

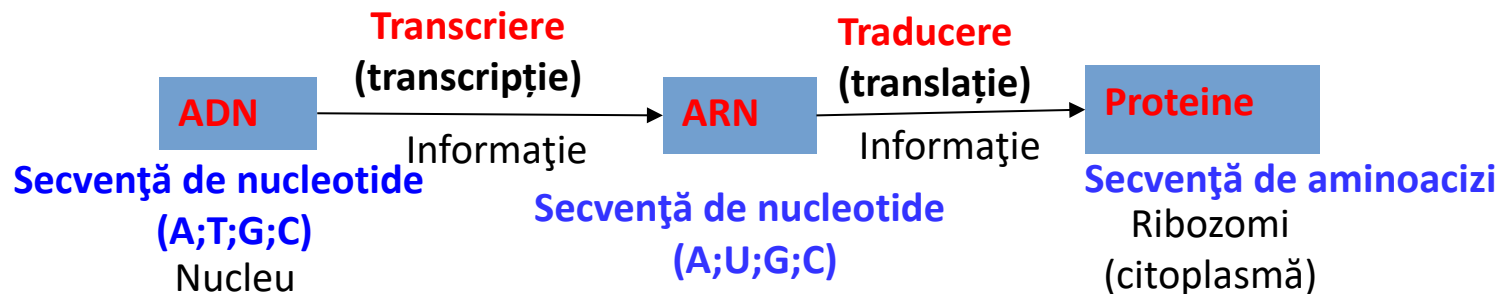
14.10.2024

Curs III – Fundamentele Genetice și Evolutive ale Biochimiei

Fundamentele Biochimiei. 4. Fundamentele genetice

Cele **4 tipuri fundamentale de macromolecule** existente în organismele vii au roluri foarte clar definite:

- **Proteinele** – au rol structural (colagenul din păr și piele) și de asemenea **rol catalitic (enzimele)**;
- **Lipide** – formează membranele celulare, au rol de substanțe de rezervă;
- **Carbohidrații** – substanțe de rezervă, transportul energiei, rol structural (peretele celular);
- **Acizi nucleici** - **codifică (acidul deoxiribonucleic, ADN) și decodifică (acidul ribonucleic, ARN) informația genetică necesară sintezei proteinelor. Proteinele la rândul lor catalizează reacțiile biochimice necesare sintezei celorlalte tipuri de molecule și macromolecule necesare realizării tuturor funcțiilor celulare.**



Fundamentele Biochimiei. 4. Fundamentele genetice

Expresia informației genetice stocate în ADN presupune realizarea a 2 procese distincte:

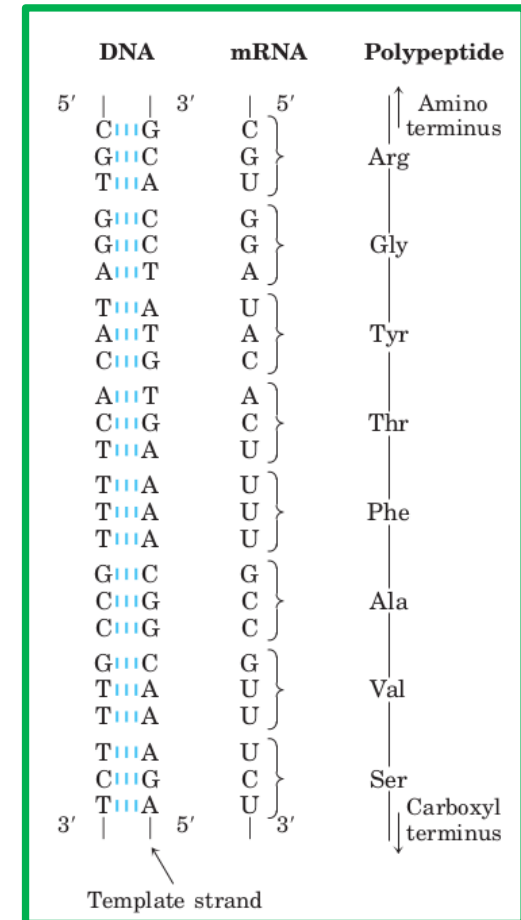
Transcrierea (**transcripția**, transcription, *engl.*) informației genetice

- procesul de **copiere** a informației genetice din molecula de ADN prin sinteza pe baza complementarității bazelor azotate a unei molecule de ARN. Sinteza este realizată de o **ARN-polimerază ADN dependentă**.
- informația este simultan copiată și transpusă **din limbajul ADN (A;T;G;C) în limbajul ARN (A;U;G;C)**
- are ca rezultat sinteza a trei tipuri distincte de ARN:

ARN ribozomal (ARNr) – împreună cu proteinele ribozomale alcătuiesc **ribozomii**

ARN mesager (ARNm) – copii ale secvenței de ADN ce asigură **transportul informației** din nucleu spre ribozom și **specifică ce aminoacizi vor fi încorporați** în structura catenei de aminoacizi

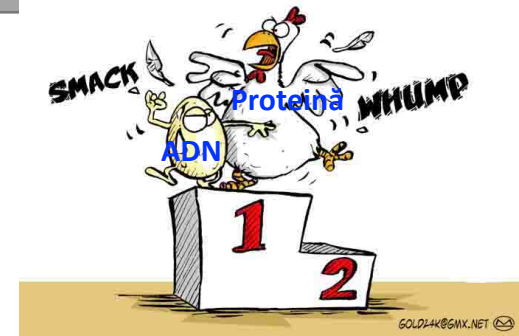
ARN de transfer (ARNt) – asigură atât **transportul aminoacizilor** din citosol în ribozomi cât și **poziționarea** corectă a acestora în catena polipeptidică



