

AMINOÁCIDOS, PEPTÍDIOS E PROTEÍNAS: FUNÇÕES E PROPRIEDADES

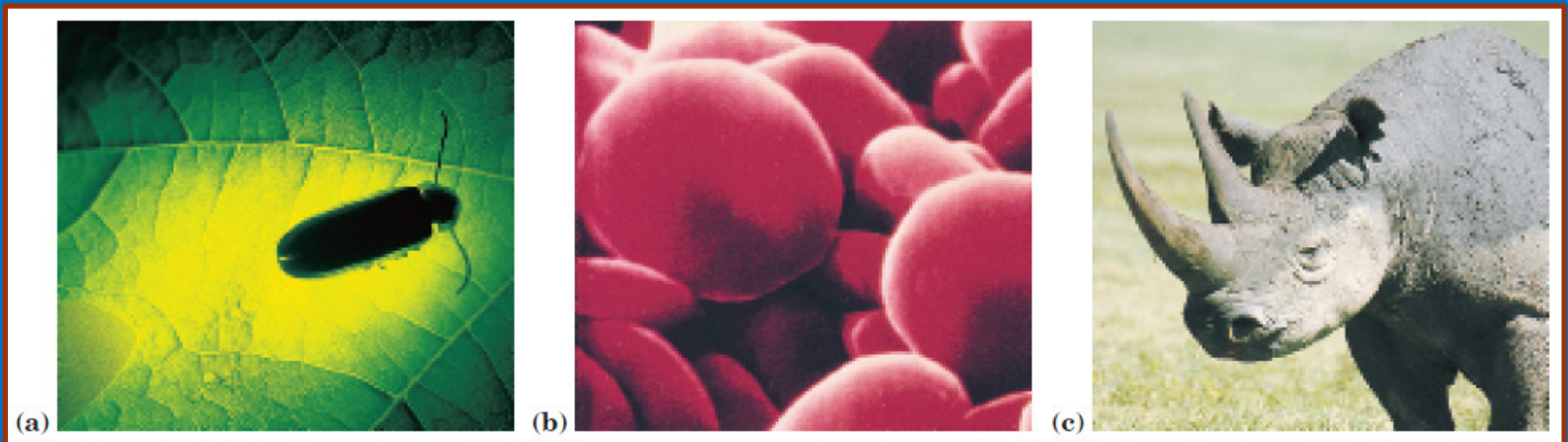
04-AGO-2017

QBQ-0230

Bioquímica do Metabolismo – Biologia Noturno

Aminoácidos, peptídios e proteínas

- As proteínas são responsáveis por praticamente todos os processos que acontecem numa célula.
- Elas apresentam propriedades e funções quase 'infinitas'.
- As proteínas são as macromoléculas biológicas mais abundantes, presentes em todas as células.
- Proteínas são polímeros compostos pela combinação de 20 aminoácidos.
- Todas as proteínas, sejam humanas ou de bactérias, são compostas dos mesmos 20 aminoácidos.
- O mais impressionante é que as células podem produzir, a partir dos mesmos 20 aminoácidos, proteínas com propriedades absolutamente distintas.
- Por exemplo, destes 20 componentes, as células produzem enzimas, hormônios, anticorpos, a hemoglobina que transporta oxigênio, as fibras musculares, a lente dos olhos, penas, teia de aranha, o chifre do rinoceronte, unhas, e as proteínas do leite, para citar alguns exemplos.
- As enzimas, por exemplo, são os catalisadores de praticamente todas as reações biológicas.

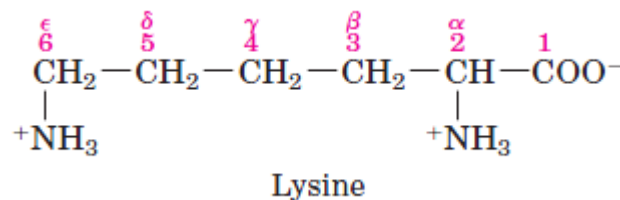
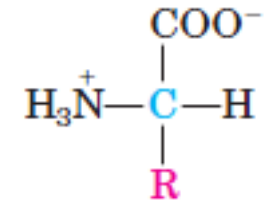


Aminoácidos

- As proteínas são compostas de aminoácidos ligados através de ligações covalentes específicas.
- Os primeiros estudos sobre proteínas foram centrados nos aminoácidos livres liberados pela hidrólise das proteínas.
- O primeiro aminoácido identificado foi a asparagina, isolada de suco de aspargo em 1806.
- O nome dos aminoácidos é, muitas vezes, derivado do fonte de onde foi isolado:
 - Glutamina = gérmen de trigo (glúten)
 - Tirosina = do grego, tyros (queijo)

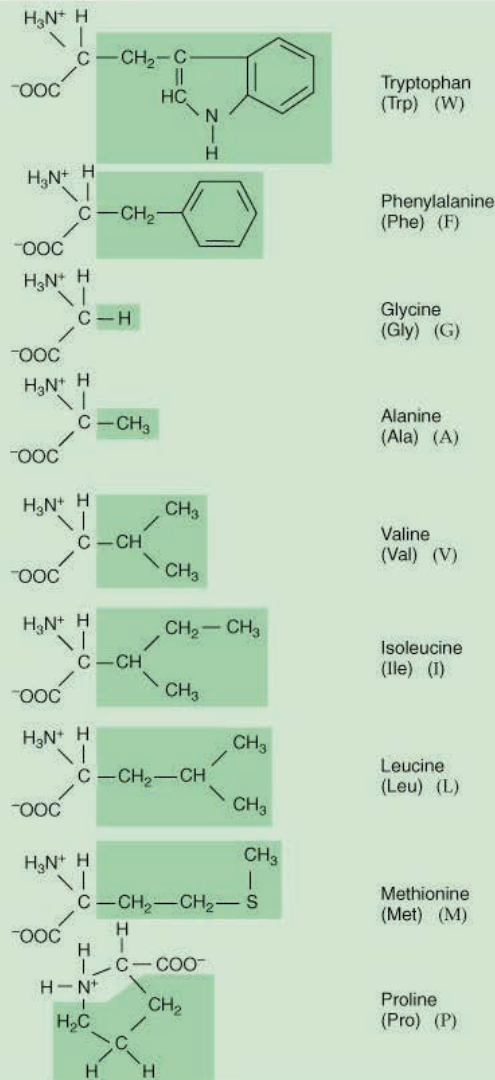
Aminoácidos

- Todos os 20 aminoácidos são α -amino ácidos.
- Eles apresentam um grupo carboxila e um grupo amino, ambos ligados ao mesmo carbono (carbono alfa).
- Eles diferem uns dos outros na suas **CADEIAS LATERAIS** ou grupo R.
- As cadeias laterais variam umas das outras em estrutura, tamanho e carga elétrica.
- A cadeia lateral influencia muito a solubilidade do aminoácido em água.
- Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas receberam abreviações de 3 letras e códigos de 1 letra.
- Outros aminoácidos, além dos 20 que compõem proteínas, podem ser encontrados em células.

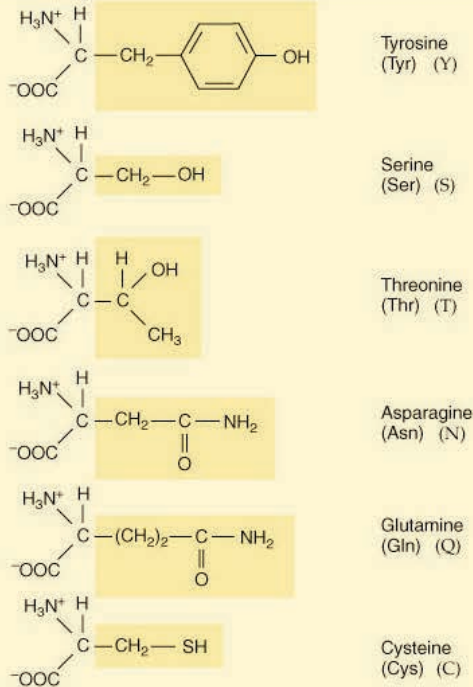


Os 20 aminoácidos têm cadeias laterais distintas

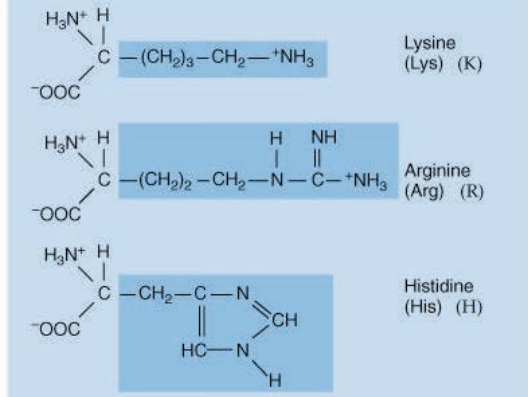
Neutral, nonpolar



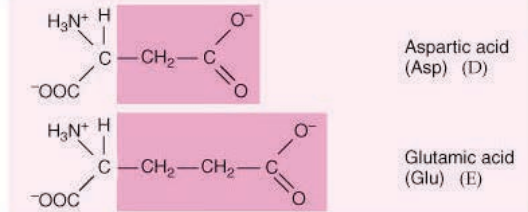
Neutral, polar



Basic



Acidic



- Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas receberam abreviações de 3 letras e códigos de 1 letra.
- Outros aminoácidos, além dos 20 que compõem proteínas, podem ser encontrados em células.

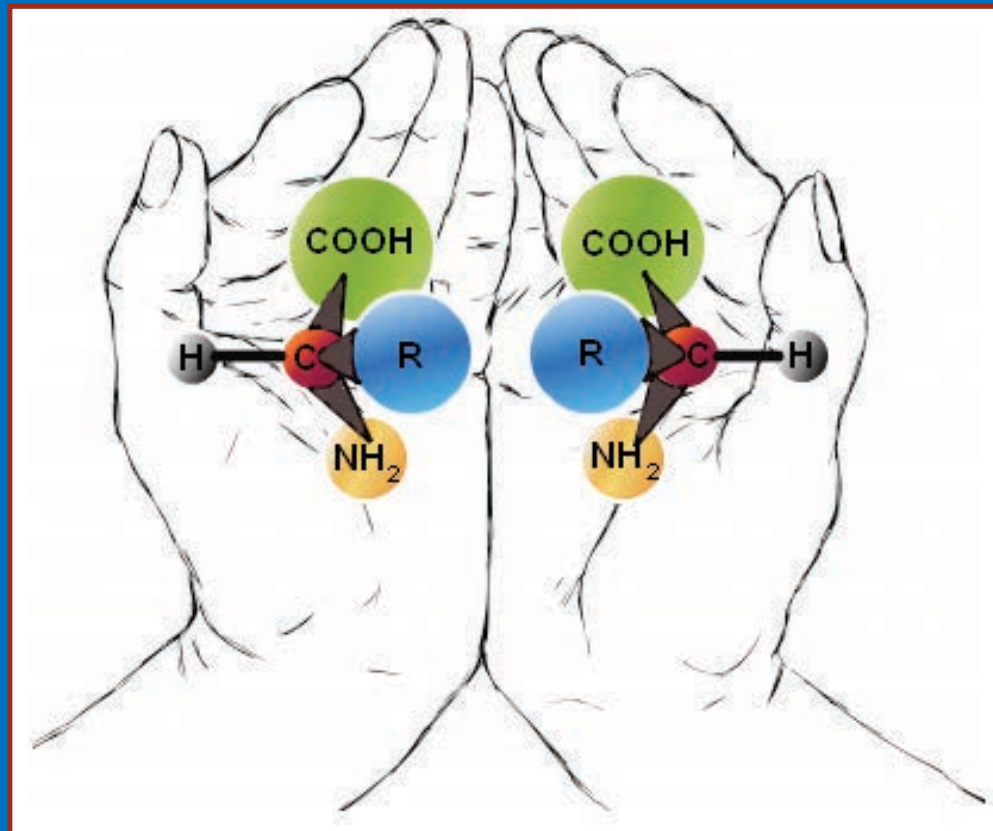
Aminoácidos: nomenclatura

- Aminoácidos são representados por letras ou códigos de 3 letras.

Amino Acid	3-Letter Code	1-Letter Code
Alanine	Ala	A
Cysteine	Cys	C
Aspartic acid or aspartate	Asp	D
Glutamic acid or glutamate	Glu	E
Phenylalanine	Phe	F
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Lysine	Lys	K
Leucine	Leu	L
Methionine	Met	M
Asparagine	Asn	N
Proline	Pro	P
Glutamine	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Serine	Ser	S
Threonine	Thr	T
Valine	Val	V
Tryptophan	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y

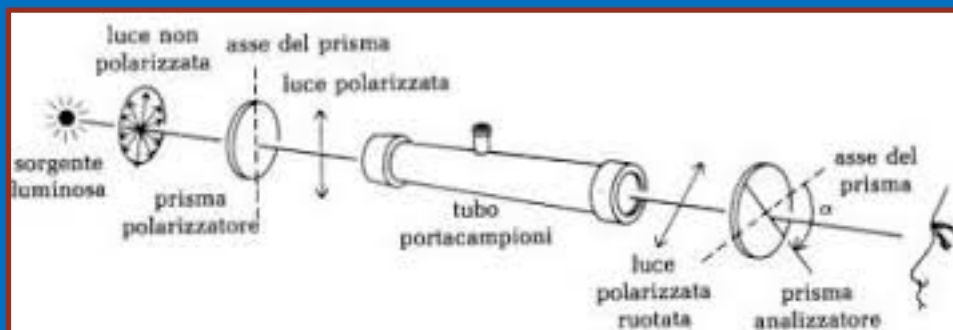
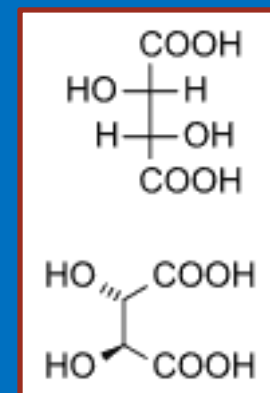
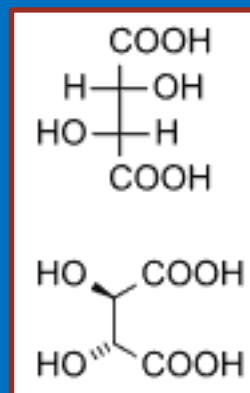
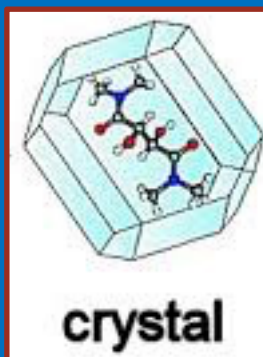
Estereoisomeria dos aminoácidos

- Com exceção da glicina, o carbono alfa de todos os aminoácidos está ligado a quatro grupos diferentes e é, portanto, um centro quiral na molécula.
- Assim, aminoácidos apresentam estereoisomeria e dois enantiômeros que se não se sobrepõem, e são com imagens no espelho.



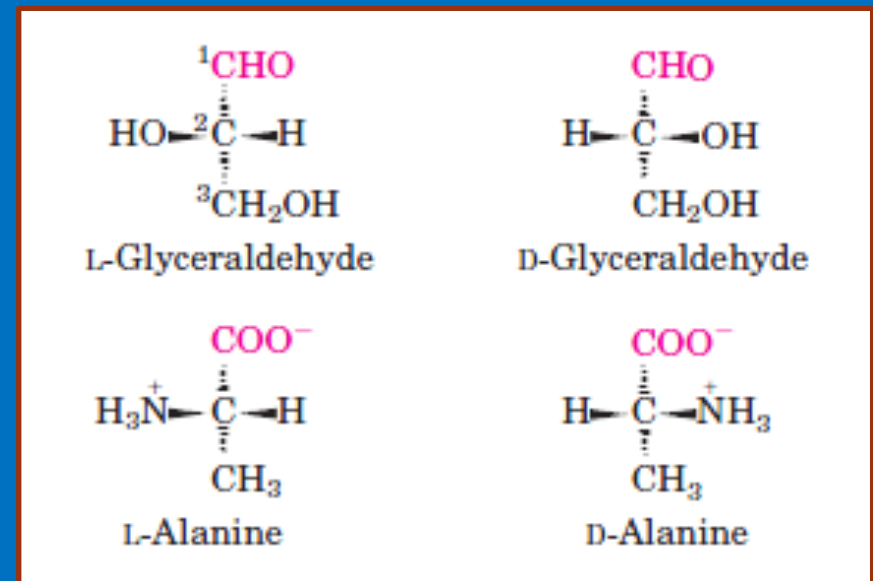
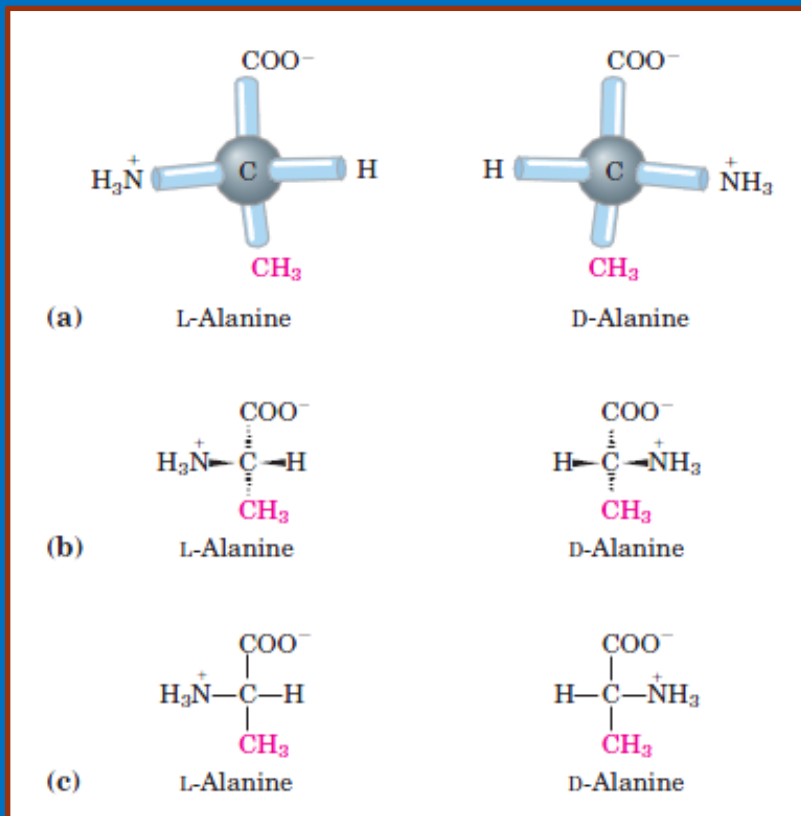
Estereoisomeria ótica

- Louis Paster foi o primeiro pesquisador a observar a estereoisomeria.
- Em 1849, ele observou que cristais de ácido tartárico coletados do vinho mudavam o plano da luz polarizada.
- Porém, cristais de ácido tartárico obtidos de outras fontes, não.
- Em 1874, Jacobus Henricus explicou este fenômeno e o associou ao carbono quiral.



