Proteínas: Estrutura 1^a, 2^a, 3^a e 4^a

Guilherme Menegon Arantes

Instituto de Química
Universidade de São Paulo

`garantes@iq.usp.br` `http://gaznevada.iq.usp.br`

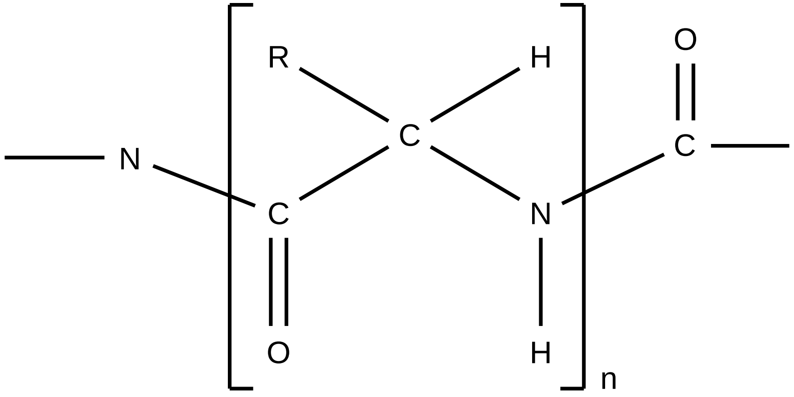
Relembrando nosso plano geral:

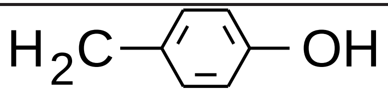
- Estrutura determina o mecanismo de ação molecular e, logo, a função celular de uma biomolécula;
- Interações moleculares determinam a estrutura (e flutuações);
- Metabolismo celular: Equilíbrios acoplados e ciclos reacionais

- Aula 1: Forças intermoleculares. Estrutura da água
- Aula 2: Equilibrio e cinética. Fosforilação
- Aula 3: Estrutura de proteínas

- Lista de Exercícios 1 para 15/agosto.

Proteínas são polímeros de aminoácidos (AA)

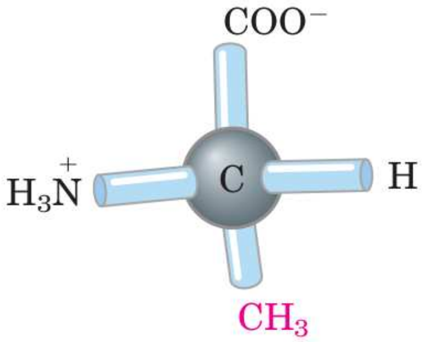


Aminoácido	R	Aminoácido	R
CYS	H_2C–SH	TYR	
SER	H_2C–OH	ASP	H_2C–C(=O)-OH

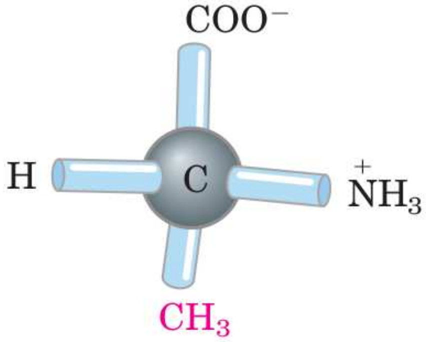
- n tipicamente varia entre 10^2 e 10^5

Aminoácidos

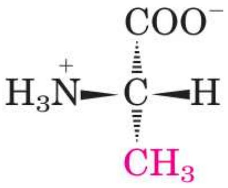
- 20 tipos abundantes na natureza, com diferentes grupos R
- Possuem 2 grupos ionizáveis (além de R). Em pH ~ 7, forma zwiteriônica é mais comum
- São quirais. Todos naturalmente na forma $l$evrógena

