

# Plegamiento de Proteínas y Predicción de Estructura de Proteínas

Luis Garreta

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

September 1, 2021

# Temás

- ▶ Problema del plegamiento de las proteínas
- ▶ Problema de la predicción de la estructura proteica

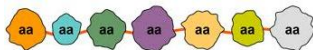
# Importancia de las Proteínas

Las proteínas son macromoléculas complejas desde los puntos de vista físico y funcional, que desempeñan múltiples funciones de importancia crucial:

- ▶ Construir, mantener y regenerar las células de nuestro cuerpo.
- ▶ Producir enzimas y hormonas.
- ▶ Componente importante de los huesos, músculos, cartílagos, piel y sangre.
- ▶ Las enzimas catalizan reacciones que generan energía, sintetizan biomoléculas y las degradan, replican genes y los transcriben, procesan mRNA (ácido ribonucleico mensajero).
- ▶ La hemoglobina transporta oxígeno, mientras que los anticuerpos circulantes defienden contra invasores extraños.

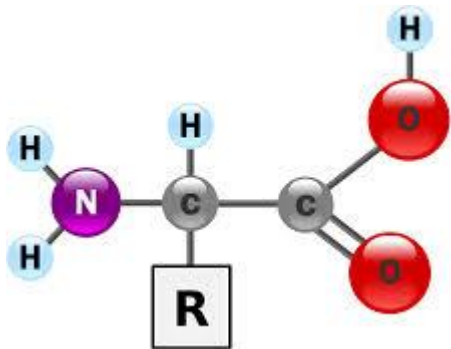
## Las proteínas se componen de aminoácidos

Una secuencia de aminoácidos



## Los aminoácidos se componen de átomos

- ▶ Carbono
- ▶ Oxígeno
- ▶ Hidrógeno
- ▶ Nitrógeno



# Niveles de estructura in proteínas

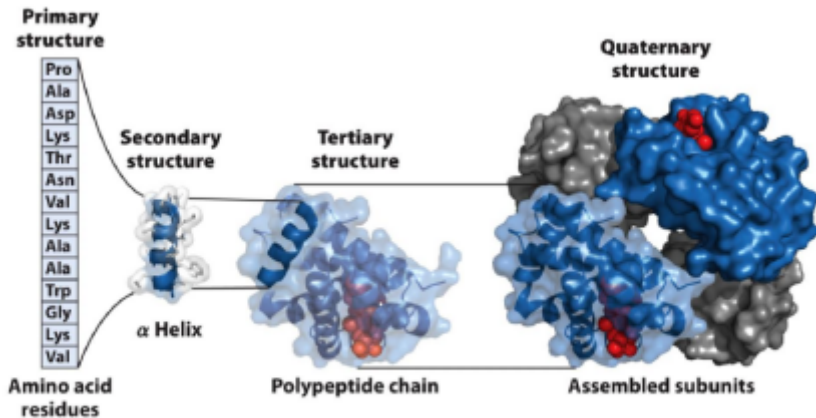
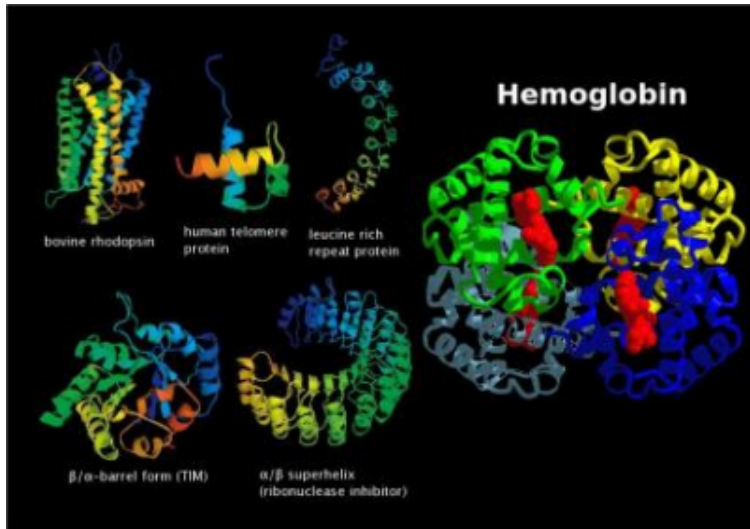


