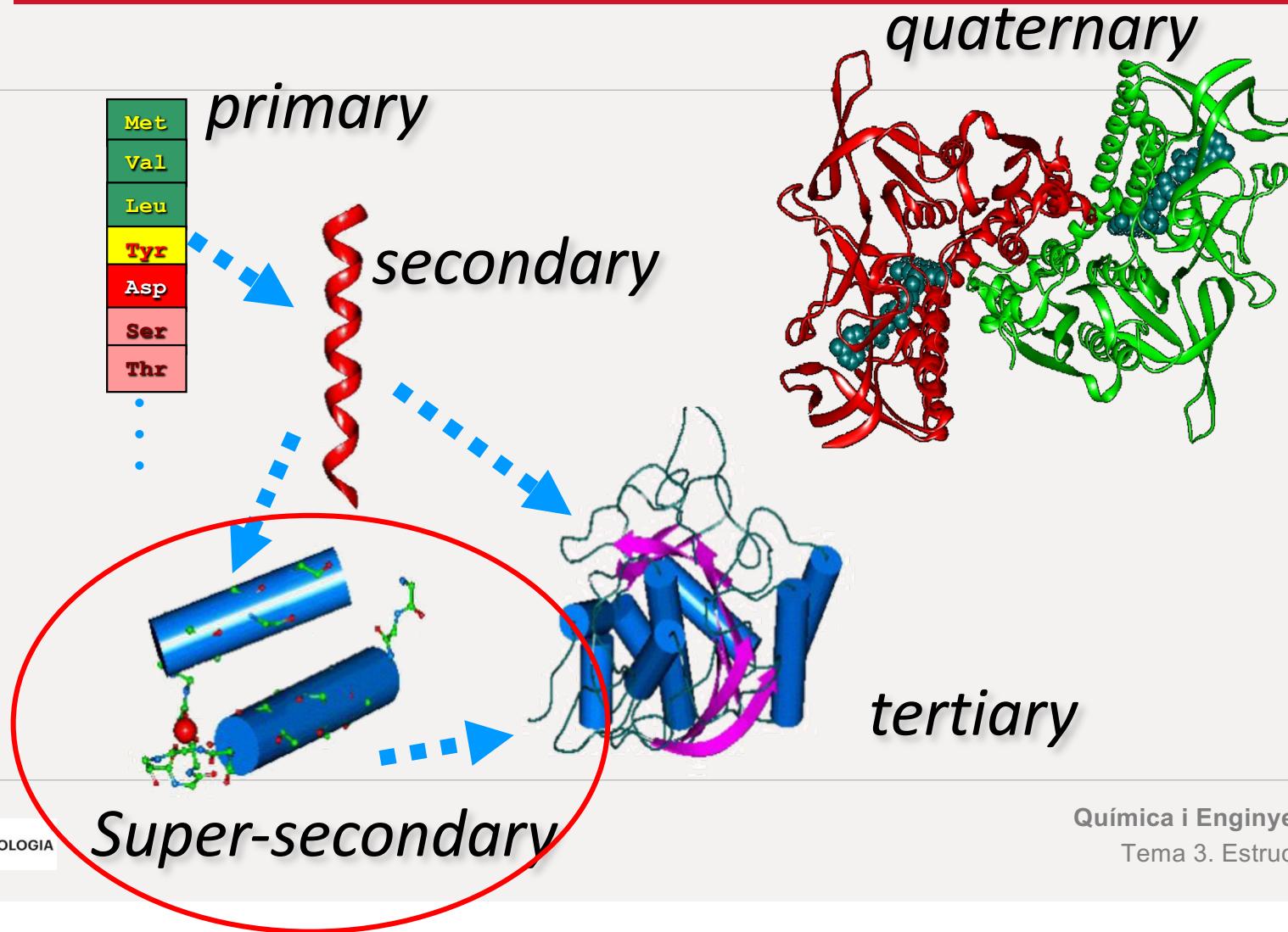
Tema 3. Estructura de proteïnes

Química i Enginyeria de proteïnes



-
1. Estructura primària
 2. Estructura secundària
 3. **Estructura supersecundària**
 4. Estructura terciària
 5. Estructura quaternària
 6. Bases de dades estructurals

Conformació de les proteïnes



Conformació de les proteïnes

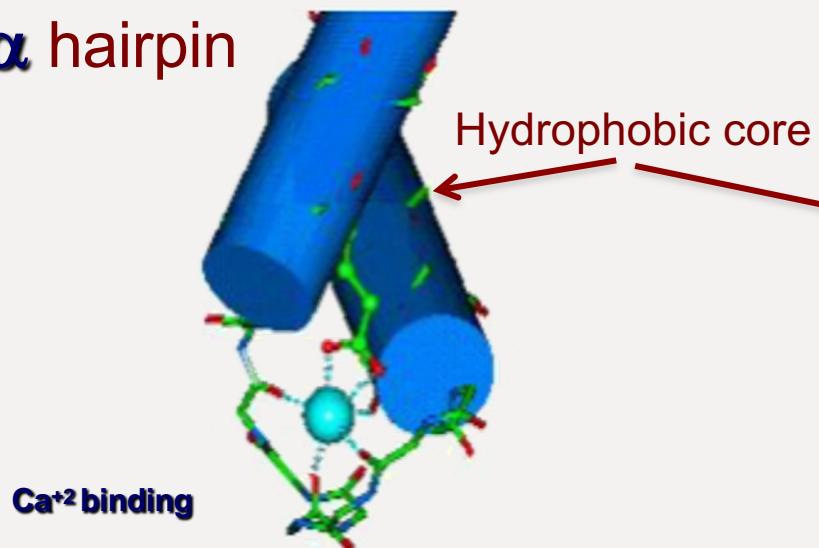
- Els elements d'estructura secundària s'uneixen per formar MOTIUS: Estructures supersecundàries. Formades per entre 2 a 4 estructures secundàries
- Els MOTIUS són combinacions simples d'uns quants elements d'estructura secundària amb una disposició geomètrica específica
- De vegades els motius presenten un mini-core hidrofòbic.
- Tipus:
 - Helix-turn-Helix
 - Motius hairpin Beta
 - Motiu Clau grega (greek key)
 - Motiu beta-alpha
 - Motiu beta alpha beta

Estructura super-secundària

$\alpha-$
 α

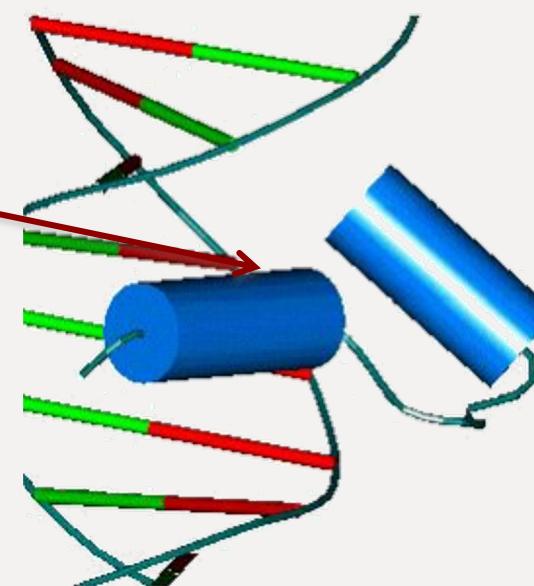
Ca^{+2} EF hand

α hairpin



e.f.hand.pdb

DNA binding motif (Cro repressor)

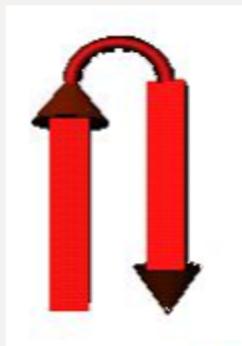


Loops curts acostumen a unir DNA (PDB [3ORC](#))
Loops llargs acostumen a unir Ca^{2+} (PDB [1F4O](#))

Estructura super-secundària

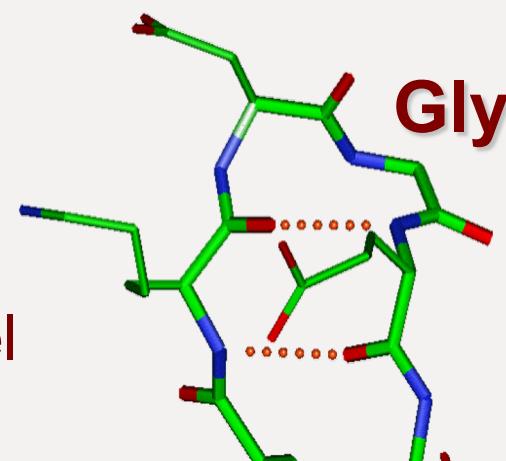
$\beta-\beta$

$\beta-\beta$ hairpin



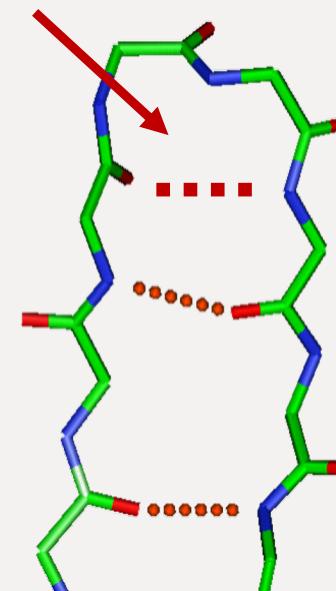
Anti-parallel
 β -ladder

Turn $\beta = 2$ AA



Type I'

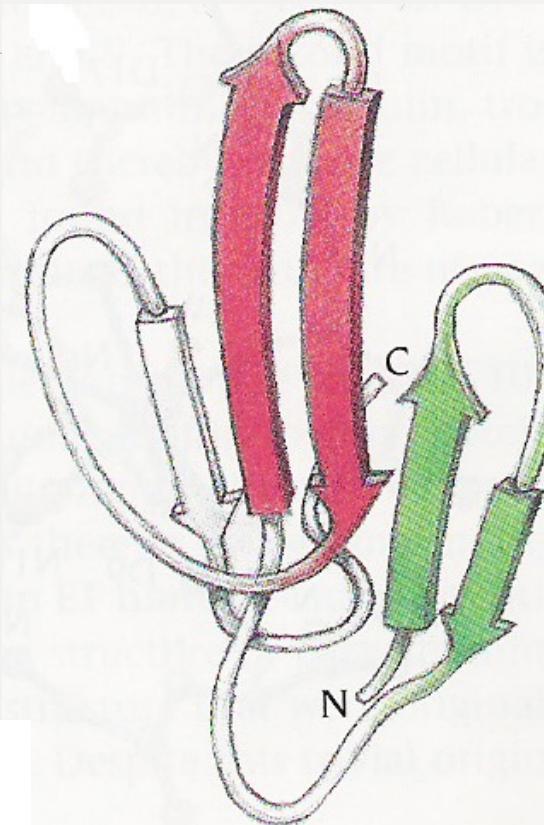
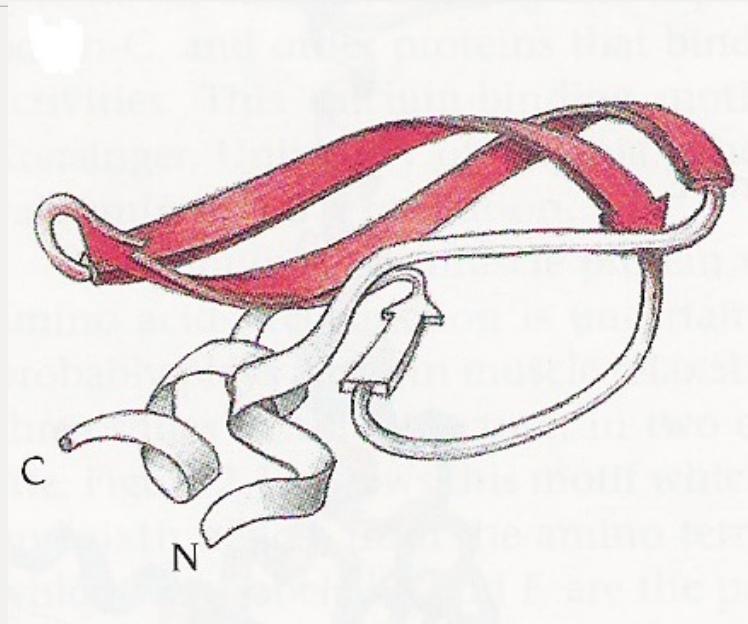
H.B. Lost = 3 AA



