

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Proteínas como Alvo

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



Proteínas como Alvo

- Proteínas são macromoléculas que utilizam aminoácidos como blocos de construção.
- São encontrados 20 aminoácidos diferentes em proteínas humanas.

Funções

Enzimática

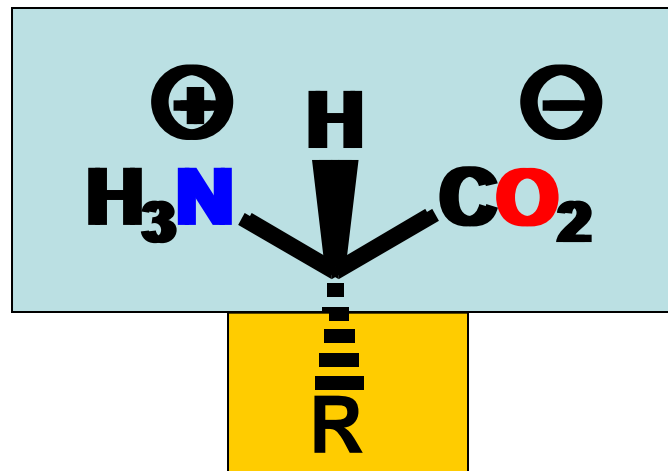
Transporte

Defesa

Estruturais

Regulação

Contração

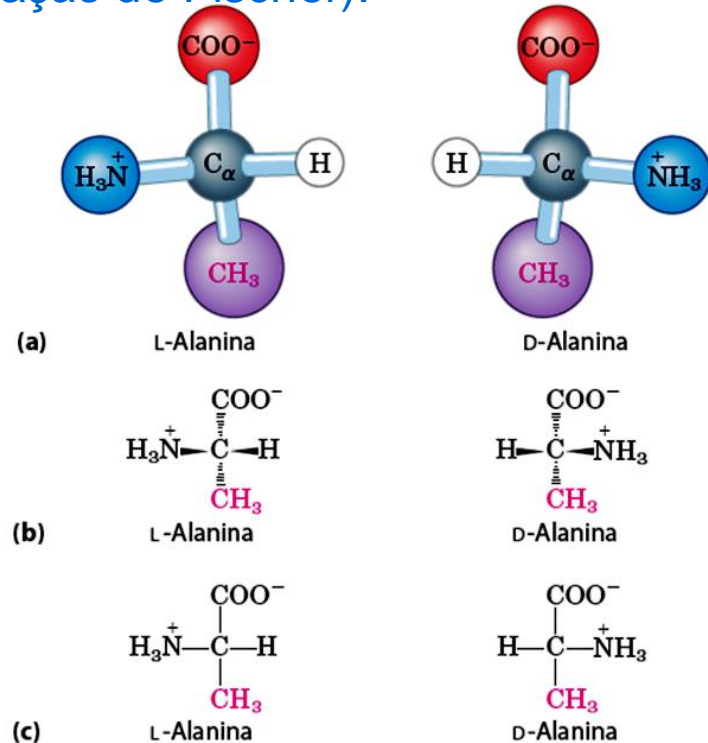
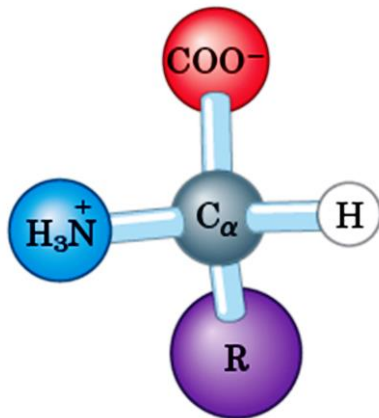


Head group
(zwitterion)

Resido ou
cadeia lateral

Bloco de construção de proteínas

- Todos aminoácidos possuem um grupo amino e ácido terminal (head).
- Aminoácidos são moléculas quirais (exceto glicina, R=H).
- Aminoácidos naturais são todos -L (configuração de Fischer). (excessão: bactérias Gram-positivas – D-Ala)
- Todos os L-aminoácidos são enantiômeros S (*Prelog-Ingold*) (exceto cisteína; R = CH₂SH)



Exercício: passar ala da configuração de Fischer para absoluta (R, S).

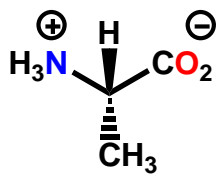
Bloco de construção de proteínas

- Códigos para aminoácidos

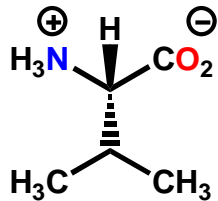
Alanine	Ala	A	Histidine	His	H
Arginine	Arg	R	Isoleucine	Ile	I
Asparagine	Asn	N	Leucine	Leu	L
Aspartic acid	Asp	D	Lysine	Lys	K
Cysteine	Cys	C	Methionine	Met	M
Glutamic acid	Glu	E	Phenylalanine	Phe	F
Glutamine	Gln	Q	Threonine	Thr	T
Glycine	Gly	G	Tryptophan	Trp	W
Proline	Pro	P	Valine	Val	V
Serine	Ser	S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

