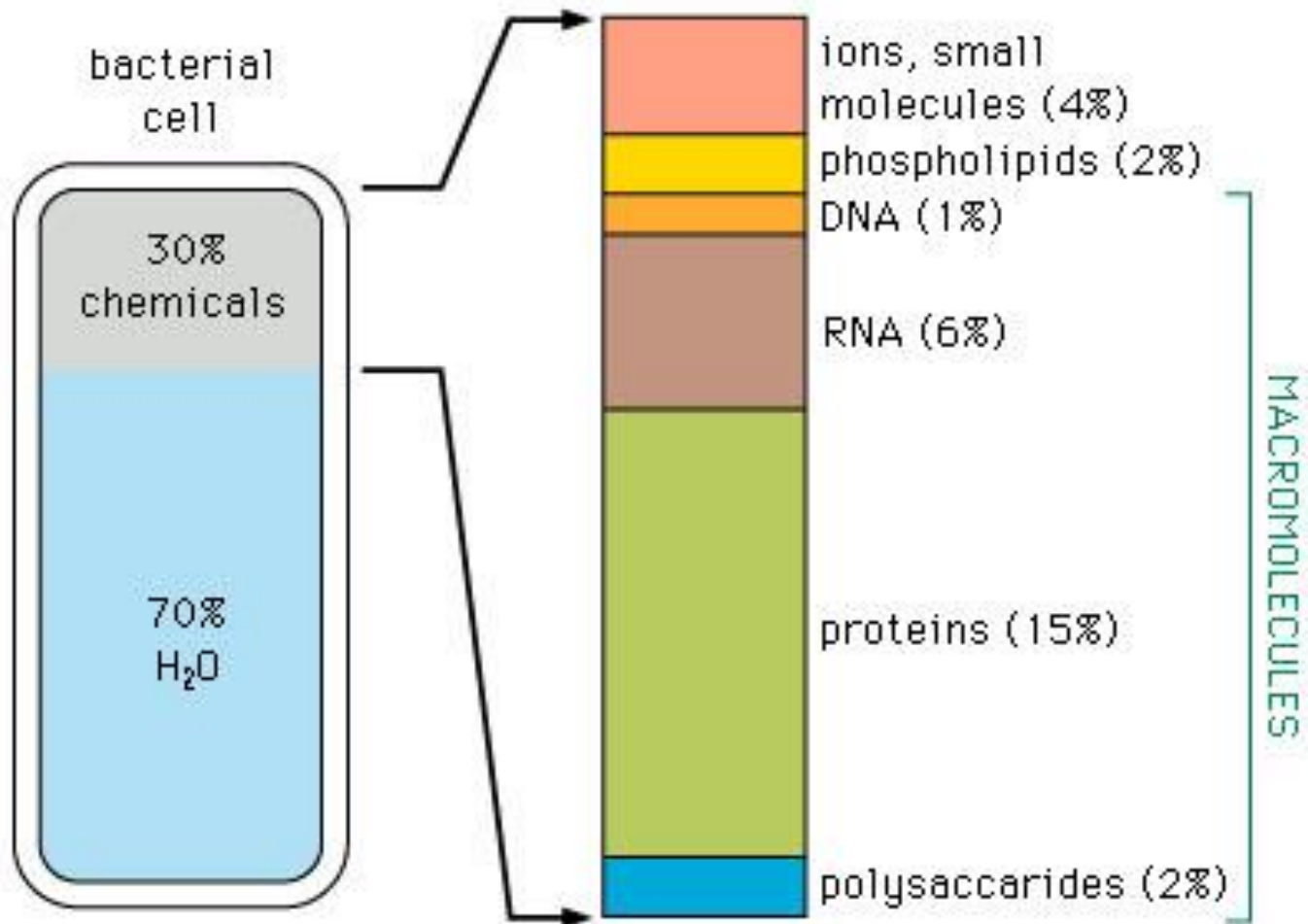


STRUTTURA E FUNZIONE DELLE PROTEINE

PROTEINE

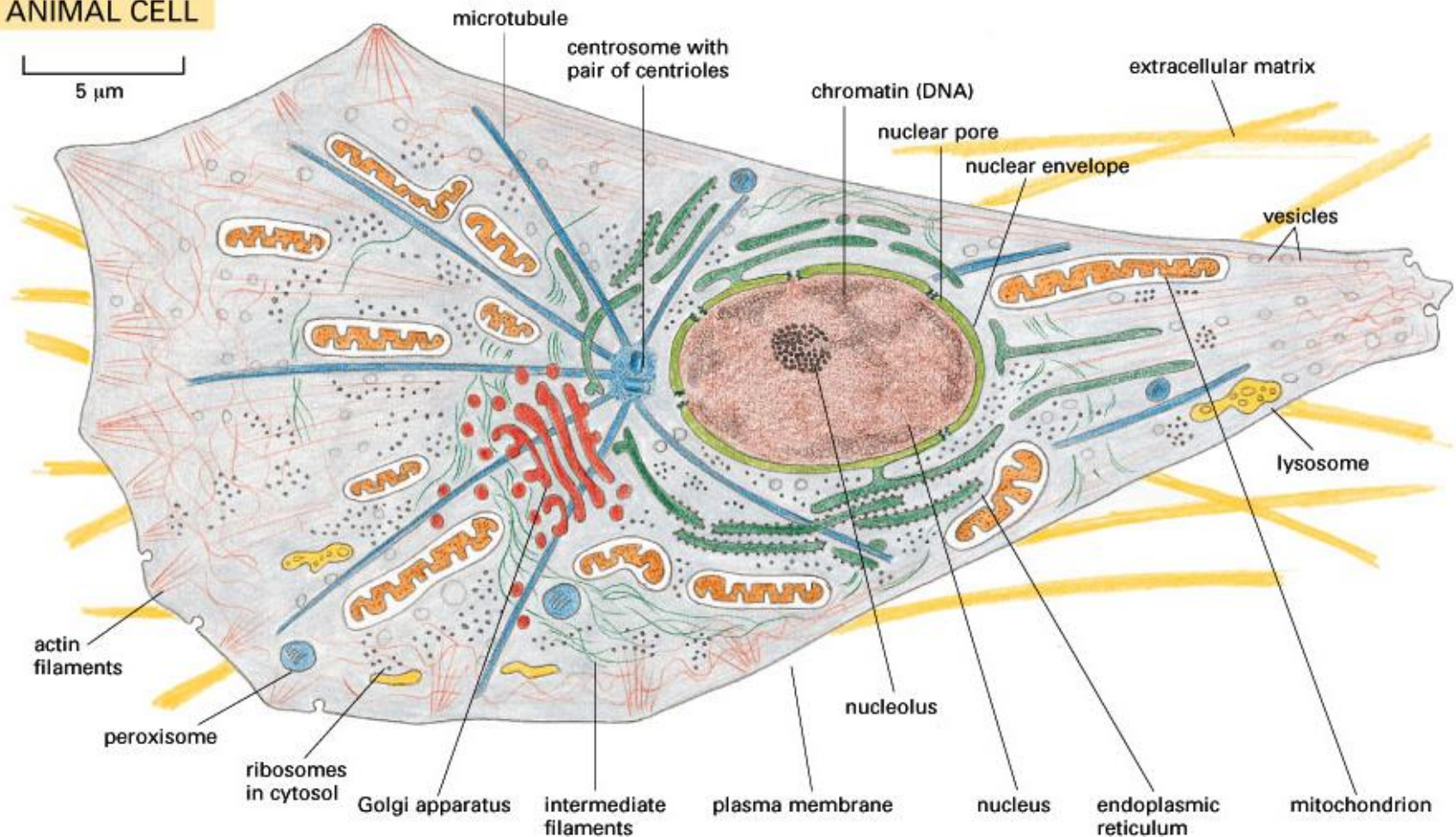
Sono le **macromolecole** più abbondanti della cellula, 50% del peso secco di una cellula



Le **proteine** sono le macromolecole più abbondanti e sono presenti in tutti i compartimenti cellulari

©1998 GARLAND PU

ANIMAL CELL



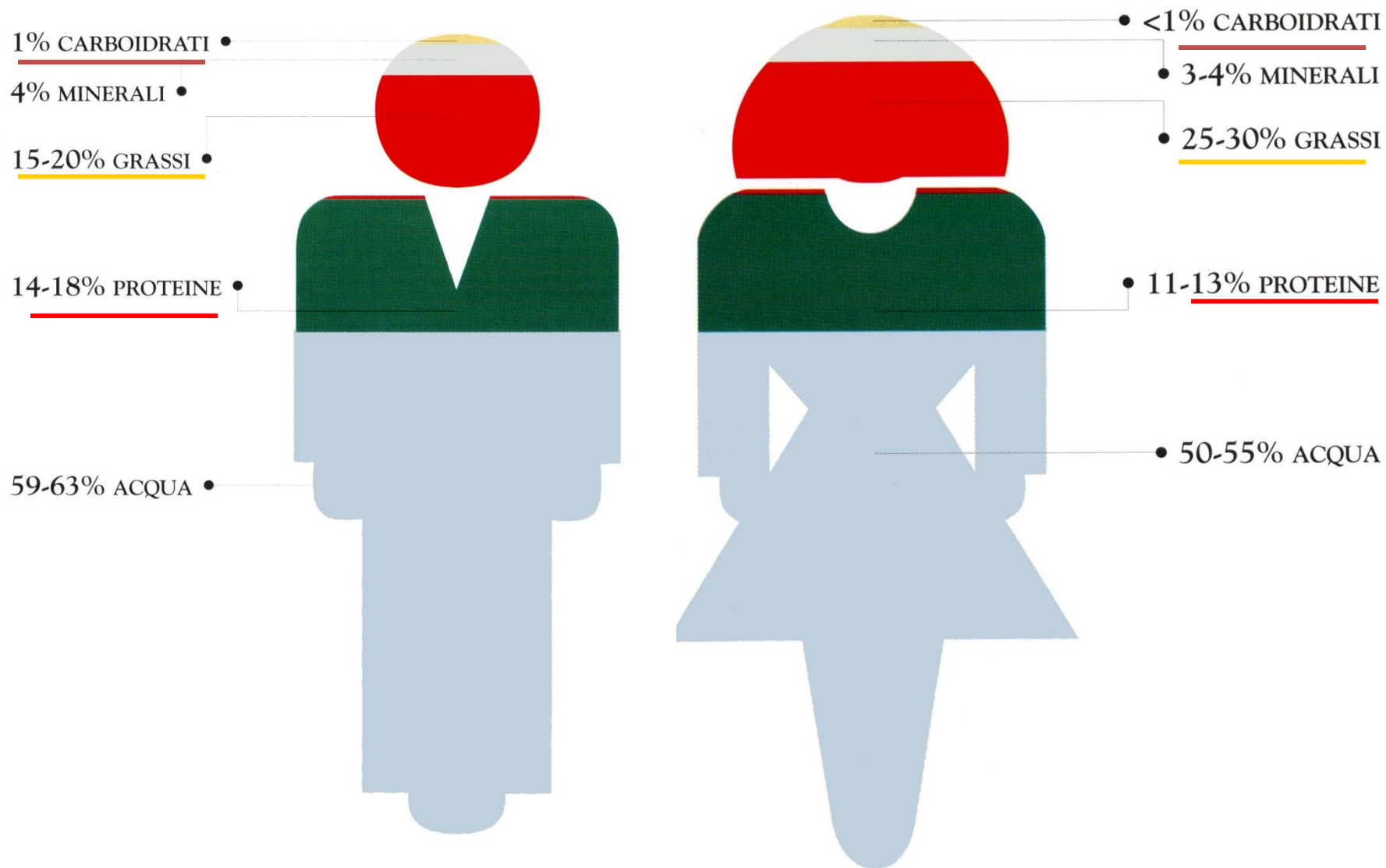
The Main Functions of the Membrane-bounded Compartments of a Eukaryotic Cell

<u>Compartment</u>	<u>Main Function</u>
Cytosol	contains many metabolic pathways protein synthesis
Nucleus	contains main genome DNA and RNA synthesis
Endoplasmic reticulum (ER)	synthesis of most lipids synthesis of proteins for distribution to many organelles and plasma membrane
Golgi apparatus	modification, sorting, and packaging of proteins and lipids for either secretion or delivery to another organelle
Lysosomes	intracellular degradation
Endosomes	sorting of endocytosed material
Mitochondria	ATP synthesis by oxidative phosphorylation
Chloroplasts (in plant cells)	ATP synthesis and carbon fixation by photosynthesis
Peroxisomes	oxidation of toxic molecules

PROTEINE

- Sono le macromolecole più abbondanti della cellula, 50% del peso secco di una cellula
- Sono presenti in tutti i compartimenti cellulari
- Sono presenti nella matrice extracellulare
- Sono presenti nel plasma (60-80 gr/L) e in altri fluidi biologici

COMPOSIZIONE CORPOREA



Quante proteine



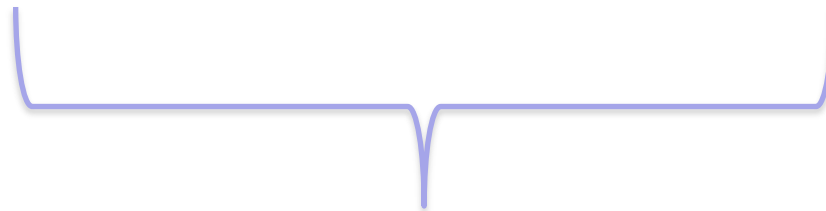
Genoma umano: circa **25000 geni**

| splicing alternativo



modificazioni post-traduzionali

1 milione di proteine diverse



circa **20000-50000 proteine** diverse
esprese simultaneamente in una
cellula umana

Il proteoma

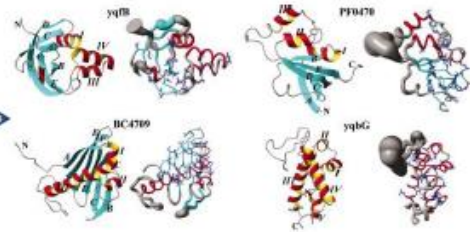
Set completo di proteine presenti in un **sistema biologico** in un dato **momento** e in **determinate condizioni**



rappresentazione funzionale del genoma



Trascrizione
Traduzione



Il proteoma è **dinamico**: modificazioni nello spazio (cellule, tessuti, organi) e nel tempo (crescita, sviluppo, risposte a stimoli esterni)

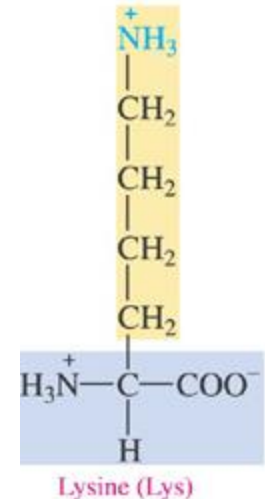
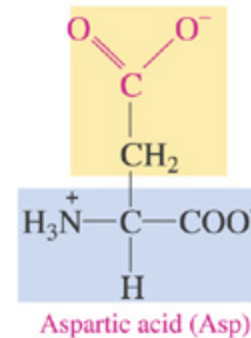
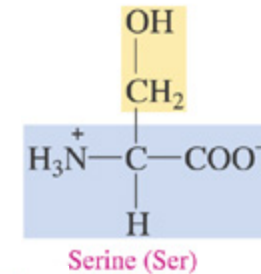
PROTEINE

- Le proteine sono biopolimeri lineari, costituite da unità monomeriche, gli **aminoacidi**
 - Le proteine contengono una vasta gamma di **gruppi funzionali**:
 - gruppi alcolici*
 - tiolici*
 - carbossilici*
 - amidici*
- Tali gruppi si combinano in diverse sequenze, responsabili dell'ampio spettro di **strutture proteiche** e di **funzioni** ad esse associate
- Le proprietà chimiche delle catene laterali determinano **come la proteina si ripiega**, come **lega specifici ligandi** e come **interagisce** con il suo ambiente.

Amino acids

Amino acids are classified as:

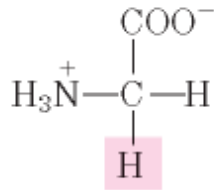
- **Nonpolar amino acids** (hydrophobic) with hydrocarbon (alkyl or aromatic) side chains.
- **Polar amino acids** (hydrophilic) with polar or ionic side chains.
- **Acidic amino acids** (hydrophilic) with acidic side chains (-COOH).
- **Basic amino acids** (hydrophilic) with -NH_2 side chains.



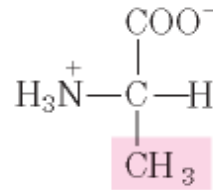
Classificazione degli amminoacidi in base al gruppo R

Le catene laterali di tali a.a. danno origine ad interazioni idrofobiche che stabilizzano la struttura terziaria delle proteine

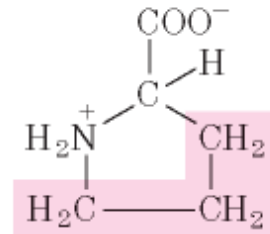
Gruppi R alifatici, non polari



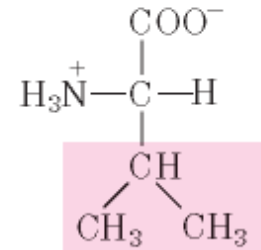
Glicina



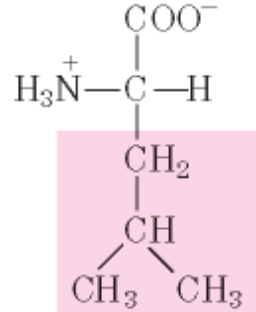
Alanina



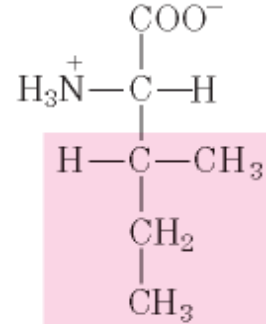
Prolina



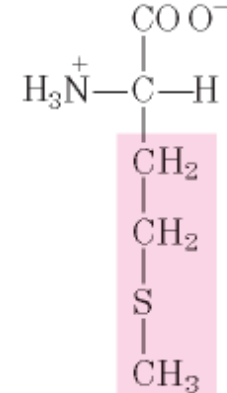
Valina



Leucina



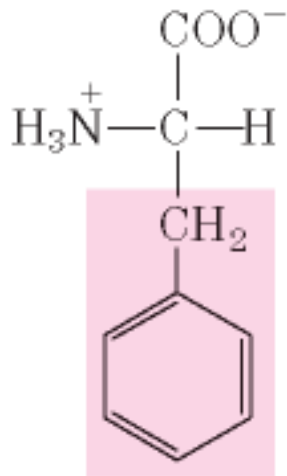
Isoleucina



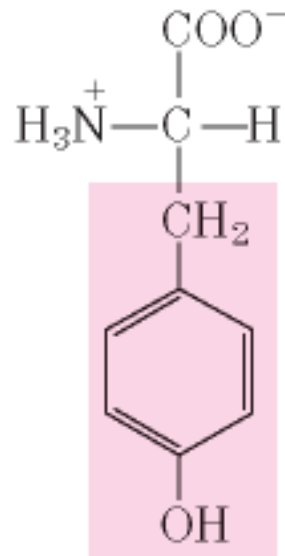
Metionina

Classificazione degli amminoacidi in base al gruppo R

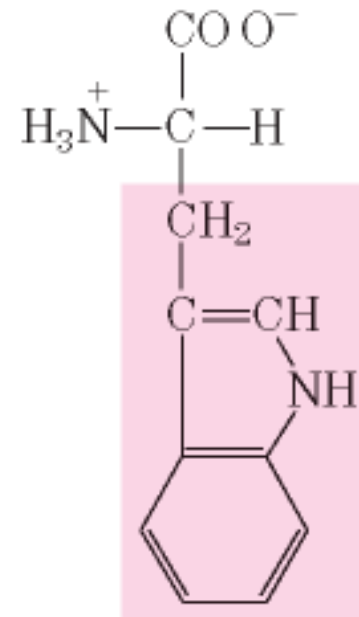
Gruppi R aromatici



Fenilalanina



Tirosina

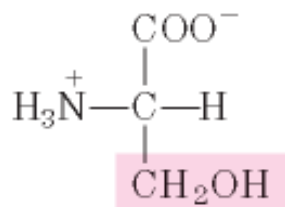


Triptofano

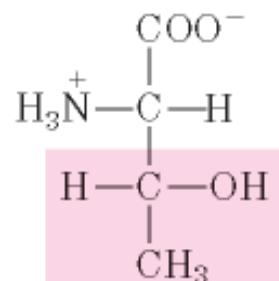
Classificazione degli amminoacidi in base al gruppo R