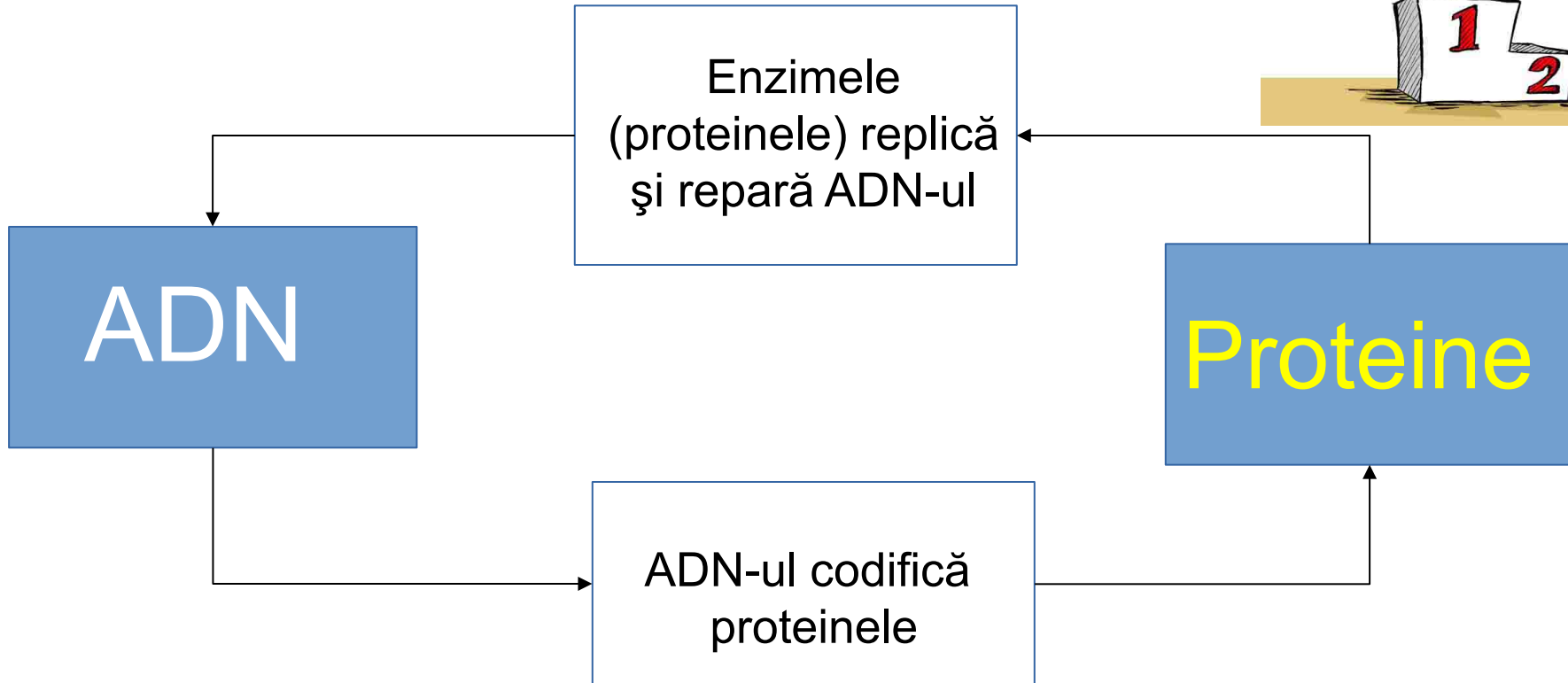
Traducerea (**translația**, translation, *engl.*) informației genetice

- procesul de convertire a secvenței de nucleotide din molecula de ARNm într-o secvență de aminoacizi ce va forma molecula proteică.
- Procesul are loc la nivelul ribosomilor (ARNr) cu participarea activă a ARNt

THE OLD CHICKEN AND EGG PROBLEM ...



Dilema în explicația apariției vieții



Fundamentele Biochimiei. 5. Fundamentele evolutive

Soluție cu conc. 10^{10} molec/L

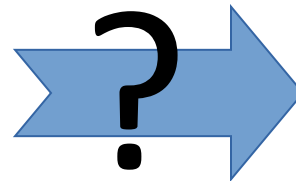
Supa oceanică primordială:

- aminoacizi
- baze azotate
- glucide

Polimerizare
catalizată
chimic

Polimeri similari proteinelor și
acizilor nucleici

chemosferă



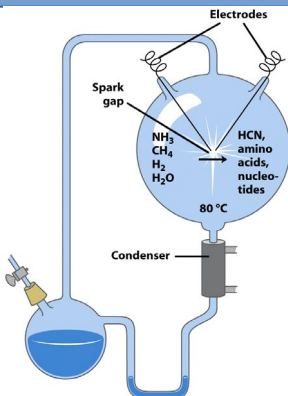
Celule vii

Molecule informaționale
(ADN)

Molecule funcționale
(proteine)

biosferă

Etapă reprodusă în laborator



Stanley Miller (1930-2007)

MICROBIOLOGICAL REVIEWS, Dec. 1988, p. 452-484
0146-0749/88/040452-33\$02.00/0
Copyright © 1988, American Society for Microbiology

Vol. 52, No. 4

Before Enzymes and Templates: Theory of Surface Metabolism

GÜNTER WÄCHTERS HÄUSER

Tal 29, D-8000 Munich 2, Federal Republic of Germany

Fundamentele Biochimiei. 5. Fundamentele evolutive

Lumea ARN ca posibilă legătură între chemosferă și biosferă

Formarea în oceanul primordial a compușilor simpli – glucide, baze azotate

Asamblarea randomică a acestora și apariția unor molecule de ARN cu secvență aleatorie

Molecule de ARN ce aveau proprietăți catalitice ce le permite propria replicare devin majoritare

Din moleculele ARN auto-replicative apar și unele capabile să sintetizeze aminoacizi și proteine.

Apare un sistem primitiv de traducere a mesajului genetic din ARN în proteine

Mesajul genetic din ARN este copiat în ADN

II. Generalități privind suportul material al funcției biologice. 1. Apa

Apa este un metabolit fundamental în funcționarea organismelor, intrând în alcătuirea tuturor țesuturilor vegetale și animale. Implicațiile biochimice ale apei sunt legate de capacitatea apei de funcționa ca solvent universal, dizolvând atât compușii ionici, cât și pe cei covalenți cu masă moleculară mică. Toate substanțele cu rol biologic, esențiale pentru funcționarea normală a organismelor vii, sunt transportate în stare de soluții și toate reacțiile chimice implicate în procesele metabolice se desfășoară în soluții apoase.

