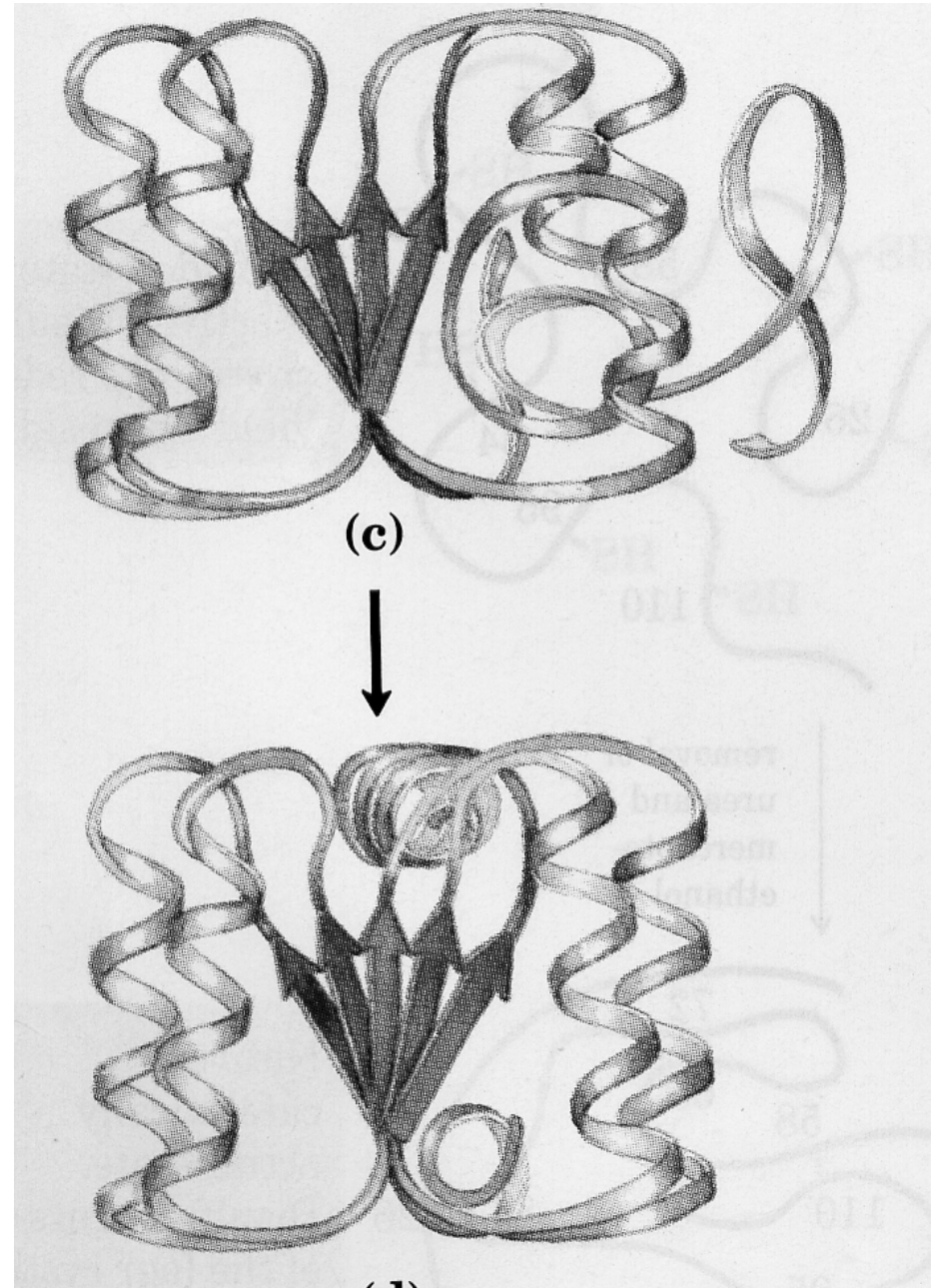
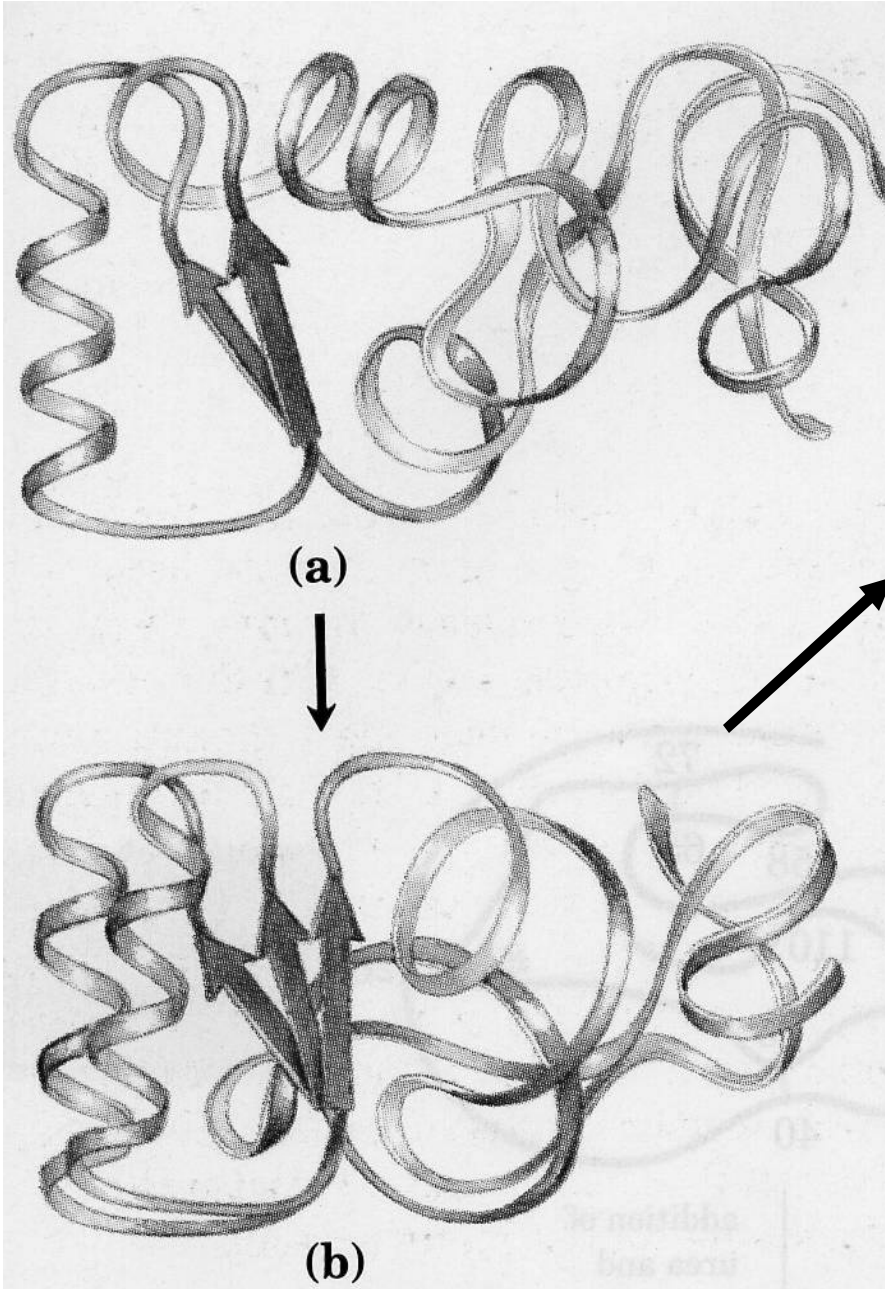


Plegamiento y Estructura Terciaria

“Para el plegamiento apropiado y la formación correcta de los posibles enlaces disulfuro de una molécula proteica, no se requiere una mayor o especial información, que la ya contenida en la secuencia de amino-ácidos”

Trayectoria hipotética de plegamiento de proteínas. Modelo jerárquico



- a.- El plegamiento comienza con la formación espontánea de un núcleo estructural que consiste de unas pocas regiones particularmente estables de estructura secundaria.
- b.- A medida que otras regiones adoptan una estructura secundaria, estas se estabilizan a través de interacciones de largo alcance con el núcleo estructural precedente.
- c.- El plegamiento continúa hasta que la mayor parte del polipéptido alcanza una estructura secundaria regular que va estabilizándose.
- d.- La estructura final representa la conformación termodinámicamente mas estable

