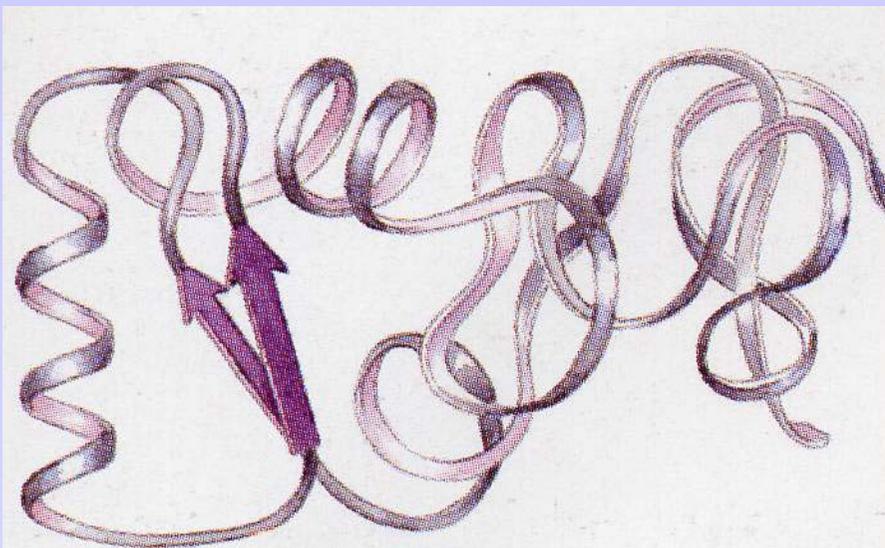


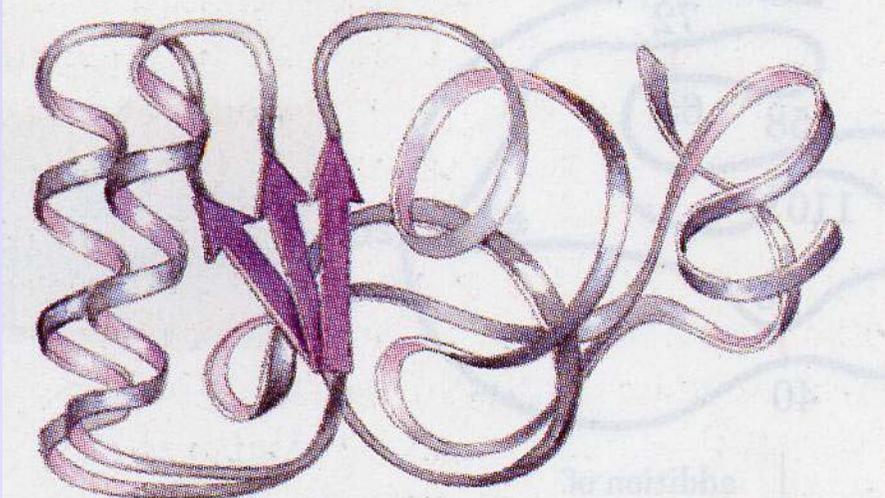
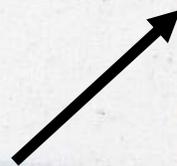
Plegamiento y Estructura Terciaria

“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



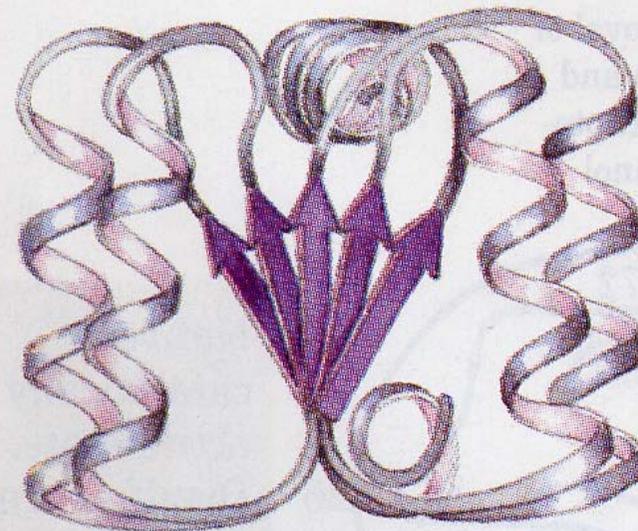
(a)



(b)



(c)



(d)

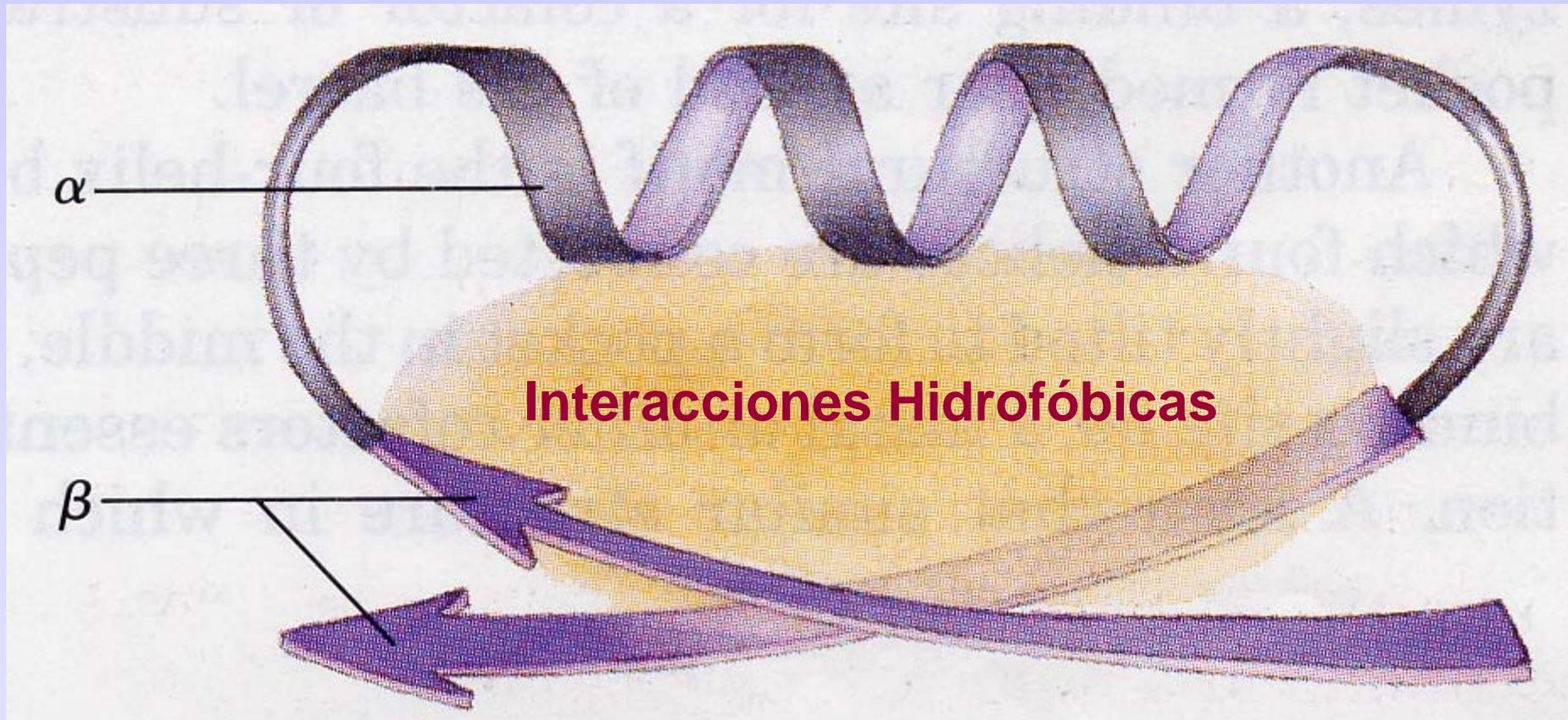
- a.- El plegamiento comienza con la formación espontánea de un núcleo estructural que consiste de unas pocas regiones particularmente estables de estructura secundaria.
- b.- A medida que otras regiones adoptan una estructura secundaria, estas se estabilizan a través de interacciones de largo alcance 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 más estable

Modelo Alternativo.

