

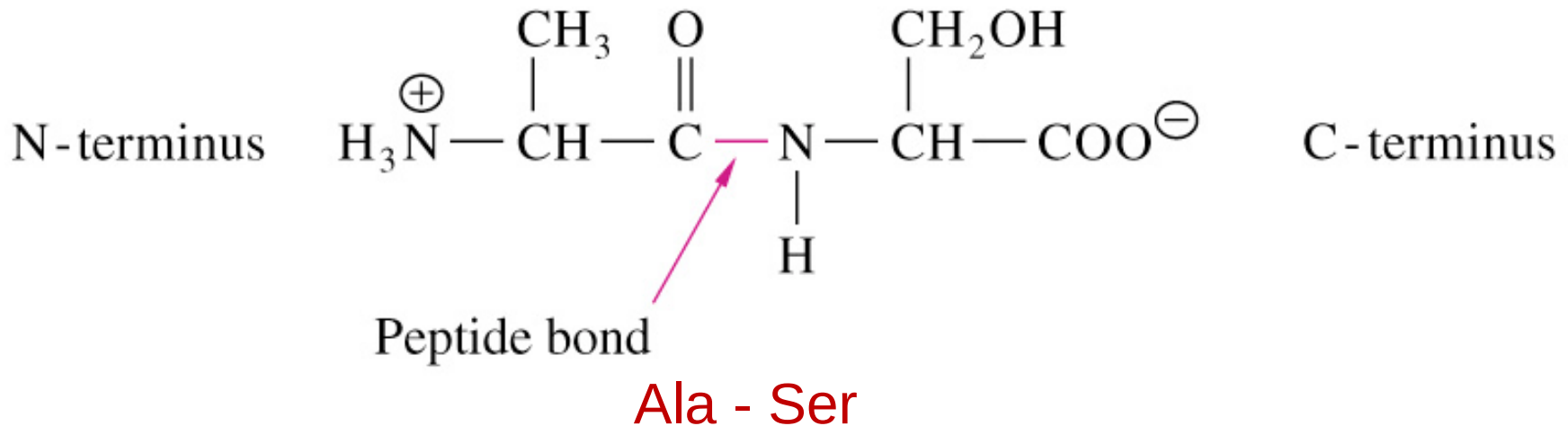
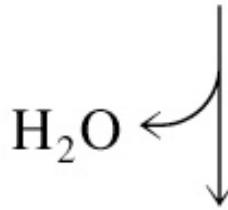
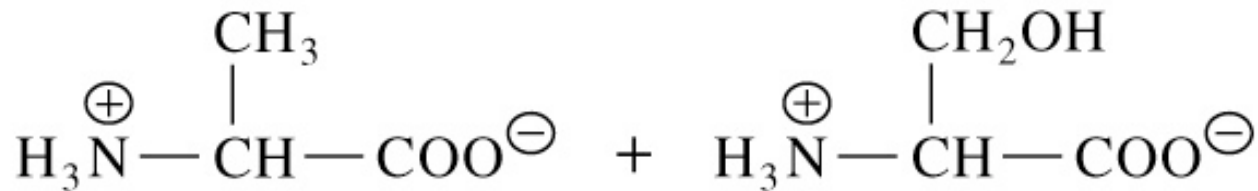
Ligação peptídica une os aa em proteínas

- **Ligação peptídica** – ligação entre aminoácidos
- Formada pela condensação de um grupamento α -carboxílico de um aa com o grupo α -amino de outro aa (com a liberação de uma molécula de H_2O)
- **Estrutura primária** - sequência linear de aa em um peptídeo, polipeptídeo ou proteína

Ligação peptídica entre 2 aminoácidos

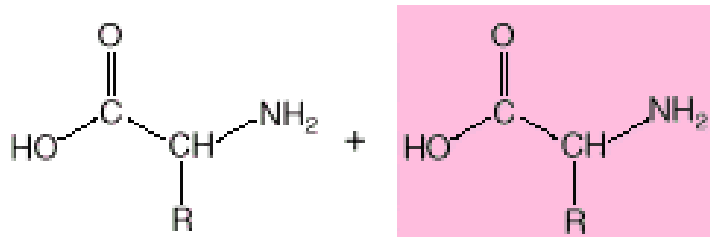
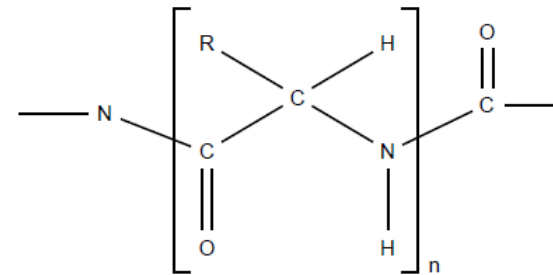
Ala

Ser



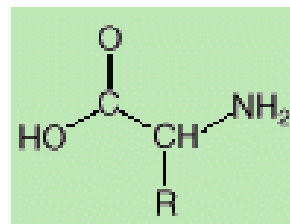
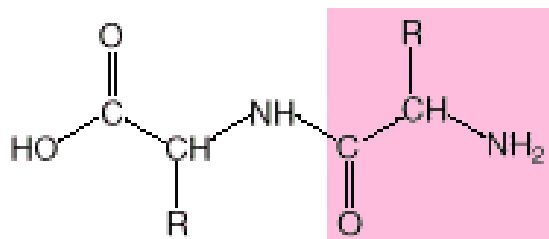
(poli)Aminoácidos

Proteínas são polímeros de aminoácidos (AA)



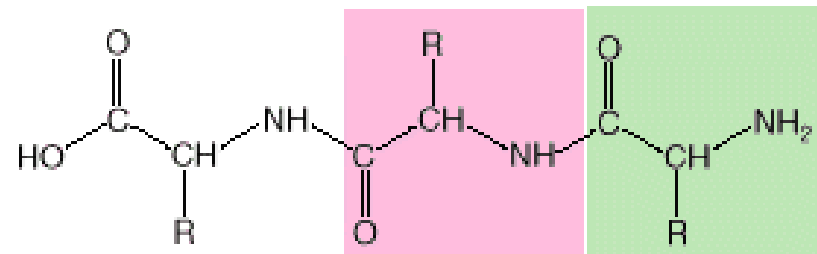
Amino acids

several
reactions
↓



new amino acid

several
reactions

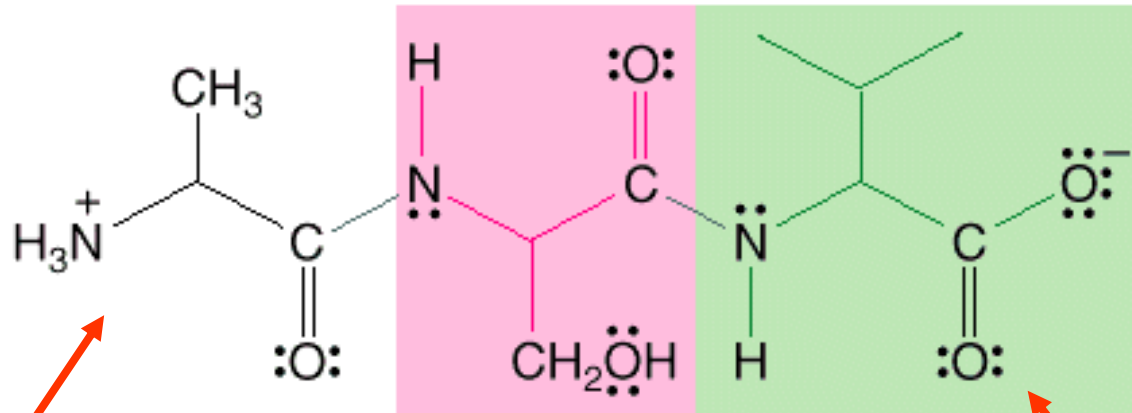


Growing peptide (or protein)

Aminoácido	R	Aminoácido	R
CYS	H ₂ C-SH	TYR	H ₂ C-  -OH
SER	H ₂ C-OH	ASP	H ₂ C-C(=O)-OH

- n tipicamente varia entre 10^2 e 10^5

(poli)Aminoácidos



A tripeptide: Alanylserinylvaline

Ala · Ser · Val
A · S · V

Amino terminus
always on the left

Carboxy terminus
always on the right

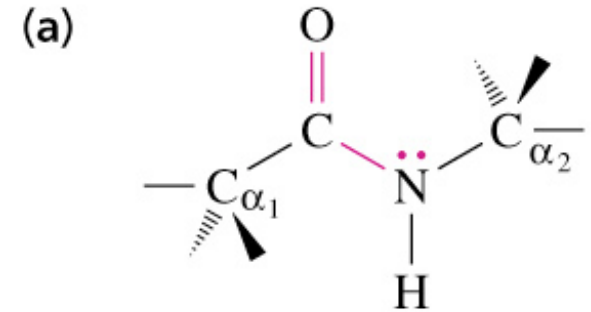
Convenção!

Nomenclatura de polipeptídeos

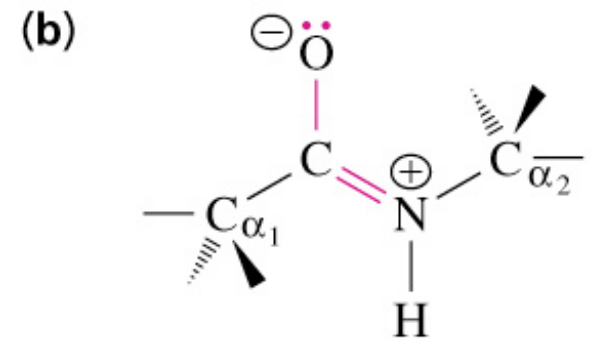
- Cadeia peptídicas são numeradas a partir do N-terminal:
- Ex: (N) **Gly-Arg-Phe-Ala-Lys** (C)
 (GRFAK)
- Formação de ligações peptídicas elimina a ionização dos grupos α -carboxílicos e α -amino dos aa livres = cadeia lateral contribui muito para a carga da proteína, solubilidade e forma...

Estruturas de ressonância da ligação peptídica

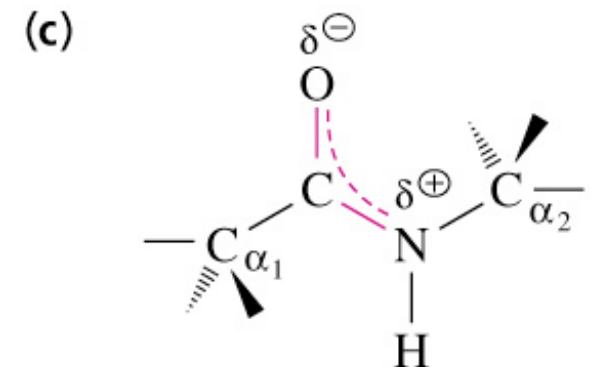
(a) Ligação peptídica mostrada como uma ligação C-N



(b) Ligação peptídica mostrada como uma dupla ligação

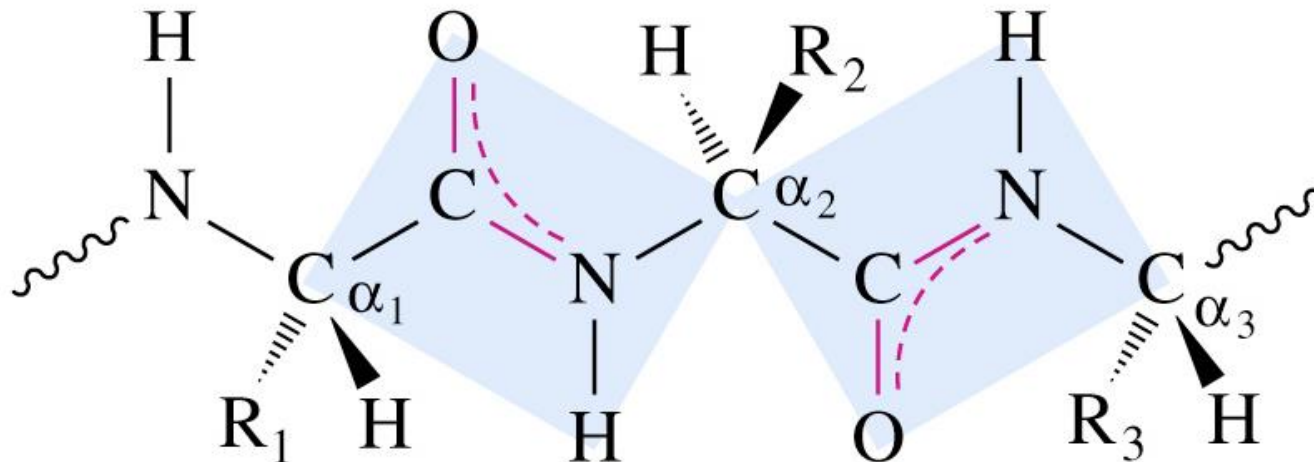


(c) Estrutura atual é um híbrido de 2 formas de ressonância. Elétrons são delocalizados em 3 átomos: O, C, N



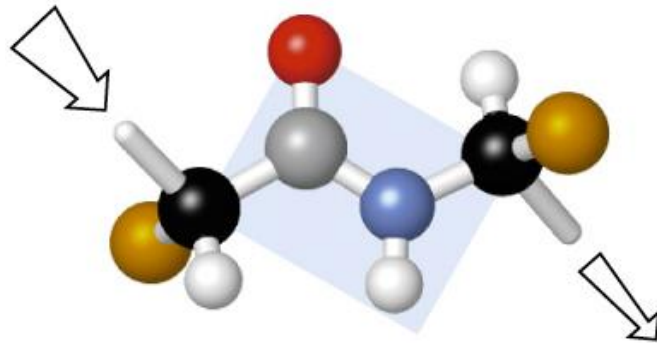
Grupos planares peptídicos em uma cadeia polipeptídica

- Rotação ao redor da ligação C-N é restrita devido à natureza da dupla ligação entre as formas híbridas de ressonância
- Grupos Peptídicos são estruturas planares e formadas por seis átomos (planos azuis)

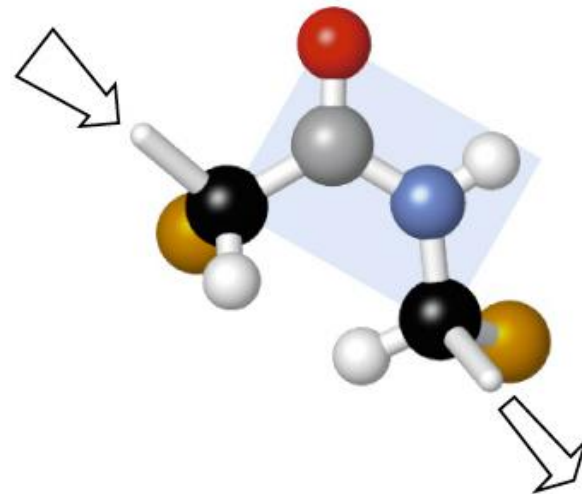


Trans e *cis*: conformações de um grupo peptídico

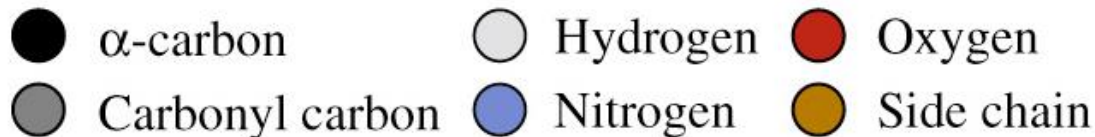
- Quase todos os grupos peptídicos em proteínas estão na conformação *trans*



