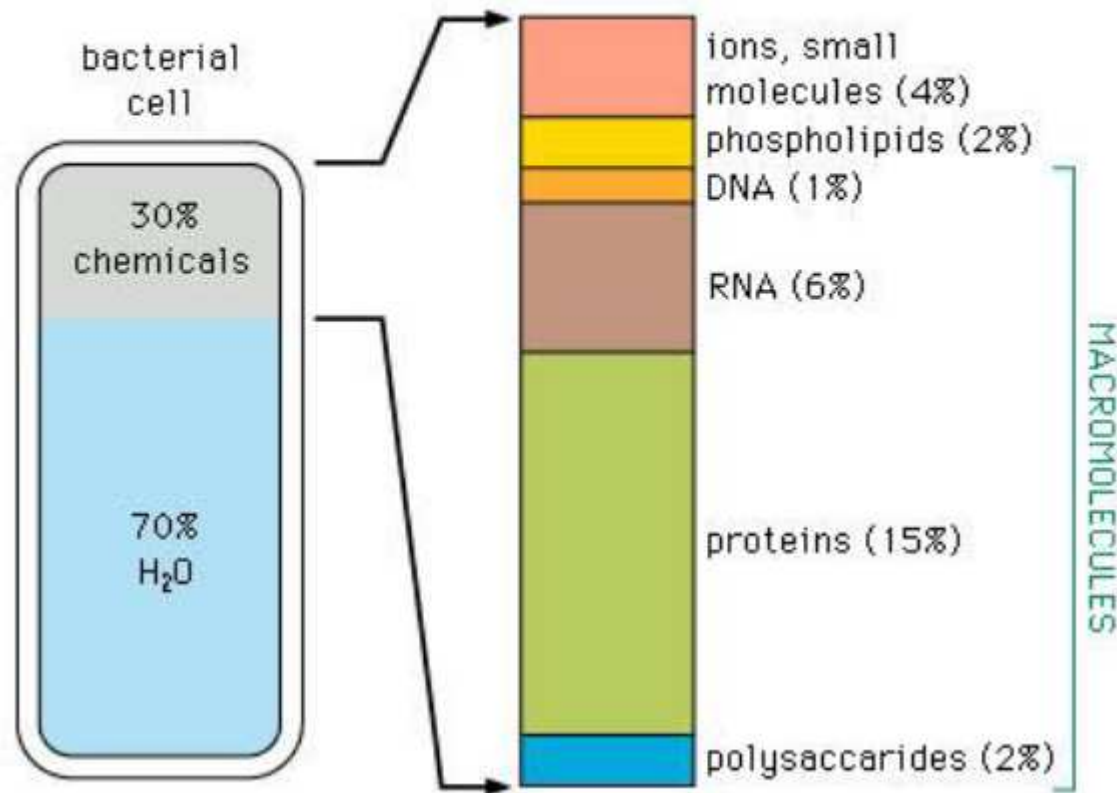


STRUTTURA E FUNZIONE DELLE

PROTEINE

Sono le **macromolecole** più abbondanti della cellula, 50% del peso secco di una cellula



PROTEINE

Compongono la
STRUTTURA della cellula

intelaiatura citoscheletrica

strutture cellulari (organelli)

impalcatura di sostegno extracellulare

ma hanno anche altre
FUNZIONI

catalisi
enzimatica

riconoscimento

trasporto

deposito

movimento

difesa

LE MOLECOLE PROTEICHE CHE SVOLGONO QUESTE
FUNZIONI HANNO STRUTTURA MOLTO SIMILE.

Proteine- funzioni (quelle nei cerchi sono funzioni aggiuntive rispetto a quelle descritte nella diapositiva precedente)

Enzimi

Catalizzano specifiche reazioni chimiche

Proteine strutturali

Costituiscono parte delle strutture extracellulari e l'impalcatura interna (citoscheletro).

Es. collagene, elastina, cheratina, spettina, desmina, distrofina

Proteine di trasporto

Assicurano il trasporto nei liquidi biologici di molecole altrimenti insolubili.

Es. emoglobina, albumina, lipoproteine, transferrina

Proteine di deposito

Rappresentano un deposito di materia o energia o di particolare sostanze

Es. mioglobina, ferritina, ovalbumina

Proteine contrattili

Responsabili della contrazione muscolare e diverse forme di locomozione cellulare.

Es. actina, miosina, tubulina

Proteine di difesa

Riconoscono o inattivano sostanze estranee

Es. anticorpi, tossine batteriche, proteine della coagulazione

Proteine regolatrici

Regolano diversi processi cellulari

Es. ormoni, fattori di crescita, fattori di trascrizione.

Recettori

Legano ormoni, fattori di crescita, neurotrasmettitori

Pompe e canali ionici

Assicurano il trasporto di ioni e composti organici attraverso le membrane sulle quali sono organizzate.

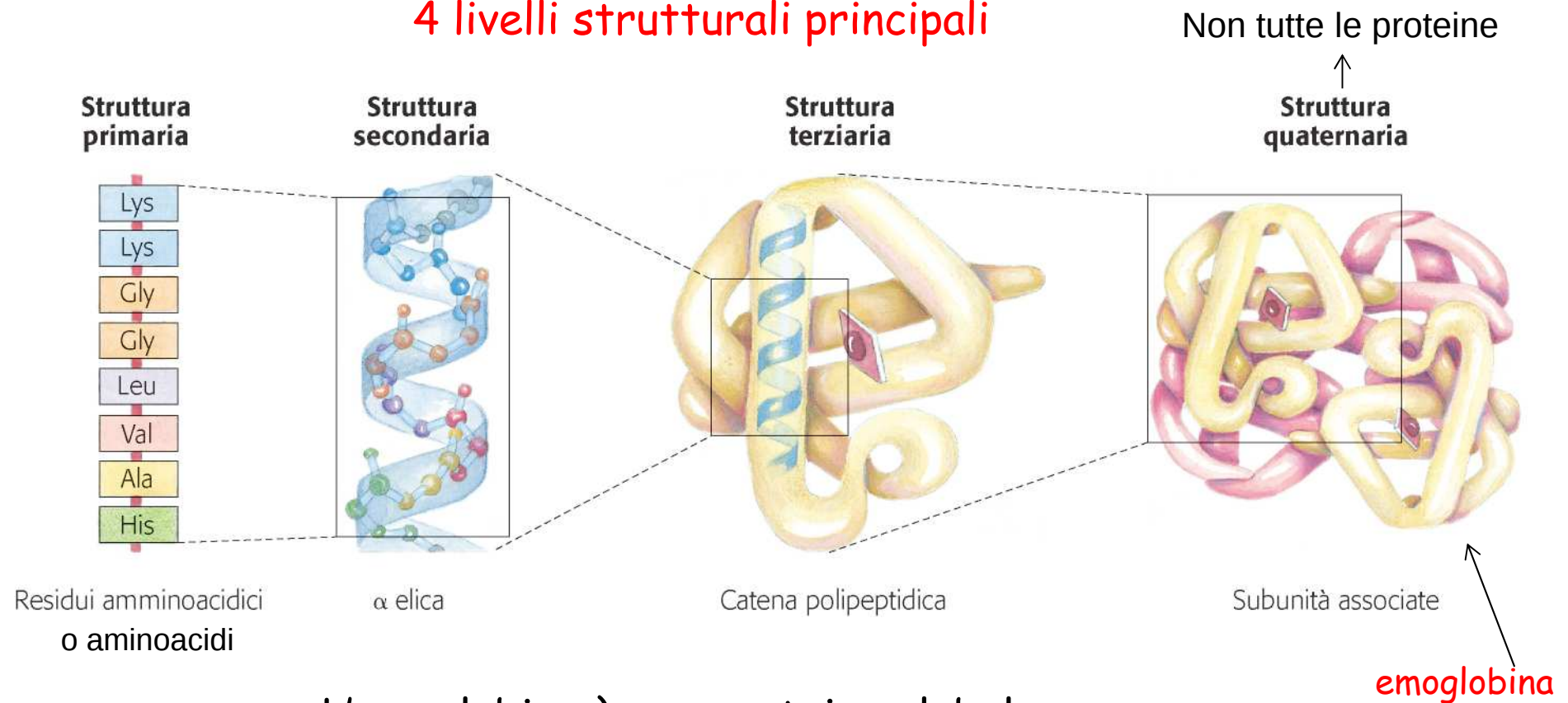
Nel sangue

- Molte proteine plasmatiche sono sintetizzate nel fegato
- L'*albumina* costituisce oltre il 55% delle proteine circolanti
(*l'emoglobina sta dentro i globuli rossi*)
- In situazioni patologiche aumentano particolari proteine nel plasma:
le proteine della fase acuta (APP), per es. la *proteina C reattiva*, altre invece diminuiscono, in queste condizioni aumenta anche la VES
(*velocità di eritrosedimentazione*)
- Quando il sangue coagula, precipita la *fibrina* e può diminuire il contenuto proteico nel *siero* che rimane

La struttura delle proteine ne determina la funzione

- Le proteine sono singole catene, non ramificate di monomeri aminoacidici
- Sono sintetizzate mediante combinazione di aminoacidi
- Questi sono 20 differenti tra loro e uno scoperto più di recente è la selenocisteina (21° aminoacido). Altri tipi di aminoacidi si formano per modifica di questi.
- La **sequenza** degli aminoacidi di una proteina ne determina la sua struttura tridimensionale (**conformazione**)
- A sua volta, la struttura di una proteina ne determina la **funzione**

4 livelli strutturali principali

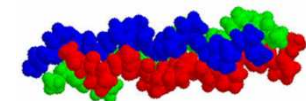


L'emoglobina è una proteina globulare

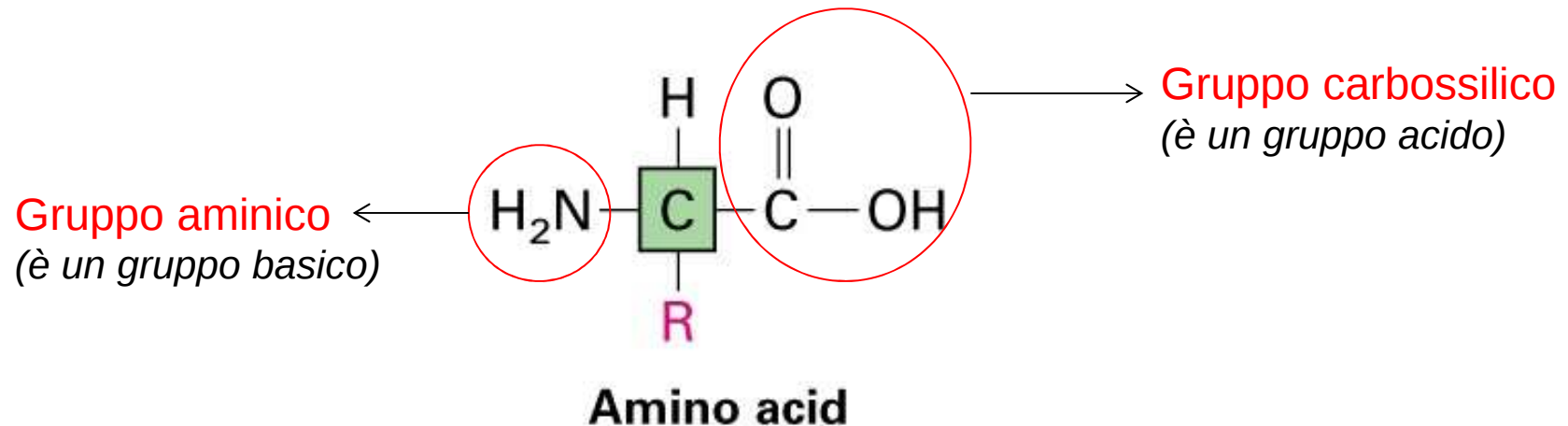
Le catene polipeptidiche si avvolgono nello spazio a formare strutture compatte → PROT. GLOBULARI

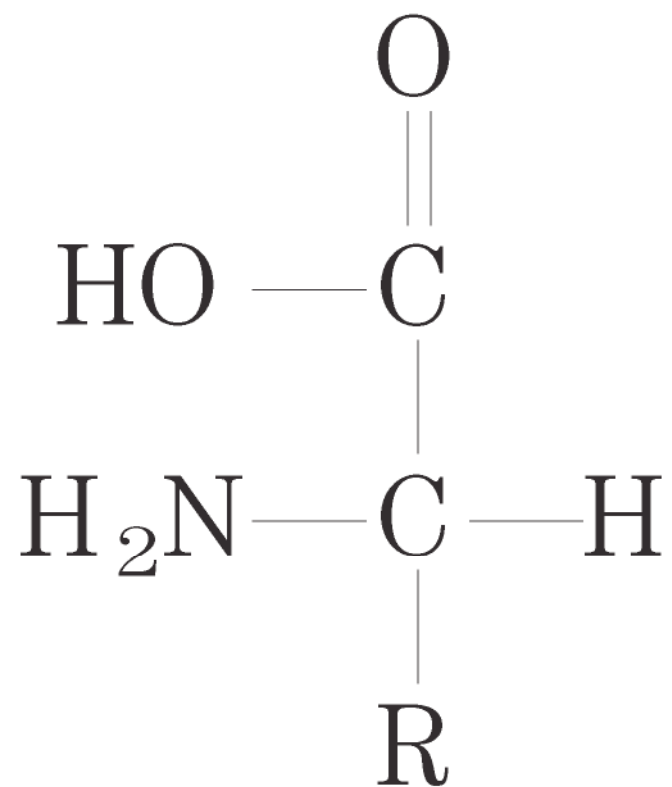
o

strutture allungate → PROT. FIBROSE (x es. cheratina dei capelli o collageno)

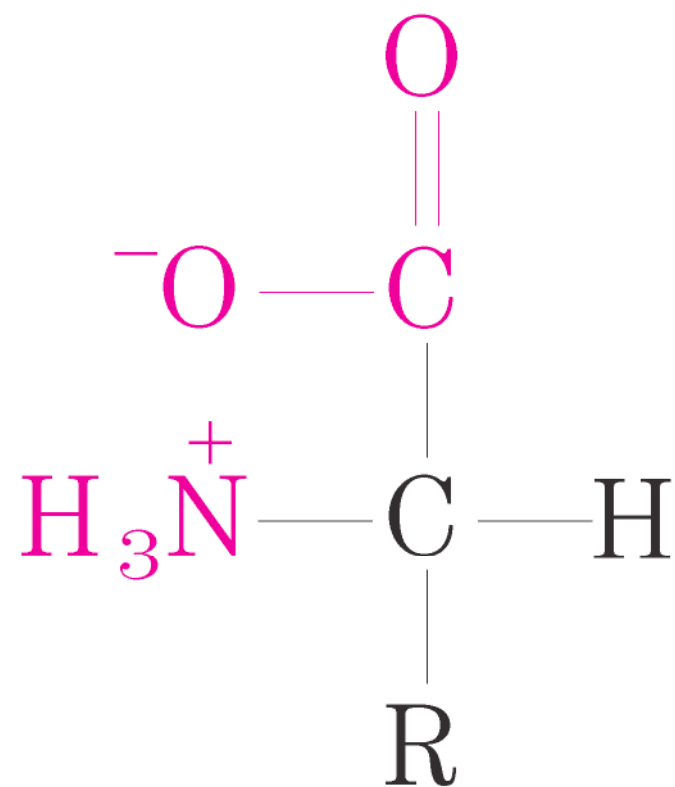


Tutti gli amino acidi hanno la stessa struttura generale ma ciascuno differisce per il gruppo R



