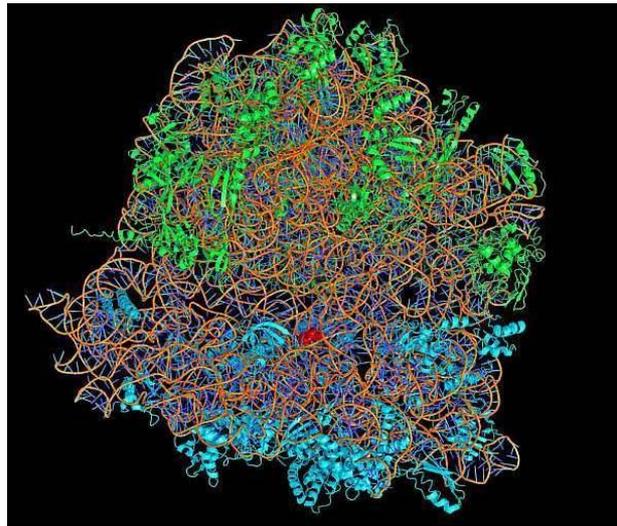


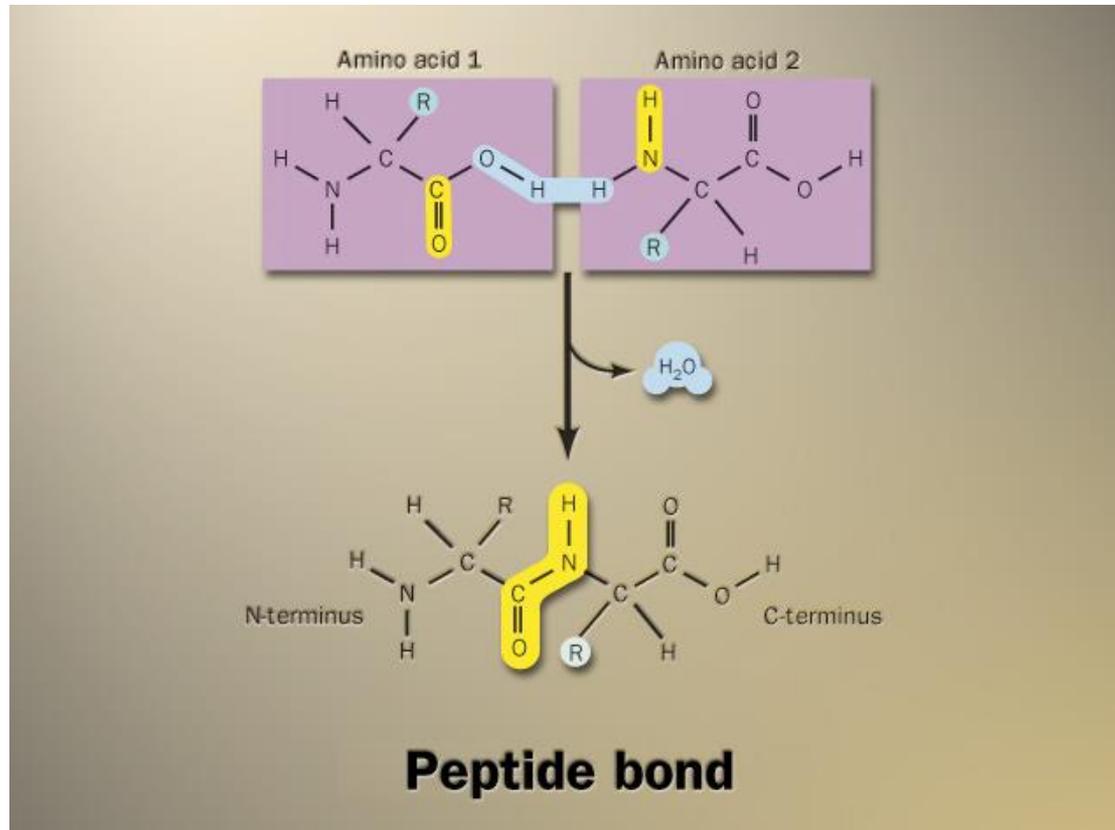
Estrutura e Função de Proteínas



Relembrando...

Ligação Peptídica

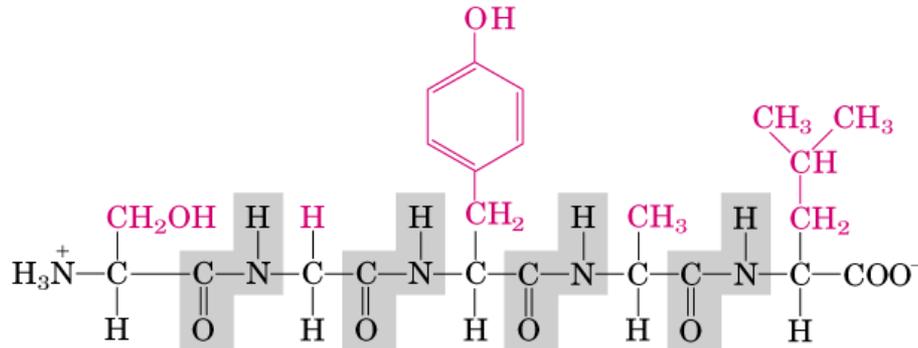
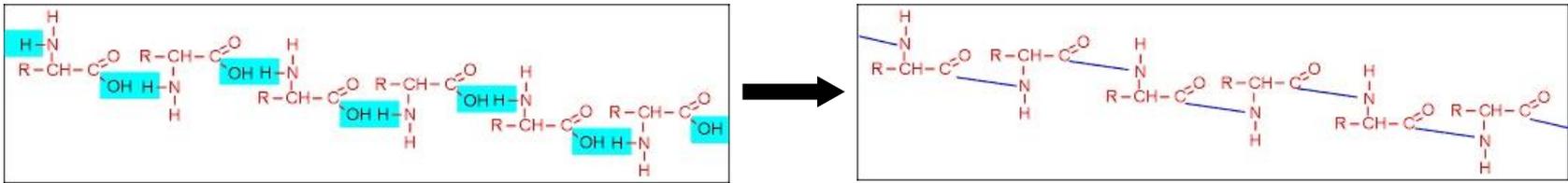
- Ligação covalente que ocorre entre dois aminoácidos quando o grupo carboxila de uma molécula reage com o grupo amino de outra molécula.



Relembrando...

Ligação Peptídica

- Dipeptídeos, tripeptídeos, tetrapeptídeos, pentapeptídeos
- Oligopeptídeos
- Polipeptídeos (Proteínas)



N-terminal

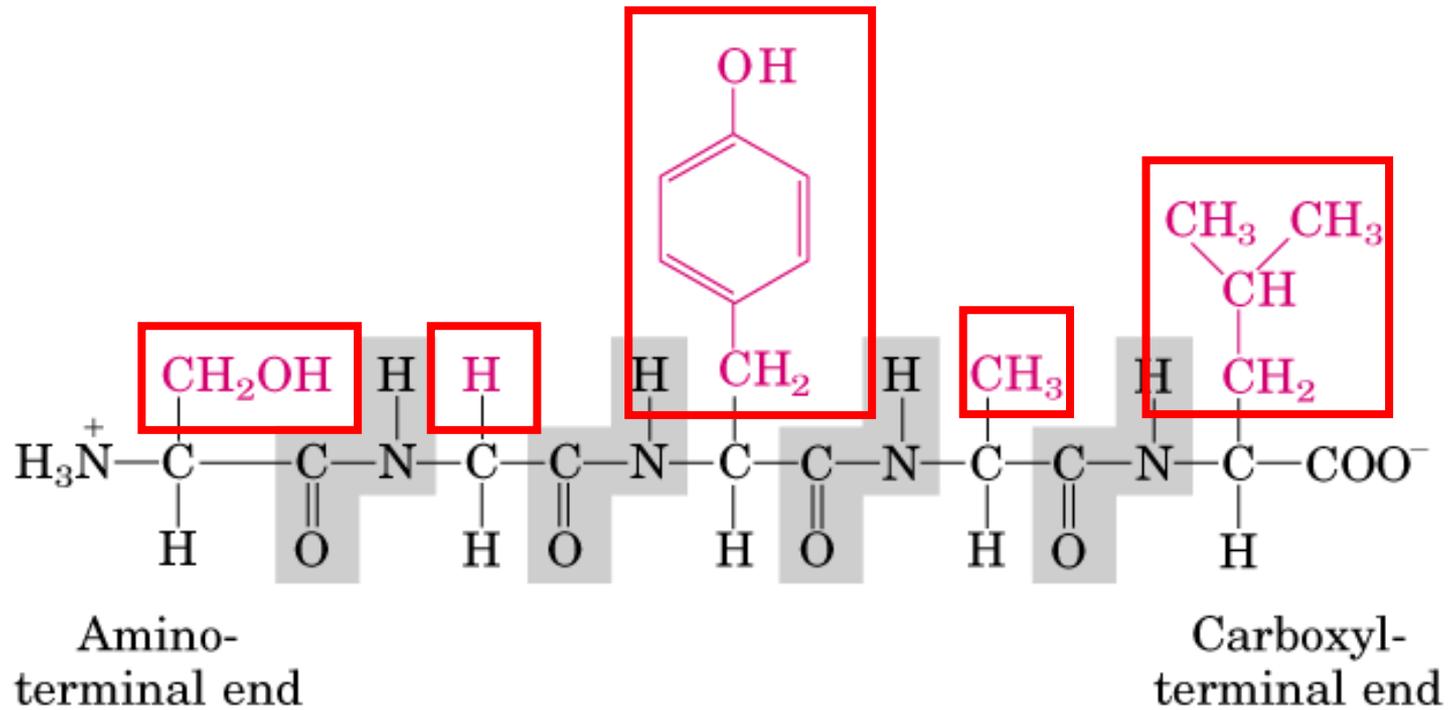
Amino-terminal end

Carboxyl-terminal end

C-terminal

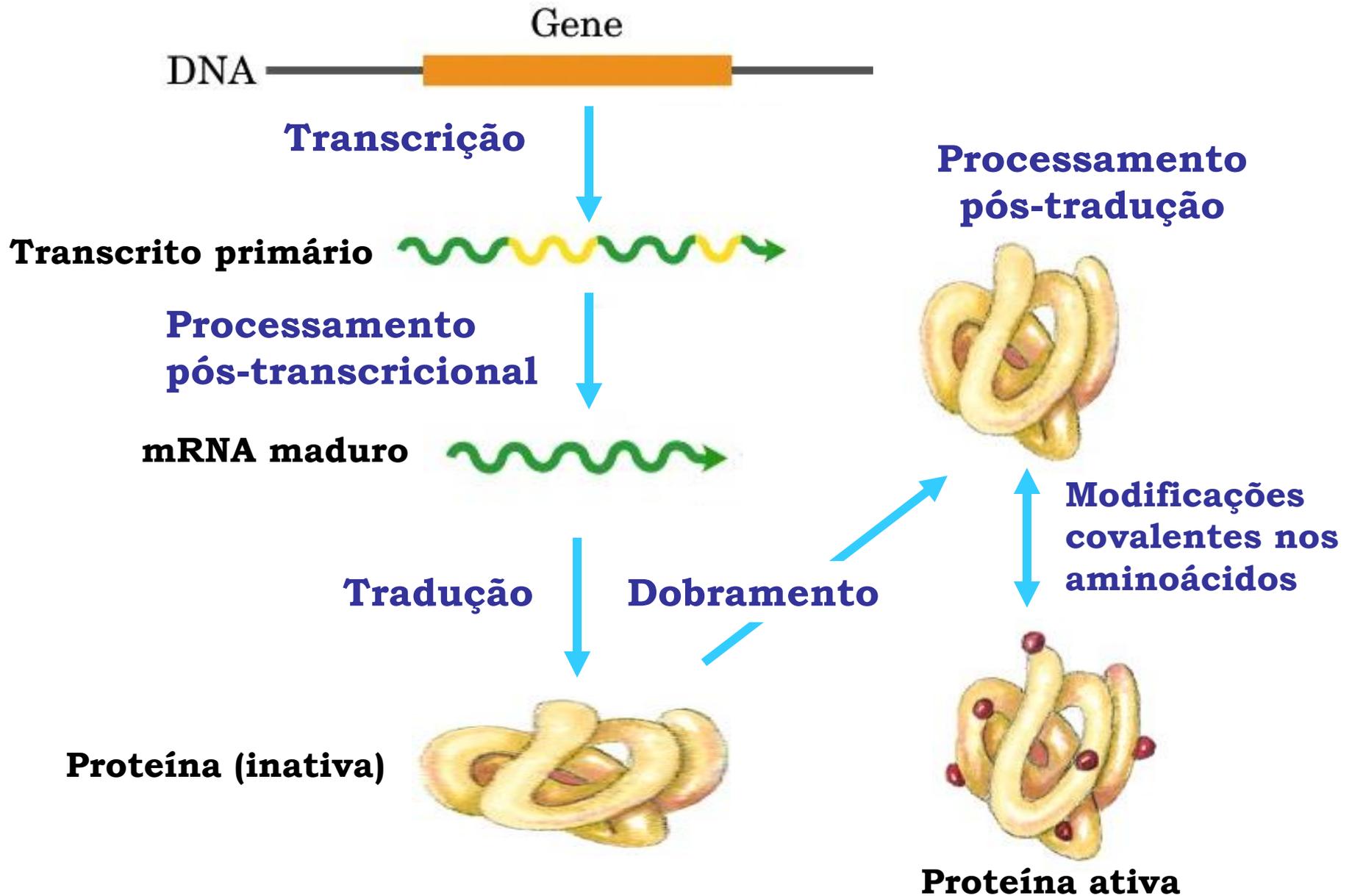
•Chamamos de **resíduos de aminoácidos** os aminoácidos que estão formando um peptídeo ou uma proteína. “Resíduo” indica que, nas proteínas os aminoácidos não se apresentam exatamente como eles são quando estão livres.

Relembrando...



**Grupo R, chamado agora de CADEIA
LATERAL**

Relembrando... Síntese e processamento de proteínas



Níveis de estrutura das proteínas

As proteínas contêm entre 50 e 2.000 resíduos de aminoácidos. A massa molecular média de um resíduo é de 110 Da. Consequentemente, a massa molecular da maioria das proteínas será entre 5.000 e 220.000 Da.

1 Da equivale a 1/12 da massa de um átomo de carbono-12.

(a)

MOLECULAR STRUCTURE

Primary (sequence)



Secondary (local folding)



Tertiary (long-range folding)

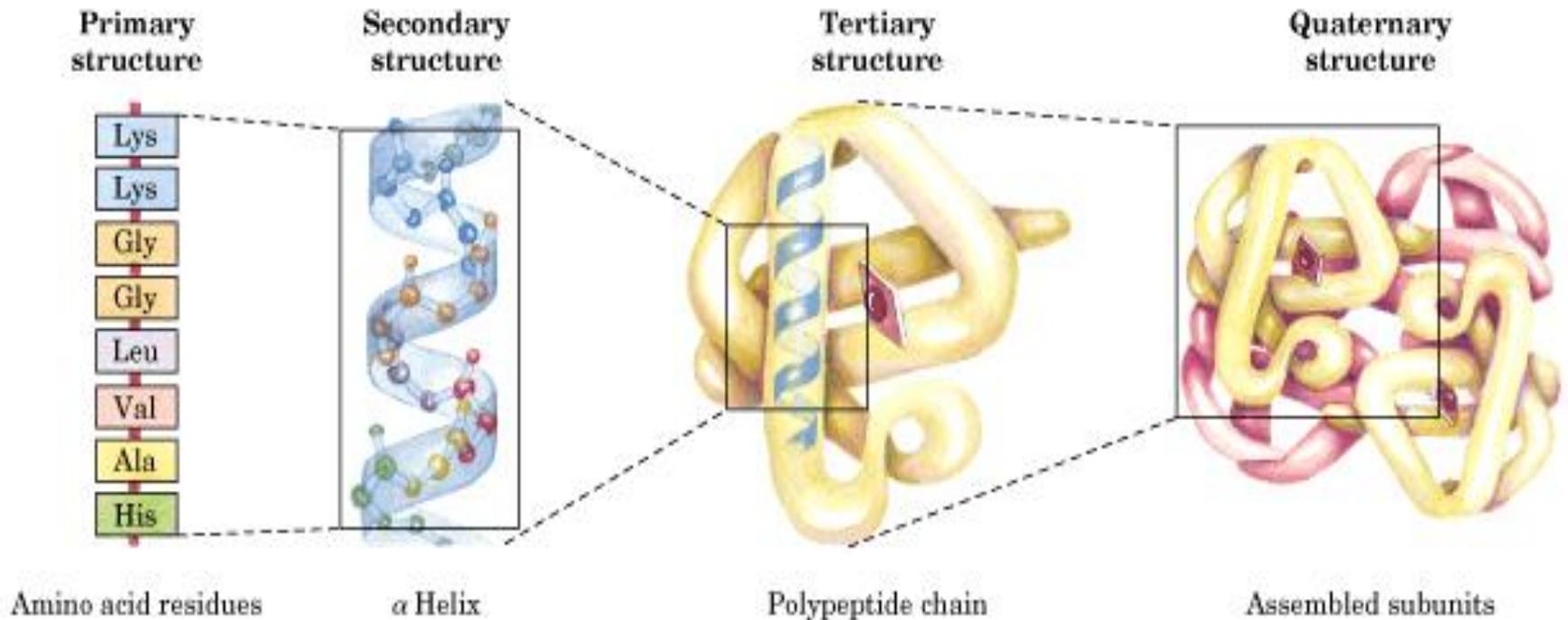


Quaternary (multimeric organization)



Supramolecular (large-scale assemblies)

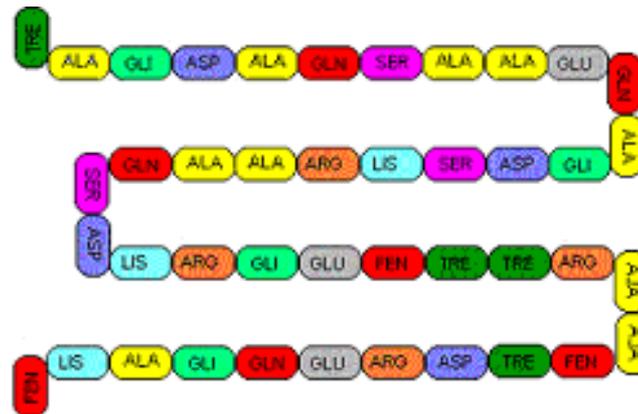
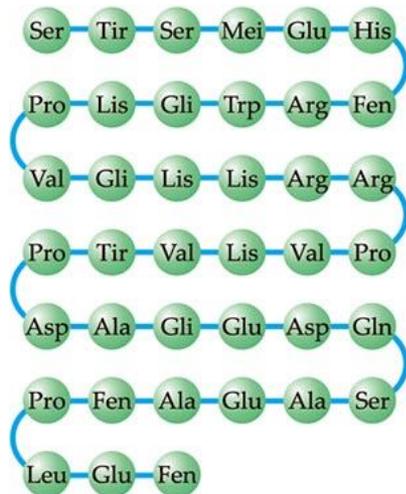
Estrutura Básica das Proteínas



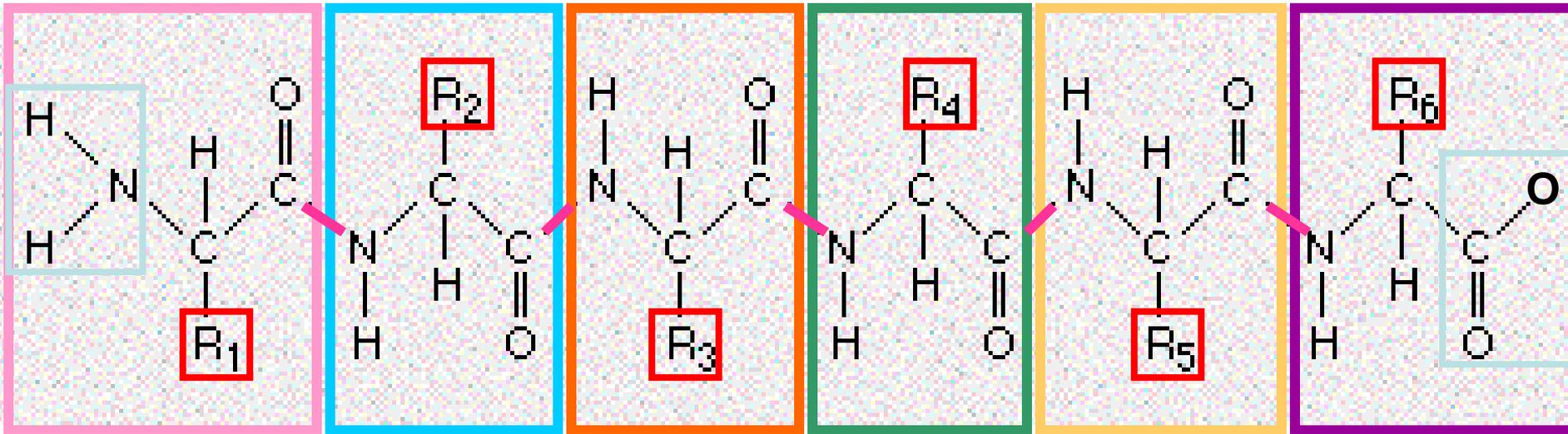
Estrutura Básica das Proteínas

Estrutura Primária

Descreve todas as ligações covalentes (peptídicas) unindo os resíduos de aminoácidos em uma cadeia polipeptídica.



