



# Visualización, Comparación y Estructura de Proteínas

---

Bioinformática

Clase 6 - Julio 2016

# ¿Qué son las proteínas?

- Son las macromoléculas más **abundantes** de las células
- Se forman por cadenas lineales de aminoácidos unidos por **enlaces peptídicos**.
- Cumplen las **funciones químicas y biológicas** mas esenciales en las células, como por ejemplo:
  - Función estructural
  - Función Enzimática
  - Función de Transporte
  - Función Hormonal
  - Función de Defensa
- Su tamaño puede variar desde pequeñas moléculas (de 2 o 3 aminoácidos) hasta **macromoléculas** de miles de ellos.

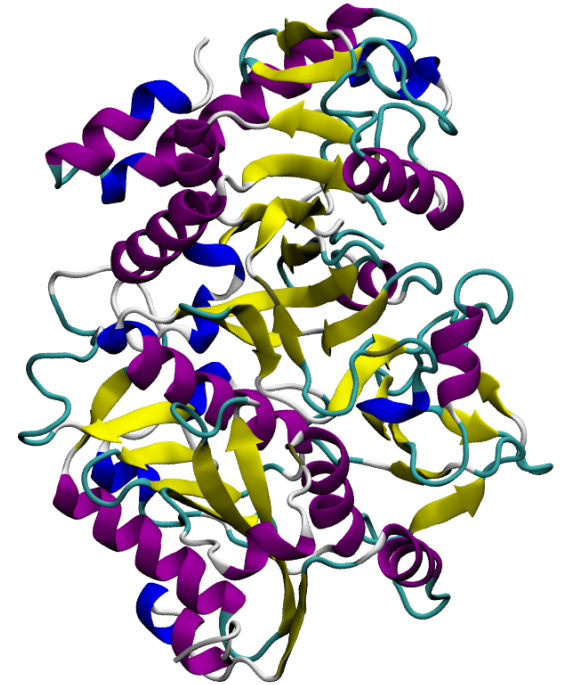
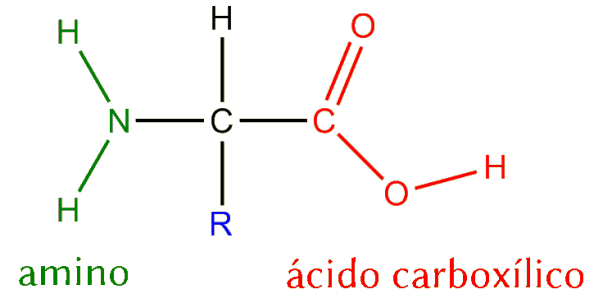


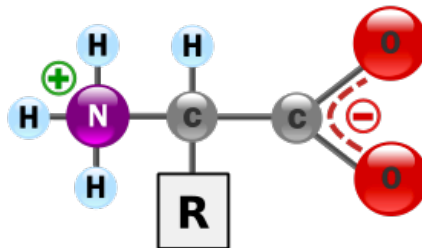
Figura: Estructura secundaria de la proteína *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PDB ID: 1AQ2)

# Aminoácidos

Fórmula general de un aminoácido:

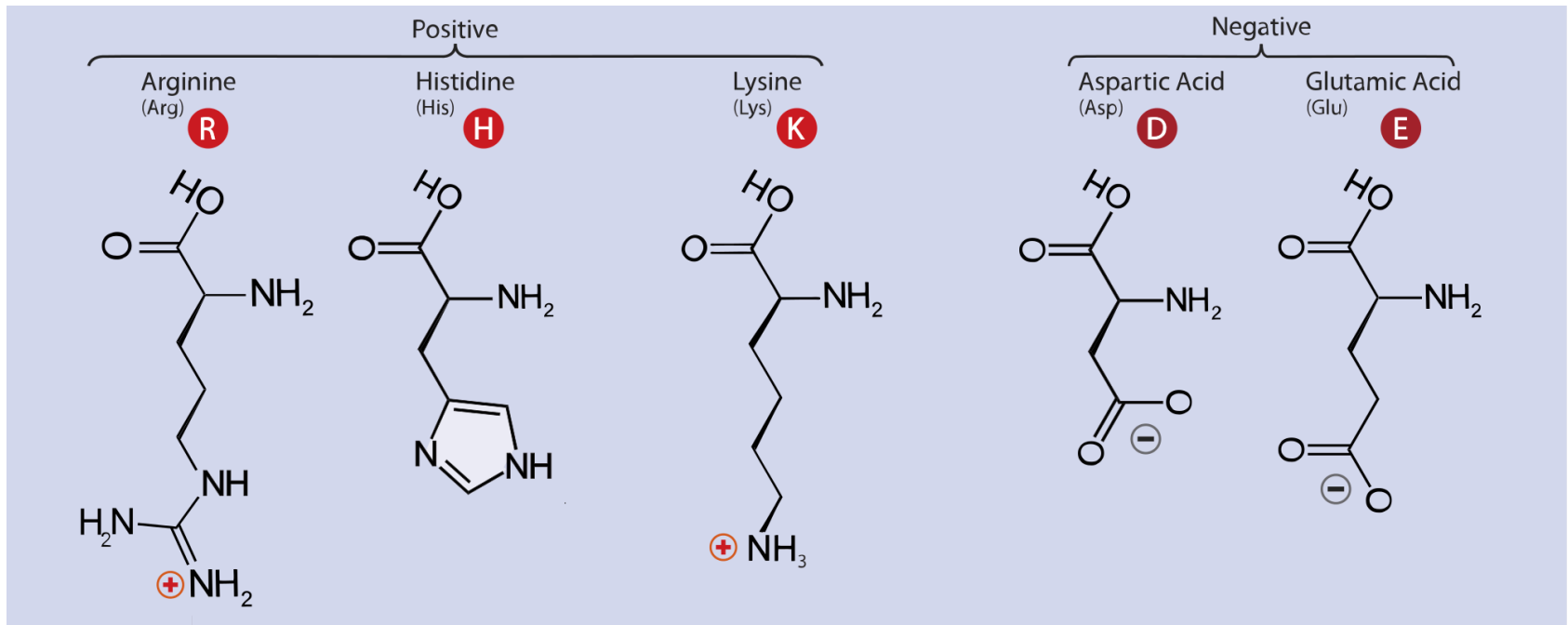


- Existen **20** tipos diferentes de aminoácidos de **cadena lateral** (R).
- A pH 7 los grupos **amino** y **carboxilo** se encuentran ionizados.



