

DNA

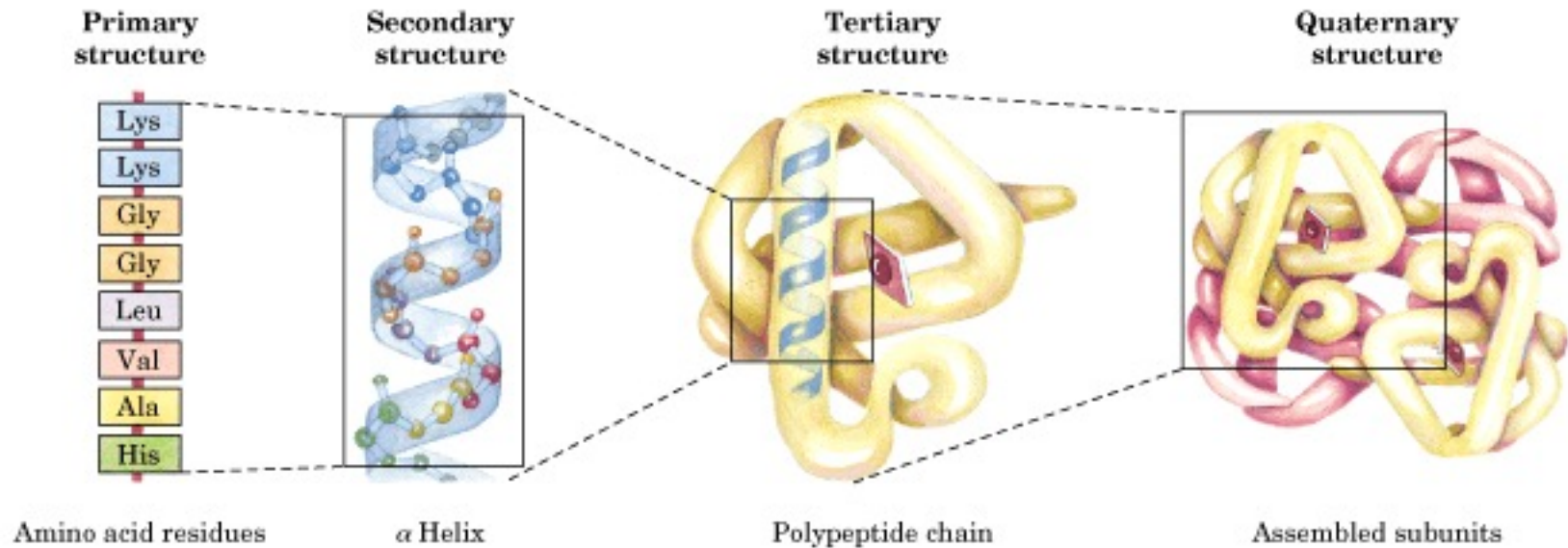


PROTEÍNAS

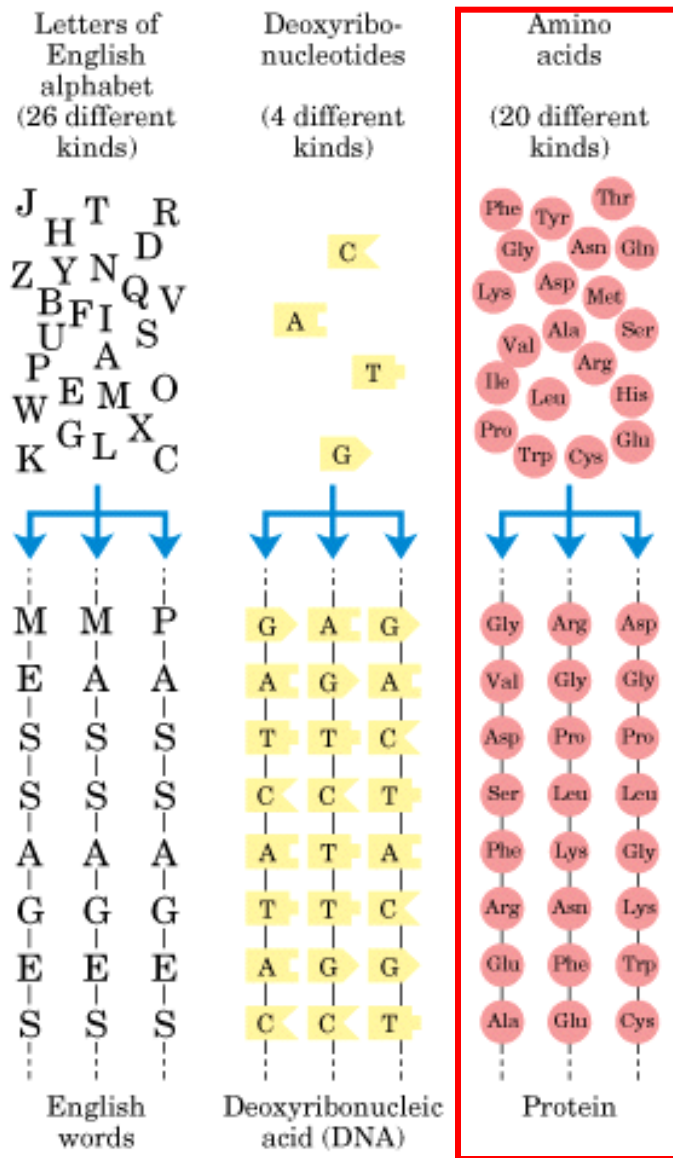
Proteínas

- As proteínas são as macromoléculas mais abundantes nas células vivas.
- Elas são os instrumentos moleculares através dos quais a informação genética é expressa.
- O nome proteína vem do grego *protos* ou “mais importante”
- As subunidades monoméricas das proteínas fornecem a chave para a estrutura de milhares de proteínas diferentes

Estrutura das Proteínas pode ser descrita em 4 níveis de organização



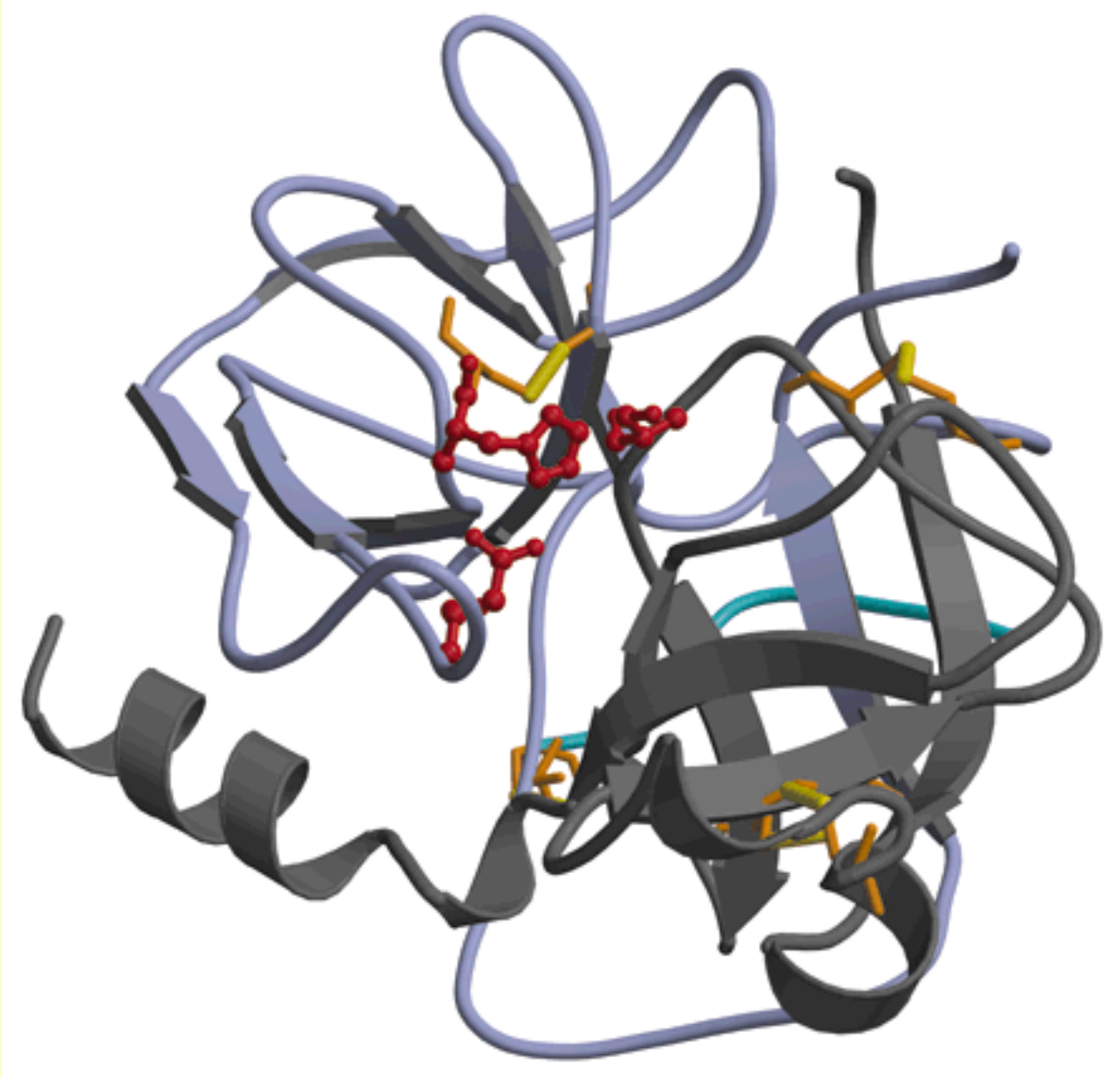
Monomeric subunits

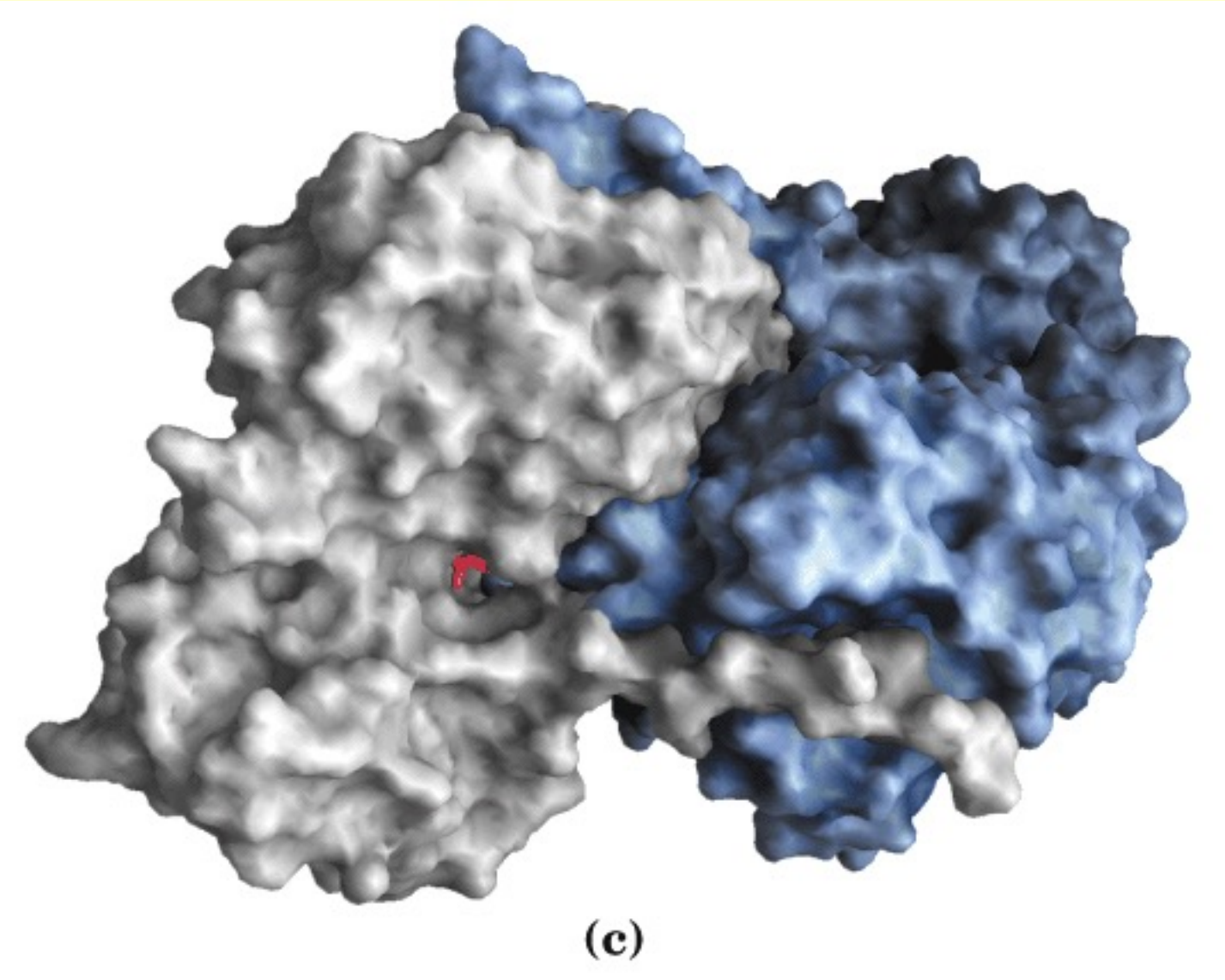


Ordered linear sequences

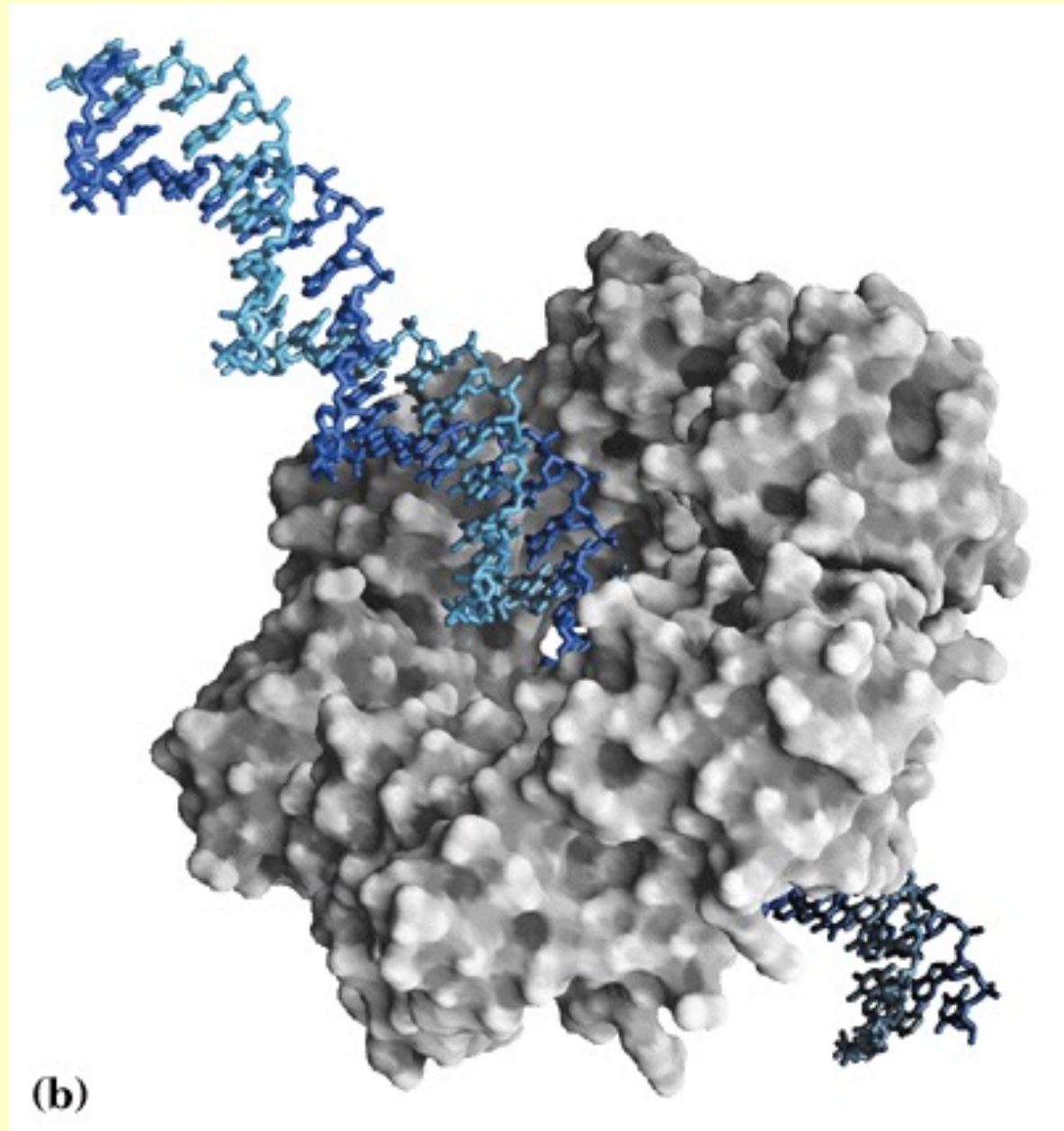
For a segment of 8 subunits, the number of different sequences possible =

26^8 or 2.1×10^{11}	4^8 or 65,536	20^8 or 2.56×10^{10}
--------------------------------	-----------------	---------------------------------



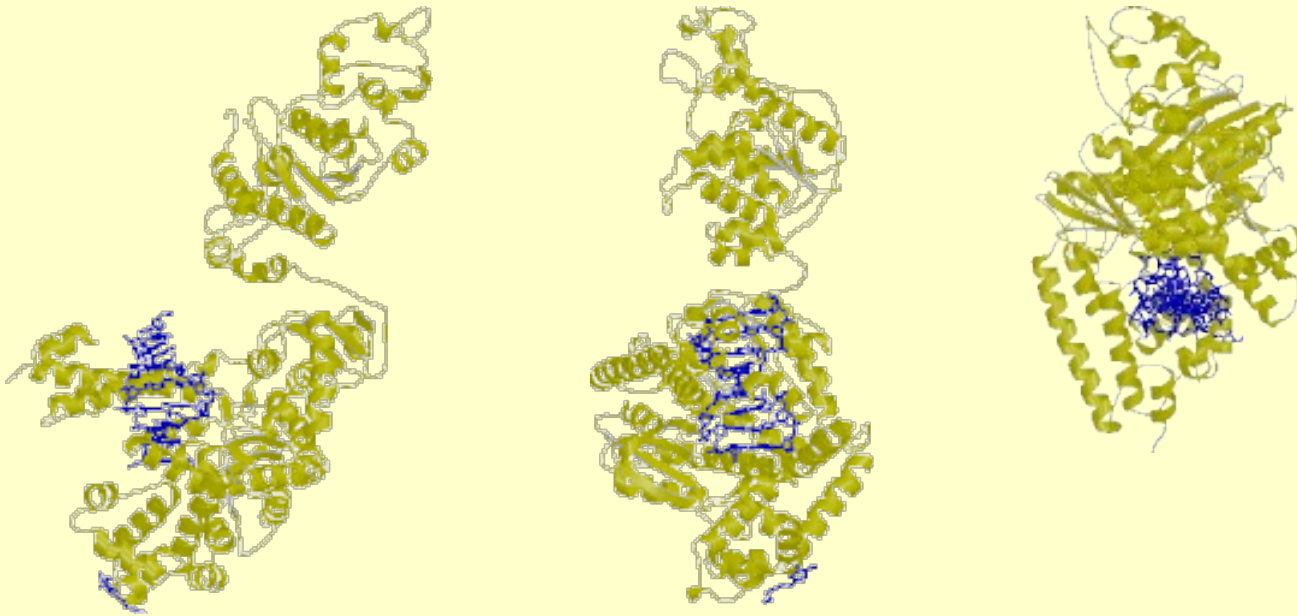


DNA polimerase III e duplafita de DNA

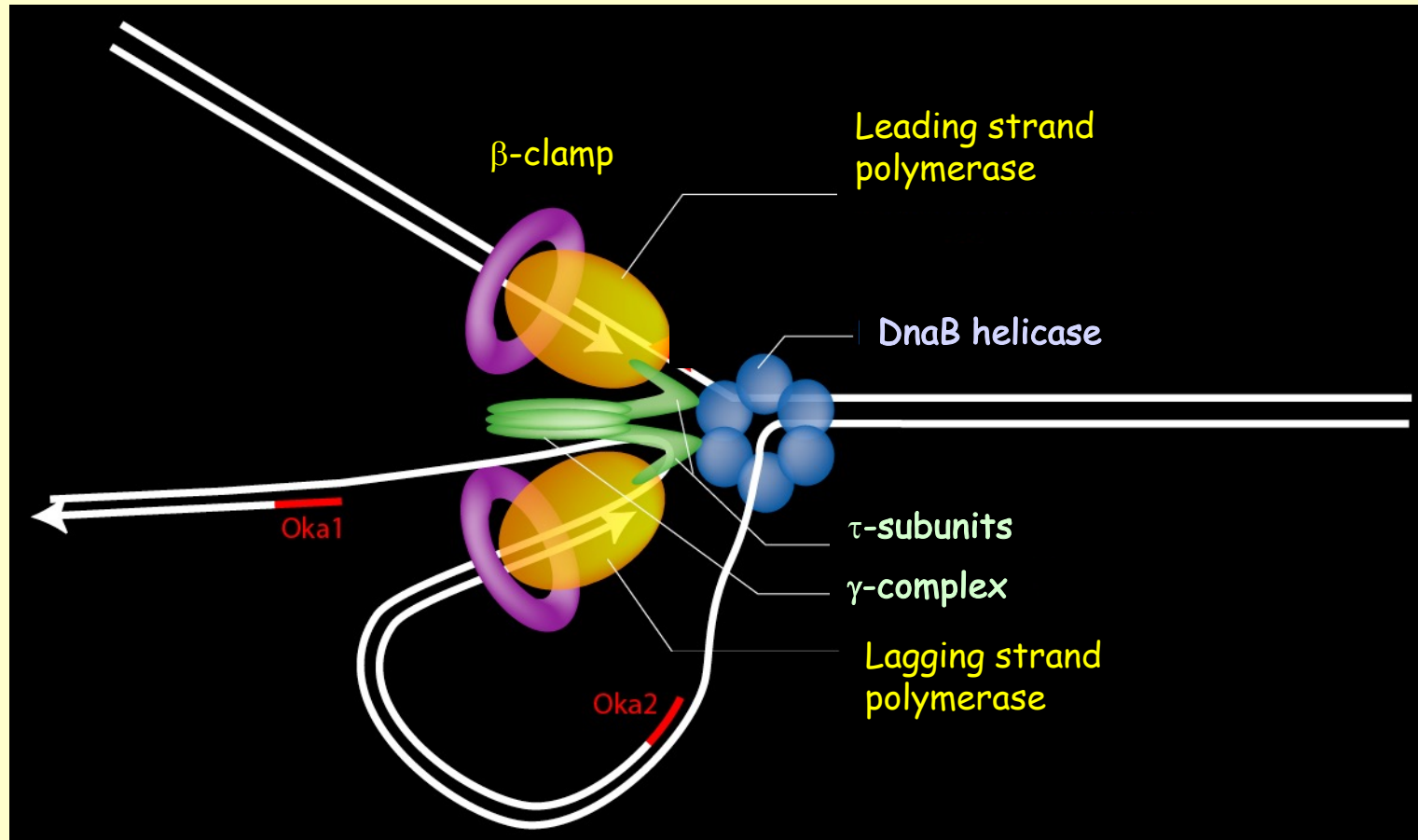


DNA polymerase I

Protein-DNA complexes

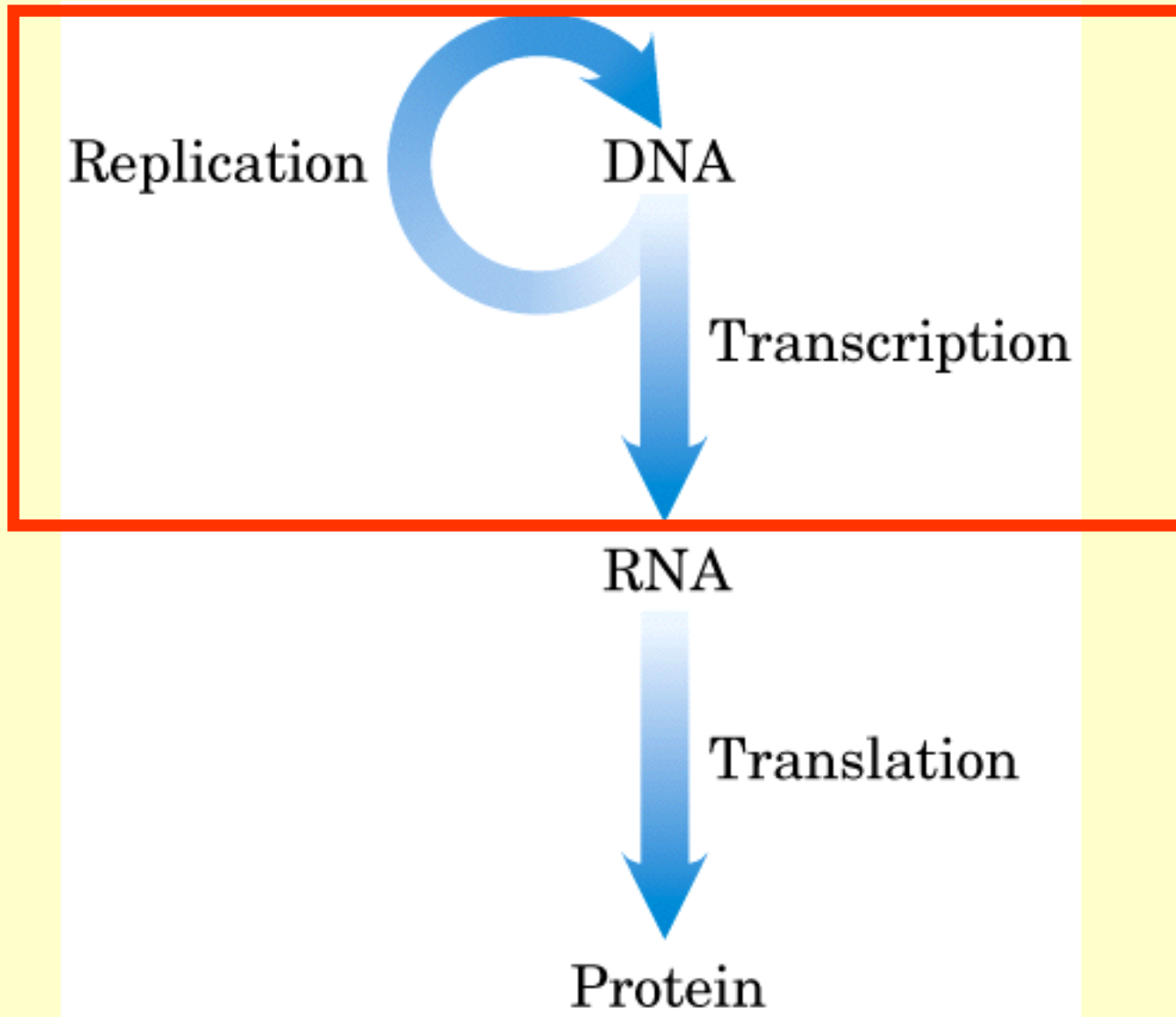


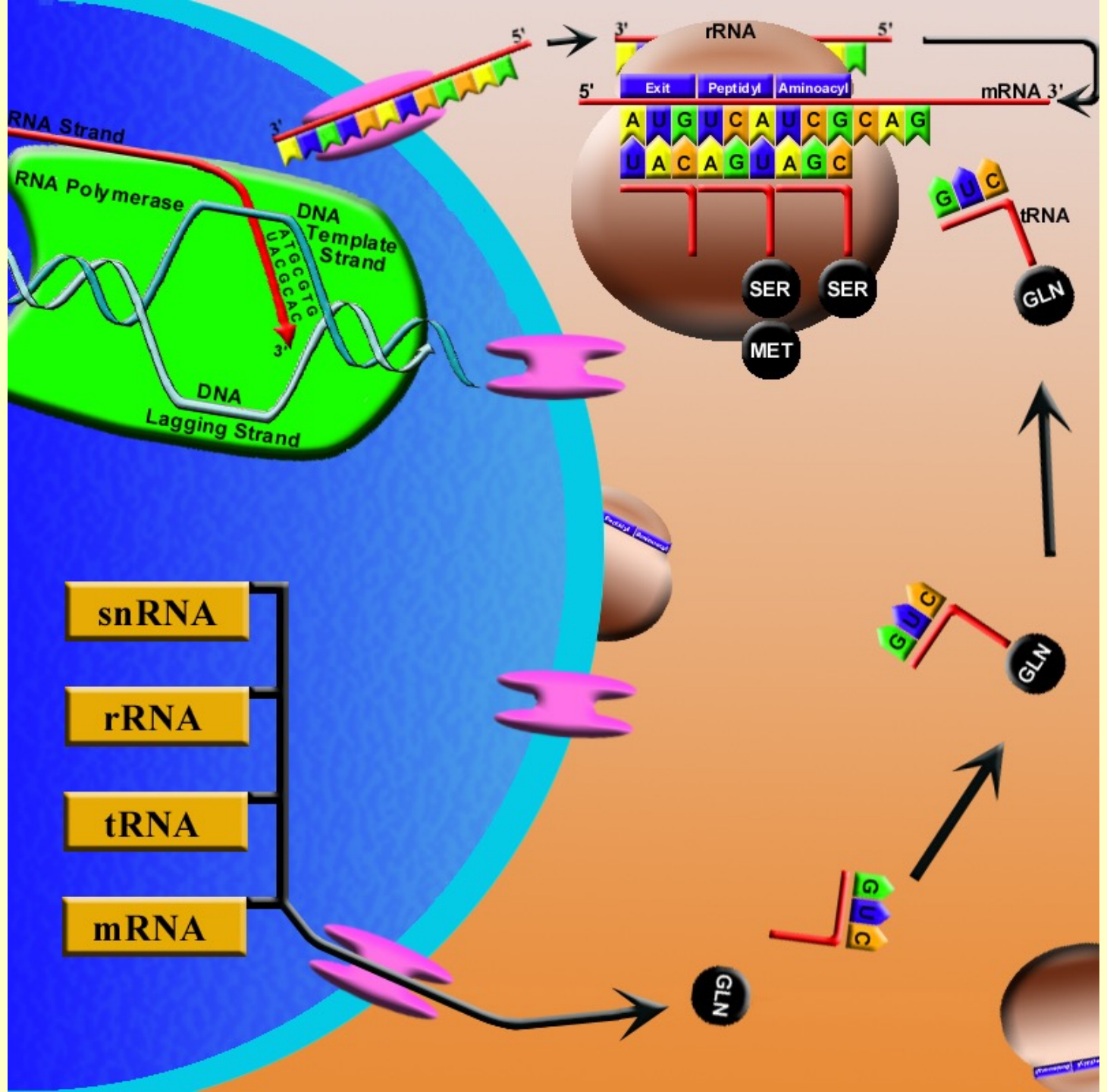
Normal replication fork.....



.....co-ordinated leading and lagging strand synthesis.

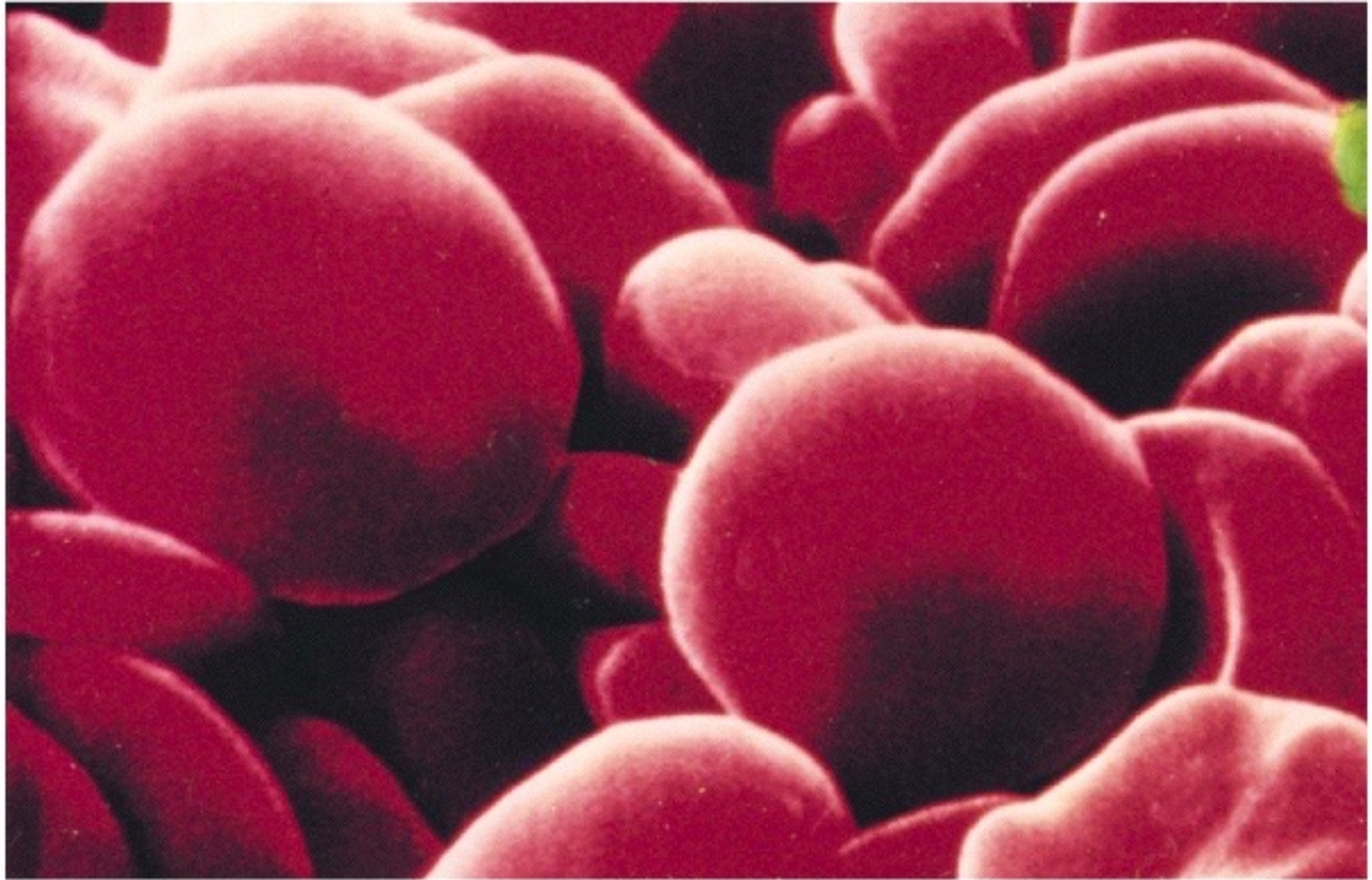
Dogma central da Biologia molecular







(a)



(b)



(c)

Aminoácidos

Resumo....

