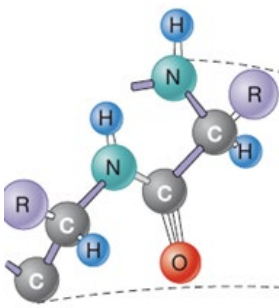


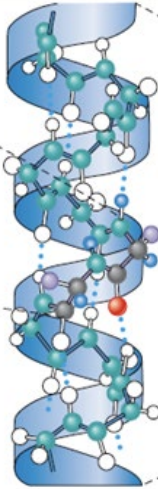
# **Le proteine: struttura e funzione**

# I diversi livelli di struttura delle proteine

**Struttura primaria =**  
sequenza di amminoacidi

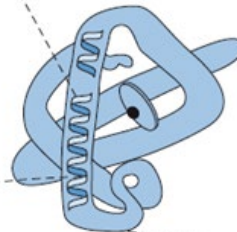


**Struttura terziaria =**  
struttura **tridimensionale**  
complessiva assunta dalla  
catena polipeptidica  
Determinata da interazioni a  
grande distanza



**Struttura secondaria =**  
regioni della catena polipeptidica  
organizzate in  **$\alpha$ -eliche** o **foglietti  $\beta$**

Determinata da interazioni locali  
tra a.a. vicini



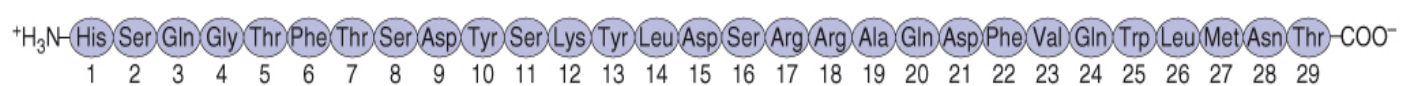
**Struttura quaternaria =**  
**disposizione delle diverse**  
**catene polipeptidiche in**  
**una proteina**

Determinata da interazioni  
tra polipeptidi



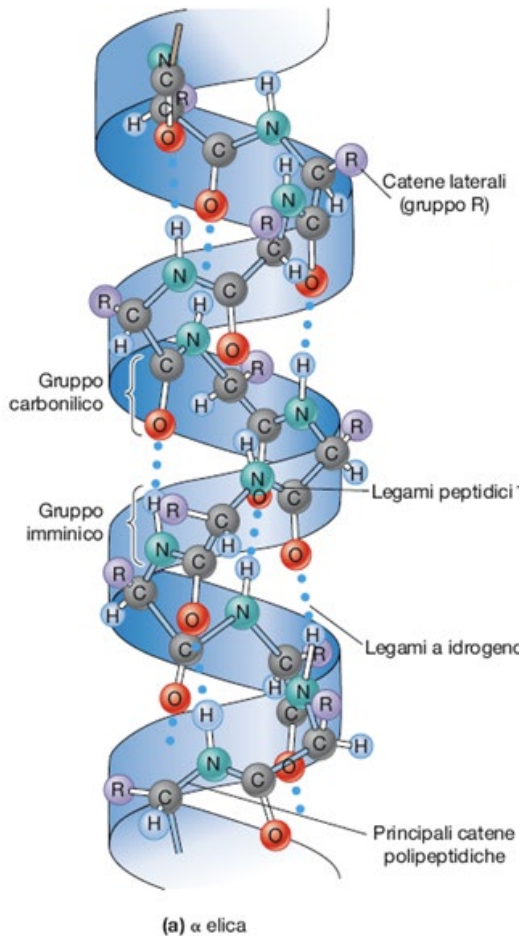
# La struttura primaria

- è la sequenza lineare specifica degli amminoacidi che formano la catena polipeptidica

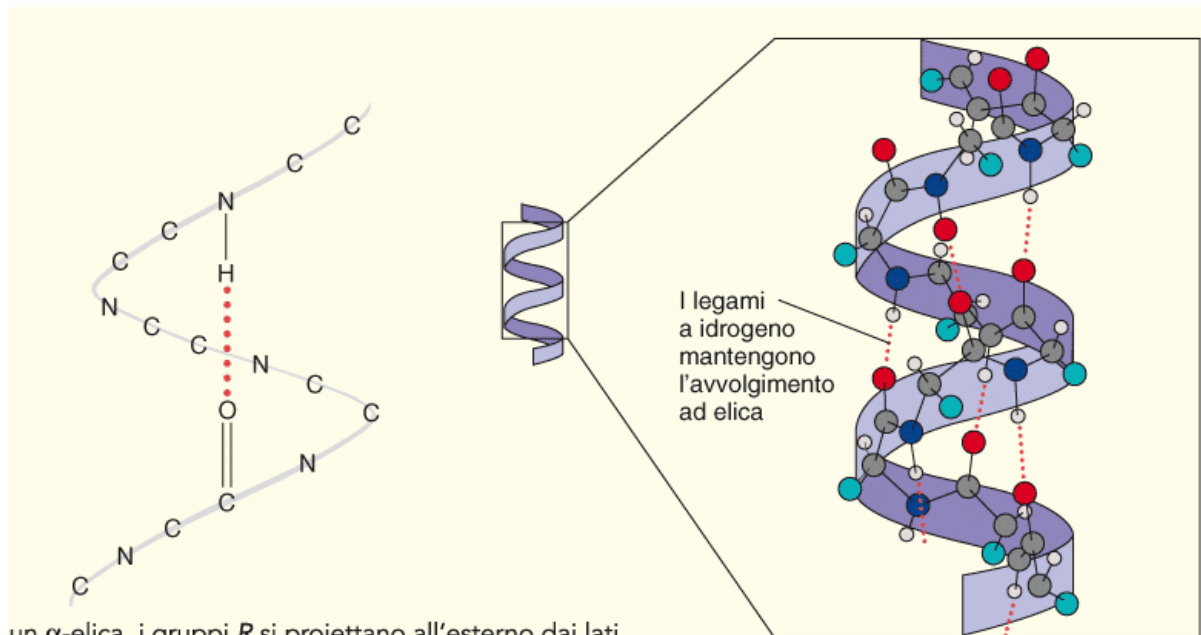


- si possono formare **20<sup>n</sup> combinazioni**, n= numero di a.a. nella catena.
- alterazioni nella sequenza possono avere conseguenze gravissime; anche di un solo a.a. come nell'*anemia falciforme* (una valina in sostituzione di un acido glutammico sulla catena beta dell'emoglobina) o nella *sindrome di Timothy* (una glicina in sostituzione di un'arginina) nei canali del calcio V-dipendenti Cav1.2
- la prima sequenza amminoacidica (*insulina*) è stata determinata nel 1956 da F. Sanger (premio Nobel per la Chimica 1958)
- per convenzione: dall'estremità N-terminale a C-terminale (direzione che coincide con la direzione di sintesi del peptide)

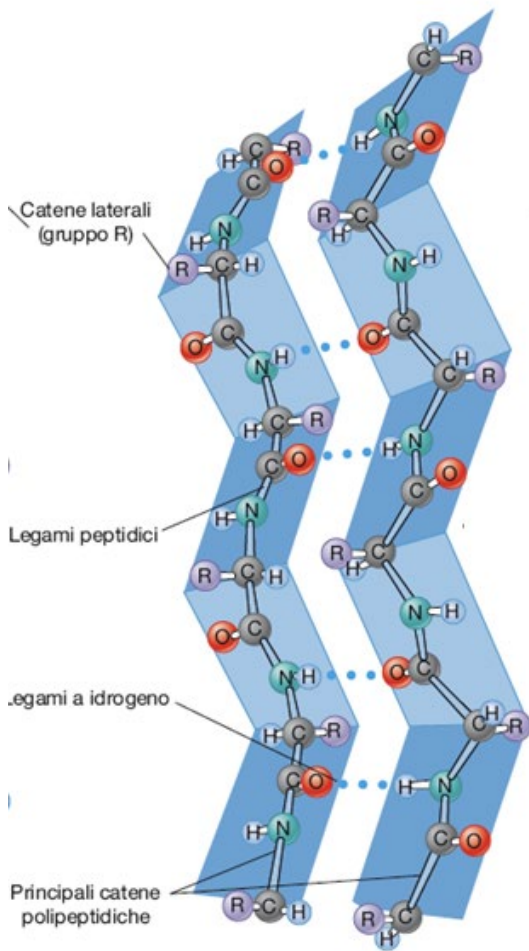
## Struttura secondaria: l'alfa-elica



- la catena polipeptidica si avvolge su se stessa in un cilindro rigido
- **stabilizzata da legami H** tra il C=O di un legame peptidico e l'–NH di 4 a.a. successivi (**passo dell'elica**: 3,6 a.a.)
- destrorsa o sinistrorsa, a seconda del verso di rotazione
- struttura tipica di regioni di **proteine integrali di membrana** (trasportatori e recettori)
- i **legami H** sono interni all' $\alpha$ -elica
- i **gruppi R** che caratterizzano gli a.a. sono rivolti verso l'esterno dell' $\alpha$ -elica



