

PROTEINE FIBROSE

PROTEINE FIBROSE

- Danno protezione esterna. Sono i costituenti dello strato più esterno di pelle, capelli, penne, unghie e corna.
- Danno supporto, modello e forma perché costituiscono la maggior parte dei composti organici dei tessuti connettivi, inclusi tendini, cartilagine, ossa e gli strati profondi della pelle.
- Conferiscono resistenza e/o flessibilità
- Hanno strutture più semplici delle proteine globulari: l'unità strutturale di base è una struttura secondaria ripetuta.



CHERATINE

Sono insolubili. Sono tipicamente dure e non reattive nell'ambiente naturale. Costituiscono: capelli, lana, piume, unghie, artigli, aculei, squame, corna, gusci di tartaruga, strati esterni della pelle.

2 Classi:

α -cheratina: costituita da α eliche intrecciate fra loro. È presente nei mammiferi come epitelio, unghie, peli, corna e fanoni.

β -cheratina: costituita prevalentemente da foglietti β , non da alfa eliche. È presente nei rettili (soprattutto nei serpenti costrittori, come i pitoni) e negli uccelli come epitelio, artigli, squame, penne e piume.

fanoni

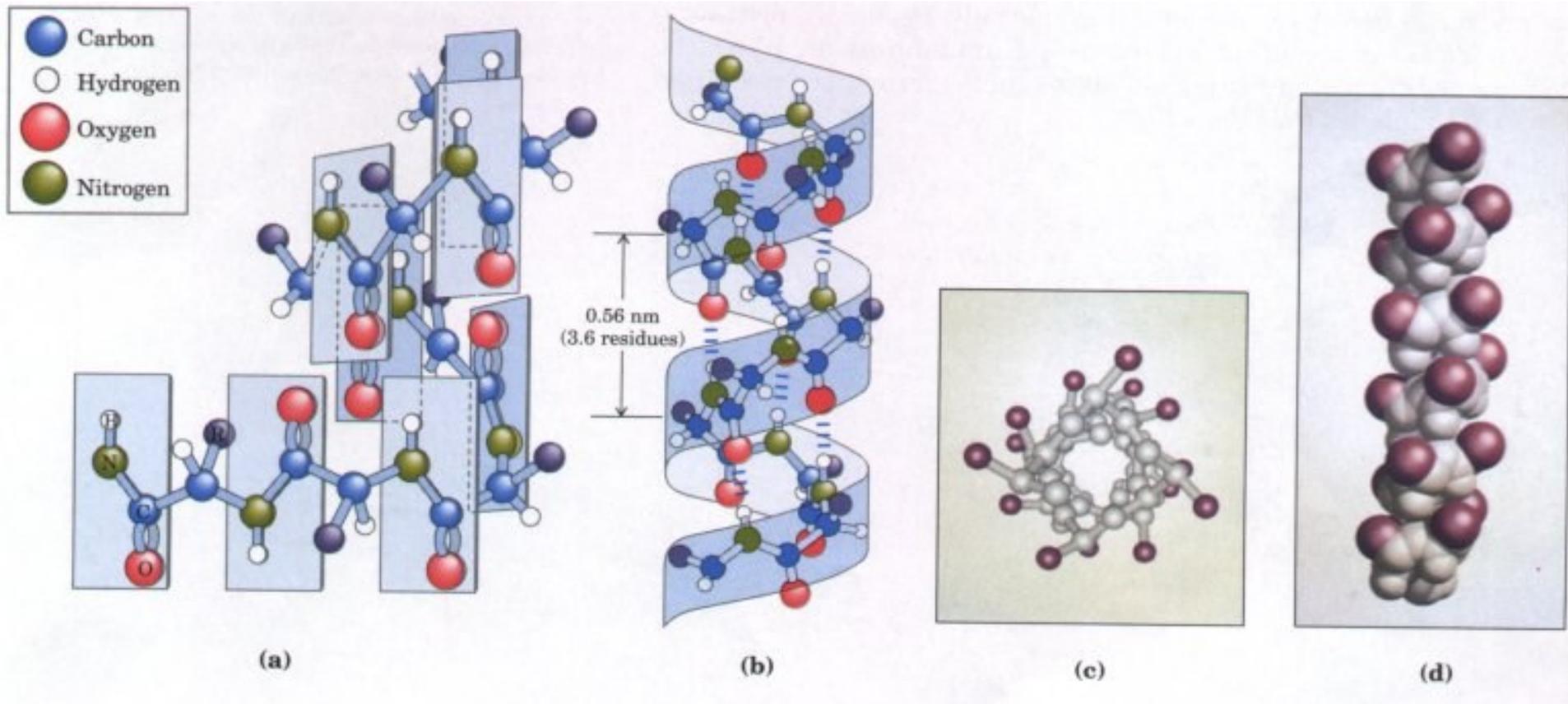


α -CHERATINE

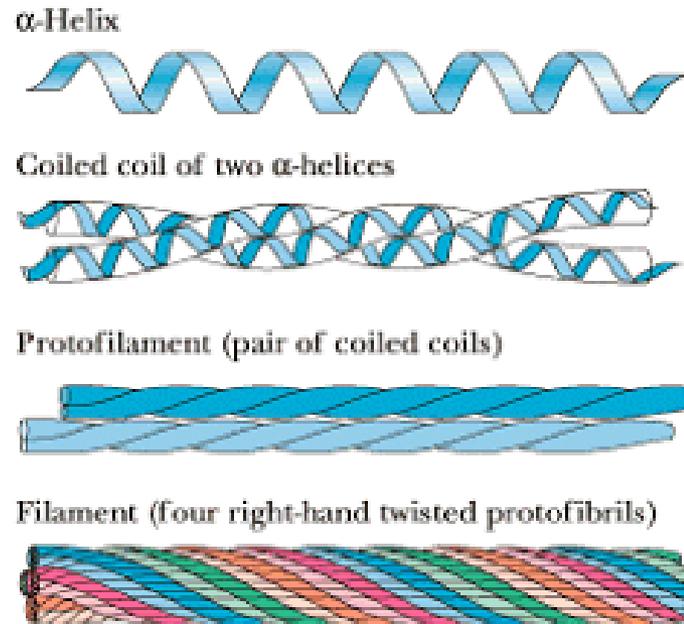
Sono una famiglia di proteine, simili tra loro per la composizione in amminoacidi e per conformazione. Appartengono alla superfamiglia delle proteine dei filamenti intermedi. Gli esseri umani hanno più di 50 varianti di questa proteina, espresse in modo tessuto-specifico. Prodotte all'interno delle cellule epidermiche, le catene polipeptidiche si organizzano in filamenti, poi questi formano delle strutture a fune che riempiono la cellula. Ad un certo punto le cellule muoiono e le pareti cellulari formano la cuticola.