Le catene laterali di questi a.a. sono più idrofiliche di quelle degli a.a. non polari per la presenza di gruppi funzionali in grado di formare **legami idrogeno con l'acqua**

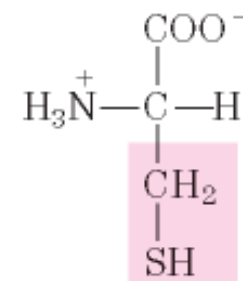
Gruppi R polari, non carichi



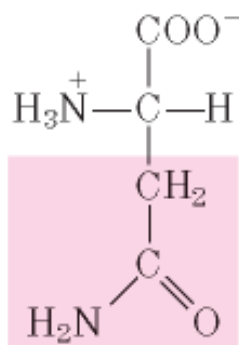
Serina



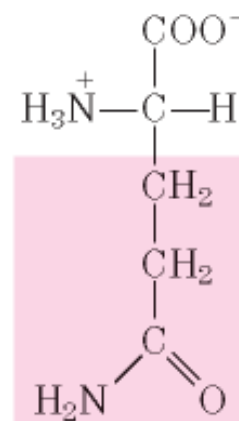
Treonina



Cisteina



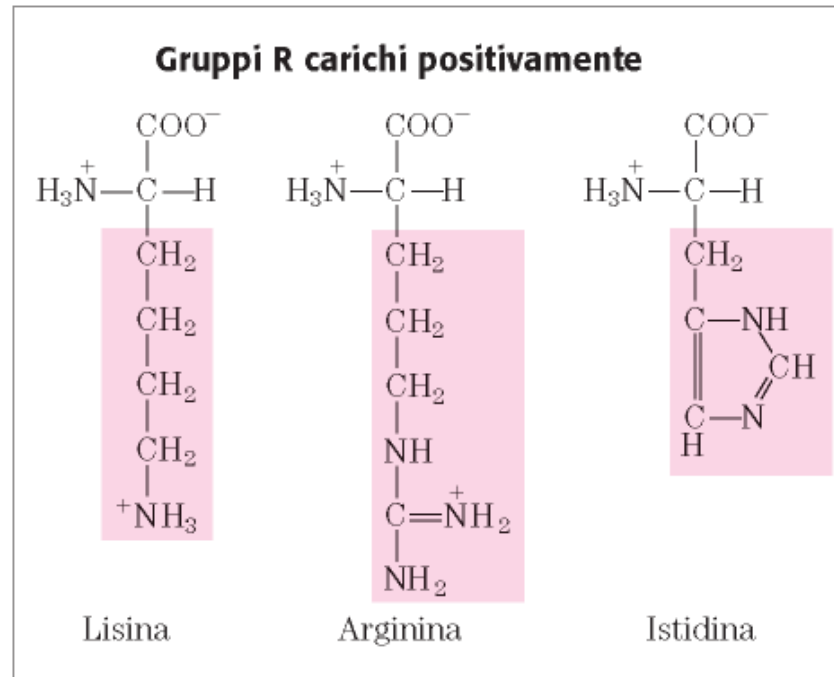
Asparagina



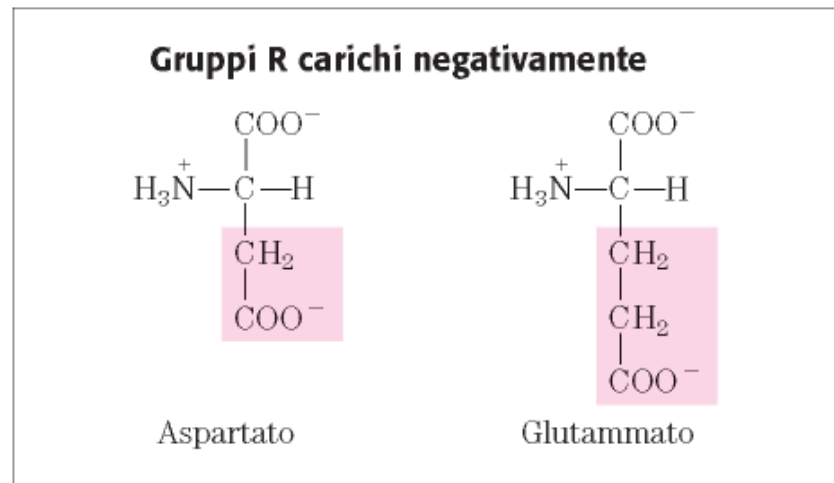
Glutammina

Classificazione degli amminoacidi in base al gruppo R

Le catene laterali di questi a.a. sono più idrofiliche per la presenza di cariche nette positive o negative



Amminoacidi con catene laterali basiche



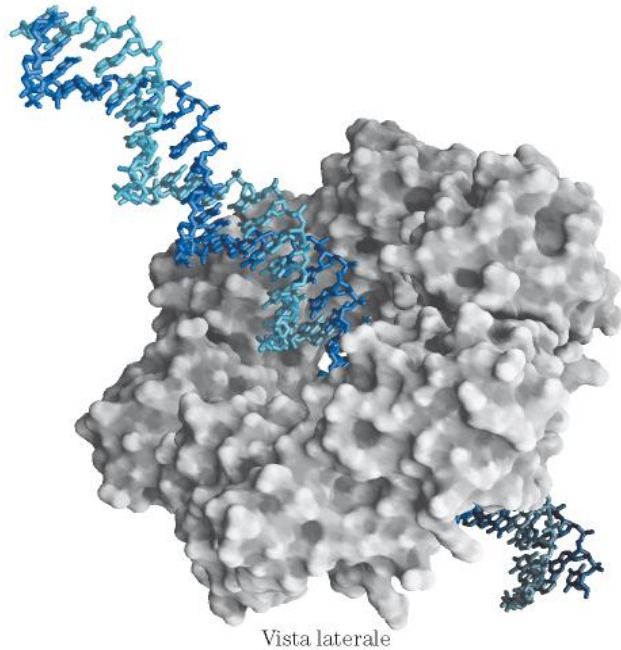
Amminoacidi con catene laterali acide

Le proteine sono molecole dinamiche

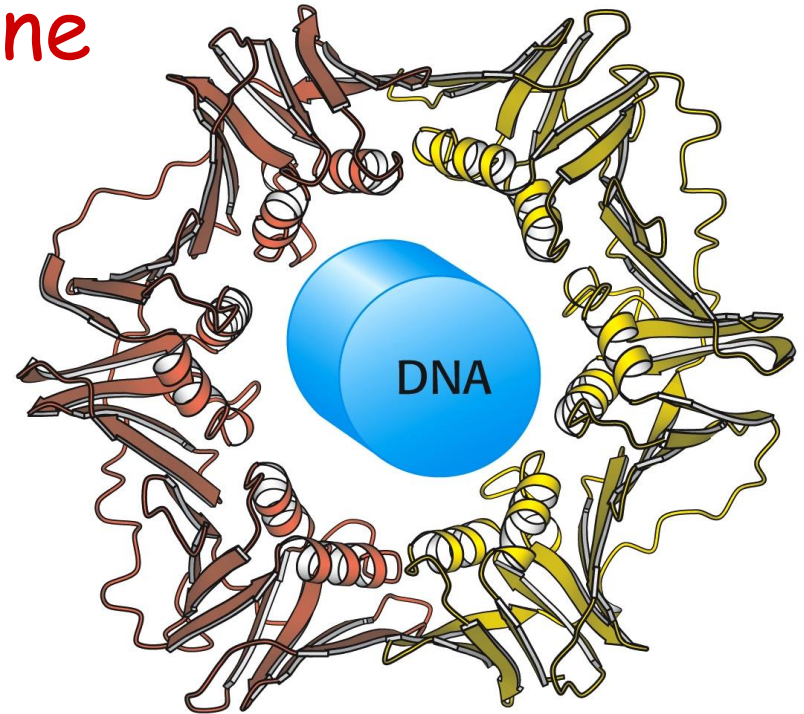
- In almost every case, the function depends on its ability to recognize and bind to some other molecules.
 - For example, antibodies bind to particular foreign substances (antigen) that fit their binding sites.
 - Enzyme recognize and bind to specific substrates, facilitating a chemical reaction.
 - Neurotransmitters pass signals from one cell to another by binding to receptor proteins in the membrane of the receiving cell.

La struttura delle proteine ne determina la funzione

Subunità β della DNA polimerasi III
in *E. coli*



(b)



La struttura della subunità β permette la replicazione del DNA senza che si dissoci la «macchina» del processo replicativo.

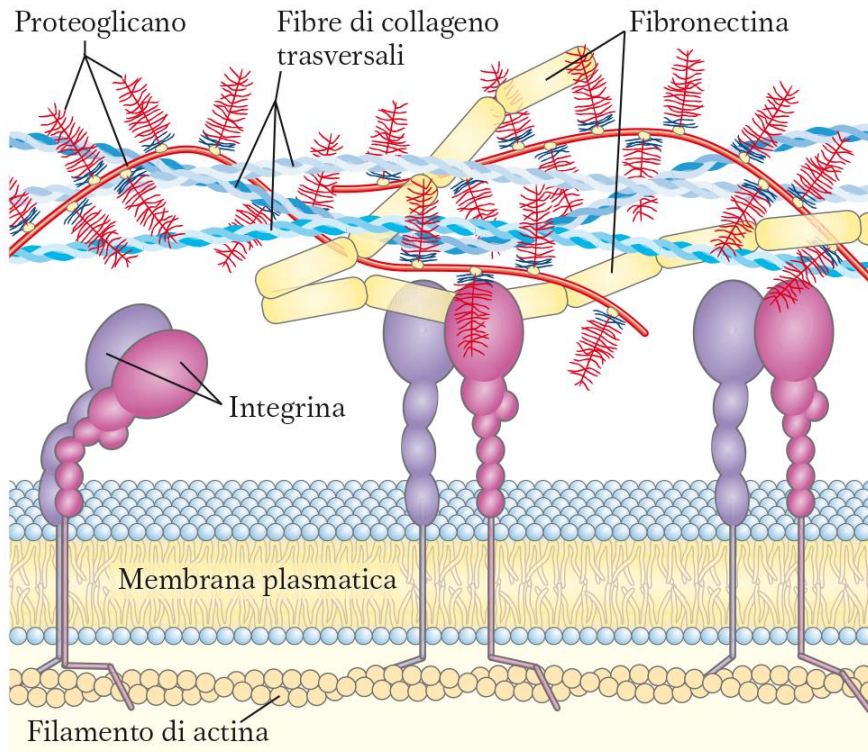
Sono polimeri funzionalmente **molto versatili** **funzioni (1)**

Enzimi

Catalizzano le reazioni chimiche

Proteine strutturali

Costituiscono parte
delle strutture **extracellulari**:
collagene, elastina, cheratina,
fibronectina
e della «impalcatura» interna
(citoscheletro):
spettrina, desmina, distrofina



Proteine- funzioni (2)

- **Proteine contrattili**

Responsabili della contrazione muscolare e di diverse forme di locomozione cellulare (flagelli, cilia, fuso mitotico)

- Es. actina, miosina, tubulina

- **Proteine di difesa**

- Riconoscono/ inattivano sostanze estranee, proteggono l'organismo dalle infezioni batteriche e virali

Es. immunoglobuline (anticorpi), interferone, proteine della cascata del complemento

- Proteggono l'organismo dalla perdita di sangue dovuta a lesioni vascolari

Es. proteine (fattori) della coagulazione

Proteine- funzioni (3)

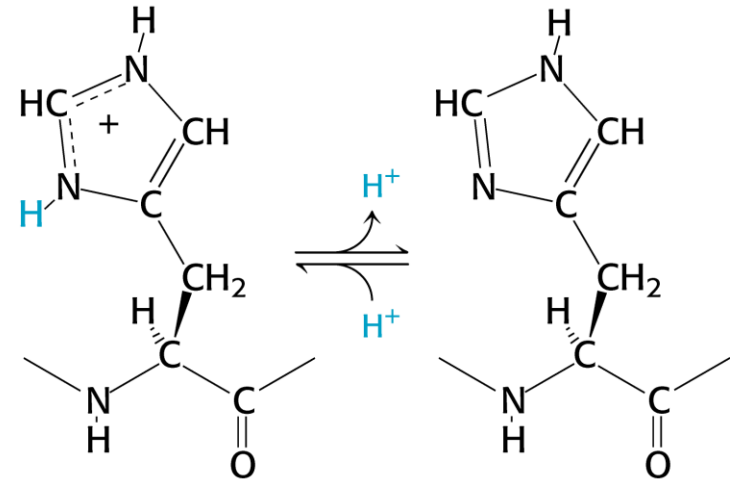
- Proteine regolatrici Regolano diverse processi cellulari
Es. ormoni, fattori di crescita, fattori di trascrizione.
- Recettori Legano ormoni, fattori di crescita, neurotrasmettitori
- Pompe e canali ionici Assicurano il trasporto di ioni e composti organici attraverso le membrane sulle quali sono organizzate.

Proteine- funzioni (4)

- **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 energia o di particolari molecole/composti.
Es. caseina, mioglobina, ferritina

Proteine- funzioni (5)

- Funzione tampone



- Funzione ormonale

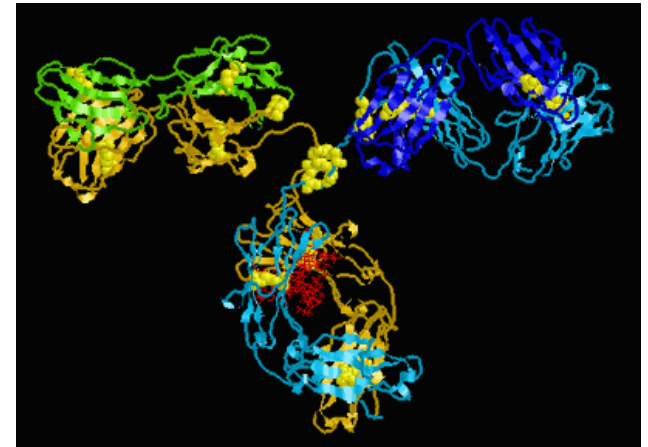
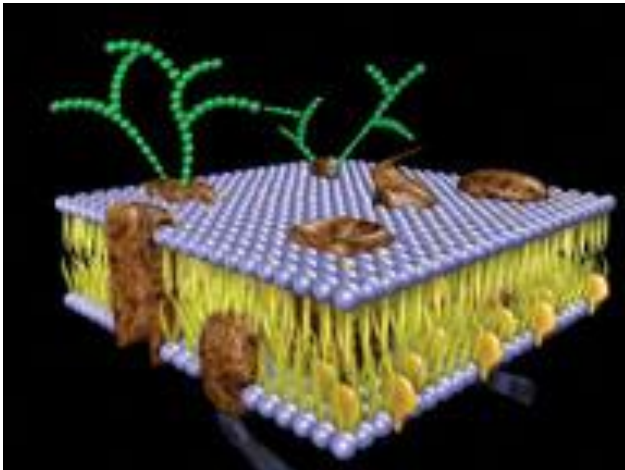
Classificazione delle proteine in base alla loro composizione

- **PROTEINE SEMPLICI:** contengono solo aminoacidi (ad es. ribonucleasi e chimotripsina, istoni)
- **PROTEINE CONIUGATE:** sono composte da aminoacidi e da una componente non aminoacidica (**gruppo prostetico**), unita mediante legami covalenti o interazioni deboli

Glycoproteins

are generally the largest and most abundant group of conjugated proteins.

- glycoproteins in cell surface membranes that constitute the glycocalyx,
- glycoproteins in plasma (i.e antibodies produced by leukocytes).

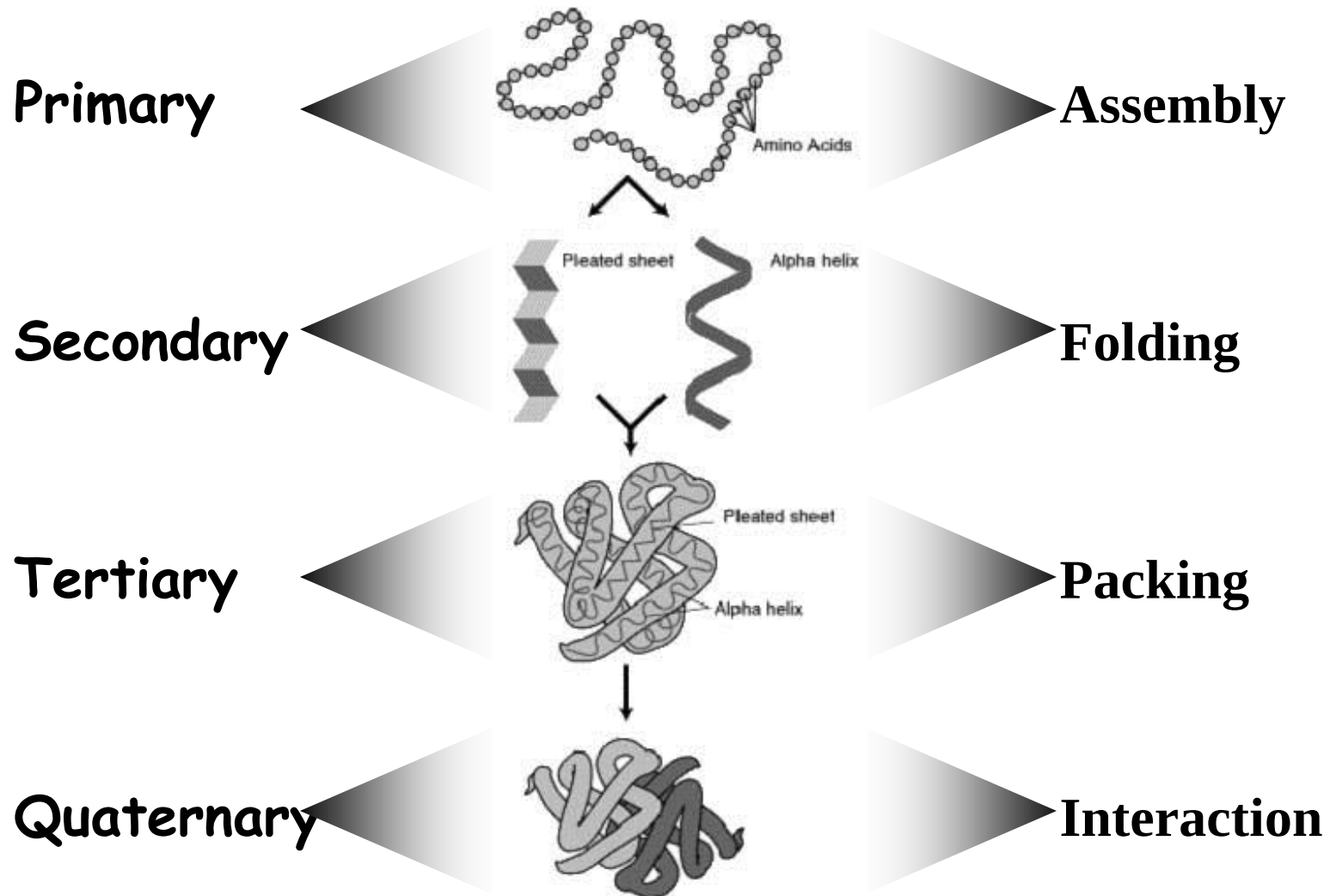


Proteine coniugate

<i>Classe</i>	<i>Gruppo prostetico</i>	<i>Esempio</i>
Glicoproteine	Carboidrati	Immunoglobulina G
Fosfoproteine	Gruppi fosforici	Caseina del latte
Emeproteine	Eme (ferroporfirina)	Emoglobina citocromi Mioglobina
Flavoproteine	Nucleotidi flavinici	Succinato deidrogenasi
Metalloproteine	Ferro	Ferritina
	Zinco	Alcol deidrogenasi
	Calcio	Calmodulina
	Rame	Ceruloplasmina
	Zinco	Anidrasi carbonica