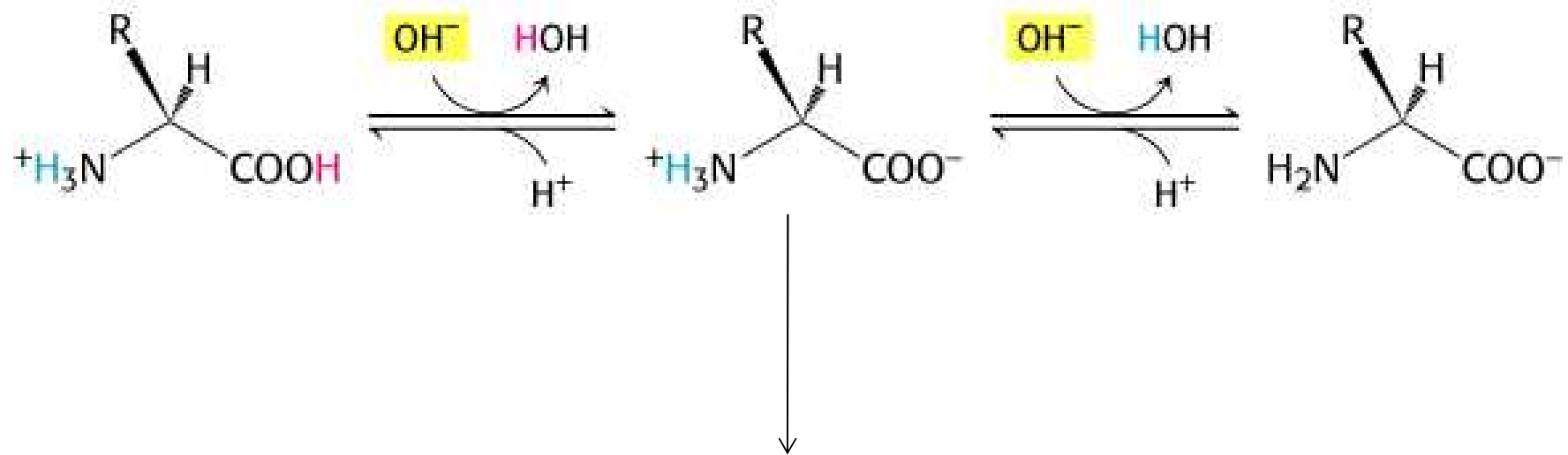


Forma
non ionica

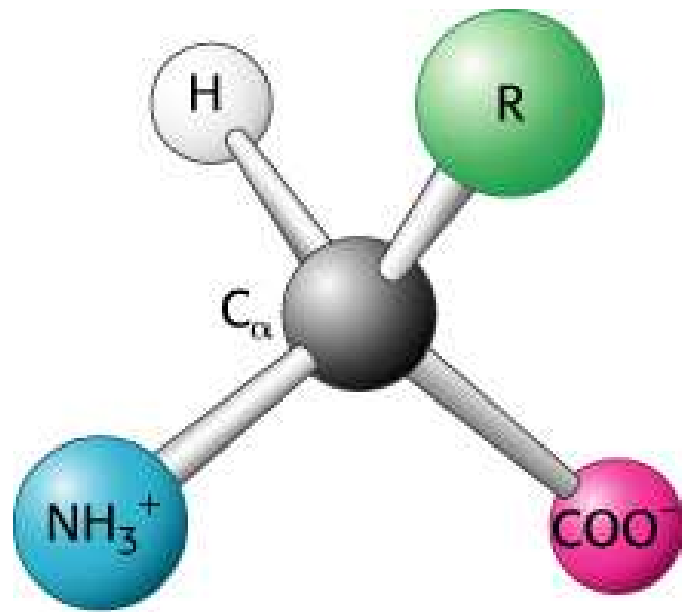


Forma
zwitterionica

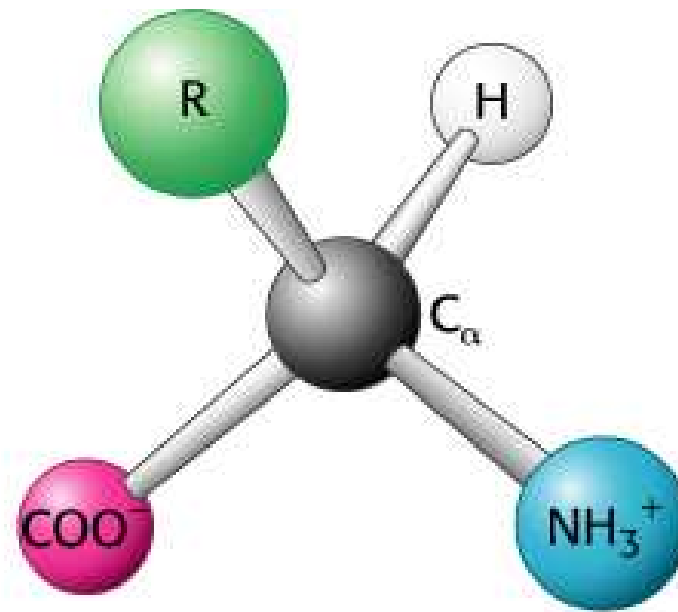
Lo stato di ionizzazione di un amminoacido dipende dal pH



↓
Forma presente a pH neutro o fisiologico



Isomero L



Isomero D

Il C centrale (cosiddetto α) non è chirale (asimmetrico)
solo nell'aa GLICINA, dove $R = H$

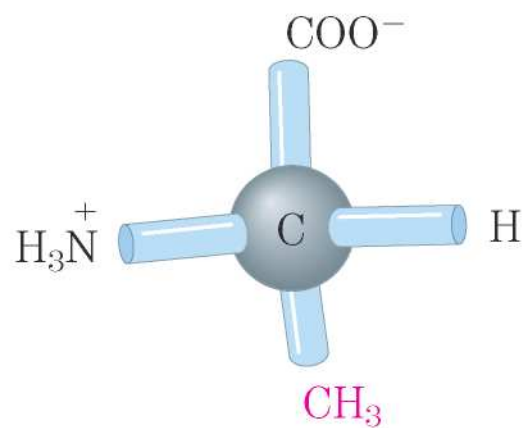
PROTEINE

Macromolecole **costituite da L-aminoacidi**

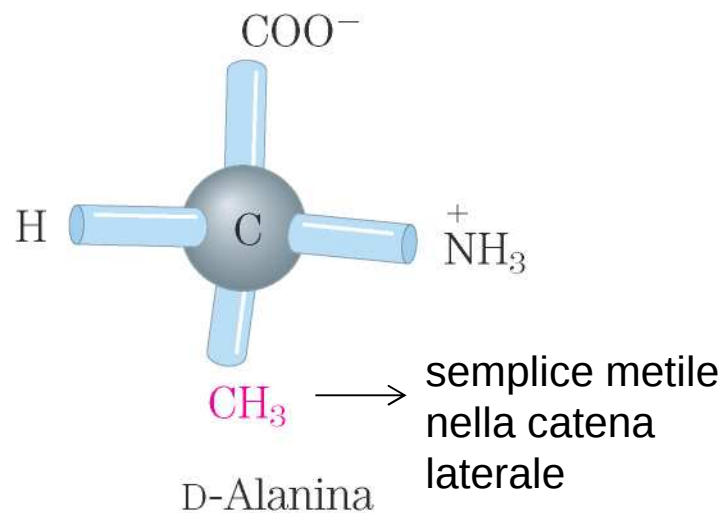
di diverso tipo legati tra loro in lunghe catene lineari, non ramificate.

Le uniche ramificazioni sono le catene laterali R degli aa.

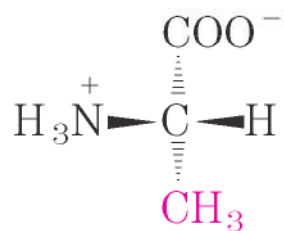
aa = aminoacido



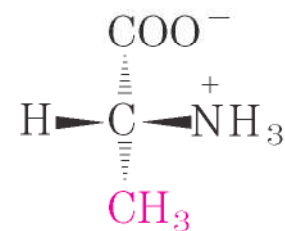
(a) L-Alanina



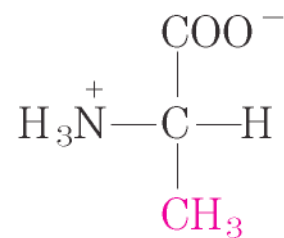
D-Alanina



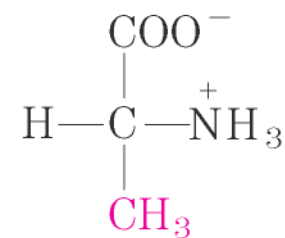
(b) L-Alanina



D-Alanina

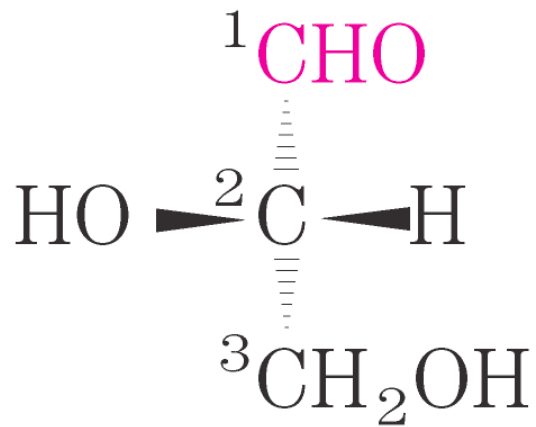


(c) L-Alanina

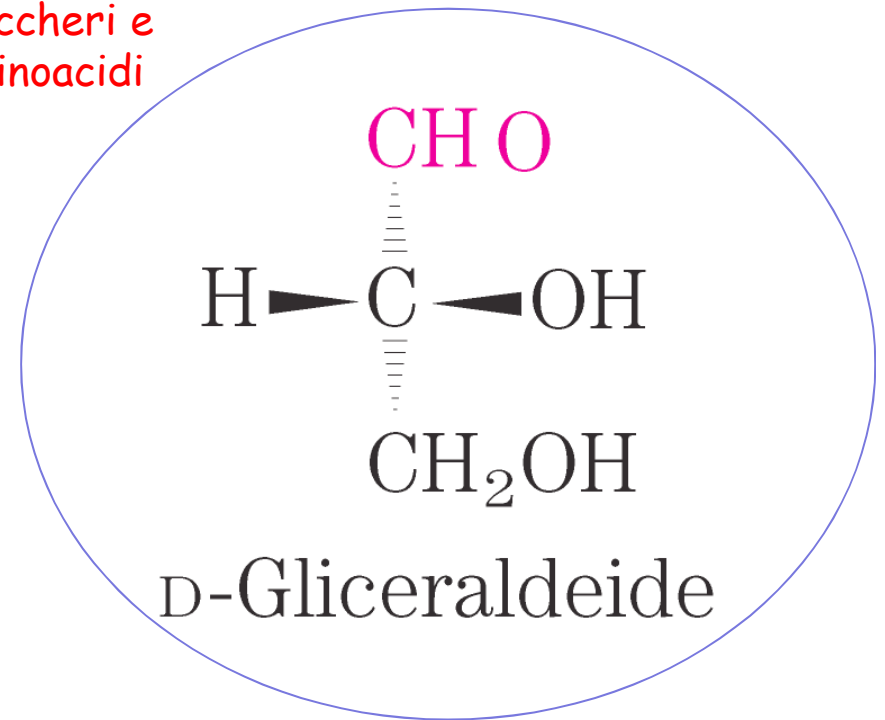


D-Alanina

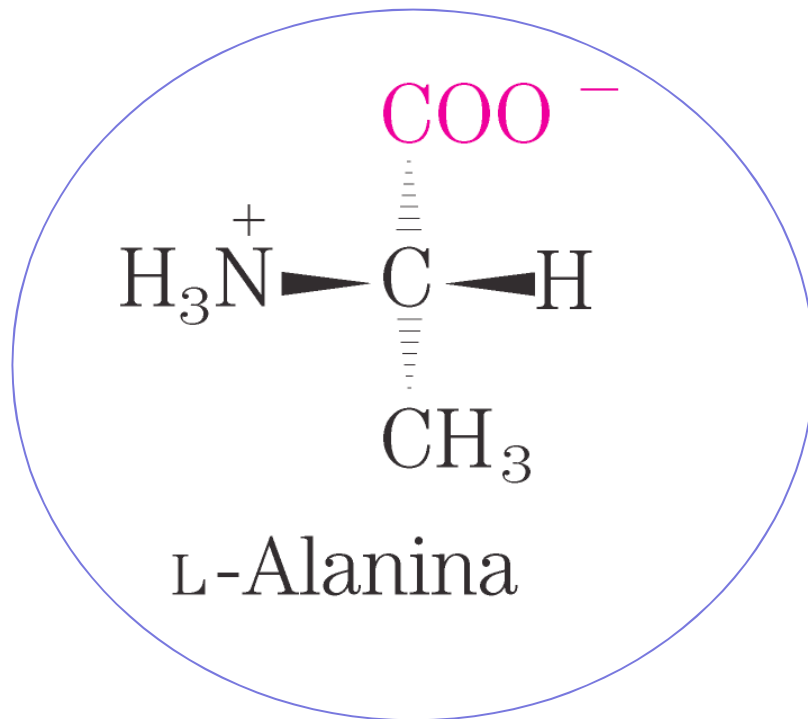
Nel nostro organismo solo le forme cerchiare: D-zuccheri e L-aminoacidi



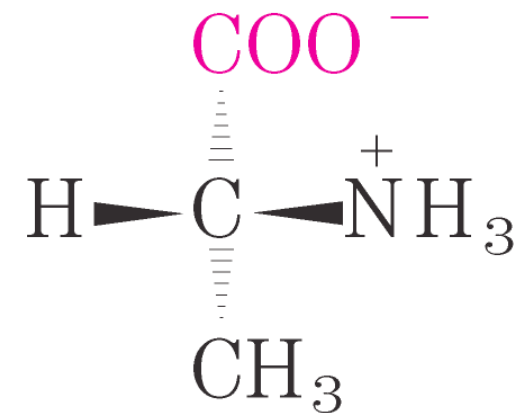
L-Gliceraldeide



D-Gliceraldeide



L-Alanina



D-Alanina

AMINO ACID		SIDE CHAIN	
Aspartic acid	Asp	D	negative
Glutamic acid	Glu	E	negative
Arginine	Arg	R	positive
Lysine	Lys	K	positive
Histidine	His	H	positive
Asparagine	Asn	N	uncharged polar
Glutamine	Gln	Q	uncharged polar
Serine	Ser	S	uncharged polar
Threonine	Thr	T	uncharged polar
Tyrosine	Tyr	Y	uncharged polar

