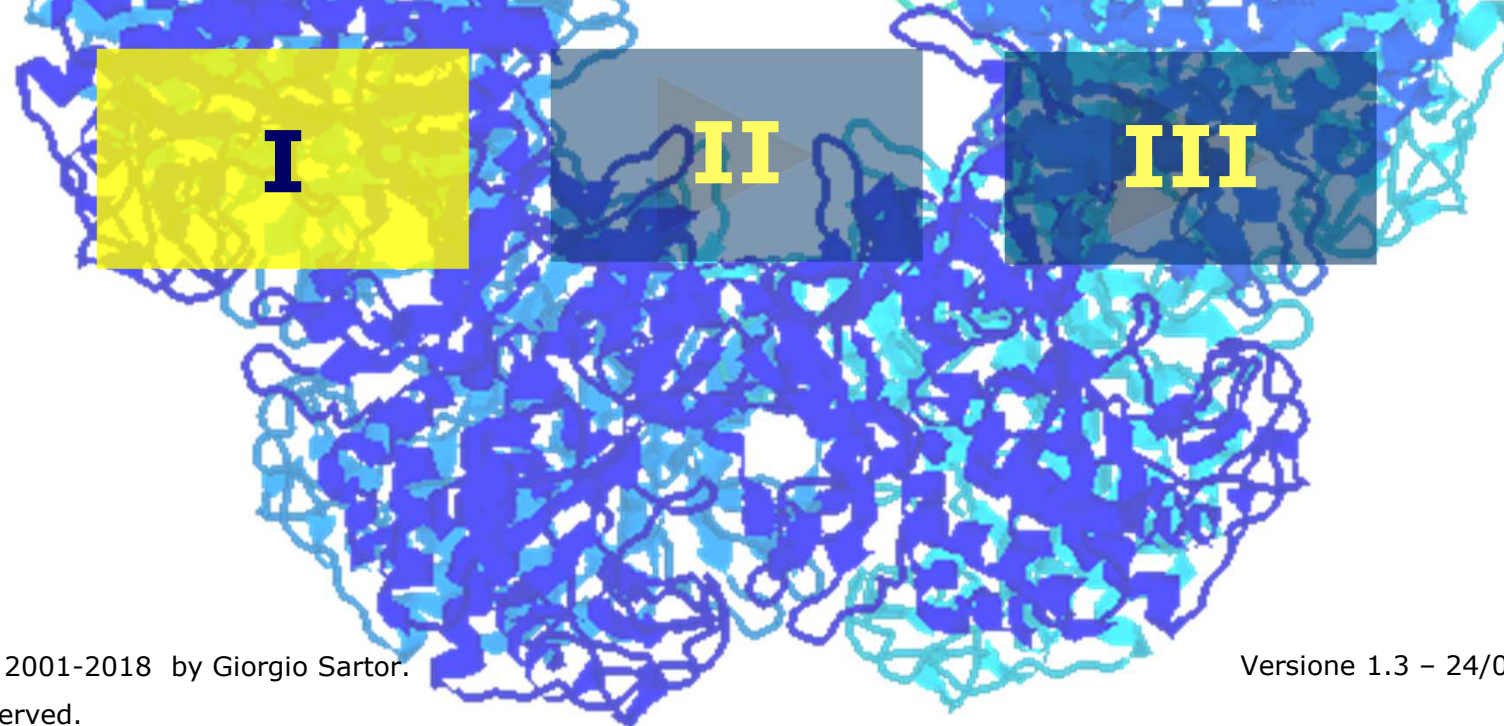


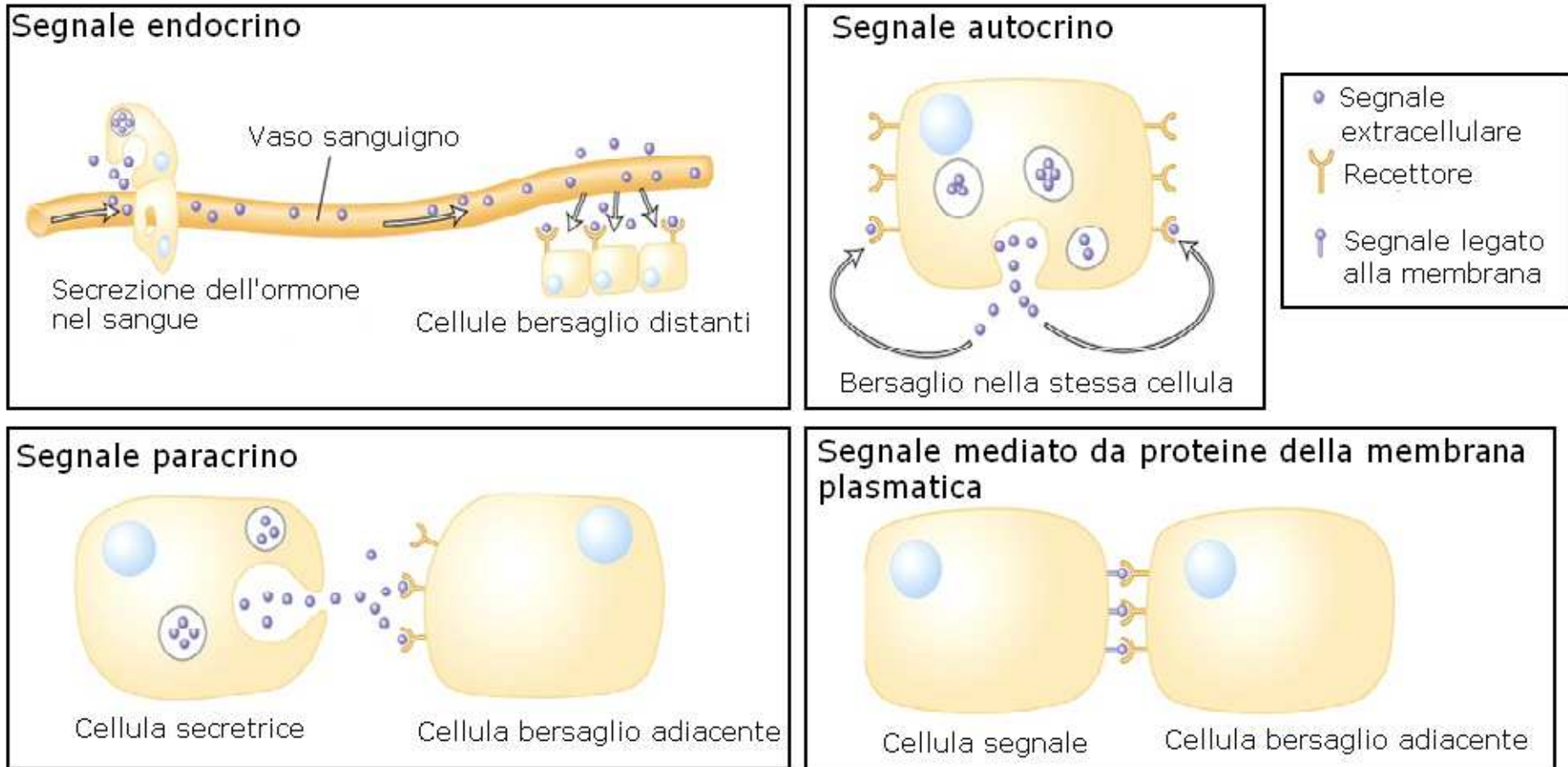
# Struttura delle proteine



# Proteine

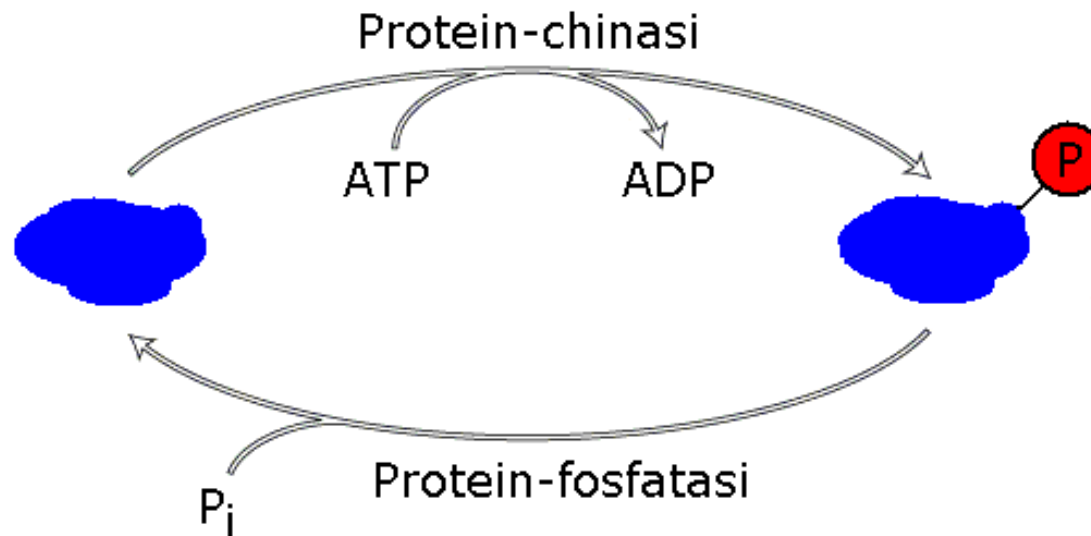
- Biomolecole, macromolecole
  - Più del 50% del peso secco di una cellula sono proteine
- Polimeri lineari di aminoacidi
- Possono essere trattate come stringhe
- Macchine molecolari
- Enzimi
- Proteine contrattili
  - Actina, miosina
- Proteine strutturali
  - Tropocollagene, cheratina
- Effettori
  - Insulina, egf
- Difesa
  - Immunoglobuline
- Recettori
  - CD4, ACh
- Repressori
  - Jun, Fos
- Chaperonine
  - GroEL
- Immagazzinamento
  - Ferritina

# TRASDUZIONE DEL SEGNALE: comunicazione extracellulare



# TRASDUZIONE DEL SEGNALE: comunicazione intracellulare

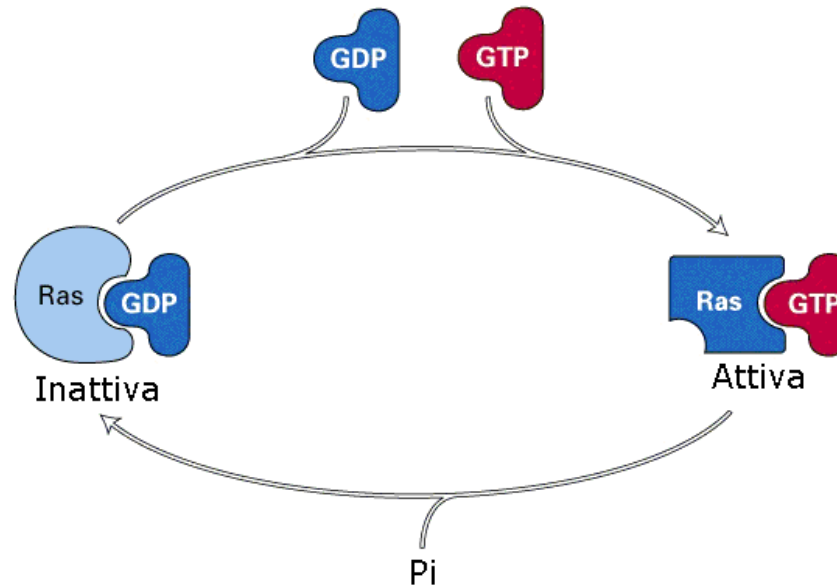
## Protein chinasi



- L'attivazione dei recettori di superficie provoca variazioni del grado di fosforilazione di alcune proteine attraverso l'attivazione di chinasi.
- Le chinasi possono far **parte del recettore, essere nel citosol, o associate alla membrana plasmatica.**
- Ci sono due tipi di chinasi quelle che fosforilano la tirosina, e quelle che agiscono sulla serina o sulla treonina.
- L'attività catalitica delle chinasi viene modulata da **fosforilazioni**, dal **legame diretto ad altre proteine**, da **variazioni della concentrazione di secondi messaggeri**.
- All'attività delle chinasi si contrappone l'attività delle fosfatasi, che rimuovono i gruppi fosfato da specifiche proteine substrato.

# TRASDUZIONE DEL SEGNALE: comunicazione intracellulare

## Proteine segnale intracellulari

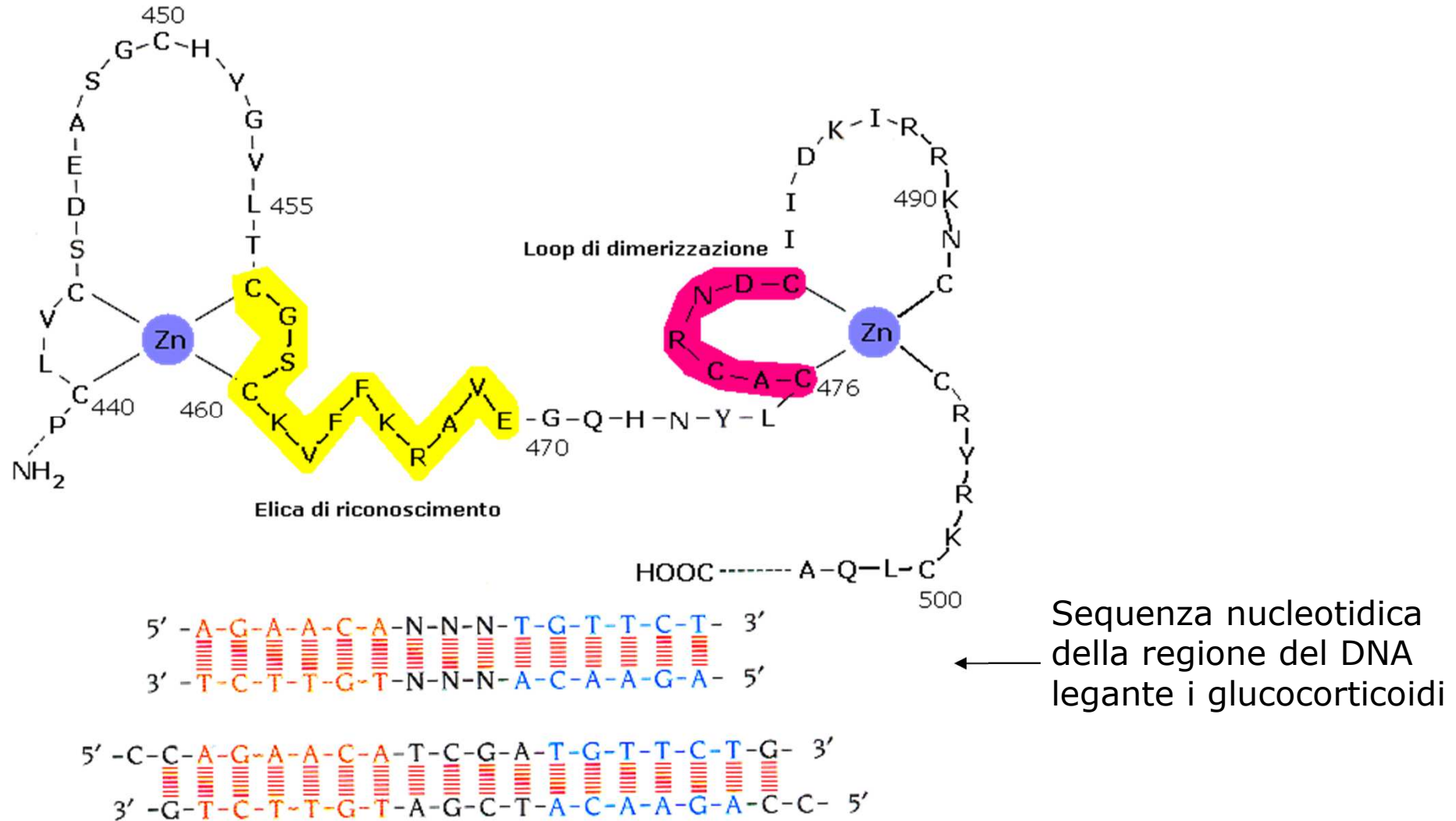


- Proteine che legano il GTP e agiscono come "interruttori" molecolari nelle vie metaboliche nelle vie della trasduzione del segnale. Esistono due classi con attività GTP-asi: le proteine G trimeriche che sono direttamente accoppiate ad alcuni recettori, e le proteine monomeriche Ras.
- In tutti e due i tipi di proteine, sono presenti regioni che promuovono l'attività di specifiche proteine effettrici per interazione diretta proteina-proteina. I domini si trovano nella loro conformazione attiva soltanto quando la switch protein è legata al GTP.

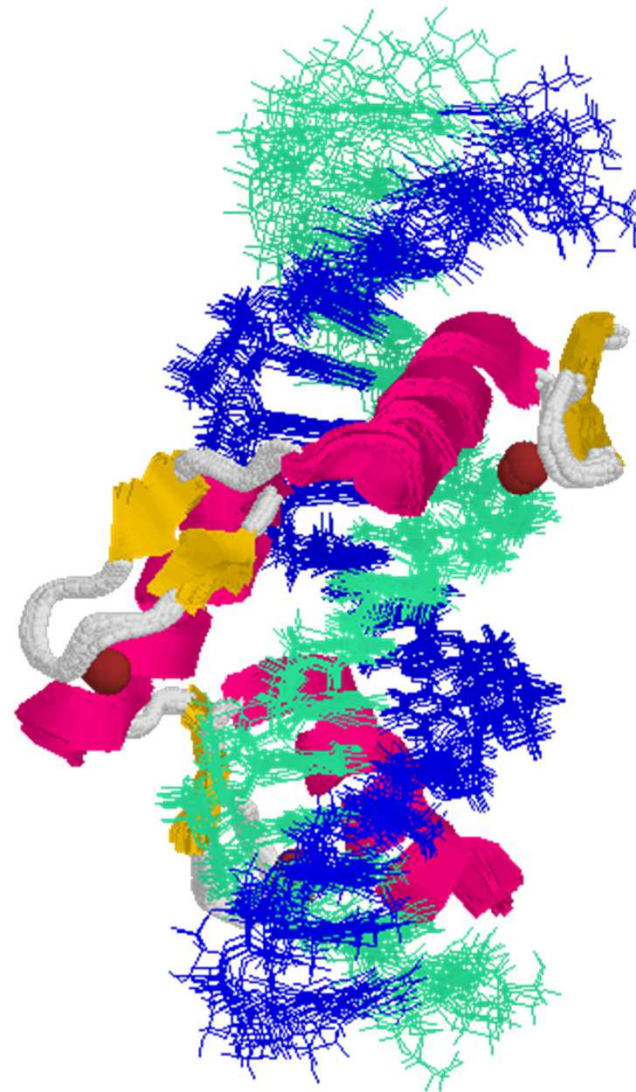


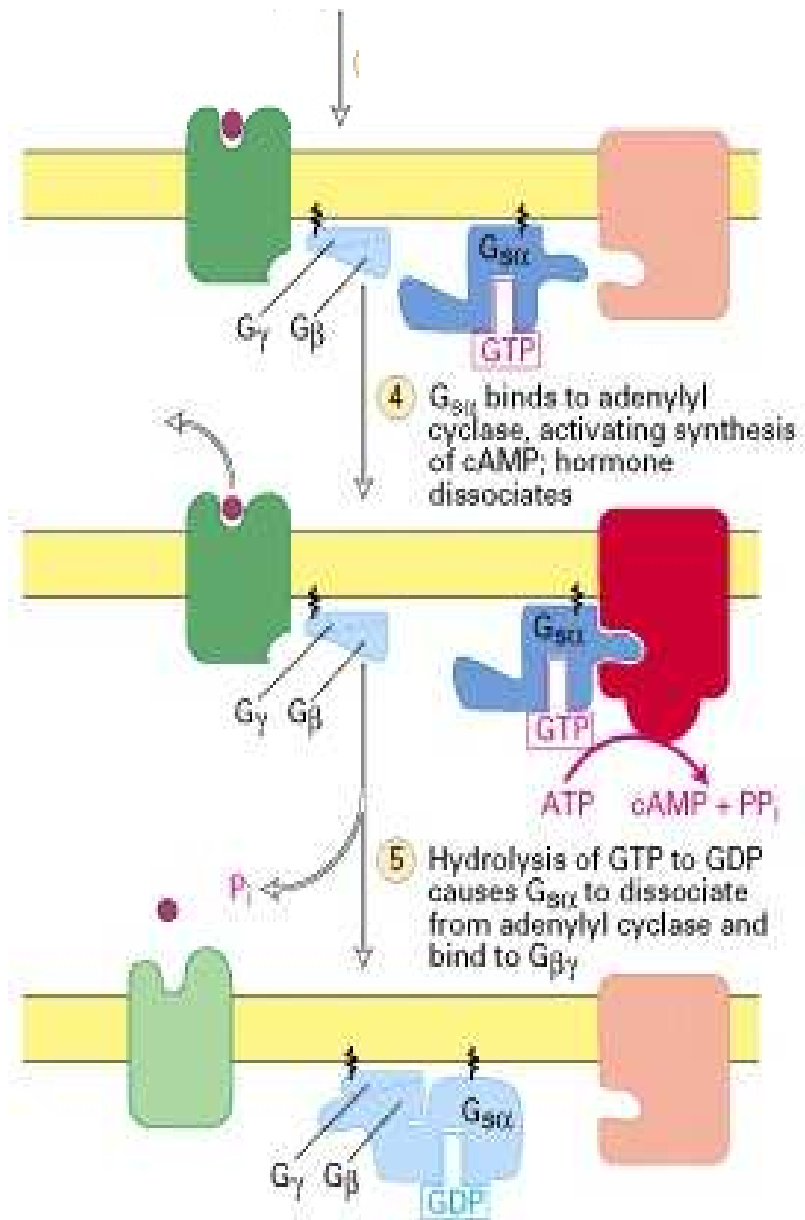
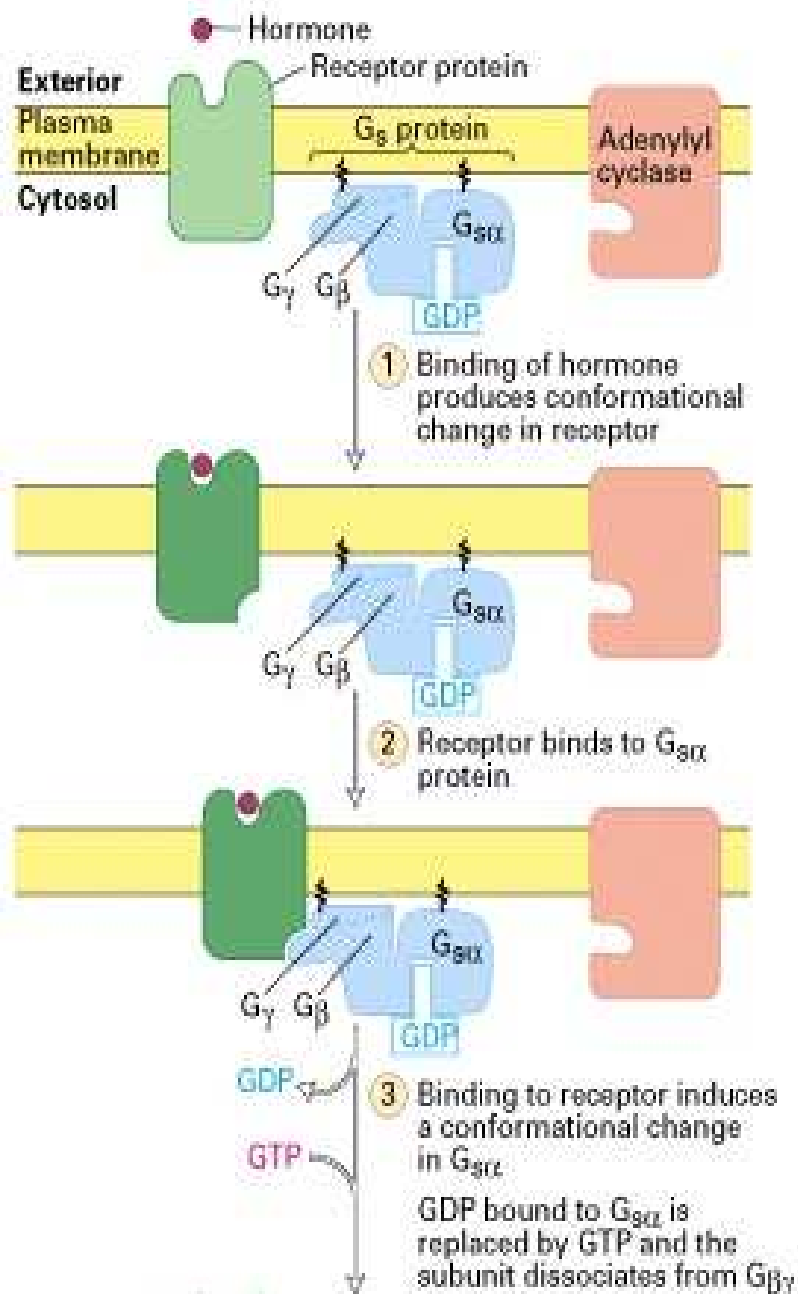
## Sequenza AA del dominio di legame del DNA contenente Zn<sup>++</sup> del recettore dei glucocorticoidi.

Ogni ione di Zn<sup>++</sup> è legato a 4 residui di cisteina. Uno di questi stabilizza l'elica di riconoscimento (in giallo) che fornisce siti di legame ai DNA sequenza -specifici mentre nella altra regione contenente Zn<sup>++</sup> è presente un loop (in viola) implicato nella formazione del dimero.



