

CATEDRA DE BIOCHIMIE MEDICALĂ

Şeful catedrei: Prof.Dr. Ileana Olteanu

Membrii:

Conf. Dr. Ioana Brudasca

Conf. Dr. Alexandra Craciun

Conf. Dr. Luminița Diaconescu

Conf. Dr. Maria Dronca

Conf. Dr. Cristina Drugan

Şef de lucrări Dr.Tiberiu Nistor

Şef de lucrări Dr. Lucia Procopciuc

Şef de lucrări Dr. Lucia Dican

Asistent Ciprian Silaghi

Asistent Razvan Rusu

Ce este biochimia?

✓ Punte de legătură dintre

– **Chimie**, știința ce studiază:

- structura atomilor și moleculelor
- interacțiunile lor

– **Biologie**, știința ce studiază:

- structura celulelor și organismelor
- interacțiunile lor

✓ Știința care studiază organismele vii la nivel molecular

Scopul principal al biochimiei

De a determina
modul cum interacționează variatele molecule
din organismele vii
pentru a
constitui, menține și perpetua viața.

Domeniile principale ale biochimiei

- ✓ *Structura și funcția biologică a compușilor chimici ce alcătuiesc organismele vii.
Relația structură-funcție.*
- ✓ *Totalitatea transformărilor chimice din organismele vii (metabolism)*
- ✓ *Mecanismul stocării și transmiterii informației genetice*

PROGRAMA ANALITICĂ BIOCHIMIE MEDICALĂ – Sem I

- **AMINOACIZI**
- **PEPTIDE**
- **PROTEINE**
 - **STRUCTURĂ**
 - **RELAȚIA STRUCTURĂ-FUNCȚIE**
 - Mioglobina
 - Hemoglobina
 - Albumina
 - Imunoglobuline
 - Colagen
 - Elastina
- **ENZIME**
- **COFACTORI ENZIMATICI**
- **VITAMINE**
- **RECEPTORI**
- **NUCLEOTIDE & ACIZI NUCLEICI**

TEMATICA CURSULUI 1

Aminoacizi

- Formula generală
- Importanța biomedicală
- Standard & Nonstandard
- Esențiali & Neesențiali
- Clasificare funcție de structura și polaritatea radicalului
- Denumiri. Abrevieri
- Proprietăți optice & spectrale
- Proprietăți acido-bazice. Relația Henderson-Hasselbalch
- Încărcare electrică la pH fiziologic
- Sisteme tampon

Peptide

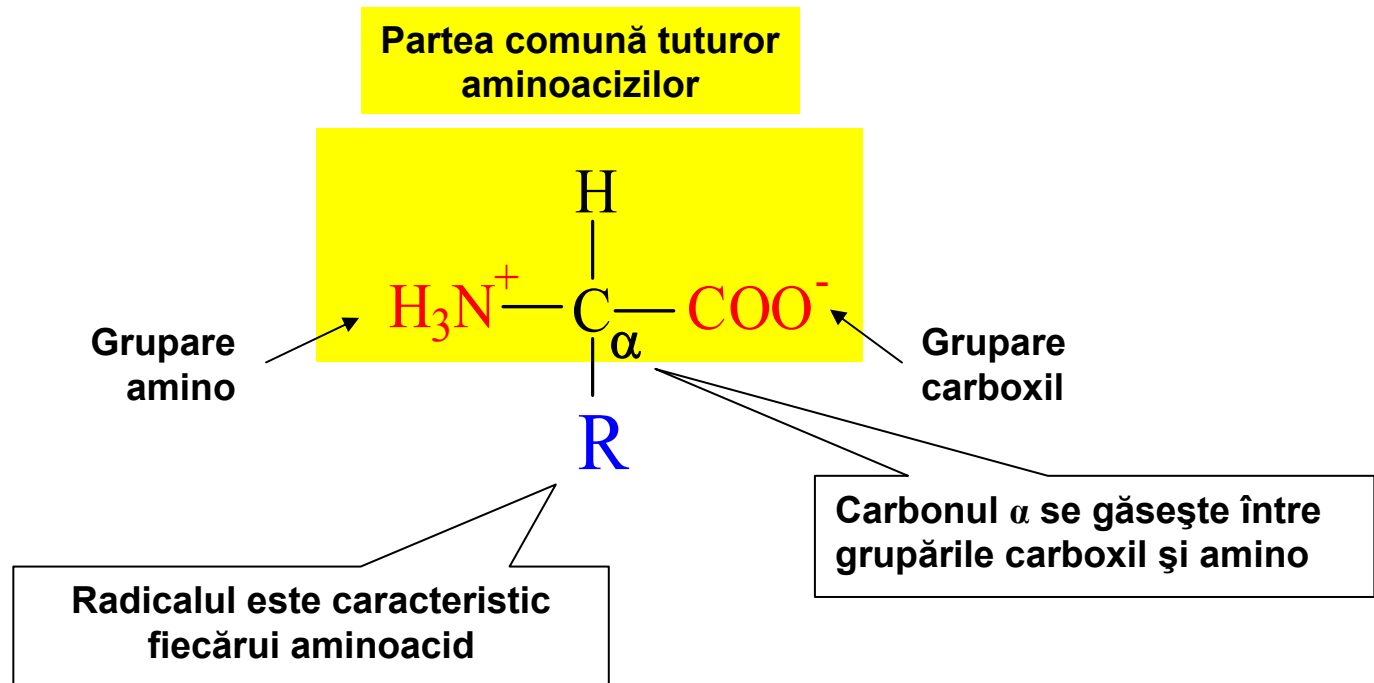
- Importanța biomedicală
- Caracteristici structurale
- Definiție & Denumire
- Proprietati
- Clasificare
- Semnificație biologică
- Peptide naturale (ex. familia POMC, ocitocină, vasopresină, glutation)
- Peptide artificiale (ex. aspartam)

TEMATICA CURSULUI 2

Proteine

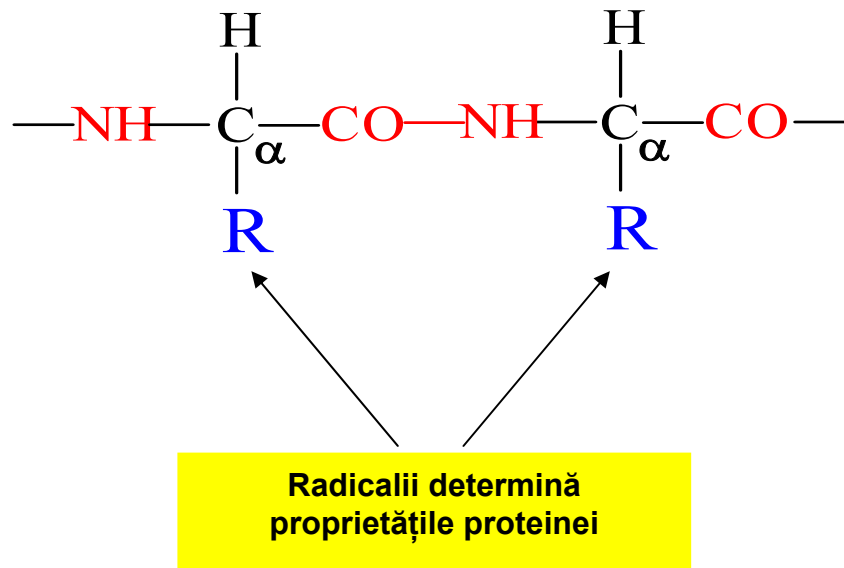
- Importanța biomedicală
- Clasificare
- Nivele de organizare structurală
- Impachetarea proteinelor
- Denaturarea proteinelor
- Proteine « chaperon »

AMINOACIZI- Formula generală



AMINOACIZI

Grupările α -carboxil și α -amino sunt implicate în formarea legăturii peptidice



AMINOACIZI

Importanta biomedicala

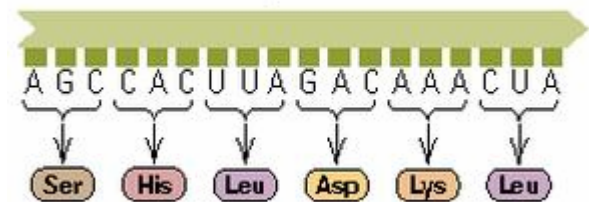
- Unitati de constructie ale proteinelor
- Precursori ai unor compusi cu importante roluri biologice
 - **Tyr** → Catecolamine
→ Melanina
 - **Trp** → Serotonina
→ Melatonina
 - **Arg** → Creatina
 - **His** → Histamina
 - **Glu** → GABA (acid gama aminobutiric)
 - **Met** → SAM (S-Adenozil metionina)
 - **Asp, Gln** → Nucleotide
 - **Arg** → NO
- **Neuromediatori: Glu**
- **Sursa de energie**

AMINOACIZI STANDARD

= amino acizii codificați genetic

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U C A G	
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys		
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop		
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U C A G	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg		
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser		
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg		
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly		