POLAR AMINO ACIDS
 (hydrophilic)

AMINO ACID		SIDE CHAIN	
Alanine	Ala	A	nonpolar
Glycine	Gly	G	nonpolar
Valine	Val	V	nonpolar
Leucine	Leu	L	nonpolar
Isoleucine	Ile	I	nonpolar
Proline	Pro	P	nonpolar
Phenylalanine	Phe	F	nonpolar
Methionine	Met	M	nonpolar
Tryptophan	Trp	W	nonpolar
Cysteine	Cys	C	nonpolar

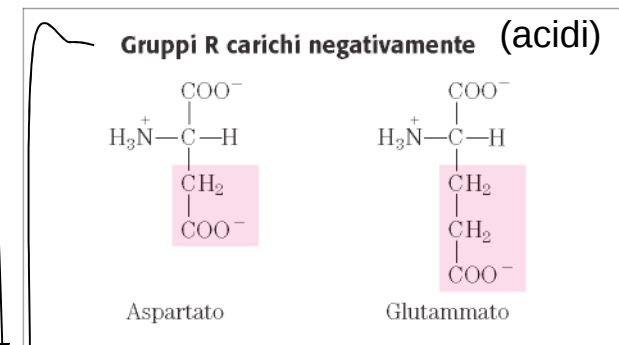
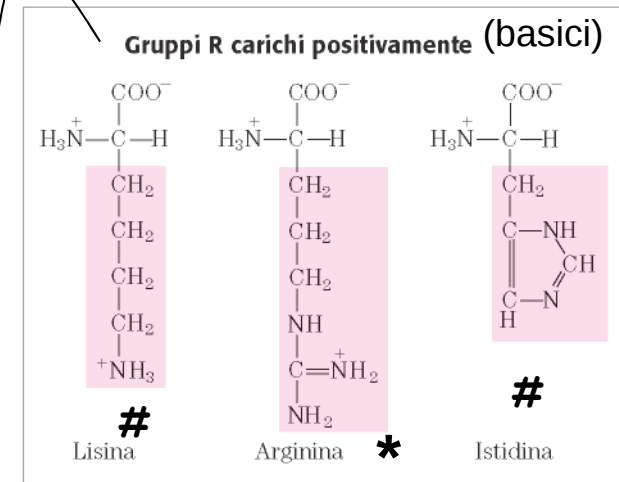
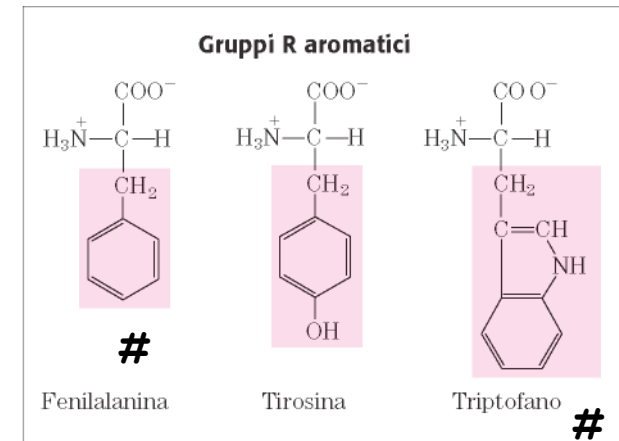
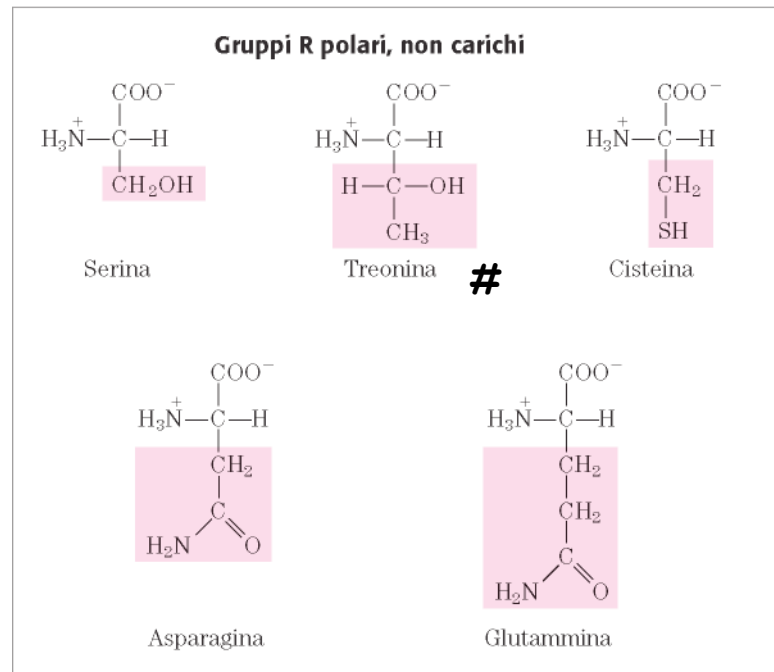
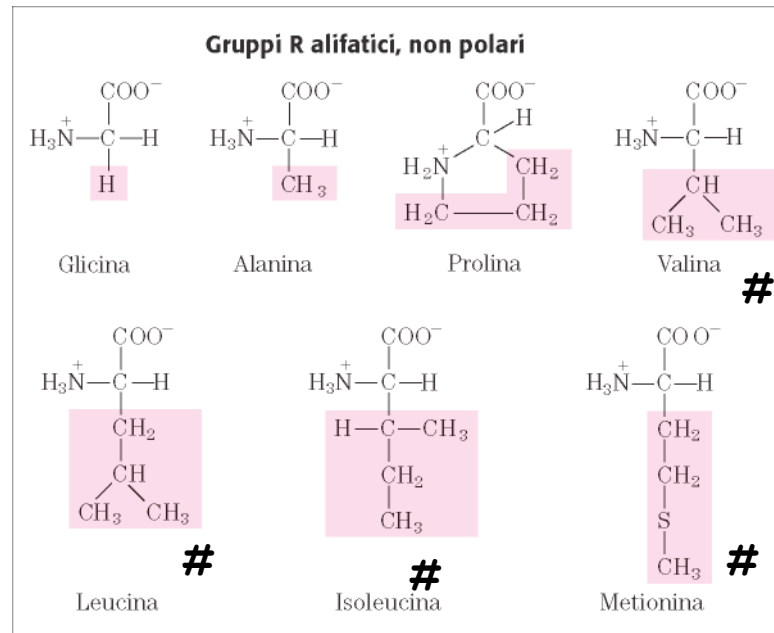
NONPOLAR AMINO ACIDS
 (hydrophobic)

= Aminoacidi Essenziali

* nel bambino



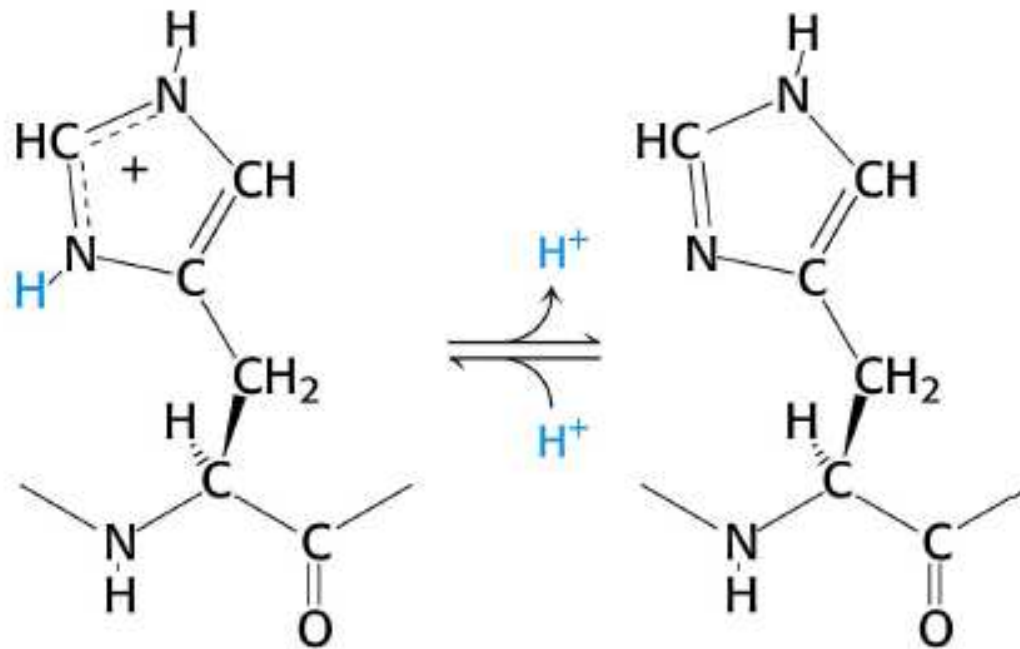
Kwashiorkor
(particolare forma
di malnutrizione
proteica, *cala la
pressione oncotica
e quindi liquido
esce dai vasi*)



Alcuni aa hanno proprietà acido-base

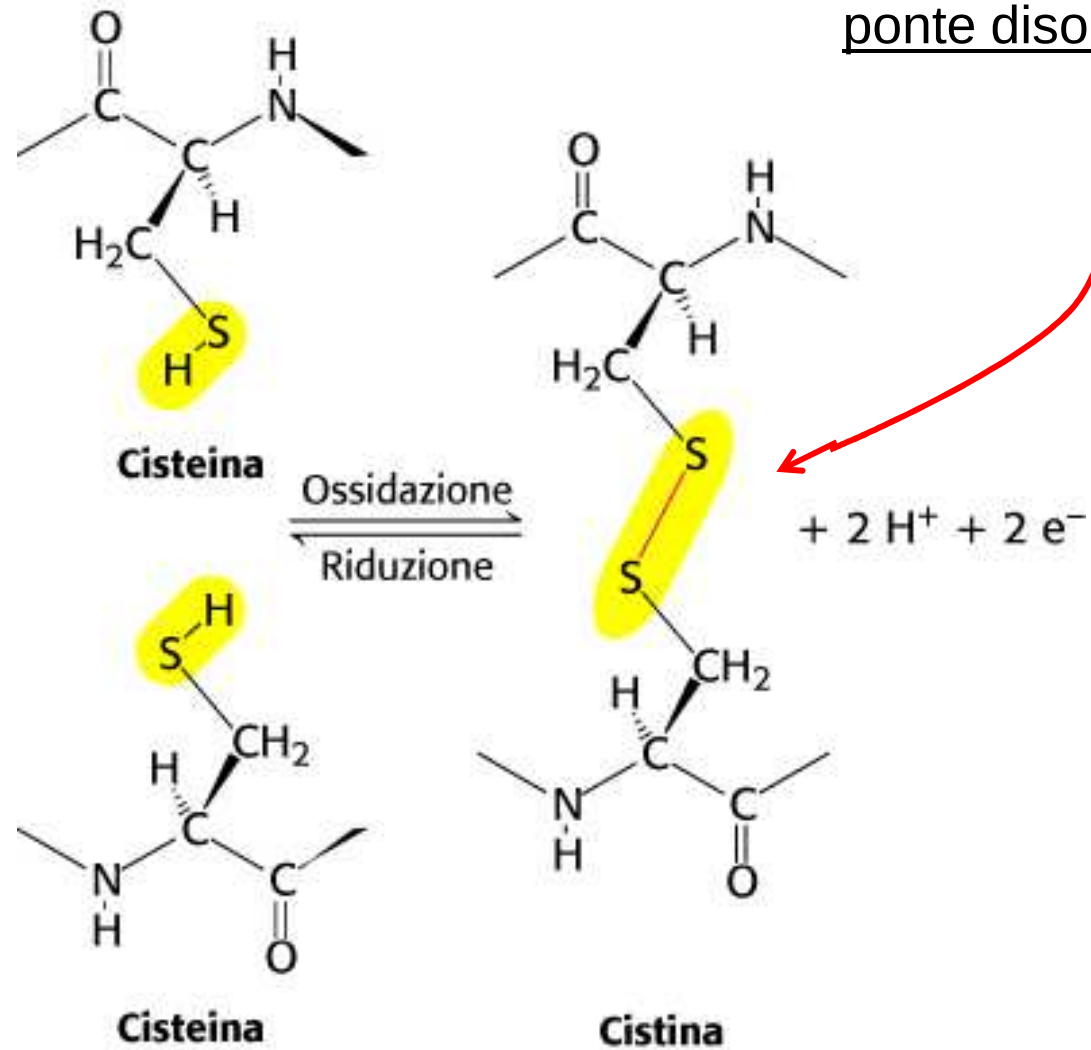
Ionizzazione della Istidina

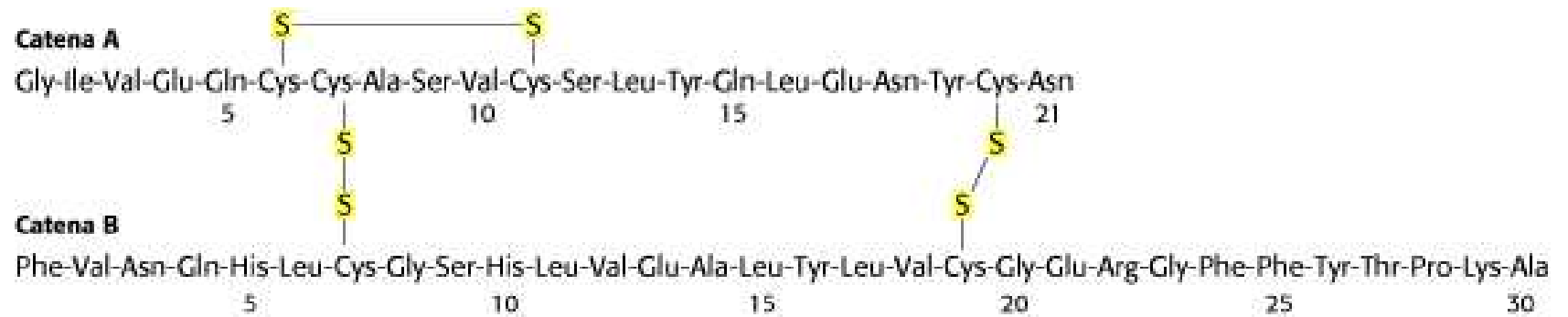
Uno degli aa polari basici



- L'istidina può accettare e cedere protoni a valori di pH fisiologici
- Responsabile della proprietà tampone delle proteine per. es. dell'emoglobina

