

Função de proteínas

**CCM0111: Bioquímica, Estrutura de
Biomoléculas e Metabolismo**
Dr. Danilo B. Medinas

Material de estudo para prova

Voet: Capítulo 8 e 9

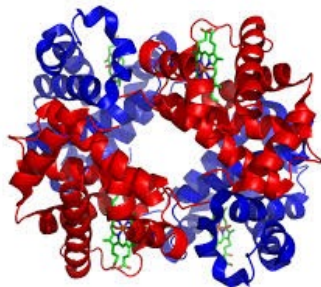
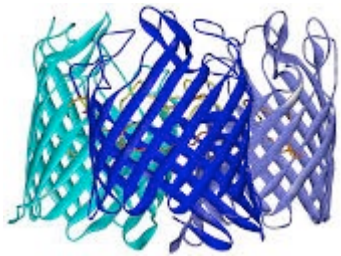
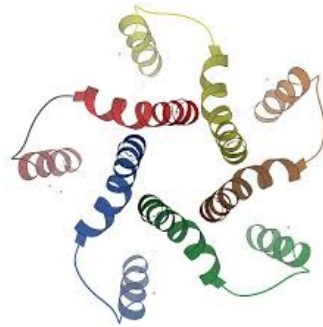
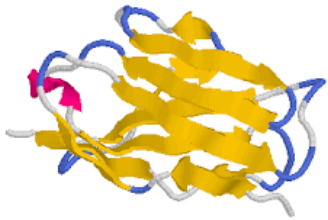
Lehninger: Capítulo 4 e 5

jove

<https://app.jove.com/science-education/v/10677/what-are-proteins>

<https://app.jove.com/science-education/v/10678/protein-organization>

<https://app.jove.com/science-education/v/10679/protein-folding>



Para que servem as proteínas?

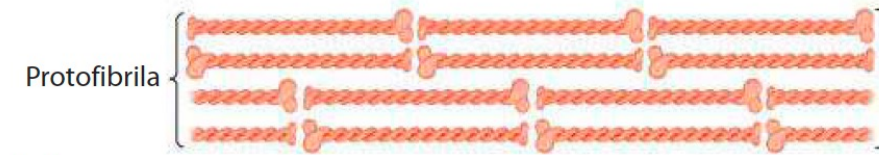
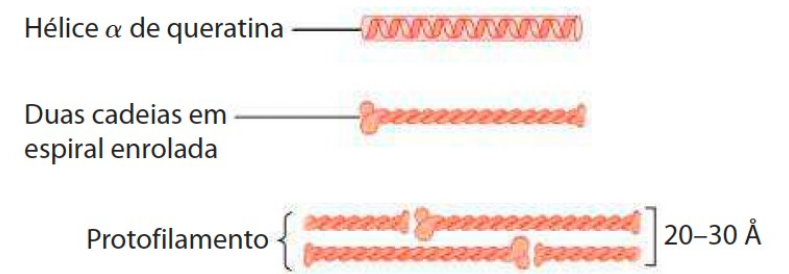
- **As proteínas podem ser compreendidas como as moléculas que executam a informação contida no genoma, desempenhando papéis estruturais, catalíticos, dentre outros, que possibilitam a constituição de células e tecidos. Adaptam sua geometria e reatividade química a suas diversas funções.**
- **O arranjo específico de suas estruturas secundárias, bem como a conservação de módulos estruturais e funcionais denominados motivos e domínios, respectivamente, permitem a diversidade de proteínas.**
- **As proteínas são classificadas como fibrosas, globulares, intrinsecamente desordenadas e de membrana, as quais acoplam estrutura e função.**

Proteínas fibrosas

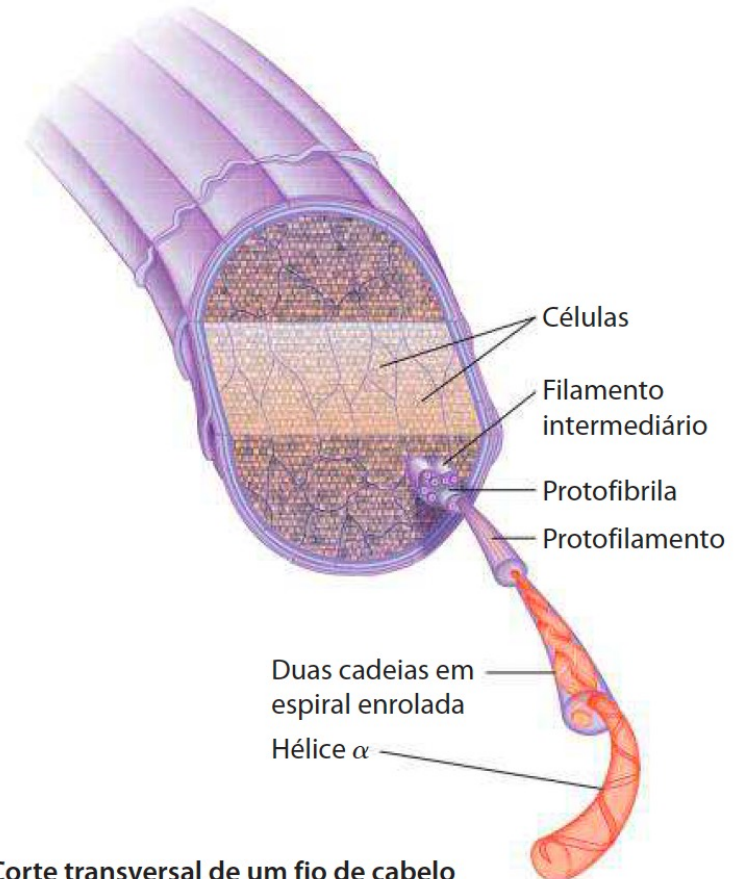
- Conferem força, resistência e rigidez às estruturas nas quais ocorrem.
- São formadas pela repetição de unidades simples de estrutura secundária.
- Insolúveis em água, possuem grande proporção de resíduos hidrofóbicos, os quais se escondem do meio aquoso devido à formação de complexos supramoleculares (arranjo de várias moléculas).
- Exemplos: α -queratina; colágenos.

α -queratinas

- Encontradas em mamíferos, são parte de uma família de proteínas chamadas de proteínas de filamento intermediário (FI).
- Conferem resistência às estruturas, formadas por hélices α espiraladas (estrutura terciária), onde duas cadeias polipeptídicas paralelas se enrolam uma sobre a outra numa espiral supertorcida (estrutura quaternária).
- A espiral enrolada se orienta no sentido anti-horário, onde resíduos hidrofóbicos fazem o contato entre hélices. São elementos comuns em proteínas filamentosas.



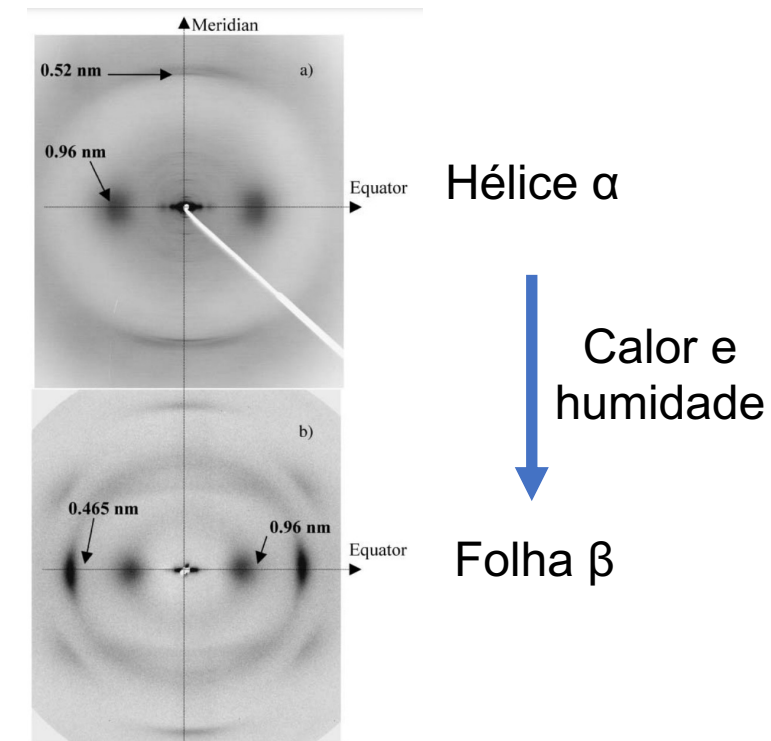
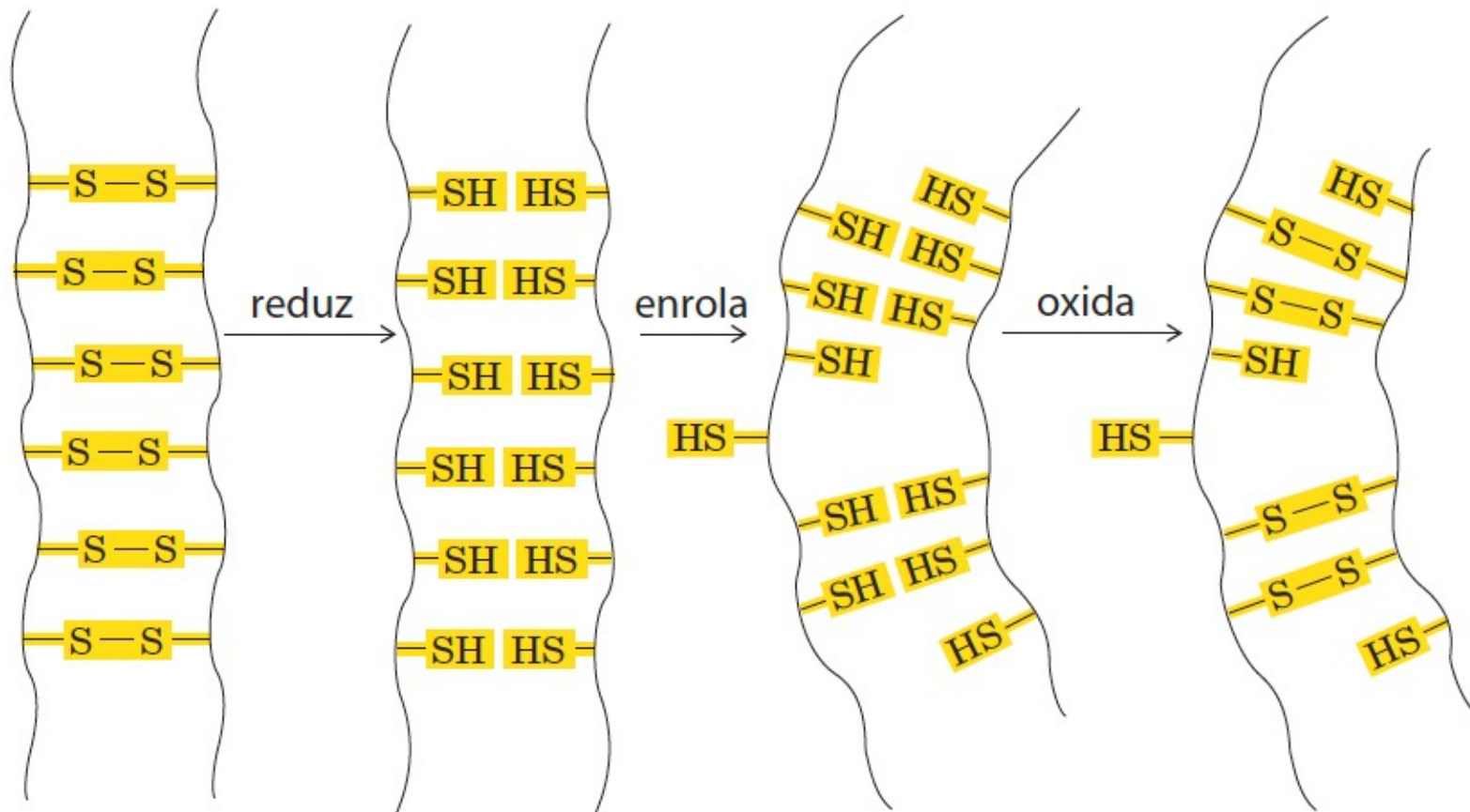
(a)



(b) Corte transversal de um fio de cabelo

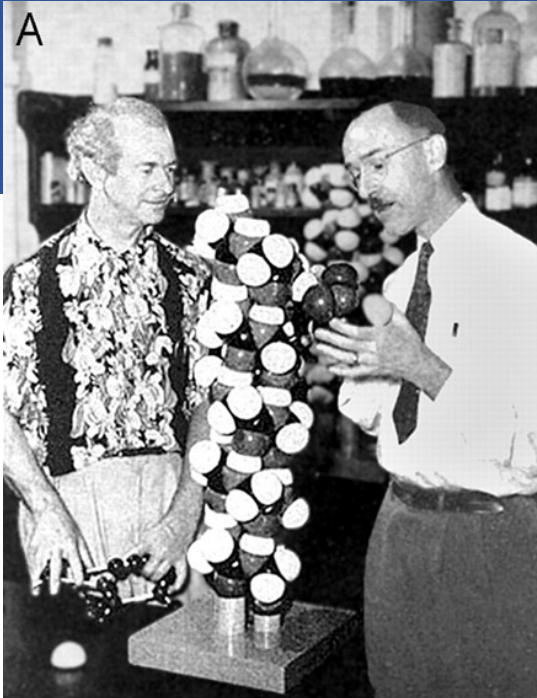
α -queratinas

- Ligações dissulfeto estabilizam a estrutura quaternária, conferindo resistência à fibra. Os processos de enrolamento ou alisamento do cabelo é um exemplo de manipulação da estrutura quaternária da α -queratina.