Estrutura

20 aa e sua classificação

Atividade óptica

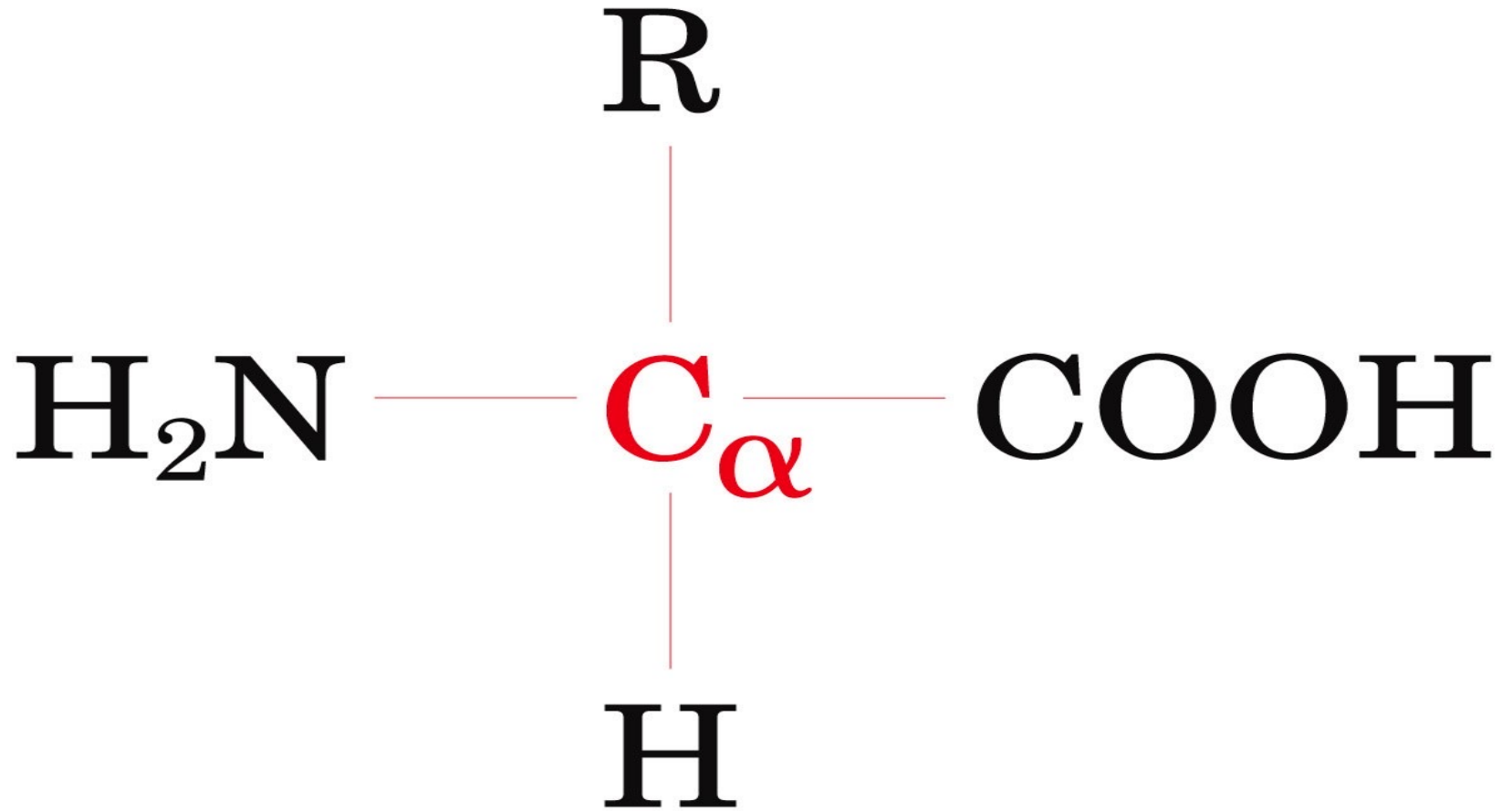
Propriedades ácido-base

pI

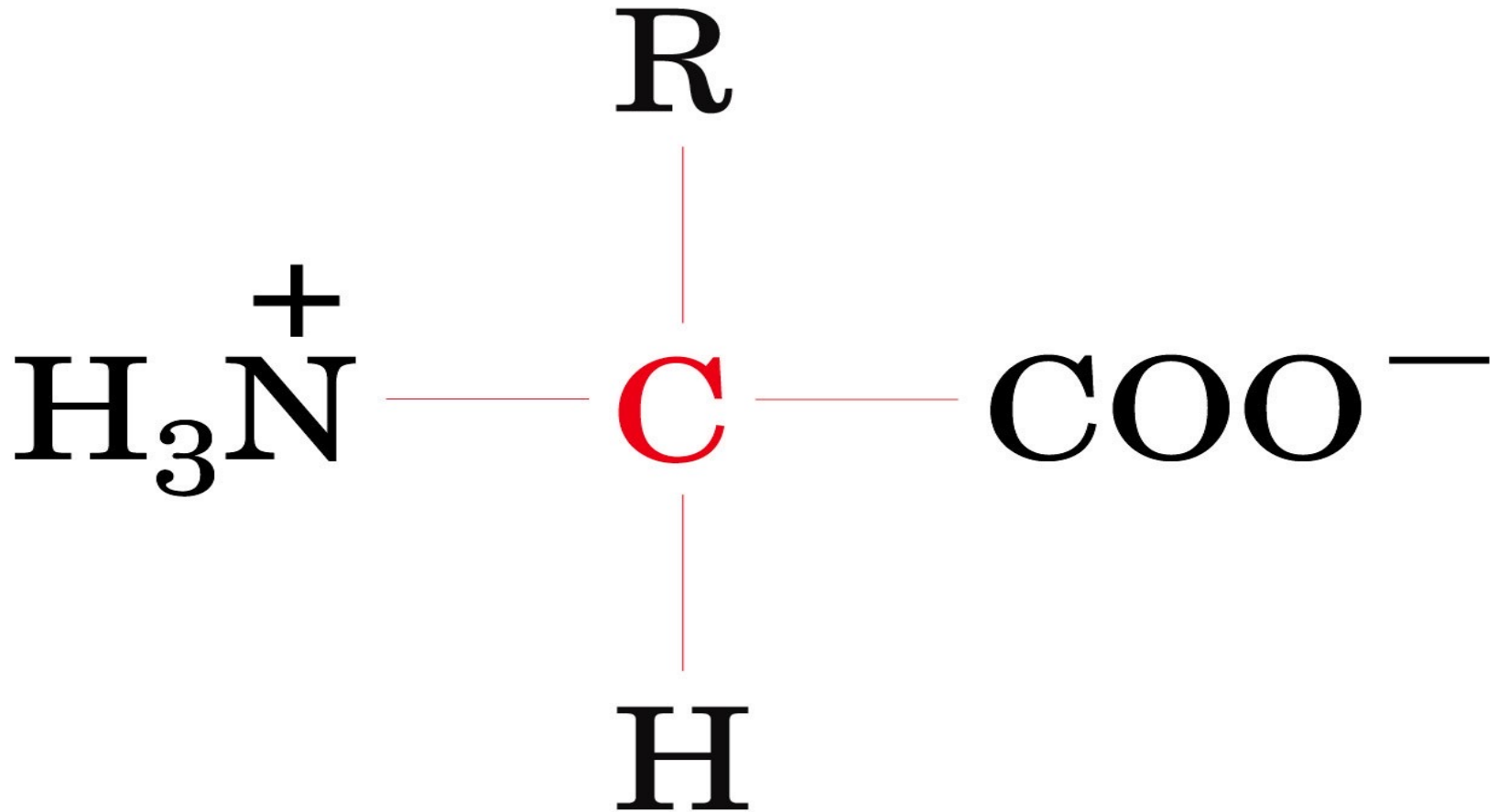
Aminoácidos

- As proteínas são construídas com o mesmo conjunto de **20 aminoácidos** ligados covalentemente em sequências lineares.
- A partir destes **blocos de construção**, os organismos podem sintetizar produtos muito diferentes como enzimas, hormônios, anticorpos, proteínas do cristalino do olho, penas de pássaros, teias de aranha, chifre de rinoceronte, antibióticos, venenos, fungos, etc.

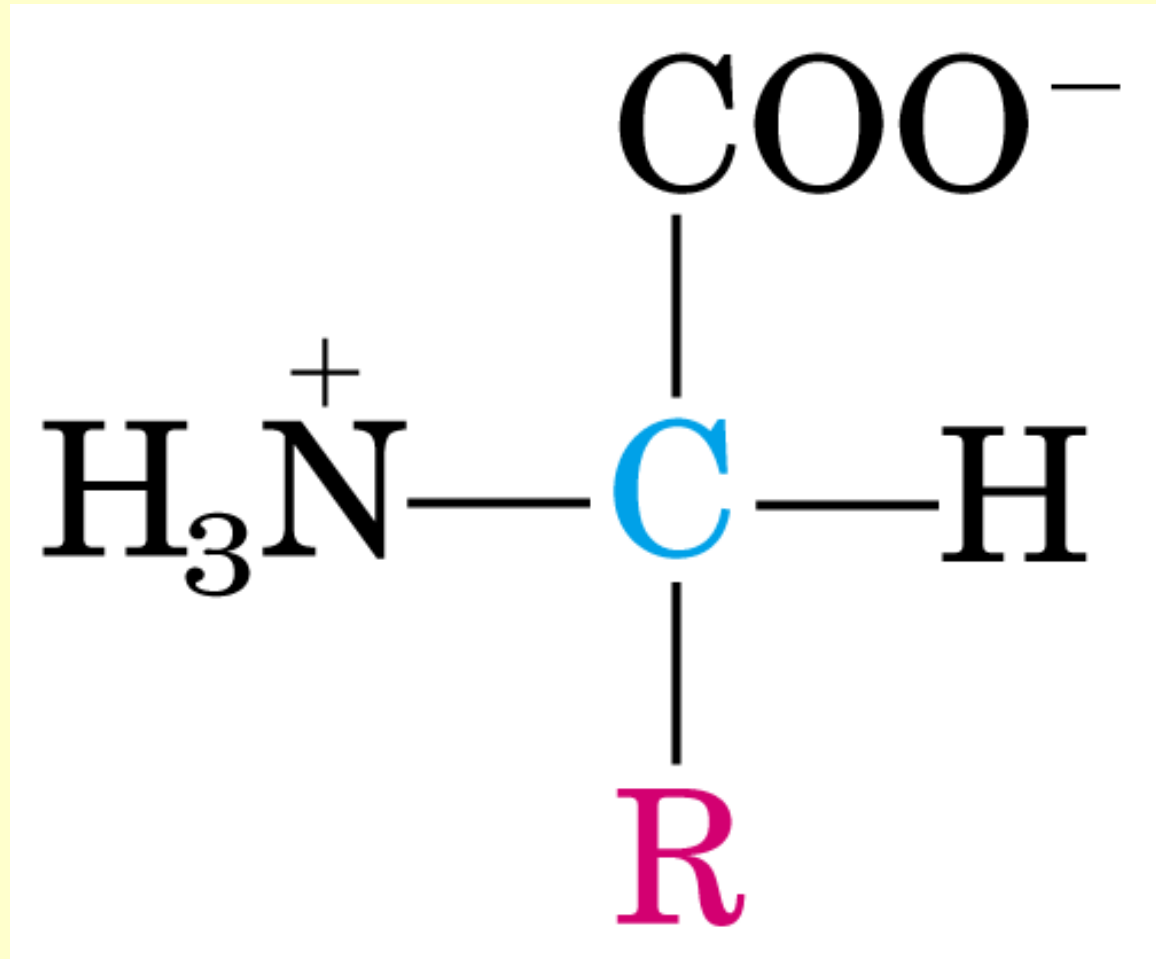
Estrutura Geral dos α -aminoácidos.

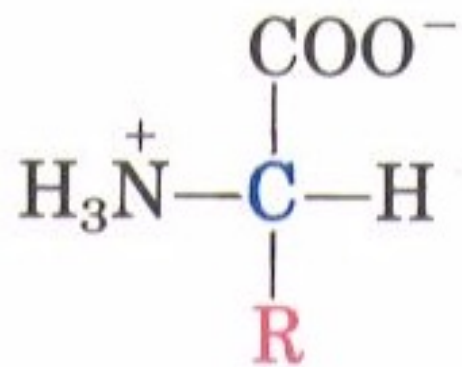


Forma zwitterionica dos α -aminoácidos que ocorrem em pH fisiológico

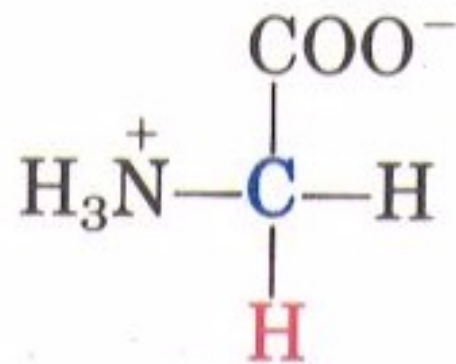


- Os aminoácidos têm características estruturais comuns
- Todos os 20 aminoácidos encontrados nas proteínas têm um grupo **carboxila** e um grupo **amino** ligados ao mesmo átomo de carbono. O carbono **alfa**.

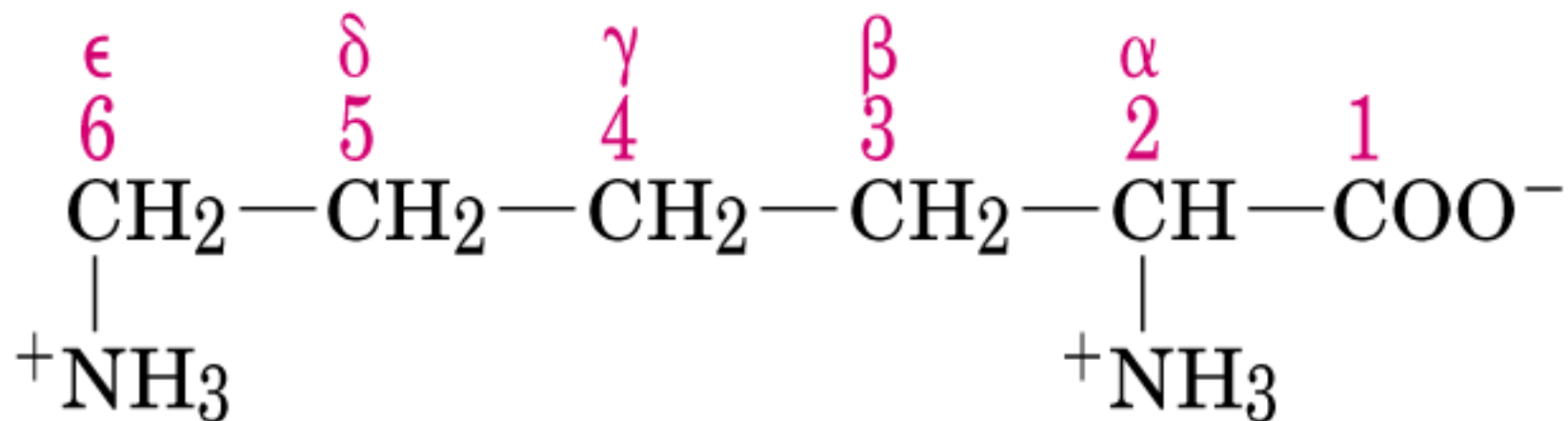




Aminoácido



Glicina



Lysine

Aminoácidos Padrão

- Os 20 aminoácidos das **proteínas** são frequentemente chamados de aminoácidos **padrão**, primários ou normais.
- Isso serve para distingui-los dos aminoácidos que são modificados no interior das proteínas depois de sintetizadas e de muitos outros presentes no organismo, porém **não** em proteínas.

table 5-1

Properties and Conventions Associated with the Standard Amino Acids

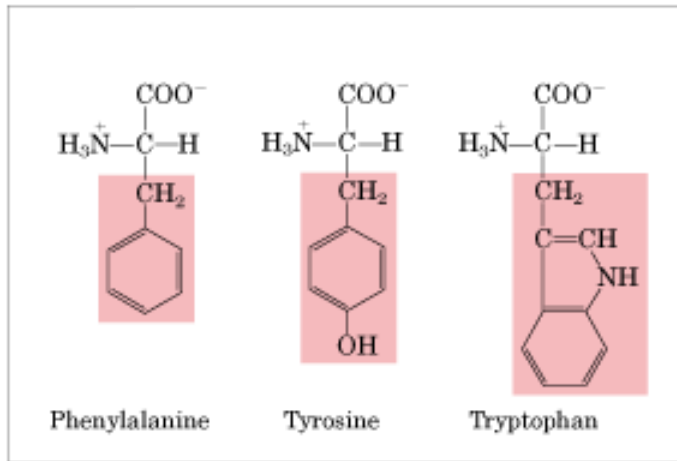
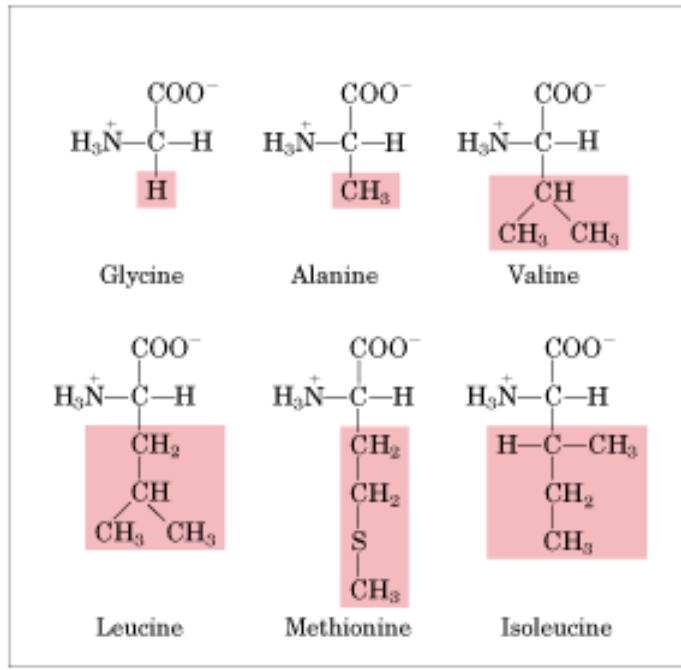
Amino acid	Abbreviated names	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index [*]	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (-COOH)	pK_2 (-NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Nonpolar, aliphatic R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	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
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
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

^{*}A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (- values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 12. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) *J. Mol. Biol.* **157**, 105-132.

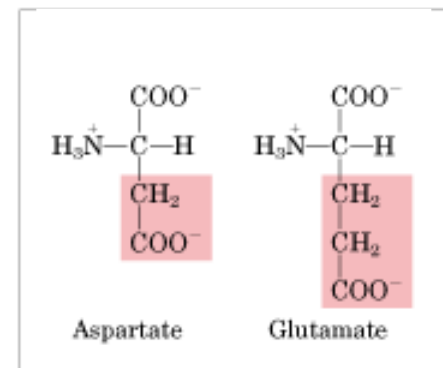
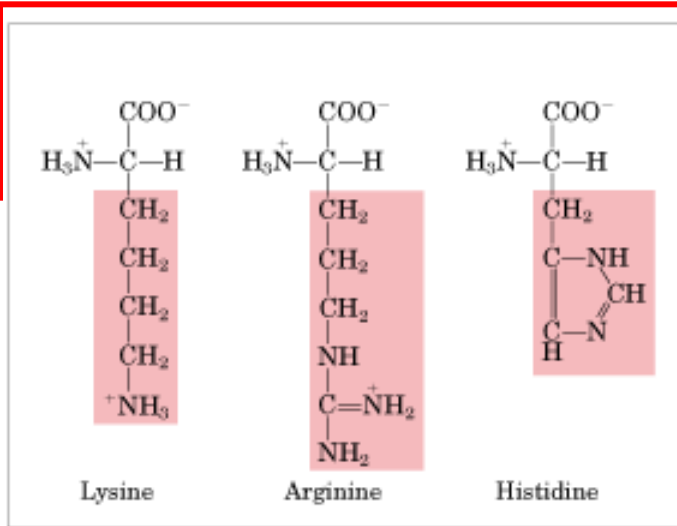
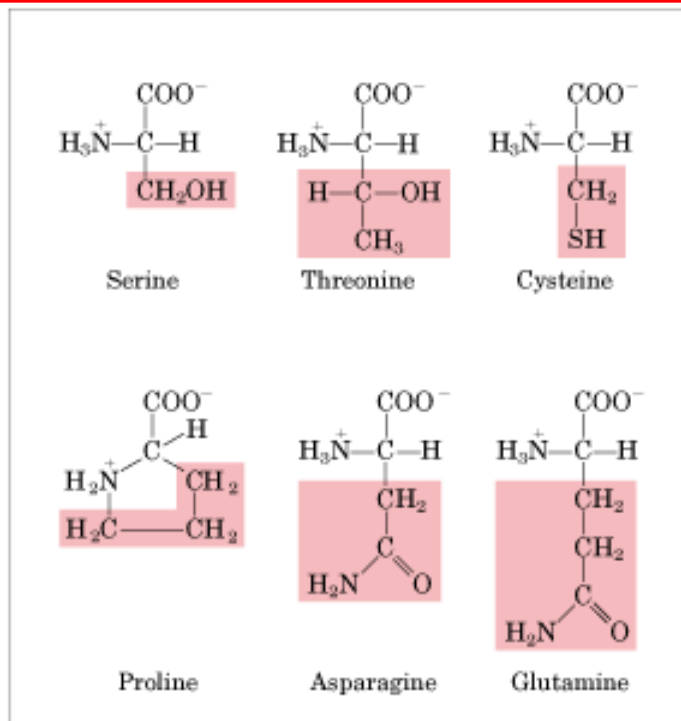
[†]Average occurrence in over 1150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed) Plenum Press, NY, pp. 599-623.

Os aminoácidos podem ser
classificados pelos seus grupos R

APOLARES



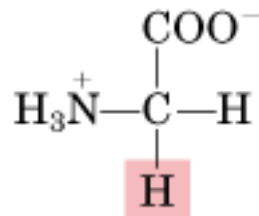
POLARES



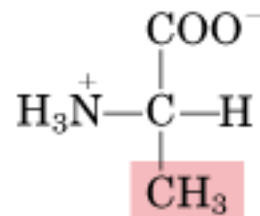
Grupos R não-polares e alifáticos

- Os grupos R são hidrocarbonetos e os aminoácidos são **hidrofóbicos** e **não-polares**.
- As cadeias laterais **volumosas** de valina, leucina e isoleucina, são importantes na promoção de **interações hidrofóbicas** no interior das estruturas protéicas.
- A **glicina** é o único com estrutura mais **simples** permitindo uma flexibilidade maior .
- A **prolina** é o **oposto**. O grupo amino secundário (imino) é mantido em uma conformação rígida que reduz a flexibilidade estrutural na cadeia protéica.
- Methionina, um aa que contém enxofre, tem um grupo tioéter não polar

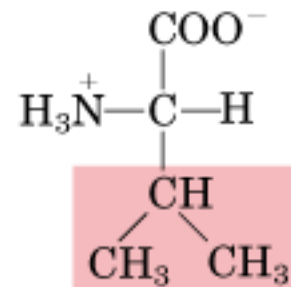
Nonpolar, aliphatic R groups



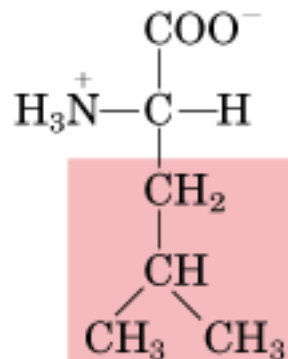
Glycine



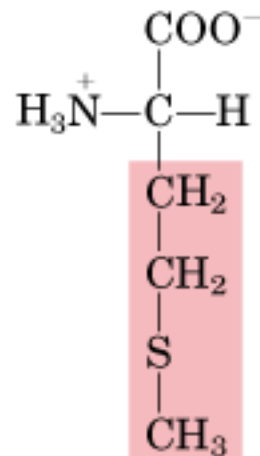
Alanine



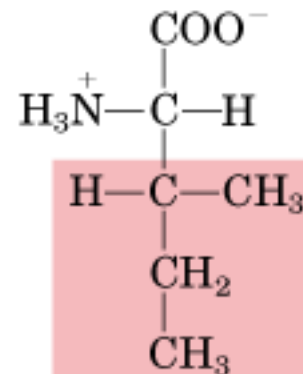
Valine



Leucine



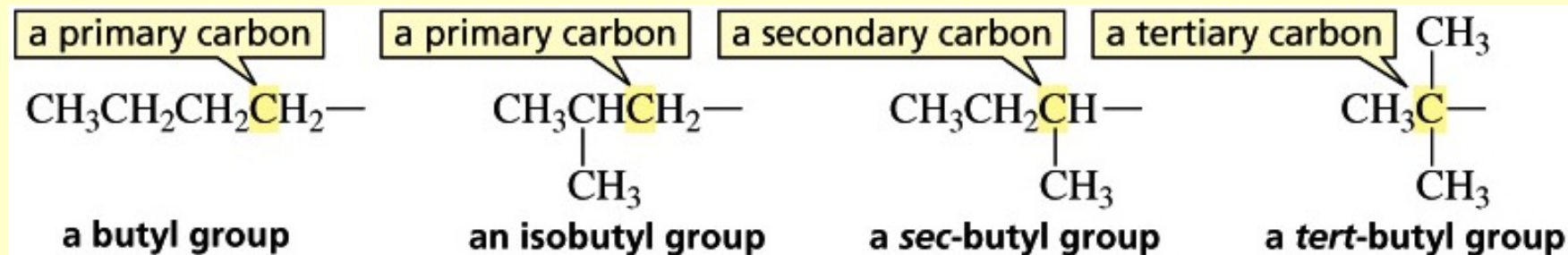
Methionine



Isoleucine

Nomenclature of Alkyl Substituents

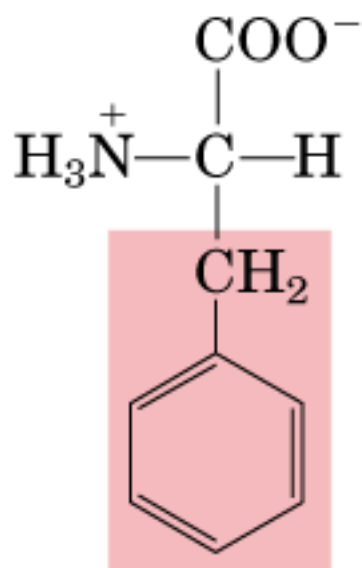
- There are four alkyl groups that contain four carbons



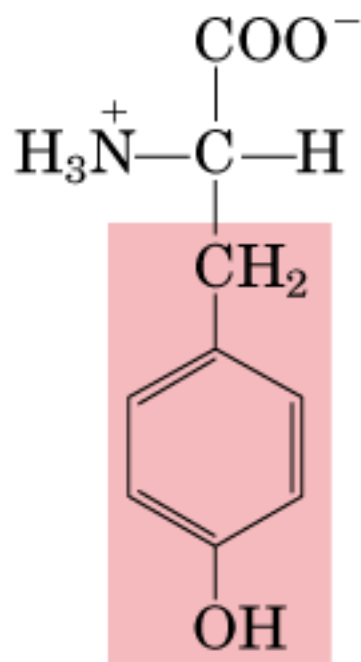
Grupos R aromáticos

- São relativamente **não-polares**.
- Podem participar de **interações hidrofóbicas**, que são razoavelmente fortes quando os grupos aromáticos estão reunidos um do lado do outro.
- O grupo hidroxila da tirosina pode formar pontes de hidrogênio e isso atua como um grupo funcional importante na atividade de algumas enzimas.
- A tirosina e o triptofano são mais polares devido ao grupo hidroxila e nitrogênio.

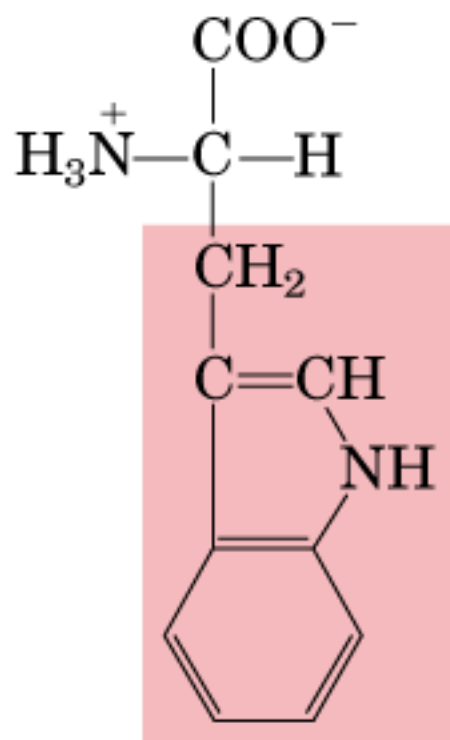
Aromatic R groups



Phenylalanine



Tyrosine



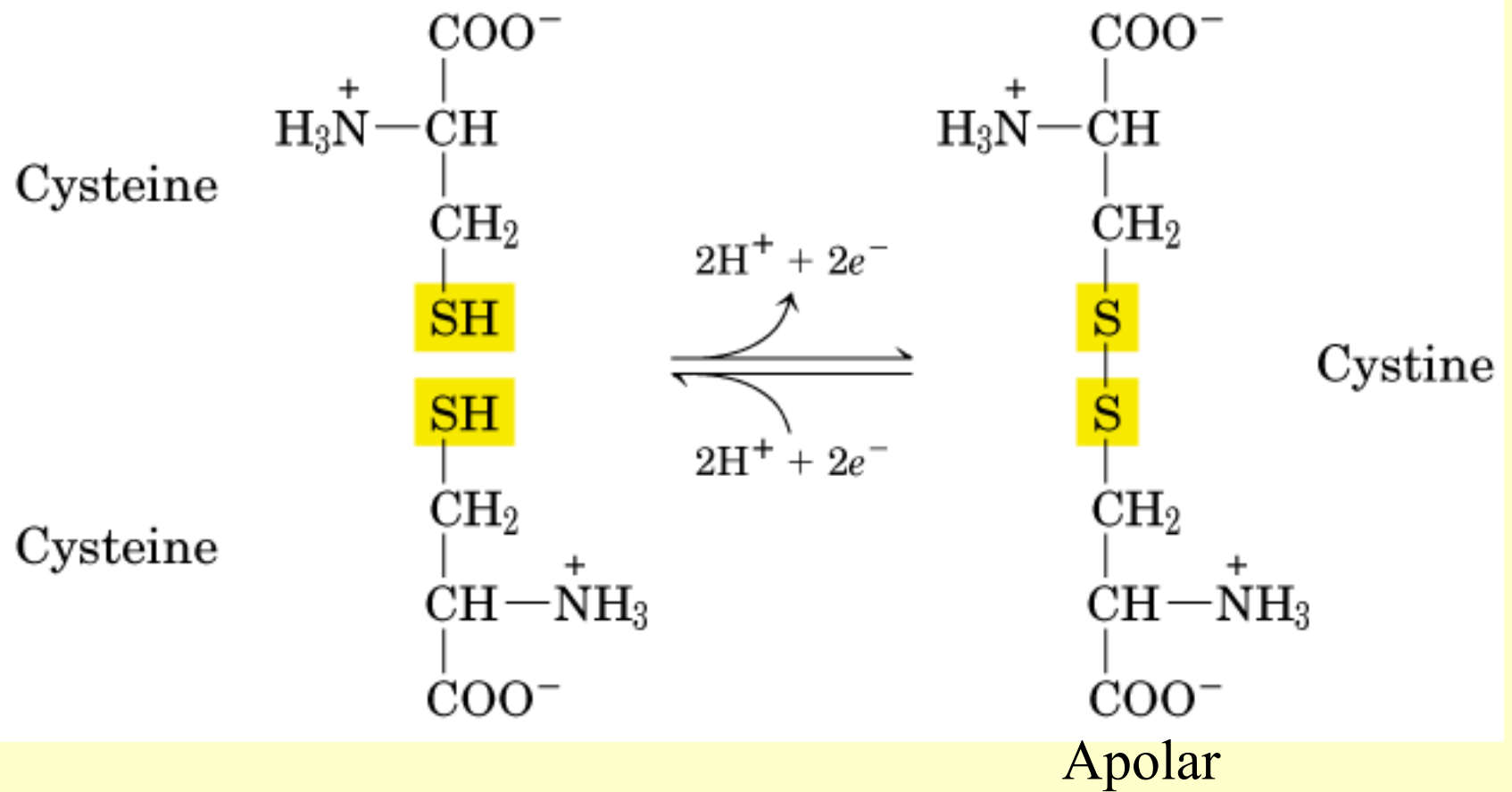
Tryptophan

Grupos R não carregados, mas polares

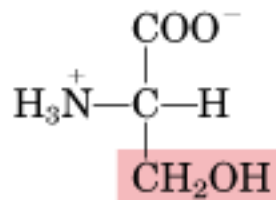
- São **mais** solúveis em água, grupos que formam pontes de hidrogênio com a água.
- A polaridade da serina e da treonina é devido ao **grupo hidroxila**

A da asparagina e da glutamina é devida aos grupos **amina**

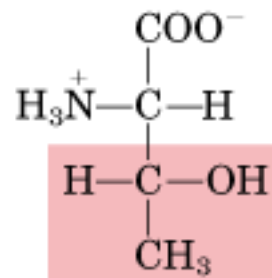
- Asparagina e glutamina são amidas de dois outros aminoácido, o glutamato e aspartado.
- A asparagina e a glutamina são facilmente hidrolisadas por ácidos ou bases.
- A **cisteína** tem um grupo **tiol** que é aproximadamente tão ácido quanto o grupo hidroxila da tirosina.
- A **cisteína** é facilmente oxidada para formar um aminoácido dimérico, unido covalentemente por uma **ponte dissulfeto**, a **cistina**.