Nelle proteine si chiama
ponte disolfuro

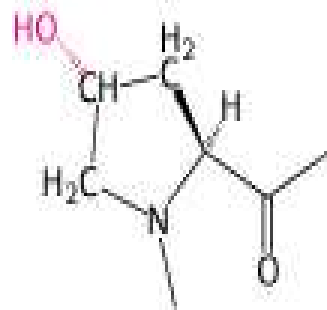




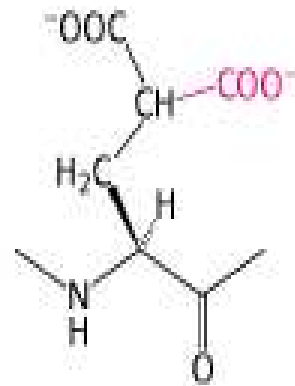
INSULINA

Principale ormone ipoglicemizzante, deficitario nel DIABETE

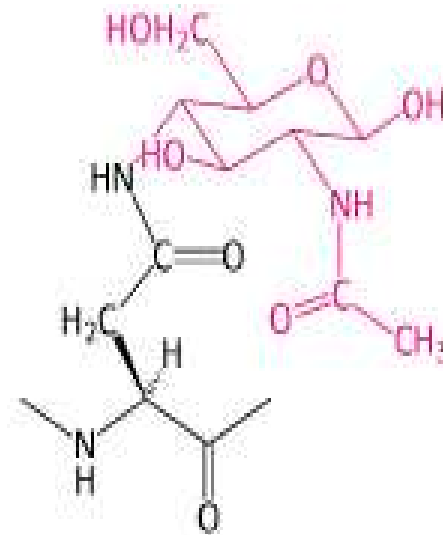
Aminoacidi modificati



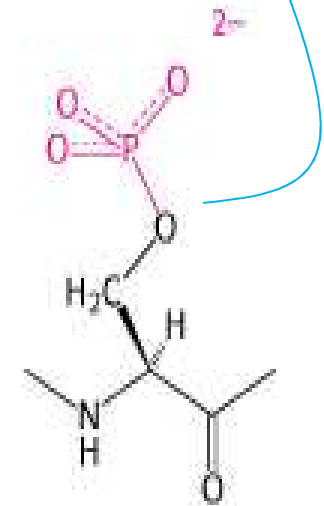
Idrossiprolina



γ-Carbossiglutamato



Addotto
asparagina-carboidrato

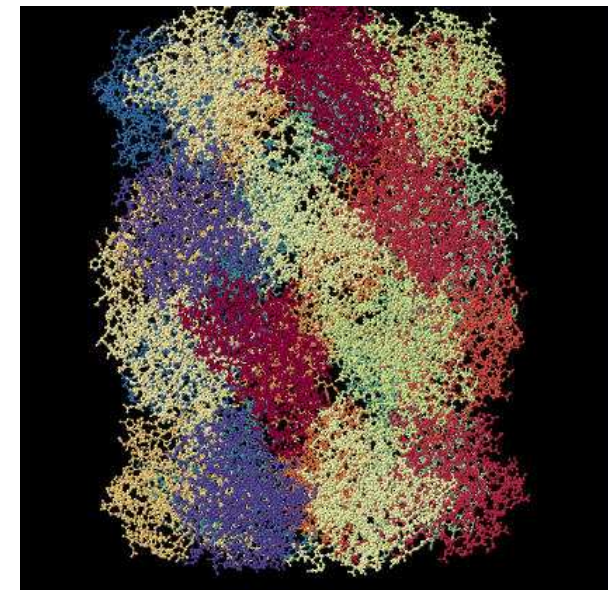


Fosfoserina

Legame
fosfoestere tra
acido fosforico e
l'OH (il gruppo
alcolico della
serina)

2-

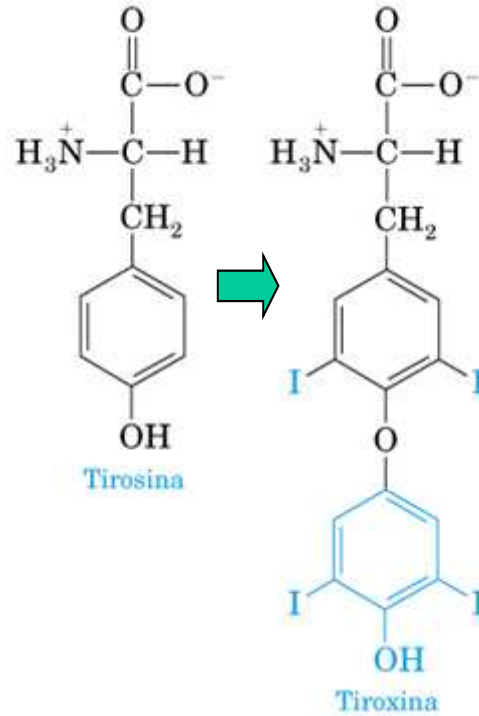
La fosforilazione è la regolazione covalente più comune
ma ve ne sono altre: acetilazioni, glicosilazioni,
attacco di lipidi o addirittura piccole proteine come
l'ubiquitina, che segnala che la proteina è da demolire
(all'interno del proteasoma,
grosso complesso proteico)



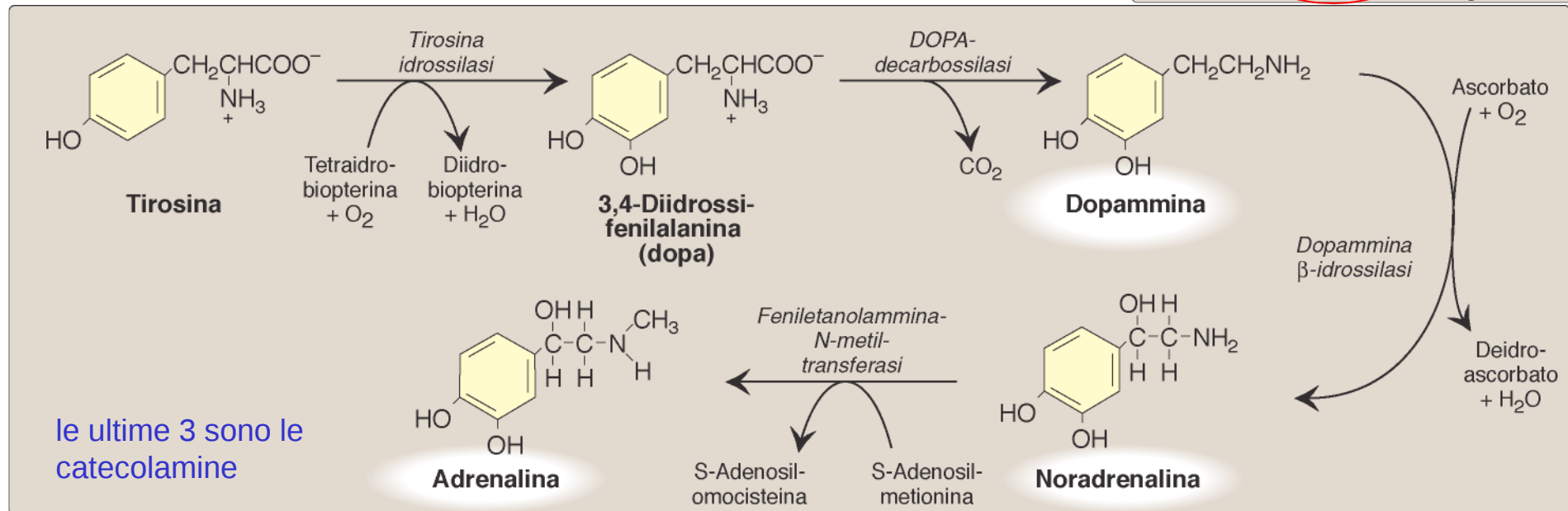
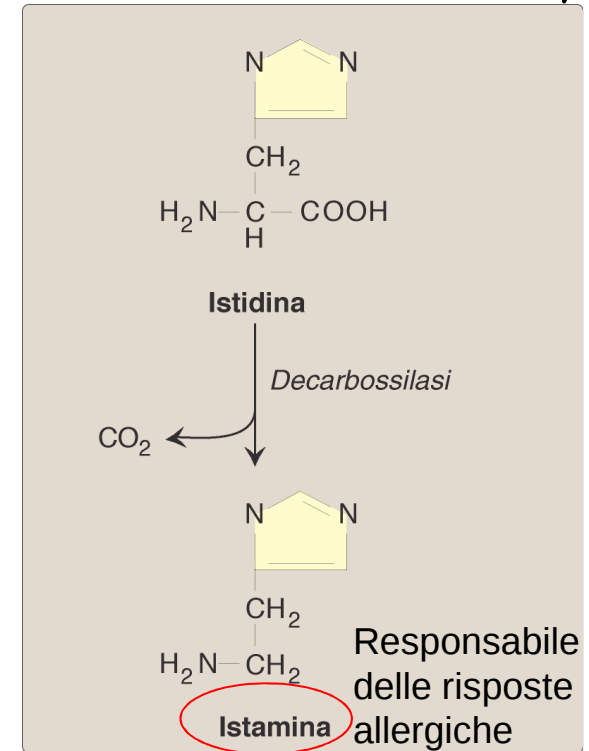
Gli aminoacidi non solo entrano nella costituzione delle proteine ma sono anche precursori di altri composti

Molti ormoni, neurotrasmettitori e mediatori chimici derivano da aminoacidi,

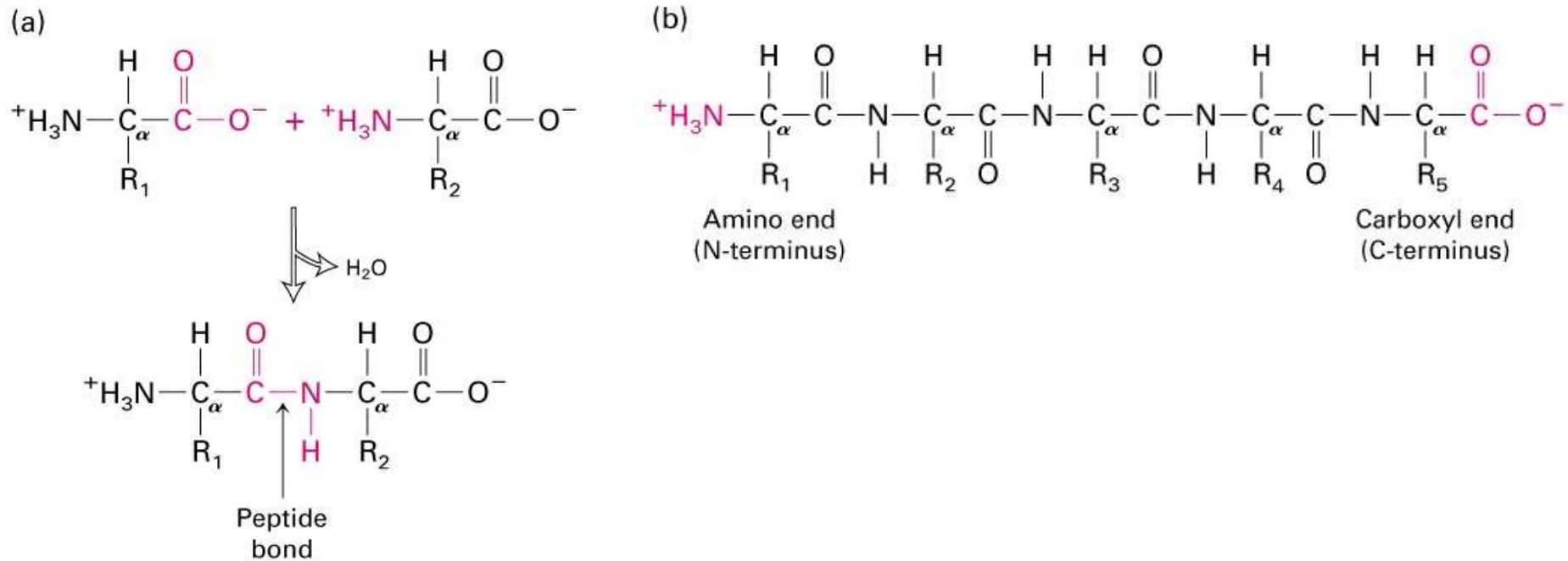
per es. gli ormoni tiroidei



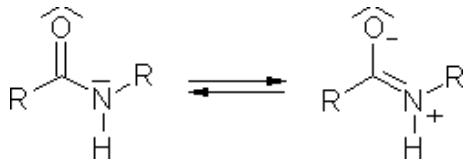
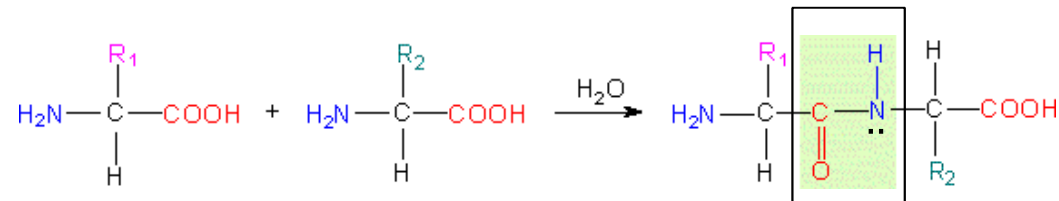
o neurotrasmettitori



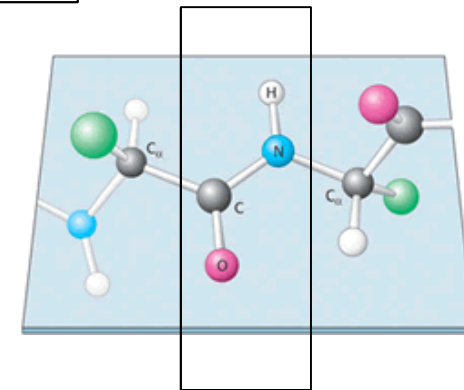
I legami peptidici uniscono gli aminoacidi in catene lineari