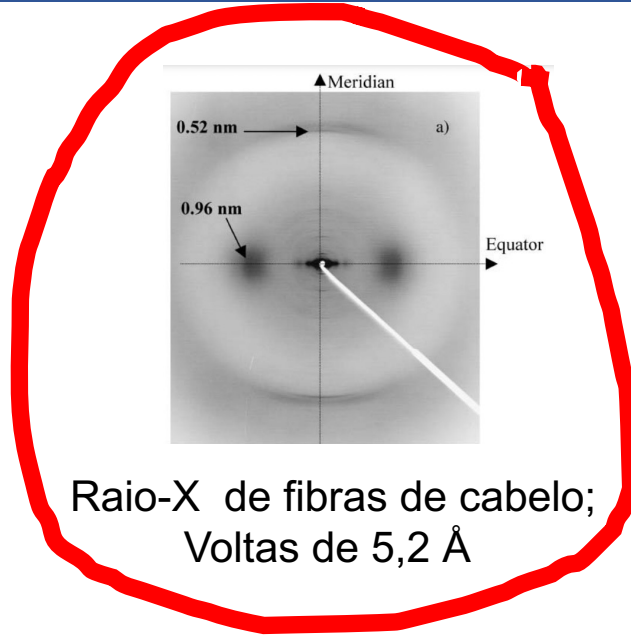


Fé de erratas

Hélices α

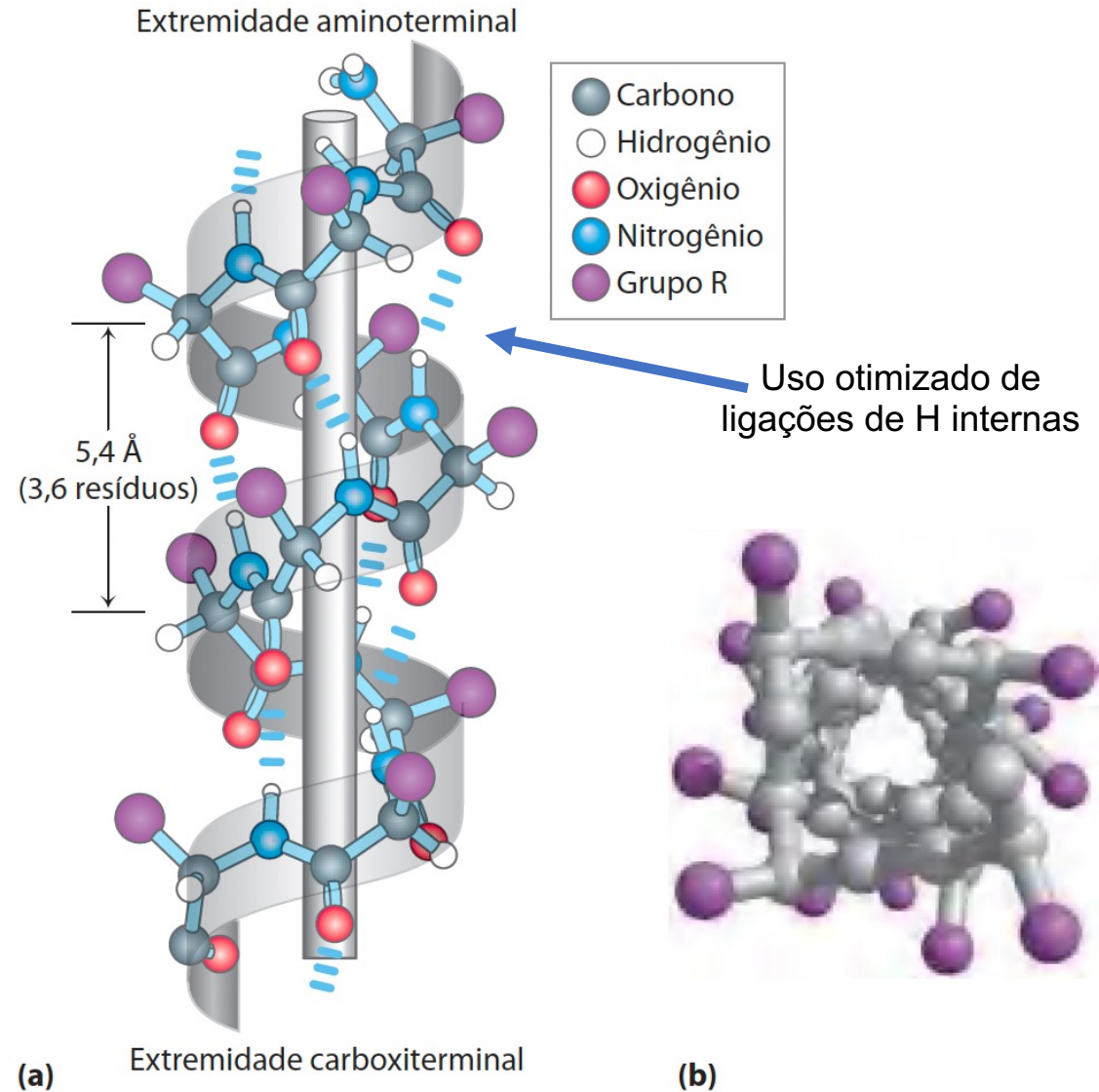


Linus Pauling e Robert Corey



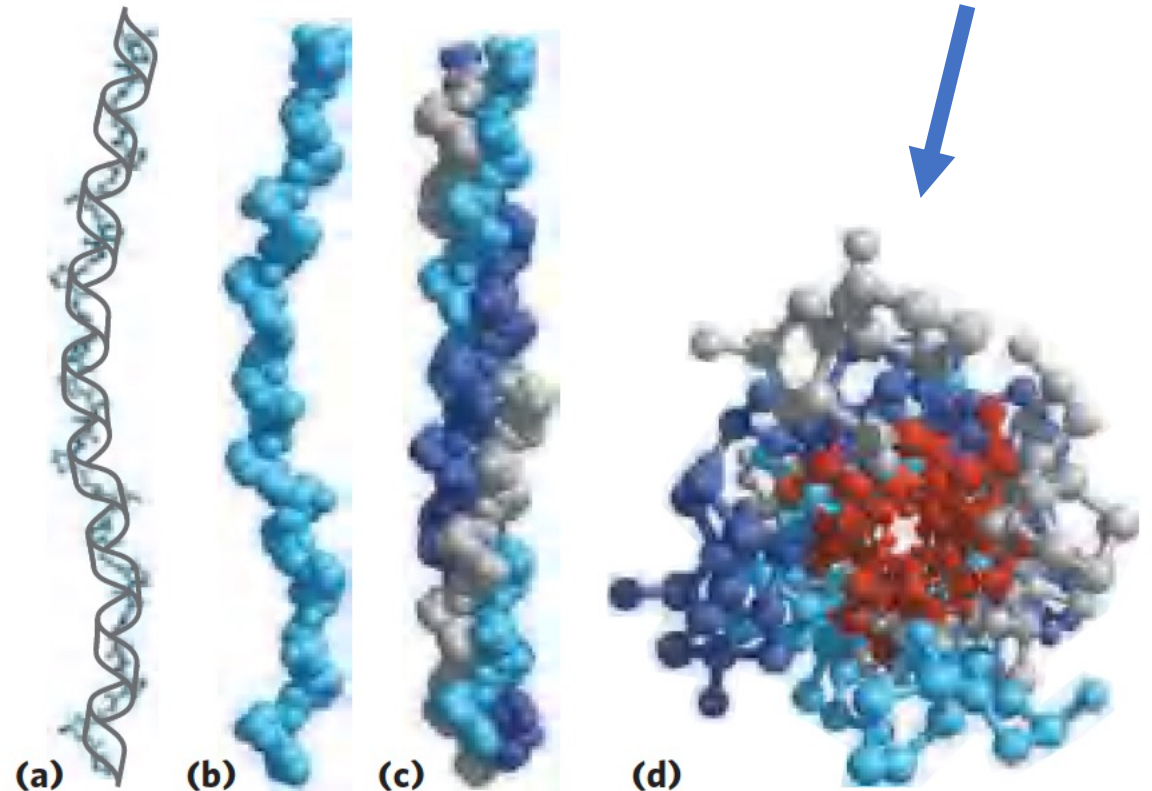
Raio-X de fibras de cabelo;
Voltas de 5,2 Å

- O esqueleto polipeptídico é firmemente enrolado em torno de um eixo imaginário desenhado longitudinalmente no centro da hélice, e os grupos R dos resíduos de aminoácidos se projetam para fora do esqueleto helicoidal.



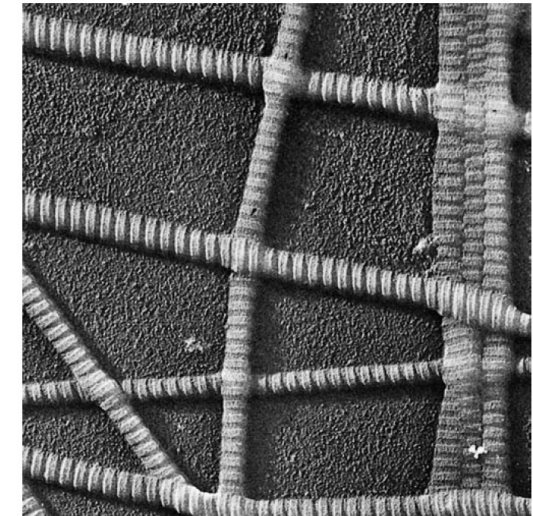
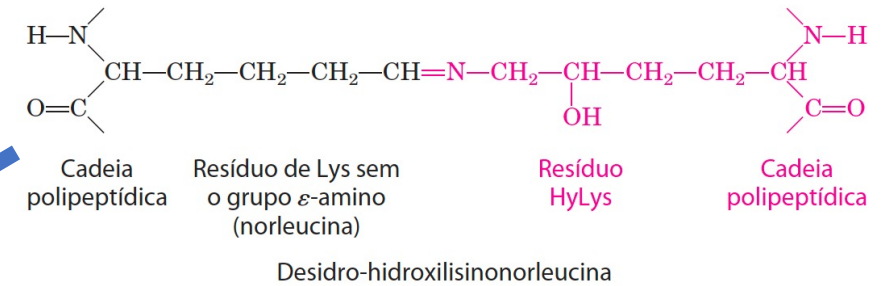
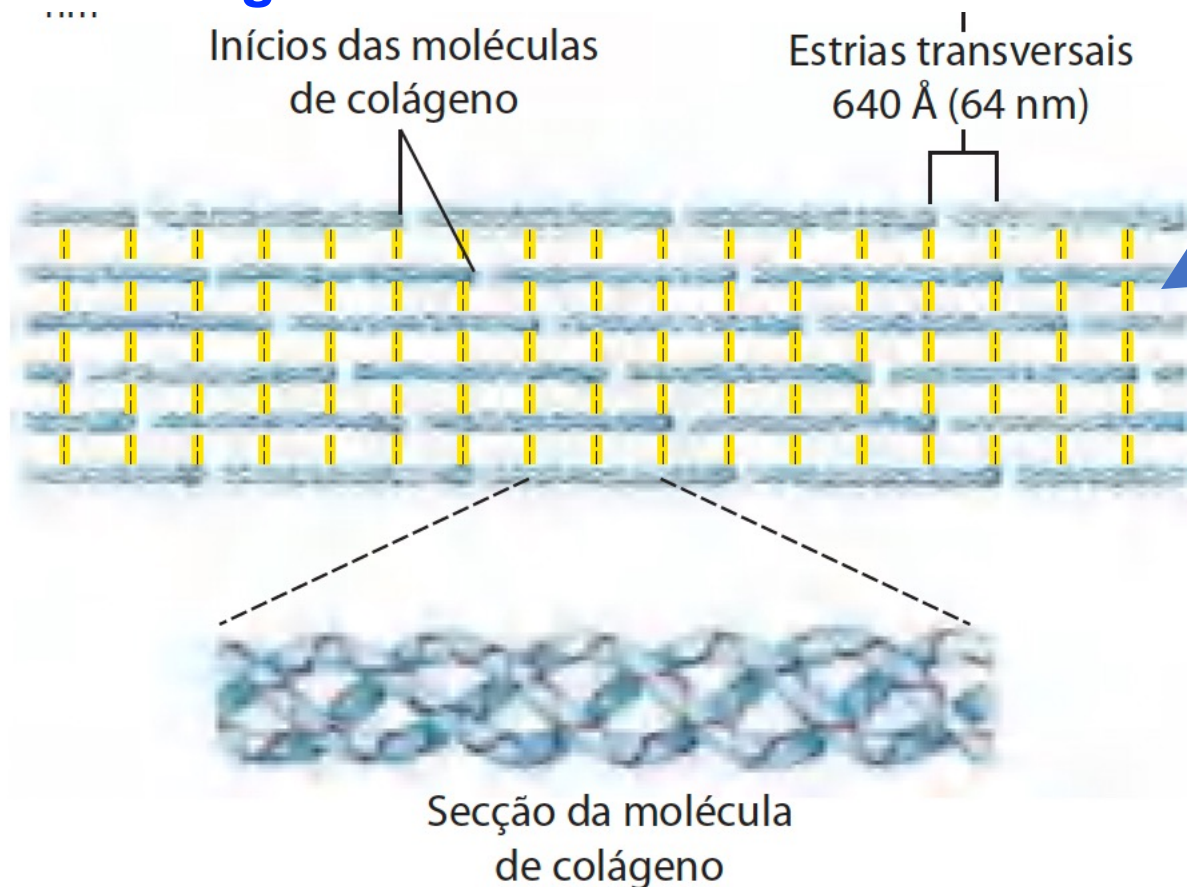
Colágeno

- Encontrado no tecido conectivo, também serve para conferir resistência às estruturas.
- Formado por uma hélice particular, que gira no sentido anti-horário (para a esquerda), onde se repete a trinca Gly-X-Pro ou Gly-X-4Hyp. Três resíduos por volta.
- Três cadeias se arranjam numa espiral supertorcida no sentido horário (estrutura quaternária).



Colágeno

- Triplas hélices se arranjam paralelamente ligadas covalentemente entre si através de resíduos de lisina e hidroxilisina. O empacotamento de várias cadeias gera fibras.