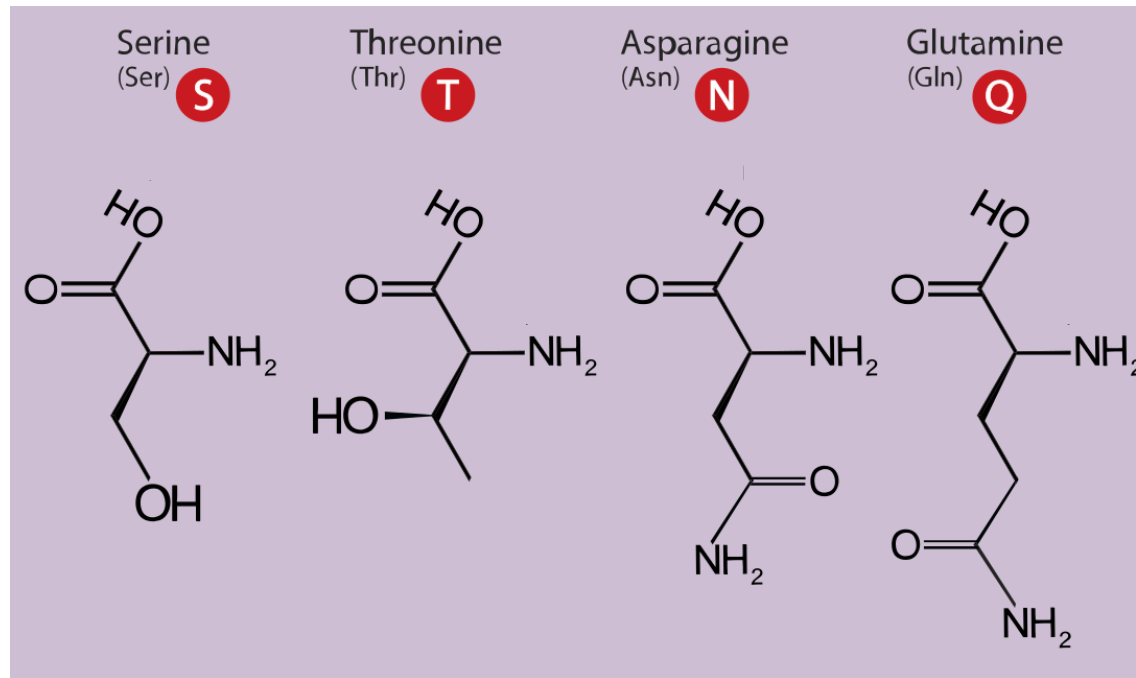
# Clasificación de los aminoácidos

## A- Grupos R polares **con** carga:



# Clasificación de los aminoácidos

B- Grupos R polares **sin** carga:

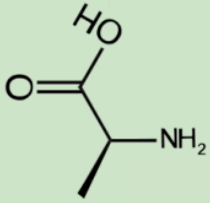


# Clasificación de los aminoácidos

## C- Grupos R hidrófobos:

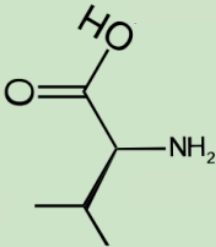
Alanine  
(Ala)

**A**



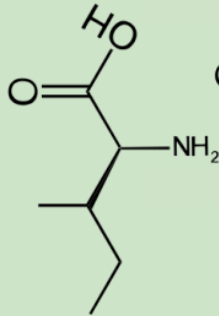
Valine  
(Val)

**V**



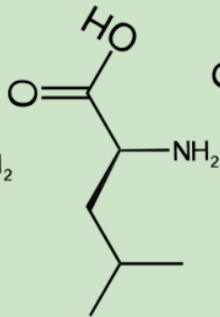
Isoleucine  
(Ile)

**I**



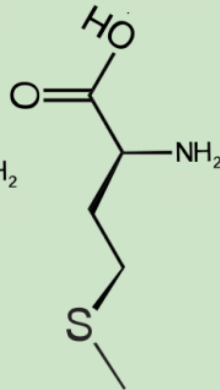
Leucine  
(Leu)

**L**



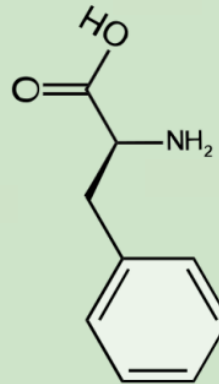
Methionine  
(Met)

**M**



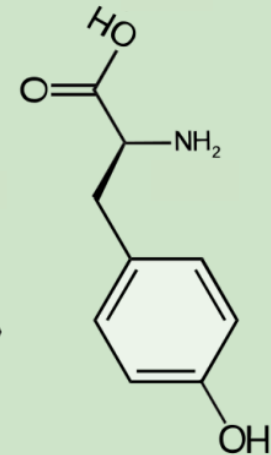
Phenylalanine  
(Phe)

**F**



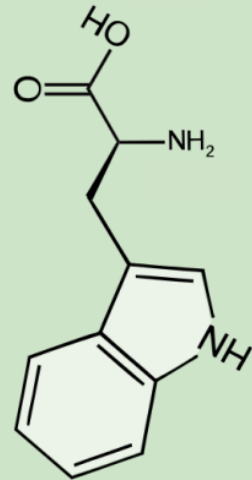
Tyrosine  
(Tyr)

