

Modulo 2

Struttura e funzione delle proteine

The 3-dimensional structure of a protein is intimately related to its function. Credit: PASIEKA/SCIENCE PHOTO LIBRARY

CdS in Medicina e Chirurgia e Odontoiatria e Protesi Dentaria
2025-26

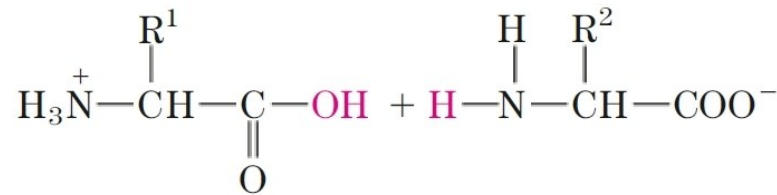
Le proteine e i suoi costituenti

- ✓ Macromolecole più abbondanti e varie delle cellule - sbalorditiva diversità
- ✓ Ruolo primario nelle cellule e nell'organismo (da pròteios = primario, Mulder 1839)
- ✓ Tutte le proteine sono polimeri lineari costituite da unità monomeriche , 20 amminoacidi, legati tra loro da legami covalenti.
- ✓ Funzioni: catalisi, struttura-sostegno, trasporto, immagazzinamento, movimento, segnale, difesa, regolazione, etc.

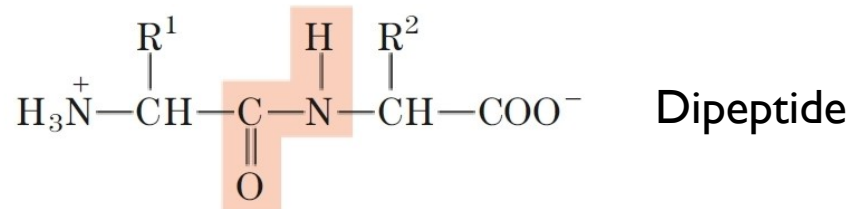
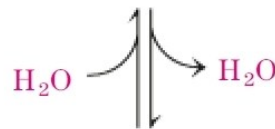


Formazione di un legame peptidico per condensazione

I polipeptidi sono polimeri lineari formati dal legame del gruppo α -carbossilico di un aa con il gruppo α -amminico di un altro: **Legame peptidico (legame ammidico)**.
Si forma un dipeptide ed una molecola d'acqua.



Reazione di condensazione
(reazione endoergonica $\Delta G > 0$)



L'equilibrio della reazione è spostato verso l'idrolisi. Per spingere la reazione verso la condensazione è necessario spendere energia (sintesi proteica).

Idrolisi è improbabile data l'elevata energia di attivazione: vita media 7 anni in condizioni intracellulari.

Peptidi e polipeptidi

Gli aminoacidi facenti parte ad un polipeptide si chiamano **residui aminoacidici**.

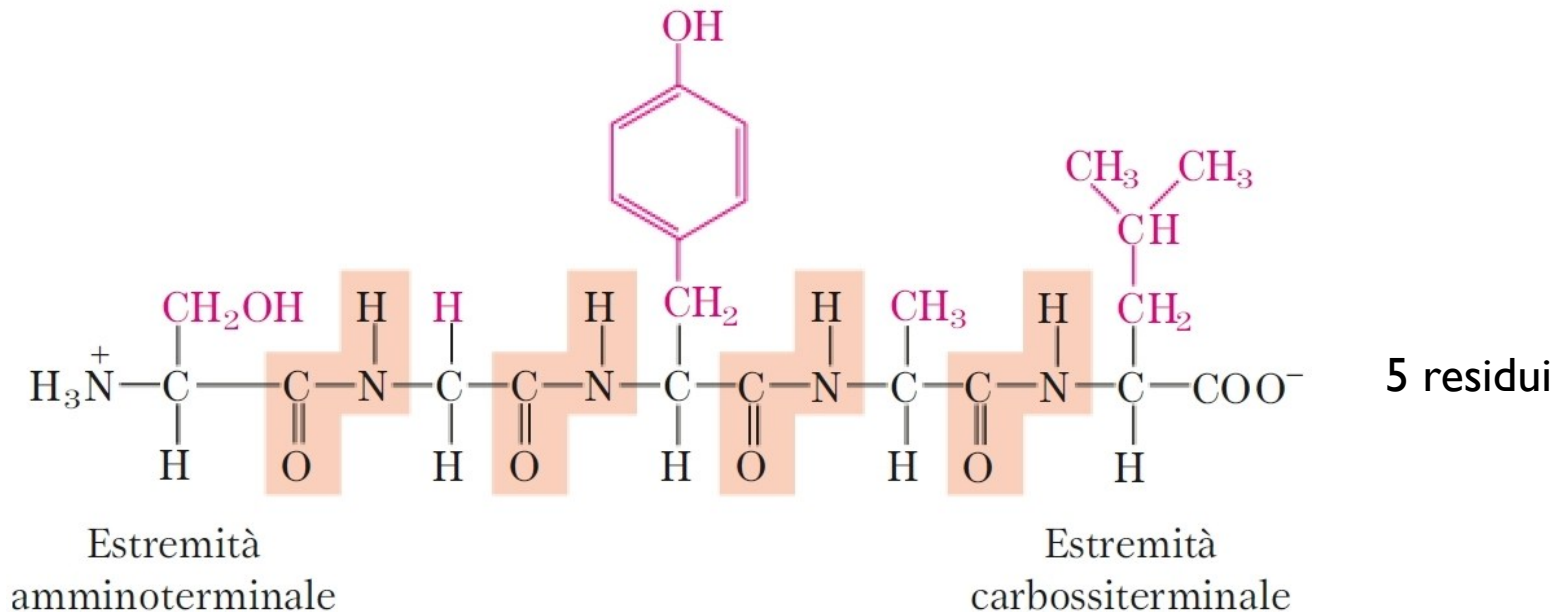


Figura 3.7 Il pentapeptide serilgliciltirosilalanilleucina,

Il peptide SGYAL è diverso dal peptide LAYGS

Corti polimeri(fino 40-50 aa) = **peptidi**
Peptidi < 10-12 residui = **oligopeptidi**
catene di più di 40-50 residui= **polipeptidi (proteine)**

I peptidi biologicamente attivi e i polipeptidi hanno dimensioni molto variabili

Non è possibile generalizzare sulla massa molecolare di peptidi e polipeptidi in relazione alla loro funzione.

Numerosi peptidi hanno funzioni biologiche : **peptidi bioattivi**

Es.

Ossitocina (9 aa)

Ormone antidiuretico (ADH) (9aa)

Bradichinina (9aa)

Glucagone (29 aa)

table 5-2

	Molecular weight	Number of residues	Number of polypeptide chains
Cytochrome <i>c</i> (human)	13,000	104	1
Ribonuclease A (bovine pancreas)	13,700	124	1
Lysozyme (egg white)	13,930	129	1
Myoglobin (equine heart)	16,890	153	1
Chymotrypsin (bovine pancreas)	21,600	241	3
Chymotrypsinogen (bovine)	22,000	245	1
Hemoglobin (human)	64,500	574	4
Serum albumin (human)	68,500	609	1
Hexokinase (yeast)	102,000	972	2
RNA polymerase (<i>E. coli</i>)	450,000	4,158	5
Apolipoprotein B (human)	513,000	4,536	1
Glutamine synthetase (<i>E. coli</i>)	619,000	5,628	12
Titin (human)	2,993,000	26,926	1

Alcune proteine: subunità multiple

Unità identiche: protomeri

Massa molecolare, numero di residui e numero di catene di alcune proteine



Molte proteine contengono gruppi chimici diversi dagli amminoacidi

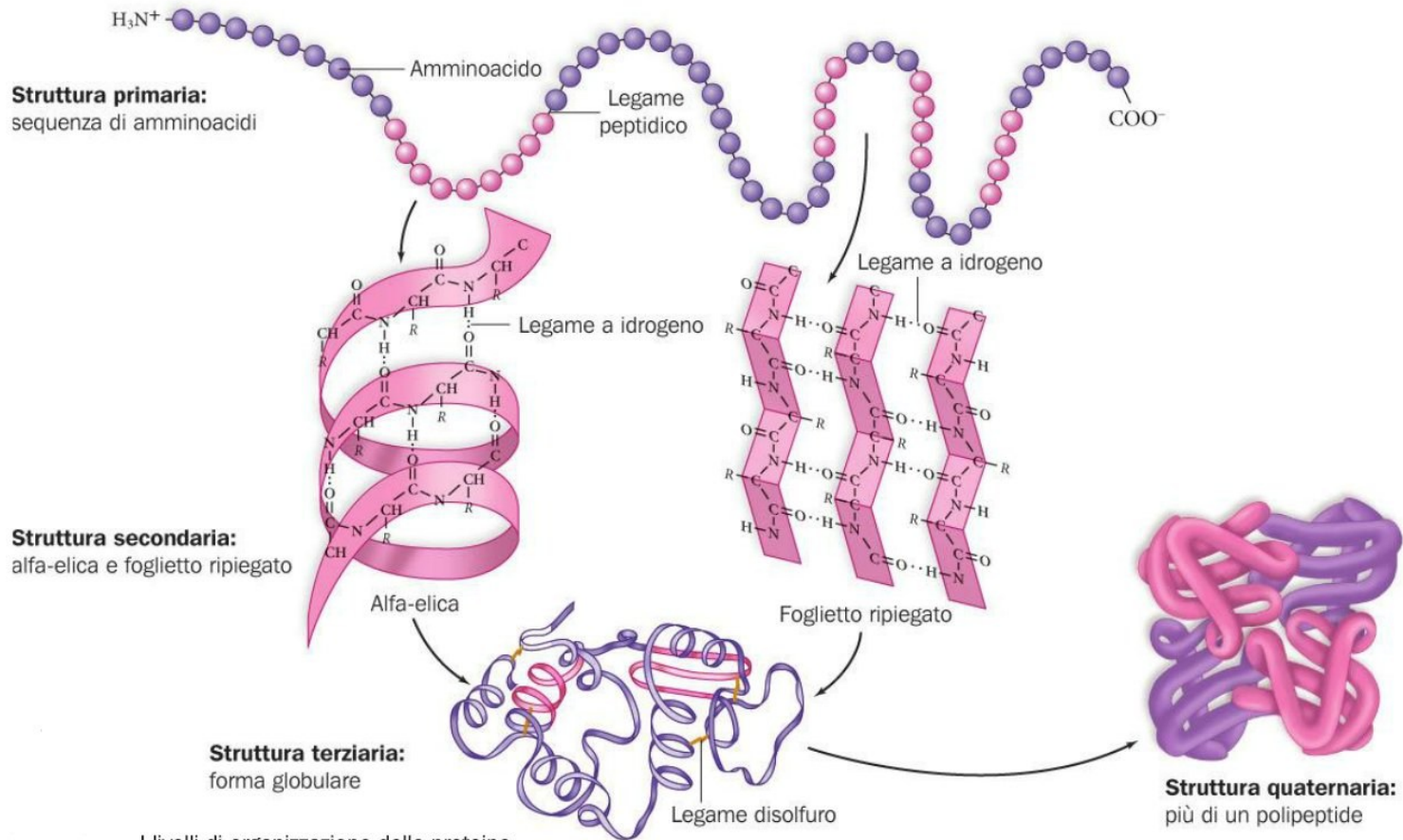
Molte proteine sono definite **proteine coniugate** perché associate permanentemente ad un gruppo chimico: il **gruppo prostetico**.

<i>Classe</i>	<i>Gruppo prostetico</i>	<i>Esempio</i>
Lipoproteine	Lipidi	β_1 -lipoproteina del sangue
Glicoproteine	Carboidrati	Immunoglobulina G
Fosfoproteine	Gruppi fosforici	Caseina del latte
Emoproteine	Eme (ferro porfirina)	Emoglobina
Flavoproteine	Nucleotidi flavinici	Succinato deidrogenasi
Metalloproteine	Ferro	Ferritina
	Zinco	Alcol deidrogenasi
	Calcio	Calmodulina
	Molibdeno	Dinitrogenasi
	Rame	Plastocianina



La gerarchia strutturale delle proteine

L'architettura delle proteine può essere concettualmente suddivisa in 4 livelli di organizzazione:



I livelli di organizzazione delle proteine.

La struttura primaria delle proteine

Ogni proteina ha una sua sequenza precisa e unica (**struttura primaria**) che la distingue da tutte le altre.

Le proprietà degli specifici amminoacidi che la compongono ne determinano la struttura del polipeptide.

Dati 20 diversi aa, una catena polipeptidica di n residui può dare origine a 20^n sequenze possibili !!

