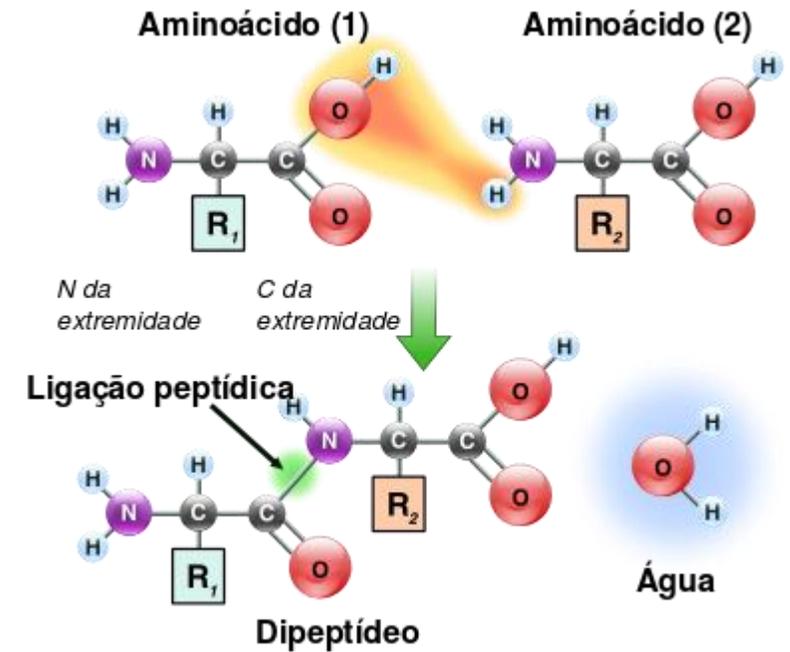
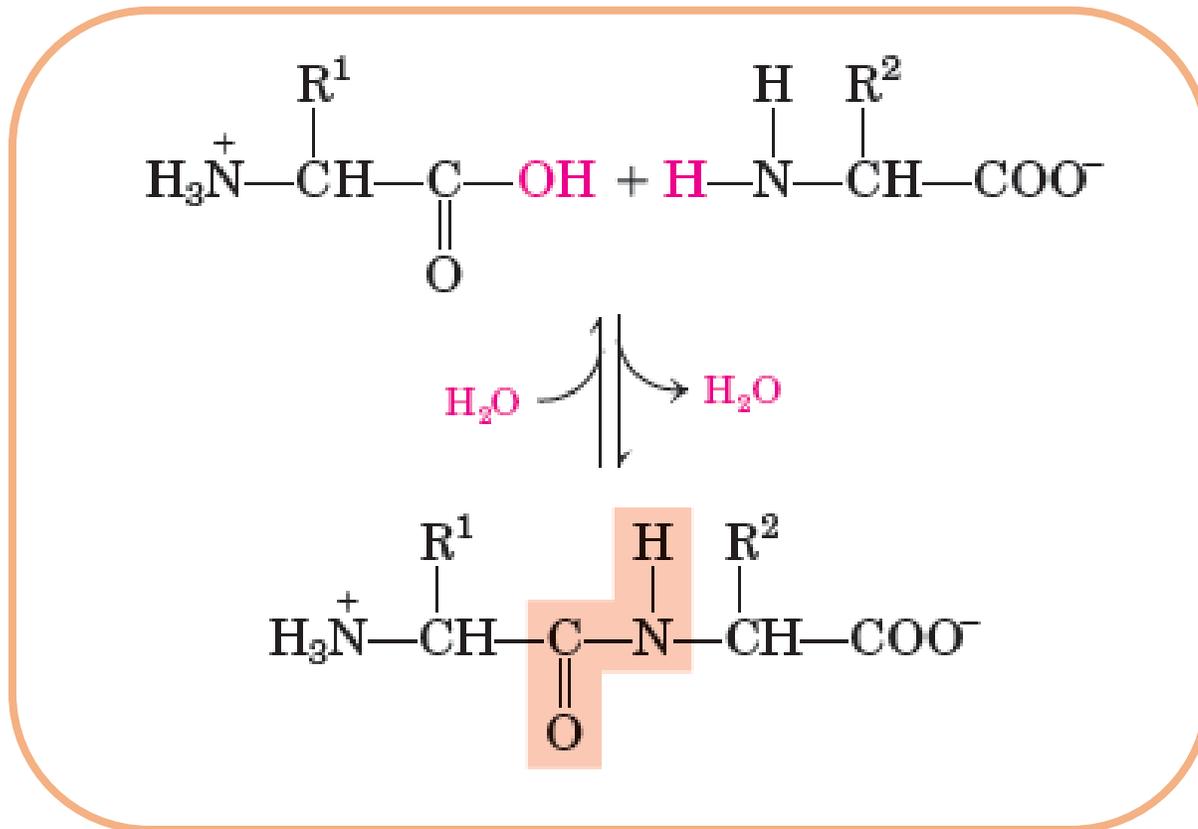


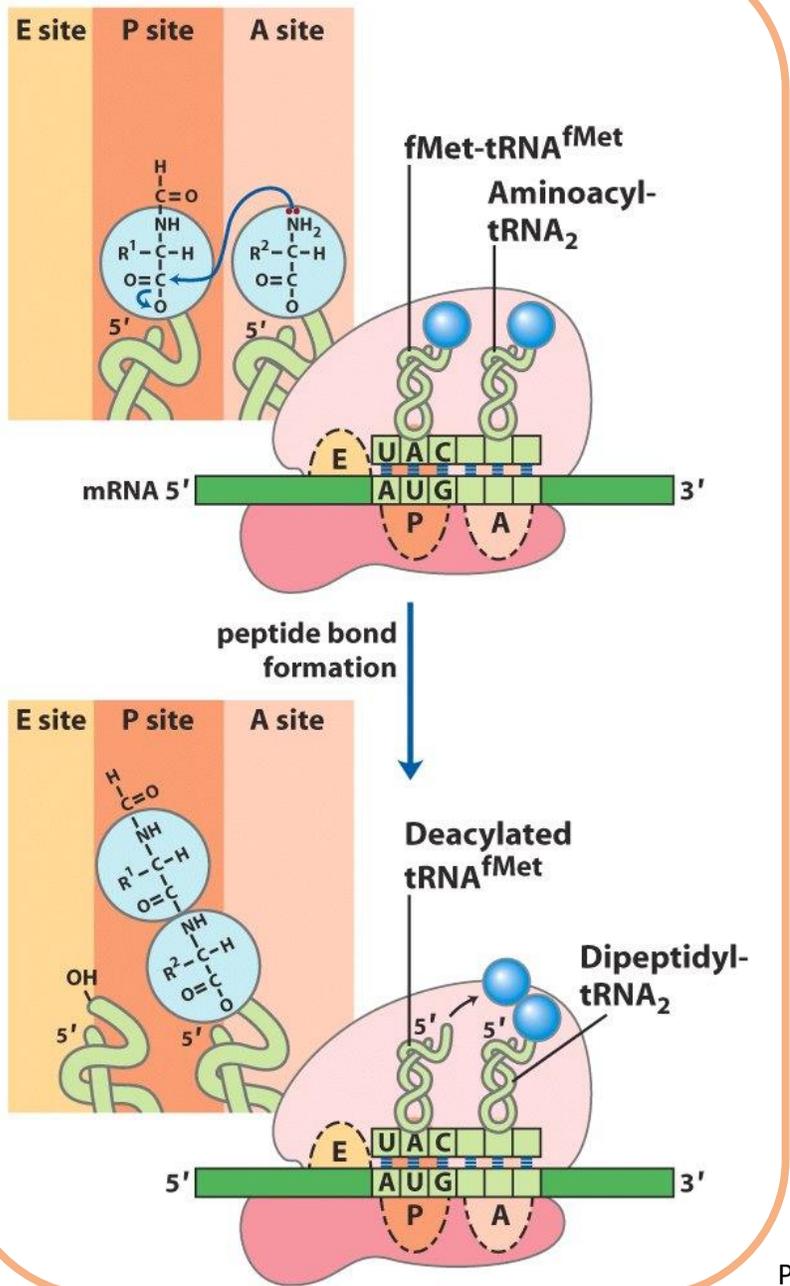
Estrutura de Proteínas

Daniela Ramos Truzzi
dtruzzi@iq.usp.br



Nos peptídios e proteínas, os aminoácidos são ligados por **ligações peptídicas**