Biology/Chemistry of Protein Structure

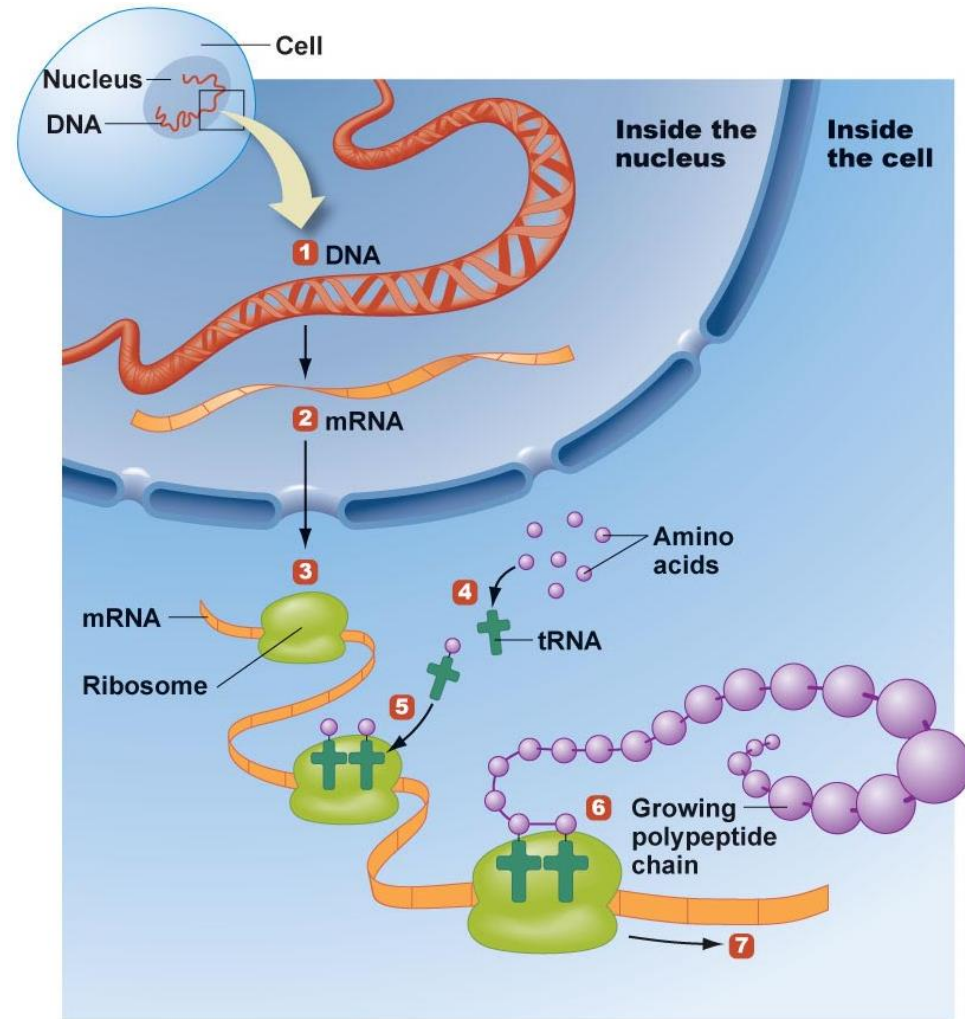
STRUCTURE



PROCESSES

Protein Assembly

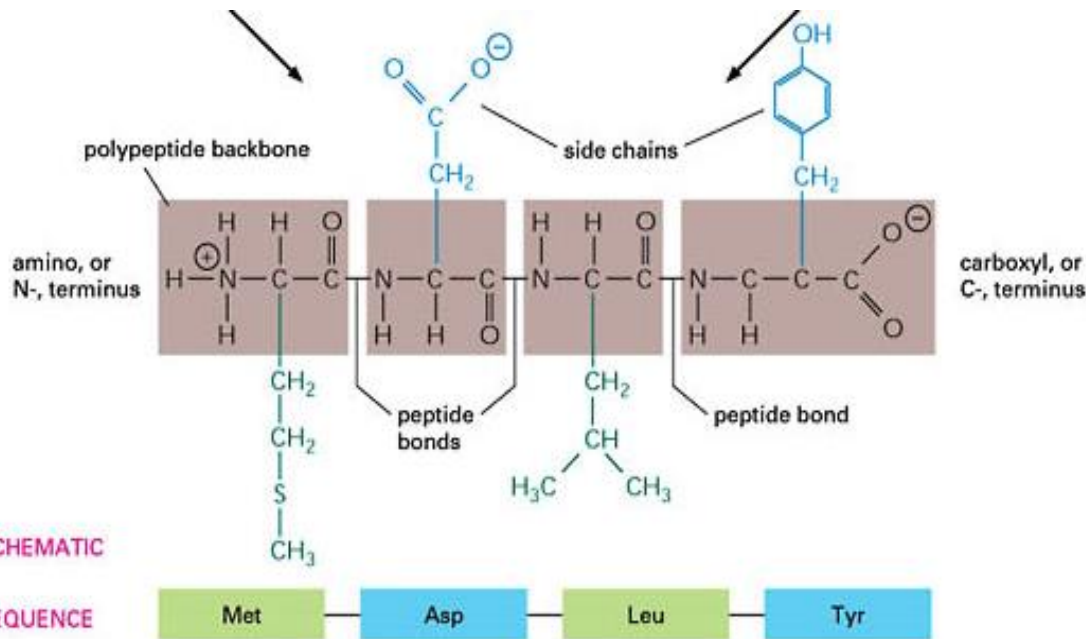
- occurs at the **ribosome**
- involves polymerization of amino acids attached to **tRNA**
- thermodynamically unfavorable, thus **coupled to reactions** that act as sources of free energy
- the precise primary structure of a protein is determined by inherited **genetic information**.



Struttura Primaria

= peculiare sequenza amminoacidica di una catena polipeptidica

- linear (1 dimensional)
- sequence of amino acid polymer



- by convention, written from **amino end to carboxyl end**
- a perfectly linear amino acid polymer is neither functional nor energetically favorable → folding!

Struttura secondaria

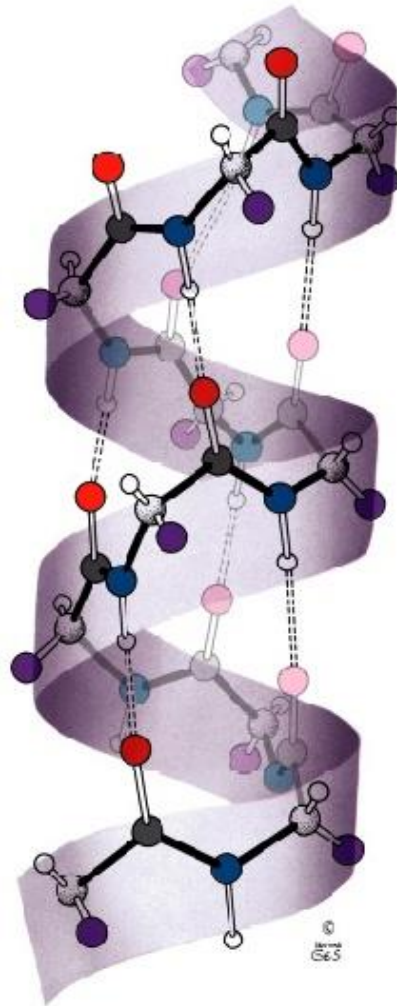
- Si riferisce alla *conformazione locale* della *catena polipeptidica*.
- E' determinata da interazioni di tipo *legame idrogeno* fra l'ossigeno di un gruppo carbonilico del legame peptidico e l'idrogeno del gruppo ammidico di un altro legame peptidico.
- Esistono due tipi di strutture secondarie: l' *α -elica* ed il *foglietto β* .

Proteine: struttura secondaria

- strutture dovute ad interazioni "locali" di tipo ponte-H ad intervalli regolari

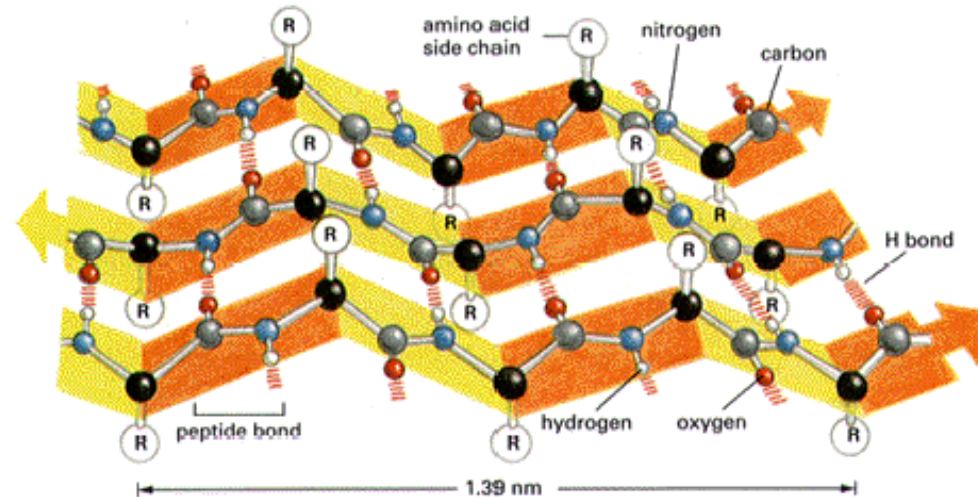
α -elica

- ponte-H ogni 3,6 aminoacidi
- Il legame H si instaura tra l'H dell'azoto amidico e l'O del gruppo carbonilico
- residui esterni alla spirale



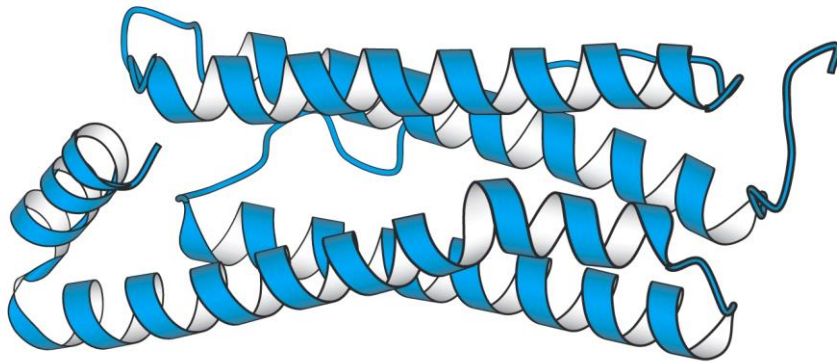
β -foglietto

- legami idrogeno fra aminoacidi di porzioni diverse della catena polipeptidica
- foglietto piegato



Struttura secondaria non ripetitive

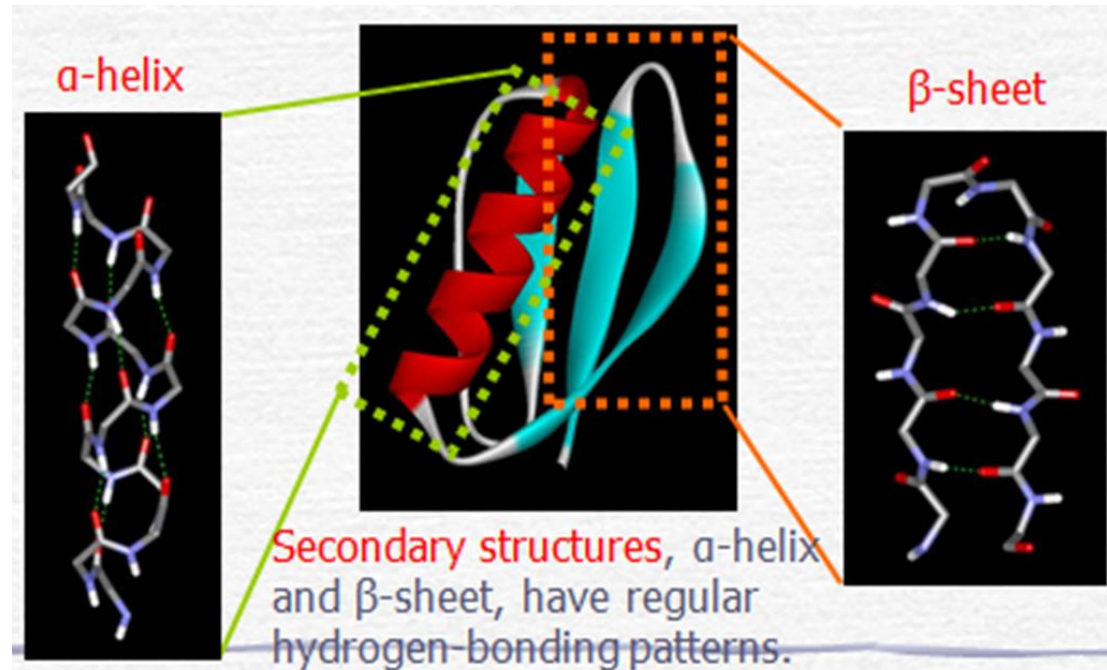
- motivi strutturali non ripetitivi: forma meno regolare rispetto all' α -elica ed al foglietto β .
- La catena polipeptidica assume una conformazione ad anse ed avvolgimenti.



Ferritina

Proteine-La struttura terziaria

- La struttura terziaria è la **conformazione tridimensionale** assunta da una proteina.



La struttura terziaria è stabilizzata da 4 tipi di interazioni

- Interazioni idrofobiche: gli amminoacidi con catene laterali non polari tendono a localizzarsi all'interno della molecola dove si associano con altri residui idrofobici.
- Interazioni ioniche: i gruppi con carica negativa ($-\text{COO}^-$) possono interagire con gruppi carichi positivamente ($-\text{NH}_3^+$)
- Legami a idrogeno
- Legami disolfuro

Tertiary structure is stabilized by a **variety of interactions** among R groups and between R groups and the polypeptide backbone.

- **hydrogen bonds**

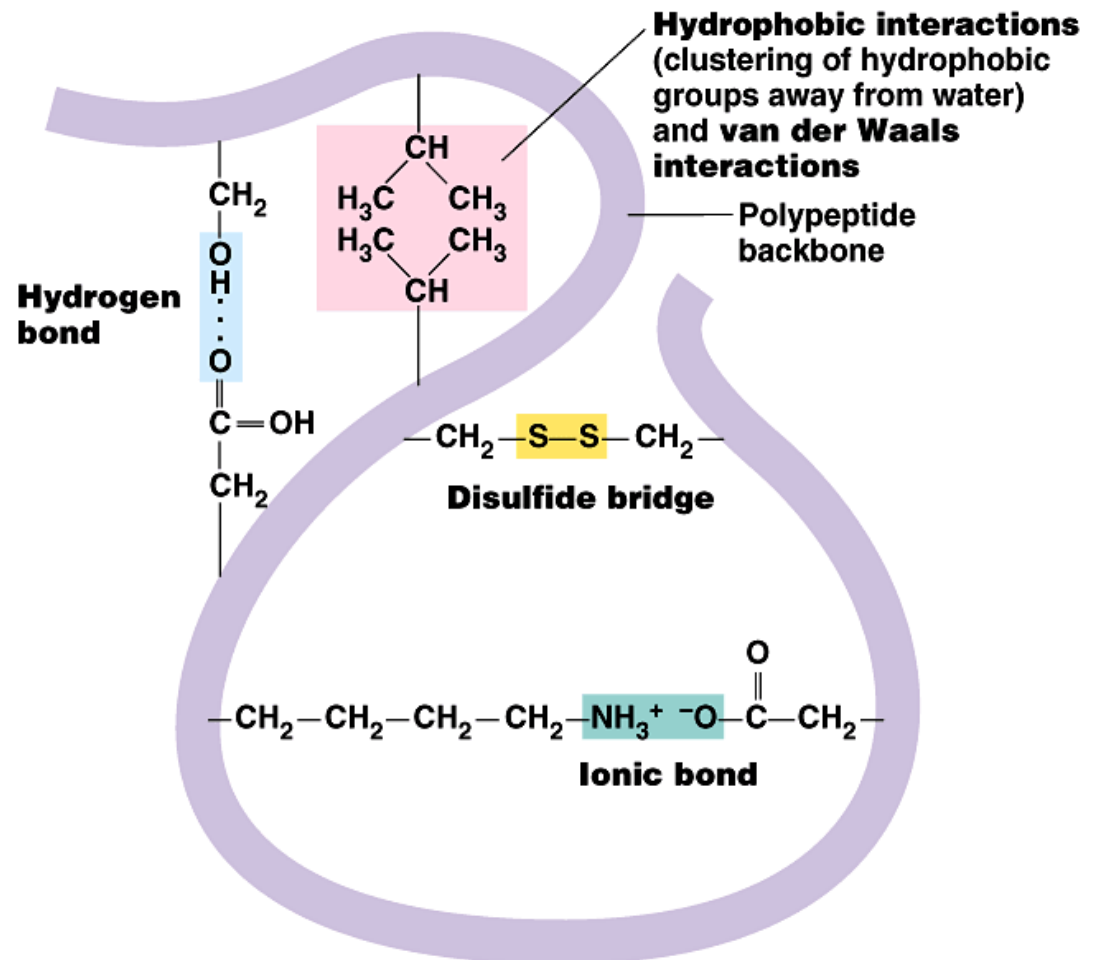
among polar and/or charged areas;

- **ionic bonds**

between charged R groups;

- **hydrophobic interactions and van der Waals interactions** among hydrophobic R groups.

- **disulfide bridges**, strong **covalent bonds** that form between the sulfhydryl groups (SH) of cysteine monomers, **stabilize the structure**.



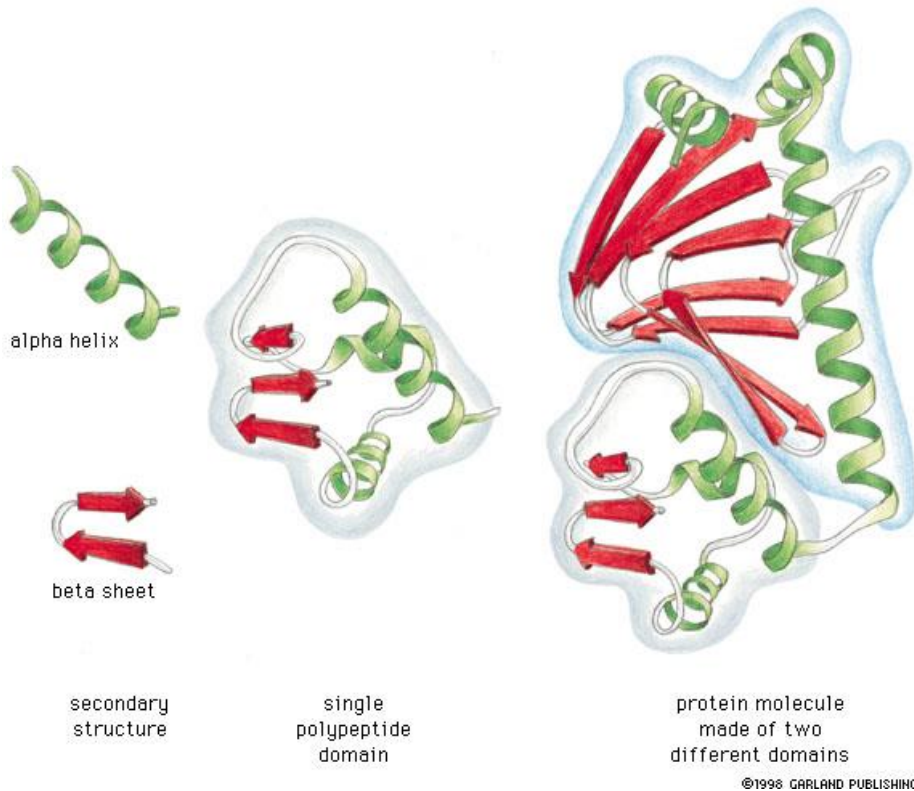
Struttura terziaria (*i domini*)

- Le catene polipeptidiche formate da più di 200 amminoacidi in genere comprendono 2 o più *domini*, piccole unità compatte.

I *domini* sono le unità strutturali e funzionali di una proteina.

