

# AMINOÁCIDOS, PEPTÍDIOS E PROTEÍNAS: FUNÇÕES E PROPRIEDADES

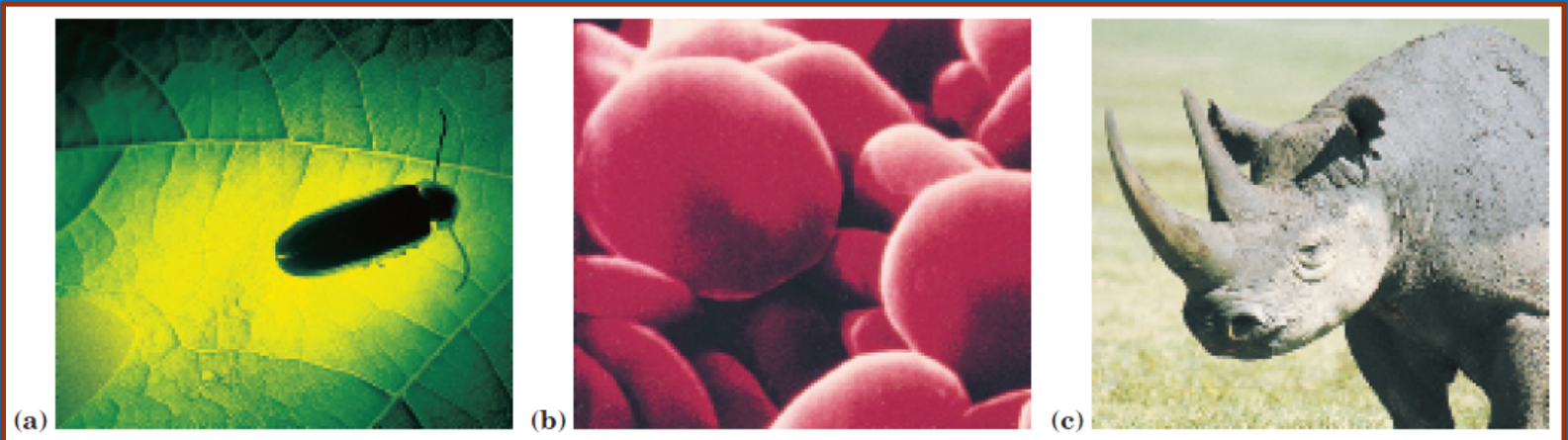
13-ABR-2023

QBQ-0313

Bioquímica de Macromoléculas – Nutrição Noturno

# Aminoácidos, peptídios e proteínas

- Os aminoácidos são os constituintes das proteínas.
- As proteínas são responsáveis por praticamente todos os processos que acontecem numa célula.
- Elas apresentam propriedades e funções quase 'infinitas'.
- As proteínas são as macromoléculas biológicas mais abundantes, presentes em todas as células.
- Proteínas são polímeros compostos pela combinação de 20 aminoácidos.
- Todas as proteínas, sejam humanas ou de bactérias, são compostas dos mesmos 20 aminoácidos.
- O mais impressionante é que as células podem produzir, a partir dos mesmos 20 aminoácidos, proteínas com propriedades absolutamente distintas.
- Por exemplo, destes 20 componentes, as células produzem enzimas, hormônios, anticorpos, a hemoglobina que transporta oxigênio, as fibras musculares, a lente dos olhos, penas, teia de aranha, o chifre do rinoceronte, unhas, e as proteínas do leite, para citar alguns exemplos.
- As enzimas, por exemplo, são os catalisadores de praticamente todas as reações biológicas.



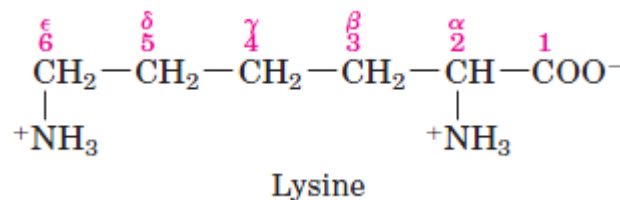
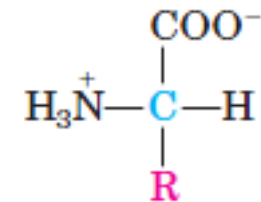


# Aminoácidos

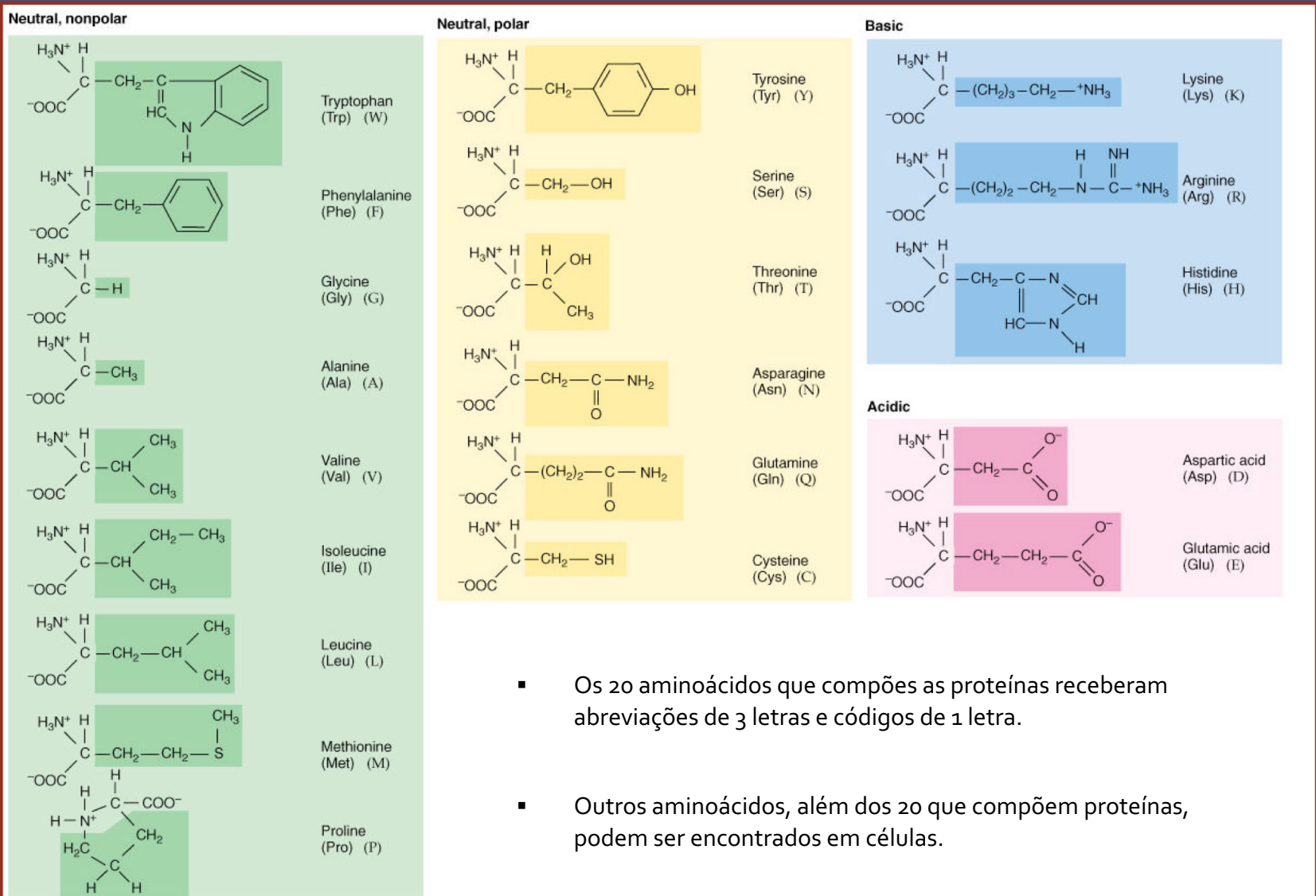
- As proteínas são compostas de aminoácidos ligados através de ligações covalentes específicas.
- Os primeiros estudos sobre proteínas foram centrados nos aminoácidos livres liberados pela hidrólise das proteínas.
- O primeiro aminoácido identificado foi a asparagina, isolada de suco de aspargo em 1806.
- O nome dos aminoácidos é, muitas vezes, derivado da fonte de onde foi isolado:
  - Glutamina = gérmen de trigo (glúten)
  - Tirosina = do grego, tyros (queijo)

# Aminoácidos

- Todos os 20 aminoácidos são  $\alpha$ -amino ácidos.
- Eles apresentam um grupo carboxila e um grupo amino, ambos ligados ao mesmo carbono (carbono alfa).
- Eles diferem uns dos outros na suas **CADEIAS LATERAIS** ou grupo R.
- As cadeias laterais variam umas das outras em estrutura, tamanho e carga elétrica.
- A cadeia lateral influencia muito a solubilidade do aminoácido em água.



# Os 20 aminoácidos têm cadeias laterais distintas



- Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas receberam abreviações de 3 letras e códigos de 1 letra.
- Outros aminoácidos, além dos 20 que compõem proteínas, podem ser encontrados em células.

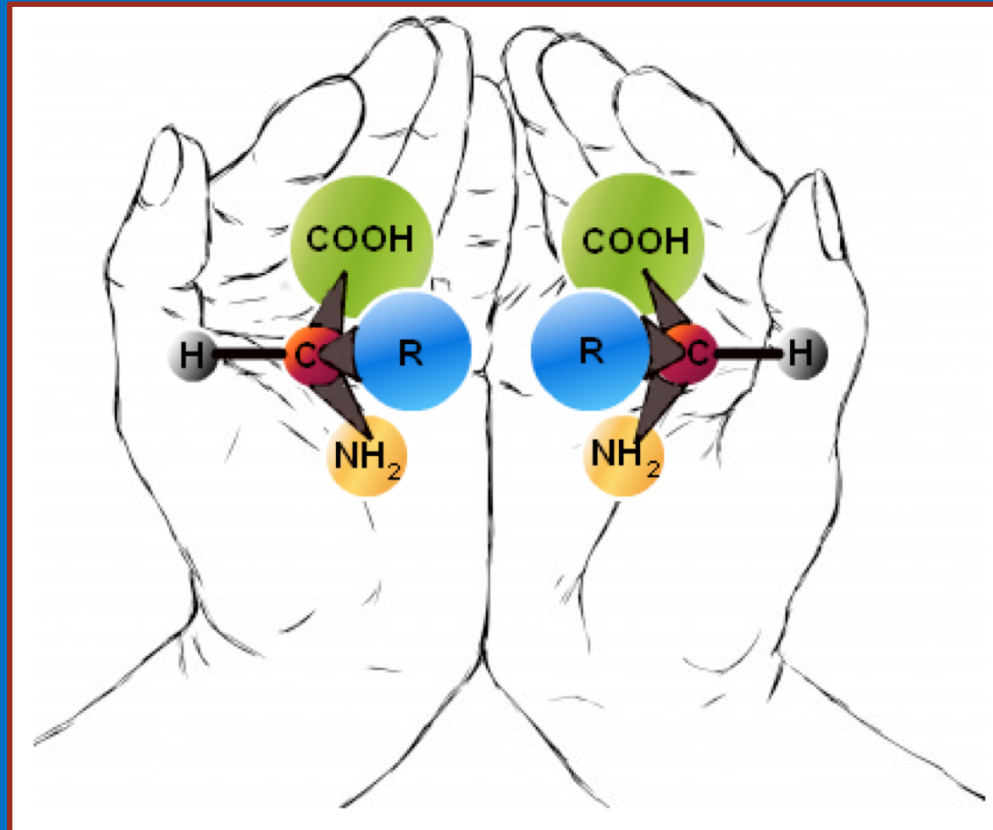
# Aminoácidos: nomenclatura

- Aminoácidos são representados por letras
- Ou por um código de 3 letras

| Amino Acid                 | 3-Letter Code | 1-Letter Code |
|----------------------------|---------------|---------------|
| Alanine                    | Ala           | A             |
| Cysteine                   | Cys           | C             |
| Aspartic acid or aspartate | Asp           | D             |
| Glutamic acid or glutamate | Glu           | E             |
| Phenylalanine              | Phe           | F             |
| Glycine                    | Gly           | G             |
| Histidine                  | His           | H             |
| Isoleucine                 | Ile           | I             |
| Lysine                     | Lys           | K             |
| Leucine                    | Leu           | L             |
| Methionine                 | Met           | M             |
| Asparagine                 | Asn           | N             |
| Proline                    | Pro           | P             |
| Glutamine                  | Gln           | Q             |
| Arginine                   | Arg           | R             |
| Serine                     | Ser           | S             |
| Threonine                  | Thr           | T             |
| Valine                     | Val           | V             |
| Tryptophan                 | Trp           | W             |
| Tyrosine                   | Tyr           | Y             |

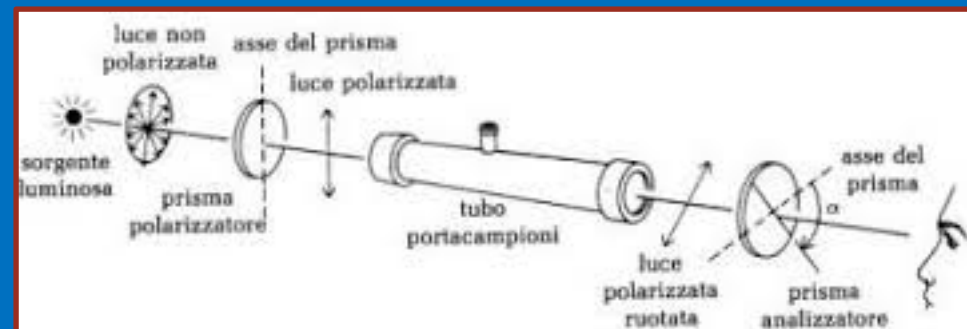
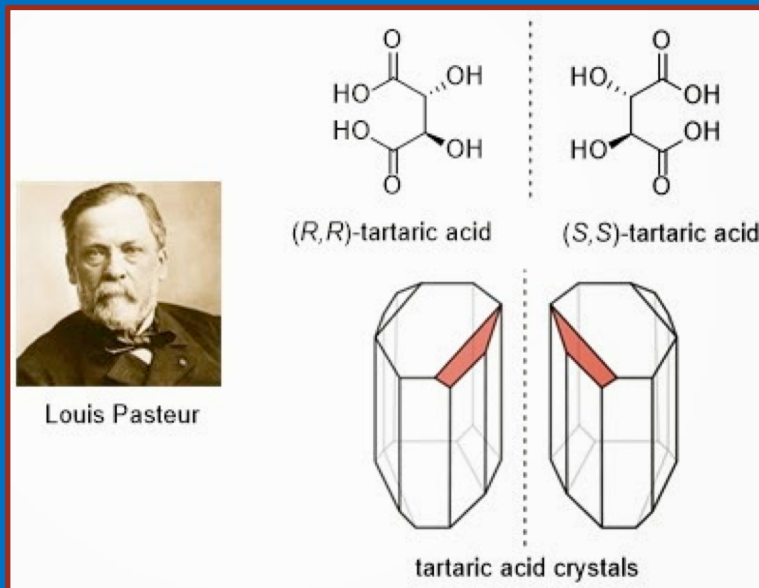
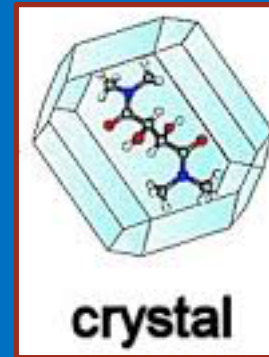
# Estereoisomeria dos aminoácidos

- Com exceção da glicina, o carbono alfa de todos os aminoácidos está ligado a quatro grupos diferentes e é, portanto, um centro quiral na molécula.
- Assim, aminoácidos apresentam estereoisomeria e dois enantiômeros que se não se sobrepõem, e são com imagens no espelho.



