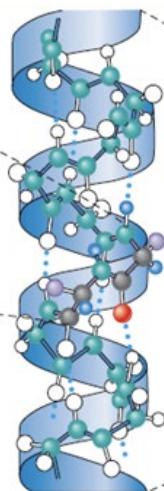
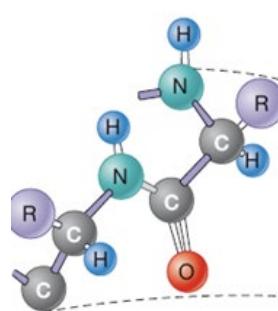


Le proteine: struttura e funzione

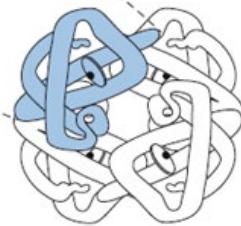
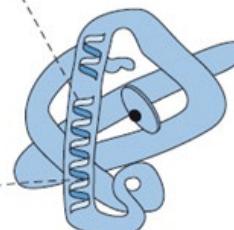
I diversi livelli di struttura delle proteine

Struttura primaria = sequenza di aminoacidi



Struttura terziaria = struttura tridimensionale complessiva assunta dalla catena polipeptidica

Determinata da interazioni a grande distanza



Struttura secondaria = regioni della catena polipeptidica organizzate in α -eliche o foglietti β

Determinata da interazioni locali tra a.a. vicini

Struttura quaternaria = disposizione delle diverse catene polipeptidiche in una proteina

Determinata da interazioni tra polipeptidi

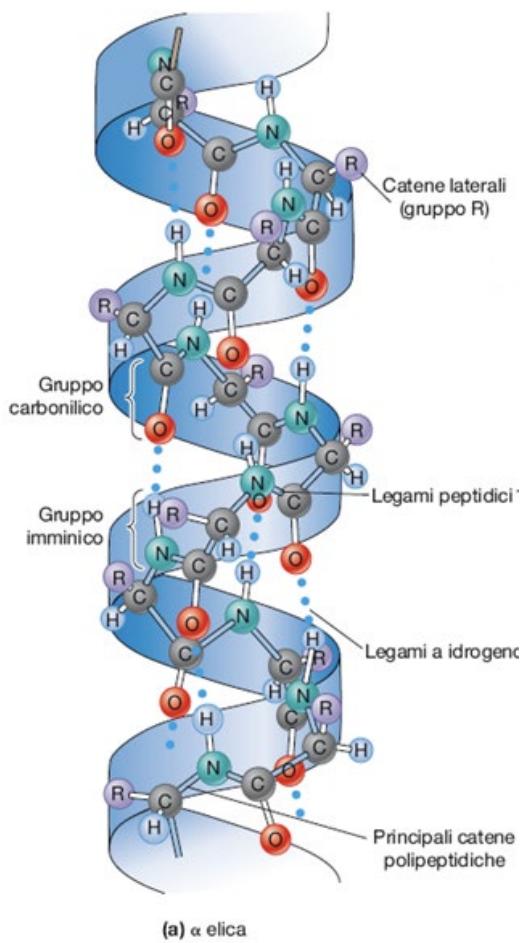
La struttura primaria

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

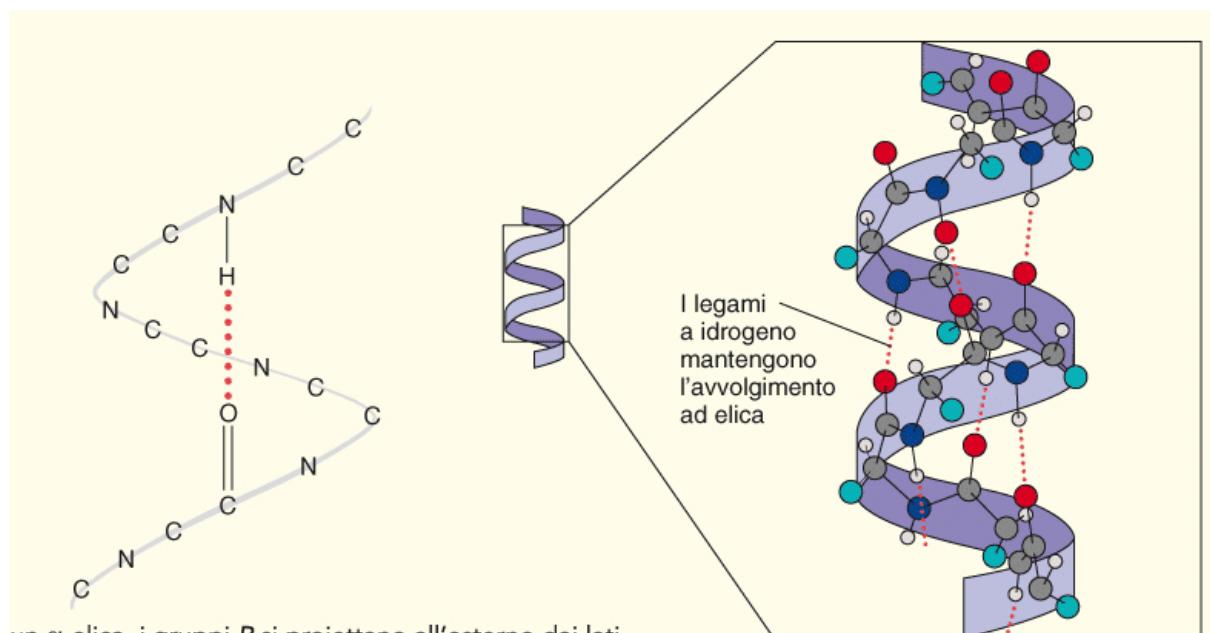


- si possono formare ***20ⁿ combinazioni***, n= numero di a.a. nella catena.
- alterazioni nella sequenza possono avere conseguenze gravissime; anche di un solo a.a. come nell'***anemia falciforme*** (una valina in sostituzione di un acido glutammico sulla catena beta dell'emoglobina) o nella ***sindrome di Tymothy*** (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)

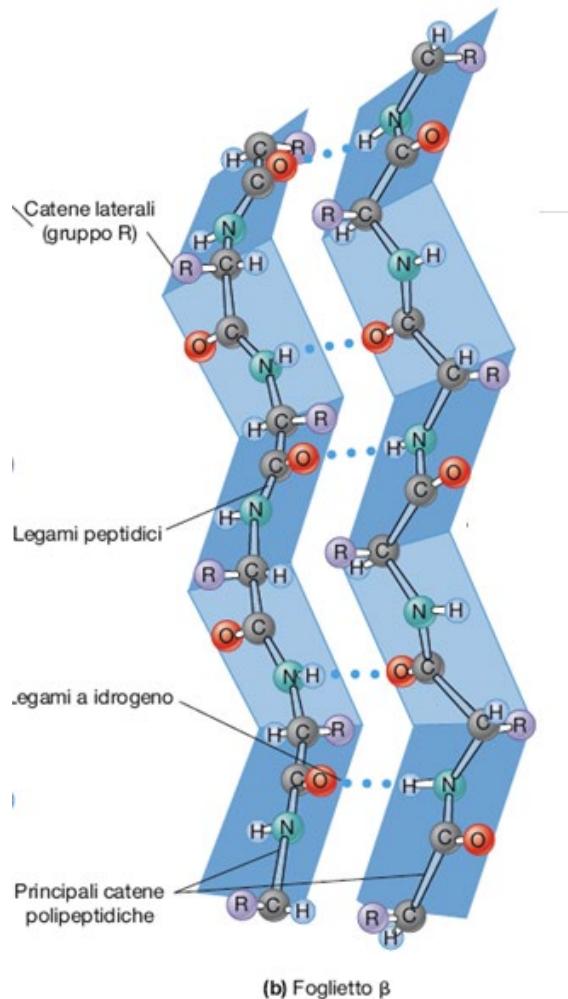
Struttura secondaria: l'alfa-elica



- 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' α -elica
- i **gruppi R** che caratterizzano gli a.a. sono rivolti verso l'esterno dell' α -elica