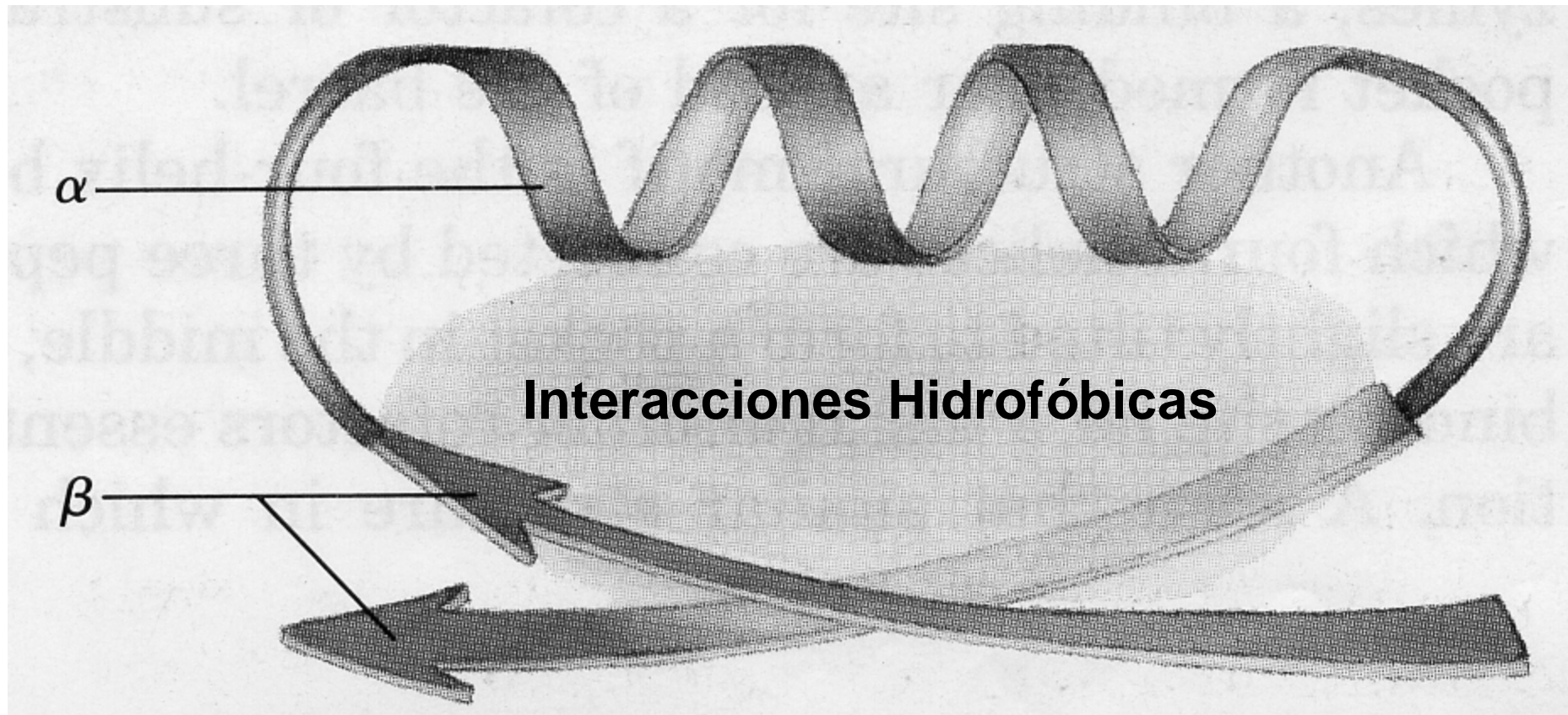
Modelo Alternativo.



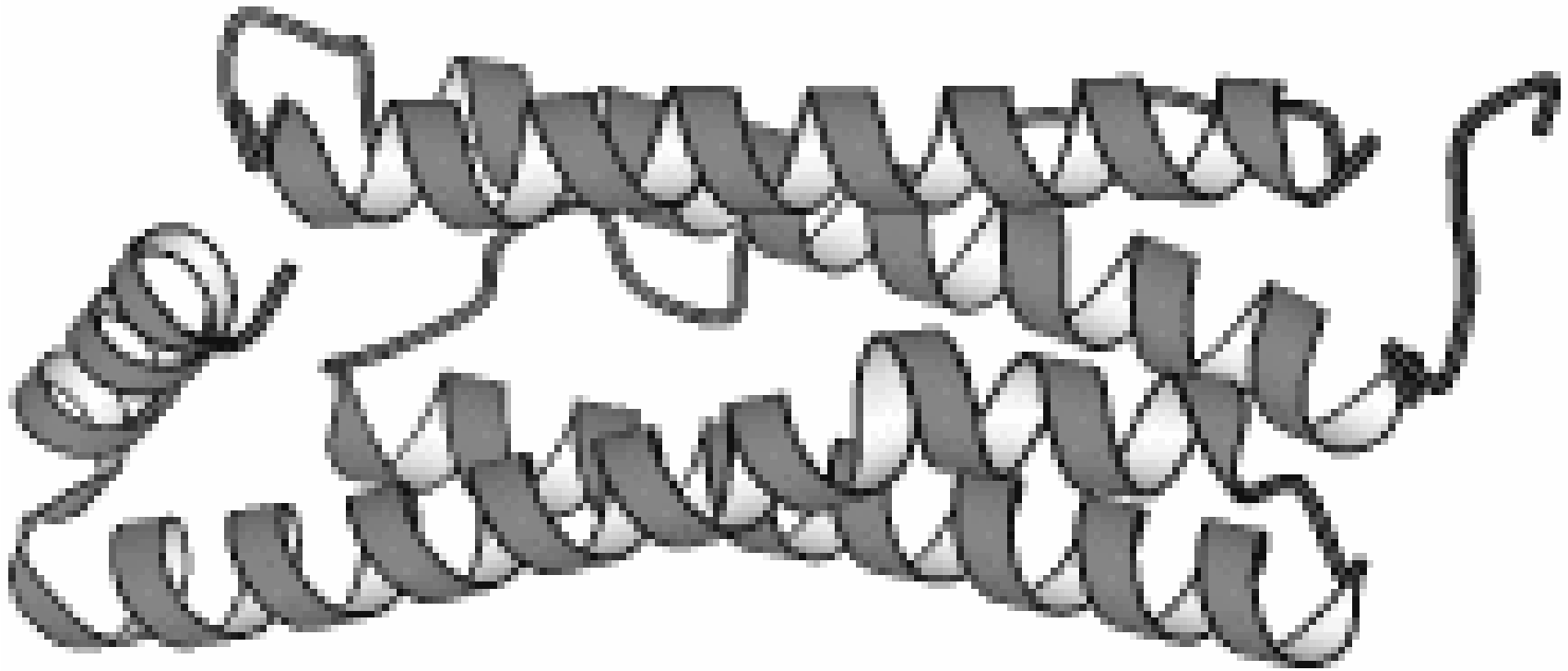
“Colapso Hidrofóbico”

El plegamiento se inicia por un colapso espontáneo de la secuencia polipeptídica en un medio acuoso el cual está mediado por múltiples interacciones hidrofóbicas resultantes del acomodo de los residuos no polares de los aminoácidos constituyentes de una determinada cadena.