## Struttura secondaria: foglietto beta



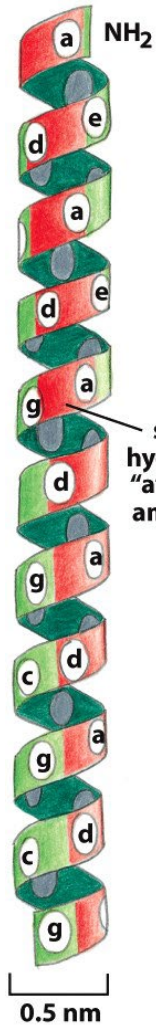
(b) Foglietto  $\beta$

- il foglietto  $\beta$  è formato da numerosi **legami H**
- si forma quando i legami H uniscono tratti di **catene polipeptidiche adiacenti**
- **parallelo** o **antiparallelo**, rispettivamente se tratti della catena vicina decorrono nella stessa direzione (esempio da N-terminale verso C-terminale), o con polarità opposta
- il **gruppo R** sporge alternativamente dai due lati del foglietto.

# La struttura coiled-coil (alfa-eliche superavvolte)

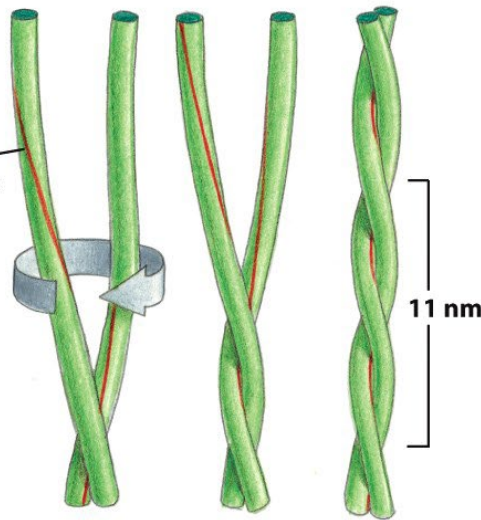
Struttura che si ottiene avvolgendo una sull'altra due o tre  $\alpha$ -eliche

singola  $\alpha$ -elica

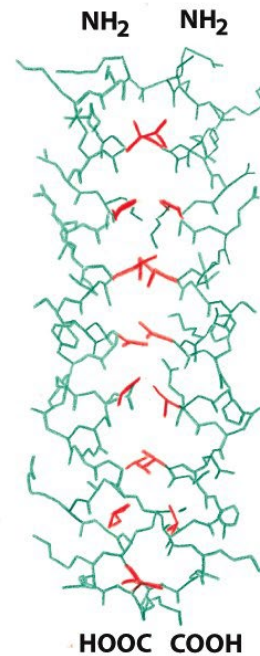


(A)

stripe of hydrophobic "a" and "d" amino acids



le 2 eliche si avvolgono esponendo al minimo le catene idrofobe verso l'ambiente acquoso

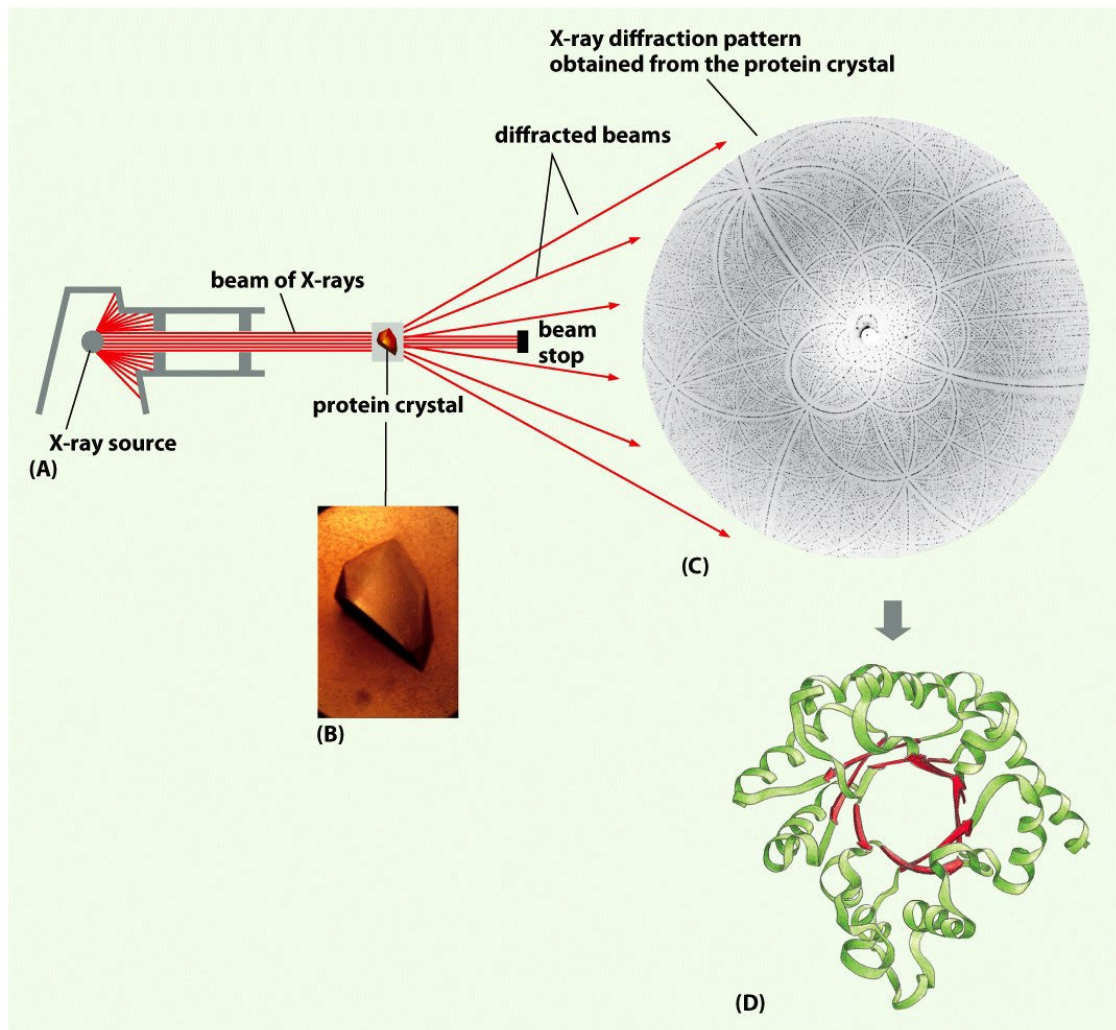


struttura di un'elica superavvolta, determinata con cristallografia a raggi X



# Cristallografia ai raggi X

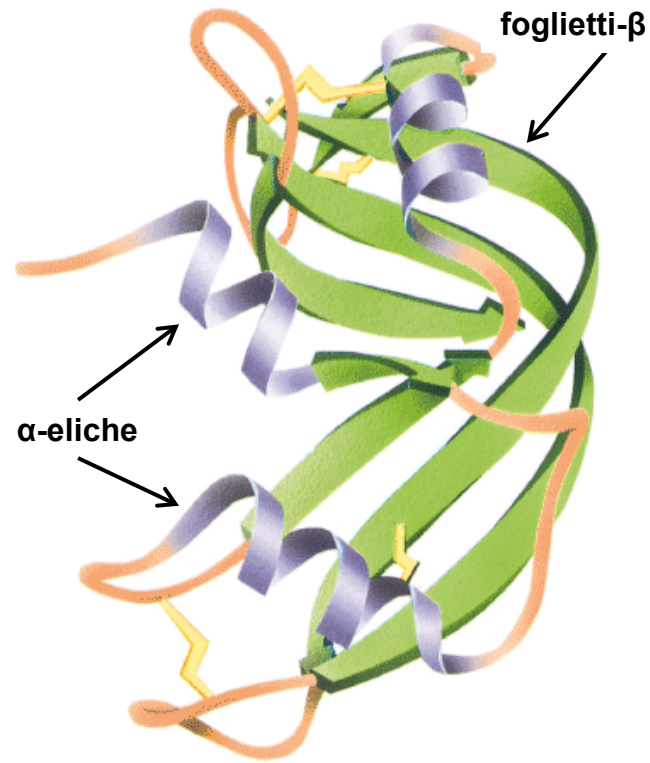
- l'analisi di diffrazione a raggi X richiede la crescita della proteina in cristalli



