

Cap.4

Le PROTEINE

DEFINIZIONE:

Macromolecole formate di AA della serie L uniti tra loro da un legame peptidico.

FUNZIONI DELLE PROTEINE

Enzimi

Proteine di riconoscimento

Proteine di trasporto

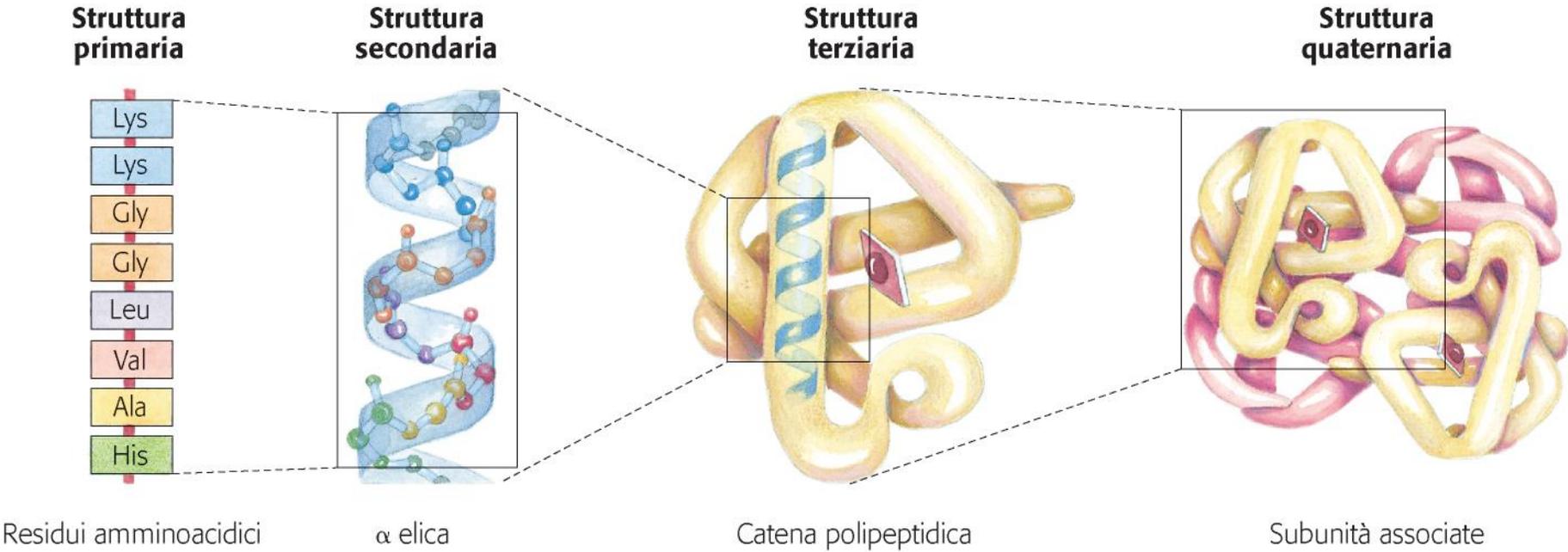
Proteine contrattili

Proteine strutturali

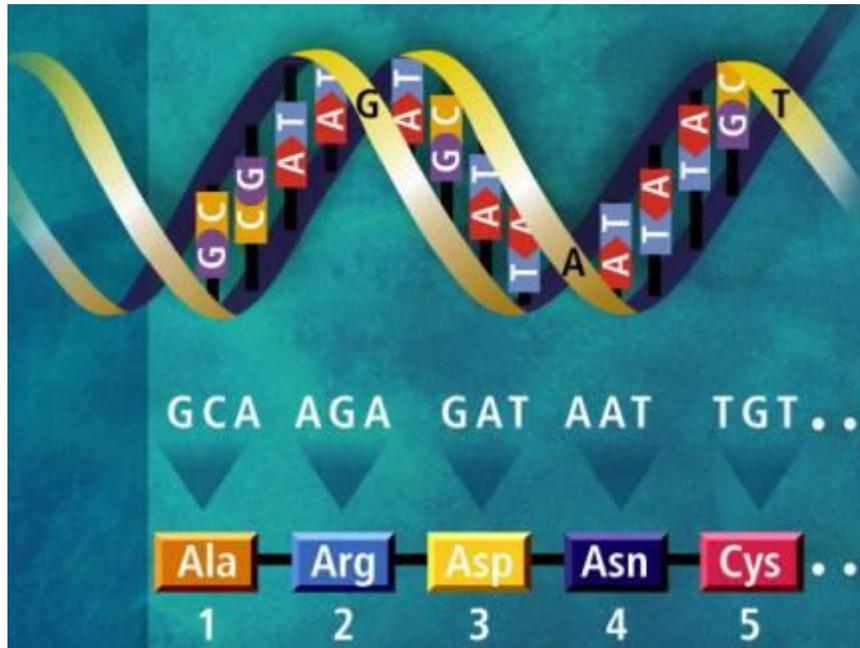
Proteine con funzioni di difesa

**La funzione delle proteine
dipende dallo loro
STRUTTURA**

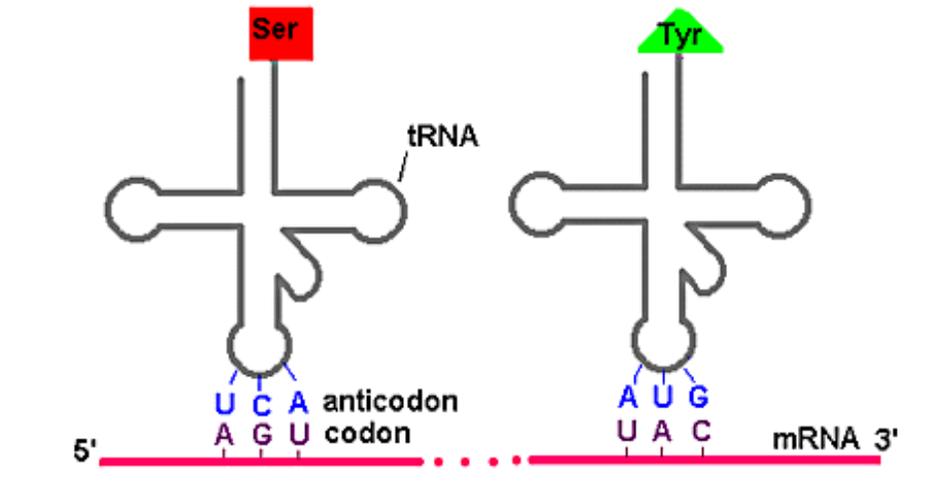
GERARACHIE DI STRUTTURA NELLE PROTEINE



STRUTTURA PRIMARIA



La sequenza di amminoacidi costituisce la struttura primaria ed è determinata geneticamente



| | | 2nd base in codon | | | | |
|-------------------|---|--------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|
| | | U | C | A | G | |
| 1st base in codon | U | Phe Phe Leu Leu | Ser Ser Ser Ser | Tyr Tyr STOP STOP | Cys Cys STOP Trp | U C A G |
| | C | Leu Leu Leu Leu | Pro Pro Pro Pro | His His Gln Gln | Arg Arg Arg Arg | U C A G |
| | A | Ile Ile Ile Met | Thr Thr Thr Thr | Asn Asn Lys Lys | Ser Ser Arg Arg | U C A G |
| | G | Val Val Val Val | Ala Ala Ala Ala | Asp Asp Glu Glu | Gly Gly Gly Gly | U C A G |
| | | | | | | 3rd base in codon |

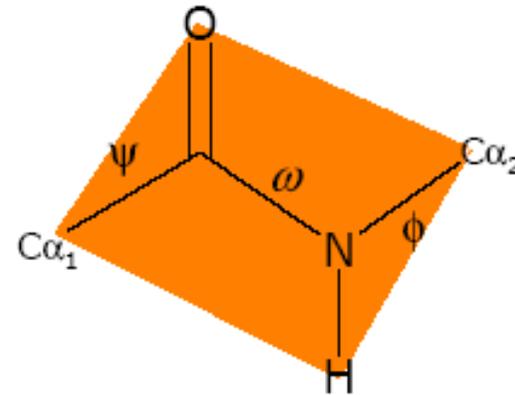
The Genetic Code

www.accessexcellence.org/AB/GG/genetic.html

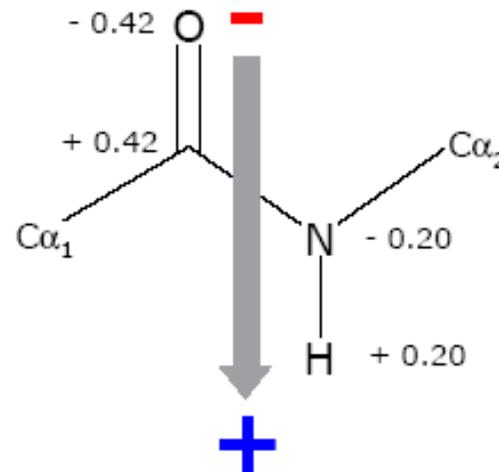
STRUTTURA SECONDARIA: struttura periodica degli SCHELETRI proteici

È una DIRETTA conseguenza delle proprietà del LEGAME PEPTIDICO

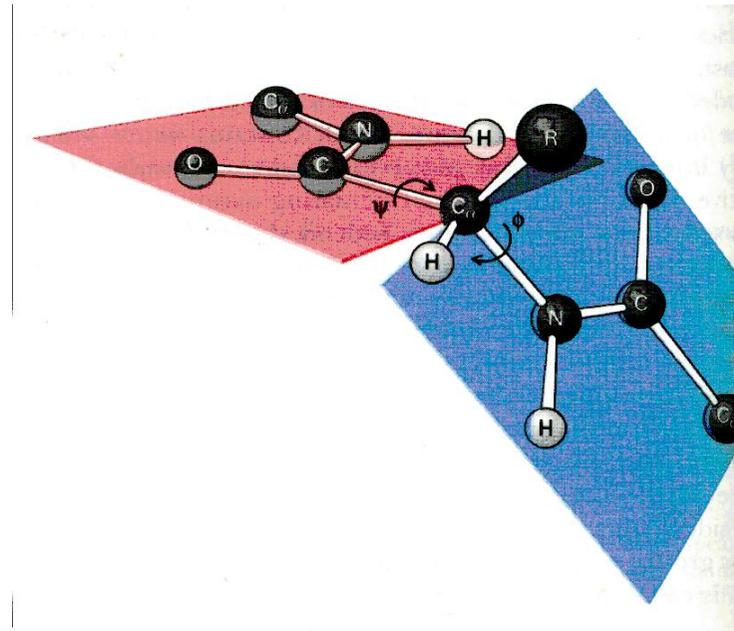
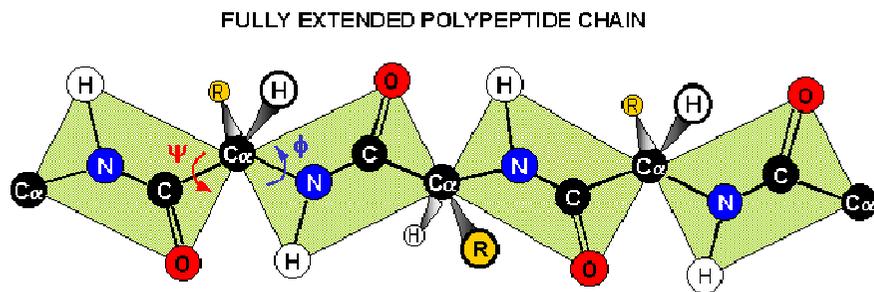
A causa della distribuzione degli elettroni il legame peptidico ha specifiche proprietà **geometriche**:
- È planare.



- È dipolare.



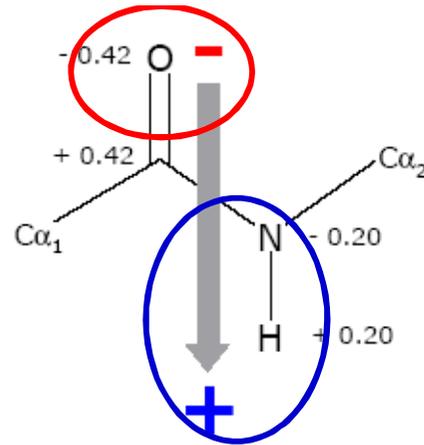
Il legame peptidico è PLANARE



- Poiché non tutte gli angoli di rotazione sono possibili a causa degli ingombri sterici, esistono dei minimi di energia conformazionale che corrispondono a particolari coppie di angoli ϕ e ψ

Solo determinate coppie di angoli ϕ e ψ sono ammesse in una conformazione stabile.