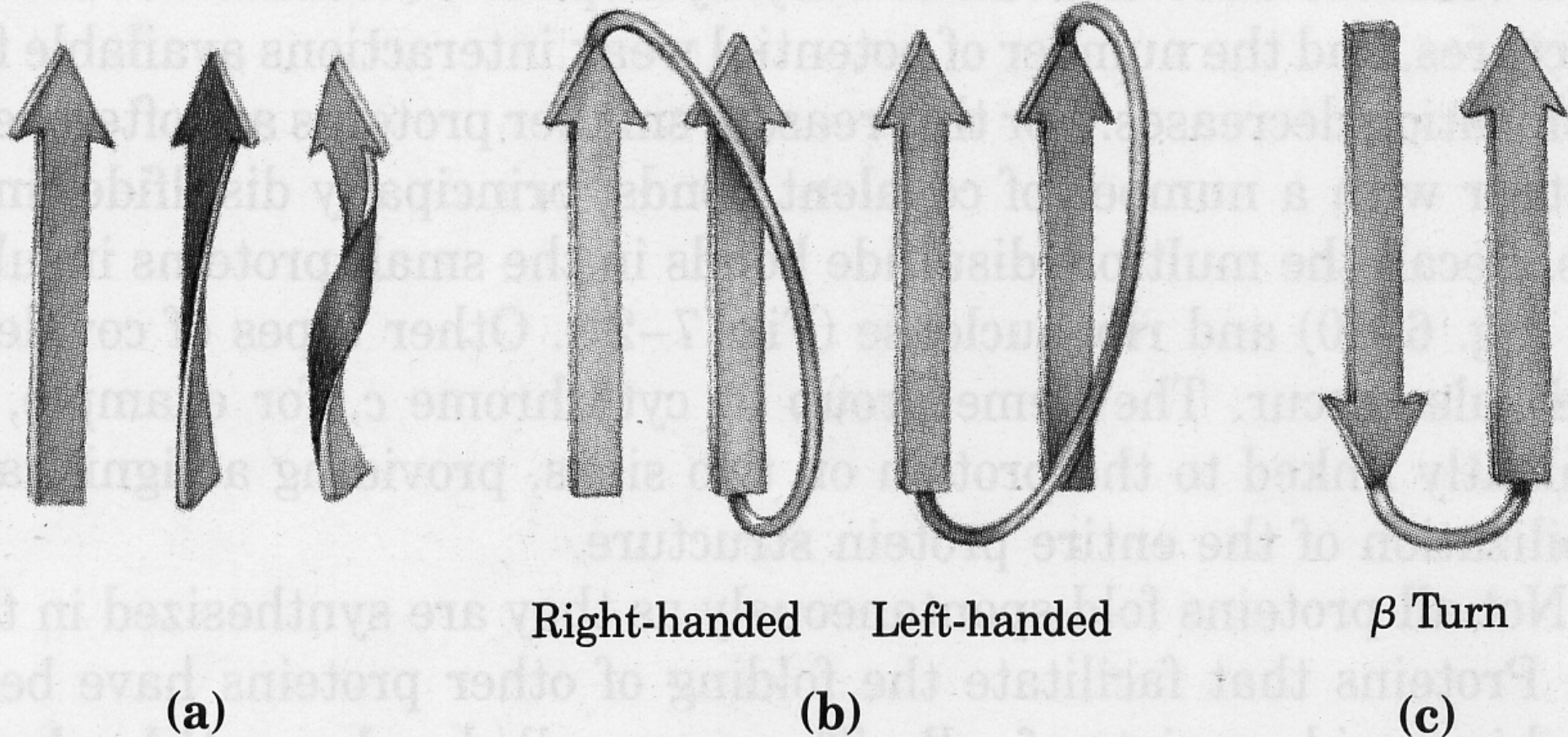
“ $\beta\alpha\beta$ loop”. Unidad estructural Supersecundaria



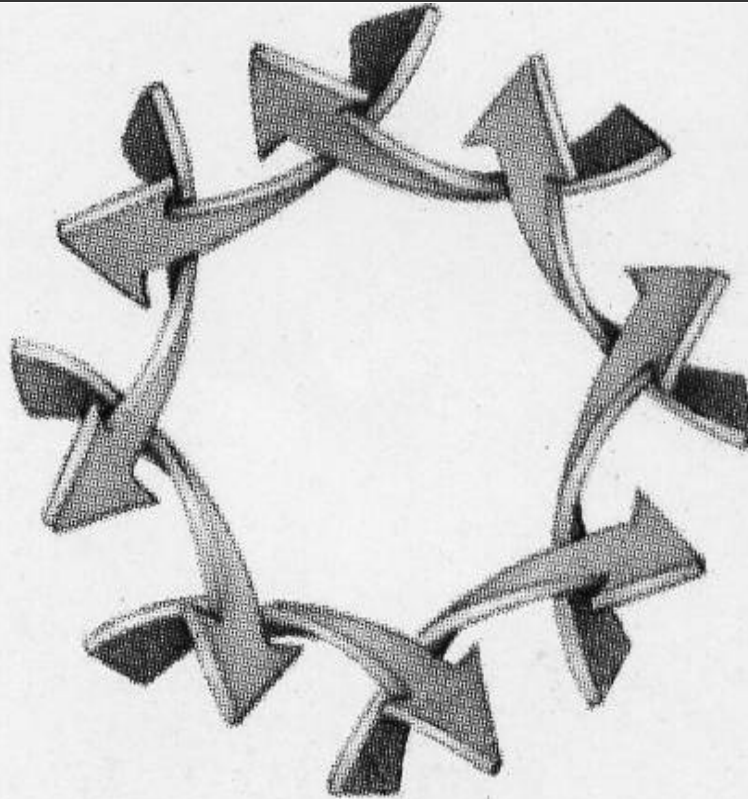
“Manojo de 4 α -hélices”. Unidad estructural Supersecundaria



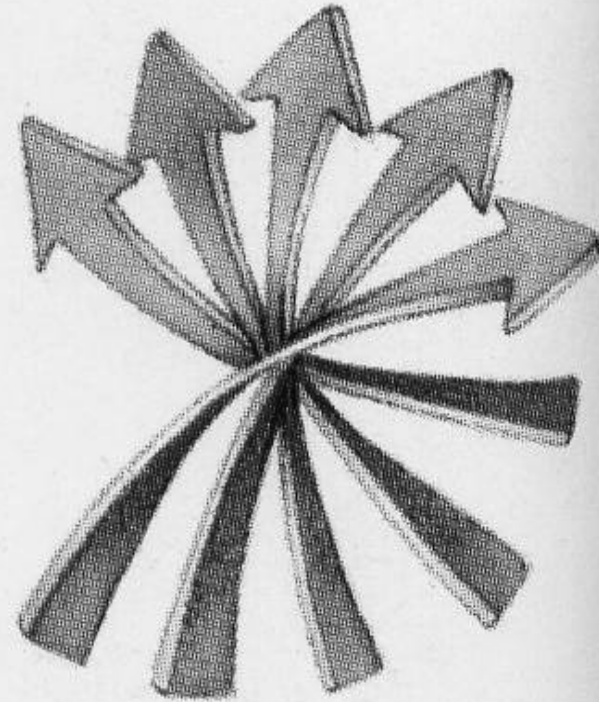
Unidades estructurales supersecundarias que implican solo la estructura secundaria de hoja β plegada (I)



Unidades estructurales supersecundarias que implican solo la estructura secundaria de hoja β plegada (II)