- si invia il fascio di raggi X sul cristallo proteico
- a causa delle interazioni tra gli atomi ed il fascio incidente, le onde deviate si sommano e si sottraggono formando una figura di diffrazione, captata da rilevatori (*lastra sensibile alle radiazioni*)
- analizzando posizione ed intensità di ogni punto della figura di diffrazione, si ottengono informazioni sulla posizione degli atomi nel cristallo proteico

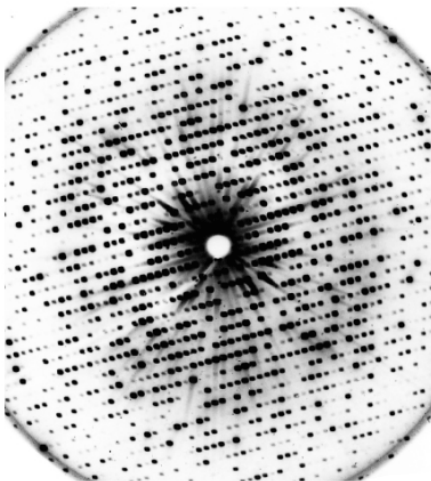
## Struttura terziaria

- è la conformazione dell'intero polipeptide, rappresenta la condizione più stabile
- si determina con la diffrazione a raggi X (varietà enorme)
- condiziona il funzionamento delle proteine fibrose o globulari
- i ripiegamenti sono dovuti alla presenza di regione con  $\alpha$ -eliche e foglietti- $\beta$  che si ripiegano una sull'altra formando motivi e a interazioni a lunga distanza (ponti disolfuro, interazioni ioniche, .....



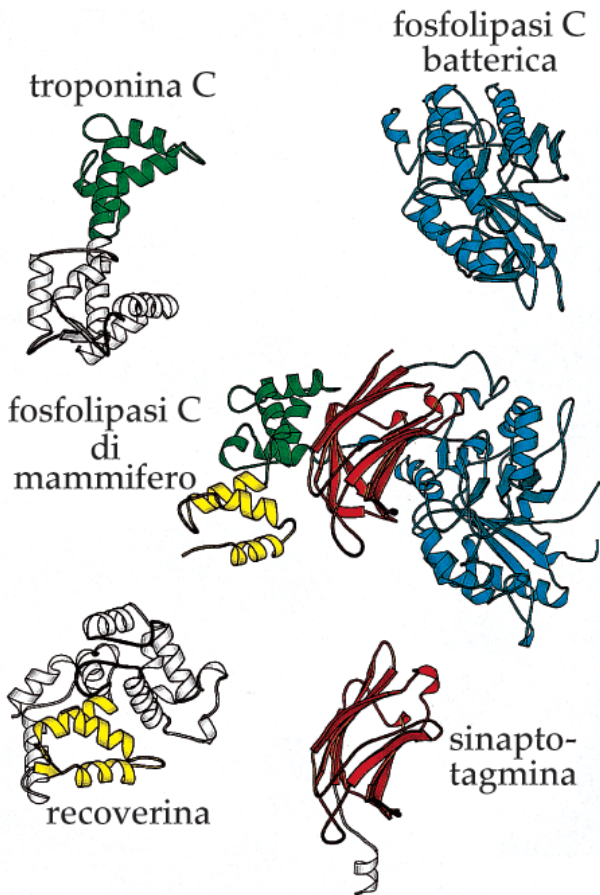
## Struttura tridimensionale (terziaria) della mioglobina

Figura a diffrazione a raggi X della mioglobina

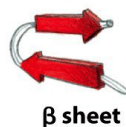
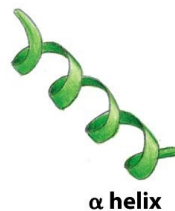




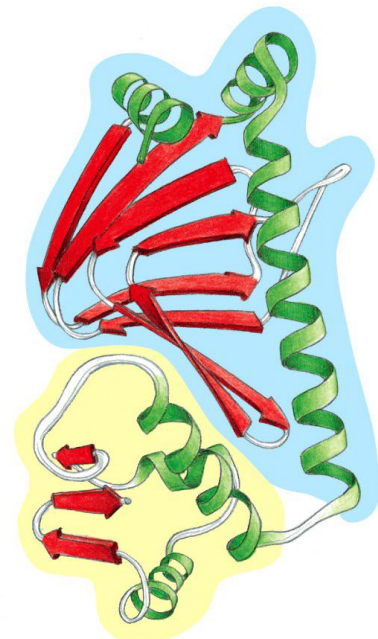
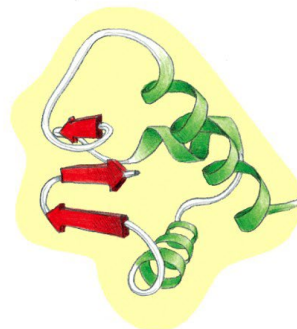
# I "domini" di una proteina



- il **dominio** di una proteina è una parte della catena polipeptidica che può ripiegarsi indipendentemente in una struttura stabile,
- molte proteine di grosse dimensioni sono costituite da più domini, ciascuno comprende 100-250 a.a.
- le parti della proteina non organizzate in  $\alpha$ -eliche o foglietti  $\beta$ , si dispongono secondo altre strutture flessibili: **anse**, **cerniere**

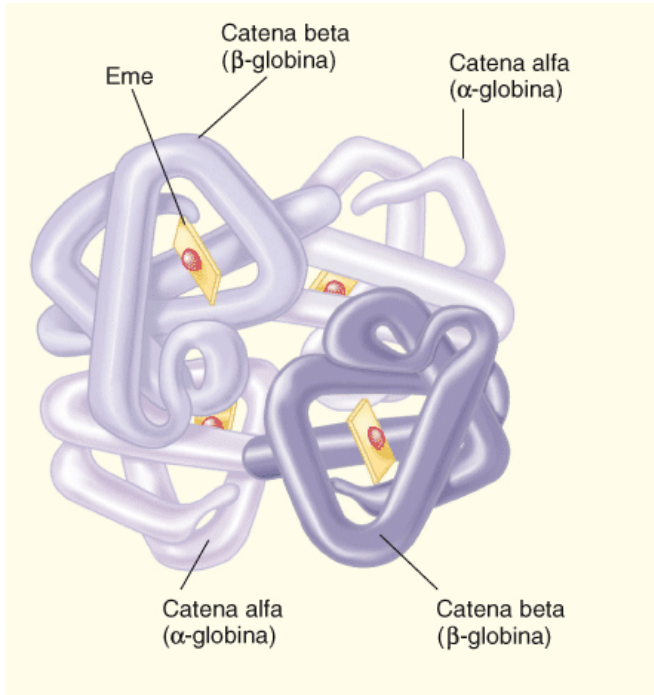


struttura  
secondaria



# Struttura quaternaria (proteine multimeriche)

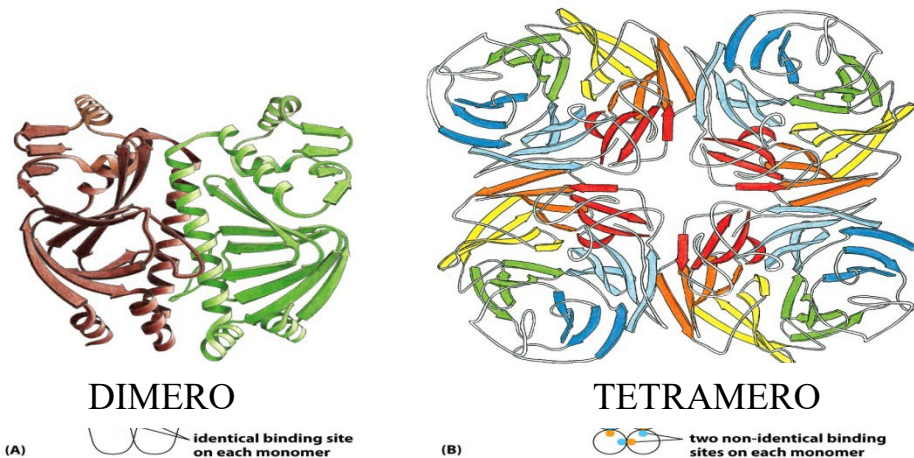
E' la struttura complessa di proteine formate da più subunità



