

# Le Proteine

**Le proteine sono** le biomolecole più abbondanti negli organismi viventi, rappresentando **più del 50%** del peso secco di animali e batteri.

Tutte **le proteine sono polimeri** di venti tipi diversi di amminoacidi e **differiscono** tra loro per il **numero**, la **composizione** e la **sequenza** degli amminoacidi.

# Classificazione delle proteine

Le proteine possono essere classificate in:

1. **Proteine semplici** se costituite solo da amminoacidi.
2. **Coniugate** se alla proteina è legato un gruppo non proteico, indicato con il termine di gruppo prostetico.

In base alla natura chimica del gruppo prostetico sono distinte in:

**Glicoproteine**, se il gruppo prostetico è uno zucchero.

**Lipoproteine**, se è un lipide.

**Nucleoproteine**, se le proteine sono complessate con acidi nucleici.

**Emoproteine**, se la frazione non proteica è il gruppo eme.

**Metalloproteine**, se contenenti ioni metallici.

**Fosfoproteine**, se il gruppo prostetico è l'acido fosforico.

**Flavoproteine**, se i gruppi prostetici sono i nucleotidi flavinici.

# Classificazione delle proteine

Le proteine possono essere classificate in:

## Proteine a funzioni dinamiche

- enzimi
- ormoni
- recettori
- trasportatori
- regolatori trascrizionali

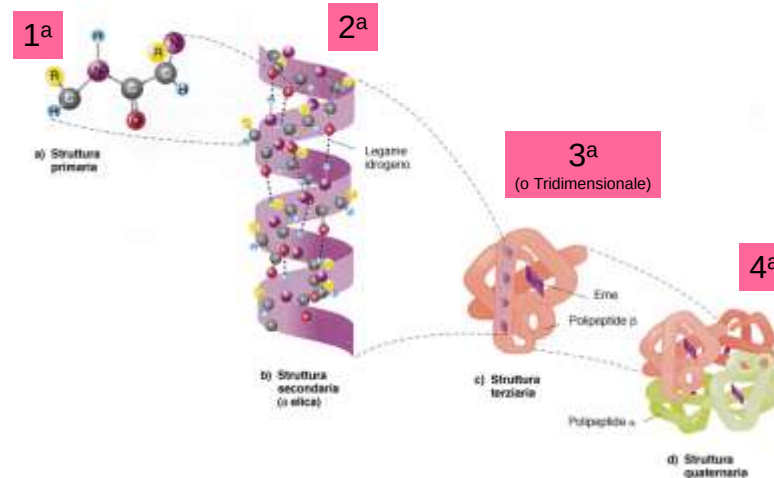
## Proteine a funzioni statiche

- proteine di supporto
- proteine strutturali

# Organizzazione strutturale delle proteine

**Ogni proteina presenta diversi livelli di organizzazione** che si integrano originando la sua conformazione tridimensionale specifica.

La sola sequenza di a.a. determina la struttura della proteina



Le proteine hanno **4 LIVELLI DI STRUTTURA**

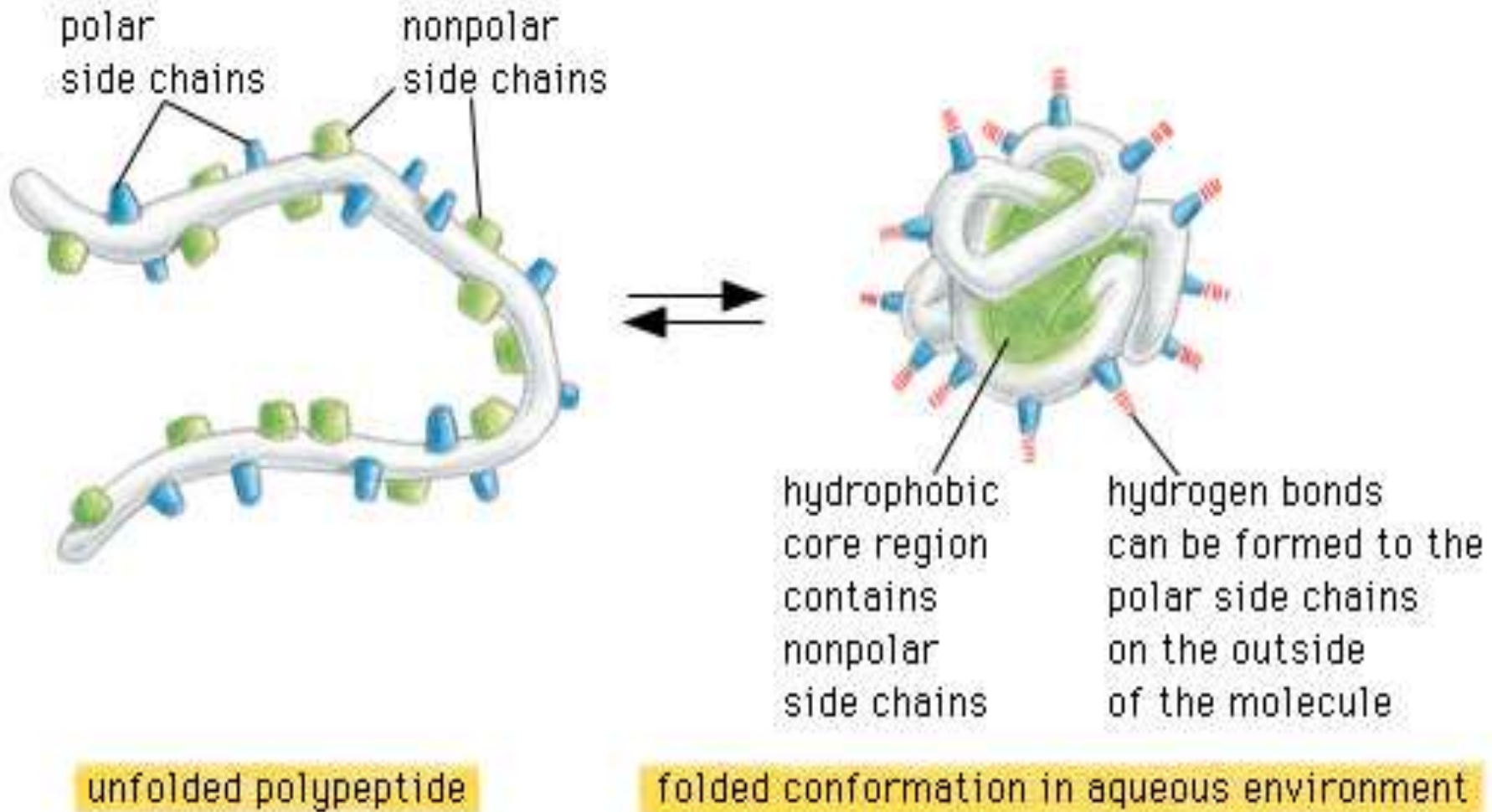
# Struttura primaria:

è data

dalla **sequenza amminoacidica** nella catena polipeptidica;

Ile Asn Glu Gly Phe Asp Leu Leu Arg Ser Gly

Le proteine devono ripiegarsi per raggiungere una **conformazione produttiva** per la funzione



# Folding delle proteine

**I fattori che si oppongono** al ripiegamento o “folding” delle proteine sono :

- 1) L' alta entropia conformazionale;**
- 2) Le interazioni delle catene laterali** degli amminoacidi **con l'acqua** (solvatazione).

# Folding delle proteine

Diversi eventi sono necessari per ottenere il ripiegamento di una proteina :

- 1) **Le catene laterali idrofobiche** degli amminoacidi **sono spinte all'interno** della struttura proteica;
- 2) **Numerosi legami idrogeno** si devono formare all'interno della proteina;
- 3) **Specifiche interazioni tra gruppi R** degli amminoacidi con cariche opposte possono stabilizzare la proteina.



# Struttura secondaria:

**Interessa tratti discreti** della catena polipeptidica (20/100 aa).

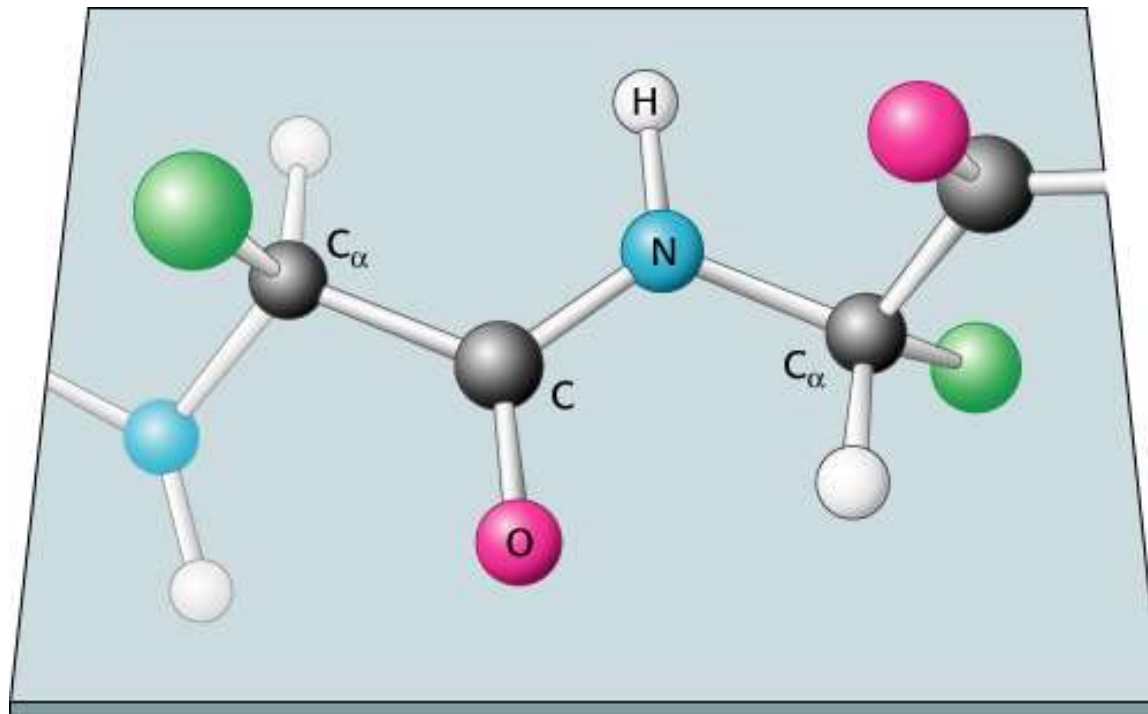
**La catena polipeptidica assume** nello spazio una **disposizione regolare e ripetitiva**.

**Questa disposizione** regolare e ripetitiva **è stabilizzata da legami idrogeno** tra il gruppo  $-NH-$  di un aminoacido e il gruppo  $-CO-$  di un altro aminoacido posto 4 residui dopo.

Le due principali strutture secondarie sono **l'alfa-elica** e la **struttura a foglietto beta**.

# Struttura secondaria:

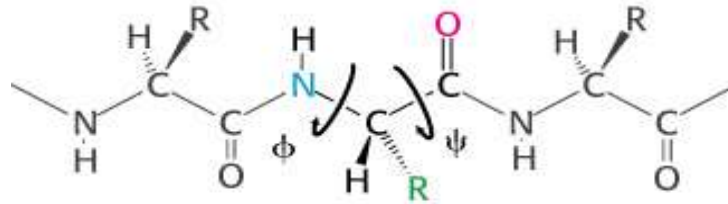
Il legame peptidico è **planare**



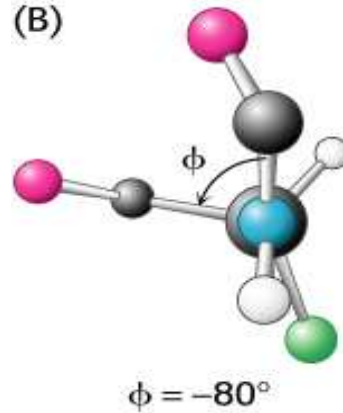
# Struttura secondaria :

Gli angoli **phi** e **psi** :

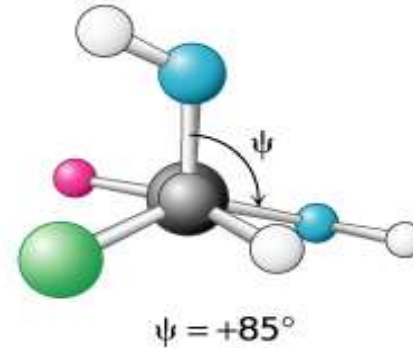
(A)



(B)

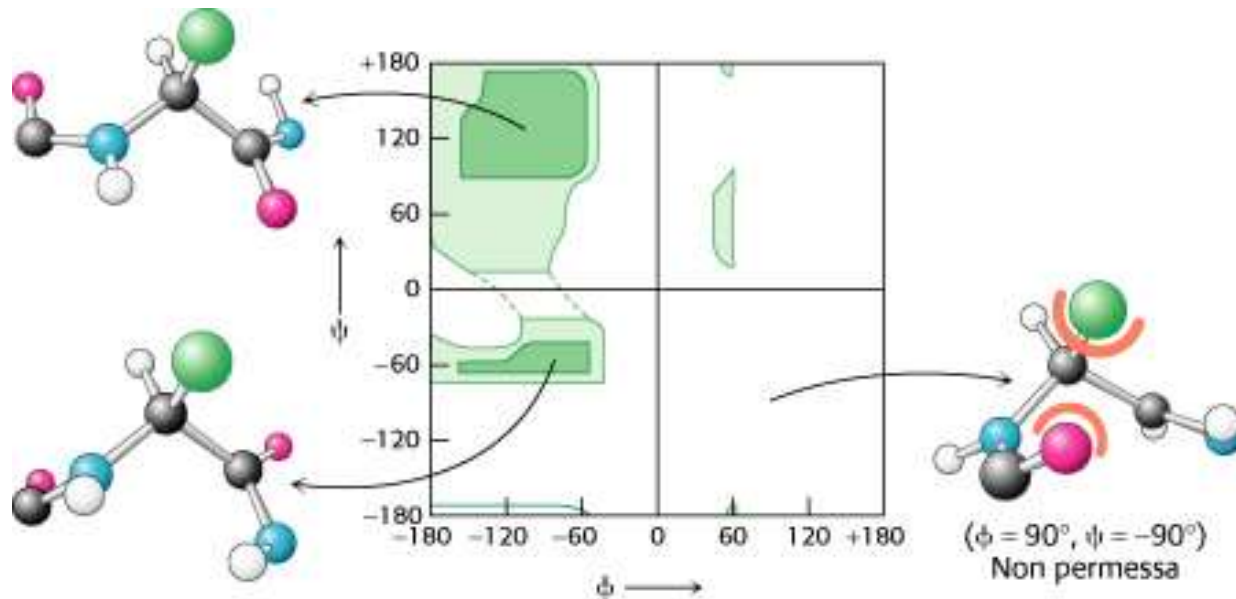


(C)



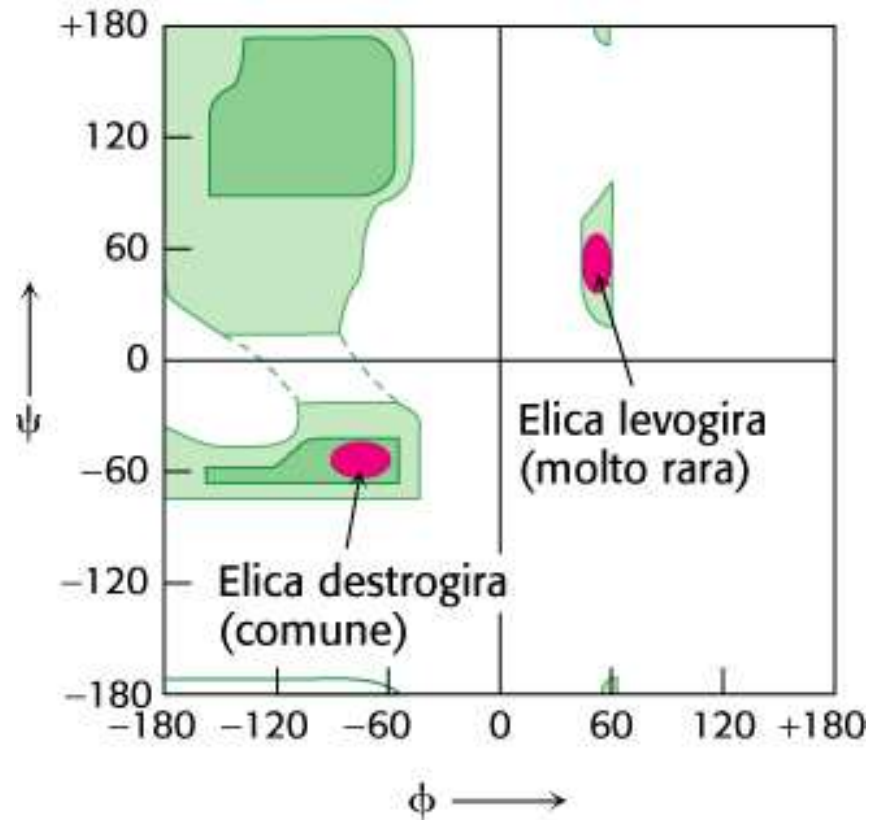
# Struttura secondaria :

Il grafico di **Ramachandran**



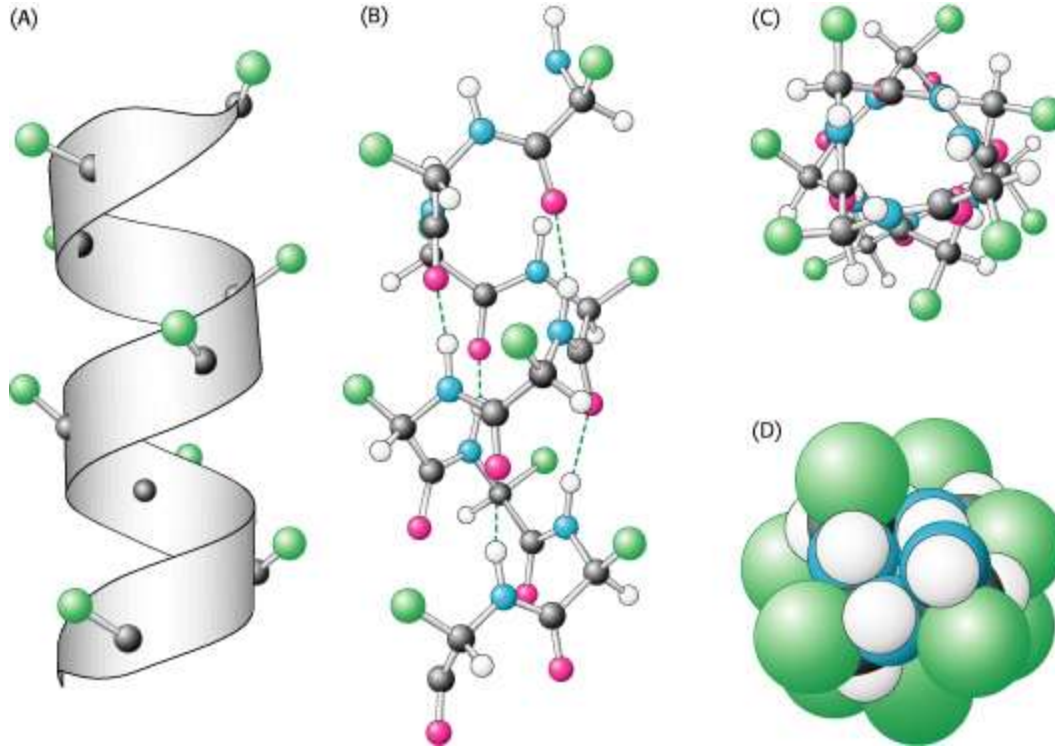
# Struttura secondaria :

Le zone di strutture ad  $\alpha$  elica consentite



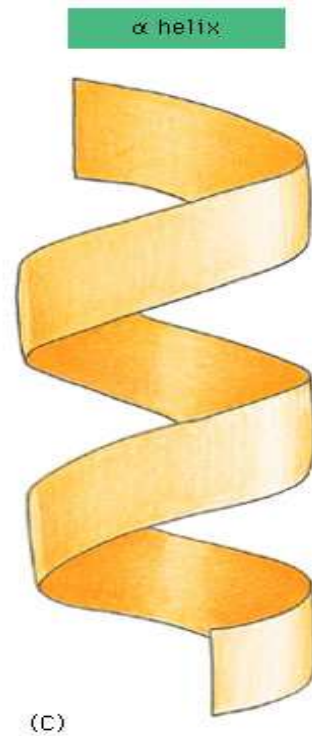
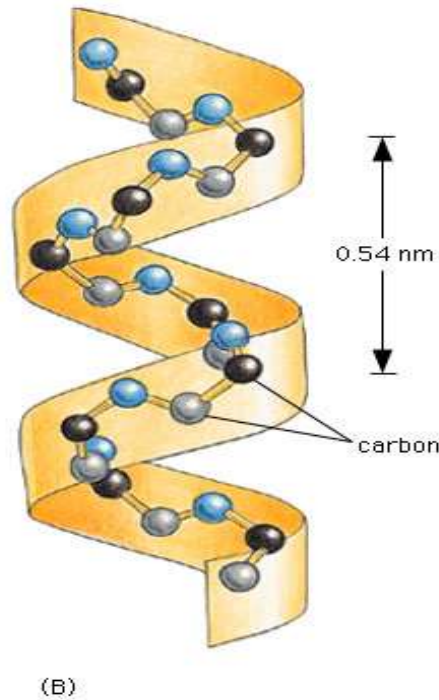
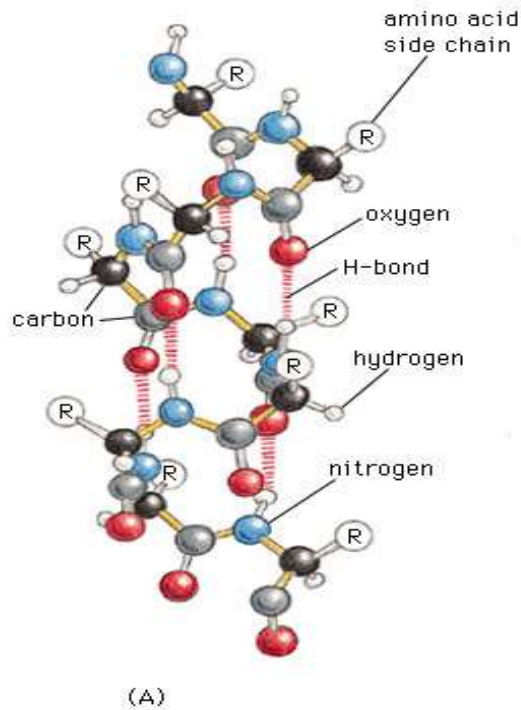
# Struttura secondaria :

L' $\alpha$  elica



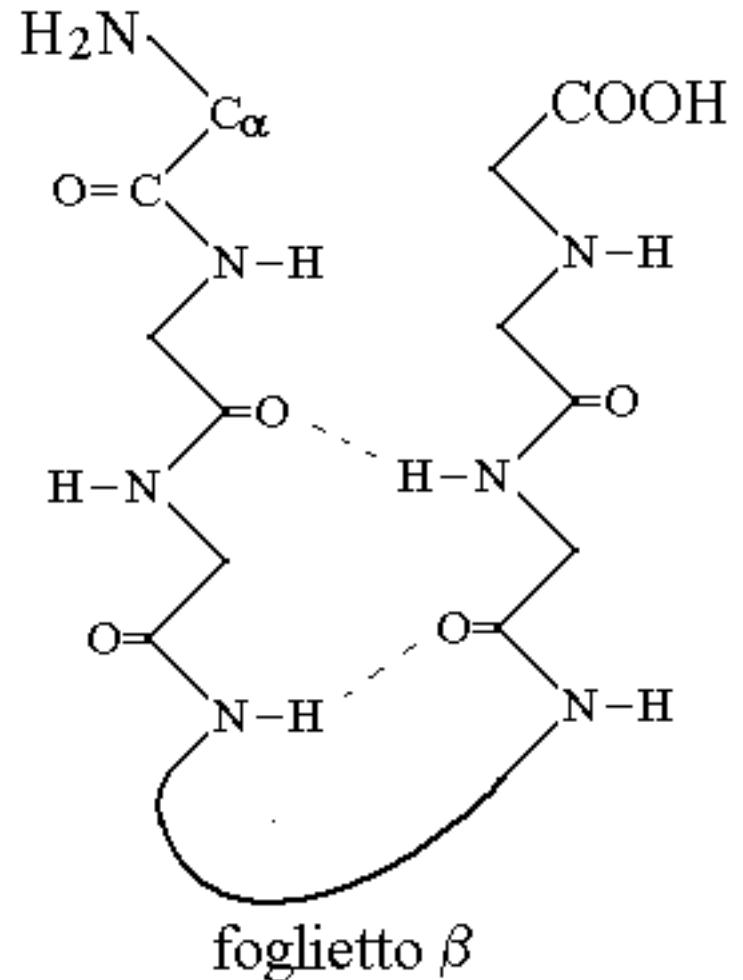
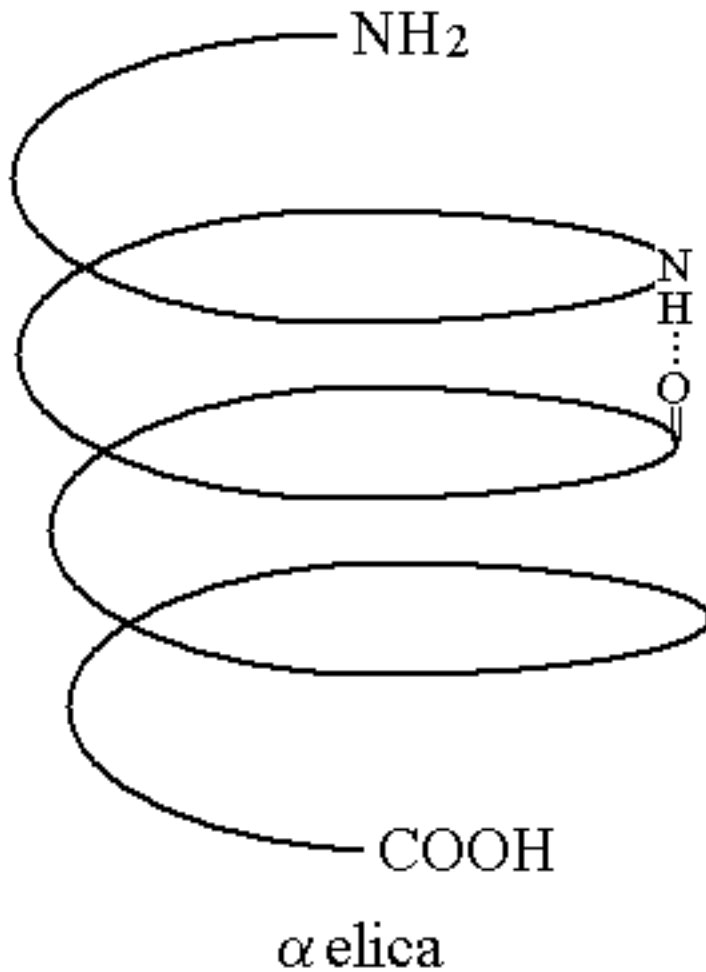
# Struttura secondaria:

Nella struttura ad alfa-elica i gruppi NH e CO di un segmento polipeptidico formano legami H originando un giro destrorso di circa quattro amminoacidi.