Esempio:

Proteina $n=100$: $20^{100} = 1.3 \times 10^{130}$

Il n di combinazioni in natura è molto inferiore. Nell'uomo = 20000 geni

Rappresentazione della struttura primaria:

NH₂-Gly-Leu-Ser-(----)-Gly-Glu-Leu-Gly-OH

1 2 3 150 151 152 153

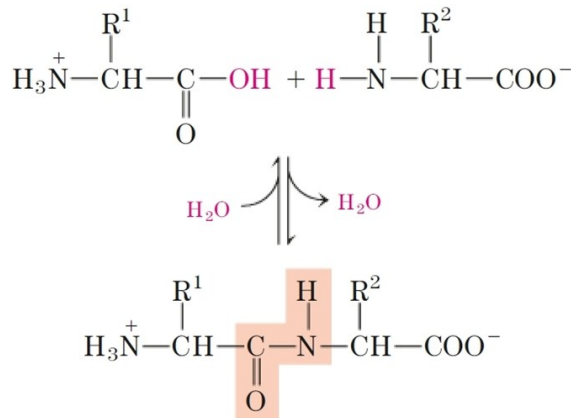
```
1  GLSHGQEVLI  RLFKGHPE TL  EKFDKFKHLK  KDAATGALPL  GHLIPPKMFI  50
51  SEDEMKASED  LKKHGATVLT  ALGGILKKKG  HHEAEIKPLA  QSHATKHKIP  100
101 VKYLEFISEC  IIQVLQSKHP  GDFGADAQGA  MNKALELFRK  DMASNYKELG  150
151  ELG
```



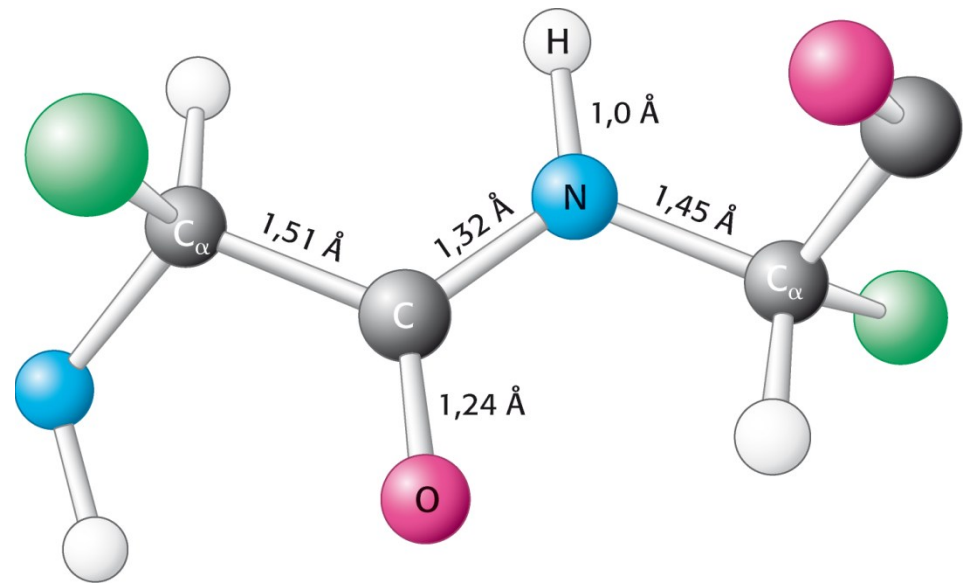
Il legame peptidico è un parziale doppio legame

Legame tra C-N del **legame peptidico** è più corto di un singolo legame (0,132 nm).

Ha carattere di **parziale doppio legame** impedisce la rotazione attorno al legame C-N e limita le possibili conformazioni dello scheletro covalente.



legame peptidico



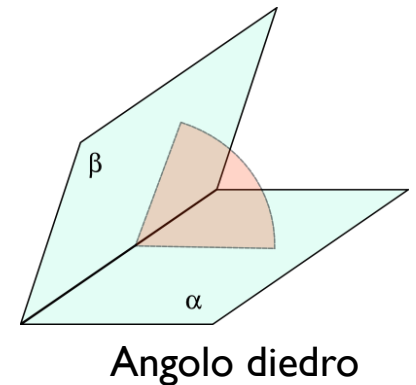
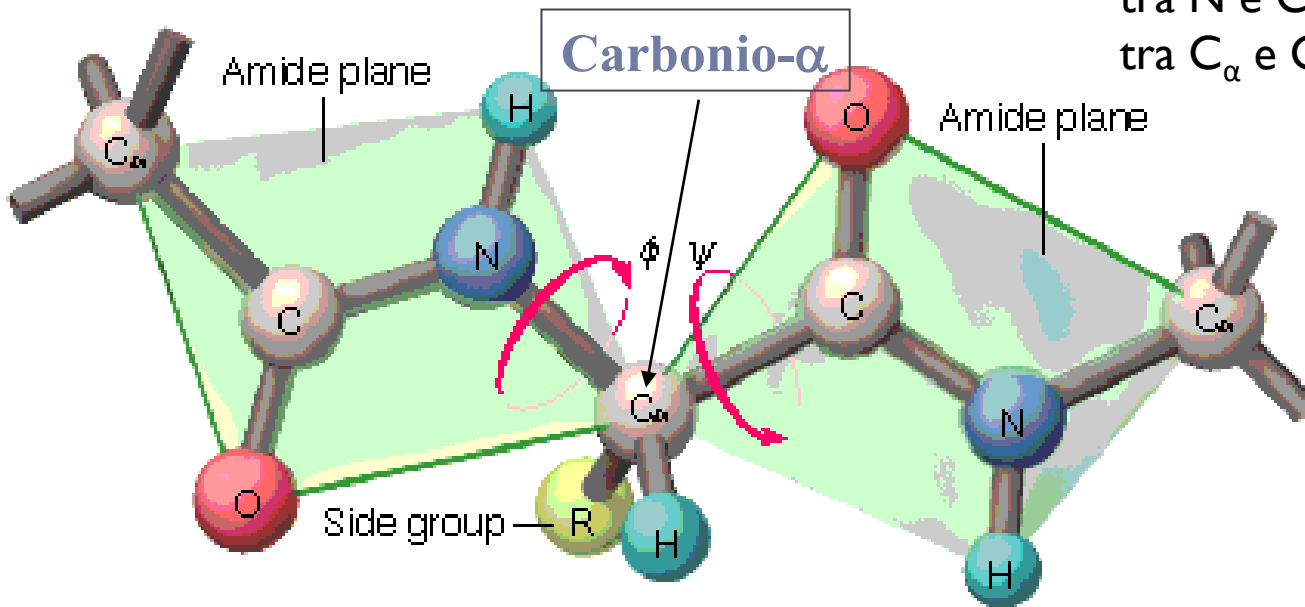
Il carattere di parziale doppio legame è meglio rappresentato da un ibrido delle due strutture limite.



Il piano ammidico e la rotazione attorno al carbonio alfa

Il **legame peptidico è planare**. Gli atomi $C\alpha$ - CO - NH - $C\alpha$ si trovano tutti sullo stesso piano (in verde), definiscono il **piano ammidico**.

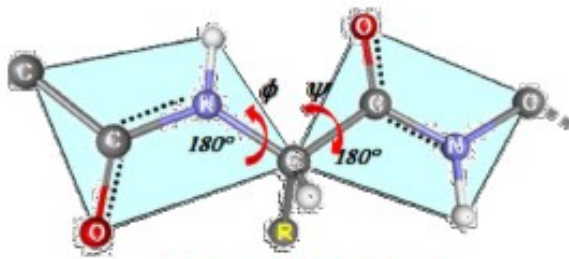
tra N e $C\alpha$ = angolo Φ (phi)
tra $C\alpha$ e C = angolo ψ (psi)



Gli unici punti di flessibilità lungo lo scheletro del polimero sono le rotazioni attorno al carbonio α che danno origine ad **angoli di torsione** (angoli diedri) tra i piani ammidici

<https://www.youtube.com/watch?v=gEYLZj84hCc&feature=youtu.be>

Le catene polipeptidiche sono flessibili ma hanno restrizioni conformazionali

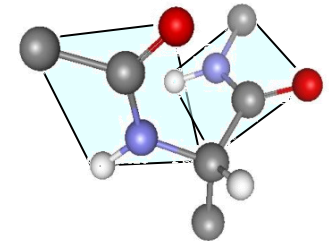
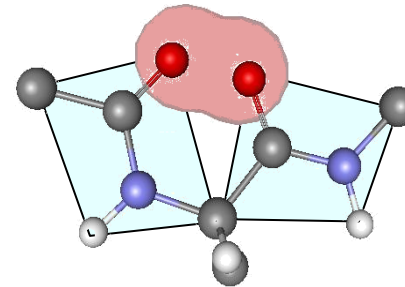
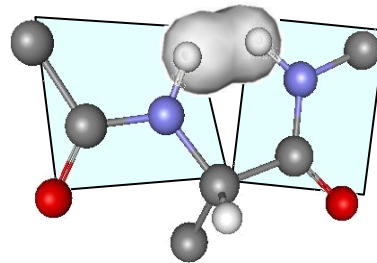
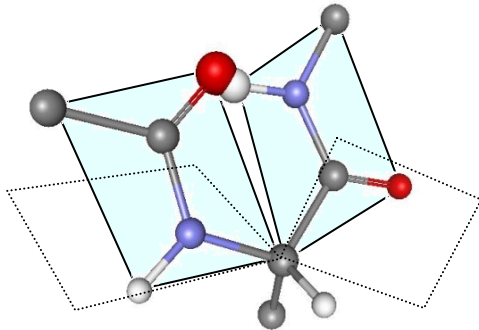


Φ e Ψ per convenzione hanno valori $+180^\circ$ (o -180°) quando lo scheletro della catena è completamente esteso e tutti i legami peptidici si trovano sullo stesso piano .

Non permesso stericamente permesso Non permesso

Non permesso

Permesso



$\phi = 0^\circ$ $\psi = 0^\circ$

$\phi = 180^\circ$ $\psi = 0^\circ$

$\phi = 0^\circ$ $\psi = 180^\circ$

$\phi = -60^\circ$ $\psi = 50^\circ$

Molti valori degli angoli di torsione Φ e Ψ non sono permessi a causa di **impedimenti sterici**, ossia la collisione tra gli atomi delle catene laterali e quelli dello scheletro carbonioso.



Valori invariati dei legami di torsione danno origine a strutture regolari

L'organizzazione spaziale di un segmento **della catena principale** del polipeptide mediato da interazioni deboli ad andamento regolare determina la **struttura secondaria**

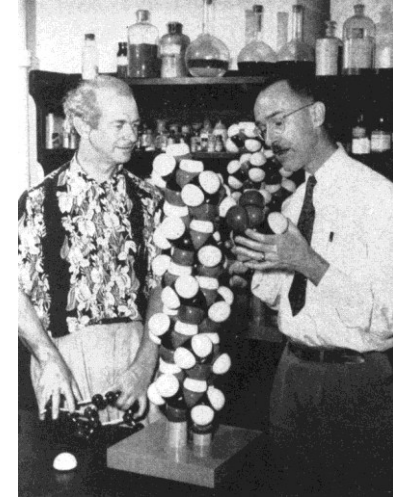
Si forma una **struttura regolare** perchè i valori degli angoli Φ e Ψ rimangono invariati all'interno del segmento (tratto di catena).

Alcune combinazioni dei valori degli angoli di torsione permettono di formare **legami idrogeno** tra i gruppi N-H e C=O nello scheletro peptidico (catena principale) che stabilizzano la struttura.

