

STRUTTURA PROTEINE

Primary structure
amino acid sequence

Secondary structure
regular sub-structures

Tertiary structure
three-dimensional structure

Quaternary structure
complex of protein molecules

hemoglobin

P13 protein

alpha helix

beta sheet

Primary structure

Amino acid residue

Secondary structure

Tertiary structure

Cooper: *The Cell, a Molecular Approach*, 2nd ed.

http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_structure

STRUTTURA PRIMARIA DELLE PROTEINE – [1]

Primary Structure

$+H_3N$ Amino end

Amino acid subunits

1 Gly Pro Thr Gly 5

6 Thr Gly

7 Glu

8 Leu

9 Pro Cys Lys Ser 10

11 Met

12 Val

13 Lys Val 15

14 Leu

16 Asp

17 Ala Val Arg Gly Ser Pro 20

21 Pro

22 Ala 25

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

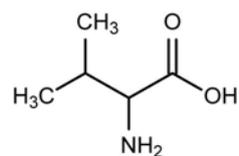
- ✚ E' la **sequenza lineare specifica degli AA** che compongono la catena.
- ✚ E' determinata dalla sequenza di codoni nel mRNA.
- ✚ Determina da sola il ripiegamento della proteina.
- ✚ Con 20 diversi AA il n° di differenti polipeptidi che si possono formare è di 20^n dove n è il n° di AA della catena.

http://w3.hwdsb.on.ca/hillpark/Departments/Science/Watts/SBI3U/Class_Summary/class_summary_spring_2009_sbi3u.html

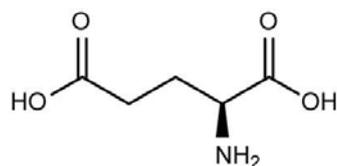


Anemia falciforme - [1]

(«Sickle cell anemia»)



VALINA



Ac. GLUTAMICO

- Questa grave malattia ereditaria deriva da **un singolo cambiamento nella sequenza amminoacidica** della molecola di emoglobina: nella proteina mutata una **VALINA** (AA **non polare**) si trova al posto di un **ACIDO GLUTAMICO** (AA **polare carico**).

<http://thesecretoftheblood.blogspot.com/>

Anemia falciforme - [2]

- Le persone con anemia falciforme ("sickle cell anemia") producono una forma di emoglobina A diversa, detta emoglobina S (S sta per "sickle").
- Gli eritrociti che contengono soprattutto l'emoglobina S non hanno un tempo di vita così lungo quanto i globuli rossi normali (che di solito è di 16 giorni).
- Inoltre diventano **più rigidi, distorti** e con **difficoltà a passare attraverso i vasi sanguigni più sottili** (capillari).
- Quando un eritrocito falciforme blocca un vaso sanguigno sottile, la quantità di sangue che raggiunge quella parte del corpo è inferiore. Il tessuto che non riceve un normale flusso sanguigno finisce per diventare danneggiato.
- Ci sono diverse forme di anemia falciforme. Le più comuni sono: Sickle Cell Anemia (SS), Sickle-Hemoglobin C Disease (SC), la "Sickle Beta-Plus Thalassemia" e la "Sickle Beta-Zero Thalassemia".



seminario

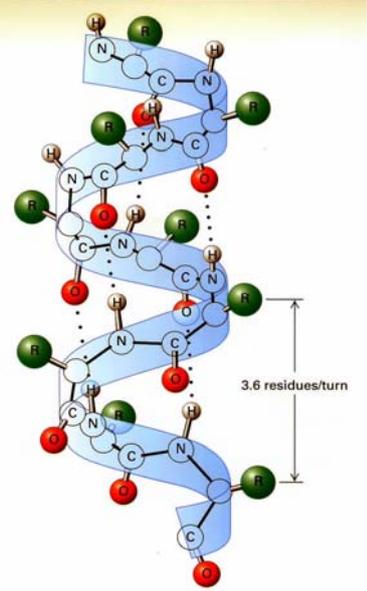
Struttura secondaria α -elica & foglietto β

- La struttura secondaria rappresenta la **conformazione ordinata** che **alcuni tratti di proteina possono assumere, sulla base della struttura primaria**, cioè della sequenza amminoacidica.
- La struttura secondaria è caratterizzata dalla **presenza di ponti idrogeno fra gli atomi del legame peptidico tra residui non adiacenti**, mentre **non sono direttamente coinvolte le catene laterali degli amminoacidi**.
- All'interno della stessa proteina, diversi tratti possono assumere la medesima struttura secondaria oppure strutture secondarie differenti. Le principali forme di strutture secondarie presenti nelle proteine sono l' **α -elica** e le strutture a **β foglietto**.

