

# **Biochimie si Biologie moleculara**

~Scurta introducere~

# Cursul de Biochimie si biologie moleculara

- 14 Cursuri, 2h/ saptamana
- 14 Lucrari practice, 1 h/saptamana
- 14 Seminarii, 1h/ saptamana
- Examen

## **Cadru didactic**

Conf. dr. RUGINĂ Dumitrița



❖ **Premiul Nobel in Fiziologie sau Medicina in 1953 pentru descoperirea sa – ciclul acizilor tricarboxilici.**

❖ Hans Adolf Krebs a impartit Premiul Nobel cu Fritz Lipmann care a descoperit coenzima A



*Cand au submis rezultatele cercetarii lor prestigiouasei reviste Nature, au fost informati ca jurnalul are suficient material pentru viitoarele 7-8 saptamani.*

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020



Ill. Niklas Elmehed. © Nobel Media.

Harvey J. Alter

Prize share: 1/3



Ill. Niklas Elmehed. © Nobel Media.

Michael Houghton

Prize share: 1/3



Ill. Niklas Elmehed. © Nobel Media.

Charles M. Rice

Prize share: 1/3

"for the discovery of Hepatitis C virus"

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019



© Nobel Media. Photo: A. Mahmoud

William G. Kaelin Jr



© Nobel Media. Photo: A. Mahmoud

Sir Peter J. Ratcliffe



© Nobel Media. Photo: A. Mahmoud

Gregg L. Semenza

cum celulele se adapteaza la modificarile de oxigen



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
James P. Allison



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
Tasuku Honjo

Tasuku Honjo a descoperit proteina PD-1

“pentru descoperirea lor in terapia cancerului prin inhibarea reglarii imunitatii”

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
Jeffrey C. Hall



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
Michael Rosbash



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
Michael W. Young

cum plantele, animalele si oamenii isi adapteaza ritmul lor biologic, astfel incat acesta sa fie sincronizat cu miscarea Panantului



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016

---



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud  
Yoshinori Ohsumi



# **Metabolismul aminoacizilor**

## Ce sunt aminoacizii?

Aminoacizii sunt ‘caramizile’ proteinelor

si

sunt precursori in sinteza a numeroase molecule non-proteice, a unor compusi ce contin azot, inclusiv hem, purine, pirimidine, neurotransmitatori (e.g., glicina, glutamat).



Amino Acids =  
Building Blocks  
of Protein

## Cati aminoacizi exista?

Mai mult de **300** aminoacizi diferiti exista in natura, dintre care **20** sunt considerati **constituenti ai proteinelor la mamifere.**

**10** din cei 20 de aminoacizi sunt **sintetizati in organism; ceilalti sunt esentiali si trebuie sa fie preluati din dieta.**

# Cum diferențiem aminoacidul esențial de cel neesențial?

**POATE** fi sintetizat de către organism

**NU** trebuie să provină din DIETĂ

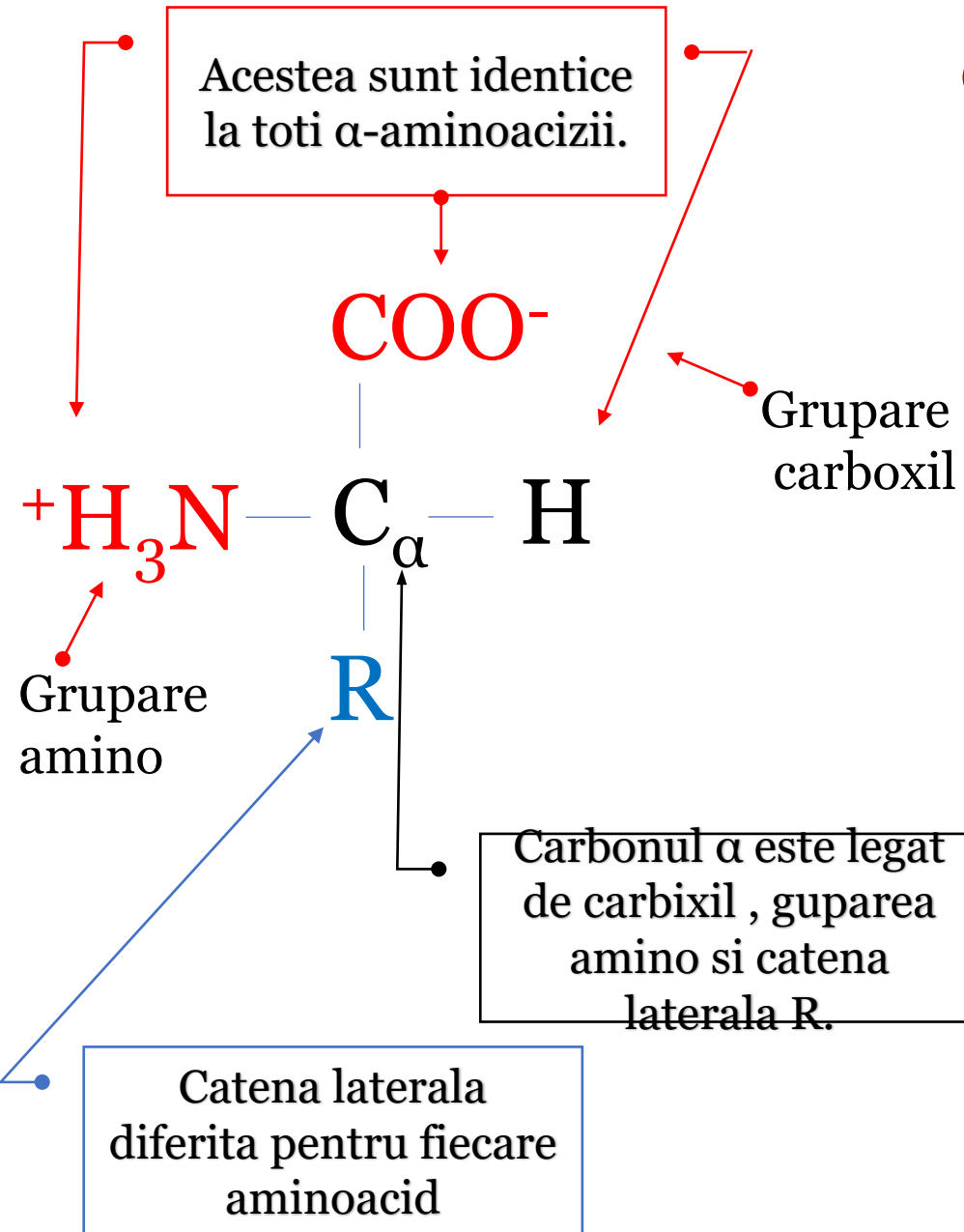
← Neesențial AA	Esențial AA →
Alanina	Arginina* (semi)
Asparagina	Histidina
Aspartat	Isoleucina
Cisteina	Leucina
Glutamat	Lisina
Glutamina	Metionina
Glicina	Fenilalanina
Prolina	Treonina
Serina	Triptofan
Tirosina	Valina