**Y**



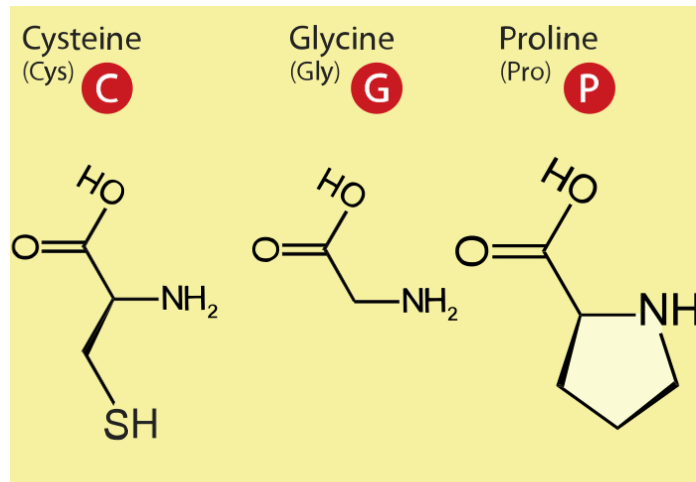
Tryptophan  
(Trp)

**W**



# Clasificación de los aminoácidos

## D- Casos especiales:

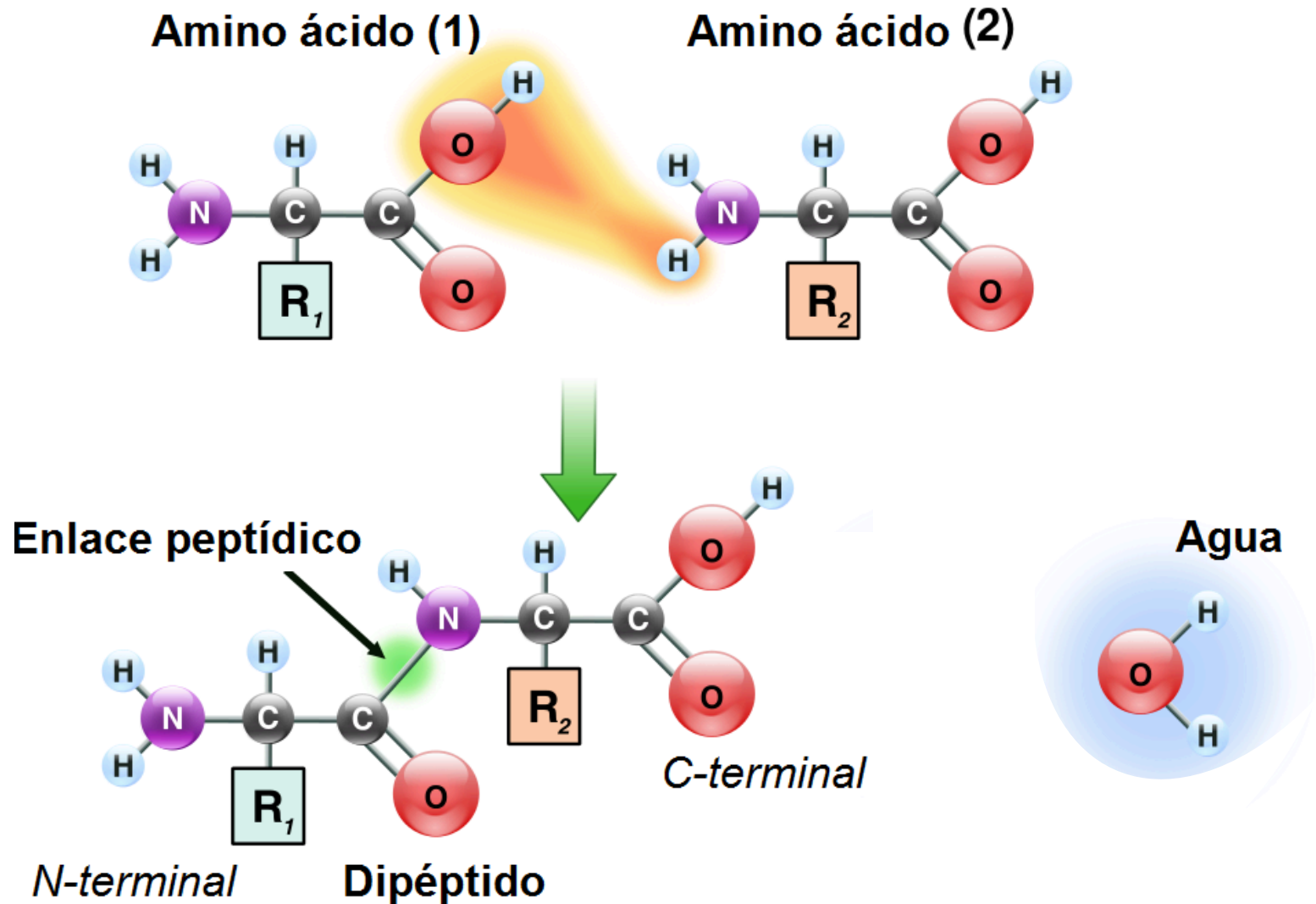


# Aminoácidos de importancia estructural

<b>Cisteína</b>	Único aminoácido que puede formar un enlace covalente con otro residuo de cisteína y entrecruzar la cadena polipeptídica.
<b>Glicina</b>	Debido a la falta de la cadena lateral (solo un átomo de H) puede adoptar conformaciones estéricamente impedidas para los otros aminoácidos. Se encuentran frecuentemente en las zonas de vueltas donde la cadena polipeptídica debe formar la horquilla para girar.
<b>Prolina</b>	Es el aminoácido natural más rígido. Su cadena lateral se cicla y se une covalentemente con el nitrógeno del grupo amino de la cadena principal.
<b>Glicina y Prolina</b>	Son aminoácidos singulares ya que estos parecen tener una influencia directa en la conformación de la cadena polipeptídica.

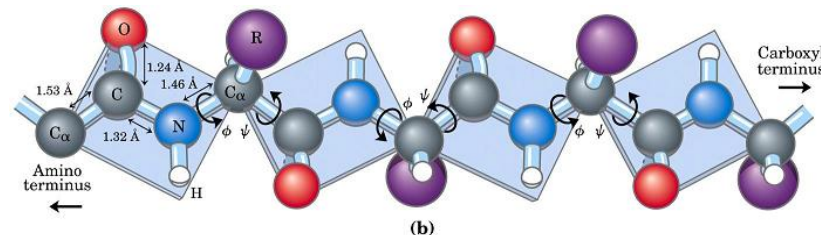


# Enlace Peptídico



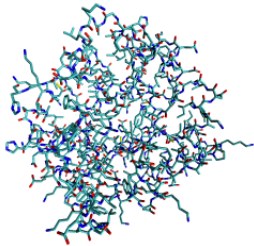
