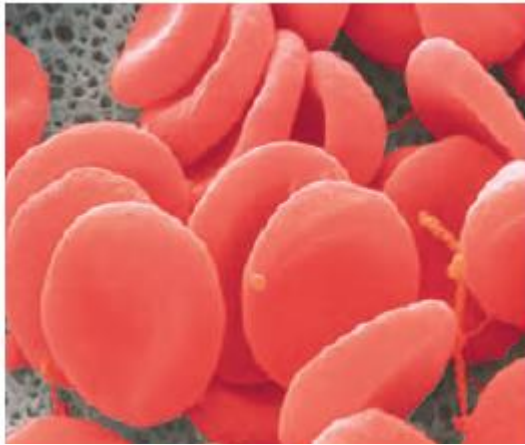


Função de Proteínas: Interação Proteínas-Ligante

Prof. Dr. Tiago R. Figueira
EEFERP/USP



Função Proteica

- 5.1 Interação reversível de uma proteína com um ligante:
proteínas de ligação ao oxigênio 158
- 5.2 Interações complementares entre proteínas e ligantes:
o sistema imune e as imunoglobulinas 174
- 5.3 Interações proteicas moduladas por energia química:
actina, miosina e motores moleculares 179



Objetivo

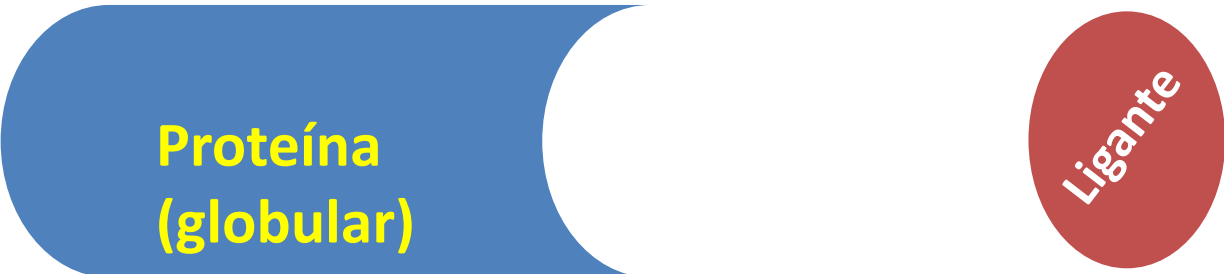
Sumário

- 1. Introdução e a conceitos gerais**
2. Quantificação matemática da interação proteína-ligante
3. O exemplo do transporte da testosterona no soro sanguíneo

O Fenômeno *Interação Proteína-ligante*

- Muitas funções biológicas requerem a ligação reversível de proteínas a outras moléculas.
- Essa outra molécula é chamada **ligante**
 - (pode ser de uma ampla variedade de espécies químicas).

- Estas **interações** são críticas para a vida,
- Catálise enzimática
- Rápidos ajustes do organismo frente ao ambiente



**Proteína
(globular)**

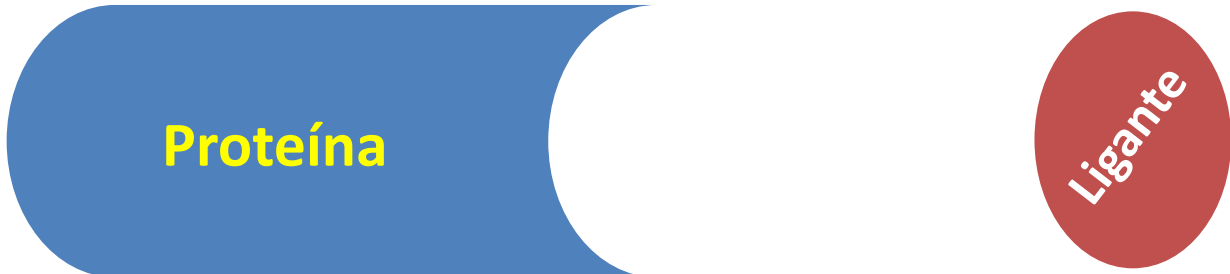
Ligante

Interação Proteína-ligante

- O local onde o ligante se liga na proteína chama-se **Sítio de Ligação**
- É complementar às seguintes características do ligante:
 - Tamanho
 - Formato
 - Carga elétrica
 - Hidrofobicidade/hidrofilicidade

Portanto, a proteína discrimina o ligante e a interação é seletiva!

