

AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE

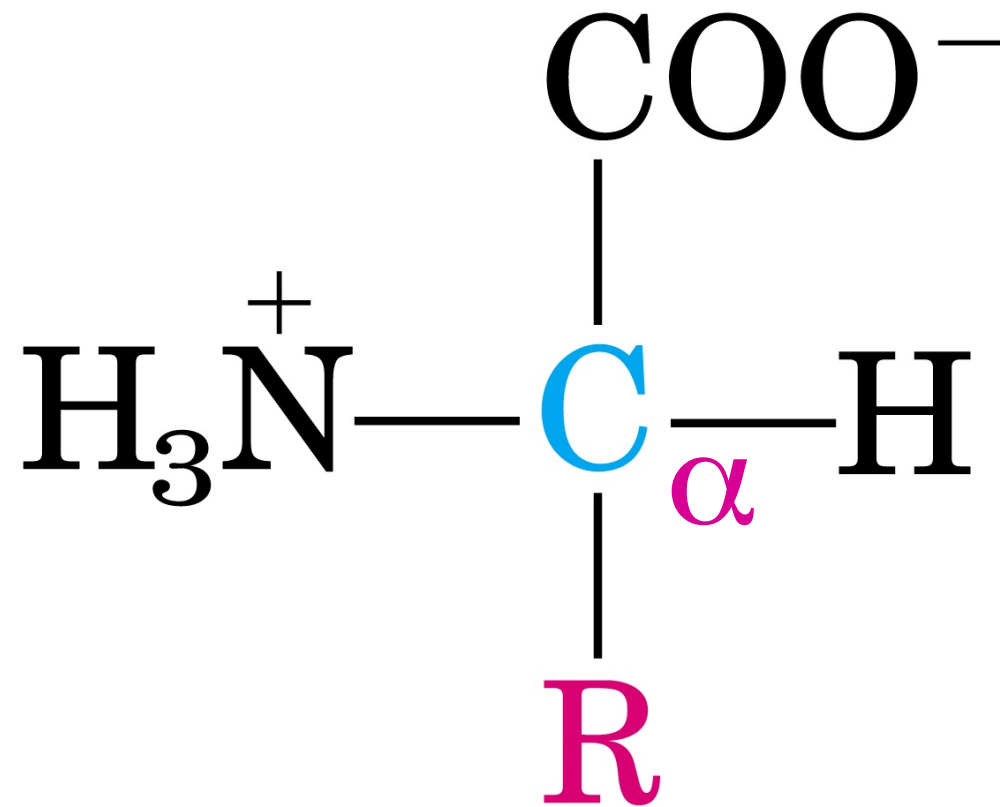
PROTEINE

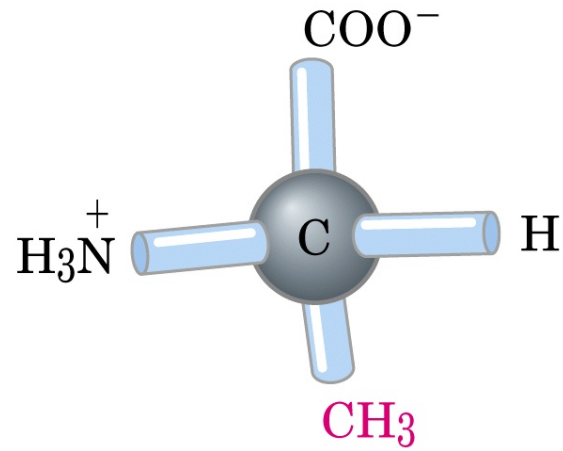
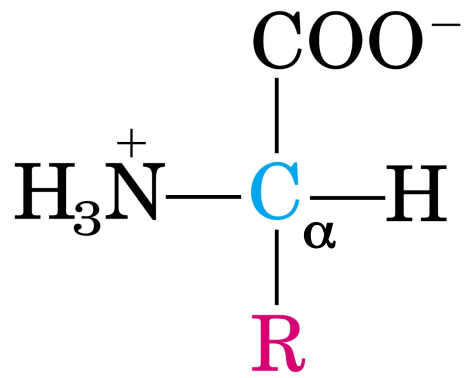
- Le proteine sono i più importanti prodotto finali dell'informazione genetica
- Le proteine sono le macromolecole più abbondanti presenti in tutte le cellule
- In una singola cellula si trovano migliaia di tipi diversi
- Le proteine sono polimeri di α -amminoacidi
- Le proteine svolgono un numero enorme di funzioni

FUNZIONE DELLE PROTEINE

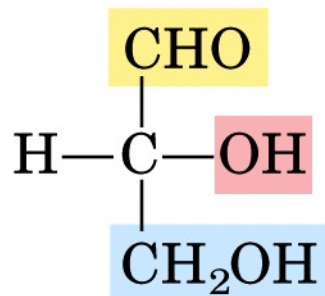
- Enzimi
- Proteine strutturali
- Proteine di trasporto
- Regolatori dell' espressione genica
- Recettori
- Anticorpi
- Ormoni
- Proteine contrattili
- Proteine della coagulazione del sangue

Le proteine di qualsiasi organismo vivente sono formate sempre dagli stessi 20 amminoacidi

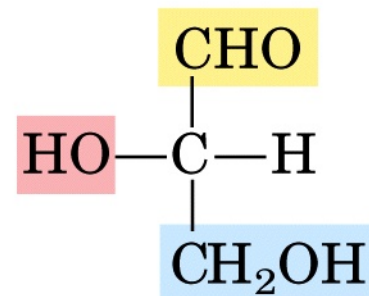




L-Alanina

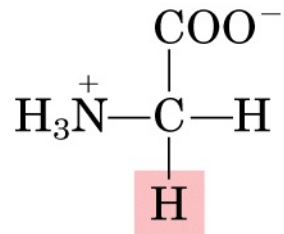


D-Gliceraldeide

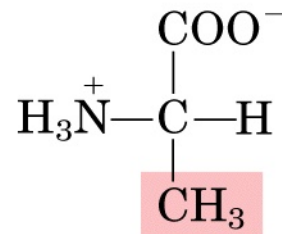


L-Gliceraldeide

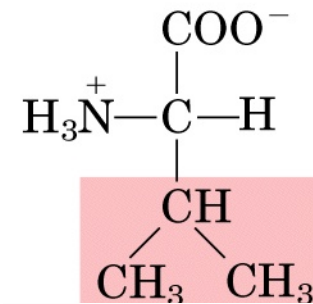
Gruppi R alifatici, non polari



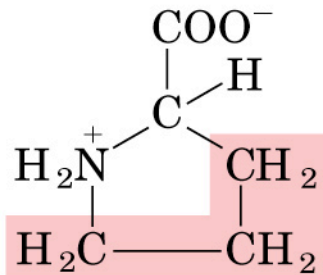
Glicina
(Gly, G)



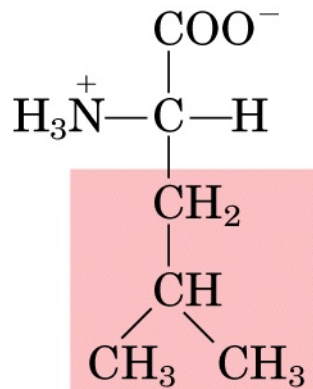
Alanina
(Ala, A)



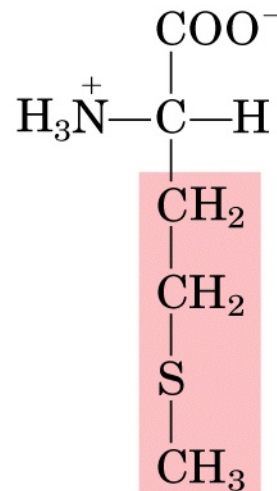
Valina
(Val, V)



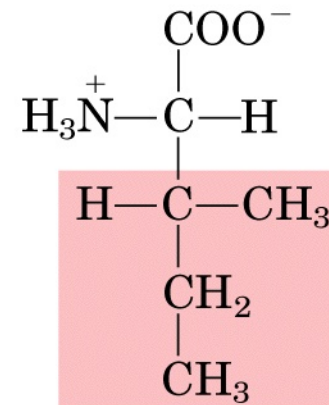
Prolina
(Pro, P)



Leucina
(Leu, L)

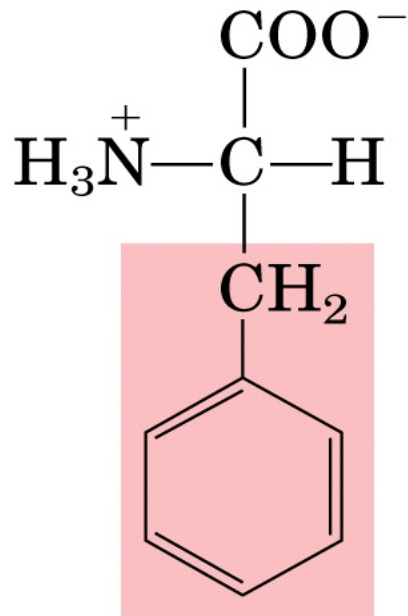


Metionina (Met, M)

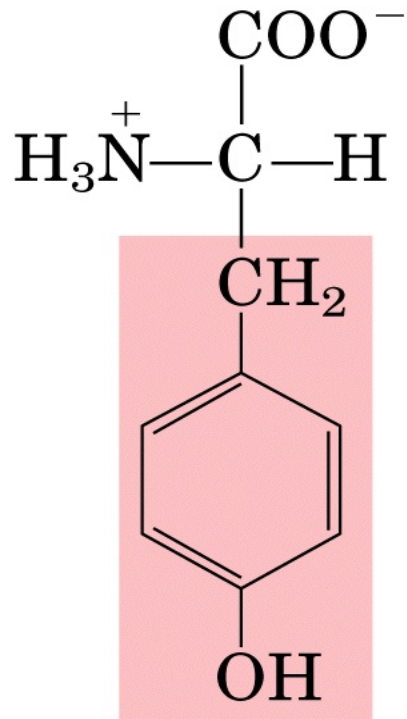


Isoleucina
(Ile, I)

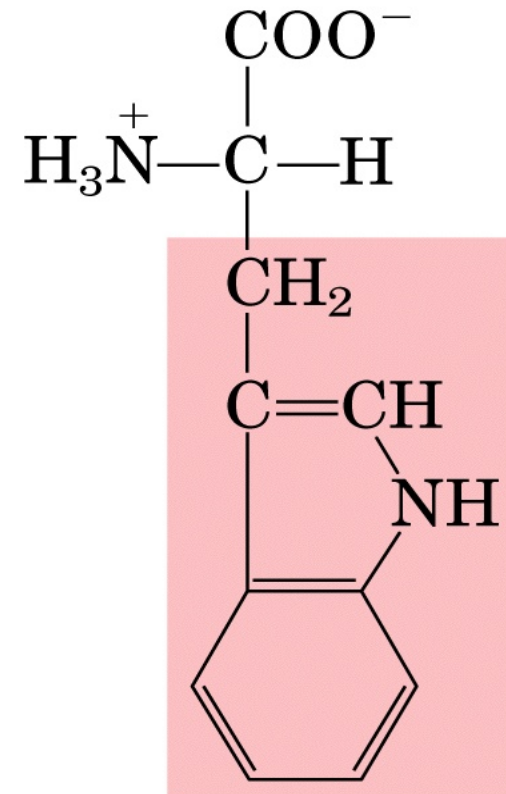
Gruppi R aromatici



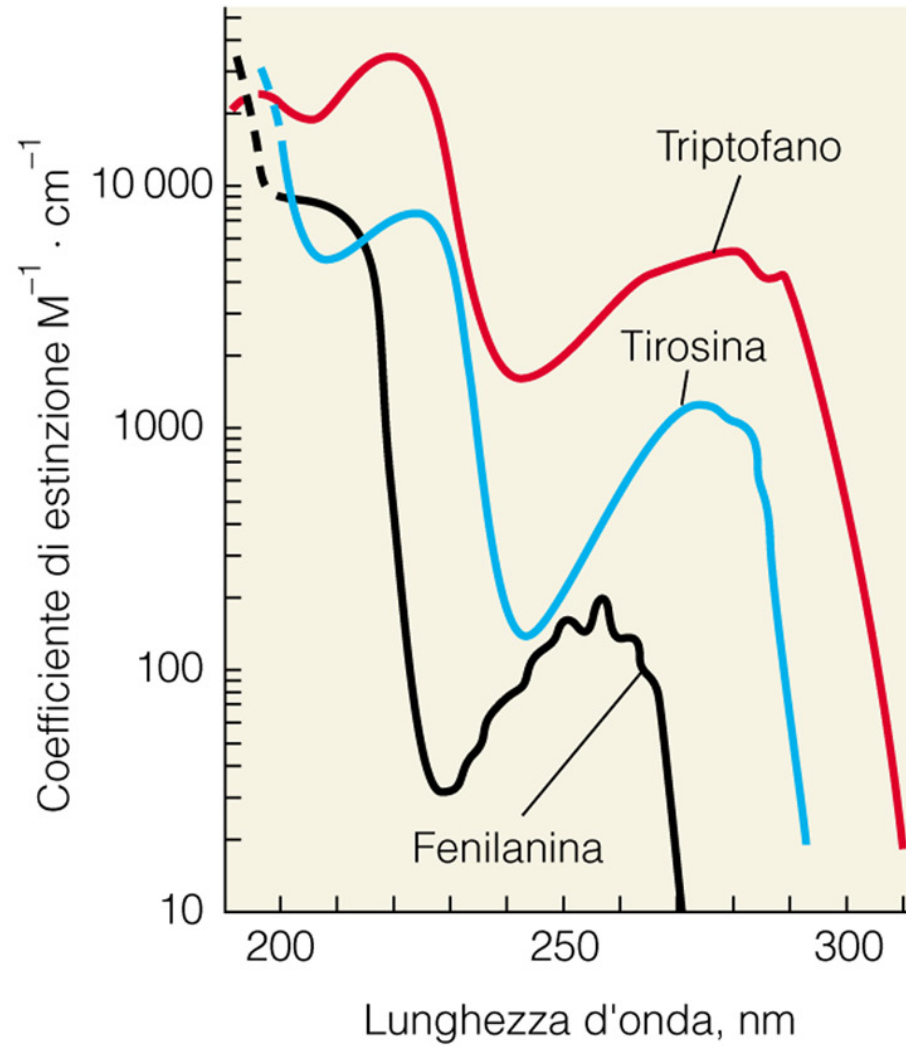
Fenilalanina
(Phe, F)



Tirosina
(Tyr, Y)

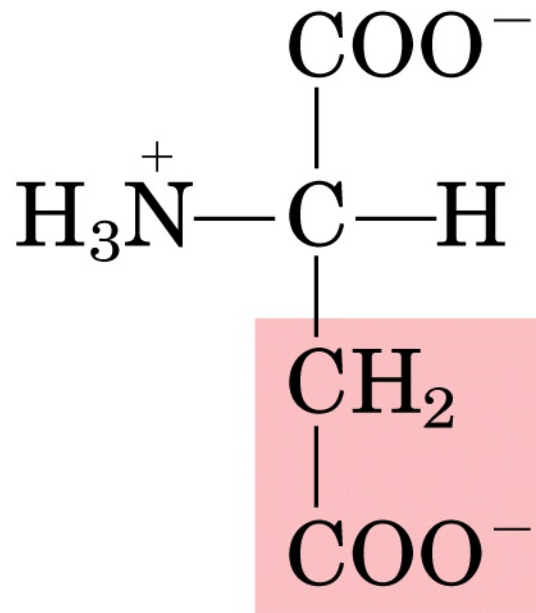


Triptofano
(Trp, W)

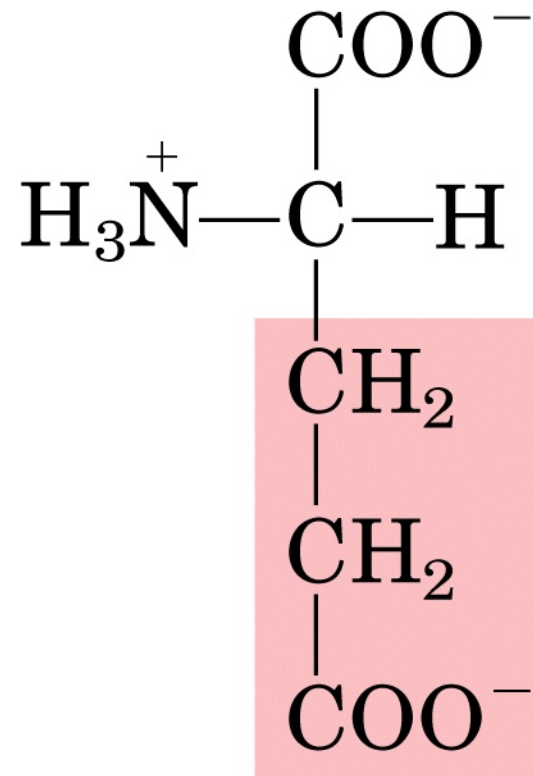


$\lambda = 280 \text{ nm}$

Gruppi R carichi negativamente

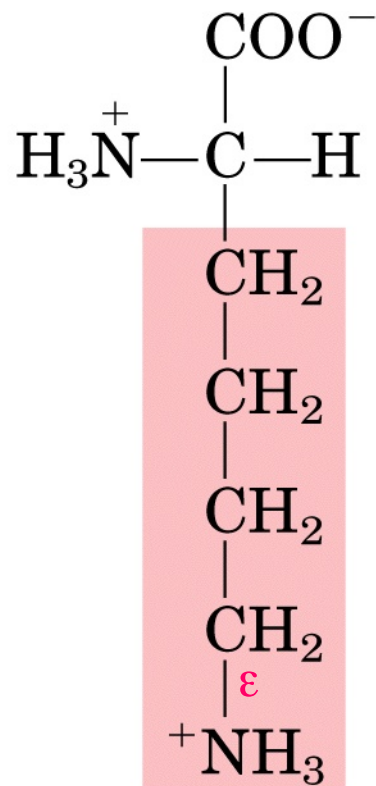


Aspartato
(Asp, D)

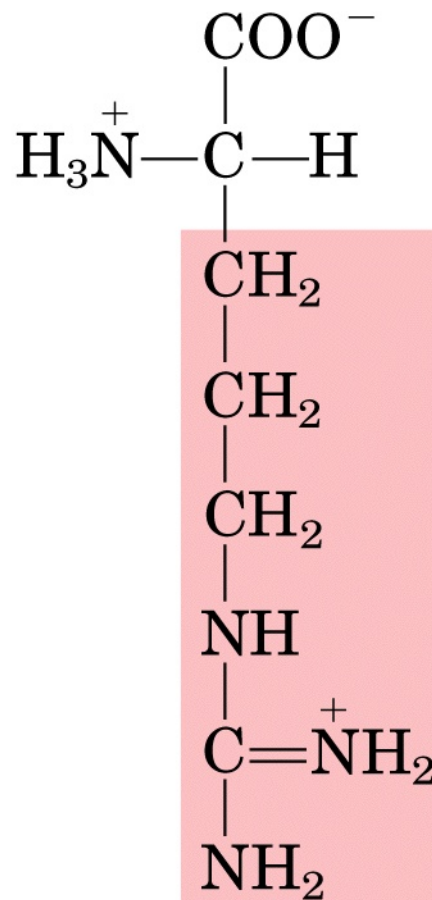


Glutammato
(Glu, E)

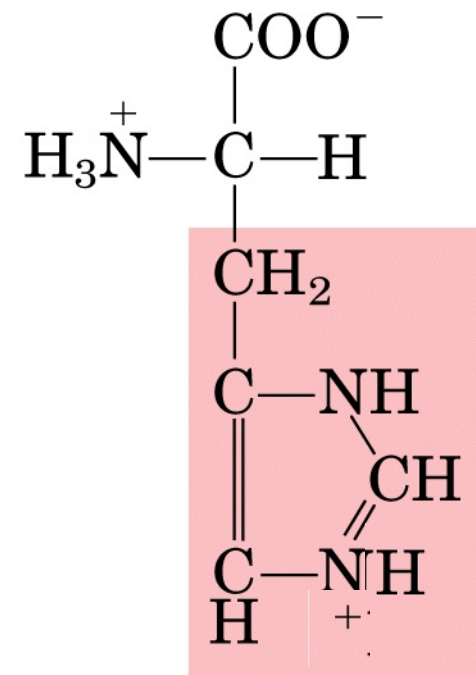
Gruppi R carichi positivamente



Lisina
(Lys, K)

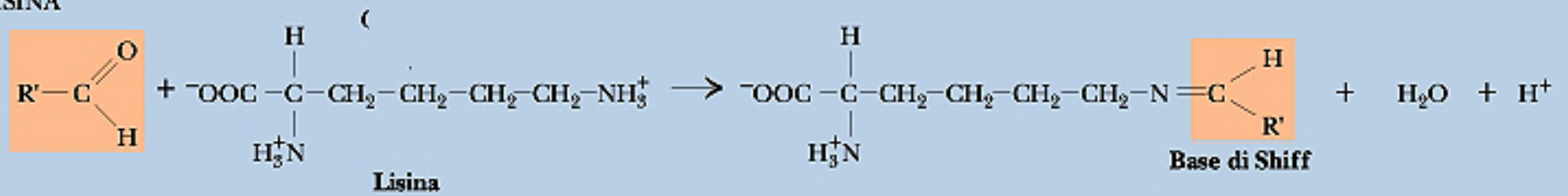


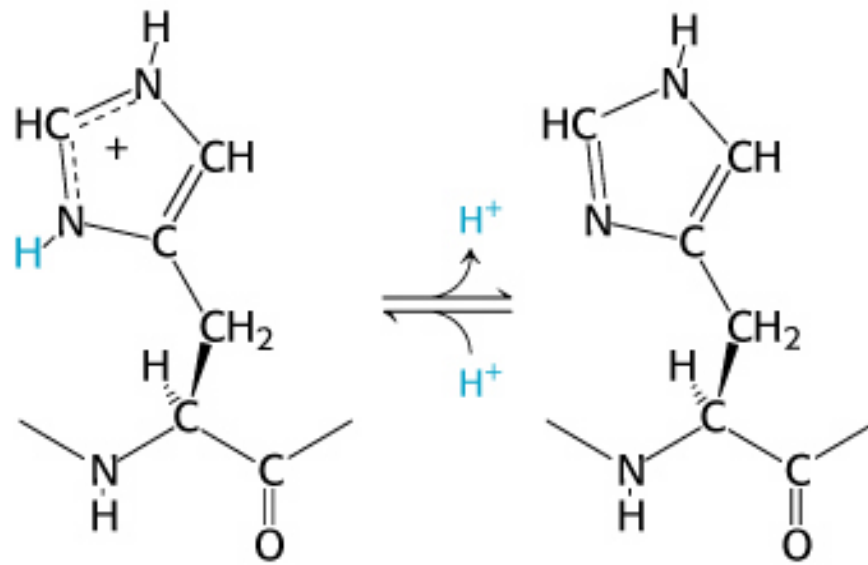
Arginina (Arg, R)



Istidina
(His, H)

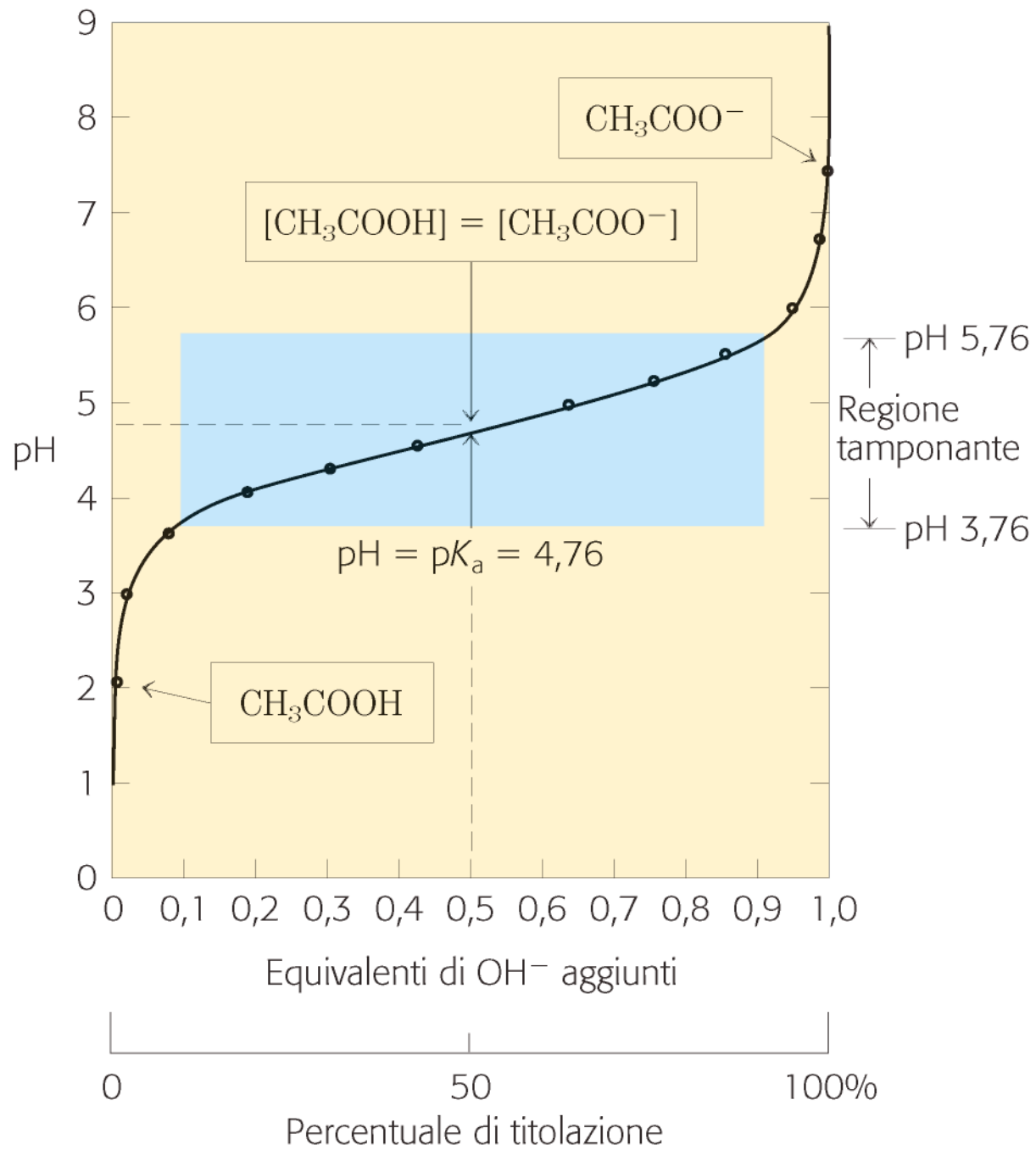
LISINA



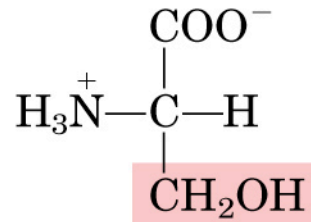


Istidina

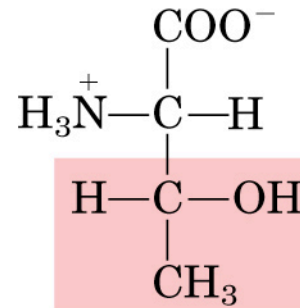
pKa vicino alla neutralità



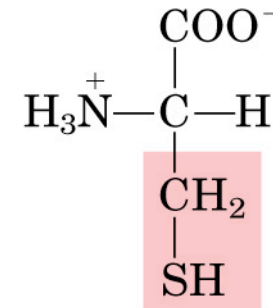
Gruppi R polari, non carichi



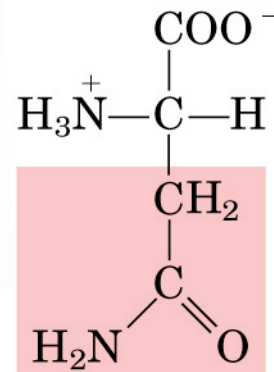
Serina
(Ser, S)



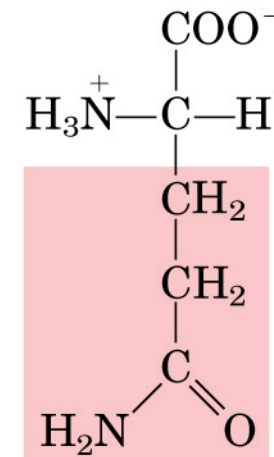
Treonina
(Thr, T)



Cisteina
(Cys, C)

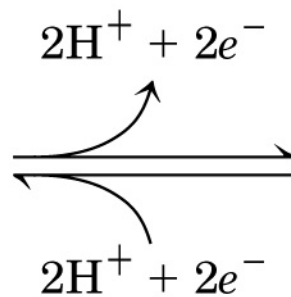
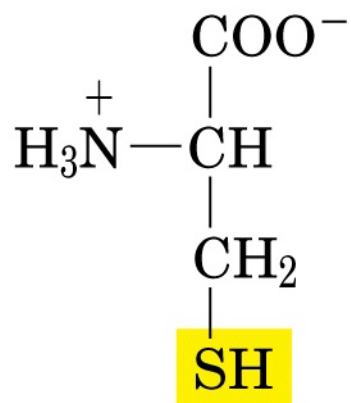


Asparagina
(Asn, N)

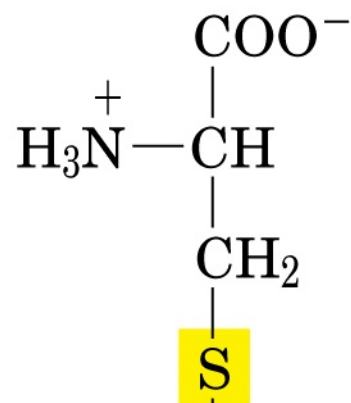
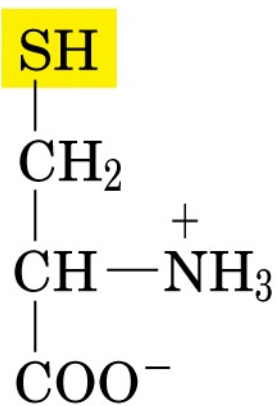


Glutammina
(Gln, Q)

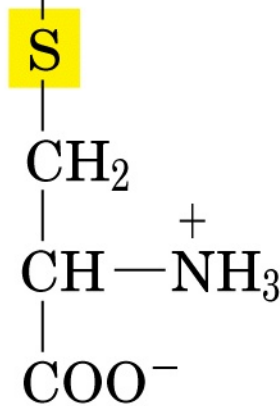
Cisteina

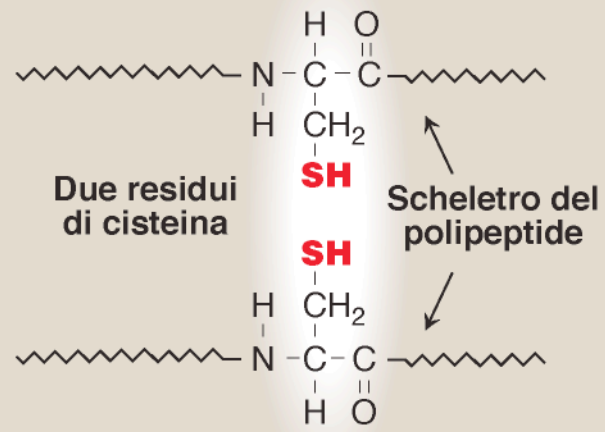


Cisteina

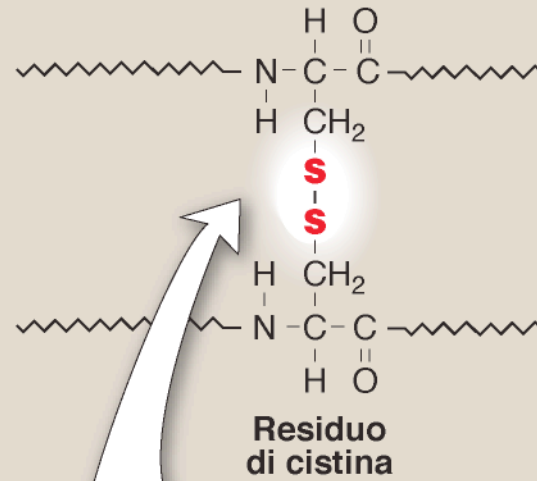


Cistina

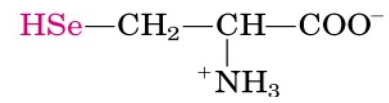




Un ossidante
(per esempio l'O₂)

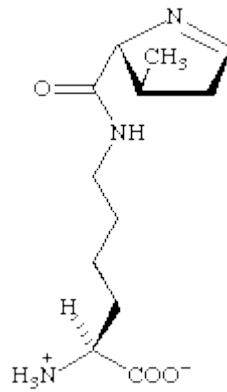


Legame
disolfuro



Selenocisteina

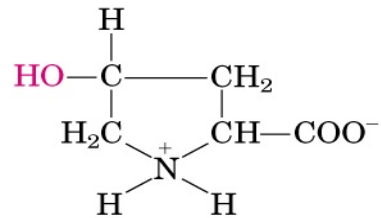
UGA



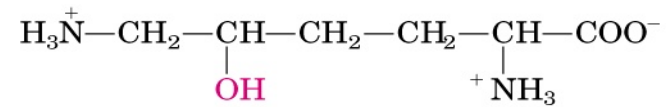
Pirrolisina

UAG

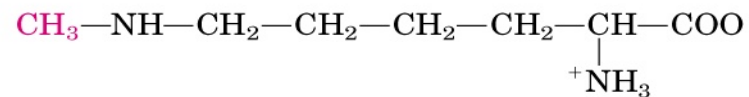
Aminoacidi modificati



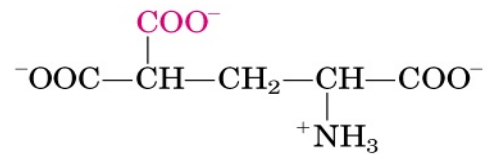
4-Idrossiprolina



5-Idrossilisina

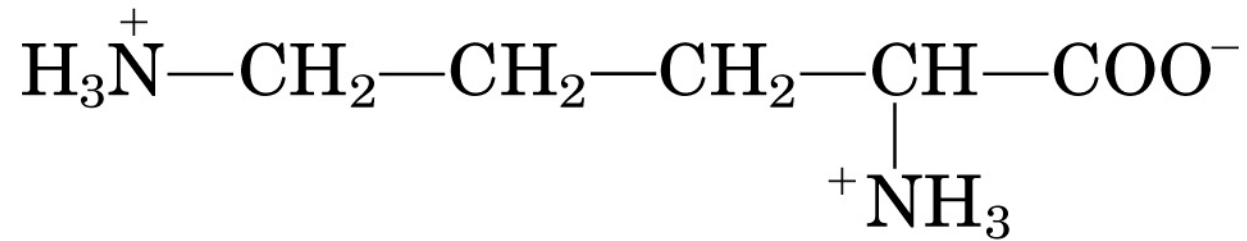


6-N-Metillisina

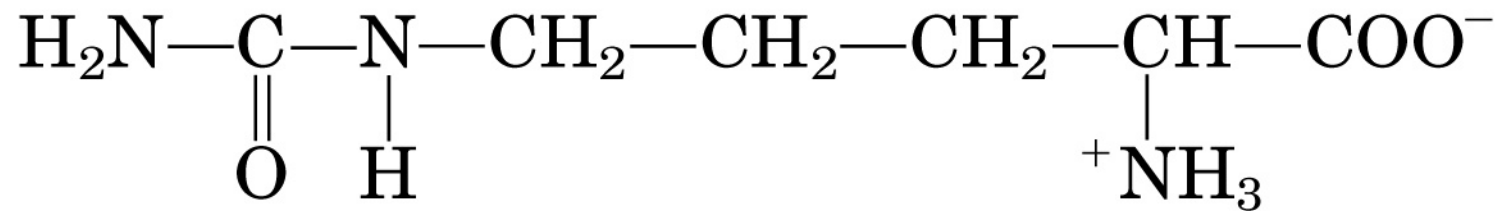


γ -Carbossigluttammato

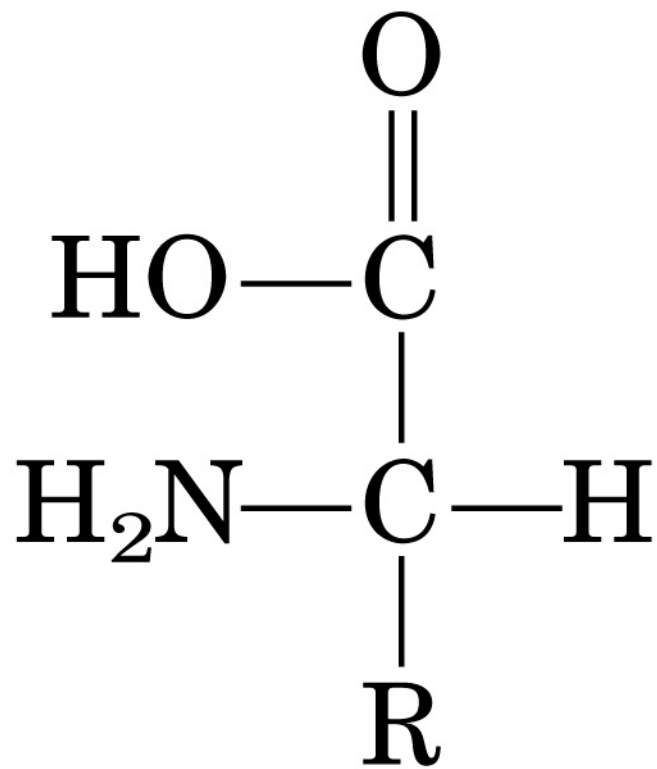
Aminoacidi non proteici



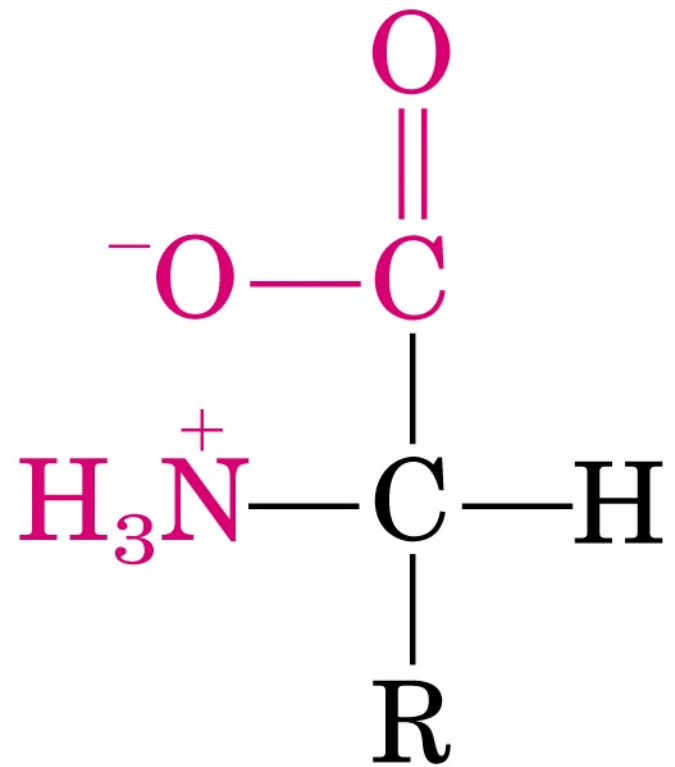
Ornitina



Citrullina



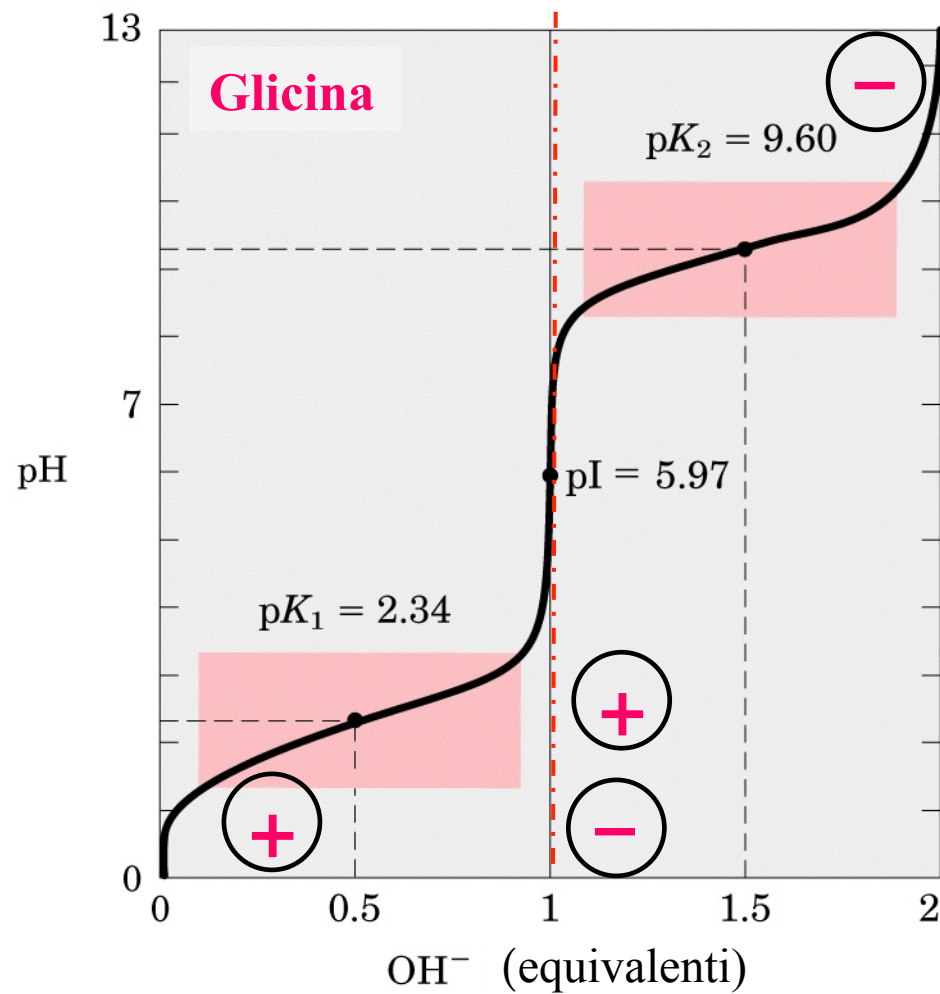
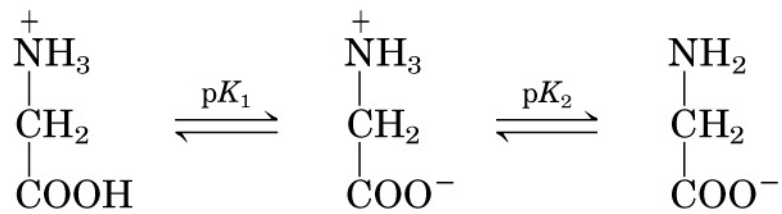
Forma non ionica