Bloco de construção de proteínas

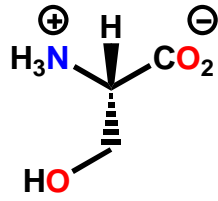
- Exemplos de aminoácidos



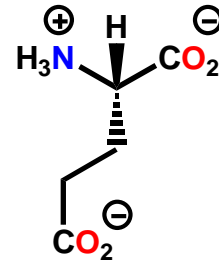
Alanine



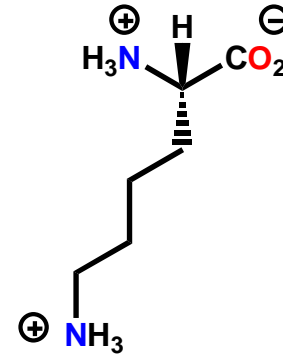
Valine



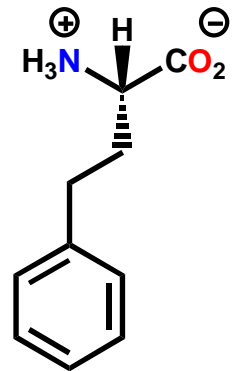
Serine



Aspartate

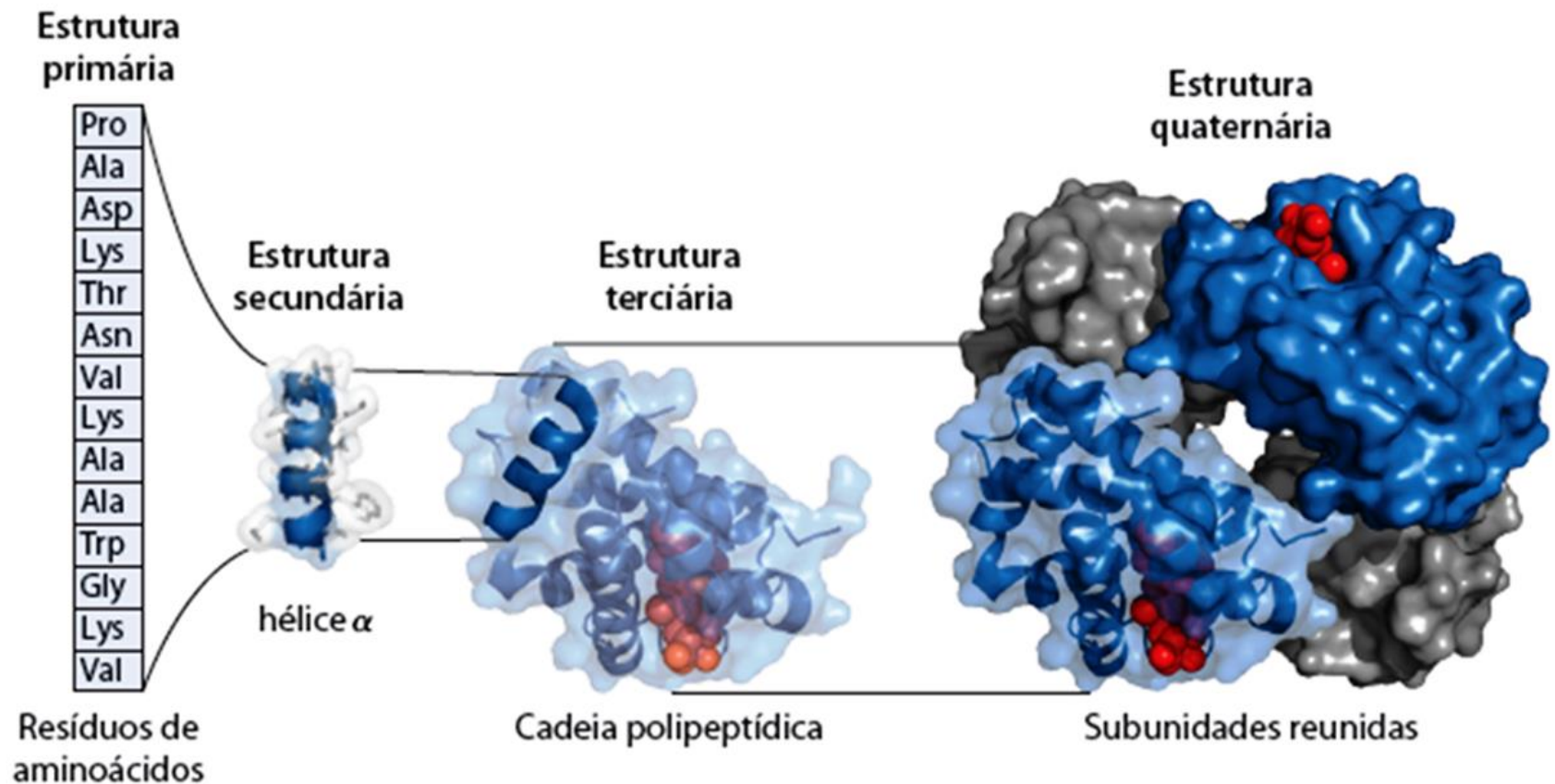


Lysine



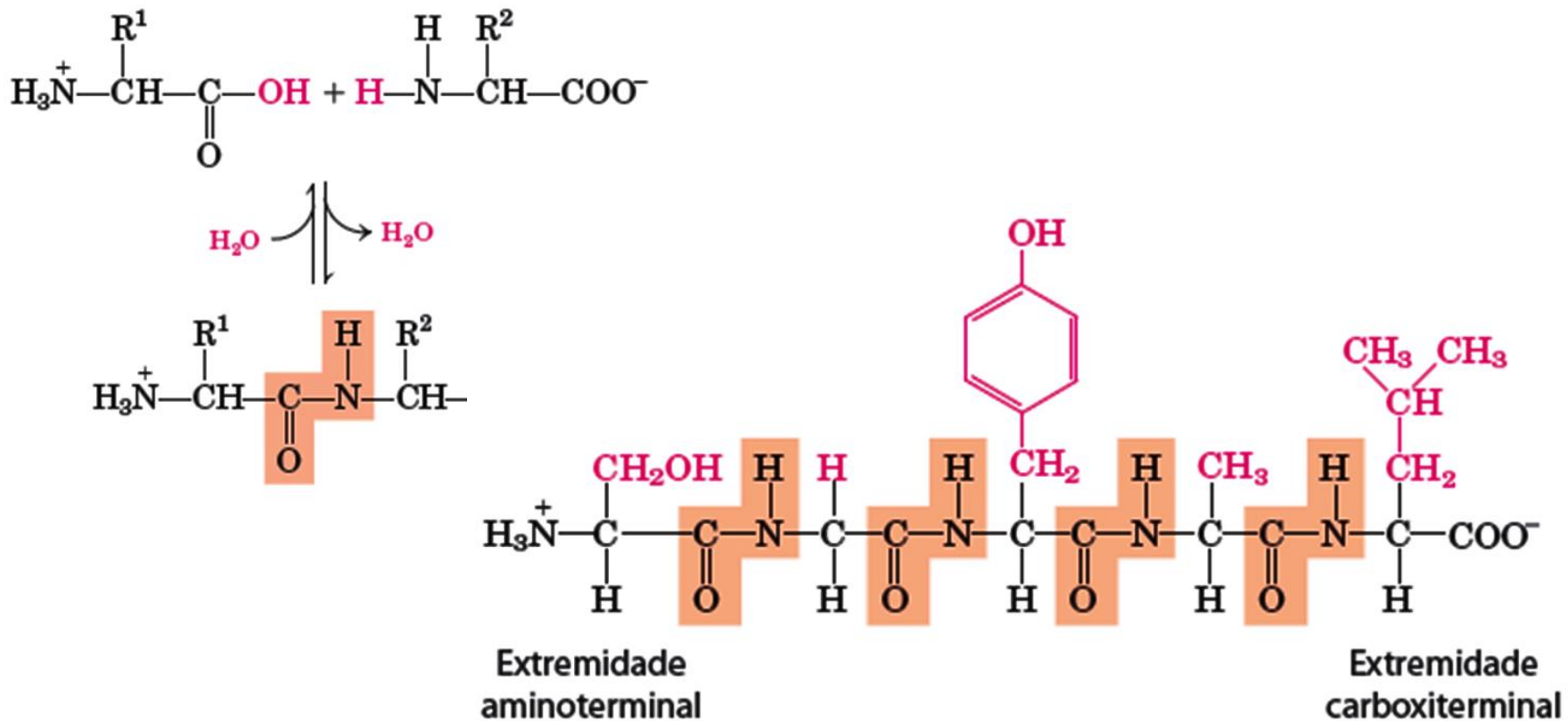
Phenylalanine

Estrutura de Proteínas



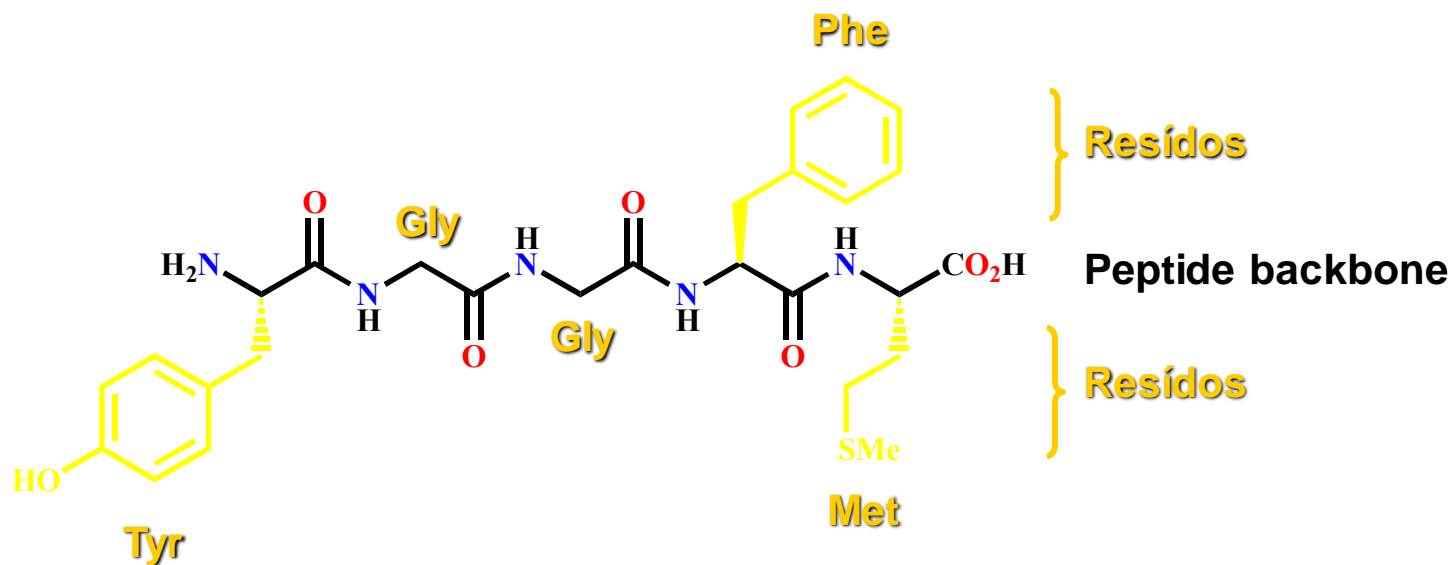
Estrutura de proteínas primárias

- A estrutura primária apresenta a ordem que os aminoácidos se ligam.