Estereoisomeria dos aminoácidos

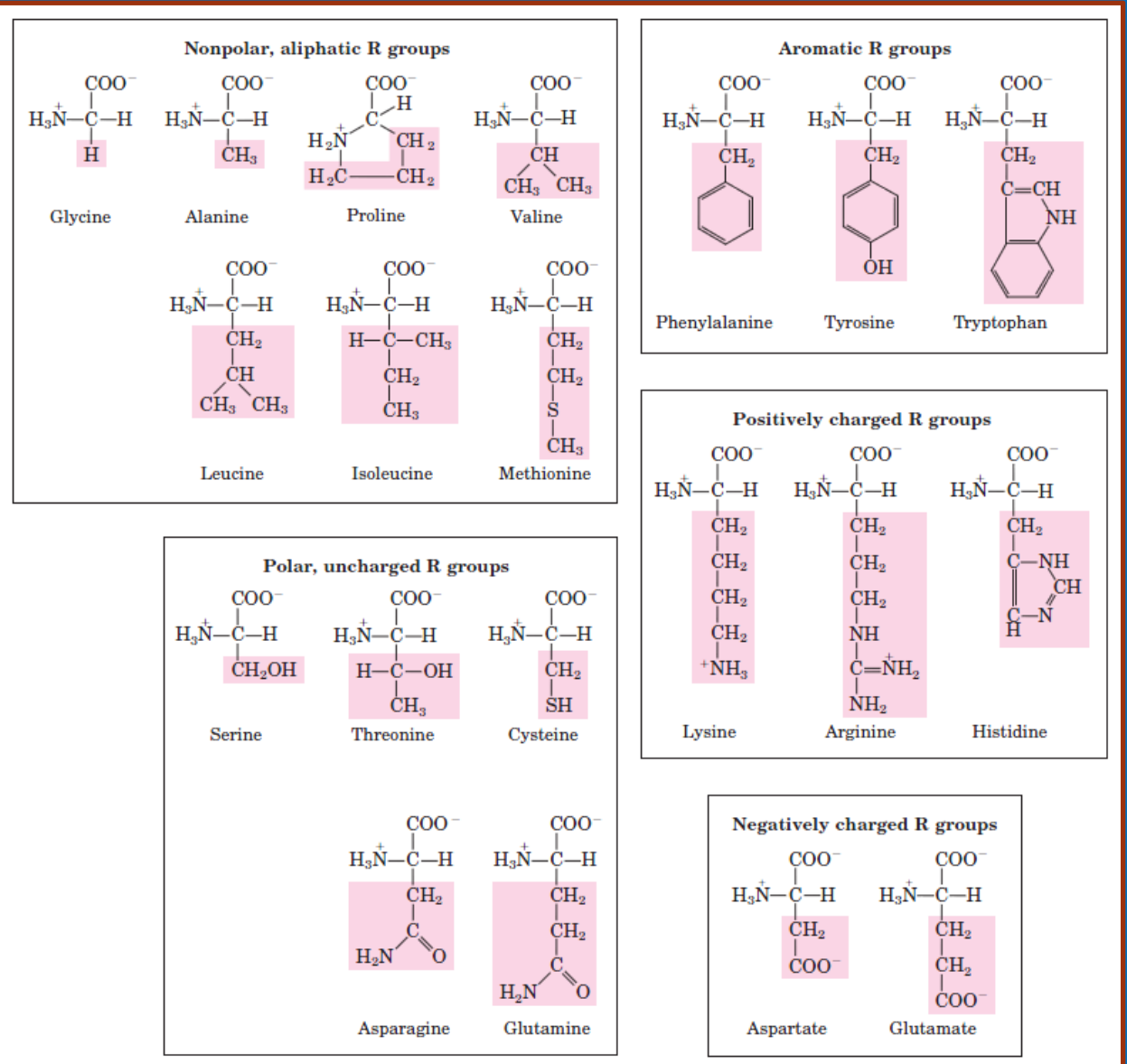
- Os diferentes enantiômeros são classificados de acordo com o sistema D e L.
- Praticamente todas as moléculas biológicas com centros quirais são encontradas na natureza sob a forma de um único estereoisômero.
- Por exemplo, proteínas são feitas exclusivamente de L-aminoácidos.
- D-aminoácidos são encontrados em apenas algumas moléculas, geralmente, pequenos peptídios.



Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas

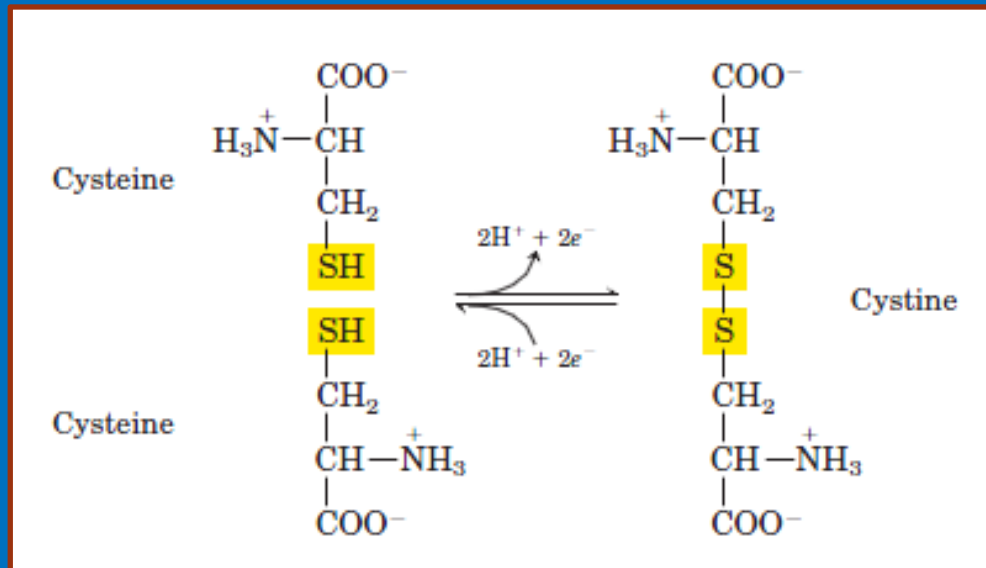
- Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas podem ser classificados de acordo com suas cadeias laterais:

- Apolares
- Aromáticos
- Polares
- Carga positiva
- Carga negativa



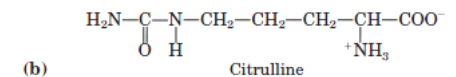
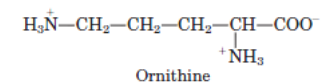
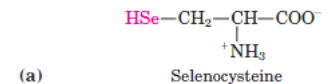
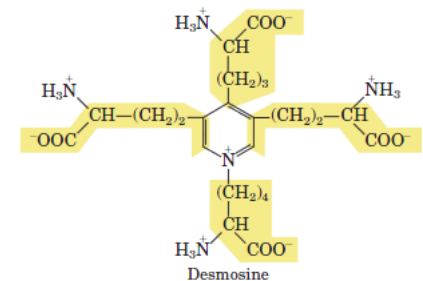
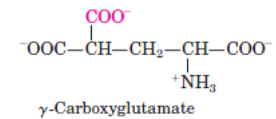
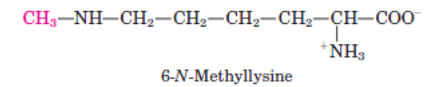
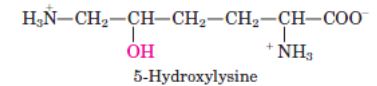
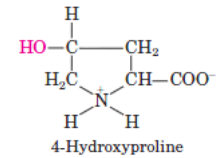
Cisteína

- A cisteína é um dos aminoácidos com propriedades particulares.
- Duas cisteínas podem se unir numa ligação reversível chamada de **ponte de dissulfeto**.
- Pontes de dissulfeto auxiliam a estabilizar a estrutura de uma proteína ou unir duas proteínas umas as outras.



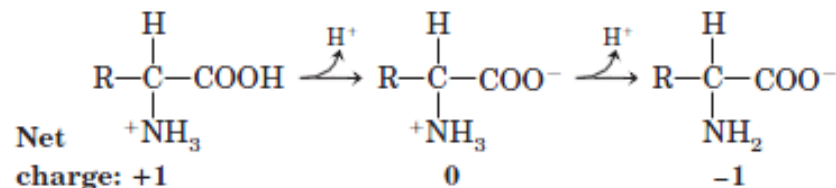
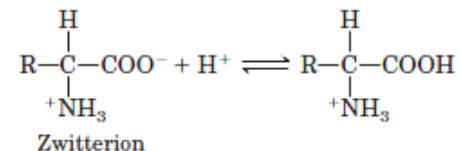
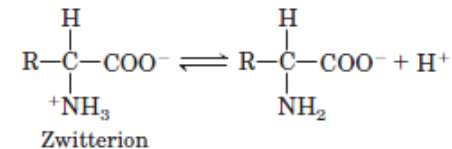
Aminoácidos incomuns

- Alguns aminoácidos incomuns podem ser encontrados em proteínas.
- Eles são produzidos a partir dos aminoácidos originais pela adição de grupos hidroxila (hidroxiprolina e hidroxilisina), metila (metil-lisina) ou carboxila (carboxiglutamato).
- Ou pela fusão de aminoácidos (desmosina é a fusão de 4 lisinas).
- Outros aminoácidos incomuns não são encontrados em proteínas, mas participam de processos metabólicos (ornitina e citrulina = ciclo da uréia).



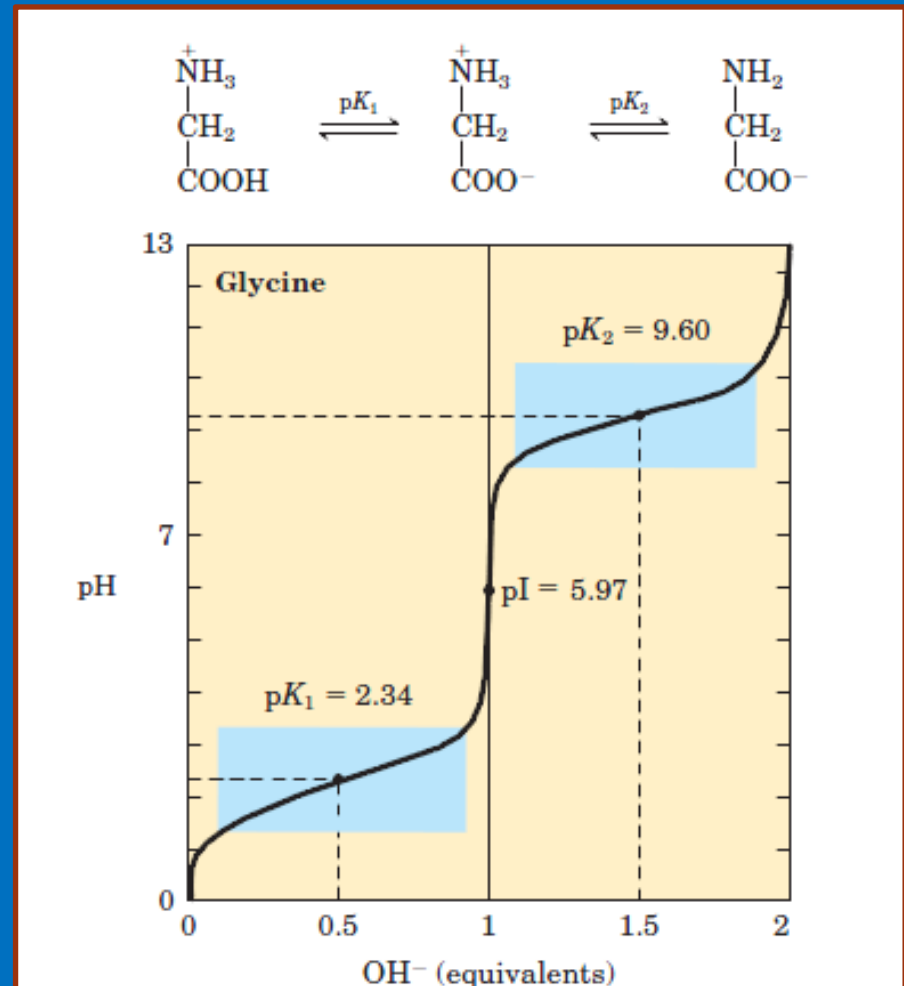
Os aminoácidos podem ser ácidos ou bases

- Os grupos amino e carboxila dos aminoácidos funcionam como bases ou ácidos fracos.
- Quando um aminoácido sem um grupo R ionizável é dissolvido em meio aquoso com pH neutro, ele pode ser encontrado com um íon dipolar ou zwitteriônico (do alemão, íon híbrido).
- Substâncias com propriedades de ácido e bases são conhecidas como anfotéricas ou anfólicas.



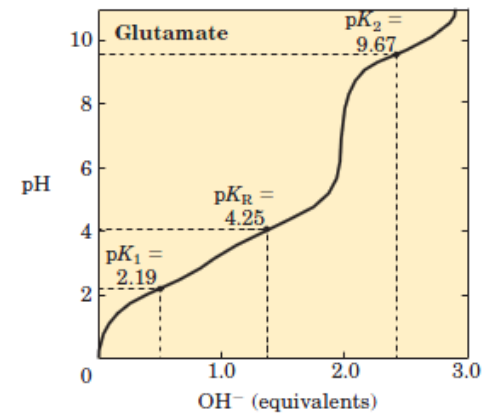
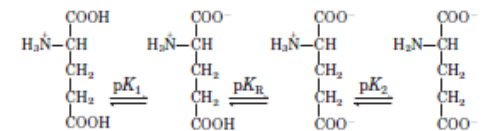
Aminoácidos podem ser titulados: pKa

- Os 20 aminoácidos podem ser titulados com ácidos ou bases fracas.
- A análise das curvas de titulação indicam os pKas dos aminoácidos.
- O ponto onde a soma das cargas totais de um aminoácido é zero e chamado de ponto isoeletrico (pI).

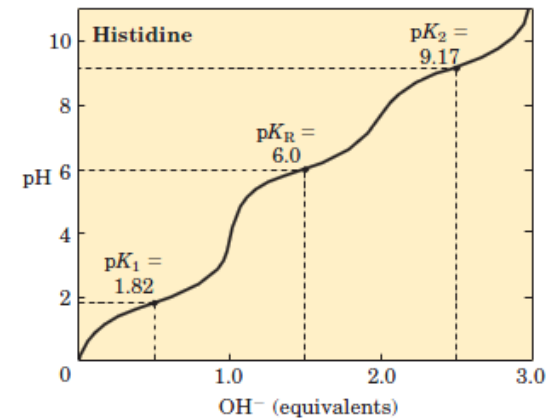
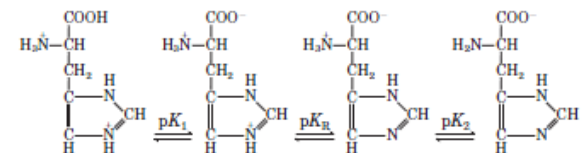


Aminoácidos com cadeias laterais ionizáveis

- Os grupos ionizáveis das cadeias laterais de alguns aminoácidos também podem ser titulados.



(a)



(b)

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

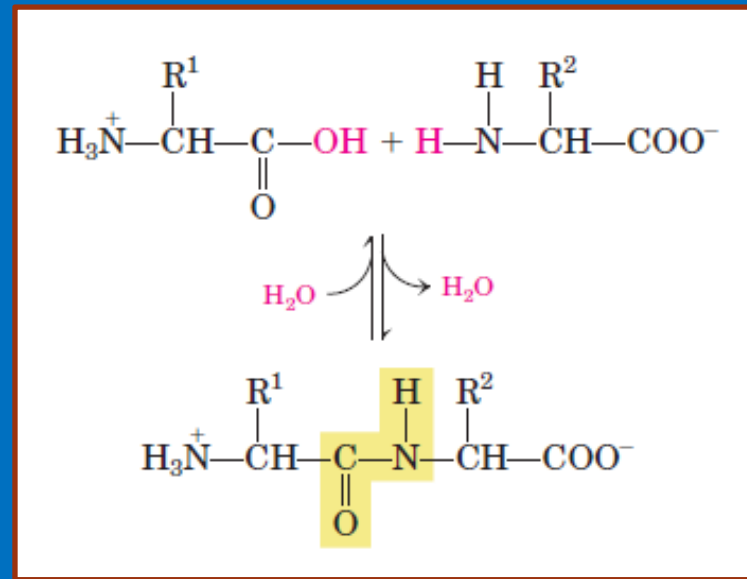
Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	−0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	−1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	−0.9	1.4
Polar, uncharged R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	−0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	−0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	−3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	−3.5	4.2
Positively charged R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	−3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	−3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	−4.5	5.1
Negatively charged R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	−3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	−3.5	6.3

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

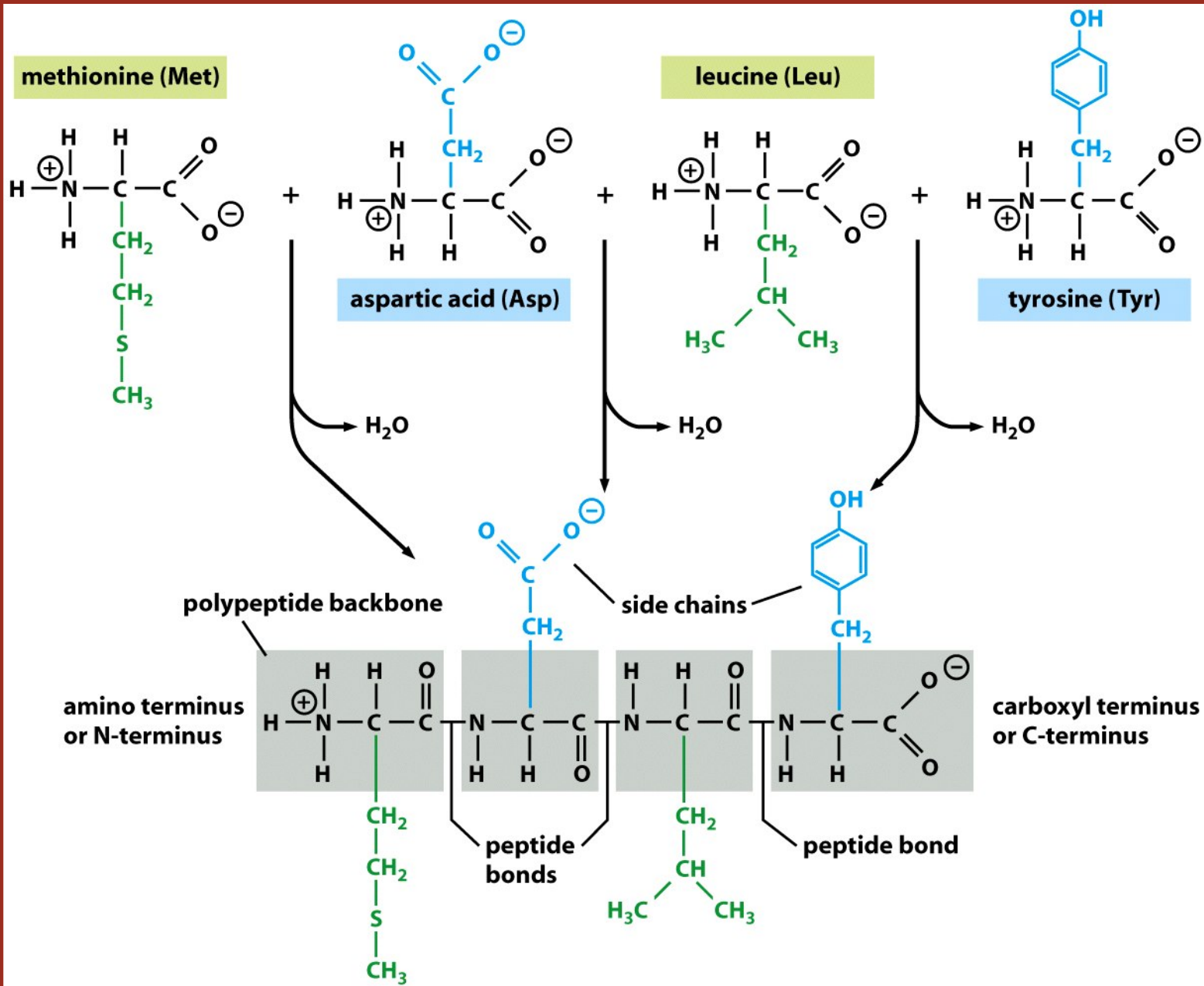
Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60	10.07	5.97	−0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13	10.07	5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11		5.66	−1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	−0.9	1.4
Polar, uncharged R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15	8.18	5.68	−0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	−0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28		5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	−3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	−3.5	4.2
Positively charged R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	−3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	−3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	−4.5	5.1
Negatively charged R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	−3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	−3.5	6.3

Aminoácidos e a ligação peptídica

- Os aminoácidos são as unidades constituintes dos peptídios e proteínas.
- Peptídios e proteínas são POLÍMEROS compostos de aminoácidos ligados uns aos outros através de uma ligação peptídica.
- A ligação peptídica consiste da remoção de uma molécula de água pela condensação do grupo α -amino do aminoácido com grupo carboxil do outro aminoácido.

