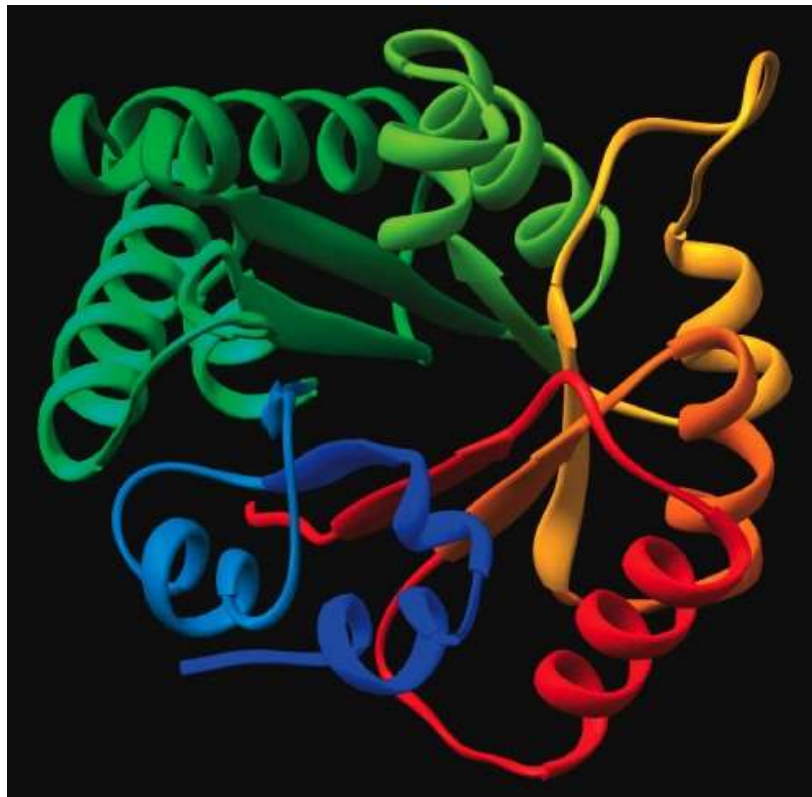
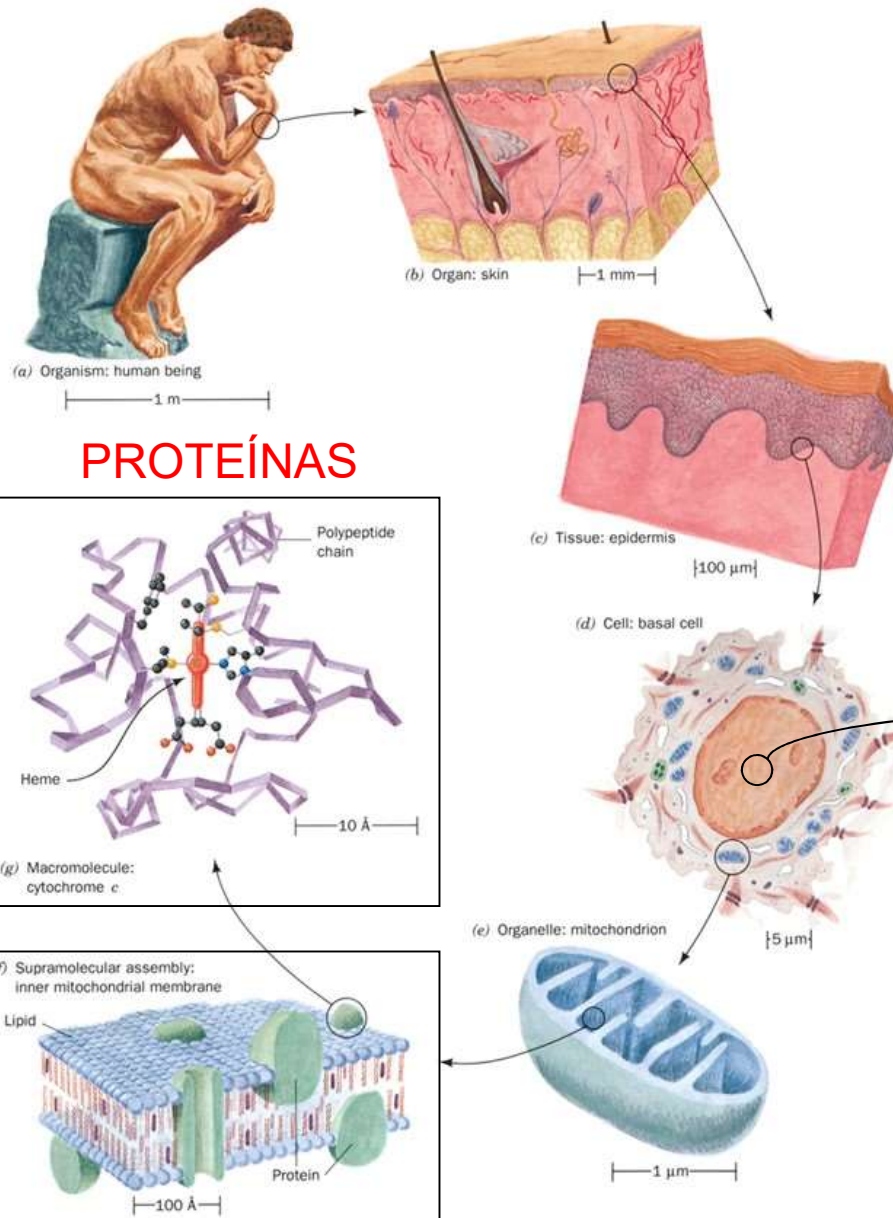


Estrutura de Proteínas



Os seres vivos são construídos de forma hierárquica



PROTEÍNAS

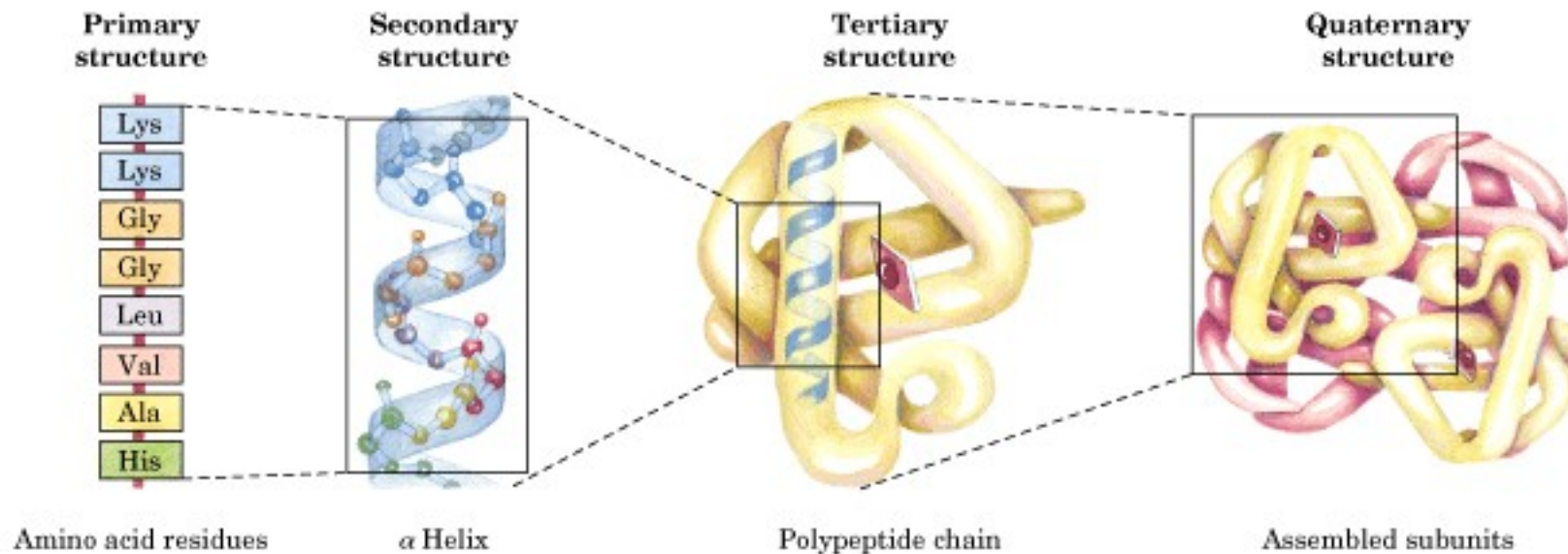
DNA

Dentro da complexidade
Órgãos
Tecidos
Células
Organelas subcelulares
Arranjos supramoleculares
Grupos de macromoléculas

Proteínas
Ácidos nucleicos
Polissacarídeos

Lipídeos (pequenos,
mas com construção
modular)

Estrutura das Proteínas pode ser descrita em 4 níveis de organização



Poucas espécies de unidades monoméricas que ocorrem em cada uma das classes de macromoléculas biológicas

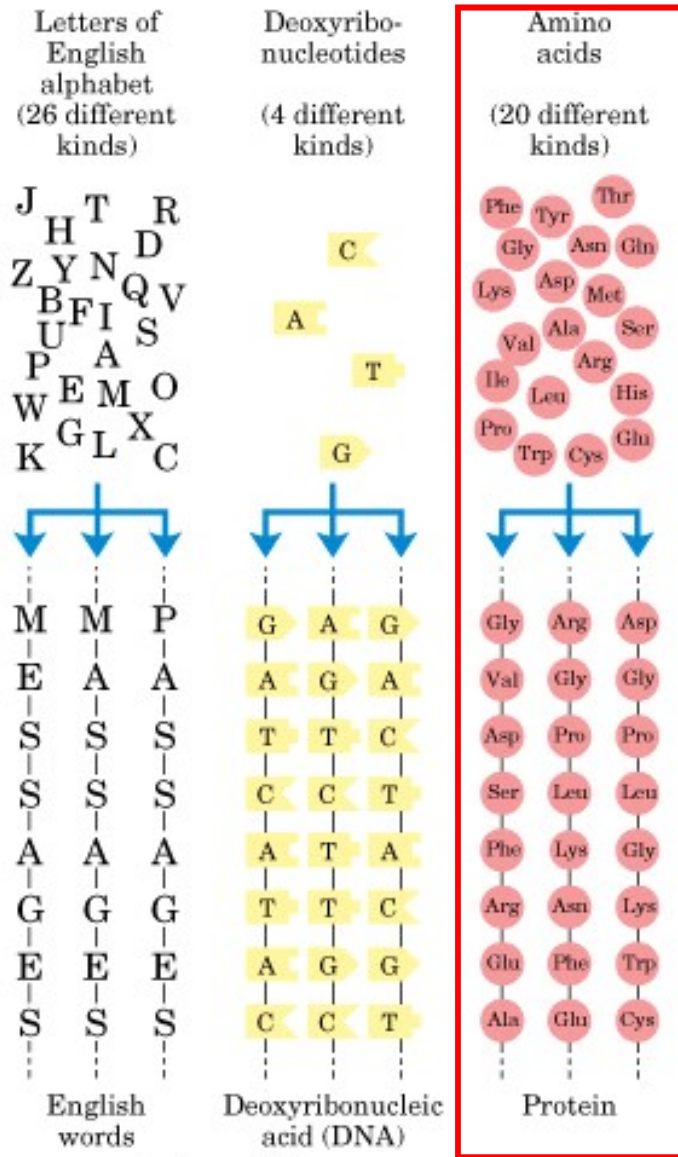
Proteínas

- As proteínas são as macromoléculas mais abundantes nas células vivas.
- São os instrumentos moleculares através dos quais a informação genética é expressa
- Subunidades monoméricas simples das proteínas geram estrutura de milhares de proteínas diferentes

Proteínas : função diversa

- Ligar oxigênio: mioglobina e hemoglobina (transporta)
- Proteção do organismo: imunoglobulinas
- Motores moleculares: actina e miosina
- Enzimas: catalizam reações seletivamente

Monomeric subunits



Ordered linear sequences

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

$$26^8 \text{ or } 2.1 \times 10^{11}$$

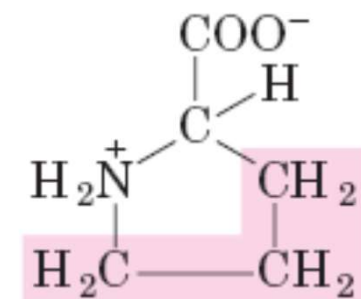
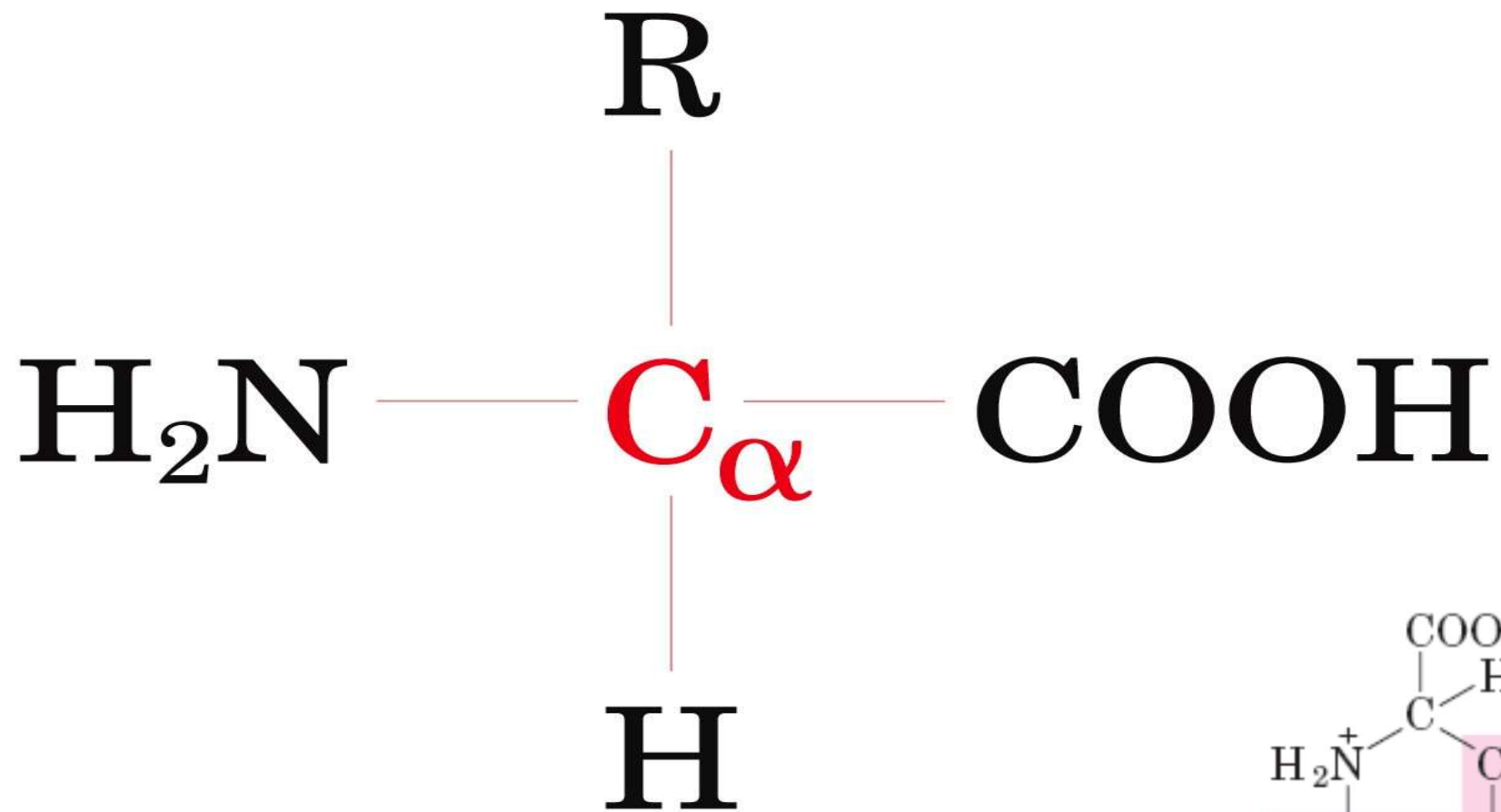
$$4^8 \text{ or } 65,536$$

