



*Proteine*

STRUTTURA E FUNZIONE  
DELLE PROTEINE

Le **PROTEINE** sono i biopolimeri maggiormente presenti all'interno delle cellule, dal momento che costituiscono dal 40 al 70% del peso secco.

Svolgono funzioni biologiche di fondamentale importanza e possono essere divise in 7 gruppi principali:

- **Componenti strutturali** (collagene, tessuto connettivo, citoscheletro, pelle)
- **Trasportatori** (emoglobina, albumina)
- **Trasmittitori di messaggi** (ormoni peptidici)
- **Catalizzatori di reazioni chimiche** (enzimi)
- **Difesa contro i patogeni** (immunoglobuline)
- **Regolazione dell'espressione genica** (istoni)
- **Deposito di materiale** (ferritina)
- **Proteine dei sistemi contrattili** (miosina)

Es. Albumina: aumenta solubilità degli acidi grassi nel sangue

Istoni: proteine nucleiche, formano la cromatina insieme al DNA

# PROTEINE

## *Forma e funzione*

Stretta correlazione fra forma e  
funzione delle proteine



È la conformazione  
tridimensionale che conferisce  
alla proteina l'attività biologica  
specifica

- Le proteine di sostegno e alcune di quelle contrattili hanno una forma **fibrosa**

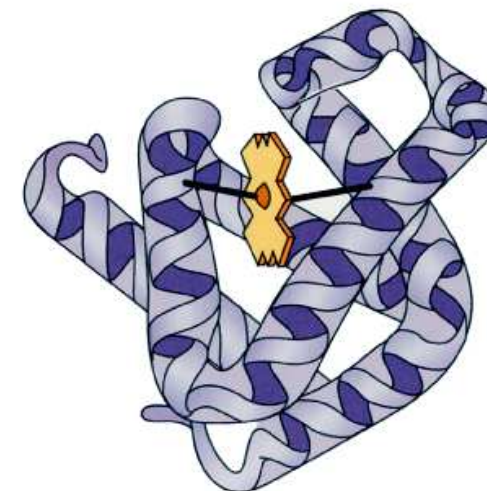
*Sono costituite da catene polipeptidiche allungate, disposte in fasci lungo uno stesso asse a costituire le fibre*  
*Sono insolubili in acqua*



Filamento  
(quattro protofilamenti  
avvolti in senso destrorso)  
(a)

- Gli enzimi, gli anticorpi e le proteine di trasporto hanno invece una forma **globulare**

*Le catene sono strettamente avvolte in forma compatta, sferica o globulare, come un gomitolo*  
*Sono solubili in acqua*



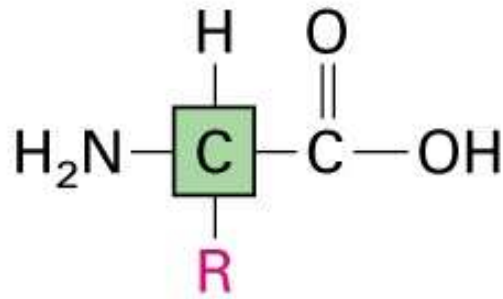
Mioglobina, una proteina globulare

# La struttura delle proteine ne determina la funzione

**Le proteine costituiscono il 40-70% del peso secco di una cellula**

- Le proteine sono singole catene, non ramificate di monomeri amino acidici
- Nell'organismo umano ne sono presenti centinaia ma solo 20 che compongono le proteine .
- Per la sintesi di una proteina devono essere presenti tutti contemporaneamente
- La sequenza degli amino acidi di una proteina ne determina la sua struttura tridimensionale (conformazione)
- A sua volta, la struttura di una proteina ne determina la funzione

Tutti gli amino acidi hanno la stessa struttura generale ma ciascuno differisce per il gruppo R



**Amino acid**

- In teoria è possibile produrre un numero infinito di polipeptidi e proteine.
- Con 20aa, una proteina con n residui potrà dare  $20^n$  combinazioni, se  $n=100$ ,  $20^{100}$   $1,27^{130}$ , superiori al numero totale di atomi stimato nell'universo. L'evoluzione ha selezionato un numero assai inferiore di polipeptidi e proteine realmente espresse, ma per il senso stesso dell'evoluzione resta possibile l'aggiunta di altre combinazioni.

.Sequenza di 2:  $20 \times 20 = 20^2 = 400$  dipeptidi diversi

.Sequenza di 3:  $20 \times 20 \times 20 = 20^3 = 8000$  tripeptidi diversi

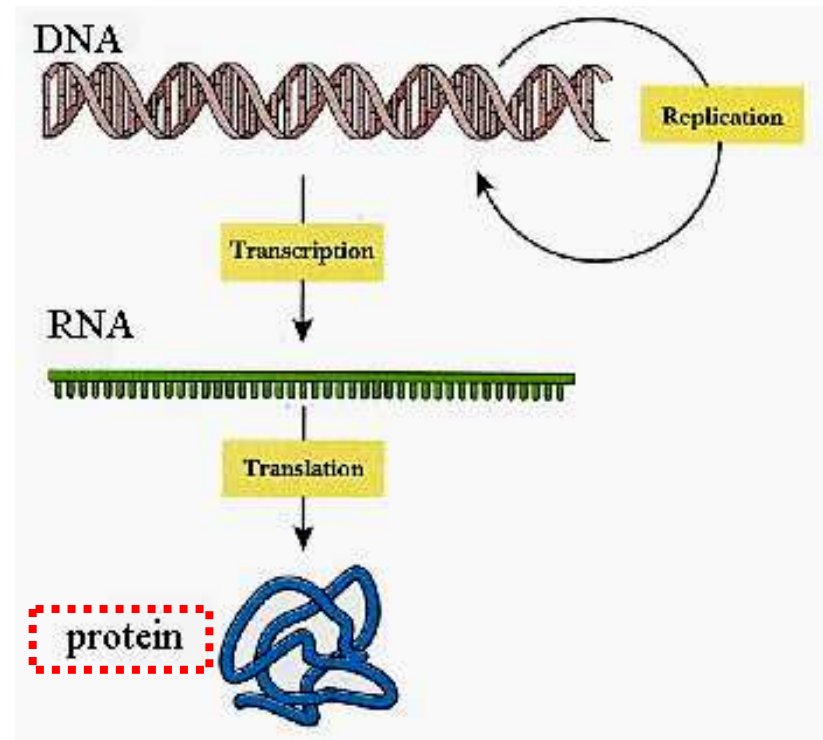
.Sequenza di 100:  $20^{100} = 1.27 \times 10^{130}$  peptidi diversi

Di tutte queste possibili forme, l'evoluzione ha scelto solo alcune, che rappresentano il risultato di una precisa selezione mirata ad ottimizzare la funzione della proteina

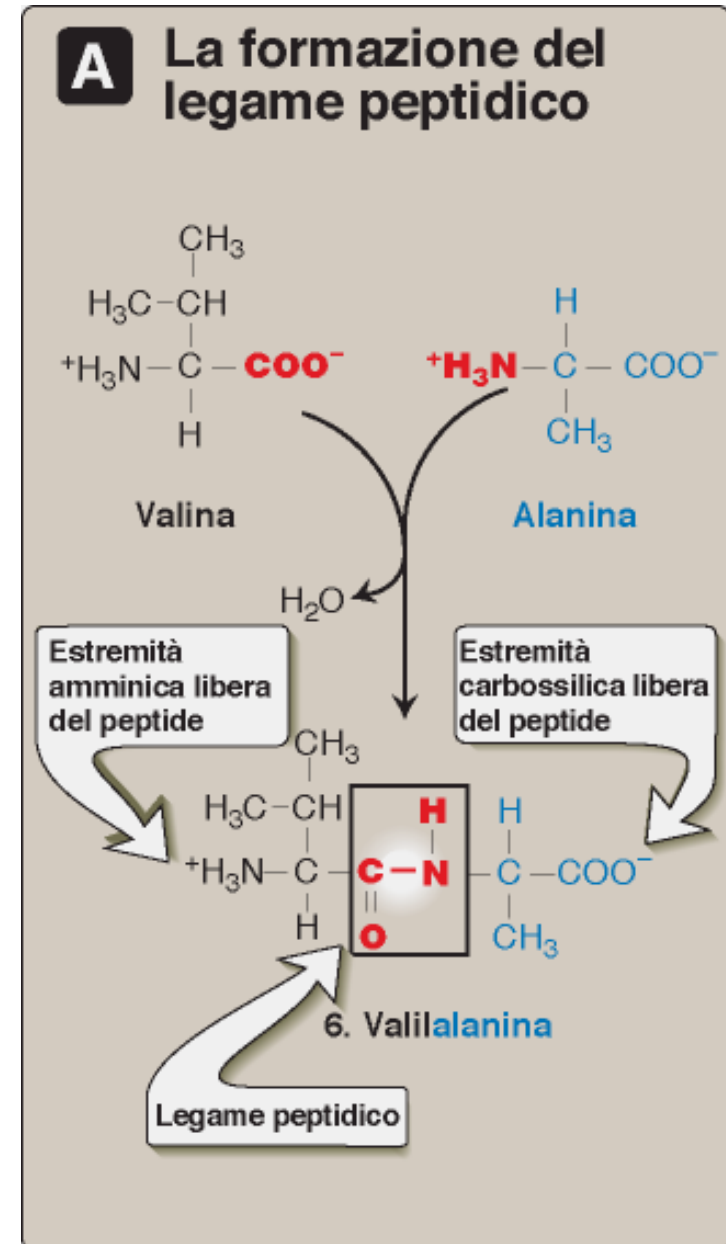
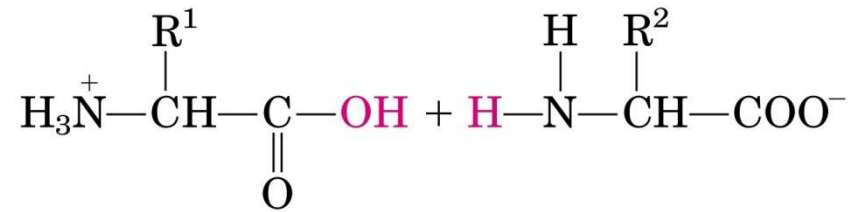


La caratteristica  
distintiva di ogni  
proteina è la  
particolare sequenza  
di aminoacidi

