

Common examples of protein domains with a solenoid architecture

Structural and Functional Domains Are Modules of Tertiary Structure

Figure 3-11
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Figure 3-11 Modular nature of protein domains.

Proteine della matrice

MOTIVI, DOMINI E MODULI

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/75/Solenoid-domain-examples.png>
http://images.slideplayer.com/23/6899540/slides/slide_14.jpg

Seminario

PROTEINE: motivi, domini, moduli – [1]

- ✚ I **motivi** sono **combinazioni regolari di strutture secondarie** (α -*eliche* o β -*foglietti*) che hanno una **topologia particolare** e sono **organizzati in una struttura tridimensionale caratteristica**.
- ✚ Molte proteine contengono uno o più **motivi**.

(a) (b) (c)

© 2008 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

http://chemistry.ewu.edu/jcorkill/biochem/fig_06_30.jpg
Lodish/Alberts

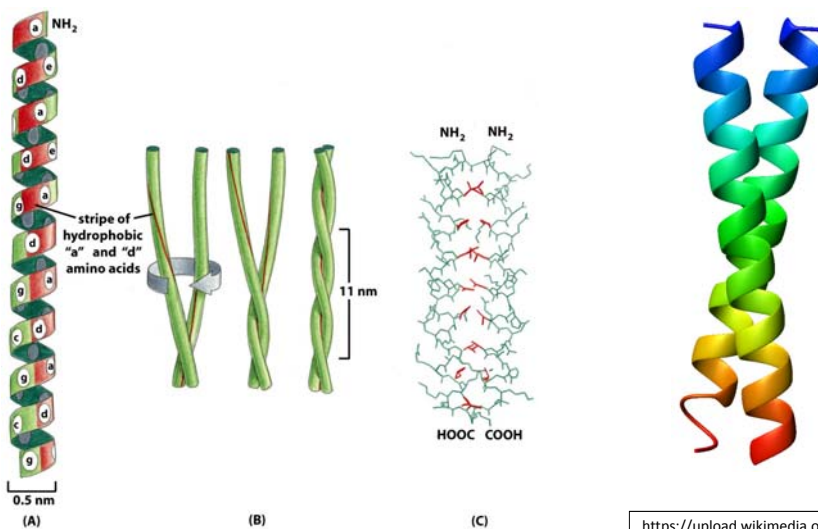
PROTEINE: motivi, domini, moduli – [2]

✚ Il motivo a “**coiled-coil**” comprende due, tre o quattro **α -eliche** anfipatiche avvolte una attorno all'altra. In questo motivo, **le catene laterali idrofobiche di ogni elica si proiettano come protuberanze da una α -elica e si inseriscono nei buchi fra le catene idrofobiche laterali dell'altra elica lungo la superficie di contatto.**

- Le subunità in alcune proteine multimeriche e in fibre a bastoncino sono tenute insieme da interazioni a “coiled-coil”.

Lodish/Alberts

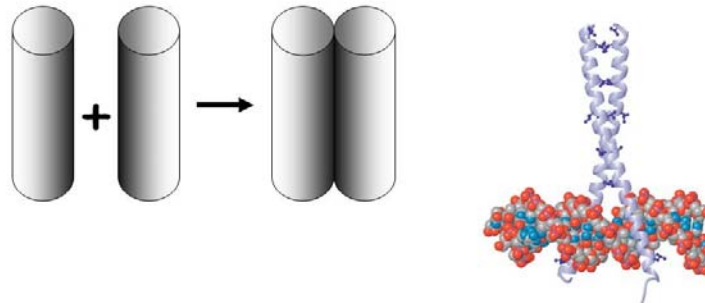
Motivo “coiled-coil”



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26830/figure/A405/?report=objectonly>

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d4/GCN4_coiled_coil_dimer_1zik_rainbow.png

Amphipathic Alpha-Helices



One side of the helix (dark) has mostly hydrophobic AA's
 Two amphipathic helices can associate through hydrophobic interactions