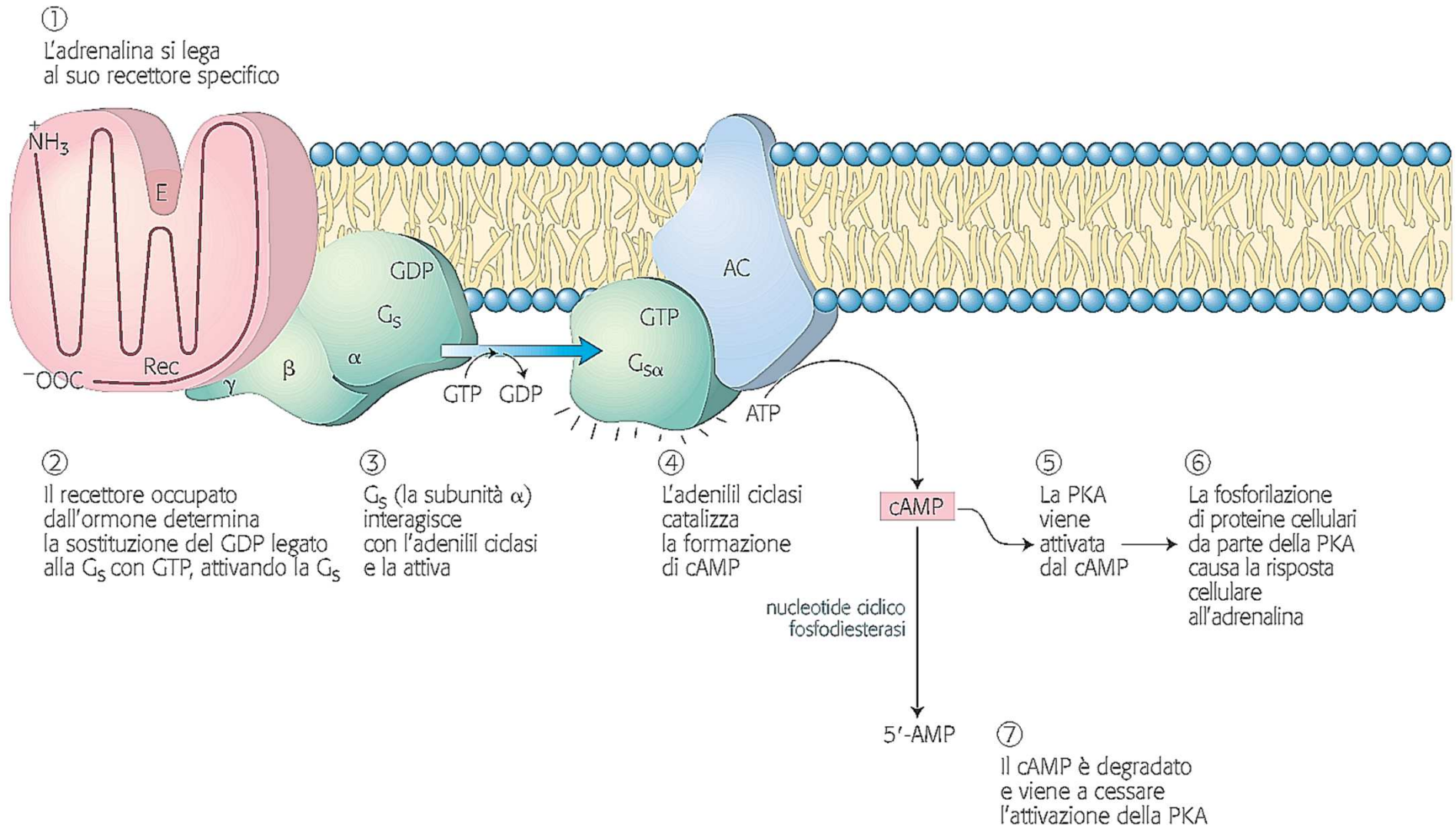
**Sequenza AA del dominio di legame del DNA contenente Zn del recettore dei glucocorticoidi.**

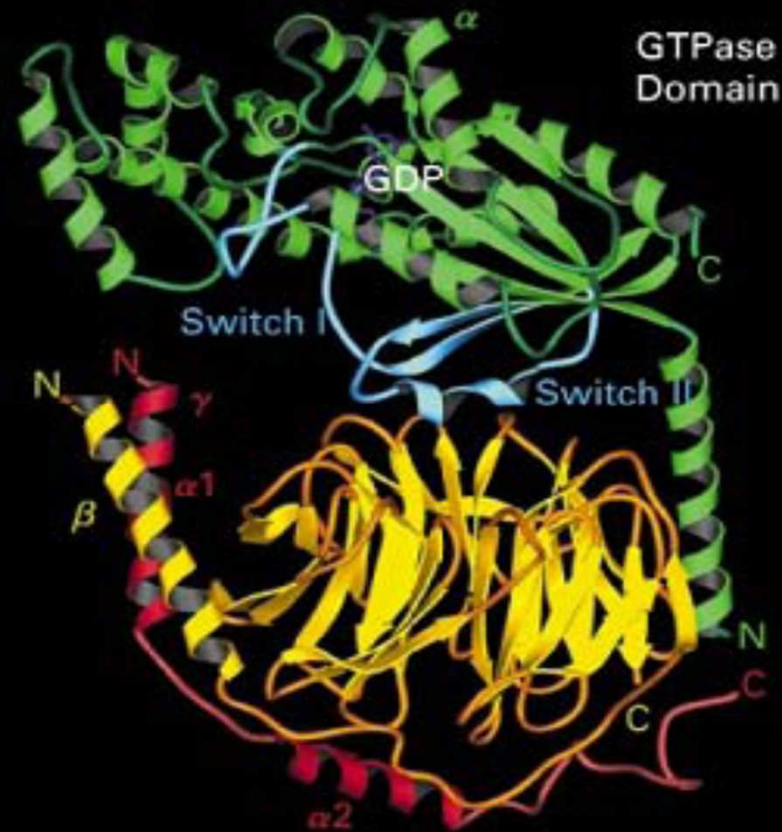




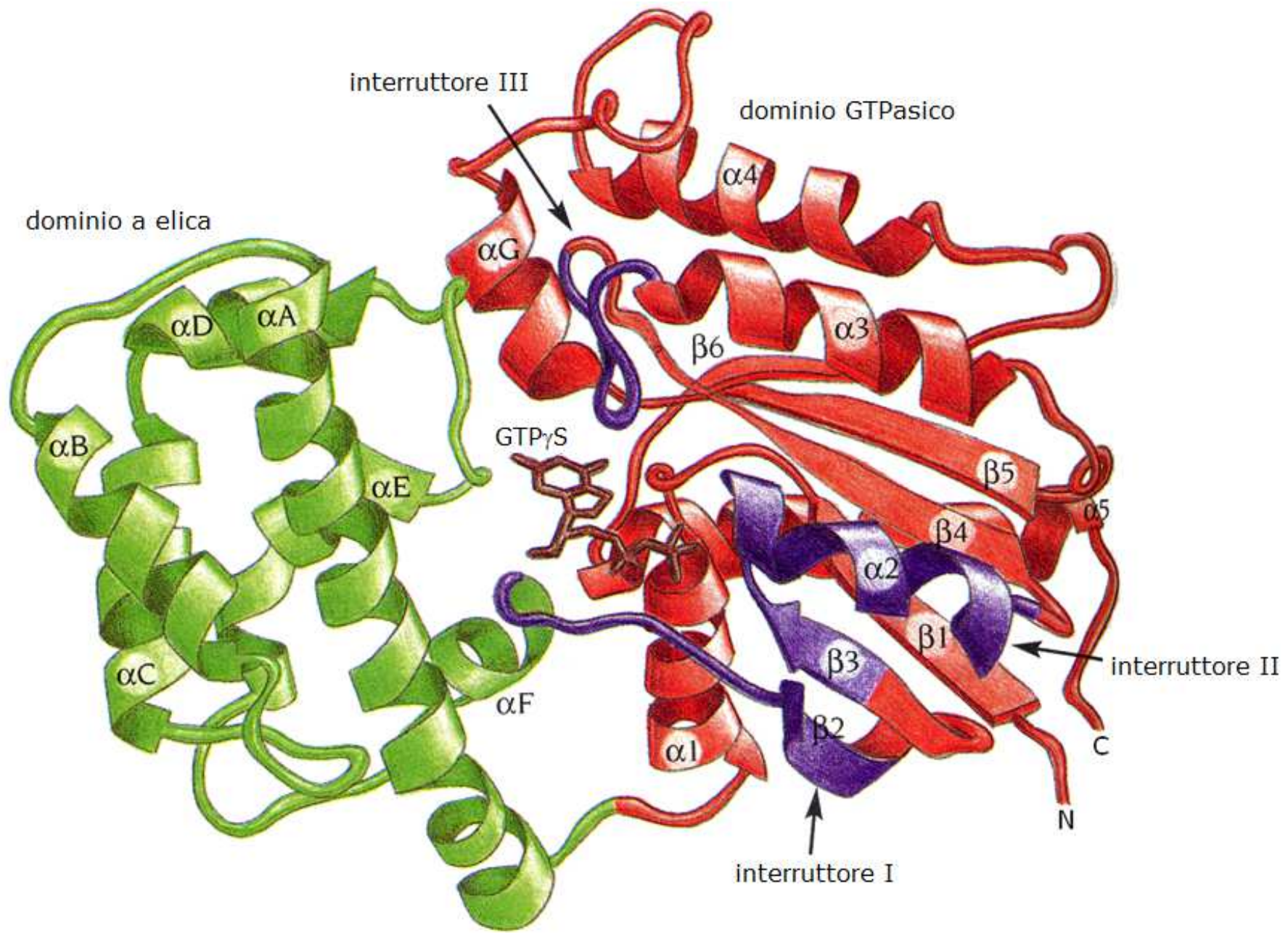


# Recettori accoppiati a proteine G e loro effettori

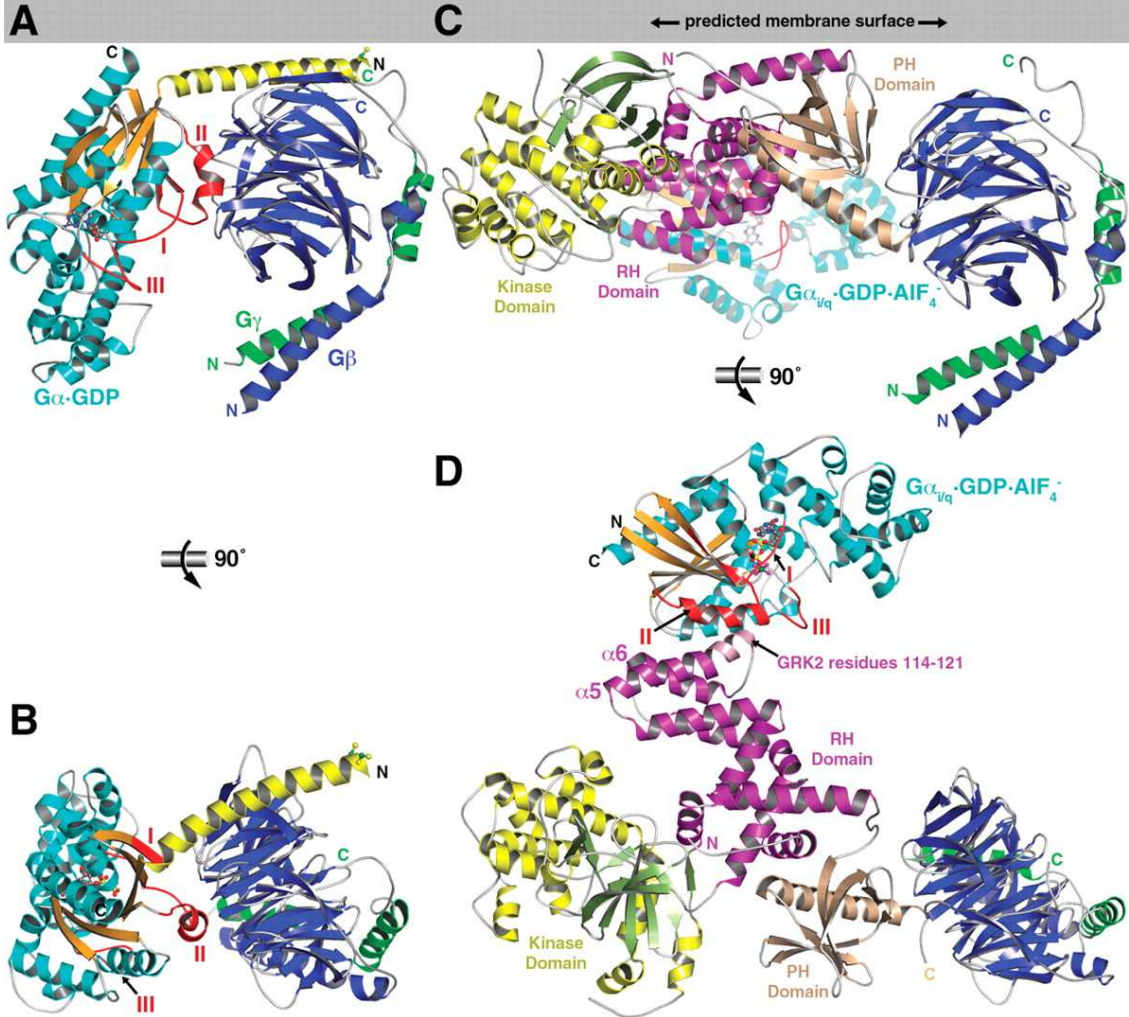








**Fig. 1. Comparison of the inactive  $G\alpha\beta\gamma$  heterotrimer and the  $G\alpha_i/q$ -GRK2- $G\beta\gamma$  complex.**

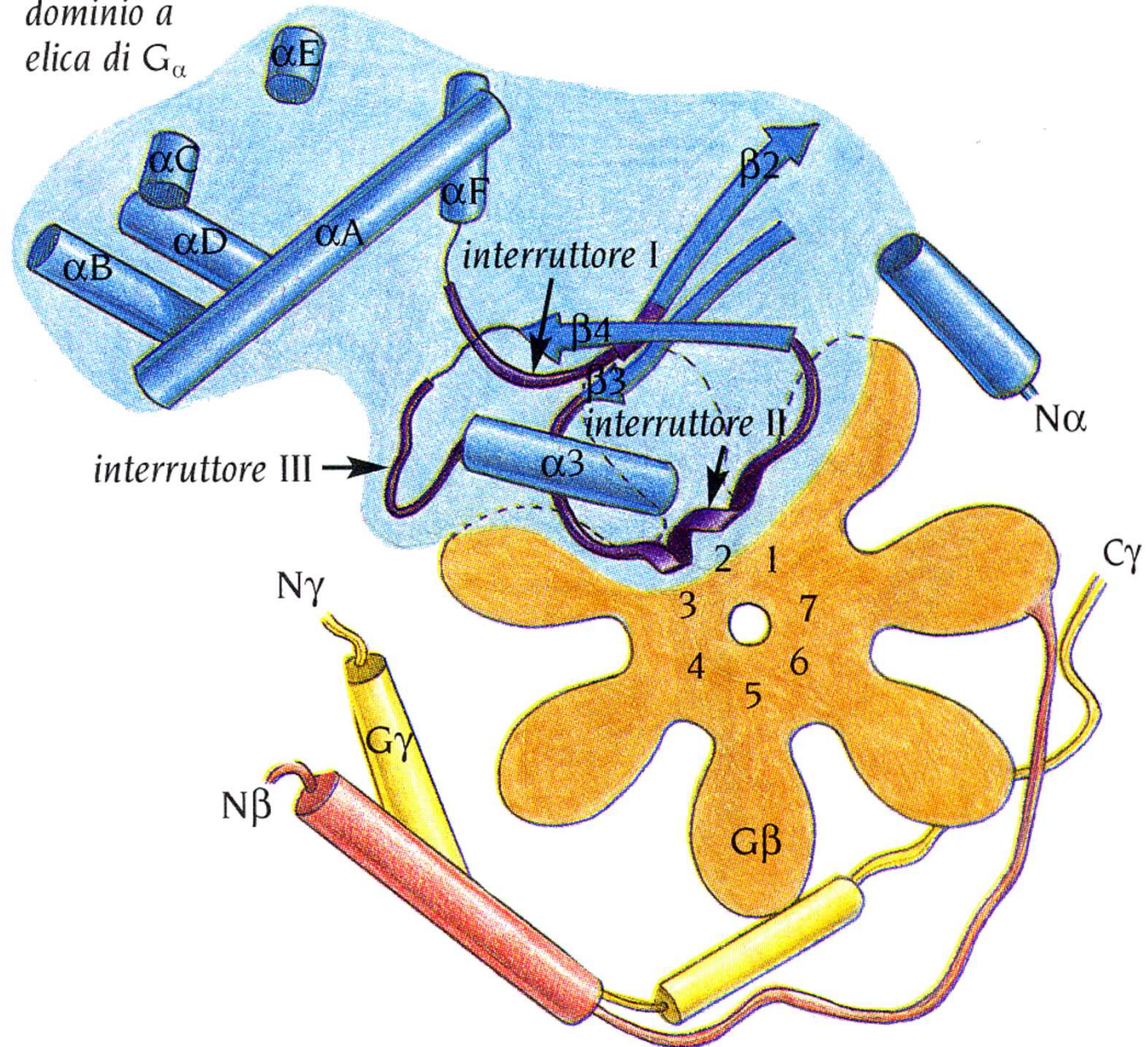


V M Tesmer et al. Science 2005;310:1686-1690





dominio a  
elica di  $G_{\alpha}$



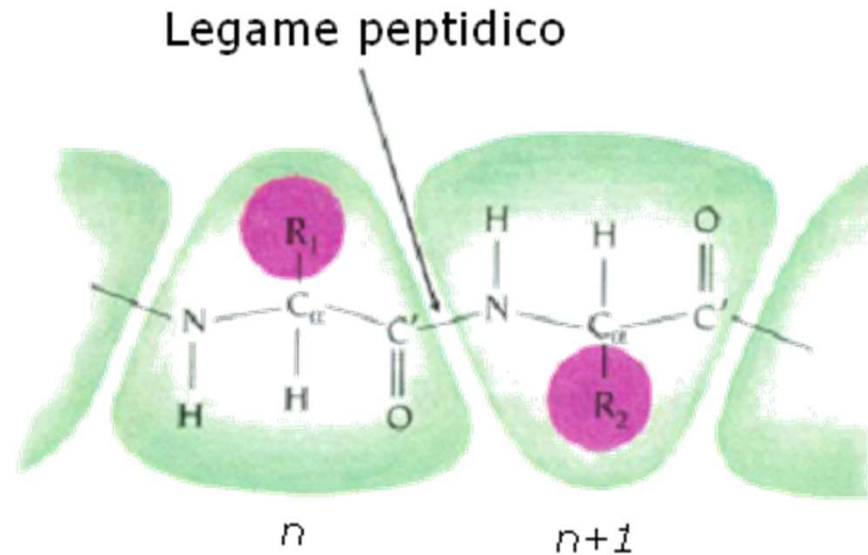
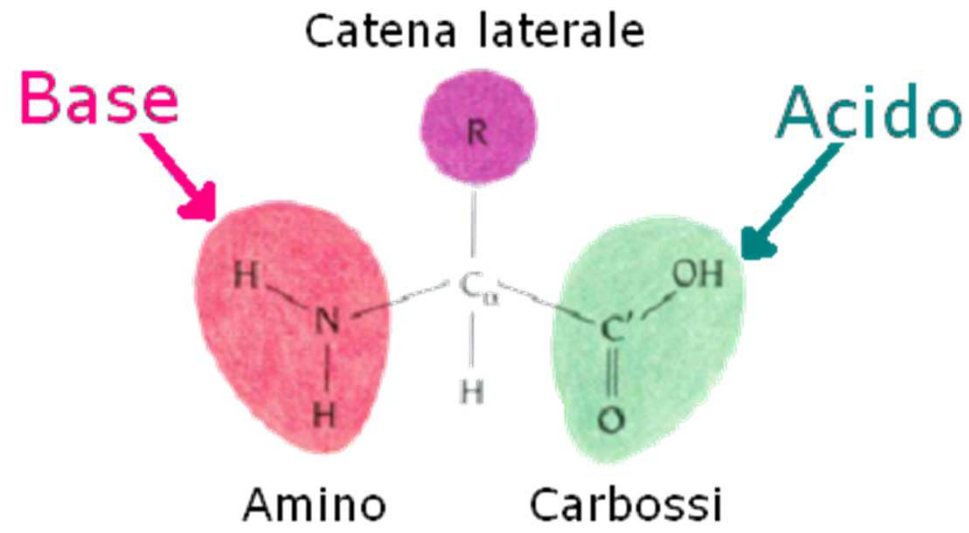


# Struttura delle proteine

## I fondamentali

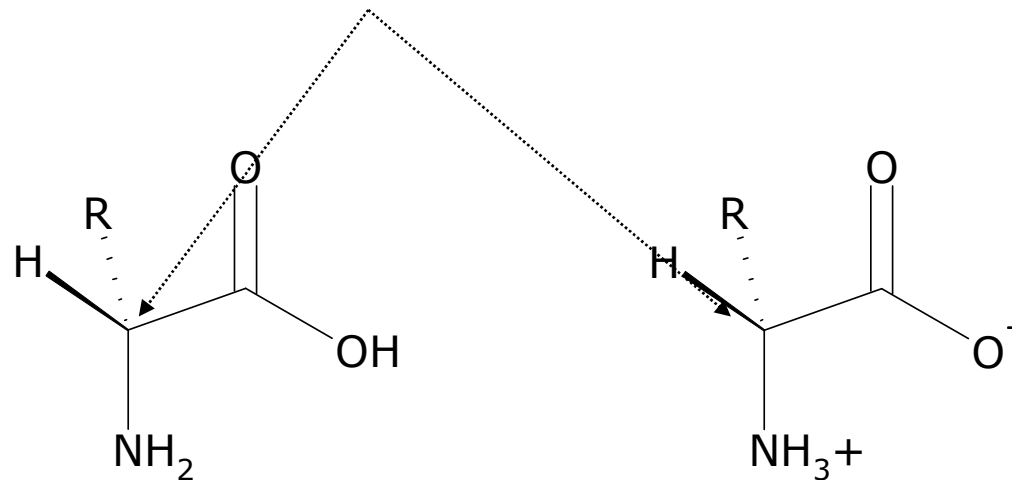


# Proteina



# Aminoacidi

- Gli  $\alpha$ -aminoacidi (AA) sono molecole che presentano almeno due gruppi funzionali,
  - il gruppo  $-\text{COOH}$  e
  - il gruppo  $-\text{NH}_2$
- Legati al carbonio  $\alpha$



# Aminoacidi

- Gli AA differiscono tra loro per il gruppo R
- I mammiferi utilizzano 20 AA diversi il cui gruppo R ha diverse proprietà polari e/o acido-base:
  - R alifatico (sei)
  - R aromatico (tre)
  - R idrossilato (due)
  - R contenente zolfo (due)
  - R acido e derivati (quattro)
  - R basico (tre)
  - R idrofobico (sette)
  - R polare (otto)
  - R carico (quattro)
  - glicina

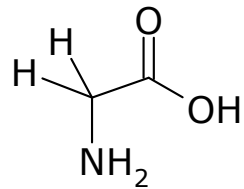
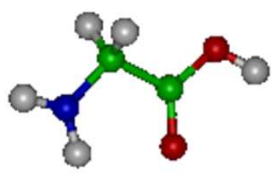
# Aminoacidi

- Gli AA differiscono tra loro per il gruppo R
- I mammiferi utilizzano 20 AA diversi il cui gruppo R ha diverse proprietà polari e/o acido-base:
  - **R alifatico (sei)**
  - **R aromatico (tre)**
  - **R idrossilato (due)**
  - **R contenente zolfo (due)**
  - **R acido e derivati (quattro)**
  - **R basico (tre)**
  - R idrofobico (sette)
  - R polare (otto)
  - R carico (quattro)
  - glicina

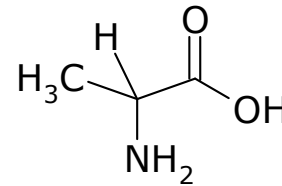
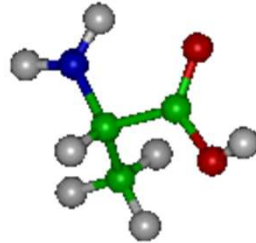


# Aminoacidi alifatici

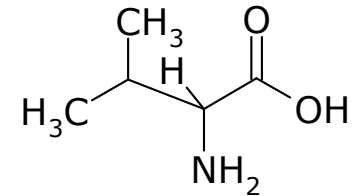
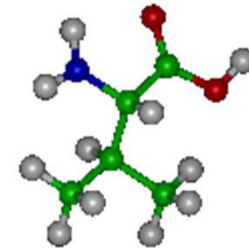
- Gli AA alifatici sono sei:



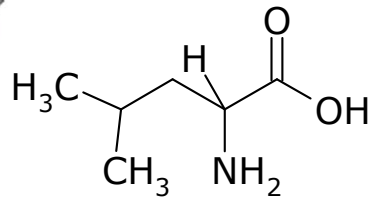
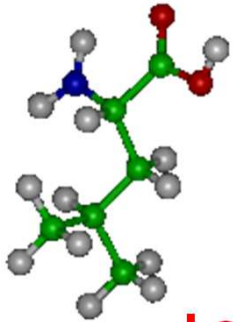
**Glicina**  
**Gly G**



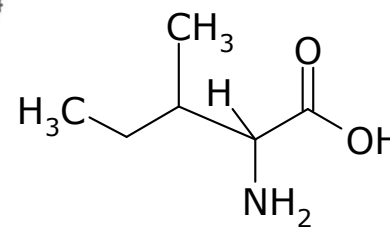
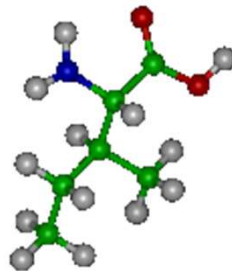
**Alanina**  
**Ala A**



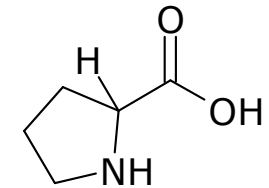
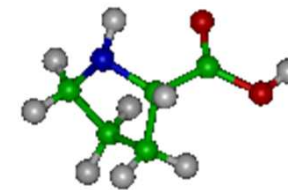
**Valina**  
**Val V**



**Leucina**  
**Leu L**



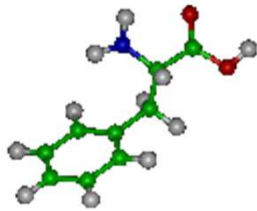
**Isoleucina**  
**Ile I**



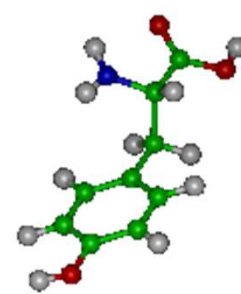
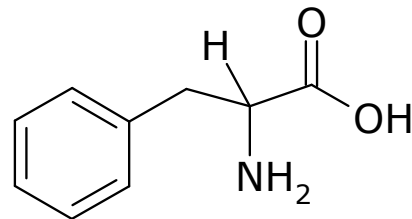
**Prolina**  
**Pro P**

# Aminoacidi aromatici

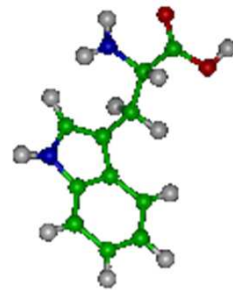
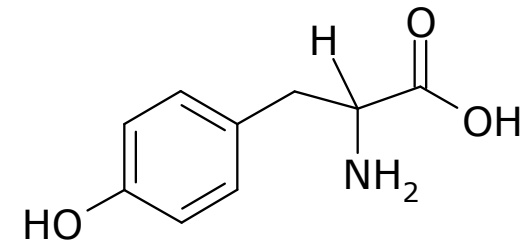
- Gli AA aromatici sono tre:



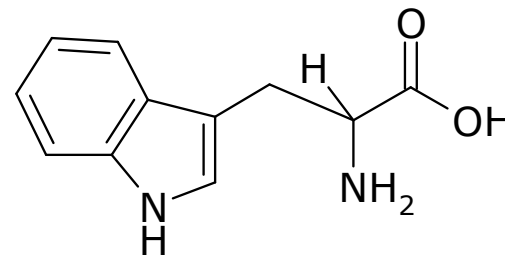
Fenilalanina  
Phe F



Tirosina  
Tyr Y

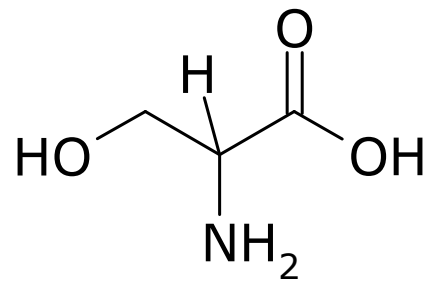
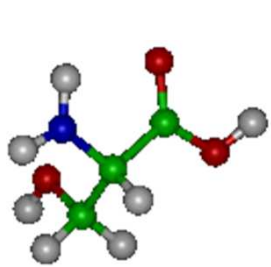


Triptofano  
Trp W

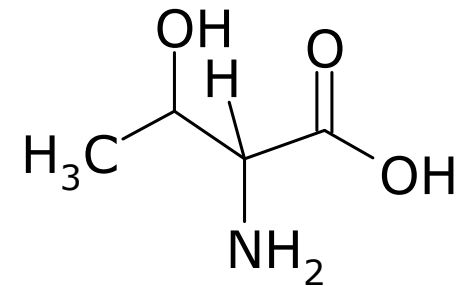
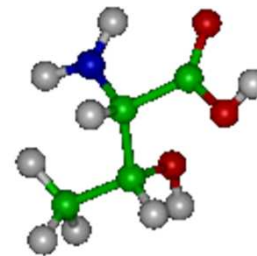


# Aminoacidi idrossilati

- Gli AA idrossilati sono due:



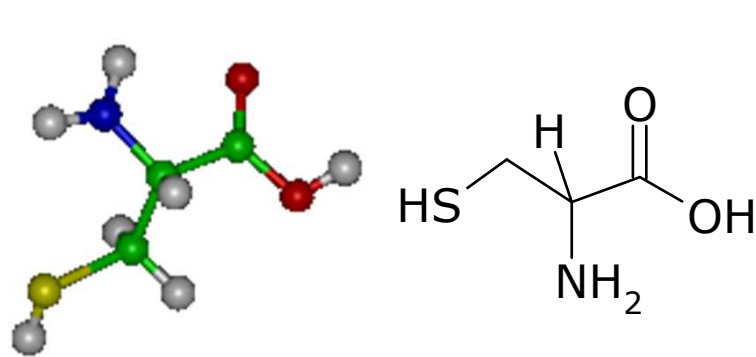
Serina  
Ser S



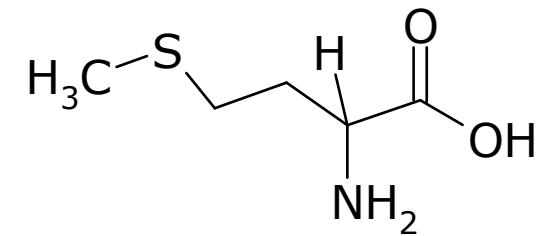
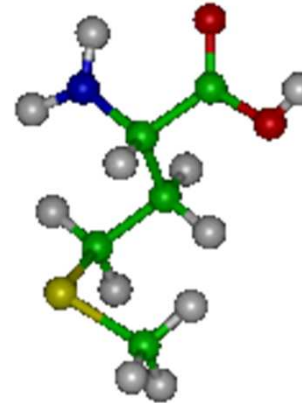
Treonina  
Thr T

# Aminoacidi contenenti zolfo

- Gli AA contenenti zolfo sono due:



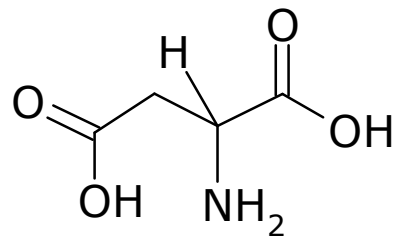
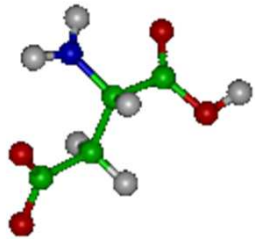
Cisteina  
Cys C



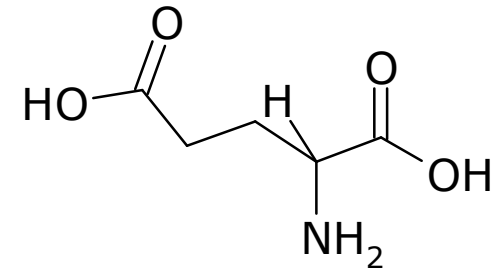
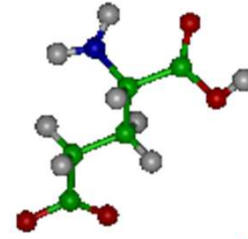
Metionina  
Met M

# Aminoacidi acidi (e derivati)

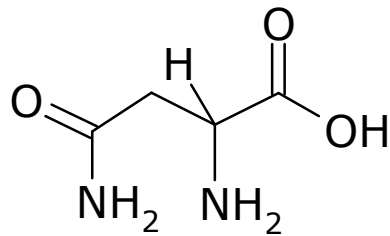
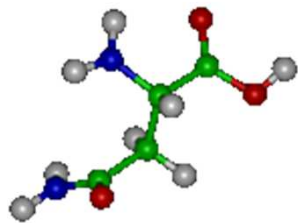
- Gli AA acidi sono due (e due le amidi):



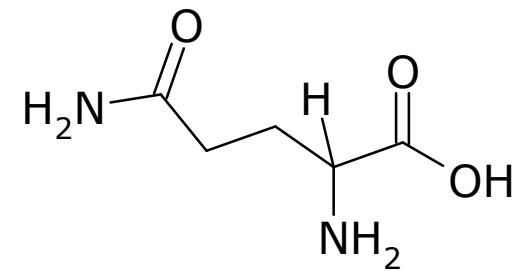
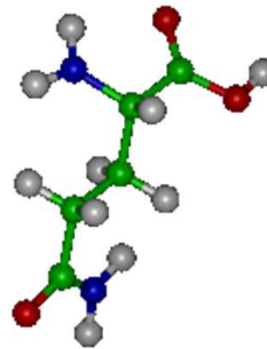
Acido aspartico  
Asp D



Acido glutamico  
Glu E



Asparagina  
Asn N

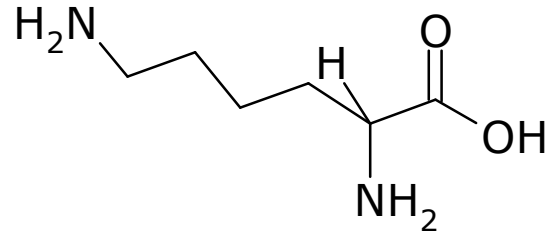
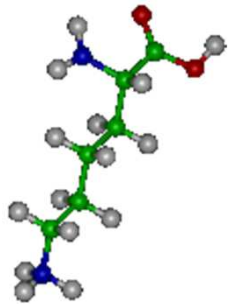


Glutamina  
Gln Q

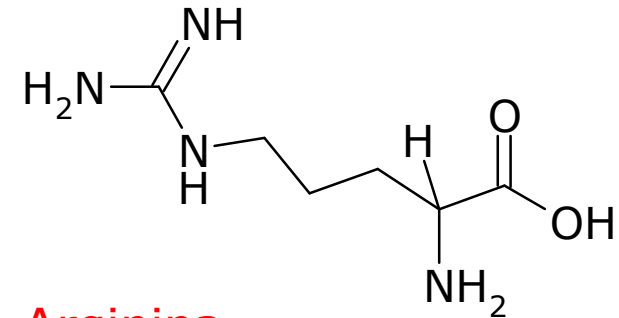
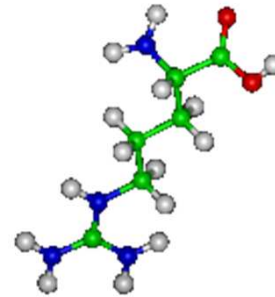


# Aminoacidi basici

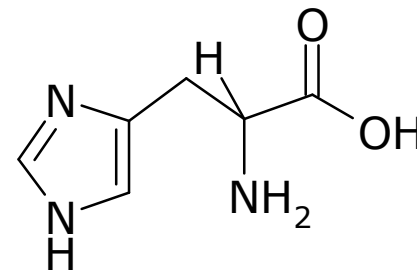
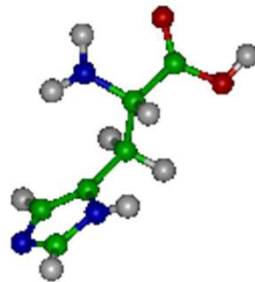
- Gli AA basici sono tre:



Lisina  
Lys K



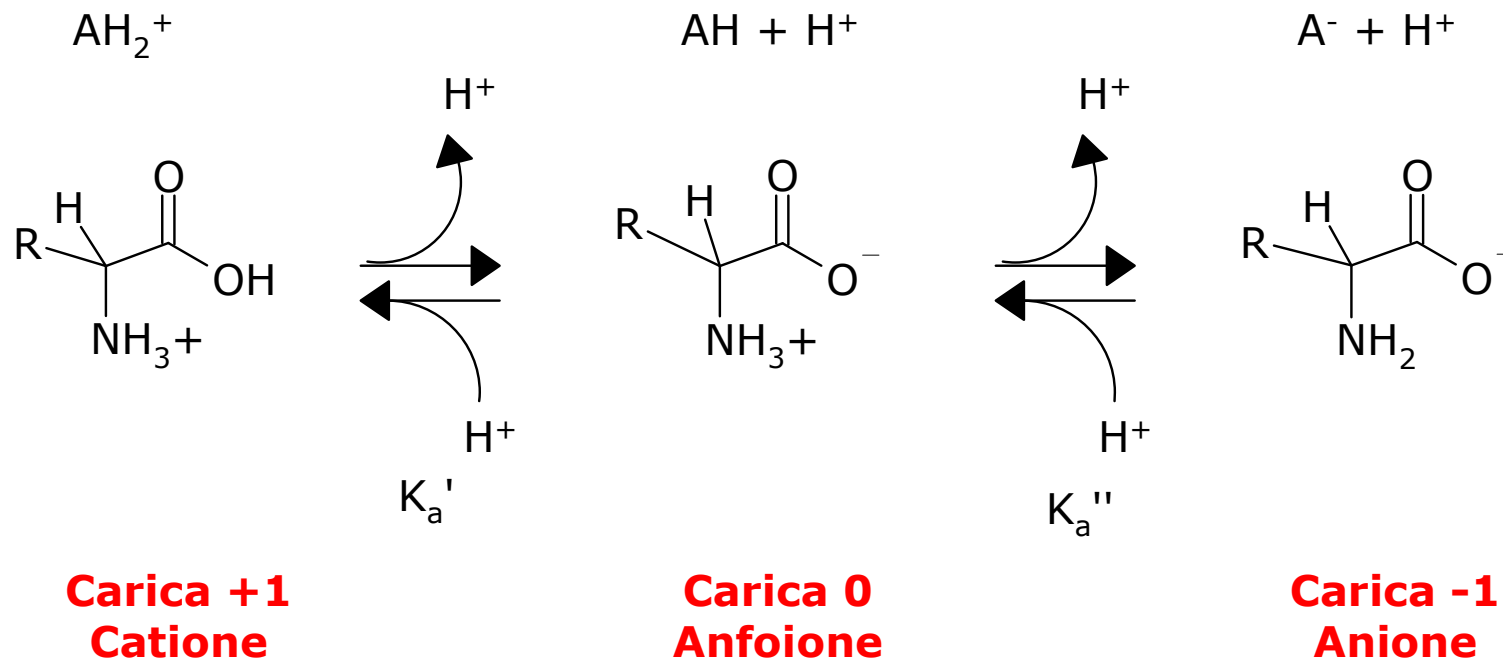
Arginina  
Arg R



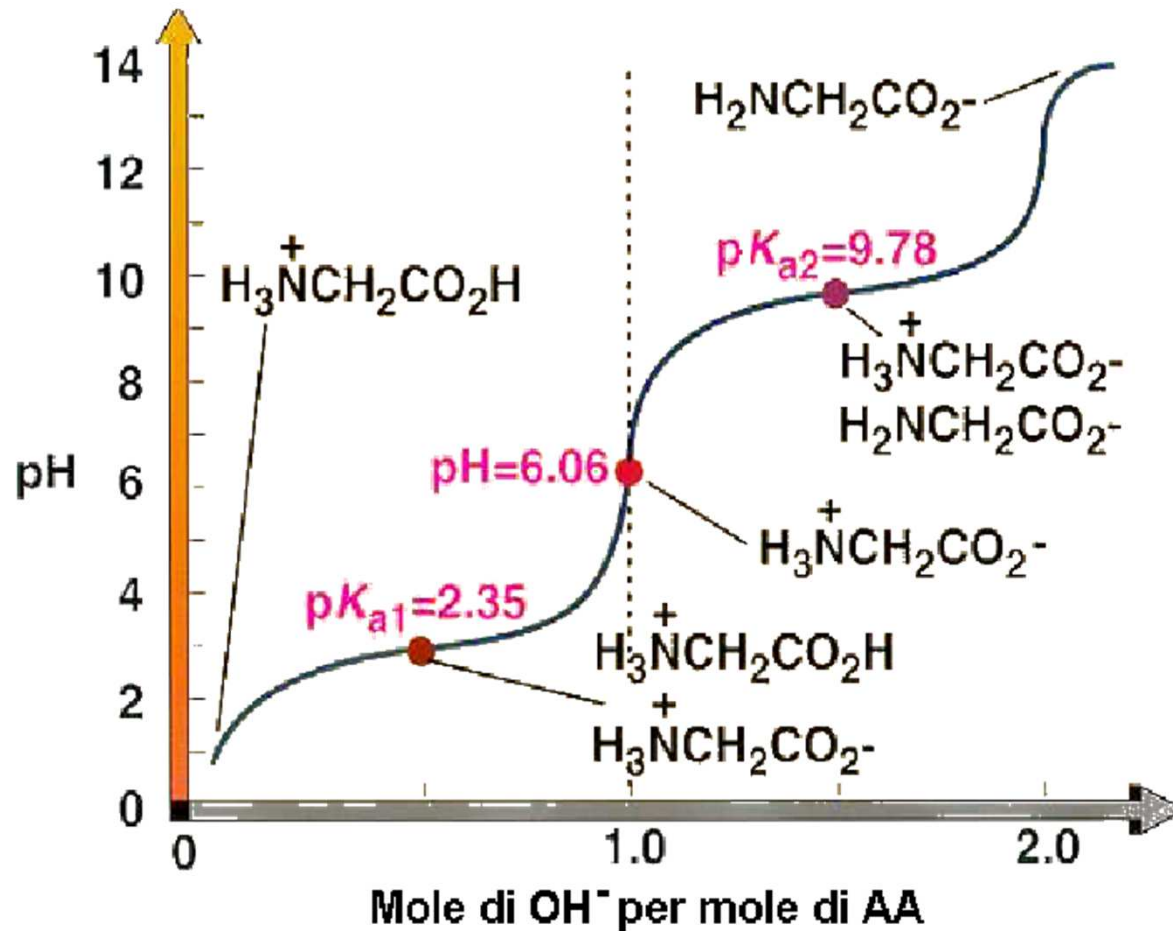
Istidina  
His H

# Proprietà acido-base degli AA

- La presenza dei due gruppi funzionali  $-\text{COOH}$  e  $-\text{NH}_3^+$  rende gli AA simili, nel loro comportamento acido-base, ad acidi biprotici  $\text{AH}_2^+$ .



# Proprietà acido-base degli AA



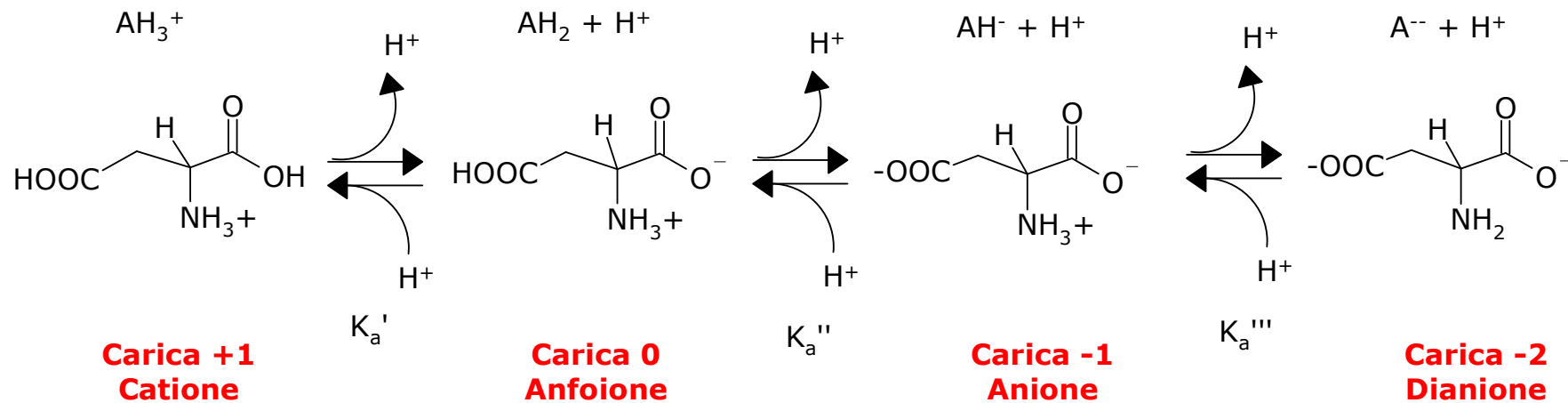
# Proprietà acido-base degli AA

- Si definisce pI (punto isoelettrico) il valore di pH al quale l'AA ha carica netta 0, nel caso di un AA con catena laterale neutra è dato da:

$$pI = \frac{1}{2} (pK_{a'} (\alpha\text{-COOH}) + pK_{a''} (\alpha\text{-NH}_3^+))$$

# Proprietà acido-base degli AA acidi

- In presenza un gruppo acido oltre ai due gruppi funzionali  $-\text{COOH}$  e  $-\text{NH}_3^+$  gli AA si comportano come acidi triprotici  $\text{AH}_3^+$ .



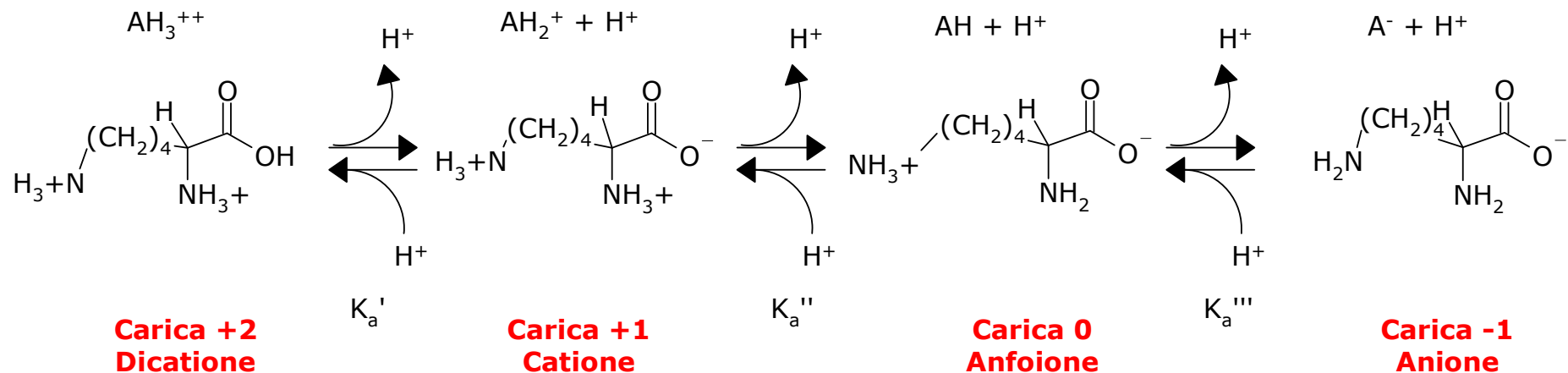
# Proprietà acido-base degli AA acidi

- Il pI di un AA acido è dato dalla media dei due valori minori di pK<sub>a</sub>:

$$\text{pI} = \frac{1}{2} (\text{pK}'_{\text{a}} (\alpha\text{-COOH}) + \text{pK}''_{\text{a}} (\text{R-COOH}) )$$

# Proprietà acido-base degli AA basici

- In presenza un gruppo basico oltre ai due gruppi funzionali  $-\text{COOH}$  e  $-\text{NH}_3^+$  gli AA si comportano come acidi triprotici  $\text{AH}_3^{++}$ .



# Proprietà acido-base degli AA basici

- Mentre il  $pI$  di un AA basico è dato dalla media dei due valori maggiori di  $pK_a$ :

$$pI = \frac{1}{2} (pK_a''_{(\alpha-NH_3^+)} + pK_a'''_{(\epsilon-NH_3^+)})$$



# Proprietà acido-base degli AA apolari

| AA  | $pK_a'$ | $pK_a''$ | pI  |
|-----|---------|----------|-----|
| Gly | 2.3     | 9.6      | 6.0 |
| Ala | 2.3     | 9.7      | 6.0 |
| Val | 2.3     | 9.6      | 6.0 |
| Leu | 2.4     | 9.6      | 6.0 |
| Ile | 2.4     | 9.7      | 6.1 |
| Pro | 2.0     | 10.6     | 6.3 |
| Phe | 1.8     | 9.1      | 5.5 |
| Met | 2.3     | 9.2      | 5.8 |
| Ser | 2.2     | 9.2      | 5.7 |
| Thr | 2.6     | 10.4     | 6.5 |
| Trp | 2.4     | 9.4      | 5.9 |

# Proprietà acido-base degli AA polari

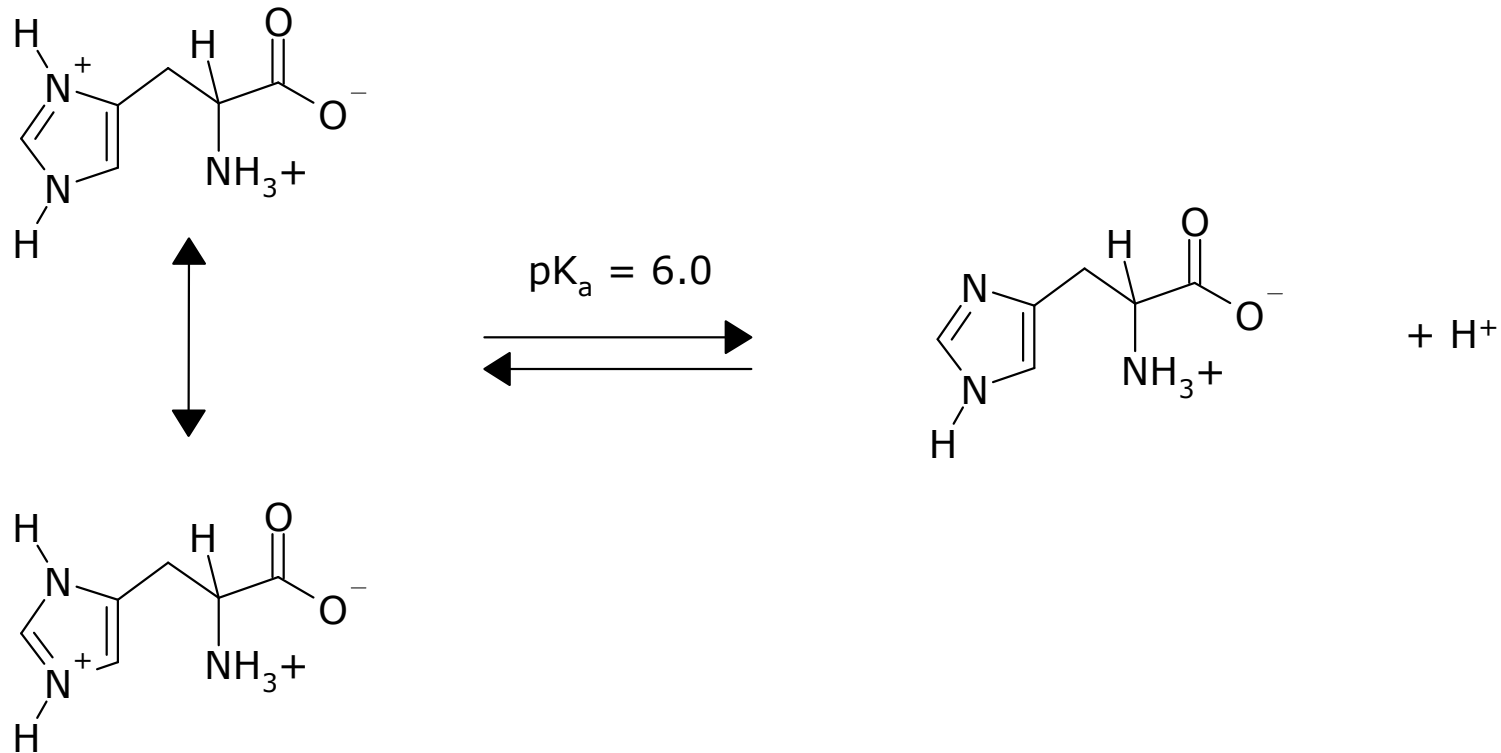
| AA  | $pK_a'$ | $pK_a''$ | $pK_aR$ | pI   |
|-----|---------|----------|---------|------|
| Cys | 1.7     | 10.8     | 8.3     | 5.0  |
| Tyr | 2.2     | 9.1      | 10.1    | 5.7  |
| Asp | 2.1     | 9.8      | 3.9     | 3.0  |
| Asn | 2.0     | 8.8      | -       | 5.4  |
| Glu | 2.2     | 9.7      | 4.3     | 3.2  |
| Gln | 2.0     | 9.1      | -       | 5.7  |
| His | 1.8     | 9.2      | 6.0     | 7.6  |
| Lys | 2.2     | 9.0      | 10.5    | 9.8  |
| Arg | 2.2     | 9.0      | 12.5    | 10.8 |

# Proprietà acido-base degli AA polari

| AA         | $pK_a'$    | $pK_a''$   | $pK_aR$    | pI         |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cys        | 1.7        | 10.8       | 8.3        | 5.0        |
| Tyr        | 2.2        | 9.1        | 10.1       | 5.7        |
| Asp        | 2.1        | 9.8        | 3.9        | 3.0        |
| Asn        | 2.0        | 8.8        | -          | 5.4        |
| Glu        | 2.2        | 9.7        | 4.3        | 3.2        |
| Gln        | 2.0        | 9.1        | -          | 5.7        |
| <b>His</b> | <b>1.8</b> | <b>9.2</b> | <b>6.0</b> | <b>7.6</b> |
| Lys        | 2.2        | 9.0        | 10.5       | 9.8        |
| Arg        | 2.2        | 9.0        | 12.5       | 10.8       |

# Istidina His H

- His presenta un valore di pI vicino al pH fisiologico a causa della stabilizzazione per risonanza del catione imidazolico.