# Struttura secondaria:

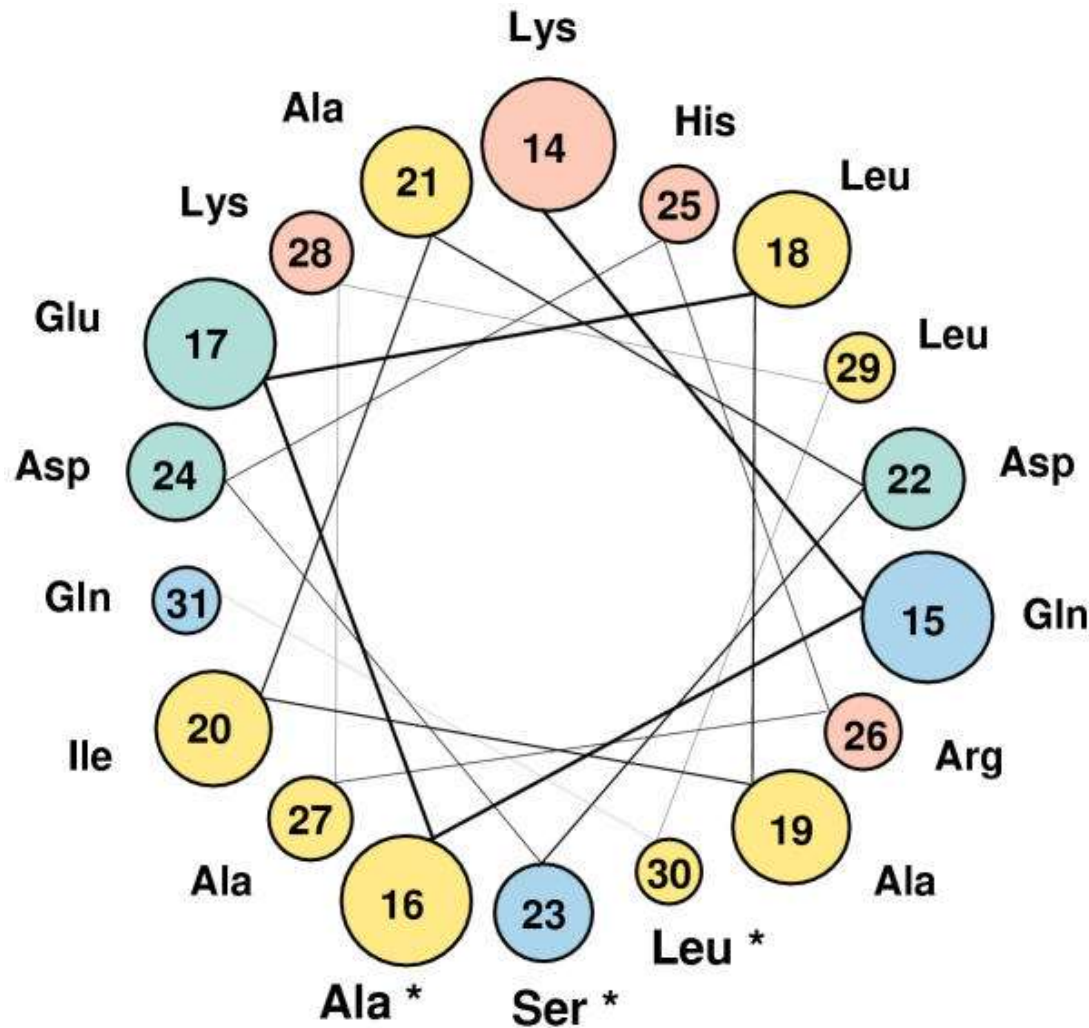
## Modello di struttura a spirale





# Struttura secondaria:

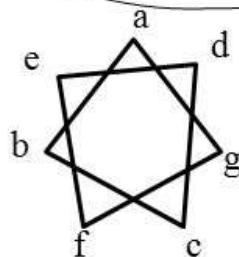
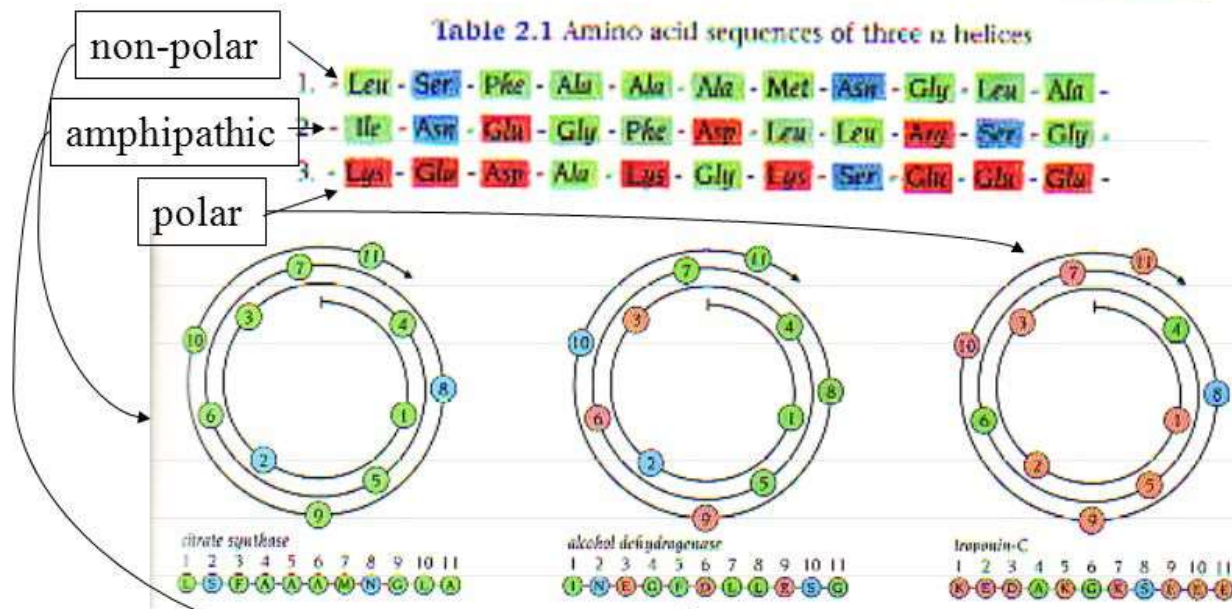
## Modello di struttura a spirale



# Struttura secondaria:

## Modello di struttura a spirale

### 3 types of Alpha helix



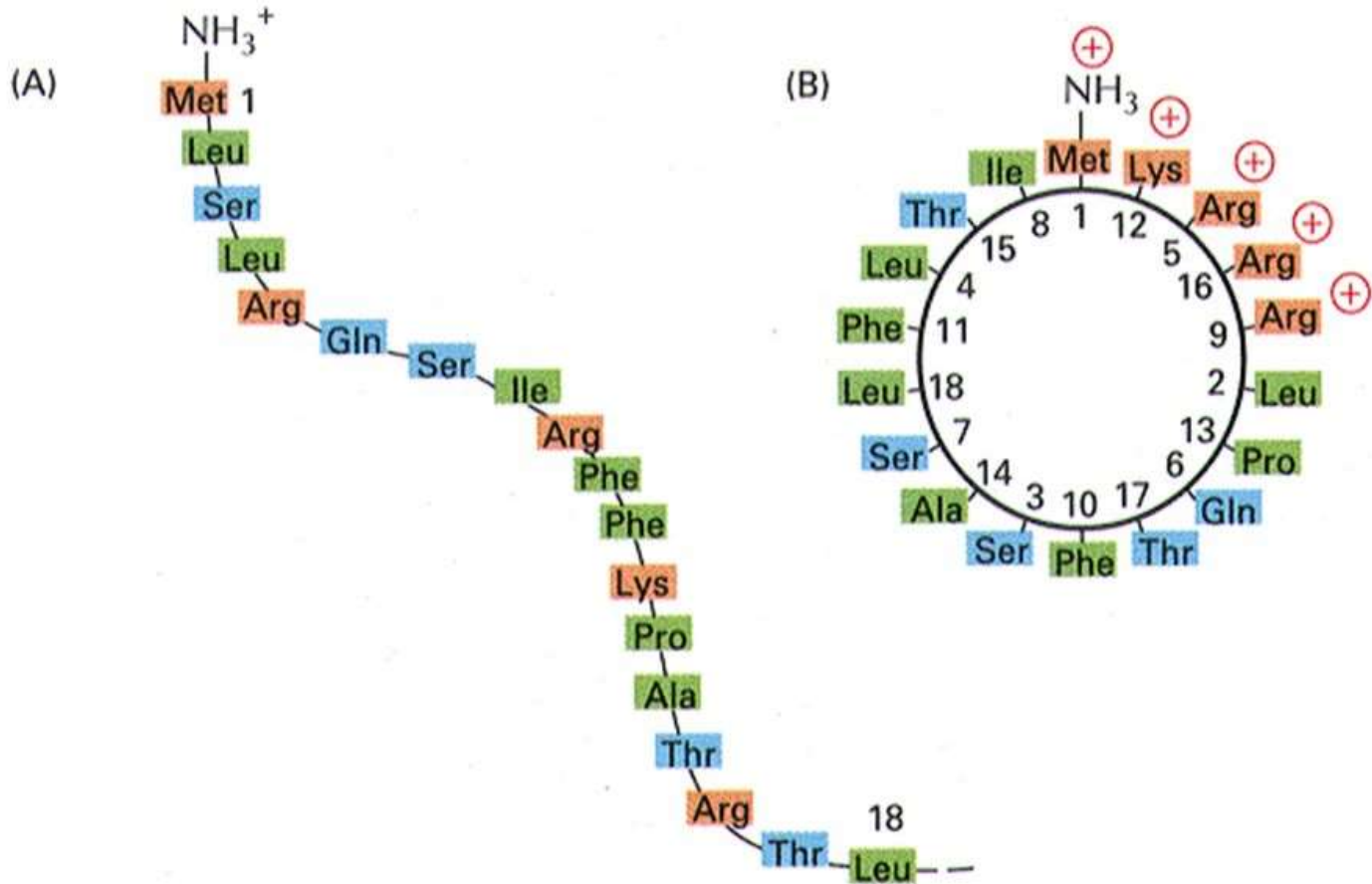
Two ways to display position of sidechain on a helix.

For amphipathic and non-polar, sidechains line up in a favorable way.

# Struttura secondaria:

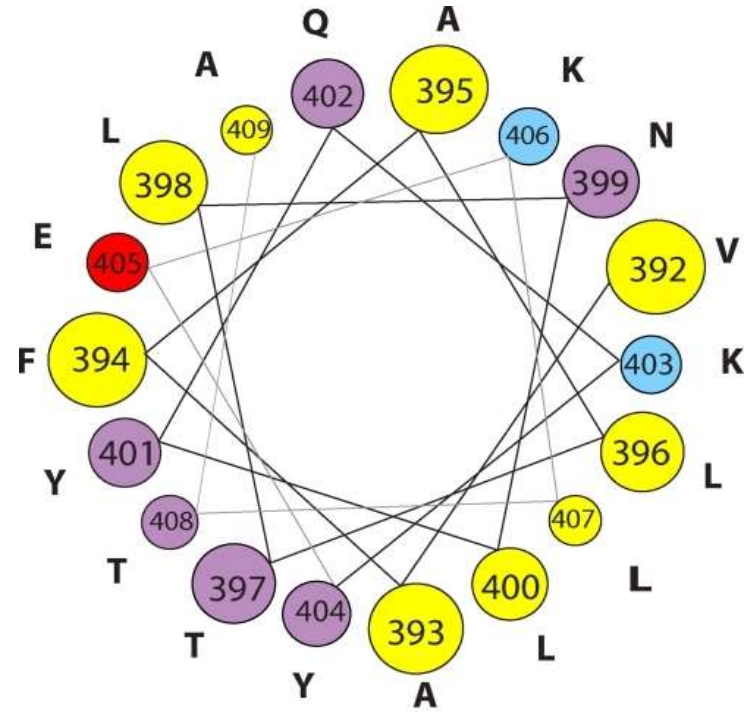
## Modello di struttura a spirale

LA SEQUENZA SEGNALE FORMA UNA ALFA-ELICA ANFIPATICA



# Struttura secondaria:

## Modello di struttura a spirale



VAFALT LNLYQKY EKLTA

392 398 403 409

hydrophobic — yellow nonpolar

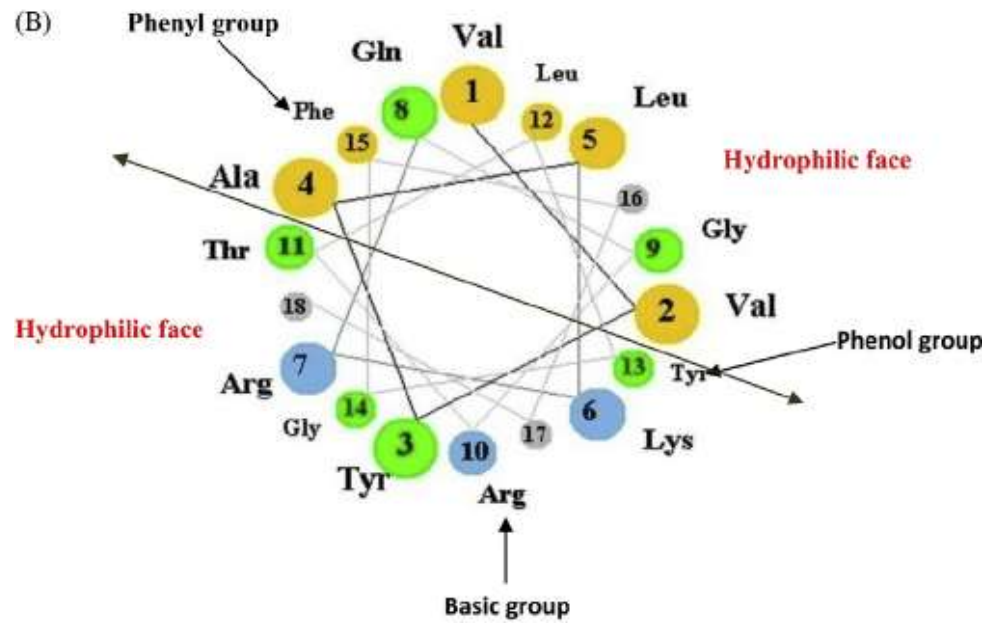
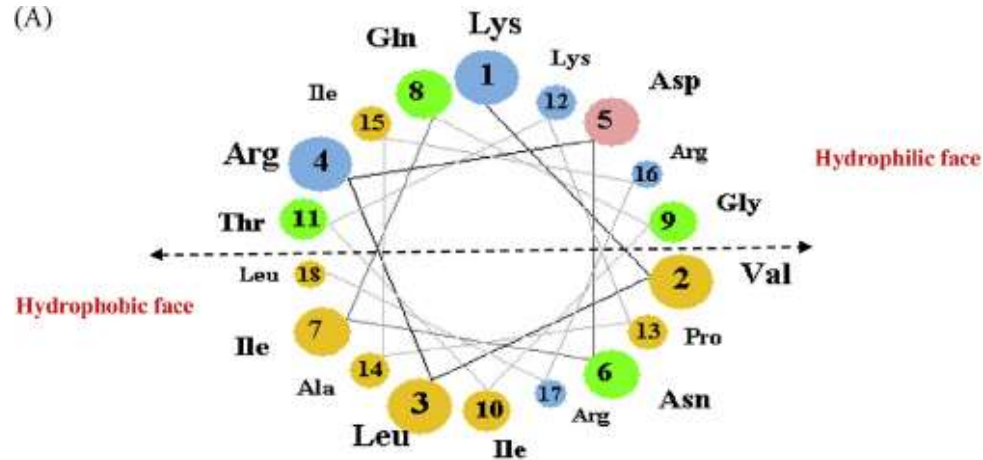
hydrophillic { red acidic

{ purple polar, uncharged

{ blue basic

# Struttura secondaria:

## Modello di struttura a spirale

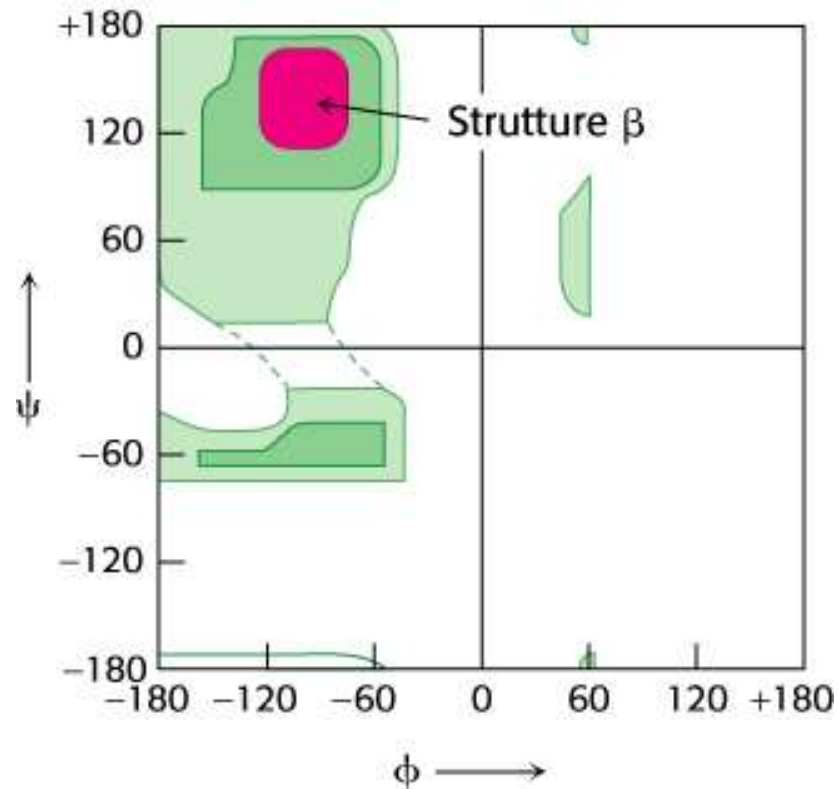




# Struttura secondaria

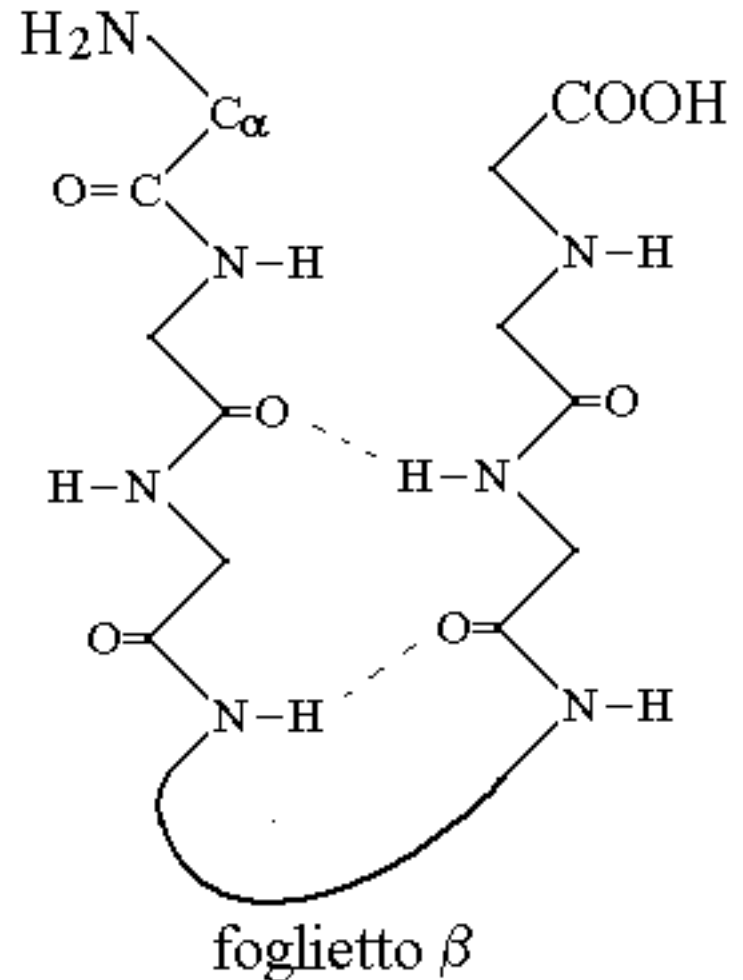
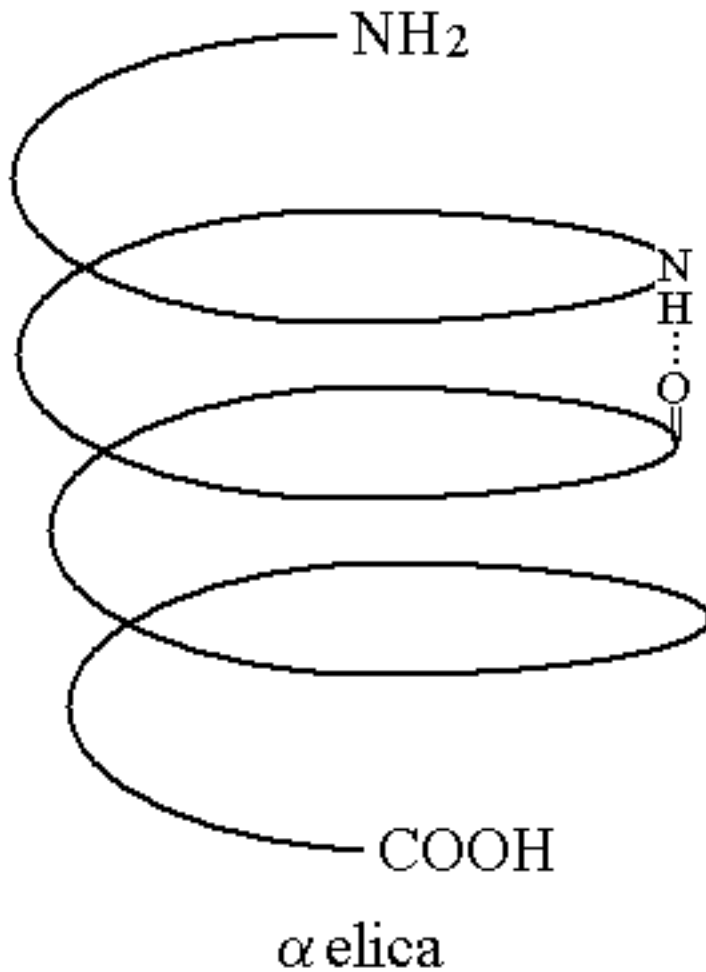
consentite