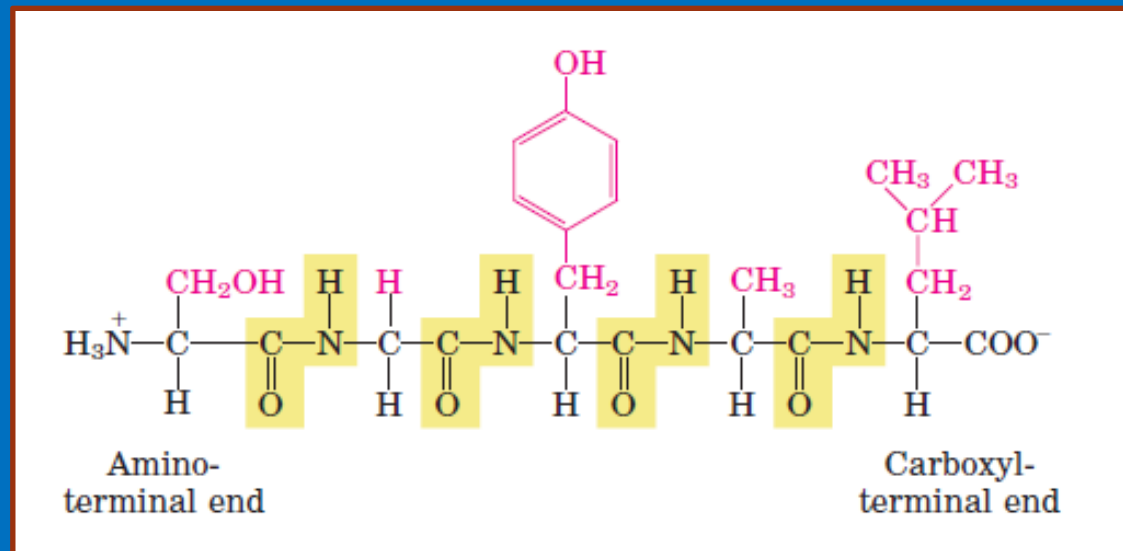


Ligação peptídica



Aminoácidos: peptídios, polipeptídios e proteínas

- Quando 2 aminoácidos são unidos por uma ligação peptídica, temos a formação de um dipeptídio. Quando um terceiro aminoácido é unido a este dipeptídio, o resultado é a formação de um tripeptídio, etc. Uma sequência de aminoácidos é chamada de polipeptídios.



Aminoácidos: peptídios, polipeptídios e proteínas

- Por convenção, a sequência de peptídios e proteínas é representada utilizando-se o código de uma ou três letras de aminoácidos começando pelo resíduo amino-terminal.

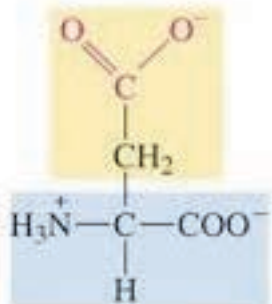
NH₂-Gly-Ala-Glu-Gly-Gly-Arg-Thr-Pro-Pro-Ala-Val-Gly-Ile-Ile-Trp-Phe-Ala-COOH

OU

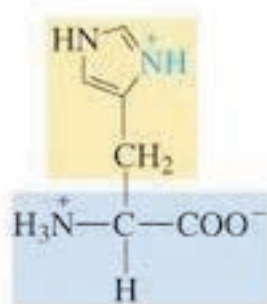
GAEGGRTPPAVGIIWFA

Grupos ionizáveis

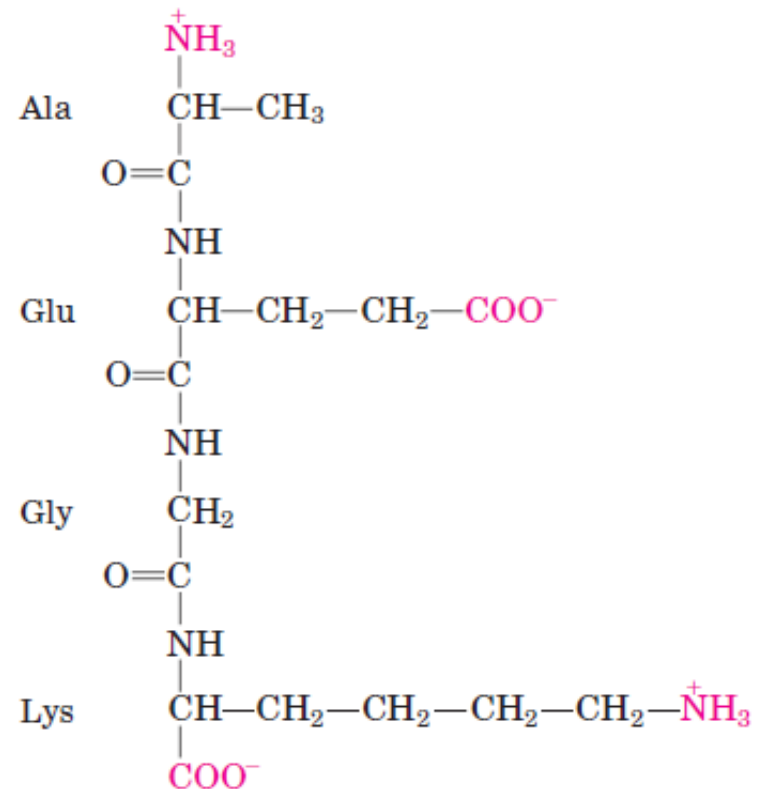
- Peptídeos e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos α -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídeo ou proteína.



Acidic
Aspartic Acid

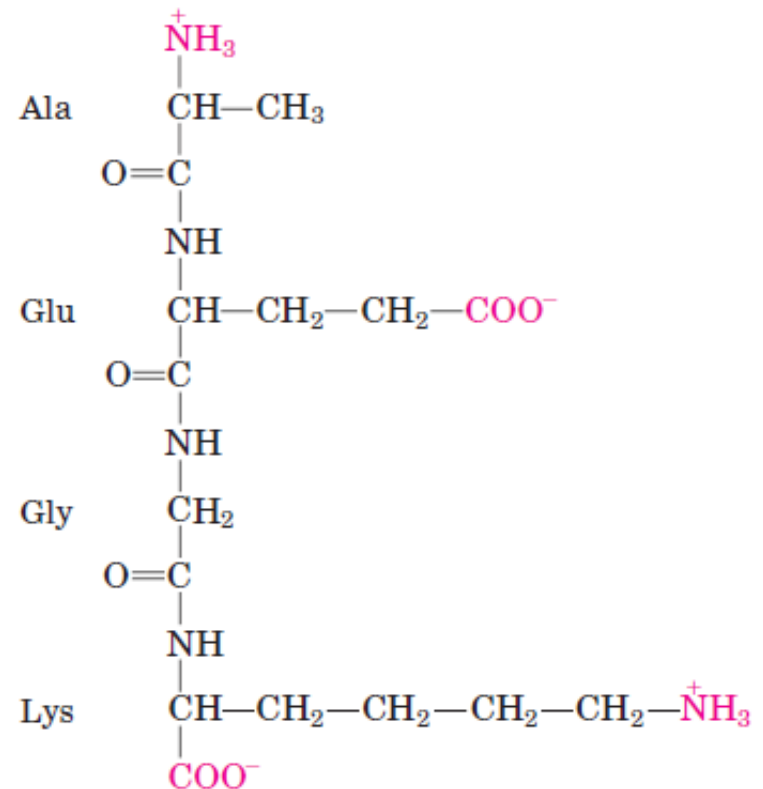
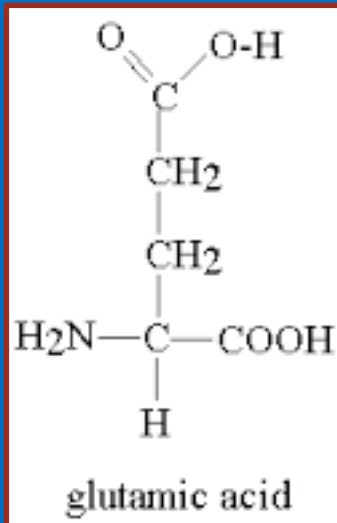


Basic
Histidine



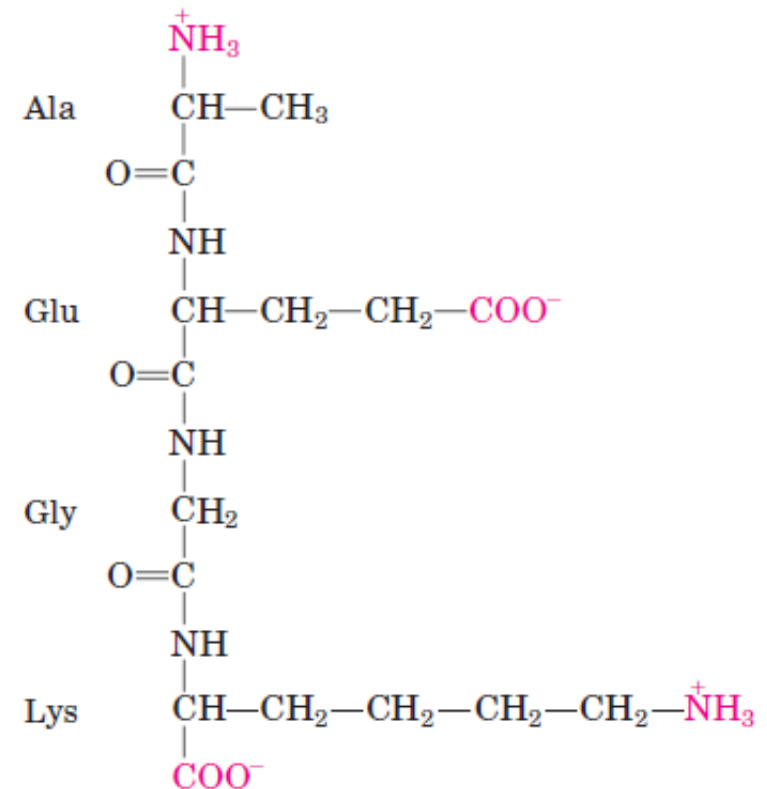
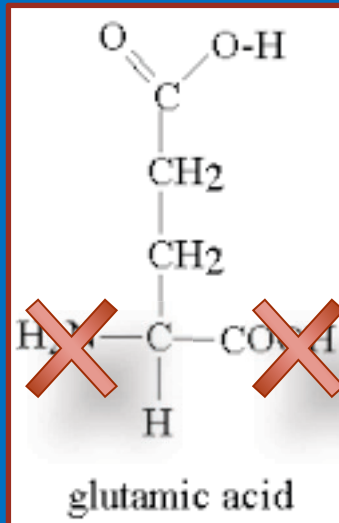
Grupos ionizáveis

- Peptídios e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos α -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídio ou proteína.



Grupos ionizáveis

- Peptídios e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos α -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídeo ou proteína.

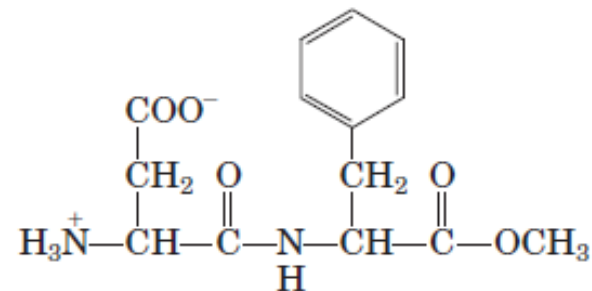


Peptídios e proteínas podem ter tamanhos e composições variáveis

- Proteínas e peptídios podem apresentar tamanhos variáveis: desde 2 aminoácidos (aspartame) até mais de 26.000 resíduos!
- As proteínas podem ainda apresentar mais de uma cadeia polipeptídica (ou subunidades).
- O peso molecular de uma proteína pode ser calculado com base na sua composição.
- Outro método é multiplicar o número de resíduos de uma proteína por 110. Apesar do peso médio dos 20 aminoácidos que compõem as proteínas ser de 138, aminoácidos mais leves são os mais abundantes.

TABLE 3-2 Molecular Data on Some Proteins

	Molecular weight	Number of residues	Number of polypeptide chains
Cytochrome c (human)	13,000	104	1
Ribonuclease A (bovine pancreas)	13,700	124	1
Lysozyme (chicken egg white)	13,930	129	1
Myoglobin (equine heart)	16,890	153	1
Chymotrypsin (bovine pancreas)	21,600	241	3
Chymotrypsinogen (bovine)	22,000	245	1
Hemoglobin (human)	64,500	574	4
Serum albumin (human)	68,500	609	1
Hexokinase (yeast)	102,000	972	2
RNA polymerase (<i>E. coli</i>)	450,000	4,158	5
Apolipoprotein B (human)	513,000	4,536	1
Glutamine synthetase (<i>E. coli</i>)	619,000	5,628	12
Titin (human)	2,993,000	26,926	1



L-Aspartyl-L-phenylalanine methyl ester
(aspartame)

Peptídios e proteínas podem ter tamanhos e composições variáveis

- As diferentes proteínas e peptídios produzidos pelas células têm composição diferentes.
- Proteínas podem ainda conter grupos prostéticos, formando o que chamamos de proteínas conjugadas.

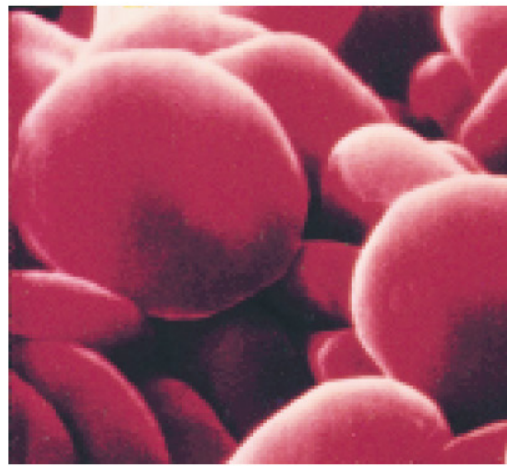
TABLE 3-4 Conjugated Proteins

<i>Class</i>	<i>Prosthetic group</i>	<i>Example</i>
Lipoproteins	Lipids	β_1 -Lipoprotein of blood
Glycoproteins	Carbohydrates	Immunoglobulin G
Phosphoproteins	Phosphate groups	Casein of milk
Hemoproteins	Heme (iron porphyrin)	Hemoglobin
Flavoproteins	Flavin nucleotides	Succinate dehydrogenase
Metalloproteins	Iron	Ferritin
	Zinc	Alcohol dehydrogenase
	Calcium	Calmodulin
	Molybdenum	Dinitrogenase
	Copper	Plastocyanin

TABLE 3-3 Amino Acid Composition of Two Proteins

<i>Amino acid</i>	<i>Number of residues per molecule of protein*</i>	
	<i>Bovine cytochrome c</i>	<i>Bovine chymotrypsinogen</i>
Ala	6	22
Arg	2	4
Asn	5	15
Asp	3	8
Cys	2	10
Gln	3	10
Glu	9	5
Gly	14	23
His	3	2
Ile	6	10
Leu	6	19
Lys	18	14
Met	2	2
Phe	4	6
Pro	4	9
Ser	1	28
Thr	8	23
Trp	1	8
Tyr	4	4
Val	3	23
Total	104	245

Diferentes proteínas apresentam atividades biológicas distintas.



Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.



Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.
- Como existem 20 aminoácidos, as possibilidades são de $20^{375} = 7 \times 10^{487}$ proteínas diferentes.



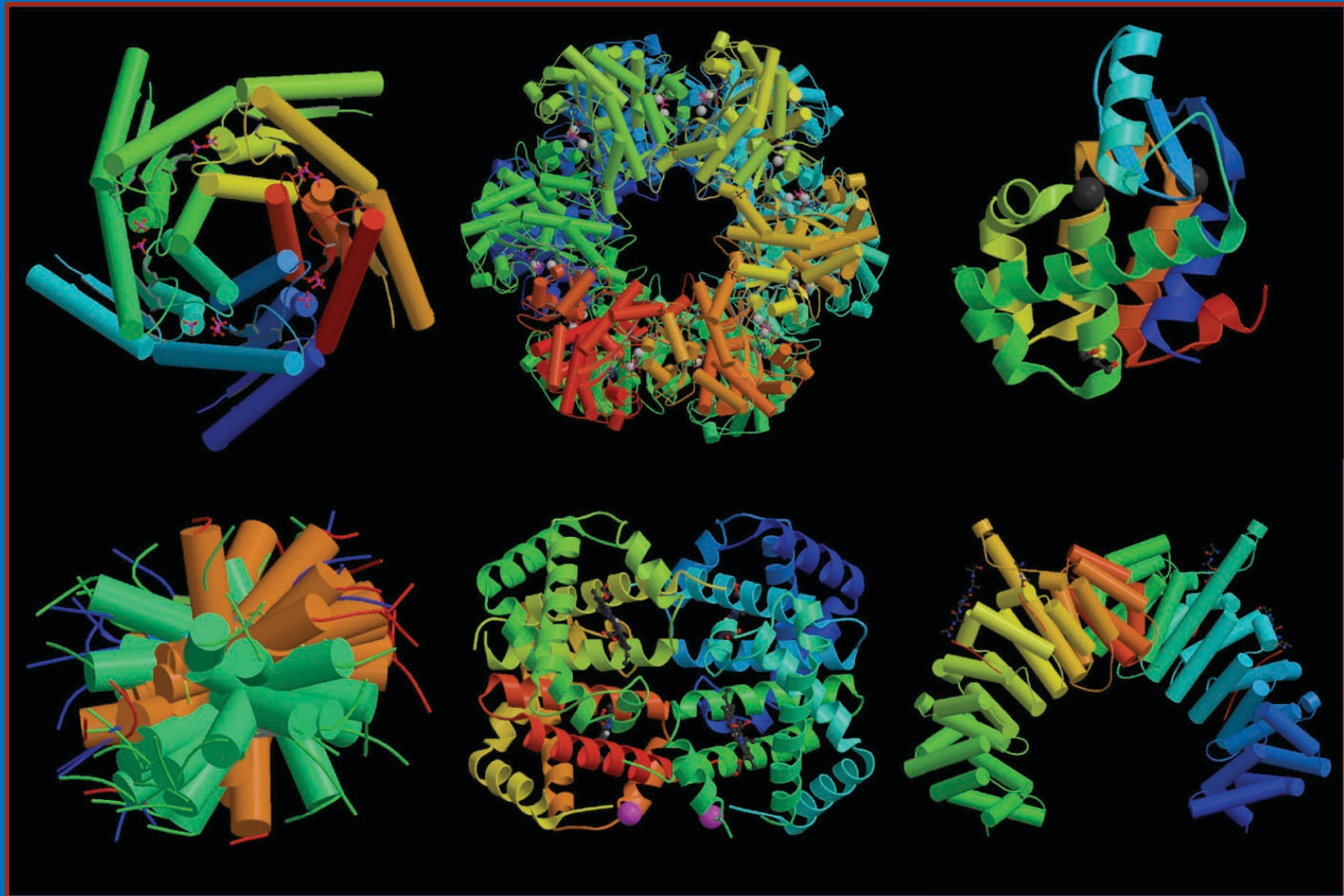
Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.
- Como existem 20 aminoácidos, as possibilidades são de $20^{375} = 7 \times 10^{487}$ proteínas diferentes.
- O número de átomos no universo é estimado em $\sim 10^{80}$!