Le strutture secondarie che consentono di ottenere **il più alto numero di legami H**, e quindi le più stabili sono quelle maggiormente presenti nelle proteine:

1. **α -elica** ($\Phi \approx -60^\circ$, $\Psi \approx -50^\circ$)

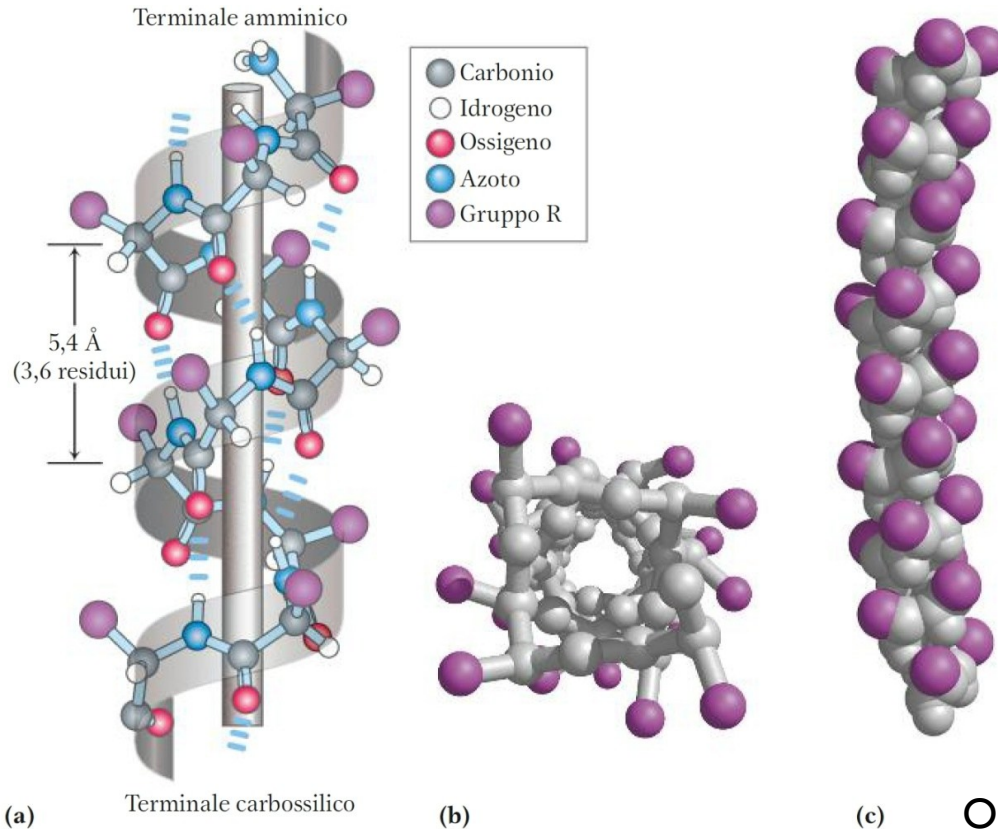
2. **Conformazione β** ($\Phi \approx -120^\circ$, $\Psi \approx +120^\circ$)



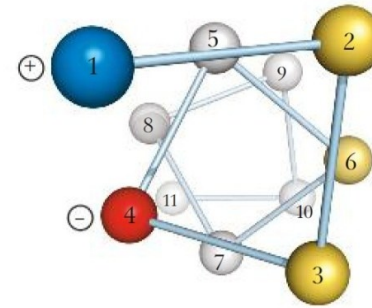
Linus Pauling and Robert Corey con primo modello di α -elica (1951)



La struttura secondaria ad α -elica



b) Le catene laterali sporgono verso l'esterno dell'elica minimizzando l'ingombro sterico.



Ogni residuo sale di 1,5 Å lungo l'asse (distanza assiale). Ci sono 3,6 amminoacidi per giro dell'elica

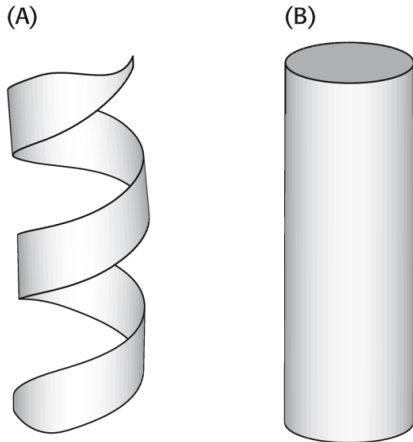
Passo dell'elica 0,54 nm.

$\Phi \approx -60^\circ$ e $\Psi \approx -50^\circ$

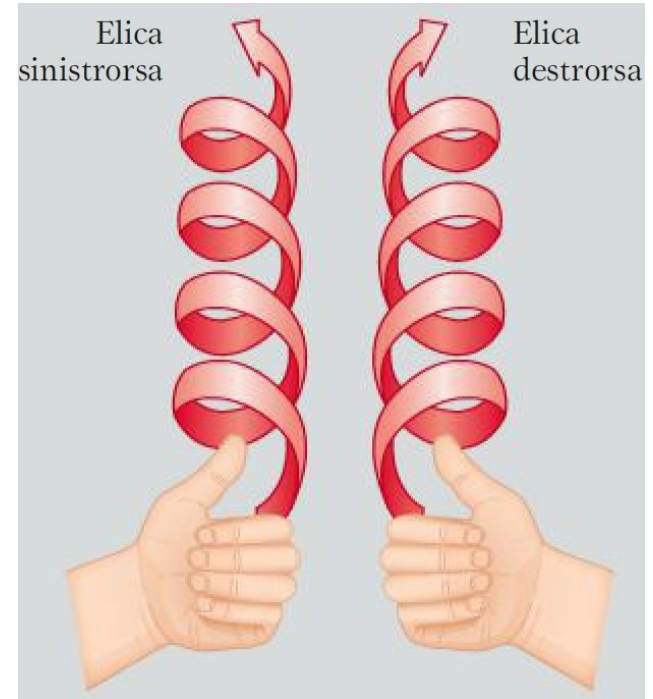
L' α -elica presente nelle proteine è destrorsa

La conformazione ad alfa elica nelle proteine è destrorsa: energeticamente favorita per il minor ingombro con le catene laterali degli L-amminoacidi.

Il contenuto in α -elica delle proteine varia molto: da 0% fino a quasi il 100%. E' la struttura più comune.



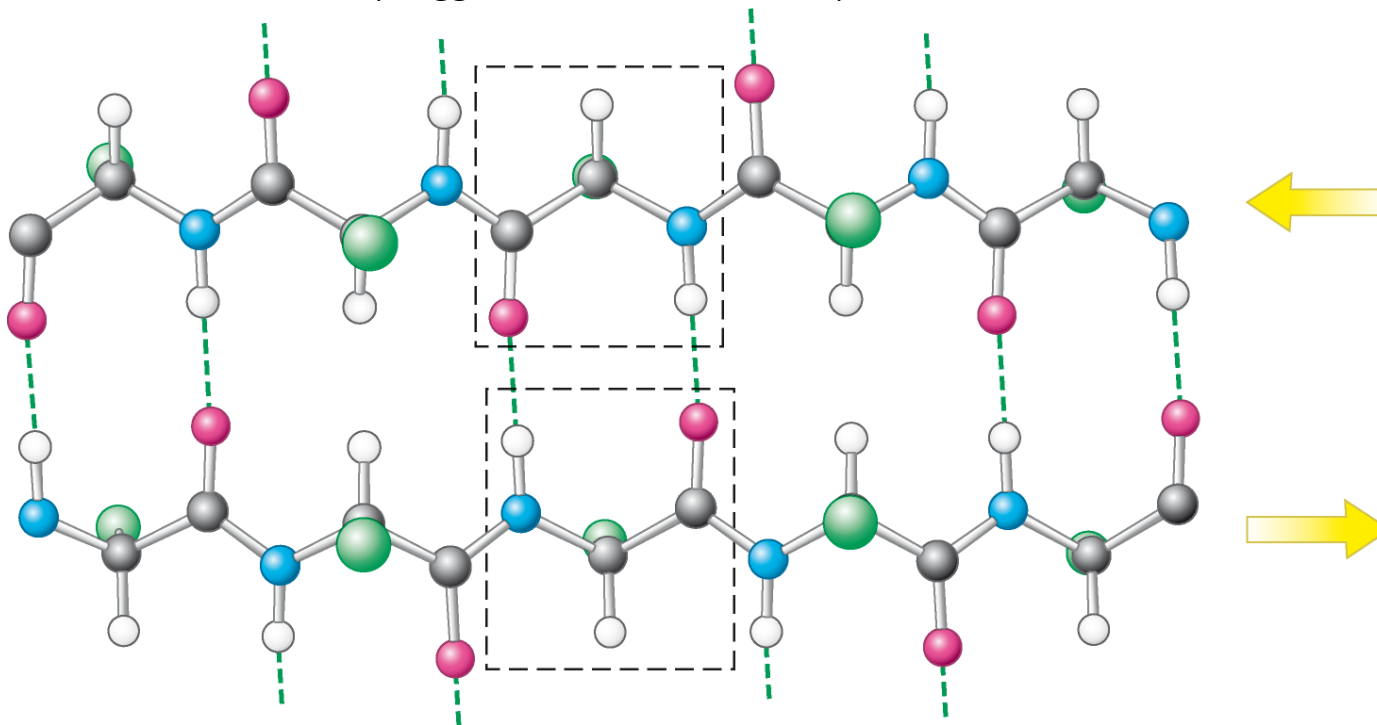
Modi di rappresentazione delle alfa eliche



Esistono in natura anche altri tipi di elica possibili: elica 3.10, elica sinistrorsa, tripla elica, che sono favorite in presenza di composizioni particolari di amminoacidi.

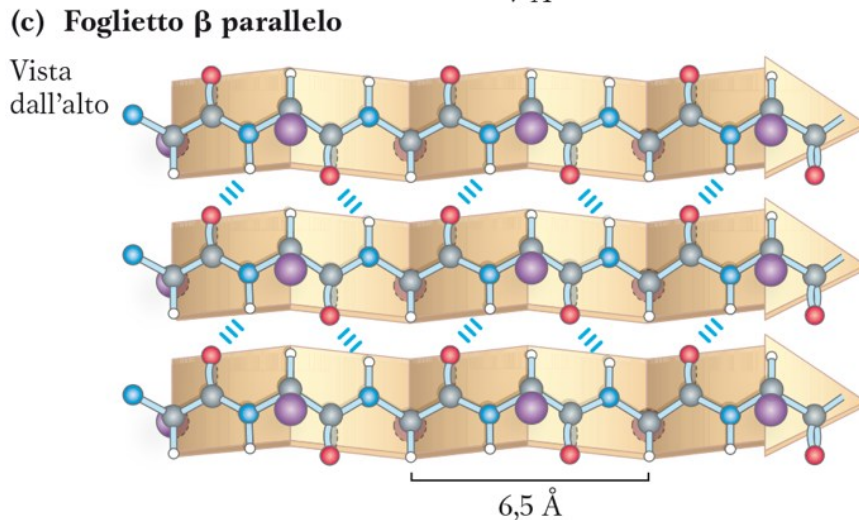
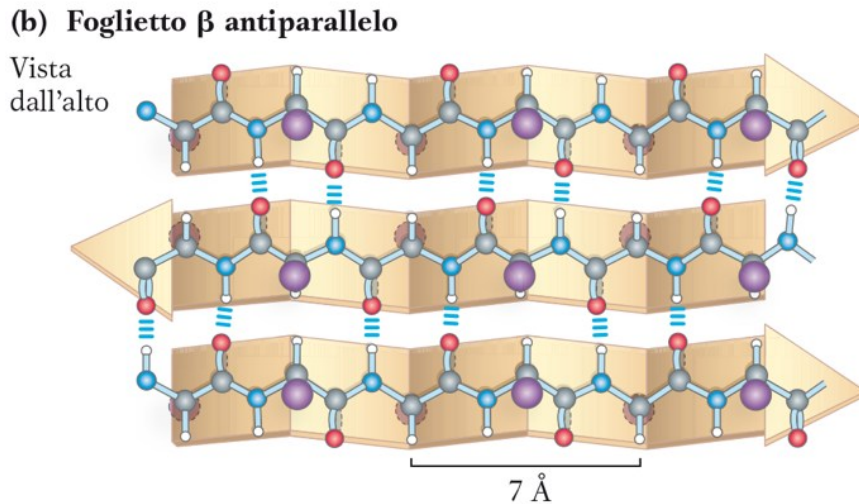
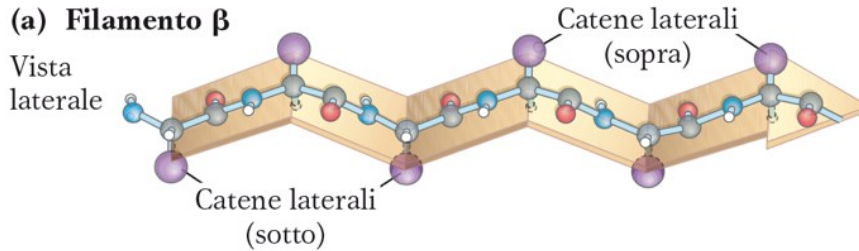
La struttura secondaria a conformazione β

E' la conformazione in cui la catena polipeptidica è maggiormente estesa. La distanza assiale tra amminoacidi di 0,35 nm (maggiore che nell'alfa elica)



La conformazione β richiede che almeno 2 o più catene polipeptidiche si dispongano l'una a fianco dell'altra in modo da permettere la formazione di legami H tra due catene adiacenti (**legami H intercatena**) e stabilizzare così la struttura.

La conformazione β e il foglietto β



Lo scheletro della catena procede a zig-zag.

$$\Phi \approx -120^\circ \text{ e } \Psi \approx +120^\circ$$

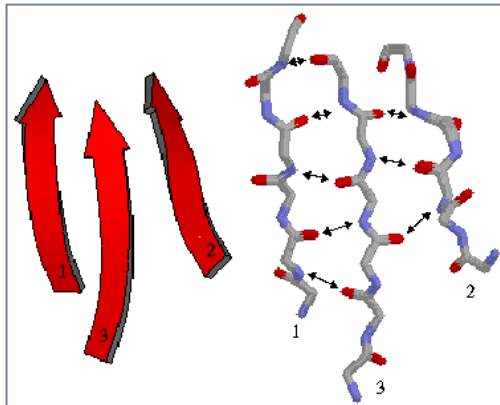
La conformazione β richiede che due o più catene polipeptidiche si dispongono l'una a fianco dell'altra a formare strutture definite **foglietti β (beta sheet)**.