Type II

Estructura super-secundària

Motiu Hairpin b

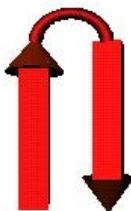


Dues fulles beta antiparal·leles unides per loops
Exemple: [1QKE](#)

Estructura super-secundària

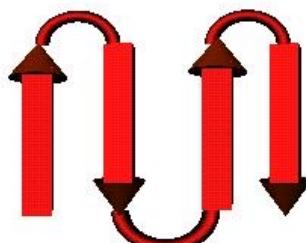
$\beta-\beta$

β hairpin



b.harpin.pdb

β meander



b.meander.pdb

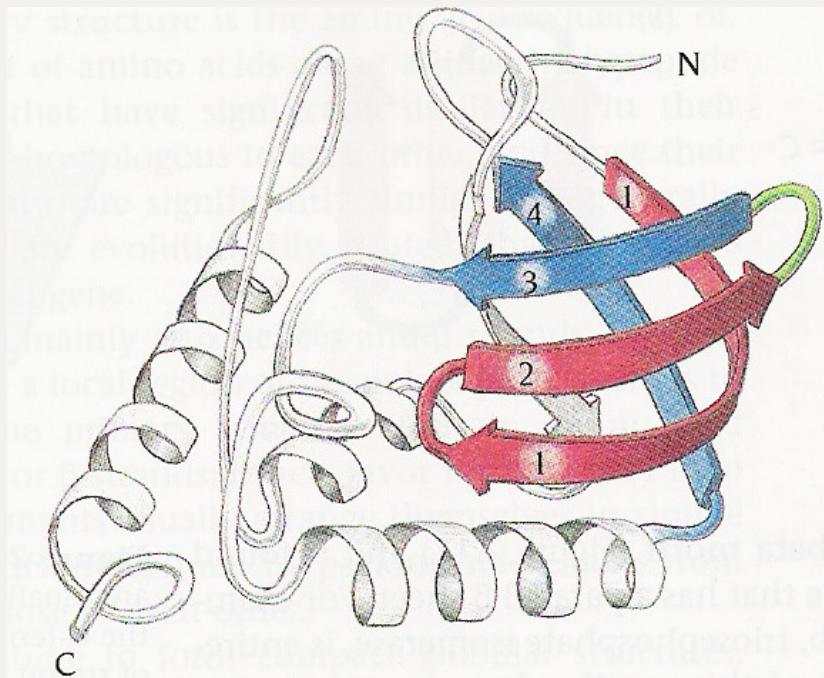
Greek Key



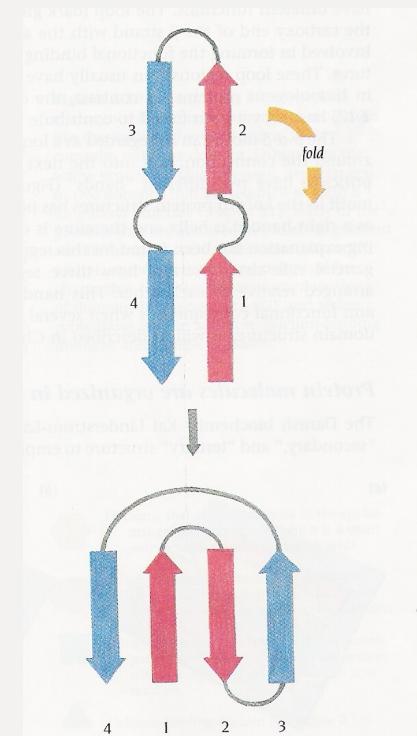
greek.key.pdb

Estructura super-secundària

Motiu Clau Grega

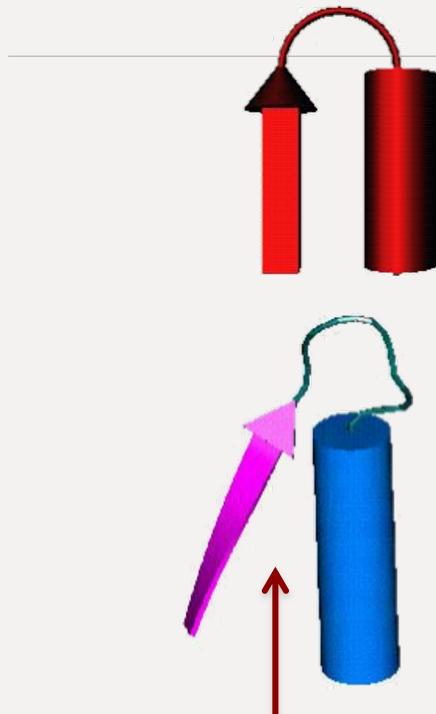


Exemple: [2SNS](#)

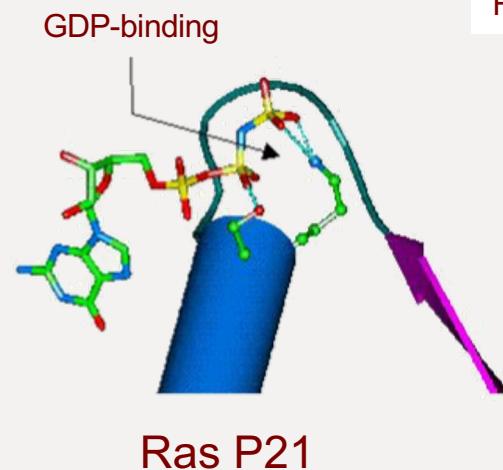


Estructura super-secundària

$\beta-\alpha$

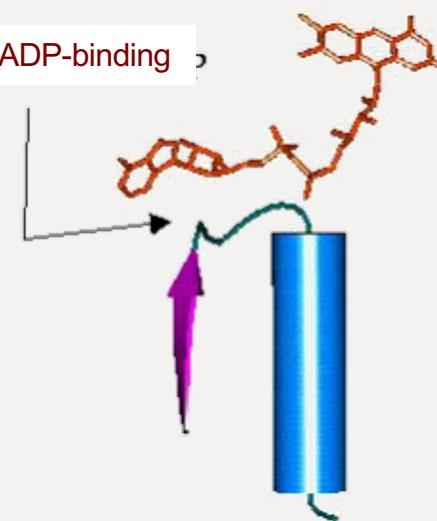


P-loop



p.loop.pdb

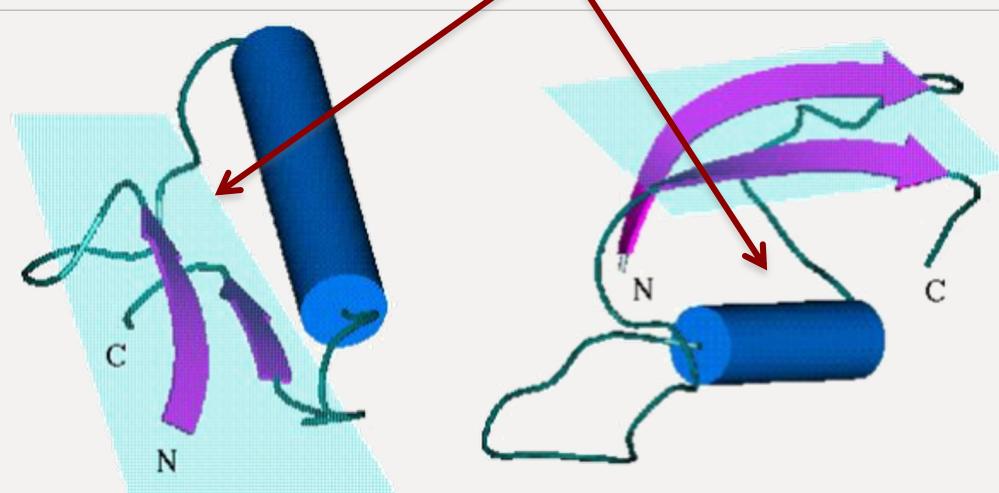
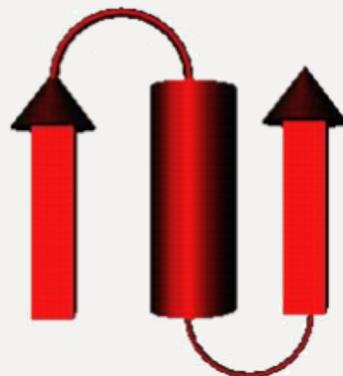
FAD/NADP binding loop



Estructura super-secundària

$\beta-\alpha-\beta$

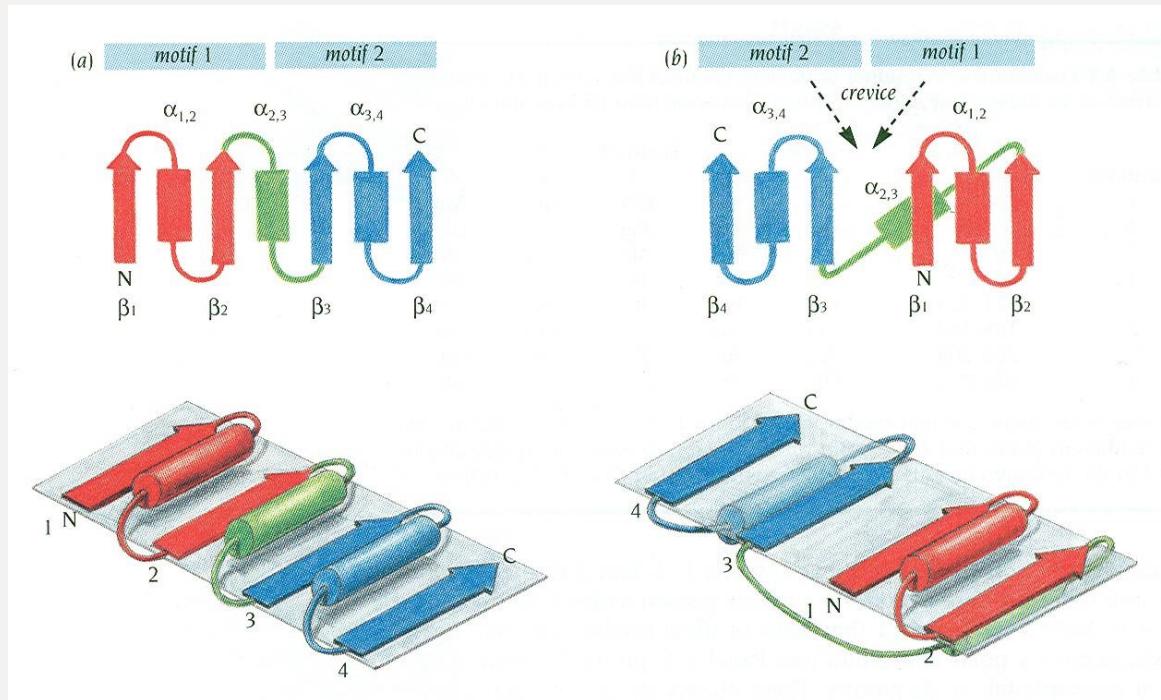
Hydrophobic core



- És la manera més habitual de connectar dues fulles beta paral·lela
- El loop 1 sovint es troba implicat en binding site o lloc actiu (seqüències conservades en proteïnes homòlogues) i el loop2 no.
- Exemple [1GOX](#)