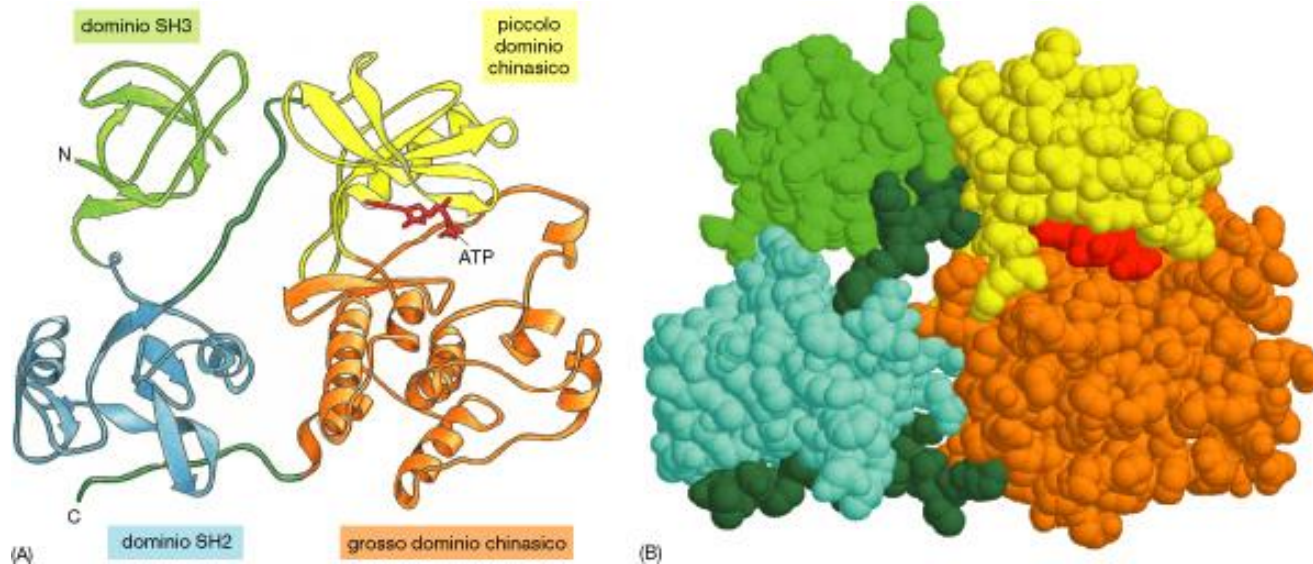
Ciascun *dominio* è una regione **globulare, compatta**, che si forma per la combinazione di più elementi strutturali secondari (α -eliche, foglietti β , sequenze non ripetitive), strutturalmente, indipendente da altri domini.

La struttura terziaria riguarda sia il ripiegamento di ciascun dominio sia la disposizione reciproca finale dei domini di un polipeptide.



Struttura terziaria di una proteina chinasi

dominio proteico: parte di una catena polipeptidica che si può ripiegare indipendentemente in una struttura compatta stabile con funzione specifica

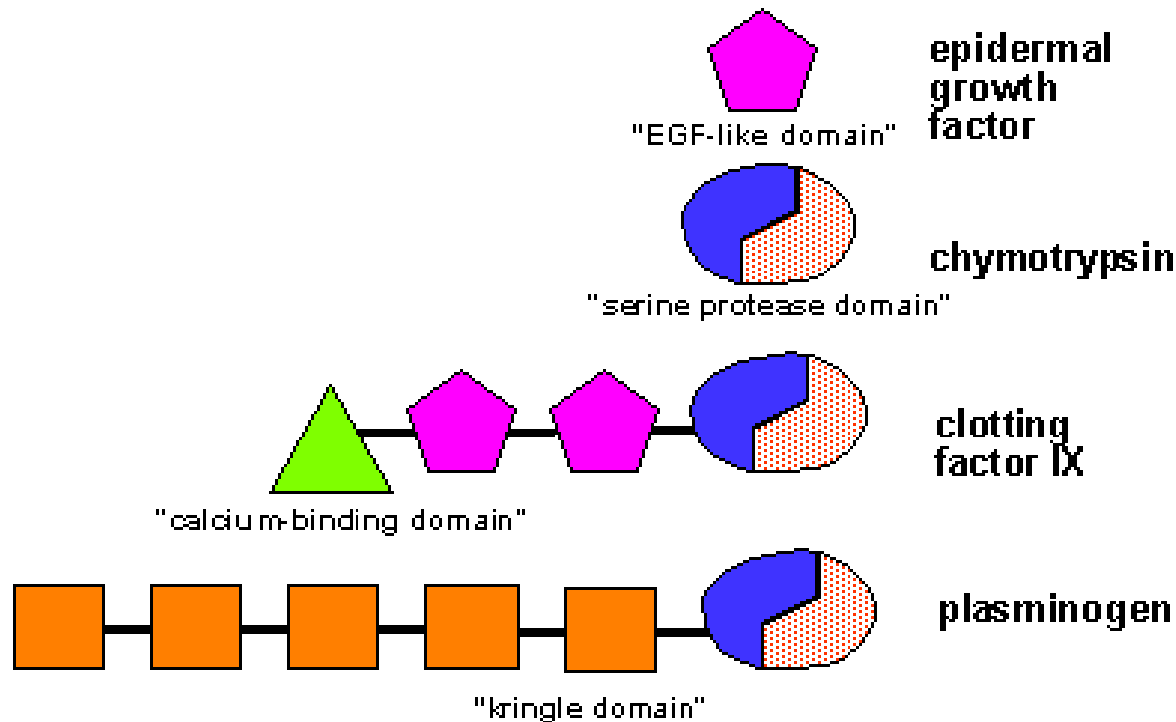


Src

2 **domini** con funzioni regolatorie

2 **domini** con funzioni catalitiche

Organization of polypeptide chains into structural domains or modules



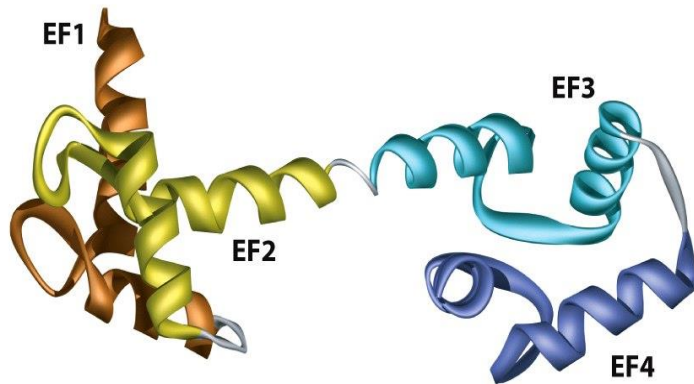
adapted from Branden and Tooze (1999)

Spesso, **domini simili** ricorrono in **proteine diverse** che hanno funzioni diverse e sequenza amminoacidica completamente diversa.

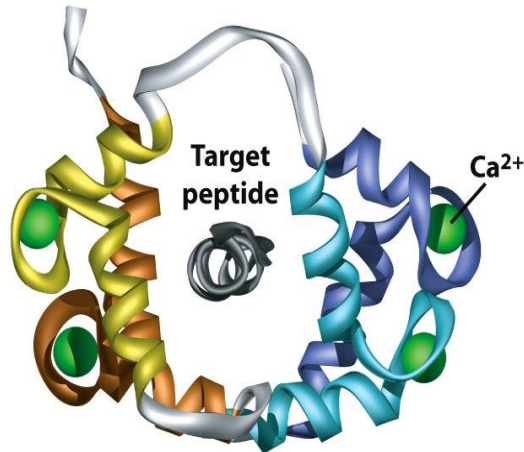
Flessibilità e funzione

le modificazioni conformazionali sono essenziali per la funzione di una proteina

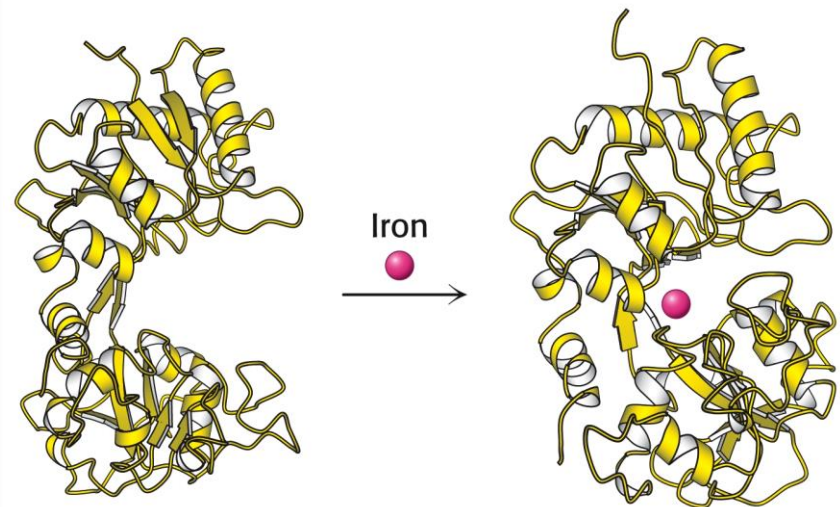
(a) Calmodulin without calcium



(b) Ca^{2+} / calmodulin bound to target peptide



Il legame del ferro alla
lattoferrina: cambi
conformazionali che
permettono ad altre
proteine di distinguere la
forma legata da quella non
legata



Struttura tridimensionale delle proteine

- Alcune proteine o segmenti di proteine sono **intrinsecamente disordinati**, privi di una struttura ordinata, definita.
- Hanno composizioni amminoacidiche caratteristiche, ricche in **amminoacidi carichi** e in **Pro**. Struttura più flessibile.
- Funzioni di:
 - molecole **spaziatrici** e **isolanti** all'interno di strutture complesse;
 - componenti delle **reti di interazione** delle proteine

Proteina → molecole composte da
una o più catene polipeptidiche

Proteine
monomeriche

Proteine
multimeriche

omomultimeriche
(stesso tipo di
polipeptide)

eteromultimeriche
(diversi tipi di
polipeptidi)

omodimero

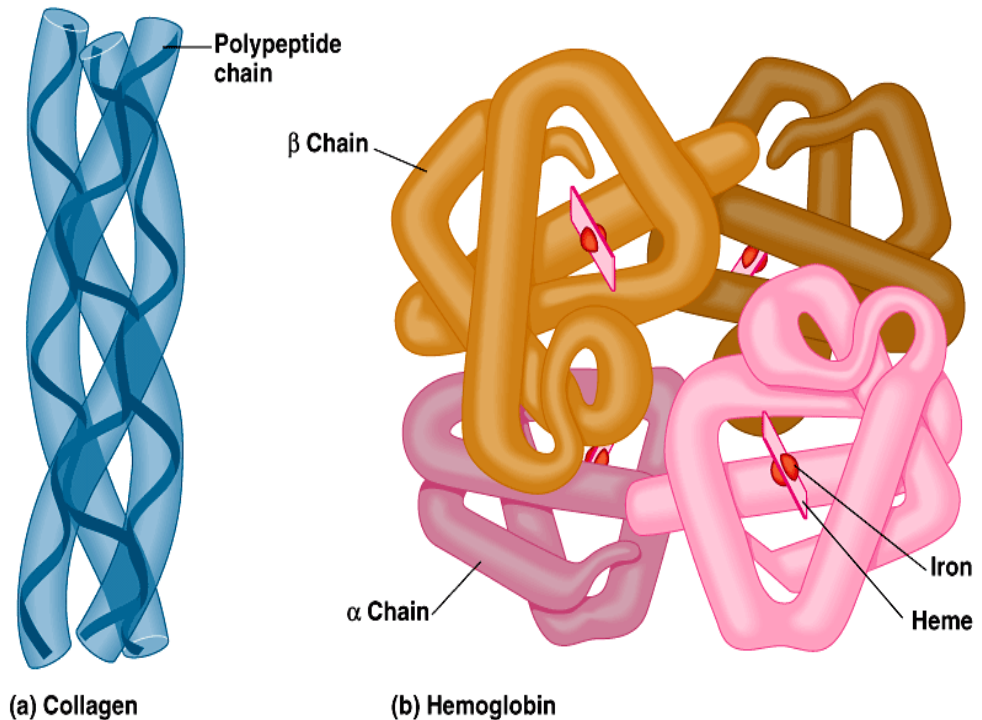


eteropentamero



Quarternary structure results from the aggregation of **two or more** polypeptide subunits

- Collagen is a fibrous protein of **three** polypeptides that are supercoiled like a rope.
 - This provides the structural strength for their role in connective tissue.
- Hemoglobin is a globular protein with **two copies of two kinds** of polypeptides.



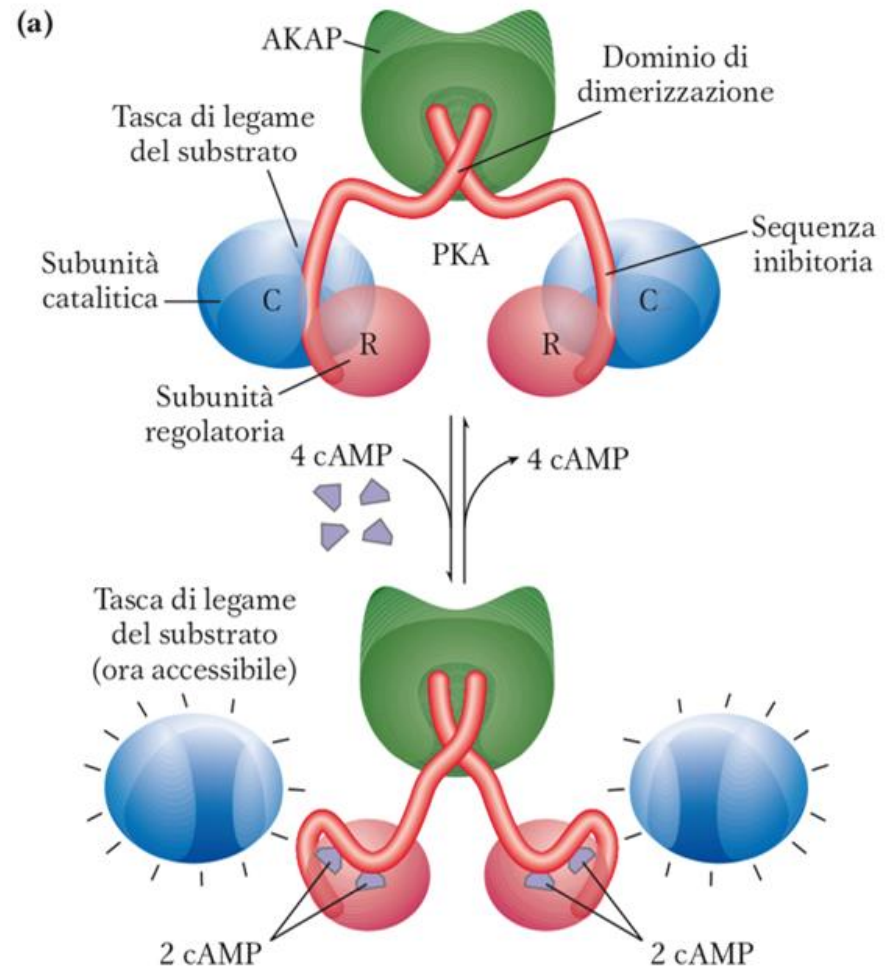
Vantaggi di una struttura a molte subunità

- Stabilità
- Cooperatività tra le subunità nel legare un ligando
- Siti di legame ad alta affinità per molecole di grandi dimensione
- Le diverse subunità possono possedere attività differenti e cooperare per una funzione comune

esempio di proteina con

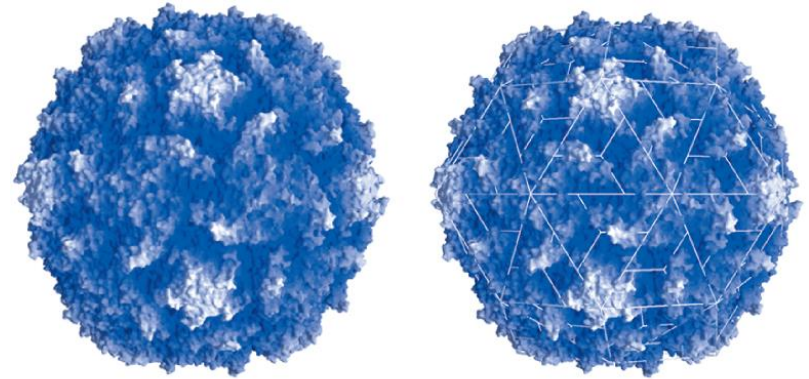
- struttura quaternaria
- domini funzionali
- modificazioni conformazionali indotte

Proteina Chinasi AMP ciclico dipendente PKA



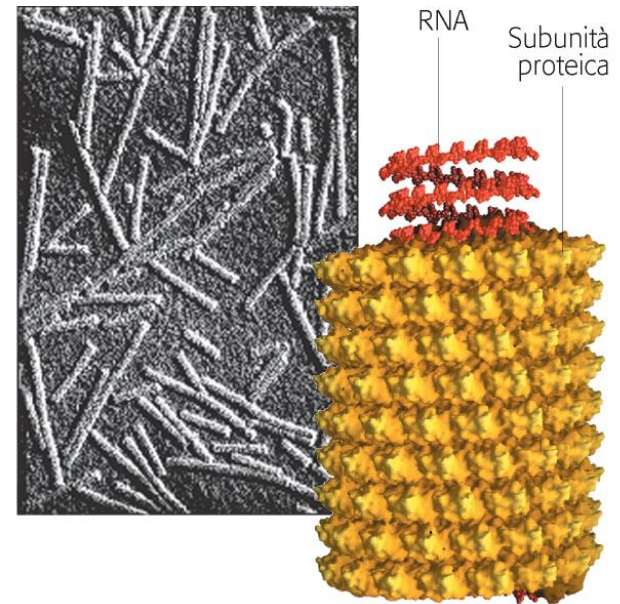
Complessi proteici

Poliovirus



(a)

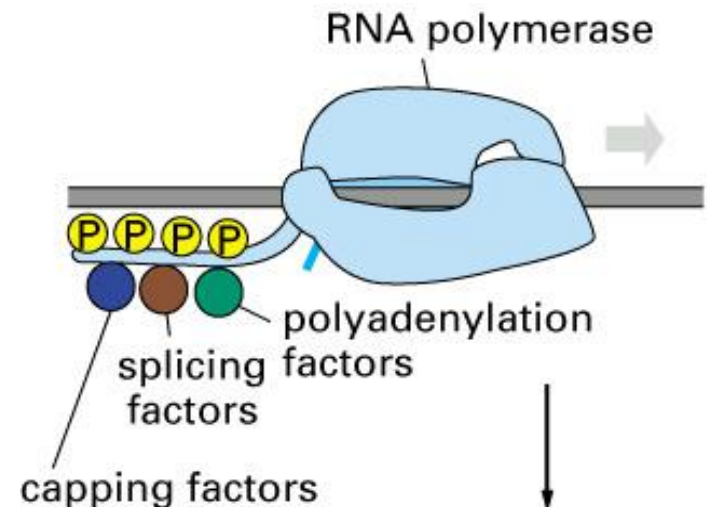
Virus del mosaico del tabacco



(b)

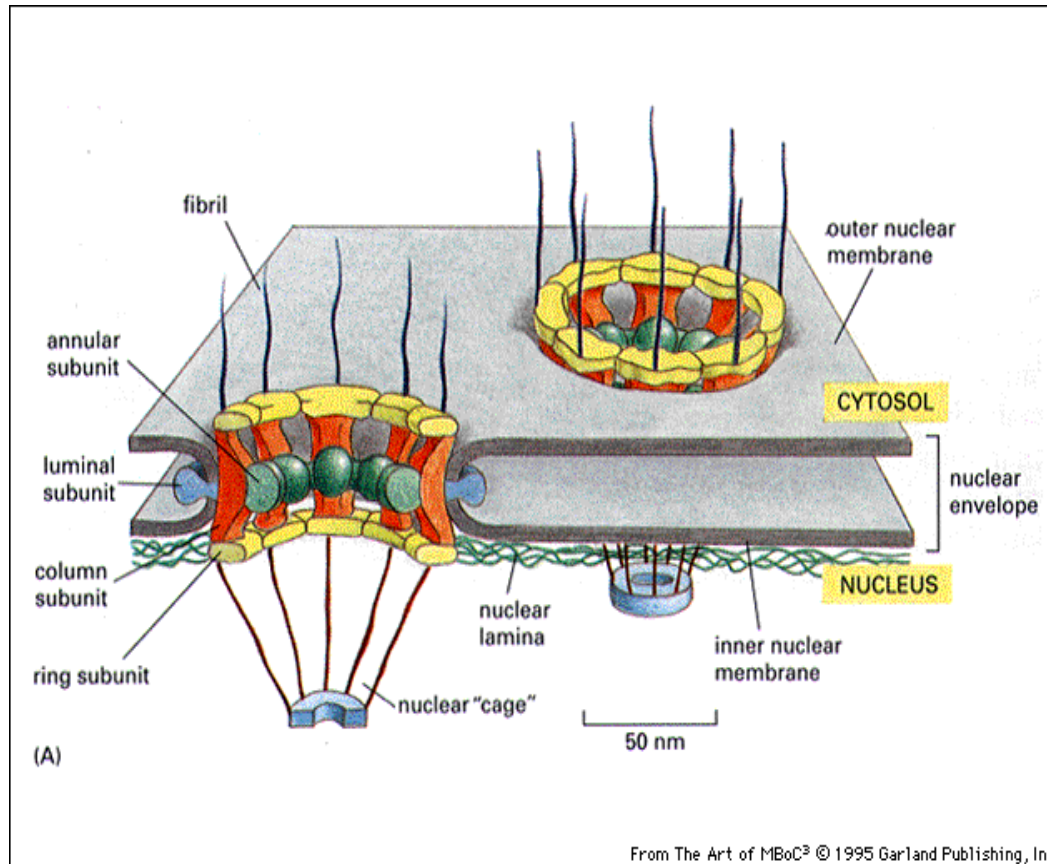
Complessi proteici

- Le molecole proteiche sono presenti nell'ambiente cellulare principalmente come **complessi proteici** contenenti **numerosa proteine**.
- I complessi sono **funzionalmente** essenziali per la maggior parte dei **processi cellulari**, quali
 - segnalazione cellulare
 - trascrizione genica,
 - splicing e maturazione RNA
 - traduzione dell'RNA
 - metabolismo cellulare