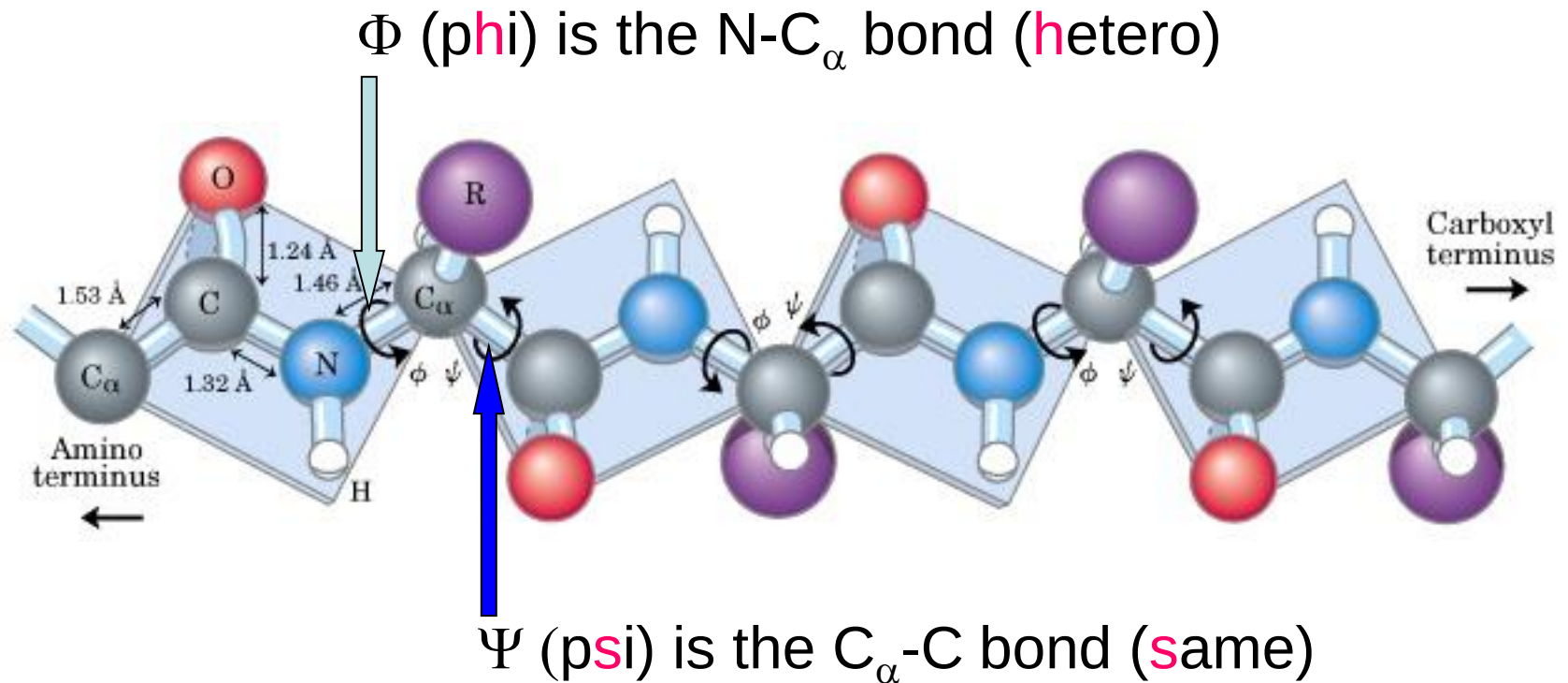
Trans



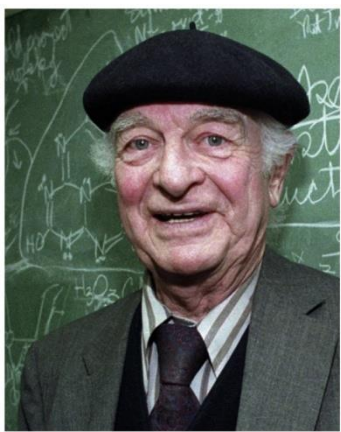
Cis



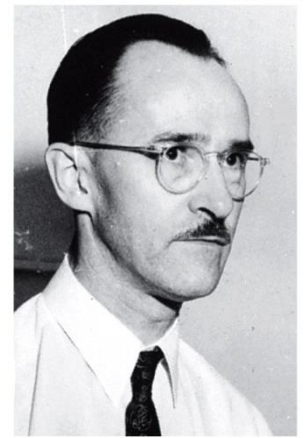
Conformação dos grupos peptídicos é determinada pelos ângulos rotacionais de suas ligações e leva a formação da espinha dorsal de um polipeptídeo (backbone)



Há 4 níveis de estrutura em proteínas



Linus Pauling, 1901–1994



Robert Corey, 1897–1971

Primária
Secundária
Terciária
Quaternária

**Primary
structure**

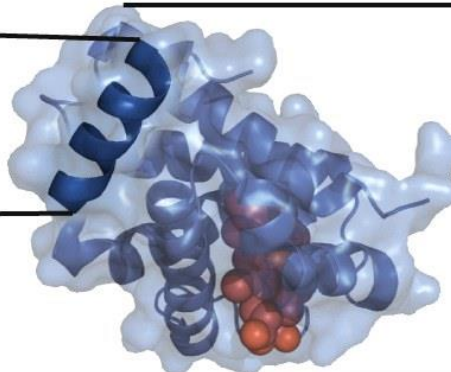
Pro
Ala
Asp
Lys
Thr
Asn
Val
Lys
Ala
Ala
Trp
Gly
Lys
Val

**Secondary
structure**



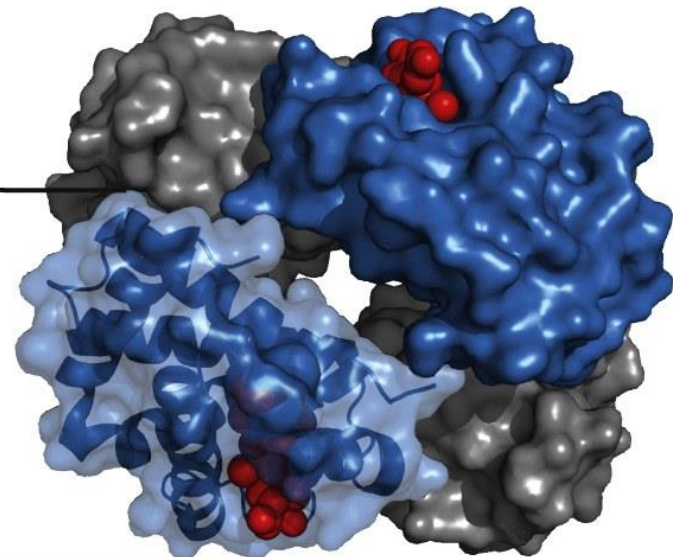
α Helix

**Tertiary
structure**



Polypeptide chain

**Quaternary
structure**



Assembled subunits

**Amino acid
residues**

Figure 3-23

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

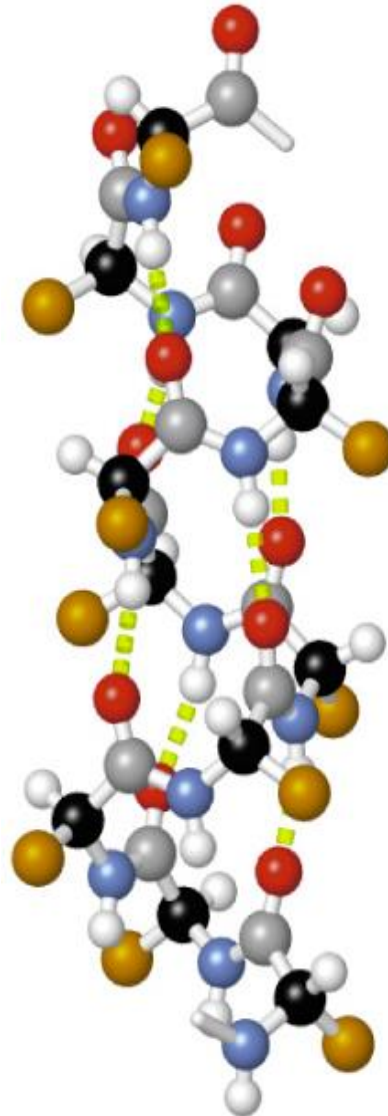
© 2008 W. H. Freeman and Company

Há 4 níveis de estrutura de proteínas

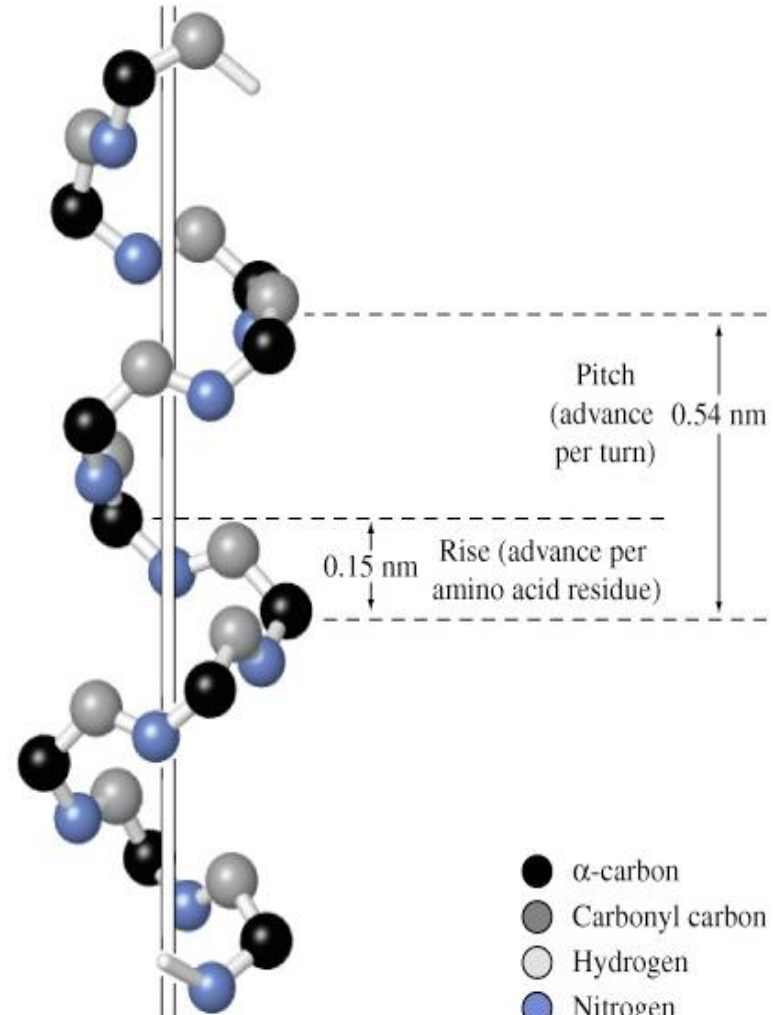
- **Estrutura primária** - sequência linear de aa.
- **Estrutura secundária** – estruturas regulares tridimensionais formadas por segmentos de cadeias polipeptídicas conhecidas como α -**helices** e folhas β -**pregueadas**, que são ambas estabilizadas por pontes de H.
- **Estrutura terciária** – descreve o dobramento final de cadeia polipeptídica por interação de regiões com estrutura regular (α -**helices** e folhas β -**pregueadas**) ou de regiões sem estrutura definida.
- **Estrutura quaternária** – compreende a associação entre 2 ou mais cadeias polipeptídicas para compor uma proteína funcional definida.

A alfa hélice (α -helix)

- α -hélice se repete a cada 3,6 aminoácidos. A distância entre um $C\alpha$ de um aminoácido e o $C\alpha$ do quarto aminoácido acima estão a 0,54 nm ou 5,4 Å de distância



Right-handed α -helix

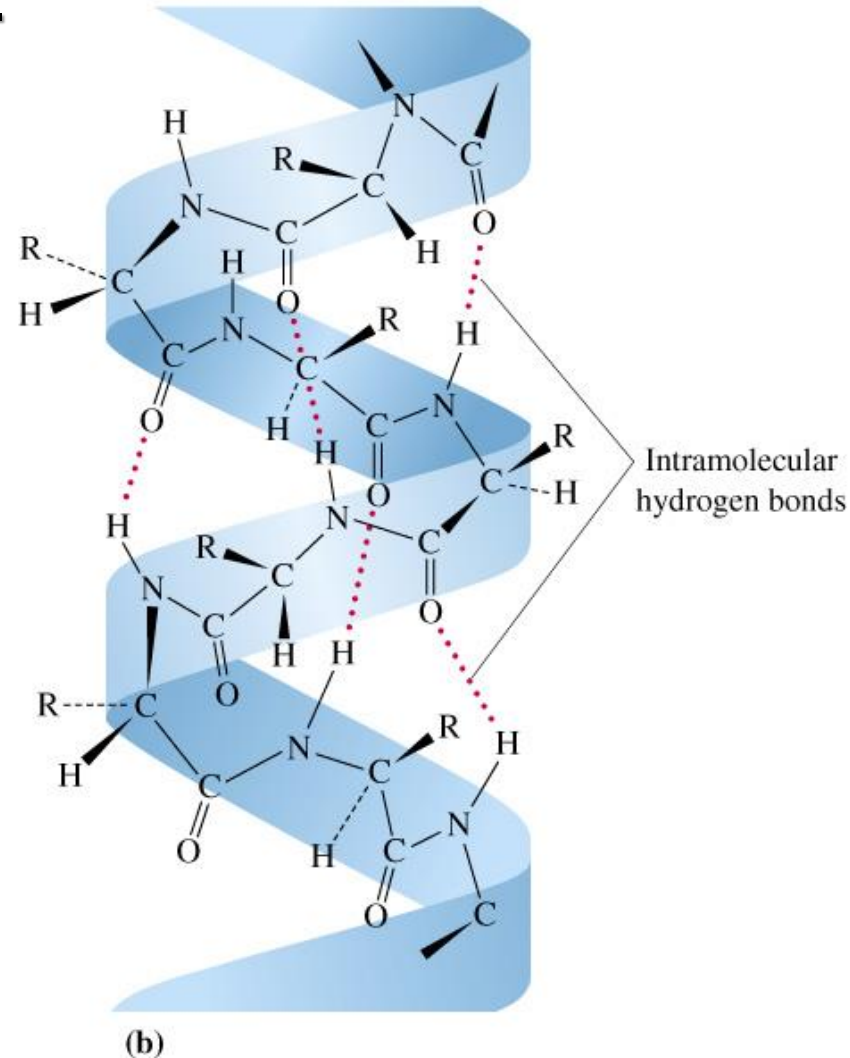
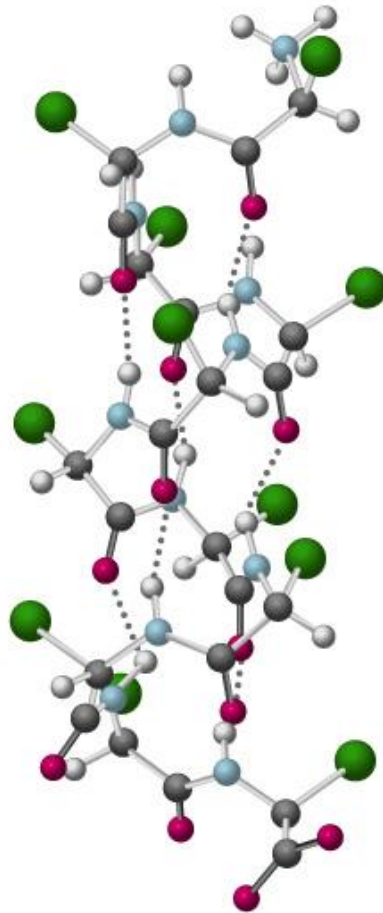


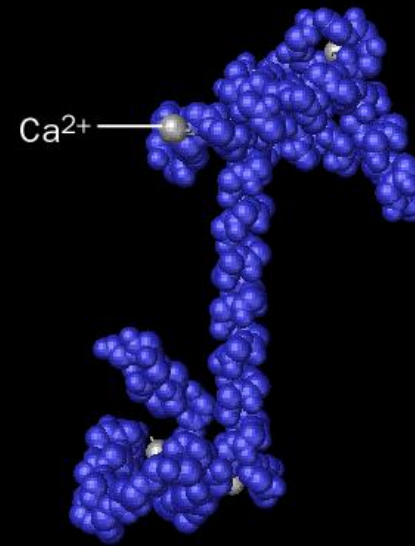
Axis

- α -carbon
- Carbonyl carbon
- Hydrogen
- Nitrogen
- Oxygen
- Side chain

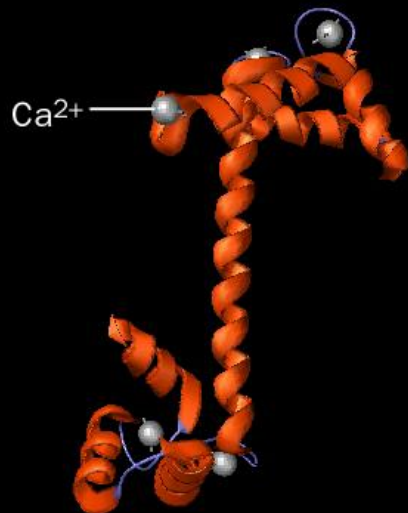
A alfa hélice (α -helix)

- As cadeias laterais ocupam as posições externa da α -hélice.
- A maioria das α -hélices são “right handed” devido a sua maior estabilidade
- As α -hélices são estabilizadas por ligações de hidrogênio intracadeia entre grupos C=O e N-H.

