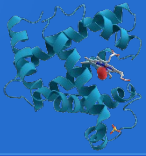


6.03.2024

Curs 2 – Aminoacizi, peptide, proteine

Proteinele - molecule esențiale pentru viață



Principalele roluri ale proteinelor:

1) **cataliza biologică** – enzimele – proteine globulare ce catalizează în mod specific reacțiile celulare și metabolice

Ex: alcool-dehidrogenaza – dehidrogenarea alcoolului etilic în aldehydă acetică;

2) **apărare** – anticorprii (imunoglobulinele) – proteine globulare ce recunosc potențialii agenți patogeni;

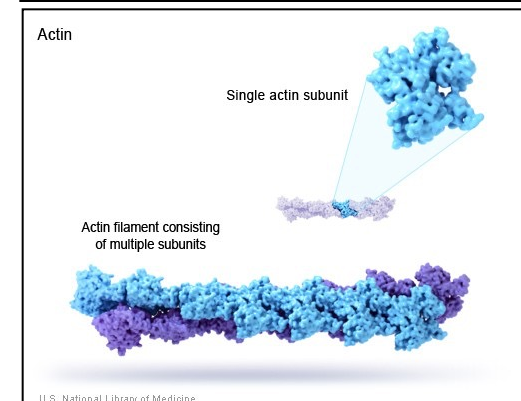
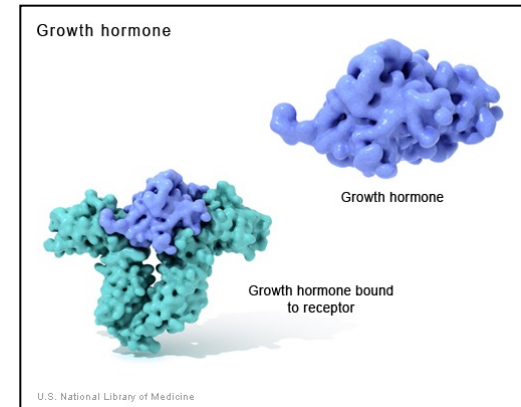
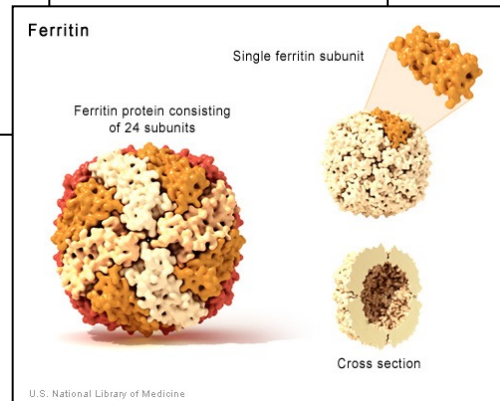
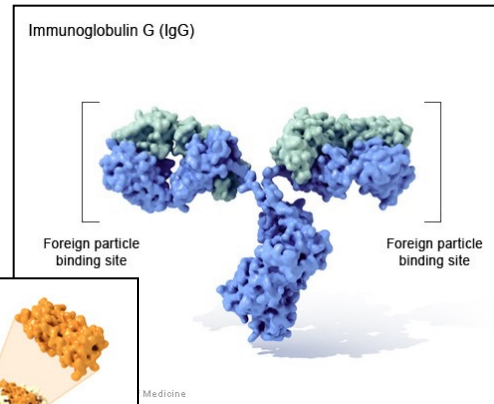
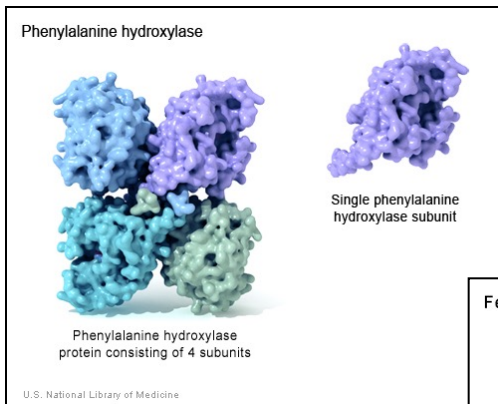
3) **transport** – proteine globulare ce vehiculează molecule sau ioni în organism sau în celule – hemoglobina;

4) **structural** – proteine fibrilare – cheratina din păr, colagenul din piele, ligamente;

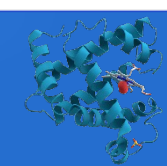
5) **mișcare** – proteinele fibrilare actina și miozina ce transformă energia chimică în mișcare;

6) **reglare** – proteine de dimensiuni mici ce funcționează ca mesageri intercelulari;

Majoritatea structurilor și funcțiilor fundamentale celei vii sunt realizate de proteine.



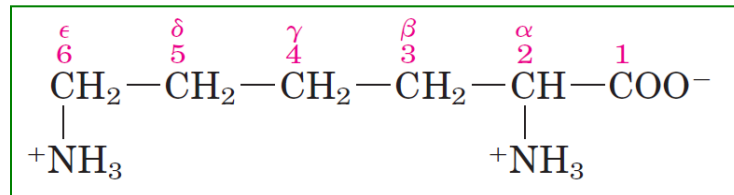
Proteinele - molecule esențiale pentru viață



Proteinele sunt **polimeri** rezultați în urma condensării unui număr mare de **L-aminoacizi** și formării de **legături peptidice**. Toate proteinele pot conține pînă la **20 aminoacizi proteinogeni** diferiți. Acest număr limitat de aminoacizi nu poate explica varietatea foarte mare de funcții pe care proteinele le îndeplinesc.

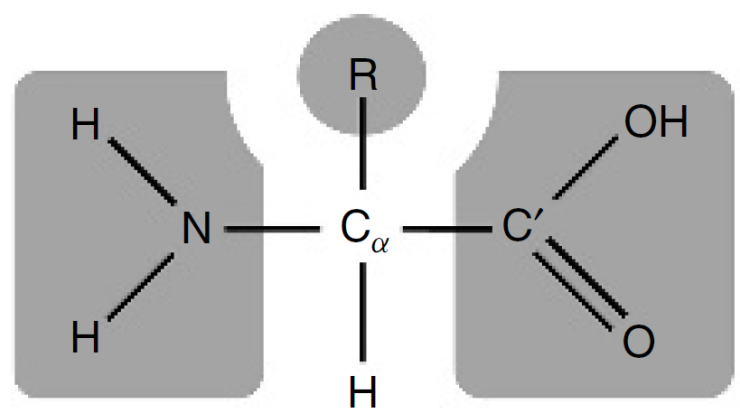
Funcția unei proteine nu este dată de tipul de aminoacizi conținuți, ci de forma tridimensională pe care o adoptă.