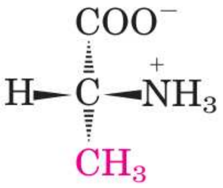


L-Alanine

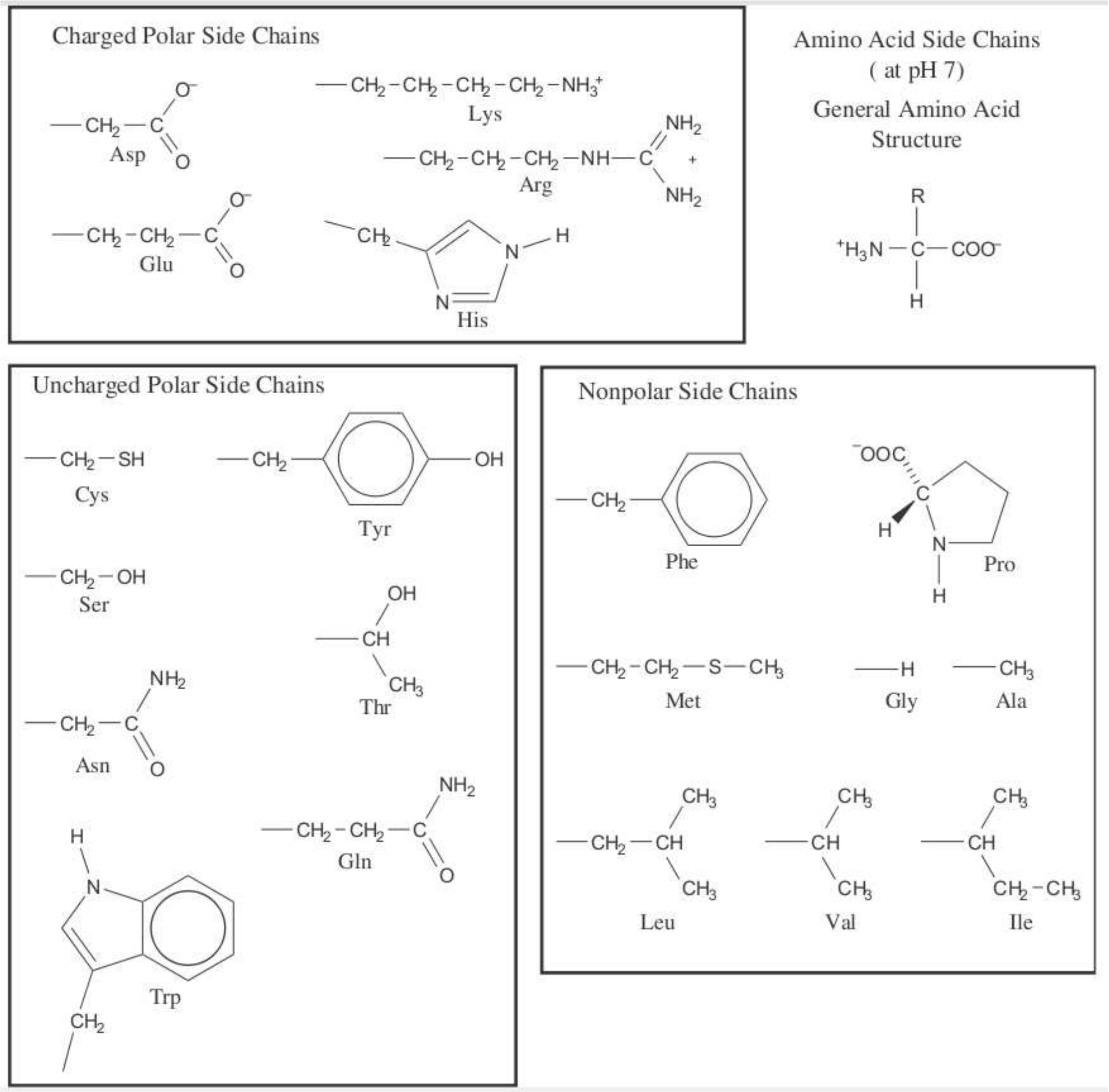


D-Alanine





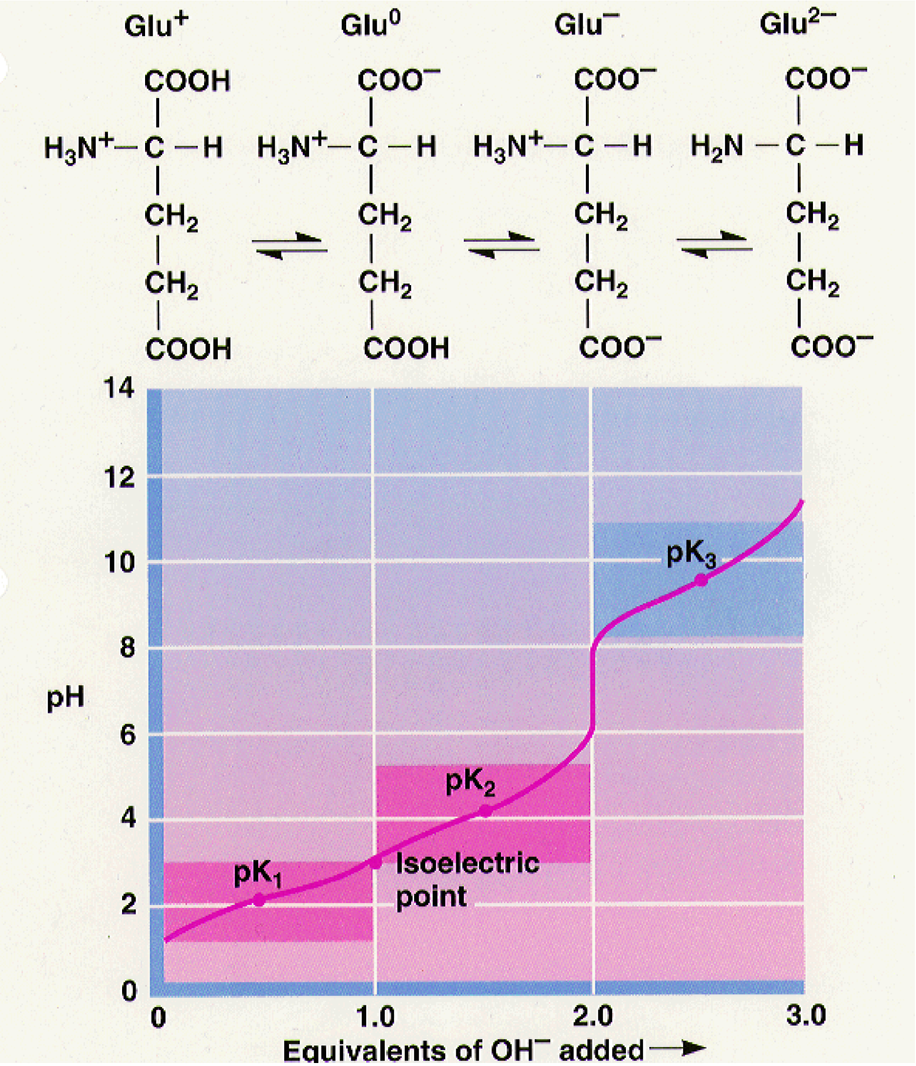
Aminoácidos: Cadeias laterais



Aminoácidos: Propriedades

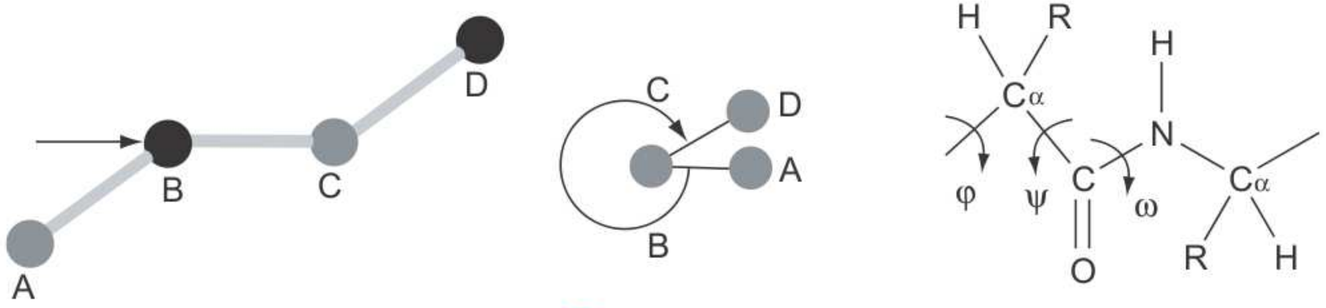
Amino acid	*Abbreviation/ symbol*		*M_r*	*pK_1 (—COOH)*	*pK_2 (—NH_3^+)*	*pK_R (R group)*	*pI*	*Hydropathy index**	*Occurrence in proteins (%)*†
Nonpolar, aliphatic R groups									
Glycine	Gly	G	75	2.34	9.60		5.97	−0.4	7.2
Alanine	Ala	A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro	P	115	1.99	10.96		6.48	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
Aromatic R groups									
Phenylalanine	Phe	F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr	Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	−1.3	3.2
Tryptophan	Trp	W	204	2.38	9.39		5.89	−0.9	1.4
Polar, uncharged R groups									
Serine	Ser	S	105	2.21	9.15		5.68	−0.8	6.8
Threonine	Thr	T	119	2.11	9.62		5.87	−0.7	5.9
Cysteine	Cys	C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn	N	132	2.02	8.80		5.41	−3.5	4.3
Glutamine	Gln	Q	146	2.17	9.13		5.65	−3.5	4.2
Positively charged R groups									
Lysine	Lys	K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	−3.9	5.9
Histidine	His	H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	−3.2	2.3
Arginine	Arg	R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	−4.5	5.1
Negatively charged R groups									
Aspartate	Asp	D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	−3.5	5.3
Glutamate	Glu	E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	−3.5	6.3

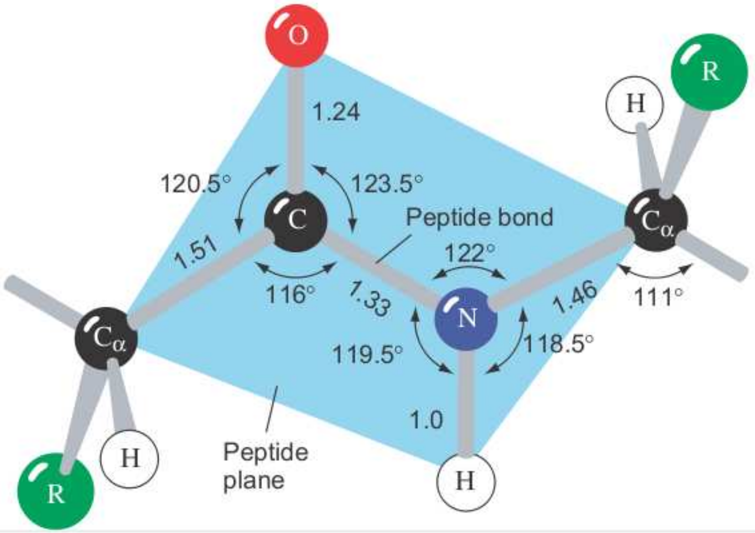
Aminoácido: Titulação



Ligação peptídica

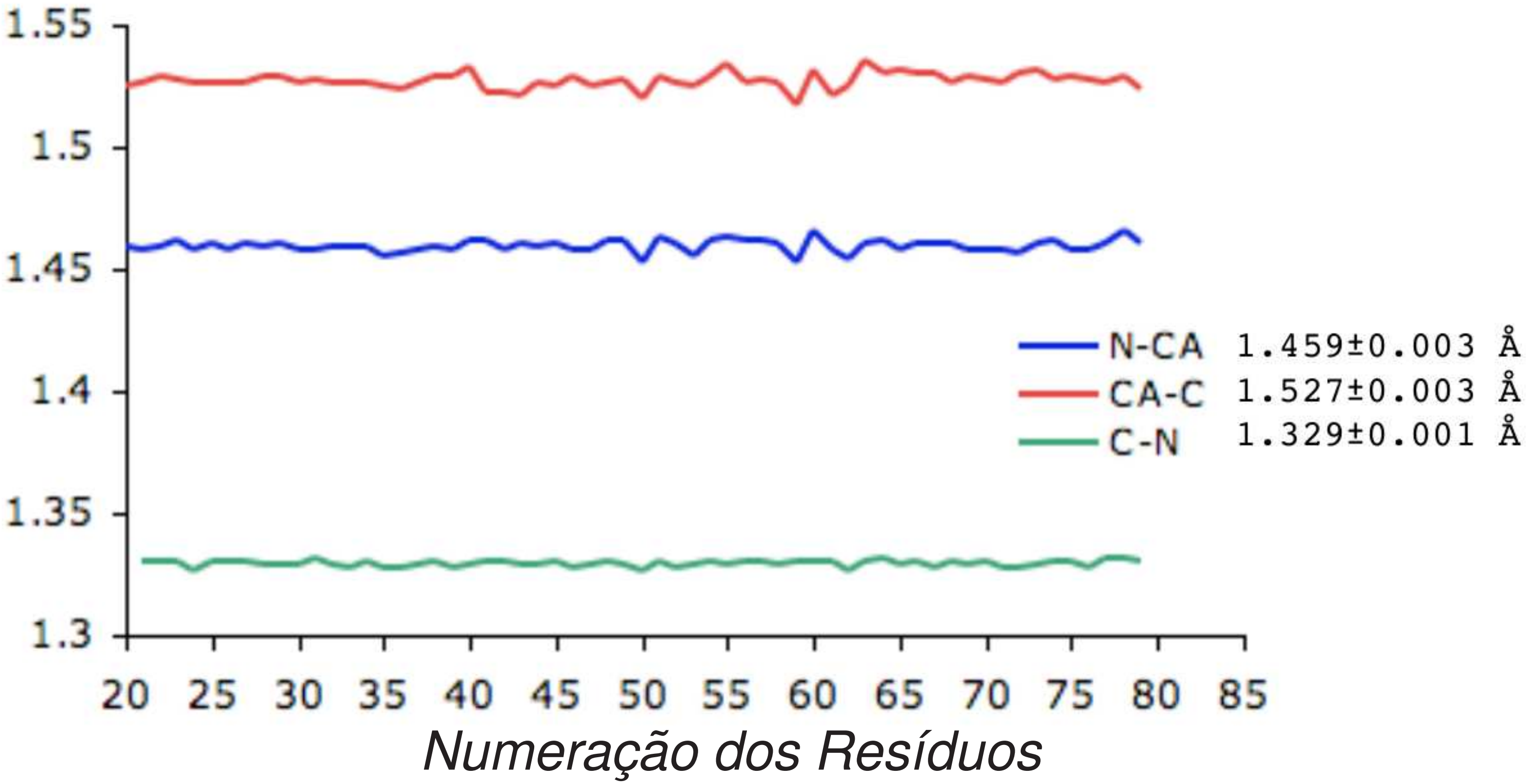
$$\mathrm{R{-}NH_2 + R'{-}COOH \rightleftharpoons R{-}NH{-}CO{-}R' + H_2O}$$