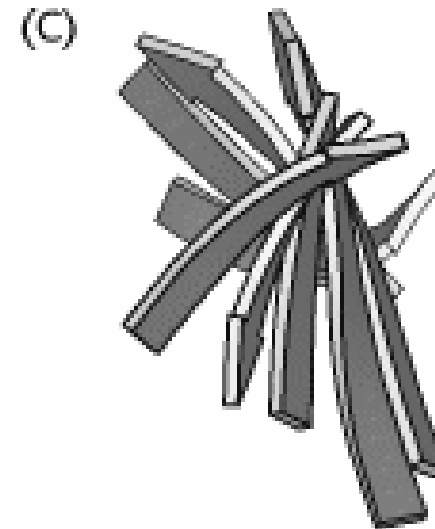
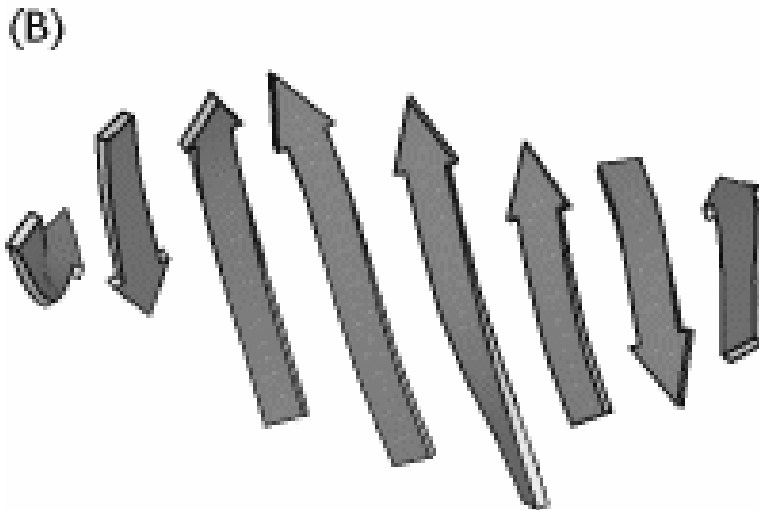
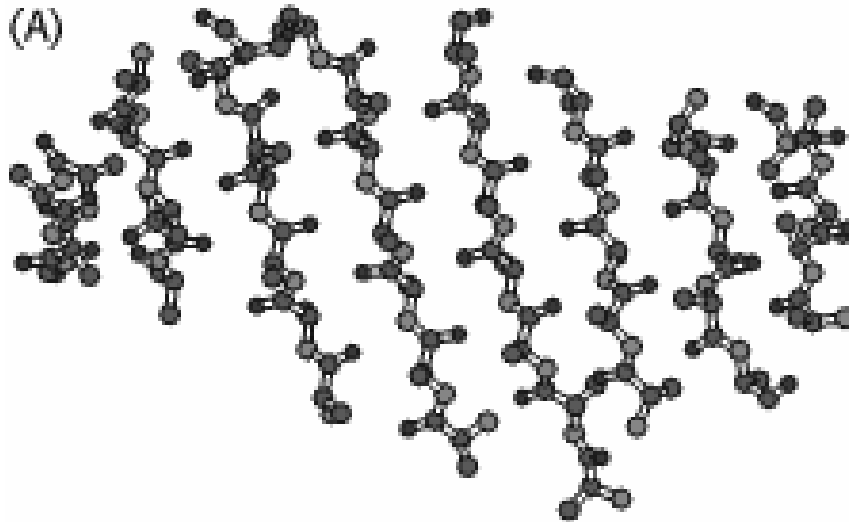
β Barrel



Saddle

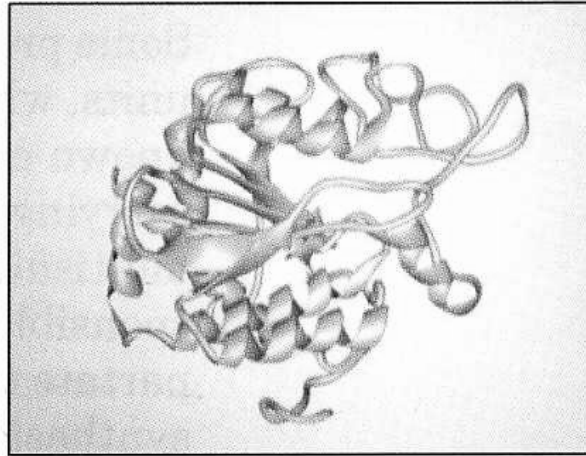
(d)

Unidades estructurales supersecundarias que implican solo la estructura secundaria de hoja β plegada (III)



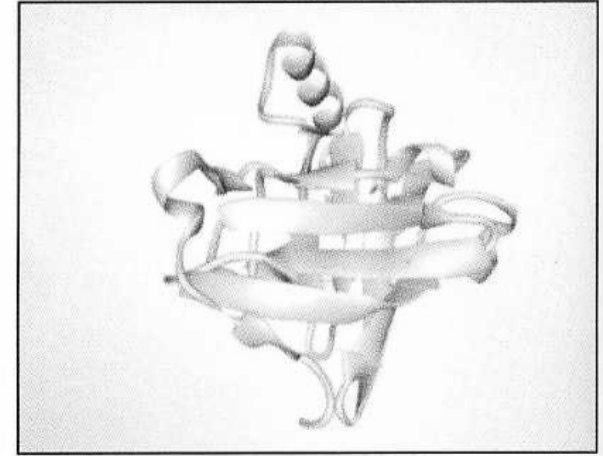
Ejemplos de
algunos
motivos
estructurales
comunes
en ciertas
proteínas
nativas (I)

