

Proteínas fibrosas

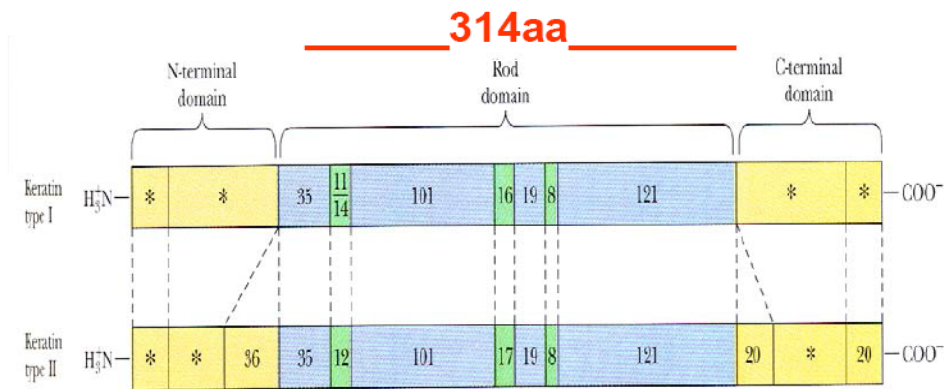
α-Queratinas

Estructura
Hélices α entrecruzadas por puentes disulfuro

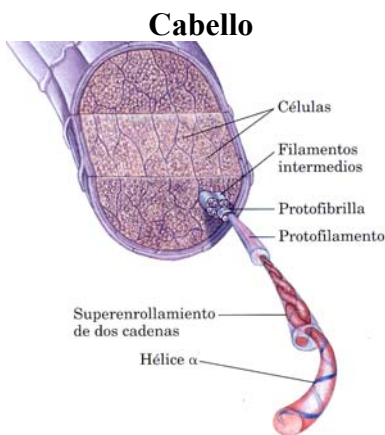
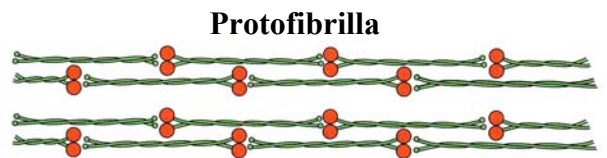
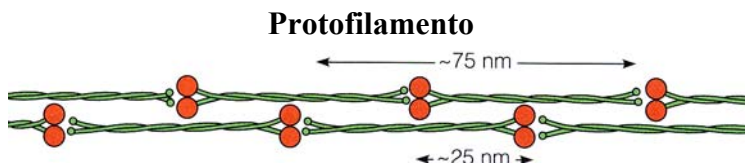
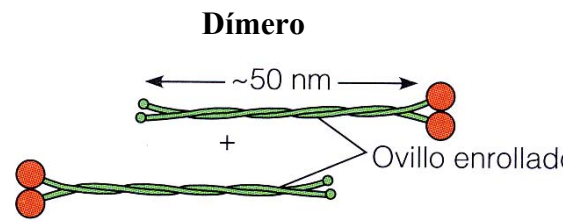
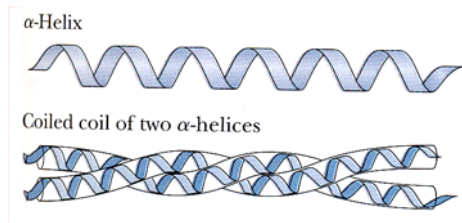
Características
Estructuras resistentes e insolubles de dureza y flexibilidad variables

Localización
Cabellos, lana, uñas, garras, cuernos pezuñas. etc.

Estructura primaria

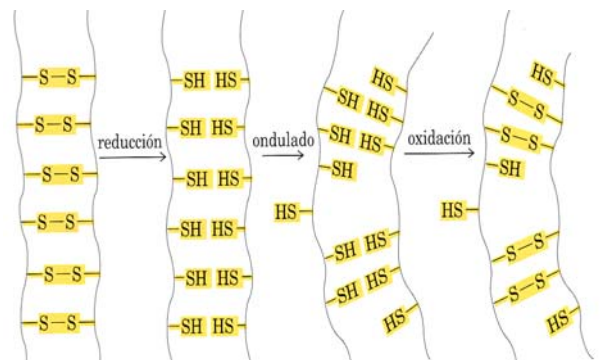


(abcdef)n



Sección transversal de un cabello

Puentes disulfuro



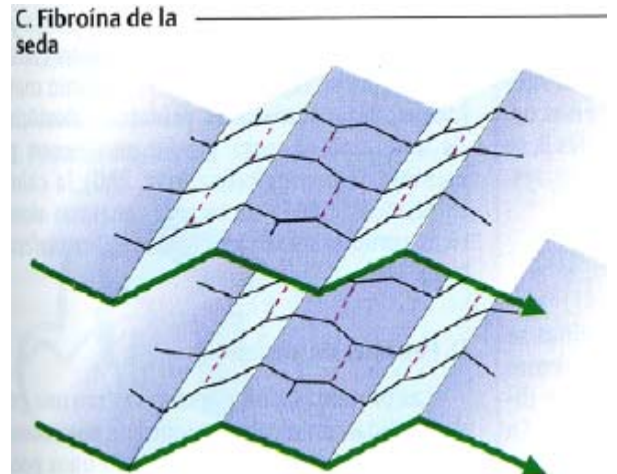
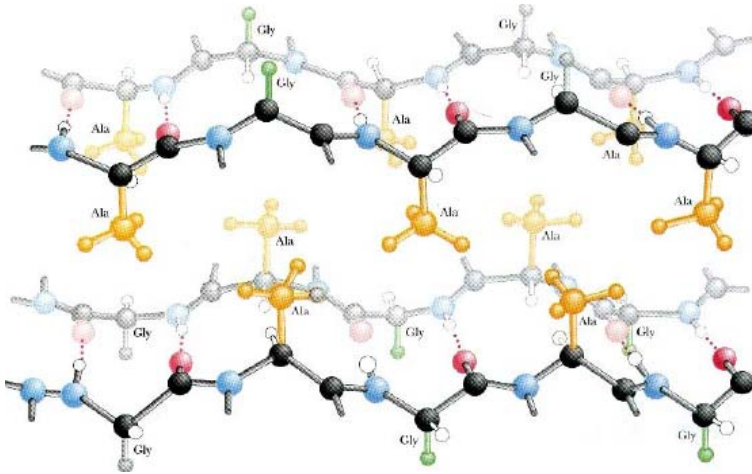
β-Queratinas

Estructura
Conformación β

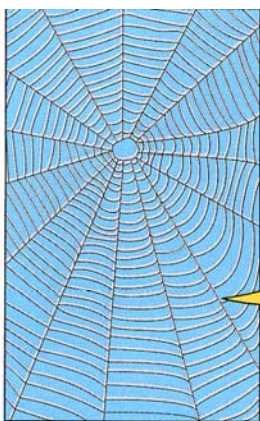
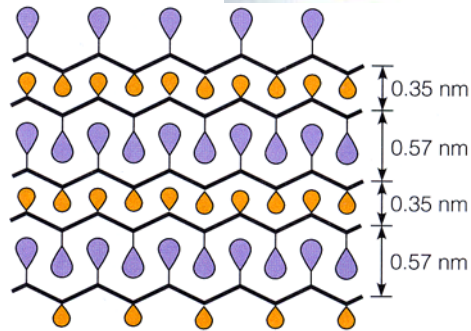
Características
Filamentos suaves y
flexibles

Localización
Fibroína de la seda, telas de
araña, escamas, plumas de
aves, etc.

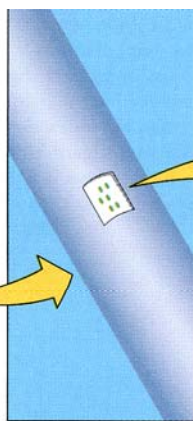
Estructura primaria



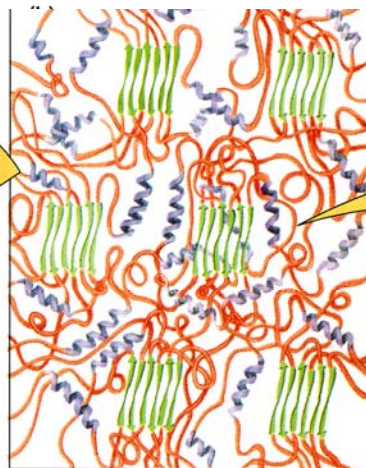
Cadenas laterales de
■ Gly
■ Ala o Ser



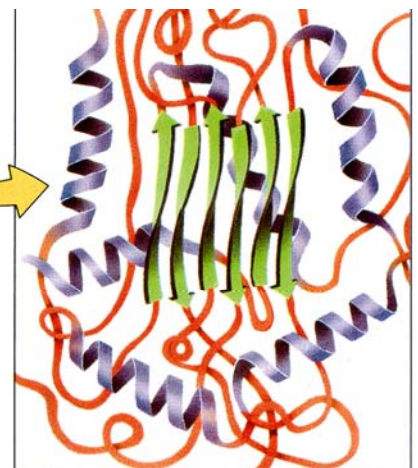
(a) Spider web



(b) Radial strand



(c) Ordered β-sheets surrounded by disordered α-helices and β-bends.

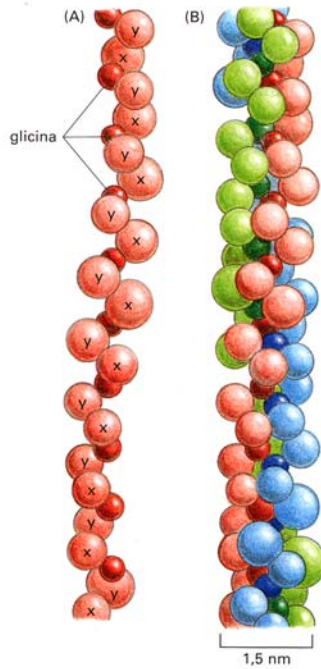


(d) β-sheets impart strength and α-helices impart flexibility to the strand.