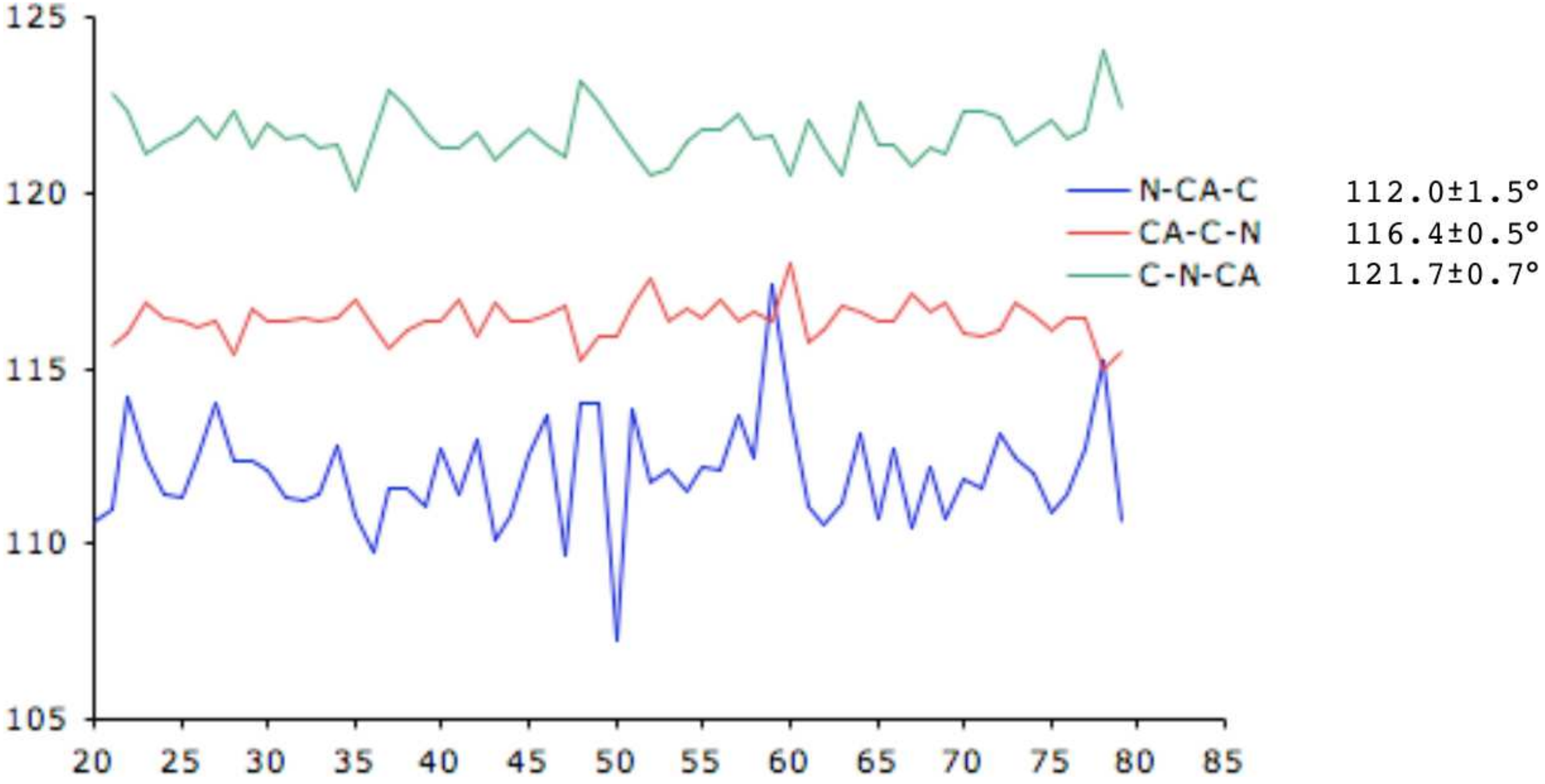
- Ângulos diedrais da cadeia principal: ϕ, ψ, ω

Distribuição de distâncias de ligação



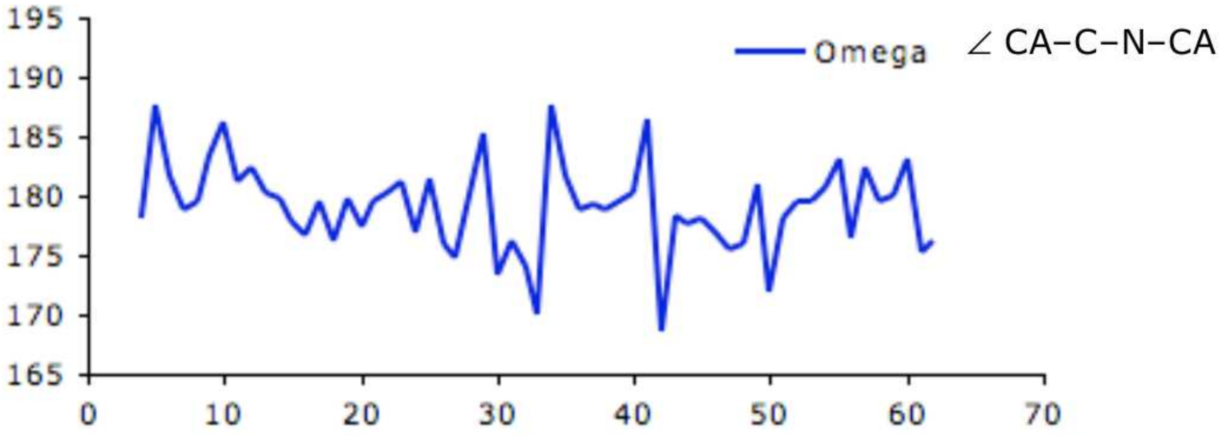
- Praticamente não mudam! Dentro da mesma proteína (como acima), ou entre várias proteínas

Distribuição de ângulos de ligação



- Também praticamente não mudam!