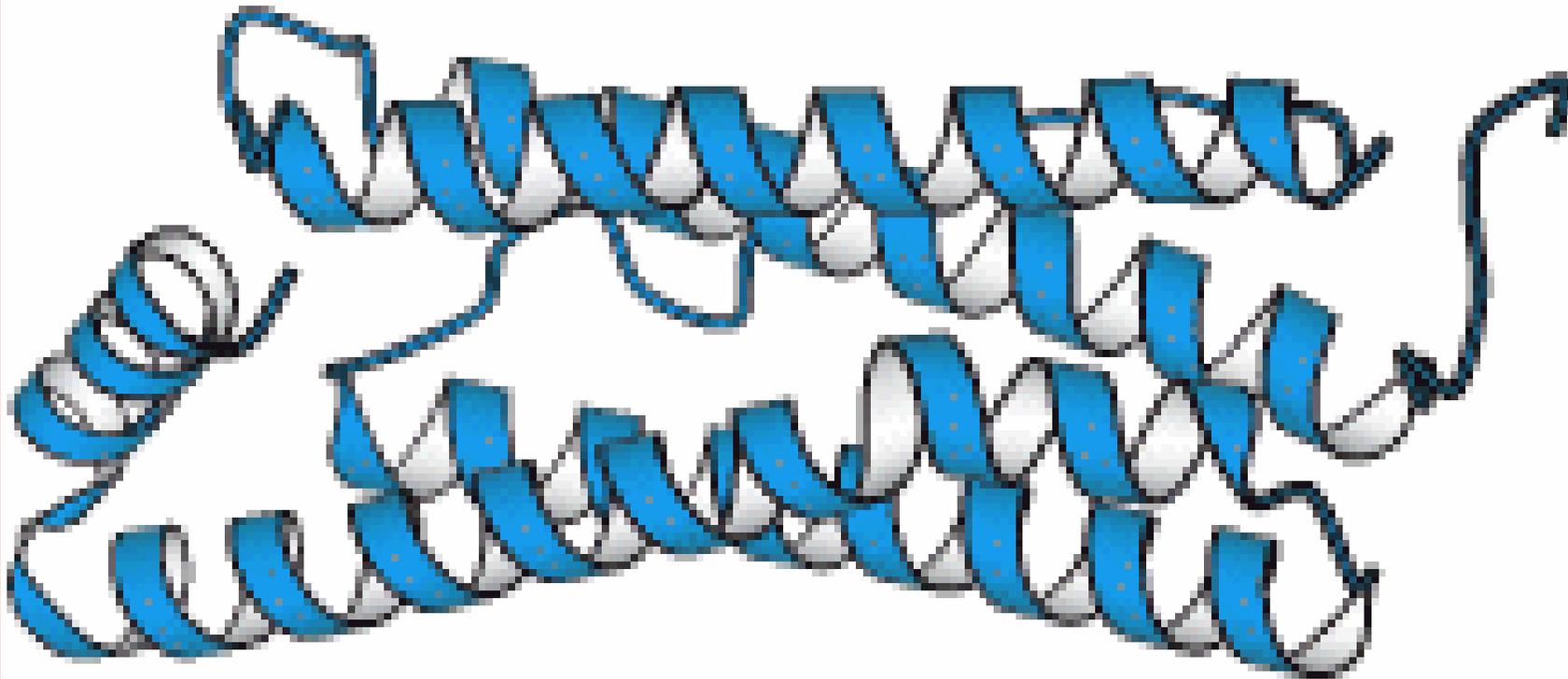
“Colapso Hidrofóbico”

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.

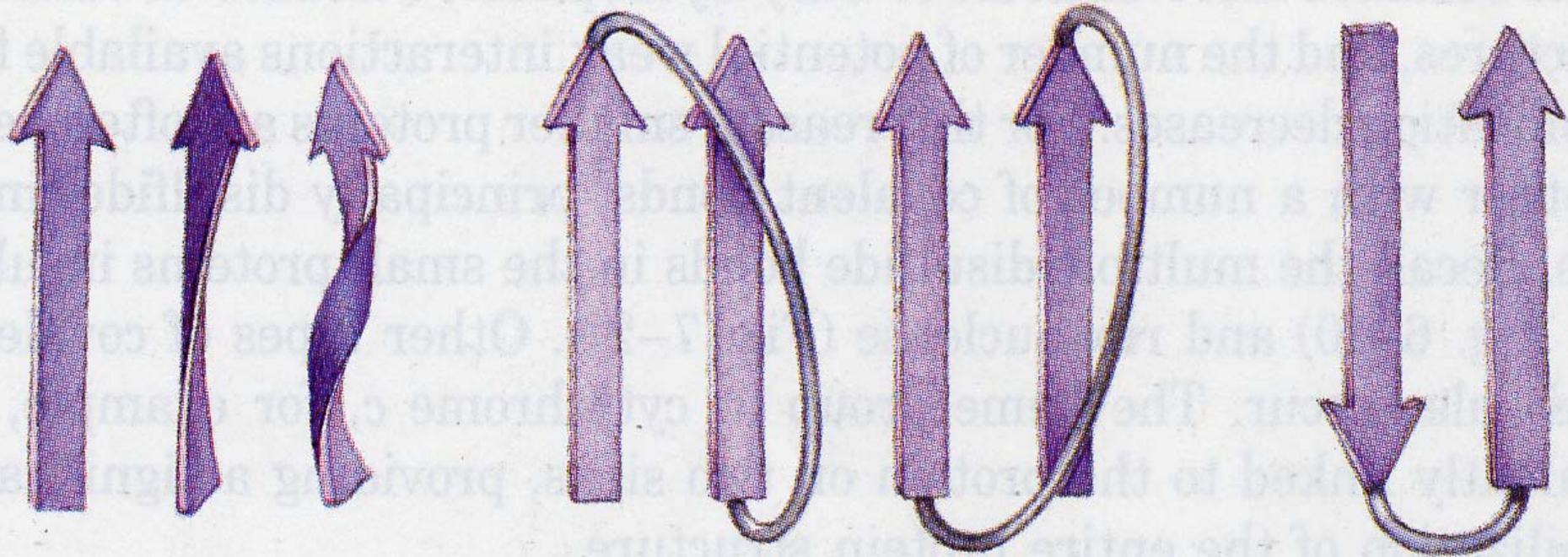
“ $\beta\alpha\beta$ loop”. Unidad estructural
Supersecundaria