Le zone di strutture a foglietto  $\beta$



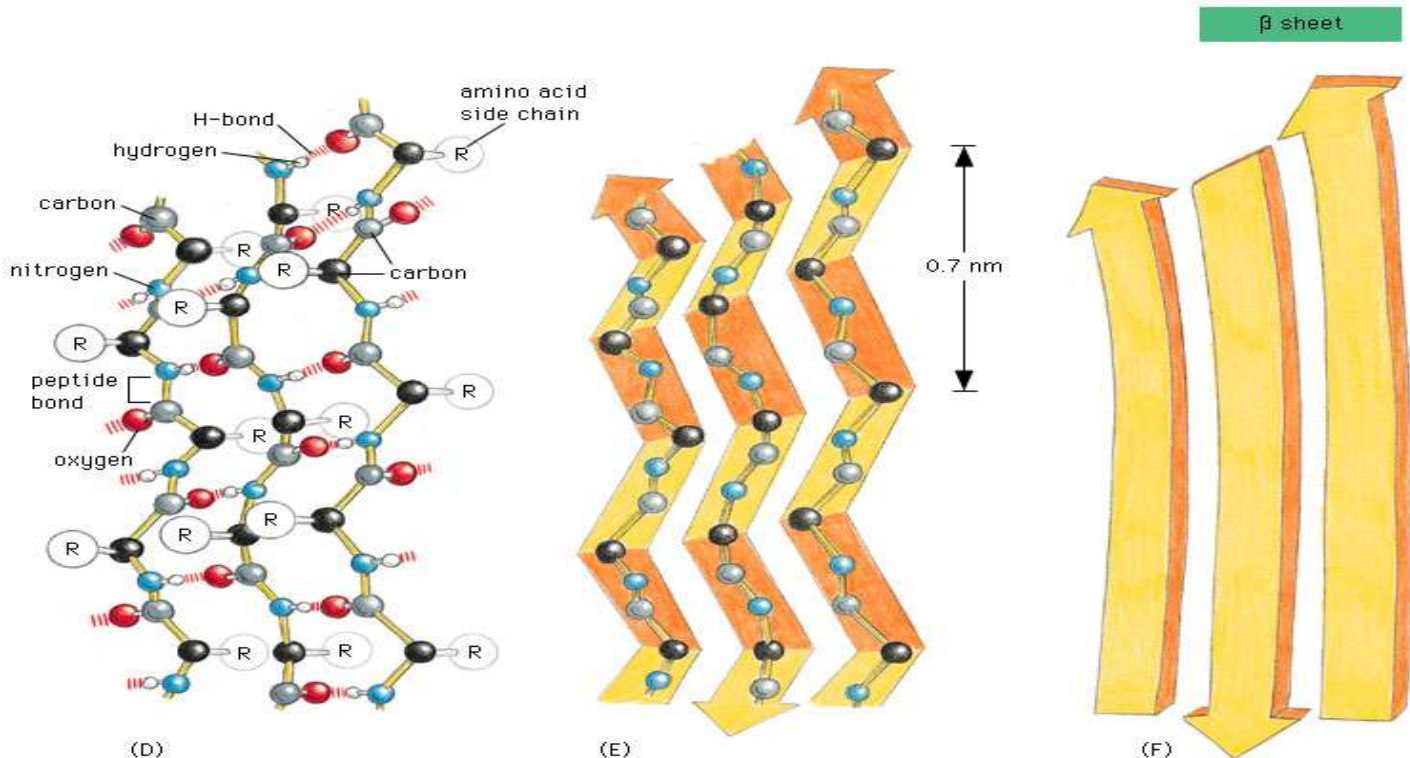
# Struttura secondaria:

## Modello di struttura a spirale



# Struttura secondaria:

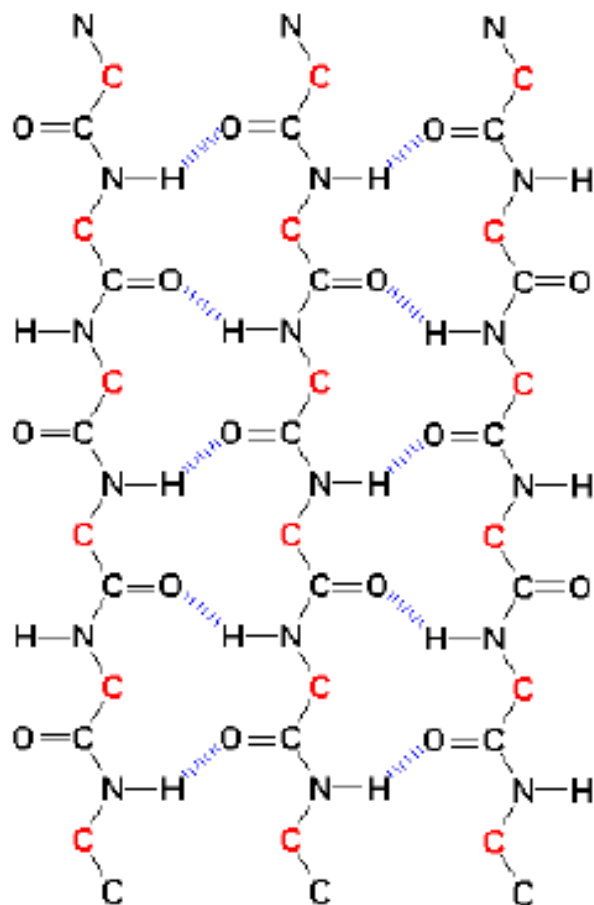
Nel foglietto beta diversi segmenti della catena polipeptidica, che hanno una disposizione distesa sono paralleli tra loro. La struttura è stabilizzata da legami idrogeno tra i gruppi NH e CO di segmenti adiacenti. L'affiancamento di diversi segmenti della catena polipeptidica dà origine a strutture indicate con il termine di foglietti beta (beta sheet) ondulati a causa degli angoli di legame.





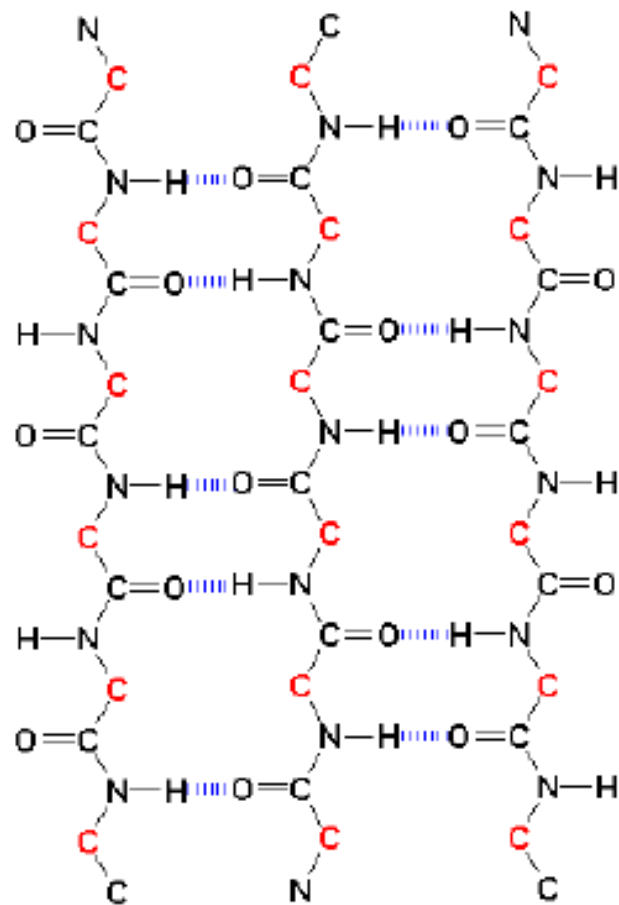
# Struttura secondaria:

Foglietto beta parallelo



Parallel form

Foglietto beta anti parallelo

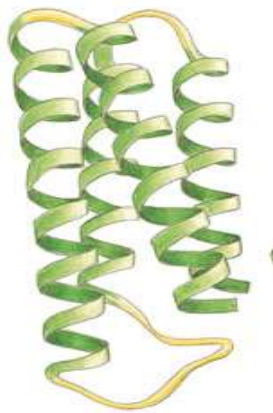


Anti-parallel

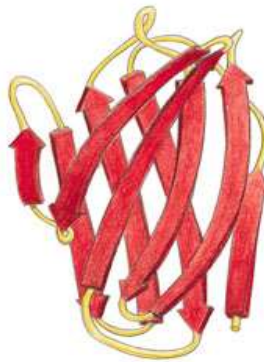
# Struttura terziaria:

E' data dalla combinazione di più regioni ad alfa-elica e/o beta-foglietto collegate tra loro da segmenti che formano delle anse. Le regioni ad ansa costituiscono in genere il sito funzionale della proteina.

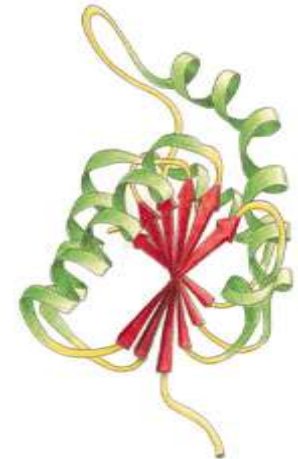
La struttura terziaria è stabilizzata da legami secondari che si stabiliscono tra le catene laterali degli aminoacidi; in alcune proteine abbiamo un legame covalente, il ponte disolfuro, che si stabilisce fra due catene laterali di cisteina.



(A)



(C)

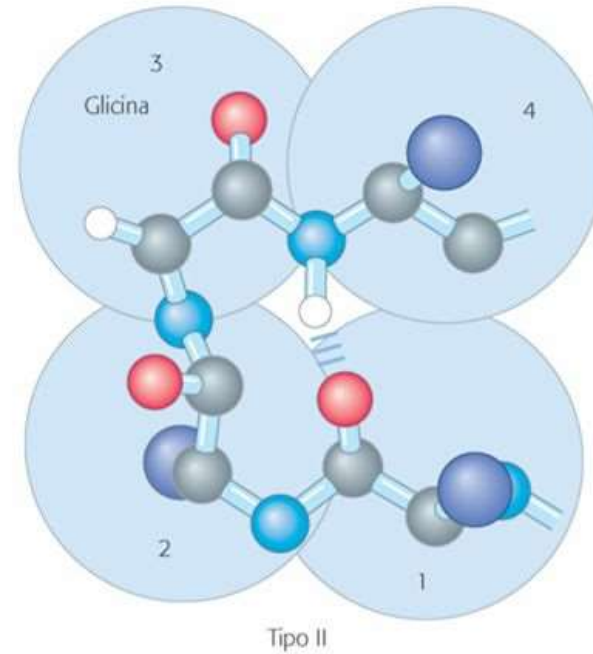
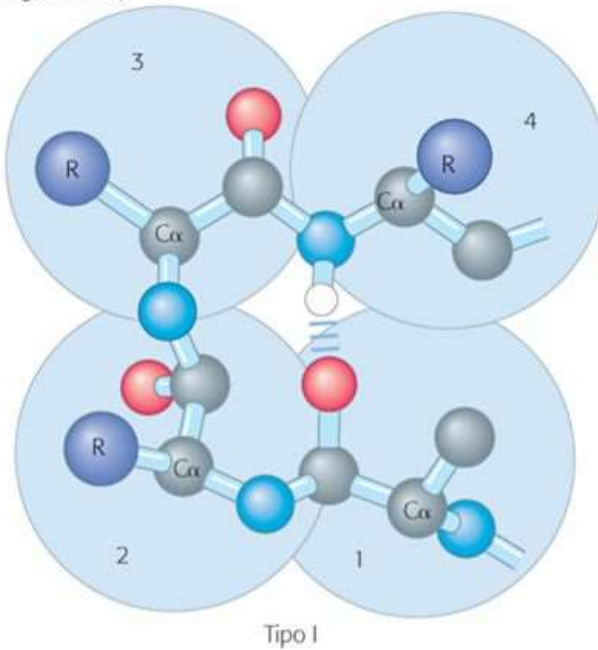


(B)

# Struttura terziaria:

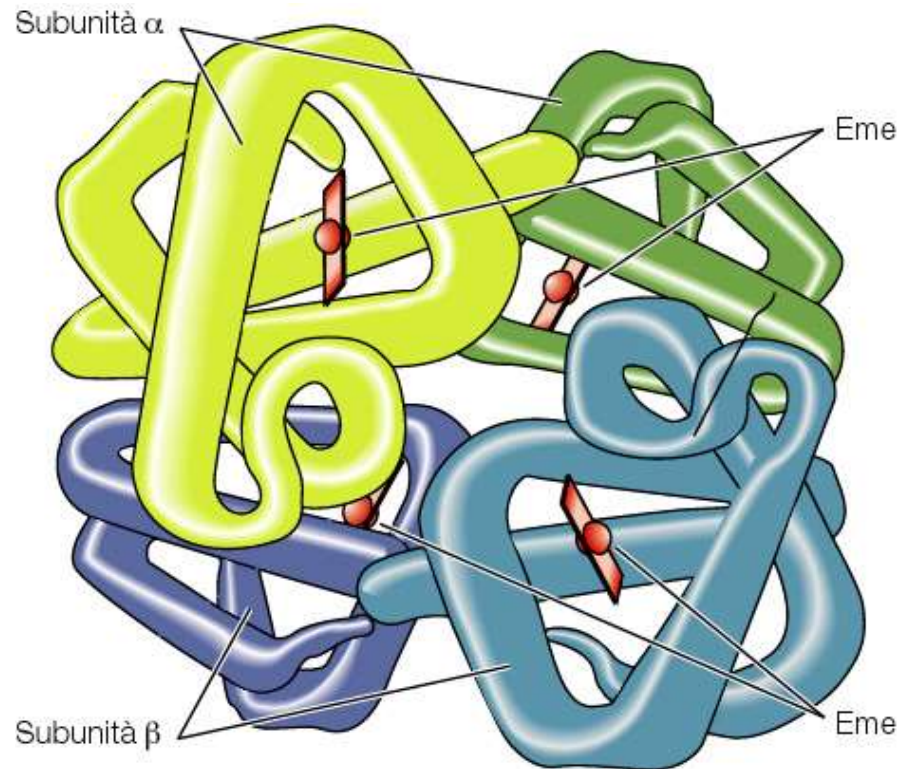
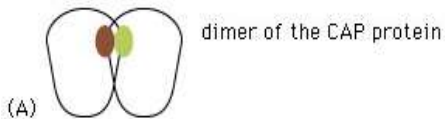
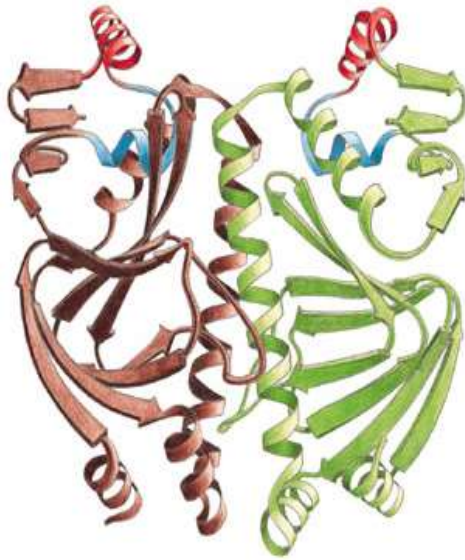
## Ripiegamenti beta nella struttura delle proteine

(a) Ripiegamenti  $\beta$



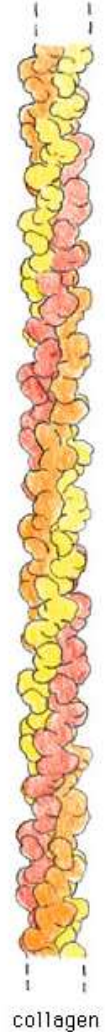
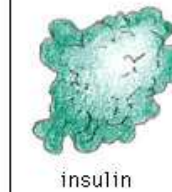
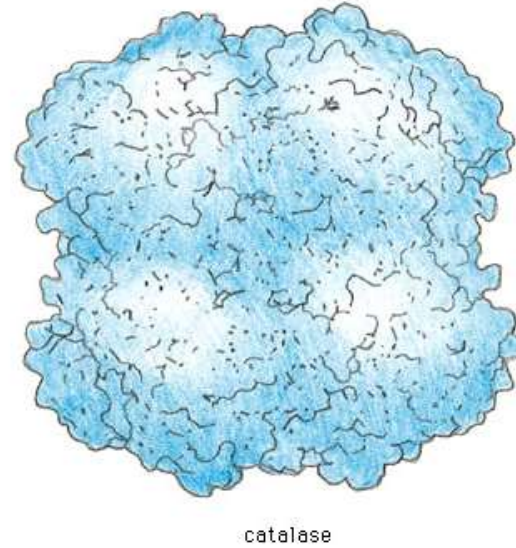
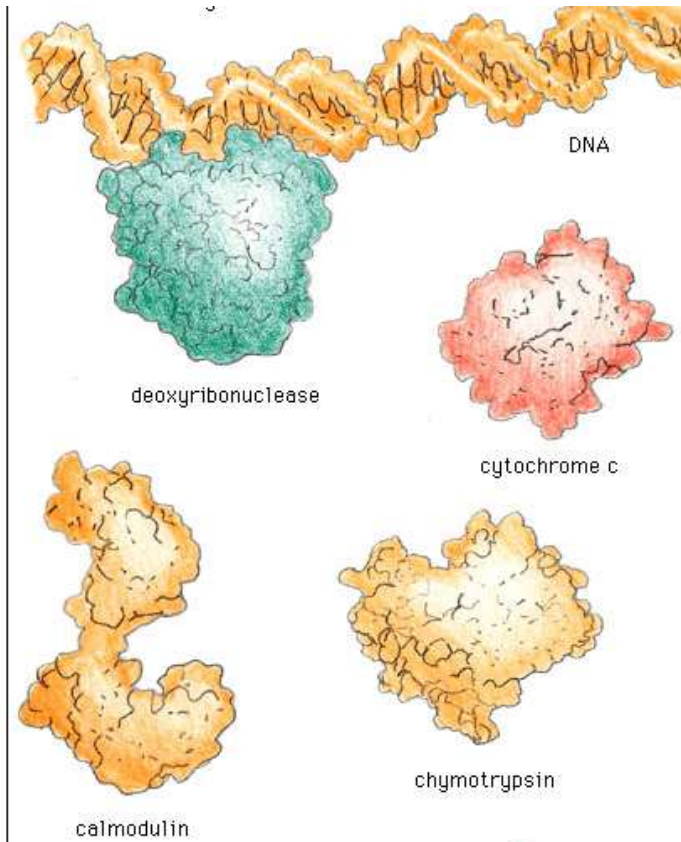
# Struttura quaternaria:

La proteina è formata da più catene polipeptidiche (subunità) unite con lo stesso tipo di legami che stabilizzano le struttura terziaria. Per esempio l'Hb è un tetramero formato da due subunità identiche alfa e due beta disposte simmetricamente.





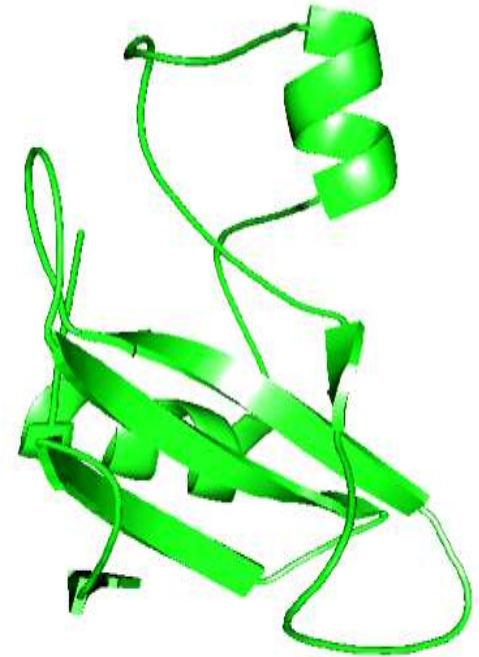
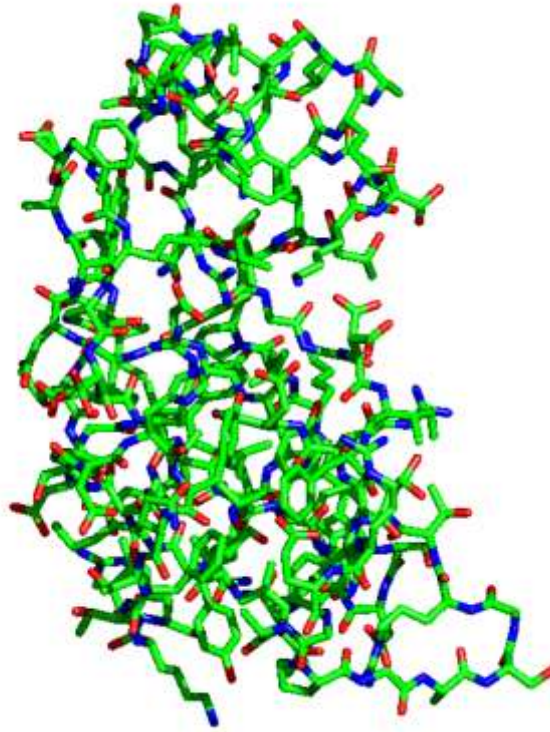
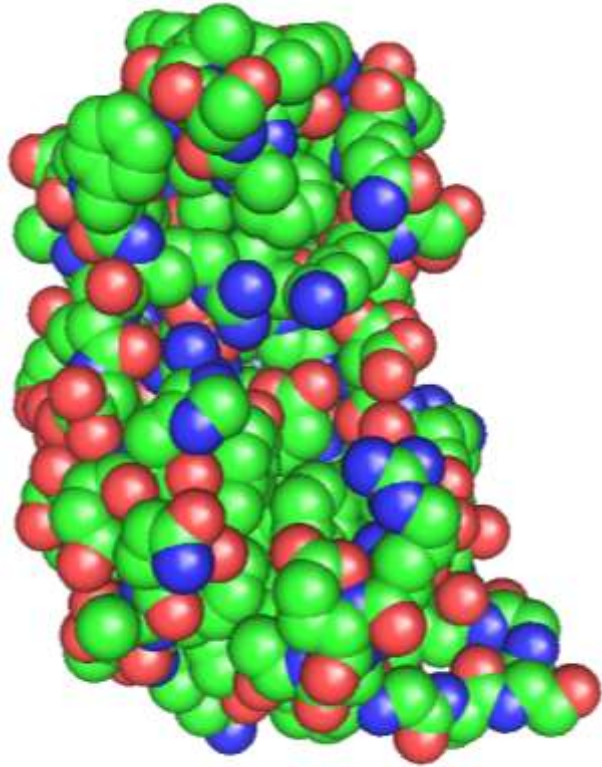
# Forme proteiche



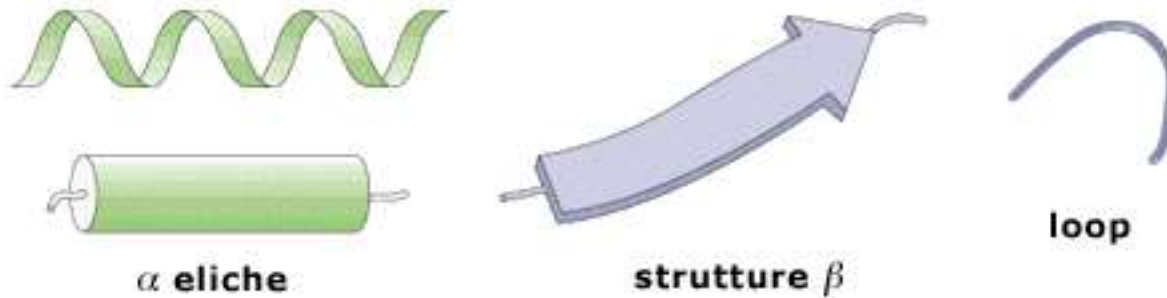
# Forme proteiche e funzioni

| <b>Funzione</b> | <b>Esempio</b>          |
|-----------------|-------------------------|
| Enzimatica      | DNA polimerasi          |
| Strutturale     | collageno               |
| Trasporto       | emoglobina              |
| Motoria         | miosina                 |
| Riserva         | caseina                 |
| Trasduzione     | insulina                |
| Recettoriale    | rodopsina               |
| Regolatoria     | repressore del lattosio |
| Specifica       | antifreeze              |