Caracteristicilor structurale ale moleculei de H_2O :

- **atomul de O** din structura apei este **hibridizat sp^3** ;
- **doi dintre orbitalii hibridi sunt ocupați cu câte un electron** și pot fi implicați în realizarea a 2 legături covalente;
- **ceilalți doi orbitali hibridi complet ocupați cu electroni**. Datorită respingerilor ce apar între acești orbitali, unghiul dintre orbitalii ocupați cu e deviază de la cel standard hibridizării sp^3 și devine $104,5^\circ$;
- diferența de electronegativitate dintre O și H face ca acesta din urmă să fie parțial dezgolit de electroni. **Apa capătă caracter de dipol**, încărcat pozitiv pe atomii de H și negativ pe atomul de O în zona orbitalilor sp^3 complet ocupați;

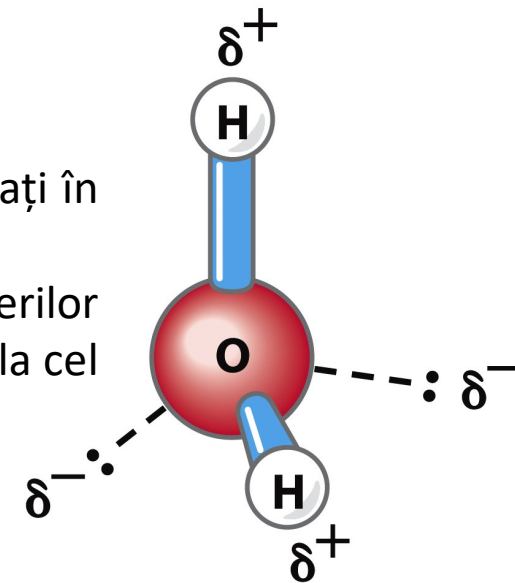


Figure 2-1a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Interacțiuni pe care le poate realiza apa

Implicațiile biochimice ale structurii moleculei de H₂O:

- **diferența de electronegativitate dintre O și H** face ca între atomul de O al unei molecule de H₂O și atomul de H al altei molecule de H₂O să apară o forță de atracție electrostatică – **legătură de H** (**câte legături de H poate forma o moleculă de H₂O?**) (Fig. 2-1.B). Atomii de O și H ai moleculei de H₂O pot forma legături de H nu numai cu alte molecule de H₂O, dar și cu alți compuși ce conțin atomi de H parțial pozitivi sau atomi de O și N parțial negativi (Fig. 2-4, 1 și 2). Legăturii de H nu sunt specifice apei, ci se pot forma și între alte grupe funcționale ce conțin atomi de H legați de elemente electronegative.

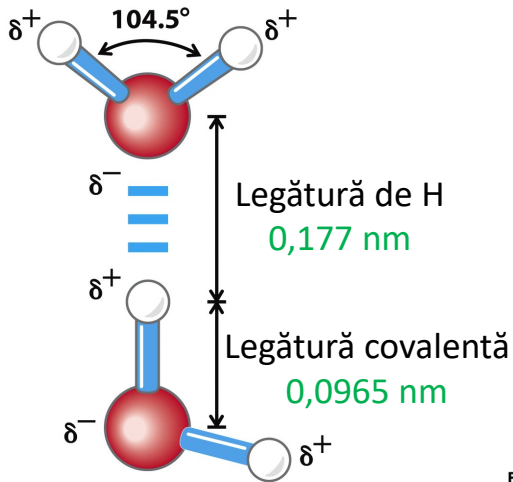


Figure 2-1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

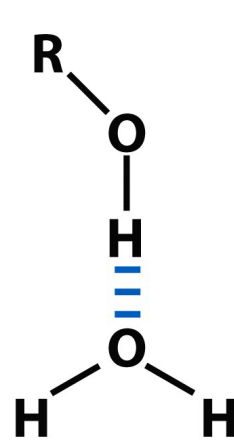


Figure 2-4 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

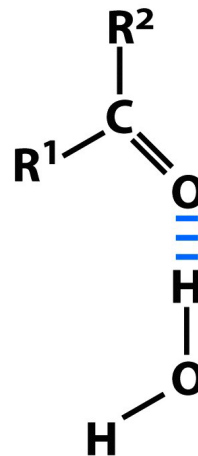


Figure 2-4 part 2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

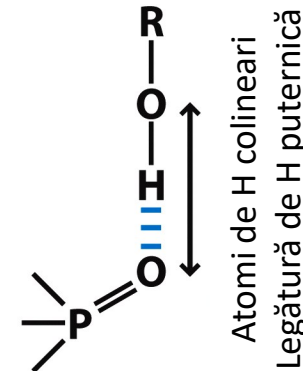
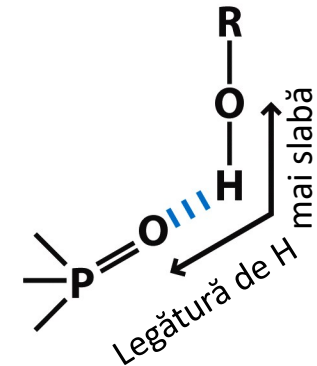


Figure 2-5
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Legătura de H este o legătură relativ slabă, tăria sa depinzând și de orientarea spațială a atomilor ce interacționează: **dacă atomii ce împart atomul de H sunt colineari, legătura este mai tare; dacă legătura covalentă pe care o formează atomul de H formează un unghi diferit de 180° cu legătura de H, atunci aceasta este mai slabă** (fig. 2-5).

Interacțiuni pe care le poate realiza apa

- **diferența de electronegativitate dintre O și H** face ca molecula de apă să fie un dipol, astfel încât apa funcționează ca **un solvent polar**, capabil să dizolve **compuși polari (compuși hidrofilii)** și **compuși ionici** (procesul de dizolvarea a NaCl de la cursul de Chimie Anorganică; gazele cu importanță biologică O₂ sau CO₂ sunt molecule nepolare și din acest motiv au o solubilitate relativ redusă în apă – cum sunt transportate aceste gaze?). Conform principiului II al termodinamicii, la contactul compușilor polari cu H₂O, sistemul tinde spre scăderea energiei libere ($\Delta G < 0$). Cum acești compuși vor forma legături de H cu H₂O ($\Delta G > 0$), termenul ΔH va fi pozitiv (entalpia sistemului va crește) și pentru a compensa acest lucru **entropia va trebui să crească ($\Delta S > 0$) – dezordinea în sistem va crește prin împrăștierea moleculelor solvatului printre cele ale solventului. Compuși apolari (nepolari, compuși hidrofobi)** nu pot forma legături de H, însă la contactul acestor compuși cu H₂O, o parte din legăturile de H dintre moleculele de H₂O se vor rupe (termenul ΔH va fi negativ, entalpia sistemului va scădea). Singura modalitate de compensa acest lucru este scăderea **entropiei ($\Delta S > 0$) – dezordinea în sistem va scădea prin formarea de noi legături de H între moleculele de H₂O**. Acestea formează o serie de structuri organizate de forma unor poliedre cu 12 fețe pentagonale (dodecadroane) sau cu 16 fețe (hexadecadroane) numite **clatrați ce înconjoară molecula nepolară** și o izolează de restul moleculelor de H₂O. Apa ce înconjoară moleculele nepolare de dimensiuni mici poartă numele de **apă de clatrare**. În cazul macromoleculelor hidrofobe, acestea au volum prea mare pentru a fi înglobate de clatrații de apă. Dezordinea în sistem va scădea prin formarea unui noi tip de legături – **interacțiuni hidrofobe**. Macromoleculele apolare vor interacționa între ele prin interacțiuni hidrofobe formând structuri organizate și reducând entropia.