$\alpha\beta$ with saddle at core

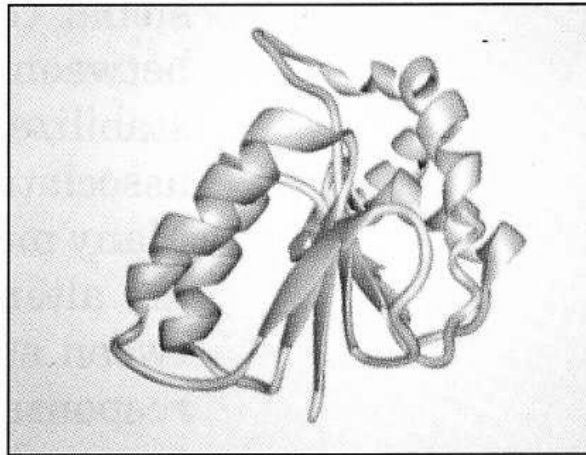


Carboxypeptidase

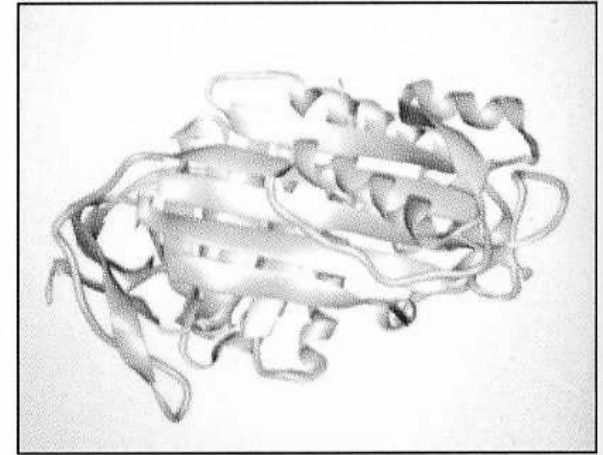
β - β Sandwich



Insecticyanin

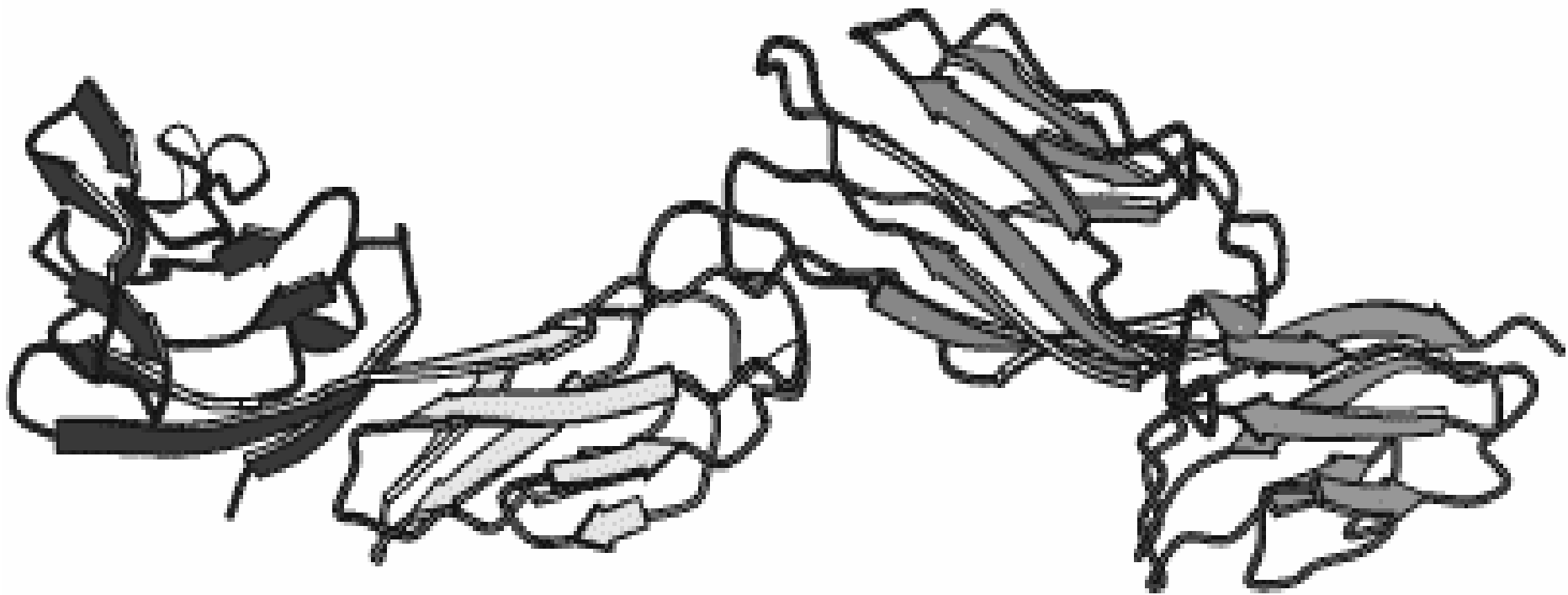


Lactate
dehydrogenase
domain 1



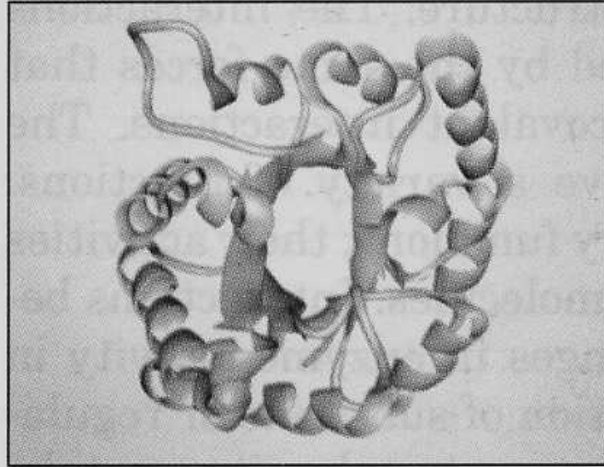
α_1 -Antitrypsin

DOMINIOS

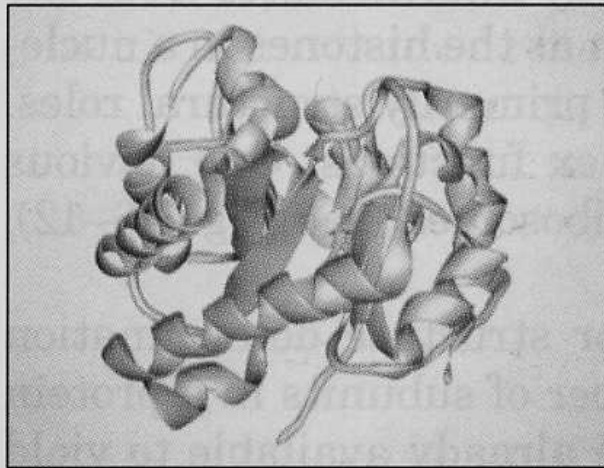


Ejemplos de
algunos
motivos
estructurales
comunes
en ciertas
proteínas
nativas (II)

Barril $\alpha\beta$

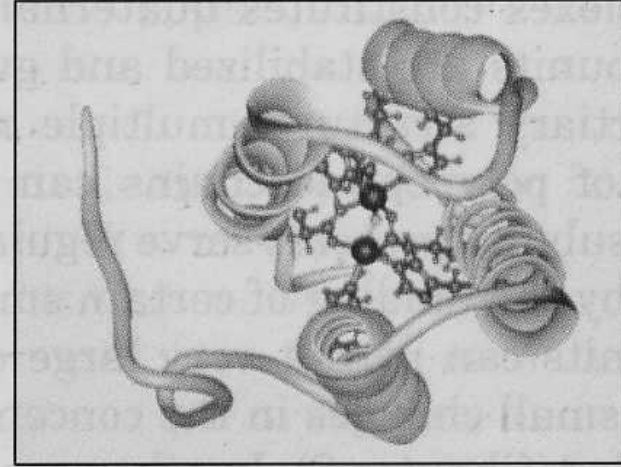


Triose phosphate
isomerase
(top view)

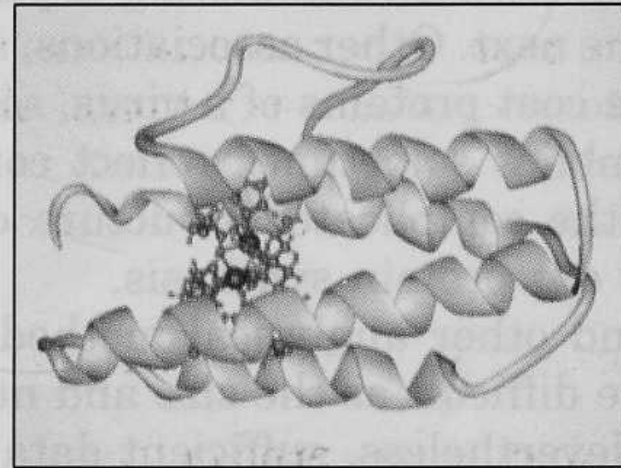


Triose phosphate
isomerase
(side view)

Manojo 4 α -hélices



Myohemerythrin
(top view)



Myohemerythrin
(side view)

PLEGAMIENTO, DENATURACION Y RENATURACION

- 1911.- Se descubre que las proteínas pueden ser denaturadas in vitro.
- 1929.- Se postula que la denaturación de proteínas era un proceso de “desenrollamiento” y que la estructura nativa de la proteína era una trama tridimensional determinada por patrones regulares y repetidos de “enrollamiento” o plegamiento normal.
- 1931-1945.- Se demuestra que el plegamiento de la hemoglobina es reversible y que esta puede ser renaturada in vitro a una forma molecular similar a la hemoglobina nativa ya que presenta un espectro de absorción, una capacidad de unión de oxígeno y un patrón de digestión trípica semejante a lo que muestra la hemoglobina nativa.
- 1950.- Se demuestra que la denaturación y renaturación son procesos termodinámicos, que implican un cambio en la energía libre, y grandes cambios entre la conformación de los estados nativo y denaturado.

“Paradoja de Levinthal”

Si un determinado aminoácido puede asumir 10 diferentes conformaciones posibles, el número total de posibles conformaciones de una cadena polipeptídica de 100 residuos aminoacídicos sería de 10^{100} .

Factores que influncian el correcto plegamiento *in vivo* de una proteína para alcanzar una estructura terciaria estable y funcional.

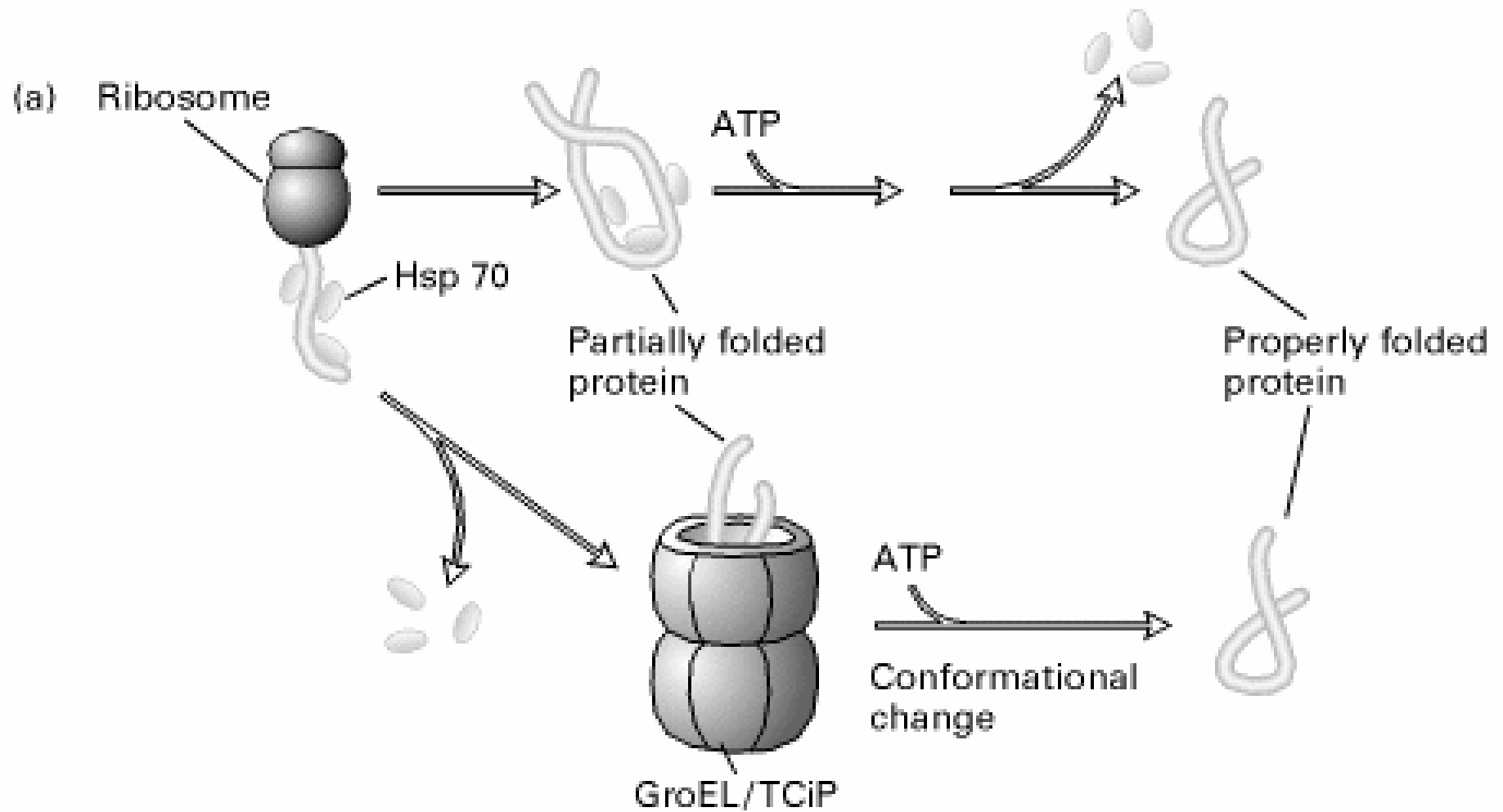
- Enzima Proteína Disulfuro Isomerasa (PDI)
- Chaperonas Moleculares (Hsp con diferentes PMs)
- Chaperoninas Complejo Proteico (Sistema GroEL/GroEs)
- Potencial redox del medio ambiente celular (Glutación Ox/red)
- Enzima Peptidil prolil cis/trans Isomerasa (Prolina trans → cis)