Nei foglietti β i gruppi R sporgono al di fuori della struttura alternativamente sopra e sotto il piano del foglio pieghettato

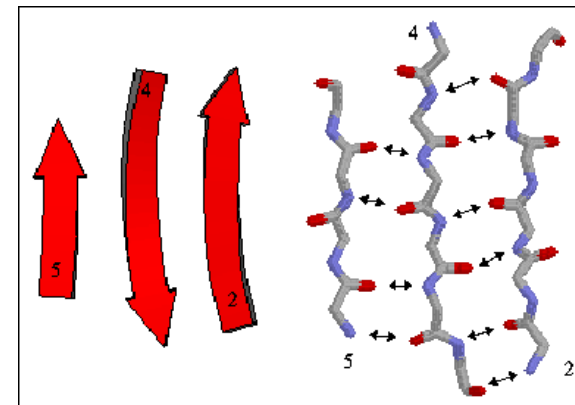
Le conformazioni β sono rappresentate da frecce: puntano al C-terminale.

Foglietti β paralleli ed antiparalleli

Le catene adiacenti possono essere disposte parallelamente o antiparallelamente. Non sono strutture piane.



Foglietto parallelo



Foglietto antiparallelo

Nel foglietto antiparallelo la disposizione degli atomi (direzione) impegnati nel legame H è ottimale, la struttura è più stabile. Di quella del foglietto parallelo.

I foglietti β sono formati in genere da 4-5 catene ma in alcuni casi anche da 8-10.



I ripiegamenti della catena principale

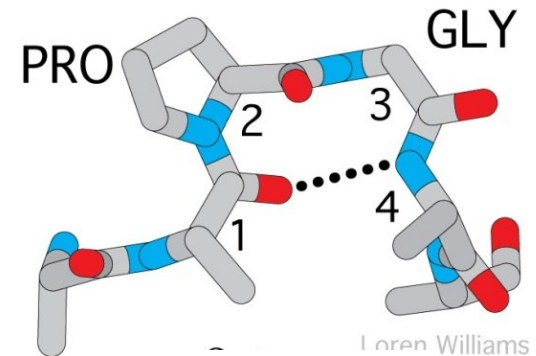
I ripiegamenti permettono alla catena di cambiare direzione fra due tratti a conformazione regolare.

Le inversioni di direzione della catena si attuano con elementi comuni di struttura secondaria: **ripiegamenti β (β -turn)**.

Il gruppo CO del residuo n forma un legame H con il gruppo NH del residuo n+3 (struttura regolare)

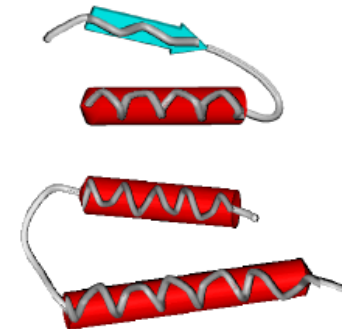


Es: Ripiegamento β che congiunge due filamenti β antiparalleli è piuttosto comune (*forcine*) β



ripiegamento β

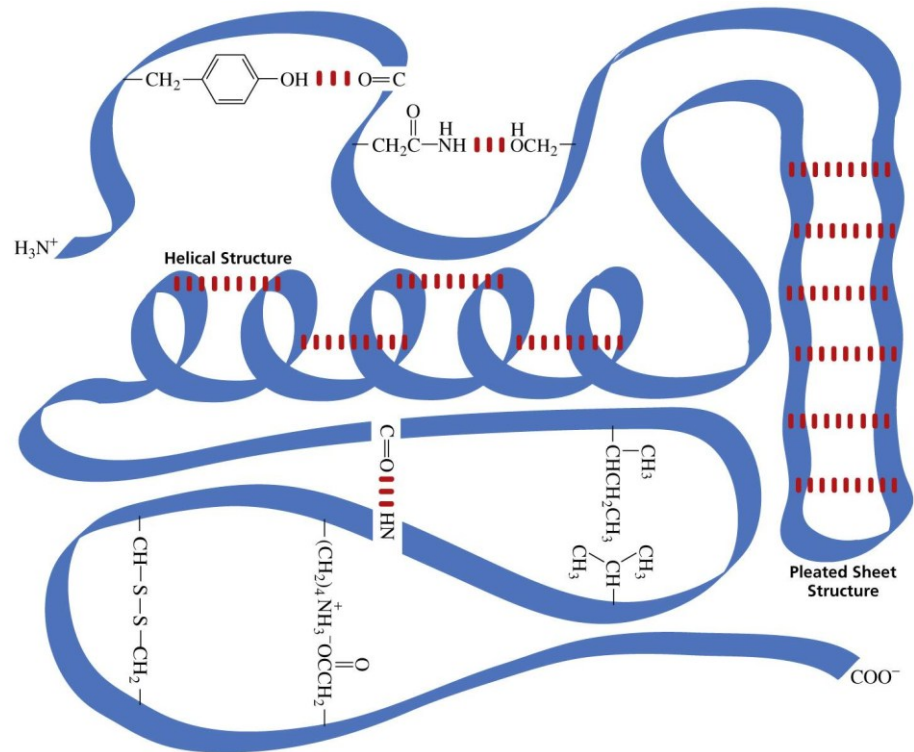
Spesso in posizione 2 è presente **Pro** e in posizione 3 **Gly**.



Altri tipi di inversione non costituiscono strutture regolari, esempio: le **anse**

La struttura terziaria delle proteine

- Descrive il ripiegamento nello spazio dell'intera proteina e definisce l'esatta posizione di tutti gli atomi.
- La struttura terziaria tiene conto: **delle interazioni a lungo raggio esistenti tra le catene laterali di residui aa anche molto lontani tra loro** nella sequenza lineare, della disposizione delle strutture secondarie e quella dei ponti S-S.
- Le interazioni possono coinvolgere **legami deboli** di tutti i tipi



Interazioni che caratterizzano la struttura terziaria di proteine

Struttura tridimensionale del Citocromo c, una proteina che trasferisce elettroni

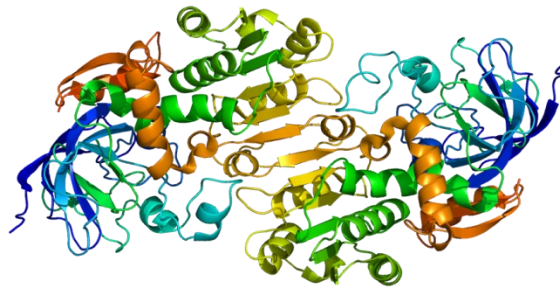


La struttura quaternaria: le proteine multisubunità

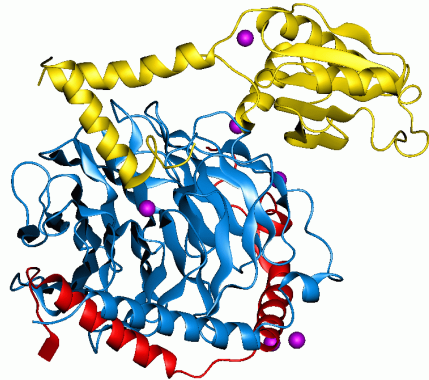
Alcune proteine sono formate da due o più catene polipeptidiche (subunità). La **struttura quaternaria** descrive la disposizione spaziale delle diverse subunità e la natura delle loro interazioni.

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

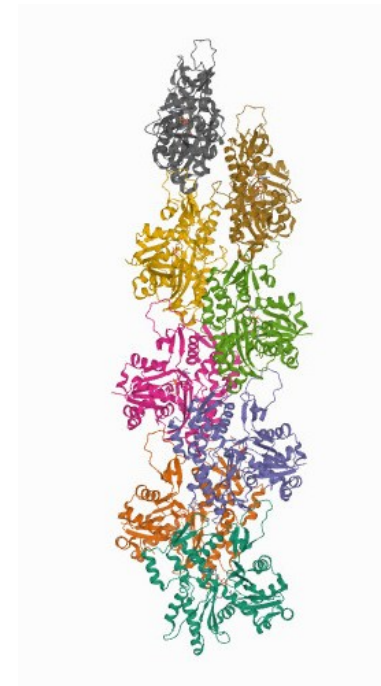
Eterotrimerico (proteina G)



Omodimero dell'enzima
alcol deidrogenasi



Alcune strutture possono comprendere numerosissime subunità proteiche che formano complessi polimerici



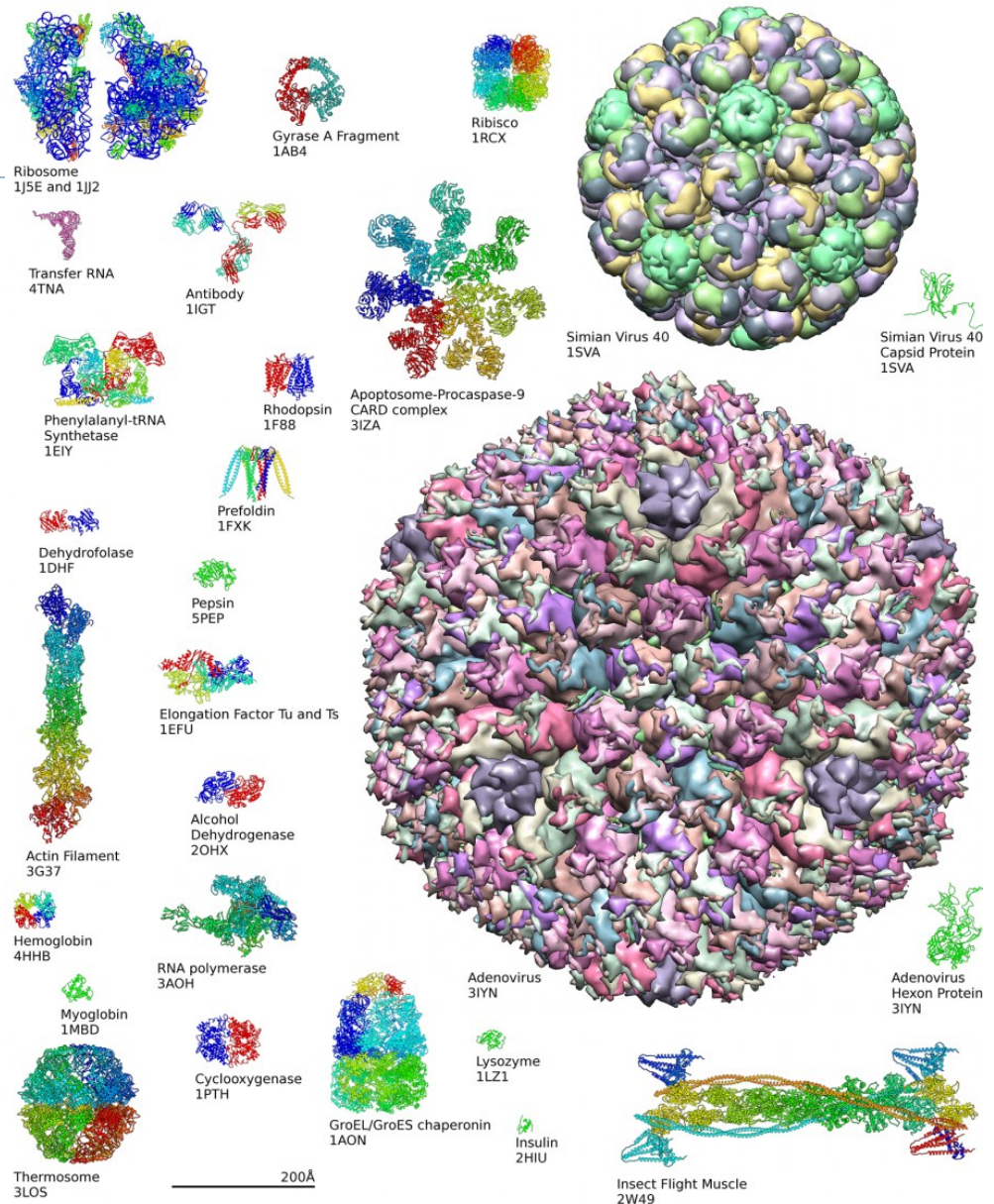
Tratto di filamento dell'actina (n=8)

Tipologie principali di proteine

- In base ai diversi livelli strutturali è utile definire gruppi di proteine con diversa organizzazione: Le proteine possono essere classificate in:

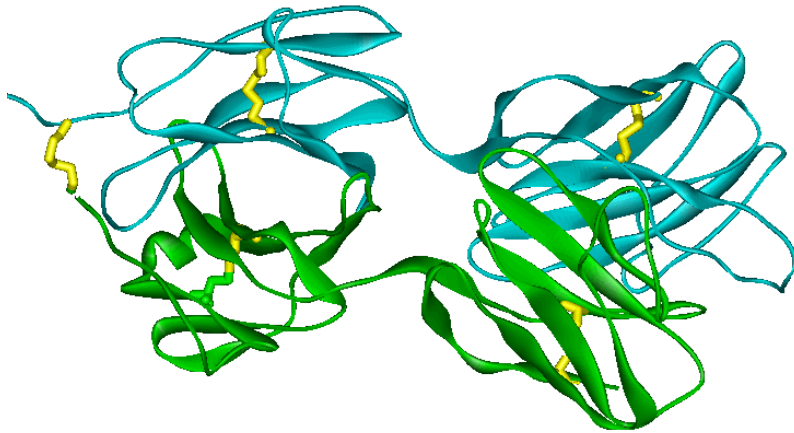
- Proteine globulari
- Proteine fibrose
- Proteine intrinsecamente disordinate
- Proteine di membrana

Le proteine sono disegnate in scala
Esempio di struttura delle proteine da PDB



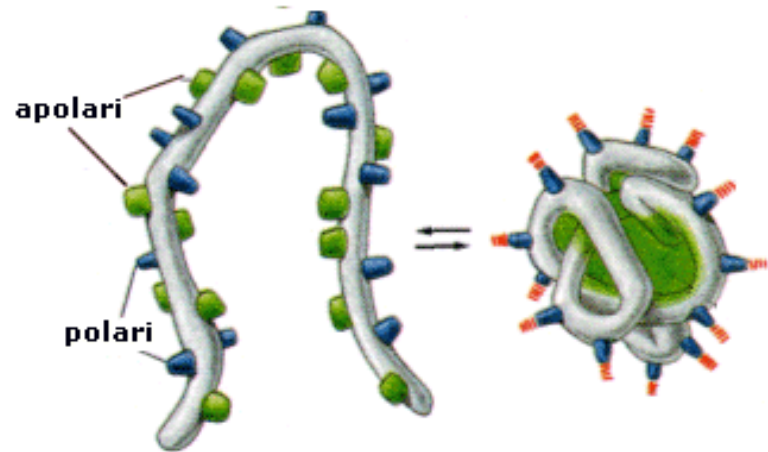
Le proteine globulari

Sono le più comuni, hanno una enorme varietà strutturale. Quasi tutte contengono strutture ad α -elica e/o a conformazione- β . Il loro ripiegamento è complesso e privo di simmetria.



Frammento di immunoglobulina

I tratti di congiunzione (ripiegamenti e loop) sono brevi e generalmente sulla superficie della struttura.

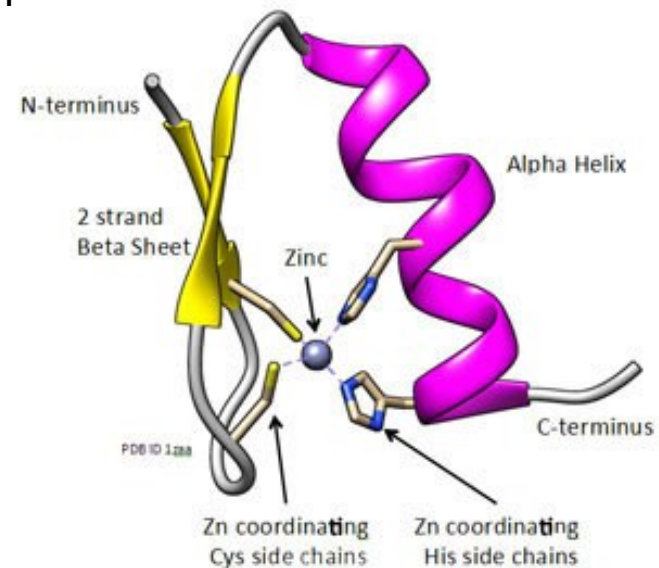


Le catene laterali dei residui apolari si raggruppano **all'interno** della struttura, le catene laterali dei residui **polari** restano sulla **superficie**. Gruppi CO e NH non impegnati in legami H hanno preferenza per l'acqua. In genere non vi è spazio libero all'interno della struttura

Molte proteine globulari sono costituite da domini

Domini: regioni distinte, spesso separate da segmenti flessibili, spesso capaci di strutturarsi indipendentemente dalle altre parti della proteina. Domini identici o molto simili si trovano in proteine diverse. La tabella contiene i domini più comuni presenti in proteine di tipo diverso.

Dominio	"Specialità"	Esempio di proteina
SH3	Legame con Prolina	Proteine adattatrici (Grb2)
Zinc Finger	Legame con il DNA	Fattori di trascrizione
PH	Localizzazione su membrana	Akt / Protein Kinase B
Chinasi	Trasferimento Fosfato	Recettori dell'insulina
Ig-like	Adesione e Riconoscimento	Anticorpi, Molecole di adesione



<https://sciencescienceeverywhere.wordpress.com/tag/zinc-finger-nucleases/>

Struttura di un dominio "Zn finger" di tipo C2H2 di una proteina umana (PDB)

Proteine intrinsecamente disordinate (IDP)

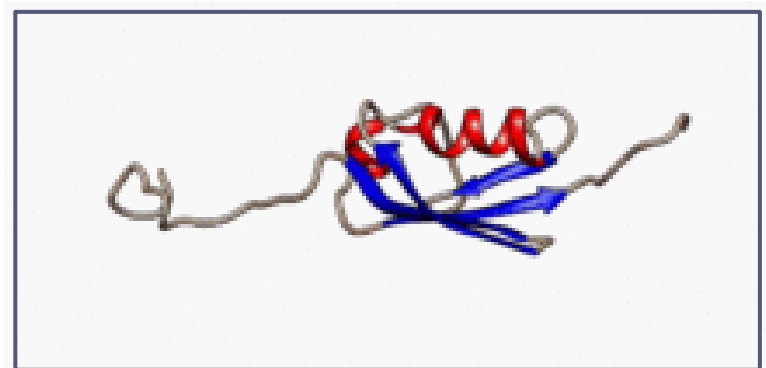
Le **IDP** (intrinsically disordered proteins) sono proteine, o domini proteici, a cui manca una struttura terziaria ordinata unica.

Hanno scarsità di **residui idrofobici** ed elevato contenuto di residui polari e carichi.

Questa composizione **impedisce alle IDP di avere un core (nucleo) idrofobico centrale**, rimangono quindi non si ripiegano in un «gomitolo» compatto, . Rimangono in uno stato non strutturato o parzialmente strutturato.

Le IDP mostrano spesso elevata flessibilità (vedi esempio) che consente loro di riconoscere molteplici proteine. In genere si strutturano quando sono legate alle proteine bersaglio.

Spesso hanno ruoli regolatori: del ciclo cellulare, nella trascrizione e nella traduzione.



Esempio: struttura una piccola proteina IDP che cambia continuamente struttura (SUMO-1)



Le proteine fibrose (strutturali)

Le **proteine fibrose**, o strutturali, forniscono supporto, resistenza ed elasticità a cellule e tessuti.

Proprietà Fisiche:

Strutture allungate, filamentose e **insolubili** in acqua.

Elevata resistenza a trazione, compressione ed elasticità.

Caratteristiche Chimiche:

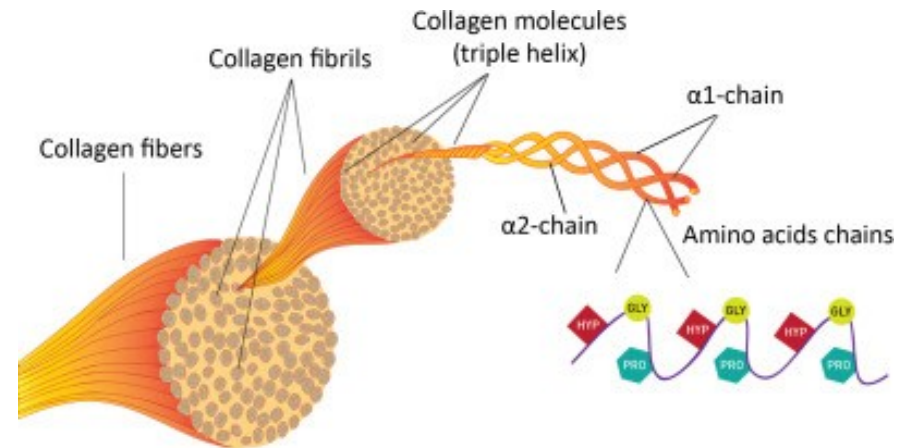
Catene polipeptidiche con **sequenze amminoacidiche ripetute**.

Elevata presenza di **residui R idrofobici** (causa dell'insolubilità).

Organizzazione Strutturale:

Formano fibre tramite **superavvolgimenti** o interazioni laterali tra catene.

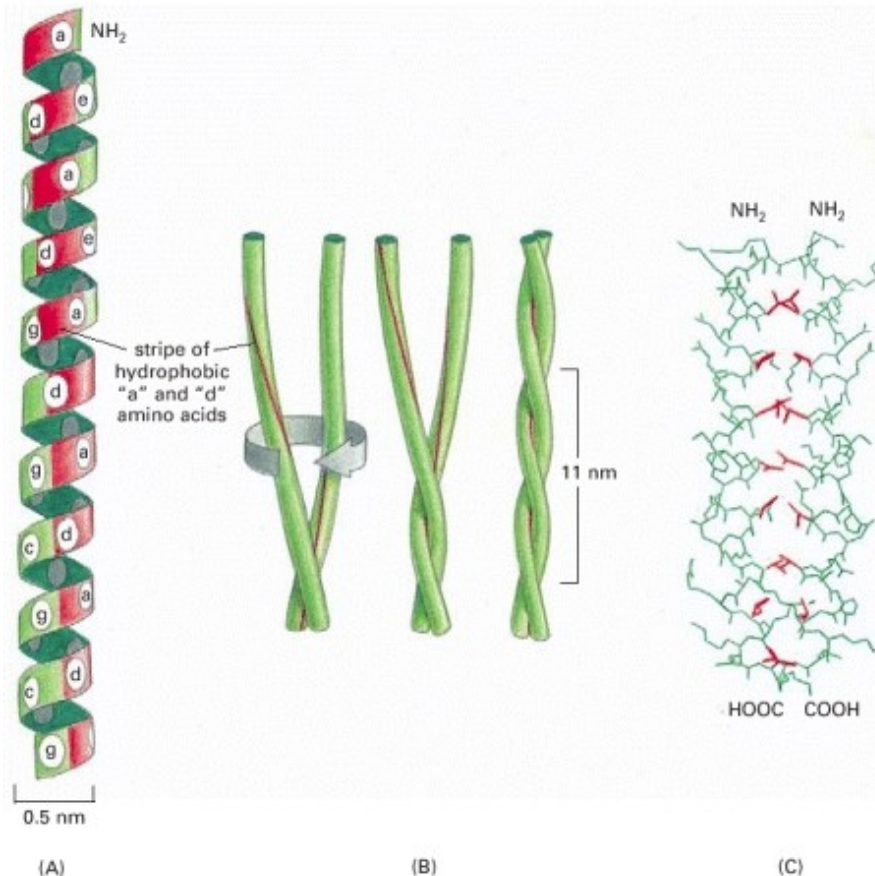
L'organizzazione in fibre conferisce **rigidità e forza meccanica**.



Proteina fibrosa	Funzione
Cheratina	Forma unghie, capelli,
Collagene	Forma i tendini, osso, matrice EC
Elastina	Rende flessibili i tessuti (es vasi)

L' α -cheratina

Le α -cheratine, sono tra i componenti principali dell'epidermide e di molte cellule, dei capelli, delle unghie, Forniscono supporto strutturale, possono generare strutture molto dure (negli animali: corna e zoccoli).

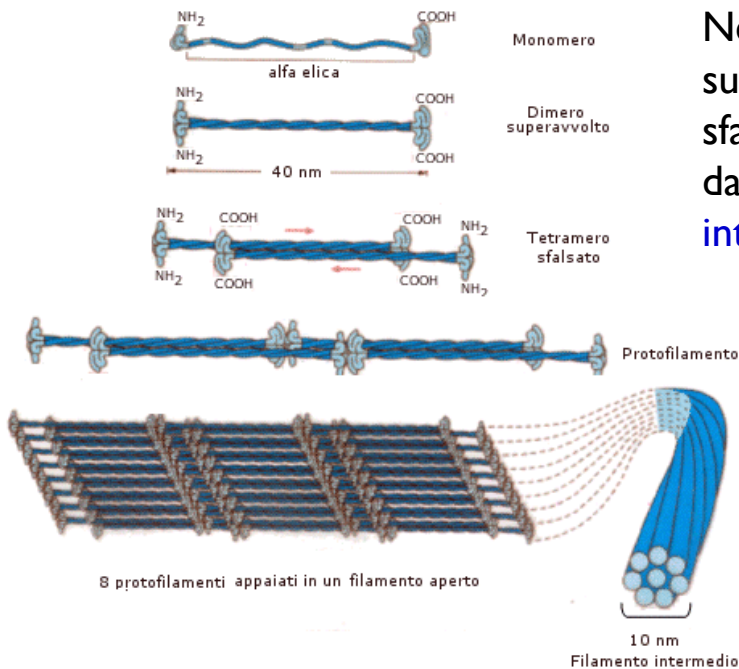


Unità base: α -elica (300 residui) con ripetizioni di 7 residui (2 giri), un aa idrofobico circa ogni 4 residui.

