

Plegamiento de Proteínas

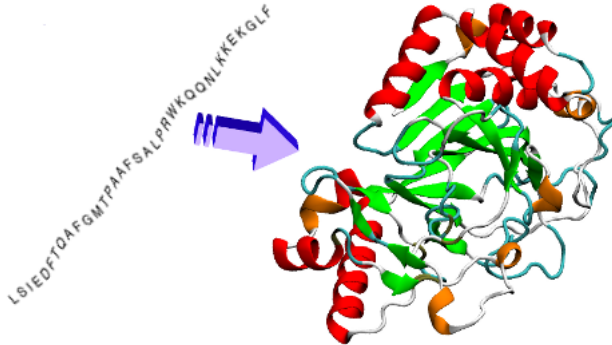
Luis Garreta

Electiva de Bioinformática
MAESTRÍA EN INFORMÁTICA BIOMÉDICA
Universidad del Bosque
Bogotá-Colombia

September 27, 2022

¿Qué es el plegamiento de proteínas?

Proceso mediante el cual una proteína alcanza su estructura tridimensional.



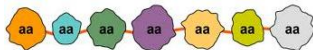
Importancia del plegamiento

- La función biológica de una proteína depende de su correcto plegamiento.
- Si una proteína no se pliega correctamente, la misma no será funcional y, por lo tanto, no será capaz de cumplir con su función biológica.
- Si no se pliega bien, puede alcanzar estados aberrantes de agregación, que incluyen la formación de apilamientos amiloides causantes de neuropatías, como ocurre con el llamado prion.

Conceptos

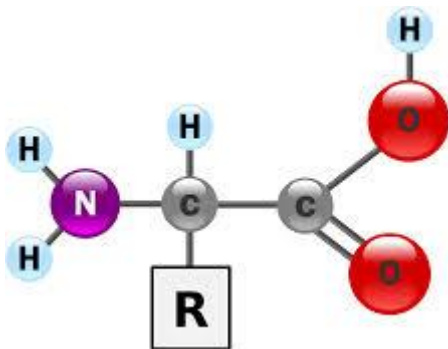
Las proteínas se componen de aminoácidos

Una secuencia de aminoácidos



Los aminoácidos se componen de átomos

- Carbono
- Oxígeno
- Hidrógeno
- Nitrógeno

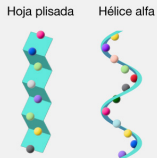


Niveles de organización de las proteínas

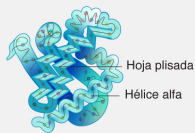
La estructura proteica primaria es la secuencia de una cadena de aminoácidos.



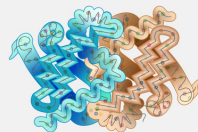
La estructura proteica secundaria se produce cuando la secuencia de aminoácidos se pliega y adopta una forma tridimensional.



La estructura proteica terciaria se produce cuando una proteína madura se pliega sobre sí misma.



La estructura proteica cuaternaria es una proteína que consta de más de una cadena polipeptídica.



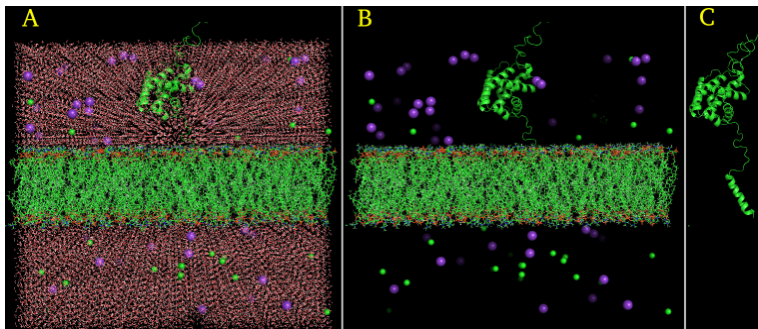
Problemas

¿Porqué es importante entender el proceso de plegamiento?

- La estructura de la proteína es crucial a su función.
- Si entendemos cómo se pliegan las proteínas, podríamos predecir su estructura 3D solo a partir de la información de la secuencia.
- El plegamiento incorrecto de proteínas se ha relacionado con muchas enfermedades humanas (Alzheimer, Parkinson, ...)

Ejemplo: Sistema inicial de la proteína Bcl-xL anclada a membrana (PDB: 1lxl)

- (A) Proteína, bicapa lipídica, solvente y contraiones.
- (B) Sistema sin solvente.
- (C) Solo proteína.