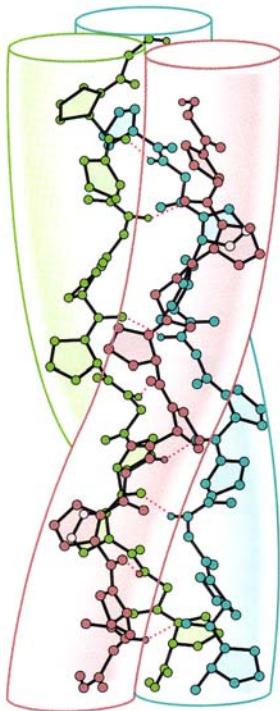
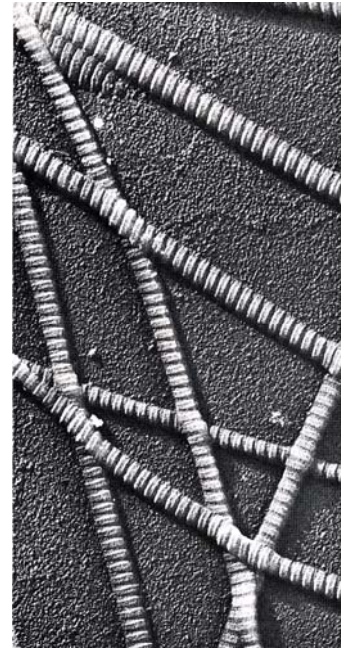
Colágeno

Estructura del colágeno tipo I (triple hélice)

Cadenas: levógiras
Triple hélice: dextrógira (300 nm x 1,5 nm)



Micrografía electrónica de fibrillas de colágeno obtenidas de la piel



Colágeno tipo I: $[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2(I)$: tendones, huesos y piel
Colágeno tipo II: $[\alpha 1(II)]_3$: cartílago
Colágeno tipo III: $[\alpha 1(III)]_3$ vasos, piel recién nacido, pared intestinal

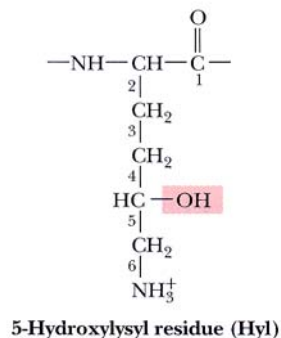
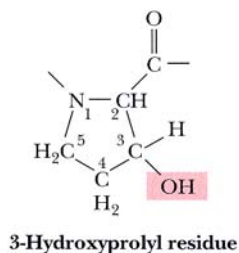
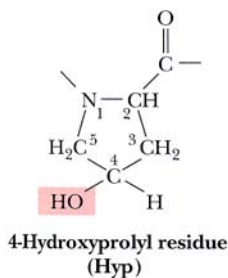
Resistencia: Fibra de 1 mm de Ø = 10 kg de carga
residuos por vuelta = 3
Avance por residuo 0,3 nm

Tipos mayoritarios de colágeno

Tipo	Fórmula molecular	Composición	Distribución tisular
I	$(\alpha 1)_2 \alpha 2$ Cadenas de tipo I	poca hidroxilisina baja glicosilación fibrillas anchas	tendones, hueso, piel, ligamentos, córnea, órganos internos (90 % del colágeno del organismo)
II	$(\alpha 1)_3$ Cadenas de tipo II	mucha hidroxilisina alta glicosilación fibrillas delgadas	cartilago, humor vítreo del ojo, discos intervertebrales
III	$(\alpha 1)_3$ Cadenas de tipo III	mucha hidroxilisina mucha hidroxiprolina baja glicosilación	vasos sanguíneos, piel, órganos internos
IV	$(\alpha 1)_3$ Cadenas de tipo IV	mucha hidroxilisina alta glicosilación	lámina basal
V	$(\alpha 1)_2 \alpha 2$ Cadenas de tipo V	mucha hidroxilisina alta glicosilación	numerosos tejidos pero en baja cantidad

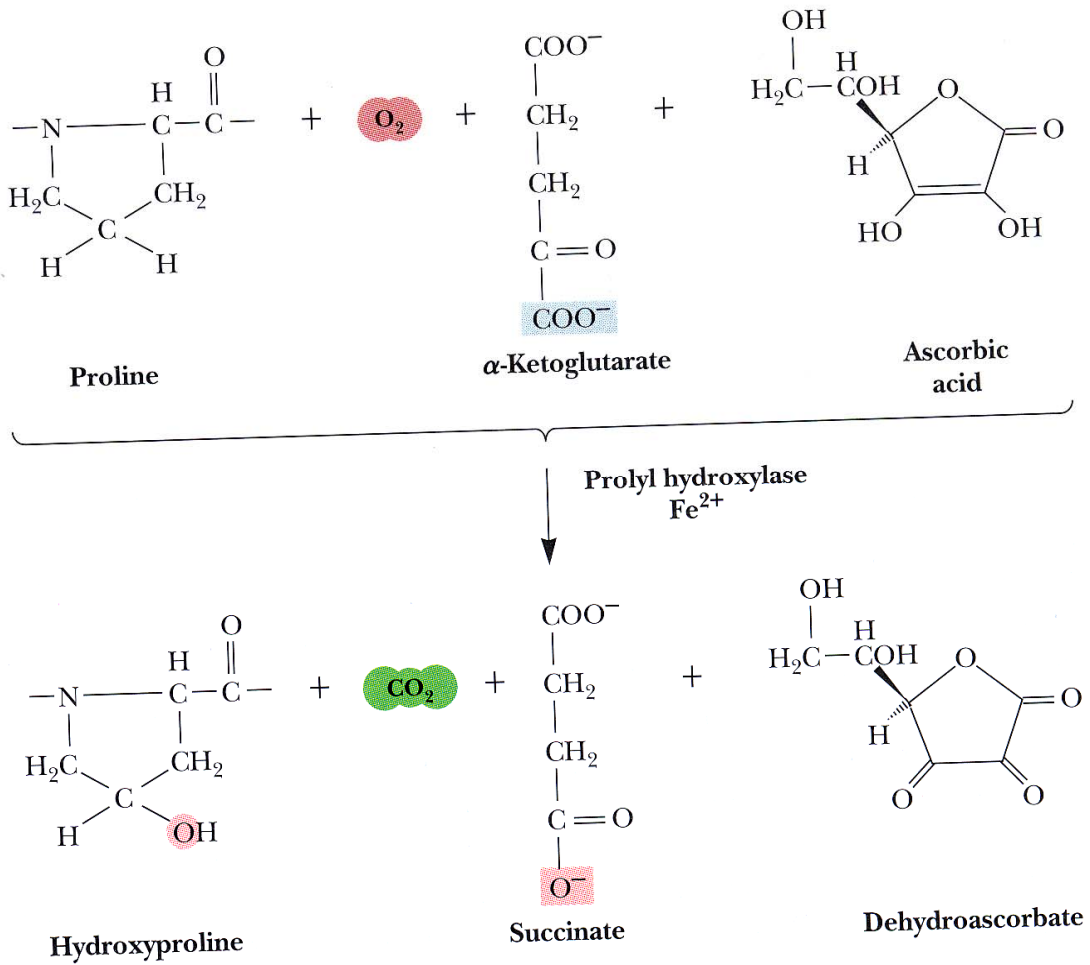
Estructura primaria de los 139 primeros residuos de la cadena $\alpha 1$ del colágeno de piel de rata

N-Glu -Met-Ser-Tyr -Gly-Tyr-Asp-Glu-Lys-Ser -Ala-Gly-Val -Ser-Val- 15
 Pro -Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Ser -Gly-Pro-Arg-Gly-Leu-Hyp-Gly-Pro- 30
 Hyp-Gly-Ala-Hyp-Gly-Pro-Gln-Gly-Phe-Gln-Gly-Pro-Hyp-Gly-Glu- 45
 Hyp-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ala-Ser -Gly-Pro-Met-Gly-Pro-Arg-Gly-Pro- 60
 Hyp-Gly-Pro-Hyp-Gly-Lys-Asn-Gly-Asp-Asp-Gly-Glu-Ala-Gly-Lys- 75
 Pro-Gly-Arg-Hyp-Gly-Gln-Arg-Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-Gln-Gly-Ala- 90
 Arg-Gly-Leu-Hyp-Gly-Thr-Ala-Gly-Leu-Hyp-Gly-Met-Hyl-Gly-His- 105
 Arg-Gly-Phe-Ser-Gly-Leu-Asp-Gly-Ala-Lys-Gly-Asn-Thr-Gly-Pro- 120
 Ala-Gly-Pro-Lys-Gly-Glu-Hyp-Gly-Ser-Hyp-Gly-Glx-Asx-Gly-Ala- 135
 Hyp-Gly-Gln-Met-

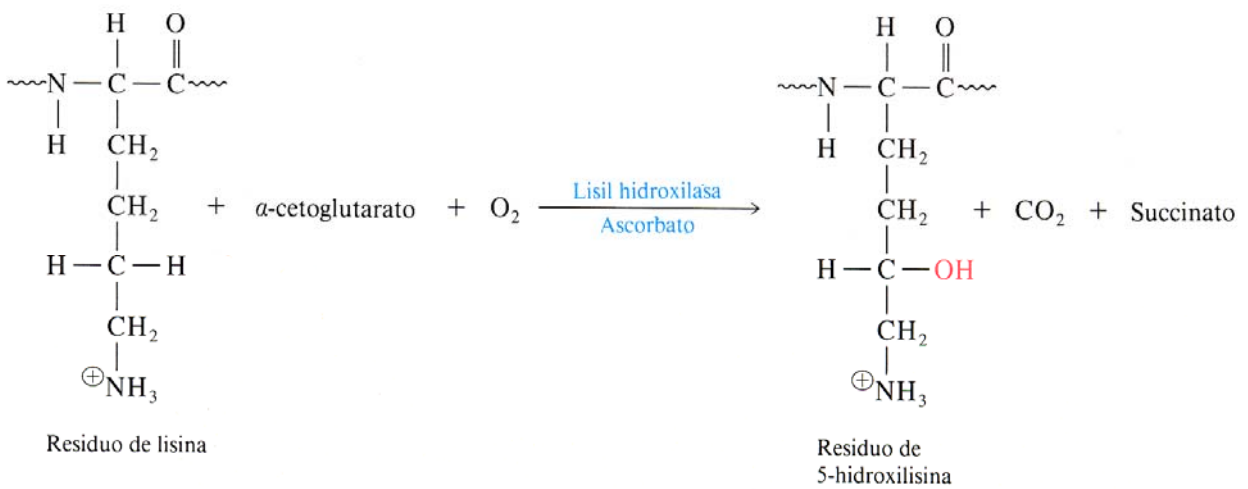


Hidroxilación del colágeno

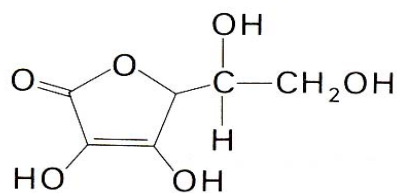
Conversión de prolina en 4-hidroxiprolina



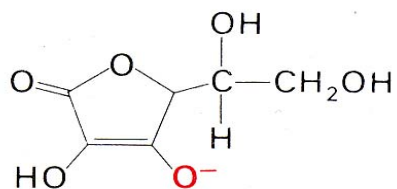
Conversión de lisina en 5-hidroxilisina



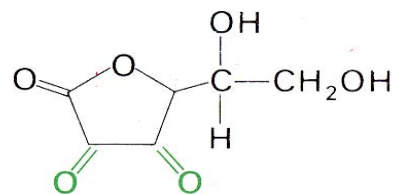
Estructura del ácido ascórbico (vitamina C) y del ascorbato, su forma ionizada. El pK_a del grupo hidroxílico del ácido ascórbico es 4,2. El ácido deshidroascórbico es la forma oxidada.