Ogni elica ha una **porzione idrofobica** lungo un lato (in rosso). Due α -eliche si avvolgono una sull'altra producendo un superavvolgimento sinistrorso (**avvolgimento avvolto**). Si formano dimeri stabilizzati da interazioni idrofobiche.

I dimeri interagiscono lateralmente tra loro dando origine a strutture fibrose complesse **insolubili in acqua**.

Struttura dei filamenti e delle fibrille di α -cheratina



Nelle cellule l'unit  dimerica superavvolta forma tetrameri sfalsati, quindi **protofilamenti** che danno origine ai **filamenti intermedi (10 nm)**.

Strutture molto resistenti alle tensioni, simili a cavi

Le α -cheratine sono variabilmente flessibili a seconda del contenuto di **S** (zolfo) e della presenza di ponti disolfuro > nelle unghie, < nei capelli e nell'epidermide.

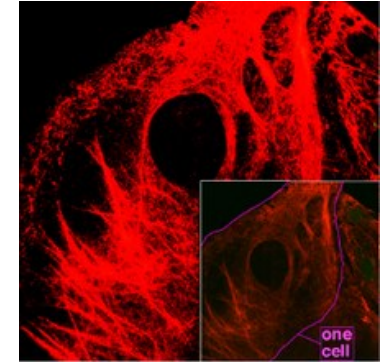
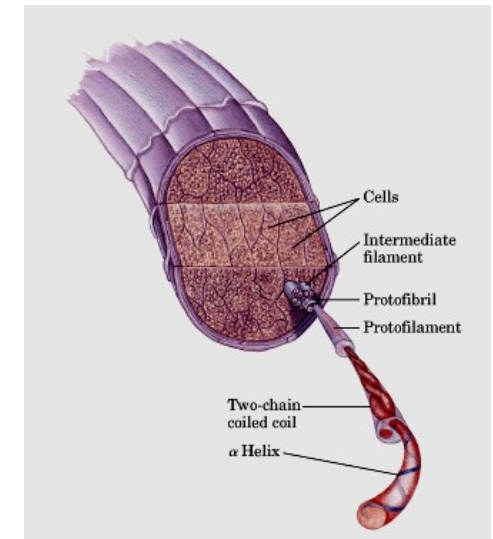


Immagine al microscopio di filamenti intermedi di cheratina



Sezione di un capello

Proteine fibrose: il collagene

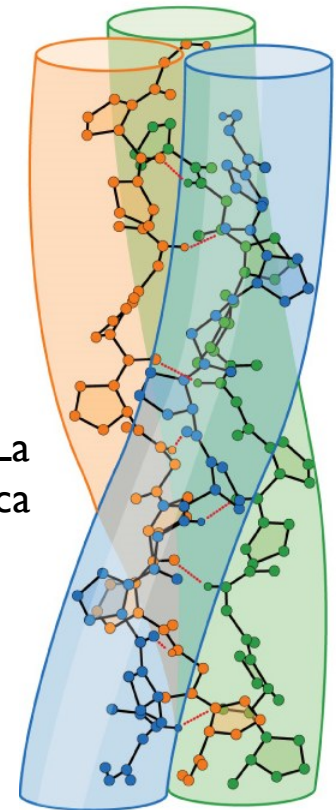
La proteina più abbondante nei vertebrati. Principale componente fibroso dei tessuti connettivi, dei tendini, delle ossa e delle cartilagini.

Unità base del collagene è una **tripla elica**: tre catene ad avvolgimento elicoidale che si avvolgono tra loro (superavvolgimento) formano una lunga **tripla elica** (anche 1000 residui) con andamento destrorso (**tropocollagene**).

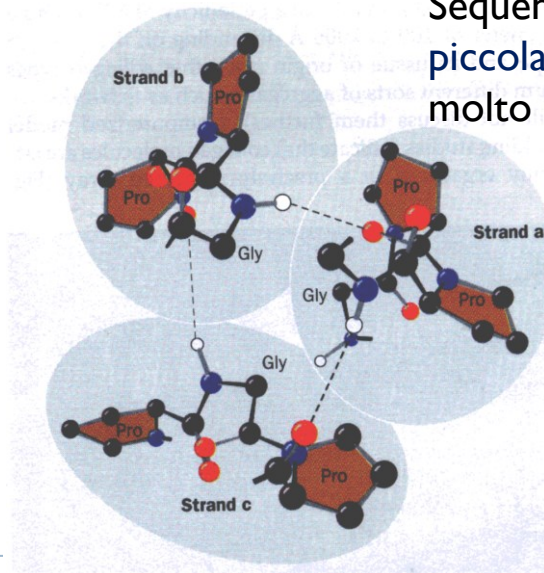
Le singole eliche (sinistrorse) hanno un avvolgimento più stretto rispetto all' α -elica (~ 3.3 res/giro), sono privi di legami H intracatena.

Sequenza ripetuta **Gly-X-Pro** (o **idrossi-Pro**). La **piccola glicina** è indispensabile per formare un'elica molto compatta.

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

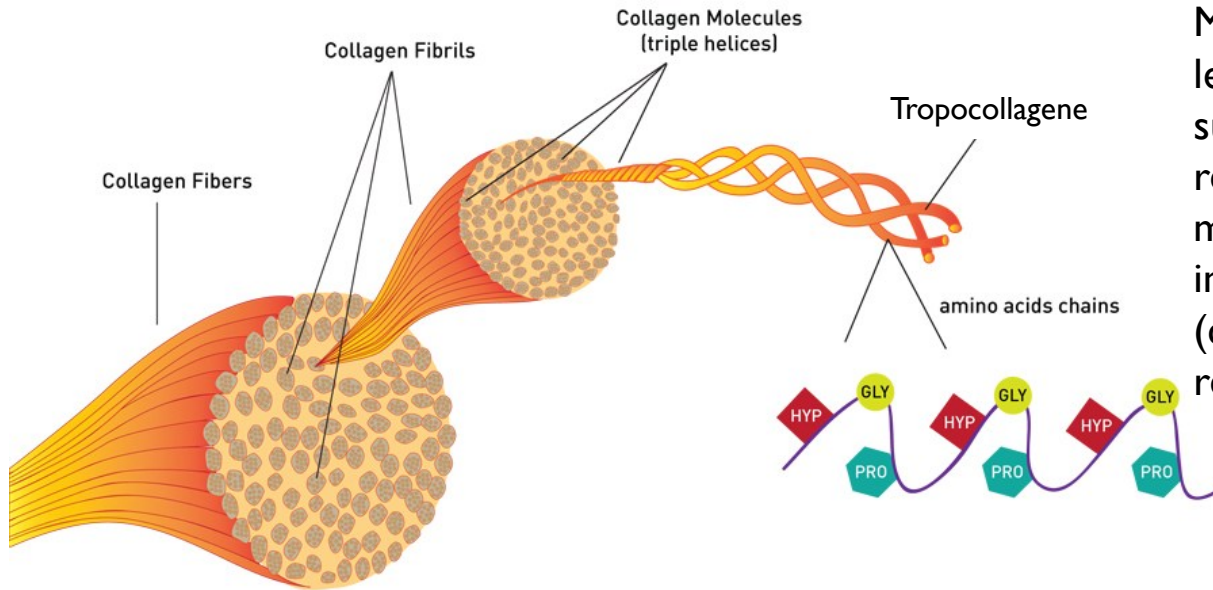


© 1999–2004 New Science Press



La tripla elica è stabilizzata da **legami H intercatena** tra residui di **Gly** presenti nei punti centrali di contatto delle tre eliche e di **idrossiprolina**, un aminoacido modificato.

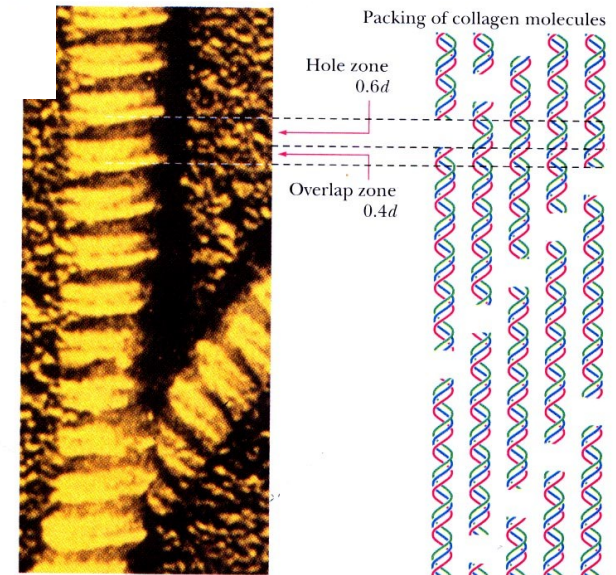
Il collagene forma fibre resistenti



Molte triple eliche di collagene si legano lateralmente ad altre subunità formando **fibrille** resistenti formate da gruppi di molecole di tropocollagene impilate e unite da legami crociati (covalenti) che aumentano la resistenza

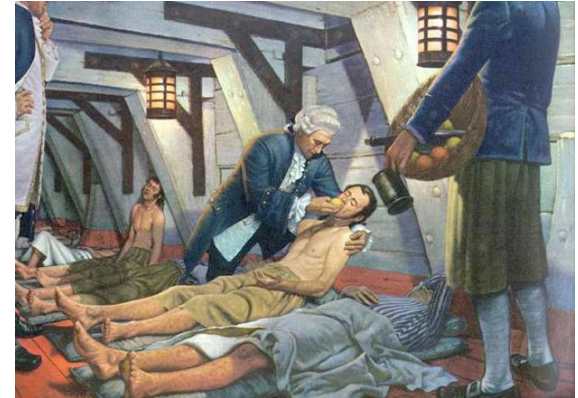
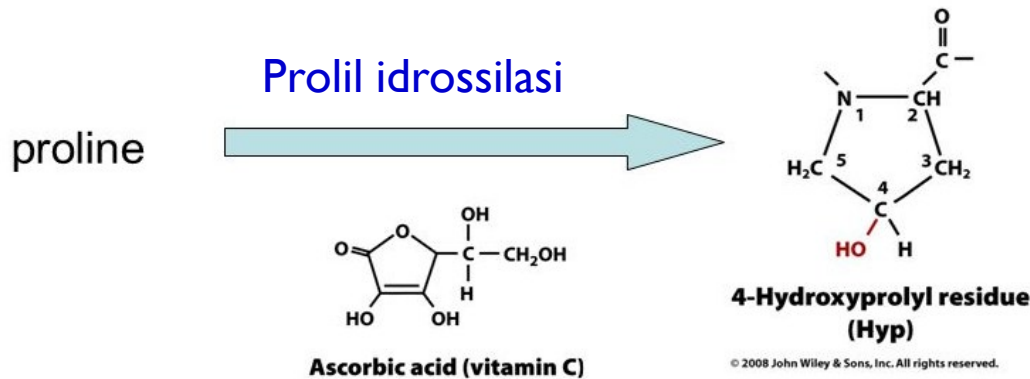
Struttura della fibrilla di collagene di tipo I

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



La vitamina C è un cofattore indispensabile per l'idrossilazione della prolina nel collagene

La modificazione enzimatica della prolina a **idrossiprolina** (idrossilazione della prolina) serve al mantenimento della struttura del collagene e in ultima analisi della struttura del tessuto connettivo e del tessuto osseo.