**NU** poate fi sintetizat de către organism

**PROVINE** din DIETĂ

# Se ne amintim de anul trecut

## Cum arata un amino acid?



## Structura aminoacizilor

Toti aminoacizii posedă:

- O grupare  $\alpha$ -amino (sau grupare imino)
- Grupare  $\alpha$ -carboxil
- Un atom de hidrogen
- **O catena laterala, legata de carbonul  $\alpha$ .**

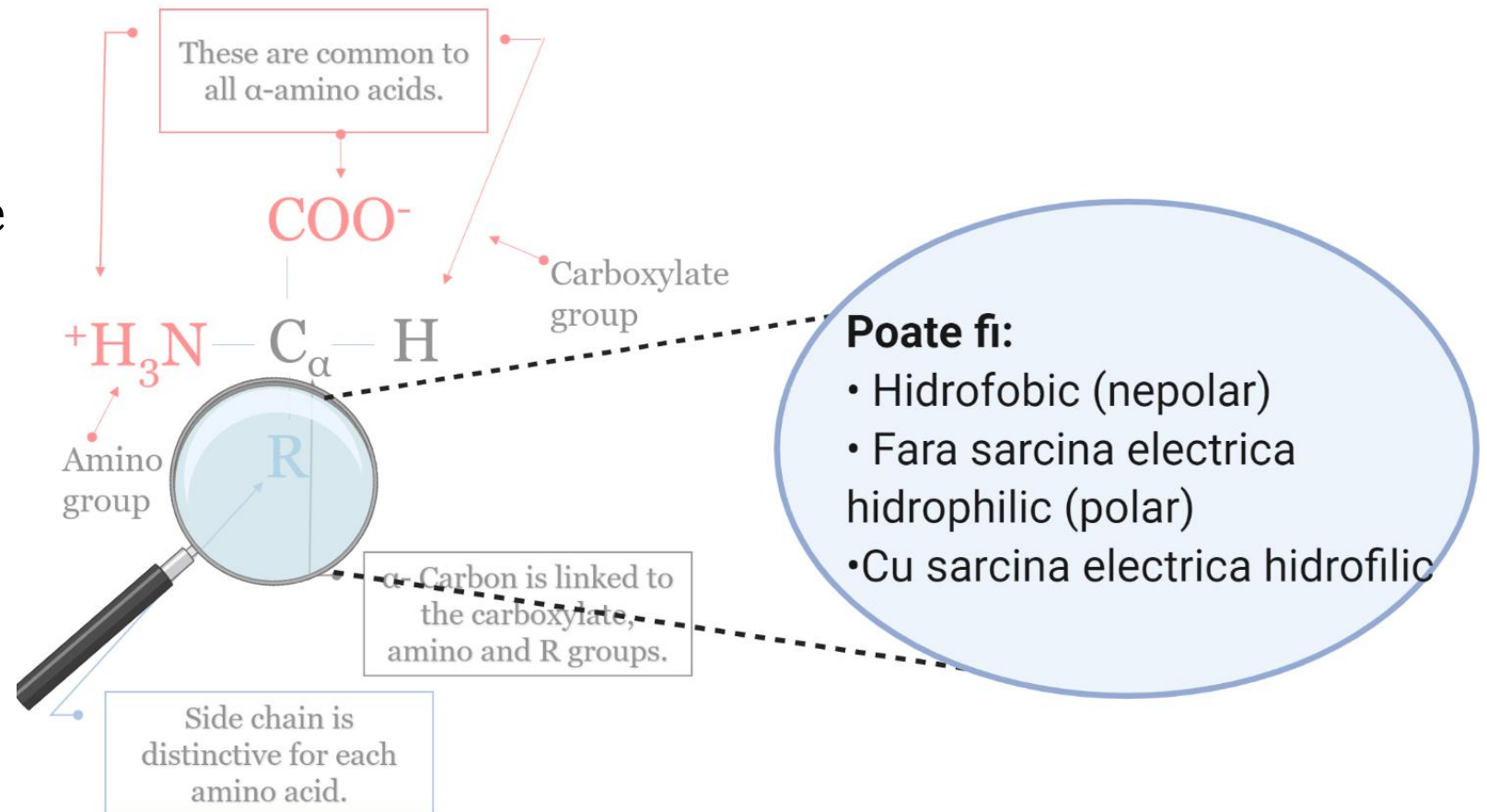
# Cum se clasifica aminoacizii?