Distribuição de diedrais



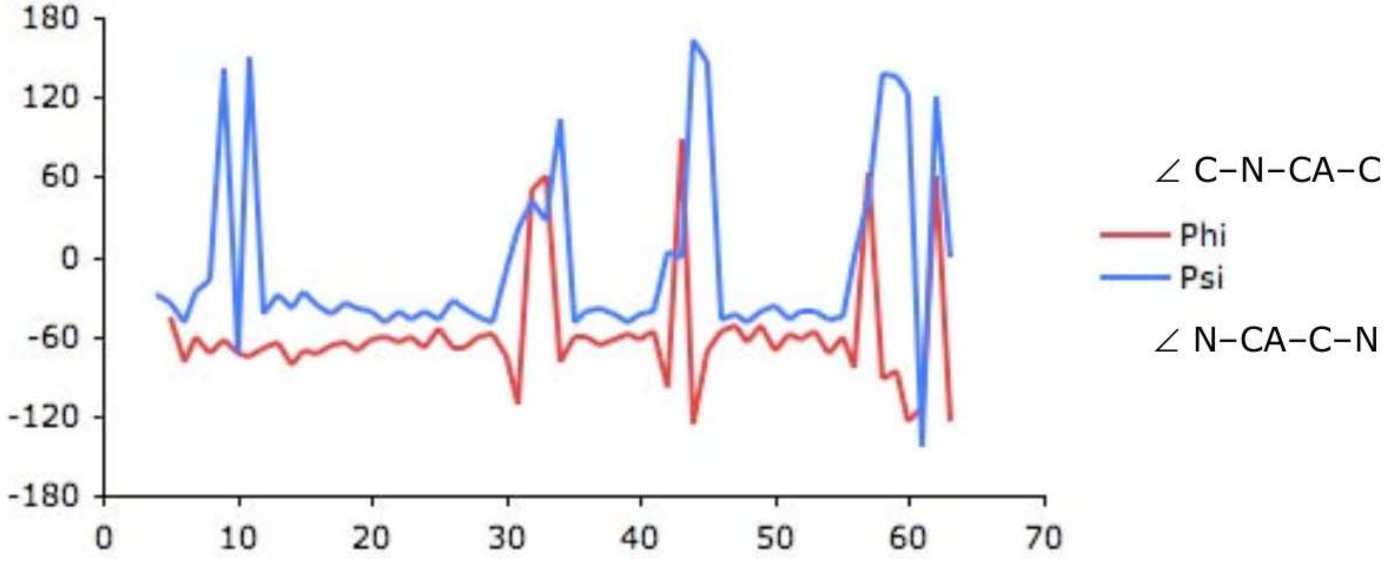
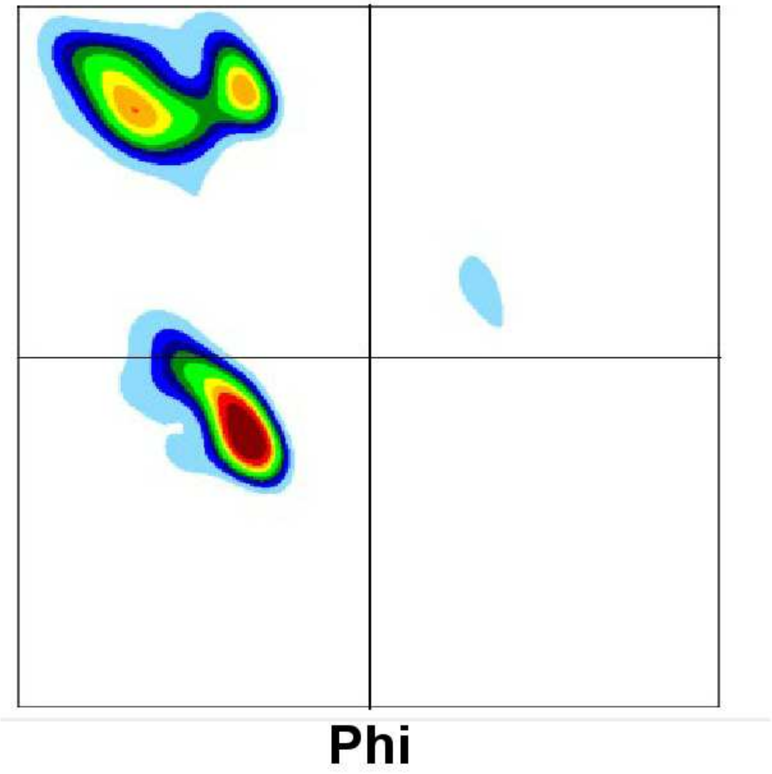
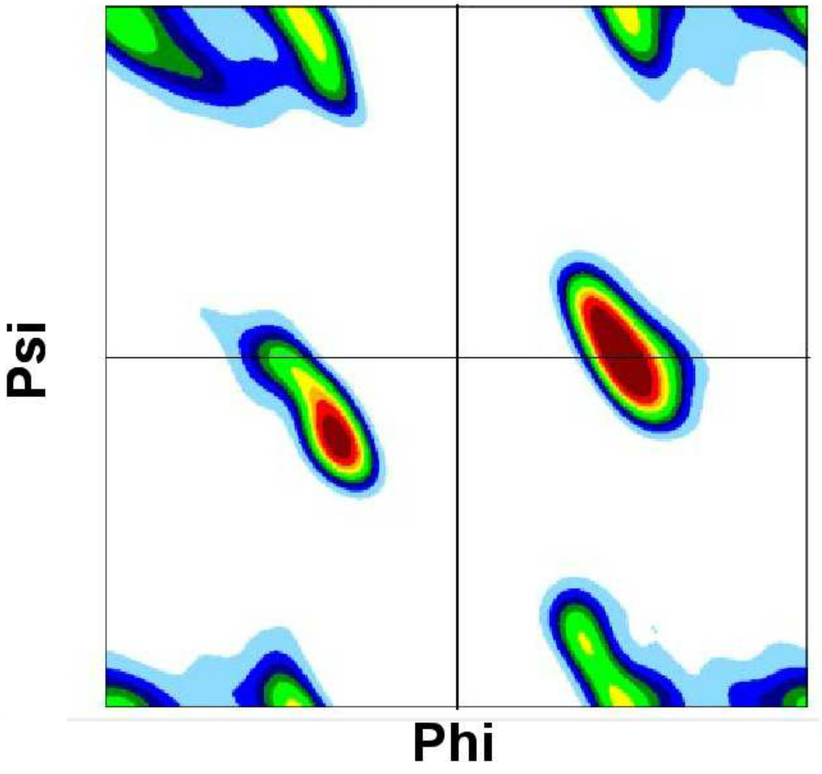