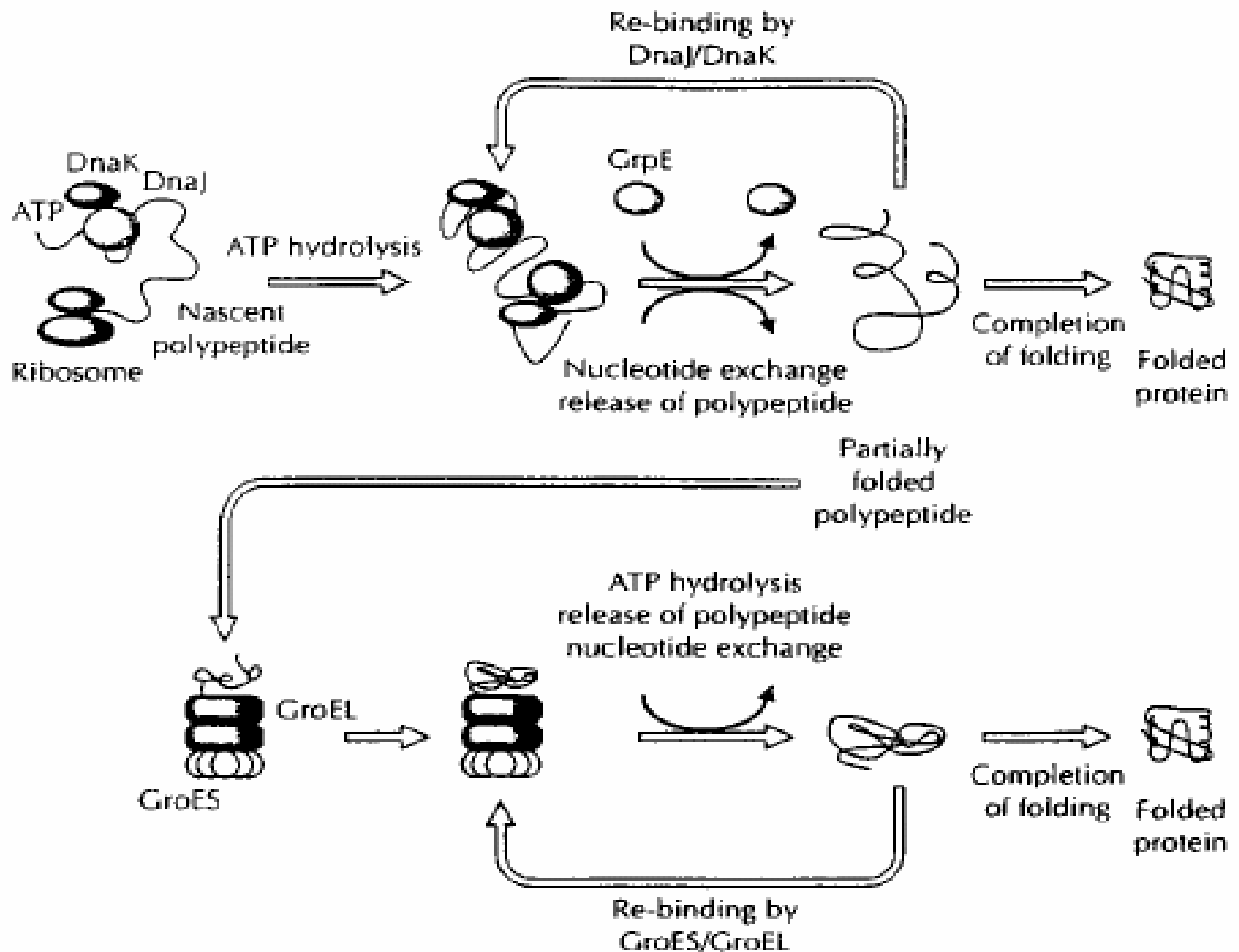
Plegamiento o enrollamiento correcto de proteínas (folding), tanto in vivo como in vitro, en constante competencia con:

- Plegamiento incorrecto en diversos grados
- Agregación. Formación de complejos poco solubles

En contraste a lo que sucede in vitro las células minimizan eventos indeseables utilizando una maquinaria molecular que facilita el proceso de plegamiento previniendo la agregación y otras interacciones desfavorables

Plegamiento Facilitado. Chaperonas (Hsp 70) y Chaperoninas (GroEL)