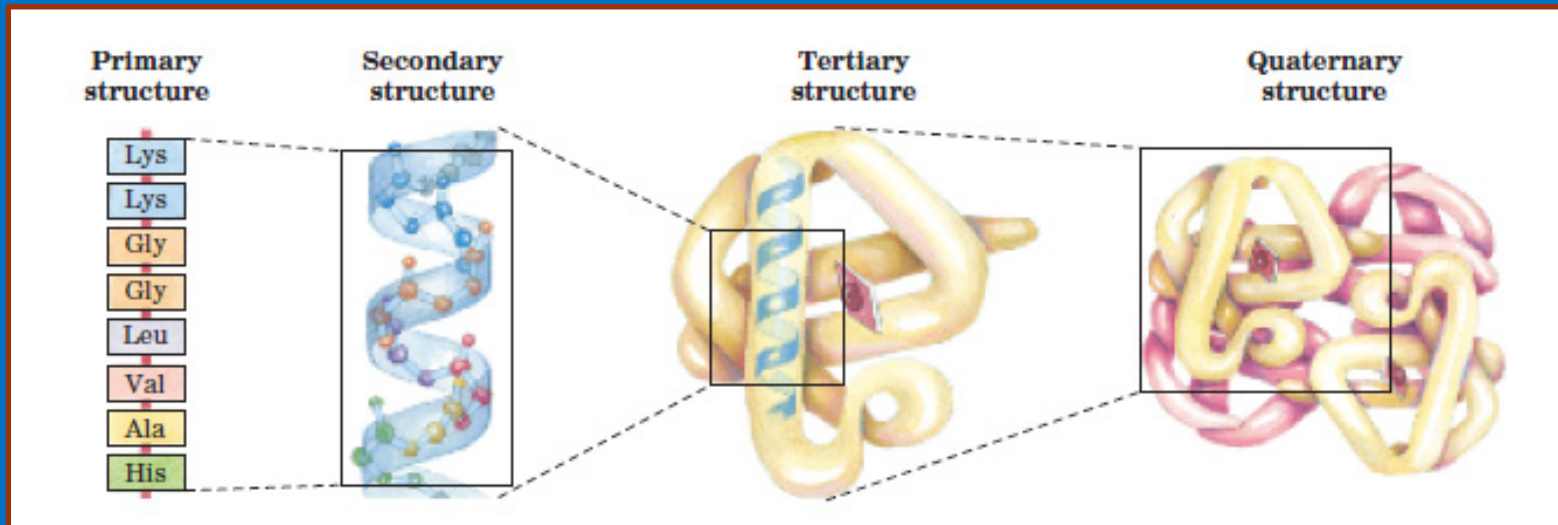


Estrutura primária, secundária, terciária, etc...



Estrutura de proteínas

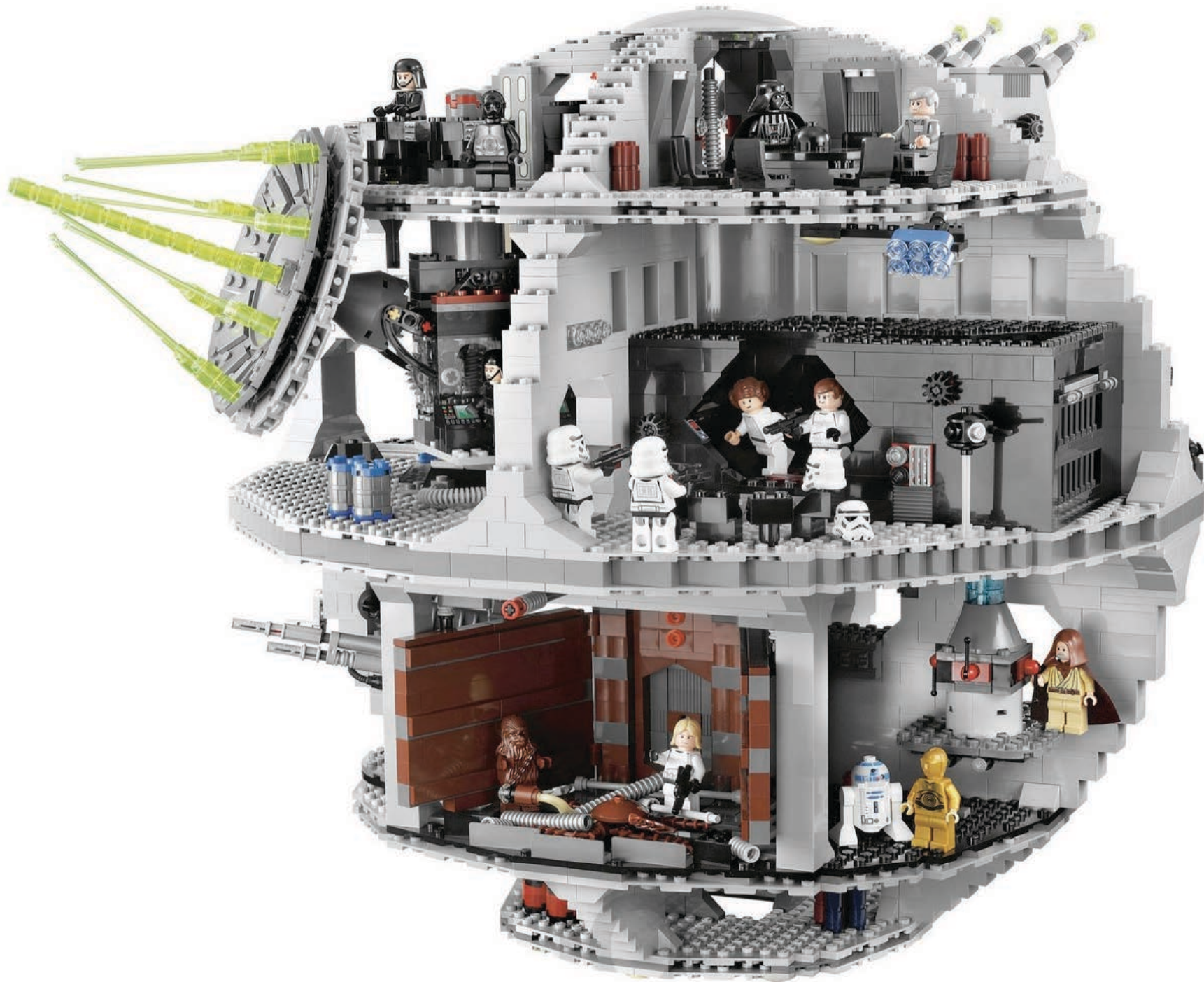
- Proteínas com dezenas ou centenas de aminoácidos poderiam assumir qualquer estrutura no espaço.
- Porém, isto não é o que se observa na prática.
- Cadeias polipeptídicas se organizam em estruturas comuns, dando origem a diversos formatos de proteínas.



Estrutura de proteínas: Lego!!

- Os aminoácidos e a estrutura secundária são como blocos, que podem ser combinados em virtualmente, qualquer formato.





Estrutura primária, secundária, terciária e quaternária

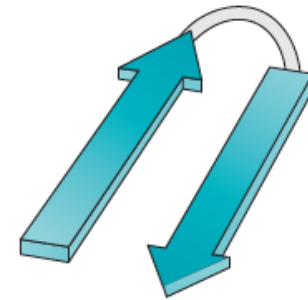
Primary

— Ser — Ala — Glu — Val — Leu — Arg — Gly —

Secondary

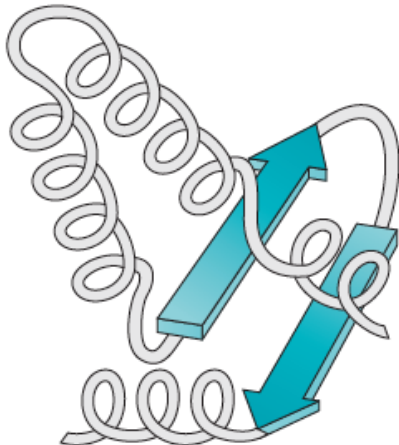


α -helix



β -sheet

Tertiary



Quaternary

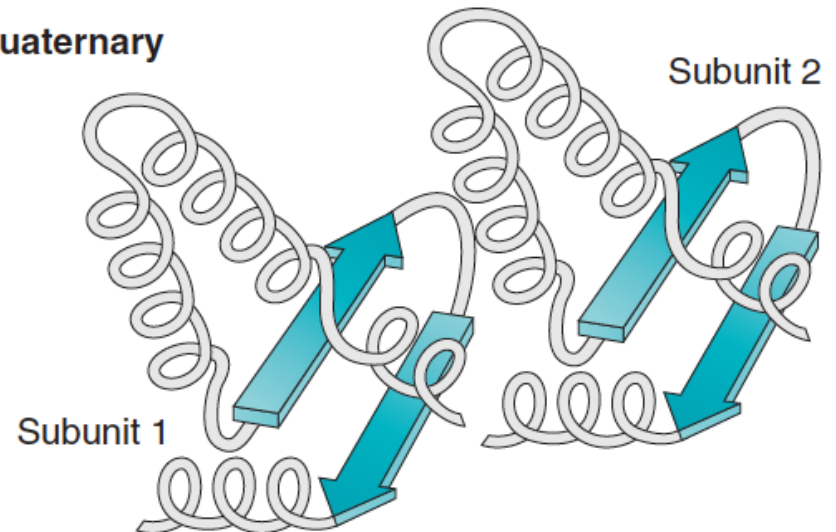
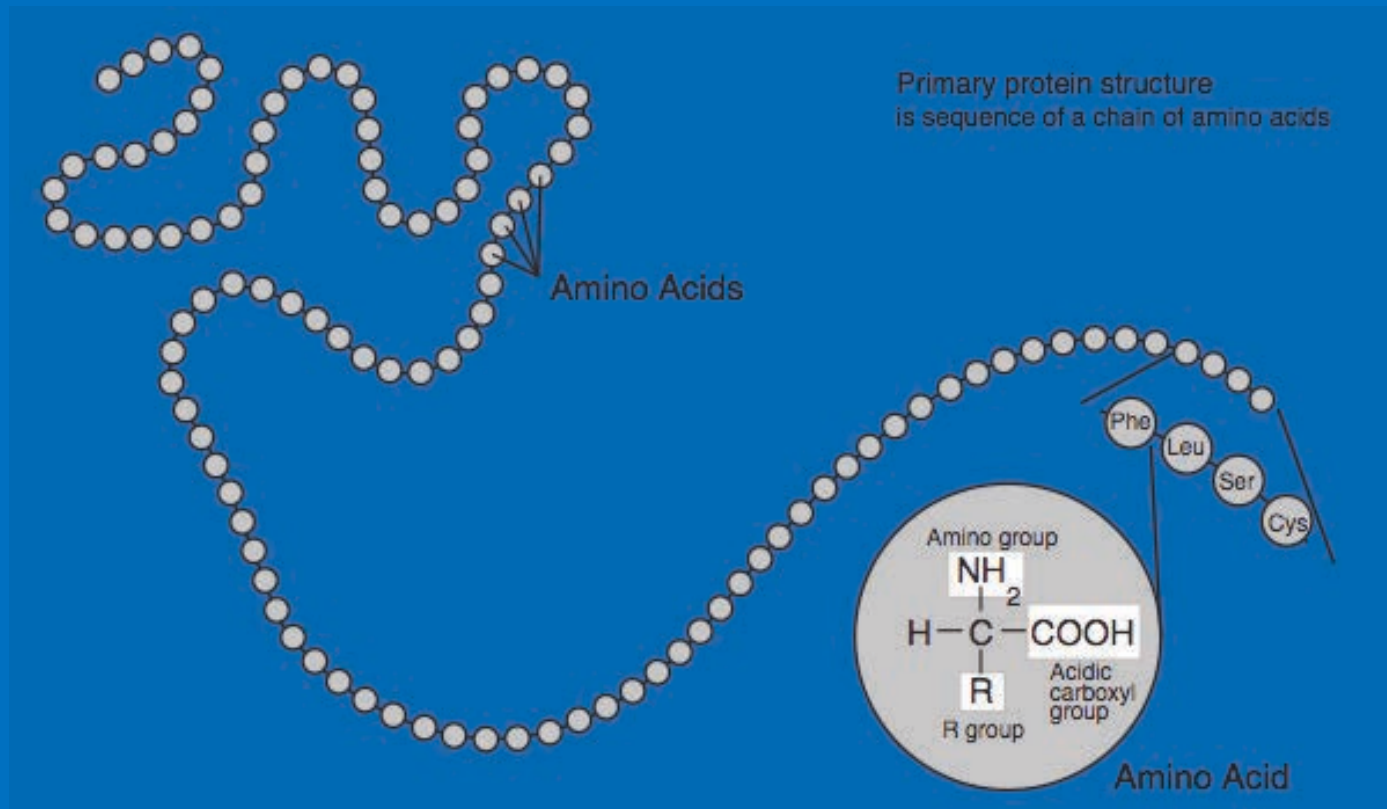


FIGURE 1-1 Schematic diagram of the primary, secondary, tertiary, and quaternary structure of a protein.

Estrutura Primária

Estrutura Primária

- A estrutura primária define uma proteína.
- Proteínas distintas, apresentam sequência primária diferentes.



Insulina com exemplo

- A insulina é uma proteína importante no metabolismo e sinaliza para que o organismo controle a concentração de açúcar no sangue.
- Ela é composta de duas cadeias polipeptídicas unidas por pontes de dissulfeto (pontes de S-S).

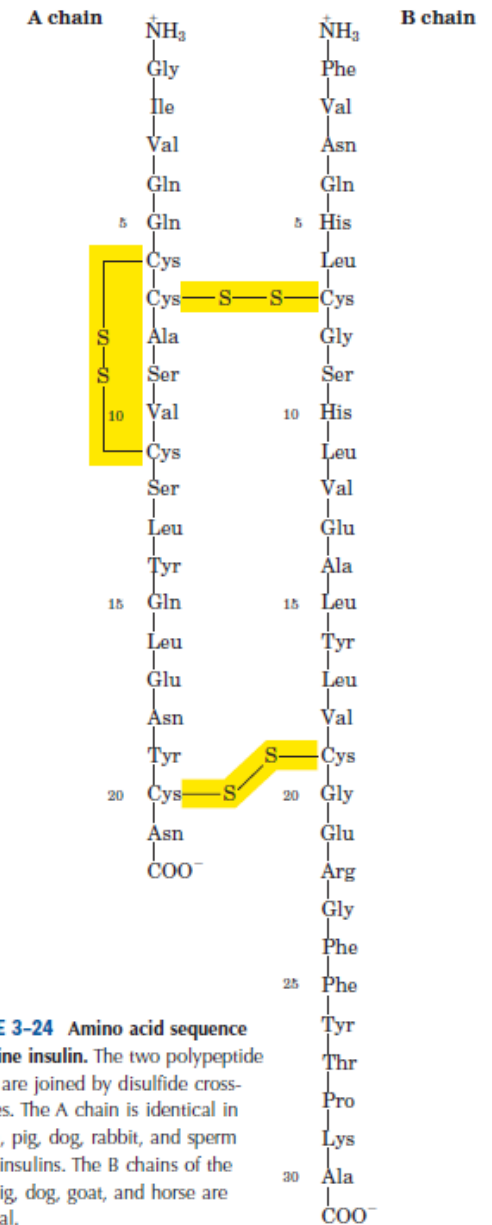
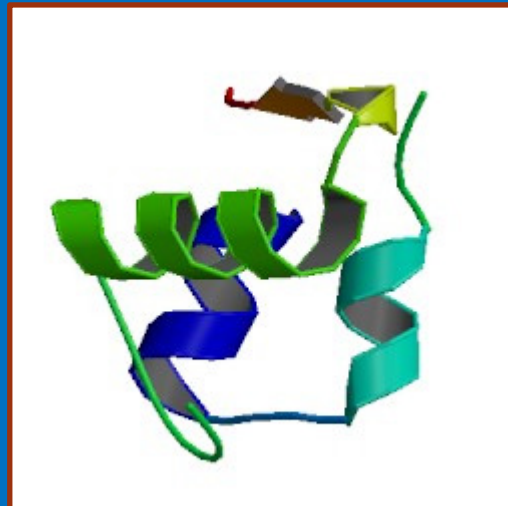


FIGURE 3-24 Amino acid sequence of bovine insulin. The two polypeptide chains are joined by disulfide cross-linkages. The A chain is identical in human, pig, dog, rabbit, and sperm whale insulins. The B chains of the cow, pig, dog, goat, and horse are identical.

Comparação entre sequências primárias

- O quê pode nos mostrar a estrutura primária de uma proteína (sequência)?
- Proteínas com a mesma função em diferentes organismos compartilham semelhanças na suas sequências de aminoácidos.