# Características del enlace peptídico

- El enlace peptídico C-N es parcialmente un doble enlace, y por tanto es **rígido y plano**.
- Existen ángulos de rotación entre planos, llamados **ángulos diedros**.

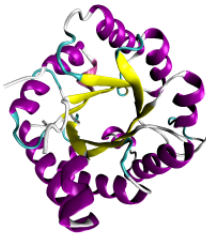


< 50 residuos → **Péptido** (no tiene estructura 3D bien definida)  
> 50 residuos → **Proteína** (Tiene estructura 3D bien definida)

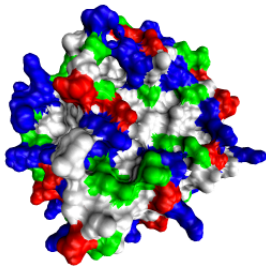
# Estructura de Proteínas



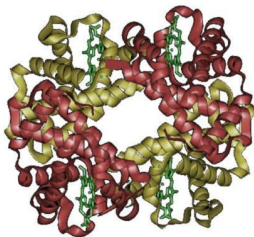
**Estructura Primaria:** Corresponde a la secuencia lineal de aminoácidos unidos por **enlaces peptídicos** y también por **puentes disulfuro**.



**Estructura Secundaria:** Corresponde a una conformación local estable de aminoácidos. Se caracteriza por el arreglo regular y repetitivo de residuos de aminoácidos. Se estabiliza gracias a **enlaces de hidrógeno** entre los átomos del *backbone* de la proteína (C=O y N-H de diferentes residuos). Distinguimos:  $\alpha$ -hélices, sábanas- $\beta$ , coils, loops.