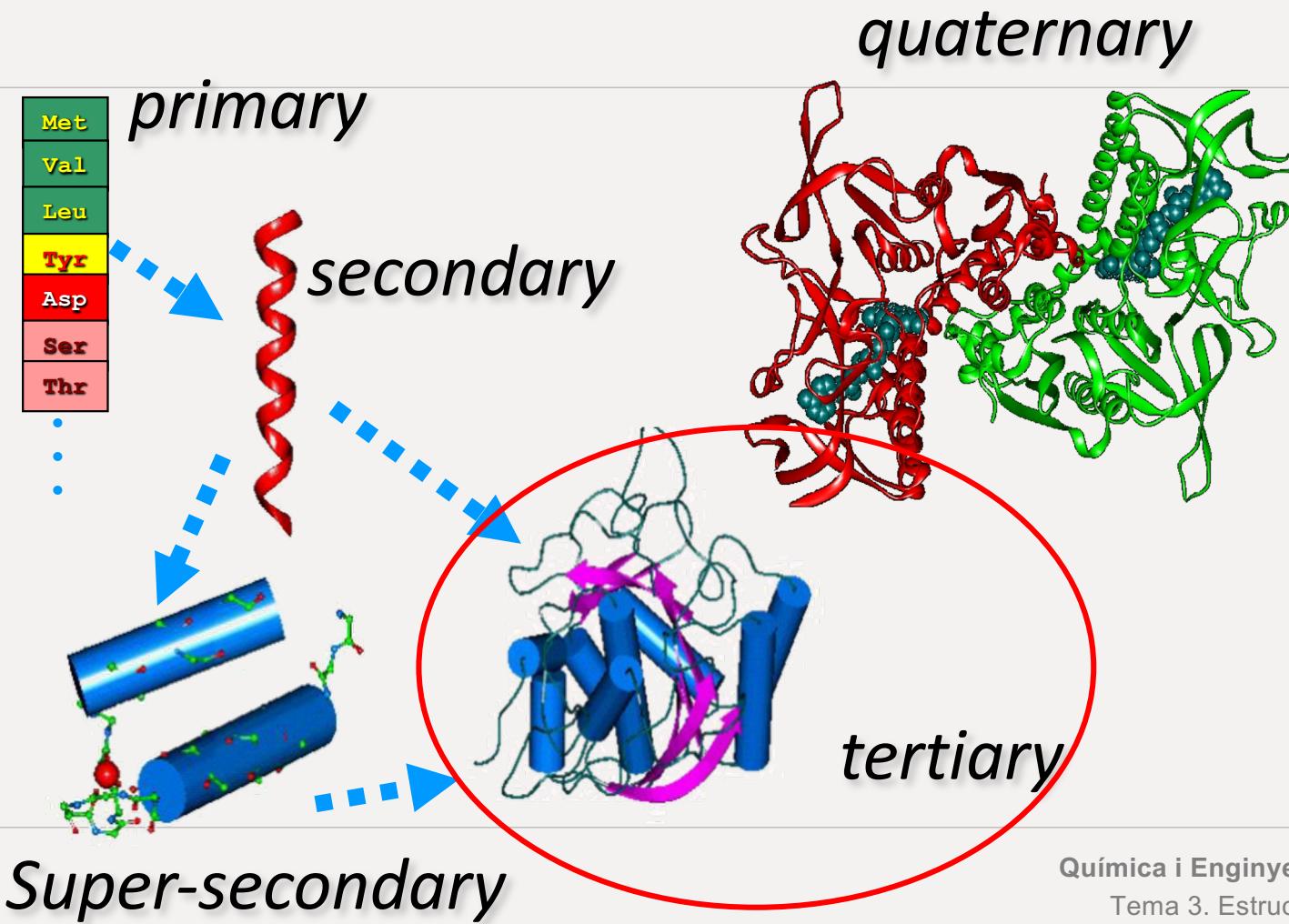
Estructura super-secundària

β - α - β

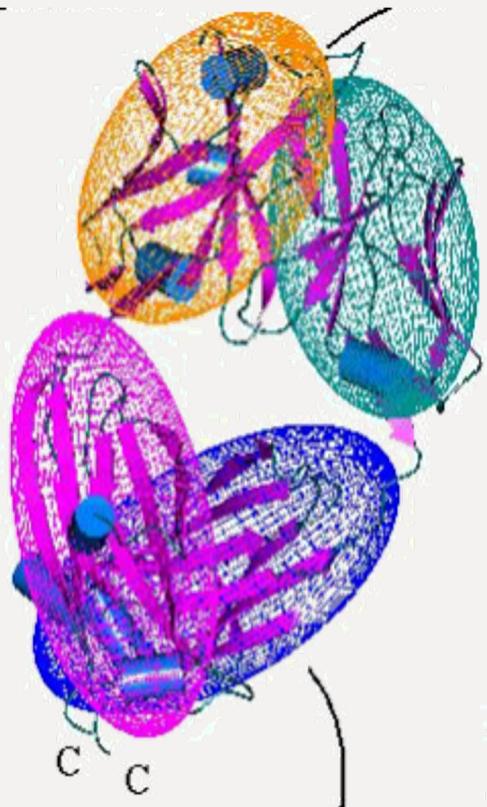


-
1. Estructura primària
 2. Estructura secundària
 3. Estructura supersecundària
 4. **Estructura terciària**
 5. Estructura quaternària
 6. Bases de dades estructurals

Conformació de les proteïnes

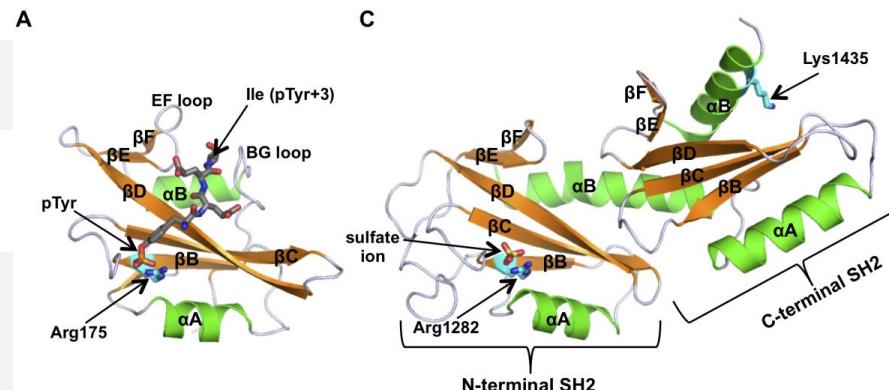


Definició de domini



- Les cadenes polipeptídiques formen dominis.
- La mateixa cadena polipeptídica pot tenir més d'un domini
- L'unitat fonamental de l'estructura 3D són els dominis
- Un domini és una cadena polipeptídica o part d'una cadena polipeptídica que es pot plegar independentment a una estructura 3D estable
- Els dominis són normalment també les unitats funcionals
- Normalment els diferents dominis porten associades diferents funcions.
- Els dominis es formen per la combinació d'elements d'estructura secundària i motius (super-secundaria).
- Els dominis presenten un nucli hidrofòbic presentant els residus carregats/polars a la superfície

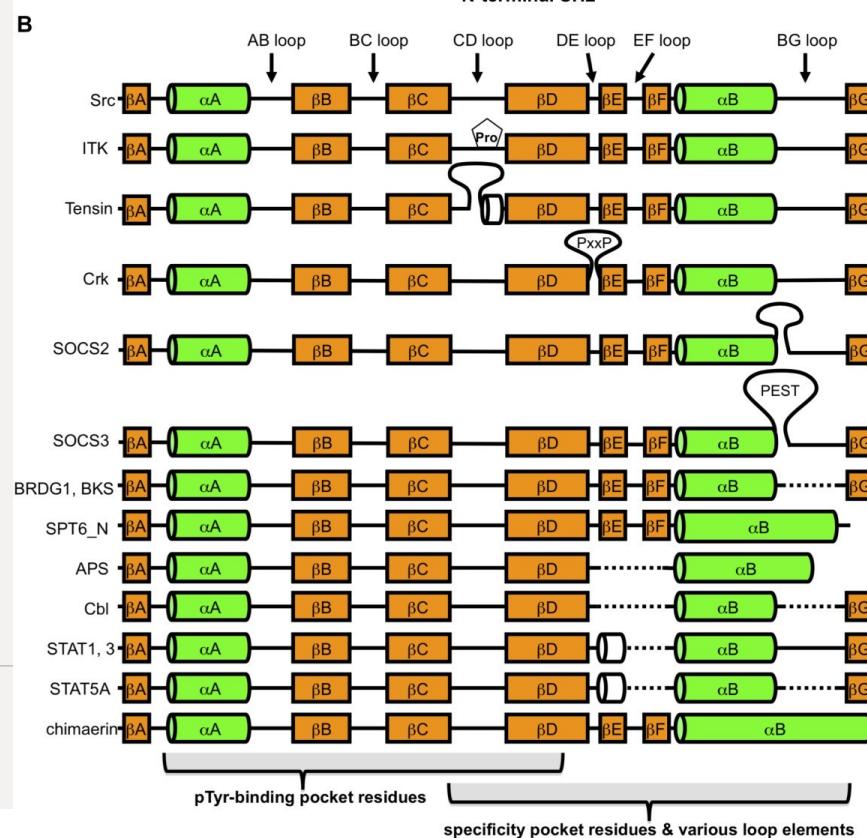
Domini SH2 a v-Src (PDB [1SPS](#))



Exemple, domini SH2 (PDB [3EAZ](#))

<https://sites.google.com/site/sh2domain>

<https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/1478-811X-10-32>



Factor de transcripció Spt6 (PDB [3PSK](#))

Química i Enginyeria de Proteïnes
Tema 3. Estructura de proteïnes

Estructura terciària

TIPUS D'ESTRUCTURES TERCIÀRIES

TOT ALPHA

Feix de 3/4 hèlixs (helix bundle)
Tipus Globina

TOT BETA

Barrils up and down
Barrils "Beta propeller"
Clau Grega "Sandwich"
Clau Grega Jelly Roll