Componentes dos peptídios



- **Espinha dorsal** - formada pela união dos aminoácidos
- presença da ligação peptídica
- **Grupamento N-terminal** (NH_3^+ livre)
C-terminal (COO^- livre)
- **Resíduos de aminoácidos**
- **Radicais dos aminoácidos** - ligados a espinha dorsal
- radicais são responsáveis pelas propriedades dos peptídios

Estrutura Primária

Amino acid	Abbreviated names	
Nonpolar, aliphatic R groups		
Glycine	Gly	G
Alanine	Ala	A
Valine	Val	V
Leucine	Leu	L
Isoleucine	Ile	I
Methionine	Met	M
Aromatic R groups		
Phenylalanine	Phe	F
Tyrosine	Tyr	Y
Tryptophan	Trp	W
Polar, uncharged R groups		
Serine	Ser	S
Proline	Pro	P
Threonine	Thr	T
Cysteine	Cys	C
Asparagine	Asn	N
Glutamine	Gln	Q
Positively charged R groups		
Lysine	Lys	K
Histidine	His	H
Arginine	Arg	R
Negatively charged R groups		
Aspartate	Asp	D
Glutamate	Glu	E

Nomenclatura dos resíduos de aminoácidos:

Val Thr Thr Phe Ser Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Gln
 Leu Thr 70 75 80
 65

Os aminoácidos são representados por 3 letras, sendo sempre a primeira letra maiúscula e as demais minúscula.

Dependendo da representação, pode aparecer também a abreviação com apenas 1 letra maiúscula.

Estrutura primária

A sequência de aminoácidos define a proteína.

- É a sequência de aminoácidos de uma proteína. É dessa sequência que depende a função de uma proteína.

Cada tipo de proteína possui uma única sequência de aminoácidos

```
graph TD; A[Cada tipo de proteína possui uma única sequência de aminoácidos] --> B[A sequência de aminoácidos tem um papel fundamental na determinação da estrutura tridimensional];
```

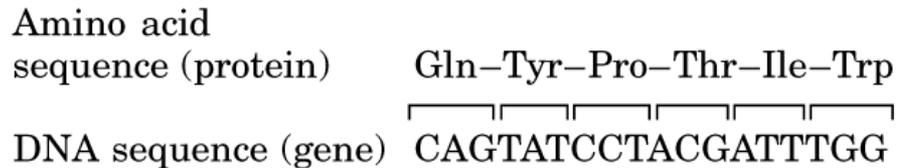
A sequência de aminoácidos tem um papel fundamental na determinação da estrutura tridimensional

- Proteínas com sequências de aminoácidos diferentes, desempenham funções diferentes
- Diversas doenças estão relacionadas a disfunção protéica, devido a mudança de apenas 1 aminoácido na estrutura
- Não é somente a mudança de 1 aminoácido que é responsável por uma possível disfunção protéica.

Estrutura primária

- Mutação → Proteína diferente → Perda de função

Amino acid
sequence (protein) Gln–Tyr–Pro–Thr–Ile–Trp
DNA sequence (gene) CAGTATCCTACGATTTGG



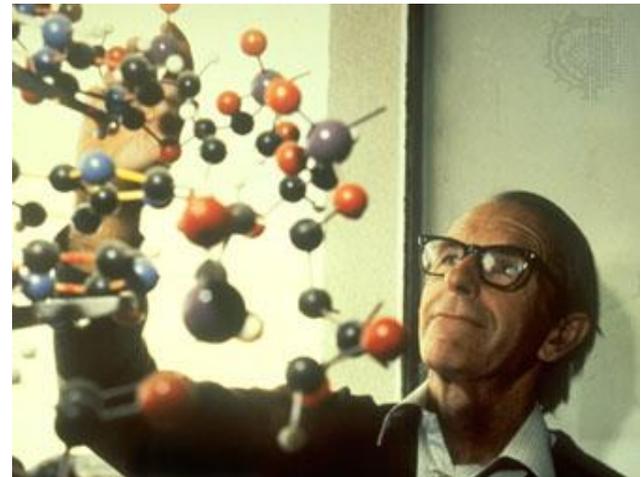
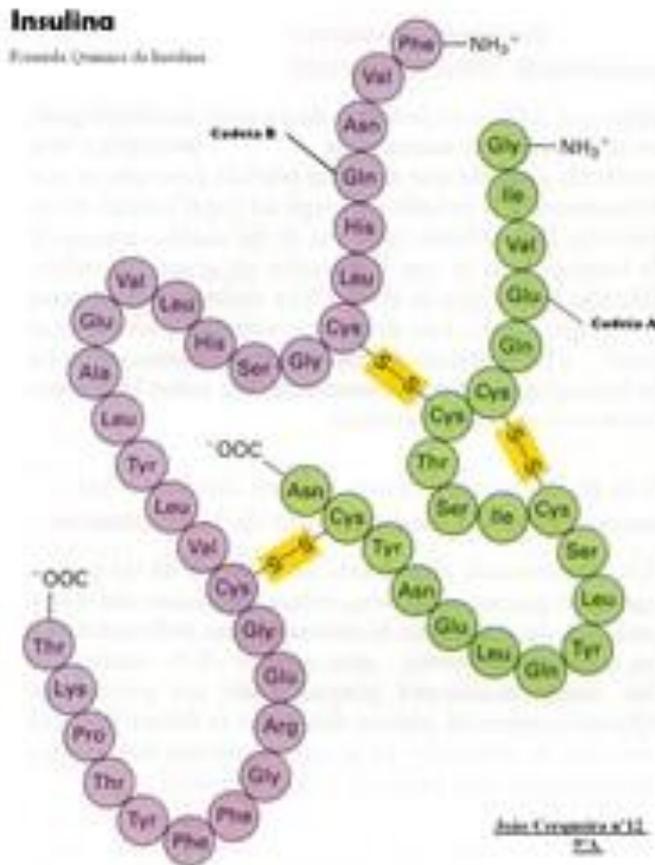
- Proteínas homólogas são aquelas que desempenham a mesma função em espécies diferentes.
- Portanto, as **seqüências primárias** dessas proteínas não pode variar muito.
- A taxa de mutação do gene de uma determinada proteína ao longo da evolução depende da extensão em que a mudança afeta sua função

Estrutura primária

- Proteínas ricas em grupamentos R alifáticos ou aromáticos são relativamente insolúveis em água e mais solúveis nas membranas das células.
- Proteínas ricas em resíduos polares são mais solúveis em água.
- Por causa dos grupos funcionais de suas cadeias laterais, todas as proteínas tornam-se mais positivas em pH ácido e mais negativas em pH básico.
- Portanto, **as proteínas são um importante componente da capacidade de tamponamento das células sanguíneas e dos líquidos biológicos**

Estrutura primária

Em 1953, Frederick Sanger revelou a sequência de resíduos de aminoácidos das cadeias polipeptídicas do hormônio *insulina*.



Frederick Sanger. Ganhou o Prêmio Nobel de Química em 1958 “pelo seu trabalho sobre a estrutura das proteínas, especialmente da insulina”

Estrutura primária

Doenças genéticas relacionadas a modificação protéica

Anemia falciforme:

- Hemácias em forma de foice:
Substituição de um glutamato por valina na hemoglobina -> hemoglobina S

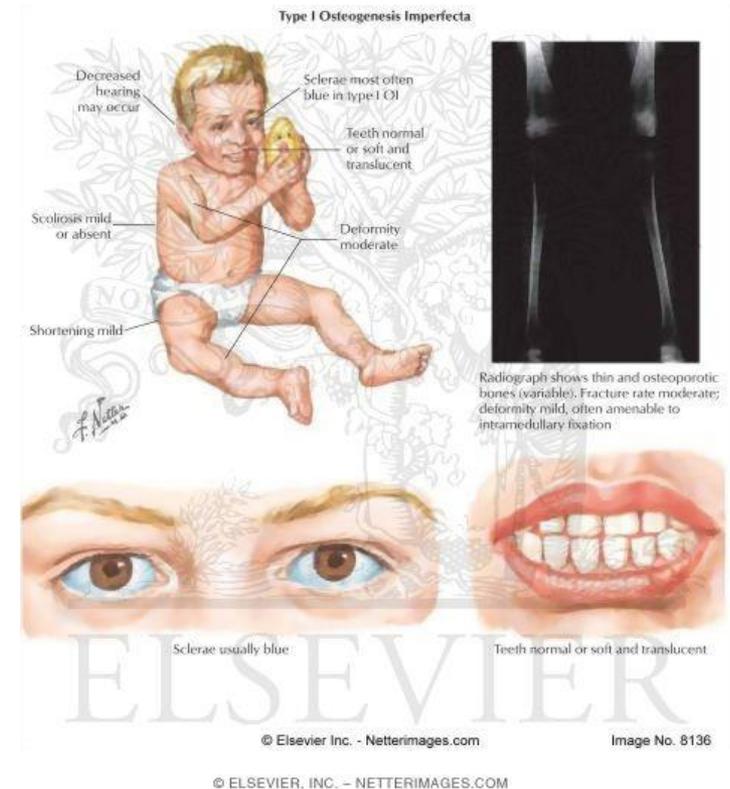


Estrutura primária

Doenças genéticas relacionadas a modificação protéica

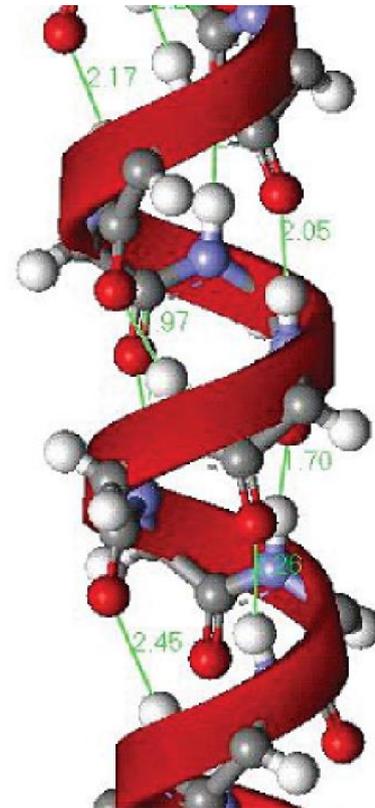
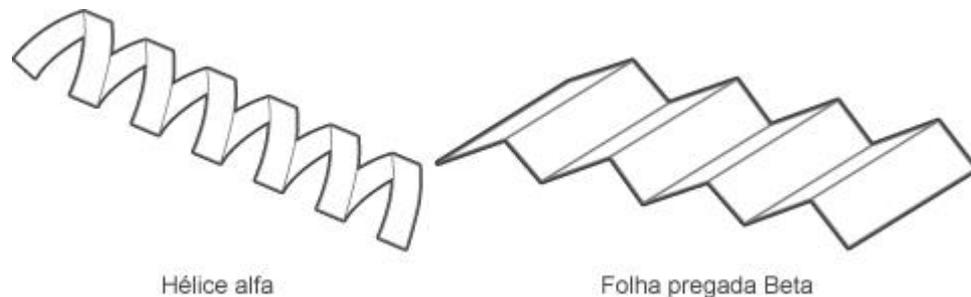
Osteogênese imperfeita:

- Fragilidade óssea: Ossos quebradiços devido a defeito na estrutura do colágeno. Substituição de uma cisteína ou serina por uma glicina em α hélice -> efeito deletério na estrutura do colágeno.



Estrutura Secundária

Descreve a conformação local de alguma parte do polipeptídeo



- É o arranjo local dos aminoácidos no espaço, isto é, como uma determinada sequência se organiza.

Estrutura Secundária

Atualmente, conhecemos 2 padrões de conformidade durante o enovelamento:

- Alfa-Hélice (α -helix)
- Folhas Beta (Beta-Sheet) ou Folhas Beta-pregueadas

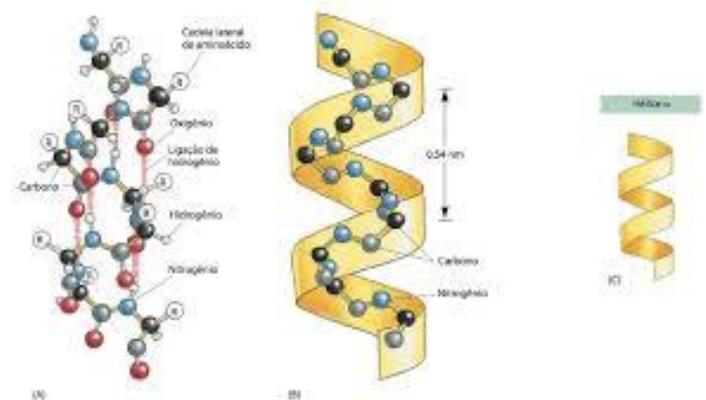
Estrutura Secundária

- α -hélices

Estruturas semelhantes a um espiral. Cada volta do espiral de um α -hélice possui, em média, **3,6 resíduos de aminoácidos que ocupam 5,4 Å**.

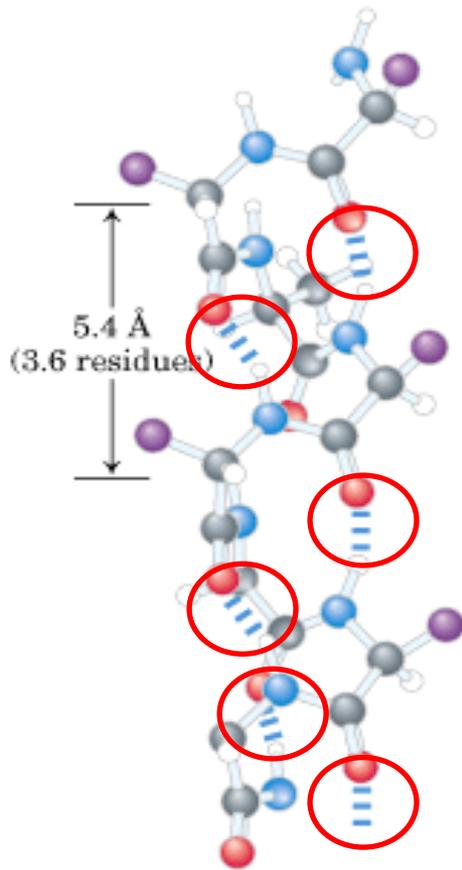
$$1 \text{ \AA} = 10 \text{ nm}$$

- É o arranjo mais simples que uma cadeia polipeptídica pode assumir;
- O esqueleto polipeptídico está fortemente enovelado ao redor de um eixo imaginário desenhado longitudinalmente no meio da hélice;



- As pontes de hidrogênio são as ligações que garantem a estabilidade da estrutura.

Estrutura Secundária



Pontes de hidrogênio internas

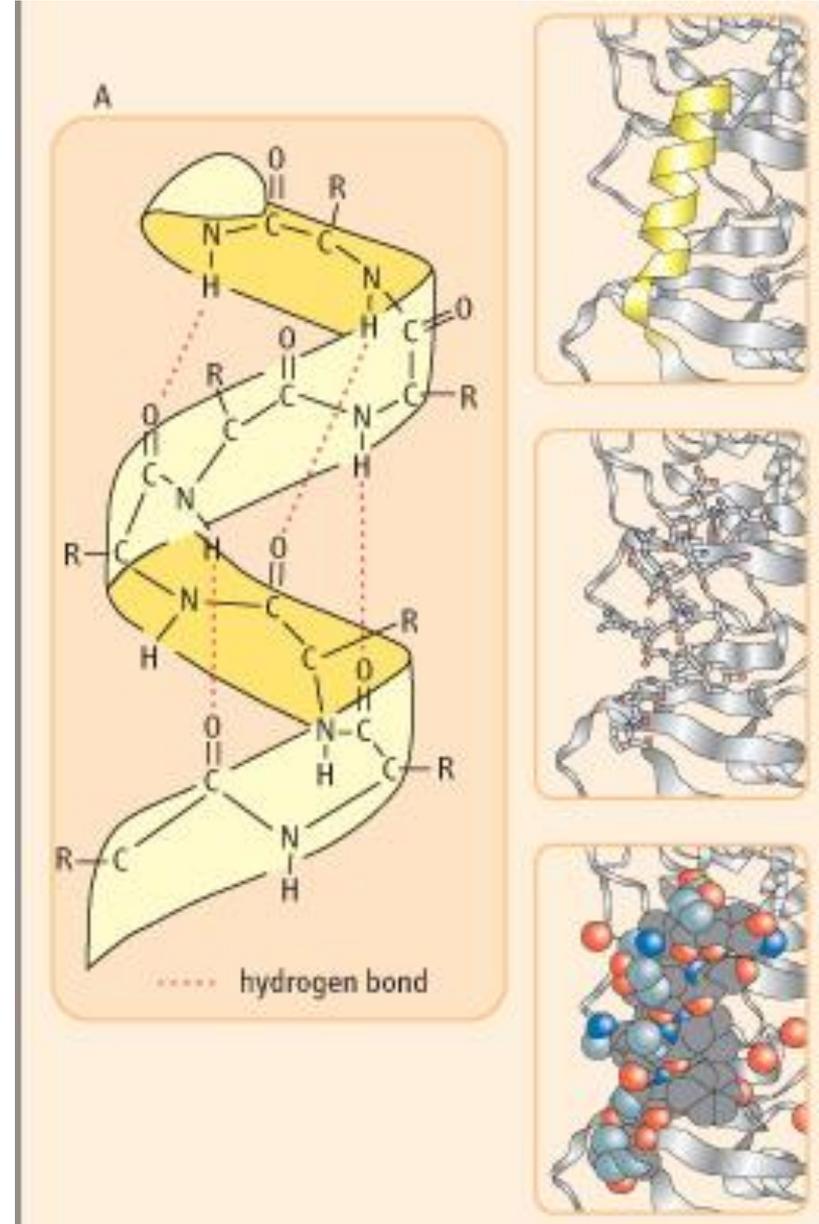
Pontes de Hidrogênio:

- Ligações fracas, porém, quando em conjunto numa molécula, oferecem maior estabilidade e coesão estrutural

Estrutura Secundária

As α -hélices são altamente estáveis devido à presença de um grande número de pontes de hidrogênio que se formam entre um grupamento N-H e um grupamento C=O **distante 4 posições na mesma cadeia..**

Por este motivo, cerca de $\frac{1}{4}$ de todos os resíduos de aminoácidos nos polipeptídeos são encontrados em α -hélice.



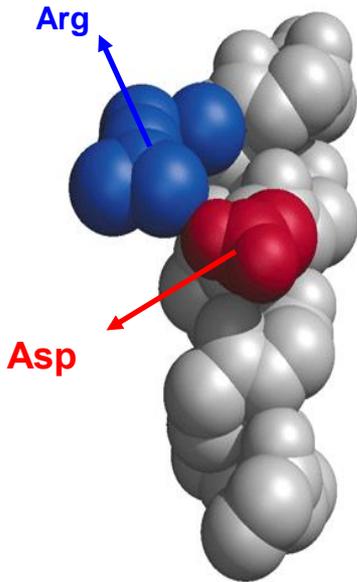
Estrutura Secundária

- Na espiral de uma α -hélice, os grupamentos R dos aminoácidos ficam voltados para o exterior da hélice, já que muitos deles são volumosos.
- Todas as α -hélices presentes nas proteínas se espiralizam no sentido anti-horário.
- O interior de uma α -hélice é altamente compactado graças, ainda, as forças de **van der Waals** realizados entre seus átomos.
- Além disso, podem ocorrer **interações hidrofóbicas** entre aminoácidos (aromáticos e apolares) distantes 3 posições na cadeia.