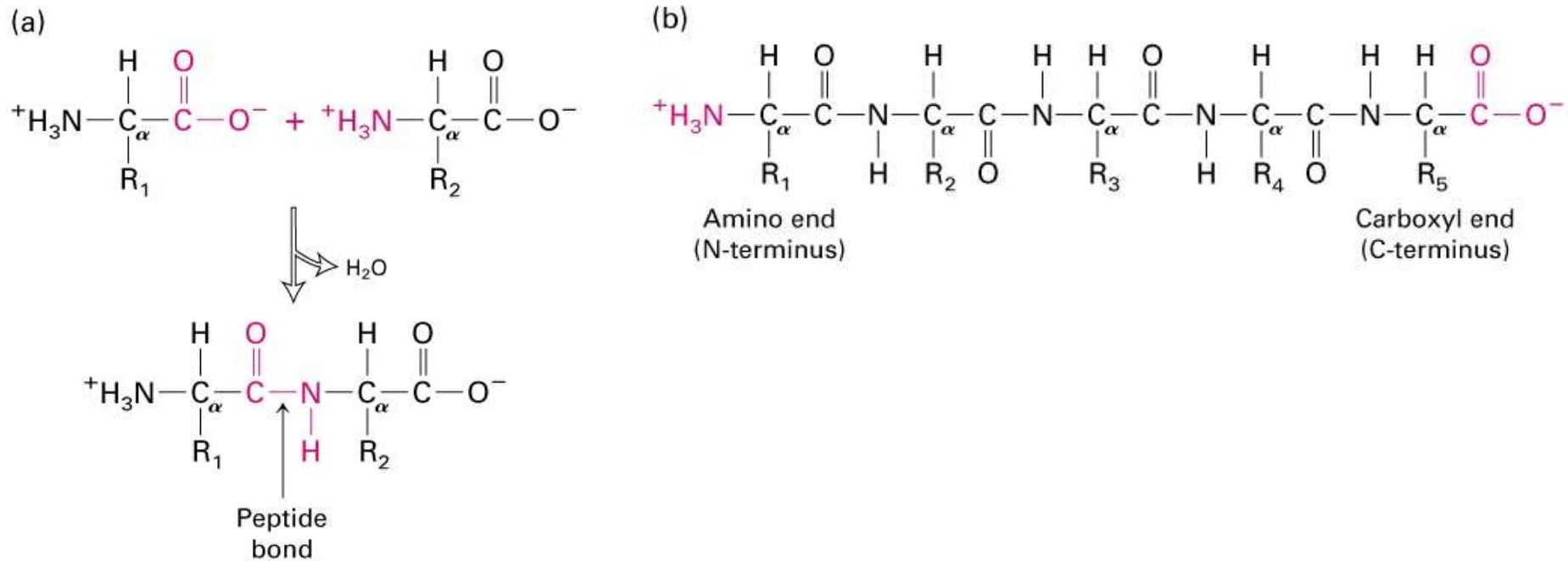
## Il dogma centrale della genetica

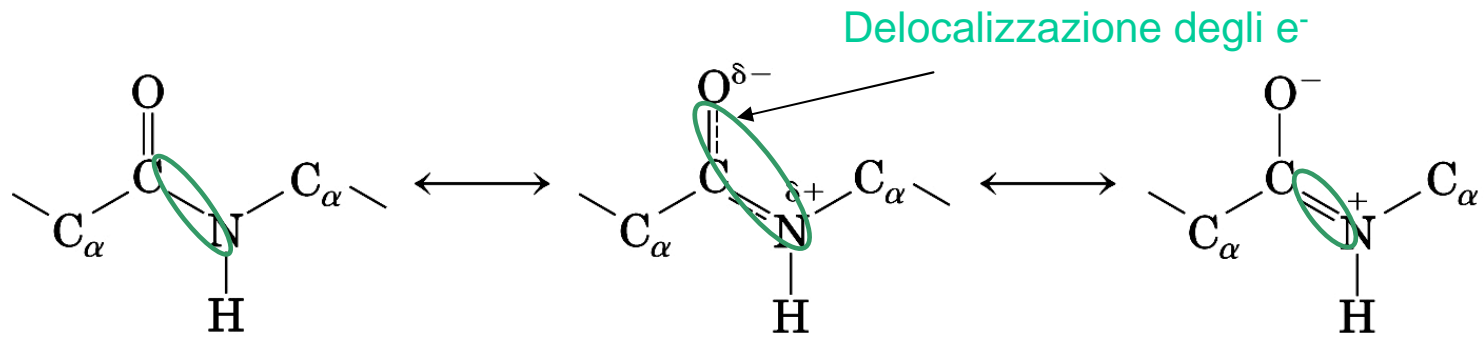


# FORMAZIONE DEL LEGAME PEPTIDICO

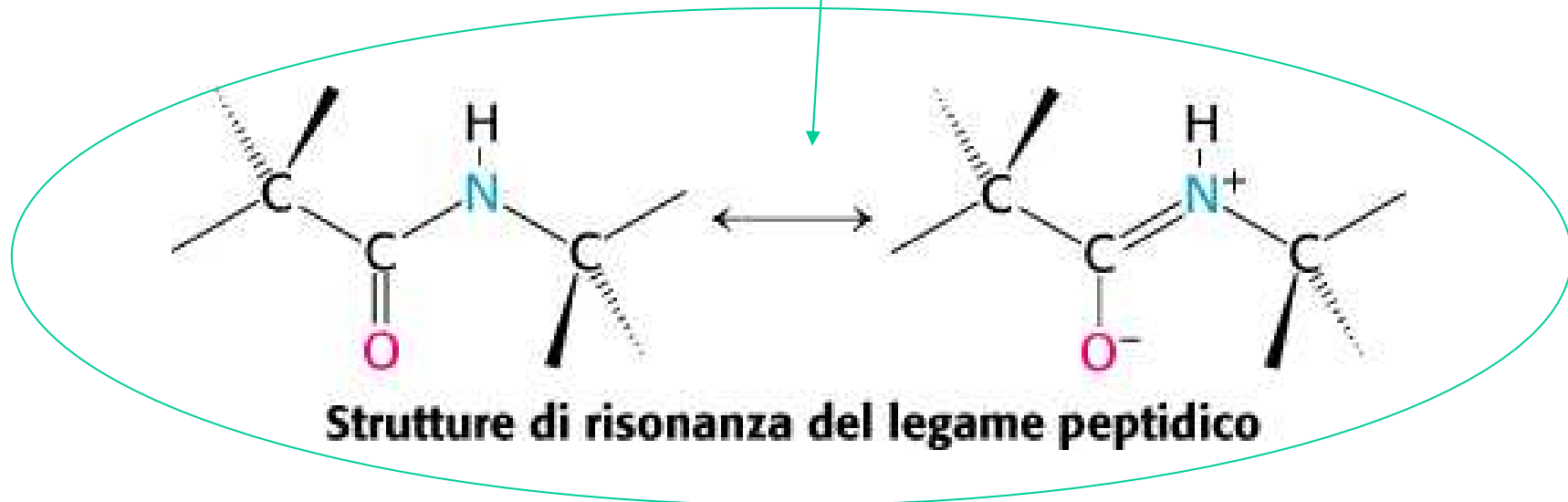


# I legami peptidici uniscono gli aminoacidi in catene lineari



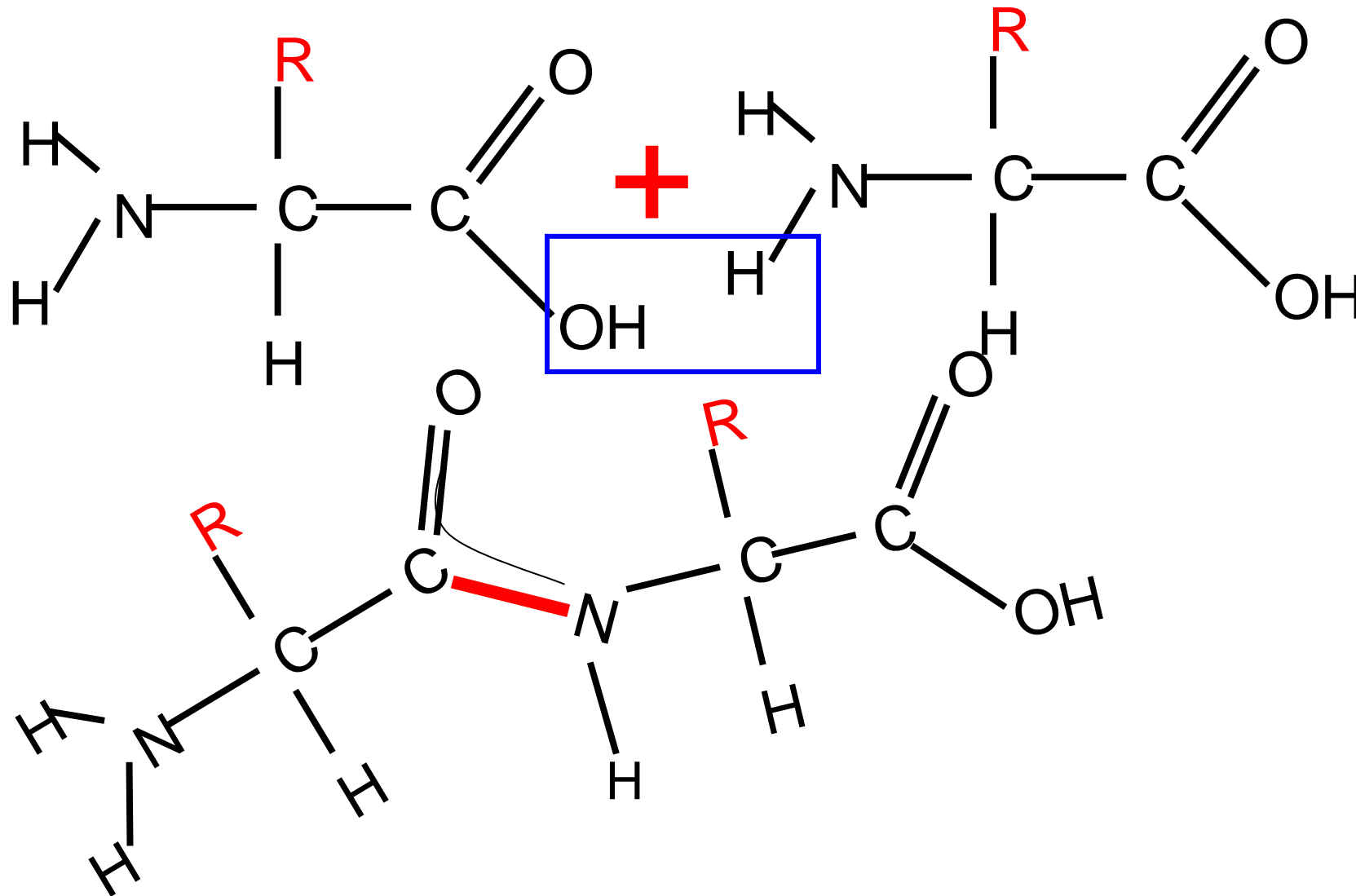


**Le parziali caratteristiche di doppio legame impediscono la libera rotazione attorno al legame peptidico, C-N, che costituisce così un punto di rigidità della catena polipeptidica**