Le proteine possono interagire tra loro e con altre
macromolecole biologiche

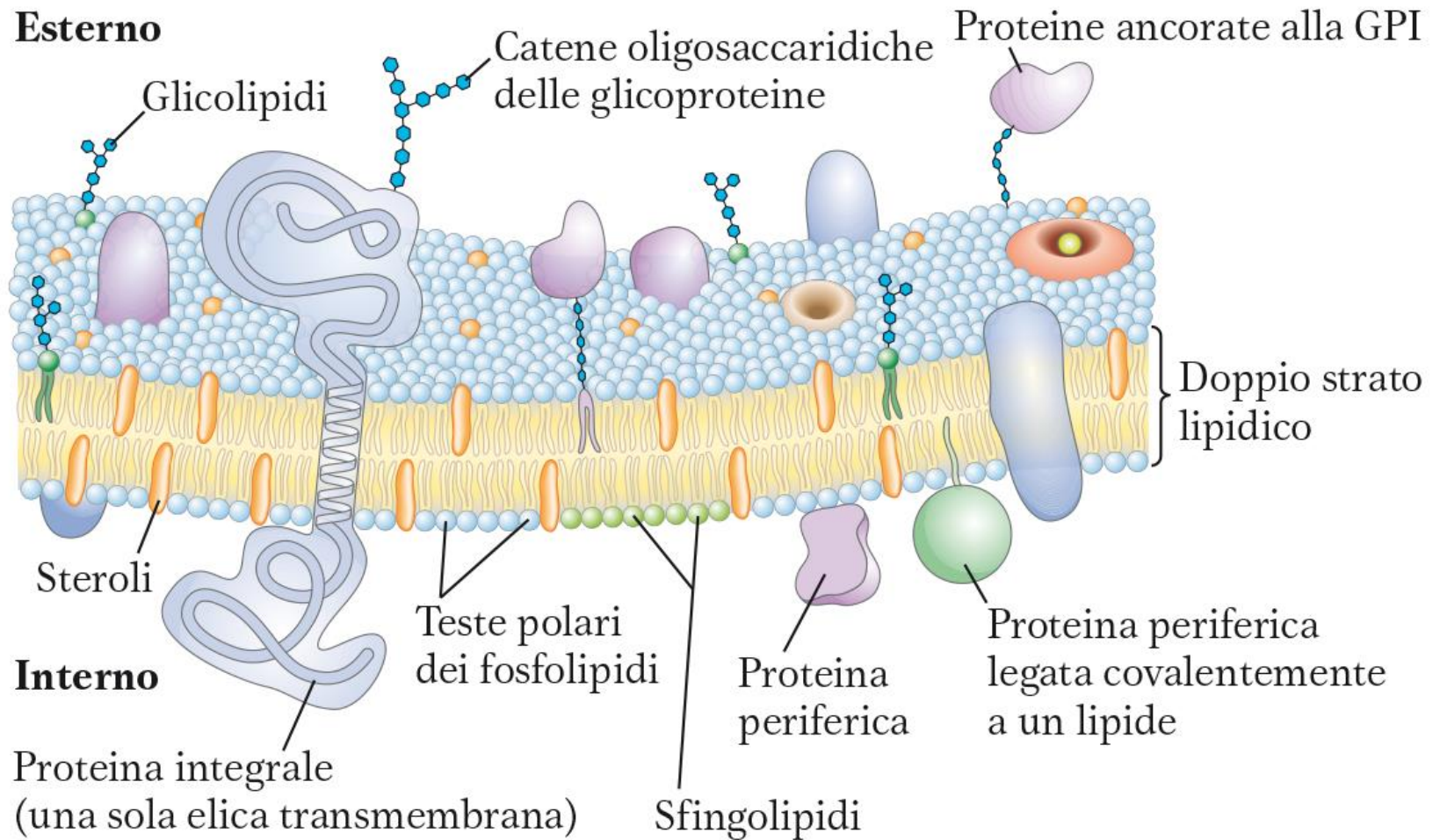
complessi funzionali



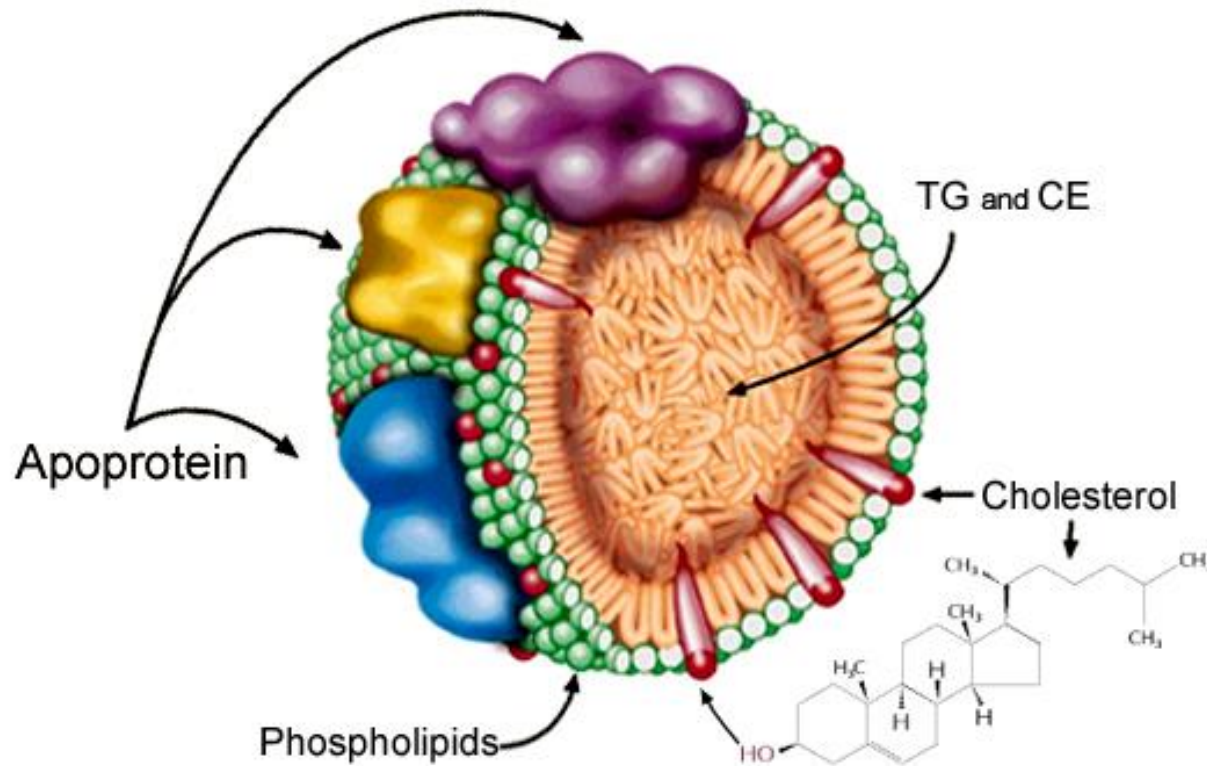
Poro nucleare

circa 30
nucleoproteine
diverse, in copie di 8
o multipli di 8

Interazione proteine - altre macromolecole complesso macromolecolare



Interazione proteine - altre macromolecole complesso macromolecolare **LIPOPROTEINA**



Most lipids are transported in the blood as part of soluble complexes called **lipoproteins**

Proteine Fibrose e Globulari

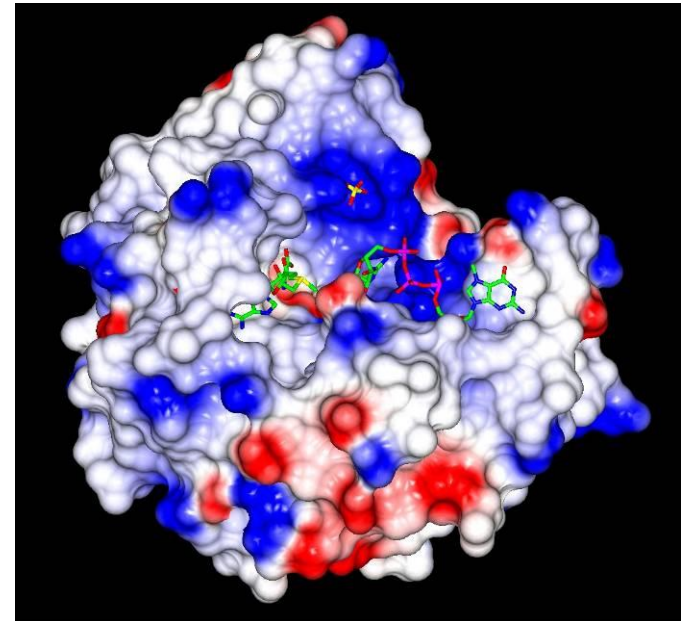
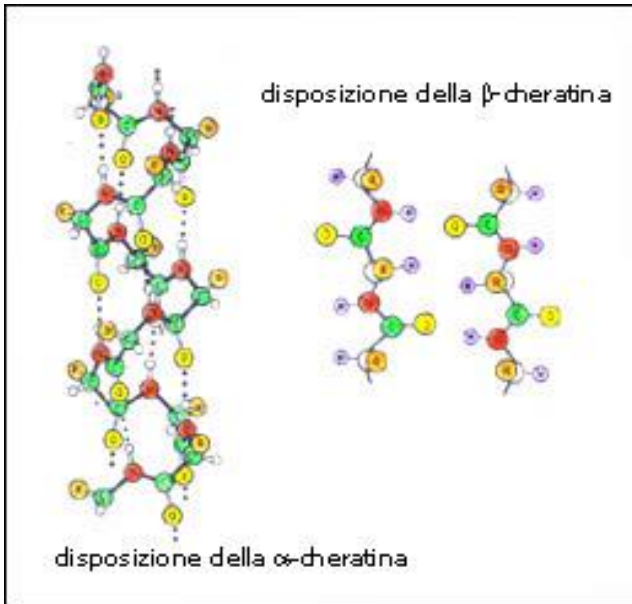
- Le proteine possono essere divise in due classi:



Proteine Globulari



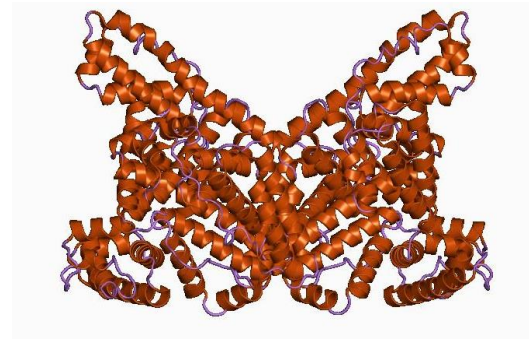
Proteine
fibrose



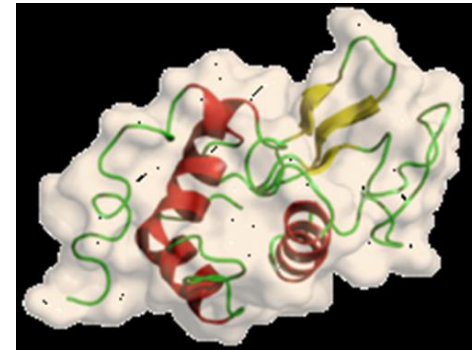
Proteine globulari

Le catene polipeptidiche sono ripiegate ed assumono forma **compatta, sferica o globulare**.

- Generalmente contengono più tipi di **struttura secondaria**.
- La maggior parte sono **solubili** in acqua
- Comprendono:
 - Enzimi
 - Ormoni
 - Proteine di trasporto
 - Proteine di deposito
 - Proteine regolatrici

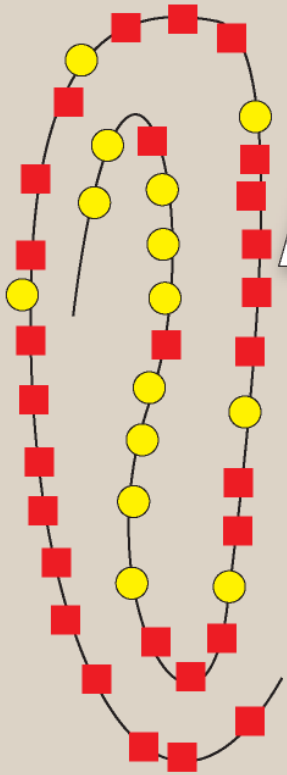


albumina



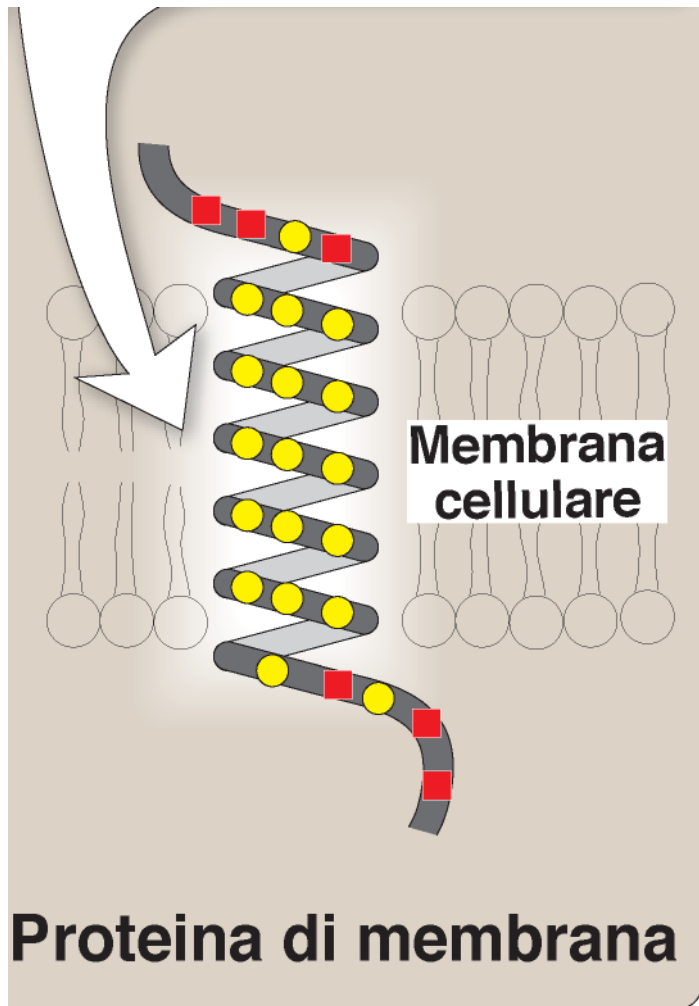
lisozima

Gli amminoacidi polari (■) si dispongono sulla superficie delle proteine solubili.



Proteina solubile

In soluzione acquosa le proteine globulari hanno una struttura compatta: le catene laterali *idrofobiche* si trovano nella *parte interna* della molecola mentre i *gruppi idrofilici* in genere si trovano *in superficie*.

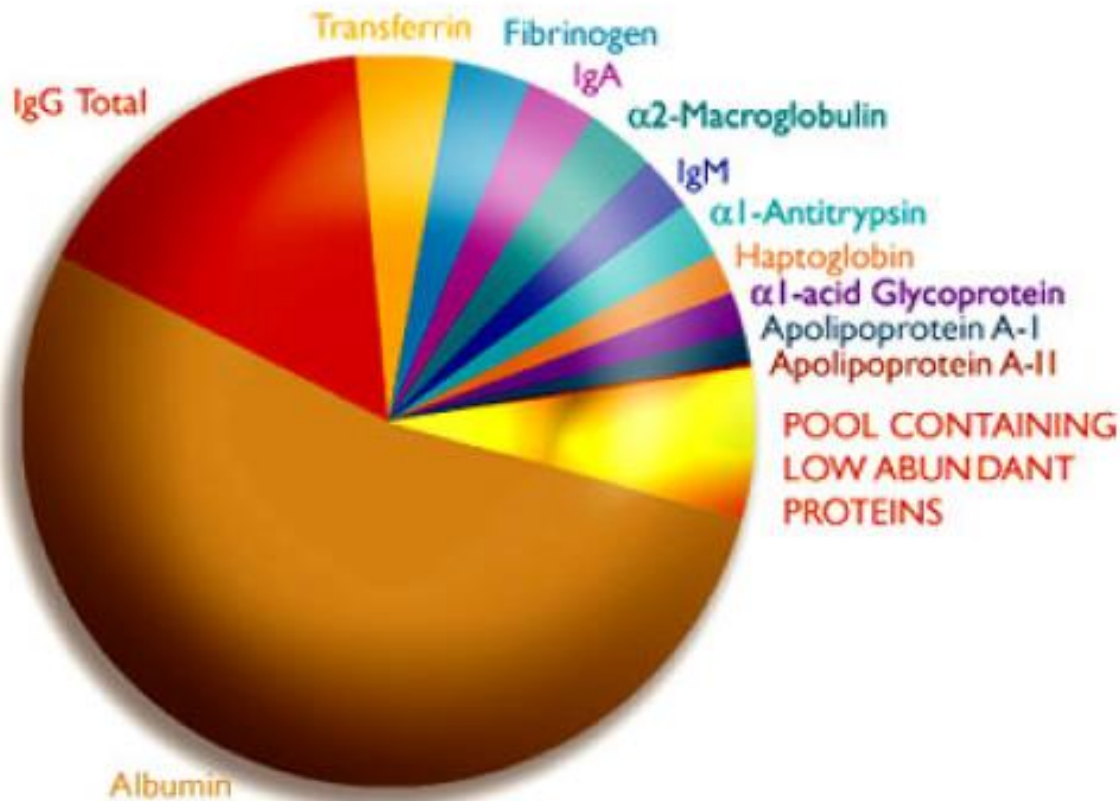


In un ambiente non polare (lipidico), per esempio una membrana: aa con catene laterali idrofiliche rivolte verso l'ambiente acquoso extra e intracellulare; *amminoacidi idrofobici* disposti nel doppio strato lipidico

ALBUMINA

esempio di **proteina globulare multifunzionale**

- ✓ principale proteina del plasma
(50-60% delle proteine plasmatiche)
- ✓ proteina **globulare**, singola catena di 585 aa
- ✓ prodotta dal fegato



Funzioni principali:

-trasporto

acidi grassi non esterificati

bilirubina

ormoni (tiroidei e lipofilici)

farmaci (benzodiazepine, ibuprofen,
cisplatino, D-penicillamina)

ioni (Zn e altri)