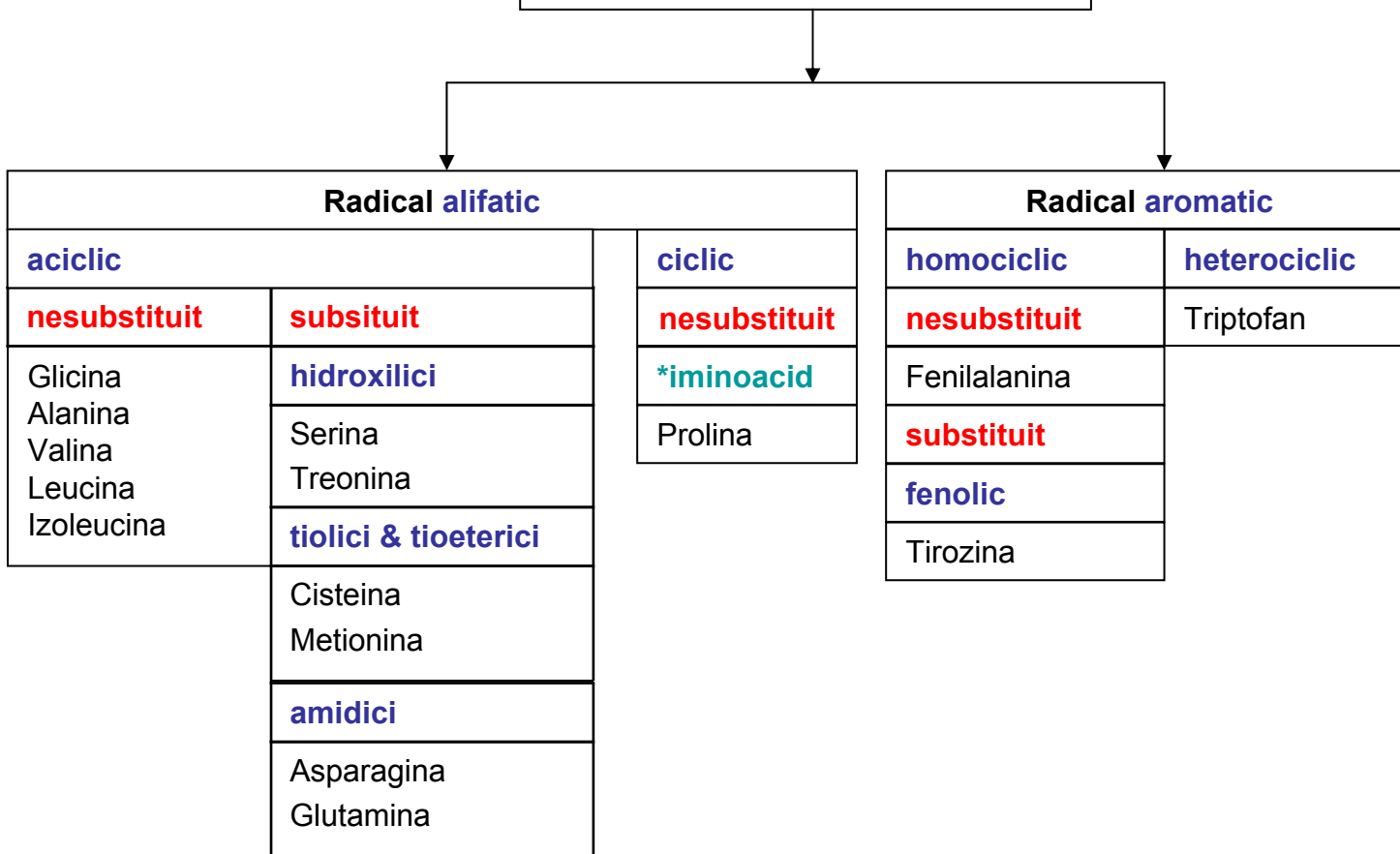
mRNA from original DNA



AMINOACIZI CLASIFICARE – structura R

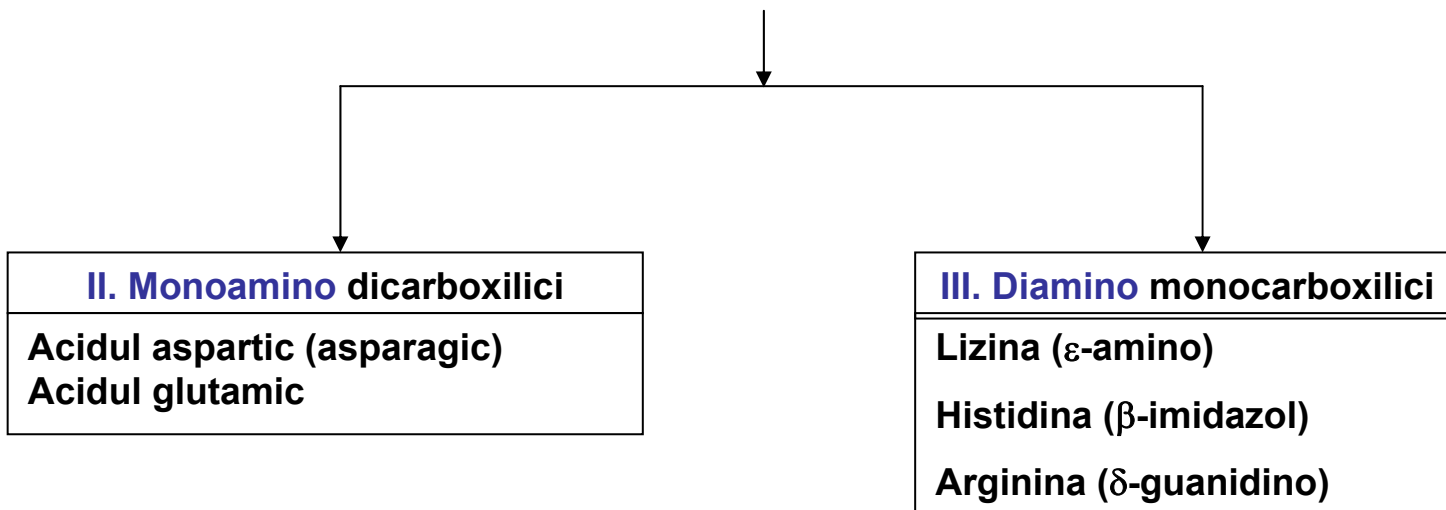
Aminoacizi* standard

I. Monoamino monocarboxilici



AMINOACIZI CLASIFICARE – Structura R

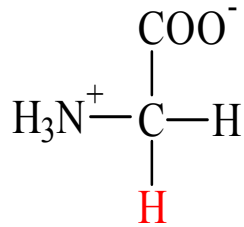
Aminoacizi standard



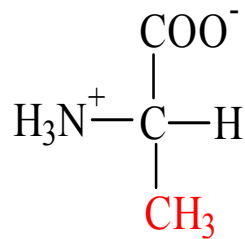
AMINOACIZI

Monoamino monocarboxilici

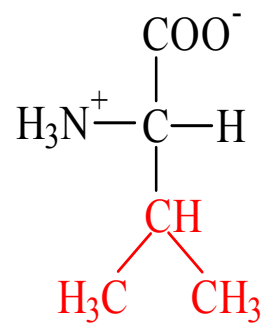
Alifatici, aciclici, nesostituiti



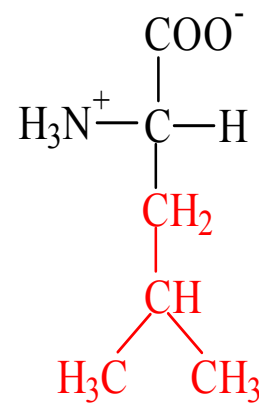
Glicina **Gly** G



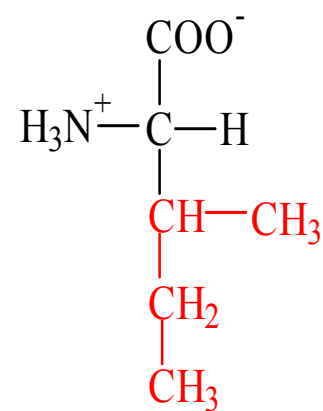
Alanina **Ala** A



Valina **Val** V



Leucina **Leu** L



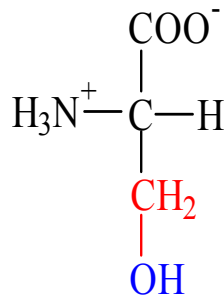
Izoleucina **Ile** I

AMINOACIZI

Monoamino monocarboxilici

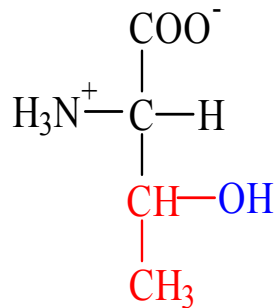
Alifatici, aciclici, substituiti

Hidroxicilici



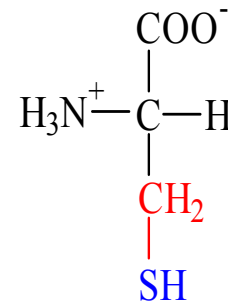
Serina **Ser S**

Treonina



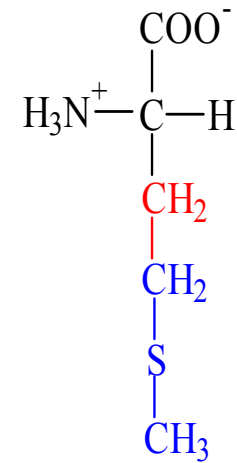
Treonina **Thr T**

Tiolicilici



Cisteina **Cys C**

Tioetericilici

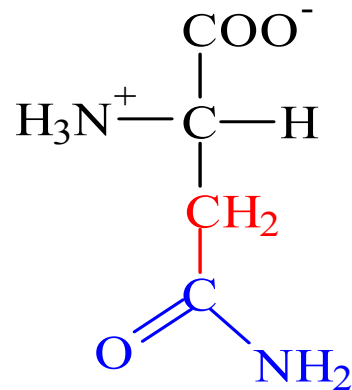


Metionina **Met M**

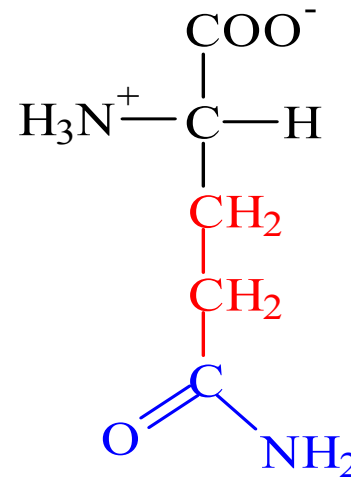
AMINOACIZI

Monoamino monocarboxilici

Amidici



Asparagina **Asn** N



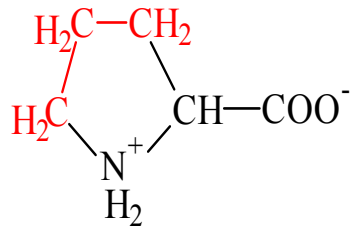
Glutamina **Gln** Q

AMINOACIZI

Monoamino monocarboxilici

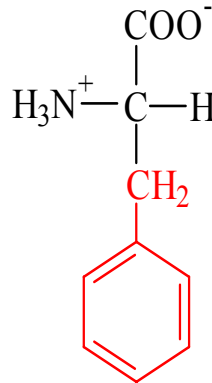
Alifatici, ciclici,
nesostituiti

Iminoacid

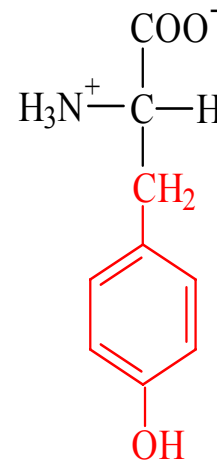


Prolina **Pro** P

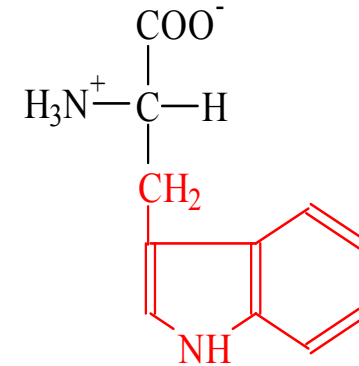
Aromatici



Fenilalanina **Phe** F



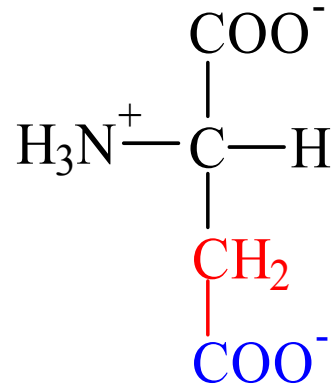
Tirozina **Tyr** Y



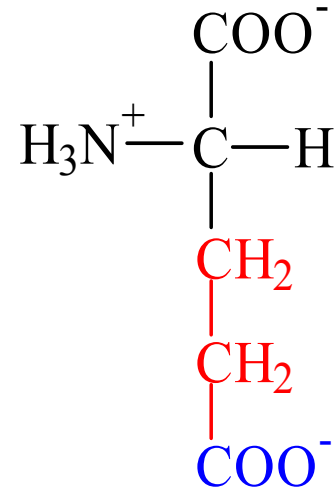
Triptofan **Trp** W

AMINOACIZI

Monoamino dicarboxilici



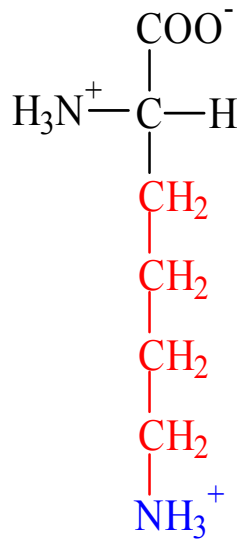
Aspartat **Asp** D



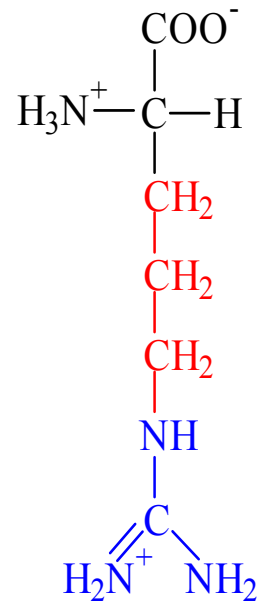
Glutamat **Glu** E

AMINOACIZI

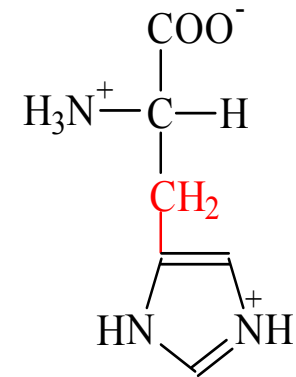
Diamino monocarboxilici



Lizina **Lys** K



Arginina **Arg** R



Histidina **His** H

AMINOACIZI - Denumiri

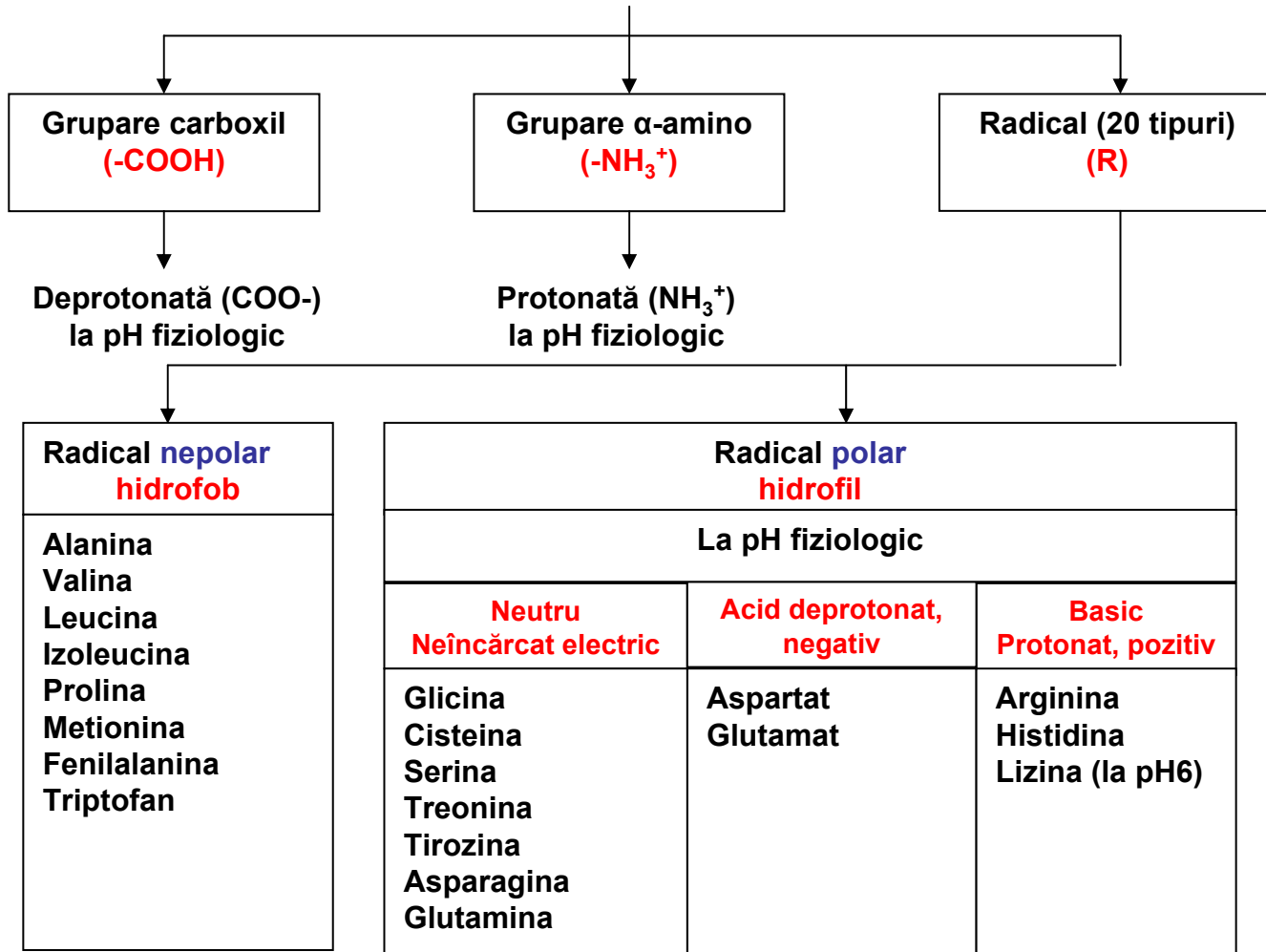
Denumire uzuala	Denumire stiintifica	Abreviere	Denumire radical
Alanina	Acid α -amino propionic	Ala	Alanil
Aspartat	Acid α -Amino succinic	Asp	Aspartil
Asparagina	γ -Monoamida acidului aspartic	Asn	Asparaginil
Arginina	Acid α -amino, δ -guanidino valerianic	Arg	Arginil
Cisteina	Acid α -amino, β -mercapto propionic	Cis	Cisteinil
Fenilalanina	Acid α -amino, β -fenil propionic	Phe	Fenilalanil
Glicina (glicocol)	Acid α -amino acetic	Gly	Glicil
Glutamat	Acid α -Amino glutaric	Glu	Glutamil
Glutamina	δ -Monoamida acidului glutamic	Gln	Glutaminil
Histidina	Acid α -amino, β -imidazol propionic	His	Histidil