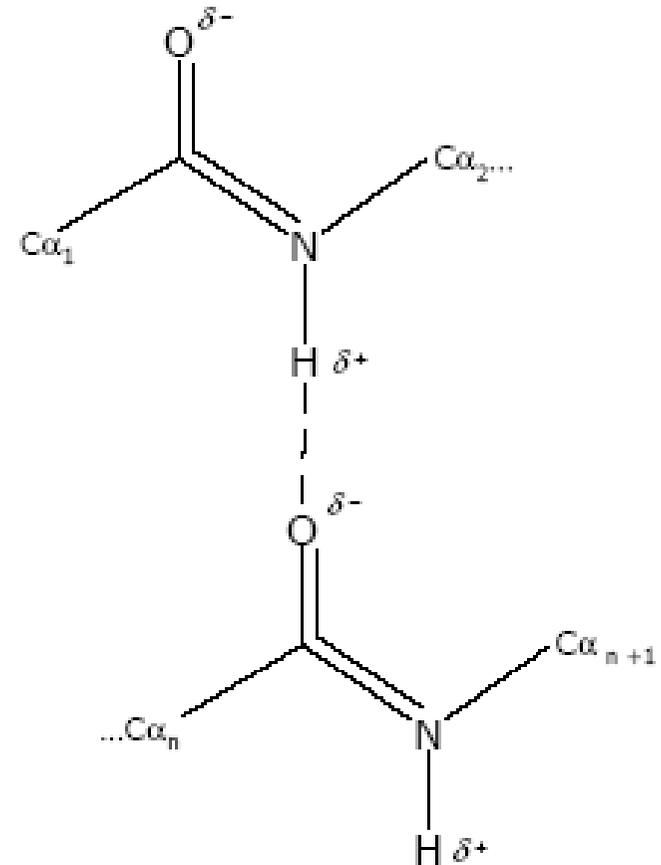
Il legame peptidico è DIPOLARE



I ripiegamenti della catena possono essere STABILIZZATI dalla formazione di **legami idrogeno** tra **atomi di ossigeno di un legame peptidico** e **atomi di azoto di un altro legame peptidico**.

La formazione dei legami H tra atomi avviene a causa:

È della distribuzione delle cariche nel legame peptidico che rende l'ossigeno un buon accettore di H e l'azoto un buon donatore di H
È della possibilità di rotazione intorno ai legami che coinvolgono il C α



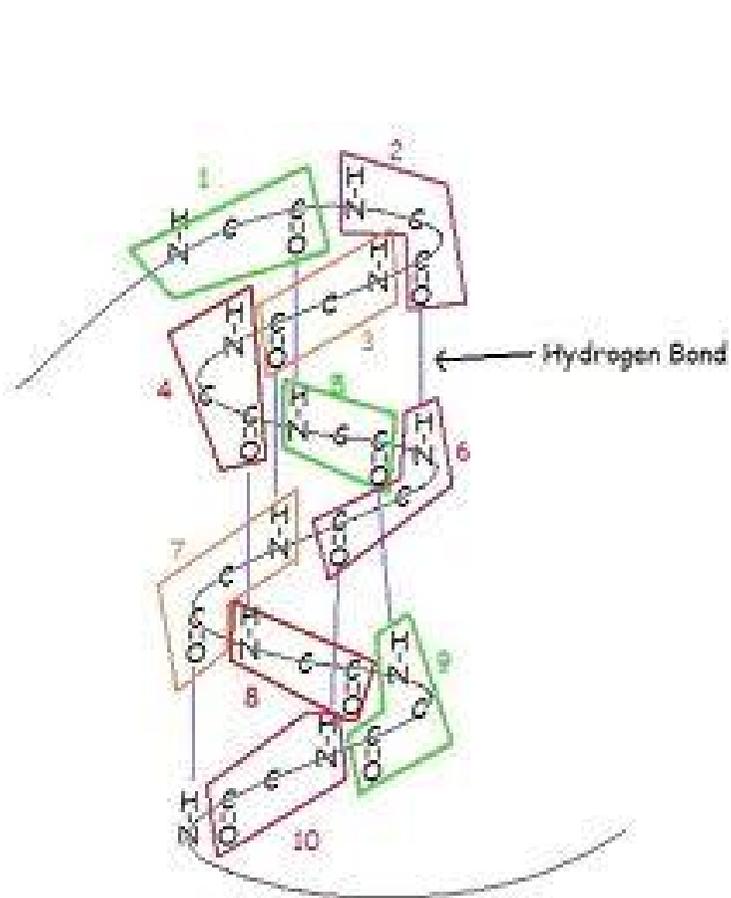
Due fattori determinano la struttura secondaria di una proteina rendendo **MINIMA L'ENERGIA POTENZIALE DELLA MOLECOLA:**

minimizzazione dell'ingombro sterico fra i gruppi R
ottimizzazione della formazione di legami H intracatena

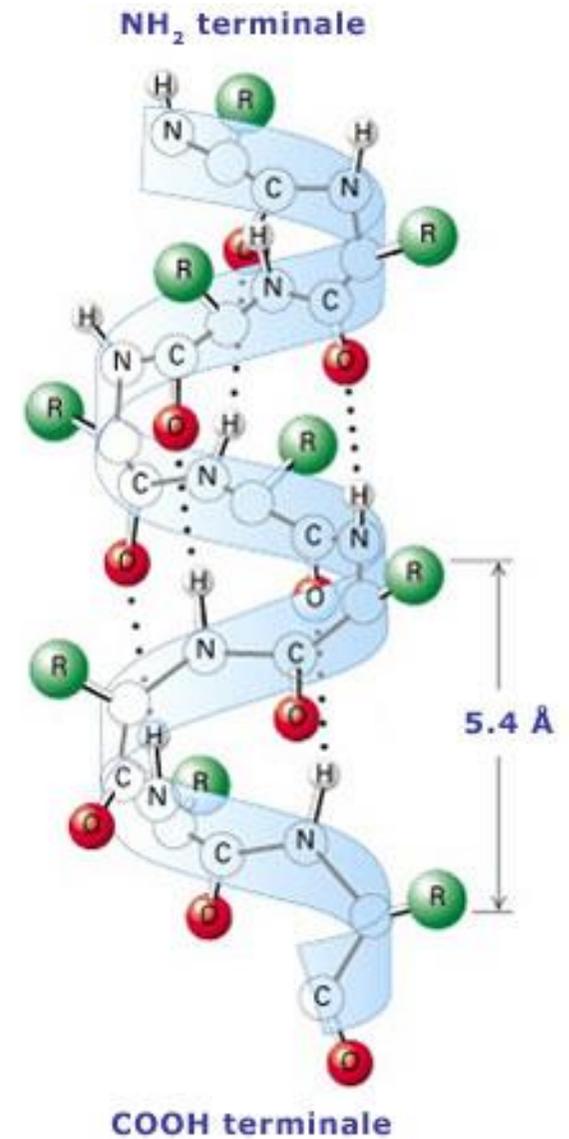
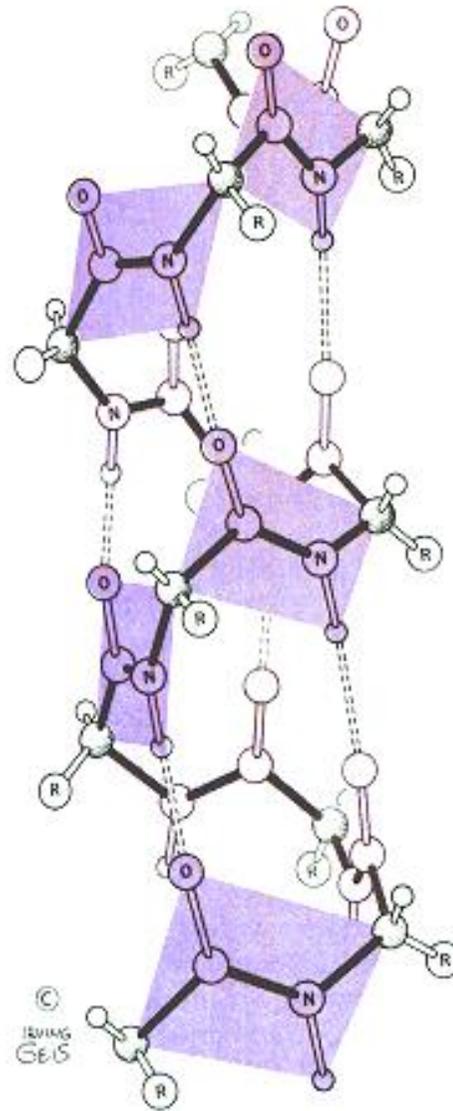
Esistono diverse strutture II:

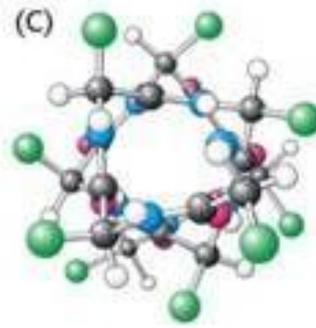
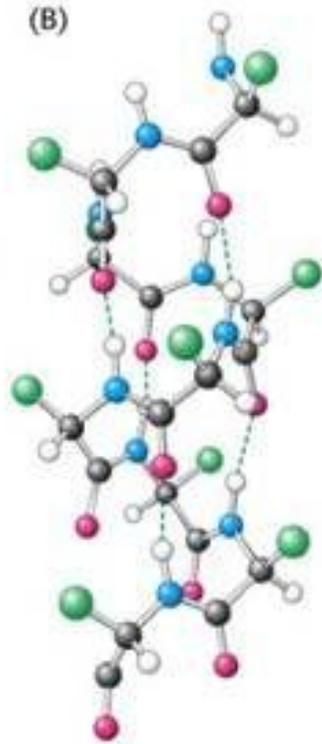
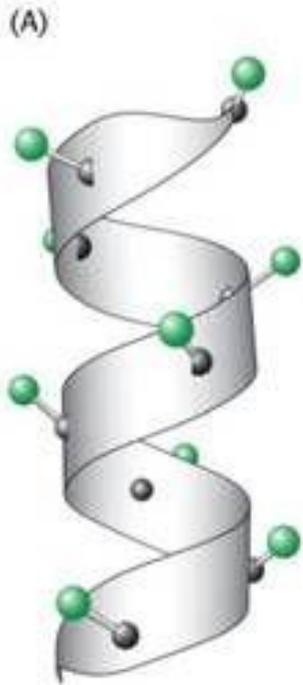
- Eliche
- Strutture β
- Ripiegamenti (Turns)

L'ALFA ELICA (α -elica)



- Numero di residui per giro = 3.6
- Passo dell'elica = 5.4 Å
- 1.5 Å per residuo

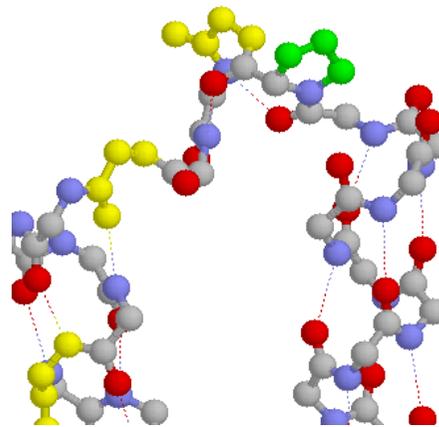
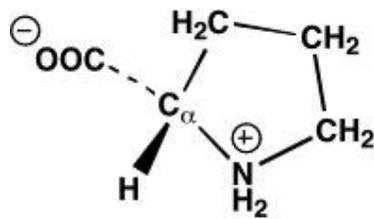




Le catene laterali R dei residui amminoacidici sono tutte rivolte verso l'esterno dell'elica.

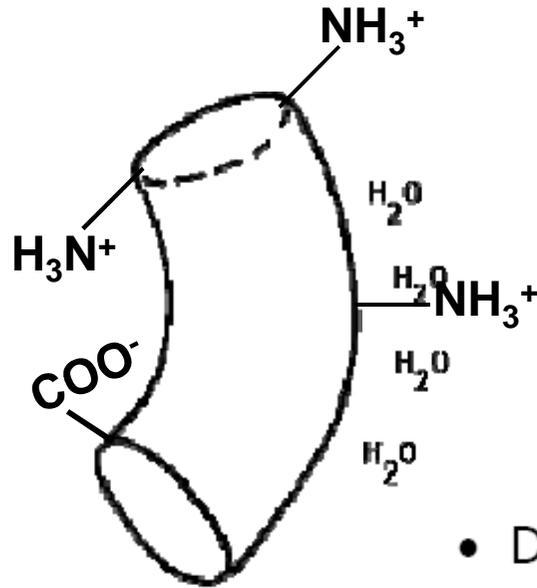
Alcuni amminoacidi sono considerati "*buoni formatori*" di -eliche.