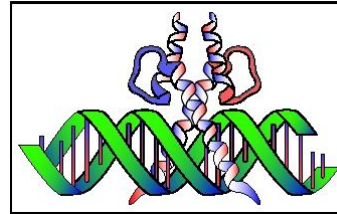
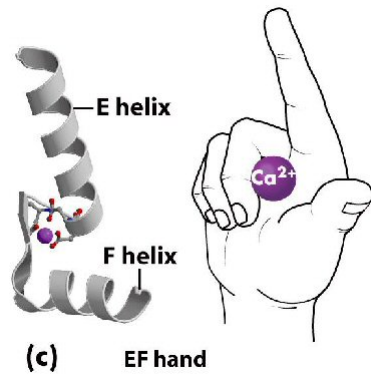
http://images.slideplayer.com/14/4407731/slides/slide_22.jpg

PROTEINE: motivi, domini, moduli – [3]

- ✚ Il motivo legante il Ca^{2+} “**elica-loop-elica**” è caratterizzato dalla presenza di alcuni residui idrofilici in posizioni invariabili nell’ambito del loop.
- ✚ In un altro motivo comune, il “**ditto di zinco**”, tre strutture secondarie – una α -elica e due foglietti- β con orientamento antiparallelo – formano un fascio a forma di dito tenuto insieme da un ione zinco. Questo motivo si trova frequentemente nelle proteine che legano il RNA o il DNA.
- ✚ La presenza dello **stesso motivo** con **funzioni simili** in **proteine diverse** indica che durante l’evoluzione queste **combinazioni utili di strutture secondarie** sono state **conservate**.

Lodish/Alberts

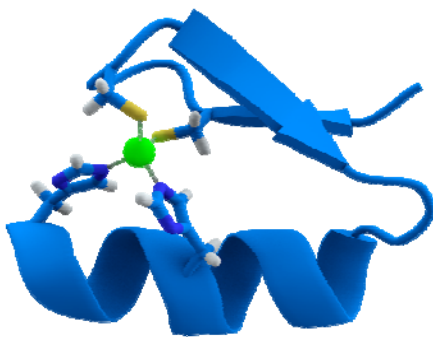
Motivo "helix-coil-helix"



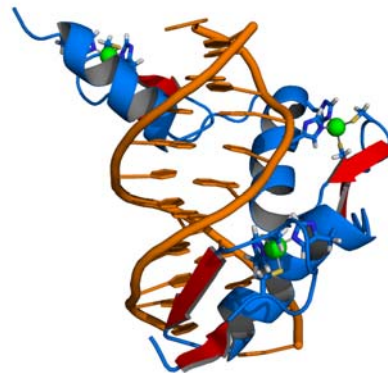
Un dimero "helix-loop-helix"
legato all'impalcatura del DNA.

<http://chemistry.umeche.maine.edu/MAT500/Proteins8.html>

Motivo a dito di zinco



Cartoon representation of the Cys2His2 zinc finger motif, consisting of an α helix and an antiparallel β sheet. The zinc ion (green) is coordinated by two histidine residues and two cysteine residues



https://en.wikipedia.org/wiki/Zinc_finger

Domini modulari delle proteine - 1

- ✚ La maggior parte dei peptidi consiste in **disposizioni lineari di regioni globulari**, ripiegate in modo indipendente, dette **domini**, collegati in modo **modulare**.
- ✚ La maggior parte dei domini consiste di 40-100 residui, ma i **domini chinasici** e i **domini motore** sono molto più estesi.
- ✚ Si pensa che ciascuna delle 1000 famiglie note di domini si sia evoluta da un antenato comune diverso.
- ✚ In questo senso, i membri di una famiglia vengono detti **omologhi**.

Pollard T.D., Earnshaw W.C, Lippincott-Schwartz J.: **Cell Biology**, 2nd Ed., Saunders, 2008

Domini delle proteine – [EMBL - a]

- ✚ I **domini** sono **unità funzionali e/o strutturali distinte** di una proteina. Di solito sono responsabili di una particolare funzione o interazione, contribuendo al ruolo globale di una proteina.
- ✚ I domini di solito possono esistere in una grande varietà di contesti biologici, in cui domini simili si possono trovare in proteine con funzioni diverse.
- ✚ Ad esempio i domini “**Src Homology 3; SH3**” sono piccoli domini di circa 40 residui aminoacidici che sono coinvolti nelle interazioni proteina-proteina.
- ✚ I domini SH3 domains hanno una struttura 3 D caratteristica. Si trovano in un range diverso di proteine con funzioni differenti, incluso proteine adattatrici, le “phosphatidylinositol 3-kinases; PI3Ks”, le fosfolipasi e le miosine.