ALPHA/BETA

"Rossmann" Fold
"TIM Barrel"
Ferradures alpha/beta

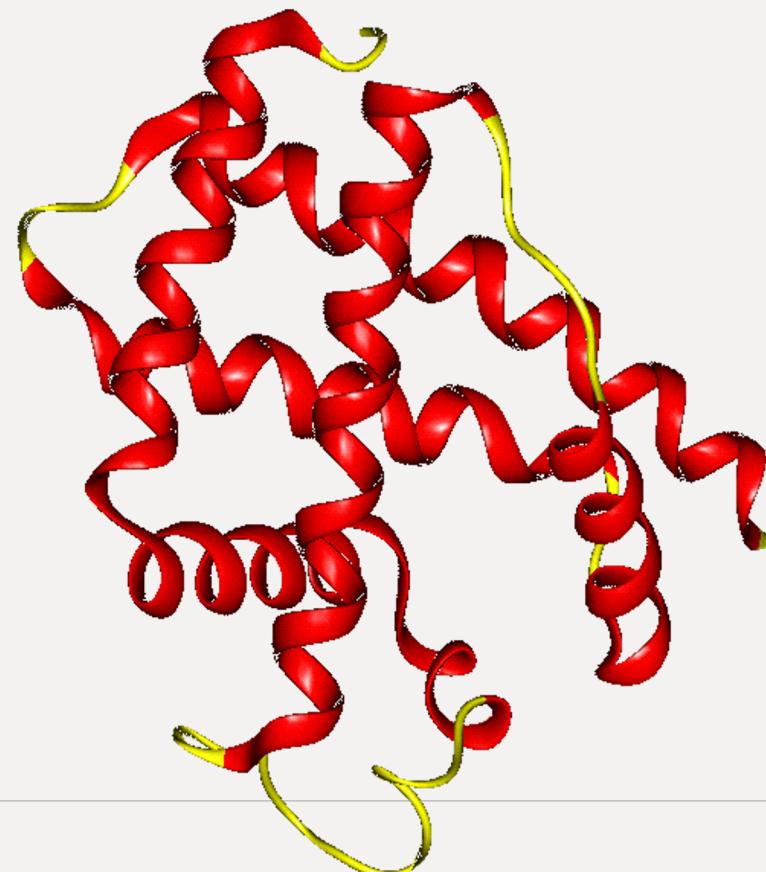
ALPHA + BETA

Ribonucleases

ALTRES

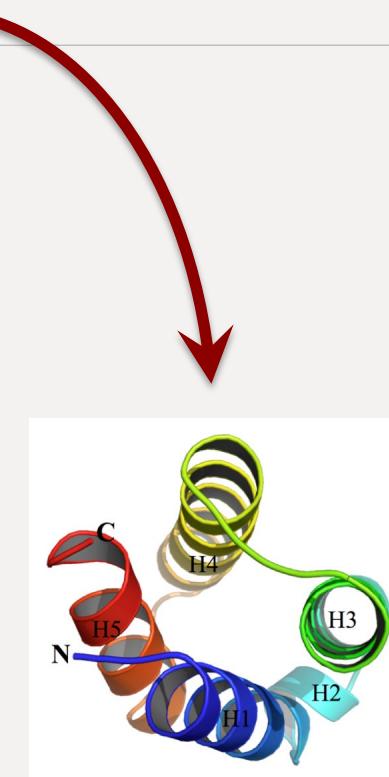
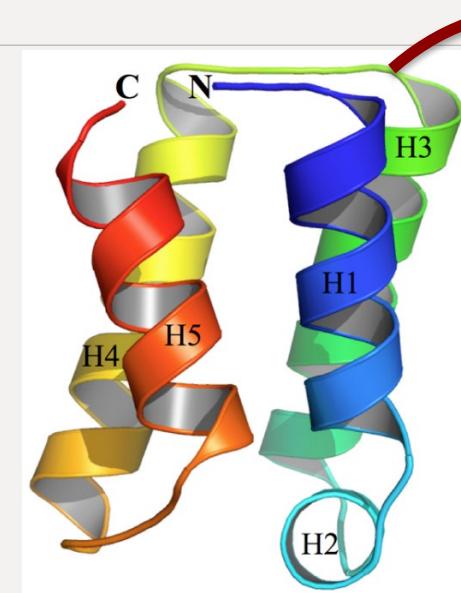
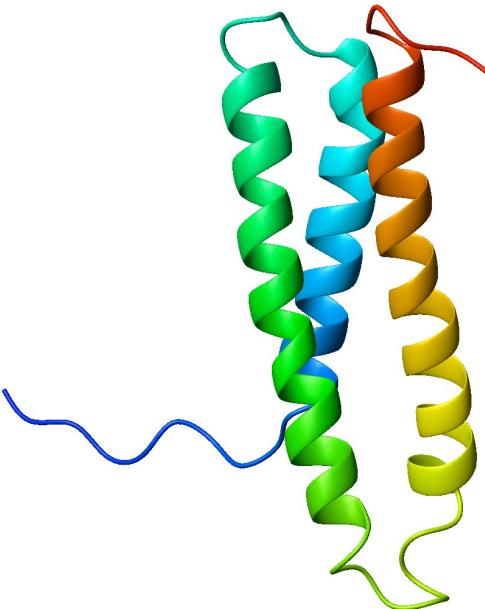
Estructura terciària

Tot alfa



Estructura terciària

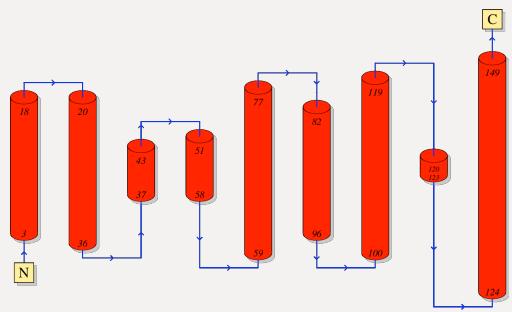
Three - Four helix bundle



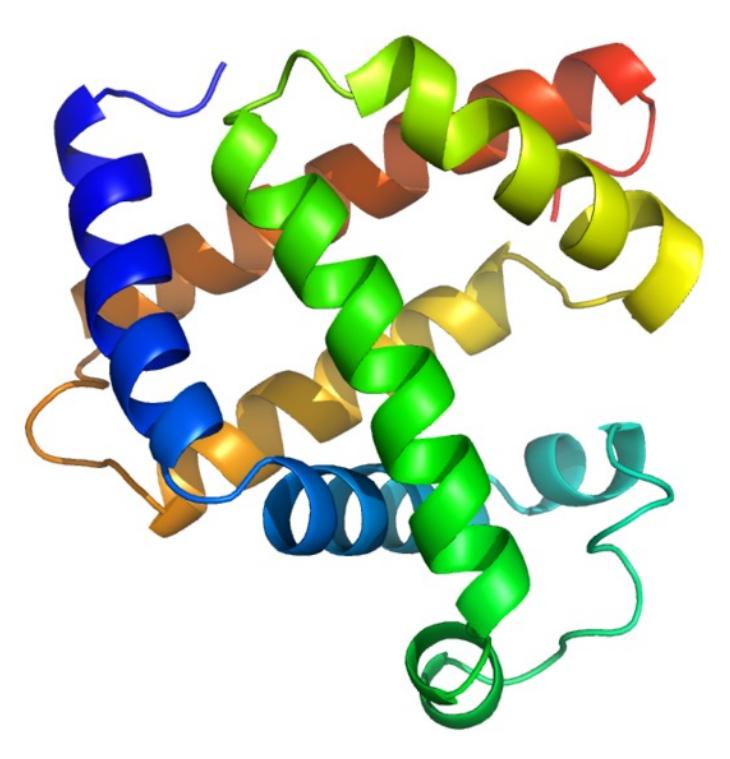
- Les hèlices es troben distribuïdes de forma antiparal·lela normalment amb angles inferiors a 30 graus
- Nucli hidrofòbic central
- Exemple: PDB [3o3x](#)

Estructura terciària

Globin fold



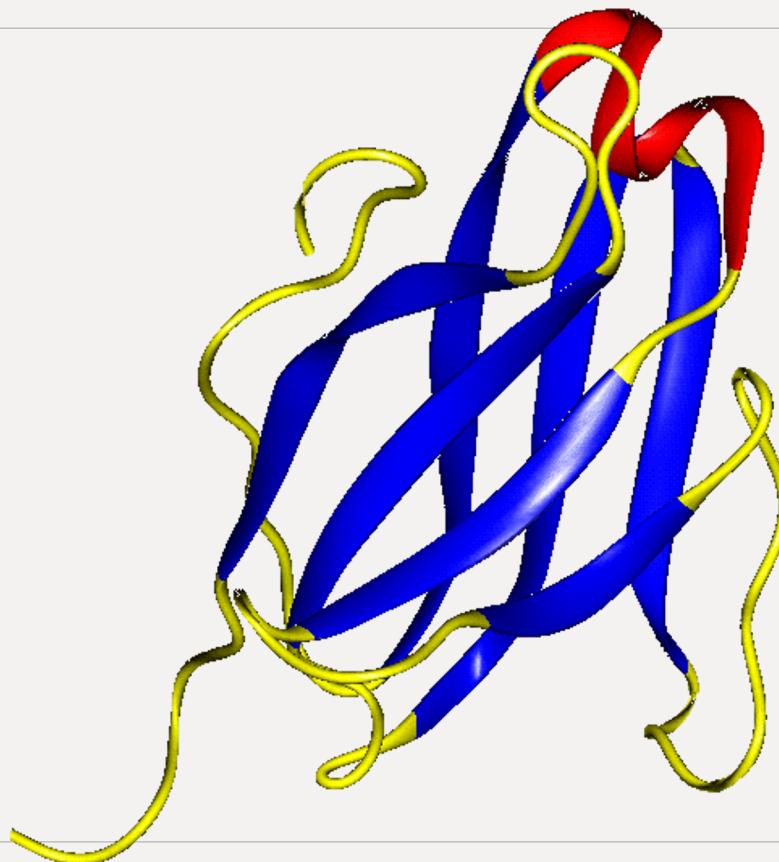
- Els angles d'interacció entre hèlix poden ser molt variats amb topologies ortogonals, paral·leles, etc.
- Nucli hidrofòbic central
- 1hjt