Figure 3-23  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

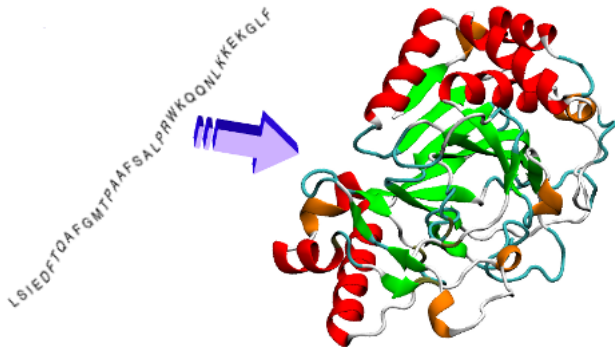
# Las proteínas se pliegan en estructuras tridimensionales



[https://figshare.com/articles/Hemoglobin\\_is\\_a\\_Flexible\\_Protein\\_NMR\\_Structure\\_2M6Z\\_/903674](https://figshare.com/articles/Hemoglobin_is_a_Flexible_Protein_NMR_Structure_2M6Z_/903674)

## ¿ Cómo se pliegan las proteínas?

Las proteínas se pliegan desde una secuencia lineal de aminoácidos, sin actividad, hacia una única estructura 3D biológicamente activa.



Proceso de plegamiento de las proteínas

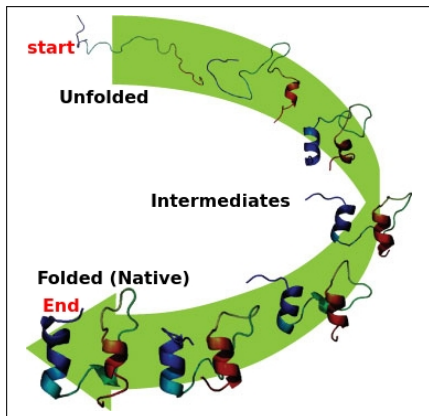


# ¿Porqué es importante entender el proceso de plegamiento?

- ▶ 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, ...)

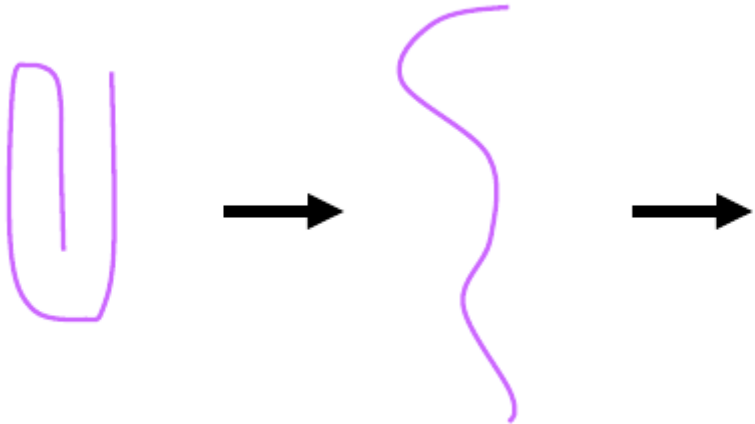
# ¿Qué se conoce del Proceso de Plegamiento?

- ▶ Proceso complejo en biología
- ▶ Difícil de entender para los científicos
- ▶ Desafío para biólogos, biofísicos e informáticos
- ▶ Muy importante:
  - ▶ Medicina
  - ▶ Descubrimiento de drogas
  - ▶ Tratamiento de enfermedades
  - ▶ Entre otros...



## El plegamiento de proteínas in vitro suele ser reversible

Lo que indica que la estructura plegada final está determinada por su secuencia de aminoácidos



# El plegamiento no es un proceso aleatorio ni exhaustivo

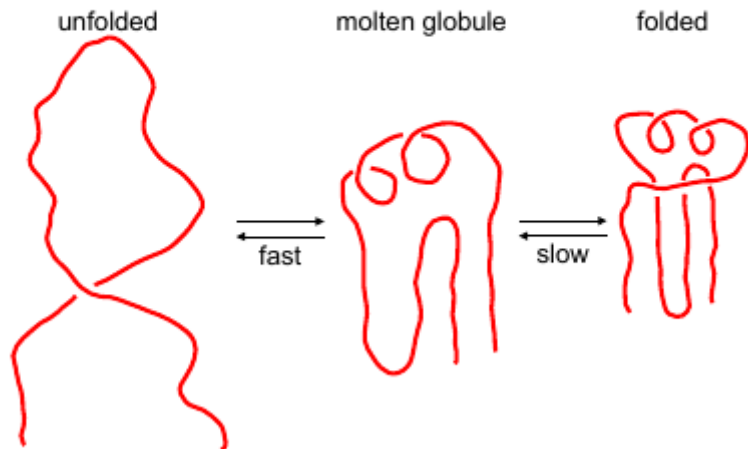
## Levinthal Paradox:

- ▶ 250 amino acid protein
- ▶ 3 orientations for each amino acid
- ▶ 1/10th of a trillionth of a second per orientation
- ▶  $3^{250}$  conform.  $\times 10^{-13}$  sec per conform.=
- ▶  $10^{106}$  sec =  $3.2 \times 10^{198}$  years
- ▶ Universe is  $2 \times 10^{10}$  years
- ▶ Life on Earth  $3.5 \times 10^9$  years
- ▶ Levinthal (1968)



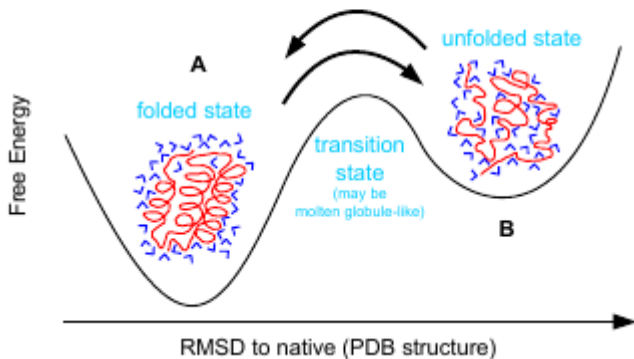
# Plegamiento de proteínas visto como un colapso hidrofóbico

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



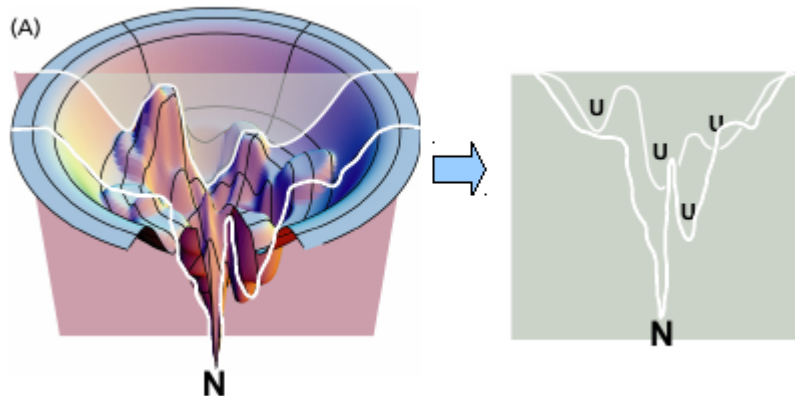
## Plegamiento de proteínas visto como un proceso de dos estados

- 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)



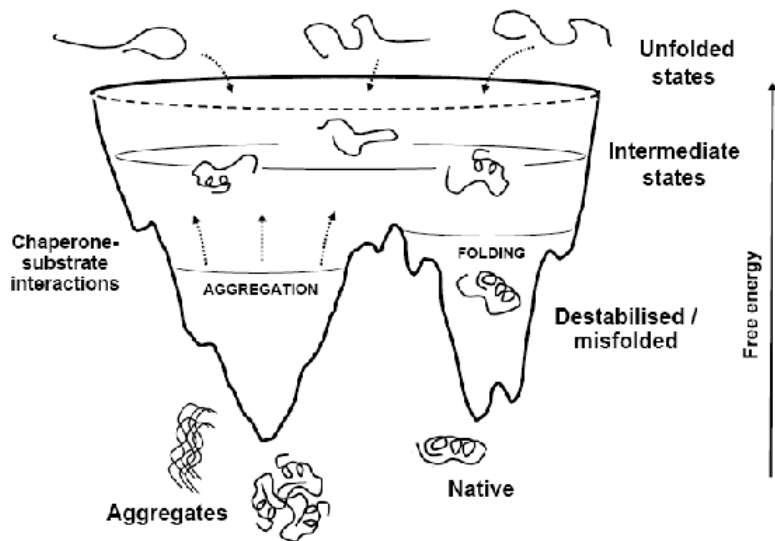
# Plegamiento de proteínas representado como un tunel de plegamiento energético