**Catena laterala (gruparea R) difera de la un aminoacid la altul.** Cei 20 de aminoacizi, care se regasesc in proteine pot fi clasificati in **3 grupe mari**, pe baza proprietatilor catenei laterale.

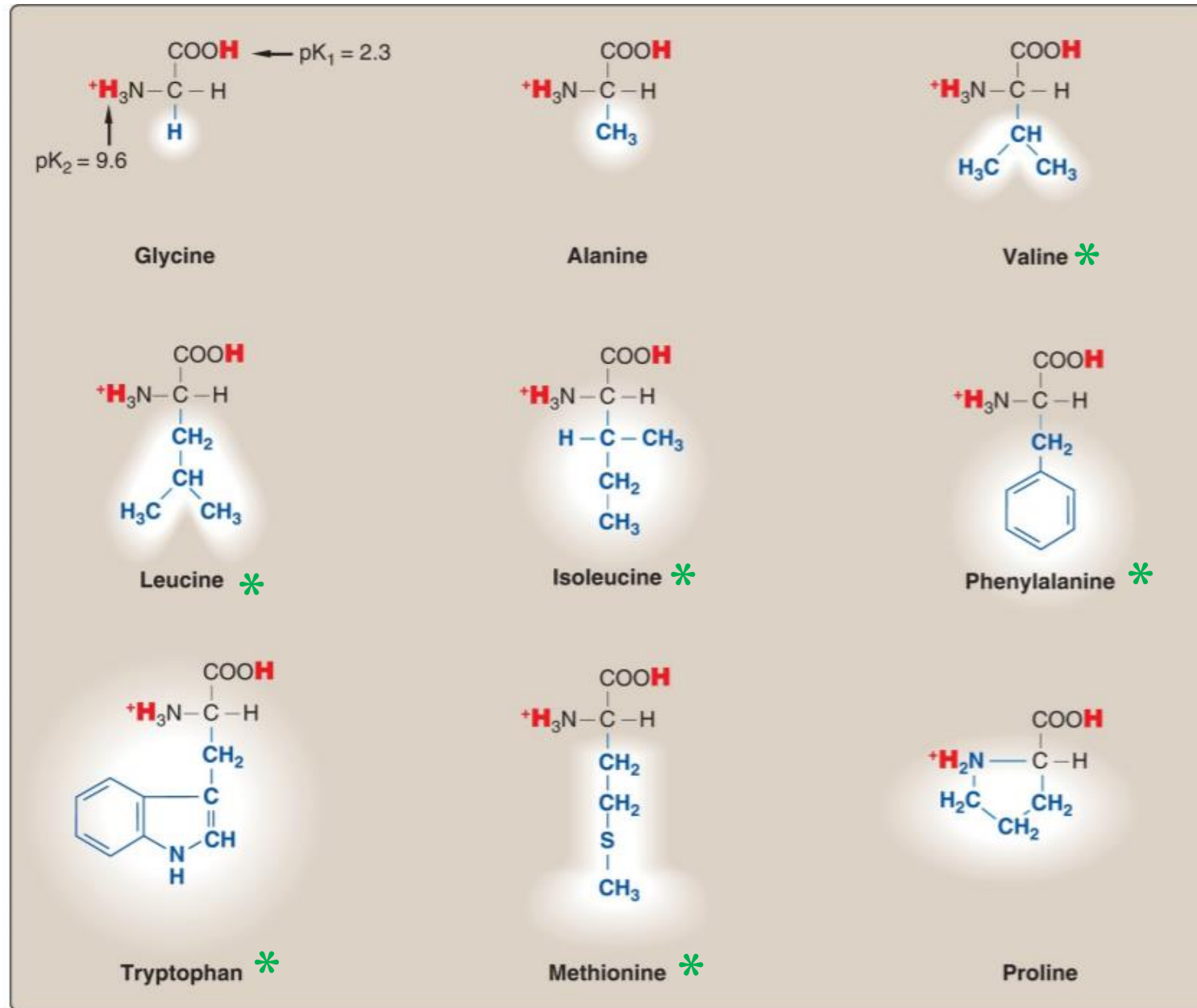
**Cunoscand proprietatile catenei laterale,**