Forma zwitterionica

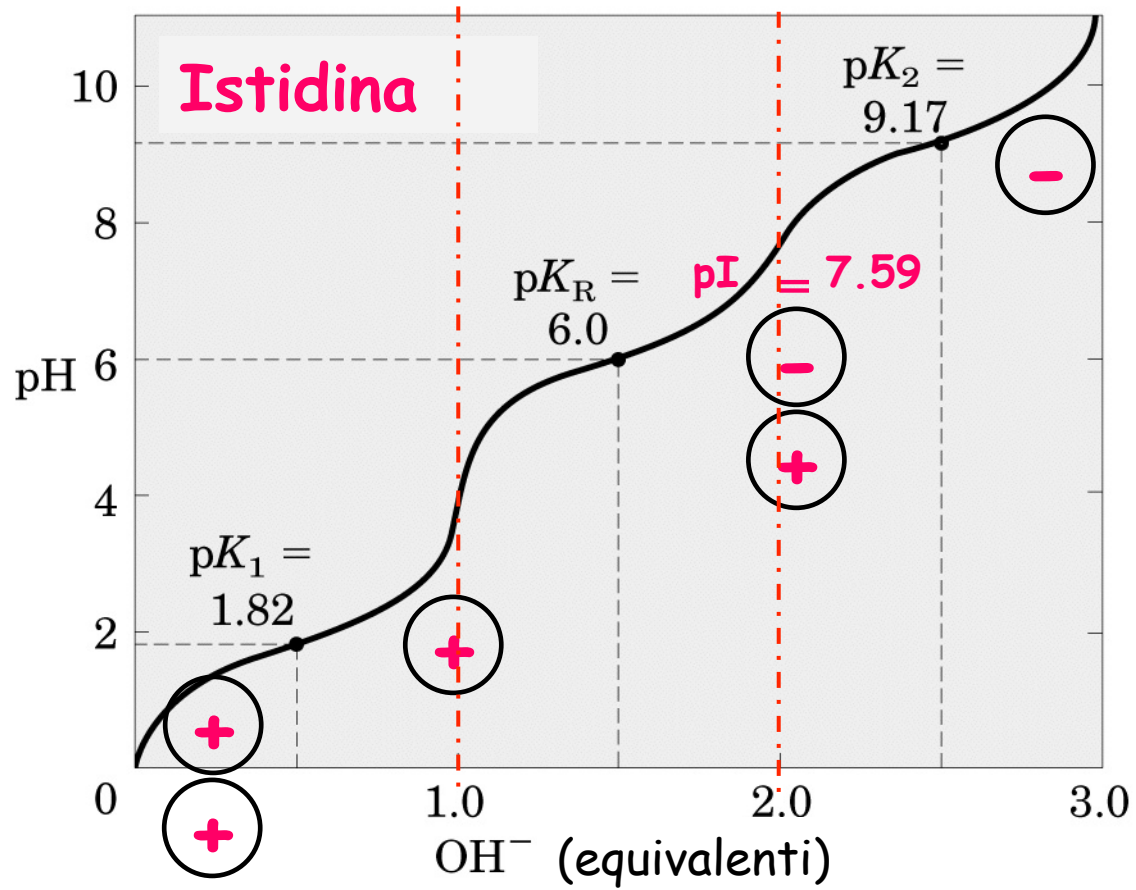
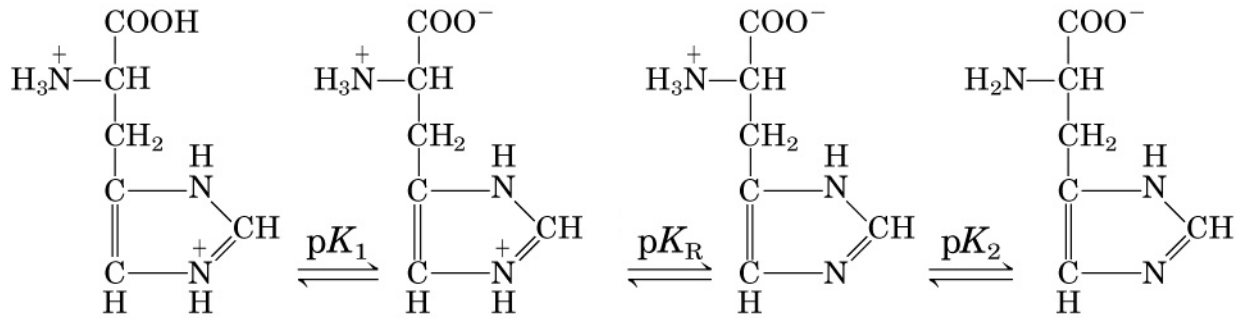
TABELLA 4.1 Valori di pK_a negli amminoacidi comuni

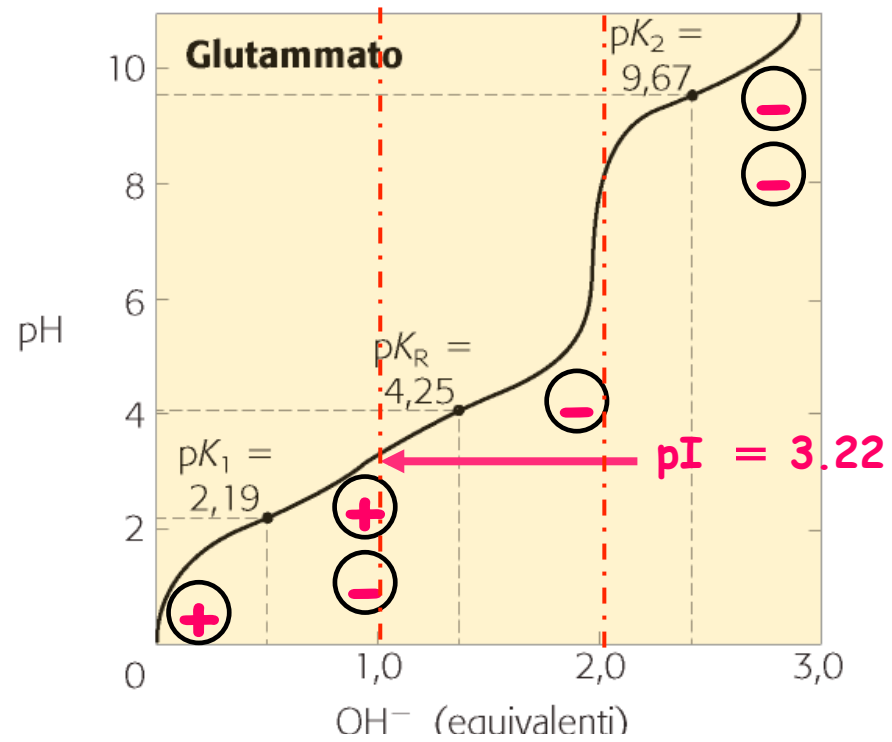
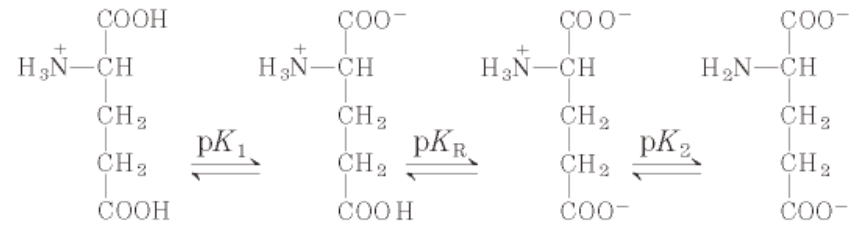
Amminoacidi	α -COOH pK_a	α -NH ₃ ⁺ pK_a	R group pK_a
Alanina	2,4	9,7	
Arginina	2,2	9,0	12,5
Asparagina	2,0	8,8	
Acido aspartico	2,1	9,8	3,9
Cisteina	1,7	10,8	8,3
Acido glutammico	2,2	9,7	4,3
Glutamina	2,2	9,1	
Glicina	2,3	9,6	
Istidina	1,8	9,2	6,0
Isoleucina	2,4	9,7	
Leucina	2,4	9,6	
Lisina	2,2	9,0	10,5
Metionina	2,3	9,2	
Fenilalanina	1,8	9,1	
Prolina	2,1	10,6	
Serina	2,2	9,2	~13
Treonina	2,6	10,4	~13
Triptofano	2,4	9,4	
Tirosina	2,2	9,1	10,1
Valina	2,3	9,6	



Il punto isoelettrico (**pI**) di un amminoacido è il valore di **pH** in corrispondenza del quale quell' amminoacido presenta una **carica netta** pari a **0**

$$pI = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2)$$





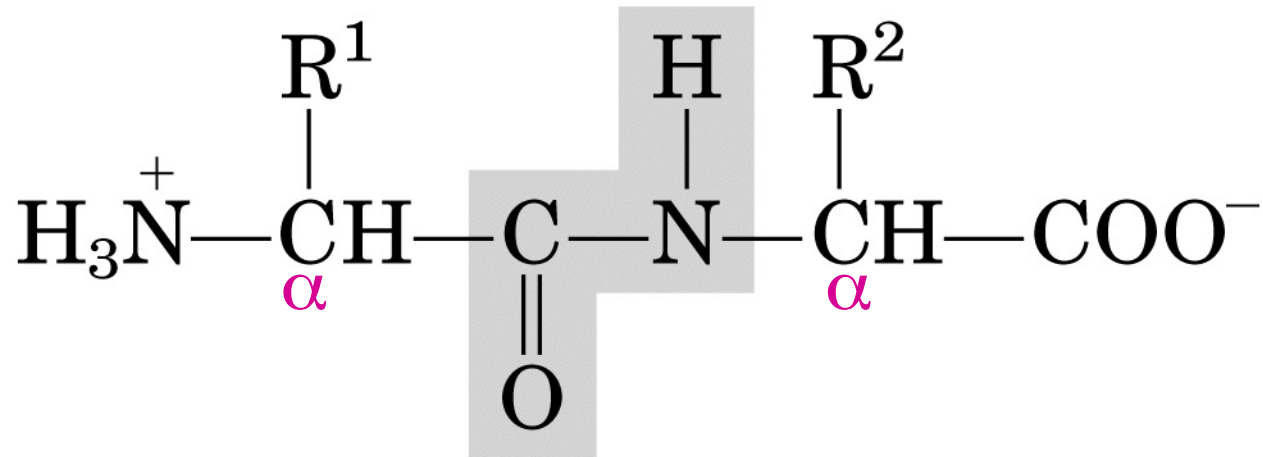
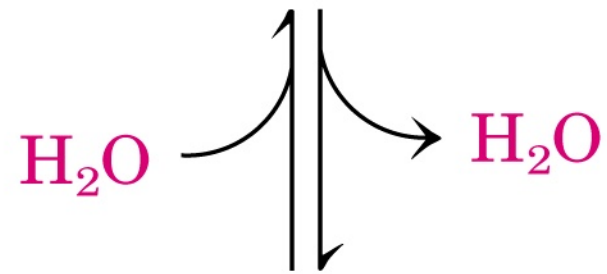
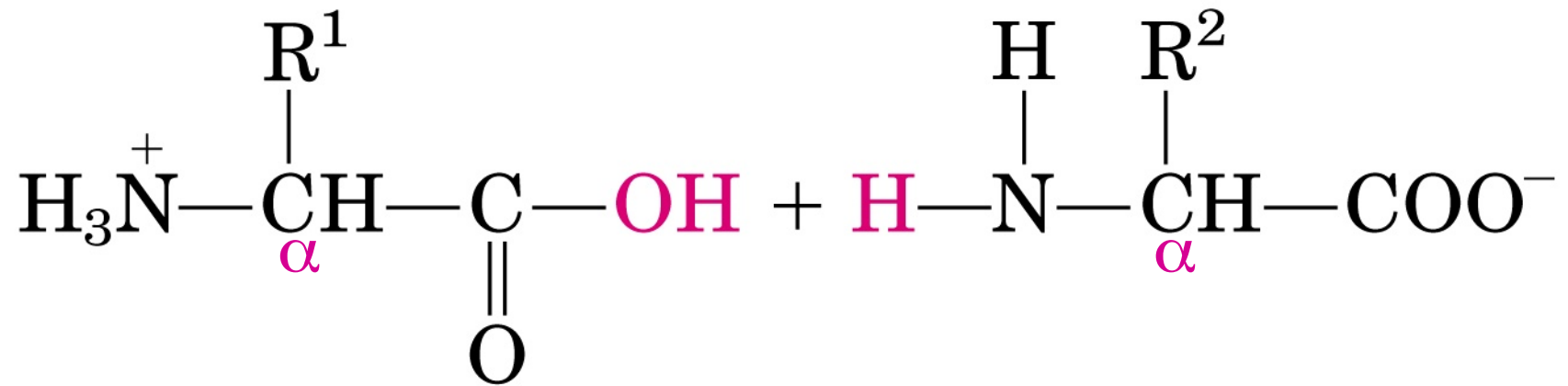
PROTEINE

Come per gli acidi nucleici, per descrivere la struttura delle proteine si utilizza una gerarchia di complessità: struttura **primaria, secondaria, terziaria e quaternaria**

Sono polimeri costituiti da α -amminoacidi legati con legami peptidici

Peptidi e proteine

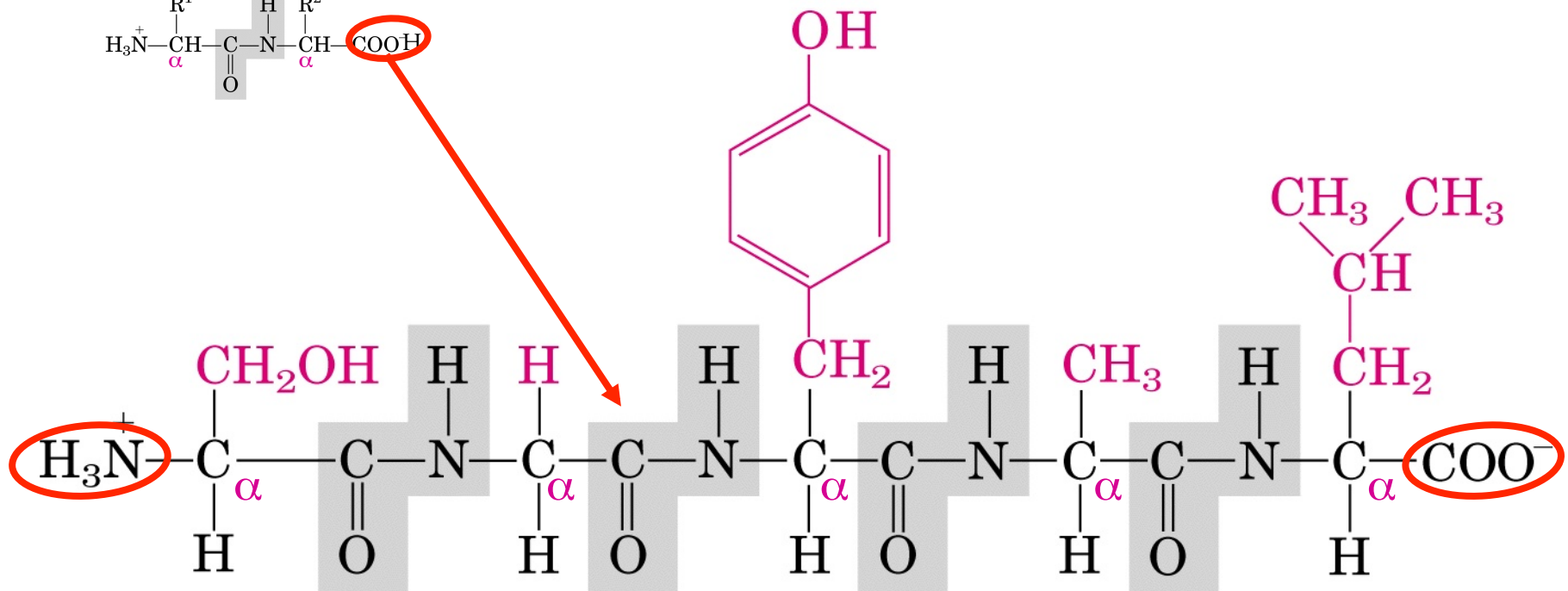
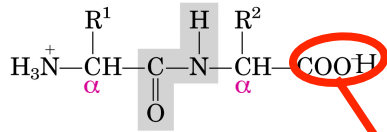
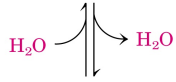
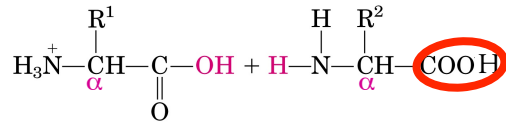
- Oligopeptidi < 20 amminoacidi
- Polipeptidi < 50 amminoacidi
- Proteine > 50 amminoacidi



Legame peptidico

Struttura primaria

- Struttura covalente

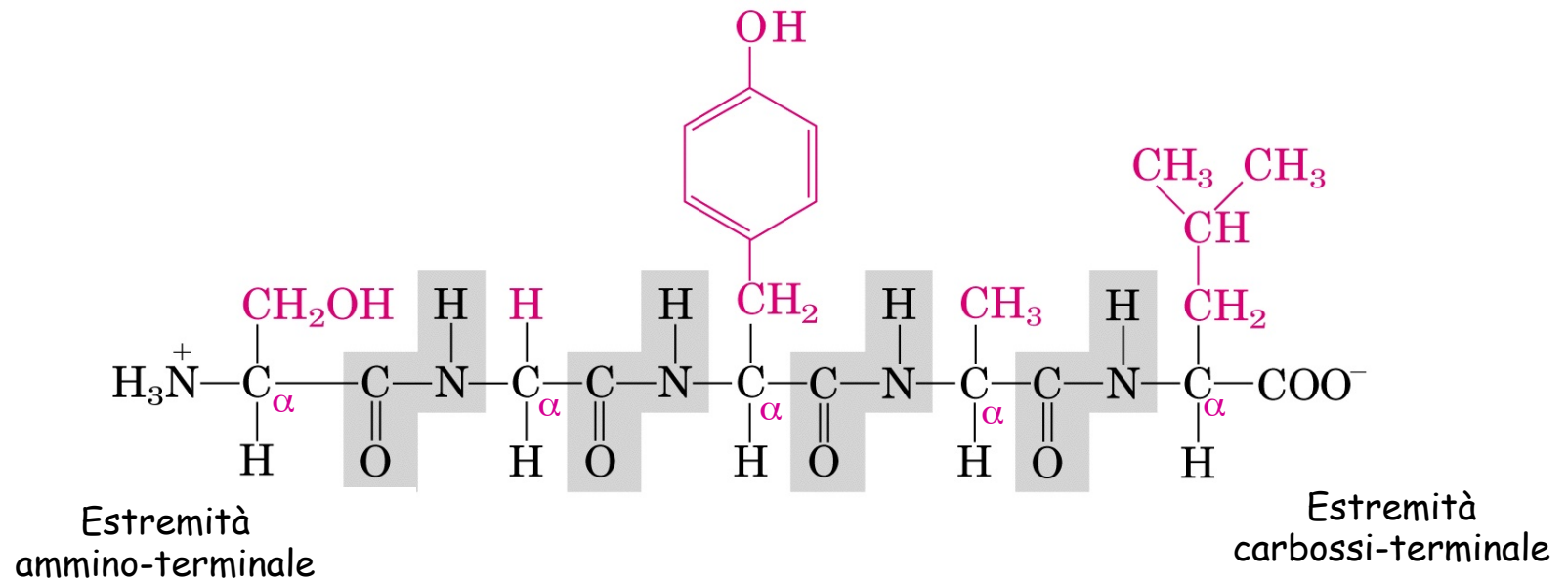


Estremità
ammino-terminale
N-terminale

Estremità
carbossi-terminale
C-terminale

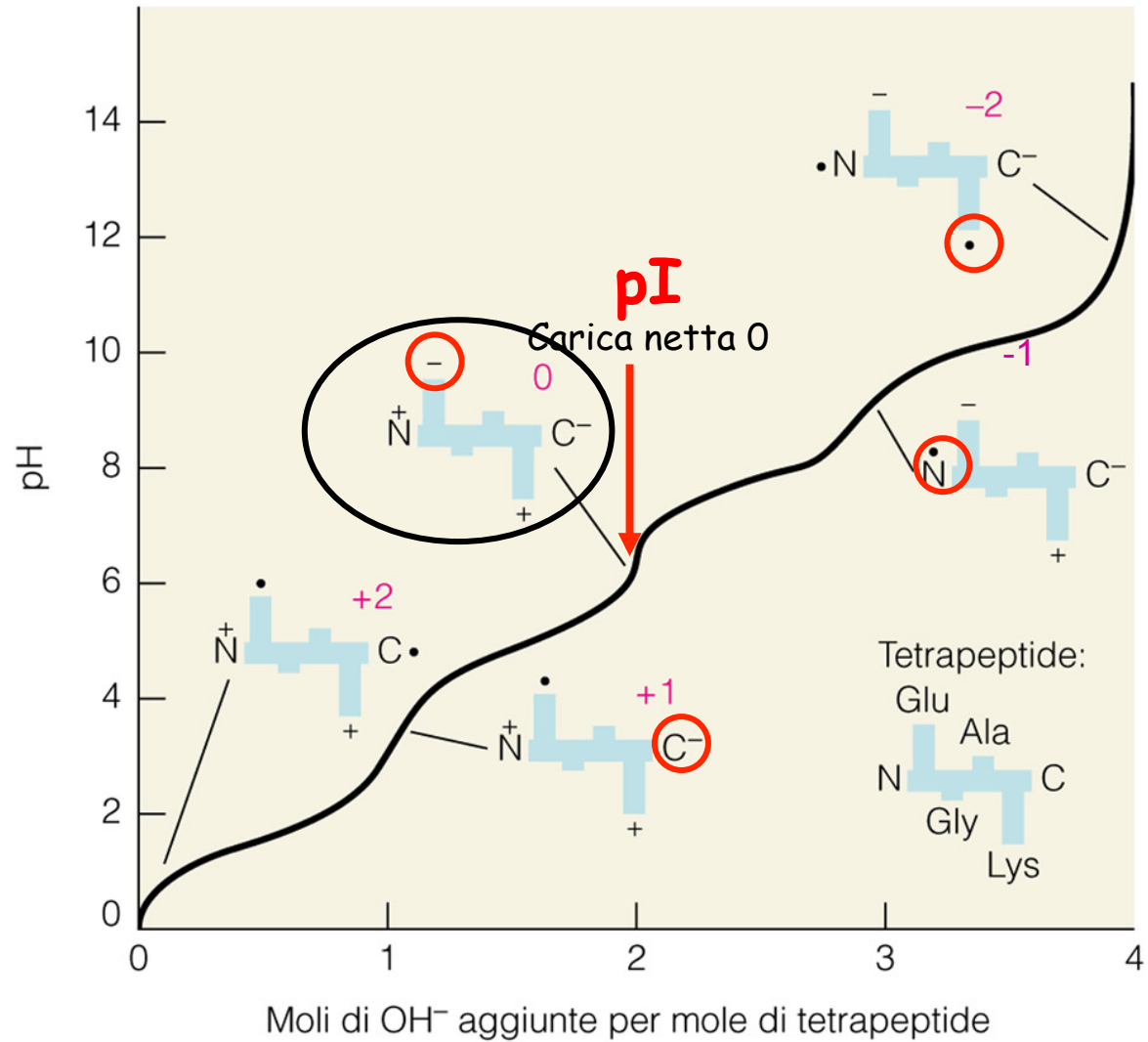
Struttura primaria

- Struttura covalente
- Sequenza amminoacidica

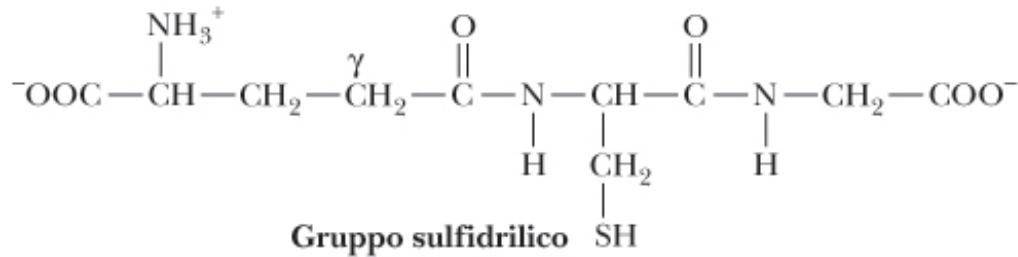


Serilgliciltirosilalanilleucina
Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu
SGYAL

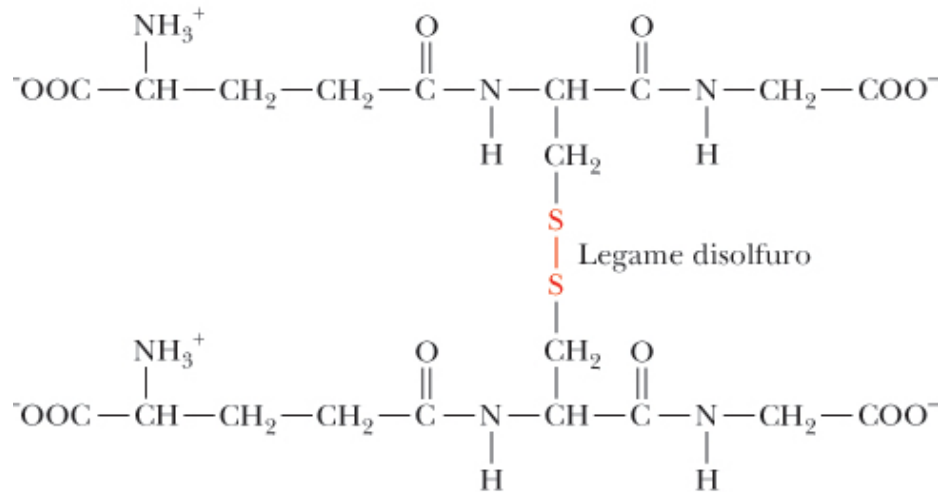
Titolazione del Tetrapeptide (acido tetraprotico)



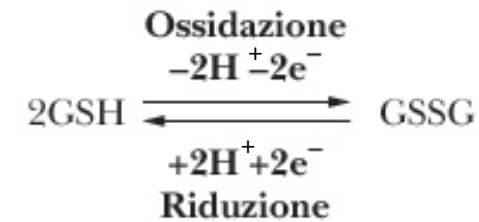
GLUTATIONE (GSH)



GSH (Glutatione ridotto) ($\gamma\text{Glu}-\text{Cys}-\text{Gly}$) (γ -Glutamilmcisteinilglicina)



GSSG (Glutatione ossidato) ($\gamma\text{Glu}-\text{Cys}-\text{Gly}$)



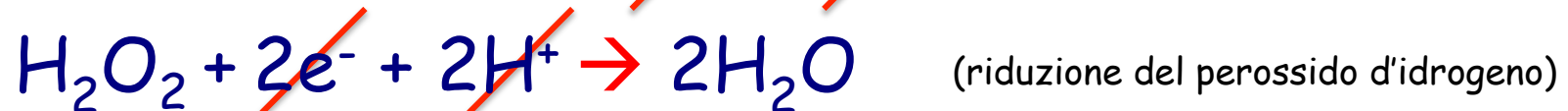
Reazione di 2 GSH per dare GSSG

Il Glutatione si comporta da agente riducente:

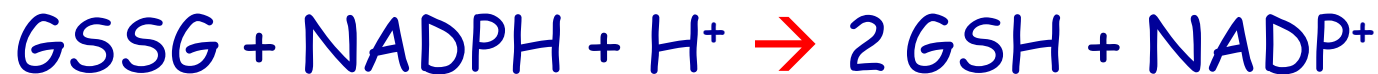


Glutatione Perossidasi

(enzima in cui, nella sequenza aminoacidica, è presente la **selenocisteina**)



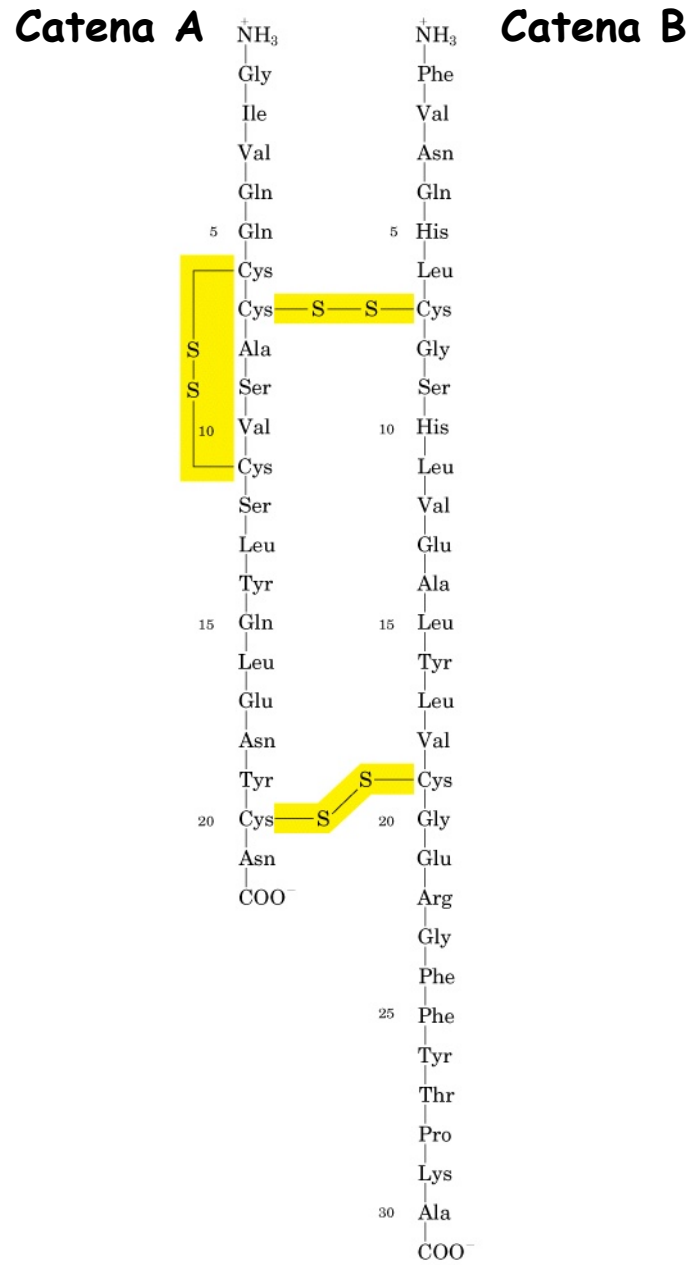
Glutatione Reduttasi (riduzione del glutatione ossidato)



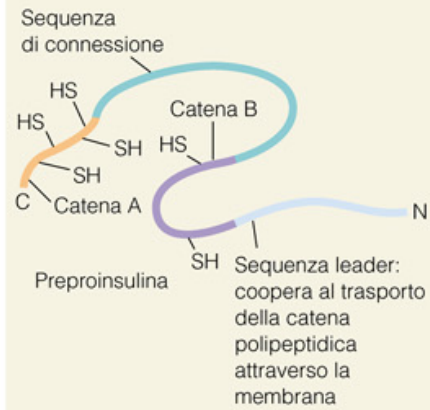


I polipeptidi possibili di lunghezza n con A
amminoacidi diversi sono A^n

Insulina bovina

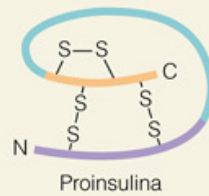


- 1 La preproinsulina viene sintetizzata come catena ad avvolgimento casuale su ribosomi associati a membrana

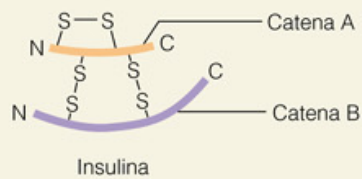


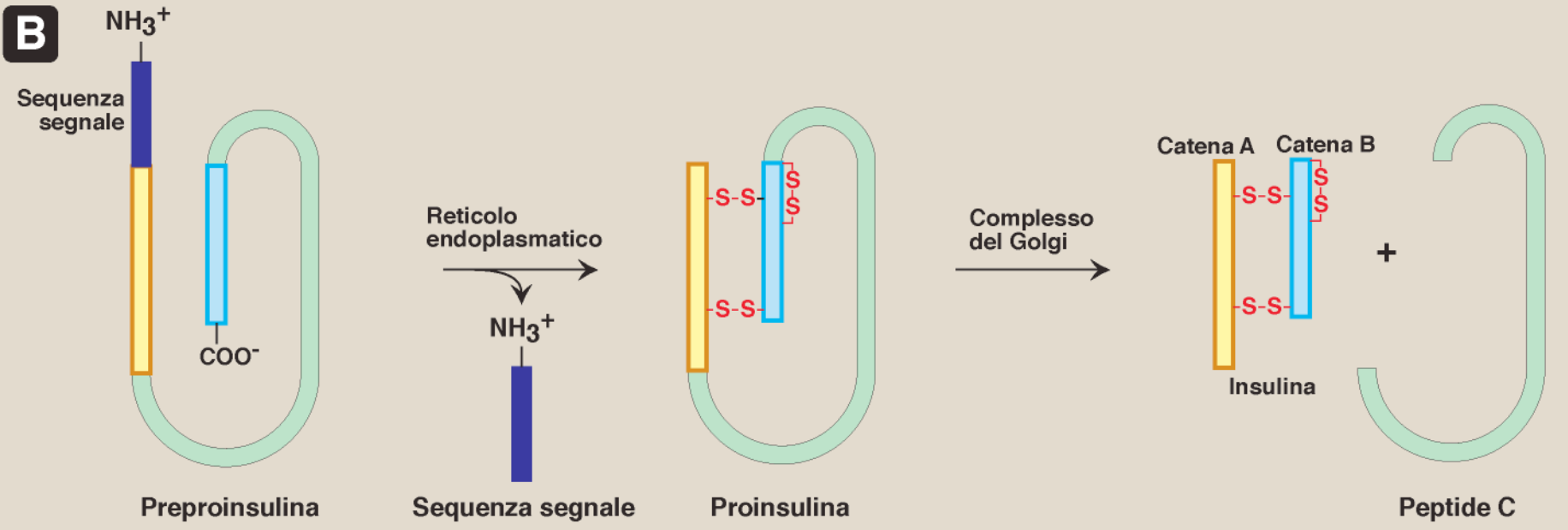
- 2 La sequenza leader viene scissa e la proinsulina così formata si piega in una conformazione stabile

- 3 Si formano i ponti disolfuro



- 4 La sequenza di connessione viene rimossa e si forma la molecola di insulina matura



A**B**

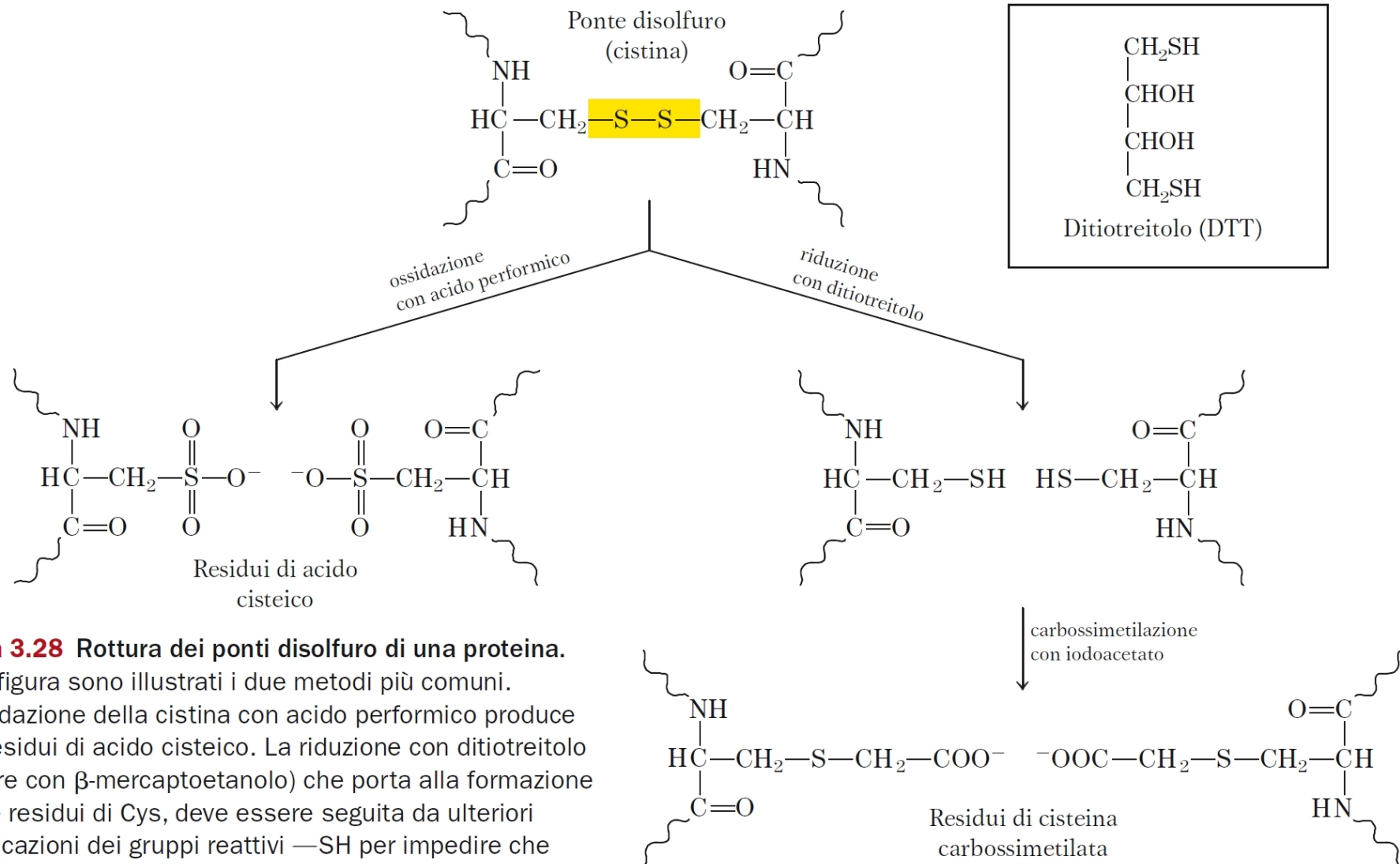
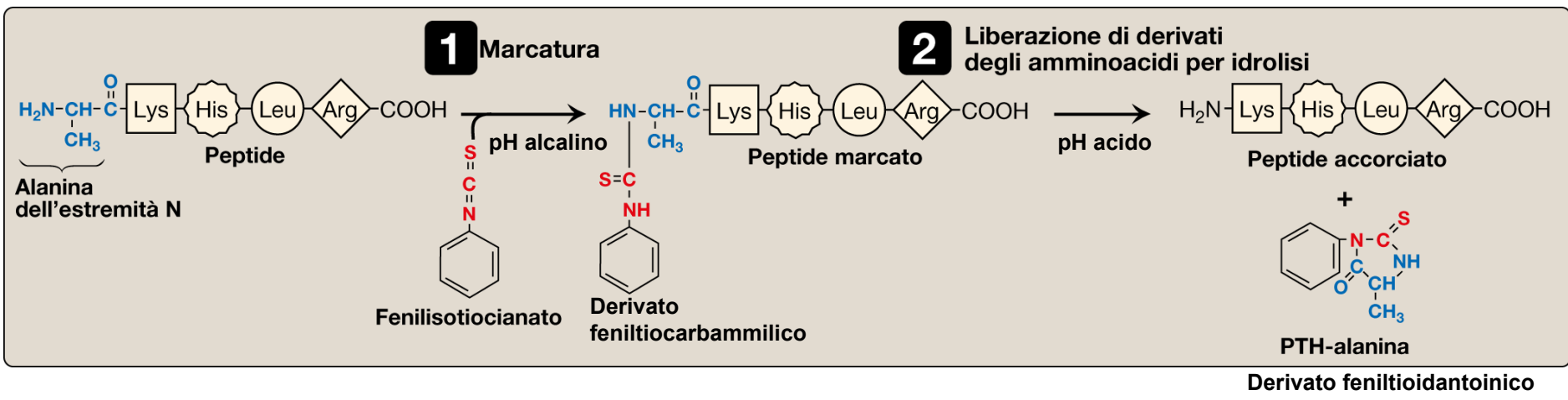


Figura 3.28 Rottura dei ponti disolfuro di una proteina.

Nella figura sono illustrati i due metodi più comuni. L'ossidazione della cistina con acido performico produce due residui di acido cisteico. La riduzione con ditiotreitolo (oppure con β-mercaptoetanololo) che porta alla formazione di due residui di Cys, deve essere seguita da ulteriori modificazioni dei gruppi reattivi —SH per impedire che si riformino ponti disolfuro. La carbossimetilazione con iodoacetato soddisfa questa esigenza.