☞ **RESIDUI PICCOLI e APOLARI**



Altri, quali la prolina possono invece destabilizzare l'elica provocandone un ripiegamento.

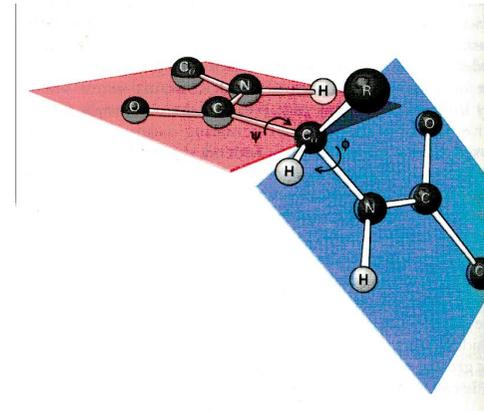
Distorsioni α -elica



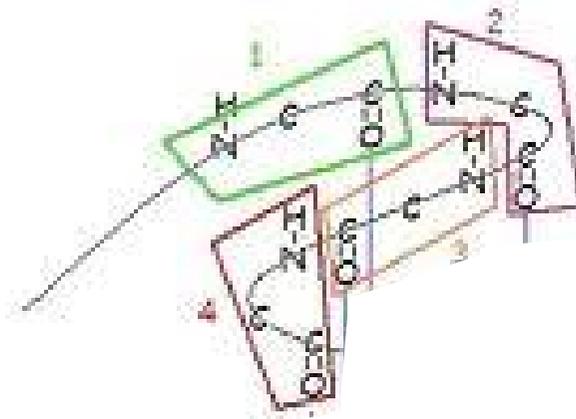
“ Presenza di AA carichi (acidi o basici)

- Distribuzione del solvente asimmetrica;
- Contatti con altre strutture secondarie;

Angoli attorno al C



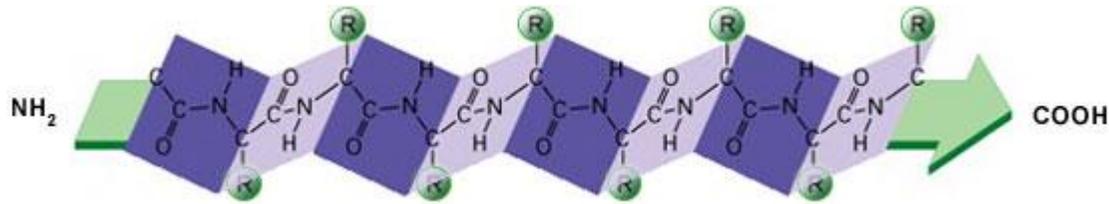
elica :
 $\Phi = - 57^\circ$;
 $\Psi = - 47^\circ$



Struttura
 $\phi = -139^\circ$
 $\Psi = + 135^\circ$



STRUTTURA BETA E β -FOGLIETTO

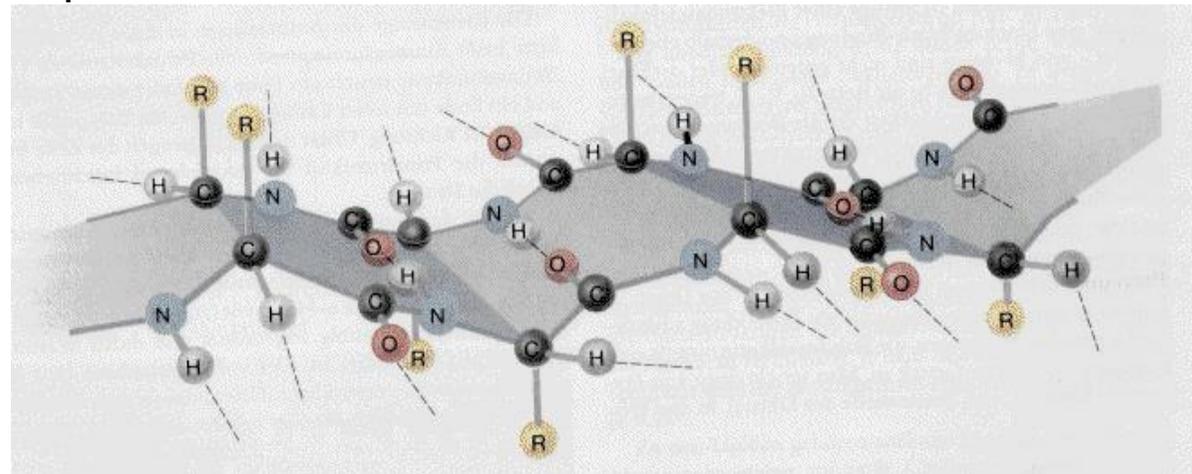


I residui laterali sono diretti perpendicolarmente al piano mediano della struttura, orientandosi in maniera alternata da un lato o dall'altro del piano.

I tratti della catena peptidica a **conformazione** sono distesi in una struttura con andamento a zig-zag dei piani peptidici.

Alcuni amminoacidi sono considerati "*buoni formatori*" di strutture β .

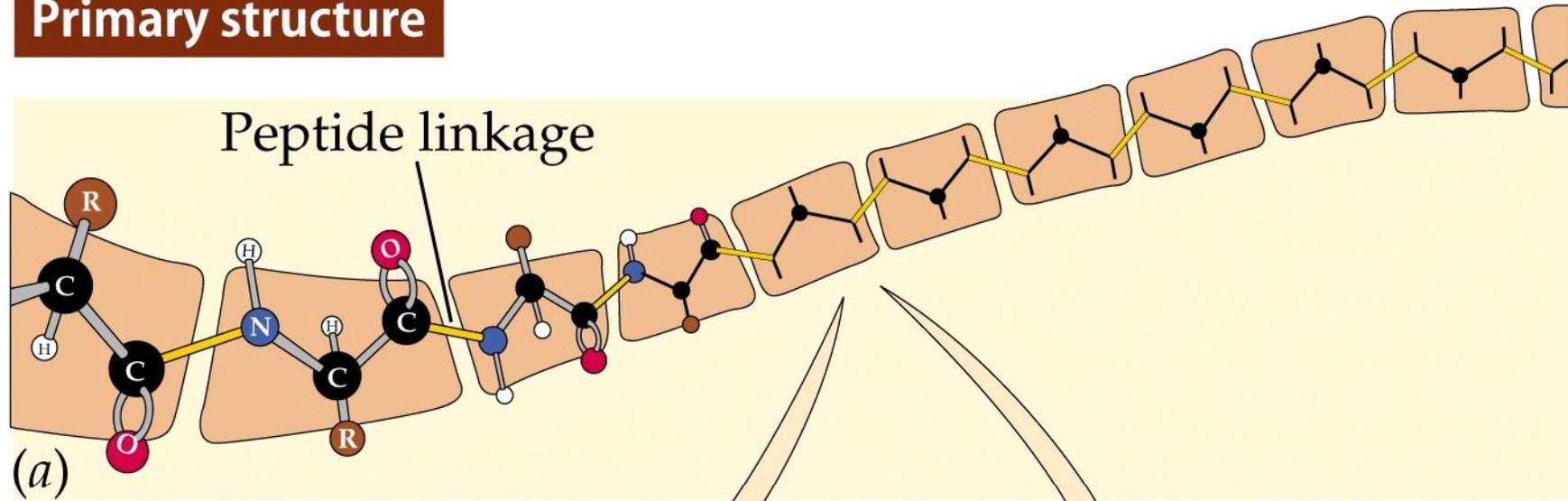
Quali?



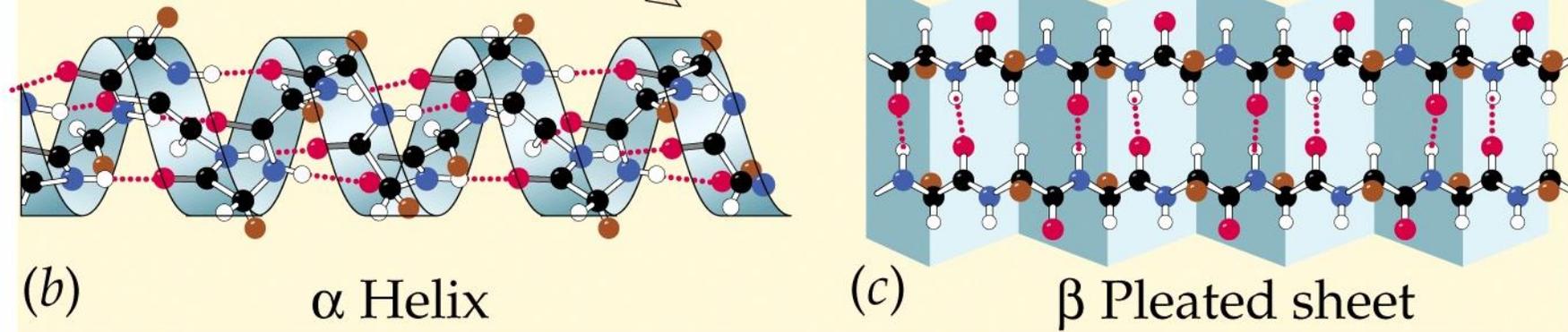
Due o più filamenti beta tendono ad affiancarsi lateralmente e, formando legami a ponte di idrogeno fra di loro, generano strutture estese, pieghettate, dette **foglietti** .

Nelle strutture , i legami a H si formano quindi fra tratti di catene affiancate, anziché fra residui vicini del medesimo tratto, come nell' -elica.

Primary structure



Secondary structure



Esistono proteine costituite prevalentemente da struttura secondaria?

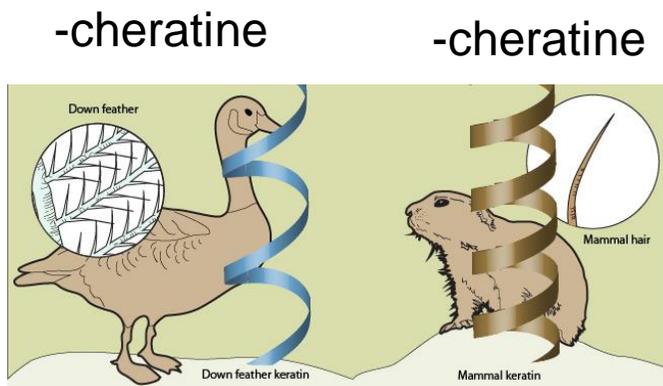
Proteine Fibrose

Insolubili in acqua

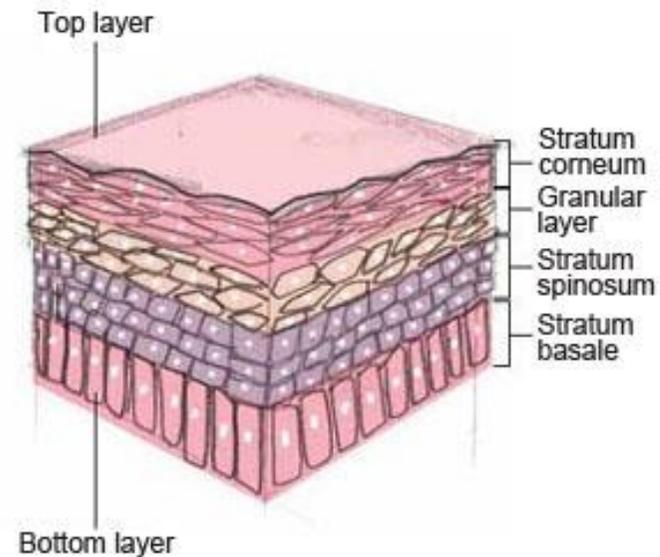
Utilizzate per **STRUTTURE DI SOSTEGNO** (impalcature)

Seta, cheratine, collagene

Capelli, lana, penne e piume, unghie, artigli zoccoli, corna, **STRATI ESTERNI della PELLE**