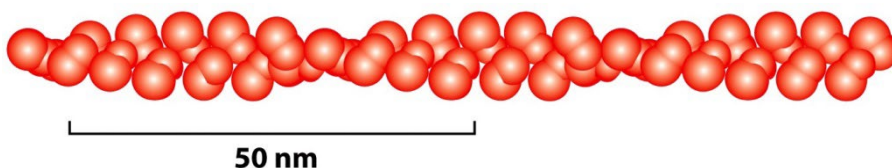
emoglobina: 2  $\alpha$ -globine, 2  $\beta$ -globine



collagene: tre  $\alpha$ -eliche



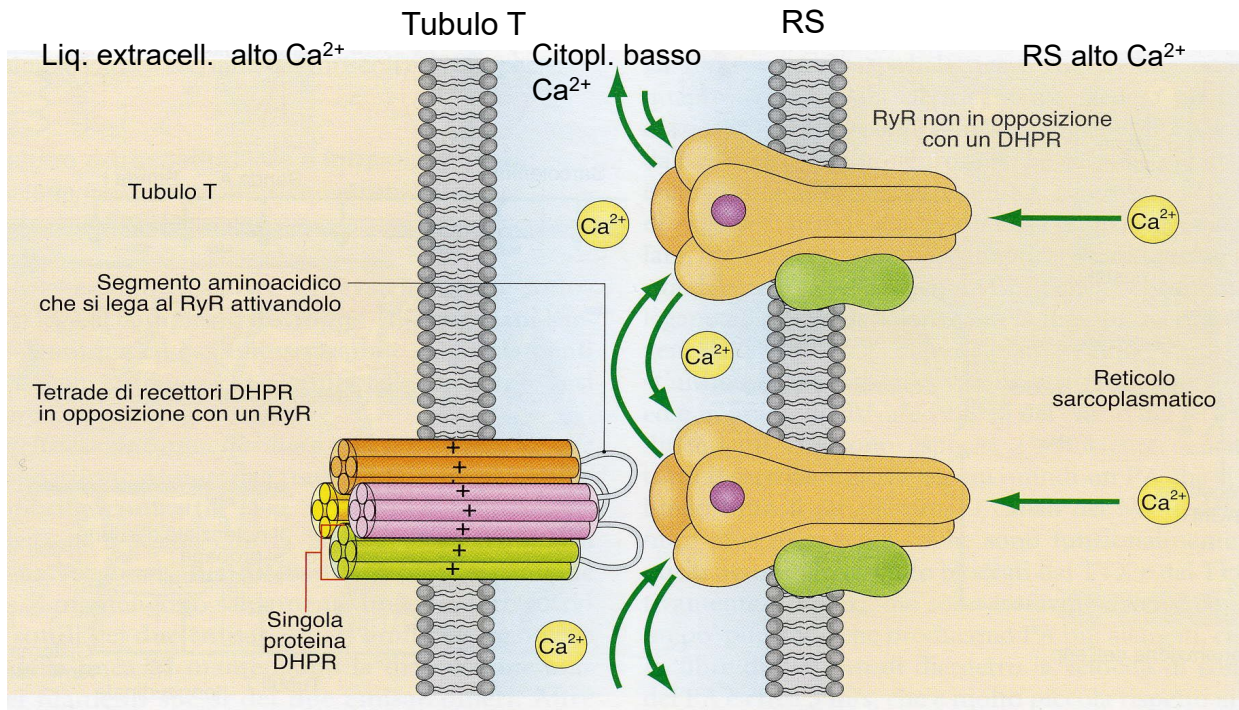
possono  
contenere copie  
della stessa  
subunità



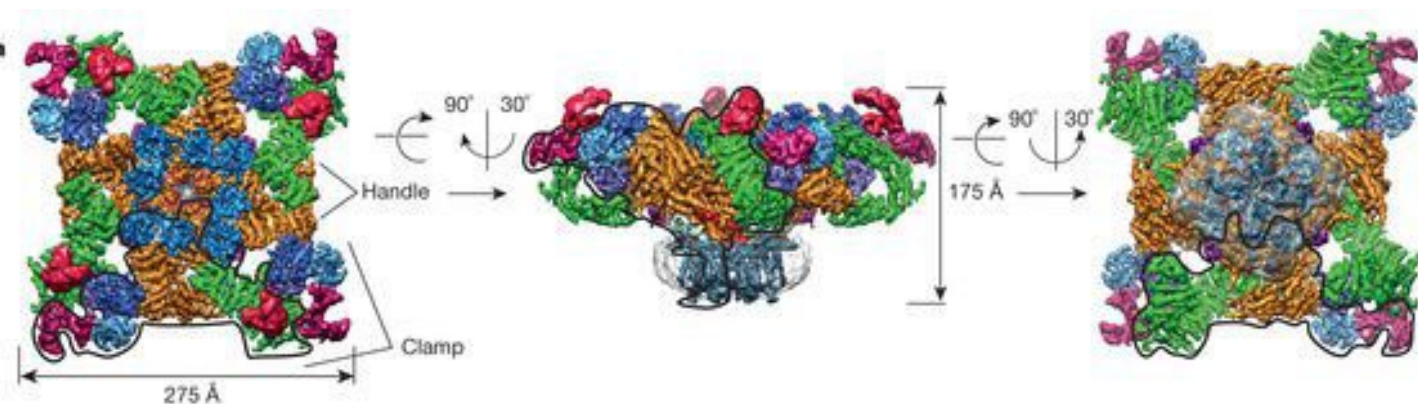
possono  
aggregarsi in  
filamenti, esempio  
l'*actina*, filamento  
proteico  
citoscheletrico