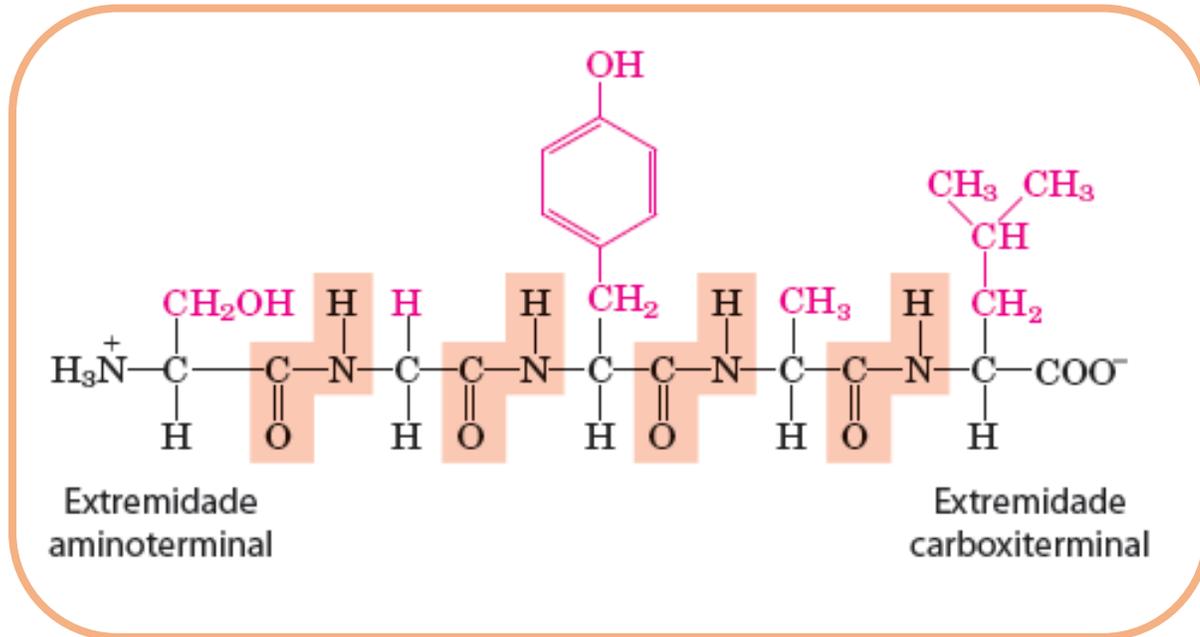




← **Proteínas são sintetizadas nos ribossomos (tradução)**

a partir de apenas 20 L-α-aminoácidos diferentes

Peptídios e proteínas são sempre representados do N para o C-terminal



Princípios de bioquímica de Lehninger; David L. Nelson, Michael M. Cox;
6. ed, Artmed, 2014.

Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu

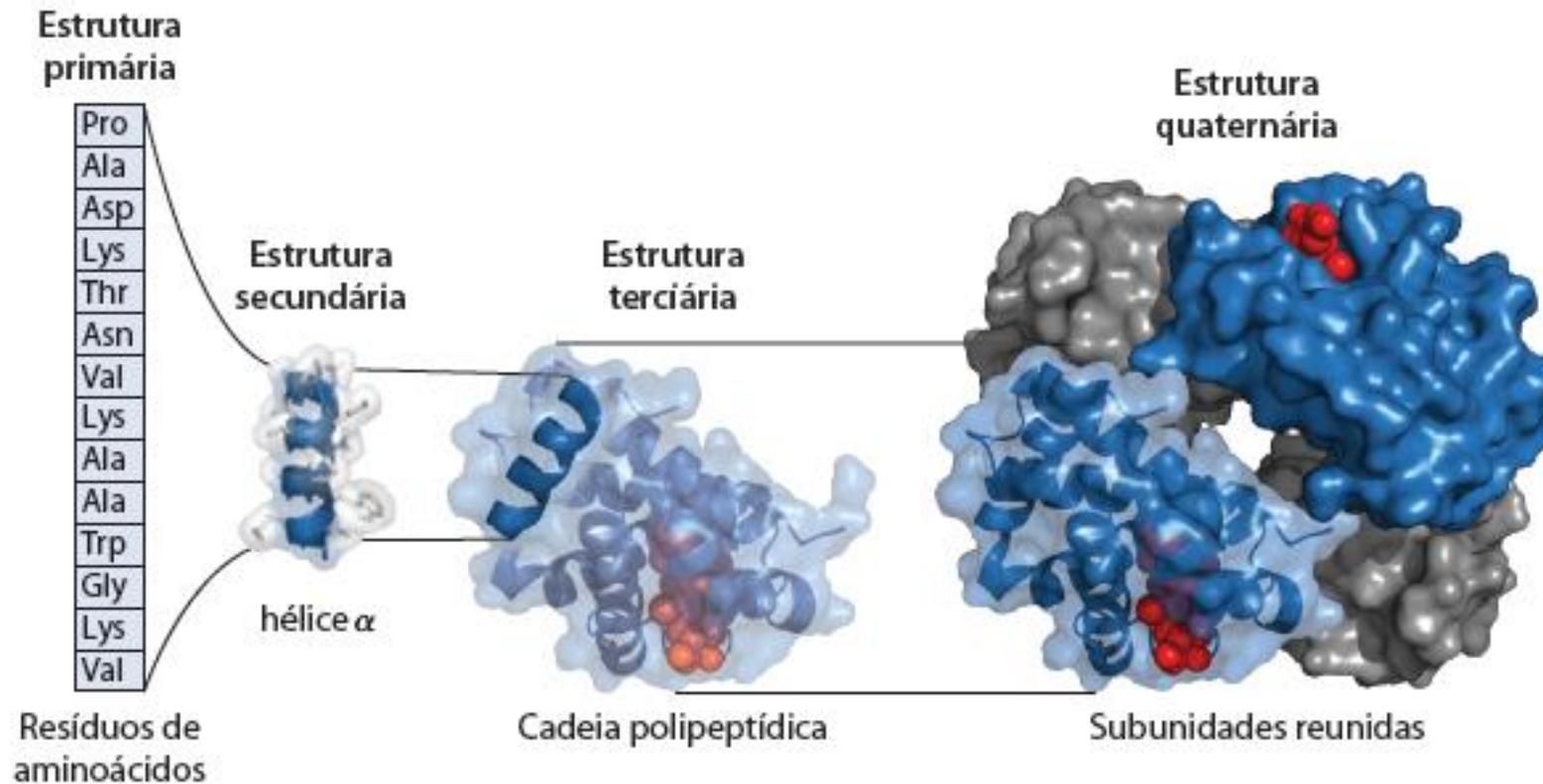
≠

Leu-Ala-Tyr-Gly-Ser

- 2 resíduos de aa → dipeptídio
- 3 resíduos de aa → tripeptídio
- Até 30 resíduos de aa → oligopeptídio
- 30-50 resíduos aa → polipeptídios
- Proteínas geralmente tem mais de 50 resíduos de aa

Estrutura de proteínas

- ✓ A estrutura de proteínas pode ser descrita em 4 níveis: **estrutura primária, secundária, terciária e quaternária**



Estrutura primária

- ✓ A estrutura primária é a **sequência de aminoácidos**

Estrutura
primária

Pro
Ala
Asp
Lys
Thr
Asn
Val
Lys
Ala
Ala
Trp
Gly
Lys
Val

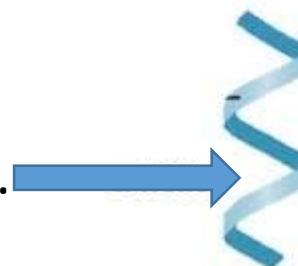
Resíduos de
aminoácidos

Estrutura secundária

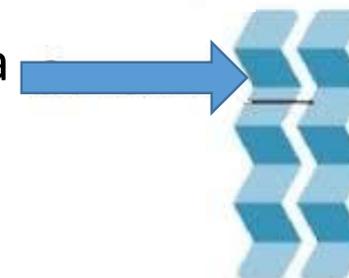
A estrutura secundária descreve a conformação local do **esqueleto carbônico**, ou seja, descreve os padrões regulares de dobramento do esqueleto polipeptídico.