Resistono alla tensione. Ricche di amminoacidi che favoriscono la formazione di α -elica. Contengono molti residui di cisteina che possono formare legami disolfuro tra catene adiacenti. Nelle α -cheratine più dure e resistenti (corno dei rinoceronti) più del 18% dei residui totali è costituito dalle cisteine dei legami disolfuro.

α -ELICA



L'unità della cheratina è costituita da una coppia di alfa-eliche destrorse strettamente **superavvolte** (*coiled-coil*) in senso sinistrorso e rinforzate da numerosi *ponti disolfuro* intercatena.

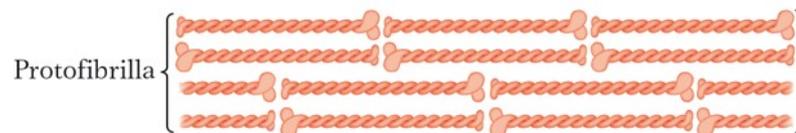
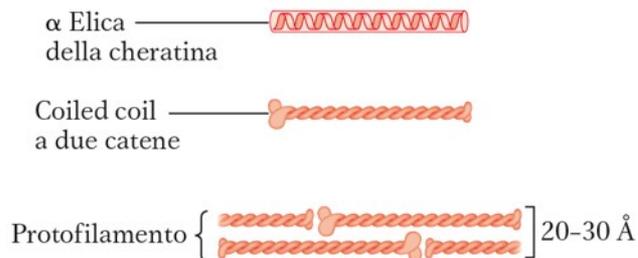


A loro volta queste unità si avvolgono fra loro a formare strutture di ordine superiore (protofilamenti, protofibrille (= 2 protofilamenti) e filamenti).

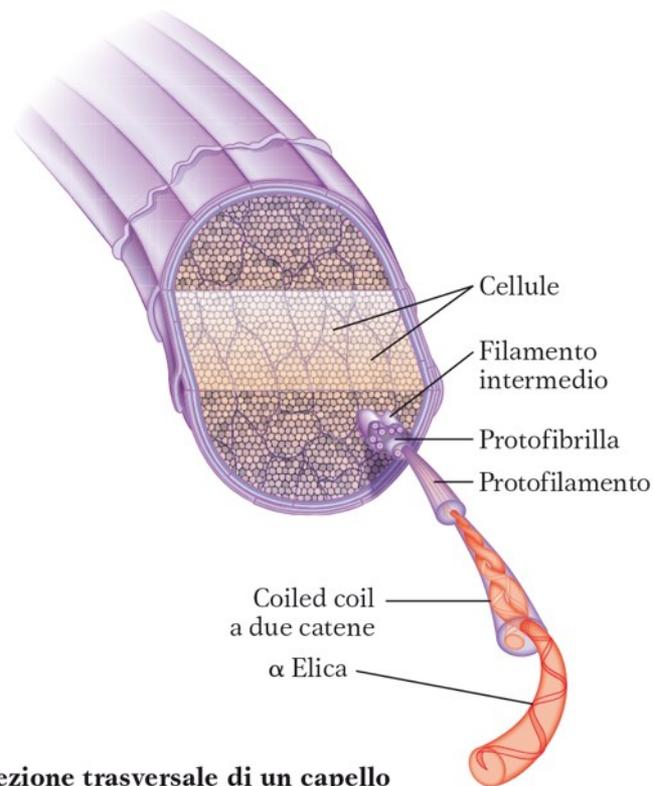
Uno schema tipico è il "9 + 2", con due protofibrille centrali circondate in modo regolare da nove protofibrille a formare un filamento. Un singolo capello è formato da numerosi di questi filamenti.

STRUTTURA α -CHERATINA NEL CAPELLO

Due polipeptidi, ciascuno in α -elica, si avvolgono uno sull'altro in modo sinistrorso, formando coiled coil. Queste si associano a formare un protofilamento e più protofilamenti formano le protofibrille. 4 protofibrille formano un filamento intermedio. La resistenza è amplificata dall'avvolgimento di più catene ad α -elica a formare supereliche, in modo simile all'attorcigliamento di fili a formare una corda. Resistente alle forze di tensione.