Gráfico de Ramachandran

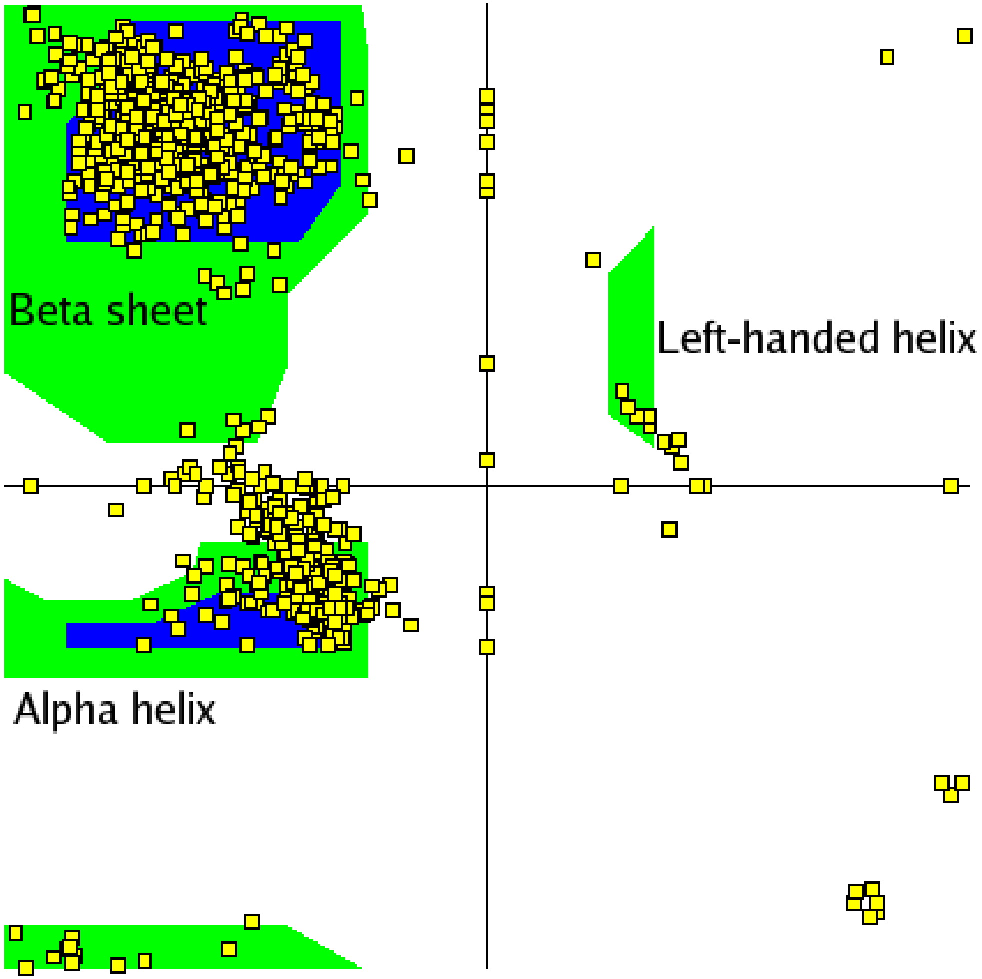


Ala

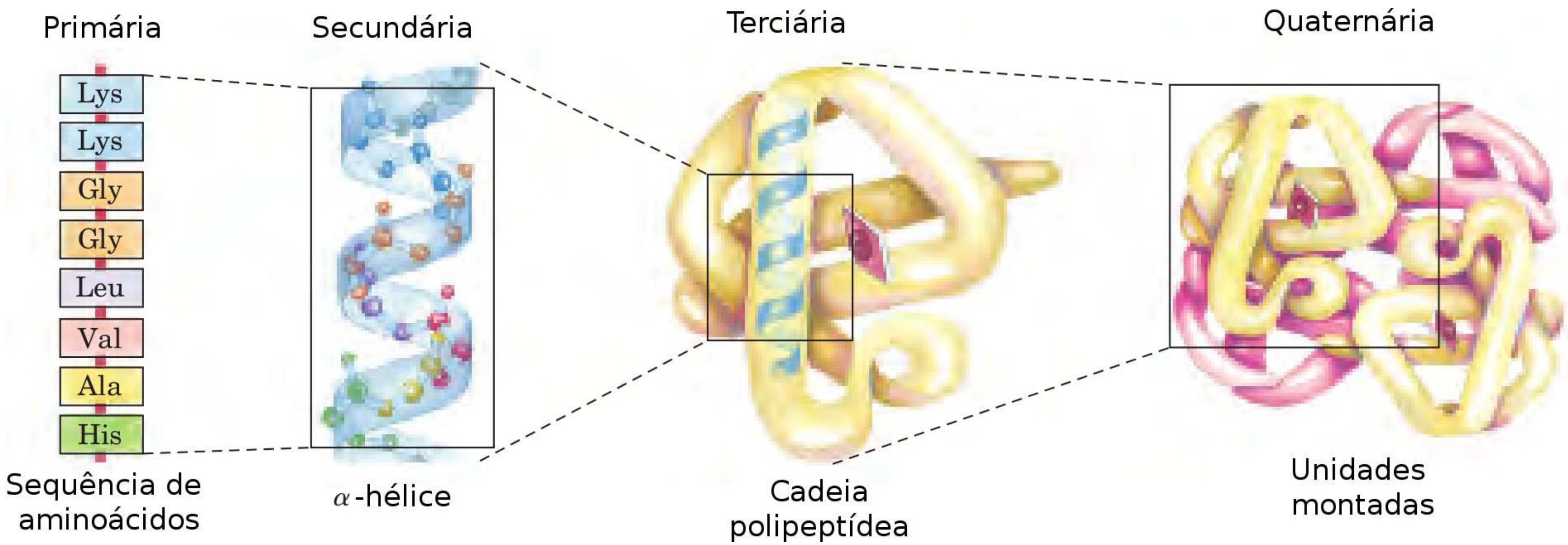


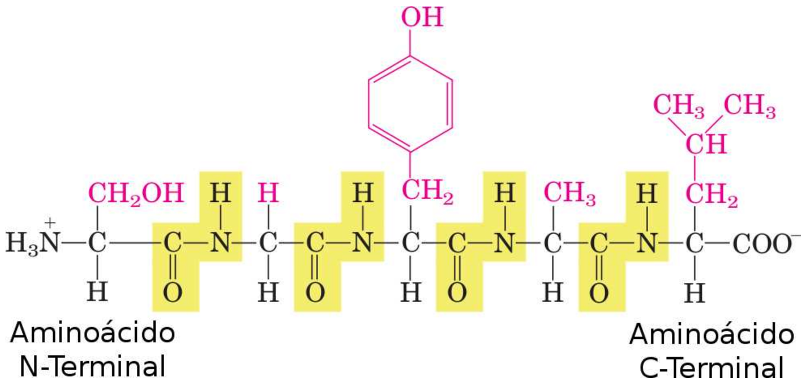
Gly

Ramachandran por estrutura secundária



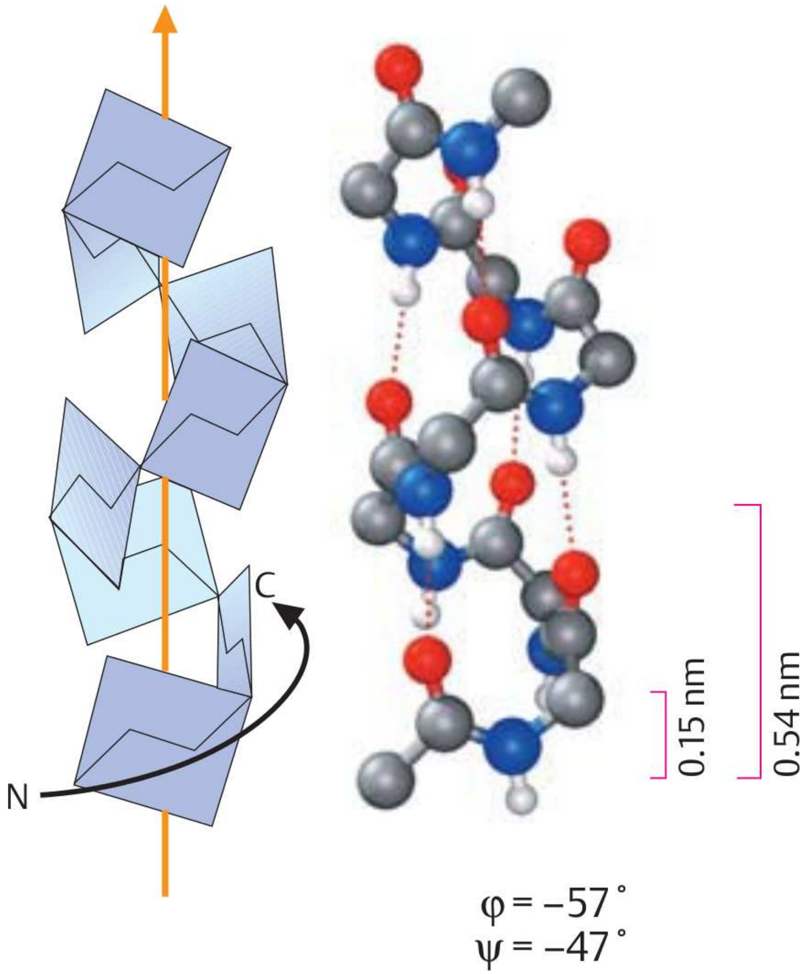
Estrutura de proteínas





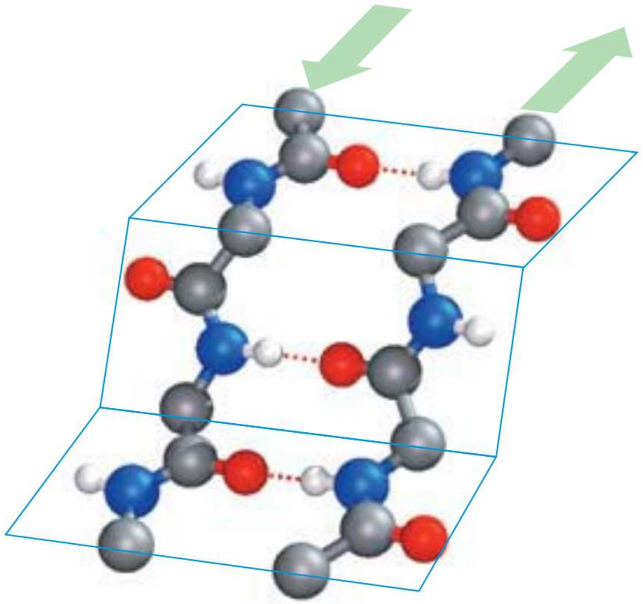
- Ponta com amina livre → N-terminal; ponta com ác. carboxílico livre → C-terminal

Hélice-α



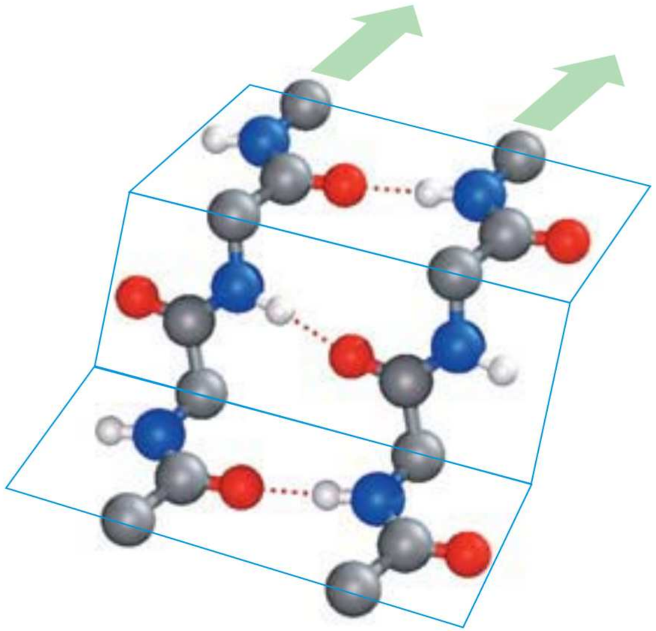
Ligação de H entre resíduo cada par de resíduos i · · · i+4

Folha-β



1. Antiparallel

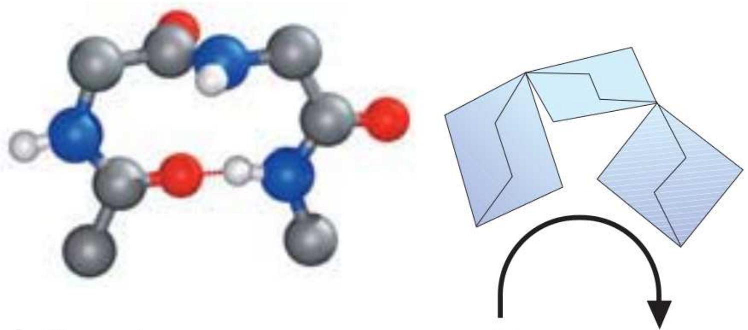
$\varphi = -139^\circ$
$\psi = +135^\circ$



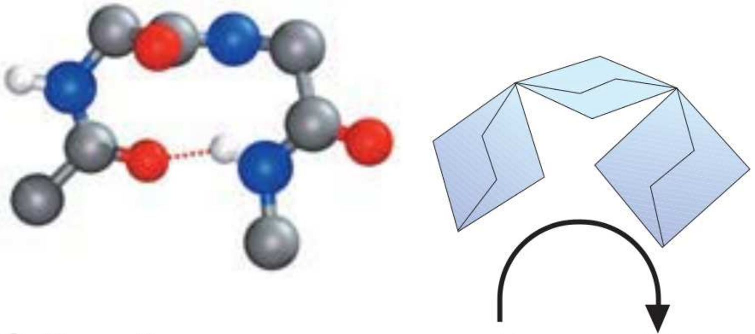
2. Parallel

$\varphi = -119^\circ$
$\psi = +113^\circ$

Voltas (turns)