Aminoacidul lizină



Aminoacizii proteinogeni

- conțin o grupare **amino**, o grupare **carboxil** și un **atom de H** legat de un atom de C central numit **C α**
- majoritatea (exceptând glicina) conțin **o catenă laterală R** legată de **C α**



- deși **C α este asimetric**, aminoacizii proteinogeni sunt toți **izomeri L**. În natură există și D-aminoacizi, dar aceștia nu intră în structura proteinelor

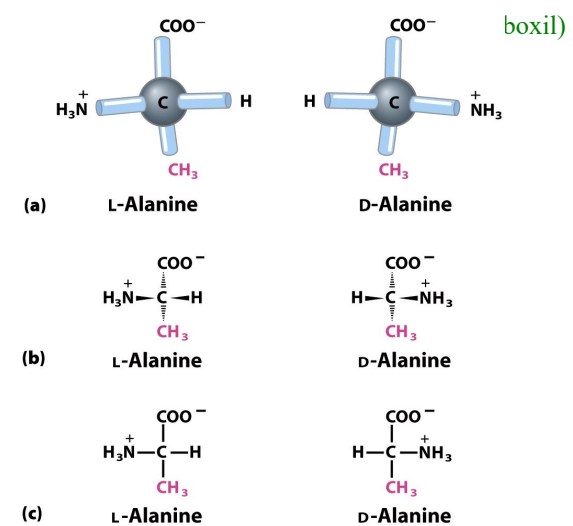
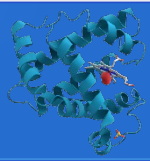


Figure 3-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

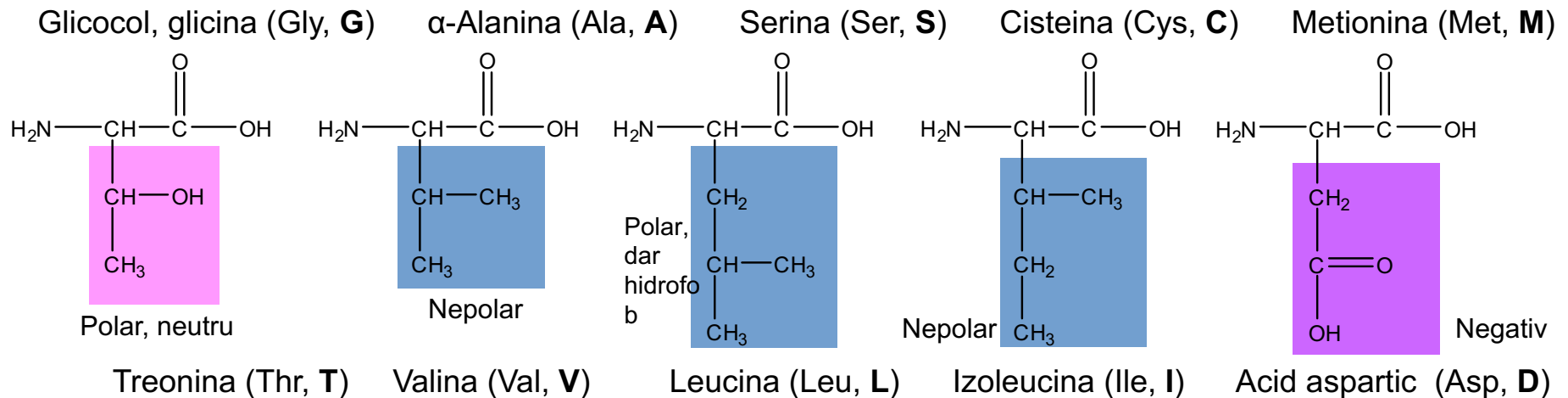
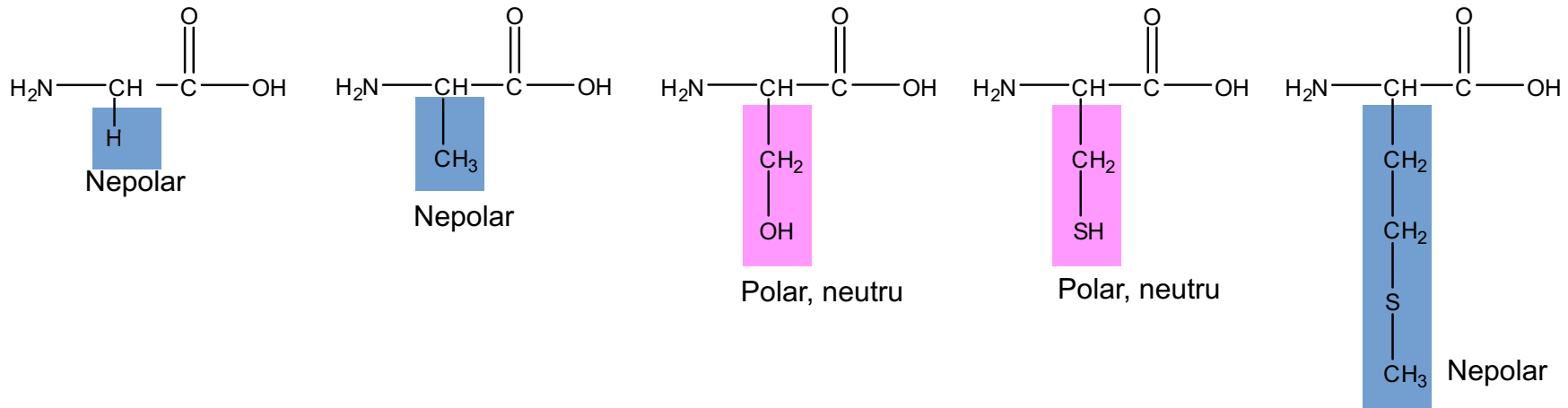
Aminoacizi – particularități structurale