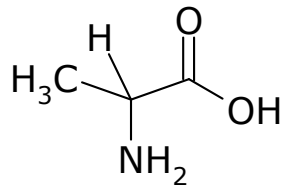


# Aminoacidi

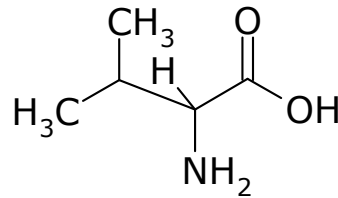
- Gli AA differiscono tra loro per il gruppo R
- I mammiferi utilizzano 20 AA diversi il cui gruppo R ha diverse proprietà polari e/o acido-base:
  - R alifatico (sei)
  - R aromatico (tre)
  - R idrossilato (due)  $\text{O}$
  - R contenente zolfo (due)
  - R acido e derivati (quattro)
  - R basico (tre)
  - **R idrofobico (sette)**
  - **R polare (otto)**
  - **R carico (quattro)**
  - **glicina**



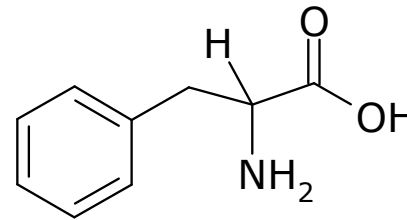
# Aminoacidi idrofobici



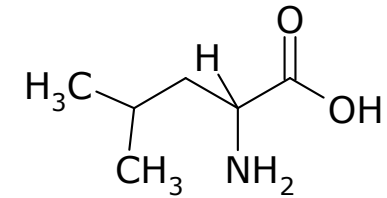
Alanina  
Ala A



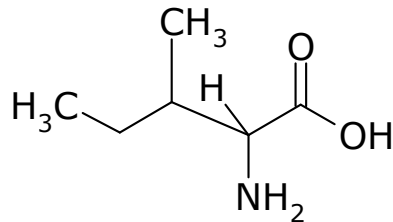
Valina  
Val V



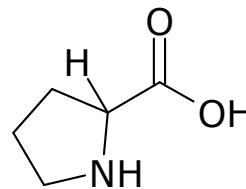
Fenilalanina  
Phe F



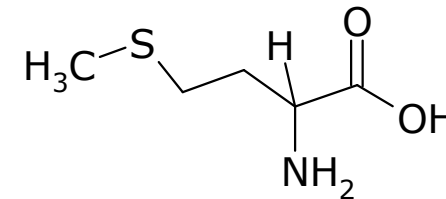
Leucina  
Leu L



Isoleucina  
Ile I

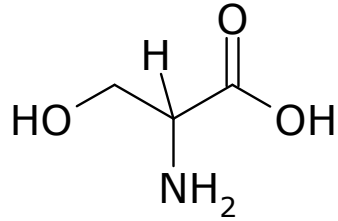


Prolina  
Pro P

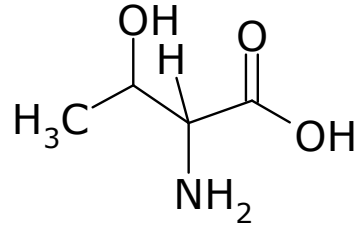


Metionina  
Met M

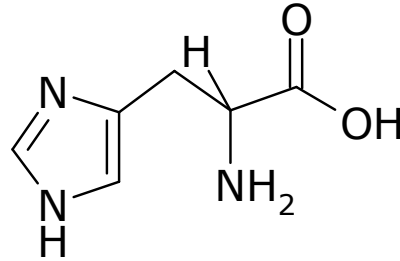
# Aminoacidi polari



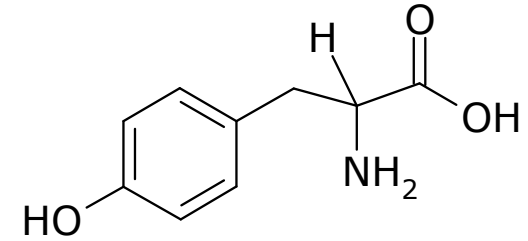
Serina  
Ser S



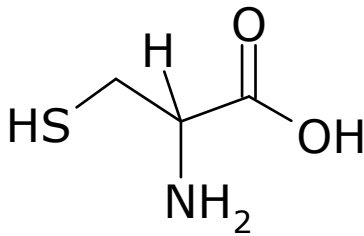
Treonina  
Thr T



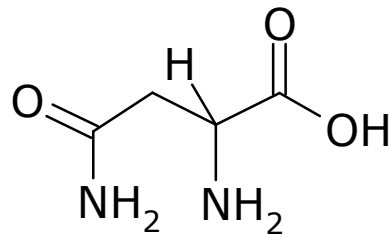
Istidina  
His H



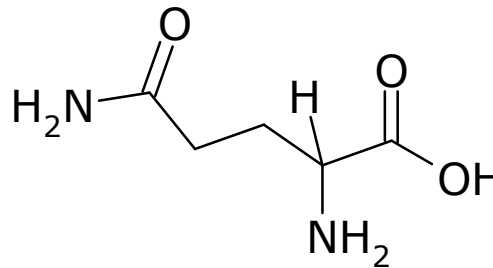
Tirosina  
Tyr Y



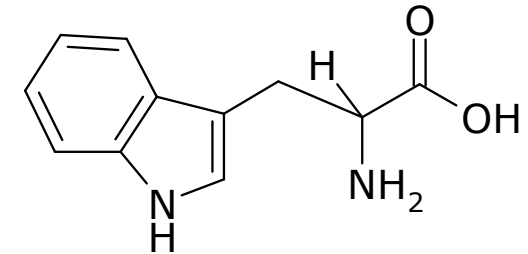
Cisteina  
Cys C



Asparagina  
Asn N

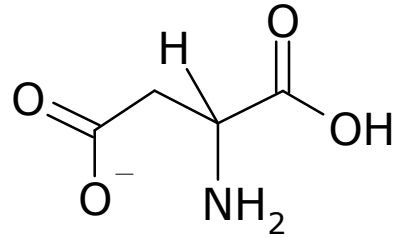


Glutamina  
Gln Q

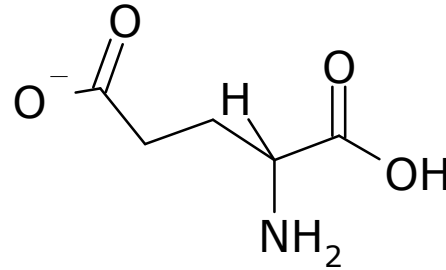


Triptofano  
Trp W

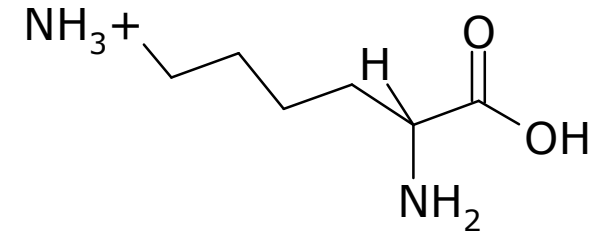
# Aminoacidi carichi



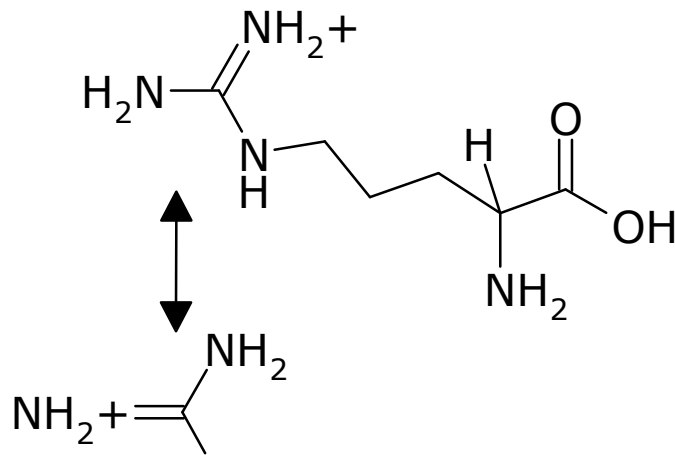
Acido aspartico  
Asp D



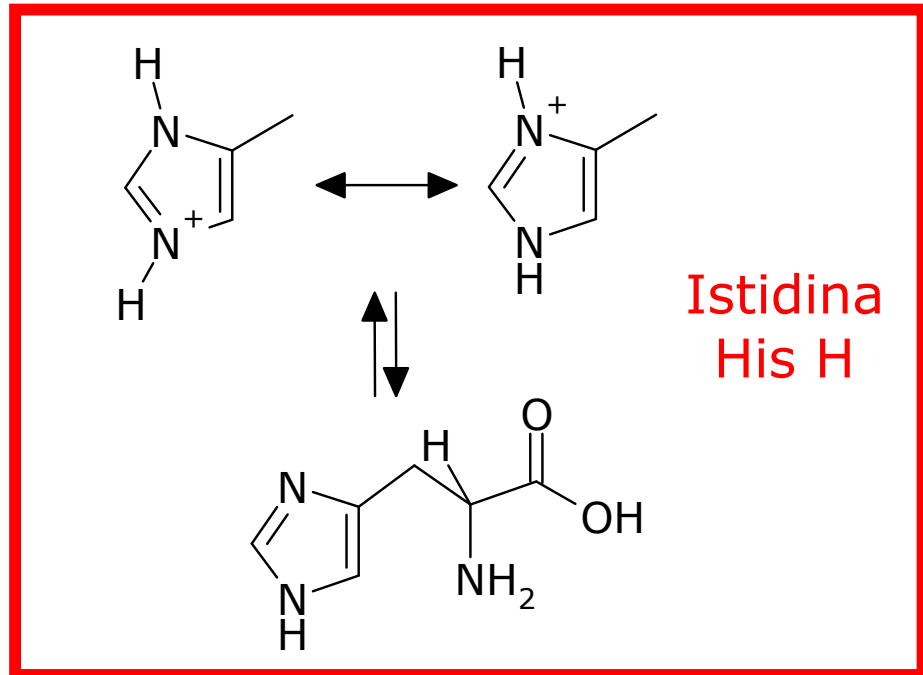
Acido glutamico  
Glu E



Lisina  
Lys K



Arginina  
Arg R

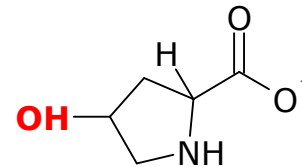


Istidina  
His H

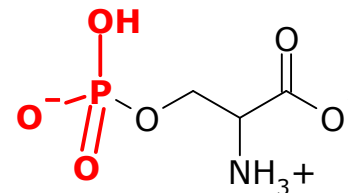
# Aminoacidi modificati

- Modificazioni post-traduzionali

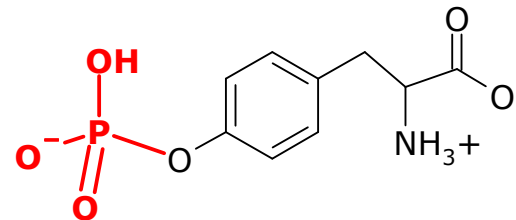
- 4-idrossiprolina



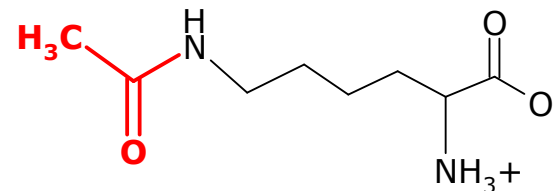
- O-fosfoserina



- O-fosfotirosina

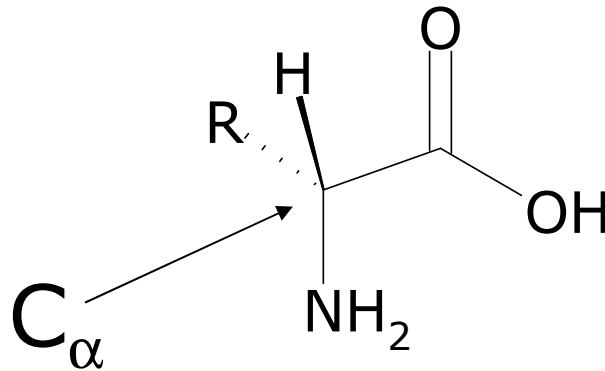


- N-Acetil lisina



# Isomeria ottica

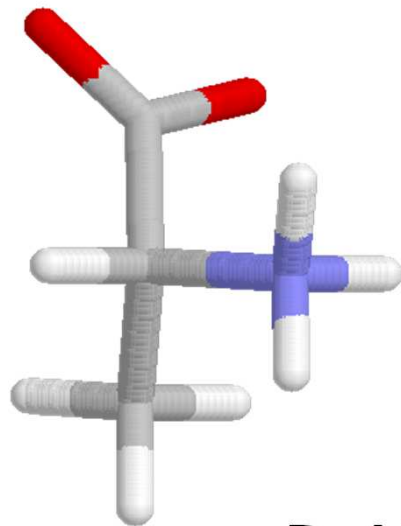
- Tutti gli AA (esclusa la glicina) possiedono almeno un atomo di carbonio asimmetrico, il  $C_{\alpha}$ .



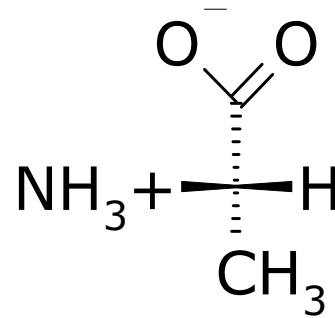
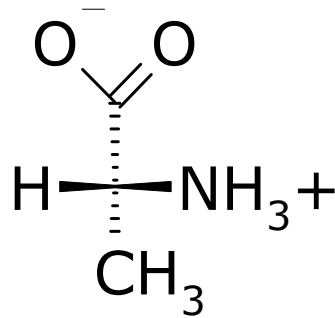


# Isomeria ottica

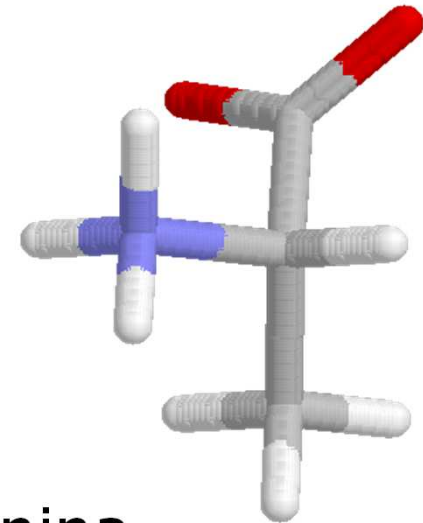
- Quindi possono esistere due isomeri D ed L



D-Alanina



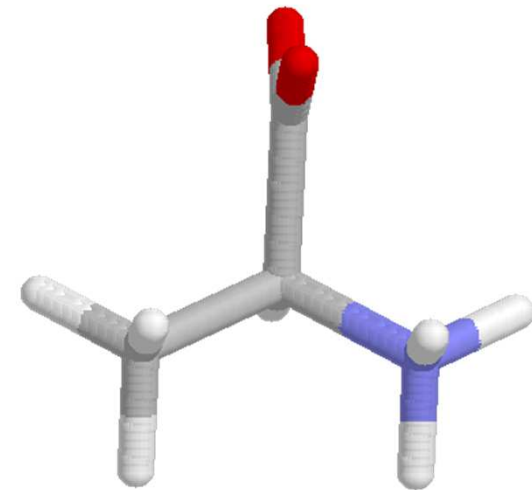
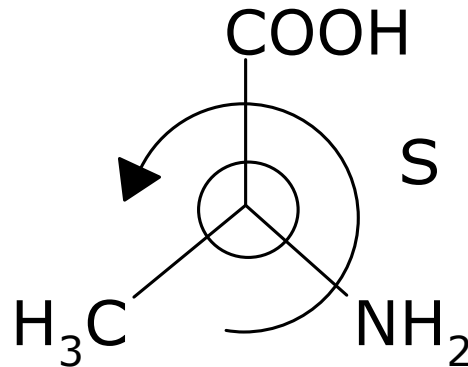
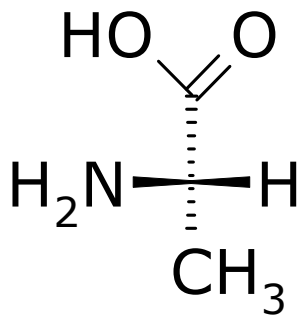
L-Alanina



- In natura gli AA sono fundamentalmente in forma L, gli aminoacidi D si trovano in batteri.

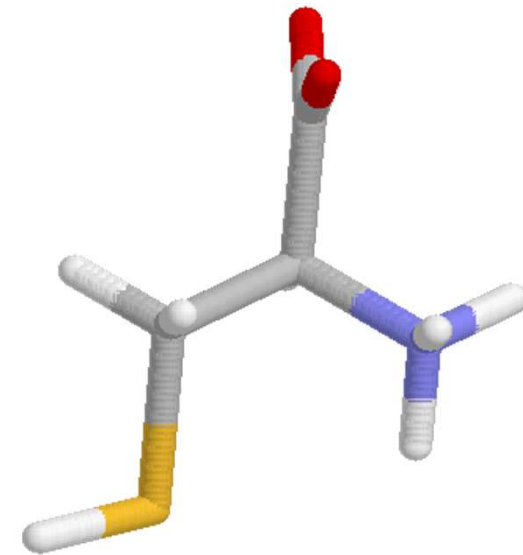
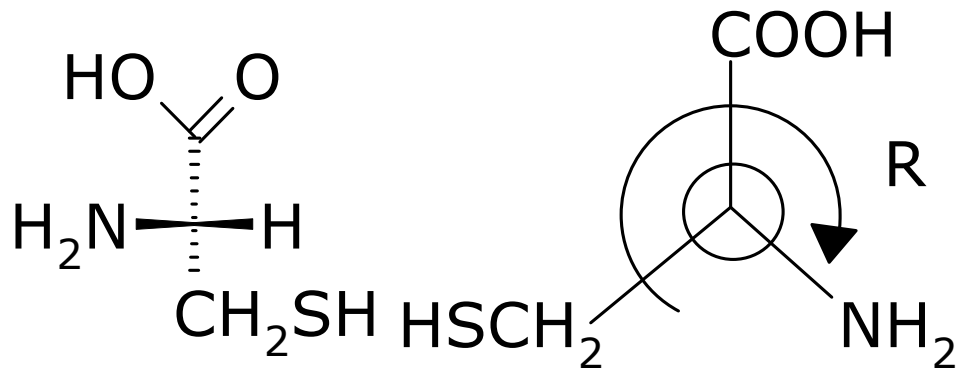
# Isomeria ottica

- Per quanto riguarda la configurazione assoluta degli L-AA 18 sono S e uno (la cisteina) R.



# Isomeria ottica

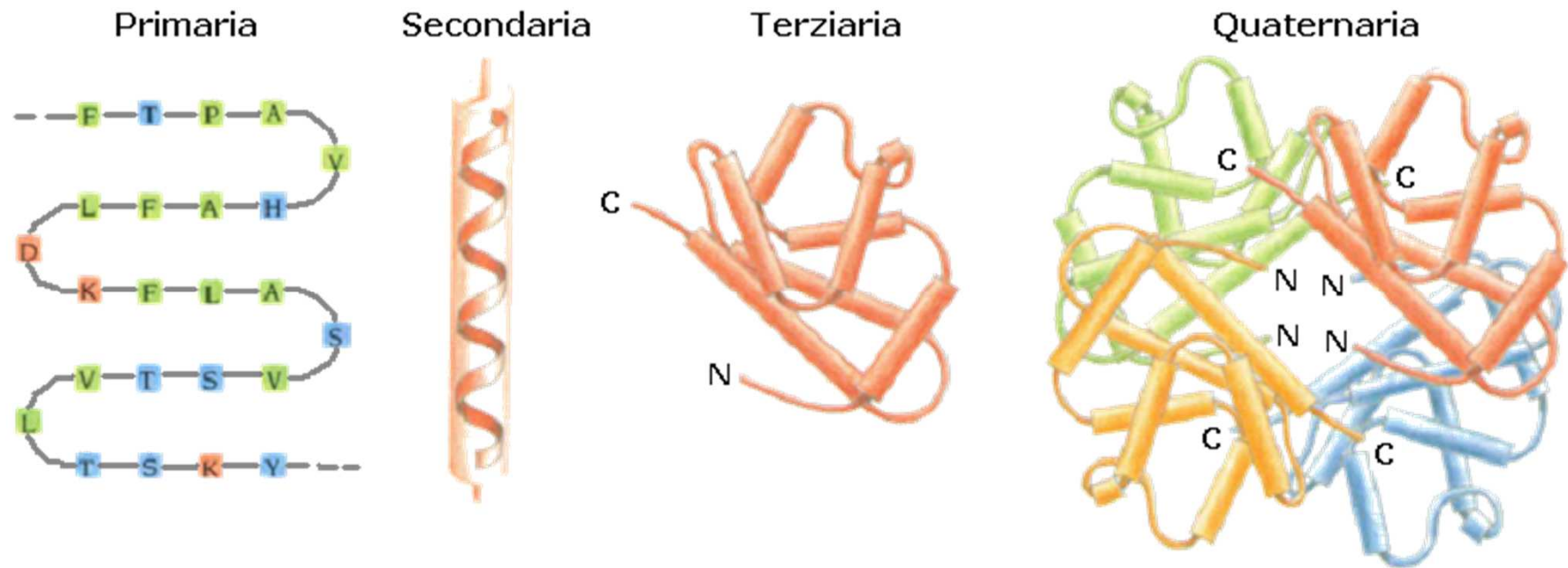
- Per quanto riguarda la configurazione assoluta degli L-AA 18 sono S e uno (la cisteina) R.





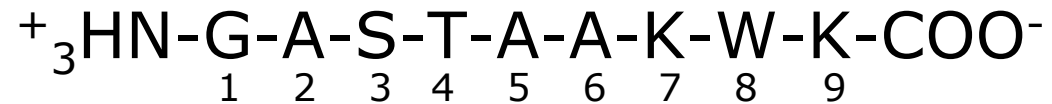
# STRUTTURA

# Gerarchia di strutture

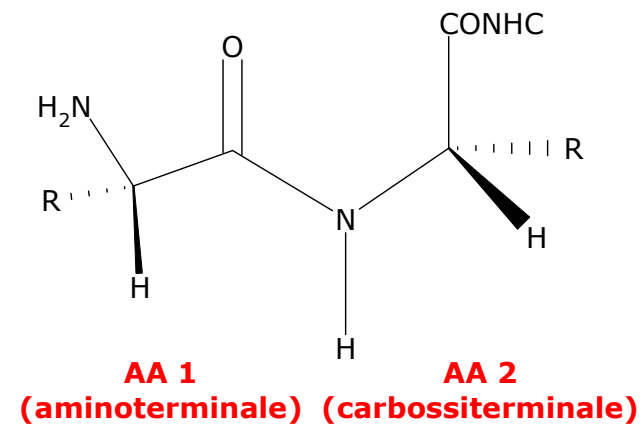
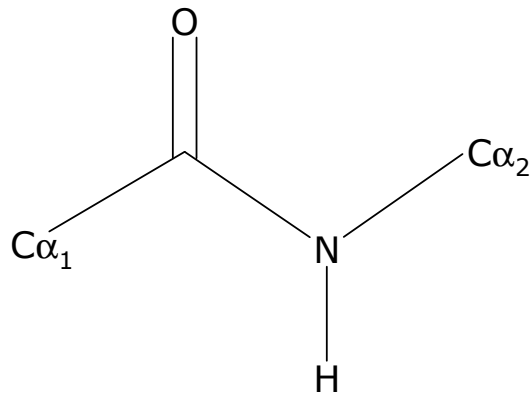


# Struttura primaria

- Si definisce la struttura primaria di un peptide o di una proteina la sequenza a partire dall'AA aminoterminale (il primo) all'AA carbossiterminale (l'ultimo).



# Il legame peptidico



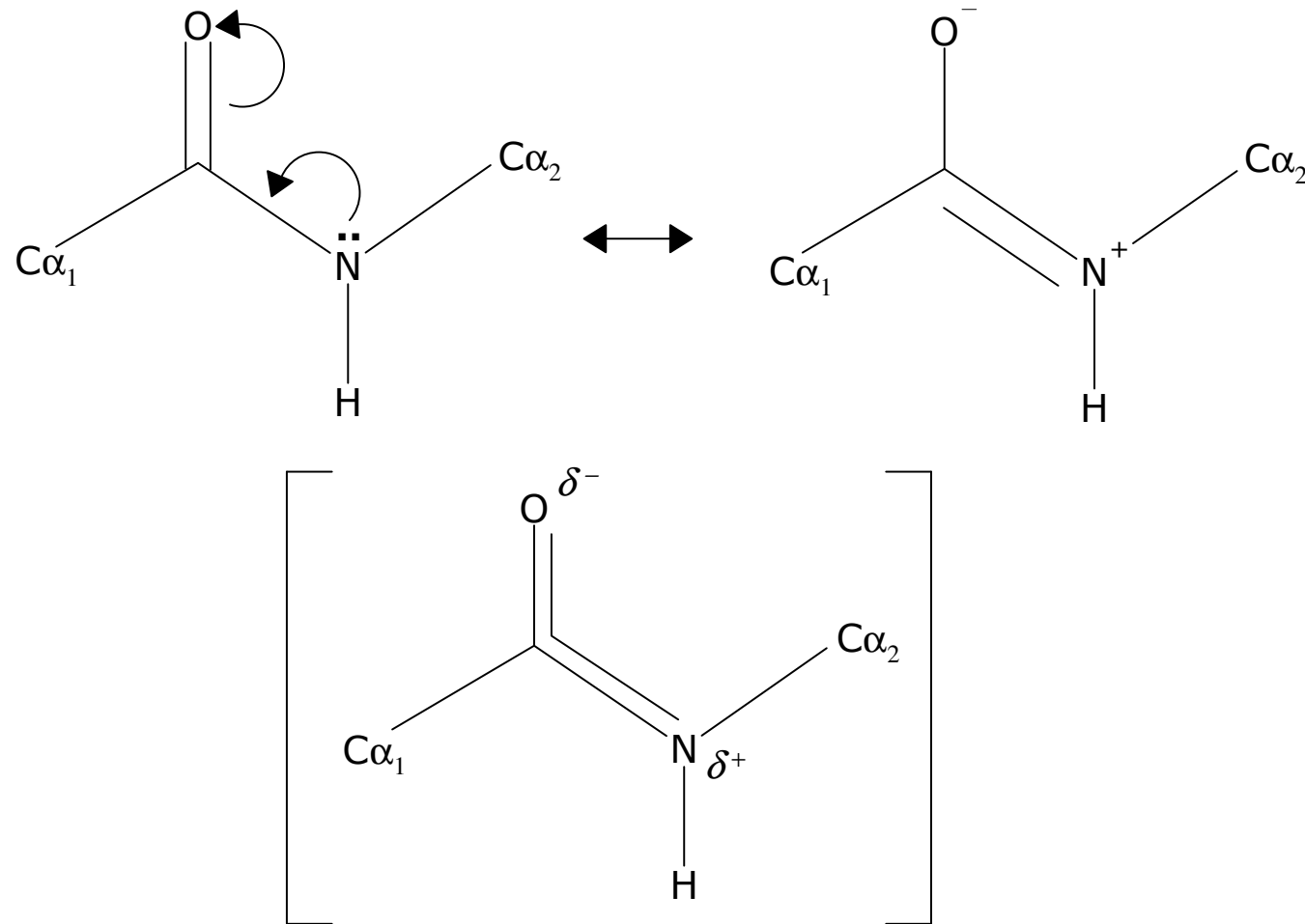
- Gli AA si legano tra loro con un legame tra il gruppo carbossilico di un AA e il gruppo aminico dell'AA successivo.