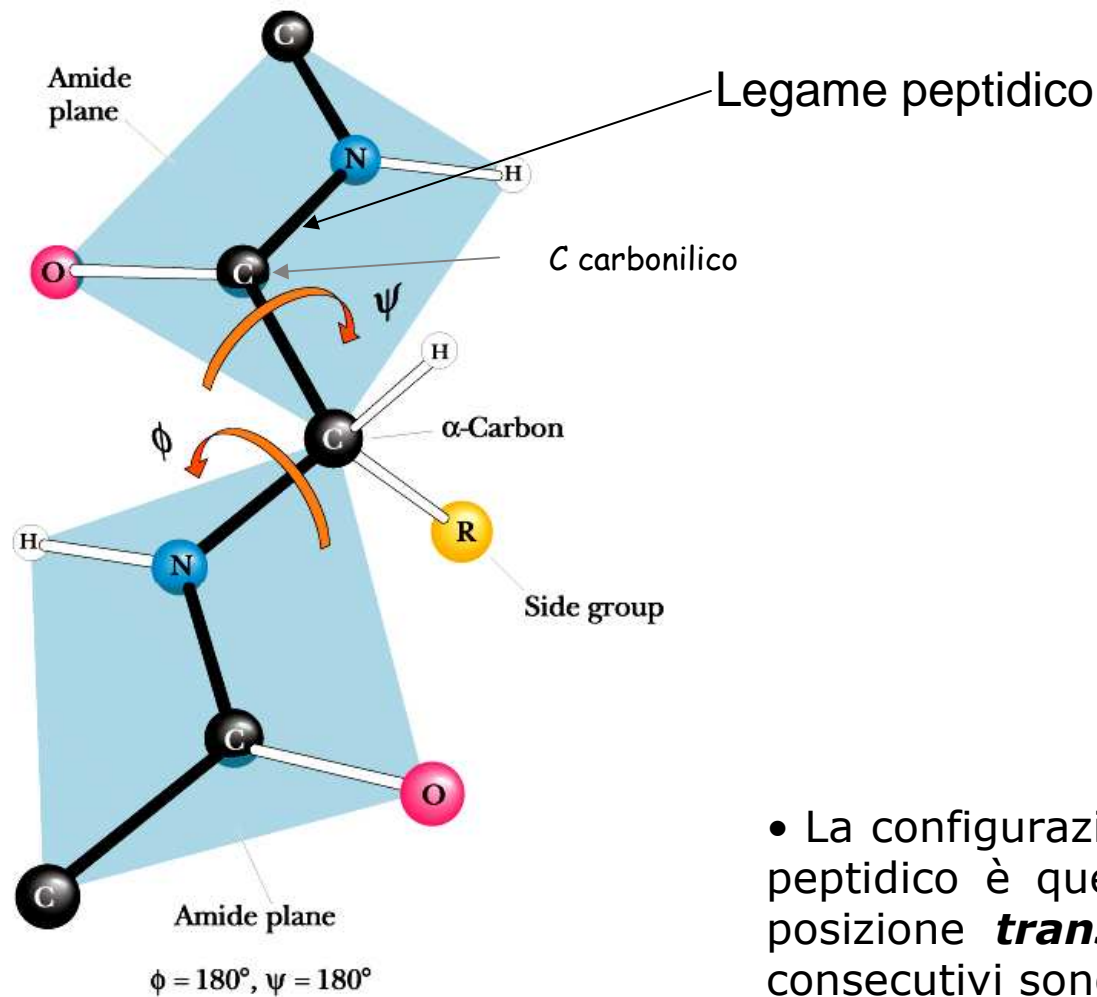
# Proprieta' del legame peptidico:

Planare, ha una forza intermedia tra il legame semplice ed il legame doppio.

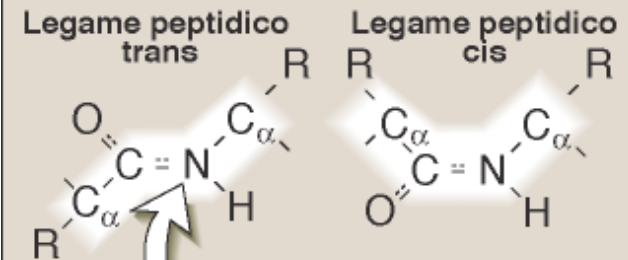




- Ogni piano delle unità peptidiche ha due rotazioni possibili: una intorno al legame C $\alpha$ -C' (angolo di rotazione  $\Psi$ , psi), ed una intorno al legame N-C $\alpha$  (angolo di rotazione  $\phi$ , phi).



## B Le caratteristiche del legame peptidico

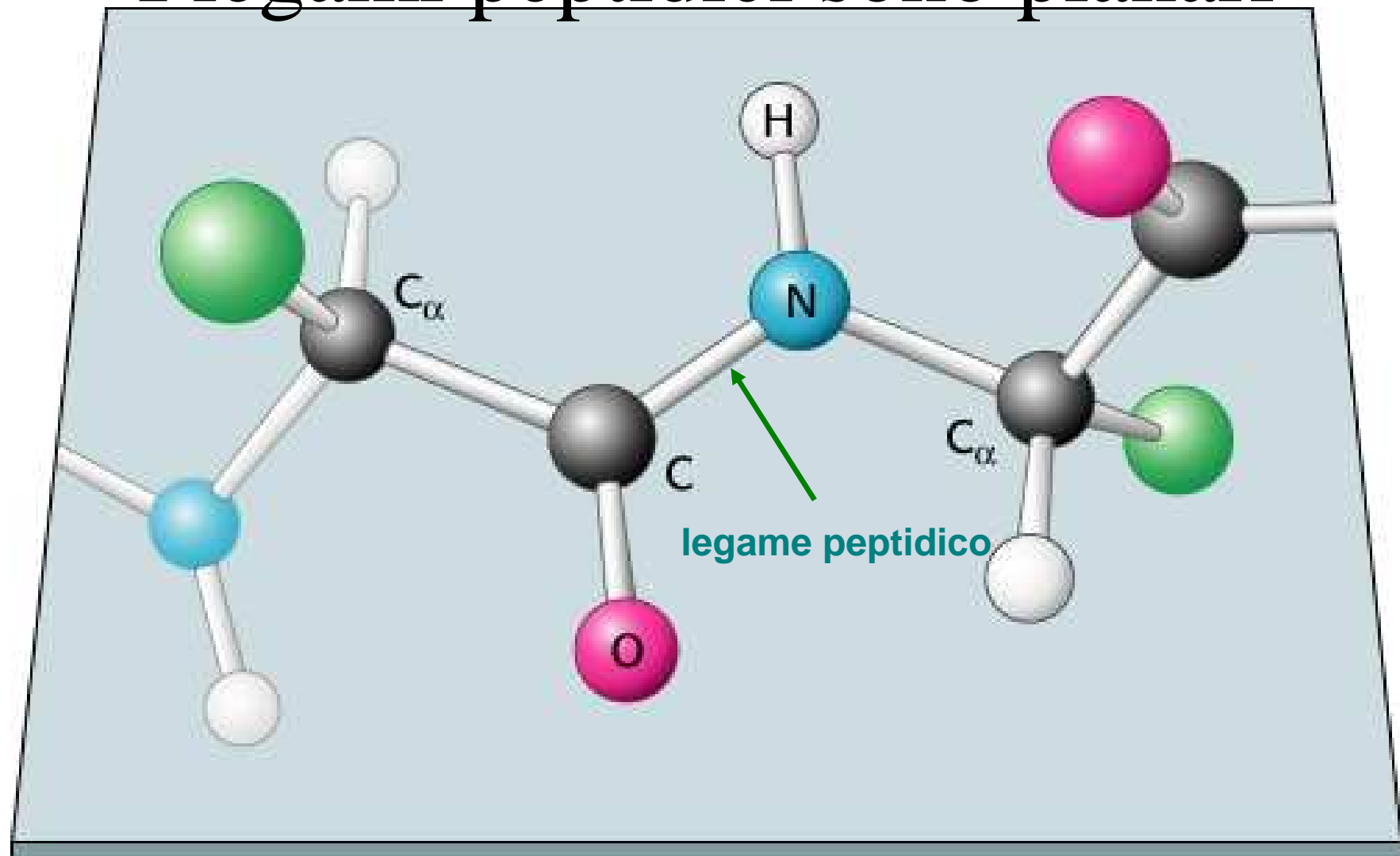


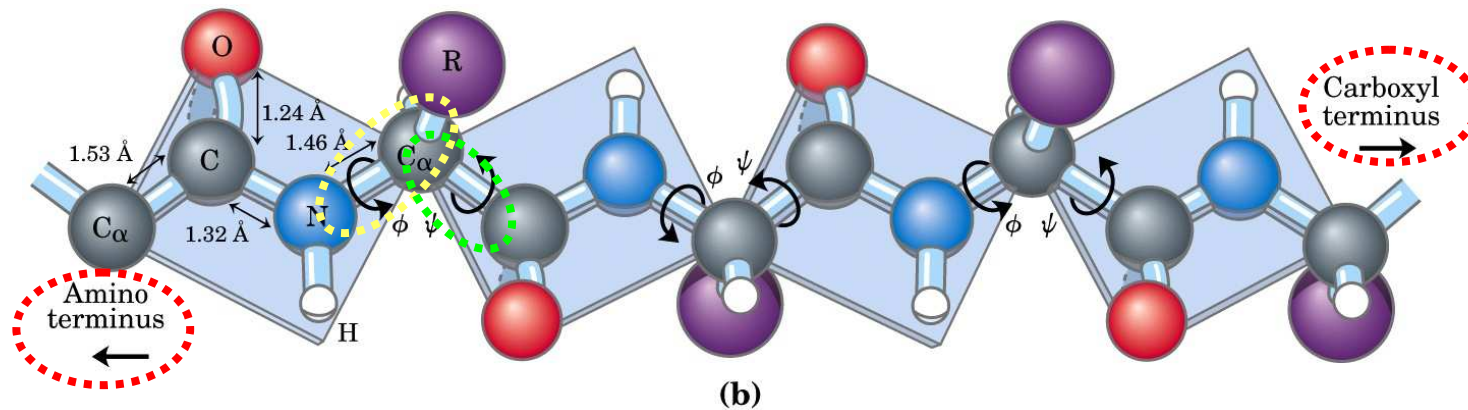
### I legami peptidici delle proteine

- Hanno il carattere di doppi legami parziali
- Sono rigidi e planari
- Si trovano in configurazione trans
- Non portano cariche ma sono polari

- La configurazione preferenziale del gruppo peptidico è quella in cui i due C $\alpha$  sono in posizione **trans**, in modo che i gruppi R consecutivi sono alla massima distanza l'uno dall'altro (minor ingombro sterico).