Izoleucina	Acid α -amino, β -metil valerianic	Ile	Izoleucil
Leucina	Acid α -amino izocaproic	Leu	Leucil
Lizina	Acid α , ϵ -diamino caproic	Arg	Arginil
Metionina	Acid α -amino, γ -tiometil butiric	Met	Metionil
Prolina	Acid pirolidin-2-carboxilic	Pro	Prolil
Serina	Acid α -amino, β -hidroxi propionic	Ser	Seril
Tirozina	Acid α -amino, β -p-hidroxifenil propionic	Tyr	Tirozil
Treonina	Acid α -amino, β -hidroxi butiric	Thr	Treonil
Triptofan	Acid α -amino, β -3-indolil propionic	Trp	Triptofanil
Valina	Acid α -amino izovalerianic	Val	Valil

AMINOACIZI CLASIFICARE – polaritatea R

Aminoacizi standard

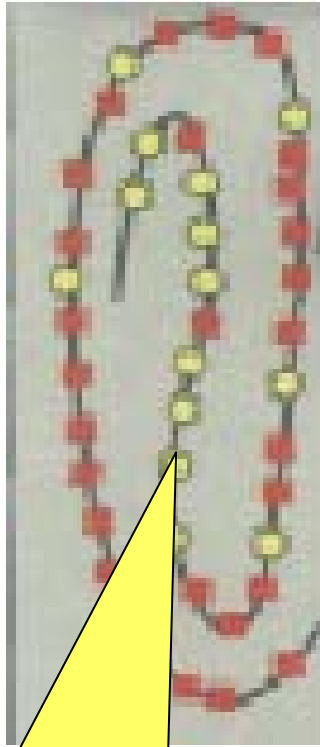
(complet protonați)

alcătuiți din



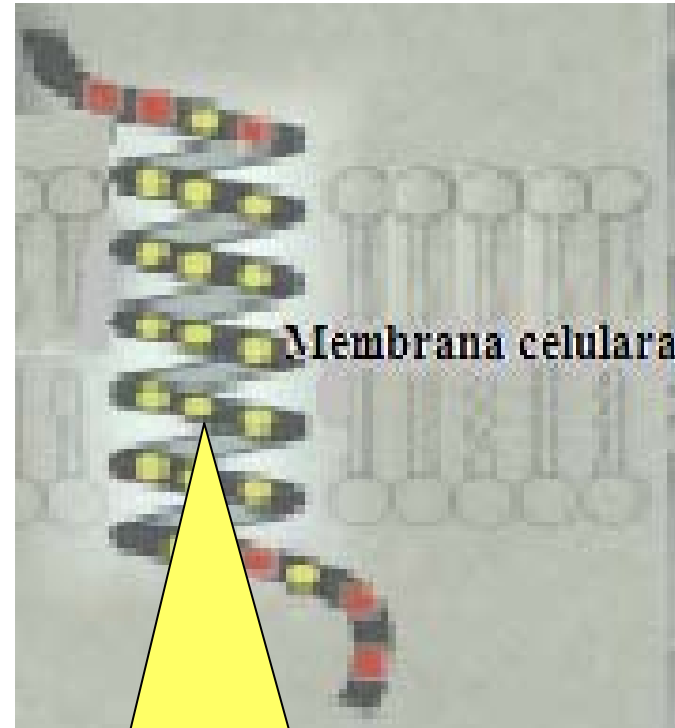
Localizarea aminoacizilor **nepolari** în proteine

Hidrosolubile



Aminoacizii nepolari formează
“miezul” proteinei
evită contactul cu mediul apos

Membranare



Aminoacizii nepolari “căptușesc”
suprafața proteinei
sunt în contact cu mediul lipidic

Aminoacizi **nonstandard** – existenți în proteine

- Nu sunt codificați genetic
- Se formează prin modificare post-translațională a aminoacizilor standard!

5-Hidroxilizina, 5-Hidroxirolina, allizina → Colagen

N-metil lizina → Actină

Acidul γ -carboxi glutamic → Factori ai coagulării

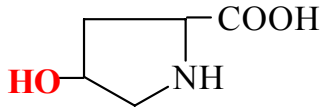
Cistina → Insulină, albumină, imunoglobuline etc.

Fosfo serina, fosfo tirozina → Enzime reglatoare

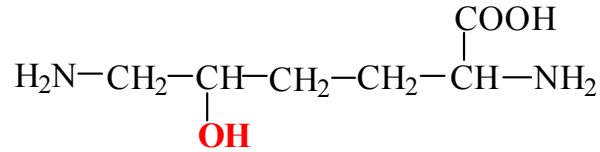
N-Acetilglucozamin asparagina → Glicoproteine cu legatură N-glicozidică

N-Acetilgalactozil serina – Glicoproteine cu legatură O-glicozidică

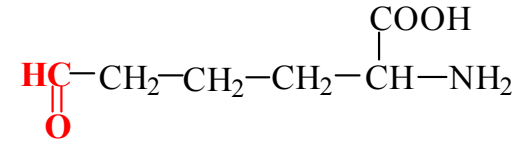
Aminoacizi **nonstandard** – existenți în proteine



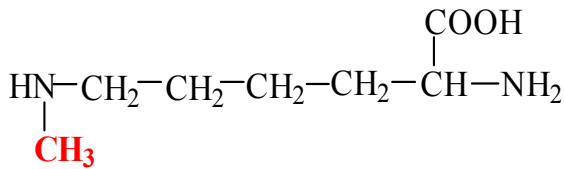
4-Hidroxi prolina



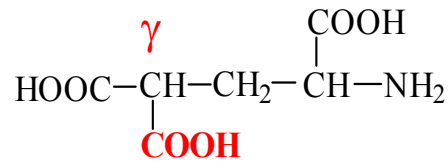
5-Hidroxi lizina



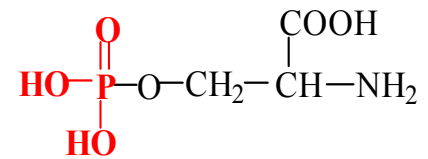
Allizina



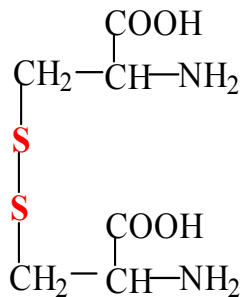
N-metil lizina



Acid γ -carboxi glutamic



Fosfo serina



Cistina

Aminoacizi **nonstandard** – neexistenți în proteine

- Nu sunt codificați genetic
- Sunt componente ale unor coenzime, neuromediatori, intermediari metabolici

β - Alanina \rightarrow Coenzima A

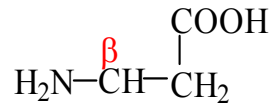
Acidul γ -aminobutiric = Neuromediator

Homocisteina = Intermediar în metabolismul Met

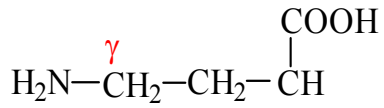
Ornitina, citrulina = Intermediari în sinteza ureei

5-Hidroxi triptofanul = Intermediar în sinteza serotoninei, melatoninei

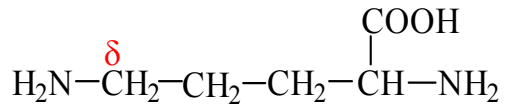
Aminoacizi **nonstandard** – neexistenți în proteine