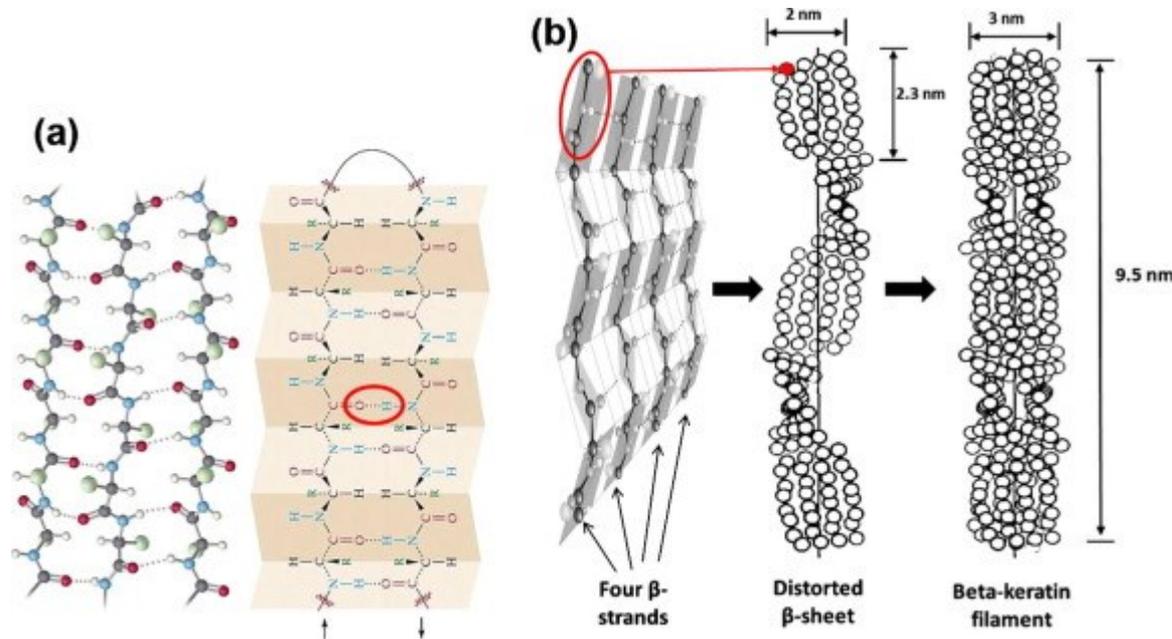
(a)



(b) Sezione trasversale di un capello

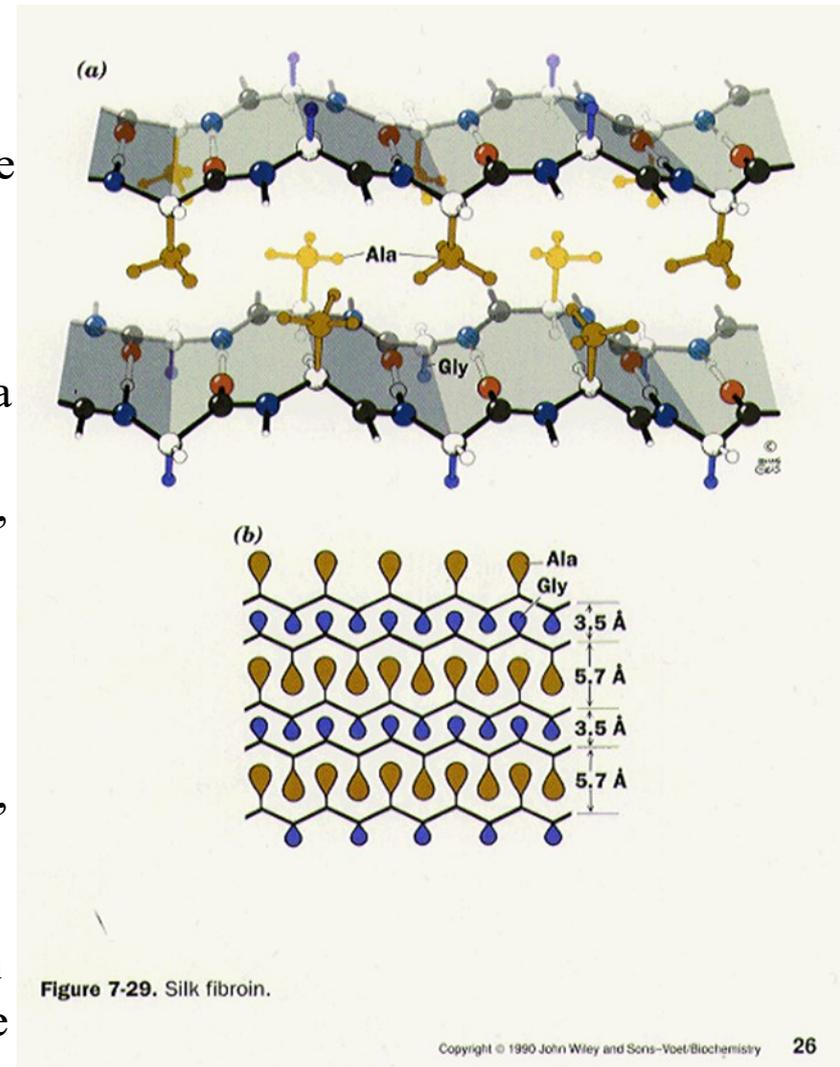
β -CHERATINE

Proteine filamentose. Presenti nei rettili (soprattutto nei serpenti costrittori, come i pitoni) e negli uccelli come epitelio, artigli, squame, penne e piume.