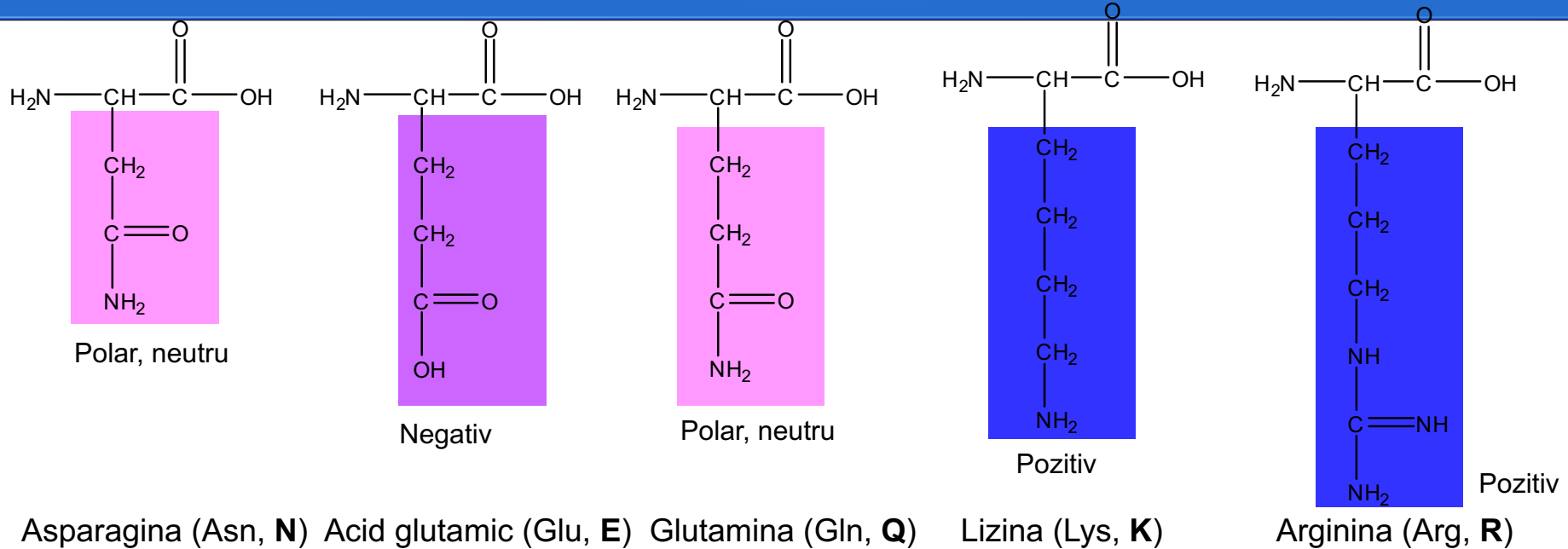
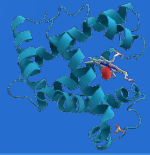
Catenă laterală R conferă aminoacizilor proprietăți specifice. Funcție de proprietățile specifice, aminoacizii proteinoageni se clasifică în:

A. După tipul de catenă R:

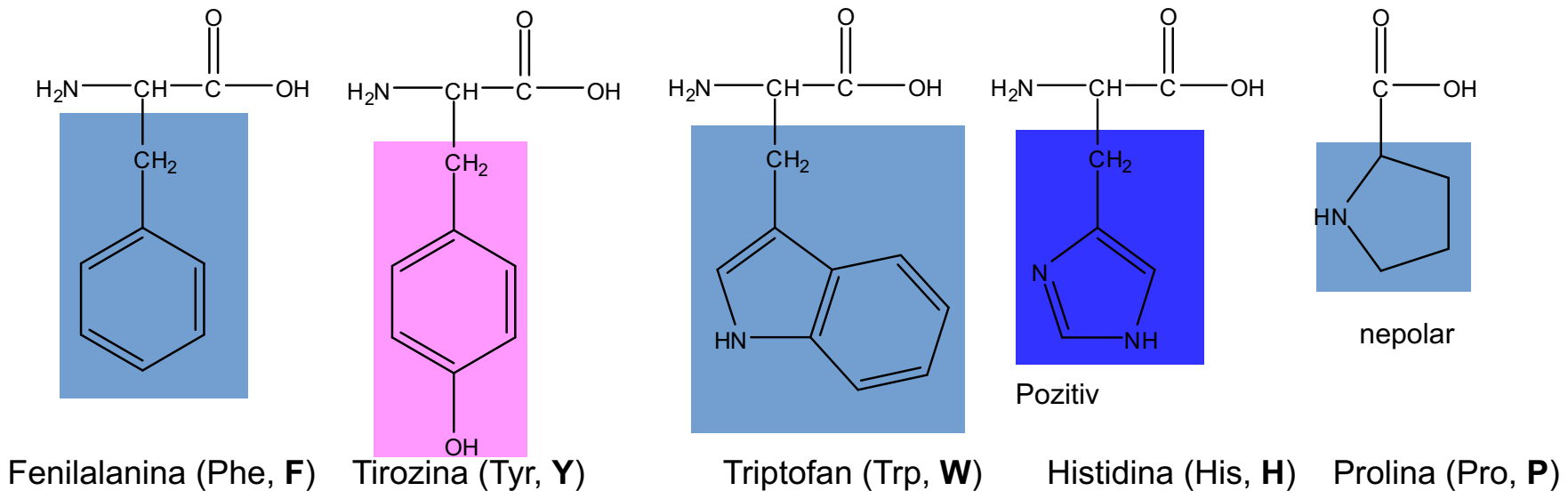
1. Aminoacizi alifatici



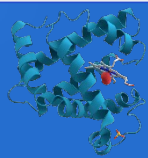
Aminoacizi – particularități structurale