1. Type I

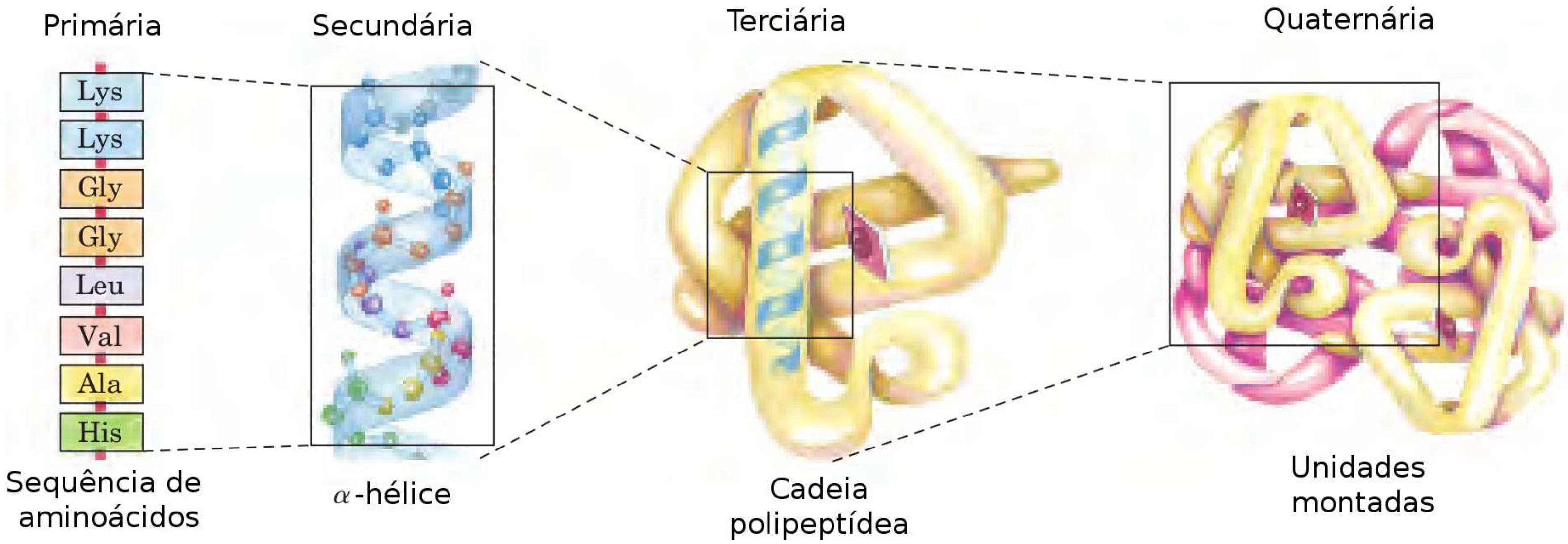


2. Type II

Modificações pós-traducionais

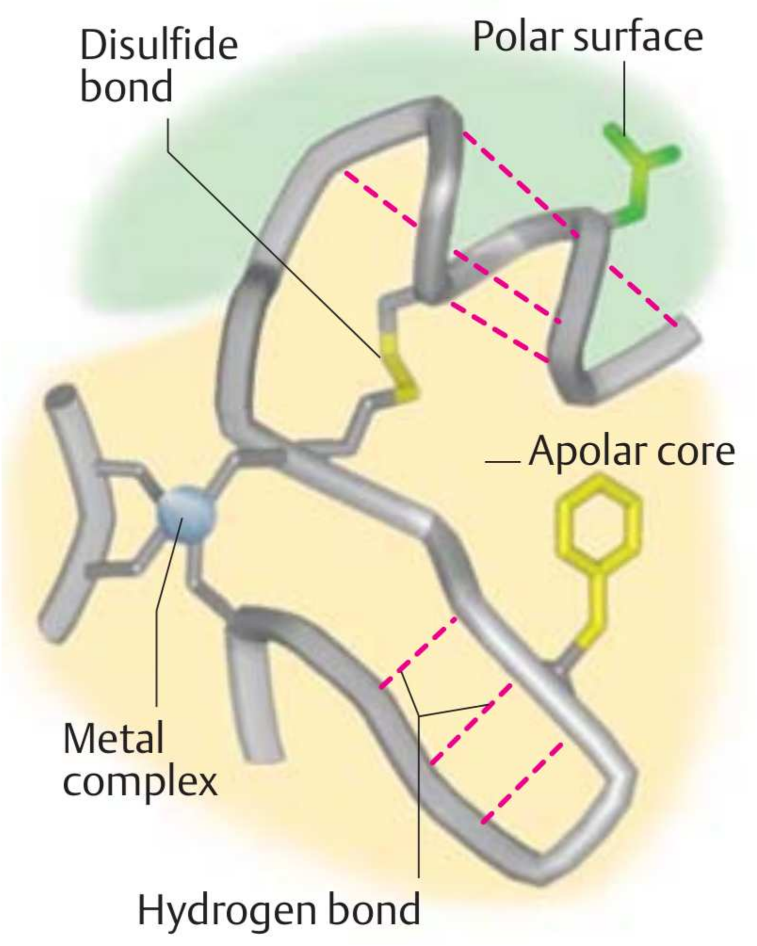
- Fosforilação (Ser, Thr, Tyr);
- Acetilação, amidação (C-terminal), glicolisação, ...
- Extensa lista: *http://en.wikipedia.org/wiki/Post-translational_modifications*
- Grupos prostéticos e co-fatores: Coenzimas, biotina, flavina, hemes, metais (Cu, Mn, Mg), agregados de ferro-enxofre, ...

Estrutura de proteínas



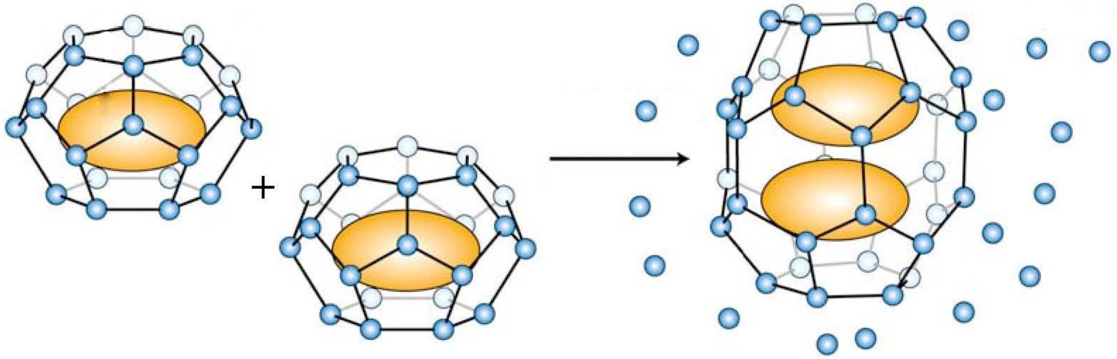
Interações proteicas

- Efeito e contatos hidrofóbicos
- Ligações de hidrogênio
- Interações eletrostáticas (*i.e.* pontes salinas)
- Pontes dissulfeto

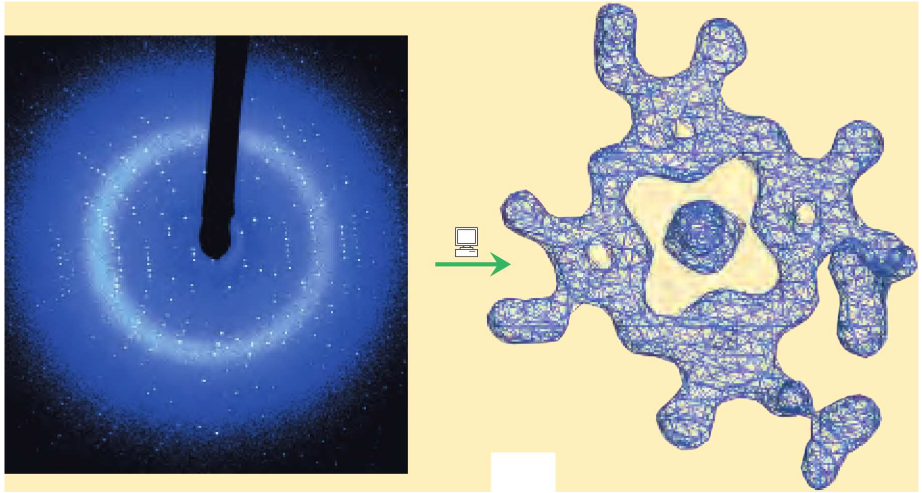


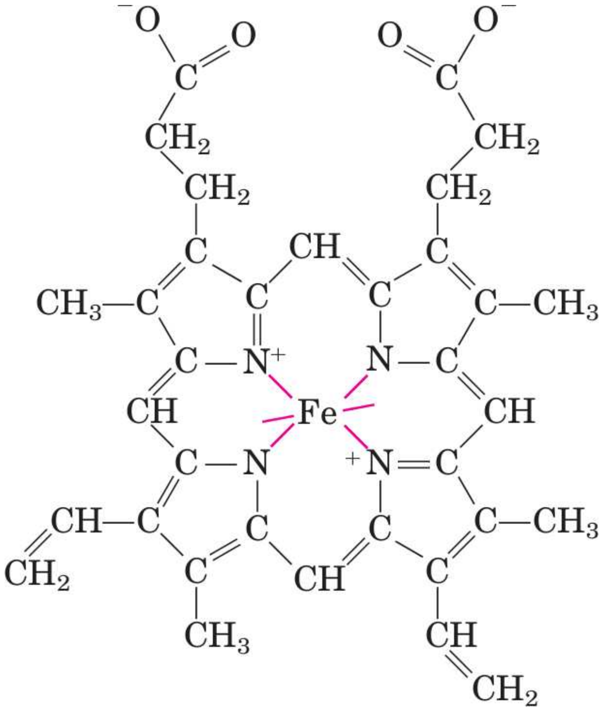
Efeito hidrofóbico

- Principal determinante do enovelamento de proteínas
- É um balanço de forças fundamentais (van der Waals e eletrostática), responsáveis pela solvatação aquosa
- Solutos apolares quebram rede de ligações de H. Forma-se "jaula" de água em torno do soluto. Diminuem as interações favoráveis água–água e a entropia
- Agregação diminui superfície da jaula e, logo, a quantidade de água "congelada". A entropia do solvente aumenta e interações fortes água–água são em parte restabelecidas.