# Estereoisomeria ótica

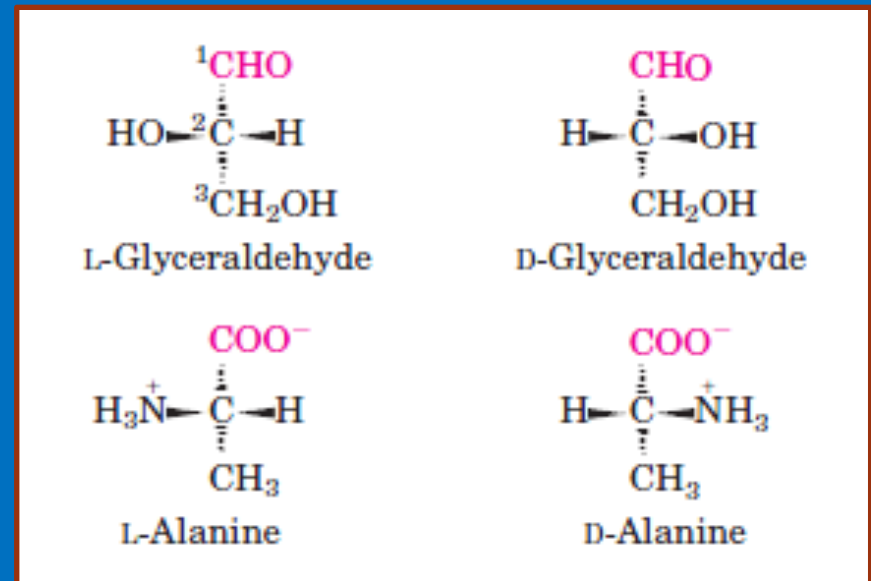
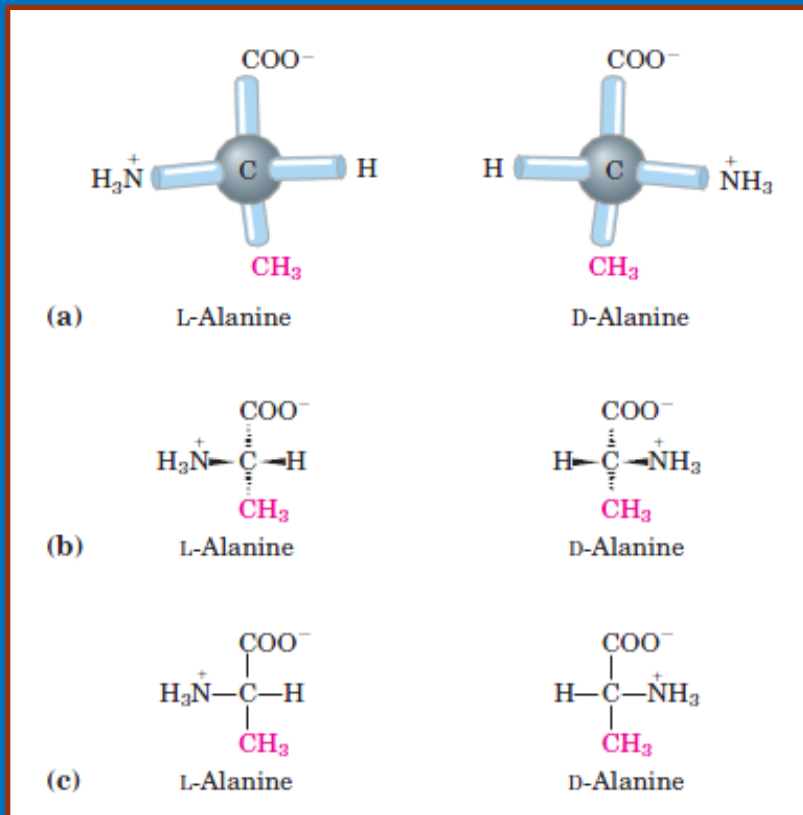
- Louis Paster foi o primeiro pesquisador a observar a estereoisomeria
- Em 1849, ele observou que cristais de ácido tartárico coletados do vinho mudavam o plano da luz polarizada
- Porém, cristais de ácido tartárico obtidos de outras fontes, não
- Em 1874, Jacobus Henricus explicou este fenômeno e o associou ao carbono quiral





# Estereoisomeria dos aminoácidos

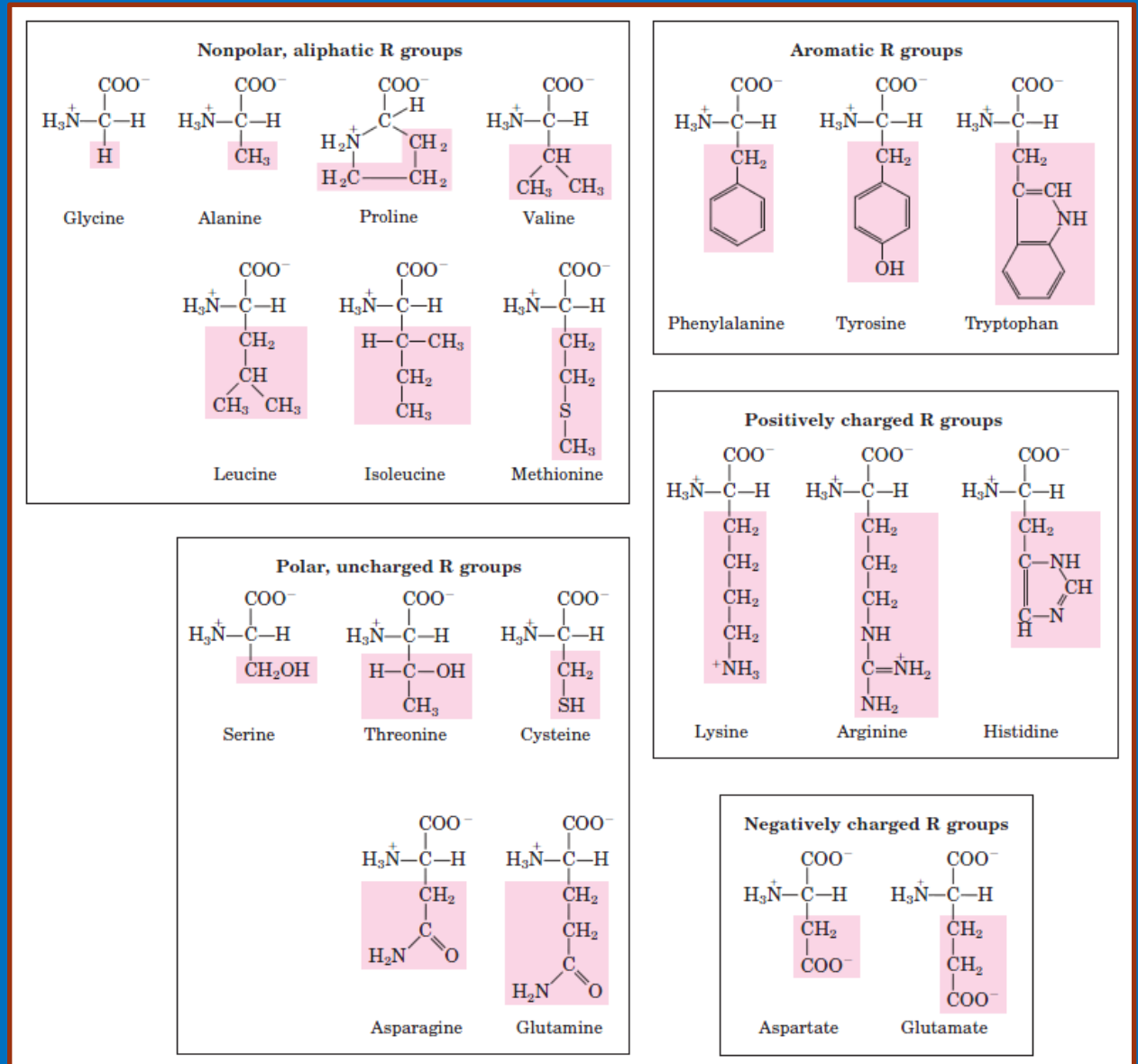
- Os diferentes enantiômeros são classificados de acordo com o sistema D e L.
- Praticamente todas as moléculas biológicas com centros quirais são encontradas na natureza sob a forma de um único estereoisômero.
- Por exemplo, proteínas são feitas exclusivamente de L-aminoácidos.
- D-aminoácidos são encontrados em apenas algumas moléculas, geralmente, pequenos peptídios.



# Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas

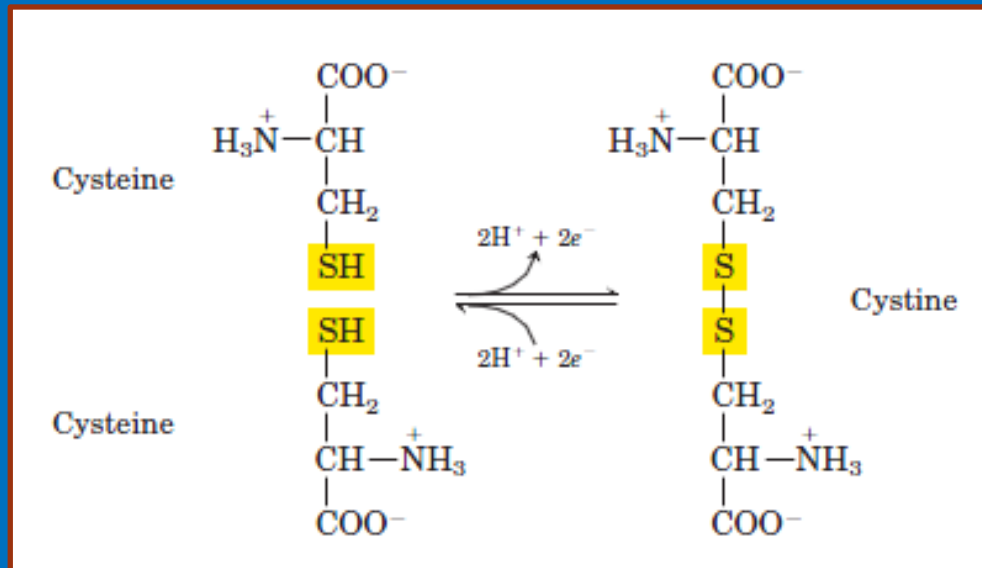
- Os 20 aminoácidos que compõem as proteínas podem ser classificados de acordo com suas cadeias laterais:

- Apolares
- Aromáticos
- Polares
- Carga positiva
- Carga negativa



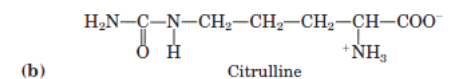
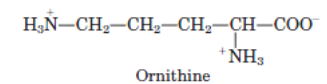
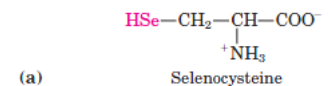
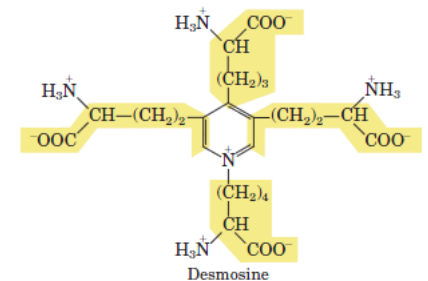
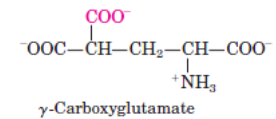
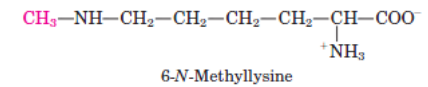
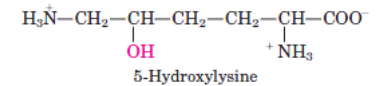
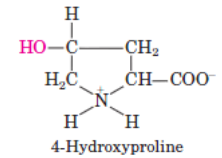
# Cisteína

- A cisteína é um dos aminoácidos com propriedades particulares.
- Duas cisteínas podem se unir numa ligação reversível chamada de **ponte de dissulfeto**.
- Pontes de dissulfeto auxiliam a estabilizar a estrutura de uma proteína ou unir duas proteínas umas as outras.



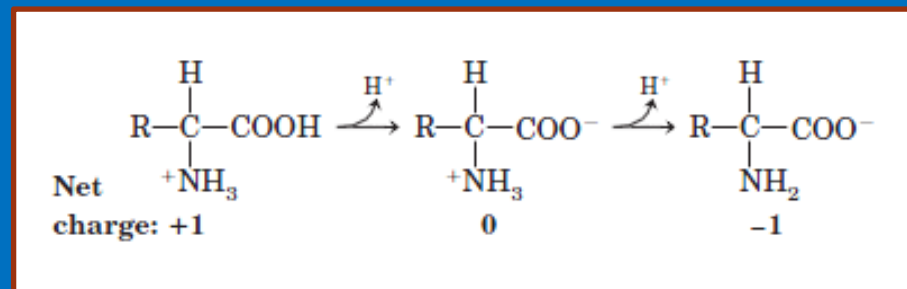
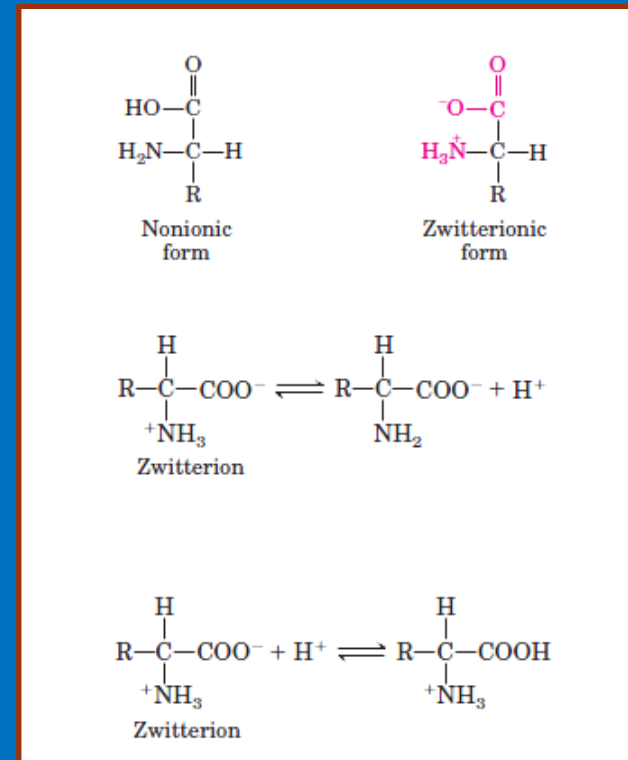
# Aminoácidos incomuns

- Alguns aminoácidos incomuns podem ser encontrados em proteínas.
- Eles são produzidos a partir dos aminoácidos originais pela adição de grupos hidroxila (hidroxiprolina e hidroxilisina), metila (metil-lisina) ou carboxila (carboxiglutamato).
- Ou pela fusão de aminoácidos (desmosina é a fusão de 4 lisinas).
- Outros aminoácidos incomuns não são encontrados em proteínas, mas participam de processos metabólicos (ornitina e citrulina = ciclo da uréia).



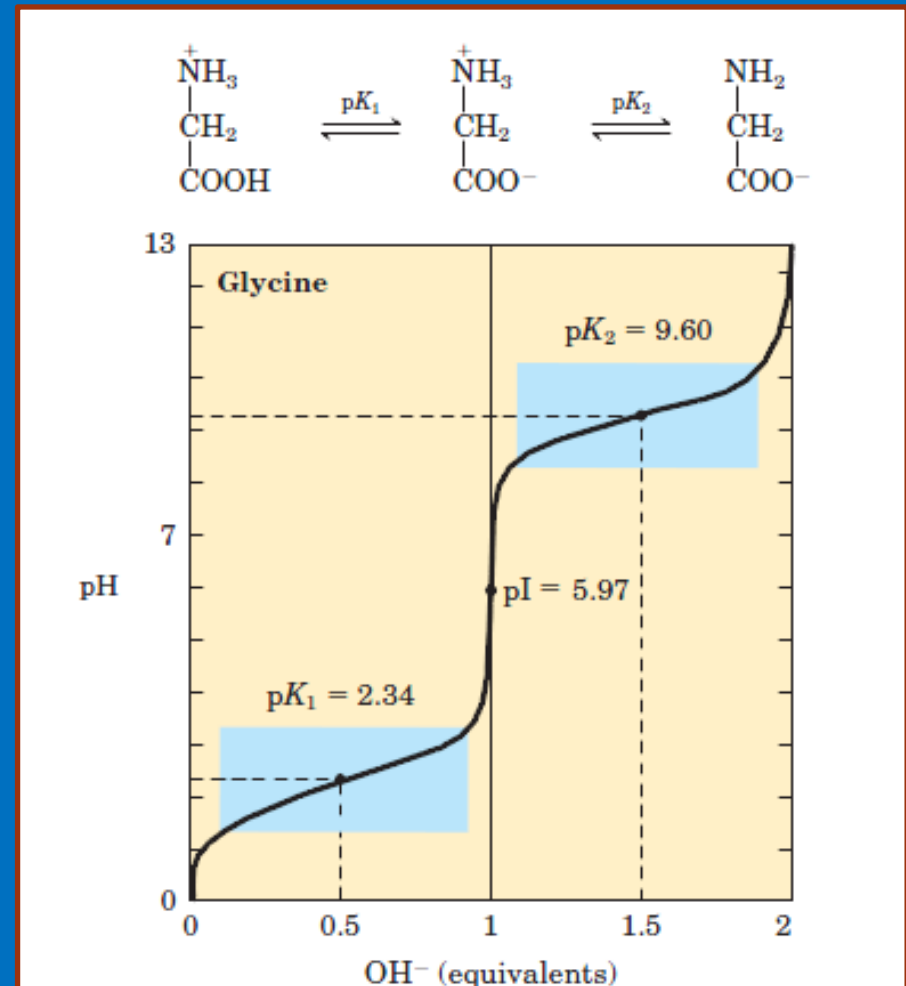
# Os aminoácidos podem ser ácidos ou bases

- Os grupos amino e carboxila dos aminoácidos funcionam como bases ou ácidos fracos.
- Quando um aminoácido sem um grupo R ionizável é dissolvido em meio aquoso com pH neutro, ele pode ser encontrado com um íon dipolar ou zwitteriônico (do alemão, íon híbrido).
- Substâncias com propriedades de ácido e bases são conhecidas com anfotéricas ou anfólicas.



# Aminoácidos podem ser titulados: pKa

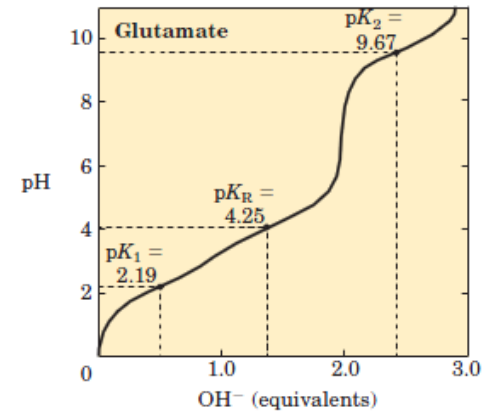
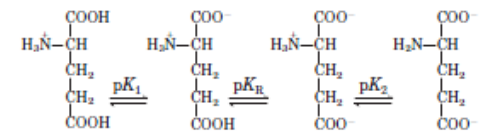
- Os 20 aminoácidos podem ser titulados com ácidos ou bases fracas.
- A análise das curvas de titulação indicam os pKas dos aminoácidos.
- O ponto onde a soma das cargas totais de um aminoácido é zero e chamado de ponto isoelétrico (pI).



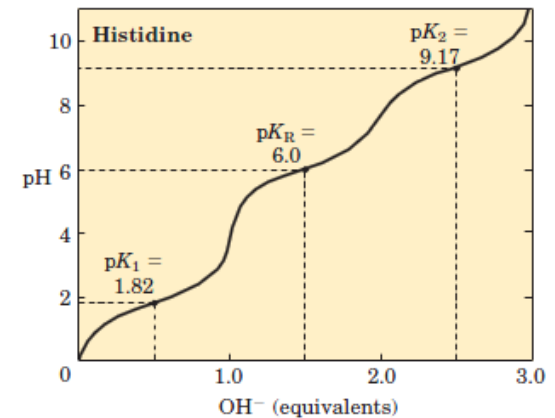
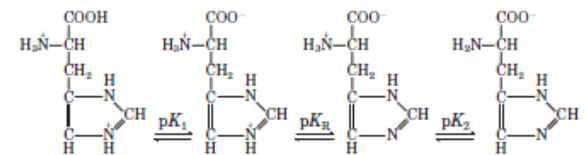


# Aminoácidos com cadeias laterais ionizáveis

- Os grupos ionizáveis das cadeias laterais de alguns aminoácidos também podem ser titulados.