$$20^8 \text{ or } 2.56 \times 10^{10}$$

- Aminoácidos são o alfabeto
- Todas as proteínas desde as encontradas em bactérias até as encontradas em formas mais complexas, são formadas dos mesmos 20 aminoácidos, ligados covalentemente em sequências lineares características

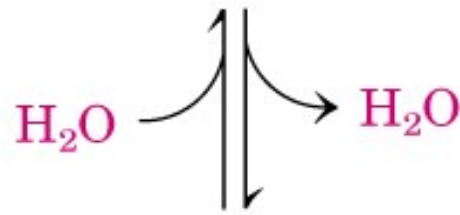
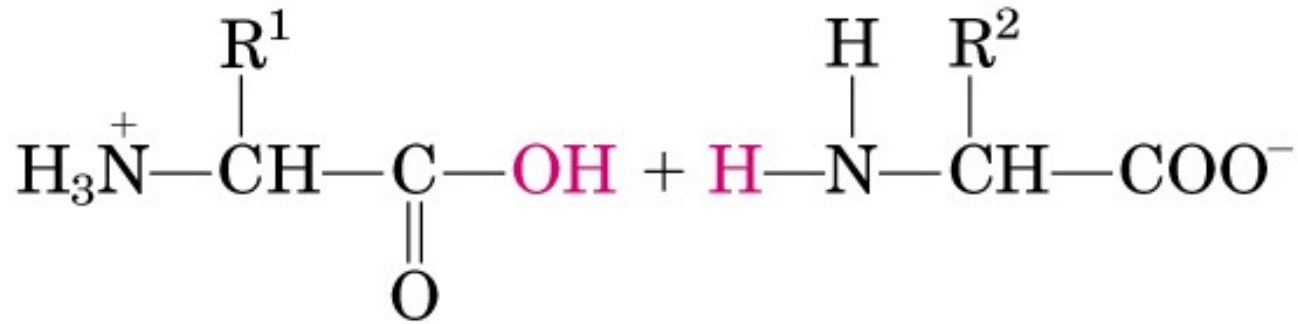
Possibilidades de arranjo

Estrutura Geral dos α -aminoácidos.

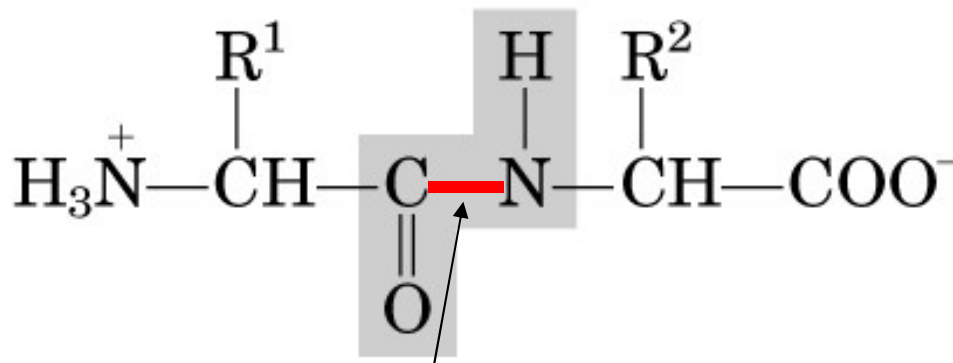


7
Proline

Como os aminoácidos se unem para formar as proteínas?



Polímeros de aminoácidos:
os peptídios e as proteínas



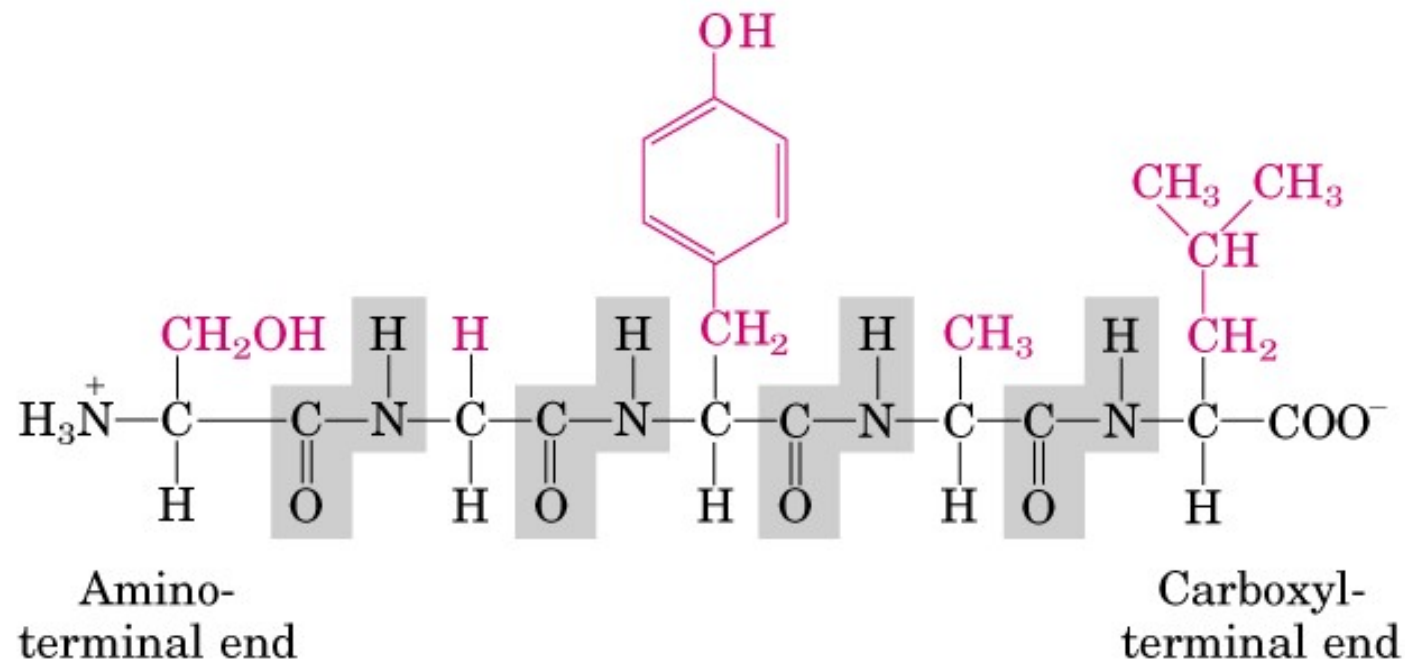
Ligação peptídica:
formada pela
desidratação

Ligação Peptídica
(Emil Fischer & Franz Hofmeister 1902)

O polímero de aminoácidos é chamado de....

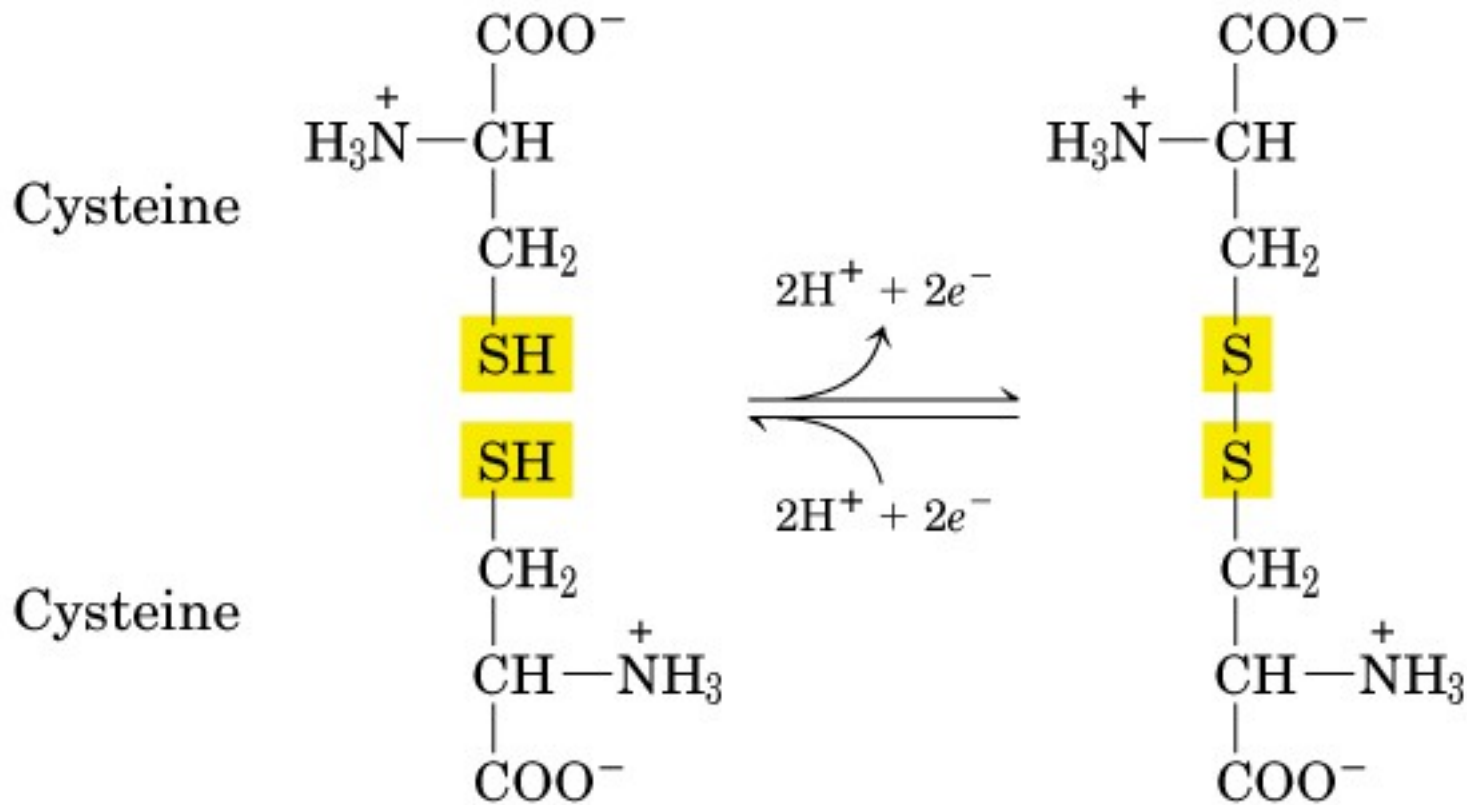
- Di-, tri-, tetra-, pentapeptídeos, etc., ou
- genericamente, *peptídeos* ou *oligopeptídeos* (até 30 ou mais aa)
- Polímeros maiores são chamados de *polipeptídeos*
 - Polipeptídeo: peso molecular menor que 10.000
 - Proteínas: geralmente maiores

Peptídeos são nomeados começando pelo resíduo N-terminal, que é colocado a esquerda



Pentapeptídeo Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu ou SGYAL.