Ela pode ser representada assim



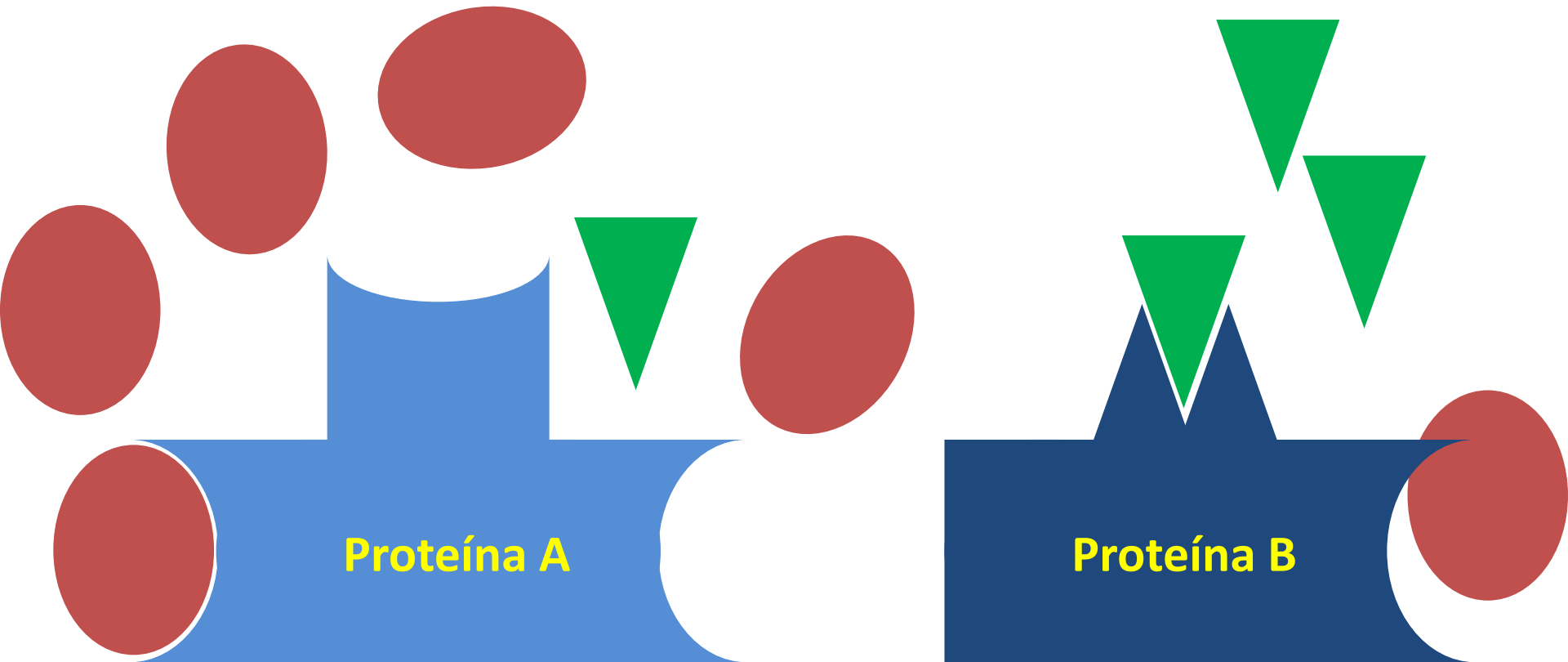
Proteína

The diagram shows a blue rounded rectangle on the left with a white semi-circular indentation on its right side, labeled 'Proteína'. To its right is a red oval labeled 'Ligante'. The indentation of the protein is shaped to fit the oval of the ligand, illustrating the complementary shapes mentioned in the text.

