

COMUNICACIONES BREVES

PROTEÍNAS: REDEFINIENDO ALGUNOS CONCEPTOS

Juan Camilo Calderón Vélez

*MD. Profesor Departamento de Fisiología y Bioquímica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.
Miembro Junta Directiva Comité Nacional de Resucitación - Colombia (CNR-C)*

* *Correspondencia: jcaldero@ivic.ve*

Resumen

El conocimiento sobre las estructuras primarias, secundarias y terciarias de las proteínas crece cada día; la terminología y su adecuado uso, incluso para los conocedores, pueden resultar confusos. Se propone en esta comunicación una forma sencilla y práctica de abordar el tema.

Palabras clave: aminoácidos, péptidos y proteínas.

Summary

Our knowledge about primary, secondary and tertiary structures of proteins grow-up every day. Terminology and its use can result difficult, even for knowledge people. This paper propose a simple and practical, often personal, way of utilization

Key words: amino acids, peptides, and proteins.

Introducción

Clásicamente se han descrito las proteínas en

términos de estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Sin embargo, con los avances de las últimas décadas en biología molecular se han introducido nuevos términos.

Esta comunicación hará una corta discusión sobre algunos términos y aspectos interesantes de la organización jerárquica de las proteínas que no están claramente definidos en la literatura y que suelen confundir a los interesados en el tema.

La estructura primaria de una proteína no es más que la secuencia de aminoácidos que la componen, o lo que es lo mismo, su disposición lineal. Se suele enunciar en una secuencia lineal de letras mayúsculas que representan cada uno de los aminoácidos que componen las proteínas, además describe la posición de los puentes disulfuro y aclara cual es el aminoácido N-terminal y cual es el C-terminal; se completa dando números a dichos aminoácidos. La secuencia de aminoácidos contiene la información para la estructura tridimensional de una proteína. Descifrar esa información contenida en esta secuencia para pronosticar la estructura tridimen-

sional ha sido tema de investigación y este problema se ha llegado a conocer como “the protein folding problem” (1). A pesar de lo interesante del tema, no se analizará en este documento.

La estructura secundaria involucra la organización o arreglo espacial de partes de la secuencia de aminoácidos. Para concretar, básicamente, y en términos de estructura secundaria, ciertas secuencias de aminoácidos se pueden organizar como: hélices α , láminas β o giros.

Estas tres formas de la estructura secundaria son las más frecuentes en la naturaleza, sin embargo no son las únicas que se pueden dar en los polipéptidos o las proteínas en general. Pauling, Corey y Branson (2) describieron originalmente las que ellos denominaron hélices de 3,7 residuos o hélices de 5,1 residuos. En el primer caso, según los autores, cada grupo amida está unido por puentes de hidrógeno al tercer grupo amida más allá en la hélice. Posteriormente Pauling y Corey propusieron para estas estructuras los nombres de hélice α y hélice β (3) y aclararon que en la α puede haber entre 3,6 y 3,67 residuos por giro. Más adelante, los mismos autores propusieron lo que denominaron inicialmente “pleated sheet” (4), donde aclaran la estructura de la lámina β , y las formas paralela y antiparalela, unidas por puentes de hidrógeno.

Después de esto no se introdujeron grandes cambios a las formas de estructura secundaria de las proteínas y el concepto ahora se limita en términos prácticos a las hélices α , a las láminas β y a los giros.

Algunos aspectos interesantes de estas formas de estructura secundaria: se necesitó esclarecer la estructura de los aminoácidos, enlaces peptídicos y pequeños péptidos, lo cual estuvo listo para la década del 50 del siglo pasado, an-

tes de proponer las estructuras secundarias; ambas estructuras cumplen con los requerimientos estéricos necesarios para ser estables; se encuentra demostrada la presencia de las hélices α , de las láminas β y los giros en las proteínas naturales; la gran fuerza estabilizadora de las dos principales formas son los puentes de hidrógeno, por dos características: son abundantes y aproximadamente lineales o rectos; pueden contener casi todos los aminoácidos naturales, porque tanto la hélice α como la lámina β están básicamente formadas por esqueletos de C y N y el sustituyente R o cadena lateral se dirige hacia “afuera” o se encuentra en otro plano, por lo tanto no crea impedimentos estéricos; -ambas formas acercan aminoácidos no contiguos, lo que genera una gran funcionalidad.

Después de esta corta discusión sería útil mencionar brevemente algo sobre la estructura supersecundaria.

Este concepto es bastante confuso en la literatura, debido a que los términos motivo, topología, arreglos de estructura secundaria y nativa, dominios, “folds”, “superfolds” y estructura supersecundaria se utilizan en forma inexacta y superpuesta en textos y artículos.

Por ejemplo, en el texto de Stryer (5) se define dominio como unidad globular de 100 a 400 aminoácidos, pero en el de Lodish (6) se define dominio como constituido por 100 a 200 aminoácidos y dice que son módulos de estructura terciaria; en el texto de Lehninger aparece que no hay acuerdo universal en cuanto a la aplicación de estos términos (7).