Fibras de colágeno da pele

Proteínas globulares

- Formam estruturas compactas, onde elementos de estrutura secundária se dobram um sobre os outros. Otimização da ocupação do espaço no interior da proteína (0,75; próximo ao máximo teórico e observado em cristais).

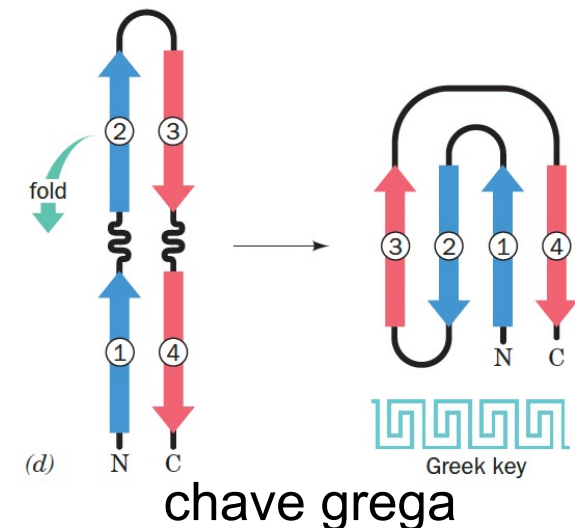
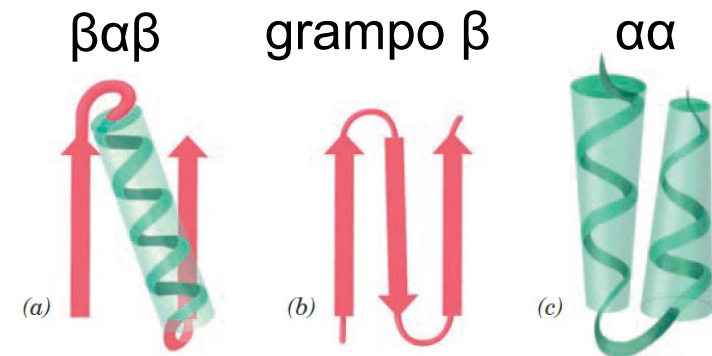
Dimensões hipotéticas se a albumina, proteína globular, fosse estendida em cadeias fibrosas.

Conformação β
 $2.000 \times 5 \text{ \AA}$

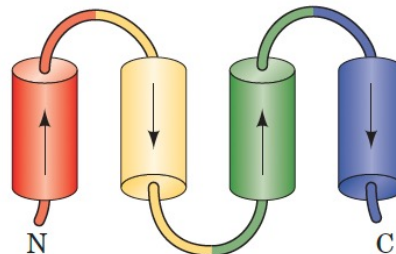
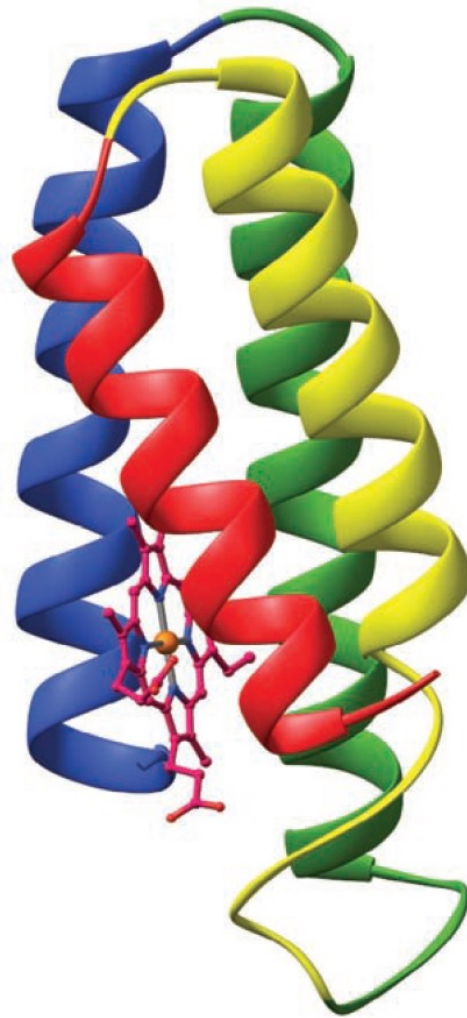
Hélice α
 $900 \times 11 \text{ \AA}$

Forma globular nativa
 $100 \times 60 \text{ \AA}$

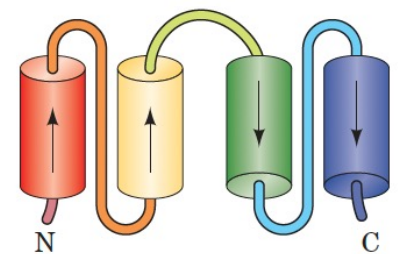
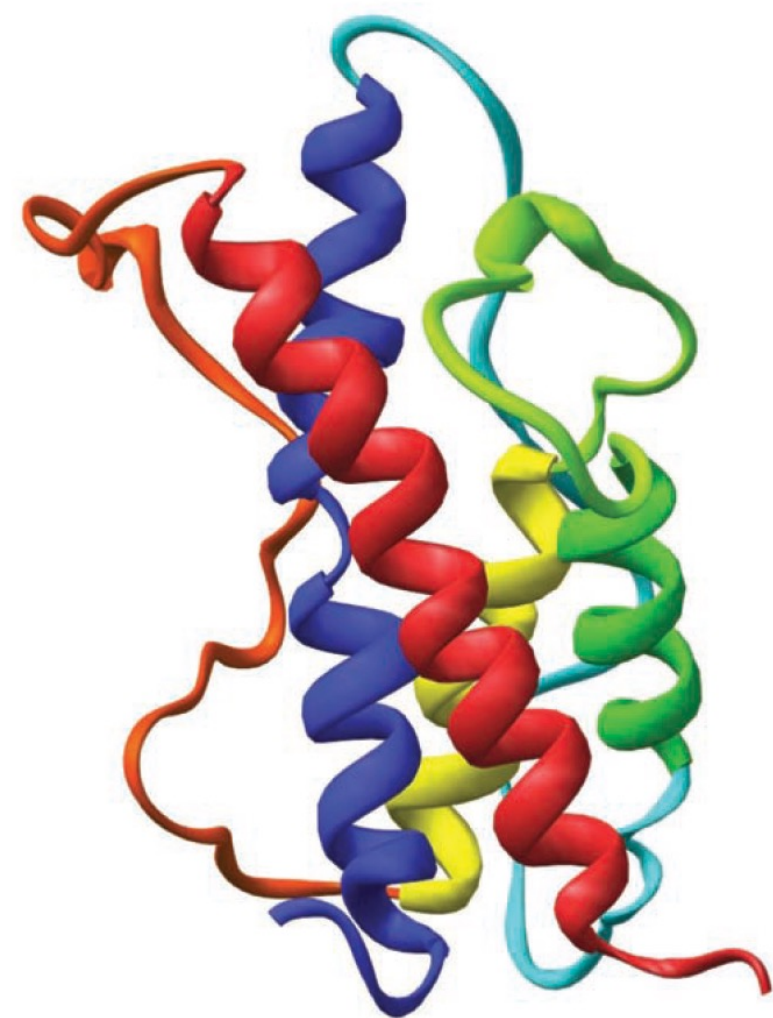
- Os elementos de estrutura secundária se organizam sequencialmente originando padrões de enovelamento identificáveis, denominados motivos.



Exemplos de organização de motivos em proteínas



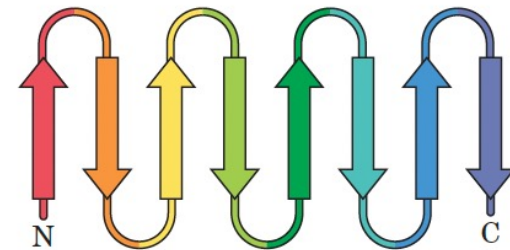
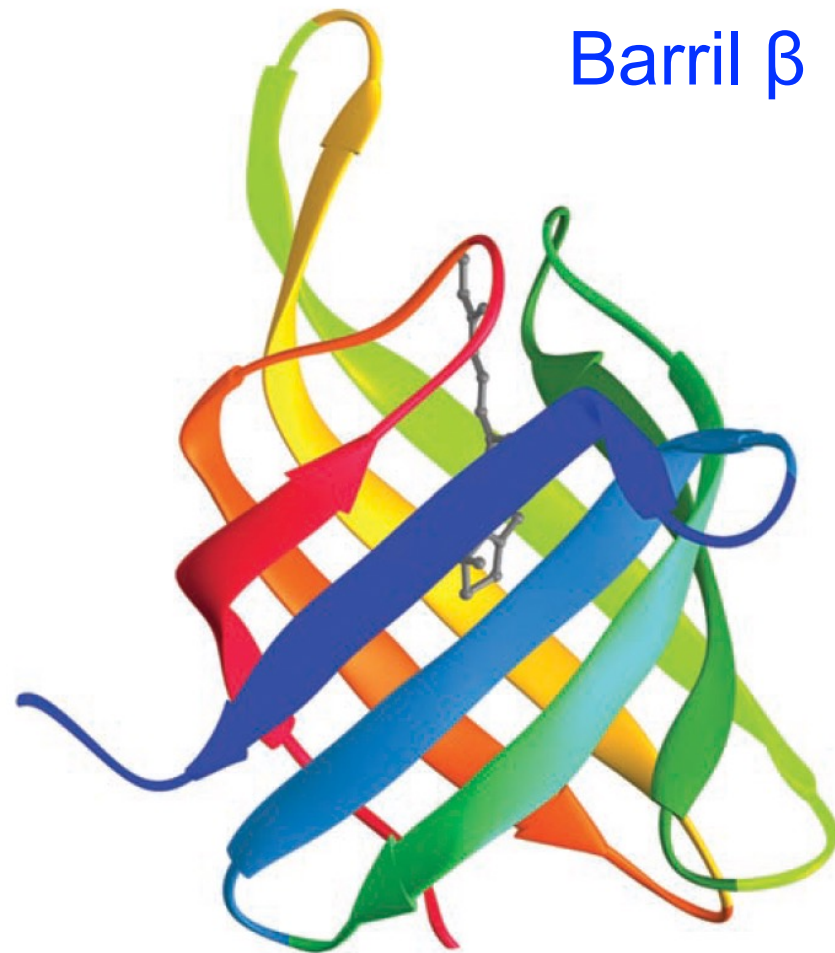
Citocromo b562 de *E. coli*



(b)