# Esempio: i DHPR e i RyR1 del muscolo scheletrico



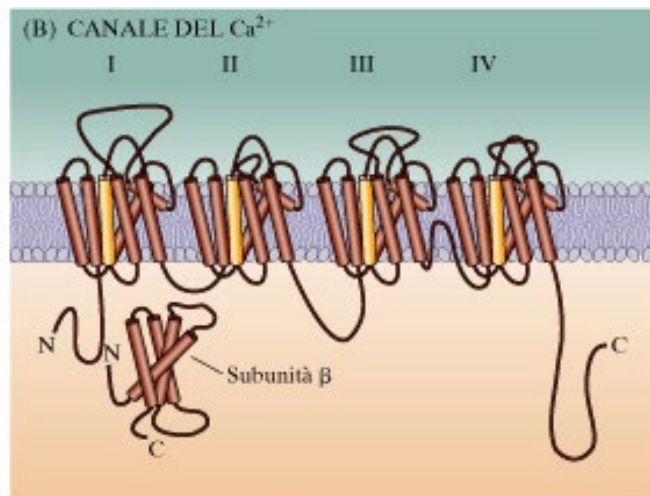
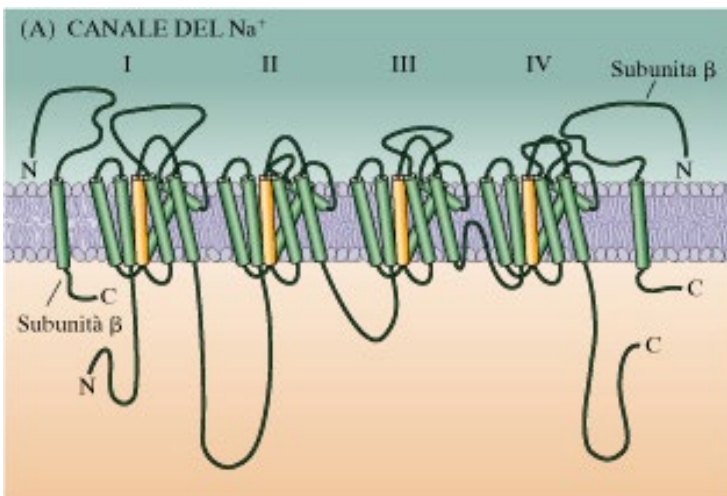
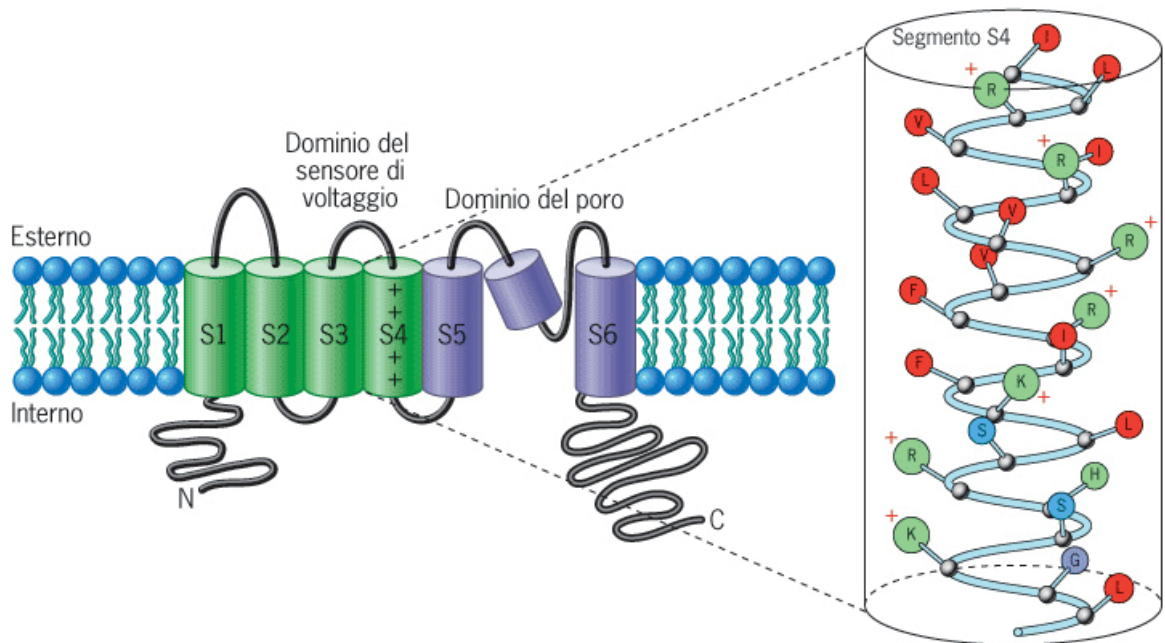
- i **DHPR** sono canali del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L (*Cav1.1*) sensibili alle DHP, associati in tetradi (**DHPR**, DHP-receptor)
- i **DHPR** sono accoppiati meccanicamente con i canali della **rianodina** (*RyR<sub>1</sub>*) permeabili al  $\text{Ca}^{2+}$  presenti sulla membrana del RS
- I **RyR<sub>1</sub>** sono omotetrameri



Struttura quaternaria dei **RyR<sub>1</sub>**

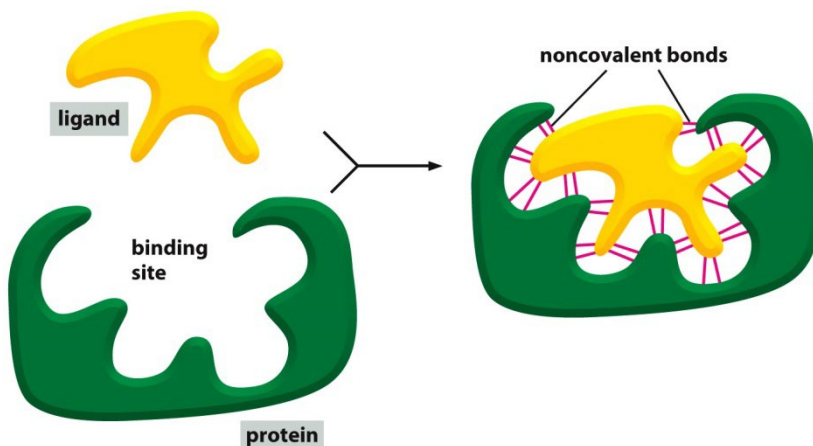
# Esempio: canali del $\text{Na}^+$ e $\text{Ca}^{2+}$ V-dipendenti

- struttura molecolare dei canali ionici ( $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ) voltaggio-dipendenti
- La subunità  $\alpha 1$  del canale è un “poro” di membrana è costituito da 4 domini con 6  $\alpha$ -eliche transmembrana

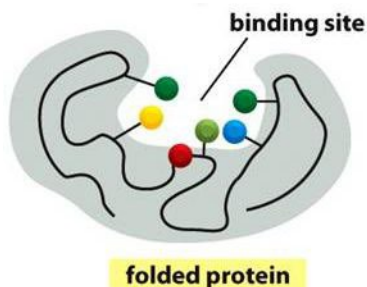


## Esempio: interazione proteina-ligando (proteine-recettori)

- le proteine-recettrici interagiscono con altre molecole, **ligandi**, in modo selettivo e specifico
- formazione di legami **non covalenti** (legami H, interazioni elettrostatiche, di van der Waals) che permettono l'attacco (*binding*) e il distacco (*unbinding*) del ligando al suo sito di legame (*binding site*)



il legame della proteina con il ligando è altamente selettivo, si devono formare molti legami deboli