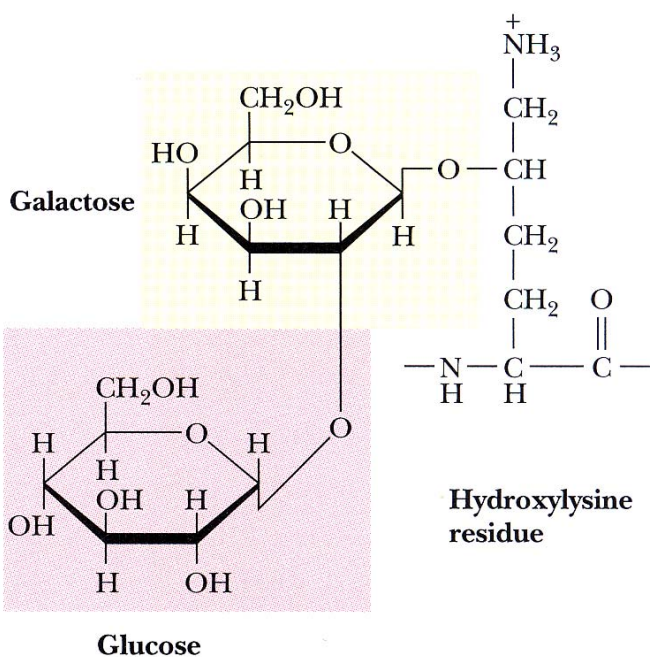
Ácido ascórbico



Ascorbato



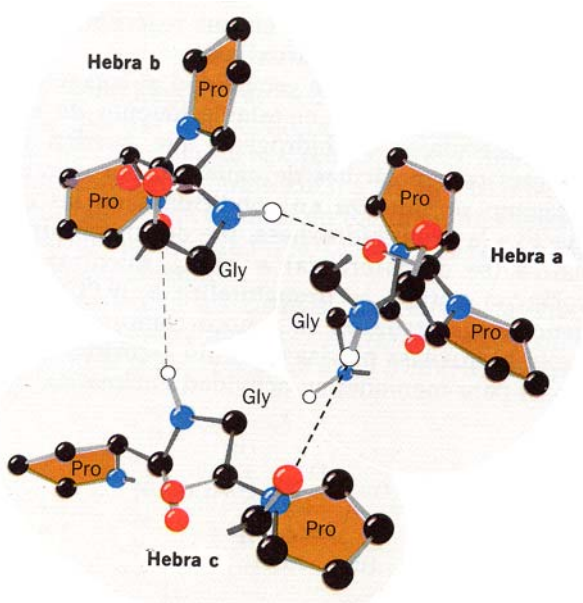
Ácido deshidroascórbico



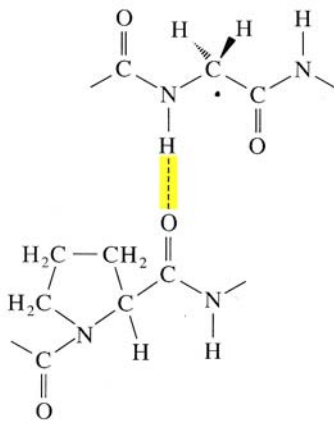
El colágeno es una glicoproteína

Disacárido de galactosa y glucosa (α 2-1) unido covalentemente a un residuo de 5-OH-lisina (β -O-glicosídico) por la acción combinada de las enzimas galactosiltransferasa y glucosiltransferasa

Enlaces intramoleculares del tropocolágeno (I)

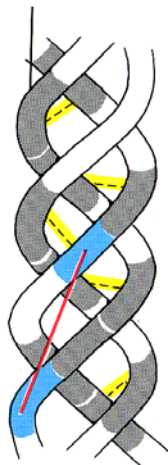


Los restos en cada cadena, glicina – X – Y, se hallan alternados verticalmente de modo tal que un resto de glicina, un X y un Y de cadenas diferentes, se hallan al mismo nivel a lo largo del eje de la hélice. Las líneas discontinuas representan enlaces de hidrógeno entre cada grupo NH de glicina y el oxígeno del resto X sucesivo situado en una cadena vecina.



Enlaces de hidrógeno intermoleculares en la molécula de tropocolágeno. Los hidrógenos ácidos de los residuos de glicocola, que se encuentran casi perpendiculares al eje longitudinal de la triple hélice, se unen mediante enlaces de hidrógeno a los oxígenos carbonílicos de los residuos, frecuentemente de prolina, de una cadena adyacente. Los grupos OH de las hidroxiprolinas también forman puentes de hidrógeno.

Hélice polipeptídica



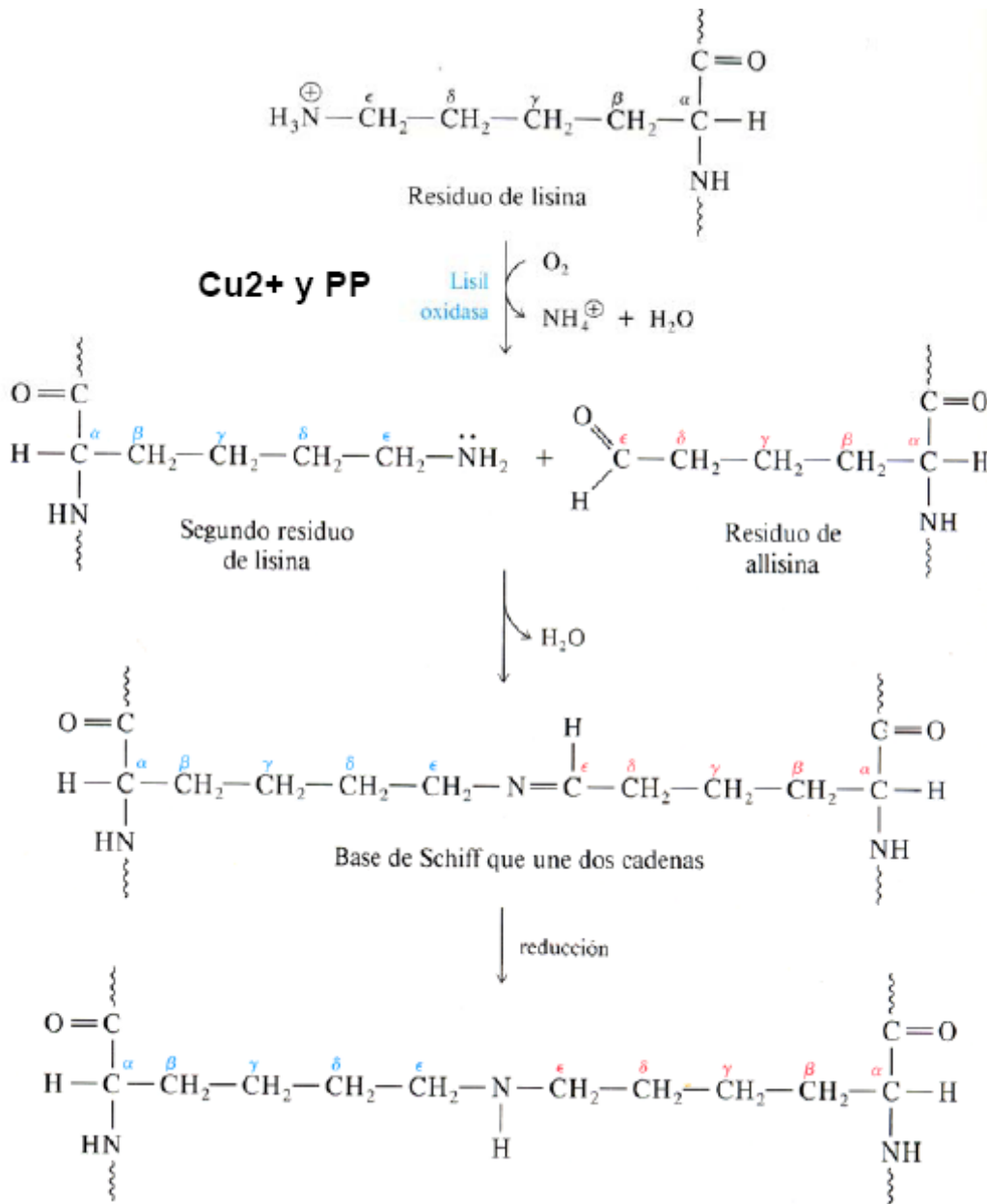
Segmento de la triple hélice de tropocolágeno

Las triples hélices del tropocolágeno se refuerzan por la presencia de enlaces covalentes entre residuos de allisina y entre residuos de allisina y lisina.

En amarillo = puentes de hidrógeno
En rojo = enlace covalente

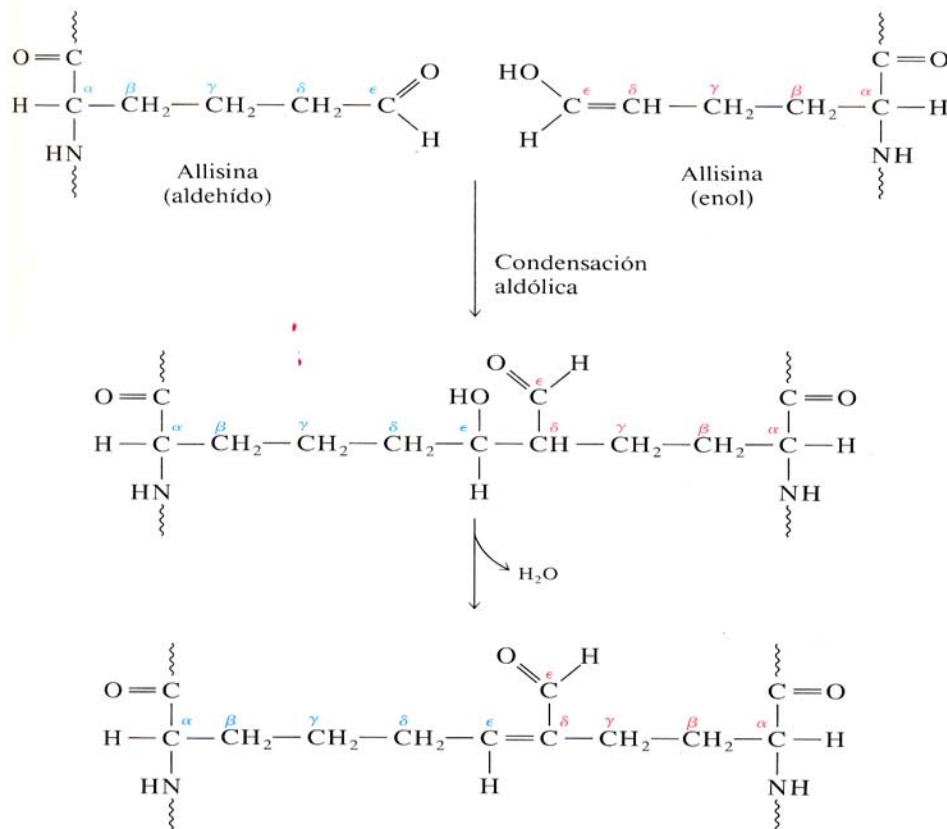
Formación de enlaces cruzados en el colágeno

- 1- La lisil oxidasa convierte el grupo ϵ -amino de un residuo de lisina o hidroxilisina en un aldehído derivado de estas que se denomina al-lisina.
- 2- El grupo aldehído de un residuo de al-lisina reacciona con el grupo ϵ -amino de otro residuo de lisina en una cadena adyacente, formando una base de Schiff, que se puede transformar en un entrecruzamiento estable. También puede ocurrir que dos residuos de al-lisina reaccionen por condensación aldólica y se genere otro tipo de entrecruzamiento.

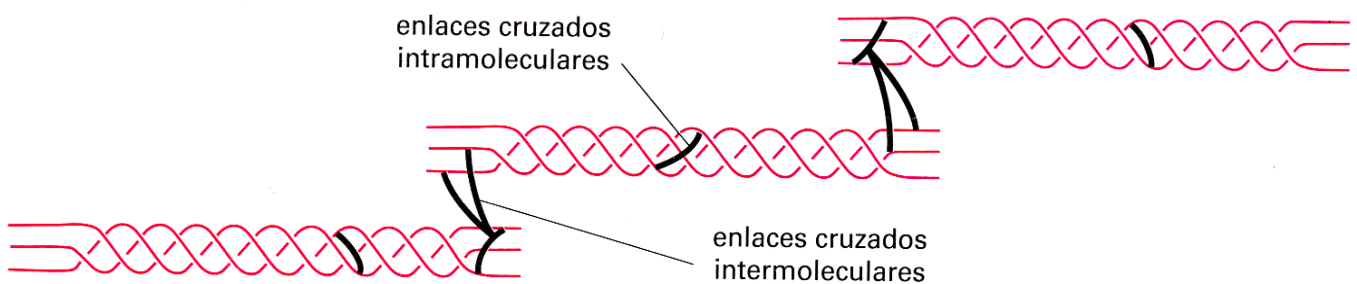


Lisino norleucina

Enlace de entrecruzamiento del colágeno vía condensación aldólica entre dos residuos de al-lisina



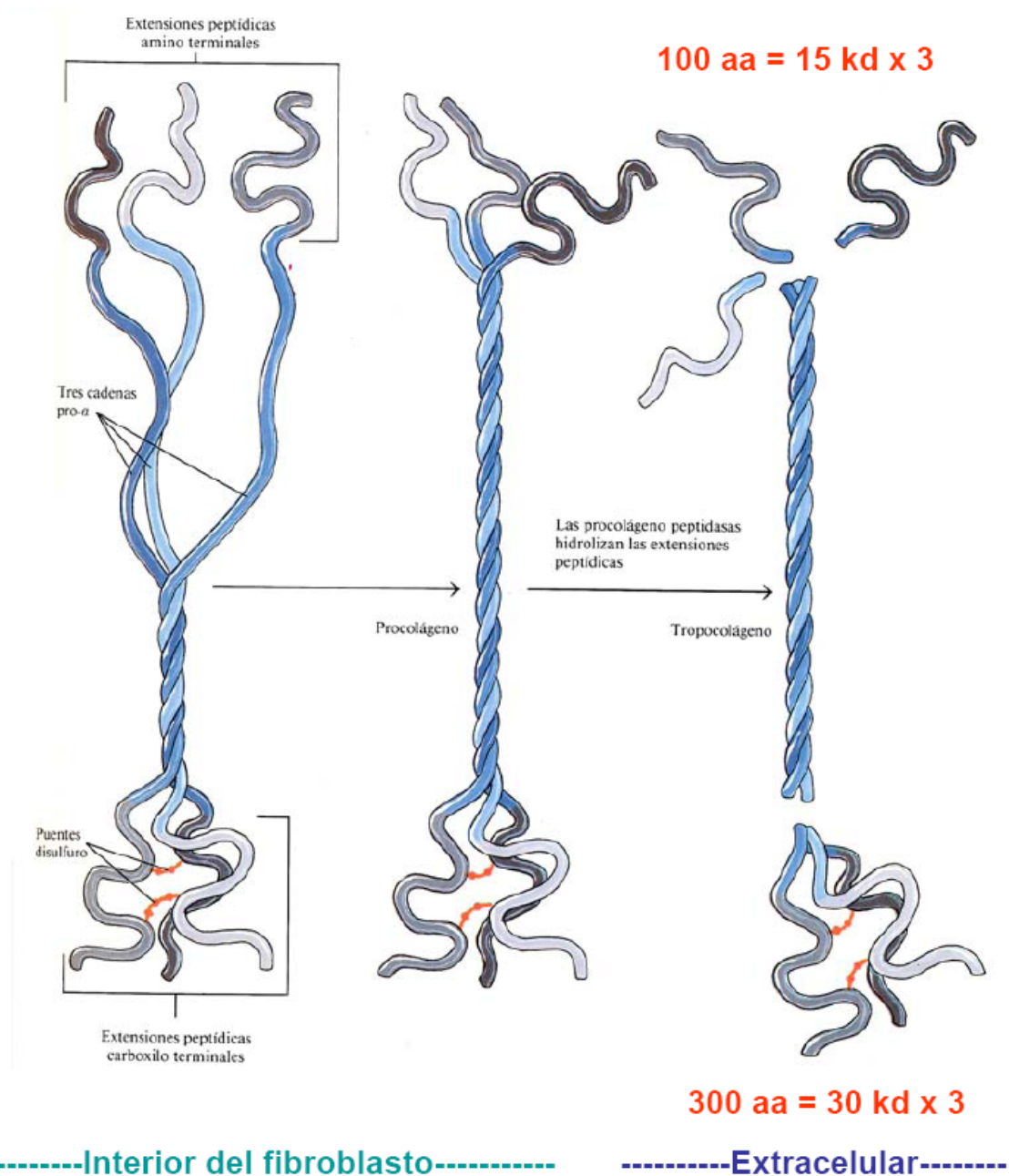
Distribución de los enlaces cruzados en el colágeno (intramoleculares e intermoleculares)



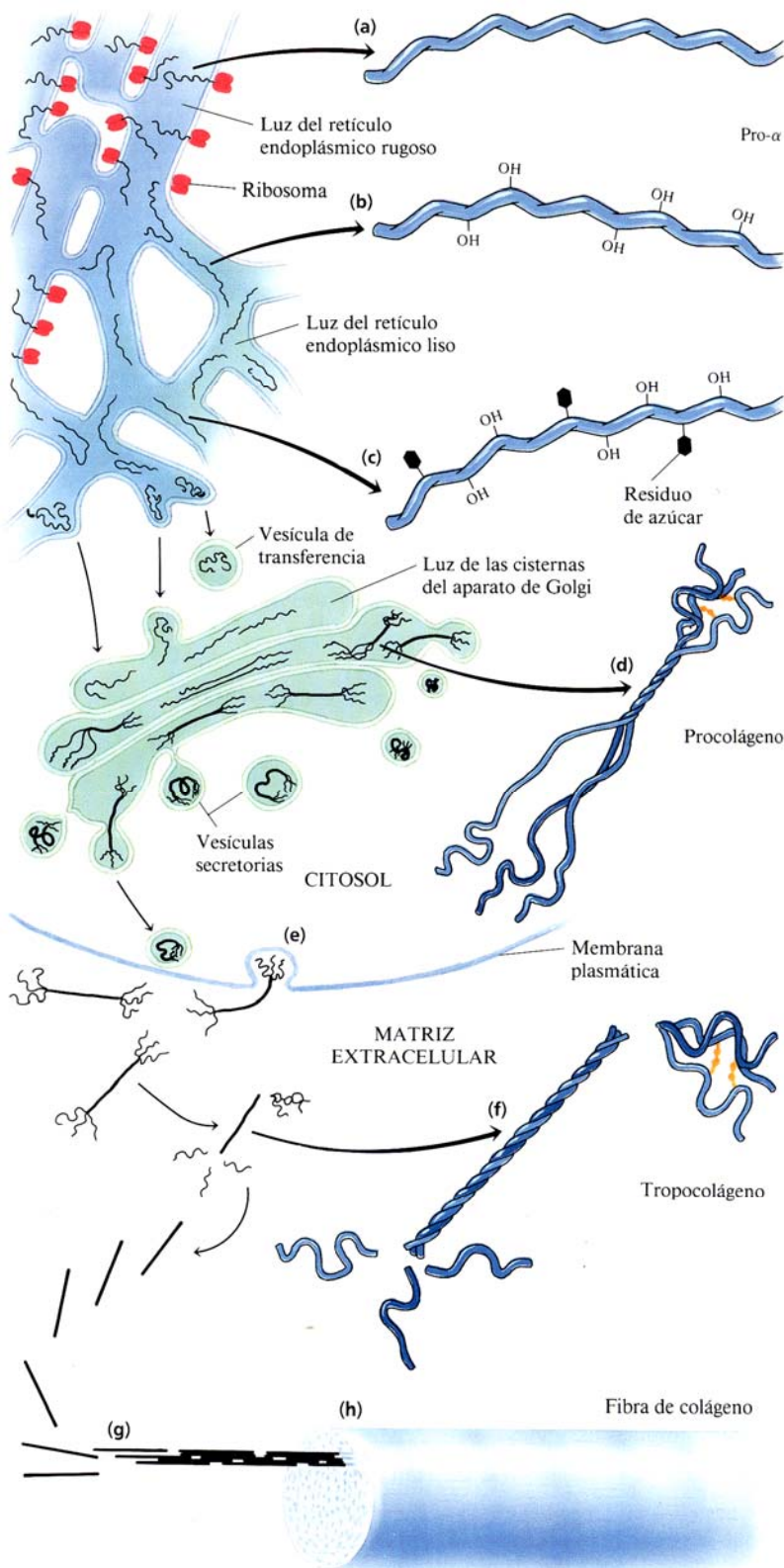
MATRIZ EXTRACELULAR ANIMAL

La mayoría de los enlaces se forman entre los cortos segmentos no helicoidales de los extremos de las moléculas de tropocolágeno, entre residuos próximos al extremo amínico de una cadena y al carboxílico de otra.

Formación de la molécula de tropocolágeno



Formación de la molécula de tropocolágeno. Las extensiones peptídicas aparecen en los extremos amino y carboxilo terminales de las cadenas pro-alfa del colágeno. Los puentes disulfuro entre las extensiones peptídicas ayudan a la alineación de las tres cadenas pro-alfa para formar la triple hélice. Las procolágeno peptidasas extracelulares hidrolizan las extensiones peptídicas, generando así la molécula de tropocolágeno.



Biosíntesis y ensamblaje de una fibra de colágeno.

a) Síntesis de las cadenas pro- α en el interior del RER.

b) Hidroxilación de los residuos de prolina y de lisina

c) Unión de los residuos de azúcares

d) Ensamblaje de tres cadenas pro- α y formación de la triple hélice

e) secreción de la triple hélice (procolágeno) al exterior de la célula

f) Eliminación de las extensiones peptídicas de la molécula de procolágeno por acción de las procolágeno peptidasas, y formación de la molécula de tropocolágeno

g) Agregación de las moléculas de tropocolágeno y formación de las microfibrillas

h) Agregación de las microfibrillas y formación de la fibra de colágeno.

Estructura de las microfibrillas

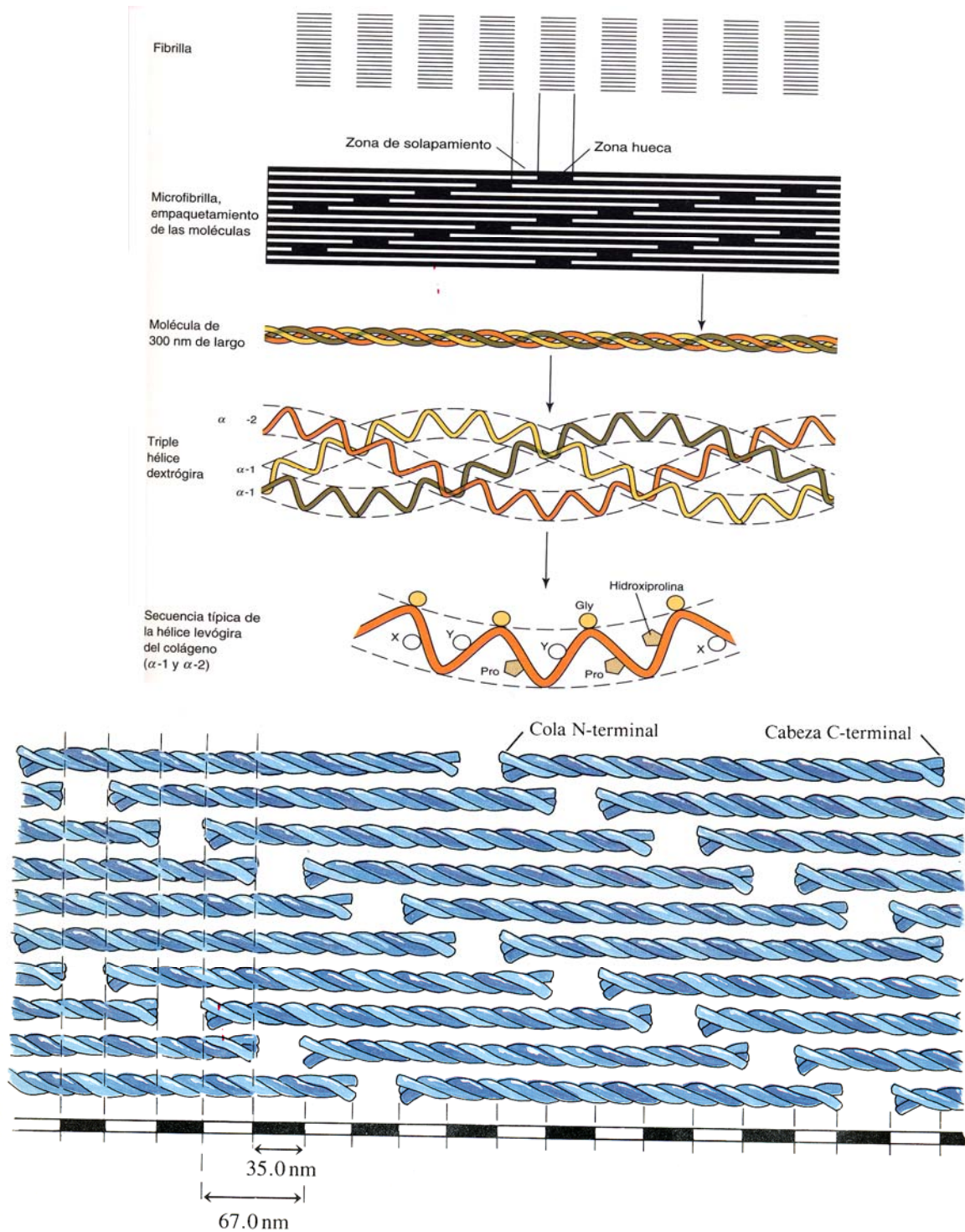
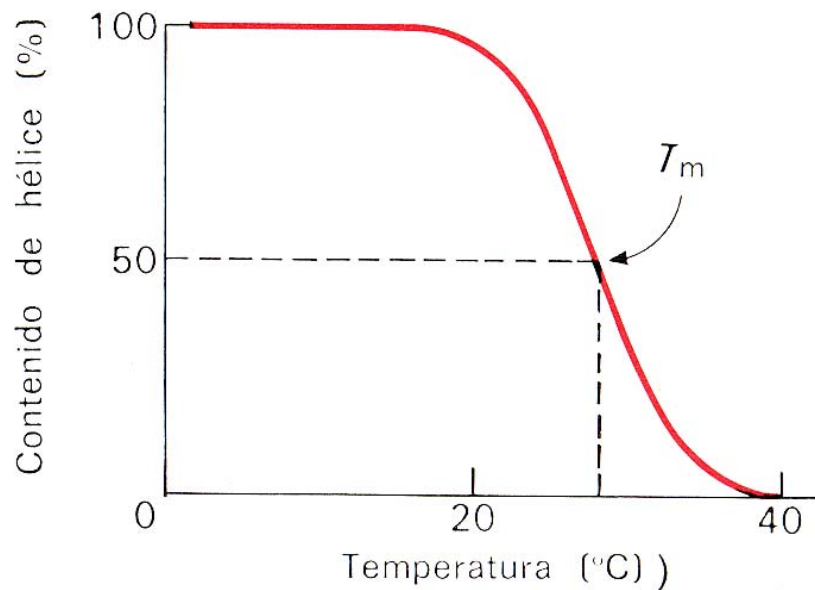


Diagrama de la disposición escalonada de las moléculas de tropocolágeno en una microfibrillas. Cada molécula de tropocolágeno está desplazada de la molécula adyacente aproximadamente un cuarto de su longitud. El depósito de metales pesados en los huecos que se forman en los extremos de las moléculas de tropocolágeno generan las bandas oscuras que se observan en las micrografías electrónicas de las fibras de colágeno. El ancho de la banda oscura es 35 nm. El conjunto de una banda clara y una oscura mide 67 nm.

La estabilidad de la hélice del colágeno depende de interacciones cooperativas



Curva de fusión de la molécula de colágeno disuelto

Dependencia de la estabilidad térmica respecto al contenido de iminoácidos

Procedencia	Prolina más hidroxiprolina (residuos por 1000)	Estabilidad térmica (°C)		Temperatura del cuerpo (°C)
		T_s	T_m	
Piel de becerro	232	65	39	37
Piel de tiburón	191	53	29	24-28
Piel de bacalao	155	40	16	10-14

Cuanto mayor es el contenido en aminoácidos, más estable es la hélice

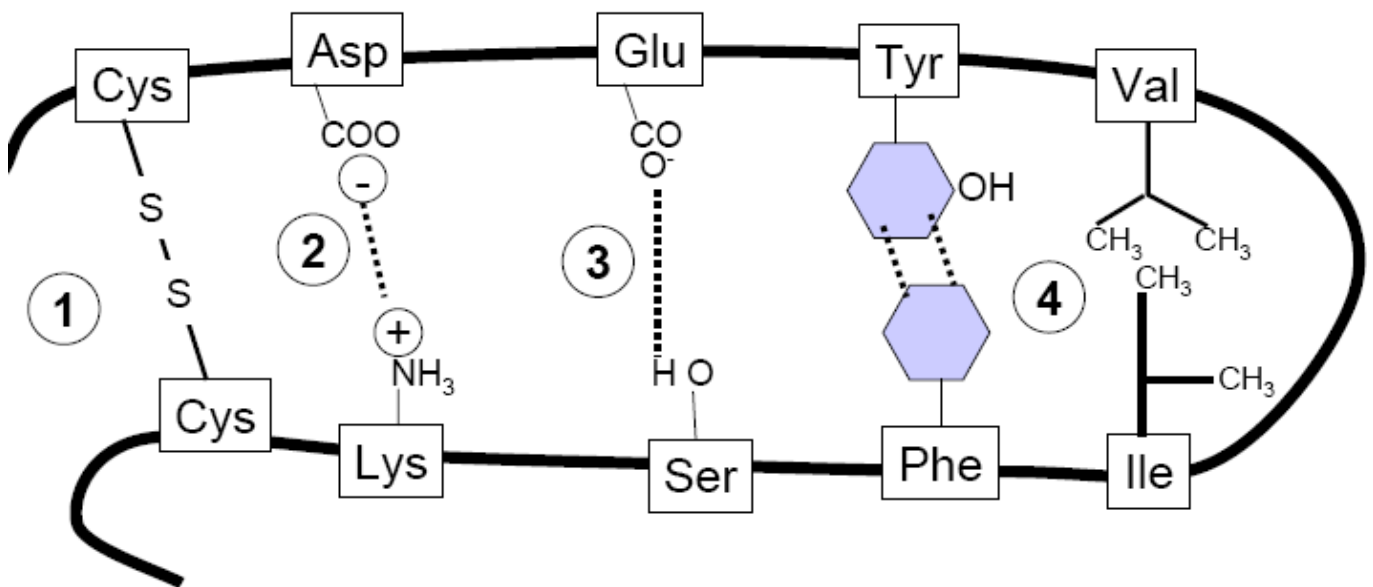
La triple hélice se estabiliza notablemente por la hidroxilación

Polipéptidos sintéticos	Poli (Pro-Pro-Gly)	$T_m = 24^\circ\text{C}$
	Poli (Pro-Hyp-Gly)	$T_m = 58^\circ\text{C}$

Estructura terciaria de proteínas

- 1) Todas las proteínas poseen una única estructura tridimensional característica.
- 2) La estructura tridimensional de una proteína depende de la secuencia de aas.
- 3) La función de una proteína depende de su estructura tridimensional.
- 4) La estructura tridimensional de las proteínas es estabilizada por interacciones débiles y puentes disulfuro.
- 5) Entre la gran variedad de proteínas se reconocen algunos patrones estructurales comunes.

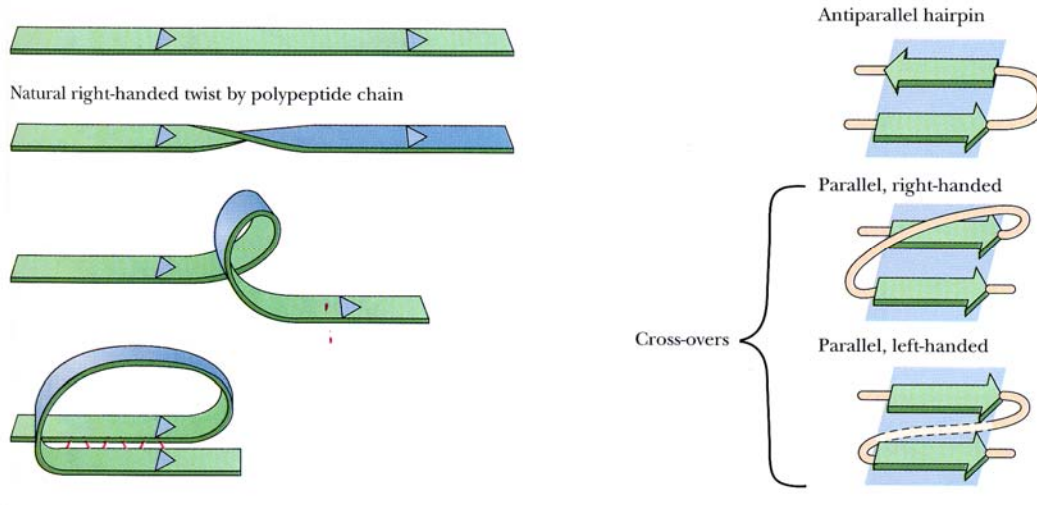
Interacciones que estabilizan la estructura terciaria



1. Puentes di-sulfuro
2. Atracción electrostática
3. Puentes de hidrógeno
4. Interacción hidrofóbica

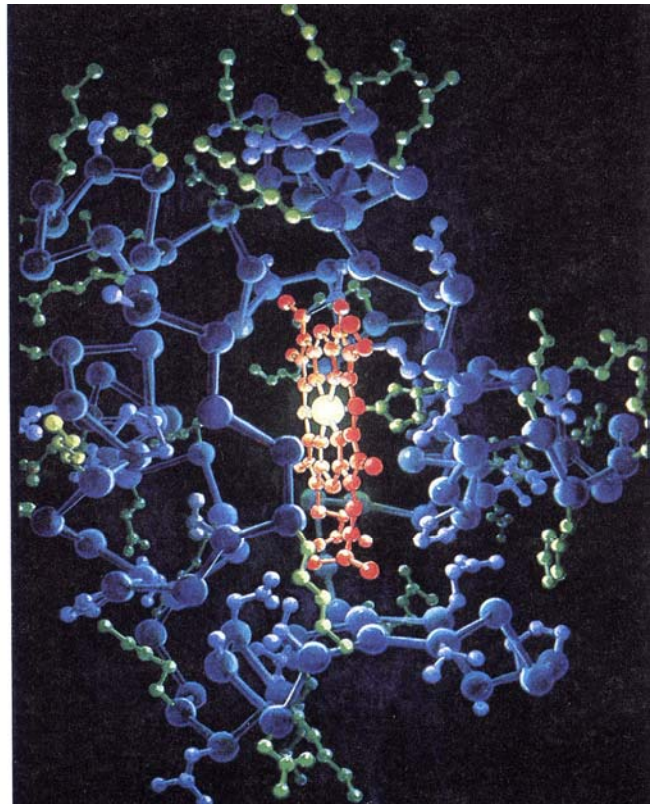
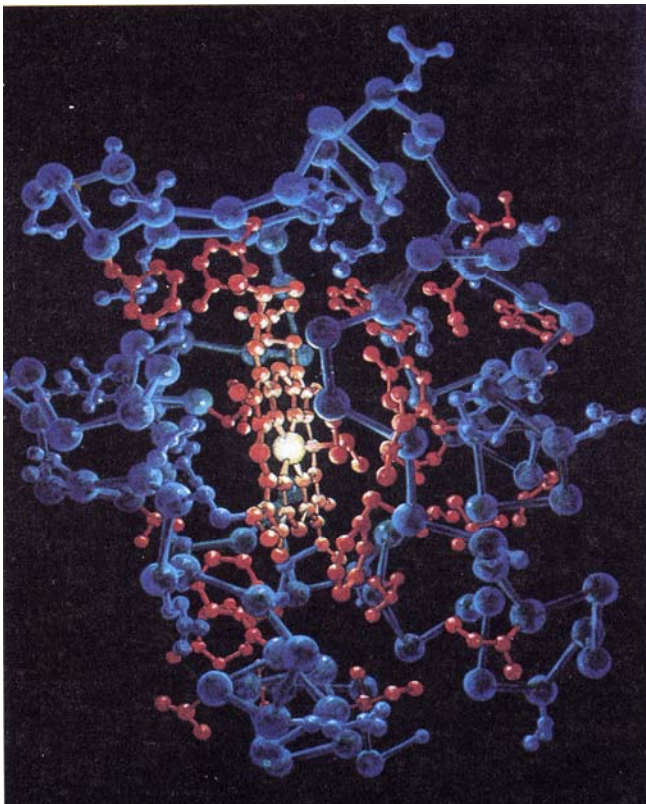
Principios que rigen el plegamiento de las proteínas globulares

- 1) Satisfacer las restricciones impuestas por su propia estructura
- 2) Enterrar las cadenas laterales hidrofóbicas minimizando su contacto con el medio acuoso.



Distribución de los residuos hidrófilos e hidrofóbicos en las proteínas globulares Citocromo C de corazón de caballo

1 10 20 30 40 50
 GCVEKGGKKIFVQKCAQCHTVEKGGKHKGTGPNLHGLFGRKTGQAPGFITYTD
 ANKNKGITWKEETLMEYLENPKKYIPGTKMIFAGIKKKTREDLIAYLKKATNE
 60 70 80 90 100



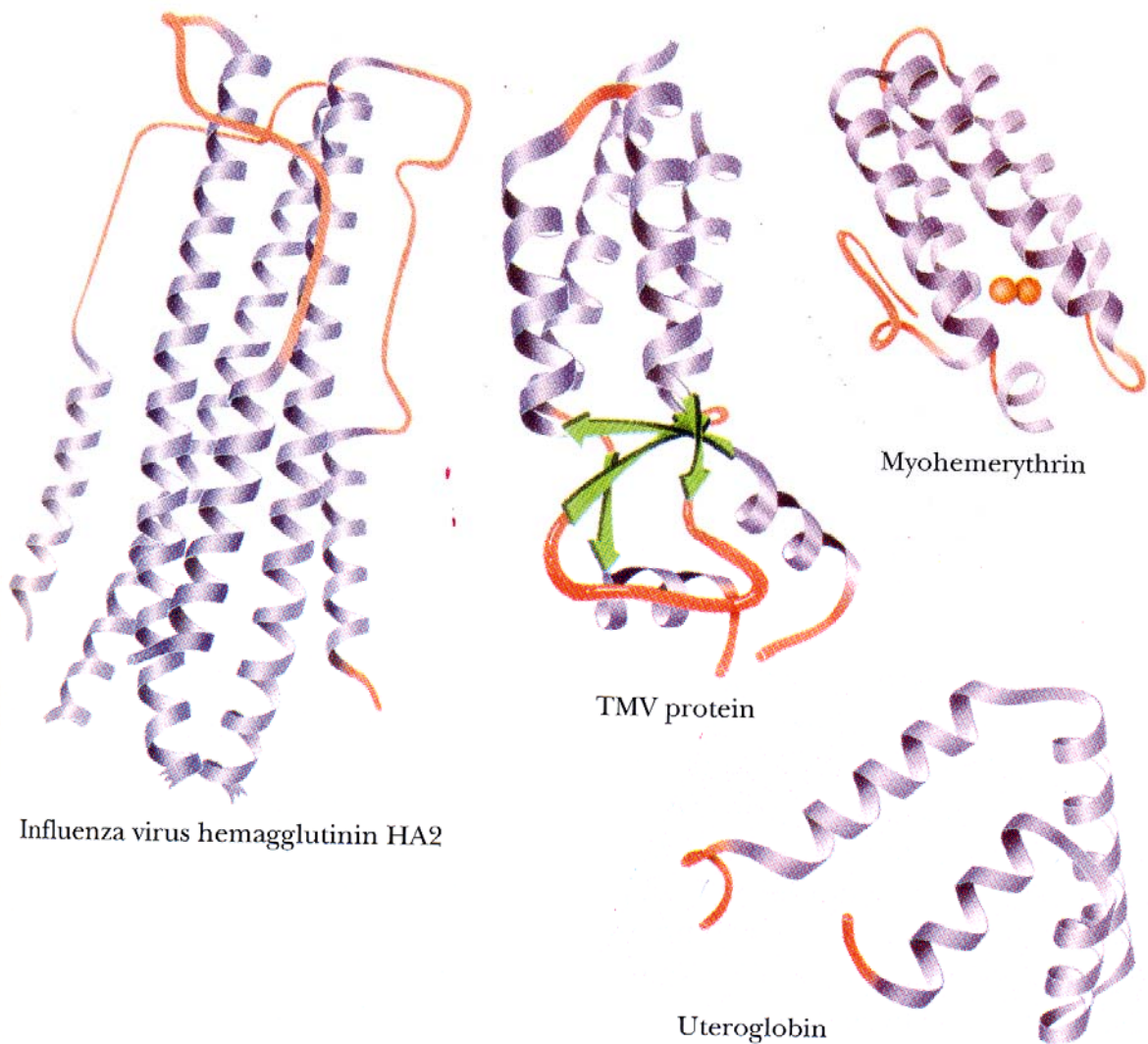
Motivo: patrón de plegamiento característico que aparece en varias proteínas.

Dominio: región de la cadena polipeptídica que puede plegarse de manera estable e independiente.

La combinación de varios motivos estructurales da lugar a una forma tridimensional que puede corresponder a la propia proteína en si misma, o bien a una parte de ella (dominio).

Patrones de plegado (Clases estructurales)

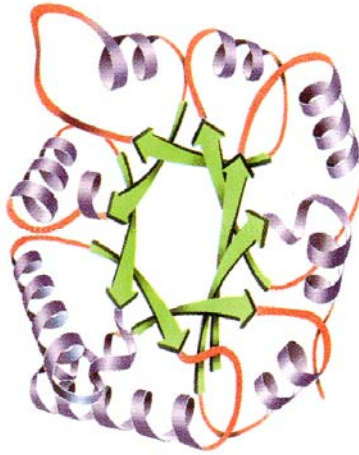
Predominante hélices α antiparalelas:



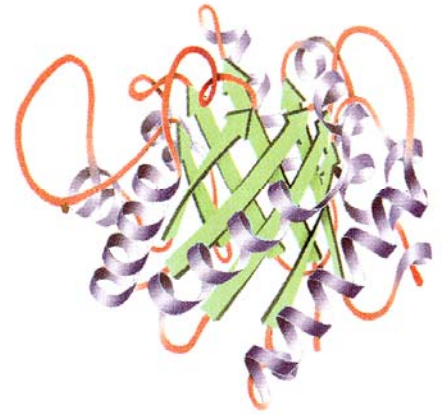
Predominante láminas β paralelas o mixtas



Triose phosphate isomerase (side)



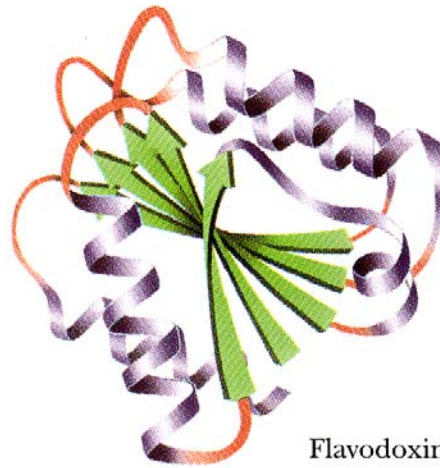
Triose phosphate isomerase (top)



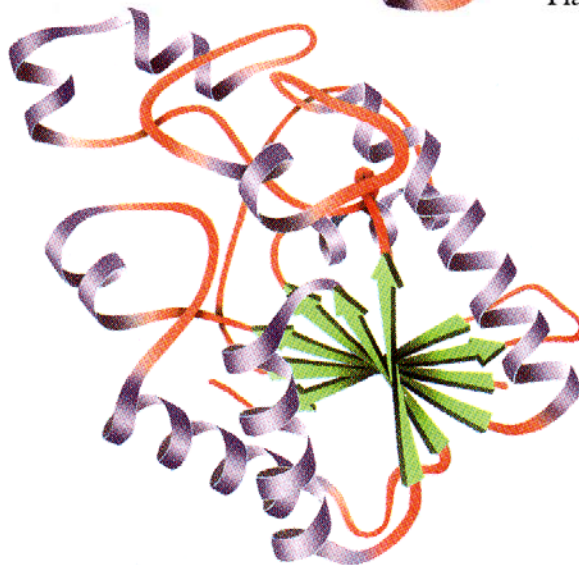
Pyruvate kinase



Hexokinase domain 1



Flavodoxin



Phosphoglycerate mutase

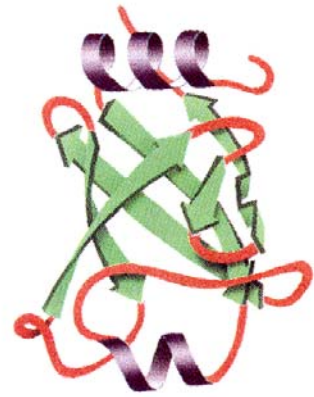
Predominante láminas β antiparalelas



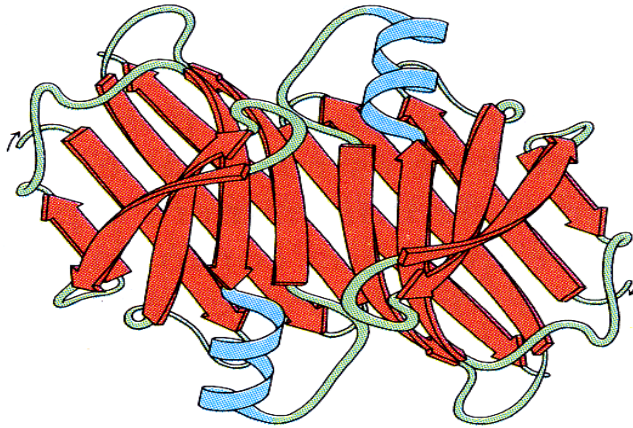
Soybean trypsin inhibitor



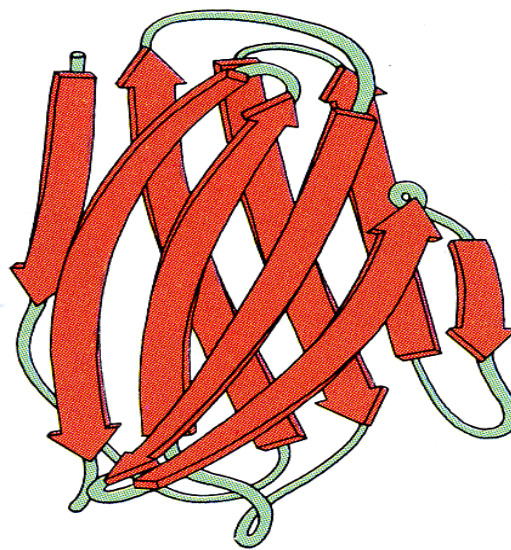
Rubredoxin



Papain domain 2

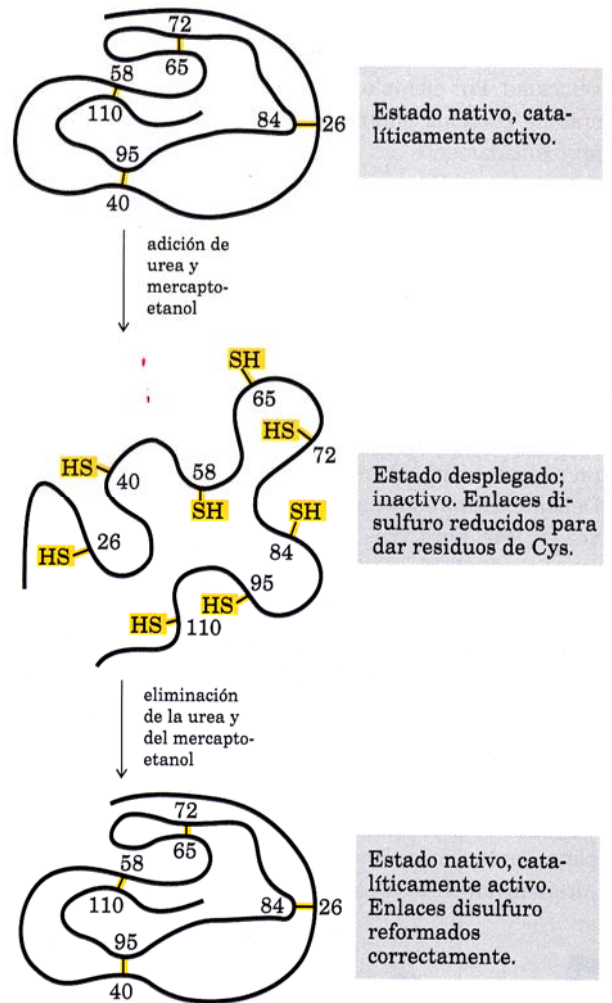
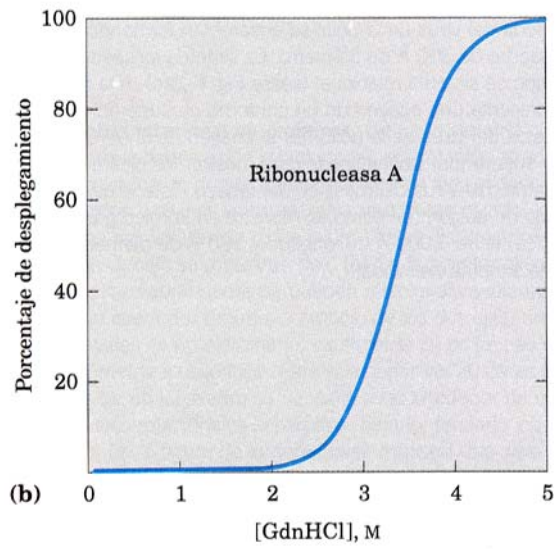
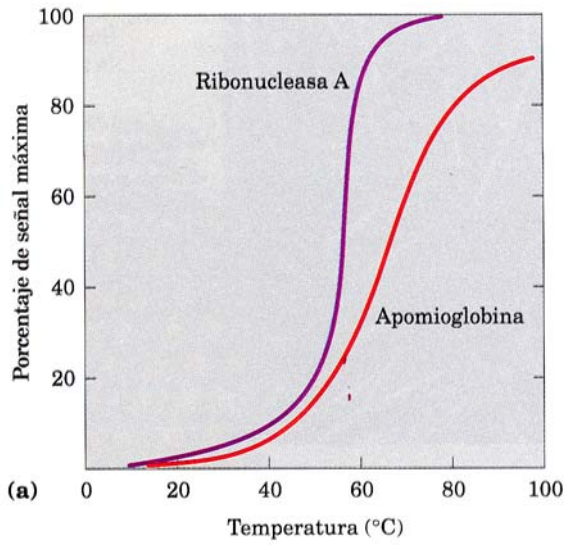