(a)



(b)

**TABLE 3-1** Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

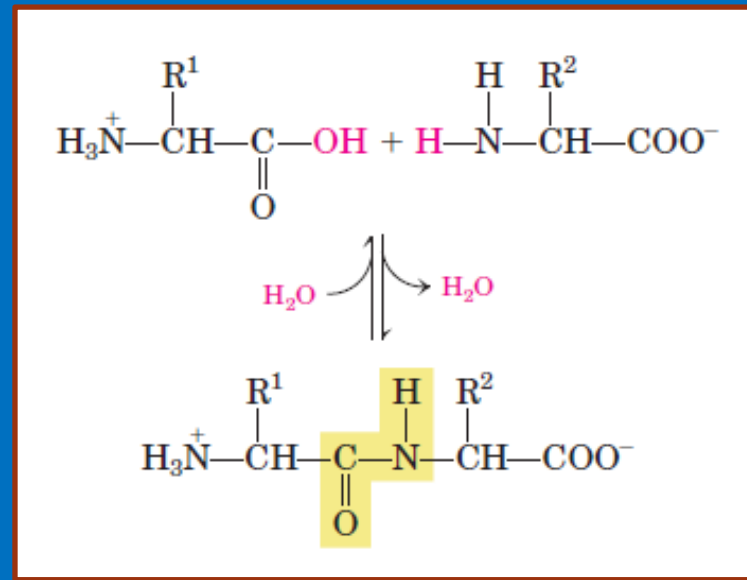
| Amino acid                 | Abbreviation/<br>symbol | $M_r$ | $pK_a$ values     |  |                     | $pI$  | Hydropathy<br>index* | Occurrence in<br>proteins (%) <sup>†</sup> |
|----------------------------|-------------------------|-------|-------------------|--|---------------------|-------|----------------------|--|
|                            |                         |       | $pK_1$<br>(—COOH) | $pK_2$<br>(—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) | $pK_R$<br>(R group) |       |                      |  |
| <b>Nonpolar, aliphatic</b> |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| Proline                    | Pro P                   | 115   | 1.99              | 10.96                                      |                     | 6.48  | 1.6                  | 5.2  |
| 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  |
| <b>Aromatic R groups</b>   |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| <b>Polar, uncharged</b>    |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| Serine                     | Ser S                   | 105   | 2.21              | 9.15                                       |                     | 5.68  | -0.8                 | 6.8  |
| 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  |
| <b>Positively charged</b>  |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| <b>Negatively charged</b>  |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |

**TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins**

| Amino acid                 | Abbreviation/<br>symbol | $M_r$ | $pK_a$ values     |  |                     | $pI$  | Hydropathy<br>index* | Occurrence in<br>proteins (%) <sup>†</sup> |
|----------------------------|-------------------------|-------|-------------------|--|---------------------|-------|----------------------|--|
|                            |                         |       | $pK_1$<br>(—COOH) | $pK_2$<br>(—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ) | $pK_R$<br>(R group) |       |                      |  |
| <b>Nonpolar, aliphatic</b> |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| Proline                    | Pro P                   | 115   | 1.99              | 10.96                                      |                     | 6.48  | 1.6                  | 5.2  |
| 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  |
| <b>Aromatic R groups</b>   |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| <b>Polar, uncharged</b>    |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| Serine                     | Ser S                   | 105   | 2.21              | 9.15                                       |                     | 5.68  | -0.8                 | 6.8  |
| 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  |
| <b>Positively charged</b>  |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |
| <b>Negatively charged</b>  |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| <b>R groups</b>            |                         |       |                   |  |                     |       |                      |  |
| 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  |

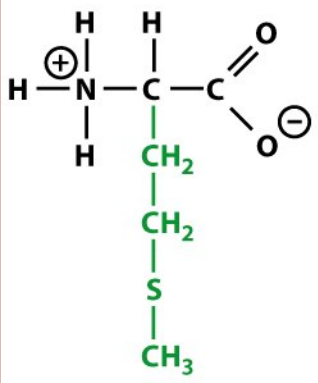
# Aminoácidos e a ligação peptídica

- Os aminoácidos são as unidades constituintes dos peptídios e proteínas.
- Peptídios e proteínas são POLÍMEROS compostos de aminoácidos ligados uns ao outros através de uma ligação peptídica.
- A ligação peptídica consiste da remoção de uma molécula de água pela condensação do grupo  $\alpha$ -amino do aminoácido com grupo carboxil do outro aminoácido.

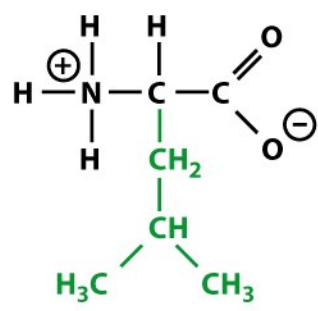


Ligação peptídica

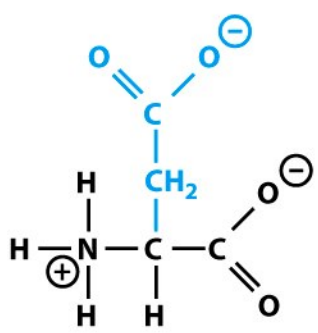
methionine (Met)



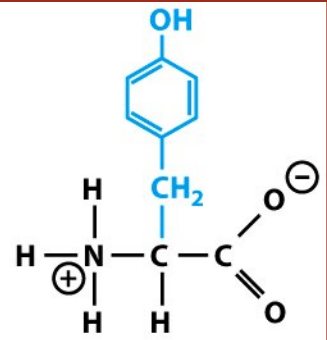
leucine (Leu)



aspartic acid (Asp)

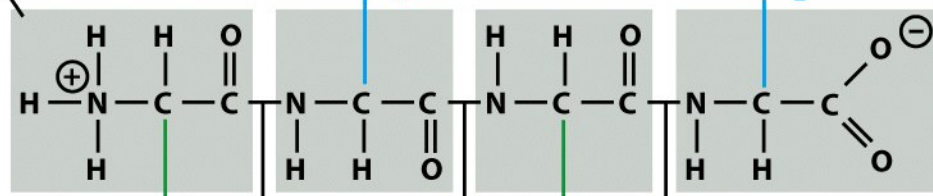


tyrosine (Tyr)



polypeptide backbone

amino terminus or N-terminus



carboxyl terminus or C-terminus

peptide bonds

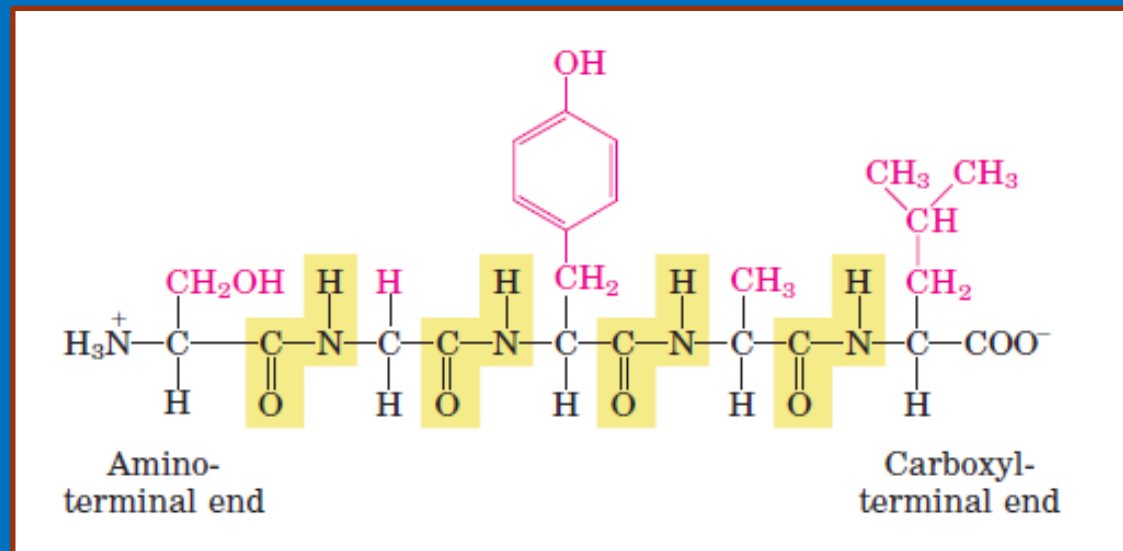
peptide bond

side chains



# Aminoácidos: peptídios, polipeptídios e proteínas

- Quando 2 aminoácidos são unidos por uma ligação peptídica, temos a formação de um dipeptídio. Quando um terceiro aminoácido é unido a este dipeptídio, o resultado é a formação de um tripeptídio, etc. Uma sequência de aminoácidos é chamada de polipeptídios.





# Aminoácidos: peptídios, polipeptídios e proteínas

- Por convenção, a sequência de peptídios e proteínas é representada utilizando-se o código de uma ou três letras de aminoácidos começando pelo resíduo amino-terminal.

NH<sub>2</sub>-Gly-Ala-Glu-Gly-Gly-Arg-Thr-Pro-Pro-Ala-Val-Gly-Ile-Ile-Trp-Phe-Ala-COOH

OU

GAEGGRTPPAVGIIWFA

# Aminoácidos: peptídios, polipeptídios e proteínas

- Por convenção, a sequência de peptídios e proteínas é representada utilizando-se o código de uma ou três letras de aminoácidos começando pelo resíduo amino-terminal.

NH<sub>2</sub>-Gly-Ala-Glu-Gly-Gly-Arg-Thr-Pro-Pro-Ala-Val-Gly-Ile-Ile-Trp-Phe-Ala-COOH



**Amino-terminal**

OU

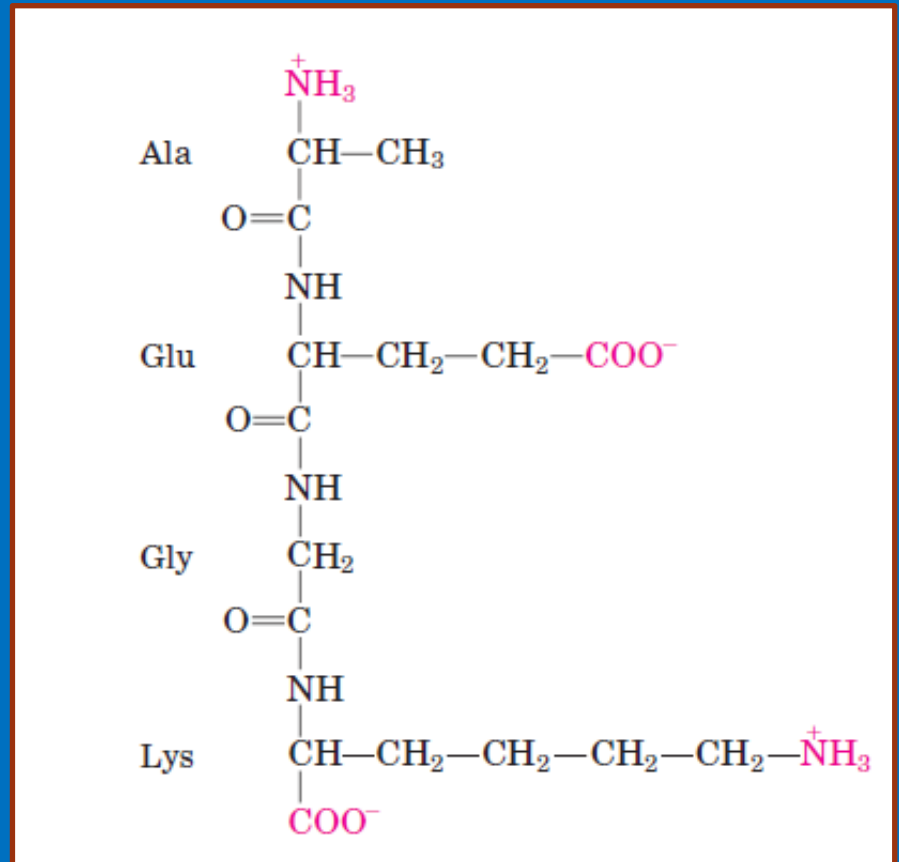
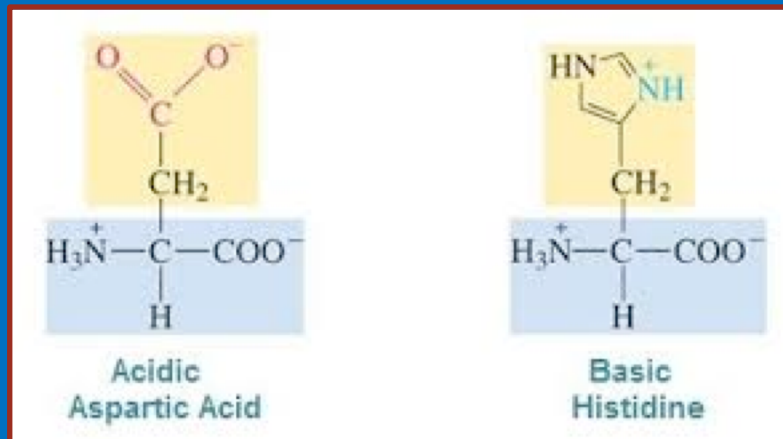


**Carboxi-terminal**

GAEGGRTPPAVGIWFA

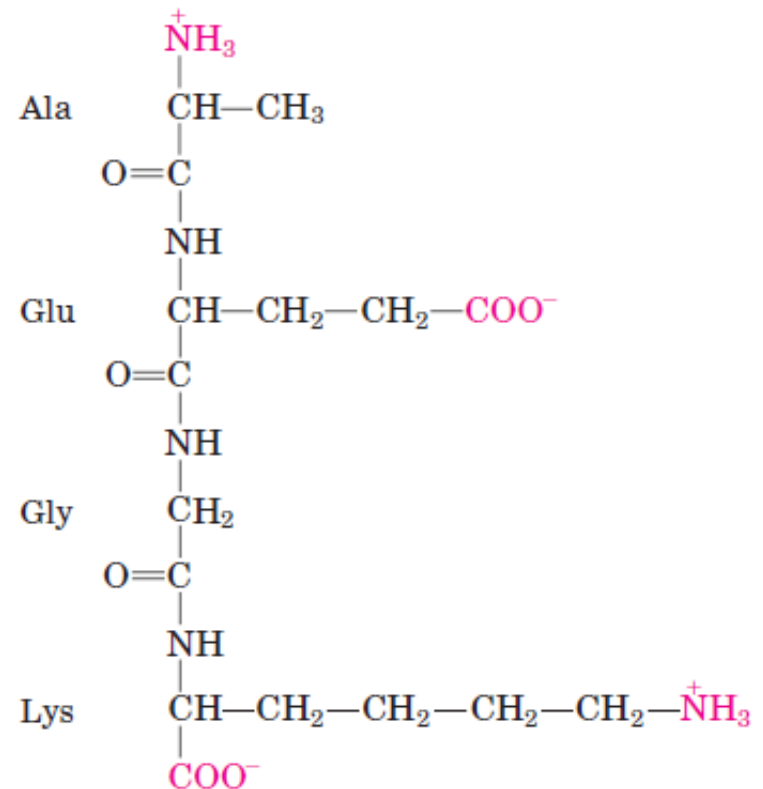
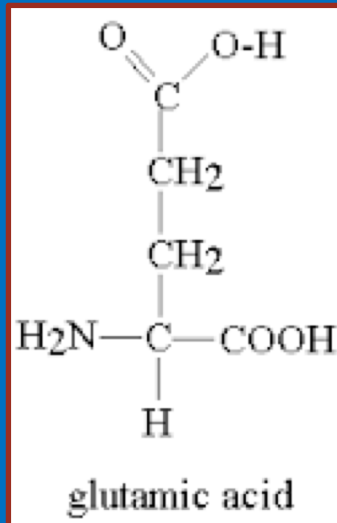
# Grupos ionizáveis

- Peptídios e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos  $\alpha$ -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídio ou proteína.



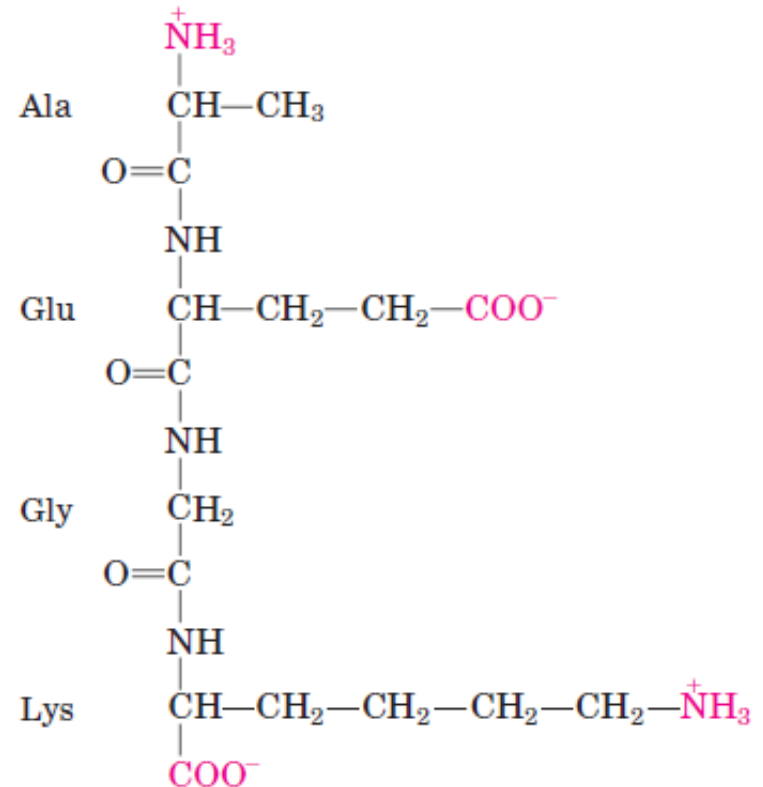
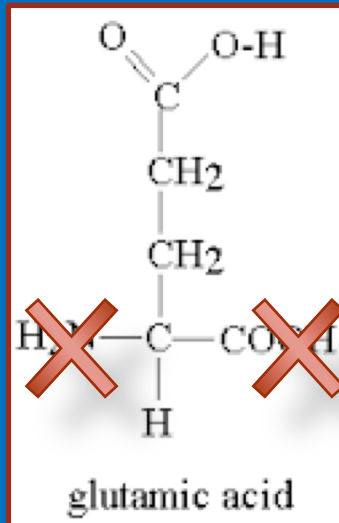
# Grupos ionizáveis

- Peptídios e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos  $\alpha$ -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídio ou proteína.