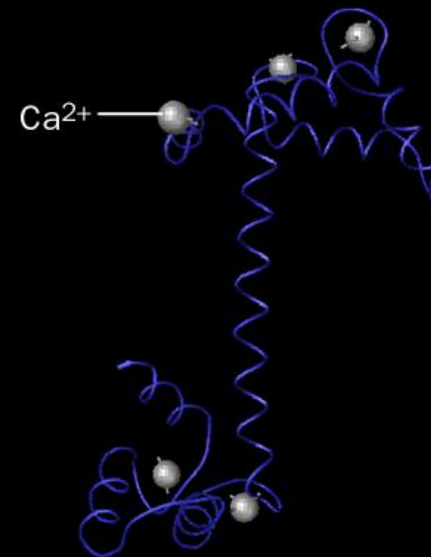




Troponin



Troponin

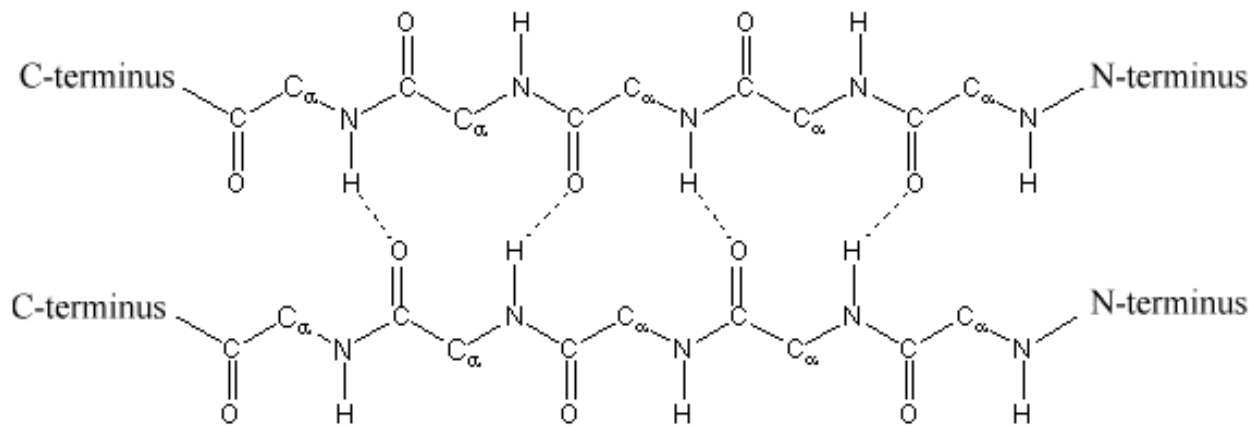


Troponin

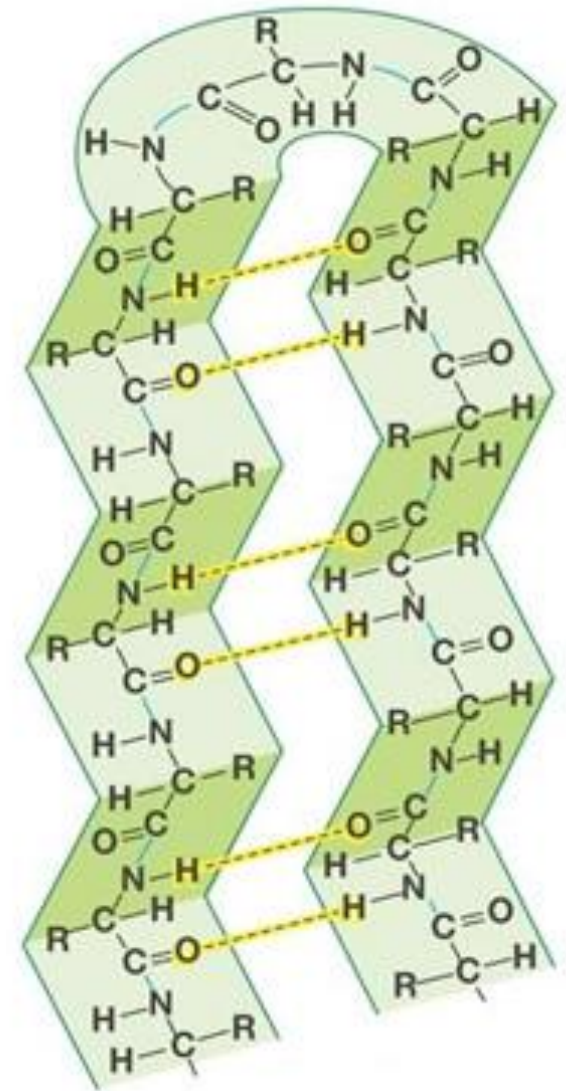
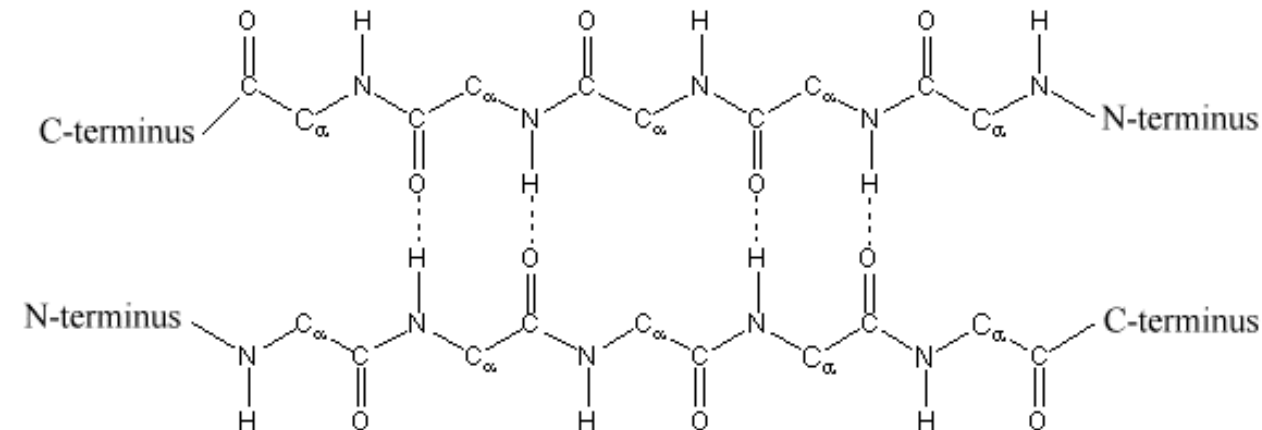
Folhas- β (β -Sheets)

(a) paralelas, (b) antiparalelas

Parallel β Sheet

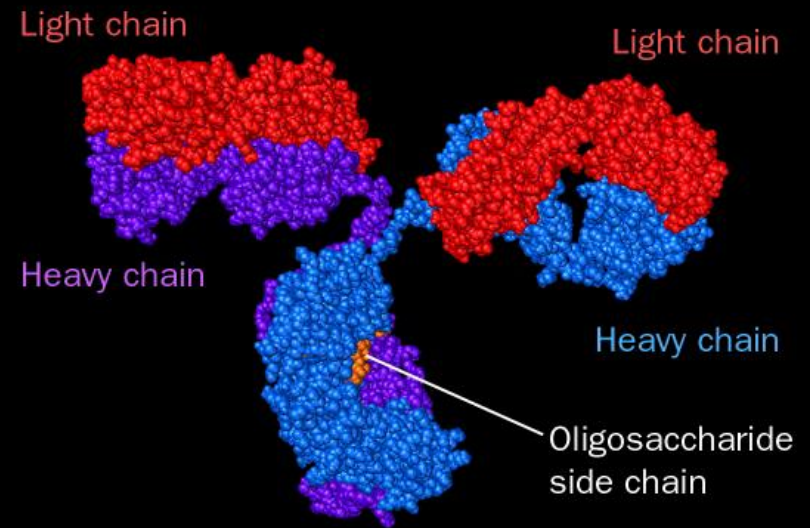


Antiparallel β Sheet

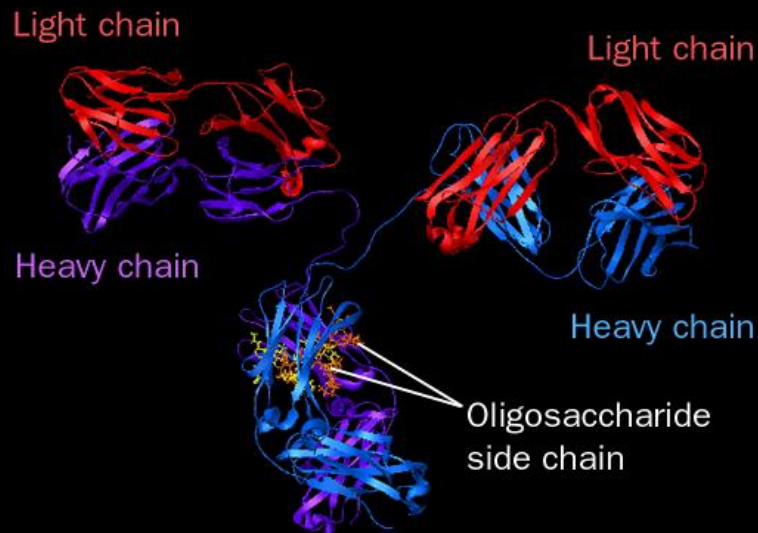




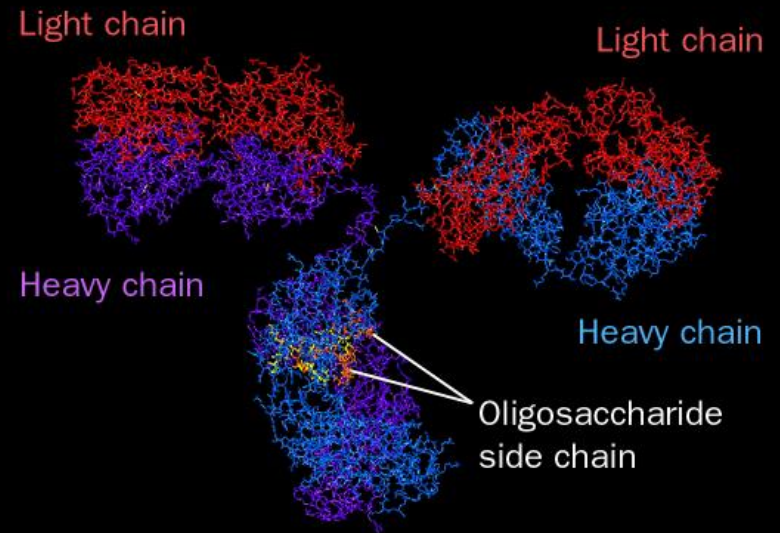
Immunoglobulin G
(Light chain variable domain)



Immunoglobulin G



Immunoglobulin G



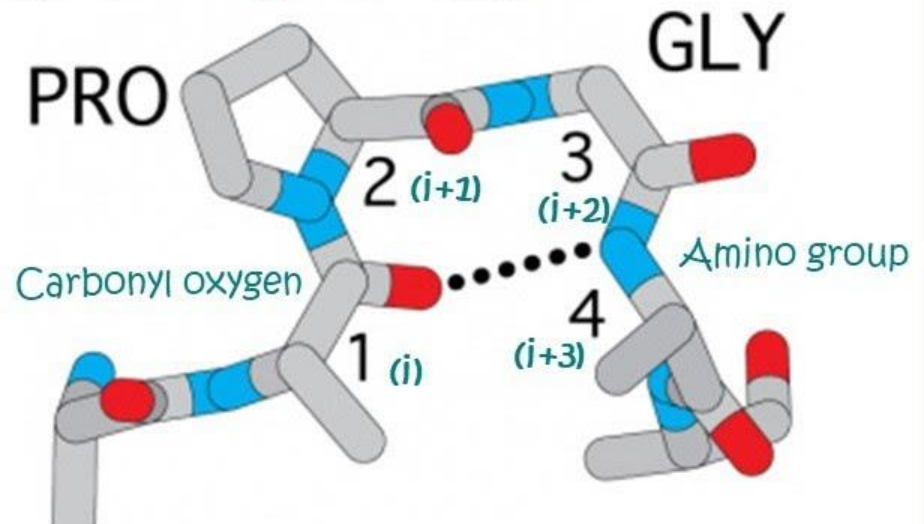
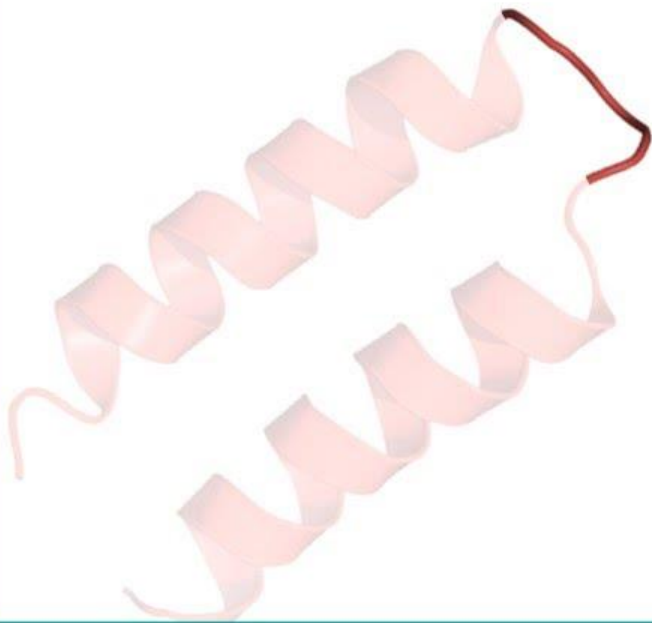
Immunoglobulin G

Outras estruturas secundárias

- Além da alfa-hélice e da folha pregueada beta, existem outras estruturas secundárias que ocorrem apenas em algumas proteínas especializadas.
- Um exemplo é a volta beta, que ocorre com frequência quando uma cadeia polipeptídica faz uma volta abrupta.
- Envolve 4 resíduos de aa. A ligação peptídica do primeiro aminoácido forma ponte de H com o quarto.
- Gly (pqno e flexível) e Pro (ligação imino assume facilmente a configuração cis) ocorrem com frequência em voltas beta.