<http://www.unisc.it/biotechbook/view.asp?id=250>



α -elica - [1]



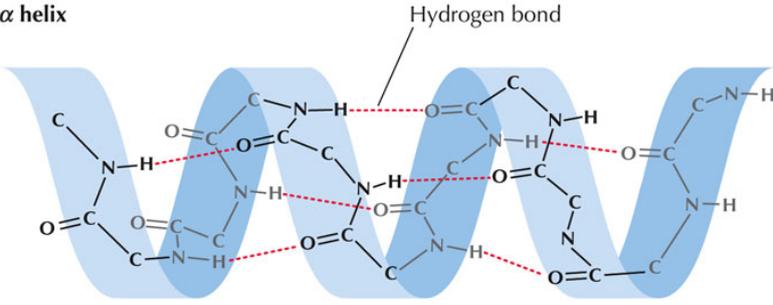
⚡ Motivo comune della **struttura secondaria** delle proteine.

⚡ E' una conformazione a spirale destrorsa in cui **ogni gruppo N-H dell'impalcatura** (legame peptidico) **dona un legame di idrogeno al gruppo C=O dell'amminoacido** **distanziato di tre o quattro residui lungo la sequenza proteica**.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21581/figure/A529/>

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

α -elica - [2]

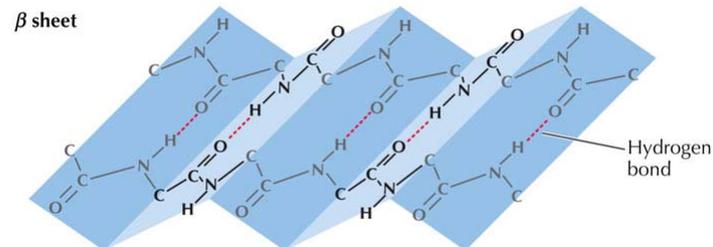


⚡ Un atomo di idrogeno (**H**) del gruppo amminico di un legame peptidico può venire stabilizzato dagli elettroni liberi di un atomo di Ossigeno (**O**) del gruppo carbonilico del legame peptidico di un amminoacido collocato alla distanza e orientamento giusti.

⚡ I **legami peptidici** coinvolti nella formazione di un legame di idrogeno, parallelo all'asse dell'elica, **diventano molto meno polari**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9879/figure/A272/>

β -foglietto – [1]

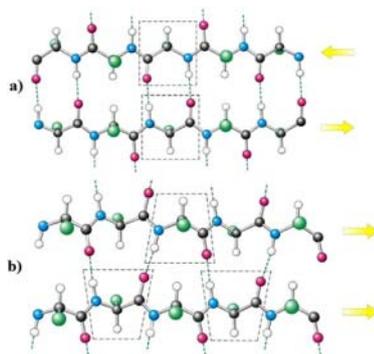


THE CELL, Fourth Edition, Figure 2.19 © 2005 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

- ✚ In questo caso i legami di idrogeno **tra atomi coinvolti nel legame peptidico** sono orientati per perpendicolarmente all'asse del foglietto.
- ✚ Anche in questo caso i legami peptidici coinvolti nei legami di idrogeno diventano **meno polari**.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9879/figure/A272/>

β -foglietto – [2]



- ✚ Il β -foglietto è un motivo comune della struttura secondaria regolare delle proteine.
- ✚ Consiste in filamenti β collegati lateralmente da almeno due o tre legami di idrogeno, che formano un foglietto pieghettato di solito ritorto.
- ✚ Un filamento β è una distesa di catene polipeptidiche con di solito 3-10 aminoacidi

http://2.bp.blogspot.com/-Hh_ypr5lljA/Td6dp7ccb6I/AAAAAAAAAEY/CpXHeX1hgXg/s1600/figure4.jpg