Interacțiuni pe care le poate realiza apa

Macromoleculele biologice, îndeosebi proteinele și acizii nucleici, conțin atât radicali polari și hidrofilici (de exemplu, $-\text{COOH}$ și $-\text{NH}_2$), cât și radicali polari și hidrofobi (de exemplu, grupări metilice $-\text{CH}_3$). În mediu apos, **macromoleculele biologice vor adopta o conformație spațială în așa fel încât grupările hidrofobe să se apropie unele de altele pentru a realiza legături hidrofobe, iar grupările ionizate să formeze legături de H cu H_2O** (Fig. 2-7b). În unele cazuri pot rămâne spre exteriorul macromoleculei grupări hidrofobe vor capta H_2O de clatrare în jurul grupărilor lor. **Totalitatea moleculelor de H_2O implicate în interacțiunile cu grupele hidrofobe (H_2O de clatrare) și cu grupele ionizabile (H_2O de solubilizare) formează H_2O legată.**

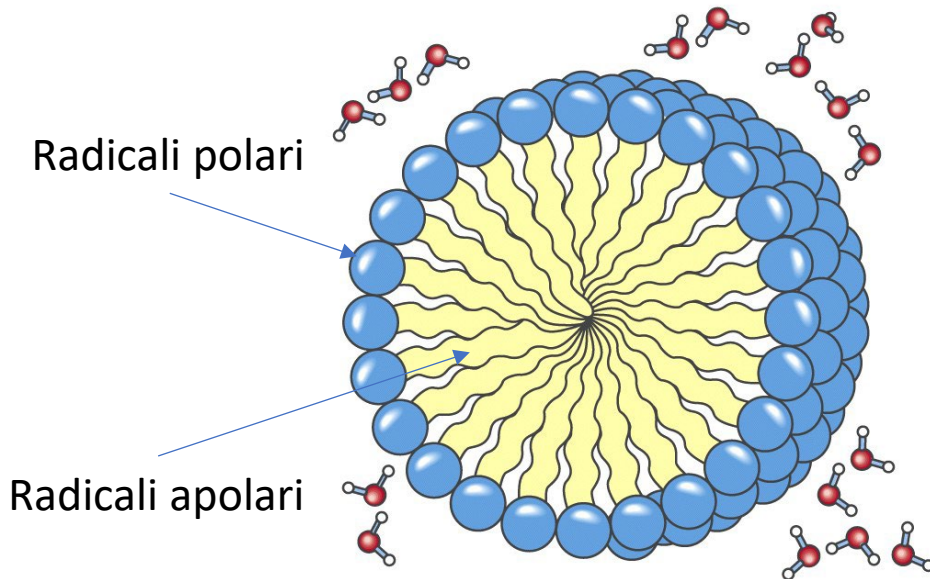


Figure 2-7b part 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Structura hemoglobinei (a) cu și (b) fără apa legată

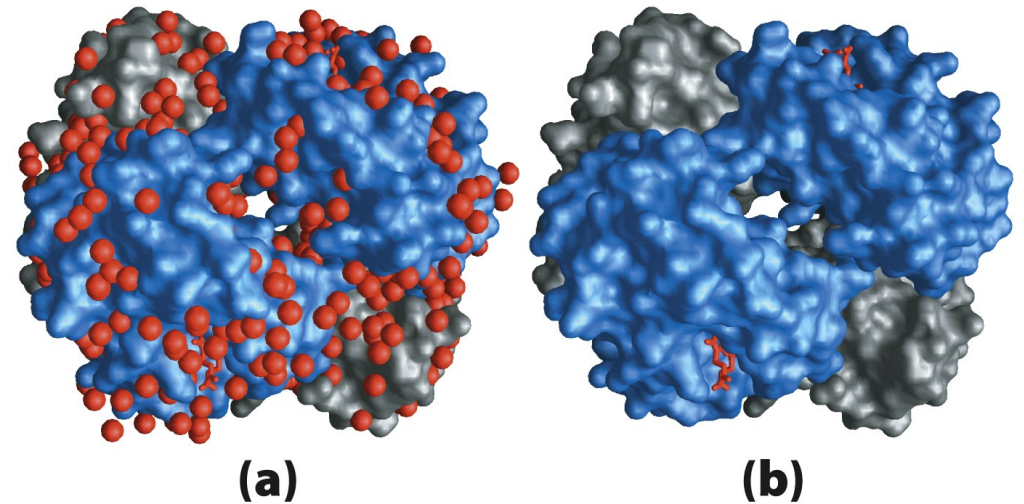


Figure 2-9
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

I. Generalități privind suportul material al funcției biologice.

2. Aminoacizi, peptide, proteine

Proteinele reprezintă substratul material al aproape tuturor structurilor și funcțiilor organismelor vii. Proteinele sunt **polimeri** rezultați în urma condensării **unui număr mare de aminoacizi** uniți printr-un tip special de legături covalente numite **legături peptidice**.

Principalele roluri ale proteinelor sunt:

1) cataliza biologică – o serie de proteine globulare, numite enzime, catalizează în mod specific reacțiile chimice din sistemele biologice ce constituie metabolismul celular; un exemplu în acest sens este enzima numită alcool-dehidrogenaza ce asigură dehidrogenarea alcoolului etilic în aldehydă acetică;

2) apărarea organismului împotriva substanțelor străine și celulelor provenite din alte organisme; anticorpilor sau imunoglobulinelor sunt proteine globulare ce recunosc potențialii agenți patogeni și contribuie la inactivarea acestora; această reacție de apărare a organismului viu se numește imunitate;

3) transportul ionilor anorganici și substanțelor micro- și macromoleculare; hemoglobina și feritina sunt proteine globulare ce vehiculează oxigenul și respectiv fierul în interiorul organismului uman;

4) rol structural – proteinele în combinație cu glucidele și lipidele reprezintă suportul chimic structural al tuturor formațiunilor morfologice evidențiate în celulele și organele plantelor, animalelor și microorganismelor; proteine precum tubulina formează citoscheletul celular și sunt responsabile de forma celulei și mai mult decât atât, o serie de proteine fibrilare precum cheratina din păr, colagenul din piele și ligamente sunt principalele componente ce alcătuiesc structuri cu rezistență mecanică deosebită;

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

6) reglare și semnalizare celulară – unii hormoni sunt proteine de dimensiuni mici ce funcționează ca mesageri inter- și intracelulari.