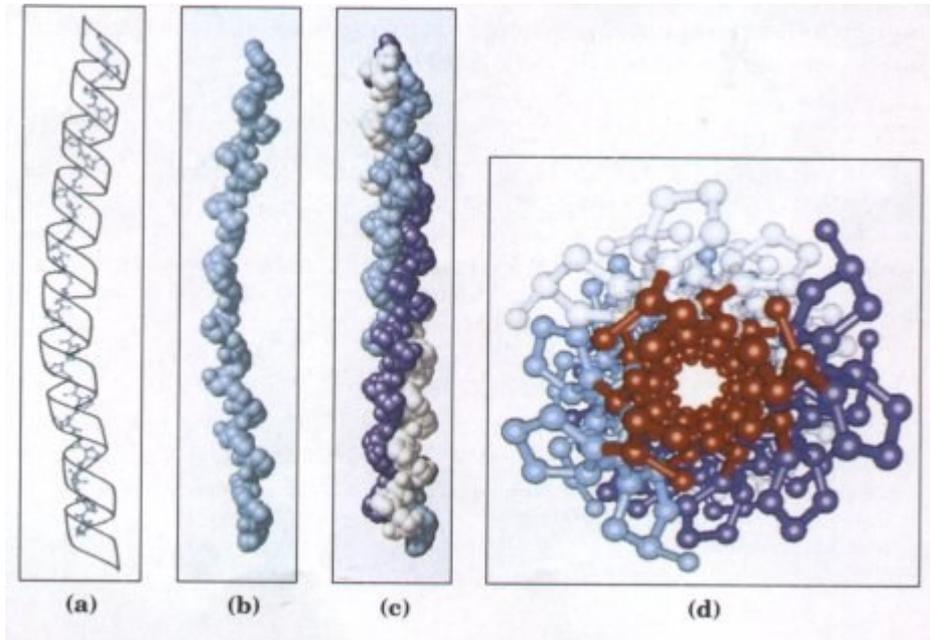
Struttura dei filamenti beta-cheratina: (a) modello a palla e bastoncino della catena polipeptidica, e il β -foglietto; (b) Schema della formazione dei filamenti β -cheratina : una catena polipeptidica si struttura a formare 4 filamenti beta, i quali si avvolgono a formare un β -foglietto distorto. Due β -foglietti si assemblano per formare un filamento di β -cheratina.

La **FIBROINA** è una proteina insolubile presente nella seta prodotta da ragni, dalle larve di *Bombyx mori* e da numerosi altri insetti. La seta allo stato grezzo è costituita da due proteine principali, sericina e fibroina. La sericina funziona da collante per le fibre della fibroina. La struttura primaria della fibroina consiste nella sequenza ripetuta (Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala)_n e la struttura secondaria è a β foglietto antiparallelo. La proteina fibroina è costituita da strati di foglietti β antiparalleli. Ci sono legami idrogeno inter-catena, tra i legami peptidici di catene adiacenti. I gruppi R sporgono sopra e sotto al piano di questo foglietto. NON ci sono ponti disolfuro fra catene. L'elevato contenuto in glicina e, in misura minore, alanina permette lo stretto impaccamento dei fogli, che contribuisce alla struttura rigida della seta e alla sua resistenza alla tensione. La combinazione di rigidità e resistenza la rendono un materiale con applicazioni in vari settori, tra cui la biomedicina e la produzione tessile.



COLLAGENE

Si trova nel tessuto connettivo: tendini, cartilagine, matrice organica delle ossa, cornea dell'occhio. È molto resistente alle tensioni.

