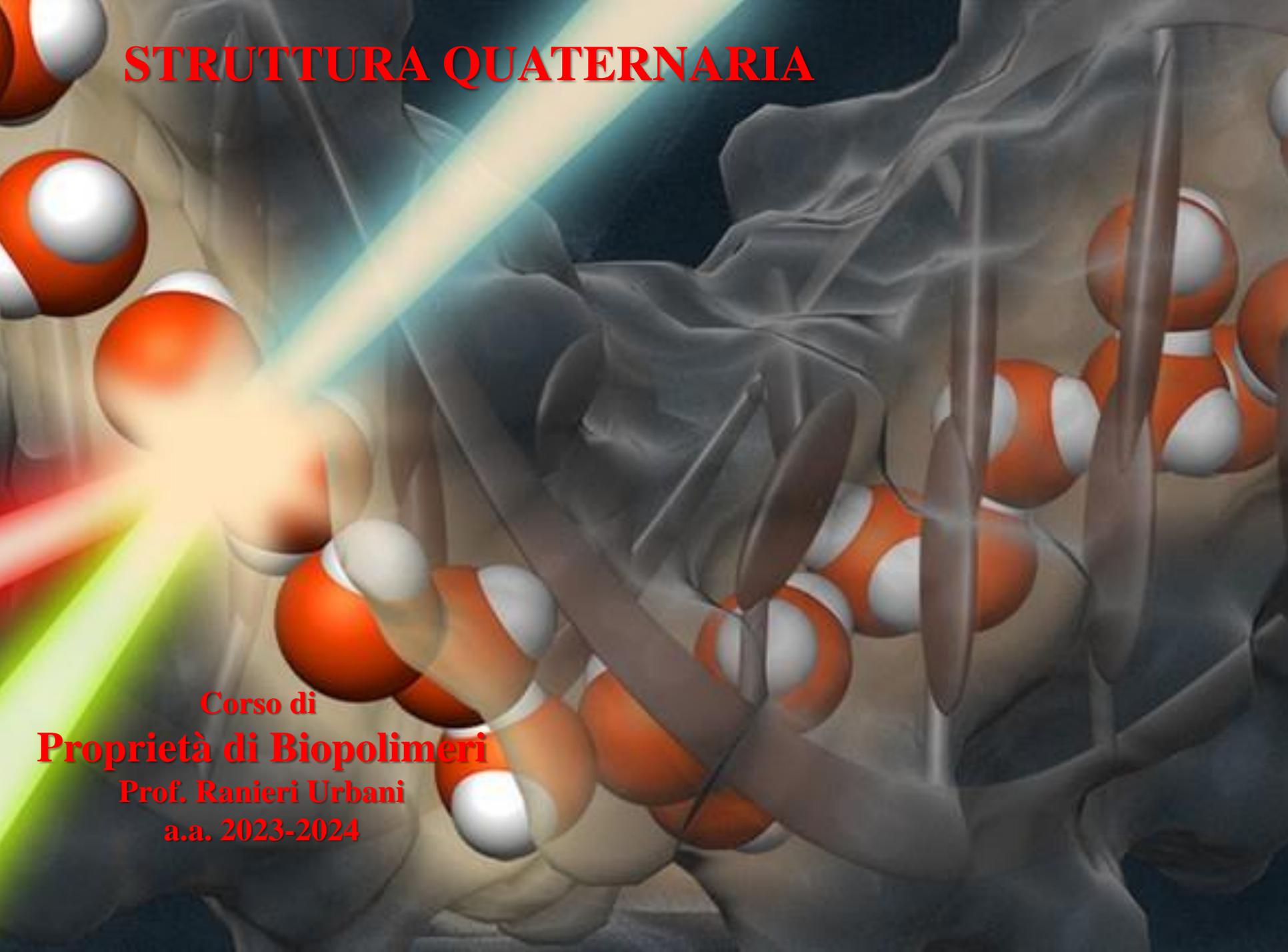
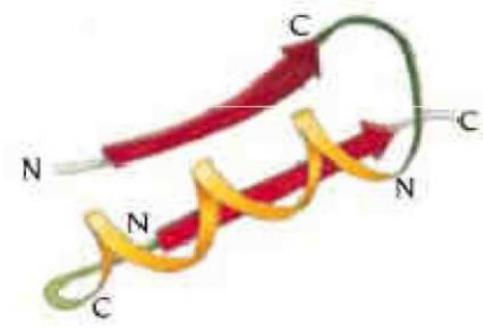
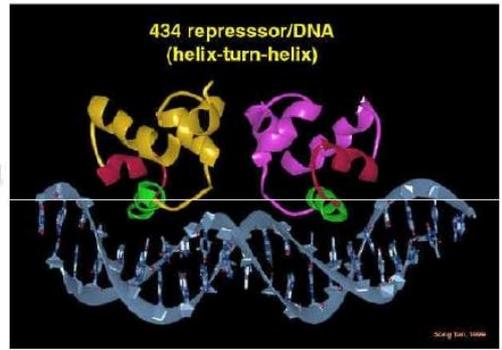
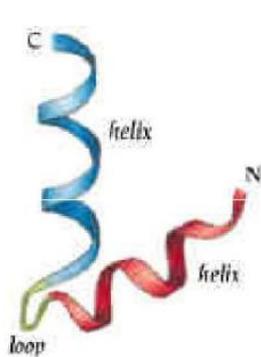
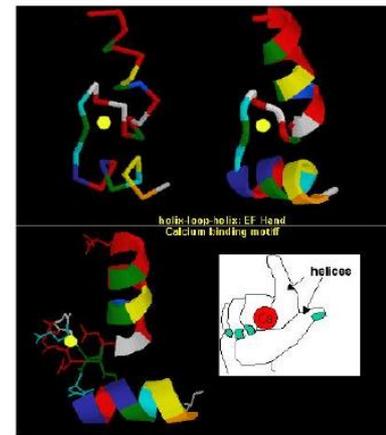
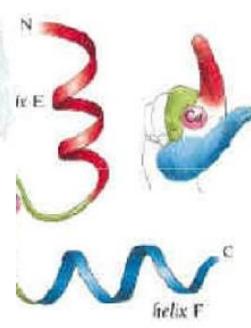
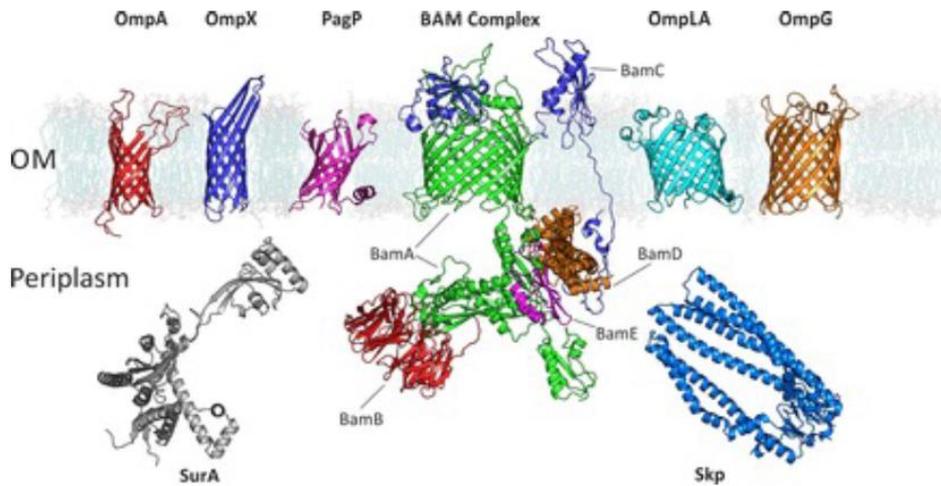


# STRUTTURA QUATERNARIA

A 3D molecular model of a protein quaternary structure. The protein is shown as a grey, semi-transparent surface with a complex, multi-subunit arrangement. Several subunits are visible, each containing a heme group represented by a red and white sphere. A bright, multi-colored beam of light (yellow, green, blue) passes through the center of the structure, highlighting its internal architecture.

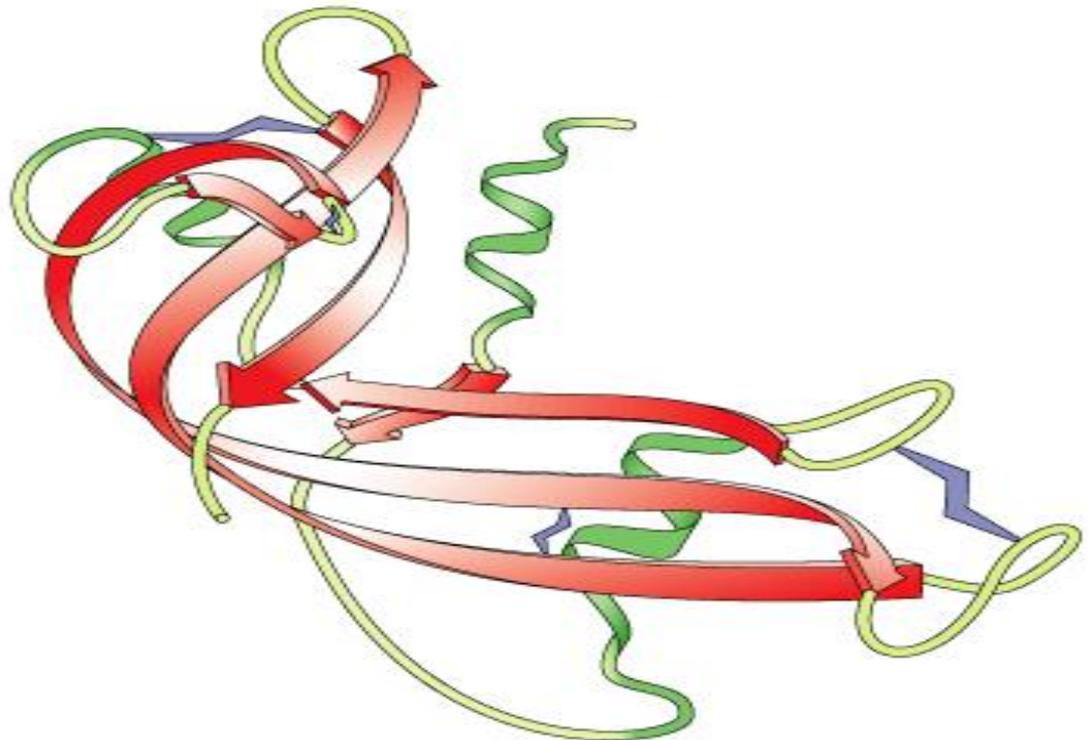
Corso di  
**Proprietà di Biopolimeri**  
Prof. Ranieri Urbani  
a.a. 2023-2024

Alcune strutture secondarie possono essere presenti in combinazioni dette **MOTIVI** o **strutture supersecondarie**



Abbiamo visto che la struttura terziaria si riferisce alla **struttura tridimensionale globale di una singola catena polipeptidica**.

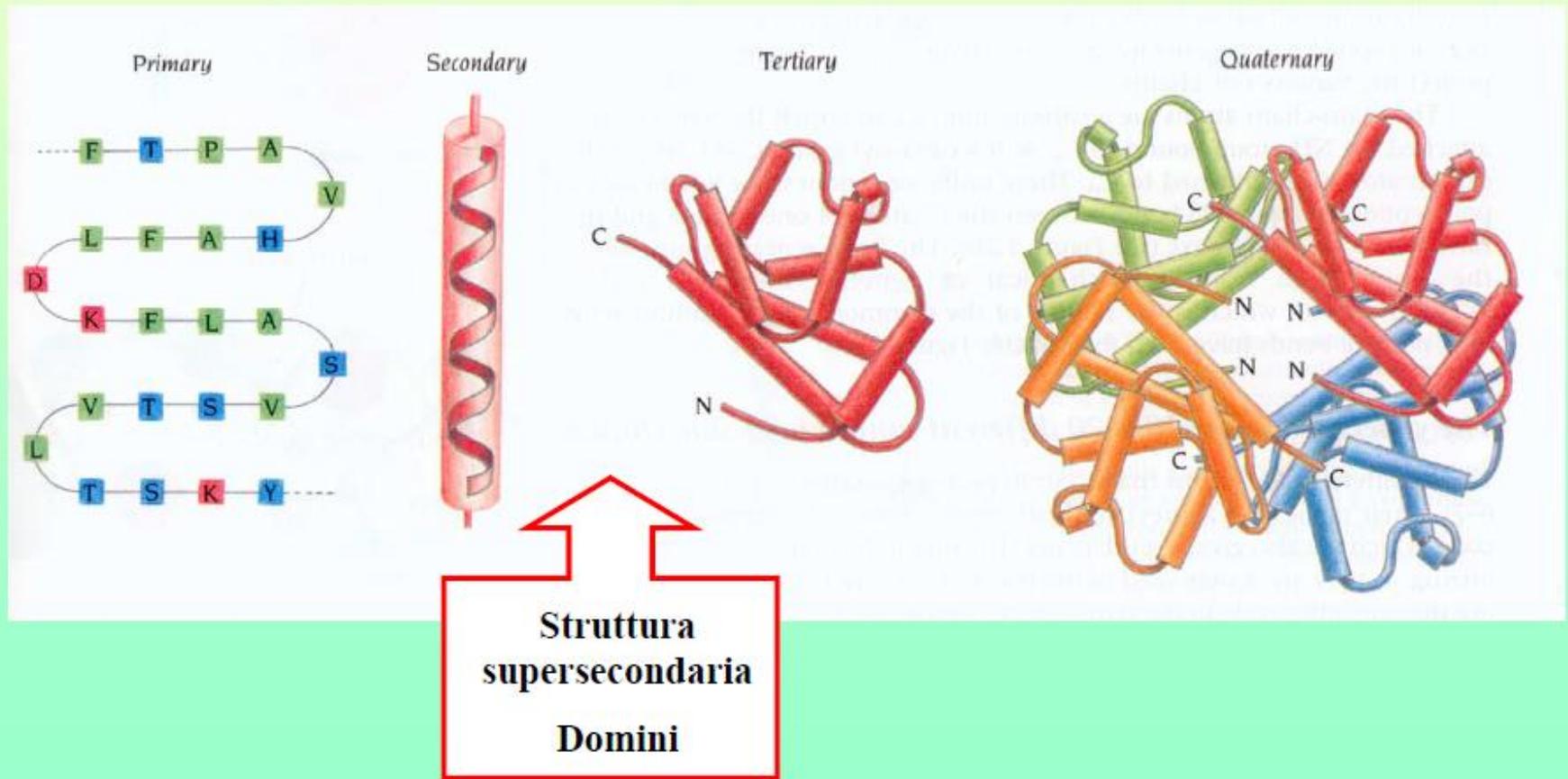
Regioni di struttura secondaria regolare come le  $\alpha$  eliche e i foglietti  $\beta$  si riarrangiano nello spazio insieme alle regioni piu' destrutturate ("random coil" o gomito statistico) per dar luogo ad una struttura regolare compatta generalmente globulare che e' stabilizzata da interazioni non covalenti e, talvolta, da ponti disolfuro.



After a drawing by Jane S. Richardson.  
Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

# La struttura quaternaria

L'ultimo livello nella gerarchia strutturale delle proteine è rappresentato dalla **struttura quaternaria**.