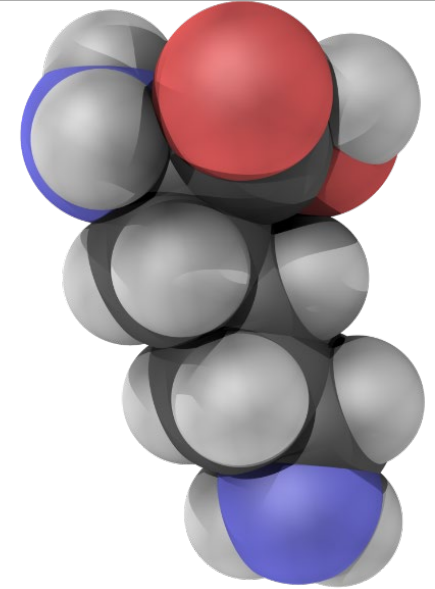
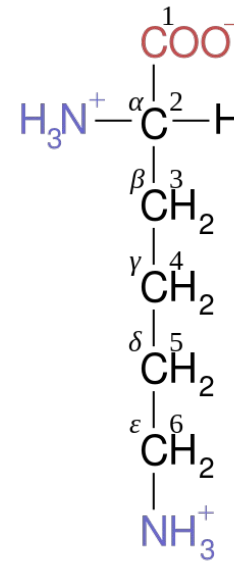
Aminoacizii și proprietățile lor

Aminoacizii sau acizii aminici sunt **compuși organici care conțin în moleculă una sau mai multe grupe amino (-NH₂) alături de una sau mai multe grupe carboxil (-COOH)**. Aminoacizii pot fi considerați derivați ai acizilor carboxilici în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt substituiți cu grupe -NH₂. În organismele vii există, în stare liberă sau sub formă de combinații, peste 150 aminoacizi.

Denumirea aminoacizilor se realizează prin adăugarea prefixului amino la numele acidului carboxilic corespunzător, precizându-se poziția grupelor -NH₂ în raport cu grupele -COOH prin cifre sau litere din alfabetul grecesc.

Majoritatea aminoacizilor au denumiri comune ce sunt cel mai frecvent folosite în biologie. Aceste denumiri comune pot fi prescurtate folosind coduri din una sau trei litere.

În compoziția proteinelor s-au identificat **douăzeci de α-aminoacizi numiți aminoacizi proteinogeni**. Aminoacizii care se află în organismele vii în stare liberă sau sunt componenți ai altor biomolecule decât peptidele și proteinele, pot avea grupa -NH₂ legată de oricare atom de carbon din pozițiile α, β, γ etc și se numesc **aminoacizi neproteinogeni**.



Aminoacizi naturali proteinogeni

Toți α-aminoacizi au în comun gruparea -NH₂ și gruparea -COOH grefate pe un atom de carbon α (Cα) și se deosebesc unul de celălalt prin ceilalți substituenți ai atomului Cα. În cazul celui mai simplu aminoacid proteinogen - glicina, ambii substituenți sunt atomi de hidrogen, în cazul celorlalți aminoacizi unul dintre substituenți este un atom de hidrogen iar celălalt un radical hidrocarbonat cu funcțiuni organice variate **numit catenă laterală R**. Deși Cα este asimetric în toți aminoacizii proteinogeni, cu excepția glicinei, s-a constatat că aminoacizii din structura proteinelor sunt toți izomeri L.

Aminoacizi alifatici:

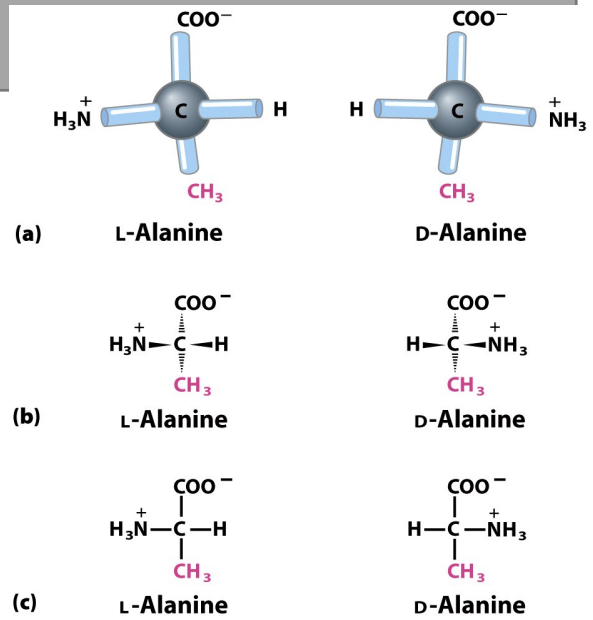
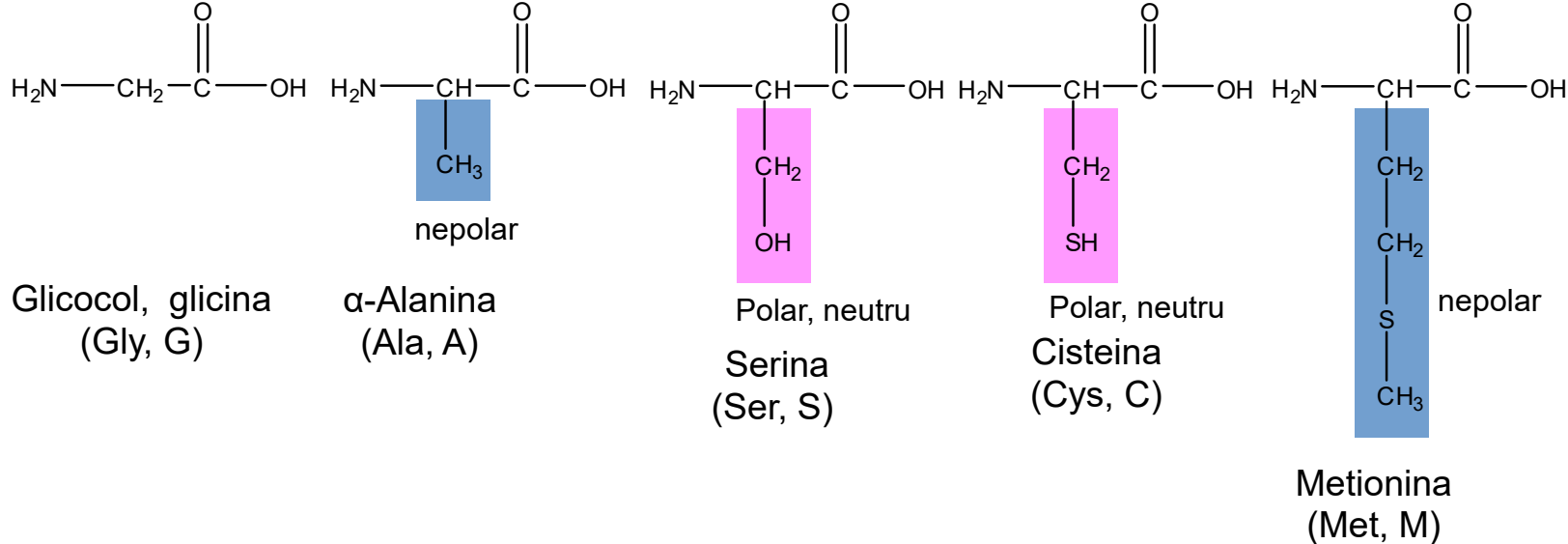
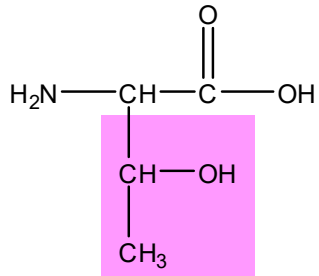