Ligante

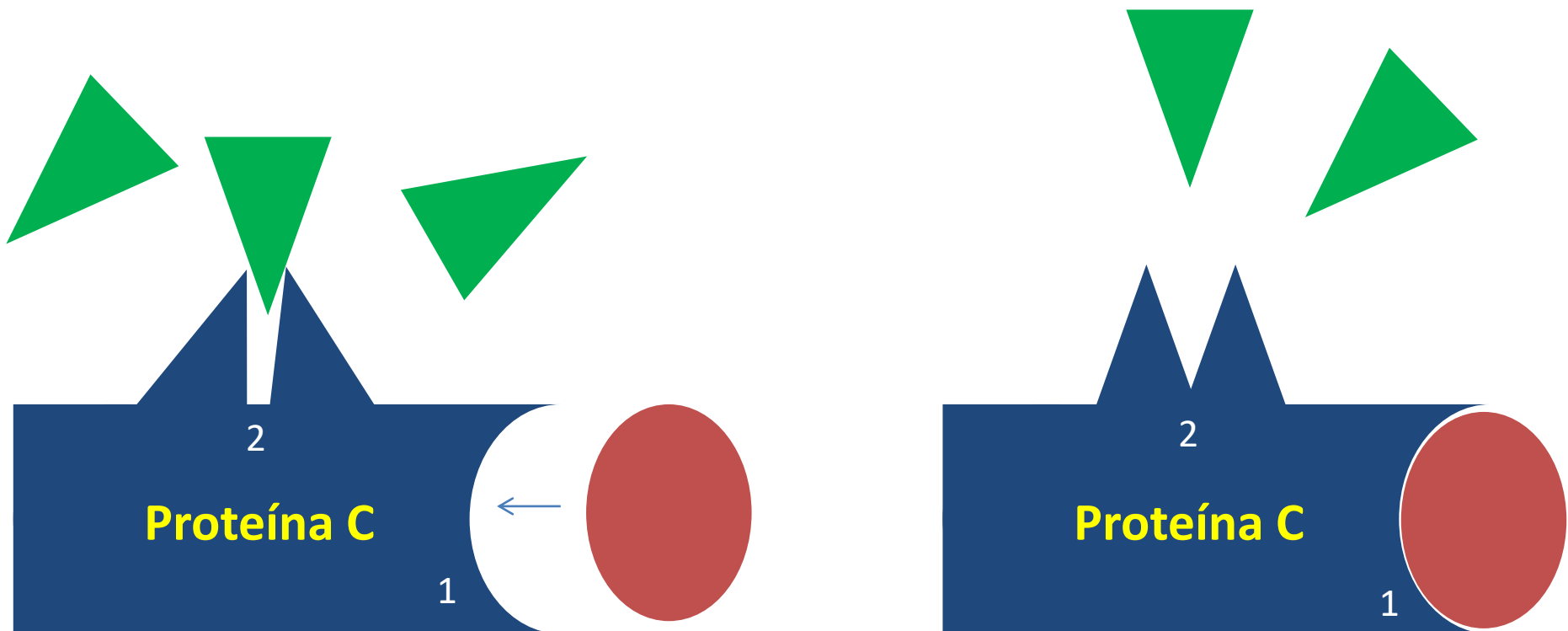
Interação Proteína-ligante

- Uma proteína pode conter mais de um sítio de ligação ao mesmo ligante ou a ligantes diferentes



Interação Proteína-ligante

- Quando há mais de um sítio de ligação, a ligação do primeiro ligante pode modificar (facilitar ou dificultar) a ligação de um segundo ligante
 - “Ajuste induzido”, resultado de alterações conformacionais

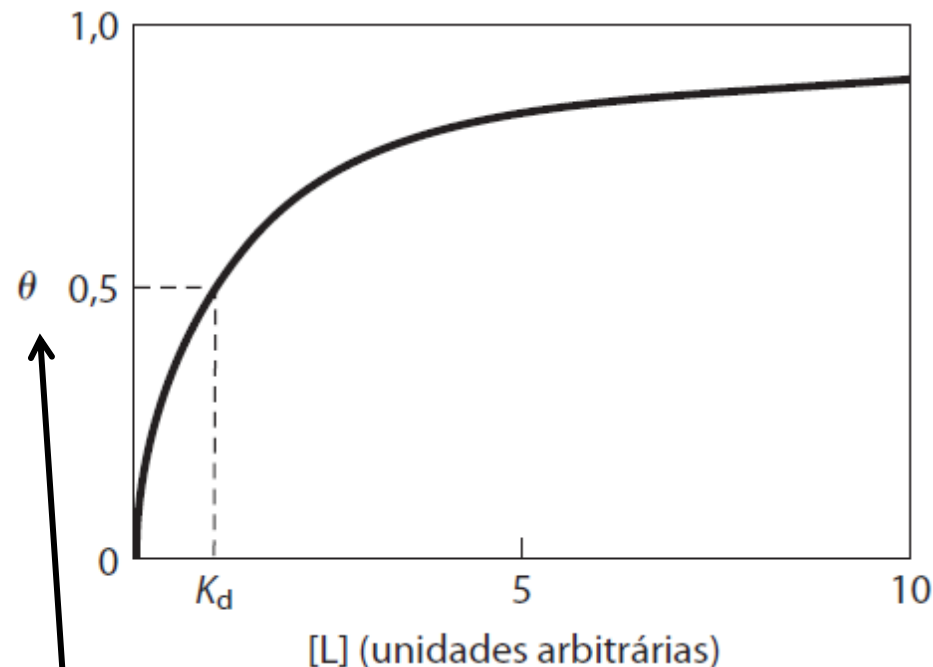


Sumário

1. Introdução e a conceitos gerais
- 2. Quantificação matemática da interação
proteína-ligante**
3. O exemplo do transporte da testosterona
no soro sanguíneo

Descrição quantitativa da interação proteína-ligante

Relação entre [ligante, L] e “saturação (θ)” dos sítios de



$$\theta = \frac{\text{sítios de interação ocupados}}{\text{total de sítios de interação}}$$

A curva matemática que representa esse fenômeno é expressa pela função:

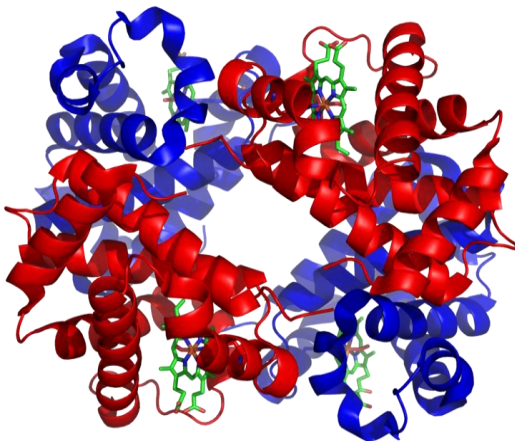
$$\theta = \frac{[L]}{[L] + K_d}$$

Teta é a fração dos sítios de ligação que está ocupada com ligantes

Examinemos as globinas

Globinas: uma família de proteínas encontrada nos eucariotos

- Todas tem estrutura secundária (somente hélice- α) e terciária similares
- Tem a função de transportar e armazenar O_2
- Em humanos há: mioglobina, a neuroglobina e a hemoglobina



Hemoglobina

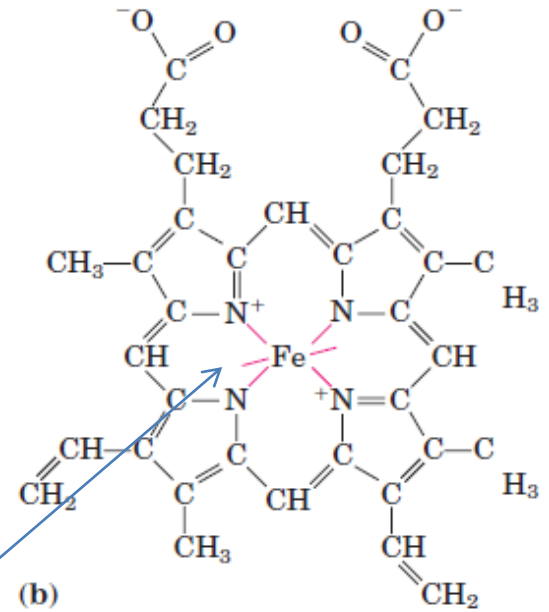
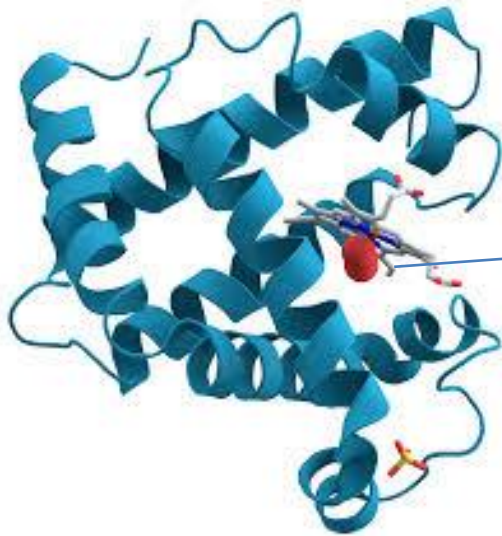
Única cadeia
polipeptídicas

armazenar

4 cadeias
polipeptídicas

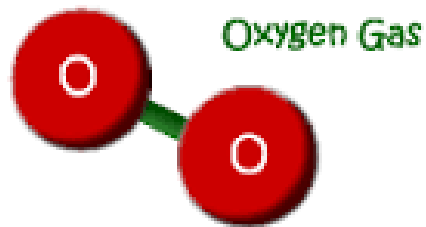
transportar

Interação O_2 -mioglobina

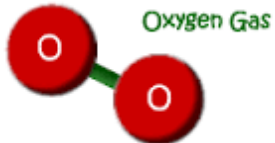
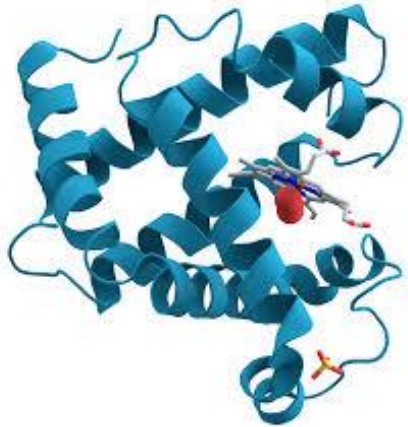


Heme
(grupo prostético)