2 arranjos são particularmente estáveis:

α -hélice: enrolamento da cadeia polipeptídica ao redor de um eixo.



folha β -pregueada: interação lateral de segmentos de uma mesma cadeia polipeptídica ou de cadeias diferentes.



A estrutura secundária é estabilizada por **ligações de hidrogênio** entre os grupos **-NH** e **C=O** da ligação peptídica.

Ligações peptídicas são planares

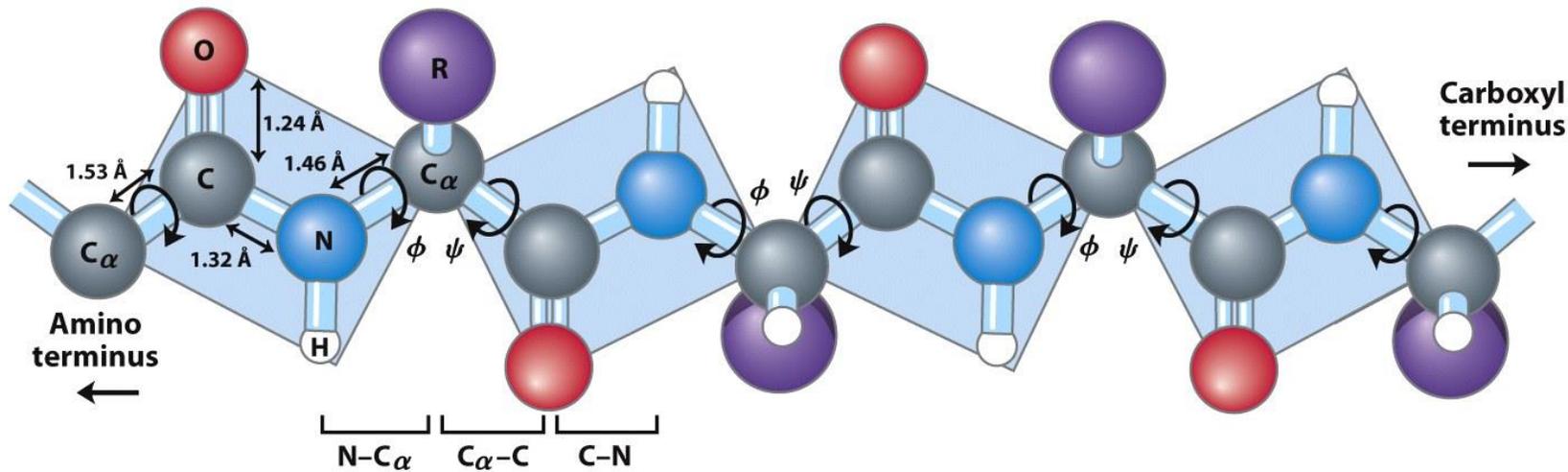
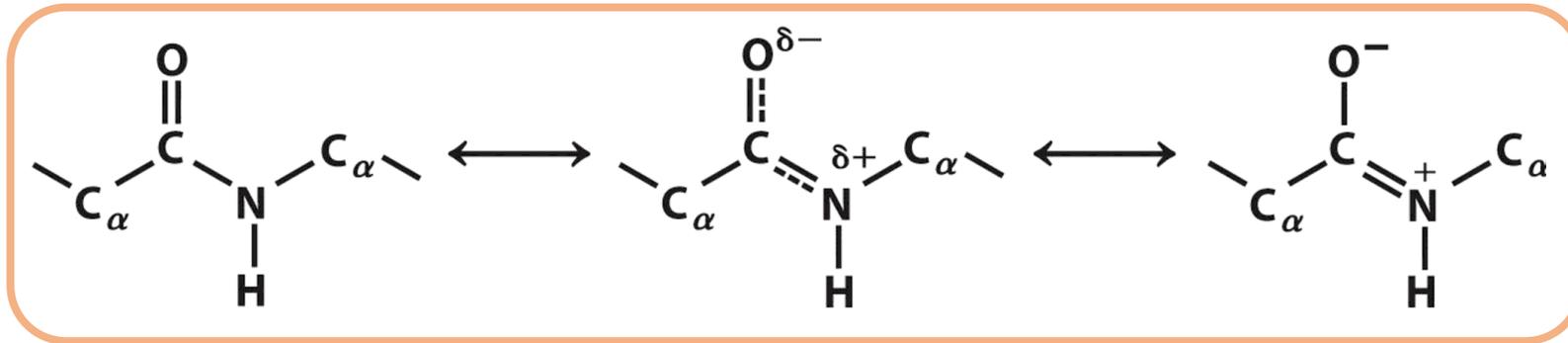
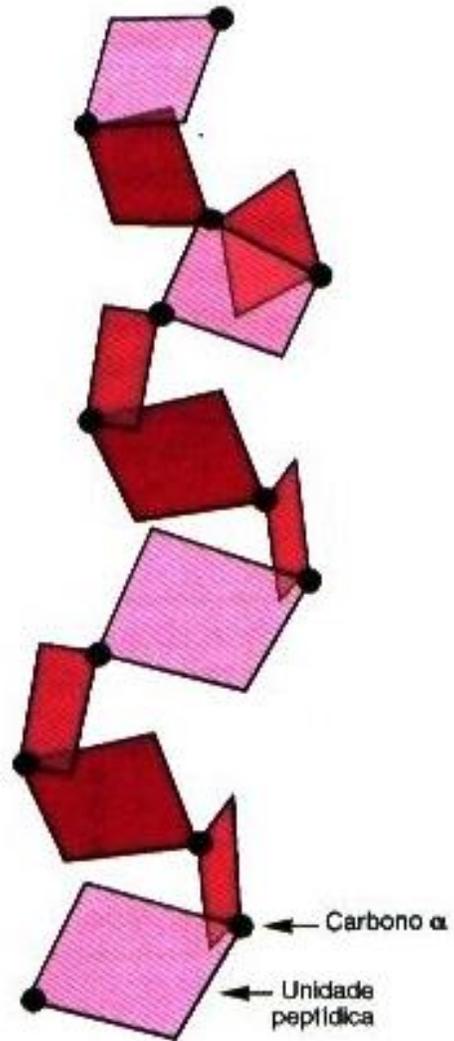