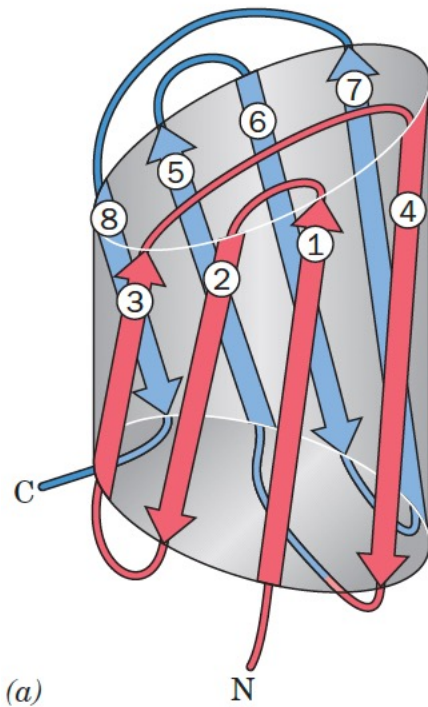
Hormônio do crescimento humano

Exemplos de organização de motivos em proteínas

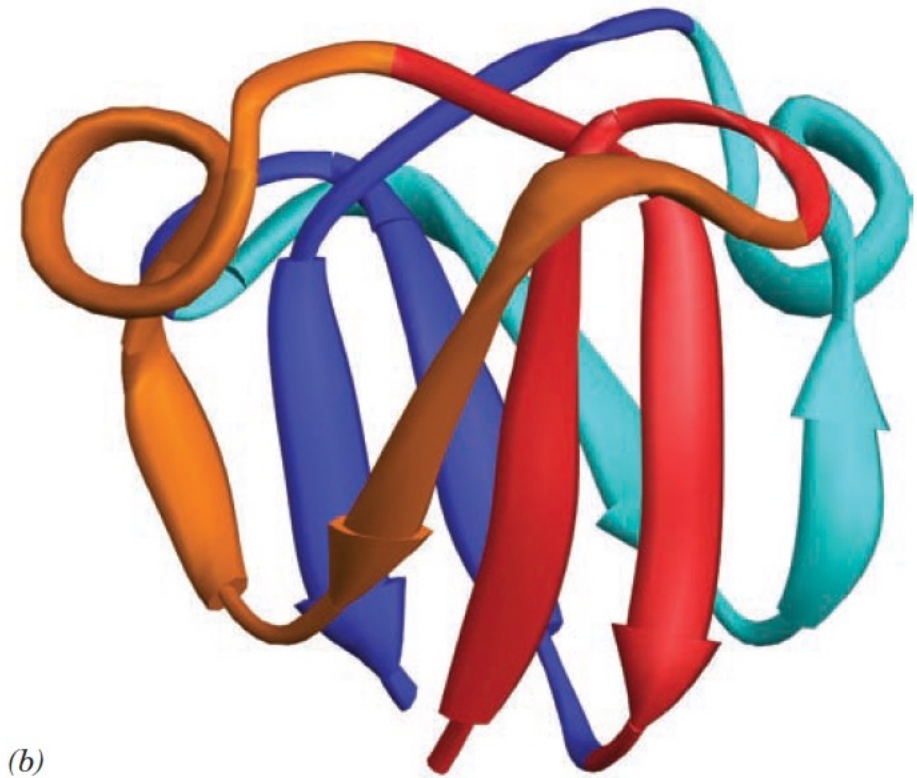


Proteína de ligação a retinol

Exemplos de organização de motivos em proteínas



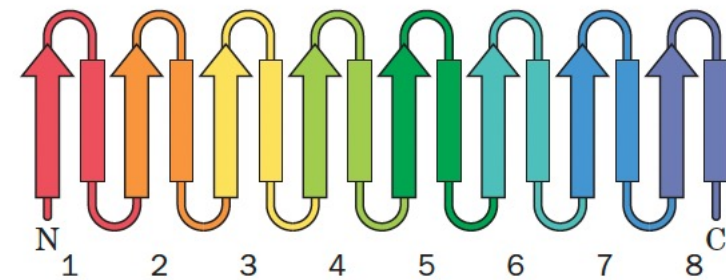
Barril β



γ -B-cristalino

Exemplos de organização de motivos em proteínas

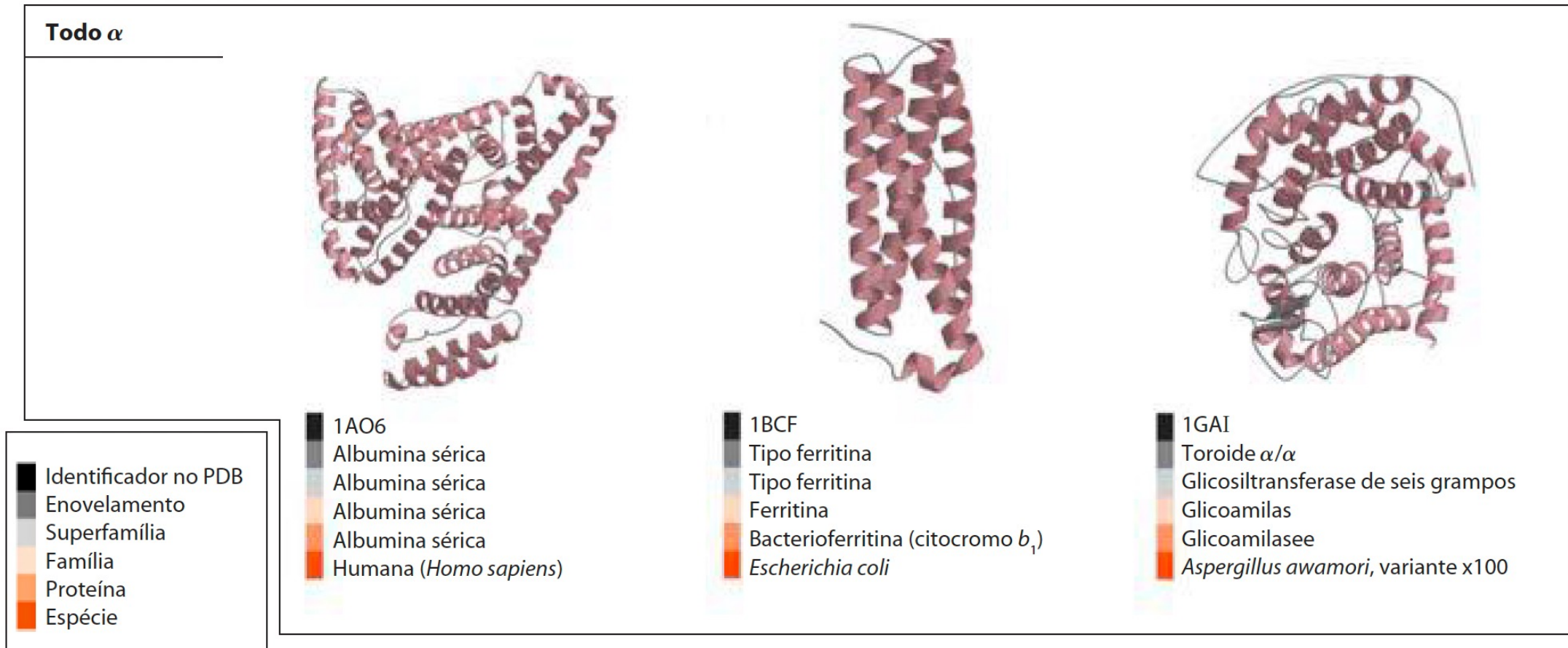
Barril α/β



Triose fosfato isomerase

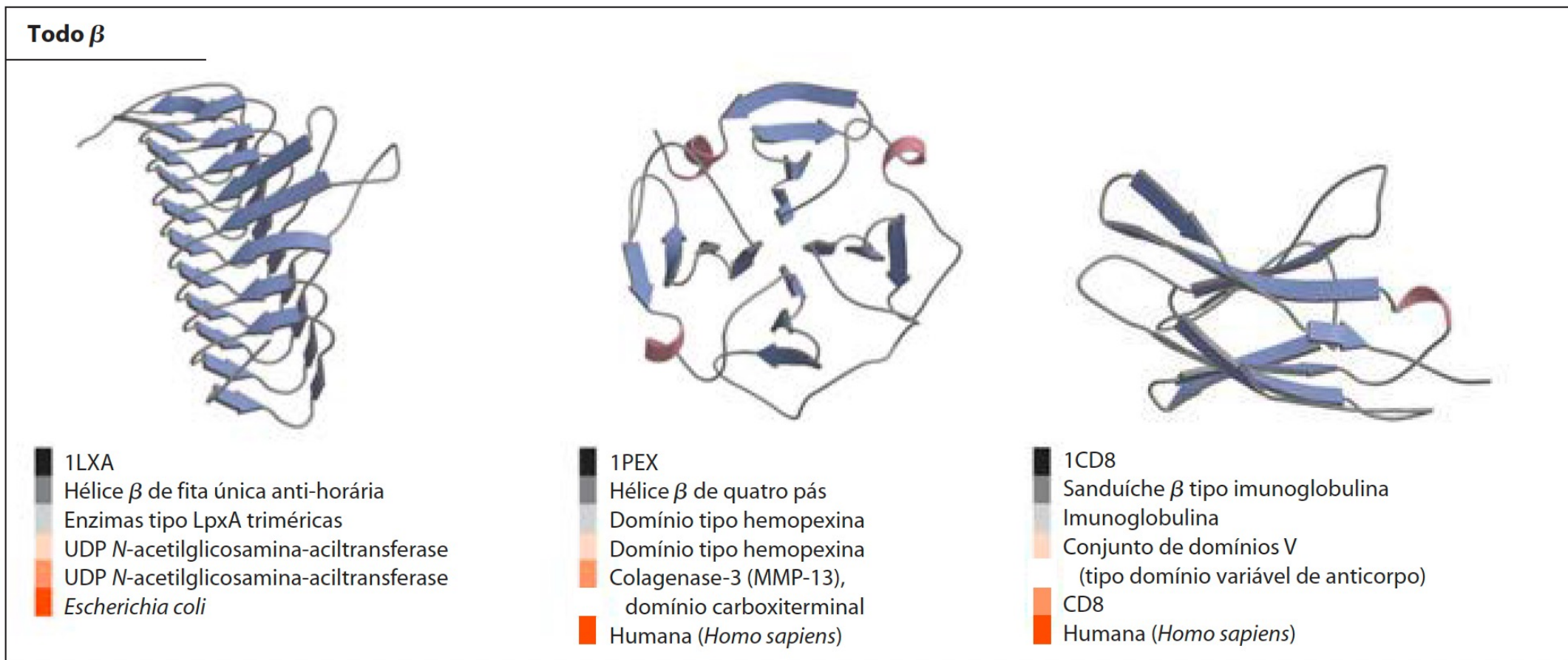
Proteínas globulares – subclassificação estrutural

- **Todo α**



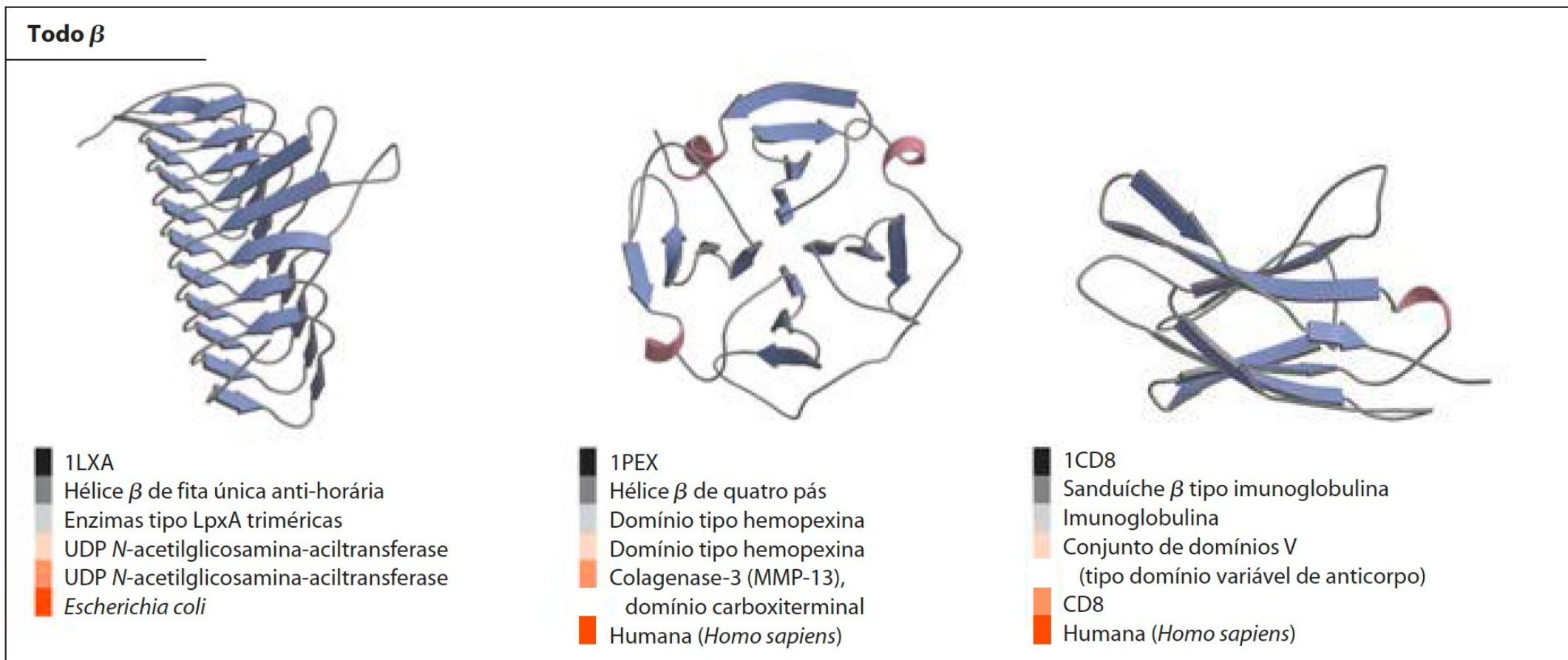
Proteínas globulares – subclassificação estrutural

- **Todo β**



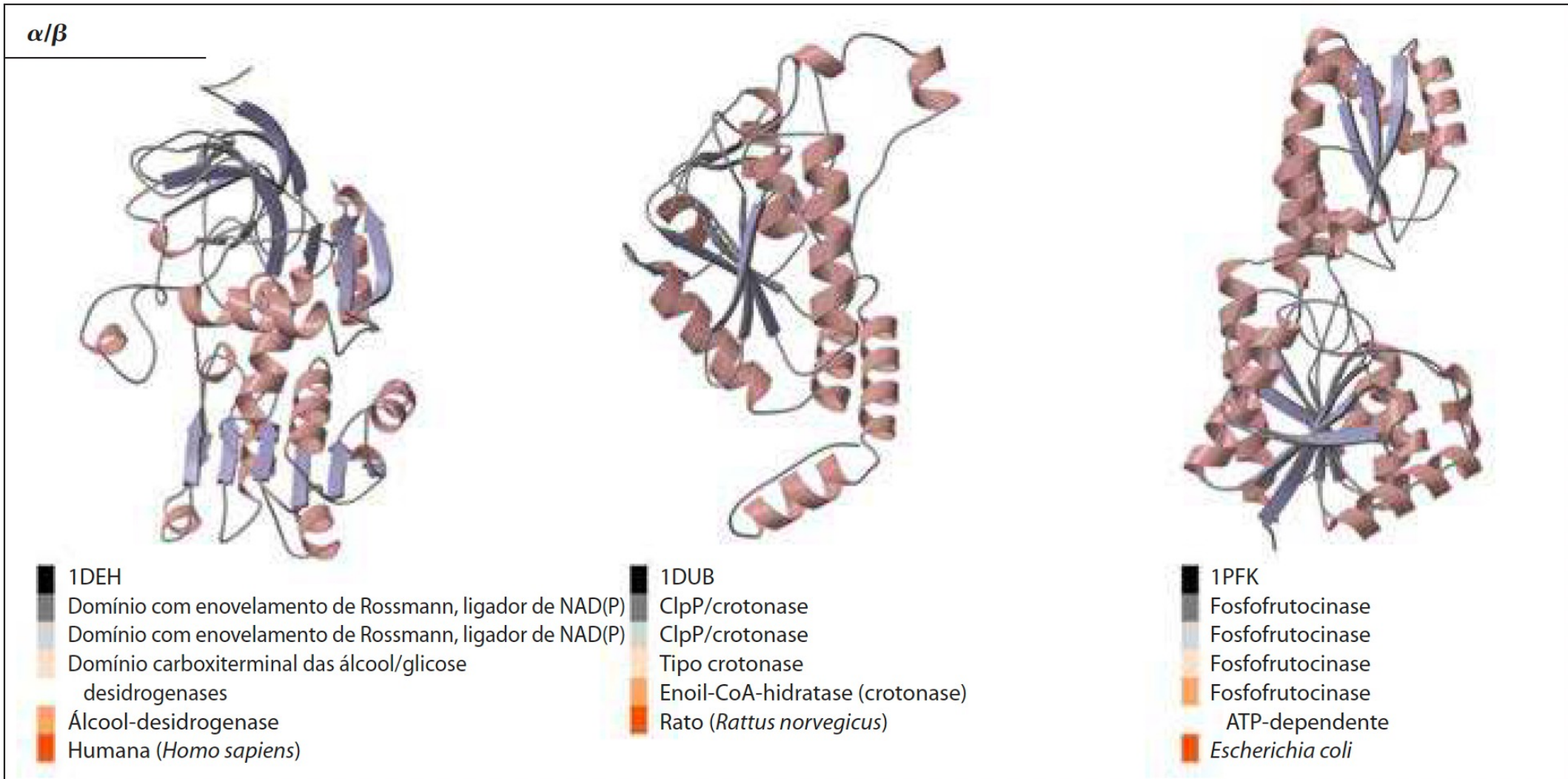
Proteínas globulares – subclassificação estrutural