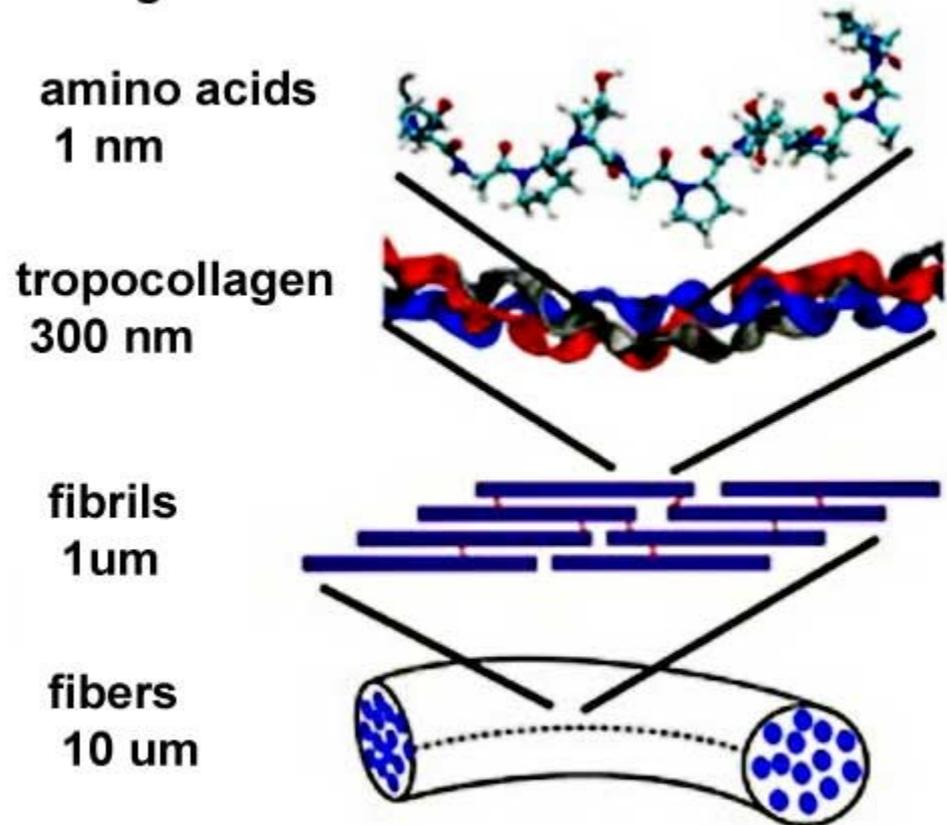


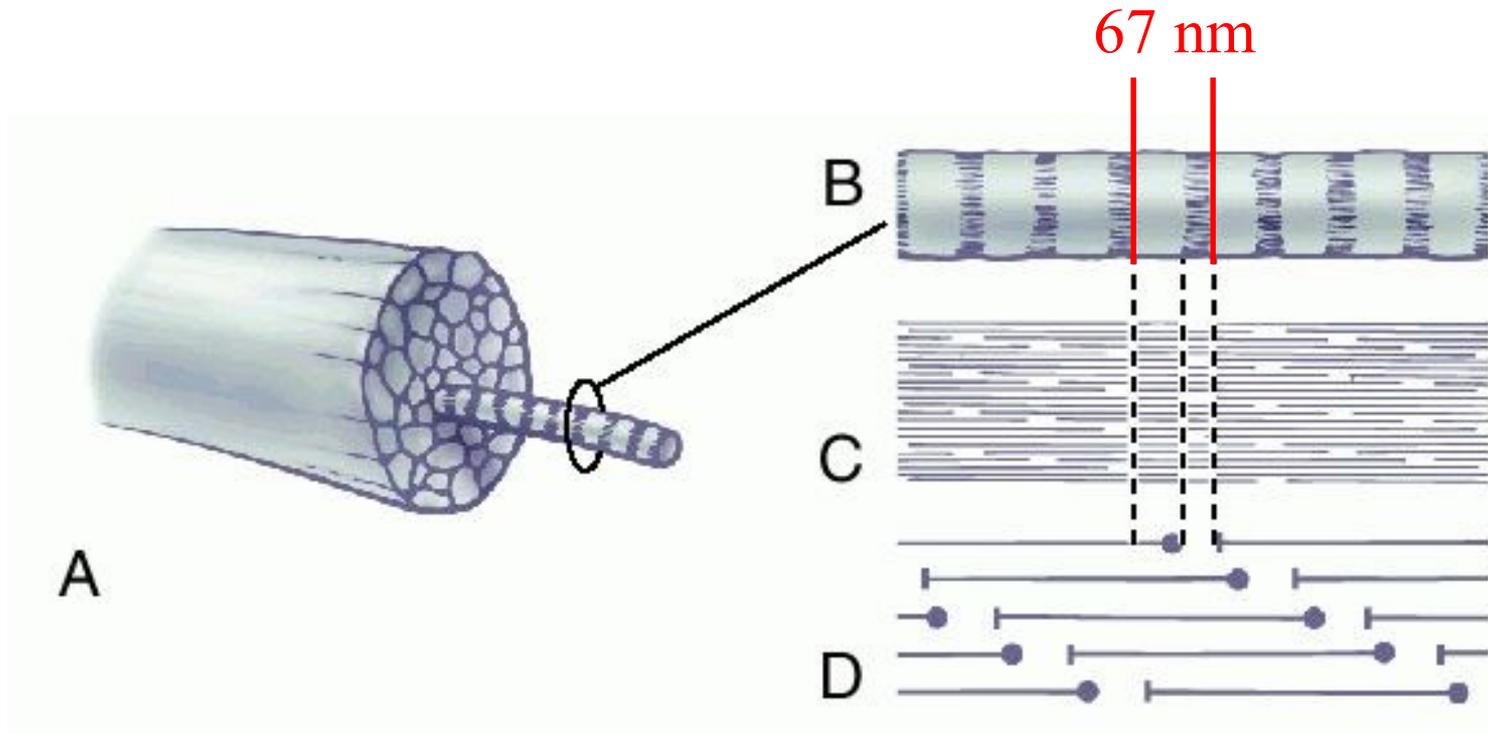
Polipeptide di collagene TIPO I (catena α):
Gly-X-Y circa 1000 AA
X = spesso è Pro
Y = spesso è 4-idrossi Pro (4-Hyp)

Ciascuna catena polipeptidica è costituita da una sequenza ripetitiva Gly-X-Y. Questa sequenza dà luogo ad una struttura secondaria ad elica, **DIVERSA DALL'ALFA-ELICA**, ad avvolgimento sinistrorso con tre residui AA per giro (a e b). Tre catene polipeptidiche si avvolgono assieme con andamento destrorso a formare una molecola di **tropocollagene** (o tripla elica del collagene), l'unità fondamentale del collagene (c e d). Il **tropocollagene**, è una struttura elicoidale superavvolta (coiled-coil). Gly (rosso) per le sue piccole dimensioni si trova all'interno della tripla elica.