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



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



Right-handed

Left-handed

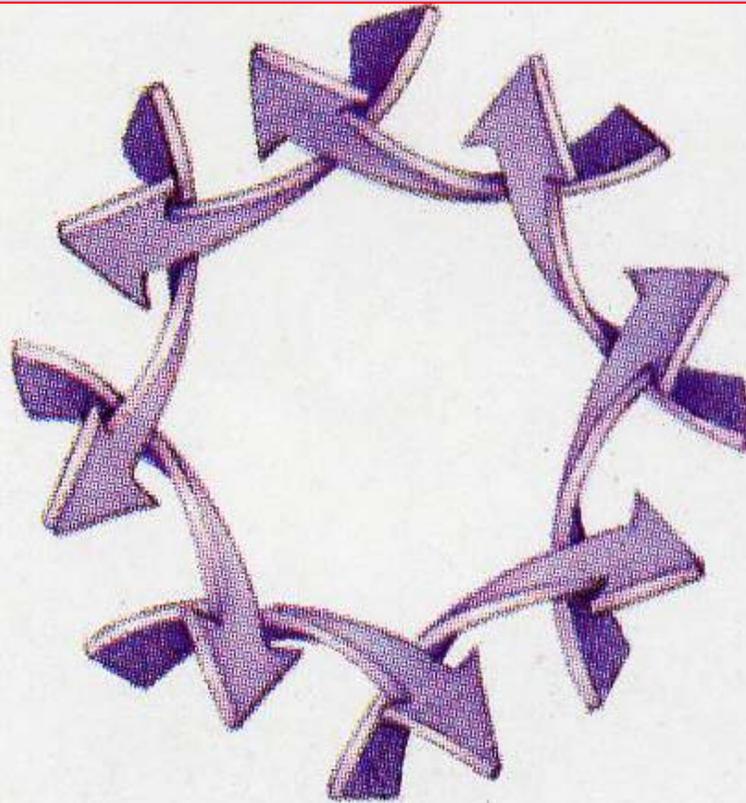
β Turn

(a)

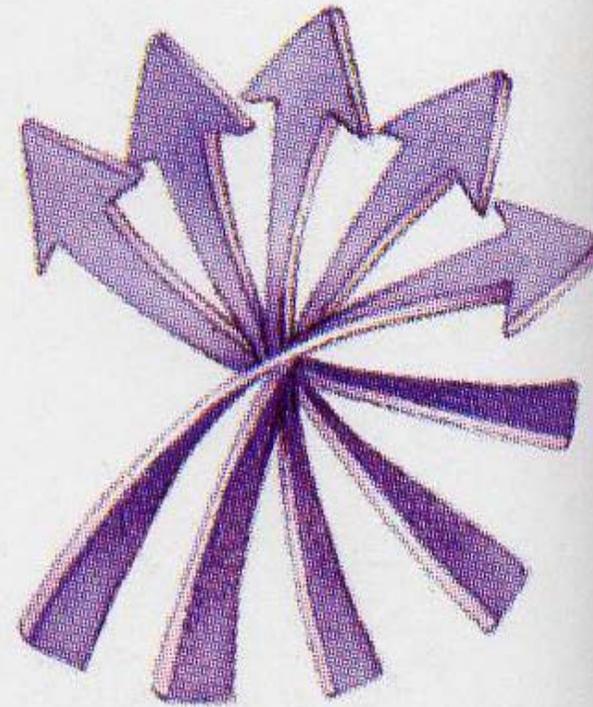
(b)

(c)

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



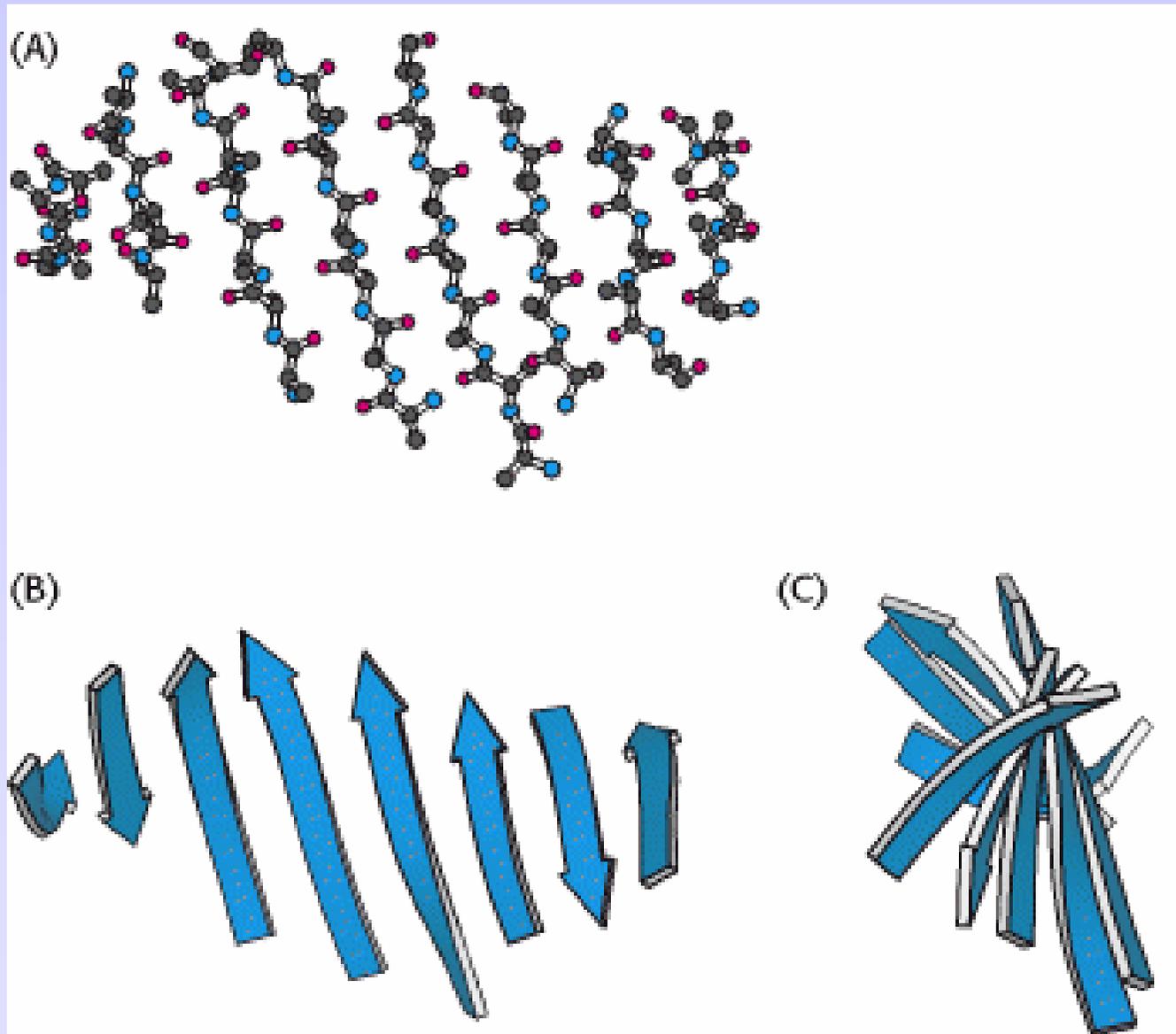
β Barrel



Saddle

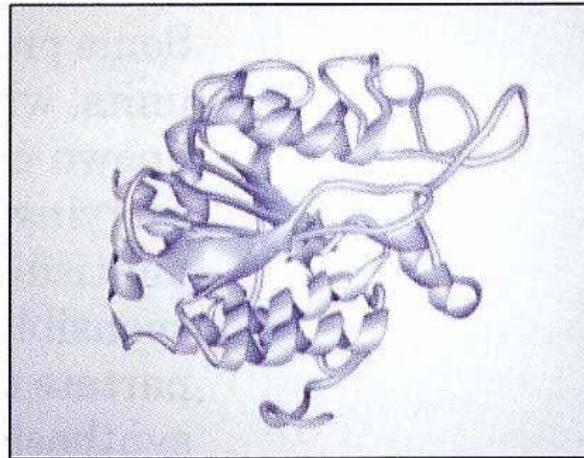
(d)