- **Todo β**



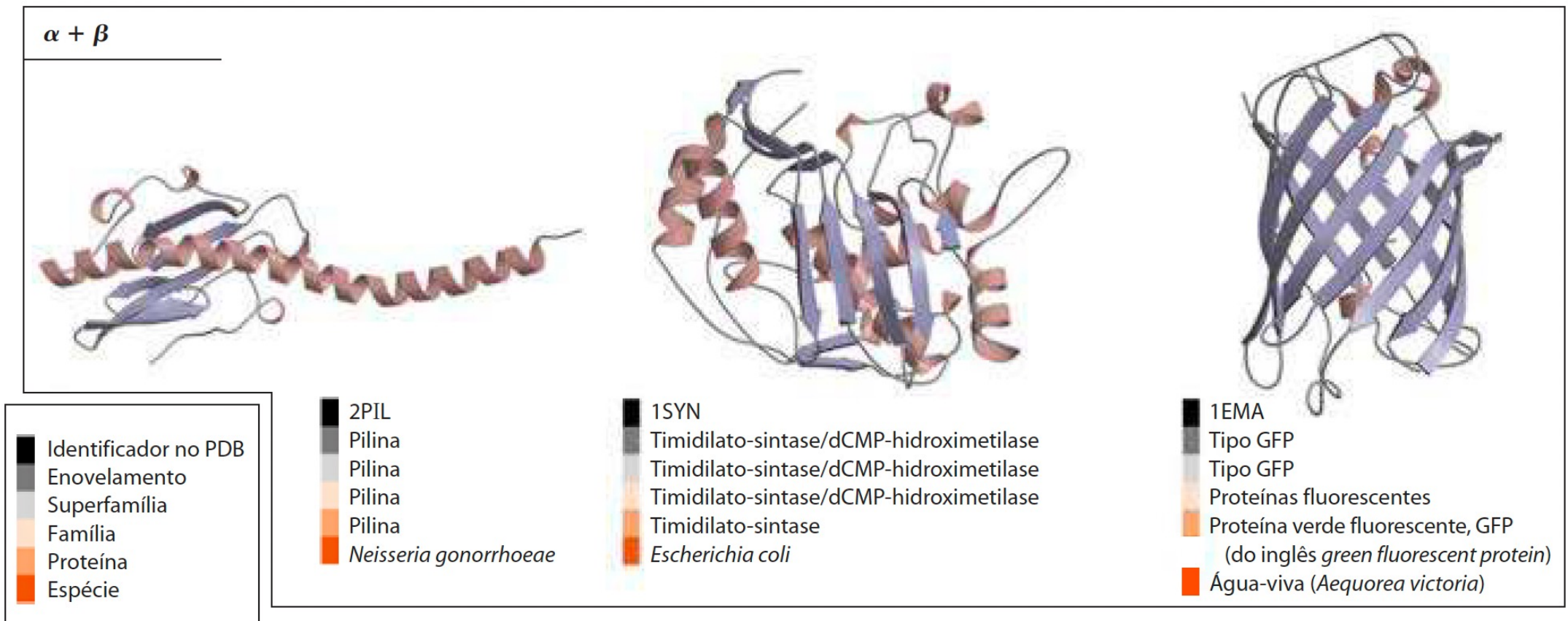
Proteínas globulares – subclassificação estrutural

- α/β



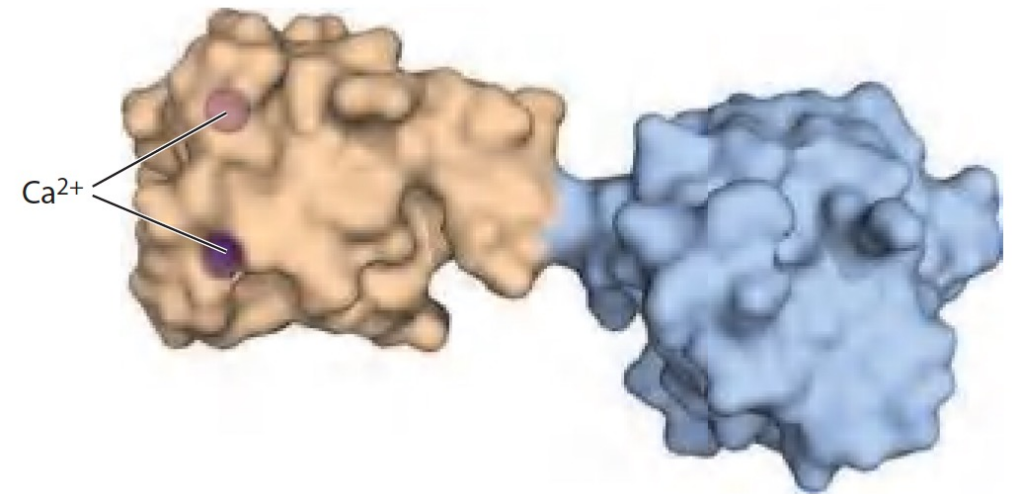
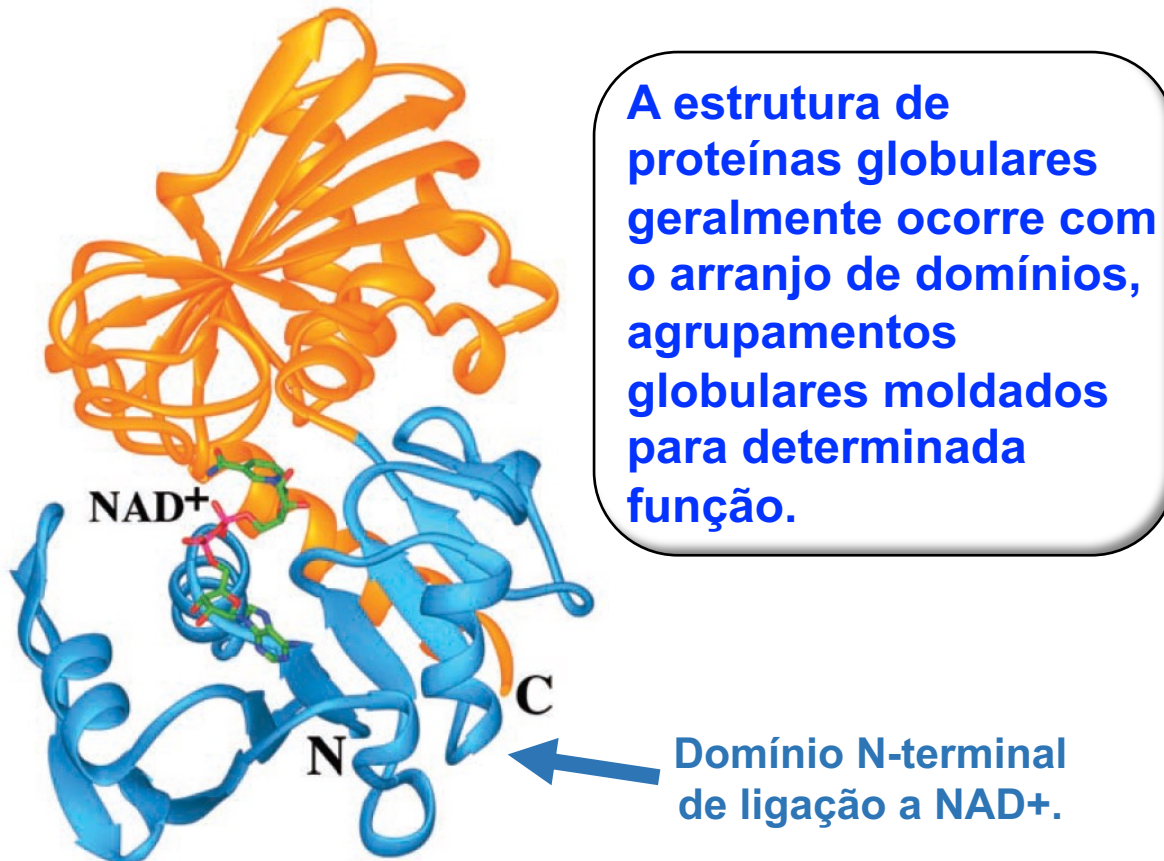
Proteínas globulares – subclassificação estrutural

- $\alpha + \beta$



Proteínas globulares

- A construção de proteínas globulares em domínios promove a diversidade de estruturas e, portanto, de funções (catalíticas, transportes, motores, reconhecimento).

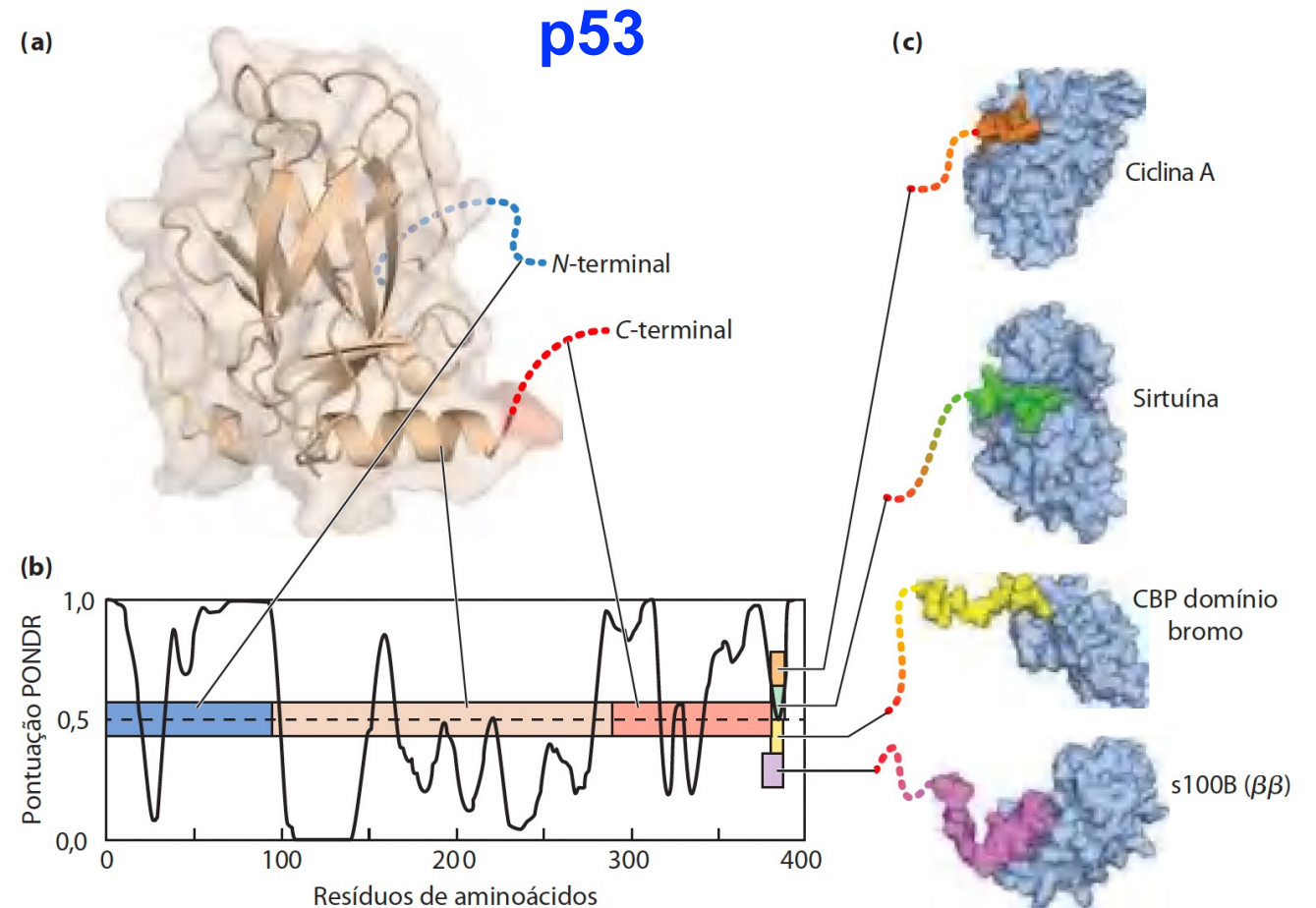


Troponina C

Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase

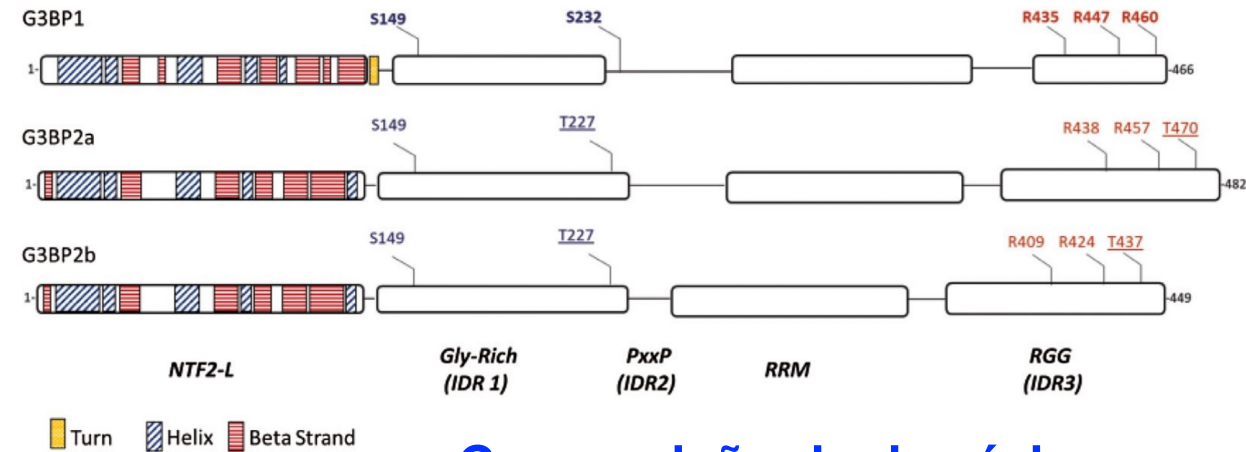
Proteínas intrinsecamente desordenadas

- Possuem regiões que carecem de estrutura definida e se moldam de acordo a interações com outras proteínas. Núcleo hidrofóbico menos importante e alto teor de resíduos carregados.