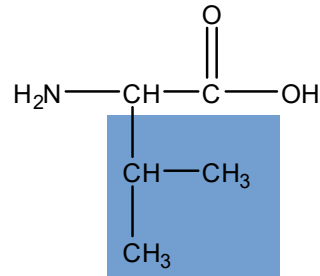
Figure 3-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Aminoacizi alifatici:



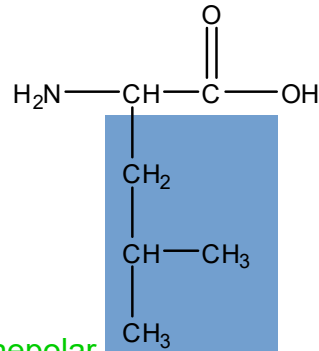
Polar, neutru

Treonina (Thr, T)



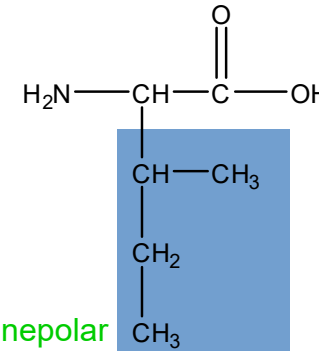
nepolar

Valina (Val, V)



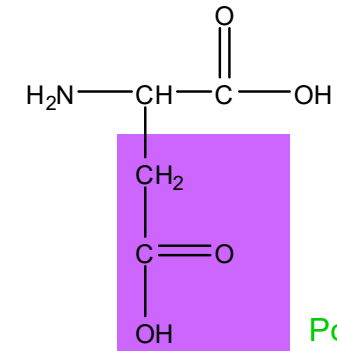
nepolar

Leucina (Leu, L)



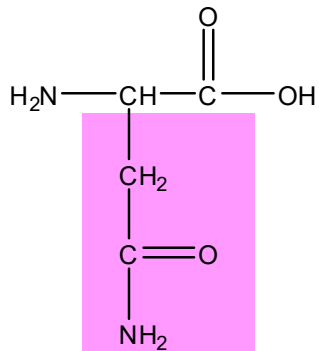
nepolar

Izoleucina (Ile, I)



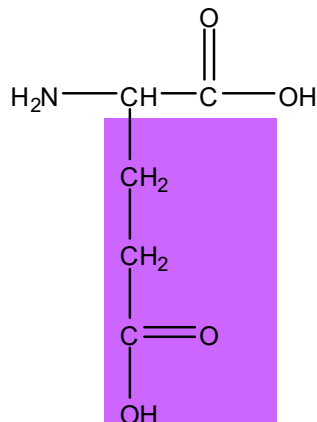
Polar, negativ

Acid aspartic (Asp, D)



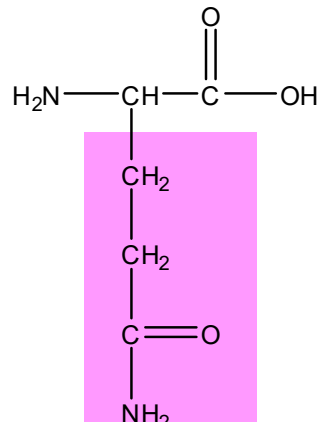
Polar, neutru

Asparagina (Asn, N)



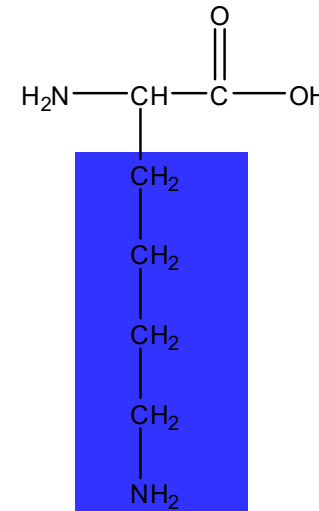
Polar, negativ

Acid glutamic (Glu, E)



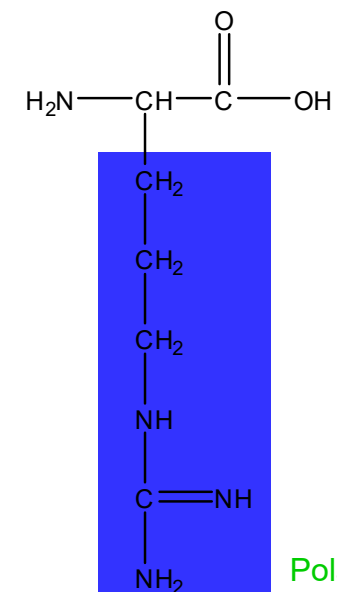
Polar, neutru

Glutamina (Gln, Q)