Taglio con tripsina

Leu-Lys

Glu-Met-Leu-Gly-Arg

Phe-Ser-Ala-Gly

Taglio con bromuro di cianogeno

Leu-Lys-Glu-Met

Leu-Gly-Arg-Phe-Ser-Ala-Gly

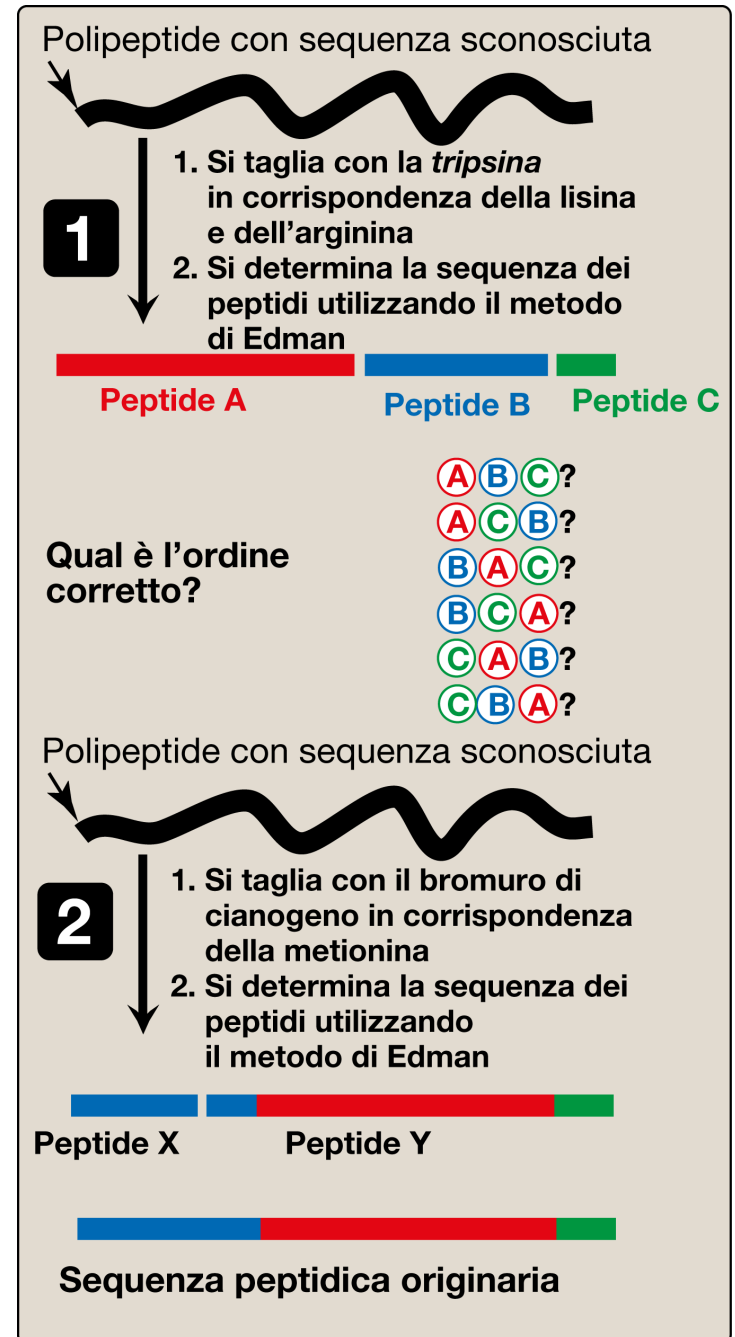
Taglio con chimotripsina

Leu-Lys-Glu-Met-Leu-Gly-Arg-Phe

Ser-Ala-Gly

SEQUENZA

Leu-Lys-Glu-Met-Leu-Gly-Arg-Phe-Ser-Ala-Gly



Legenda:
■ Aminoacidi identici **128**
■ Sostituzioni conservative **16**
■ Sostituzioni non conservative **9**

Numero	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Uomo	G	L	S	D	G	E	W	Q	L	V	L	N	V	W	G
Capodoglio	V	L	S	E	G	E	W	Q	L	V	L	H	V	W	A

Numero	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Uomo	K	V	E	A	D	I	P	G	H	G	Q	E	V	L	I
Capodoglio	K	V	E	A	D	V	A	G	H	G	Q	D	I	L	I

Numero	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Uomo	R	L	F	K	G	H	P	E	T	L	E	K	F	D	K
Capodoglio	R	L	F	K	S	H	P	E	T	L	E	K	F	D	R

Numero	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Uomo	F	K	H	L	K	S	E	D	E	M	K	A	S	E	D
Capodoglio	F	K	H	L	K	T	E	A	E	M	K	A	S	E	D

Numero	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Uomo	L	K	K	H	G	A	T	V	L	T	A	L	G	G	I
Capodoglio	L	K	K	H	G	V	T	V	L	T	A	L	G	A	I

Numero	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Uomo	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	I	K	P	L	A
Capodoglio	L	K	K	K	G	H	H	E	A	E	L	K	P	L	A

Numero	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
Uomo	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	V	K	Y	L	E
Capodoglio	Q	S	H	A	T	K	H	K	I	P	I	K	Y	L	E

Numero	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
Uomo	F	I	S	E	C	I	I	Q	V	L	Q	S	K	H	P
Capodoglio	F	I	S	E	A	I	I	H	V	L	H	S	R	H	P

Numero	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
Uomo	G	D	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L
Capodoglio	G	N	F	G	A	D	A	Q	G	A	M	N	K	A	L

Numero	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Uomo	E	L	F	R	K	D	M	A	S	N	Y	K	E	L	G	F	Q	G
Capodoglio	E	L	F	R	K	D	I	A	A	K	Y	K	E	L	G	Y	Q	G

Dati molecolari di alcune proteine

	Peso molecolare	Numeri di residui	Numero di catene polipeptidiche
Citocromo C (umano)	13,000	104	1
Ribonucleasi A (pancreas di bue)	13,700	124	1
Lisozima (bianco dell' uovo)	13,930	129	1
Mioglobina (cuore di cavallo)	16,890	153	1
Chimotripsina (pancreas di bue)	21,600	241	3
Chimotripsinogeno (bovino)	22,000	245	1
Emoglobina (umana)	64,500	574	4
Albumina del siero (umana)	68,500	609	1
Esochinasi (lievito)	102,000	972	2
RNA polimerasi (<i>E.Coli</i>)	450,000	4,158	5
Apolipoproteina B (umana)	513,000	4,536	1
Glutammina sintetasi (<i>E. Coli</i>)	619,000	5,628	12
Titina (umana)	2,993,000	26,926	1

Proteine coniugate

Classe	Gruppo prostetico	Esempio
Lipoproteine	Lipidi	LDL
Glicoproteine	Carboidrati	Glicoforina
Fosfoproteine	Gruppi fosfato	Caseina del latte
Emoproteine	Eme (ferro porfirina)	Emoglobina
Flavoproteine	FAD	Succinato deidrogenasi
Metalloproteine	Ferro (Fe^{3+})	Ferritina
	Calcio (Ca^{2+})	Calmodulina
	Rame ($\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$)	Plastocianina

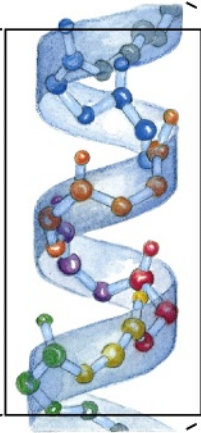


Struttura primaria



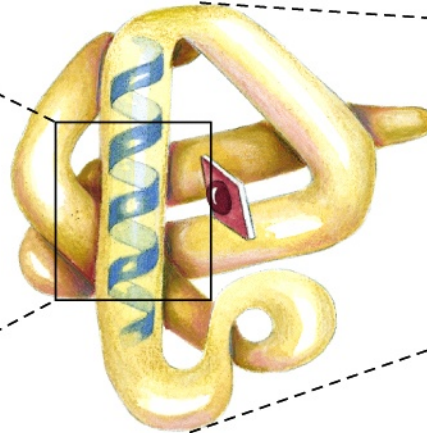
Residui aminoacidici

Struttura secondaria



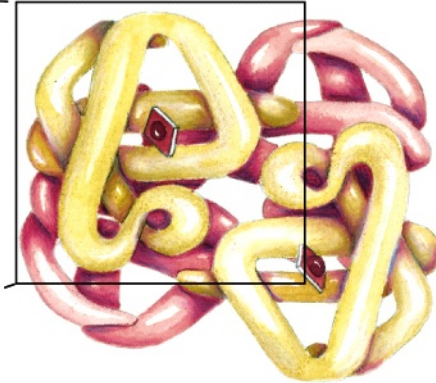
α Elica

Struttura terziaria



Catena polipeptidica

Struttura quaternaria



Subunità associate

Conformazione di una proteina

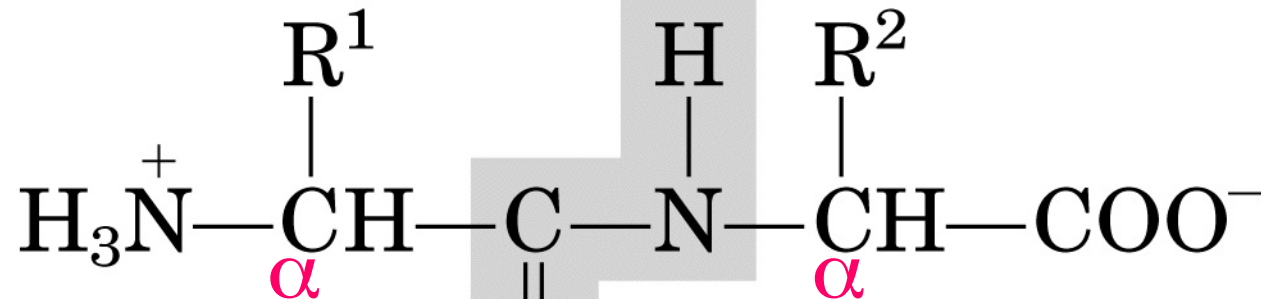
La disposizione spaziale di tutti gli atomi di una proteina

Conformazione nativa

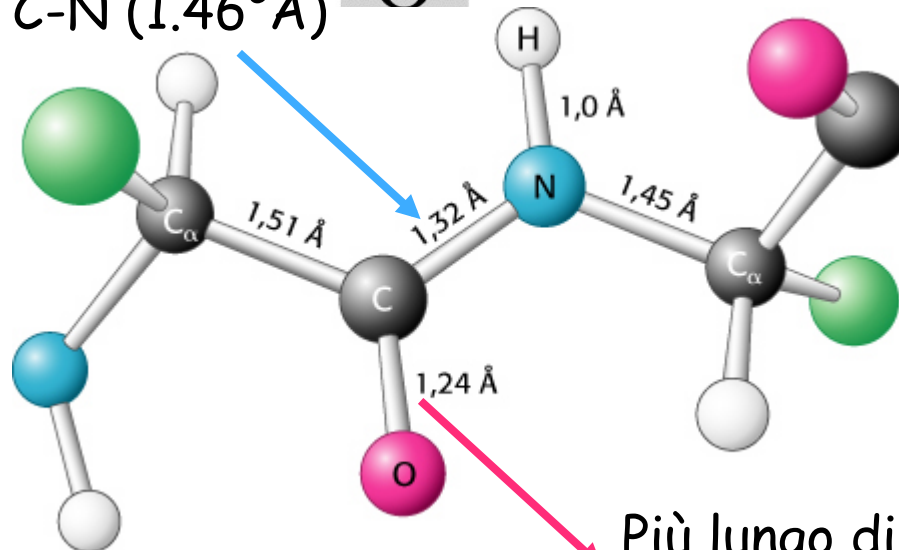
Conformazione termodinamicamente più stabile a cui è associata l'attività biologica ovvero **conformazione funzionale**

Tutte le informazioni necessarie per il ripiegamento di una proteina nella sua **conformazione nativa** sono contenute nella sua struttura primaria

Per capire il ripiegamento delle proteine bisogna analizzare il legame peptidico

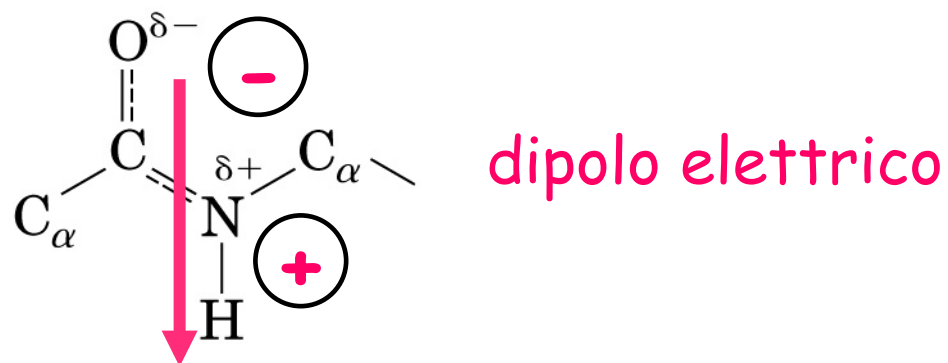
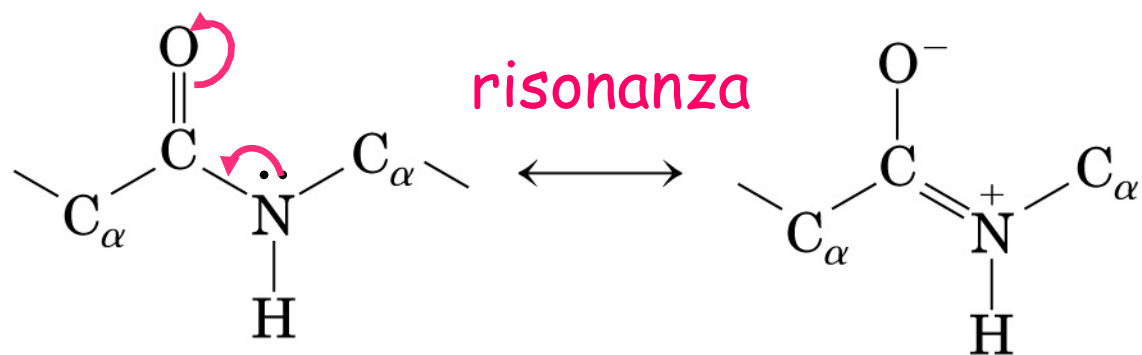


Più corto di un normale legame C-N (1.46 Å)



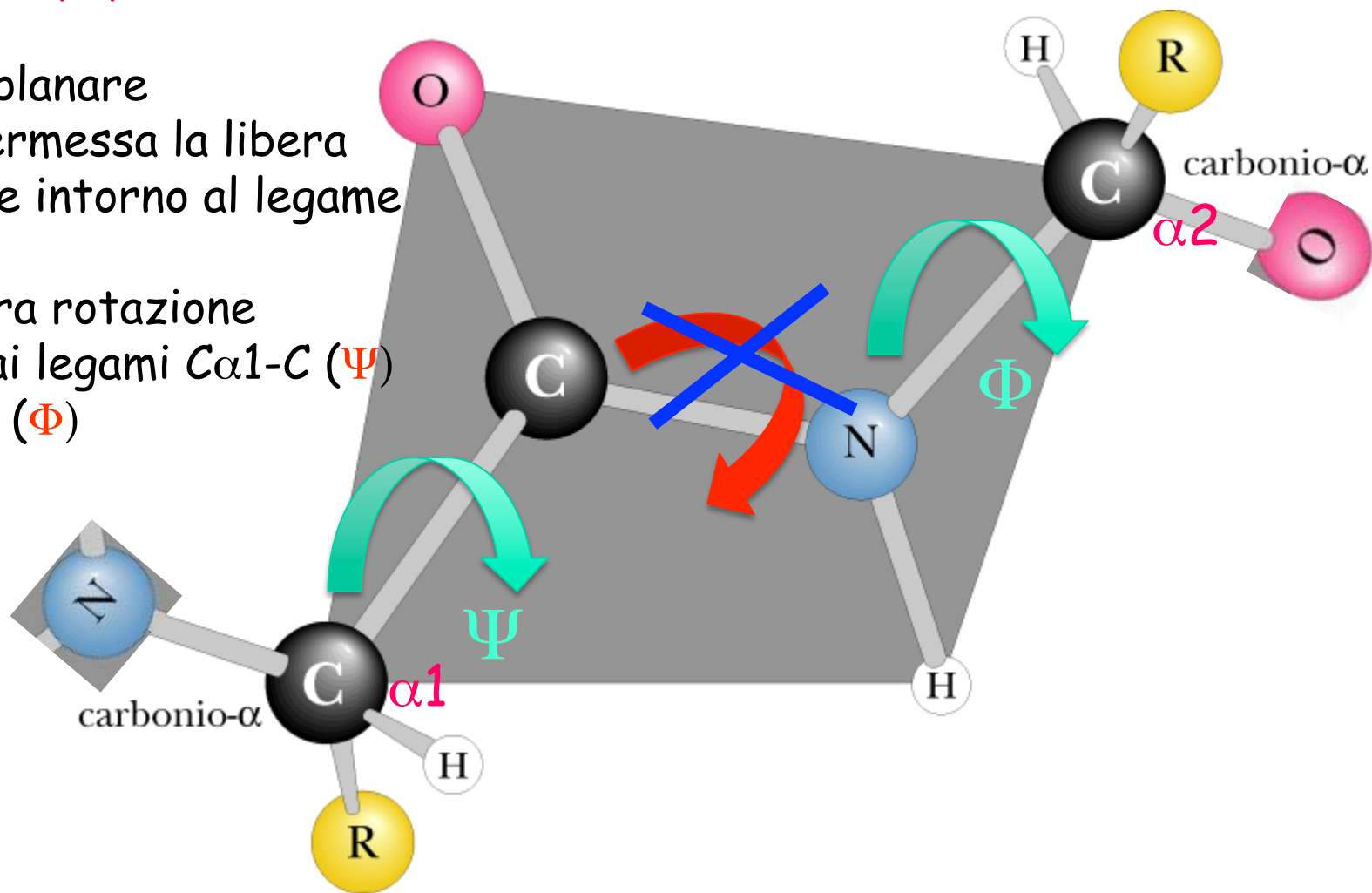
Più lungo di un normale doppio legame C=O (1.20 Å)

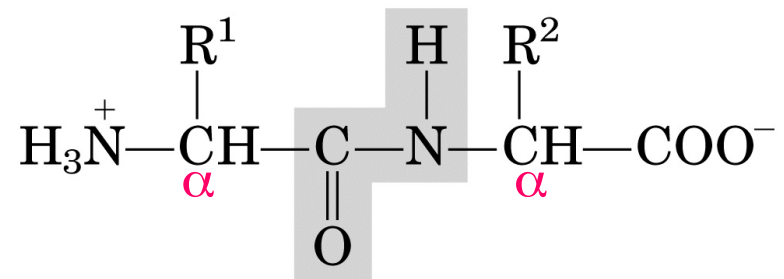
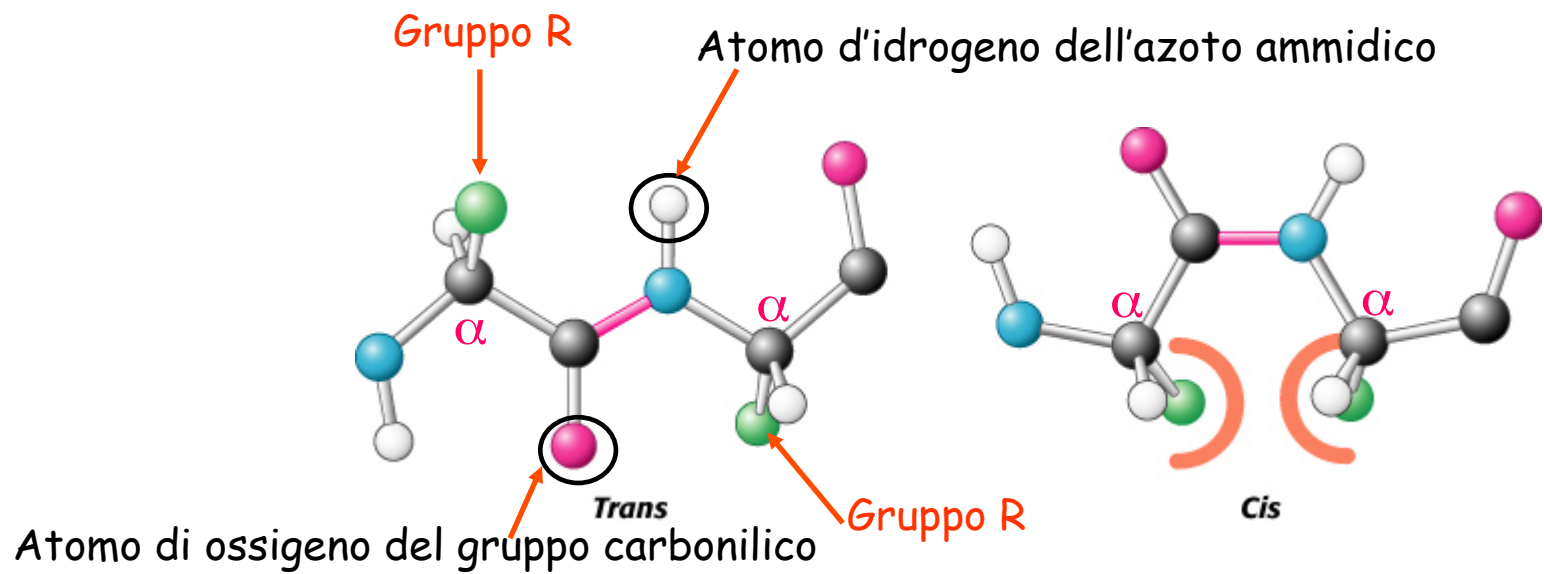
Il legame peptidico ha parziale carattere di doppio legame



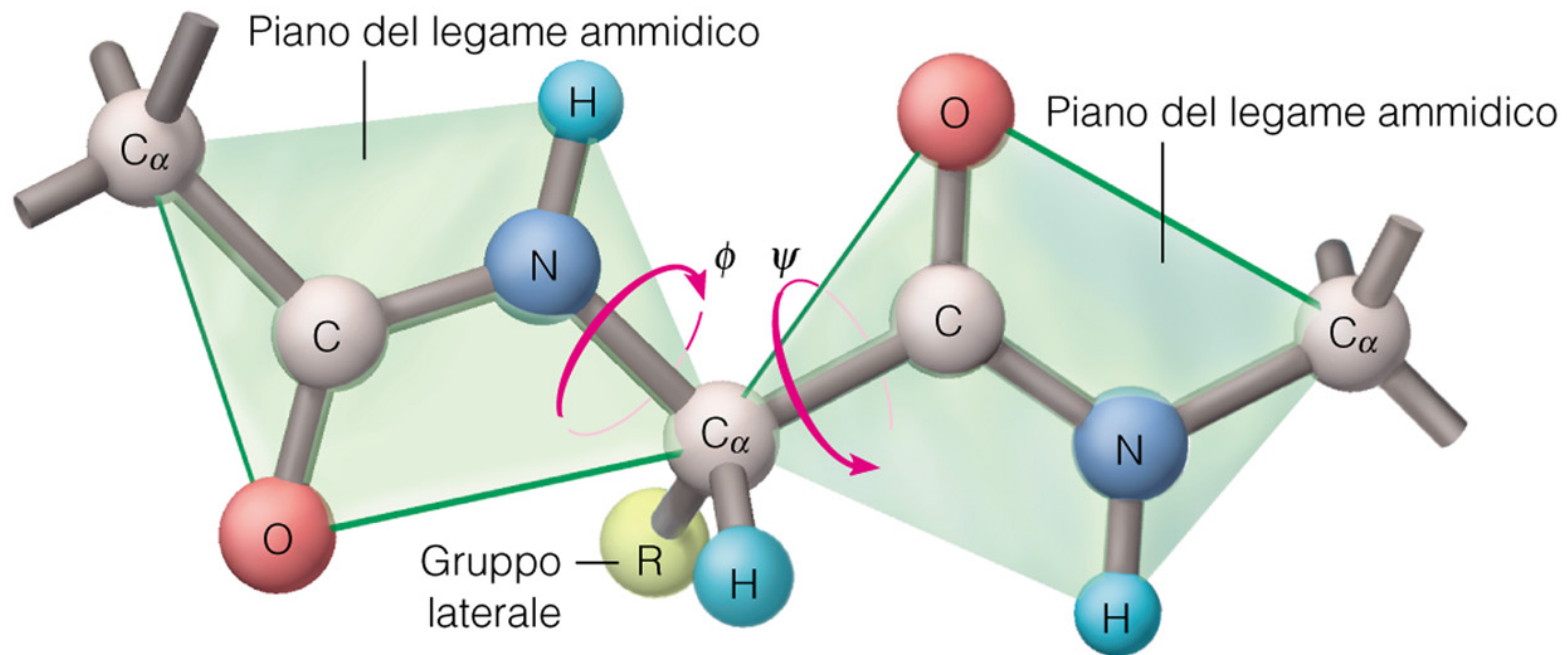
Proprietà geometriche del legame peptidico

- Legame planare
- Non è permessa la libera rotazione intorno al legame C-N
- Vi è libera rotazione intorno ai legami $C_{\alpha 1}-C$ (Ψ) e $N-C_{\alpha 2}$ (Φ)

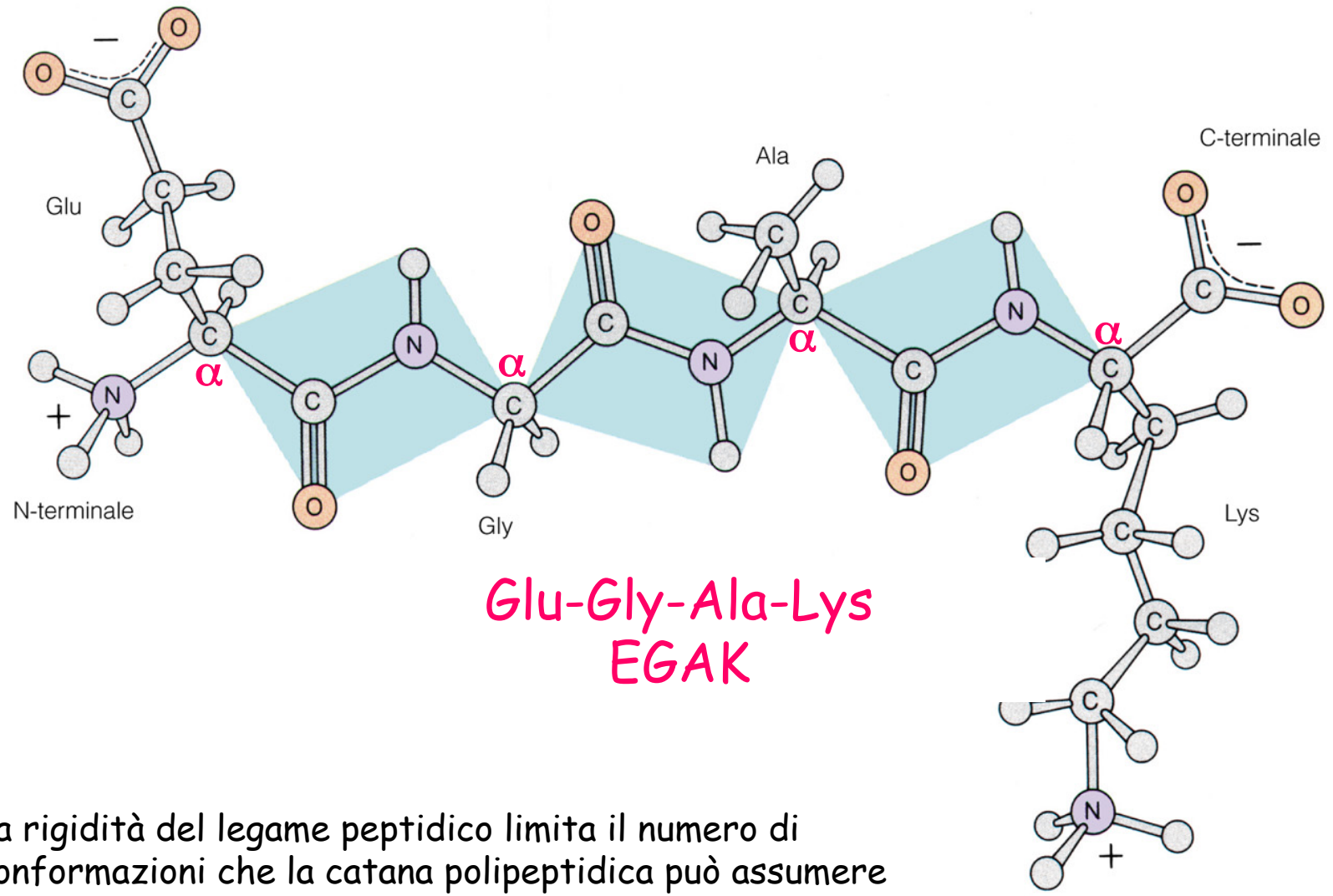




Due piani rigidi (due legami peptidici) con in comune un punto di rotazione in corrispondenza del carbonio α

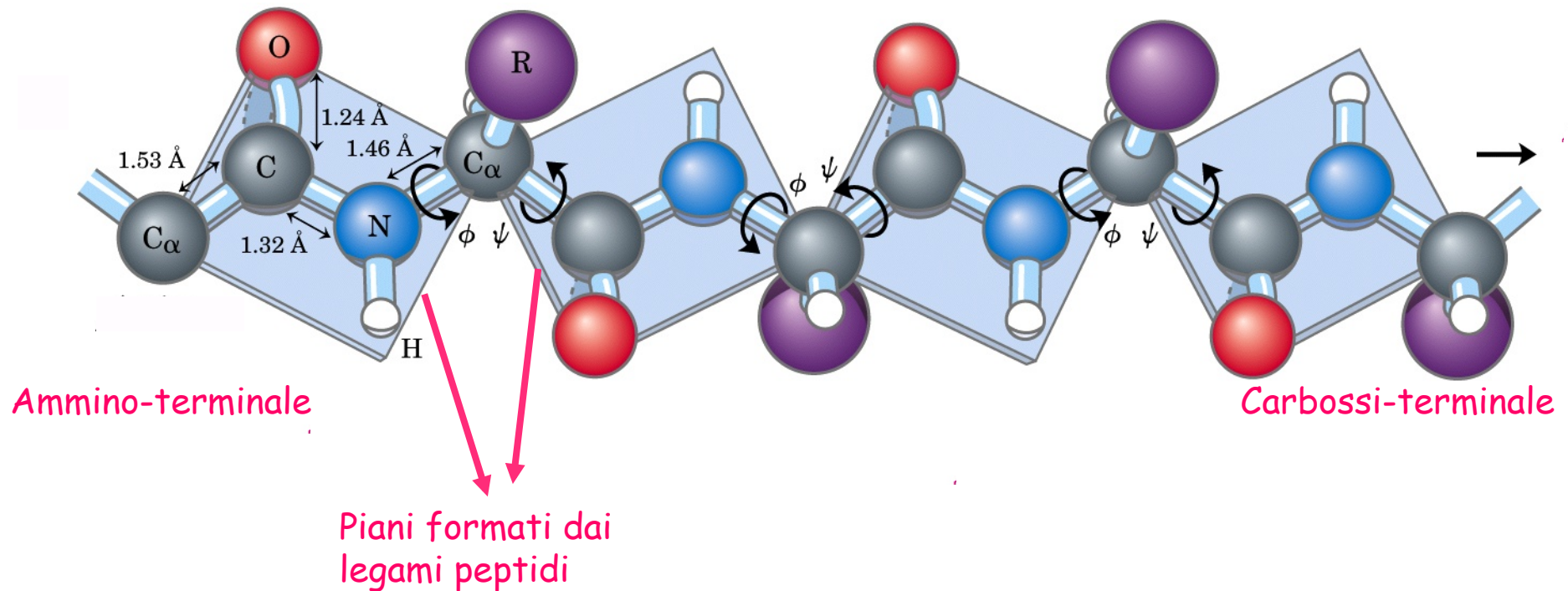


Le rotazioni nelle direzioni indicate dalle frecce intorno ai legami $N-C_\alpha$ e $C_\alpha-CO$ definiscono angoli diedri Φ e Ψ positivi

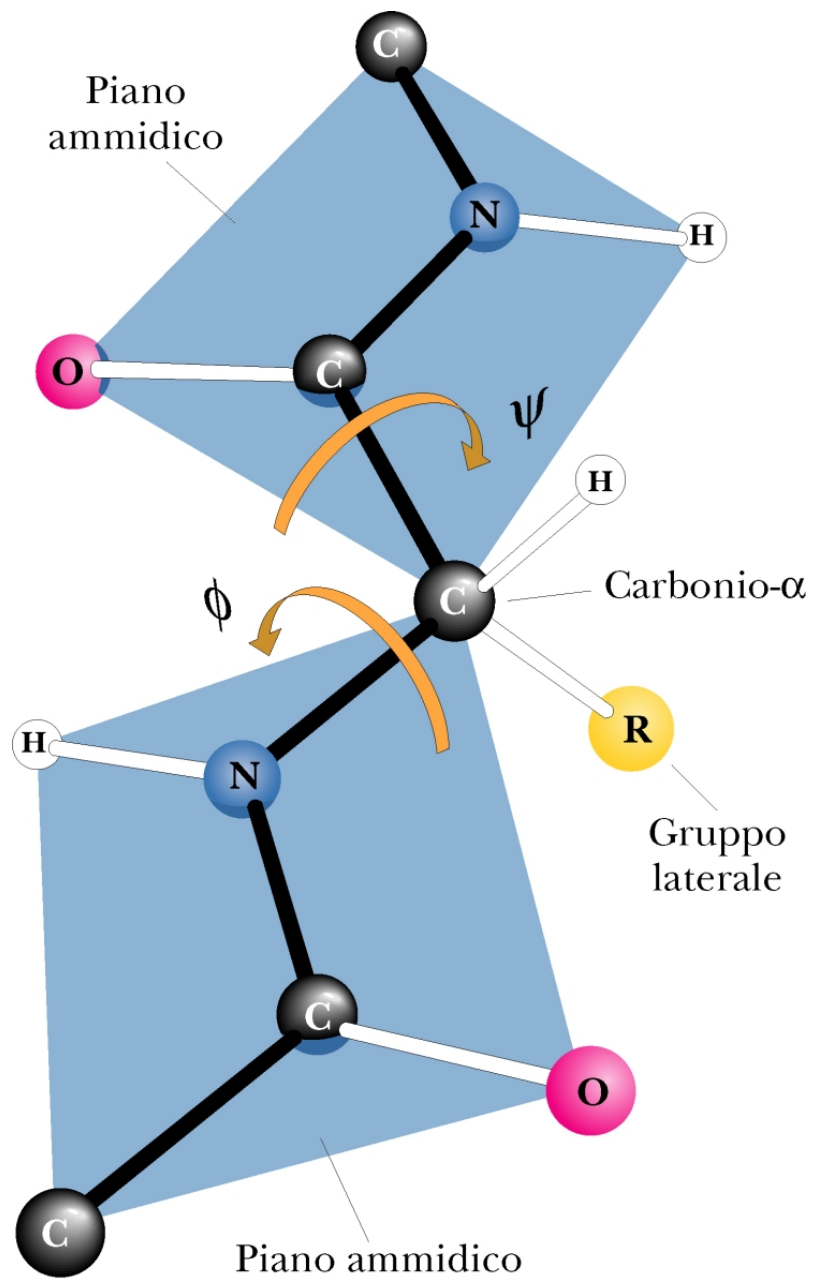


La rigidità del legame peptidico limita il numero di conformazioni che la catena polipeptidica può assumere

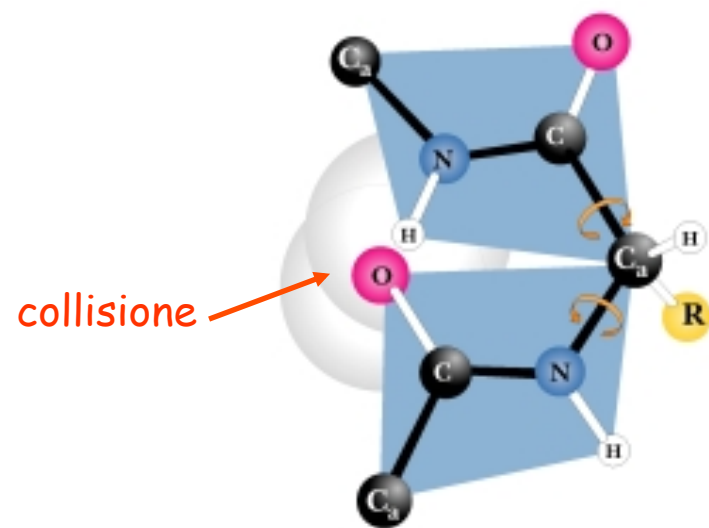
Lo scheletro della catena polipeptidica si può definire come una serie di piani rigidi connessi dal $C\alpha$



Le rotazioni nelle direzioni indicate dalle frecce intorno ai legami $N-C\alpha$ e $C\alpha-CO$ definiscono angoli diedri Φ ($N-C\alpha$) e Ψ ($C\alpha-CO$). Per convenzione hanno un valore di $\pm 180^\circ$ se il polipeptide è completamente disteso e tutti i legami peptici sono sullo stesso piano



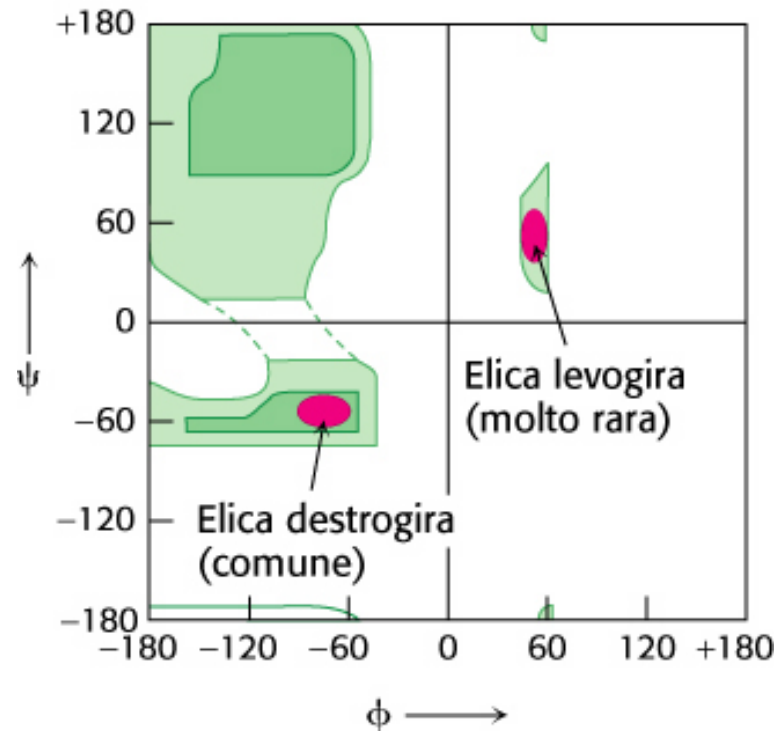
$$\phi = 180^\circ, \psi = 180^\circ$$



$$\phi = 0^\circ, \Psi = 0^\circ$$

Grafico di Ramachandran

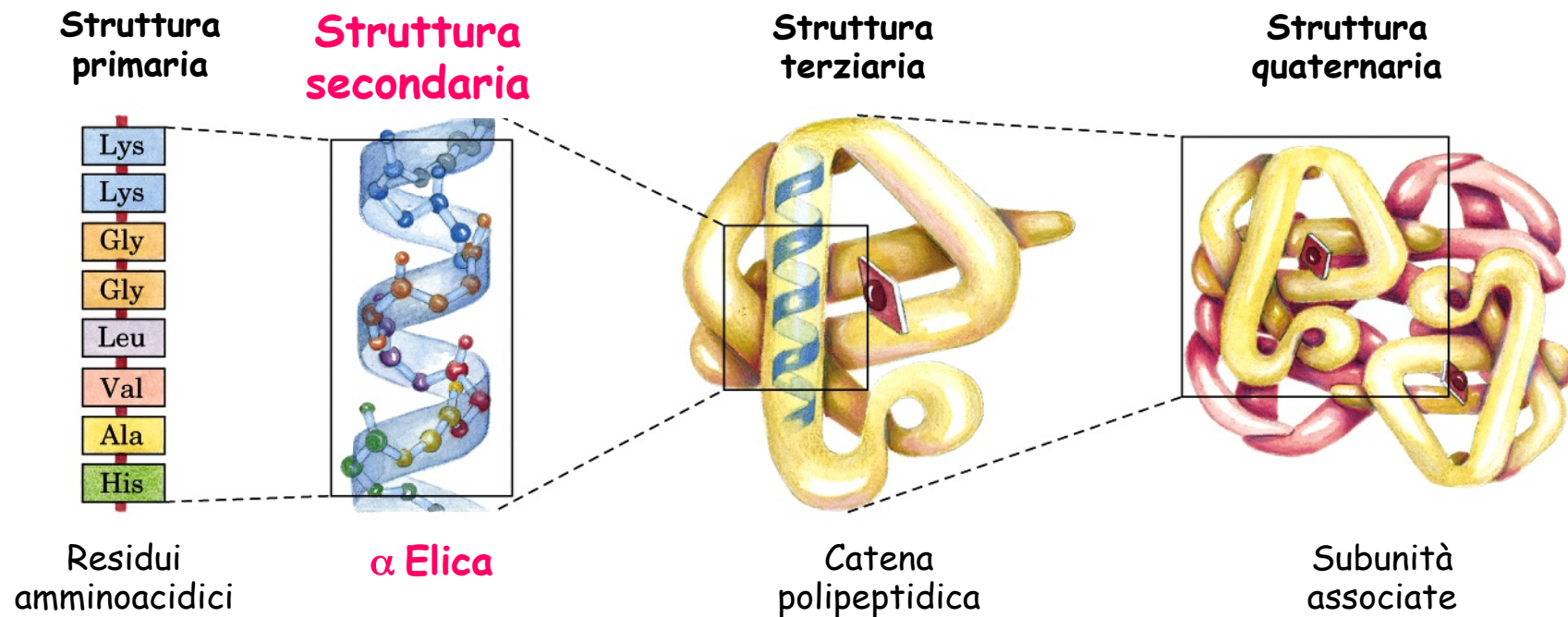
Nel grafico sono rappresentate le combinazioni di angoli diedri Φ e Ψ permesse o non permesse nello scheletro di un peptide a causa delle limitazioni steriche



$$\Phi = -47$$

$$\Psi = -57$$

LA **struttura secondaria** di una proteina è l'organizzazione spaziale **stabile** e **regolare** di un tratto o di tutta la sequenza amminoacidica avente sempre gli stessi angoli diedri Φ e Ψ