En otro ejemplo, Rhodes y Klug (8) dicen que los dedos de zinc son los motivos de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) más comunes encontrados hasta la fecha (1993), pero Vallee y Falchuk (9) califican de dominios de zinc a los

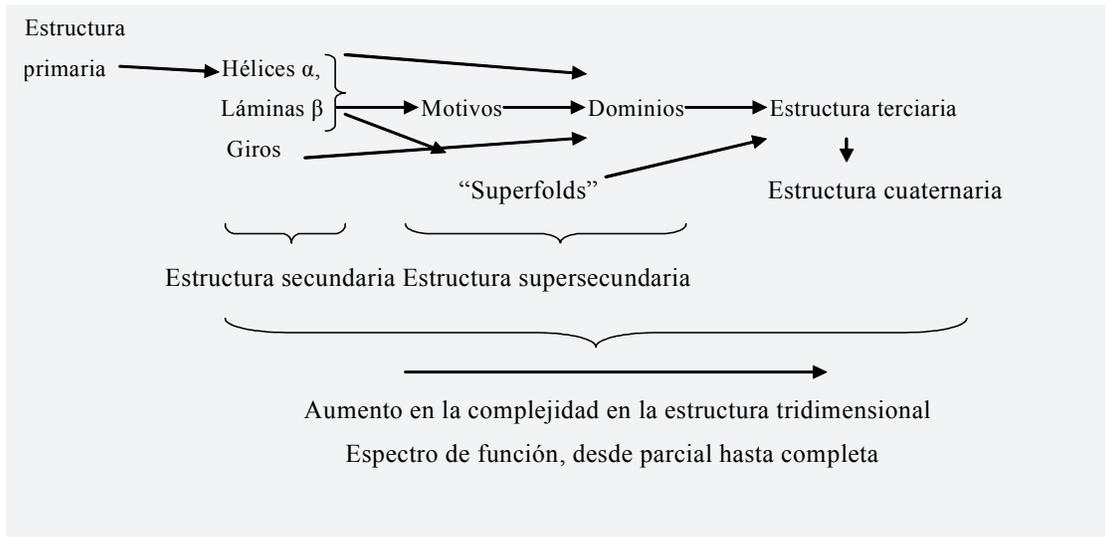


Figura 1. Esquemización propuesta del arreglo jerárquico de las proteínas.

“zinc fingers”, “zinc twist” y “zinc cluster”. Nótese que son artículos del mismo año y sobre el mismo tema.

En mi concepto, parece útil restringir la terminología a:

Estructura supersecundaria: arreglo espacial y particular, estable, de varios elementos de la estructura secundaria y sus conexiones entre ellos. Es decir, formas particulares y comunes de asociación de hélices α , láminas β y giros entre sí. El concepto de motivo cabe dentro de la definición previa, es una forma de estructura supersecundaria. El concepto de dominio se refiere a un arreglo globular estable de una gran porción de una proteína y que contiene frecuentemente varios motivos, involucra secuencias de aminoácidos más grandes que las que involucran los motivos, también cabe dentro de la estructura supersecundaria.

A este propósito vale la pena mencionar a Creighton (10) quien dice que hay cerca de 100 motivos diferentes en las proteínas y a Orengo, Jones y Thornton (11) quienes describen lo que

podrían llamarse las estructuras supersecundarias más comunes: “ α/β doubly wound, TIM barrel, split α/β sandwich, Greek key, immunoglobulin, α -up-down, globin, Jelly roll, Trefoil, UB α/β roll”. Aunque estas estructuras son supersecundarias, no diferencian claramente entre motivo o dominio, lo que apoya la idea de lo confuso de los conceptos (Figura 1).

Los conceptos de motivo y dominios, como parte de la estructura supersecundaria, se ilustran con dos ejemplos de la literatura, los cuales apoyan el esquema aquí sugerido:

La ADN helicasa II fue estudiada (12) y se proponen cuatro dominios: RGG box, helicase core, dsRBD I y dsRBDII. Dentro del «helicase core» se proponen los motivos I, Ia, II, III, IV, V y VI. Se propone que los dominios dsRBD tienen afinidad por el ácido ribonucleico (ARN) y el dominio RGG-box tiene afinidad por el ADN. El “helicase core” es un dominio catalítico, dentro del cual hay un sitio de unión al adenosín trifosfato (ATP) en el motivo I (12).

La familia de reguladores de la señalización de

proteínas G (RGS) se discute en un trabajo de Burchett (13). Dentro de lo que nos concierne, se discuten los dominios presentes en las proteínas de esta familia, por ejemplo los dominios PBT, DEP, GGL, PPr, PDZ, GoLoco, PTB, RBD. Dentro del dominio PPr de la proteína RGS0L hay seis motivos, algunos de los cuales tienen cierta secuencia en particular. Algunos dominios aumentan la actividad del receptor o le dan selectividad, de otros no se conoce su función (13).

En este punto de la discusión es posible sugerir que los dominios son una forma de estructura supersecundaria que está más cerca de la estructura terciaria que de la secundaria, mientras los motivos están más cerca de la secundaria que de la terciaria, sin embargo sería posible llegar a un dominio sin pasar por un motivo (Figura 1).