# Modelli di rappresentazione di strutture proteiche



# Simboli nella rappresentazione delle principali strutture secondarie delle proteine

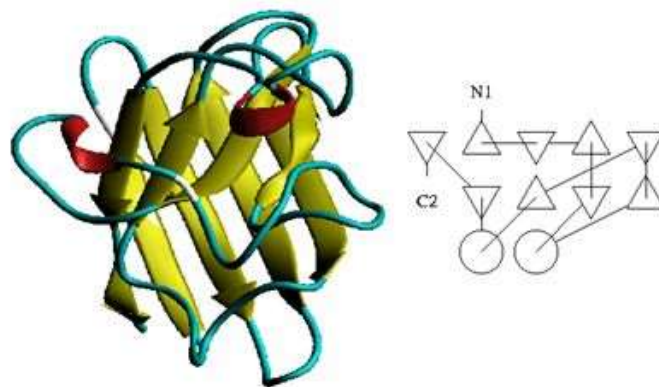




# I diagrammi topologici (TOP)

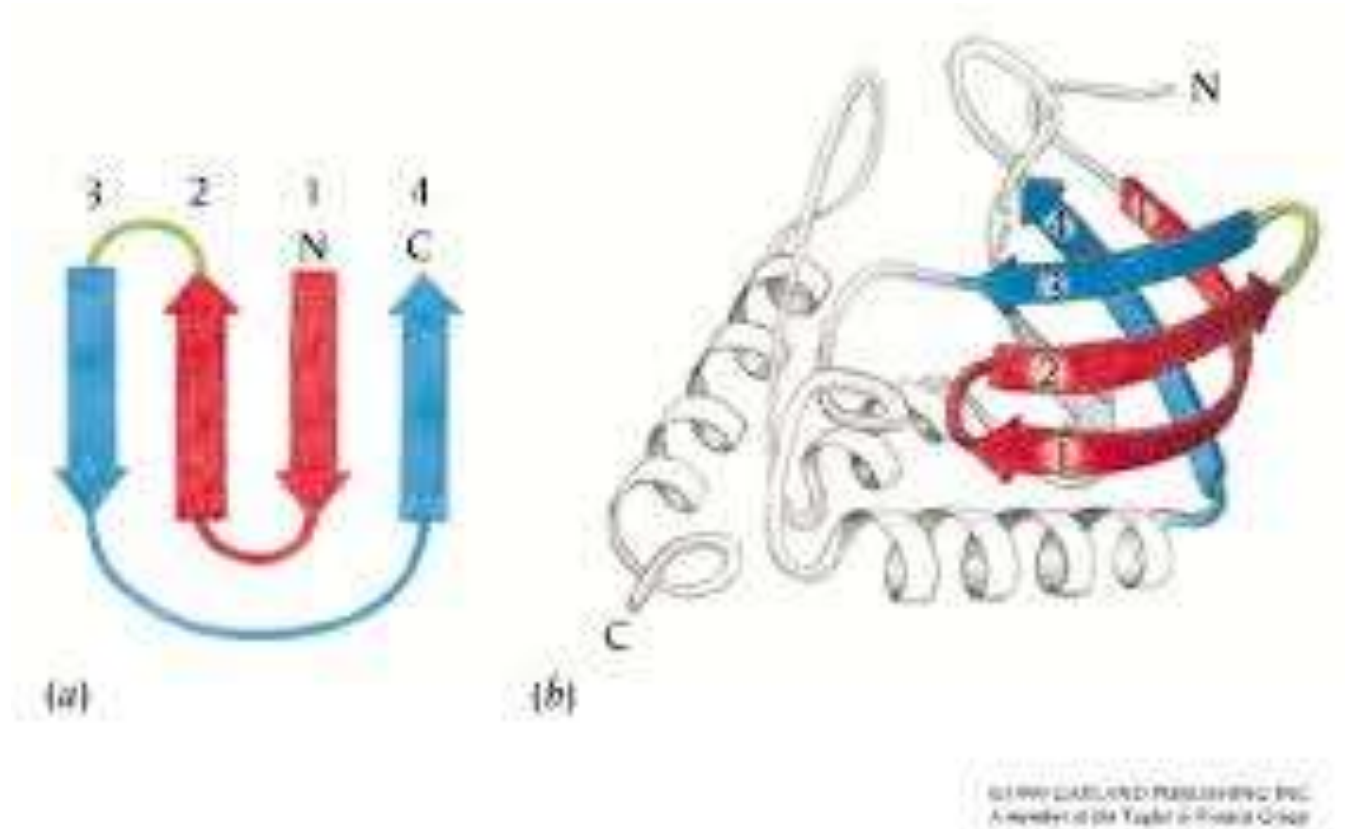
<http://www3.ebi.ac.uk/tops/>

Cu/Zn superoxide dismutase



- I TOPs diagram (“cartoons”) indicano l’ordine con cui gli elementi di struttura secondaria (SSE) si susseguono nella struttura 3D rispetto alla struttura 1D.
- I TOPs forniscono una migliore proiezione della struttura tridimensionale di una proteina in due dimensioni.
- Analizzare le relazioni topologiche delle proteine a struttura nota può portare alla conoscenza delle REGOLE DI ASSOCIAZIONE tra elementi di struttura secondaria

# I diagrammi topologici nelle descrizioni delle strutture proteiche



# Strutture supersecondarie delle proteine

Gli elementi fondamentali di struttura secondaria si trovano combinati in particolari **motivi strutturali** di struttura supersecondaria.

*Spesso è anche possibile associare alcuni motivi strutturali, o più propriamente la loro organizzazione in domini, a particolari funzioni di una proteina.*

I motivi strutturali più ricorrenti sono:

**$\alpha$  elica-loop- $\alpha$  elica** presente in molte proteine che legano il  $\text{Ca}^{++}$  (calmodulina e troponina C).

**$\beta$ -turn** due filamenti  $\beta$  antiparalleli uniti da un breve loop di 2-5 residui.

**chiave greca** quattro filamenti  $\beta$  (minimo), due brevi loop e un loop più lungo.

**$\beta$ - $\alpha$ - $\beta$**  due filamenti  $\beta$  paralleli, intercalati da un' $\alpha$ -elica.



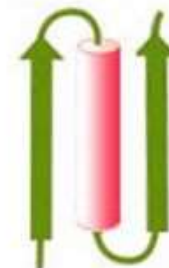
elica-loop-elica



$\beta$ -turn

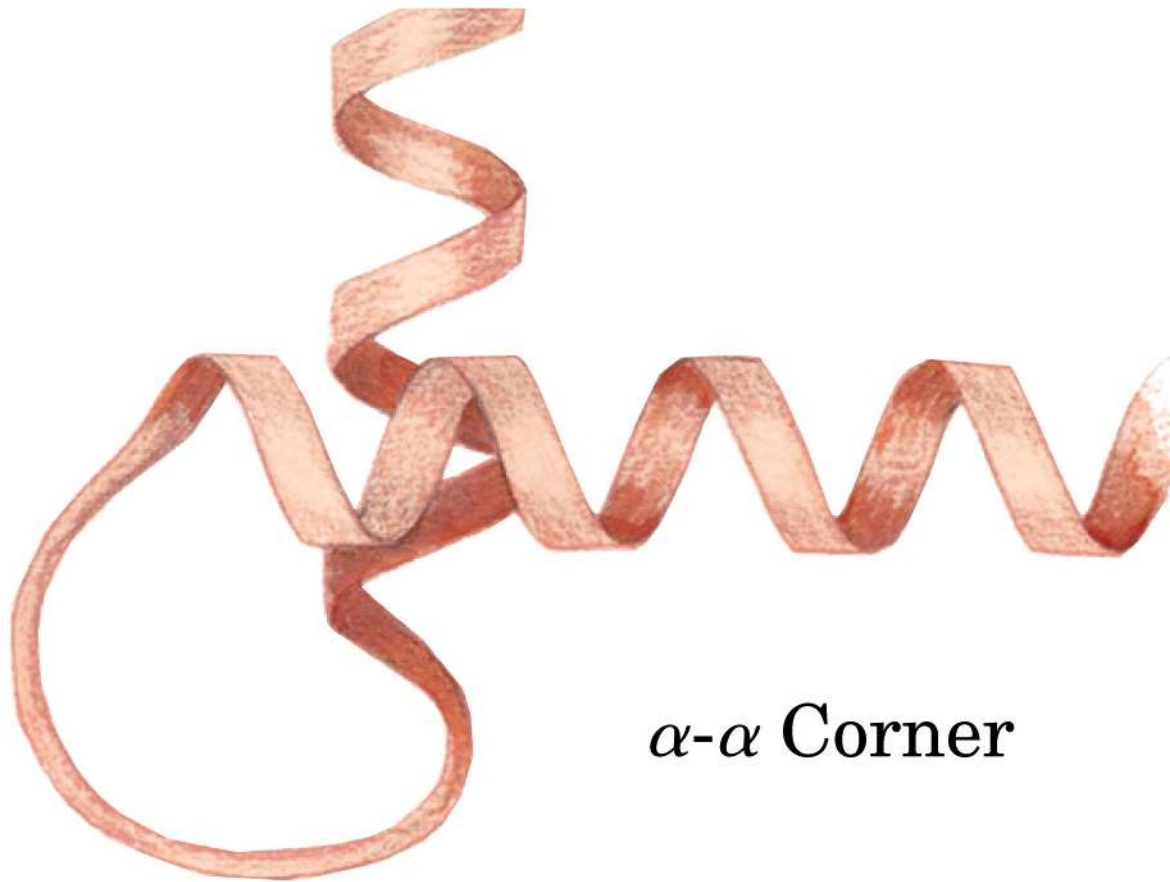


chiave greca

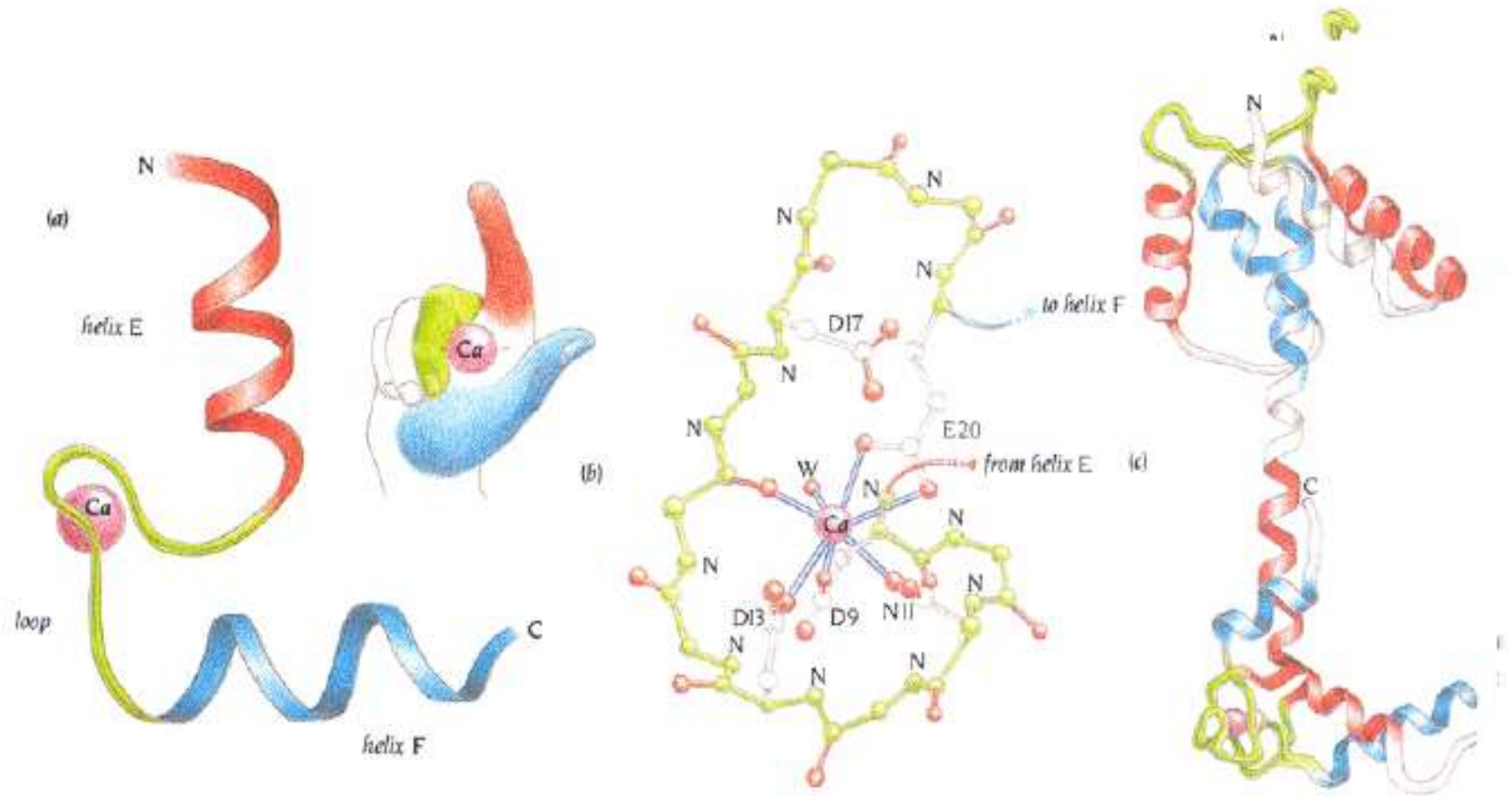


$\beta$ - $\alpha$ - $\beta$

# Il motivo elica-ripiegamento-elica



# Il dominio legante il calcio come esempio di un motivo elica-ripiegamento-elica:





# Sequenza amminoacidica dei motivi EF leganti il calcio in tre proteine diverse

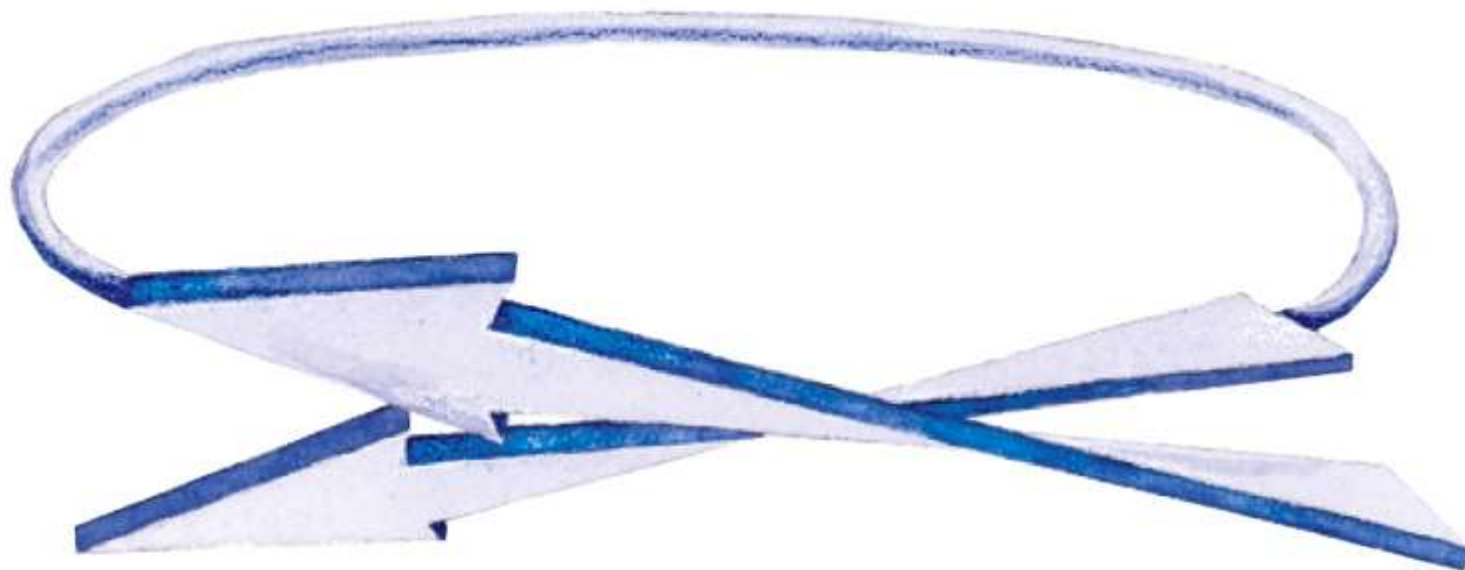
**Table 2.2** Amino acid sequences of calcium-binding EF motifs in three different proteins

|             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parvalbumin | V | K | K | A | F | A | I | I | D | Q | D | K | S | G | F | I | E | E | D | E | L | K | L | F | L | Q | N | F |
| Calmodulin  | F | K | E | A | F | S | L | F | D | K | D | G | D | G | T | I | T | T | K | E | L | G | T | V | M | R | S | L |
| Troponin-C  | L | A | D | C | F | R | I | F | D | K | N | A | D | G | F | I | D | I | E | E | L | G | E | I | L | R | A | T |



Calcium-binding residues are brown, and residues that form the hydrophobic core of the motif are light green. The helix-loop-helix region shown underneath is colored as in Figure 2.13.

## Il motivo a forcina $\beta$ destrorso



**(c)** Right-handed connection  
between  $\beta$  strands



## Il motivo a forcina $\beta$ sinistrorso

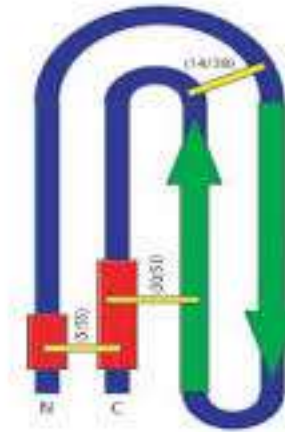
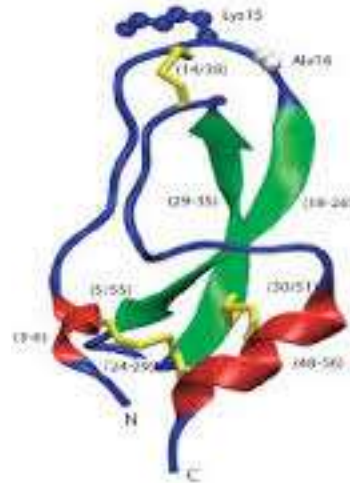


Left-handed connection  
between  $\beta$  strands  
(very rare)

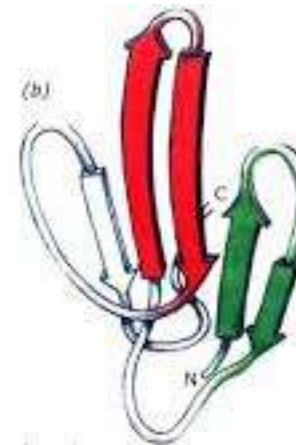
# Il motivo a forcina $\beta$ tra due filamenti beta antiparalleli



# Il motivo a forcina $\beta$ in alcune proteine

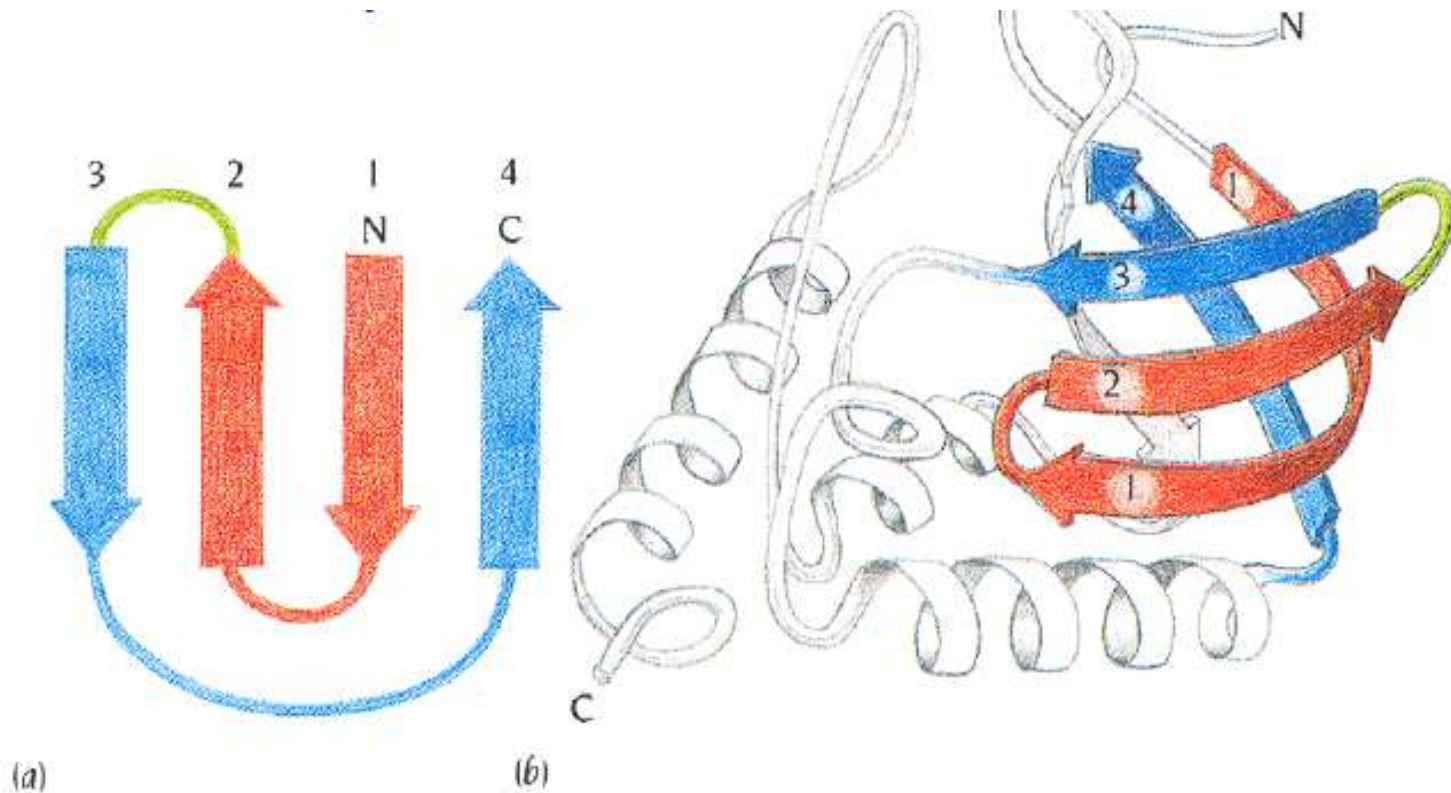


Inibitore della  
tripsina



Erabutossina

Due strutture a forcina  $\beta$  adiacenti determina la formazione del motivo a chiave greca nella nucleasi da *Staphylococcus*

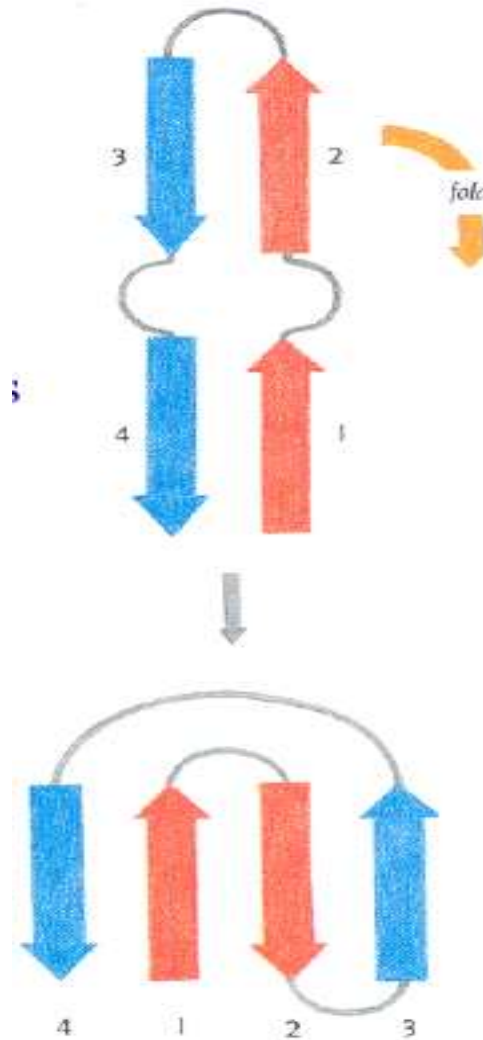


# Strutture supersecondarie delle proteine

## Motivo a chiave greca

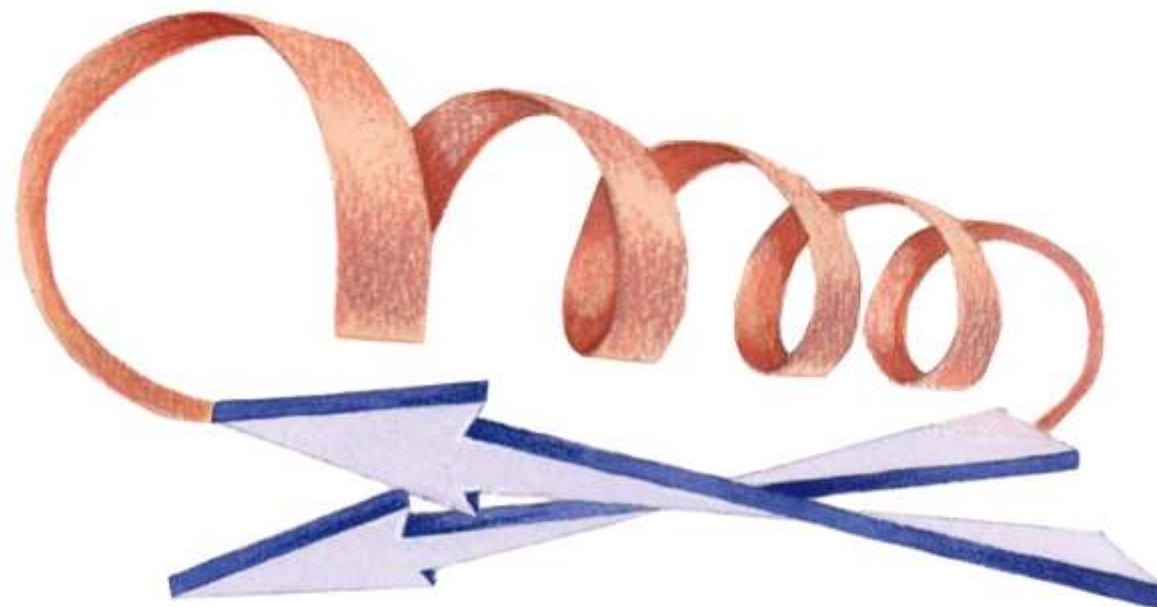


Il ripiegamento di due strutture a forcina  $\beta$  adiacenti determina la formazione del motivo a chiave greca