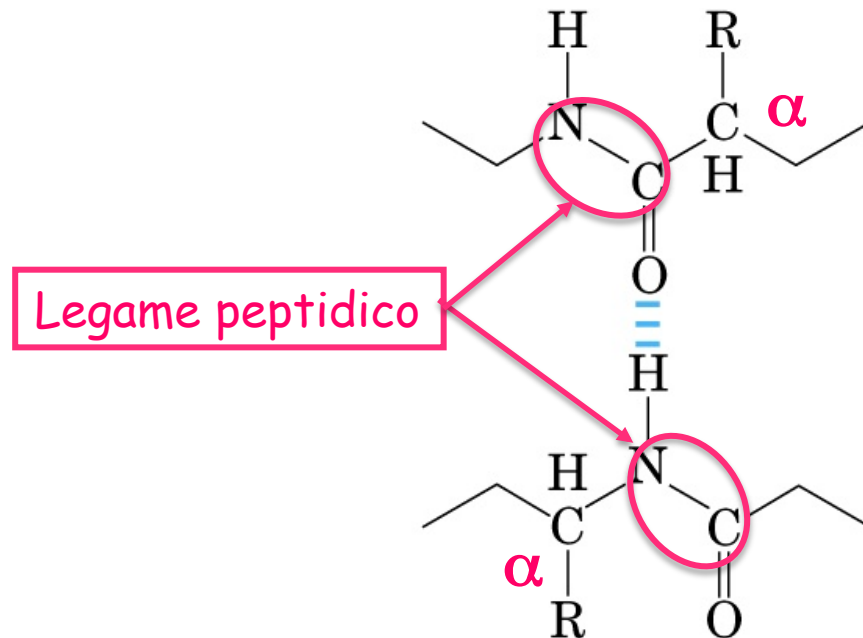


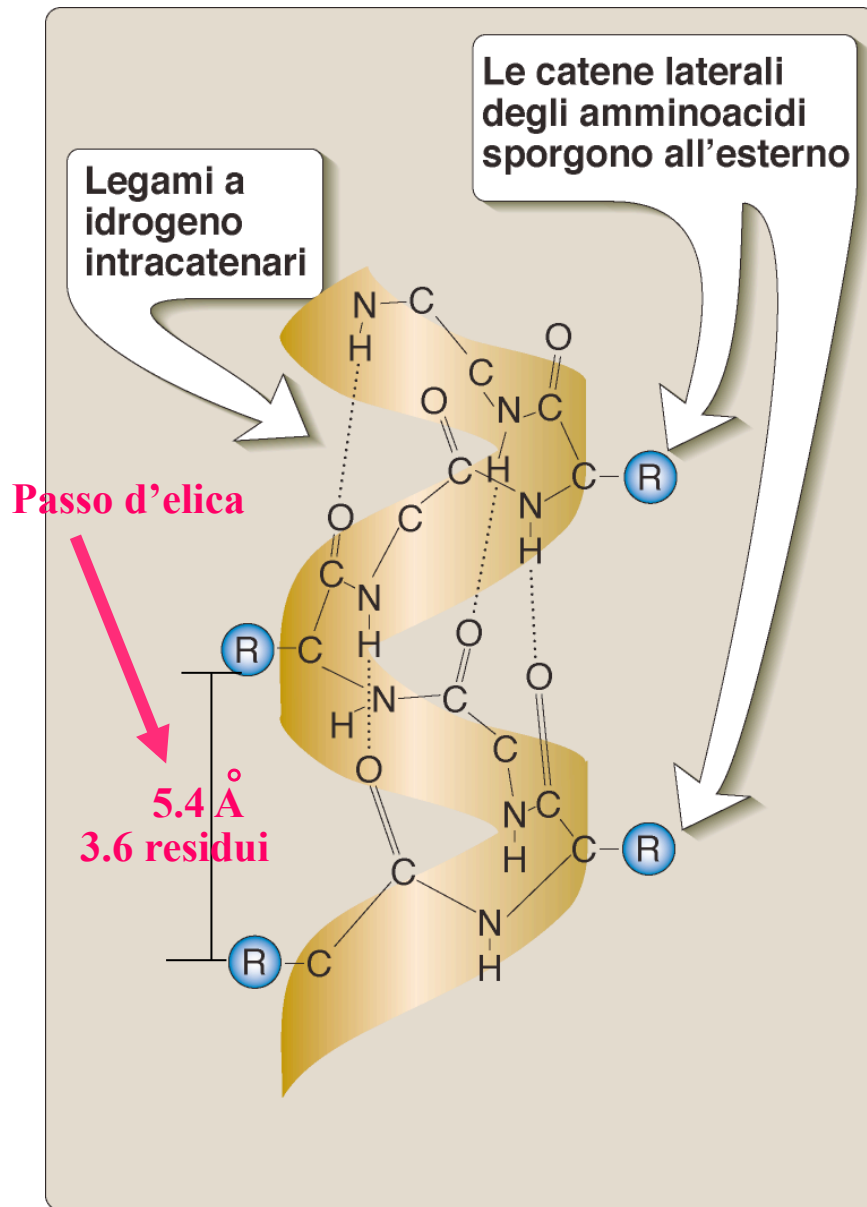
Strutture secondarie più comuni

- α -elica
- Conformazione β
- Ripiegamento β (β turns)

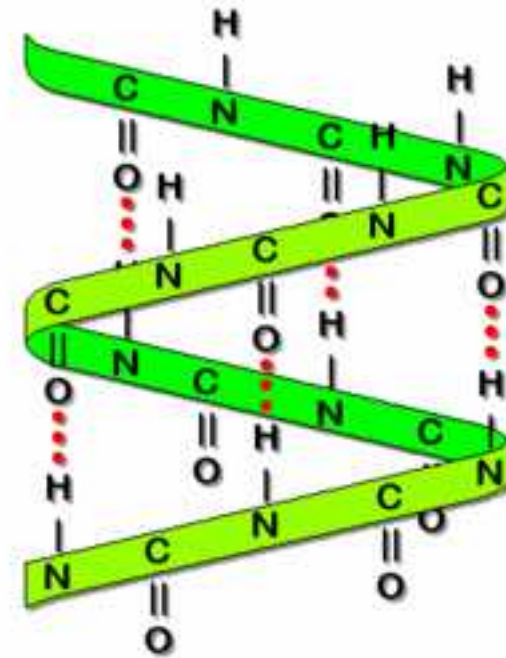
Le **strutture secondarie** riguardano l'organizzazione spaziale della catena principale senza tenere conto delle conformazioni delle catene laterali e delle relazioni con altri segmenti della proteina

La stabilizzazione di una **struttura secondaria** delle proteine in gran parte dipende dalla formazione di legami idrogeno fra l'atomo d'idrogeno legato all'azoto di un legame peptidico e l'atomo d'ossigeno di un altro legame peptidico



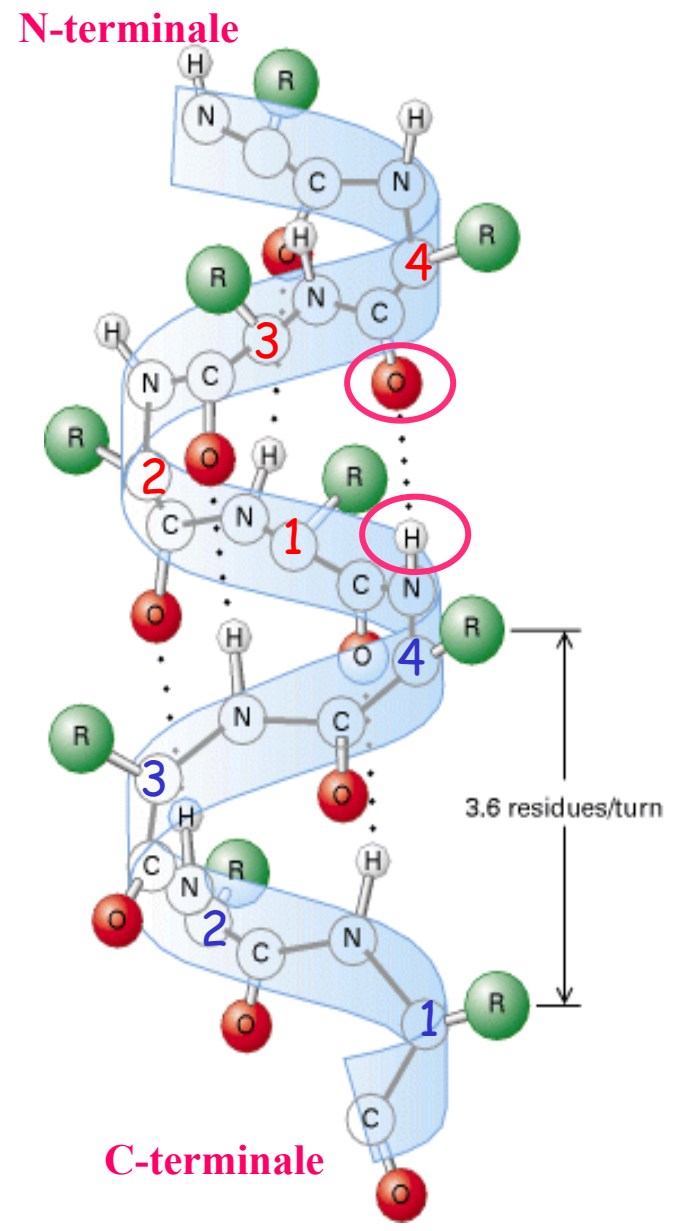
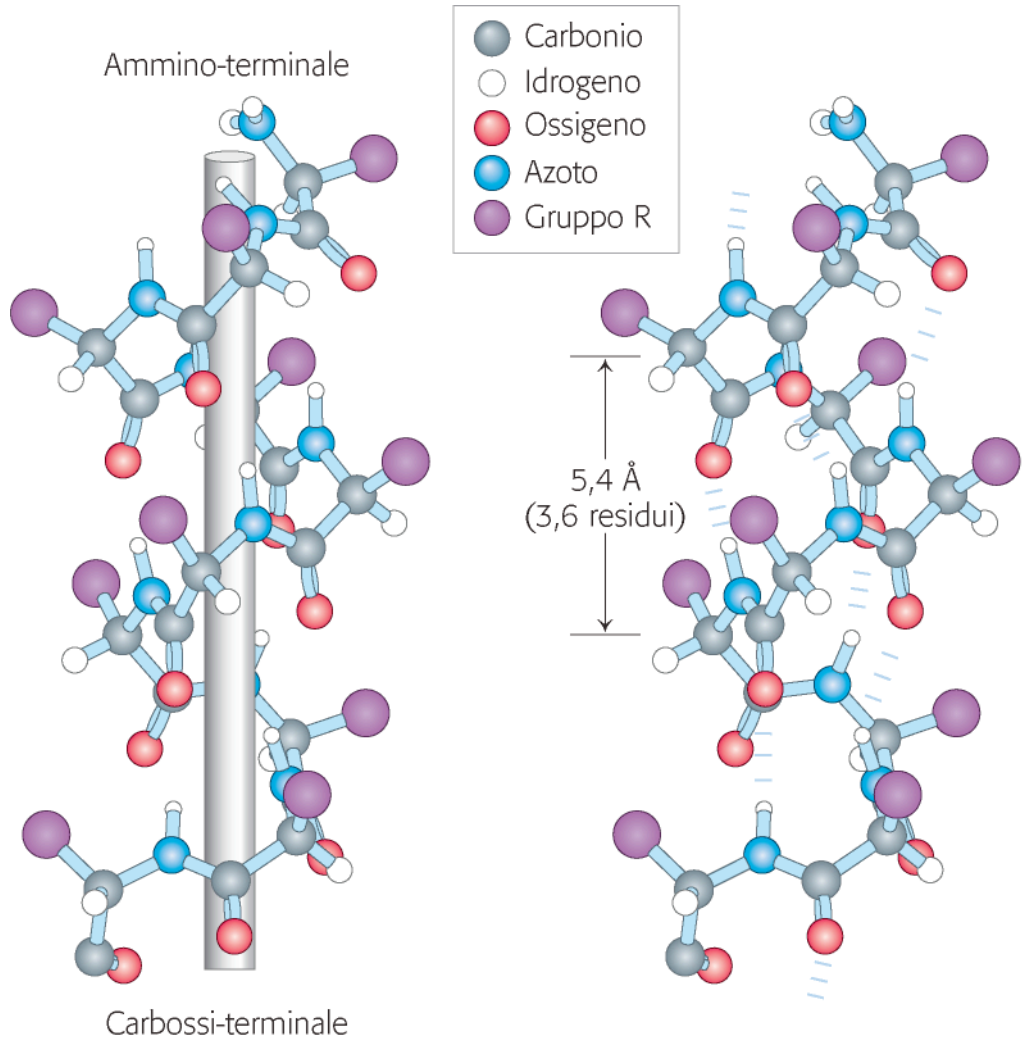


α -elica

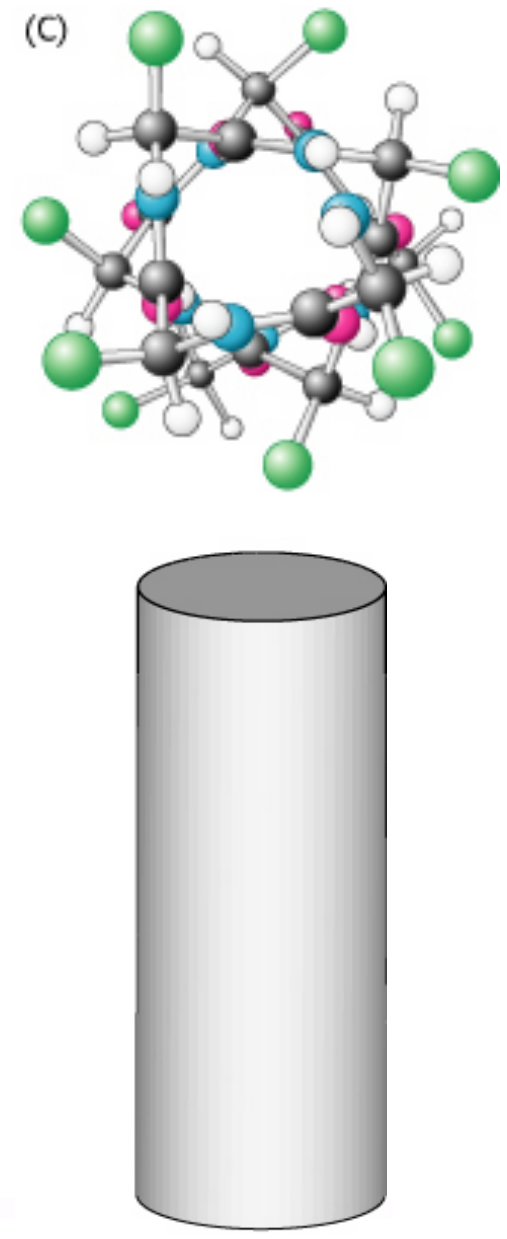
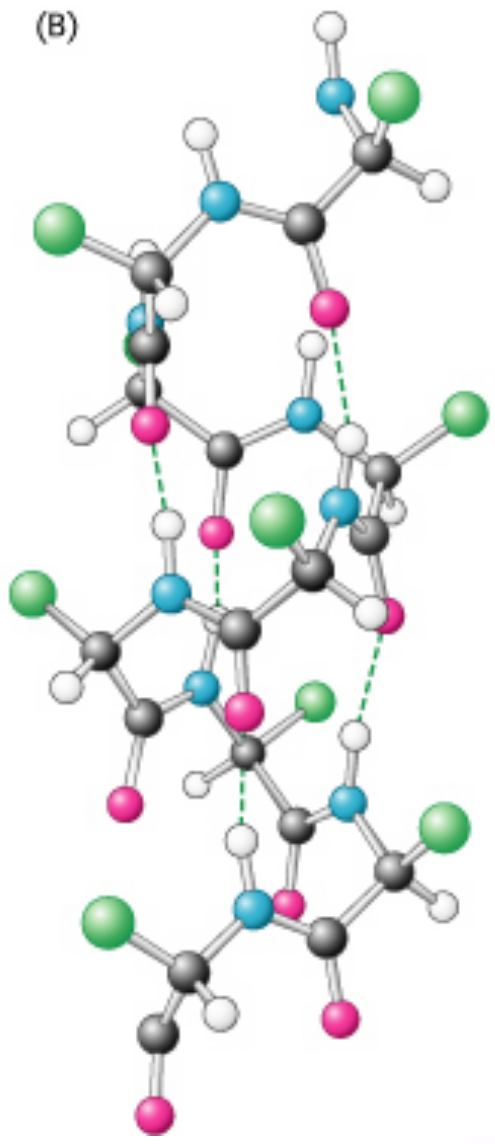
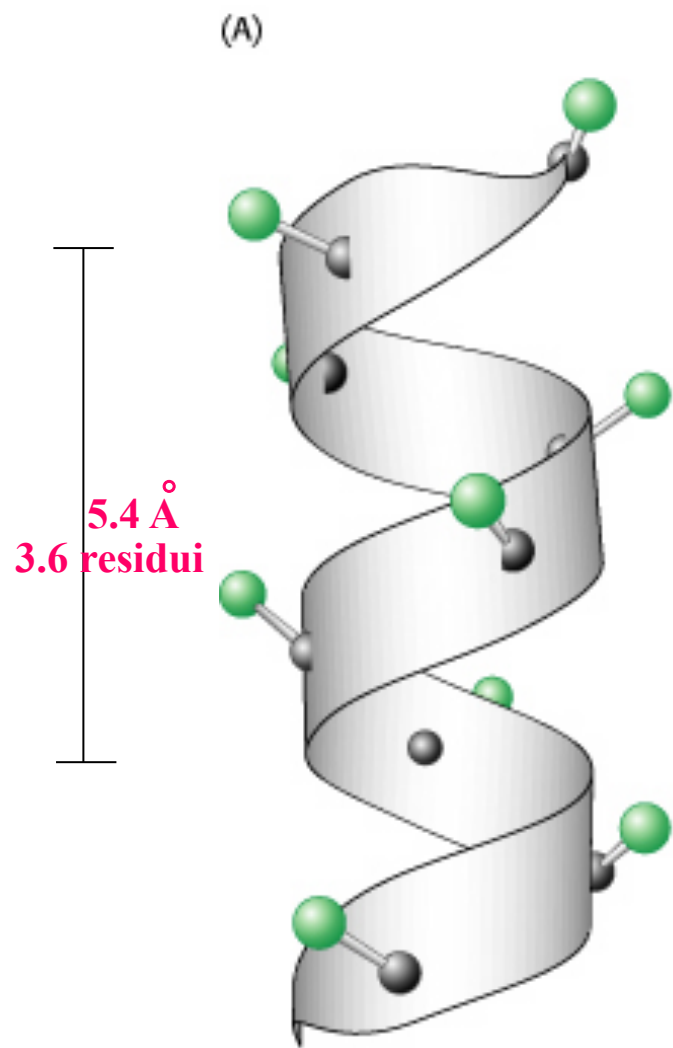


Ogni atomo d'idrogeno legato all'azoto di un legame peptidico è impegnato in un legame idrogeno con l'atomo di ossigeno carbonilico del 4° residuo amminoacidico

α -elica: la più semplice organizzazione regolare col massimo numero di legami idrogeno interni



α -elica



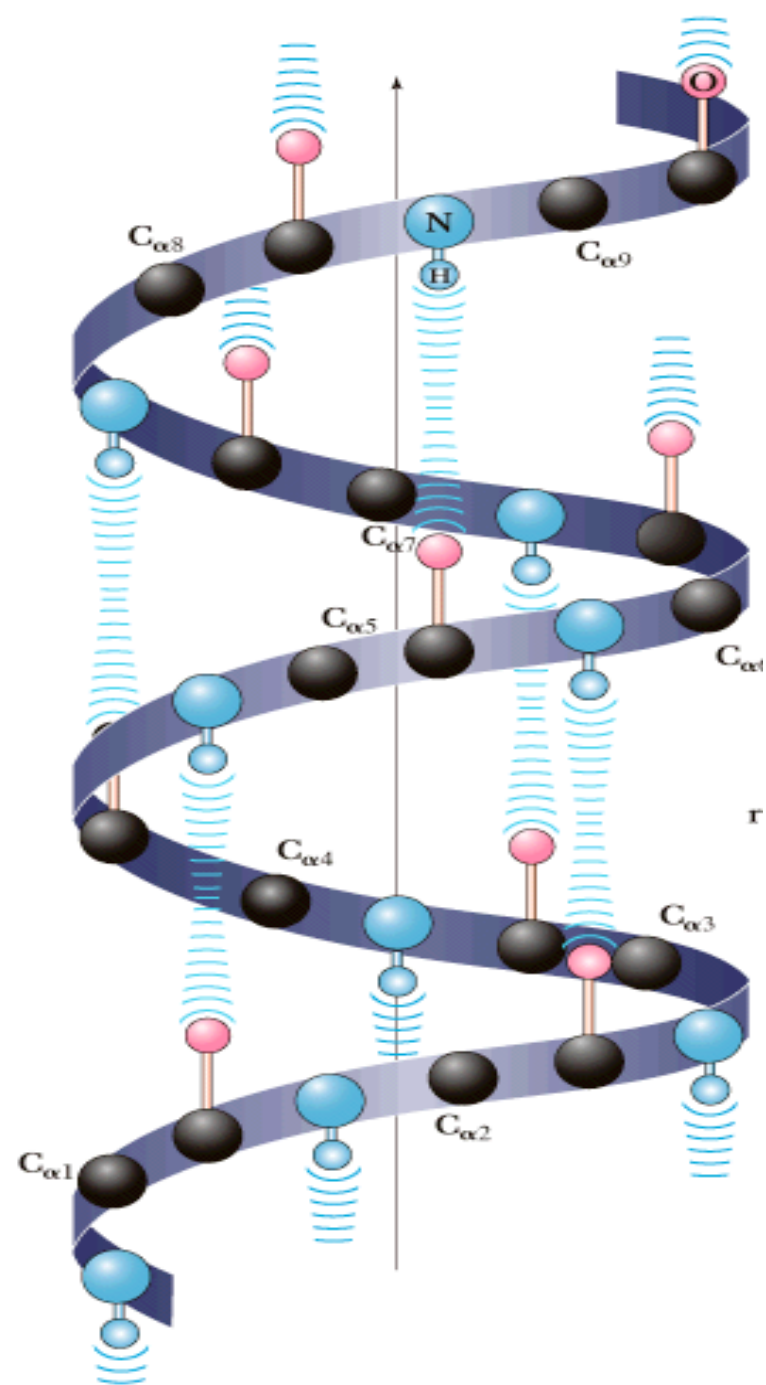
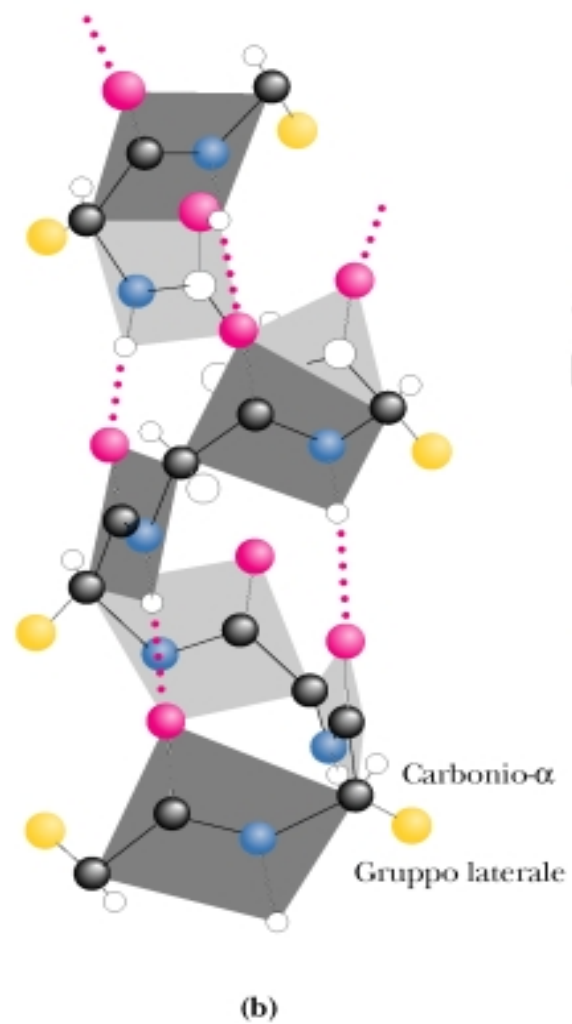
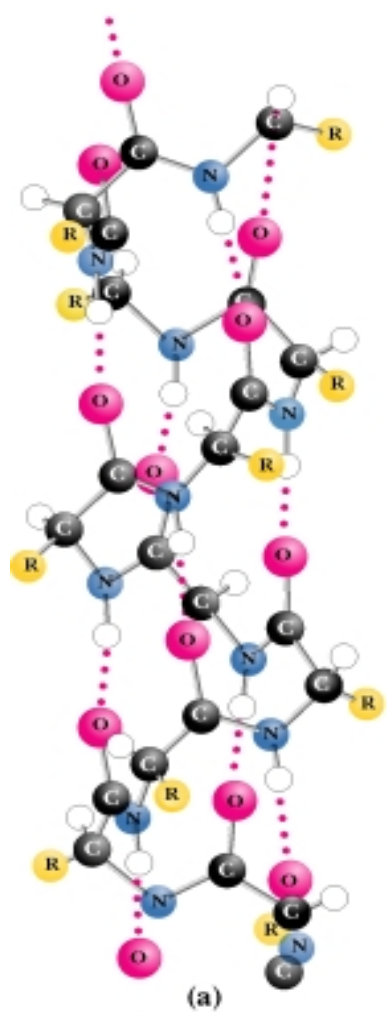
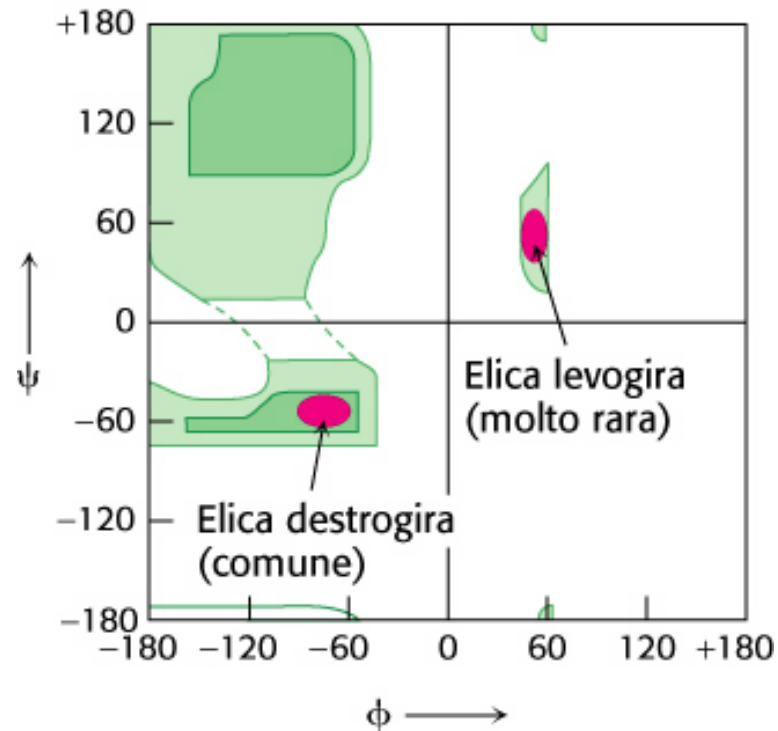


Grafico di Ramachandran

Nel grafico sono rappresentate le combinazioni di angoli diedri Φ e Ψ permesse o non permesse nello scheletro di un peptide a causa delle limitazioni steriche

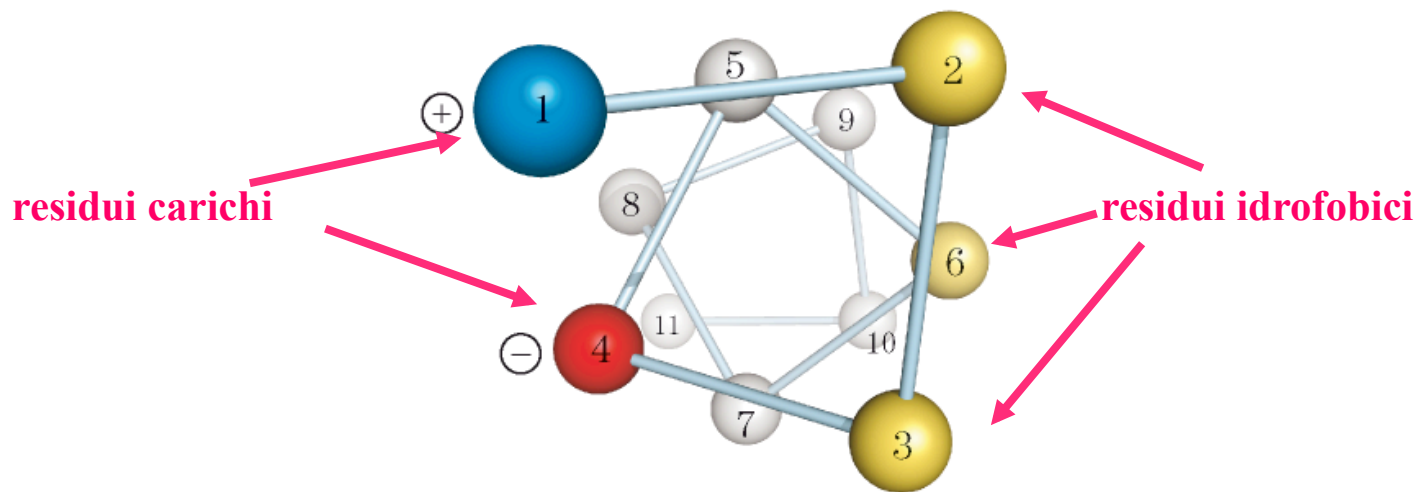


$$\Phi = -47$$

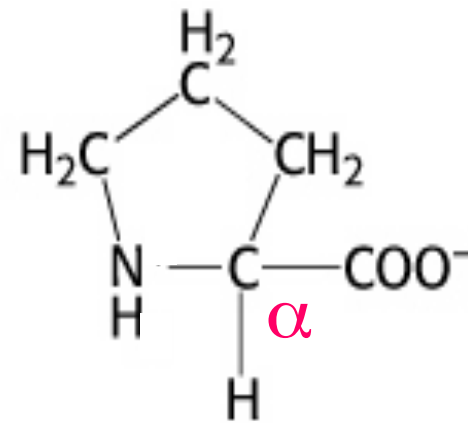
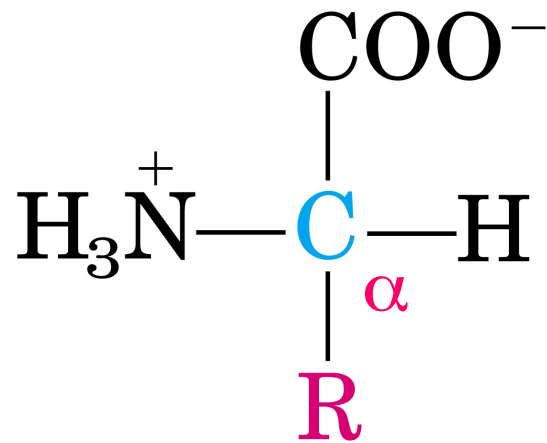
$$\Psi = -57$$

Stabilità dell' α -elica dipende da:

- propensione degli amminoacidi a formare l' α -elica
- interazione dei gruppi R che si trovano distanti 3-4 residui
- assenza di ingombro sterico e cariche dello stesso segno in gruppi R adiacenti
- assenza di residui di Prolina e di Glicina
- amminoacidi presenti alle estremità del dipolo elettrico dell' α -elica

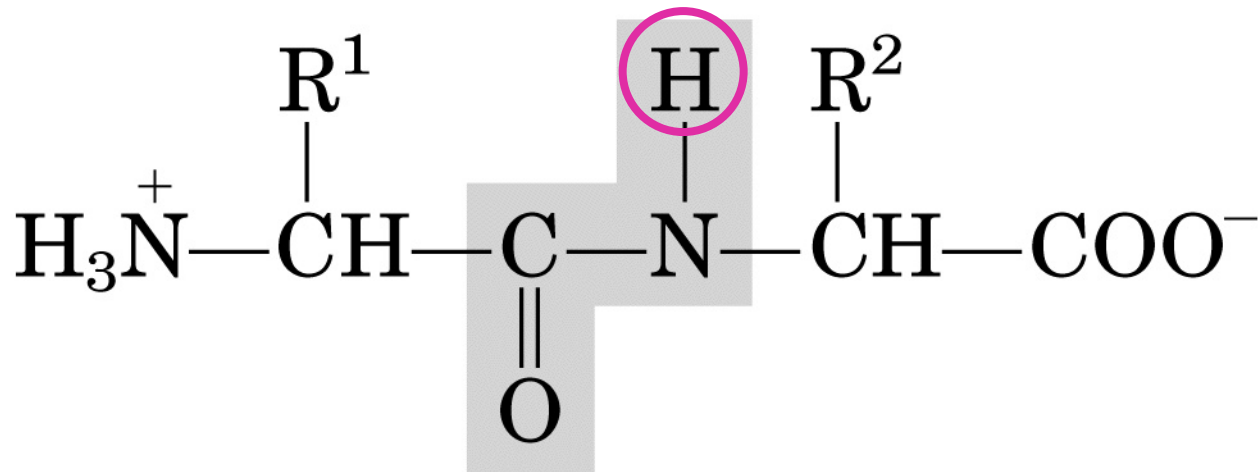
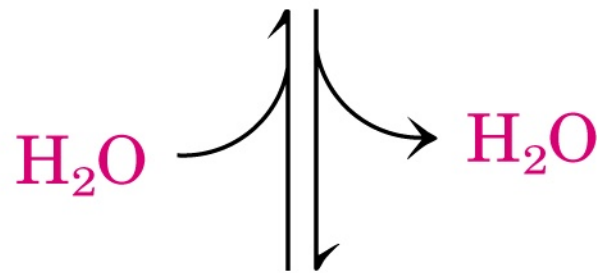
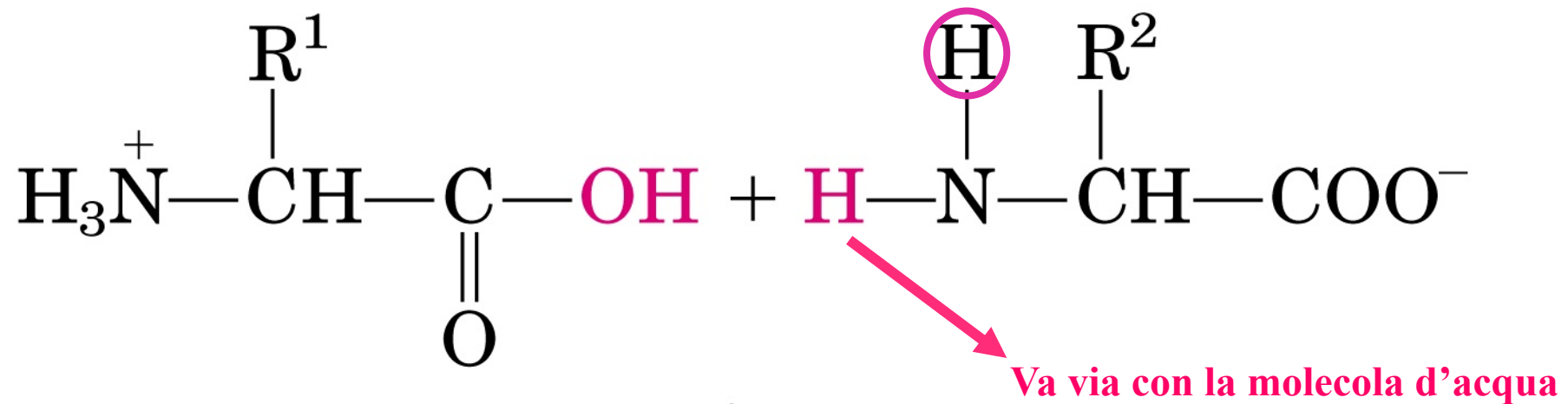


proiezione a ruota dell' α -elica

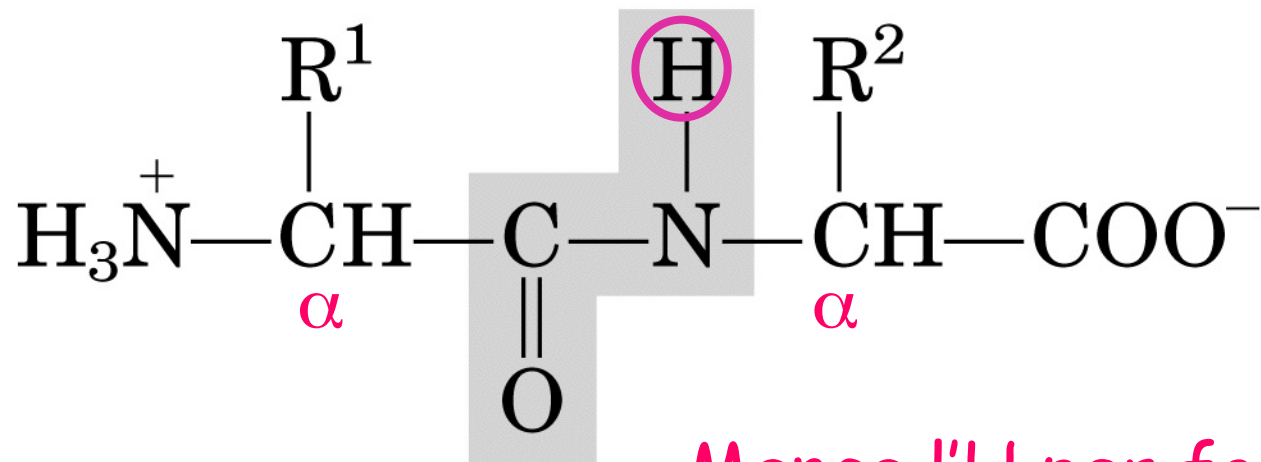


Prolina

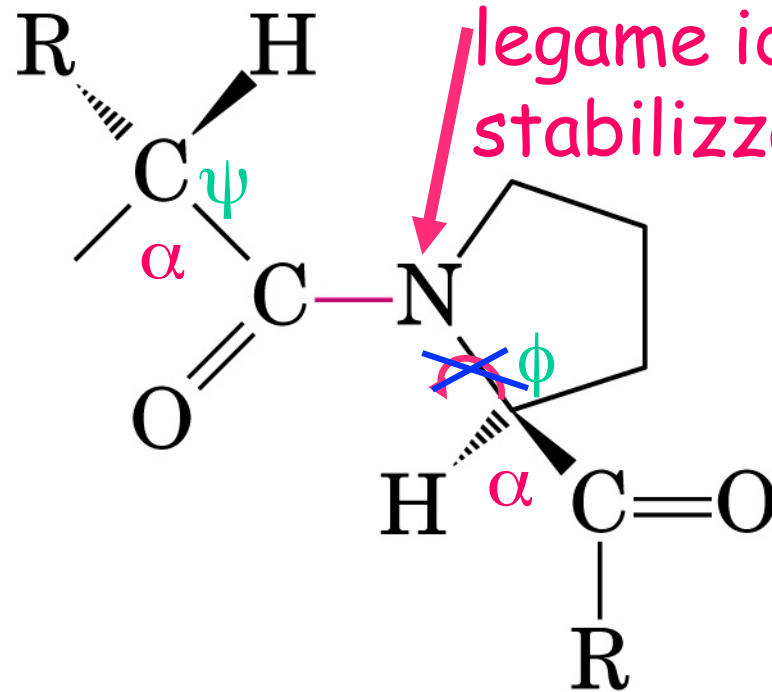
I residui di prolina servono ad interrompere le α -eliche



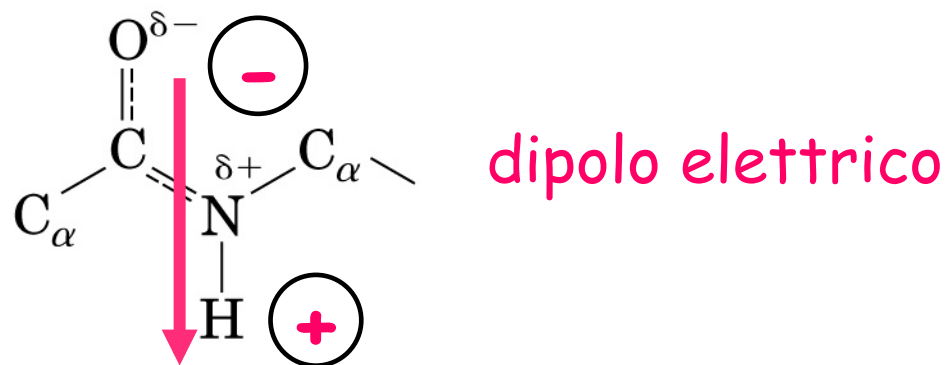
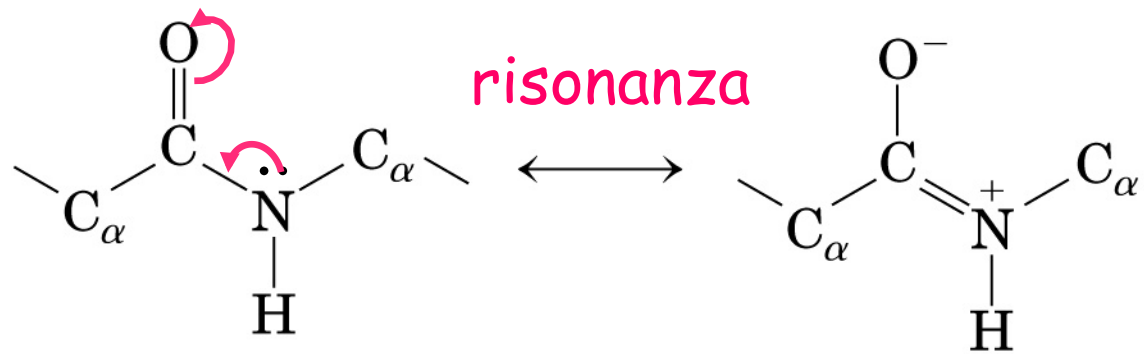
Legame peptidico