Estrutura Secundária

Fatores que aumentam ou reduzem a estabilidade da Alfa-Hélice

- Interações entre as cadeias laterais dos aminoácidos:

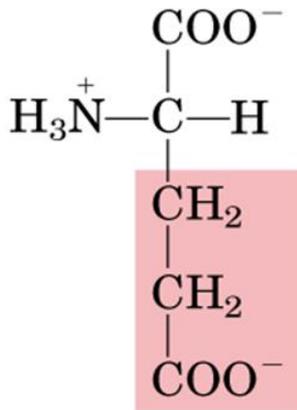


Interações iônicas entre cadeias estabilizam a estrutura, **quando formam um par iônico.**

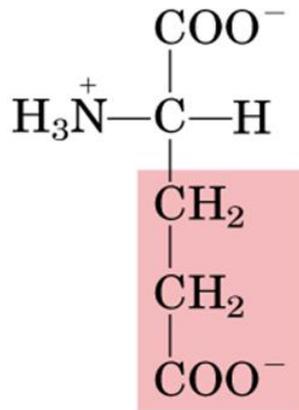
Em compensação, íons de mesma carga se repelem, afastando as cadeias laterais.

Estrutura Secundária

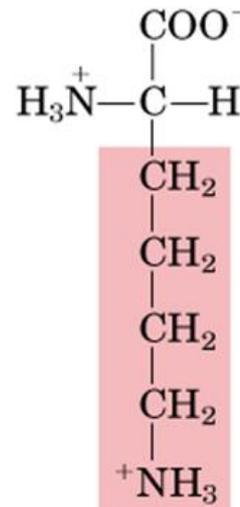
Fatores que aumentam ou reduzem a estabilidade da Alfa-Hélice



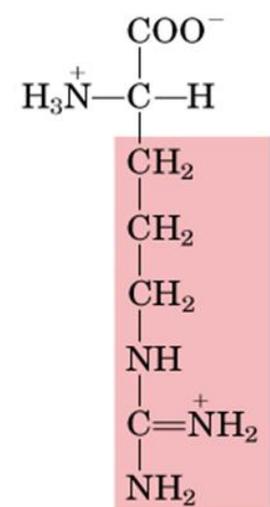
Glutamate



Glutamate



Lysine



Arginine

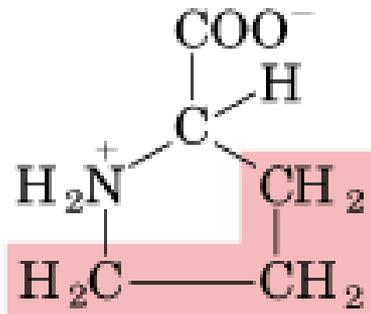


Aminoácidos com a mesma carga se repelem

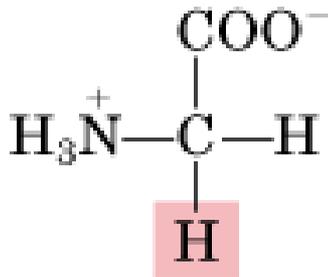
Estrutura Secundária

Fatores que aumentam ou reduzem a estabilidade da Alfa-Hélice

- Presença de Prolina e Glicina:



A prolina induz uma “torção” na alfa-hélice, devido a sua estrutura anelar.



A glicina forma uma estrutura espiralada diferente do que comumente a alfa-hélice apresenta

Estrutura Secundária

- Quatro são os fatores que influenciam na formação de uma α -hélice:

1 - Repulsão ou atração eletrostática entre resíduos carregados positiva e negativamente

2 – O tamanho das cadeias laterais dos resíduos vizinhos

3 – As interações entre resíduos separados entre si 3 ou 4 posições de distância na sequência primária

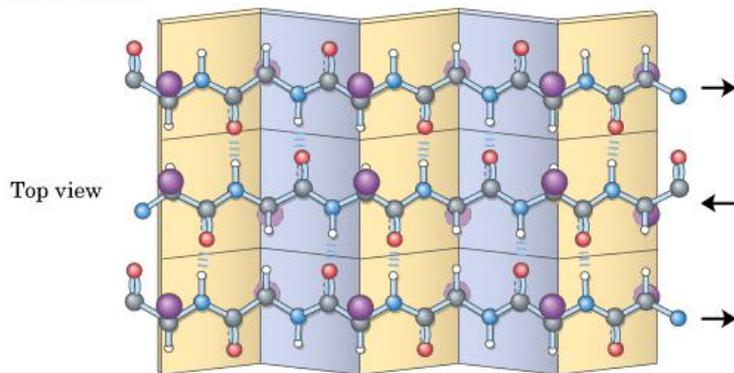
4 – A presença de prolinas e glicinas

Estrutura Secundária

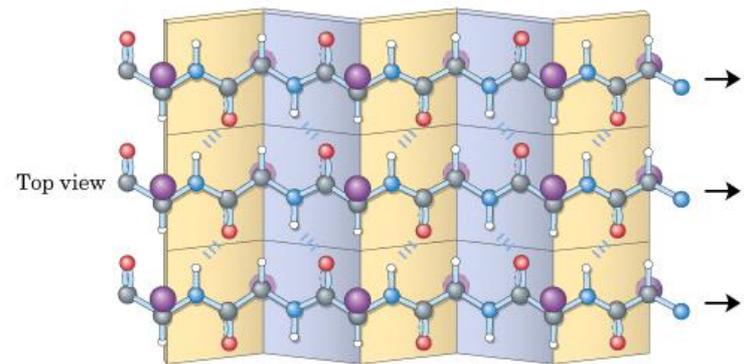
Folhas Beta

- O esqueleto da cadeia polipeptídica é estendido em ziguezague em vez da estrutura helicoidal;
- Apresenta duas conformações: **PARALELA E ANTIPARALELA**

(a) Antiparalel



(b) Paralel

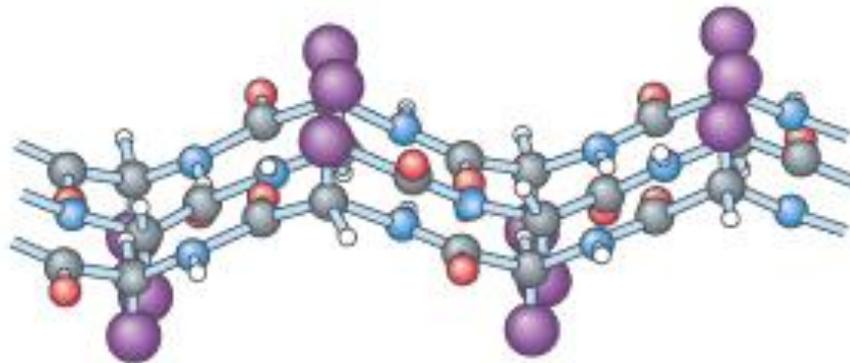


Estrutura Secundária

Folhas Beta

- Estrutura em ziguezague que pode se ordenar lado a lado formando várias dobras ou uma *folha β -pregueada*.

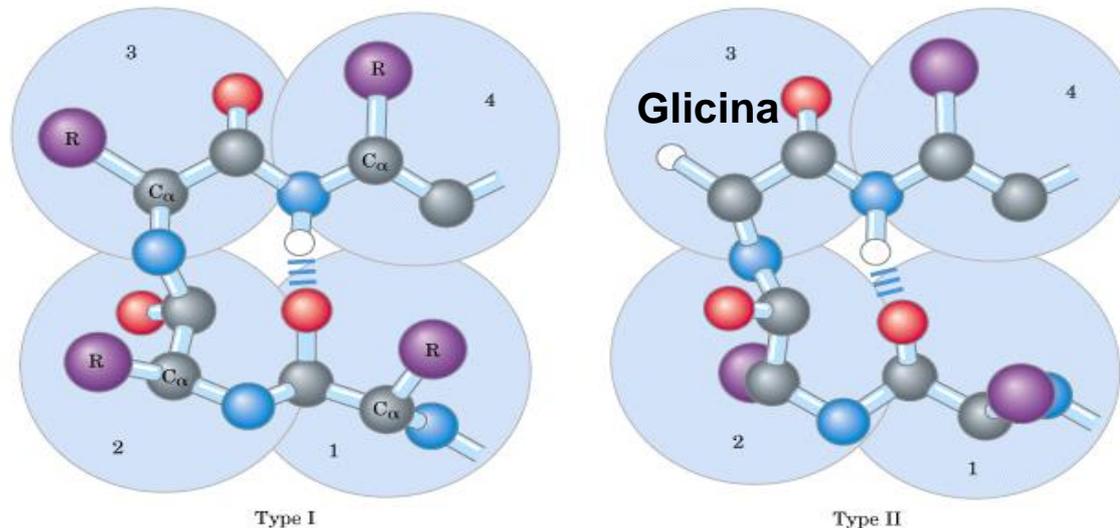
Side view



Estrutura Secundária

Folhas Beta

- As proteínas normalmente apresentam as chamadas “**dobras beta**”.
- As dobras beta nada mais são que “alças” onde as cadeias peptídicas mudam a direção. A prolina e glicina sempre estão envolvidas.

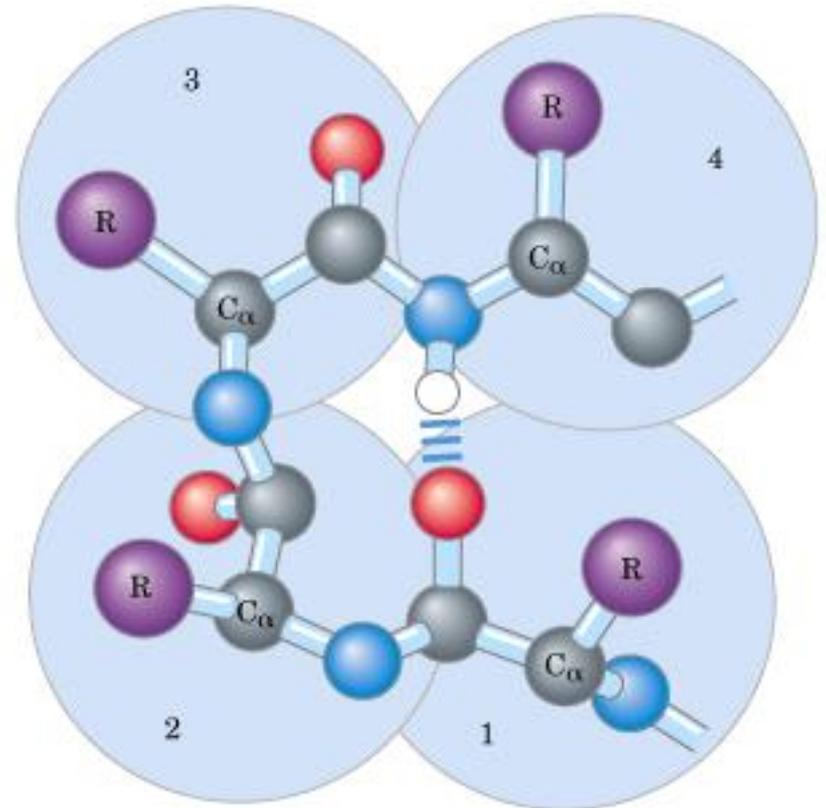


Estrutura Secundária

- As folhas β podem se formar por fitas que estão muito distantes na **sequência primária** da proteína, separadas por **hélices** ou **voltas**.

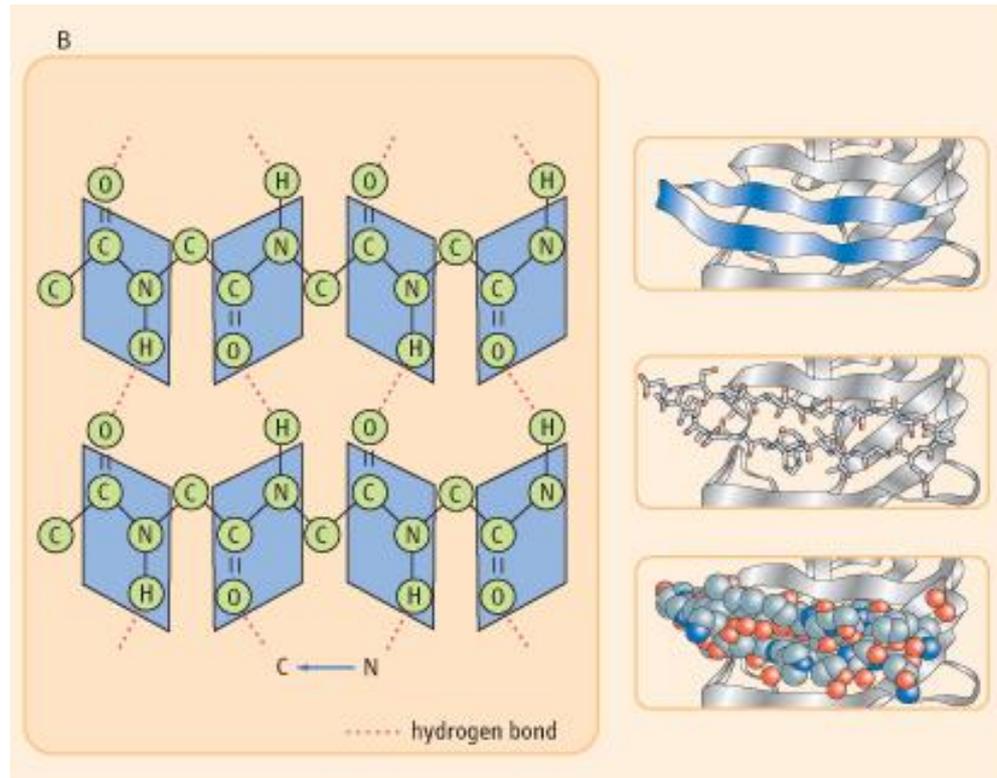
- As **voltas** conectam diferentes segmentos das proteínas, podendo mudar a direção da cadeia.

- As **voltas β** são formadas por quatro aminoácidos que se mantêm formando uma espécie de semicírculo, onde o primeiro resíduo faz uma ponte de H com o quarto resíduo.



Estrutura Secundária

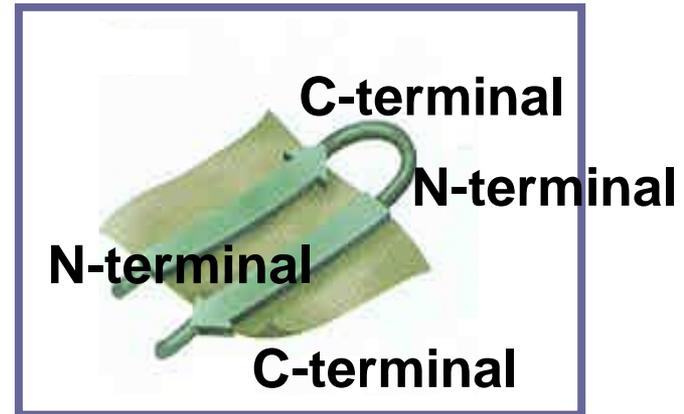
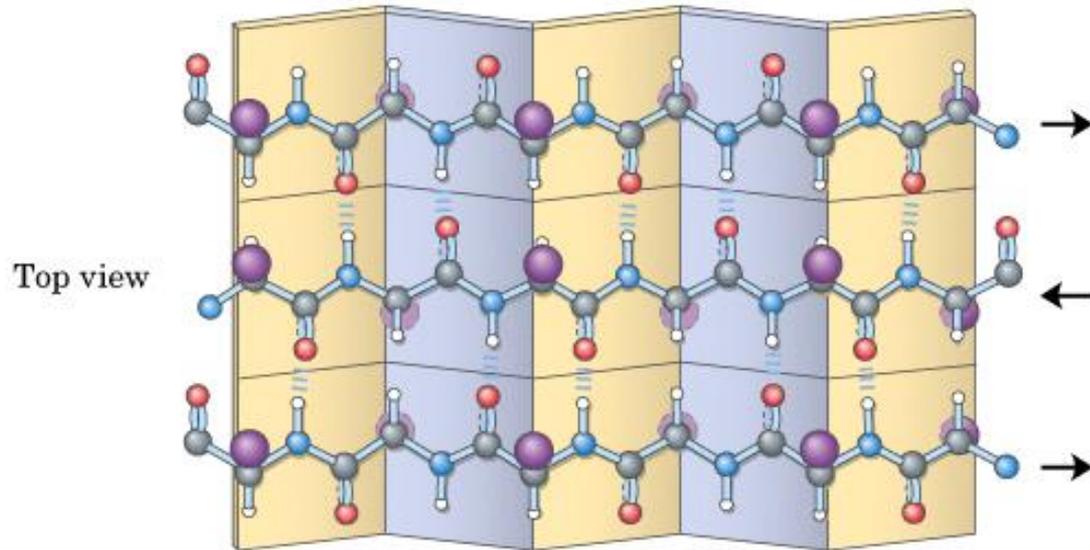
- As pontes de H fazem com que as duas fitas β formem uma **folha β** .



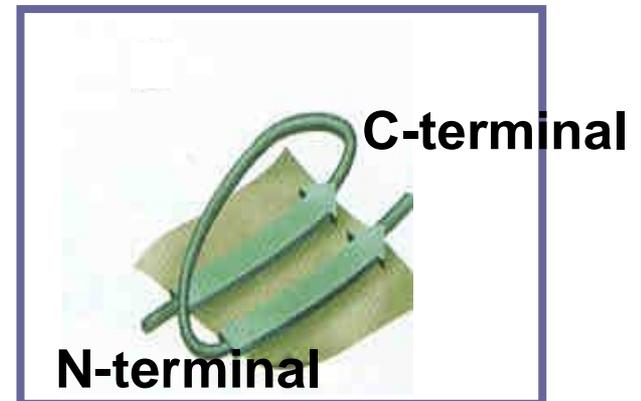
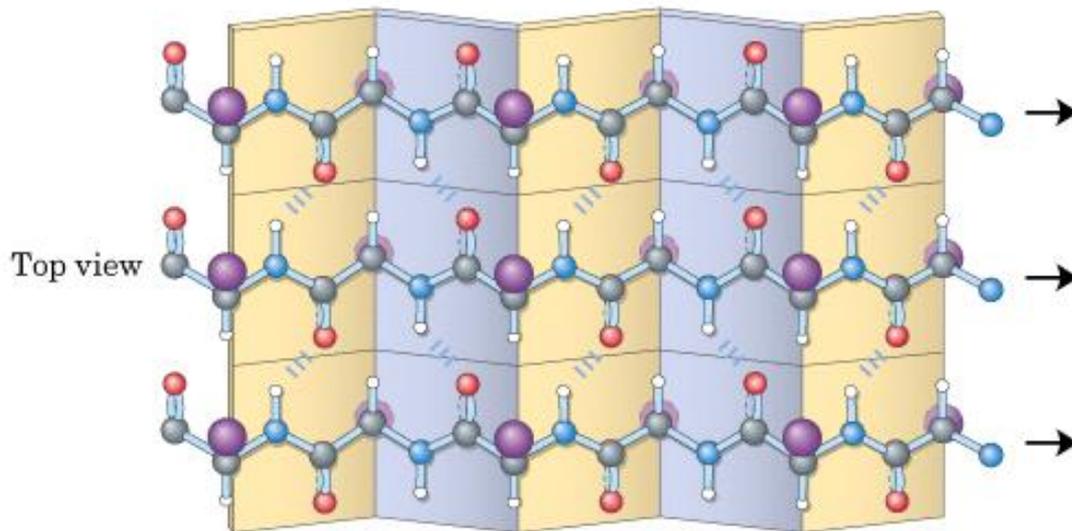
- Grupos R ficam voltados para cima ou para baixo do plano em que ocorre a folha β .