**Unde in celula poate fi**

**localizat un amino acid?**



# I. Aminoacizi cu catena laterala hidrofoaba (nepolara)



\* Aminoacizii esentiale ai acestui grup

Lippincott Illustration

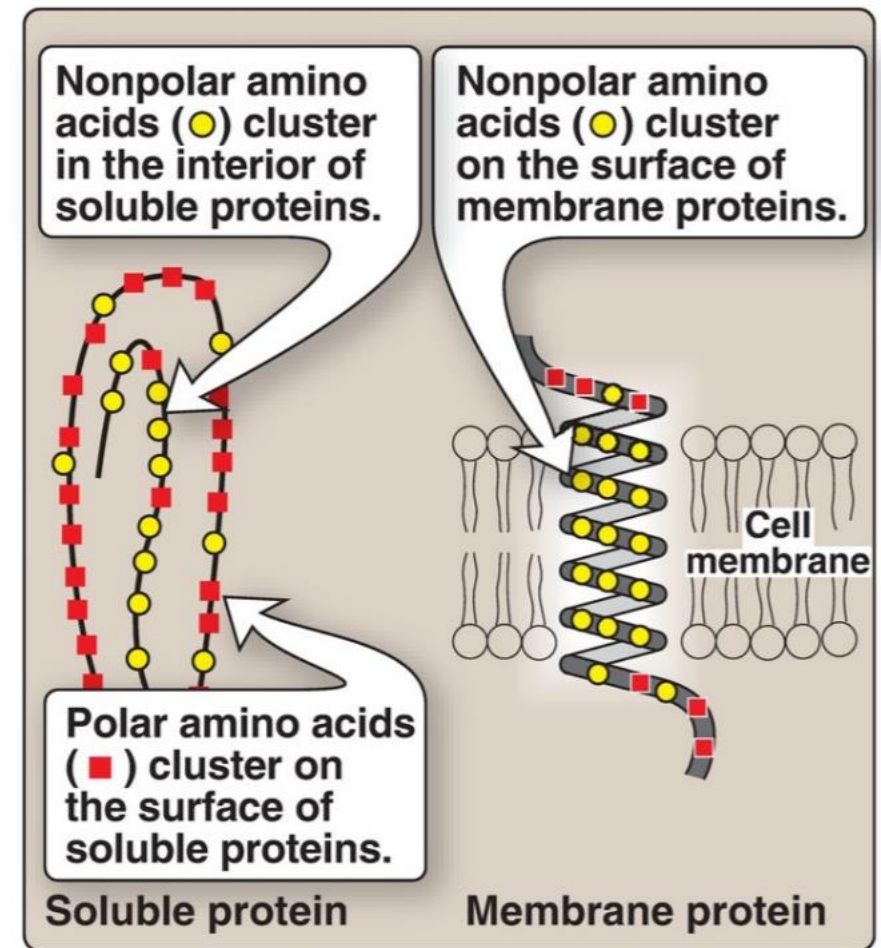
## Unde intr-o proteina sunt localizati acesti aminoacizi?

**1. In proteinele din mediul apos (mediu polar): catenele laterale ale aminoacizilor nepolari au tendinta sa se aglomereze in interiorul proteinei**

**Importanta:** in interiorul unei proteine pliate, aceste grupari R nepolare ofera proteinei structura tridimensionala.

**2. Pentru proteinele care sunt localizate in mediu hidrofobic (e.g., membrana): gruparile nepolare R se gasesc pe suprafata externa a proteinei, interactionand cu mediul lipidic.**

**Importanta:** interactiunile hidrofobice stabilizeaza structura proteinei.





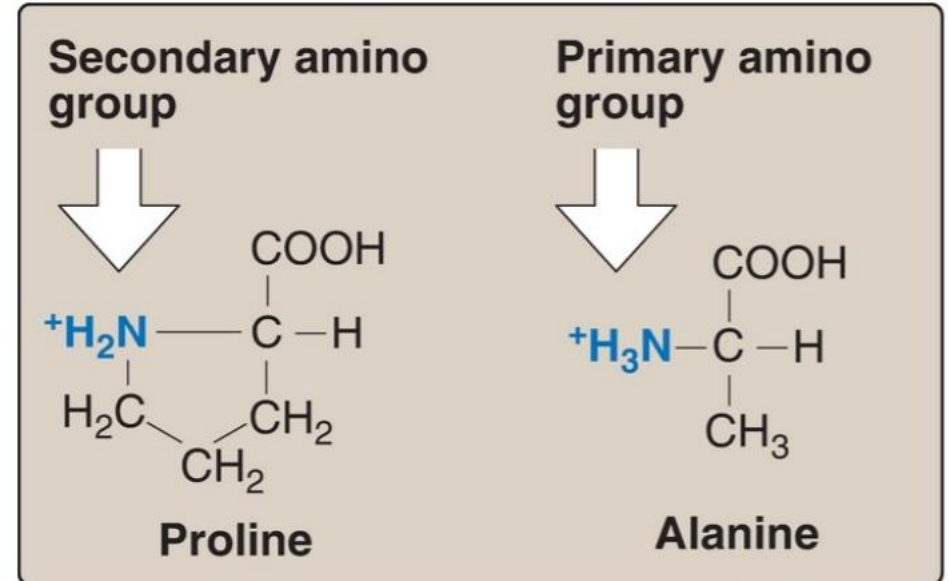
# Ce parere aveti despre catena laterala a prolinei? O face mai speciala?

**Prolina** # alti aminoacizi

(catena ei laterala si gruparea  $\alpha$ )

Prolina:

- o grupare amino secundara (si nu primara).
- “imino acid.”