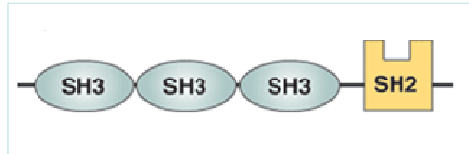
<https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/introduction-protein-classification-ebi/protein-classification/what-are-protein-domains>



Struttura di un dominio SH3

Domini delle proteine – [EMBL - b]

- Un esempio di proteina che contiene molteplici domini SH3 è la proteina citoplasmatica Nck. La Nck appartiene alla famiglia di proteine adattatrici ed è coinvolta nella trasduzione di segnali a partire da recettori per fattori di crescita ad attività tirosina chinasi fino a recettori di segnale a valle.

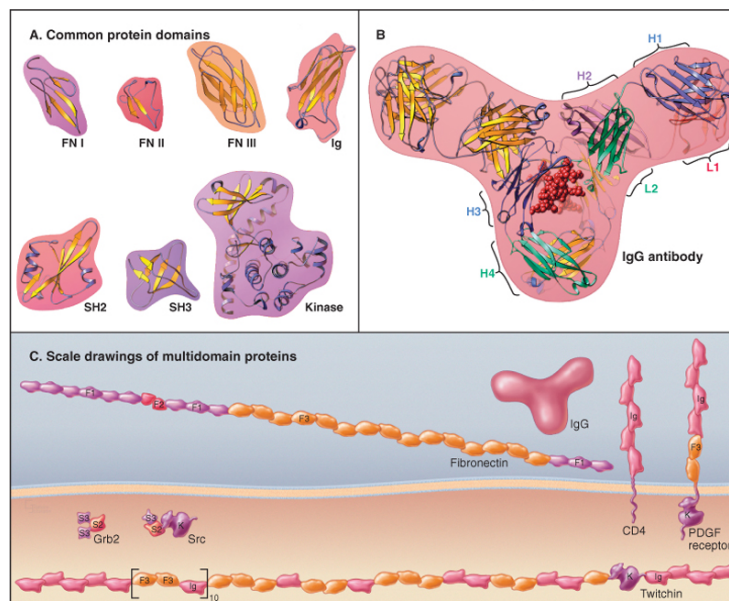


Composizione a domini di Nck

- La Nck contiene tre domini SH3 più un altro dominio noto come SH2 ("Src homology 2"). Sia **SH3** che **SH2** si trovano di solito in proteine che interagiscono con altre proteine e **mediano l'assemblaggio di complessi proteici**. I domini SH3 si legano tipicamente a peptide ricchi in prolina nelle loro protein partner, mentre i domini **SH2** interagiscono con peptide partner contenenti **tirosine fosforilate**.

<https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/introduction-protein-classification-ebi/protein-classification/what-are-protein-domains>

Proteine modulari costruite da domini ripiegati in modo indipendente, evolutivamente omologhi



Pollard T.D., Earnshaw W.C., Lippincott-Schwartz J.: **Cell Biology**, 2nd Ed., Saunders, 2008

Didascalia Figura Pollard

Proteine modulari costruite da domini ripiegati in modo indipendente, evolutivamente omologhi.

A. Esempi di domini di protein presenti in diverse proteine: fibronectina 1 (FN I), fibronectina 2 (FN II), fibronectina 3 (FN III), immunoglobulina (Ig), "Src homology 2" (SH2), "Src homology 3" (SH3), chinasico.

B. L'immunoglobulina G (IgG), una proteina composta da 12 domini Ig in quattro catene polipeptidiche. Due catene pesanti ("heavy", H), identiche, contengono quattro domini Ig, e due catene leggere identiche (L) contengono due domini Ig. **Le sequenze aminoacidiche di questi sei domini Ig differiscono, ma tutti i domini sono ripiegati nello stesso modo.** I due siti di legame per l'antigene sono localizzati alle estremità delle due braccia della molecola a forma di Y, composti da loops altamente variabili dei domini H1 e L1.