Figure 4-2b

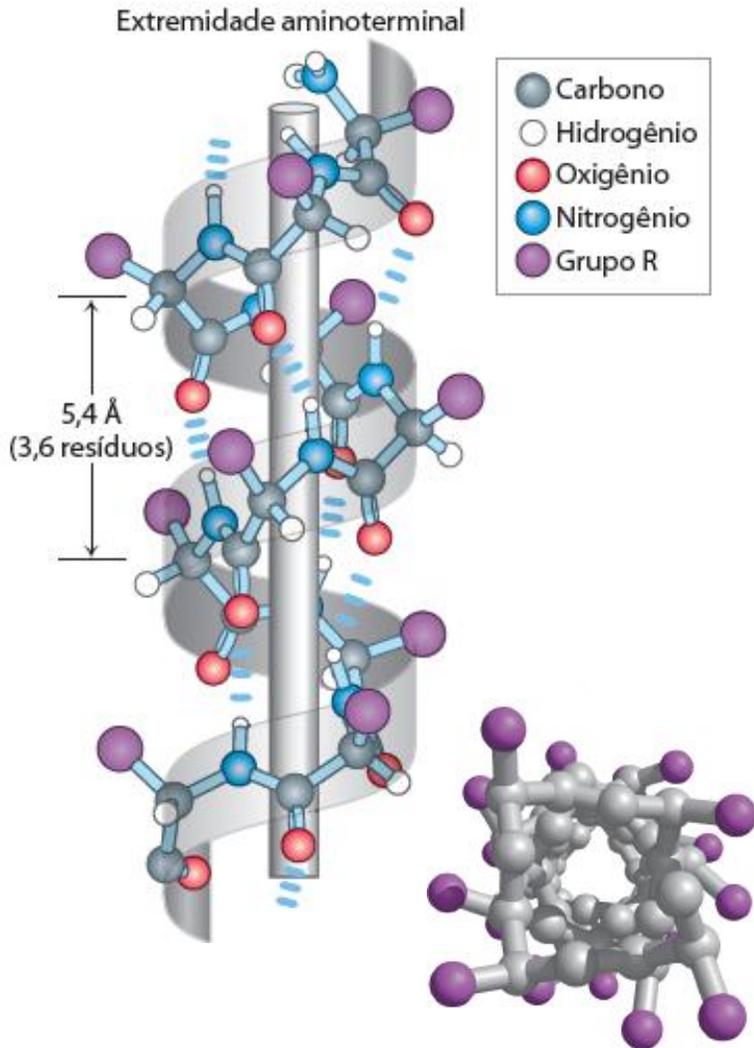
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Estrutura secundária: α -hélice



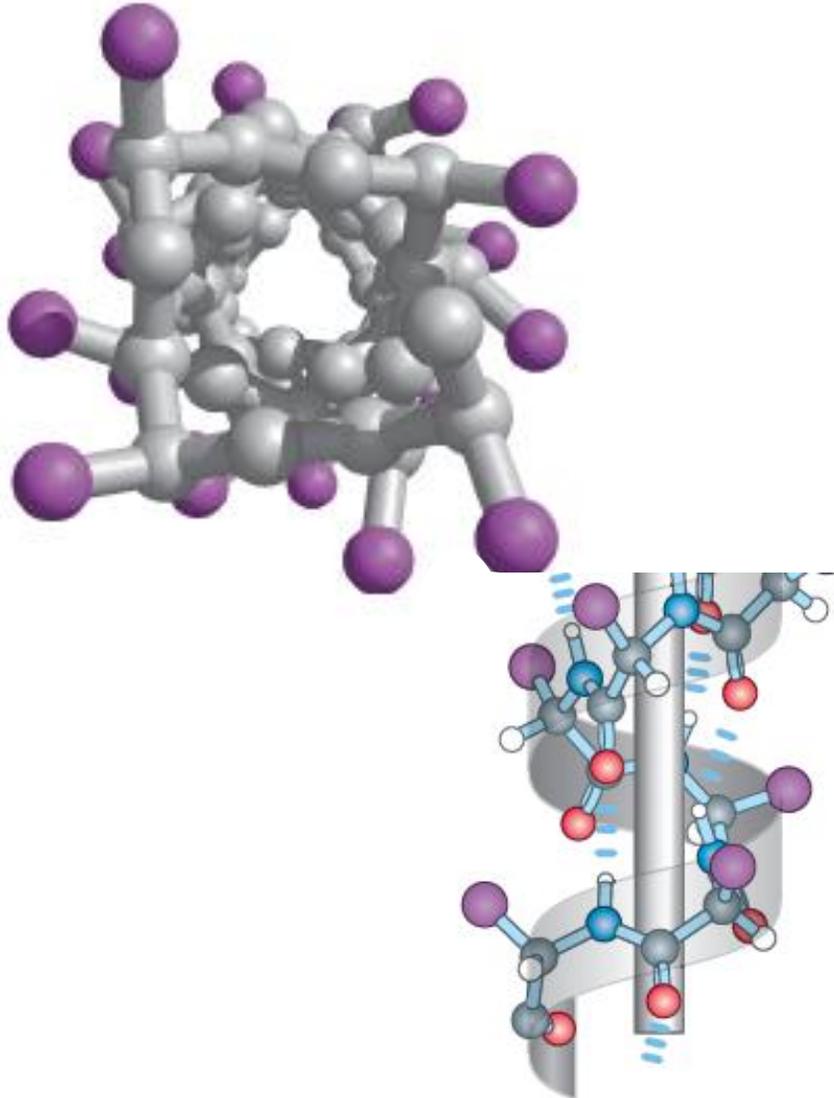
Estrutura secundária: α -hélice



- ✓ Cada volta da hélice é formada por **3,6 resíduos** (5.4 Å ao longo do eixo)
- ✓ **Ligações de Hidrogênio** ocorre entre um aminoácido e o 4º aminoácido seguinte e são paralelas ao eixo da hélice
- ✓ Grupos R projetados para fora do esqueleto helicoidal



Estrutura secundária: α -hélice



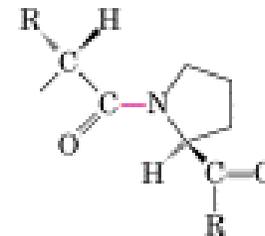
Fatores que afetam a estrutura da α -hélice:

- ✓ Sequência de aminoácidos
- ✓ Interação entre cadeias laterais (R)

Desestabilizam a α -hélice:

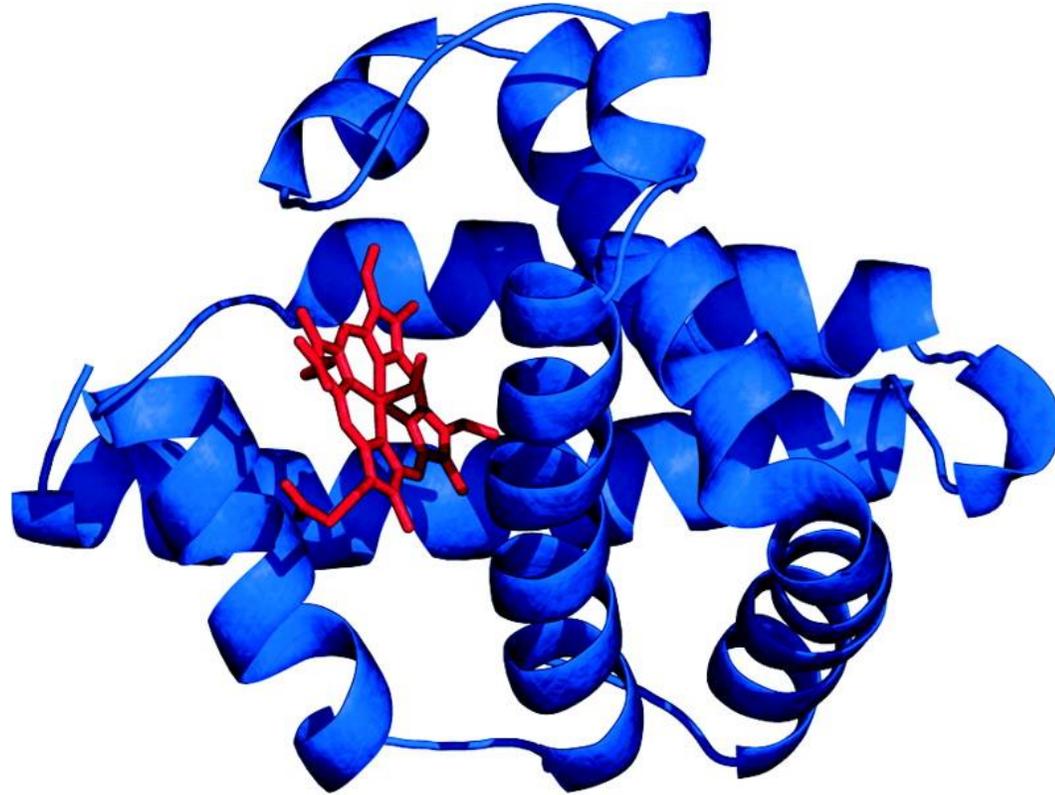
- ✓ Longa sequência de grupos R com cargas iguais
- ✓ Proximidade de grupos R volumosos
- ✓ Resíduos de Pro e Gly apresentam menor propensão em formar α -hélice