Peptide bond



Double bond character of
the peptide bond

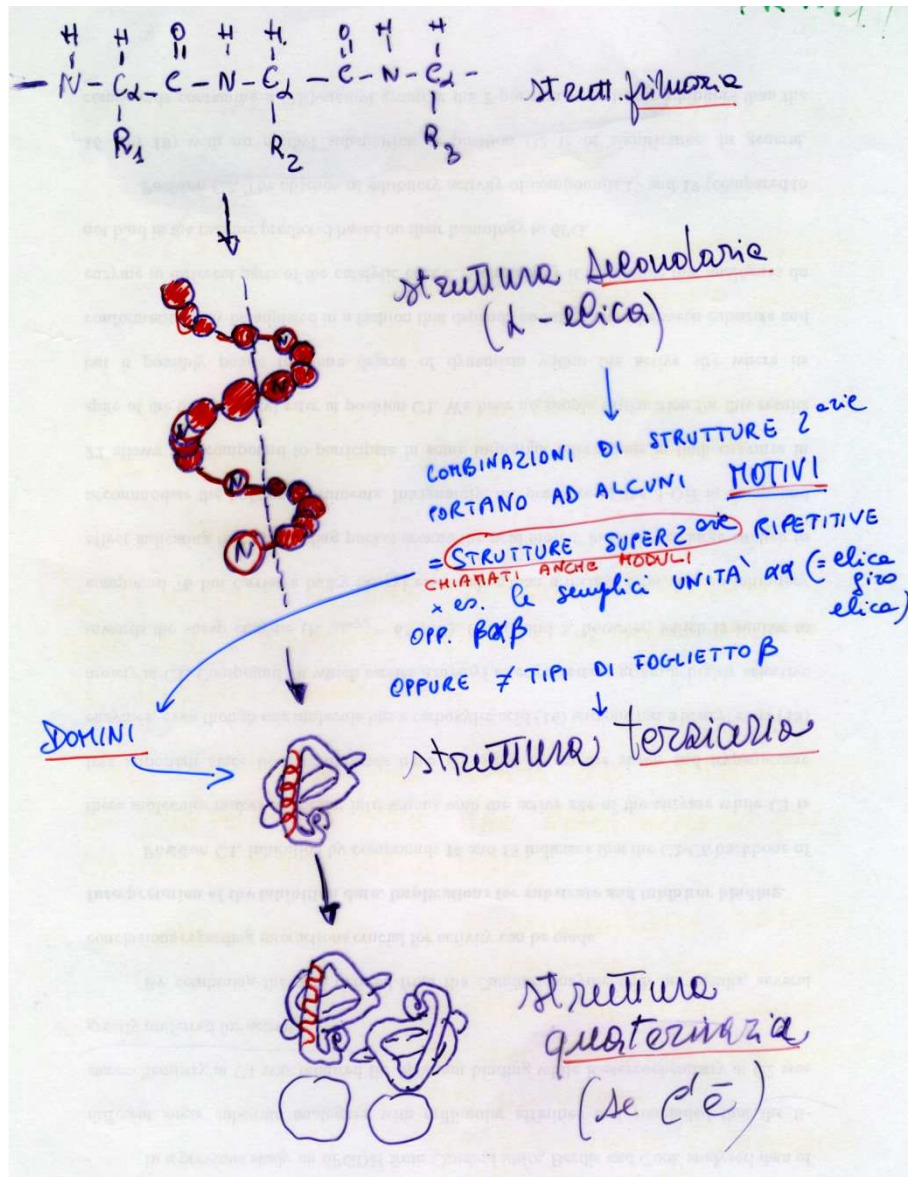


The peptide bond is planar

Peptide	~ 2-10 amino acids
Polypeptide	~ 10-50 amino acids
Protein	~ 50- amino acids

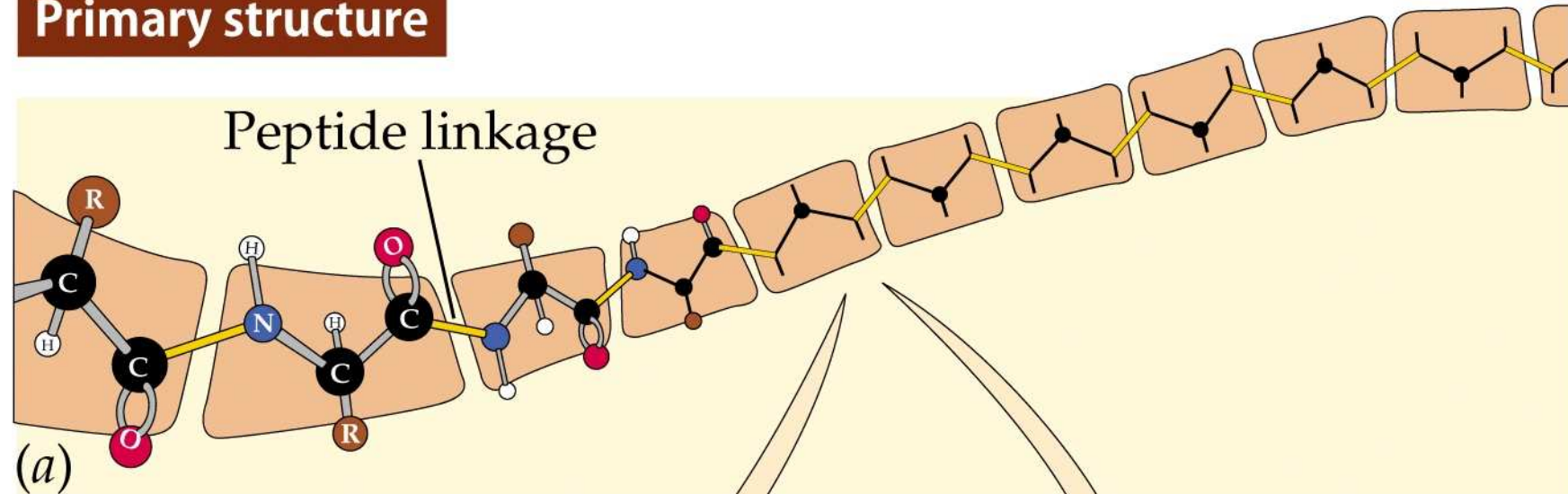
2 angles freely rotatable
1 is fixed

Quattro livelli di struttura determinano la forma di una proteina

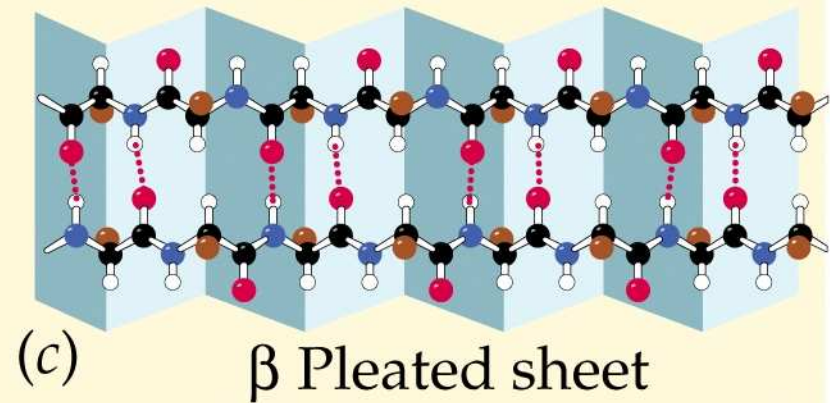
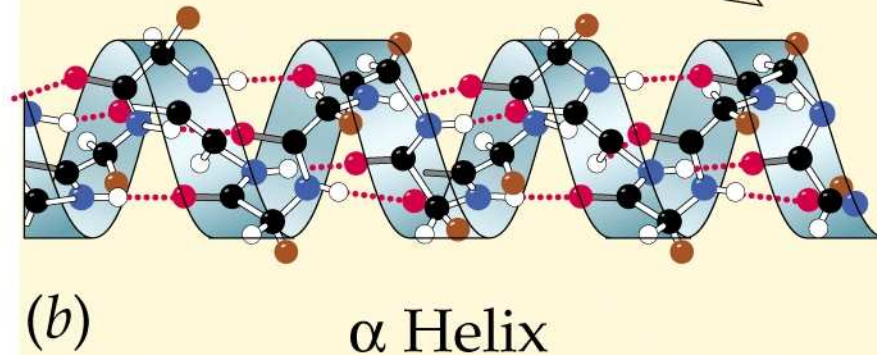


- Primaria: la sequenza lineare degli amino acidi
- Secondaria: l'organizzazione di parti di una catena polipeptidica (esempio: l' α elica o il foglietto β)
- Terziaria: la struttura tridimensionale completa di una catena polipeptidica
- Quaternaria: l'associazione di due o più polipeptidi in una struttura complessa multi-subunità

Primary structure



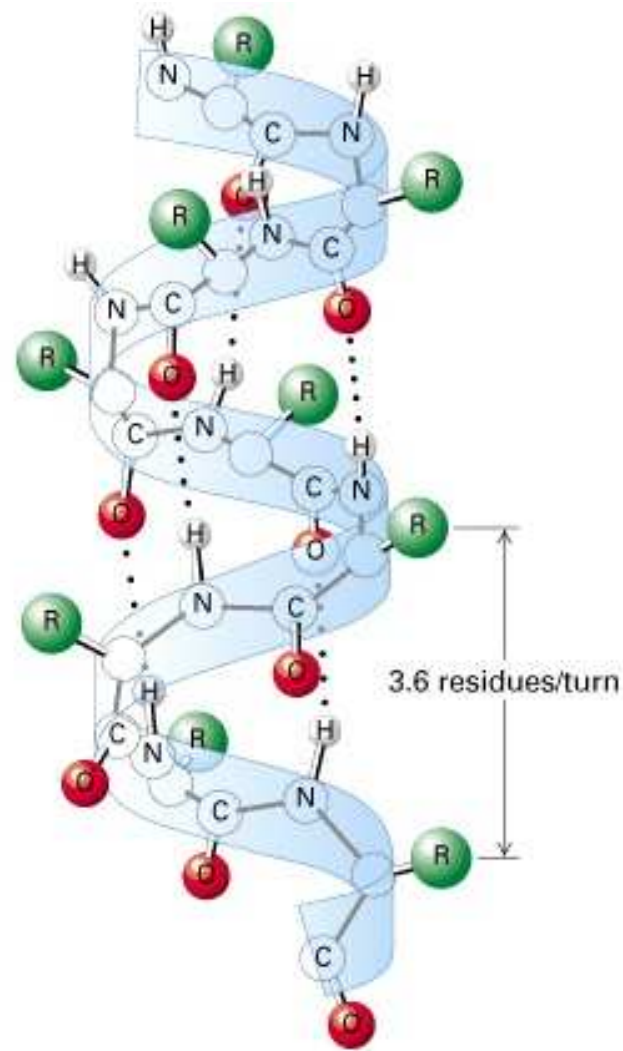
Secondary structure



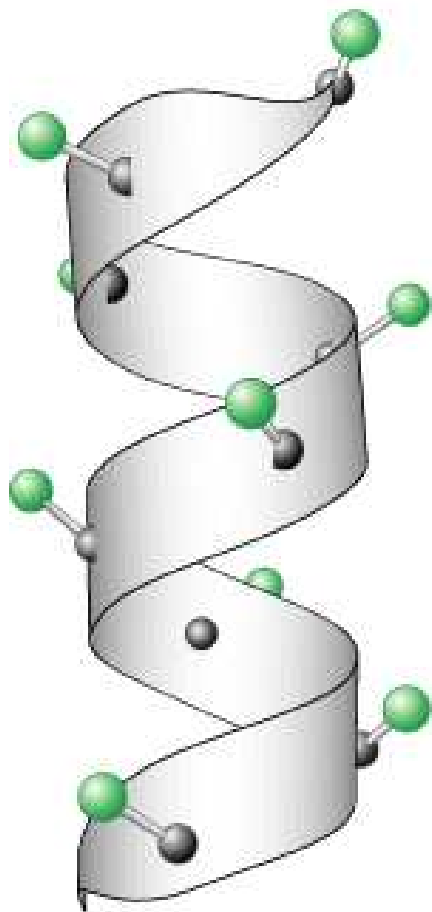
Foglietto β pieghettato

- Le strutture secondarie sono mantenute da legami idrogeno tra atomi di residui aminoacidici, abbastanza vicini nella sequenza
- Sono strutture regolari e ripetitive.

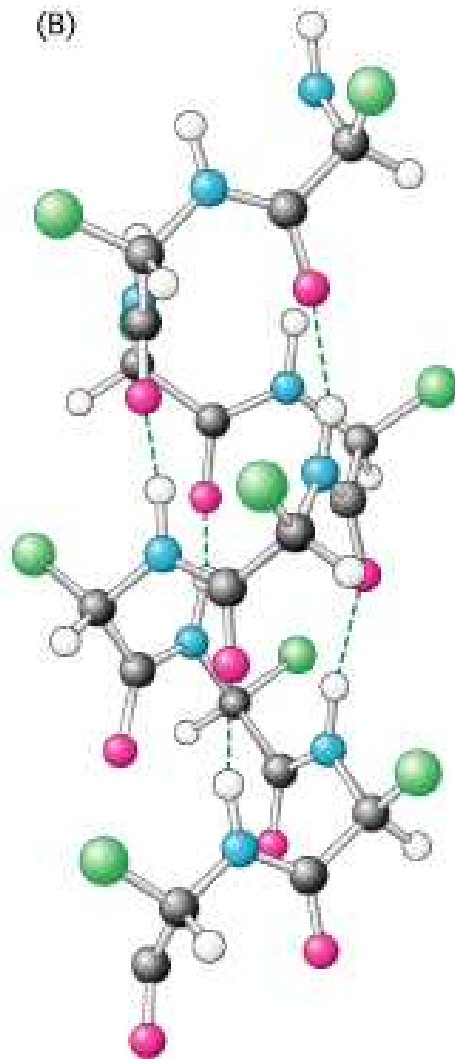
Strutture secondarie: l' α elica



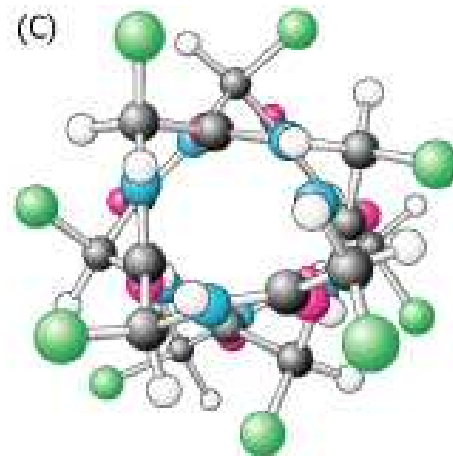
(A)



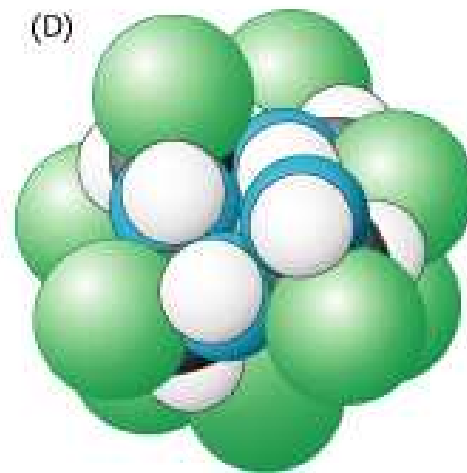
(B)



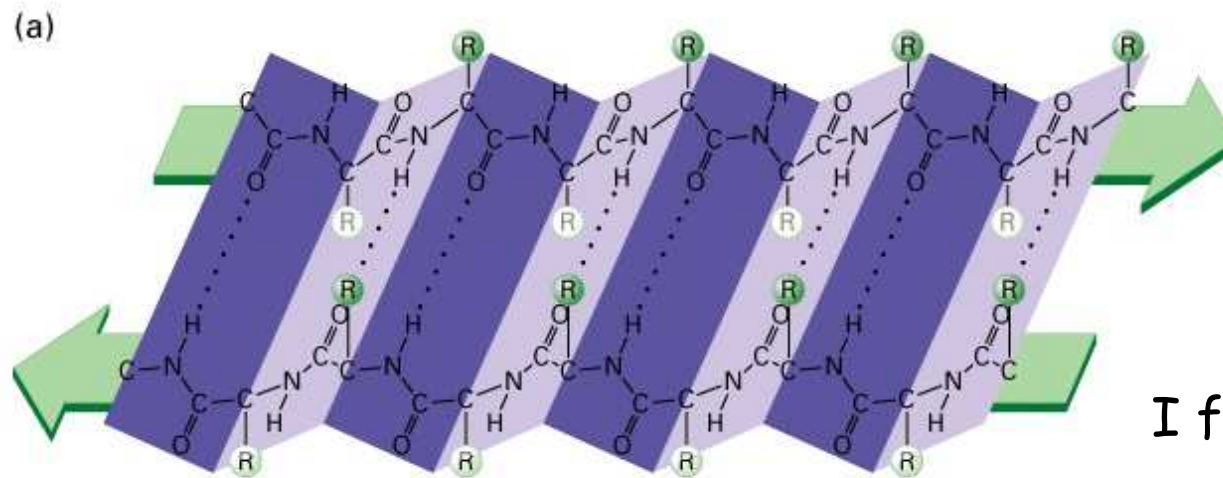
(C)