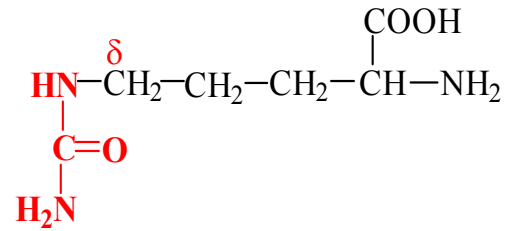
β-Alanina



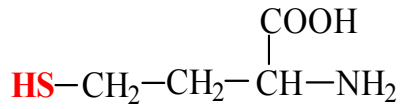
Acid γ-aminobutiric



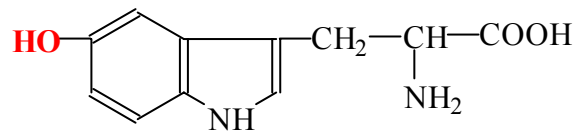
Ornitina



Citrulina



Homocisteina



5-Hidroxi triptofan

Aminoacizi **esențiali**

- Aminoacizi standard care **nu pot fi sintetizați în organismul uman**, deci **trebuie să fie preluați din alimente**

Aminoacizi ramificați: Val, Leu, Ile

Aminoacizi aromatici: Phe, trp

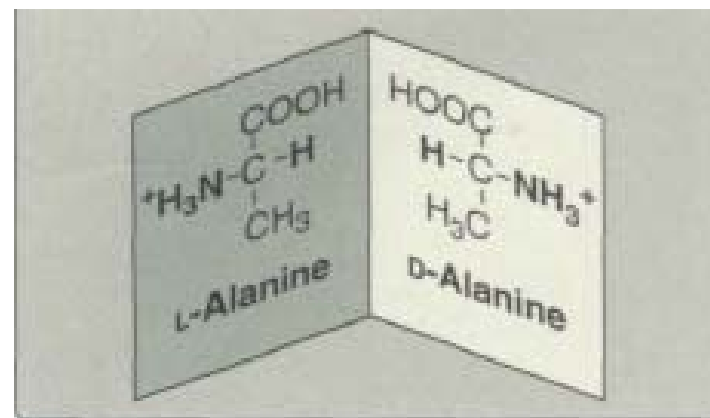
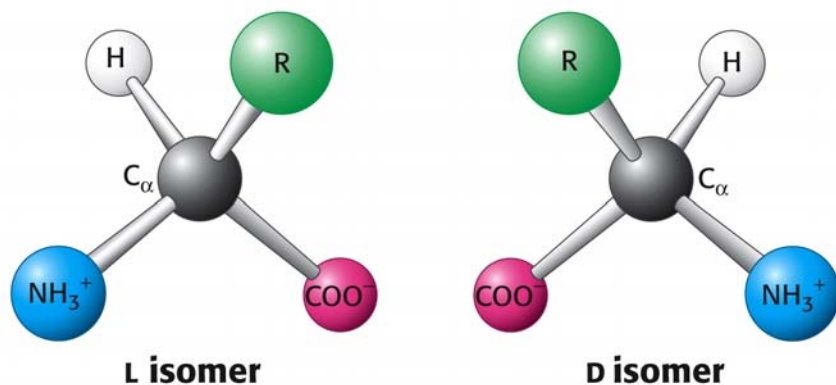
Aminoacizi bazici: Lys, His, Arg (numai în situații speciale)

Aminoacizi hidroxilici: Thr

Aminoacizi cu sulf: Met

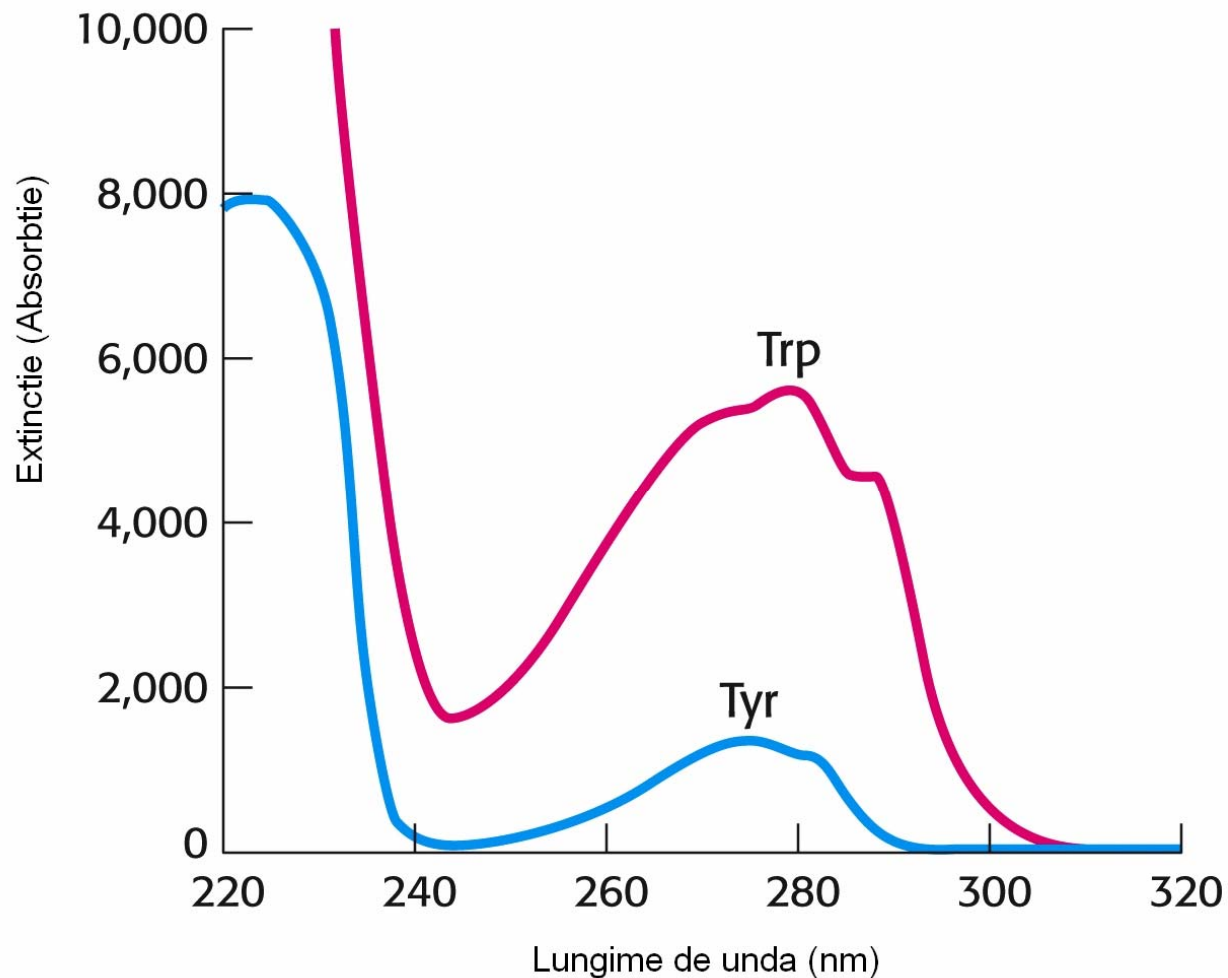
Aminoacizi – Proprietăți optice

- Toți aminoacizii (cu excepția Gly) au cel puțin un **centru asimetric** (carbon cu 4 substituenți diferiți) = carbonul α
- Carbonul α = **chiral** sau **optic activ**
- Aminoacizii cu carbon chiral pot avea **2 stereoizomeri (enantiomeri)**, notati **D și L**, care **se găsesc în relația obiect-imagine în oglindă**
- **Toți aminoacizii din proteine sunt L-aminoacizi**



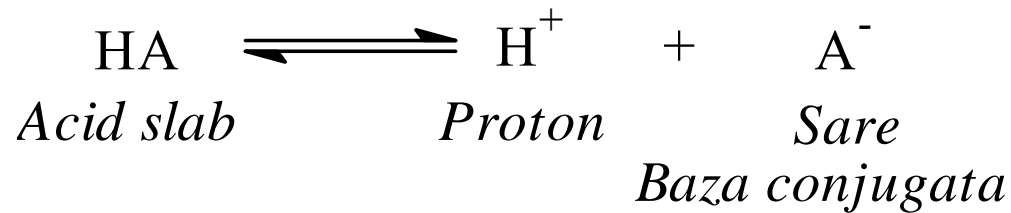
Aminoacizi - Proprietăți spectrale

➤ Aminoacizii aromatici prezintă un maxim de absorbție în UV la $\lambda \sim 280\text{nm}$



Aminoacizi - Proprietăți acido-bazice

➤ Acizii slabi sunt parțial disociați



➤ Echilibrul de disociere este caracterizat de constanta de aciditate

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

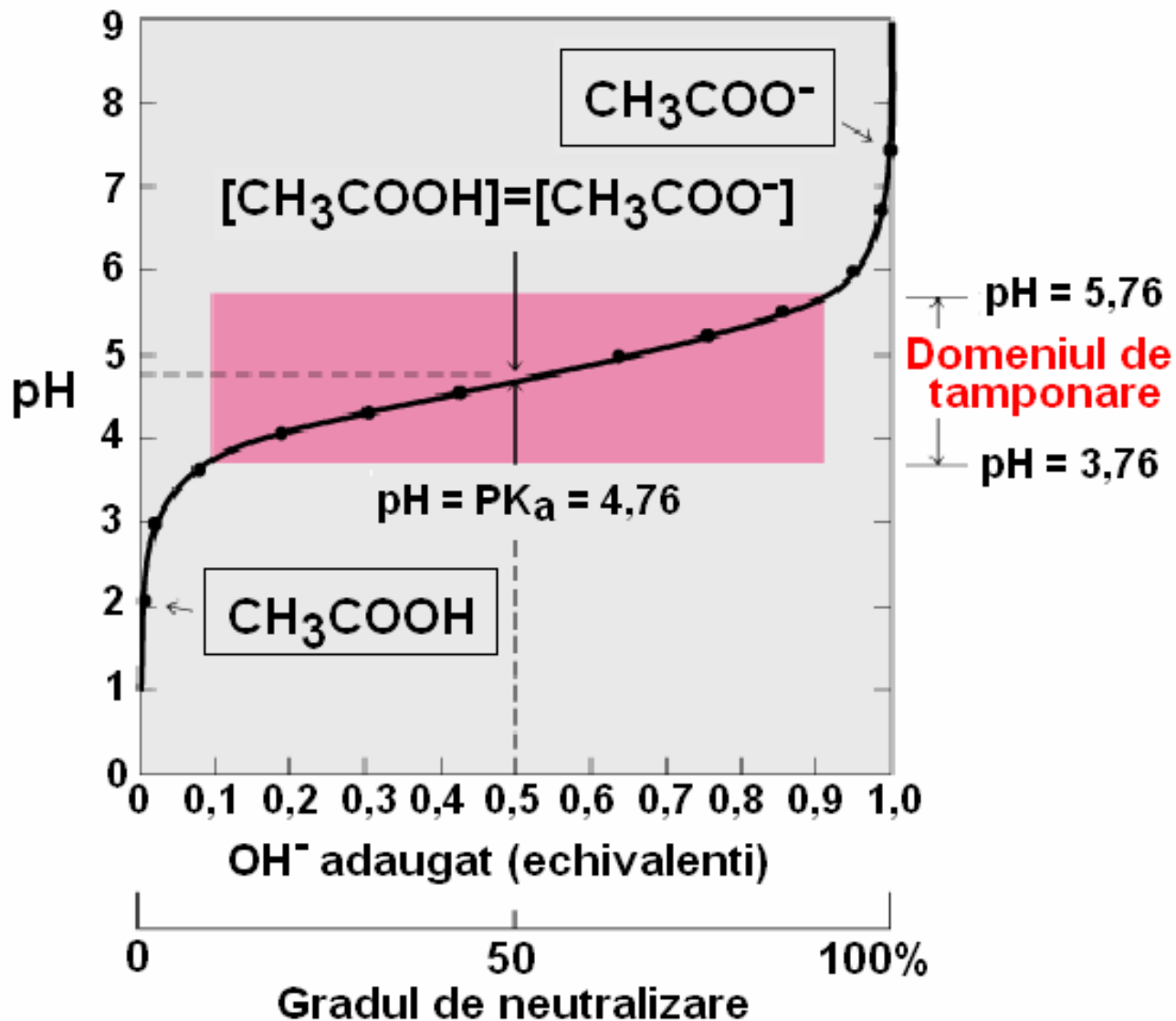
➤ Relația cantitativă dintre concentrația acidului slab [HA] și concentrația bazei conjugate [A⁻] este descrisă de ecuația Henderson-Hasselbalch