Struttura secondaria: foglietto beta

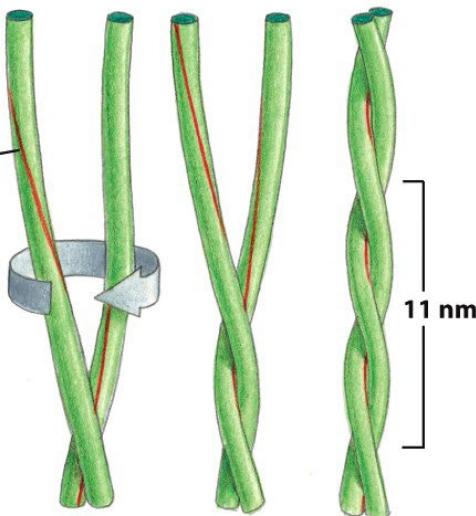
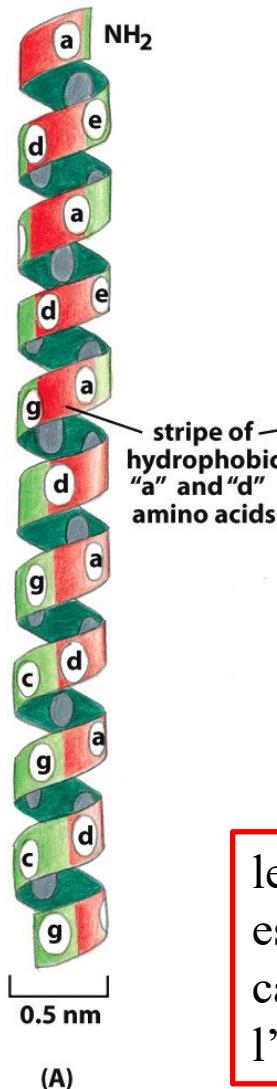


- il foglietto β è formato da numerosi **legami H**
- si forma quando i legami H uniscono tratti di **catene polipeptidiche adiacenti**
- parallelo** o **antiparallelo**, rispettivamente se tratti della catena vicina decorrono nella stessa direzione (esempio da N-terminale verso C-terminale), o con polarità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

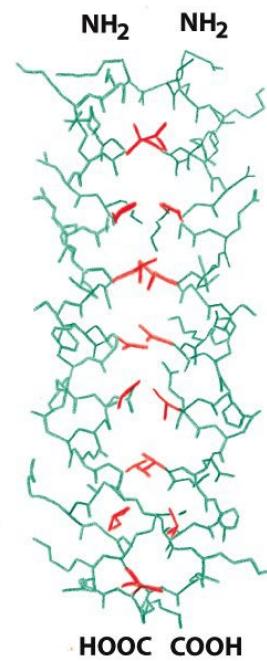
La struttura coiled-coil (alfa-eliche superavvolte)

Struttura che si ottiene avvolgendo una sull'altra due o tre α -eliche

singola α -elica



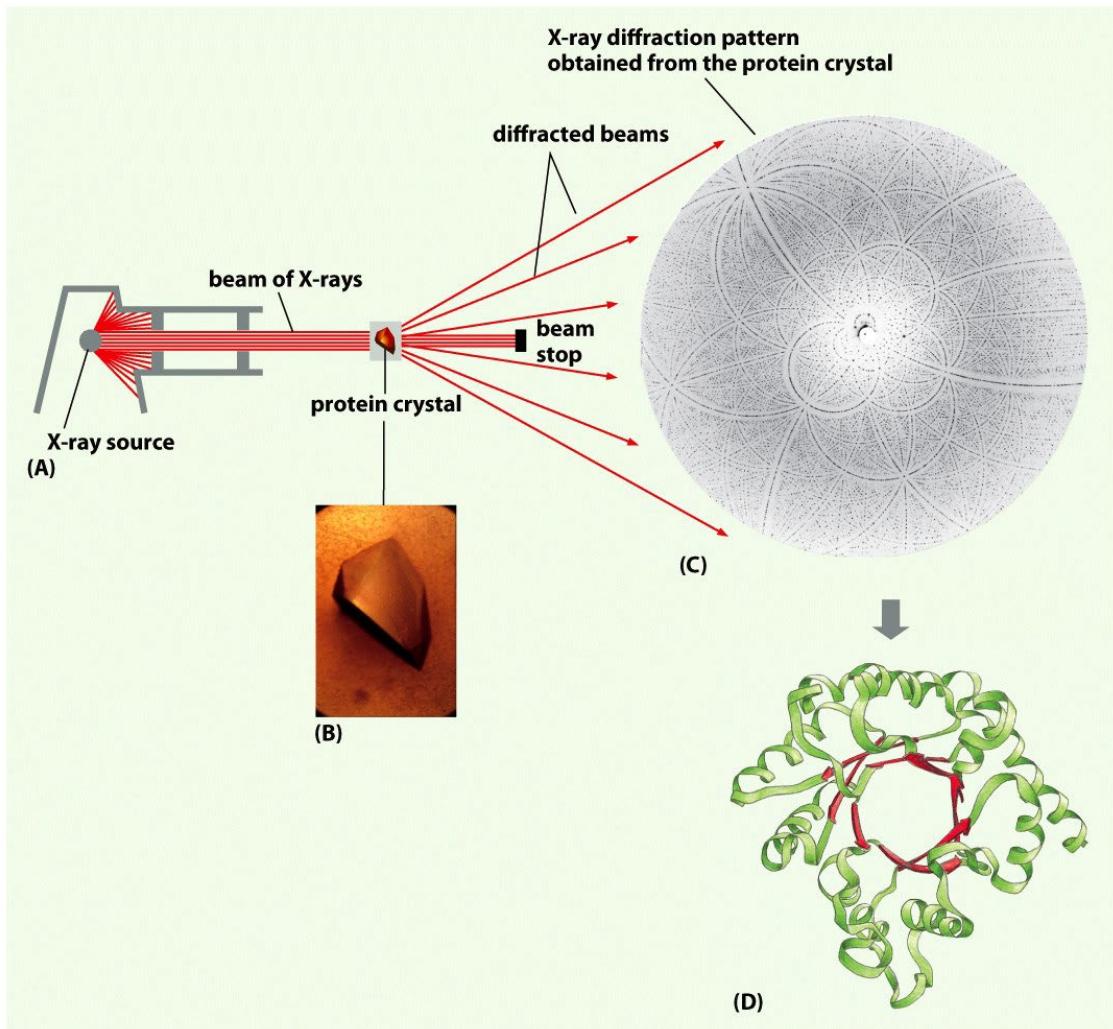
le 2 eliche si avvolgono esponendo al minimo le catene idrofobe verso l'ambiente acquoso