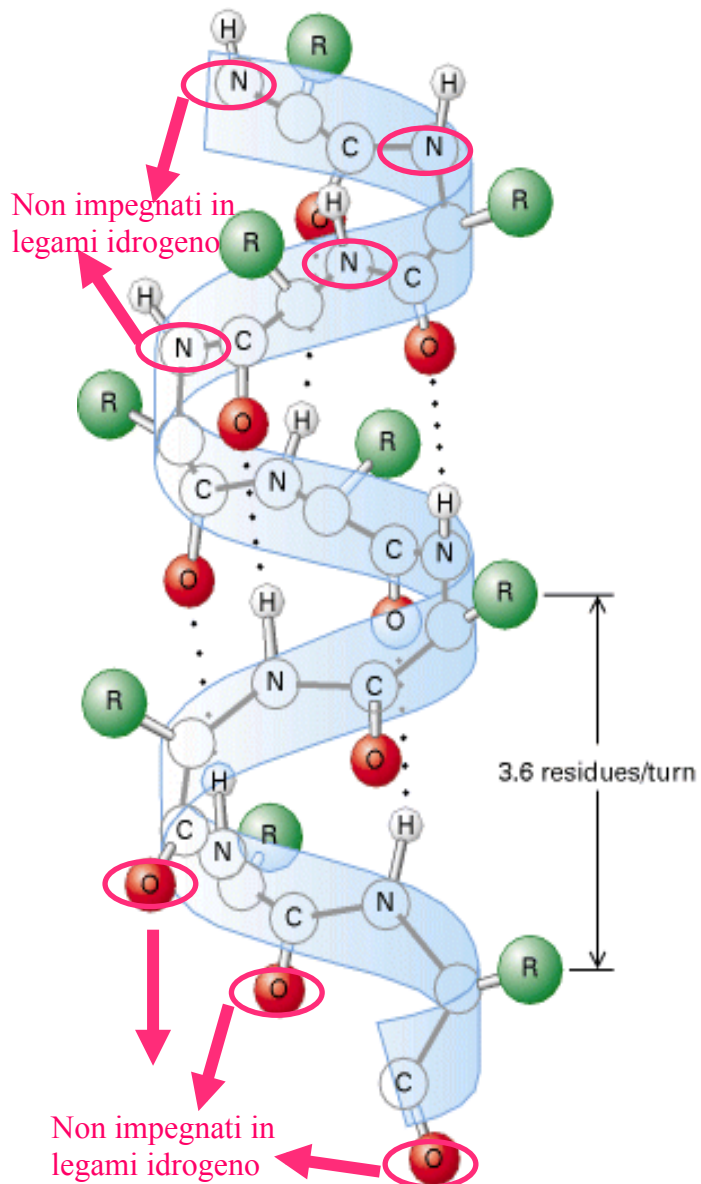


Manca l'H per formare il
legame idrogeno
stabilizzante l' α -elica

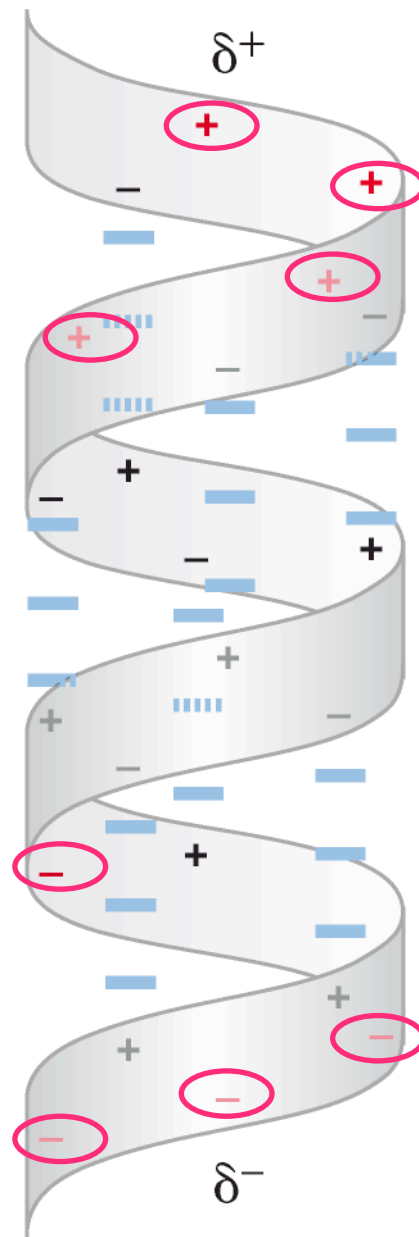


Il legame peptidico ha parziale carattere di doppio legame





Amminotermine



I dipoli elettrici dei legami peptidici si sommano attraverso i legami idrogeno dell'elica generando così un dipolo elettrico complessivo lungo la lunghezza dell'elica

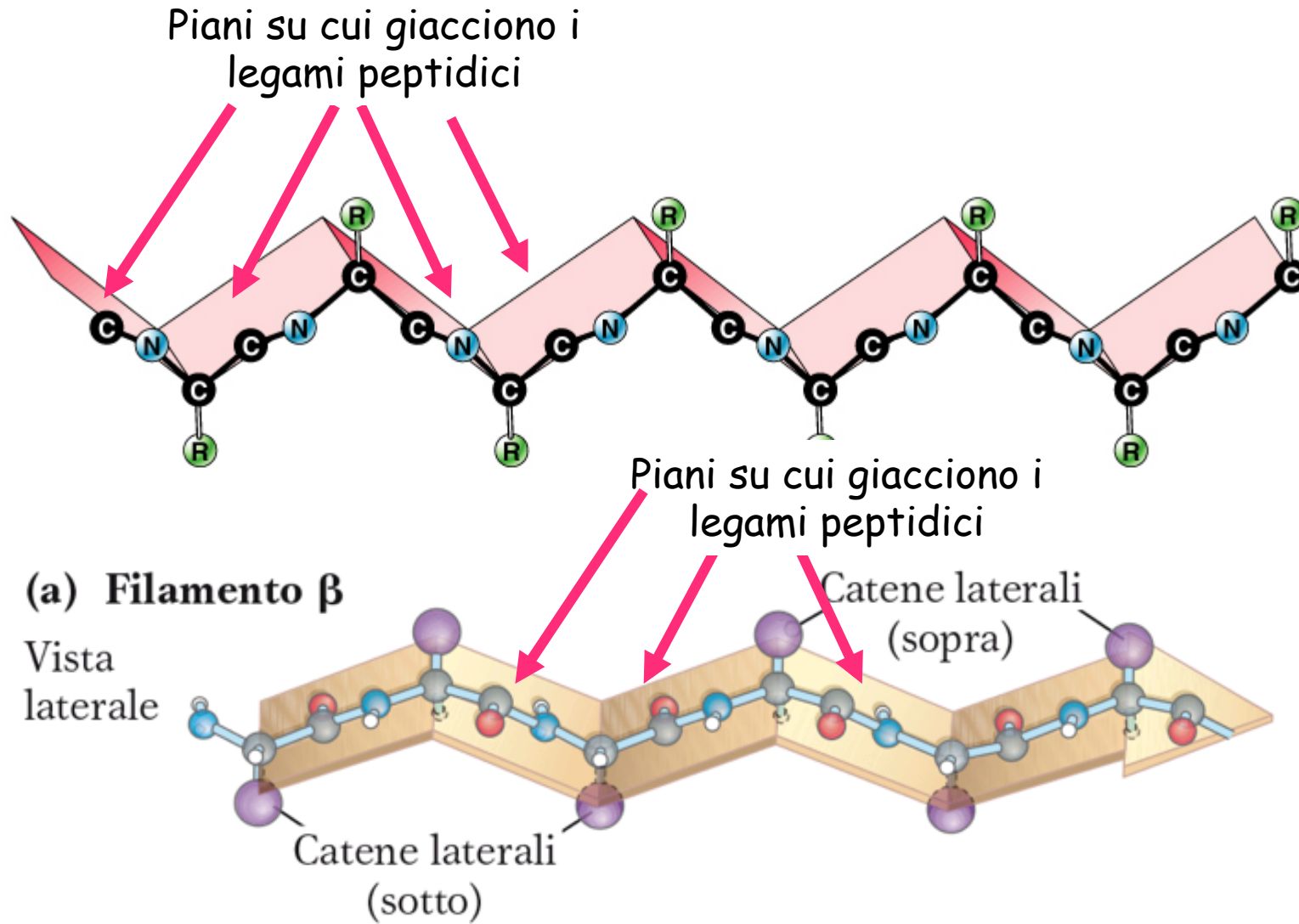
+ e - indicano i costituenti amminici e carbonilici di ogni legame peptidico impegnati in legami idrogeno

\oplus e \ominus indicano i costituenti amminici e carbonilici dei legami peptidici non impegnati in legami idrogeno alle estremità dell'elica

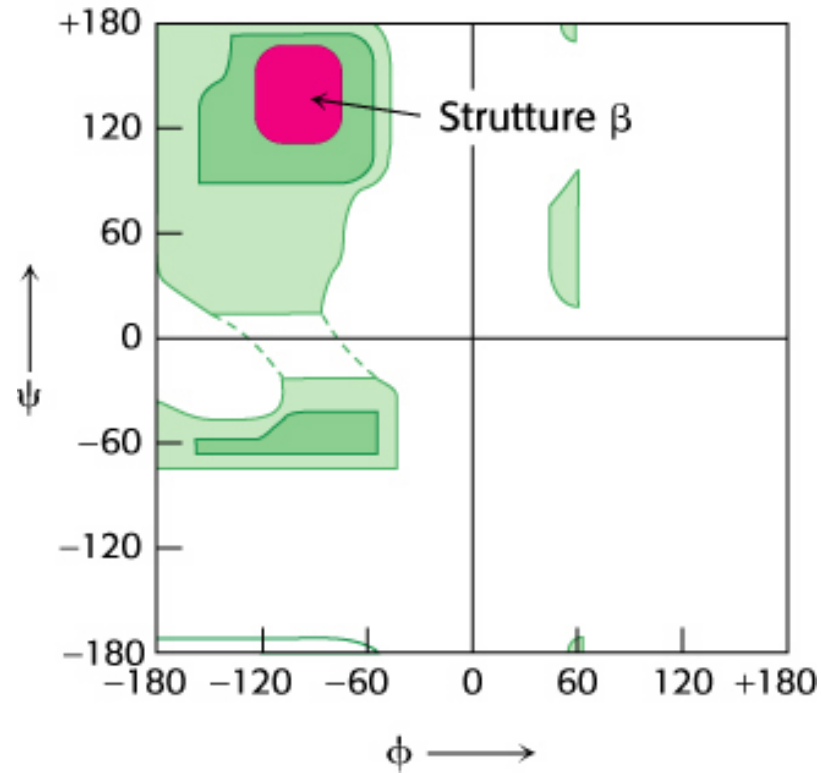
Carbossiterminale

L' α -elica è un dipolo elettrico

Conformazione β



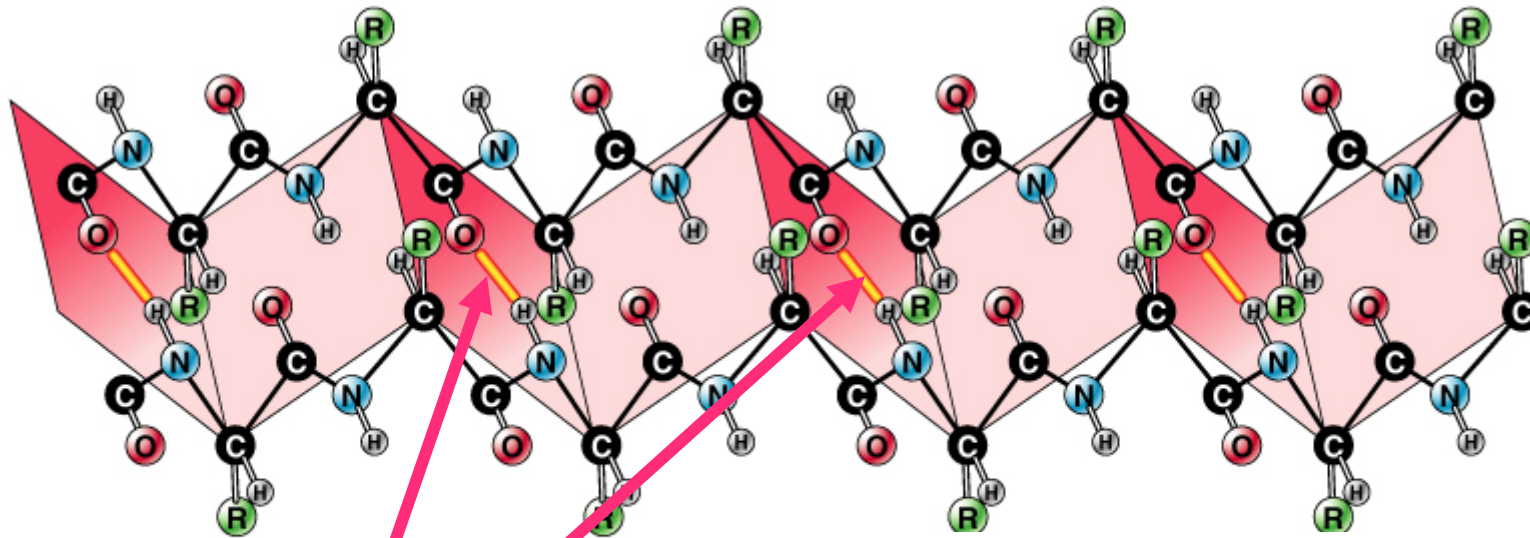
Conformazione β



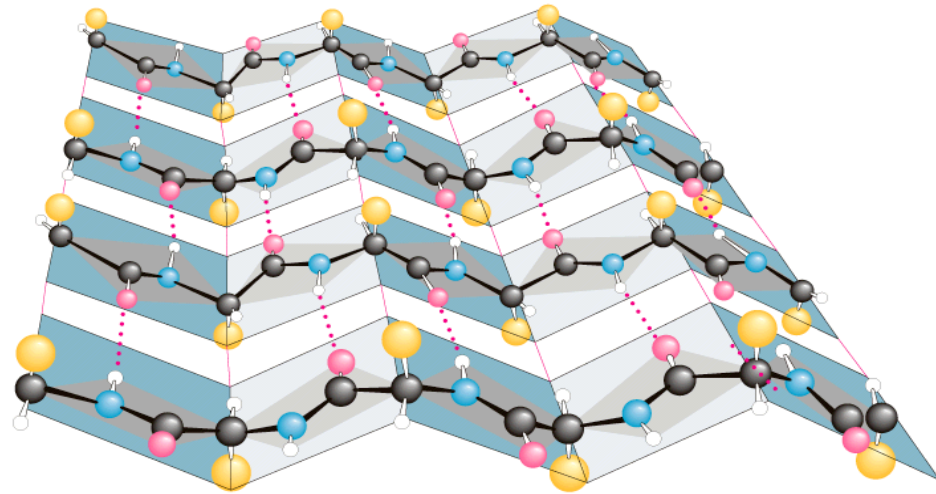
L'angolo diedro Φ è negativo -139

l'angolo diedro Ψ è positivo +135

Foglietto β

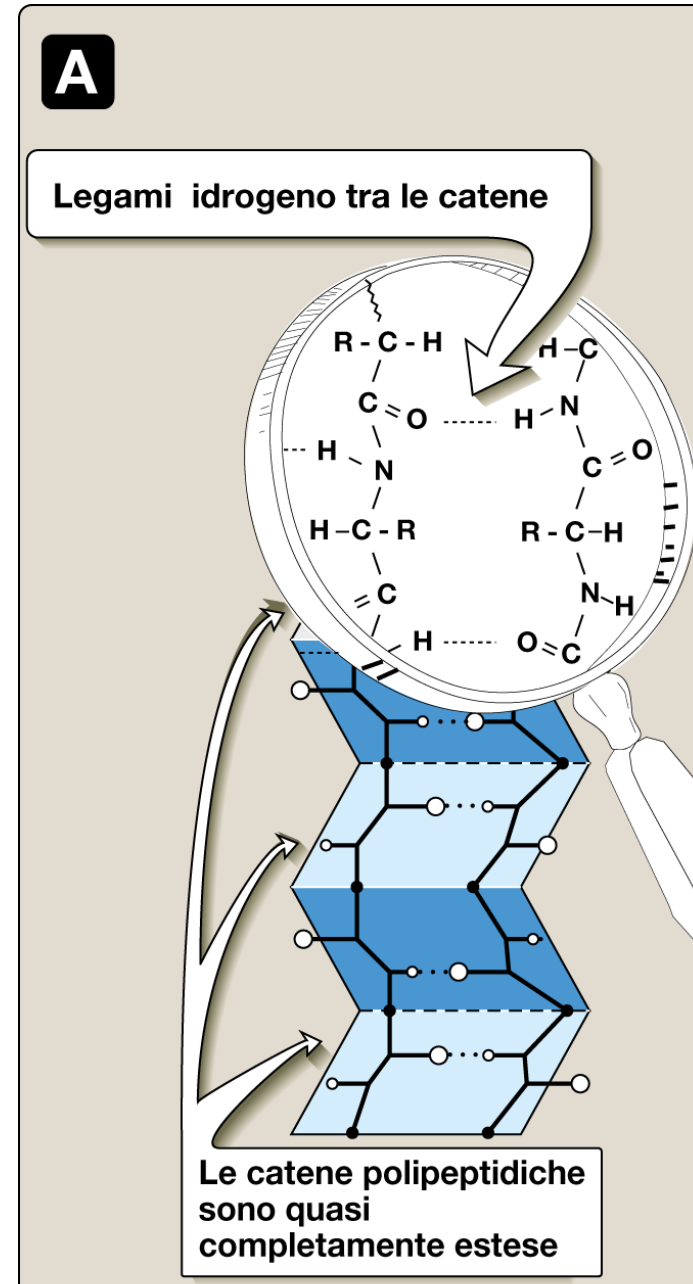


Il foglietto β è
stabilizzato da legami
idrogeno intercatena



Foglietto β

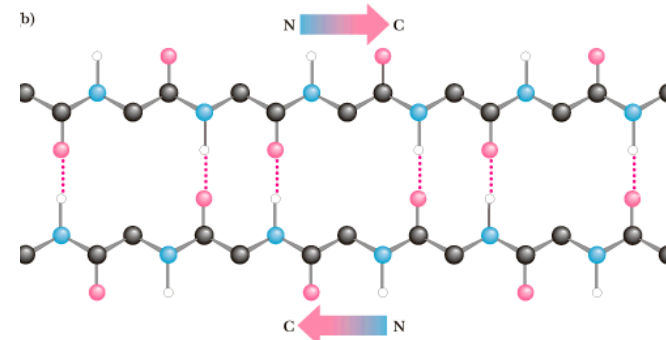
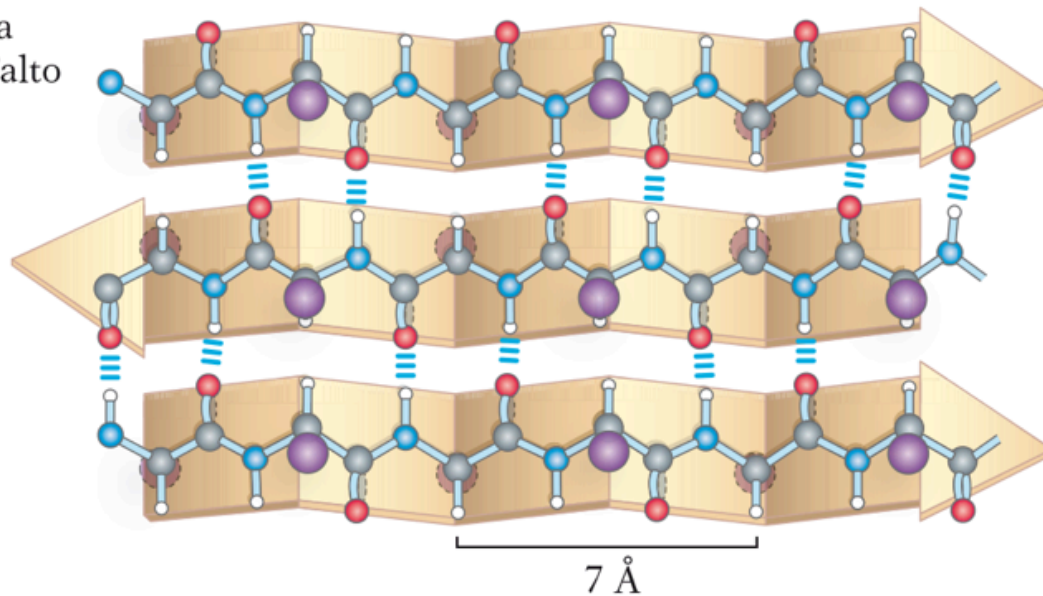
Il foglietto β è stabilizzato da legami idrogeno intersegmento a conformazione β



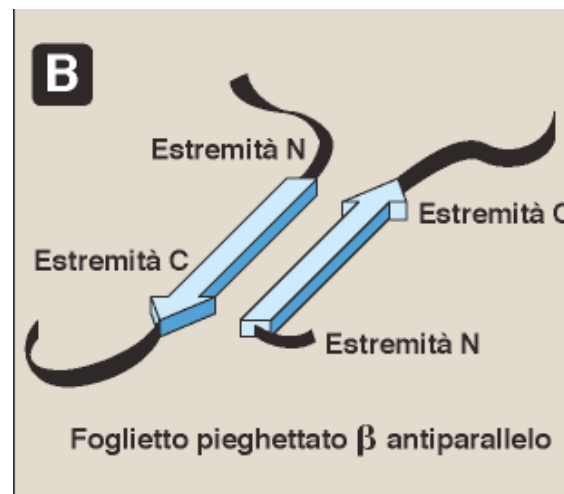
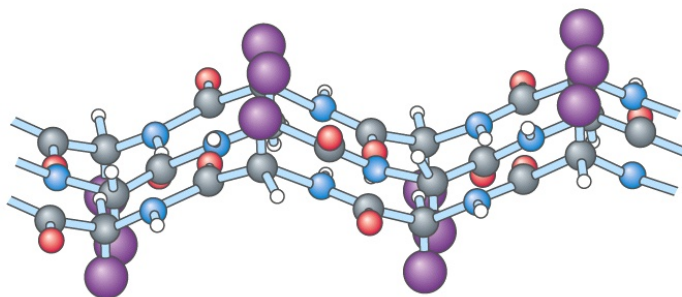
Foglietto β antiparallelo

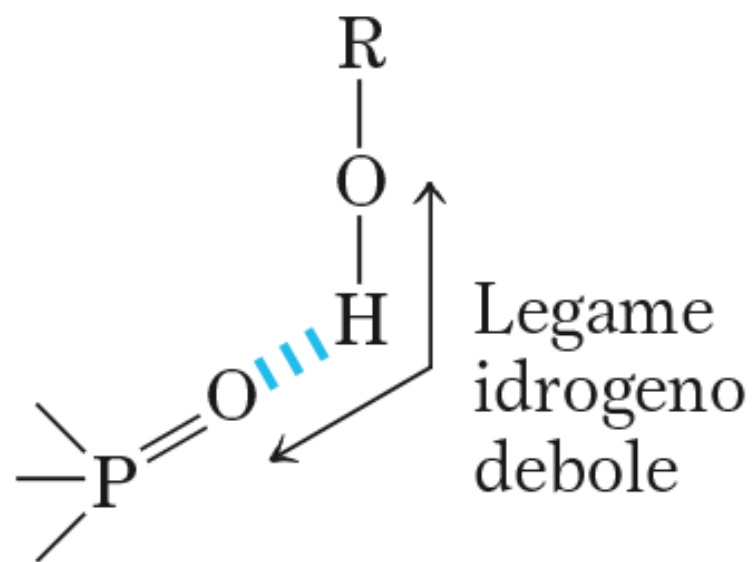
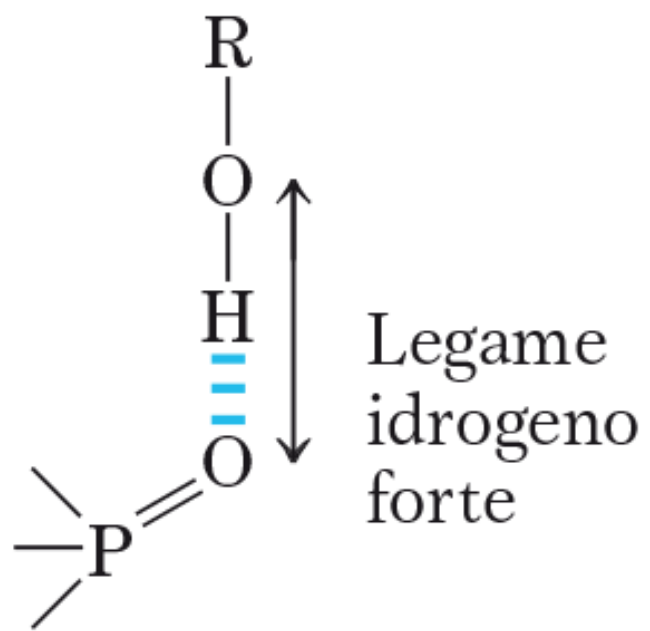
(b) Foglietto β antiparallelo

Vista dall'alto



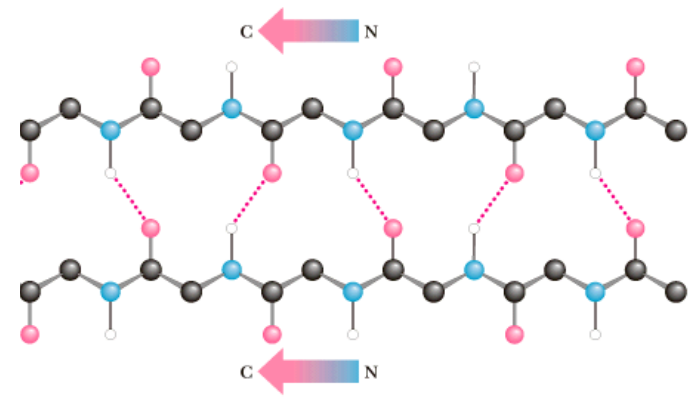
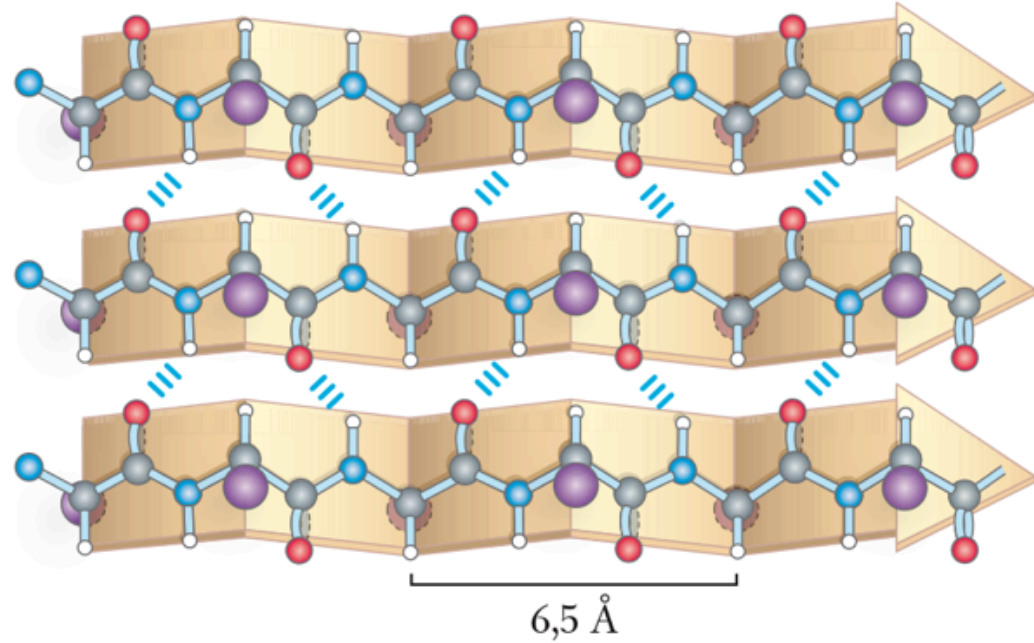
Vista laterale



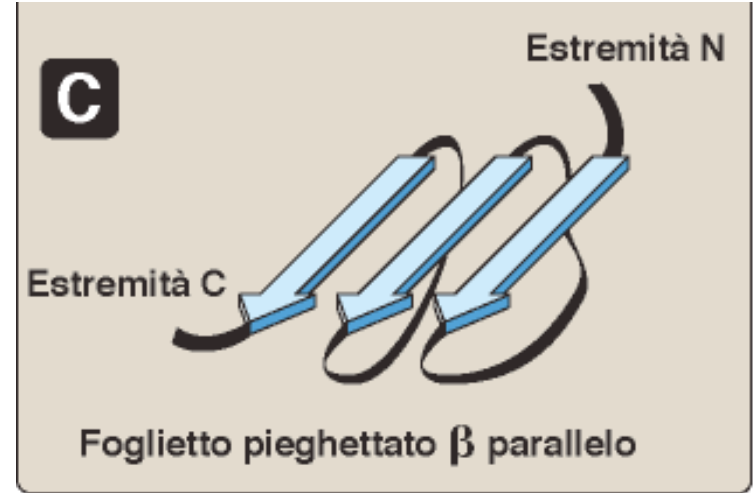
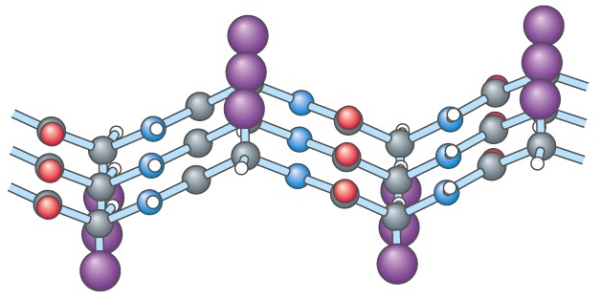


Foglietto β parallelo

Vista dall'alto



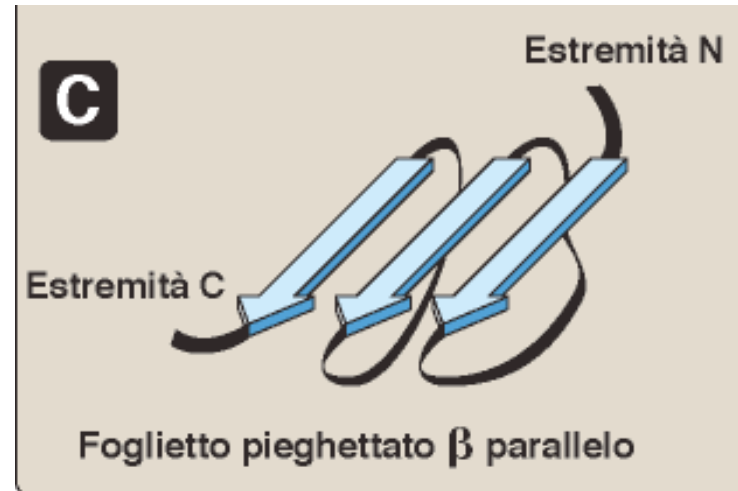
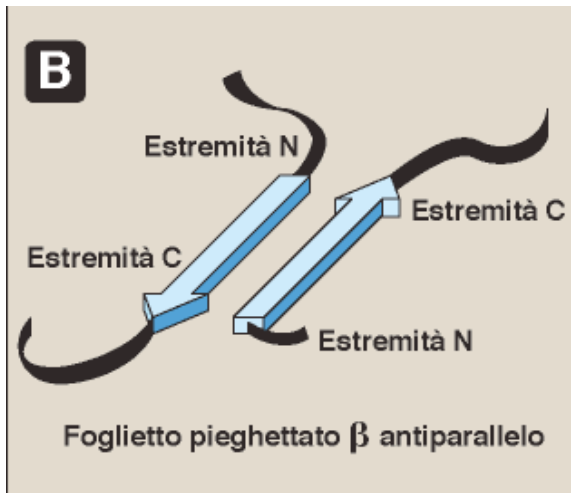
Vista laterale





Foglietto β antiparallelo

Foglietto β parallelo

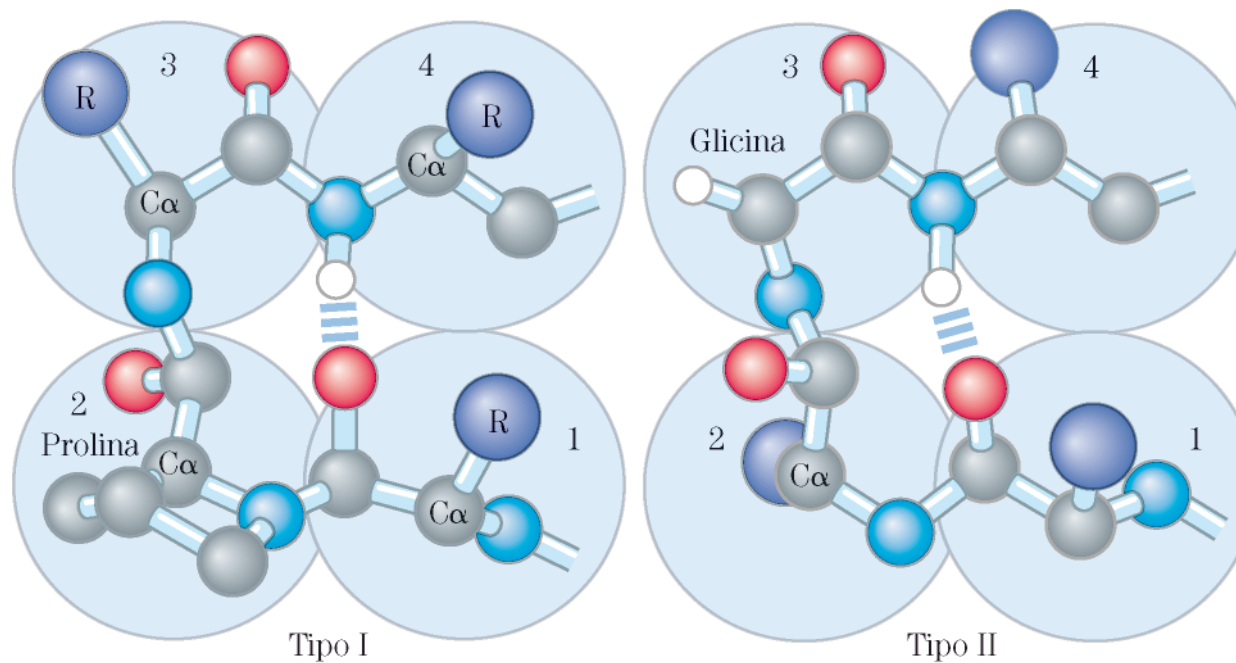


Strutture secondarie più comuni

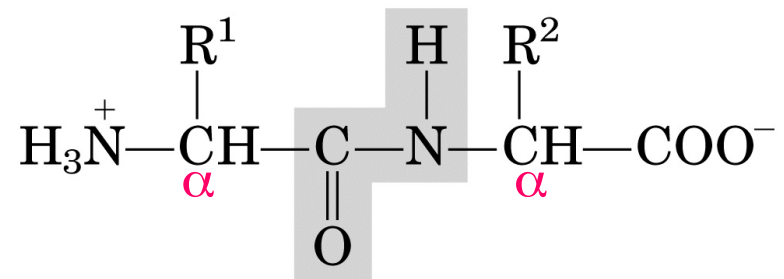
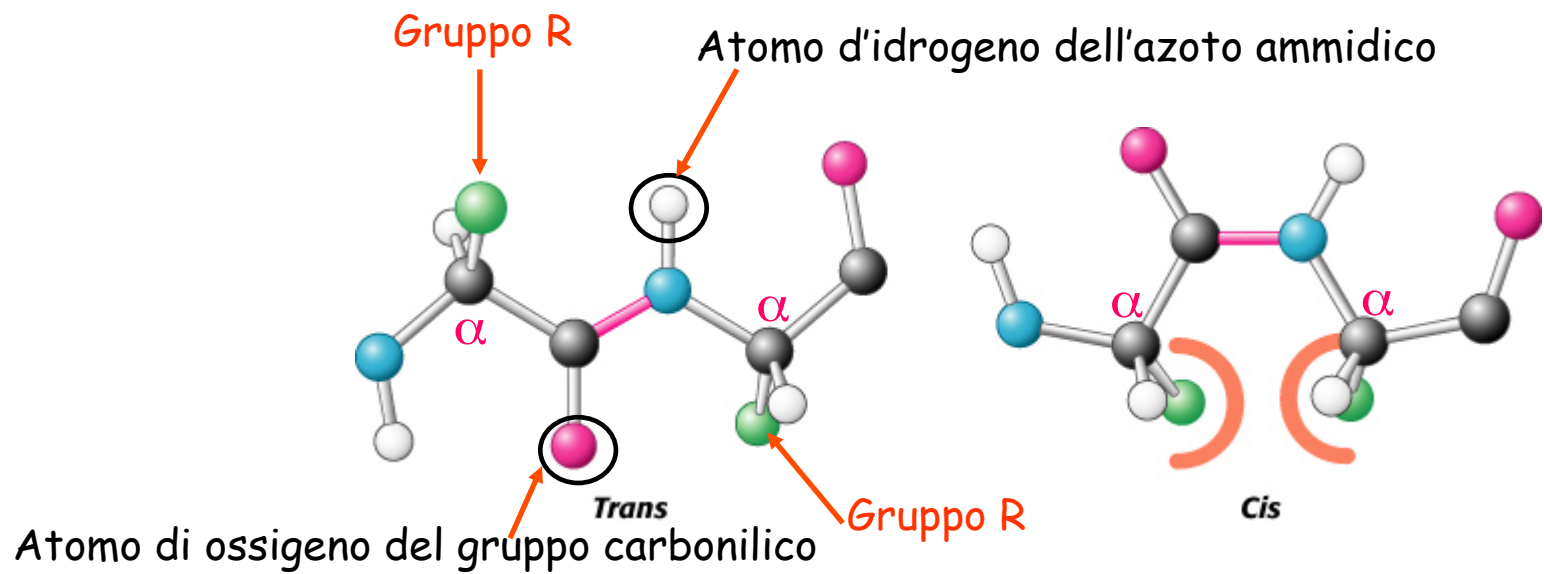
- α -elica
- Conformazione β
- Ripiegamento β (β turns)

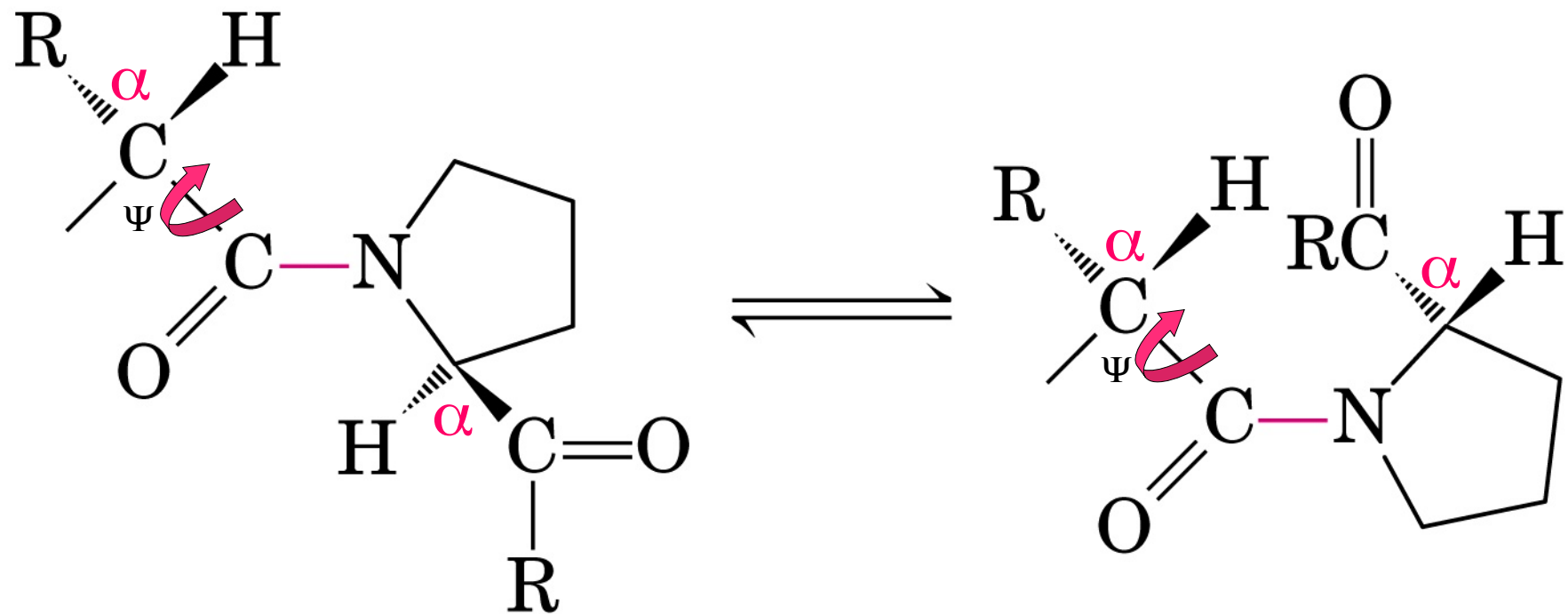
Le **strutture secondarie** riguardano l'organizzazione spaziale della catena principale senza tenere conto delle conformazioni delle catene laterali e delle relazioni con altri segmenti della proteina

Ripiegamenti β



I ripiegamenti β servono a collegare le estremità di due segmenti adiacenti in conformazione β o in α -elica





trans

cis

Isomeri di prolina

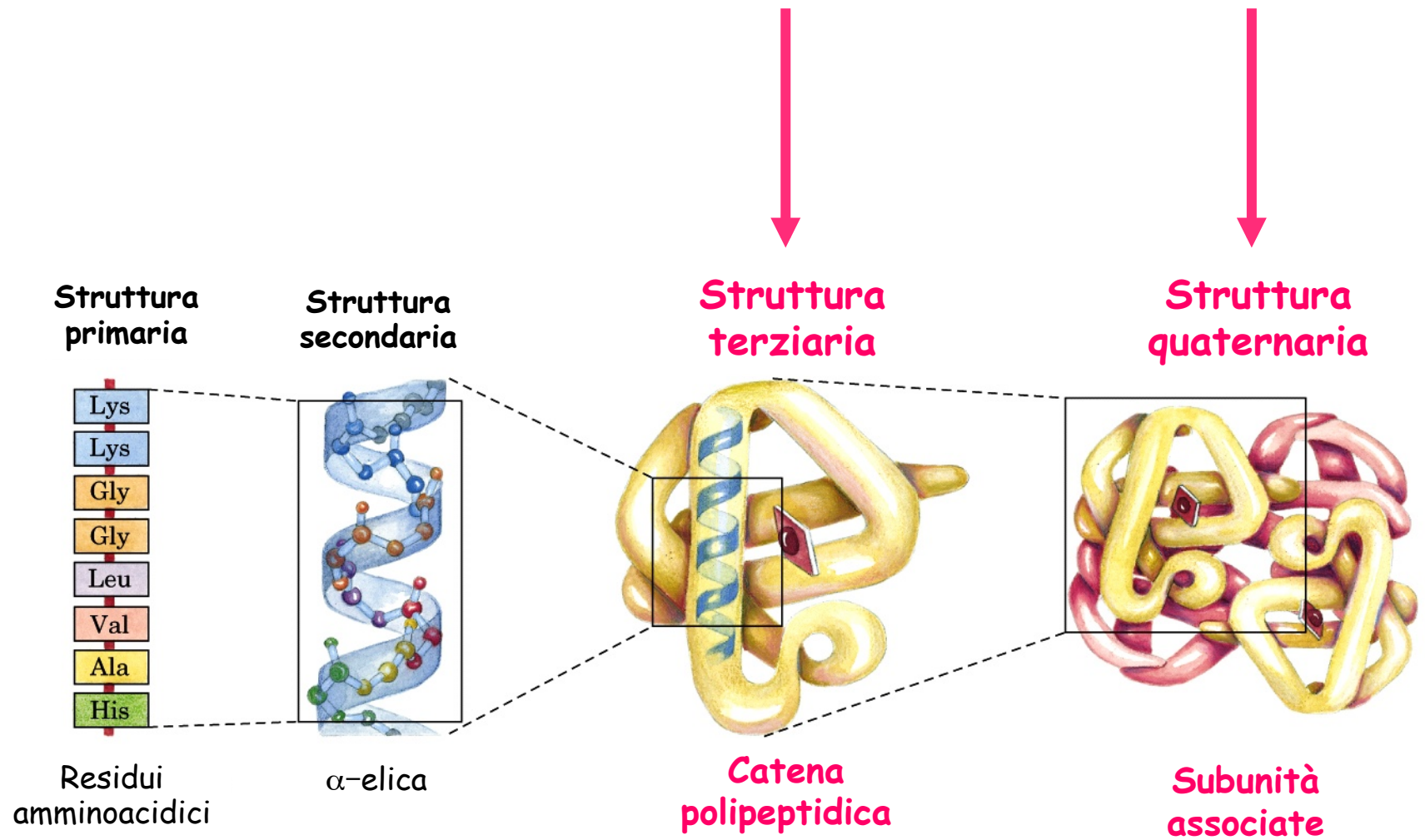
Conformazione di una proteina

La disposizione spaziale di tutti gli atomi di una proteina è definita **struttura terziaria**