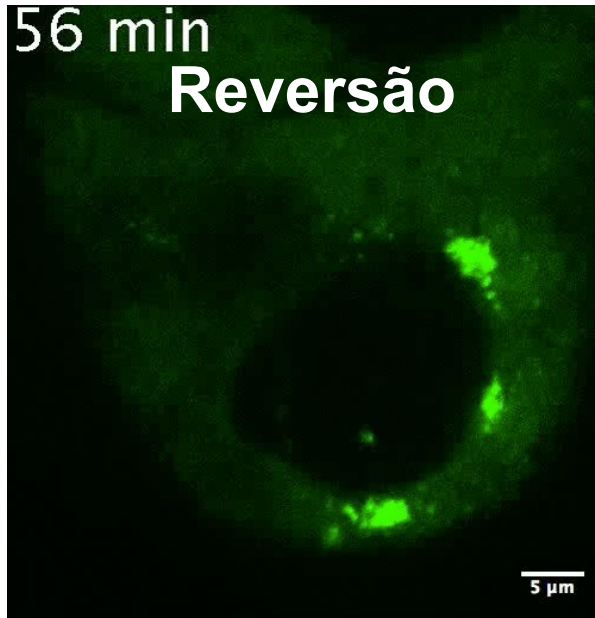
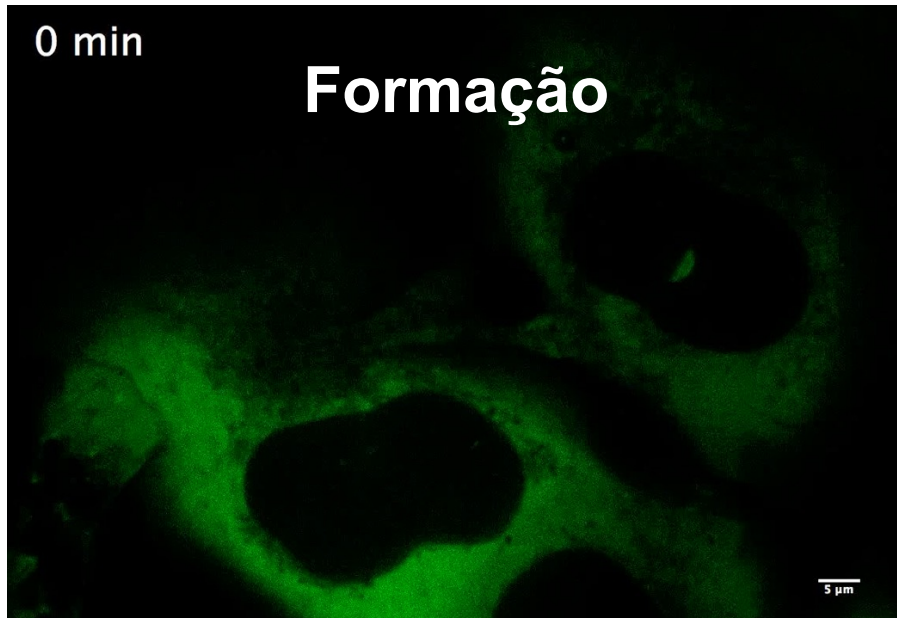
Proteínas intrinsecamente desordenadas

- **G3BP** - proteína envolvida em grânulos de estresse, estruturas celulares reversíveis que controlam a taxa de síntese de proteínas.



Composição de domínios

G3BP-GFP



- **Envolvimento em doenças neurodegenerativas.**

Sidibé *et al*, J Neurochem, 2020

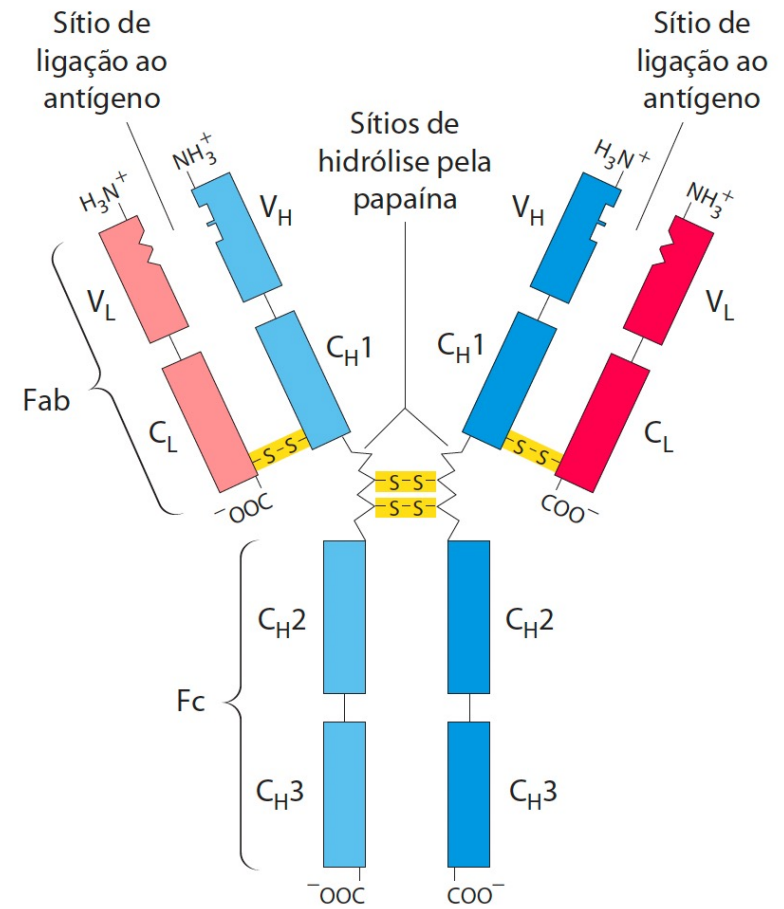
Wheeler *et al*, eLife, 2016

VALE A PENA EXPLORAR:

PROTEIN DATA BANK

Imunoglobulinas ou anticorpos como exemplos globulares para reconhecimento molecular

- Proteínas que reconhecem moléculas estranhas (antígenos) ao organismo e participam da resposta imune para eliminação de um invasor.
- Recombinação gênica permite a combinação aleatória de um conjunto de genes que gera uma grande variedade de anticorpos, 10^8 .
- Ig são formadas por regiões constantes e regiões variáveis.

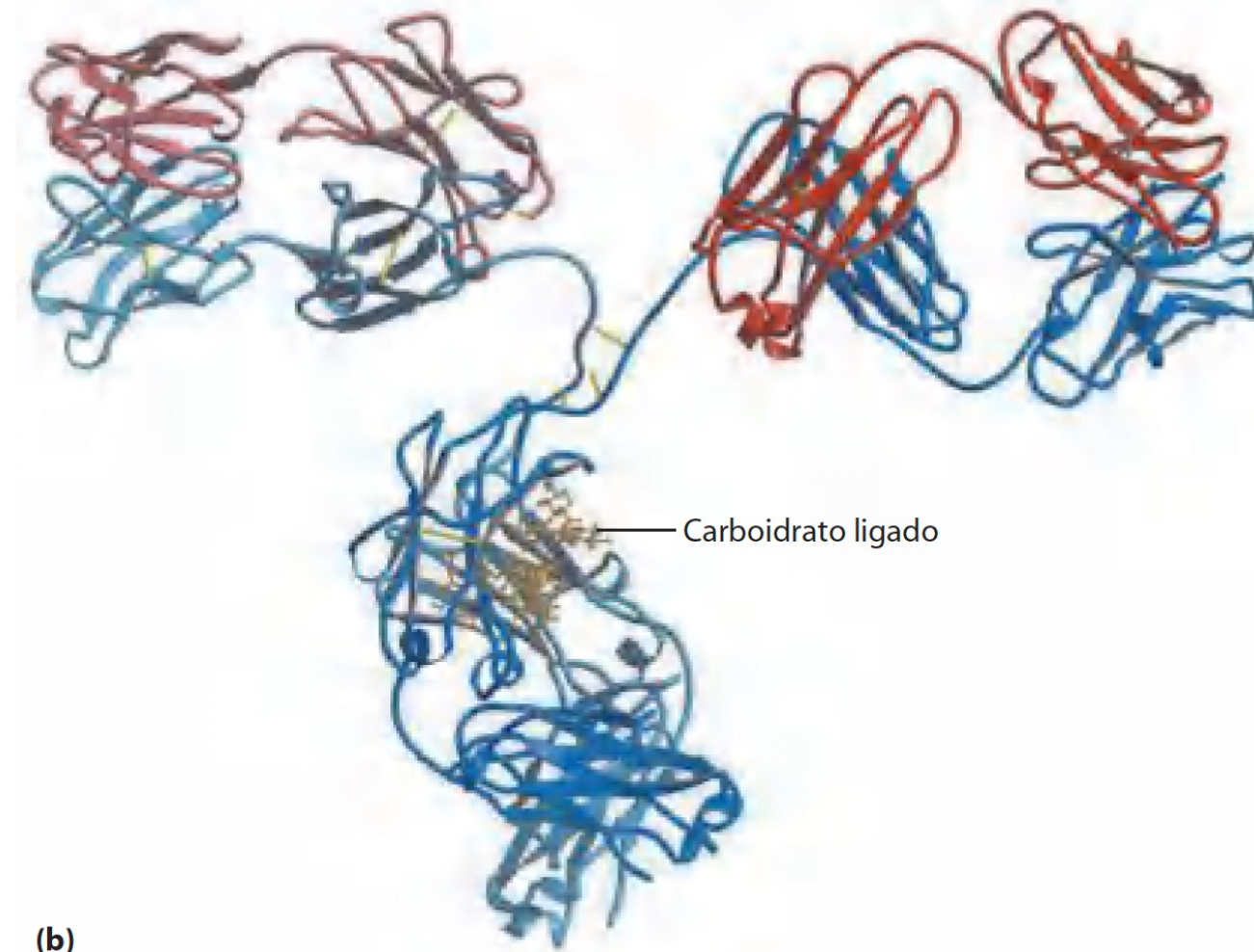


C = domínio constante
V = domínio variável
H, L = cadeias pesadas e leves

(a)

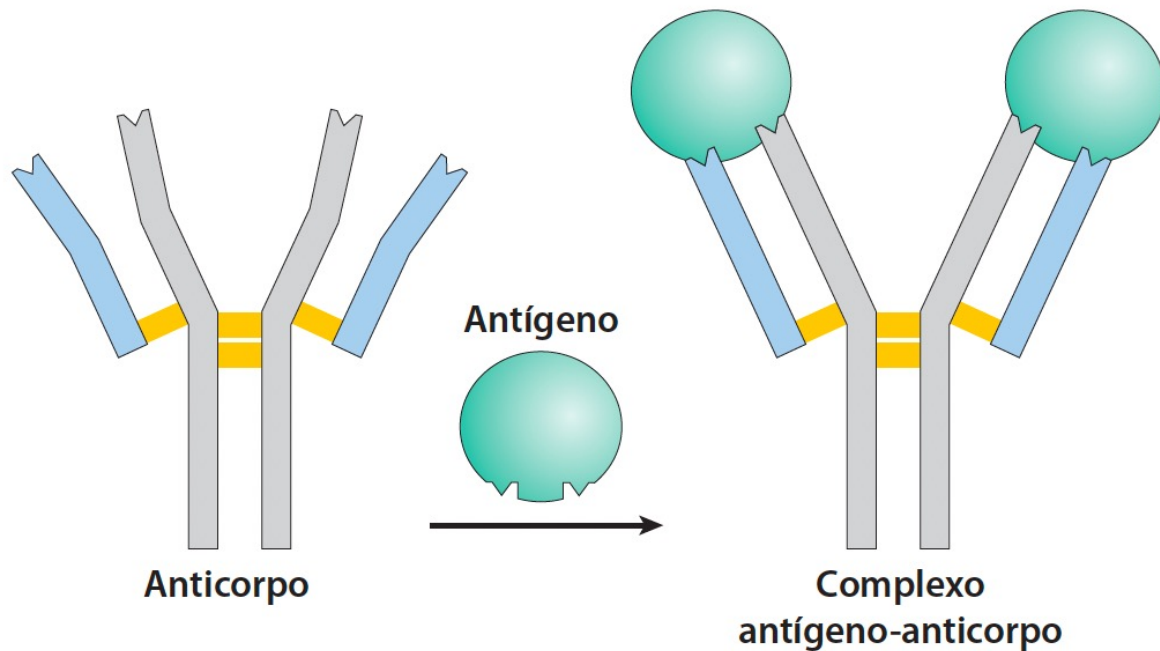
Imunoglobulinas ou anticorpos como exemplos globulares para reconhecimento molecular

- Proteínas que reconhecem moléculas estranhas (antígenos) ao organismo e participam da resposta imune para eliminação de um invasor.
- **Recombinação genica permite a combinação aleatória de um conjunto de genes que gera uma grande variedade de anticorpos, 10^8 .**
- Ig são formadas por regiões constantes e regiões variáveis.