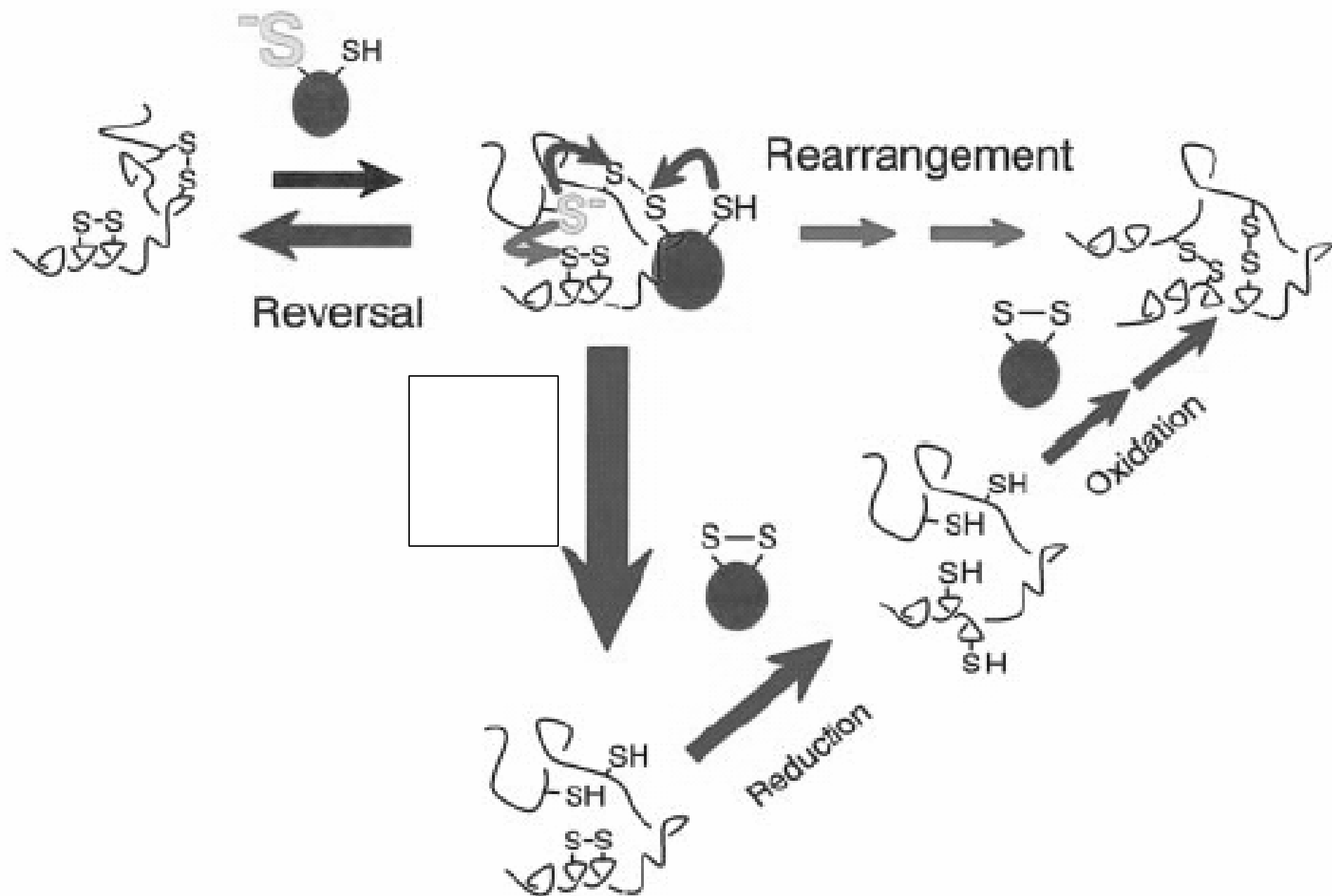
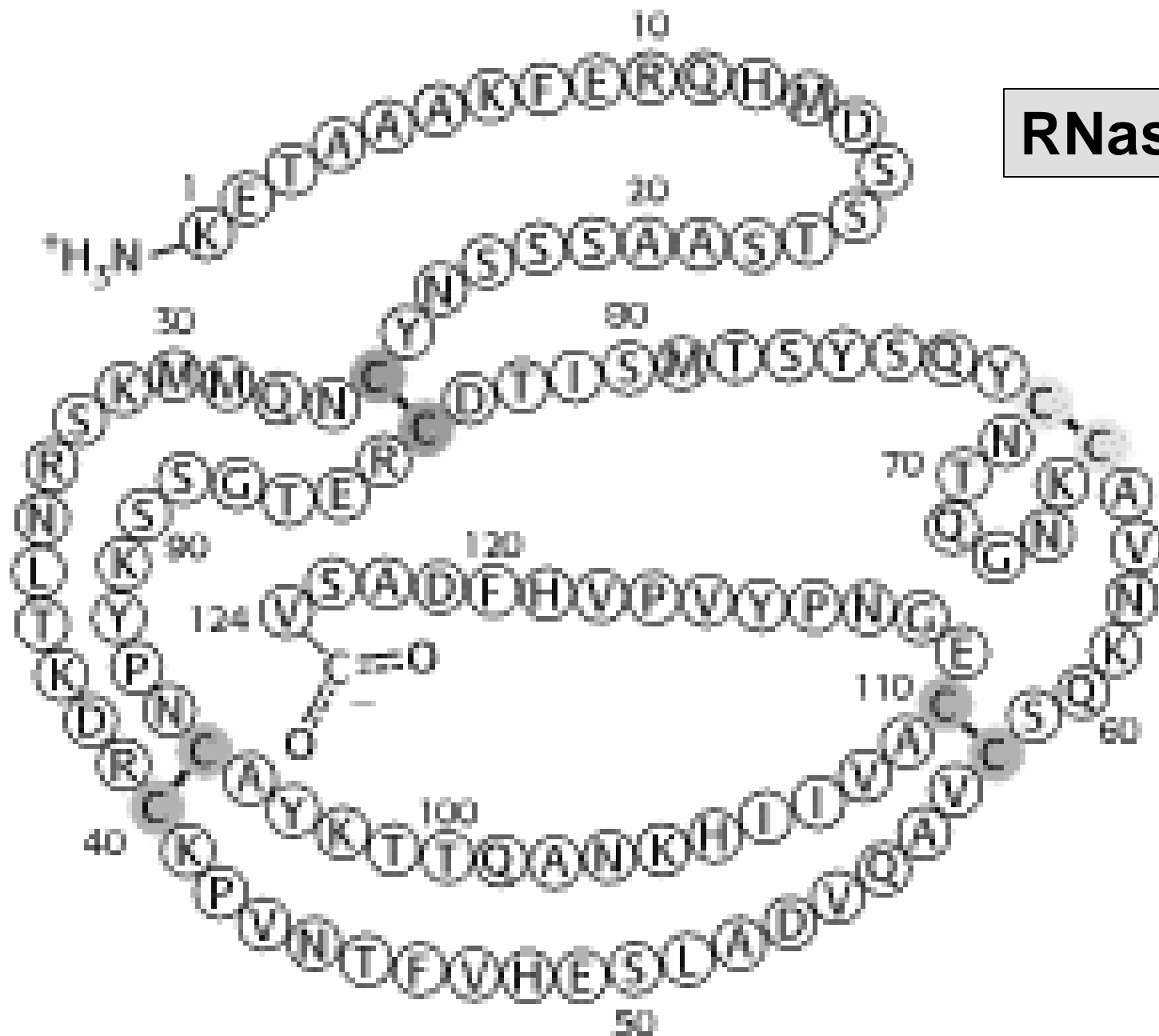
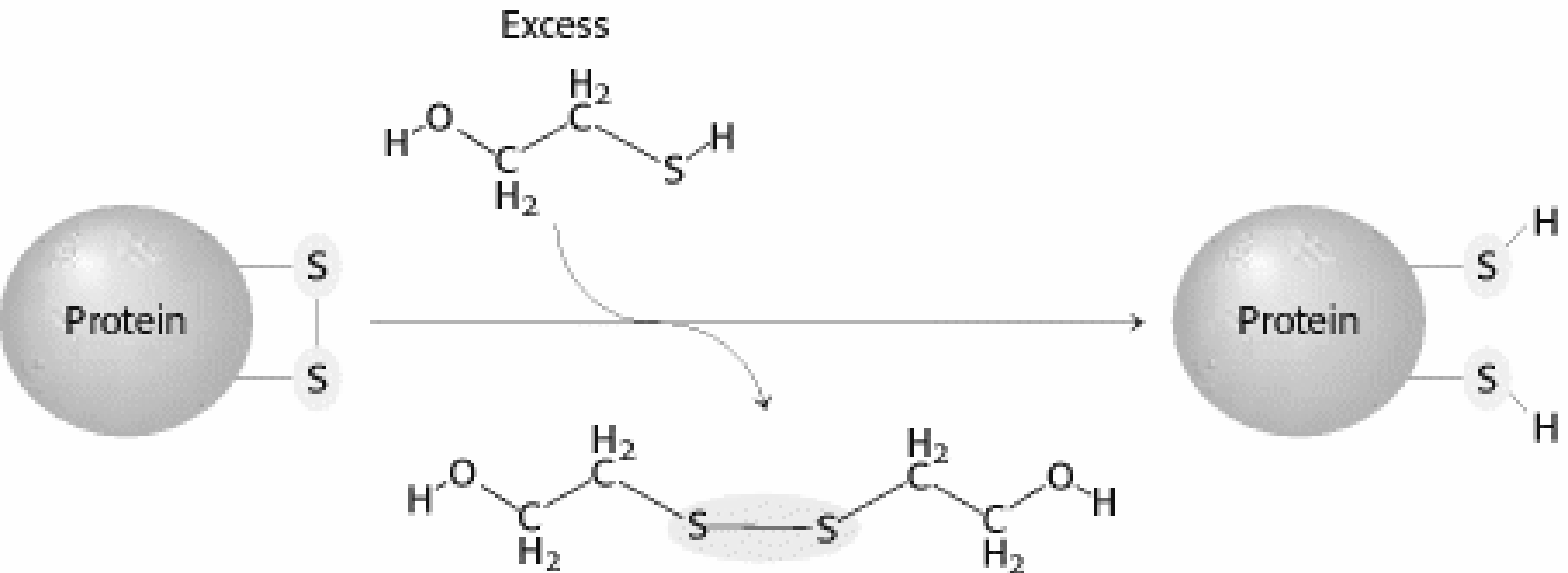


FIG. 1. PDI-catalyzed disulfide rearrangements.