myoglobin

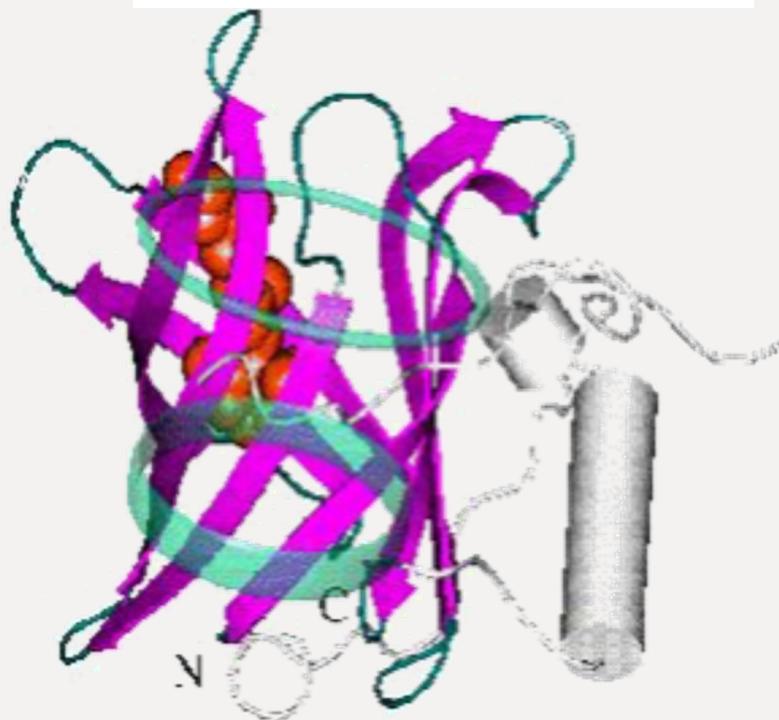
Estructura terciària

Tot beta

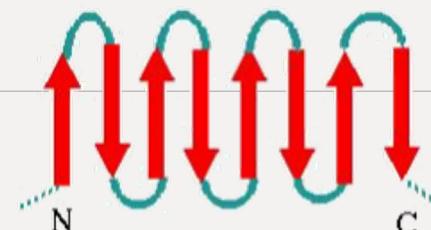


Estructura terciària

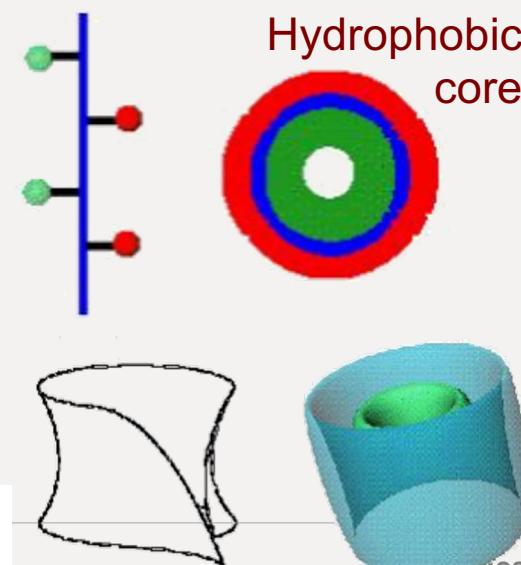
Up & Down β -barrel



Topologic diagram



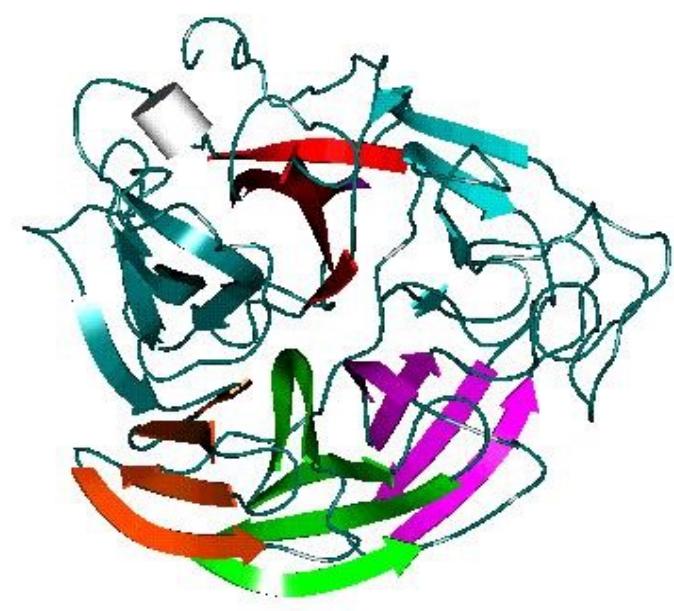
β -meanders are the main super-secondary structure



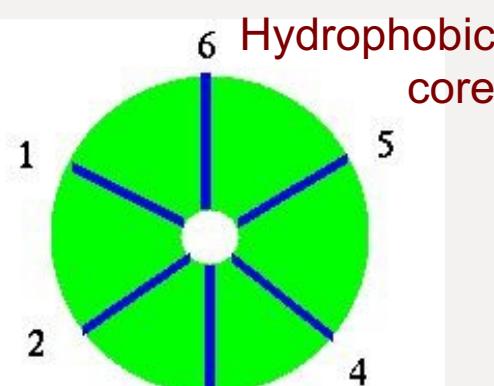
Retinol binding protein is a carrier of retinol (hydrophobic) – [1ggl](#)

Estructura terciària

β -propeller (super barrel)



formed by N
 β -meanders
placed as
blades

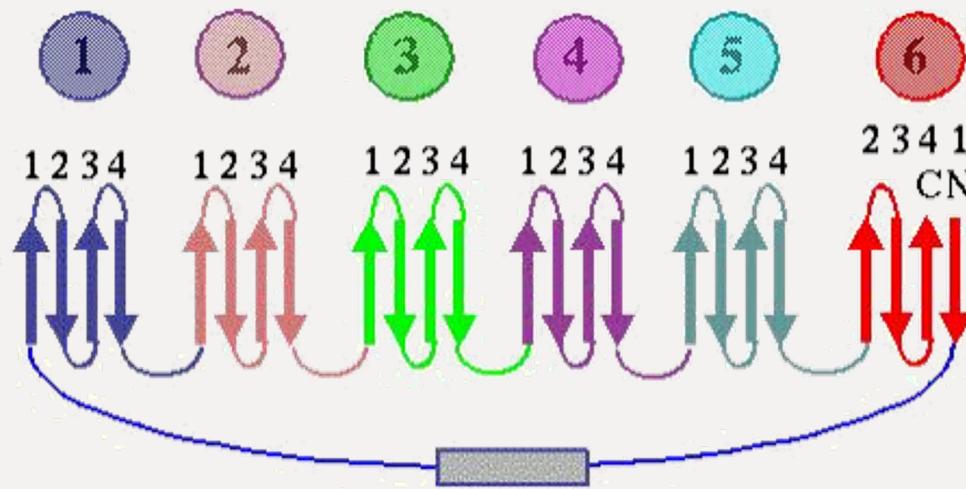


- Repeticions de beta meanders.
- Nucli hidrofòbic central
- Repeticions acostumen a ser parells
- [1qbi](#)

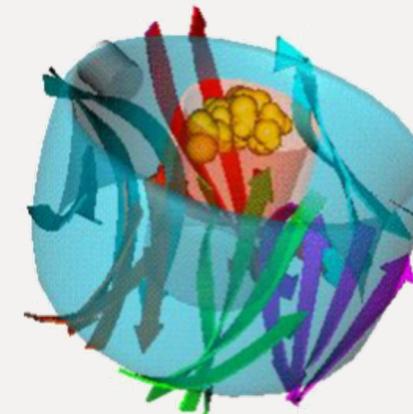
Estructura terciària

β -propeller

Neuraminidase is a 6 β -meander β -propeller



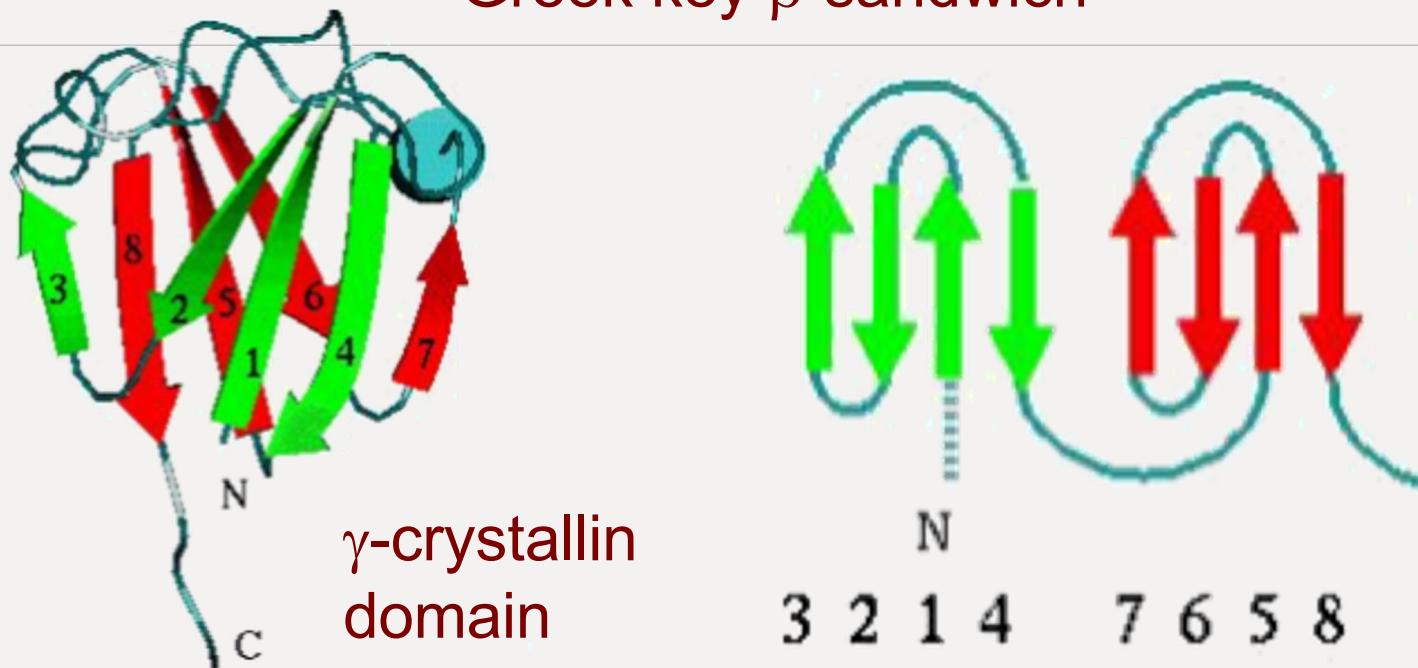
Active site



- Formen canals però també son enzims amb el centre actiu situat al centre
- [2sim](#)

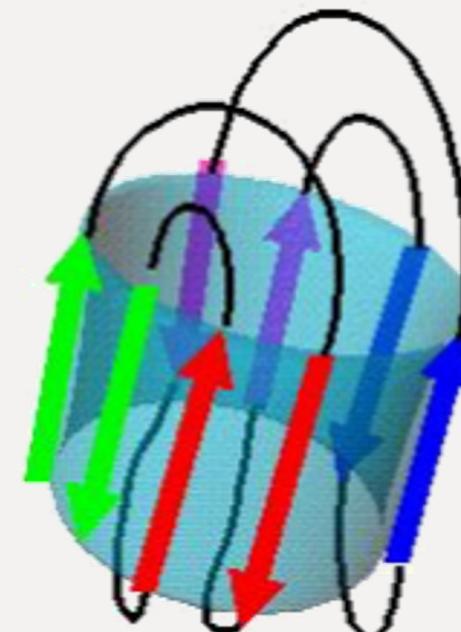
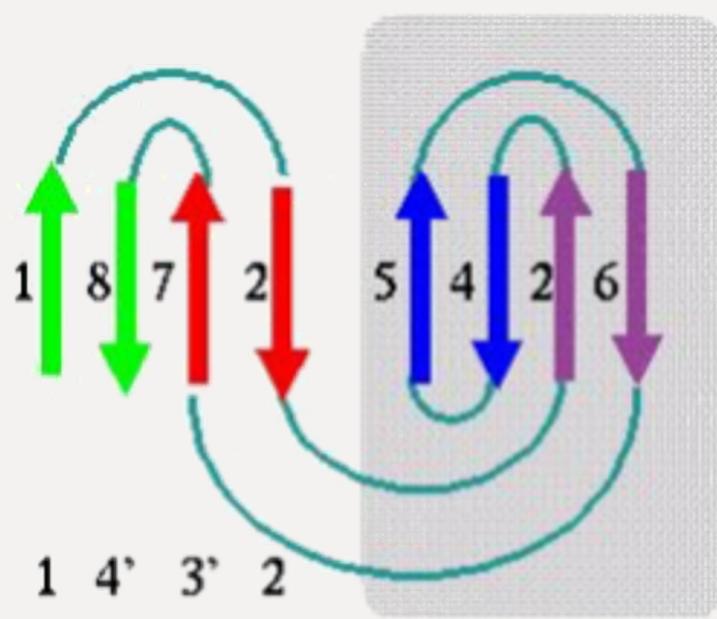
Estructura terciària