$$pH = pKa + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

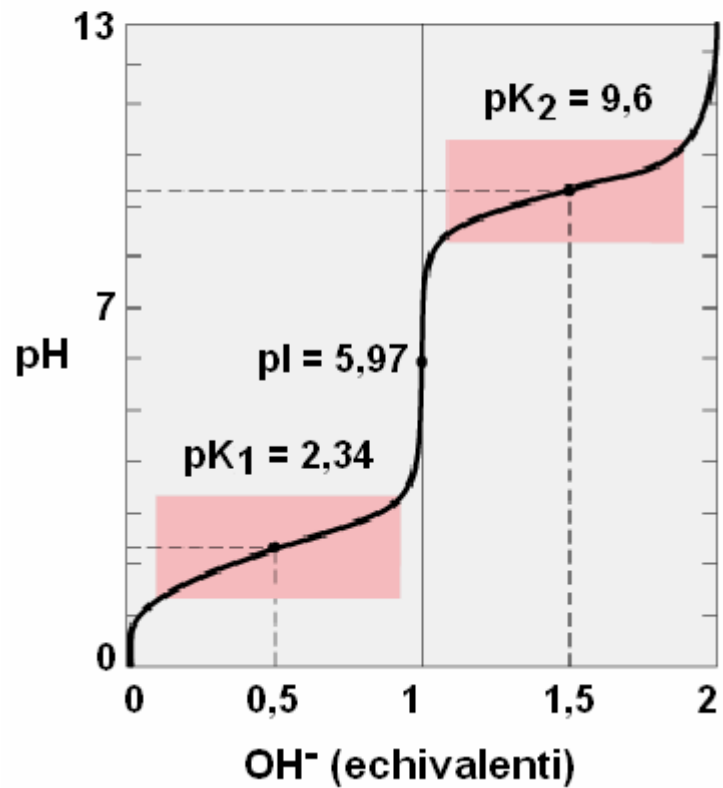
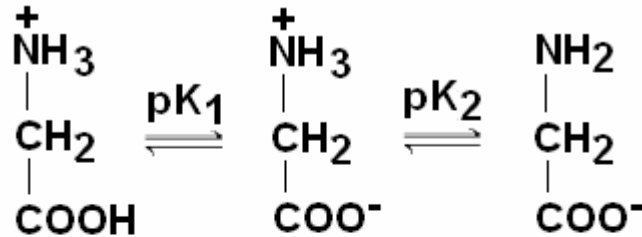
Aminoacizi – Soluții tampon

- **Soluție tampon** dpdv compozițional:
 - ✓ acid slab + bază conjugată (-COOH / -COO⁻)
 - ✓ baza slabă + acid conjugat (-NH₂ / -NH₃⁺)
- **Soluție tampon** dpdv funcțional:
 - ✓ Se opune variațiilor de pH când se adaugă cantități limitate de acid sau bază tare
- **Capacitatea maximă de tamponare** corespunde
$$\text{pH} = \text{pK}_a \pm 1$$
unde $\text{pK}_a = -\log K_a$
- La $\text{pH} < \text{pK}_a$ predomină **forma protonată** (-COOH)
 $\text{pH} > \text{pK}_a$ predomină **forma deprotonată** (-COO⁻)

Curba de titrare a acidului acetic



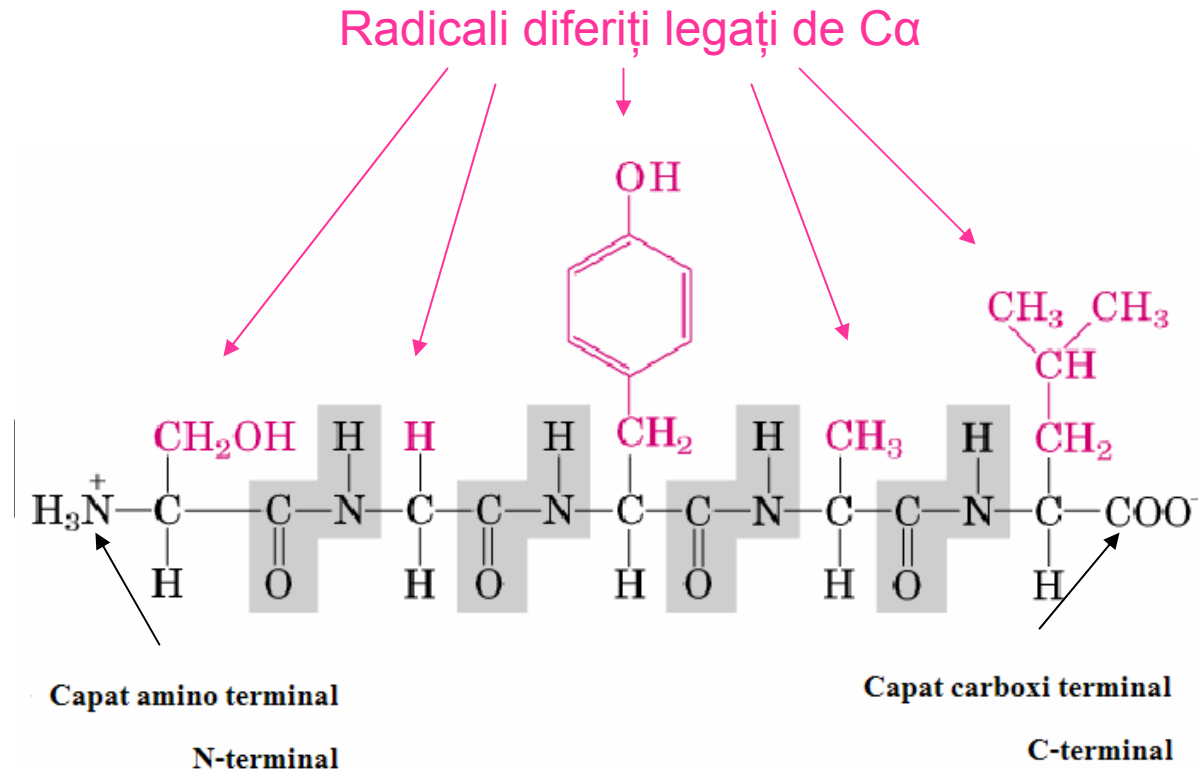
Curba titrare a glicocolului



Peptide - Definiție

Peptide = combinații de tip amidic rezultate prin condensarea a 2 sau mai multe molecule de aminocizi

= succesiune de aminoacizi legați prin legatură peptidică

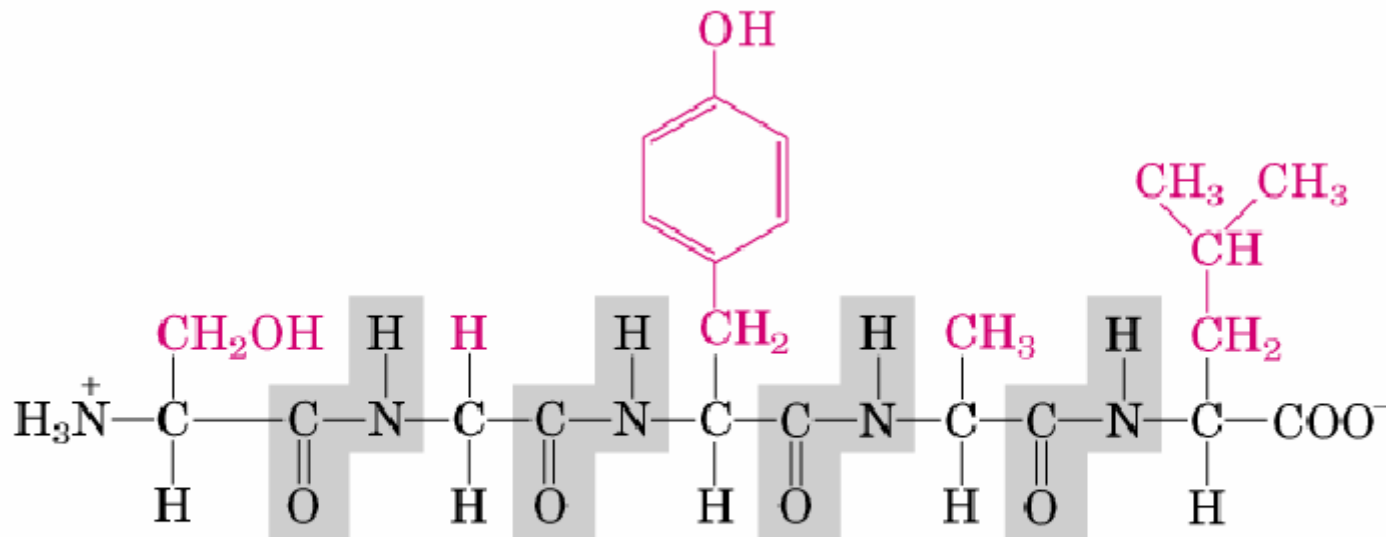


Succesiune constantă de legături peptidice separate prin C α

Peptide - Denumire

Se denumesc succesiv radicalii aminoacizilor începând cu capătul N-terminal

Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu = Seril-Glicil-Tirozil-Alanil-Leucina



Capat amino terminal

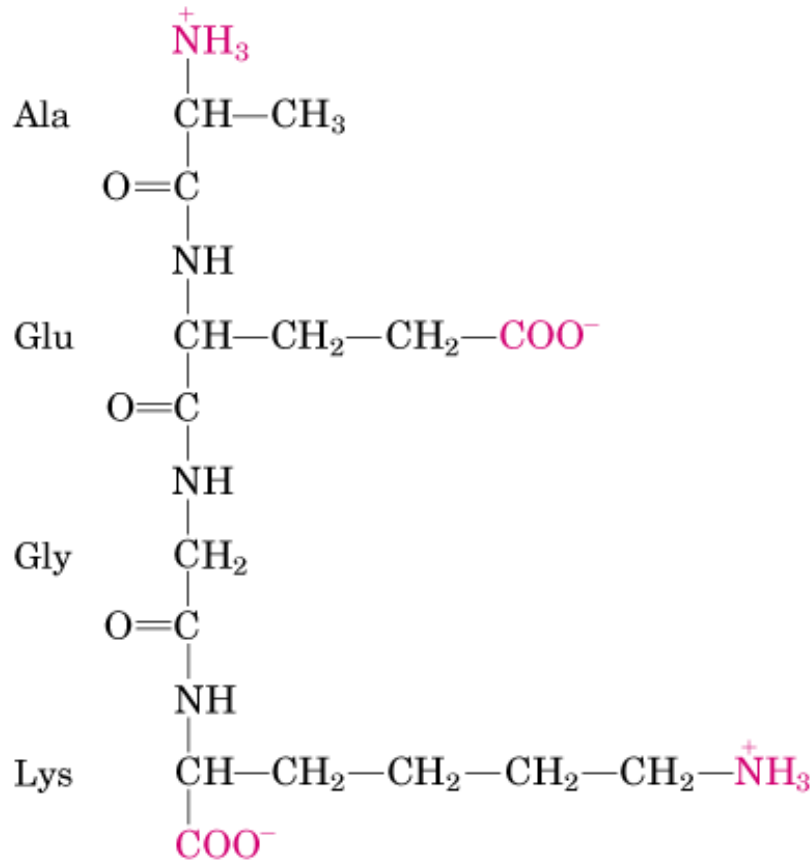
N-terminal

Capat carboxi terminal

C-terminal

Peptide -Proprietăți

✓ La $\text{pH} = 7$ grupările carboxilice sunt deprotonate, iar grupările amino sunt protonate



✓ La $\text{pH} = \text{pH}$ izoelectric încărcarea electrică netă = 0, ca urmare solubilitatea în apă este minimă și viteza de migrare în câmp electric = 0

Peptide – Clasificare

Funcție de numărul aminoacizilor componenți

- **Oligopeptide** = peptide formate din câțiva aminoacizi
 - dipeptide
 - tripeptide
 - tetrapeptide, etc
- **Polipeptide** = peptide formate din < 50 aminoacizi
= peptide cu GM <10000

Funcție de modul cum sunt sintetizate

- **Peptide ribozomale** = peptide sintetizate prin traducere folosind ca matriță ARN mesager; în general au rolul de hormoni sau molecule de semnalizare.