# I legami peptidici sono planari



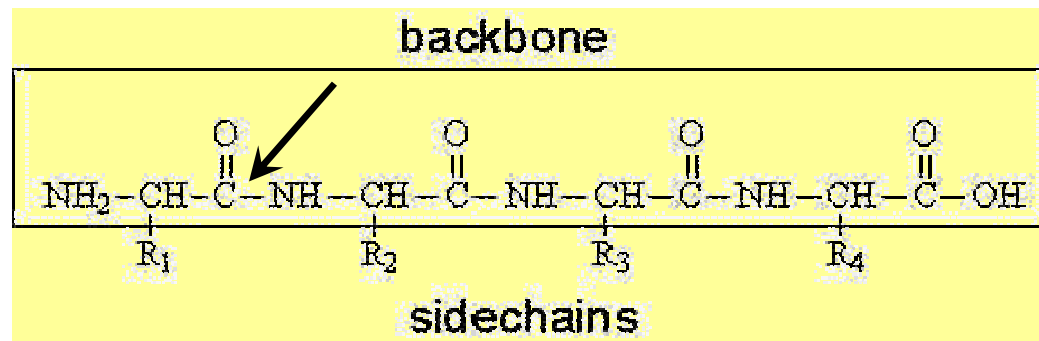


## N-Carbonio $\alpha$ ( $\Phi$ ) (psi); Carbonio $\alpha$ – Carbonio Carbonilico ( $\psi$ ) (fi)

- Un'ulteriore conseguenza della risonanza che interessa il legame peptidico è che gli atomi che compongono il cosiddetto gruppo peptidico (i due atomi, C ed N, del legame stesso e i 4 atomi ad essi legati: O, H e i due carboni  $\alpha$ ) **giacciono tutti su uno stesso piano** (legame rigido e planare).
- Lo scheletro di una catena polipeptidica può essere rappresentato come una serie di piani rigidi

# peptidi, polipeptidi e proteine

gli aminoacidi sono uniti tra loro da legami peptidici



energia di legame  
100 Kcal/mol

- non vengono rotti con l'ebollizione, ma solo con l'azione prolungata di acidi o basi concentrate
- gli enzimi proteolitici sono in grado di rompere tali legami

esistono sequenze lunghe da pochi aminoacidi a migliaia di aminoacidi con peso molecolare da 5 a 1000 KDalton (1 Dalton = 1/12 massa  $^{12}\text{C}$ )

|                        | # aminoacidi |
|------------------------|--------------|
| peptide (oligopeptide) | <20          |
| polipeptide            | <60          |
| proteina               | >60          |

## Struttura primaria

E' data dalla **sequenza degli aminoacidi** che costituiscono una catena peptidica.

Ogni proteina è caratterizzata dall'aver una specifica composizione in aminoacidi, e da un ben preciso ordine con cui questi si susseguono lungo la catena.

La struttura primaria è **determinata geneticamente**: le sequenze aminoacidiche delle proteine di un individuo si trovano depositate, in codice, in altrettanti tratti del suo DNA, *geni*.

# struttura delle proteine

**La struttura di una proteina determina le sue proprietà.**

**Si distinguono diversi livelli di organizzazione delle proteine:**

- **Struttura primaria (sequenza degli aminoacidi)**
  - Sede delle mutazioni genetiche
  - Sempre lineare
- **Struttura secondaria (conformazione della catena)**
  - Indipendente dai gruppi R
  - $\alpha$ -elica o  $\beta$ -a pieghe
- **Struttura terziaria (tridimensionalità della catena, *folding*)**
  - Relazioni locali o remote dei gruppi R
  - Localizzazione dei ponti S-S
- **Struttura quaternaria (interazioni non covalenti fra più catene)**

**NB: Le strutture 2a, 3a e 4a dipendono dalla struttura 1a**

## Struttura primaria

E' data dalla **sequenza degli aminoacidi** che costituiscono una catena peptidica.

Ogni proteina è caratterizzata dall'averne una specifica composizione in aminoacidi, e da un ben preciso ordine con cui questi si susseguono lungo la catena.

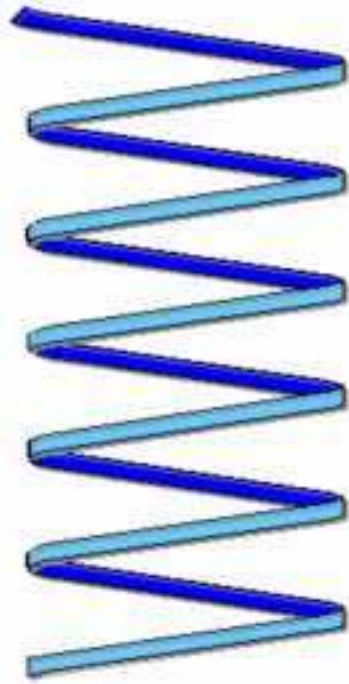
La struttura primaria è **determinata geneticamente**: le sequenze aminoacidiche delle proteine di un individuo si trovano depositate, in codice, in altrettanti tratti del suo DNA, *geni*.

**Struttura secondaria (conformazione  
della catena):**

**$\alpha$  elica**

**Filamenti  $\beta$**

## $\alpha$ -Helix



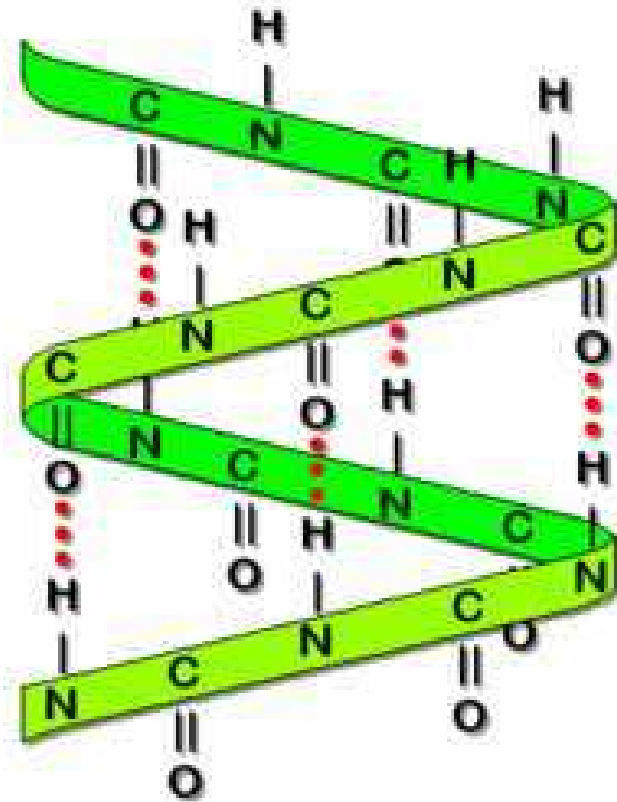
**Una comune struttura  
secondaria**

**Proprietà dell'alfa-elica:**

**Resistenza e solubilità in  
acqua**

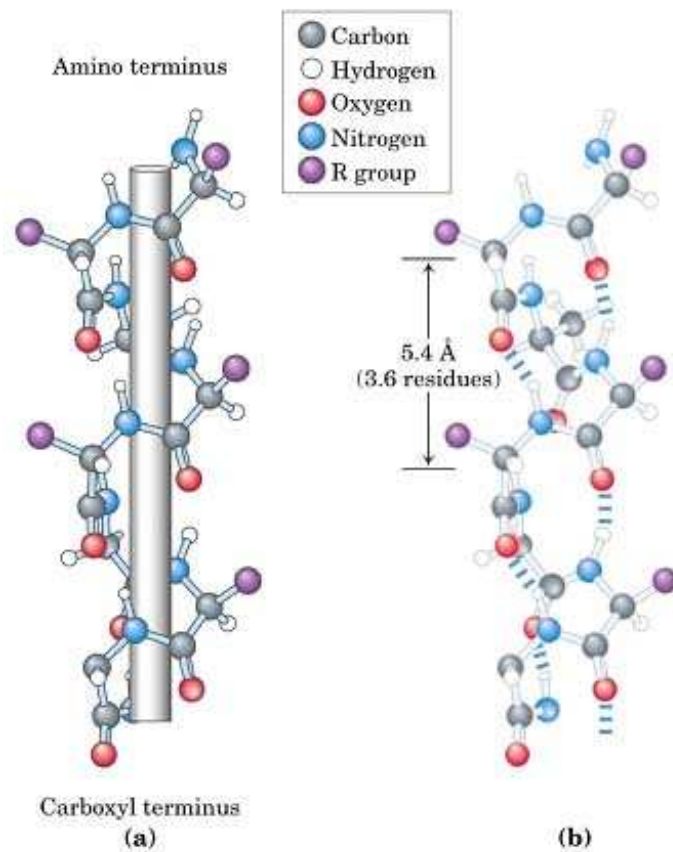
**Proposta nel 1951 da Pauling  
e Corey**

## $\alpha$ -Helix



Ogni idrogeno ammidico è coinvolto in un legame idrogeno con il carbonile di un altro amminoacido