Outro tipo de ligação covalente que ocorre é a **ligação (ponte) dissulfeto**



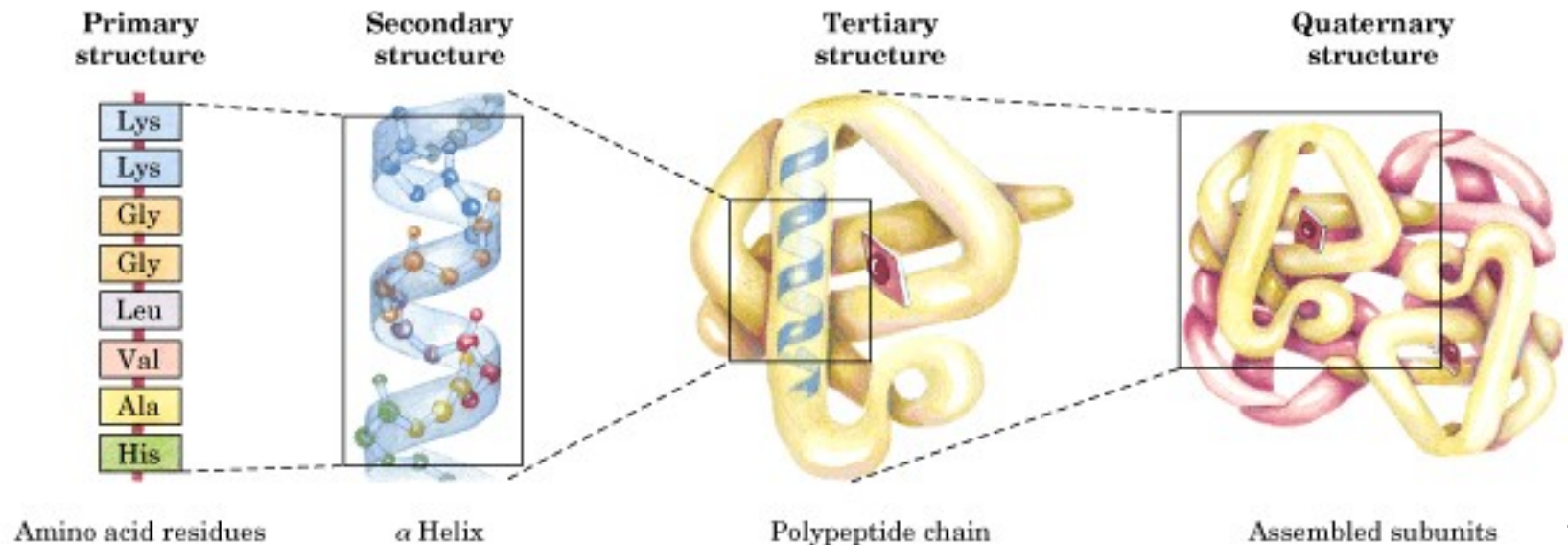
Estrutura das Proteínas pode ser descrita em 4 níveis de organização

Estrutura Primária : Sequência de Aminoácidos

Estrutura Secundária : Estrutura Local

Estrutura Terciária : Estrutura Tridimensional

Estrutura Quaternária: Subunidades



Proteínas: Estrutura Primária

A estrutura primária de uma proteína é a sequência de resíduos de aminoácidos que compõe a proteína.

Descrição das ligações covalentes
(ligações peptídicas e ligações
dissulfeto)

Proteínas: Estrutura Primária

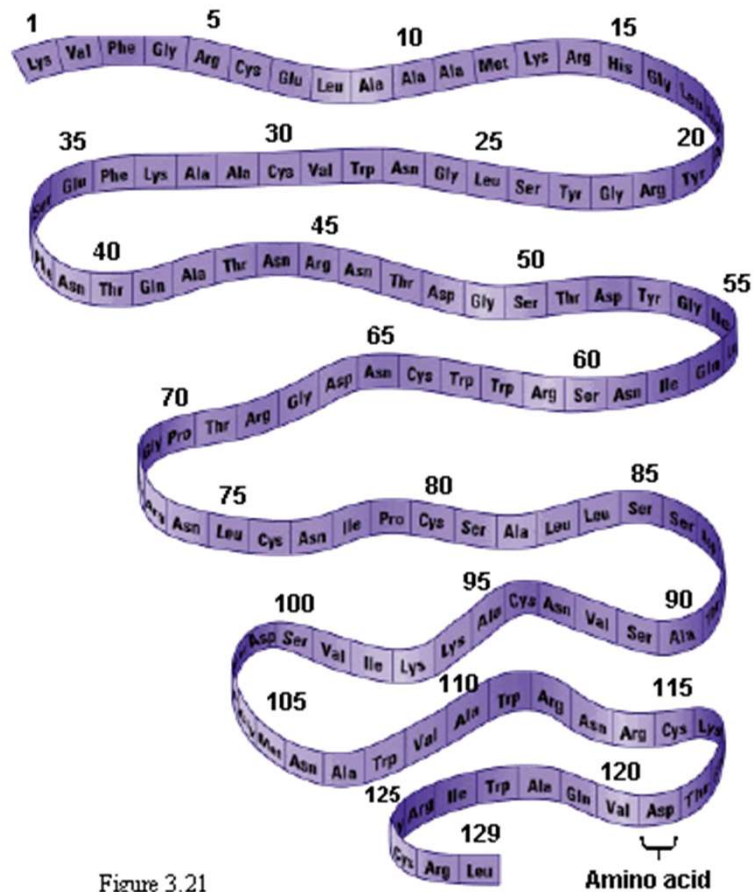


Figure 3.21

Primary Structure of Bacteriophage T4 Lysozyme

N-terminus

```

MET ASN ILE PHE GLU MET LEU ARG ILE ASP GLU GLY LEU
ARG LEU LYS ILE TYR LYS SER THR GLU GLY TYR TYR THR
ILE GLY ILE GLY HIS LEU LEU THR LYS SER PRO SER LEU
ASN ALA ALA LYS SER GLU LEU ASP LYS ALA ILE GLY ARG
ASN THR ASN GLY VAL ILE THR LYS ASP GLU ALA GLU LYS
LEU PHE ASN GLN ASP VAL ASP ALA ALA VAL ARG GLY ILE
LEU ARG ASN ALA LYS LEU LYS PRO VAL TYR ASP SER LEU
ASP ALA VAL ARG ARG ALA ALA LEU ILE ASN MET VAL PHE
GLN MET GLY GLU THR GLY VAL ALA GLY PHE THR ASN SER
LEU ARG MET LEU GLN GLN LYS ARG TRP ASP GLU ALA ALA
VAL ASN LEU ALA LYS SER ARG TRP TYR ASN GLN THR PRO
ASN ARG ALA LYS ARG VAL ILE THR THR PHE ARG THR GLY
THR TRP ASP ALA TYR LYS ASN LEU
    
```

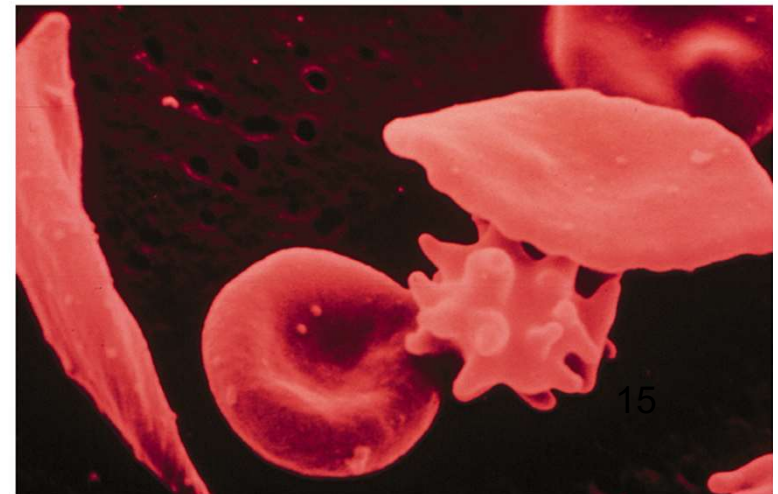
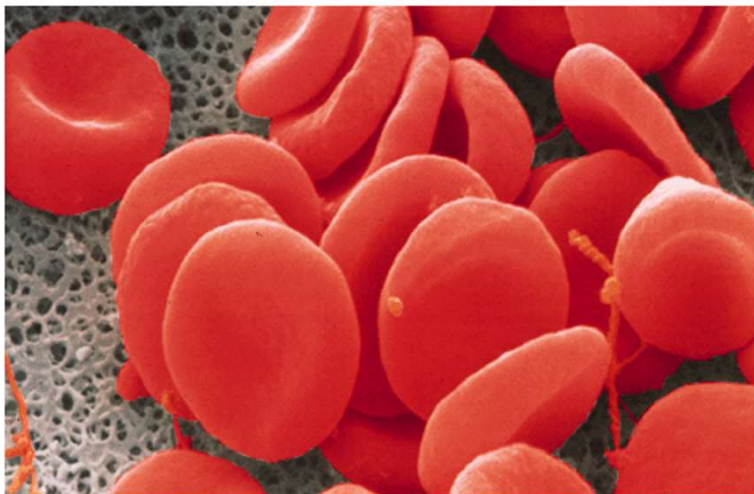
C-terminus

✓ A estrutura primária de uma proteína determina como ela se enovela em uma estrutura tridimensional única

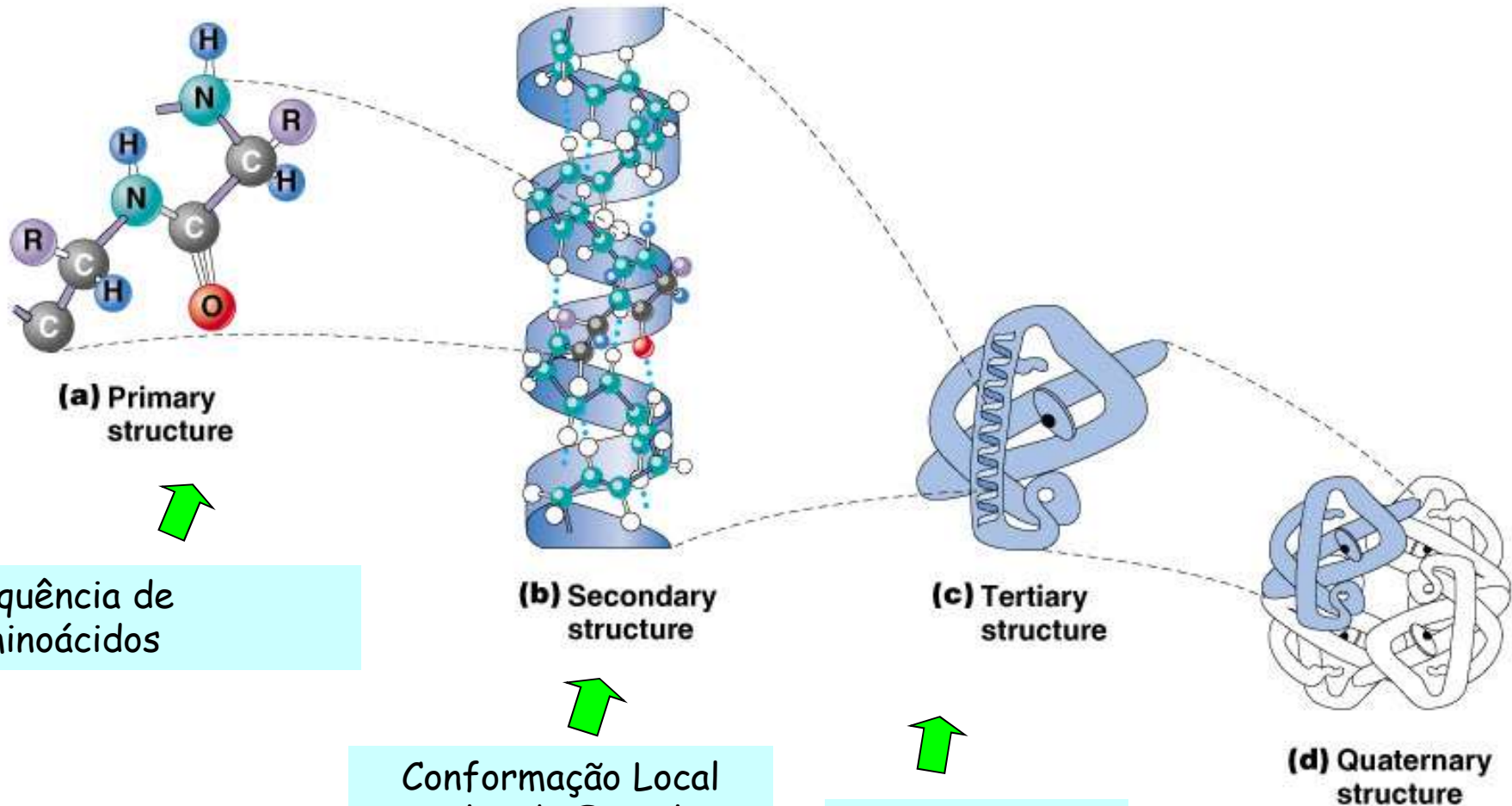
✓ Uma única modificação na sequência de aminoácidos pode alterar a função de uma proteína:

Anemia falciforme: doença génética Substituição do glutamato⁶ para uma valina⁶ em cada cadeia β da hemoglobina.

A mudança gera um sítio hidrofóbico, levando a agregação da molécula em feixes de fibras



Estrutura tridimensional de proteínas



Sequência de Aminoácidos

Conformação Local Regular do Esqueleto

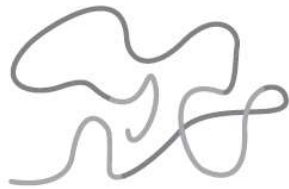
Conformação Tridimensional

Interação entre¹⁶ subunidades

A conformação de uma proteína é estabilizada por interações fracas

Conformação - Arranjo espacial dos átomos em uma proteína ou qualquer parte da proteína - qualquer estado estrutural sem a quebra de suas ligações covalentes.

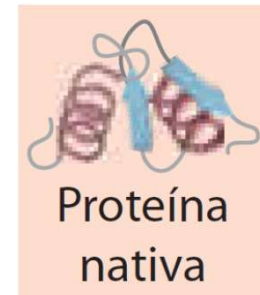
Proteínas nativas - Proteínas dobradas em qualquer conformação funcional



Proteína

Estado desenovelado

- interações de ligações de hidrogênio dos diversos grupos da cadeia polipeptídica com o solvente (água)



Proteína
nativa

Proteína nativa

- ligações dissulfeto (covalentes) e interações fracas (não covalentes)
 - ligações de hidrogênio
 - interações hidrofóbicas
 - interações iônicas

A conformação de uma proteína é estabilizada por interações fracas – principalmente as interações hidrofóbicas

Proteínas nativas – Ligações dissulfeto são fortes, mas poucas

Ligações de hidrogênio - para cada ligação de hidrogênio formada pela proteína e a água, uma ligação de hidrogênio entre moléculas de água é quebrada

Interações hidrofóbicas - no interior da proteína - cadeias laterais de aminoácidos hidrofóbicos. - estabilidade termodinâmica do **Sistema** - minimiza o número de moléculas de água ordenadas ao redor das porções hidrofóbicas

interações iônicas - par iônico ou uma ponte salina – Pontes Salinas internas estabilizam a estrutura de uma proteína e limitam a flexibilidade estrutural.