- **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**)

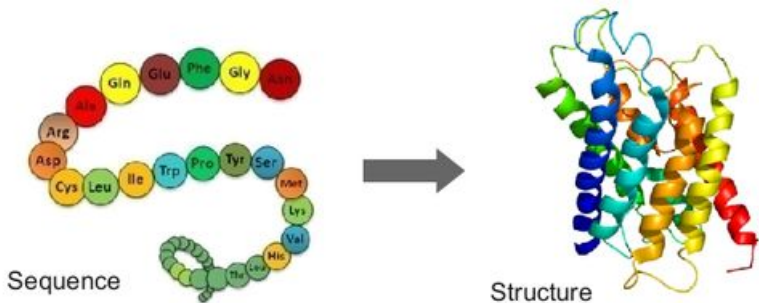
# Eventos de plegamiento





# Problema de predicción de la estructura proteica

El problema de la predicción de la estructura de la proteína es el problema de determinar la estructura nativa de una proteína, dada su secuencia de aminoácidos.



Predicir la estructura de una proteína a partir de su secuencia de aminoácidos sigue siendo un problema sin resolver después de varias décadas de esfuerzos.

## Métodos computacionales de predicción de la estructura

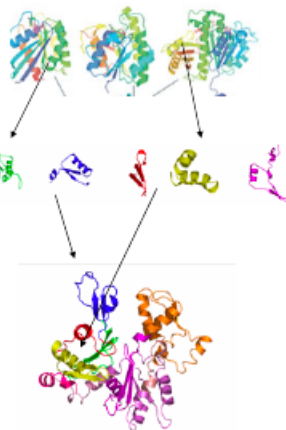
## Homology

---

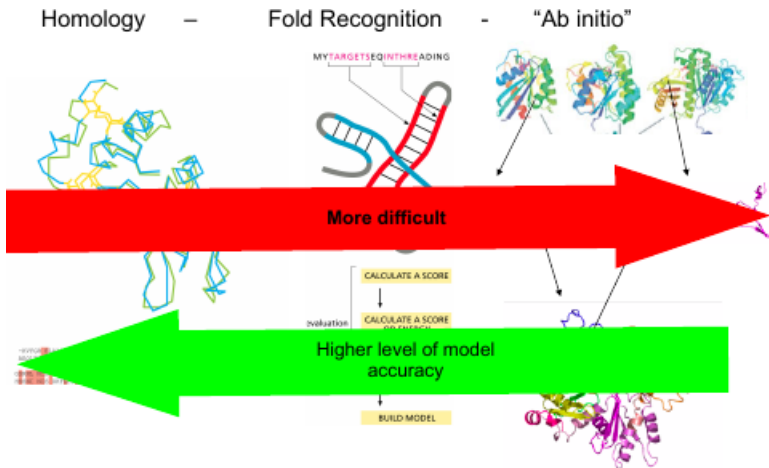
## Fold Recognition

—

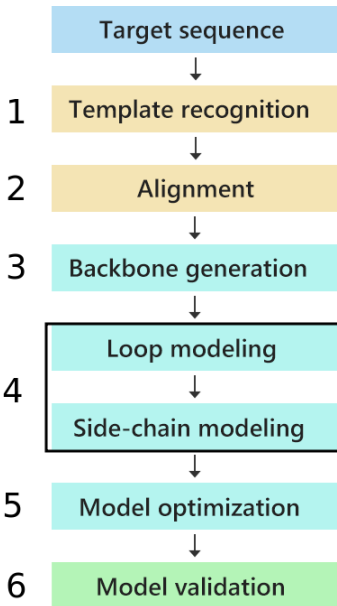
“Ab initio”



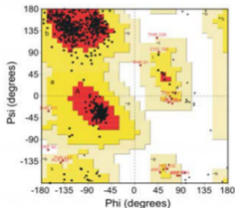
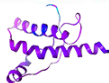
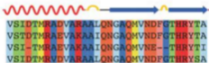
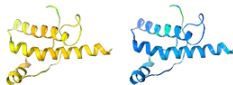
# Complejidad y exactitud de los métodos



# Modelado de homología



VSIDTMRADVARAALQNGAQMVNDFGTHRYTA



# Simulaciones de Plegamiento de Proteínas

Simulating How Proteins Self-Assemble, Or Fold - YouTube

<https://www.youtube.com/watch?v=Pjt1Q2ZZVjA>