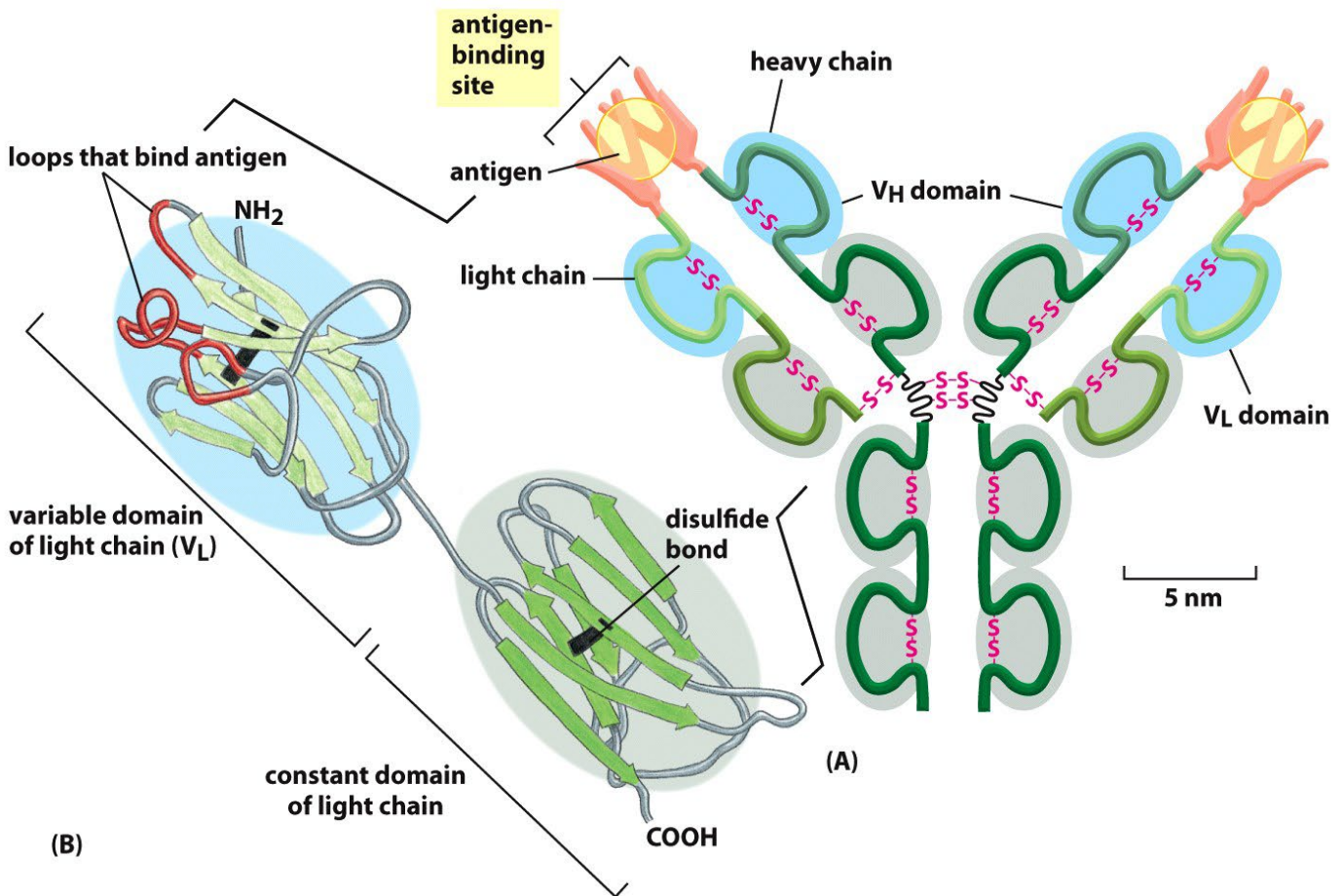


il sito di legame consiste in una cavità superficiale in cui si trovano gli a.a. secondo una particolare disposizione



## Esempio: gli anticorpi

- gli anticorpi sono proteine con domini complementari ad una parte della superficie dell'antigene

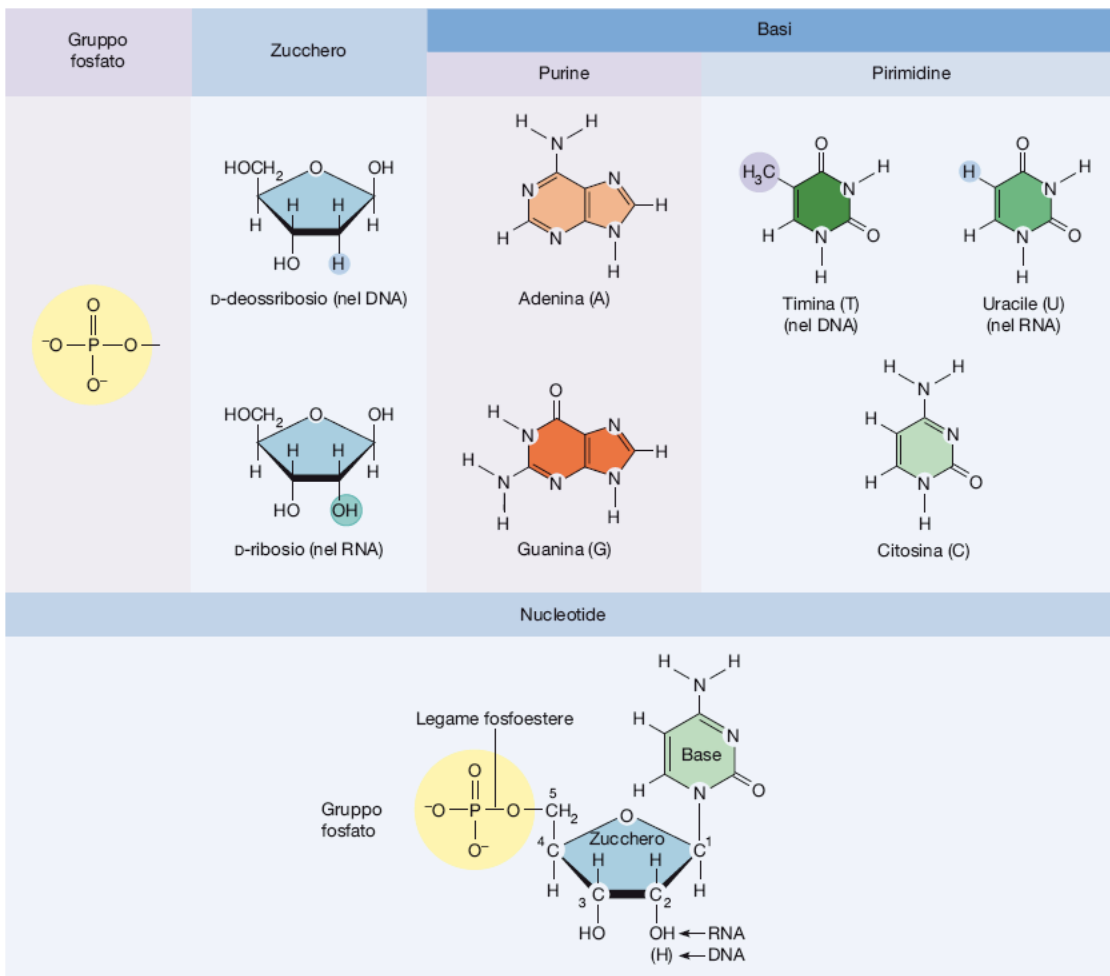


## **Gli acidi nucleici**

- gli **acidi nucleici** sono macromolecole formate da lunghe catene di **nucleotidi**
- fondamentali per l'immagazzinamento, trasmissione ed espressione dell'informazione genica
- i principali acidi nucleici sono il **DNA** (acido deossiribonucleico) e l'**RNA** (acido ribonucleico). Hanno struttura e funzioni diverse