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



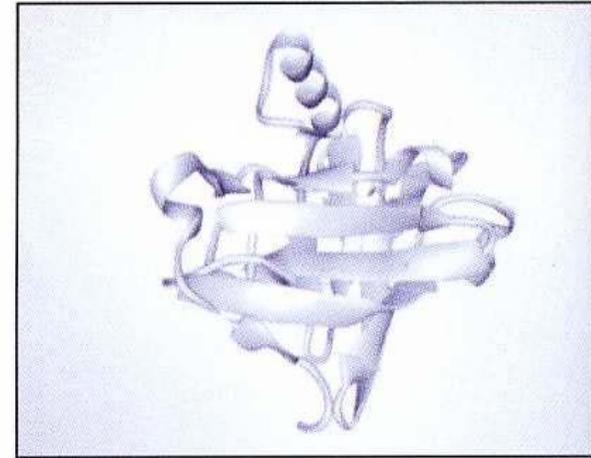
Ejemplos de algunos motivos estructurales comunes en ciertas proteínas nativas (I)

$\alpha\beta$ with saddle at core

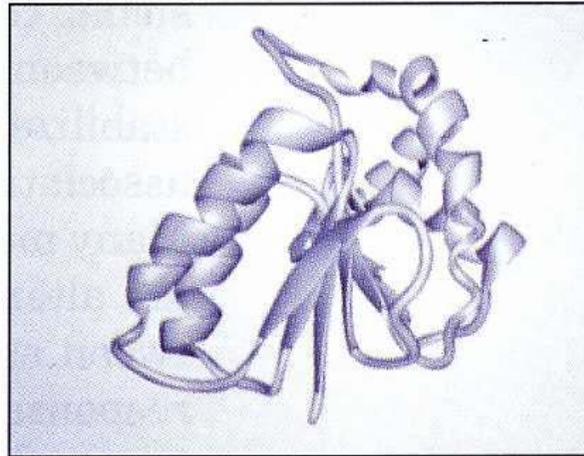


Carboxypeptidase

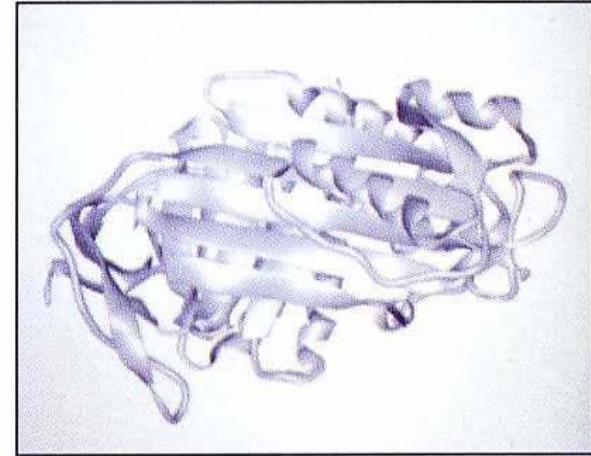
β - β Sandwich



Insecticyanin



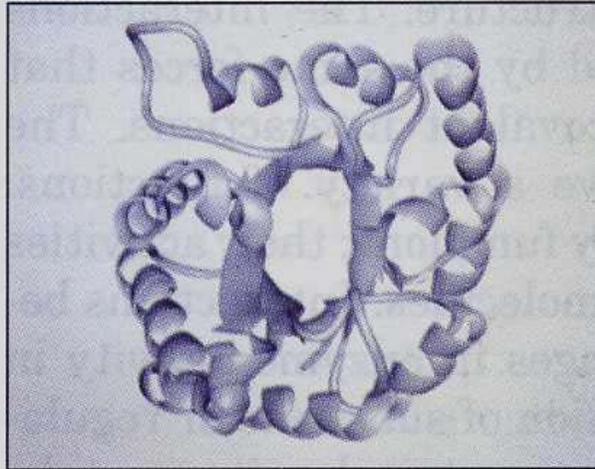
Lactate dehydrogenase domain 1



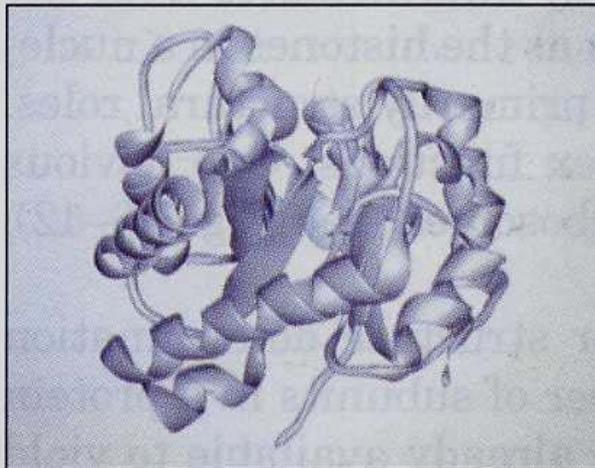
α_1 -Antitrypsin

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

Barril $\alpha\beta$

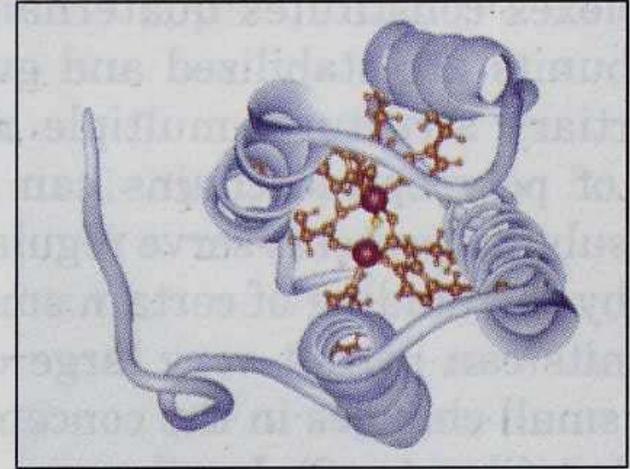


Triose phosphate isomerase (top view)

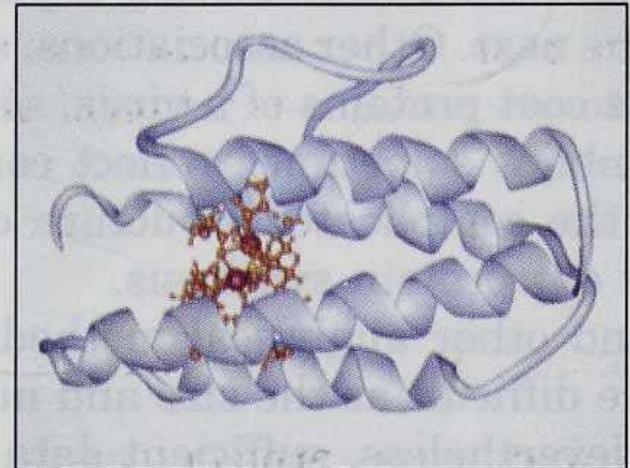


Triose phosphate isomerase (side view)

Manojo 4 α -hélices



Myohemerythrin (top view)



Myohemerythrin (side view)

“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} .