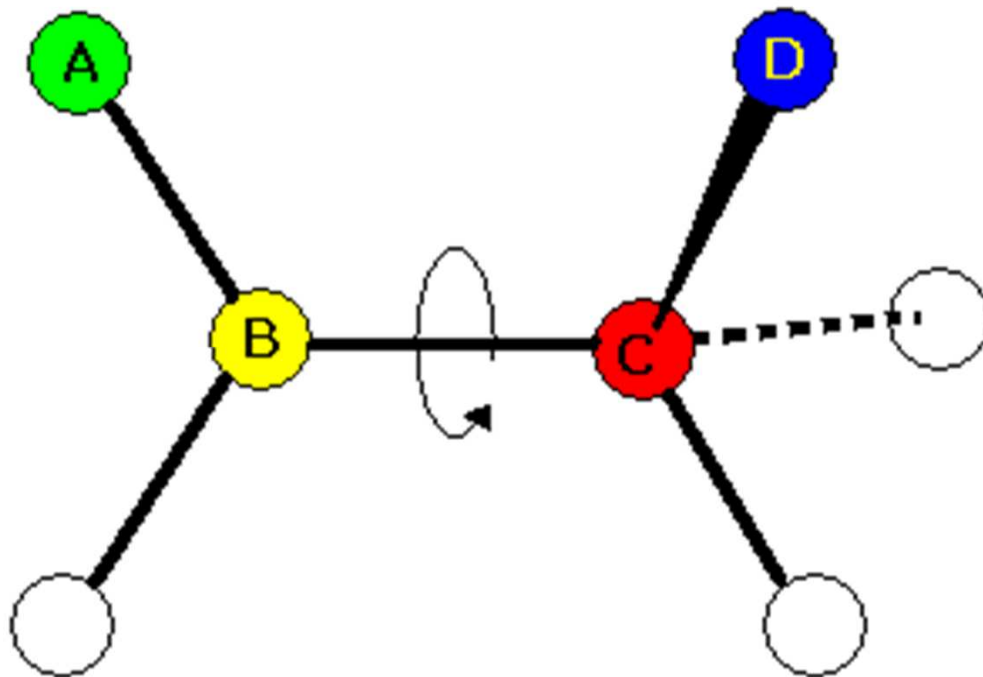
# Il legame peptidico

- Il legame peptidico ha caratteristiche elettroniche che ne regolano la geometria.

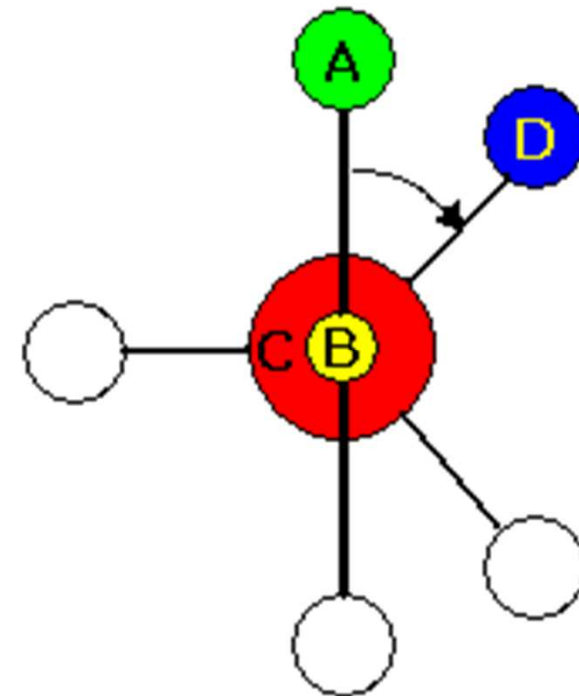


# Angoli diedri

Angolo diedro A-B-C-D

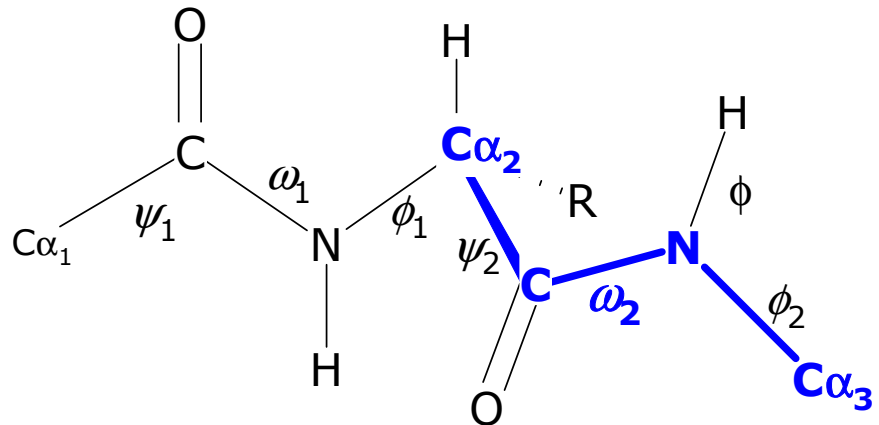
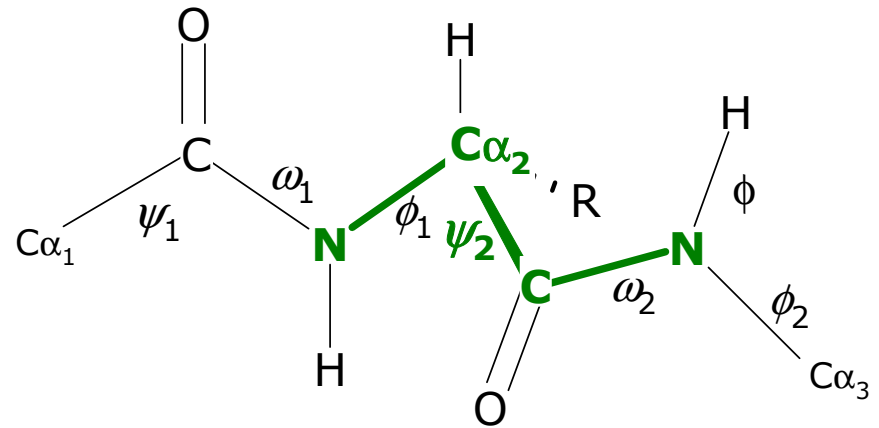
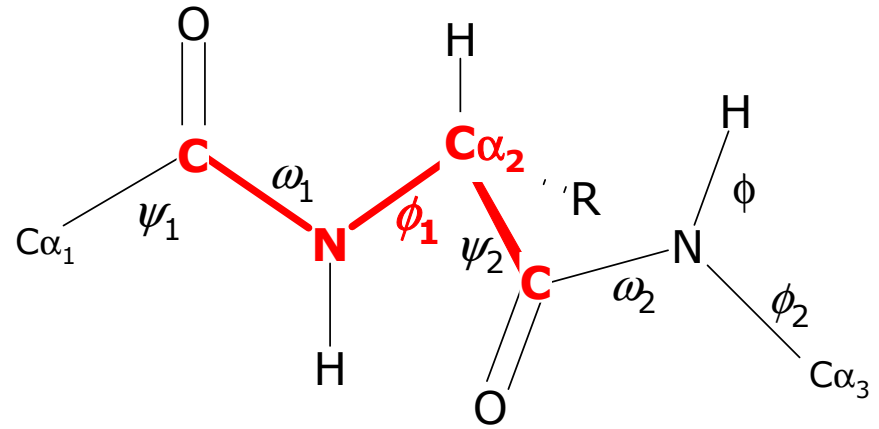


(+) orario  
(-) antiorario

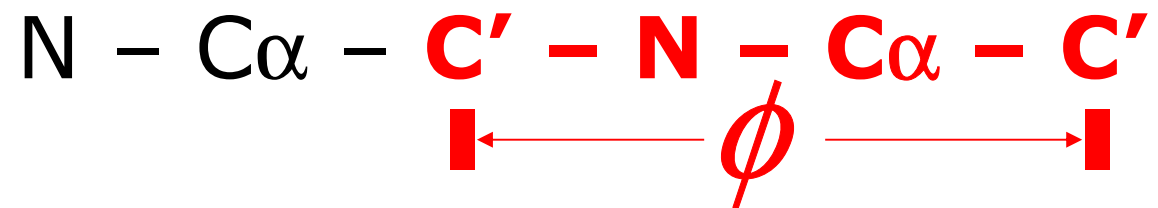
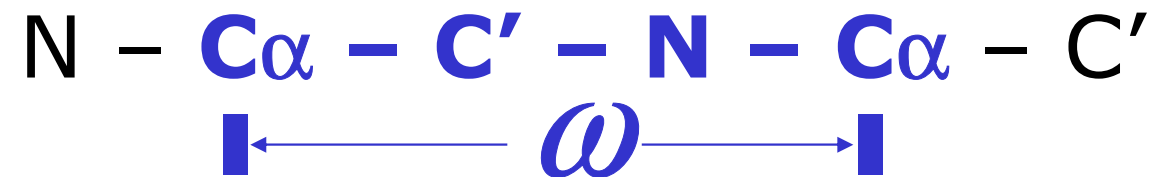
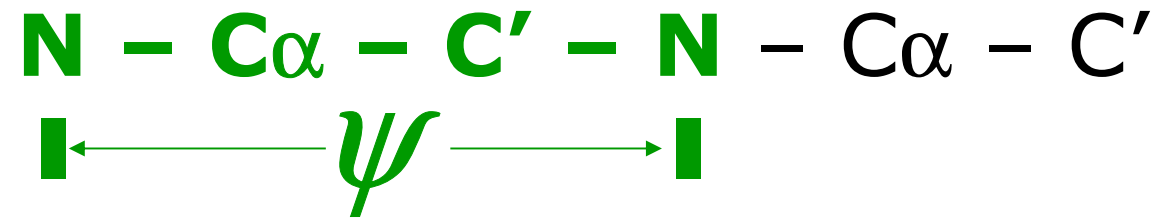


# Angoli diedri

- $\phi$  (*phi*) C'-N-C $\alpha$ -C'
- $\psi$  (*psi*) N-C $\alpha$ -C'-N
- $\omega$  (*omega*) C $\alpha$ -C'-N-C $\alpha$

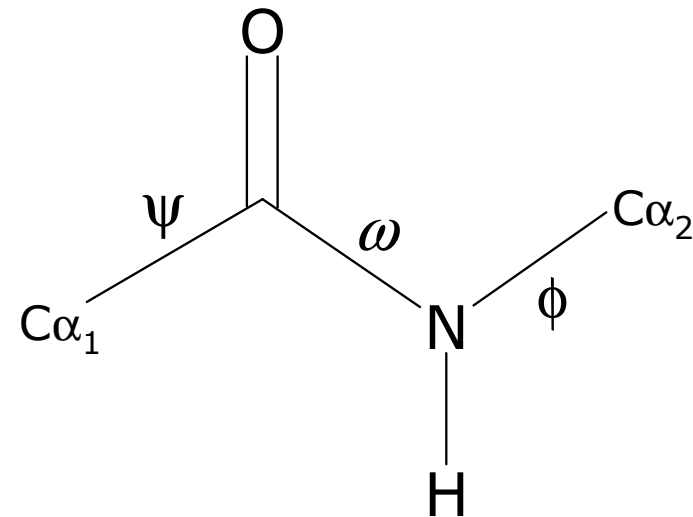


# Angoli diedri



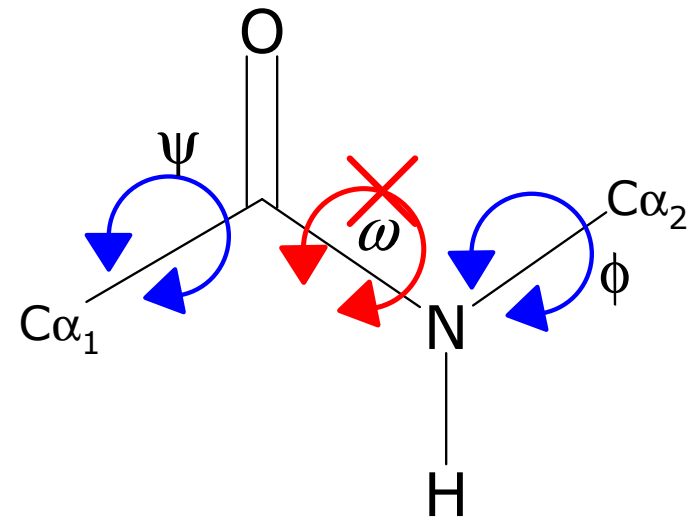
# Il legame peptidico

- A causa della distribuzione degli elettroni il legame peptidico ha specifiche proprietà **geometriche**:
  - I legami hanno lunghezze:
    - C<sub>α</sub>-C 1.52Å
    - C=O 1.23Å
    - C-N 1.33Å
    - N-C<sub>α</sub> 1.45Å
  - Il legame  $\omega$  generalmente *trans* (180°)

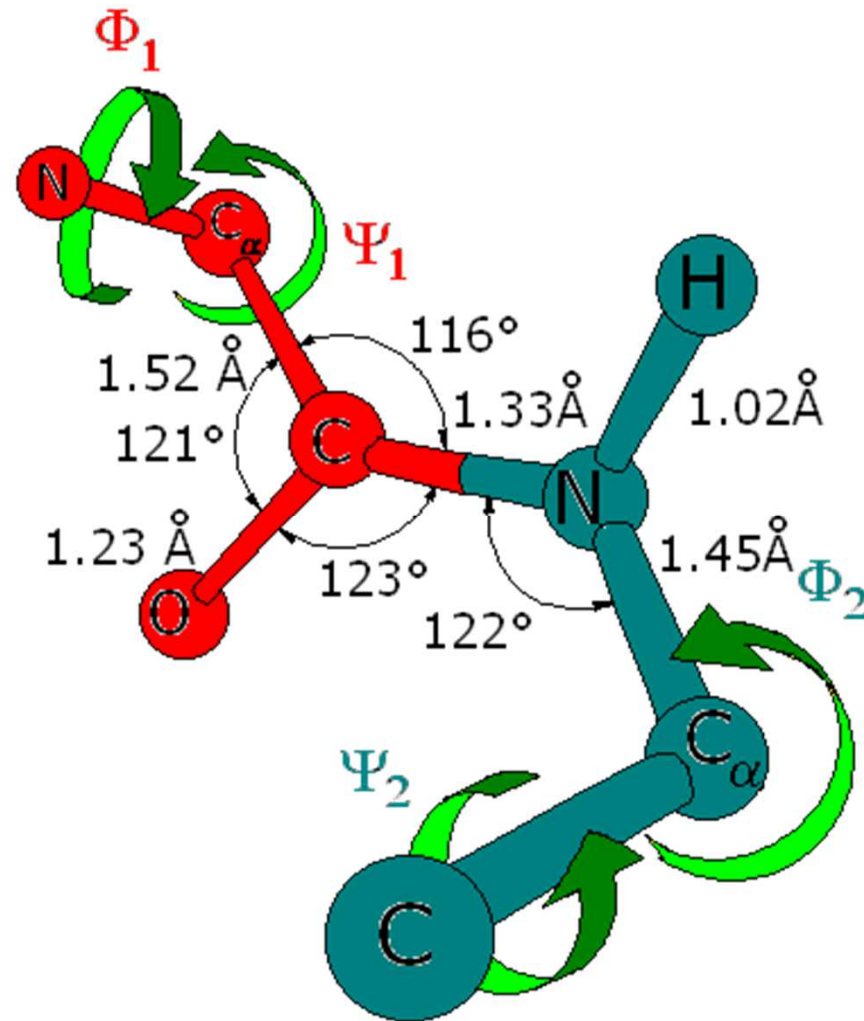


# Il legame peptidico

- A causa della distribuzione degli elettroni il legame peptidico ha specifiche proprietà **geometriche**:
  - Non vi è libera rotazione intorno al legame C-N
  - Vi è libera rotazione solo intorno ai legami  $\phi$  e  $\psi$ .

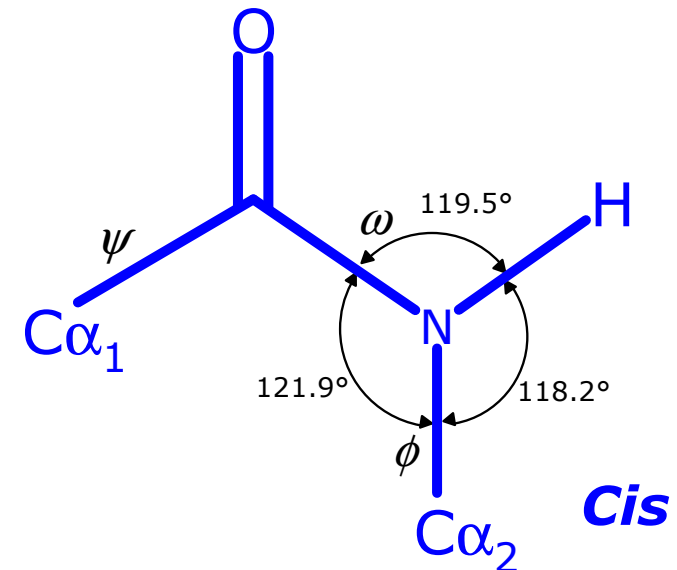
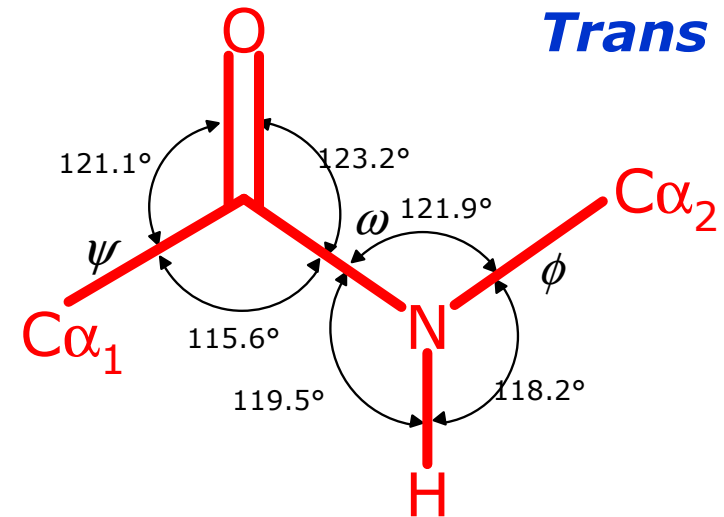


# Il legame peptidico



# Il legame peptidico

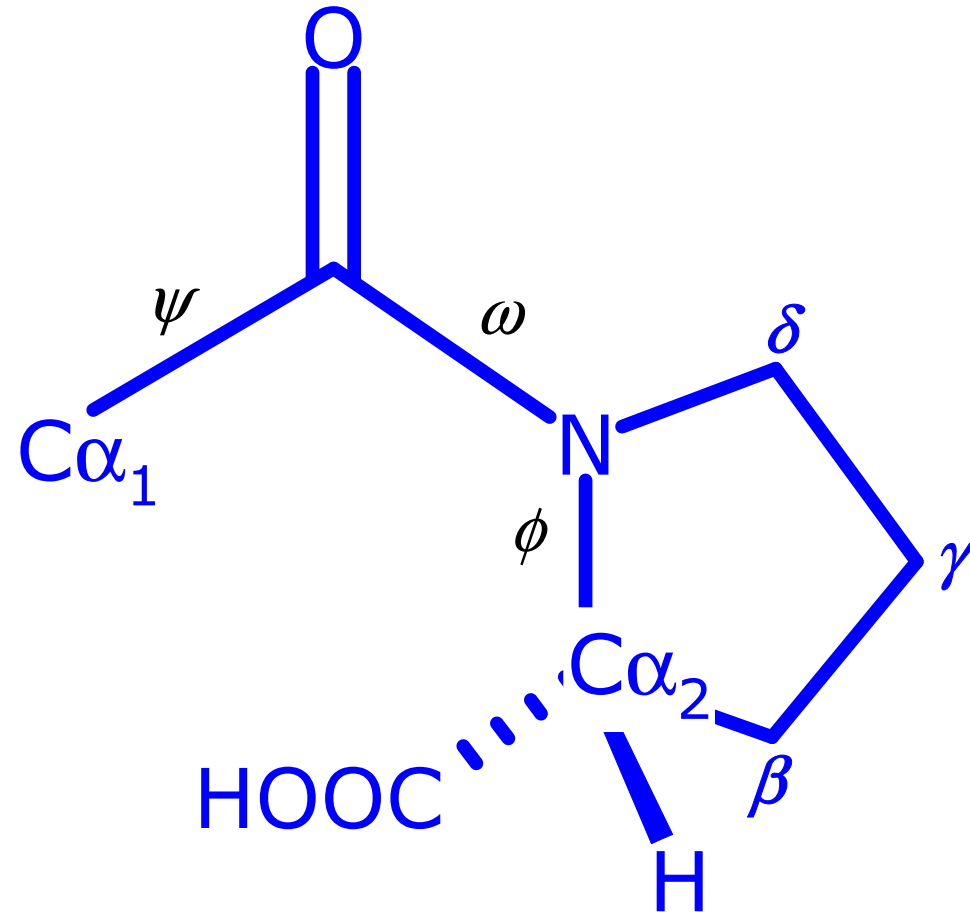
- L'angolo  $\omega$  tende ad essere planare **Trans (180°)** o **Cis (0°)** a causa della delocalizzazione degli elettroni  $\pi$ .
- **Trans** è più favorito di **Cis**:
  - Solo 116 su 32539 angoli in 154 strutture (0.36%) sono **Cis** (Stewart et al. 1990).
  - Alcune coppie di AA sono però spesso **Cis**: Tyr-Pro (25%), Ser-Pro (11%), X-Pro (6.5%)
- Questo permette la flessibilità dello scheletro della proteina attraverso gli angoli  $\phi$  e  $\psi$  con la limitazione dell'ingombro sterico.





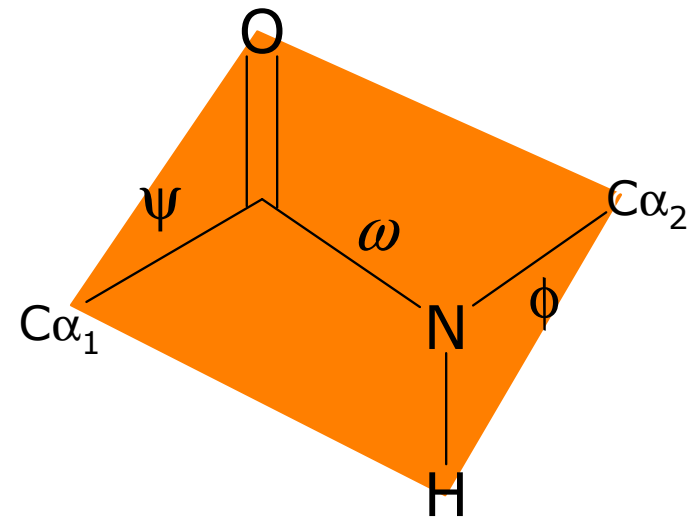
# Prolina

- **Cis:**
  - Tyr-Pro (25%),
  - Ser-Pro (11%),
  - X-Pro (6.5%)



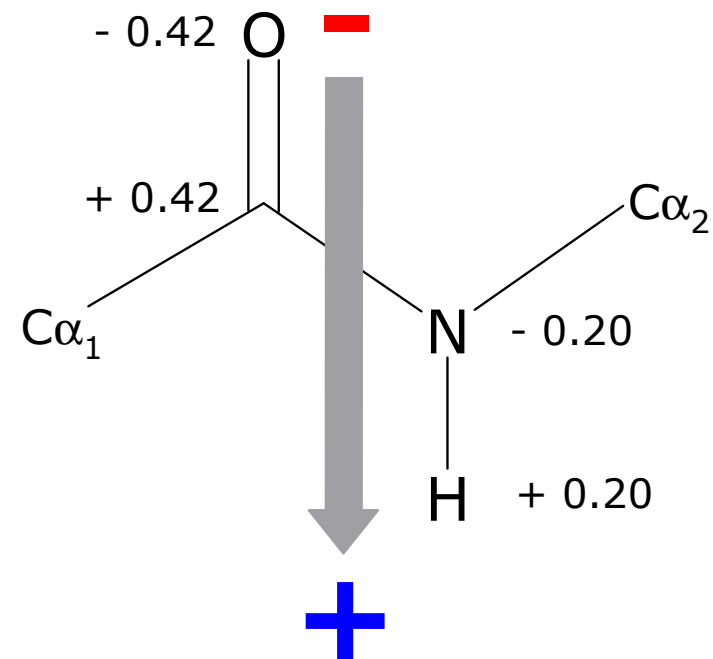
# Il legame peptidico

- A causa della distribuzione degli elettroni il legame peptidico ha specifiche proprietà **geometriche**:
  - È planare.