## I nucleotidi

- i nucleotidi sono le unità monomeriche del DNA ed RNA



Gli anelli con azoto sono definiti basi azotate

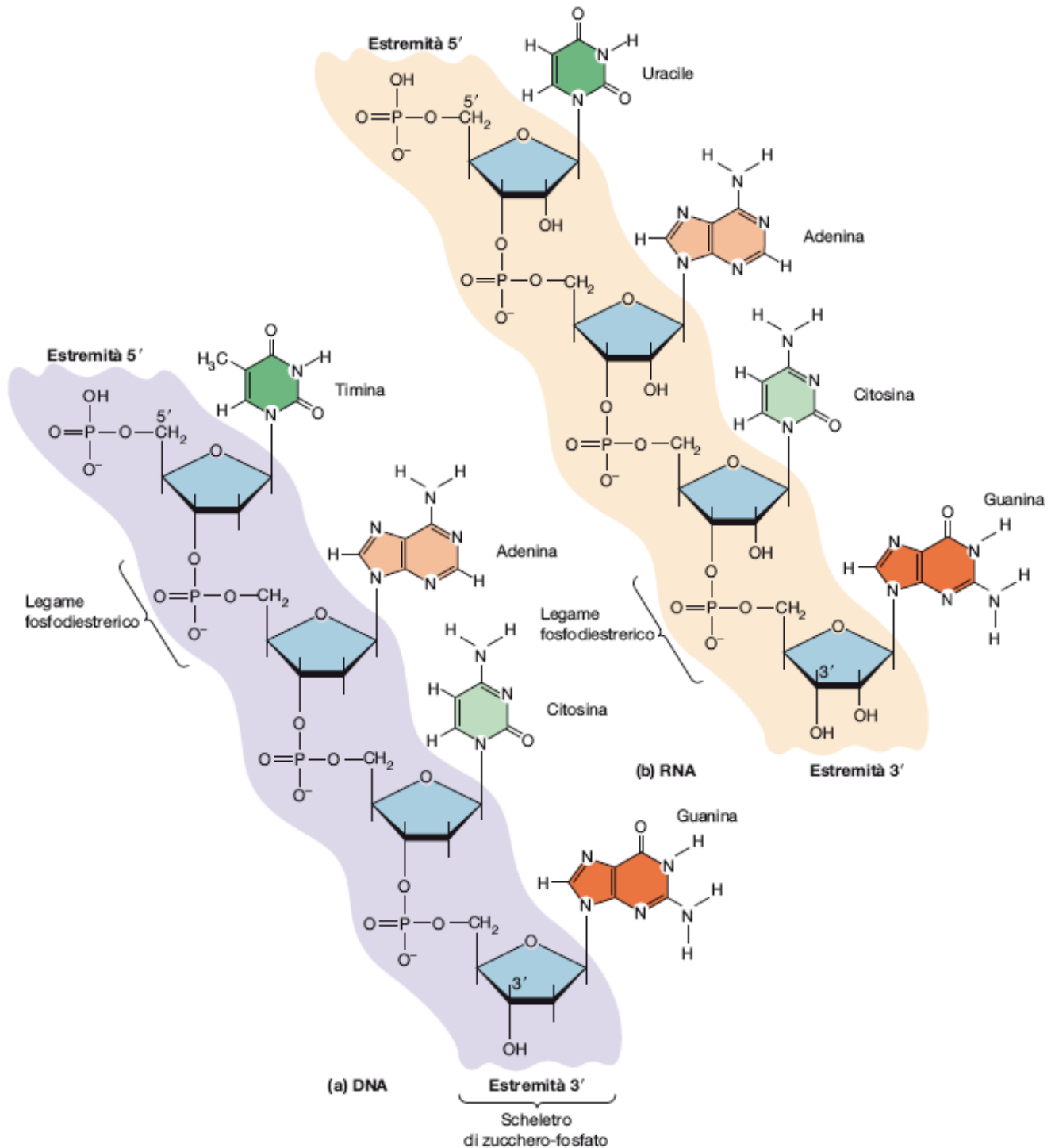
**Purine:**  
Guanina  
Adenina

**Pyrimidine:**  
Citosina  
Timina (DNA)  
Uracile (RNA)

- sono costituiti da:  
base azotata + zucchero 5C (nucleoside) + gruppo fosfato

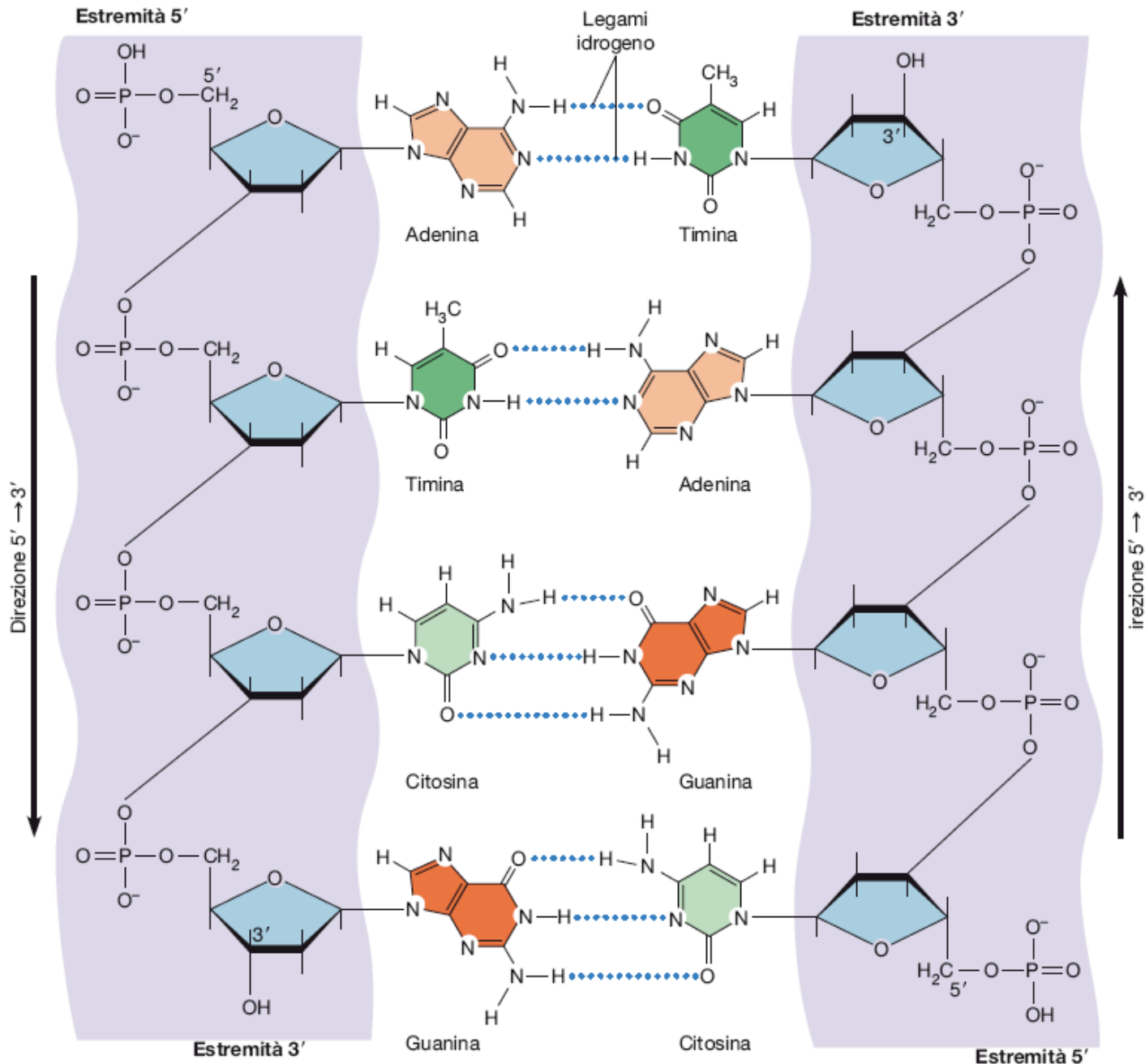
# Struttura degli acidi nucleici

- gli acidi nucleici sono costituiti da *catene lineari* di nucleotidi



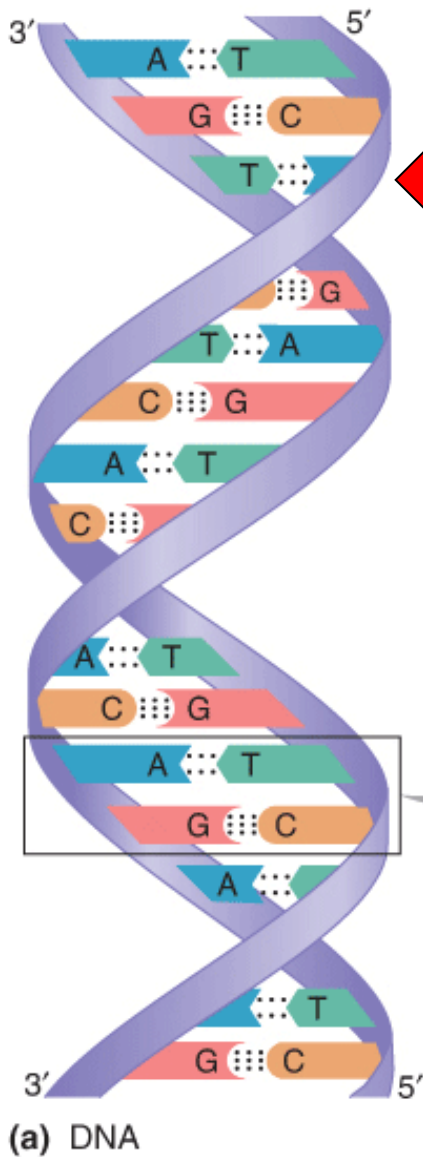
# Legami idrogeno e la struttura a doppia elica

- i **legami idrogeno** tra adenina e timina e tra citosina e guanina sono alla base dell'appaiamento delle basi AT e CG del DNA

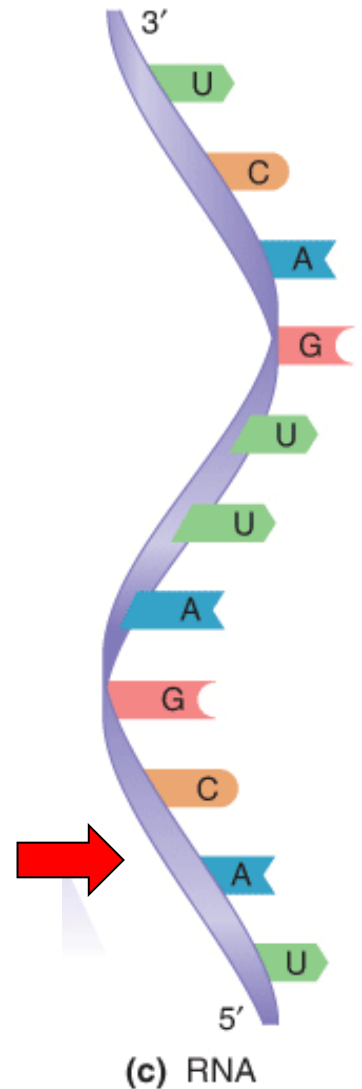




# Il DNA e l'RNA



**DNA:** formato da una *doppia elica* di due filamenti di nucleotidi uniti da legami idrogeno secondo l'accoppiamento complementare delle basi (A-T, C-G)