# Grupos ionizáveis

- Peptídios e proteínas apresentam pelo menos dois grupos ionizáveis: o amino e o carboxi terminal.
- Os grupos  $\alpha$ -amino e carboxila dos demais aminoácidos que agora participam da ligação peptídica não podem mais se ionizar.
- Porém, grupos carboxi ou amino presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos podem contribuir para a ionização de um peptídio ou proteína.

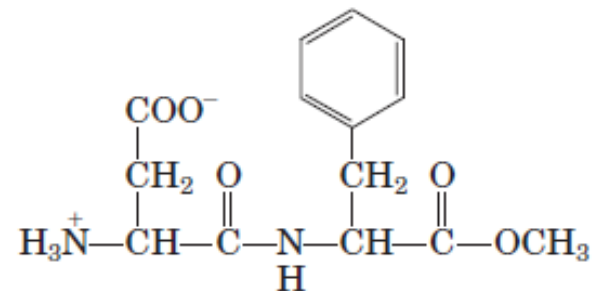


# Peptídios e proteínas podem ter tamanhos e composições variáveis

- Proteínas e peptídios podem apresentar tamanhos variáveis: desde 2 aminoácidos (aspartame) até mais de 26.000 resíduos!
- As proteínas podem ainda apresentar mais de uma cadeia polipeptídica (ou subunidades).
- O peso molecular de uma proteína pode ser calculado com base na sua composição.

TABLE 3-2 Molecular Data on Some Proteins

|   | Molecular weight | Number of residues | Number of polypeptide chains |
|---|------------------|--------------------|------------------------------|
| Cytochrome c (human)                    | 13,000           | 104                | 1                            |
| Ribonuclease A (bovine pancreas)        | 13,700           | 124                | 1                            |
| Lysozyme (chicken egg white)            | 13,930           | 129                | 1                            |
| Myoglobin (equine heart)                | 16,890           | 153                | 1                            |
| Chymotrypsin (bovine pancreas)          | 21,600           | 241                | 3                            |
| Chymotrypsinogen (bovine)               | 22,000           | 245                | 1                            |
| Hemoglobin (human)                      | 64,500           | 574                | 4                            |
| Serum albumin (human)                   | 68,500           | 609                | 1                            |
| Hexokinase (yeast)                      | 102,000          | 972                | 2                            |
| RNA polymerase ( <i>E. coli</i> )       | 450,000          | 4,158              | 5                            |
| Apolipoprotein B (human)                | 513,000          | 4,536              | 1                            |
| Glutamine synthetase ( <i>E. coli</i> ) | 619,000          | 5,628              | 12                           |
| Titin (human)                           | 2,993,000        | 26,926             | 1                            |



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



# Peptídios e proteínas podem ter tamanhos e composições variáveis

- As diferentes proteínas e peptídios produzidos pelas células têm composição diferentes.
- Proteínas podem ainda conter grupos prostéticos, formando o que chamamos de proteínas conjugadas.

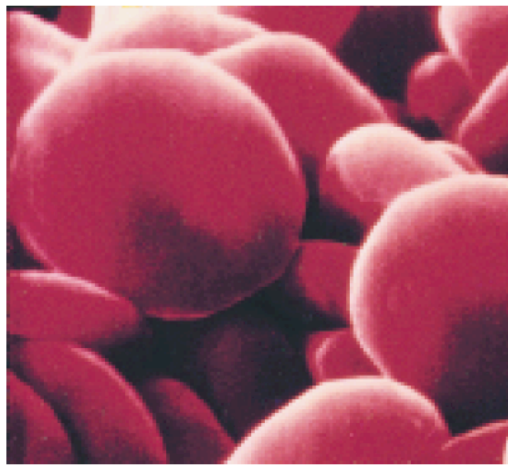
**TABLE 3-4 Conjugated Proteins**

| <i>Class</i>    | <i>Prosthetic group</i> | <i>Example</i>                  |
|-----------------|-------------------------|---------------------------------|
| Lipoproteins    | Lipids                  | $\beta_1$ -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 3-3 Amino Acid Composition of Two Proteins**

| <i>Amino acid</i> | <i>Number of residues per molecule of protein*</i> |                                |
|-------------------|--|--------------------------------|
|                   | <i>Bovine cytochrome c</i>                         | <i>Bovine chymotrypsinogen</i> |
| Ala               | 6  | 22                             |
| Arg               | 2  | 4                              |
| Asn               | 5  | 15                             |
| Asp               | 3  | 8                              |
| Cys               | 2  | 10                             |
| Gln               | 3  | 10                             |
| Glu               | 9  | 5                              |
| Gly               | 14   | 23                             |
| His               | 3  | 2                              |
| Ile               | 6  | 10                             |
| Leu               | 6  | 19                             |
| Lys               | 18   | 14                             |
| Met               | 2  | 2                              |
| Phe               | 4  | 6                              |
| Pro               | 4  | 9                              |
| Ser               | 1  | 28                             |
| Thr               | 8  | 23                             |
| Trp               | 1  | 8                              |
| Tyr               | 4  | 4                              |
| Val               | 3  | 23                             |
| Total             | 104  | 245                            |

Diferentes proteínas apresentam atividades biológicas distintas.



# Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.



# Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.
- Como existem 20 aminoácidos, as possibilidades são de  $20^{375} = 7 \times 10^{487}$  proteínas diferentes.



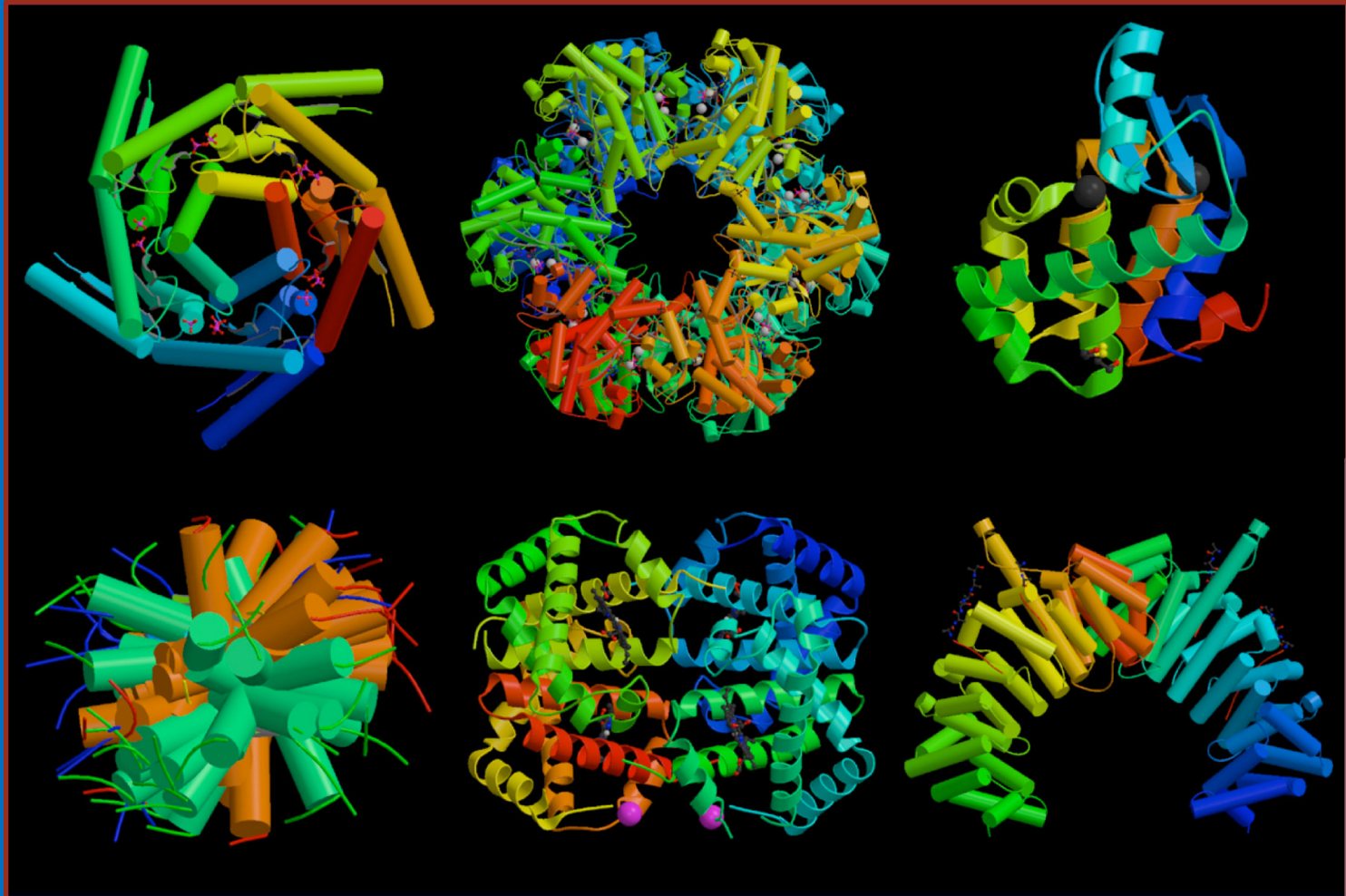
# Qual é a dimensão da diversidade biológica?



- O tamanho médio de uma proteína é de 375 aminoácidos.
- Como existem 20 aminoácidos, as possibilidades são de  $20^{375} = 7 \times 10^{487}$  proteínas diferentes.
- O número de átomos no universo é estimado em  $\sim 10^{80}$ !



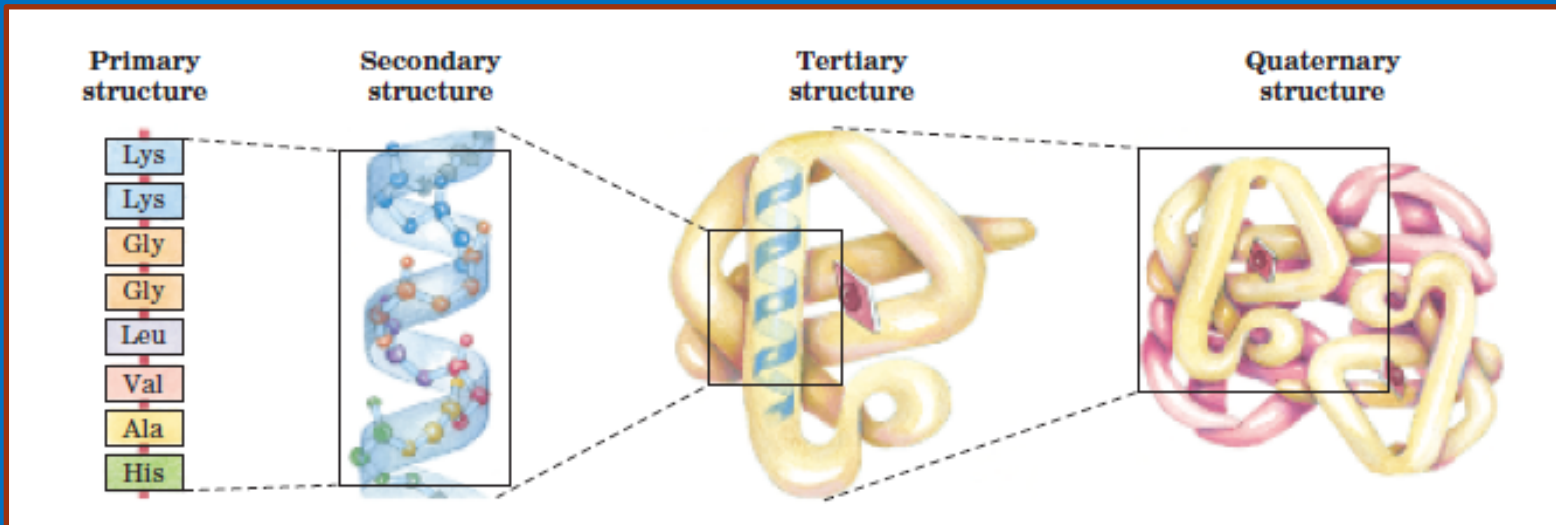
# Estrutura primária, secundária, terciária, etc...





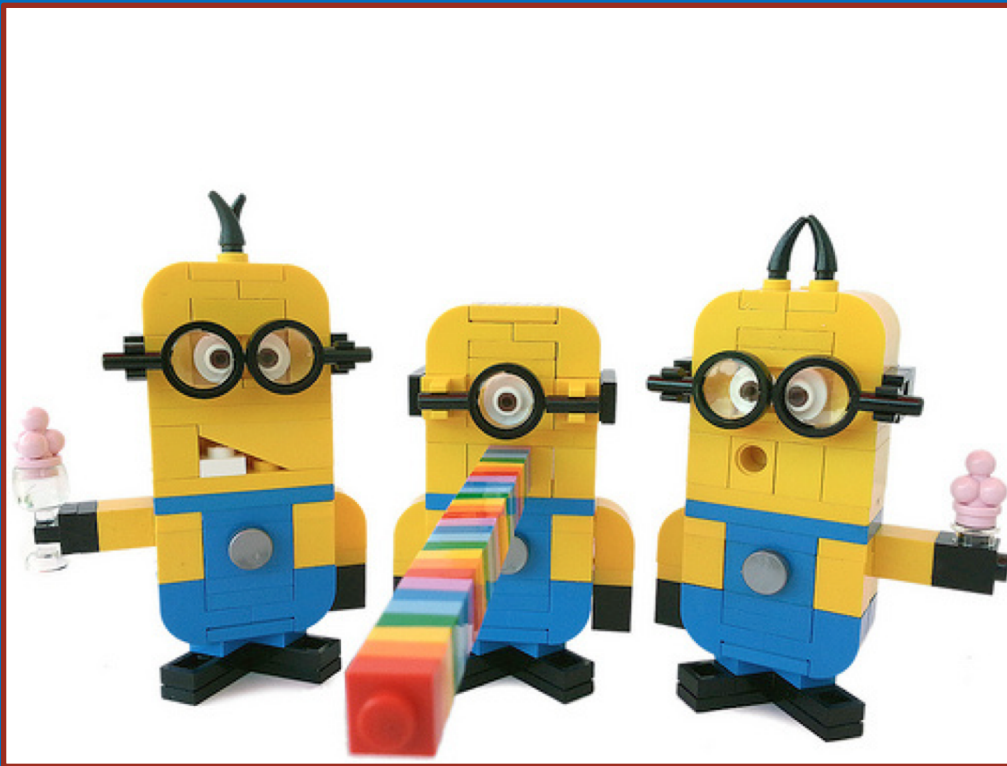
# Estrutura de proteínas

- Proteínas com dezenas ou centenas de aminoácidos poderiam assumir qualquer estrutura no espaço.
- Porém, isto não é o que se observa na prática.
- Cadeias polipeptídicas se organizam em estruturas comuns, dando origem a diversos formatos de proteínas.

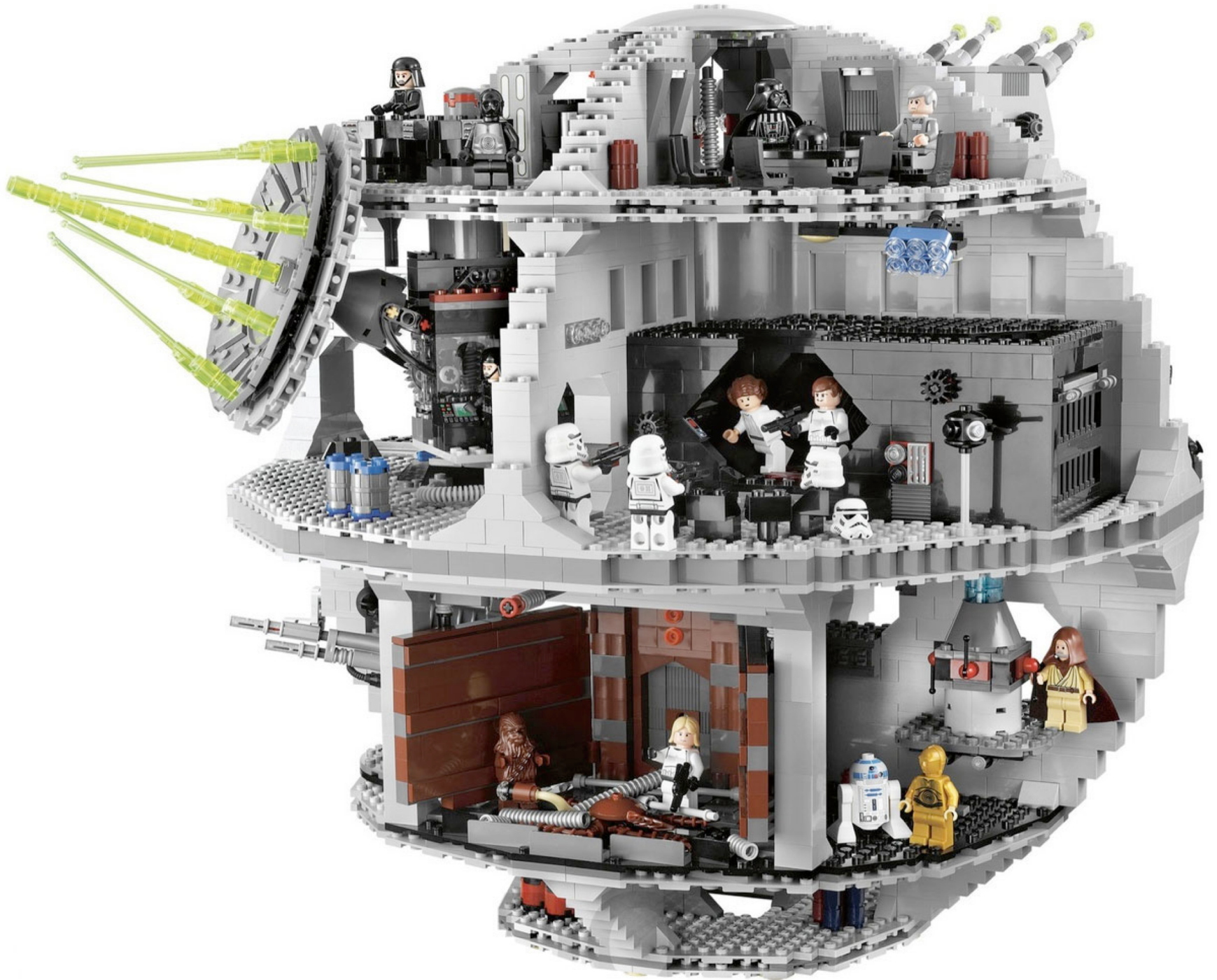


# Estrutura de proteínas: Lego!!

- Os aminoácidos e a estrutura secundária são como blocos, que podem ser combinados em virtualmente, qualquer formato.