- Os aminoácidos são ligados através de seus grupos terminais amino e ácido para formar a cadeia peptídica ou esqueleto da proteína.



Estrutura de proteínas primárias

- Exemplo: Met-enkefalina. Analgésico natural do ser humano.



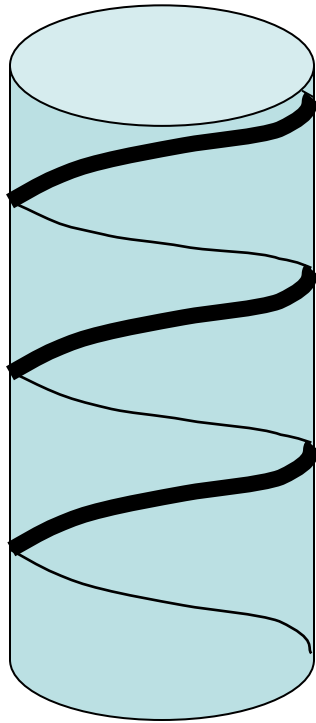
Met-enkefalina é um agonista de receptores opióides (farmacodinâmica). Sua interação com esses receptores resulta em efeitos analgésicos e anti-depressivos. Possui metabolização muito rápida (farmacocinética) resultando em efeito muito curto. Isto torna sua administração como fármaco inviável.

Por que você esperaria que a metabolização da met-enkefalina é muito rápida?