Ligante



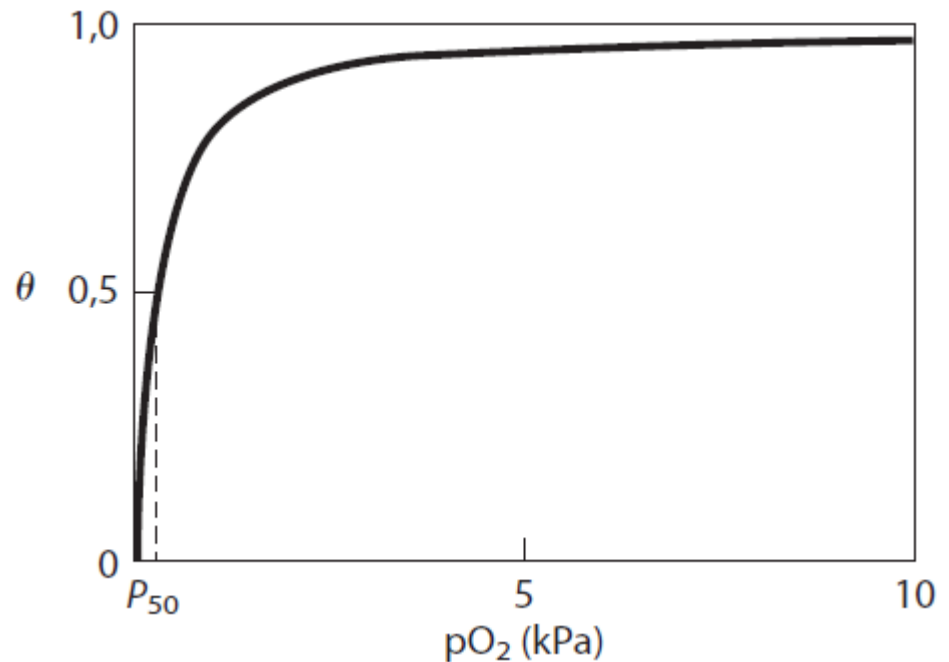
Interação O₂-mioglobina



Oxygen Gas

© 2009 National Christmas Tree Association

Quando o ligante é gás, substitui-se *concentração* por *pressão parcial* do gás

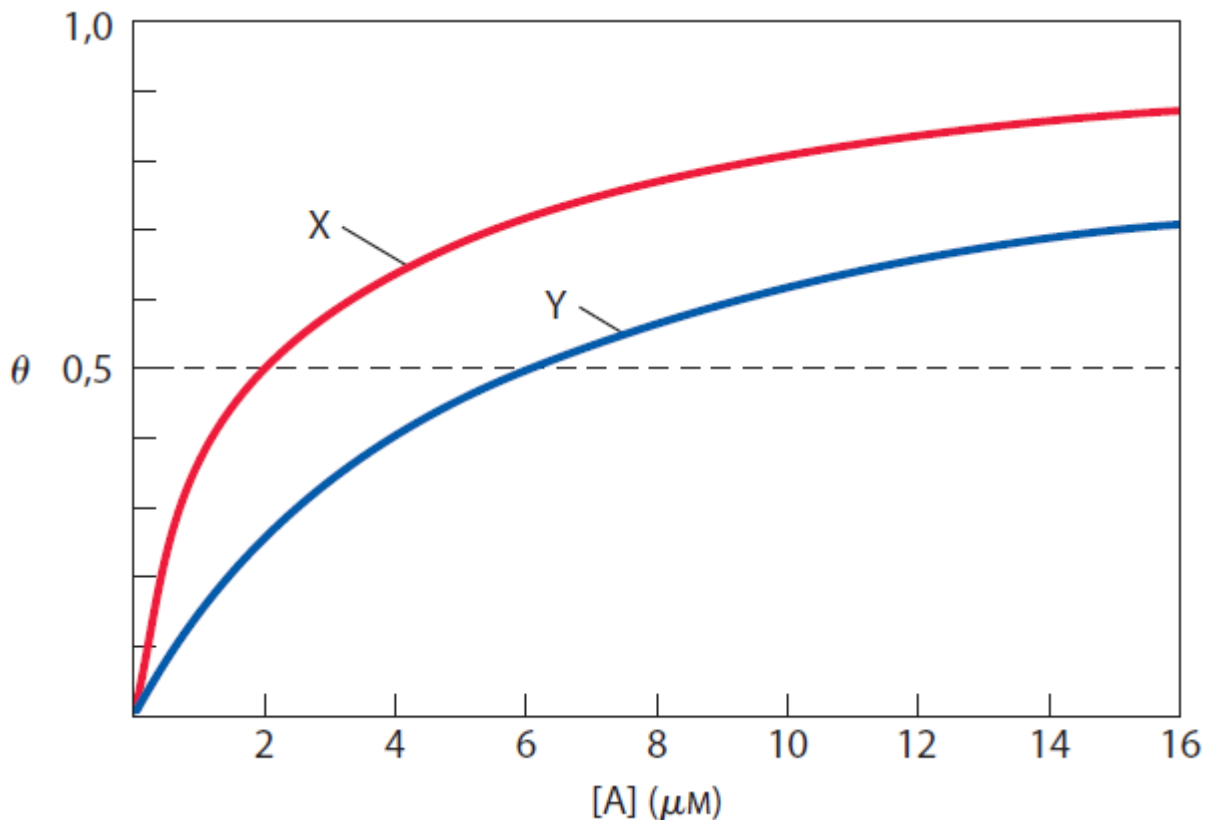


$K_d (P_{50}) = 0,26 \text{ kPa}$