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

Cristallografia ai raggi X

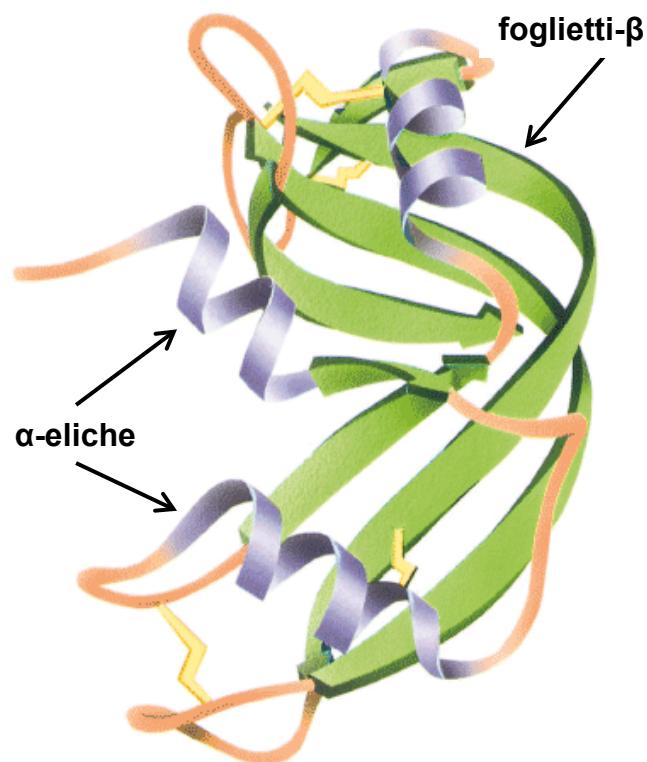
- l'analisi di diffrazione a raggi X richiede la crescita della proteina in cristalli



- 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

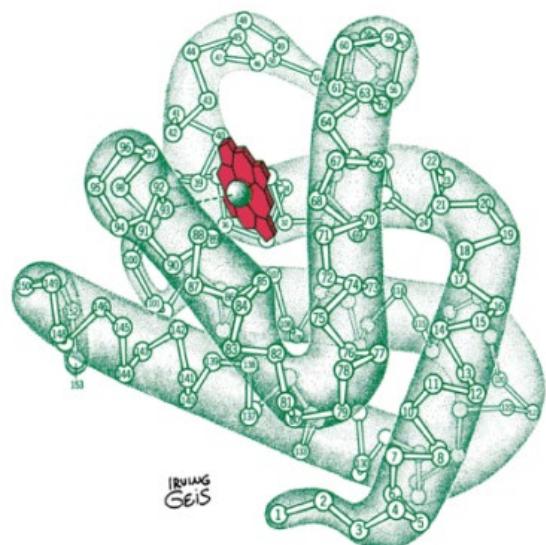
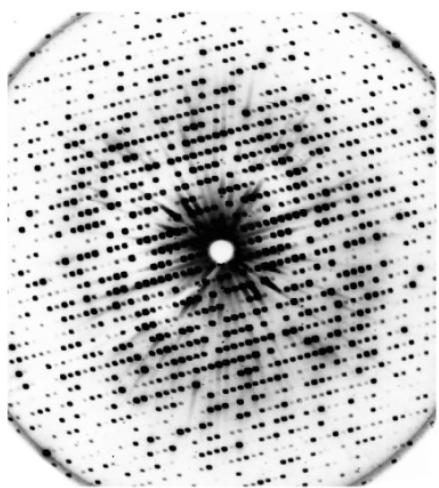
Struttura terziaria

- 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 α -eliche e foglietti- β che si ripiegano una sull'altra formando motivi e a interazioni a lunga distanza (ponti disolfuro, interazioni ioniche,)

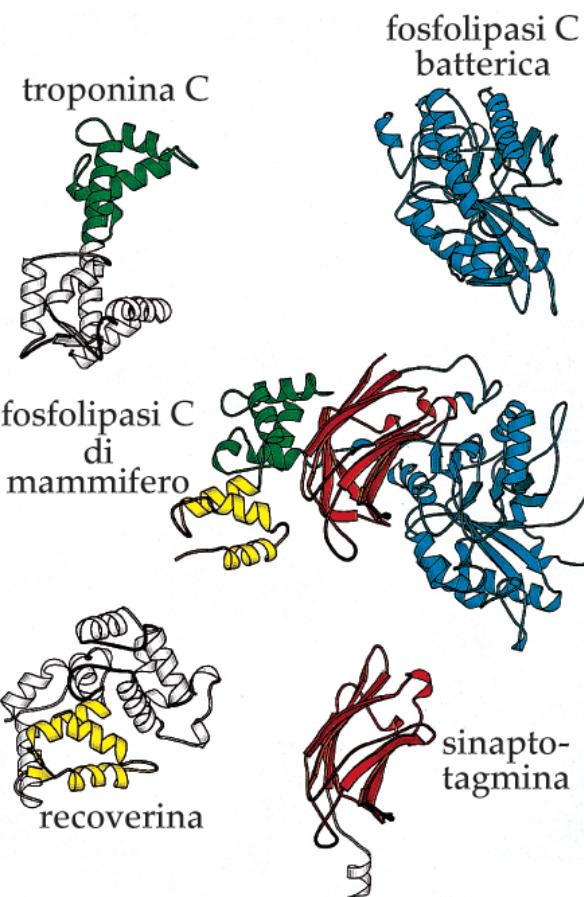


Struttura tridimensionale (terziaria) della mioglobina

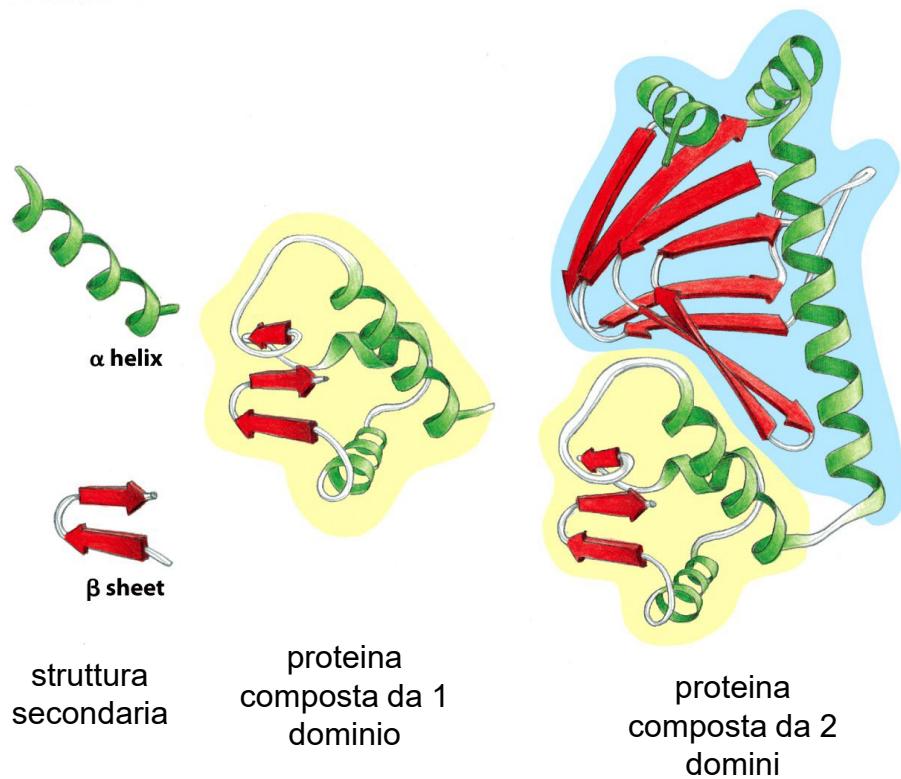
Figura a diffrazione a raggi X
della mioglobina