# Le principali strutture secondarie di una catena polipetidica: $\alpha$ elica...

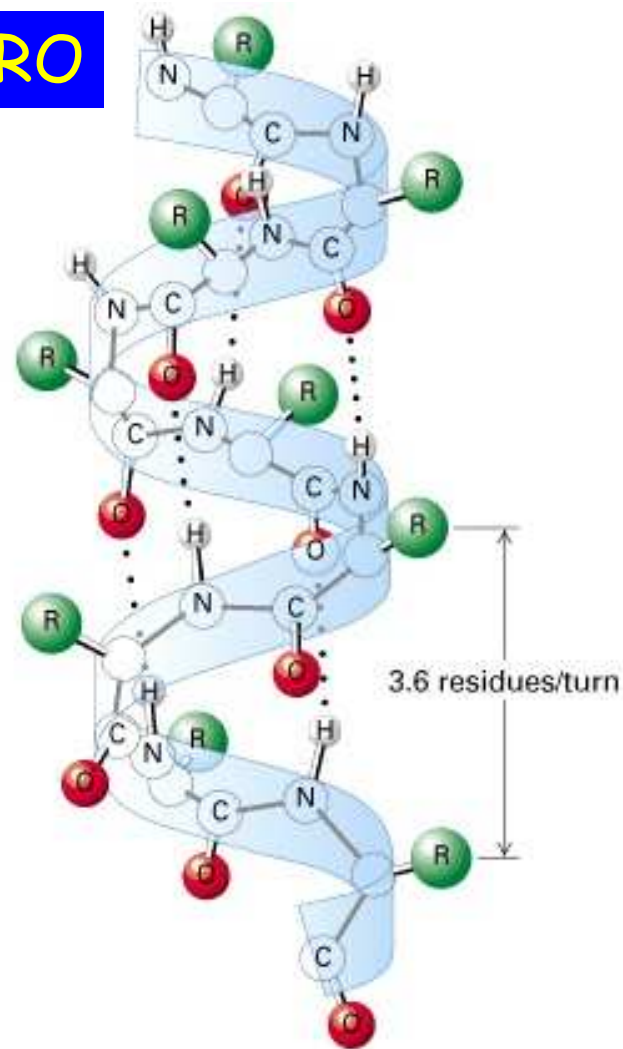


## MODELLO A PALLE E BASTONCINI

- a) Elica destrorsa,
- b) Si evidenziano i legami idrogeno
- c) Il passo dell'elica è 5.4 Å o 3.6 residui amminoacidici

# Strutture secondarie: l' $\alpha$ elica

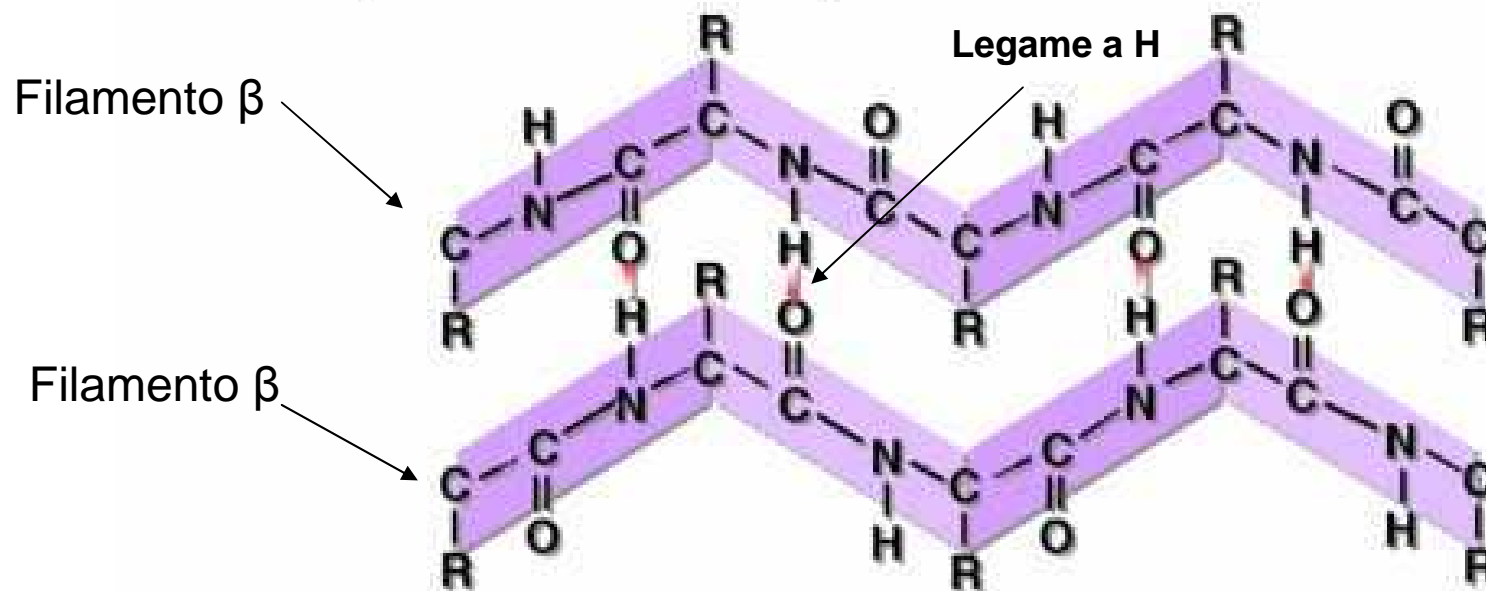
MODELLO A NASTRO



*Passo dell'elica 5.4 Å*

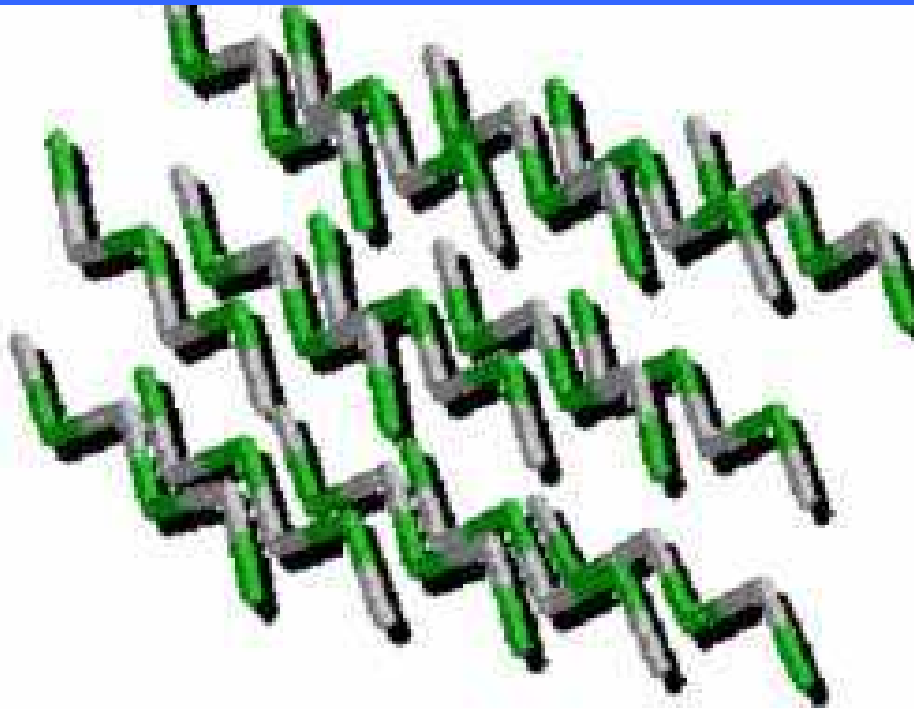
## $\beta$ -Pleated sheets

**Nei foglietti pieghettati ci sono ancora dei legami ad idrogeno, ma stavolta sono tra fogli adiacenti (sheet)**

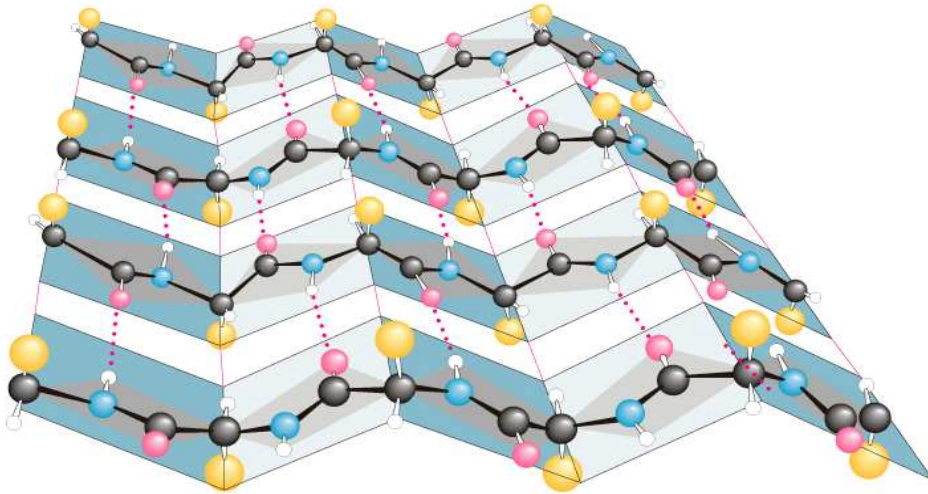


## $\beta$ -Pleated sheets

**Ad esempio ...la seta.  
Le proteine della seta sono  
un esempio  
di foglietto pieghettato...**



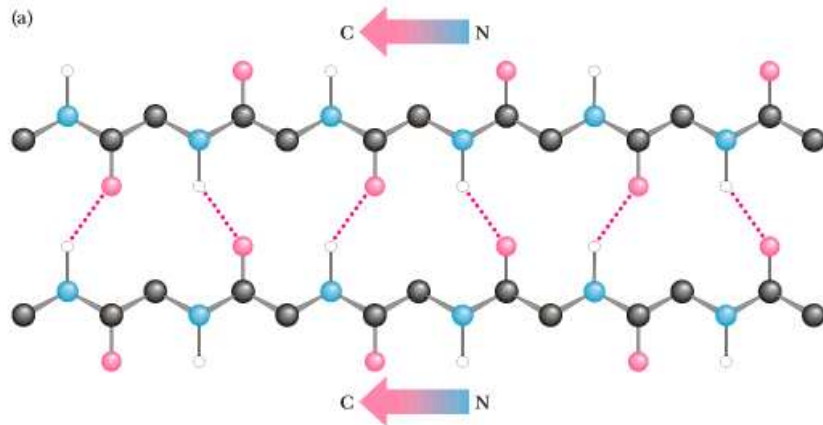
**Sono composte  
principalmente  
da glicina e alanina**