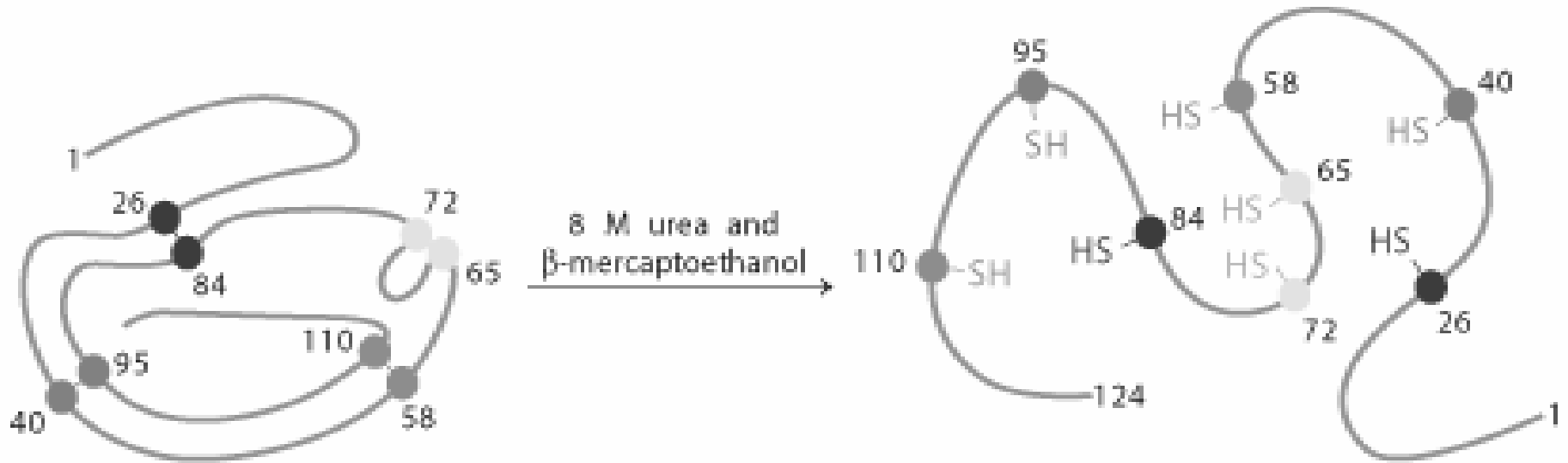
RNasa



Hidrólisis y Reducción de enlaces disulfuro por acción de Mercaptoetanol

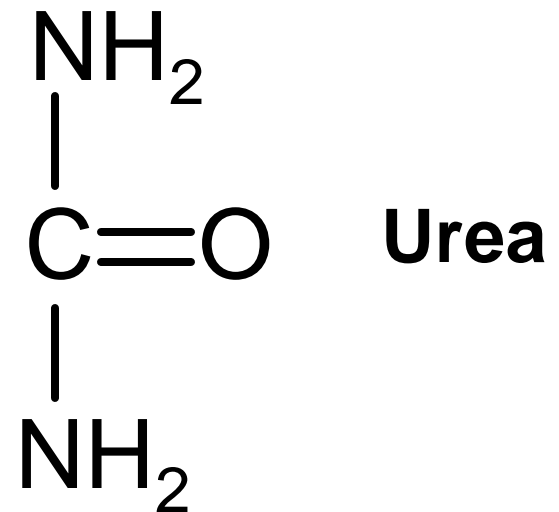
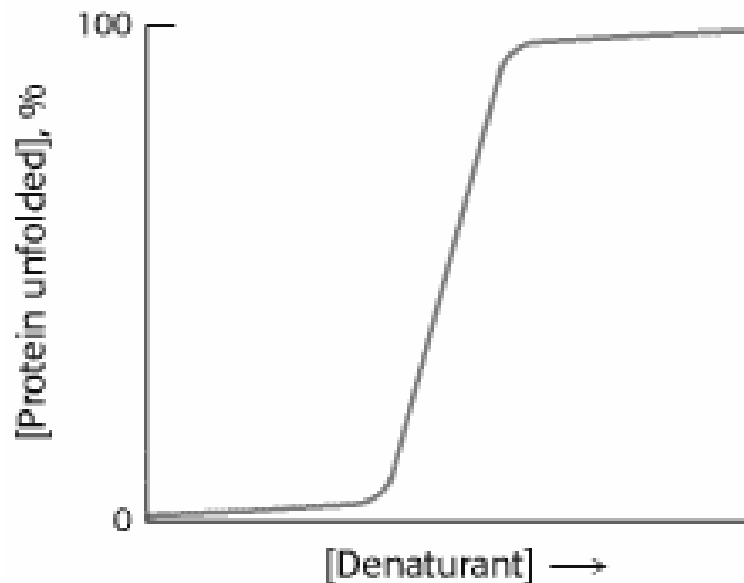


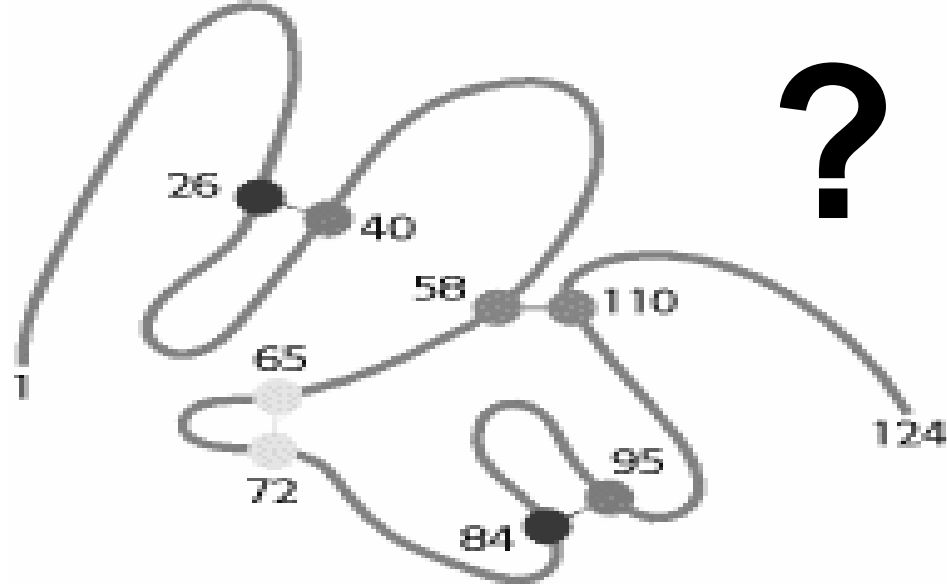
Denaturación de la Ribonucleasa



Native ribonuclease

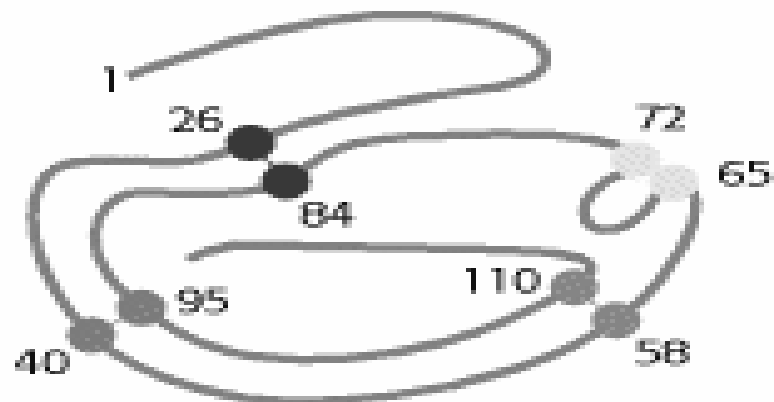
Denatured reduced ribonuclease





Scrambled ribonuclease

Trace of β -mercaptoethanol
↓



Native ribonuclease

Estado nativo y denaturado durante el proceso