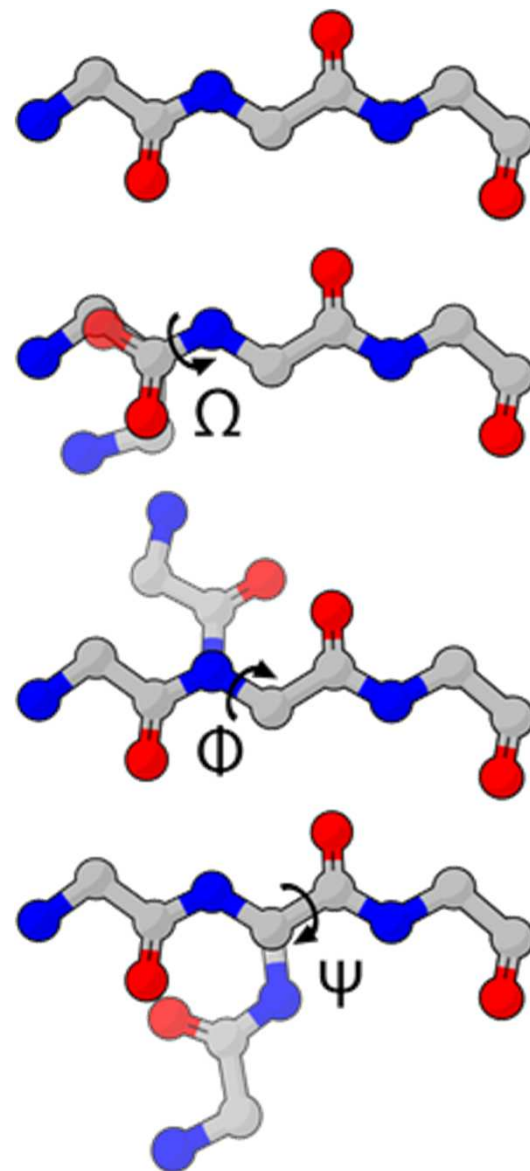
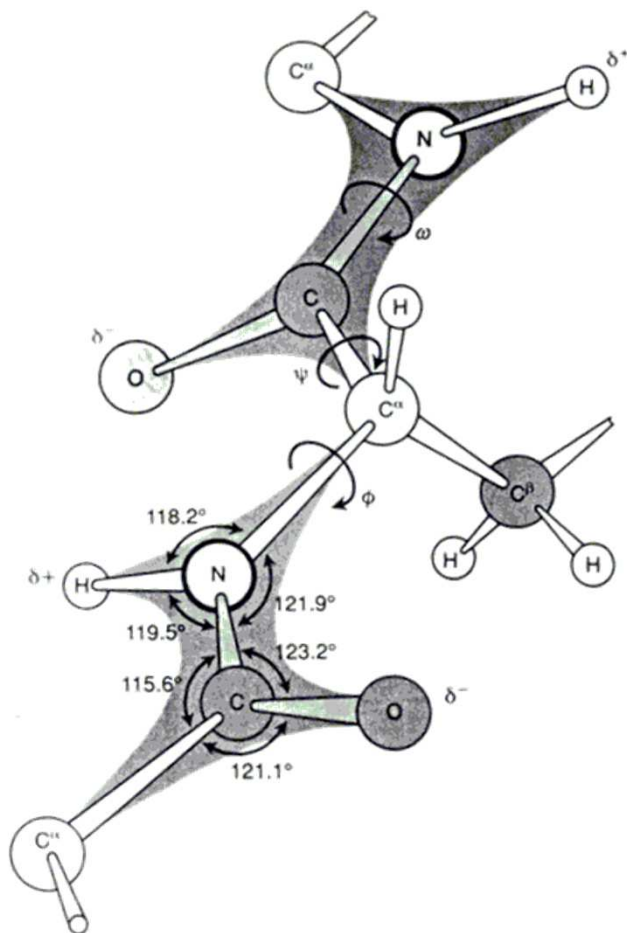


# Il legame peptidico

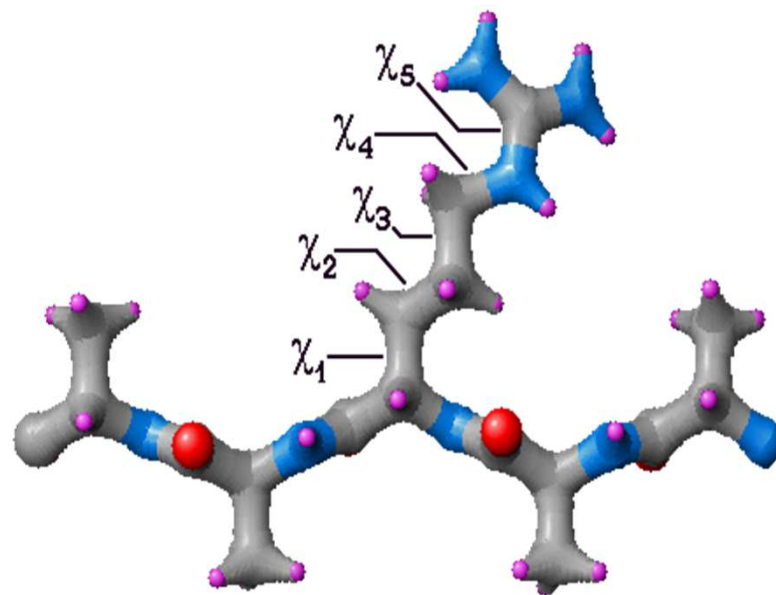
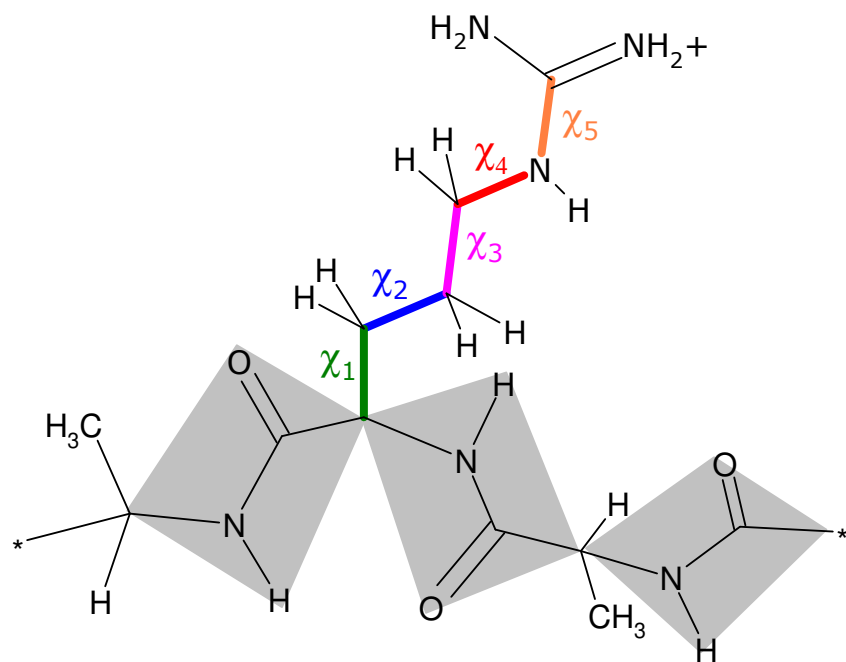
- A causa della distribuzione degli elettroni il legame peptidico ha specifiche proprietà **elettriche**:
  - È dipolare.



$\phi$   $\omega$   $\psi$

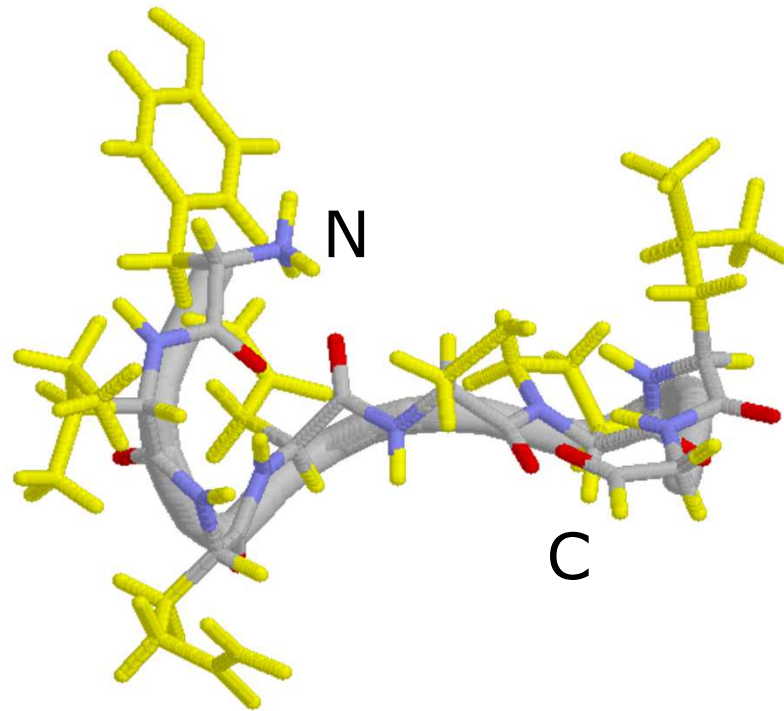


$\chi$



# Peptidi e proteine

- I peptidi e le proteine sono polimeri di AA legati tra loro da un legame peptidico.
- Fino a 20 AA il polimero è un peptide.



# Protein folding

## Ripiegamento

# Fattori che influenzano la stabilità e l'attività delle proteine

- Interazioni non covalenti
  - Legami idrogeno (donatore/accettore)
  - Legami ionici
  - Forze di Van der Waals
  - Altri legami
- Interazioni covalenti
  - Ponti disolfuro



# Interazioni non-covalenti

- Legame idrogeno                     $-C=O \cdots HN-$ 
  - C=O e NH: Legame peptidico
  - C=O : Glu, Asp, Gln, Asn
  - NH : Lys, Arg, Gln, Asn, His
  - OH : Ser, Thr, Glu, Asp, Tyr

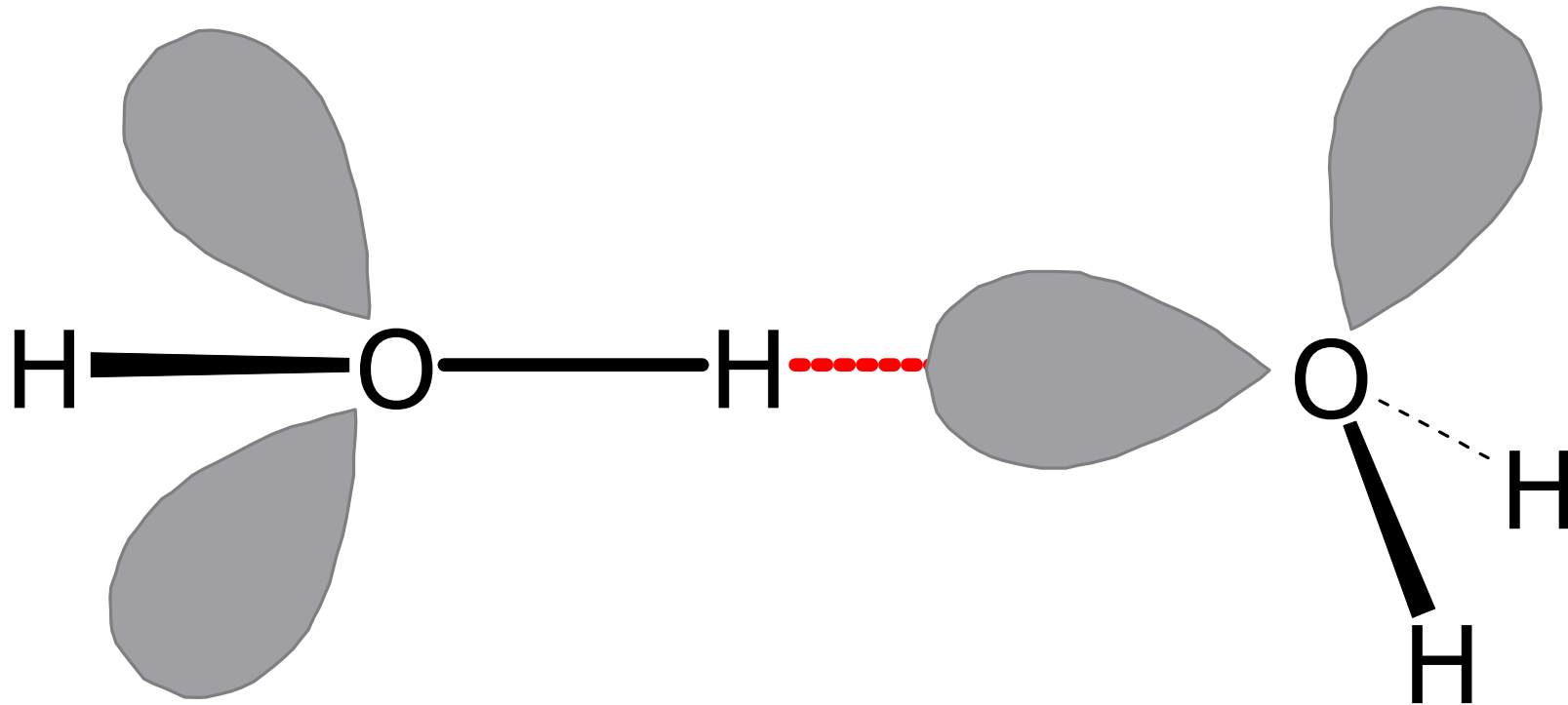
# Interazioni non-covalenti

- Legami ionici  $\text{COO}^- \text{ --- } ^+\text{H}_3\text{N}$ 
  - $\text{COO}^-$  : Glu, Asp pKa < 5
  - $\text{NH}_3^+$  : Lys, Arg pKa > 10
- Forze di Van der Waals
  - Di natura elettrostatica, corta distanza
  - Interazioni dipolo-dipolo, ione-dipolo etc.

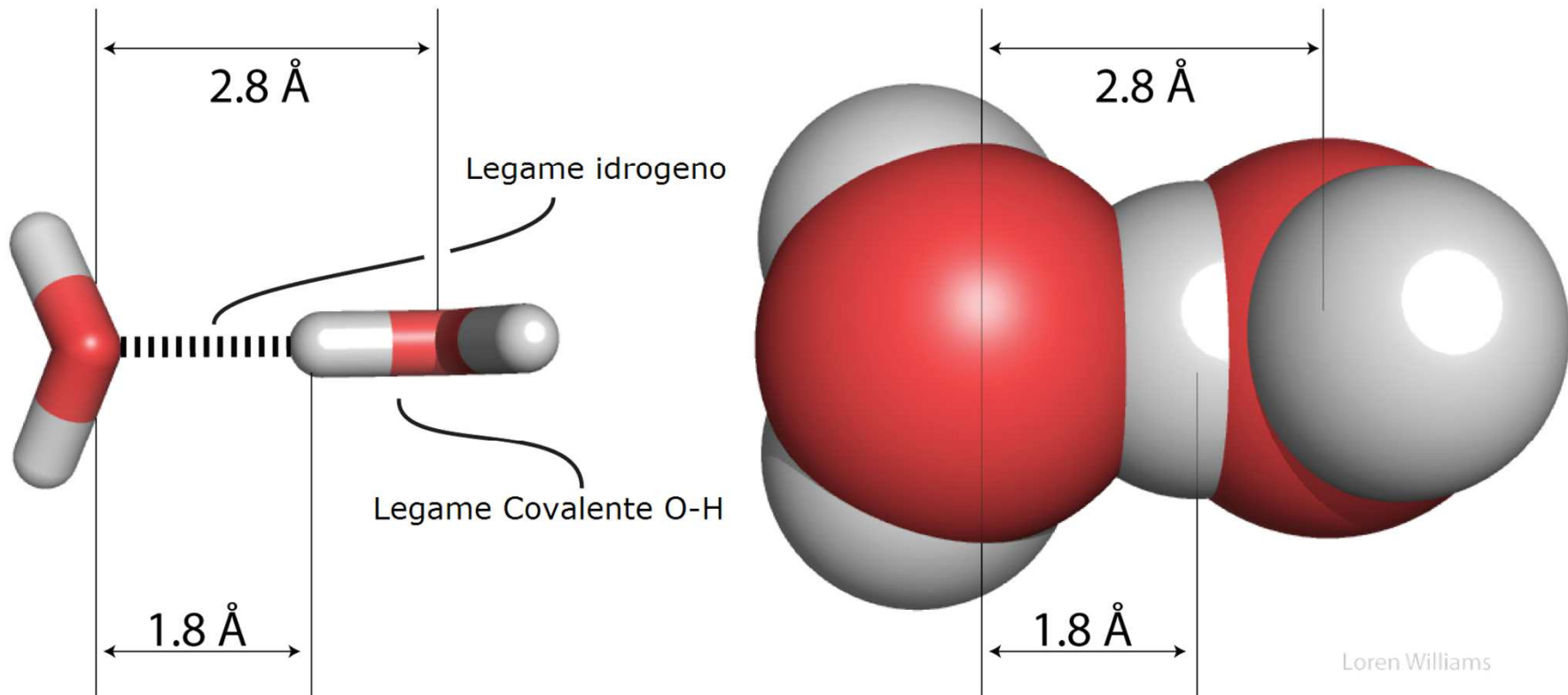
# Interazioni non-covalenti

- Energia:  $0.4 - 400 \text{ kJ}\cdot\text{mole}^{-1}$
- Dipendono dalla carica e dal momento dipolare
- Dipendono dalla distanza e dalla costante dielettrica del mezzo
  - $D = 80$  ( $\text{H}_2\text{O}$ )
  - $D = 2 - 4$  (proteina)

# Legame idrogeno

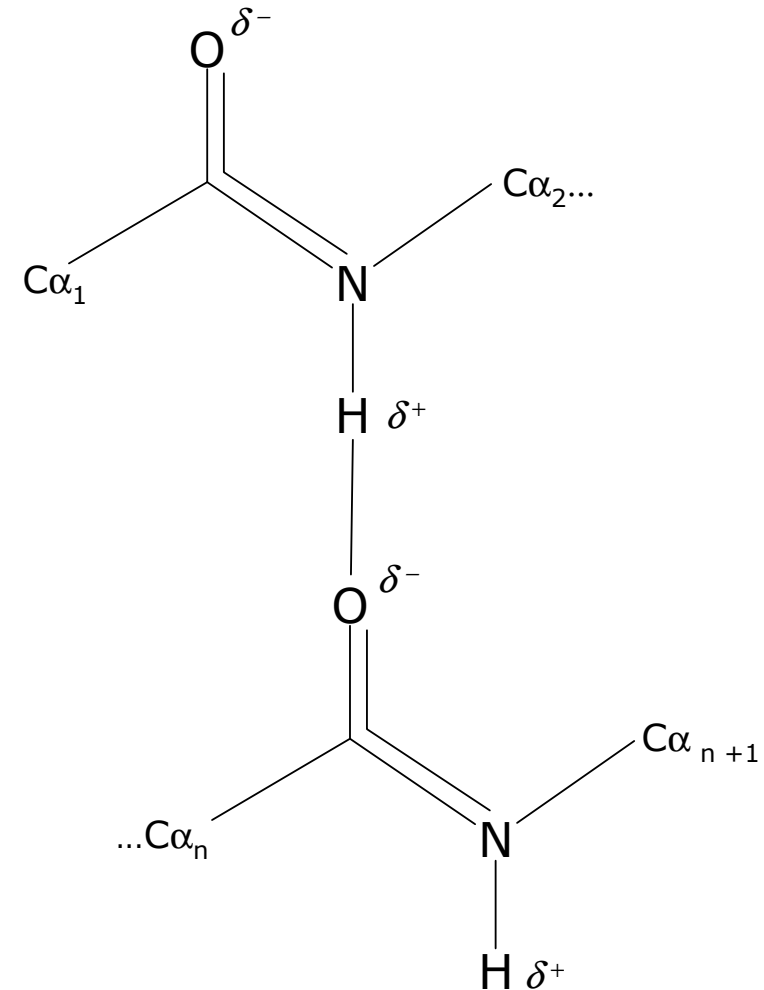


# Legame idrogeno



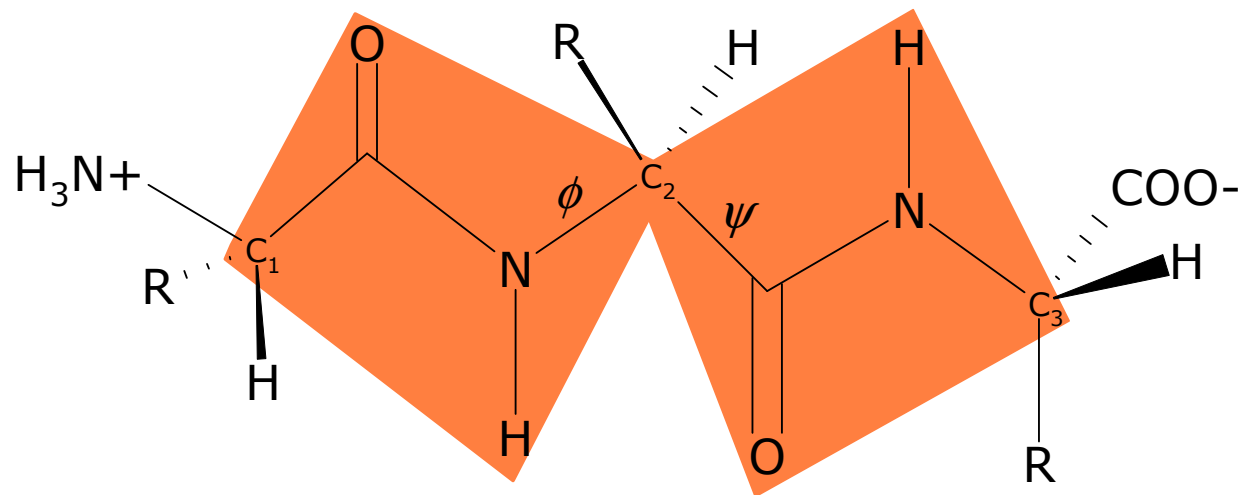
# Struttura secondaria

- La struttura II delle proteine dipende dalla formazione di legami idrogeno tra atomi di ossigeno di un legame peptidico e atomi di azoto di un altro legame peptidico.
- La formazione dei legami H tra atomi avviene a causa:
  - della possibilità di rotazione intorno ai legami che coinvolgono il  $C\alpha$
  - della distribuzione delle cariche nel legame peptidico che rende l'atomo di ossigeno carbonilico con carica parziale negativa e l'atomo di idrogeno con parziale carica positiva, ciò rende la condivisione di un atomo di idrogeno tra l'ossigeno e l'azoto.

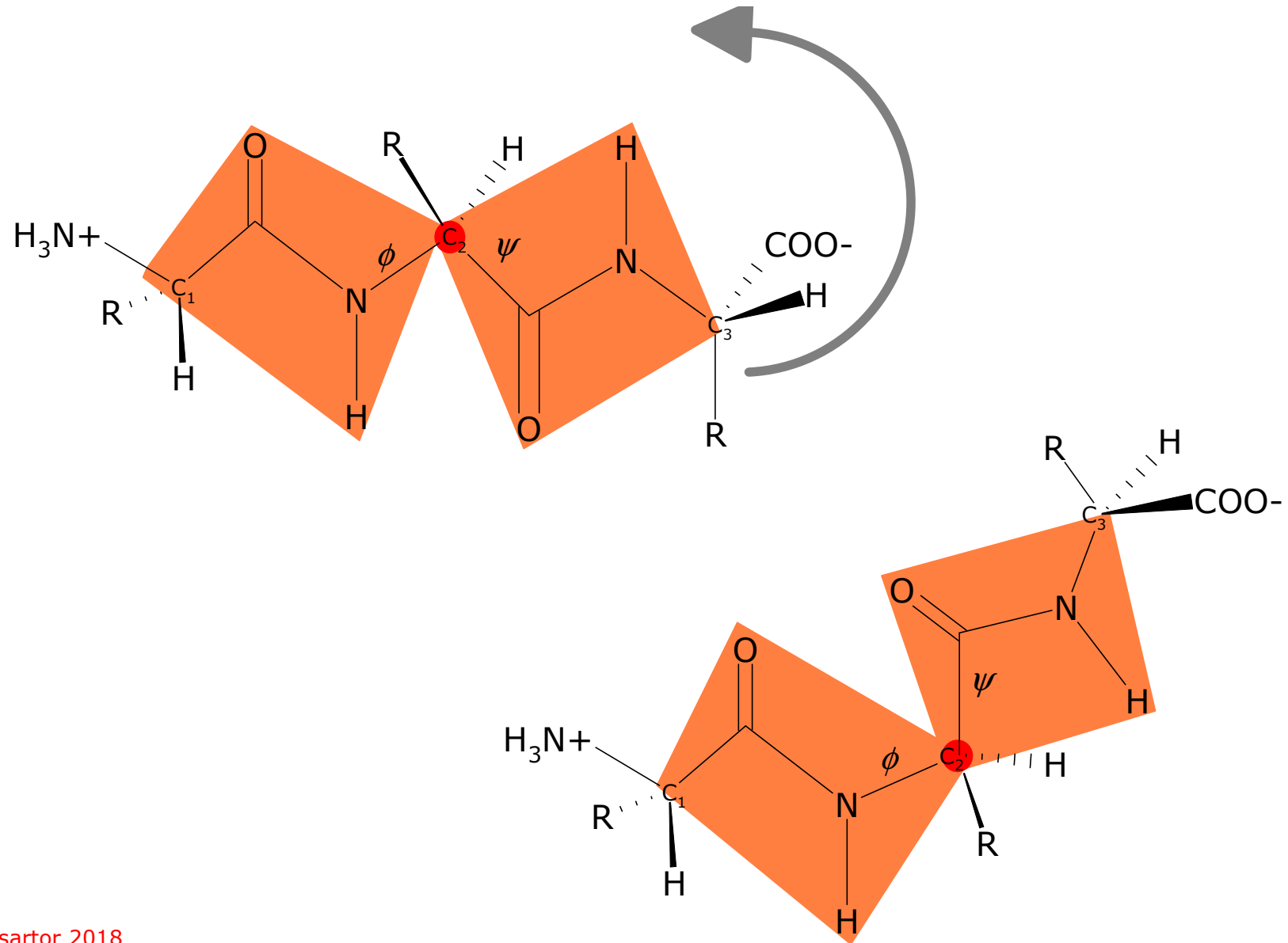


# Struttura secondaria

- La formazione dei legami H tra atomi avviene a causa della possibilità di rotazione intorno al legame tra il  $C\alpha$  e l'atomo di azoto che lo precede (**angolo  $\phi$** ) ed intorno ai legami tra il  $C\alpha$  e l'atomo di carbonio (carbonilico) che lo segue (**angolo  $\psi$** ).