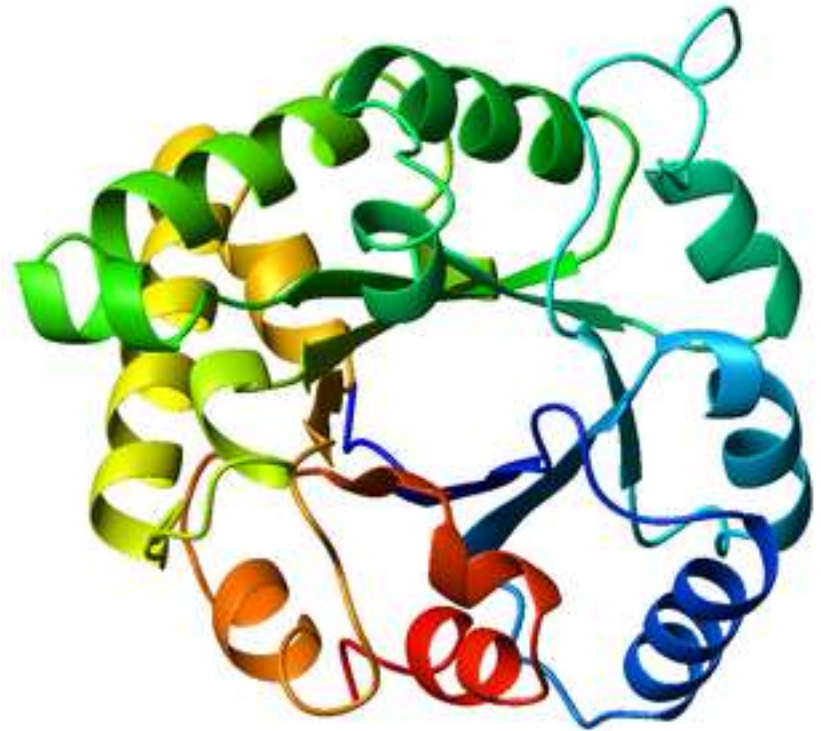
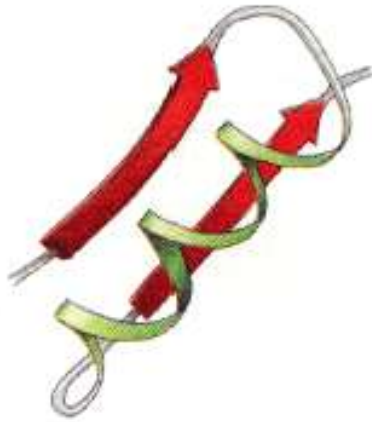
# Il motivo $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$



**(a)**

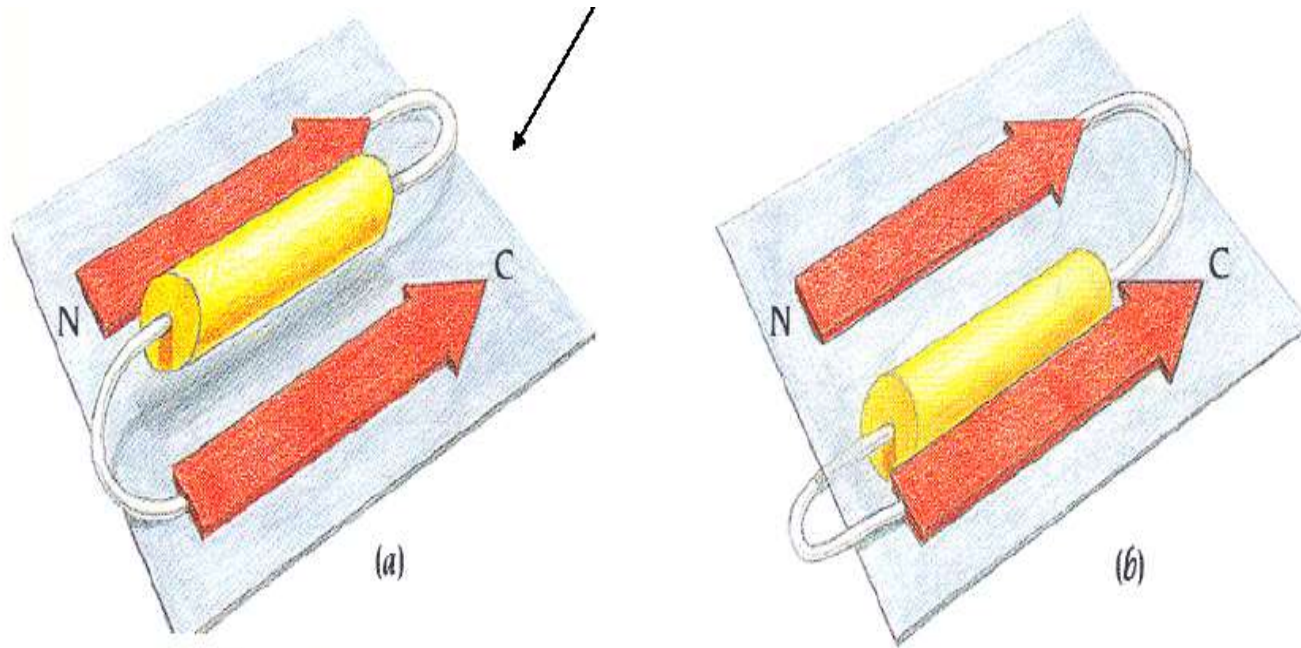
$\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  Loop

# Il motivo $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ in una struttura proteica complessa



Trioso fosfato isomerasi

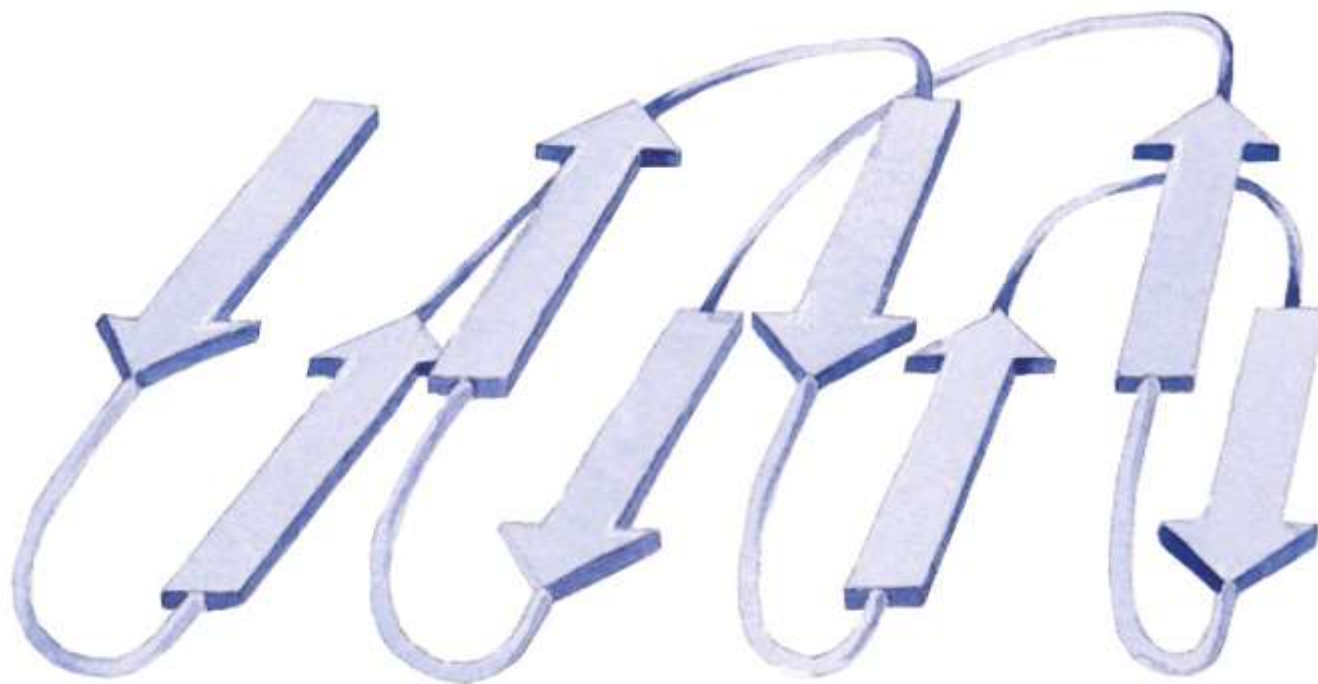
# Il motivo $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$ può essere destrorso o sinistrorso



# Il motivo a forcina $\beta$ tra due filamenti beta

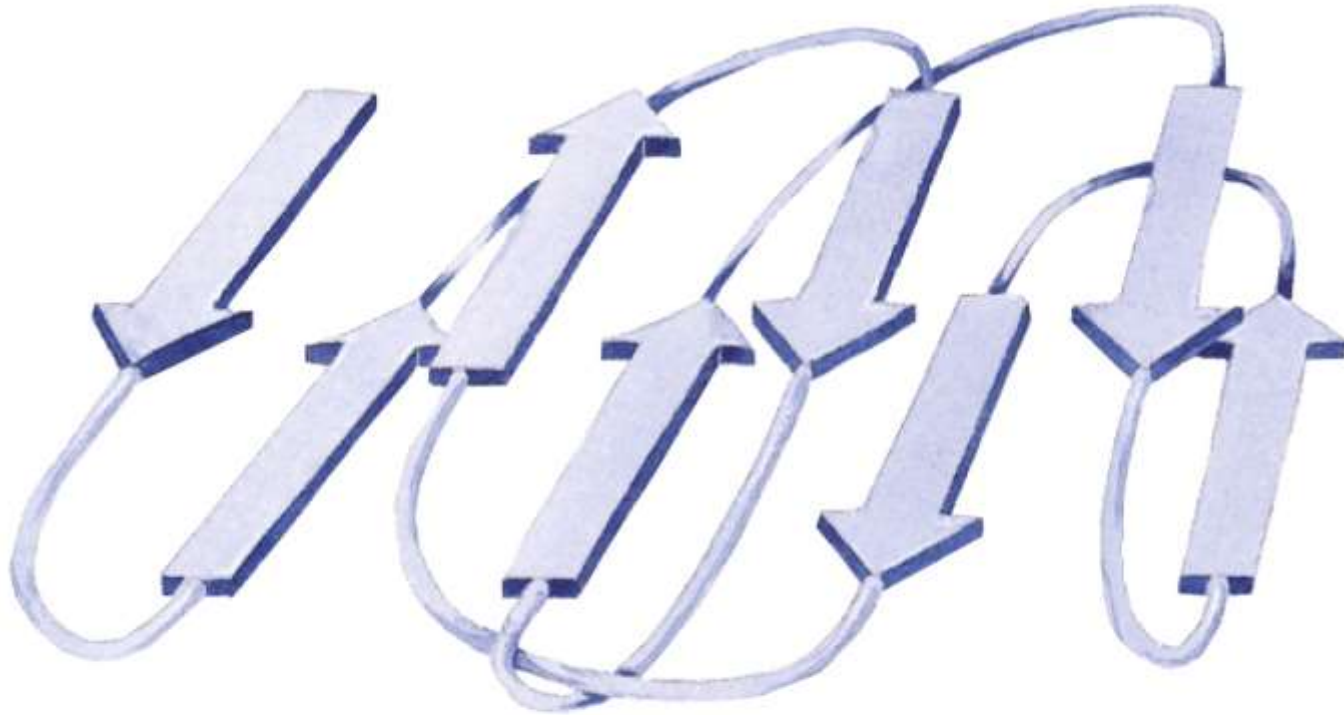


# Un motivo tutto $\beta$



**(b)** Typical connections  
in an all- $\beta$  motif

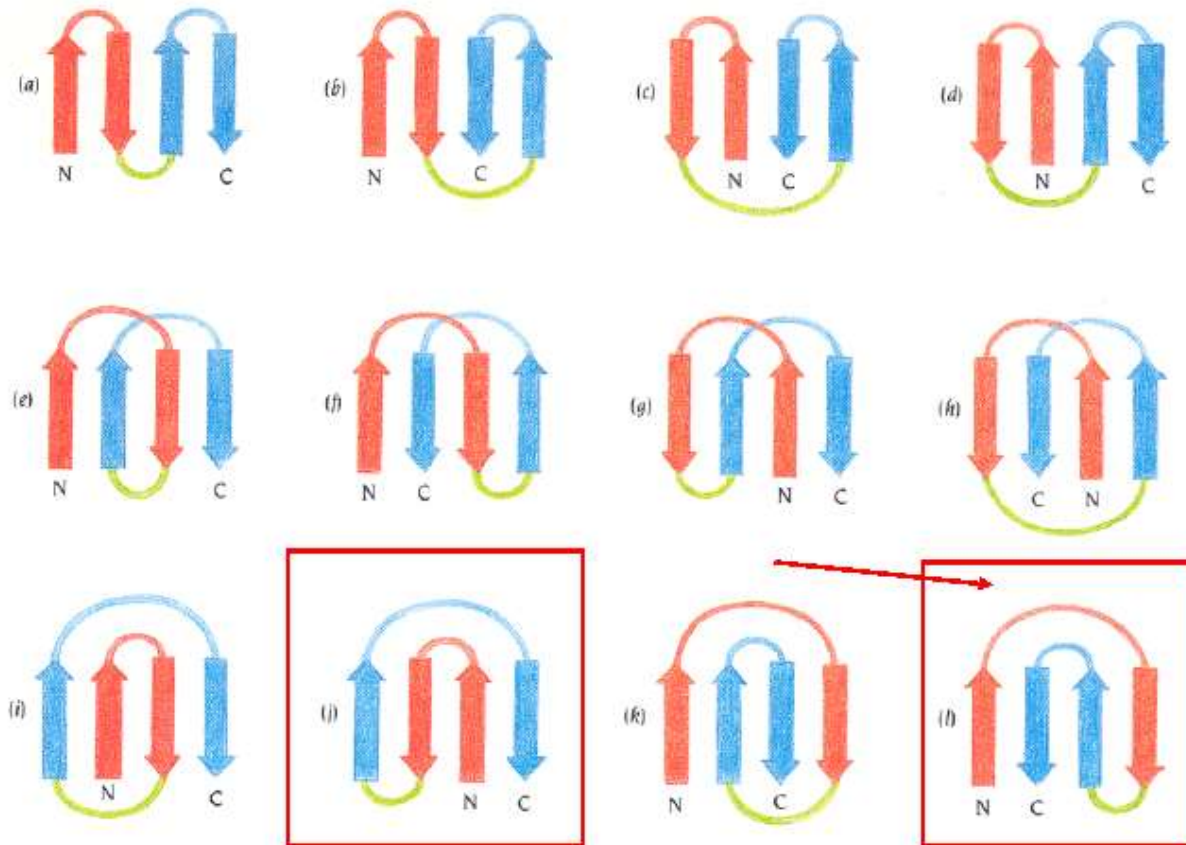
# Un motivo tutto $\beta$



Crossover connection  
(not observed)



# Motivi strutturali a foglietto $\beta$ adiacenti possono originare numerose combinazioni

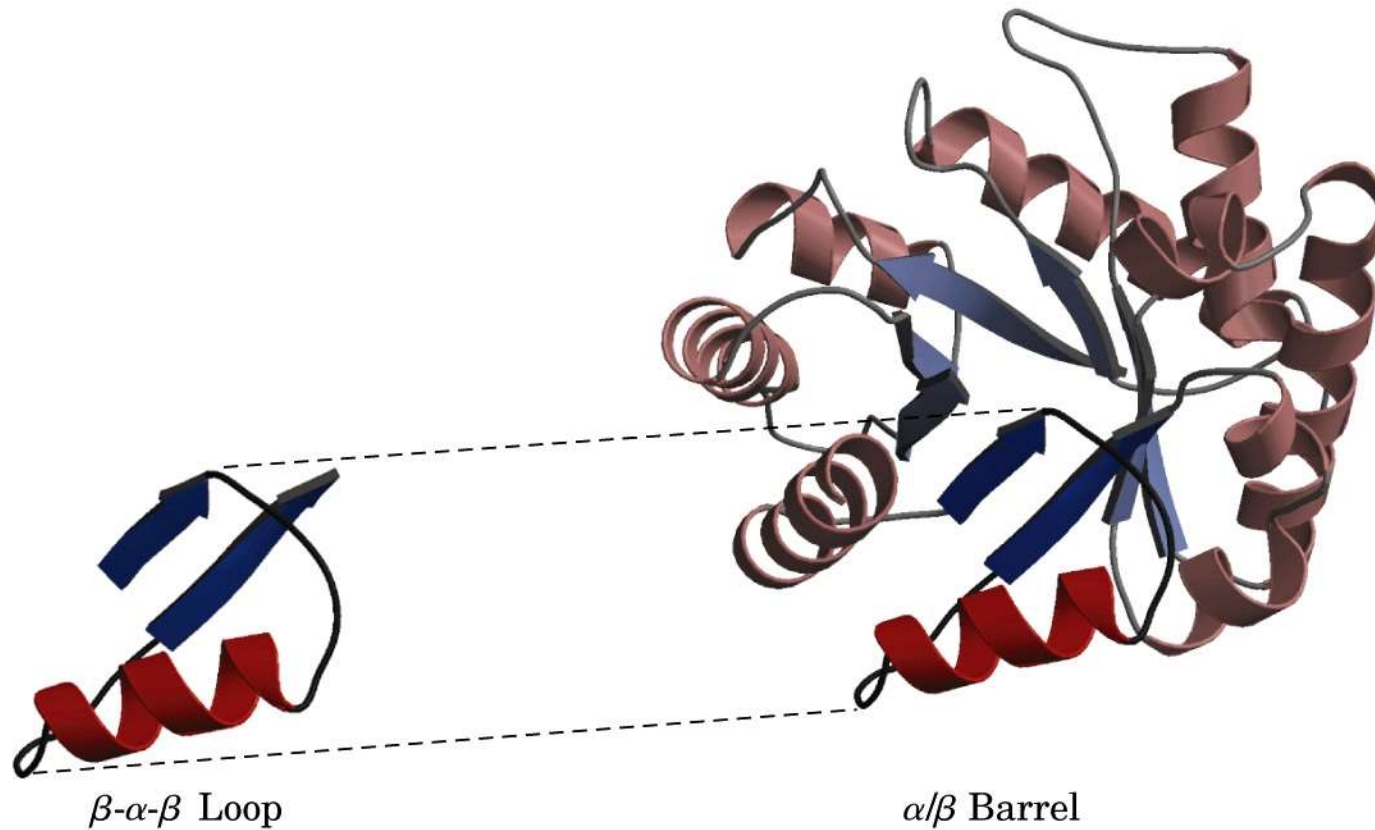


# IL motivo a barile $\beta$

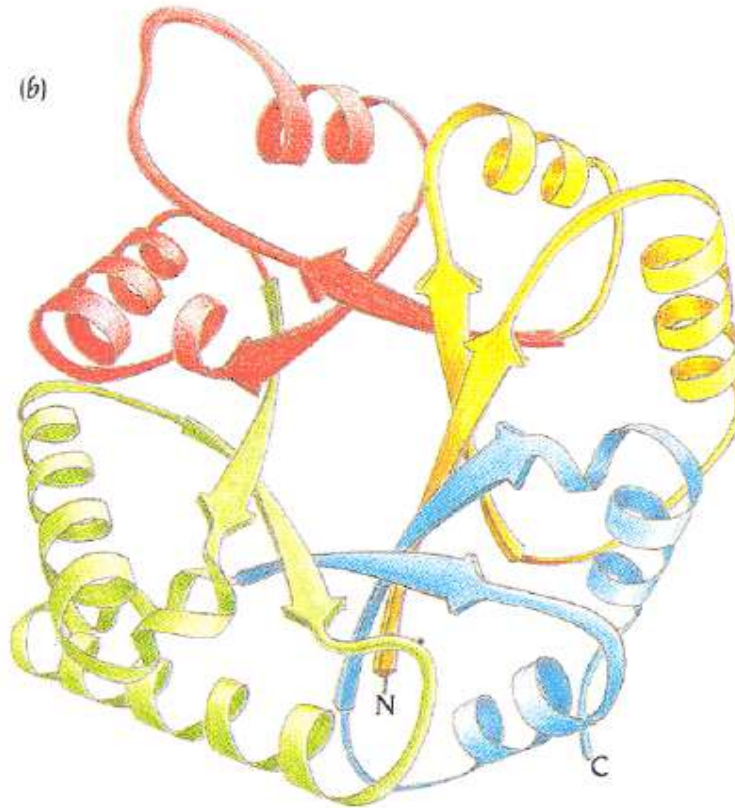


(d)  $\beta$  Barrel

## IL motivo a barile $\alpha/\beta$



# Motivi strutturali adiacenti danno vita a domini funzionali vicini



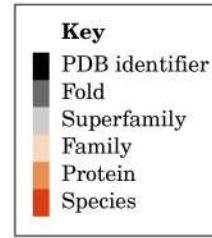
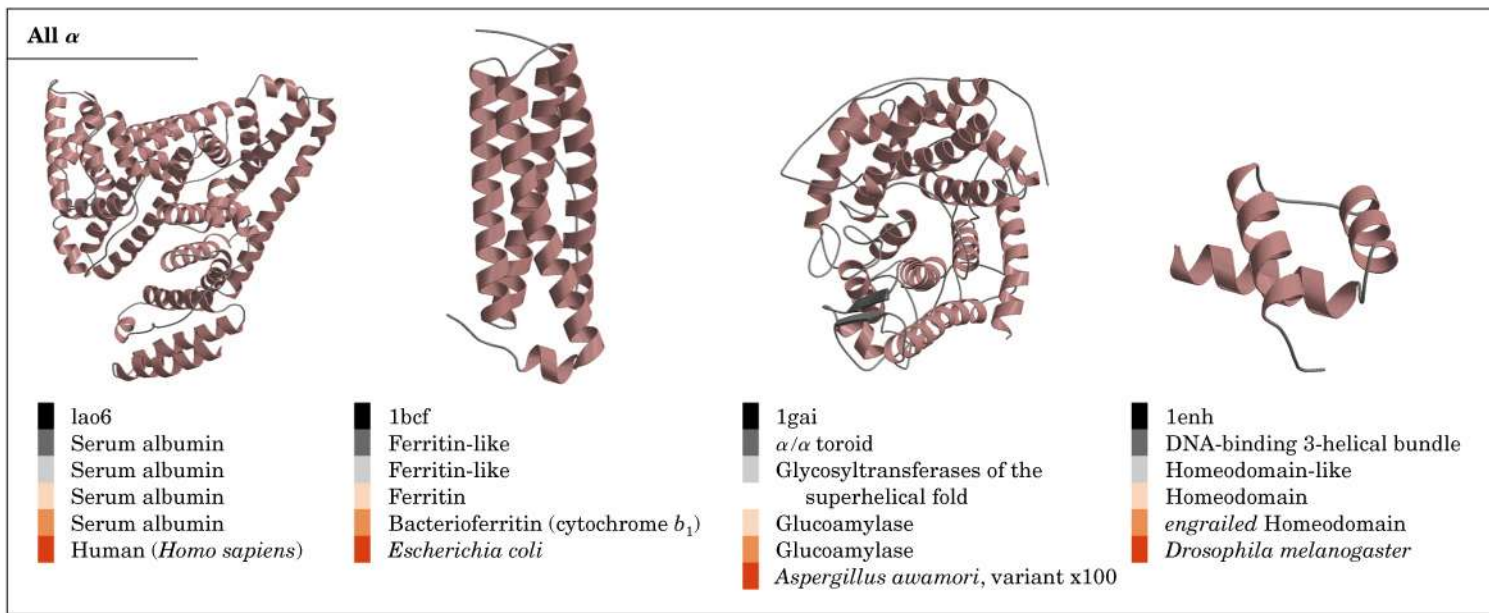
Trioso fosfato isomerasi

## Proteine e motivi strutturali

Le proteine possono essere distinte sulla base dei **diversi motivi strutturali** conosciuti:

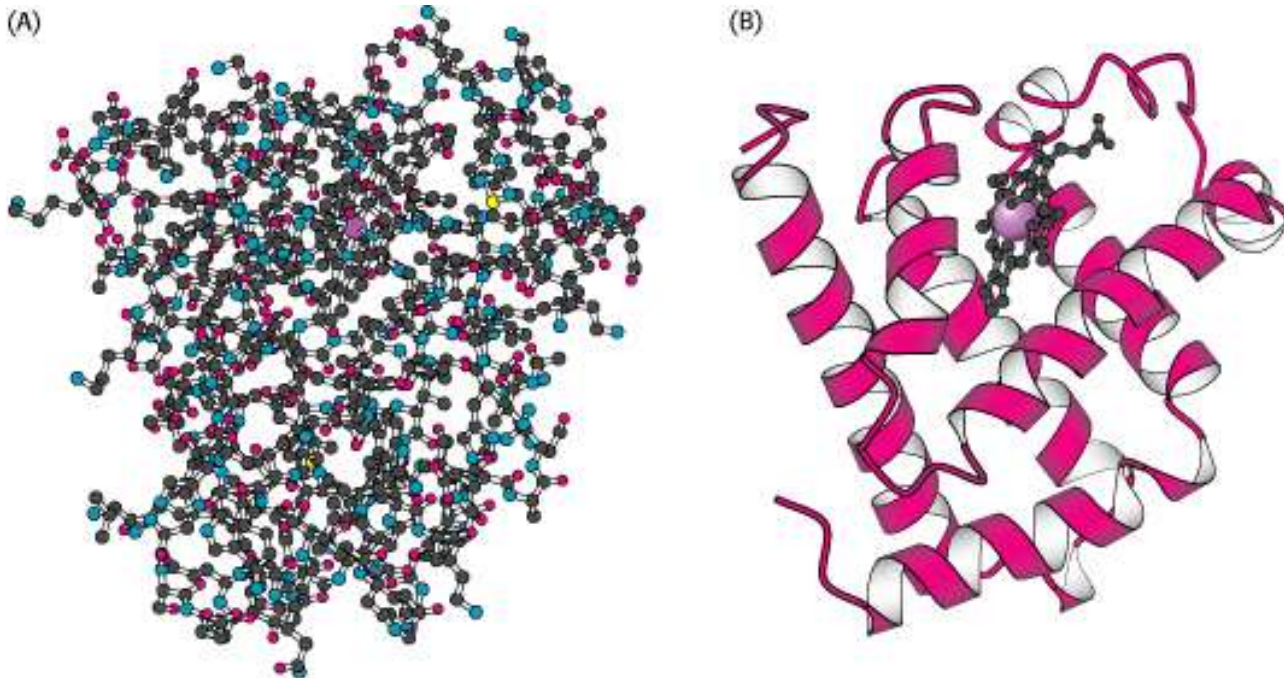
- proteine a motivi  $\alpha$
- proteine a motivi  $\beta$
- proteine a motivi  $\beta-\alpha-\beta$
- proteine a motivi  $\alpha+\beta$

# Proteine a motivi tutto $\alpha$

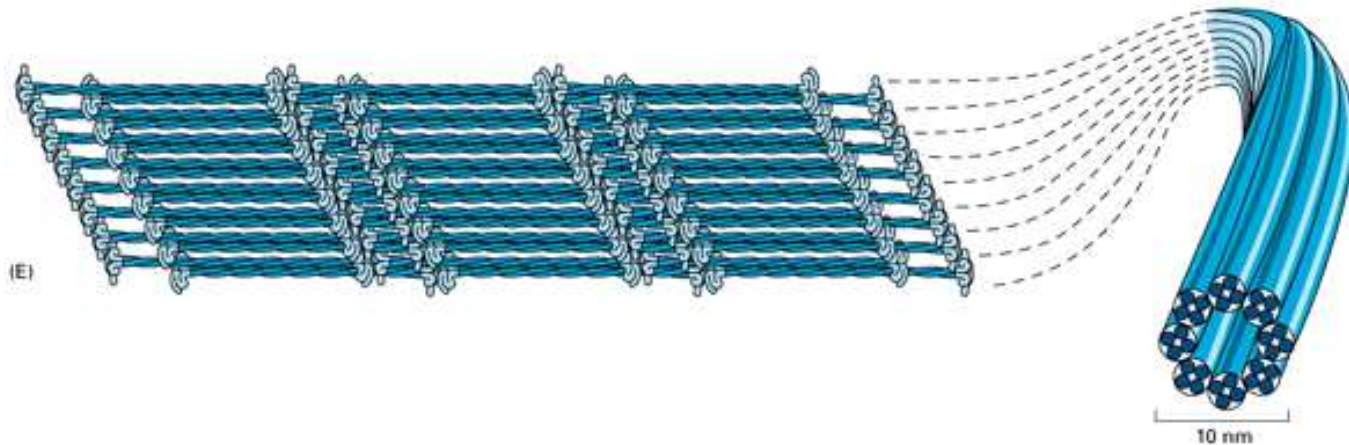
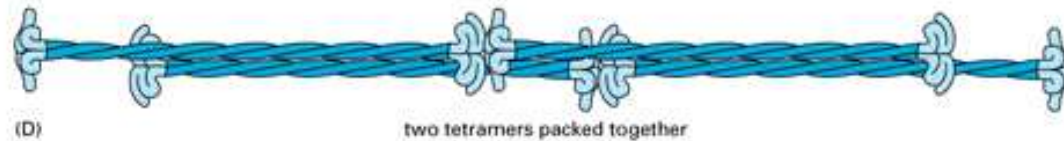
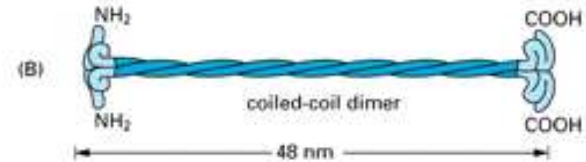
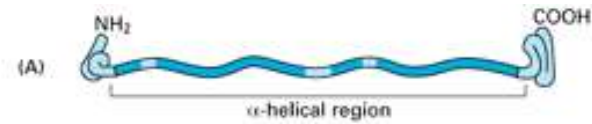
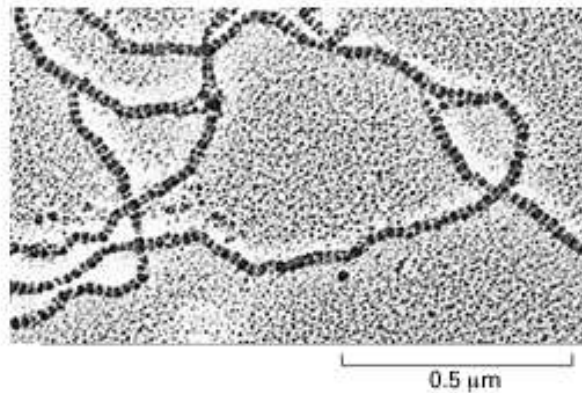




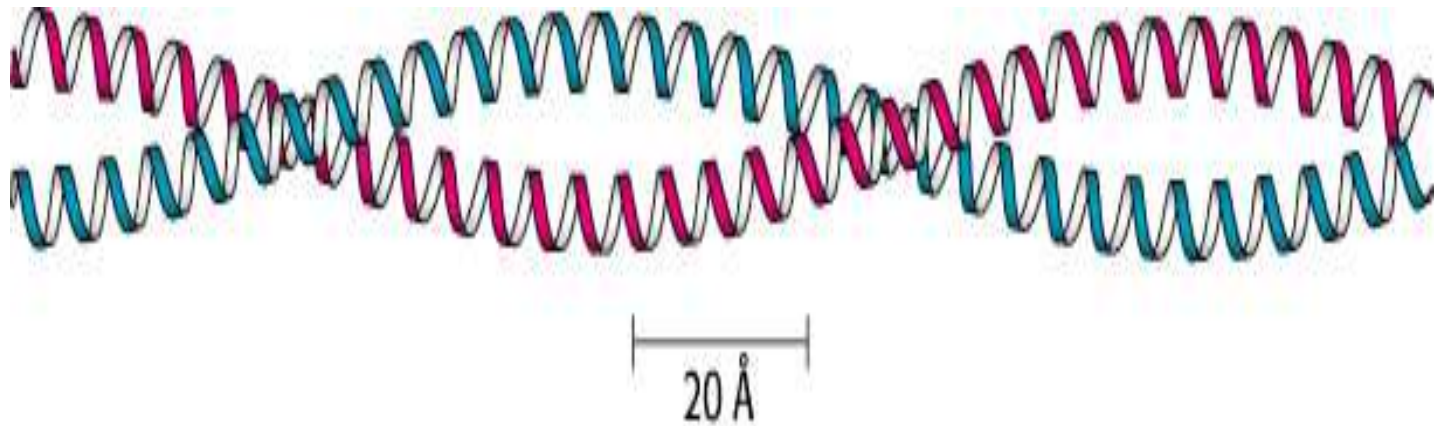
# Un esempio noto di proteina a motivi tutto $\alpha$ : la mioglobina



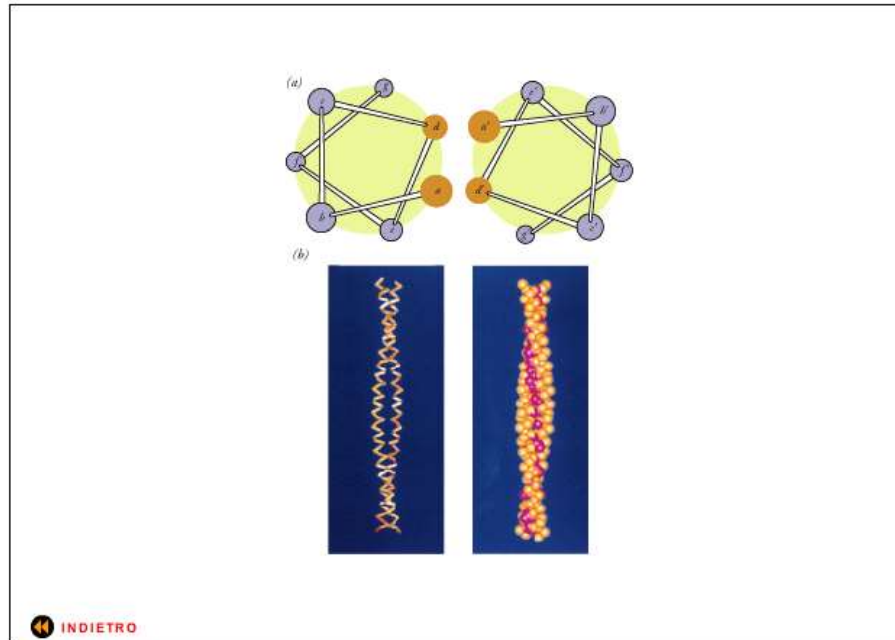
# Una proteina fibrosa a motivi tutto $\alpha$ : alfa cheratina



Le proteine fibrose a motivi tutto  $\alpha$  devono avvolgersi e formare delle strutture di superavvolgimento (coiled coil)



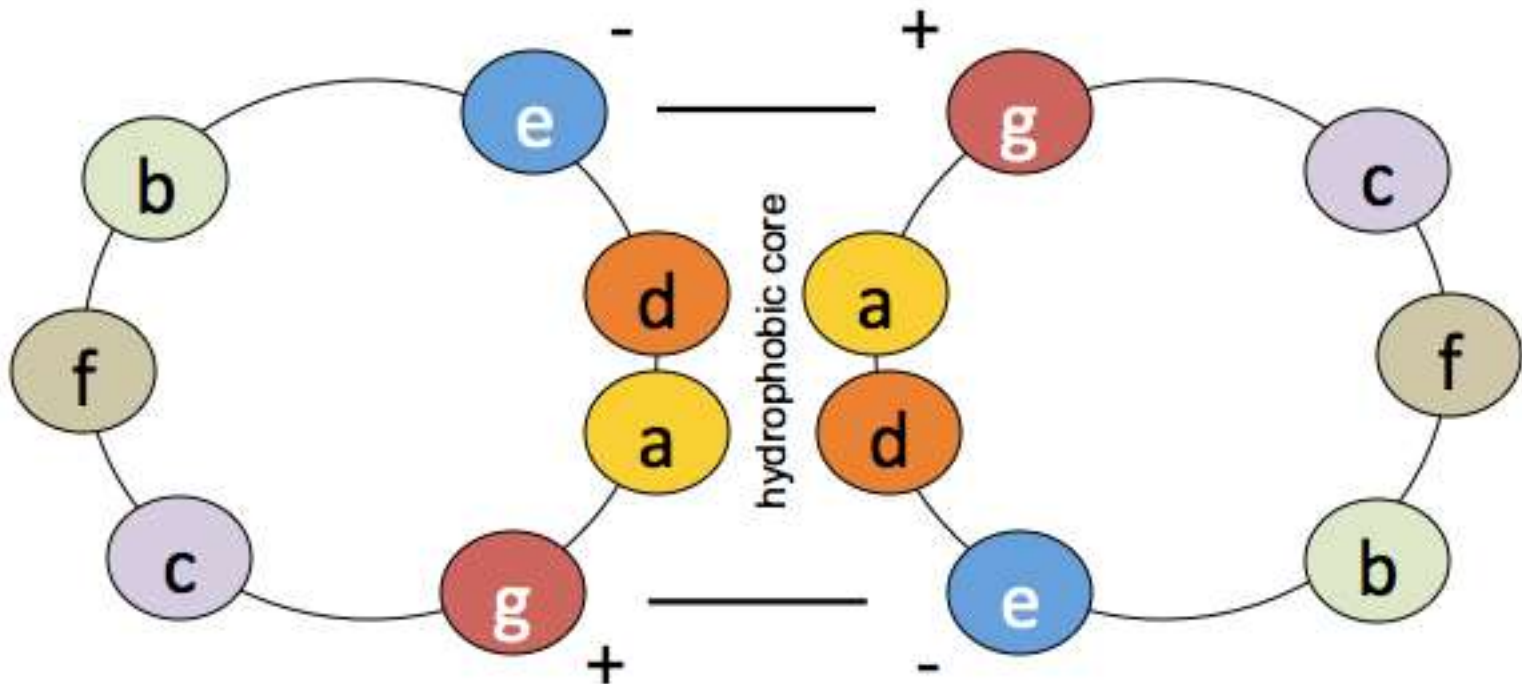
Le strutture di superavvolgimento (coiled coil)  
sono rese possibili da unità ripetitive  
lungo la sequenza della proteina fibrosa



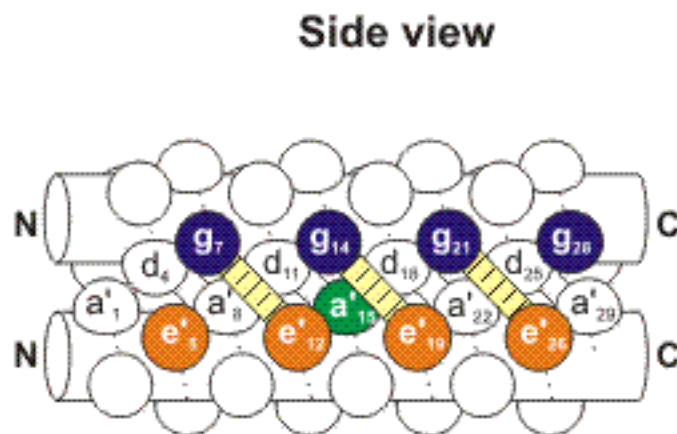


Le strutture di superavvolgimento (coiled coil)  
sono rese possibili da unità ripetitive  
lungo la sequenza della proteina fibrosa

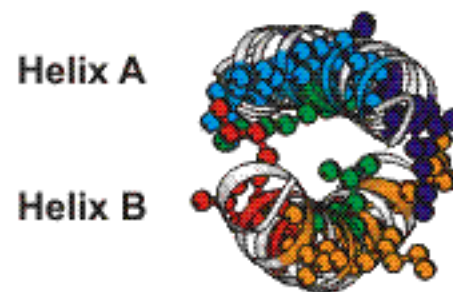
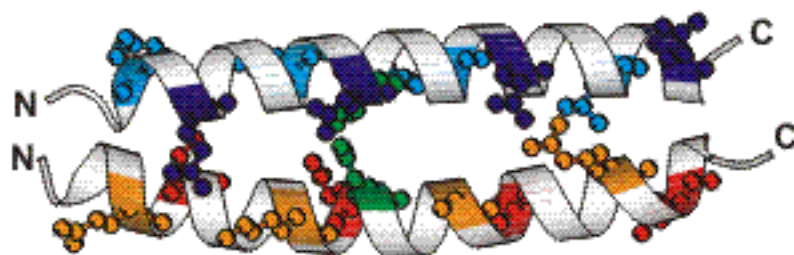
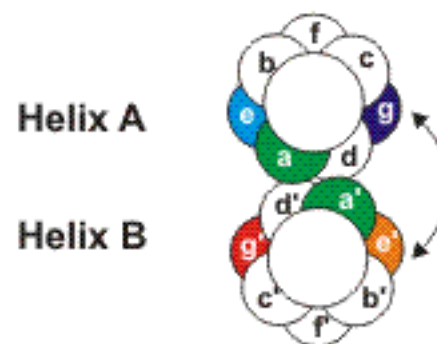
heptad repeats in coiled coil proteins



Le strutture di superavvolgimento (coiled coil)  
sono rese possibili da unità ripetitive  
lungo la sequenza della proteina fibrosa