Aquí se podría plantear la pregunta ¿dónde está la función de una proteína? La respuesta clásica sería: “la función de una proteína deriva de su estructura tridimensional”, sin embargo, estrictamente hablando, la palabra tridimensional no se limita a ninguna estructura en particular, porque todas las estructuras, excepto la primaria, son tridimensionales. Después de los ejemplos dados (los casos de la ADN helicasa II y las RGS) parece lógico suponer que la función de una proteína está dada por su estructura supersecundaria, pues se mencionan funciones para varios de los dominios de dichas proteínas. Según el texto de Lehninger (7), por ejemplo, algunos dominios separados de sus proteínas conservan su función y la cadena de la miosina, por ejemplo, aún digerida por algunas enzimas, conserva su función adenosina trifosfatasa (ATPasa) en su cabeza (14).

Sin embargo, las proteínas antes mencionadas necesitan de todos sus dominios reorganizados de una forma específica y que tengan en cuenta

las cadenas laterales de todos los aminoácidos para cumplir su función completa, en el caso de la miosina: separarse del filamento grueso, hidrolizar el ATP, adherirse a la actina, generar el golpe de fuerza y regresar a su estado de reposo; es decir, necesitan de un adecuado arreglo de sus dominios para darle su forma tridimensional completamente funcional (o su estructura nativa). En la miosina, se necesita de la unión no covalente y arreglo tridimensional de los dominios de sus cadenas (seis en total) para que su función sea la descrita (14). Por lo tanto, ahora parece más lógico afirmar que, aunque hay un espectro de funcionalidad desde la estructura secundaria hasta la cuaternaria, una proteína requiere de su estructura terciaria o cuaternaria (de nuevo, su estructura nativa), para cumplir su función completa en la naturaleza.

Un ejemplo claro de la necesidad de la estructura terciaria y cuaternaria de una proteína para su función son las proteínas con dominios transmembrana, por ejemplo los canales y transportadores, de gran importancia en la medicina. Conocer la estructura secundaria aporta poco al entendimiento de su función. Entender la estructura terciaria es bastante difícil, aunque en el caso de algunos canales se han dado pasos importantes (15-17).

Esta discusión deja varios conceptos sin tocar, básicamente por cuestiones de espacio.

Se han mencionado algunos aspectos interesantes del arreglo jerárquico de la estructura de las proteínas que no son claramente discutidos en los textos y que abarcan más allá de las simples definiciones. Se han propuesto definiciones y se ha esquematizado tal arreglo jerárquico, con ejemplos. El esquema sugerido por el autor para interrelacionar estos conceptos sería esquematización propuesta del arreglo jerárquico de las proteínas (Figura 1).

Referencias

1. **Behe M, Lattman E, Rose G.** The protein folding problem: the native fold determines packing, but does packing determine the native fold? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4195-4199.
2. **Pauling L, Corey R, Branson H.** The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1951; 37: 205-211.
3. **Pauling L, Corey R.** Atomic and structure factors for two helical configurations of polypeptide chains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1951; 37 (5): 235-240.
4. **Pauling L, Corey R.** The pleated sheet: a new layer configuration of polypeptide chains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1951; 37 (5): 251-256.
5. **Stryer L.** Biochemistry. 4th Ed. New York; WH Freeman & Co; 1995.
6. **Lodish H, Berk A, Zipursky S, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J.** Molecular cell biology. 4rd Ed. New York: WH Freeman & Co; 2000.
7. **Nelson D, Cox M.** Lehninger principles of biochemistry. 3rd Ed. New York; Worth Publishers; 2000.
8. **Rhodes D, Klug A.** Zinc fingers. *Sci Am* 1993; 268 (2): 56-65.
9. **Vallee B, Falchuk K.** The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73 (1): 79-118.
10. **Creighton T.** Protein folding. *Biochem J* 1990; 270:1-16.
11. **Orengo C, Jones D, Thornton J.** Protein superfamilies and domain superfolds. *Nature* 1994; 372: 631-34.
12. **Zhang S, Grosse F.** Domain structure of human nuclear DNA helicase II (RNA helicase A). *J Biol Chem* 1997; 272 (17): 11487-11494.
13. **Burchett S.** Regulators of a protein signaling: a bestiary of modular protein binding domains. *J Neurochem* 2000; 75: 1335-1351.
14. **Craig R, Padrón R.** Molecular structure of the sarcomere. En: Engel A, Franzini-Armstrong C (Eds). Myology. 3rd Ed. McGrawHill; 2004.
15. **Jiang Y, Lee A, Chen J, et al.** X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel. *Nature* 2003; 423: 33-41.
16. **Wright E, Loo D, Panayotova-Heiermann M, et al.** Structure and function of the NaD glucose cotransporter. *Acta Physiol Scand* 1998; 163 (Suppl 643): 257-264.
17. **Yip C, Ottensmeyer P.** Three dimensional structural interactions of insulin and its receptor. *J Biol Chem* 2003; 278 (30): 27329-27332.