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

β -foglietto – [3]
(seta)



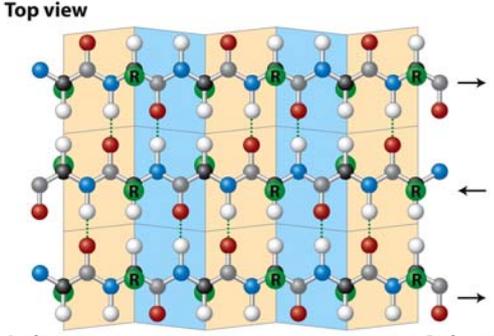
https://www.fabricland.co.uk/wp-content/uploads/2016/06/dsc_0178.jpg



<http://now.tufts.edu/sites/default/files/120430silkcocoonmound1.jpg>



<http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-1173139/Scientists-create-super-strong-spider-silk--using-metal.html>



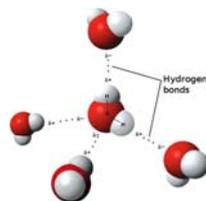
Top view

Amino terminus **Carboxyl terminus**

Figure 3-5a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

<http://www.bio.miami.edu/tom/courses/protected/MCB6/ch03/3-05a.jpg>

Note sul ripiegamento delle proteine – [1]



- ✚ L'acqua contiene due legami polari ossigeno-idrogeno ed è quindi una molecola estremamente polare.
- ✚ Perciò si associa "confortevolmente" con altre molecole polari o cariche elettricamente.
- ✚ Per questa ragione, le molecole che sono elettrostaticamente cariche o polari sono **IDROFILICHE**.
- ✚ Poichè le molecole non polari non si associano "confortevolmente" con l'acqua, esse sono **IDROFOBICHE**.
- ✚ **Le catene laterali idrofobiche (non polari) degli amminoacidi non si associano stabilmente con il fluido intracellulare (o extracellulare).**

Note sul ripiegamento delle proteine – [4]

- ✚ Alla superficie della proteina questi legami parzialmente carichi possono essere prontamente neutralizzati mediante **legami di idrogeno con l'acqua**.
- ✚ Tuttavia, perchè una struttura proteica sia stabile **le cariche parziali dell'impalcatura polipeptidica debbono essere neutralizzate anche all'interno della proteina, dove l'acqua non è presente**.

Note sul ripiegamento delle proteine – [5]

- ✚ La soluzione di questo problema è un fattore di importanza fondamentale che determina la struttura della proteina:
 - **L'asse della proteina deve neutralizzare le sue stesse cariche parziali.**
 - **I gruppi NH possono formare legami d'idrogeno con i gruppi CO, neutralizzandosi a vicenda.**
 - Per costrizioni geometriche, i gruppi CO e NH dello stesso amminoacido non sono in posizione tale da poter formare ponti d'idrogeno l'uno con l'altro.
 - Viceversa, **l'asse polipeptidico può essere disposto accuratamente in posizione tale che gruppi NH e CO lungo l'asse siano in posizione da potere formare ponti d'idrogeno con gruppi complementari in altre posizioni lungo l'asse.**
 - L' **α -elica** e il **foglietto β** (**STRUTTURE SECONDARIE**) sono le due disposizioni più comunemente riscontrate nelle proteine che permettono la formazione dei legami d'idrogeno.

The diagram illustrates various types of membrane proteins embedded in a lipid bilayer. It is divided into 'Integral membrane proteins' and 'Lipid-anchored membrane proteins'. The integral proteins are further categorized as: (a) Integral monotopic protein, (b) Singlepass protein, (c) Multipass protein, and (d) Multi-subunit protein. Lipid-anchored proteins include (e) Peripheral membrane protein and (f) Fatty acid or isoprenyl anchor, with (g) GPI anchor also shown.

The known structures of transmembrane proteins belong to two classes, based on their transmembrane secondary structure.