# STRUTTURA QUATERNARIA

E' data dall'insieme delle interazioni tra singole catene biopolimeriche (subunità)

E' stabilizzata da legami non covalenti.

La struttura quaternaria descrive la disposizione spaziale delle diverse subunità e la natura delle loro interazioni.

Le proteine multisubunità, o multimeriche possono avere subunità uguali o diverse.

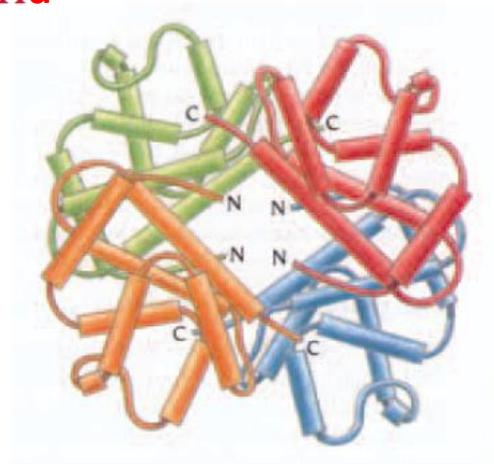
La struttura quaternaria descrive strutture che possono comprendere numerosissime subunità proteiche che formano complessi su larga scala.

## Struttura quaternaria

Le proteine che sono costituite da una sola catena polipeptidica sono chiamate **monomeriche**

proteine costituite da un certo numero di catene polipeptidiche identiche, chiamate **subunità**, che si associano in modo specifico a formare una molecola **multimerica**  $\Rightarrow$  **struttura quaternaria**

- le subunità possono funzionare in modo indipendente oppure in modo cooperativo
- altre proteine sono costituite da catene polipeptidiche, e quindi da subunità, diverse, ciascuna con una diversa funzione



# Caratteristiche principali |

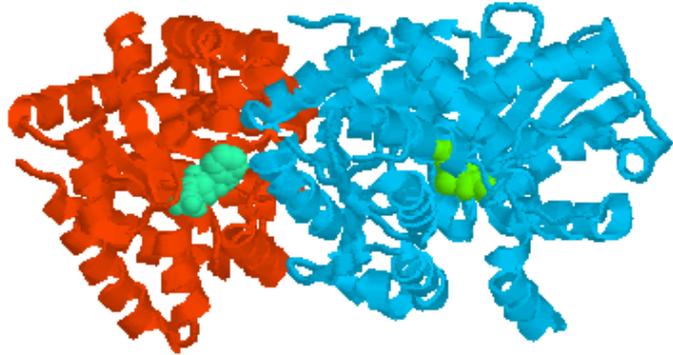
- Proteine formate da più catene polipeptidiche
- Stechiometria definita
- Legami ionici ed idrofobici
- Gli oligomeri sono più stabili delle subunità dissociate
- Siti attivi si possono formare tra le catene
- Il legame di ligandi può cambiare la struttura.

# Strutture etero-multimeriche

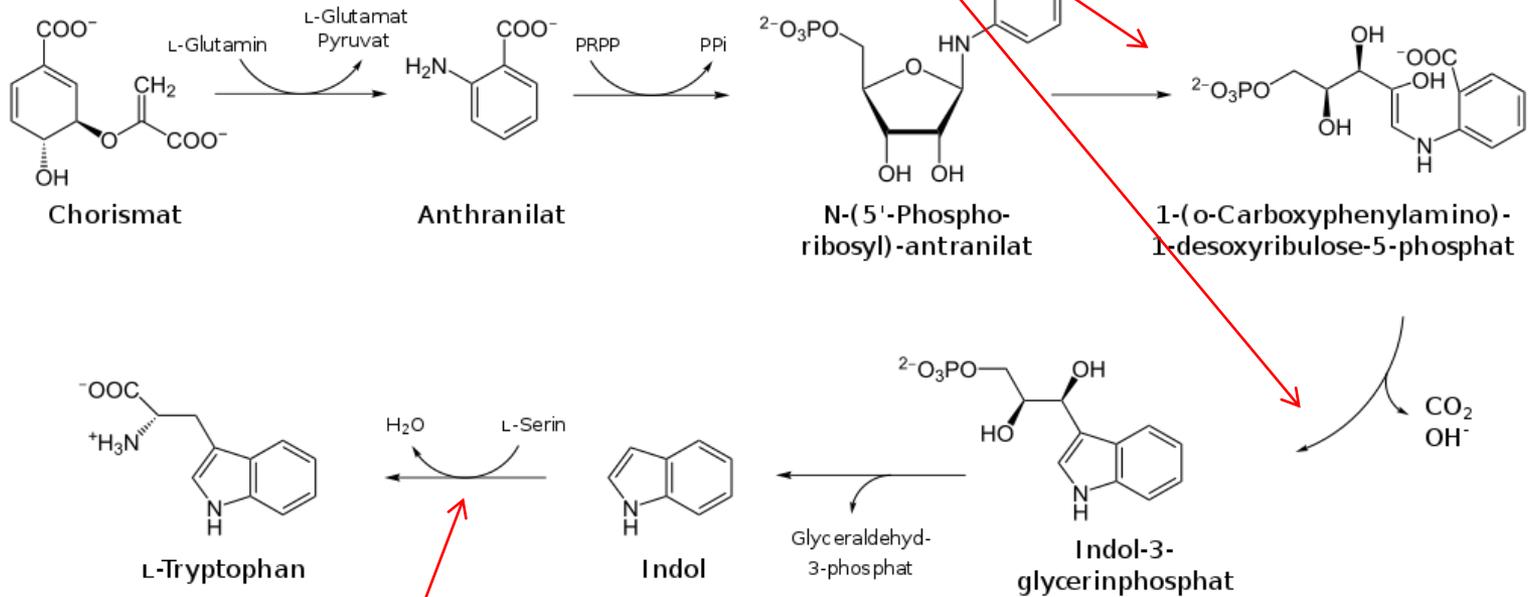


- Può succedere che due catene possono unirsi per formare una struttura "secondaria" di dimensioni maggiori
- Questo è il caso della lectina (2LTN) dove il  $\beta$ -sheet è fatto di filamenti provenienti da differenti catene polipetidiche.

# Connessione covalente



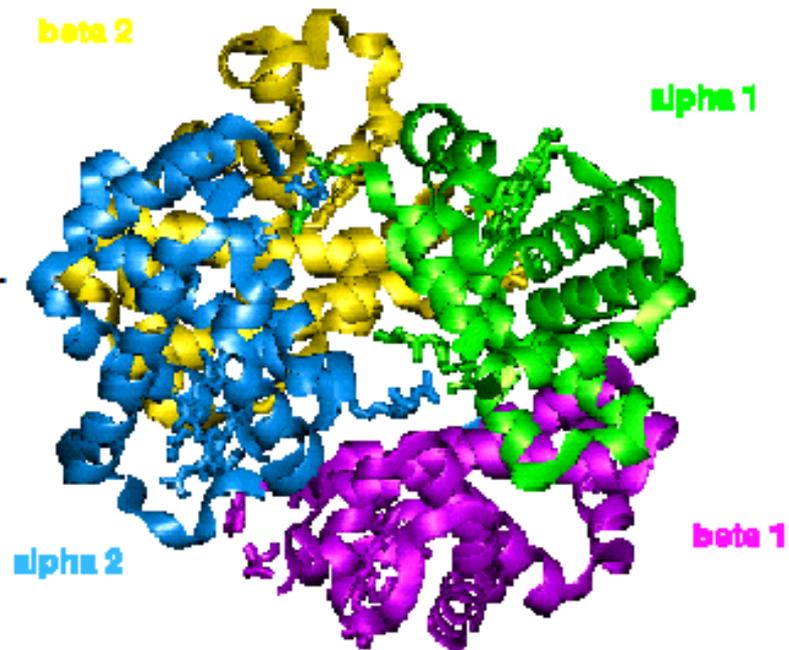
- *E. coli* produce un enzima che catalizza sia l'isomerizzazione del fosfo-ribosil antranilato E la sintesi di indolo-gliceril fosfato, (biosintesi del triptofano)
- È formato da due  $\alpha/\beta$  barrels molto simili, ognuno dei quali ha una propria attività enzimatica.



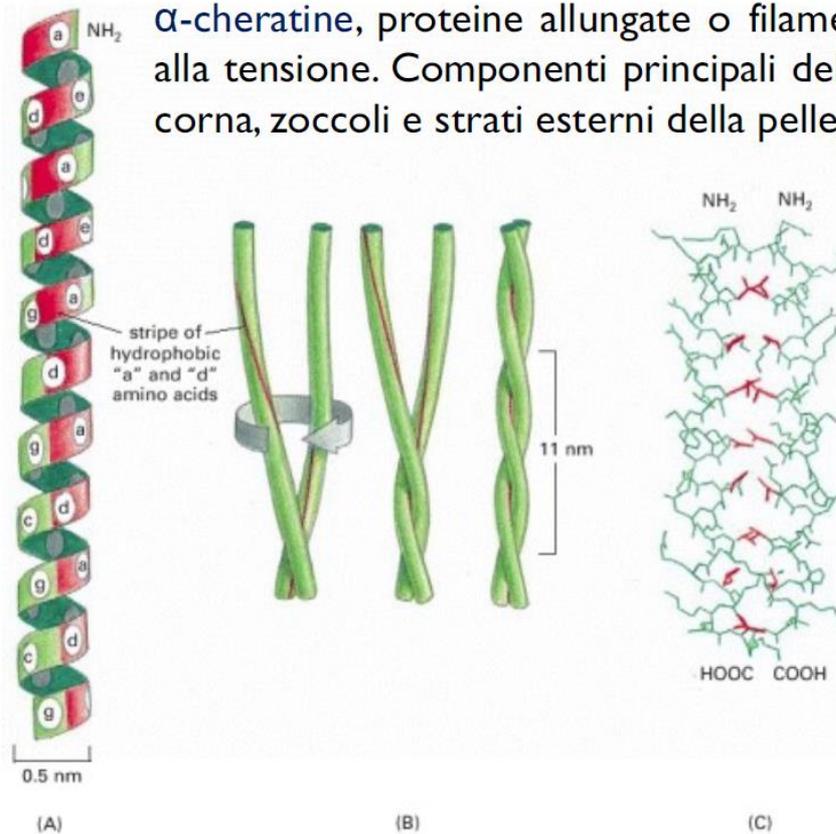
[triptofano sintasi](#)

# Strutture etero-multimeriche

- Differenti strutture si aggregano per formare una unica struttura.



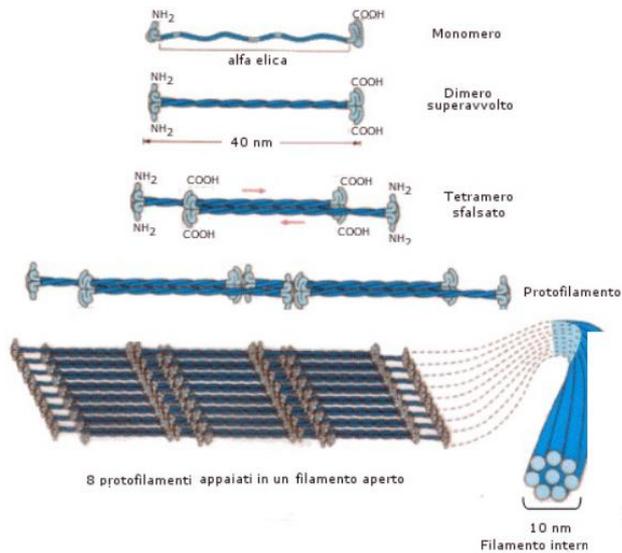
# Proteine fibrose - $\alpha$ -cheratina



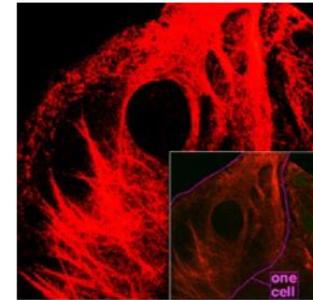
$\alpha$ -cheratine, proteine allungate o filamentose dei mammiferi: adatte a resistere alla tensione. Componenti principali della pelle, tessuti connettivi, capelli, unghie, corna, zoccoli e strati esterni della pelle,

Forma  $\alpha$ -eliche (300 residui) con ripetizioni di sette residui ed un aa idrofobico circa ogni quattro residui: ogni elica ha una **porzione idrofobica** lungo un lato (in rosso). 2 eliche si avvolgono una sull'altra producendo un superavvolgimento sinistrorso (**avvolgimento avvolto**) producendo dimeri stabilizzati da interazioni idrofobiche. Alcune si assemblano all'esterno delle cellule, formando fibre rigide **insolubili in acqua**.

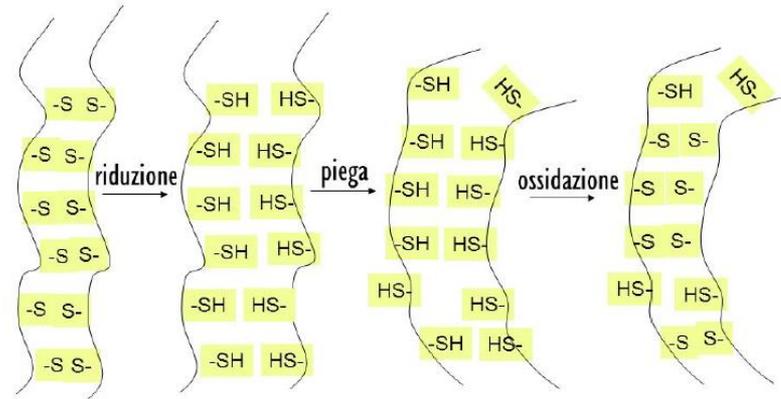
# Struttura dei filamenti e delle fibrille di $\alpha$ -cheratina



L'unità di dimero superavvolto può formare **protofilamenti** e quindi **filamenti (10 nm)**.



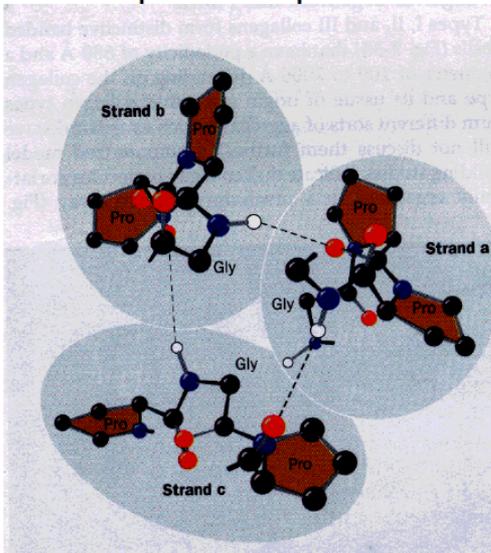
## Alterazione "permanente" della cheratina



# Proteine fibrose: il collagene

**Il collagene.** Principale componente fibroso della pelle delle ossa, dei tendini, e delle cartilagini. Proteina più abbondante.