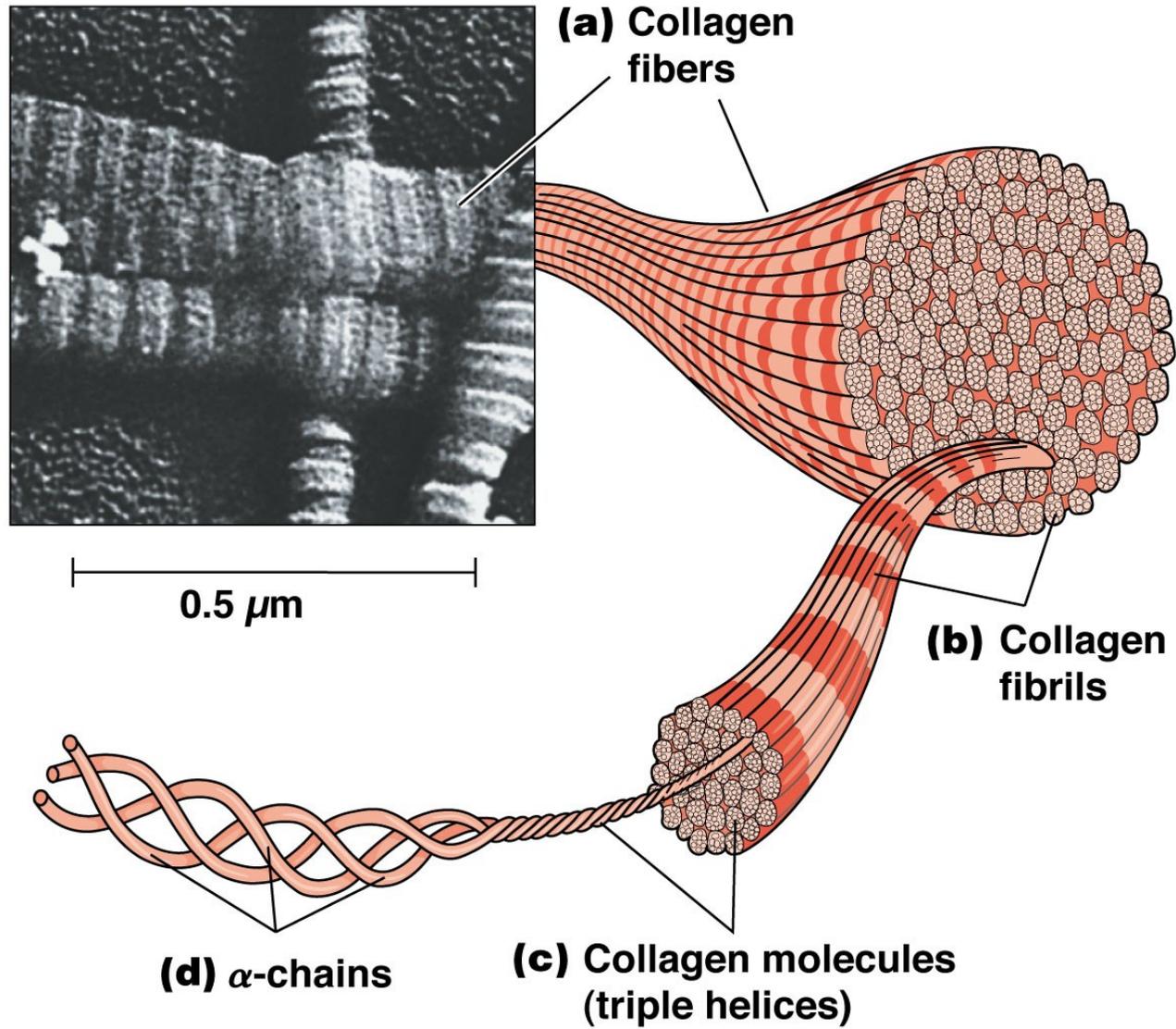
Le molecole di tropocollagene si dispongono testa-coda a formare fasci paralleli. Le teste delle molecole di tropocollagene sono disposte in modo da essere “in registro” a intervalli regolari e sono responsabili della caratteristica spaziatura di 67 nm delle striature trasversali della maggior parte dei tipi di collagene.