I "domini" di una proteina

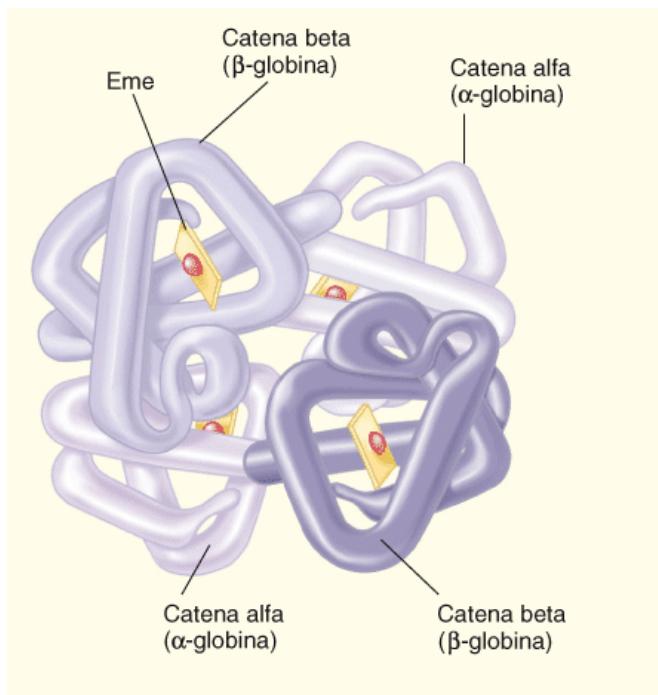


- il **dominio** di una proteina è una parte della catena polipeptidica che può ripiegarsi indipendentemente in una struttura stabile,
- molte proteine di grosse dimensioni sono costituite da più domini, ciascuno comprende 100-250 a.a.
- le parti della proteina non organizzate in α -eliche o foglietti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



Struttura quaternaria (proteine multimeriche)

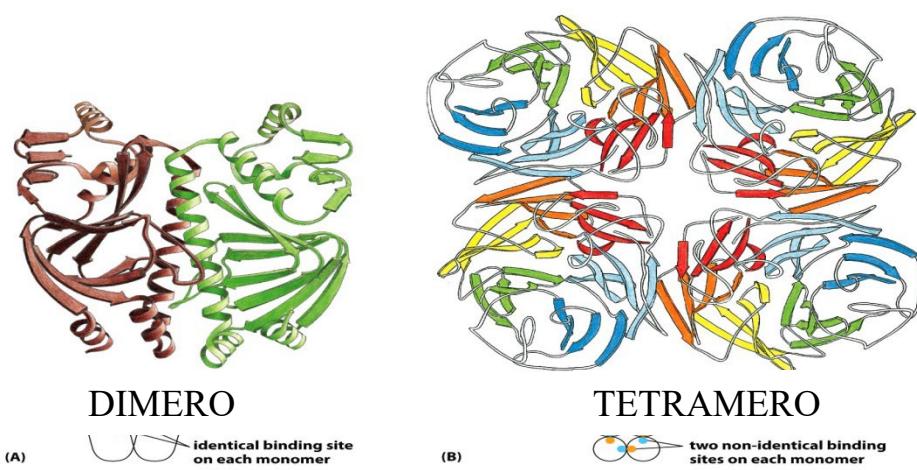
E' la struttura complessa di proteine formate da più subunità