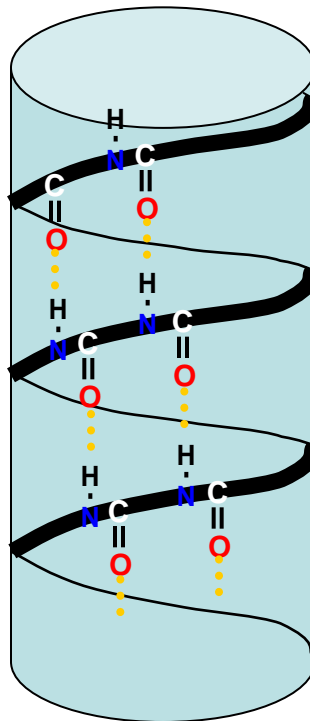
Estrutura de proteínas secundárias

Estruturas regulares ao longo da cadeia polipeptídica

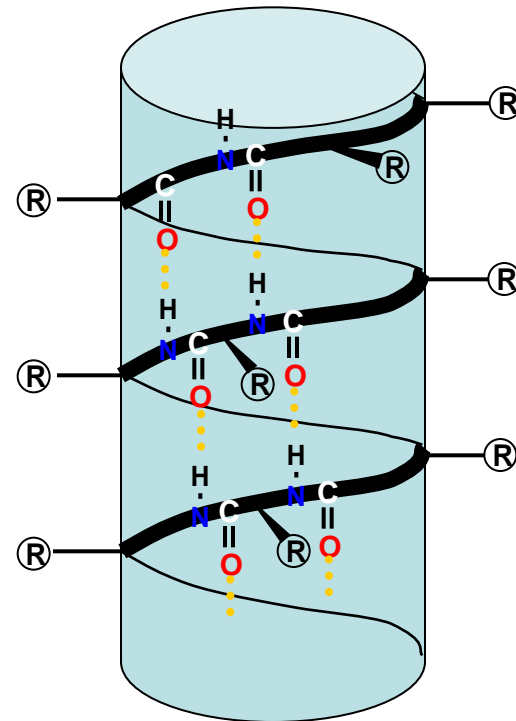
A α -hélice



α -Helical backbone



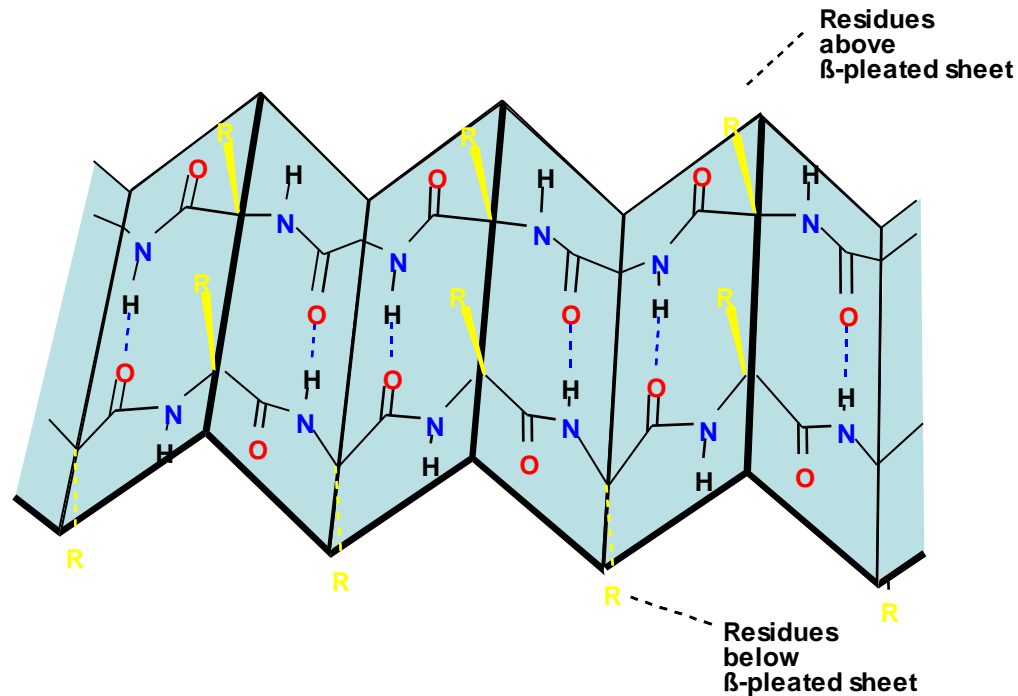
Hydrogen bonding
between peptide bonds



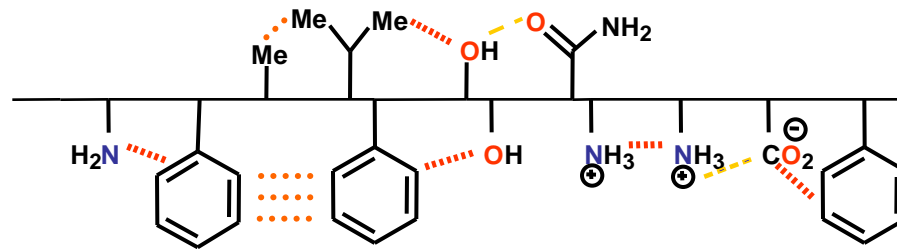
Position of residues

Estrutura de proteínas secundárias

- A folha β -pregueadas.



Estrutura de proteínas terciárias

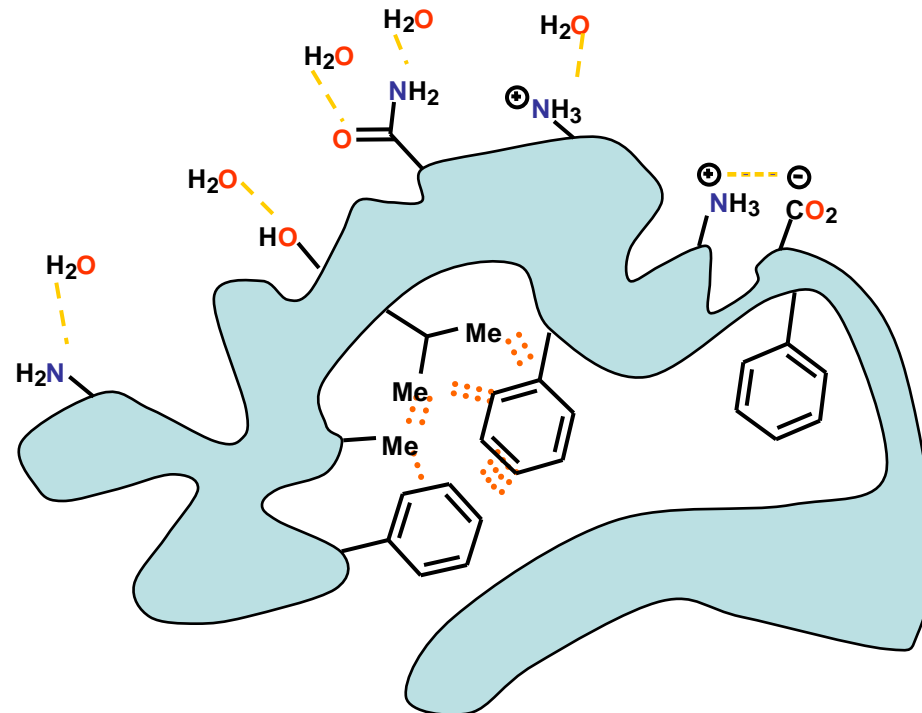


Desdobramento

final da cadeia

polipeptídica

..... Repulsive Interactions Van der Waals interactions
 - - - - - Hydrogen bonding interactions
 - . - . - Ionic bonding interactions



Estrutura de proteínas terciárias

Enzima Globular

Estruturas Secundárias

Amarelo: folhas β -pregueadas.

Rosa/lilás: α -hélices.



Fonte: PDB

1hcl – cyclin-dependent kinase 2: enzima responsável por catálise fosforilativa.

PDB website: visite constantemente!

RCSB PDB PROTEIN DATA BANK

www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1hcl

Everything Author Macromolecule Sequence Ligand

e.g., PDB ID, molecule name, author

PDB-101 Hide

Structural View of Biology Understanding PDB Data Molecule of the Month Educational Resources Author Profiles

MyPDB Hide

Login to your Account Register a New Account MyPDB Help Page

Home Hide

News & Publications Usage/Reference Policies Deposition Policies Website FAQ Deposition FAQ Contact Us About Us Careers External Links Sitemap New Website Features

Deposition Hide

All Deposit Services Electron Microscopy X-ray | NMR Validation Server BioSync Beamlines/Facilities Related Tools

Tools Hide

Download Files Compare Structures File Formats RESTful Web Services Widgets

Help Hide

Launch Help System Display Settings

Summary Sequence Annotations Seq. Similarity 3D Similarity Literature Biol. & Chem. Methods Geometry Links

HUMAN CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2

DOI: 10.2210/pdb1hcl/pdb

Primary Citation

High-resolution crystal structures of human cyclin-dependent kinase 2 with and without ATP: bound waters and natural ligand as guides for inhibitor design.