Pro → anel rígido (restringe a rotação) e N não tem H para ligação de hidrogênio



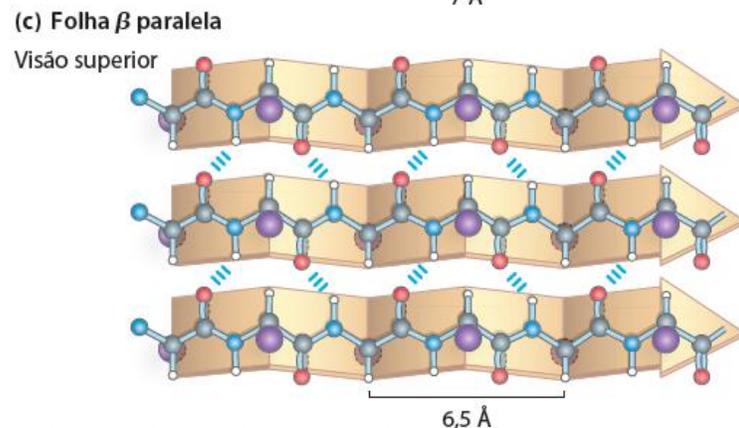
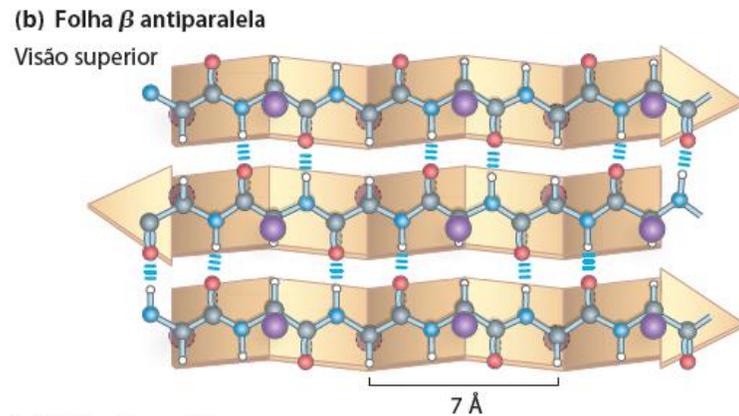
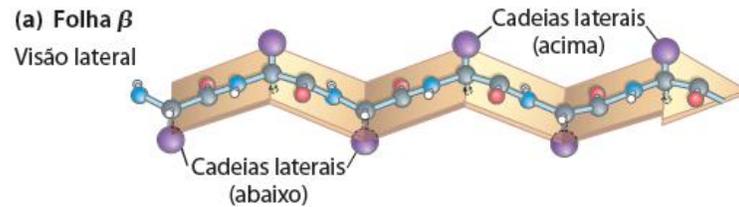
Gly → maior flexibilidade conformacional

Exemplo de proteína formada de estruturas α -hélice: Mioglobina



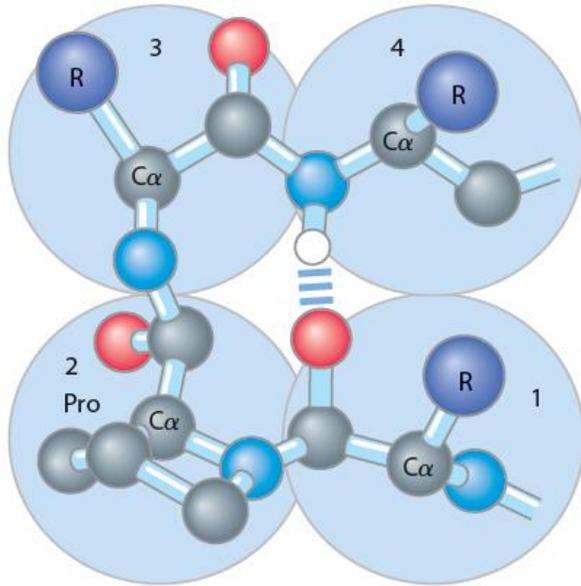
<http://jeb.biologists.org/content/207/20/3441>

Estrutura secundária: folha β -pregueada



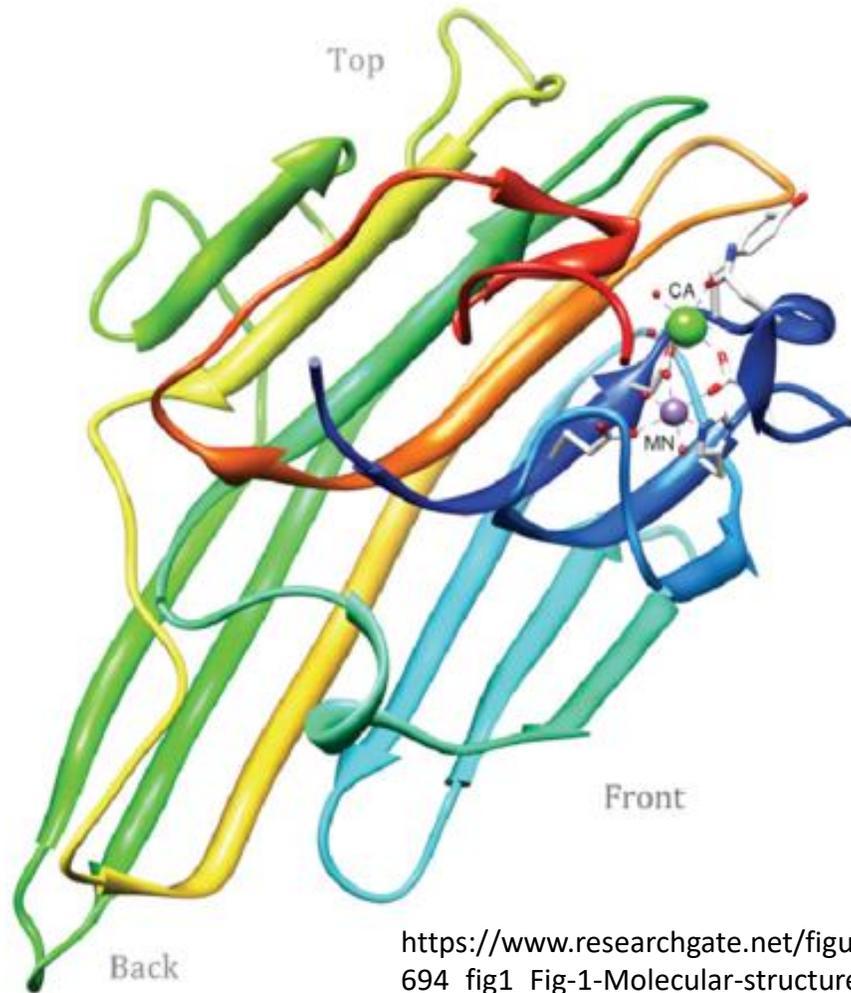
- ✓ A conformação folha β -pregueada é mais estendida e aparenta uma folha de papel pregueada
- ✓ A folha β -pregueada é também mantida pelas ligações de hidrogênio
- ✓ Mas, as ligações são feitas entre cadeias diferentes ou segmentos distantes de uma mesma cadeia