**RNA:** formato da un *singolo filamento* di nucleotidi

**1953** modello di Watson e Crick

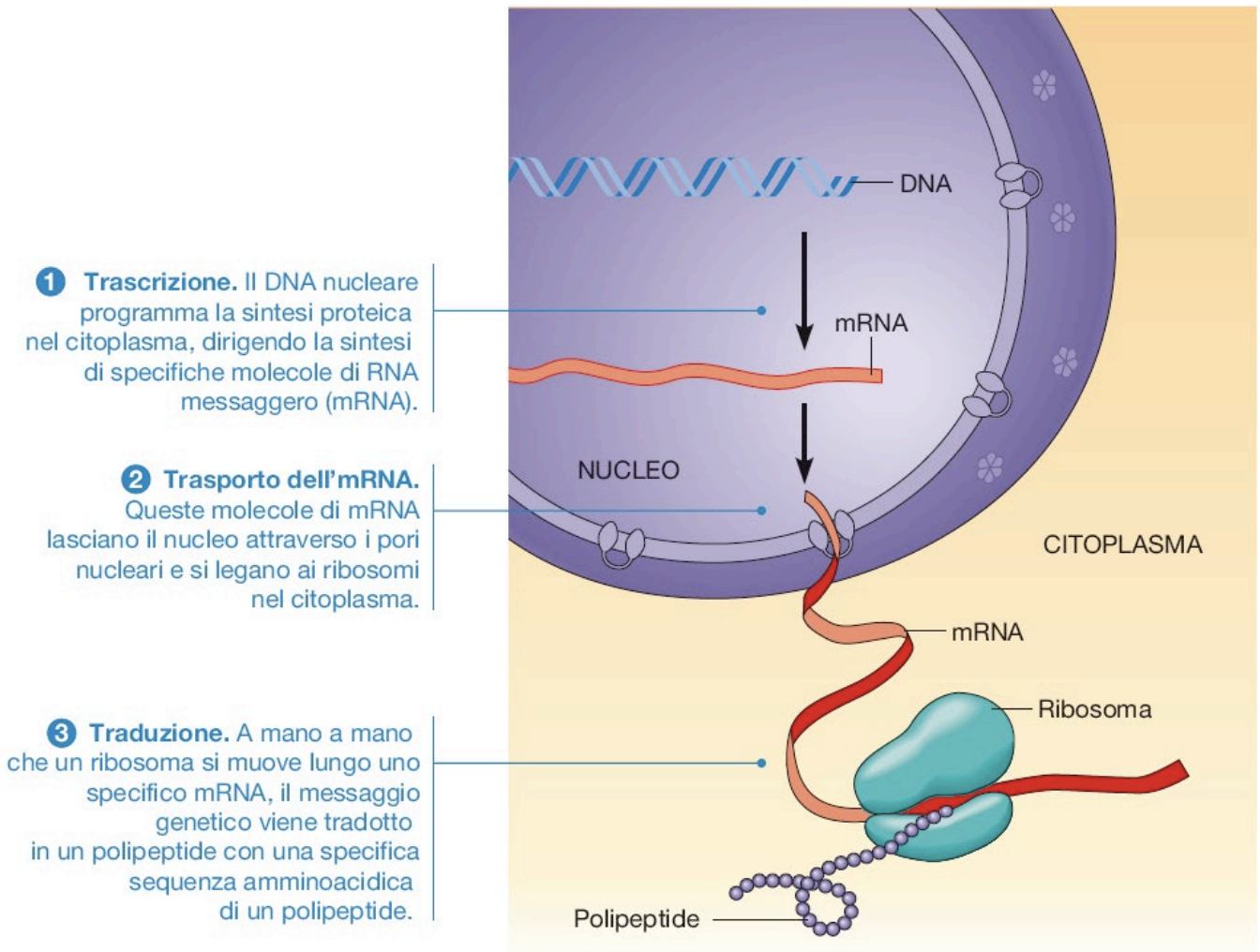
# Il significato delle triplette di nucleotidi

Seconda posizione								
	U	C	A	G				
Prima posizione	U	UUU } UUC } Phe	UCU } UCC } UCA } Ser	UAU } UAC } Tyr	UGU } UGC } Cys	U C A G		
		UUA } UUG } Leu	UCG }	UAA Stop UAG Stop	UGA Stop UGG Trp			
		C	CUU } CUC } CUA } CUG } Leu	CCU } CCC } CCA } CCG } Pro	CAU } CAC } CAA } CAG } His Gln	CGU } CGC } CGA } CGG } Arg	U C A G	
			A	AUU } AUC } AUA } Ile	ACU } ACC } ACA } ACG } Thr	AAU } AAC } AAA } AAG } Asn Lys	AGU } AGC } AGA } AGG } Ser Arg	U C A G
				G	GUU } GUC } GUA } GUG } Val	GCU } GCC } GCA } GCG } Ala	GAU } GAC } GAA } GAG } Asp Glu	GGU } GGC } GGA } GGG } Gly

- come passare da una sequenza di 4 nucleotidi ad una sequenza con almeno 20 caratteri (a.a)?
- un codice a *doppiette* non è sufficiente:  
 $4^2 = 16$  combinazioni
- un codice a *triplette* è più che sufficiente:  
 $4^3 = 64$  combinazioni
- il codice genetico è *ridondante*: ogni aminoacido è codificato da più di una tripletta di nucleotidi

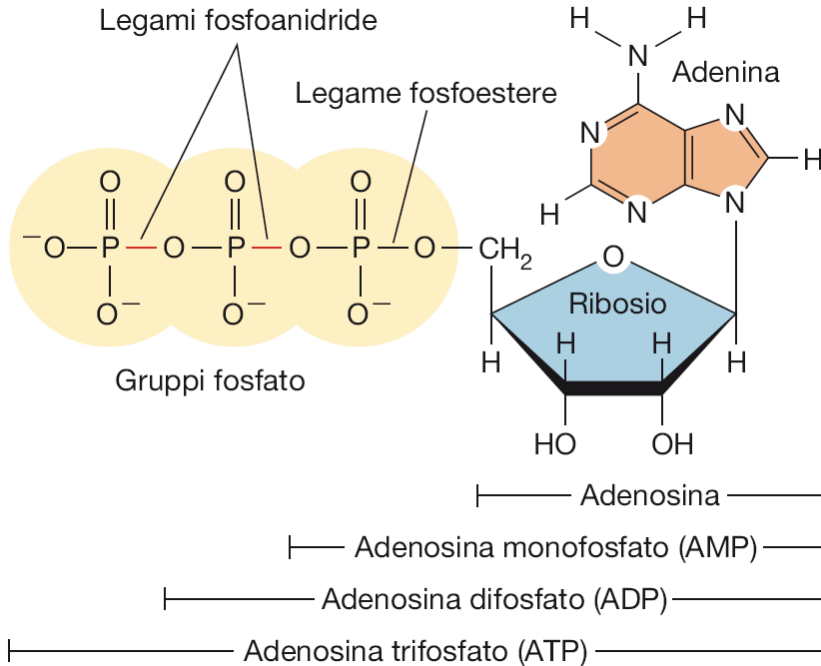
# Il codice genetico

- l'**informazione genetica** è conservata nelle sequenze nucleotidiche del DNA, trasferita nell'RNA messaggero (mRNA), trasportata fuori dal nucleo e tradotta in un polipeptide a livello ribosomiale



# Adenosina trifosfato (ATP)

- il nucleoside **adenosina** (adenina + ribosio) può avere attaccato 1, 2 o 3 gruppi fosfato formando rispettivamente AMP, ADP e ATP



- I nucleotidi possono funzionare anche come composti energetici, come il ribonucleotide ATP (**adenosina trifosfato**) e il GTP (**guanosina trifosfato**)

- i nucleotidi possono funzionare anche come messaggeri intracellulari:
  - adenosina monofosfato ciclico (**cAMP**)
  - guanosina monofosfato ciclico (**cGMP**)