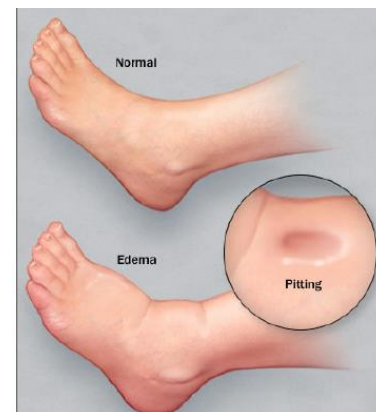
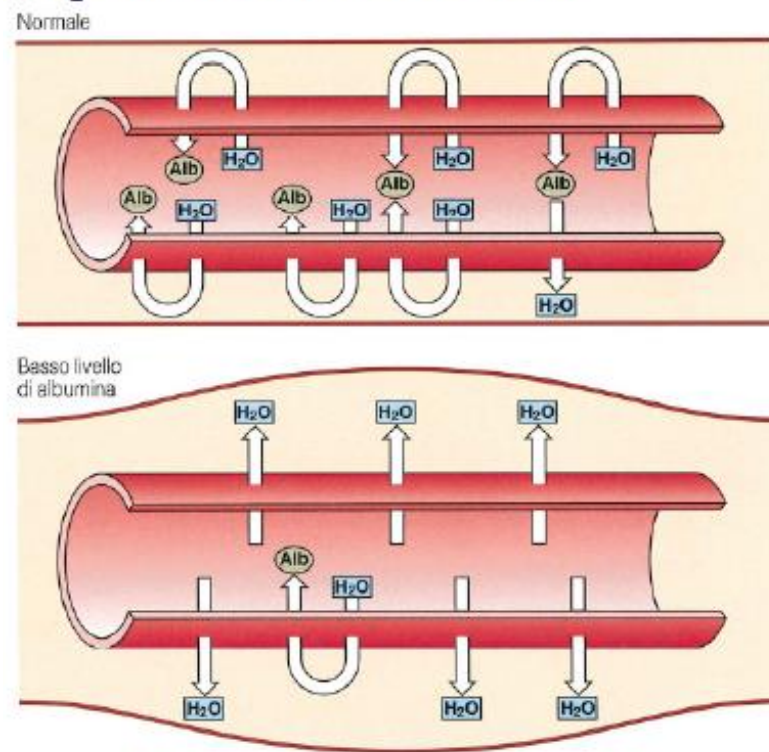
-Regolazione della pressione colloidale-osmotica

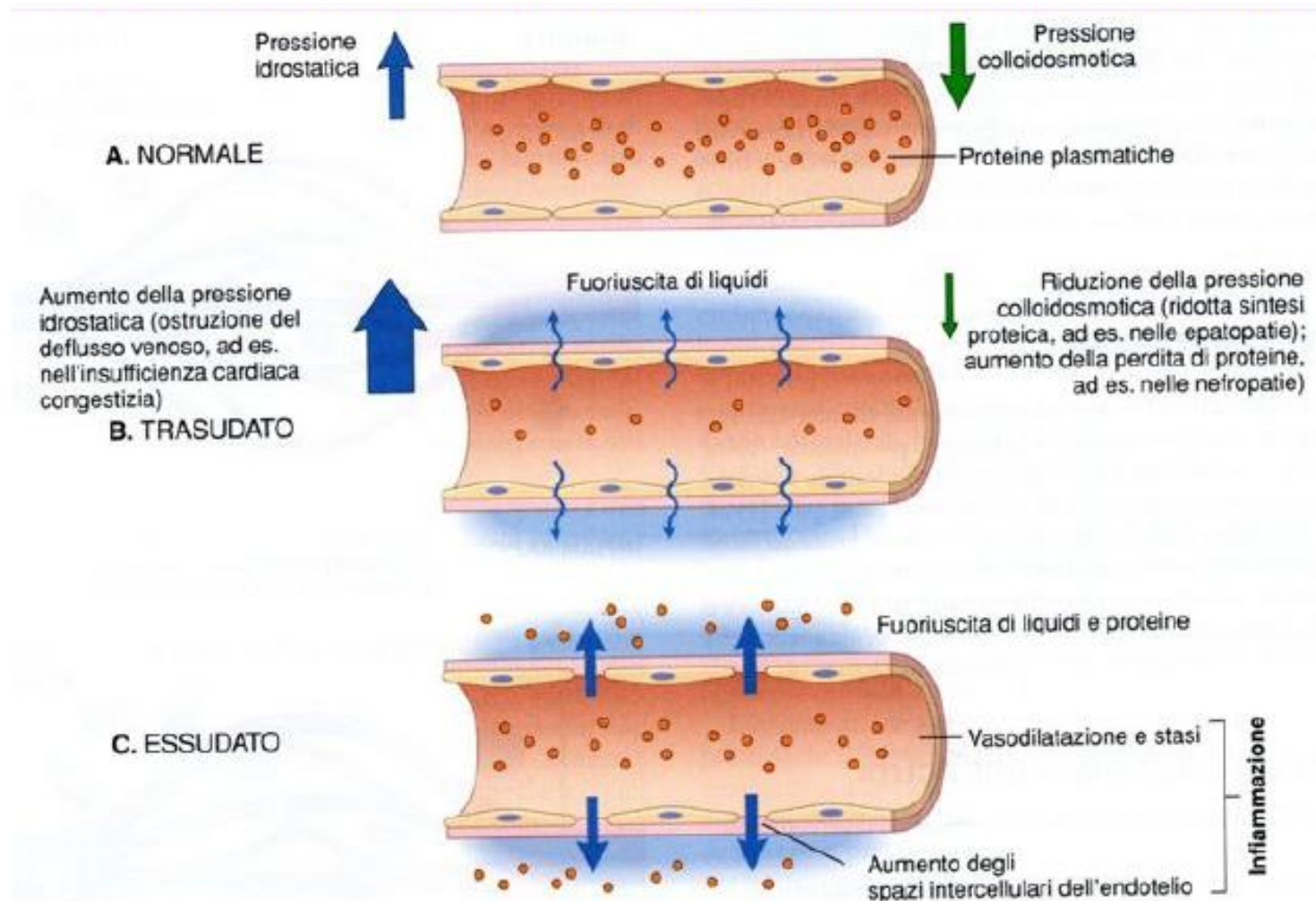
(contributo albumina 80%)

La diminuzione della concentrazione di albumina per:

- ridotta sintesi (epatopatie e malnutrizione)
- aumento delle perdite (ustioni, emorragie, malattie renali, etc.)

→ Alterazione dell'equilibrio fra le pressioni colloidale-osmotica ed idrostatica →
edema





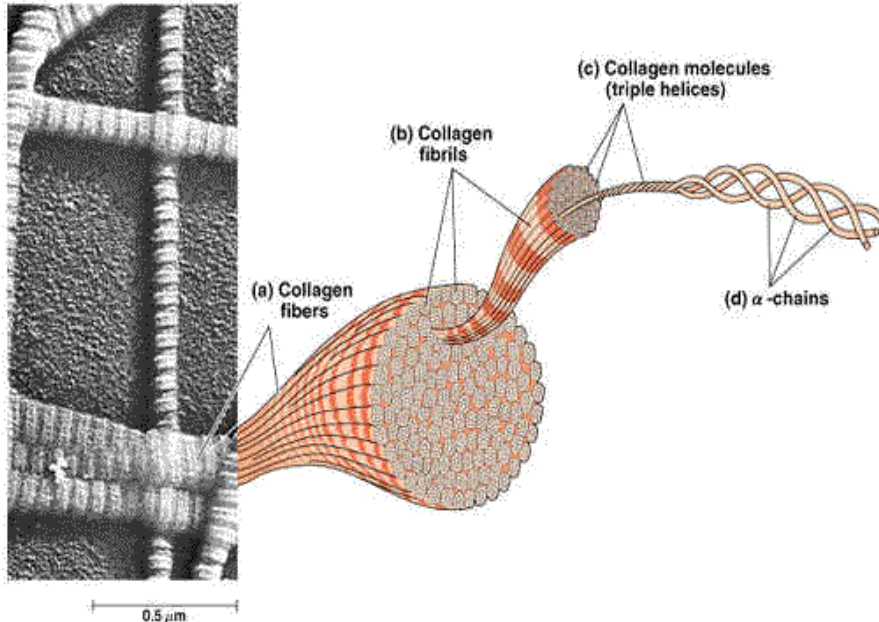
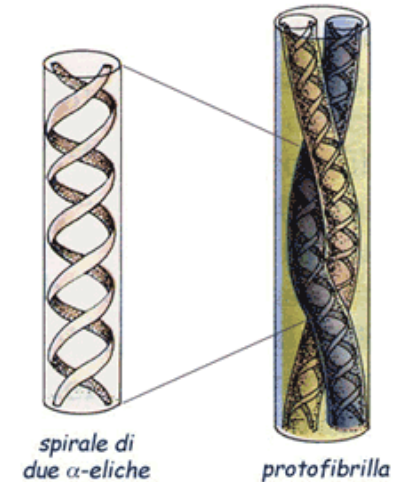
- Sistema tampone del pH del sangue

Proteine Fibrose

- Hanno catene polipeptidiche disposte in lunghi **fasci** o in **foglietti**.
- In genere presentano un unico tipo di struttura secondaria.
- Sono **insolubili** in H_2O per la presenza di elevate [] di AA idrofobici.
- Le catene polipeptidiche si associano in complessi sopramolecolari in modo da nascondere al solvente le superfici idrofobiche.
- Sono adatte a ruoli strutturali (p.es. α -cheratina, collagene).

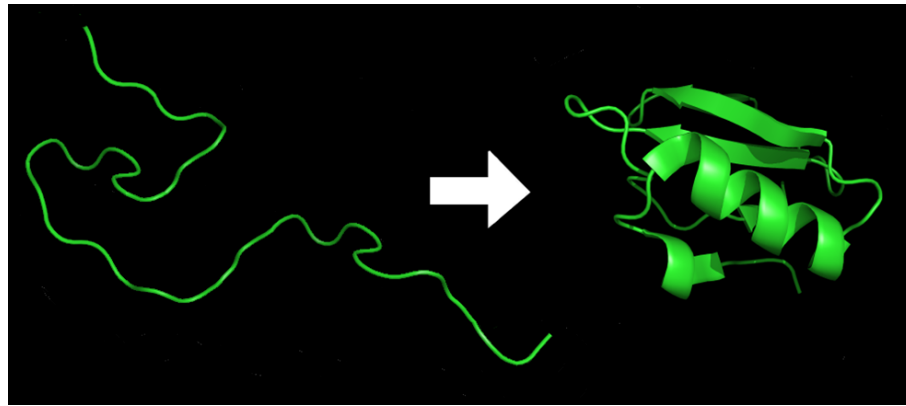
Le Proteine Fibrose

- Cheratine e collageni hanno strutture ad elica



Gruppi apolari e ponti disolfuro tendono a conferire rigidità e insolubilità alle proteine fibrose.

Protein Folding



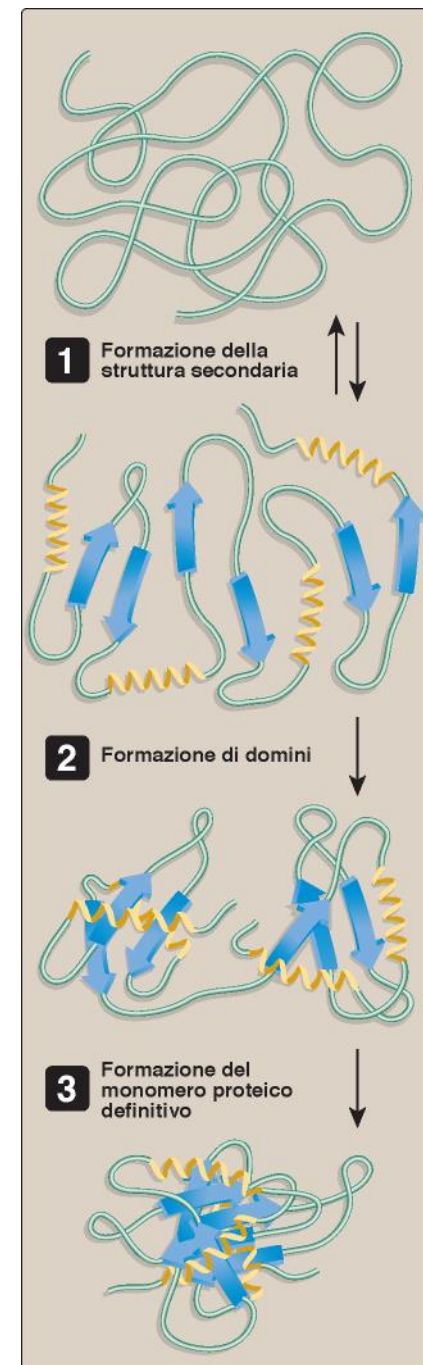
In spite of the knowledge of the three-dimensional shapes of over 10,000 proteins, it is **still difficult to predict** the conformation of a protein from its primary structure alone:

- ✓ crowded environment of the cell
- ✓ high energy collisions of a protein with neighbouring proteins

Ripiegamento di una proteina

Il meccanismo del *folding* è probabilmente un **processo progressivo** a carattere gerarchico

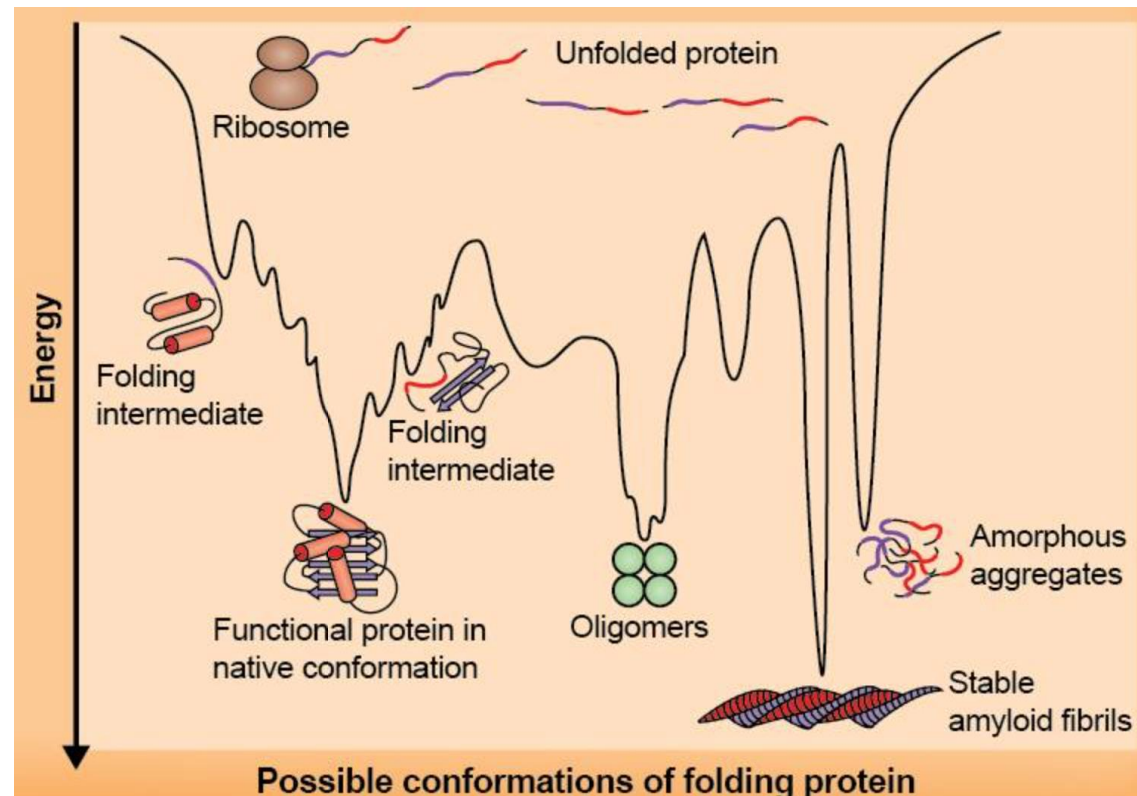
- ❑ **Interazioni non covalenti a breve raggio:** le strutture secondarie (α -eliche e strutture β) si formano piuttosto rapidamente
- ❑ **Interazioni a breve e lungo raggio ed interazioni con il solvente**



Per la maggior parte delle proteine la conformazione matura viene raggiunta attraverso **stati intermedi**

Variazioni dell'eg libera durante il processo di folding

- ✓ Non sempre la conformazione nativa è quella a minor eg
- ✓ Mutazioni possono stabilizzare stati intermedi parzialmente avvolti oppure causare la formazione di aggregati o fibre molto stabili



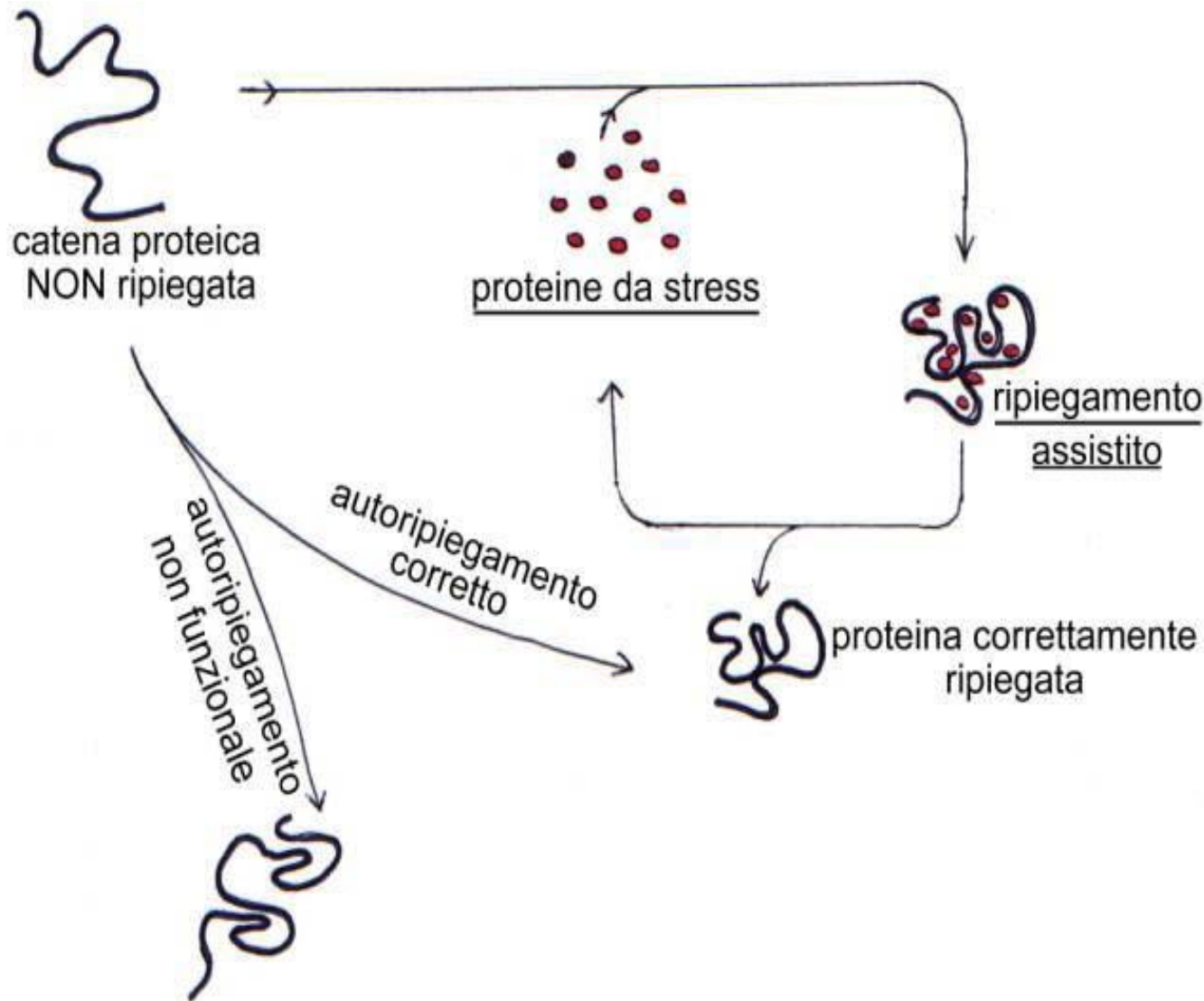
Ripiegamento di una proteina

- puo' essere un **processo spontaneo** grazie all'informazione contenuta nella sequenza primaria della proteina;
- molto spesso viene acquisito tramite molecole "**assistenti**", chiamate "**chaperoni molecolari**".

famiglie principali:

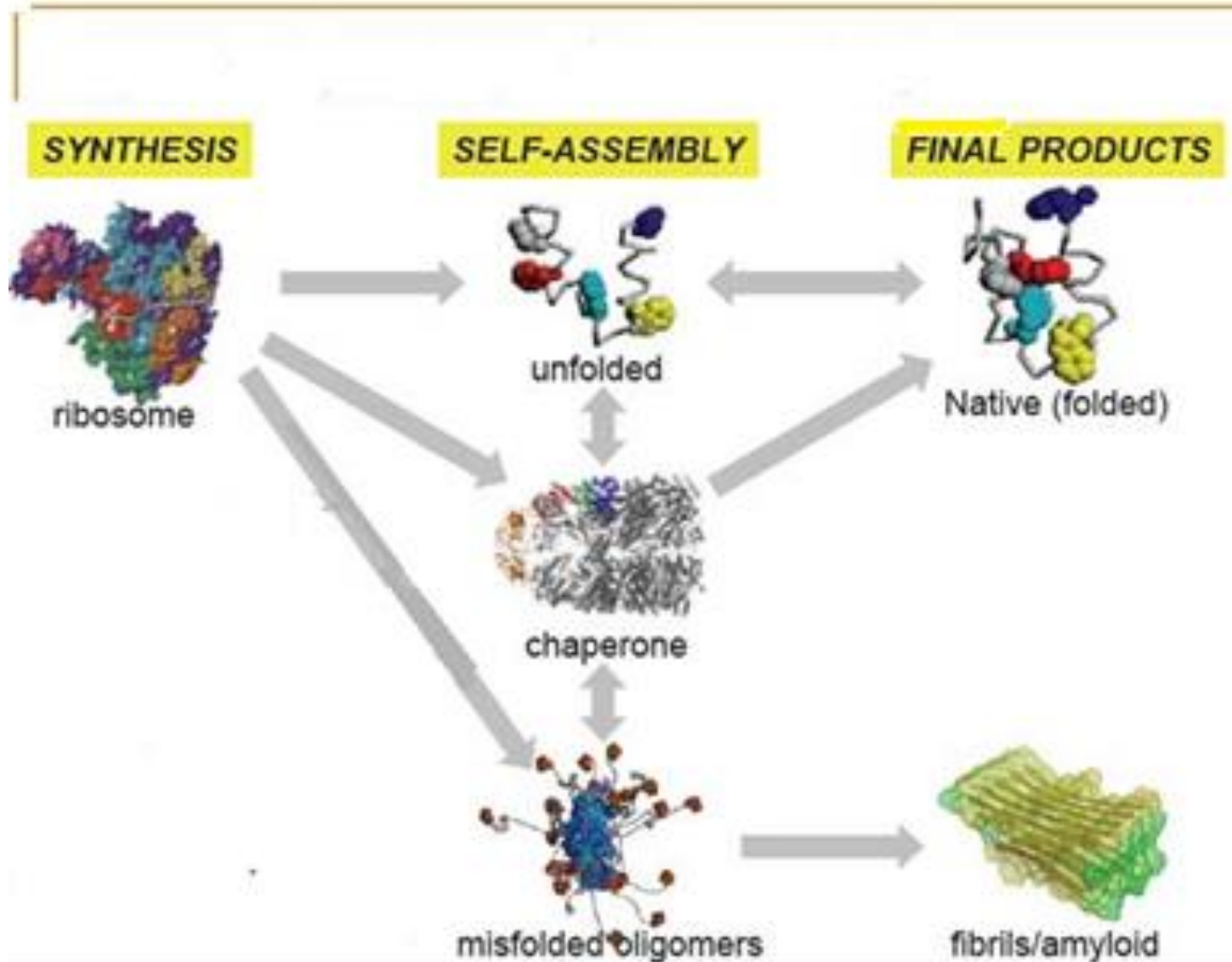
- heat shock proteins 70 (Hsp70)
- chaperonine (complessi proteici, es. Hsp60 negli eucarioti)

Ripiegamento delle proteine e proteine da stress



i **chaperoni** avrebbero il compito di occupare le regioni idrofobiche, ancora esposte nella proteina, in modo da **impedire** che per effetto di interazioni idrofobiche essa possa **aggregarsi e precipitare**

Destino della proteina sintetizzata e ruolo degli chaperones molecolari



Le proteine da stress possono essere indotte da:

- Fattori ambientali

 - Shock termico

 - Metalli pesanti di transizione

 - Agenti chemioterapici

- Stati patologici

 - Infezioni virali

 - Febbre

 - Infiammazione

 - Ischemia

 - Lesioni da ossidanti

 - Neoplasie

- Fattori cellulari normali

 - fisiologici

 - Ciclo di divisione cellulare

 - Fattori di crescita

 - Sviluppo e differenziamento

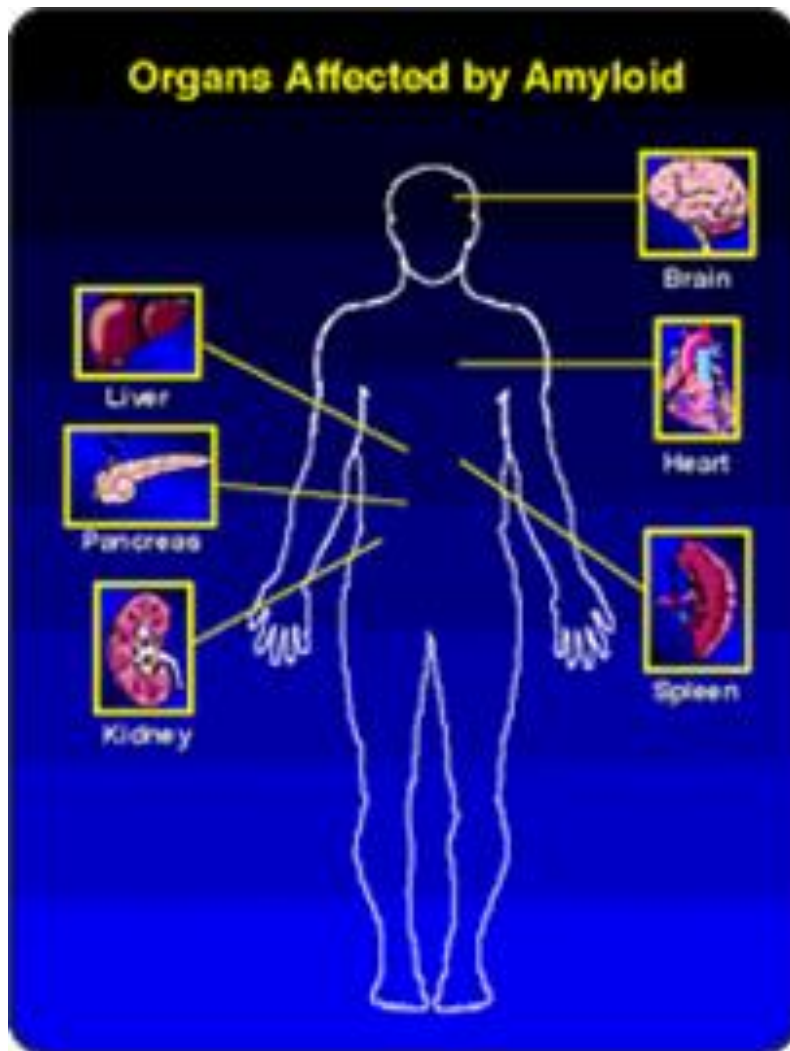
Molte malattie sono dovute al ripiegamento difettoso «misfolding» di proteine

Le proteine **non** **correttamente ripiegate** e parzialmente ripiegate, secrete dalla cellula tendono a formare grossi **aggregati insolubili** (fibrille o placche amiloidi)

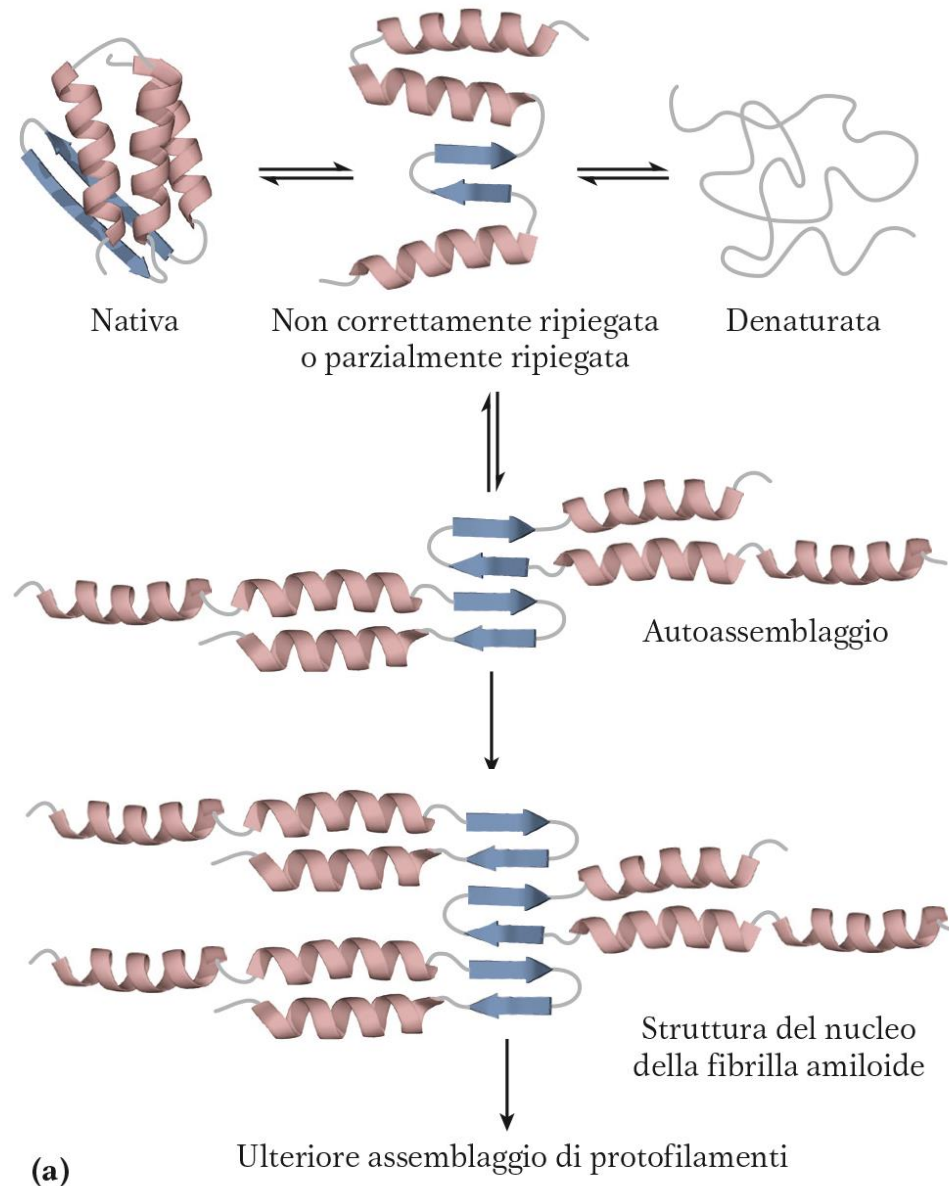


Patologie: amiloidosi

Esempi: **Alzheimer, Parkinson, encefalopatia spongiforme, diabete di tipo II, la sclerosi laterale amiotrofica.**

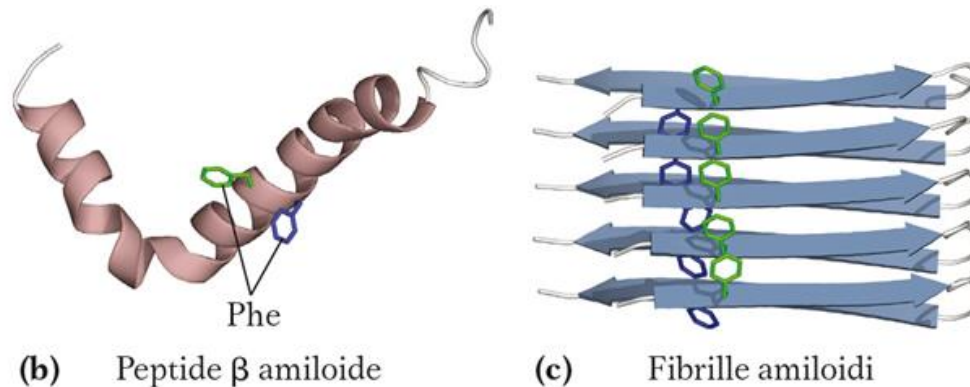


FORMAZIONE DELLE FIBRILLE AMILOIDI



malattia di Alzheimer

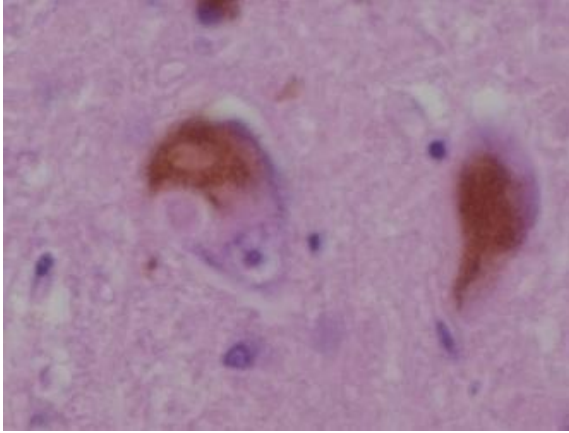
- ✓ peptide β - amiloide- Il peptide β - amiloide deriva per taglio ad opera di proteasi da una proteina di membrana (**APP**= proteina precursore della proteina amiloide). Il peptide β è instabile e perde la struttura ad alpha elica



depositi fibrillari stabili **extracellulari** di peptide β -amiloide ($A\beta$) sotto forma di **placche amiloidi**

- ✓ proteina tau - depositi intracellulari all'interno dei neuroni

Proteina α -sinucleina - Morbo di Parkinson



Corpi di Lewy:

aggregati proteici all'interno di cellule nervose. Gli aggregati contengono fibrille di α -sinucleina insolubili

La proteina **alfa-sinucleina** interagisce direttamente con la membrana dei mitocondri, danneggiandola e causandone la frammentazione. La riduzione della produzione di energia determina la **morte delle cellule nervose**.
(Nakamura K, J Biol Chem, 2011)

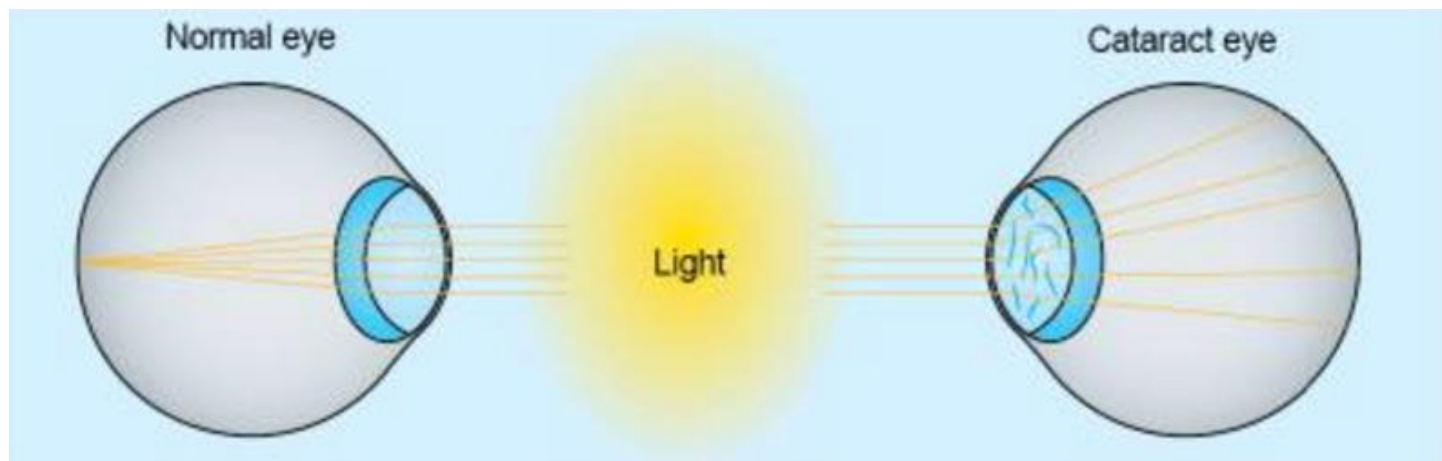
Proteina amilina - Diabete di tipo II

L' **amilina** o IAPP (Polipeptide Amiloide Insulare), un polipeptide di 37 amminoacidi che viene, anche in soggetti sani, prodotto dalle **cellule β pancreatiche**, immagazzinato nei granuli di tali cellule e co-secreto insieme all'insulina.

La formazione di **aggregati contenenti amilina** intorno alle isole pancreatiche è causa di necrosi delle cellule β del pancreas.

Cataracts

Crystallins are a major protein component of the lens of the eye. In their native conformation, they form a transparent structure that allows light to pass through the lens. However, these proteins are also prone to forming amyloid fibers, which cause cataracts that scatter light, clouding vision.



Molte malattie sono dovute al ripiegamento difettoso «misfolding» di proteine

B



errata destinazione della proteina

Mutazioni puntiformi possono generare proteine con ripiegamento difettoso che non raggiungono la loro localizzazione finale.

Es. **Fibrosi cistica**: difetto nella proteina transmembrana che agisce come un canale degli ioni cloro nelle cellule epiteliali (CFTR: 1480 amminoacidi).

La mutazione più comune è la delezione di un amminoacido (Phe 508) e la proteina mutata non si avvolge correttamente e viene degradata nel reticolo endoplasmatico