Estrutura Secundária

(a) Antiparallel



(b) Parallel



Estrutura Secundária

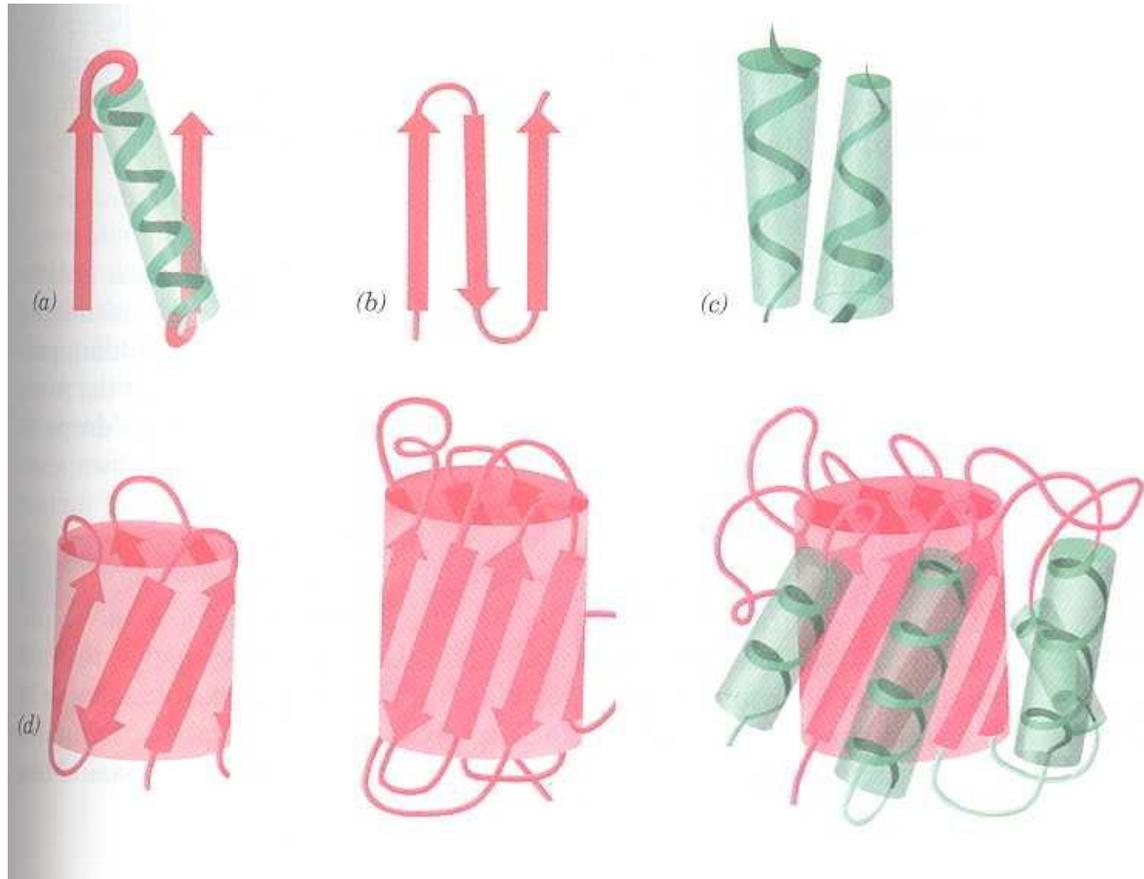
Combinações da estrutura secundária

a) unidade $\beta\alpha\beta$

b) meandro β

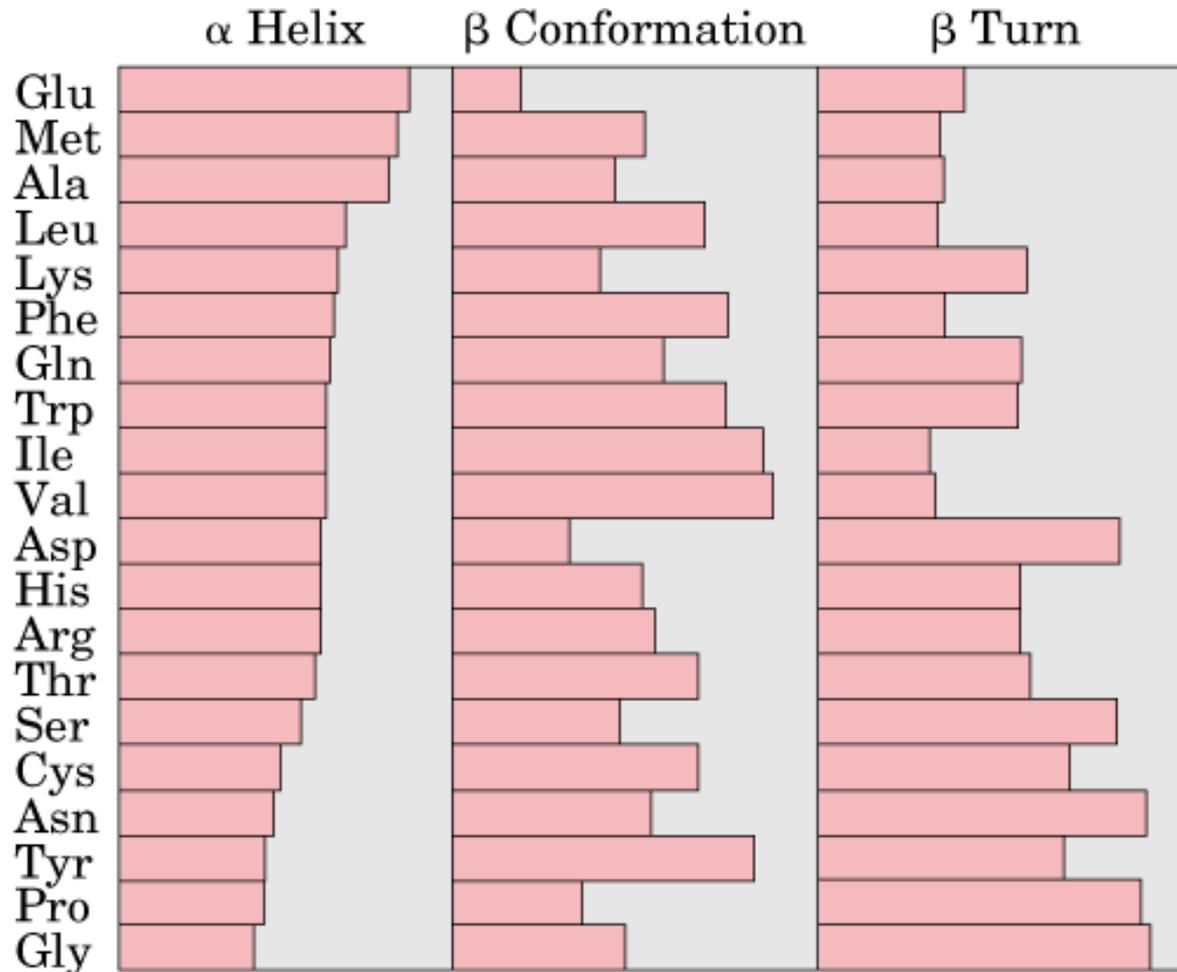
c) unidade $\alpha\alpha$

d) barril β e barril α/β



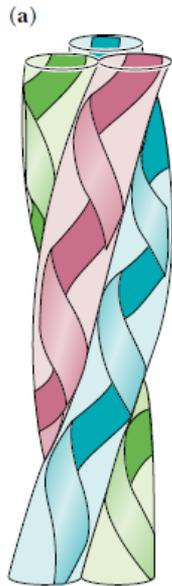
Estrutura Secundária

Probabilidade de um dado aminoácido ser encontrado nos três principais tipos de estrutura secundária.

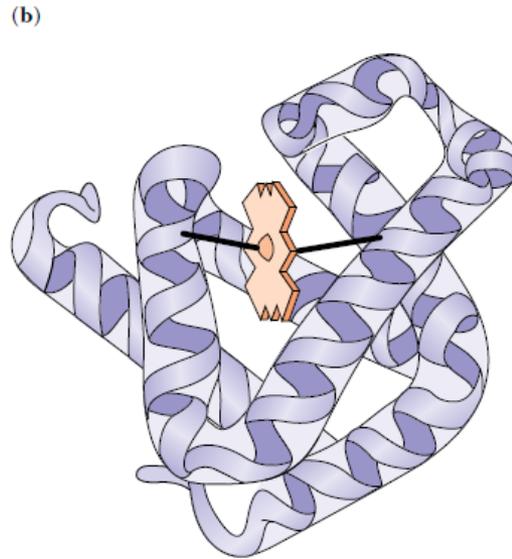


Estrutura Terciária

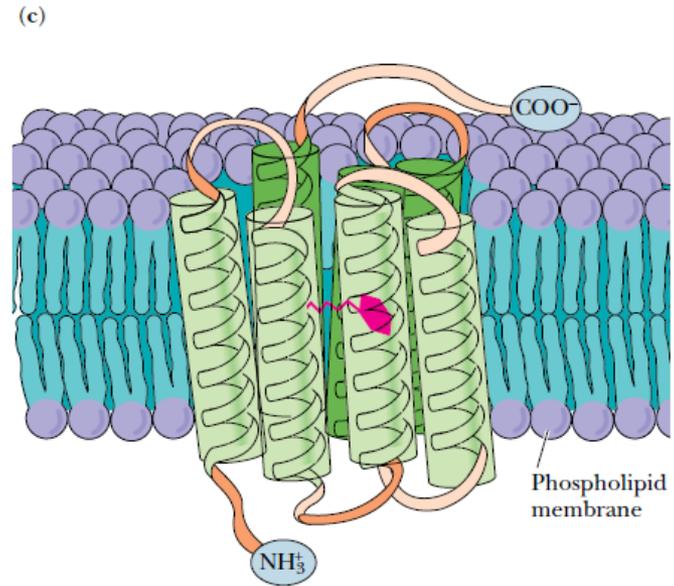
É o arranjo tridimensional geral de todos os átomos em uma proteína



Collagen, a fibrous protein



Myoglobin, a globular protein



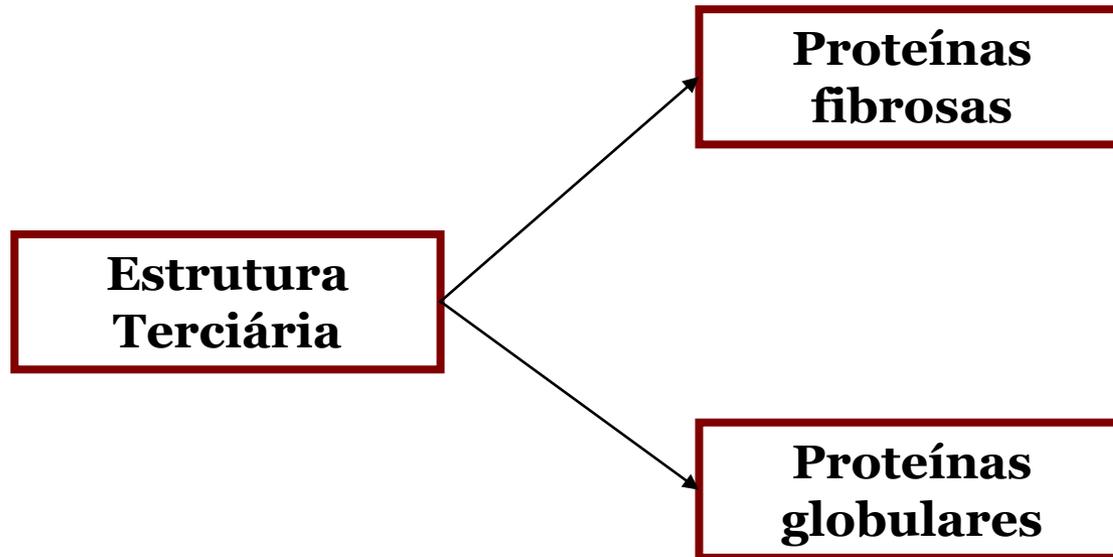
Bacteriorhodopsin

Estrutura terciária

- O arranjo tridimensional das α -hélices, folhas β e voltas no espaço é conhecido como ***estrutura terciária*** da proteína.
- Uma vez que a proteína atinge a sua ***conformação*** final, ela pode então assumir a sua função:
 - Defesa do organismo (anticorpo)
 - Regulação da expressão gênica (ativador e repressor)
 - Catálise de uma reação (enzima)
 - Transporte de substâncias
 - Funções estruturais

Estrutura Terciária

A estrutura terciária divide as proteínas em 2 classes:



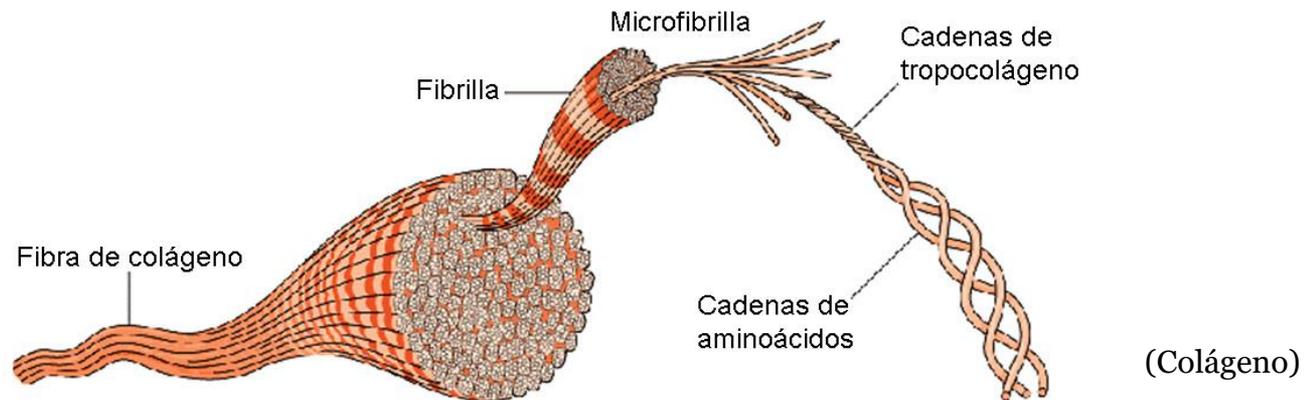
Propriedades e Estruturas das Proteínas Fibrosas

- Alfa-hélices unidas por pontes dissulfeto:
 - Estruturas protetoras insolúveis, resistentes, de dureza e flexibilidade variáveis;
 - *Exemplo*: alfa -queratina do cabelo, penas, unhas;
- Conformação alfa:
 - Filamentos flexíveis, moles;
 - *Exemplo*: fibroína da seda;
- Hélice tríplice do colágeno:
 - Alta força de tensão, sem esticamento;
 - *Exemplo*: colágeno dos tendões, matriz dos ossos;

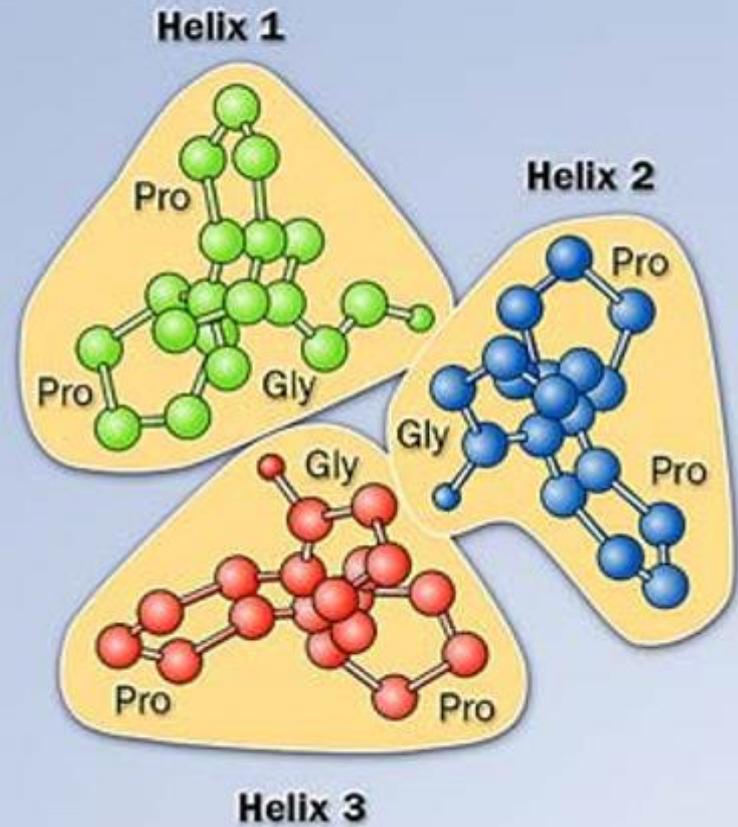
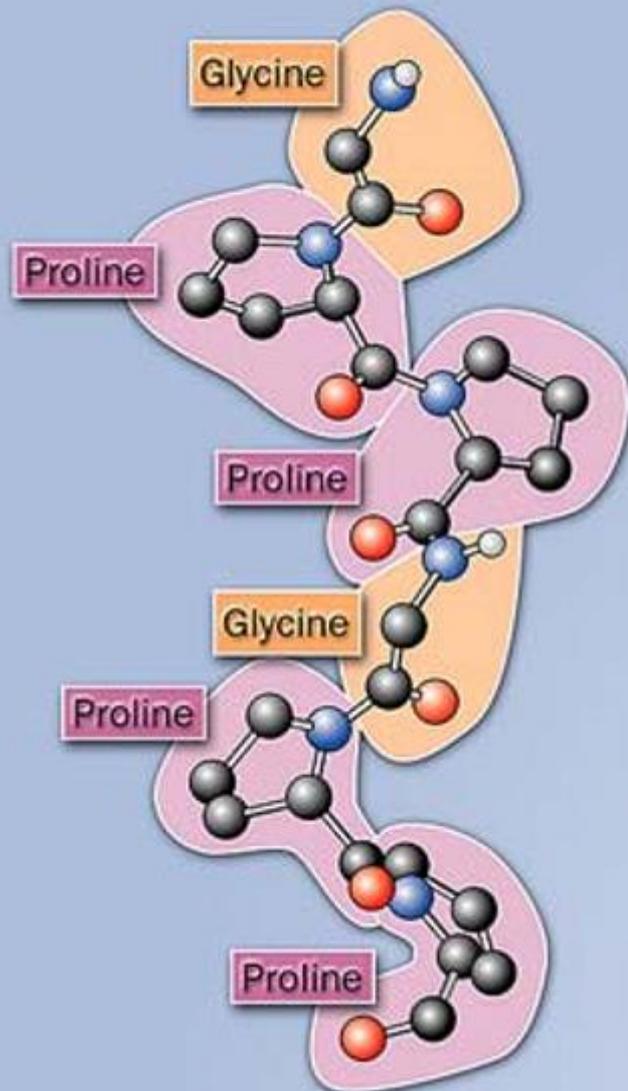
Proteínas Fibrosas

Colágeno

- Possuem cadeias polipeptídicas arranjadas em longas fitas ou folhas;
- Consistem principalmente de um único tipo de estrutura secundária;
- Funcionalmente fornecem apoio, forma e proteção externa aos vertebrados;



Tripla Hélice do Colágeno



alfa-queratina

- Constituem quase todo o peso seco do cabelo, lã, unhas, penas, espinhos, chifres, casco e a maior parte da camada externa da pele;
- São parte de uma família maior de proteínas chamadas de proteínas de filamento intermediário (IF);
- São estabilizadas pelas pontes de dissulfeto.