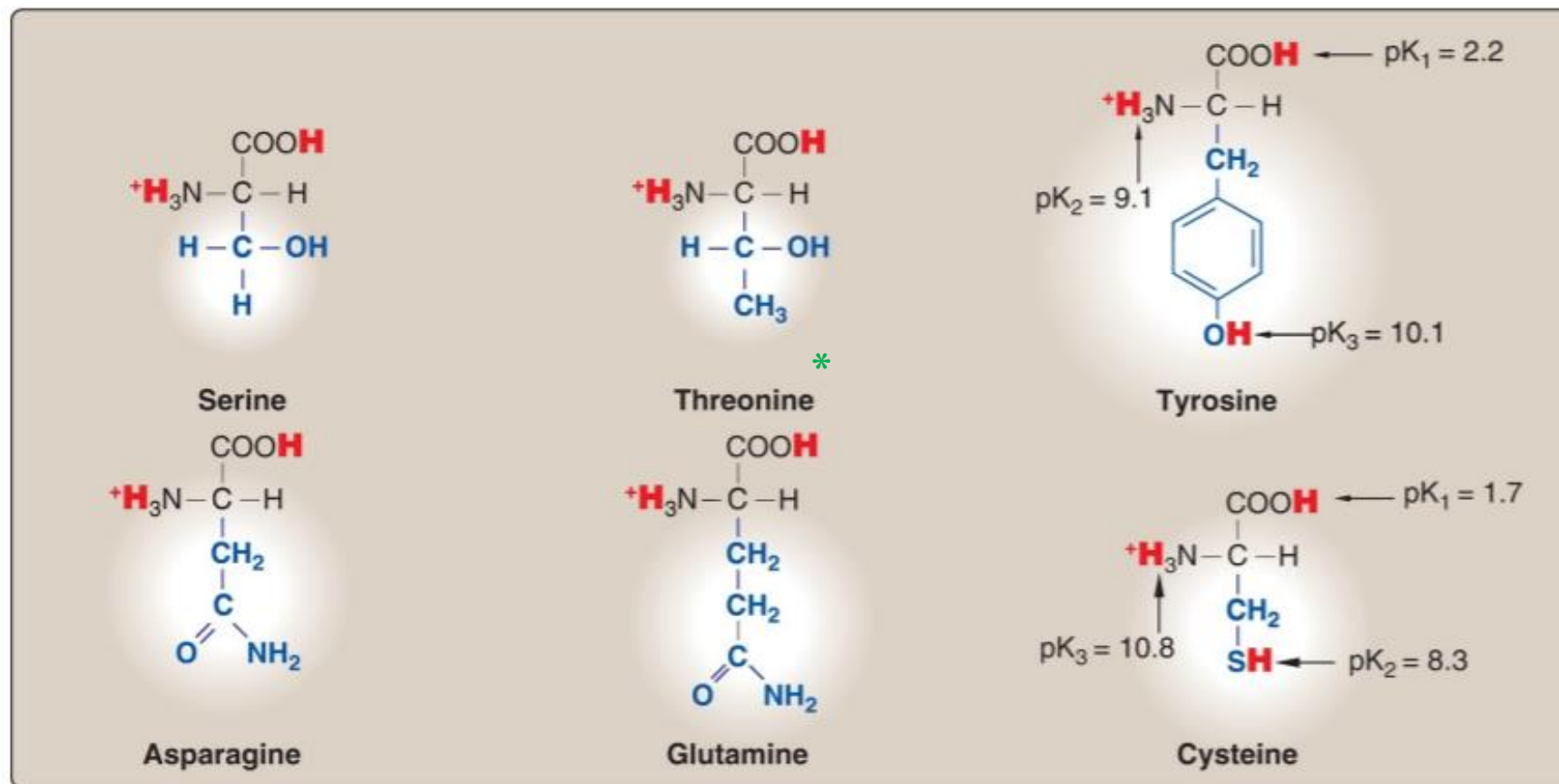


**Importanta:** Geometria sa unica contribuie la formarea structurii de colagen.

## II. Aminoacizi cu catena laterala fara sarcina electrica (polari)

a. Catenele laterale formeaza legaturi de hidrogen

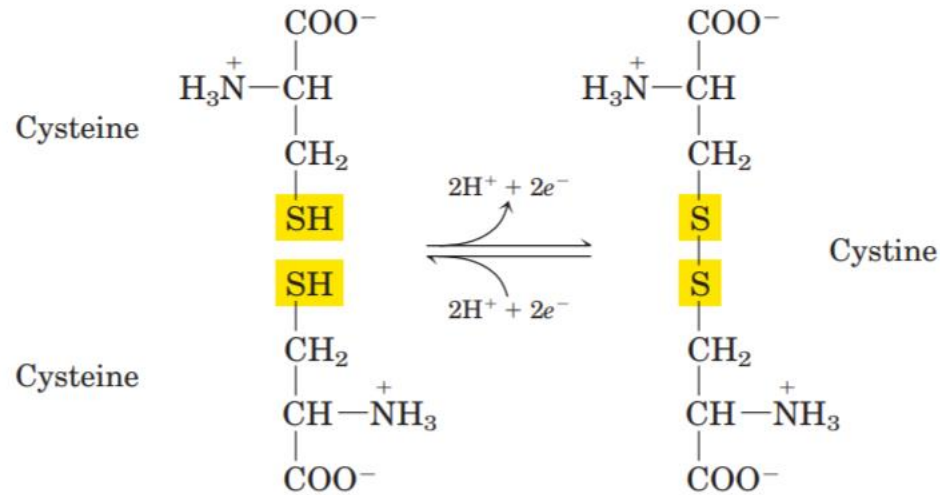
b. **Treonina\*** este singurul AA **esential** din acest grup



# Cisteina poate participa la formarea unor legaturi speciale?

Gruparea **sulfhidril (tiol) (-SH)** a **cisteinei** este o componenta importanta a situsului activ al multor enzime.

## Legatura disulfidica:



In proteine, gruparile **-SH** a doua cisteine pot fi oxidate pentru a forma o legatura covalenta numita **legatura disulfidica (-S-S-)**. Doua cisteine legate printr-o legatura disulfidica formeaza cistina.

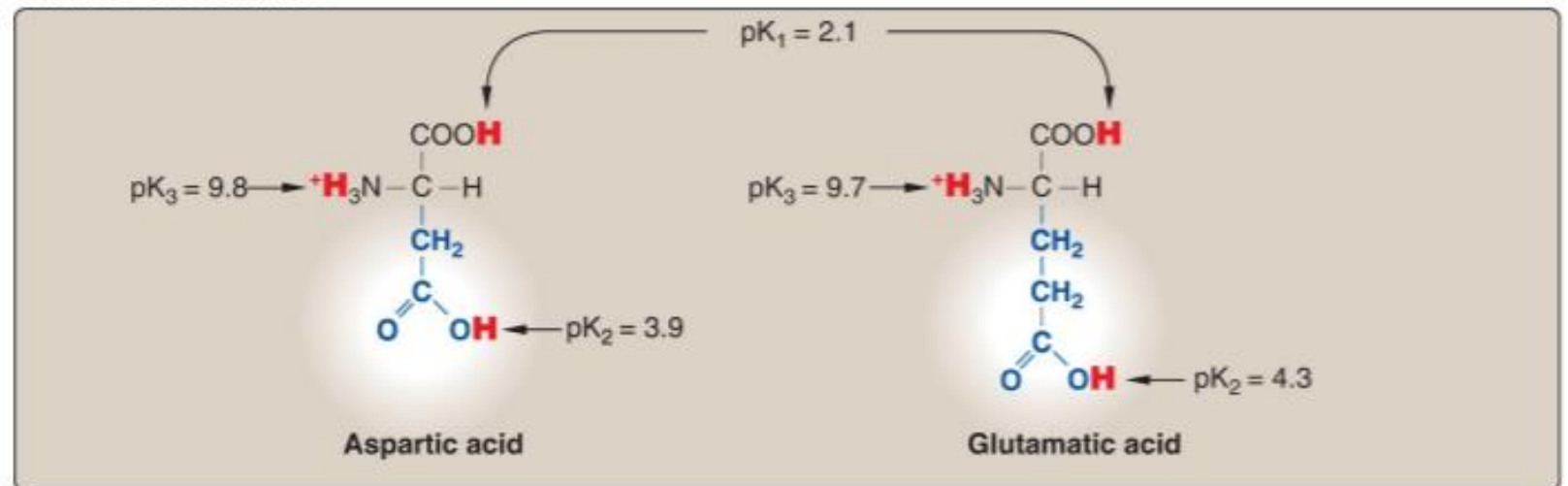
**Importanta:** Multe proteine extracelulare au **punti disulfidice stabilizate** (e.g., Albumina).

### III. Aminoacizi hidrofiliți cu catena laterala CU sarcina electrica (polari)

- Aminoacizii aspartic si glutamic sunt donori de protoni.
- **La pH fiziologic**, catenele laterale ale acestor aminoacizi sunt complet ionizate, si contin **gruparea carboxil ( $-\text{COO}^-$ ) negativ incarcata**.
- **Formele complet ionizate se numesc aspartat si glutamat.**

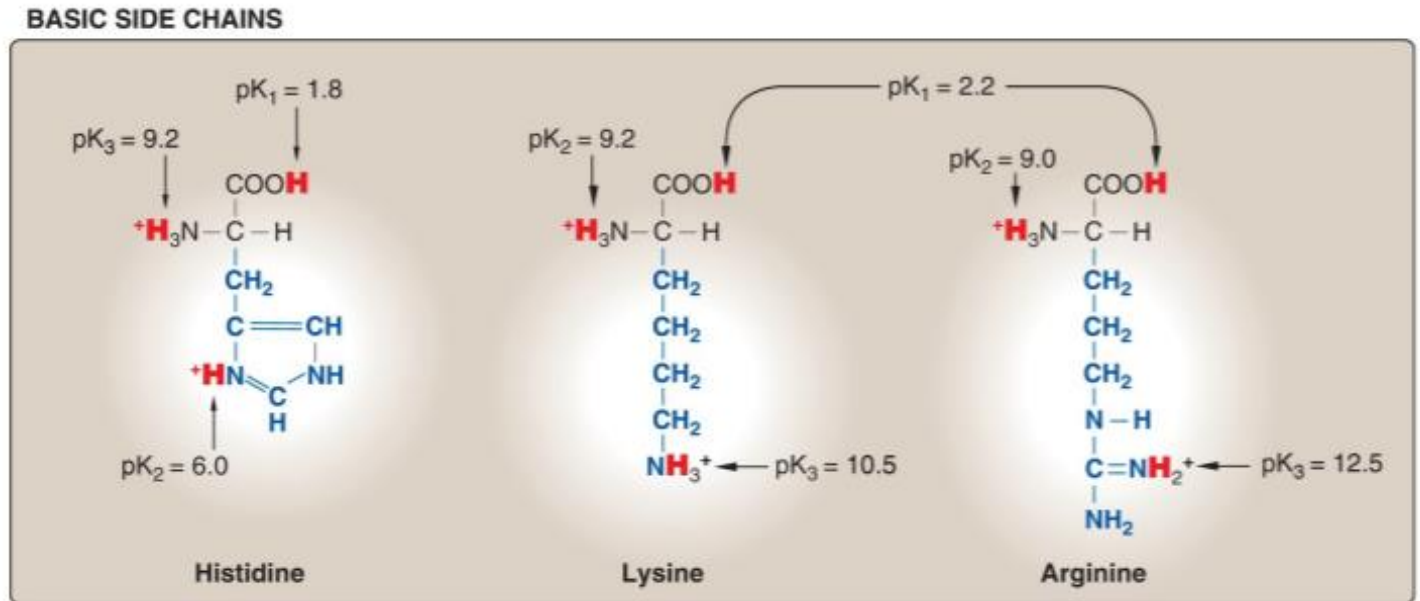
**Aminoacizi cu  
catene laterale  
acide**

ACIDIC SIDE CHAINS



### III. Aminoacizi hidrofiliți cu catena laterala CU sarcina electrică (polari)

#### Aminoacizi cu catene laterale bazice



- Catenele laterale ale acestor amino acizi accepta protoni.
- La pH fiziologic, gruparile R ale **lizinei** și **argininei** sunt complet ionizate și **incarcate pozitiv**.
- In contrast, histidina este slab bazica și neincarcata la pH fiziologic.