Estrutura secundária: voltas β



- ✓ Voltas β são **elementos conectores** que ligam estruturas sucessivas de **α -hélices e folhas β**
- ✓ A estrutura é uma volta de **180°** que envolve **4 aminoácidos**
- ✓ **Gyl** (pequena e flexível) e **Pro** (assume conformação cis) são frequentemente encontrada em voltas β

Exemplo de proteína formada de estruturas com folha β -pregueada: Concanavalina A



https://www.researchgate.net/figure/51666694_fig1_Fig-1-Molecular-structures-of-Concanavalin-A-ConA-A-The-primary-and-secondary

Estrutura Terciária

✓ Descreve o dobramento final da cadeia polipeptídica

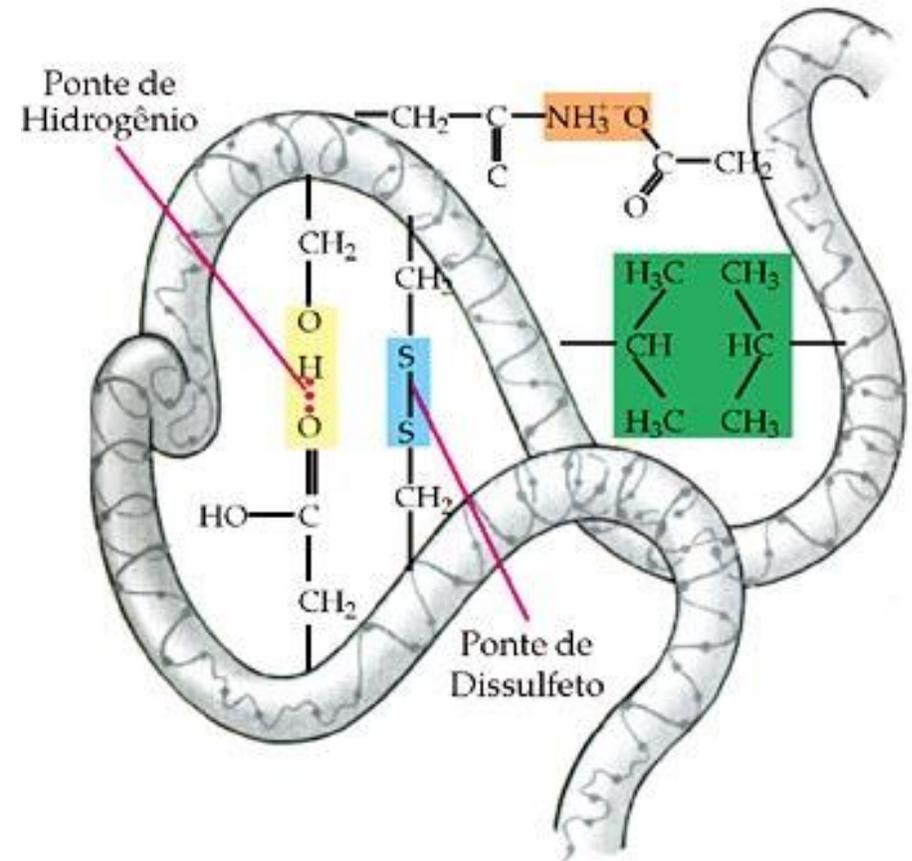
As cadeias laterais dos aminoácidos participam de interações do tipo:

Não covalente

1. Ligações de hidrogênio
2. Ligações iônicas ou eletrostáticas
3. Hidrofóbicas

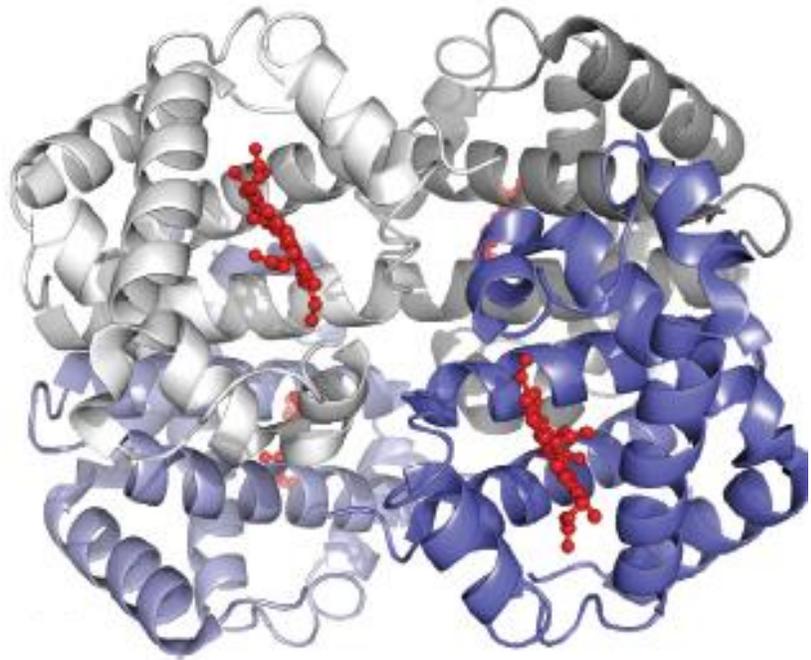
Covalente

1. Pontes dissulfeto (entre cisteínas)



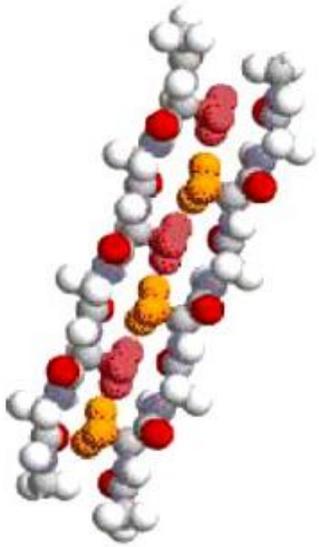
Estrutura quaternária

- ✓ Algumas proteínas contêm 2 ou mais cadeias polipeptídicas (subunidades). O arranjo tridimensional dessas subunidades constitui a estrutura quaternária.
- ✓ Estabilizada pelas mesmas forças que a estrutura terciária.