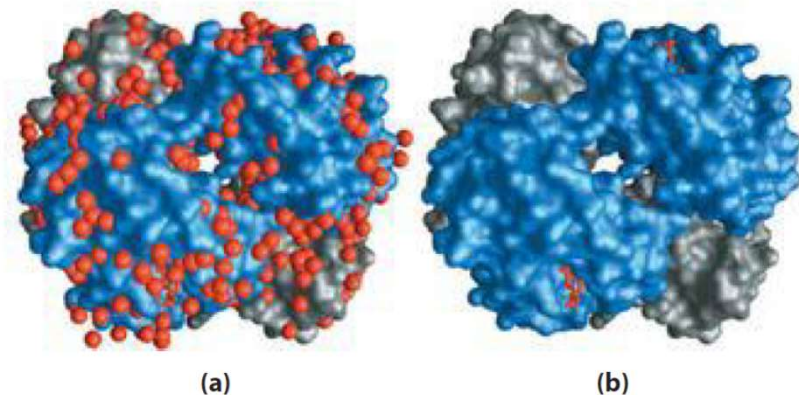
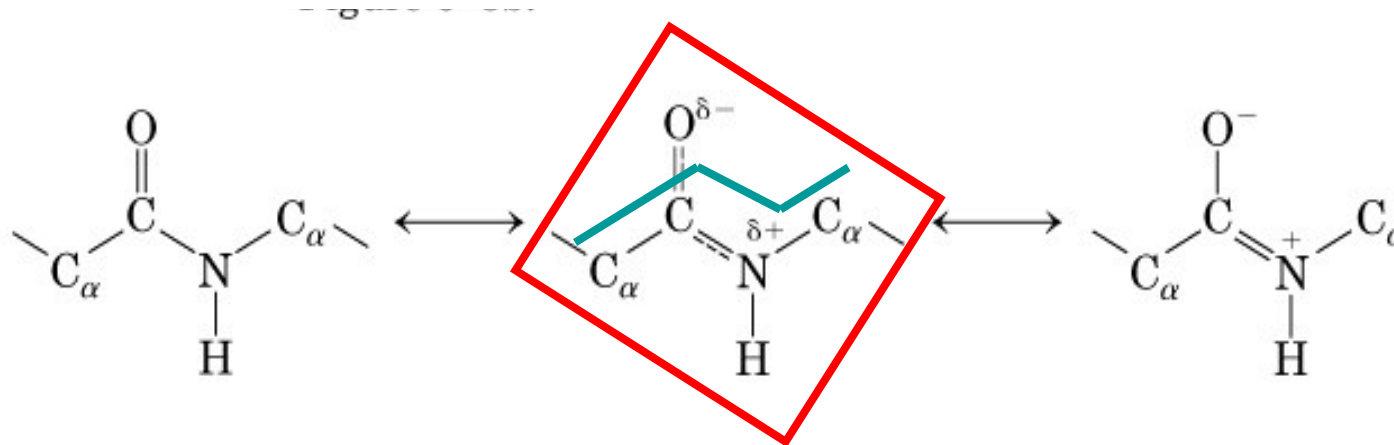


FIGURA 2-9 Ligação da água na hemoglobina. (PDB ID 1A3N) A estrutura cristalina da hemoglobina, mostrada (a) com moléculas de água ligadas (esferas vermelhas) e (b) sem as moléculas de água. As moléculas de água

Ligação Peptídica tem caráter de dupla ligação

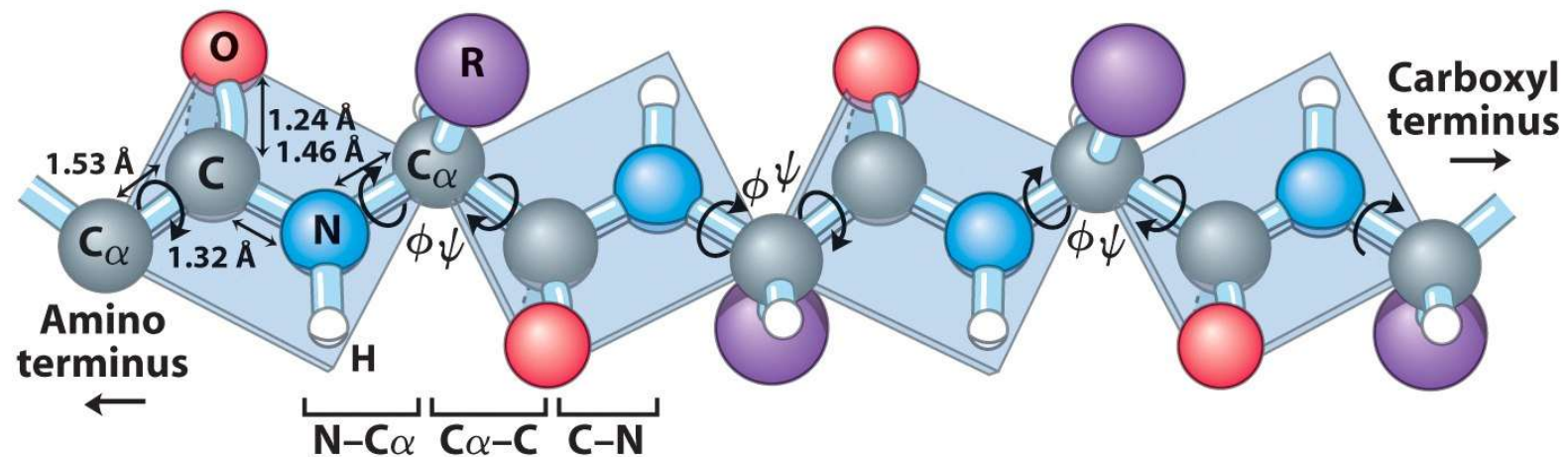
- ✓ A ligação C-N é mais curta que uma ligação C-N simples . Os 6 átomos envolvidos na ligação peptídica são coplanares
- ✓ Compartilhamento de elétrons entre o O carbonílico (carga parcial -) e o nitrogênio da amida (+)



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 peptídica não pode girar livremente.

Ligação Peptídica

- ✓ O esqueleto da cadeia polipeptídica pode ser considerado uma série de planos rígidos,
- ✓ Os planos consecutivos compartilham um ponto de rotação comum no carbono α



Estrutura Secundária

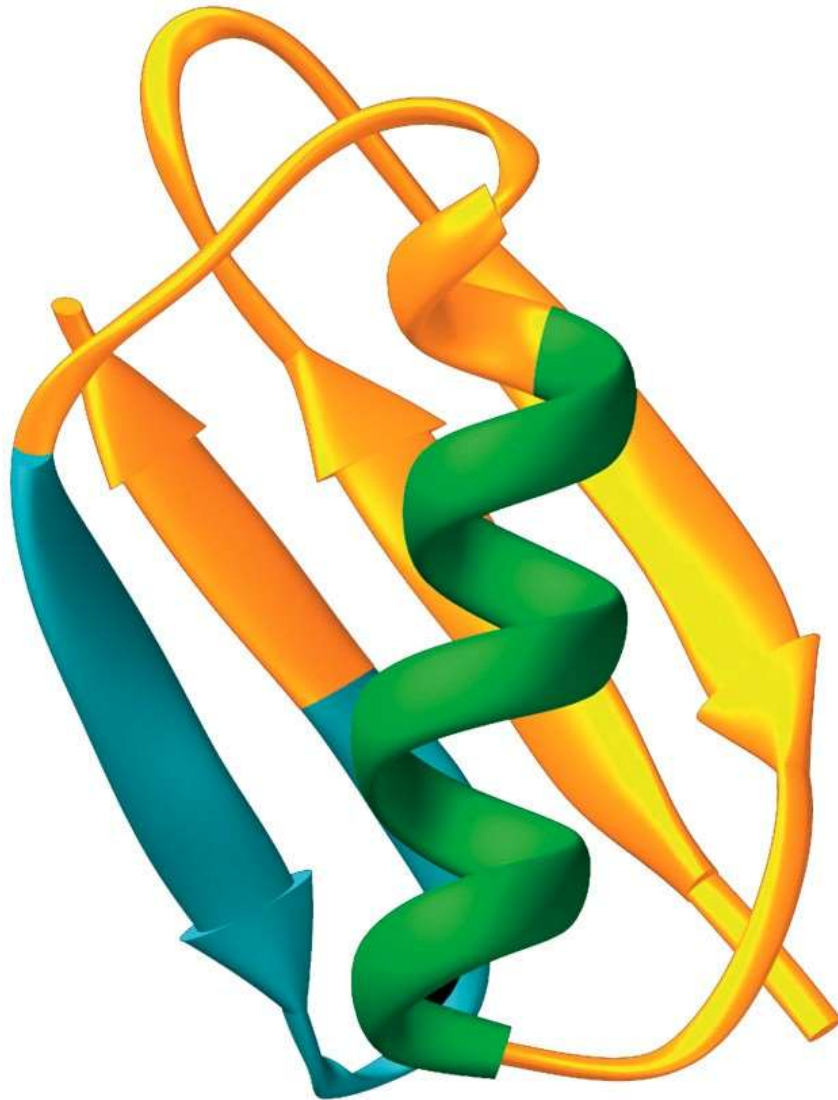
A estrutura secundária é definida como:
a **conformação local** do esqueleto de
ligações peptídicas.



Arranjo espacial dos átomos de uma proteína

Sem considerar a conformação das cadeias laterais ou a relação com outros 21 segmentos.

Estrutura Secundária



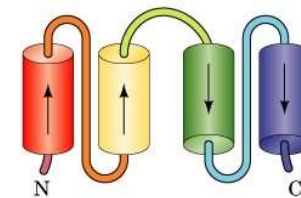
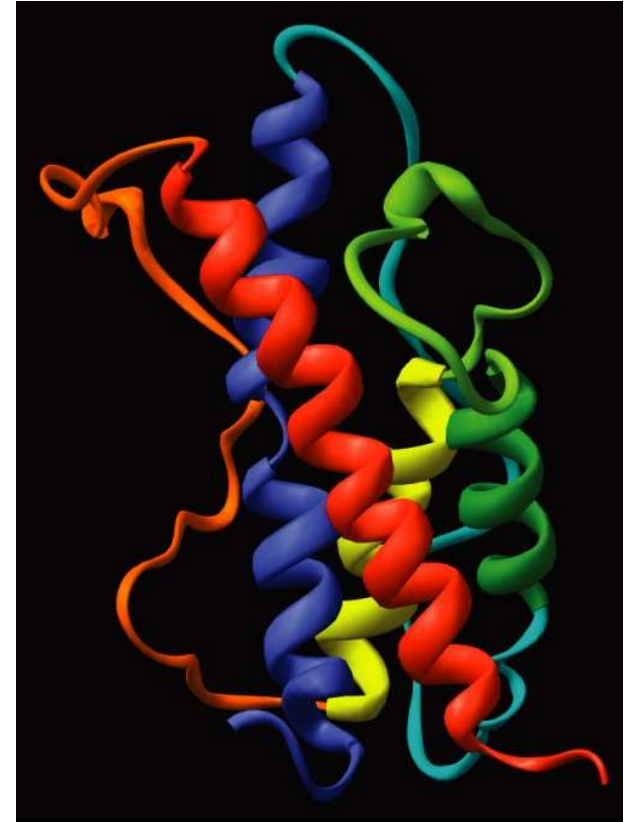
Existem 2 estruturas
regulares
predominantes:

α -hélice e a folha- β

A terceira é a Volta- β

α -hélice

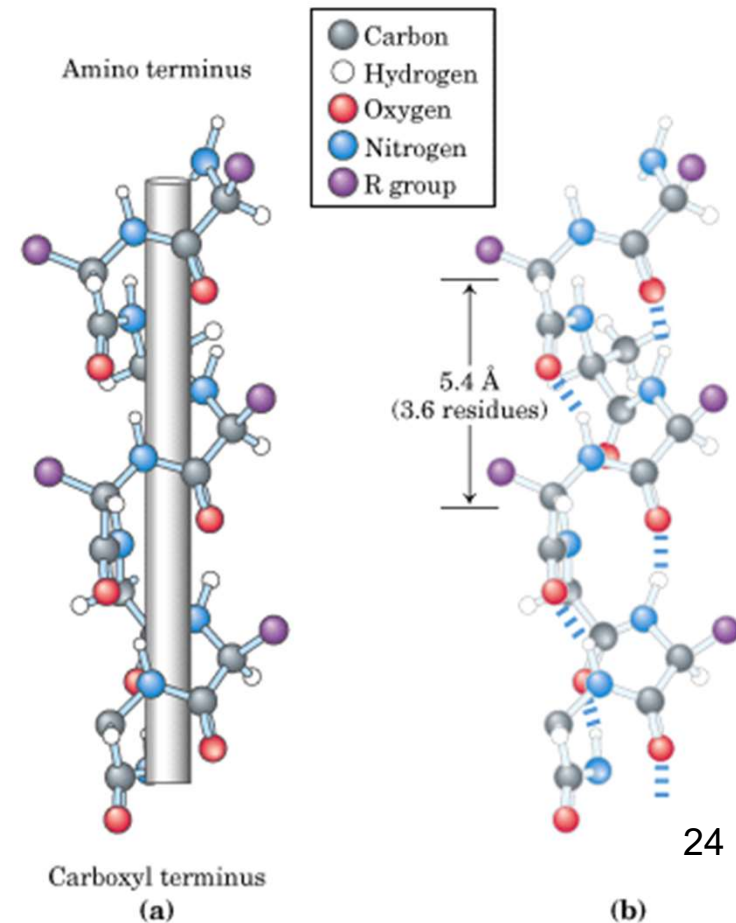
Arranjo mais simples que uma cadeia polipeptídica pode assumir, considerando-se suas ligações peptídicas rígidas, mas a rotação livre ao redor das outras ligações



α -hélice

- A α -hélice é um tipo de estrutura secundária comum de proteínas.
- É a estrutura predominante das α -queratinas (cabelos, chifre, unhas, etc.)

- Aproximadamente $\frac{1}{4}$ dos resíduos de aminoácidos em proteínas são encontrados como α -hélices
- O esqueleto do polipeptídeo está organizado ao redor de um eixo imaginário longitudinal que passa pelo meio da hélice
- Grupos R dos aminoácidos projetam-se para fora.