# Estrutura primária, secundária, terciária e quaternária

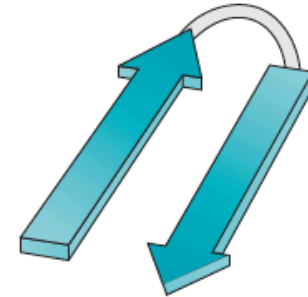
## Primary

— Ser — Ala — Glu — Val — Leu — Arg — Gly —

## Secondary

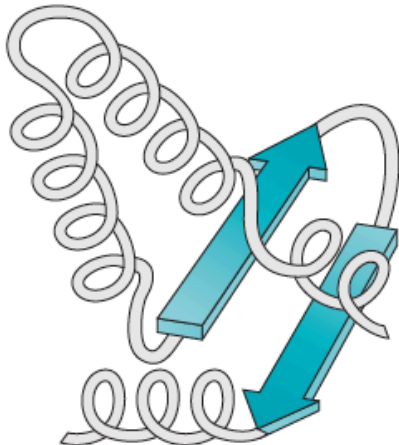


$\alpha$ -helix

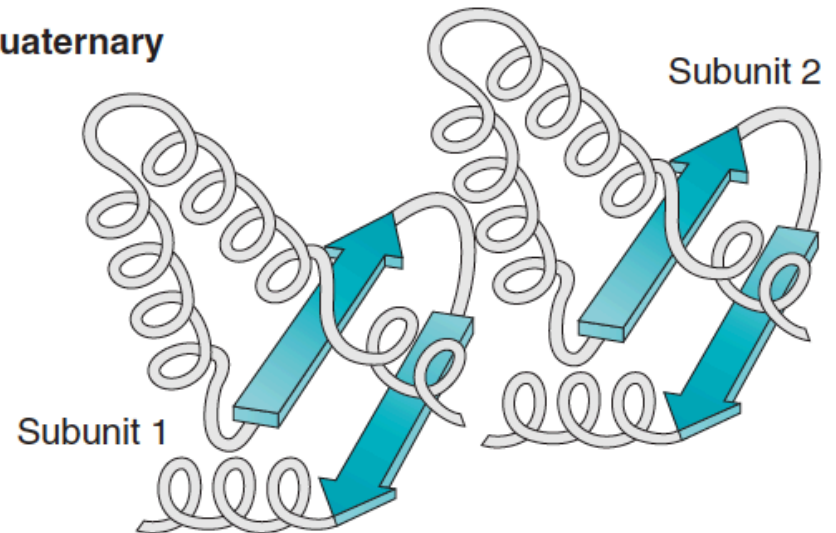


$\beta$ -sheet

## Tertiary



## Quaternary



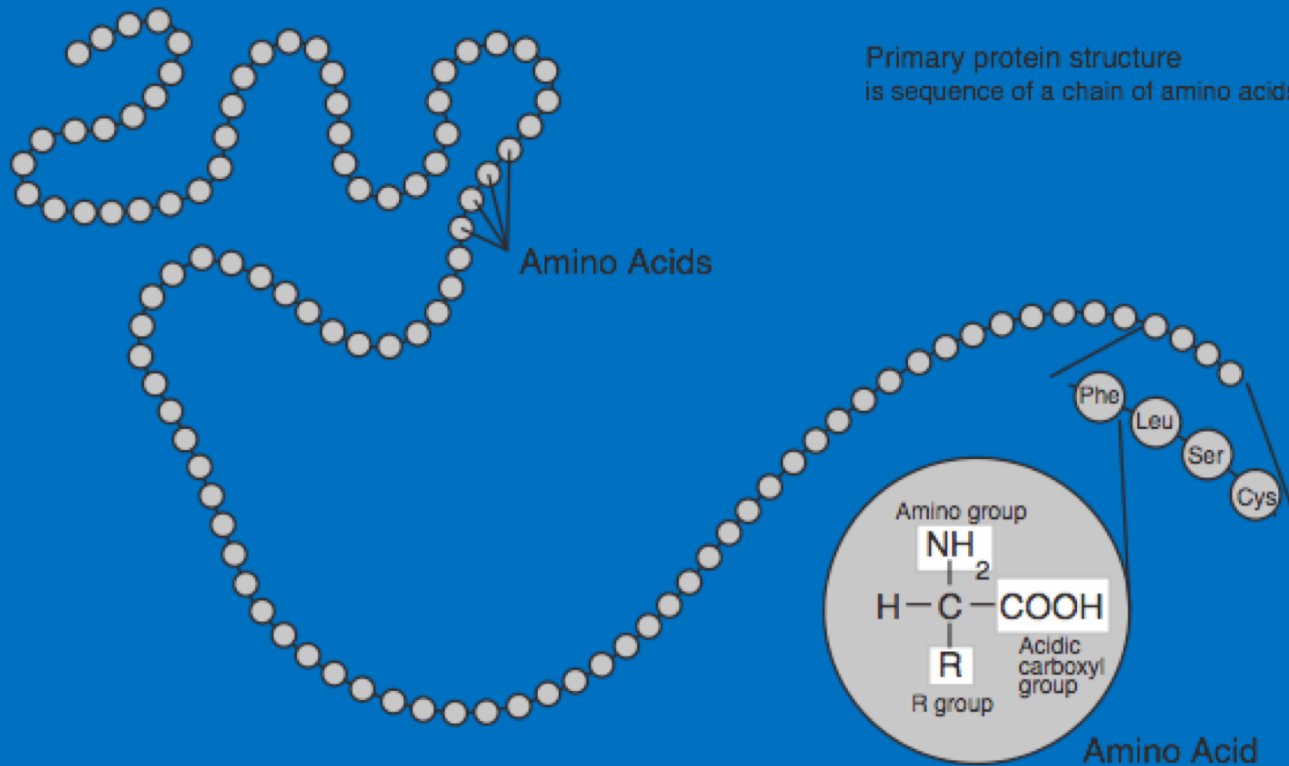
**FIGURE 1-1** Schematic diagram of the primary, secondary, tertiary, and quaternary structure of a protein.



# Estrutura Primária

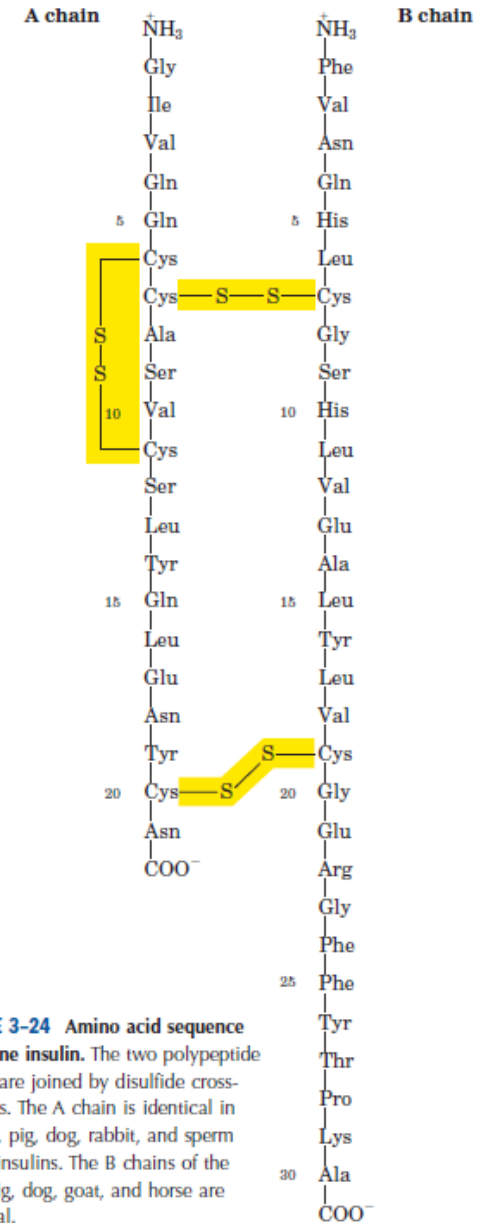
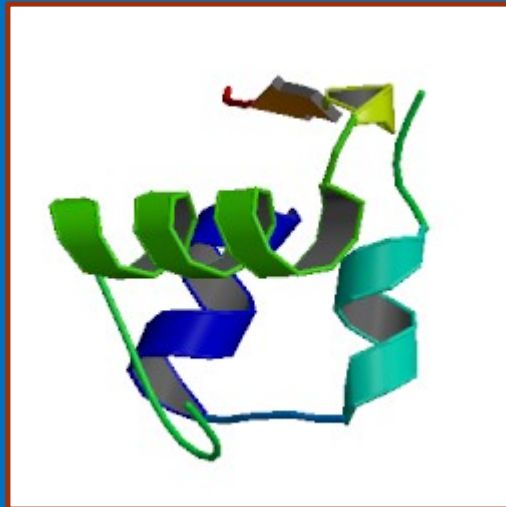
# Estrutura Primária

- A estrutura primária define uma proteína.
- Proteínas distintas, apresentam sequência primária diferentes.



# Insulina com exemplo

- A insulina é uma proteína importante no metabolismo e sinaliza para que o organismo controle a concentração de açúcar no sangue.
- Ela é composta de duas cadeias polipeptídicas unidas por pontes de dissulfeto (pontes de S-S).



**FIGURE 3-24** Amino acid sequence of bovine insulin. The two polypeptide chains are joined by disulfide cross-linkages. The A chain is identical in human, pig, dog, rabbit, and sperm whale insulins. The B chains of the cow, pig, dog, goat, and horse are identical.

# Comparação entre sequências primárias

- O quê pode nos mostrar a estrutura primária de uma proteína (sequência)?
- Proteínas com a mesma função em diferentes organismos compartilham semelhanças na suas sequências de aminoácidos.

|                    |                                |                            |
|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <i>E. coli</i>     | TGNRTIAVYDLGGGTFDISIIIEIDEVDGK | TFEVLATNGDTHLGGEDFDSRLIHYL |
| <i>B. subtilis</i> | DEDQTILLYDLGGGTFDVSILELGDG     | TFEVRSTAGDNRLGGDDFDQVIIDHL |

└──┬──┘  
Gap

# Evolução molecular (miosina): a sequência primária é semelhante em diferentes organismos

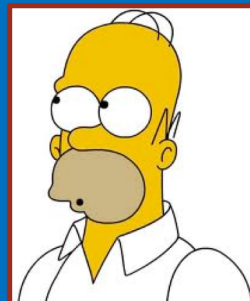
|        |     |  |     |
|--------|-----|--|-----|
| Human  | 1   | MSASSDAEMAVFGERAPYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGG  | 60  |
| Mouse  | 1   | MSA SDAEMA+FGE APYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKS IQSK+GG  | 60  |
| Human  | 61  | KVTVKTEGGATLTVREDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTY | 120 |
| Mouse  | 61  | KVTVKTE GATLTV+EDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTY | 120 |
| Human  | 121 | SGLFCVTVNPKWLPVYKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILIT  | 180 |
| Mouse  | 121 | SGLFCVTVNPKWLPVY PEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILIT  | 180 |
| Human  | 4   | SSDAEMAVFGERAPYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGGKVT  | 63  |
| Z Fish | 2   | S D EM FG A YLRK EKERIEAQN+PFDAKT+ FV+EPKE Y+K ++SKEGGK T    | 61  |
| Human  | 64  | VKTEGGATLTVREDQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTYSGL | 123 |
| Z fish | 62  | V+T G TLTV+ED++FPMNPPK+DKIEDMAMMTHL+EP VLYNLKERYAAWMIYTYSGL  | 121 |
| Human  | 124 | FCVTVNPKWLPVYKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGES  | 183 |
| Z Fish | 122 | FCVTVNPKWLPVY VV+ YRGKKR EAPPHIFSISDNAYQFMLTDRENQSILITGES    | 181 |





# Evolução molecular: Porém, quanto mais distante na evolução é o organismo, menos conservada é a sequência primária

|        |     |  |     |
|--------|-----|--|-----|
| Humano | 17  | PYLKSEKERIEAQNKPFDAKTSVFVAEPKESYVKSTIQSKEGGKVTVKTEGGATLTVRE  | 76  |
|        |     | PYL S ++R Q+KP+D+K S ++ + KE Y+ I++ +G V+V +GG ++            |     |
| Mosca  | 15  | PYLFVSLEQRRIDQSKPYDSKKSCWIPDEKEGYLLGEIKATKGDIVSVGLQGGEVRDIKS | 74  |
| Humano | 77  | DQVFPMNPPKYDKIEDMAMMTHLHEPGVLYNLKERYAAWMIYTYSGLFCVTVNPKWLPV  | 136 |
|        |     | ++V +NPPK++KIEDMA MT L+ P VL+NL++RY A +IYTYSGLFCV +NPYK PV   |     |
| Mosca  | 75  | EKVEKVNPPKFEKIEDMADMTVLNTPCVLHNLQRYYAKLIYTYSGLFCVAINPYKRYPV  | 134 |
| Humano | 137 | YKPEVVAAYRGKKRQEAPPHIFSIDNAYQFMLTDRENQSILITGESGAGKTVNTRKRVIQ | 196 |
|        |     | Y YRGK+R E PPHIF+ISD AY MLT+ NQS+LITGESGAGKT NTK+VI          |     |
| Mosca  | 135 | YTNRCAMRYRGKRRNEVPPHIFAISDGAYVDMLTNHVNQSMLITGESGAGKTENTKKVIA | 194 |



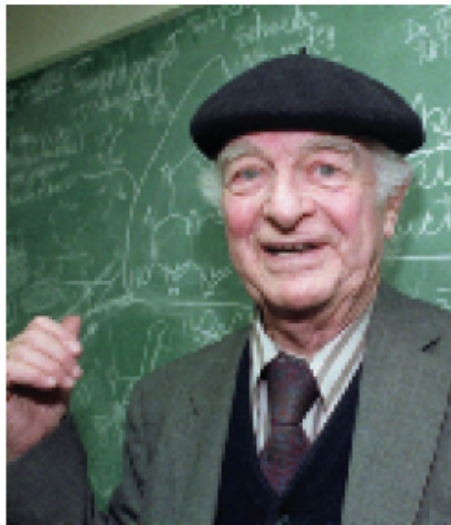




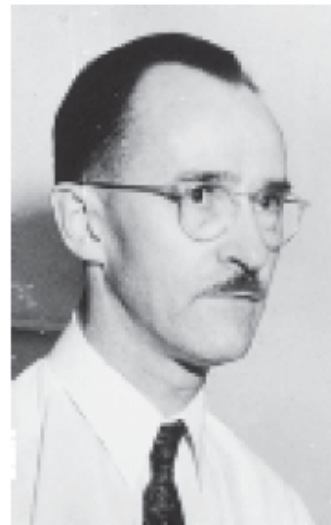
# Estrutura Secundária

# Linus Pauling e Robert Corey

- Linus Pauling e Robert Corey foram os pioneiros no estudo da estrutura de proteínas.
- Analisando a difração de raios-X causada por cristais de dipeptídios e tripeptídios, eles observaram que a ligação peptídica é plana.