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

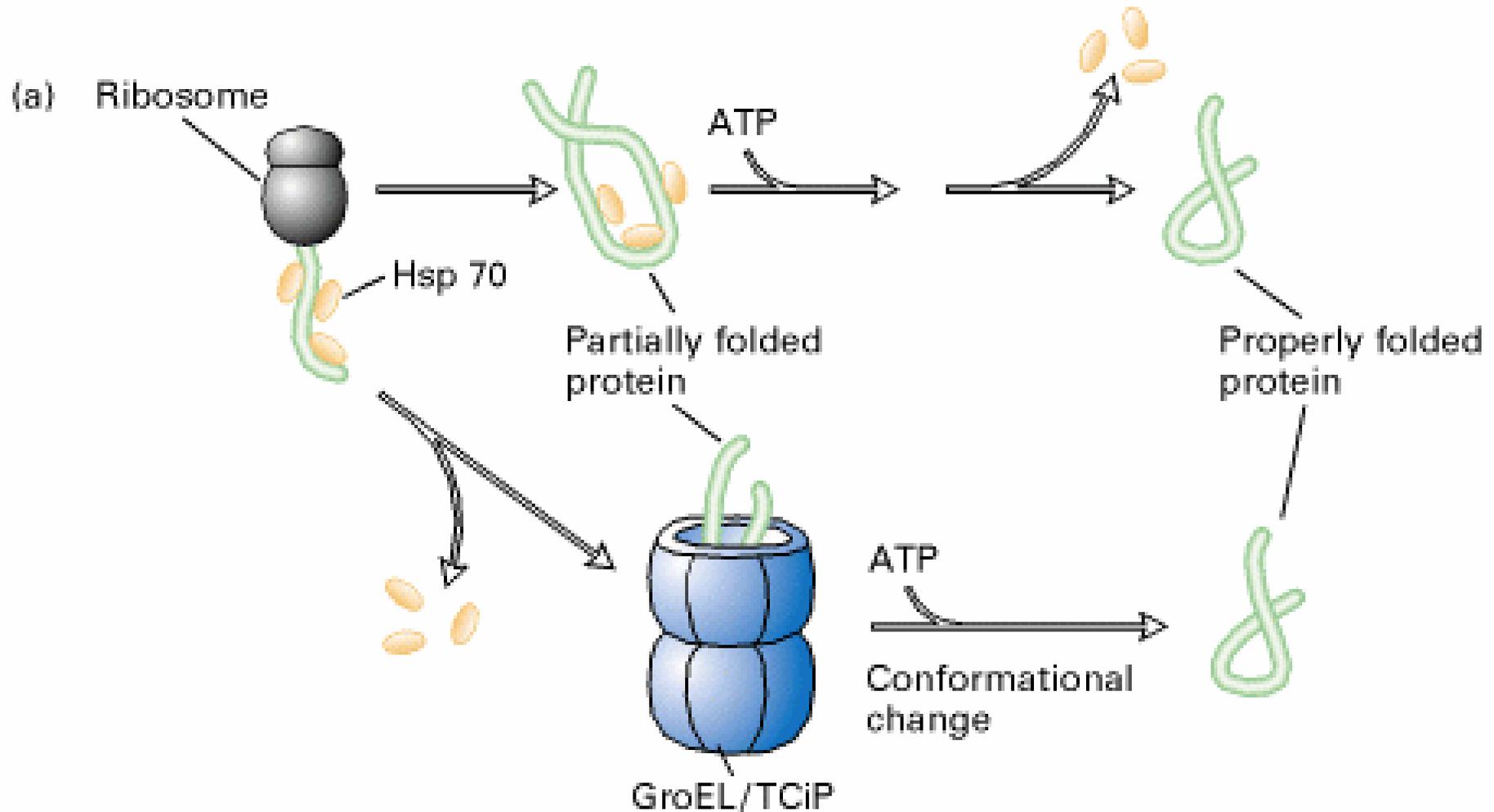
- Plegamiento incorrecto en diversos grados
- Agregación. Formación de complejos poco solubles

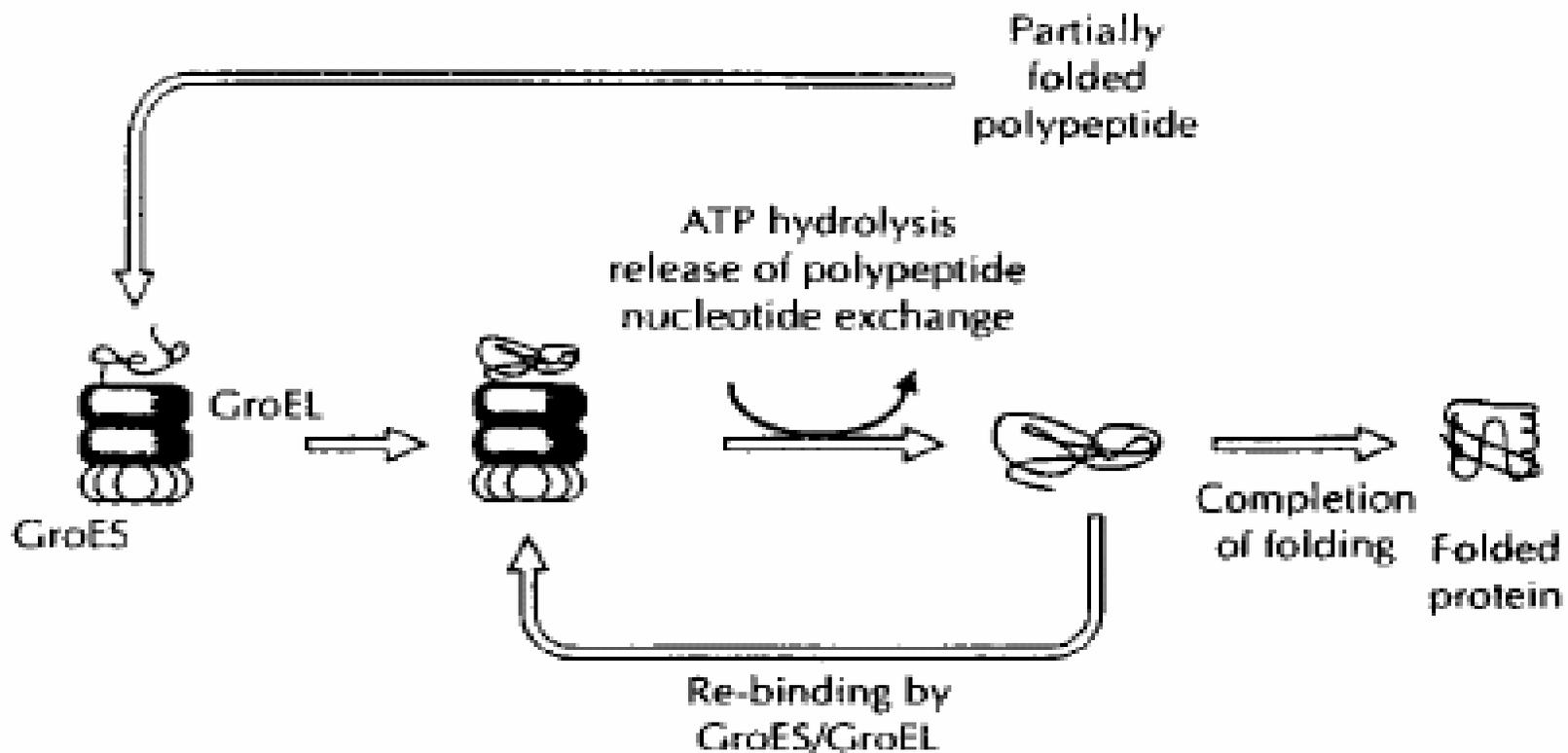
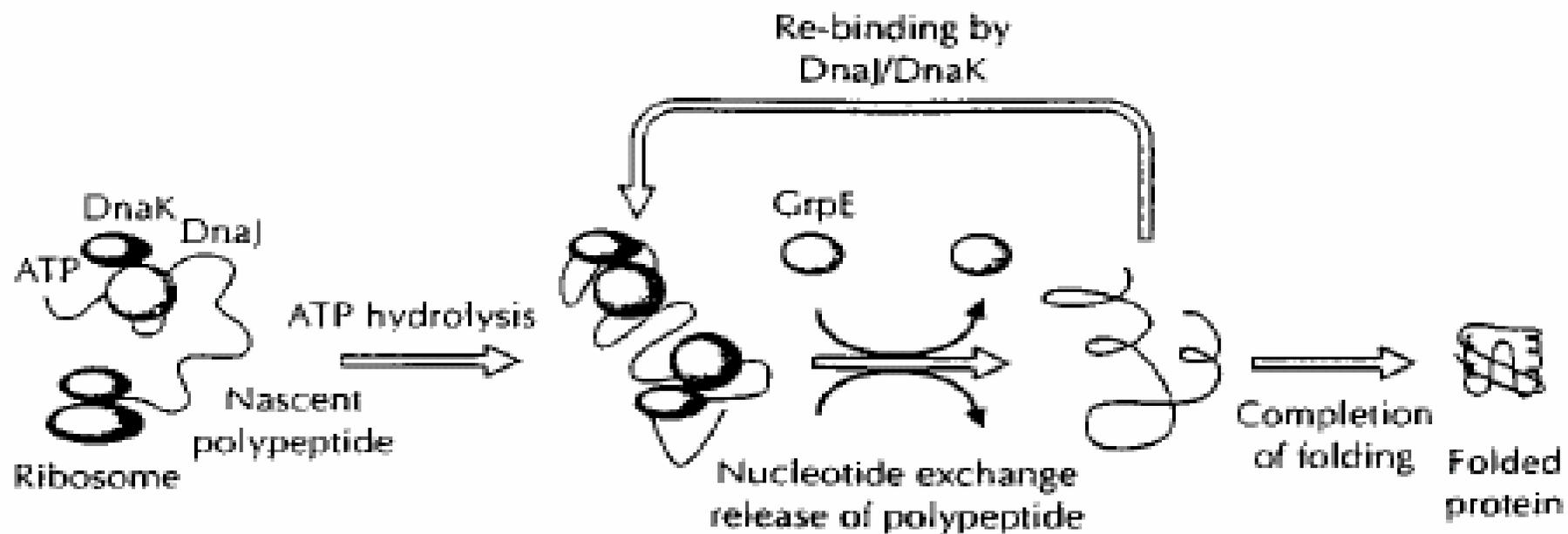
En contraste a lo que sucede in vitro las células minimizan eventos indeseables utilizando una maquinaria molecular que facilita el proceso de plegamiento previniendo la agregación y otras interacciones desfavorables