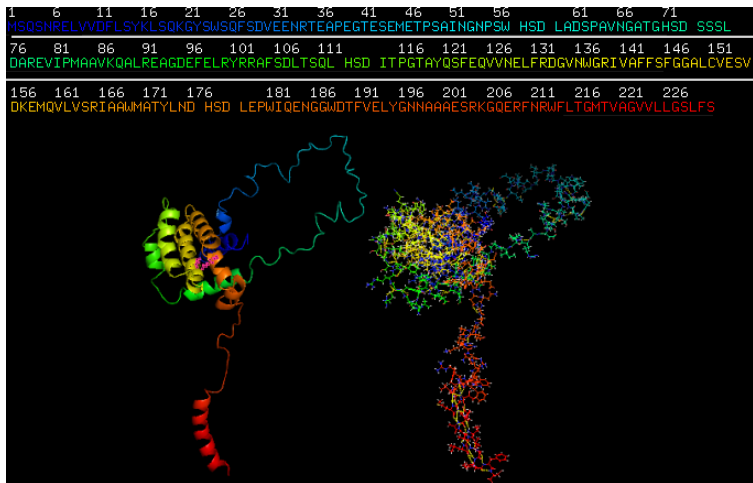


Consideraciones

Consideraciones sobre el Plegamiento de las Proteínas

- Las proteínas no son estructuras lineales, aunque estén formadas por una cadena lineal de aminoácidos.
- La estructura proteica es clave para su funcionalidad
- Las diferentes propiedades químicas de los aminoácidos son las responsables de las interacciones entre ellos.
- El plegamiento comienza durante la traducción:
 - ▶ DNA → RNA → Proteínas

Las propiedades químicas de los aminoácidos son las responsables de las interacciones entre ellos.

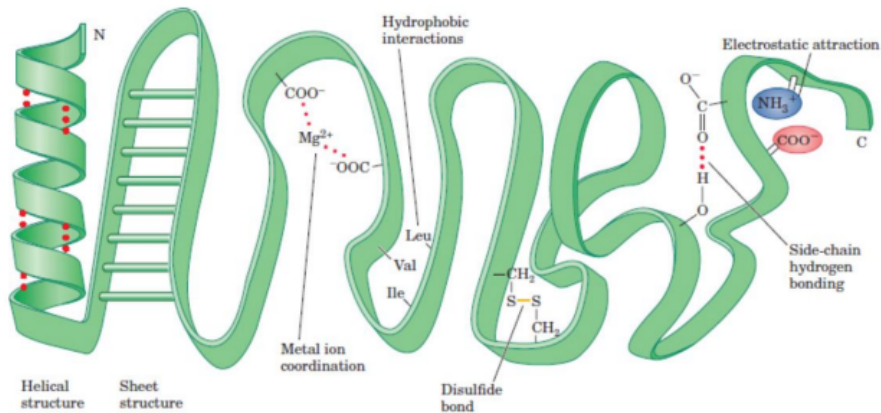


Fuerzas que estabilizan el plegamiento: Interacciones covalentes y no-covalentes

- Covalentes:
 - ▶ Puentes de Hidrógeno
 - ▶ Puentes disulfuro
 - ▶ Puentes salinos
- Interacciones no covalentes
 - ▶ Interacciones electrostaticas
 - ▶ Fuerzas de Van der Waals (dipolo — dipolo)
 - ▶ Interacciones hidrofóbicas: fuerza mas importante que dirige el plegamiento de las proteínas.

Las interacciones moleculares que estabilizan una proteína pueden ser alteradas por la temperatura, pH y fuerza iónica

Fuerzas que estabilizan el plegamiento: Interacciones covalentes y no-covalentes



Teorías

Paradoja de Levinthal:

Plegamiento no es un proceso de prueba y error

“Debido a los grados de libertad de una cadena polipeptídica, encontrar el estado nativo de una proteína mediante búsqueda aleatoria entre todas las configuraciones posibles llevaría muchísimo tiempo, mientras que las proteínas se pliegan en tiempos muy cortos (ns o ms)”

Ejemplo:

- Polipéptido de 100 aa
- Si cada aa adoptara 2 conformaciones (rotación de los ángulos Phi y Psi), sin tener en cuenta las cadenas laterales:

$$2^{100} = 10^{30} \text{ conformaciones}$$

- Si la interconversión entre dos conformaciones durase 10^{-12} s
- Tiempo para que ocurra el plegamiento:

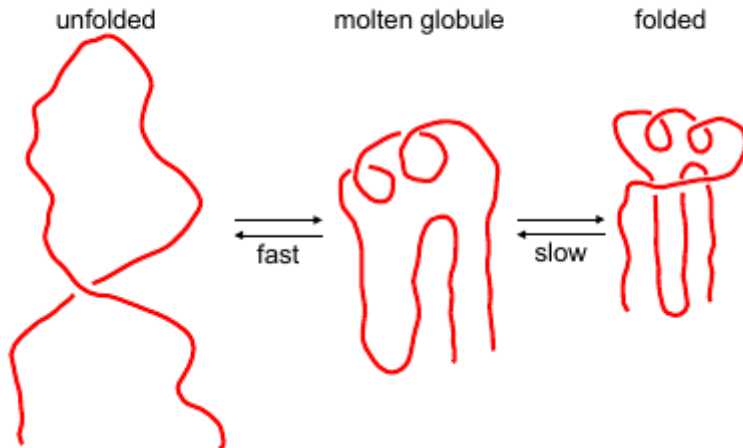
$$10^{30} * 10^{-12} = 10^{18} = 10^{10} \text{ años}$$

Pasos generales del plegamiento

- ① Formación de estructuras secundarias (α -hélice y B-lámina)
 - ▶ Actúan como núcleos de plegamiento, estabilizando otras regiones ordenadas de la proteína
- ② Formación de dominios
 - ▶ Por agregación cooperativa de distintos núcleos de plegamiento
- ③ Formación del glóbulo fundido o *molten globule*:
 - ▶ En proteínas con varios dominios, dichos dominios se agregan formando un glóbulo fundido
- ④ Transformación del glóbulo fundido en una estructura terciaria
 - ▶ Qué adopta la estructura nativa de una proteína monomérica
 - ▶ Se logra mediante pequeños cambios conformacionales

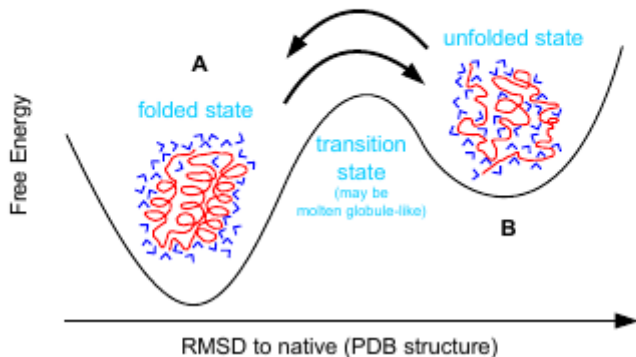
Plegamiento de proteínas visto como un colapso hidrofóbico

- First step: **hydrophobic collapse**
- **Molten globule**: globular structure, not yet correct folded
- Local minimum on the free energy surface



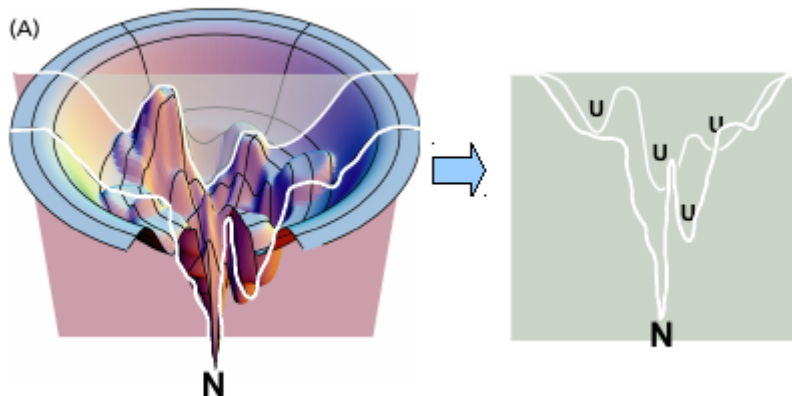
Plegamiento de proteínas visto como un proceso de dos estados

- From the folded state, some protein molecules can (and will) unfold
- From the unfolded state, some protein molecules (re-)fold (continually)
- ⇒ Dynamic equilibrium: A (folded) \leftrightarrow B (unfolded)