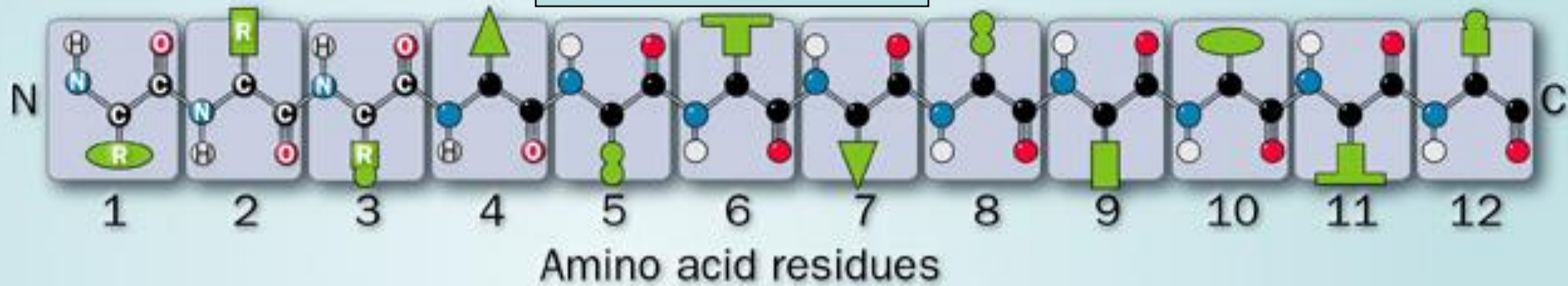
Estrutura da “volta β ”

β Turns



NÍVEIS DE ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS PROTEÍNAS

Estrutura Primária



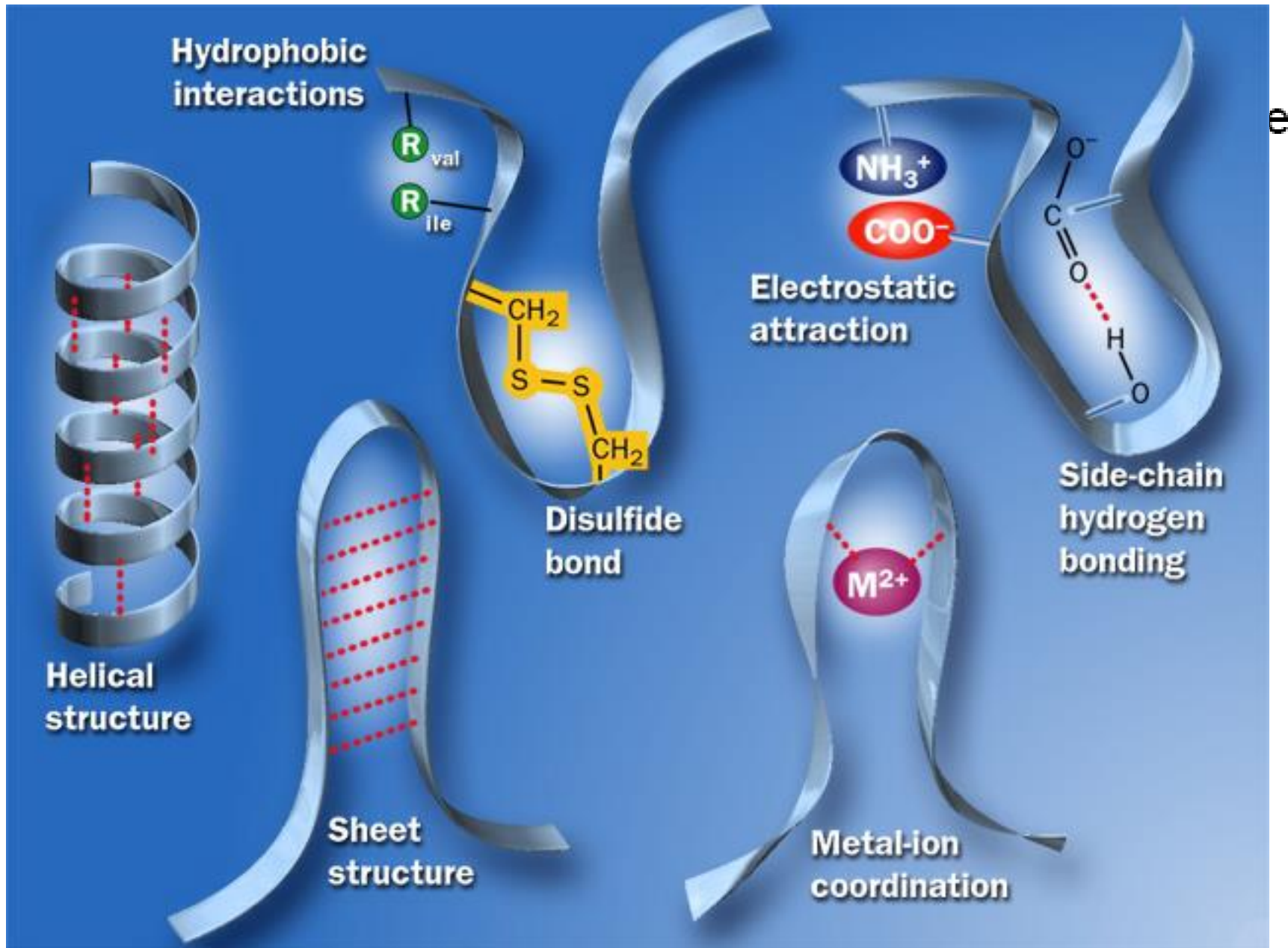
Estrutura Secundária



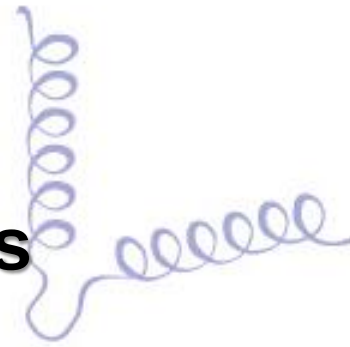
Estrutura Terciária



Estrutura Terciária



(a) Helix-loop-helix



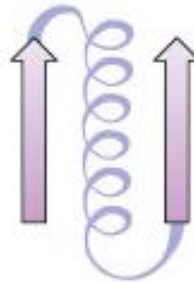
(b) Coiled coil



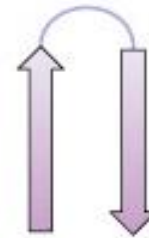
(c) Helix bundle



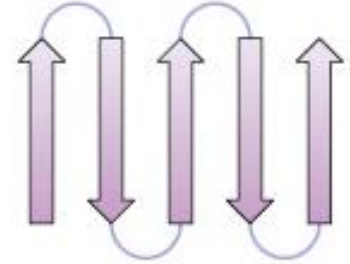
(d) $\beta\alpha\beta$ unit



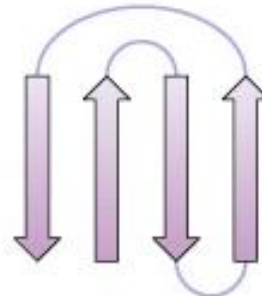
(e) Hairpin



(f) β meander



(g) Greek key



(h) β -sandwich



➤ A união de algumas estruturas secundárias em orientações espaciais definidas forma as chamadas

ESTRUTURAS SUPER-SECUNDÁRIAS ou

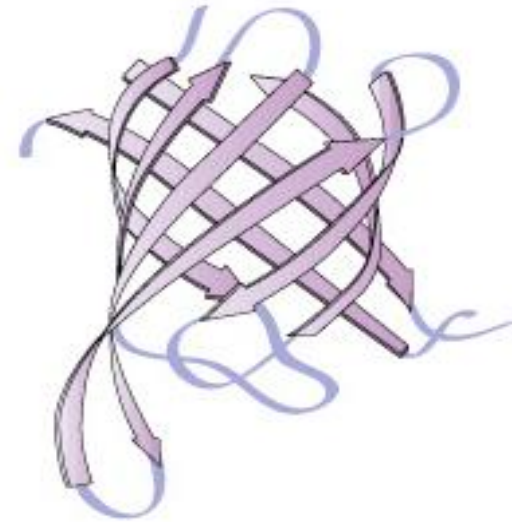
MOTIVOS (motifs, do inglês), que podem ser encontrados em muitas proteínas com as mais diversas funções biológicas.

➤ **Polipeptídeos grandes (mais que 100 amino ácidos) podem formar estruturas chamadas de DOMÍNIOS, cada qual constituído de motivos, que tem funções específicas e definidas dentro de uma proteína e são geralmente encontrados naquelas que tem funções parecidas.**

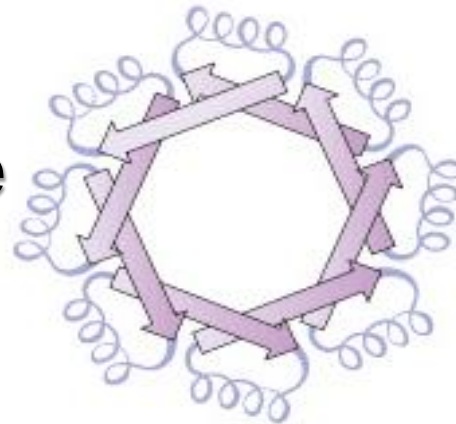
(a) Parallel twisted sheet



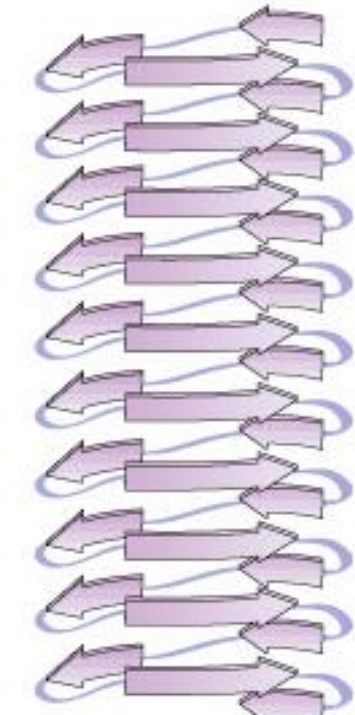
(b) β barrel

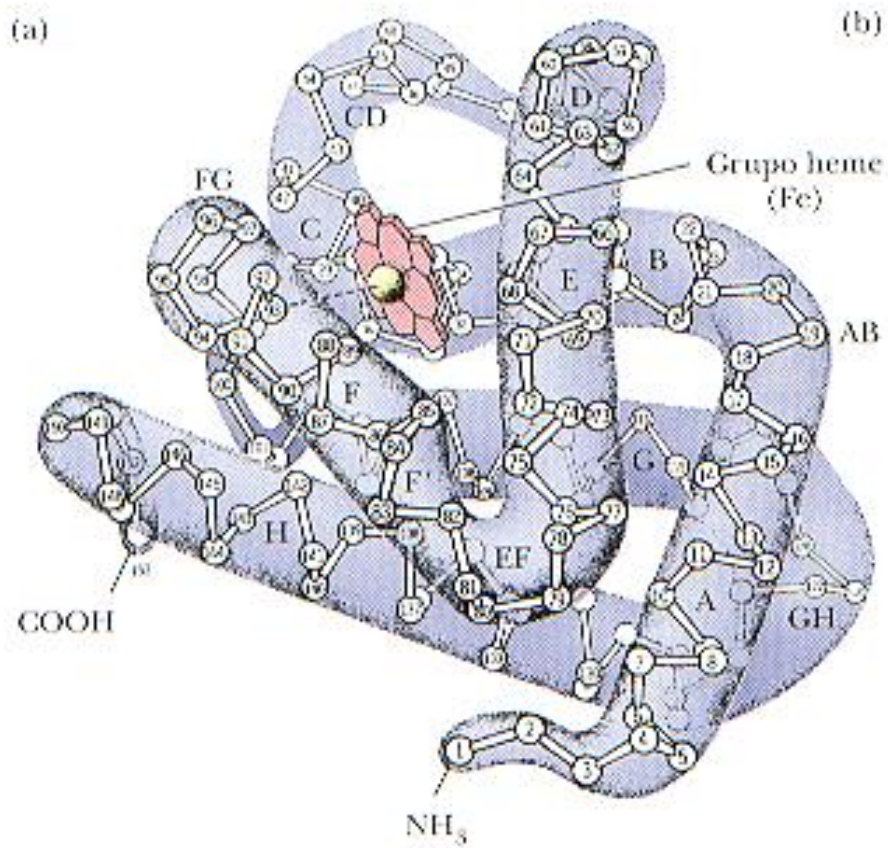


(c) α/β barrel

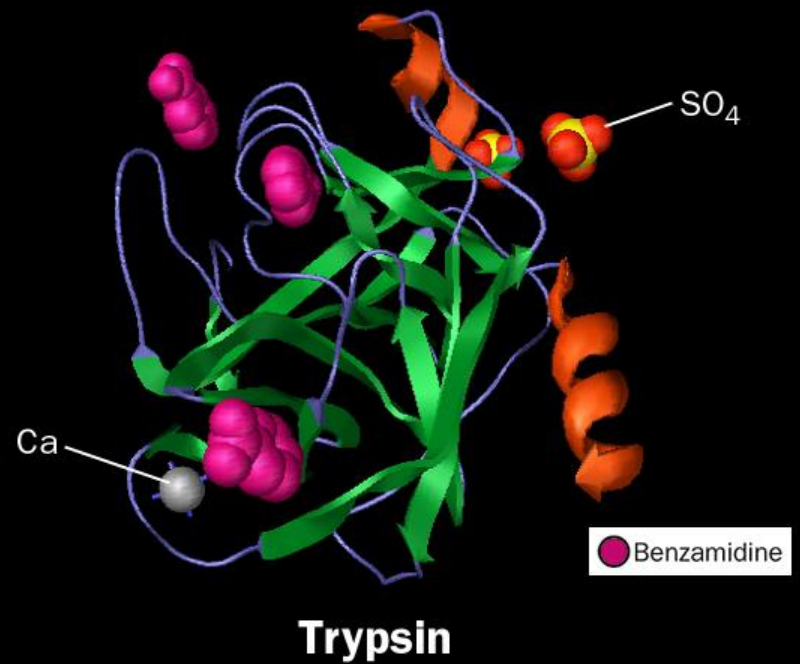
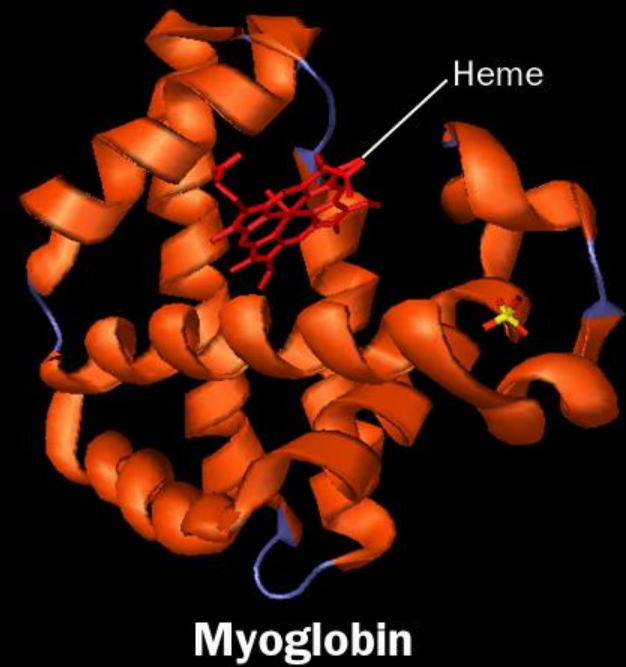