Schulze-Gahmen, U. P., De Bondt, H.L. P., Kim, S.H. P.

Journal: (1996) J.Med.Chem. 39: 4540-4546

PubMed: 8917641

DOI: 10.1021/jm960402a

Search Related Articles in PubMed

PubMed Abstract:

Inhibition of the cell cycle is widely considered as a new approach toward treatment for diseases caused by unregulated cell proliferation, including cancer. Since cyclin-dependent kinases (CDKs) are key enzymes of cell cycle control, they are promising targets for the... [Read More & Search PubMed Abstracts]

Molecular Description Hide

Classification: Protein Kinase

Structure Weight: 33976.80

Molecule:	HUMAN CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2	Type:	protein	Length:	298
Polymer:	1				
Chains:	A				
EC#:	2.7.11.22				
Organism:	Homo sapiens				
Gene Names:	CDK2 CDKN2				
UniProtKB:	P24941				

Biological Assembly

View in 3D More Images...

Biological assembly 1 assigned by authors

Downloadable viewers:

Simple Viewer Protein Workshop Kiosk Viewer

MyPDB Personal Annotations Hide

To save personal annotations, please login to your MyPDB account.

Deposition Summary Hide

Authors: Schulze-Gahmen, U. P., De Bondt, H.L. P., Kim, S.-H. P.

PT 00:19 30/08/2013

RCSB PDB - Jmol View

www.rcsb.org/pdb/explore/jmol.do?structureId=1HCL&bionumber=1

Search: Everything | Author | Macromolecule | Sequence | Ligand

Advanced | Browse


Search History, Previous Results

Summary | Sequence | Annotations | Seq. Similarity | 3D Similarity | Literature | Biol. & Chem. | Methods | Geometry | Links

HUMAN CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2

1HCL

Biological assembly 1 assigned by authors



Display Options

- Structure: Biological Assembly 1
- Style: Cartoon
- Color: Secondary Structure
- Surface: None
- Jmol mode: Java

H-Bonds SS Bonds

Rotation Black Background

Polyhedron Axes

Reset | Export Image | Slab

Front 1/4

Show protein complex by: Symmetry (95% sequence ID)

Point Group: Cyclic - C1
Stoichiometry: Monomer

Scripting Options

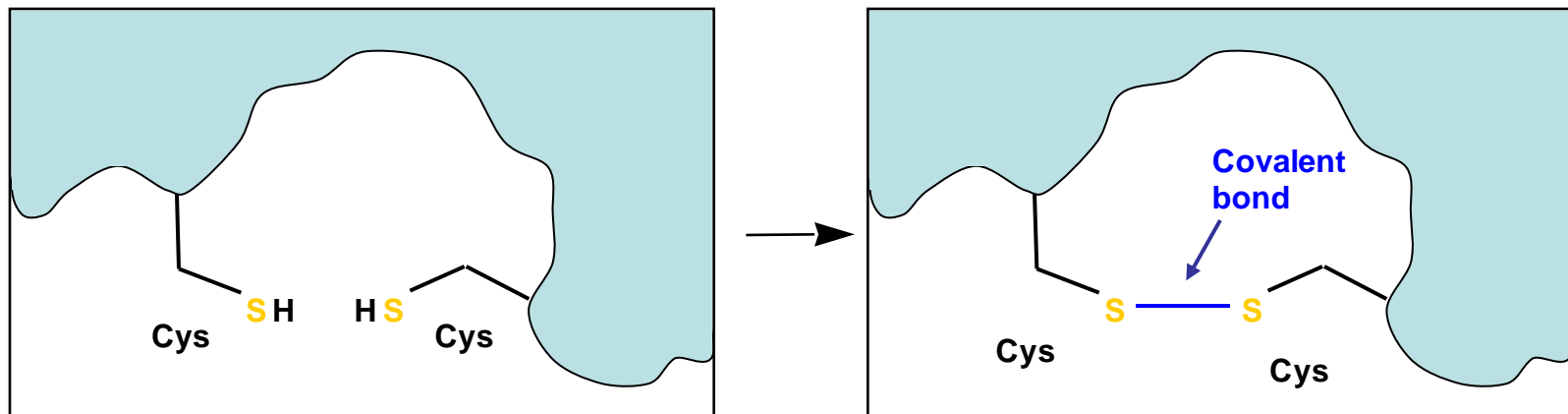
Additional Jmol scripting options

Domains	Ligands	Help
Ligand	Image	Name
Legend: click to view in Jmol		

Start | Taskbar icons | System tray: 00:23 30/06/2013

Estrutura de proteínas terciárias

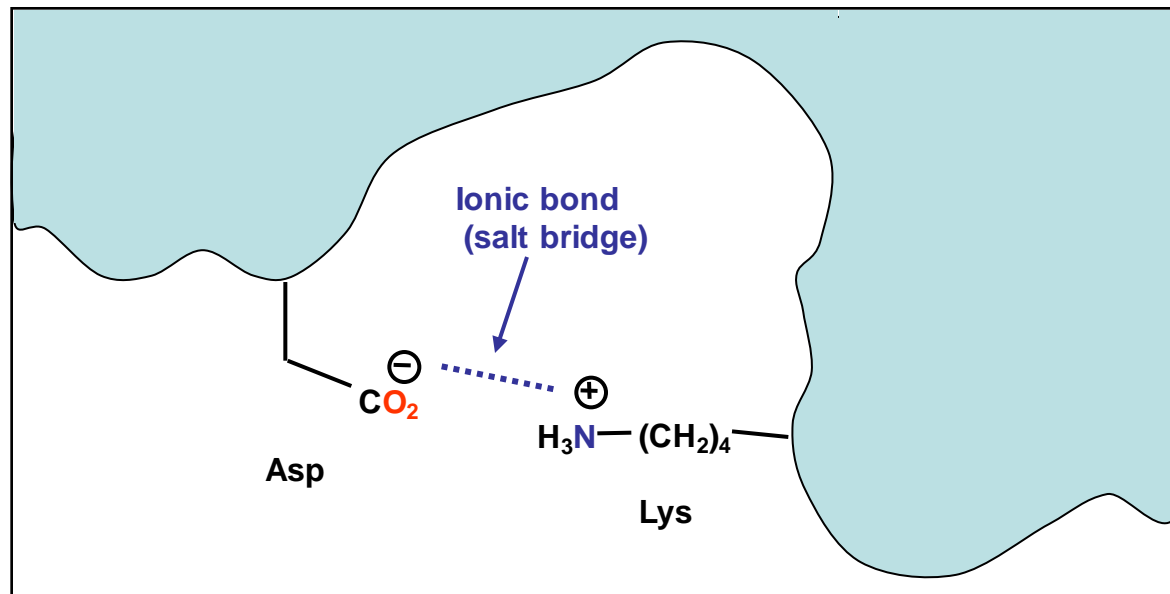
Ligação covalente – “pontes” dissulfeto



Ligações covalentes dentro da estrutura terciária da proteína. São responsáveis pelo enovelamento. Porém, ocorrem apenas através de aminoácido cisteína.