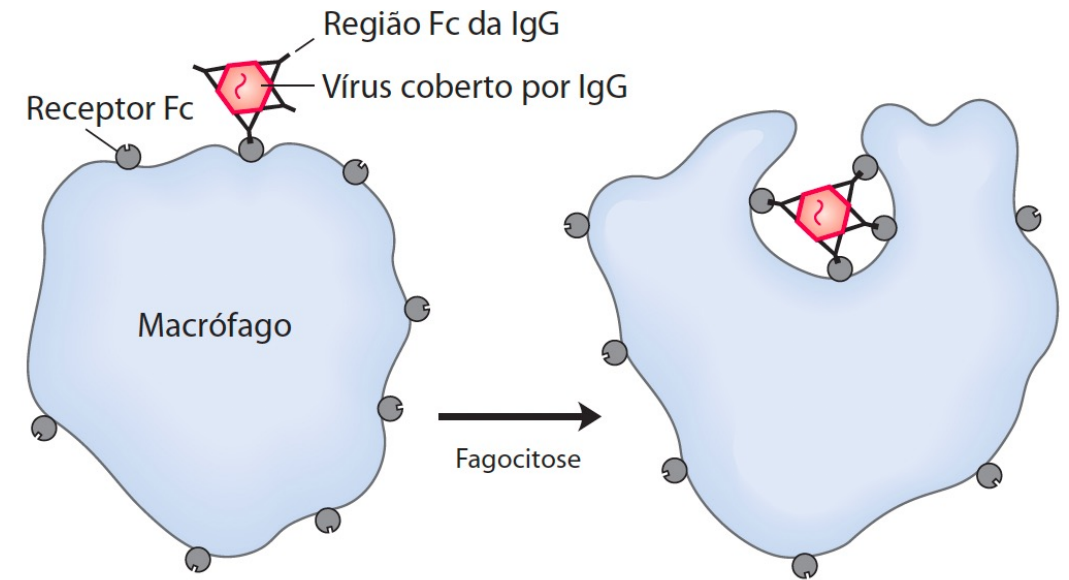


A ligação de Ig a antígenos direciona a degradação de um invasor

Reconhecimento antígeno pela Ig

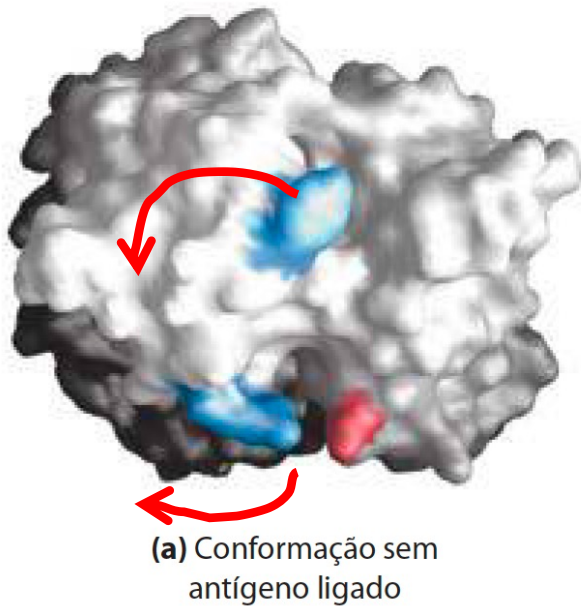


Reconhecimento da Ig-antígeno por receptores de macrófagos



A ligação de Ig a antígenos envolve um ajuste induzido

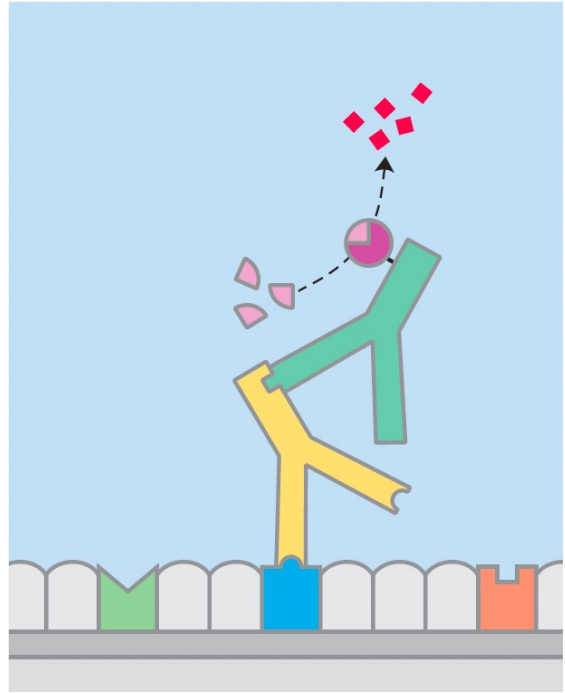
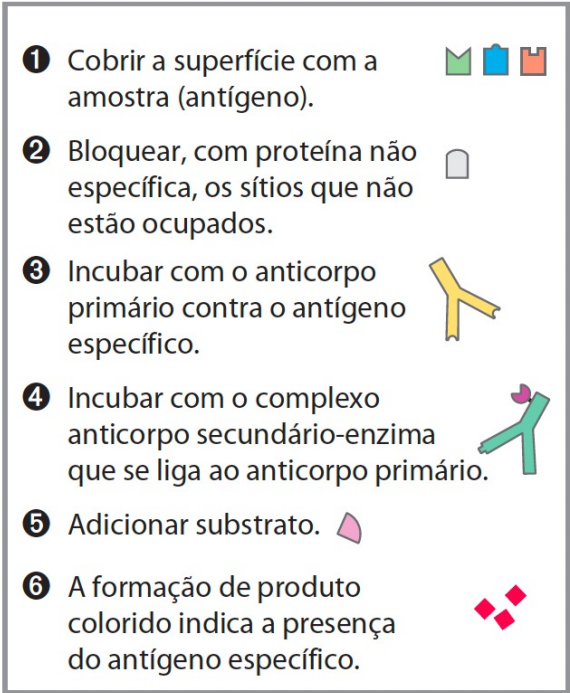
- A ligação de um antígeno ocorre em uma cavidade na superfície do anticorpo que tem complementariedade geométrica e química, gerando uma interação energeticamente favorável com baixa constante de dissociação, $K_d \sim 10^{-10}$ M.



Interação de Fab com peptídeo do VIH

O uso de anticorpos como ferramentas analíticas

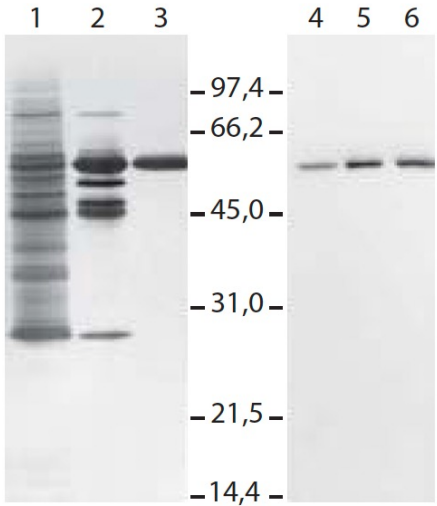
Os imunoenaios são aplicados em laboratórios clínicos e de pesquisa



(a)



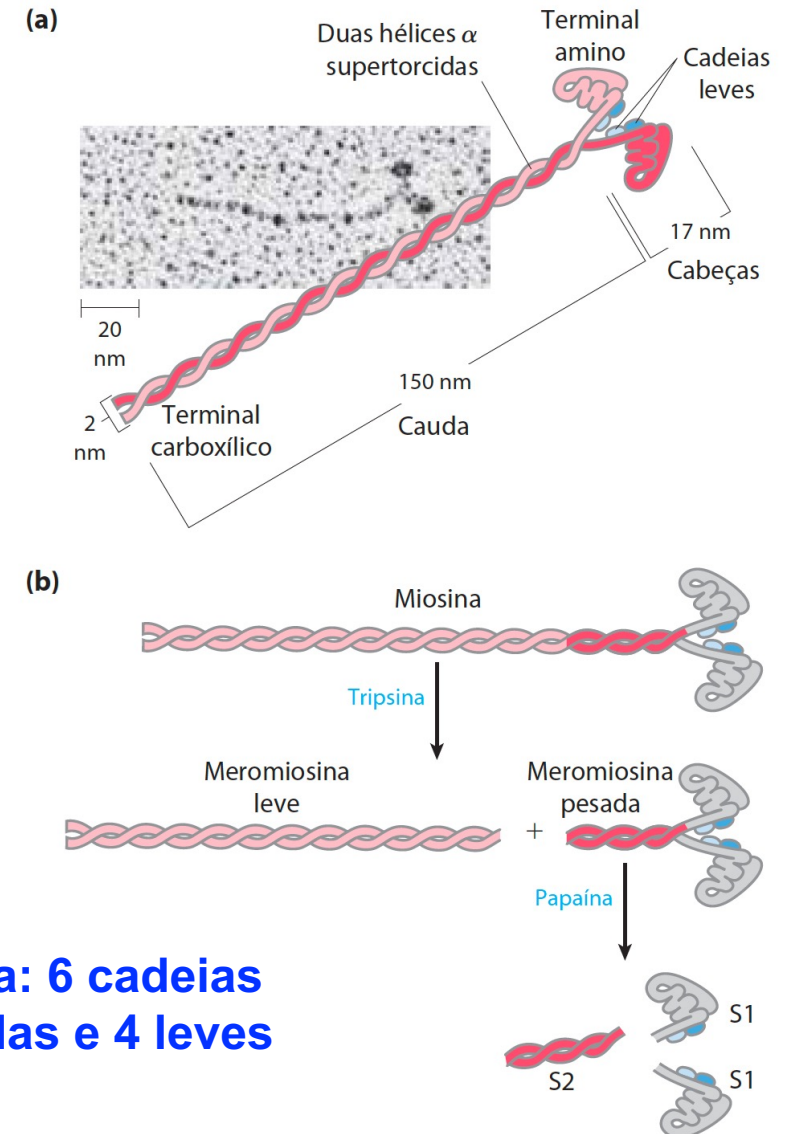
Elisa
(b)



Gel SDS Imunoblot
(c)

A actina e a miosina como paradigmas de motores moleculares

- **Motores moleculares convertem energia química em movimento nas células, gerando força vetorialmente para impelir processos específicos (divisão celular, contração, entre outros).**
- **Actina e miosina se organizam em filamentos para promover contração no musculo, onde respondem por 80% da massa de proteínas.**



A actina e a miosina como paradigmas de motores moleculares

- Organização da miosina e actina em filamentos.

Filamentos grossos, com cabeça globular apontando para lados opostos



~325 nm

(a) Miosina

Filamentos finos, formados pela polimerização da actina globular (G)



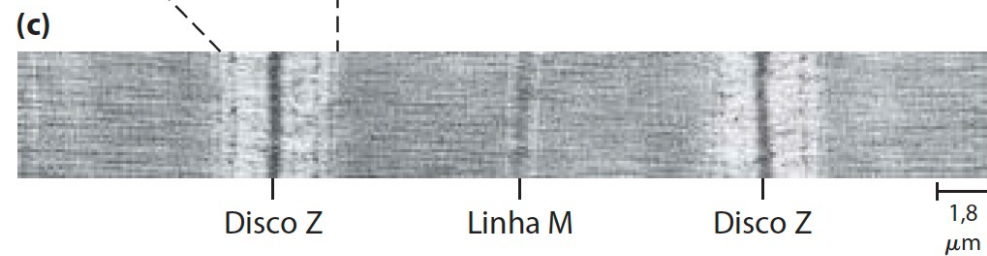
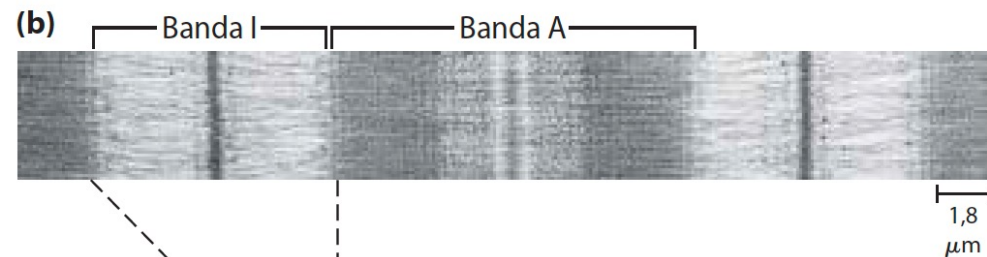
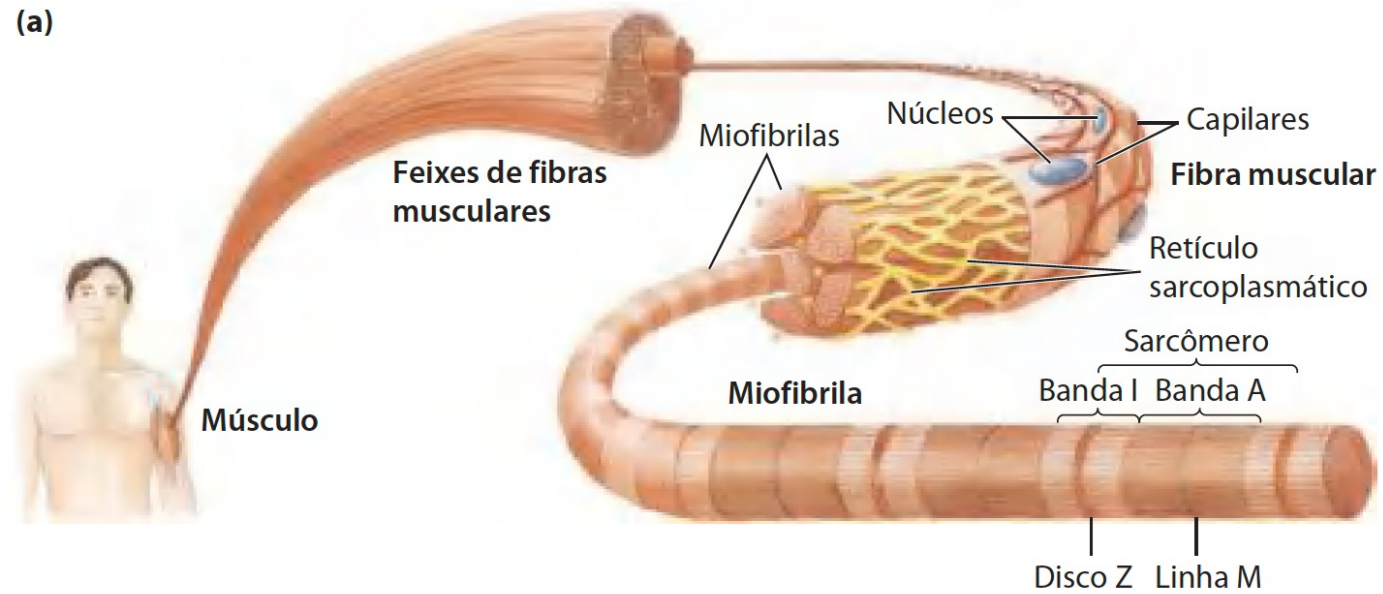
36 nm