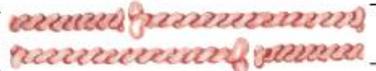
alfa-queratina

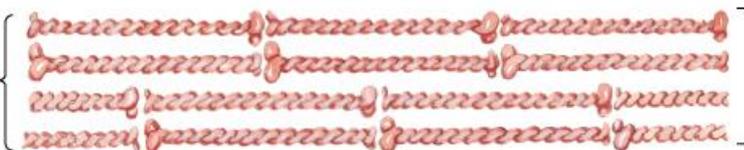
Keratin α helix

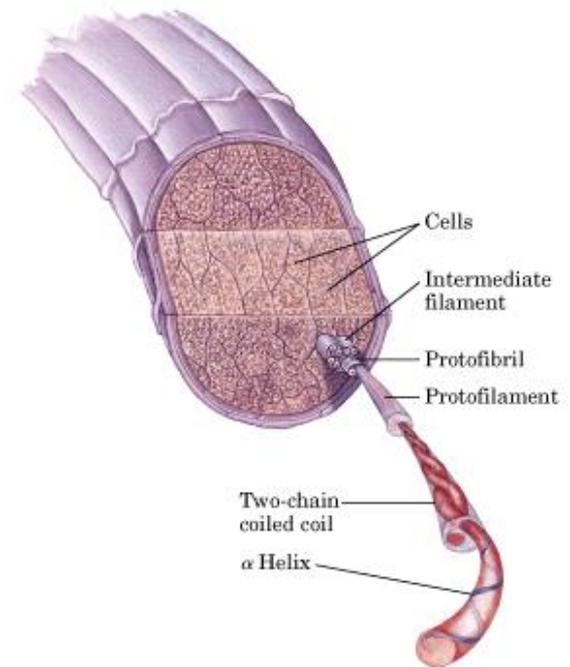


Two-chain coiled coil



Protofilament {  } 20–30 Å

Protofibril {  } 40–50 Å

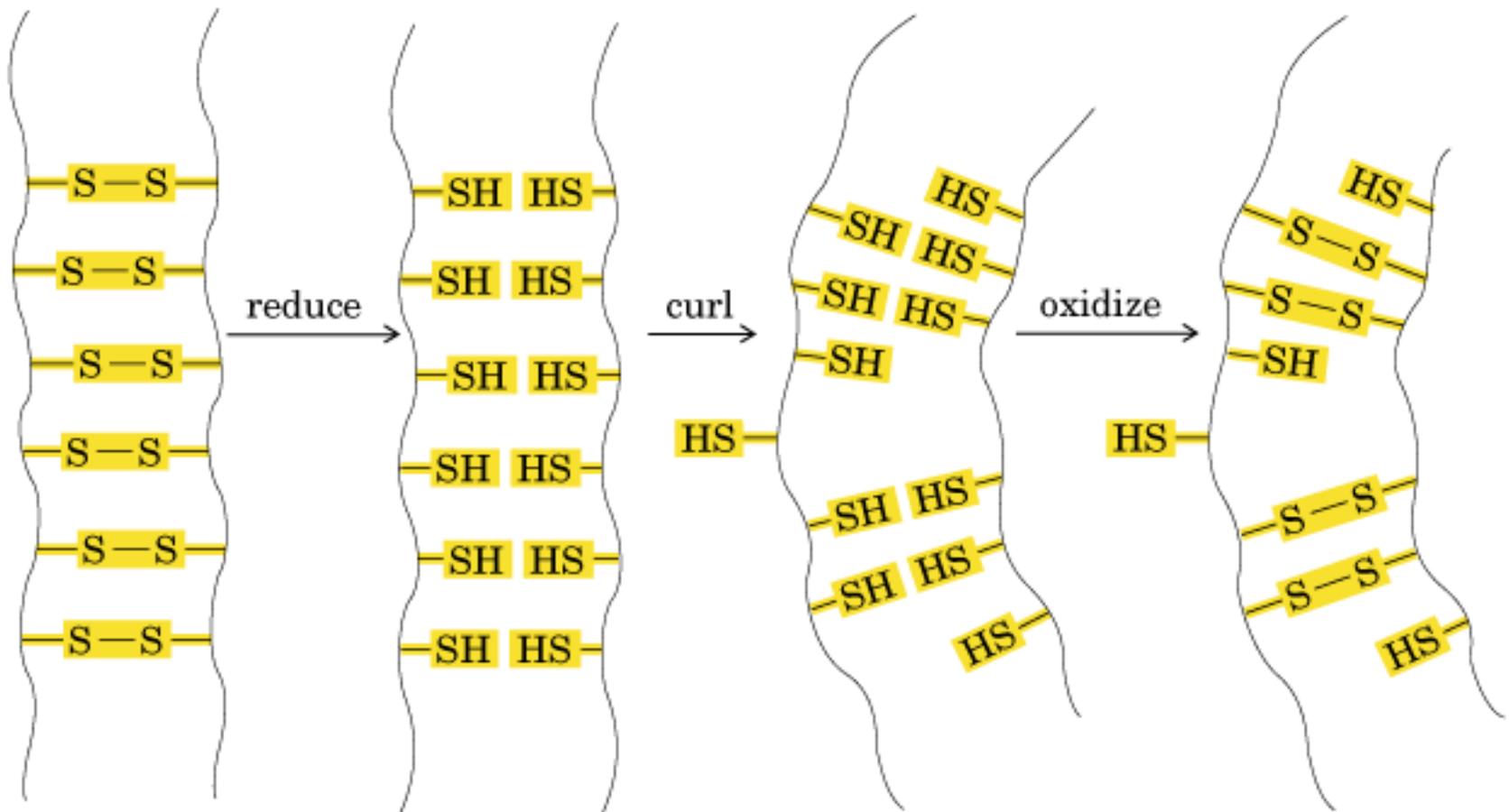


alfa-queratina

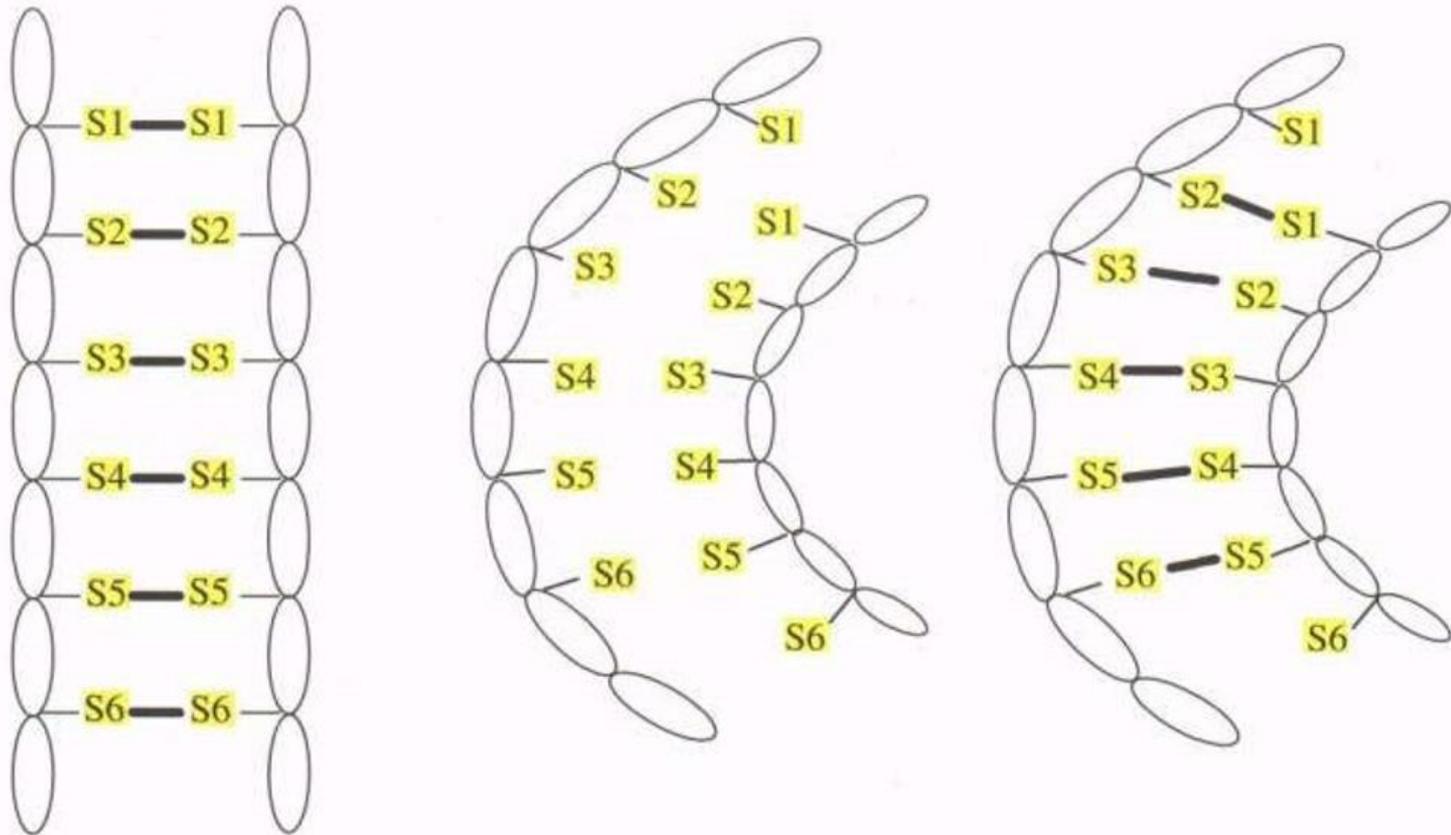


COMO ISTO É POSSÍVEL????

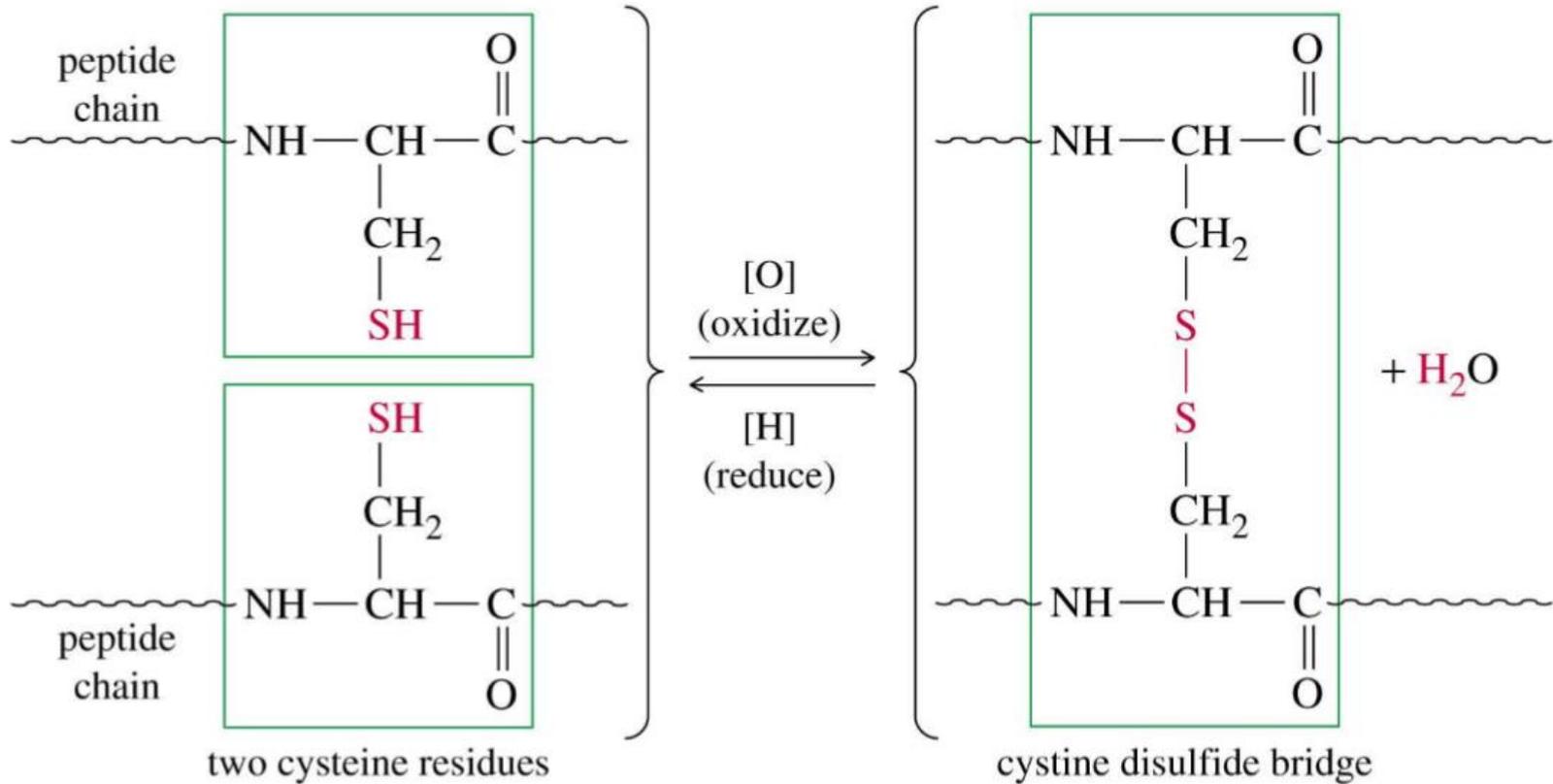
alfa-queratina



Estrutura Molecular do cabelo: Pontes de Dissulfeto



Oxidação e Redução da Cistina



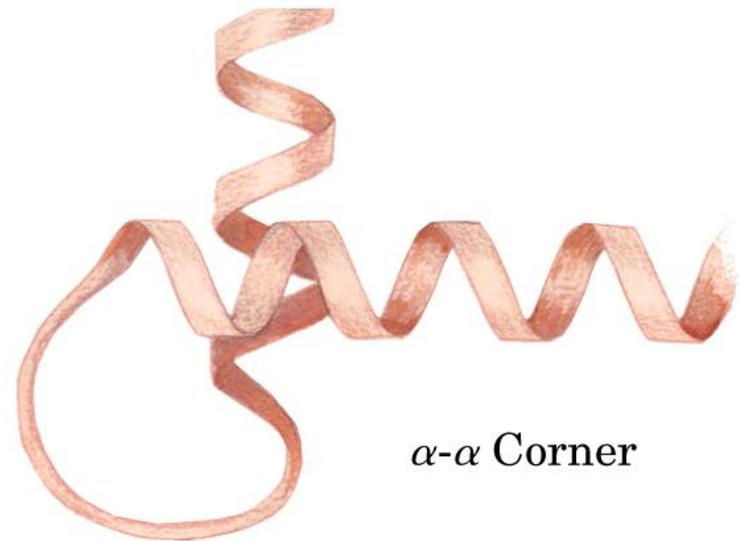
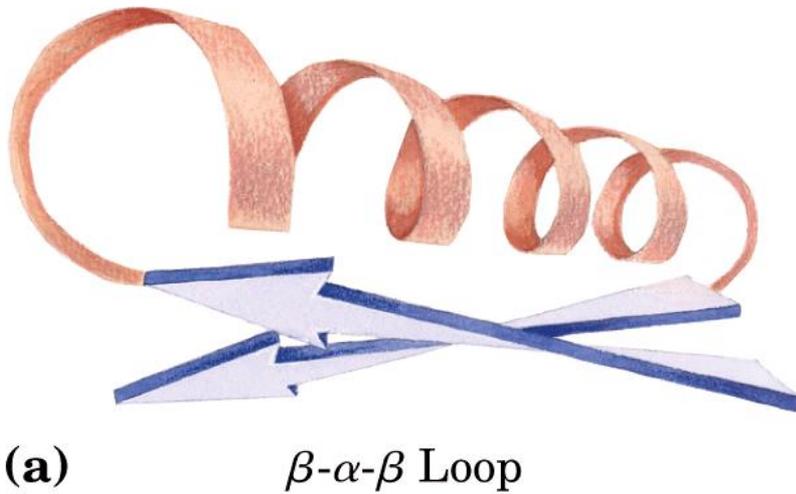
Estrutura Terciária

Proteínas Globulares

- Possuem cadeias polipeptídicas enoveladas em uma forma esférica ou globular;
- Tem vários tipos de estruturas secundárias;
- O enovelamento globular gera uma forma compacta e mais diversificada que uma conformação estendida;
- Incluem enzimas, proteínas de transporte, proteínas motoras, proteínas reguladoras, imunoglobulinas.

Estrutura de proteínas globulares grandes

- Estruturas supersecundárias, importantes no enterramento dos grupamentos R hidrofóbicos

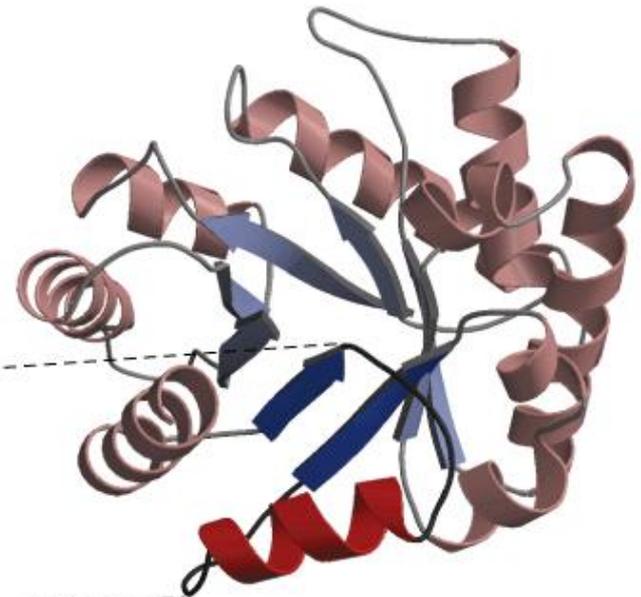


Estrutura de proteínas globulares grandes

- Uma **estrutura barril** α/β é formado por uma série de alças $\beta-\alpha-\beta$;



$\beta-\alpha-\beta$ Loop



α/β Barrel

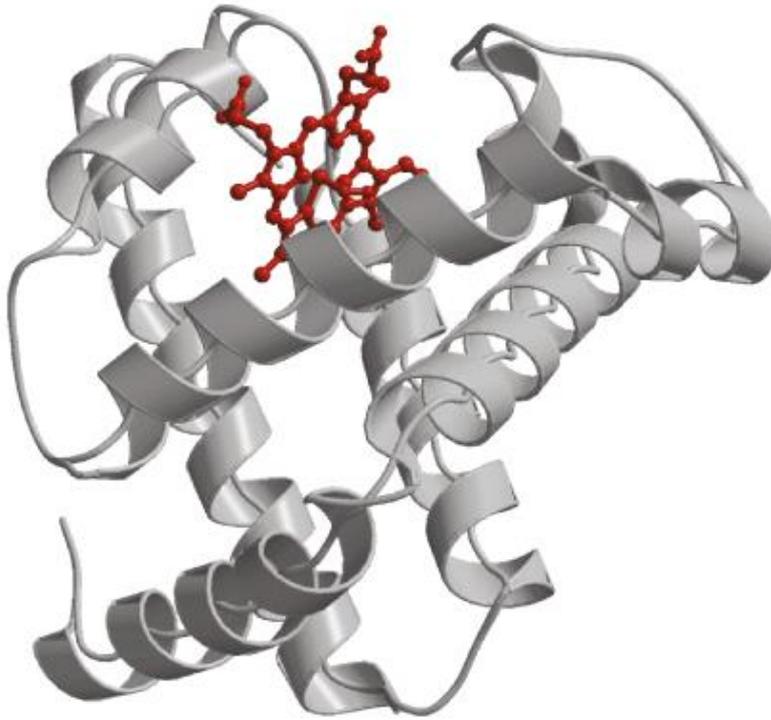
Classificação das proteínas quanto a sua estrutura

As estruturas de proteínas são divididas em 4 classes:

1. Toda α ;
2. Toda β ;
3. A estrutura α/β (as regiões α e β são intercalares);
4. A estrutura $\alpha + \beta$ (as regiões α e β são de alguma forma separadas);