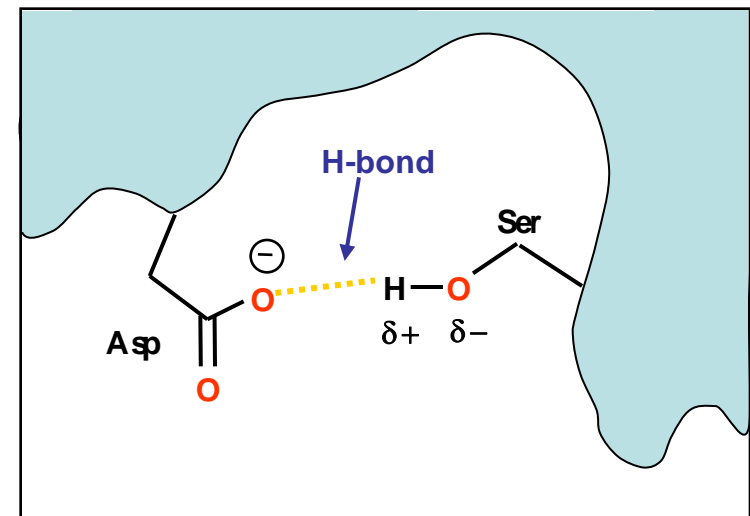
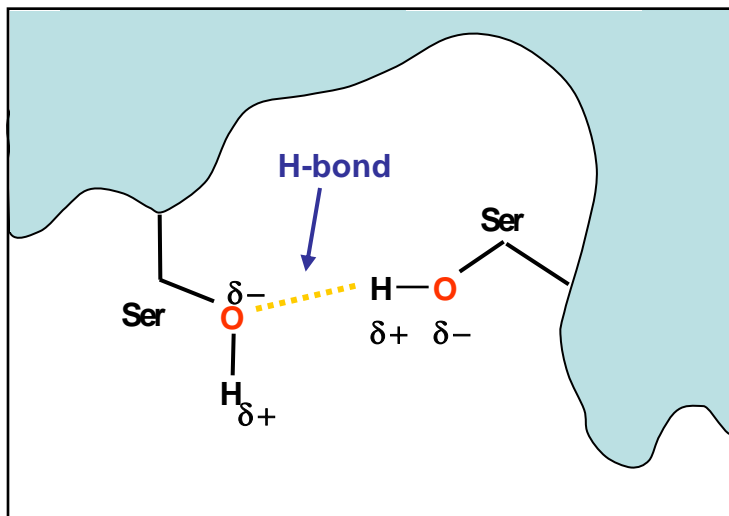
Estrutura de proteínas terciárias

Ligações iônicas ou eletrostáticas (pontes salinas)



Estrutura de proteínas terciárias

Ligações de hidrogênio

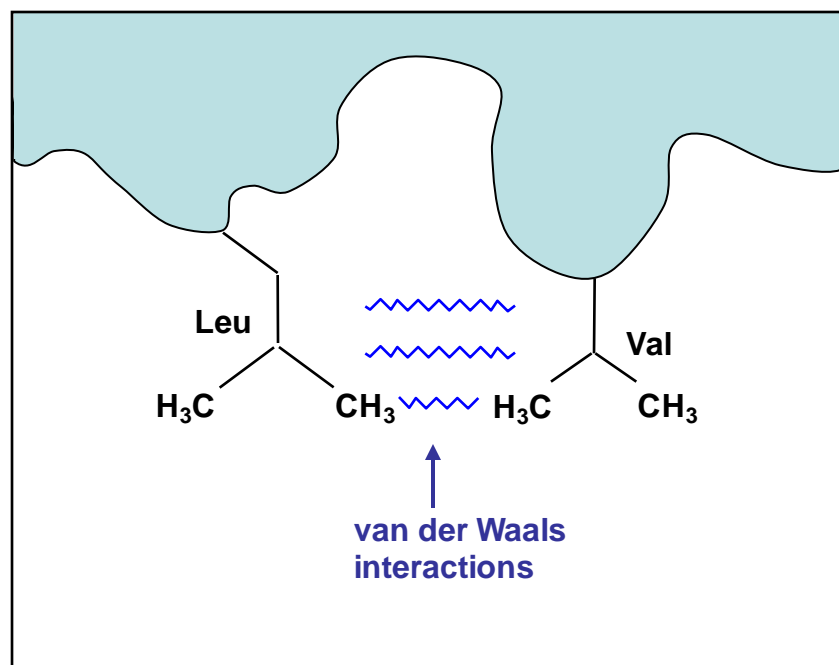


Ocorrem frequentemente e permitem que as estruturas terciárias comecem a se enovelar de forma lógica.