Greek key β -sandwich



- Formada per dos motius de claus gregues que interaccions antiparalel.lament
- [2g98](#)

Greek key Jelly-Roll

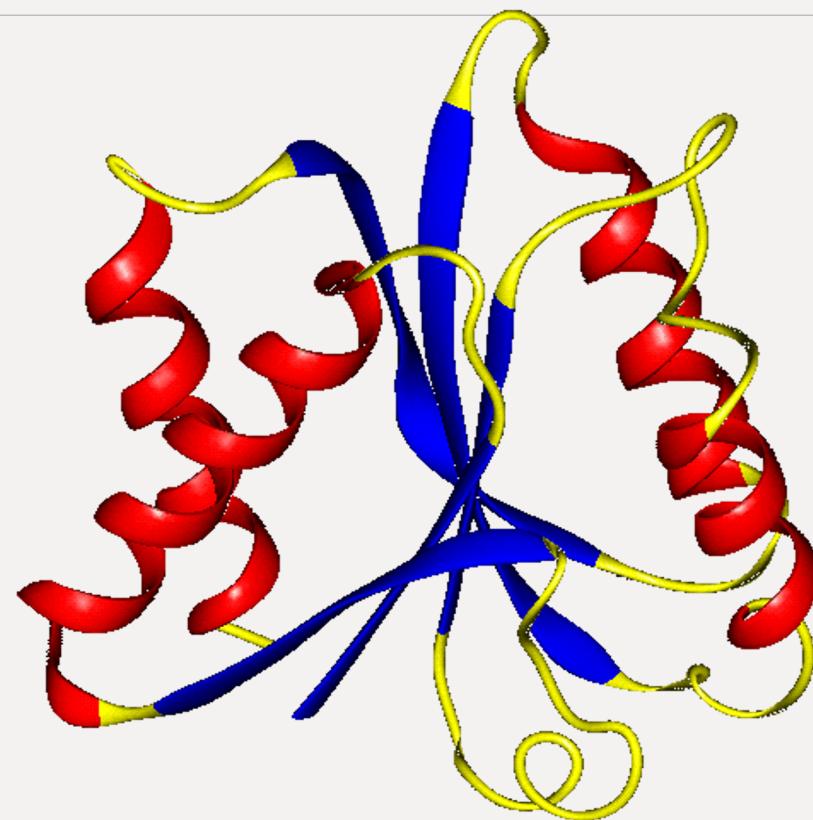


Greek Key 1 Greek Key 2

- Similar al “greek beta sandwich” però en aquest cas queda un cavitat entre els dos motius de claus gregues.
- Degut a això també s'anomena “greek key beta barrel”
- [4oq9](#)

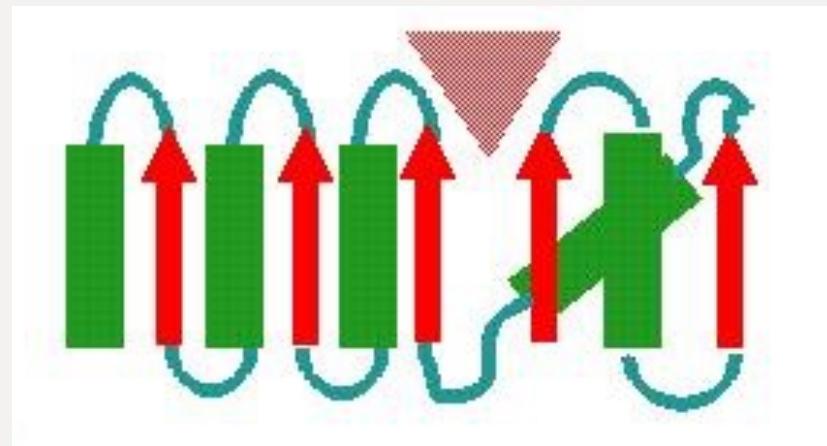
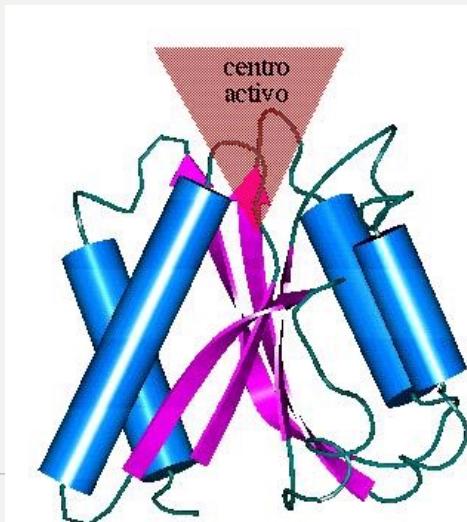
Estructura terciària

Alfa / beta



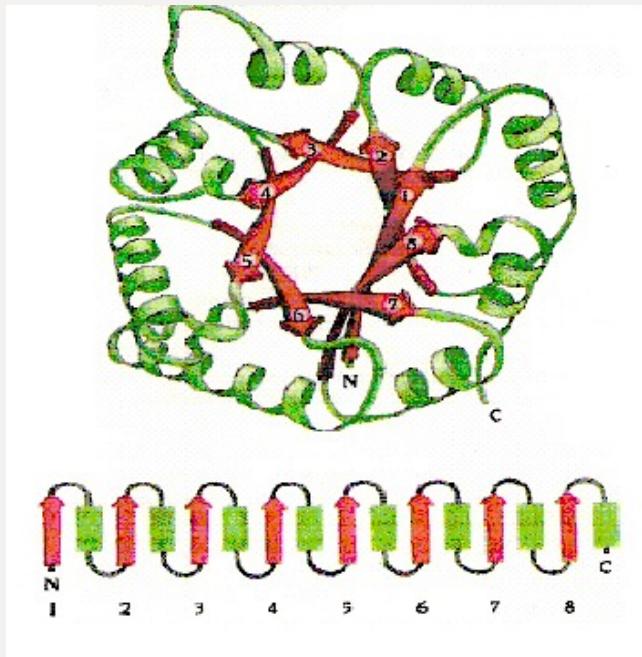
Rossmann Fold

- Molt comú. Repetició del motiu $\beta\alpha\beta$.
- El centre actiu és en un motiu $\beta\alpha\beta$ del tipus NADP/FAD binding loop (open beta sheet)
- El loop es localitza sovint en el canvi d'orientació del diagrama topologic (**topological switch point**)



Estructura terciària

TIM Barrel-Barril



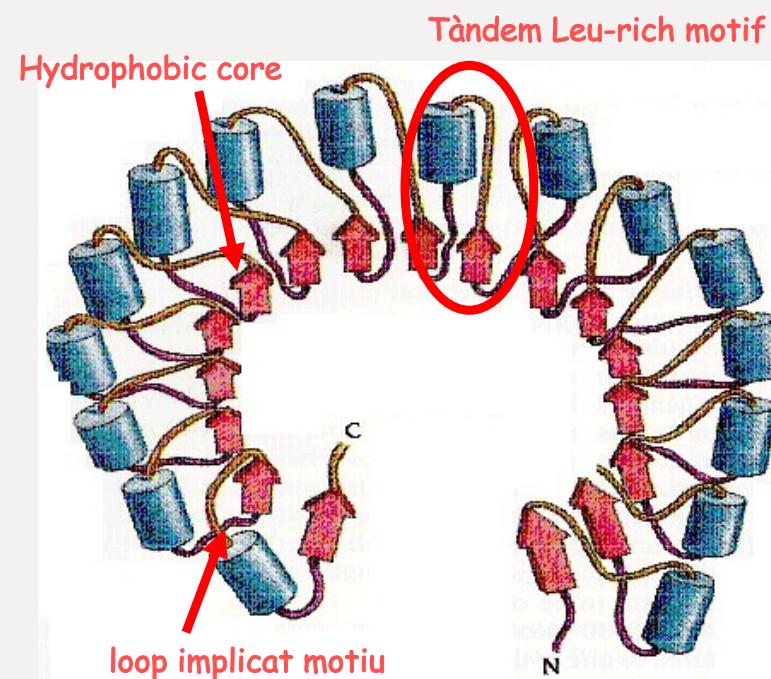
Triosephosphate isomerase

- Repetició del motiu beta-alfa-beta
- Els aminoàcids polar queden cap a fora del barril
- 1AL7, 1WYI, 1ZJH, 1REQ
- Hi ha alguns casos amb alpha i beta a l'inrevés
- Sovint trobem un forat hidrofílic
- Tots els barrils alpha-beta-alfa coneguts presenten activitat enzimàtica

Estructura terciària

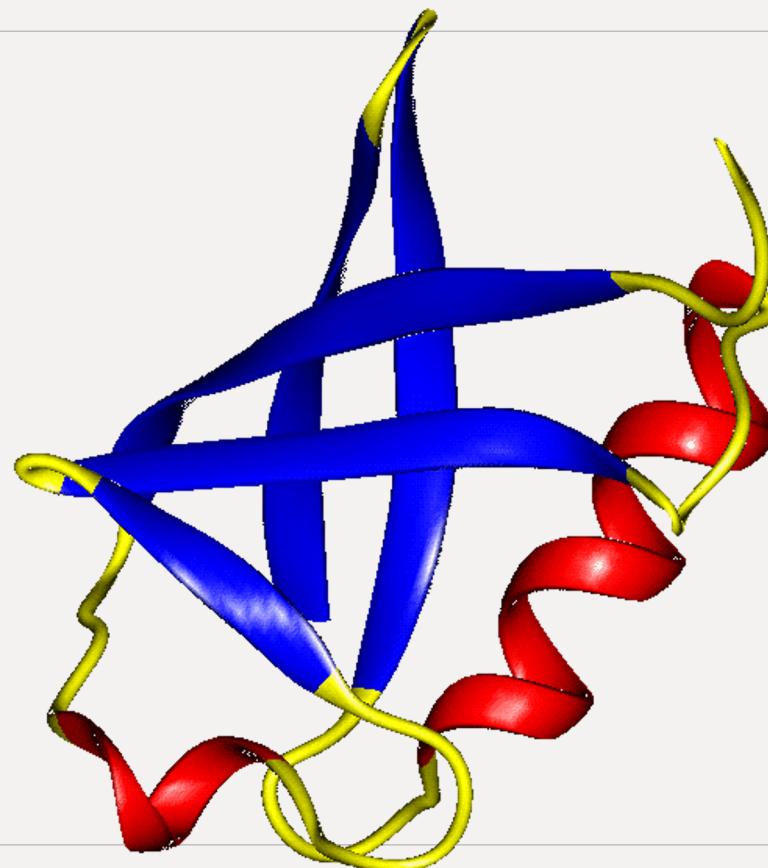
Leucine rich motif-Ferradures a-b

- Repetició del motiu beta-alfa-beta
- Seqüències d'aa de 20-30 residus de llargada
- Els residus de Leu estabilitzen els loops
- Entre alpha i beta core hidrofòbic
- La part interior de la fulla beta està exposada al solvent
- Es pot detectar a partir de la seqüència per la presència de Leu repetides en tàndem
- 1Z7X, [1O6V](#)