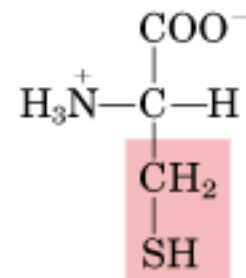
Polar, uncharged R groups



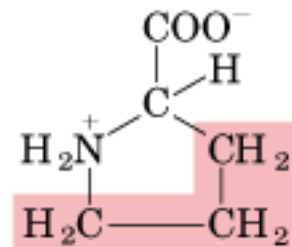
Serine



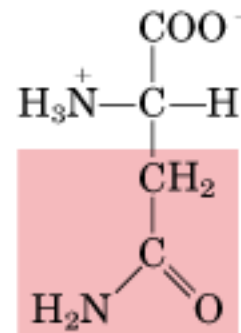
Threonine



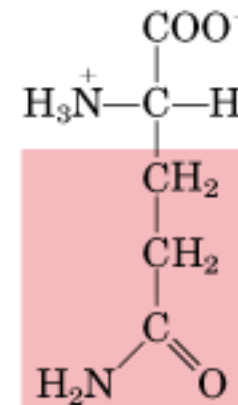
Cysteine



Proline



Asparagine

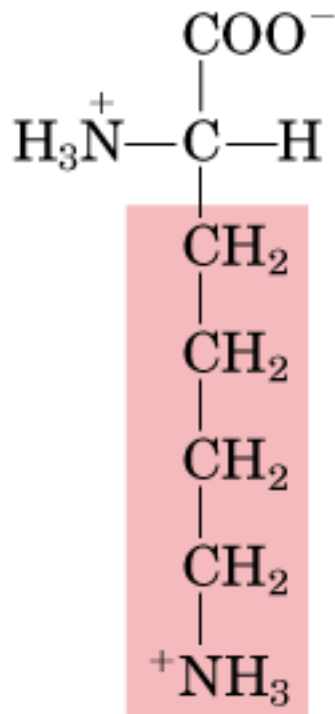


Glutamine

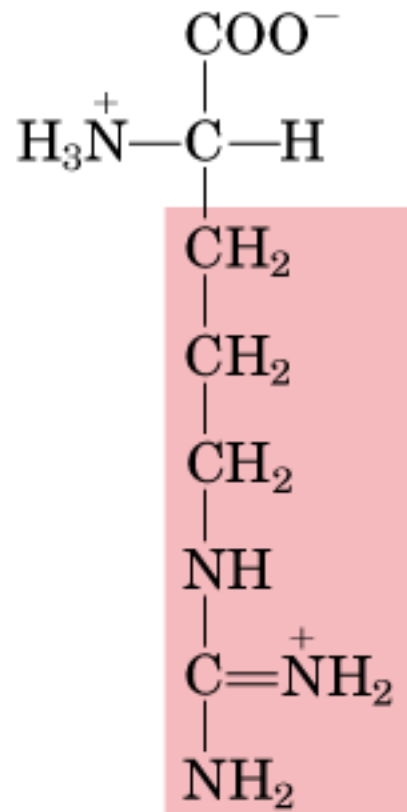
Grupos R carregados positivamente

- A **lisina** e a **arginina** tem um segundo grupo carregado **positivamente**.
- A **histidina** contém um grupo **imidazol**
- A histidina é o único aminoácido que tem uma cadeia lateral com pKa próximo da neutralidade

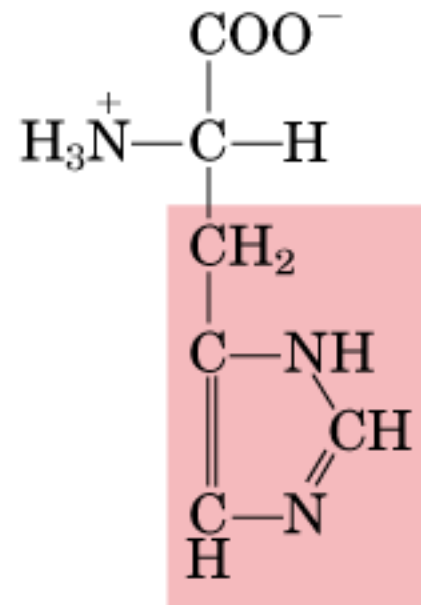
Positively charged R groups



Lysine



Arginine
Grupo guanidino

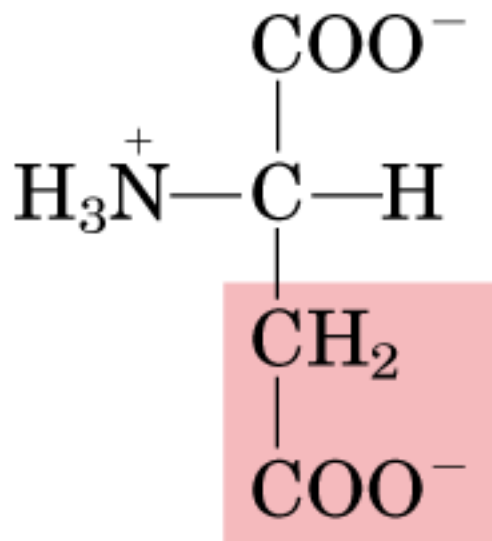


Histidine

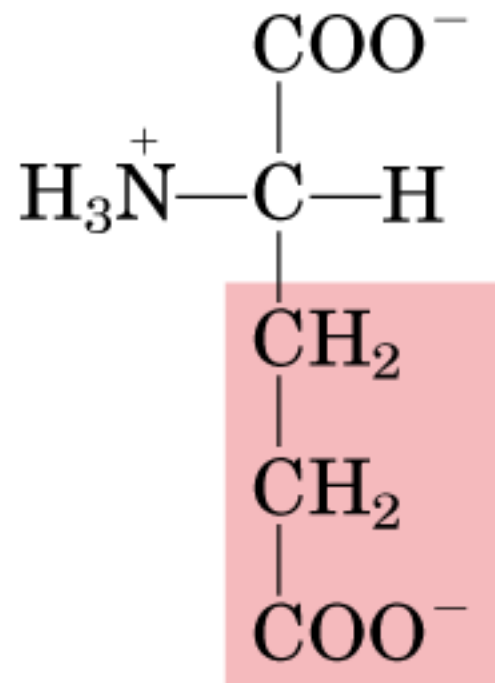
Grupos R carregados negativamente

- Aspartato e glutamato têm carga líquida **negativa** em **pH 7**
- Eles possuem um segundo grupo carboxila
- São os compostos originários da asparagina e da glutamina.

Negatively charged R groups



Aspartate



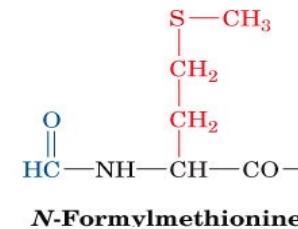
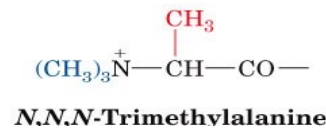
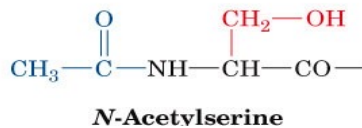
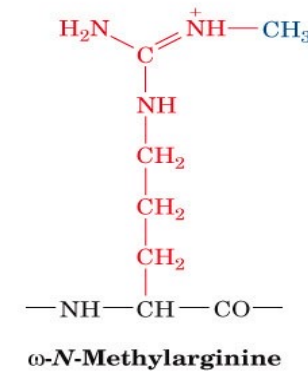
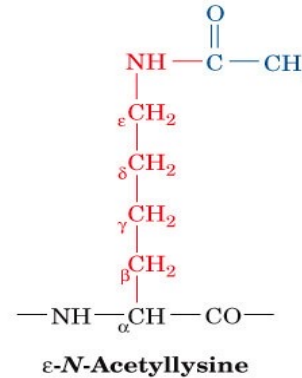
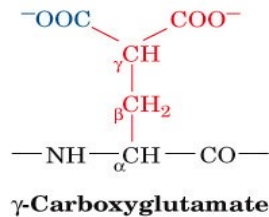
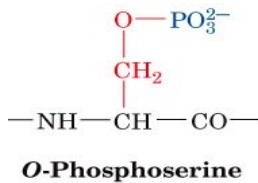
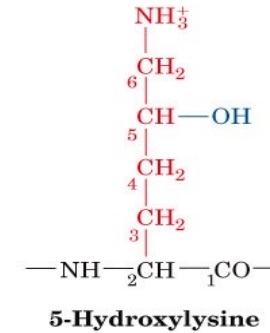
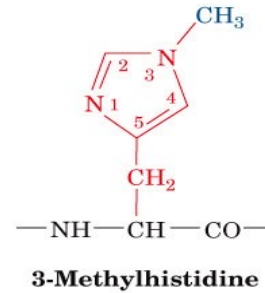
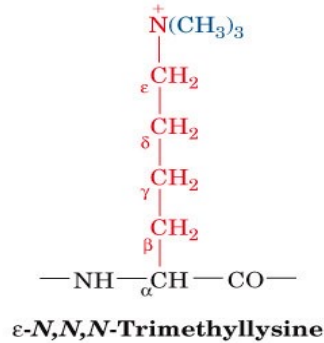
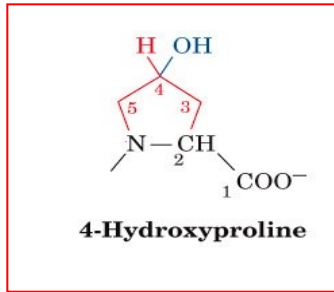
Glutamate

Aminoácidos não padrão

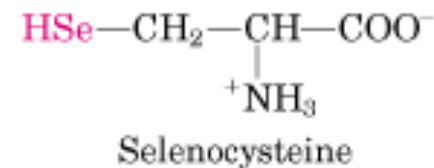
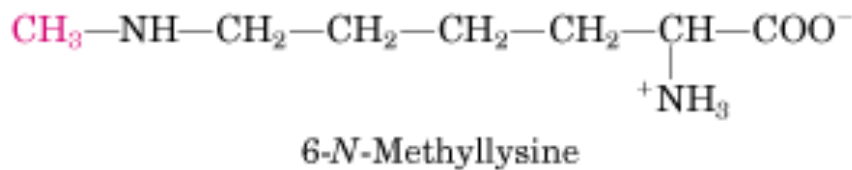
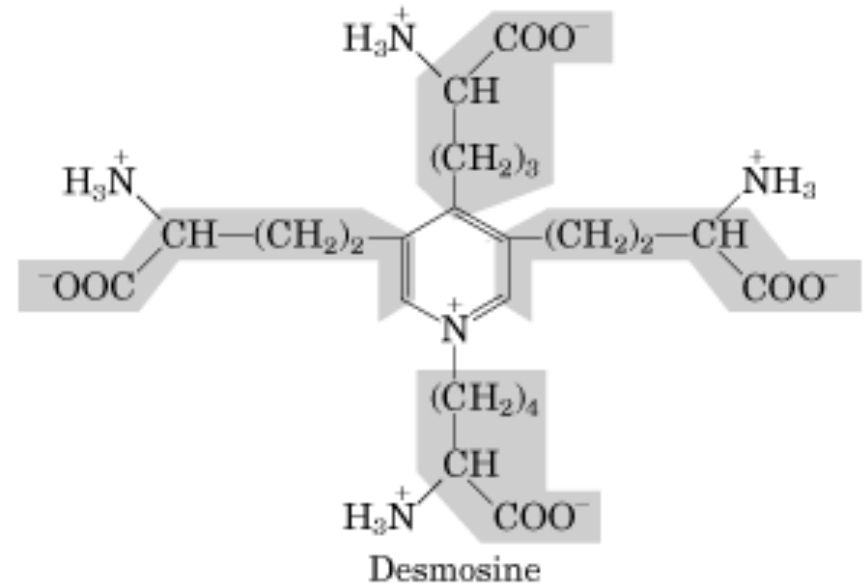
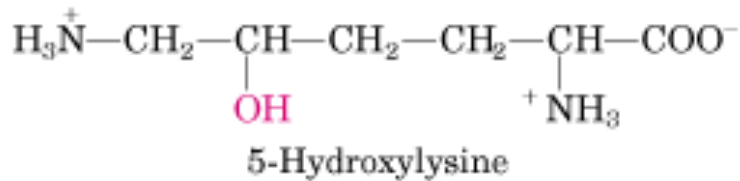
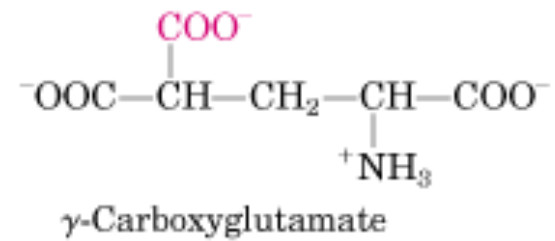
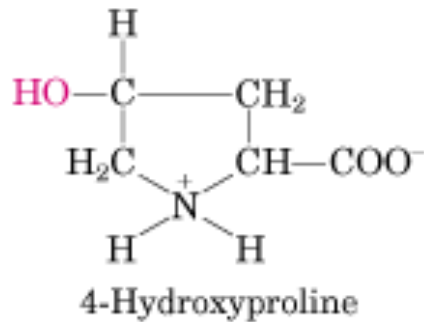
A células também contêm aminoácidos diferentes dos primários

- Além dos 20 aminoácidos que são comuns a todas as proteínas, outros aminoácidos têm sido encontrados em apenas alguns tipos de proteína.
- Eles são **derivados** dos aminoácidos padrão.
- A ornitina e a citrulina são intermediários importantes na biossíntese da arginina e no ciclo da uréia.
- A 5-hidroxilisina é encontrada nas proteínas da parede celular de vegetais.
- **A 4-hidroxiprolina é encontrada no colágeno, proteína fibrosa do tecido conjuntivo.**

Alguns **resíduos de aa incomuns** que podem ser encontrados em certas proteínas



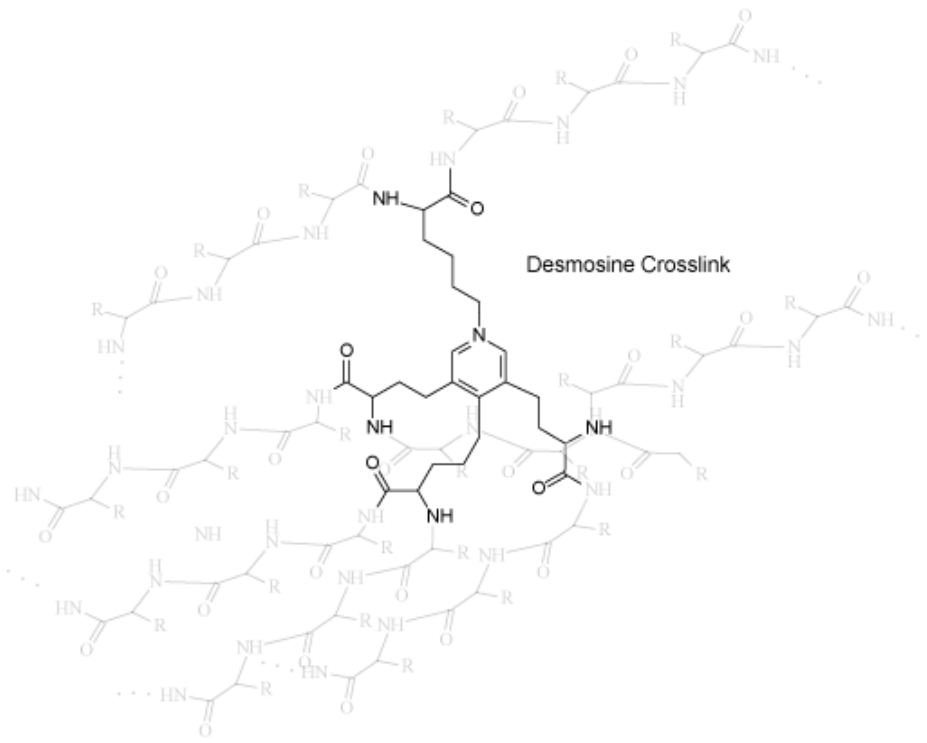
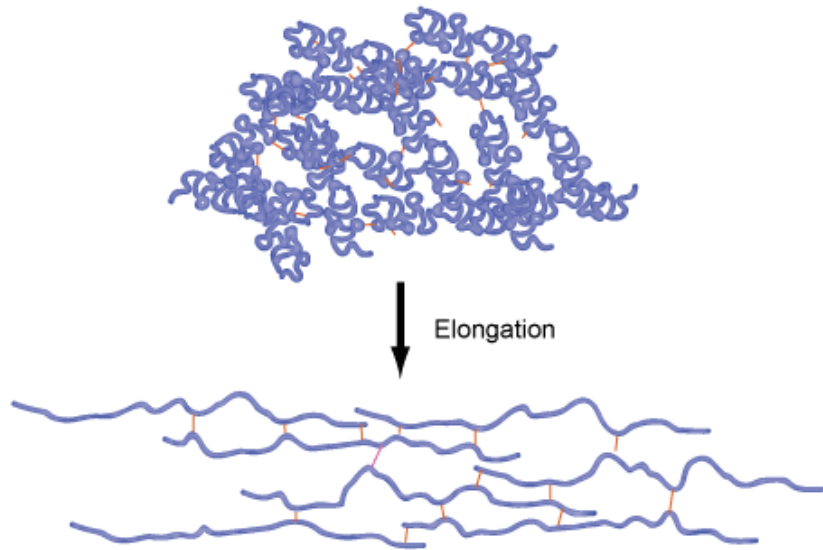
Resultantes de modificações dos aa padrões...



(a)

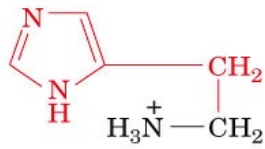
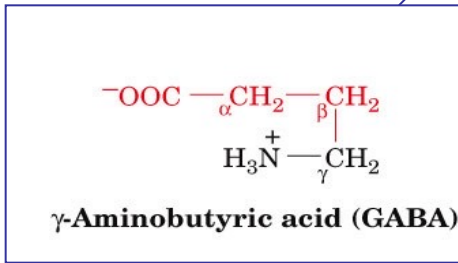
Desmosine is responsible for the rubber properties of elastin.

Elastin

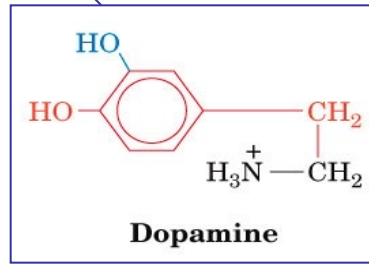


Alguns derivados da aa padrão produzidos biologicamente e aa que não são componentes de proteínas

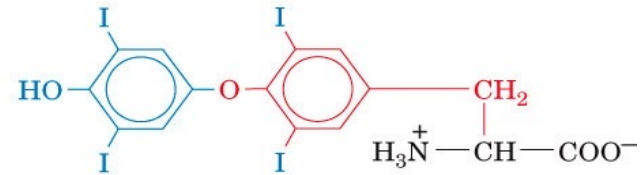
Neurotransmissores



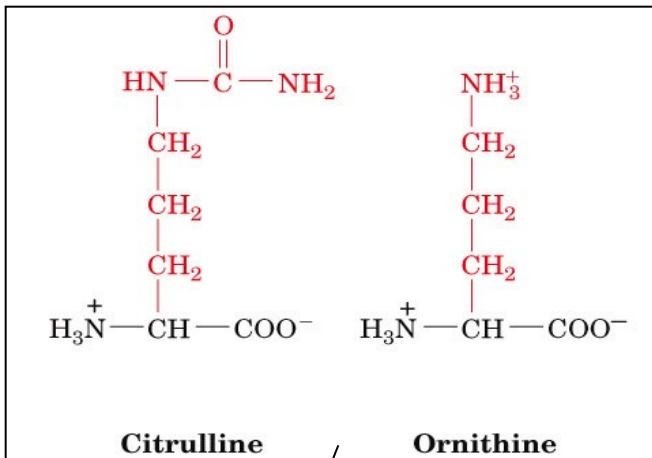
Histamine



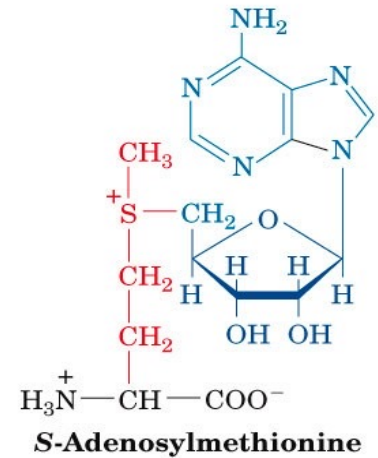
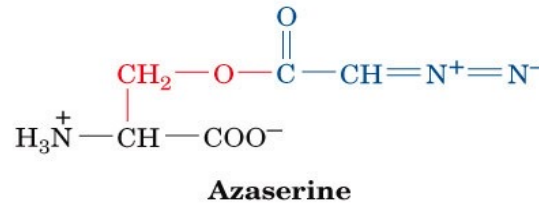
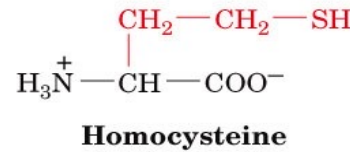
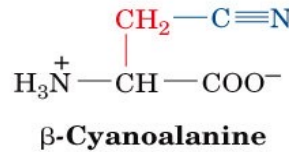
Dopamine

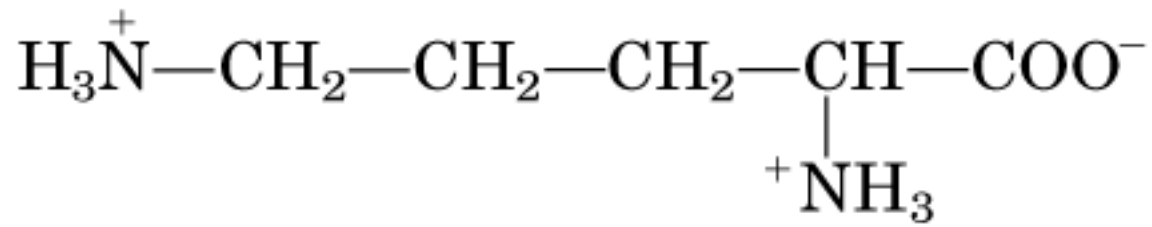


Thyroxine

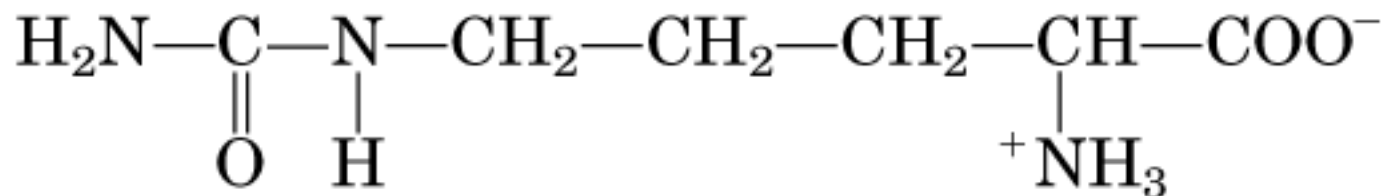


Ciclo da Uréia





Ornithine



Citrulline

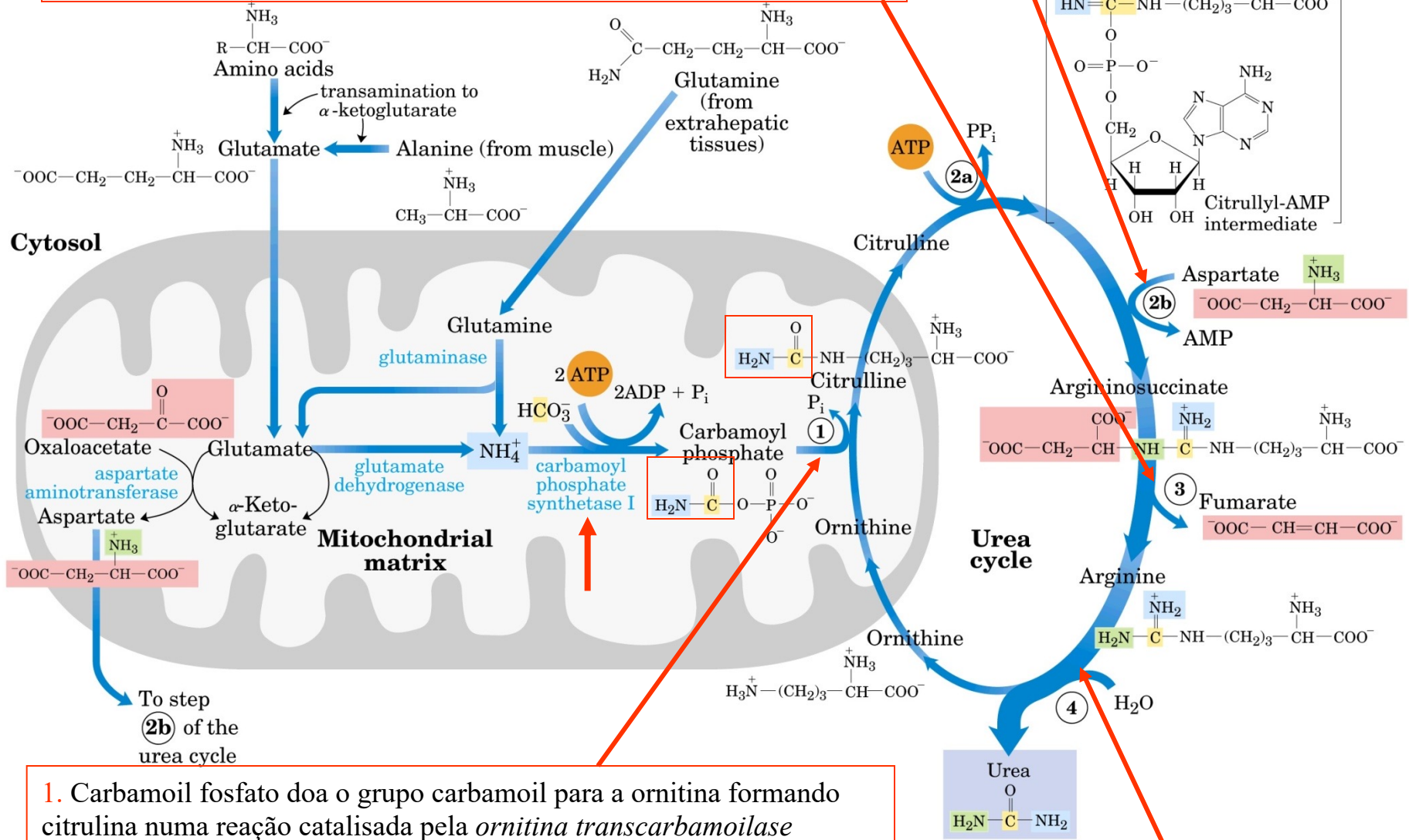
(b)

Intermediários do ciclo da uréia

Fígado

2. O segundo grupo amino é introduzido na forma de aspartato pela *argininosuccinato sintetase*

3. Argininosuccinato é clivada pela *liase* formando arginina e fumarato

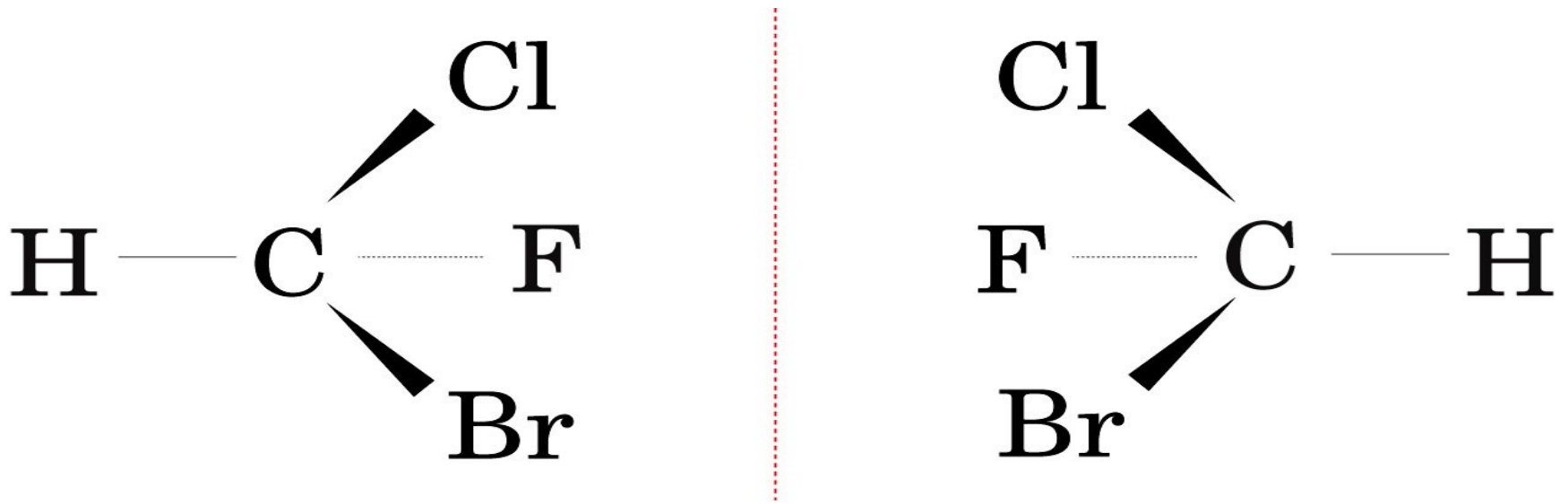


1. Carbamoil fosfato doa o grupo carbamoil para a ornitina formando citrulina numa reação catalisada pela *ornitina transcarbamoilase*

Arginase cliva a arginina liberando uréia e ornitina.

Atividade Óptica

Enantiômeros de fluorclorobromometano

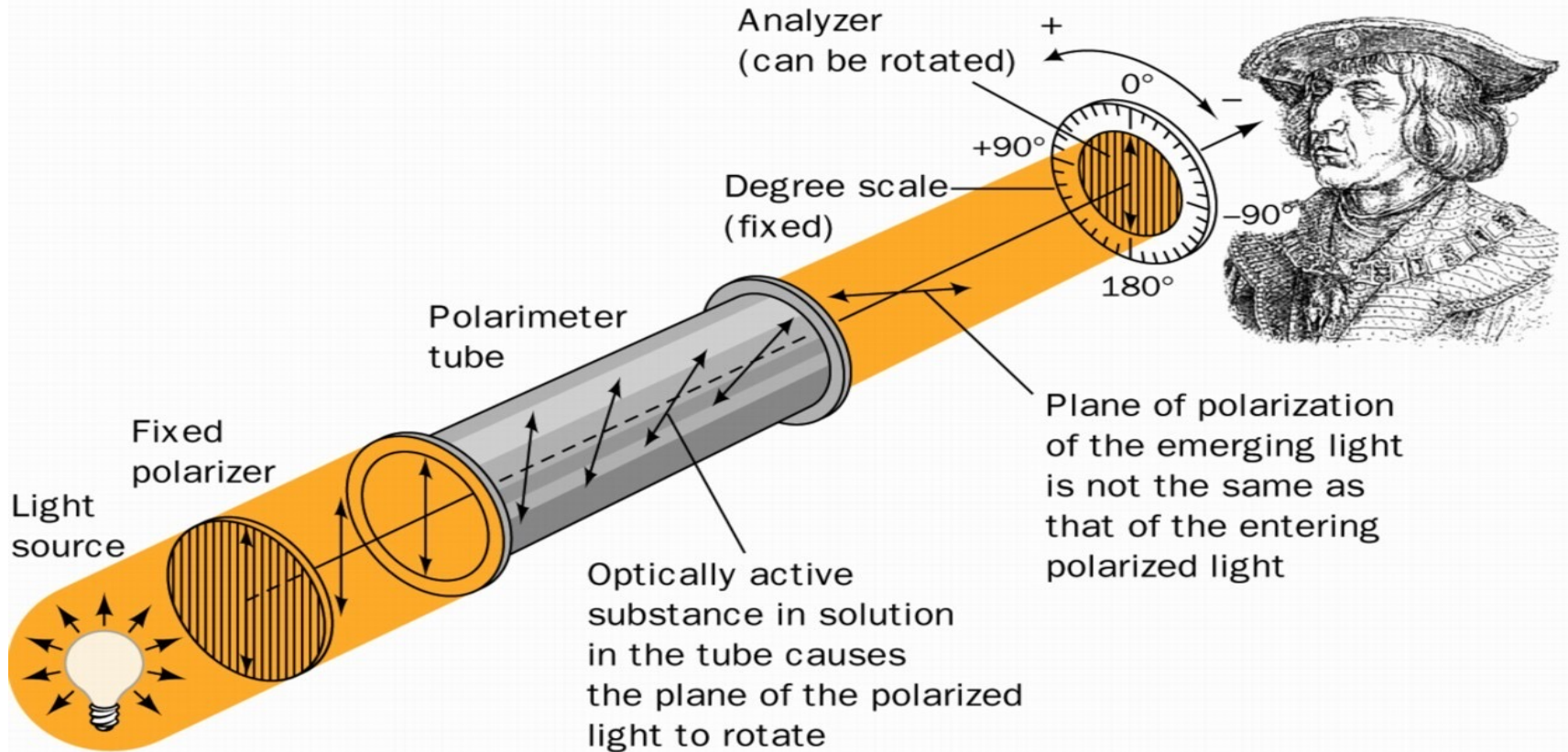


Mirror plane

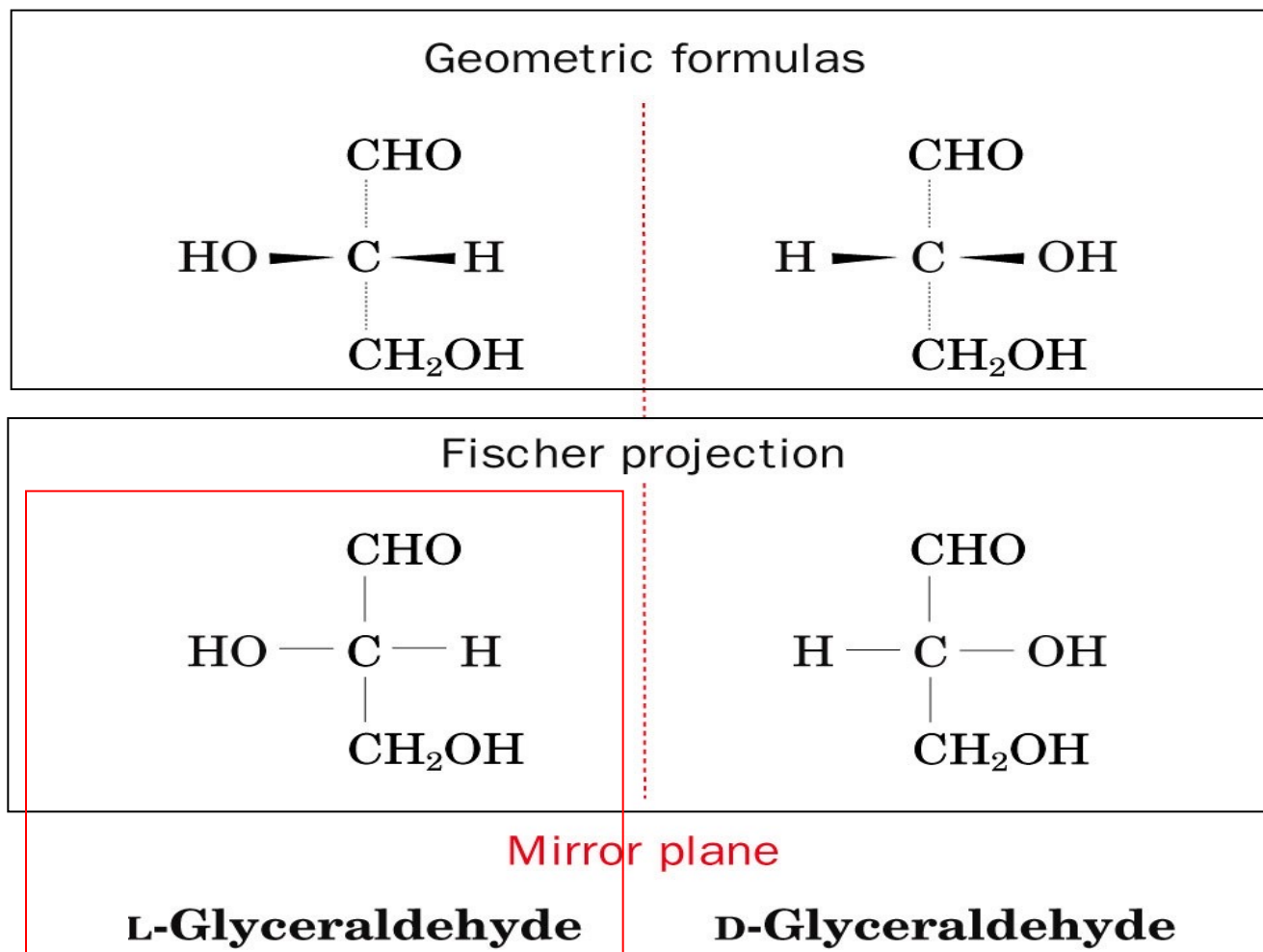
Moléculas assimétricas são opticamente ativas....