Pollard T.D., Earnshaw W.C., Lippincott-Schwartz J.: *Cell Biology*, 2nd Ed., Saunders, 2008

Domini modulari delle proteine - 2

- ✚ Mediante processi di **duplicazione genica**, **trasposizione** e **evoluzione divergente**, i domini di impiego più ampio (ad es. il dominio immunoglobulinico) sono stati incorporati in centinaia di proteine diverse, dove svolgono funzioni caratteristiche e uniche.
- ✚ **I domini omologhi in proteine diverse hanno ripiegamenti simili** ma **possono differire significativamente in sequenze aminoacidiche.**

Pollard T.D., Earnshaw W.C., Lippincott-Schwartz J.: *Cell Biology*, 2nd Ed., Saunders, 2008

Domini modulari delle proteine - 3

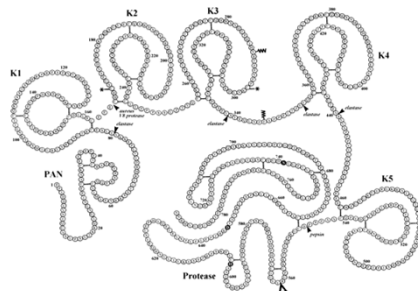
- ✚ Ciò nonostante, la maggior parte dei domini correlati può essere riconosciuta dalla presenza di **patterns caratteristici di aminoacidi lungo le loro sequenze**.
- ✚ Ad esempio, i **residui di cisteina dei domini immunoglobulinici (Ig)** sono **distanziati** in un pattern necessario **per la costruzione di legami intramolecolari di tipo disolfuro**.
- ✚ Più raramente, **domini proteici con strutture correlate** possono essere **comparsi indipendentemente** e convergiuto durante l'evoluzione verso una **conformazione particolarmente favorevole**.
 - Questa è l'ipotesi avanzata per spiegare **ripiegamenti simili** nei domini immunoglobulinico e fibronectina-III, che hanno sequenze aminoacidiche non correlate.

Pollard T.D., Earnshaw W.C, Lippincott-Schwartz J.: **Cell Biology**, 2nd Ed., Saunders, 2008

Domini Kringle

(Importanti per capire la formazione dell'angiostatina a partire dal plasminogeno)

- ✚ Domini proteici a **triplo-loop collegati da ponti disolfuro**. Questi comuni strutturali, così designati a causa della loro somiglianza con i biscotti Dannedi noti come kringles, sono coinvolti nel legame alle membrane, a proteine, e a fosfolipidi, nonché nella **regolazione della proteolisi**.
- ✚ I kringles sono inoltre presenti in **proteine coinvolte nella coagulazione e fibrinolisi e in altre proteinasi plasmatiche**.



Il dominio “epidermal growth factor” (EGF) presente come modulo in diverse proteine

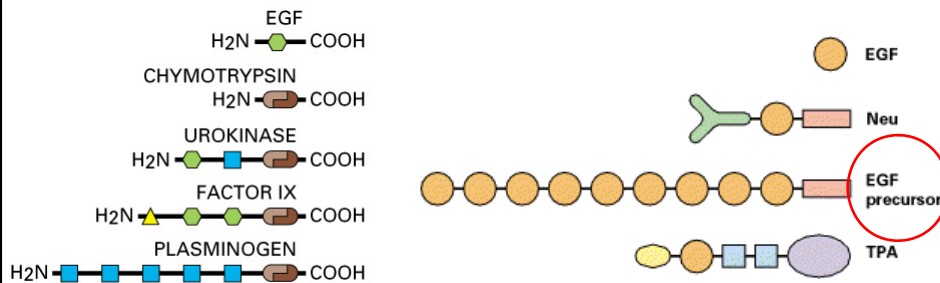
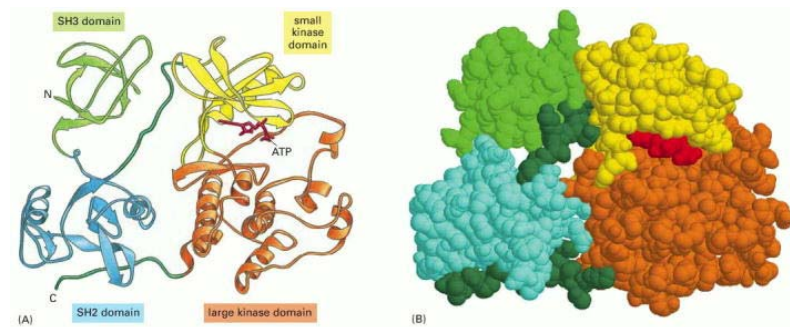


Figure 3–18. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Il **fattore di crescita epidermico** (“**Epidermal Growth Factor**; EGF”) è **generato mediante scissione proteolitica della proteina precursore che contiene diversi domini EGF** (arancione). Il dominio EGF è presente inoltre nella proteina Neu e nell’attivatore tissutale del plasminogeno (TPA). Altri domini o moduli in queste proteine includono un dominio di chimotripsina (porpora), un dominio immunoglobulinico (verde), un dominio fibronectina (giallo), un dominio di attraversamento della membrana (rosa) e un dominio kringle (blu).