# $\beta$ Sheet

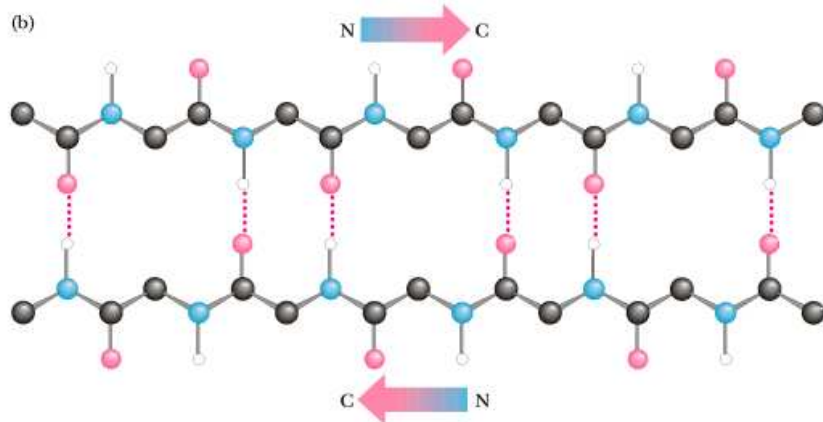
Stabilizzata da legami H intercatena tra N-H & C=O

## 2 Orientations



Parallel

Not optimum H-bonds;  
less stable



Anti-parallel

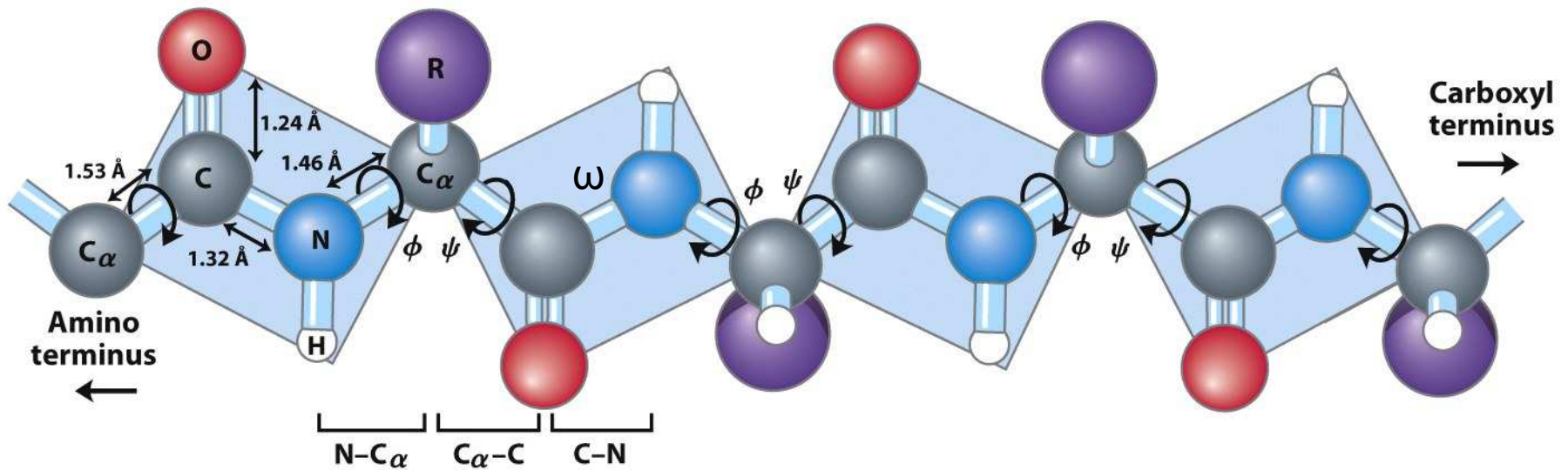
Optimum H-bonds; more  
stable

**Tab. 2-9. Parametri dell'elica nelle strutture secondarie.**

| Struttura                        | Angoli di legame approssimativi ( $^{\circ}$ ) |        | Residui per giro, l'elica, <sup>a</sup> $n$ | Passo dell'elica, <sup>a</sup> $p$ , ( $\text{\AA}$ ) |
|----------------------------------|--|--------|---|---|
|                                  | $\varphi$                                      | $\psi$ |   |   |
| $\alpha$ Elica destrorsa         | -57  | -47    | 3,6   | 5,4   |
| Filamento $\beta$ parallelo      | -121   | +113   | 2,0   | 6,4   |
| Filamento $\beta$ antiparallelo  | -139   | +135   | 2,0   | 6,8   |
| Poliprolina tipo II <sup>b</sup> | -78  | +149   | 3,0   | 9,4   |

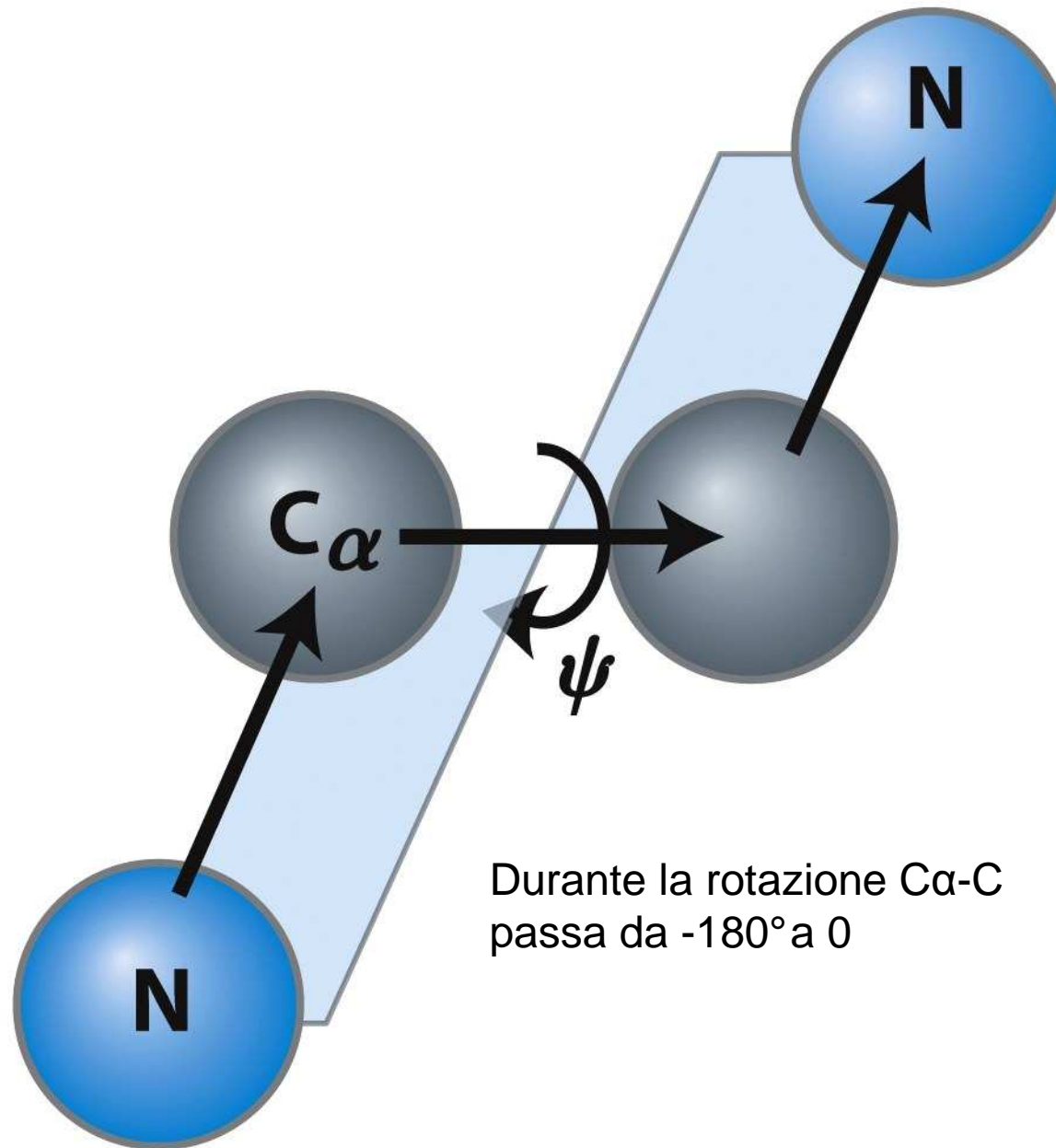
<sup>a</sup> Distanza tra due giri consecutivi misurati su una linea parallela alla base dell'elica

<sup>b</sup> Tipo di elica presente nelle catene polipeptidiche del collagene



**Figure 4-2b**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Gli angoli  $\Phi$  e  $\psi$  variano da  $180^\circ$  (+ o -) quando i piani della protein a sono allineati su uno stesso piano, a 0