Polarímetro

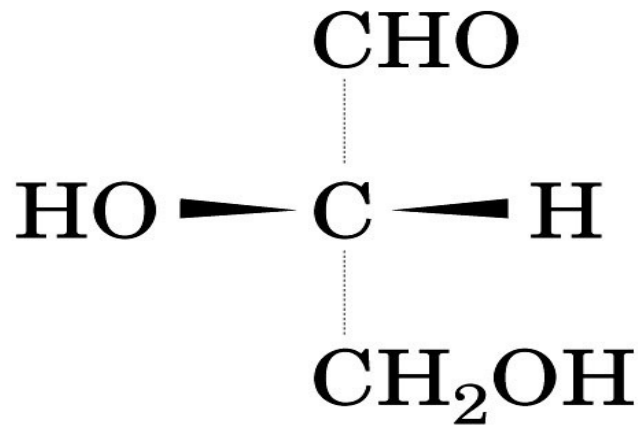
Levorotatório e Dextrorotatório



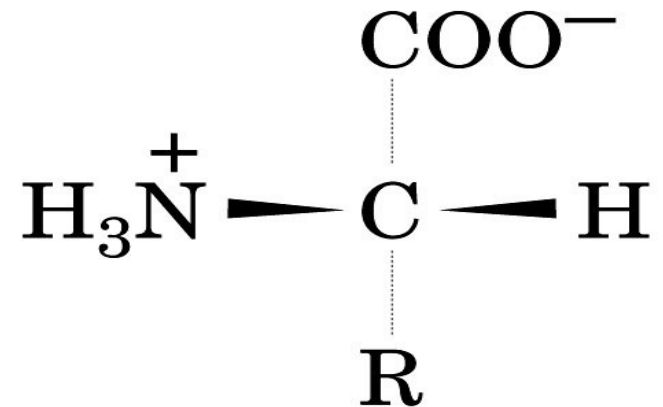
Convenção de Fischer (1891): a configuração dos grupos ao redor de um centro assimétrico é relacionada com aquela do **gliceraldeído**.



L-gliceraldeído e L- α -aminoácidos têm as mesmas configurações relativas

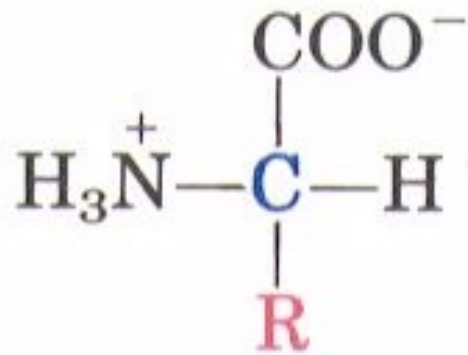


L-Glyceraldehyde

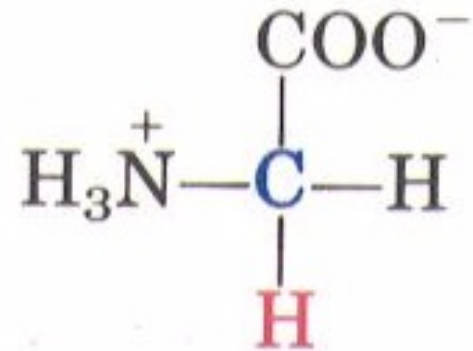


L- α -Amino acid

Em todos os aminoácidos padrão, exceto a glicina, o carbono alfa é **assimétrico**



Aminoácido



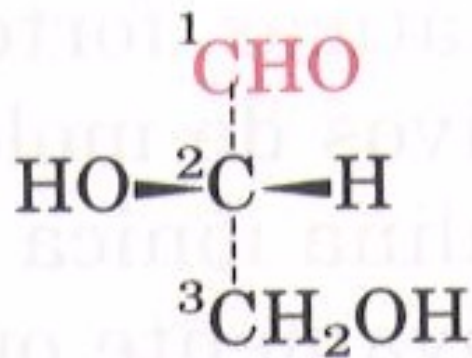
Glicina

O carbono alfa é um centro quiral

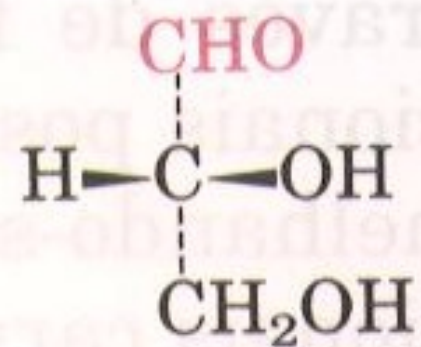
- Devido ao arranjo tetraédrico dos orbitais de ligação ao redor do carbono alfa dos aminoácidos, os quatro grupos substituintes podem ocupar **duas disposições espaciais** distintas, que são imagens especulares, **não superponíveis**.
- Estas formas são chamadas de **enantiômeros** uma classe dos **estereoisômeros**

A configuração absoluta

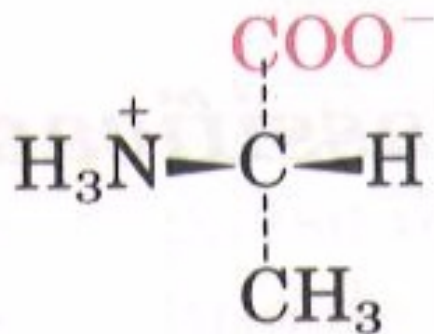
- Os estereoisômeros de todos os compostos quirais que possuem configuração relacionadas ao **L**-gliceraldeído são designados pela letra **L**



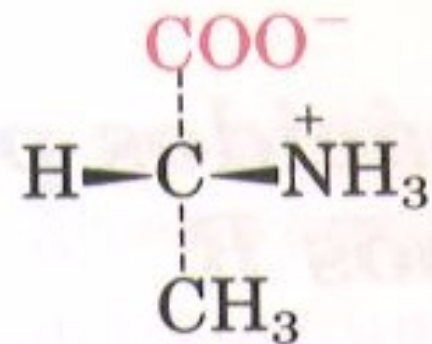
L-gliceraldeído



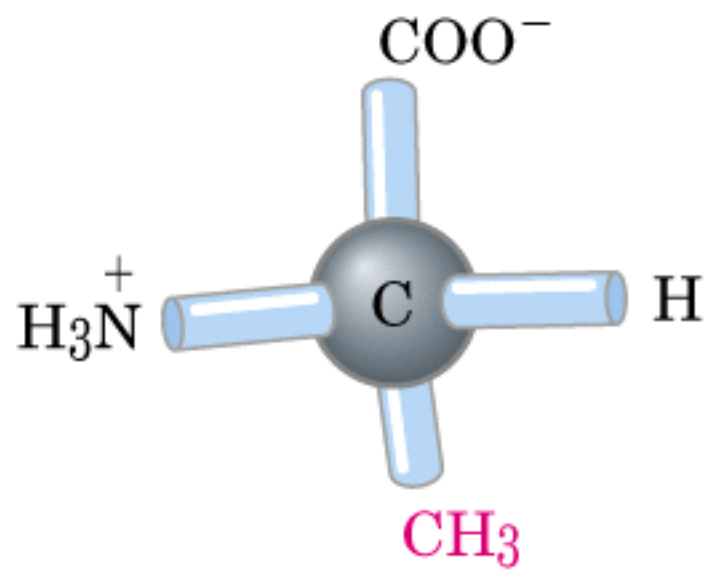
D-gliceraldeído



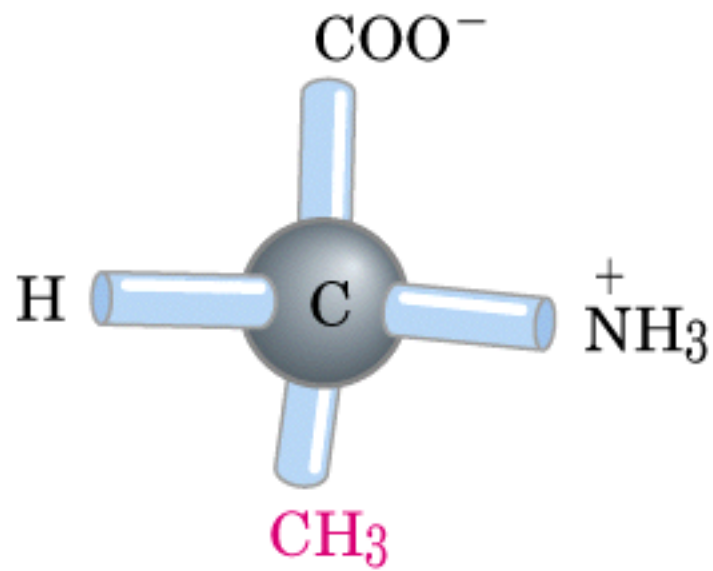
L-alanina



D-alanina

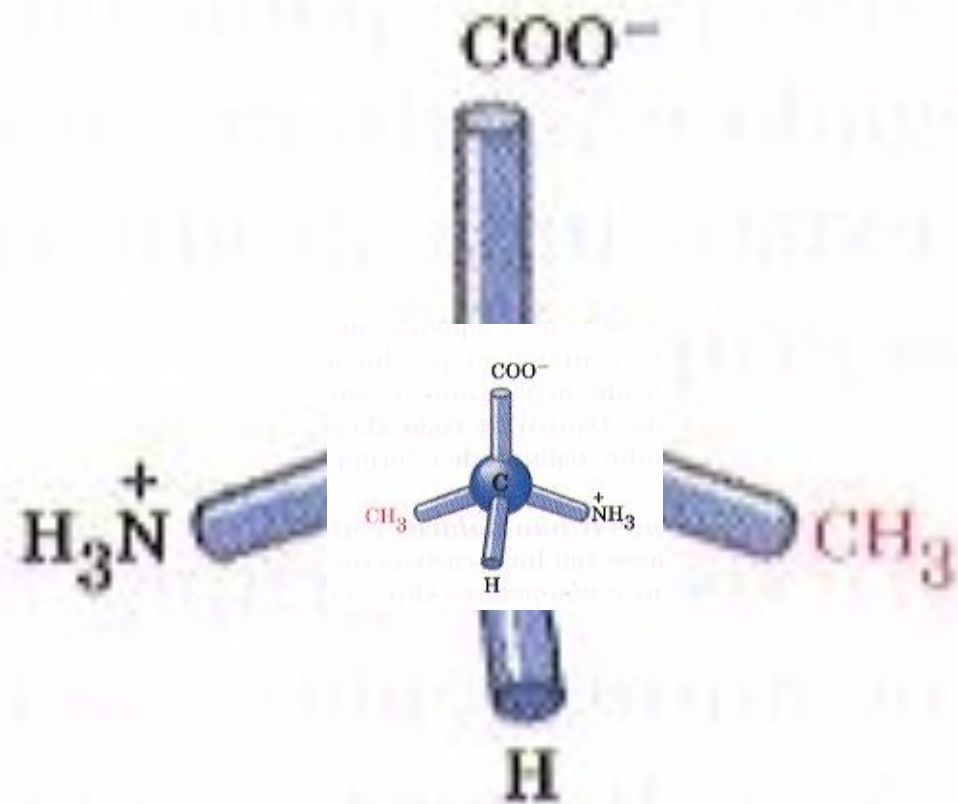


L-Alanine



D-Alanine

(a)



L-alanina

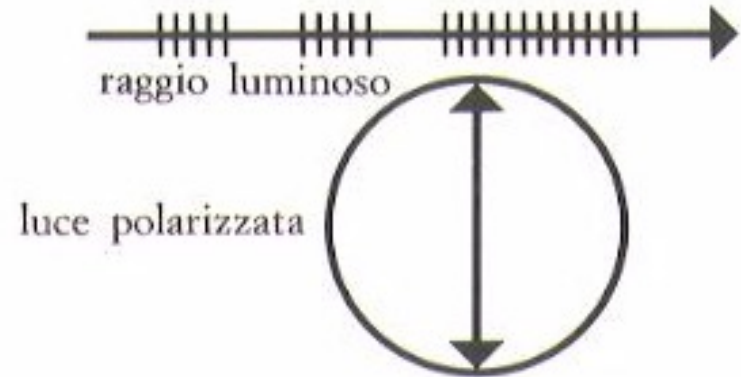
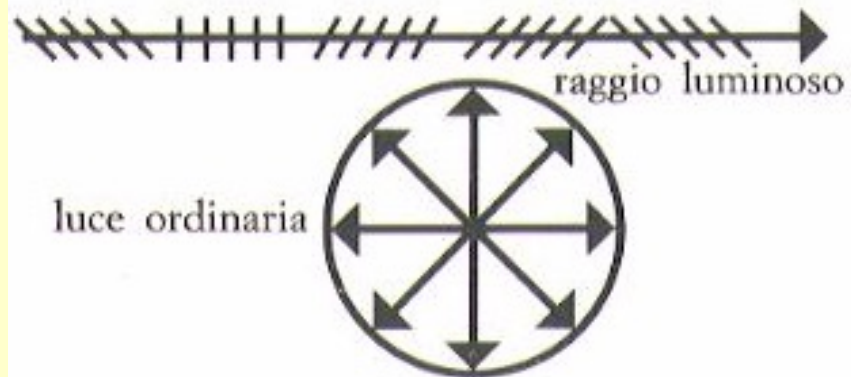
A classificação e nomenclatura dos estereoisômeros está baseada na **configuração absoluta** dos substituintes do carbono alfa

- O **gliceraldeído** foi escolhido como composto de **referência**.
- O gliceraldeído é um açúcar com 3 átomos de carbono.
- A nomenclatura das diferentes configurações de açúcares e dos aminoácidos está baseada na configuração absoluta do gliceraldeído, estabelecida por análises de difração de raios-X

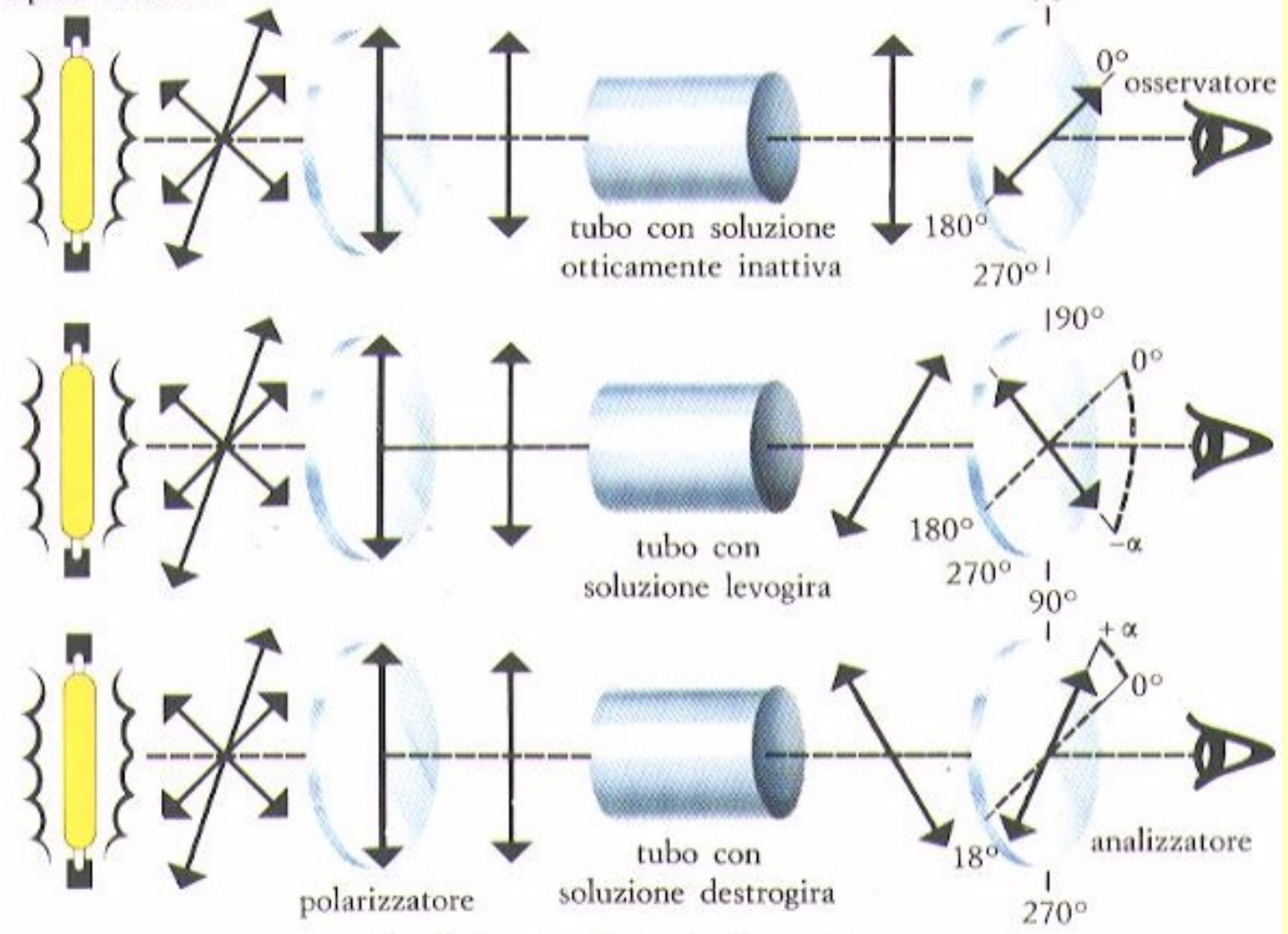
Todas as moléculas com centros quirais são também opticamente ativas

- Elas podem girar o plano da luz plano-polarizada.
- Essa rotação é diferente para os diferentes estereoisômeros.

Stereoisomeria ottica



lampada di sodio



2. Schema di polarimetro.

Os símbolos **D-** e **L-** referem-se à configuração absoluta dos substituintes ao redor do átomo de carbono quiral

- Os estereoisômeros de todos os compostos quirais que possuem configuração relacionadas ao **L**-gliceraldeído são designados pela letra **L** (de levorrotatório)
- Os estereoisômeros relacionados ao **D**-gliceraldeído são designados pela letra **D** (de destrorrotatório)

Entretanto os símbolos **D** e **L** referem-se à configuração absoluta dos substituintes ao redor do carbono quiral

Não determina desvio do plano da luz plano-polarizada

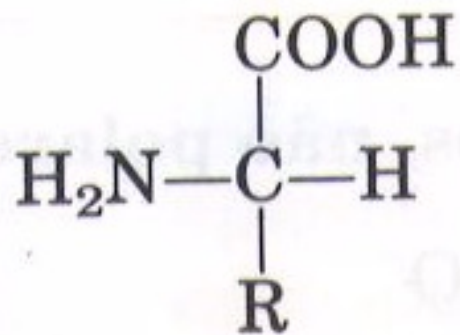
As proteínas contém **L**-aminoácidos

- Quase todos os compostos biológicos com centro quiral ocorrem naturalmente em apenas uma forma estereoisomérica, **D** ou **L**
- Os aminoácidos nas moléculas proteicas são sempre **L**-estereoisômeros.
- Os **D**-aminoácidos foram encontrados apenas em pequenos peptídios que têm função de antibiótico (ex. na gramicidina S, antibiótico produzido pela bactéria *Bacillus brevis*)

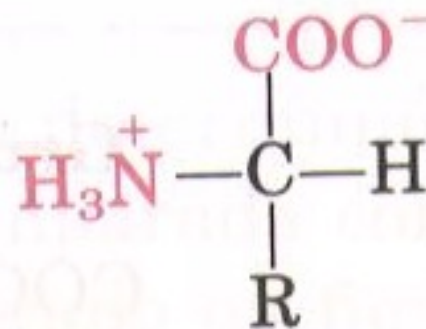
Propriedades Ácido-Base

Em soluções aquosas os aminoácidos estão ionizados

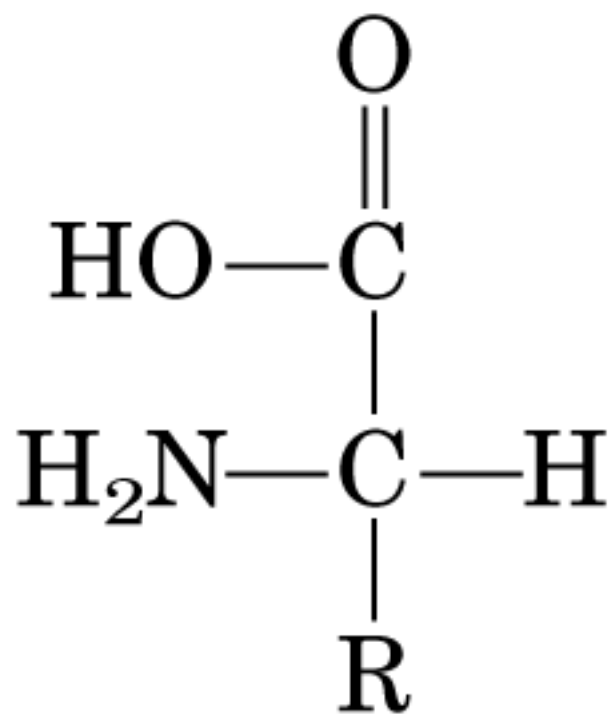
- Os aminoácidos podem agir como **ácidos** ou **bases**
- Os alfa-aminoácidos que têm um único grupo carboxila e um único grupo amino, cristalizam-se de soluções aquosas neutras como espécies totalmente ionizadas conhecidas como “**zwitterions**” (palavra alemã para íons híbridos)
- Cada zwitterion tem uma carga **positiva** e uma **negativa**.
- São eletricamente **neutros**, não migram quando colocados em um campo elétrico



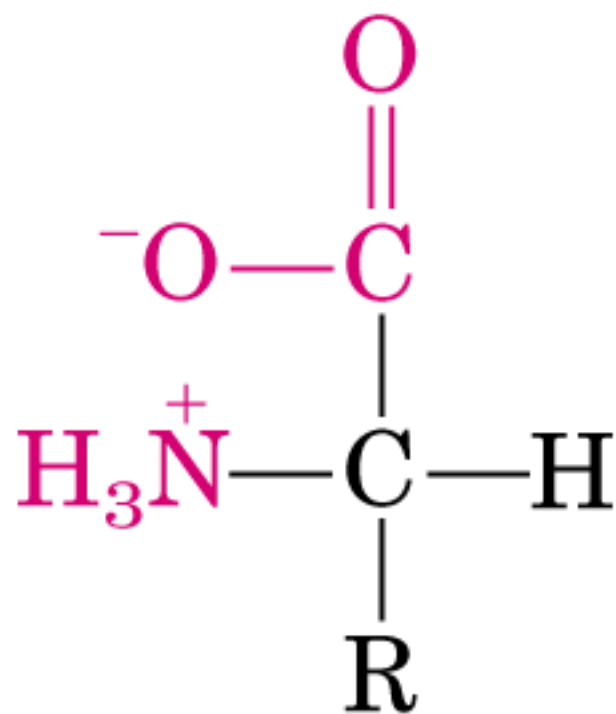
Forma não iônica



Forma Zwitterion

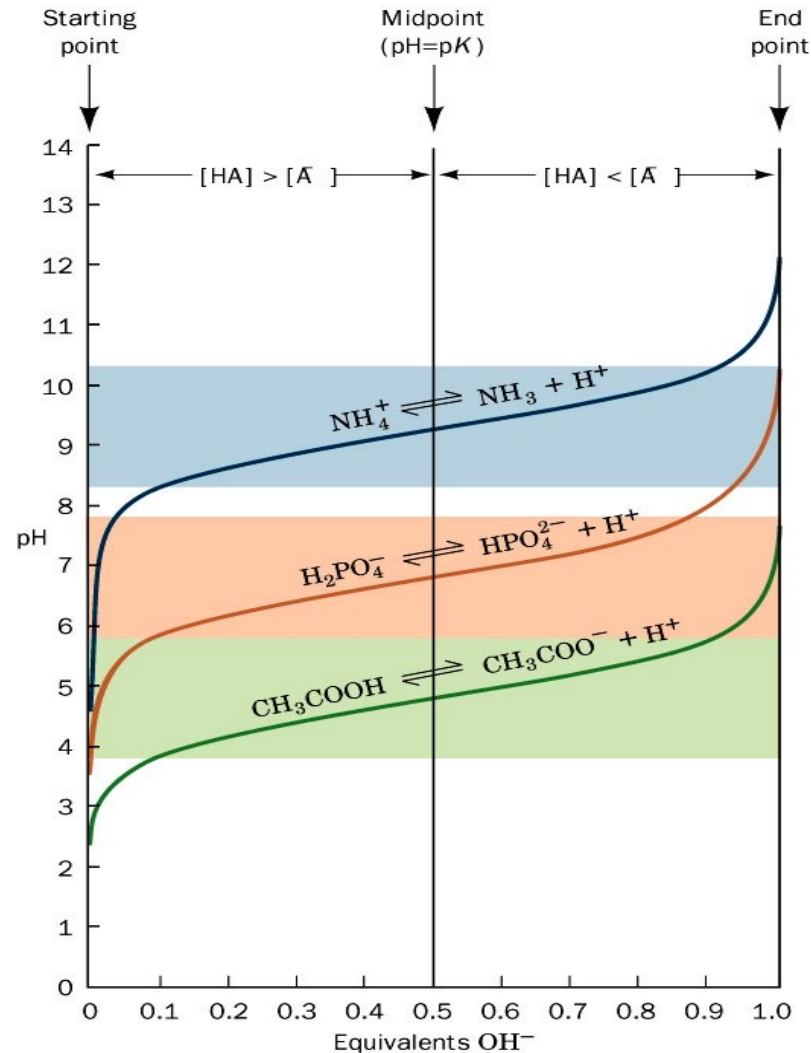


Nonionic
form

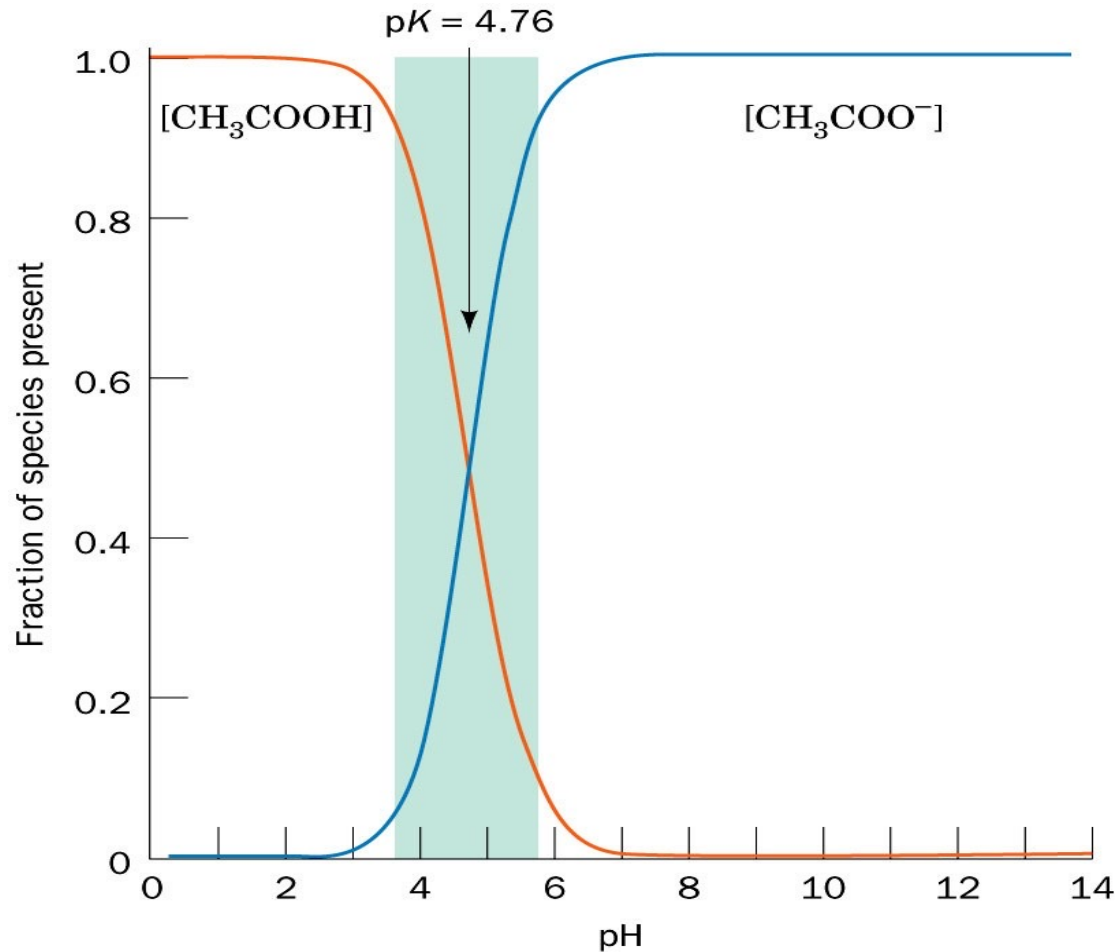


Zwitterionic
form

Curva de titulação de 1-L de solução 1M de Ácido acético, H_2PO_4^- , e NH_4^+ com uma base forte



Quantidades Relativas de Ácido Acético e Acetato em Diferentes pHs



Curva de Titulação de um 1-L de uma solução 1M H_3PO_4 .