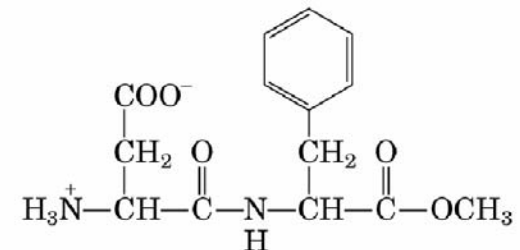
Exemplu: peptidele din familia pro-opiomelanocortinei, glucagonul, angiotensina, vasopresina, oxitocina etc.

- **Peptide nonribozomale** = peptide sintetizate prin condensări succesive de aminoacizi catalizate de enzime specifice.

Exemplu: glutation = γ -Glu-Cys-Gly

- **Peptide artificiale** = sintetizate prin sinteza chimica

Exemplu: aspartam

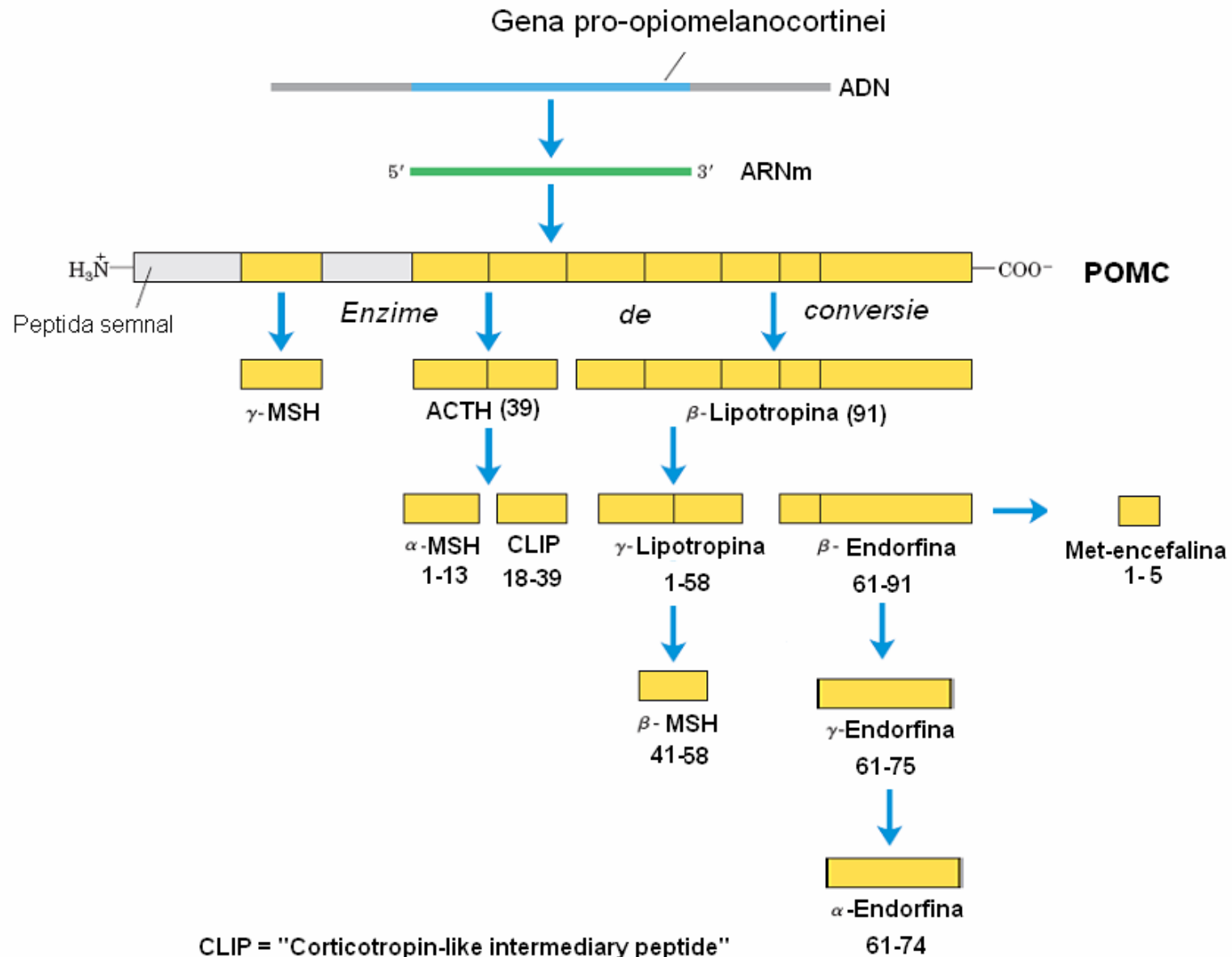


Aspartam = L-Aspartil-L-fenilalanin-metil ester

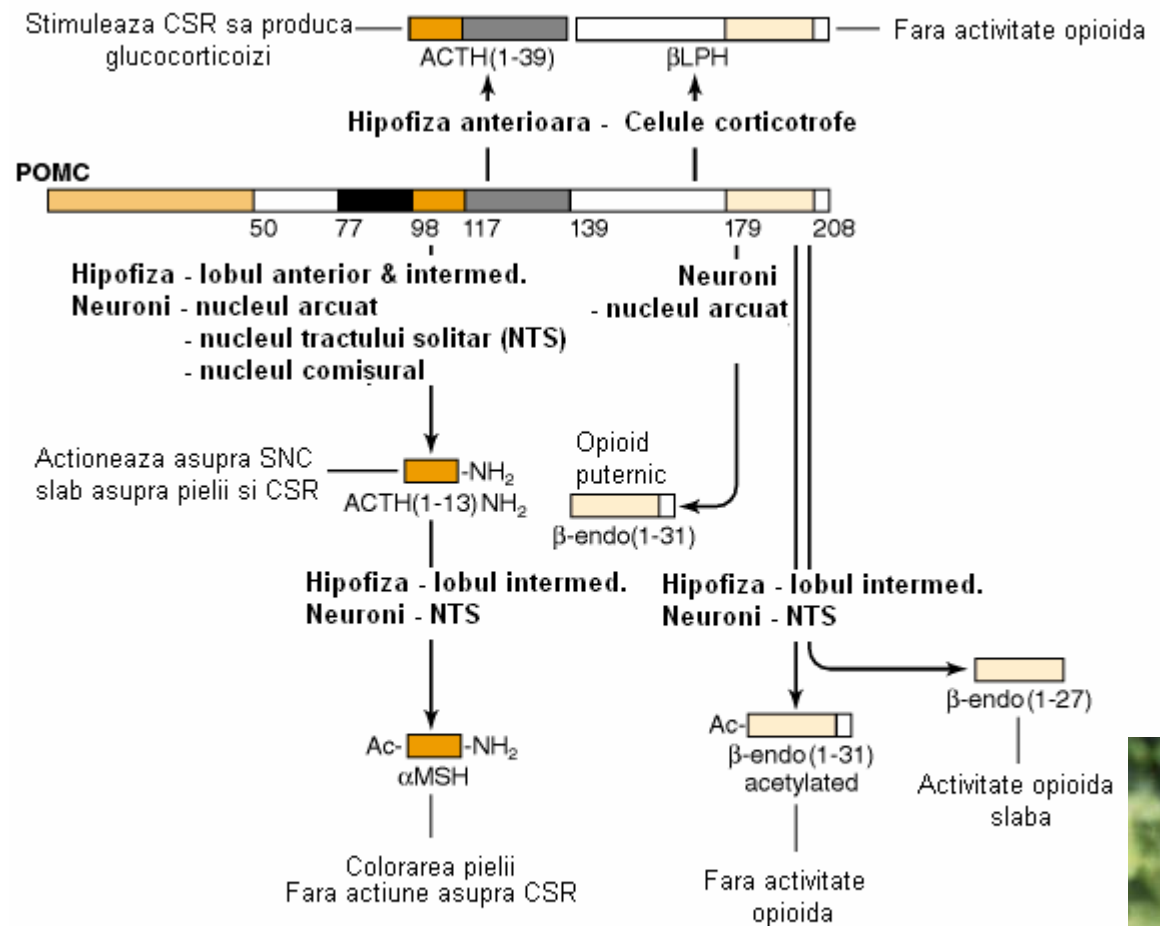
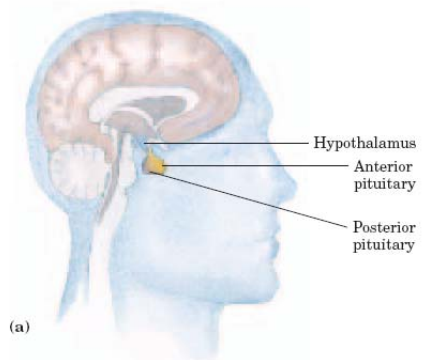
Peptide – Semnificație biologică

Denumire	Structura	Funcție	Sinteza
Calcitonina	32 Aminoacizi	Hipocalcemiant	Celulele C adiacente celulelor foliculare ale tiroidei
Glucagonul	29 Aminoacizi	Hiperglicemiant	Celulele α din insulele Langerhans ale pancreasului
Secretina	27 Aminoacizi	Stimulează secreția de H_2O și HCO_3^- de către pancreas	Celulele S din duoden și jejunul proximal
ACTH	39 Aminoacizi	Controlează dezvoltarea cortexului adrenalelor și sinteza de steroizi	Celulele corticotrope ale adenohipofizei
Vasopresina	9 Aminoacizi	Reglează eliminarea renală de H_2O	Nucleul supraoptic al hipotalamusului
Oxitocina	9 Aminoacizi	Reglează contracția mușchilor netezi ai uterului și a celulelor mioepiteliale ce înconjoară alveolele mamare	Nucleul paraventricular al hipotalamusului
α -Endorfina	16 Aminoacizi	Analgezic, euforic asemănător morfinei	Celulele corticotrope ale adenohipofizei sub forma de POMC