2. Aminoacizi aromatici:



Aminoacizi – particularități structurale



B. După capacitatea de a interacționa cu apa:

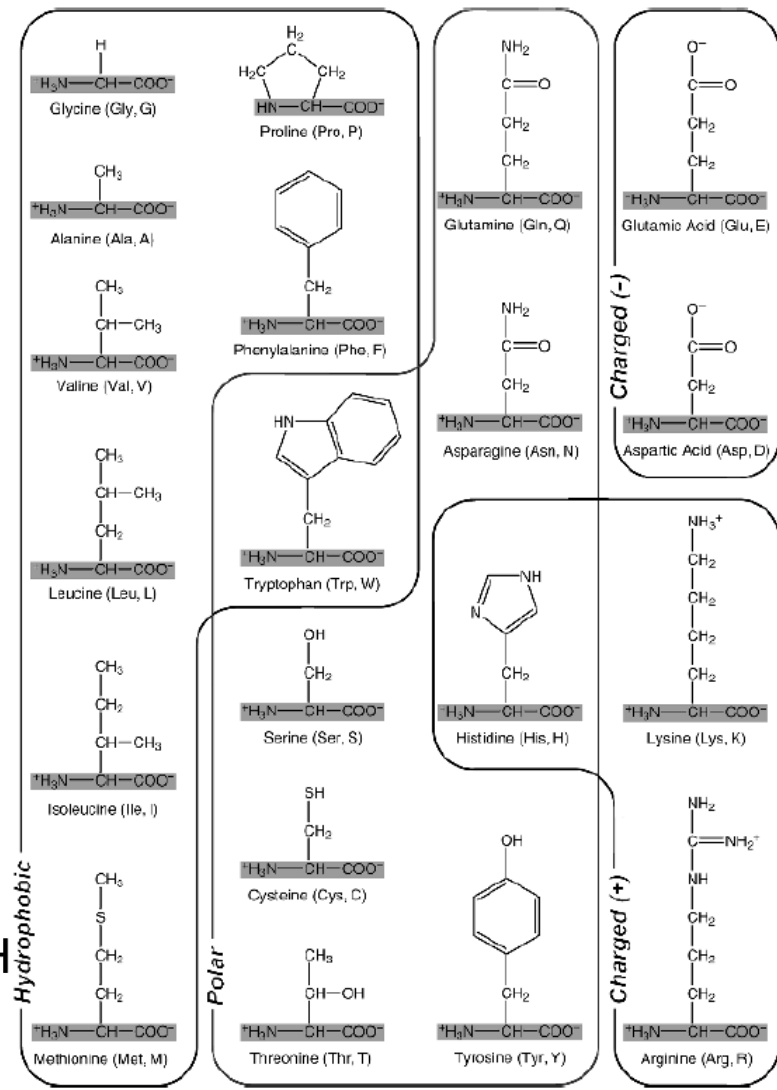
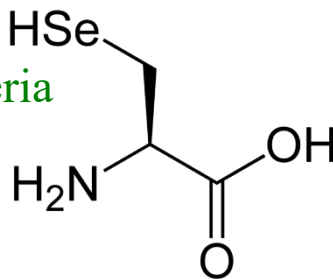
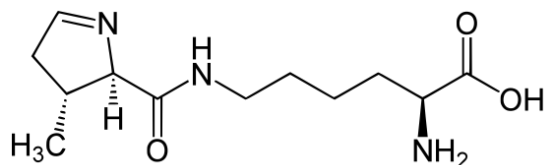
1. Aminoacizi polari și hidrofilii (S, C, T, Q, N, H, Y)
2. Aminoacizi nepolari și hidrofobi (G, A, V, L, I, M, P, F)
3. Aminoacizi polari dar hidrofobi (W)

C. După sarcina electrică a catenei laterale la dizolvarea în apă, aminoacizi polari se clasifică în:

1. Aminoacizi încărcăți pozitiv - (H, K, R)
2. Aminoacizi încărcăți negativ (D, E)
3. Aminoacizi polari dar neutri (S, C, T, Q, N, Y)

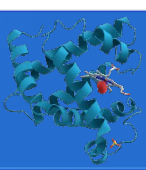
Alături de cei 20 de aminoacizi proteinoageni 'comuni', în proteine mai pot încorporați în procesul de biosinteză și 2 aminoacizi suplimentari:

- **Selenocisteina (Sec, U)** – apare cu frecvență mică în reprezentanți din toate regnurile, dar nu la toate organismele unui regn
- **Pirolizina (PyL, O)** - apare la specii metanogene de Archaea and Bacteria

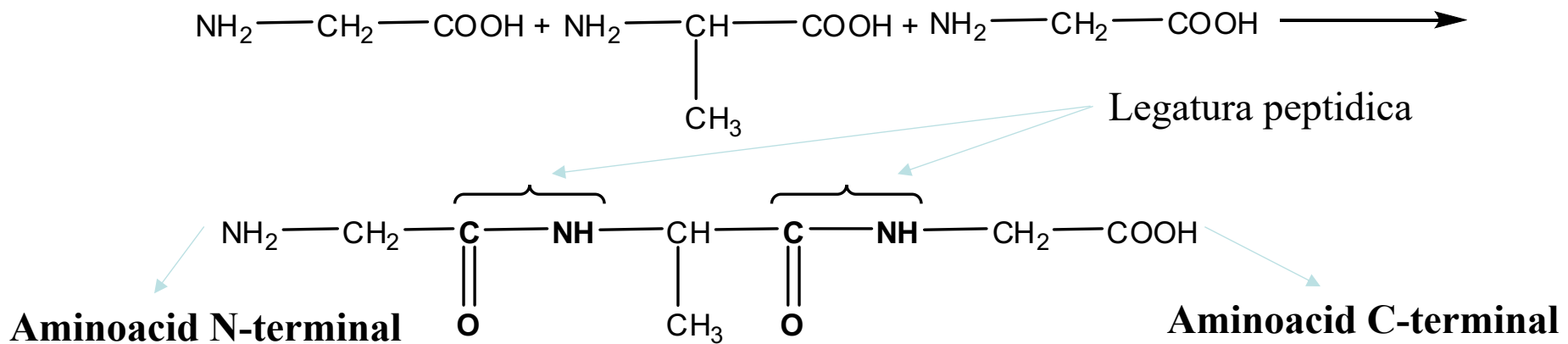


Inserarea acestor aminoacizi este realizată prin utilizarea unor codoni Stop (UGA și respectiv UAG)

Legătura peptidică



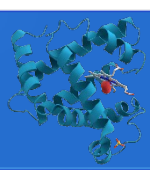
Aminoacizii pot realiza reacții de condensare cu eliminare de apă între grupele $-NH_2$ și $-COOH$, rezultând peptide sau proteine, în funcție de numărul de aminoacizi care participă la reacție. Legătura dintre aminoacizi se numește **legătură peptidică**. De exemplu, glicina și alanina se condensează formînd o tripeptidă numită glicil-alanil-glicina:



Reacția de condensare are loc în ribozomi. Aici, în medie **mai mult de 4 molecule NTP** sunt hidrolizate la NDP pentru a sintetiza 1 legătură peptidică dintr-o moleculă proteică. Bilantul energetic este de $4 \times 30,5 \text{ kJ/mol} = 122 \text{ kJ/mol}$ cheltuiți pentru a sintetiza o legătură peptidică ce conține 21 kJ/mol .