Collagen Fiber Structure and Size



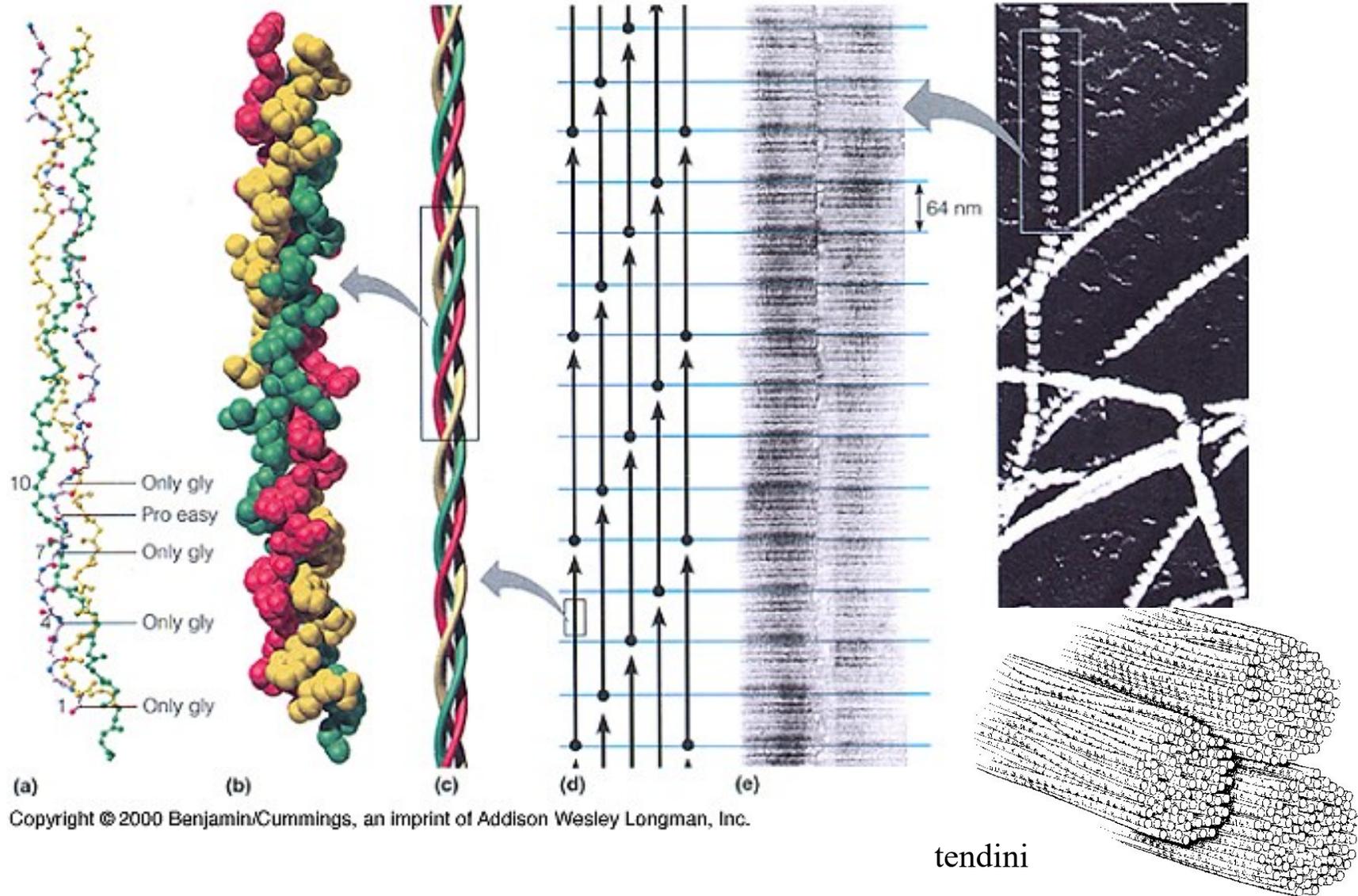


Fibra di Collagene di Tipo I (A); essa è composta da fibrille, qui mostrate dopo colorazione negativa (B). Le fibrille sono costituite da molecole di tropocollagene allineate in modo sfalsato regolare (C, D) formando una periodicità di 67 nm.

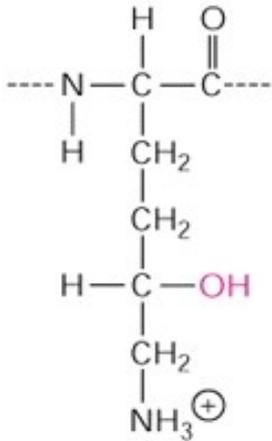


Formazione delle fibre di collagene

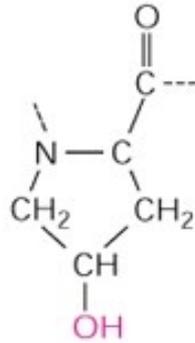
tropocollagene



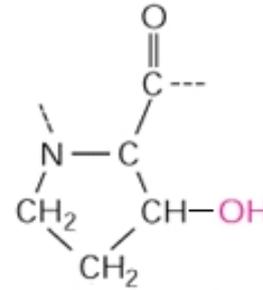
MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI



5 idrossi Lys

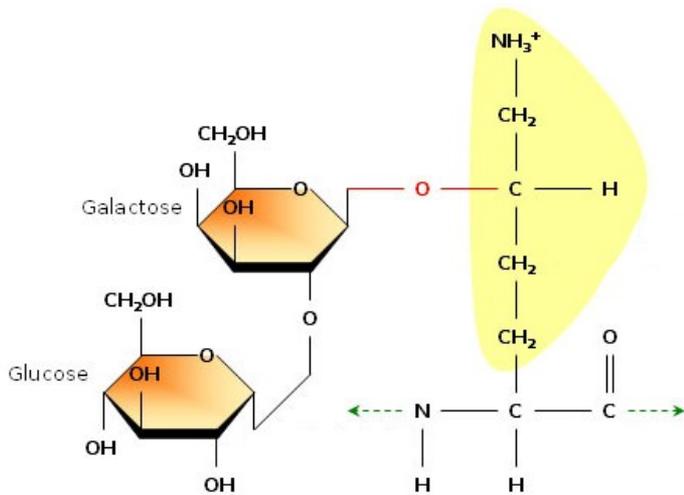


4 idrossi Pro (4-Hyp)