α-helical Bundles
Example: Bacteriorhodopsin (PDB 1AP9)

β-Barrels
Example: Matrix Porin (PDB 1OMF, Subunit)

http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-07-08/07_19.jpg

Structural models of various transmembrane proteins are shown, including FlaB, SciY, FlaB, FlaA, OmpA, OmpT, NupP, OmpXA, and FlaB. Each model shows the protein's structure within the lipid bilayer.

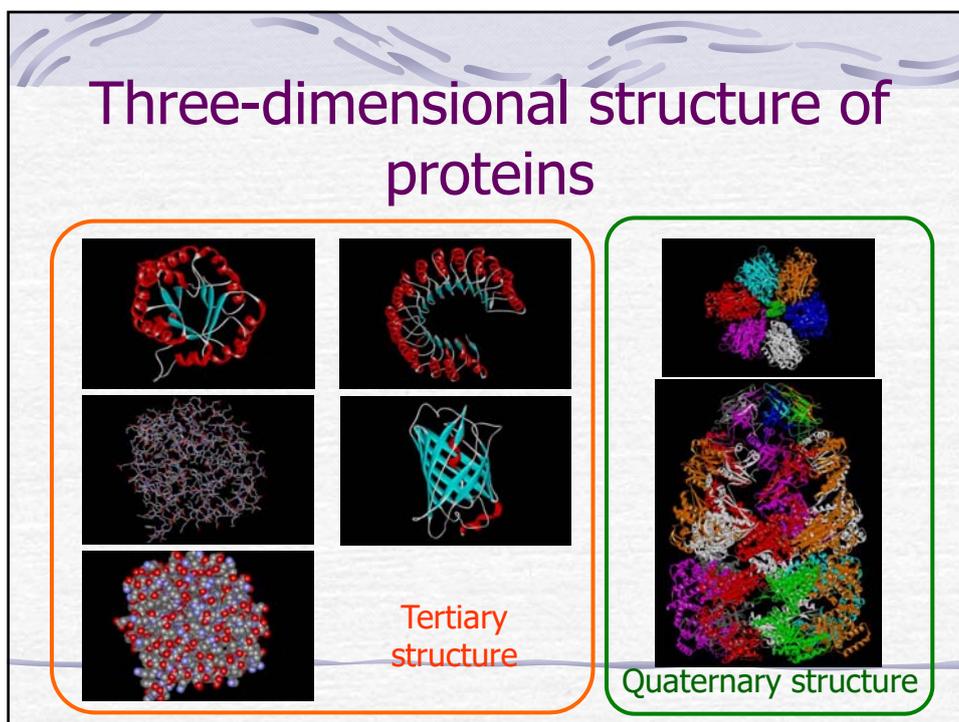
http://www.biologie.uni-konstanz.de/folding/Betabarrels2004_100dpi.gif

Struttura terziaria

The diagram illustrates the levels of protein structure: Primary structure (a linear sequence of amino acids), Secondary structure (local folding into β pleated sheet and α helix), Tertiary structure (overall 3D shape), and Quaternary structure (assembly of multiple subunits).

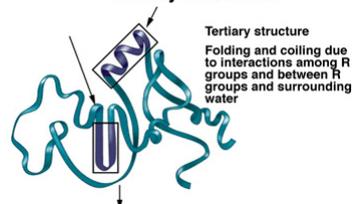
Chemical interactions are shown: Hydrophobic interactions, Polypeptide backbone, Hydrogen bond, Disulfide bridge (S-S), and Ionic bond.