(d) β helix





Myoglobina

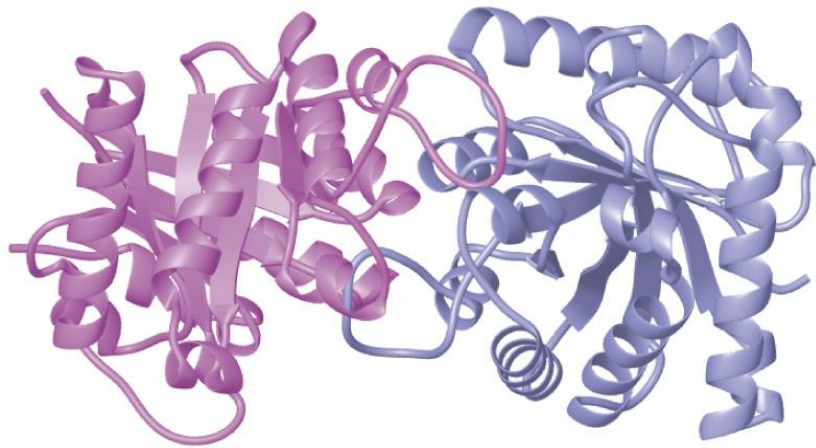


Estrutura quaternária

- Refere-se à organização de subunidades em uma proteína com múltiplas subunidades (um “oligômero”)
- Subunidades (podem ser idênticas ou diferentes) têm uma estequiometria e arranjo característico
- Subunidades são ligadas entre si por várias interações não-covalentes fracas

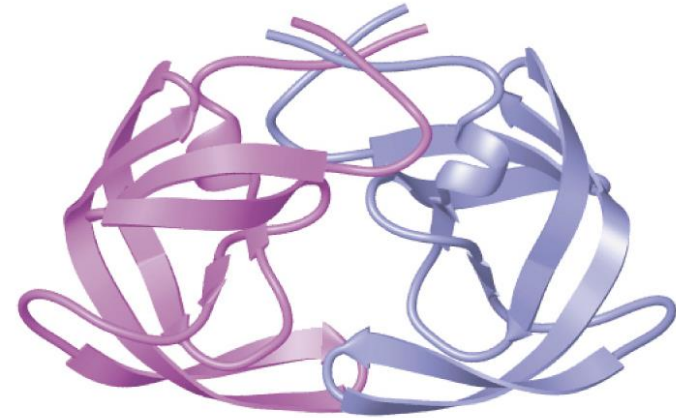
Estrutura quaternária de proteínas

(a)

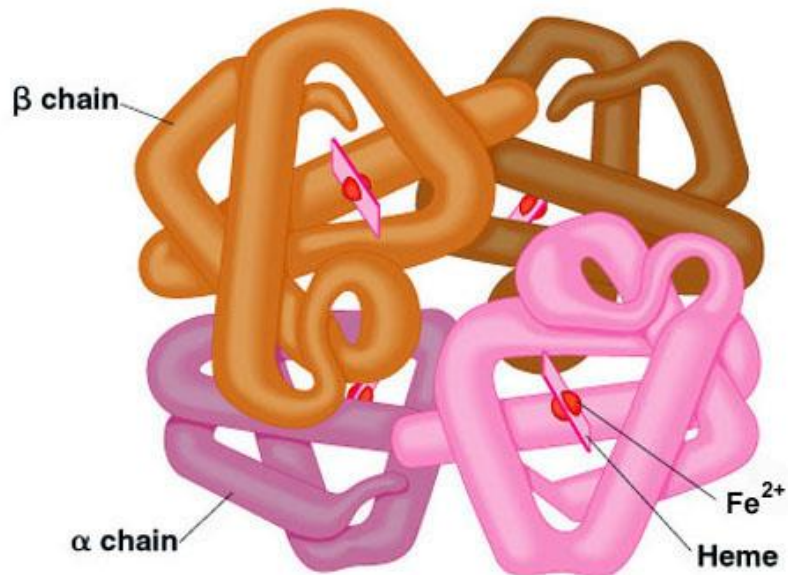


Chicken triose phosphate isomerase

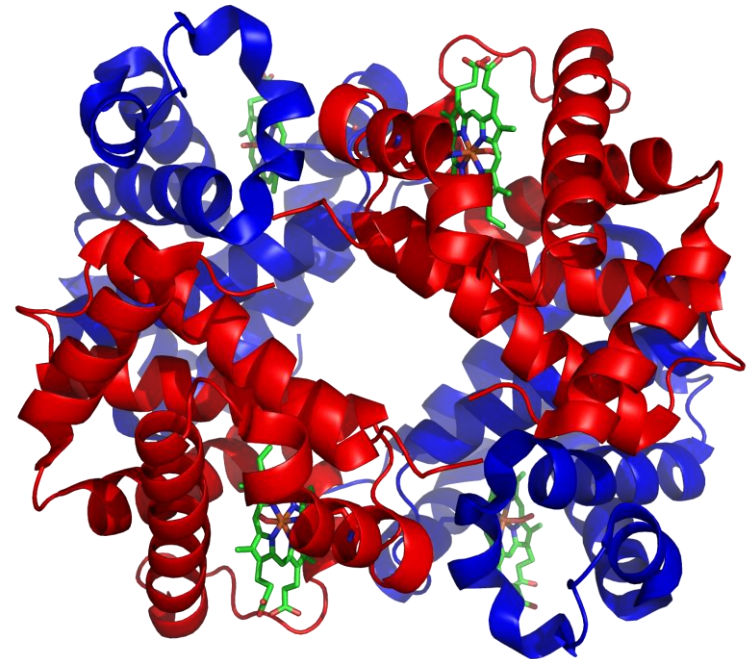
(b)



HIV-1 aspartic protease

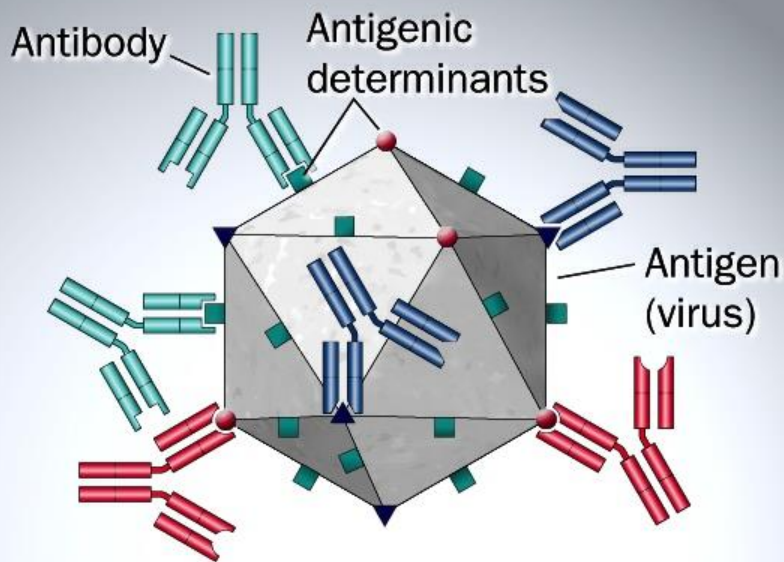


Human
hemoglobin



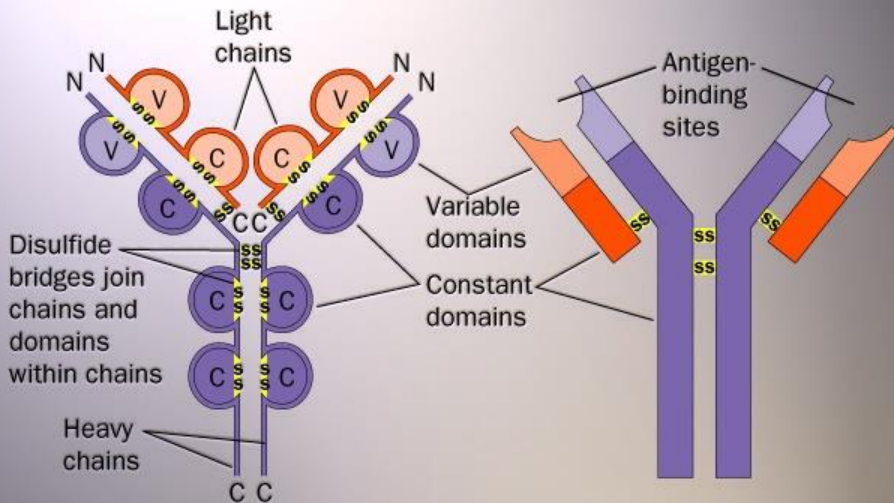
O papel das proteínas em nosso organismo

- Enzimas
- Transporte
- Estocagem
- Contração
- Movimentação
- Estrutura
- Defesa
- Regulação
- Visão
- Luminescência



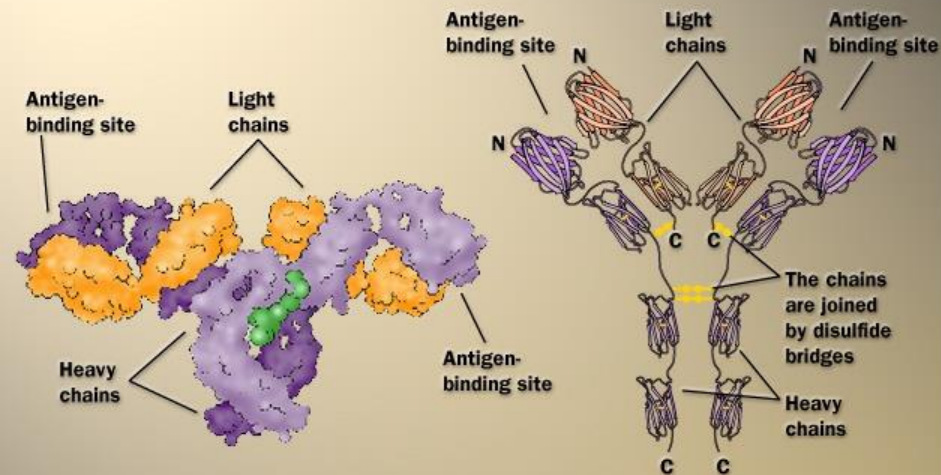
An antigen may have more than one determinant, each binding a specific antibody molecule

1) ANTICORPOS



Domain model
Showing globular constant (C) and variable (V) domains

"Y" model
Emphasizes the antigen-binding site

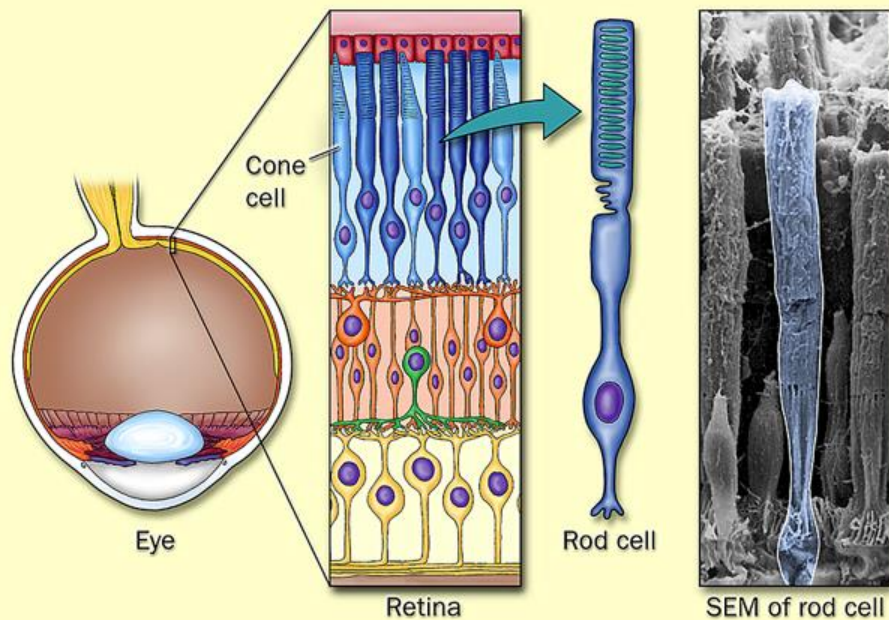


Space-filling model

The heavy chains and light chains twist around each other

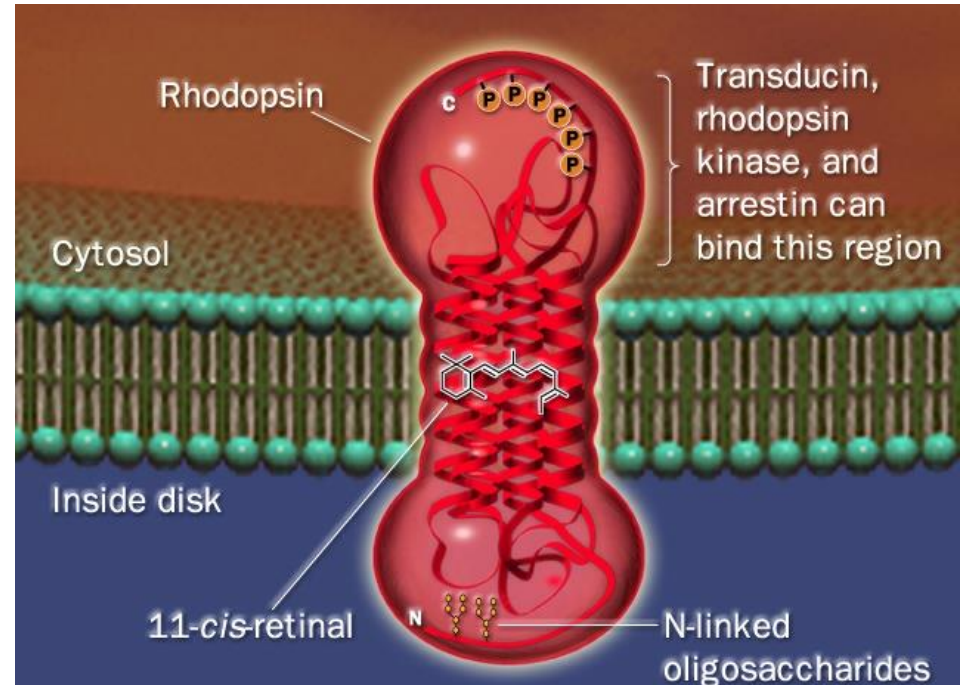
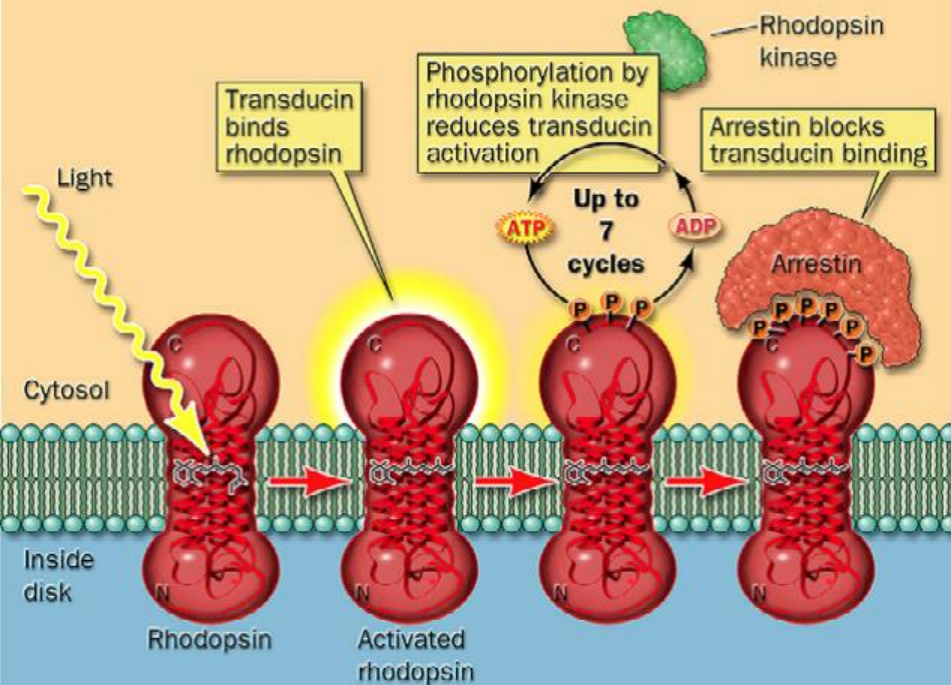
Ribbon model