<i>E. coli</i>	TGNRTIAVYDLGGGTFDISIIIEIDEVDGEKTFEVLATNGDTHLGGEDFDSRLIHYL
<i>B. subtilis</i>	DEDQTILLYDLGGGTFDVSILELGDG [] TFEVRSTAGDNRLGGDDFDQVIIDHL
	Gap

Evolução molecular (miosina): a sequência primária é semelhante em diferentes organismos

Human	1	MSASSDAEMAVFGERAPYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGG	60
		MSA SDAEMA+FGE APYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKS IQSK+GG	
Mouse	1	MSAGSDAEMAIFGEAAPYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSVIQSKDGG	60
Human	61	KVTVKTEGGATLTVREDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTY	120
		KVTVKTE GATLTV+EDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTY	
Mouse	61	KVTVKTESGATLTVKEDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTY	120
Human	121	SGLFCVTVPYKWLVPYKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILIT	180
		SGLFCVTVPYKWLVPY PEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILIT	
Mouse	121	SGLFCVTVPYKWLVPYNPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILIT	180
Human	4	SSDAEMAVFGERAPYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGGKVT	63
		S D EM FG A YLRK EKERIEAQN+PFD AKT+ FV+EPKE Y+K ++SKEGGK T	
Z Fish	2	SGDPEMECFGPAAVYLRKPEKERIEAQNRPFDAKTAYFVSEPKEMYLKGVLSKEGGKAT	61
Human	64	VKTEGGATLTVREDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTYSGL	123
		V+T G TLTV+ED++FPMNPPK+DKIEDMAMMTHL+EP VLYNLKERYAAWMIYTYSGL	
Z fish	62	VQTLGKTLTVKEDEIFPMNPPKFDKIEDMAMMTHLNEPTVLYNLKERYAAWMIYTYSGL	121
Human	124	FCVTVPYKWLVPYKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGES	183
		FCVTVPYKWLVPY VV+ YRGKKR EAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGES	
Z Fish	122	FCVTVPYKWLVPYDAVVVSGYRGKKRIEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGES	181



Evolução molecular: Porém, quanto mais distante na evolução é o organismo, menos conservada é a sequência primária

Humano	17	PYL RKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGGKVTVKTEGGATLTVRE	76
		PYL S ++R Q+KP+D+K S ++ + KE Y+ I++ +G V+V +GG ++	
Mosca	15	PYLFVSLEQRRIDQSKPYDSKKSCWIPDEKEGYLLGEIKATKGDIVSVGLQGGEVRDIKS	74
Humano	77	DQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTYSGLFCVTVNPKWLPV	136
		++V +NPPK++KIEDMA MT L+ P VL+NL++RY A +IYTYSGLFCV +NPYK PV	
Mosca	75	EKVEKVNPPKFEKIEDMADMTVLNTPCVLHNLQRYYAKLIYTYSGLFCVAINPYKRYPV	134
Humano	137	YKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGESGAGKTVNTRKVIQ	196
		Y YRGK+R E PPHIF+ISD AY MLT+ NQS+LITGESGAGKT NTK+VI	
Mosca	135	YTNRCAMRYRGKRRNEVPPHIFAISDGAYVDMLTNHVNQSMLITGESGAGKTENTKKVIA	194

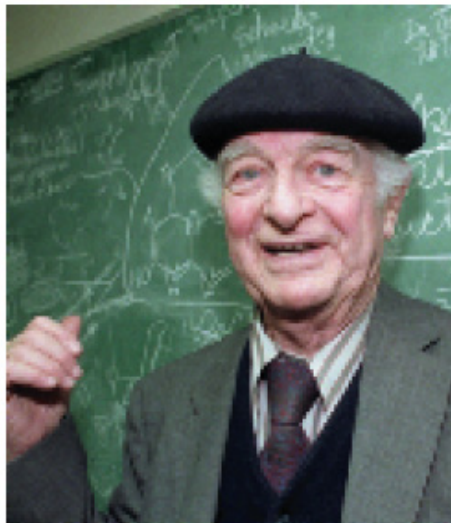




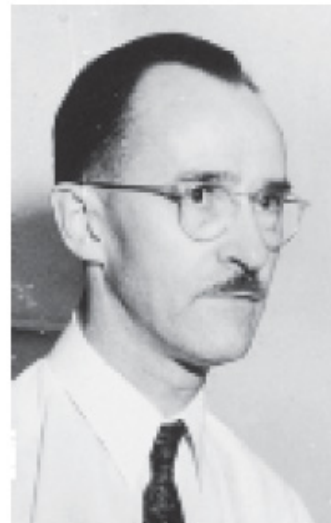
Estrutura Secundária

Linus Pauling e Robert Corey

- Linus Pauling e Robert Corey foram os pioneiros no estudo da estrutura de proteínas.
- Analisando a difração de raios-X causada por cristais de dipeptídios e tripeptídios, eles observaram que a ligação peptídica é plana.



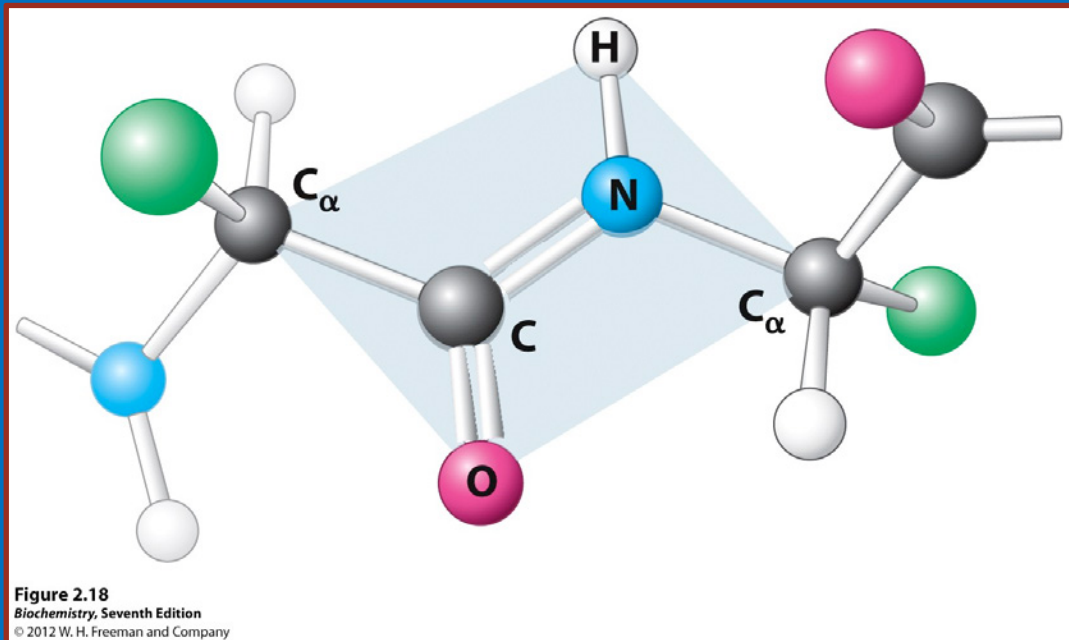
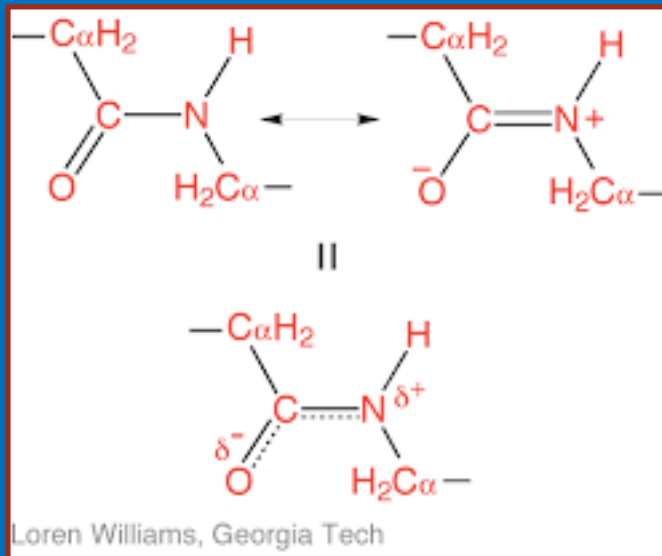
Linus Pauling, 1901–1994



Robert Corey, 1897–1971

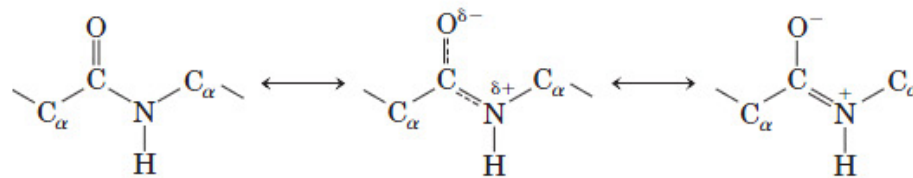
A ligação peptídica é plana

- Isto porque as ligações carbonílicas e amídicas estão em ressonância.
- Desta forma, a ligação amídica é fixa e não pode rodar no plano.
- Apenas as duas ligações restantes ($C\alpha$ -CO e N- $C\alpha$) podem rodar "livremente".

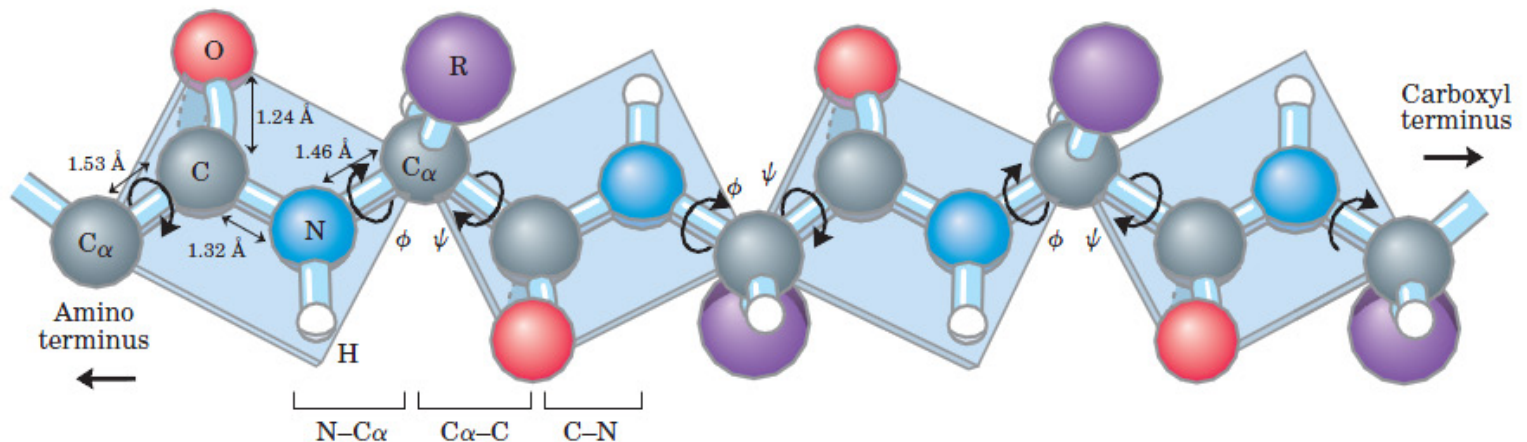


A importância da ligação peptídica no enovelamento das proteínas

- A ligação peptídica é rígida e plana.
- Isto porque existe uma ressonância e compartilhamento de elétrons entre os átomos de C, N e O.
- Por isso, a ligação C-N se comporta como uma dupla ligação.



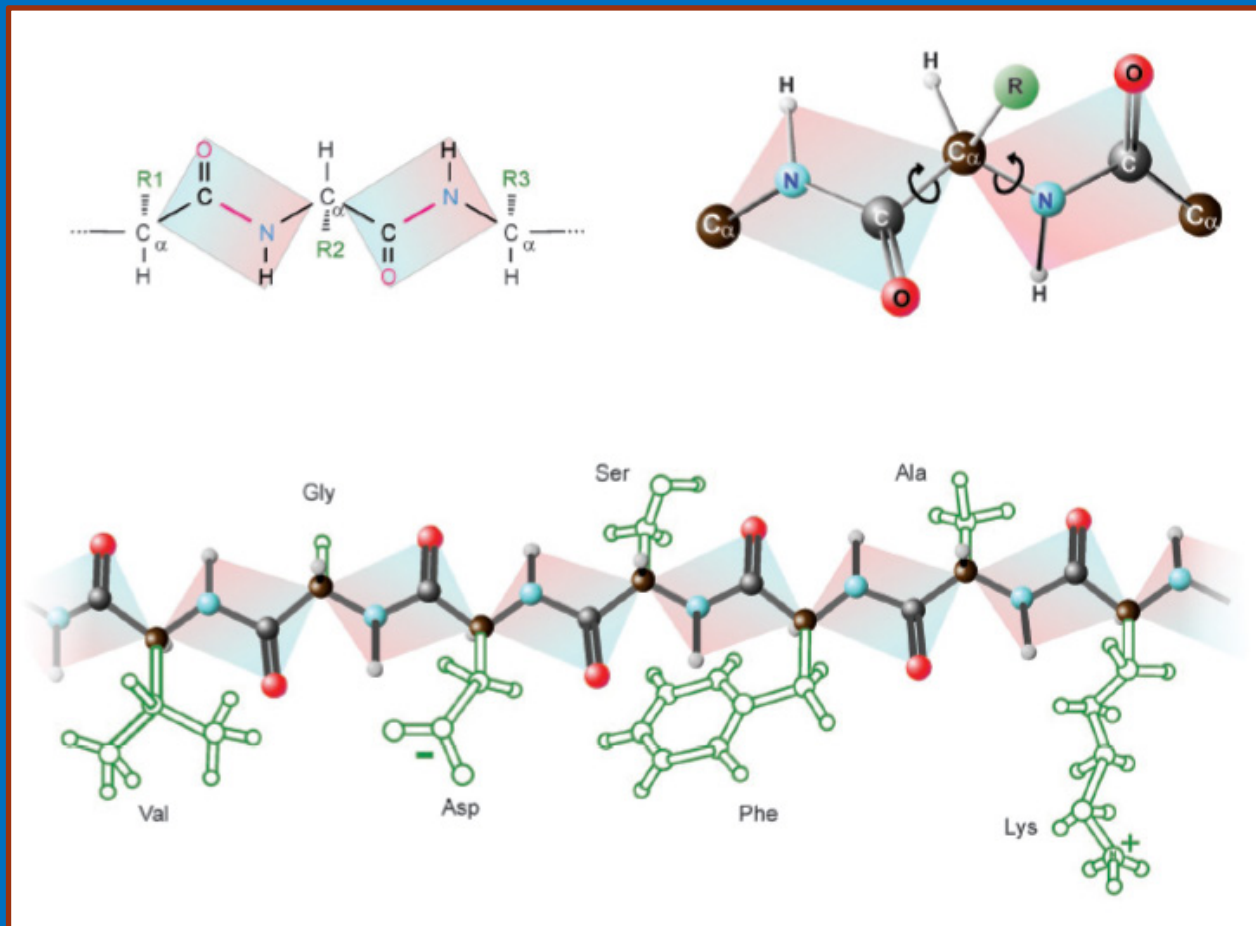
(a)



(b)

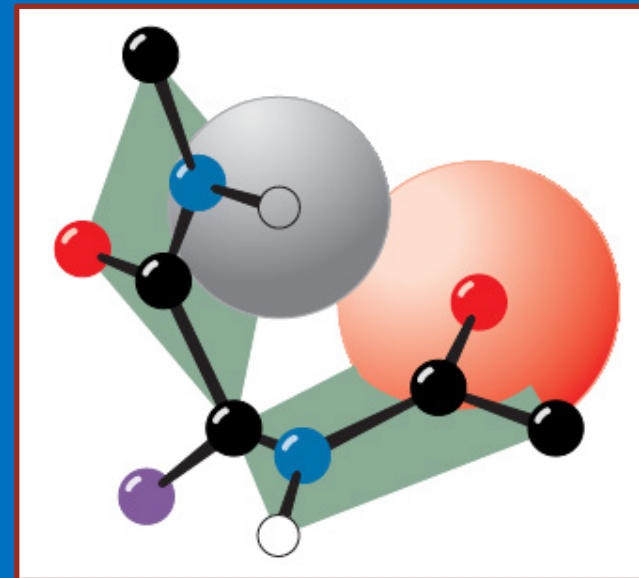
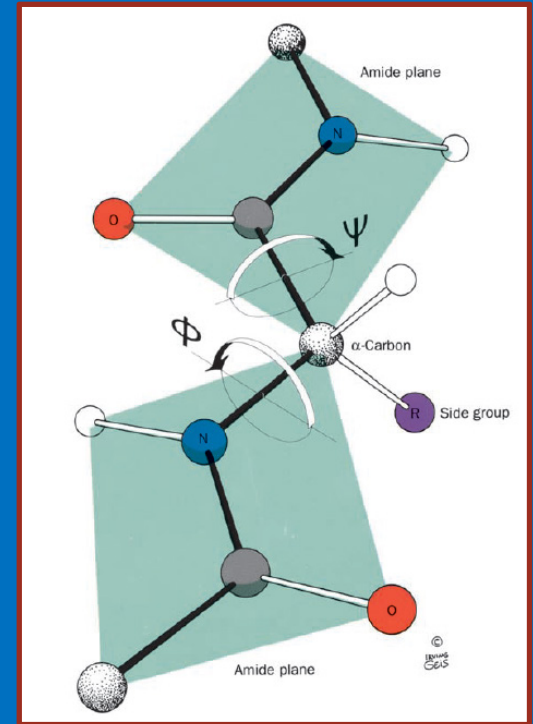
A cadeia principal e as cadeias laterais de uma proteína

- O conjunto das ligações peptídicas de um polipeptídeo é chamado de cadeia principal.
- Os grupos R dos aminoácidos, são chamados de cadeias laterais.



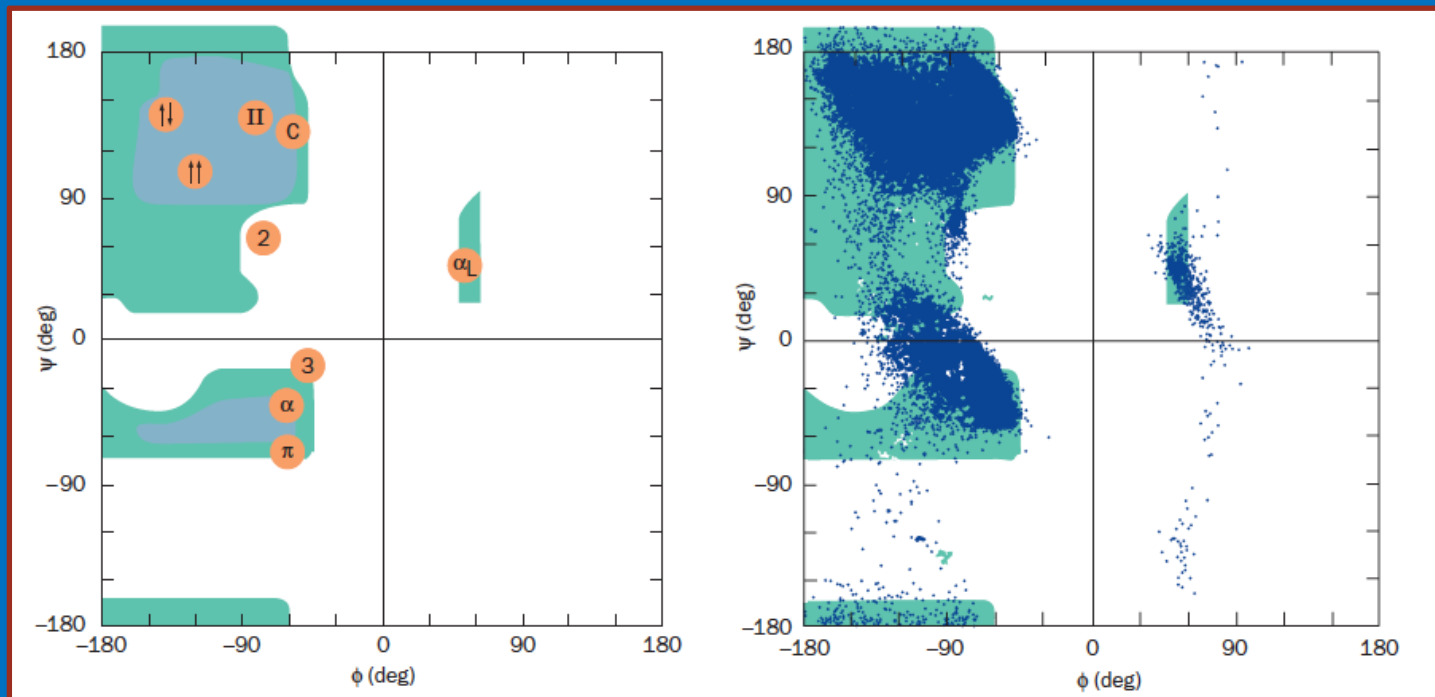
Nem todas as estrutura são possíveis....