Subunidades de actina G

(b) Actina F

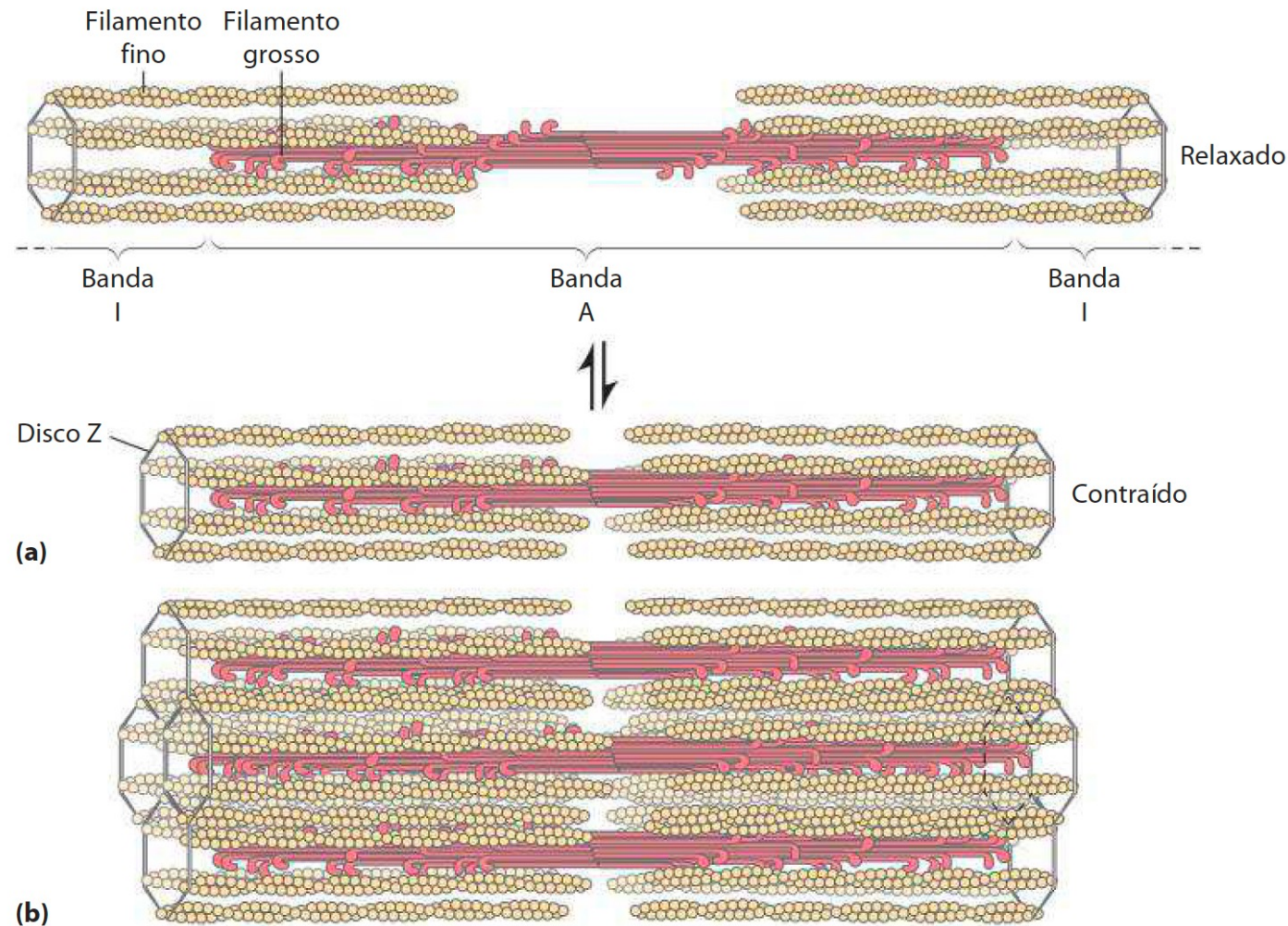
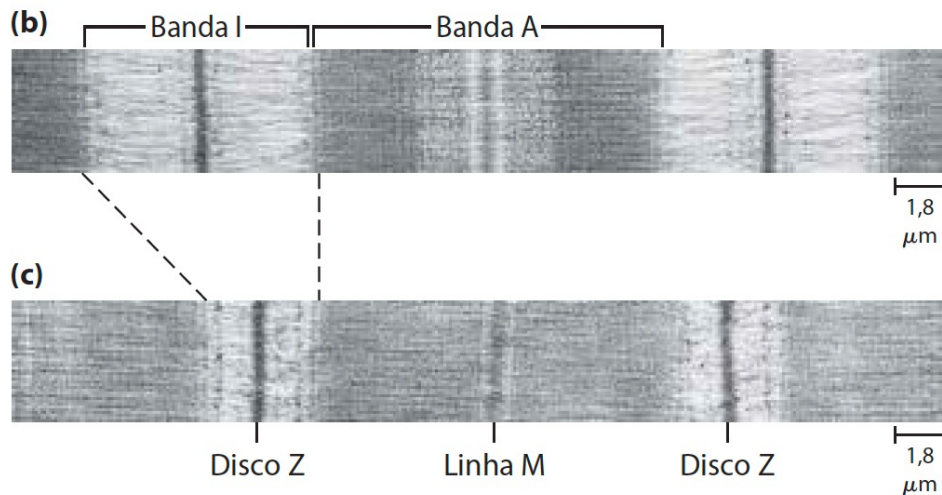
A actina e a miosina como paradigmas de motores moleculares

- Filamentos finos de actina, e filamentos grossos de miosina se intercalam formando uma miofibrila. Cada fibra muscular contem cerca de 1.000 miofibrilas. O sarcômero constitui a unidade contrátil.



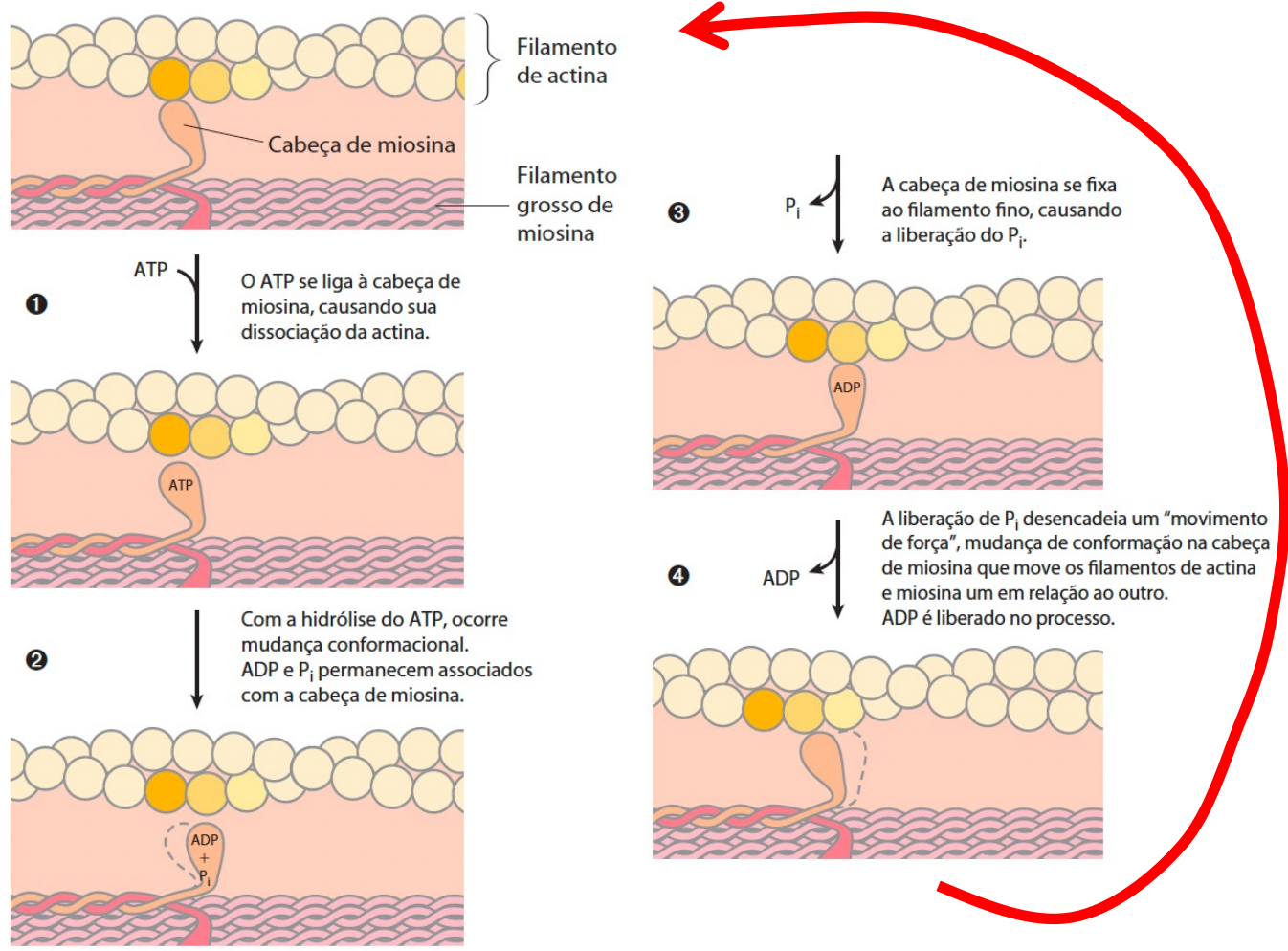
A actina e a miosina como paradigmas de motores moleculares

- Filamentos finos de actina, e filamentos grossos de miosina se intercalam formando uma miofibrila. Cada fibra muscular contem cerca de 1.000 miofibrilas. O sarcômero constitui a unidade contrátil.

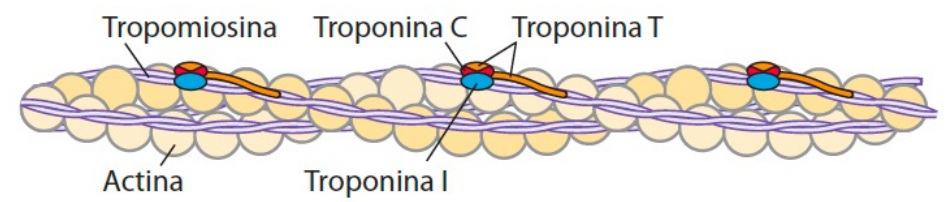


A actina e a miosina como paradigmas de motores moleculares

- Os filamentos grossos de miosina deslizam sobre os filamentos finos de actina com estímulo de Ca^{2+} e gasto de ATP.



Inibição da ligação da miosina à actina ocorre por meio do complexo tropomiosina-troponina



Troponina C liga Ca^{2+} , liberando a inibição da interação entre miosina e actina

Exercícios e Problemas

1. Defina proteínas fibrosas e globulares e enumere os princípios que regem o enovelamento delas.
2. O que são motivos em proteínas? Apresente alguns tipos de motivos comuns descrevendo as estruturas secundárias envolvidas.
3. O que são domínios? Explique a diversidade de funções de proteínas a partir da combinação de domínios.
4. Mencione algumas razões para algumas proteínas apresentarem domínios intrinsecamente desordenados?

Exercícios e Problemas

5. Um organismo hospedeiro necessita de tempo, em geral alguns dias, para montar uma resposta imune contra um antígeno novo, mas as células de memória permitem uma resposta rápida contra patógenos previamente encontrados. Uma vacina para proteger contra uma determinada infecção viral em geral consiste no vírus atenuado ou morto ou em proteínas isoladas da capa proteica viral. A vacina, quando injetada em um paciente humano, geralmente não causa infecção ou doença, mas “ensina” o sistema imune a reconhecer a partícula viral como um patógeno, estimulando a produção de células de memória. Em uma infecção subsequente, essas células podem se ligar ao vírus e desencadear uma resposta imune rápida. Alguns patógenos, incluindo o HIV, desenvolveram mecanismos para escapar da resposta imune, tornando difícil ou impossível o desenvolvimento de vacinas efetivas contra eles. Que estratégia um patógeno usaria para escapar do sistema imune? Suponha que os anticorpos e/ou os receptores de células T do hospedeiro estejam disponíveis para se ligar a qualquer estrutura na superfície do patógeno e que, uma vez ligados, o patógeno seja destruído.
6. Quando um vertebrado morre, seus músculos enrijecem, pois são privados de ATP, estado chamado *rigor mortis*. Explique a base molecular do estado de rigidez.

Bibliografia

- **Donald Voet e Judith G. Voet, Biochemistry, 4th edition.**
- **David L. Nelson e Michael M. Cox, Princípios de Bioquímica de Lehninger, 6^a edição.**