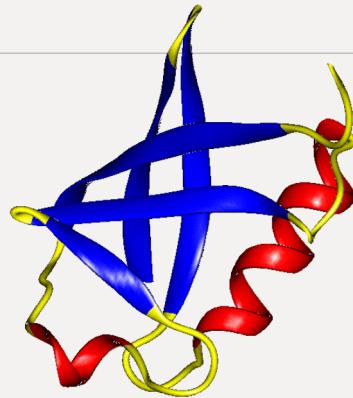


Estructura terciària

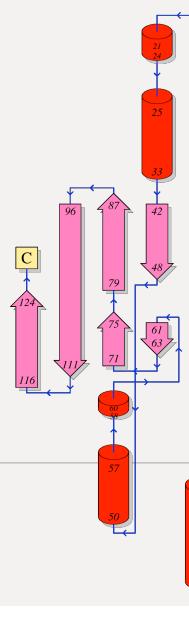
Alfa + beta



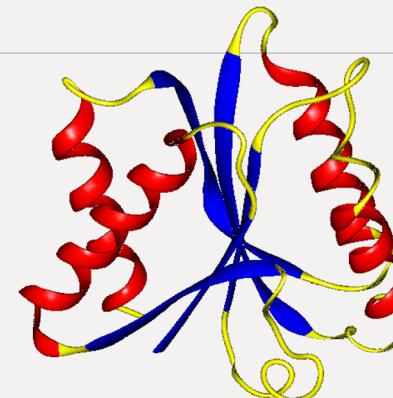
Alfa + beta



'Segregades'
Pocs tipus

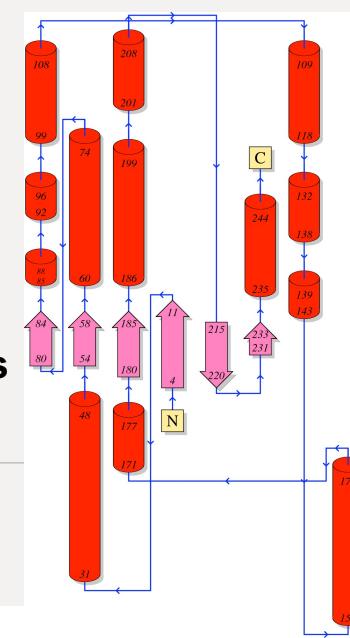


Alfa / beta

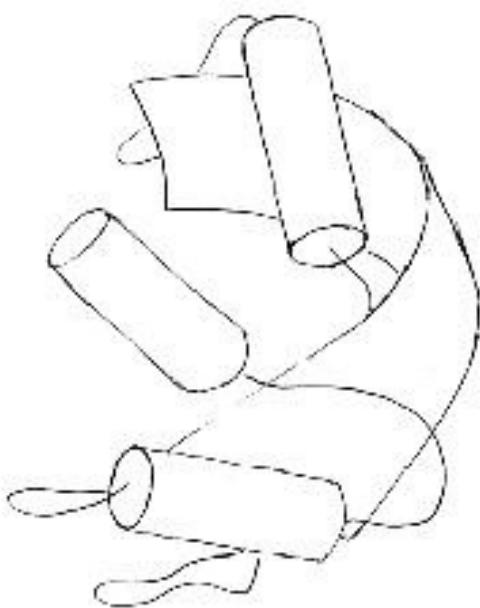


VS

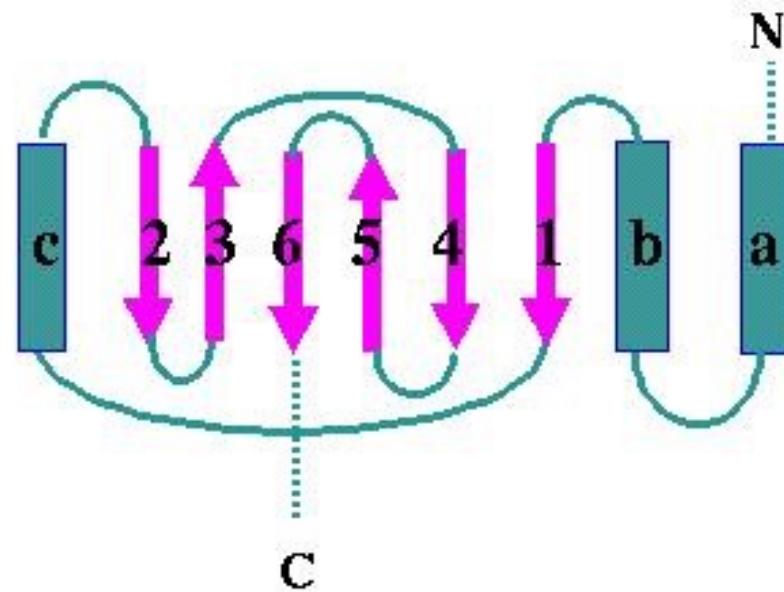
'Intercalades'
Més habituals



Ribonuclease



$\alpha+\beta$ class segregates α and β regular secondary structures in 3D and in the topologic diagram



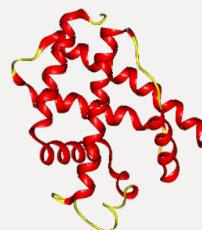
RNase A-like fold 3agn

Estructura terciària

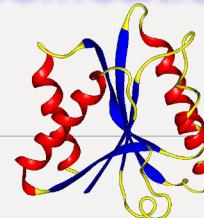
Classification

5th class

Multi-domain proteins α and β
Folds consisting of two or more domains belonging to different classes



α



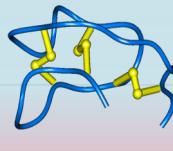
α/β

7th class

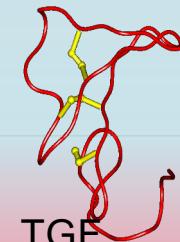
Small proteins (disulphide-rich, metal rich)



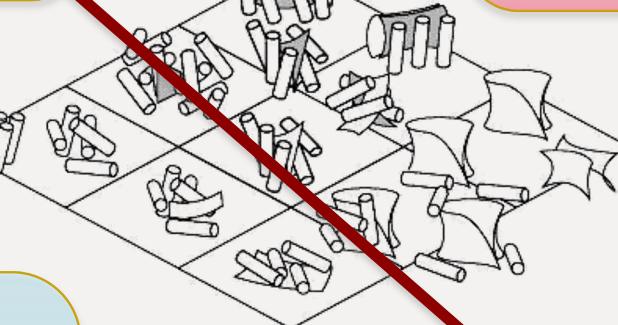
ICP



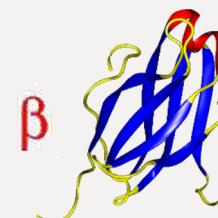
BPTI



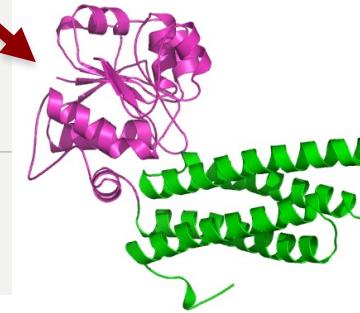
TGF



$\alpha+\beta$



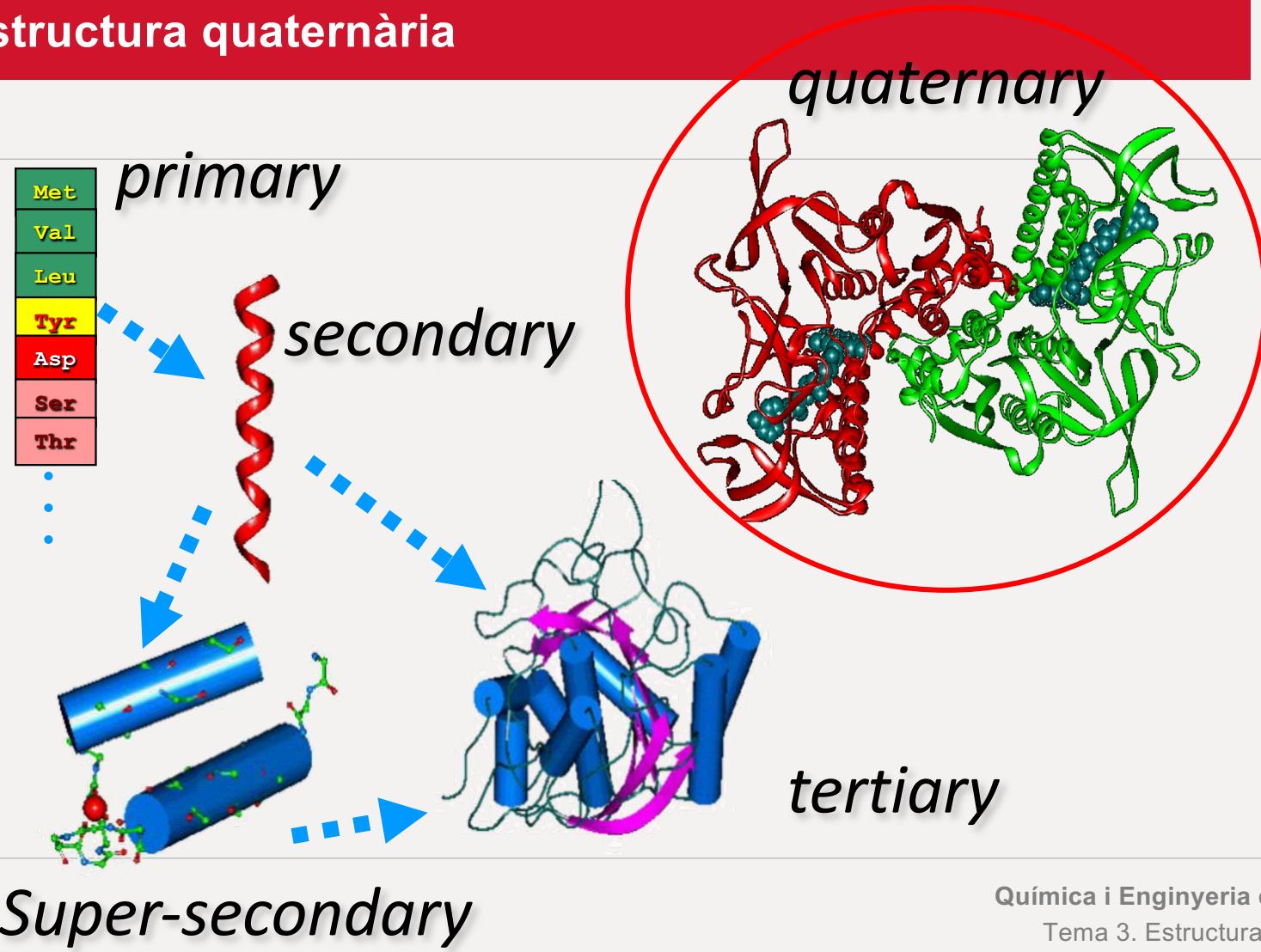
β



Le Proteïnes
de protéïnes

-
1. Estructura primària
 2. Estructura secundària
 3. Estructura supersecundària
 4. Estructura terciària
 5. **Estructura quaternària**
 6. Bases de dades estructurals