3 idrossi Pro (meno frequente)

idrossilazione



glicosilazione

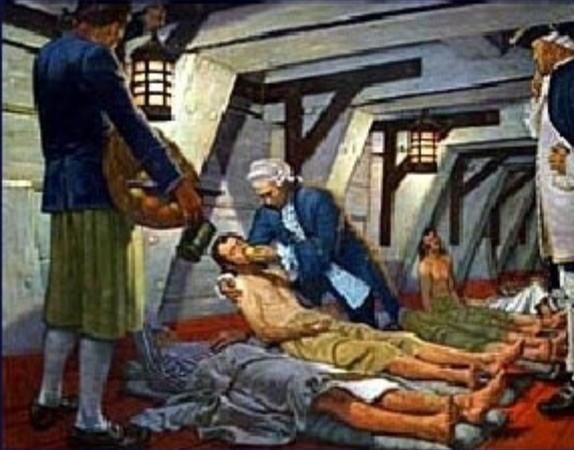
Molti residui di lisina vengono idrossilati a formare idrossilisina, che sono poi glicosilate con l'aggiunta di galattosio. Al galattosio può poi essere ulteriormente legata una molecola di glucosio. La glicosilazione inizia nell'ER, ma si verifica prevalentemente nell'apparato del Golgi; serve al corretto funzionamento del collagene. Nei "buchi« fra una testa e una coda di tropocollagene nelle fibrille si trovano le idrossilisine glicosilate, da cui l'ipotesi che la glicosilazione svolga un ruolo nell'assemblaggio delle fibrille.

La prolina viene idrossilata a 4-Hyp e i gruppi –OH introdotti sono necessari per stabilizzare la tripla elica del collagene.

Collagen is essential for maintaining tissue integrity



What's the proof?



L'idrossilazione di Lys e Pro è catalizzata da due enzimi, rispettivamente la lisilidrossilasi e la prolilidrossilasi. Entrambi possono agire solo in presenza di acido ascorbico (vitamina C), che impedisce l'ossidazione del ferro ferroso (Fe^{2+}), contenuto nel loro sito attivo, a ferro ferrico (Fe^{3+}). Una grave carenza di ascorbato è la causa dello scorbuto, una malattia caratterizzata da un difetto di fabbricazione del collagene, che si traduce in un indebolimento dei tessuti. I marinai durante i lunghi viaggi, spesso soffrivano di scorbuto, in quanto la loro alimentazione era priva di frutta e verdura, e quindi di Vitamina C.

Esistono più di 30 diversi tipi di collagene i cui geni corrispondenti sono codificati su cromosomi diversi ed espressi in tessuti diversi. Tuttavia i vari tipi di collagene sono strutturalmente simili.

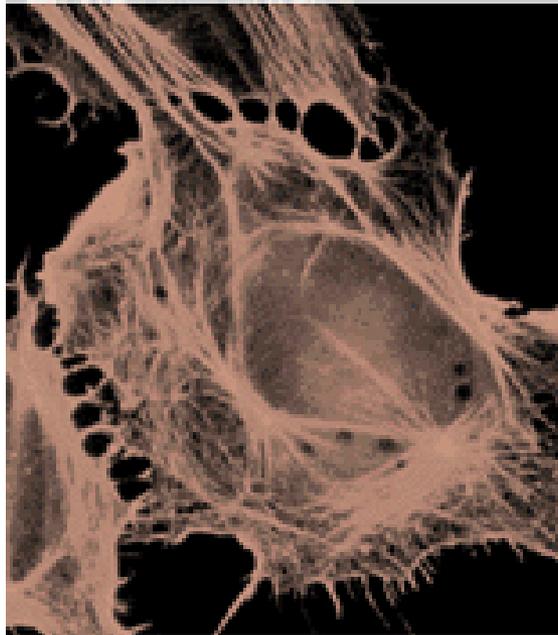
Difetti genetici umani che coinvolgono il collagene: dimostrazione della stretta relazione tra sequenza amminoacidica e struttura tridimensionale di questa proteina.

Esempio: osteogenesi imperfecta e sindrome di Ehlers-Danlos. Tutte le varianti di entrambe le malattie derivano dalla sostituzione di un solo residuo di Gly con Cys o Ser in ciascuna catena α (nelle due patologie si tratta ovviamente di due diversi residui di Gly).

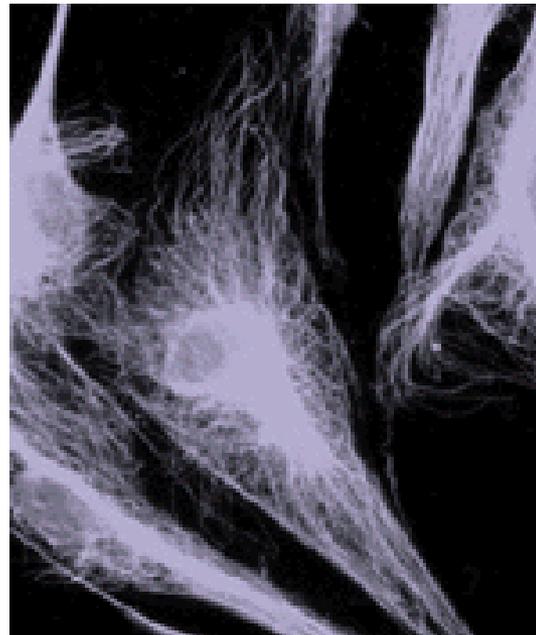
Effetti catastrofici sulla funzione del collagene, perché rompono l'unità ripetitiva Gly-X-Y, responsabile della struttura elicoidale caratteristica del collagene. Gly ha un ruolo fondamentale nella tripla elica del collagene, non può essere sostituita da nessun altro aa senza che si abbiano effetti deleteri all'interno della struttura.

ALTRI TIPI DI PROTEINE STRUTTURALI

MICROFILAMENTS



MICROTUBULES



INTERMEDIATE FILAMENTS