This model shows domains of β -sheets arranged like barrels (" β -barrels")



2) RECEPTORES MEMBRANARES

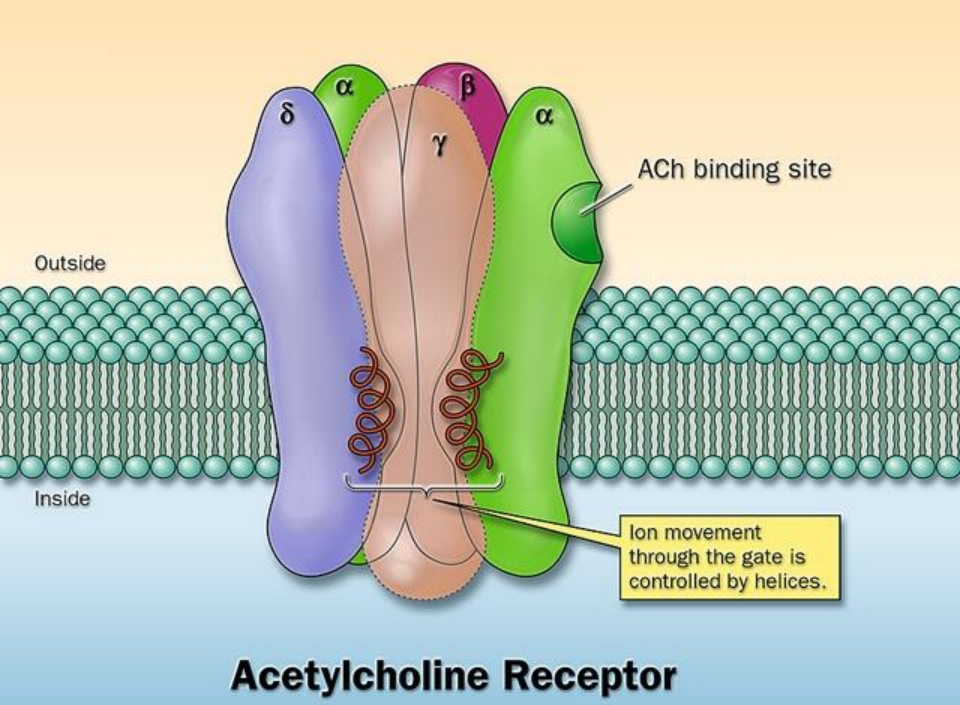
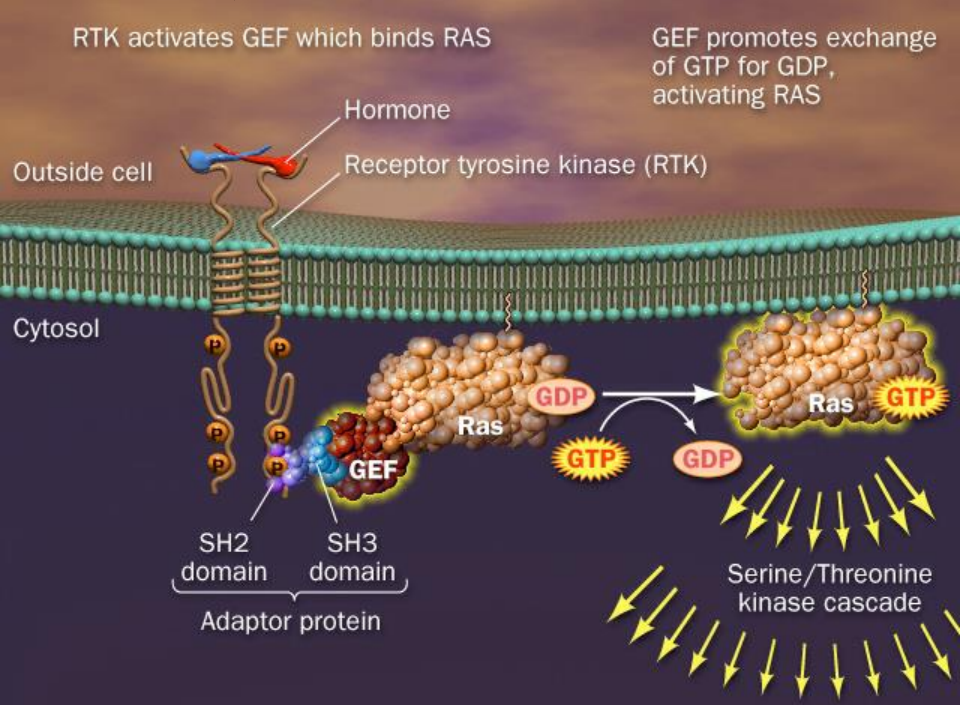
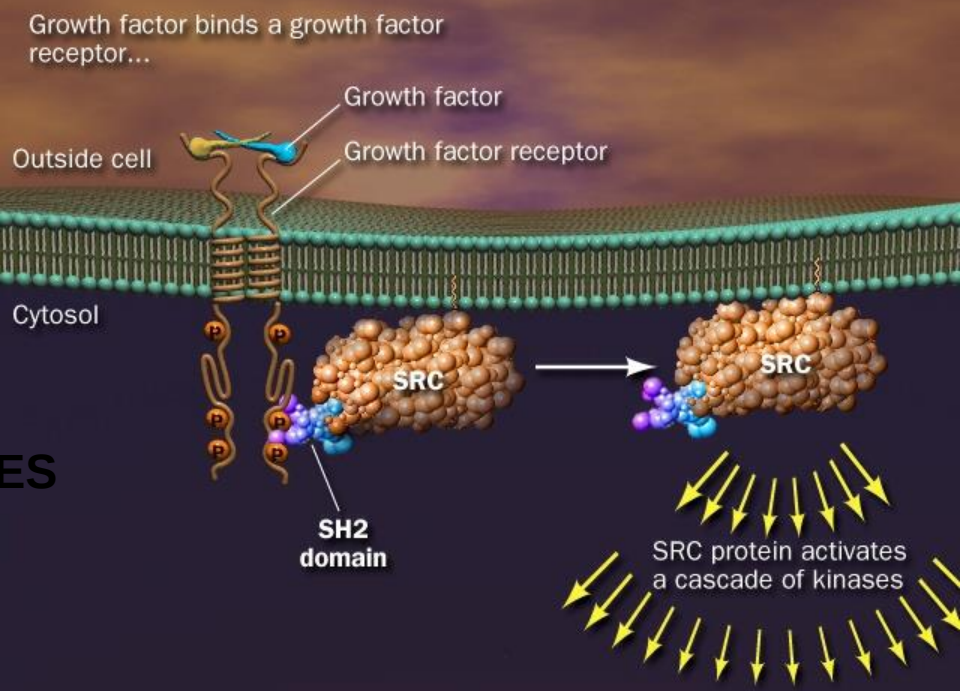
EX.: DE FÓTONS DE LUZ



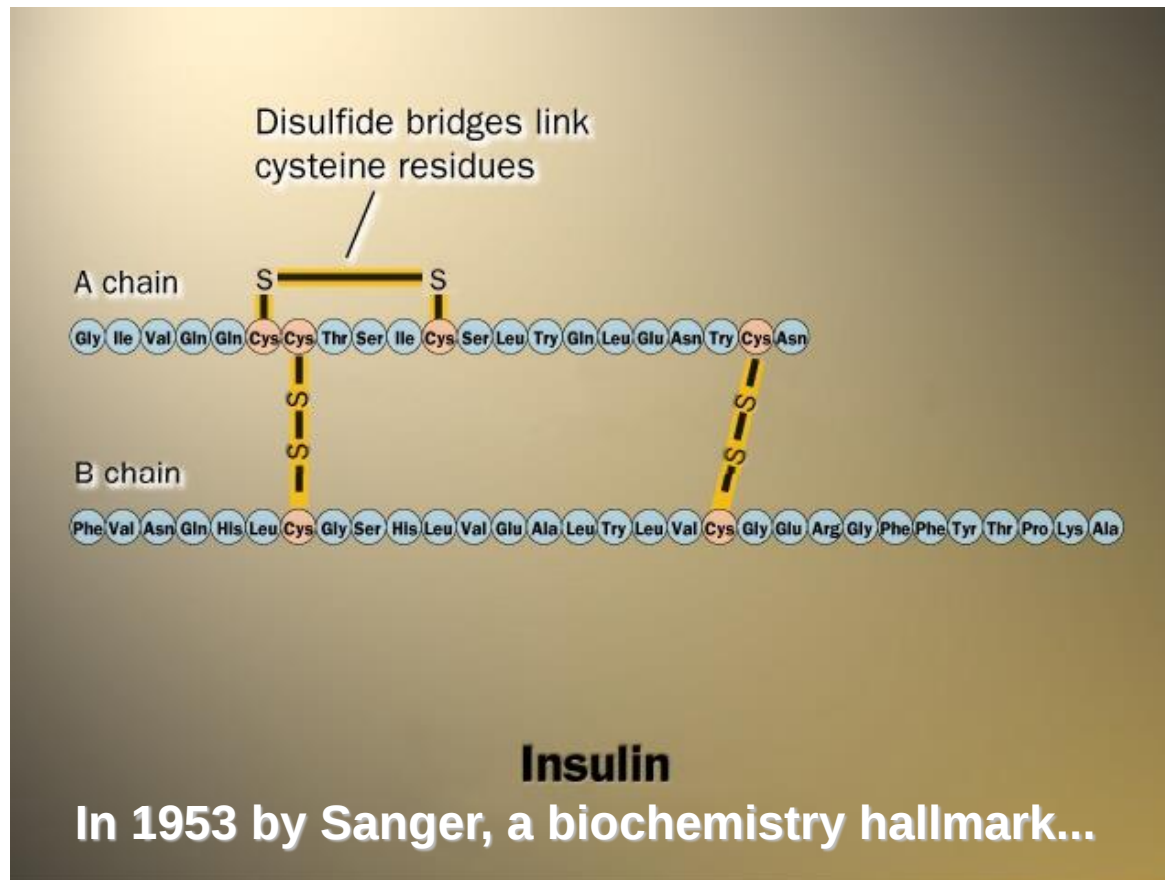
2) RECEPTORES MEMBRANARES...

DE FATORES DE CRESCIMENTO
Ex.: FGF, NGF, EGF, ...

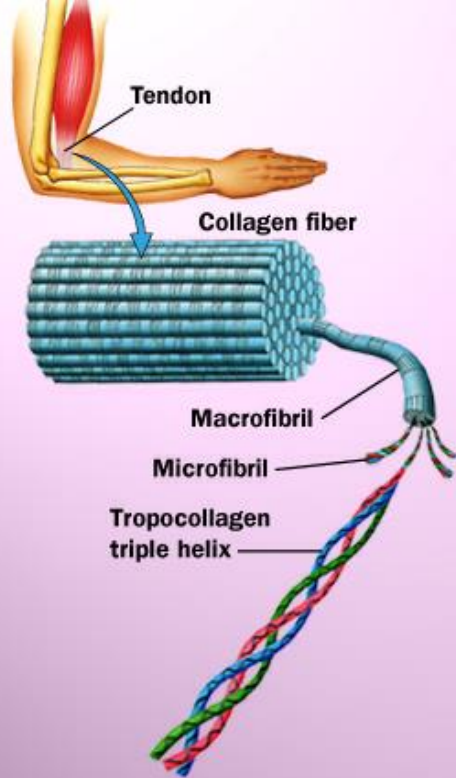
DE HORMÔNIOS, NEUROTRANSMISSORES
Ex.: MSHR, ACTHR, FSHR, AChR, ...



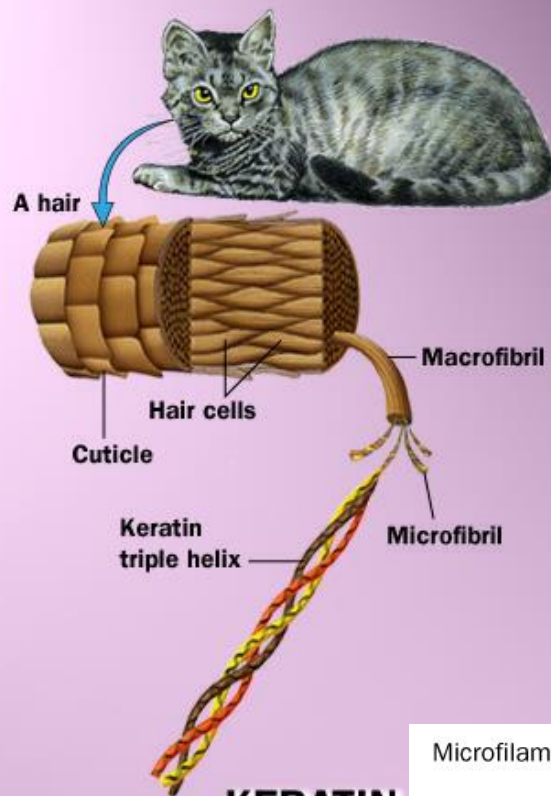
3) HORMÔNIOS PEPTÍDICOS



GLUCAGON, HORMÔNIO DE CRESCIMENTO, ...