ou $\sim 2 \text{ mmHg}$

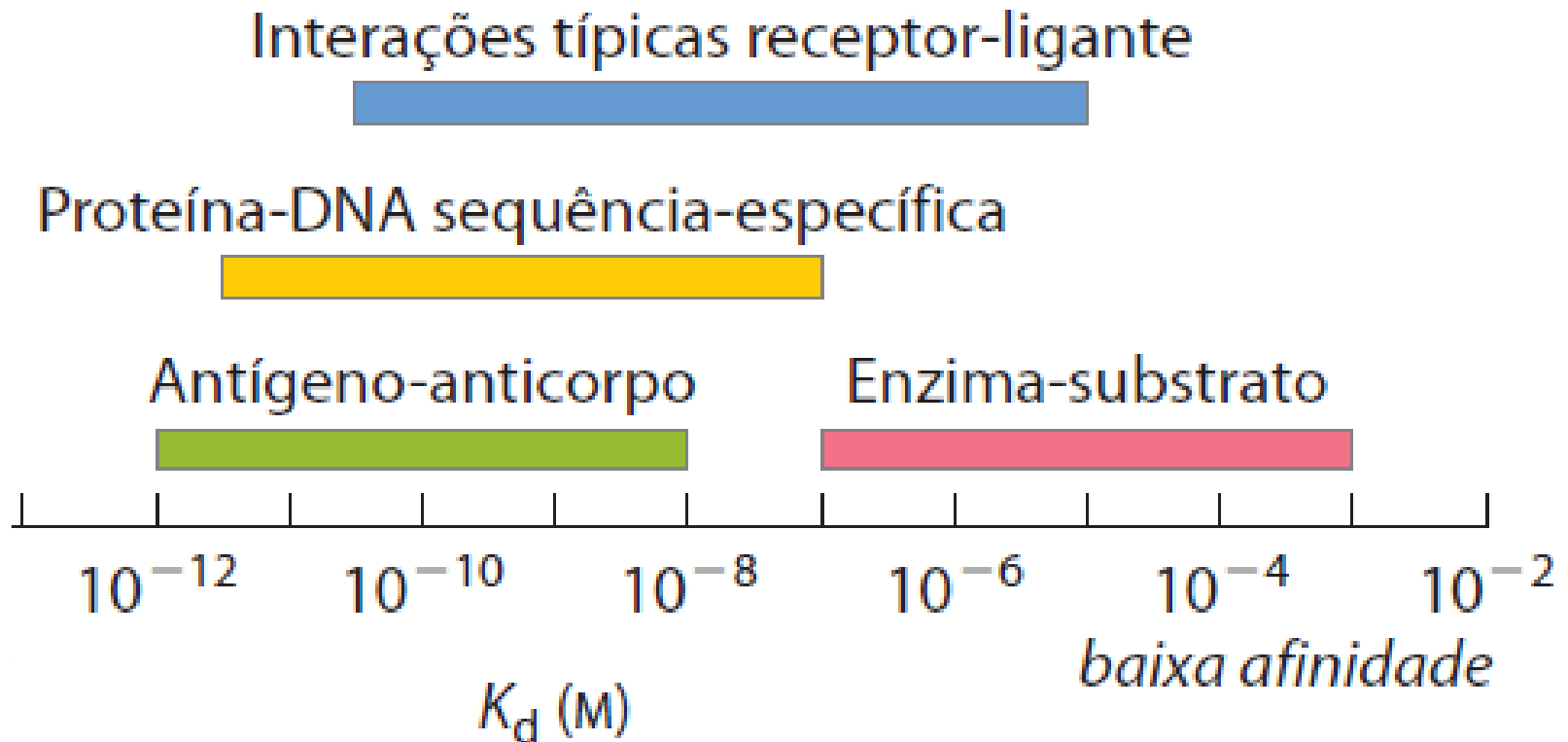
$$\theta = \frac{pO_2}{pO_2 + P_{50}}$$

Kd (ou P50) é uma medida de afinidade de ligação

A condição físico-química do meio pode alterar o Kd, promovendo “desvios” à direita ou à esquerda da curva de dissociação