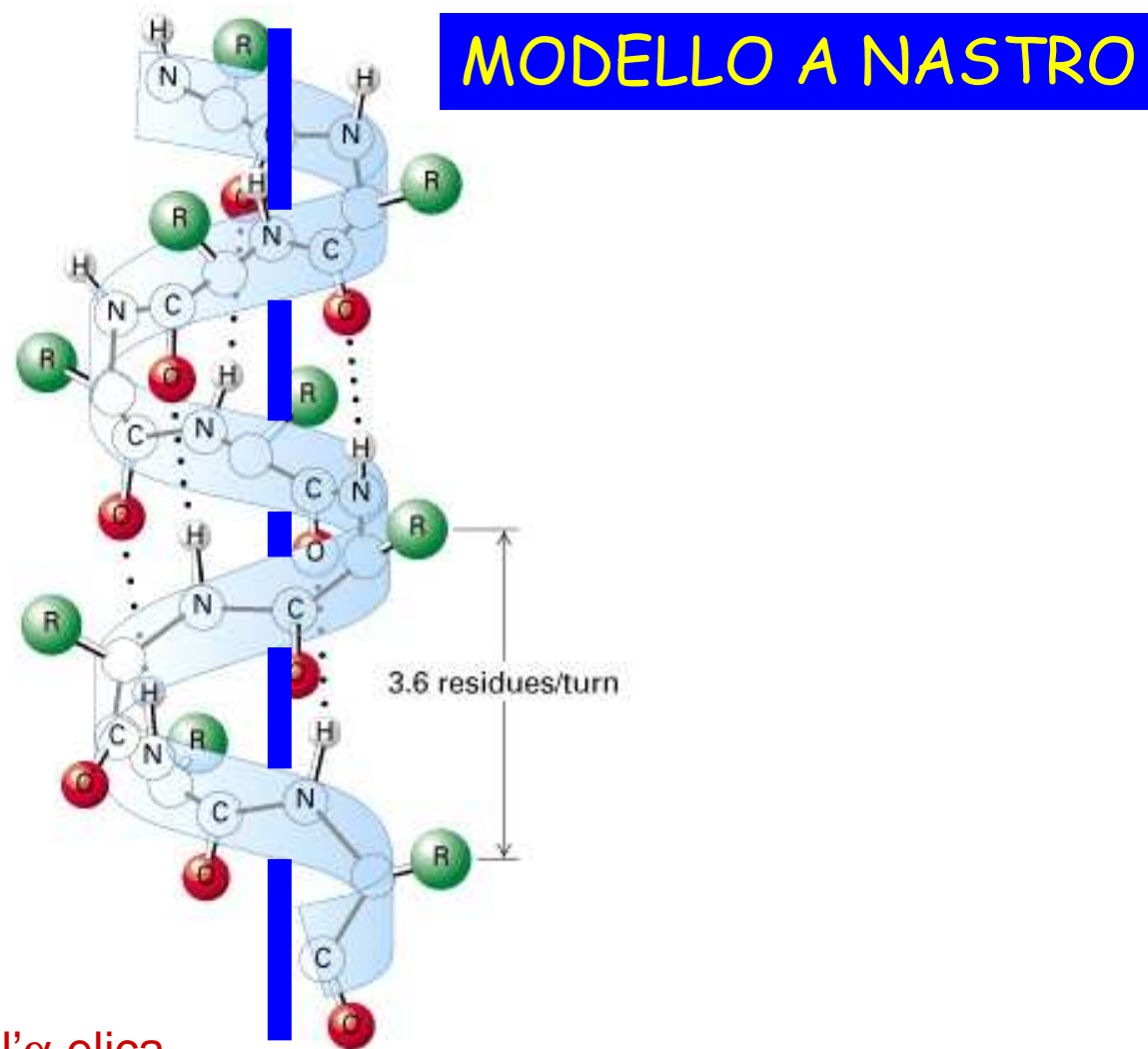


Durante la rotazione C $\alpha$ -C  
passa da -180° a 0

**Figure 4-2c**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

- Quando gli angoli  $\Phi$  e  $\psi$  si mantengono invariati in un certo segmento della proteina avremo strutture regolari. Solo poche strutture secondarie sono stabili, le principali sono l' $\alpha$ -elica e i filamenti  $\beta$ . Se non è identificabile una struttura regolare si parla di *random coil*. (definizione impropria) Infatti la struttura delle proteine non è mai casuale.

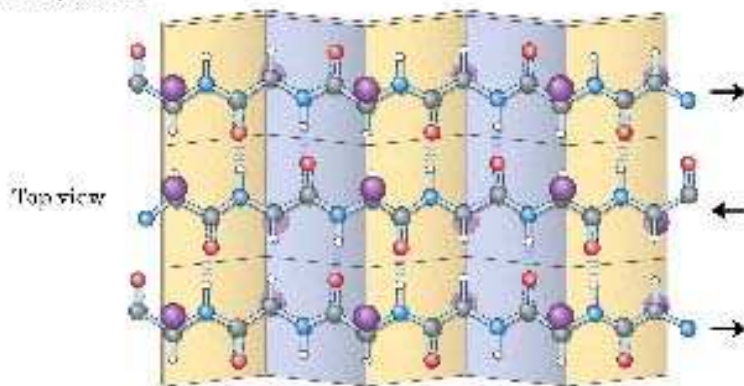
Lo scheletro carbonioso polipeptico si avvolge intorno ad un asse immaginario longitudinale al centro della spirale. L'unità che si ripete è il singolo giro dell'elica di  $5,4 \text{ \AA}$ , ogni giro contiene 3,6 amminoacidi. I gruppi R sporgono in fuori e non partecipano alla formazione dei legami.



Strutture secondarie: l' $\alpha$  elica

Filamento  $\beta$ : conformazione ripetitiva, lo scheletro della proteina si dispone a zig-zag. I filamenti  $\beta$  posti uno affianco all'altro formano un foglietto pieghettato mantenuto da legami a H tra regioni adiacenti o anche molto distanti della stessa catena proteica, o tra filamenti appartenenti a proteine diverse. I gruppi R sporgono in direzioni opposte. La direzione dei filamenti adiacenti che contraggono i legami a H possono essere orientati nella stessa direzione (paralleli) o in direzione opposta (antiparalleli) La struttura è identica anche se il periodo della parallela è leggermente più corto 6,5 rispetto a 7  $\text{\AA}$

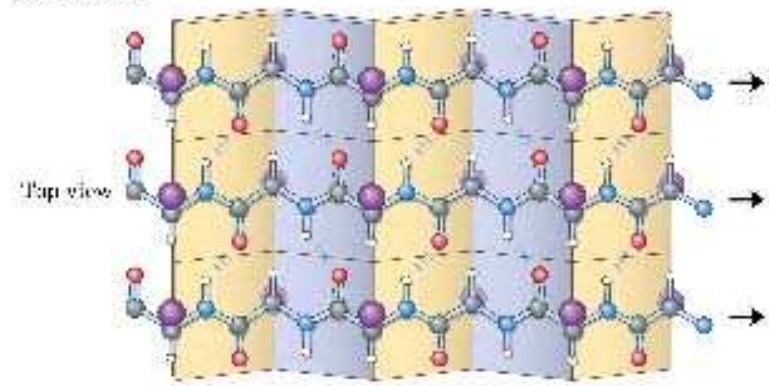
(a) Antiparallel



Side view

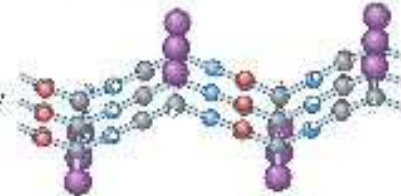


(b) Parallel

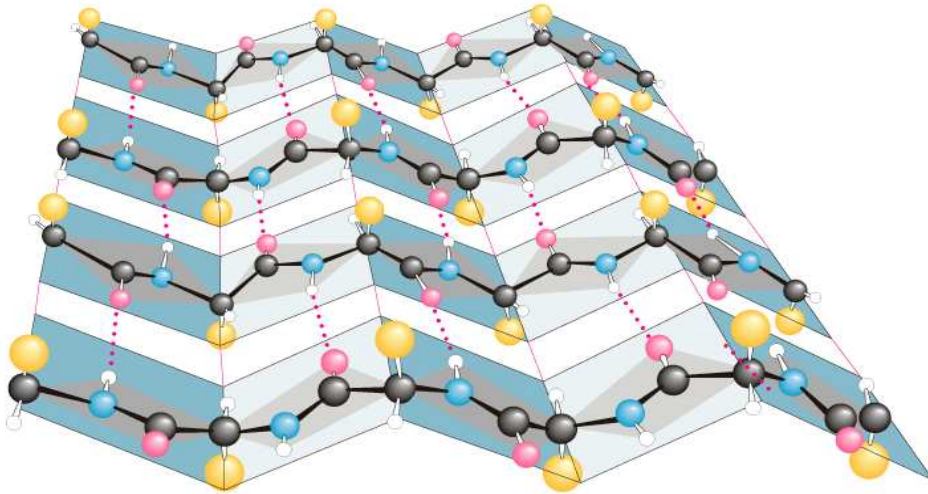


Top view

Side view



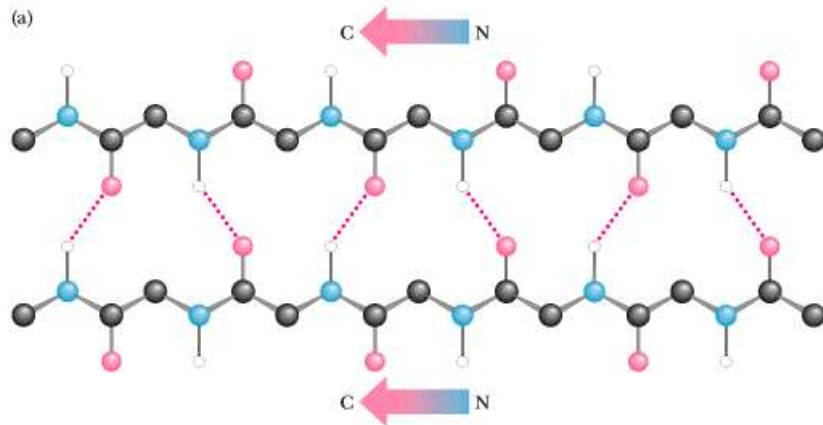
Le catene possono essere parallele o antiparallele



# $\beta$ Sheet

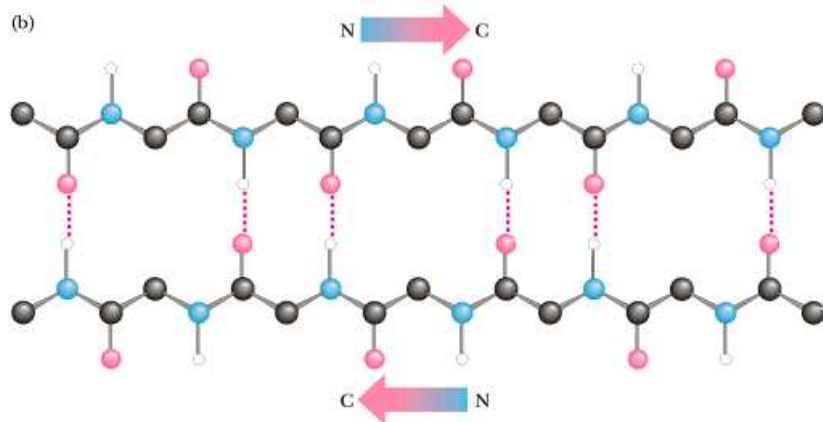
Stabilizzata da legami H intercatena  
tra N-H & C=O