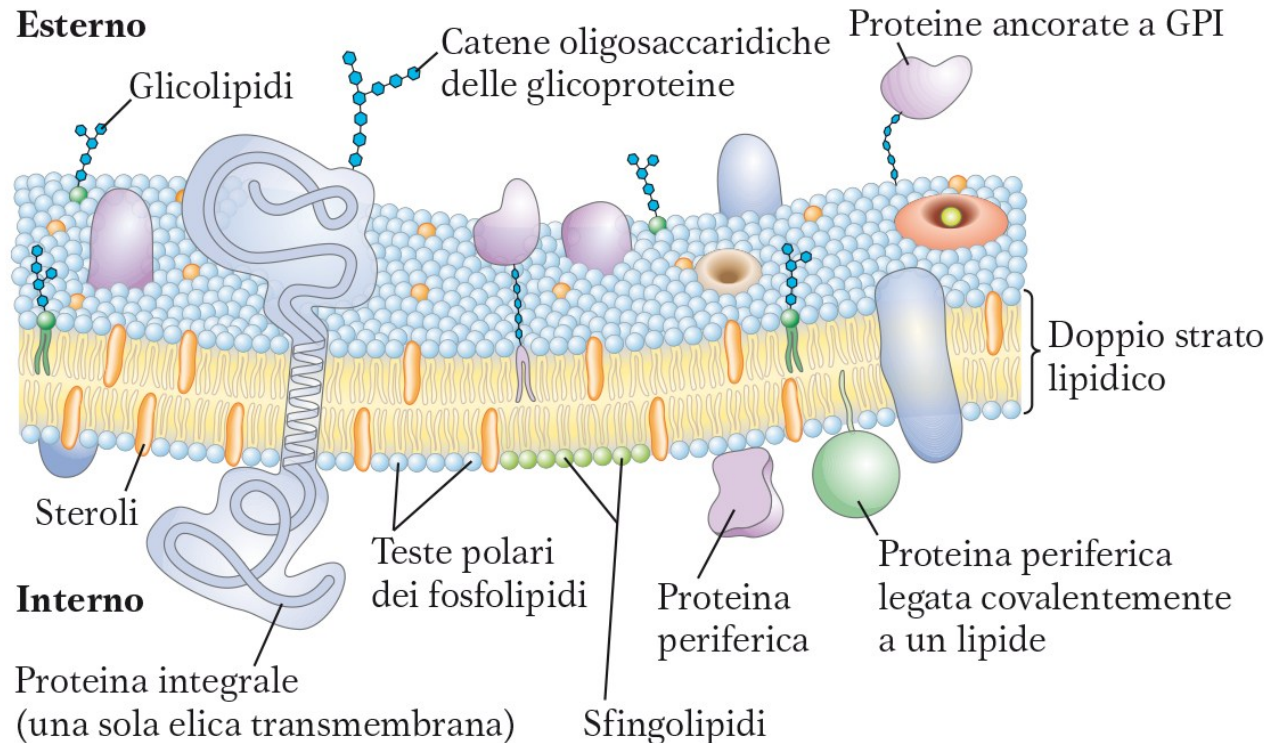
Scorbuto, malattia molto comune un tempo tra i marinai durante i lunghi viaggi.

L'enzima **prolil idrossilasi** converte la **prolina** in **idrossiprolina** (Hyp) direttamente sui polipeptidi di protocollagene e richiede il cofattore **vitamina C** come donatore di OH.

La carenza di questa vitamina porta ad un collagene poco strutturato e instabile, condizione presente nello scorbuto.

Le proteine di membrana

Membrane paragonate a un **liquido bidimensionale**. Le proteine “galleggiano” nel liquido bidimensionale. Ogni tipo di cellula possiede un set specifico di proteine di membrana che consente di compiere funzioni specifiche



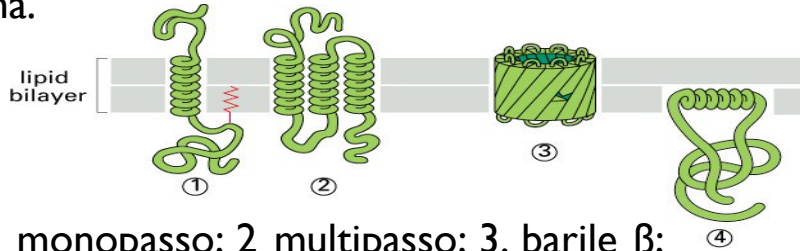
Le funzioni principali: :

- trasporto,
- comunicazione,
- produzione di energia,



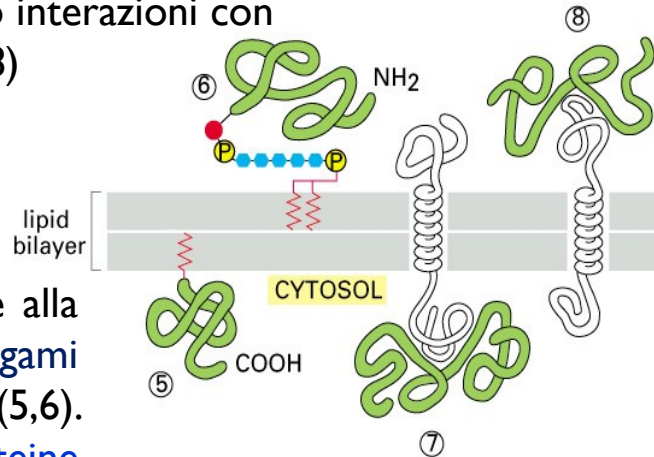
Proteine periferiche e integrali di membrana

Le **proteine integrali** attraversano strato lipidico formando interazioni idrofobiche con i lipidi di membrana.



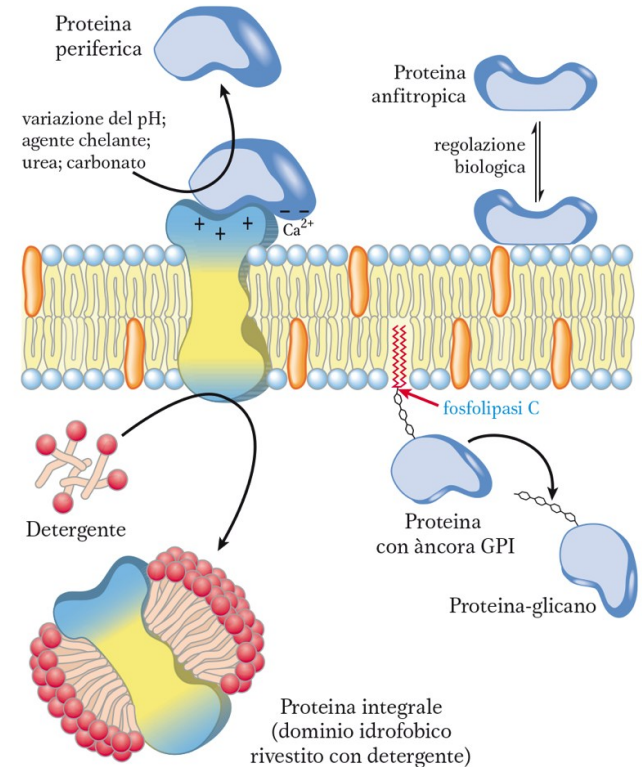
1 monopasso; 2 multipasso; 3. barile β ;
4 Inserita su un solo lato

Le **proteine periferiche** sono associate con le membrane attraverso interazioni con proteine integrali (7,8)

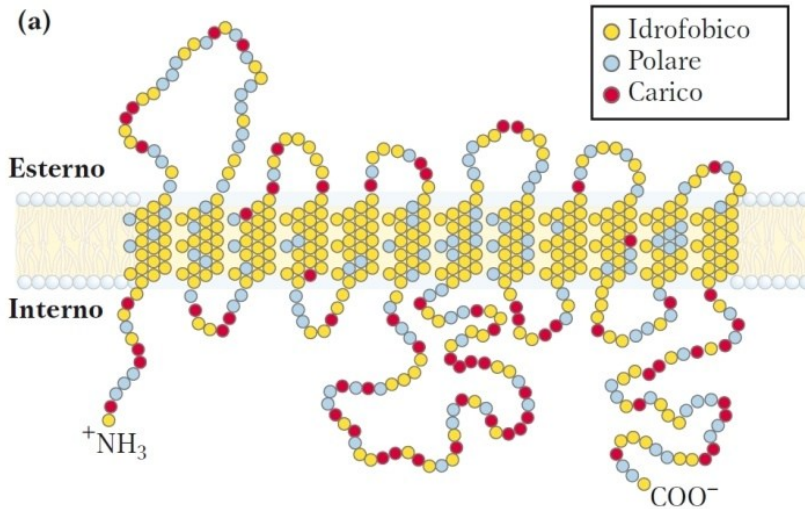


oppure sono ancorate alla membrana da **legami covalenti** con lipidi (5,6). (assimilate alle **proteine integrali**)

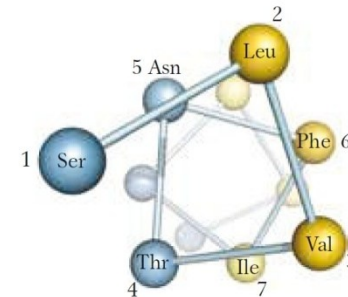
Le proteine integrali e periferiche sono rimosse dalla membrana attraverso due procedimenti differenti:



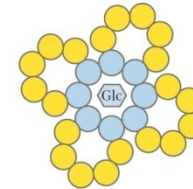
Struttura del trasportatore per il glucosio GLUT1



(b) -Ser-Leu-Val-Thr-Asn-Phe-Ile-



(c)



(d)



Trasportatore (GLUT-1): uniporto, proteina 55 kDa con 12 eliche transmembrana.

b) rappresentazione di una delle eliche in cui si nota il carattere **anfipatico** (separazione tra residui polari e polari).

c) associazione di eliche a formare un poro centrale.

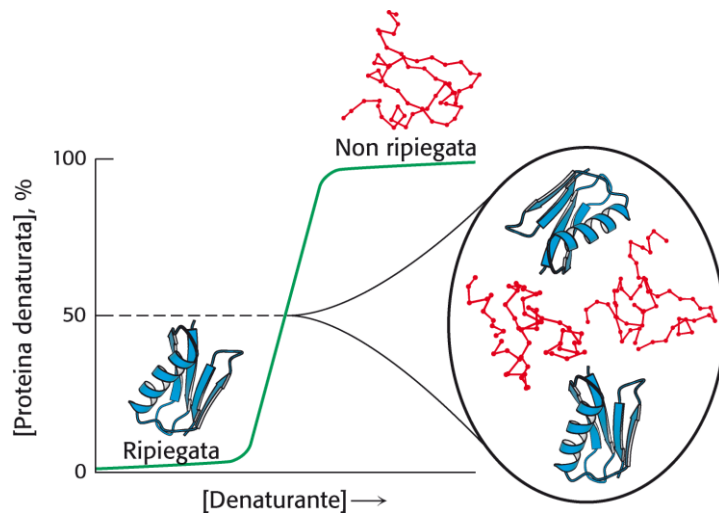
d) struttura di GLUT1 in conformazione aperta verso l'interno della cellula.



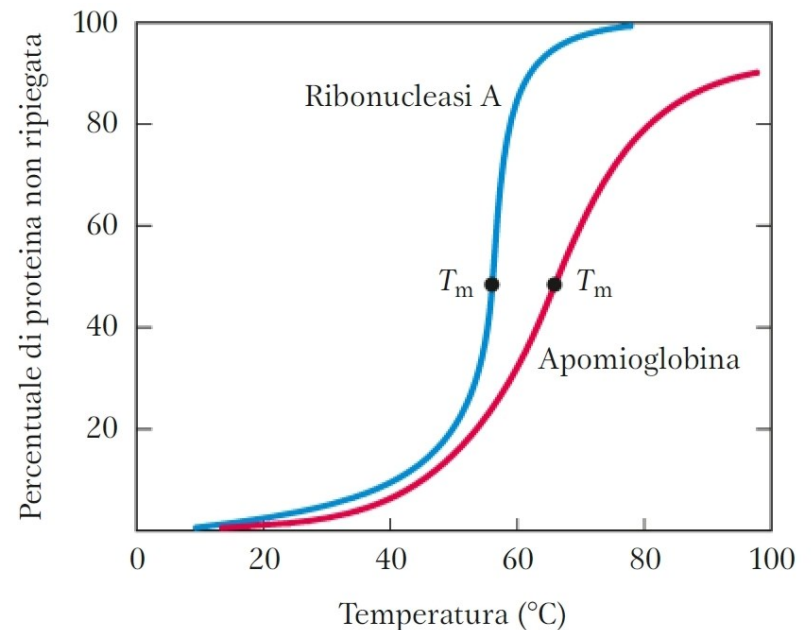
Denaturazione e ripiegamento delle proteine

Il calore determina la denaturazione, perdita della struttura, delle proteine. Esempi: denaturazione termica dell'**apomioglobina** (mioglobina senza eme) e della **ribonucleasi A**.

La T alla quale avviene la transizione tra stato ripiegato e non ripiegato (T_m) è una proprietà della proteina e avviene bruscamente in un ristretto range di T .



Qualsiasi parziale perdita della struttura ripiegata destabilizza anche le parti restanti della molecola che immediatamente collassa: transizione cooperativa (**effetto cooperativo**).