Cadeias Laterais estão projetadas para fora do eixo

Modelo bola e bastão:

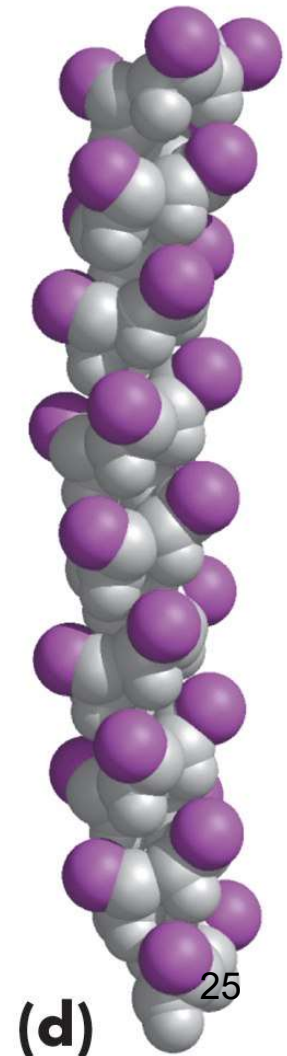
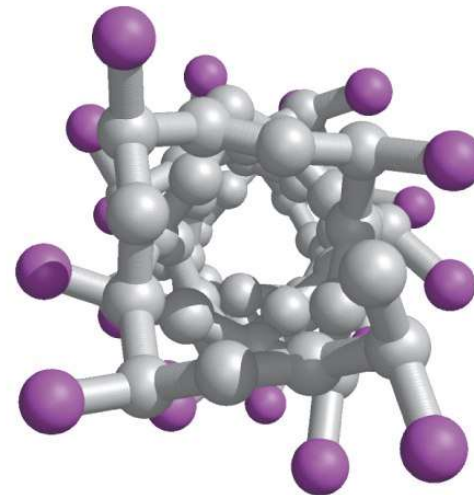
- Grupos R púrpura projetando-se para fora
- Falsa impressão de hélice oca,**

Modelo do volume atômico:

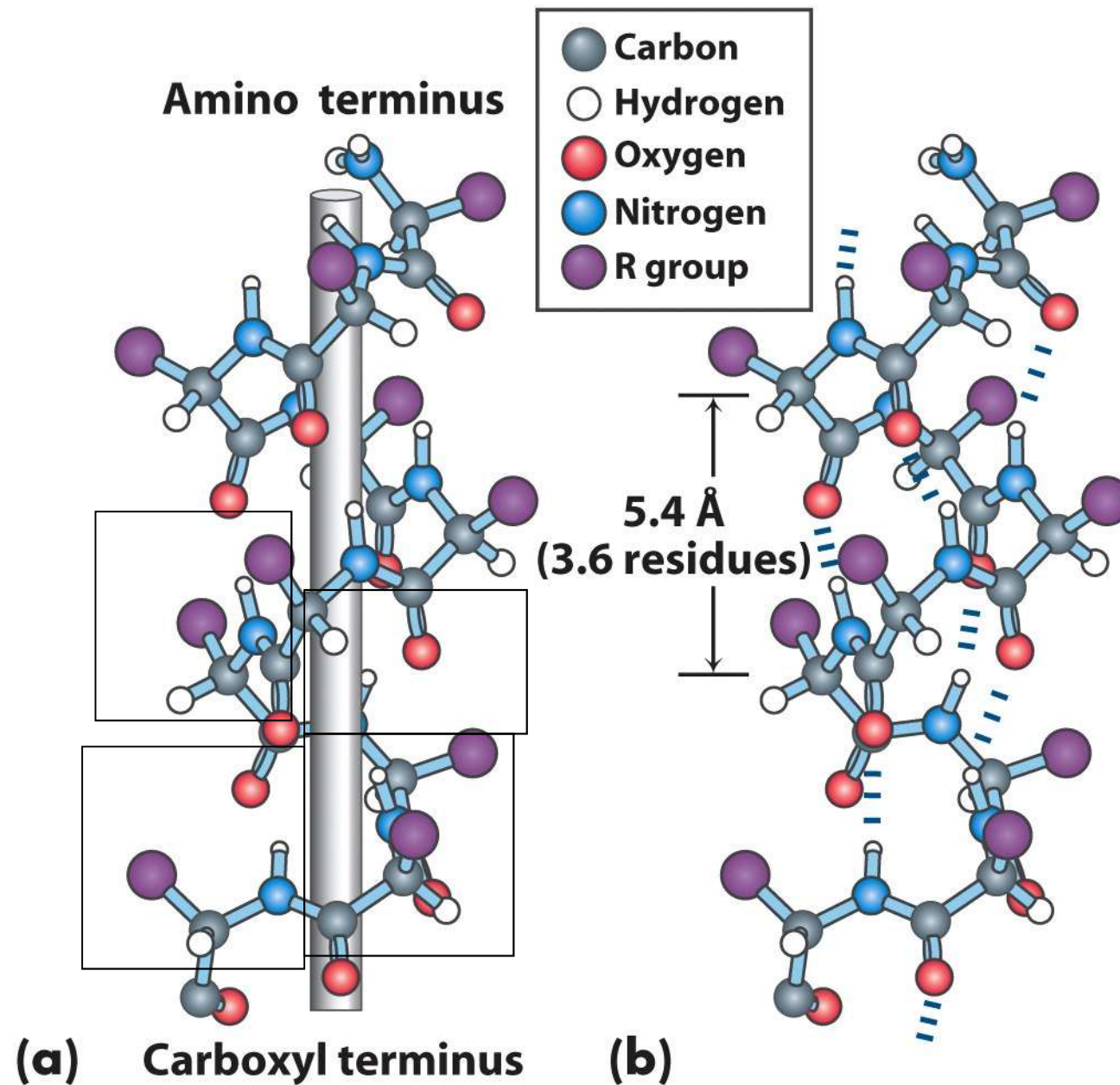
- mostra que os átomos no centro da α -hélice estão em contato muito próximo

Space-filling Model

Volume atômico



Ligações de Hidrogênio Mantêm a Estrutura Helicoidal



✓ Ligações de H

Entre o H ligado ao N e o O carbonílico que está 4 resíduos distante na cadeia polipeptídica

A estabilidade da α -hélice

Fatores que impõe restrições na estabilidade da hélice:

1. **Repulsão (ou Atração) eletrostática entre cadeias laterais carregadas (grupos R)**
2. **Grupos R muito volumosos**
3. **Presença de Prolina e Glicina**
4. **Aminoácidos perto do fim da hélice**

Probabilidade de um resíduo de amino ácido assumir a conformação de α -hélice

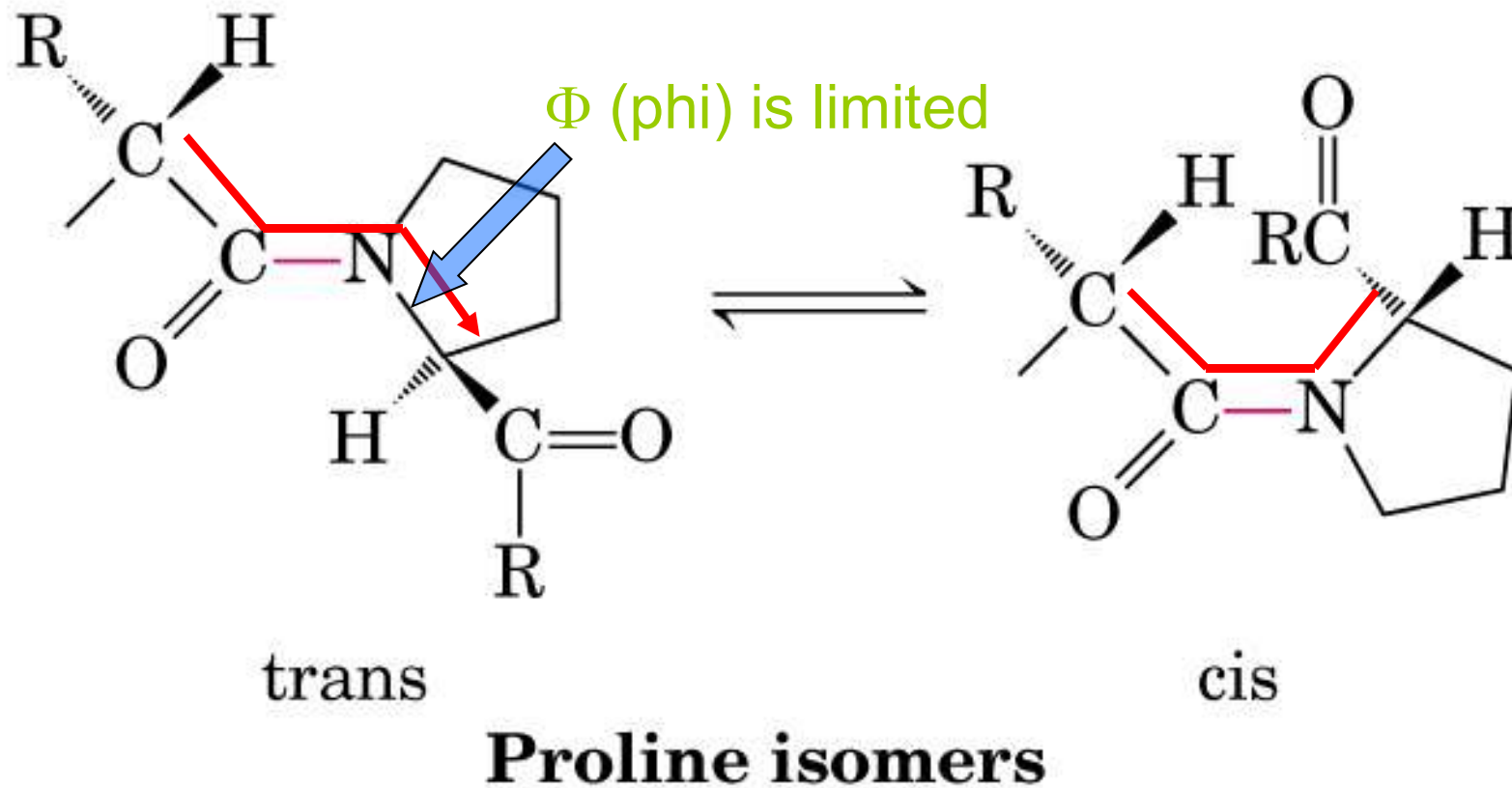
TABLE 4-2 Propensity of Amino Acid Residues to Take Up an α -Helical Conformation

Amino acid	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*	Amino acid	$\Delta\Delta G^\circ$ (kJ/mol)*
Ala	0	Leu	0.79
Arg	0.3	Lys	0.63
Asn	3	Met	0.88
Asp	2.5	Phe	2.0
Cys	3	Pro	>4
Gln	1.3	Ser	2.2
Glu	1.4	Thr	2.4
Gly	4.6	Tyr	2.0
His	2.6	Trp	2.0
Ile	1.4	Val	2.1

Diferença de ΔG em relação a alanina. Valores altos denotam maior dificuldade

Sources: Data (except proline) from Bryson, J.W., Betz, S.F., Lu, H.S., Suich, D.J., Zhou, H.X., O'Neil, K.T., & DeGrado, W.F. (1995) Protein design: a hierarchic approach. *Science* 270, 935. Proline data from Myers, J.K., Pace, C.N., & Scholtz, J.M. (1997) Helix propensities are identical in proteins and peptides. *Biochemistry* 36, 10, 026

Prolina desestabiliza a hélice: o átomo de nitrogênio faz parte de um anel rígido.



A estabilidade da α -hélice

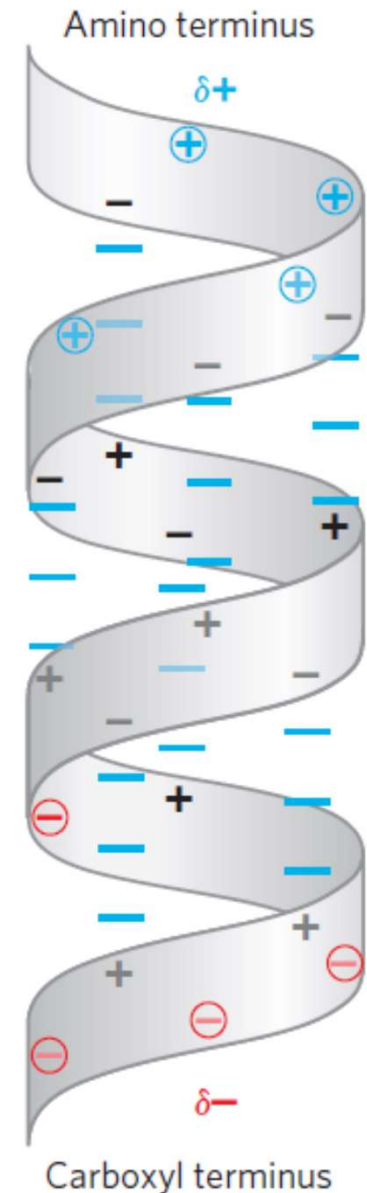
Fatores que impõe restrições na estabilidade da hélice:

Aminoácidos perto do fim da hélice

4 últimos resíduos de cada extremidade não participam de pontes de hidrogênio

Aminoácidos carregados negativamente se situam próximos a carboxila terminal...

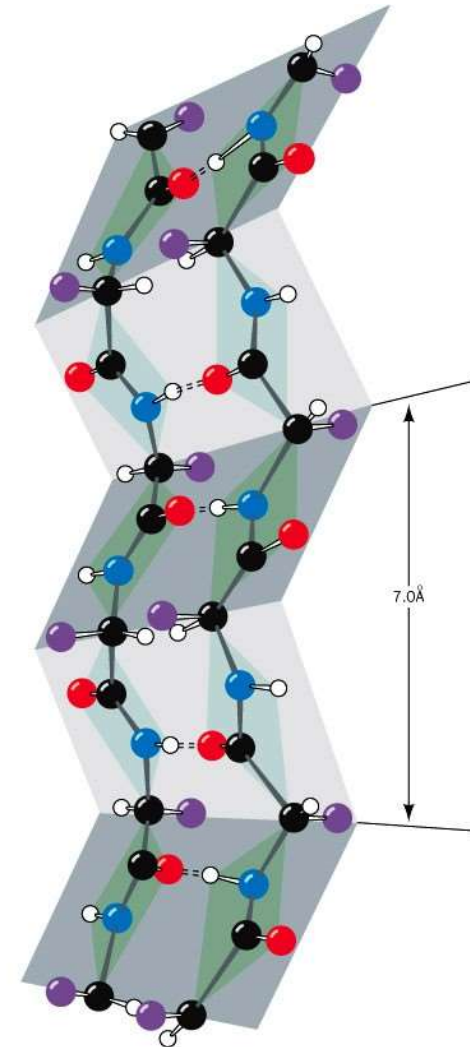
O oposto é válido para a porção amino terminal



Folhas β

A conformação β é um tipo de estrutura secundária que **maximiza as pontes de hidrogênio** entre os esqueletos peptídicos adjacentes, enquanto mantém os ângulos de torção permitidos.