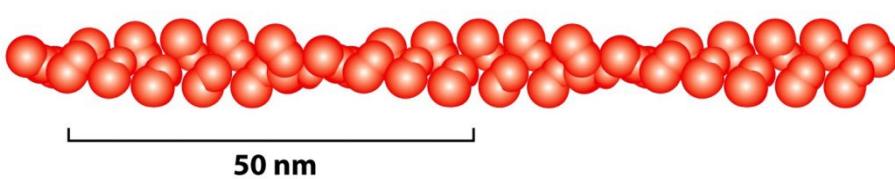
emoglobina: 2 α-globine, 2 β-globine



collagene: tre α-eliche

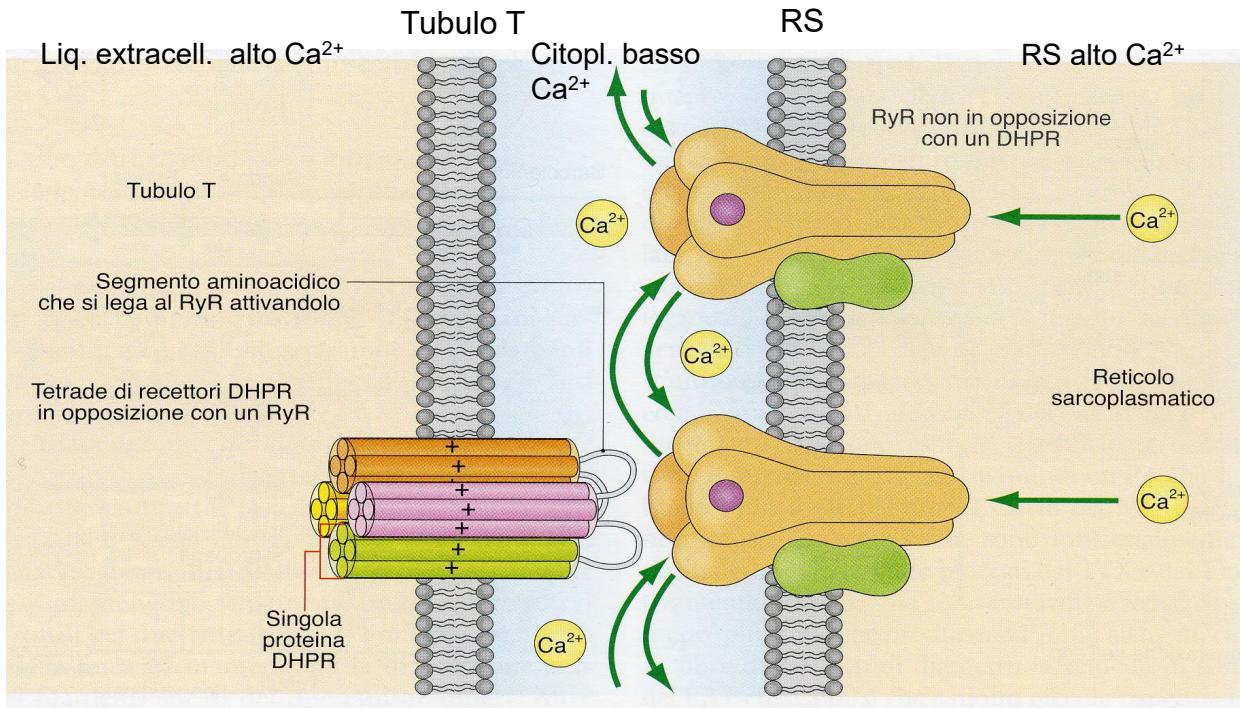


possono
contenere copie
della stessa
subunità



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

Esempio: i DHPR e i RyR1 del muscolo scheletrico



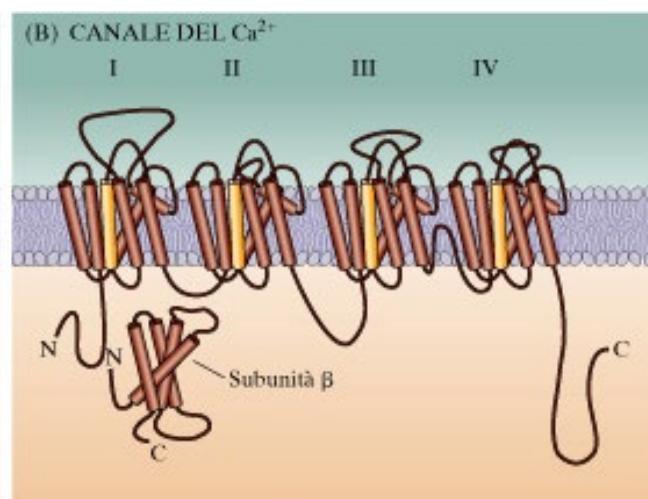
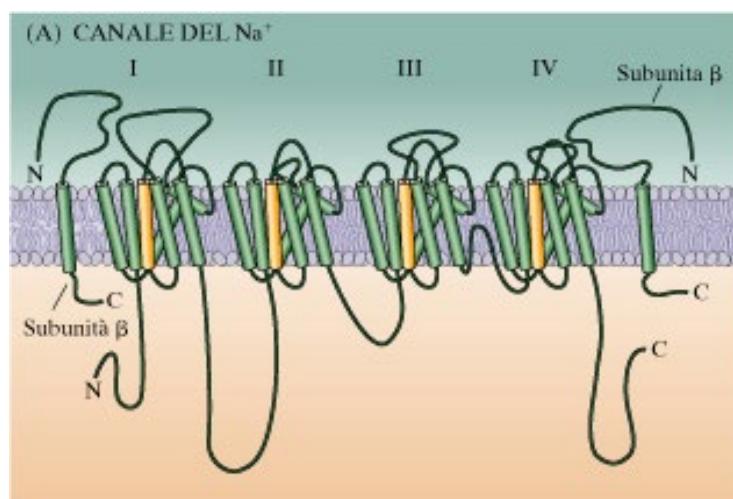
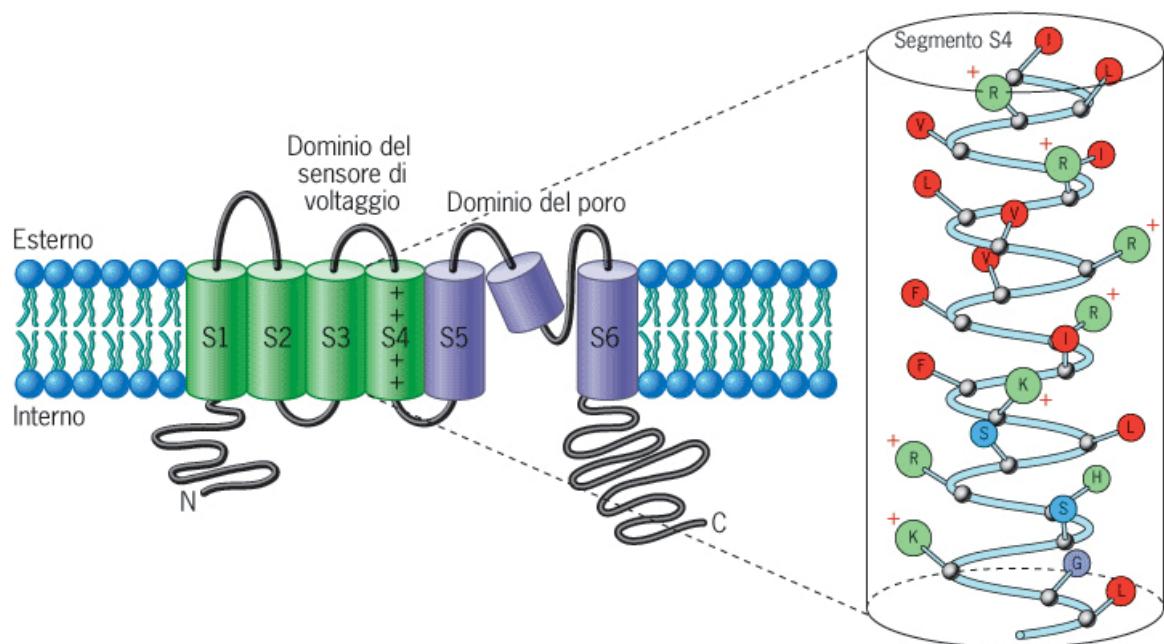
- i **DHPR** sono canali del Ca^{2+} di tipo L (***Cav1.1***) sensibili alle DHP, associati in tetradi (**DHPR**, DHP-receptor)
- i **DHPR** sono accoppiati meccanicamente con i canali della **rianodina** (***RyR***₁) permeabili al Ca^{2+} presenti sulla membrana del RS
- I ***RyR***₁ sono omotetrameri



Struttura quaternaria dei ***RyR***₁

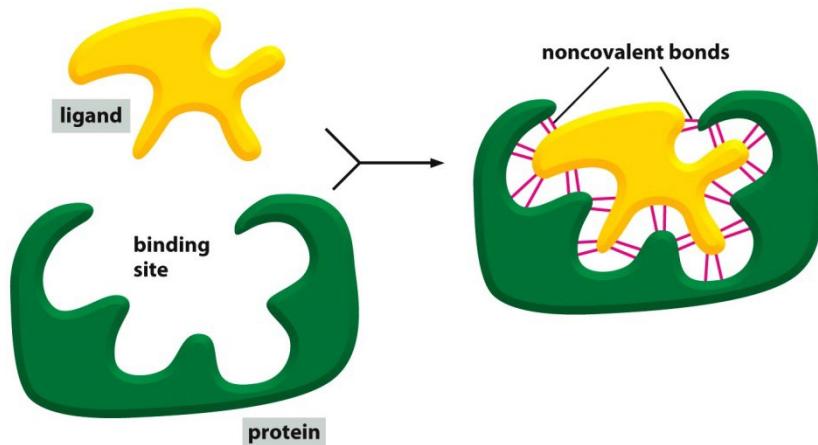
Esempio: canali del Na^+ e Ca^{2+} V-dipendenti

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

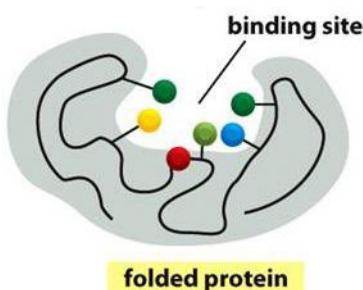


Esempio: interazione proteina-ligando (proteine-recettori)

- le proteine-recettive 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*)