As interações proteínas-ligantes podem ter afinidades muito diferentes



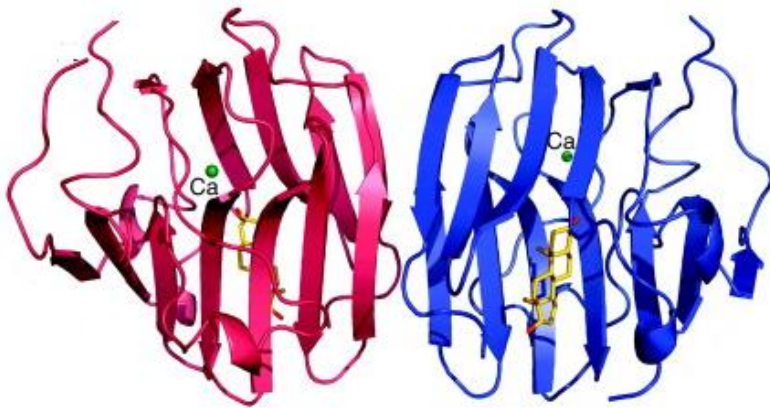
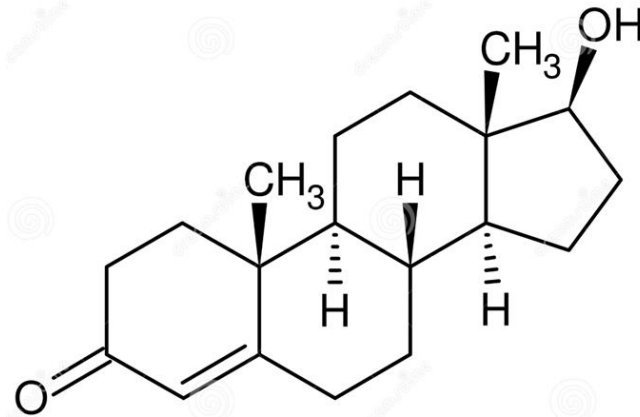
Sumário

1. Introdução e a conceitos gerais
2. Quantificação matemática da interação proteína-ligante
- 3. O exemplo do transporte da testosterona no soro sanguíneo**

Exemplo do uso do conhecimento sobre estrutura de proteínas e interação proteína-ligante

A testosterona e suas proteínas de transporte no plasma sanguíneo

Testosterona ($m = 288$ Da)

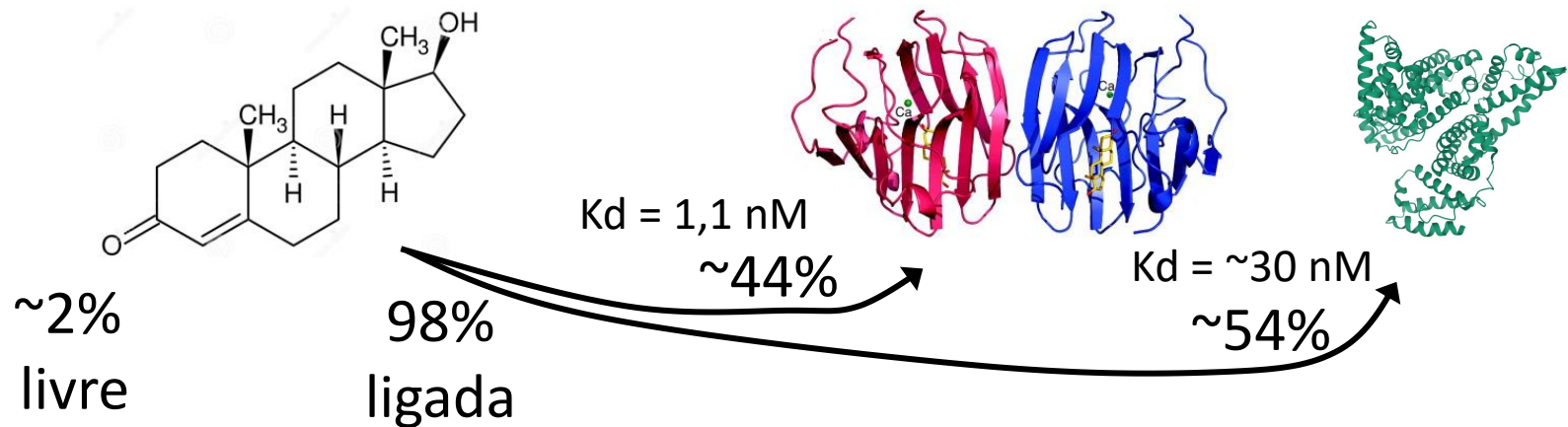


SHBG: homodímero, $m = 81$ kDa

Dois sítios de ligação para h. sexuais

Albumina: monômero, $m = 66$ kDa

O caso da testosterona no plasma sanguíneo e de sua proteína de transporte



HORMONE MINI CHECK MALE

Test	Result	Unit	Range
ENDOCRINOLOGY			
[Albumin]		$\mu\text{mol/L}$	= 530 - 840
Hormones			
TESTOSTERONE	10.93	nmol/L	7.60 - 31.40
FREE-TESTOSTERONE (CALCULATED) *	0.234	nmol/L	0.30 - 1.00
17-BETA OESTRADIOL	68.23	pmol/L	0.00 - 191.99
SEX HORMONE BINDING GLOB	27.61	nmol/L	16.00 - 55.00