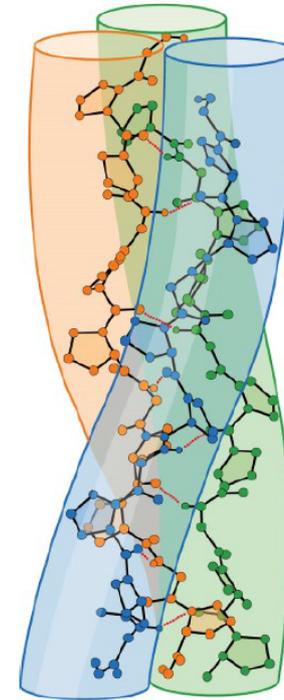
La subunità base del collagene: elica sinistrorsa con avvolgimento di  $\sim 3.3$  residui per giro (no  $\alpha$ -elica, no legami H) Tipica sequenza tripeptidica ripetuta Gly-X-Pro (o idrossi-Pro) lunga anche 1000 residui. I residui di gly sono indispensabili per formare un'elica molto compatta.



Tre eliche attorcigliate tra loro formano una tripla elica con andamento destrorso (tropocollagene).

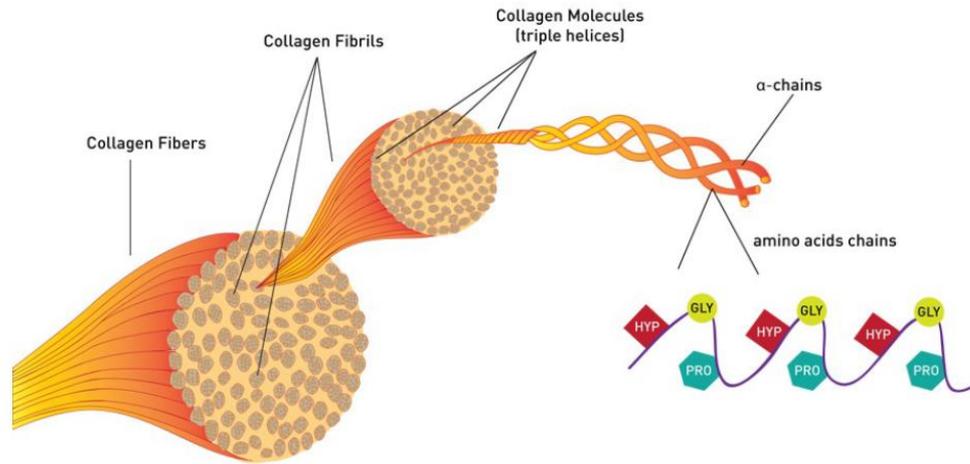
Le tre catene sono stabilizzate da legami idrogeno intercatena che coinvolgono residui di glicina presenti nei punti centrali di contatto delle tre eliche e di idrossiprolina, un aminoacido modificato.

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



© 1999-2004 New Science Press

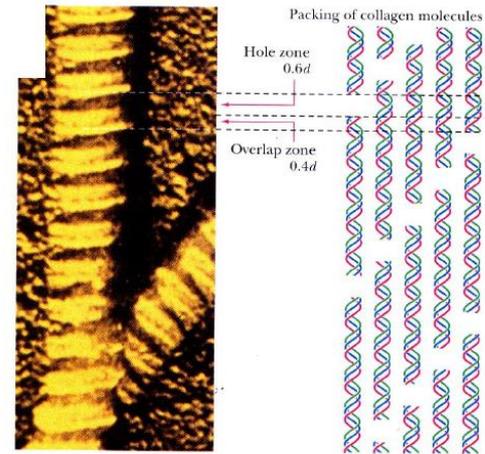
# Il collagene forma fibre resistenti



Le triple eliche di collagene formano fibrille resistenti formate da gruppi di molecole di tropocollagene impilate e unite da legami crociati che aumentano la resistenza

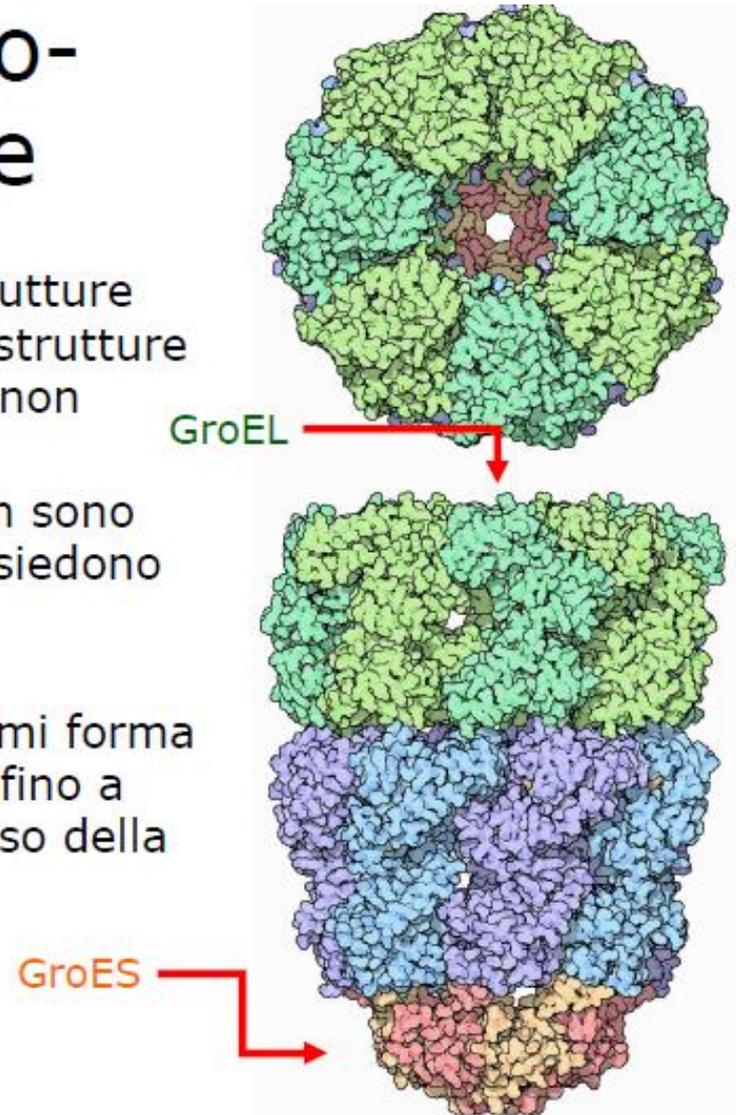
Struttura della fibrilla di collagene di tipo I

La struttura della fibra con catene impilate e sfalsate osservate al microscopio elettronico



# Strutture omo-multimeriche

- È molto comune trovare strutture multimeriche con la stesse strutture terziarie associate in modo non covalente.
- Spesso queste strutture non sono simmetriche, in genere possiedono una simmetria rotazionale attraverso uno più assi.
- La maggior parte degli enzimi forma dimeri, trimeri, tetrameri ... fino a tetradecameri (come nel caso della chaperonina GroEL).

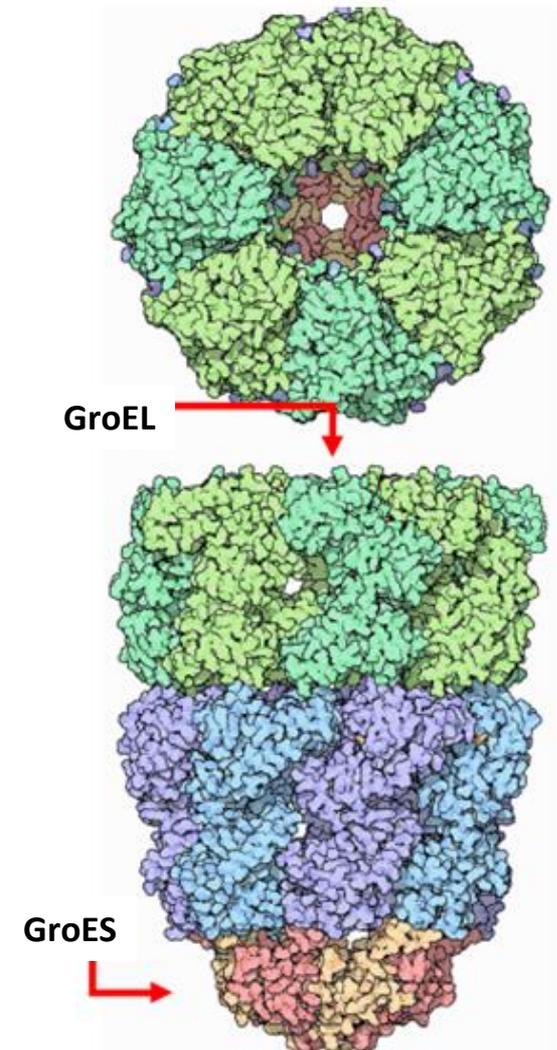


## chaperonina GroEL)

Gli **chaperones molecolari** comprendono diverse famiglie di proteine altamente conservate; molti di questi sono anche **Heat Shock Proteins (Hsp)**.

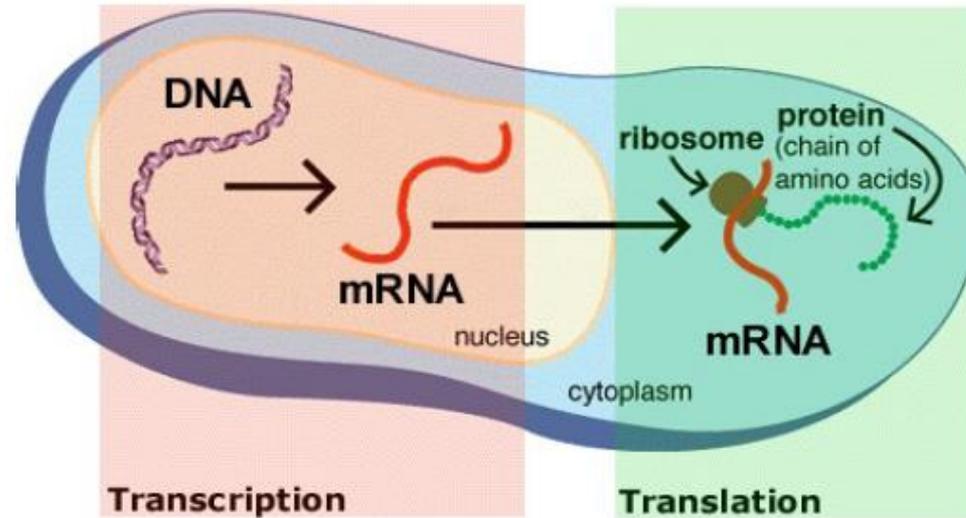
Il loro ruolo è legato al mantenimento della struttura delle proteine secondo quattro aspetti principali:

- a) assicurano il raggiungimento e il mantenimento del corretto stato conformazionale delle catene polipeptidiche appena sintetizzate;
- b) dirigono l'assemblaggio di complessi multienzimatici;
- c) partecipano al mantenimento o alla creazione di uno stato di parziale denaturazione delle proteine, favorendone così il trasporto attraverso le membrane dei mitocondri o dei plastidi;
- d) stabilizzano le proteine danneggiate formatesi a seguito di stress chimici o fisici facilitandone la rinaturazione e/o la degradazione.



## Il ripiegamento corretto è indispensabile per il funzionamento delle proteine

La biosintesi proteica rappresenta l'ultima tappa del percorso molecolare seguito dall'informazione genetica che procede dal DNA, al RNA, alle proteine.



Le proteine, però, vengono sintetizzate nei ribosomi semplicemente legando uno all'altro in sequenza i vari amminoacidi e quindi inizialmente sono costituite da catene prive di una precisa forma tridimensionale.

La maggior parte delle catene proteiche si avvolge poi spontaneamente per assumere la struttura finale, guidata dal bisogno di proteggere le sue porzioni idrocarburiche apolari dall'acqua circostante.

**Alcune grandi proteine, però, hanno bisogno di essere aiutati in questo processo.**

Il loro ripiegamento potrebbe incepparsi mentre cercano di assumere la loro corretta forma tridimensionale.

## **Rischi dei ripiegamenti errati**

Le cellule non possono aspettare in modo passivo che le proteine si ripieghino correttamente.

Le proteine avvolte in modo errato spesso hanno gli amminoacidi apolari in superficie, invece che nascosti al sicuro nel loro interno. Queste porzioni idrocarburiche apolari si legano fortemente con porzioni simili su altre proteine e formano grandi aggregati.

Gli aggregati casuali portano le **cellule alla morte**: malattie come l'anemia falciforme, il morbo della mucca pazza, e il morbo di Alzheimer sono causate da **aggregazioni innaturali di proteine** che formano **fibrille** che ostacolano la vita cellulare.

## **Guide durante il processo di ripiegamento**

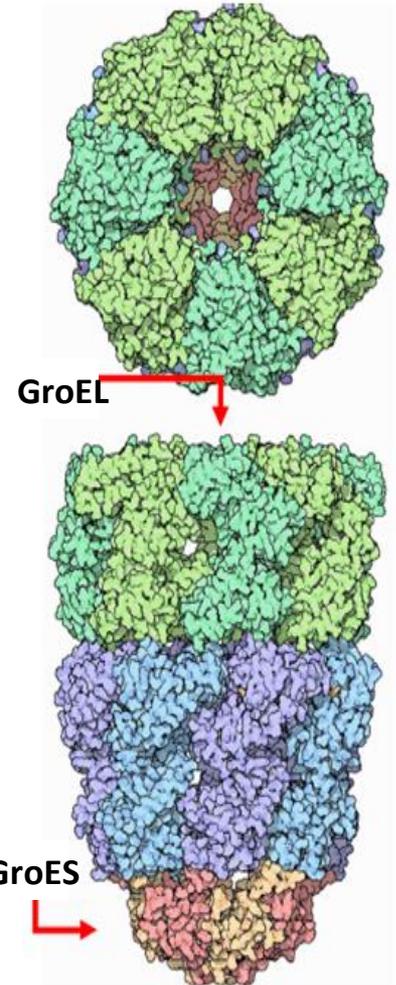
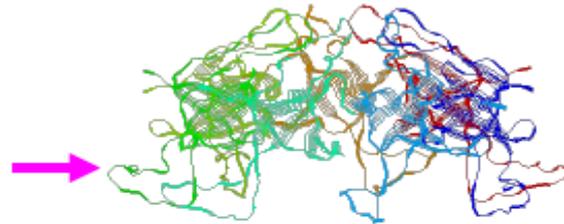
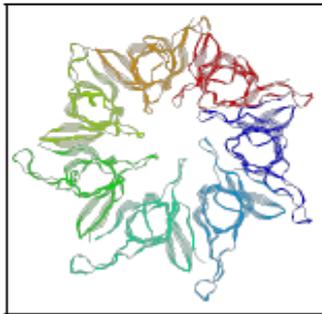
I chaperon sono particolari proteine che guidano le altre proteine durante il corretto processo di ripiegamento schermandole da altre proteine che potrebbero legarsi e impedire il processo.

Molti chaperon sono chiamati proteine da "**shock termico**" (**HSP Heat Shock Protein**) perché sono sintetizzati in grande quantità quando le cellule sono esposte ad un forte calore, come nel caso di **ustioni**. Una temperatura eccessiva destabilizza le proteine e rende i ripiegamenti errati più frequenti. Così, quando la temperatura si alza troppo, le cellule hanno bisogno di un aiuto extra per le loro proteine.