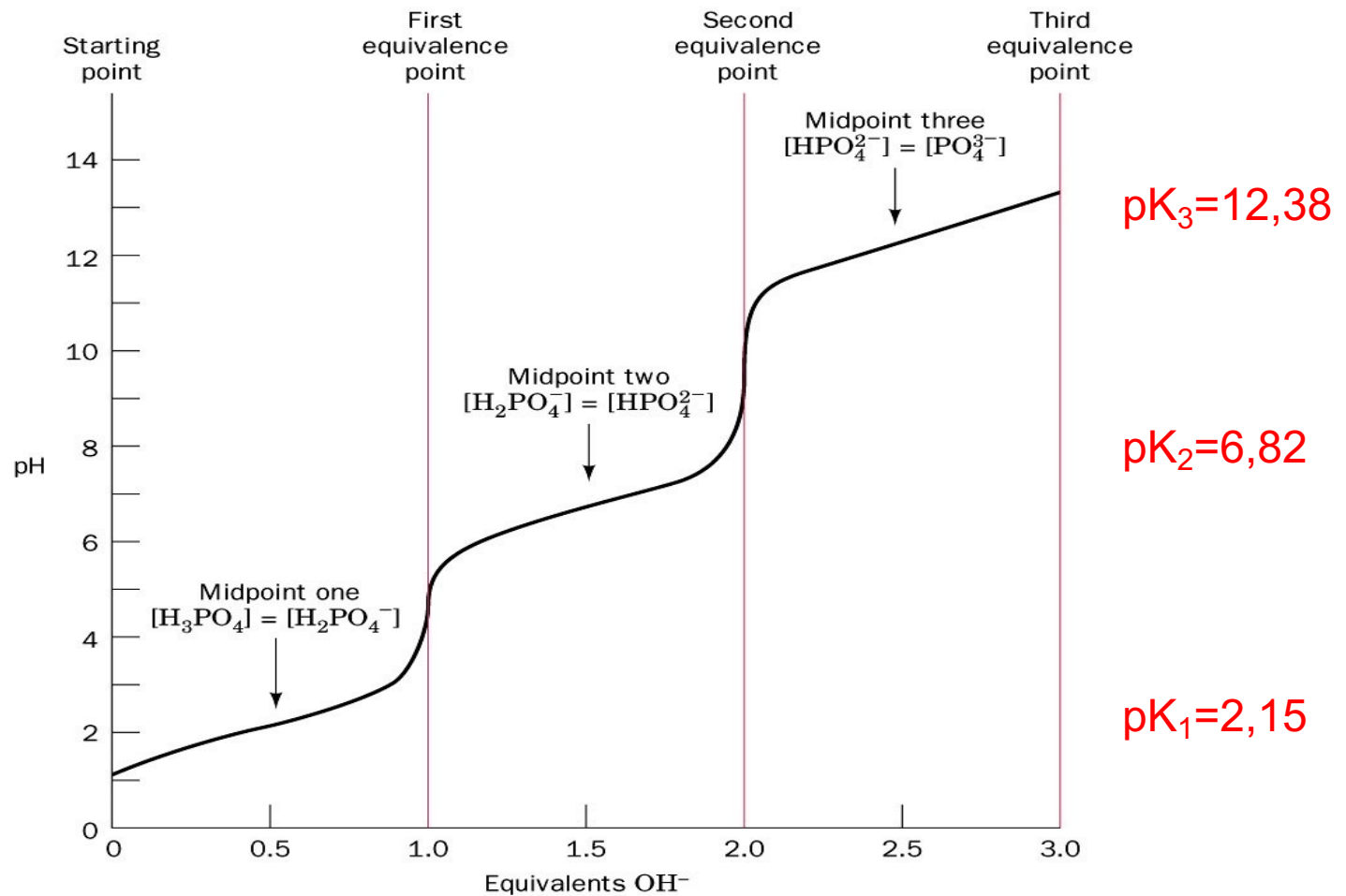
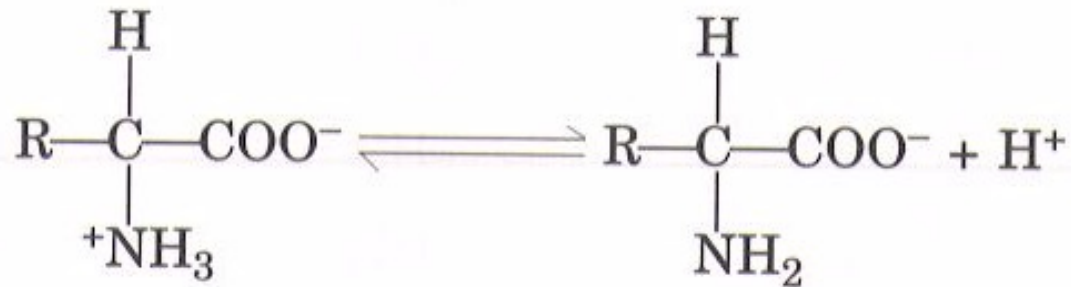


TABLE 2.4 Dissociation constants and pK_a values of weak acids in aqueous solutions at 25° C

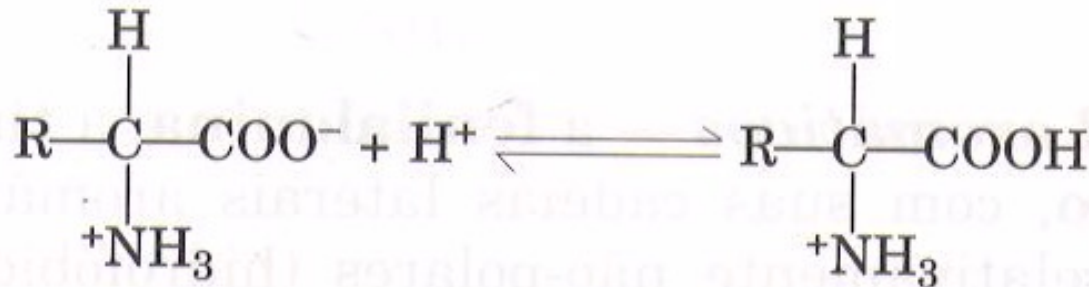
Acid	K_a (M)	pK_a
HCOOH (Formic acid)	1.77×10^{-4}	3.8
CH ₃ COOH (Acetic acid)	1.76×10^{-5}	4.8
CH ₃ CHOHCOOH (Lactic acid)	1.37×10^{-4}	3.9
H ₃ PO ₄ (Phosphoric acid)	7.52×10^{-3}	2.2
H ₂ PO ₄ [⊖] (Dihydrogen phosphate ion)	6.23×10^{-8}	7.2
HPO ₄ [⊖] (Monohydrogen phosphate ion)	2.20×10^{-13}	12.7
H ₂ CO ₃ (Carbonic acid)	4.30×10^{-7}	6.4
HCO ₃ [⊖] (Bicarbonate ion)	5.61×10^{-11}	10.2
NH ₄ [⊕] (Ammonium ion)	5.62×10^{-10}	9.2
CH ₃ NH ₃ [⊕] (Methylammonium ion)	2.70×10^{-11}	10.7

Os aminoácidos podem agir como bases e como ácidos

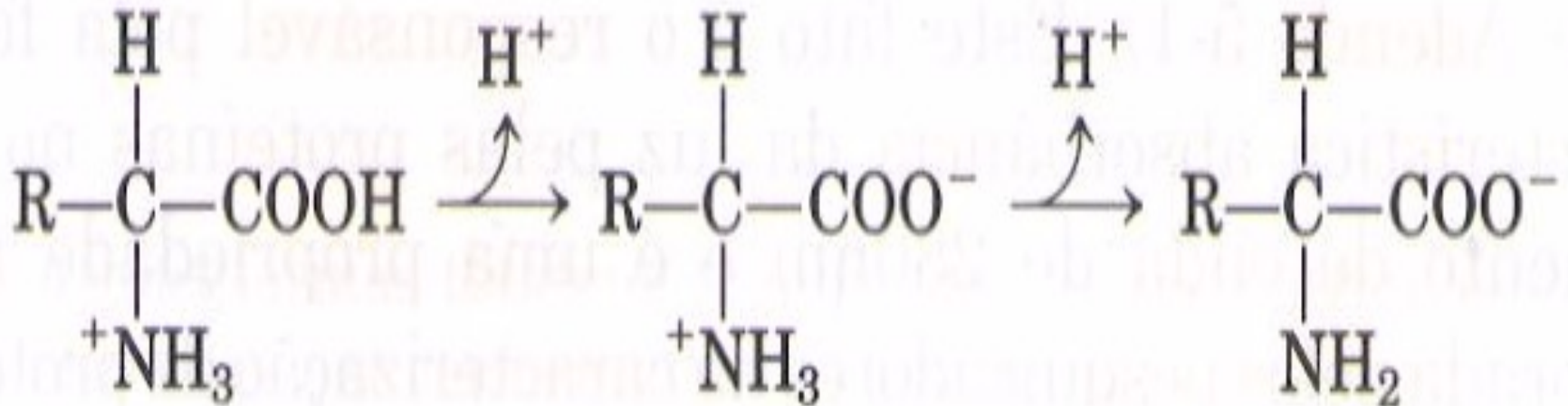
- Quando um aminoácido cristalino como a alanina é colocado em água ele existe como “zwitterion”, o qual pode agir tanto como ácido como base.



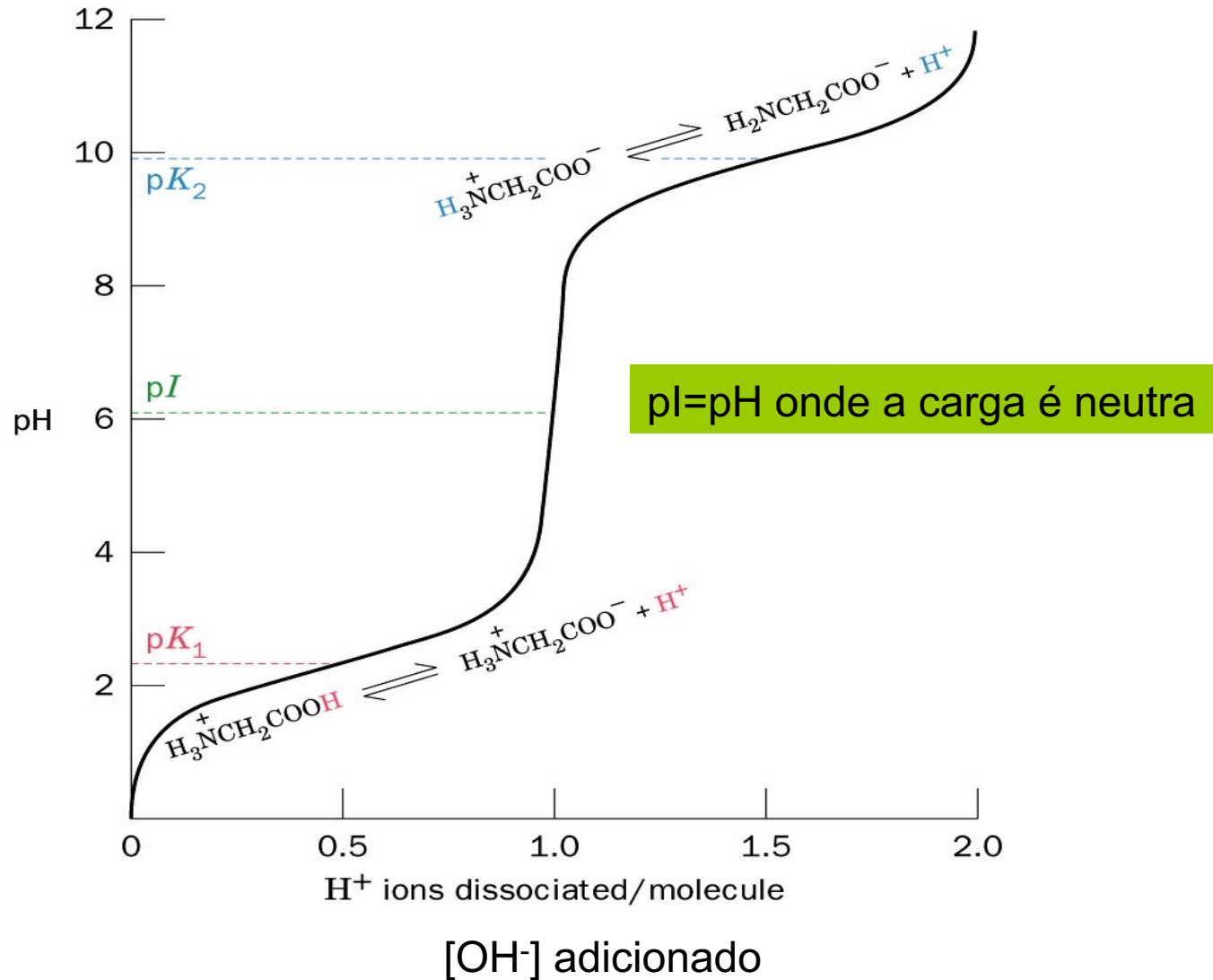
como uma base (receptor de prótons):

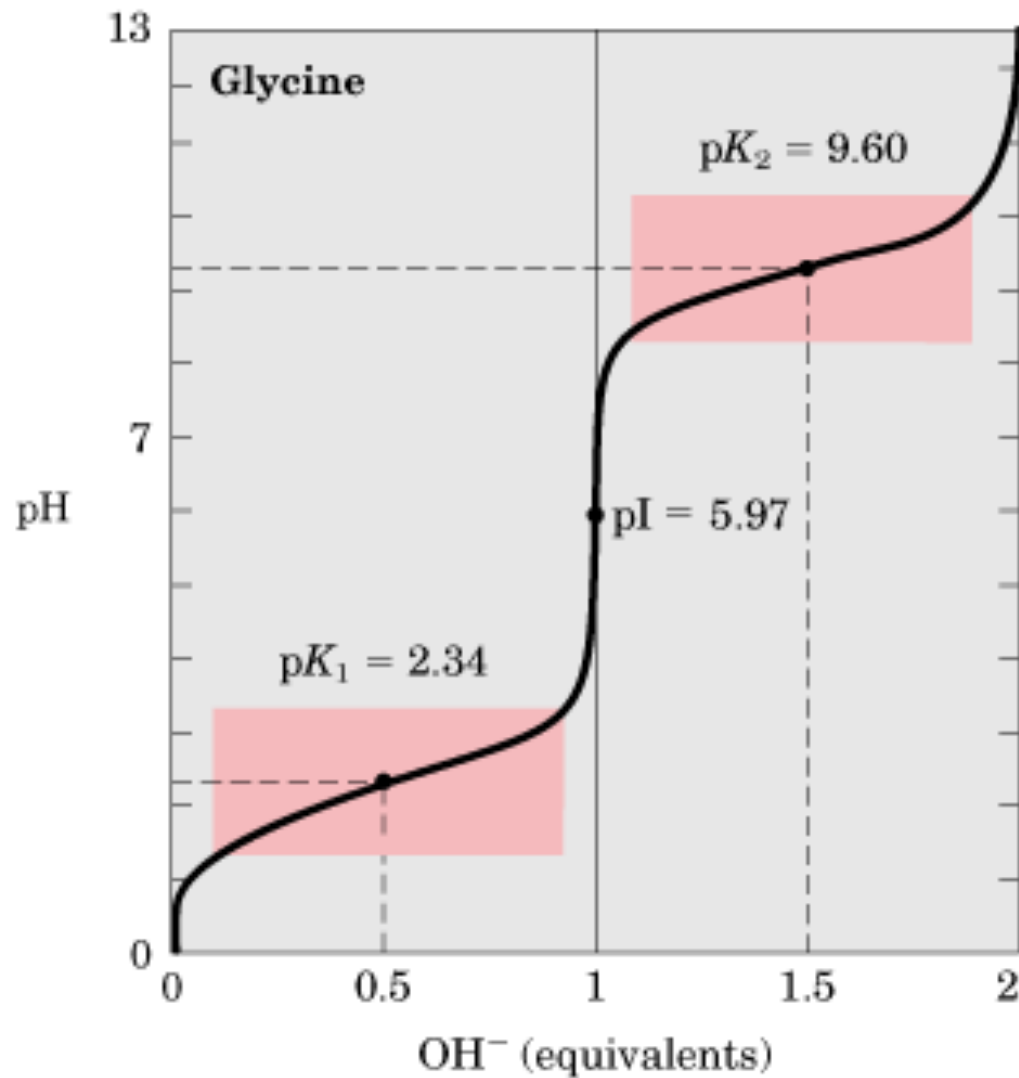
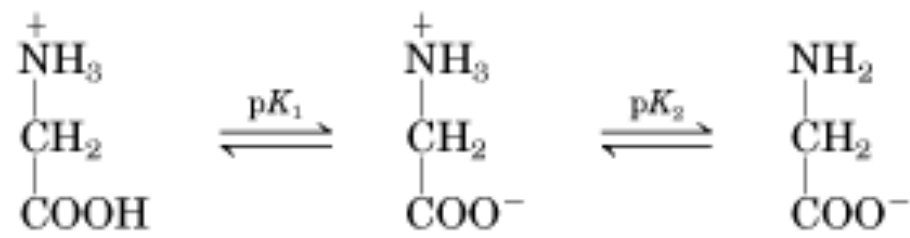


Um aminoácido simples como a alanina, é um ácido diprótico



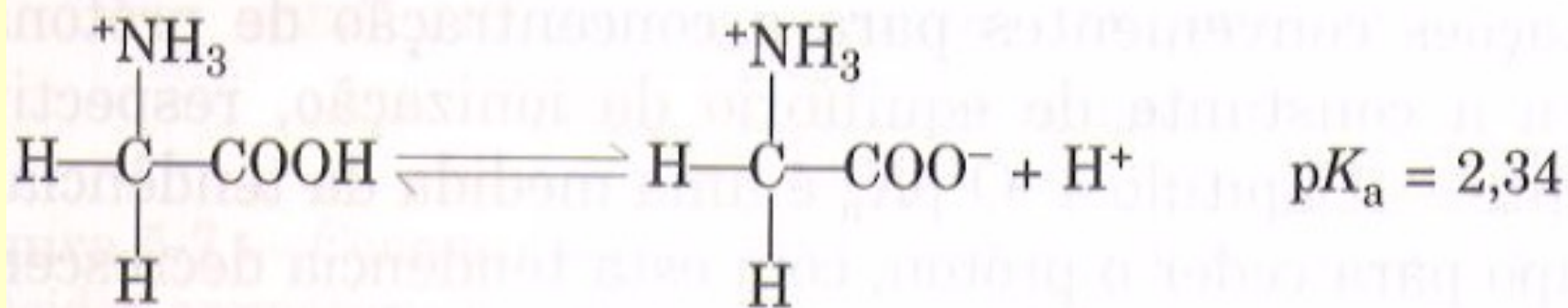
Curva de titulação da glicina





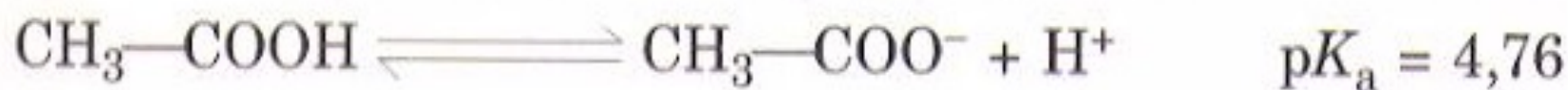
pK_a	2	4	6	8	10	12
Methyl-substituted carboxyl and amino groups		$\text{CH}_3\text{-COOH} \xrightleftharpoons[\text{H}^+]{\text{H}^+} \text{CH}_3\text{-COO}^-$ <p>Acetic acid The normal pK_a for a carboxyl group is about 4.8.</p>			$\text{CH}_3\text{-NH}_3^+ \xrightleftharpoons[\text{H}^+]{\text{H}^+} \text{CH}_3\text{-NH}_2$ <p>Methylamine The normal pK_a for an amino group is about 10.6.</p>	
Carboxyl and amino groups in glycine		$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array} \xrightleftharpoons[\text{H}^+]{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>α-Amino acid (glycine) $pK_a = 2.34$ Repulsion between the amino group and the departing proton lowers the pK_a for the carboxyl group, and oppositely charged groups lower the pK_a by stabilizing the zwitterion.</p>			$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H} \end{array} \xrightleftharpoons[\text{H}^+]{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{COO}^- \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>α-Amino acid (glycine) $pK_a = 9.60$ Electronegative oxygen atoms in the carboxyl group pull electrons away from the amino group, lowering its pK_a.</p>	

α -aminoácido (glicina)



(a)

Ácido acético



(b)

O ponto isoelétrico

- O ponto de inflexão no qual a remoção do primeiro próton da glicina está quase completa e a remoção do segundo apenas começou é característico.
- Neste pH, a glicina está presente principalmente como o **íon dipolar**, totalmente ionizada, porém **sem carga líquida**.
- Esse é o ponto isoelétrico ou **pI**

Para um aminoácido como a glicina, que não tem grupo R ionizável, o pI é a média aritmética dos dois valores de pKa

$$pI = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2)$$

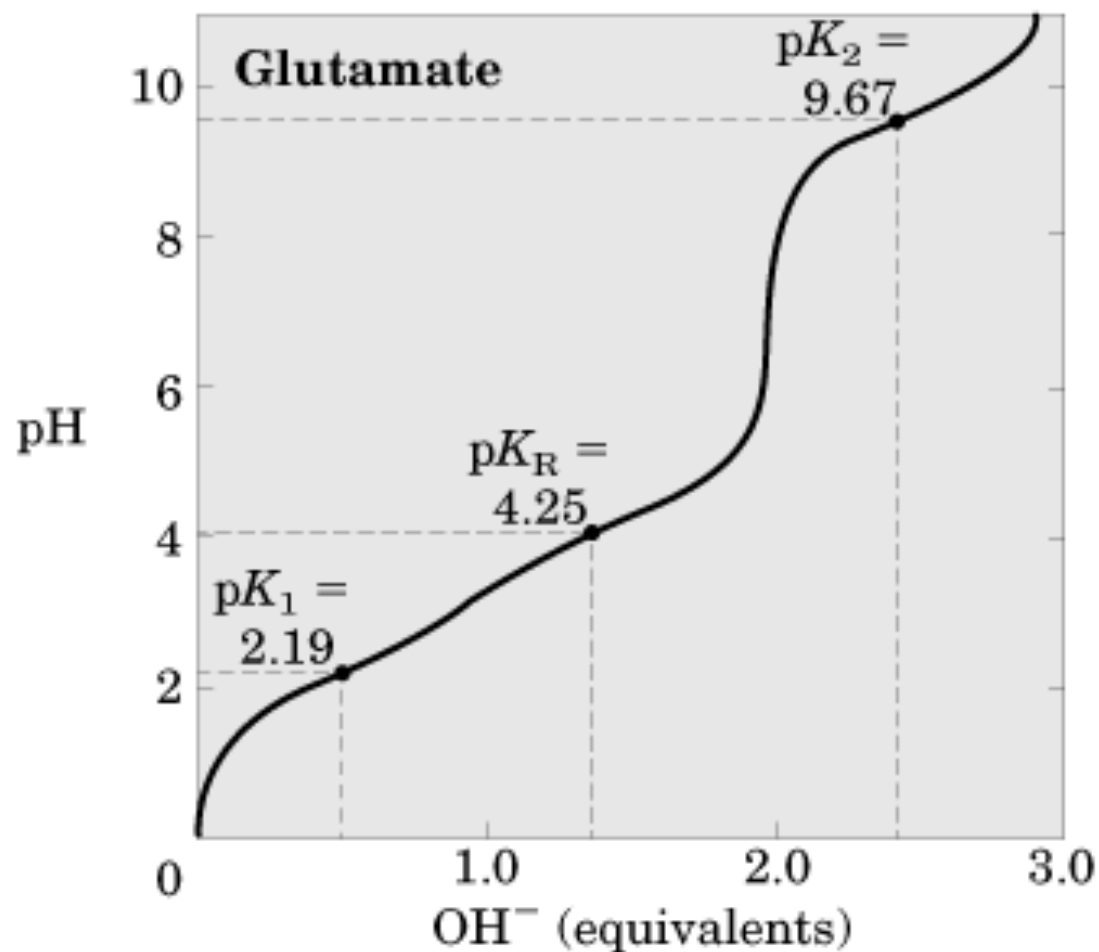
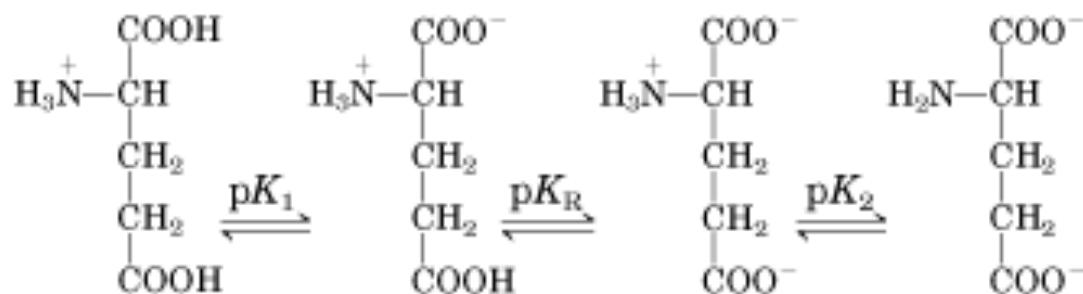
para o caso específico da glicina, o ponto isoelétrico é:

$$pI = \frac{1}{2} (2,34 + 9,60) = 5,97$$

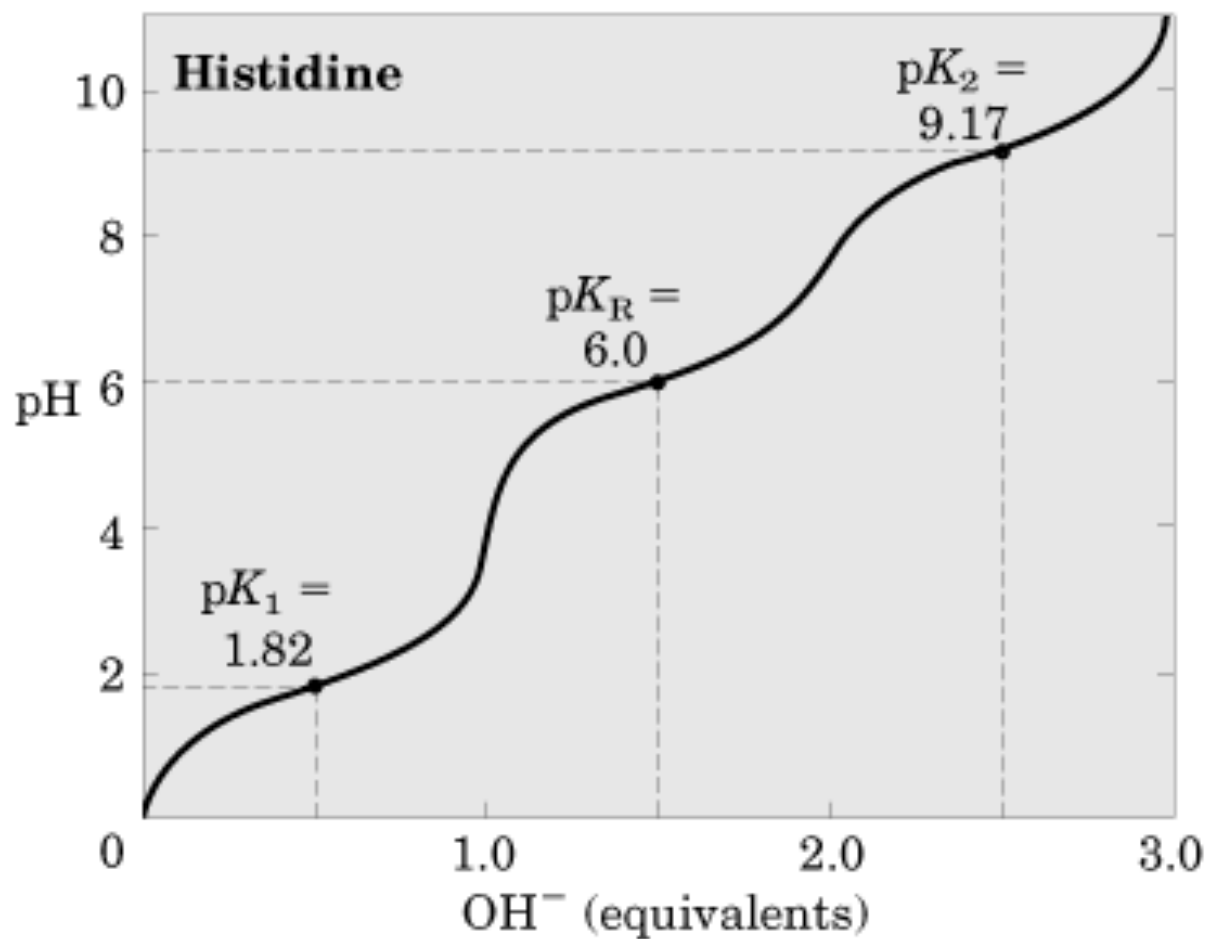
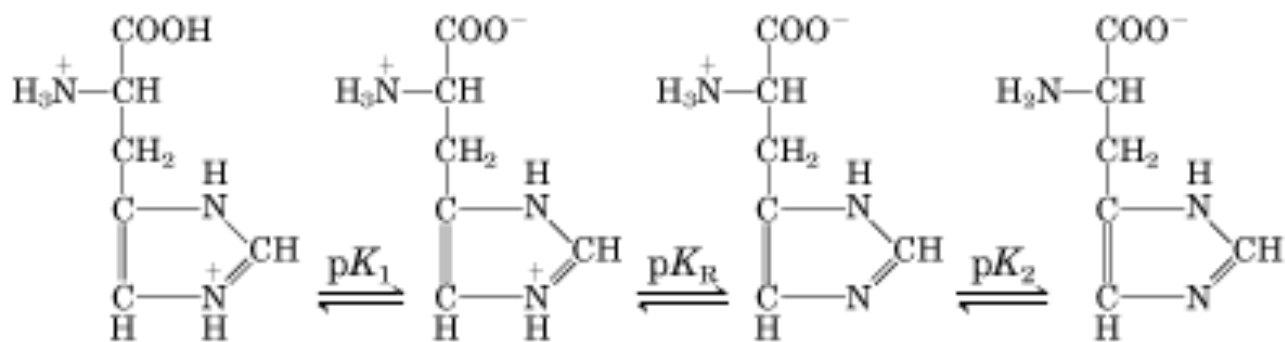
Name, Three-letter Symbol, and One-letter Symbol	Structural Formula ^a	Residue Mass (D) ^b	Average Occurrence in Proteins (%) ^c	pK ₁ α-COOH ^d	pK ₂ α-NH ₃ ^{+d}	pK _R Side Chain ^d
Amino acids with nonpolar side chains						
Glycine Gly G	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	57.0	6.8	2.35	9.78	
Alanine Ala A	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	71.1	7.6	2.35	9.87	
Valine Val V	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH} \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	99.1	6.6	2.29	9.74	
Leucine Leu L	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	113.2	9.5	2.33	9.74	
Isoleucine Ile I	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}^*-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{NH}_3 \quad \text{H} \end{array}$	113.2	5.8	2.32	9.76	
Methionine Met M	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_3 \end{array}$	131.2	2.4	2.13	9.28	
Proline Pro P		97.1	5.0	1.95	10.64	
Phenylalanine Phe F	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	147.2	4.1	2.20	9.31	
Tryptophan Trp W	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	186.2	1.2	2.46	9.41	

(continued)

Name Three-letter Symbol, and One-letter Symbol	Structural Formula ^a	Residue Mass (D) ^b	Average Occurrence in Proteins (%) ^c	p <i>K</i> ₁ -COOH ^d	p <i>K</i> ₂ -NH ₃ ^{+d}	p <i>K</i> _R Side Chain ^d
Amino acids with uncharged polar side chains						
Serine Ser S		87.1	7.1	2.19	9.21	
Threonine Thr T		101.1	5.6	2.09	9.10	
Asparagine ^f Asn N		114.1	4.3	2.14	8.72	
Glutamine ^f Gln Q		128.1	3.9	2.17	9.13	
Tyrosine Tyr Y		163.2	3.2	2.20	9.21	10.46 (phenol)
Cysteine Cys C		103.1	1.6	1.92	10.70	8.37 (sulfhydryl)
Amino acids with charged polar side chains						
Lysine Lys K		128.2	6.0	2.16	9.06	10.54 (-NH ₃)
Arginine Arg R		156.2	5.2	1.82	8.99	12.48 (guanidino)
Histidine ^e His H		137.1	2.2	1.80	9.33	6.04 (imidazole)
Aspartic acid ^f Asp D		115.1	5.2	1.99	9.90	3.90 (-COOH)
Glutamic acid ^f Glu E		129.1	6.5	2.10	9.47	4.07 (-COOH)



(a)



(b)

O pI de aminoácidos com grupos R ionizáveis

Reflete o tipo de grupo R ionizável presente.

table 18-1

Nonessential and Essential Amino Acids for Humans and the Albino Rat

Nonessential	Essential
Alanine	Arginine*
Asparagine	Histidine
Aspartate	Isoleucine
Cysteine	Leucine
Glutamate	Lysine
Glutamine	Methionine
Glycine	Phenylalanine
Proline	Threonine
Serine	Tryptophan
Tyrosine	Valine

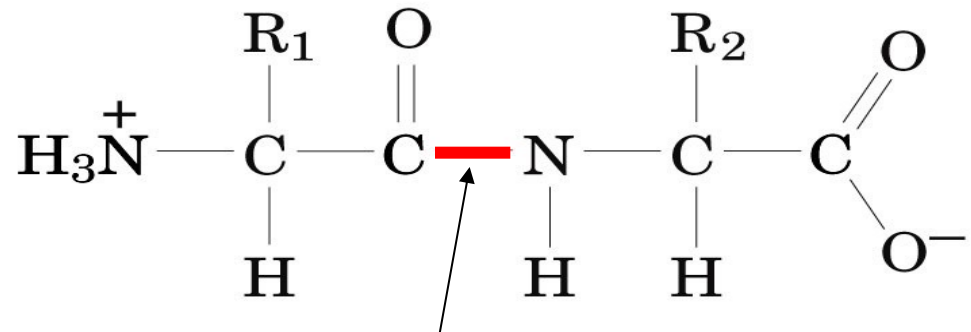
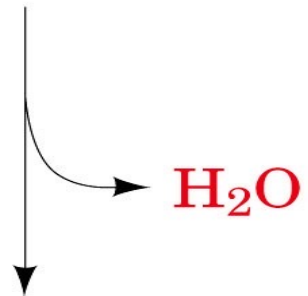
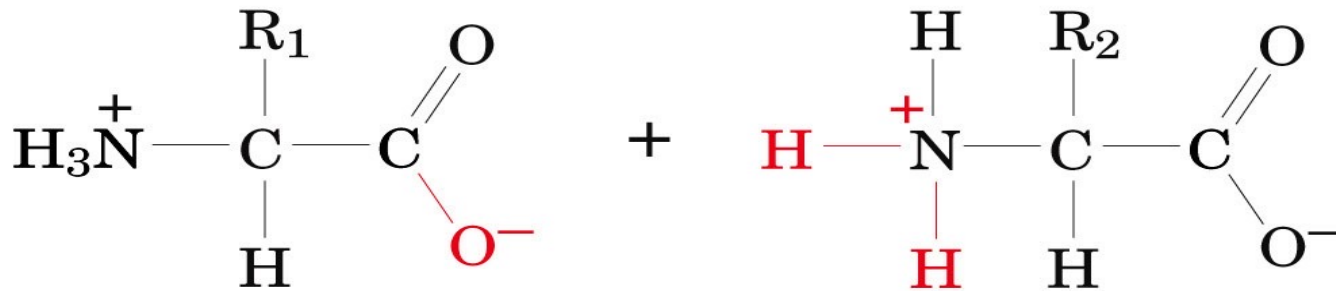
*Essential in young, growing animals but not in adults.