Factores que influyen en 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 Facilitado. Chaperonas (Hsp 70) y Chaperoninas (GroEL)





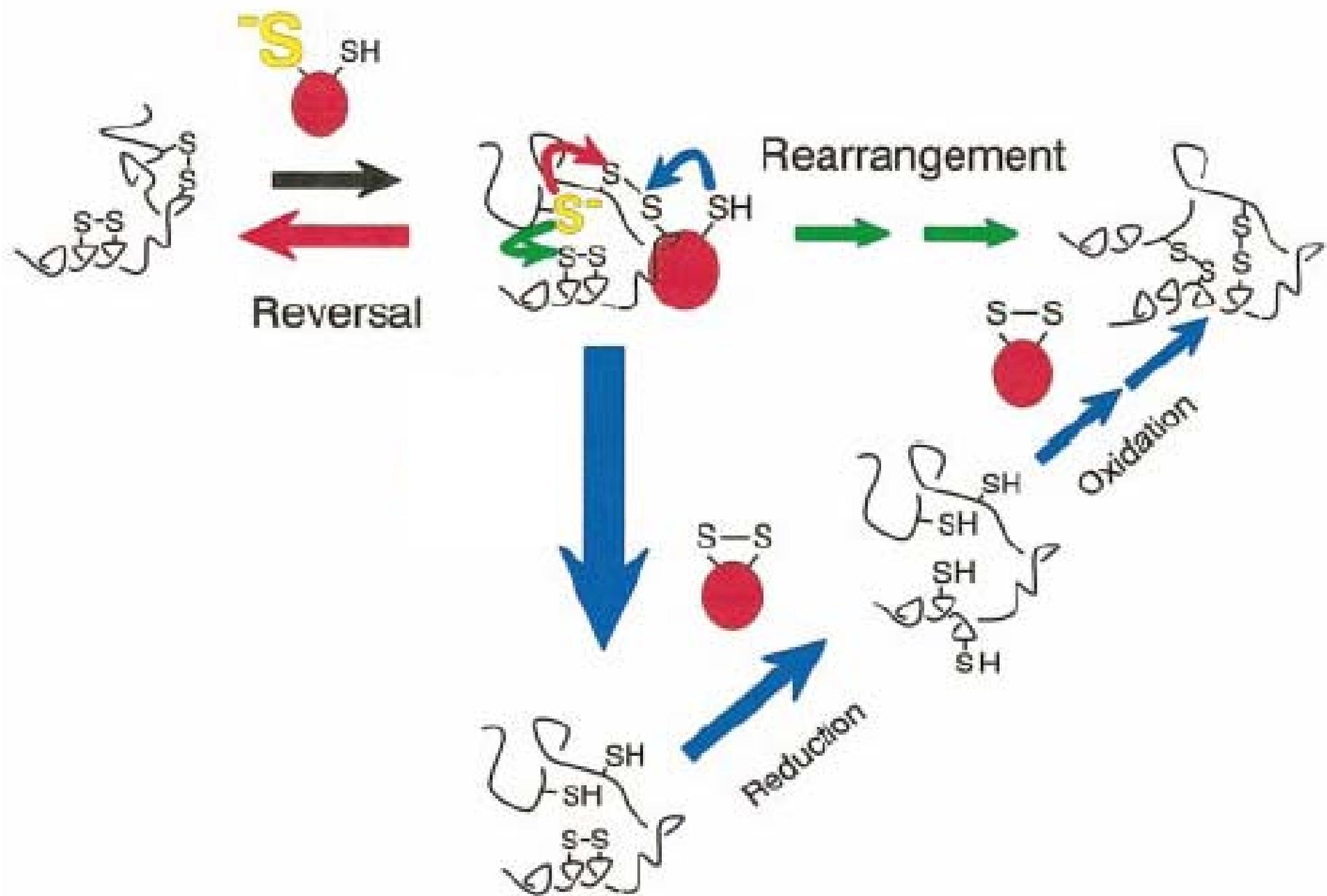


FIG. 1. PDI-catalyzed disulfide rearrangements.