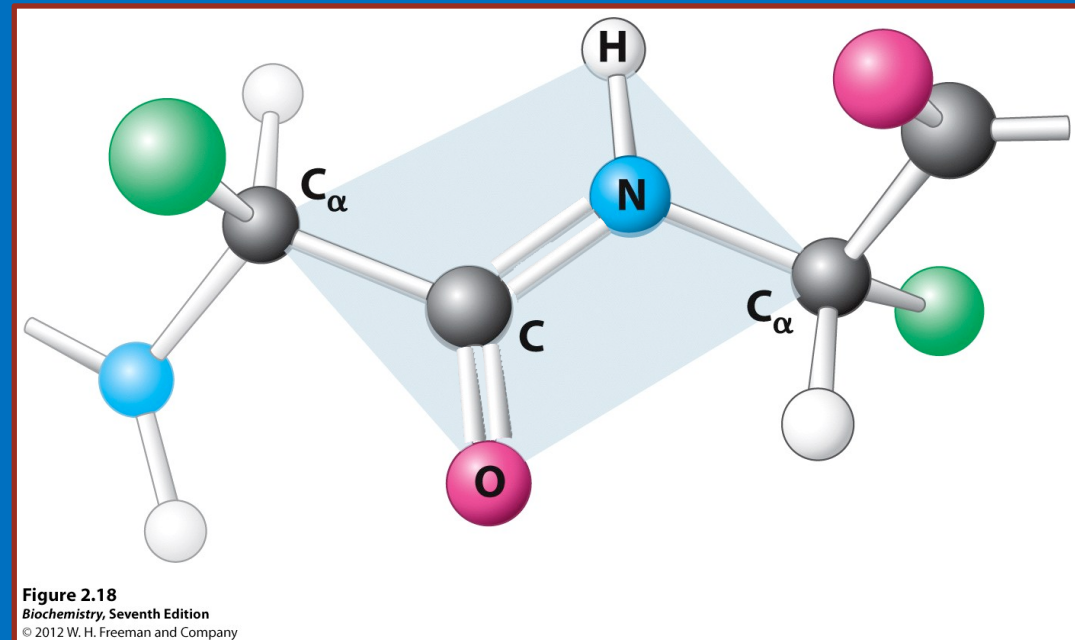
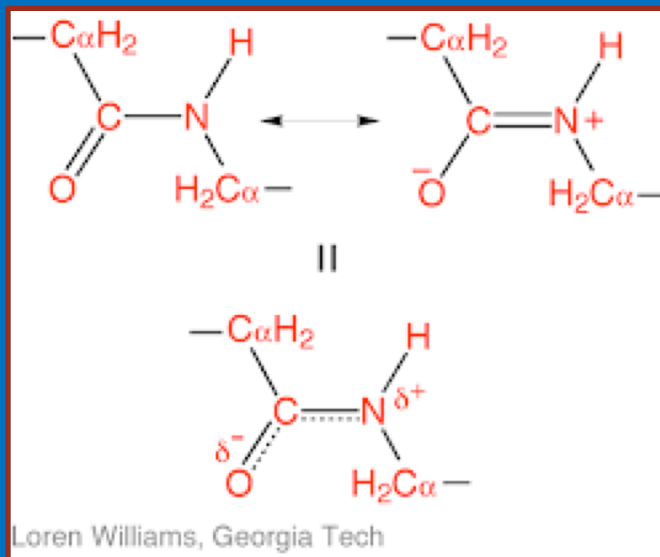
Linus Pauling, 1901–1994



Robert Corey, 1897–1971

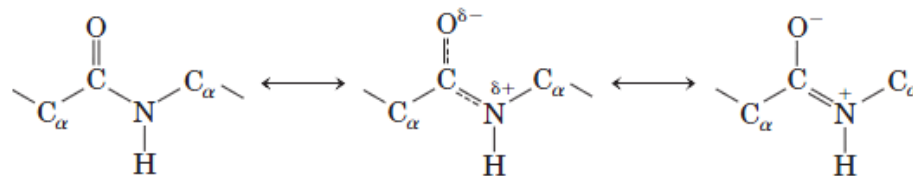
# A ligação peptídica é plana

- Isto porque as ligações carbonílicas e amídicas estão em ressonância.
- Desta forma, a ligação amídica é fixa e não pode rodar no plano.
- Apenas as duas ligações restantes ( $C\alpha$ -CO e N- $C\alpha$ ) podem rodar "livremente".

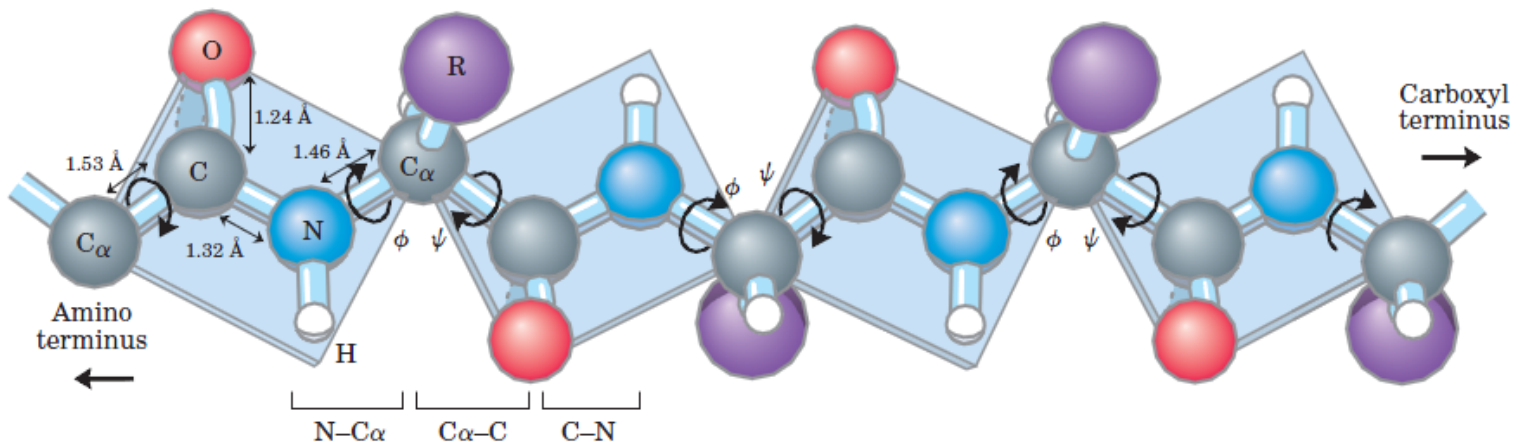


# A importância da ligação peptídica no enovelamento das proteínas

- A ligação peptídica é rígida e plana.
- Isto porque existe uma ressonância e compartilhamento de elétrons entre os átomos de C, N e O.
- Por isso, a ligação C-N se comporta como uma dupla ligação.



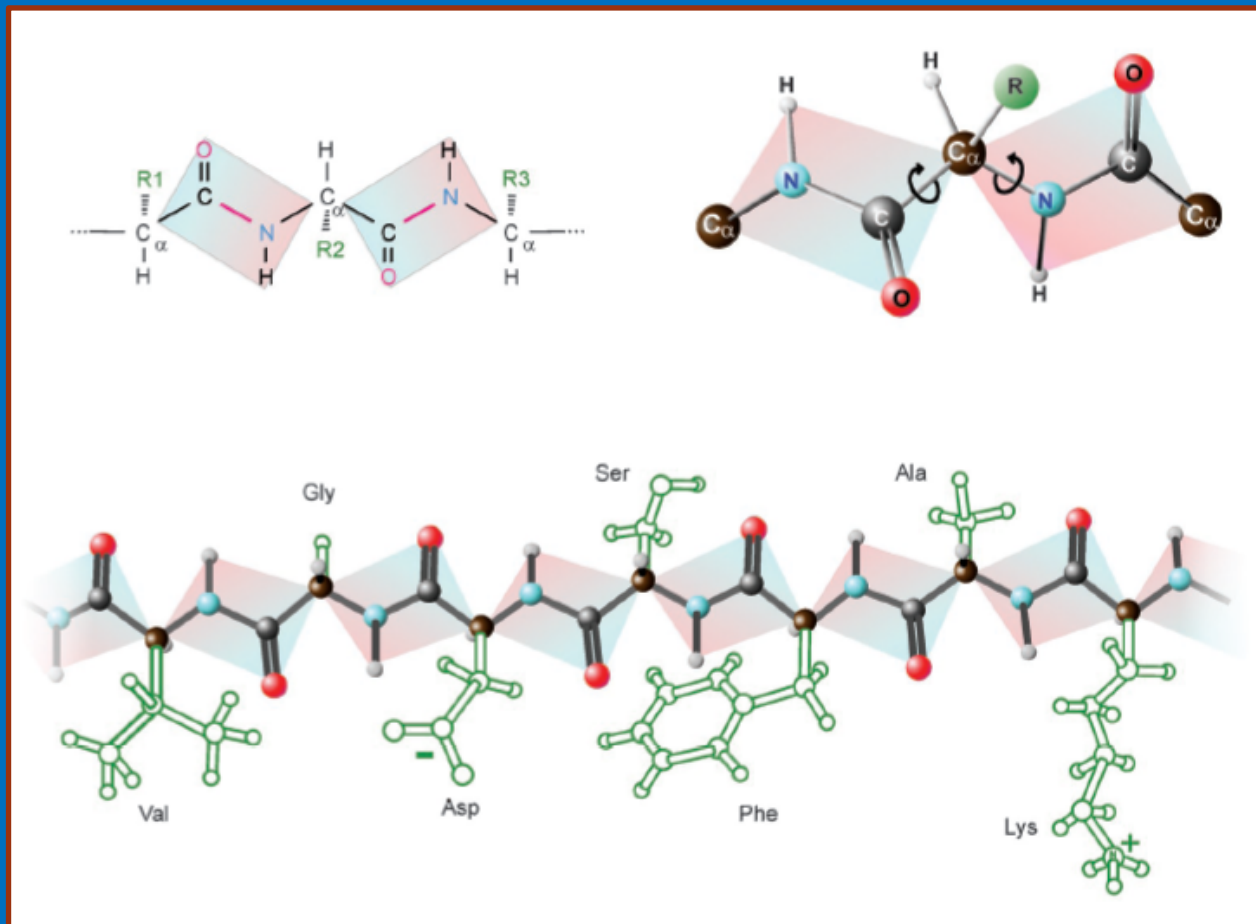
(a)



(b)

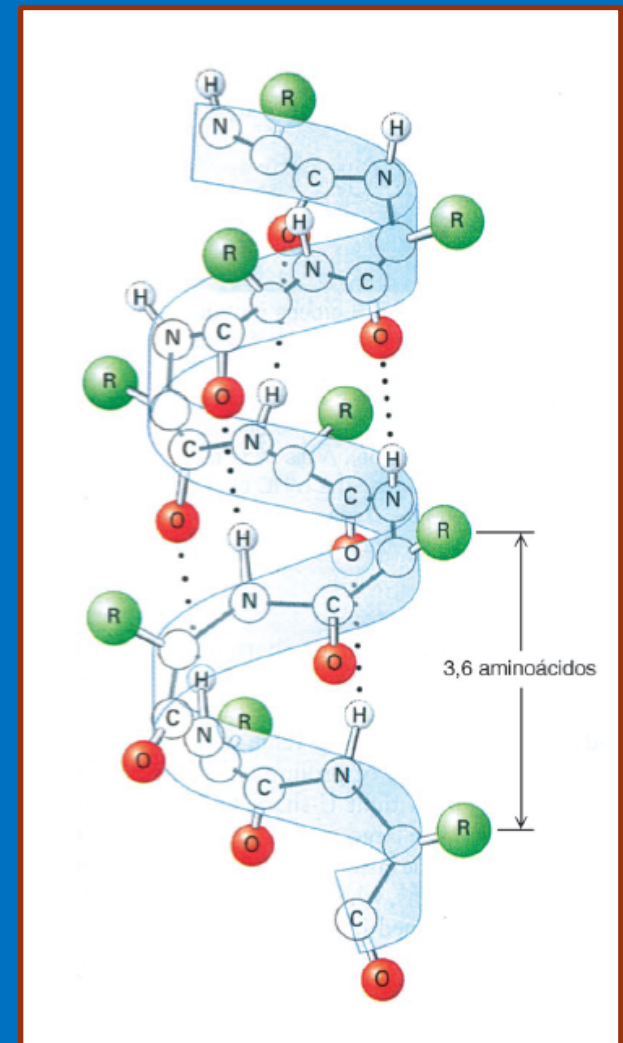
# A cadeia principal e as cadeias laterais de uma proteína

- O conjunto das ligações peptídicas de um polipeptídeo é chamado de cadeia principal.
- Os grupos R dos aminoácidos, são chamados de cadeias laterais.



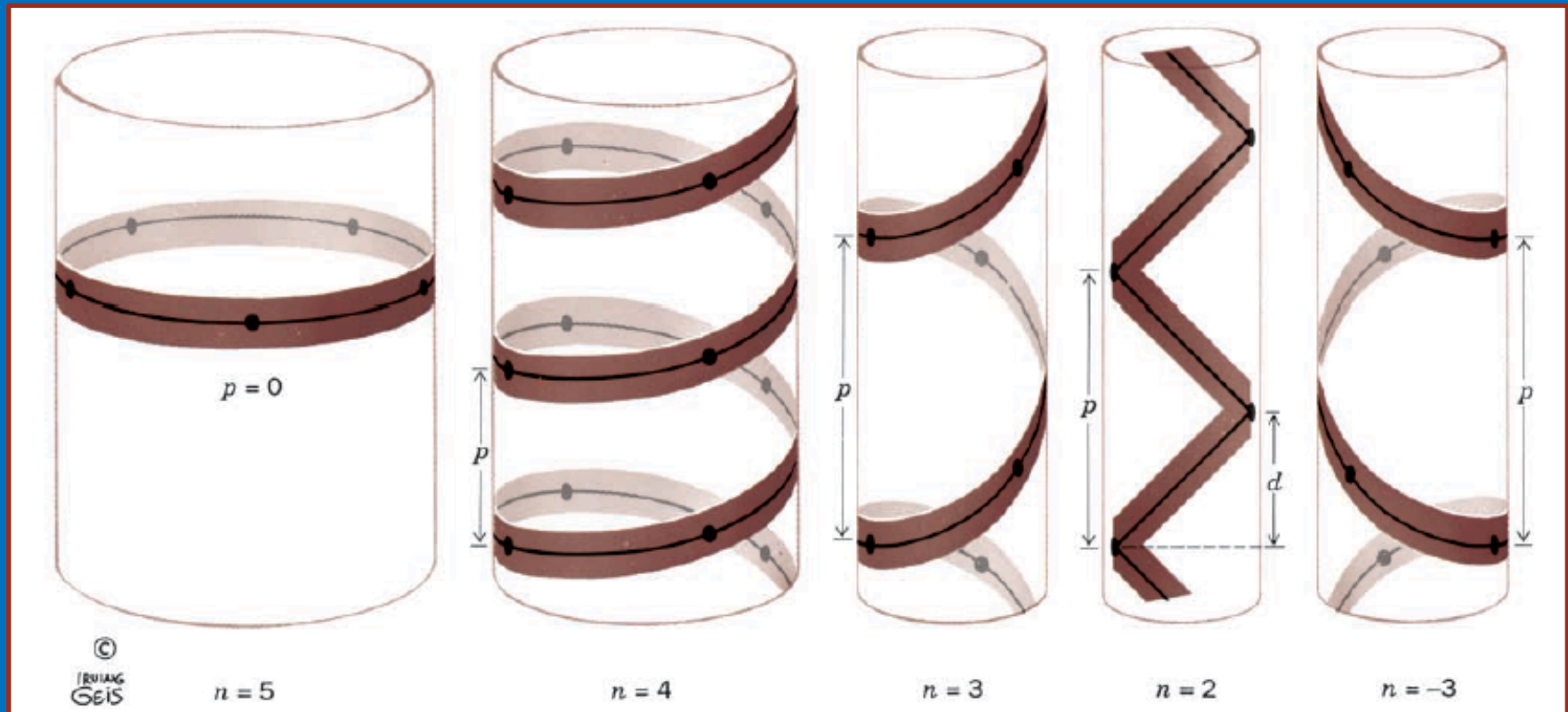
# A organização da cadeia principal determina a estrutura de uma proteínas

- A estrutura secundária de um peptídeo ou proteína se refere a conformação da cadeia principal.
- As duas estruturas mais comuns são a  $\alpha$ -hélice e a folha  $\beta$  pregueada.
- A  $\alpha$ -hélice é quando a cadeia principal se enrola numa espiral de  $\sim 3.6$  voltas.
- Esta estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e -NH da ligação peptídica.



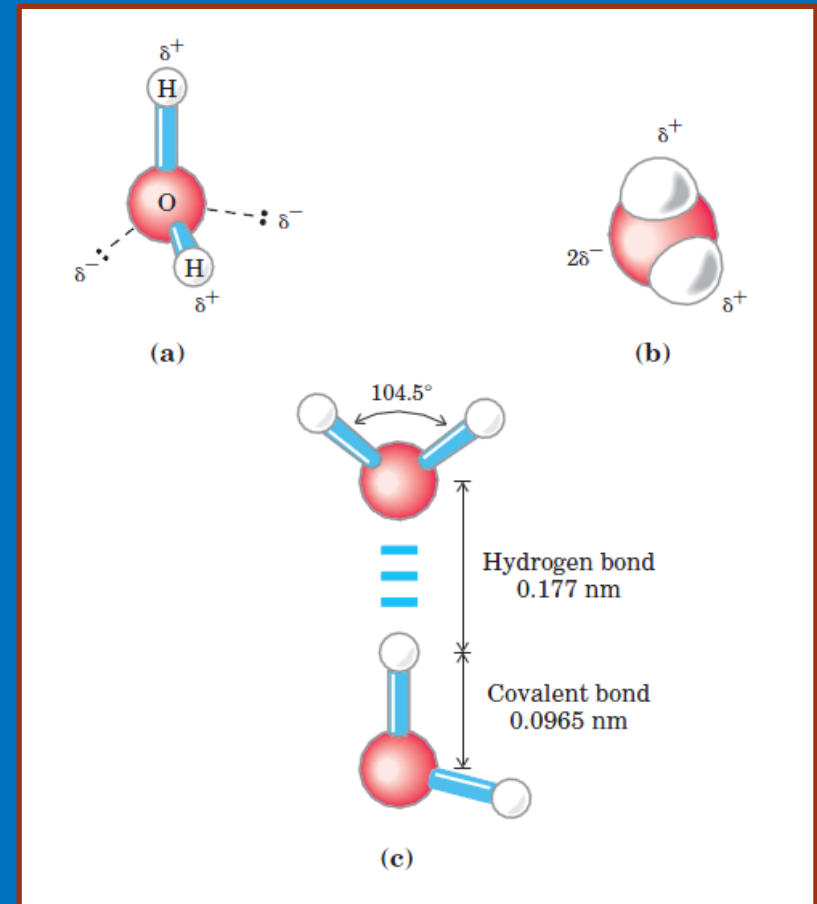
# A $\alpha$ -hélice

- A alfa-hélice encontra em proteínas tem em torno de 3 - 3.6 aminoácidos por volta.