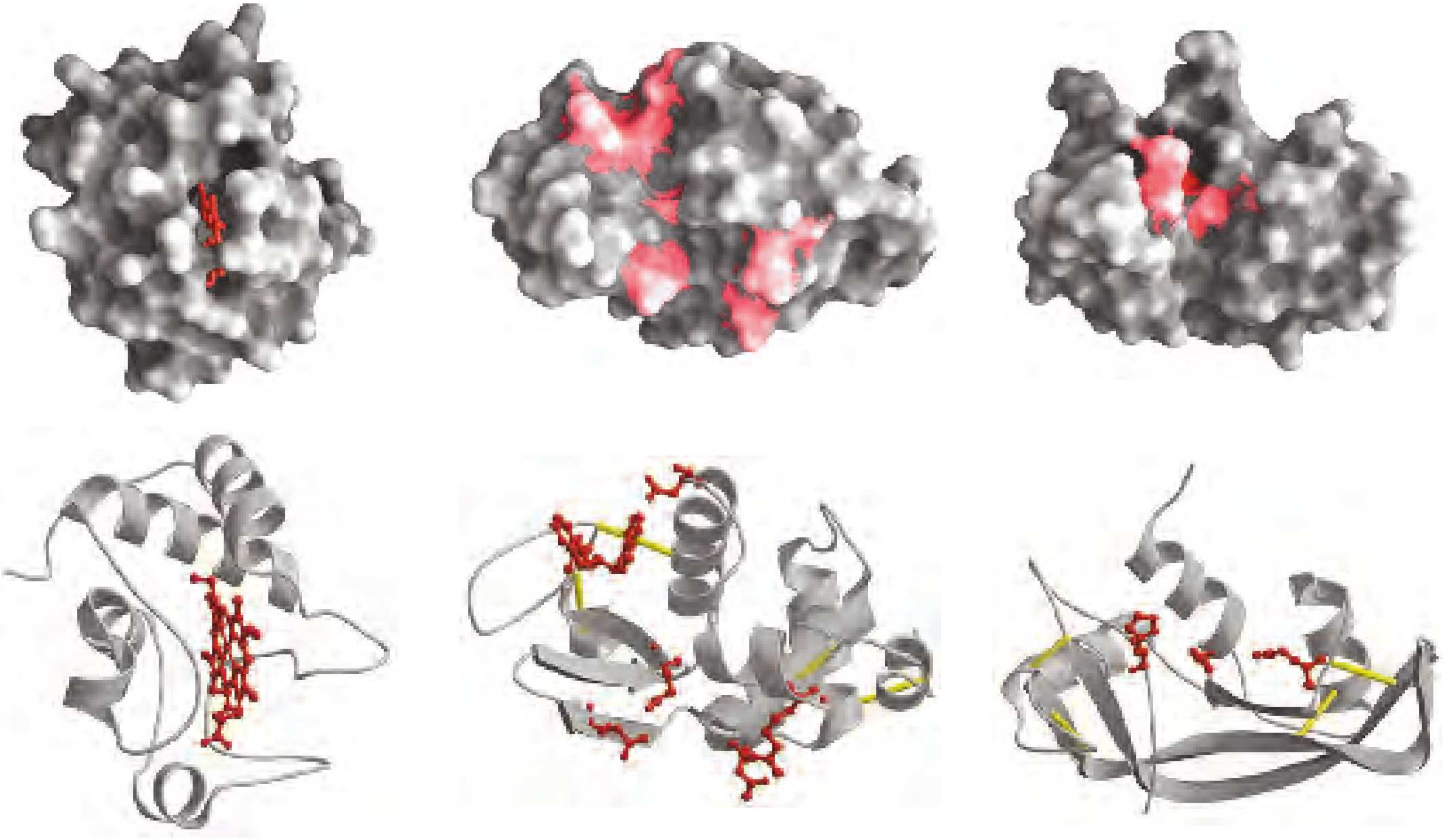
Estrutura por Difração de raios-X





- Densidade eletrônica → arranjo espacial dos átomos

Exemplos de estruturas proteicas



Cytochrome *c* **Lysozyme** **Ribonuclease**

- Diferentes representações. Vejamos a Mioglobina

Banco de dados de proteínas, PDB

- Protein Data Bank (PDB): `www.rcsb.org`
- Contém hoje ∼ 150.000 estruturas tridimensionais de proteínas. Muitas em complexos com ligantes, DNA, outras proteínas, etc...
- Principais técnicas experimentais: Difração de raios-X e ressonância magnética nuclear (RMN)
- Vejamos o respectivo arquivo para Mioglobina (1MBO)

Proteínas são organizadas em domínios

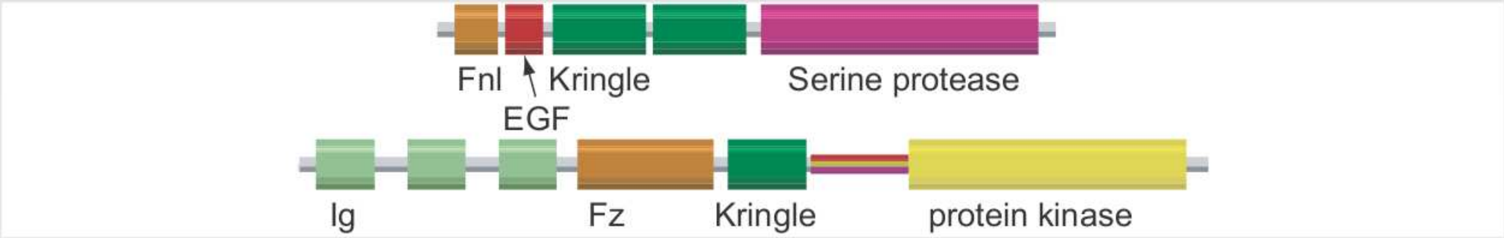


FIGURE 2.27 ■ Domain organization of two typical multi-domain proteins, tissue plasminogen activator (*top*) and a receptor tyrosine kinase (*bottom*) as presented in the Pfam database (http://pfam.sanger.ac.uk), where the cylinders are links to the corresponding family.