**Estructura Terciaria:** Corresponde al **plegamiento** en **tres dimensiones** de toda la cadena polipeptídica. Distinguimos: Proteínas globulares, proteínas de membrana.



**Estructura Cuaternaria:** Corresponde a la unión de distintas cadenas polipeptídicas para formar un **complejo proteico**, el cual se mantiene gracias a interacciones **no-covalentes**. NO todas las proteínas tienen estructura cuaternaria.

# Fuerzas de estabilización

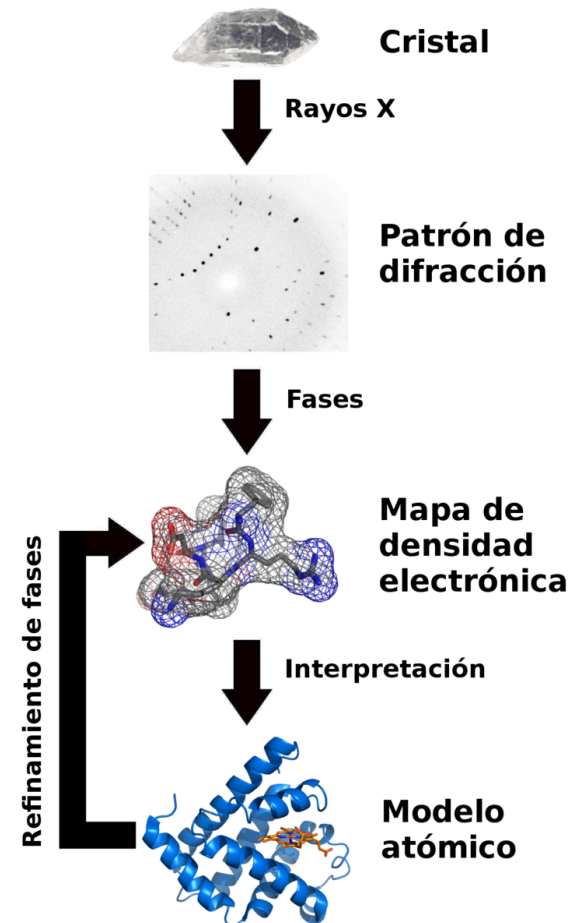
La estructura de las proteínas se mantiene por fuerzas de estabilización como las interacciones **electrostáticas**, las fuerzas de **Van der Waals** y los **enlaces de hidrógeno**.

- **Interacciones electrostáticas:** Ocurren cuando el exceso de carga negativa en una región es neutralizado por cargas positivas en otra región formando puentes salinos entre residuos de carga opuesta.
- **Fuerzas de Van der Waals:** Son las fuerzas de atracción o repulsión entre moléculas o entre partes de una misma molécula. El **radio de Van der Waals** es la distancia a la que un átomo puede estar cerca de otro.
- **Enlace de hidrógeno:** Es la fuerza atractiva entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo.
- **Puentes disulfuro:** También intervienen en la estabilización de la estructura de una proteína. Estos puentes se forman entre los átomos de azufre de la cisteína.

# Determinación de la estructura

## Cristalografía de rayos X:

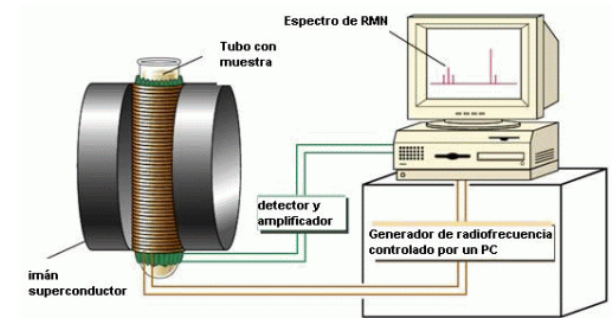
- Requiere que las proteínas formen cristales con posiciones fijas de una manera repetida y ordenada.
- Los cristales se iluminan con un haz intenso de rayos-X.
- Los electrones que rodean a los átomos desvían los rayos-X produciendo un patrón regular de difracción.
- El patrón está compuesto de miles de puntos grabados en una placa de rayos-X.
- El patrón se convierte a un mapa de densidad de electrones.
- La estructura se modela con los aminoácidos que mejor se ajustan al mapa.