Estrutura de proteínas terciárias

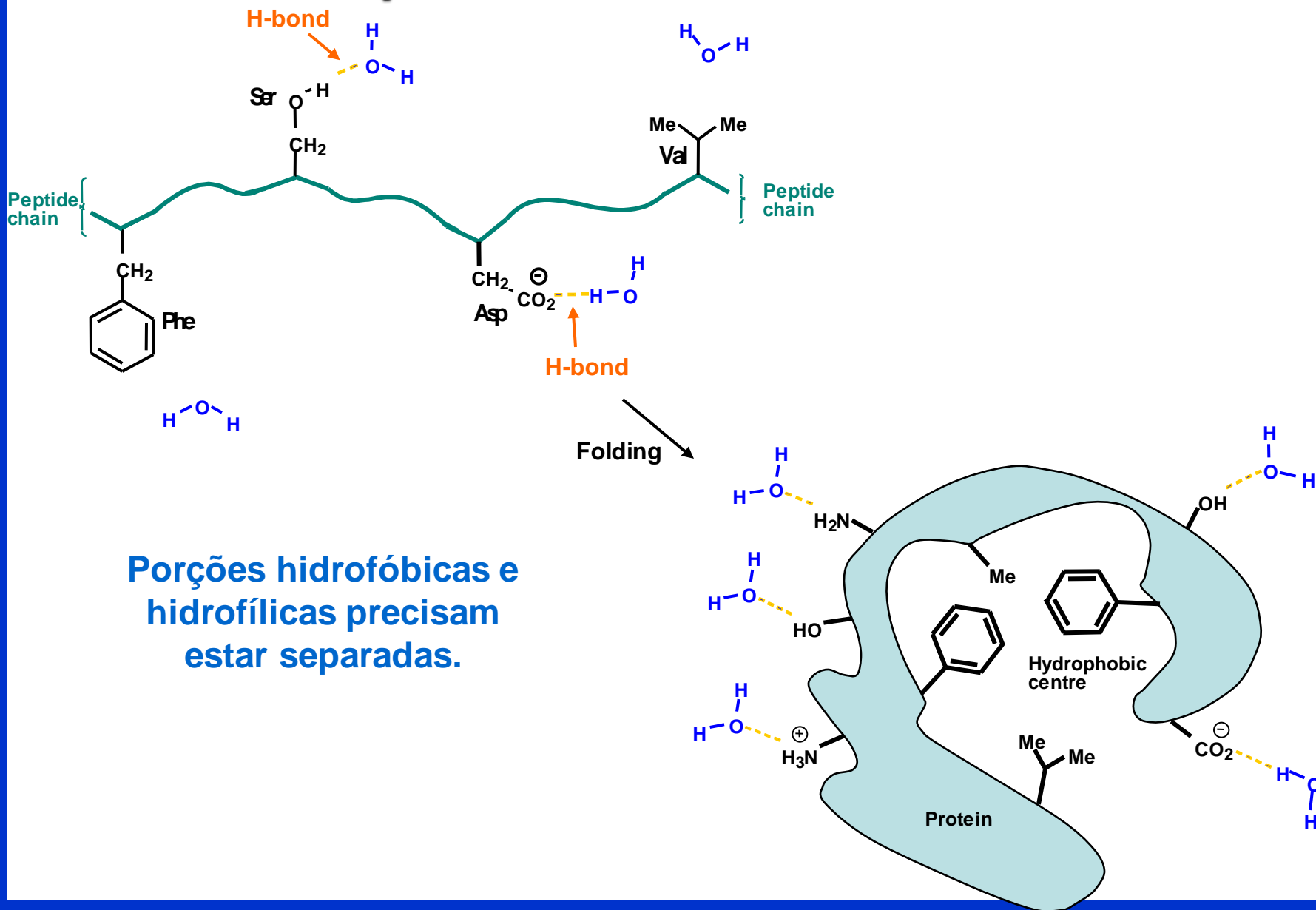
Interações de van der Waals (VDW)

Ligações de hidrogênio e VDW são as interações mais importantes no processo enovelamento da proteína.



Porções hidrofóbicas precisam estar “escondidas” no interior da proteína. Portanto, interações VDW passam a ser muito importantes.

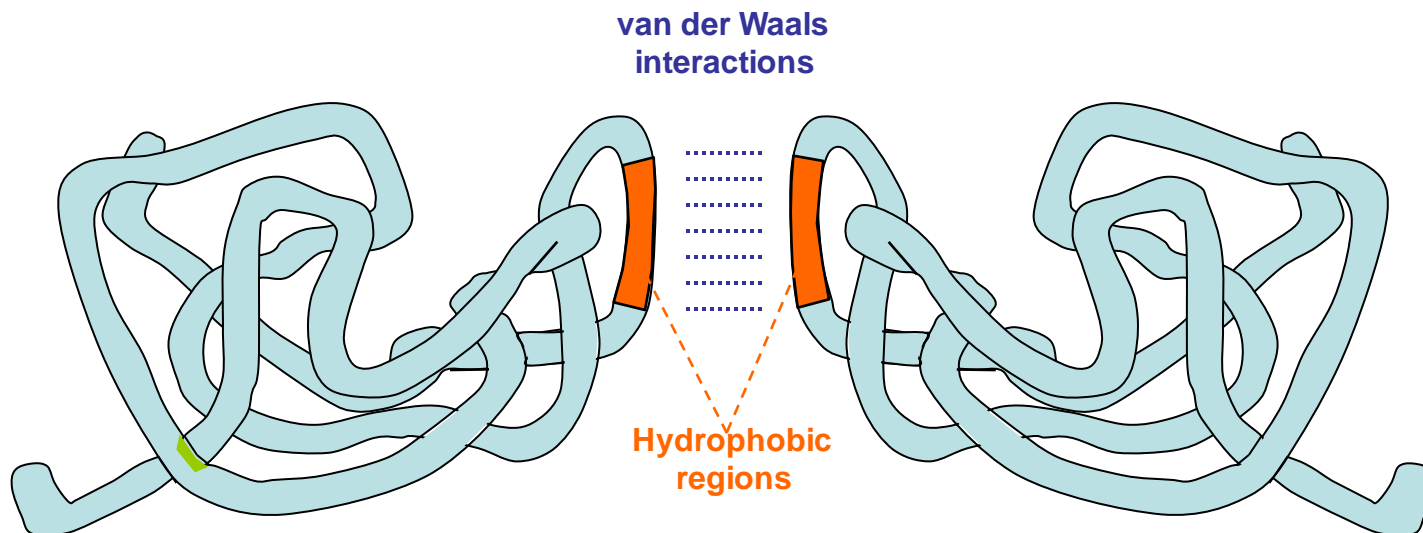
Estrutura de proteínas terciárias



Porções hidrofóbicas e hidrofílicas precisam estar separadas.

Estrutura de proteínas quaternárias

Neste caso, ligações iônicas podem ser importantes! Possivelmente a estrutura é enovelada e partes hidrofóbicas ficam expostas.



Estruturas quaternárias são formadas através de sub-unidades da proteína. P.ex.: hemoglobina. Esta enzima é formada por duas unidades α e duas β . As sub-unidades se arranjam de forma a “esconder” as superfícies hidrofóbicas.