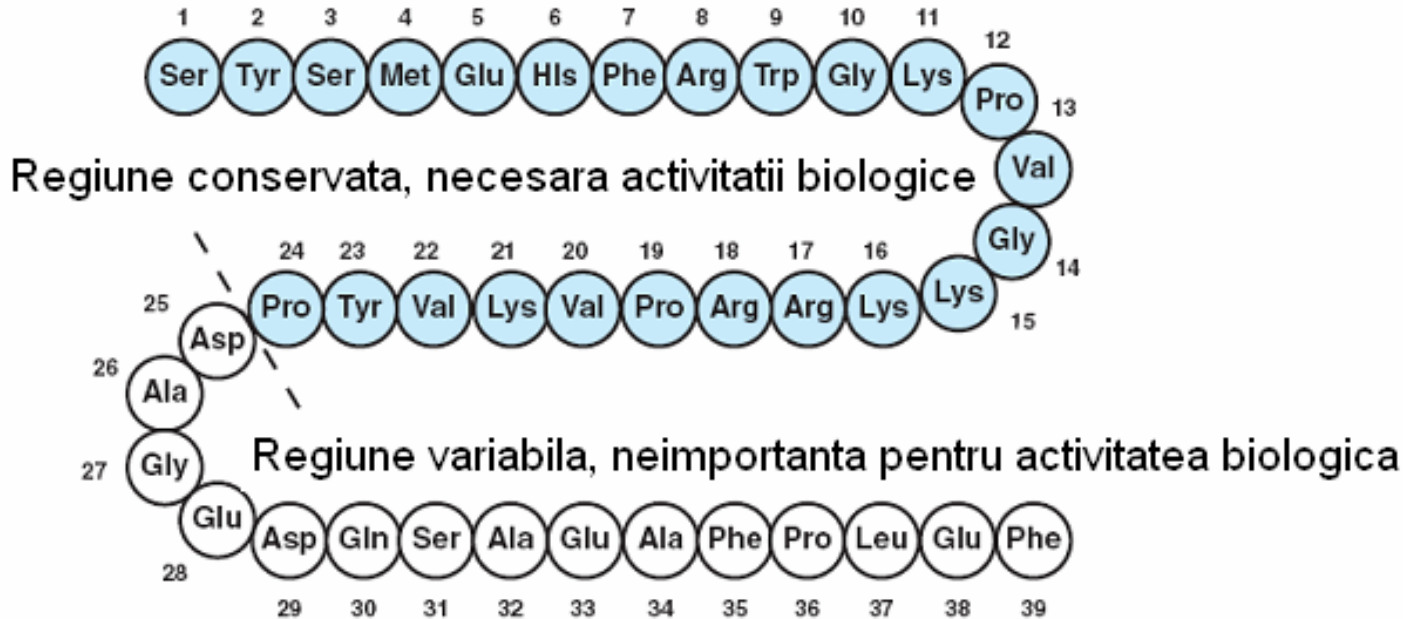
Familia pro-opiomelanocortinei (POMC)



Clivarea POMC depinde de țesut



ACTH- Structura



Fragment 1 (Aa 1-4) = interacționează cu receptorii melanofori

Fragment 2 (Aa 5-10) = mărește activitatea fragmentului 1 de 1000x

Fragment 3 (Aa 11-14) = mărește activitatea fragmentului 1 de 1000x

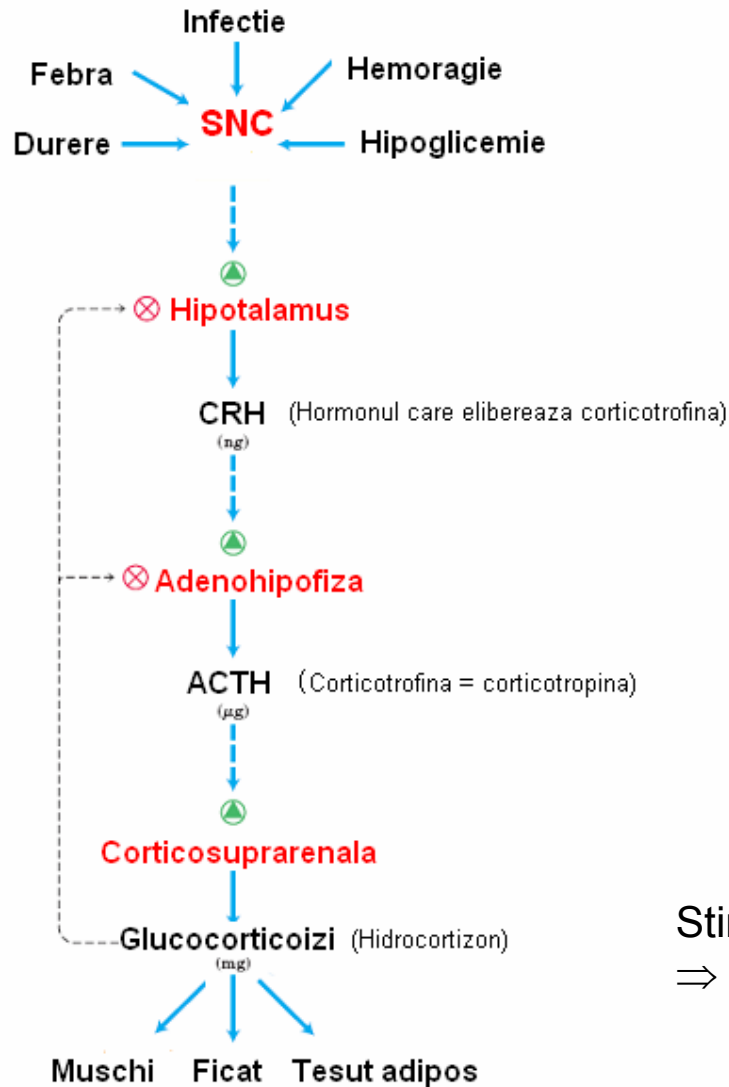
Fragment 4 (Aa 15-18) = adaptează “cuvintele” 1,2 și 3 la receptorul suprarenal introducând activitățile corticotrope și corticotrofe, reduce activitatea melanoforetică

Fragment 5 (Aa 19-24) = stabilizează hormonul în timpul transportului

Fragment 6 (Aa 25-33) = stabilizează hormonul în timpul transportului

Fragment 7 (Aa 34-39) = determină specificitatea de specie, induce formarea de anticorpi la alte specii

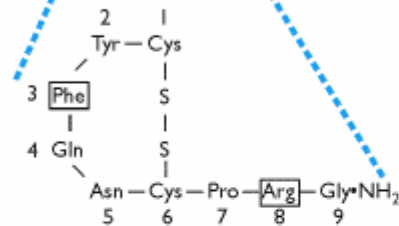
ACTH- Rol



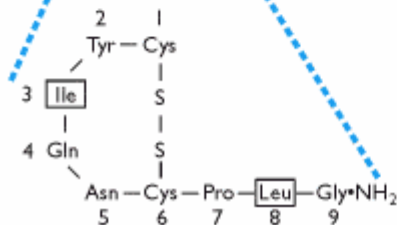
Stimulează secreția de hormoni corticosuprarenali
⇒ intensificarea

- catabolismului proteic și lipidic
- gluconeogenezei

Vasopresina & Oxitocina



Vasopresina { Antidiuretic
Vasopresor



Oxitocina { Determină
• declanșarea contracțiilor uterului gravid
• secreția laptelui din glanda mamară

LETTERS

Oxytocin increases trust in humans

Michael Kosfeld^{1*}, Markus Heinrichs^{2*}, Paul J. Zak³, Urs Fischbacher¹ & Ernst Fehr^{1,4}

interactions. We also show that the effect of oxytocin on trust is not due to a general increase in the readiness to bear risks. On the contrary, oxytocin specifically affects an individual's willingness to accept social risks arising through interpersonal interactions. These results concur with animal research suggesting an essential role for oxytocin as a biological basis of prosocial approach behaviour.

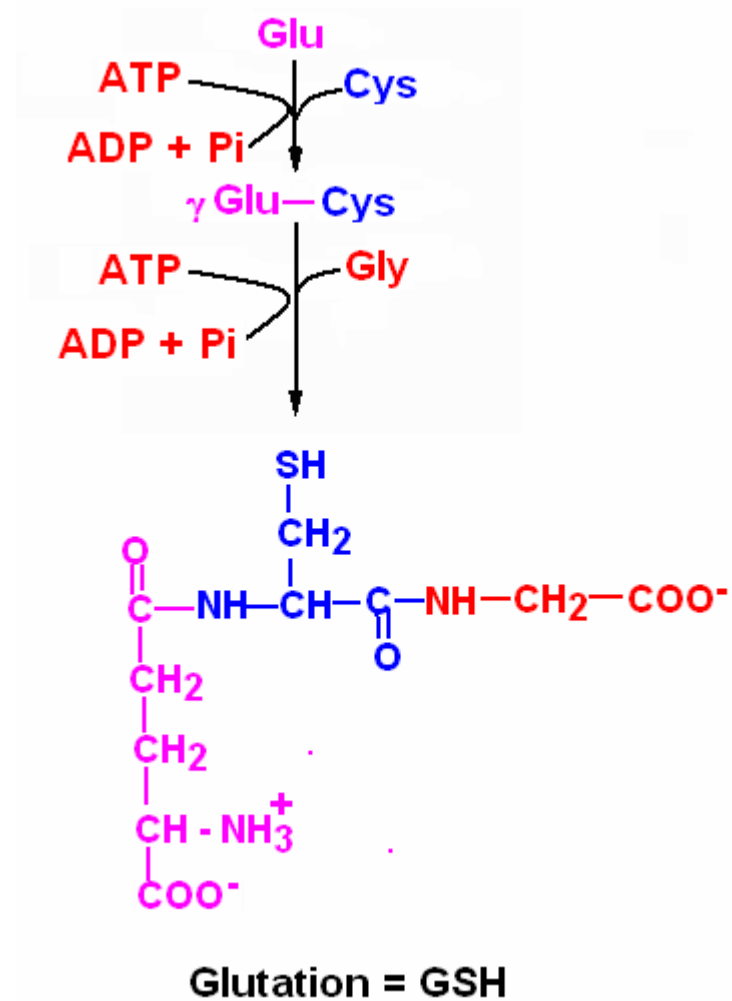


"I just made this for you, it's oxytocin."

Tripeptida naturală – Glutation

Caracteristicile sintezei:

- condensare succesivă a aminoacizilor Glu, Cys, Gly catalizată de sintetaze specifice
- nu este necesară prezenta unei de matrice (ARNm)



Glutation – Roluri biologice

✓ **Antioxidant major**

ajută la descompunerea H_2O_2 , reciclează alți antioxidanți (vitaminele C, E)

✓ **Reducător intracelular**

ajută la menținerea gr. SH și la rearanjarea punților S-S din proteine

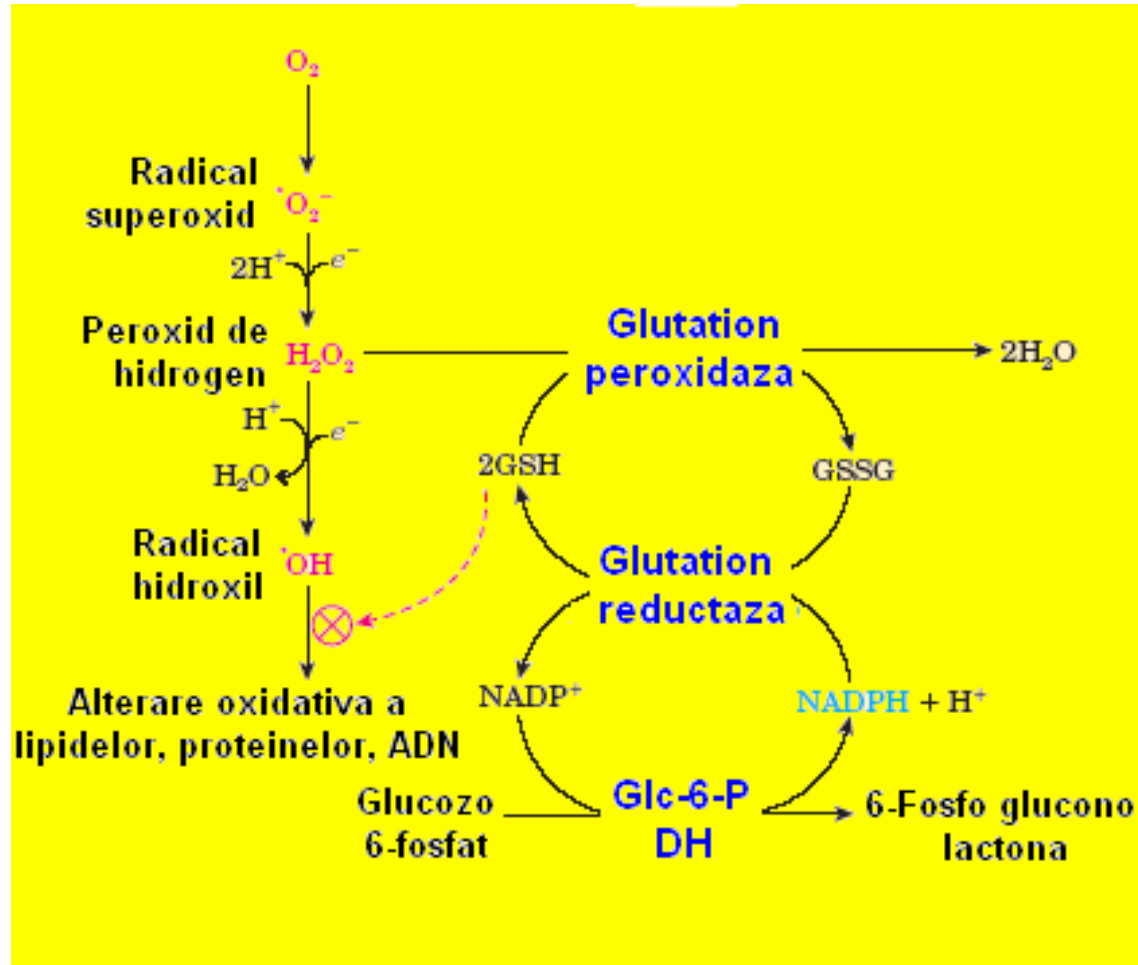
✓ **Cosubstrat al gamaglutamil transpeptidazei (γ GT)**