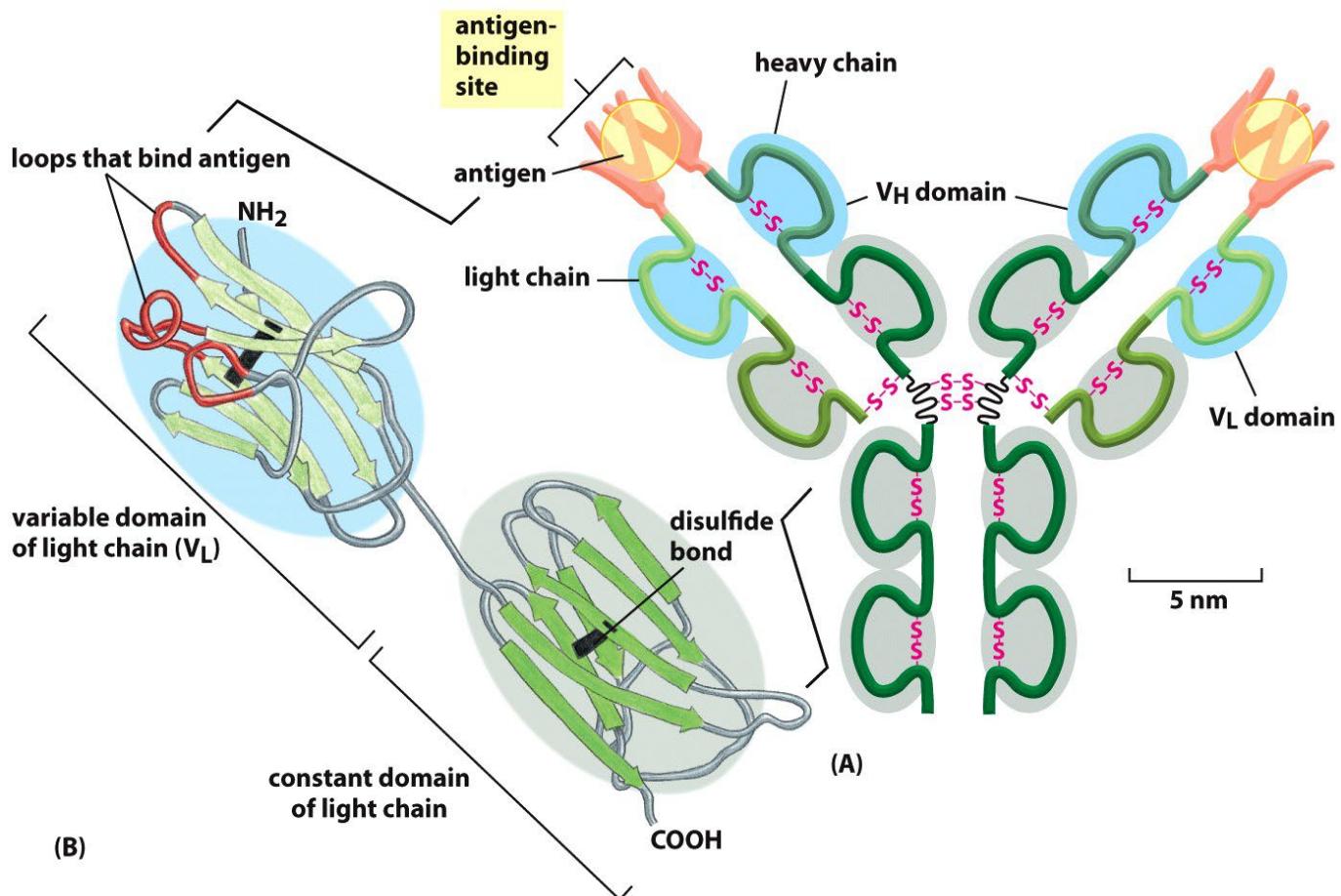
il legame della proteina con il ligando è altamente selettivo, si devono formare molti legami deboli