http://kvhs.nbed.nh.ca/gallant/biology/tertiary_structure.jpg



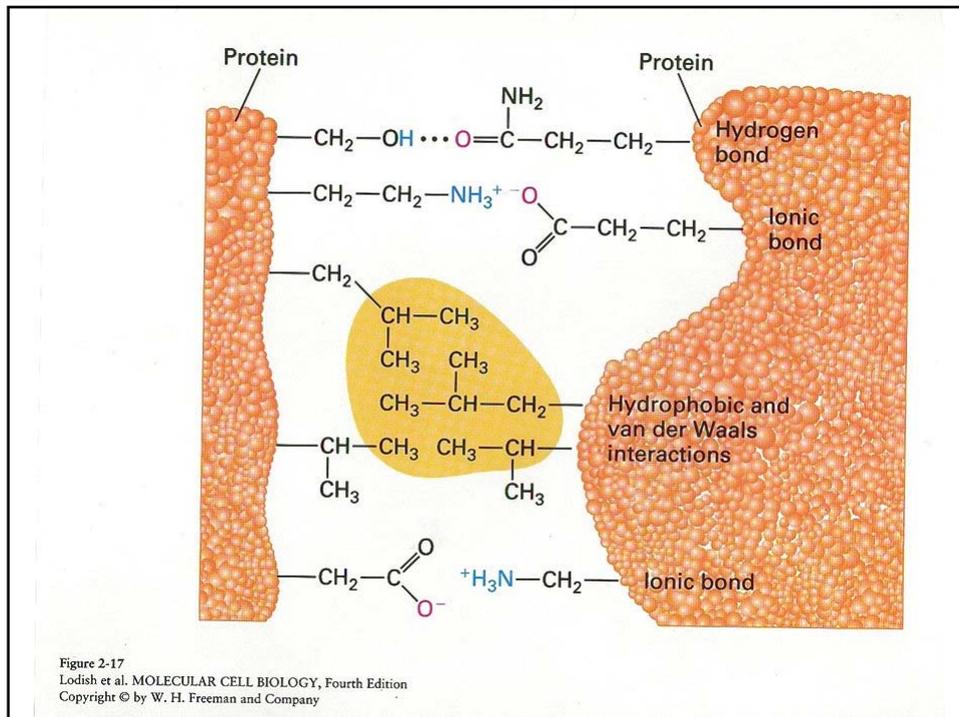
Struttura terziaria delle proteine – [1]

Levels of Protein Structure— Tertiary Structure

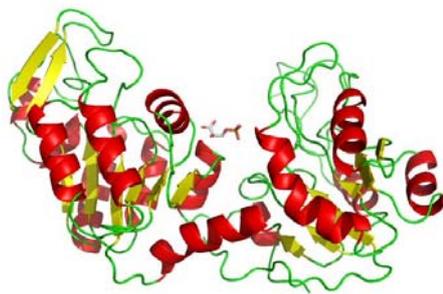


- ✚ Descrive la **conformazione spaziale dell'intero peptide**, ossia, la disposizione tridimensionale di **tutti** i suoi residui amminoacidici.
- ✚ Gli amminoacidi si dispongono nello spazio in modo da assumere la conformazione di minore energia, ossia la più stabile.
- ✚ Per ottenere ciò, il peptide si ripiega in modo da massimizzare interazioni attrattive e da ostacolare interazioni repulsive tra i gruppi laterali.

<https://ilovebiochem1362.files.wordpress.com/2013/02/3structure.jpg>



Struttura terziaria - [2]



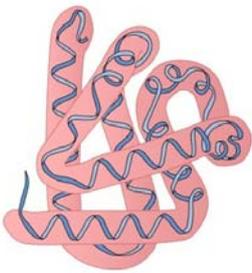
Fosfoglicerato chinasi

<http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/Proteins8.html>

- ✚ Gli elementi strutturali (spirali e tornanti, eliche, filamenti e stratti) si combinano a formare «**motivi**».
- ✚ I motivi a loro volta si combinano a formare «**domini**». Le proteine di piccole dimensioni possono formare un solo dominio.
- ✚ Le proteine di maggiori dimensioni sono **combinazione di domini**. La struttura prodotta dall'organizzazione di elementi strutturali in domini nella struttura globale viene chiamata **struttura terziaria della proteina**.
- ✚ In genere i domini si comportano come se potessero avere esistenza e stabilità indipendenti.