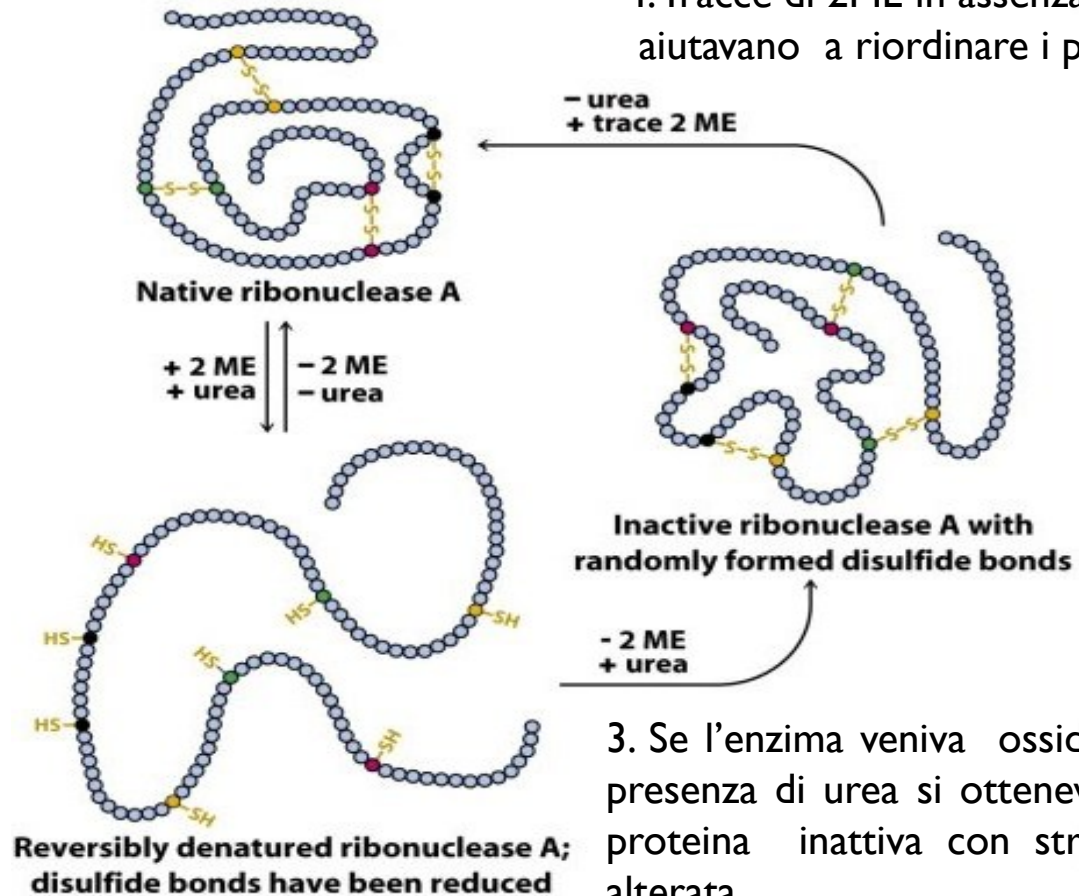
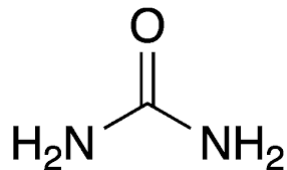


T_m = temperatura di fusione (melting)
50% della proteina è denaturata

La sequenza degli amminoacidi determina la struttura terziaria

L'esperimento di Anfinsen, con l'enzima **Ribonucleasi A**: dimostrazione della relazione tra sequenza e conformazione di una proteina

1. La struttura della ribonucleasi A veniva posta in 8M urea e il riducente β -mercaptoetanololo (2ME) determinando la comparsa di una conformazione casuale priva di attività.
2. Allontanando per dialisi il riducente e l'urea, la ribonucleasi riacquistava la sua attività biologica.



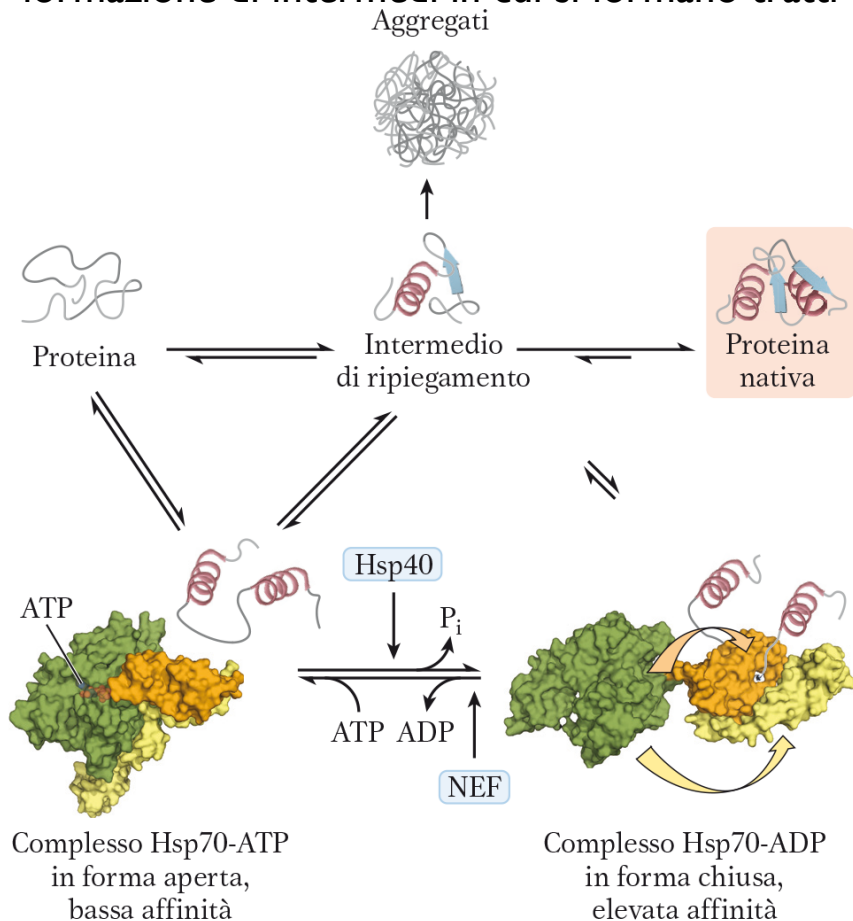
4. Tracce di 2ME in assenza di urea aiutavano a riordinare i ponti S-S

3. Se l'enzima veniva ossidato in presenza di urea si otteneva una proteina inattiva con struttura alterata

Ci sono >100 modi per riordinare 8 Cys in 4 ponti S-S

Il ripiegamento delle proteine (folding) spesso è un processo assistito

Anche il ripiegamento (folding) è un processo cooperativo (tutto o niente). Inizia con la formazione di intermedi in cui si formano tratti di struttura secondaria

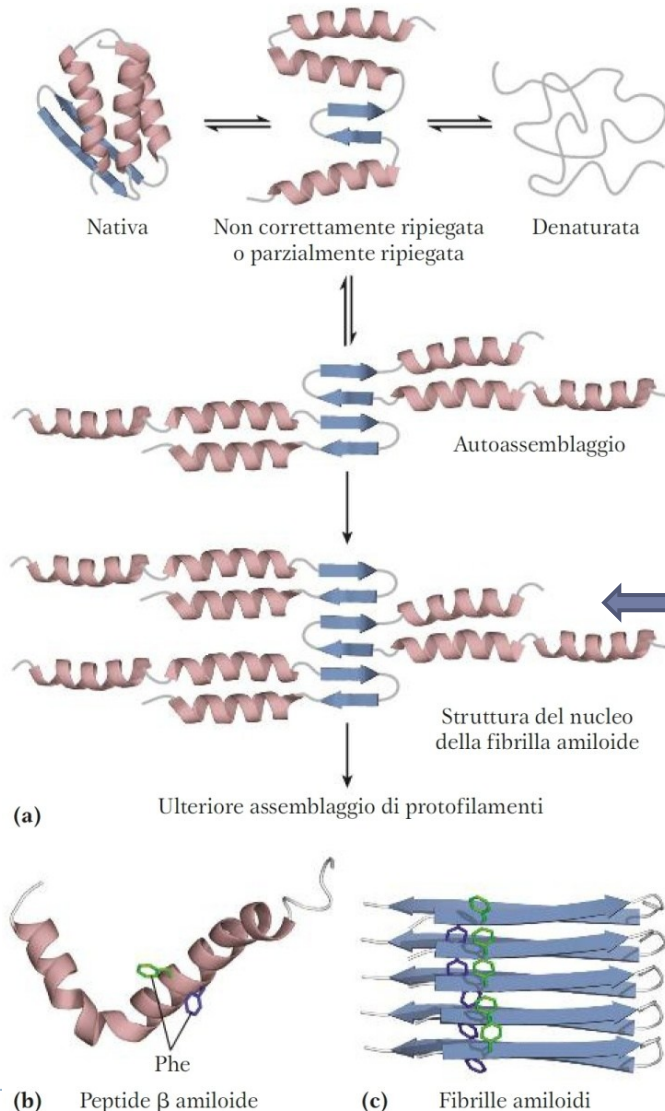


Spesso, in molte proteine, il ripiegamento è un **processo assistito** richiede una classe di proteine (**chaperoni**) che bloccano la formazione di conformazioni errate facilitando il raggiungimento della forma nativa

Chaperoni molecolari: proteine ubiquitarie che facilitano il corretto ripiegamento delle proteine legandosi a parti idrofobiche esposte che normalmente dovrebbero essere nascoste all'interno.

Esempio: **Hsp70** impedisce l'aggregazione delle parti non ripiegate. Nella loro azione di «assistenza» consumano energia (ATP).

Difetti di “folding” delle proteine sono la base molecolare di numerose malattie



Il corretto ripiegamento dei polipeptidi è un processo essenziale per le cellule: più di $\frac{1}{4}$ delle proteine sintetizzate viene distrutto nelle cellule perché ripiegate erroneamente.

Difetti nei sistemi cellulari di rimozione delle proteine con ripiegamento alterato sono correlati ad alcune patologie sistemiche o neurodegenerative con presenza di fibre amiloidi: **amiloidosi**.

Alcune proteine (a) che contengono regioni a foglietto β con avvolgimento parziale tendono ad associarsi alle stesse regioni di un altro polipeptide (autoassemblaggio). Il processo si estende fino a formare una **fibrilla amiloide** insolubile

Da alcune altre proteine (b e c) si genera per proteolisi un peptide (peptide β -amiloide) che assume conformazioni diverse da quelle fisiologiche e innesca la formazione di fibrille amiloidi

Alcune proteine tendono a dare origine a fibre amiloidi

Esistono vari tipi di amiloidosi:

Amiloidosi sistemiche:

(primarie) sovrapproduzione di **catene leggere di IG** nei mielomi: deposito in vari tessuti.

(secondarie) sovrapproduzione di **Proteina amiloide A del siero SAA**: elevata in patologie infiammatorie croniche: deposito nei reni e altri organi.

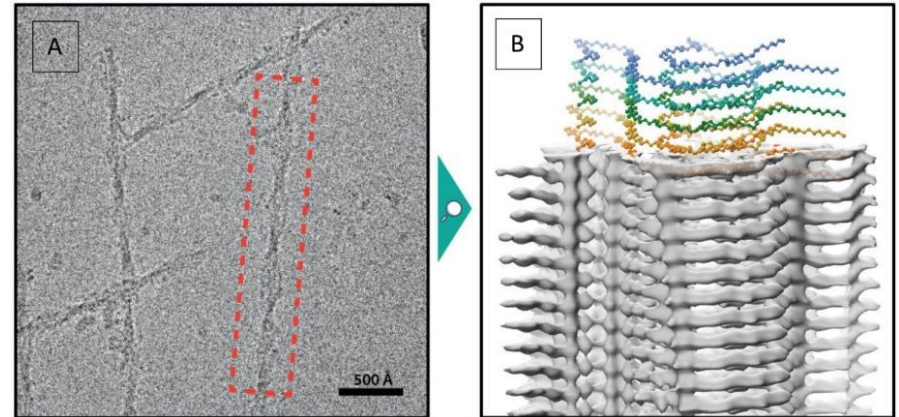
Amiloidosi ereditaria: causata da **mutazioni genetiche** che rendono una proteina instabile. Esempi di proteine mutate che producono amiloidosi: **Transtiretina** (lega e trasporta gli ormoni tiroidei), lisozima, fibrinogeno, apolipoproteine A-I e A-II.

Amiloidosi tessuto-specifiche.

Pancreas: **polipeptide amiloide delle isole pancreatiche IAPP** , viene co-secreto assieme all'insulina : spesso presente nel diabete mellito di tipo II

Depositi cerebrali: **peptide β amiloide ($A\beta$)** generato da una proteina transmembrana e associato all' Alzheimer.

Depositi cerebrali: depositi di **α -sinucleina**, associati al morbo di Parkinson



<https://www.notiziariochimicofarmaceutico.it/2019/03/24/svelata-la-struttura-delle-fibre-di-amiloide-cardiaca/>