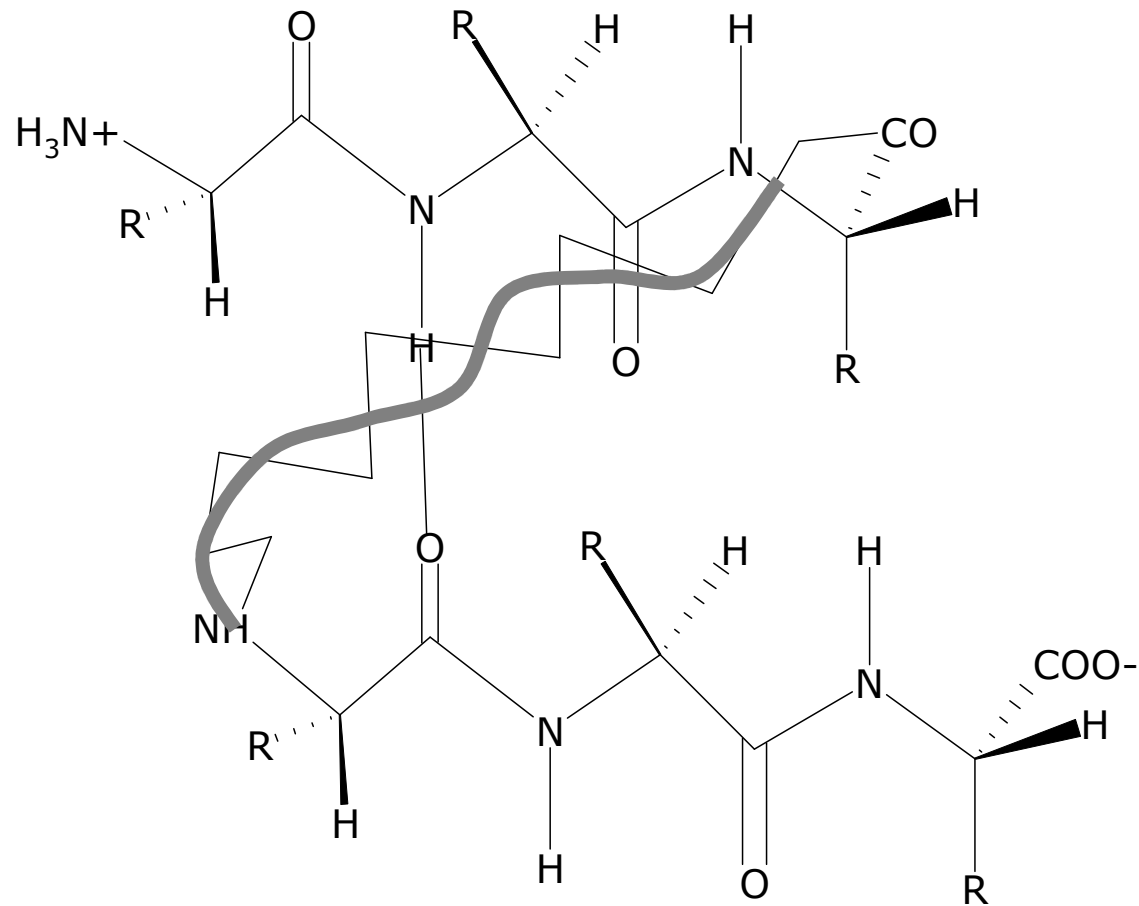


# Struttura secondaria





# Struttura secondaria



# Struttura secondaria

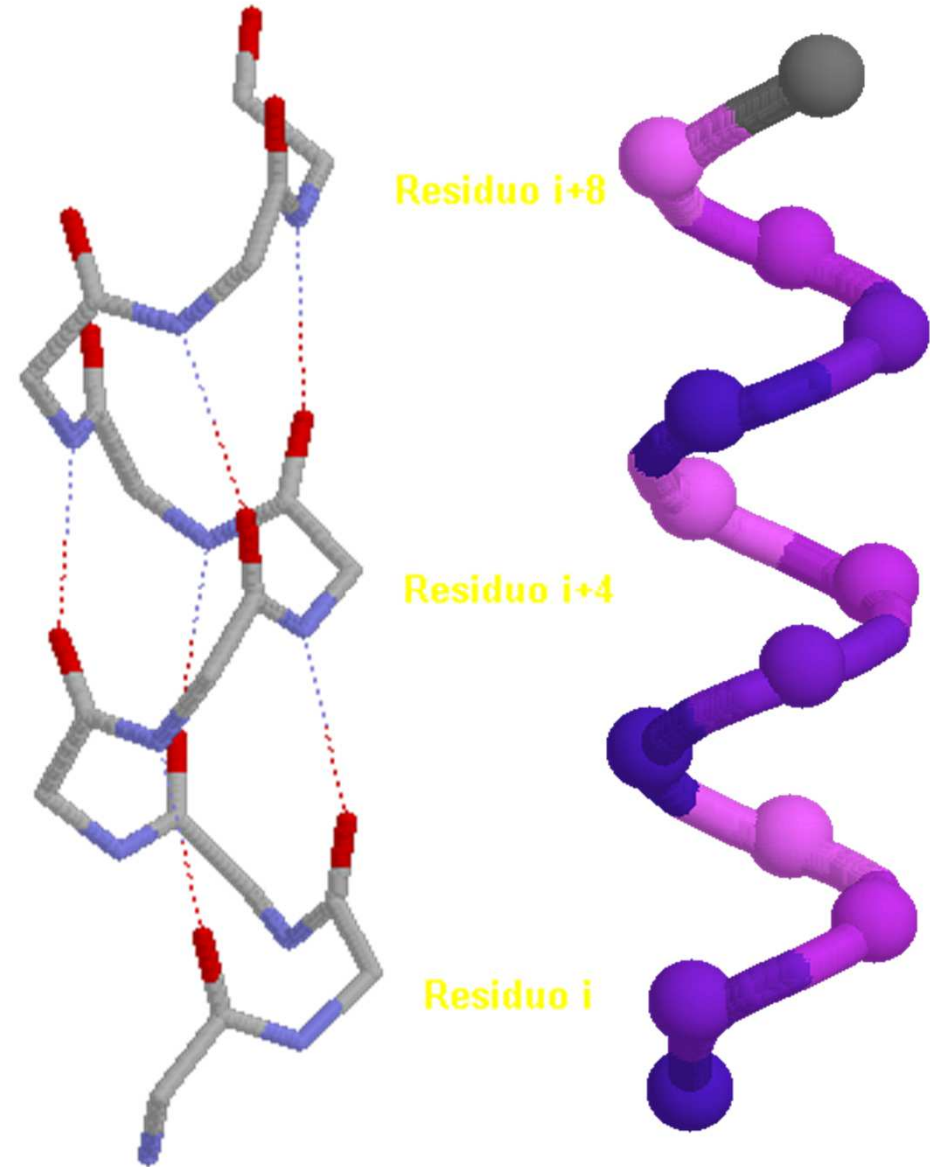
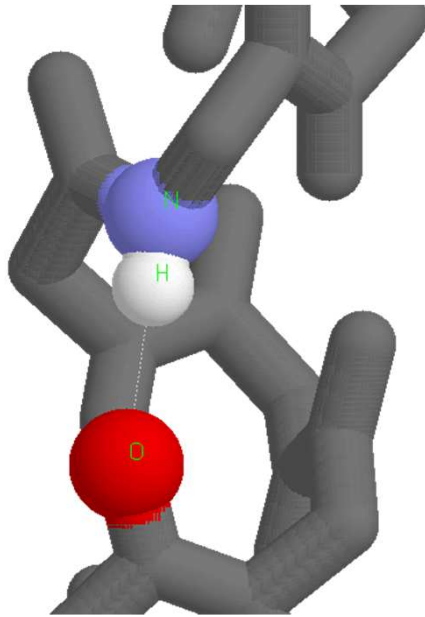
- Poiché non tutte gli angoli di rotazione sono possibili a causa degli ingombri sterici, esistono dei minimi di energia conformazionale che corrispondono a particolari coppie di angoli  $\phi$  e  $\psi$  ed alla formazione di legami H con, in alcuni casi, precise periodicità:
- Esistono diverse strutture II:
  - Eliche
  - Strutture  $\beta$
  - Ripiegamenti (Turns)

A top-down view of a white ceramic plate with a light green rim and a faint green floral pattern. The plate is filled with a pasta salad. The pasta is a short, spiral-shaped variety, likely fusilli, and is coated in a light-colored dressing. Mixed throughout the pasta are small, diced pieces of green vegetables, possibly zucchini or bell peppers, and small, reddish-brown pieces of meat, likely cured sausage or bacon. A fine layer of white cheese, possibly parmesan, is sprinkled over the top. The word "ELICHE" is printed in large, bold, blue, sans-serif capital letters across the center of the plate, partially obscuring the pasta.

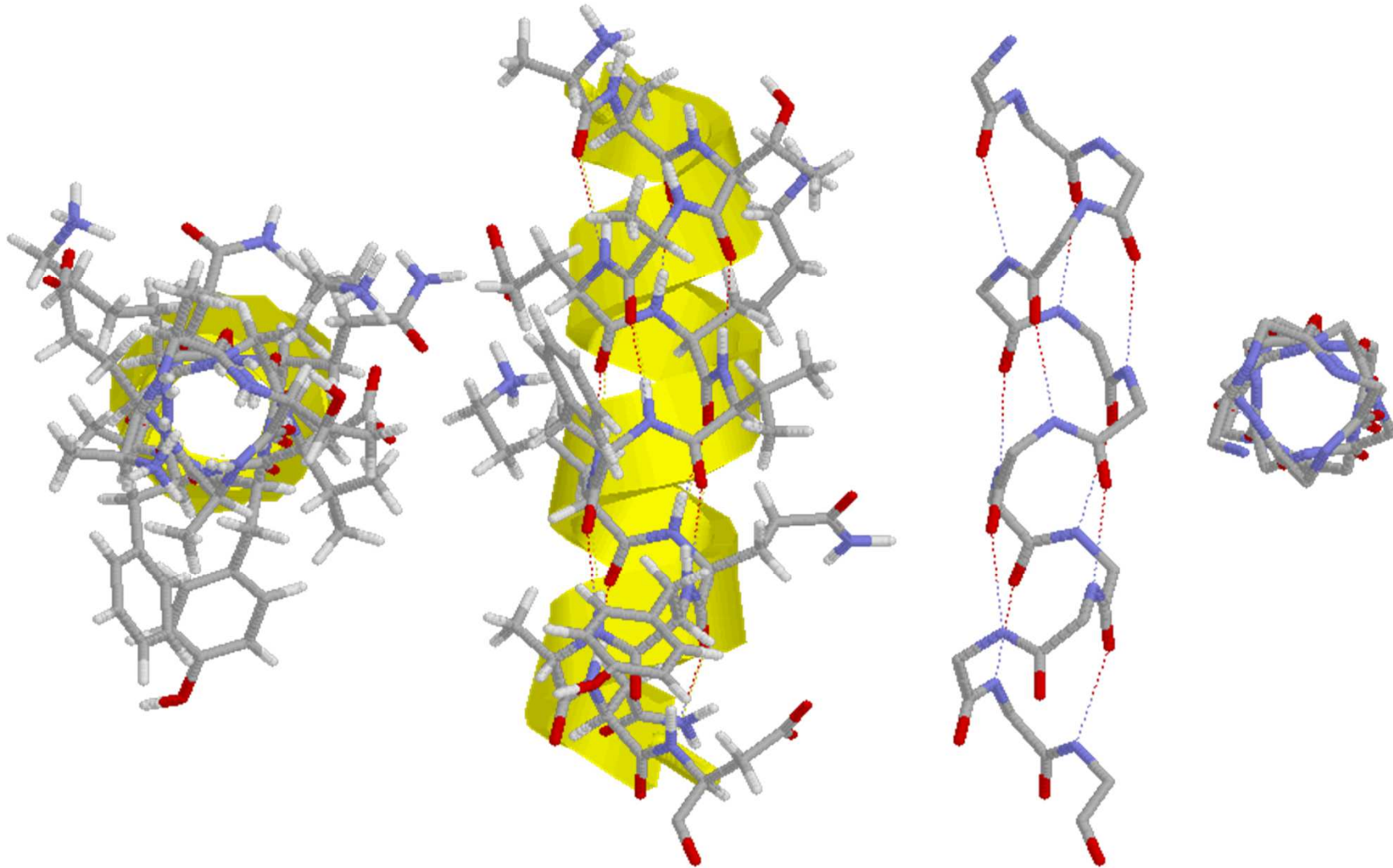
**ELICHE**

# Geometria dell' $\alpha$ -elica

- Angoli  $\phi$  e  $\psi$  negativi ( $-60^\circ$  e  $-50^\circ$ )
- Numero di residui per giro = 3.6
- Passo dell'elica =  $5.4 \text{ \AA}$
- $1.5 \text{ \AA}$  per residuo



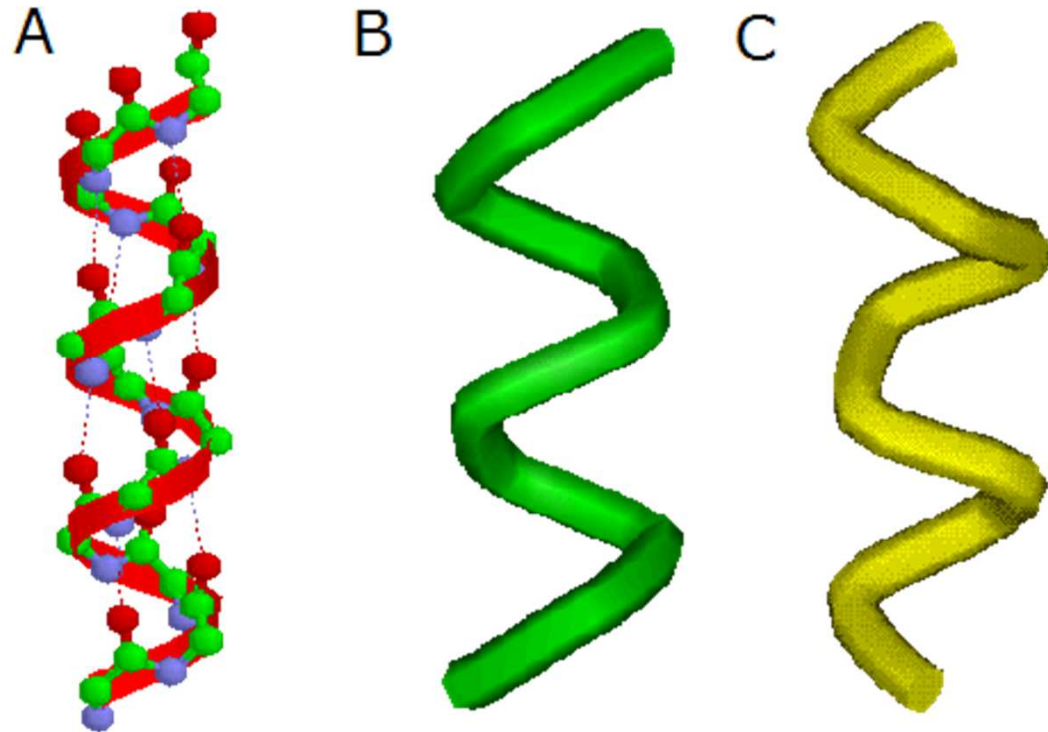
# $\alpha$ -elica





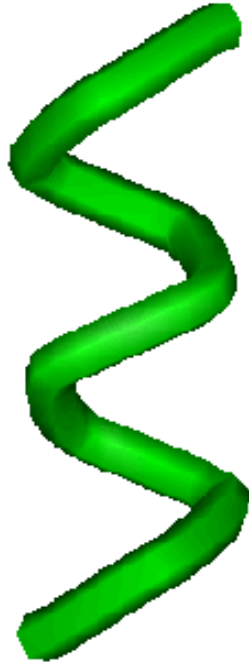
# Eliche

- A:  $\alpha$ -elica ideale
- B:  $\alpha$ -elica destrorsa
- C:  $\alpha$ -elica sinistrorsa



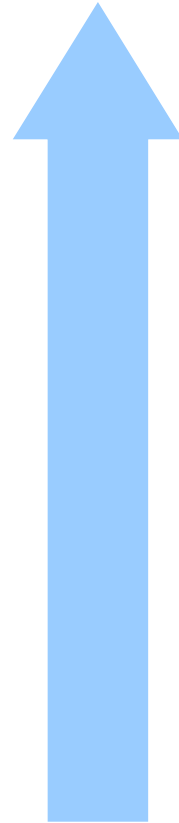
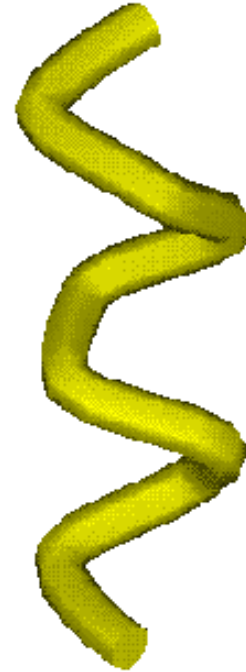
Mano Destra

B

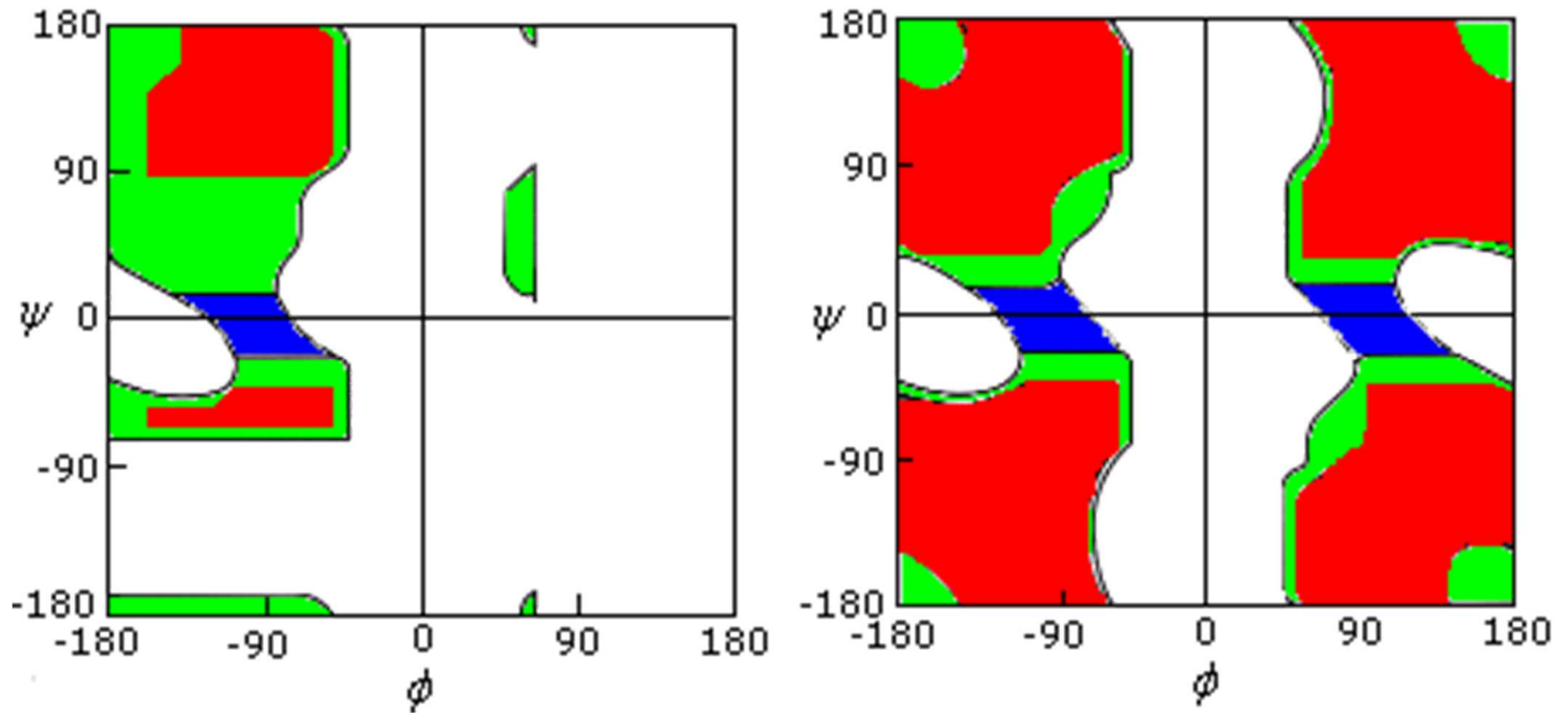


Mano Sinistra

C



# Ramachandran plot



Alanina

Glicina

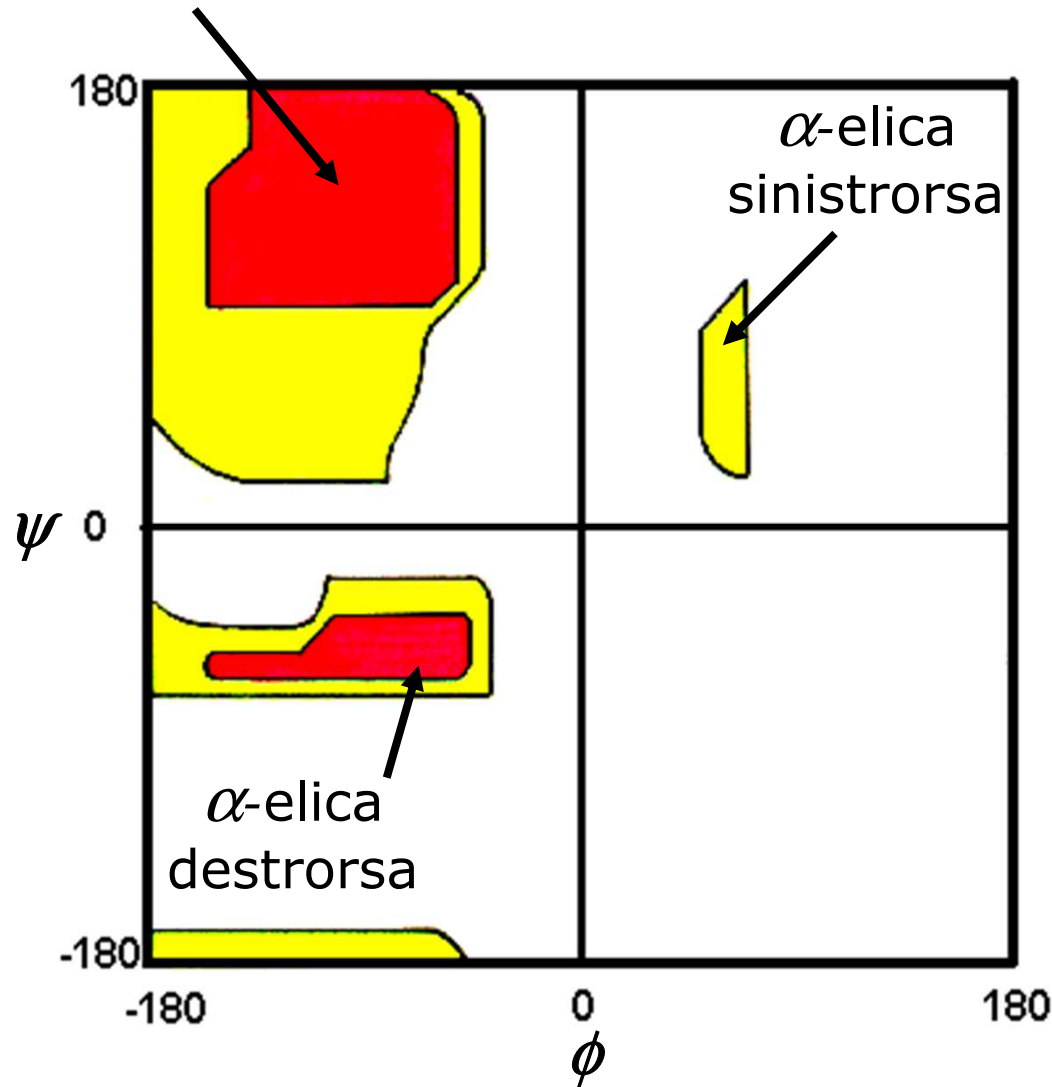


*Scala di probabilità*



$\beta$ -sheet e  
 $\beta$ -strand

# Ramachandran plot

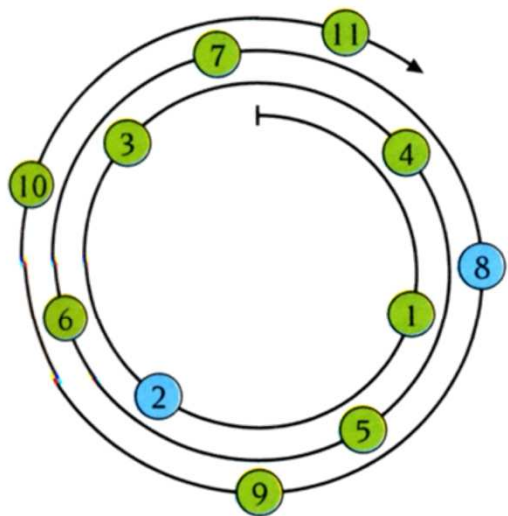


- Si può rappresentare la distribuzione degli angoli  $\phi$  e  $\psi$  in una qualunque proteina mettendo in grafico gli angoli.