ajută la transportul aminoacizilor prin membrana celulară

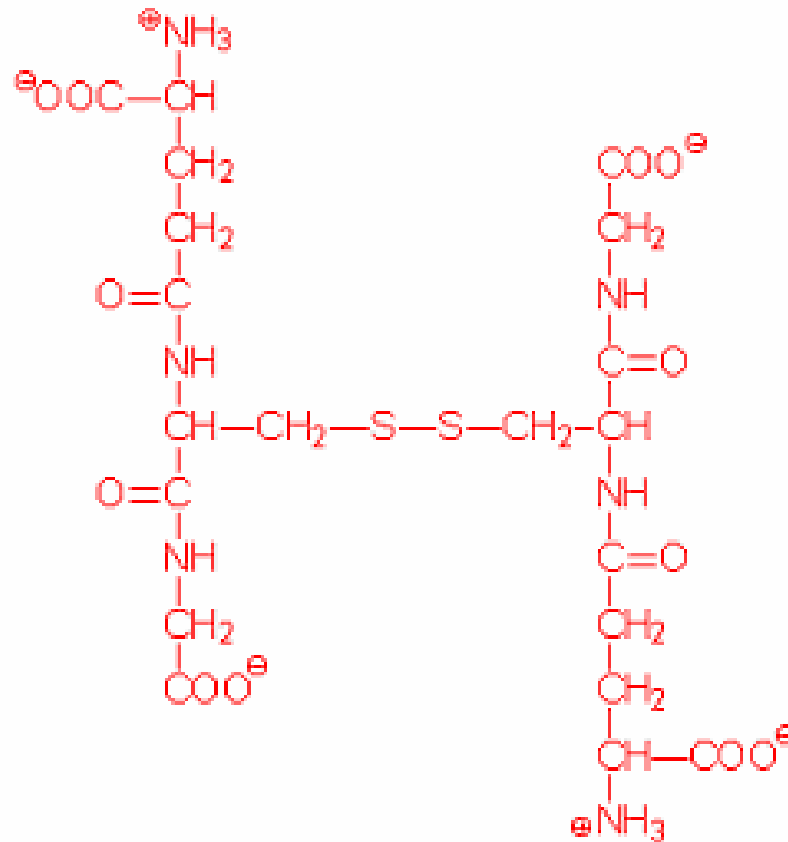
✓ **Component al leucotrienei C_4 (LTC_4)**, hormon local cu rol în inflamație

✓ **Implicat în eliminarea** metalelor grele, toxinelor, medicamentelor

Rolul GSH în protejarea celulelor față de SRO

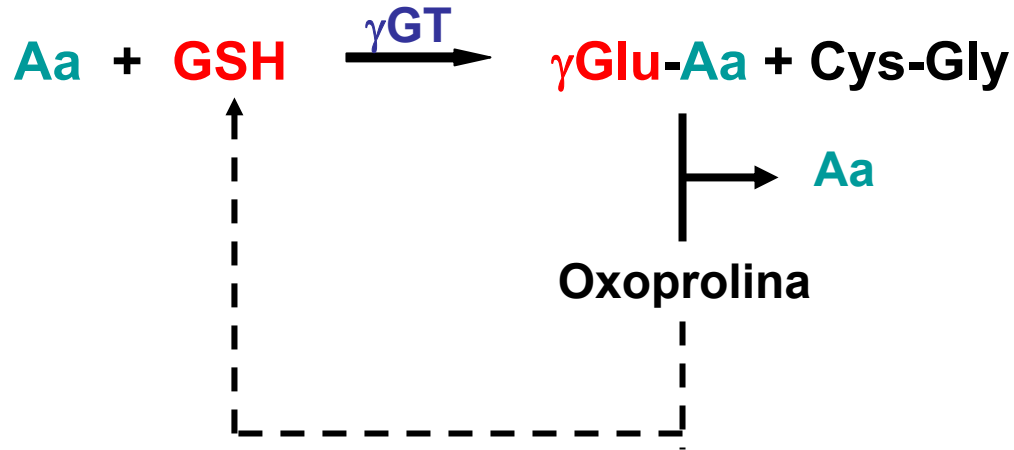


Forma oxidată a glutationului

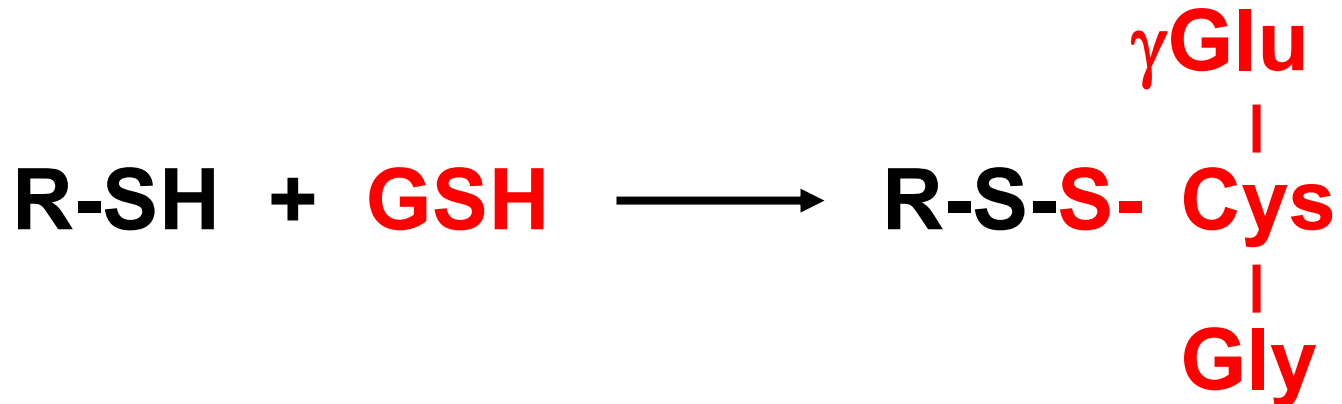


GSSG

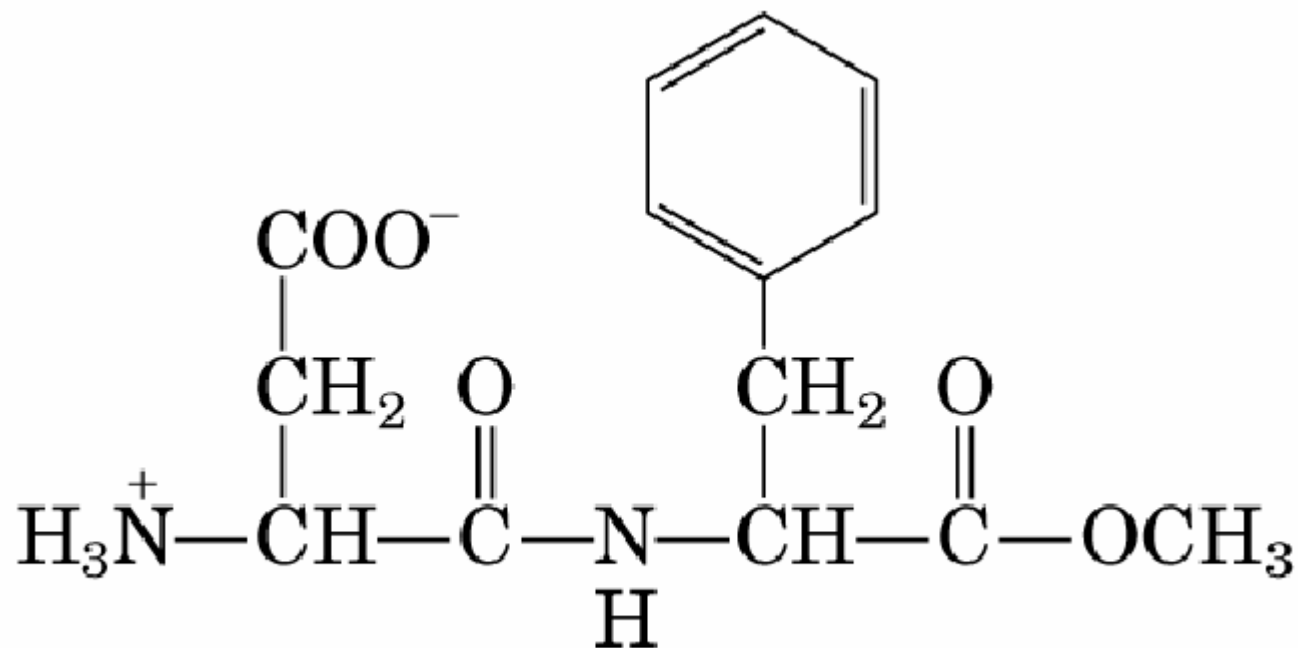
Rolul GSH în transportul aminoacizilor



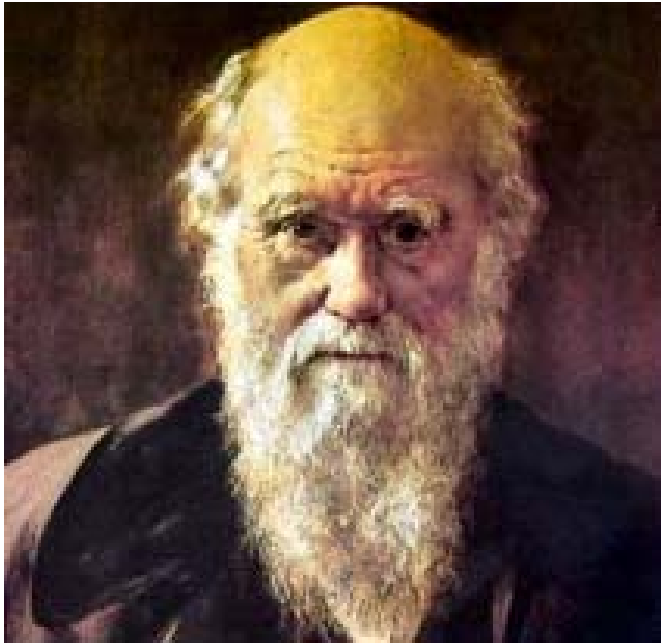
Rolul GSH în “conjugarea” xenobioticelor



Dipeptida artificială



Aspartam = L-Aspartil-L-fenilalanin-metil ester



“Educația a dat naștere la o vastă populație capabilă să citească, dar incapabilă să distingă ceea ce merită să fie citit”

Charles Darwin



*“Ignoranța este noaptea minții,
dar o noapte fără lună și stele”*

*“A studia și a nu gândi este o risipă.
A gândi și a nu studia este periculos”*

Confucius



*“Omul este constituit din corp, minte și
imaginație.*

*Corpul omului este imperfect,
mintea lui nedemnă de încredere,
dar imaginația lui l-a făcut remarcabil”*

James B. Conan
(chimist, prof. la Harvard)