La struttura terziaria tiene conto delle relazioni a lungo raggio nella sequenza amminoacidica

Alcune proteine sono dotate di due o più catene polipeptidiche (**subunità**). La loro disposizione spaziale in complessi tridimensionali è definita **struttura quaternaria**

Le proteine con **struttura quaternaria** sono dette **multimeriche**



Sulla base di questi livelli strutturali più alti le proteine si classificano in due grandi gruppi

Proteine fibrose: con le catene polipeptidiche disposte in lunghi fasci o foglietti. Sono costituite in genere da un unico tipo di struttura secondaria
Sono poco o insolubili in acqua
Funzione strutturale

Proteine globulari: con le catene polipeptidiche ripiegate ad assumere forme globulari o sferiche. Sono costituite in genere da più tipi di struttura secondaria
Variegate funzioni e solubilità

Proteine fibrose


α -cheratina

α elica della cheratina — 
presenta alta resistenza alla tensione

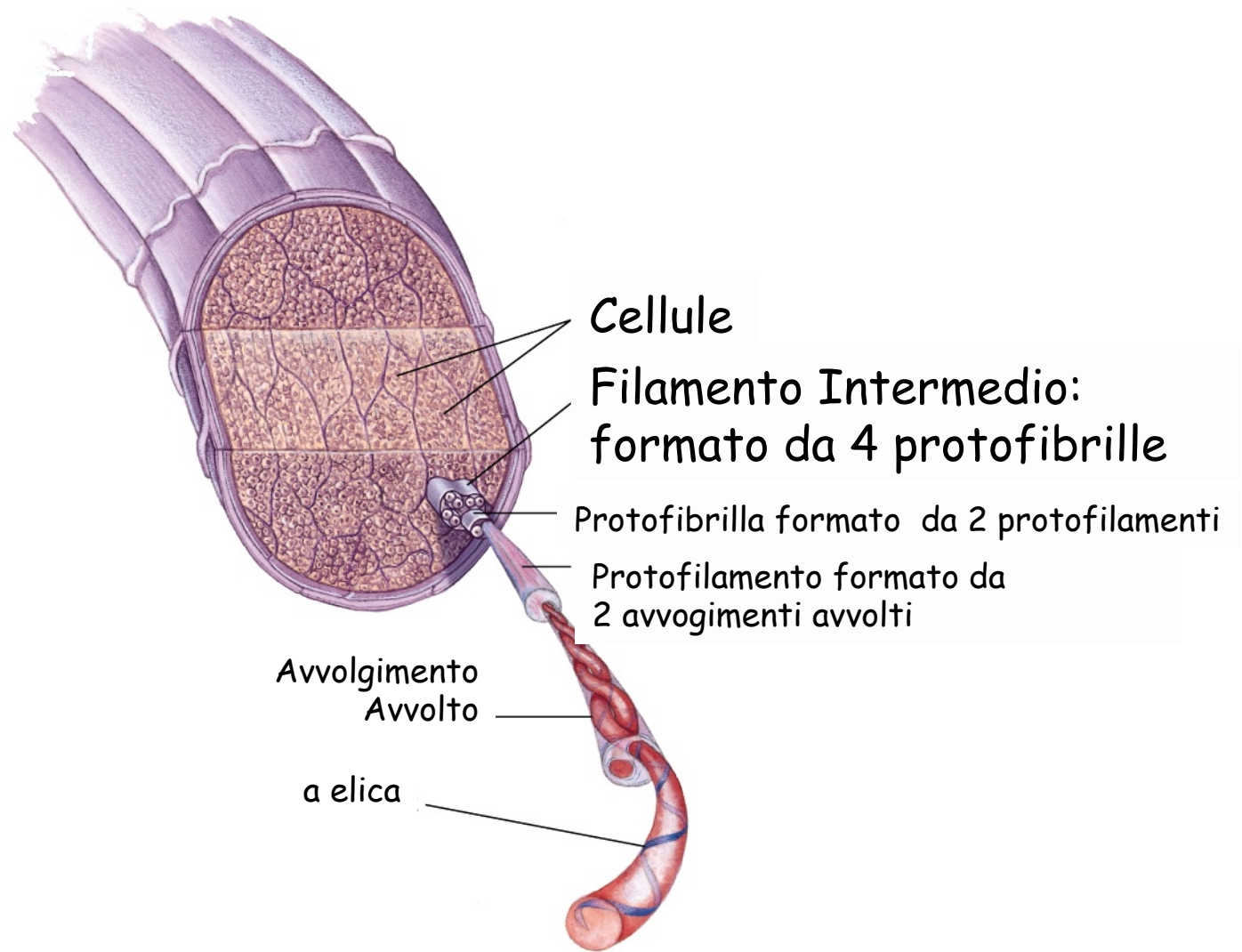
Avvolgimento
avvolto Superavvolgimento sinistrorso che aumenta la resistenza


Le catene hanno stessa direzionalità e sono ricche di aminoacidi idrofobici (Ala, val, Leu, Ile, Phe)

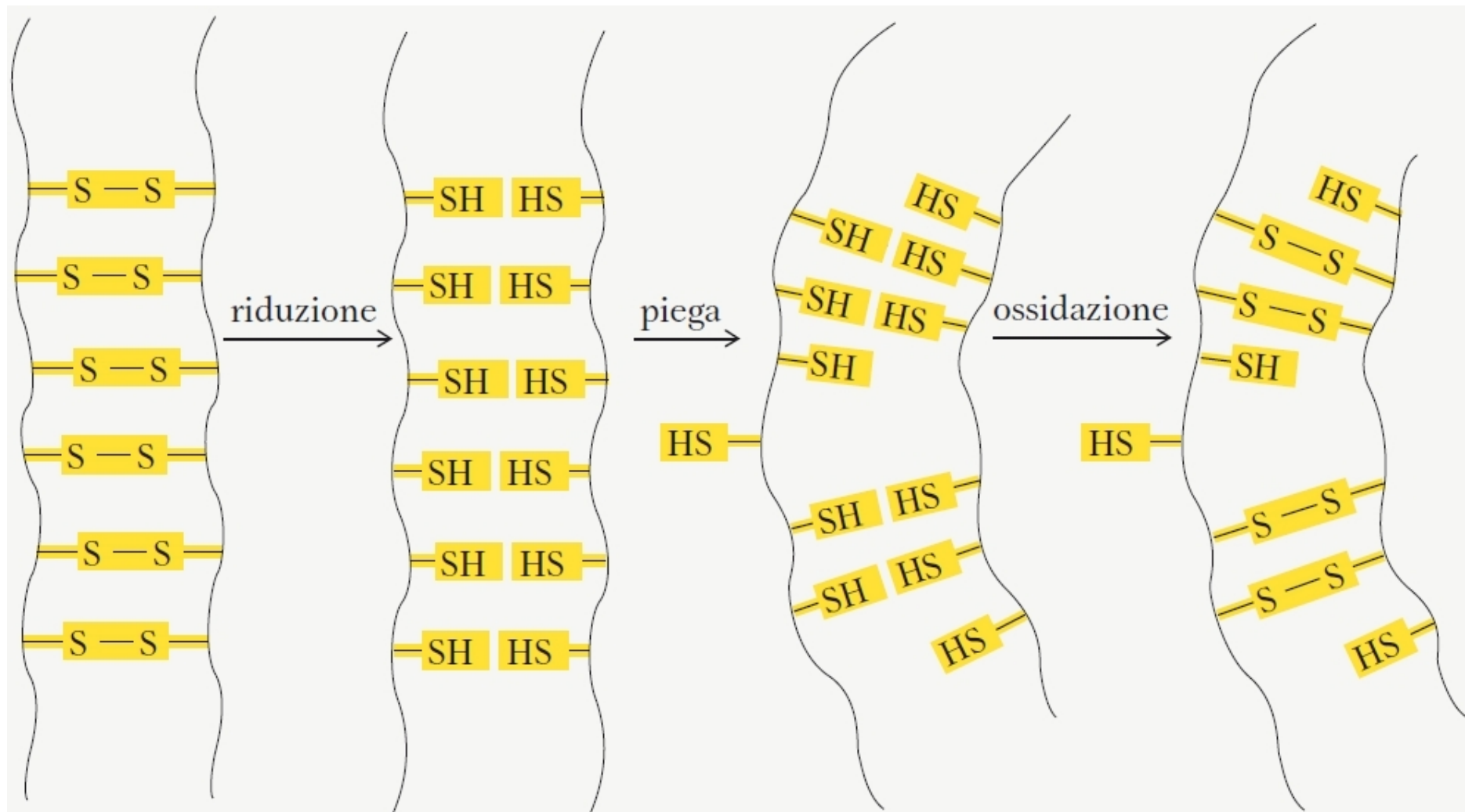
protofilamento {  } 20–30 Å

Protofibrilla {  } 40–50 Å

La struttura quaternaria delle α -cheratine è stabilizzata da ponti disolfuro



Sezione trasversale
di un capello

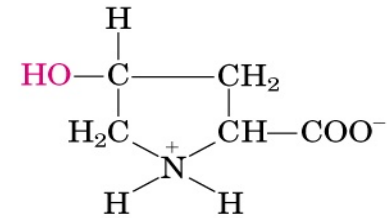


Collageno

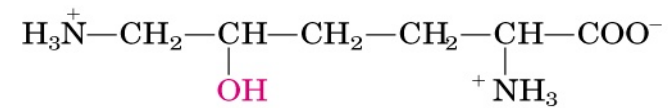
Gly-X-Y

X= Pro

Y= 4HyPro o 5HyPro



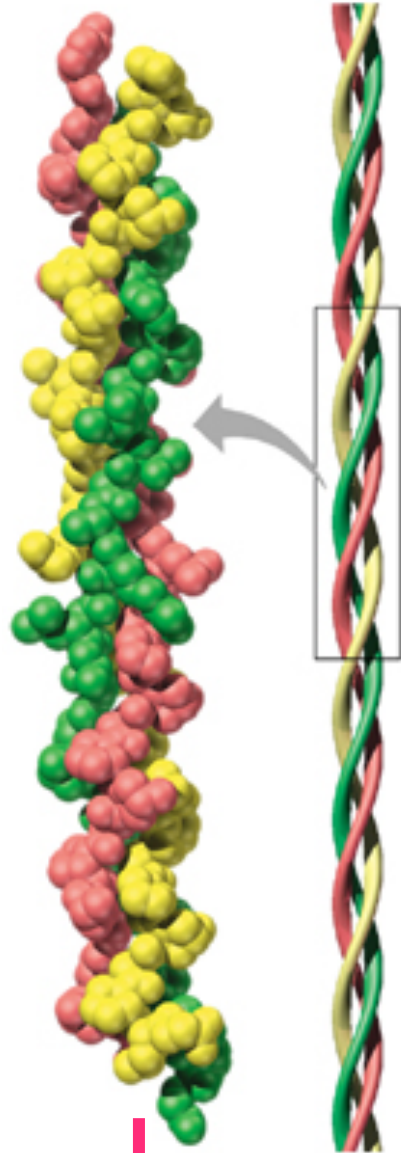
4-Idrossiprolina



5-Idrossilisina

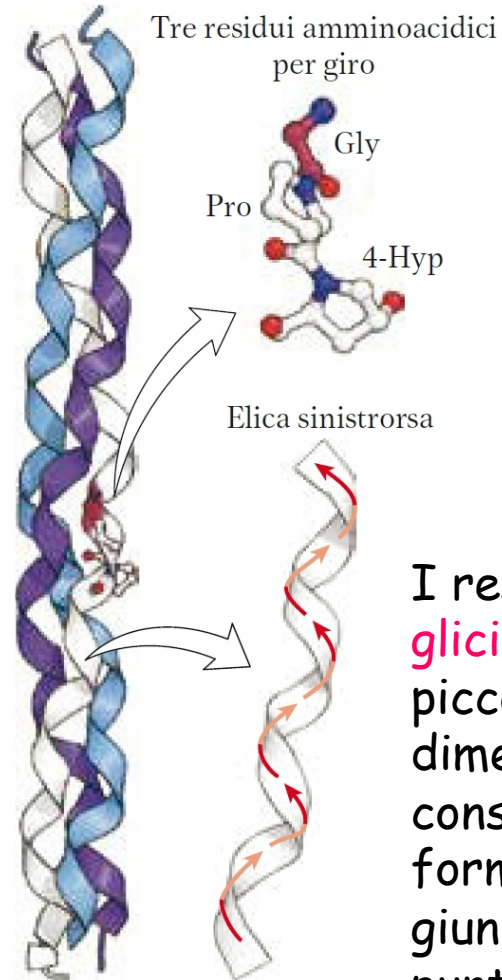
Elica α del collageno: sinistrorsa e con 3 residui per giro

presenta alta resistenza alla tensione



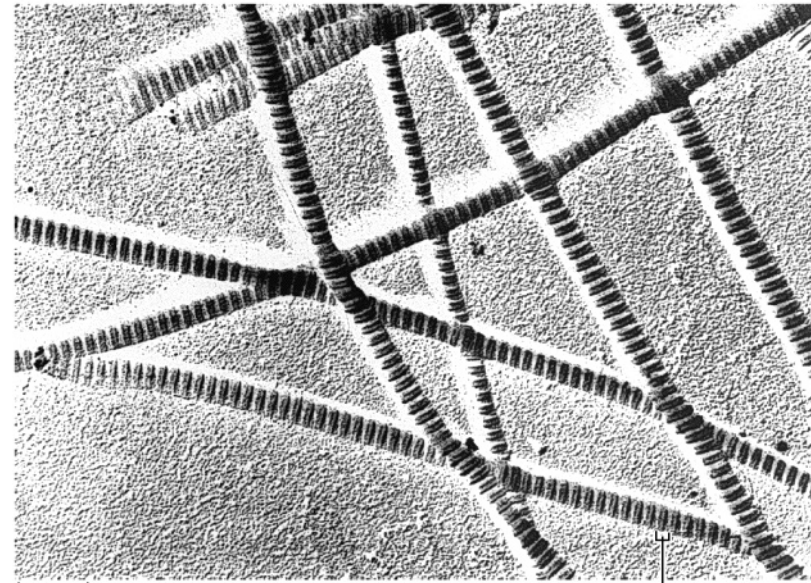
Modello a spazio pieno

Tre eliche α del collagene sono superavvolte le une sulle altre generando una tripla elica destrorsa



I residui di glicina, grazie alle piccole dimensioni, consentono la formazione di giunzioni forti nei punti in cui le tre eliche entrano in contatto

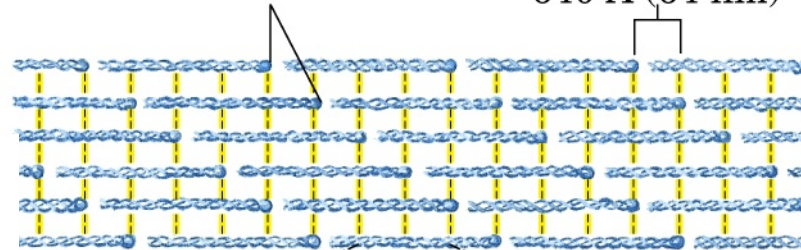
Fibra di Collageno



250
nm

Teste delle molecole
di collageno

Striature trasversali
640 Å (64 nm)

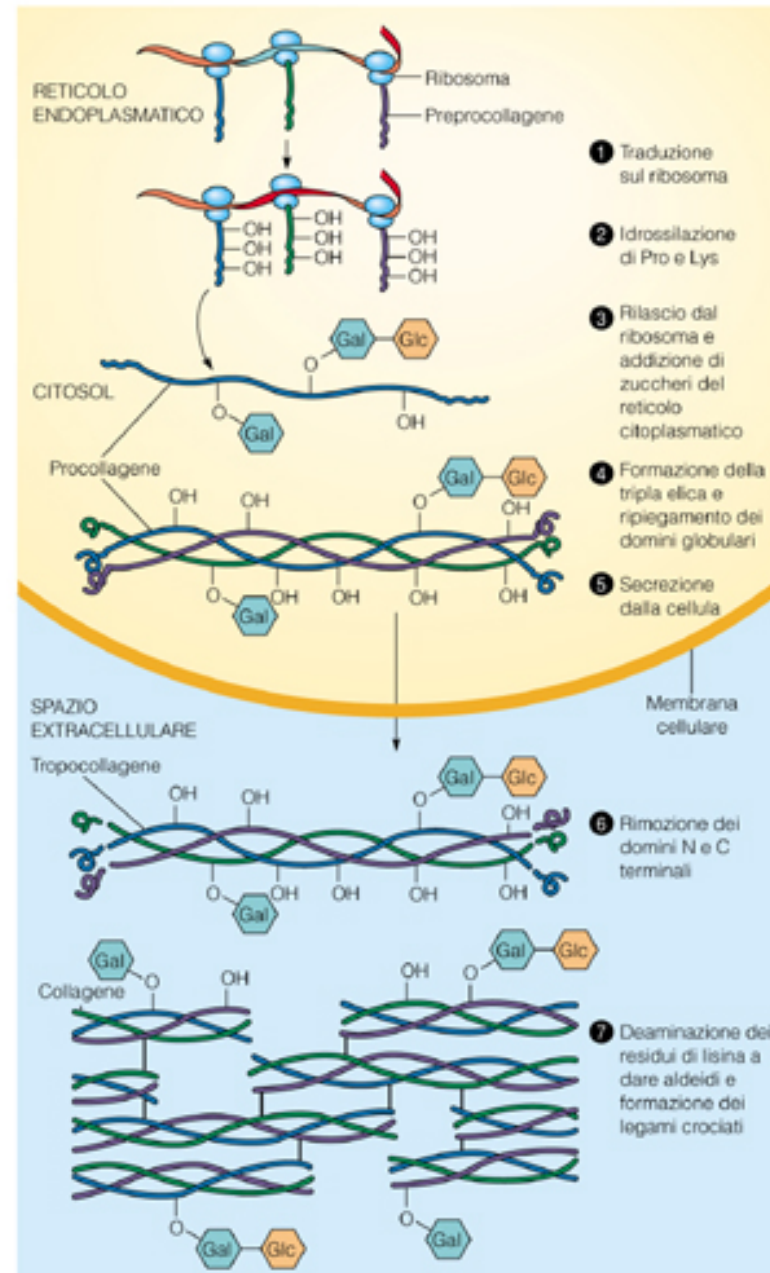


Legami covalenti crociati
si formano tra residui di
Lys e HyLys

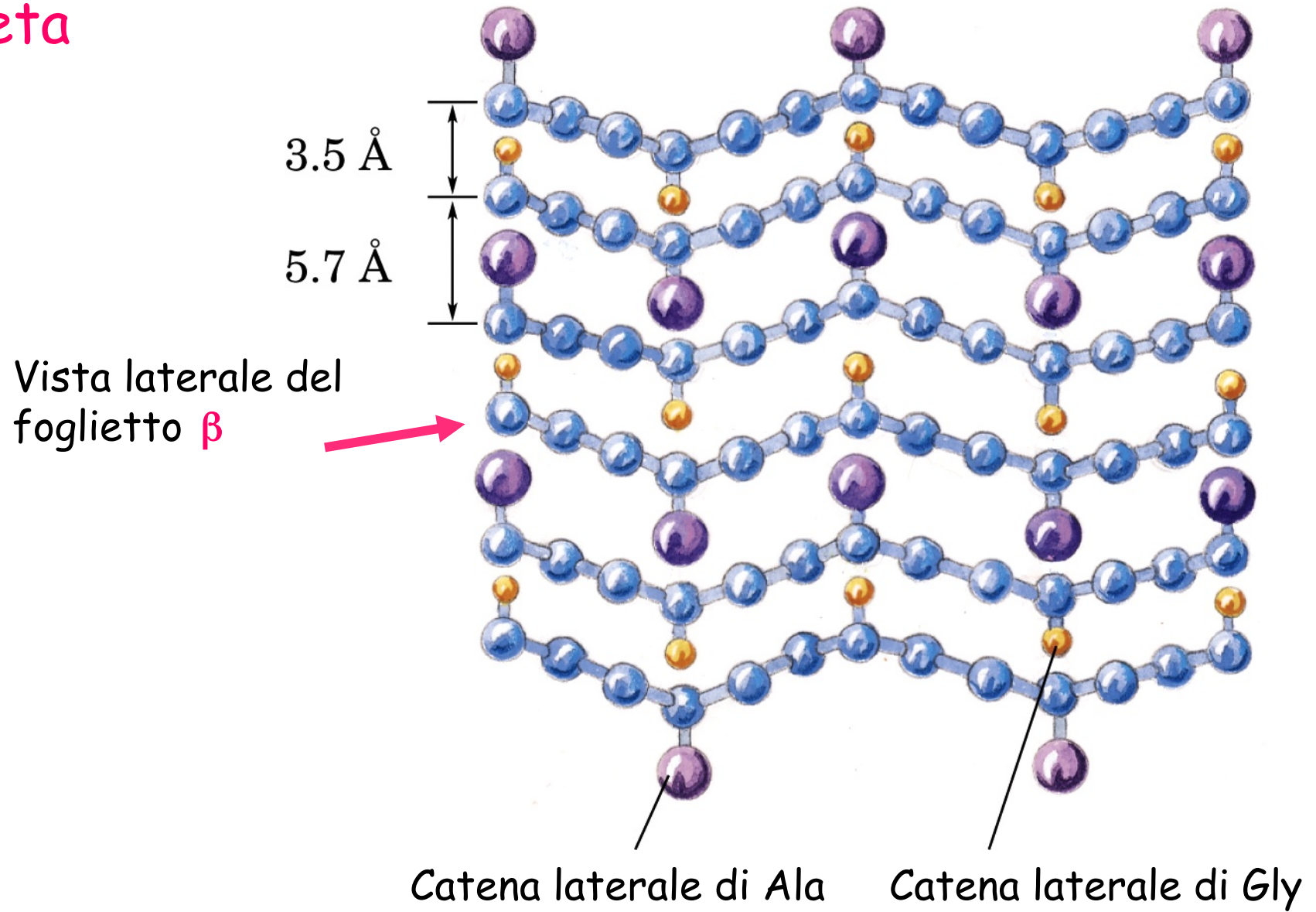


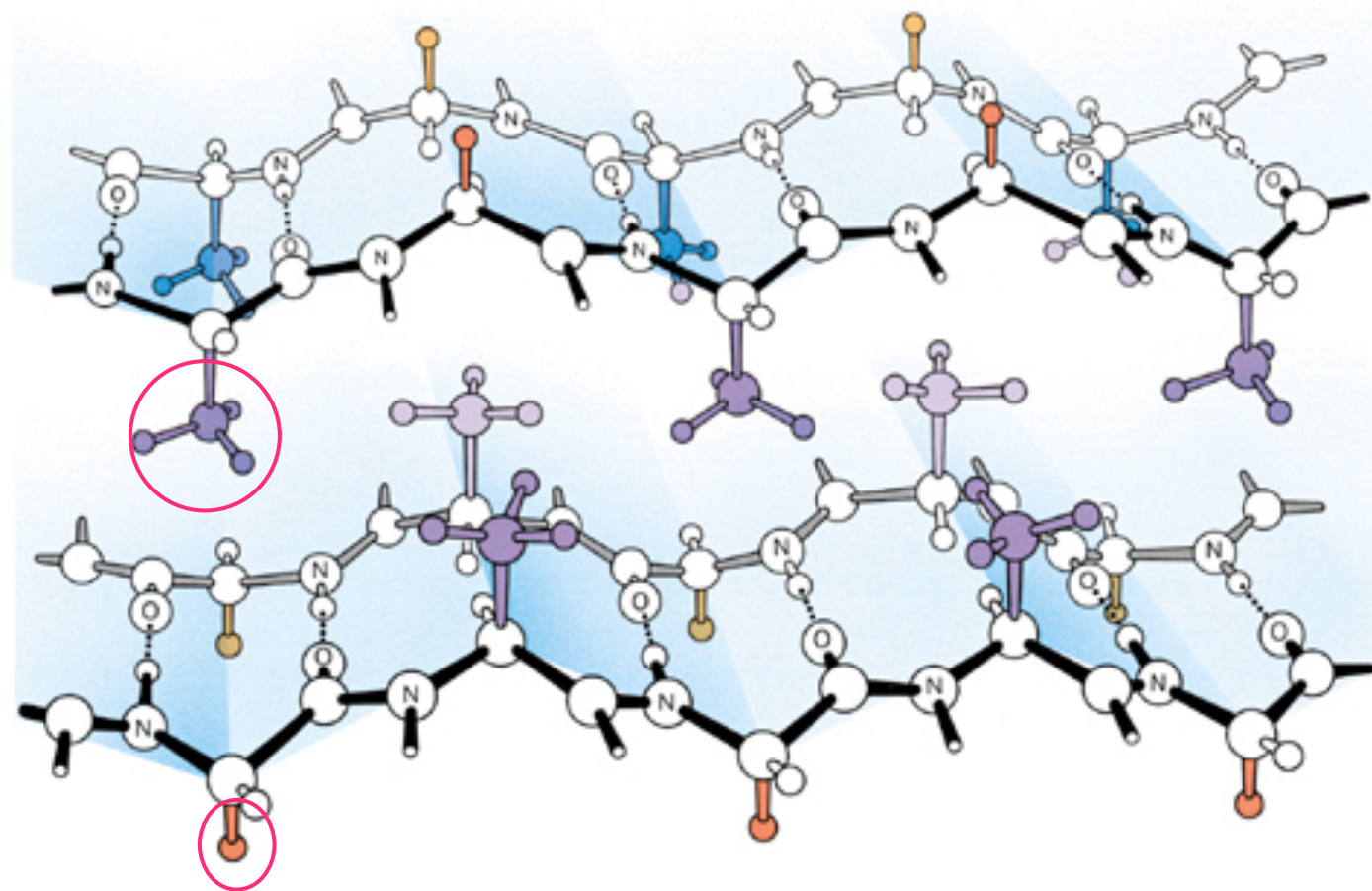
Sezione di una molecola di
tropocollageno

Maturazione per proteolisi del collagene



Fibroina della seta





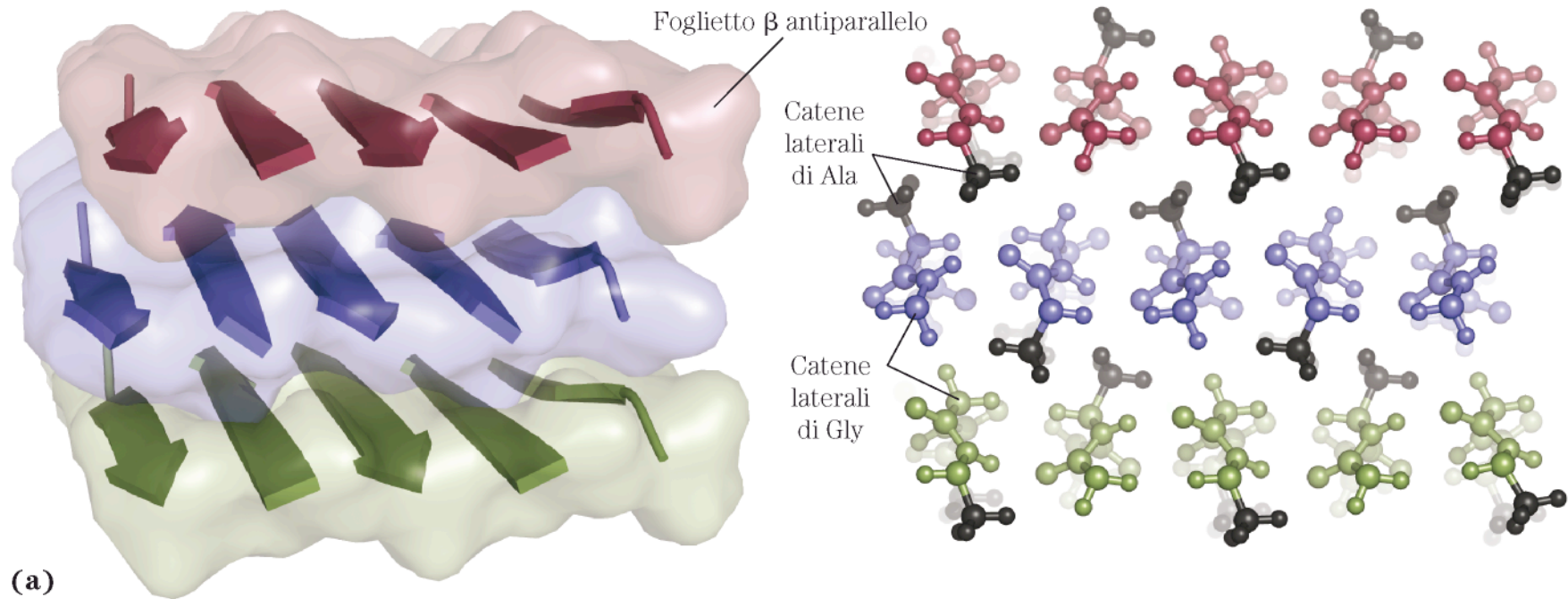
Catene laterali di

■ Gly (—H)

■ Ala (—CH₃)

(a)

Foglietti β sovrapposti nella fibroina della seta



Foglietti β sovrapposti nella fibroina della seta

Dati molecolari di alcune proteine

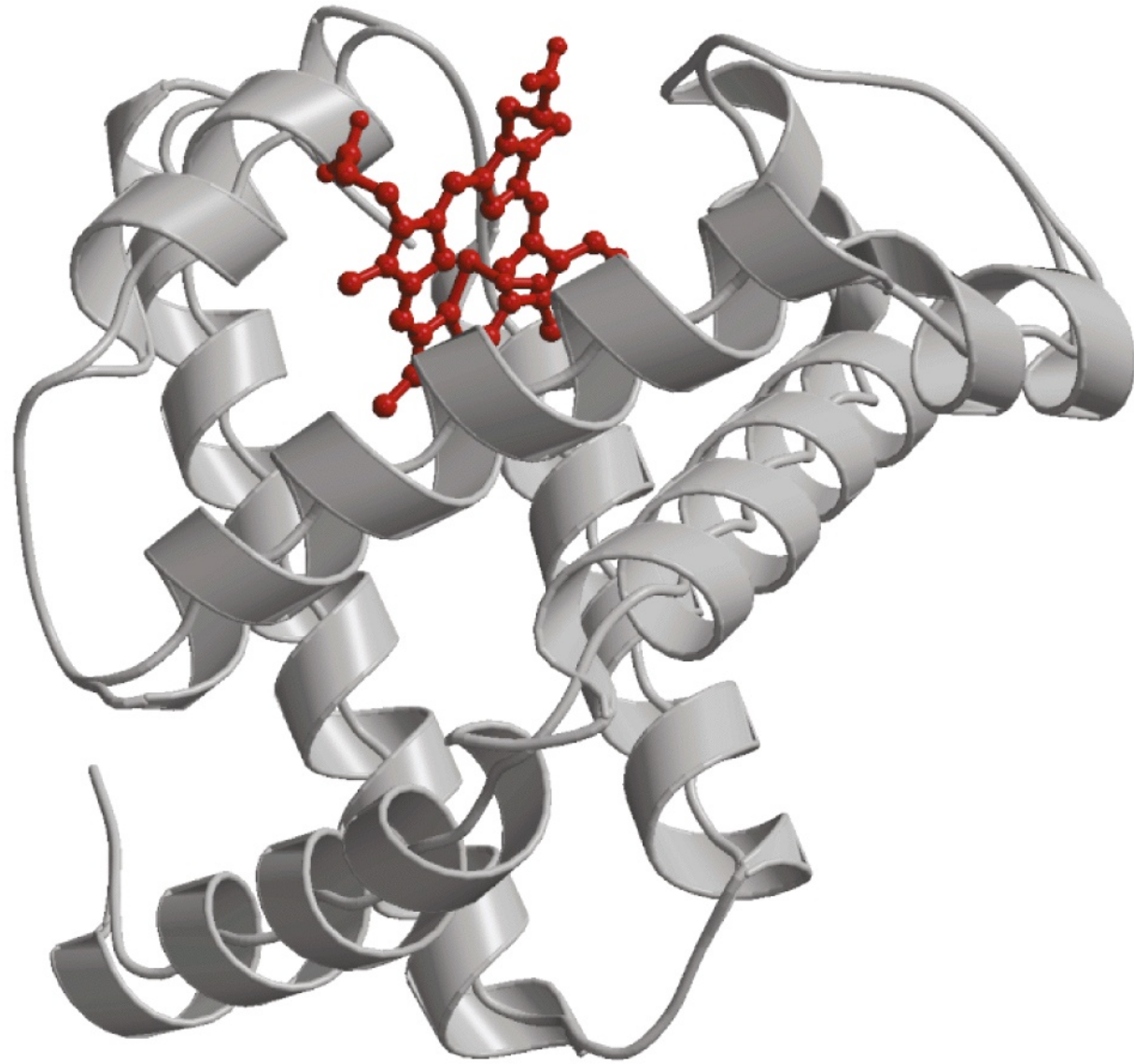
	Peso molecolare	Numeri di residui	Numero di catene polipeptidiche
Citocromo C (umano)	13,000	104	1
Ribonucleasi A (pancreas di bue)	13,700	124	1
Lisozima (bianco dell' uovo)	13,930	129	1
Mioglobina (cuore di cavallo)	16,890	153	1
Chimotripsina (pancreas di bue)	21,600	241	3
Chimotripsinogeno (bovino)	22,000	245	1
Emoglobina (umana)	64,500	574	4
Albumina del siero (umana)	68,500	609	1
Esochinasi (lievito)	102,000	972	2
RNA polimerasi (<i>E.Coli</i>)	450,000	4,158	5
Apolipoproteina B (umana)	513,000	4,536	1
Glutammina sintetasi (<i>E. Coli</i>)	619,000	5,628	12
Titina (umana)	2,993,000	26,926	1

Proteine globulari: con le catene polipeptidiche ripiegate ad assumere forme globulari o sferiche. Sono costituite in genere da più tipi di struttura secondaria

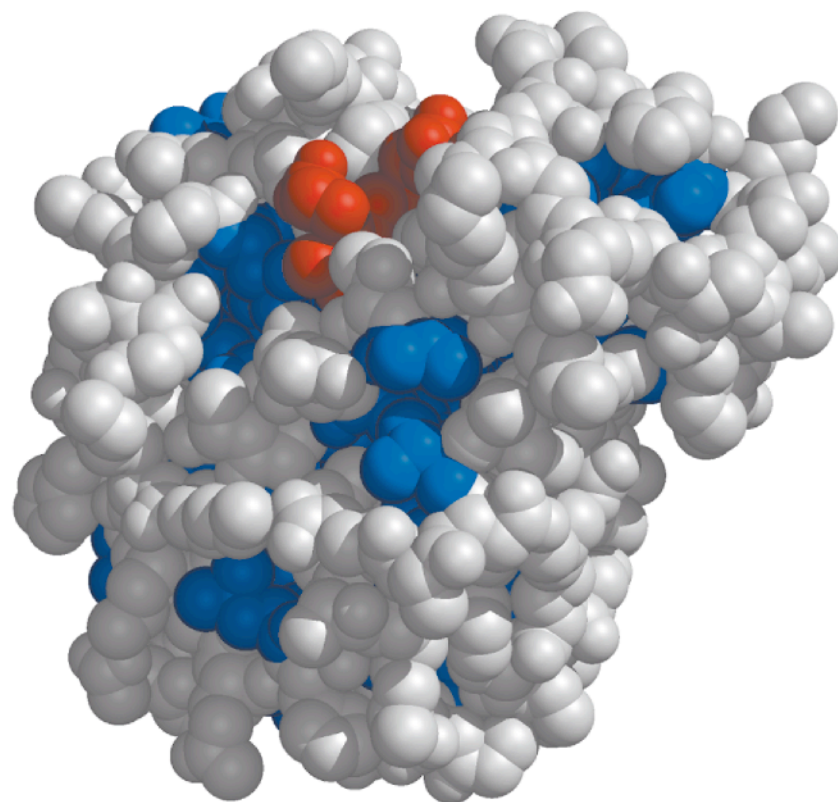
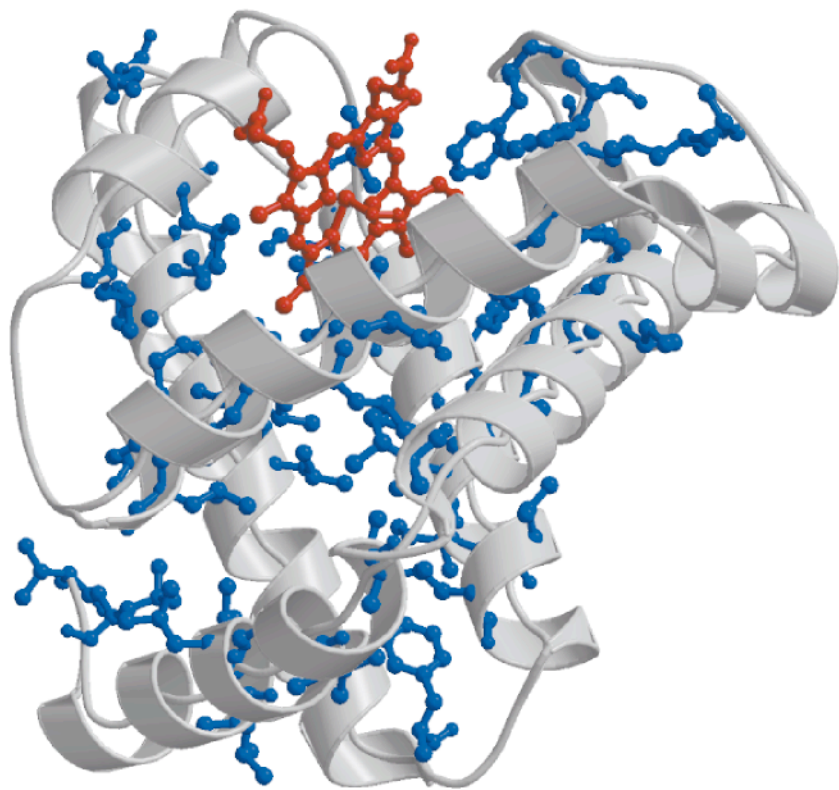
	NUMERO DI AA	α -ELICA % *	β -STRUTTURA % *
Mioglobina	153	78	0
Citocromo C	104	39	0
Lisozima	129	40	12
Ribonucleasi	124	26	35
Chimotripsina	241	14	45

Le proteine globulari hanno strutture terziarie diverse e con differenti % di strutture secondarie