PLEGAMIENTO, DENATURACION Y RENATURACION

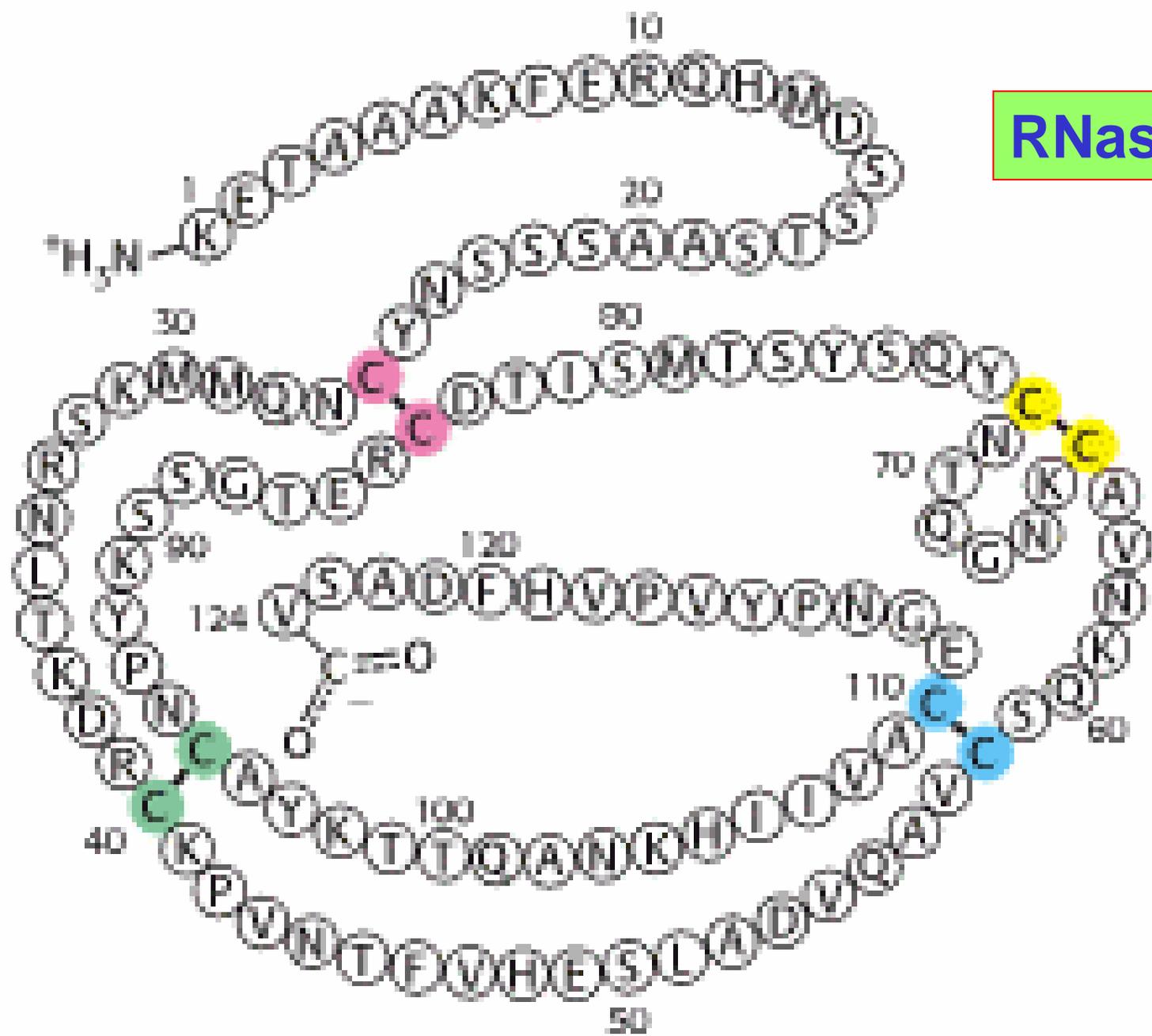
1911.- Se descubre que las proteínas pueden ser desnaturaladas in vitro.

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.

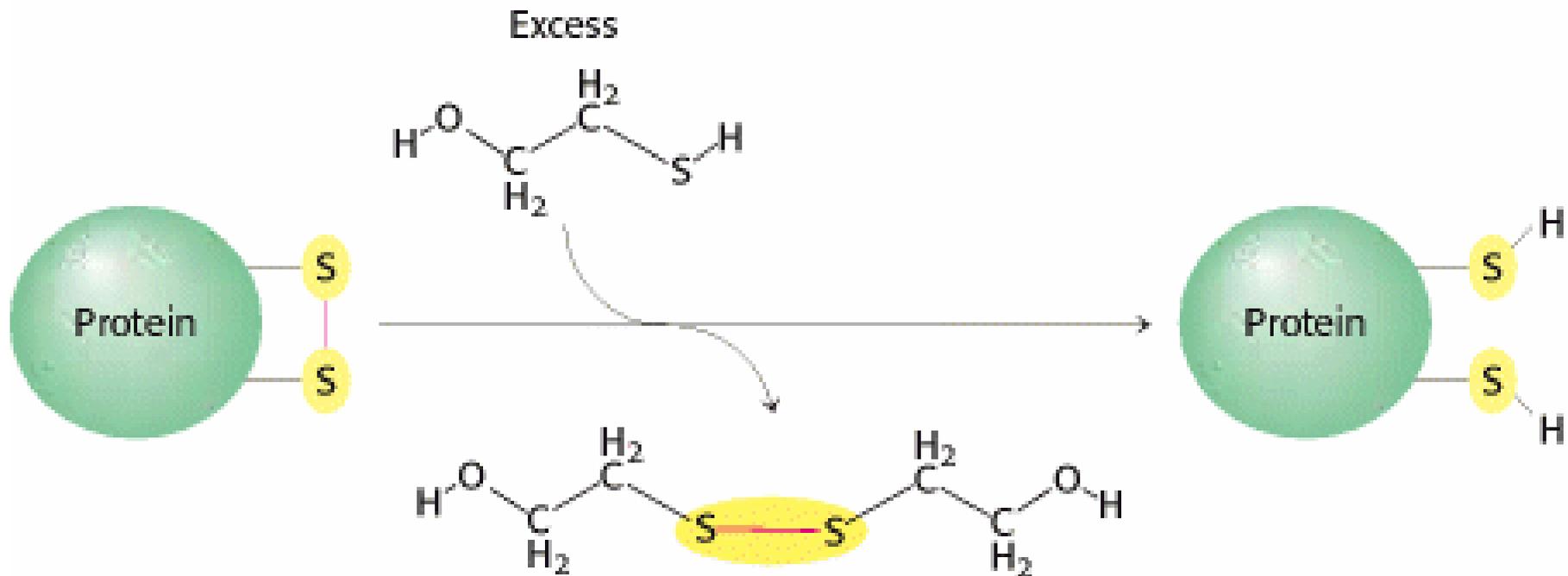
1931-1945.- Se demuestra que el plegamiento de la hemoglobina es reversible y que esta puede ser renaturada in vitro a una forma molecular similar a la hemoglobina nativa ya que presenta un espectro de absorción, una capacidad de unión de oxígeno y un patrón de digestión trípica semejante a a lo que 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.