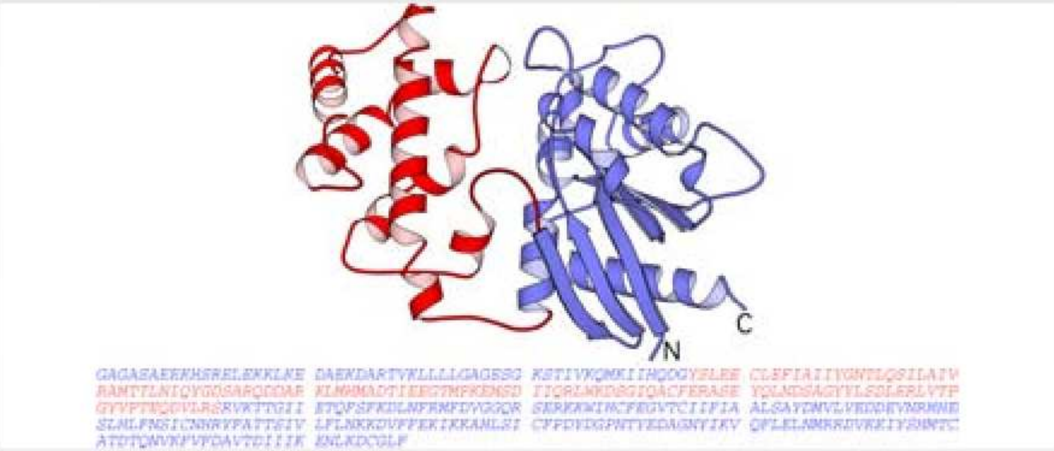
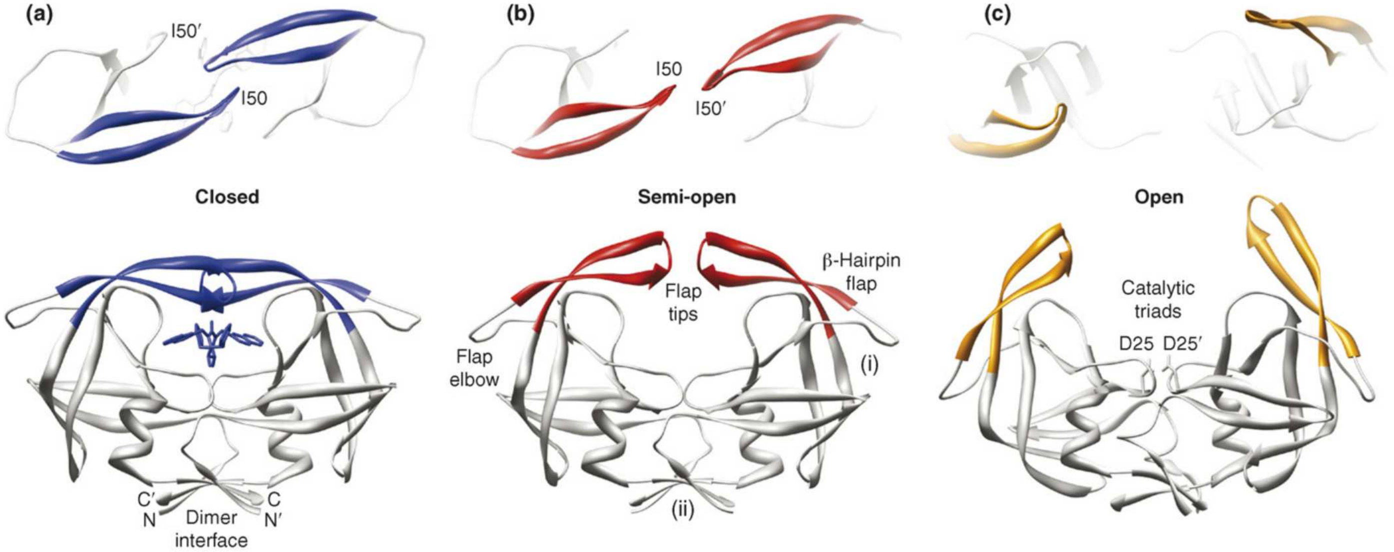
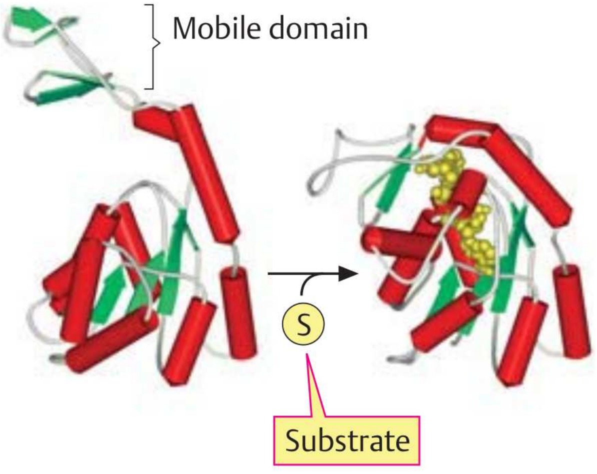


FIGURE 2.25 ■ A two-domain protein, transducin α, with one domain (red) as an insertion in the other domain, a G-domain (blue). The amino acid sequence is shown in blue and red for the main and inserted domain, respectively.

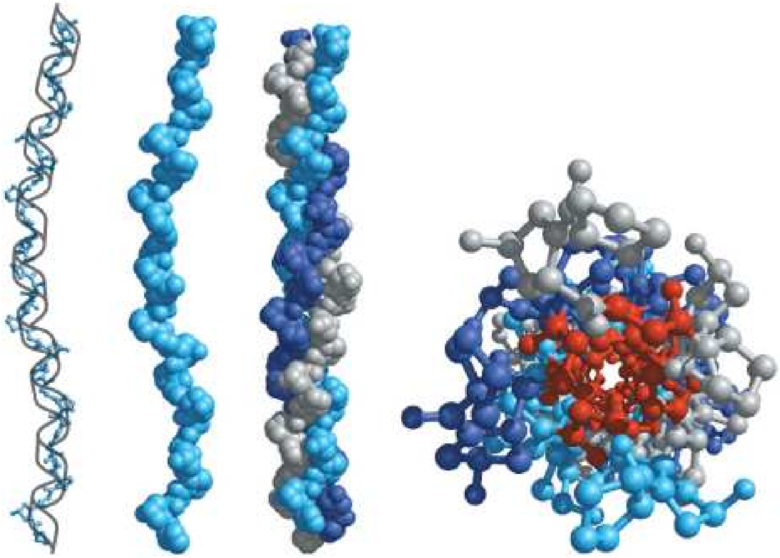
Proteínas tem estrutura flexível

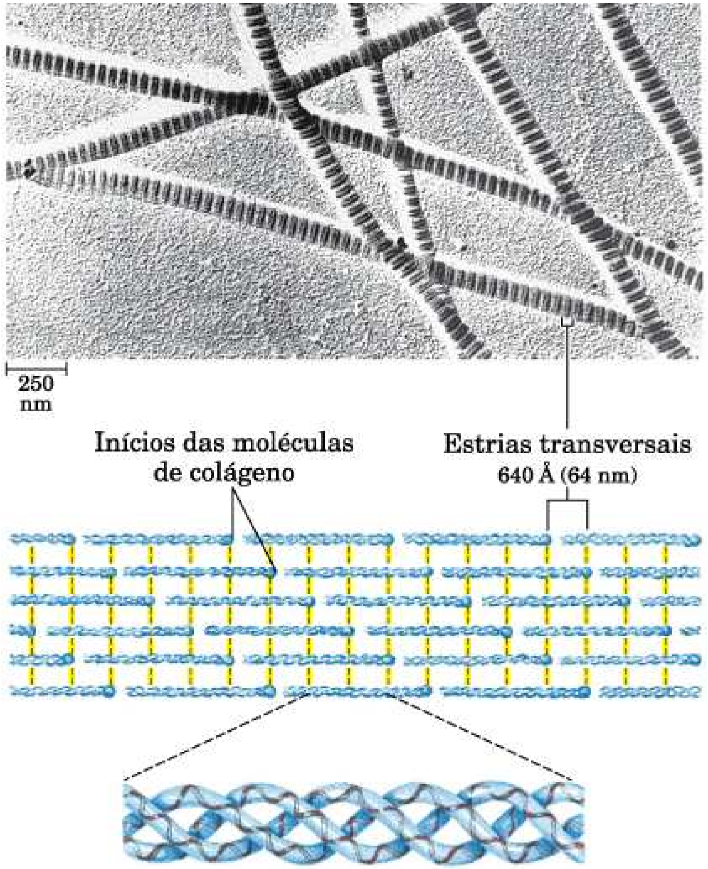




Adenylate kinase

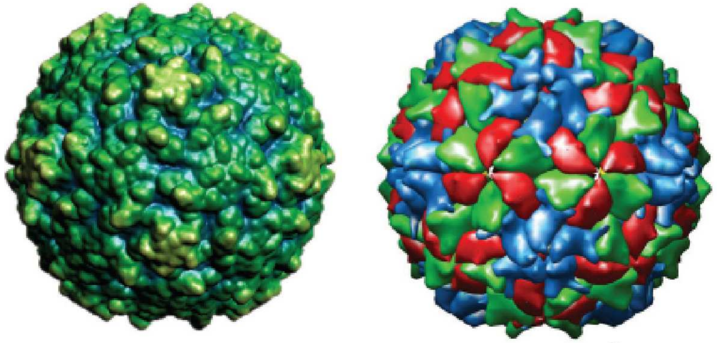
Exemplos mesoscópicos: Colágeno



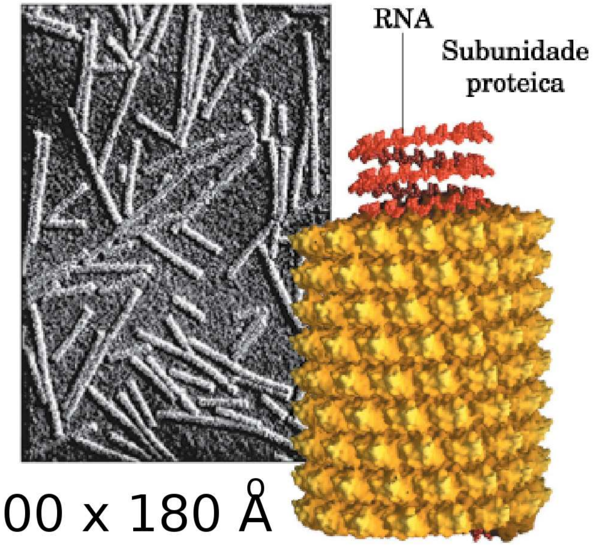


(Gly-XXX-Pro)$_n$, $n \approx 300$. 3000 x 15 Å

Exemplos mesoscópicos: Capsídeos virais



300 Å



3000 x 180 Å

Poliovirus, icosaédrico. Mosaico do tabaco