- O plot da Ramachandran foi criado pelo bioquímico hindu Gopalasamudram Narayana Ramachandran junto com C. Ramakrishnan e Viswanathan Sasisekharan.
- Dois ângulos definem a conformação de um peptídios: ϕ (phi) para a ligação $C\alpha-N$ e ψ (psi) para a ligação $C\alpha-C$.
- Os ângulos ϕ e ψ têm valores fixos.
- Estes valores são devido ao raio atômico e das ligações envolvidas, e também por causa de efeitos estéricos.



O plot de Ramachandran

- O plot de Ramachandran foi criado pelo bioquímico hindú Gopalasamudram Narayana Ramachandran junto com C. Ramakrishnan e Viswanathan Sasisekharan.
- Dois ângulos definem a conformação de um peptídeo: ϕ (phi) para a ligação C-N α e ψ (psi) para a ligação C α -C.
- Os ângulos ϕ e ψ têm valores fixos. Estes valores são devido ao raio atômico e das ligações envolvidas, e também por causa de efeitos estéricos.

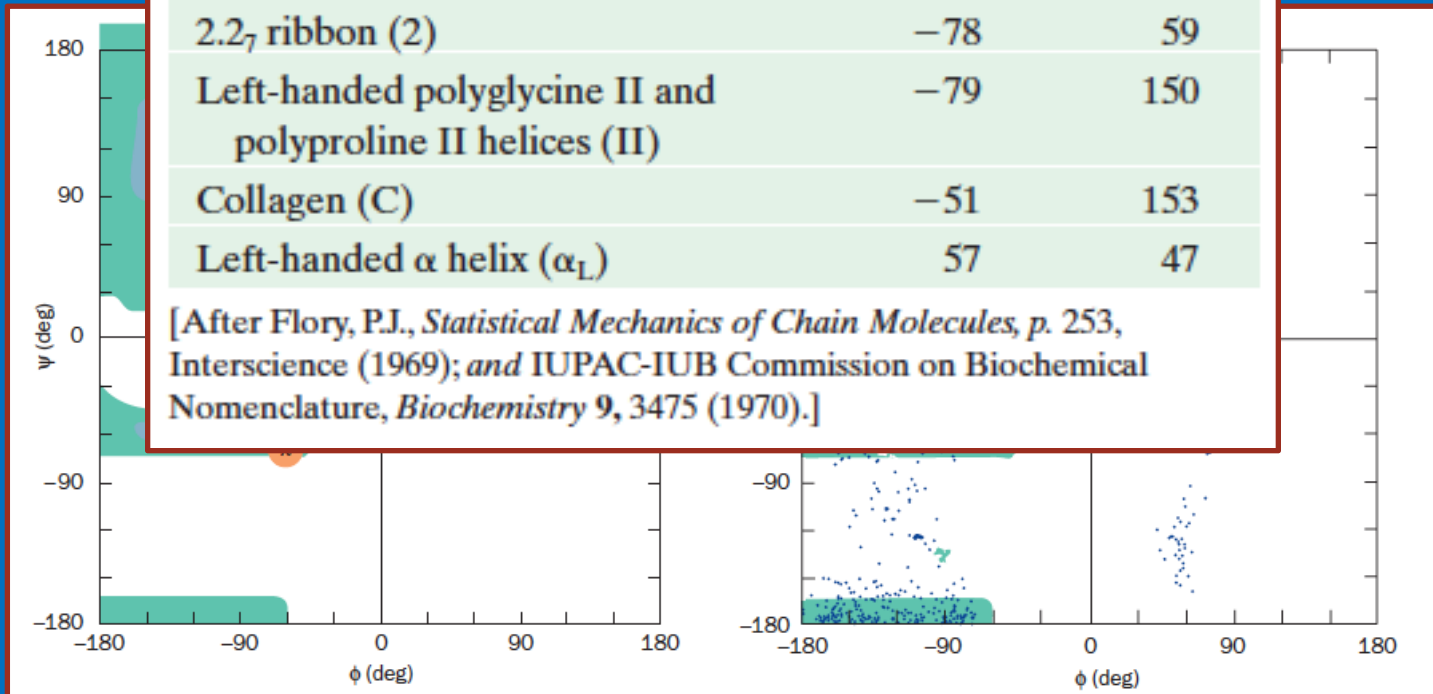


O plot de Ramachandran

- O plot de Ramachandran foi criado pelo bioquímico hindú Gopalasamudram Narayana Ramachandran junto com G. D. Dasi e V. Ramakrishnan.
- Dois ângulos de torção (ϕ e ψ) para a ligação C α -C.
- Os ângulos de torção também podem ser usados para determinar as ligações envolvidas, e

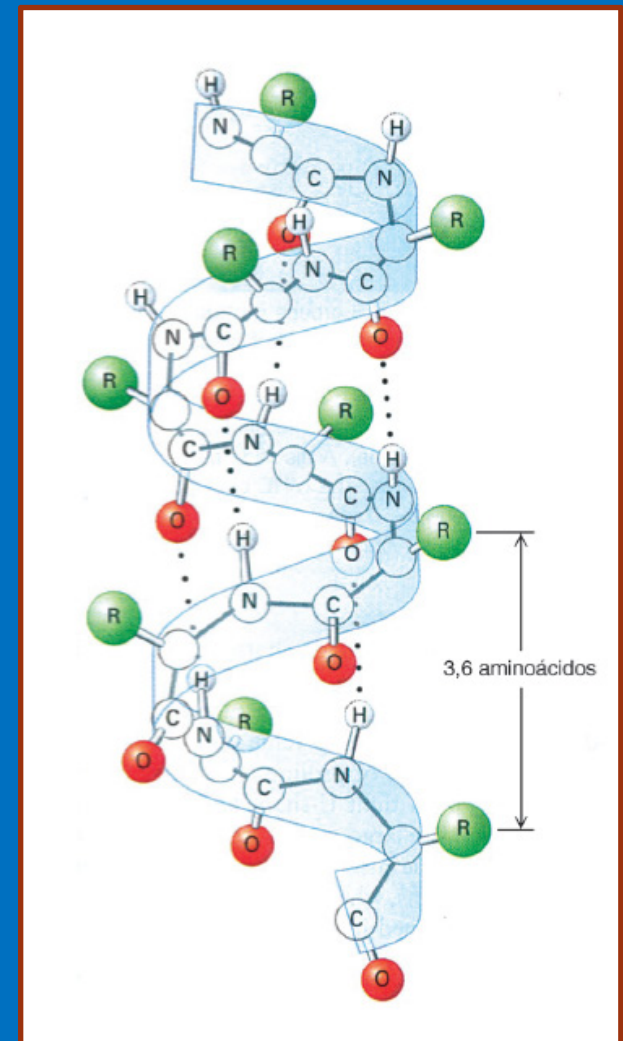
Secondary Structure	ϕ (deg)	ψ (deg)
Right-handed α helix (α)	-57	-47
Parallel β pleated sheet ($\uparrow\uparrow$)	-119	113
Antiparallel β pleated sheet ($\uparrow\downarrow$)	-139	135
Right-handed 3_{10} helix (3)	-49	-26
Right-handed π helix (π)	-57	-70
2.2 ₇ ribbon (2)	-78	59
Left-handed polyglycine II and polyproline II helices (II)	-79	150
Collagen (C)	-51	153
Left-handed α helix (α_L)	57	47

[After Flory, P.J., *Statistical Mechanics of Chain Molecules*, p. 253, Interscience (1969); and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochemistry* 9, 3475 (1970).]



A organização da cadeia principal determina a estrutura de uma proteínas

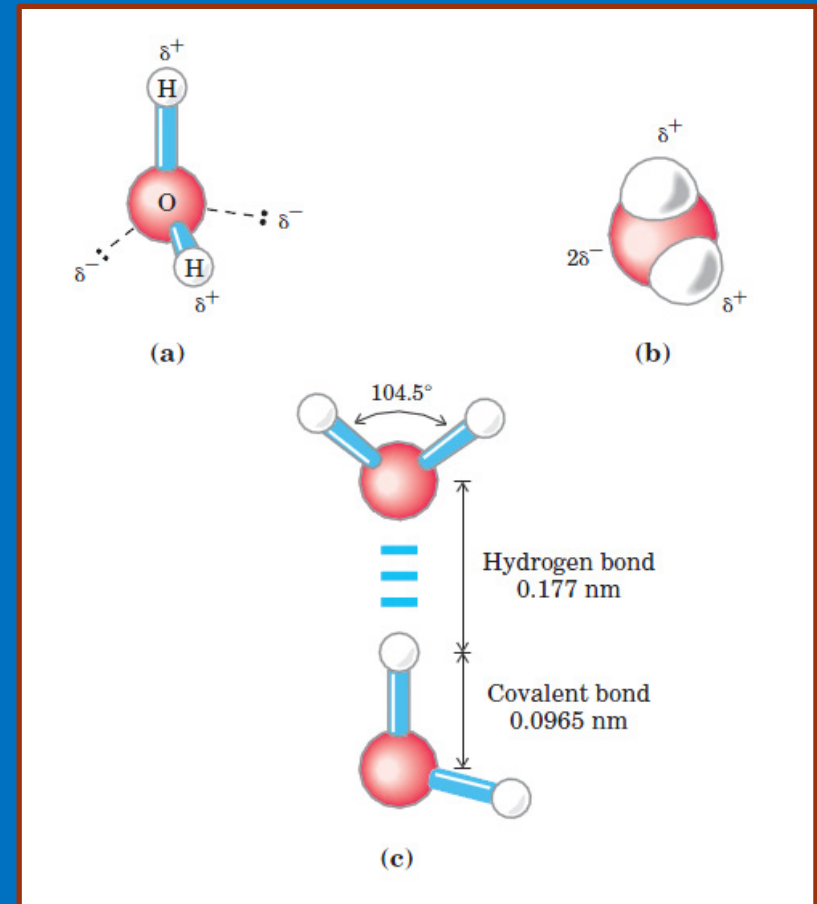
- A estrutura secundária de um peptídeo ou proteína se refere a conformação da cadeia principal.
- As duas estruturas mais comuns são a α -hélice e a folha β pregueada.
- A α -hélice é quando a cadeia principal se enrola numa espiral de ~ 3.6 voltas.
- Esta estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio entre os grupos $C=O$ e $-NH$ da ligação peptídica.





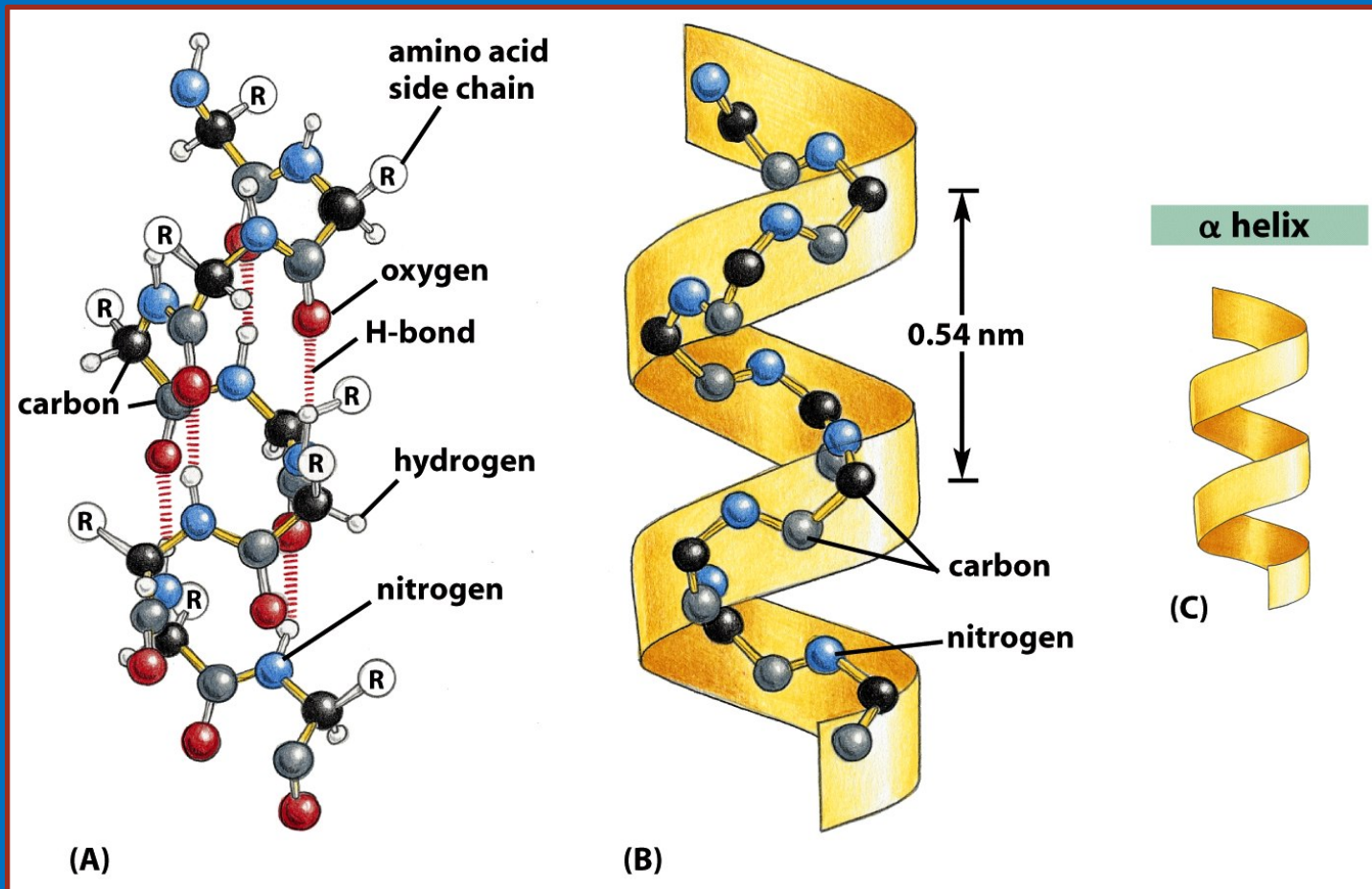
A ligação de hidrogênio e a estrutura de proteínas

- Cada Hidrogênio carrega uma carga positiva parcial (δ^+) enquanto o átomo de Oxigênio apresenta uma carga negativa parcial cuja soma é equivalente às duas ligações H-O ($2\delta^-$).
- Isto permite a formação da chamada ligação de hidrogênio.
- A ligação de hidrogênio é relativamente fraca: a energia necessária para rompê-la é de apenas 23 kJ/mol (compare com 470 kJ/mol para a ligação O-H ou 348 kJ/mol para a ligação C-C).
- A ligação de hidrogênio é aproximadamente 10% covalente (devido à sobreposição de orbitais) e 90% eletrostática.



Ligações de hidrogênio estabilizam a conformação de α -hélice

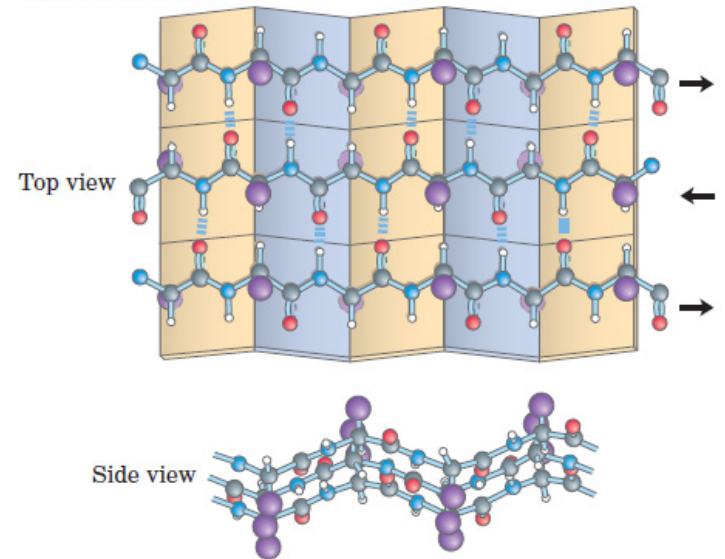
- Na alfa-hélice, a estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio intra-cadeia.
- Isto é, a esta estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e –NH da ligação peptídica.



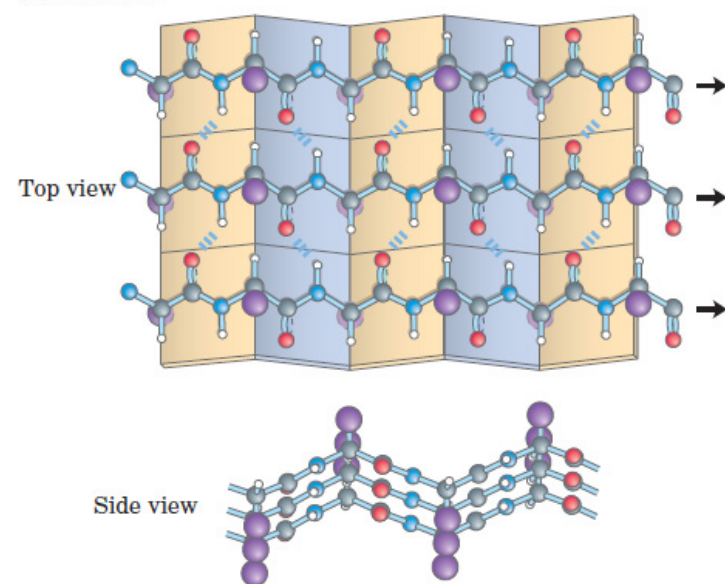
A folha β pregueada

- Pauling and Corey previram, também, um outra conformação possível para a ligação peptídica que eles chamaram de conformação β .
- Esta é uma conformação estendida, e as ligações peptídicas encontram-se em zig-zag.
- Nesta estrutura, as ligações de hidrogênio são formadas entre cadeias principais adjacentes, ao invés de ocorrerem na mesma cadeia, como no caso da α -hélice.
- Dois tipos de folhas β pregueadas são observadas: anti-paralelas ou paralelas.