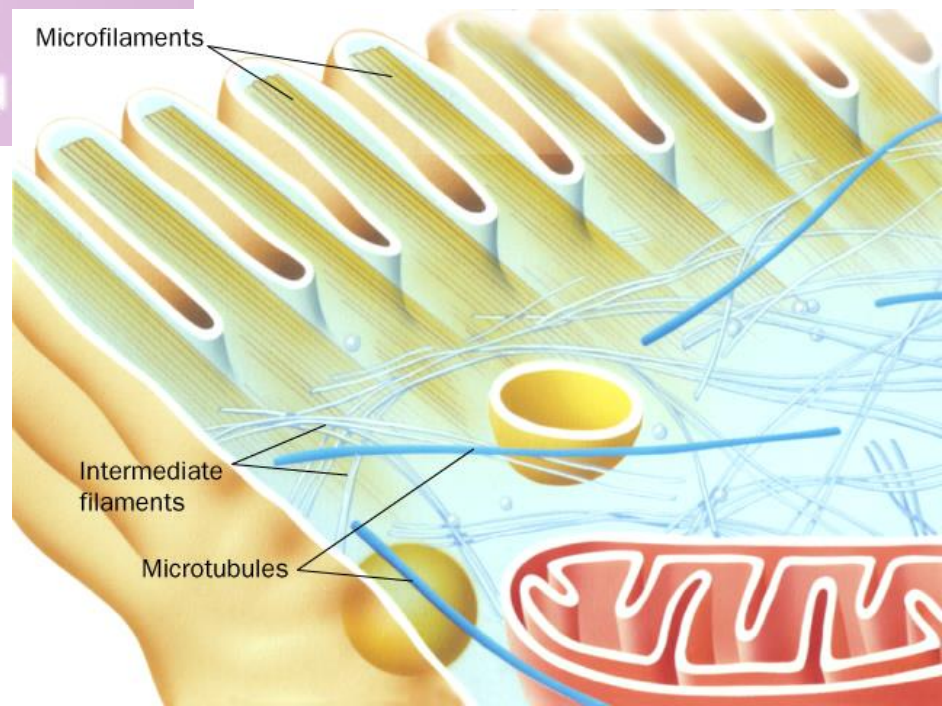
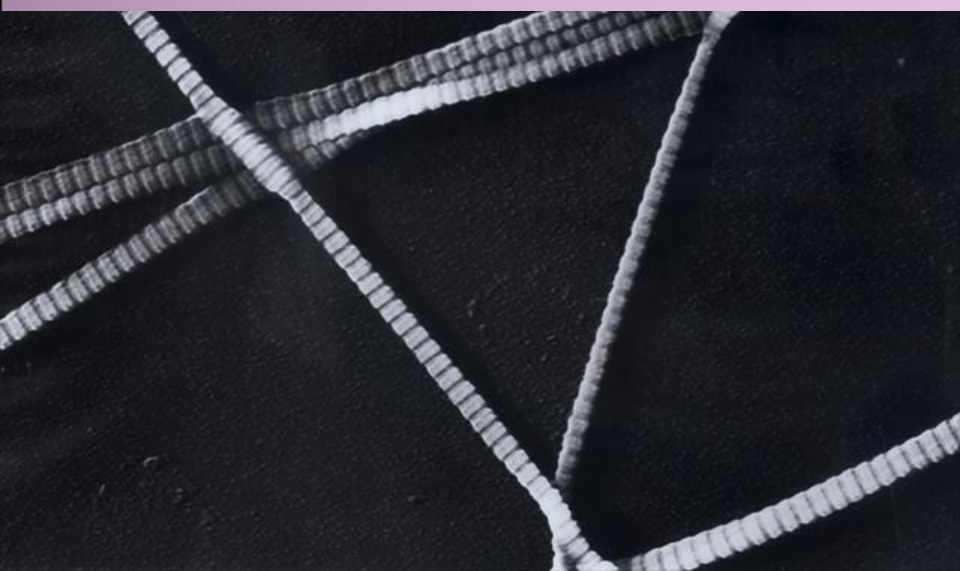
COLLAGEN

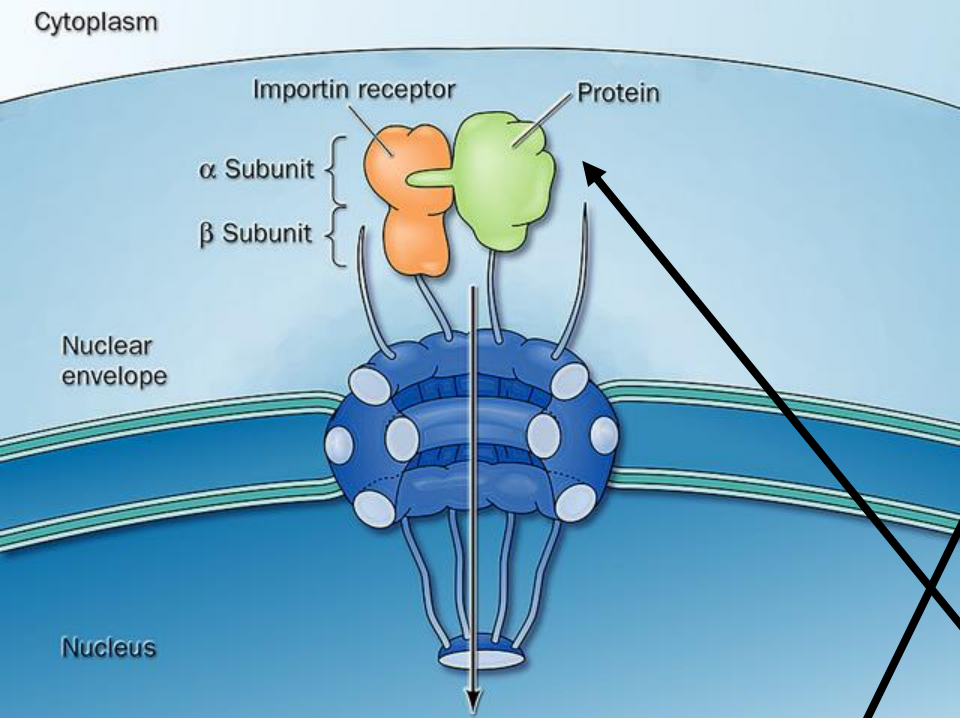


KERATIN

4) ESTRUTURAIS

**COLÁGENO, QUERATINA,
ACTINA, MIOSINA, ...**



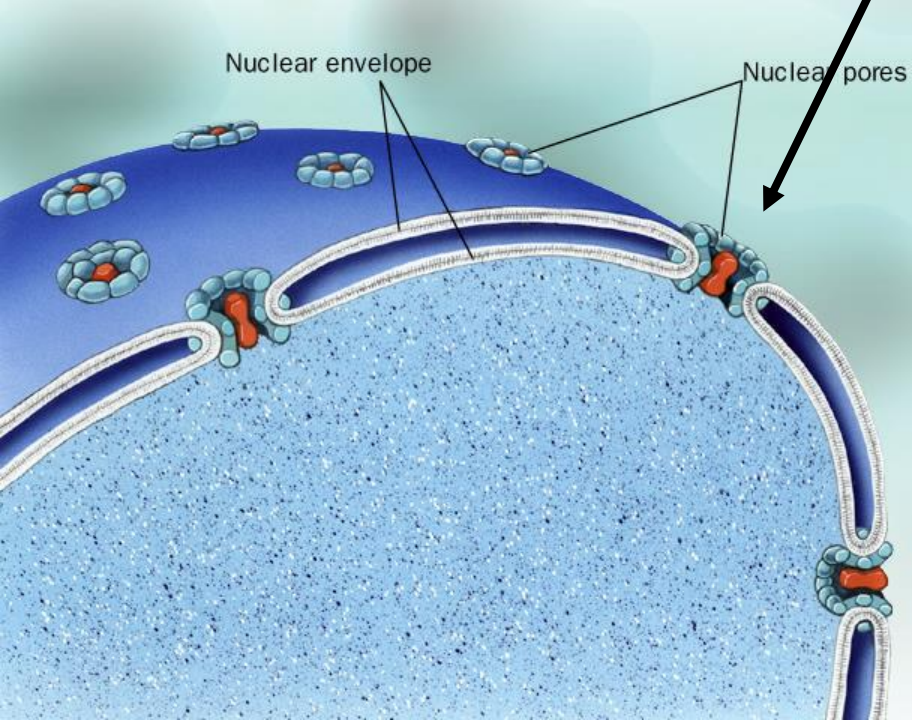


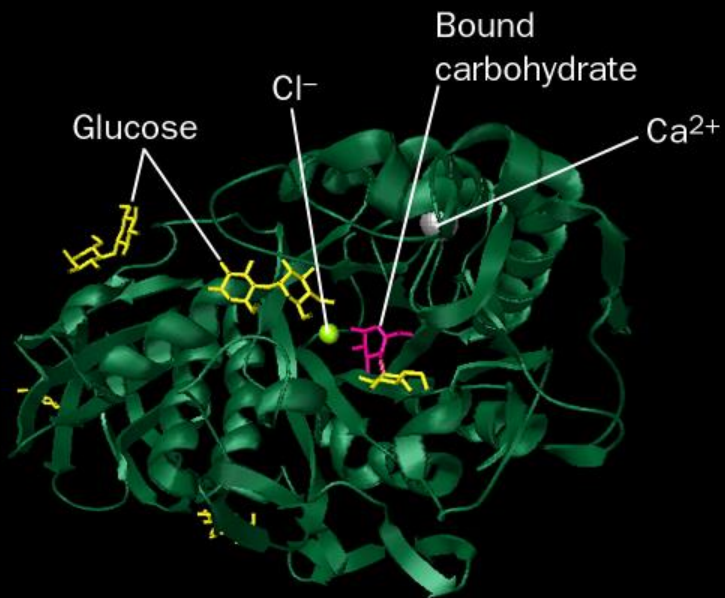
5) CANAIS

POROS NUCLEARES, IÔNICOS, ...

6) TRANSPORTADORES

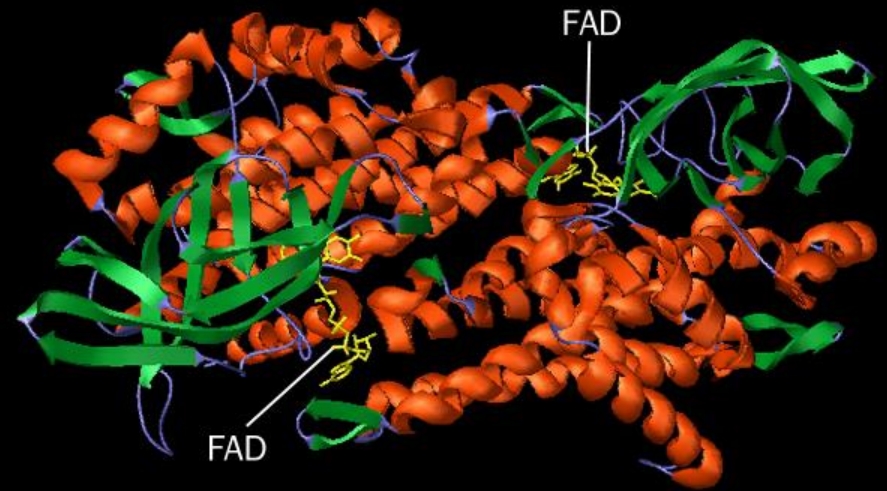
IMPORTINAS, ALBUMINAS, ...



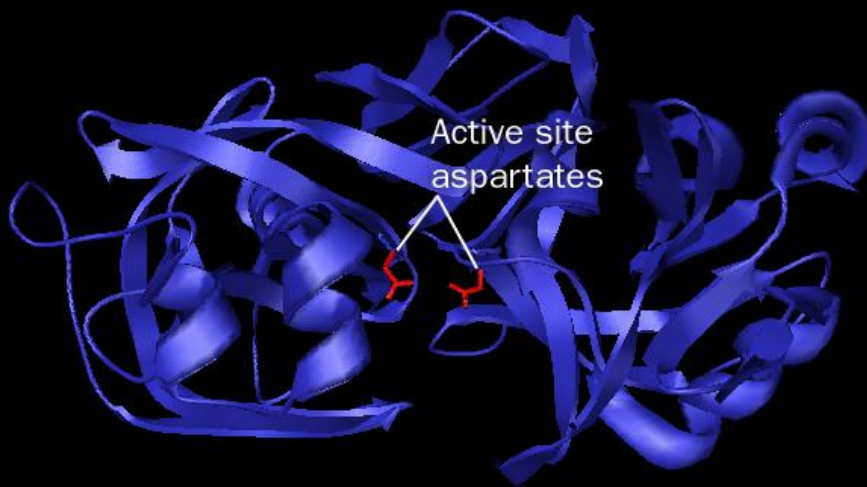


α Amylase

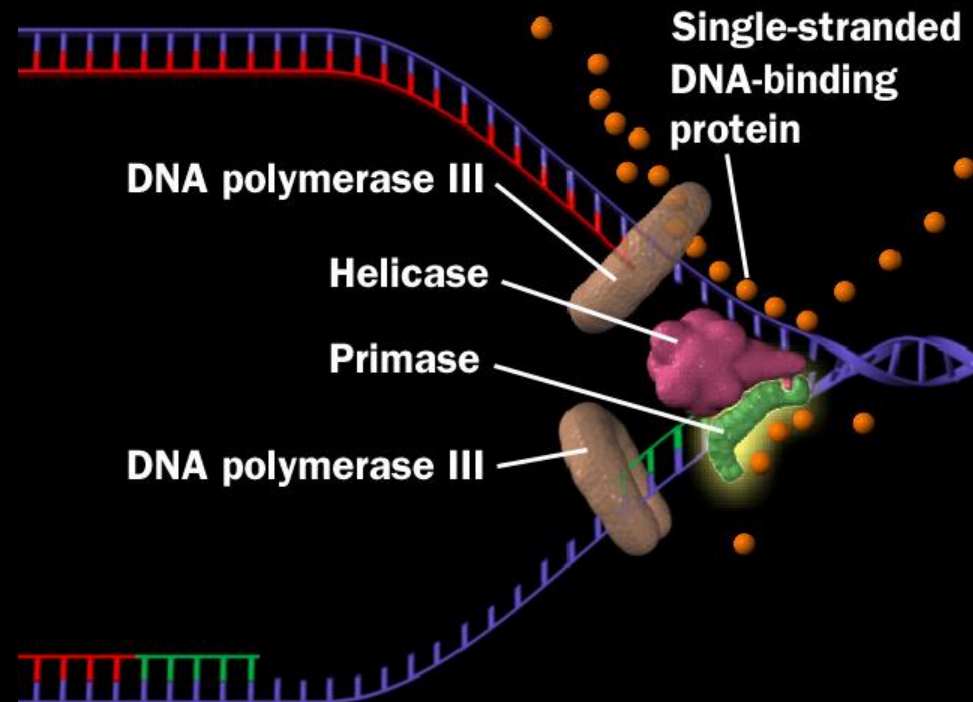
7. ENZIMAS



Acyl- CoA dehydrogenase



Pepsin



CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS

QUANTO A FORMA:

Proteínas Fibrosas: compostas de cadeias polipeptídicas filamentosas, alongadas, próprias para executar forças mecânicas. Exs.: $\alpha\beta$ -queratina, colágeno, actina, miosina...

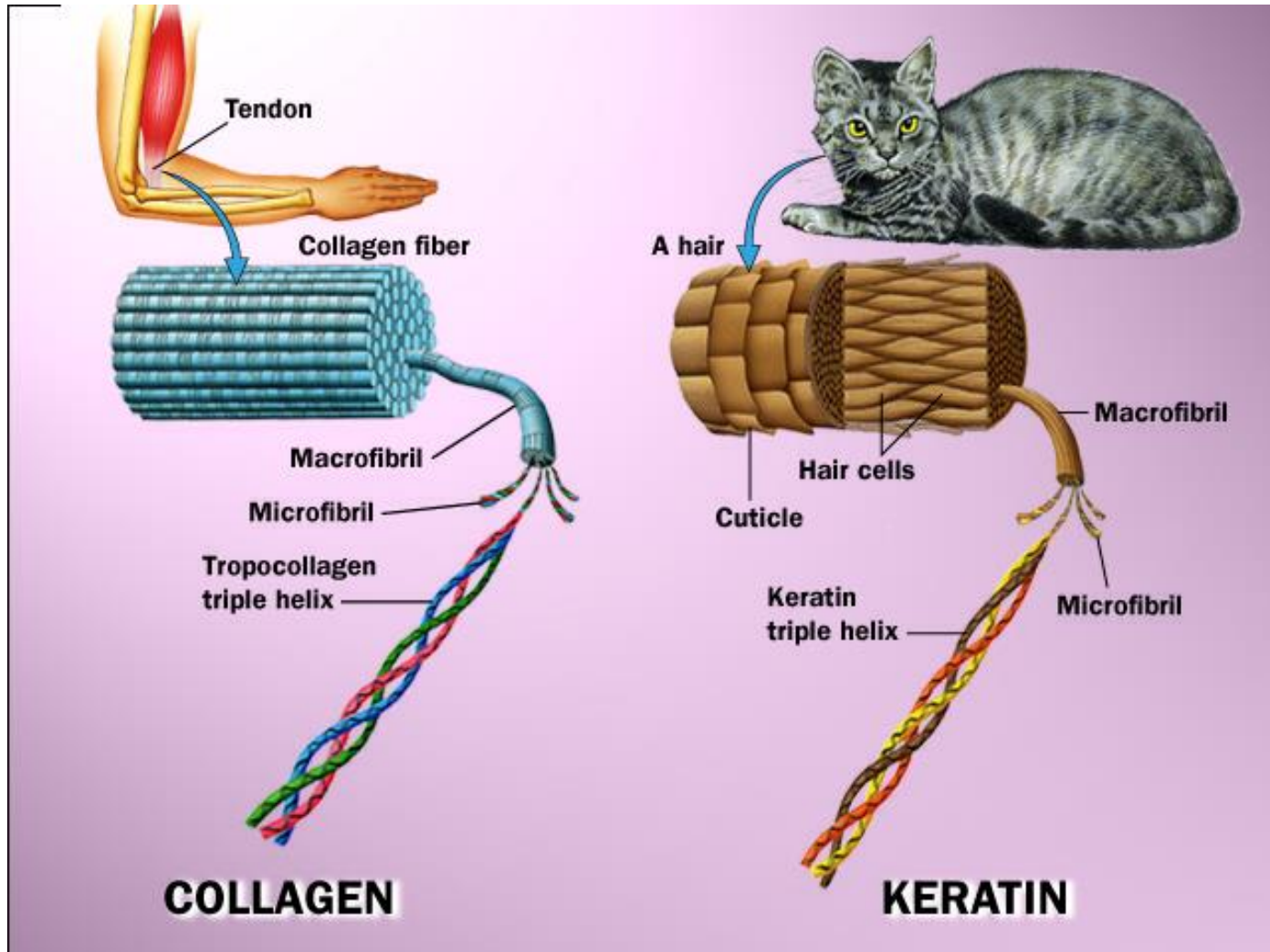
Proteínas Globulares ou Globosas: isoladas ou complexadas assumem um formato esférico favorecendo sua função ou veiculação. Exs.: a maioria das enzimas, receptores, proteínas de transporte como hemoglobinas, albuminas, etc...