## Pentru ce credeti ca este importanta sarcina electrica a aminoacizilor?

In ansamblu sarcina proteinelor depinde in primul rand de catenele laterale ionizabile ale unor amino acizi precum: lizina, ariginina, histidina care poarta sarcina (+); aspartat si glutamat care poarta sarcina (-) la **pH fiziologic**.

(e.g., **Albumina: sarcina negativa** influenteaza legarea sa de calciu in sange)

## **Au aminoacizii simetrie?**

Asimetria este oferita de carbonul  $\alpha$ , si exista doi izomeri optic activi:

**(1) Forma L este unica pentru aminoacizii proteinoformatori**

(2) Forma D se intalneste la bacterii si unele antibiotice

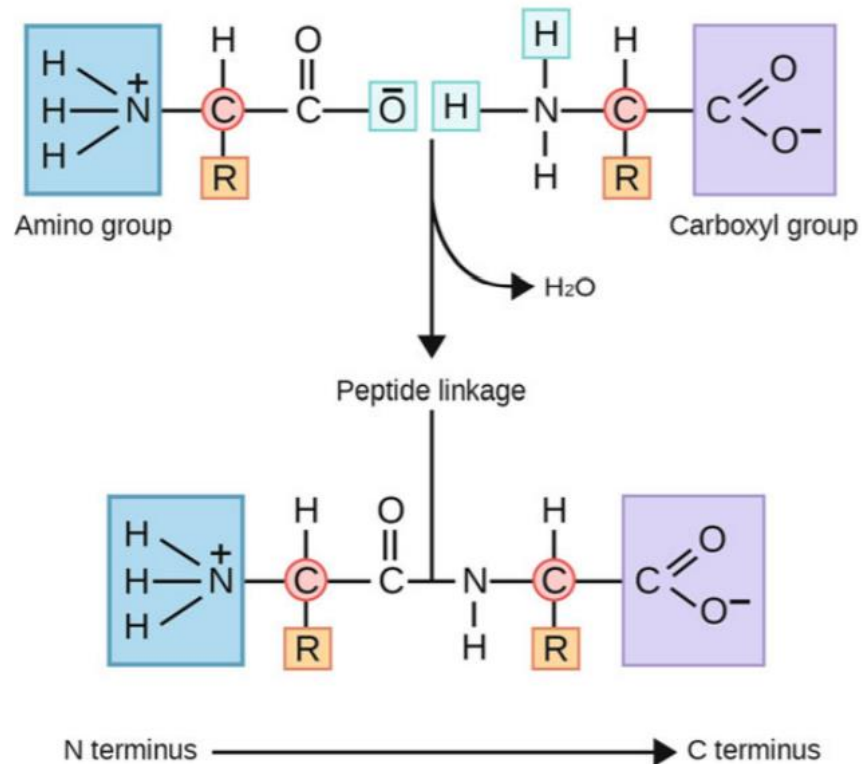
Aminoacizii care intra in alcatuirea proteinelor exista numai in una din formele lor enantiomerice, stanga (L, left Eng.) (=proprietate numita homochiralitate).

**De ce credeti ca natura a ales prima forma (L) in defavoarea celeilalte ?**

## Cum se leaga aminoacizii pentru a forma o proteina?

**Printr-o reactie de deshidratare**, aminoacizii sunt conectati rezultand o legatura covalenta numita **legatura peptidica** (legatura amino).

Legatura are loc intre **gruparea amino** si **gruparea carboxil**, eliberand in urma reactiei **H<sub>2</sub>O**.