EPIDERMIS STRUCTURE



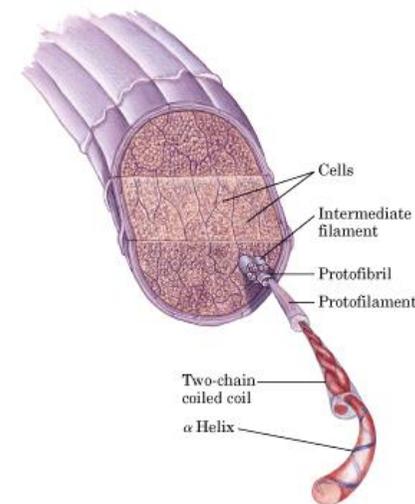
α elica
della cheratina



Avvolgimento
avolto
a due catene



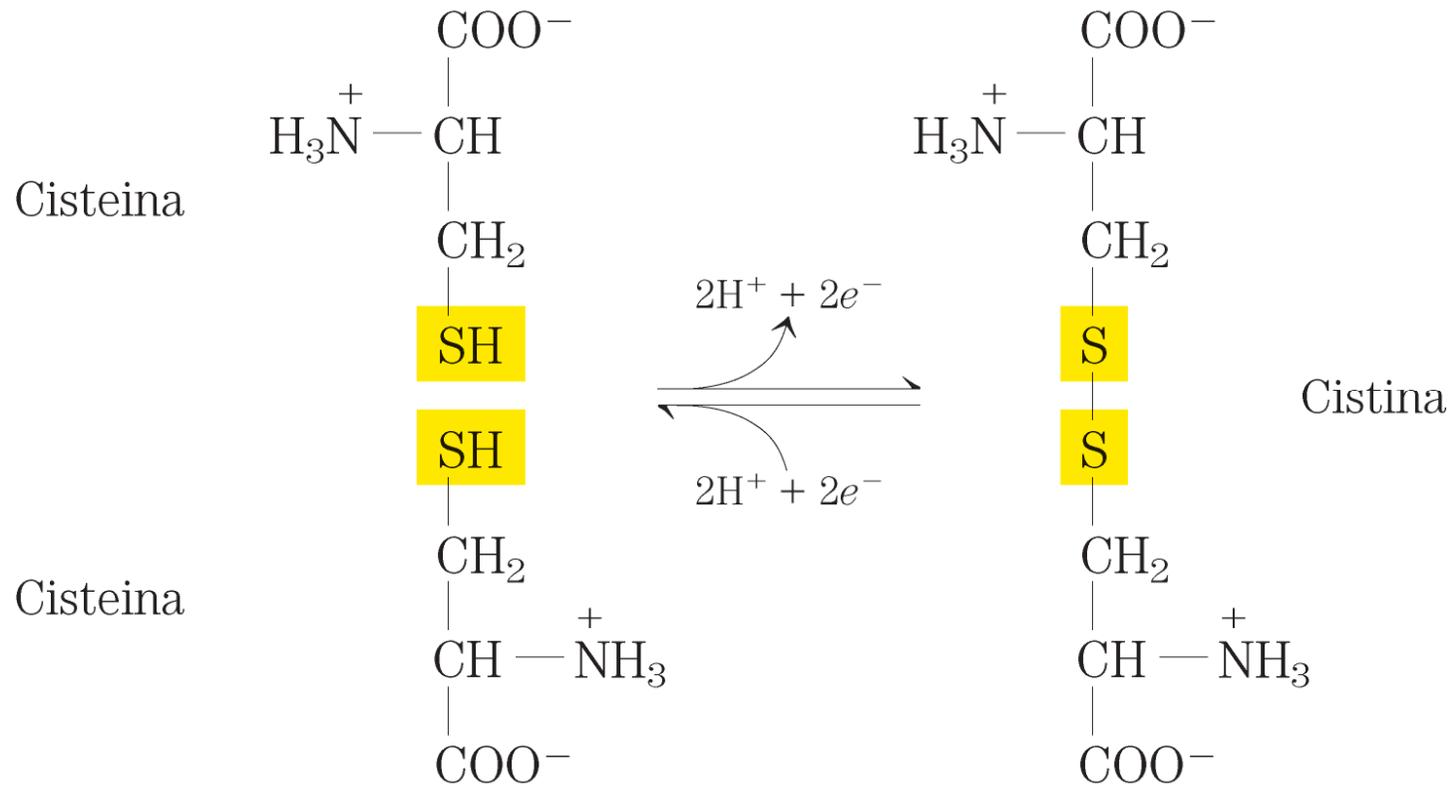
Protofilamento {  } 20-30 μ



Cross section of a hair
(b)

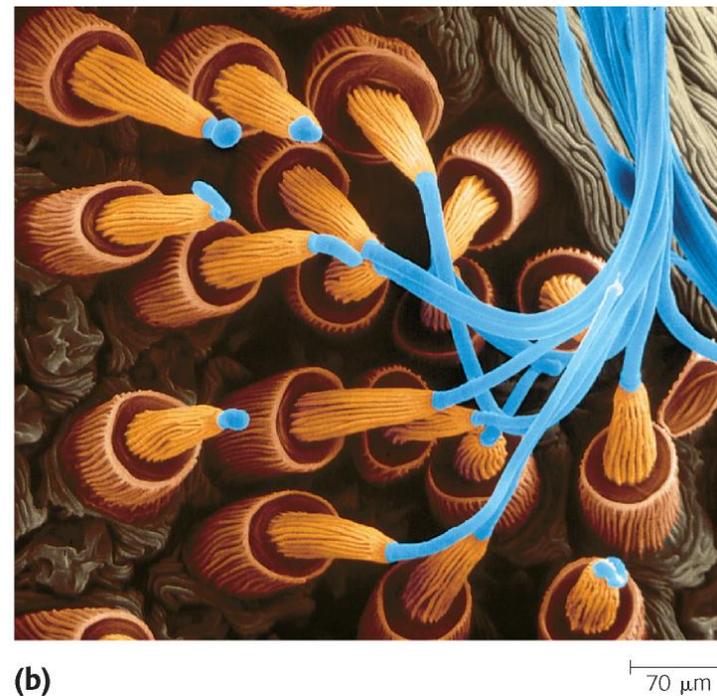
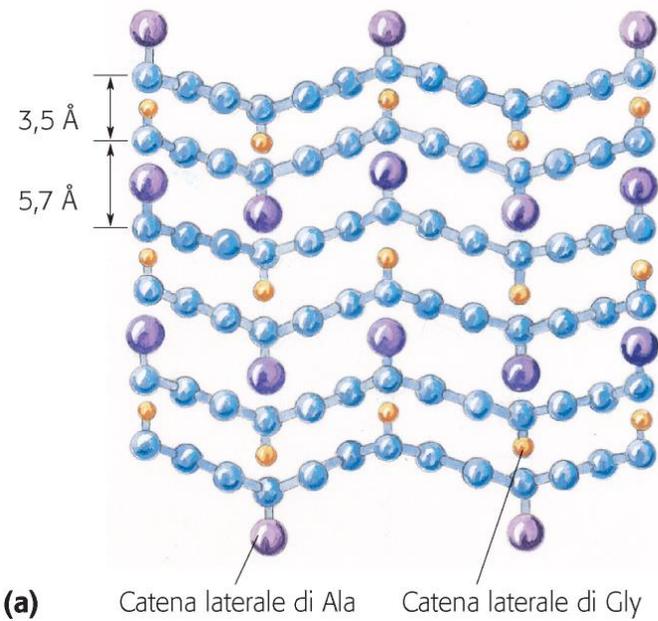
Protofibrilla {  } 40-50 \AA
(a)

Le α -cheratine differiscono tra loro per la % di Cys: formazione di ponti disolfuro tra le catene.

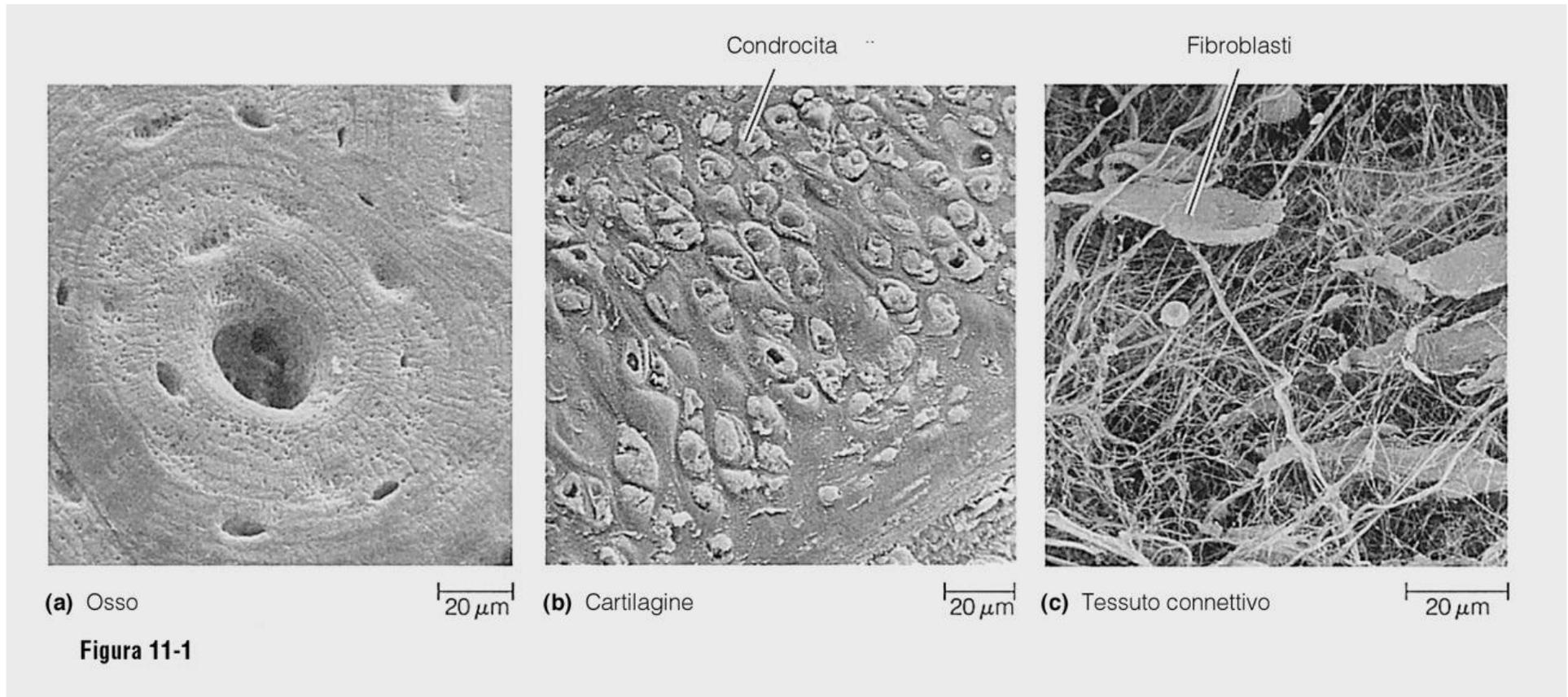


>Il numero di ponti disolfuro, > sarà la resistenza della fibra alla trazione e la sua durezza

FIBROINA DELLA SETA



“ Il **Tessuto Connettivo** fornisce il supporto strutturale e metabolico di organi e altri tessuti all'interno dell'organismo.



“Tutti i tessuti connettivi sono formati da due principali costituenti:

- Cellule
- Matrice Extra Cellulare

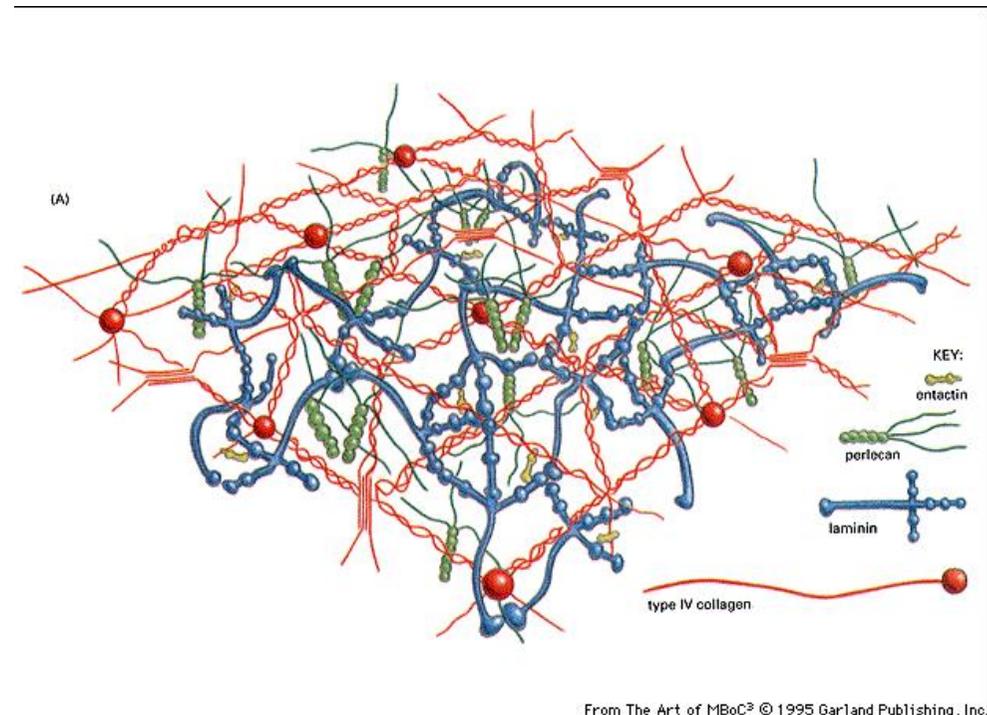
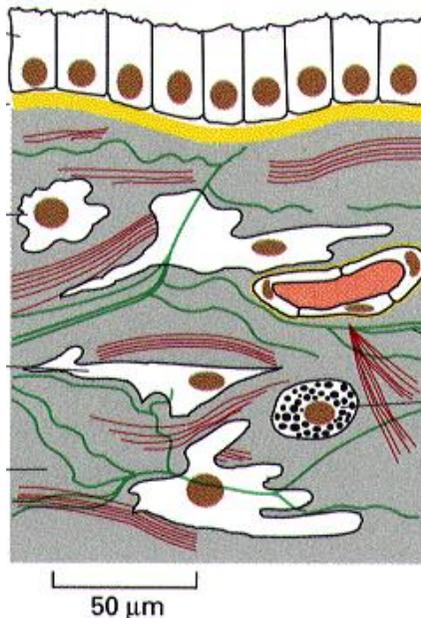
PROTEINE FIBROSE e MATRICE EXTRACELLULARE

“La **matrice extracellulare** è un’intricata **RETE DI MACROMOLECOLE** che riempiono lo spazio extracellulare.