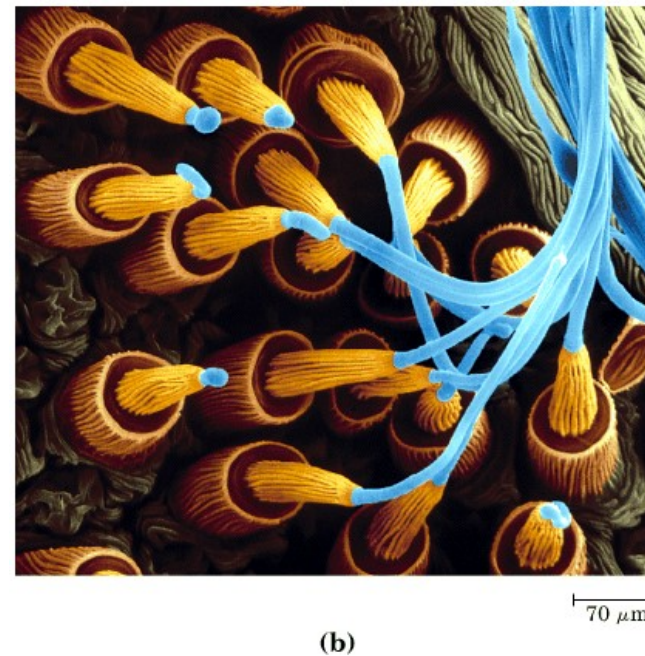
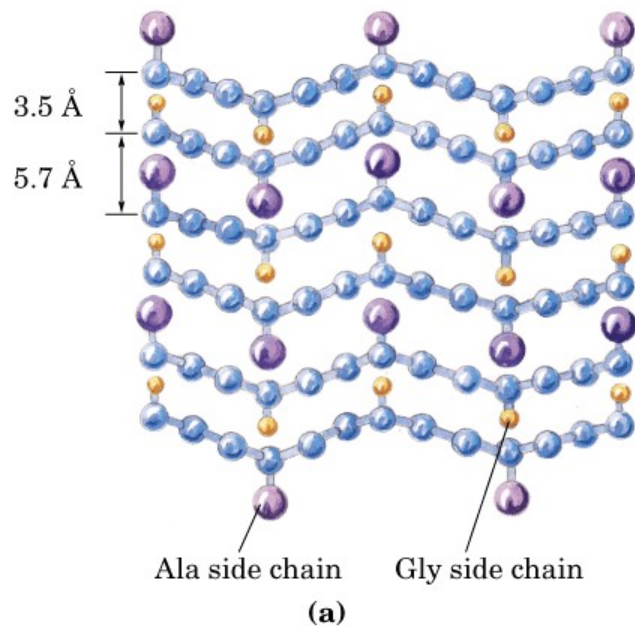
O esqueleto da cadeia polipeptídica é **estendido em ziguezague**.



Irving Geis/Geis Archives Trust. Copyright Howard Hughes Medical Institute. Reproduced with permission.

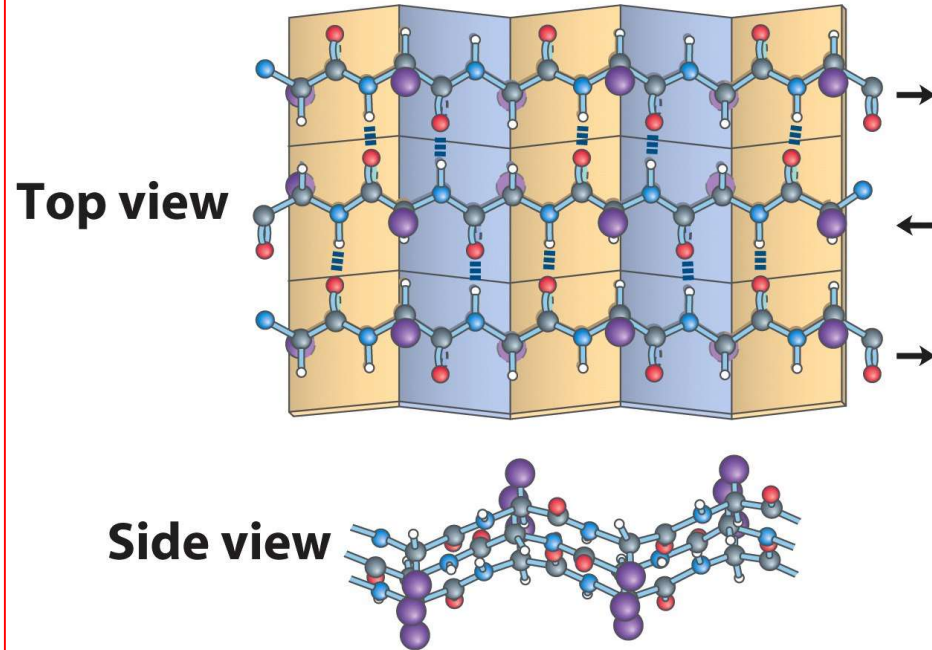
Folhas β

- Ex.: **fibroína** da seda e teias de aranha
- As cadeias polipeptídicas encontram-se dispostas lado a lado formando uma estrutura em **folha pregueada β** .

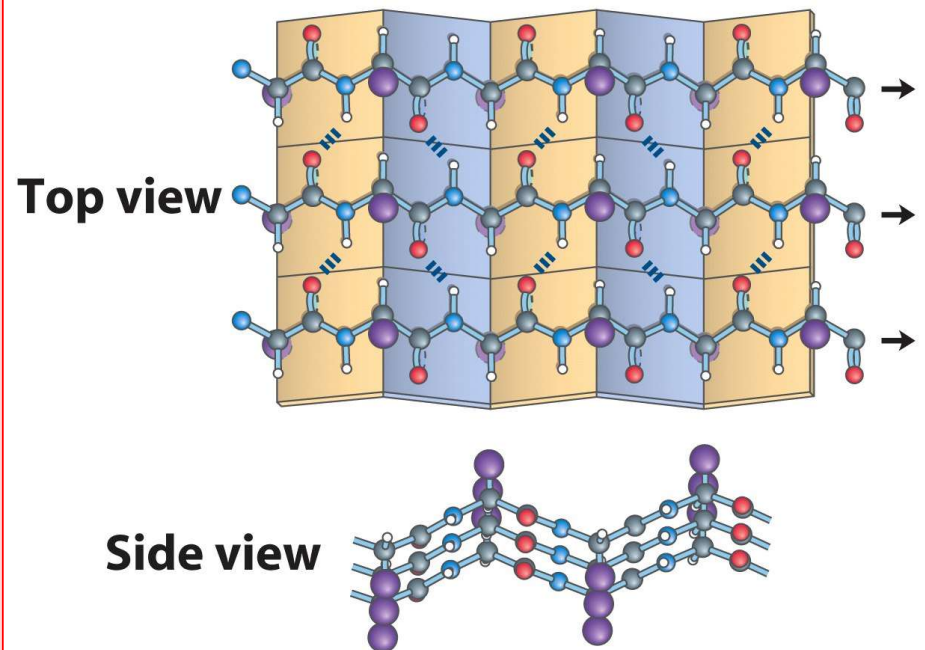


Folhas β

(a) Antiparalela



(b) Paralela

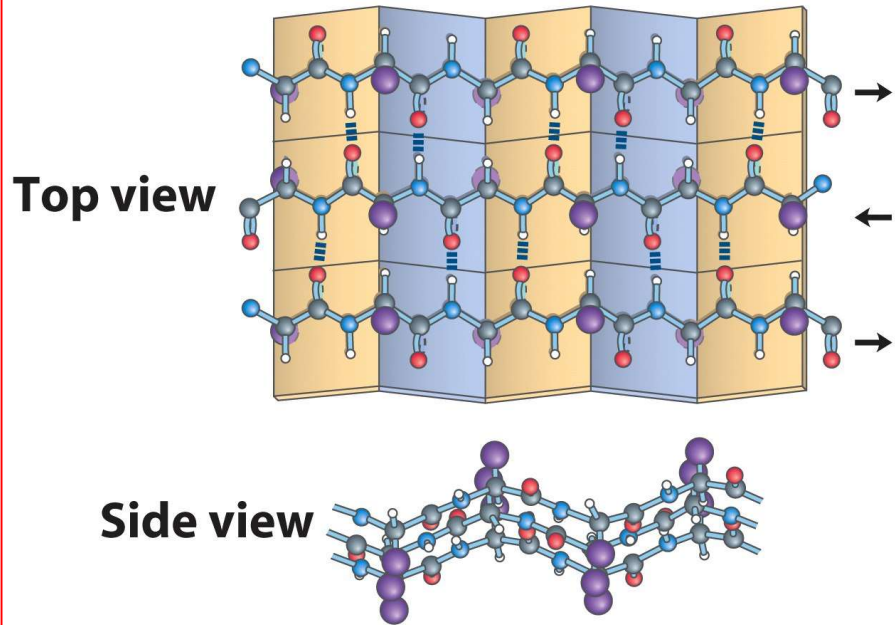


As cadeias podem ser: **paralelas** (mesma orientação amino-carboxi) ou **anti-paralelas**.

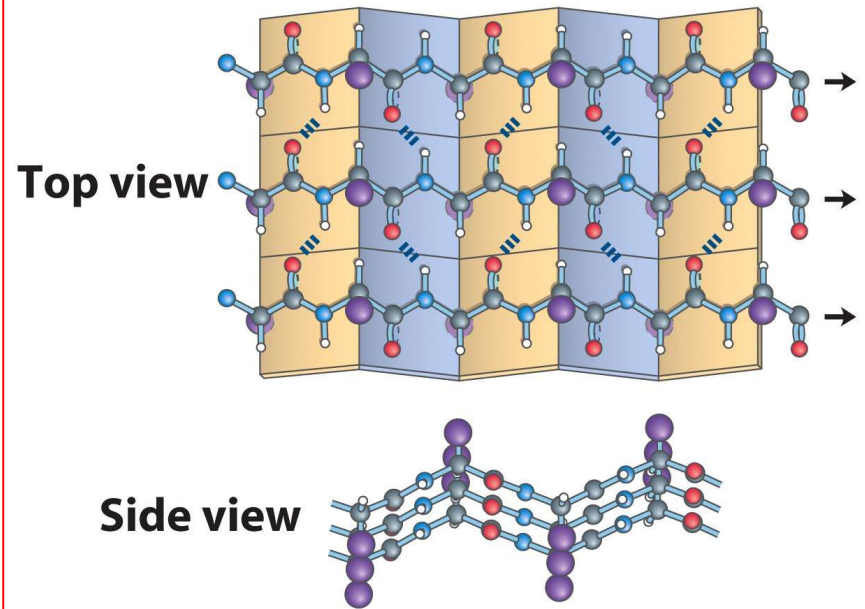
Pontes de H perpendiculares ao eixo da cadeia

Folhas β

(a) Antiparallel



(b) Parallel

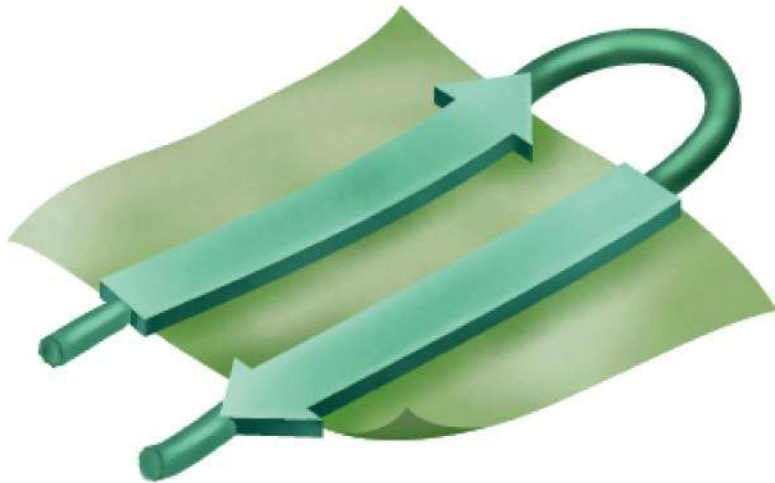


Grupos R projetam-se para cima e para baixo da cadeia

Grupos R pequenos (Gly, Ala) prevalecem (Folhas β podem ser agrupadas em camadas, e as cadeias laterais de aminoácidos que se tocam precisam ser pequenas).