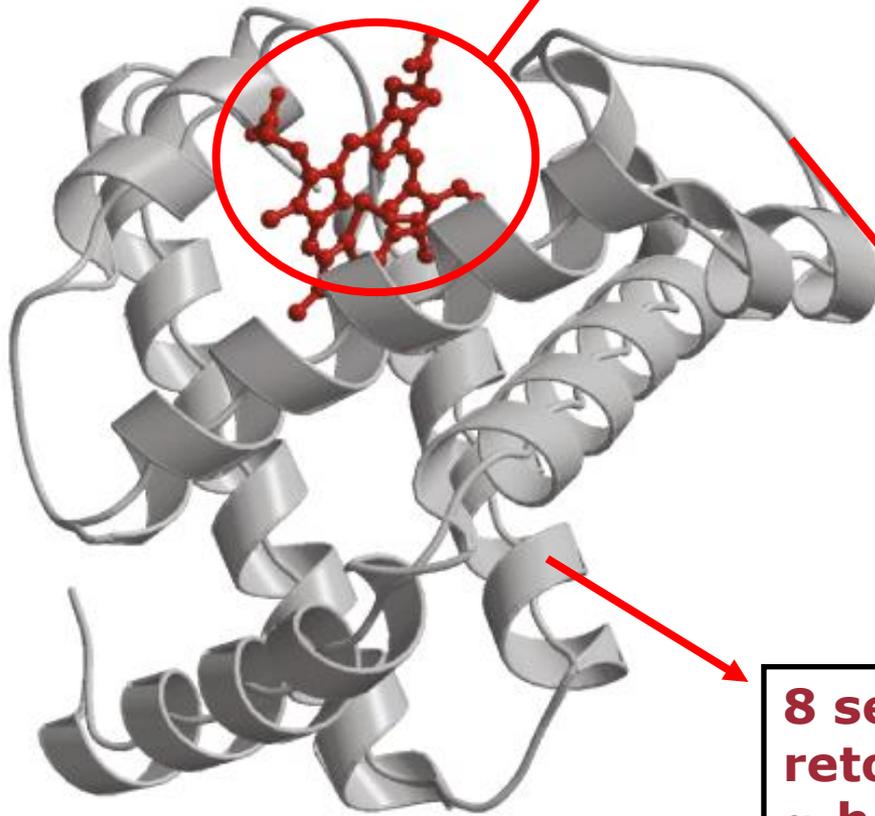
Estrutura Terciária

Exemplo: Mioglobina



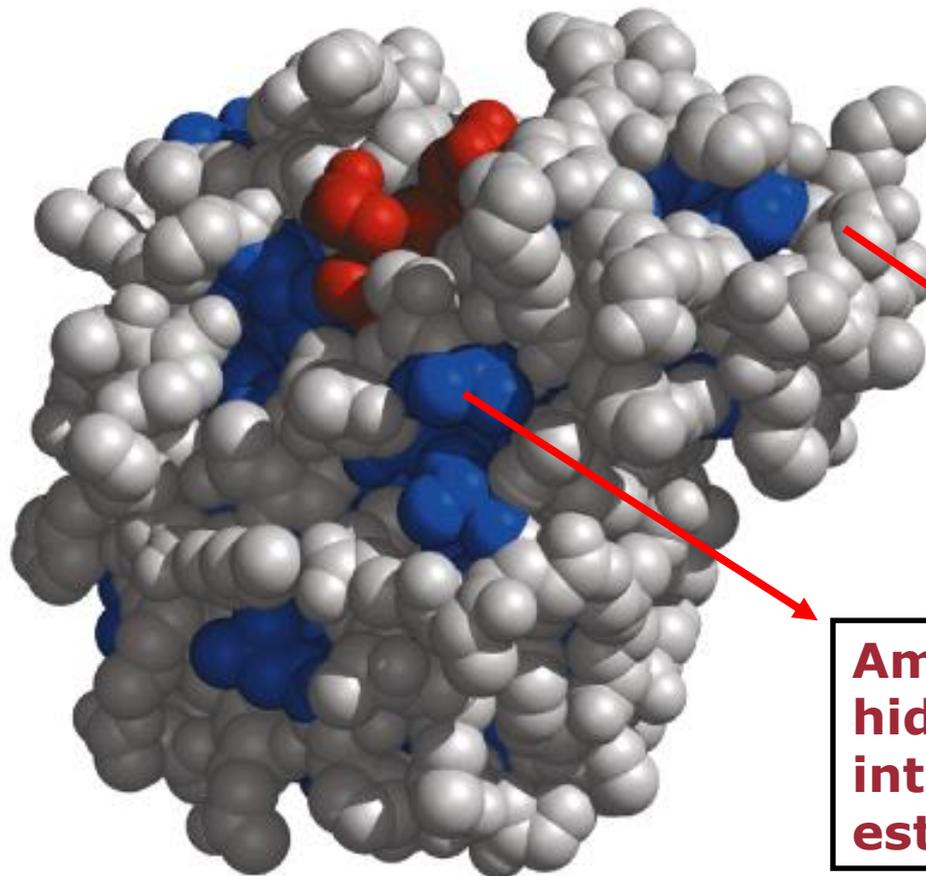
- É uma proteína de ligação ao oxigênio, das células musculares;
- Contém uma única cadeia polipeptídica de 153 resíduos de aminoácidos;

**Porfirina férrica (Grupo prostético: heme)
ligação de O₂**



Dobras β

**8 segmentos
retos de
 α -hélices**



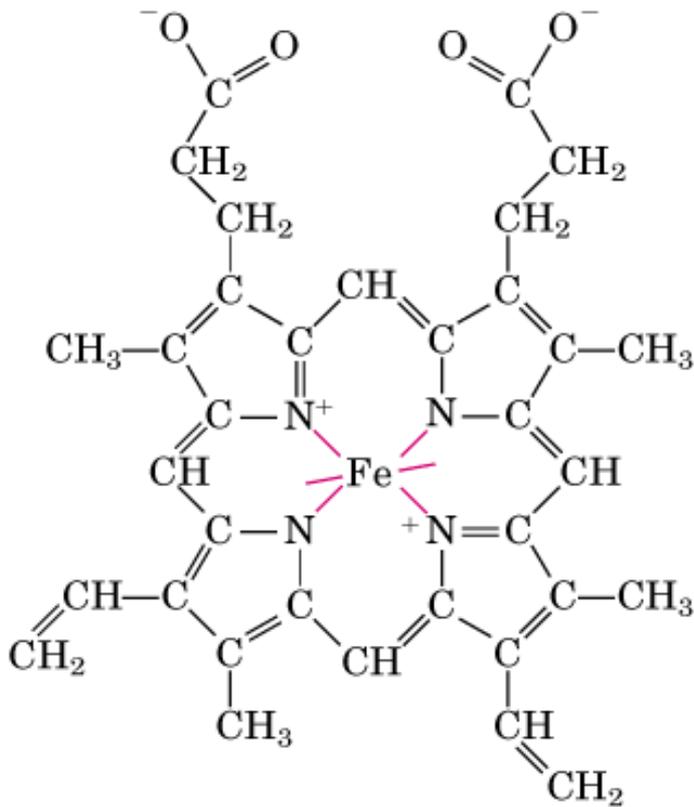
**Aminoácidos
hidrofílicos**

**Aminoácidos
hidrofóbicos no
interior da
estrutura**

O QUE É O HEME?

Estrutura Terciária

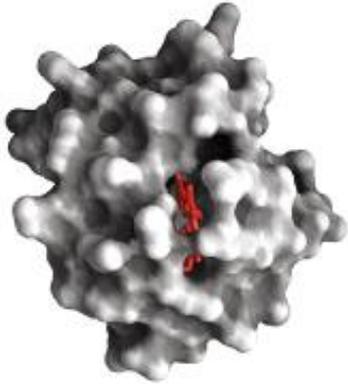
Grupamento Heme da Mioglobina



- É um grupamento prostético, não protéico, que está no interior de algumas enzimas/proteínas;
- Possui um átomo de ferro (+2) com 6 ligações, sendo 4 no mesmo plano e 2 perpendiculares;

Estrutura Terciária

Proteínas Globulares



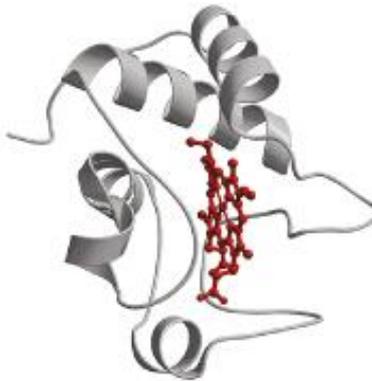
- O **citocromo c** é um componente da cadeia respiratória da mitocôndria:

- 100 resíduos de aminoácidos;

- contém grupo heme;

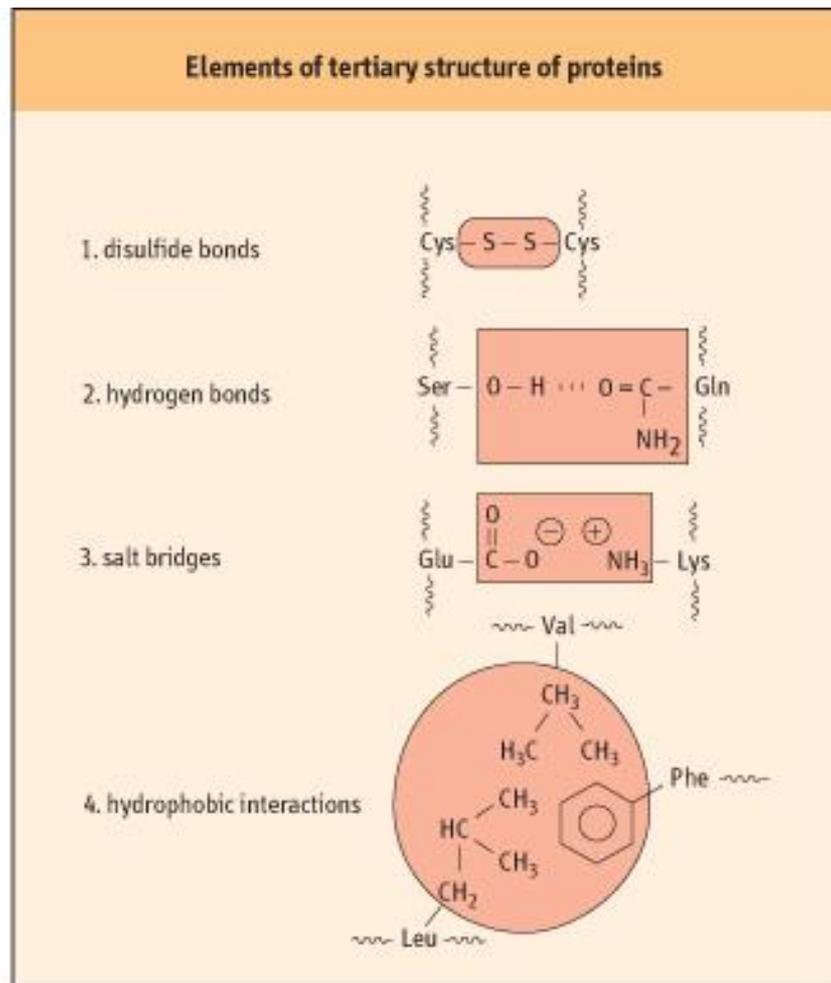
- 40% são α -hélices;

- O resto da cadeia são dobras β e segmentos irregulares espiralados e estendidos;

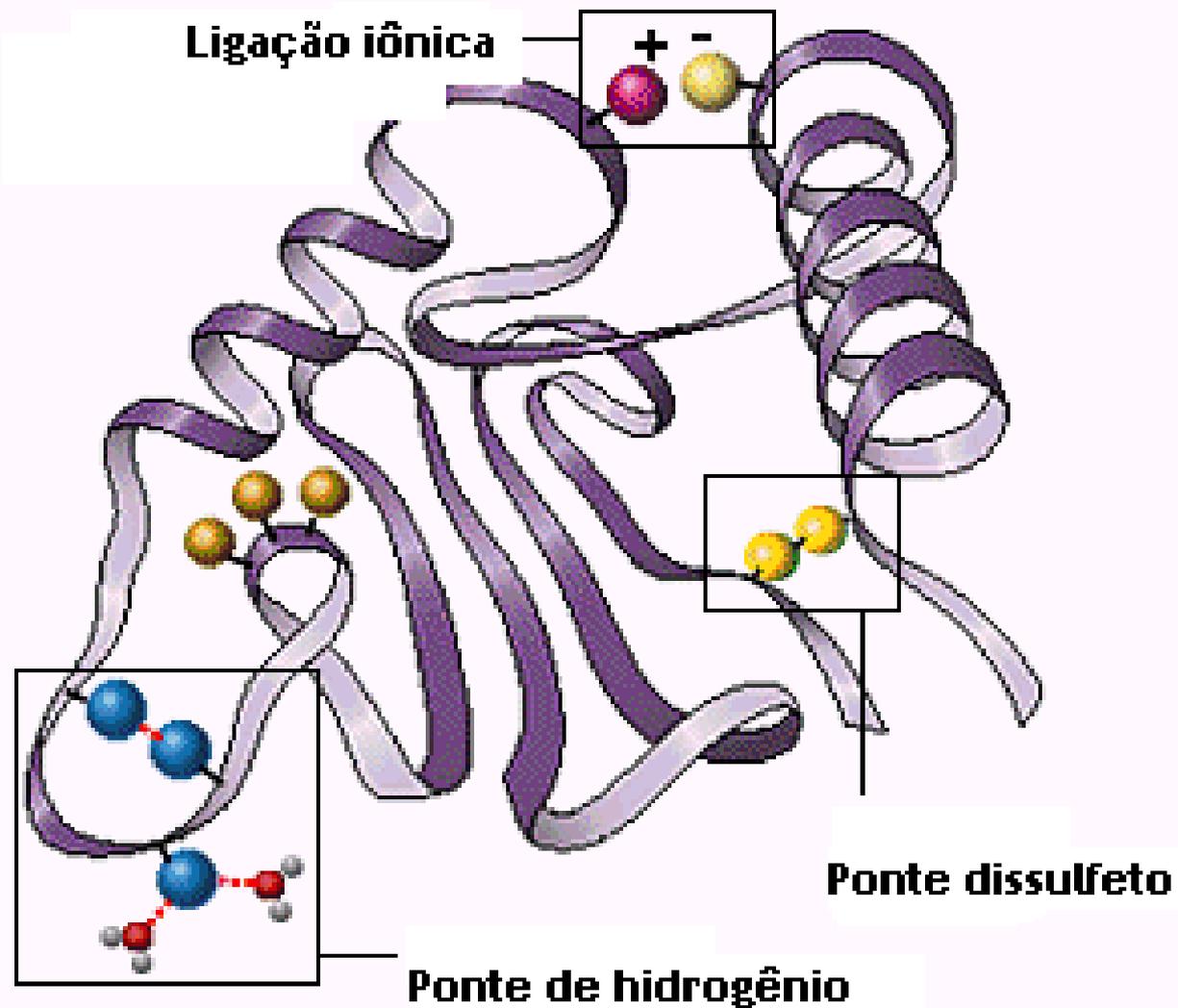


Forças que mantêm a Estrutura terciária das proteínas

As ligações que se formam durante o enovelamento de uma proteína não são regulares nem sistemáticas, como aquelas que estabilizam a estrutura secundária.



- Basic
- Acidic
- Nonpolar
- Polar
- Cysteine, which contains sulfur



Estrutura Quaternária

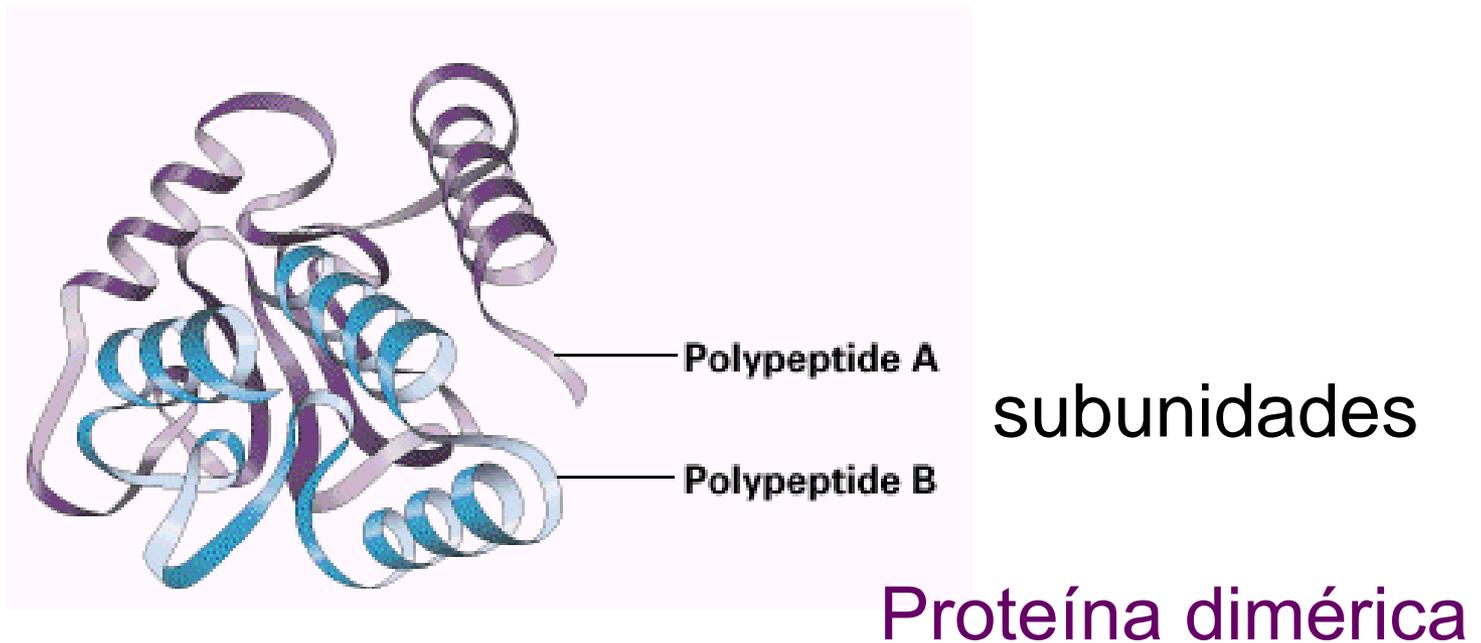
Proteínas que apresentam múltiplas subunidades polipeptídicas

- Multímero: proteínas com muitas subunidades;
- Oligômero: proteínas com poucas subunidades;

(*) Protômero: unidade estrutural repetitiva em uma única proteína multimérica;

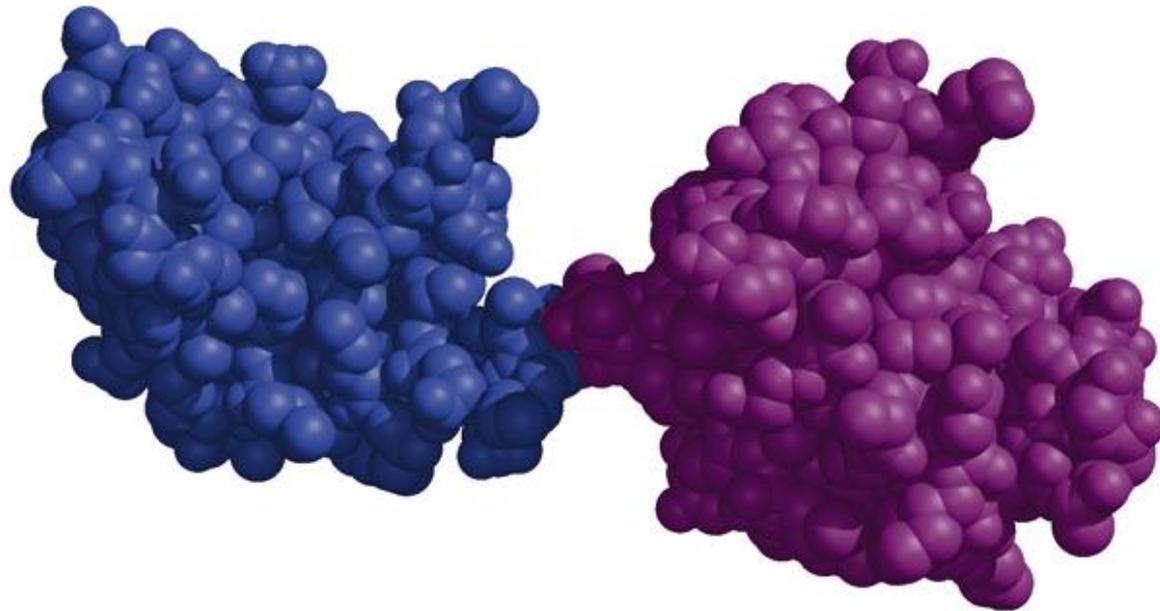
Estrutura quaternária

- Refere-se ao modo pelo qual duas ou mais cadeias polipeptídicas interagem.
- Cada uma das cadeias apresenta os três níveis estruturais citados.
- É mantida principalmente por ligações iônicas, pontes de hidrogênio e por interações hidrofóbicas



Estrutura quaternária

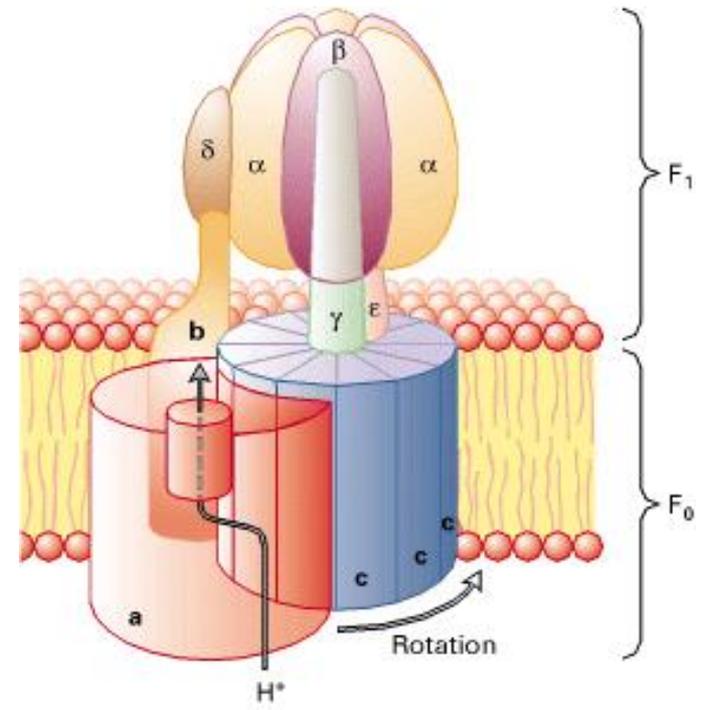
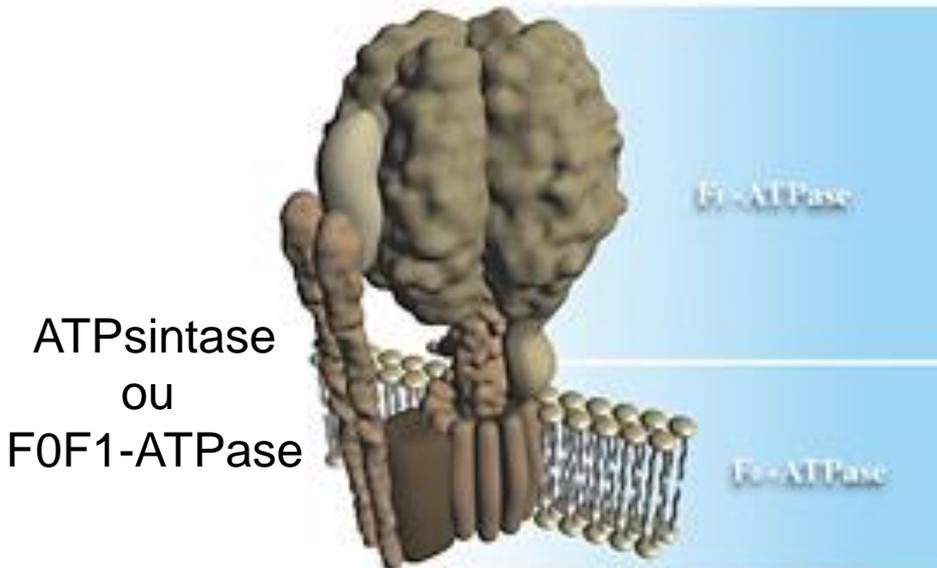
Unidades globulares estáveis, que mantêm suas propriedades estruturais mesmo se separar



Estrutura quaternária

- Dímero
- Trímero
- Tetrâmero
- Pentâmero

• *Oligômero*



CLASSIFICAÇÃO DAS PROTEÍNAS – Resumindo...