Acest cost energetic ridicat pentru sinteza unei legături peptidice se explică prin faptul că scopul în sine nu este de a sintetiza legături peptidice oarecare, ci de a **asambla aminoacizii într-o anumită ordine** (cine specifică ordinea?) pentru a forma un lant de aminoacizi clar definit. **Energia suplimentară are rol în a asigura inserarea corectă a aminoacizilor în procesul traducere a informației genetice.**

Legătura peptidică



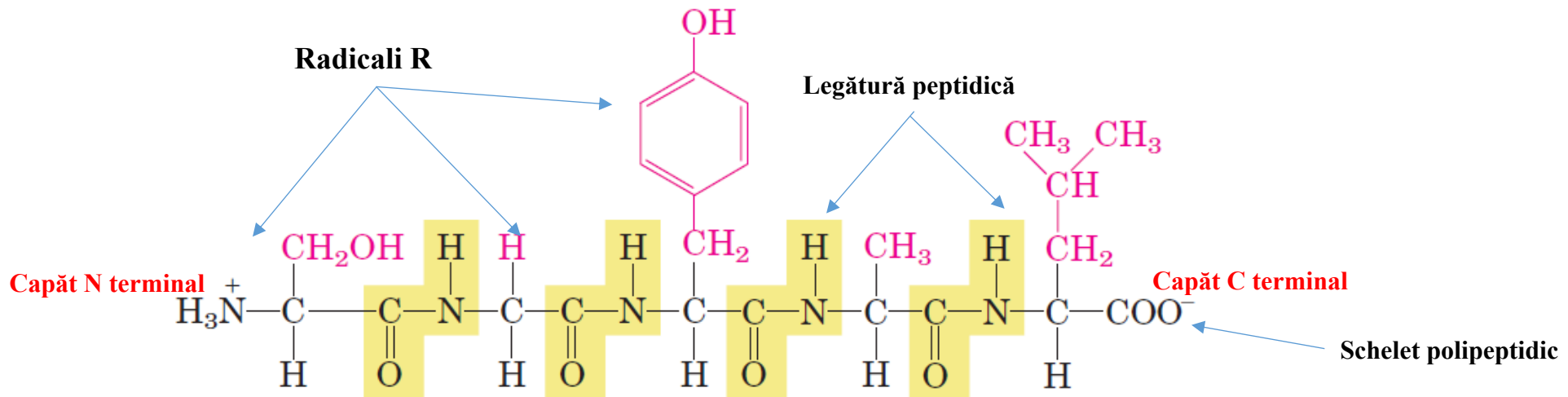
Lanțurile (catenele) de aminoacizi legați prin legături peptidice se pot clasifica **după numărul de aminoacizi** în:

Oligopeptide – conțin un număr mai mic de 10-20 aminoacizi;

Polipeptide - conțin un număr mai mare de 20 aminoacizi;

Proteine - conțin un număr mai mare de 50 aminoacizi;

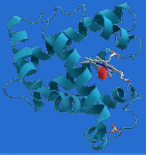
Un aminoacid încorporat într-o catenă de aminoacizi este denumit **rest de aminoacid (aminoacid residue)**. Lanțul de aminoacizi este o înșiruire de unități **-NH-C α -CO-** conectate prin legături peptidice și poartă numele de **schelet polipeptidic (peptide backbone)**. Radicalii **R** specifici fiecărui aminoacid sunt **grefați pe C α** ‘perpendicular’ pe scheletul polipeptidic.



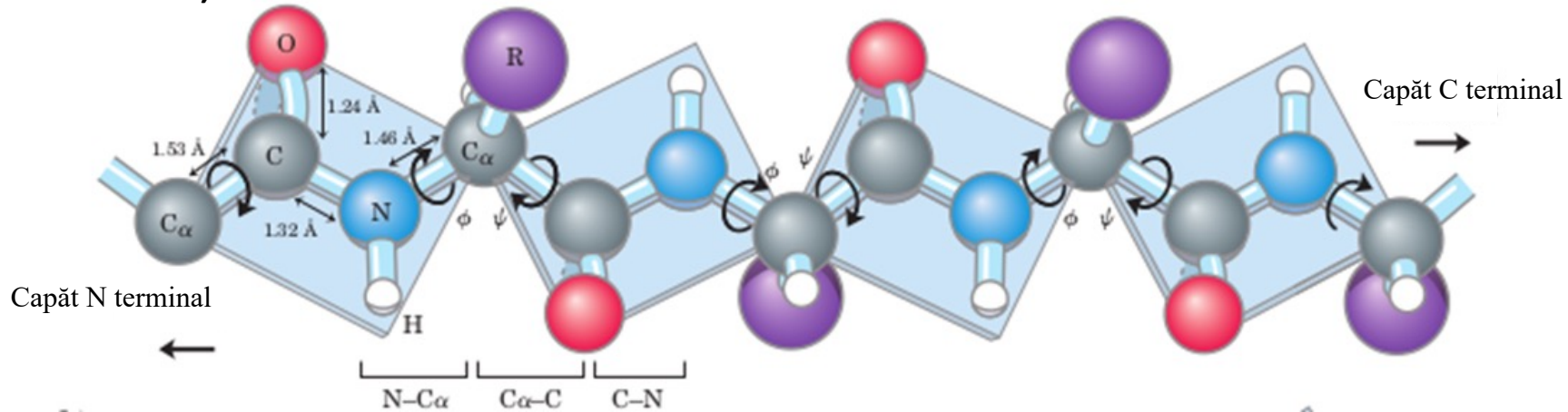
Pentapeptida Serilgliciltirosilalanilleucină sau Ser–Gly–Tyr–Ala–Leu sau SGYAL.

Prin convenție peptidele se numesc și se notează de la stanga la dreapta, în sensul sintezei lor de la capătul N terminal spre cel C terminal.

Legătura peptidică este rigidă și planară



Electronii π ai dublei legături C=O intră în rezonanță cu atomul de N și **legătura peptidică capătă caracter parțial de dublă legătură**. Legătura peptidică dintre atomul de C și N devine mai scurtă decât legătura C-N din amine **iar cei 2 atomi nu se mai pot roti liberi unul față de celălalt. Toți atomii grupării peptidice devin co-planari**, atomul de O din CO fiind în trans față de atomul de H din NH.