(a) Antiparallel

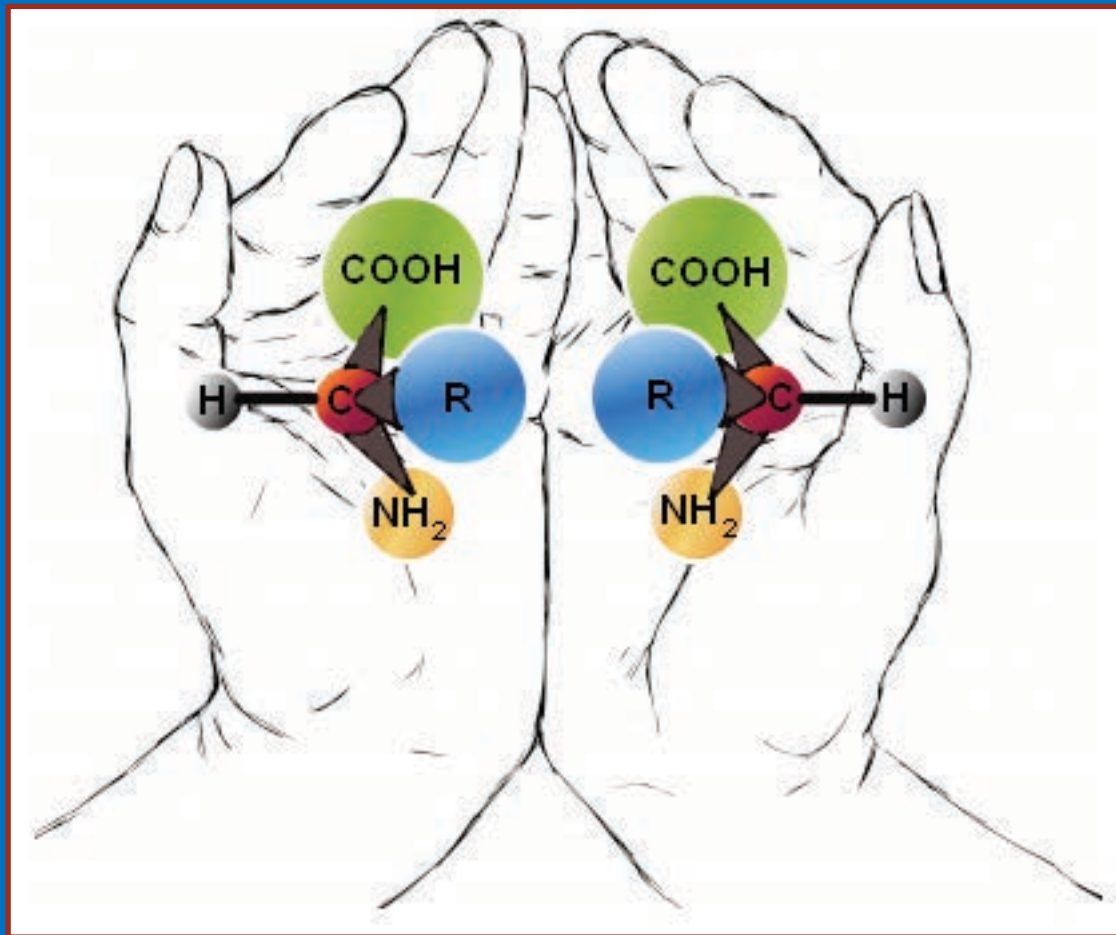


(b) Parallel



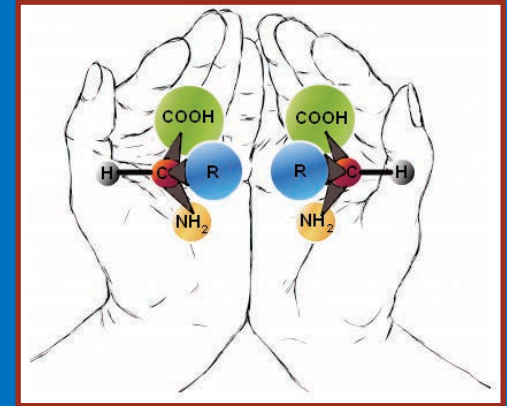
Estereoisomeria dos aminoácidos

- Com exceção da glicina, o carbono alfa de todos os aminoácidos está ligado a quatro grupos diferentes e é, portanto, um centro quiral na molécula.
- Assim, aminoácidos apresentam estereoisomeria e dois enantiômeros que se não se sobrepõem, e são com imagens no espelho.



Estrutura secundária e a quiralidade dos aminoácidos

- Todos os aminoácidos encontrados nas proteínas são L-aminoácidos.
- Por que, ainda é um mistério.



Estrutura Terciária

Estrutura terciária de uma proteína

- A combinação das estruturas secundárias, assim com das regiões “desenoveladas”, sem estruturas definidas, compõem a estrutura final (terciária) de uma proteína.

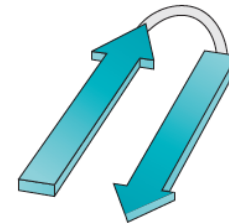
Primary

— Ser — Ala — Glu — Val — Leu — Arg — Gly —

Secondary

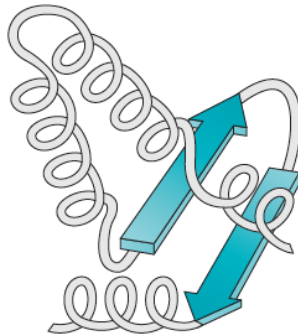


α -helix



β -sheet

Tertiary



Quaternary

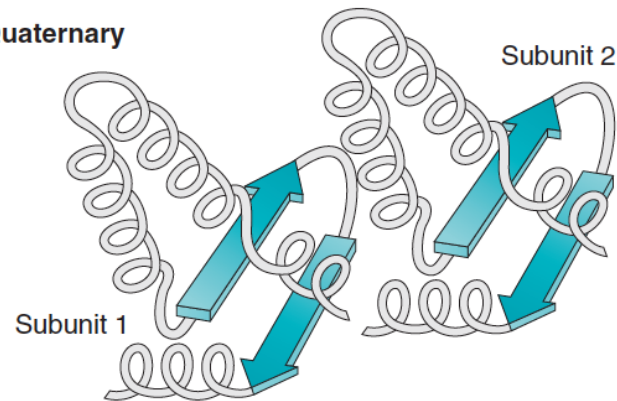
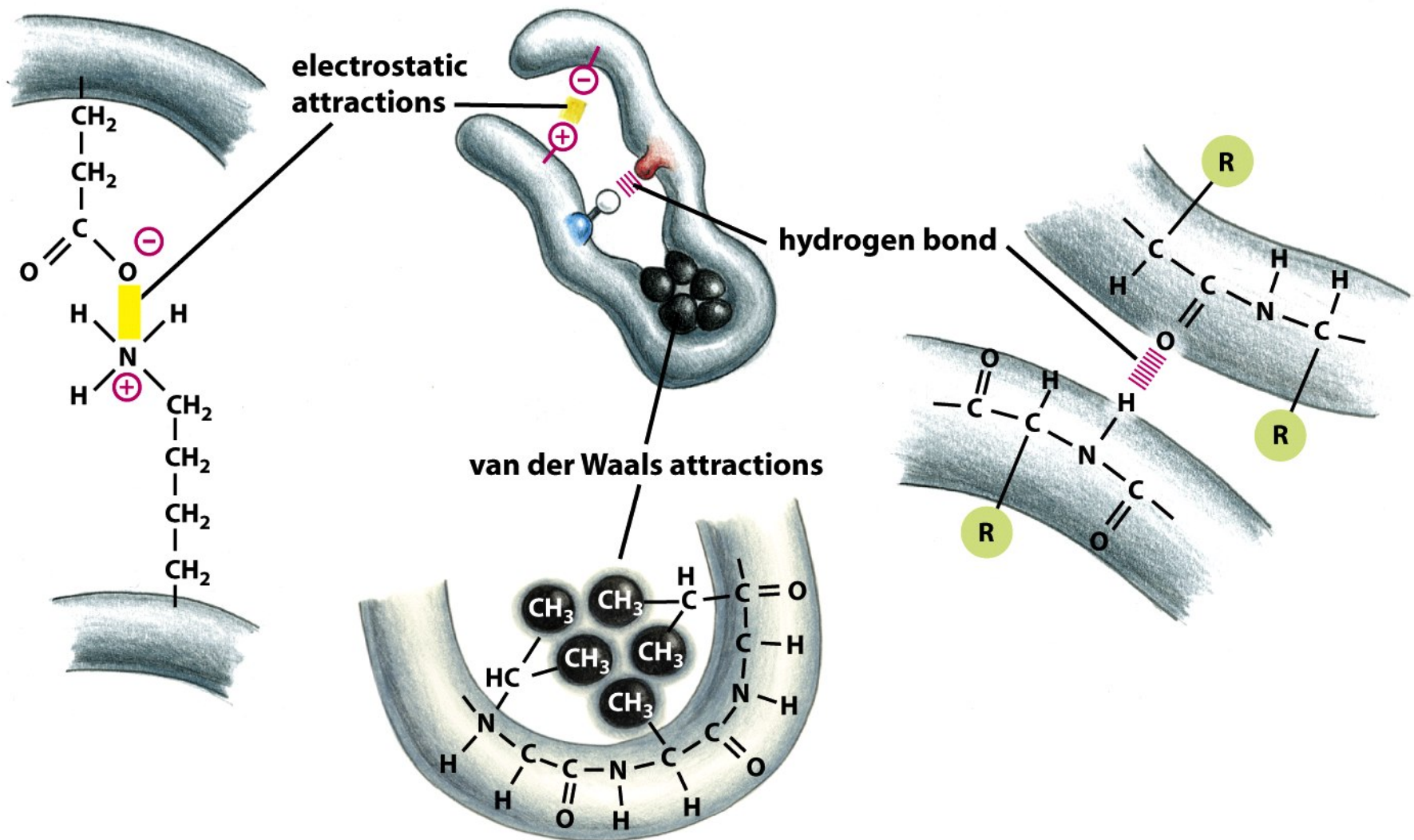


FIGURE 1-1 Schematic diagram of the primary, secondary, tertiary, and quaternary structure of a protein.

A cadeia lateral dos aminoácidos participam da estrutura e função de uma proteína



As interações podem ser iônicas, hidrofóbicas, covantes ou por ligações de hidrogênio

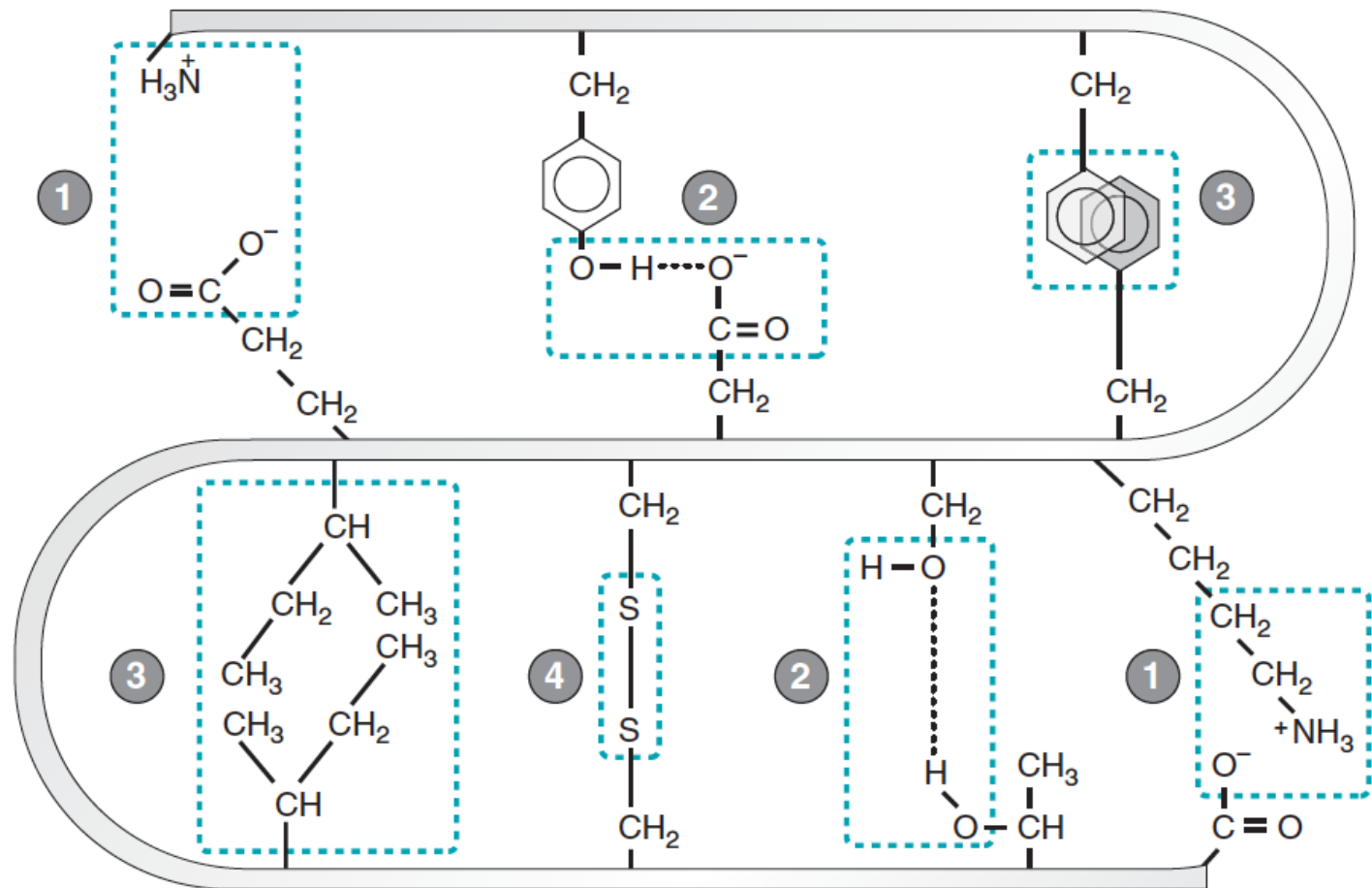
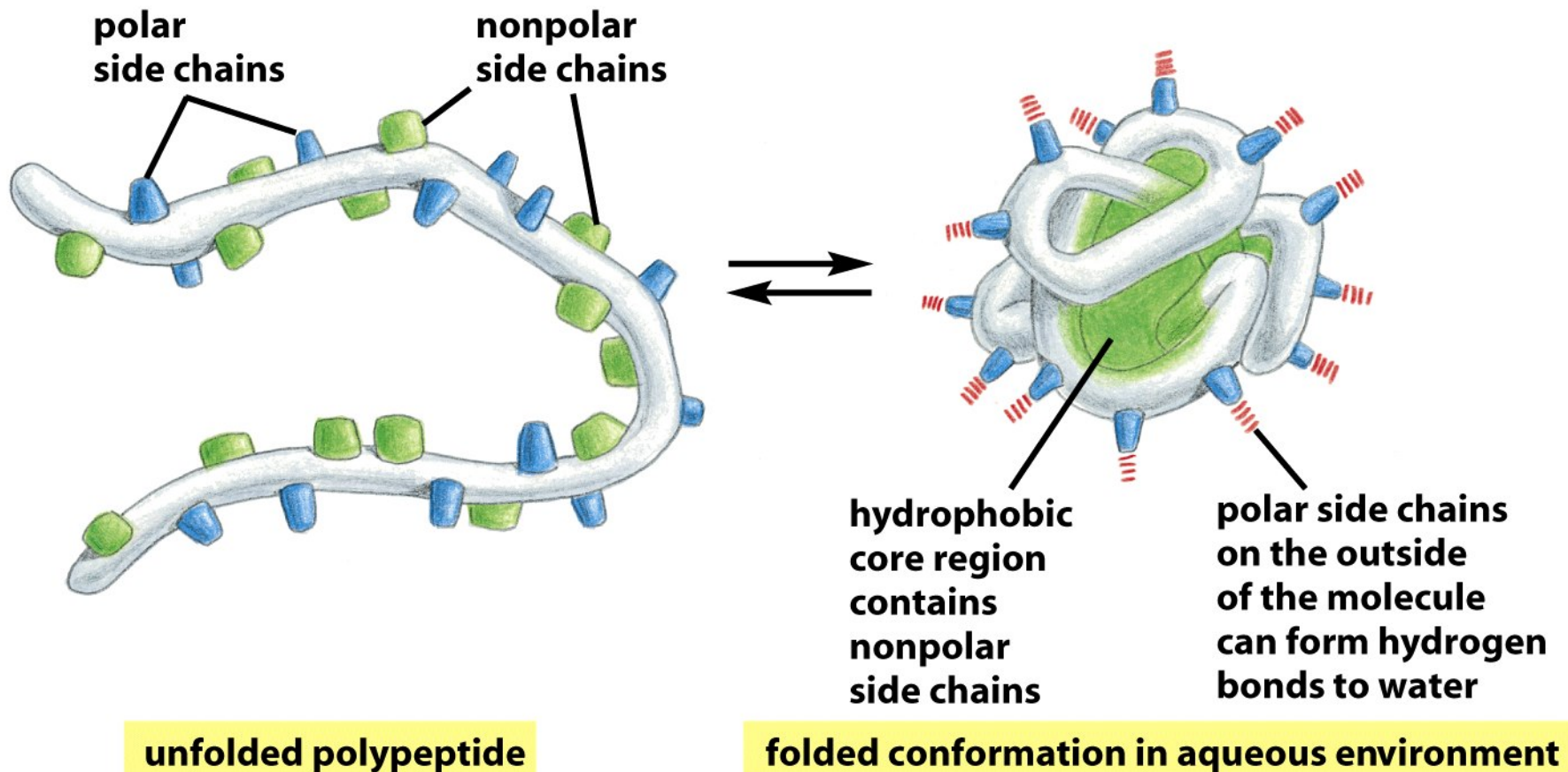


FIGURE 1-4 Interactions between amino acid residues in a polypeptide chain: (1) electrostatic interactions; (2) hydrogen bonds; (3) hydrophobic interactions; and (4) a disulfide bond.

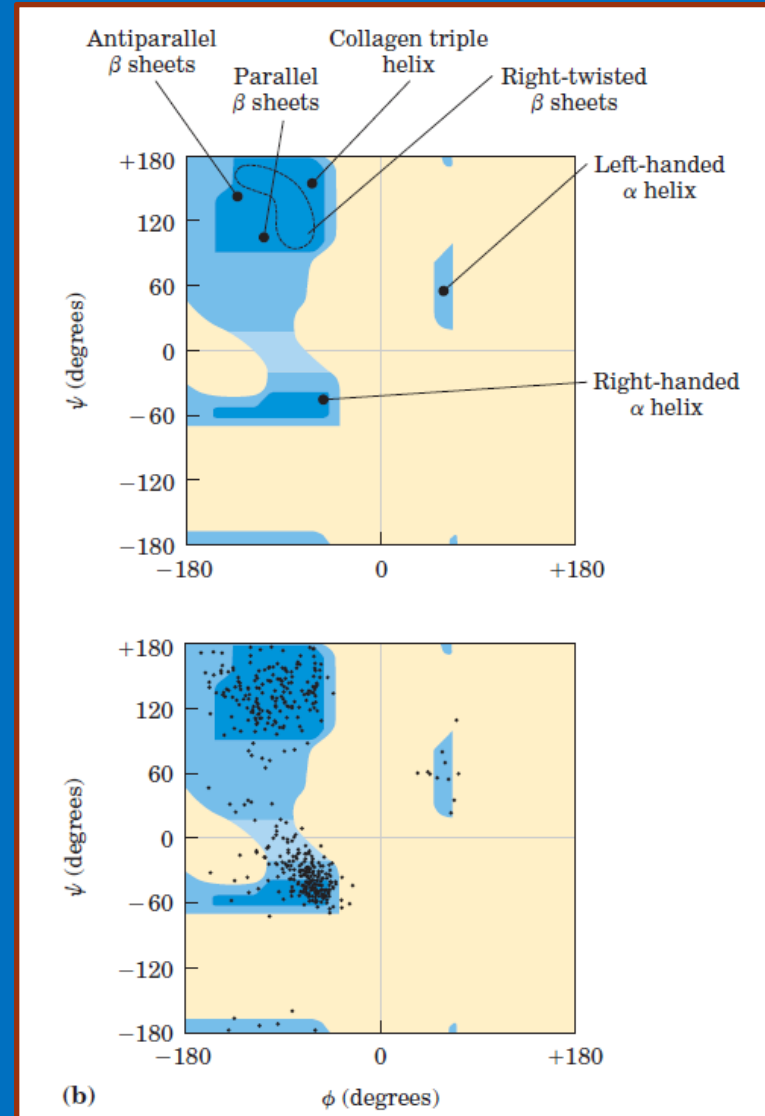
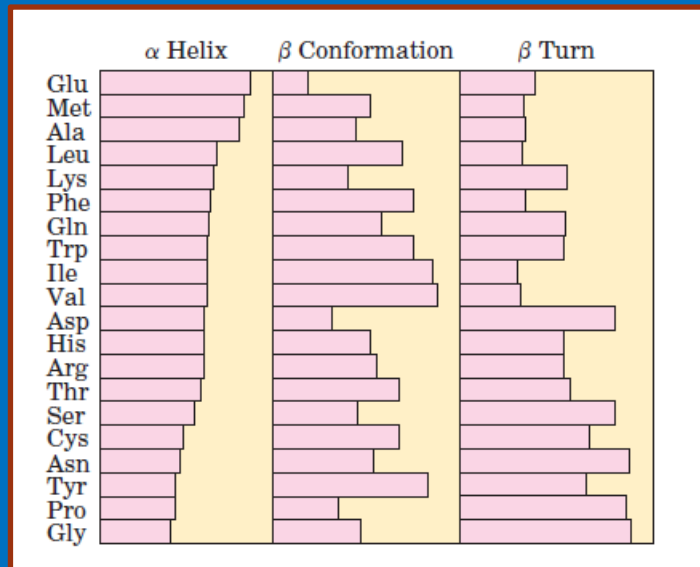
A cadeia lateral dos aminoácidos participam da estrutura e função de uma proteína

- Duas forças são importantes para o correto "enovelamento" de uma proteína.
- Os aminoácidos hidrofóbicos "fogem" da água e ficam escondidos dentro da proteína.
- Os aminoácidos hidrofílicos, são importantes para manter a proteína em solução e ficam na superfície.