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

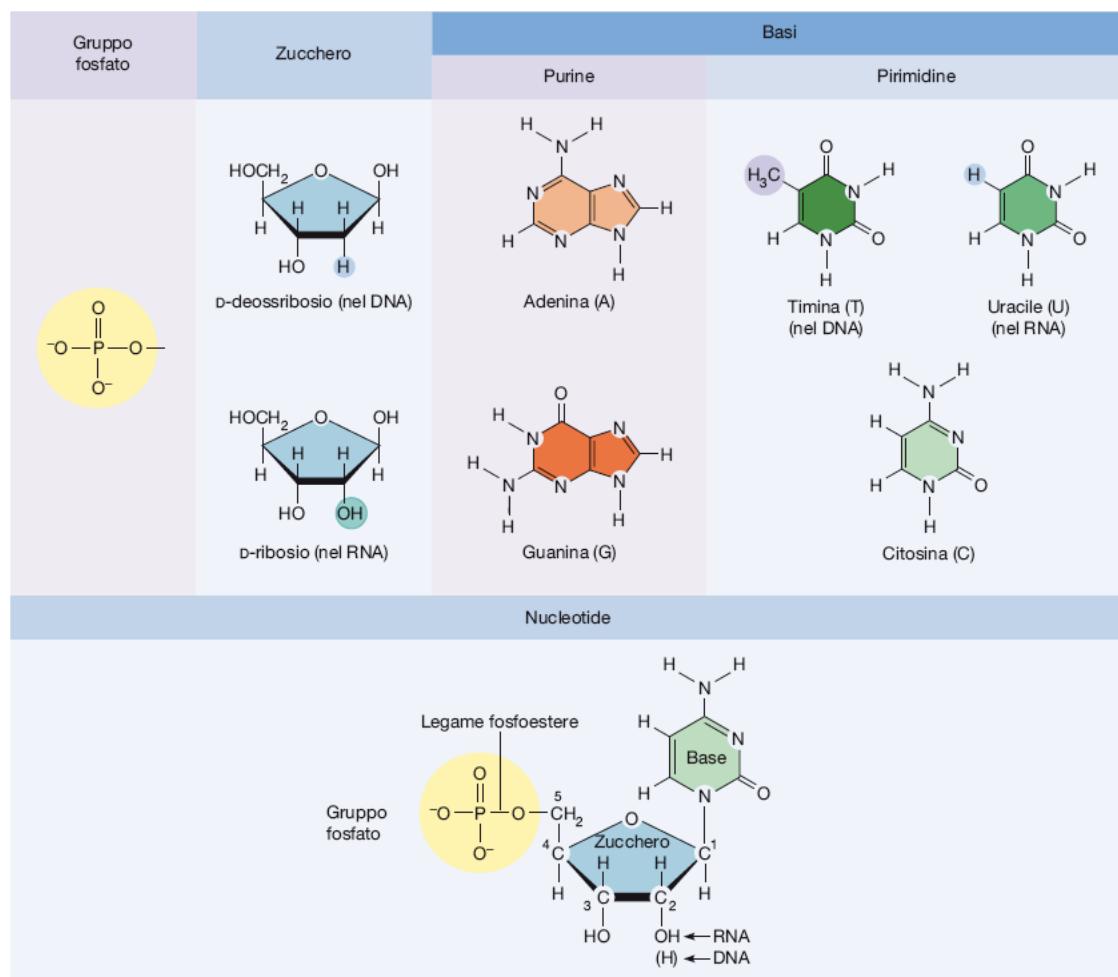


Gli acidi nucleici

- 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

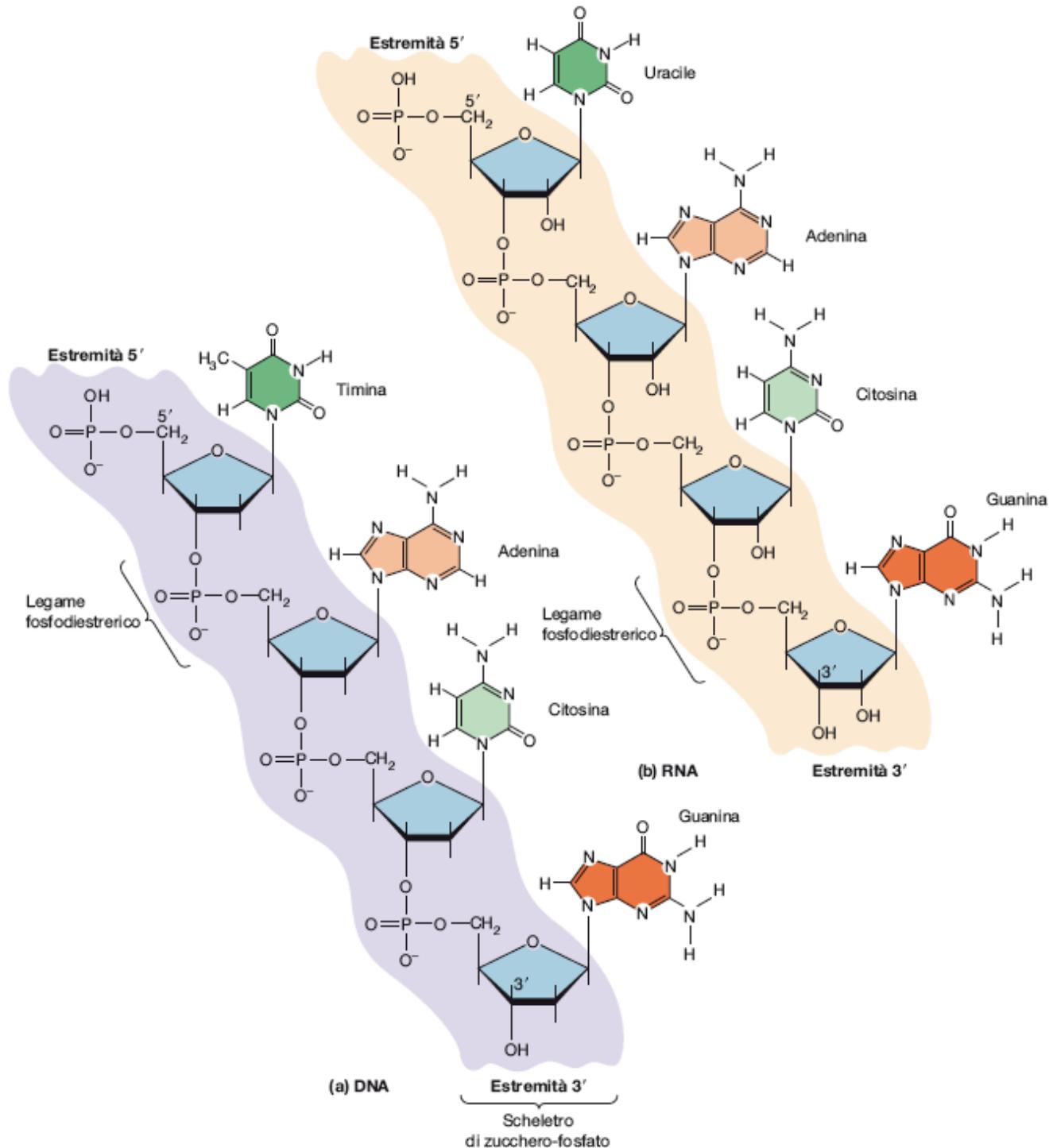
Purine:
Guanina
Adenina

Pirimidine:
Citosina
Timina (DNA)
Uracile (RNA)