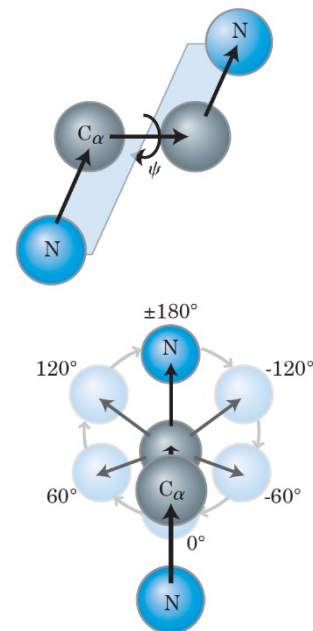
Catena peptidică poate fi văzută astfel ca un sir de planuri rigide (legătura peptidică) ce sunt interconectate prin 2 legături simple la $C\alpha$ (N- $C\alpha$ și $C\alpha$ -C) ce se pot roti. Acest asigură o oarecare flexibilitate catenei polipeptidice. Unghiurile de torsiune (**dihedral or torsion angles**) au fost notate:

ϕ (phi) pentru legătura N- $C\alpha$

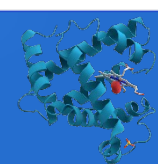
ψ (psi) pentru legătura $C\alpha$ -C.

Prin convenție, în notarea unghiurilor se presupune că privitorul privește de lungul legăturii evaluate (din orice direcție). Dacă atomul cel mai apropiat și cel mai îndepărtat:

- sunt în poziția cea mai îndepărtată unul față de celălalt, unghiul este notat **+180° sau -180°**
- sunt în poziția cea mai apropiată unul față de celălalt, unghiul este notat **0°**
- pozițiile intermediare sunt notate cu + sau - funcție de sensul de rotație



Graficul Ramachandran

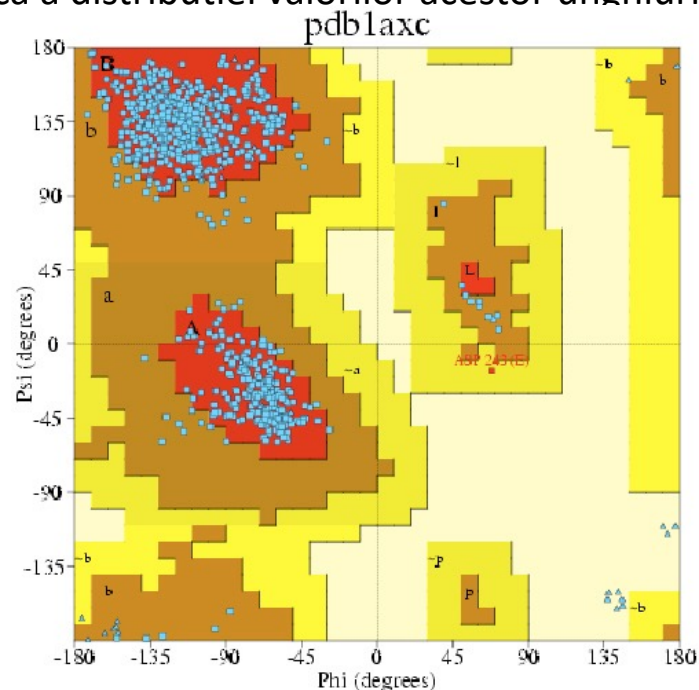


Datorită împiedicărilor sterice dintre R și scheletul peptidic, unghiurile ϕ și ψ nu pot lua toate valorile în proteine. (valoarea de 0° nu este niciodată întâlnită, prolina permite valori ale lui ϕ de -35° până la -85° (de ce?)). Datorită acestor limitări ale valorilor unghiurilor ϕ și ψ conformațiile posibile ale lanțului polipeptidic devin limitate.

Cunoscându-se dimensiunile legăturilor și volumele atomice se pot calcula valorile posibile ale unghiurilor ϕ și ψ pentru orice peptidă și corela cu împiedicările sterice. Reprezentarea grafică a distribuției valorilor acestor unghiuri pentru toți aminoacizii (exceptând G) se numește **Graficul Ramachandran**.

Funcție de împiedicările sterice posibile, în graficul Ramachandran se pot descrie 4 zone distincte:

- 1.Zone favorabile** - în care **nu apar împiedicări sterice** – marcate cu roșu;
- 2.Zone permise** - în care **împiedicările sterice sunt minime** și apar prin permiterea atomilor să se apropie cu 0,1 nm peste limitele favorabile – marcate cu maro;
- 3.Zone permise extinse** - în care împiedicările sterice sunt extinse, **se permit câteva grade de rotație pentru legătura peptidică** – marcate cu galben;
- 4.Zone ne-permise** - în care împiedicările sterice sunt puternice și aminoacizii **nu pot avea valorile respective pentru unghiurile ϕ și ψ** .



Majoritatea resturilor de aminoacizi dintr-o peptidă dată (puncte albastre pe grafic) se află în zonele favorabile și permise.

Graficul indică că o catenă peptidică nu poate lua orice conformație spațială, ci este limită la cele favorabile și permise.



Journal of Molecular Biology
Volume 7, Issue 1, July 1963, Pages 95-99



Stereochemistry of polypeptide chain configurations

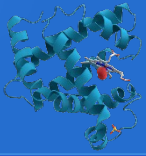
G.N. Ramachandran, C. Ramakrishnan, V. Sasisekharan

Show more

[https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(63\)80023-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(63)80023-6)

Get rights and content

Structura proteinelor



Catenele polipeptidice sunt împachetate în **conformații tridimensionale specifice**. În general, **plierea unei proteine în forma tridimensională specifică se realizează spontan, pe baza principiilor de minimizare a energiei**. Plierea corectă a proteinelor este **aminoacizii nepolari hidrofobi în interior, iar cei polari la exterior**, însă poate fi controlată enzimatic și corectată atunci când este cazul de către proteinele **chaperone**.

Există 4 nivele de organizare a structurii proteinelor:

A. Structura primară - numărul, natura și succesiunea resturilor de aminoacizi = **secvența de aminoacizi**.

Capăt N terminal

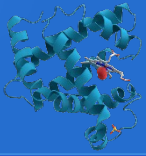
```
1    vlspadktnv kaawgkvgah ageygaeale rmflsfpttk tyfphfdlsh gsaqvkgghgk
61   kvadaltnav ahvddmpnal salsdlhahk lrvdpvnfkl lshcllvtla ahlpaeftpa
121 vhasldkfla svstvltsky r
```

Secvența unei subunități a hemoglobinei

Capăt C terminal

Câți aminoacizi are această catenă? Este o proteină sau o peptidă ?

Structura proteinelor



B. Structura secundară - este reprezentată de orientarea spațială locală a unei catenei peptidice, independentă de forma restului de catenă peptidică.