“Molto abbondante nei tessuti connettivi, che formano l’impalcatura del corpo dei vertebrati.

“Svolge un ruolo regolativo su molte proprietà dei tessuti, influenzandone la migrazione, la proliferazione, la forma e le funzioni metaboliche.

“La matrice viene prodotta dalle cellule che vi sono immerse.”

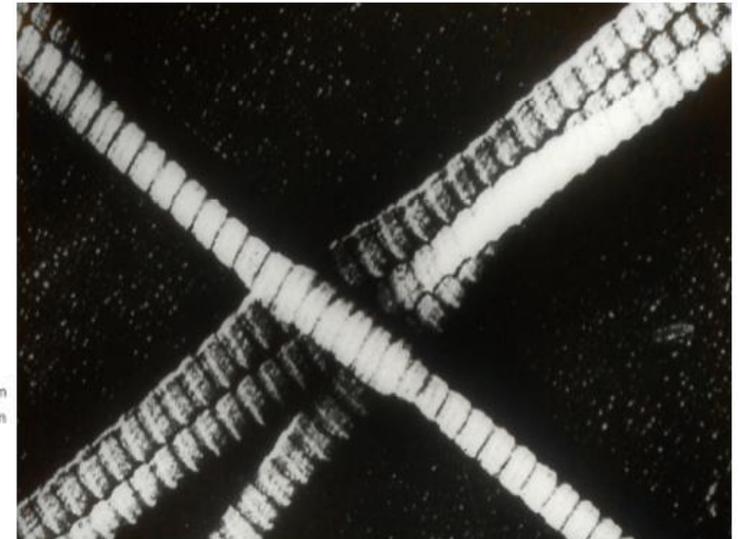
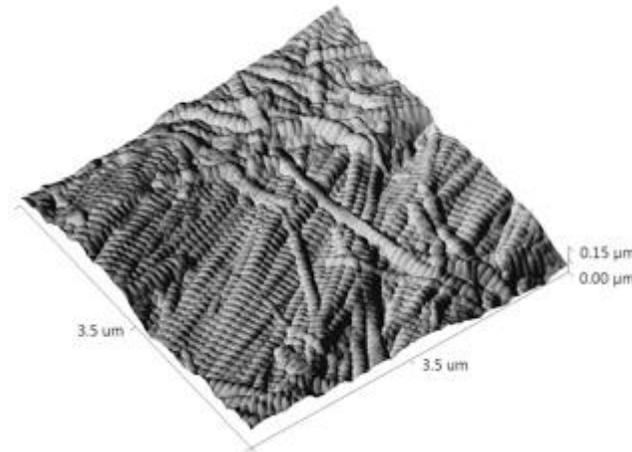
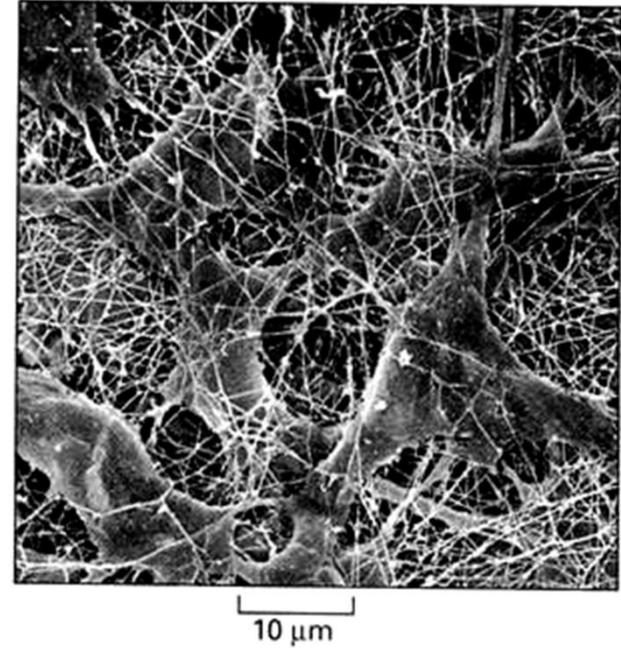


Il Collagene

Il collagene la principale proteina della matrice extracellulare di numerosi tessuti (la pelle, i capelli, i tendini, le ossa, le cartilagini, i vasi sanguigni, i denti)

È una famiglia di più di 30 proteine correlate (ogni tessuto esprime 1 o più varianti)

Forma fibre insolubili



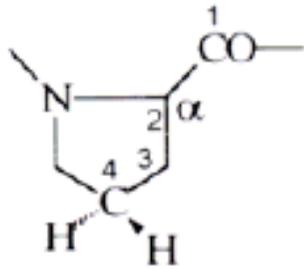
STRUTTURA 1a: Le singole catene di collagene sono caratterizzate da un elevato contenuto di **glicina** e **prolina** disposti in sequenze ripetitive:

---**Gly**-Xaa-**Pro**-**Gly**-Xaa-**Pro**-**Gly**-**Pro**-**Pro**-**Gly**-Xaa-Yaa-**Gly**-Lys-Yaa-**Gly**-Xaa-**Pro**-**Gly**---

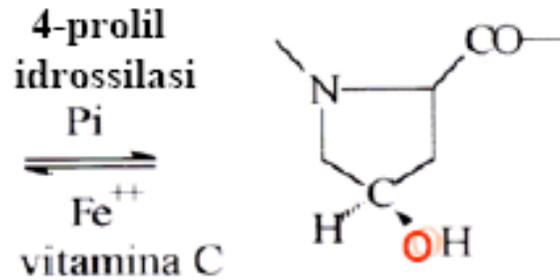
STRUTTURA 2a:

Le catene assumono una conformazione ad **ELICA ESTESA**, determinata dalla presenza di Pro. L'elica risultante è diversa dall' α -elica essendo priva di legami-H intracatena.

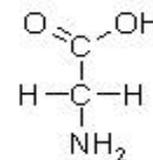
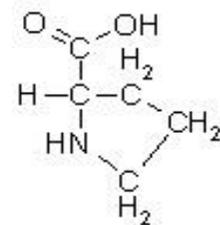
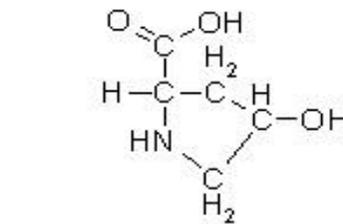
a secondo del tipo di variante, una percentuale superiore al 10% dei residui di prolina è modificata a idrossi-prolina dalla 4-prolil-idrossilasi, enzima che necessita di uno ione Fe^{++} e acido ascorbico (vit.C) come cofattori



prolina



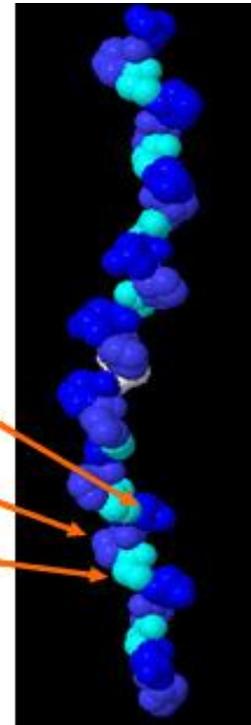
4-idrossiprolina



Hydroxyproline

Proline

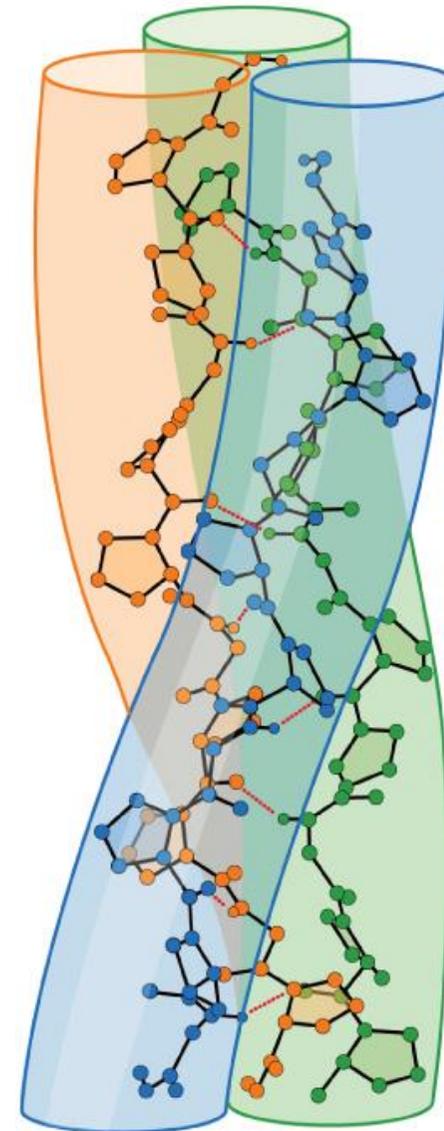
Glycine



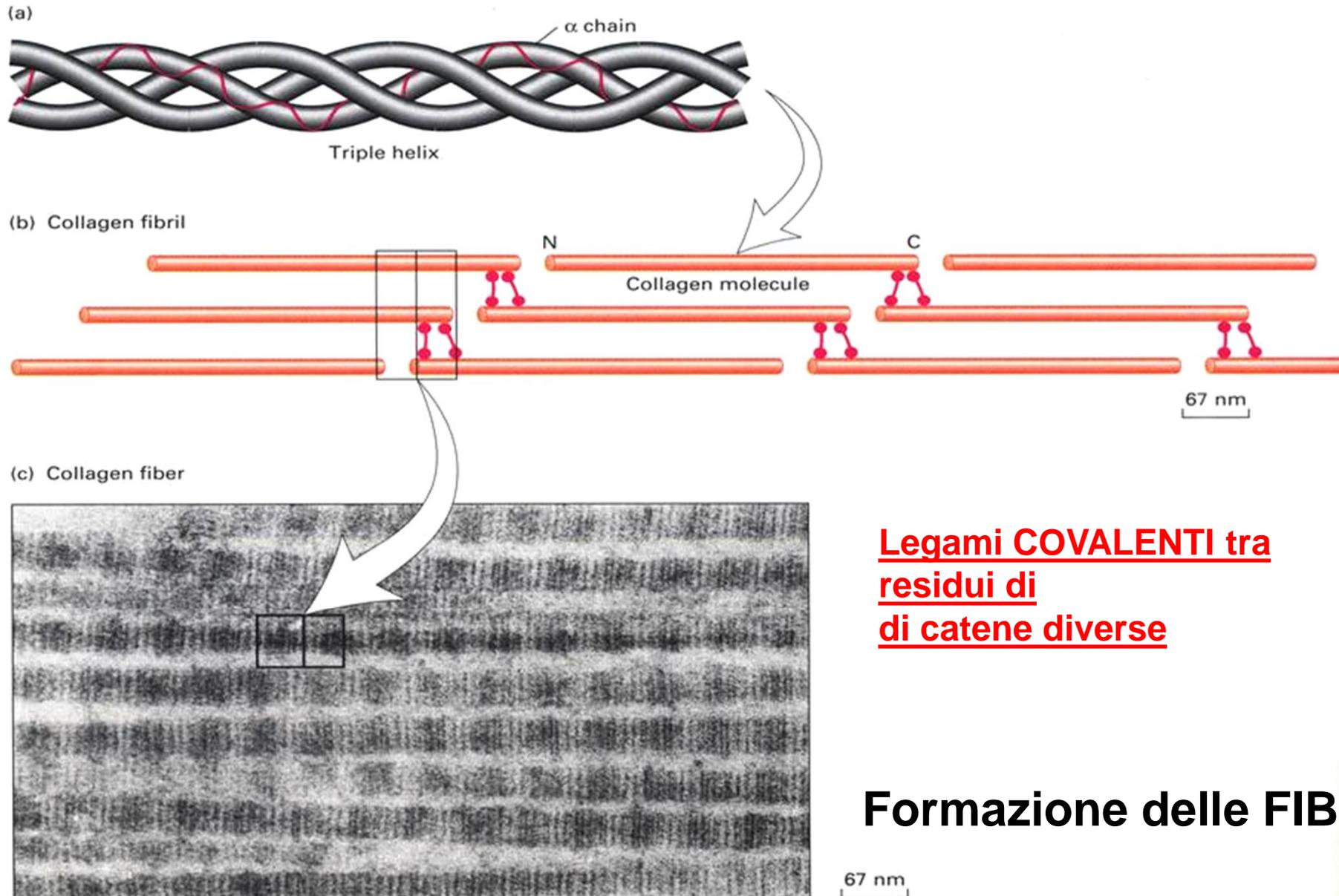
STRUTTURE superiori :
Tre catene di procollagene si avvolgono attorno ad un'asse comune per formare una **TRIPLA ELICA** stabilizzata da legami-H intercatena

Per ragioni strutturali, il corretto avvicinamento delle 3 catene è garantito solo se vi è un sufficiente numero di **HO-Pro (idrossiprolina)**.