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

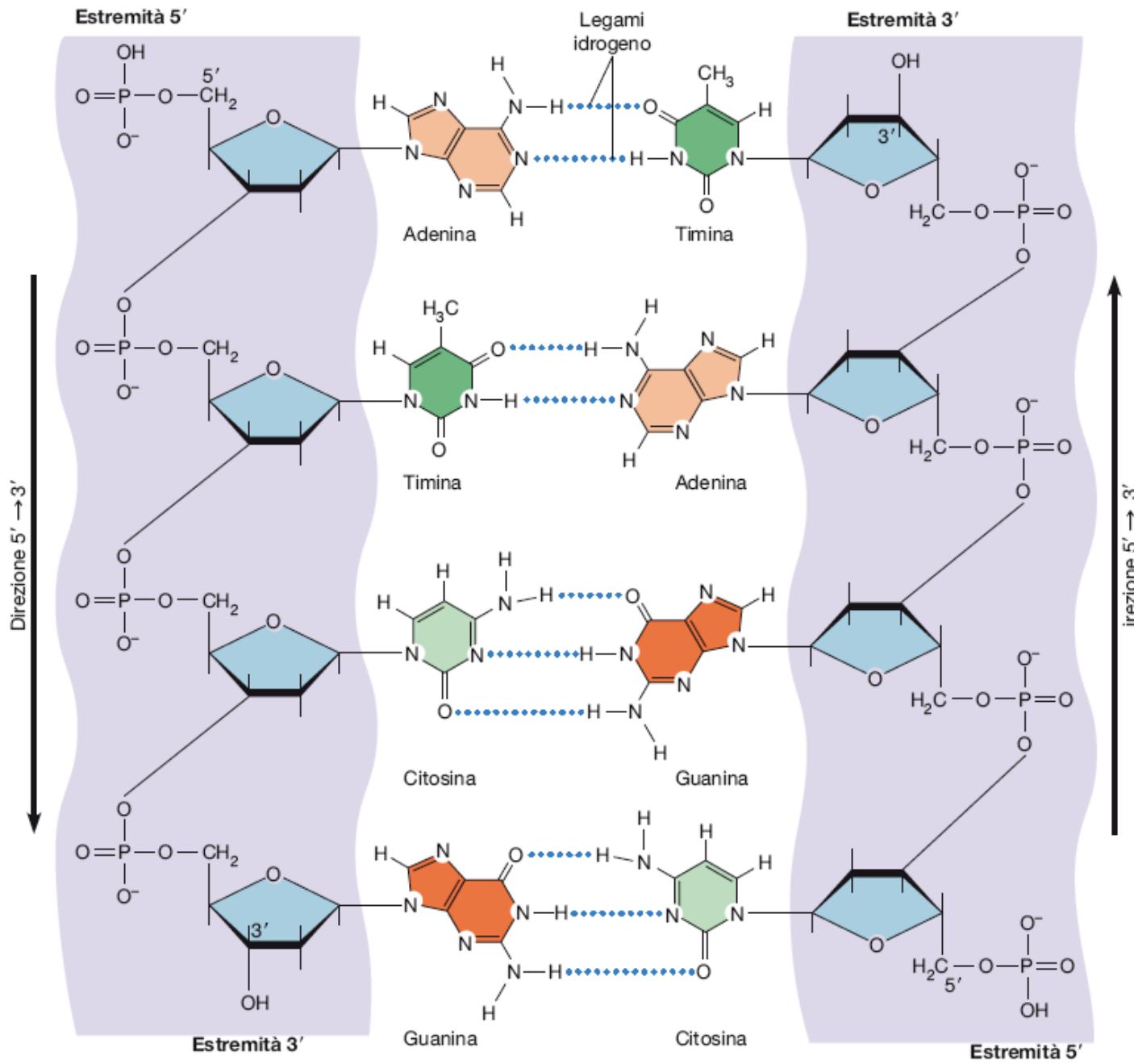
Struttura degli acidi nucleici

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

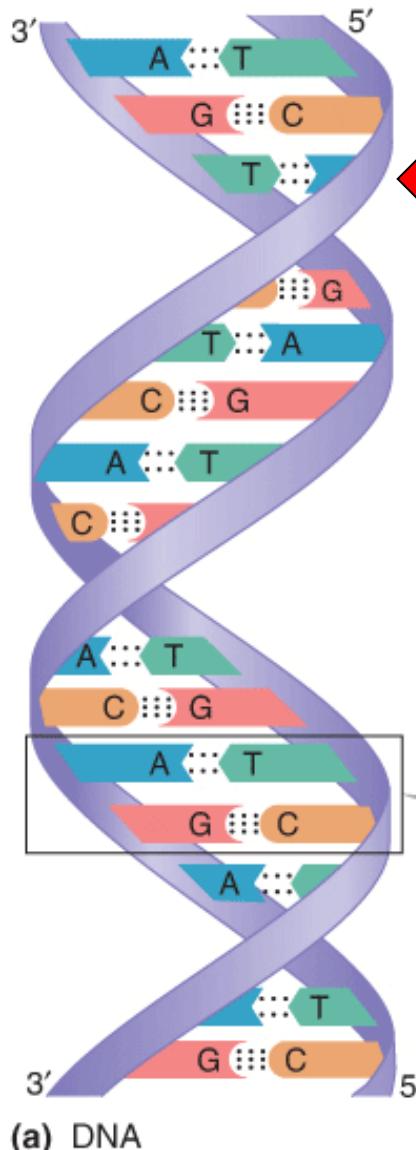


Legami idrogeno e la struttura a doppia elica

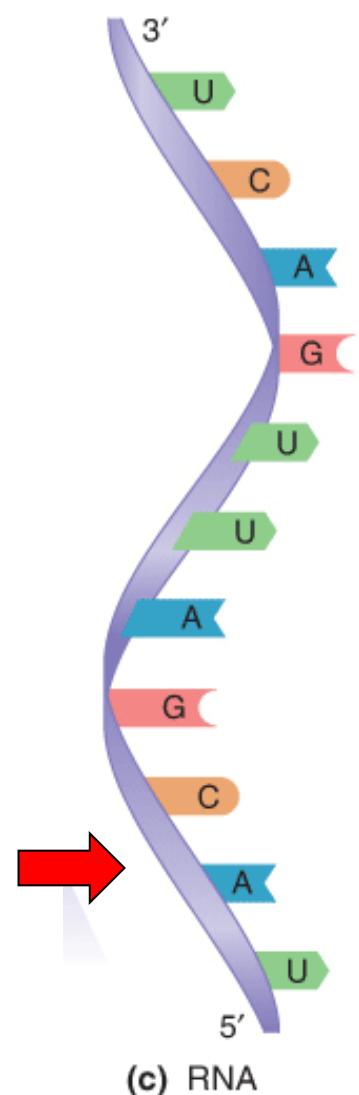
- i **legami idrogeno** tra adenina e timina e tra citosina e guanina sono alla base dell'appaiamento delle basi AT e CG del DNA



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

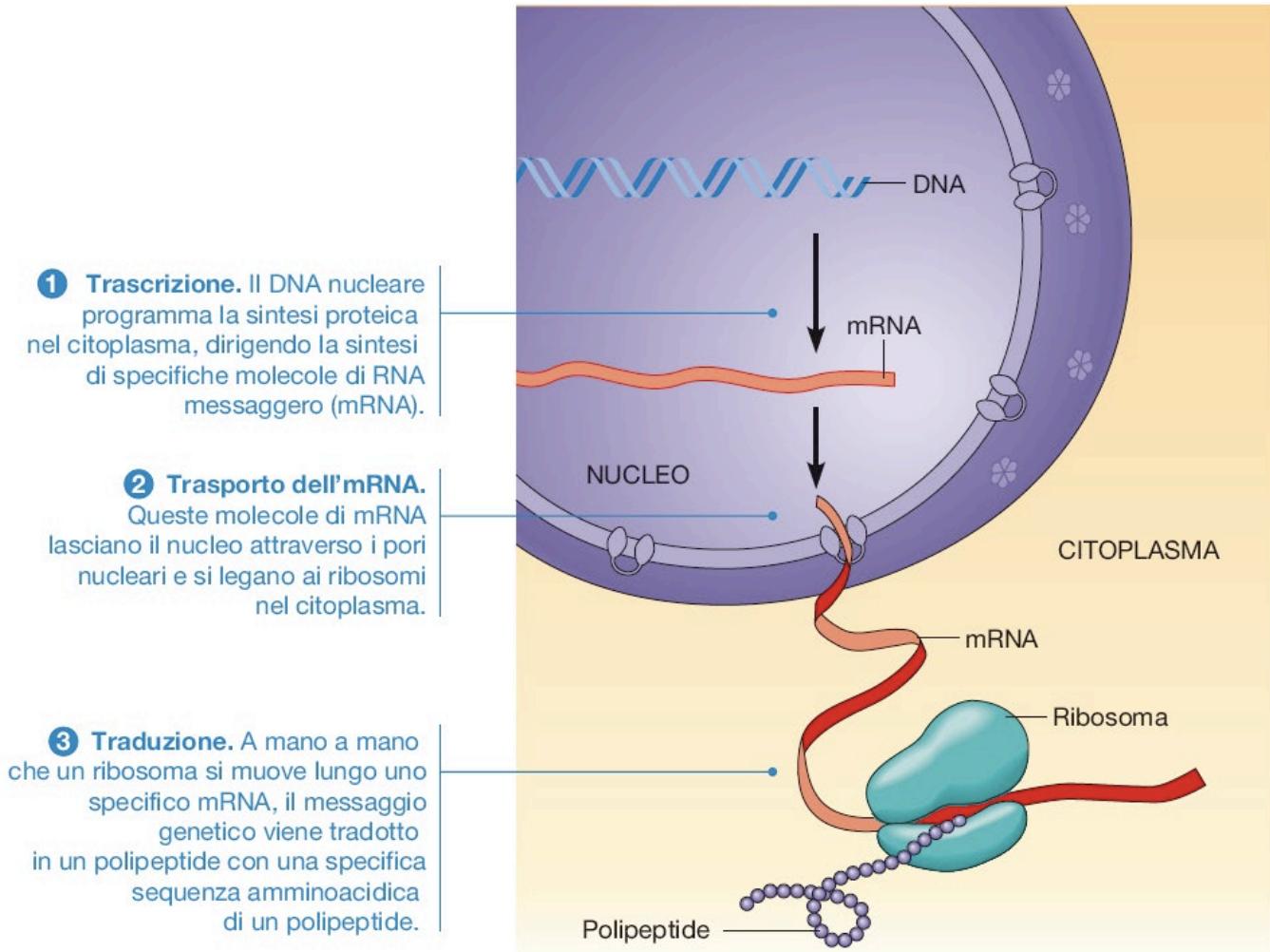
Il significato delle triplette di nucleotidi

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

- 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

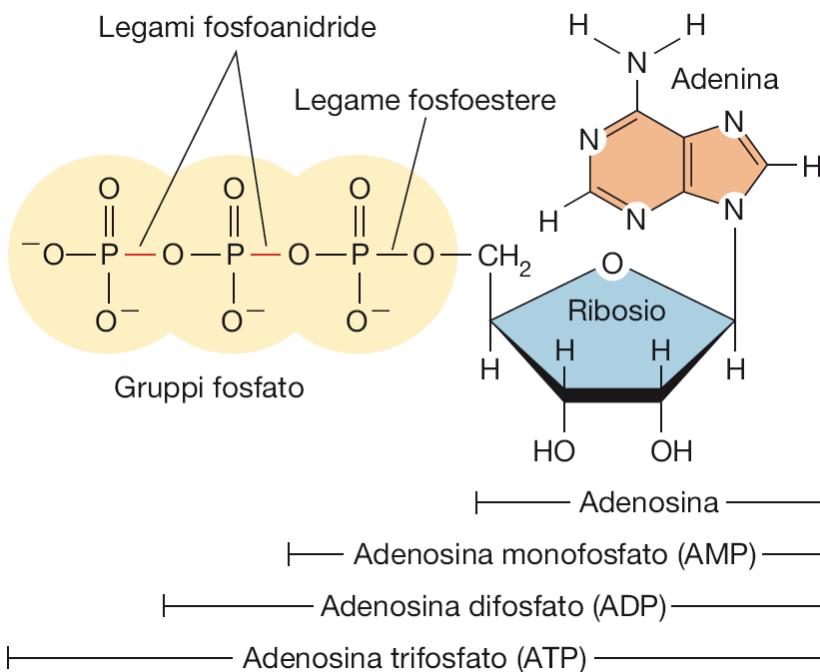
Il codice genetico

- 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**)