## Complesso GroEL/GroES

GroEL è costituita da 14 subunità che si riuniscono in maniera tale da formare due gruppi, di 7 subunità ciascuno. Questi due gruppi sono sovrapposti e formano due alloggiamenti uno superiore ed uno inferiore.

GroES è invece costituita da 7 subunità unite assieme a formare una sorta di unico disco.

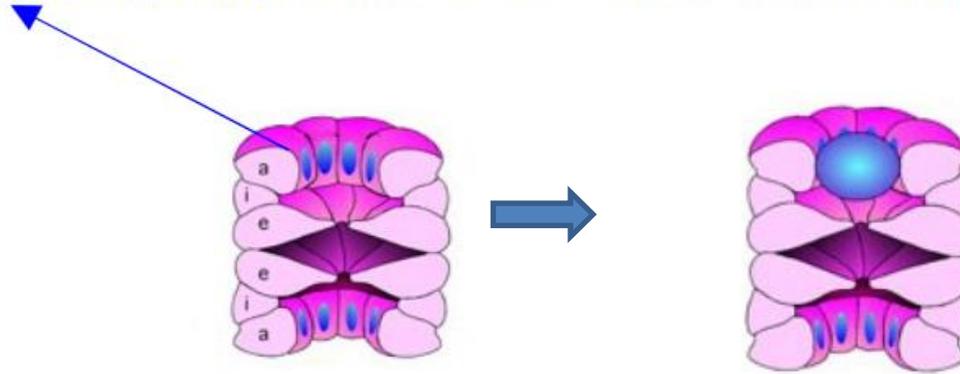


Il meccanismo d'azione del complesso GroEL/GroES, è paragonabile a quello di una gabbia che imprigiona la proteina non ancora ripiegata e che si apre liberando le proteine solo a ripiegamento avvenuto correttamente.

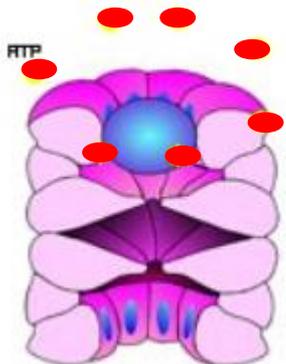
Per questa ragione si dice che GroEL/GroES funga da gabbia: **La gabbia di Anfinsen**

Per questa ragione si dice che GroEL/GroES funga da gabbia: **la gabbia di Anfinsen**

In condizioni di riposo la superficie della cavità interna di tali alloggiamenti espone verso il centro del canale: **residui amminoacidici idrofobici** (quelli che nella figura sottostante sono rappresentati in blu elettrico).

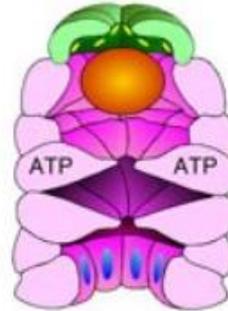


La proteina non ripiegata e che pertanto presenta i suoi amminoacidi idrofobici non ancora racchiusi all'interno della sua struttura, potrà allora interagire con gli amminoacidi idrofobici dell'alloggiamento superiore di GroEL.



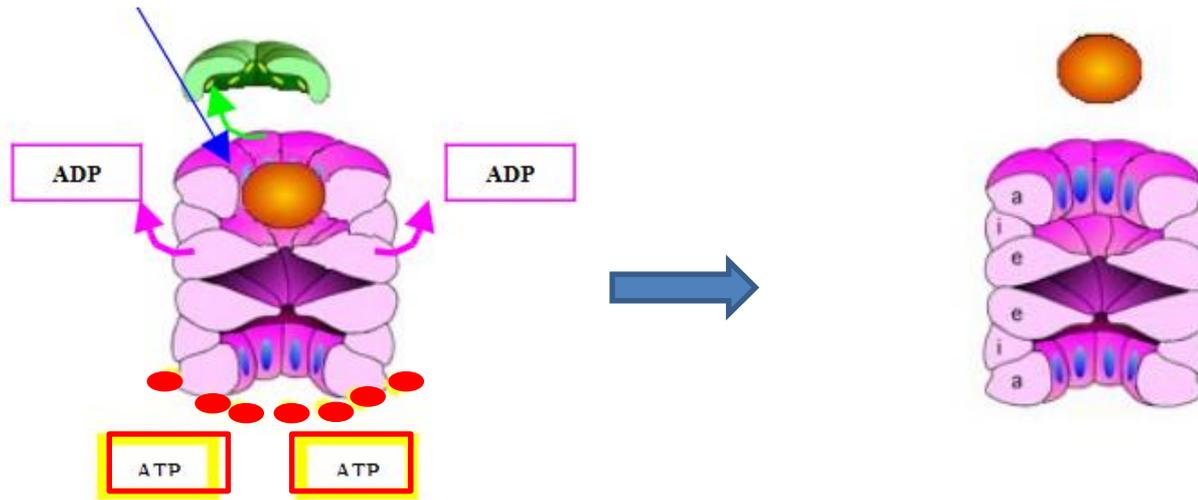
Una volta che il polipeptide entra nella cavità superiore, intervengono 7 molecole di ATP che si legano in prossimità dei domini ATPasici di ciascuna delle 7 subunità costituenti l'alloggiamento superiore.

Assieme all'ATP, entra in gioco anche GroES che si dispone al di sopra dell'alloggiamento in cui è contenuta la proteina, come fosse un tappo.....La proteina a questo punto è proprio in gabbia!!!



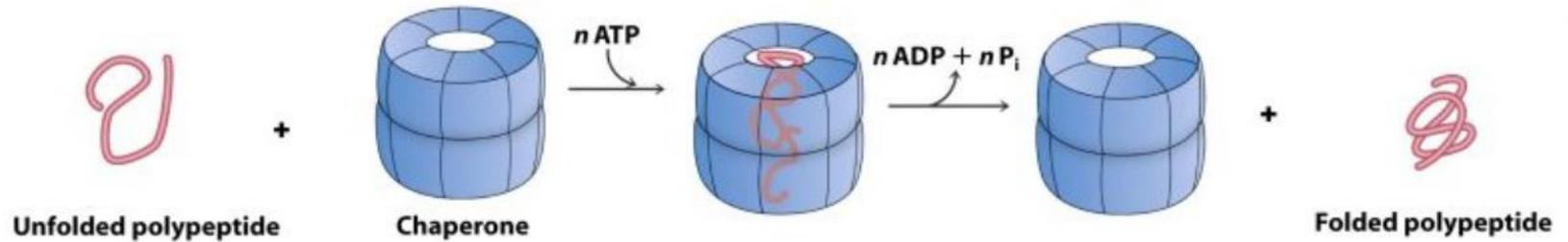
L'idrolisi dell'ATP a ADP da parte di ciascuna delle 7 sub unità fa sì che in esse si verifichi una modificazione conformazionale tale che, le subunità non esporranno più, verso il centro della cavità, i loro amminoacidi idrofobici, bensì i loro amminoacidi idrofilici

A questo punto intervengono altre 7 molecole di ATP che si legano, stavolta, in prossimità dei siti ATPasici delle 7 subunità costituenti l'alloggiamento inferiore; in questo modo saranno allontanati sia GroES (aprendo la gabbia) sia l'ADP (derivante dall'idrolisi dell'ATP che si era precedentemente legato alle sub unità superiori). A questo punto, tali subunità esporranno nuovamente verso la cavità interna dell'alloggiamento, gli Aa idrofobici



La proteina correttamente ripiegata può così uscire dalla trappola in cui era imprigionata, infatti, essa non può più interagire con la superficie della cavità che è tornata idrofobica.

In definitiva:



quando il ripiegamento è più complesso (proteine + grandi e/o multisubunità)  
entrano in gioco le chaperonine che bloccano la formazione delle conformazioni  
errate

Il **dogma di Anfinsen**, conosciuto anche come ipotesi termodinamica di Anfinsen, è un postulato della biologia molecolare espresso dal premio Nobel per la chimica Christian B. Anfinsen.

Il dogma afferma che, almeno per le piccole proteine globulari, la struttura nativa è determinata **solamente** dalla sequenza di amminoacidi che costituiscono la proteina.

Ciò equivale a dire che, nelle condizioni ambientali (temperatura, concentrazione del solvente e composizione, ecc.) alle quali avviene il ripiegamento proteico, la struttura nativa corrisponde a un unico minimo di energia libera, stabile e cineticamente accessibile.

## **dogma di Anfinsen**

**Unicità:** richiede che la sequenza non possieda qualche altra configurazione dotata di energia libera comparabile. Quindi il minimo di energia libera deve essere univoco.

**Stabilità:** piccoli cambiamenti nell'ambiente circostante non possono produrre cambiamenti nella configurazione a energia minima.

**Accessibilità cinetica:** significa che il percorso nella superficie di energia libera dallo stato denaturato a quello con riavvolgimento proteico deve essere tale che il ripiegamento della catena non implichi cambiamenti altamente complessi nella forma

La proteina raggiunge questa struttura attraverso il ripiegamento proteico, che si basa sul dogma chiamato **paradosso di Levinthal**.

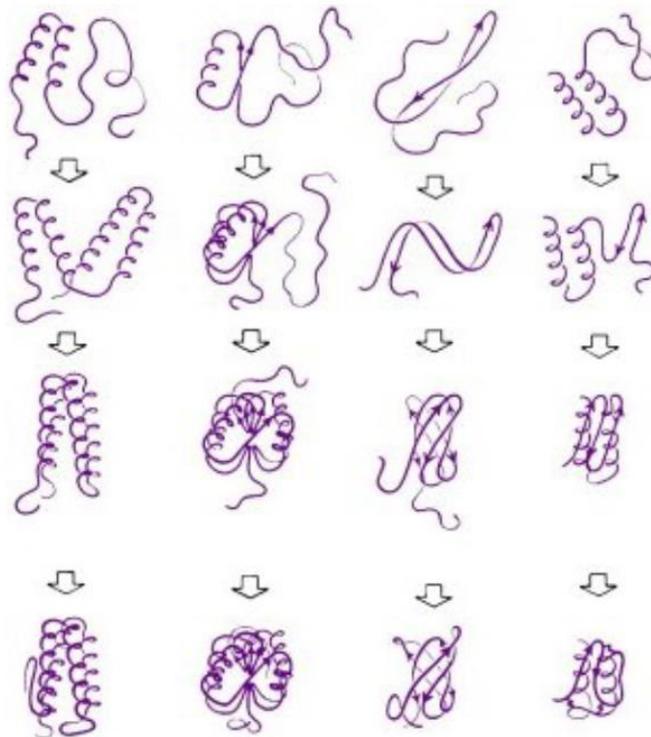
# Le proteine si ripiegano per progressiva stabilizzazione degli intermedi

---

Come passa una proteina da una struttura casuale non avvolta all'unica struttura ben definita che costituisce la forma nativa?

1 possibilità : per tentativi di tutte le possibilità : proteina 100 aa  
Ci vorrebbero  $4 \times 10^9$  anni  
(paradosso di Levinthal)

2 possibilità per conservazione degli intermedi corretti: modello di **nucleazione-condensazione**.  
Si stabilizzano alcuni intermedi che vengono conservati.  
Esistono più percorsi alternativi per condurre alla proteina nativa funzionale



Struttura quaternaria

# Gruppi prostetici

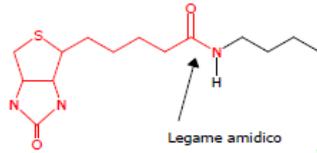
- Metalli
  - Legati direttamente ( $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Co}^{++}$ ,  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Mn}^{++}$  ...)
  - Attraverso un gruppo eme ( $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ...)
  - Come complessi con lo zolfo ( $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ )
- Biotina
- Acido lipoico
- Retinale
- Piridossale
- ...

I **gruppi prostetici** sono molecole non proteiche strettamente legate ad una proteina (spesso un enzima), attraverso un legame **covalente** o un legame di **coordinazione**, da cui non si distaccano né durante il corso della reazione, né ad enzima inattivo.

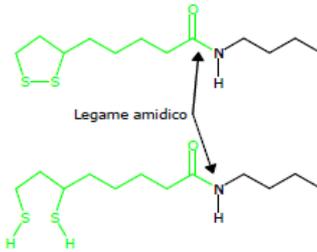
I gruppi prostetici sono costituiti da fosfati, carboidrati, pigmenti organici, lipidi ecc.

# Gruppi prostetici

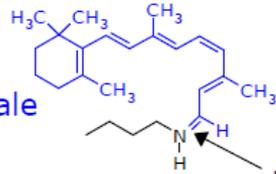
- Biotina



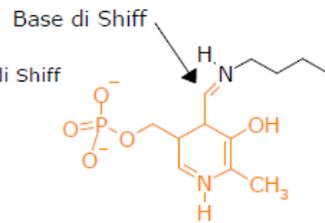
- L'acido lipicoico (può essere ossidato o ridotto)



- Retinale



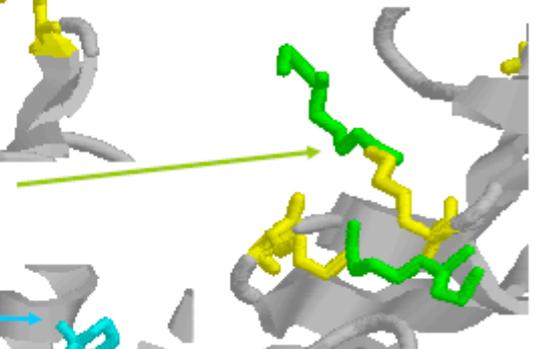
- Piridossale



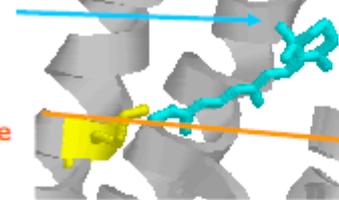
- Biotina



- L'acido lipicoico (può essere ossidato o ridotto)