Caracterul parțial de dublă legătură al legăturii peptidice și legăturile de H dintre -C=O și -NH favorizează apariția unor conformații sau structuri spațiale specifice. Două tipuri de structuri secundare sau dovedit a fi majoritare:

α -helixul peptidic (α -helix)

Scheletul polipeptidic se poate curba și plia sub forma unui tirbușon. Plierea poate avea loc spre dreapta sau spre stânga. Deci helix-urile din proteine sunt orientate. Datorită unor restricții sterice, tirbușonul spre stânga se formează rar, **majoritatea helix-urilor din proteine sunt spre dreapta.**

Cel mai frecvent helix în proteine este α -helixul:

- Tirbușon răsucit spre dreapta, **o spiră completă are 3,6 resturi** de aminoacizi;
- **O din CO** al fiecărui rest aac formează o legătură de **H cu protonul din NH al celui de-al 4 rest aac.**
- **Toate legăturile de H posibile a fi realizate se formează**, structura secundară este stabilă. Doar în capetele helix-ului aminoacizii nu au parteneri pentru formarea de legături de H în cadrul aceluiași helix.

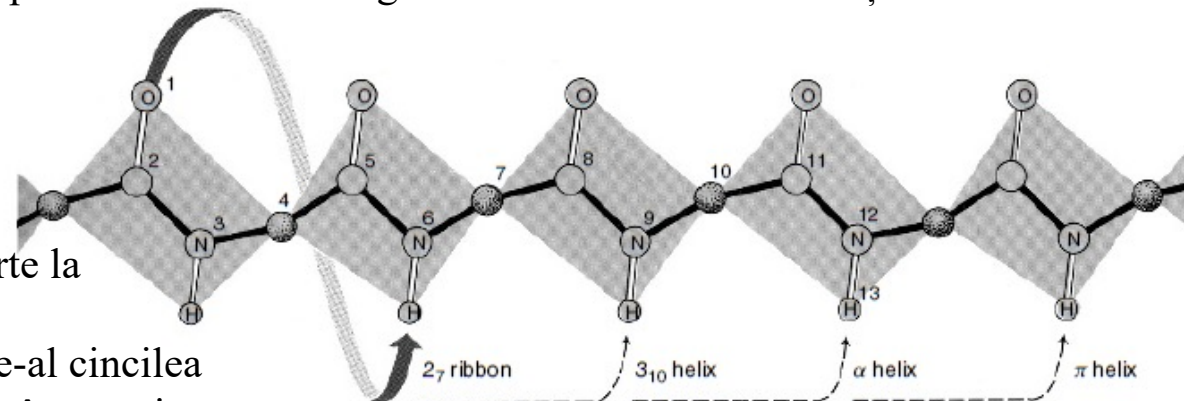


Linus Pauling, Robert Corey și Herman Branson în 1951

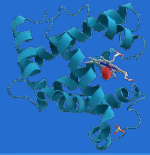


Alte tipuri de helix-uri întâlnite în proteine:

- **Helixul 2_7** – legătura de H se stabilește cu cel de-al doilea aminoacid;
- **Helixul 3_{10}** – legătura de H se stabilește cu cel de-al treilea aminoacid, apare pe segmente scurte la capătul unui α -helix;
- **Helixul π** – legătura de H se stabilește cu cel de-al cincilea aminoacid, 4.4 aac pe spira, apare extrem de rar în proteine



Structura proteinelor



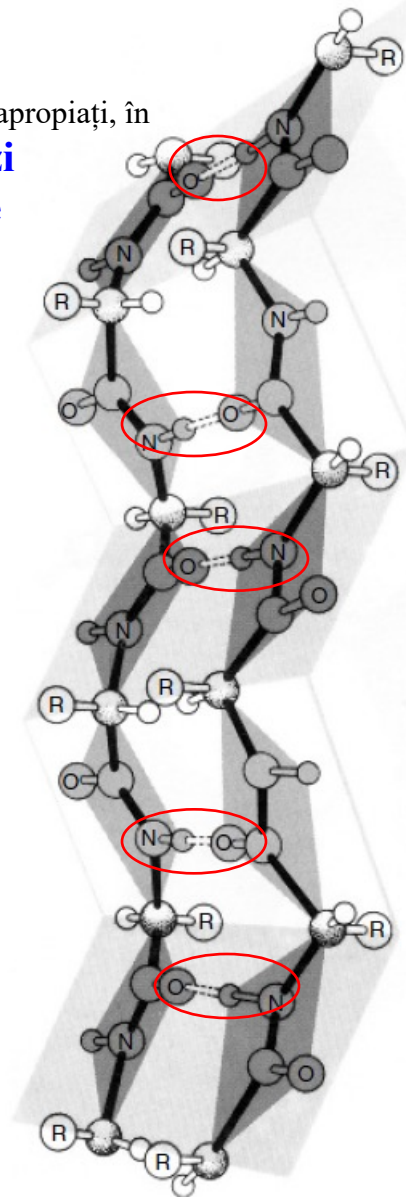
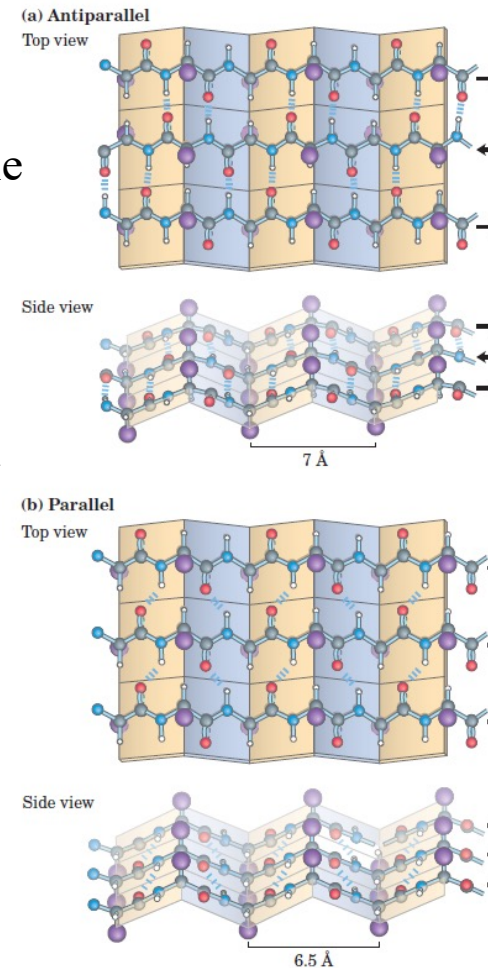
Structura β -pliată (β -sheets)

Dacă în cadrul structurilor helicale legăturile de hidrogen se formează în cadrul aceluiași schelet peptidic între aminoacizi apropiați, în cazul structurilor β -pliate **legăturile de H se stabilesc între NH și CO ai resturilor de aminoacizi amplasați fie pe catene diferite sau fie pe aceeași catenă dar la distanțe mari unul pe de celălalt.**

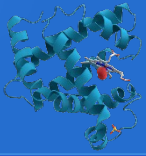
Funcție de direcția celor 2 catene diferite (sau porțiunile îndepărtate ale aceleiași catene) ce formează o zonă β -pliată s-au descris structuri β -pliate:

- Antiparalele** – o catena are orientarea N-C și cealaltă C-N, un pliu are 7Å;
- Paralele** – ambele catene au aceeași orientare, un pliu are 6,5 Å;
- Mixte** - ambele tipuri de orientări, apar extrem de rar.