A testosterona livre é, portanto, estimada

$$[\text{Testo}]_{\text{livre}} \text{ (mol/L)} = \frac{-b + \sqrt{b^2 + 4a(TT)}}{2a}$$

$$a = K_{\text{at}} + K_{\text{t}} + (K_{\text{at}} \times K_{\text{t}}) ([\text{SHBG}] + [\text{albumin}] - [\text{TT}])$$

$$b = 1 + K_{\text{t}} (\text{SHBG}) + K_{\text{at}} (\text{albumin}) - (K_{\text{at}} + K_{\text{t}}) (\text{TT})$$

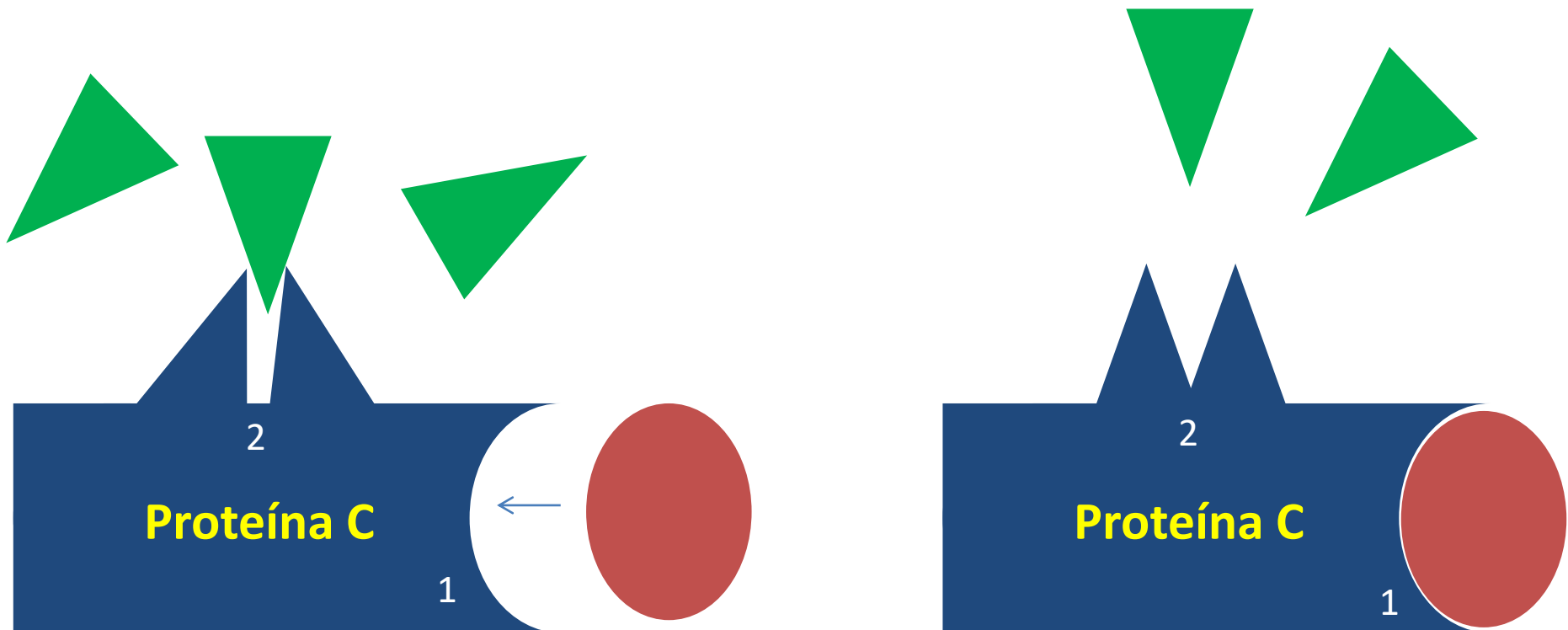
- K_{at} : Association constant of testosterone for albumin
- K_{t} : Association constant of testosterone for SHBG
- (TT) : Serum total testosterone in mol/L
- (SHBG) : Sex hormone binding globulin in mol/L.

Próximas aulas: Interação “cooperativa”

Proteína-ligante, o caso da hemoglobina

- Quando há mais de um sítio de ligação, a ligação do primeiro ligante pode facilitar a ligação de um segundo ligante

- “Ajuste induzido”



Referência utilizada



Nelson DL; Cox MM. Princípios de Bioquímica de Lehninger - 6ª Ed, 2014