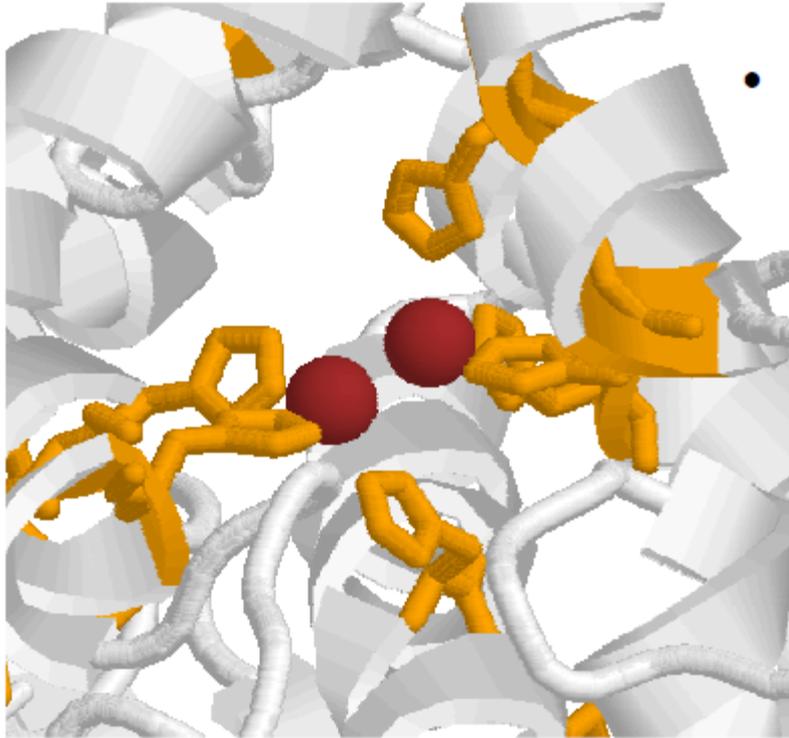
- Retinale



- Piridossale

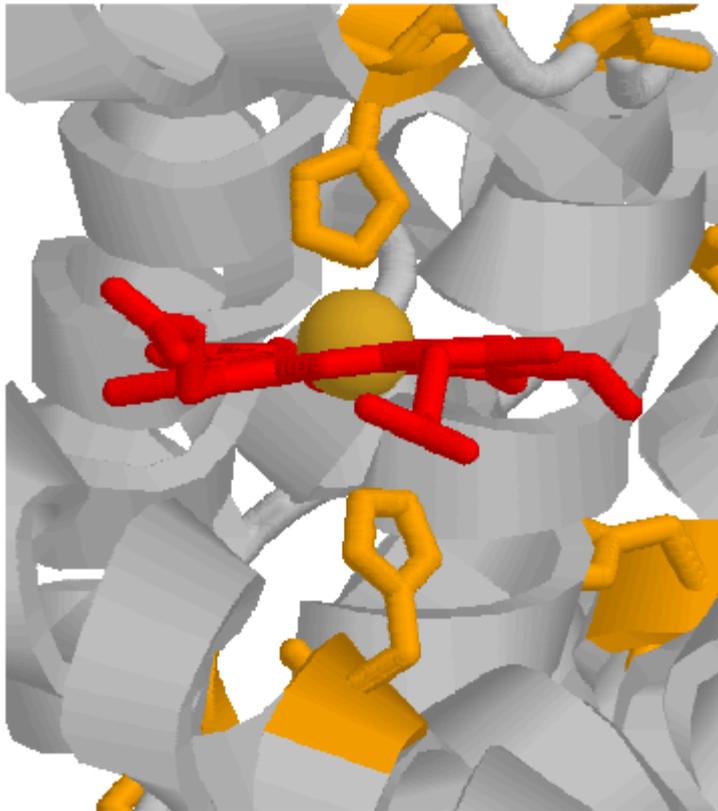


# Legati direttamente



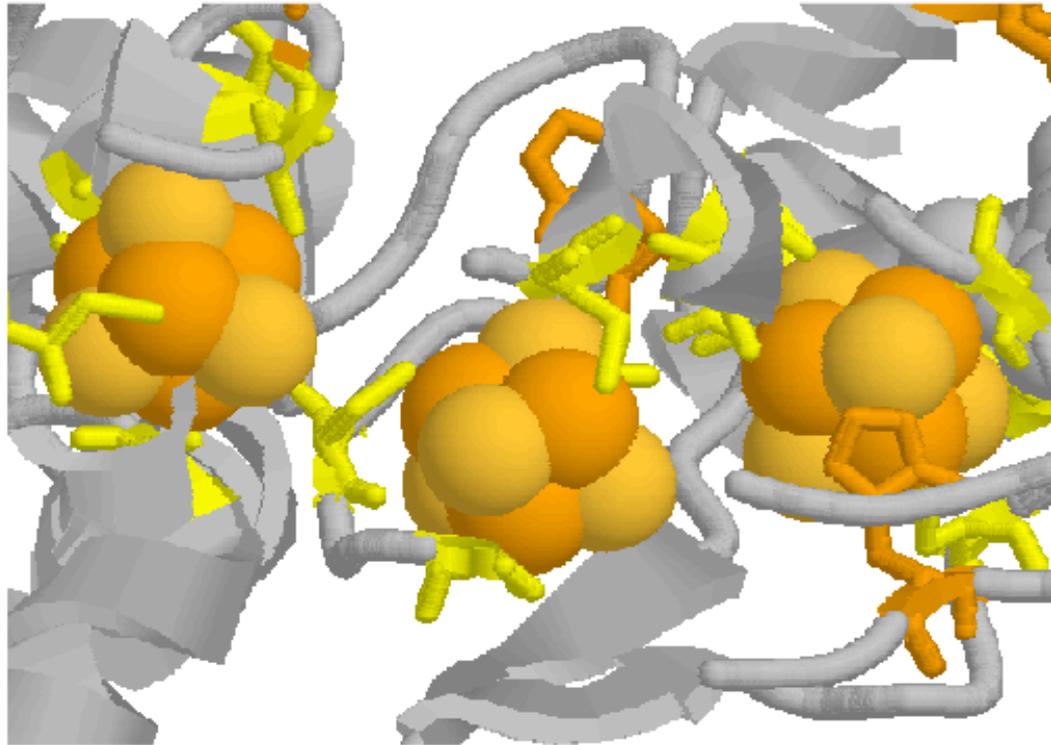
- Cu<sup>2+</sup> nell'emocianina

# Legati attraverso un gruppo eme



- Fe<sup>2+</sup> nell'emoglobina

# Come complessi FeS

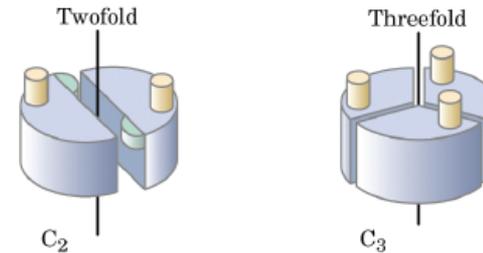


- Clusters  $\text{Fe}^{++}\text{-S}$  nella citocromo ossidasi

## Struttura quaternaria

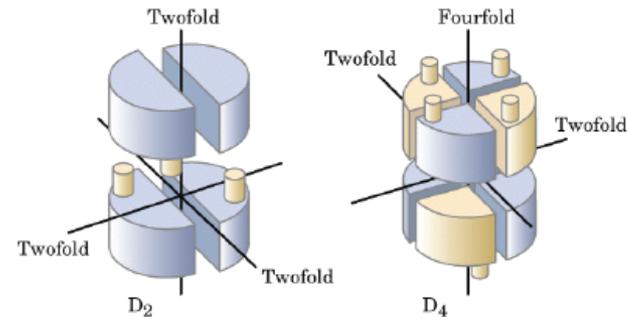
le subunità si dispongono in modo simmetrico, cioè occupano posizioni geometricamente equivalenti secondo **operazioni di simmetria rotazionale**:

- **simmetria ciclica**, in cui le subunità sono correlate da un singolo asse di rotazione



Two types of cyclic symmetry

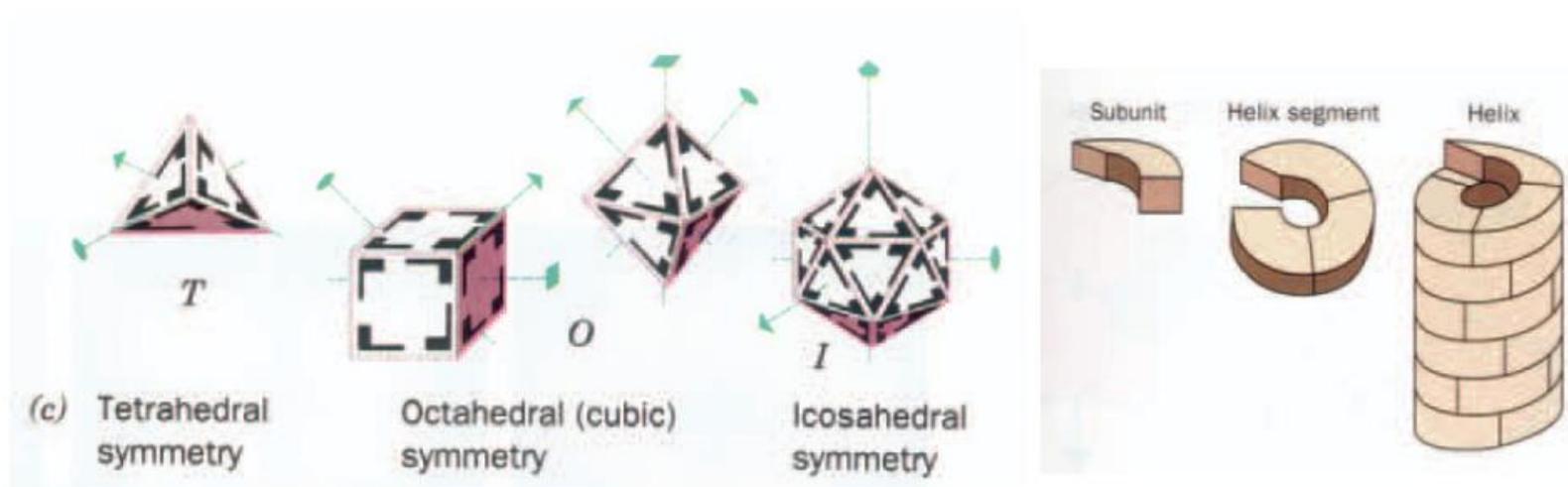
- **simmetria diedra**, caratterizzata dalla composizione di un asse di rotazione di ordine  $n$  con un asse di rotazione di ordine 2 (che si intersecano perpendicolarmente)



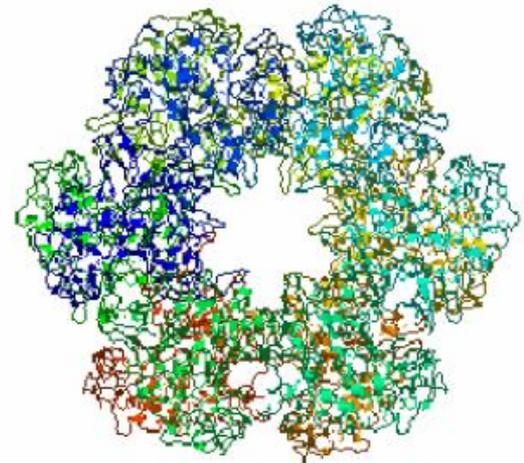
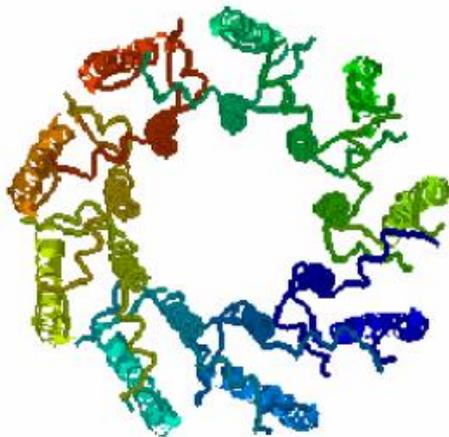
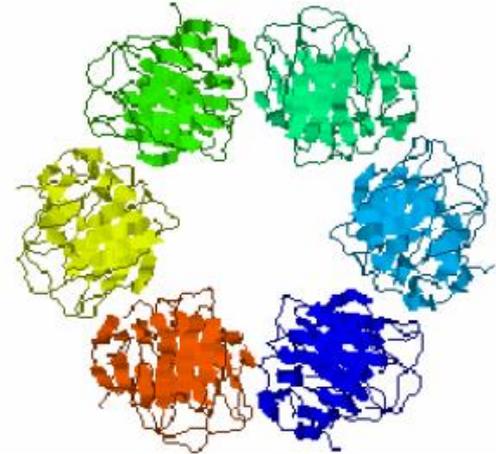
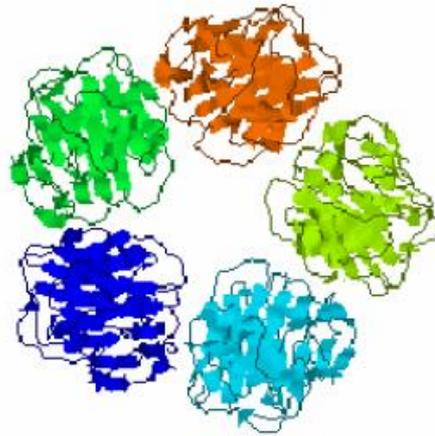
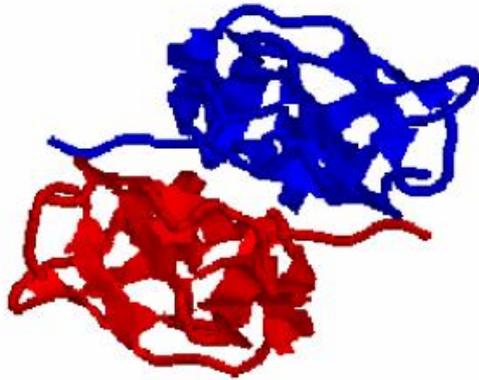
Two types of dihedral symmetry

## Struttura quaternaria

- **altre simmetrie** possibili sono quella tetraedrica, ottaedrica e icosaedrica o quasi-simmetrie cilindriche



## Strutture quaternarie e simmetrie



# I virus

I virus sono parassiti costituiti da molecole di acido nucleico (DNA o RNA, a doppia o singola elica) circondate da un rivestimento protettivo costituito da proteine, chiamato **capside**. Alcuni virus hanno anche una membrana a doppio strato lipidico, chiamato **pericapside** o **envelope**, che riveste il capsid.

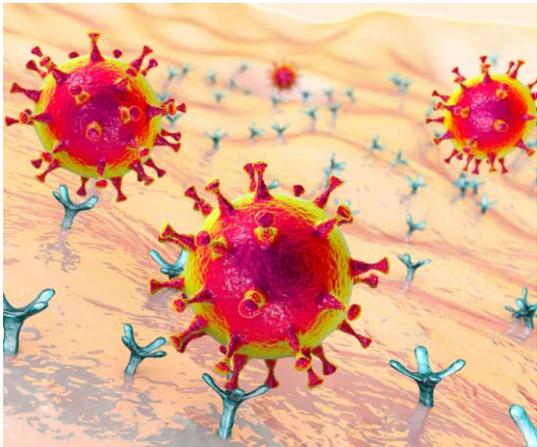
Un acido nucleico non potrebbe mai codificare una singola molecola proteica tanto grande da racchiuderlo. Il capsid dei virus, quindi, è costituito da innumerevoli copie di una o alcune catene polipeptidiche.

I virus hanno forme e dimensioni diverse: in particolare, il capsid può essere sferico o a bastoncino.

Per esempio, l'entrata dei virus nelle cellule dei mammiferi avviene attraverso il riconoscimento specifico, da parte del capsid virale, di proteine o carboidrati (**recettori**) che si trovano sulla superficie delle cellule bersaglio. Questa interazione gioca un ruolo cruciale e composti che interferiscono con questa interazione dovrebbero bloccare l'infezione.

I siti di legame virale sulla superficie delle cellule ospiti sono anche i **target degli anticorpi**, per cui il sistema immunitario dell'ospite ha con tutta probabilità giocato un ruolo importante nell'evoluzione dei virus animali. La conoscenza, quindi, delle regioni di superficie di questi virus dovrebbe aiutare a capire meglio gli adattamenti strutturali che i virus hanno evoluto per eludere le difese dell'ospite.