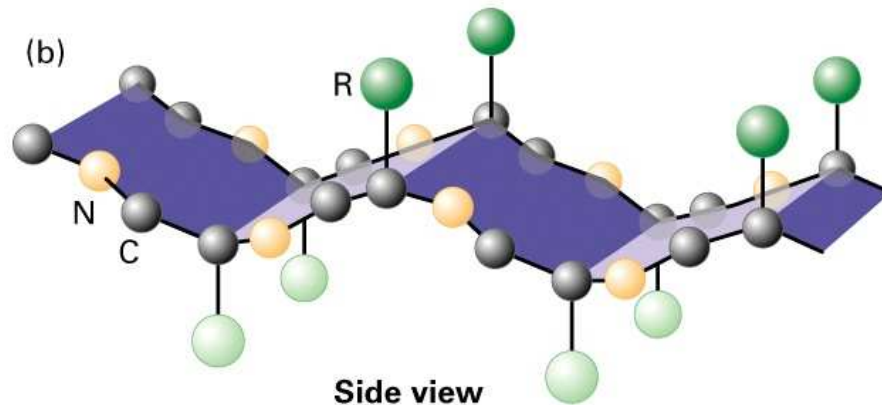
(D)



Strutture secondarie: il foglietto beta (pieghettato)



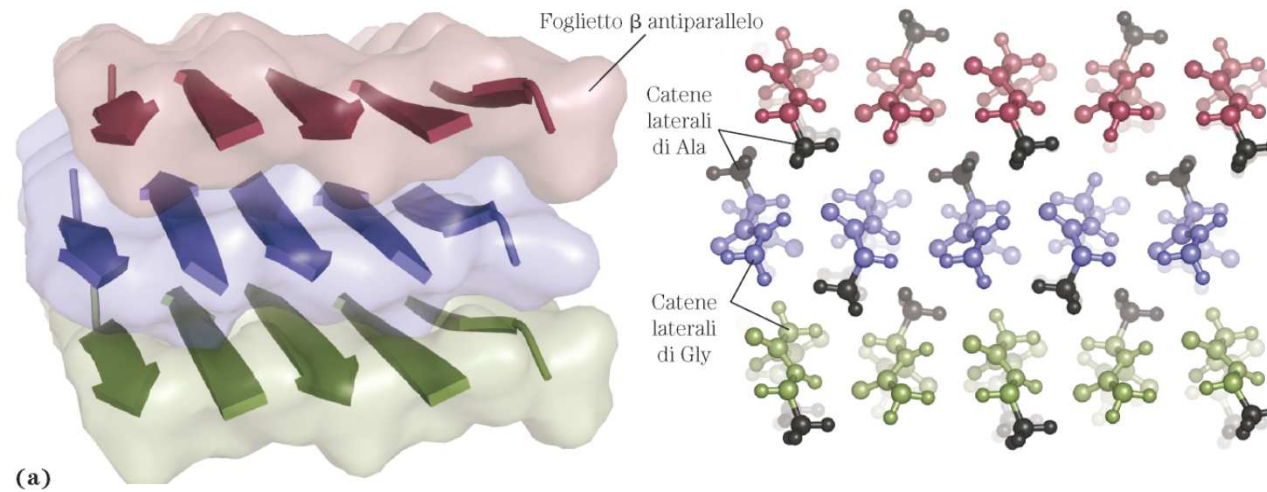
Face view



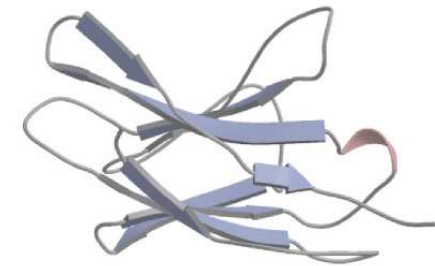
Side view

I fili beta si avvicinano a formare foglietti beta (β) stabilizzati da leg. H tra i gruppi carbonilici e amminici appartenenti a fili diversi

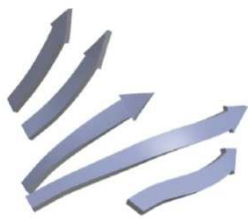
I foglietti beta possono sovrapporsi stabilizzati da interazioni di van-der-Waals tra foglietti diversi, **come nella fibroina della seta**



oppure **nelle proteine globulari come le immunoglobuline** si trova, nella parte variabile, il **motivo beta-sandwich**



Altri tipi di motivi beta



Foglietto β avvitato

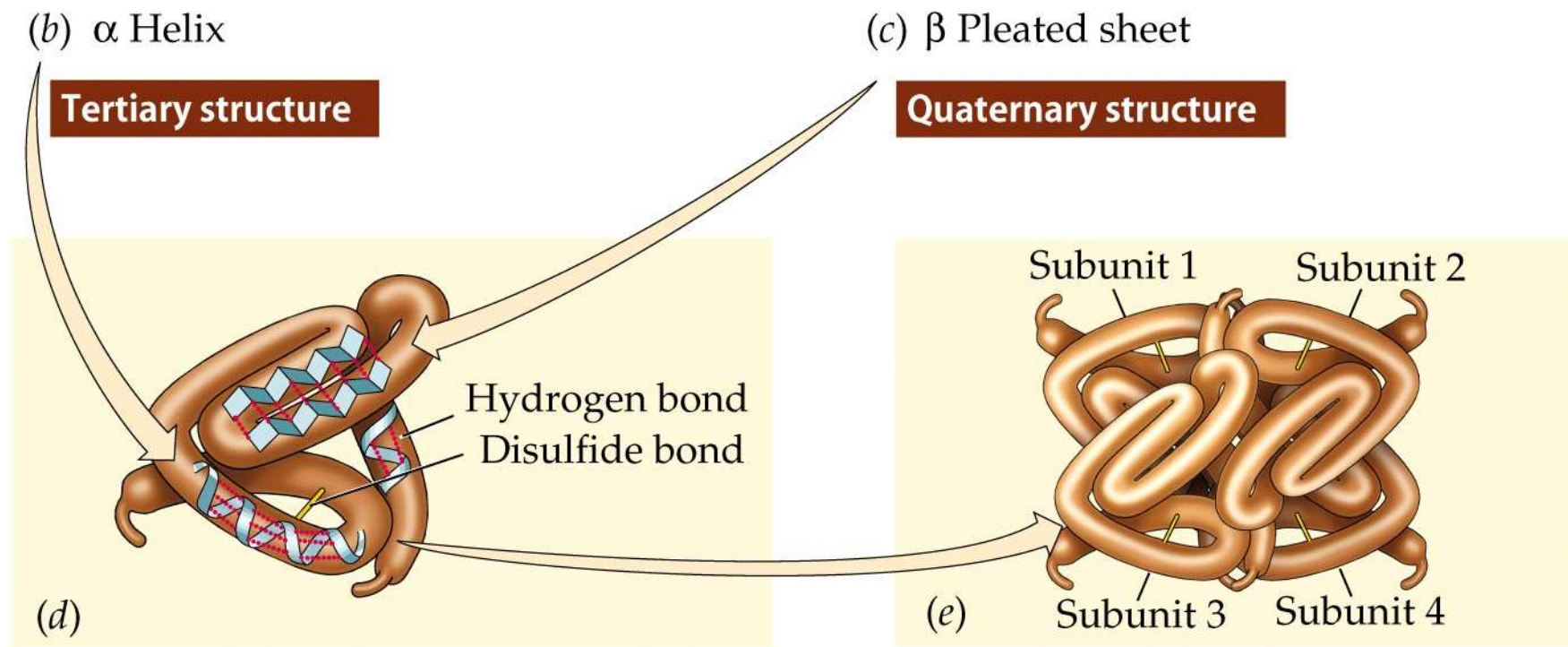


(b)

Barile β

nei segmenti dove non è regolare la struttura secondaria è chiamata ad avvolgimento casuale (random coil)

La struttura terziaria è generata dal ripiegamento e dalla conformazione della catena polipeptidica
segmenti distanti di proteina nella strutt. primaria possono essere a contatto tra loro nella strutt. terziaria



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

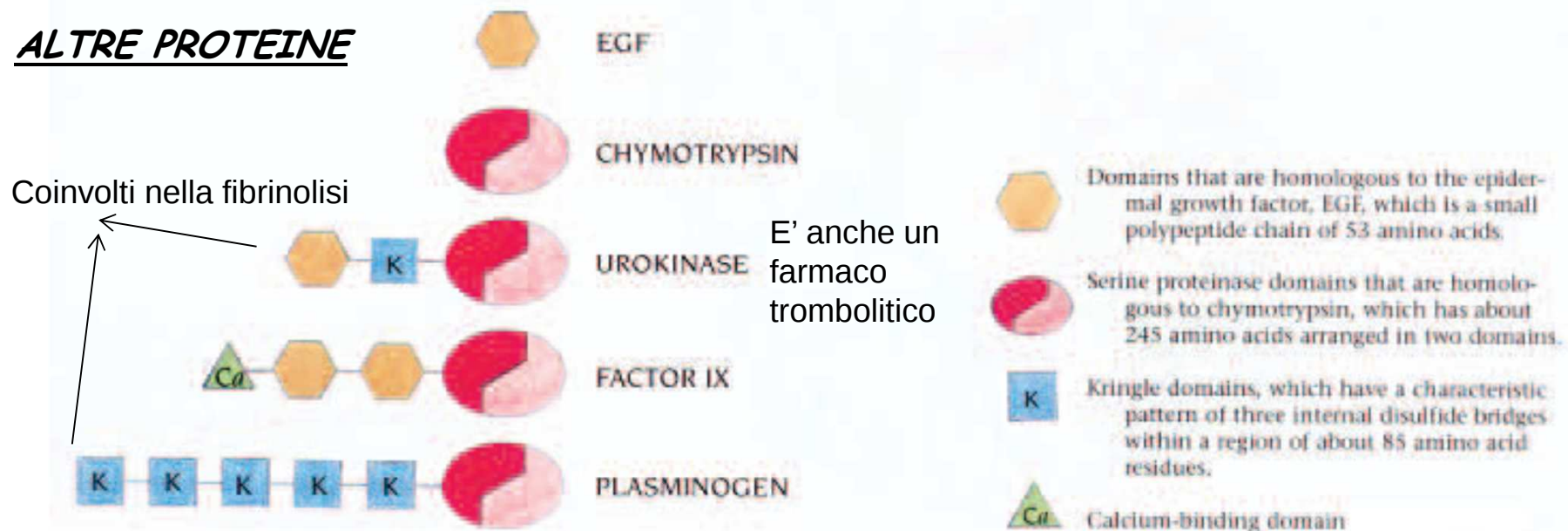
La struttura quaternaria è l'organizzazione di polipeptidi in un'unica unità funzionale che consiste di più di una subunità polipeptidica.

DOMINI STRUTTURALI nelle prot. Globulari = unità compatte, di solito in grado di ripiegarsi stabilmente in soluzione, come entità indipendenti all'interno della struttura terziaria, data da + zone di strutt. secondaria, ravvicinate in modo che il cuore del dominio sia idrofobico,

spesso al dominio si associa una particolare funzione, si può allora chiamare **MODULO**

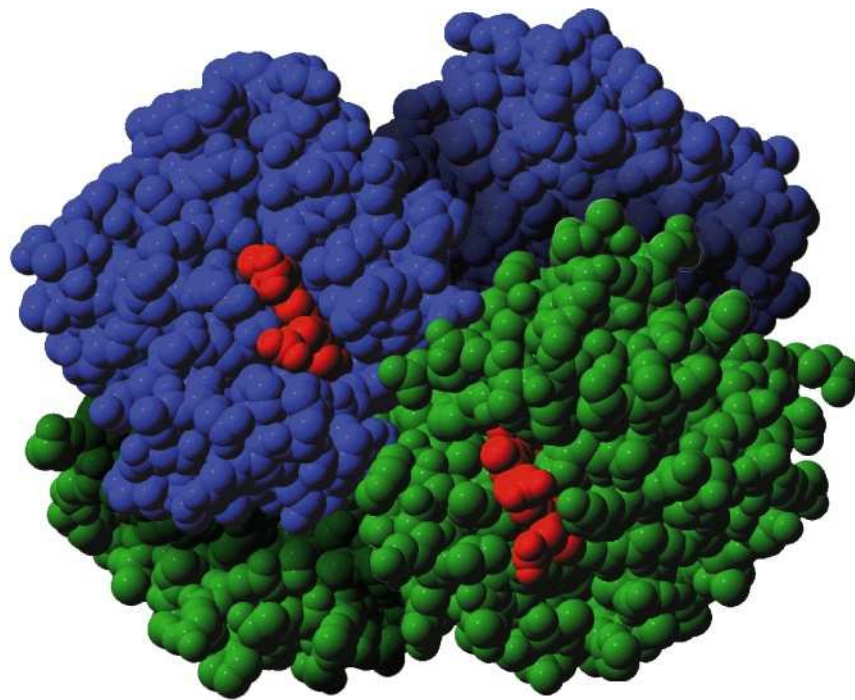
ALCUNE PROTEINE MOLTO
GRANDI POSSONO AVERE
+MODULI CARATTERISTICI DI
ALTRE PROTEINE

Le **proteine multi dominio** probabilmente si sono evolute dalla fusione di geni che un tempo codificavano x proteine separate

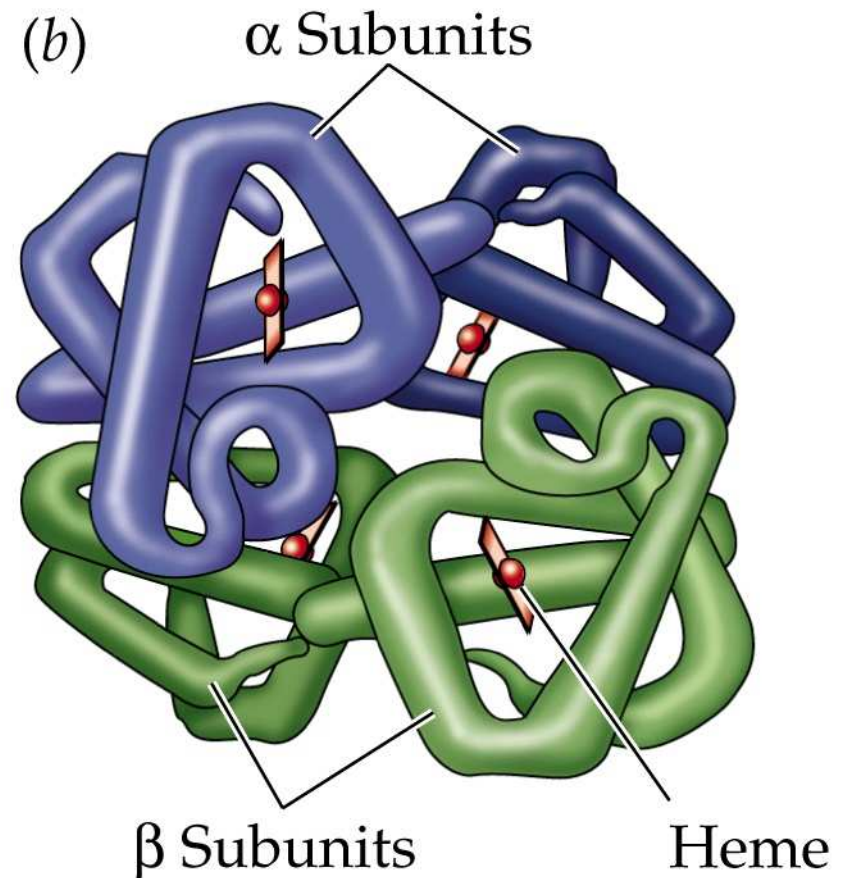


Rappresentazioni grafiche differenti della stessa proteina

(a)



(b)



PROTEINE CONIUGATE

Le proteine che hanno un gruppo prostetico o un cofattore legato

GLICOPROTEINE: enzimi, anticorpi, molecole di riconoscimento e recettori, supporti extracellulari.