“Epidermal Growth Factor” (EGF)

- ✚ L’**EGF** è un piccolo ormone peptidico solubile che si lega alle cellule della pelle e del tessuto connettivo, provocando la loro divisione.
- ✚ Viene **generato mediante scissione proteolitica fra i domini ripetuti di EGF nella proteina precursore dell’EGF**, che è **ancorata alla membrana plasmatica mediante un dominio di attraversamento della membrana**.
- ✚ Sei residui conservati di cisteina formano tre coppie di legami disolfuro che mantengono l’EGF nella sua conformazione nativa. Il dominio EGF si trova anche in altre proteine, incluso l’attivatore tissutale del plasminogeno (TPA), una proteasi che viene usata per sciogliere i coaguli di sangue negli infarti di miocardio. La proteina Neu, che è coinvolta nel differenziamento embrionale e la proteina Notch, una molecola di adesione che incolla le cellule una all’altra. Oltre al dominio EGF, queste proteine contengono domini aggiuntivi che si trovano anche in altre proteine. Ad esempio, il TPA possiede un dominio chimotripsina, una caratteristica comune alle proteine che catalizzano la proteolisi.



Una **proteina** formata da **quattro domini**. Nella proteina **Src** illustrata, **due dei domini formano un enzima ad attività proteina chinasi**, mentre i domini **SH2 e SH3** svolgono **funzioni regolatorie**. (A) Un modello “ribbon” con l’ATP in rosso. (B) Un modello “spacing-filling” con il substrato ATP in rosso. Notare che il sito che lega l’ATP è posizionato nell’interfaccia dei due domini che formano la chinasi.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26830/figure/A407/?report=objectonly>

Moduli - 1

- ✚ **Alcuni domini di proteine** sono presenti come **moduli** in molte proteine diverse.
- ✚ La maggior parte delle proteine è composta di diversi domini proteici, in cui regioni diverse della catena polipeptidica si ripiegano indipendentemente, formando strutture compatte.
- ✚ Si ritiene che tali proteine a domini multipli siano originate quando sequenze di DNA che codificano per tali domini, in modo incidentale, si sono riunite, creando un nuovo gene.
- ✚ Dalla **juxtapposizione dei domini** spesso si sono create **nuove superficie di legame**, e molti **siti funzionali** dove le proteine si legano a piccola molecole.

Moduli - 2

- ✚ Molte proteine di grandi dimensioni mostrano di essere evolute mediante riunione di domini pre-esistenti in nuove combinazioni, un processo evolutivo detto “domain shuffling” (rimescolamento dei domini).
- ✚ Un sottogruppo di proteine è risultato specialmente mobile durante l’evoluzione:
 - Questi moduli sono di solito più piccoli (40–200 amino acids) di un dominio tipico e sembrano essere strutture particolarmente versatili.

Esempi di moduli diversi

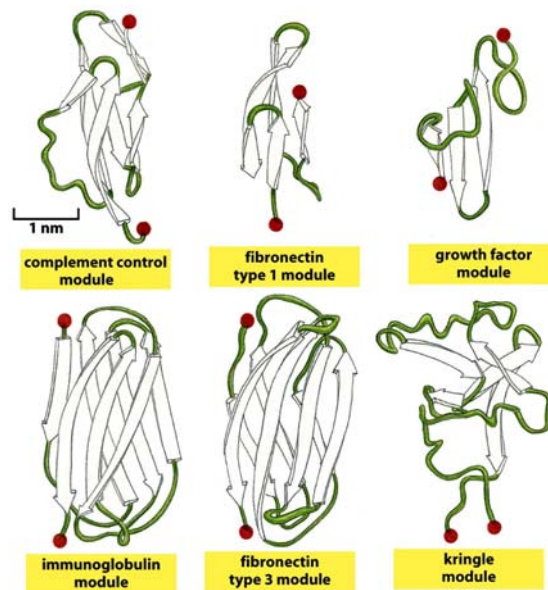


Figure 3-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)