## 2 Orientations



Parallel

Not optimum H-bonds;  
less stable

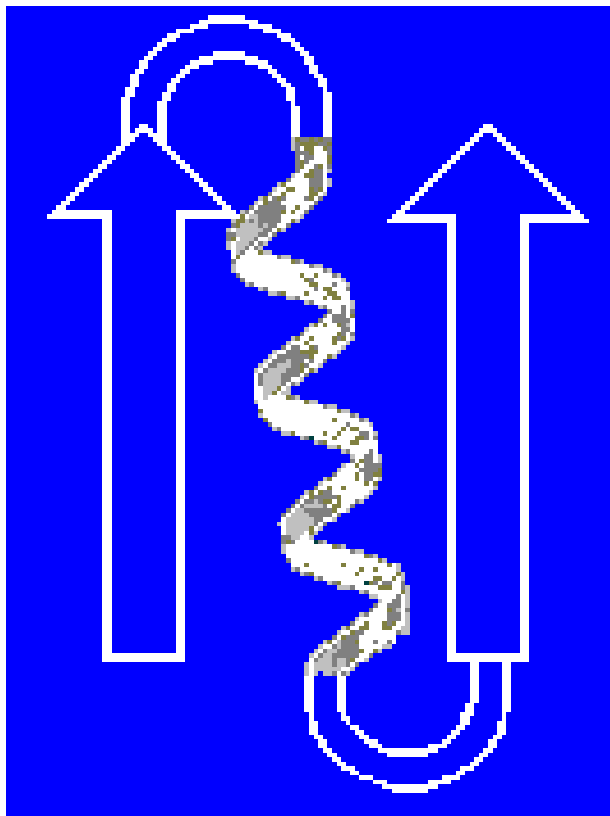


Anti-parallel

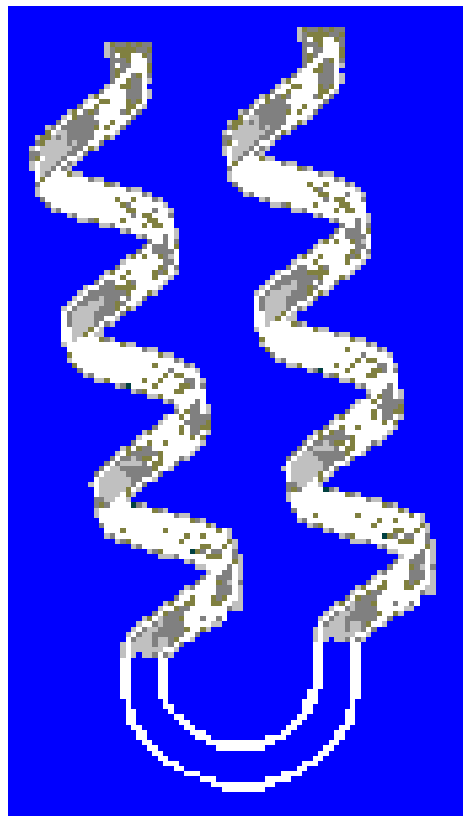
Optimum H-bonds; more  
stable

# Super-secondary Structure

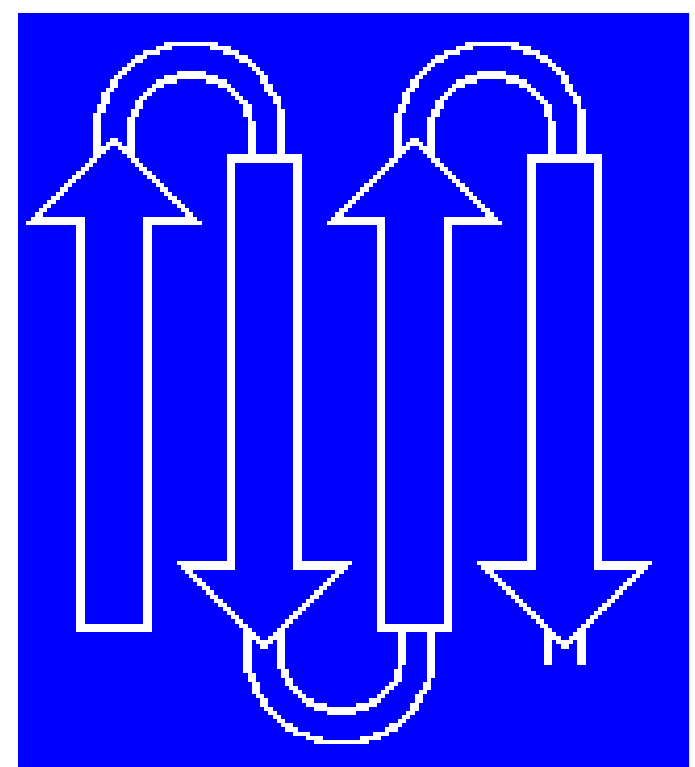
$\beta$ -turns in una proteina permettono che eliche e foglietti si allineino



$\beta\alpha\beta$



$\alpha\alpha$

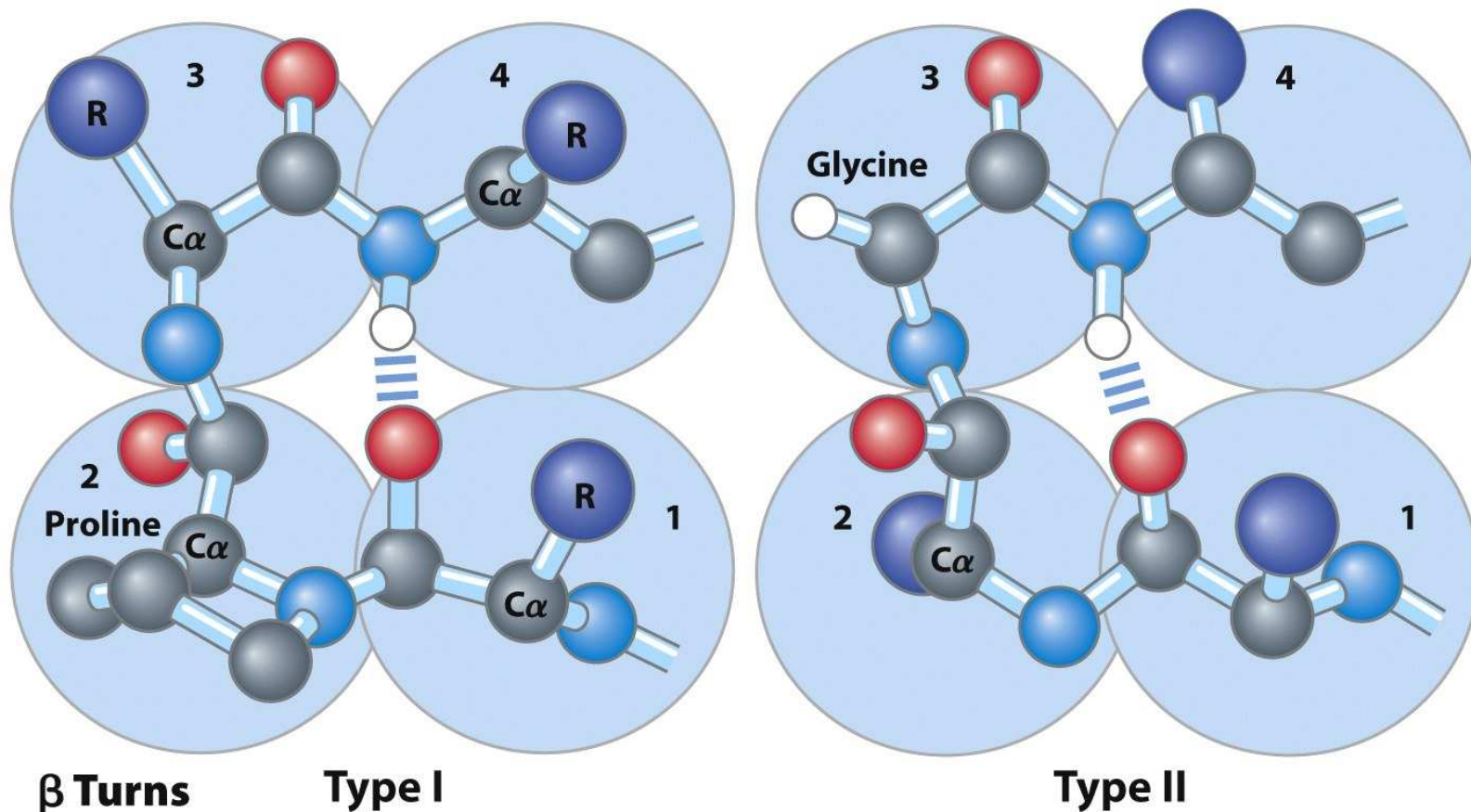


$\beta$  meander

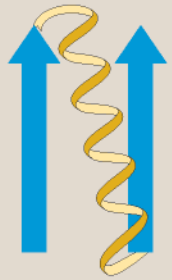
**I ripiegamenti  $\beta$  sono frequenti nelle proteine.** Le proteine globulari presentano circa 1/3 dei residui aa sotto forma di ripiegamenti o anse, dove la catena proteica inverte la sua direzione, i ripiegamenti  $\beta$  sono i più diffusi, collegano due estremità di un foglietto  $\beta$  antiparallelo, 4 residui con un angolazione di  $180^\circ$  e formazione di un ponte di H tra il Carbonile del I a. e l'H dell'N del IV amminoacido. Gly e Pro sono frequenti in questa conformazione.

**Gly perché piccola e flessibile**

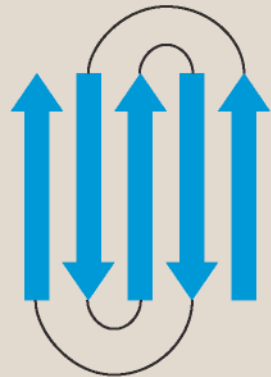
**Pro perché l'imminoacido promuove la forma cis degli aa. coinvolti nel legame**



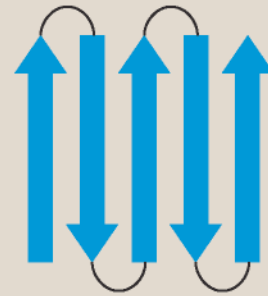
**Figure 4-7a**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company



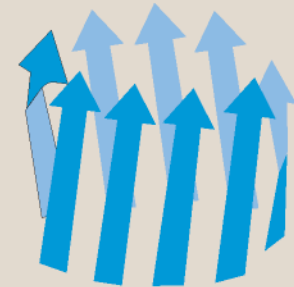
Unità  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$



Greca



Meandro  $\beta$



Barile  $\beta$