Polar, pozitiv

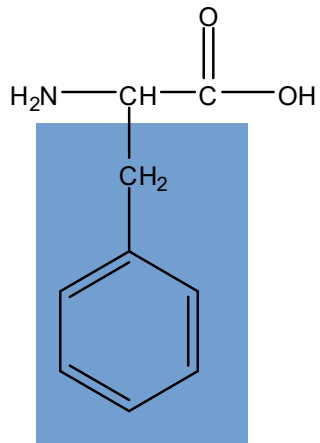
Lizina (Lys, K)



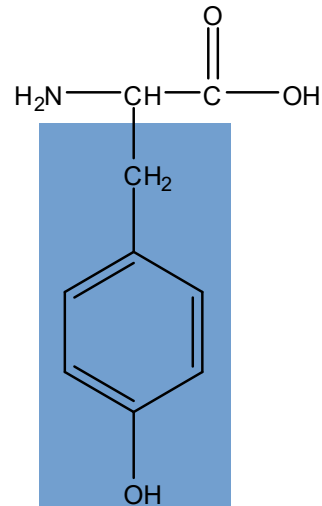
Polar, pozitiv

Arginina (Arg, R)

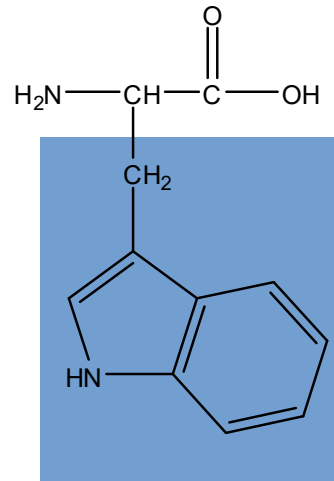
Aminoacizi ciclici



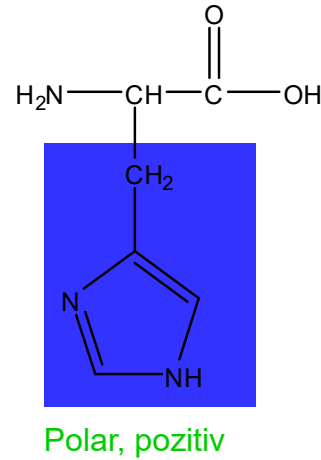
Fenilalanina (Phe, P)



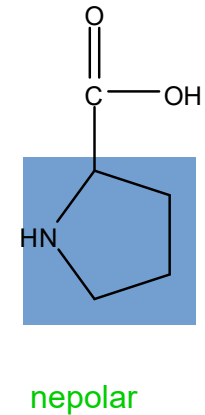
Tirozina (Tyr, Y)



Triptofan (Trp, W)



Histidina (His, H)



Prolina (Pro, P)

Aminoacizi

După natura radicalului R, aminoacizii proteinojeni se clasifică în:

- aminoacizi alifatici;
- aminoacizi aromatici;
- aminoacizi heterociclici.

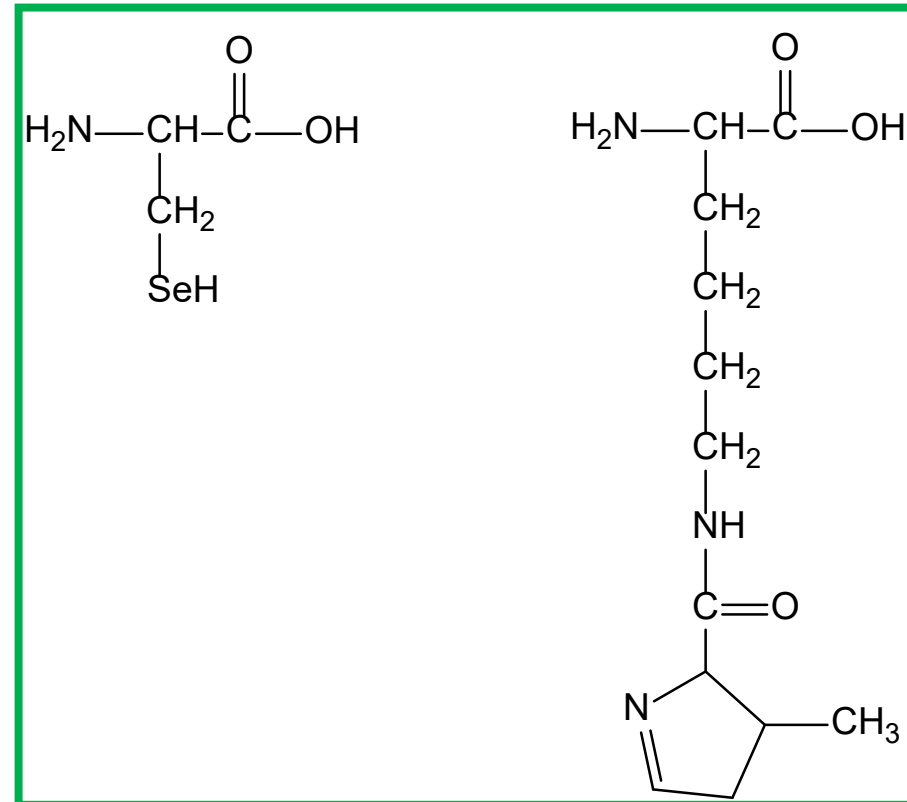
Aminoacizii proteinojeni pot fi de asemenea clasificați după capacitatea de a interacționa cu apa astfel:

- aminoacizi *polari și hidrofili* (S, C, T, Q, N, H, Y)
- aminoacizi *nepolari și hidrofobi* (G, A, V, L, I, M, P, F)
- aminoacizi *polari dar hidrofobi* (W).