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

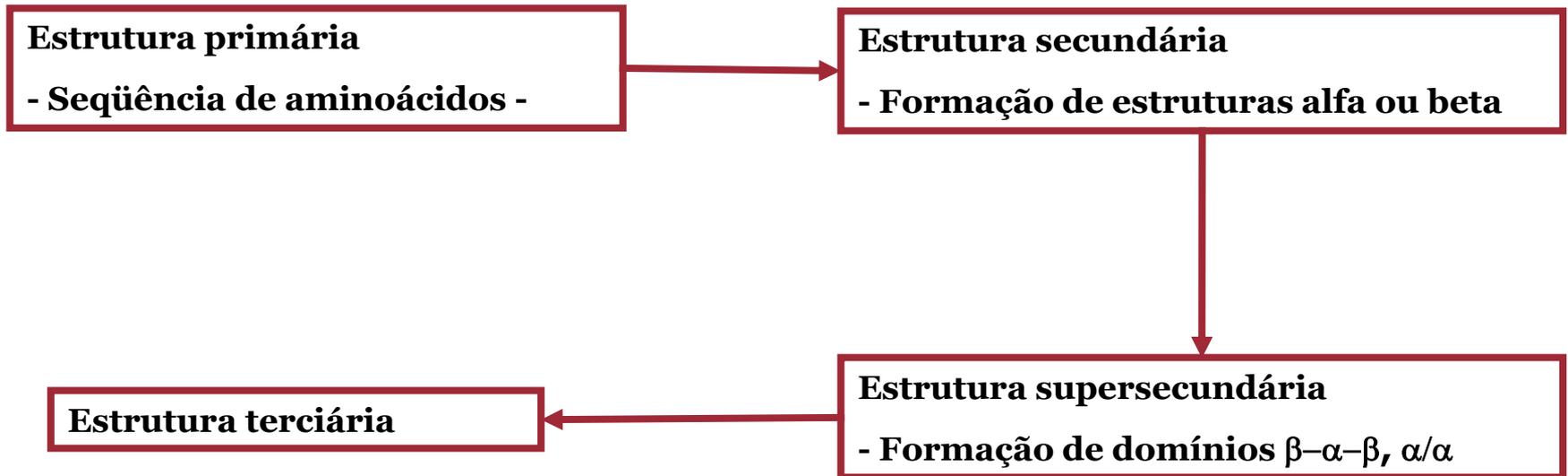
Proteínas Simples ou Apoproteínas: compostas de cadeias polipeptídicas de aminoácidos apenas sem se complexar/ligar a outras substâncias. Ex.: albumina.

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,...

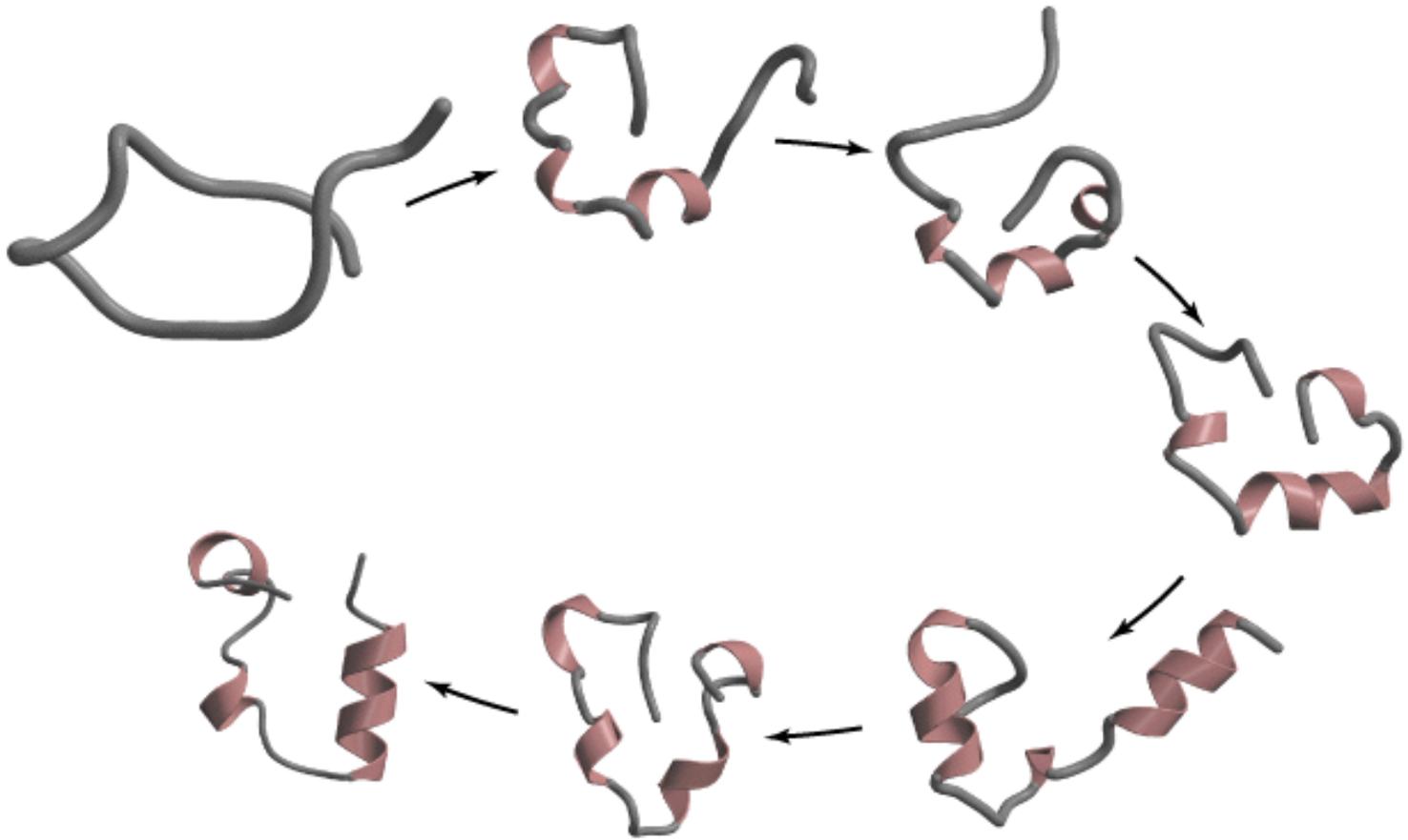
Enovelamento, Desnaturação e Renaturação

Enovelamento

A velocidade e enovelamento é muito alta e **NÃO** ocorre ao acaso!

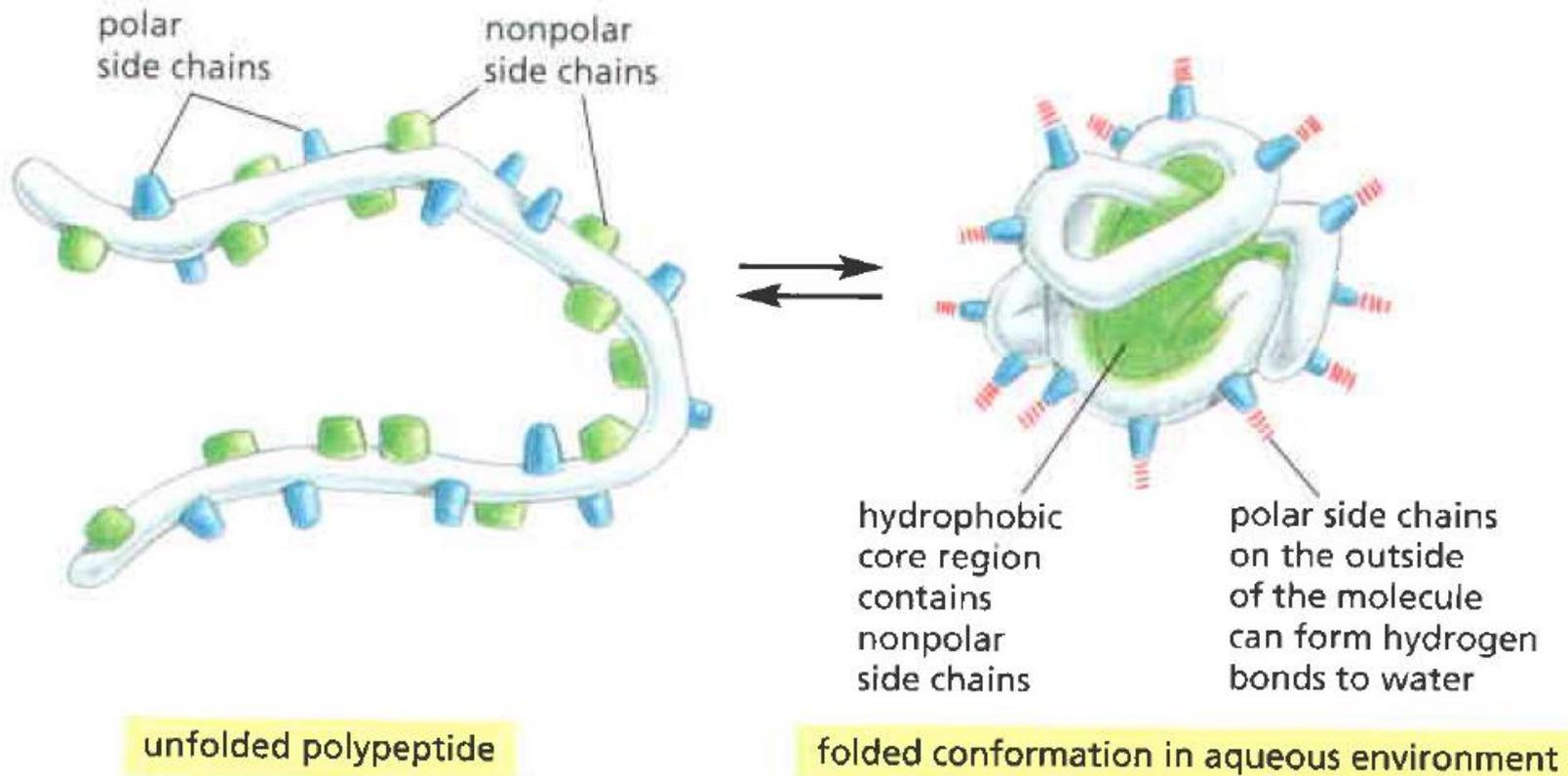


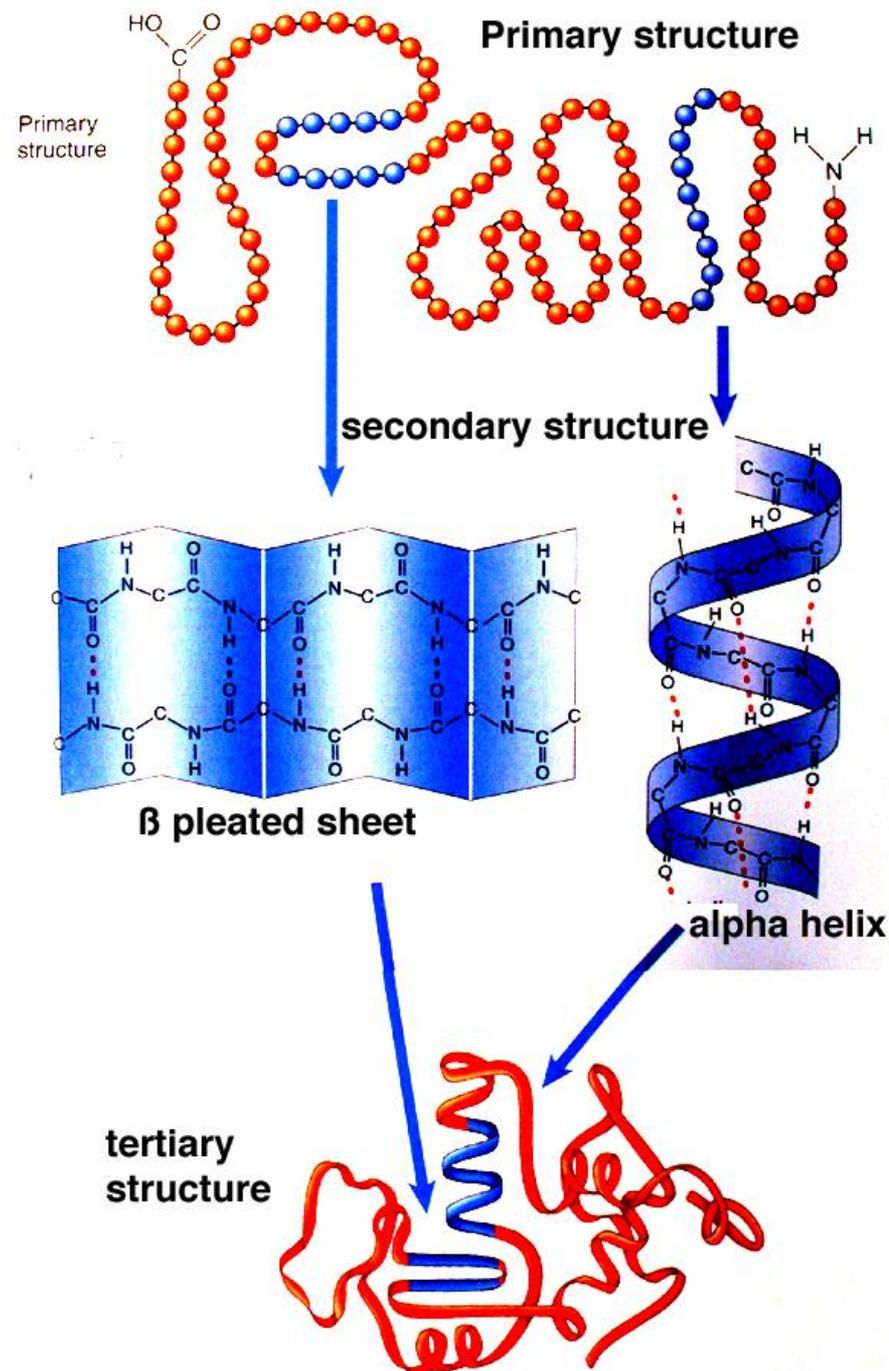
Enovelamento



Estrutura Primária

Início do Enovelamento Protéico

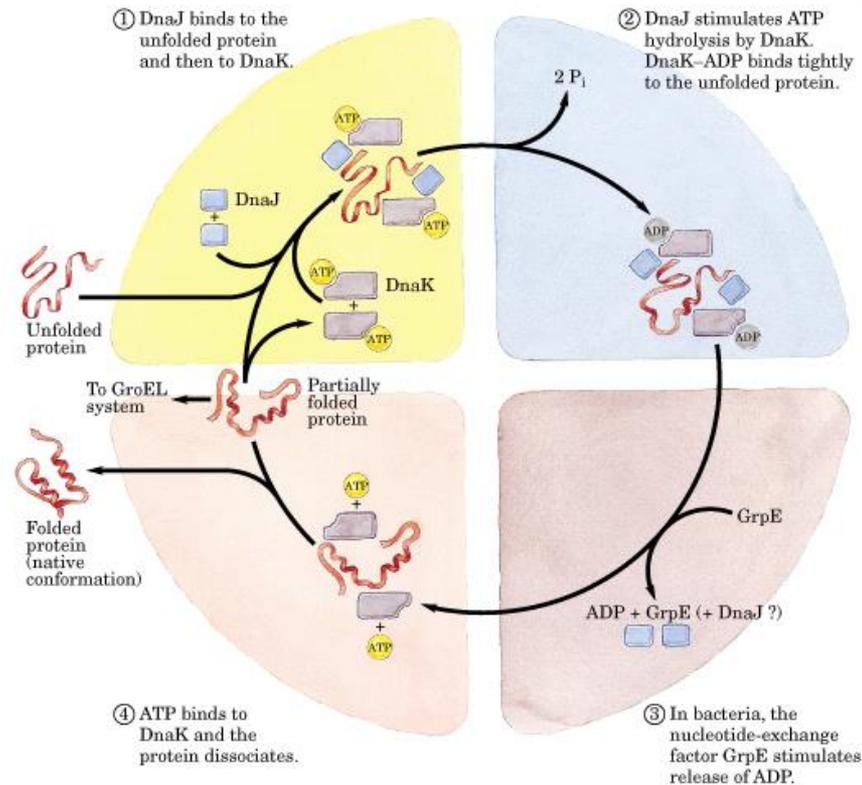




A cadeia polipeptídica enovela-se firmemente em estruturas tridimensionais compactas.

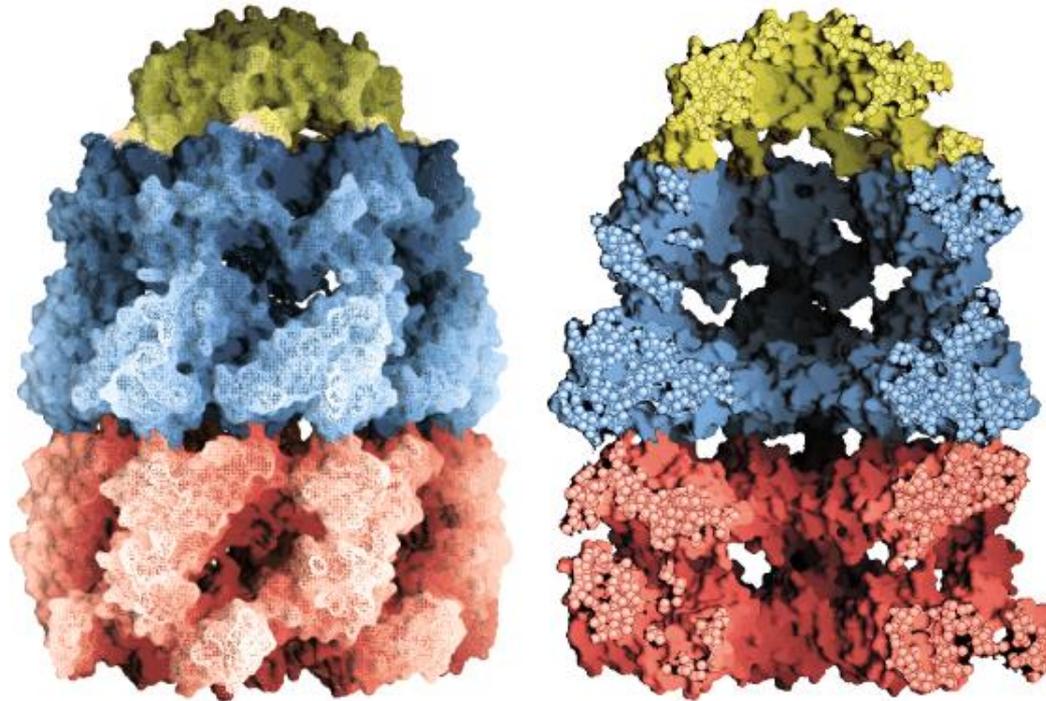
Enovelamento

Existe proteínas cuja função é aprimorar e auxiliar o enovelamento de outras proteínas. São as chamadas **chaperonas (hsp 70)**.