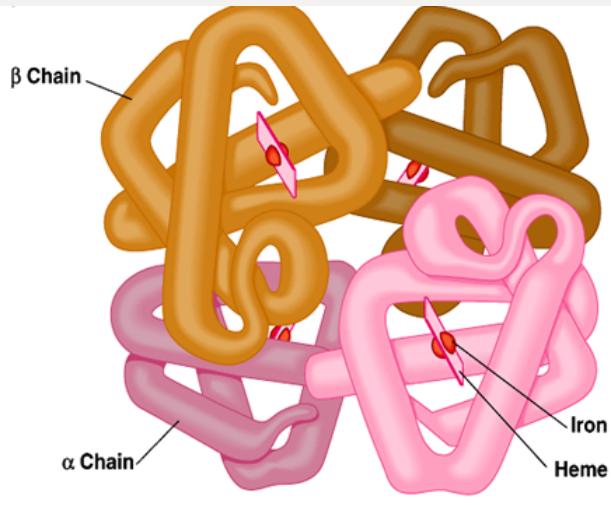
Estructura quaternària



Estructura quaternària

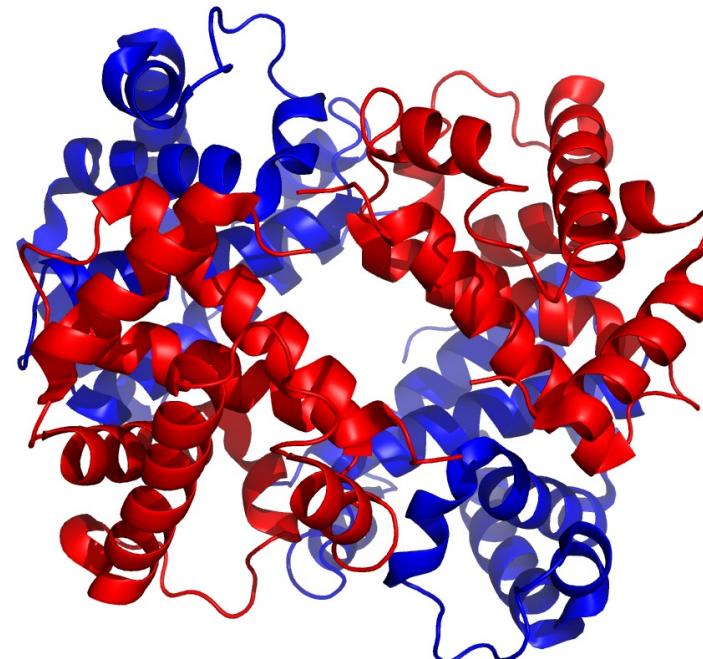
- Nivell superior d'estructuració de les proteïnes
- Representat per la associació de més d'una proteïna. Cadascuna de les proteïnes rep el nom de monòmer or subunitat. El complexe supramolecular rep el nom d'oligòmer
 - Homo: Associacions de la mateixa proteïna
 - Hetero: Associacions de proteïnes diferents
- Normalment les associacions quaternàries presenten eixos de simetria i representa el estat funcional de la proteïna
- Les forces atòmiques que estabilitzen els oligòmers són normalment febles però també podem incloure ponts disulfur (Ig - Imnunoglobines)
- La regió d'interacció entre proteïnes rep el nom de interfície i la formació del oligomer està afavorida energèticament.
- Estructura quaternària ≠ proteïna multidomini

Estructura quaternària



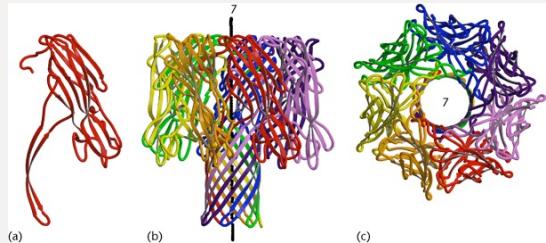
Hemoglobina

- 4 cadenes diferents: 2 alfa + 2 beta
- Hetero tetramer
- 3wtg

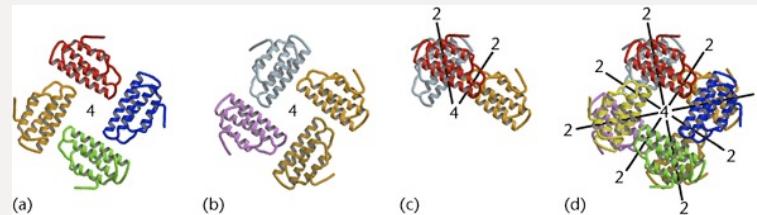


Estructura quaternària

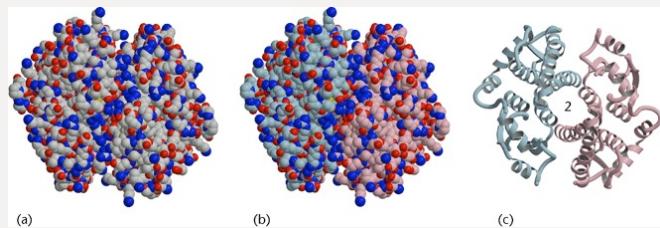
Simetries



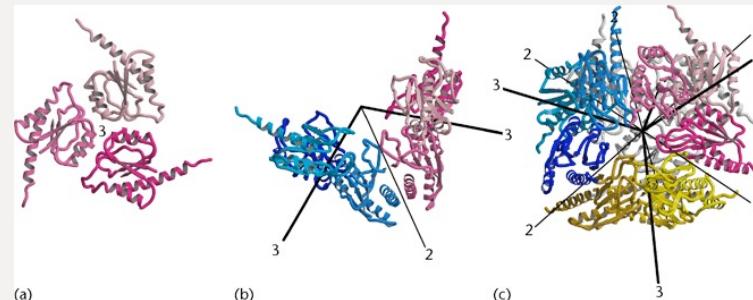
Hemolisina (7AHL)



Hemeritrina (1HMO)

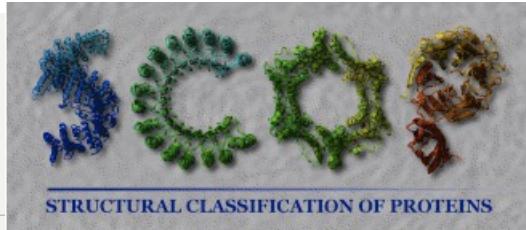


Glutationin S-transferasa (1K3Y)



3-Dehydroquinasa (1J2Y)

-
1. Estructura primària
 2. Estructura secundària
 3. Estructura supersecundària
 4. Estructura terciària
 5. Estructura quaternària
 6. **Bases de dades estructurals**



<http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/>
<http://scop2.mrc-lmb.cam.ac.uk/>

Structural Classification Of Proteins (SCOP)

Class: It groups the folds according to the percentage and 3D disposition of the regular secondary structures.

Family: It groups proteins clearly related by homology. In general we assume they are homologs if the alignment has >30% ID, they have the similar structure and similar function

Superfamily: Proteins which sequences align with very few %ID but showing similar structural patterns and similar function.

Fold: Proteins with very similar disposition of the regular secondary structures



<http://www.cathdb.info/>

- **Class(C)**

Class is determined according to the secondary structure composition and packing within the structure. It is **assigned automatically**

- **Architecture(A)**

This describes the overall shape of the domain structure as determined by the orientations of the secondary structures but ignores the connectivity between the secondary structures. It is currently **assigned manually**

- **Topology(T)**

Structures are grouped into fold groups at this level depending on both the overall shape and connectivity of the secondary structures. This is done using **an automated structure comparison algorithm**.

- **Homologous superfamily (H).**

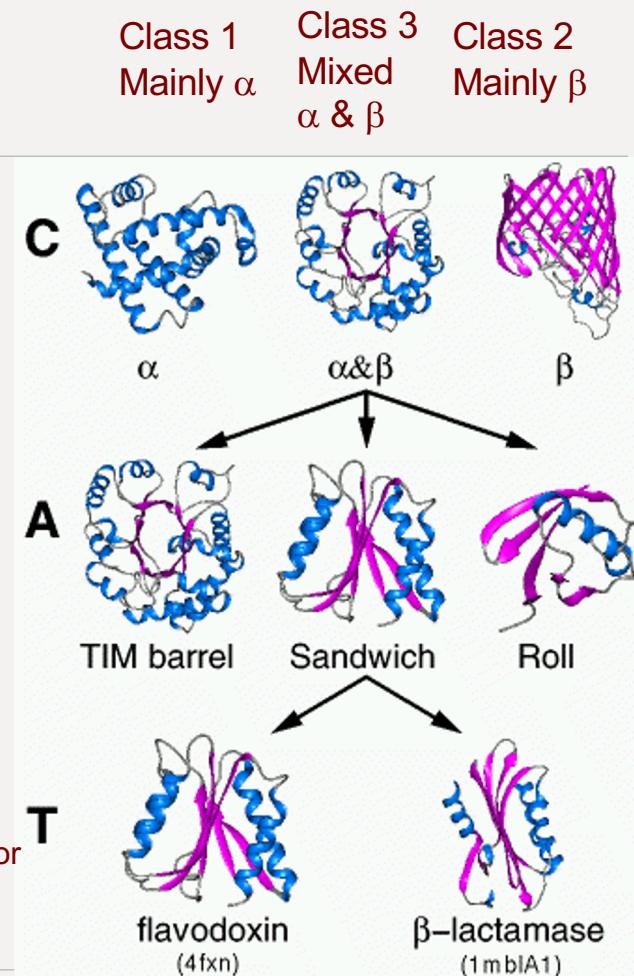
This level groups together protein domains which are thought to share a common ancestor and can therefore be described as homologous.

Similarities are **automatically** identified either by high sequence identity or structure comparison.

- **Sequence Family Levels: (S,O,L,I, D)**

Domains within each H-level are subclustered into sequence families using multi-linkage clustering

S(35%), O(60%, L (90%), I (100%)



-
1. Estructura primària
 2. Estructura secundària
 3. Estructura supersecundària
 4. Estructura terciària
 5. Estructura quaternària
 6. Bases de dades estructurals

Referències

- Voet & Voet. Biochemistry. Wiley, NY
- Dill & Bromberg. Molecular Driving Forces. Garland Science
- Solomons. Organic Chemistry. Wiley, NY
- Branden, Tooze. Introduction to protein structure. Garland Science

Gràcies per la vostra atenció