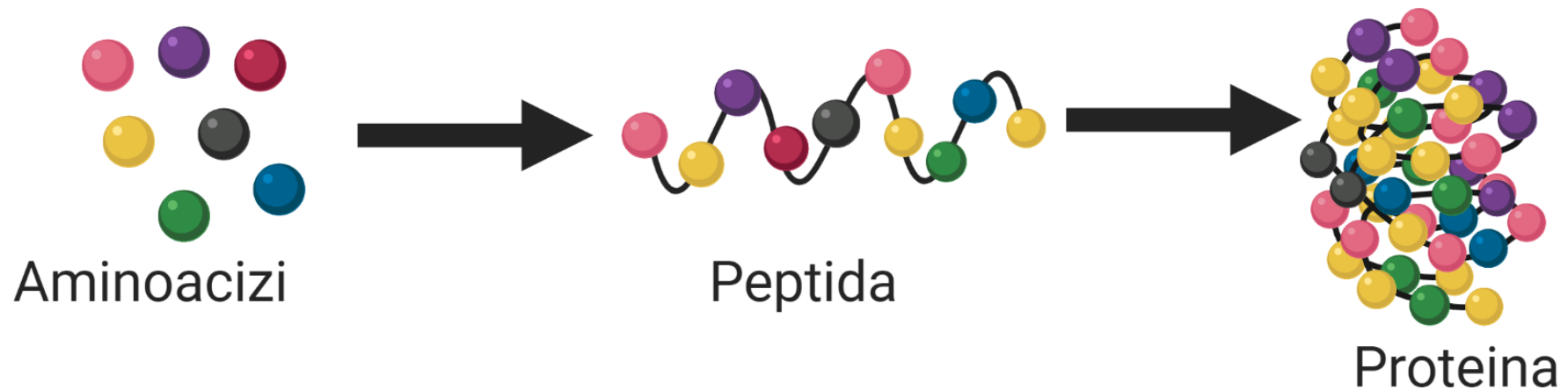


**Cate legaturi peptidice si cati aminoacizi avem nevoie pentru a avea o proteina?**



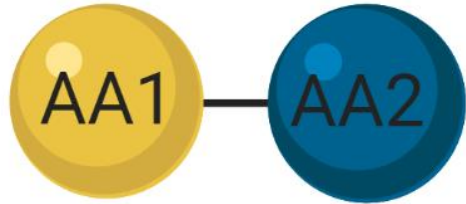
## Cati aminoacizi avem nevoie pentru a avea o proteina?

- Aminoacizii sunt piesele cu care putem construi o proteina
- 8-4000 aminoacizi conectati intre ei prin legaturi peptidice, formeaza polimeri lineari numiti **PEPTIDE**
- Mai multe lanturi polipeptidice concentrate intre ele formeaza o **PROTEINA**



## Putem obtine astfel molecule enorme

Considerind o peptida cu 2 aminoacizi



$$20 \times 20 = 400 \text{ molecule diferite}$$



$$20 \times 20 \times 20 = 8000 \text{ molecule diferite}$$

Pentru o proteina cu 100 aminoacizi exista urmatoarele posibilitati:

$$20^{100} = 1.27 \times 10^{130}$$

## Sintetizeaza organismele aminoacizi sau au nevoie de ei in dieta?

- **11** din 20 aminoacizi sunt sintetizati in organism (**aminoacizi neessentiali**)
- Ceilalti **9** aminoacizi sunt necesari sa fie preluati din dieta (**aminoacizi esentiali**).

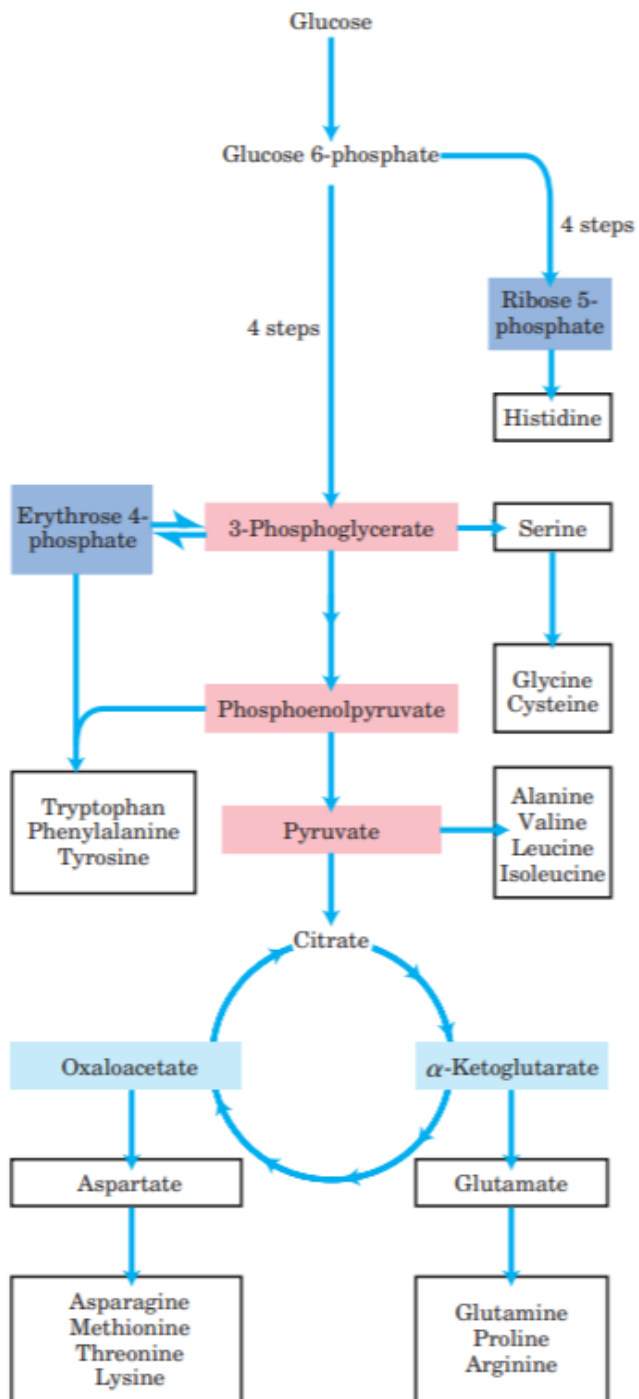
## Unde sunt stocati aminoacizii in organism?

- Exista aminoacizi in forma libera in tot organismul, de exemplu in celule, sange sau fluidele extracelulare.
- DAR, aminoacizii **nu sunt depozitati in organism**. Orice aminoacid in excess, care nu este necesar celulei, este rapid degradat.
- Prin urmare, aminoacizii trebuie preluati din dieta, sintetizati de novo, sau produși din degradarea proteinelor organismului.

Sa vedem cum sunt produși in organism aminoacizii esențiali?



# Biosinteza aminoacizilor



**Privire de ansamblu asupra biosintezei aminoacizilor.** Scheletul precursorilor ce provine din 3 surse: glicoliza (roz), ciclul acizilor tricarboxilici (Krebs) (albastru), și calea pentozo-fosfatilor (violet).