# Determinación de la estructura

## Espectroscopia NMR:

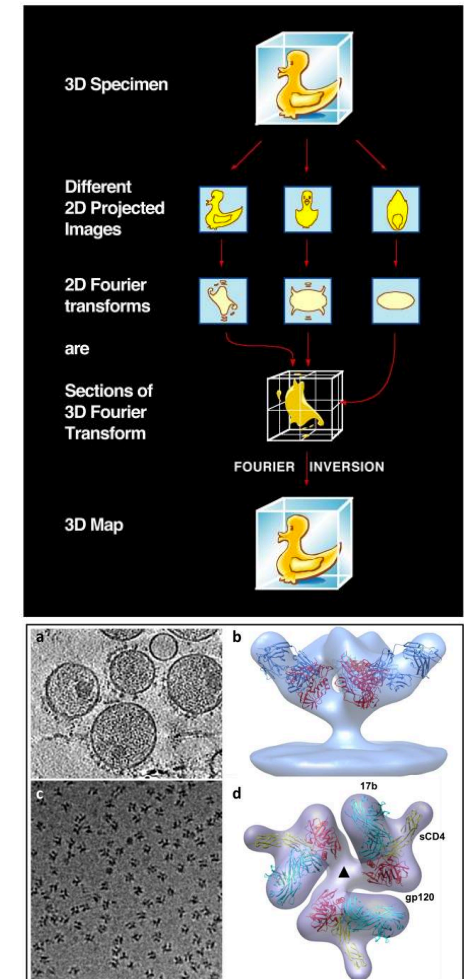
- La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) detecta patrones de giro de núcleos atómicos en un campo magnético.
- Utiliza radiación para inducir transiciones entre estados de giro de los núcleos en un campo magnético.
- Las interacciones entre pares de isótopos producen señales de radio que están correlacionadas con la distancia entre ellos.
- Interpretando estas señales se puede determinar la proximidad entre átomos y con esto se puede construir un modelo para la proteína.



# Determinación de la estructura

## Criomicroscopia electrónica:

- Cryo-EM es una técnica reciente que está ganando popularidad dentro de la biología estructural.
- Permite la observación de muestras que no han logrado ser teñidas o fijadas de ninguna manera.
- La resolución de los mapas de cryo-EM está mejorando constantemente.
- Se han obtenido algunas estructuras con una resolución cercana atómicamente (virus, ribosomas, mitocondrias, canales iónicos y complejos enzimáticos pequeños como 170 kD con una resolución de 4,5 Å).



# Bases de datos de proteínas

<http://www.rcsb.org/>

Las estructuras de proteínas determinadas mediante los métodos anteriormente descritos, se **almacenan** en el Banco de Datos de Proteínas (**PDB**).

Las estructuras definen la **posición**, en un espacio tridimensional, de cada **átomo** de la proteína.

Aunque PDB tiene miles de estructuras almacenadas, la información es **redundante**, existen muchas entradas para una misma proteína, ya que se reportan con diferentes **resoluciones**, con mutaciones en un residuo, etc.

The screenshot displays the RCSB PDB website. At the top, there is a navigation bar with links: Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn, and More. A search bar is prominently featured with the text 'Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands'. Below the search bar, there are logos for various databases and partners, including PDB-101, EMDatabank, and Structural Biology Knowledgebase. The main content area is divided into several sections: 'Welcome' with a sidebar menu (Deposit, Search, Visualize, Analyze, Download, Learn); 'A Structural View of Biology' which describes the PDB's role in providing 3D structures of proteins and nucleic acids; 'July Molecule of the Month' featuring Monellin with various molecular models; 'Video Challenge Awards' showing two award-winning videos; 'Latest Entries' displaying a 3D ribbon diagram of a protein structure (5FWT); and 'Features & Highlights' which includes sections on protein modifications, biological assembly files, and news about PDB access and publications.

**Actividad de Laboratorio: “Búsqueda en la Base de datos PDB y visualización de proteínas”.**