From **Protein Structure and Function**
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



MATURAZIONE EXTRACELLULARE DEL COLLAGENE:



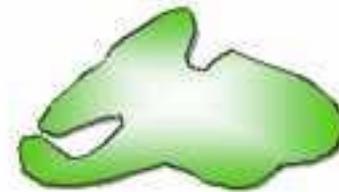


Proteine Fibrose
Insolubili in acqua
Utilizzate per tessuti connettivi
Seta, collagene, cheratina



PROTEINE GLOBULARI

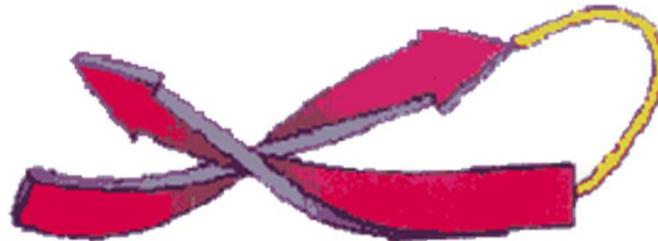
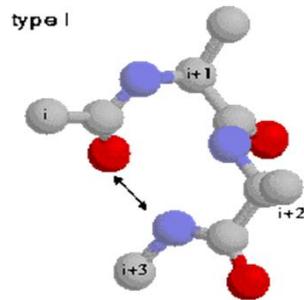
Solubili in acqua
Complessa struttura
tridimensionale



STRUTTURA TERZIARIA

RIPIEGAMENTI E ANSE

“ I **ripiegamenti** permettono alla catena di cambiare direzione fra due tratti a conformazione regolare. Residui come **Gly** e **Pro** sono frequenti nei ripiegamenti



β -struttura

“ **ANSE** note come *loop* o cappi congiungono tratti a conformazione regolare e consistono in brevi tratti di catena

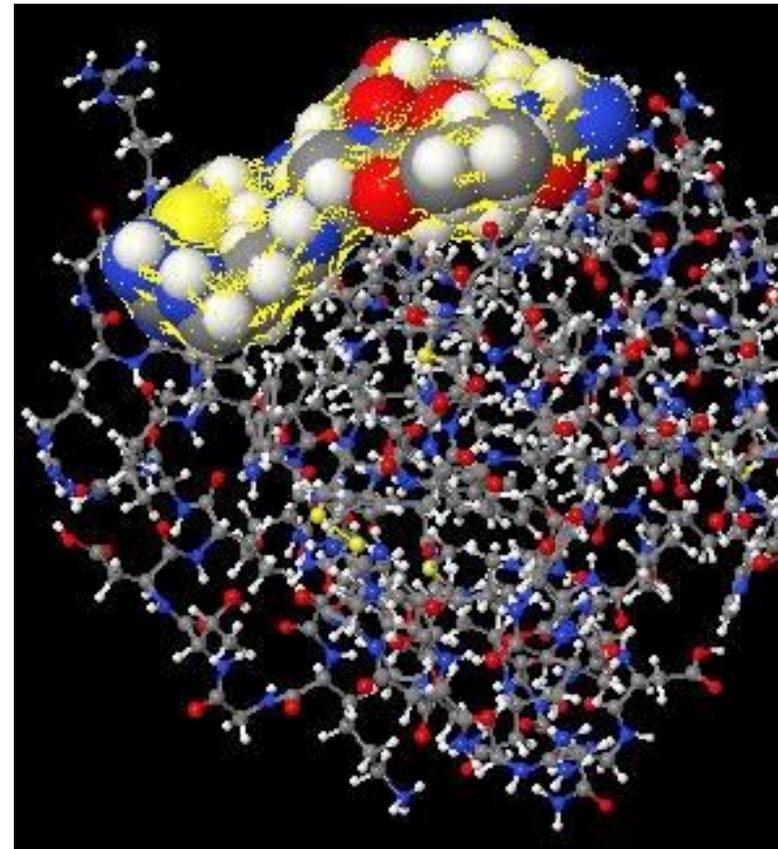
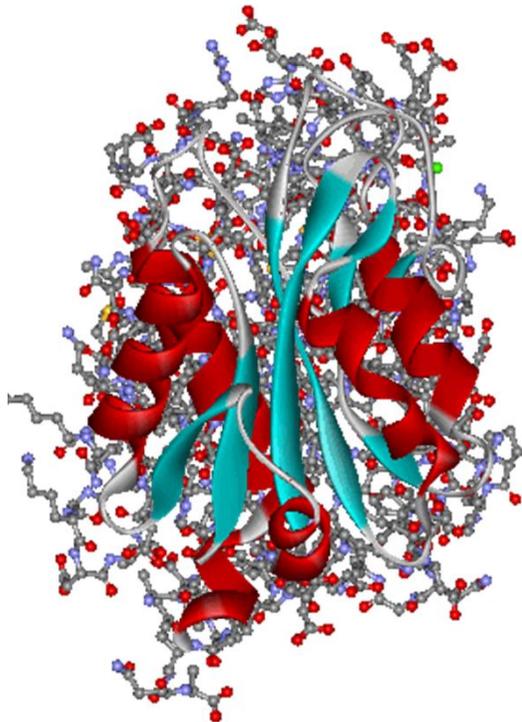


STRUTTURA TERZIARIA

Ripiegamento TRIDIMENSIONALE nello spazio di una **singola catena** polipeptidica.

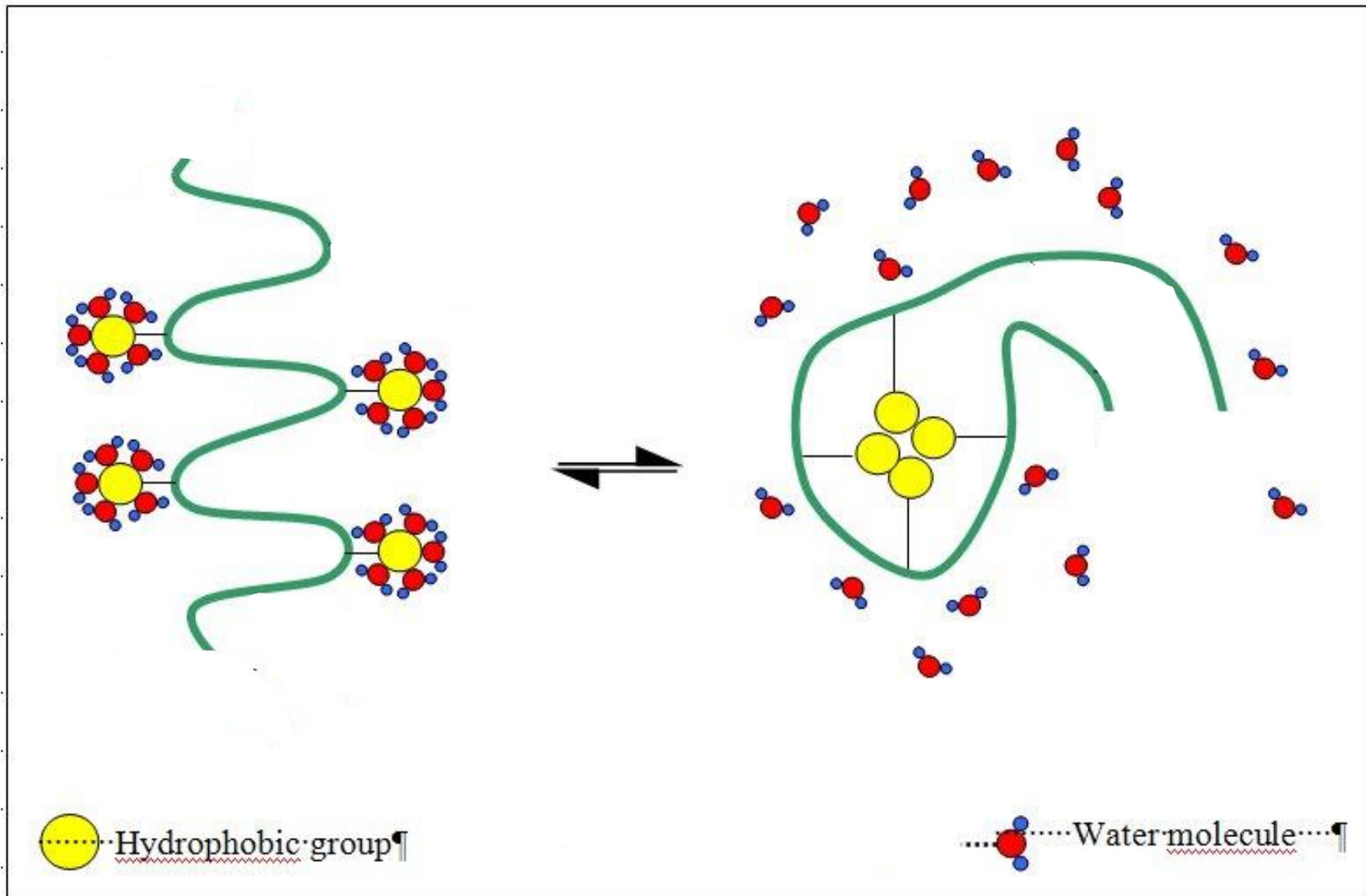
Non vi è spazio libero all'interno della struttura

“tratti con struttura
secondaria regolare (α -eliche
/ β -foglietti) si associano;



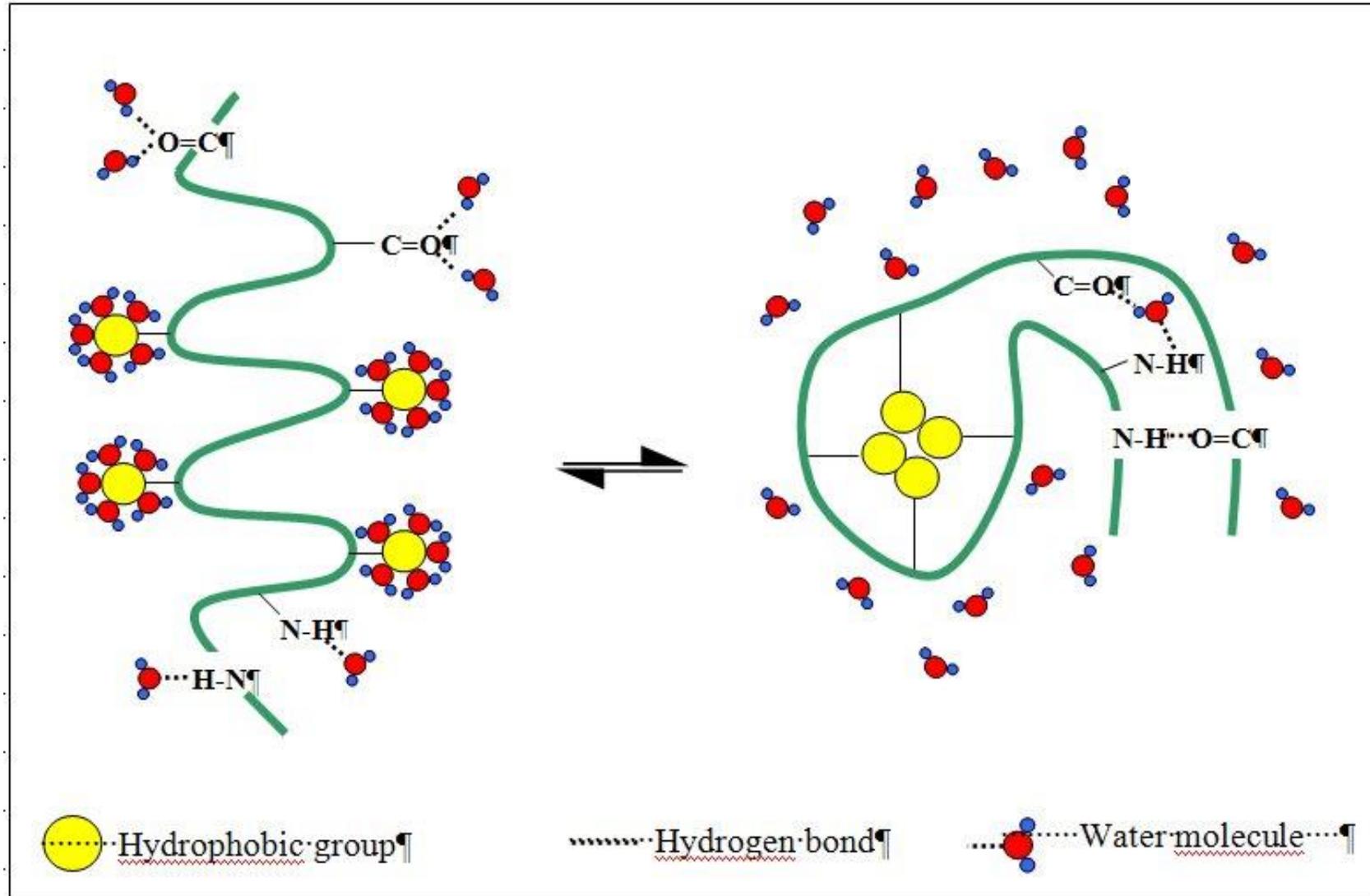
La forza motrice del ripiegamento proteico sono le INTERAZIONI IDROFOBICHE