L'unico modo per identificare nuovi antivirali passa attraverso la **conoscenza della struttura tridimensionale, letteralmente la forma, delle proteine del virus che sono responsabili dell'infezione delle cellule e della replicazione del virus.** Una volta nota la struttura delle proteine, è possibile per i chimici sintetizzare dei composti che ne bloccano la funzione, e di conseguenza il ciclo vitale del virus.



## Cos'è e come funziona la proteina Spike dei Coronavirus

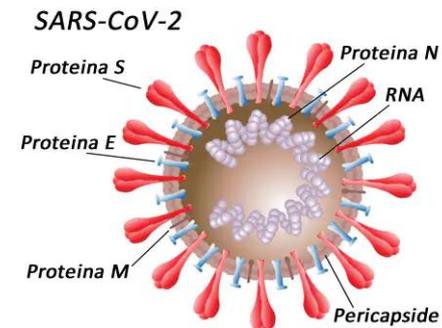
Una tra le proteine bersaglio del virus più interessanti a questo scopo è la **proteina spike (S)**. Questa proteina decora la superficie del virus formando delle protuberanze caratteristiche (facendolo sembrare una corona – da cui il nome “Coronavirus”). La proteina S si divide in due parti:

È la «porta» che il virus utilizza per entrare nelle cellule. Si sa dai tempi della Sars, infatti, che i **coronavirus** sfruttano questi **recettori per farsi strada nell'organismo**.

- **S1**, che contiene una regione che serve a legarsi alla cellula bersaglio aderendo al recettore ACE2;
- **S2**, che in una seconda fase consente l'ingresso del virus nella cellula.

Quindi, una molecola che fosse capace di **impedire l'interazione tra la proteina Spike e il recettore ACE2** sarebbe potenzialmente in grado di prevenire l'infezione da coronavirus e, di conseguenza, la malattia.

SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento positivo, dotato di pericapside (o envelope).



SARS-CoV-2 possiede un genoma di 29.881 basi azotate, che codifica per 9.860 aminoacidi.

Questo genoma si suddivide in geni per proteine strutturali e geni per proteine non-strutturali.

I geni per le proteine strutturali codificano per la proteina spike (abbreviata in S), la proteina del pericapside (abbreviata in E, da envelope), la proteina di membrana (abbreviata in M) e la proteina del nucleocapside (abbreviata in N).

Come suggerisce il nome, le proteine strutturali concorrono a formare la struttura di SARS-CoV-2.

I geni per le proteine non-strutturali, invece, codificano per proteine, quali per esempio la proteasi simile alla 3-chimotripsina, la proteasi simile alla papaina o la RNA polimerasi RNA-dipendente, le cui funzioni sono regolare e dirigere i processi di replicazione e assemblaggio del virus.

La **proteina spike** (o proteina S) di SARS-CoV-2 (e di tutti i Coronavirus conosciuti) tappezza la superficie esterna del virus, formando quelle caratteristiche protuberanze.

La proteina spike pesa 180-200 kDa e si compone di **1.273 aminoacidi**.

Spike è formata da due componenti aminoacidiche maggiori, chiamate **subunità S1** (14-685) e **subunità S2** (686-1.273):

- La **subunità S1** ospita una sequenza di aminoacidi nota come **RBD** (*Receptor Binding Domain*), ossia dominio di legame al recettore), la quale è fondamentale per legare il virus alle cellule dell'ospite (ossia l'essere umano).

- La **subunità S2**, invece, è la sede di sequenze aminoacidiche (peptide di fusione, HR1, HR2, dominio transmembrana e dominio citoplasmatico), la cui funzione finale è favorire la fusione e l'ingresso del virus nelle cellule dell'ospite.

Allo stato nativo (cioè quando il virus non sta infettando nessuno), la proteina spike è in forma di **precursore inattivo**. Nel momento in cui il virus incontra un potenziale organismo da infettare, però, passa immediatamente a una forma attiva:

ad innescare il **processo di attivazione** sono le proteasi delle cellule bersaglio (quindi è l'ospite stesso ad attivarla!), le quali "spezzano" la spike e formano le subunità **S1** e **S2**.

## Legame alle cellule dell'ospite

La proteina spike effettua il legame alle cellule dell'ospite attraverso la sequenza RBD della subunità S1.

Gli studi scientifici hanno osservato che la sequenza RBD si lega alle cellule ospiti per mezzo di **un'interazione con il recettore ACE2** posto sulla superficie della membrana plasmatica delle cellule stesse.

ACE2 è un enzima ed è omologo di ACE, la proteina deputata a convertire l'angiotensina 1-9. Nell'essere umano, ACE2 è rinvenibile, principalmente, sulla superficie della membrana plasmatica delle cellule di organi quali polmoni, intestino, cuore e reni.

Una volta che la subunità S1 si è legata ad ACE2, la proteina S comincia a cambiare conformazione; questo evento serve a favorire la fase di fusione e l'ingresso del virus nella cellula ospite.

**Il legame ad ACE2 e il cambio conformazionale che ne deriva sono due aspetti fondamentali per la realizzazione del vaccino contro SARS-CoV-2** e per capire i meccanismi di antigenicità e di risposta immunitaria attuata dall'ospite.

**N.B.** C'è tuttavia un problema che bisogna considerare: le **mutazioni a carico della subunità S1** e, in particolare alla sequenza di RBD, che potrebbero cambiare il modo con cui si sviluppa il cambio conformazionale; di conseguenza, questo potrebbe ripercuotersi sulle caratteristiche antigeniche e sull'efficacia dei vaccini.

## **Fusione alle Cellule dell'Ospite**

La proteina spike attua la fusione del virus alla cellula ospite attraverso le sequenze aminoacidiche della subunità **S2**.

Il processo di fusione del virus avviene sull'onda del cambio conformazionale della proteina S indotto dal legame tra RBD e il recettore ACE2 dell'ospite: **il cambio di conformazione di spike, infatti, avvicina la membrana virale alla membrana plasmatica della cellula ospite, fino all'interazione, alla fusione tra membrane e, infine, all'inglobamento del virus infettante.**

Una volta che il genoma virale è all'interno della cellula ospite, il virus inizia la sua replicazione e il processo d'infezione può considerarsi completato.

## **Cosa Cambia nelle Varianti ?**

Quali sono le Mutazioni delle Varianti del Coronavirus?

Tutte e quattro le varianti si caratterizzano per **mutazioni a carico della proteina spike**.

Per mutazione di una proteina, si può intendere: la **sostituzione**, la **delezione** oppure **l'aggiunta** di uno o più aminoacidi.

**La maggior parte di queste mutazioni riguarda la subunità S1**, in particolare RBD, cioè il tratto di aminoacidi fondamentale per il legame del virus alle cellule dell'ospite. Tuttavia, si segnalano anche mutazioni a carico della subunità S2, sempre di spike.

Un breve riepilogo può aiutare il lettore a comprendere meglio la struttura di spike e la sede delle mutazioni:

Spike: 1.273 aminoacidi;

Subunità S1 di spike: da aminoacido 14 ad aminoacido 685;

Subunità S2 di spike: da aminoacido 686 ad aminoacido 1.273.

Per il dogma centrale della biologia, le alterazioni nella sequenza di aminoacidi di una proteina dipendono da mutazioni del materiale genetico (sia esso DNA o RNA).

## Mutazioni della Variante Beta di SARS-CoV-2 (B.1.351)

La variante Beta (ex sudafricana) di SARS-CoV-2 presenta **quattro** mutazioni all'interno della sequenza RBD della subunità **S1** di spike:

In posizione **417**, dove un **acido aspartico ha sostituito una lisina**. Questa mutazione è descritta dalla sigla K417T;

In posizione **484**, dove una **lisina ha sostituito un acido glutammico** (nome di questa mutazione in sigla: E484K);

In posizione **501**, dove una **tirosina ha sostituito un'asparagina** (N501Y);

In posizione **614**, dove una **glicina ha sostituito un acido aspartico** (D614G).

Possiede poi una mutazione nella subunità **S2**: in posizione **701**, dove una **valina ha preso il posto di un'alanina** (A701V).

Per capire...

Nelle abbreviazioni che descrivono la mutazione di un aminoacido, la lettera precedente al numero indica l'aminoacido originale (quello sostituito), il numero segnala la posizione della mutazione e la lettera successiva al numero puntualizza il nuovo aminoacido.

## **Mutazioni della Variante Gamma di SARS-CoV-2 (P.1 oppure 20J/501Y.V3)**

La variante Gamma (ex brasiliana) di SARS-CoV-2 presenta **cinque** mutazioni, tutte entro la sequenza RBD della subunità S1 di spike:

- In posizione **417**, dove una treonina ha sostituito una lisina (K417T);
- In posizione **484**, dove una lisina ha sostituito un acido glutammico (E484K);
- In posizione **501**, dove una tirosina ha sostituito un'asparagina (N501Y);
- In posizione **614**, dove una glicina ha sostituito un acido aspartico (D614G);
- In posizione **655**, dove una tirosina ha preso il posto di un'istidina (H655Y).

## **Mutazioni della Variante Delta di SARS-CoV-2 (B.1.617)**

La variante Delta (ex indiana) di SARS-CoV-2 presenta **quattro** mutazioni, tutte entro la sequenza RBD della subunità S1 di spike:

## **Mutazioni della Variante Omicron di SARS-CoV-2**

La variante Omicron possiede più di **50 mutazioni** rispetto alla versione ancestrale di SARS-CoV-2, **30** e più delle quali concentrate esclusivamente nella sequenza aminoacidica di spike.

Per via di questo gran numero di mutazioni, gli esperti definiscono Omicron anche con l'espressione "*variante Frankenstein*".

Di seguito, ecco l'elenco delle mutazioni di Omicron relative soltanto alla sequenza di spike:

A67V, H69-, V70-, T95I, G142-, V143-, Y144-, Y145D, N211-, L212I, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

## **Proteina del Pericapside**

Anche note come proteine **E**, le proteine del pericapside di SARS-CoV-2 contribuiscono alla formazione del pericapside.

Esse costituiscono un gruppo di proteine molto piccole, formate soltanto da 75-109 aminoacidi.

## **Proteina di Membrana**

Le proteine di membrana (o proteine **M**) sono le proteine strutturali più abbondanti in SARS-CoV-2.

Esse presentano una sequenza aminoacidica di circa 220 elementi.

La proteina M di SARS-CoV-2 ricopre varie funzioni:

- Definisce la forma del pericapside;

- Interagendo con le proteine E, N ed S, organizza l'assemblaggio dei virioni.

## **Proteina del Nucleocapside**

La proteina **N**, o proteina del nucleocapside, è l'unica proteina di SARS-CoV-2 in grado di legarsi al genoma virale.

Non a caso, grazie a questa proprietà, ha un ruolo chiave nel processo di confezionamento dell'RNA virale all'interno dei nuovi virioni.

## **PROTEINE NON STRUTTURALI (nsp)**

La funzione principale delle proteine non-strutturali di SARS-CoV-2 è occuparsi della trascrizione e della replicazione dell'RNA virale.

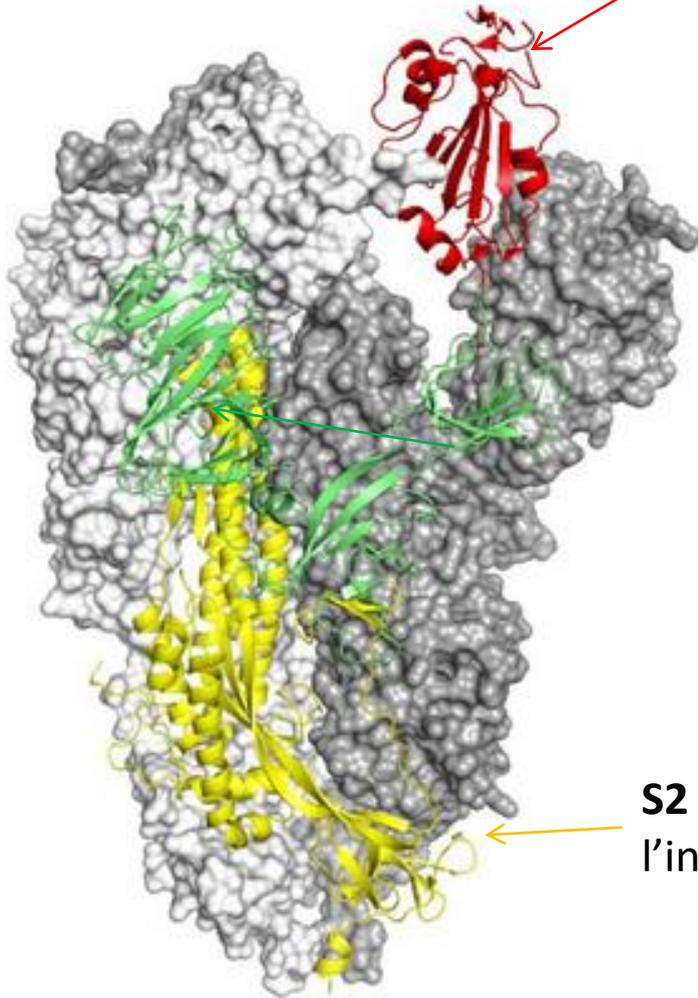
- **Proteasi di SARS-CoV-2**

Due proteine non-strutturali fondamentali per SARS-CoV-2 sono, senza dubbio, le proteasi che si occupano di "**tagliare**" le poliproteine e formare le proteine utili alla trascrizione e replicazione dell'RNA virale.

- **RNA Polimerasi RNA-dipendente**

L'RNA polimerasi RNA-dipendente è la proteina non-strutturale di SARS-CoV-2 indispensabile alla **replicazione** del genoma virale destinato ai nuovi virioni.

la porzione che serve ad interagire con il recettore ACE2 per infettare le cellule



La catena **S1** è colorata in verde

**S2** la parte della molecola necessaria per l'ingresso del virus nella cellula

## I virus

Le proteine che costituiscono il capsido dei virus si dispongono in modo simmetrico o quasi-simmetrico.

Sono note due possibili disposizioni (assemblaggi di natura quaternaria, quindi):

- virus con **capside elicoidale**, in cui le subunità proteiche si associano a formare un bastoncino elicoidale;
- virus con **capside sferico**, in cui le subunità proteiche si aggregano a formare un poliedro.