# A ligação de hidrogênio e a estrutura de proteínas

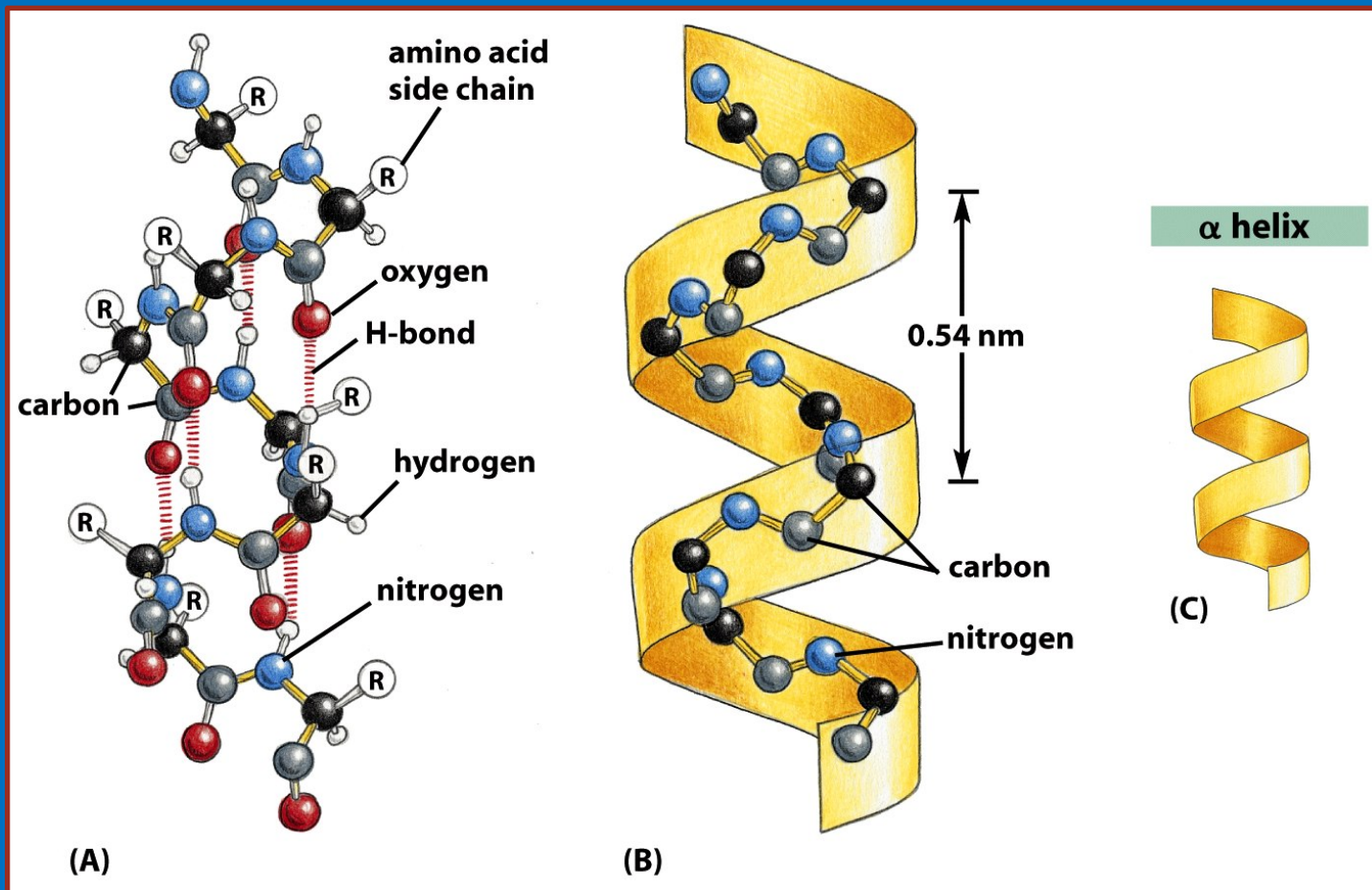
- Cada Hidrogênio carrega uma carga positiva parcial ( $\delta^+$ ) enquanto o átomo de Oxigênio apresenta uma carga negativa parcial cuja soma é equivalente às duas ligações H-O ( $2\delta^-$ ).
- Isto permite a formação da chamada ligação de hidrogênio.
- A ligação de hidrogênio é relativamente fraca: a energia necessária para rompê-la é de apenas 23 kJ/mol (compare com 470 kJ/mol para a ligação O-H ou 348 kJ/mol para a ligação C-C).
- A ligação de hidrogênio é aproximadamente 10% covalente (devido à sobreposição de orbitais) e 90% eletrostática.





# Ligações de hidrogênio estabilizam a conformação de $\alpha$ -hélice

- Na alfa-hélice, a estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio intra-cadeia.
- Isto é, a esta estrutura é estabilizada pela formação de ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e -NH da ligação peptídica.

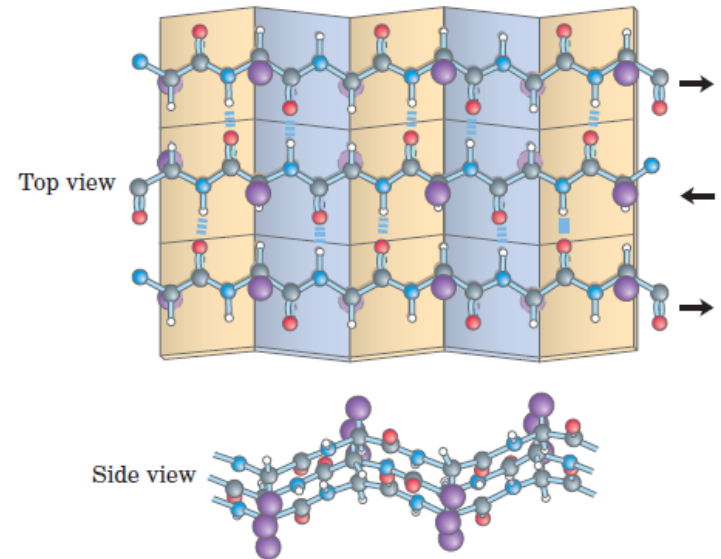


# A folha $\beta$ pregueada

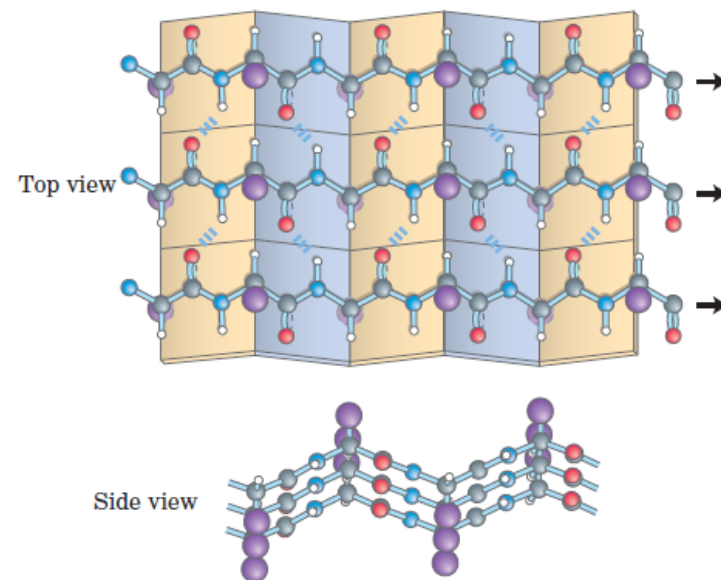
- Pauling and Corey previram, também, um outra conformação possível para a ligação peptídica que eles chamaram de conformação  $\beta$ .
- Esta é uma conformação estendida, e as ligações peptídicas encontram-se em zig-zag.
- Nesta estrutura, as ligações de hidrogênio são formadas entre cadeias principais adjacentes, ao invés de ocorrerem na mesma cadeia, como no caso da  $\alpha$ -hélice.
- Dois tipos de folhas  $\beta$  pregueadas são observadas: anti-paralelas ou paralelas.

<https://www.youtube.com/watch?v=piXHivRTT-E>

(a) Antiparallel

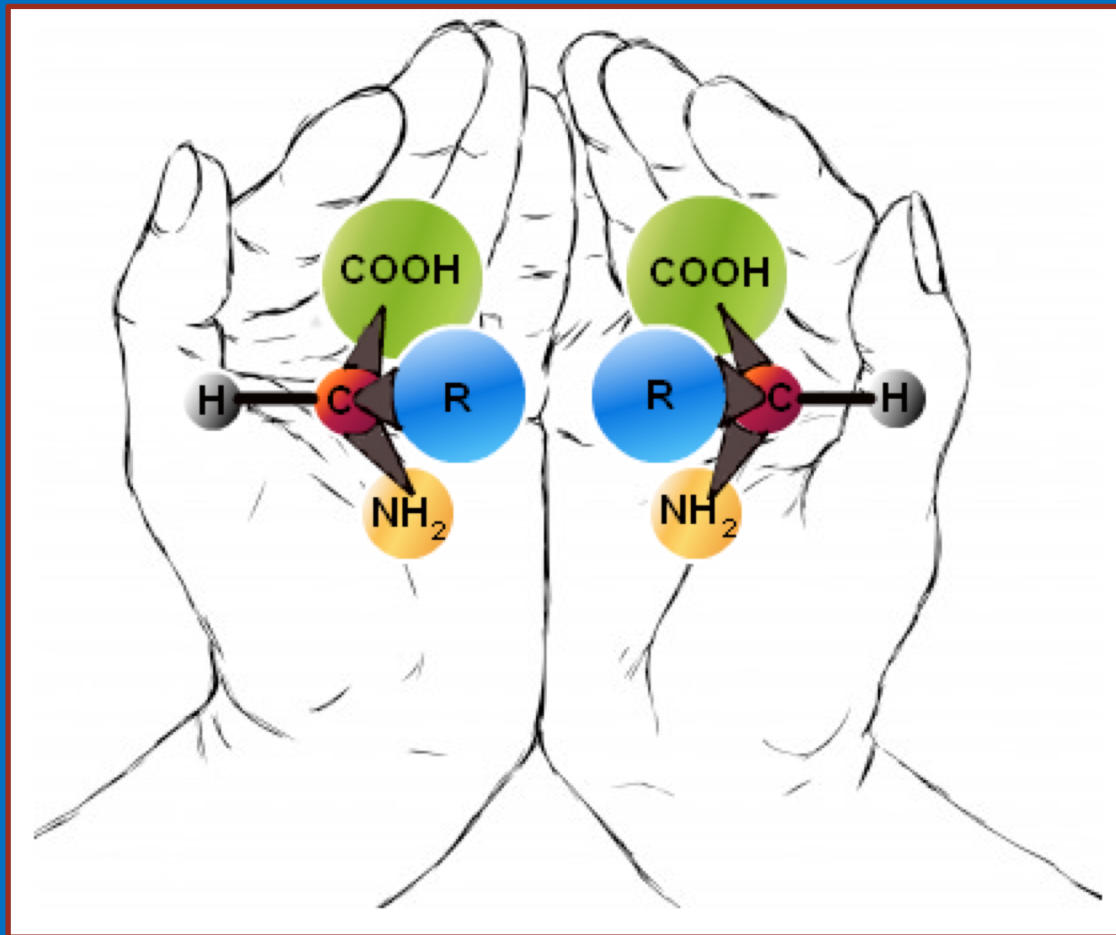


(b) Parallel



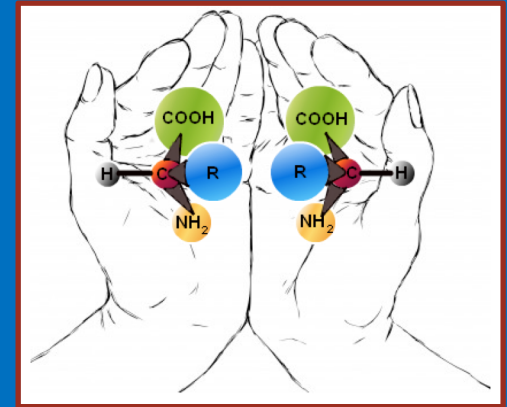
# Estereoisomeria dos aminoácidos

- Com exceção da glicina, o carbono alfa de todos os aminoácidos está ligado a quatro grupos diferentes e é, portanto, um centro quiral na molécula.
- Assim, aminoácidos apresentam estereoisomeria e dois enantiômeros que se não se sobrepõem, e são com imagens no espelho.



# Estrutura secundária e a quiralidade dos aminoácidos

- Todos os aminoácidos encontrados nas proteínas são L-aminoácidos.
- Por que, ainda é um mistério.

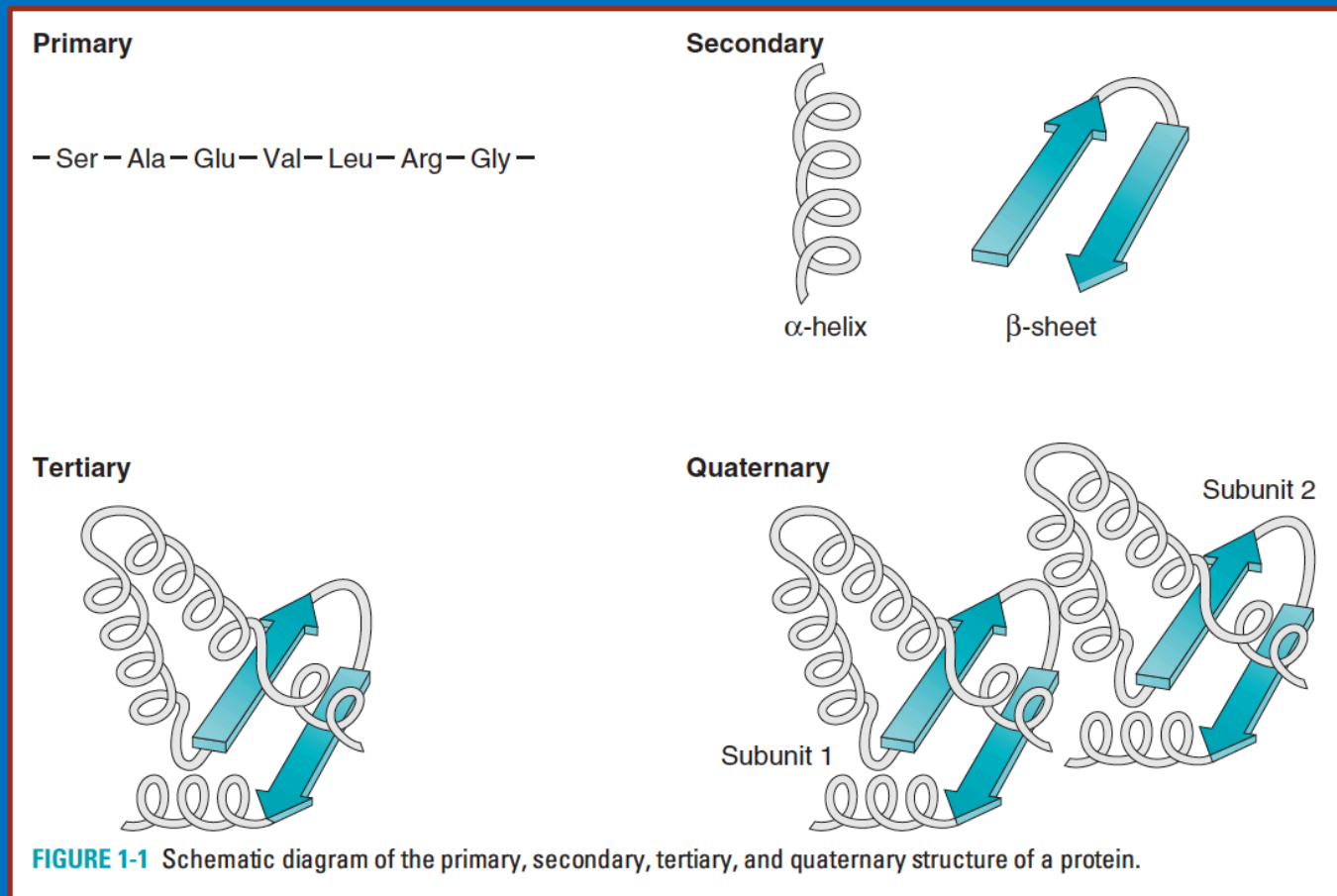




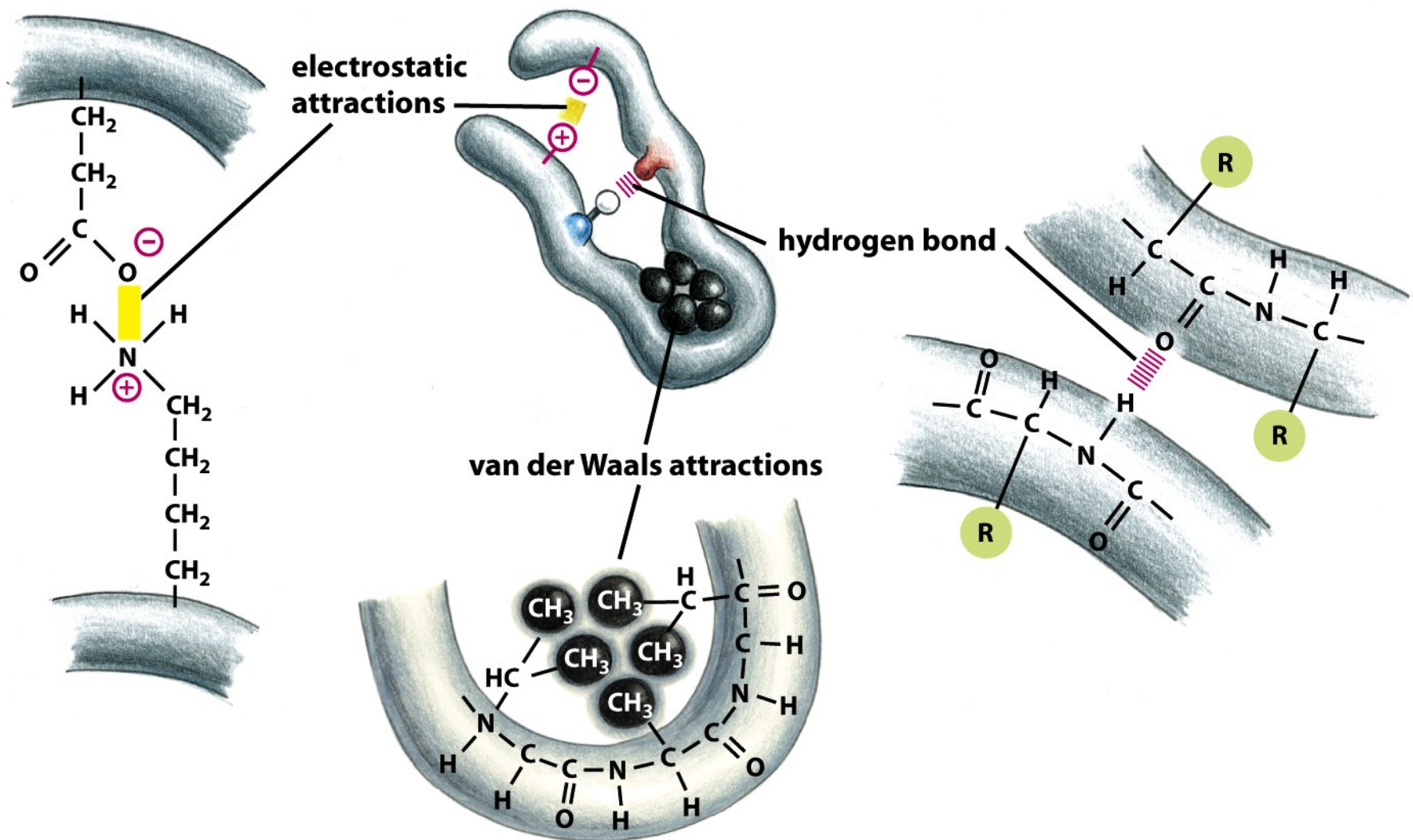
# Estrutura Terciária

# Estrutura terciária de uma proteína

- A combinação das estruturas secundárias, assim com das regiões "desenoveladas", sem estruturas definidas, compõem a estrutura final (terciária) de uma proteína.