Folhas β : representação

(a)



(b)

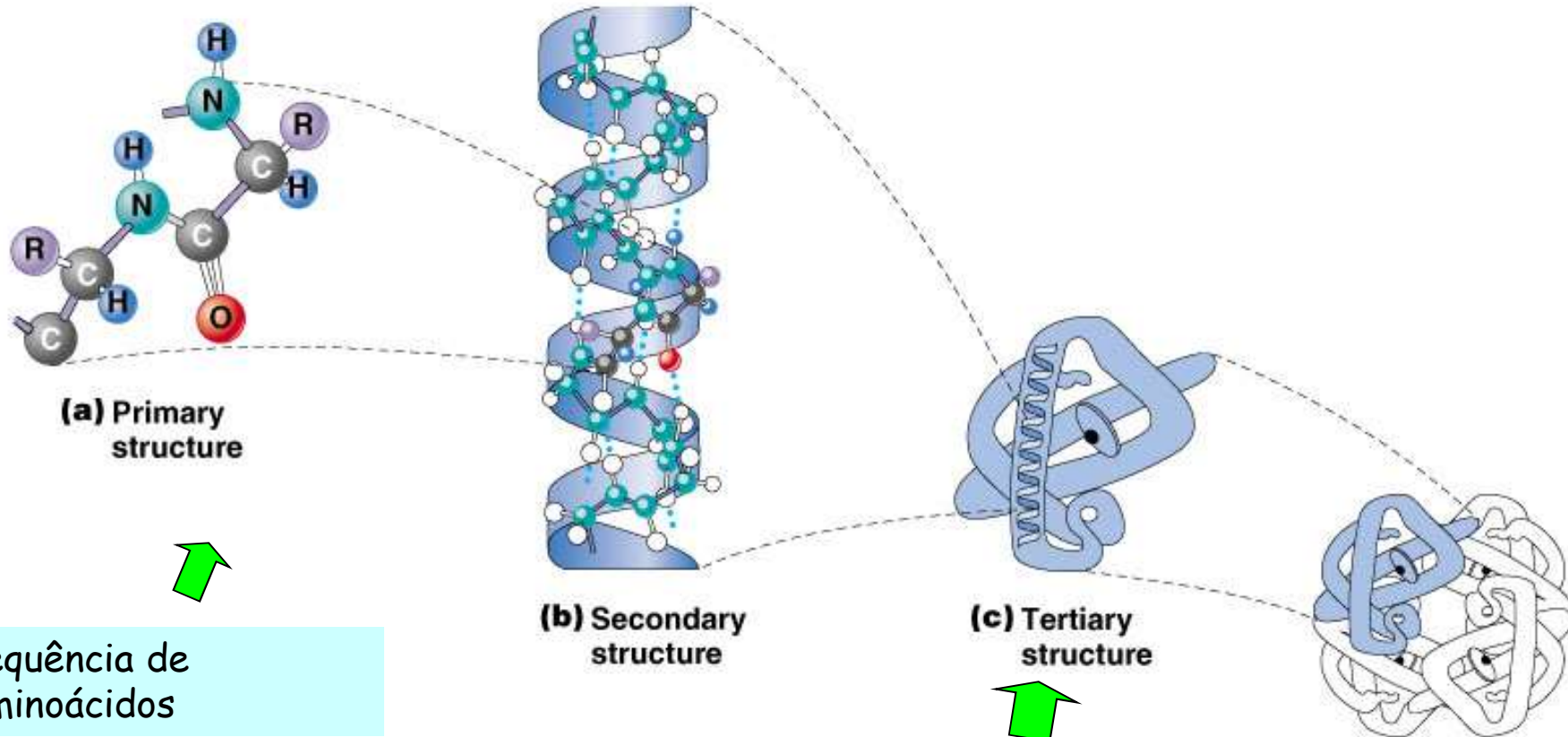


Figure 6-13 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

Fitas antiparalelas

Fitas paralelas

Estrutura tridimensional de proteínas



Sequência de Aminoácidos



Conformação Local
Arranjo espacial de
resíduos de aminoácidos
adjacentes na cadeia
polipeptídica



Conformação
tridimensional
inclui interações entre
aminoácidos distantes
na sequência do
polipeptídeo



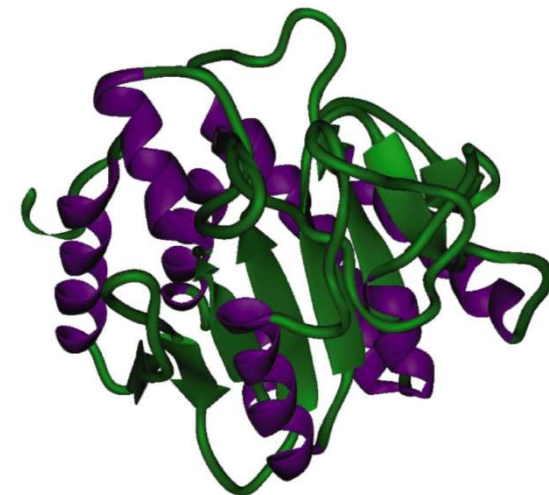
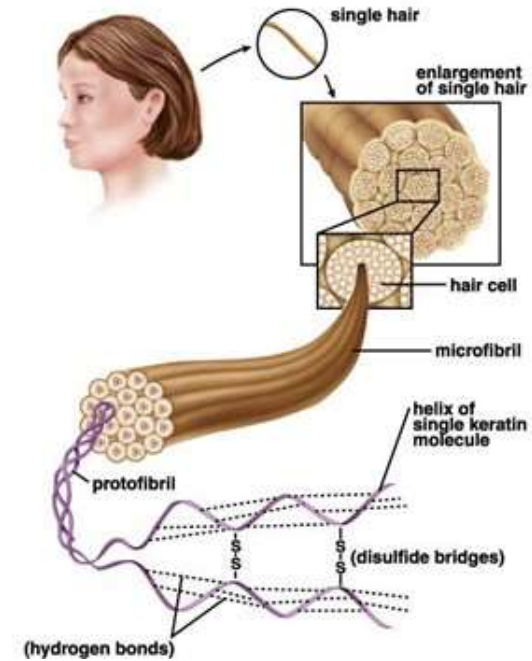
Interação entre ≠
subunidades



Proteínas são classificadas em 2 grupos baseadas em suas estruturas terciárias

- **Proteínas fibrosas** – cadeias polipeptídicas arranjadas em fibras (ou folhas) alongadas.

- **Proteínas globulares** - cadeias polipeptídicas enoveladas em estrutura globular.



Proteínas fibrosas

- **Proteínas fibrosas** – cadeias polipeptídicas arranjadas em fibras (ou folhas) longas
- Dão força e/ou flexibilidade.
- **Insolúveis em água**: grande quantidade de aminoácidos hidrofóbicos.

Tipo único de estrutura secundária, com estrutura terciária simples.

Exemplos: α -queratina, colágeno e proteína da seda.

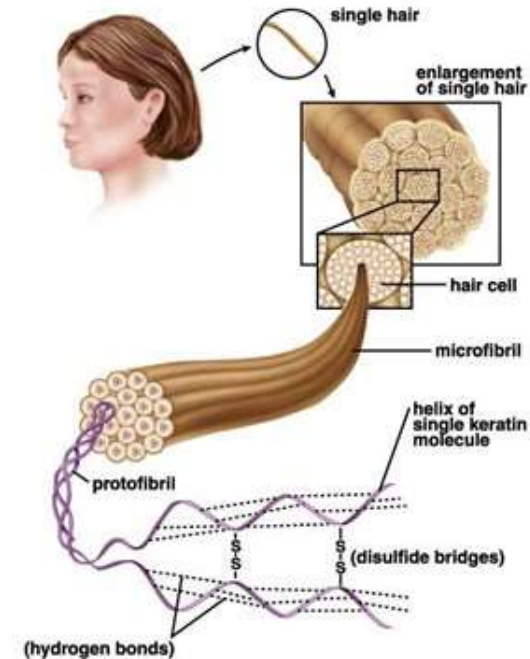
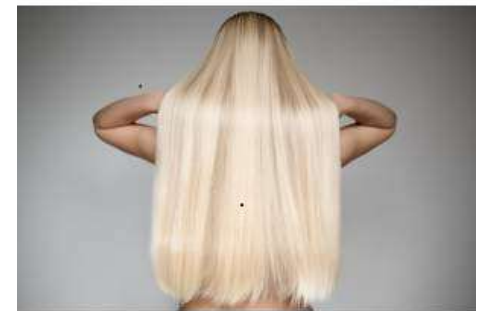
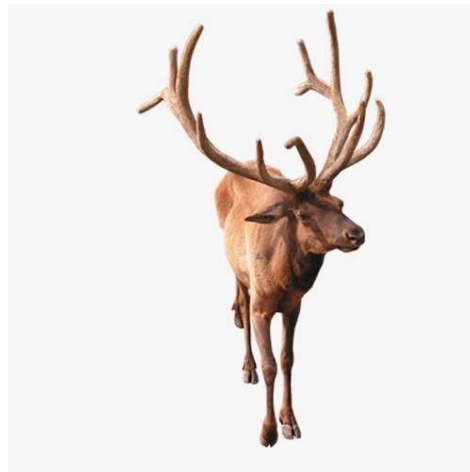


TABLE 4-3 Secondary Structures and Properties of Some Fibrous Proteins

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, nails
β Conformation	Soft, flexible filaments	Silk fibroin
Collagen triple helix	High tensile strength, without stretch	Collagen of tendons, bone matrix

Proteínas fibrosas

- α -queratina: Força.



Proteínas fibrosas

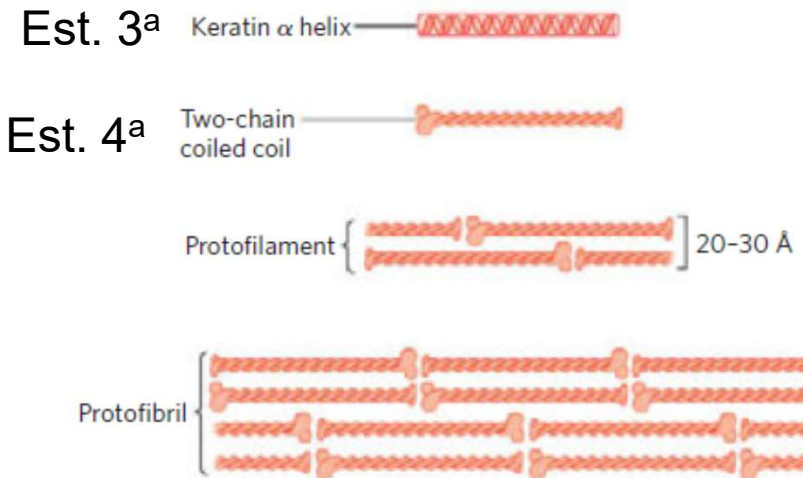
- α -queratina: Força.

2 ou 3 cadeias em α -hélice associam-se lateralmente, formando cabos helicoidais que reunidos formam fibras.

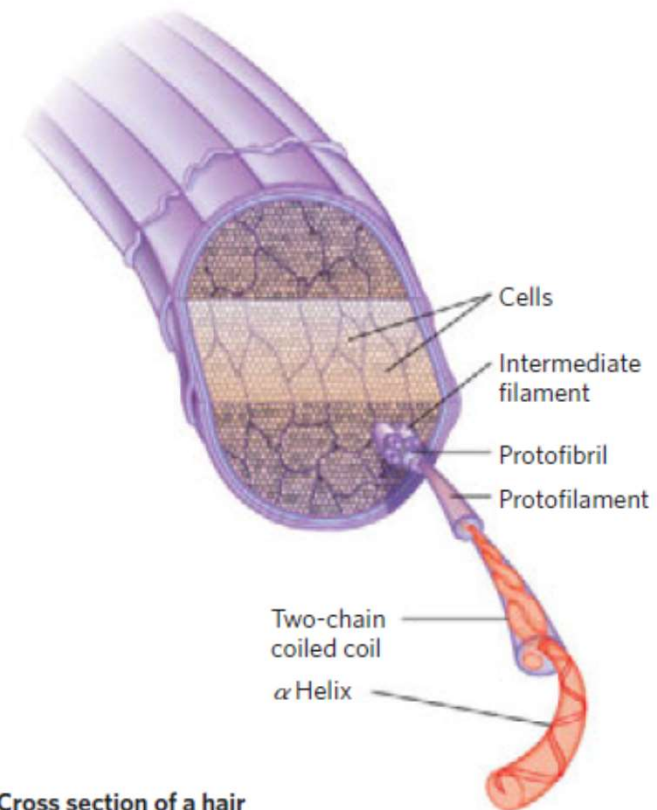
A superfície da hélice onde os aminoácidos se tocam é composta de aminoácidos hidrofóbicos – estrutura compacta.

Rica em Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe.

Ligações cruzadas entre as hélices dão força - ligações dissulfeto entre cisteínas de diferentes hélices.



a)



b) Cross section of a hair

Proteínas fibrosas

- colágeno: força.

Hélice do colágeno é \neq da α -hélice.

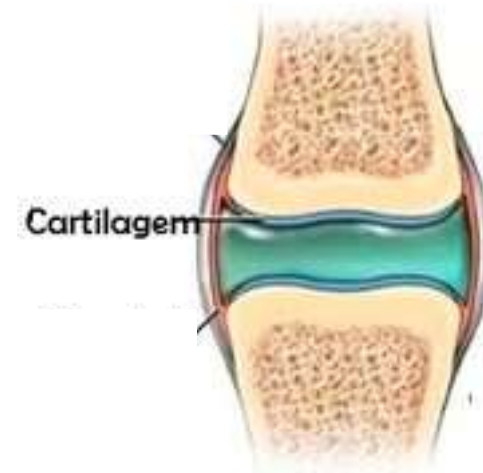
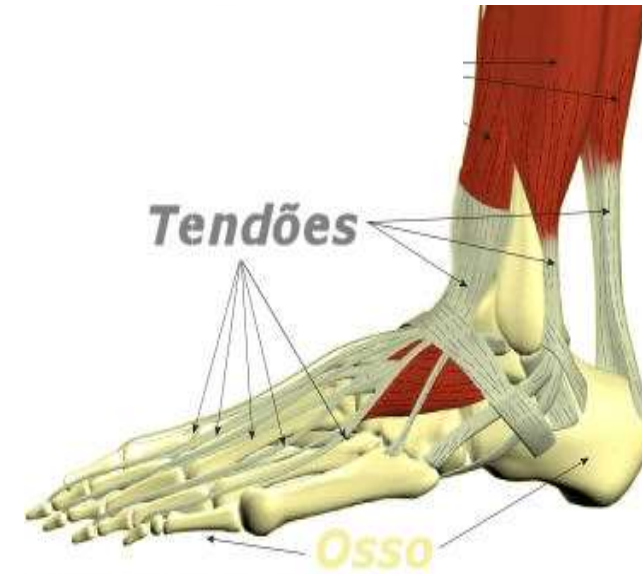
Apenas 3 aminoácidos por volta

Composição:

35 % Gly

11 % Ala

21 % Pro e 4-Hyp (hidroxiprolina)



Proteínas fibrosas

- colágeno: força.