“le catene laterali dei residui apolari si raggruppano
all'interno della struttura



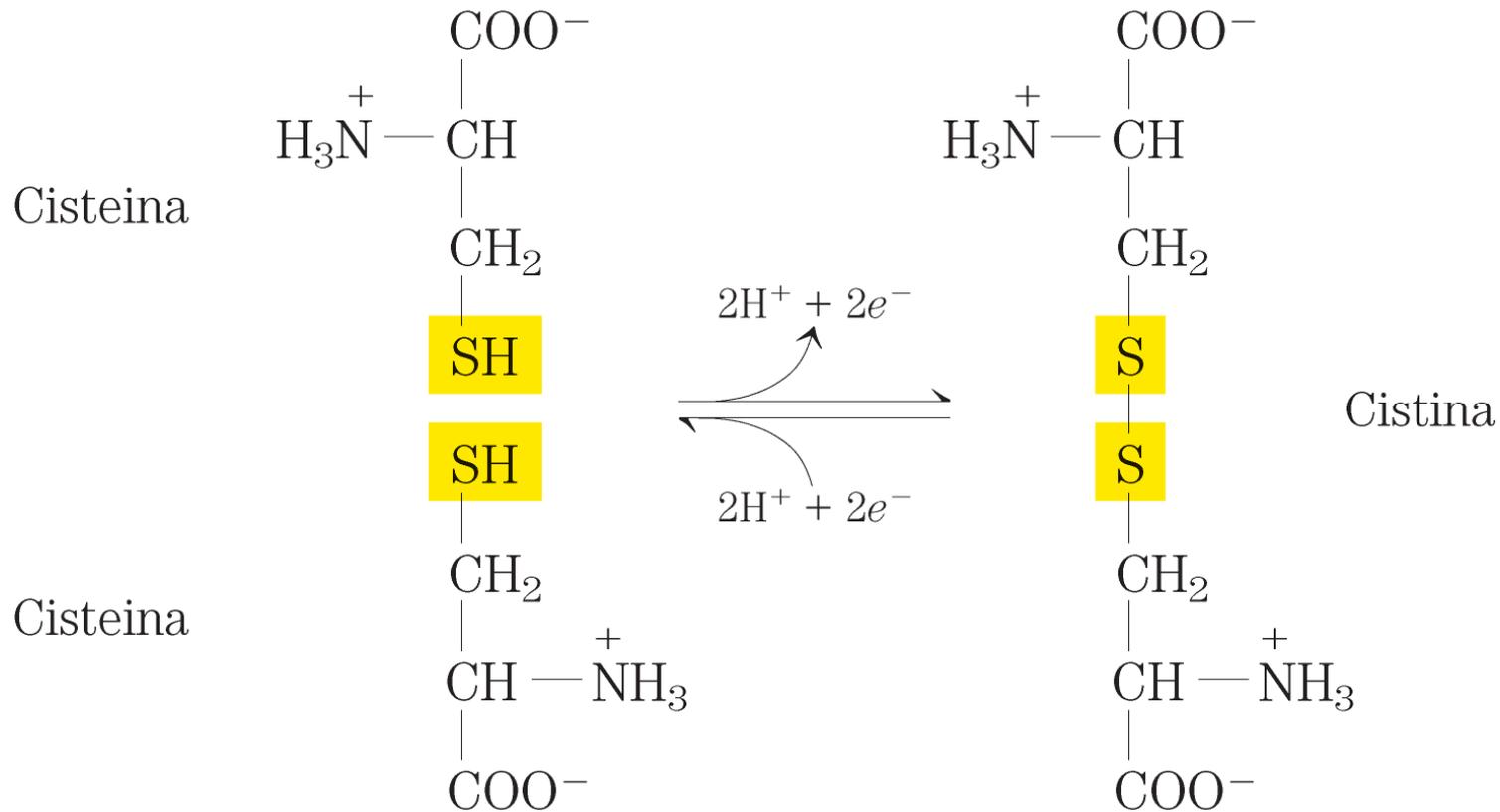
Una volta ripiegata la catena, la struttura viene stabilizzata da
Legami salini (attrazione o repulsione)
Legami \ddot{H}
Interazioni di VdW

tra gruppi R degli AA che il ripiegamento ha avvicinato

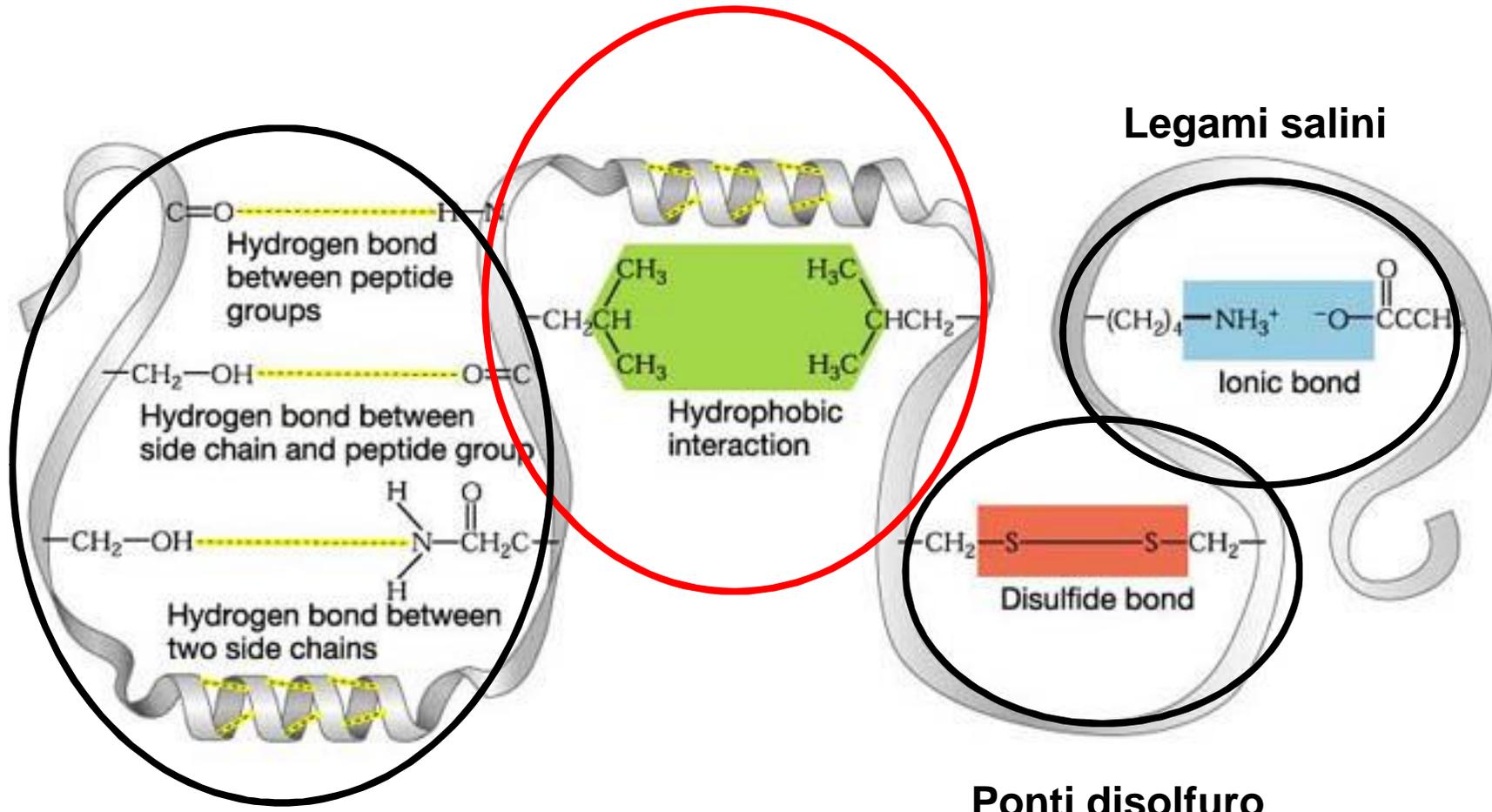


MODIFICAZIONI COVALENTI

“ se il ripiegamento ha avvicinato tra loro **cisteine** distanti nella sequenza, la formazione di **ponti disolfuro** stabilizzerà ulteriormente a struttura terziaria