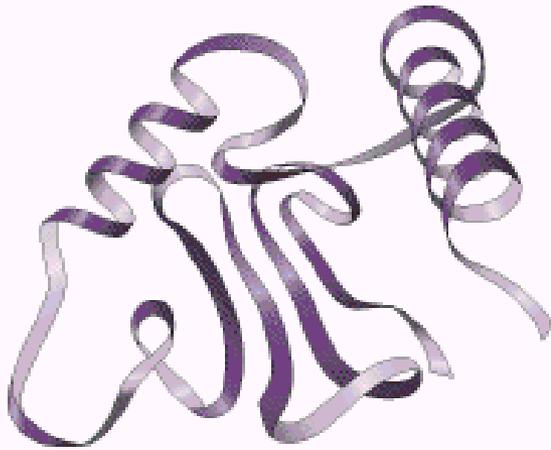
Enovelamento

As chamadas **chaperonas (hsp 60)** atuam de modo a corrigir erros durante o enovelamento das proteínas (estrutura terciária).

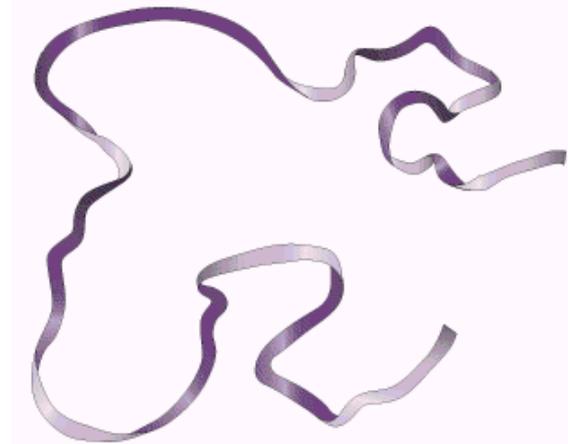
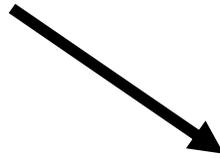


Desnaturação proteica

É a alteração da estrutura da proteína sem ruptura das ligações peptídicas



**Proteína
nativa**



Proteína desnaturada

Agentes Desnaturantes

- Físicos

Alterações de temperatura

Raio X

Ultra-som

- Químicos

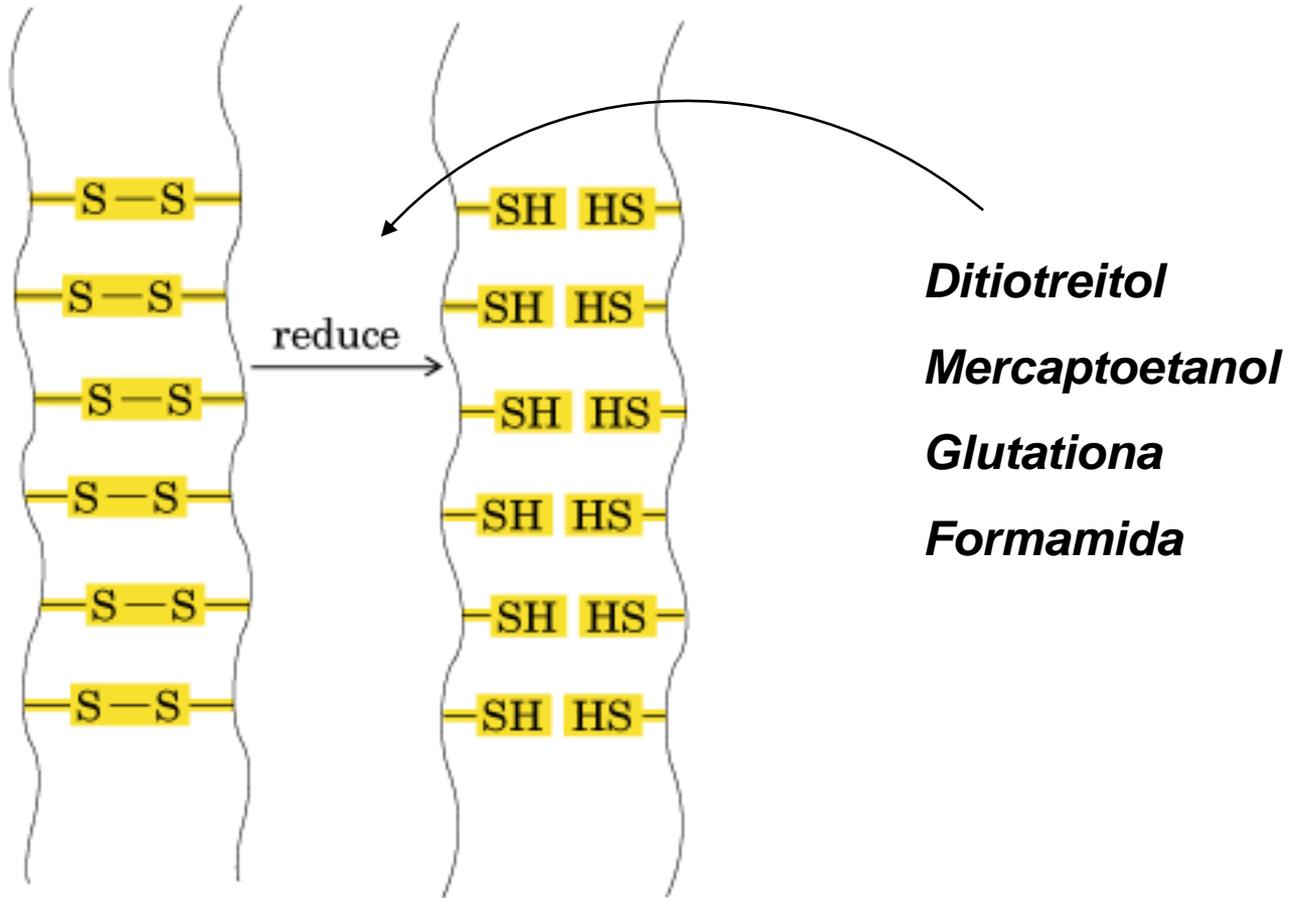
Ácidos e bases fortes

Detergentes

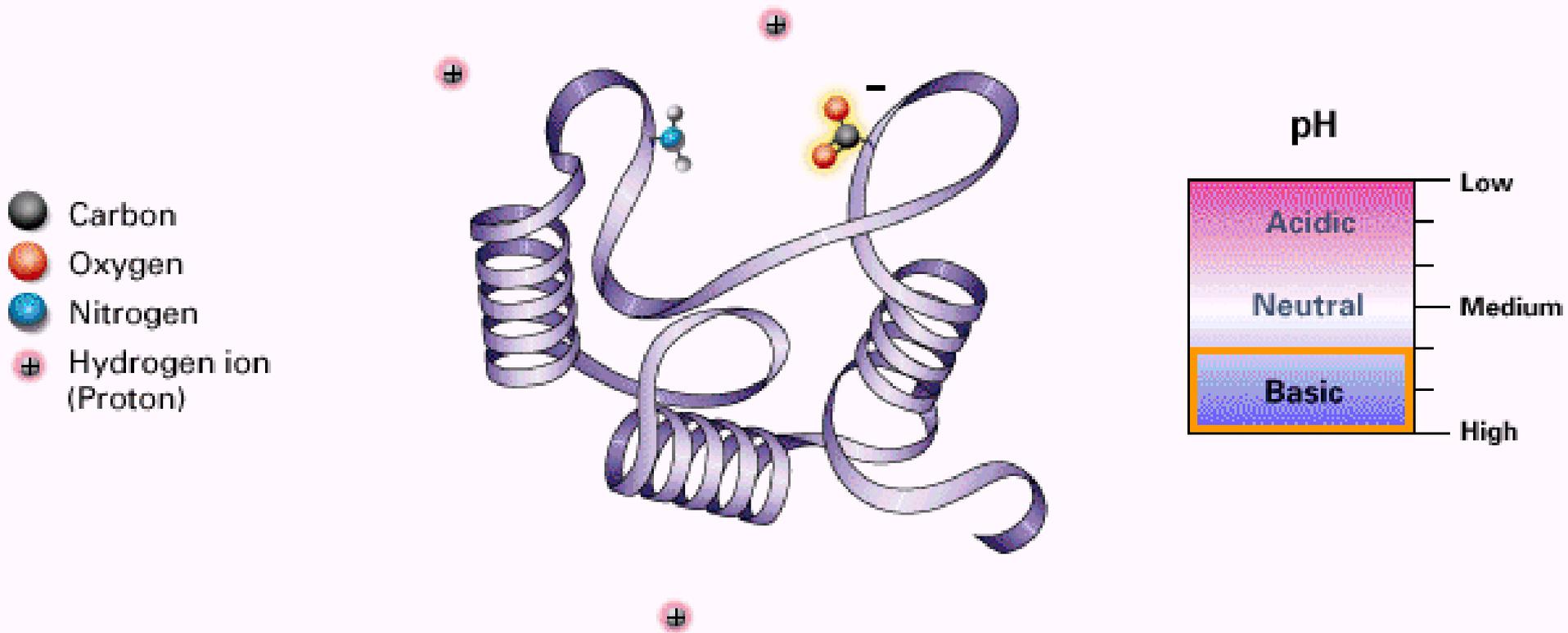
Uréia

Agentes redutores

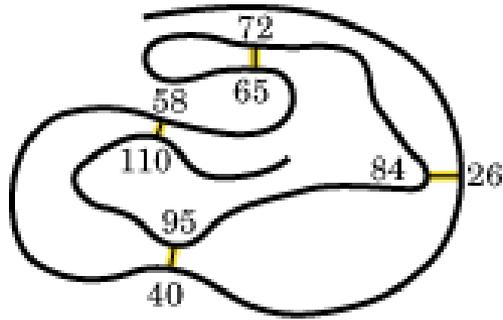
Desnaturação proteica por agentes redutores



Desnaturação de proteínas por alteração do pH do meio

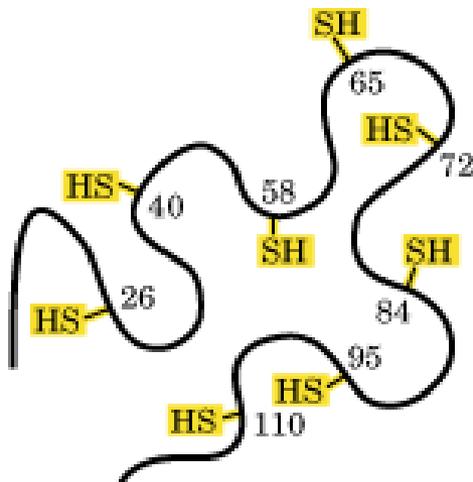


Desnaturação e Renaturação



Estado nativo:
cataliticamente ativo

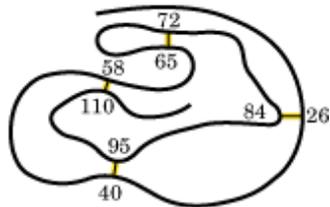
Desnaturação é a perda da estrutura tridimensional, suficiente para causar a perda da sua função.



Estado desnaturado:
inativo

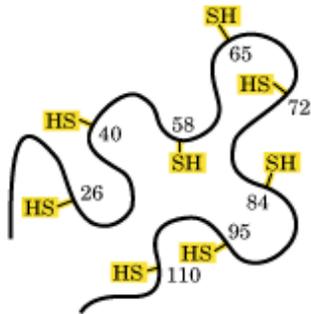
É POSSÍVEL RENATURAR UMA PROTEÍNA?

Desnaturação e Renaturação



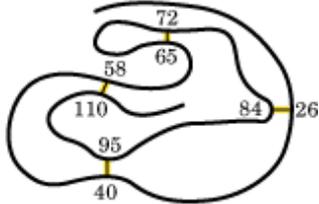
Estado nativo:
cataliticamente ativo

↓
addition of
urea and
mercapto-
ethanol



Estado desenovelado:
inativo

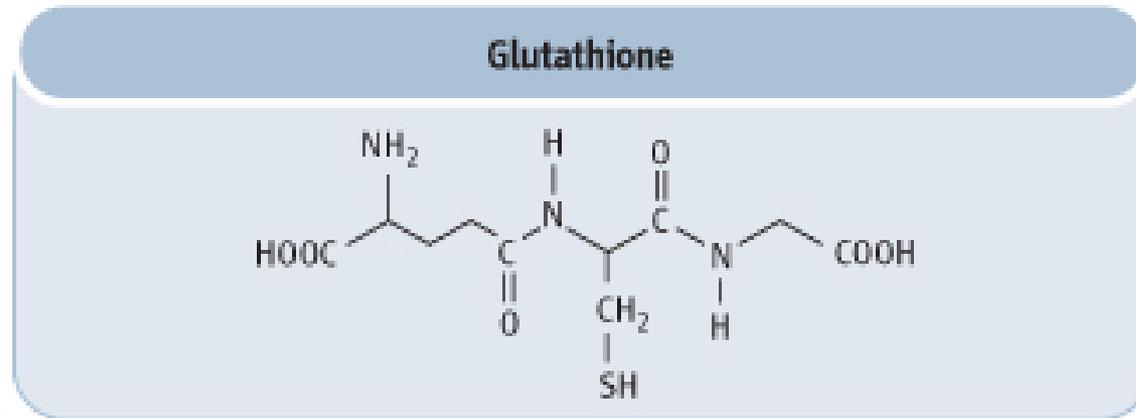
↓
removal of
urea and
mercapto-
ethanol



Estado nativo:
cataliticamente ativo

No processo de renaturação, a proteína volta para sua estrutura terciária, porém, isto não garante que ela voltará a ser funcional, pois pode enovelar de maneira diferente daquela inicial

Peptídeos - exemplo

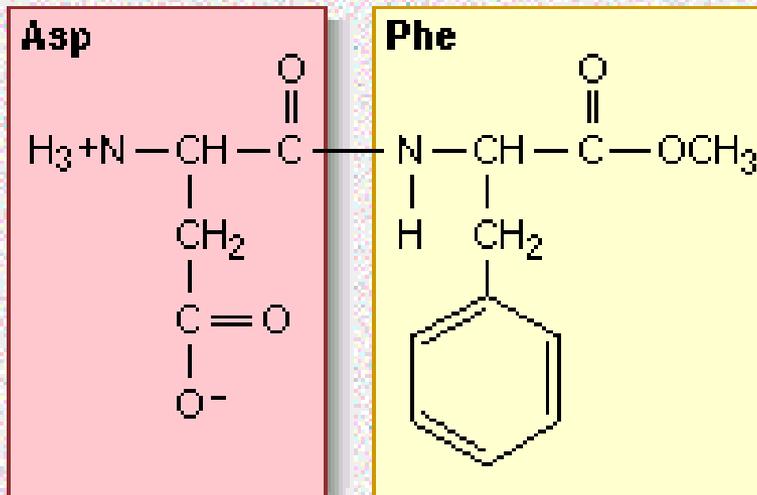


© Elsevier Ltd. Baynes & Dominiczak: Medical Biochemistry 2E www.studentconsult.com

•É o principal peptídeo de uma célula. É responsável por sequestrar metais potencialmente tóxicos (por exemplo, o cobre). A enzima glutamil transpeptidase, envolvida no metabolismo da Glutathione (GSH) é um marcador de algumas doenças hepáticas como o carcinoma hepatocelular e a doença hepática alcoólica.

(ácido glutâmico, cisteína e glicina)

Aspartame



The dipeptide aspartame (Nutra Sweet®).

Estrutura Secundária

Exemplos

table 6-1

Secondary Structures and Properties of Fibrous Proteins

Structure	Characteristics	Examples of occurrence
α Helix, cross-linked by disulfide bonds	Tough, insoluble protective structures of varying hardness and flexibility	α -Keratin of hair, feathers, and nails
β Conformation	Soft, flexible filaments	Silk fibroin
Collagen triple helix	High tensile strength, without stretch	Collagen of tendons, bone matrix

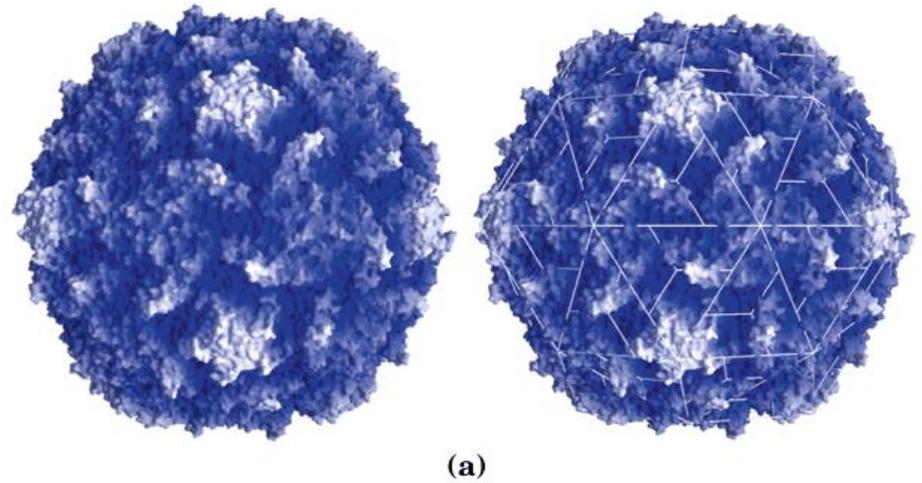
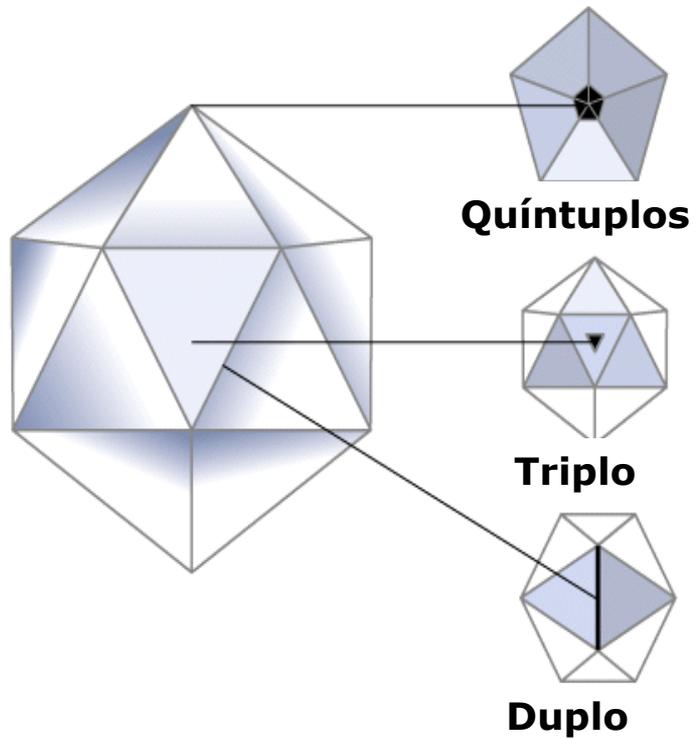
- A **fibroína da seda** é uma proteína constituída por folhas β em que resíduos de Gly, Ala e Ser de fitas adjacentes se encaixam perfeitamente formando uma estrutura altamente compacta.

Estrutura Terciária

Approximate Amounts of α Helix and β Conformation in Some Single-Chain Proteins*

Protein (total residues)	Residues (%)	
	α Helix	β Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome c (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

Estrutura quaternária



(Proteína do capsídeo do Poliovirus)