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

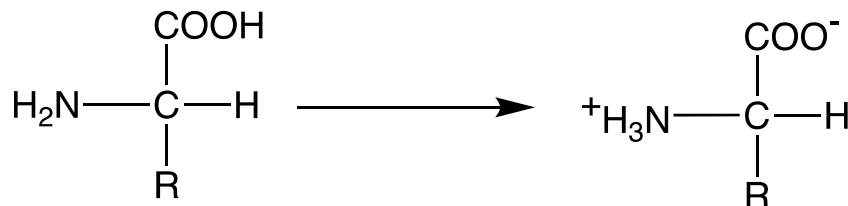
- **selenocisteina** (Sec, U) – apare cu frecvență mică în reprezentanți din toate regnurile, dar nu la toate organismele unui regn;

- **pirolizina** (Pyl, O) - apare la specii metanogene de *Archaea* și *Bacteria*;

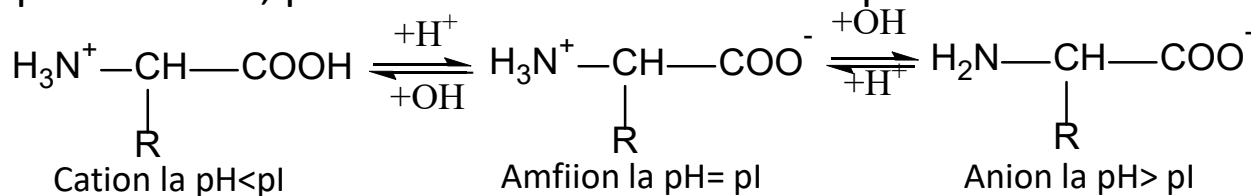


Aminoacizi

Aminoacizii au în moleculă o grupă funcțională **cu caracter acid (-COOH)** și una cu **caracter bazic (-NH₂)**.



Aminoacizii au astfel caracter amfoter în mediu acid comportându-se ca **baze slabe (acceptă H⁺)** și trecând în cationi, iar în mediu bazic **se comportă ca acizi (cedează H⁺)** trecând în anioni. La o anumită valoare de pH, **ambele grupe din structura aminoacizilor vor fi ionizate** și aminoacidul va avea două sarcini – are structură de **amfiion**. La o anumită valoarea de pH, numărul de sarcini pozitive ale aminoacidului va fi egal cu numărul de sarcini negative și deci molecula va fi lipsită de sarcină electrică. Această valoare de pH poartă numele de **pH izoelectric sau punct izoelectric**. Deoarece aminoacizi au în molecula lor și alte grupe ionizabile, pH izoelectric este o valoare specifică fiecărui aminoacid.

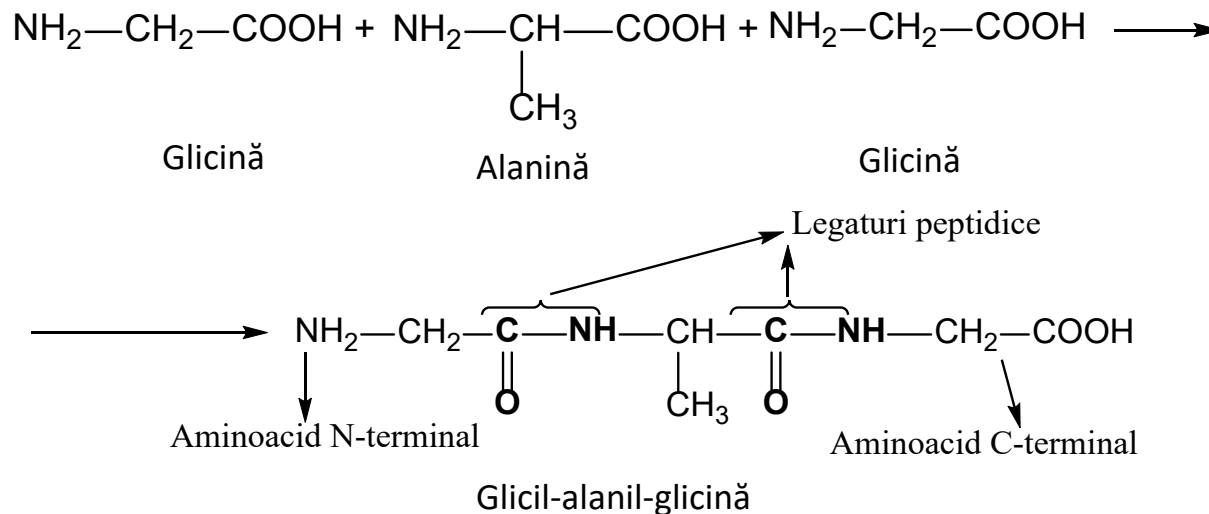


Denumirea de pH izoelectric provine de la modul în care acest parametru se măsoară. Dacă prin soluția de aminoacid trece curent electric, cationul acestuia migrează la catod, iar anionul la anod. La un anumit pH, numărul sarcinilor pozitive este egal cu numărul sarcinilor negative din molecula aminoacidului și acesta nu mai migrează în câmp electric. Acesta este pH-ul izoelectric sau punctul izoelectric (pI). Punctul izoelectric al acizilor monoaminomonocarboxilici se află la un pH ușor sub 7 datorită ionizării mai puternice a grupei carboxil prin comparație cu grupa amino. Acizii monoaminodicarboxilici au punctul izoelectric la un pH foarte acid, iar acizii diaminomonocarboxilici la un pH alcalin

Peptidele și legătura peptidică

Aminoacizii, identici sau diferiți, participă la **reacții de condensare**, cu eliminare de apă între grupele $-NH_2$ și $-COOH$, care conduc la compuși numiți **peptide**. Când doi sau mai mulți aminoacizi se combină pentru a forma peptide, ceea ce rămâne din fiecare aminoacid după îndepărtarea apei este denumit **reziduu sau rest al aminoacidului**. Reziduu de aminoacid care are o grupă $-NH_2$ liberă se numește **N-terminal**, iar cel care are o grupare $-COOH$ liberă, **C-terminal**.

Denumirea peptidelor se începe cu numele grupei acil reprezentând reziduu N-terminal urmat, în ordine, de numele grupelor acil reprezentând reziduurile interne. Numai reziduu C-terminal este denumit cu numele aminoacidului de la care provine, acesta reprezentând sfârșitul numelui peptidului. Prin convenție **peptidele se reprezintă întotdeauna de la stânga la dreapta, de la capătul N-terminal spre cel C-terminal**:



Peptide și legătura peptidică

Legăturile amidice ce unesc aminoacizii între ei se numesc **legături peptidice**. Date experimentale referitoare la lungimea legăturii dintre atomii de carbon și azot din peptide, care este mult mai mică decât în alte combinații, indică faptul că legătura peptidică este un sistem simplu conjugat în care conjugarea se realizează între perechea de electroni π ai carbonului carbonilic și perechea de electroni neparticipanți ai atomului de azot vecin. Repartizarea celor patru electroni mobili în legătura peptidică poate fi imaginată prin două stări de rezonanță I și II care pot fi redată global prin structura III:

