

Bioquímica

ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LAS PROTEÍNAS

Las proteínas son moléculas grandes. El esqueleto covalente de una proteína típica se compone de centenares de enlaces individuales. Dado que es posible la rotación libre alrededor de muchos de estos enlaces, las proteínas pueden adoptar, en principio, un número ilimitado de conformaciones. En primer lugar, la estructura o estructuras tridimensionales adoptadas por una proteína viene determinadas por su secuencia de aminoácidos. En segundo lugar, la función de una proteína depende de su estructura. En tercer lugar, la mayoría de proteínas aisladas existen en una única forma estructural o un pequeño número de ellas. En cuarto lugar, las fuerzas más importantes que estabilizan la estructura específica de una proteína son de naturaleza no covalente; el efecto hidrofóbico es particularmente importante. En quinto lugar, dentro del gran número de estructuras proteicas únicas, es posible reconocer algunos patrones estructurales comunes que nos ayudan a organizar nuestro conocimiento sobre la arquitectura de las proteínas. Finalmente, la estructura de las proteínas no es estática. Todas las proteínas experimentan cambios de conformación, que pueden ser sutiles o espectaculares. Partes de muchas proteínas, la falta de estructura definida resulta básica para su función.

• **Visión general de la estructura de las proteínas**
Se denomina conformación a la disposición espacial de los átomos de una proteína o parte de la misma. Las posibles conformaciones de una proteína o segmento proteico incluyen cualquier estado estructural que pueda lograrse sin romper enlaces covalentes. Un cambio de conformación puede ser ejemplo de el resultado de la rotación alrededor de enlaces sencillos. Las conformaciones existentes en unas condiciones determinadas son generalmente las más estables termodinámicamente, es decir, las que poseen la menor energía libre de Gibbs (G). Las proteínas que se encuentran en cualquier de sus conformaciones funcionales y plegadas se denominan proteínas nativas. La conformación de una proteína está estabilizada

Norma

principalmente por interacciones débiles.

En el contexto de la estructura de proteínas, el término estabilidad puede definirse como la tendencia a mantener la conformación nativa. Las proteínas nativas solo son marginalmente estables. Muchas proteínas carecen de enlaces disulfuro. El medio intracelular es en la mayoría de casos muy reductor. Al examinar cuidadosamente la contribución de las interacciones débiles a la estabilidad de las proteínas, se observa que suele predominar el efecto hidrofóbico. Cuando el agua rodea una molécula hidrofóbica, la optimización de los enlaces de hidrógeno da como resultado la formación de una capa de solvatación de agua altamente estructurada en la inmediata proximidad de la molécula. El incremento del orden de las moléculas de agua en la capa de solvatación como consecuencia es un descenso desfavorable en la entropía del agua. Sin embargo, cuando los grupos hidrofóbicos se agrupan se reduce la capa al no presentar su superficie. De este modo, los enlaces de hidrógeno desempeñan a menudo un importante papel en la conducción del proceso de plegamiento. El enlace peptídico es plano y rígido. Los enlaces covalentes también imponen límites importantes a las posibles conformaciones de un polipeptídico. Los seis átomos del grupo peptídico se encuentran en el mismo plano, con el átomo de oxígeno del grupo carbonílico en posición trans respecto al átomo de hidrógeno del nitrógeno amida. Toda proteína posee una o más estructuras tridimensionales, o conformaciones, que son un reflejo de su función. Algunas proteínas tienen segmentos intrínsecamente desordenados. La estructura proteica está estabilizada en su mayor parte por múltiples interacciones débiles. El efecto hidrofóbico, derivado del incremento de entropía del agua circundante cuando se agrupan moléculas o grupos apolares. También contribuyen las interacciones de Van der Waals. Los enlaces de hidrógeno y las interacciones iónicas están optimizadas en las estructuras más estables termodinámicamente. Los enlaces covalentes no peptídicos, especialmente los enlaces disulfuro, contribuyen a la estabilización de la estructura en algunas proteínas. La naturaleza de los enlaces covalentes en el esqueleto polipeptídico impone limitaciones en la estructura. El enlace peptídico tiene un carácter de doble enlace parcial que mantiene a los seis átomos del grupo peptídico en un plano rígido. La representación de Ramachandran es una descripción visual de las combinaciones de los ángulos diedros ϕ y ψ que están permitidos en una cadena peptídica o que no

lo están debido a impedimentos estéricos.

• Estructura secundaria de las proteínas.