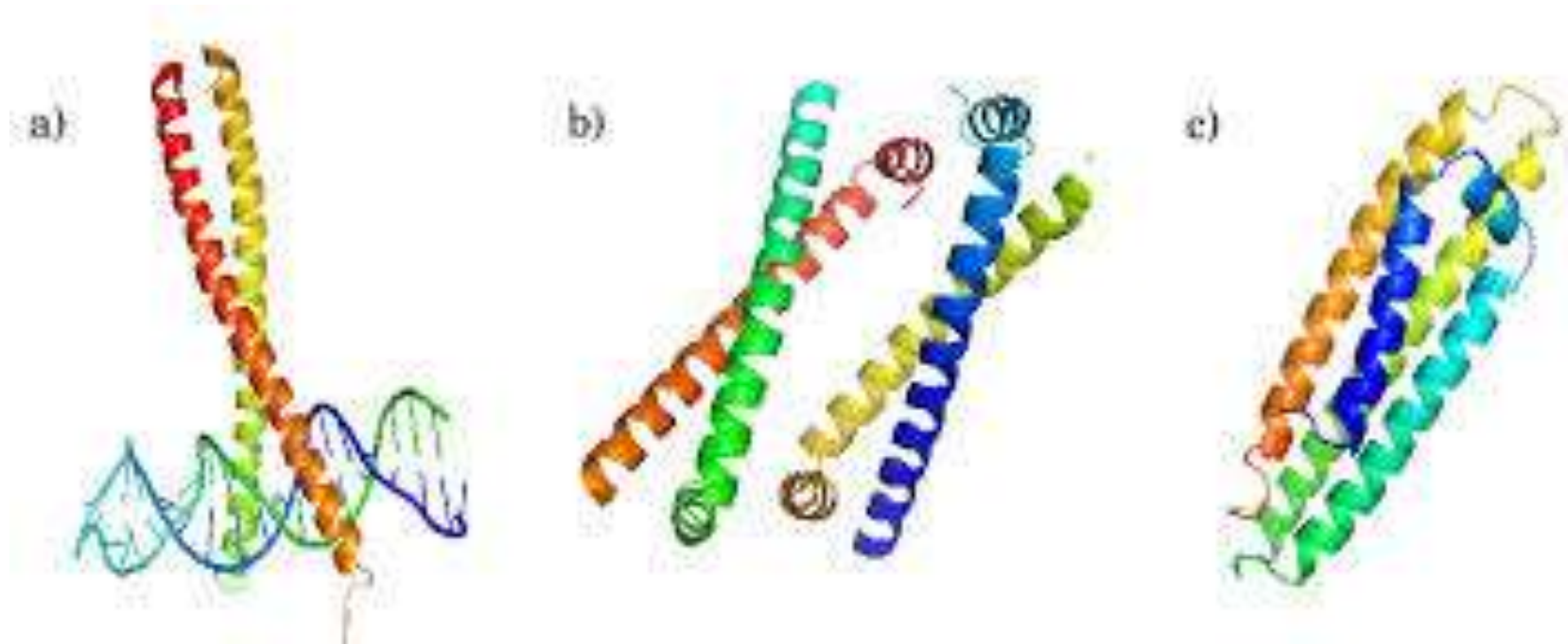


**Top view**  
(from N- to C-terminus)

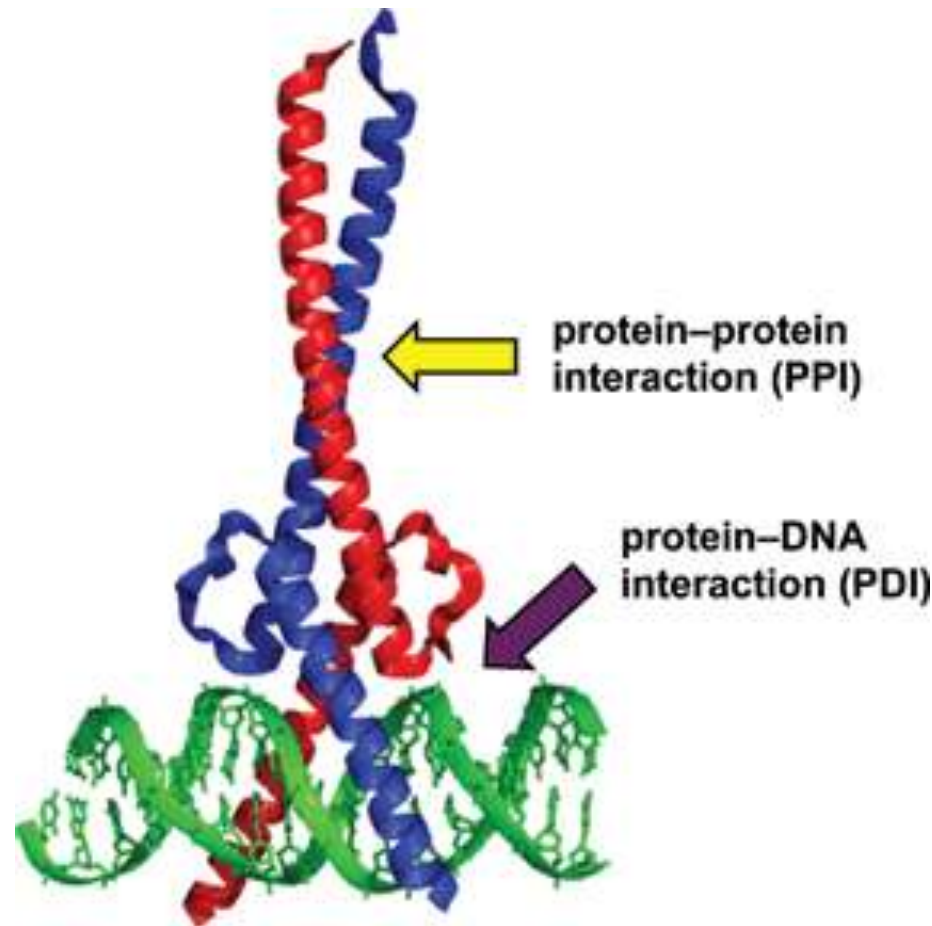




# Le strutture di superavvolgimento (coiled coil) nelle proteine della trascrizione definite leucine zipper

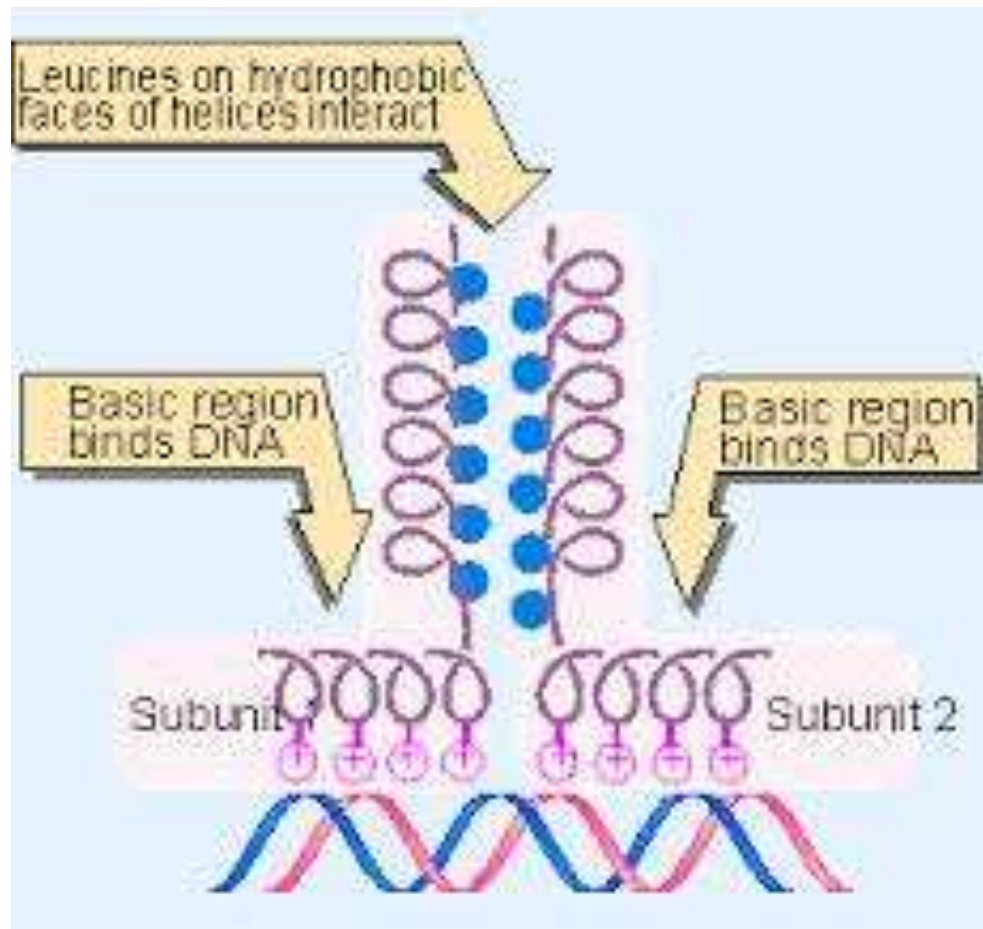


# Le strutture di superavvolgimento (coiled coil) nelle proteine della trascrizione definite leucine zipper

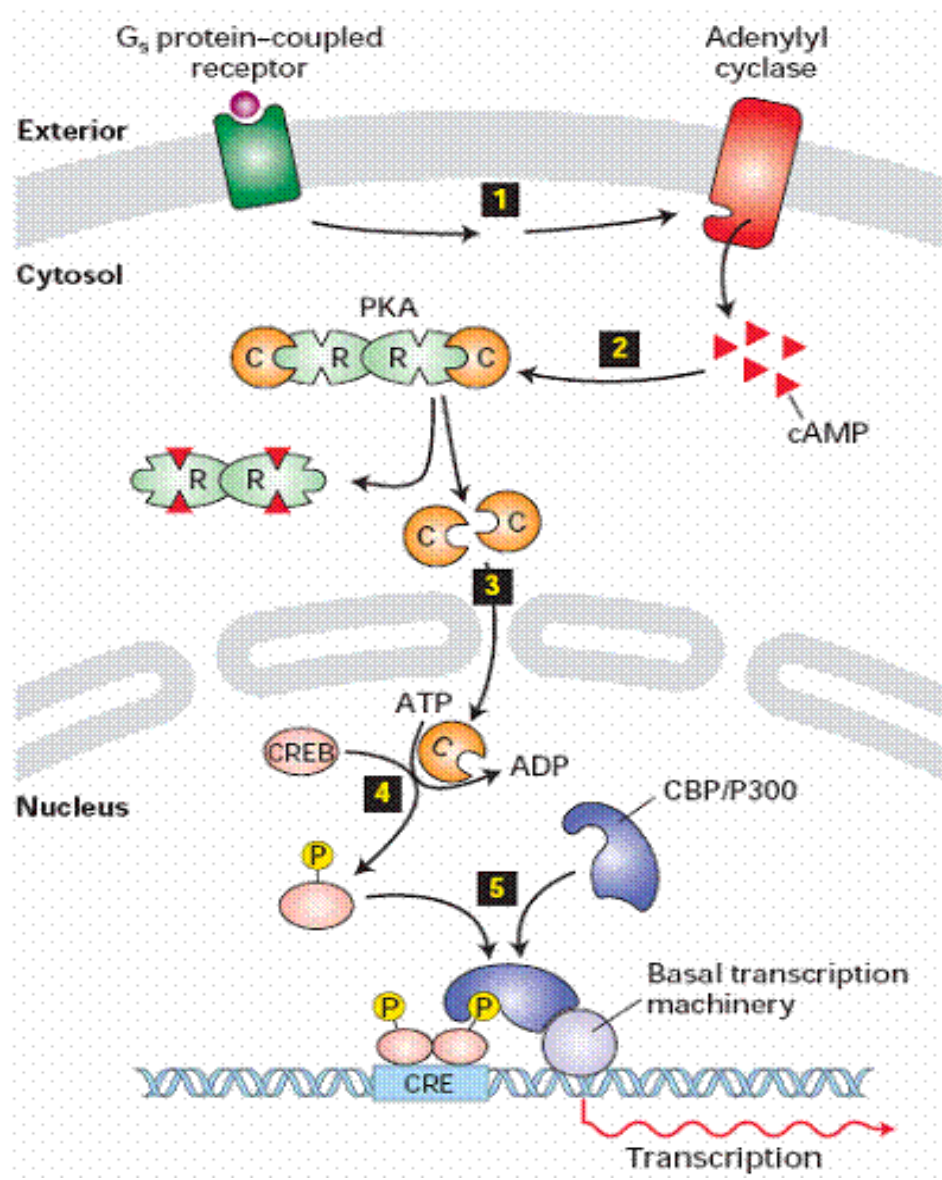


A 3D molecular model of a protein structure. A central alpha-helix is shown in blue, with residues 1, 22, and 1 labeled. It is surrounded by a beta-barrel structure of yellow circles. Various amino acid side chains are labeled around the structure, including Ile, Glu, Arg, Asp, Leu, Phe, Val, Asn, Thr, Ser, Arg, Gly, Lys, and Thr.

# Le strutture di superavvolgimento (coiled coil) nelle proteine della trascrizione definite leucine zipper

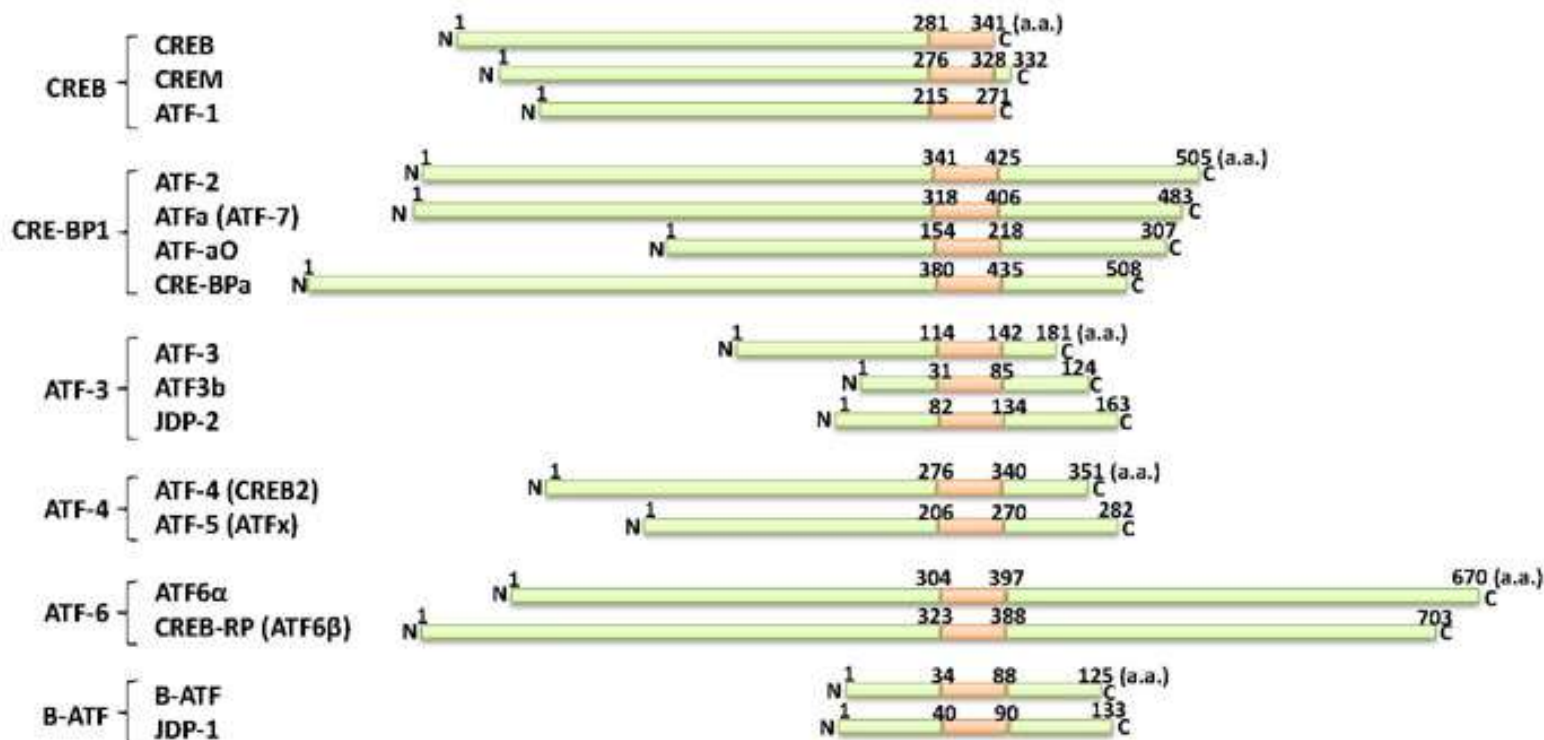


# Un esempio di leucine zipper domain containing protein : la famiglia dei fattori trascrizionali CREB like



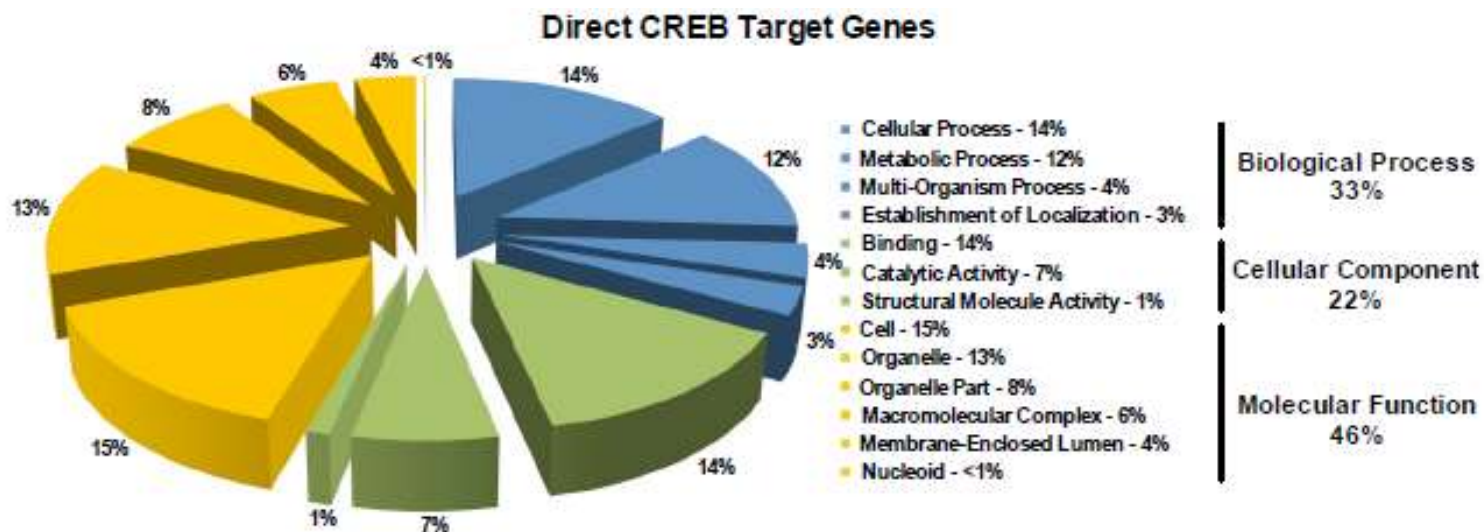
# Un esempio di leucine zipper domain containing protein : la famiglia dei fattori trascrizionali CREB like

## Subgroup Protein member

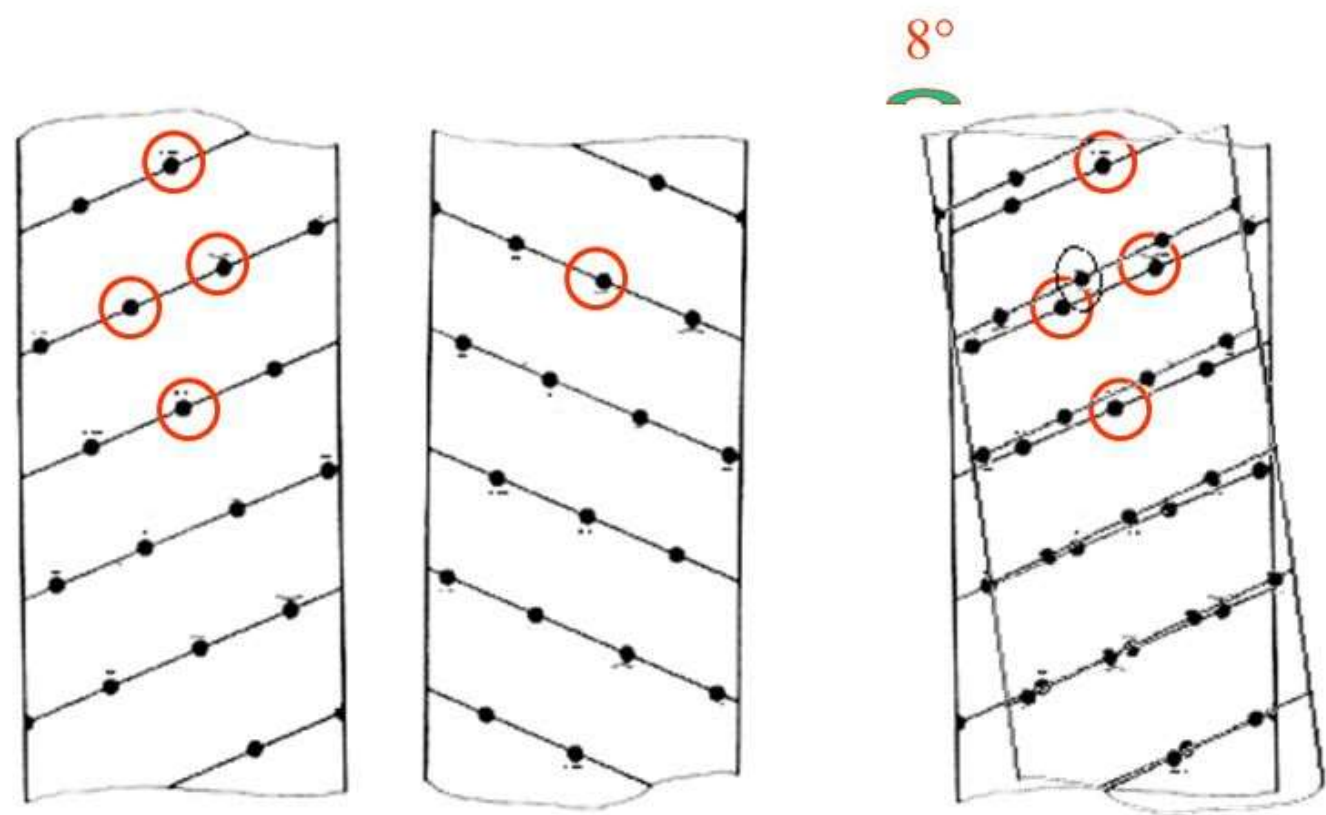




# Un esempio di leucine zipper domain containing protein : la famiglia dei fattori trascrizionali CREB like

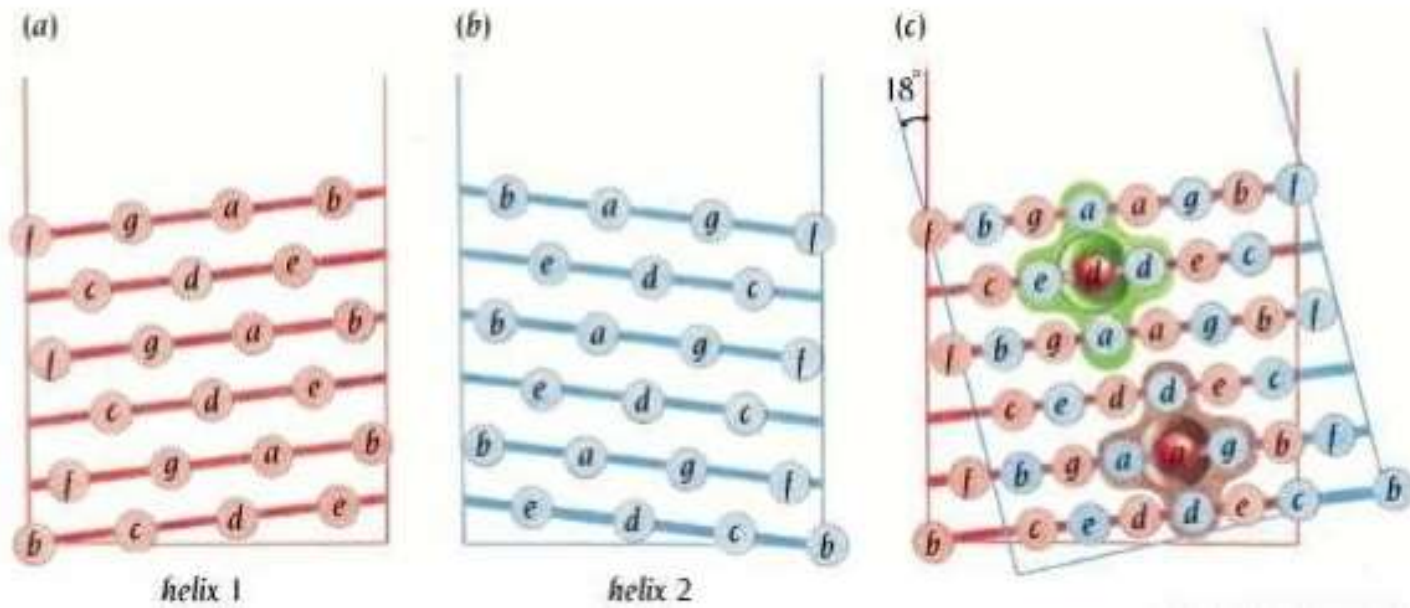


# Il modello “dei nodi nella cavità” “knobs in holes”

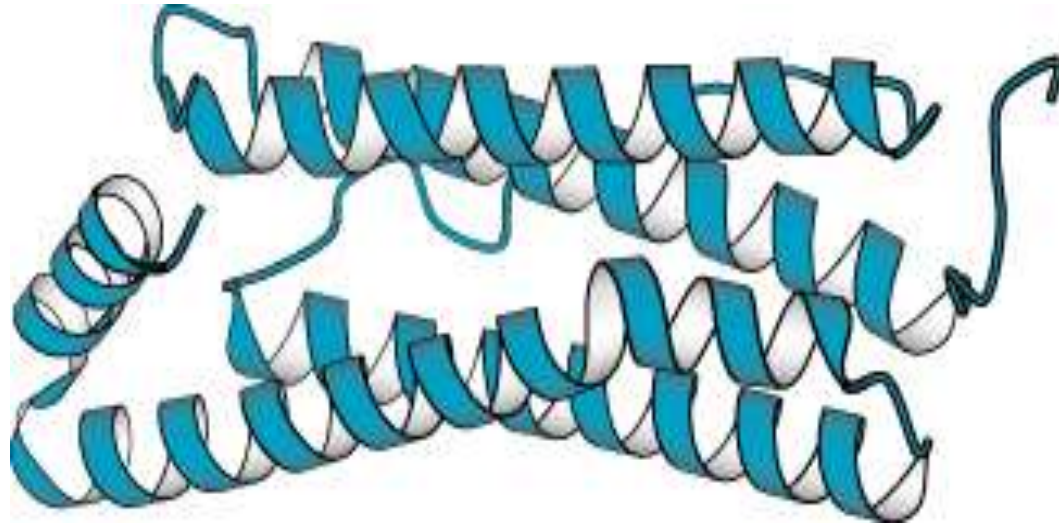


# Knobs in Holes Model

- The positions of the side chains along the surface of the cylindrical  $\alpha$  helix is projected onto a plane parallel with the helical axis for both  $\alpha$  helices of the coiled-coil.
- The side-chain positions of the first helix, the "knobs," superimpose between the side-chain positions in the second helix, the "holes."

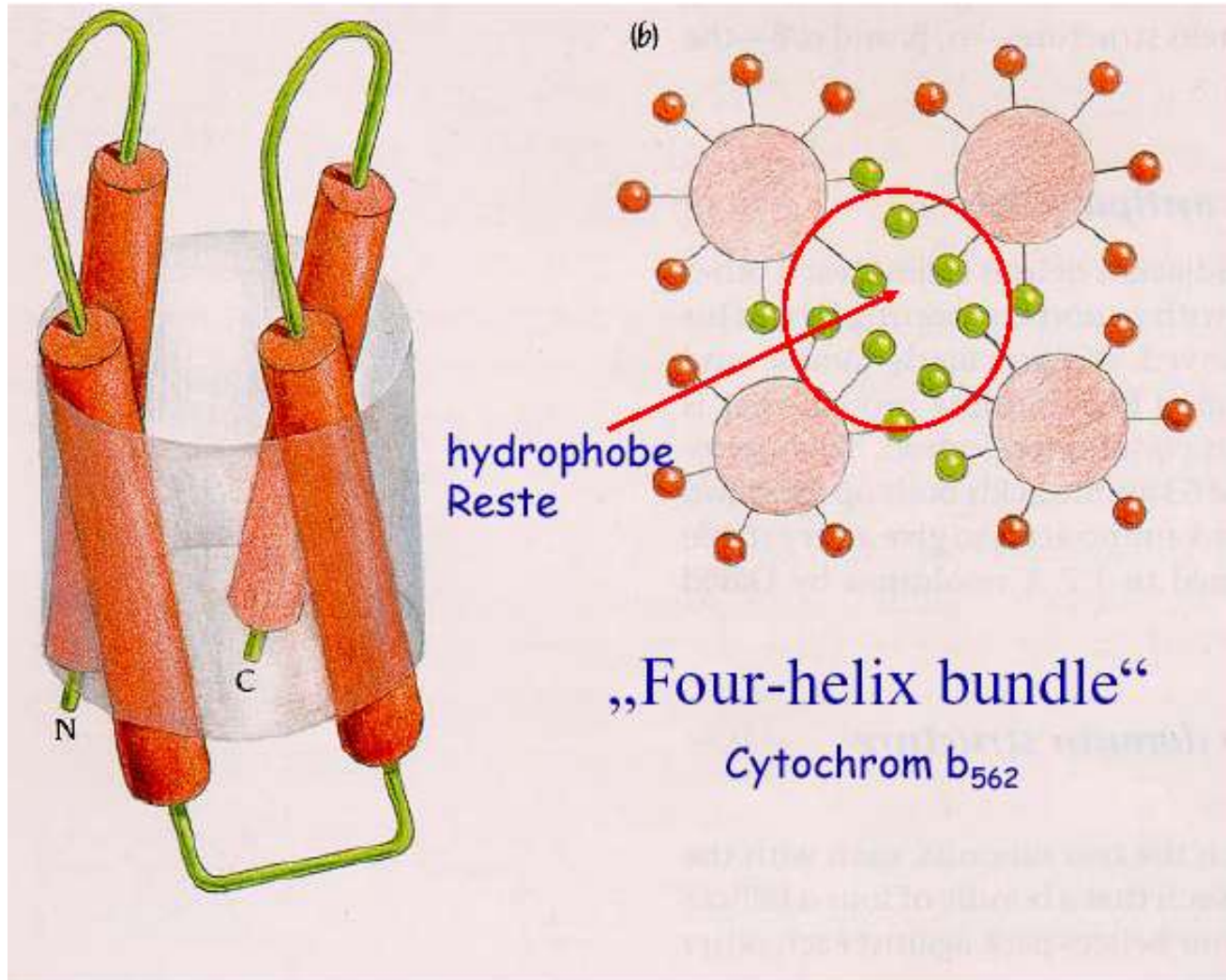


Le strutture formate da 4  $\alpha$ -eliche delimitano i confini di un dominio proteico funzionale

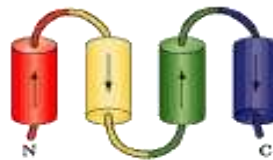
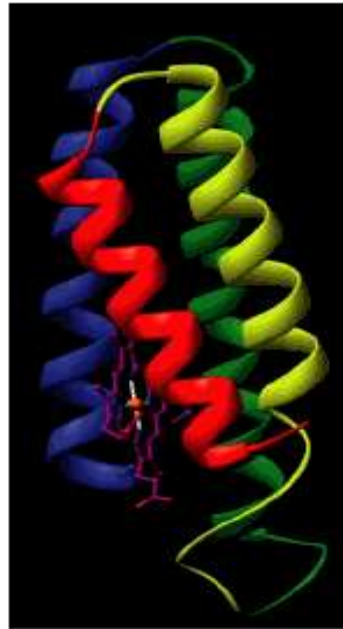




# Una proteina a struttura formata da 4 $\alpha$ -eliche: il citocromo b 562



# Una proteina a struttura formata da 4 $\alpha$ -eliche: il citocromo b 562



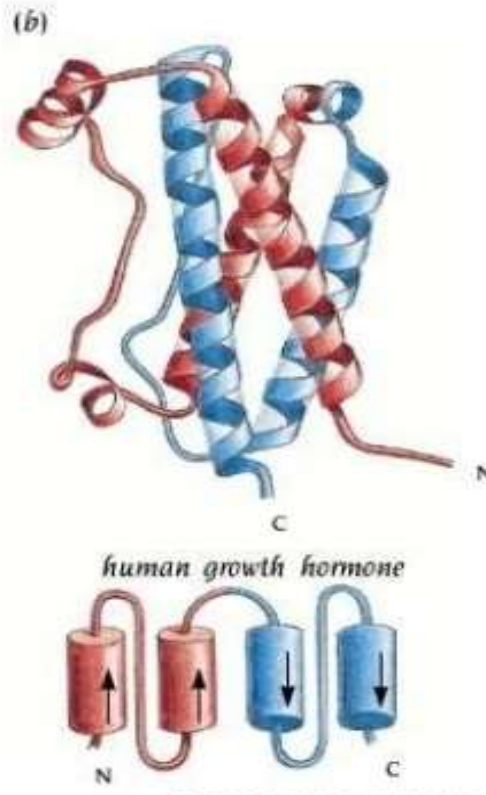
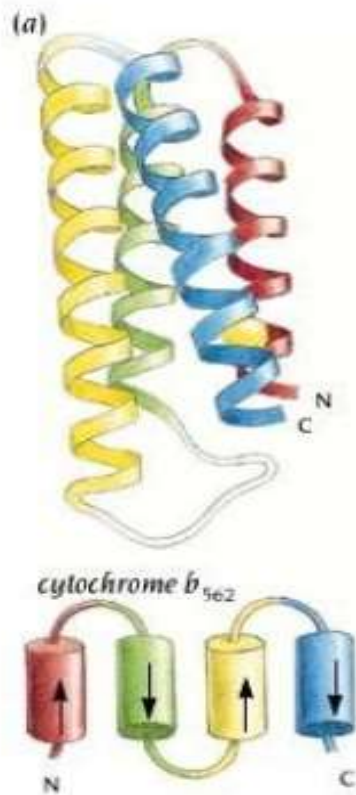
directionality of helices

X-ray structures of 4-helix bundle proteins:  
*E. coli* cytochrome  $b_{562}$ .