Fibrous Protein



Globular Protein

Proteine fibrose e globulari

	Fibrous	Globular
Shape	Long and narrow	Round / spherical
Purpose	Structural	Functional
Acid Sequence	Repetitive amino acid sequence	Irregular amino acid sequence
Durability	Less sensitive to changes in pH, temperature, etc.	More sensitive to changes in pH, temperature, etc.
Examples	Collagen, myosin, fibrin, actin, keratin, elastin	Enzymes, haemoglobin, insulin, immunoglobulin
Solubility	(Generally) insoluble in water	(Generally) soluble in water

<http://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/24-proteins/fibrous-vs-globular-protein.html>

Struttura quaternaria



<http://www.answers.com/topic/hemoglobin>

Struttura quaternaria – [1]

- ✚ Molte proteine contengono più di una catena polipeptidica.
- ✚ L'interazione tra queste catene sta alla base della struttura quaternaria.
- ✚ Le interazioni sono esattamente le stesse che determinano la struttura terziaria (**ponti S-S**, **legami di idrogeno**, **interazioni ioniche** e **interazioni idrofobiche**) solo con l'eccezione che hanno luogo **fra una o più catene polipeptidiche**, dette «subunità».

D. Whitford: «Proteins: Structure and Function». Wiley, 2005.

Struttura quaternaria – [2]

- ✚ Può essere basata su **subunità identiche** o **subunità diverse**:
 - **Omodimeri**: es. triosifosfato isomerasi (enzima coinvolto nella glicolisi), HIV proteasi, molti fattori di trascrizione.
 - **Trimero**: es. proteina MS2 del capsido virale
 - **Tetramero**: es. emoglobina, con due diverse subunità: 2 subunità α e 2 subunità β .

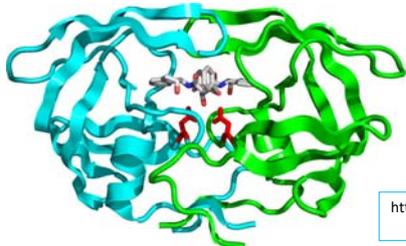
Struttura quaternaria – [3]

- ✚ La **corretta attività funzionale** della proteina richiede la formazione della struttura quaternaria e la **associazione specifica della subunità**.
- ✚ Nonostante singolarmente le **forze** siano **deboli**, esse sono **numerose** e portano **all'assemblaggio delle subunità** ed ad aumentata **stabilità**.
- ✚ La struttura quaternaria permette la formazione di **siti di catalisi o di legame nell'interfaccia fra le unità**; tali siti sono impossibili da trovare nelle proteine monomeriche.

Struttura quaternaria – [4]

- ✚ Ulteriori vantaggi derivano dal fatto che **il legame con il substrato della reazione catalitica o con il ligando provoca alterazioni conformazionali** all'interno di tutto il complesso e offre la **possibilità di regolazione dell'attività biologica** – BASE PER LA **REGOLAZIONE ALLOSTERICA DELLE PROTEINE**.
- ✚ Permette quindi una grande **versatilità** di funzioni.

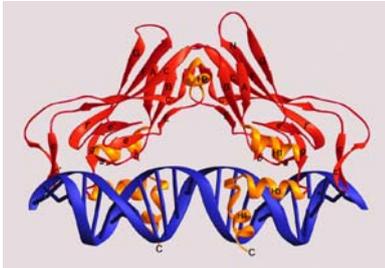
HIV proteasi



Esempi di proteine con struttura quaternaria – [1]

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/1/1d/HIV_protease_1EBY.png

Complesso fra fattore di trascrizione T-box con DNA

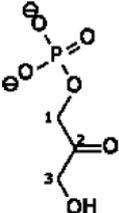


seminario

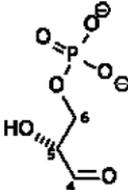
<http://www.embl-grenoble.fr/groups/dna/t.gif>

Esempi di proteine con struttura quaternaria – [2]

Dihydroxyacetone phosphate	triose phosphate isomerase	D-glyceraldehyde 3-phosphate
----------------------------	----------------------------	------------------------------



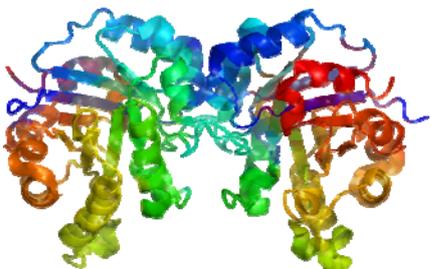
\rightleftharpoons



triose phosphate isomerase

Seminario

Triosifosfato isomerasi



Dimero della Triosifosfato isomerasi

http://en.wikipedia.org/wiki/Triosephosphate_isomerase