El término estructura secundaria se refiere a cualquier segmento de una cadena polipeptídica y describe la distribución espacial local de los átomos de su cadena principal, sin tener en cuenta la conformación de sus cadenas laterales ni su relación con otros segmentos. Las más destacables son las conformaciones en hélice α y β ; otra muy habitual recibe el nombre de giro β . La hélice α es una estructura

secundaria habitual en proteínas. En esta estructura el esqueleto polipeptídico se encuentra fuertemente enrollado al rededor del eje longitudinal imaginario de la molécula y los grupos R de los residuos aminoácidos sobresalen del esqueleto helicoidal hacia la exterior.

La secuencia de aminoácidos afecta la estabilidad de la hélice α .

No todos los aminoácidos polipeptídicos pueden formar una hélice α estable. Cada residuo aminoácido de un polipeptídico tiene una tendencia intrínseca a formar hélice α . La razón de que raramente se encuentre glicina en las hélices α es diferente tiene más flexibilidad conformacional que otros residuos aminoácidos. La conformación β organiza

las cadenas polipeptídicas en forma de hoja. Esta es una conformación más extendida de las cadenas polipeptídicas y su estructura se define también mediante la disposición regular de sus átomos de cadena principal.

La disposición lateral continua de varios fragmentos, todos ellos en conformación β , se denomina hoja β . Los giros β son frecuentes en las proteínas.

■ La estructura secundaria es la disposición espacial local de los átomos de cadena principal en un determinado segmento de la cadena polipeptídica. ■ Las

estructuras secundarias regulares más comunes son la hélice α , la conformación

β y los giros β . ■ El segmento polipeptídico puede definirse completamente si se conocen los valores de los ángulos ϕ y ψ de todos los aminoácidos del segmento.

■ La espectroscopia de dicroísmo circular es un método útil para conocer la estructura secundaria y para seguir el plegamiento de proteínas.

• Estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas.

La disposición tridimensional global de todos los átomos de una proteína se conoce como estructura terciaria. Mientras que el término 'estructura secundaria'

se refiere al ordenamiento espacial de residuos aminoácidos adyacentes. Al considerar estos niveles superiores de estructura es de utilidad clasificar

las proteínas en dos grupos principales: proteínas fibrosas, que presentan cadenas polipeptídicas dispuestas en largas hebras y hojas, y proteínas globulares con cadenas polipeptídicas plegadas en formas globulares o esféricas. Las proteínas fibrosas están adaptadas a una función estructural. En las proteínas globulares la diversidad estructural refleja la diversidad funcional. Fibroína de la seda y la mioglobina proporcionó las primeras claves acerca de la complejidad de las estructuras proteicas globulares. Las proteínas globulares tienen estructuras terciarias diversas. El primero de estos términos es motivo, también llamado plegamiento. Algunas proteínas o segmentos de proteínas están intrínsecamente desordenadas. Los motivos proteicos constituyen la base de la clasificación estructural de la proteína. Las estructuras cuaternarias de las proteínas comprenden desde dímeros sencillos hasta grandes complejos.

Desnaturalización y plegamiento de proteínas.

La pérdida de la estructura proteica conduce a la pérdida de función, la secuencia de aminoácidos determina la estructura terciaria. Los polipéptidos se pliegan rápidamente según un proceso en varias etapas. Algunas proteínas experimentan un plegamiento asistido. Defectos en el plegamiento de proteínas constituyen la base molecular de una amplia gama de enfermedades genéticas humanas.

El mantenimiento en estado estacionario de las proteínas celulares activas requeridas en unas condiciones específicas, denominado proteostasis, implica un conjunto de rutas y procesos que pliegan, repliegan y degradan cadenas polipeptídicas. La estructura tridimensional y la función de la mayoría de proteínas pueden destruirse por desnaturalización, lo que demuestra la relación entre estructura y función. Algunas proteínas desnaturalizadas pueden renaturalizarse espontáneamente para formar proteínas biológicamente activas, lo que demuestra que la estructura terciaria de las proteínas.

El plegamiento de las proteínas en el interior de la célula es, generalmente, jerárquico. En un principio pueden formarse regiones de estructura secundaria, seguidas por el plegamiento en motivos y dominios. Grandes formaciones de intermediarias de plegamiento evolucionan rápidamente hacia una única conformación.

El plegamiento defectuoso de proteínas es la base molecular de una amplia gama de enfermedades humanas que incluyen las amiloidosis.