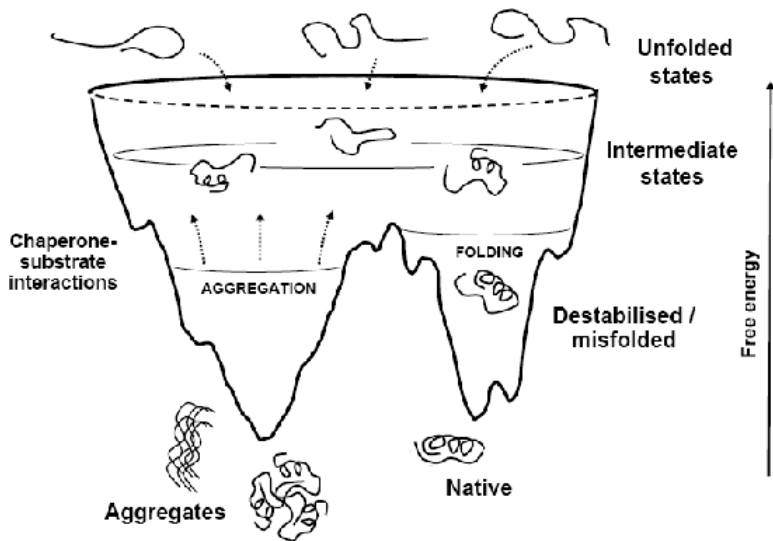
Plegamiento de proteínas representado como un tunel de plegamiento energético

- **Native state (N)** = lowest point on the free energy **landscape** (under folding conditions)



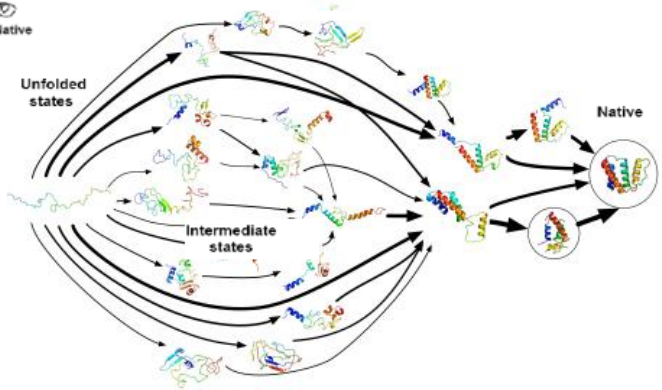
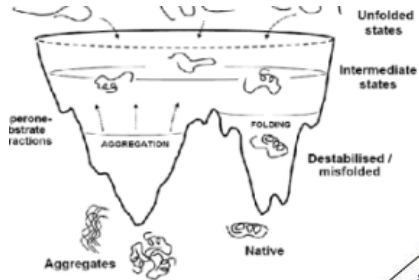
- Many possible routes \rightarrow many transition states
- Many local minima (misfolded structures **U**)

Eventos de plegamiento



Mal plegamiento de Proteínas (misfolding)

Rutas de Plegamiento o Protein Folding Pathways



Mal plegamiento

- Una proteína sin estructura nativa:
 - ▶ Es afuncional
 - ▶ Tiende a agregarse con otras cadenas polipeptídicas
 - ▶ Suele ser degradada
 - ▶ Consume recursos celulares (materia y energía)
- Pero si no se desagrega:
 - ▶ Puede realizar una función distinta de la original
 - ▶ Enfermedades

Algunas enfermedades por mal plegamiento

Amiloidosis: conjunto de enfermedades que consiste en el plegamiento anómalo de una proteína precursora que se acaba depositando en forma de estructuras fibrilares en diversos órganos y sistemas (corazón, riñón, hígado, sistema nervioso, etc.) alterando su funcionamiento. Algunas son:

- **Alzheimer:**
Depositos de Beta-amiloide, formando las placas neuríticas
- **Parkinson:** Depositos de Alpha-sinucleína, formando los cuerpos de Lewy
- **Enfisema hereditario:** La alpha1-antitripsina se pliega muy lentamente, por lo que no puede bloquear la acción de su diana, la elastasa, y ésta última destruye el tejido pulmonar
- **Anemia falciforme:** La hemoglobina alterada HbSC promueve la agregación de la Hb dentro de los eritrocitos, disminuyendo su flexibilidad y provocando que adopten una forma de hoz

Simulaciones de Dinámica Molecular

Simulaciones de Plegamiento de Proteínas

Simulating How Proteins Self-Assemble, Or Fold - YouTube

<https://www.youtube.com/watch?v=gFcp2Xpd29I&t=3s>