Prealbúmina



Inmunoglobulina, dominio V₂

Desnaturalización y renaturalización



Termodinámica del plegado

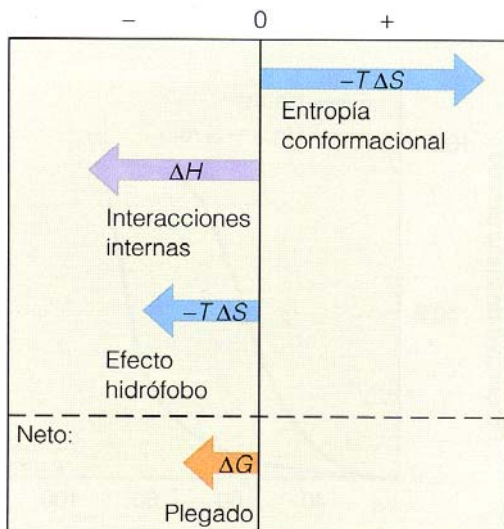
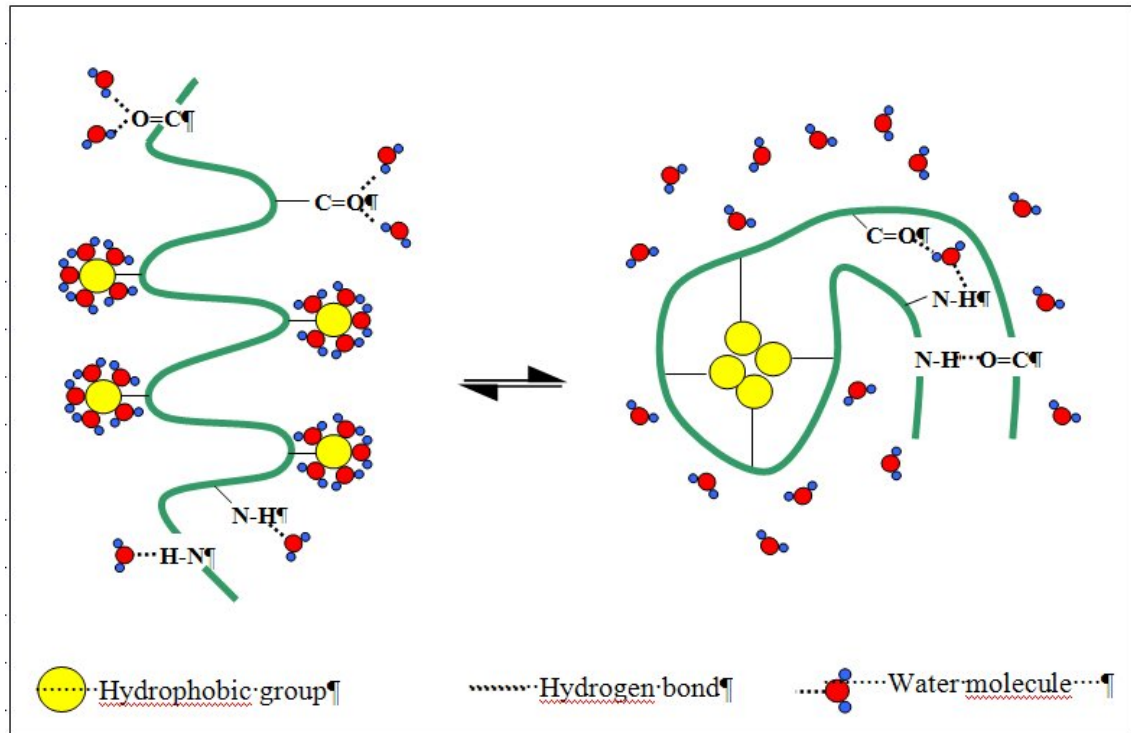
Entropía conformacional

Interacciones carga-carga

Enlaces de hidrógeno internos

Interacciones de Van der Waals

Efecto hidrófobo

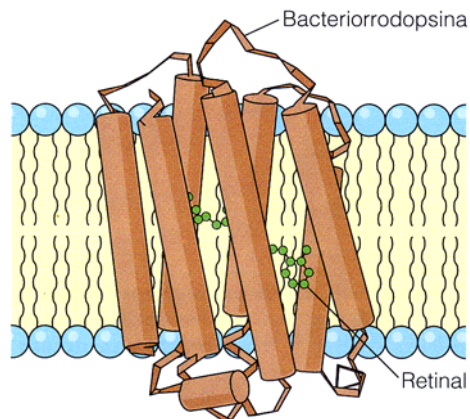


Parámetros termodinámicos del plegado de algunas proteínas globulares a 25 ° C en disoluciones acuosas

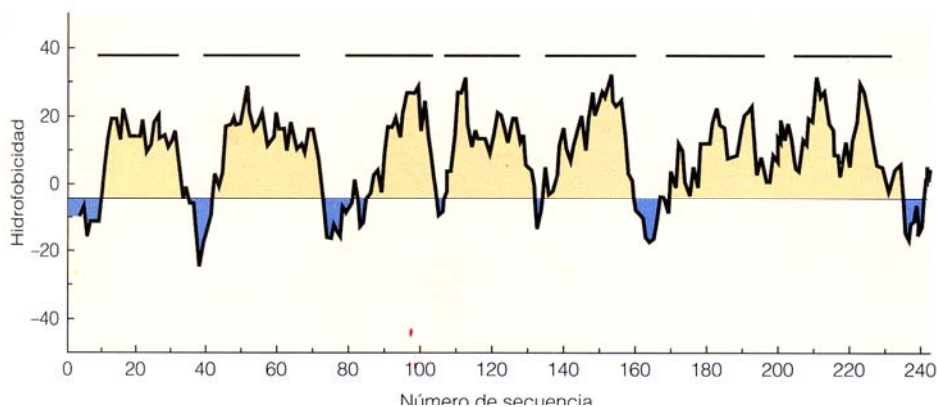
Proteína	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (J/K·mol)
Ribonucleasa	-46	-280	-790
Quimotripsina	-55	-270	-720
Lisozima	-62	-220	-530
Citocromo <i>c</i>	-44	-52	-27
Mioglobina	-50	0	+170

Cada residuo de aminoácido contribuye de forma diferente al efecto hidrófobo Dos ejemplos de escalas de hidrofobicidad

Amino-ácido	Escala de Engelman, Steitz, y Goldman ^a	Escala de Kyte y Doolittle ^b
Phe	3.7	2.8
Met	3.4	1.9
Ile	3.1	4.5
Leu	2.8	3.8
Val	2.6	4.2
Cys	2.0	2.5
Trp	1.9	-0.9
Ala	1.6	1.8
Thr	1.2	-0.7
Gly	1.0	-0.4
Ser	0.6	-0.8
Pro	-0.2	-1.6
Tyr	-0.7	-1.3
His	-3.0	-3.2
Gln	-4.1	-3.5
Asn	-4.8	-3.5
Glu	-8.2	-3.5
Lys	-8.8	-3.9
Asp	-9.2	-3.5
Arg	-12.3	-4.5

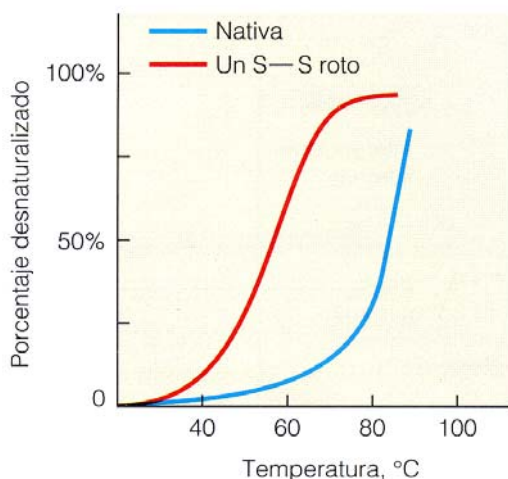


Proteína integral de membrana. La bacteriorrodopsina se utiliza como bomba de protones impulsada por la luz en determinadas bacterias. Posee siete hélices que van de un lado a otro de la membrana y una molécula del pigmento retinal



Representación de la hidrofobicidad de la bacteriorrodopsina. Este índice se ha calculado por el método de Kyte y Doolittle. Las barras negras indican las posiciones aproximadas de las hélices transmembrana.

Función de los puentes disulfuro (incrementan la estabilidad)



Desnaturalización térmica del BPTI (inhibidor pancreático bovino de la tripsina). Se indica el porcentaje de desnaturalización en función de la temperatura a pH 2.1 para la proteína nativa y para la proteína en la que el enlace disulfuro Cys14-Cys38 se ha reducido y carboximetilado.