Composição:

35 % Gly

11 % Ala

21 % Pro e 4-Hyp (hidroxiprolina)

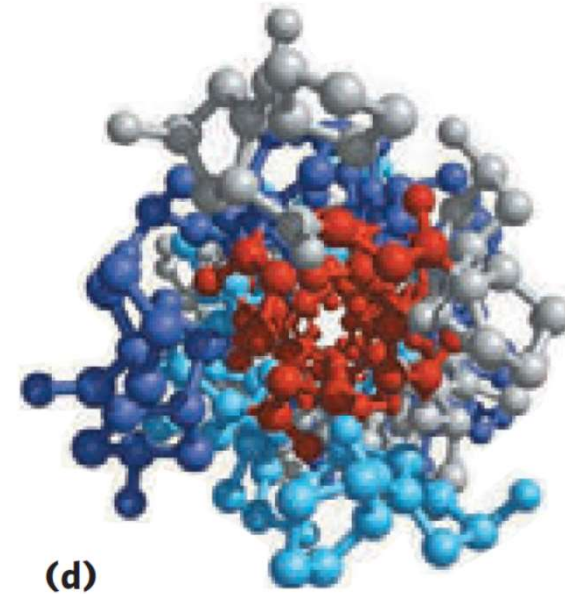
Gly-X-Y
Gly-Pro-4-Hyp
100%- 28%- 38%.



(a)
Hélice com 3
resíduos por volta



(c)
3 helices enoveladas



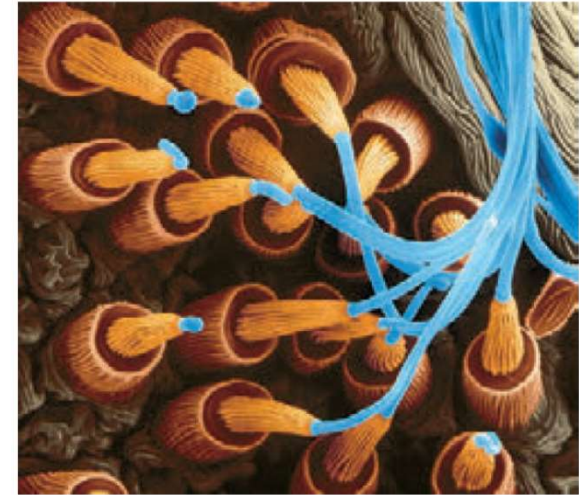
(d)
3 helices enoveladas
vistas de cima, com
Gly em vermelho

Proteínas fibrosas

- proteína da seda

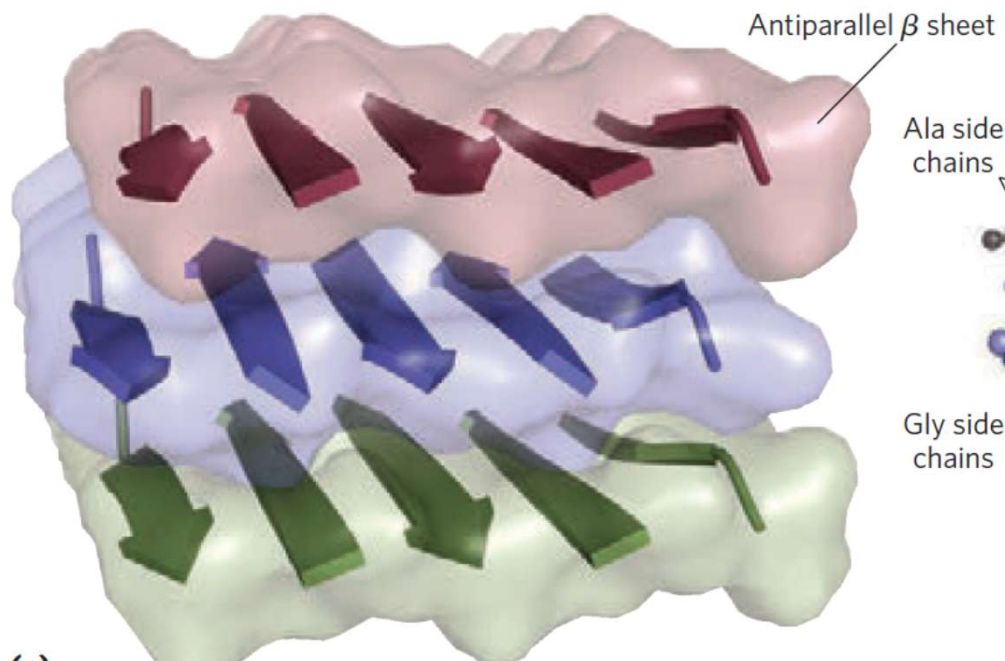
Produzida por insetos e aranhas

Folhas β antiparalelas ricas em Gly e Ala.
Interações de Van der Waals entre as cadeias



(b)

70 μm

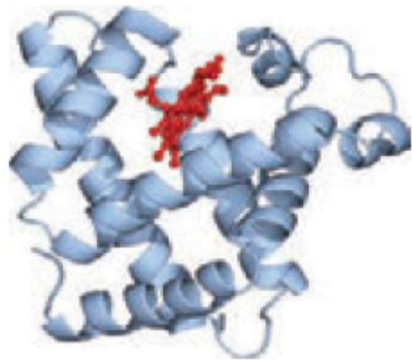


Seda não estica, pois as folhas β já estão estendidas,

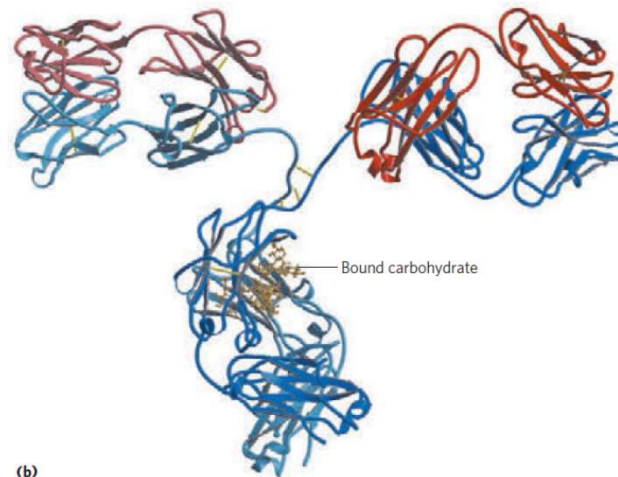
mas é flexível (Interações de Van der Waals são fracas).

Proteínas globulares

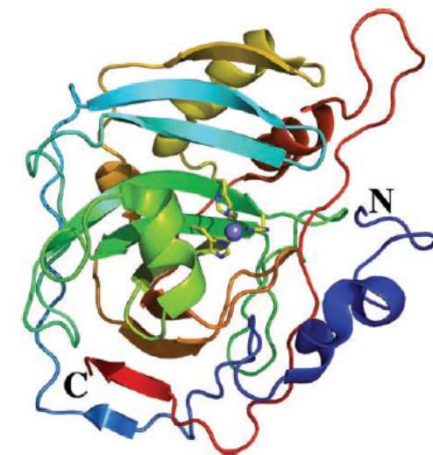
A diversidade estrutural reflete a diversidade funcional



Mioglobina com grupo heme



IgG



Anidrase carbônica:
uma enzima

Proteínas globulares

As proteínas globulares podem assumir uma grande variedade de formatos.

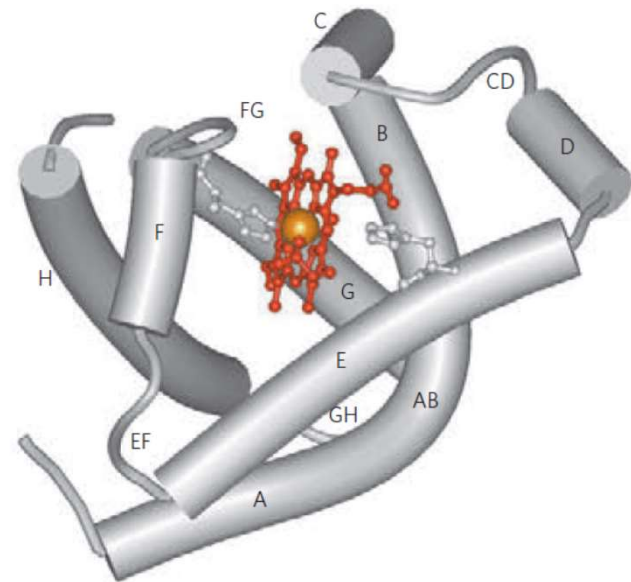
Proteínas globulares podem ser formadas por α -hélices, folhas β -pregueadas e voltas.

TABLE 4-4 Approximate Proportion 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 <i>c</i> (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

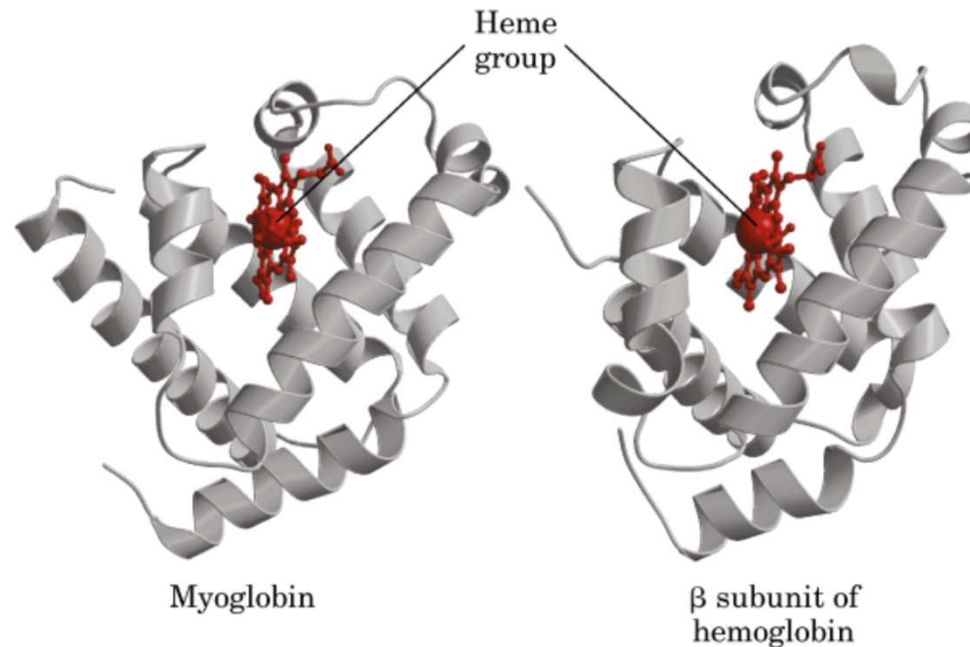
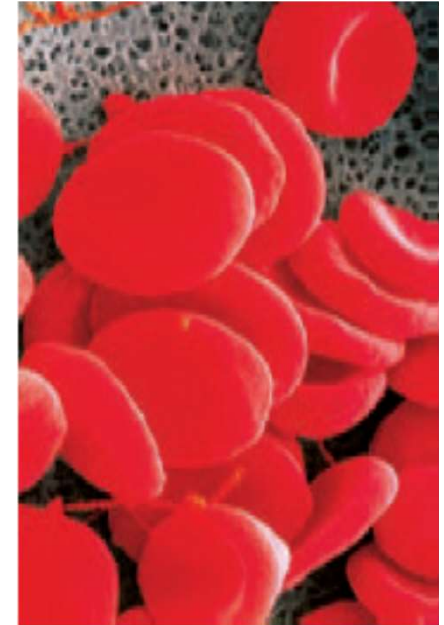
Mioglobina

- Proteína pequena (PM 16.700) encontrada no músculo
- Responsável pela cor vermelha do músculo.
- Possui 1 sítio de ligação ao O₂
- Cadeia polipeptídica única de 153 aa, contendo 8 hélices (78 % dos resíduos de aa)



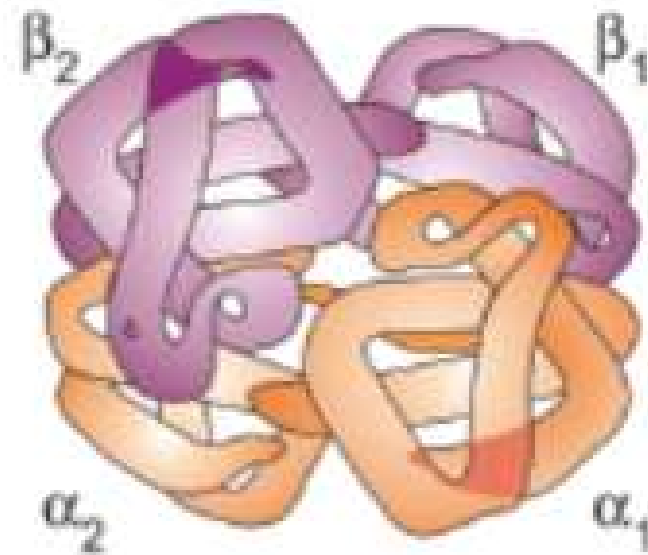
Hemoglobina

- Presente nas hemácias (aproxim. 1/3 do seu peso).
- quatro cadeias polipeptídicas,
 - duas α (com 141 aminoácidos) (α_1 e α_2)
 - duas β (com 146 aminoácidos) (β_1 e β_2).
- Cada cadeia possui estrutura terciária semelhante a mioglobina



Hemoglobina

- Na estrutura quaternária da hemoglobina, as interações não covalentes são muito mais numerosas entre subunidades diferentes — α/β — do que entre subunidades iguais — α/α e β/β . dois dímeros, $\alpha_1 \beta_1$ e $\alpha_2 \beta_2$
- Interações hidrofóbicas
- Ligações de hidrogênio
- Pares iônicos



Exercícios

1) a) Defina Estrutura primária, secundária, terciária e quaternária de uma proteína.

b) Todas as proteínas possuem estrutura quaternária? Por quê?

2) Diferencie uma estrutura secundária em α -hélice de uma estrutura em folhas B, com relação aos parâmetros abaixo. Explique cada resposta.

a) amino ácidos presentes

b) como ocorrem as interações fracas que estabilizam a estrutura secundária, e quais são estas interações;

c) posicionamento dos grupos R (cadeia lateral de aminoácidos).

3) Defina proteínas fibrosas e globulares, correlacionando estrutura e função e cite exemplos.

4) O que mantém uma proteína na sua conformação nativa? Explique .

5) Qual dos peptídeos é mais propenso a assumir uma estrutura de α -hélice? Por quê?

(a) LKAENDEAARAMSEA

(b) CRAGGFPPWDQPGTSN