Tutte le proteine localizzate sulla superficie cellulare e negli spazi intercellulari sono **GLICOPROTEINE**.

I gruppi carboidratici, a causa dei molti siti in grado di formare legami idrogeno, ne aumentano la stabilità conformazionale; conferiscono resistenza all'attacco enzimatico; forniscono gruppi specifici, riconoscibili dai ligandi.

LIOPROTEINE: moltissime immerse nelle membrane lipidiche, anche nella membrana plasmatica, dove il gruppo lipidico funge da ancora per la proteina.

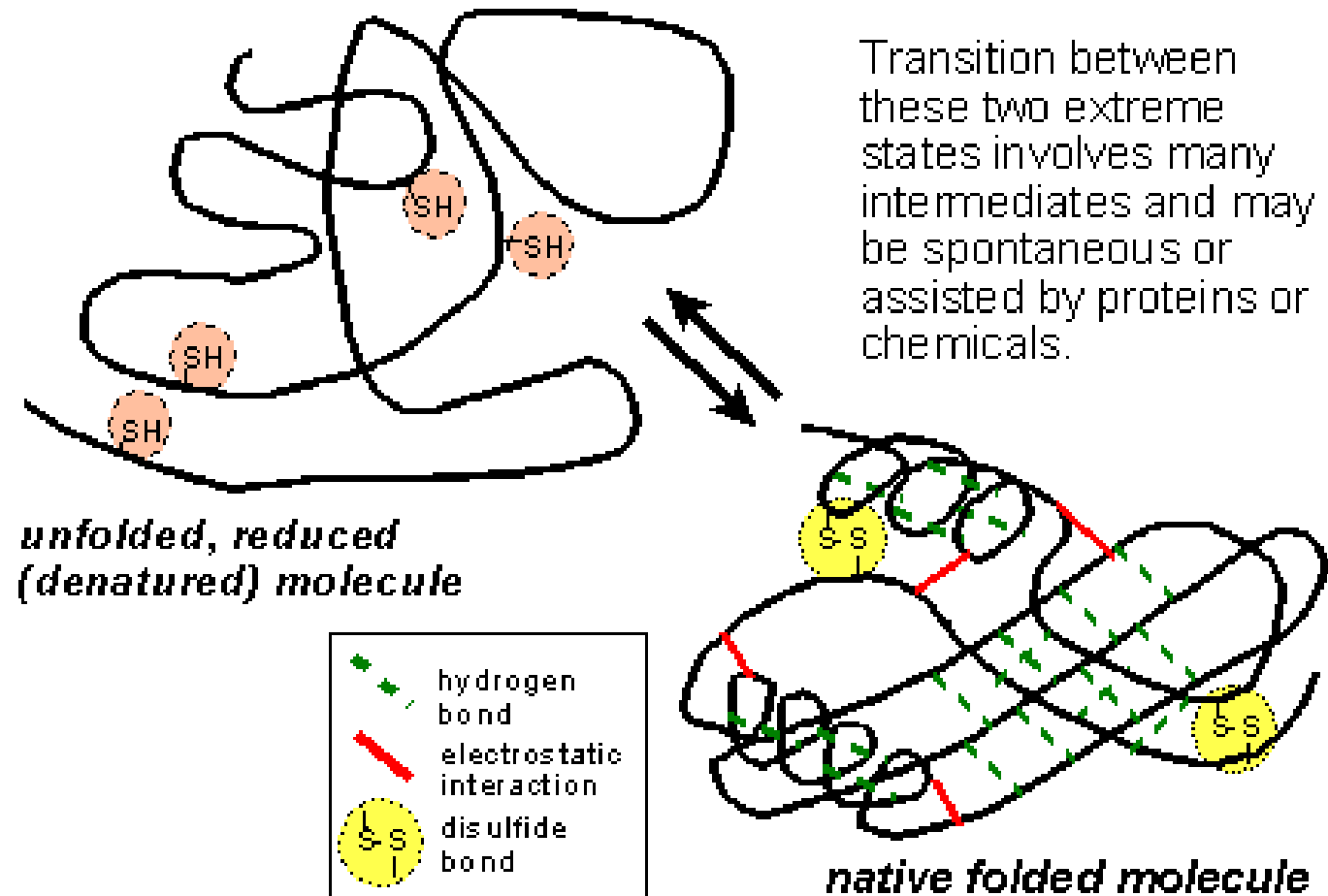
METALLOPROTEINE: spesso la loro presenza è necessaria per l'attività degli enzimi.

FLAVOPROTEINE: contenenti strettamente legato il coenzima FAD

EME-PROTEINE

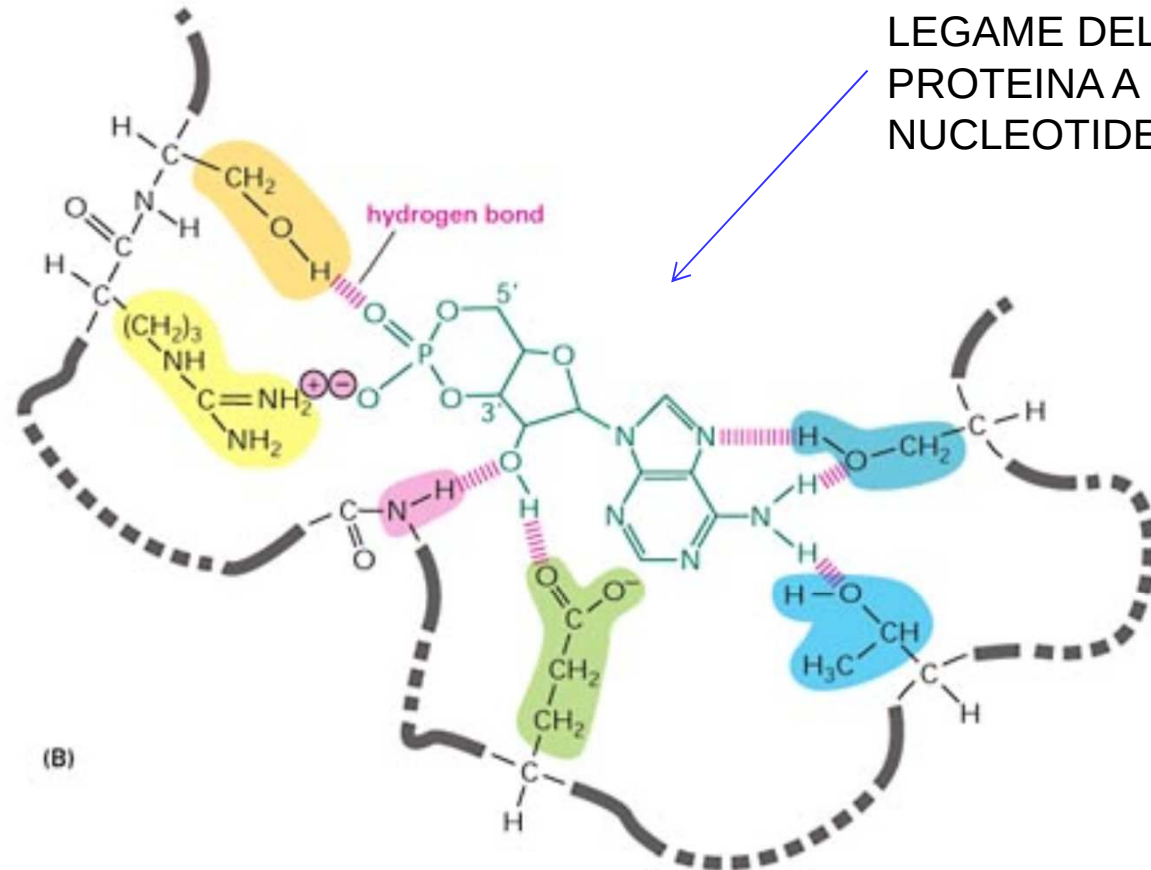
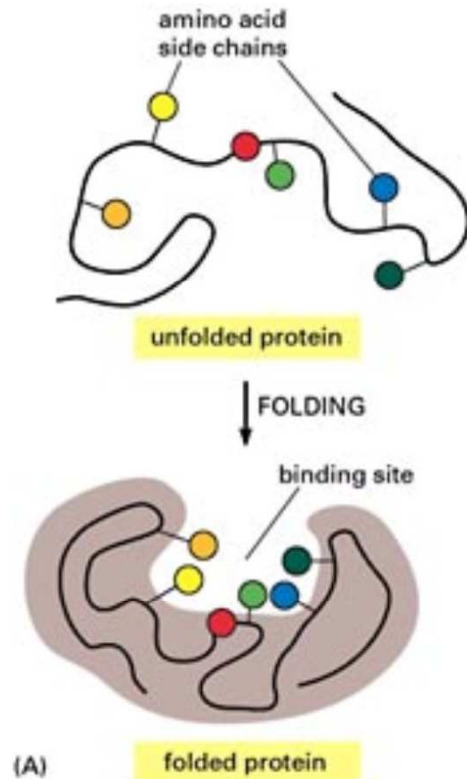
Una catena polipeptidica appena sintetizzata deve conformarsi,
(cosiddetto *folding*) e, spesso, subire modificazioni chimiche per generare
la proteina finale

Unfolding and refolding of a polypeptide



Anche interazioni idrofobiche e legami deboli di Van Der Waals sono coinvolti nella formazione della struttura terziaria

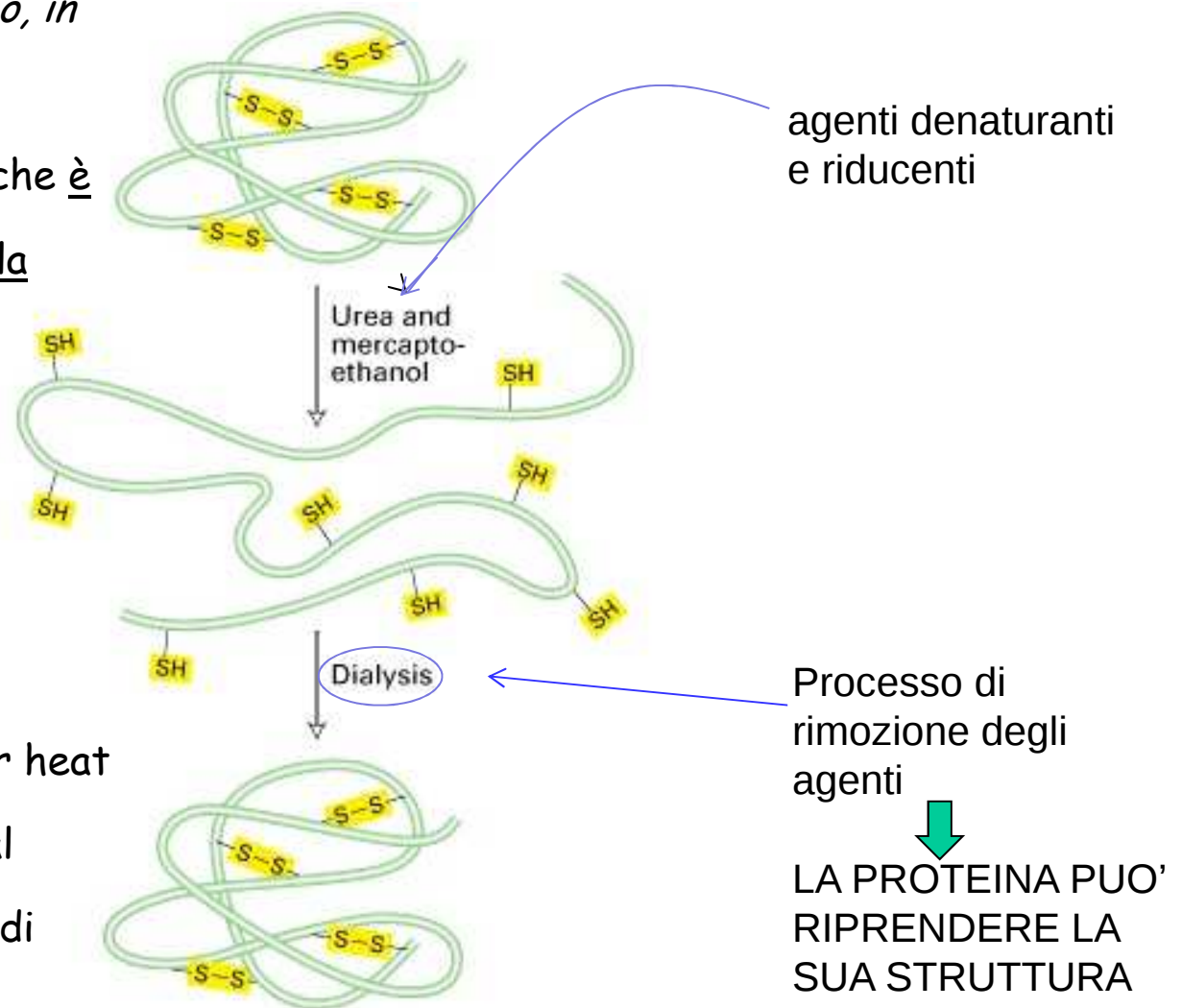
Legami coinvolti anche nella funzione per es. di legame di una molecola