QUANTO A COMPOSIÇÃO:

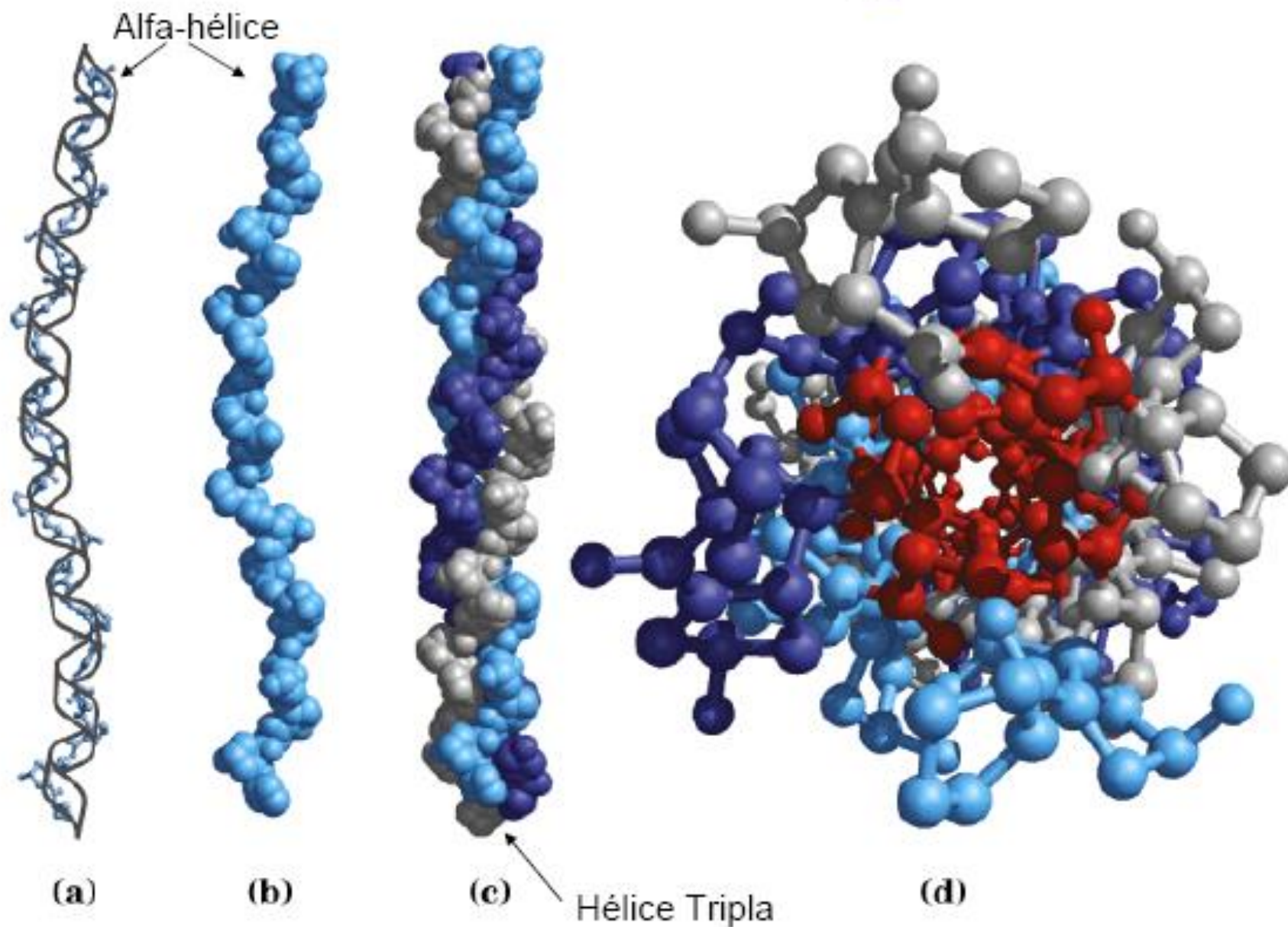
Proteínas Simples ou Apoproteínas: compostas de cadeias polipeptídicas de aminoácidos apenas sem se complexar/ligar a outras substâncias. Ex.: albumina, ...

Proteínas Compostas, Complexas, ou Conjugadas: associação de apoproteínas com compostos não protéicos ou grupos prostéticos, como vitaminas, sais, lipídeos, açúcares, ácidos nucleicos. Exs.: metaloproteínas, nucleoproteínas, lipoproteínas, glicoproteínas,...

Colágeno e Queratina: Proteínas Estruturais

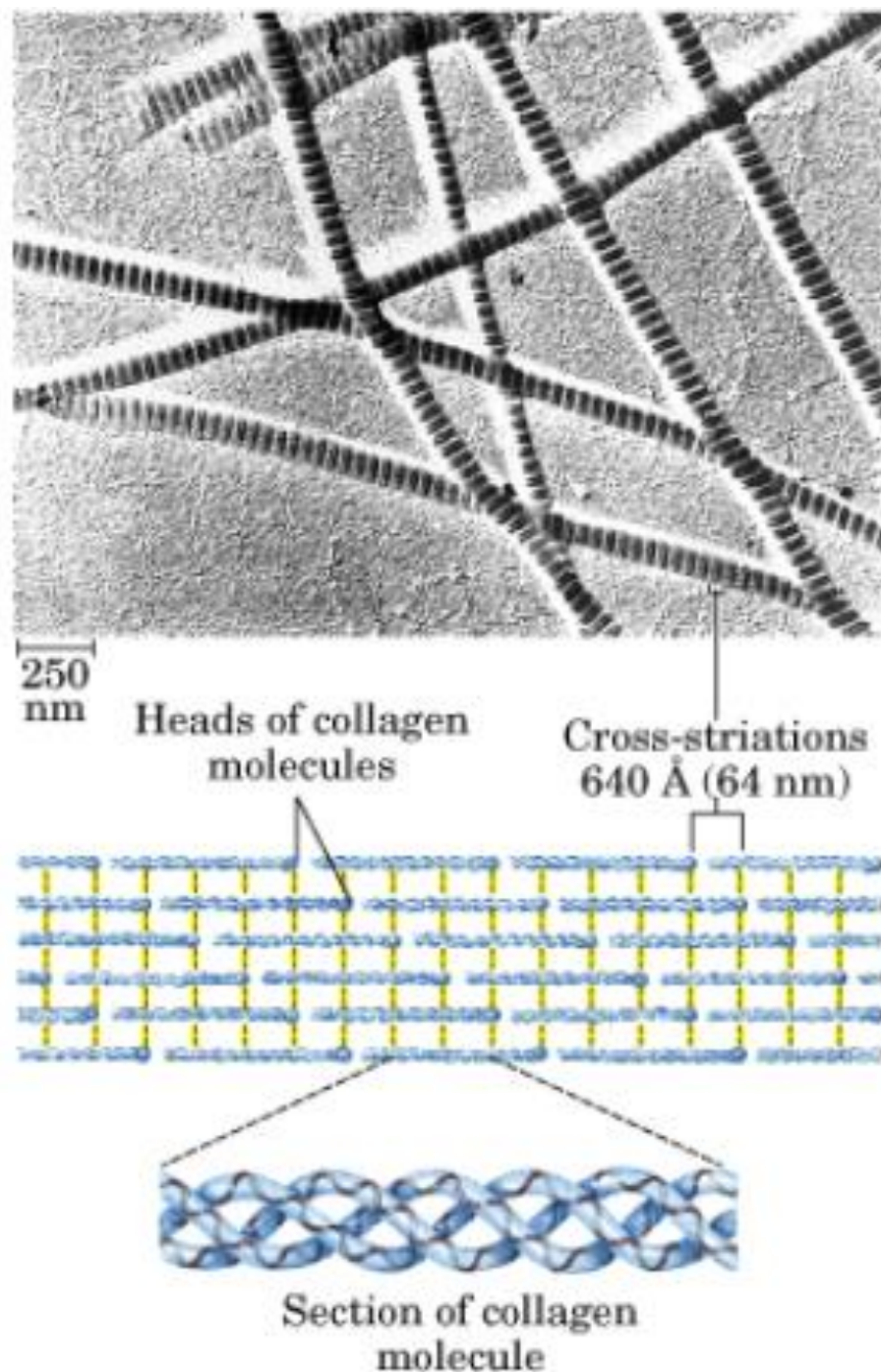


Estrutura do Colágeno



Fibrilas de Colágeno

- O colágeno é constituído de uma hélice tripla chamada tropocolágeno.
- Monômero possui ~ 1000 aa
- As cadeias podem ter sequência de aa diferentes
- Tripla hélice possui ligações cruzadas que conferem maior resistência a fibra



Proteínas Globulares

β Conformation
 $2,000 \times 5 \text{ \AA}$

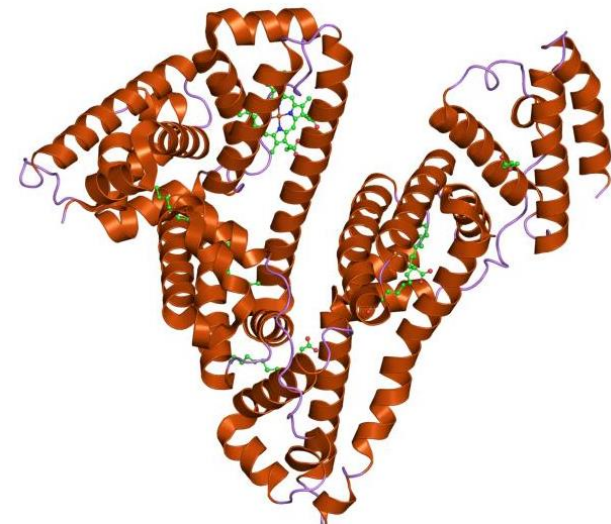
α Helix
 $900 \times 11 \text{ \AA}$

Native globular form
 $130 \times 30 \text{ \AA}$

Albumina
-Possui 585 resíduos de aa

Nas proteínas globulares diferentes segmentos de uma cadeia (ou múltiplas cadeias) dobram-se para formar uma estrutura "estável".

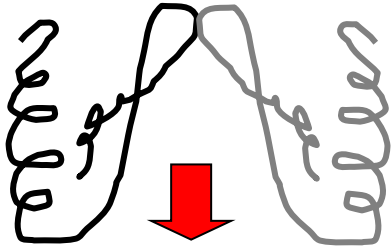
Enquanto Proteínas Fibrosas tem um só um tipo de estrutura secundária e as Globulares podem ter diversos tipos de estrutura secundária em uma mesma molécula.



DESNATURAÇÃO

Perda das estruturas 4ª, 3ª e 2ª
devido a quebra das interações fracas

Estrutura Quaternária



Estrutura Terciária



Estrutura Secundária



Estrutura Primária



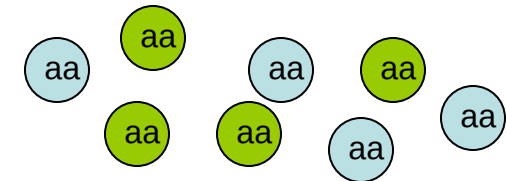
ATENÇÃO!!!

São agentes desnaturantes
comumente usados:
ácidos, bases, solventes
orgânicos, ↑ pressão,
agitação mecânica,
↑ aquecimento,
↑ [conc.] de sais,
Detergentes,
Uréia.

DEGRADAÇÃO

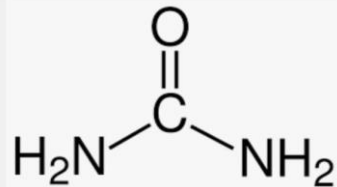
Perda da estrutura 1ª devido a quebra
das ligações peptídicas covalentes

Estrutura Primária

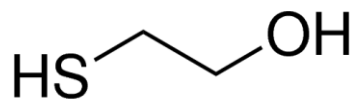


E A RENATURAÇÃO ?

-Uréia: desestabiliza as interações hidrofóbicas



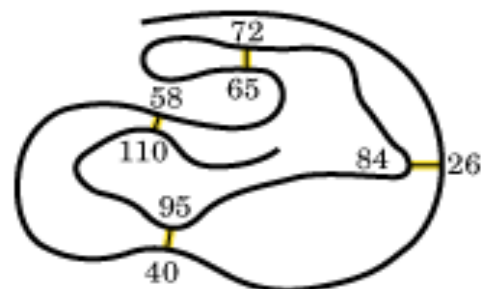
-Mercaptoetanol: Agente redutor (quebra a ponte de dissulfeto)



Christian Anfinsen (1950):

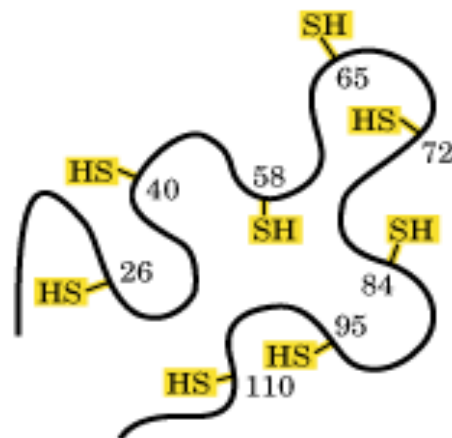
1ª evidência de que sequência determina a estrutura 3D

Ribonuclease



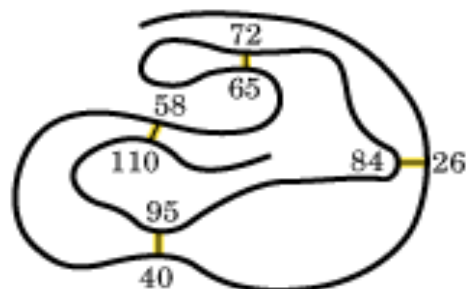
Native state;
catalytically active.

addition of
urea and
mercapto-
ethanol



Unfolded state;
inactive. Disulfide
cross-links reduced to
yield Cys residues.

removal of
urea and
mercapto-
ethanol



Native,
catalytically
active state.
Disulfide cross-links
correctly re-formed.