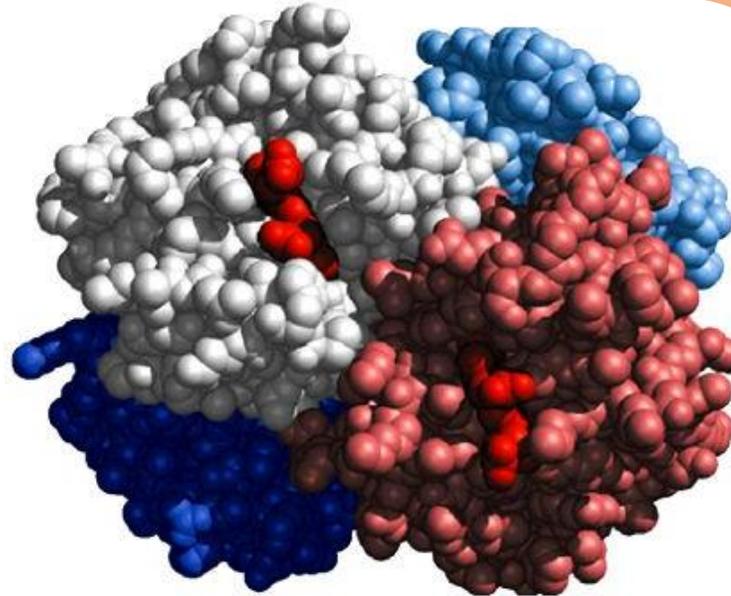
A hemoglobina é formada por 4 cadeias polipeptídicas

Proteínas fibrosas e globulares



Proteínas Fibrosas

- ✓ Cadeia polipeptídica arranjada em longos filamentos.
- ✓ Apenas **um elemento de estrutura secundária** que se repete.
- ✓ São insolúveis em água.
- ✓ Função: suporte, forma e proteção



Proteínas Globulares

- ✓ Cadeia polipeptídica dobrada na forma esférica ou globular
- ✓ **Diversos tipos de estruturas secundárias**
- ✓ Enzimas e proteínas reguladoras

Proteína fibrosas - colágeno

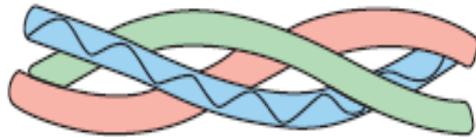
Sequência de aminoácido

-Gly - X - Y - Gly - X - Y - Gly - X - Y -

Estrutura secundária



Tripla-hélice



- ✓ A hélice do colágeno é uma estrutura secundária única → hélice voltada para a esquerda com 3 aa por volta
- ✓ Sequencia tripeptídica que se repete → Gly - Pro - 4-Hyp em que 4-Hyp = hidroxiprolina

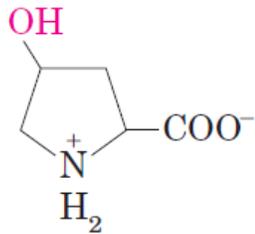
Hélice com giro para a esquerda



Proteínas Simples → contêm apenas aminoácidos

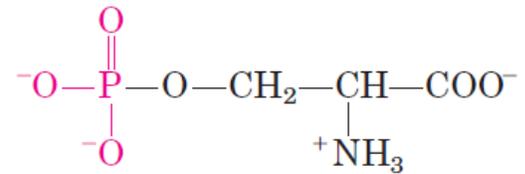
Aminoácidos Incomuns

Hidroxilação

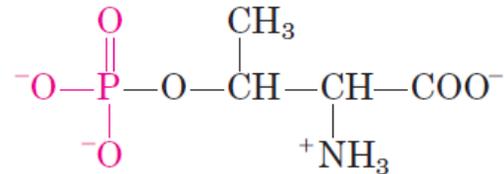


4-Hidroxi prolina

Fosforilação

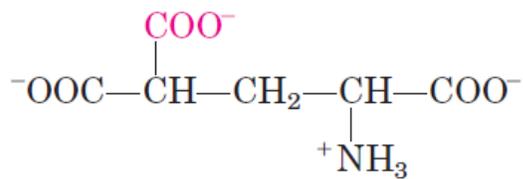


Fosfoserina



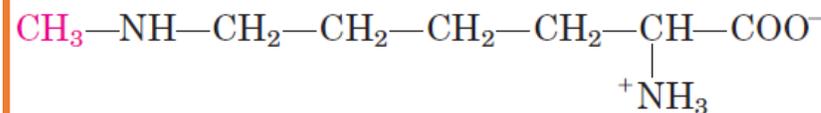
Fosfotreonina

Carboxilação



γ-Carboxiglutamato

Metilação



6-N-Metil-lisina

Proteínas conjugadas → contém outros grupos químicos (grupos prostéticos) ligados a cadeia polipeptídica

TABLE 3-4		Conjugated Proteins
Class	Prosthetic group	Example
Lipoproteins	Lipids	β_1-Lipoprotein of blood
Glycoproteins	Carbohydrates	Immunoglobulin G
Phosphoproteins	Phosphate groups	Casein of milk
Hemoproteins	Heme (iron porphyrin)	Hemoglobin
Flavoproteins	Flavin nucleotides	Succinate dehydrogenase
Metalloproteins	Iron	Ferritin
	Zinc	Alcohol dehydrogenase
	Calcium	Calmodulin
	Molybdenum	Dinitrogenase
	Copper	Plastocyanin

Table 3-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Funções de proteínas

Catálise:

Hexoquinase (via glicolítica), DNA polimerase (replicação de DNA)

Transporte:

Hemoglobina (O_2), lactose permease (lactose através da membrana)

Estrutura:

Colágeno (tecido conectivo), queratina (cabelos, unhas, penas)

Mobilidade:

Miosina e actina (músculo), flagelos de bactérias

Transdução de sinal e regulação:

Hormônios, receptores, quinases, fatores de transcrição

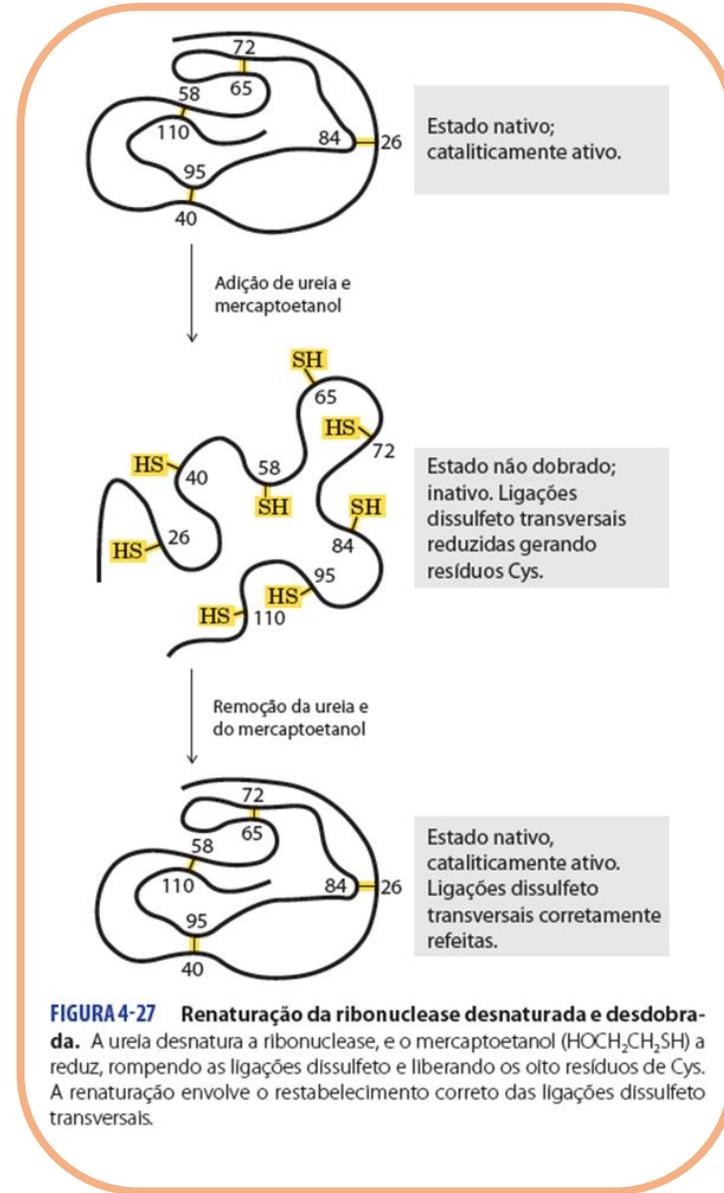
Funções de proteínas

- **Desnaturação** → é a perda de estrutura espacial da proteína a ponto de causar a perda de sua função biológica.

A retirada da condição desnaturante muitas proteínas podem reassumir sua conformação.