Structura β -pliată pot fi imaginată ca o foaie pliata, Radicalii R fiind orientați alternativ către partea superioară și inferioară a planului foii.



Structura proteinelor

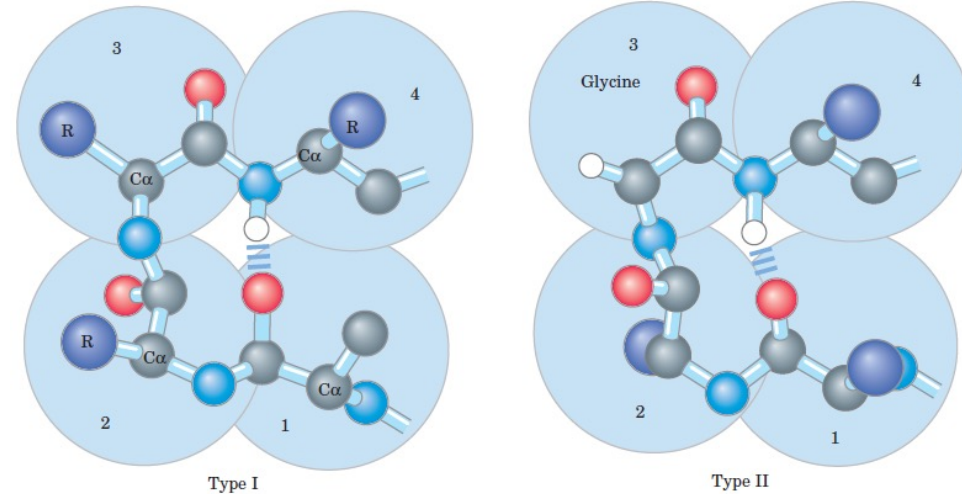


Pentru ca porțiunile diferite ale aceleiași catene să poată forma structuri β -pliate, este necesar ca scheletul peptidic să facă o buclă. Cea mai simplă și frecventă buclă este **bucla în ac de păr β (β hairpin turn)**

- 4 aminoacizi și o legătură de H între aac 1 și 4
- funcție de orientarea spațială poate fi:

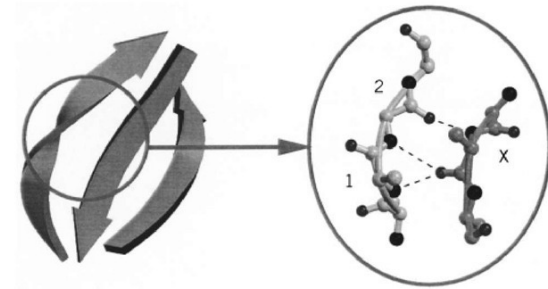
Tip I - conține foarte frecvent prolină P în poziția 2

Tip II - conține foarte frecvent glicină G în poziția 3



Alte tipuri de structuri secundare întâlnite frecvent:

-**proeminență β (β -bulge)** – apare în catenele exterioare dintr-o structură β -pliată antiparalelă



-**Bucle Ω (Ω loops)** – asemănătoare acelor de păr, dar conțin 6-16 resturi de aac

-**zone în buclă (loops or coils)** – zone ce fac trecerea de la o structură secundară la alta. Aici sunt incluse acele de păr β și buclele Ω

Structurile secundare și Graficul Ramachandran

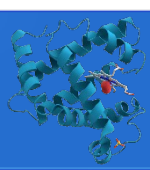
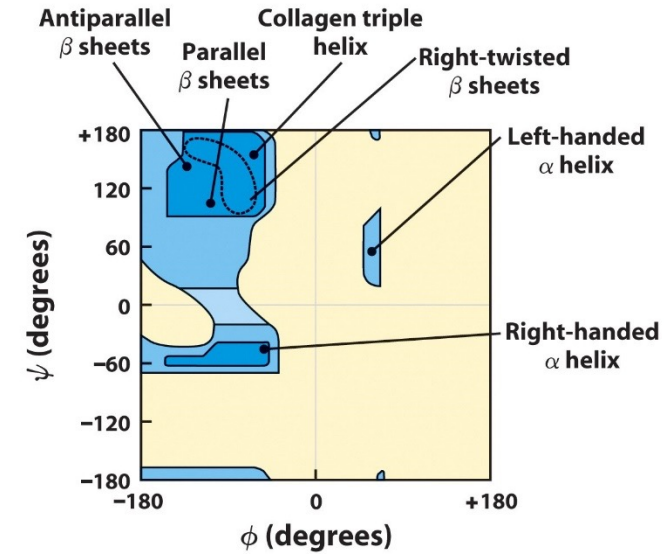


TABLE 4-1 Idealized ϕ and ψ Angles for Common Secondary Structures in Proteins

| Structure | ϕ | ψ |
|-----------------------|--------------|--------------|
| α Helix | -57° | -47° |
| β Conformation | | |
| Antiparallel | -139° | $+135^\circ$ |
| Parallel | -119° | $+113^\circ$ |
| Collagen triple helix | -51° | $+153^\circ$ |
| β Turn type I | | |
| $i + 1^a$ | -60° | -30° |
| $i + 2^a$ | -90° | 0° |
| β Turn type II | | |
| $i + 1$ | -60° | $+120^\circ$ |
| $i + 2$ | $+80^\circ$ | 0° |

Note: In real proteins, dihedral angles often vary somewhat from these idealized values.
^aThe $i + 1$ and $i + 2$ angles are those for the second and third amino acid residues in the β turn, respectively.



Structură β -pliată

α -helix dreapta