AA essenciais precisam ser fornecidos pela alimentação

Peptídios

- Os peptídios são polímeros de aminoácidos.
- Duas moléculas de aminoácidos podem ser unidas covalentemente através de uma **ligação amida**.
- Essa ligação é a **ligação peptídica**.
- Tal ligação é formada pela remoção de água de um grupo alfa-carboxila de um aminoácido e do grupo amino de outro
- É uma reação de condensação.

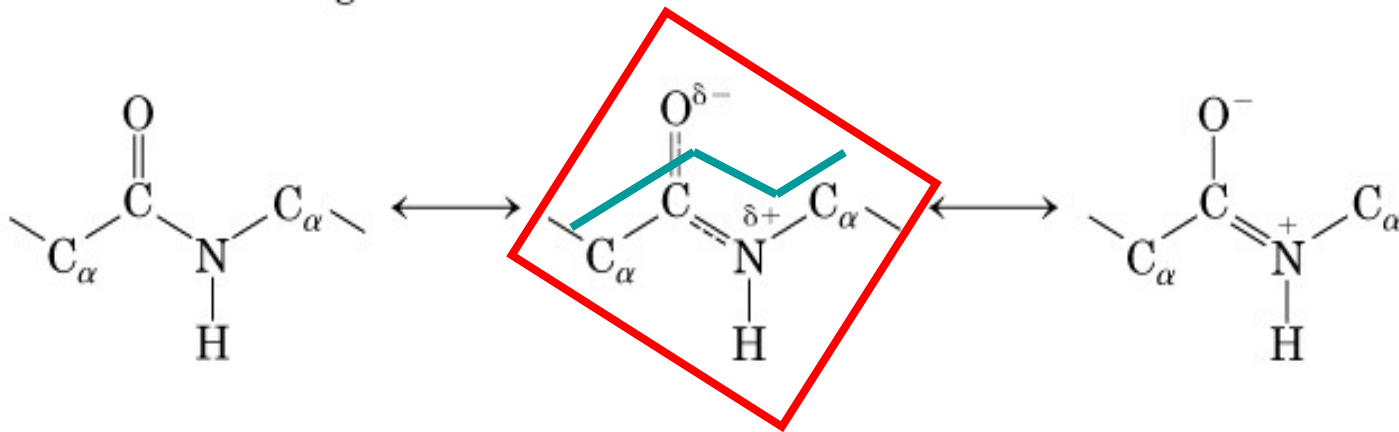
Condensação de 2 α -aminoácidos para formar um dipeptídeo



Ligação Peptídica
(Emil Fischer & Franz Hofmeister 1902)

Ligação Peptídica tem caráter de dupla ligação

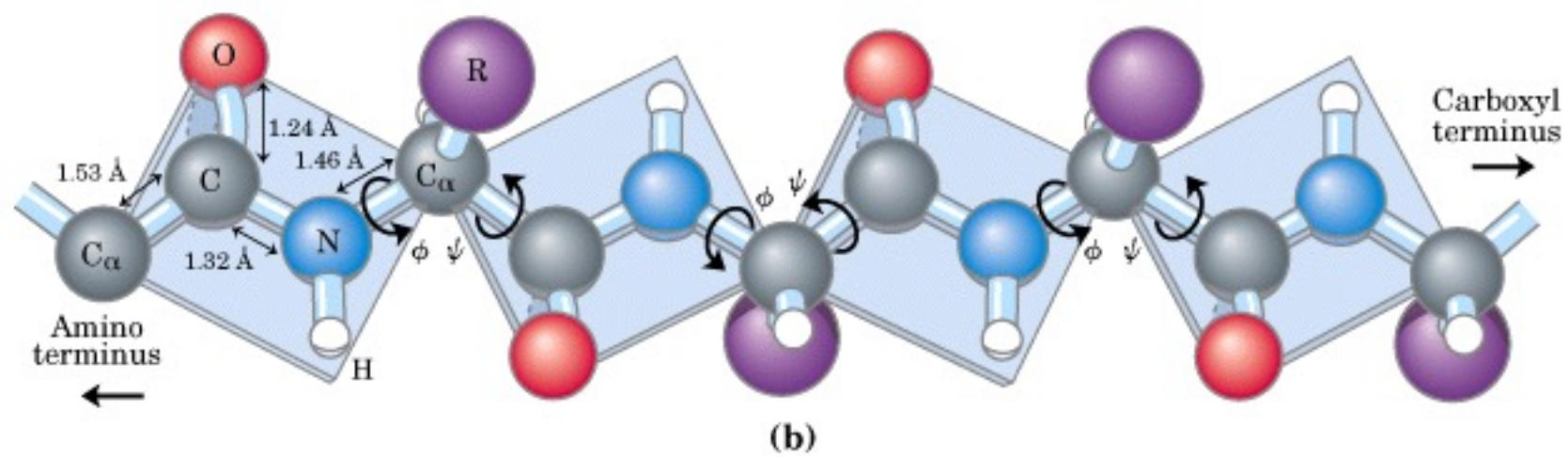
The carbonyl oxygen has a partial negative charge and the amide nitrogen a partial positive charge, setting up a small electric dipole. Virtually all peptide bonds in proteins occur in this **trans** configuration; an exception is noted in Figure 6-8b.

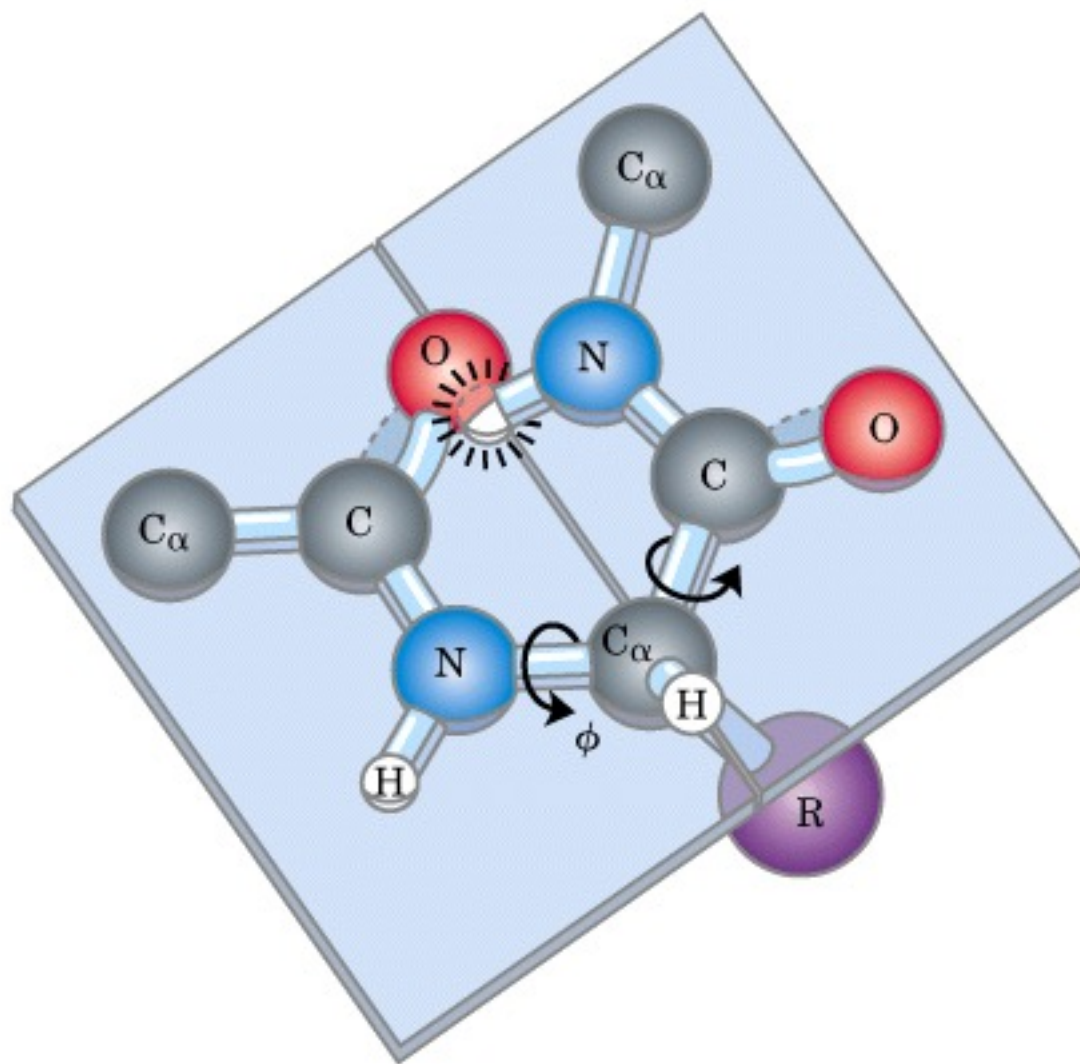


A ressonância de elétrons confere uma característica de dupla ligação para ligação C-N, prevenindo a rotação e criando um arranjo planar na região envolvendo os 6 átomos...

A ligação C-N no peptídeo
tem caráter de dupla ligação

Não pode girar livremente





(c)

A ligação peptídica é a ligação **covalente** mais importante que une os aminoácidos para formar os peptídios

A ligação peptídica

- Essa reação tem um ponto de equilíbrio que favorece os reagentes.
- Para facilitar essa reação o grupo carboxila precisa ser quimicamente modificado, ativado.
- A maneira biológica de resolver isso é fazer a síntese nos ribossomas utilizando uma sequência de enzimas.

Os 20 aminoácidos variam consideravelmente em suas propriedades físico-químicas, tais como:

Polaridade

Acidez

Basicidade

Aromaticidade

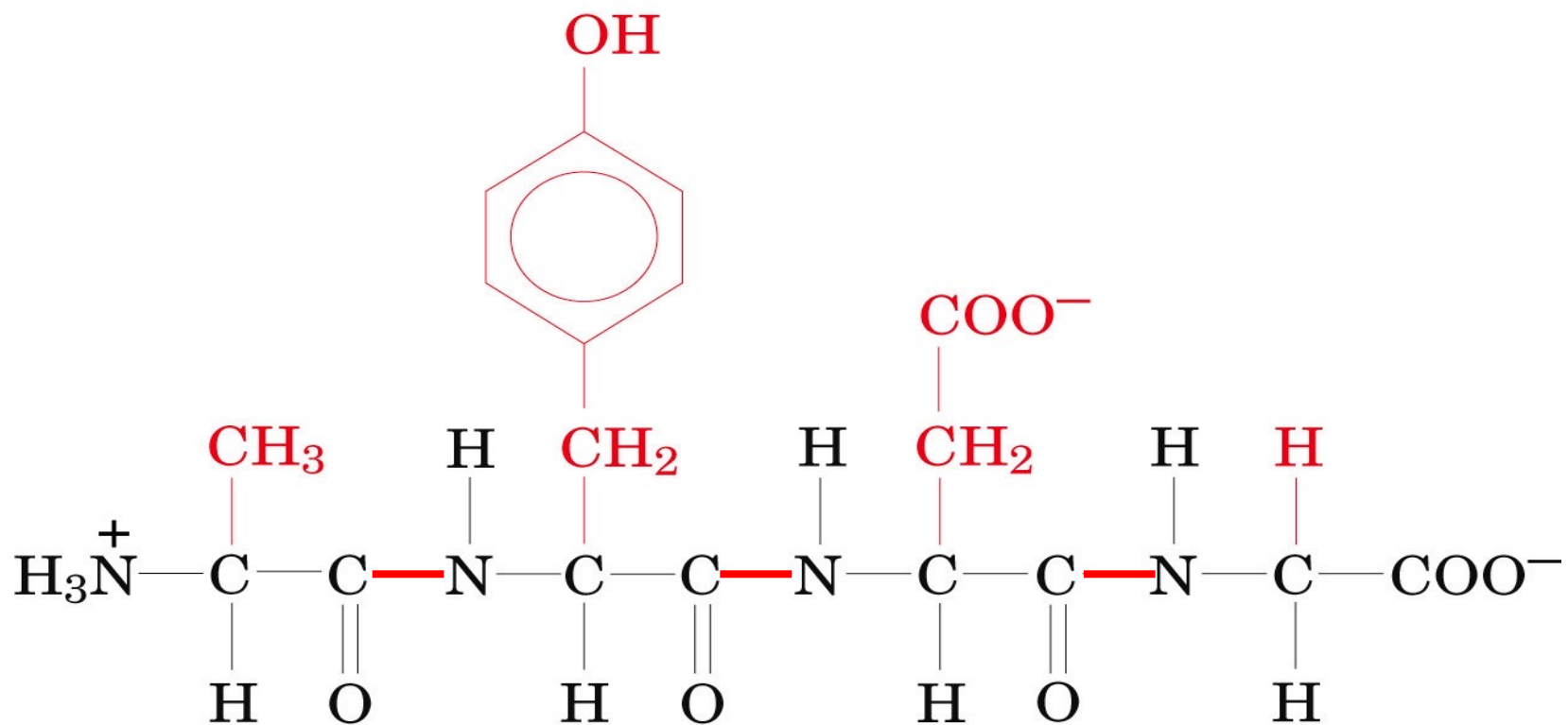
Tamanho

Flexibilidade conformacional

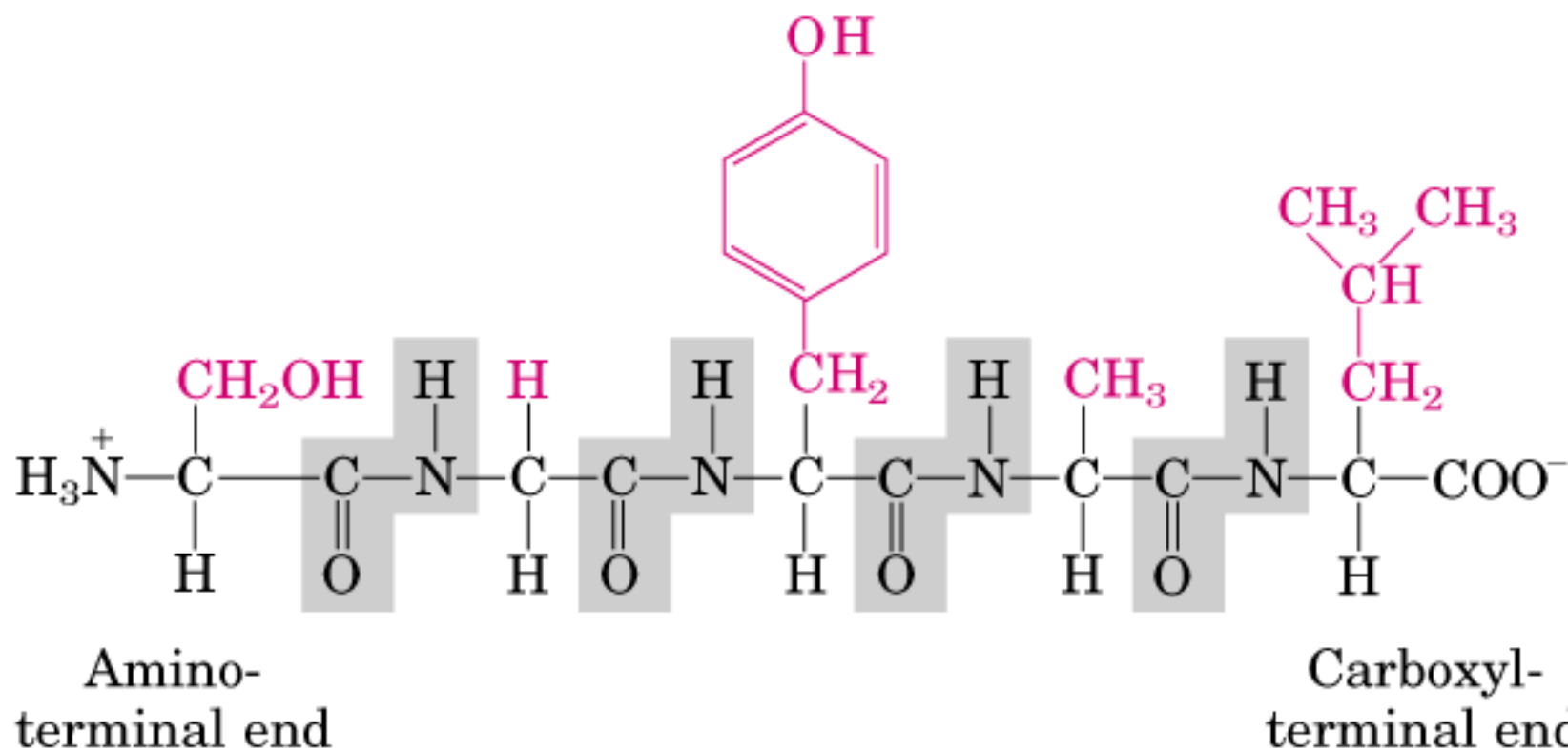
Capacidade de estabelecer ligações cruzadas

Capacidade de formar ligações/pontes de hidrogênio

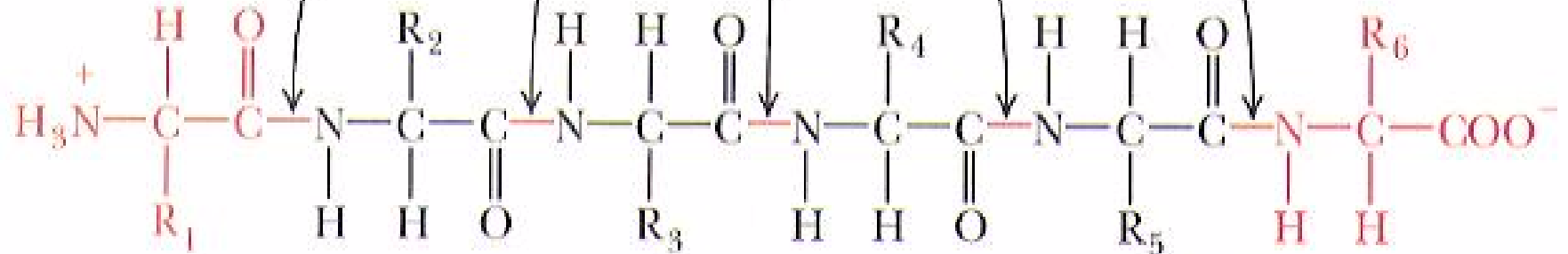
Essas características influenciam a conformação tridimensional e as propriedades das proteínas...



N-terminal  C-terminal



Peptide bonds



N-terminal residue

Direction of peptide chain

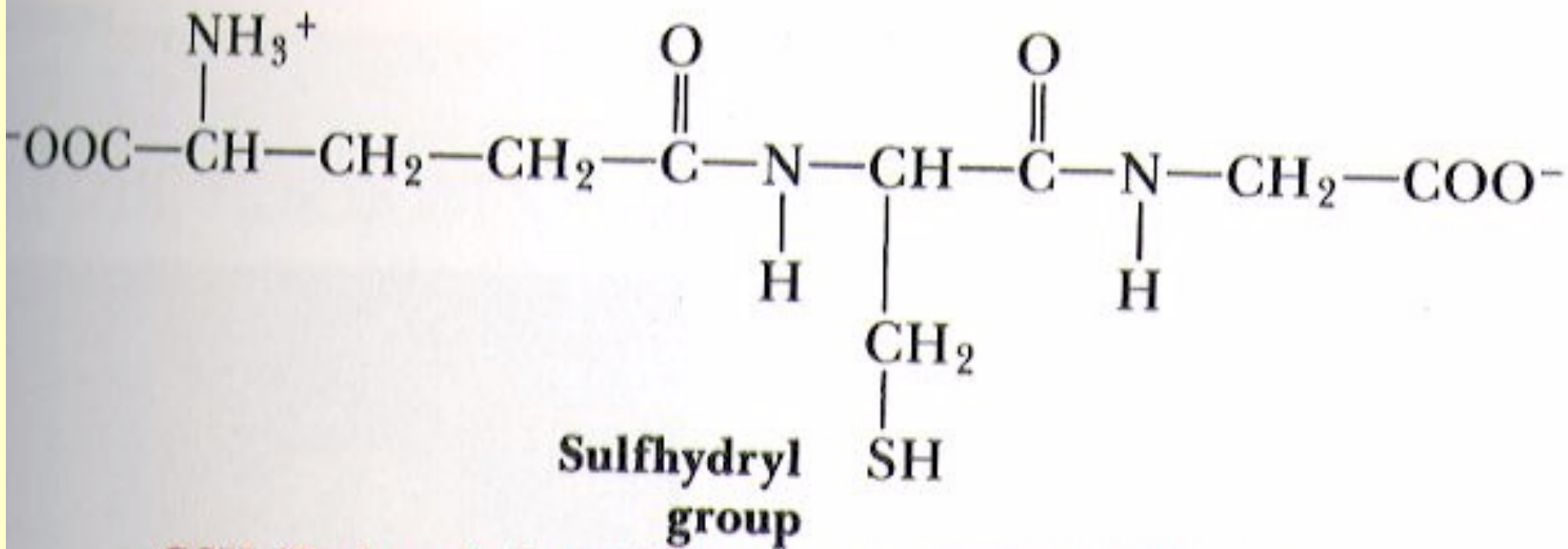
C-terminal residue

Polipeptídio

- Três aminoácidos reunidos = tripeptídio
- 4 aa = tetrapeptídio
- 5 aa = pentapeptídio
- Quando um pequeno número de aminoácidos está ligado por ligação peptídica a estrutura é chamada de **oligopeptídio**.
- Quando muitos aminoácidos estão reunidos é um polipeptídio.
- Embora os termos proteínas e polipeptídios possam ser intercambiáveis, as moléculas referidas como polipeptídios geralmente têm $PM < 10.000$

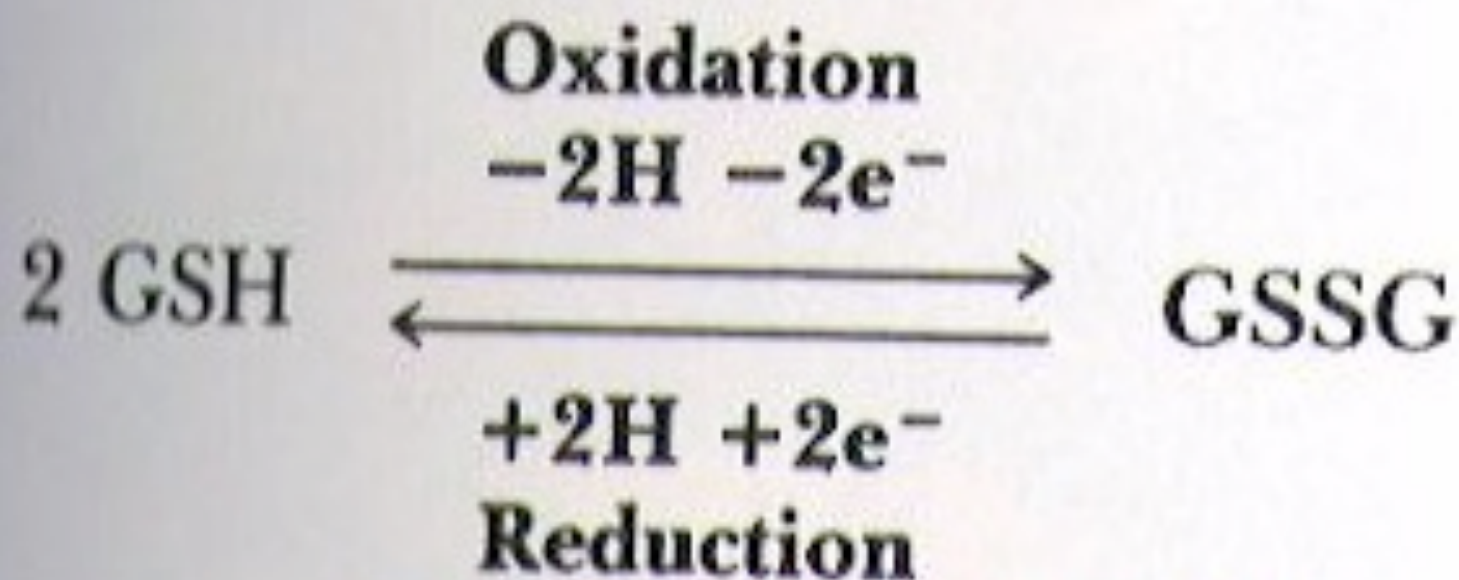
A ligação peptídica é a ligação **covalente** mais importante que une os aminoácidos para formar os peptídios

Outro tipo de ligação covalente que ocorre é a **ligação dissulfeto**

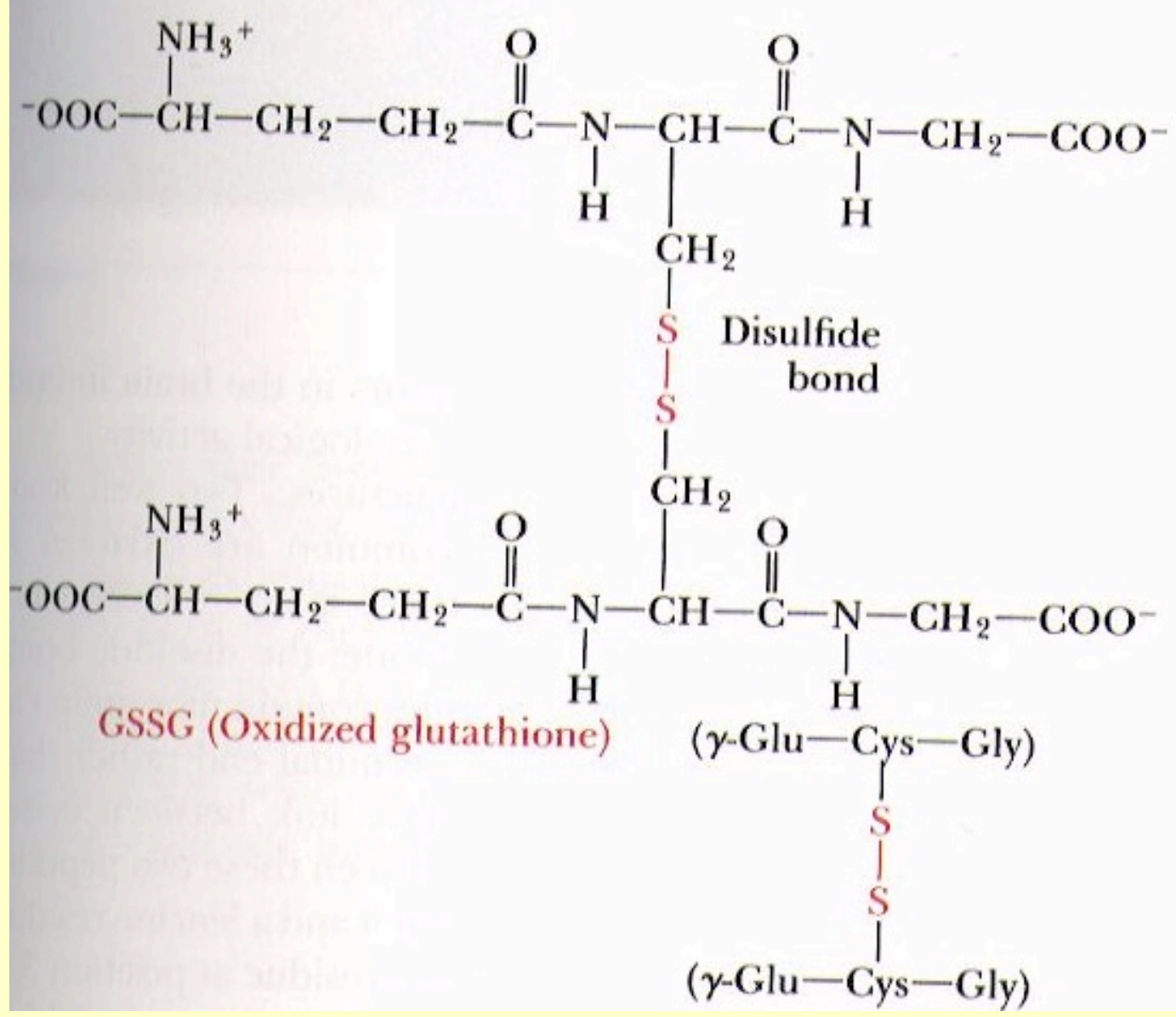


GSH (Reduced glutathione) (γ -Glu—Cys—SH—Gly)

Oxidation:

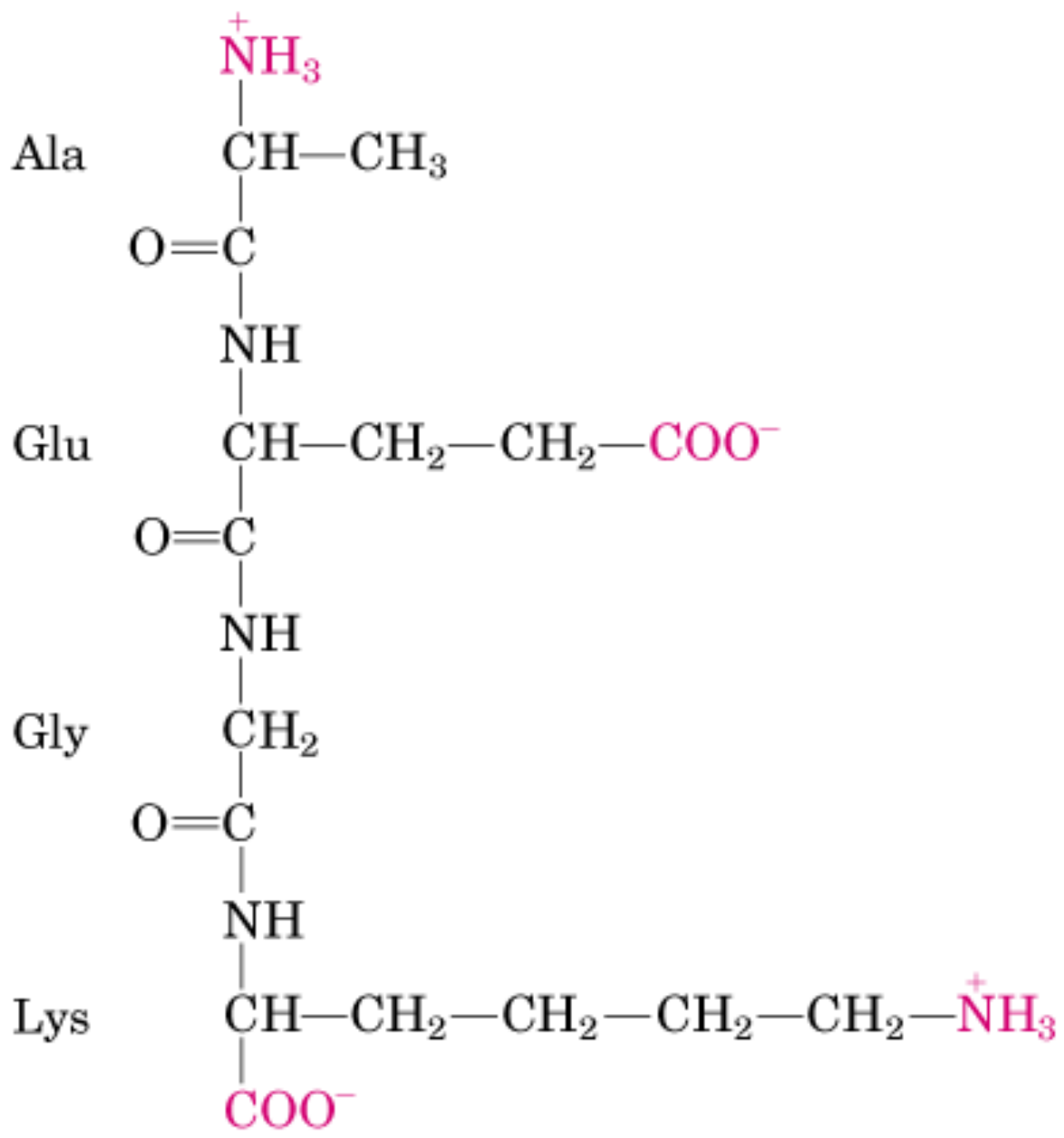


Reaction of 2 GSH to
give GSSG.

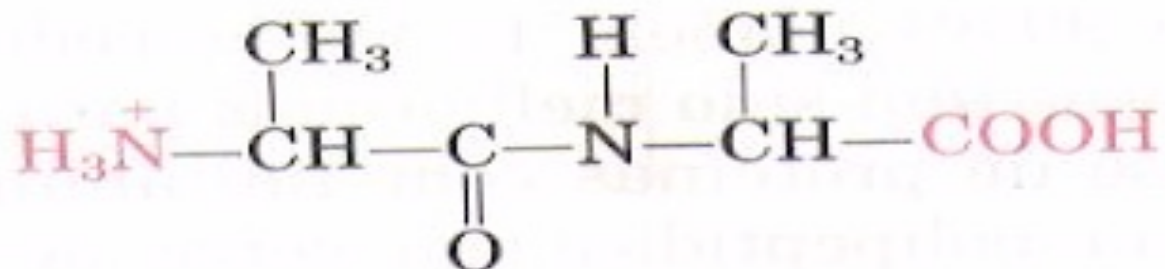


O comportamento ácido-base de um peptídeo vai depender de seu **alfa-amino** e **alfa-carboxilo** livres e de amino ácidos com grupo **R ionizável**.