A estrutura primária pode determinar a estrutura secundária

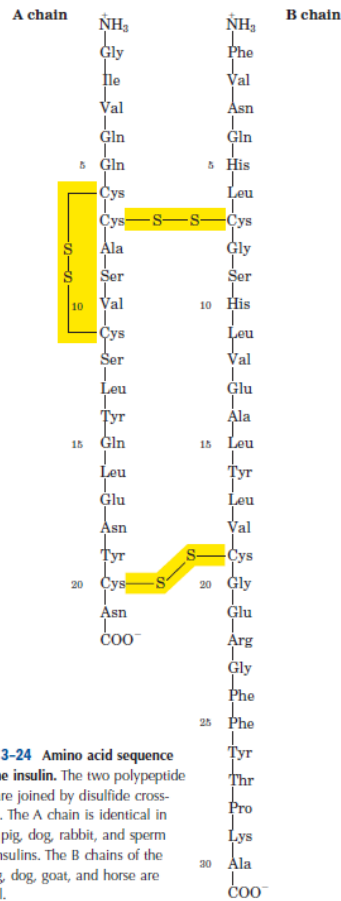
- Aminoácidos favorecem ou inibem a formação de α -hélices ou folhas β .
- Por exemplo, prolina inibe a formação de α -hélices.
- Prolina e glicinas são comumente encontradas em regiões de “dobra”.



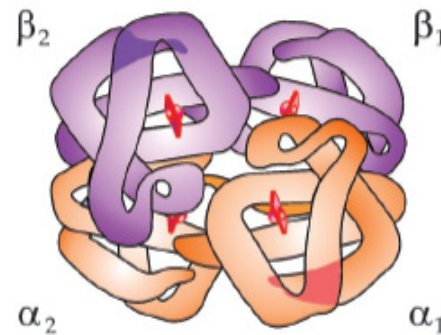


Estrutura Quaternária

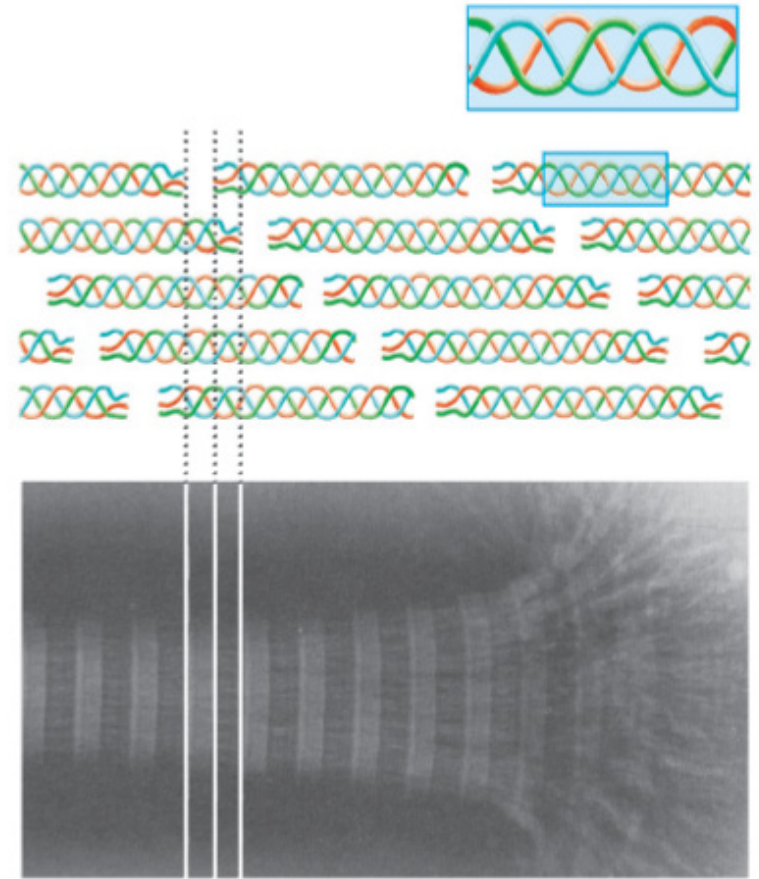
Estrutura quaternária



Insulina



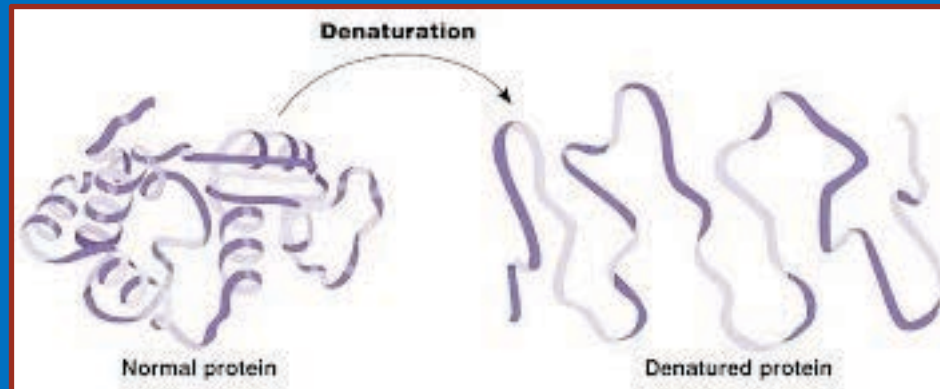
Hemoglobina



Colágeno

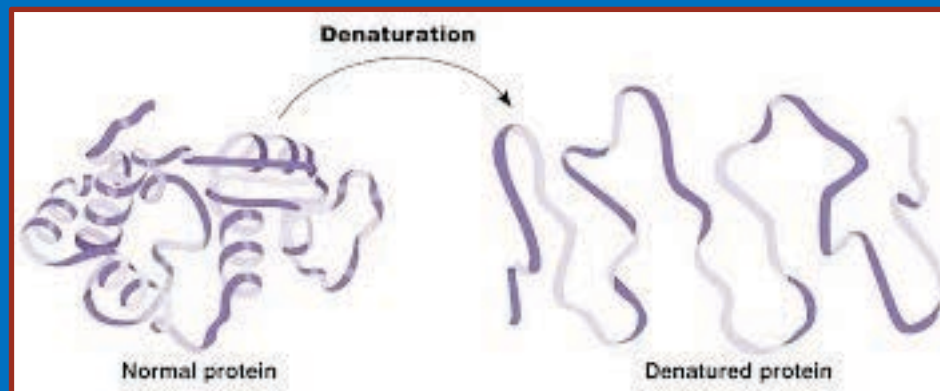
Alterações estruturais das proteínas: denaturação ou desenovelamento

- Ao serem sintetizadas, as proteínas se enovelam rapidamente, assumindo sua conformação nativa.
- Isto pode ocorrer de forma espontânea ou auxiliadas por outras proteínas, chamadas de chaperonas.
- Ao proceder-se ao isolamento e purificação de uma proteína, alterações físicas e químicas podem alterar a estrutura de uma proteínas, causando a perda de sua atividade biológica.
- Dizemos que esta proteína está desnaturada.

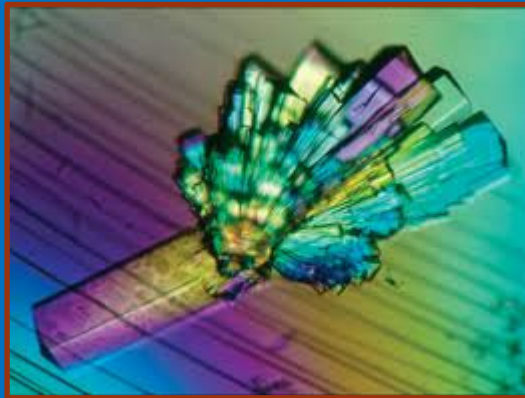
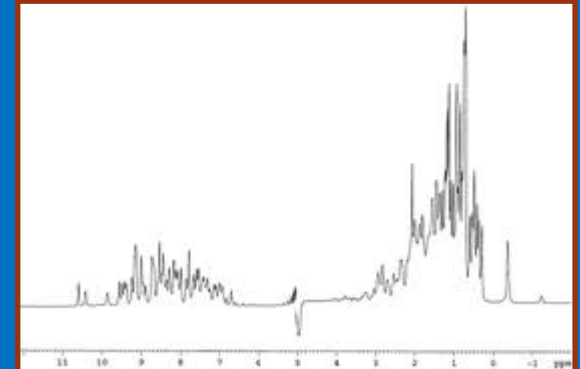
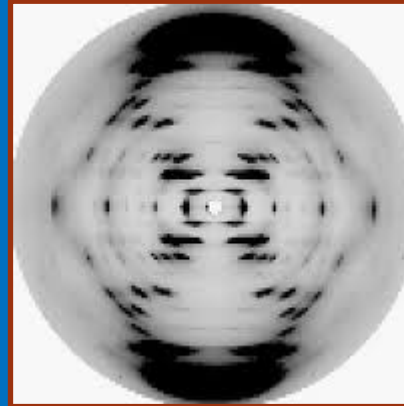
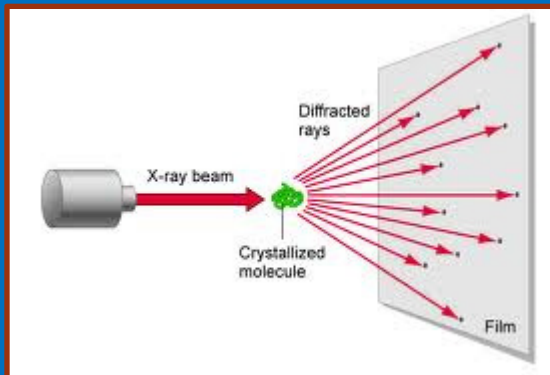


Alterações estruturais das proteínas: denaturação ou desenovelamento

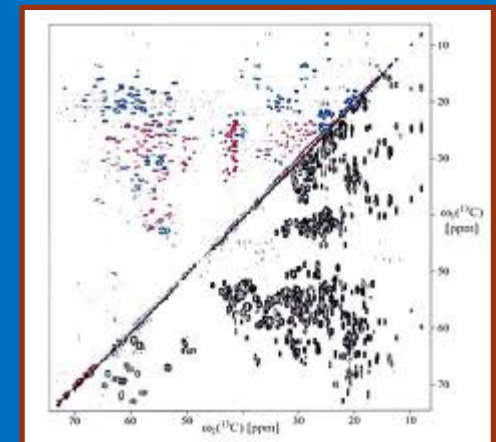
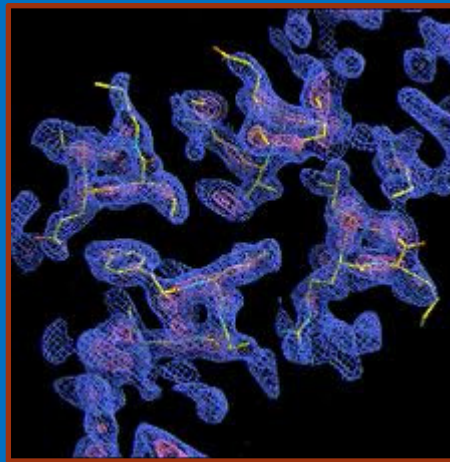
- Isto ocorre porque há quebra das ligações não covalentes que mantêm as estruturas secundárias e terciárias de uma proteína.
- Porém, as ligações covalentes e a ligação peptídica, estão intactas. Portanto, a proteína se encontra desenovelada ou desestruturada, numa conformação estendida.
- Por exemplo, a exposição de proteínas a altas temperaturas (100°C), leva a desnaturação.
- Uma exceção importante são as proteínas de seres que vivem a altas temperaturas, com as proteínas dos extremófilos *Thermus aquaticus*. Esses microorganismos vivem em temperaturas próximas de 100°C.
- Mudanças de pH (que afetam a ionização dos aminoácidos), solventes orgânicos, detergentes, ou substâncias que forma ligações de hidrogênio com a água (uréia), também podem desnaturar proteínas.



Determinando a estrutura de uma proteína

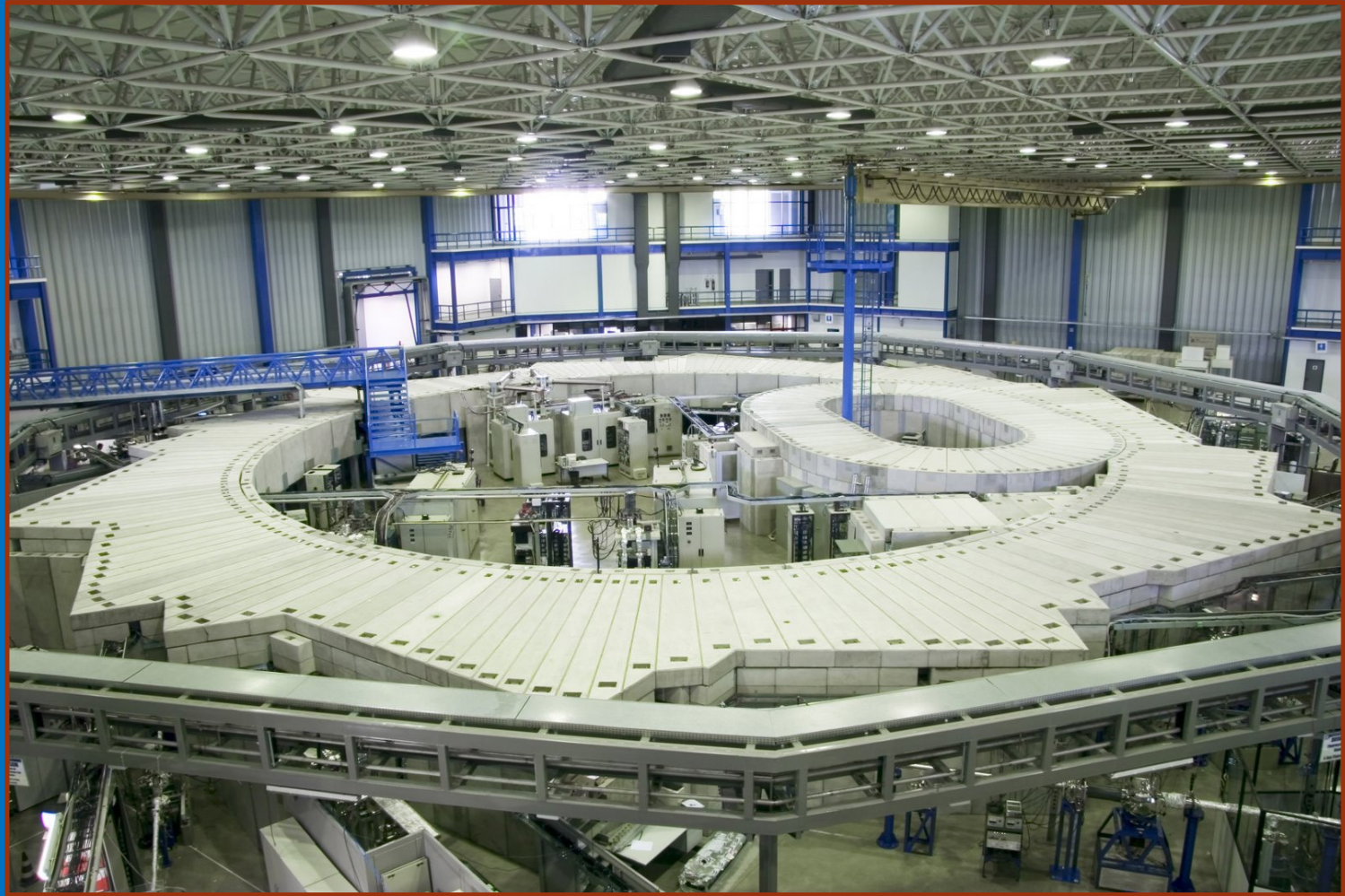


Difração de raios-X



Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Laboratório nacional de luz síncrotron (LNLS-Campinas, Brasil)



Luz síncrotron é a intensa radiação eletromagnética produzida por elétrons de alta energia através de um acelerador de partículas.

RMN para determinação da estrutura de proteínas: Bruker 800 MHz



Ressonância Magnética
Nuclear (RMN)

Bibliografia

- Leiam o capítulo 3 (Amino ácidos, Peptídeos e Proteínas) do Lehninger – Princípios de Bioquímica

Ou

- Capítulos 3 (aminoácidos) e do Voet & Voet.

&

- Capítulo 2 (Aminoácidos e proteínas) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).

Bibliografia

- Leiam o capítulo 3 (Amino ácidos, Peptídeos e Proteínas) do Lehninger – Princípios de Bioquímica
- Capítulos 3 (aminoácidos) e 4 do Voet & Voet.
- &
- Capítulo 2 (Aminoácidos e proteínas) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).



Bibliografia

- Leiam os capítulos 1 (Fundamentos da bioquímica) e 2 (Água) do Lehninger – Princípios de Bioquímica
- Ou
- Capítulos 1 (Vida) e 2 (Soluções aquosas) do Voet & Voet.

Eletroforese (Software)

- Simulador de Eletroforese (<http://www.iq.usp.br/bayardo/software/eletroforese/simulador.html>)
- O Simulador de Eletroforese é uma ferramenta criada com o objetivo de estudar o Equilíbrio Químico, promovendo a integração dos diferentes níveis representacionais: macroscópico, que pode ser visualizado no andamento e resultado das eletroforeses, microscópico (representado nas formas das espécies em nível molecular) e simbólico-matemático (expresso na proporção das espécies, determinada pela equação de Henderson-Hasselbalch).
- Baixe o roteiro de estudo (pdf) no site e faça os exercícios das partes I, II e III.