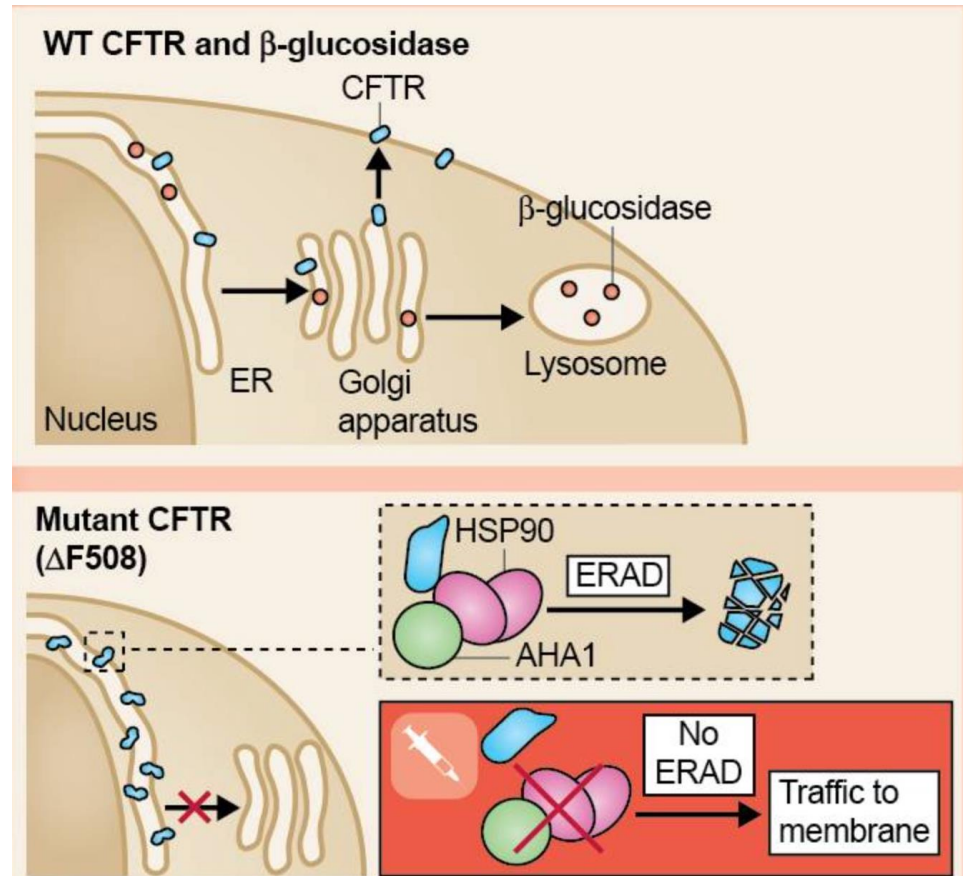
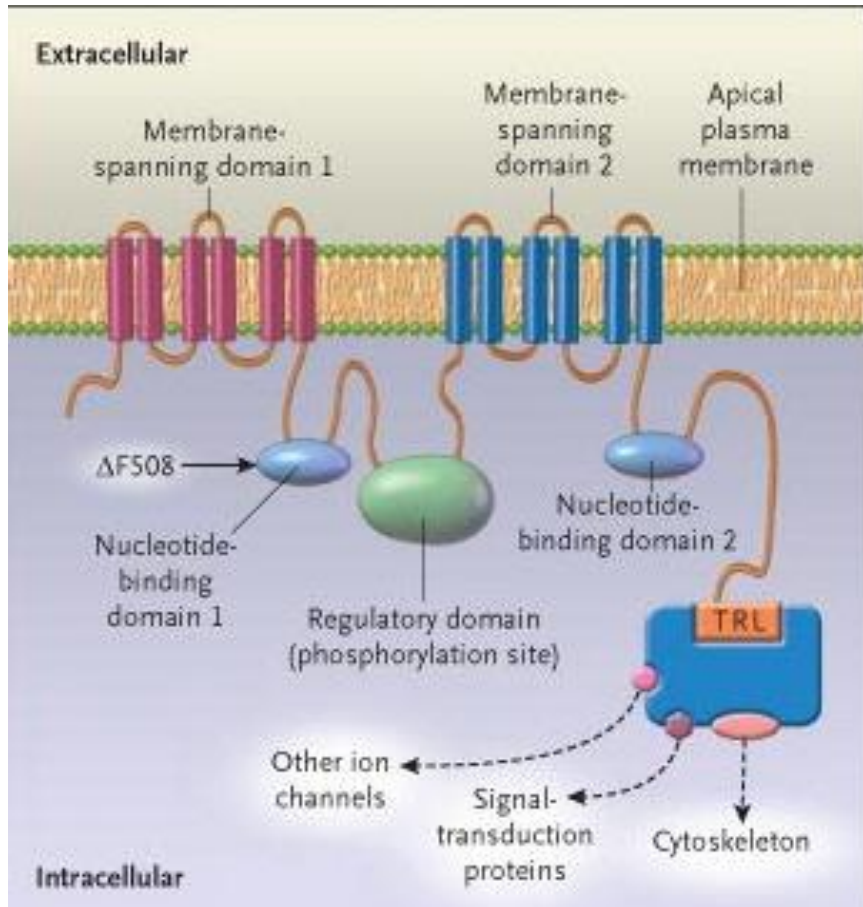


non raggiunge la sua destinazione finale

Canale degli ioni cloro nelle cellule epiteliali

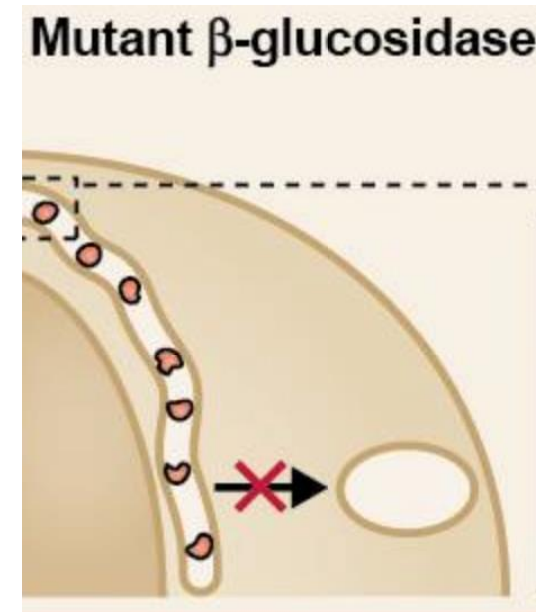
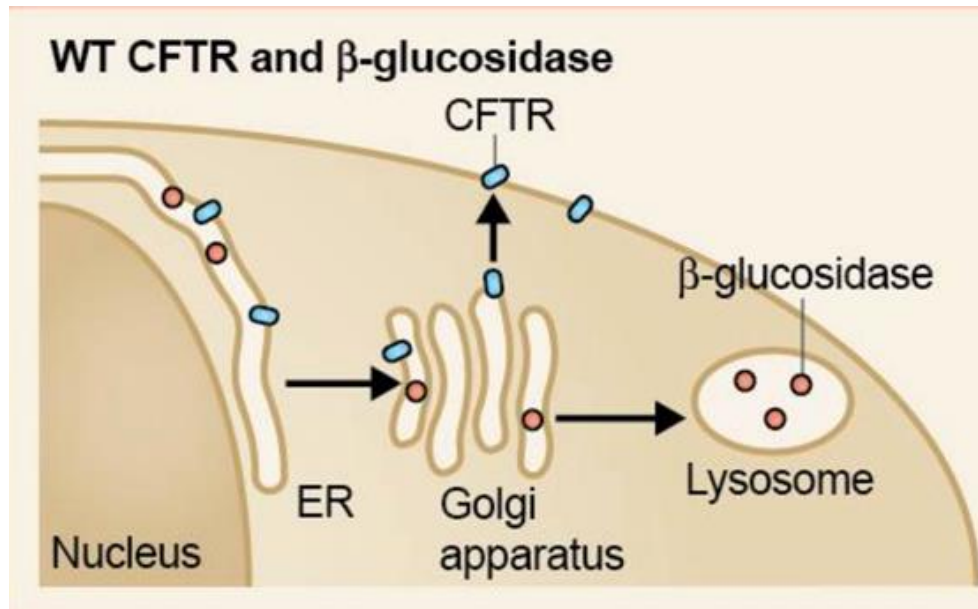
Regolatore della Conduttanza transmembrana (CFTR)

- Proteina multi-dominio



Beta-glucosidasi-Enzima lisosomiale

Malattia di Gaucher - Mutazioni nella beta-glucosidasi, enzima lisosomiale



Denaturazione delle proteine

Ripiegamento e stabilità delle proteine

- La conformazione **nativa** di una proteina è quella a cui si associa la sua **funzione biologica**.
- Il termine **stabilità** può essere definito come la **tendenza a mantenere la conformazione nativa**
- **Denaturazione** perdita della struttura secondaria, terziaria e/o quaternaria, parziale o totale srotolamento

EFFETTI DELLA DENATURAZIONE

- ✓ perdita della funzione biologica
- ✓ diminuzione della solubilità
- ✓ aumento della digeribilità

Lo stato denaturato è sempre correlato alla perdita della
funzione

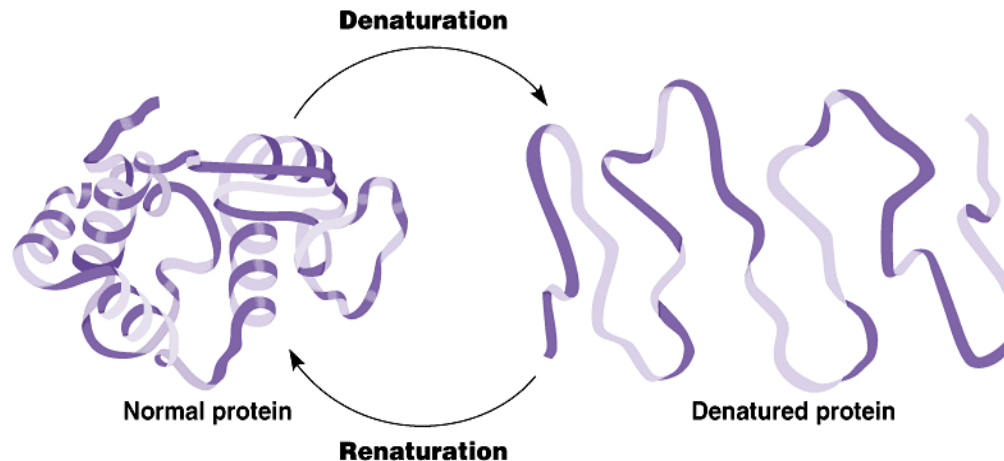
viceversa

la perdita di funzione non è necessariamente correlata alla
perdita della struttura nativa

(es. Sostituzioni aa in sito attivo di un enzima)

Denaturazione reversibile ed irreversibile

- Denaturazione: perdita della struttura tridimensionale
 - **Reversibile**: la rimozione dell'agente denaturante permette di riprendere spontaneamente la struttura nativa



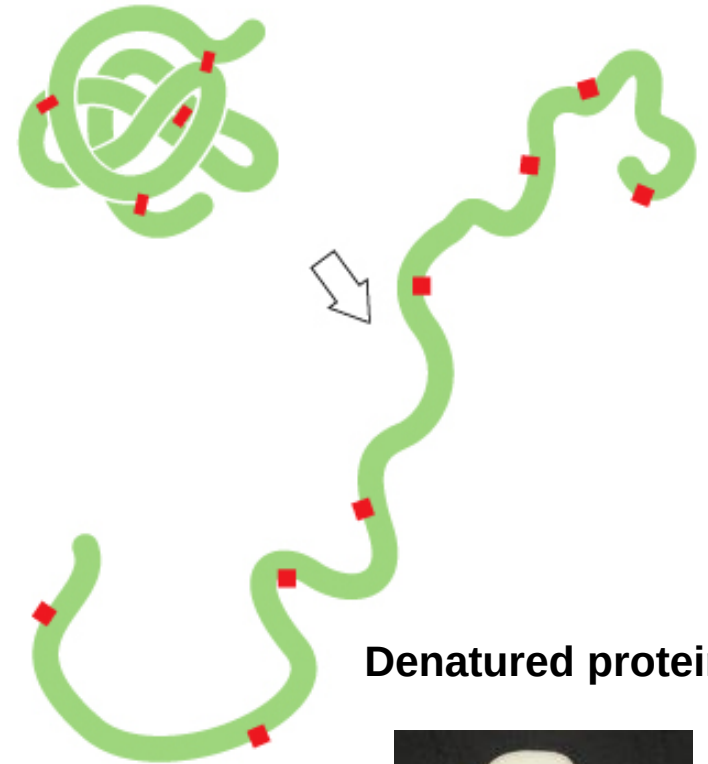
Nell'ambiente intracellulare, la proteina può riacquistare la sua struttura tridimensionale corretta per la presenza di proteine **chaperonine**

Denaturazione delle proteine



Active protein

- **Irreversibile:** la proteina non ritorna più alla condizione originale: danno permanente.



Denatured protein



Protein Inactivation

What factors may cause inactivation or unfolding?

- Temperature
- Oxidation
- Heavy metals
- Radiation

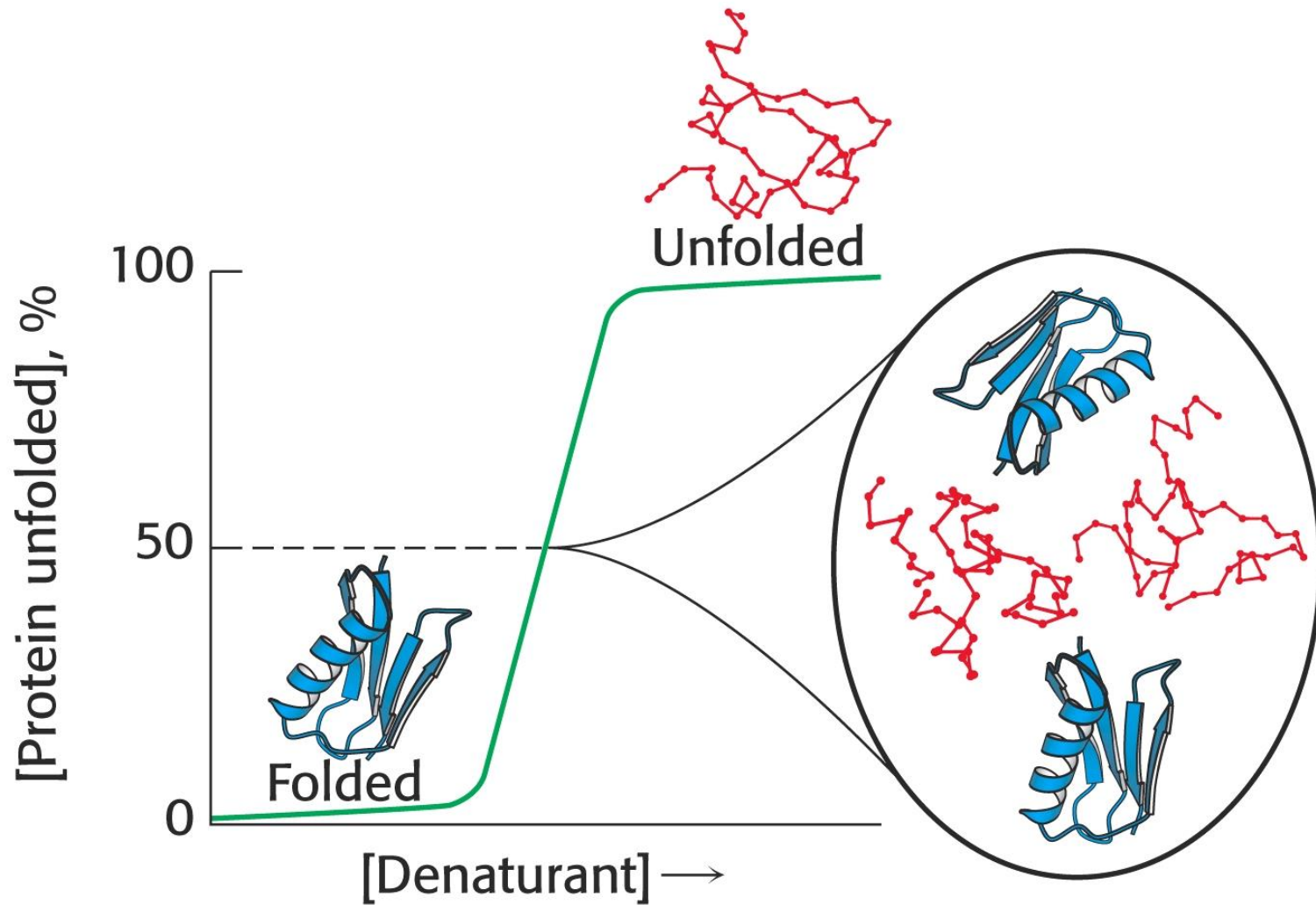
Extremes of pH
Detergents
Chelating agents
Mechanical forces

Protein Inactivation

High temperature

- Increase of mobility of protein segments
- Exposure of hydrophobic groups
- Formation of non-native disulfide bridges
- Scrambled structures
- Aggregation
- Precipitation

Transition: folded to unfolded



Protein Inactivation

Thermostable enzymes

- *Hyperthermophilic microorganisms*
- Many different structural reasons for increased thermostability
- Compact (multimeric) proteins
- Increase of number of salt bridges

Protein Inactivation

Oxidation

- Oxygen, hydrogen peroxide (H_2O_2), oxygen radicals ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2^-$)
- Tyr, Phe, Trp, Cys, Met

UV-radiation

- Cys, Trp, His

Protein Inactivation

Mechanical forces

- **Stirring and mixing: shear forces**
- **Ultrasound, high pressure, shaking**

→ **Deformation and exposure of hydrophobic residues → aggregation**

→ **Adsorption** to the vessel wall

Proteine- aspetti nutrizionali

Le proteine alimentari: si trovano in quasi tutti gli alimenti, **ne sono privi olii, zucchero e bevande alcoliche.**

Sono nutrizionalmente importanti:

- proteine di masse muscolari* (carne e pesce) per l'80% costituite da actina e miosina e
- proteine di deposito* (uovo, latte, cereali e legumi).

LE PROTEINE CONTENUTE NEGLI ALIMENTI

FONTI VEGETALI

✓ Proteine contenute nei cereali

gliadina - glutenina - albumine - globine - zeina...

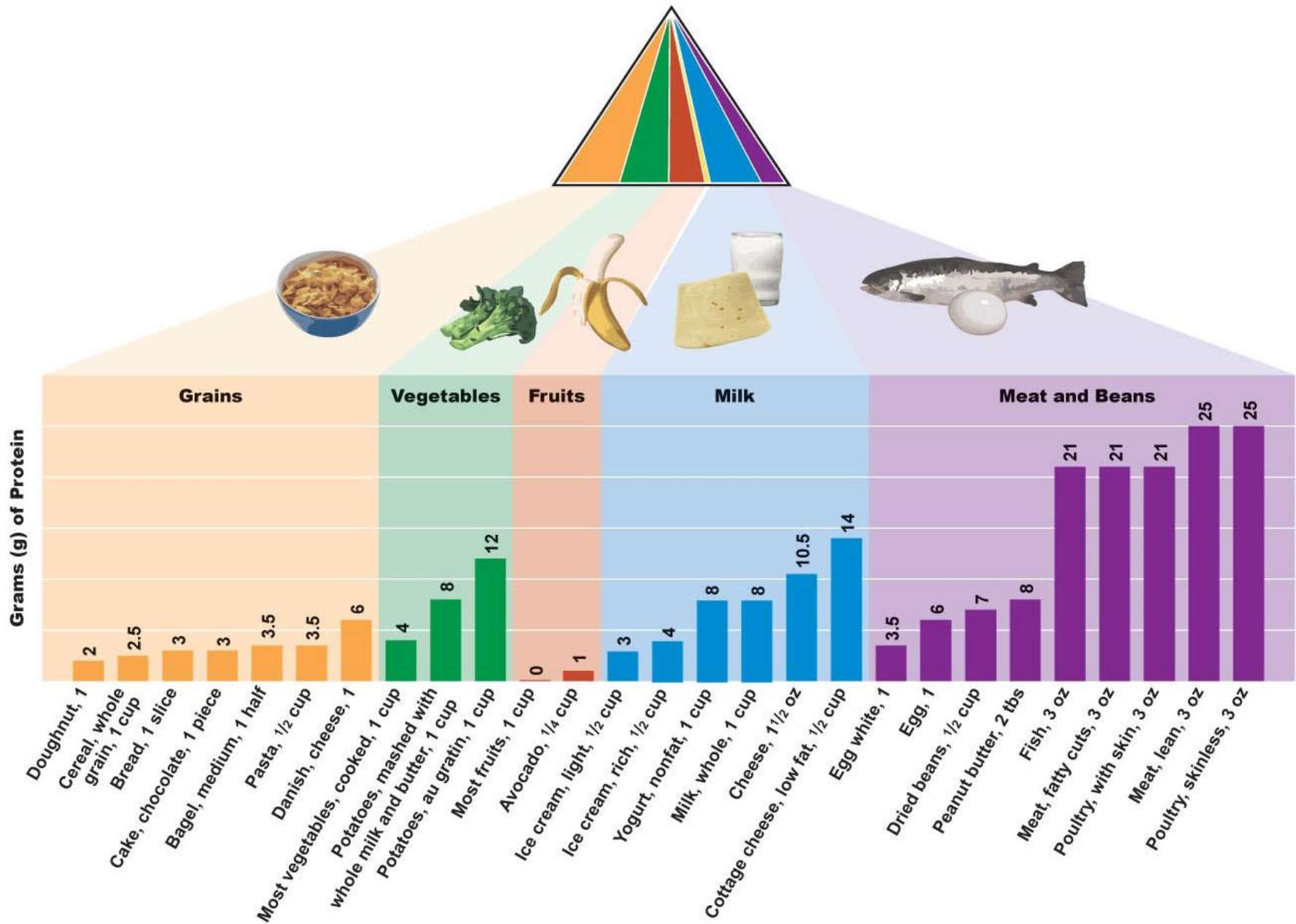
✓ Proteine contenute nei legumi

legumine - viciline - albumine

FONTI ANIMALI

- ✓ Proteine contenute nel latte
caseina, lattoalbumina, lattoferrina
- ✓ Proteine contenute nelle uova
ovalbumina, ovomucoide, lisozima
- ✓ Proteine contenute nella carne e nel pesce
actina, miosina

Best Sources of Protein



Protein Quality

- Complete proteins
 - Contain all nine essential amino acids
 - Usually animal source are complete proteins
 - Are considered higher quality
- Incomplete proteins
 - Low in one or more essential amino acid
 - Usually plant sources are incomplete

Apporto giornaliero di proteine nel
soggetto adulto sano di una dieta
equilibrata

1g/Kg di peso corporeo = 15%
delle calorie giornaliere

Proprietà nutrizionali delle proteine

Forniscono all'organismo amminoacidi essenziali e non, che hanno funzioni:

- ✓ **Plastica** per la costruzione di proteine umane
- ✓ **Energetica** mediante ossidazione nel ciclo di Krebs o conversione a glucosio nella gluconeogenesi
- ✓ **precursori** per la sintesi di altri composti