Estrutura de proteínas quaternárias

ESTRUTURA DA OXIEMOGLOBINA HUMANA

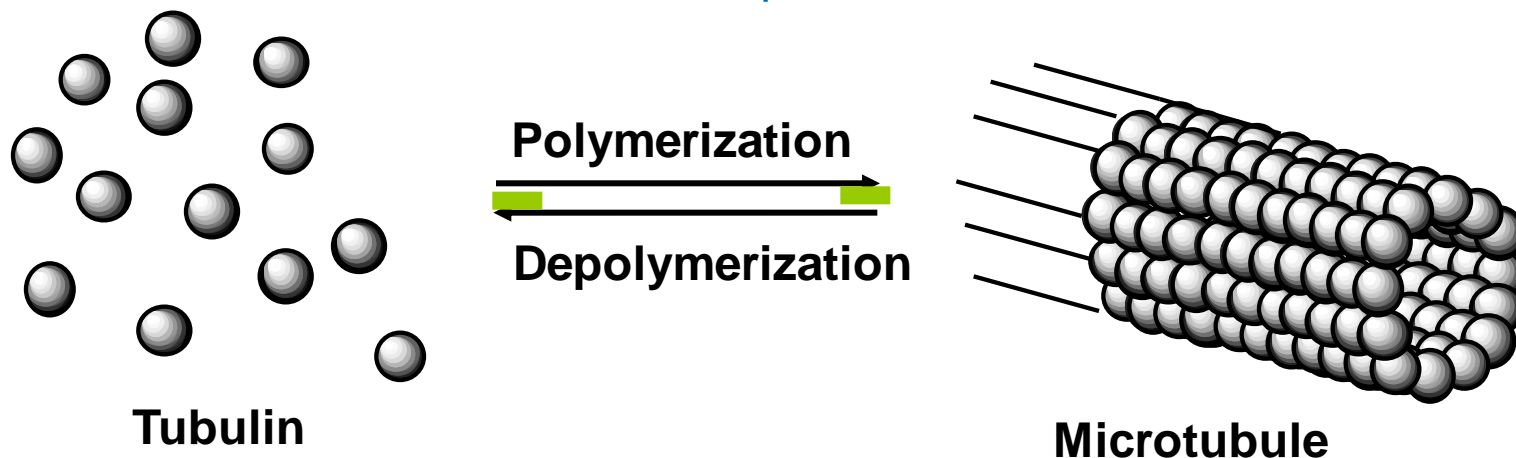


Observe o oxigênio molecular complexado ao ferro-heme no sítio ligante da proteína

Função de Proteínas

Proteínas estruturais - tubulina

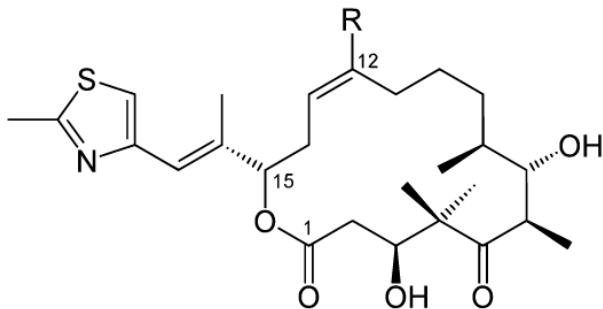
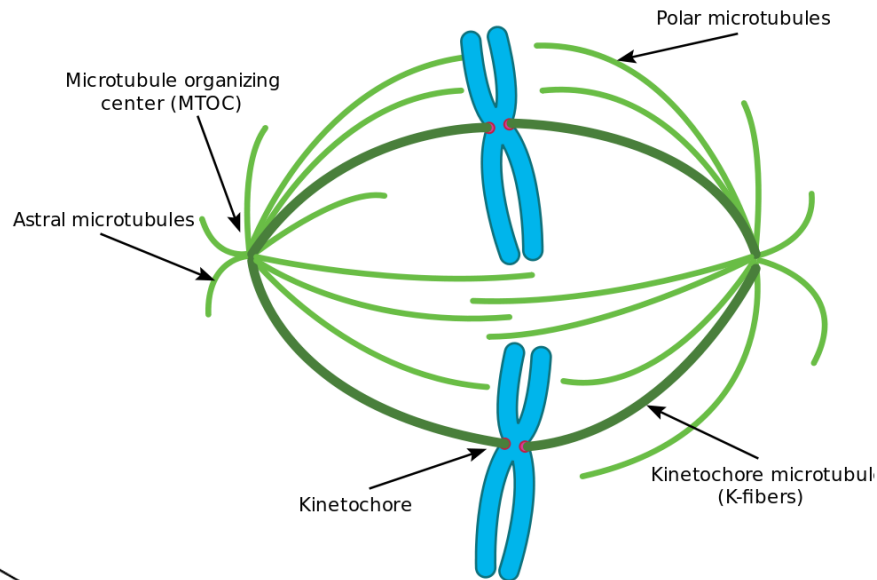
Tubulina é crucial na divisão celular. Quando a célula está para se dividir, seus microtúbulos despolimerizam para formar uma estrutura conhecida como “spindle”.



Função de Proteínas

Proteínas estruturais - tubulina

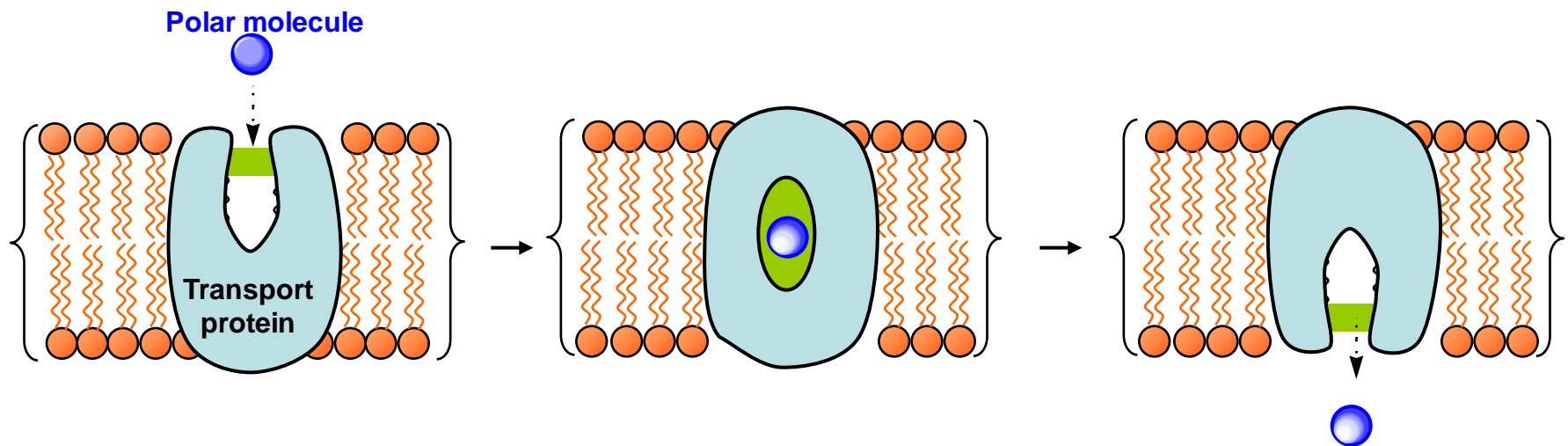
Drogas planejadas para inibir a formação de tubulina são utilizadas no combate ao câncer (neoplasia maligna).



Ex.: Eptononas (metabólito secundário - myxobacterium *Sorangium cellulosum*)
 . Possuem solubilidade superior as taxanas (taxol).

Função de Proteínas

Proteínas de transporte



Função de Proteínas

Enzimas – catalisador natural da vida.

Receptores – sistema de comunicação natural da vida.