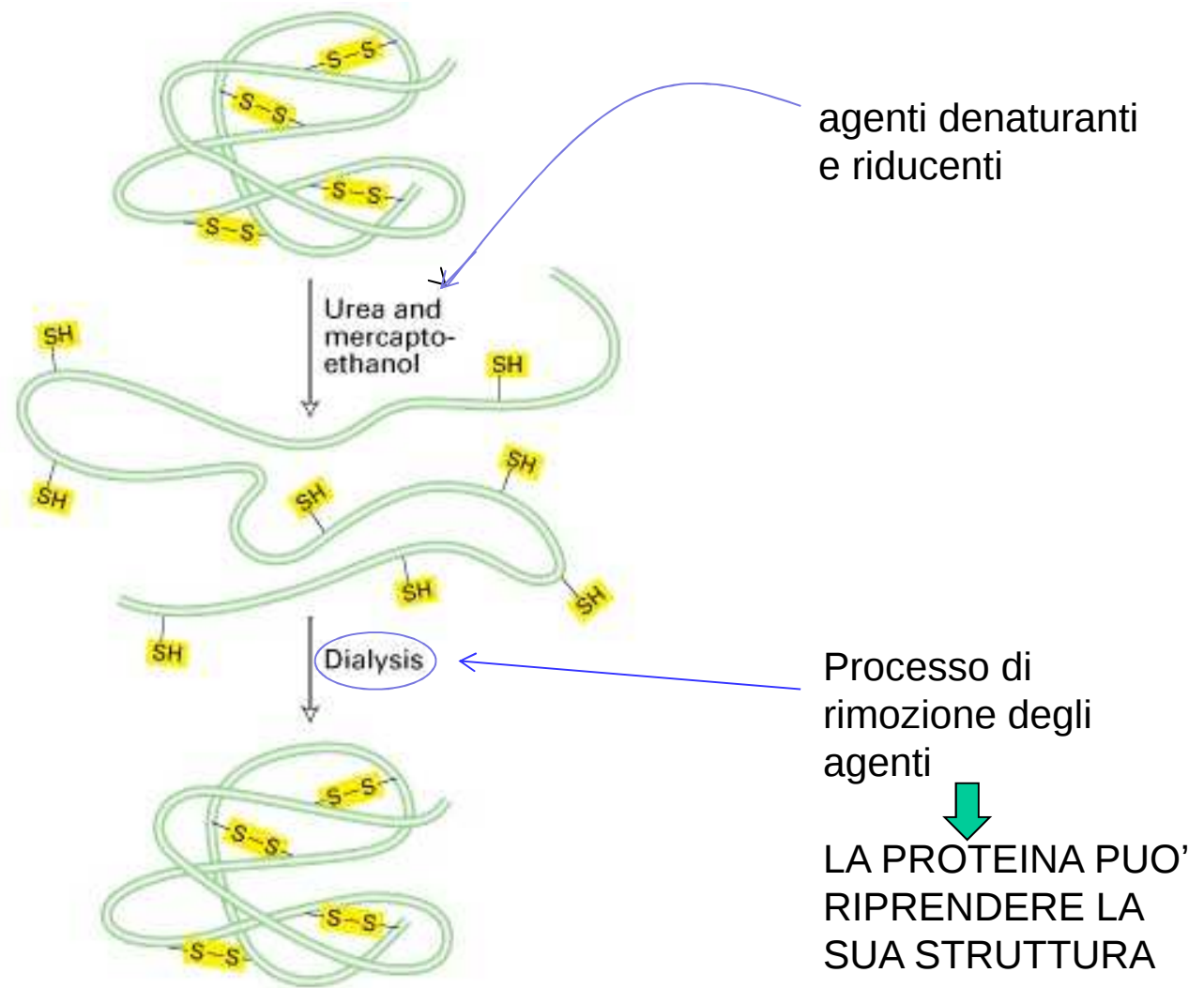
L'informazione per il "folding" della proteina è contenuta nella sequenza

Tutti i polipeptidi con la stessa sequenza amminoacidica assumono, in condizioni standard, la stessa conformazione (lo stato nativo), che è la più stabile conformazione che la molecola può assumere, mentre è in fase di sintesi.

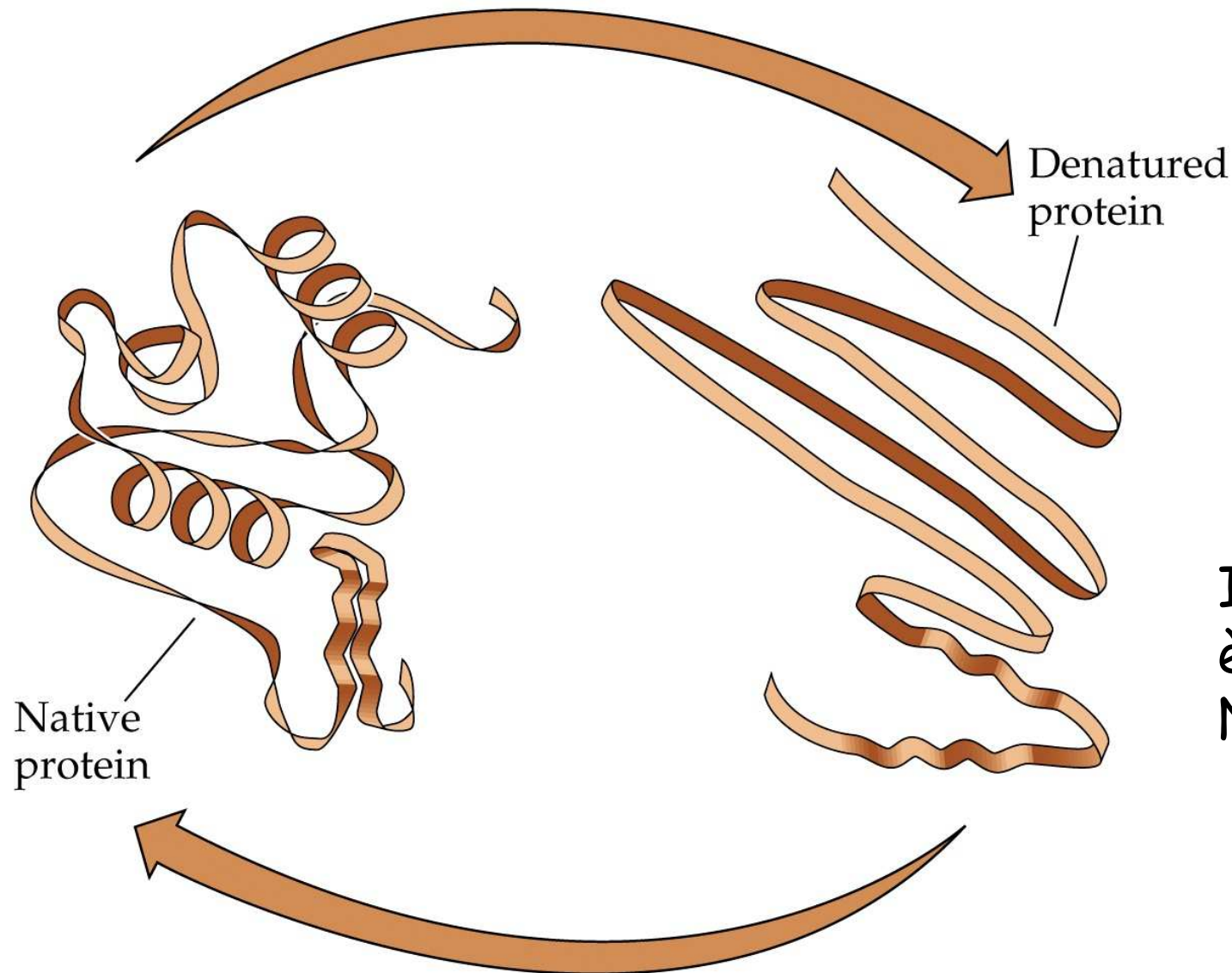
Infatti il folding comincia già durante la sintesi proteica, lo assistono proteine chiamate chaperonine e Hsp70 (hsp sta per heat shock proteins perché indotte dal calore per appunto la protezione di altre proteine)



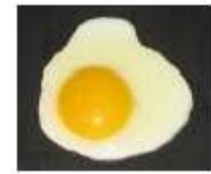
L'informazione per il "folding" della proteina è contenuta nella sequenza



Proteine denaturate al calore, con acidi, o chimici perdono la struttura terziaria e secondaria e la funzione biologica.



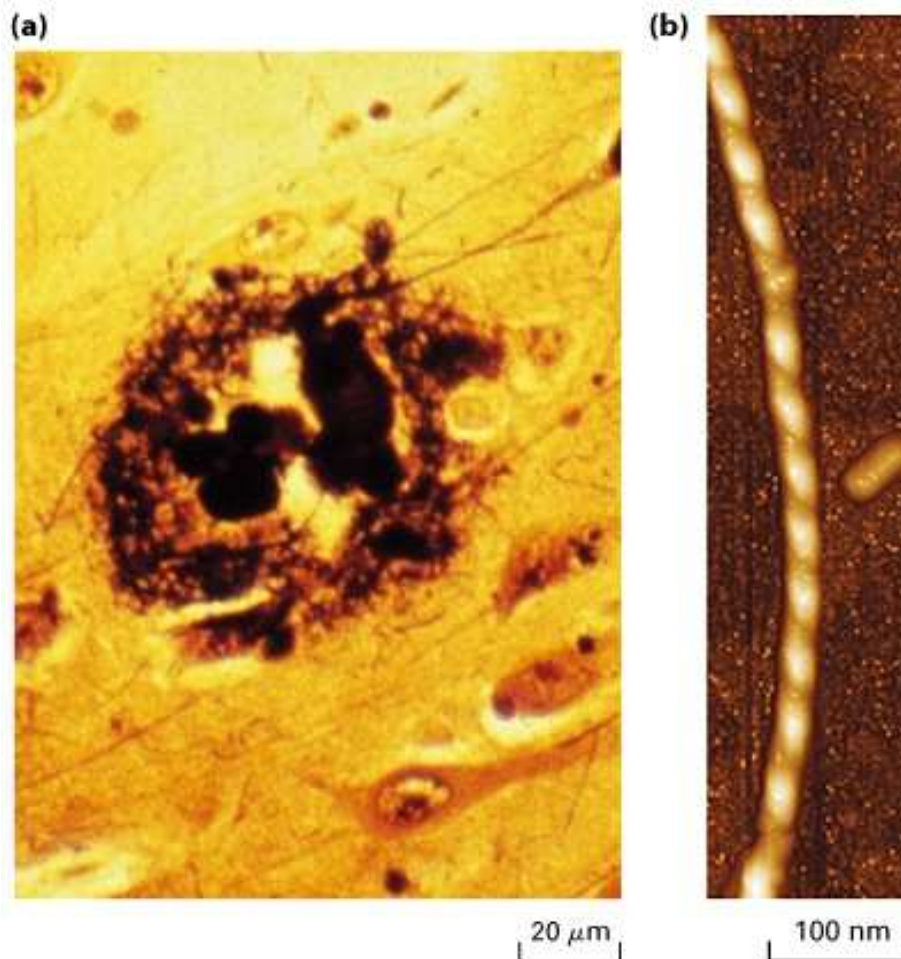
Il processo
è reversibile?
Non sempre



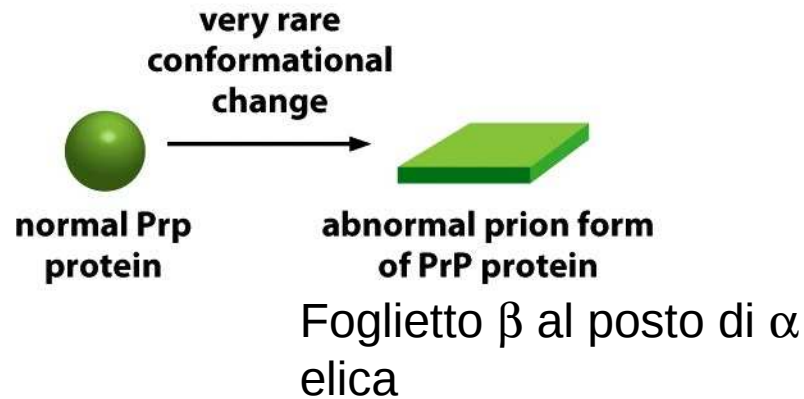
Proteine conformate in modo aberrante sono implicate nello sviluppo di patologie

Una placca amiloide nella malattia di Alzheimer è un agglomerato di filamenti proteici

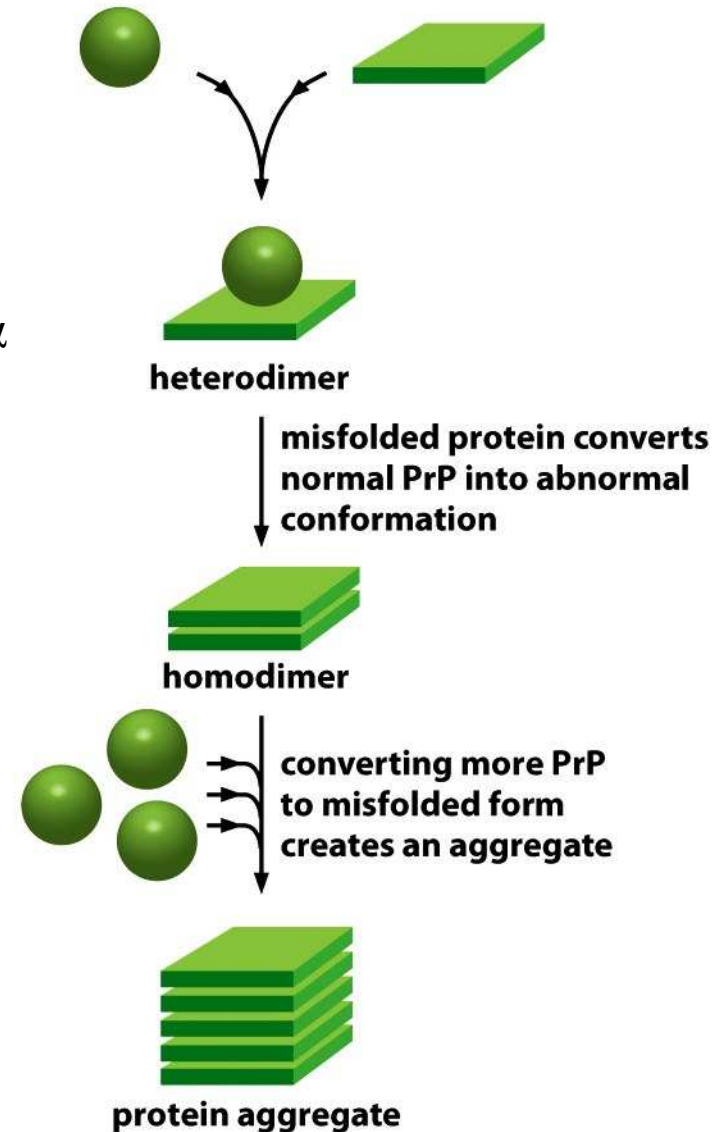
Le amiloidosi sono patologie causate dall'accumulo di amiloide



(A) prion protein can adopt an abnormal, misfolded form



(B) misfolded protein can induce formation of protein aggregates



Malattia della mucca Pazza
(encefalopatia spongiforme)
Nell'uomo malattia di Creutzfeld-Jacob

*Nelle fibrille amiloidi vi è una
prevalenza di foglietti beta*