INTERAZIONI IDROFOBICHE



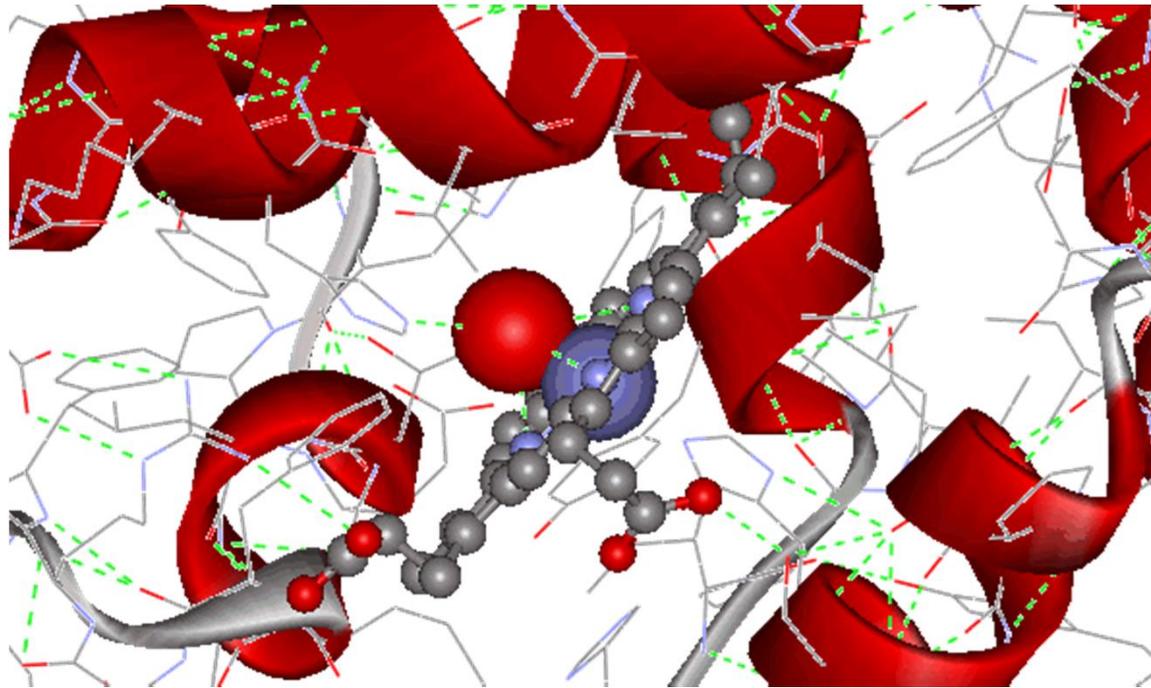
Legami idrogeno

Legami salini

Ponti disolfuro

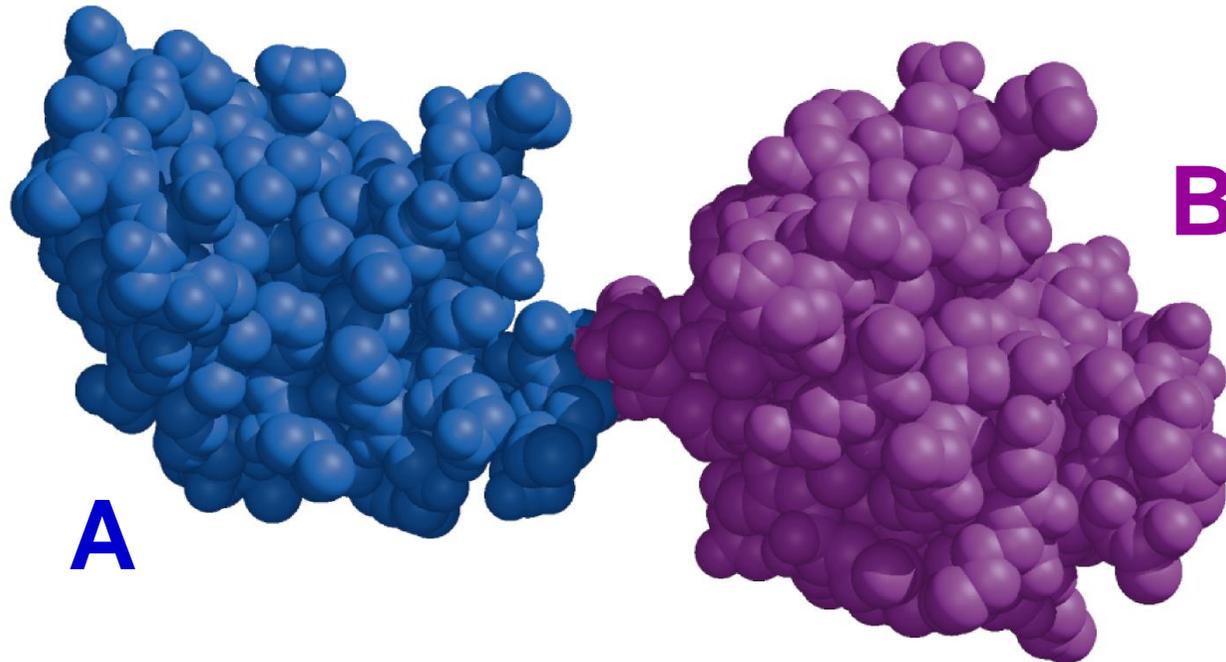
GRUPPI PROSTETICI

Molte proteine, per poter esplicare la loro funzione, richiedono la presenza di molecole non ammino-acidiche (**gruppi prostetici**) legate covalentemente o non-covalentemente



DOMINI STRUTTURALI E FUNZIONALI

Molte proteine a singola catena hanno strutture divise in domini strutturali ben distinti, separati da **segmenti flessibili**.



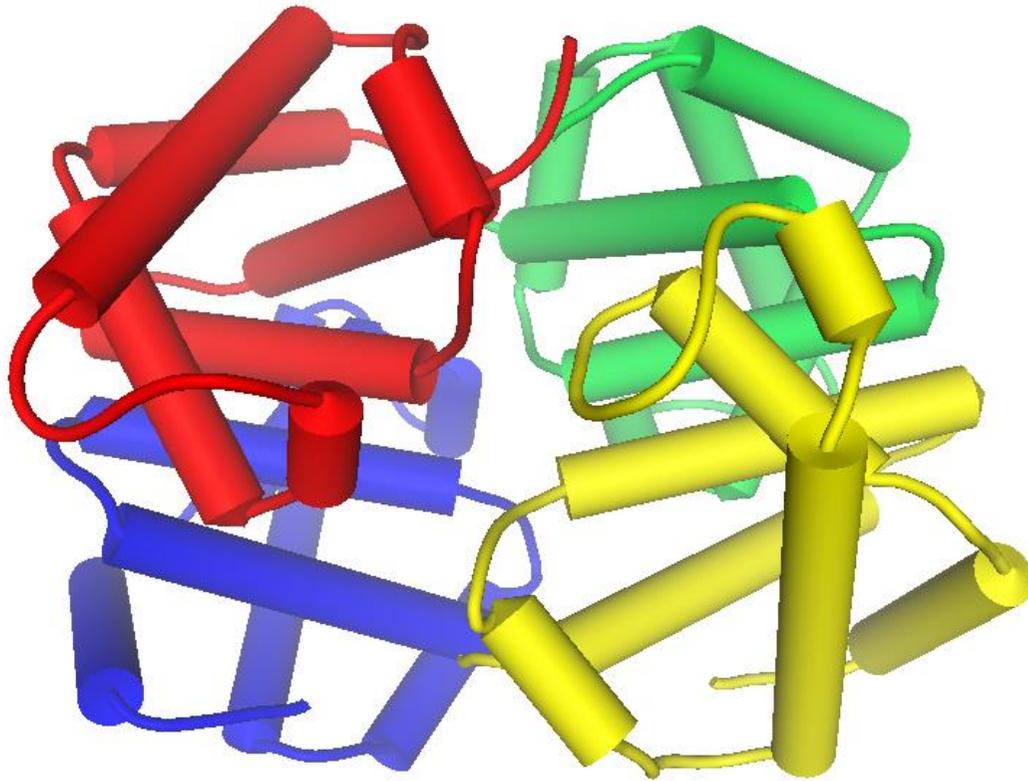
In genere questi domini hanno funzioni diverse

Es: A = dominio catalitico di un enzima

 B = dominio regolativo

STRUTTURA QUATERNARIA

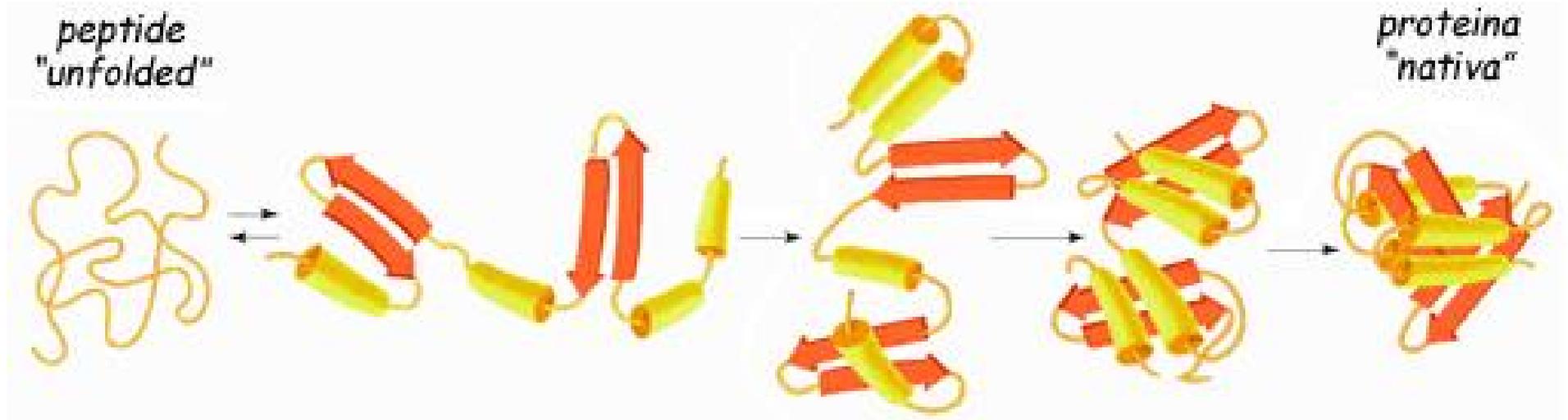
- “ Deriva dall'associazione di **più** catene polipeptidiche
- “ L'interazione può essere mediata solo da interazioni non covalenti



Hemoglobina :

un eterotetramero di tipo $\alpha_2\beta_2$

Per poter svolgere la propria funzione biologica, una proteina deve essere strutturata nella cosiddetta **CONFORMAZIONE NATIVA**.



La conformazione nativa è quella struttura 3D stabile e funzionale, caratterizzata da un **MINIMO DI ENERGIA POTENZIALE**.



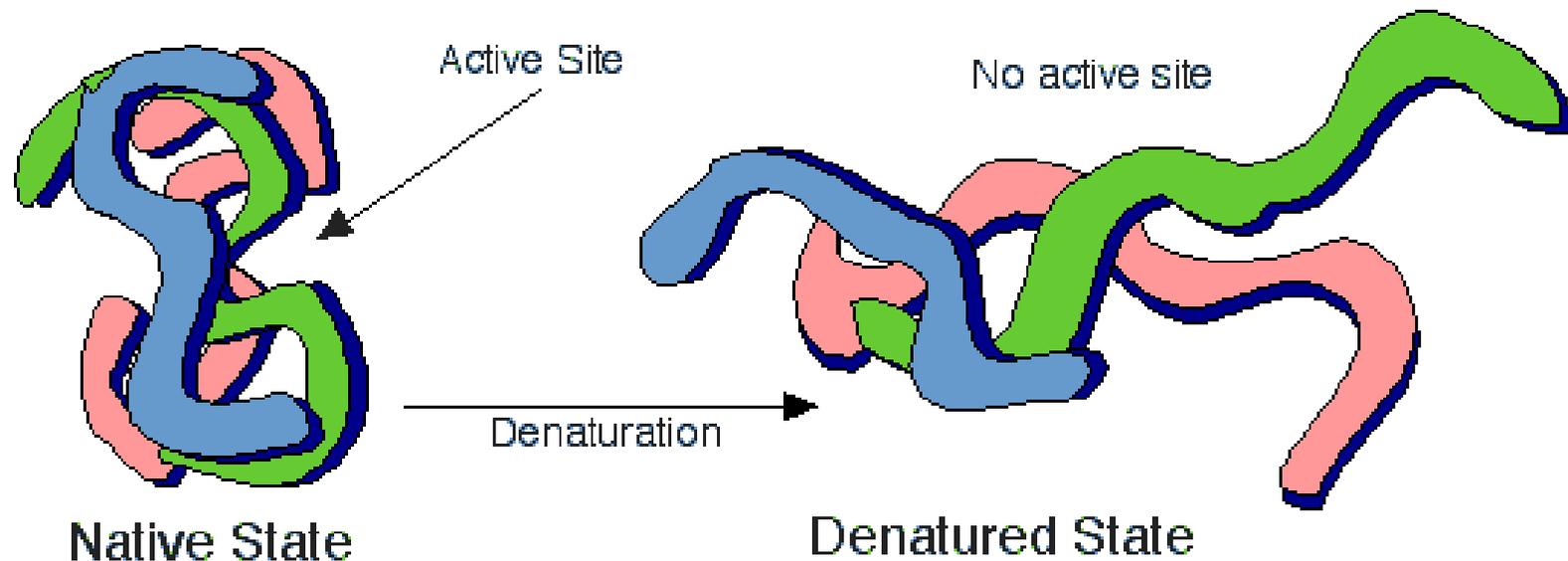
MASSIMA STABILITÀ

DENATURAZIONE: perdita delle strutture IV, III e II

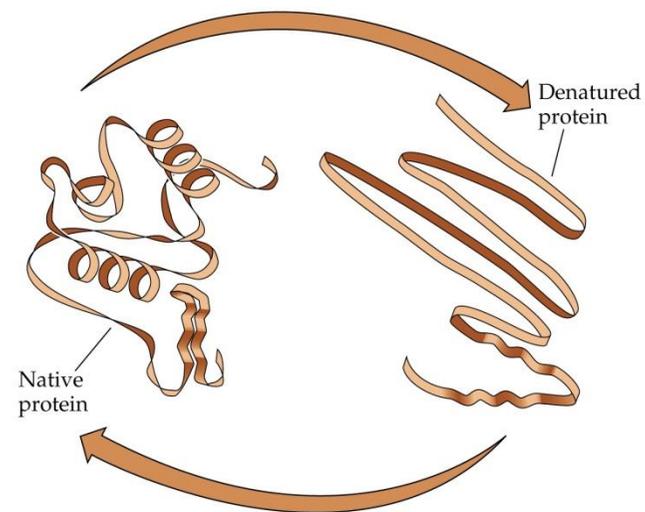
La denaturazione è causata dalla rottura dei legami deboli che stabilizzano le strutture IV, III e II.

La denaturazione delle proteine può essere prodotta dal calore, dal pH, da alcuni solventi organici (alcool, acetone), da alcuni soluti (urea), da detergenti.

La conseguenza della denaturazione è la perdita dell'attività biologica.



**Il processo di denaturazione
è reversibile**



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

**LA STRUTTURA PRIMARIA DETERMINA IL
RIPIEGAMENTO**