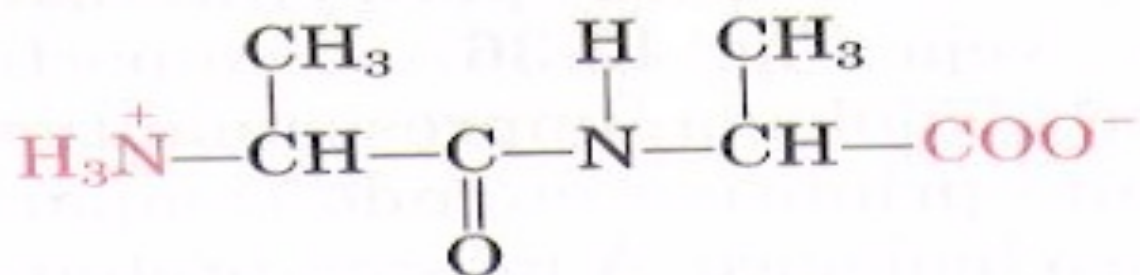
Os outros grupos alfa-amino e alfa-carboxilo estão comprometidos na ligação peptídica



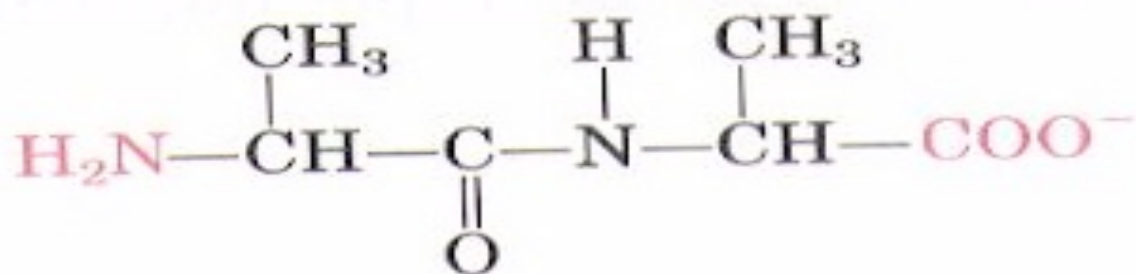
Alanilalanina



Forma catiônica (abaixo de pH 3)



Forma isoelétrica



Forma aniônica (acima de pH 10)

pI de peptídios

Ala-Lys- Ser

Ala (N-terminal NH_3^+)

Ser (Carboxi-terminal)

NH_3^+ -----Lys----- COO^-

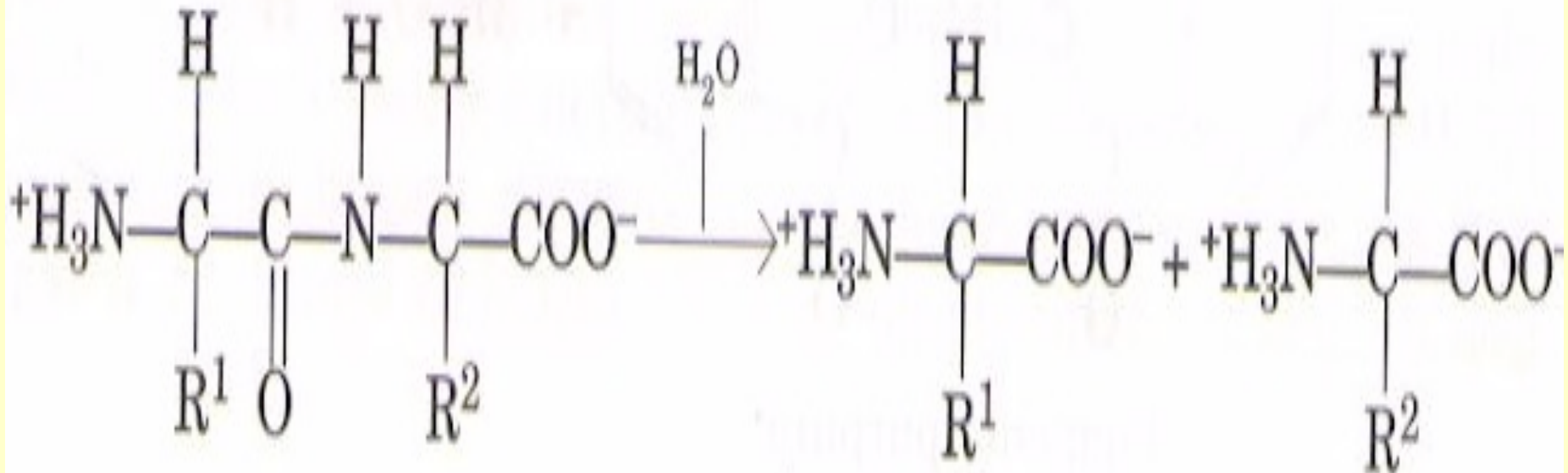
(9,69)

(10,53)

(2,21)

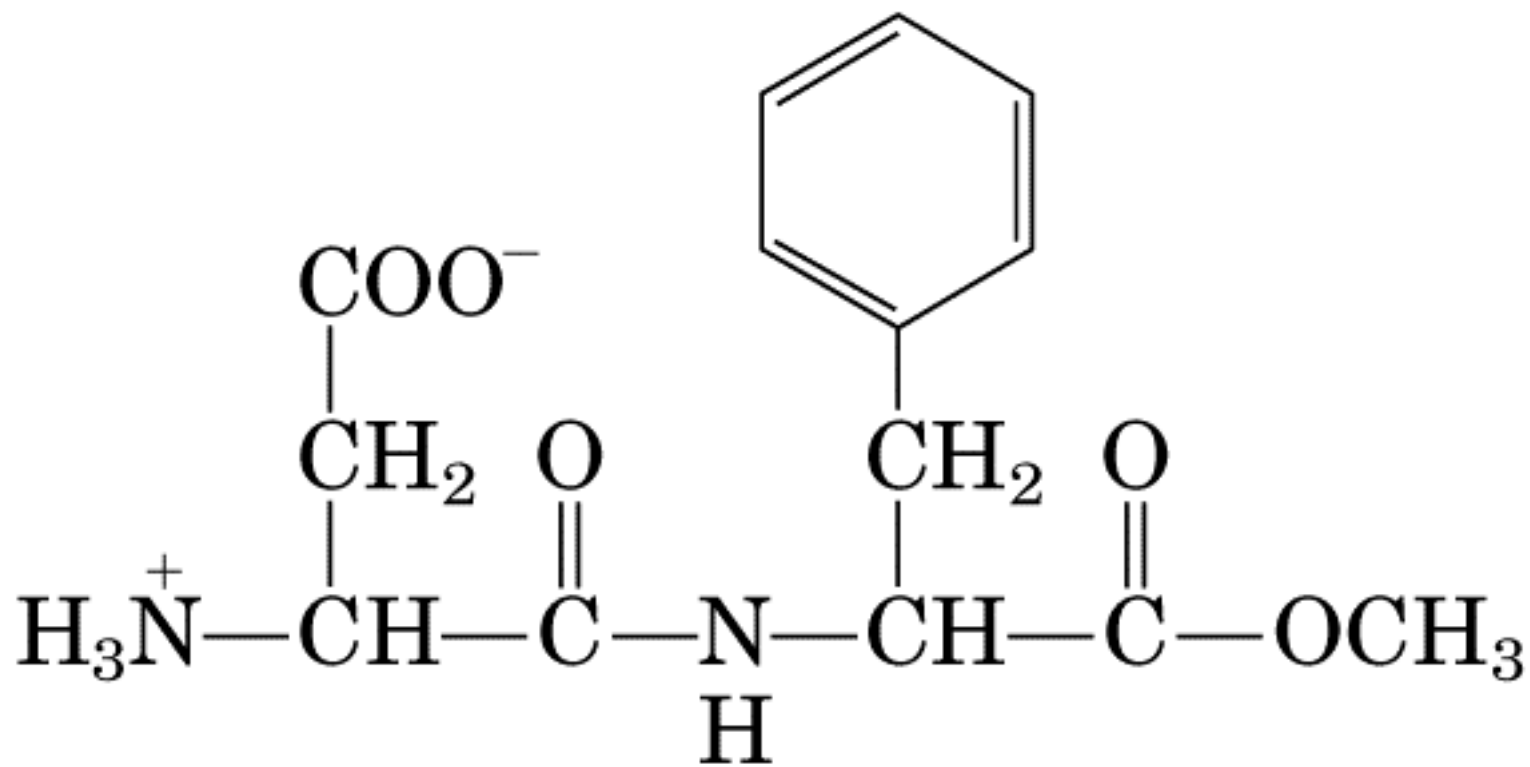
Os peptídios participam de reações características

- As ligações peptídicas podem ser hidrolisadas por aquecimento com ácido forte (HCl 6 M) ou com base forte ou por **proteases** encontradas em todas células.
- A hidrólise de aminoácidos é um passo necessário para determinação da composição das proteínas.



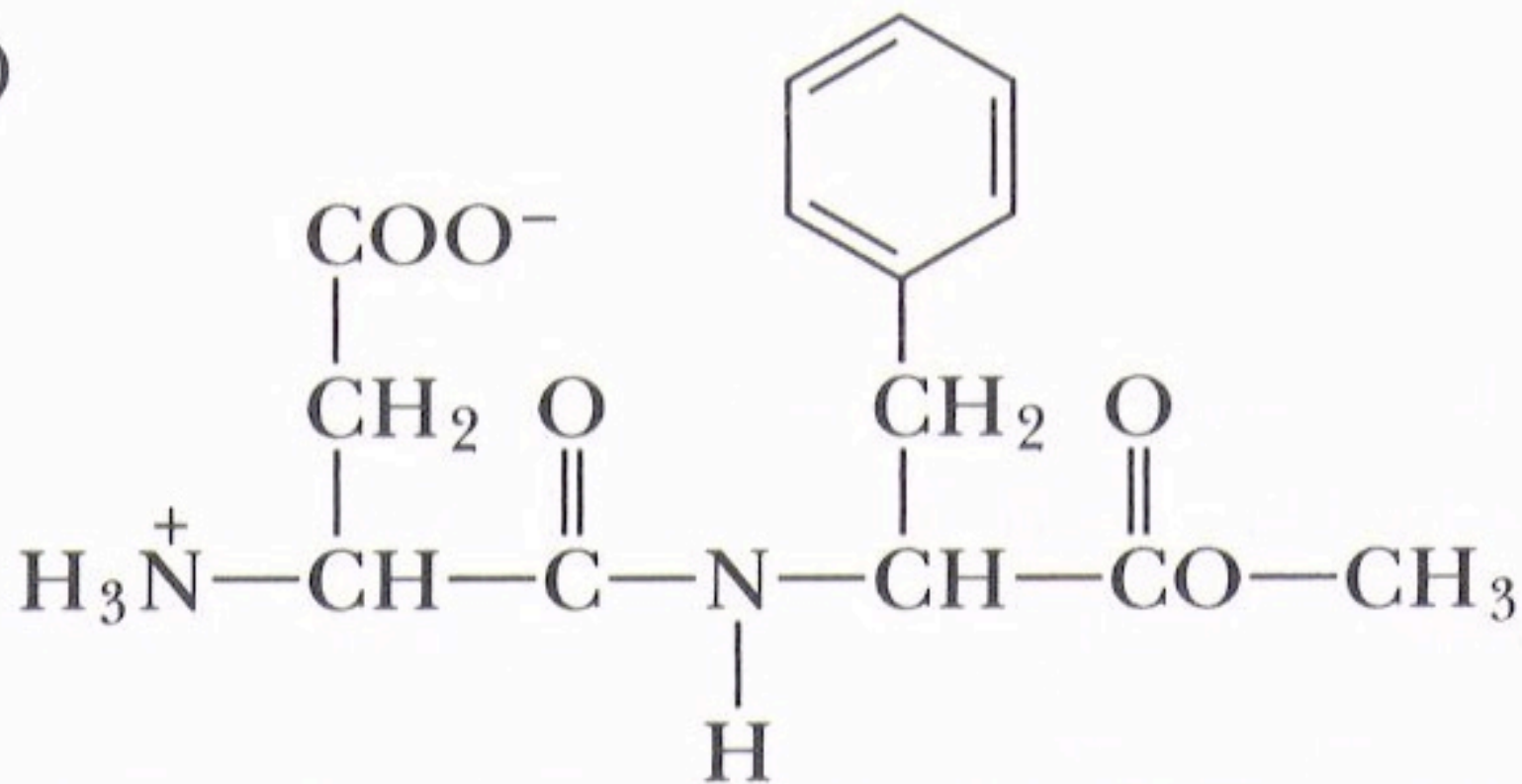
Alguns polipeptídios **pequenos** possuem atividade **biológica**

- O tripeptídio sintetizados comercialmente, o L-aspartilfenilalanil-metil ester, por exemplo.
- Este composto é um adoçante artificial mais conhecido como aspartame ou como NutraSweet, seu nome comercial



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

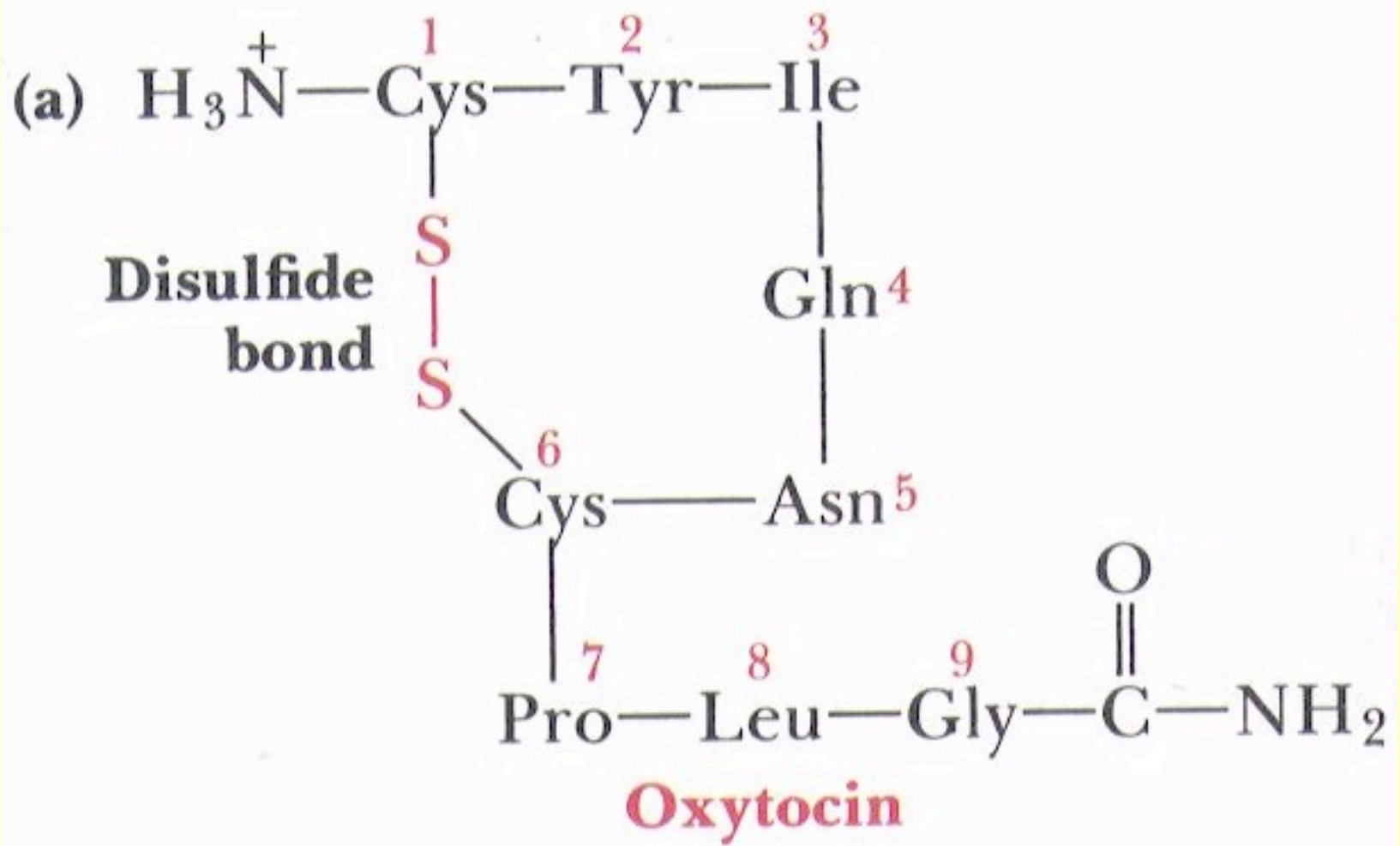
(a)



L-Aspartyl-L-phenylalanine (methyl ester)

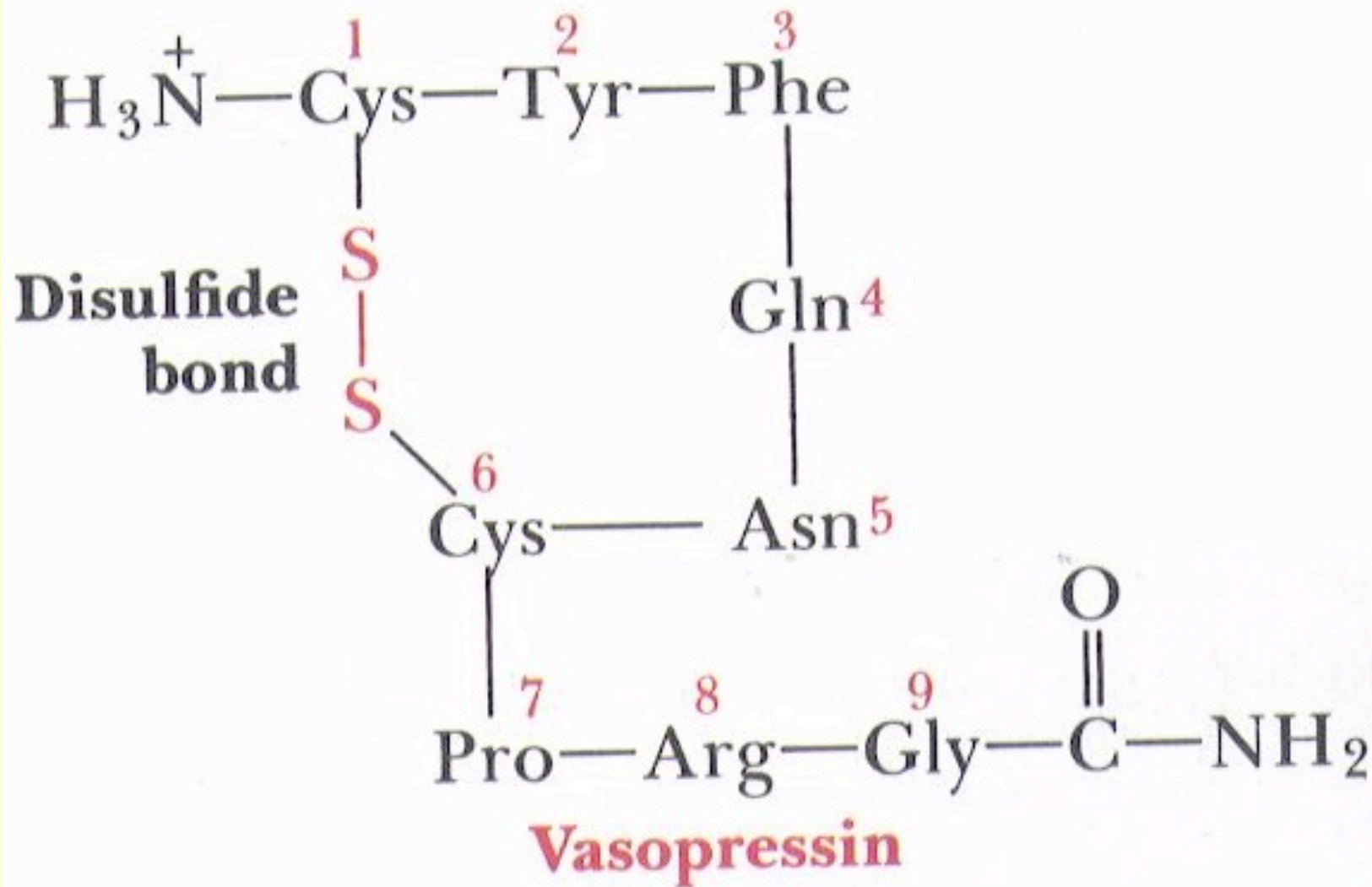
Ocitocina

- Um peptídeo com 9 resíduos de aminoácidos.
- É secretada pela hipófise e estimula as contrações uterinas na hora do parto.

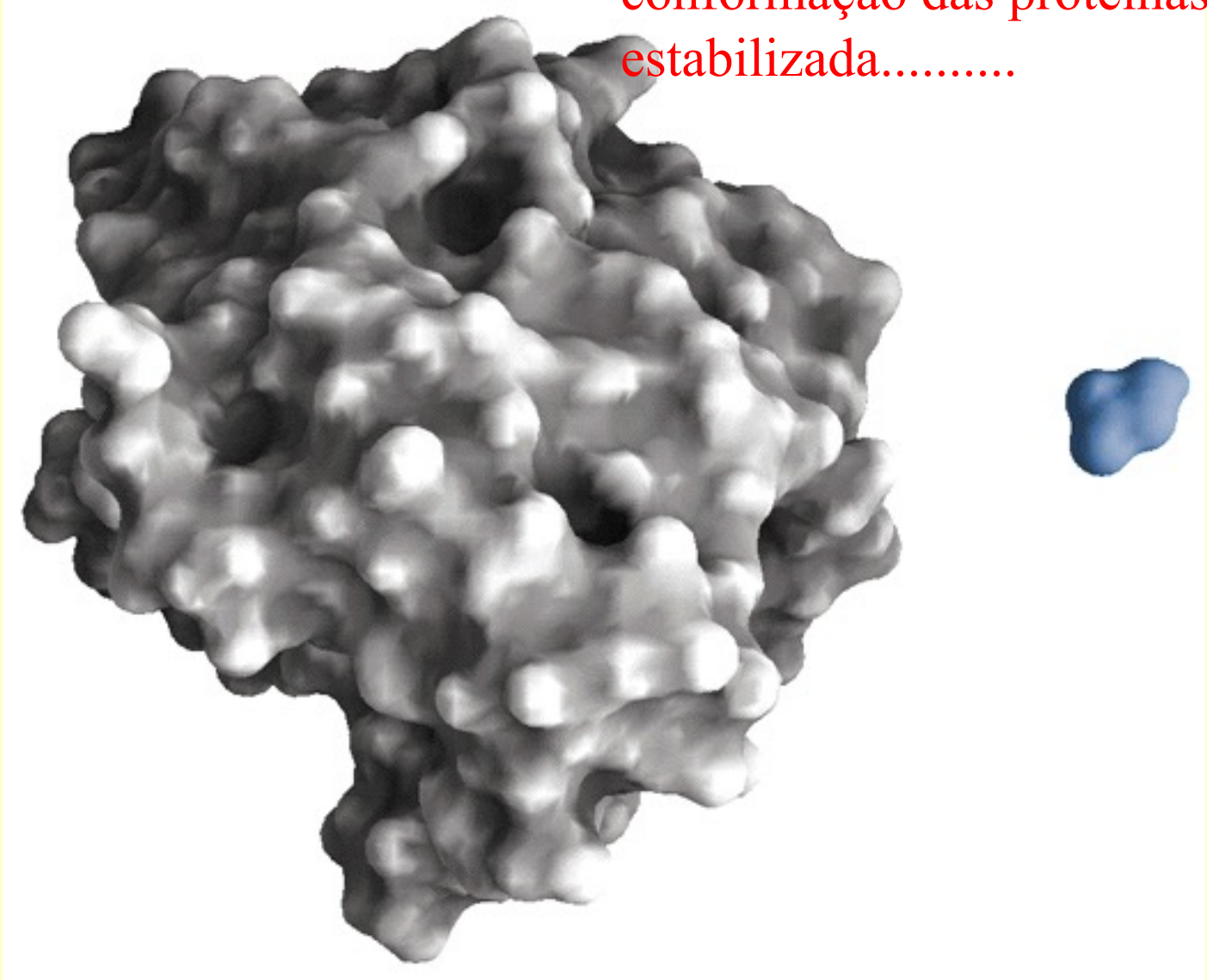


Vasopressina

- Desempenha papel no controle da pressão sanguínea, pela regulação da contração da musculatura lisa. Também estimula a reabsorção de água pelo rim tendo ação antidiurética. Mais água é retida e a pressão do sangue aumenta.



conformação das proteínas é estabilizada.....



A conformação das proteínas é estabilizada principalmente por interações fracas.

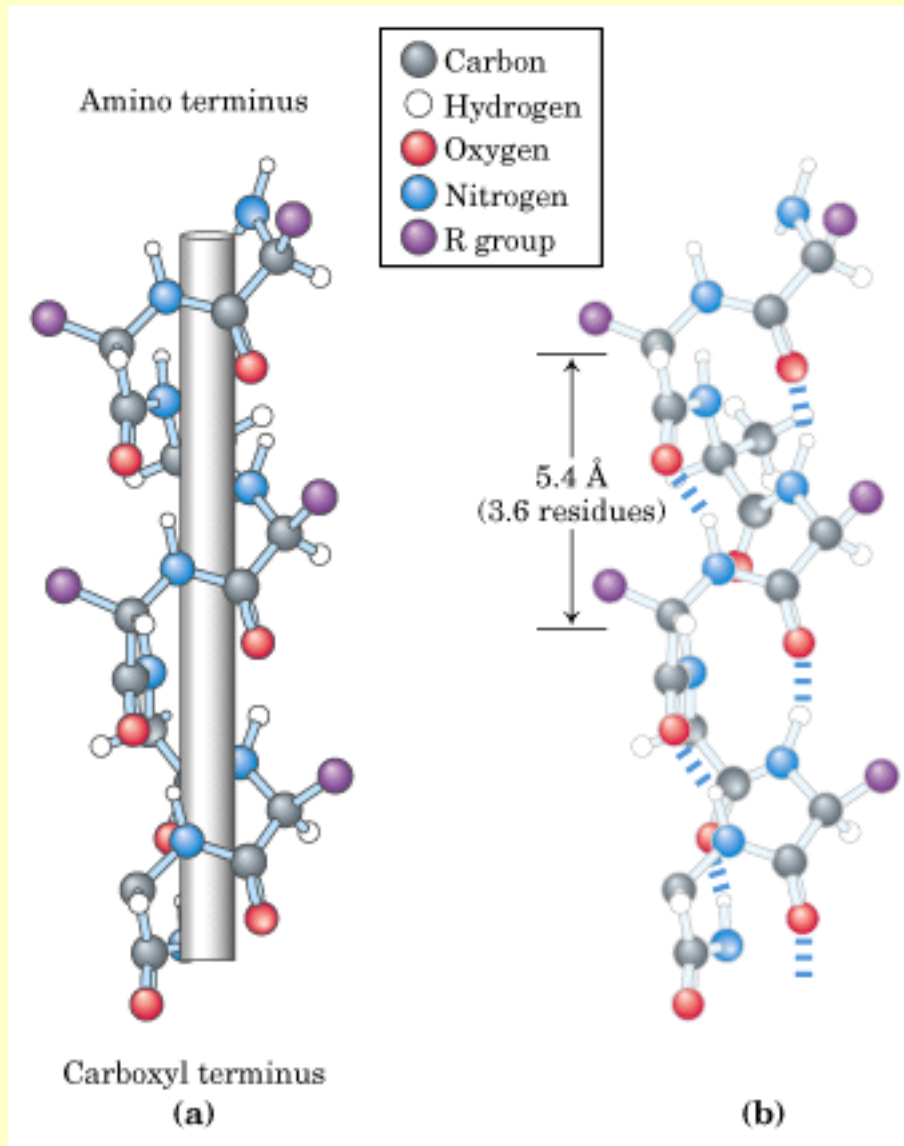
- Conformação: arranjo espacial dos átomos na proteína.
- Conformação **nativa**: conformação funcional

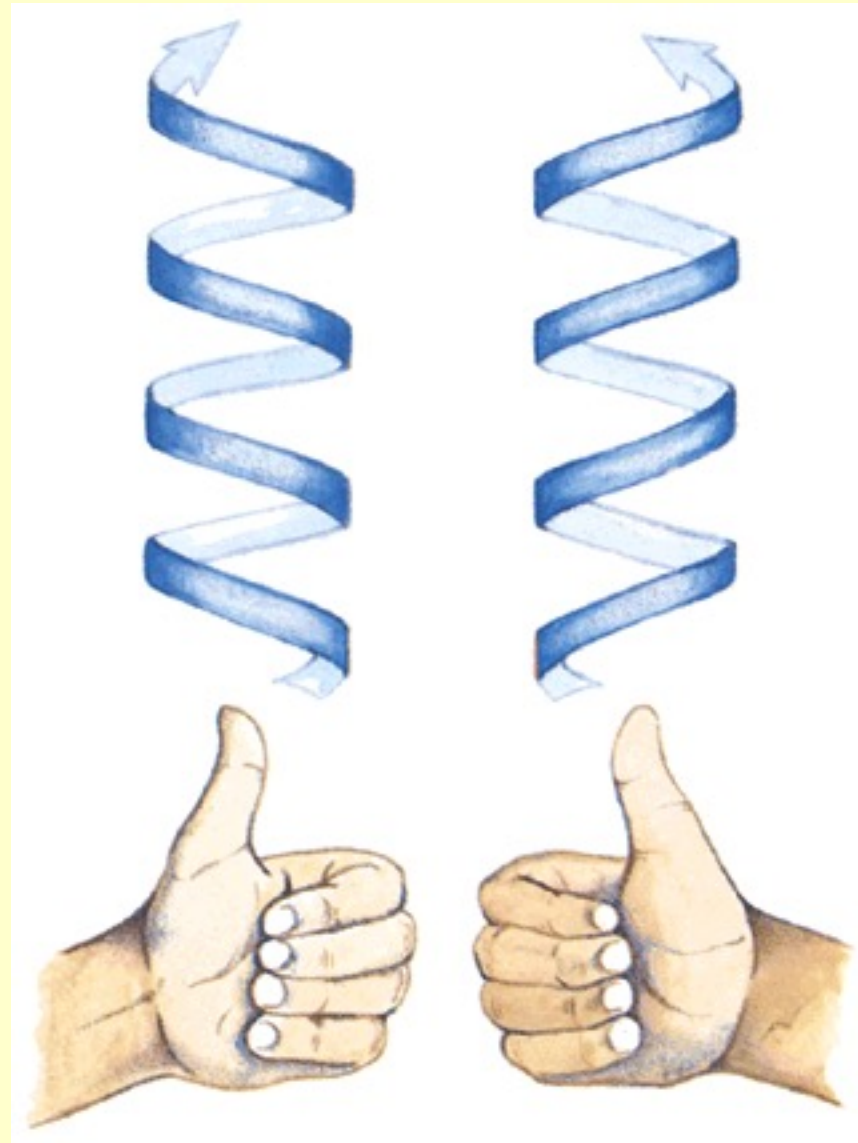
Estrutura de Proteínas

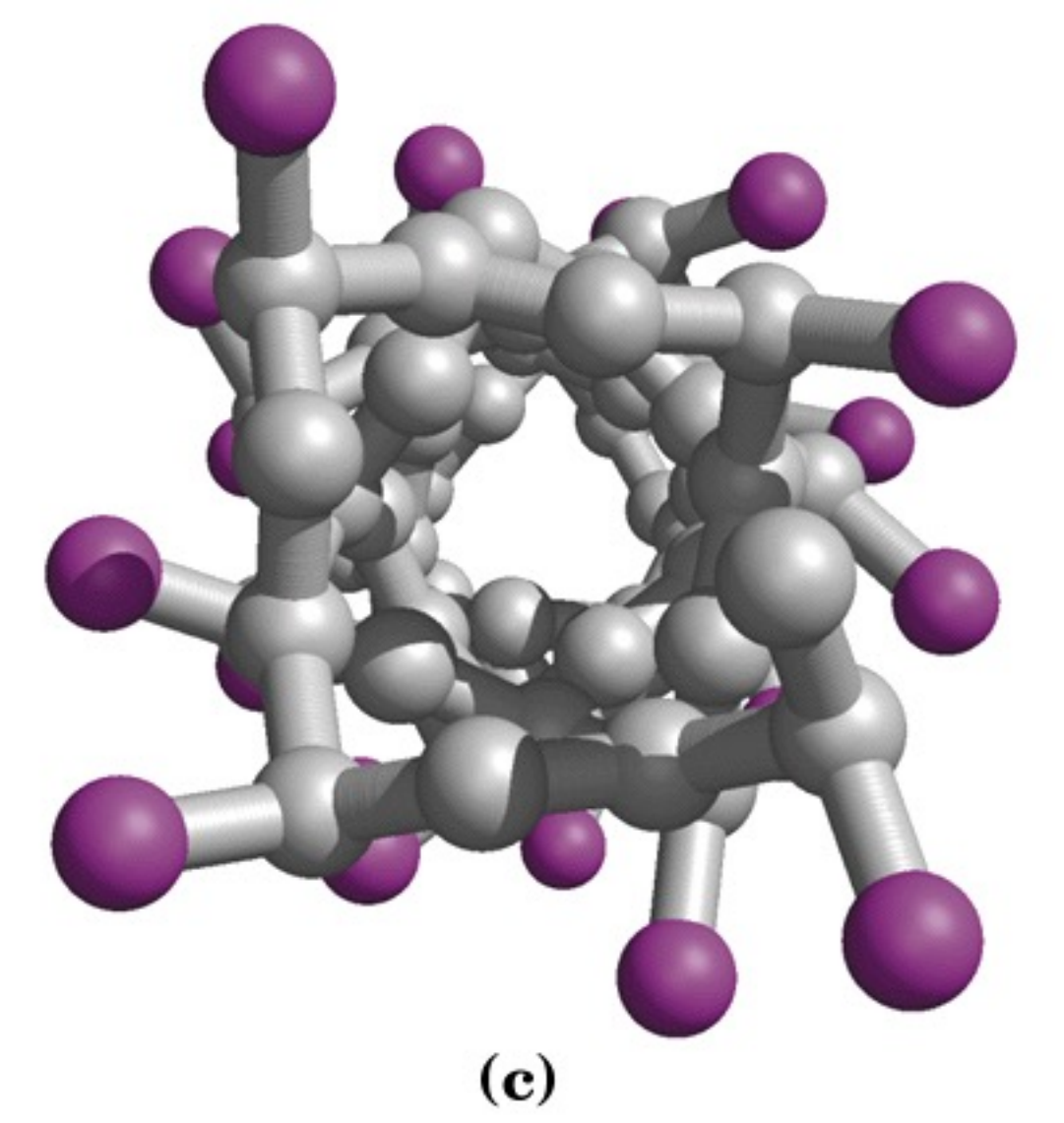
- Quatro níveis estruturais em proteínas
- **Estrutura Primária**: todas as ligações covalentes entre os aminoácidos
- Por convenção a estrutura primária é escrita na direção amino terminal → carboxila terminal
- **Estrutura Secundária**: arranjo regular entre resíduos de aminoácidos (**alfa-hélice e conformação beta**)
- **Estrutura Terciária**: estrutura tridimensional completa do polipeptídeo
- **Estrutura Quaternária**: relação espacial entre subunidades

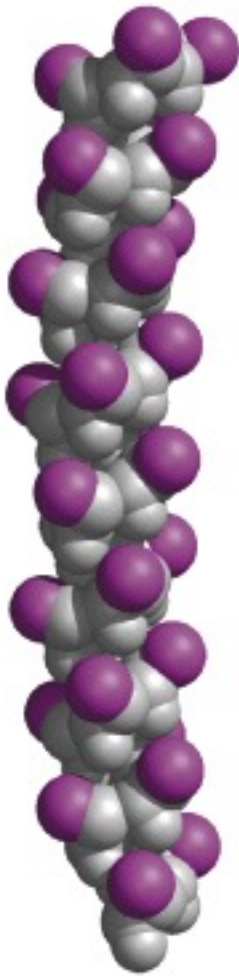
A alfa-hélice

- São componente principal da epiderme e de estruturas relacionadas: cabelo, unhas, chifres, lã..
- Nessa estrutura o esqueleto do polipeptídeo está organizado ao redor de um eixo maior da molécula com os grupos R dos aminoácidos projetando-se para fora.
- Um passo da hélice tem cerca de 0.56 nm (3,6 resíduos).
- A direção da hélice é de mão direita.
- A alfa-hélice é um dos dois tipos de estrutura secundária mais comum em proteínas. É a estrutura predominante das **alfa-queratinas**









(d)

A estabilidade da alfa-hélice

- A estrutura é estabilizada por diversas pontes de hidrogênio internas formadas pelo átomo de **hidrogênio** ligado ao átomo de nitrogênio eletronegativo de cada ligação peptídica e o **oxigênio** da carbonila do quarto amino ácido no lado amino-terminal da hélice.
- Nem todos peptídeos podem formar alfa-hélices, por exemplo, se tiver muitos aminoácidos carregados em uma sequência, ou aminoácidos muito volumosos adjacentes, etc
- Prolina desestabiliza a hélice. O átomo de nitrogênio faz parte de um anel rígido.