Considerato l'elevato numero di subunità proteiche (fino ad alcune centinaia) coinvolte nella formazione del capsido dei virus, essi rappresentano

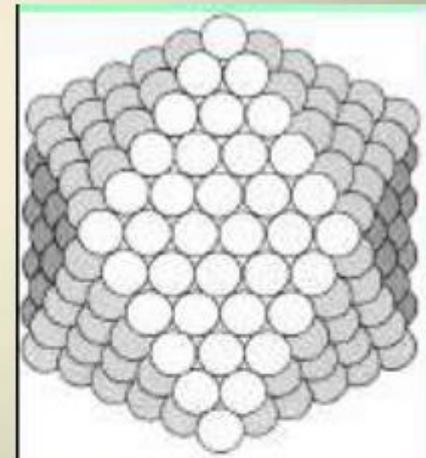
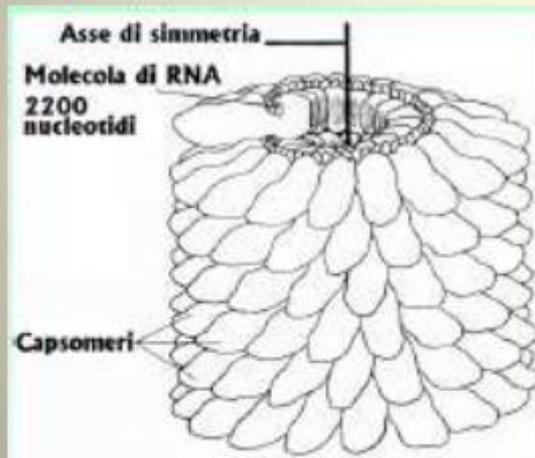
**l'esempio più complesso di organizzazione delle proteine in struttura quaternaria.**

# SIMMETRIA CAPSIDICA

Le proteine destinate a formare il capside sono capaci di autocombinarsi (**assemblaggio**) seguendo due tipi di schemi fondamentali, definiti:

- simmetria **ELICOIDALE**

- simmetria cubica (detta anche **ICOSAEDRICA**)



La simmetria virale è dovuta all'interazione genoma-proteine.

## ESEMPIO:

### The Contribution of Tobacco Mosaic Virus to Biology and Medicine

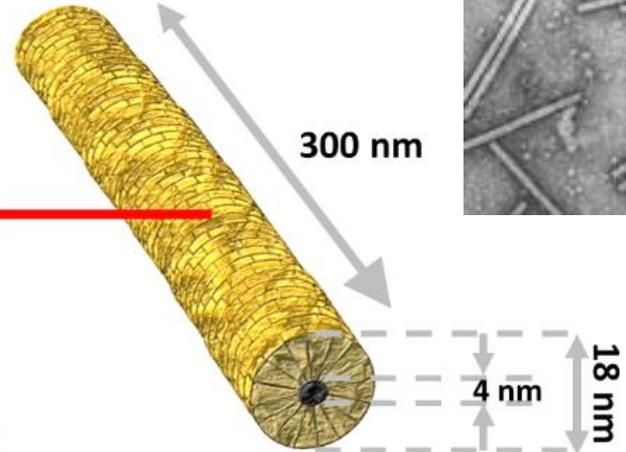
Uninfected leaf



TMV-infected leaf



TMV particle



Colpisce:

- barbabietola da zucchero
- cetriolo
- mais
- patata
- pomodoro
- pisello
- tabacco

È un virus altamente infettivo che si trasmette per contatto senza il concorso di vettori.

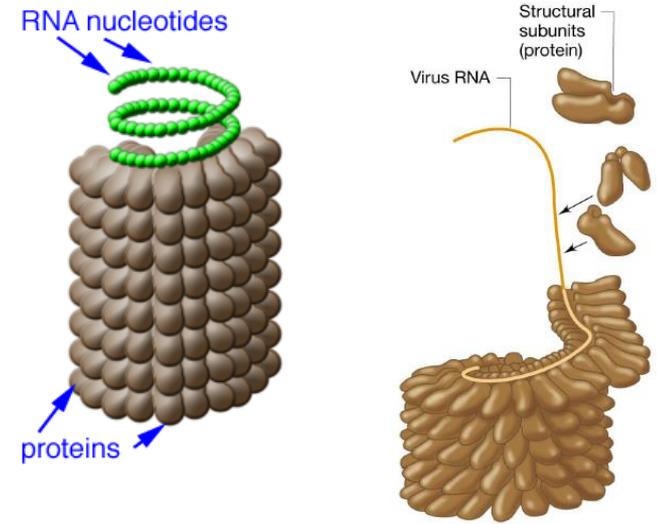
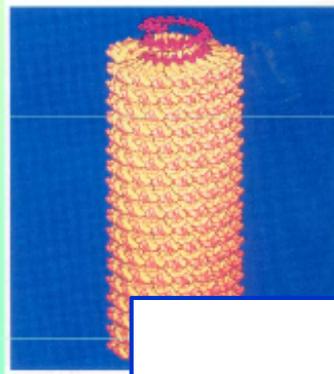
## Virus con capside elicoidale

Un esempio di virus con capside elicoidale è dato dal **virus del mosaico del tabacco (TMV)**.

TMV ha una forma a bastoncino, è lungo circa **3000 Å**, ha un **diametro di 180 Å** e ha una massa di **40 milioni di dalton**.

Il suo capside è costituito da circa **2130 copie identiche di una proteina (158 aminoacidi)**, disposte a formare un'elica destrorsa cava (diametro cavità circa **40 Å**), caratterizzata da  $n = 16.3$  subunità per giro,  $p = 23$  Å.

TMV contiene una molecola di RNA a singola elica che si avvolge nella cavità interna seguendo i giri dell'elica di proteine, in modo tale che **3 nucleotidi interagiscono con una subunità proteica**.



Il capside è costituito dalla associazione di subunità proteiche in protomeri ripetuti (capsomeri)

5 subunità (pentameri) o da 6 subunità (esameri)

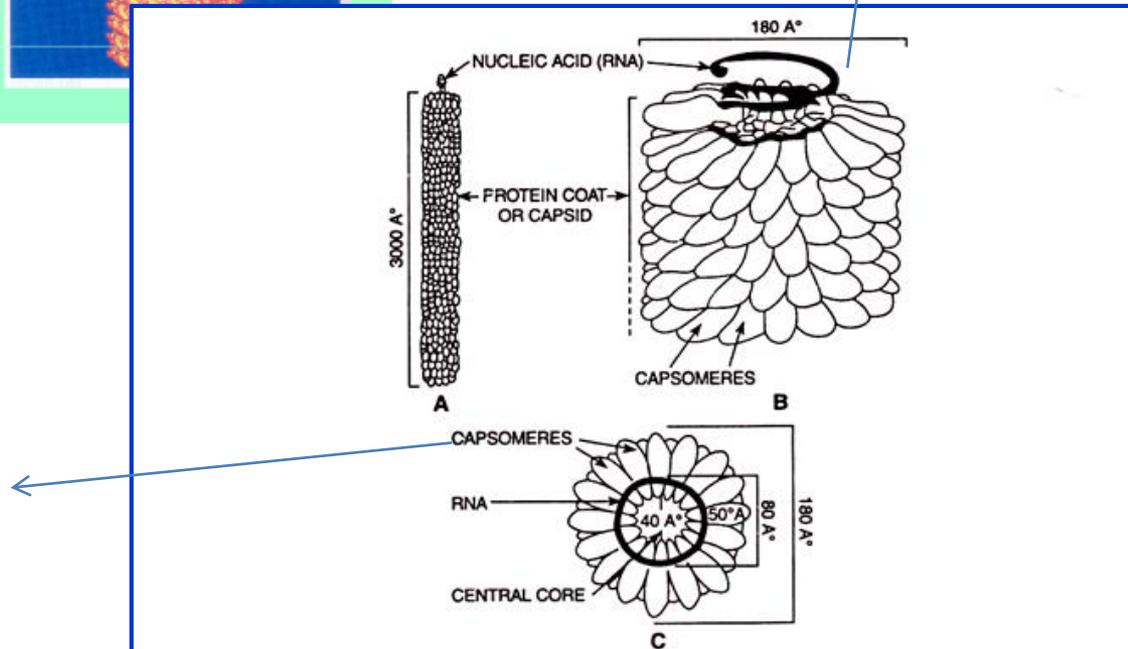
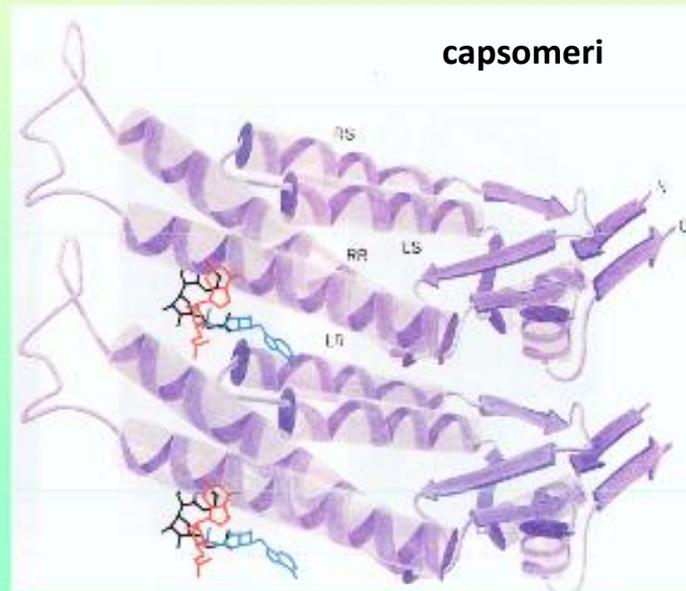


FIG. 13.20. Tobacco mosaic virus (TMV). A. surface view; B. an enlarged portion showing RNA-capsomere arrangement; C. view in section.

## Virus con capside elicoidale

L'analisi cristallografica a raggi X ha mostrato che ciascuna subunità del capside del virus MTV è costituita da un **bundle di 4 eliche**, disposto in modo radiale rispetto all'asse dell'elica del virus.

asse elica virus



## Virus con capside sferico

Un altro modo in cui subunità equivalenti si dispongono a costituire il capside dei virus è quello di formare un poliedro sferico, secondo due principi base:

- **specificità**: le subunità devono riconoscersi con precisione per formare la giusta interfaccia di interazioni non-covalenti, visto che i virus si assemblano spontaneamente dai loro componenti individuali;

- **economia genetica**: il capside è costituito da molte copie di alcuni tipi di subunità.

Questi due principi implicano la simmetria: pattern di legame ripetuti e specifici di unità costituenti identiche portano ad una struttura finale simmetrica.

## Virus con capside sferico

Come disporre in modo simmetrico oggetti identici in modo tale da costruire una sfera?

Esiste solo un numero limitato di modi per farlo e fra questi la **simmetria icosaedrica** è la più alta possibile, permettendo al maggior numero di oggetti identici di formare una sfera.

Lo studio del capside dei virus sferici con il microscopio elettronico e con la cristallografia a raggi X ha indicato che la simmetria icosaedrica sta alla base della loro architettura.

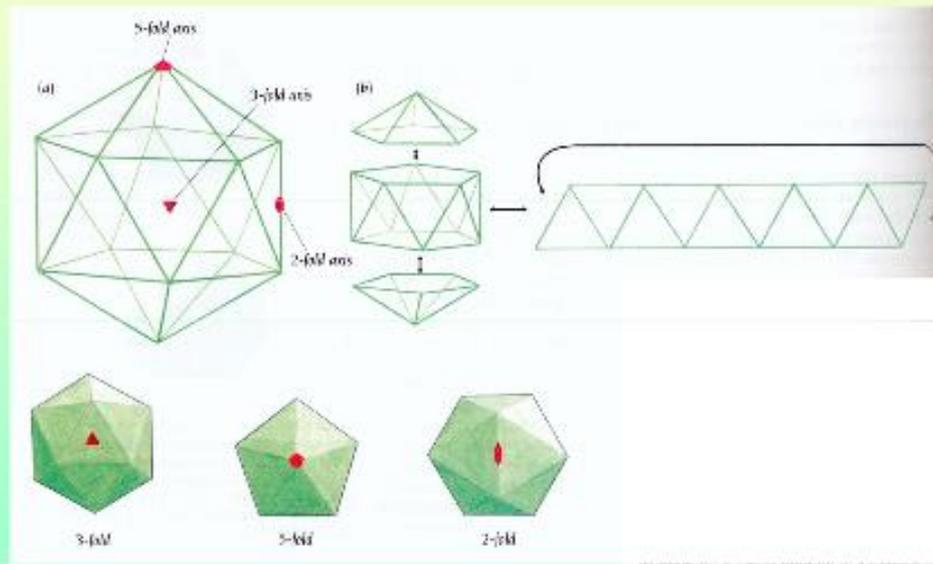
## Virus con capside sferico

L'**icosaedro** è un oggetto approssimativamente sferico costituito da 20 triangoli equilateri identici. La sua simmetria è descritta da tipi diversi di rotazioni, che lo portano a coincidere con se stesso.

**12 vertici**  
(asse di rotazione di ordine 5)

**20 facce**  
(asse di rotazione di ordine 3)

**30 spigoli**  
(asse di rotazione di ordine 2)



Kin exercises/Viral-coat

**Struttura tridimensionale delle  
macromolecole biologiche:  
Risorse Bioinformatiche**



Protein Data Bank:

<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

Novembre 2021

Novembre 2023

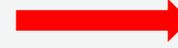
RCSB  
**PDB**  
PROTEIN DATA BANK



196,779 Structures from the PDB



1,000,361 Computed Structure  
Models (CSM)



211,377 Structures from the PDB



1,068,577 Computed Structure  
Models (CSM)

+14,598

+68,216

RCSB PDB-101

ww PDB

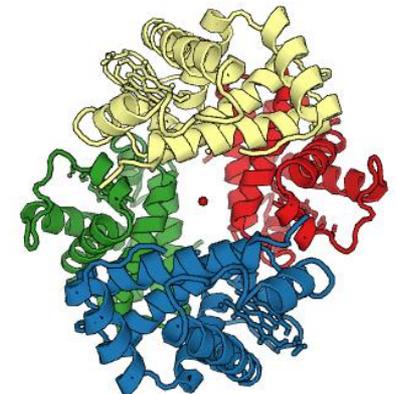
EMDataResource

ndb NUCLEIC ACID  
DATABASE

wwPDB  
Foundation

Dal 1971, l'archivio della Protein Data Bank (PDB) è il deposito unico di informazioni sulle strutture 3D di proteine, acidi nucleici e assemblaggi complessi.

L'organizzazione Worldwide PDB (wwPDB) gestisce l'archivio PDB e garantisce che il PDB sia liberamente e pubblicamente disponibile per la comunità mondiale.



## Banche dati di Proteine: il Protein Data Bank

- PDB E' la principale risorsa per le **strutture di macromolecole**: Proteine, Supercomplessi, Acidi nucleici
- Le strutture sono determinate mediante cristallografia e NMR
- Oltre ai file di struttura (.PDB) sono presenti informazioni sulle sequenze e molti strumenti per:

Analisi di struttura, Visualizzazione di ligandi,  
Determinazione delle similitudini

# Accesso a PDB

- RCSB PDB ([www.rcsb.org/pdb/home/home.do](http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do))
- PDBe (<http://www.ebi.ac.uk/pdb/e/>)
- PDBj ([www.pdbj.org/](http://www.pdbj.org/))
- BMRB (Biological Magnetic Resonance Data Bank, [www.bmrw.wisc.edu](http://www.bmrw.wisc.edu))

4 siti membri: i dati sono gli stessi, cambia l'interfaccia e i tool



# Esempio di ricerca: 1A3I

Descrizione

Citazione  
bibliografica di  
riferimento

Descrizione  
molecolare

The screenshot displays the RCSB PDB website for entry 1A3I. The main title is "X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC DETERMINATION OF A COLLAGEN-LIKE PEPTIDE WITH THE REPEATING SEQUENCE (PRO-PRO-GLY)". The primary citation is "Kramer, R.Z., Vitagliano, L.P., Bella, J.P., Boreio, R.P., Mazzarella, L.P., Brodsky, B.P., Zagan, A.P., Berman, H.M.P. (1998) J Mol Biol. 280: 623-638". The molecular description table is as follows:

| Molecular Description |                       |               |           |
|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------|
| Classification:       | Extracellular Matrix  |               |           |
| Structure Weight:     | 1933.14               |               |           |
| Molecule:             | COLLAGEN-LIKE PEPTIDE |               |           |
| Polymer:              | 1                     | Type: protein | Length: 9 |
| Chains:               | A                     |               |           |
| Molecule:             | COLLAGEN-LIKE PEPTIDE |               |           |
| Polymer:              | 2                     | Type: protein | Length: 6 |
| Chains:               | B, C                  |               |           |

The 3D structure is shown as a ribbon model of a collagen-like peptide. The Clashscore is 3.