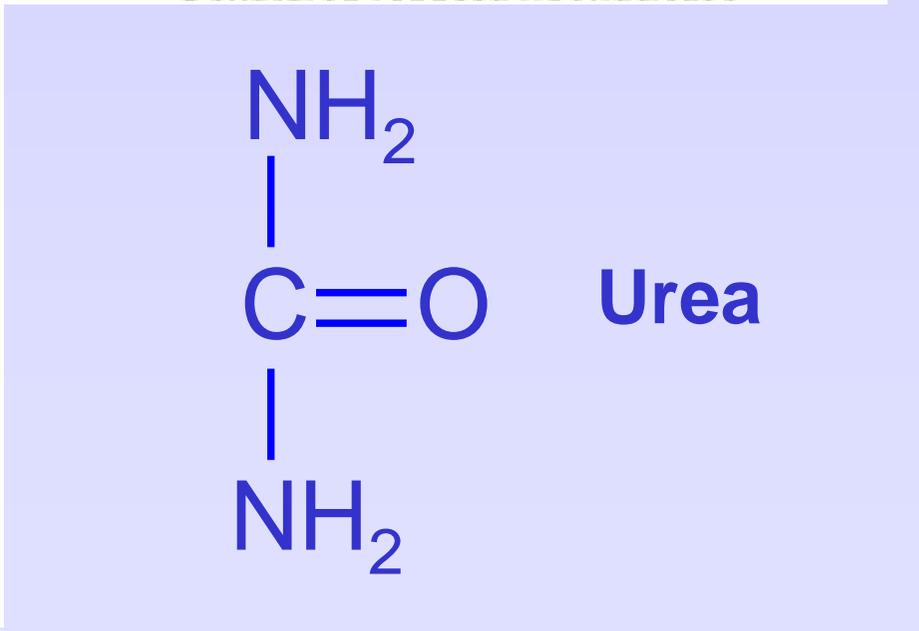
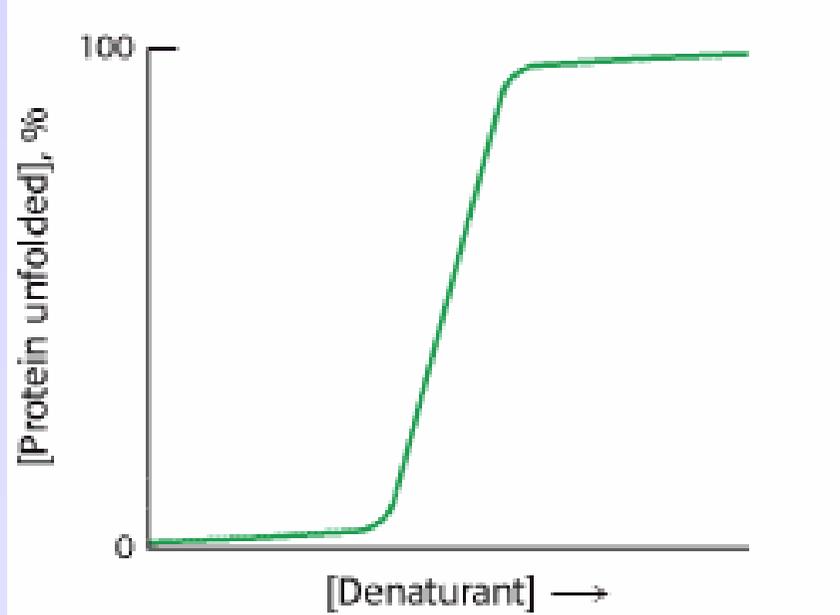
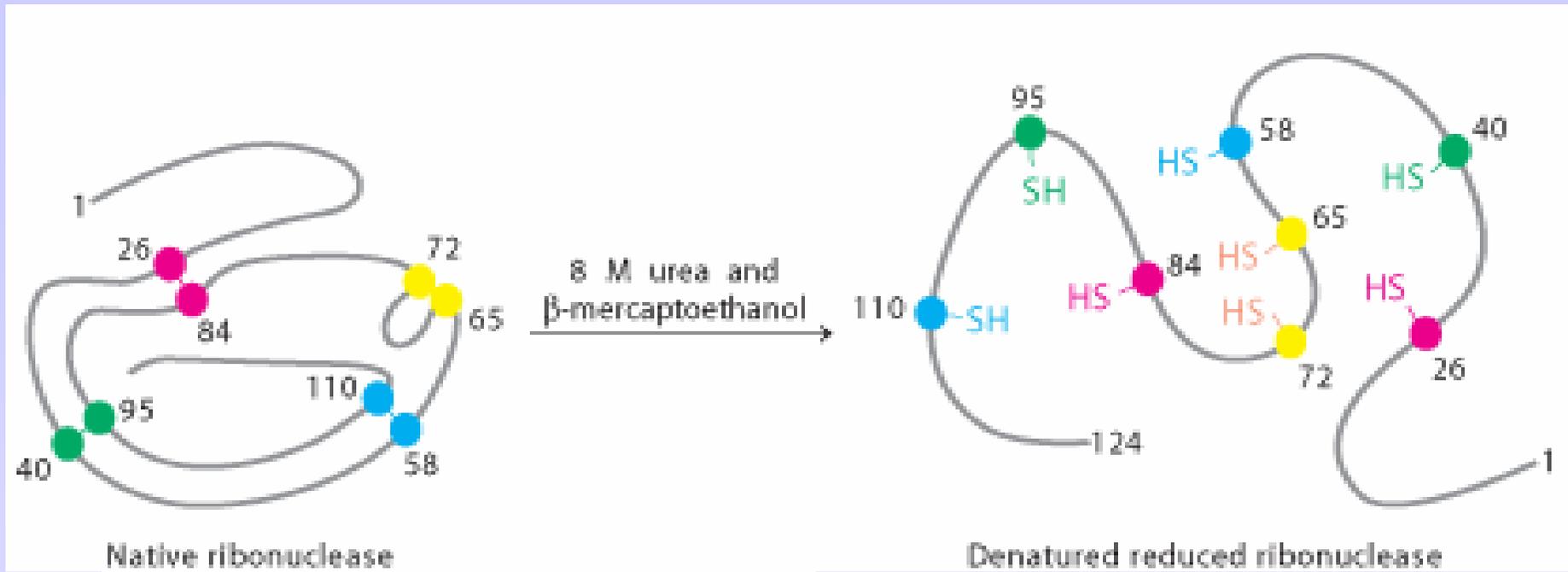
RNasa

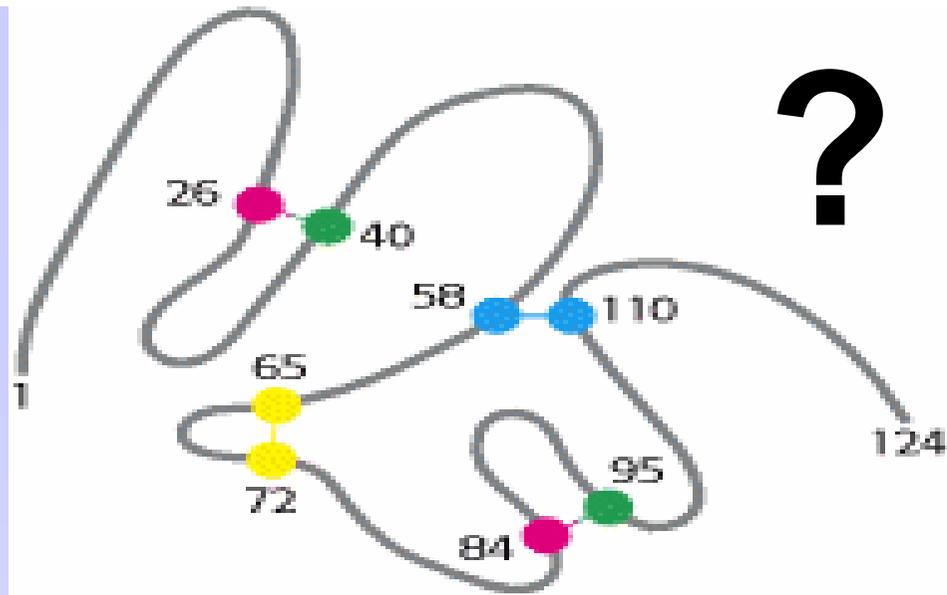


Hidrólisis y Reducción de enlaces disulfuro por acción de Mercaptoetanol



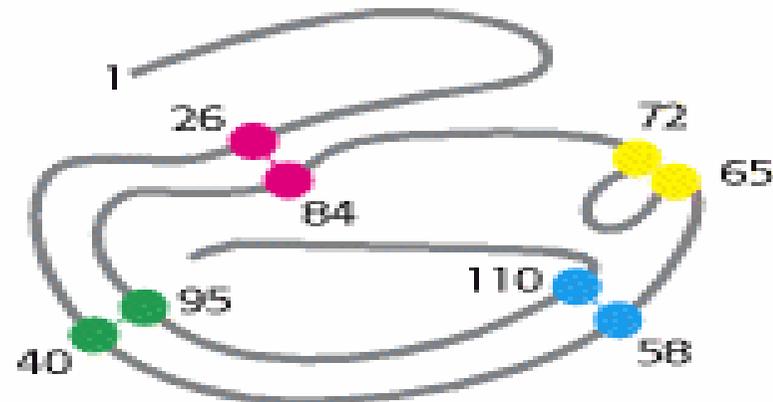
Denaturación de la Ribonucleasa





Scrambled ribonuclease

Trace of β -mercaptoethanol



Native ribonuclease

Estado nativo y denaturado durante el proceso