- **Substituição de aminoácidos** → pode alterar a função da proteína

- ✓ pH
- ✓ Temperatura
- ✓ Solventes orgânicos
- ✓ Solvente com capacidade de formar pontes de H
- ✓ Detergentes



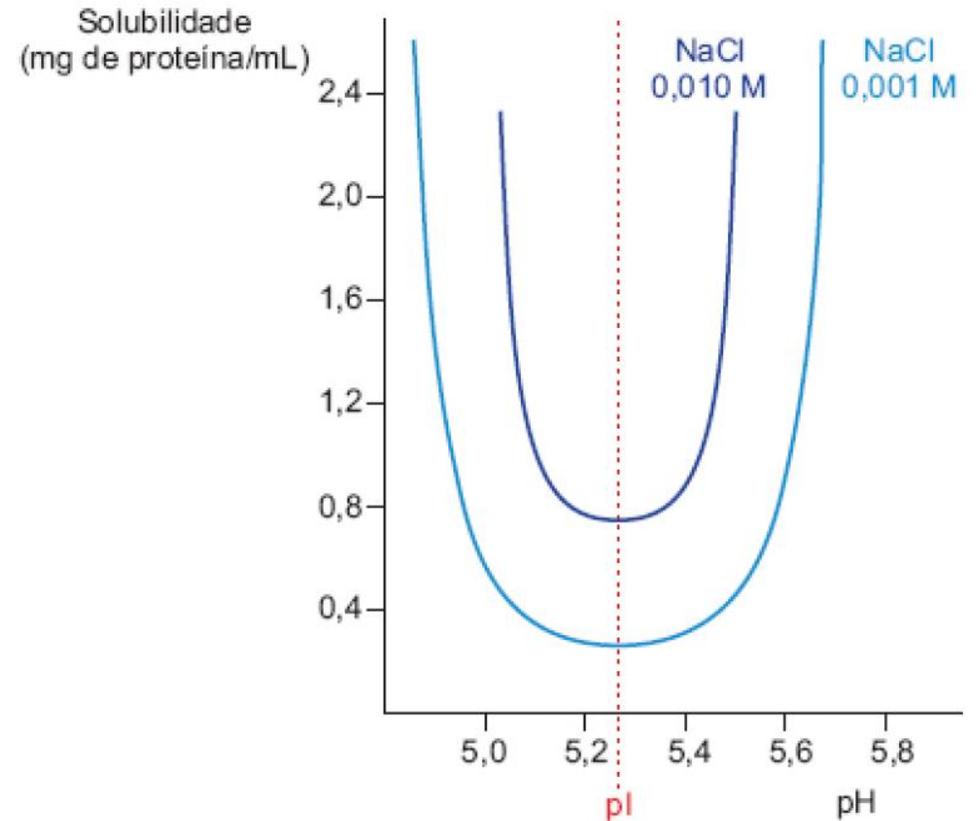
Ponto Isoelétrico (pI) de uma proteína

- ✓ O pI de uma proteína não pode ser calculado com o pKa dos grupos R dos aa que a compõe → determinado experimentalmente
- ✓ O pI de uma proteína reflete a sua composição de aminoácidos

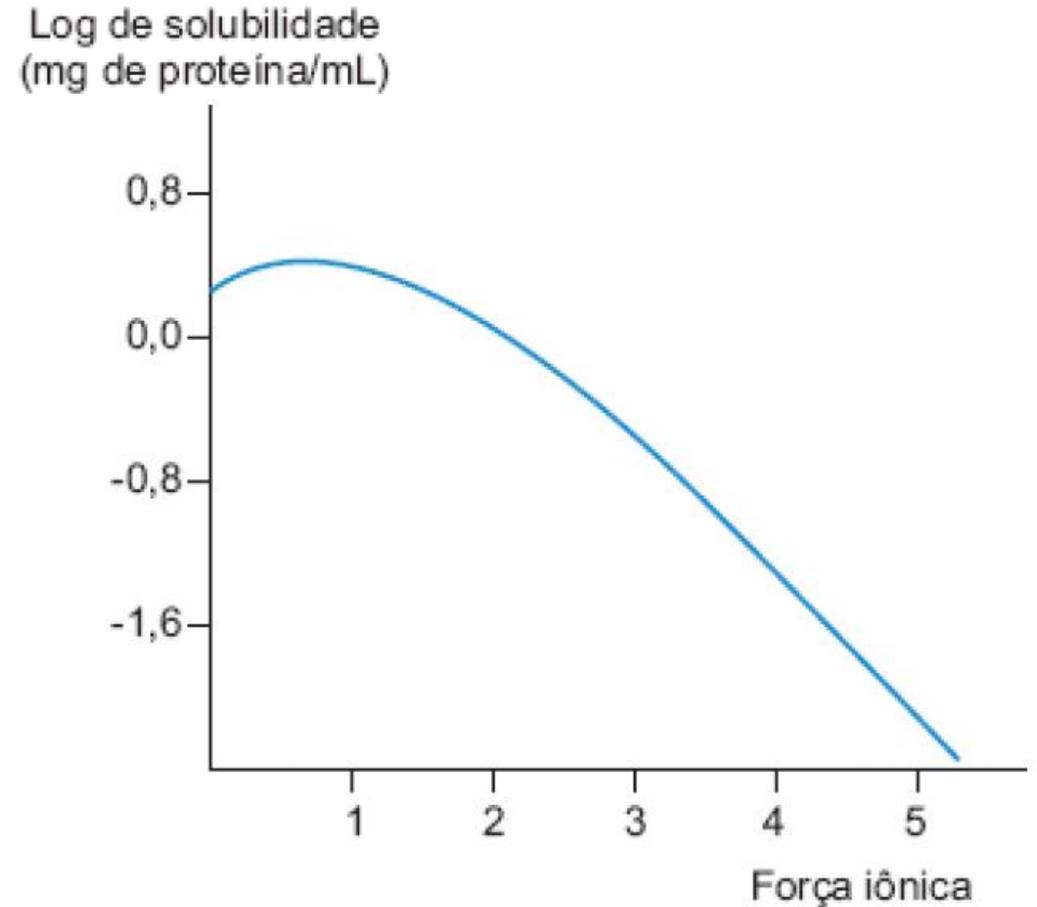
	Aminoácidos (%)					
	pI	Ácidos		Básicos		
		Asp	Glu	Arg	His	Lys
Pepsina	1,0	16,6	11,3	1,0	0,5	0,4
Albumina	4,8	10,4	17,4	6,2	3,5	12,3
Mioglobina	7,0	4,7	8,3	1,9	7,5	12,8
Citocromo c	10,6	3,6	5,9	2,2	2,5	15,2

A solubilidade das proteínas é determinada pela estrutura primária e a composição do meio aquoso

- ✓ A composição de aminoácidos e, portanto, **estrutura primária** das proteínas define a interação entre aminoácidos e a água
- ✓ Também interferem na solubilidade: **pH, concentração de sais e a constante dielétrica de solventes**
- ✓ **No pI a solubilidade é menor que em outros pH.** Em outros pH as moléculas tem mesma carga e se repelem eletrostaticamente
- ✓ Várias proteínas são mais solúveis conforme aumenta-se a **adição de sal no meio**



- ✓ **Efeito “salting in”** → proteínas tornam-se mais solúveis com o aumento da concentração de sal → íons interagem com os grupos carregados das proteína, atenuando a interação entre elas.
- ✓ **Efeito “salting out”** → quando o aumento da concentração de sal reduz a solubilidade das proteínas → ocorre com sais di ou trivalentes, que competem com a proteína por moléculas de água para solvatação (desorganização da camada de solvatação) → interações proteína-proteína → agregação e precipitação
- ✓ O efeito “salting out” é uma técnica usada para a **separação de proteínas**.



Solubilidade da hemoglobina equina, em função da concentração de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, expressa em termos da força iônica da solução.