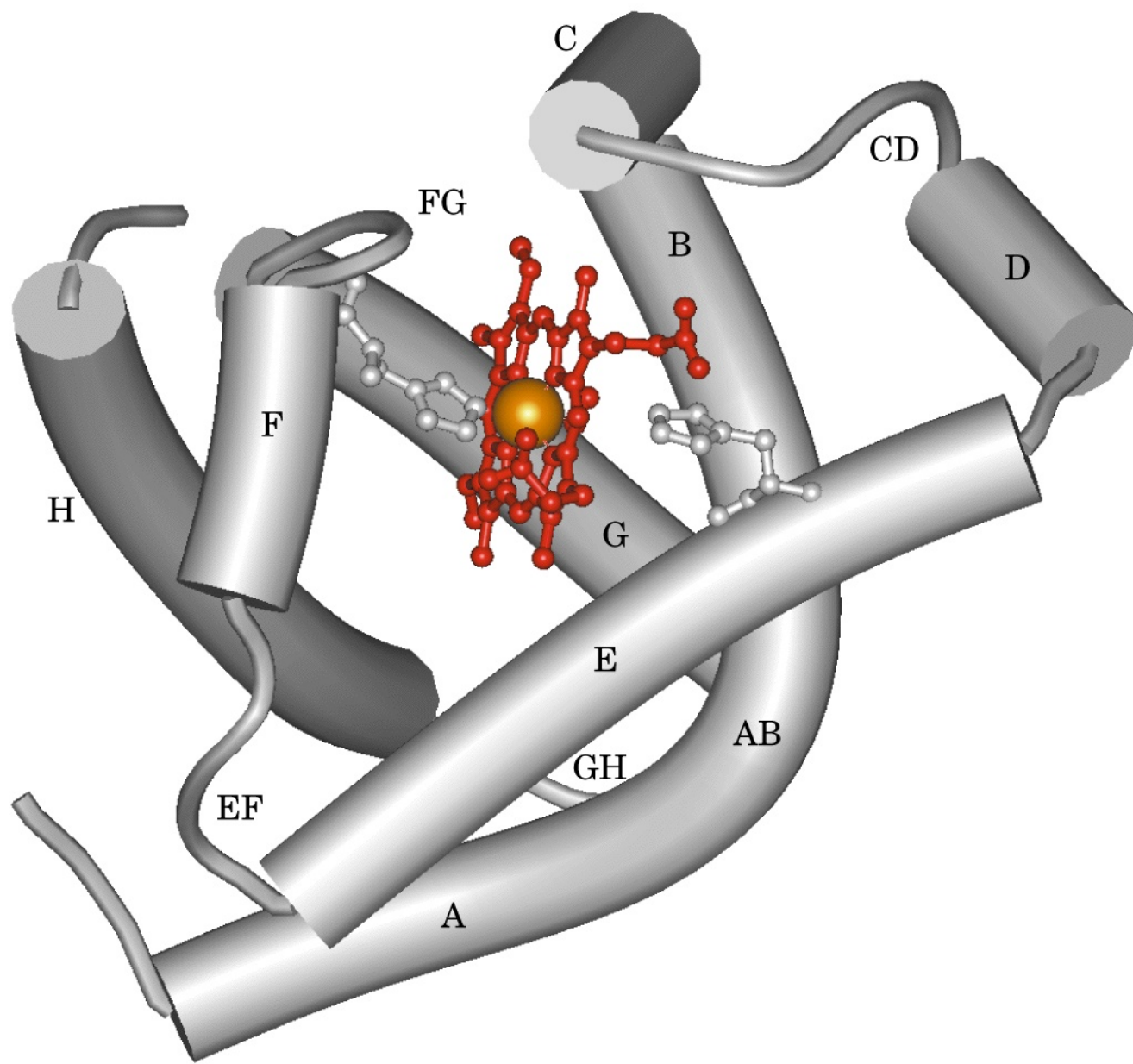
* % dei residui impegnati

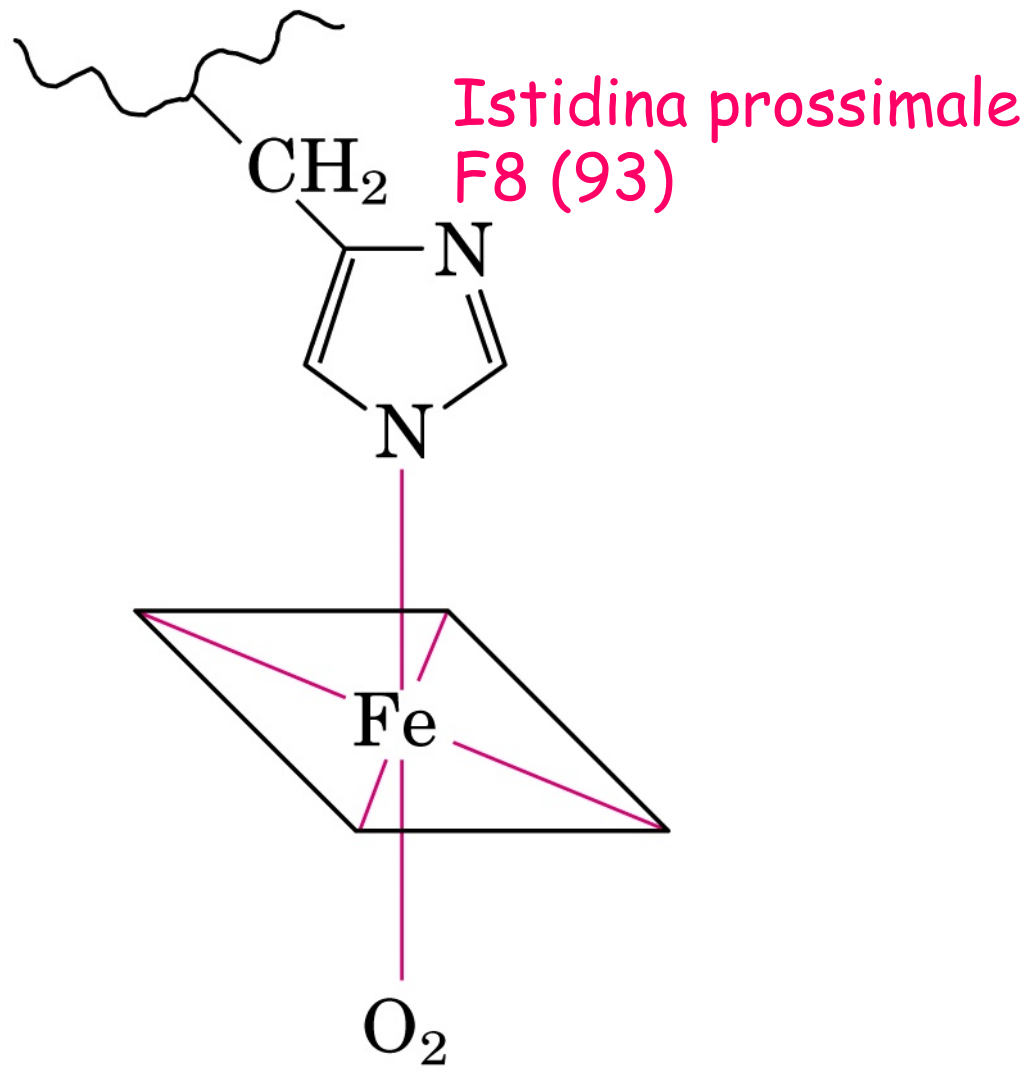


Myoglobina



Myoglobina

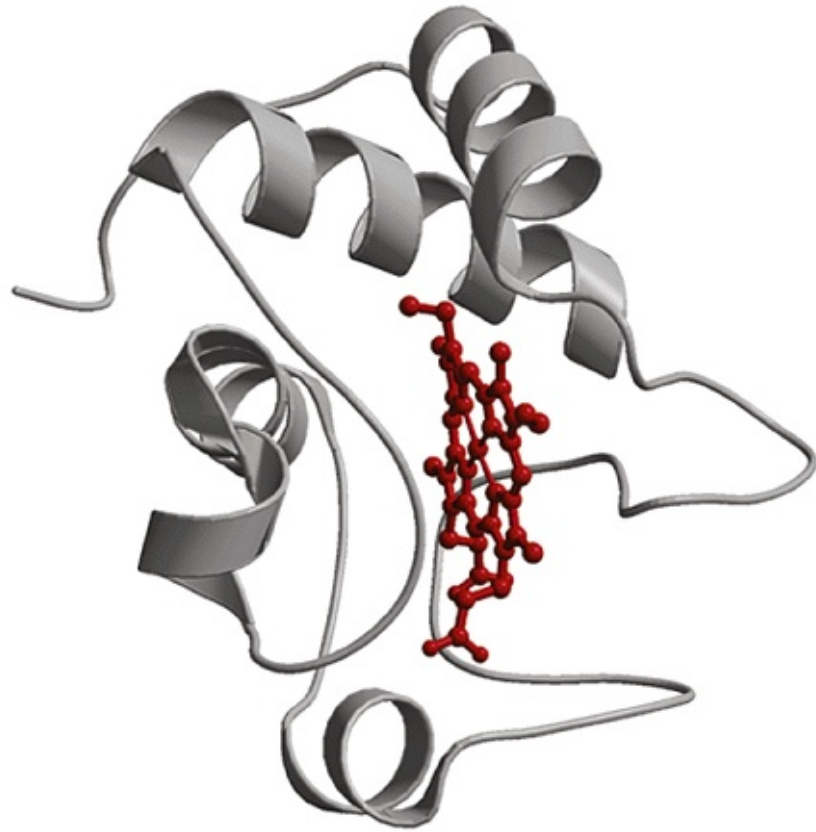




Proteine globulari

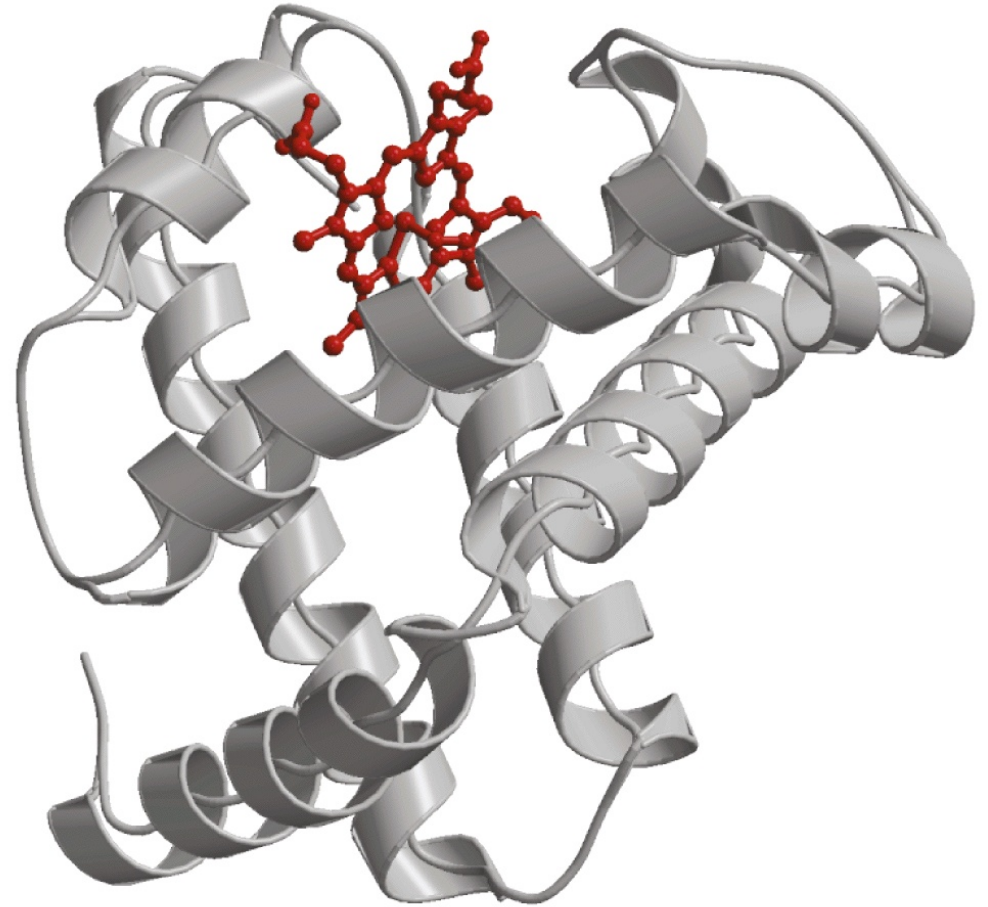
	NUMERO DI AA	α -ELICA %	β -STRUTTURA %
Mioglobina	153	78	0
Citocromo C	104	39	0
Lisozima	129	40	12
Ribonucleasi	124	26	35
Chimotripsina	241	14	45

Le proteine globulari hanno strutture terziarie diverse e con differenti % di strutture secondarie



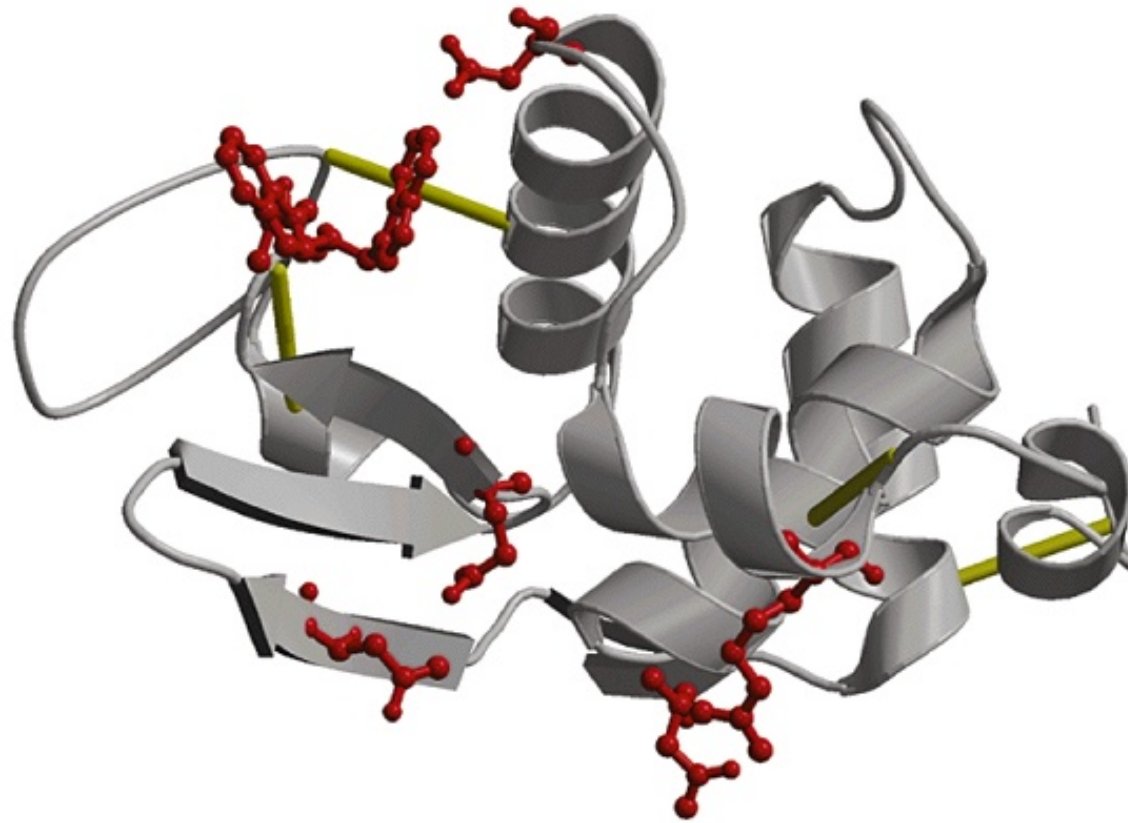
Citocromo C

39% α elica



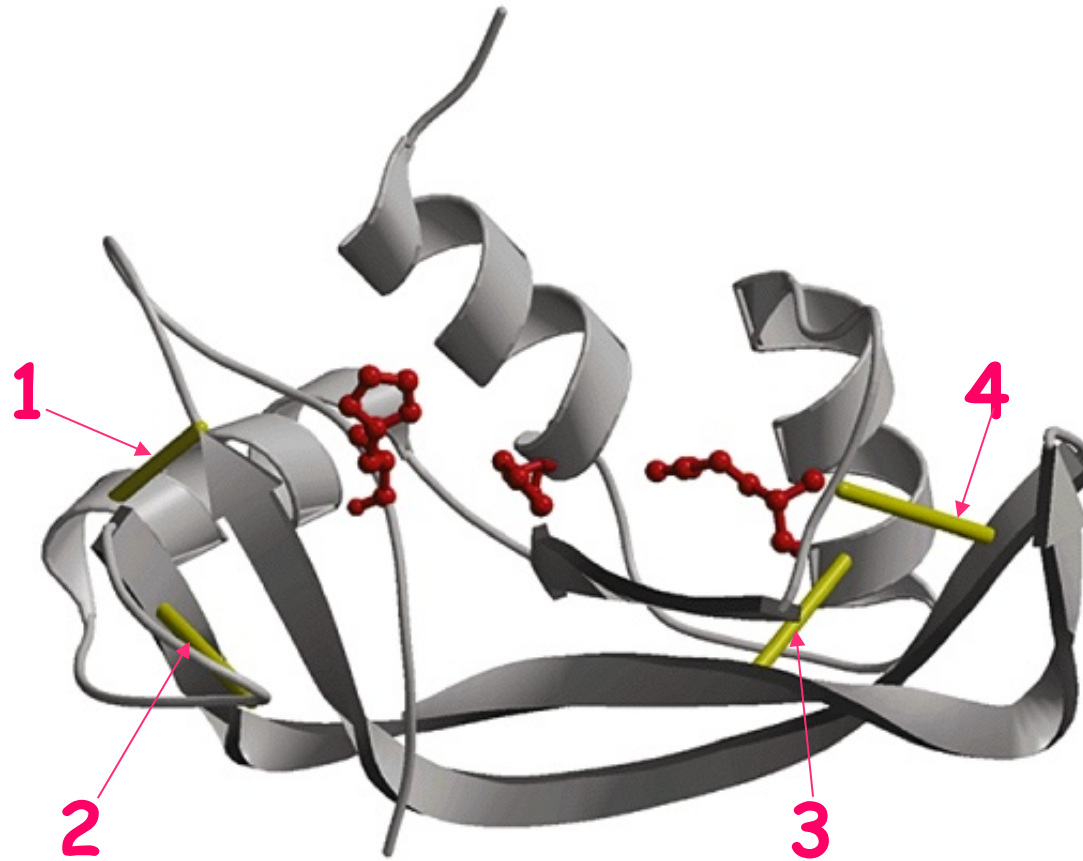
Mioglobina

78% α elica



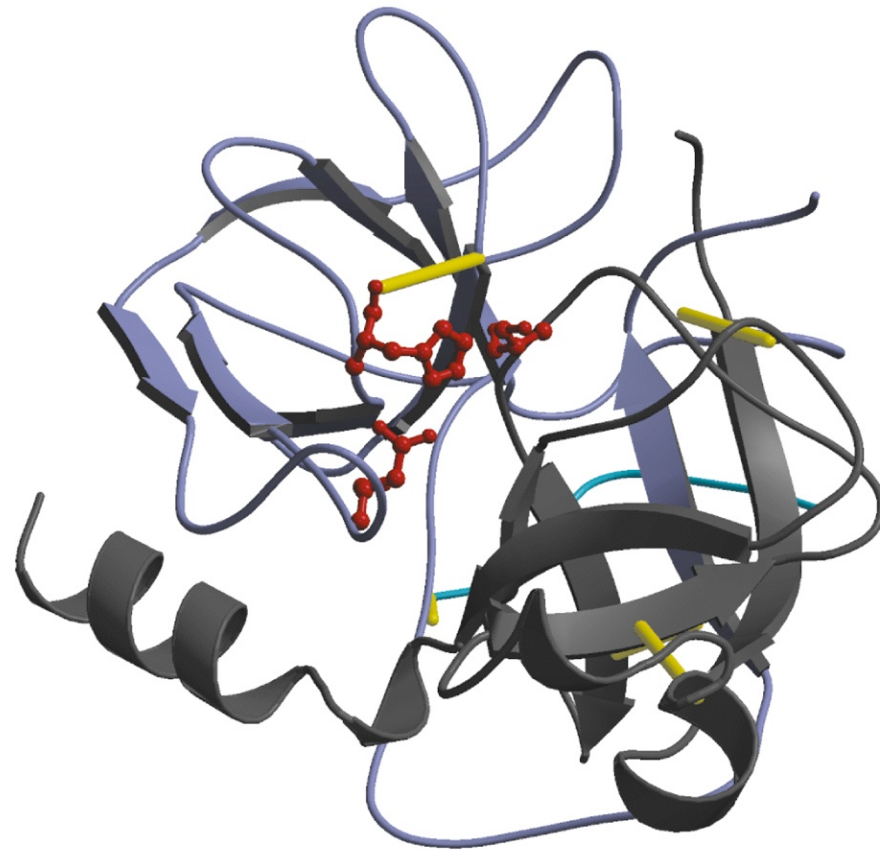
Lisozima

40% α elica 12% conformazione β



Ribonucleasi

26% α elica 35% conformazione β

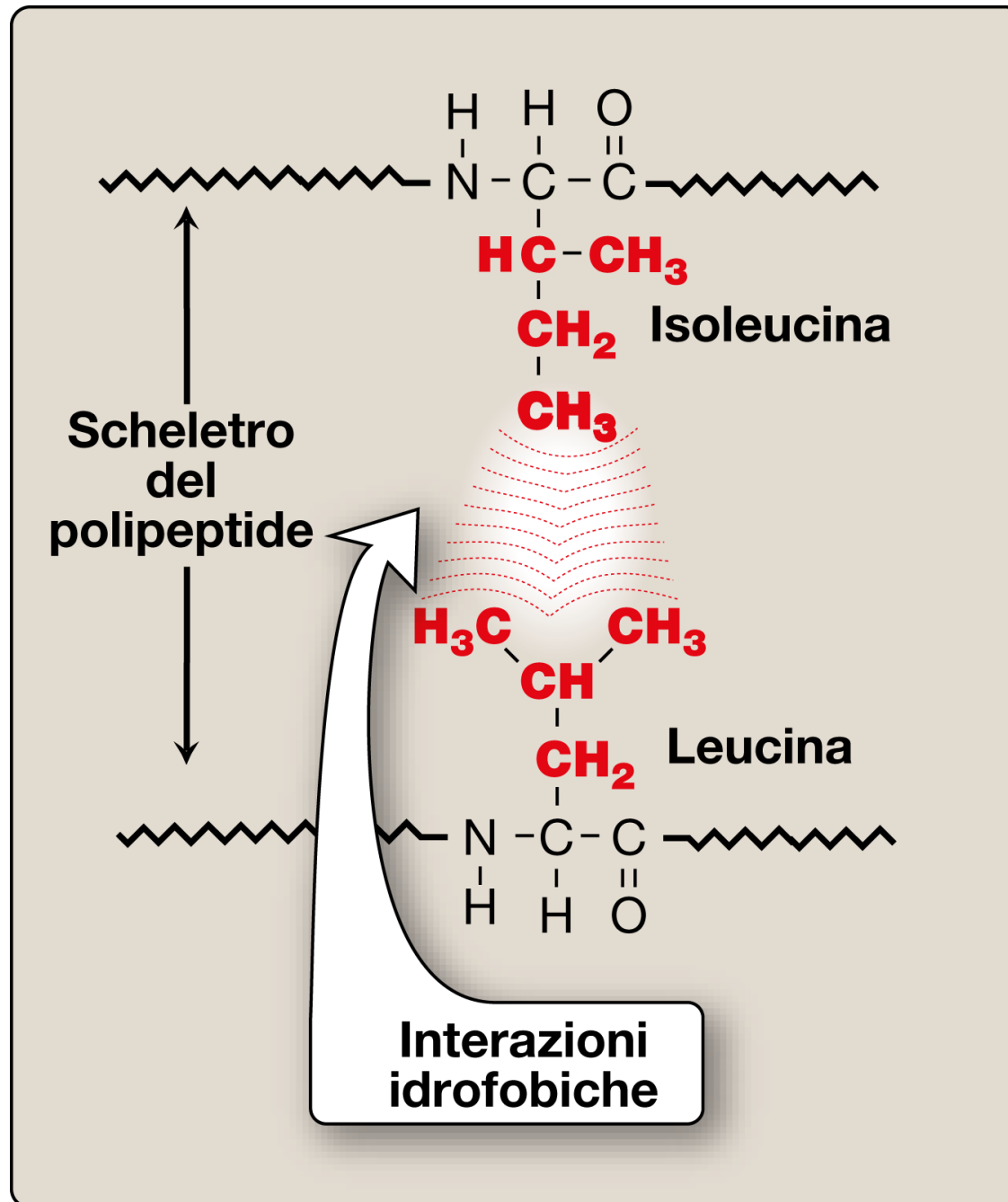


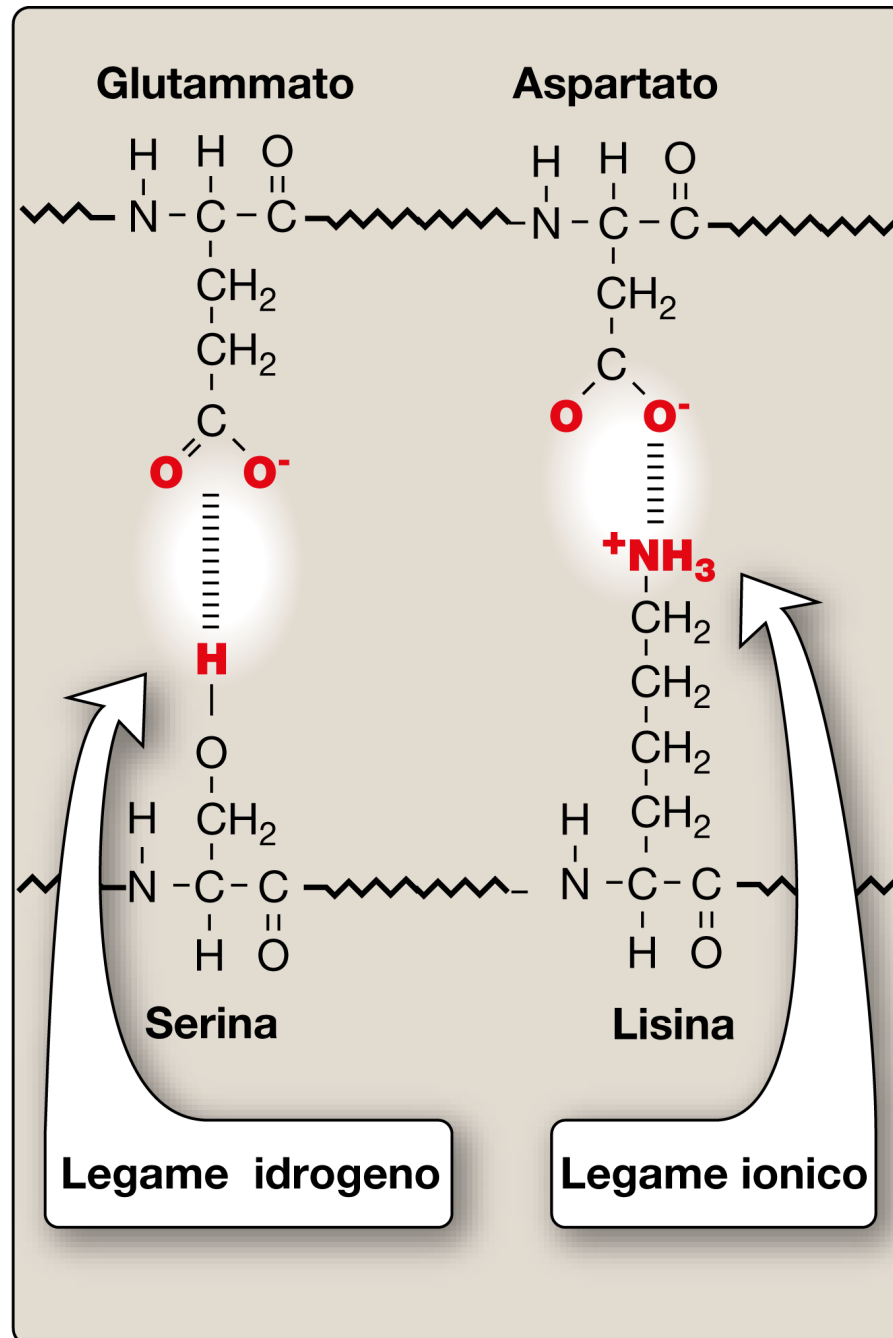
Chimotripsina

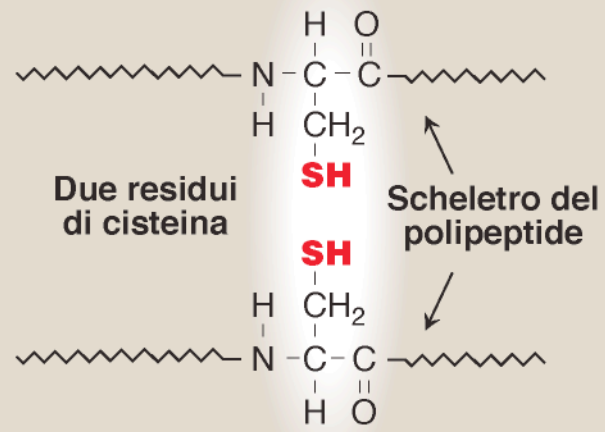
14% α elica 45% conformazione β

Fattori che stabilizzano la struttura terziaria

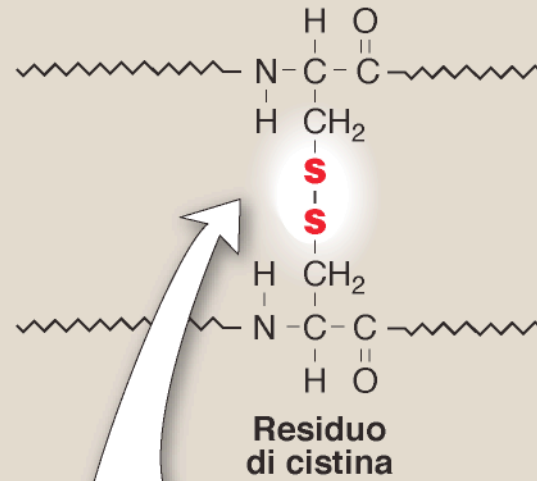
- Interazioni idrofobiche
- Interazioni di van der Waals
- Legami idrogeno
- Interazioni carica-carica
- Formazione di ponti disolfuro







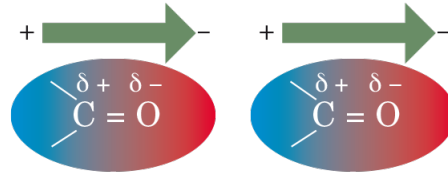
Un ossidante
(per esempio l'O₂)



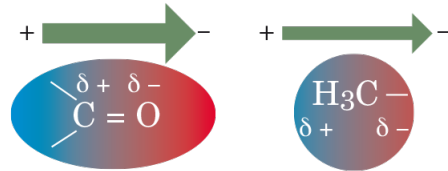
Legame
disolfuro

Forze di Van der Waals

(a) Interazioni tra dipoli permanenti







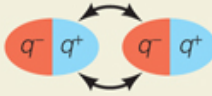
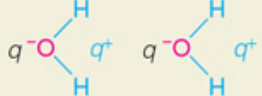
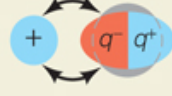

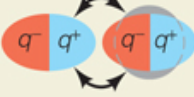

(b) Interazioni dipolo-dipolo indotto



(c) Forze di dispersione di London



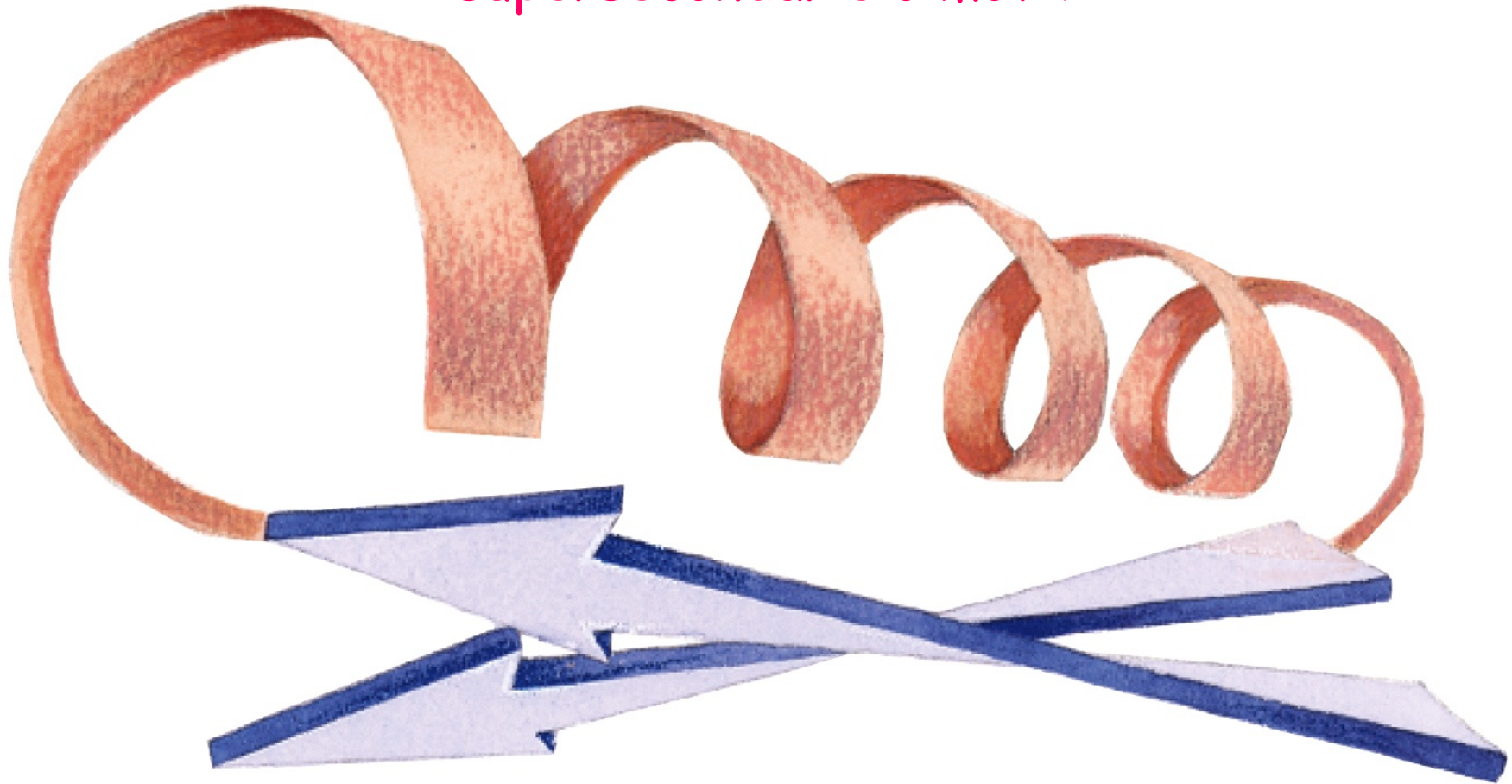
Lo spessore della freccia indica la forza di ciascun dipolo

Tipi di interazione	Modello	Esempio
<p>(a) Carica-carica</p> <p>Forza non direzionale a lungo raggio</p>		
<p>(b) Carica-dipolo</p> <p>Dipende dall'orientamento del dipolo</p>		
<p>(c) Dipolo-dipolo</p> <p>Dipende dai reciproci orientamenti dei dipoli</p>		
<p>(d) Carica-dipolo indotto</p> <p>Dipende dalla polarizzabilità della molecola nella quale viene indotto il dipolo</p>		
<p>(e) Dipolo-dipolo indotto</p> <p>Dipende dalla polarizzabilità della molecola nella quale viene indotto il dipolo</p>		

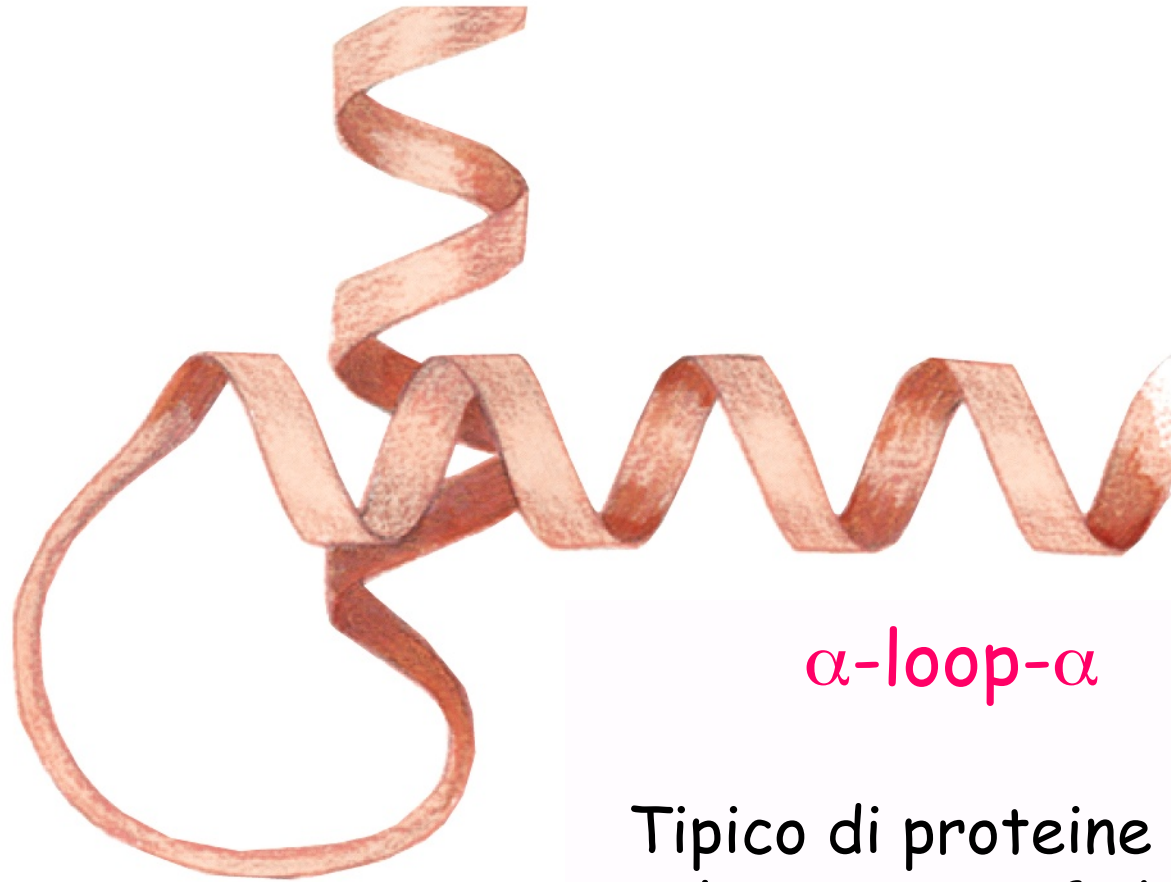
Strutture supersecondarie o motivi o ripiegamenti

Un avvolgimento polipeptidico caratteristico formato da due o più elementi di struttura secondaria ed elementi di connessioni tra essi

Strutture
supersecondarie o motivi



Ansa β - α - β



α -loop- α

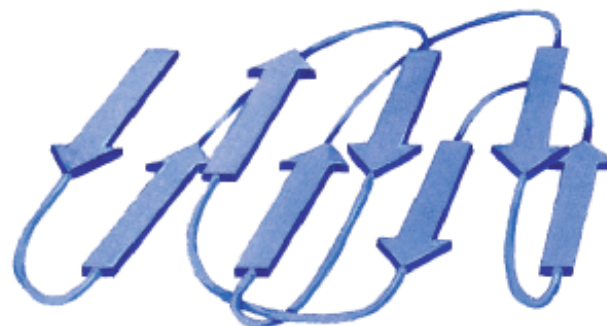
Tipico di proteine che
legano specifiche
sequenze di DNA



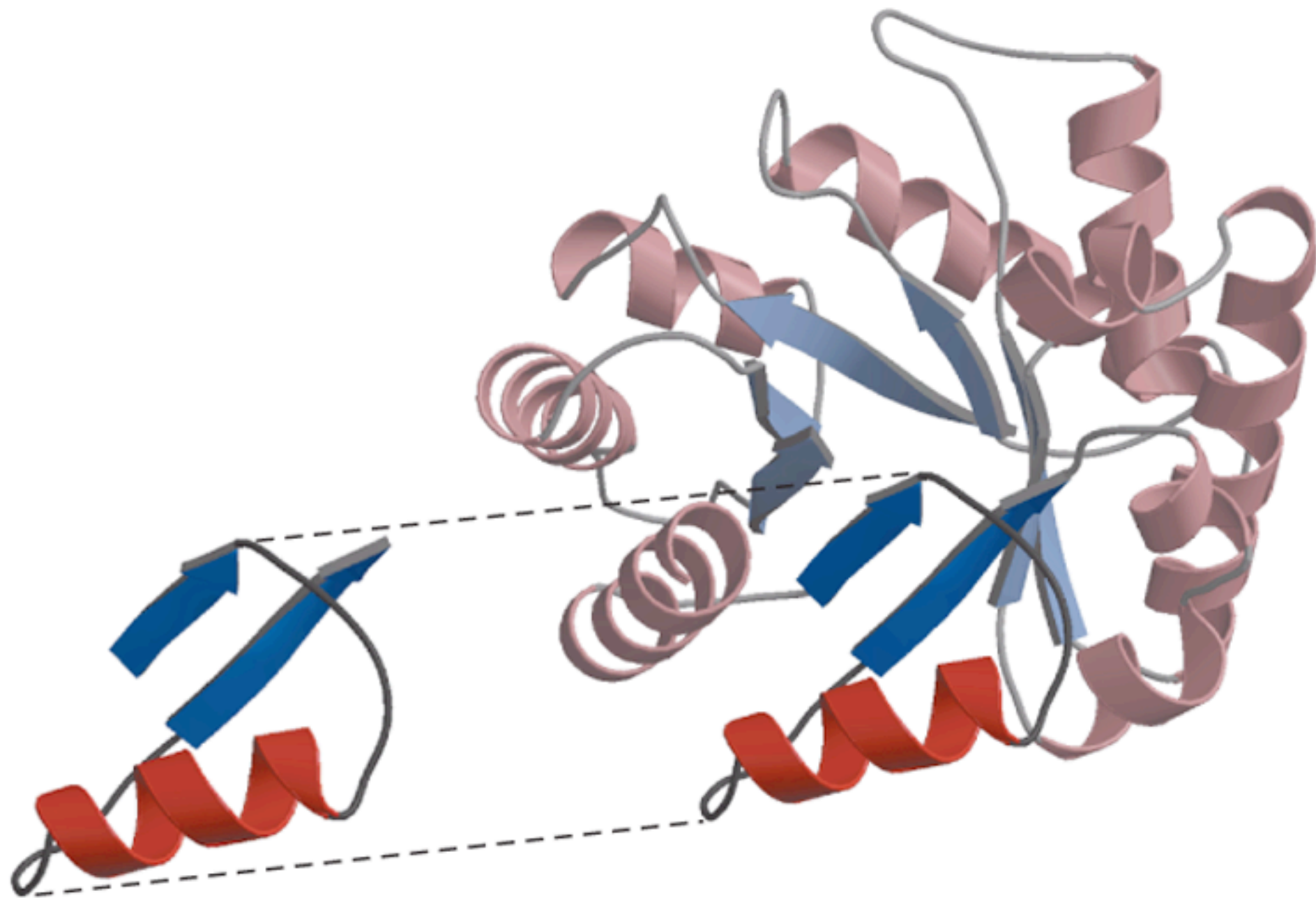
Barile β



(b) Connessioni tipiche
in un motivo tutto β

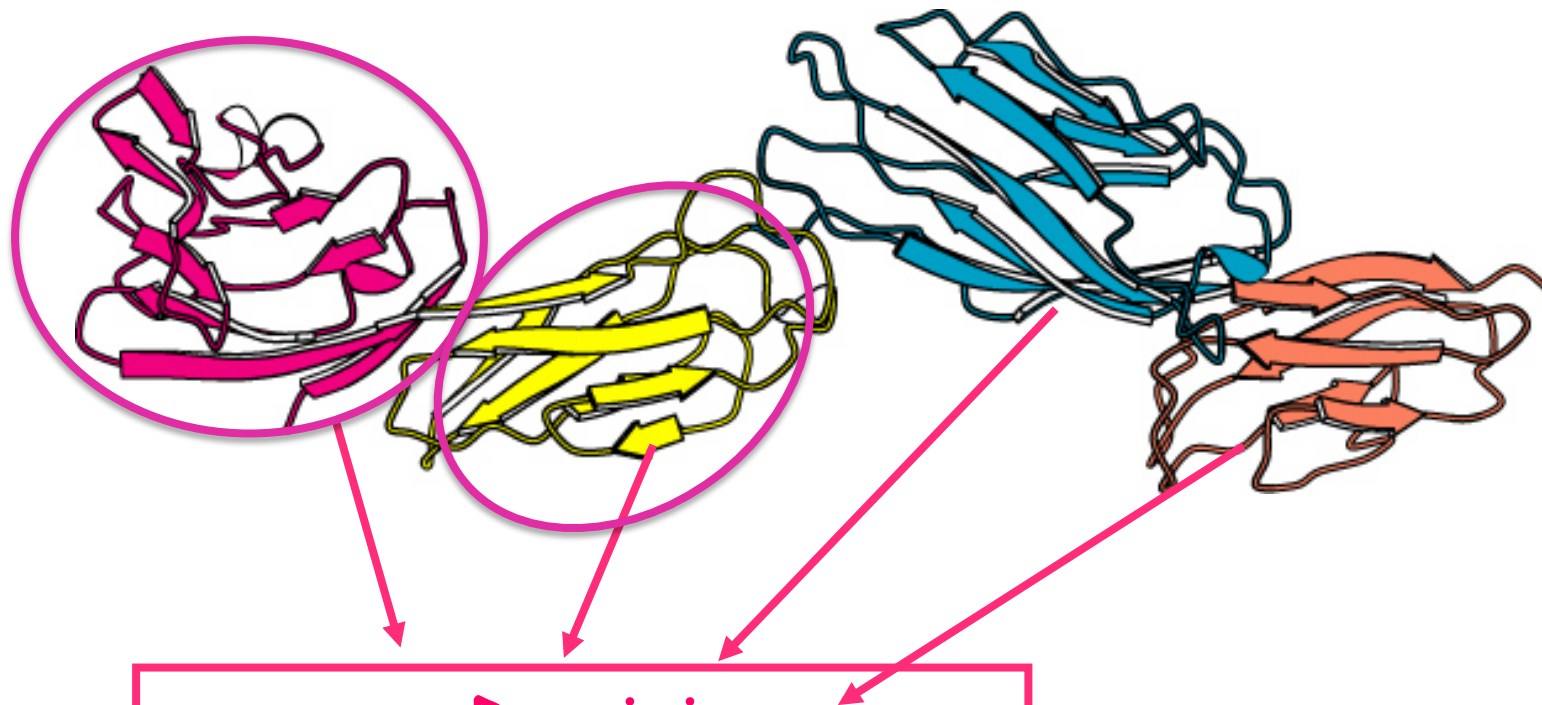


Connessioni incrociate
(non osservate)