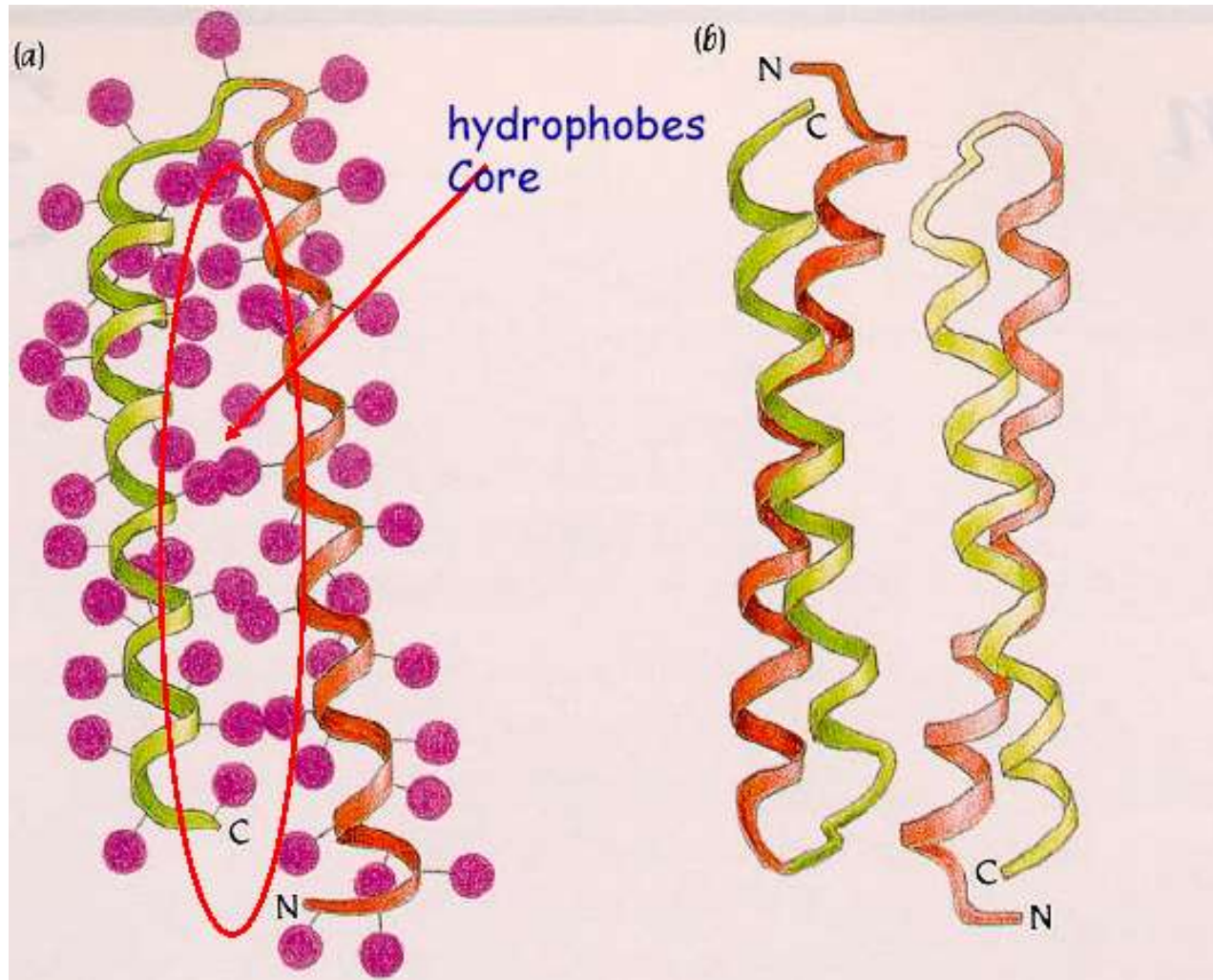
# Confronto tra proteine a struttura formata da 4 $\alpha$ -eliche: il citocromo b 562 e l'ormone della crescita

Helices can be either parallel or anti parallel in four helix bundle

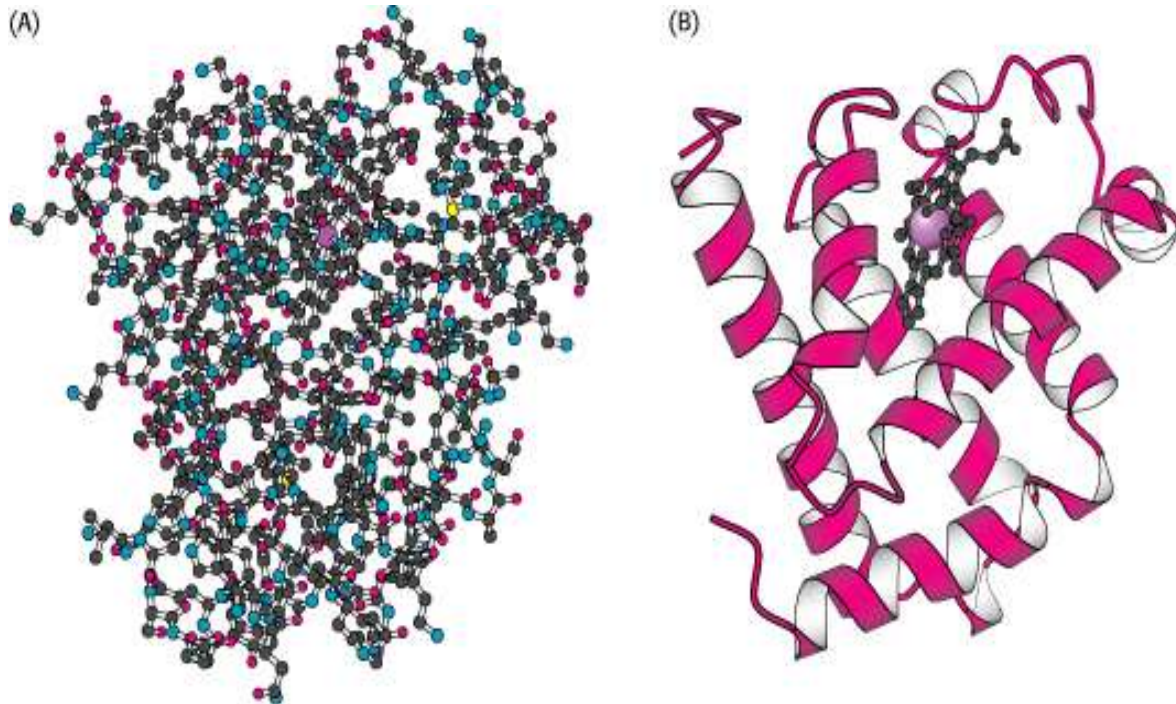


- In cytochrome  $b_{562}$  (a) adjacent helices are antiparallel, whereas the human growth hormone (b) has two pairs of parallel  $\alpha$  helices

# Una proteina a struttura formata da 4 $\alpha$ -eliche: la molecola dimerica Rop

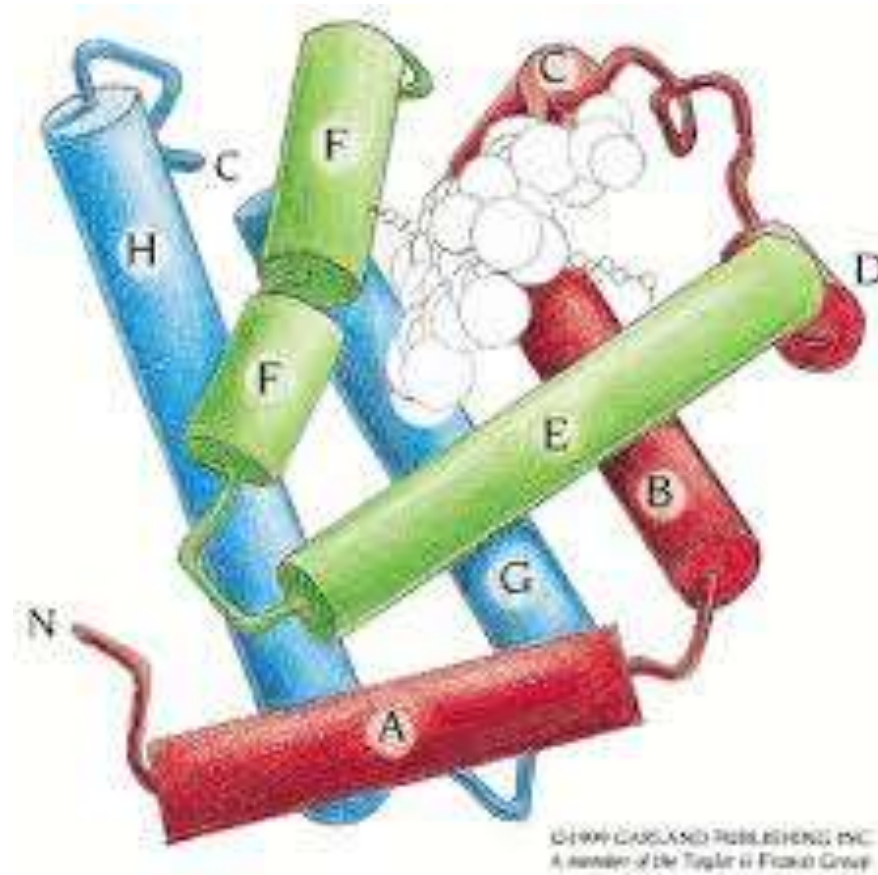


La mioglobina è costituita da 8  $\alpha$ -eliche  
ripiegate collegate da brevi tratti a loop

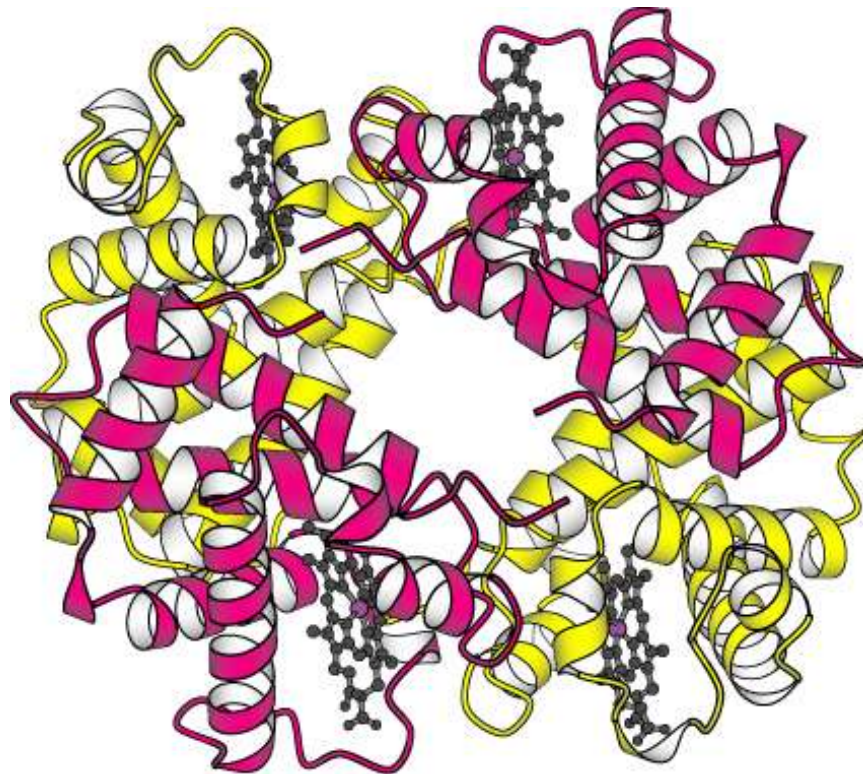




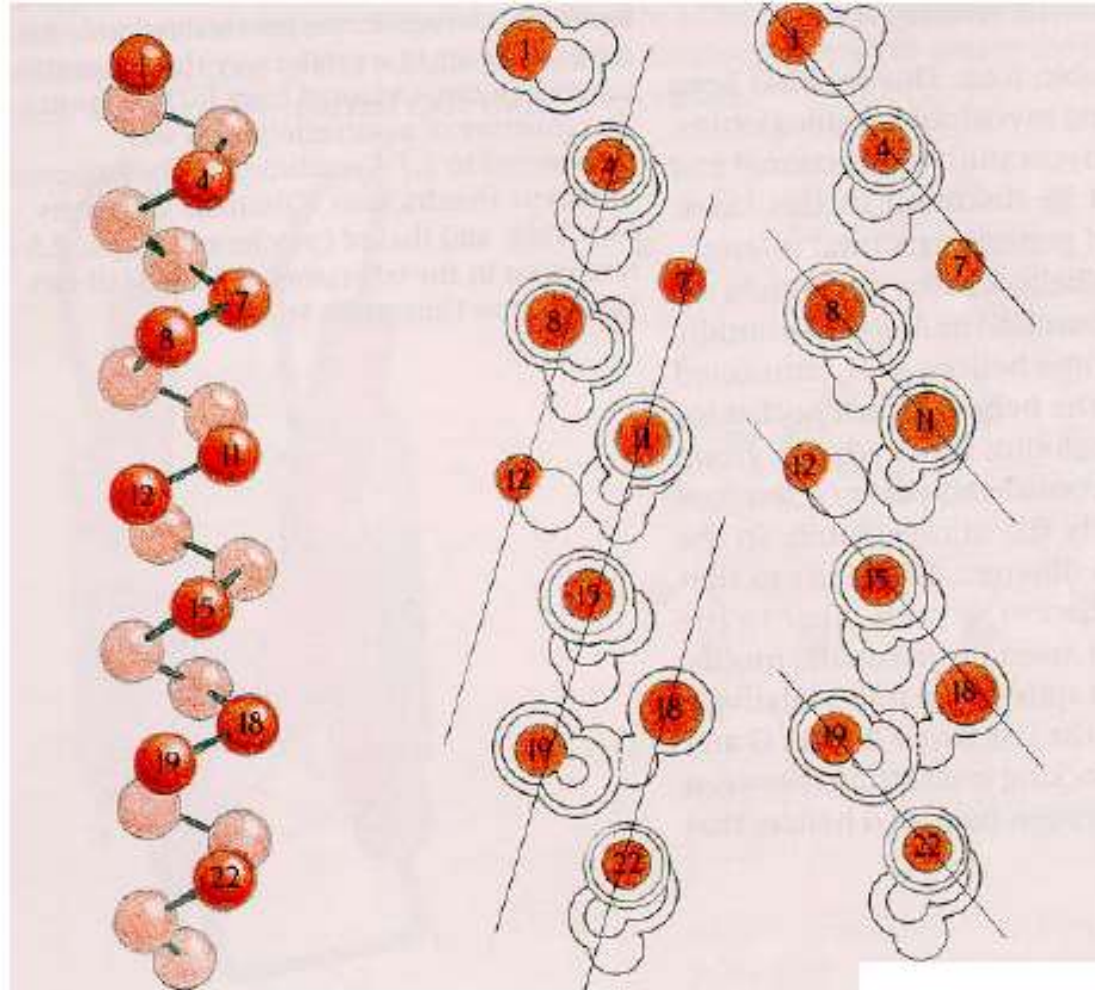
La mioglobina è costituita da 8  $\alpha$ -eliche  
ripiegate collegate da brevi tratti a loop



L' emoglobina è costituita dall' unione di 2 eterodimeri (  $\alpha$  e  $\beta$ ) ciascuno formato da 8  $\alpha$ -eliche

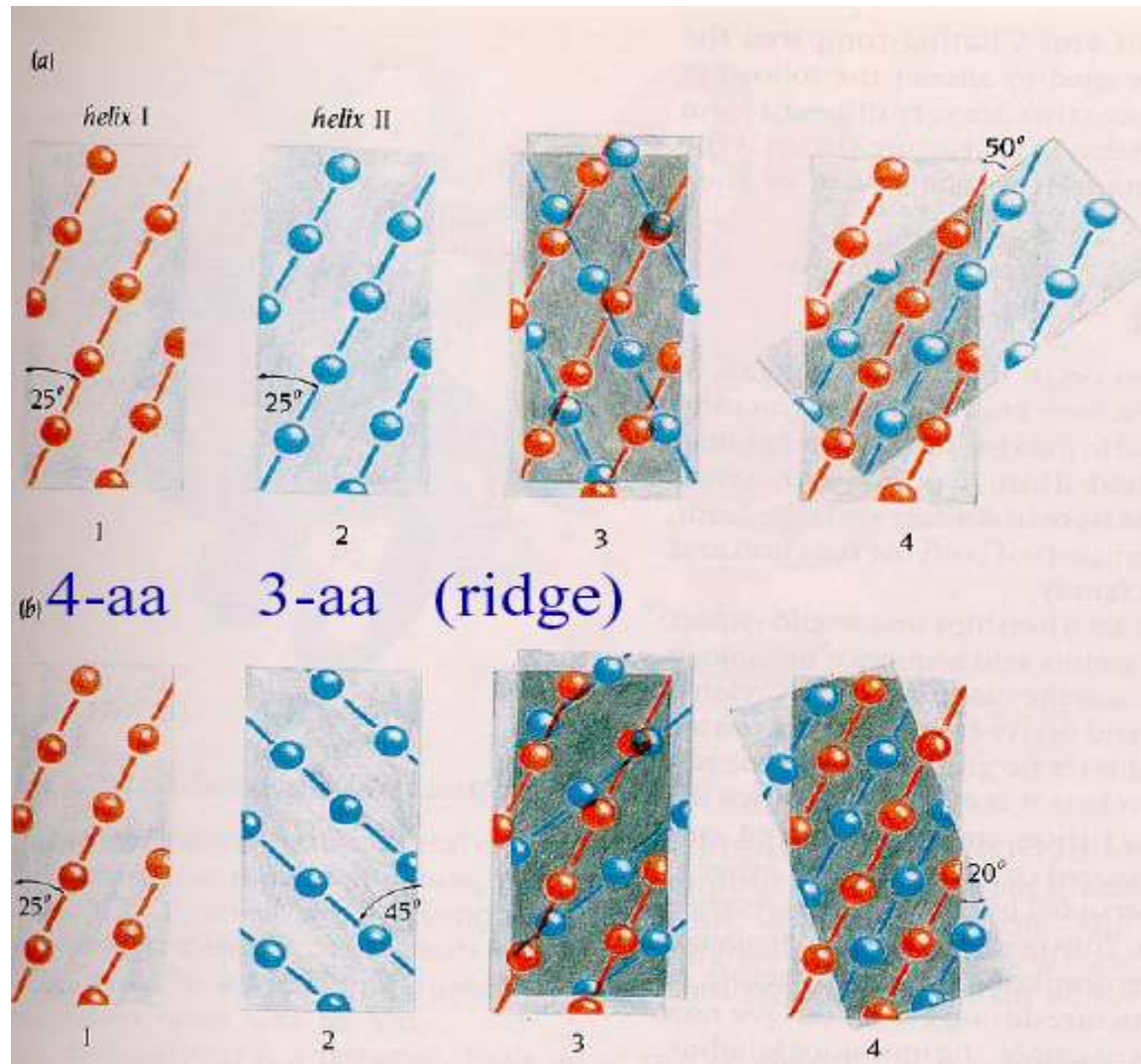


# Modello di impaccamento dei “ margini nei solchi ” per le proteine a struttura a 4 $\alpha$ -eliche

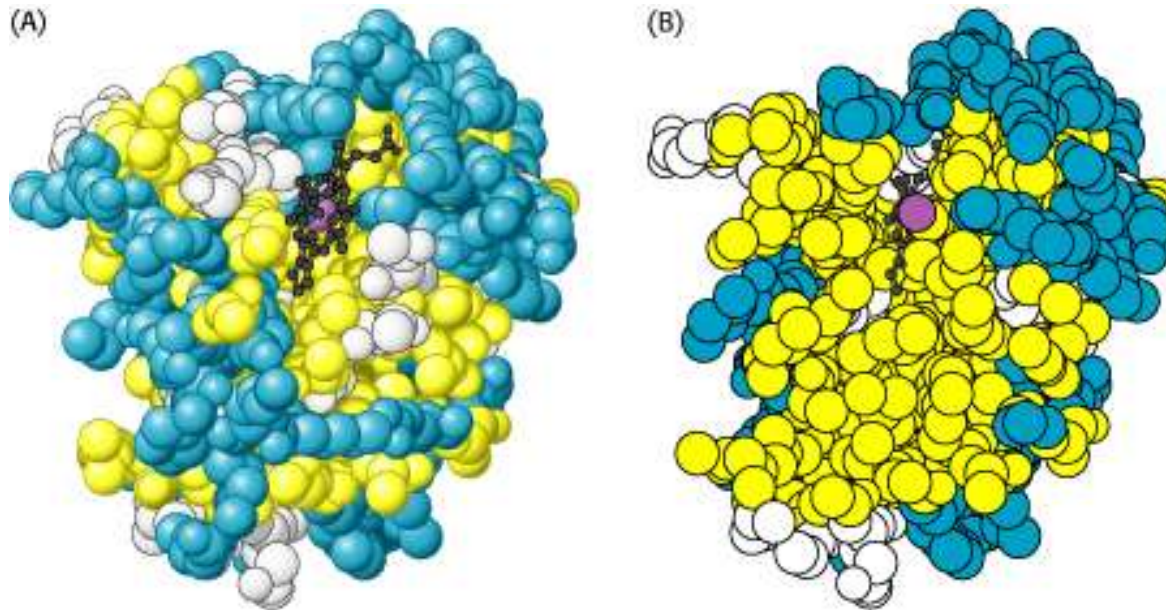




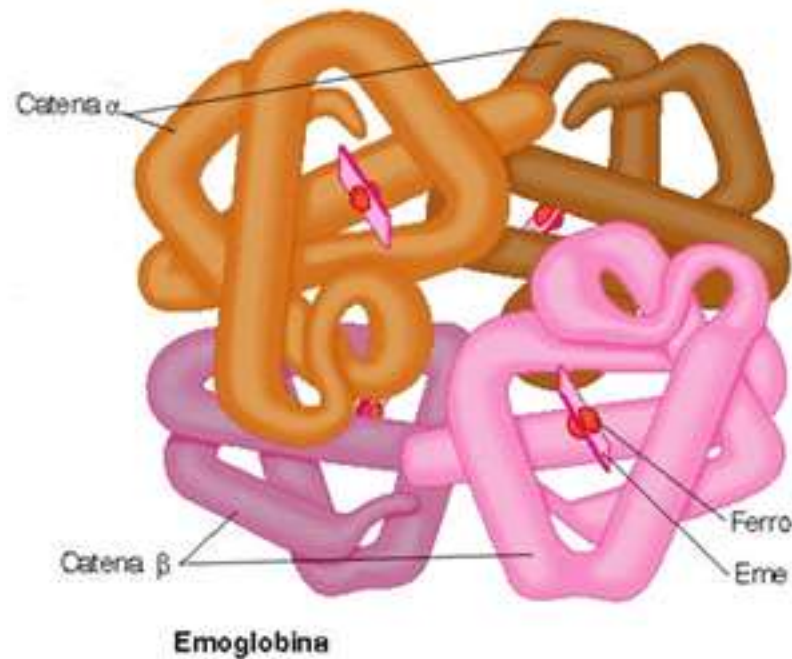
# Modello di impaccamento dei “margini nei solchi” per le proteine a struttura a 4 $\alpha$ -eliche



# Un esempio noto di proteina a motivi tutto $\alpha$ : la mioglobina



# Un esempio noto di proteina a motivi tutto $\alpha$ : l'emoglobina



# Un esempio noto di proteina a motivi tutto $\alpha$ : l'emoglobina