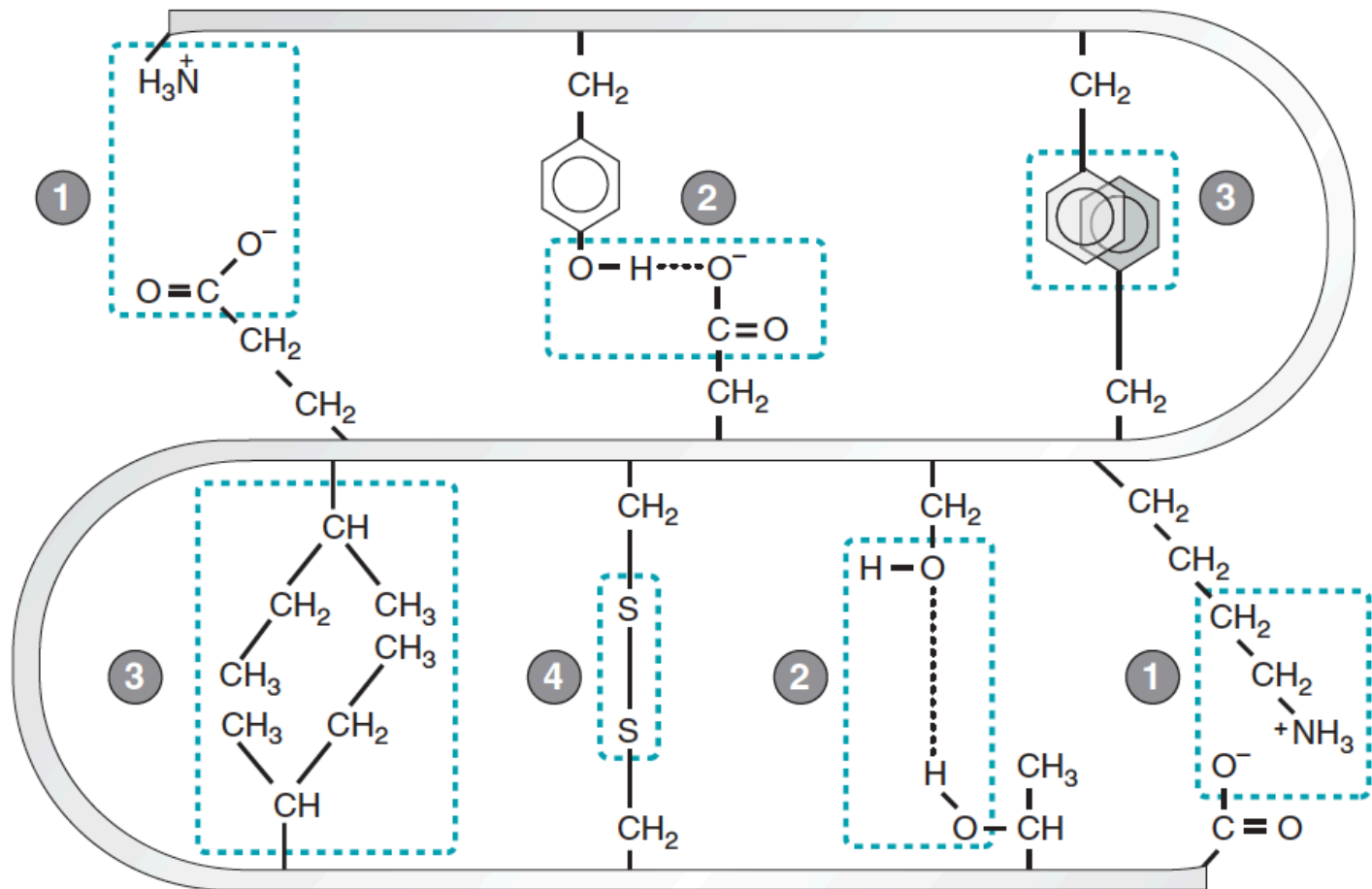


# A cadeia lateral dos aminoácidos participam da estrutura e função de uma proteína





# As interações podem ser iônicas, hidrofóbicas, covantes ou por ligações de hidrogênio

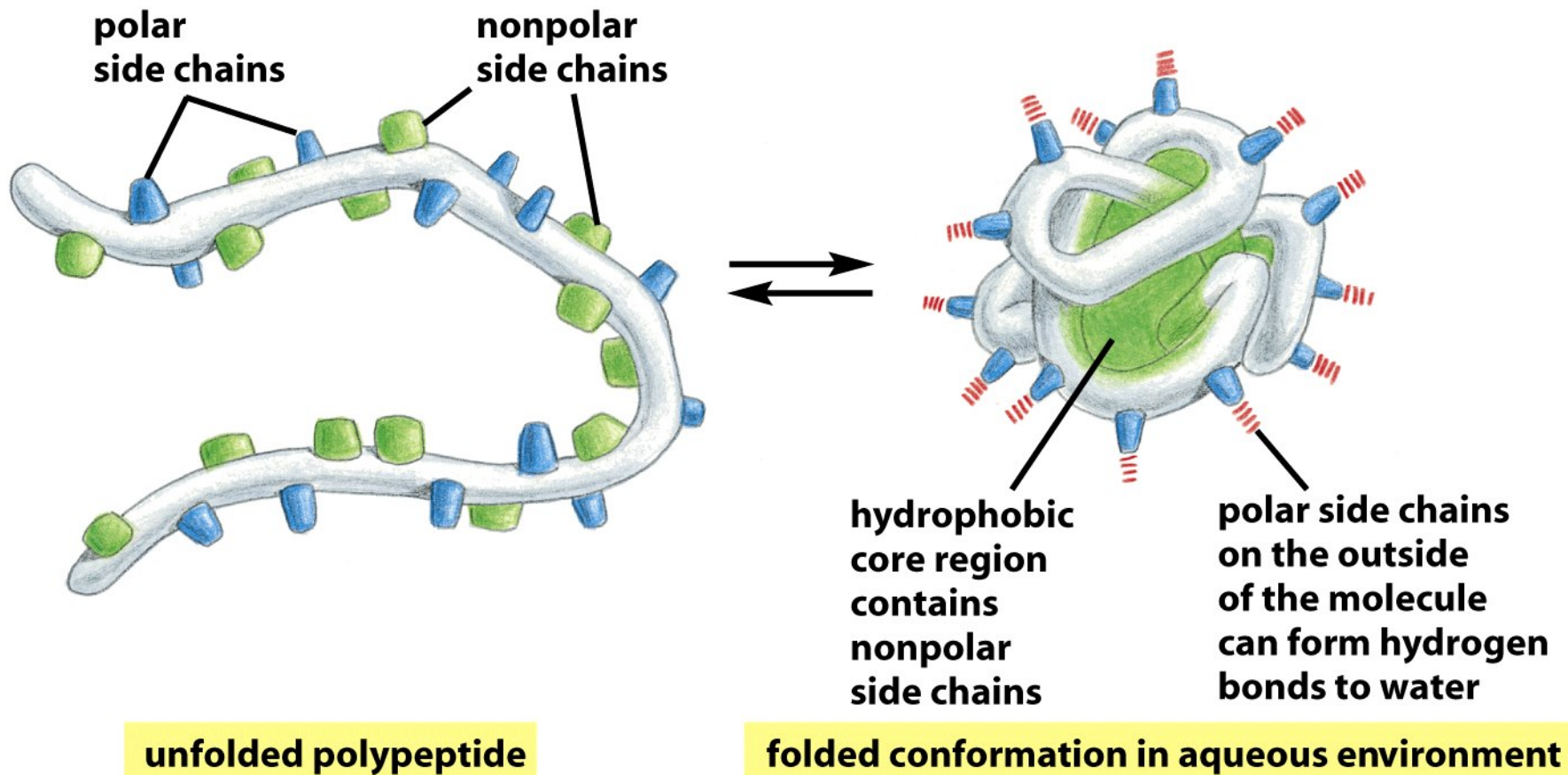


**FIGURE 1-4** Interactions between amino acid residues in a polypeptide chain: (1) electrostatic interactions; (2) hydrogen bonds; (3) hydrophobic interactions; and (4) a disulfide bond.



# A cadeia lateral dos aminoácidos participam da estrutura e função de uma proteína

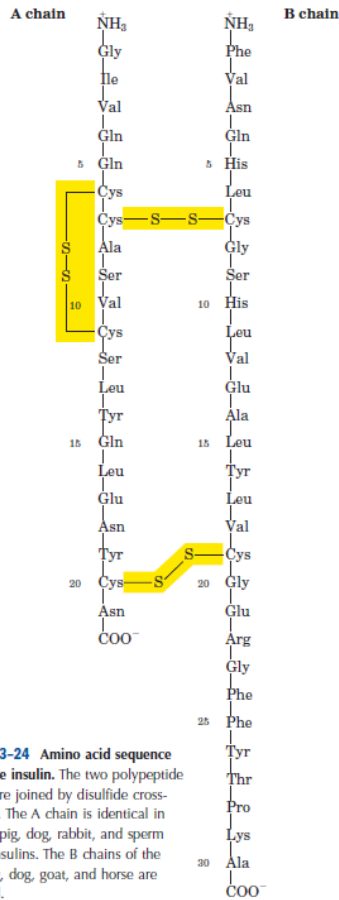
- Duas forças são importantes para o correto "enovelamento" de uma proteína.
- Os aminoácidos hidrofóbicos "fogem" da água e ficam escondidos dentro da proteína.
- Os aminoácidos hidrofílicos, são importantes para manter a proteína em solução e ficam na superfície.





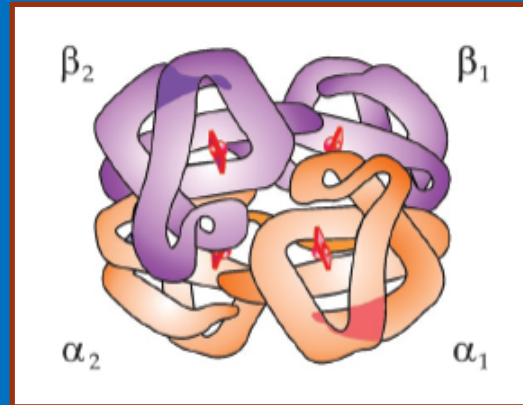
# Estrutura Quaternária

# Estrutura quaternária

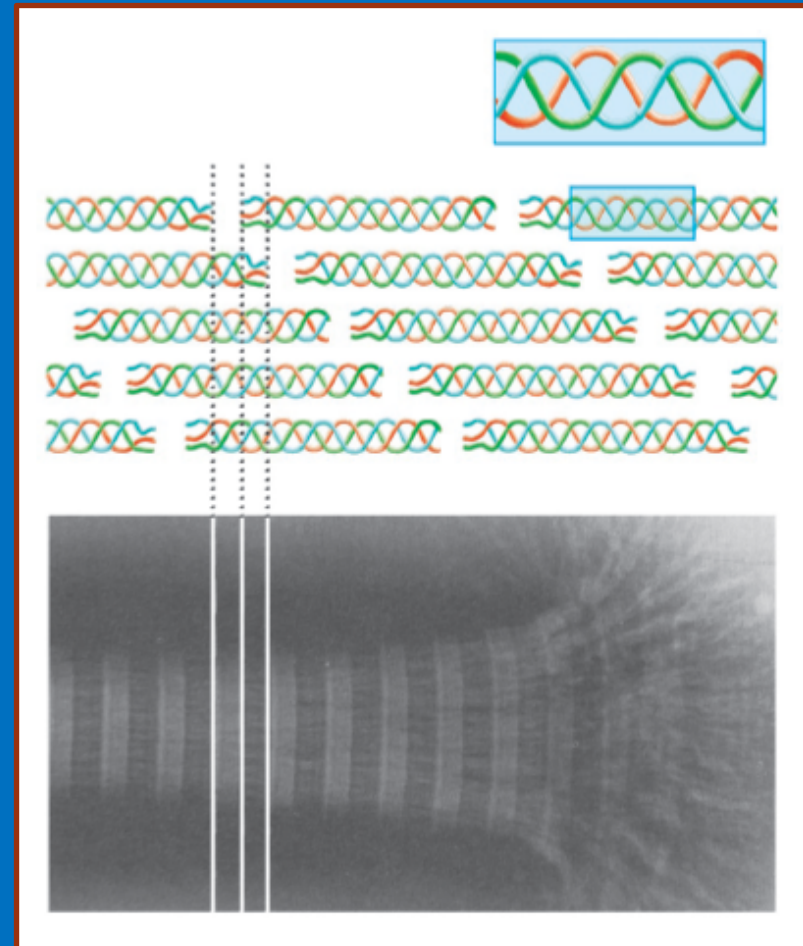


**FIGURE 3-24 Amino acid sequence of bovine insulin.** The two polypeptide chains are joined by disulfide cross-linkages. The A chain is identical in human, pig, dog, rabbit, and sperm whale insulins. The B chains of the cow, pig, dog, goat, and horse are identical.

Insulina



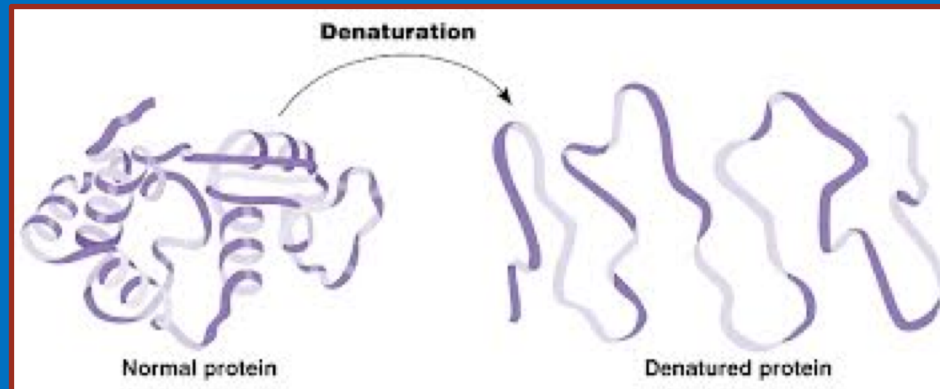
Hemoglobina



Colágeno

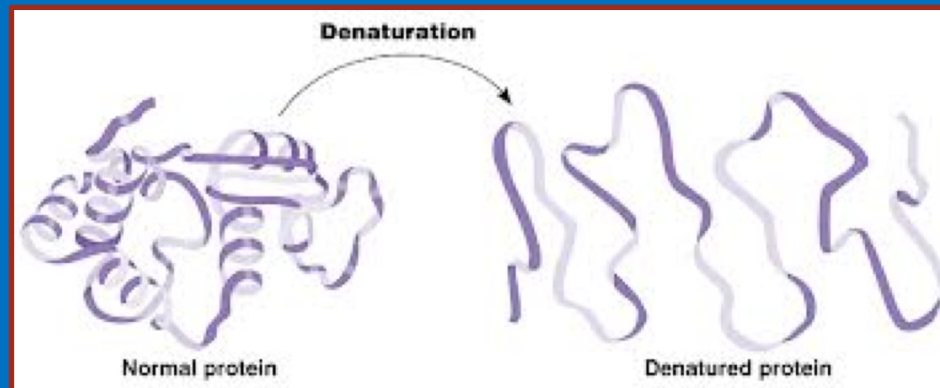
# Alterações estruturais das proteínas: denaturação ou desenovelamento

- Ao serem sintetizadas, as proteínas se enovelam rapidamente, assumindo sua conformação nativa.
- Isto pode ocorrer de forma espontânea ou auxiliadas por outras proteínas, chamadas de chaperonas.
- Ao proceder-se ao isolamento e purificação de uma proteína, alterações físicas e químicas podem alterar a estrutura de uma proteínas, causando a perda de sua atividade biológica.
- Dizemos que esta proteína está desnaturada.



# Alterações estruturais das proteínas: denaturação ou desenovelamento

- Isto ocorre porque há quebra das ligações não covalentes que mantêm as estruturas secundárias e terciárias de uma proteína.
- Porém, as ligações covalentes e a ligação peptídica, estão intactas. Portanto, a proteína se encontra desenovelada ou desestruturada, numa conformação estendida.
- Por exemplo, a exposição de proteínas a altas temperaturas (100°C), leva a desnaturação.
- Uma exceção importante são as proteínas de seres que vivem a altas temperaturas, com as proteínas dos extremófilos *Thermus aquaticus*. Esses microorganismos vivem em temperaturas próximas de 100°C.
- Mudanças de pH (que afetam a ionização dos aminoácidos), solventes orgânicos, detergentes, ou substâncias que forma ligações de hidrogênio com a água (uréia), também podem desnaturar proteínas.



# Bibliografia

- Leiam o capítulo 3 (Amino ácidos, Peptídeos e Proteínas) do Lehninger – Princípios de Bioquímica

Ou

- Capítulos 3 (aminoácidos) e do Voet & Voet.

&

- Capítulo 2 (Aminoácidos e proteínas) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).

# Bibliografia

- Capítulo 2 (Aminoácidos e proteínas) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).

& (mais avançado...)

- Capítulo 3 (Amino ácidos, Peptídeos e Proteínas) do Lehninger – Princípios de Bioquímica