ID della  
proteina

Struttura 3D

# Il file .PDB: formato testuale per la descrizione di strutture 3D di macromolecole biologiche

Contiene la descrizione e l'annotazione di strutture di proteine e acidi nucleici tra cui: ***coordinate atomiche, rotameri di catene laterali*** osservati, ***assegnazione a particolari strutture secondarie***, e ***connettività atomica***. Altre molecole come acqua, ioni, acidi nucleici, ligandi e così via possono essere descritti nel formato pdb.

# Il formato PDB

|  | Classificazione   | Data sottomissione                  | PDB ID                                   |
|--|---|-------------------------------------|--|
|  | EXTRACELLULAR MATRIX                                    | 22-JAN-98                           | 1A3I                                     |
| TITOLO   | X-RAY CRYSTALLOGRAPHIC DETERMINATION OF A COLLAGEN-LIKE |                                     |  |
| TITOLO   | 2 PEPTIDE WITH THE REPEATING SEQUENCE (PRO-PRO-GLY)     |                                     |  |
| ...  |   |                                     |  |
| Tipo di dato sperimentale  | EXPDTA  | X-RAY DIFFRACTION                   |  |
| Autori   | AUTHOR  | R. Z. KRAMER, L. VITAGLIANO, J. BE  |  |
|  | AUTHOR  | 2 B. BRODSKY, A. ZAGARI, H. M. BERM |  |
| ...  |   |                                     |  |
| Commenti più dettagliati   | REMARK 350  | BIOMOLECULE: 1                      |  |
|  | REMARK 350  | APPLY THE FOLLOWING TO CHAI         |  |
|  | REMARK 350  | BIOMT1                              | 1 1.000000 0.0                           |
|  | REMARK 350  | BIOMT2                              | 1 0.000000 1.000000 0.000000 0.000000    |
| ...  |   |                                     |  |
| Sequenza delle catene peptidiche   | SEQRES  | 1 A                                 | 9 PRO PRO GLY PRO PRO GLY PRO PRO GLY    |
|  | SEQRES  | 1 B                                 | 6 PRO PRO GLY PRO PRO GLY                |
|  | SEQRES  | 1 C                                 | 6 PRO PRO GLY PRO PRO GLY                |
| ...  |   |                                     |  |
| Coordinate degli atomi che fanno parte della proteina                      | ATOM  | 1 N                                 | PRO A 1 8.316 21.206 21.530 1.00 17.44 N |
|  | ATOM  | 2 CA                                | PRO A 1 7.608 20.729 20.336 1.00 17.44 C |
|  | ATOM  | 3 C                                 | PRO A 1 8.487 20.707 19.092 1.00 17.44 C |
|  | ATOM  | 4 O                                 | PRO A 1 9.466 21.457 19.005 1.00 17.44 O |
|  | ATOM  | 5 CB                                | PRO A 1 6.460 21.723 20.211 1.00 22.26 C |
| ...  |   |                                     |  |
| HETATM: atomi che non fanno parte della proteina (piccole molecole o ioni) | HETATM  | 130 C                               | ACY 401 3.682 22.541 11.236 1.00 21.19 C |
|  | HETATM  | 131 O                               | ACY 401 2.807 23.097 10.553 1.00 21.19 O |
|  | HETATM  | 132 OXT                             | ACY 401 4.306 23.101 12.291 1.00 21.19 O |
| ...  |   |                                     |  |

Descrive come calcolare le coordinate del multimerico a partire da quelle esplicitate per la singola unità

# Il formato PDB: ATOM

|      | Numero dell'atomo | Identità dell'atomo |     |       | Coordinate |       |        |
|------|-------------------|---------------------|-----|-------|------------|-------|--------|
|      |                   | Catena              |     |       | X          | Y     | Z      |
| ATOM | 2                 | CA                  | GLY | A 672 | 54.168     | 8.340 | 69.707 |
| ATOM | 3                 | C                   | GLY | A 672 | 52.692     | 8.194 | 69.380 |
| ATOM | 4                 | O                   | GLY | A 672 | 51.877     | 9.045 | 69.750 |
| ATOM | 5                 | N                   | GLU | A 673 | 52.359     | 7.101 | 68.691 |
| ATOM | 6                 | CA                  | GLU | A 673 | 50.994     | 6.785 | 68.274 |
| ATOM | 7                 | C                   | GLU | A 673 | 50.624     | 5.325 | 68.585 |
| ATOM | 8                 | O                   | GLU | A 673 | 51.438     | 4.411 | 68.405 |
| ATOM | 9                 | CB                  | GLU | A 673 | 50.850     | 7.050 | 66.777 |
| ATOM | 10                | CG                  | GLU | A 673 | 50.252     | 8.399 | 66.438 |
| ATOM | 11                | CD                  | GLU | A 673 | 48.788     | 8.486 | 66.827 |
| ATOM | 12                | OE1                 | GLU | A 673 | 48.062     | 7.477 | 66.681 |
| ATOM | 13                | OE2                 | GLU | A 673 | 48.356     | 9.561 | 67.286 |
| ATOM | 14                | N                   | ALA | A 674 | 49.387     | 5.109 | 69.023 |
| ATOM | 15                | CA                  | ALA | A 674 | 48.912     | 3.768 | 69.370 |
| ATOM | 16                | C                   | ALA | A 674 | 48.702     | 2.826 | 68.174 |
| ATOM | 17                | O                   | ALA | A 674 | 48.064     | 3.183 | 67.186 |
| ATOM | 18                | CB                  | ALA | A 674 | 47.616     | 3.866 | 70.189 |
| ATOM | 19                | N                   | PRO | A 675 | 49.260     | 1.612 | 68.240 |
| ATOM | 20                | CA                  | PRO | A 675 | 49.087     | 0.665 | 67.134 |
| ATOM | 21                | C                   | PRO | A 675 | 47.629     | 0.261 | 66.997 |

Identità del residuo      Numero del residuo

## Banche dati – Proteine: Pfam e Prosite

- Utili per studiare e catalogare le strutture proteiche.
- Le *similitudini* (domini, fold, ponti disolfuro, ecc) possono essere usate *per inferire la funzione*.
- Utile tra proteine simili e omologhe in specie diverse



- Suddivide le proteine e ne descrive le caratteristiche in *famiglie* in base a metodi statistici:
  - Allineamenti
  - HMM
- Individua, *data una sequenza*, le *possibili famiglie* di appartenenza.
- Determina possibili *caratteristiche funzionali; domini; cofattori; siti attivi; aminoacidi strutturalmente importanti; livello di conservazione*

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn

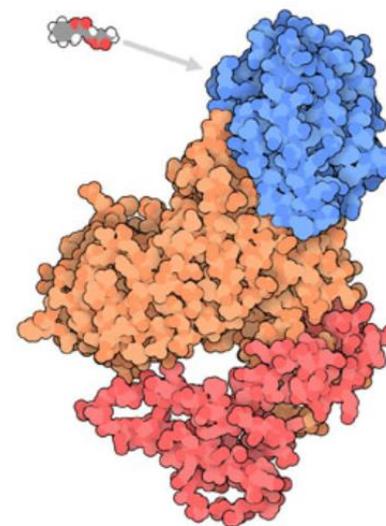
RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) enables breakthroughs in science and education by providing access and tools for exploration, visualization, and analysis of:

- Experimentally-determined 3D structures from the **Protein Data Bank (PDB)** archive
- Computed Structure Models (CSM)** from AlphaFold DB and ModelArchive

These data can be explored in context of external annotations providing a structural view of biology.



### October Molecule of the Month



Phytohormone Receptor DWARF14

## Latest Entries

As of Tue Oct 25 2022



8E9E

Rat protein farnesyltransferase in complex with FPP and inhibitor 2f



## Features & Highlights



### Register Now for Virtual Crash Course: Using K-Base to access PDB Structures and CSMS

Learn about the protein structure-related tools, visualizations, and workflows that have been integrated into KBase on Thursday November 10, 2022



### Remembering John Westbrook on the Anniversary of His Passing

John D. Westbrook Jr. (1957-2021) was incredibly beloved and respected by his colleagues at Rutgers and throughout the world, known for his dry wit and endless enthusiasm for thinking about all aspects of data and data management.



### Undergrads/Grads: Apply to the Molecule of the Month Boot Camp (January 2023)

## News

## Publications ▾



### Meet RCSB PDB at SACNAS

Learn about the January 2023 Molecule of the Month Boot Camp, summer internship opportunities, and more.

» 10/25/2022



### Happy Birthday, PDB!

Today is the anniversary of the 1971 announcement of the PDB.

» 10/19/2022



### Happy Birthday, Irving Geis

Celebrate Geis' birthday (October 18, 1908) with a tour of the Geis Digital Archive of his pioneering works of biomolecular art at PDB-101

» 10/16/2022

Education Corner: Inktober SciArt

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands

Go

[Advanced Search](#) | [Browse by Annotations](#)

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn

### Search Options

Drill Down by Categories

Advanced Search

Sequences

Ligands

Drugs & Drug Targets

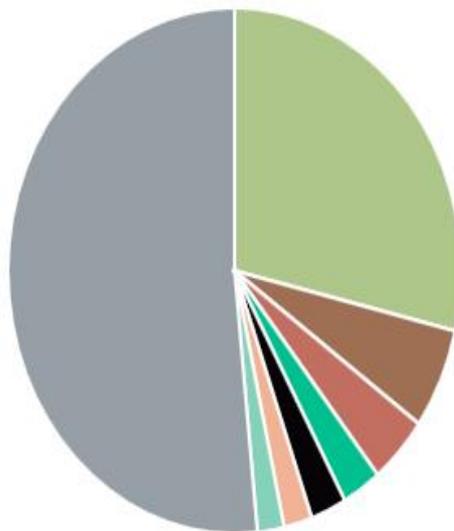
Unreleased & New Entries

Browse by Annotation

PDB Statistics

## Explore the PDB Archive

Organism



- Homo sapiens (43274)
- Escherichia coli (9378)
- Mus musculus (6394)
- Saccharomyces cerevisiae (4203)
- synthetic construct (3851)
- Rattus norvegicus (3043)
- Bos taurus (2874)
- Other (77867)

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn



#### Advanced Search

Complex boolean queries with values for a wide range of structure attributes



#### Sequence Search

Find similar protein and nucleic acid sequences using the mmseqs2 method



#### Chemical Similarity Search

Find ligands bound to macromolecules by SMILES String, InChI, or Chemical Formula



#### Chemical Sketch Tool

Draw a molecule and use the SMILES or InChI string to search for molecules in the CCD



#### Browse by Annotations

PDB entries in context of annotations by various ontologies and hierarchical classification schemes



#### New Entries

Search entries released since last Tuesday



#### Unreleased Entries

Search entries that are being processed, on hold waiting for release, or have been withdrawn



#### PDB Statistics

PDB data distribution, archive growth, and more

Welcome

Deposit

Search

Visualize

Analyze

Download

Learn



#### Coordinates and Experimental Data

Enter PDB IDs to download multiple files in batches containing one or more file formats



#### Sequences

Enter PDB IDs to download sequences in FASTA format



#### Ligands

Enter the chemical component IDs to download SDF files with ligand coordinates



#### File Download Services

Download PDB archive or other related data files



#### Web Services

The Data API and Search API are the two main APIs that power rcsb.org

43,274 Structures

17533 Citations

14020 Ligands

## Search Parameter:

Refine Search

Save Search to MyPDB

TAXONOMY is just Homo sapiens (human)

## Refinements

## ORGANISM

Homo sapiens only (37491)  
 Homo sapiens/synthetic co ... (990)  
 Homo sapiens/Mus musculus (880)  
 Homo sapiens/Human immuno ... (393)  
 Homo sapiens/Hirudo medic ... (243)  
 Homo sapiens/Escherichia ... (228)  
 Homo sapiens/Rattus norve ... (209)  
 Other (2840)

## UNIPROT MOLECULE NAME

Beta-2-microglobulin (798)  
 Carbonic anhydrase 2 (742)  
 Prothrombin (399)  
 Cyclin-dependent kinase 2 (391)  
 Beta-secretase 1 (374)  
 DNA polymerase beta (345)  
 DNA cross-link repair 1A ... (312)  
 Refine Query

## TAXONOMY

Eukaryota only (40132)  
 Eukaryota/Viruses (1220)  
 Eukaryota/Other (1175)  
 Eukaryota/Bacteria (650)  
 Eukaryota/Archaea (38)

Currently showing 1 - 25 of 43274 Page: 1 of 1731

[← Previous](#) [Next →](#)

Displaying 25 Results

## View:

Detailed

## Reports:

Select a Report

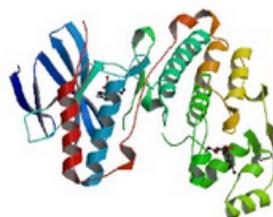
## Sort:

↓ Release Date: Newest to Oldest

Download Files



## 50MG

[Download File](#) [View File](#) 

3D View

## p38alpha in complex with pyrazolobenzothiazine inhibitor COXP4M12

[Bartolini, D.](#), [Buhmann, M.](#), [Barreca, M.L.](#), [Manfroni, G.](#), [Cecchetti, V.](#), [Rauh, D.](#), [Galli, F.](#)

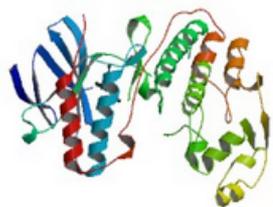
(2019) Biochem Biophys Res Commun

**Released:** 3/13/2019**Method:** X-ray Diffraction**Resolution:** 2.0 Å**Residue Count:** 360**Macromolecule:**

Mitogen-activated protein kinase 14 (protein)

**Unique Ligands:** 9Y8, BOG

## 50MH

[Download File](#) [View File](#) 

3D View

## p38alpha in complex with pyrazolobenzothiazine inhibitor COXH11

[Bartolini, D.](#), [Buhmann, M.](#), [Barreca, M.L.](#), [Manfroni, G.](#), [Cecchetti, V.](#), [Rauh, D.](#), [Galli, F.](#)

(2019) Biochem Biophys Res Commun

**Released:** 3/13/2019**Method:** X-ray Diffraction**Resolution:** 2.5 Å**Residue Count:** 360**Macromolecule:**

Mitogen-activated protein kinase 14 (protein)

**Unique Ligands:** 9Y5