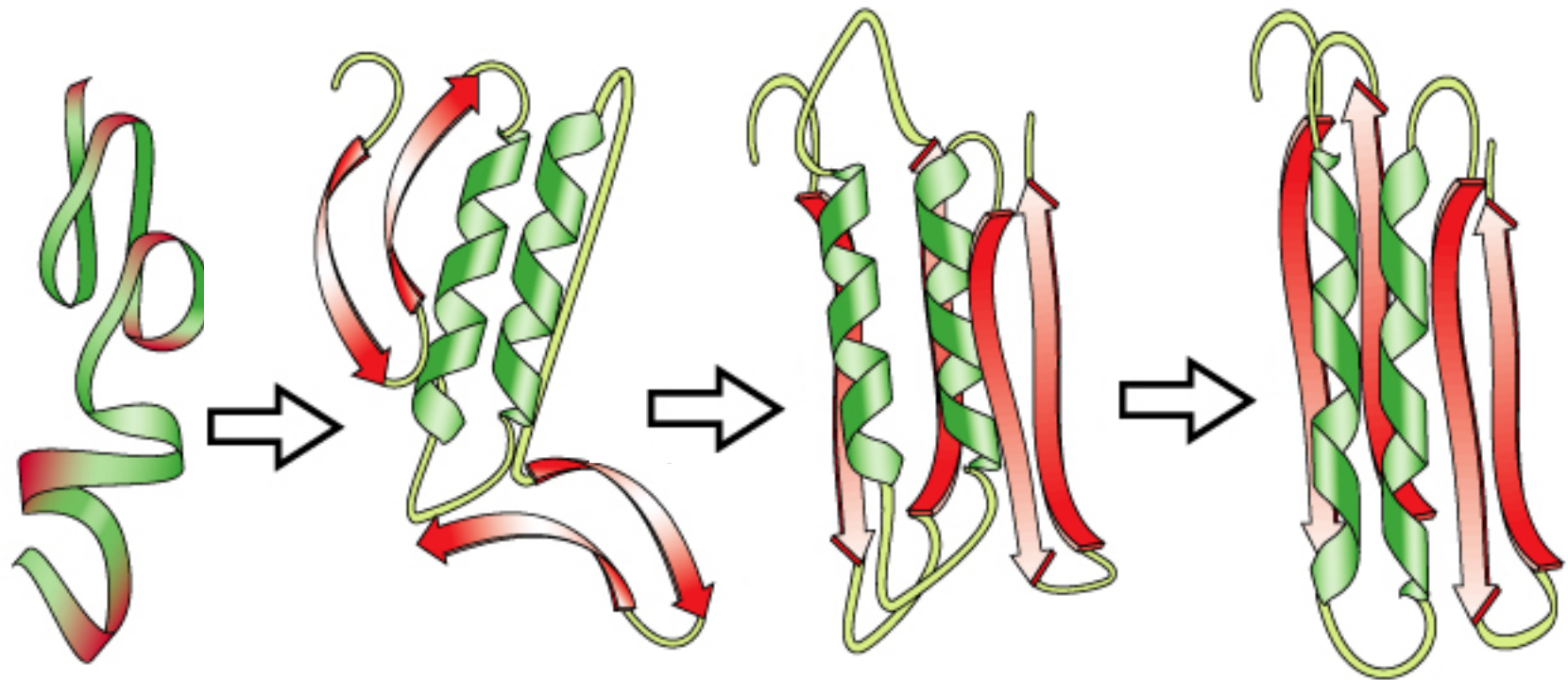
Cappio β - α - β

Barile α/β



Domini

Regioni compatte globulari di dimensioni variabili (30-400 amminoacidi) in parte indipendenti per struttura e funzione



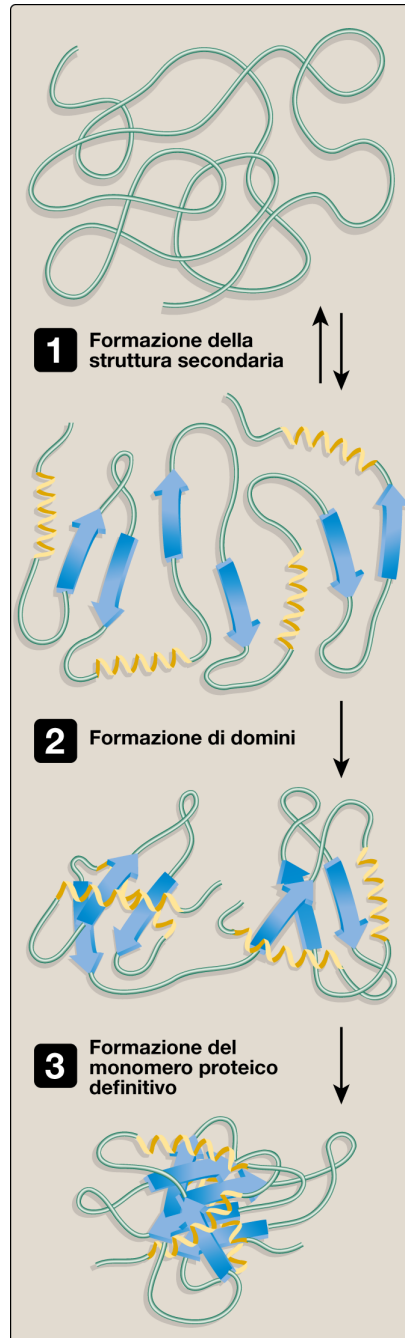
Proteina
denaturata

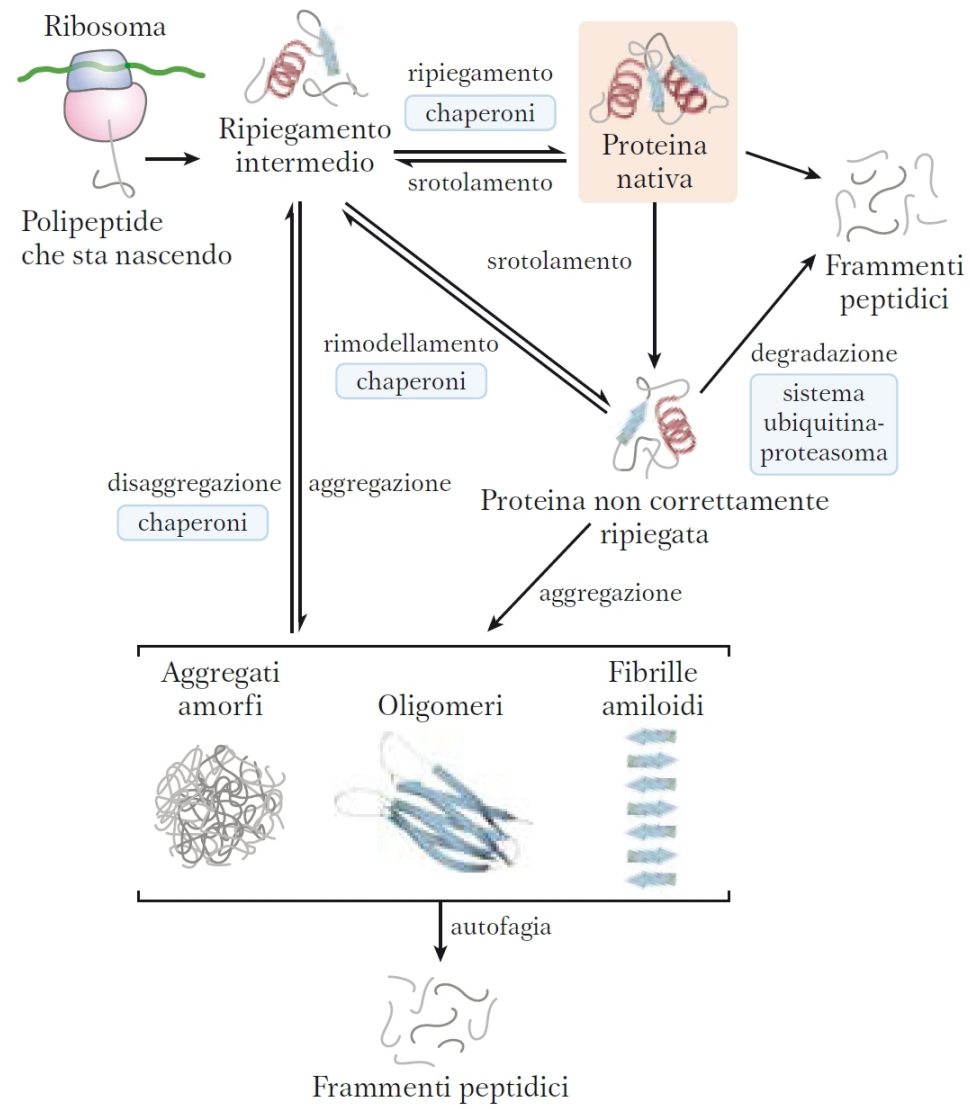
Struttura
secondaria

Struttura
supersecondaria

Proteina
nativa

Chaperoni molecolari → Hsp70





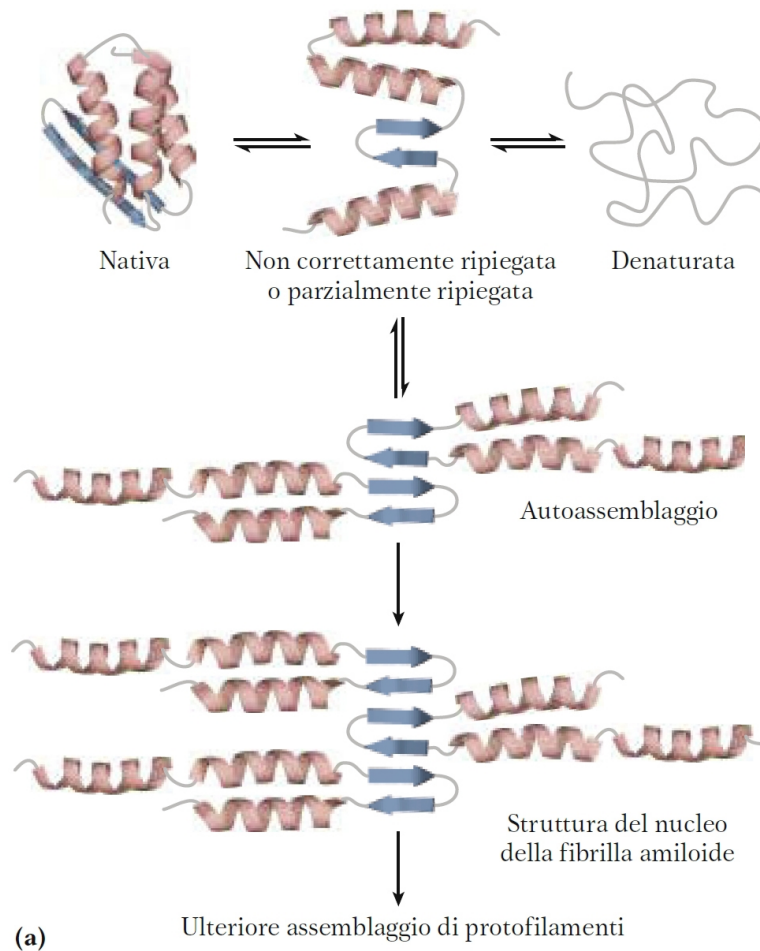
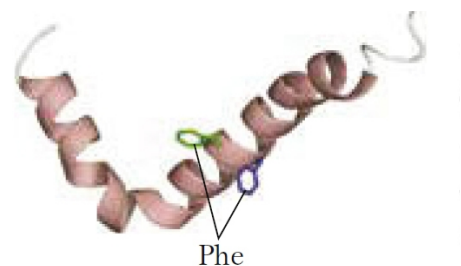


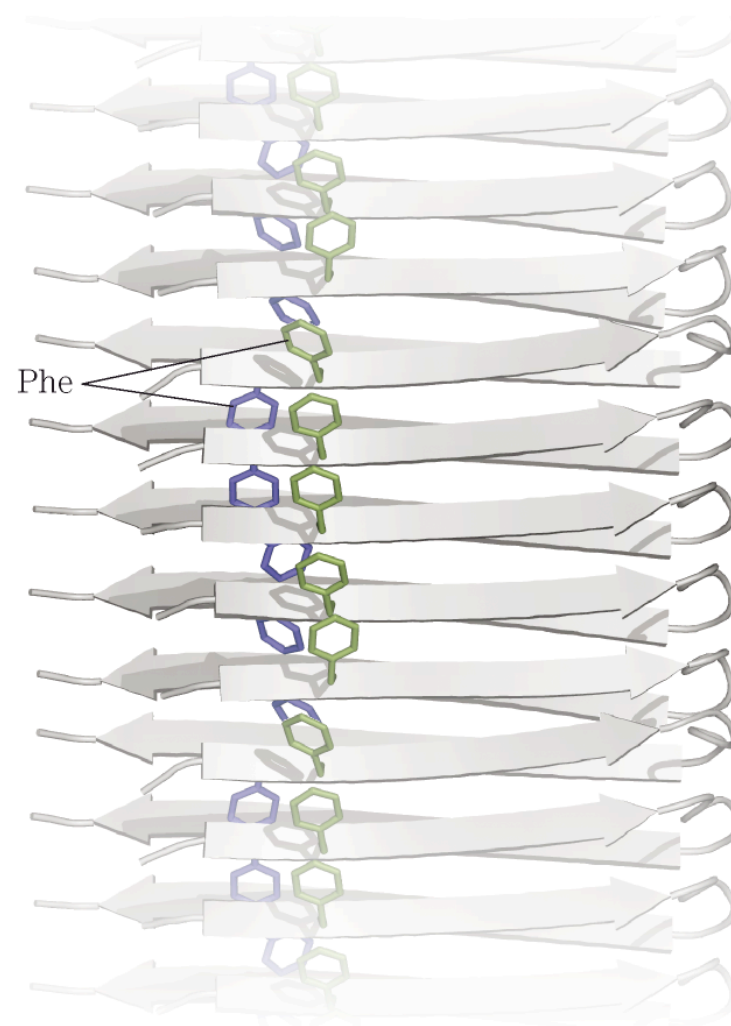
Figura 4.32 Formazione delle fibrille amiloidi che causano malattie. (a) Molecole proteiche, la cui normale struttura comprende regioni a foglietto β che vanno incontro a un avvolgimento parziale. In un piccolo numero di molecole, prima che si completi l'avvolgimento normale, le regioni a foglietto β di un polipeptide si associano con le stesse regioni di un altro polipeptide, formando il nucleo di una struttura amiloide. Altre molecole proteiche si associano lentamente all'amiloide, che si estende a forma di fibrilla.

Formazione delle fibrille amiloidi che causano malattie

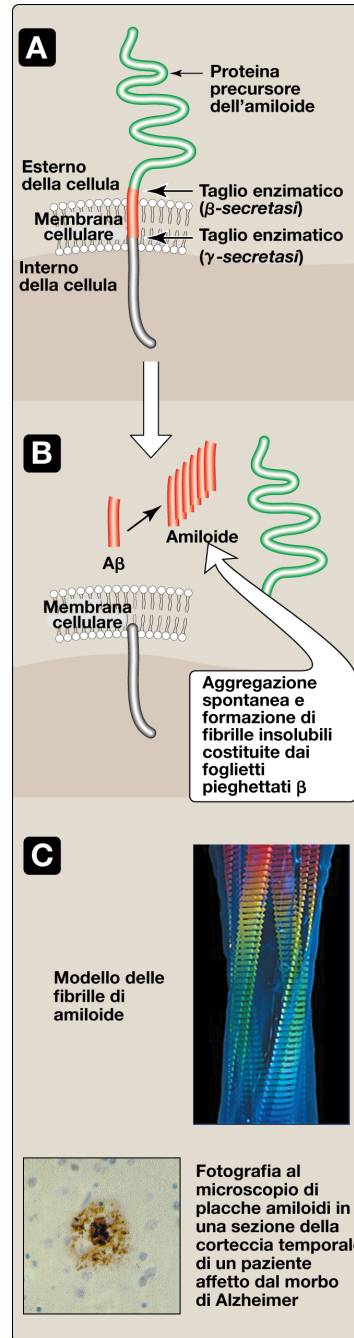


(b) Peptide β amiloide

La scissione proteolitica di una proteina più grande rilascia il peptide β amiloide formato da qualche decina di residui aminoacidici. Questo peptide è instabile, perde le sue strutture ad α elica che diventano **conformazioni β** e formano **foglietti β paralleli** presenti nelle **fibrille amiloide**

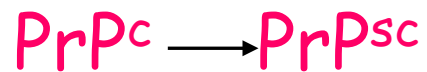
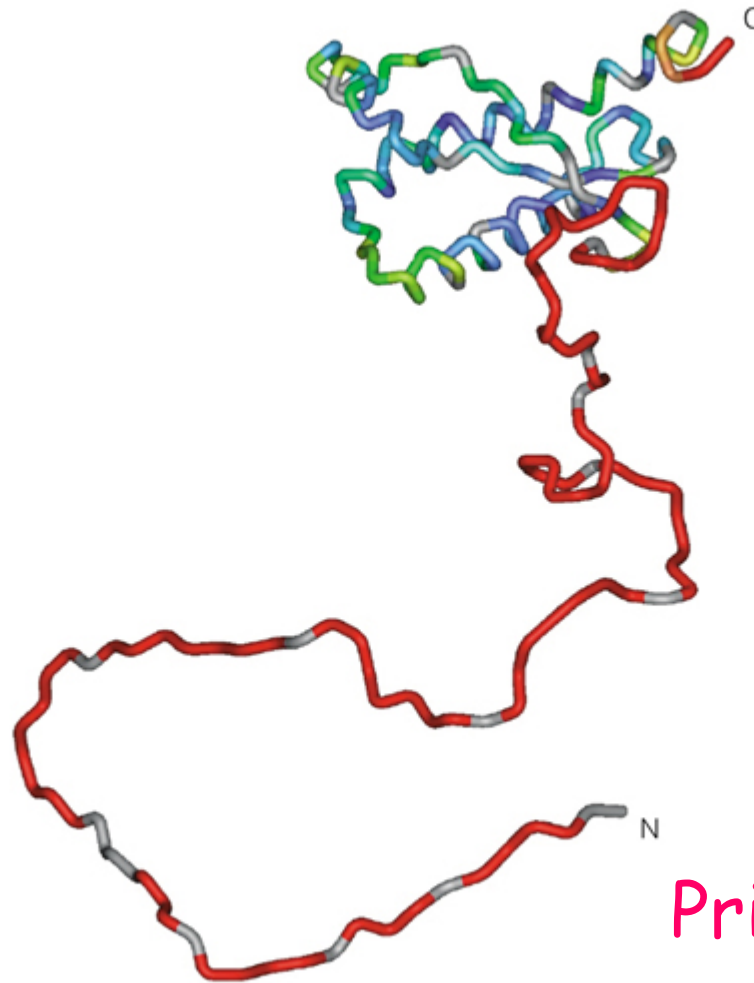


Fibrille amiloidi

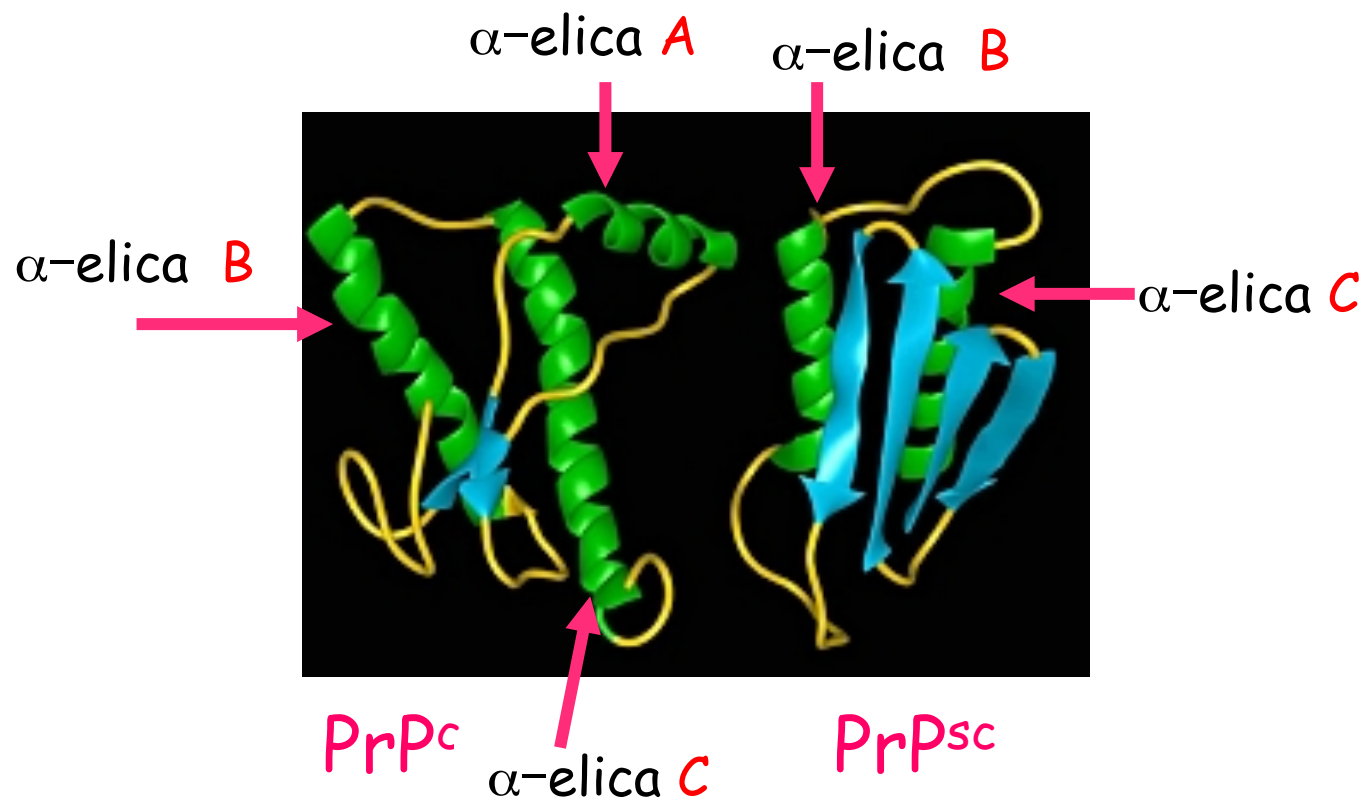


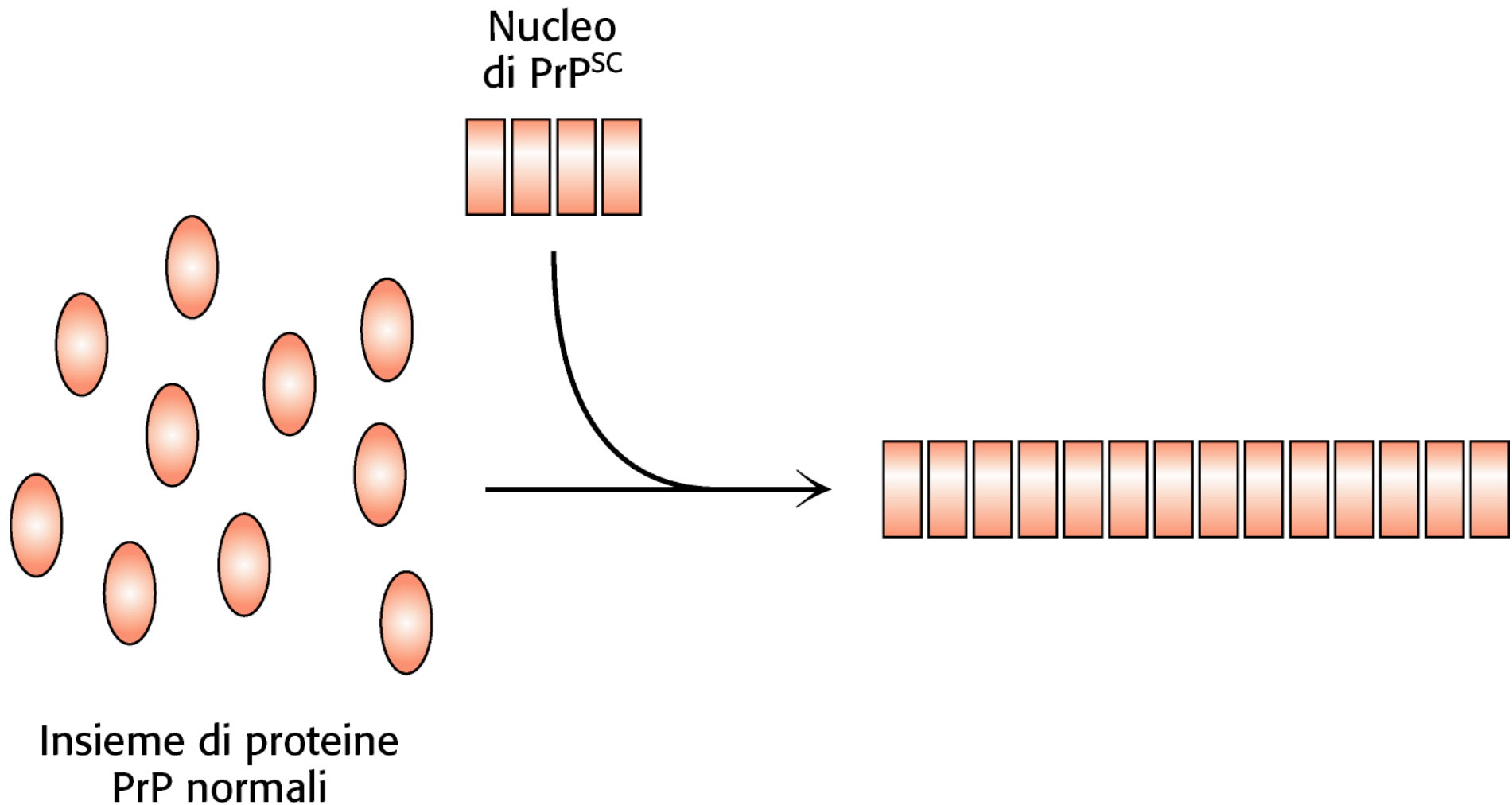
La malattia da prione

PrP^C Prion Related Protein Cellular



PrP^{Sc} Sc sta per Scrapie (encefalopatia della pecora trasmessa dal prione)





“La malattia di Creutzfeldt-Jakob” è l’encefalopatia spongiforme dell’uomo trasmessa dal prione

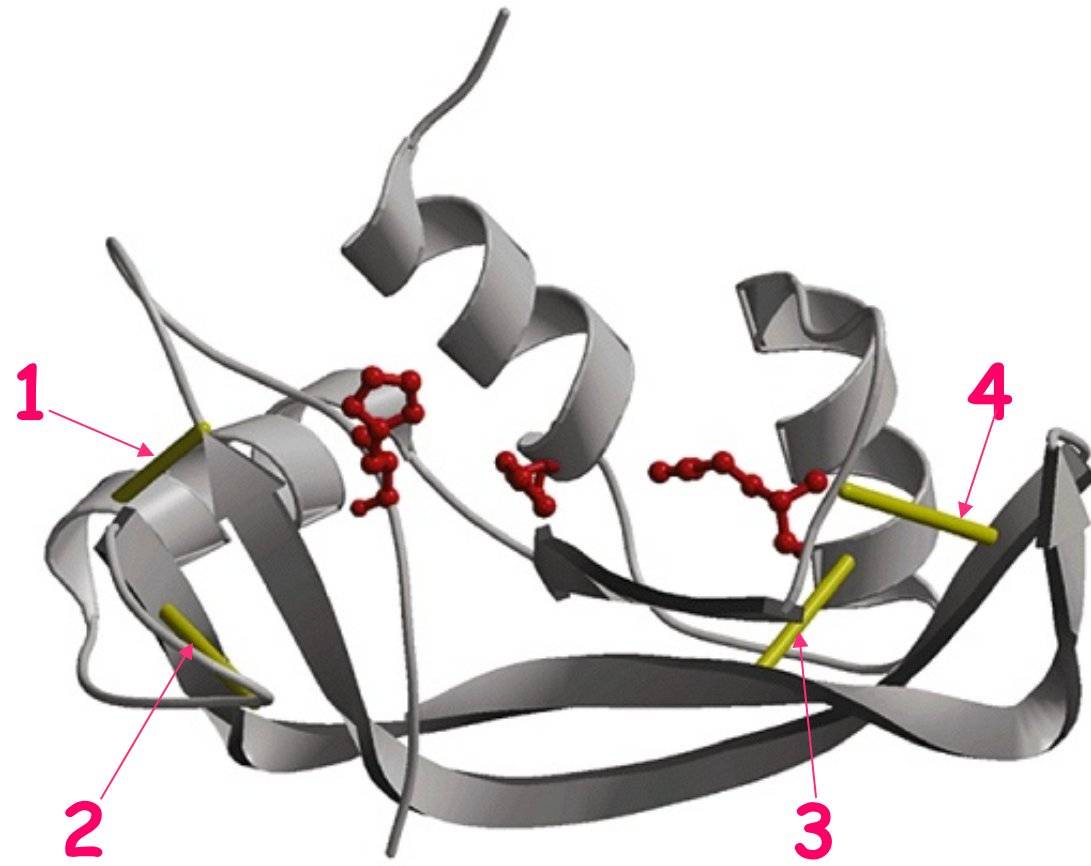
Agenti denaturanti

- Calore
- pH estremi
- alte concentrazioni saline
- Solventi organici
- Detergenti ed urea

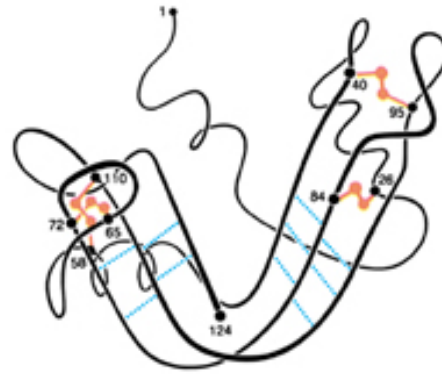
Conformazione nativa

Conformazione termodinamicamente più stabile a cui è associata l'attività biologica ovvero **conformazione funzionale**

Tutte le informazioni necessarie per il ripiegamento di una proteina nella sua **conformazione nativa** sono contenute nella sua struttura primaria

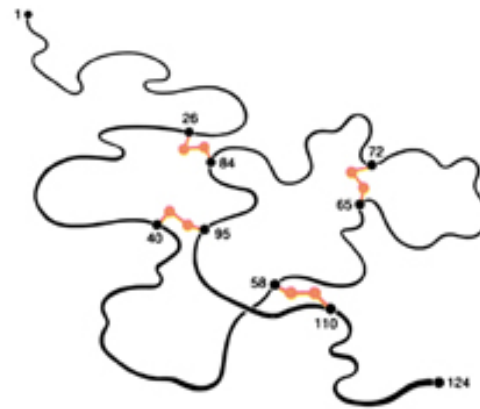


Ribonucleasi



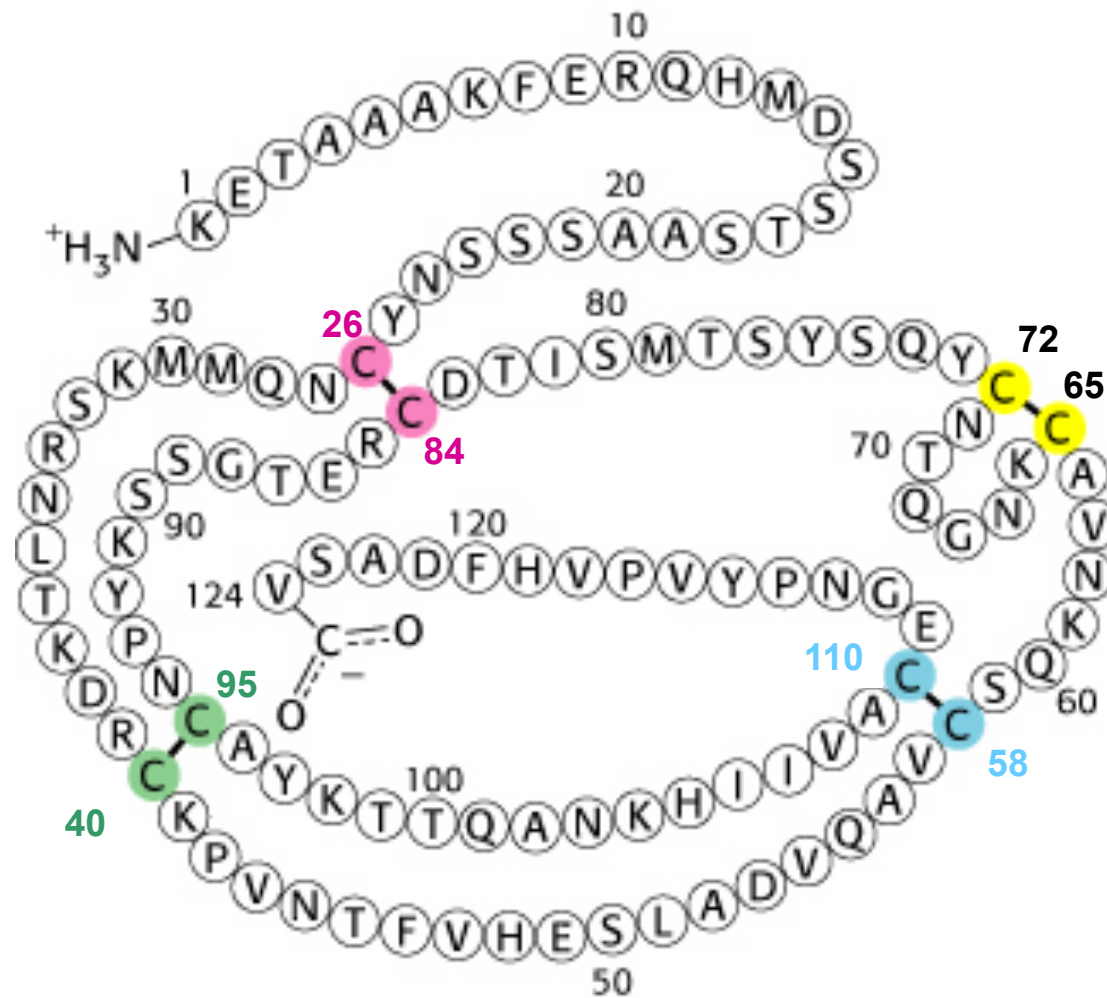
Molecola nativa

Rinaturazione \rightleftharpoons Denaturazione

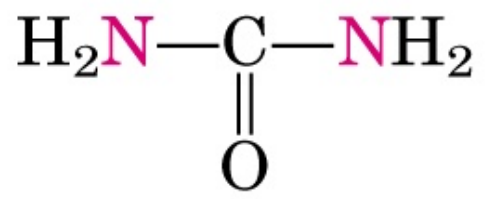
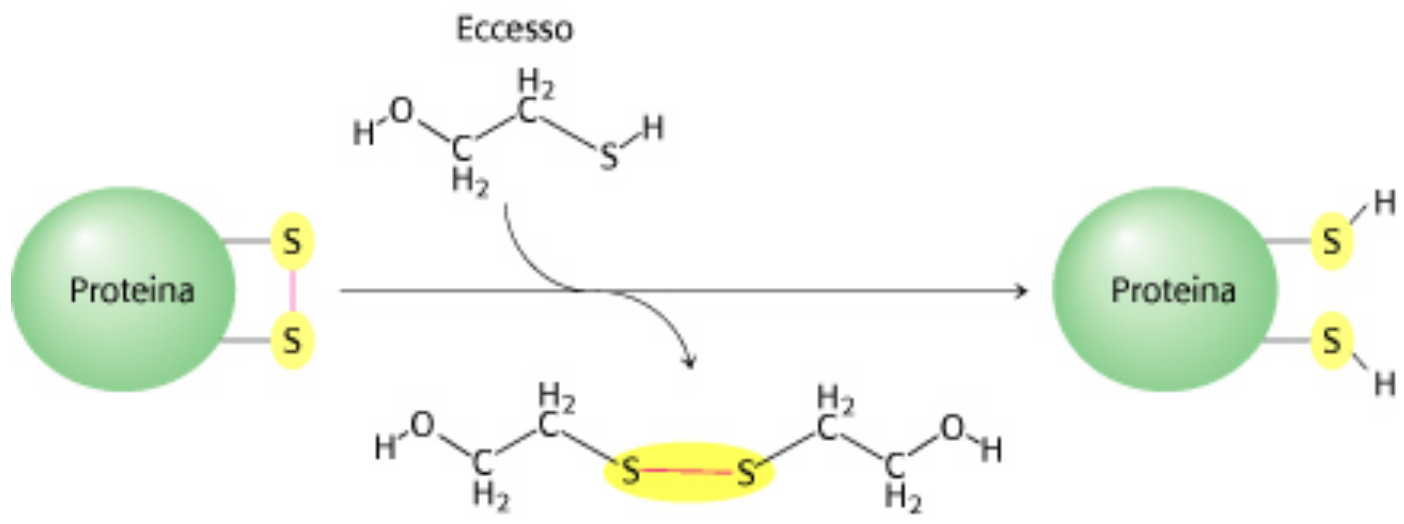


Molecola denaturata

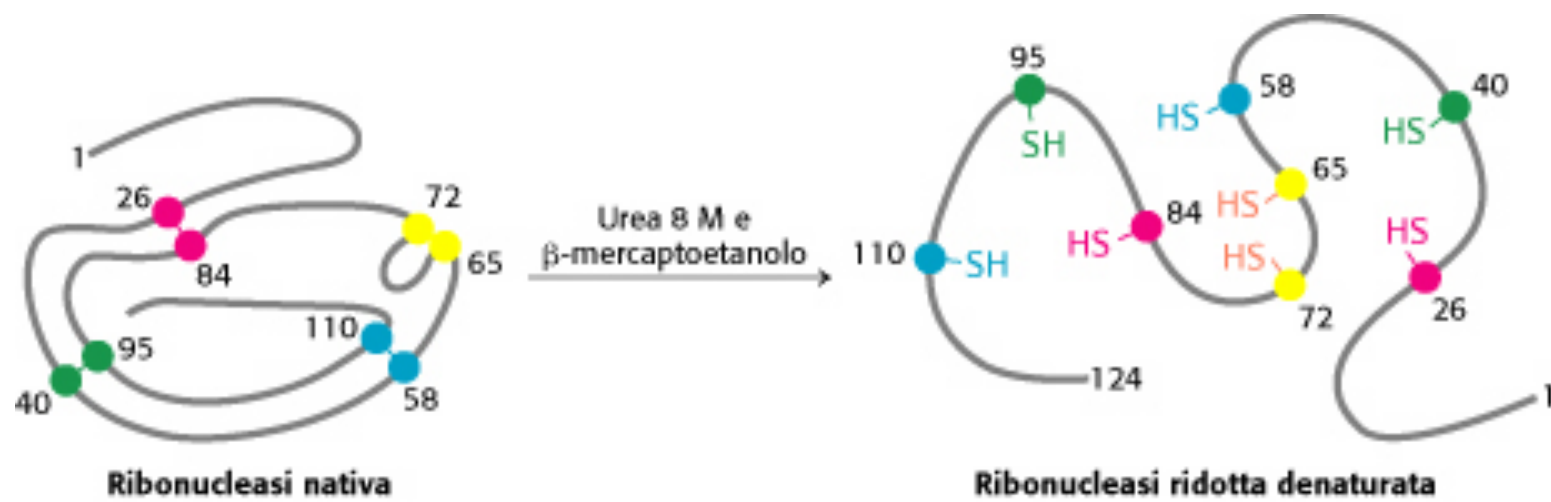
(a)

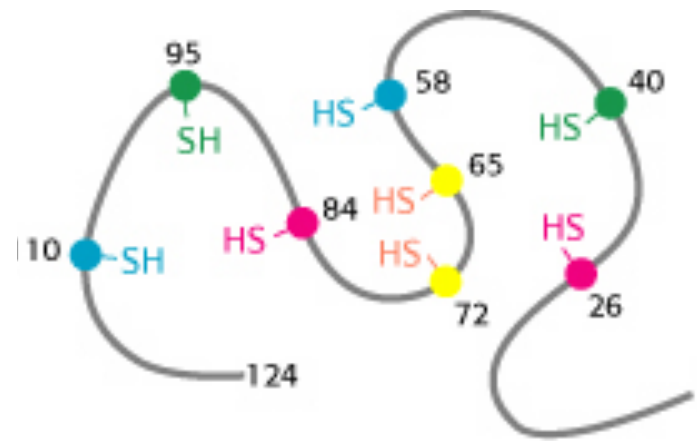


ribonucleasi



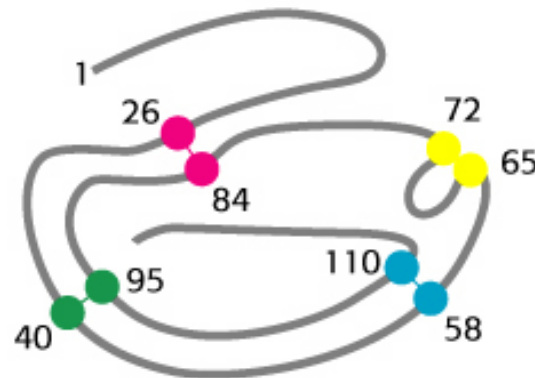
Urea





Ribonucleasi ridotta denaturata

↓
Allontanamento
degli agenti
denaturanti



Ribonucleasi nativa

Nonostante ci siano 105 serie di 4
coppie diverse, i ponti disolfuro si
riformano nelle stesse posizioni
della proteina nativa