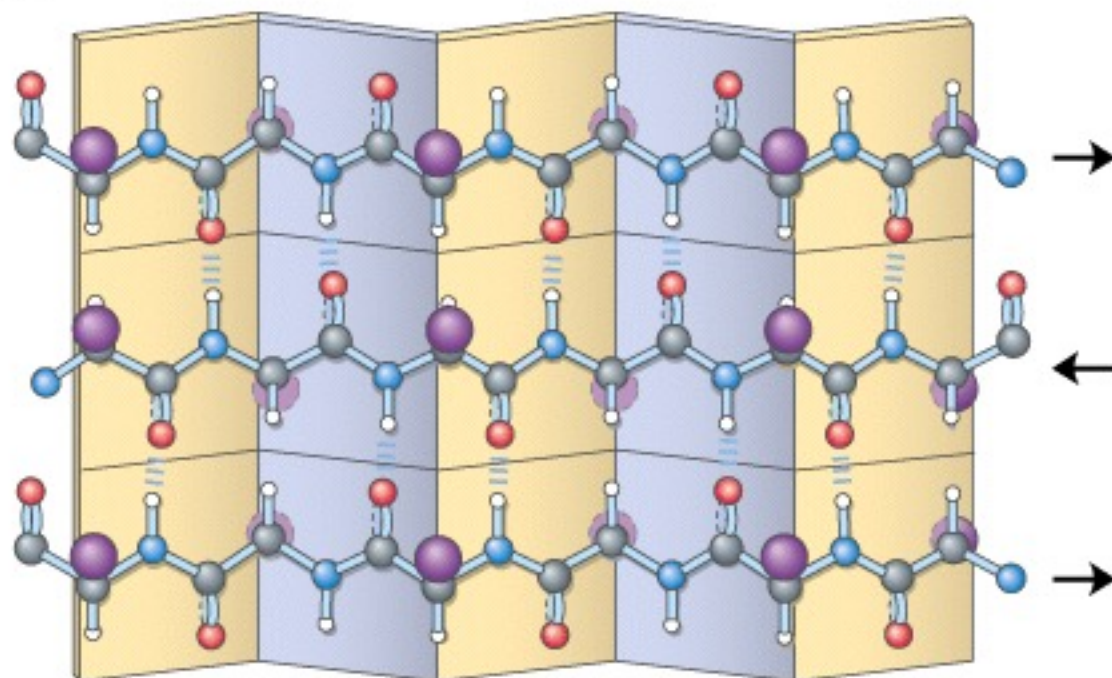
A conformação beta nas β -queratinas

- Essa é uma conformação mais estendida de cadeias polipeptídicas, como a encontrada na proteína **fibroína** da seda e teias de aranha, uma beta-queratina, uma classe das proteínas fibrosas.
- A conformação beta, como a alfa-hélice é comum em proteínas.
- O esqueleto da cadeia polipeptídica é estendido em **zig-zag**.
- Na fibroína, as cadeias polipeptídicas encontram-se dispostas lado a lado formando uma estrutura em folha, chamada **folha pregueada beta**.

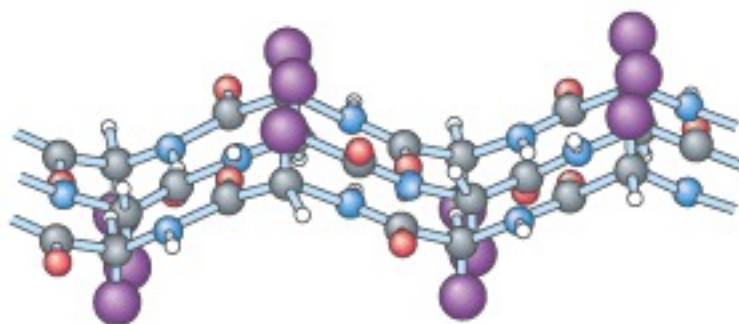
- Na conformação beta, as pontes de hidrogênio podem ser tanto **intra**-cadeia como **inter**-cadeias.
- Todas as ligações peptídicas na beta-queratina participam de pontes de hidrogênio inter-cadeias.
- Os grupos R de aminoácidos adjacentes projetam-se em direções opostas na estrutura em zig-zag.
- As cadeias em uma folha pregueada beta podem ser tanto **paralelas** como **anti-paralelas**.

(a) Antiparallel

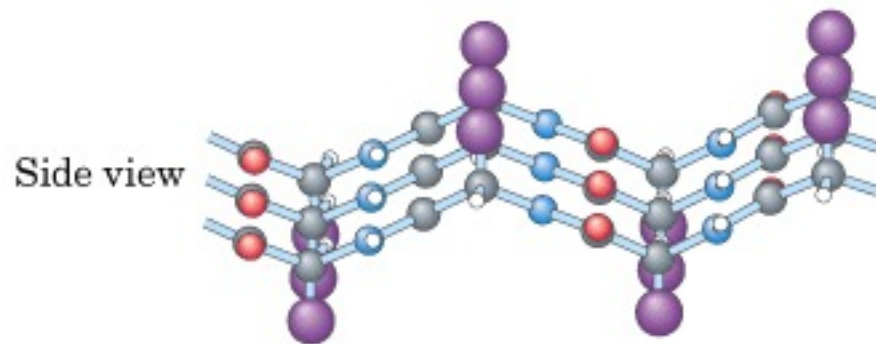
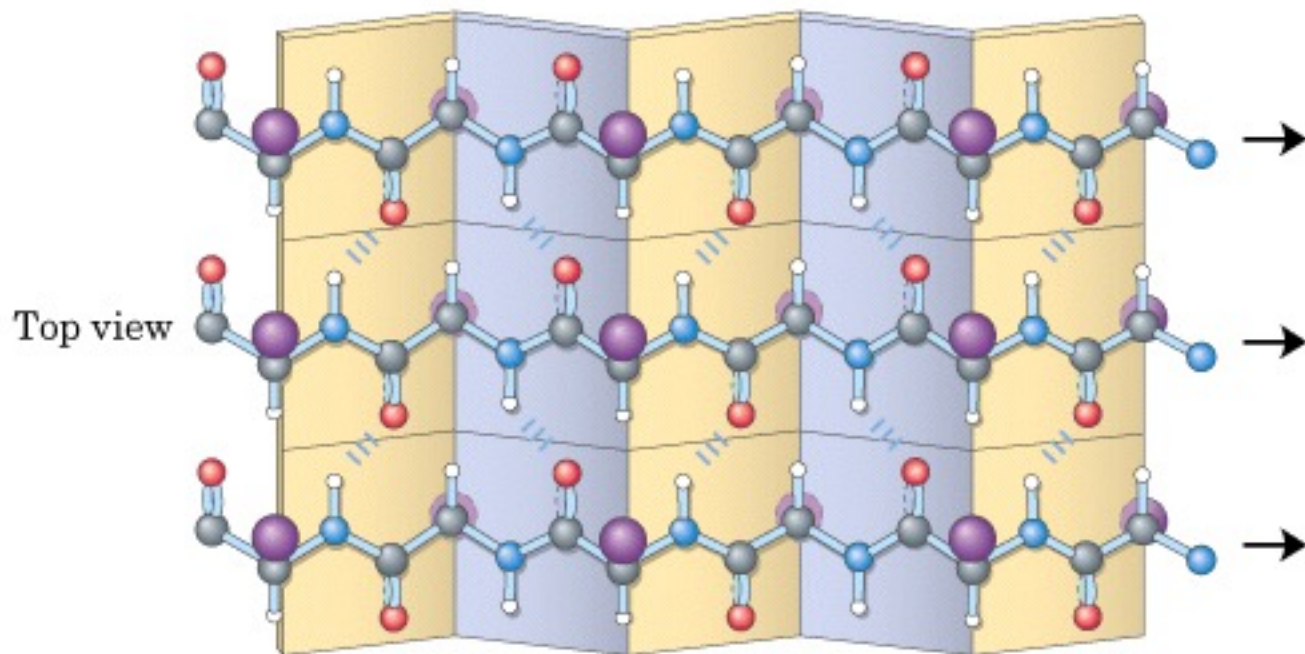
Top view



Side view



(b) Parallel



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 amino. A ligação peptídica do primeiro aminoácido forma ponte de H com o quarto.
- Gly e Pro ocorrem com frequência em voltas beta.

As proteínas fibrosas são
adaptadas para a sua função
estrutural

Super-hélices

- Tanto a alfa-queratina como o colágeno ficam com a estrutura mais forte através do enrolamento de várias cadeias.
- Em ambas as hélices, o enrolamento das cadeias ocorre em oposição ao enrolamento de uma cadeia única. Isso permite o melhor empacotamento das cadeias.
- A super-hélice é provavelmente de mão esquerda na alfa-queratina e de mão direita no colágeno.

As proteínas fibrosas são adaptadas para função estrutural

- A alfa-queratina, o colágeno e a elastina são exemplos da relação entre estrutura e função.
- Essas proteínas têm propriedades que dão força e/ou elasticidade em suas estruturas.
- Suas estruturas são relativamente simples e são todas **insolúveis em água**. Essa característica é conferida pela alta concentração de aminoácidos hidrofóbicos

Estrutura secundária e propriedades de proteínas fibrosas

- **Estrutura:** Alfa-hélices, ligadas por pontes de dissulfeto
- **Características:** dureza, estruturas protetoras de força e flexibilidade variáveis.
- **Exemplo:** alfa-queratina do cabelo, penas, unhas.

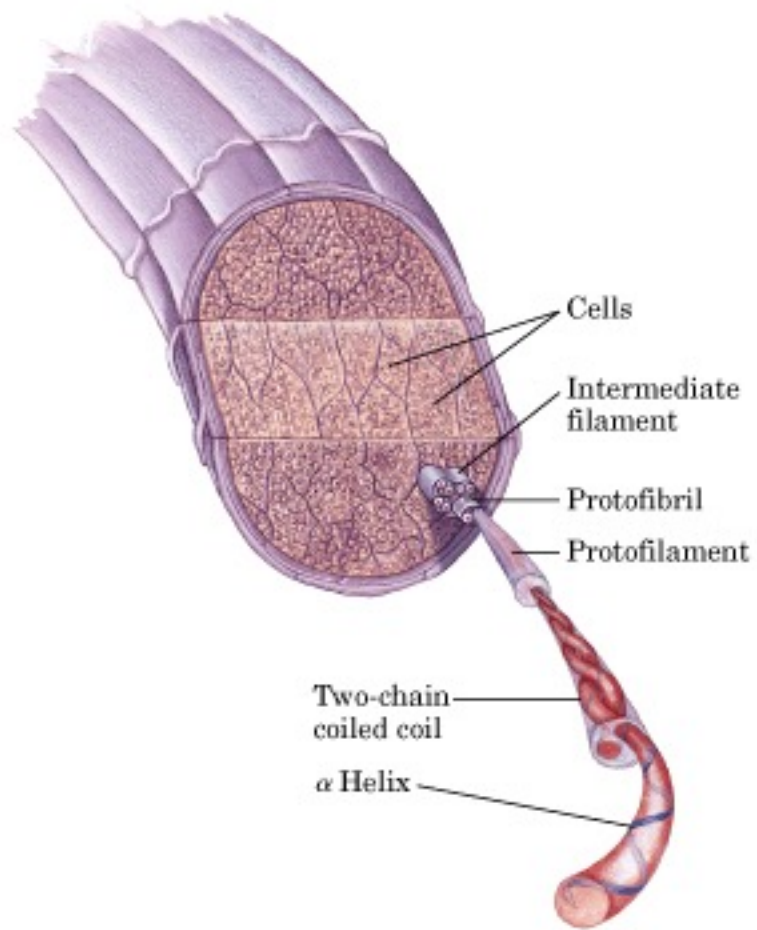
Keratin α helix — 

Two-chain
coiled coil — 

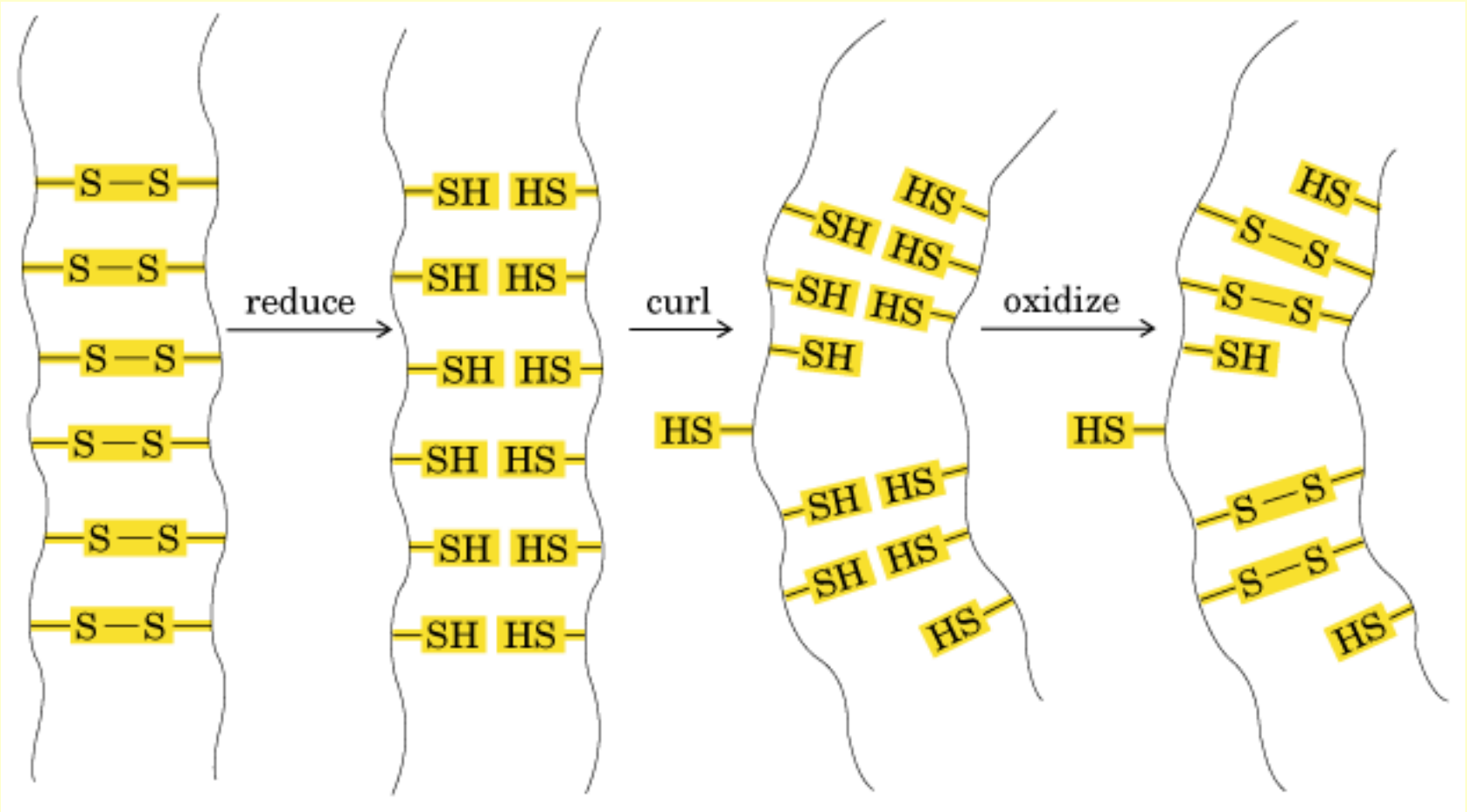
Protofilament {  } 20–30 Å

Protofibril {  } 40–50 Å

(a)



Cross section of a hair
(b)



Colágeno e Elastina: principais proteínas do tecido conjutivo

- O colágeno é encontrado no tecido conjutivo, como tendões, cartilagens, matriz orgânica dos ossos, córnea dos olhos. O tecido conjutivo também envolve os vasos sanguíneos. Os tendões que transmitem a força muscular ao esqueleto são compostos principalmente de colágeno.
- É uma hélice como as alfa-queratinas mas é peculiar por ser uma hélice de mão esquerda e tem 3 aminoácidos por volta (3,6 na alfa-queratina)
- A sequência de aminoácidos no colágeno é geralmente uma unidade tripeptídica repetitiva
- Gly-X-Pro ou Gly-X-Hyp (Hyp= 4-hidroxiprolina).
- A comida gelatina é derivada do colágeno. Tem pouco valor nutricional porque não contém todos amino necessários para a dieta.



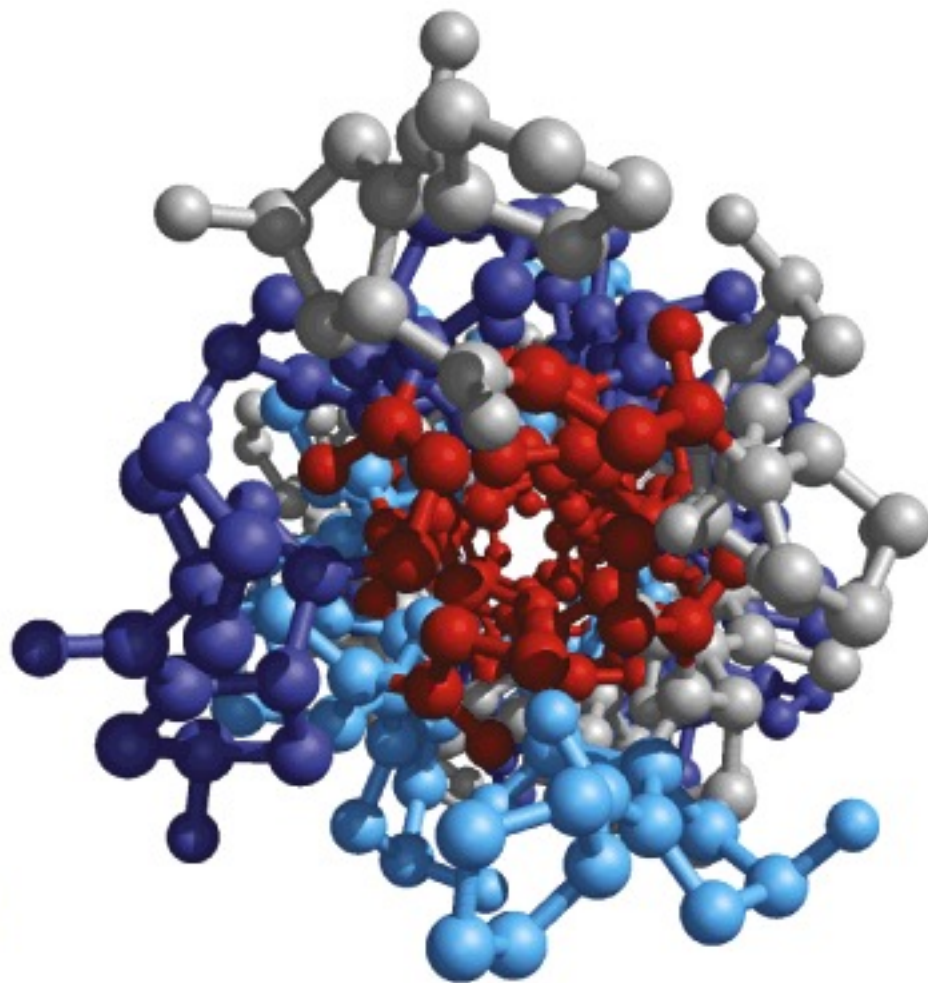
(a)



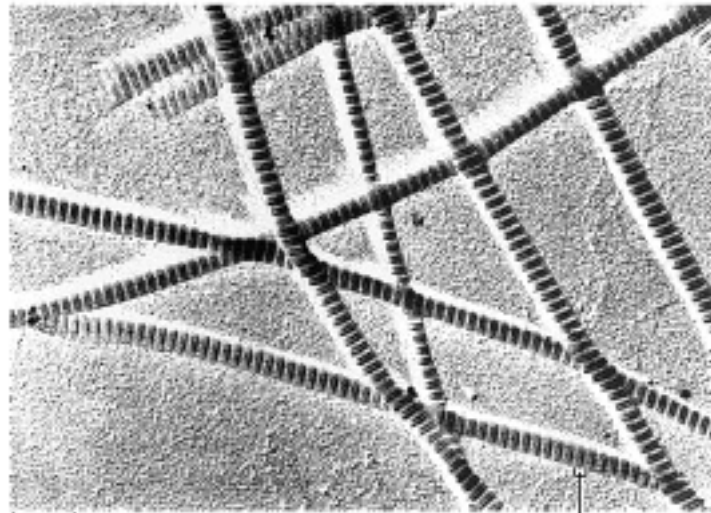
(b)



(c)



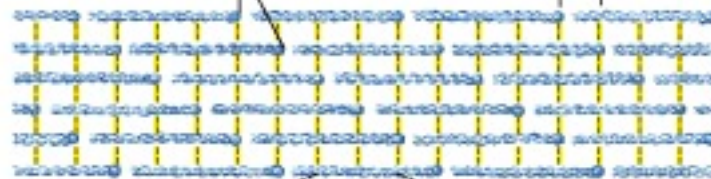
(d)



250
nm

Heads of collagen
molecules

Cross-striations
640 Å (64 nm)



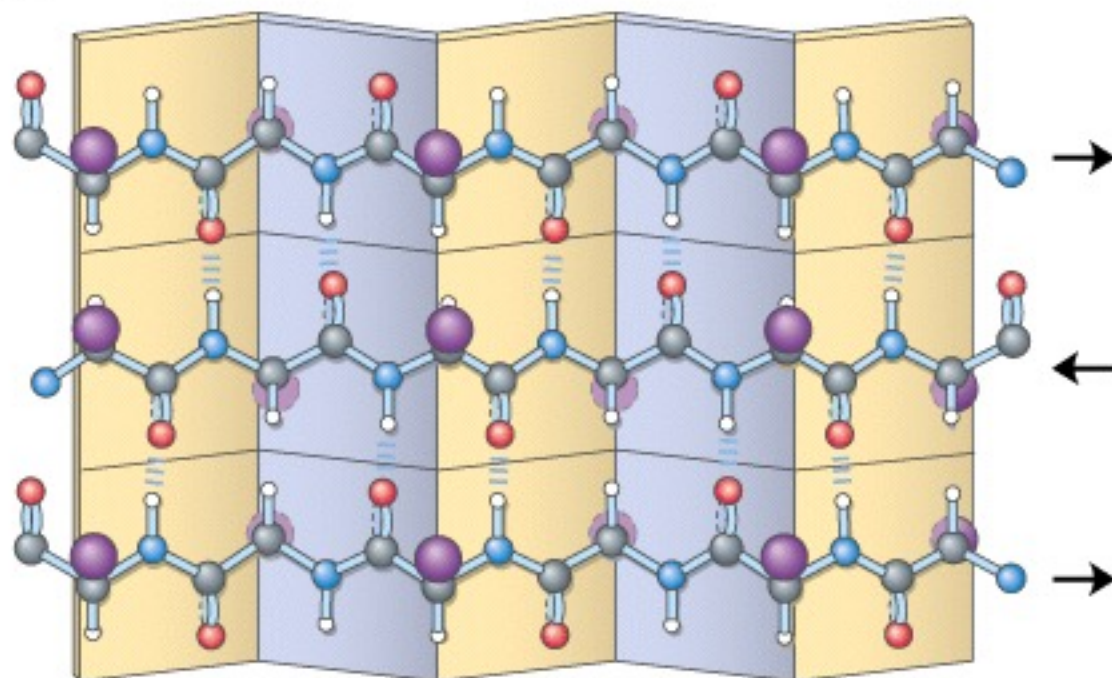
Section of collagen
molecule

conformação beta

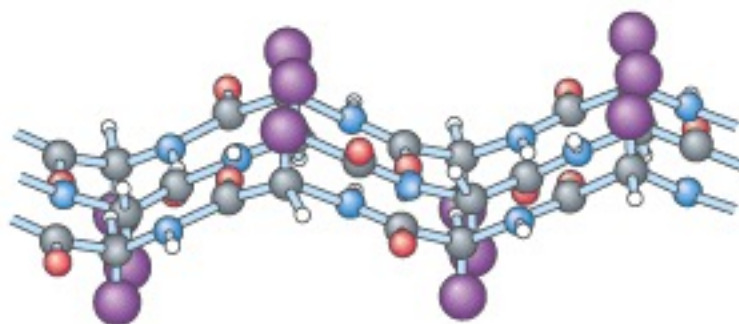
- **Estrutura:** conformação beta
- **Características:** macio, filamentos flexíveis
- **Exemplo:** fibroína da seda

(a) Antiparallel

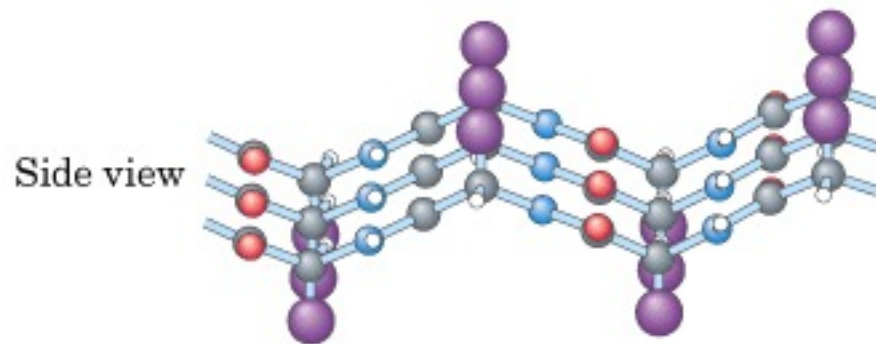
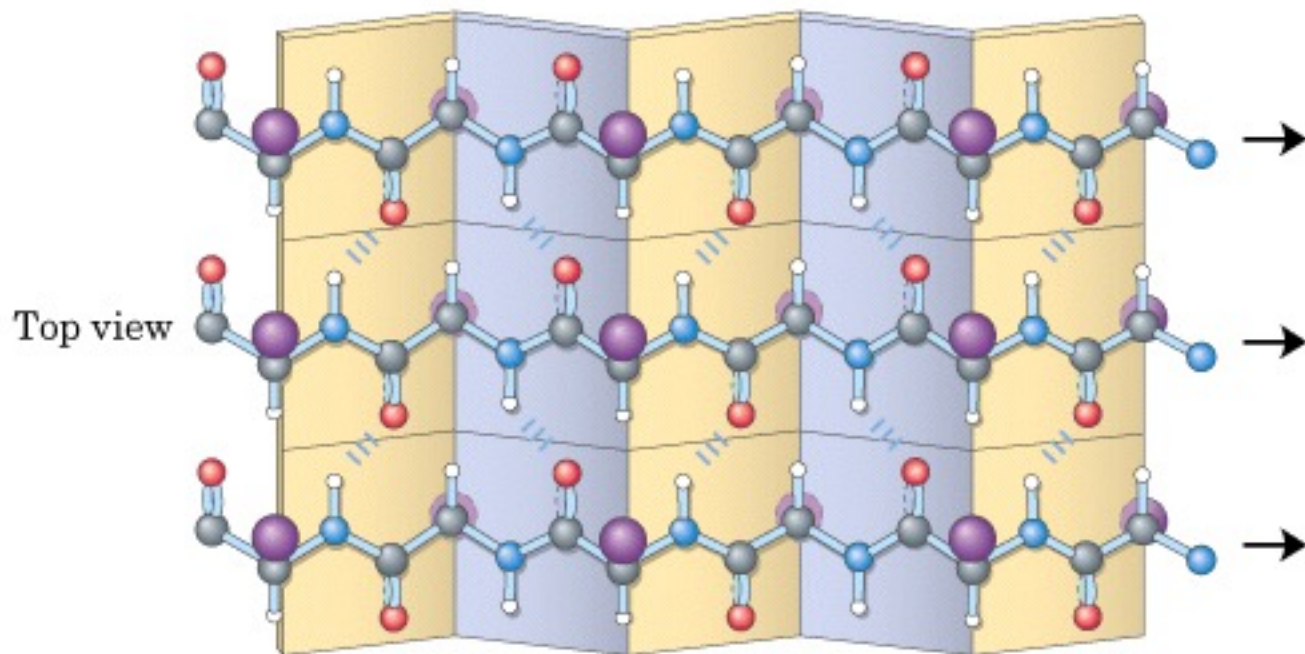
Top view

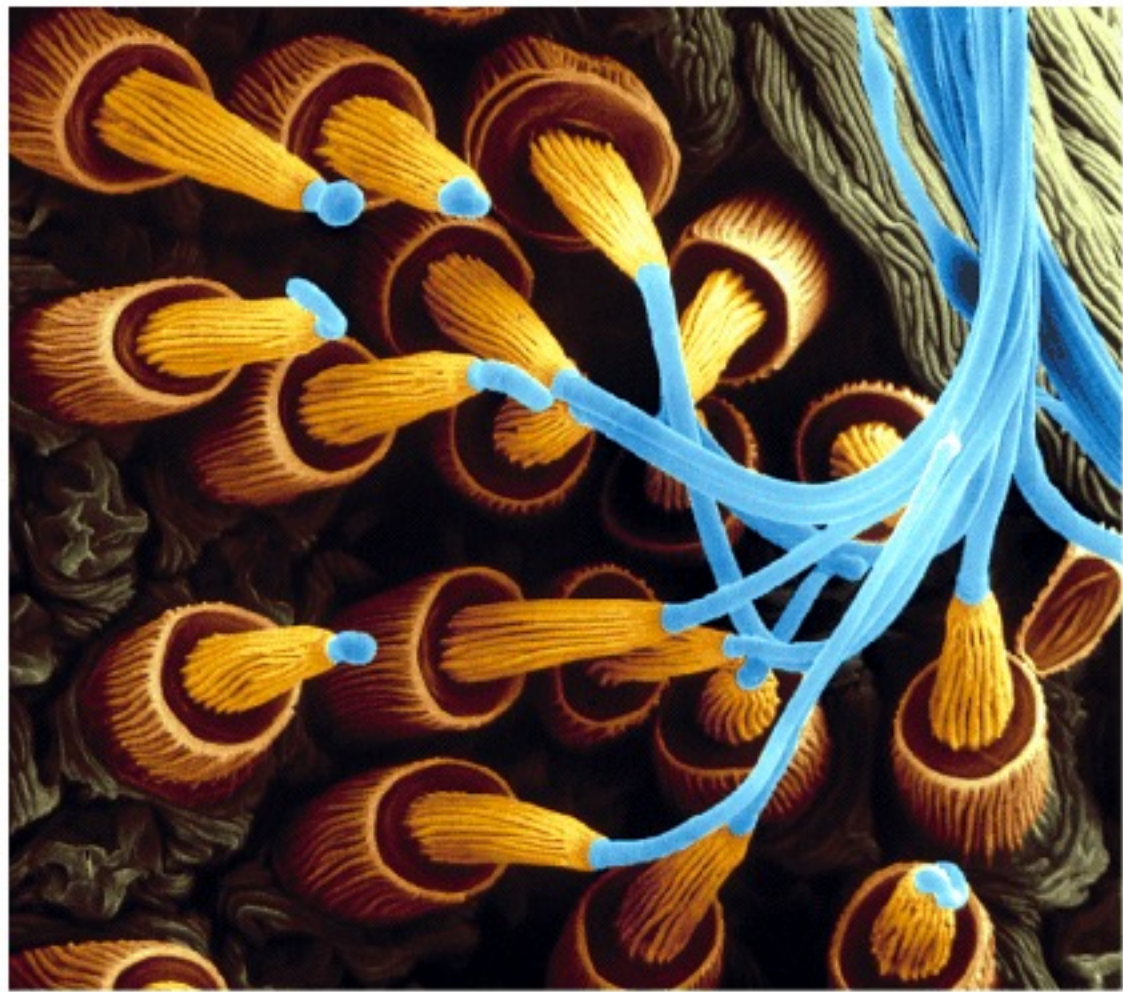


Side view



(b) Parallel





70 μm

(b)