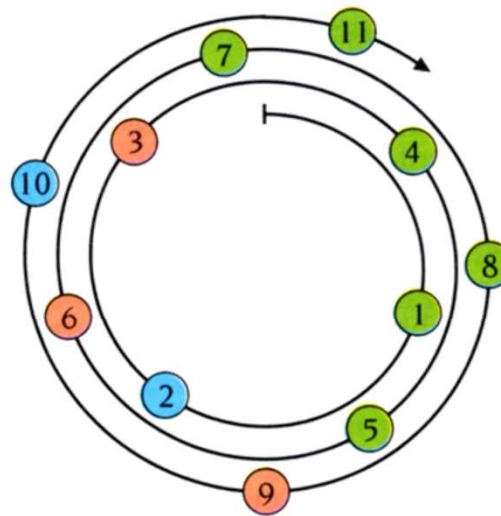
# AA preferiti delle $\alpha$ -eliche

1. - Leu - Ser - Phe - Ala - Ala - Ala - Met - Asn - Gly - Leu - Ala -
2. - Ile - Asn - Glu - Gly - Phe - Asp - Leu - Leu - Arg - Ser - Gly -
3. - Lys - Glu - Asp - Ala - Lys - Gly - Lys - Ser - Glu - Glu - Glu -



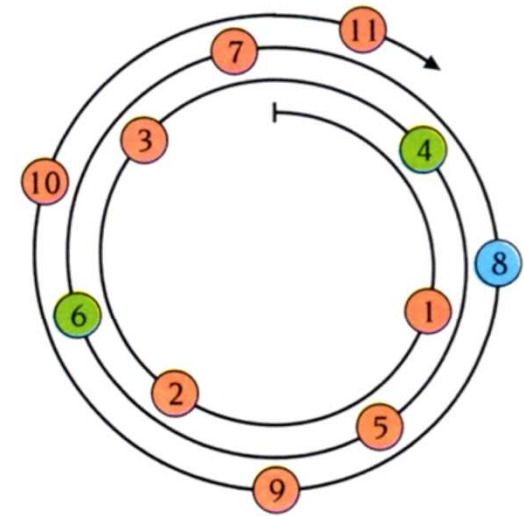
*citrate sintasi*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11  
 L S F A A A M N G L A



*alcol deidrogenasi*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11  
 I N E G F D L L R S G



*troponina C*

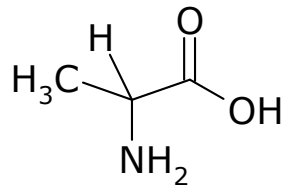
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11  
 K E D A K G K S E E E

# Caratteristiche

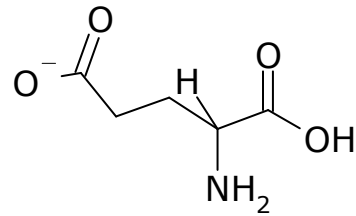
- Lunghezza media: 10 residui (3 giri di elica)
- Intervallo: da 4 a 40 residui
- Comunemente localizzata sulla superficie con un lato esposto l'altro verso l'interno
- Le eliche transmembrana sono fatte quasi completamente da AA idrofobici

# Aminoacidi e $\alpha$ -elica

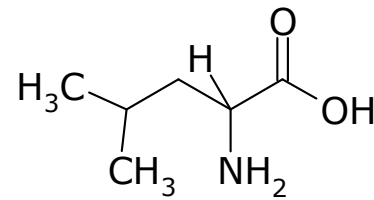
Buoni:



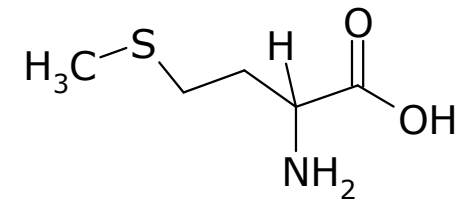
Alanina  
Ala A



Acido glutamico  
Glu E

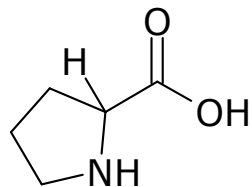


Leucina  
Leu L

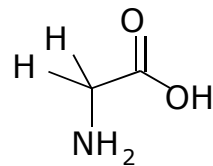


Metionina  
Met M

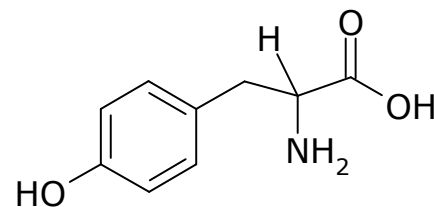
Cattivi:



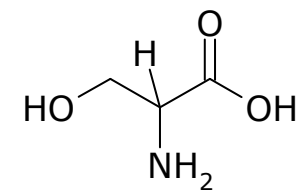
Prolina  
Pro P



Glicina  
Gly G



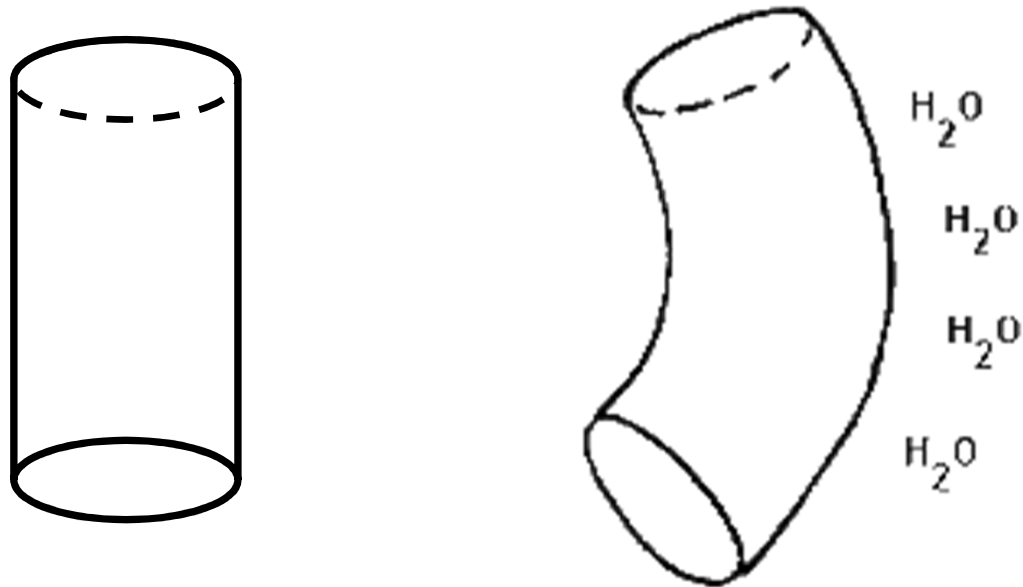
Tirosina  
Tyr Y



Serina  
Ser S

# Distorsioni $\alpha$ -elica

- Contatti con altre strutture secondarie;
- Distribuzione del solvente asimmetrica;

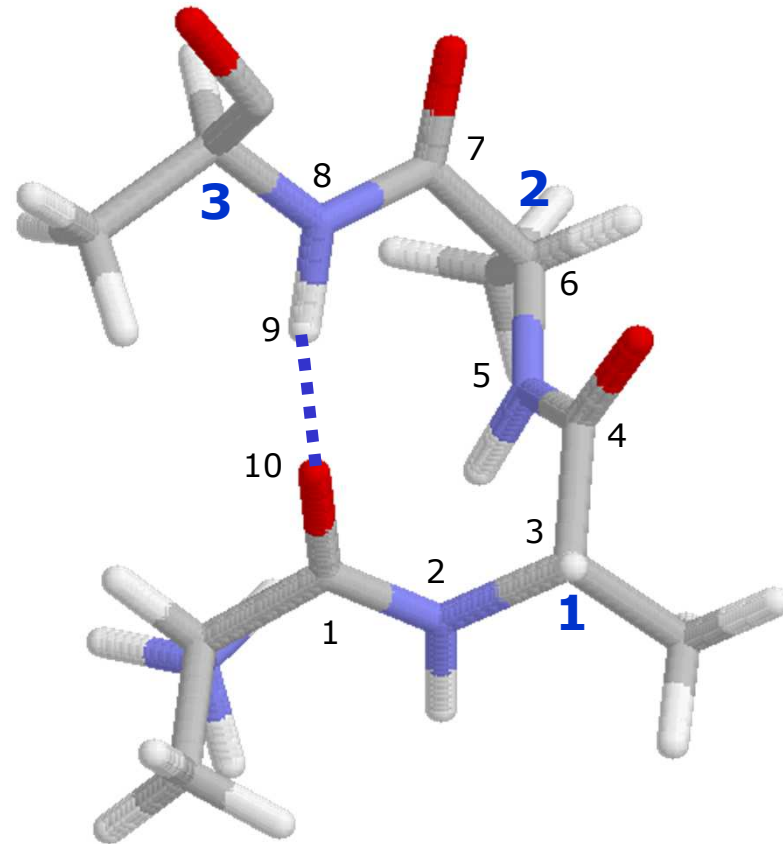


- Presenza nella sequenza di Pro e Gly

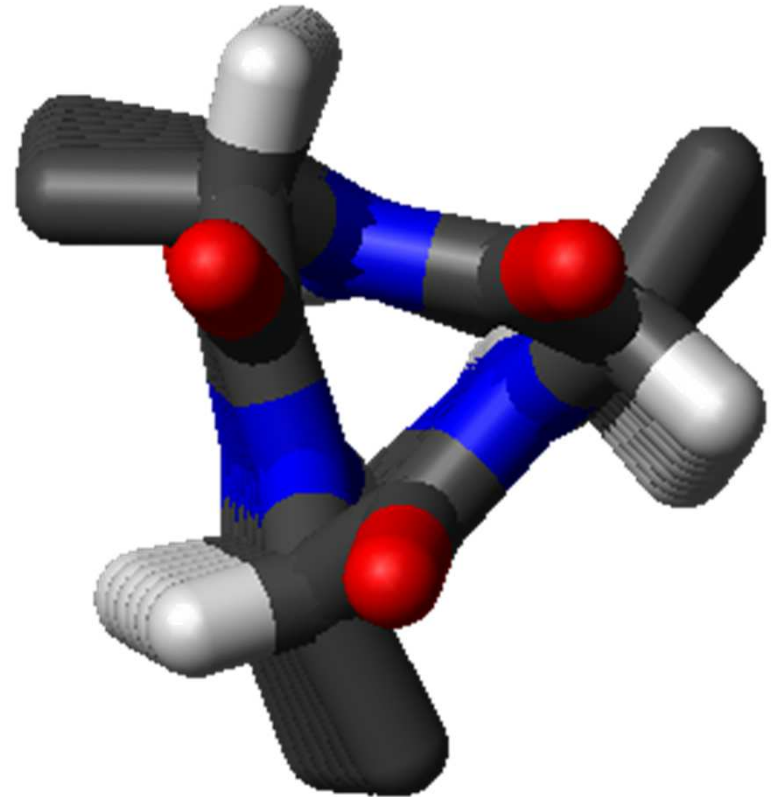
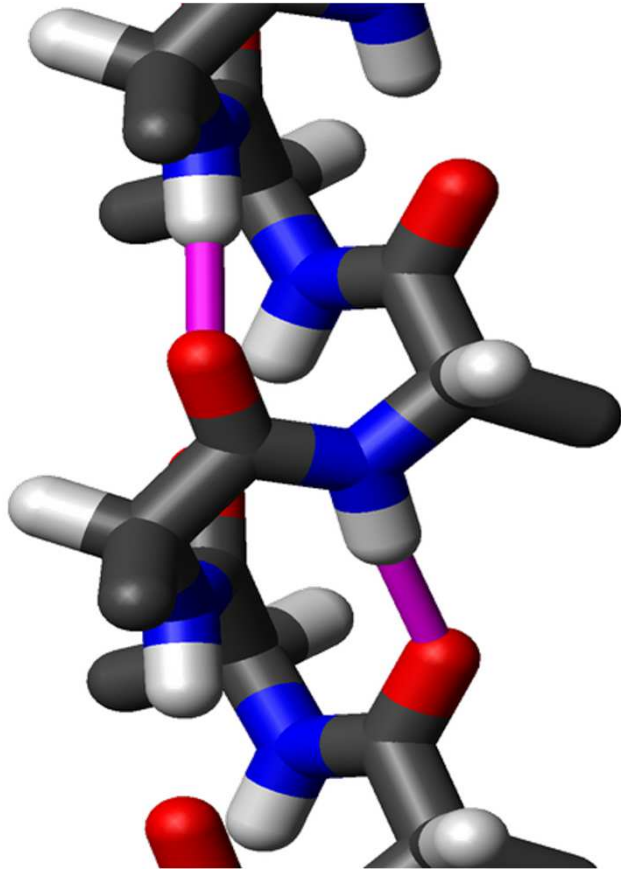
# Elica $3_{10}$

- Tre aminoacidi per giro.
- Il legame H forma un ciclo di dieci atomi.

$\psi$  e  $\phi$   $-49^\circ$ ,  $-26^\circ$



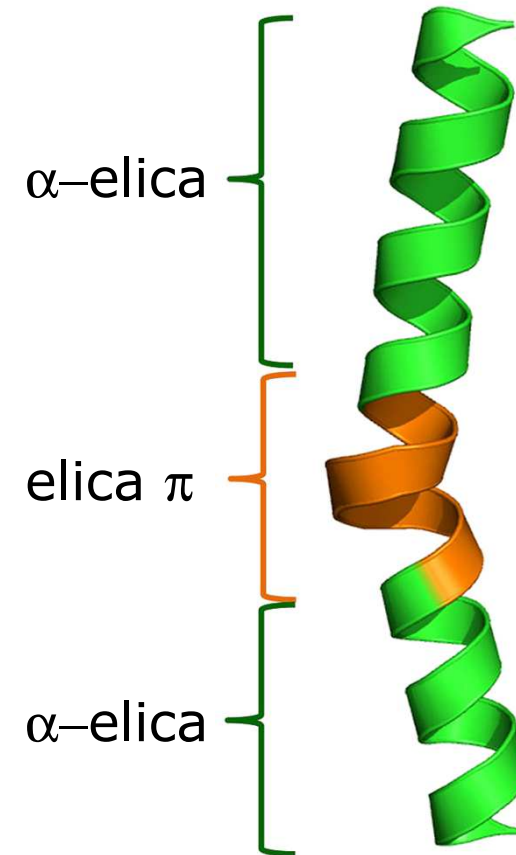
# Elica $3_{10}$



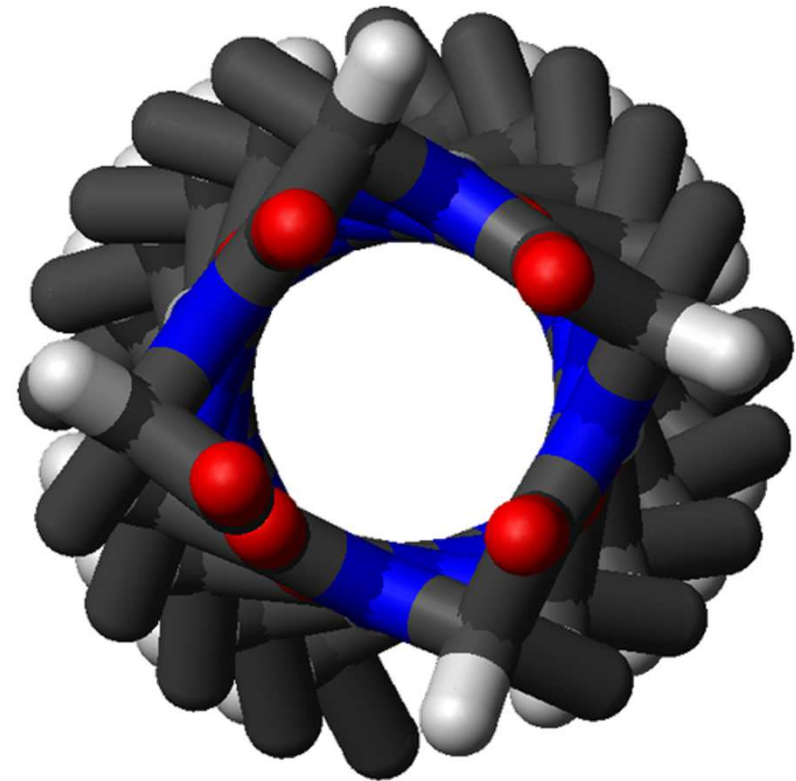
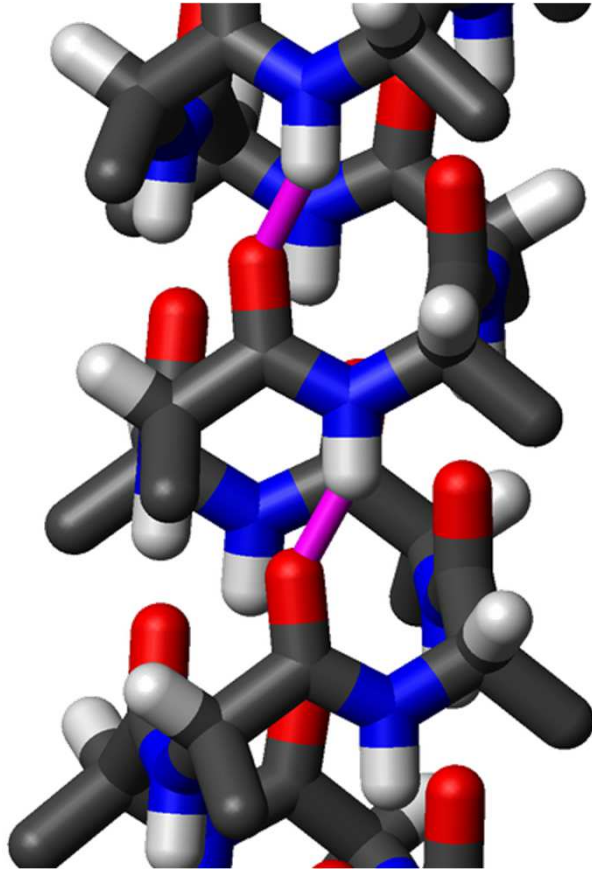


# Elica $\pi$

- La maggioranza delle eliche  $\pi$  ha una lunghezza di sette residui e non ha una regolarità negli angoli diedri  $\psi$  e  $\phi$ .
- Se si escludono i residui estremi la somma dell'angolo  $\psi$  di un AA e quello dell'angolo  $\phi$  del residuo successivo è di circa  $-125^\circ$ .
- Spesso un residuo di prolina segue l'ultimo AA dell'elica  $\pi$ .

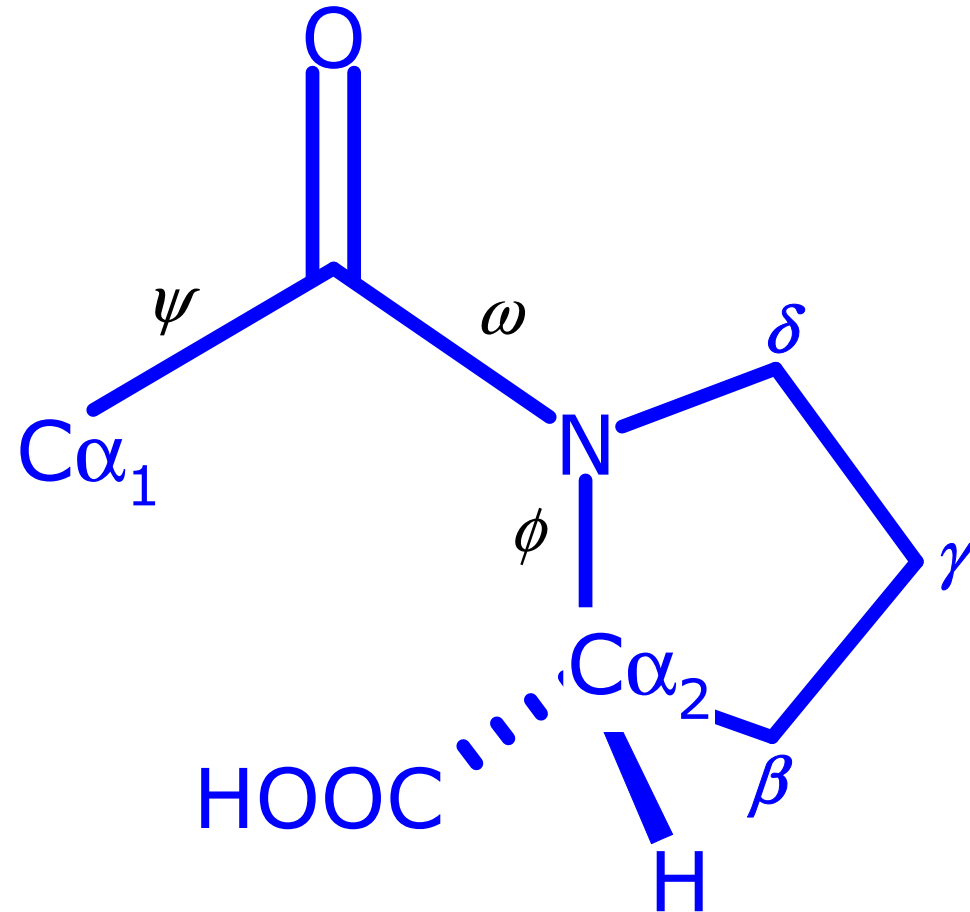


# Elica $\pi$

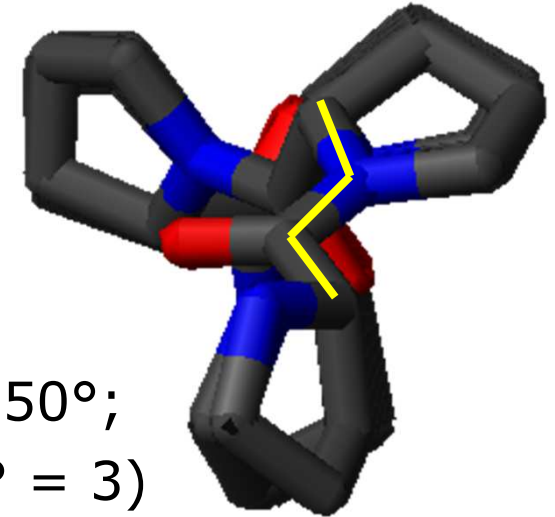
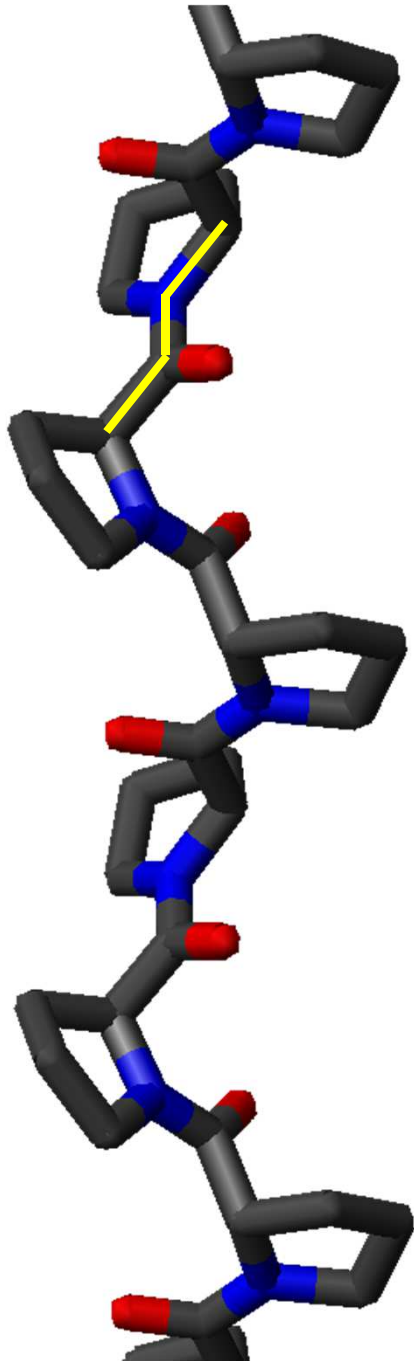


# Prolina

- **Cis:**
  - Tyr-Pro (25%),
  - Ser-Pro (11%),
  - X-Pro (6.5%)

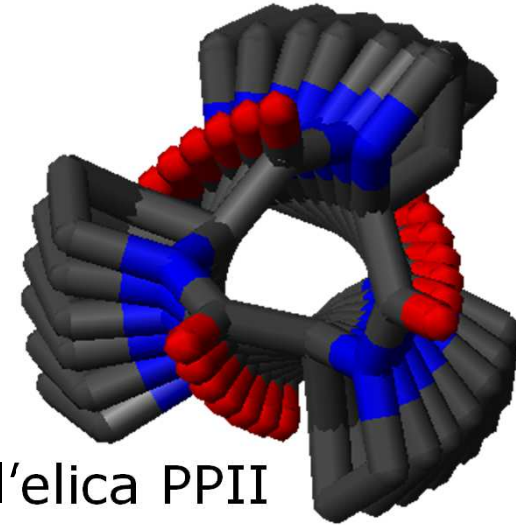
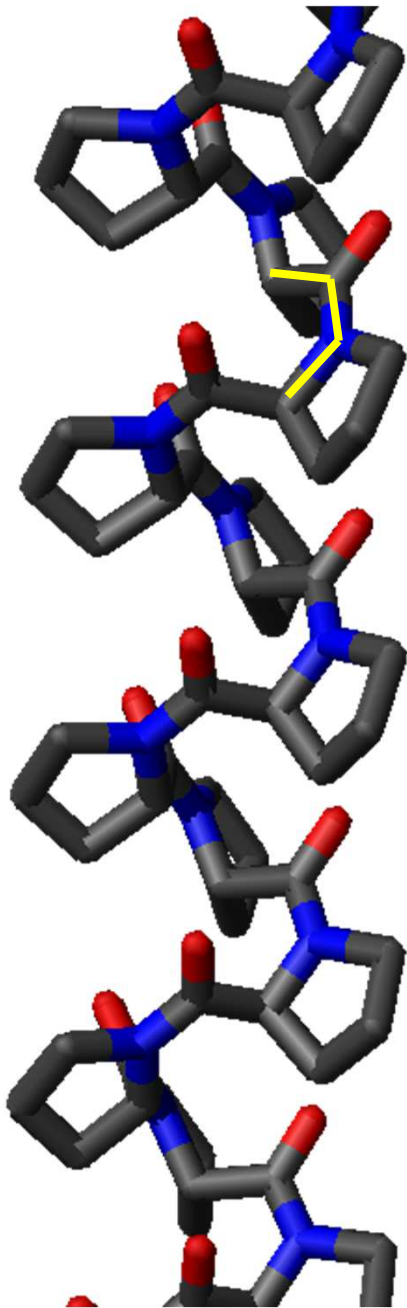


# Poli-prolina tipo II



- Elica sinistrorsa
- Angolo  $\omega$  trans ( $180^\circ$ )
- Angoli  $\psi$  e  $\phi$  sono circa  $-75^\circ$ ,  $150^\circ$ ;
- Tre residui per giro ( $360^\circ/120^\circ = 3$ )
- Passo circa di  $3.1 \text{ \AA}$ .
- Struttura tipica di proteine fibrose (collagene, composto principalmente di prolina, idrossiprolina e glicina)
- Importante per l'interazione proteina-proteina e per l'interazione tra domini.
- Non ci sono legami idrogeno interni poiché l'azoto amidico e l'ossigeno sono distanti (circa  $3.8 \text{ \AA}$ ) e non correttamente orientati.

# Poli-prolina tipo I



- L'elica PPI è meno densa dell'elica PPII
- Angolo  $\omega$  cis ( $0^\circ$ )
- Gli angoli  $\psi$  e  $\phi$  sono circa  $-75^\circ$  e  $160^\circ$ , simili ma non uguali a all'elica PPII
- L'elica PPI è destrorsa con 3.3 residui per giro
- Il passo è più corto rispetto a PPII: circa 1.9 Å.
- Non ci sono legami idrogeno interni poiché l'azoto amidico e l'ossigeno sono distanti (circa 3.8 Å) e non correttamente orientati.

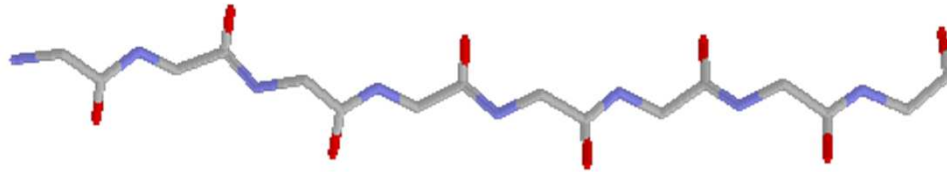


A close-up photograph of a plate of spaghetti. The pasta is coated in a light-colored sauce and garnished with fresh, chopped basil leaves and a sprinkle of black pepper. The plate is a light brown or terracotta color. The text "STRUTTURA β" is overlaid in the center of the image.

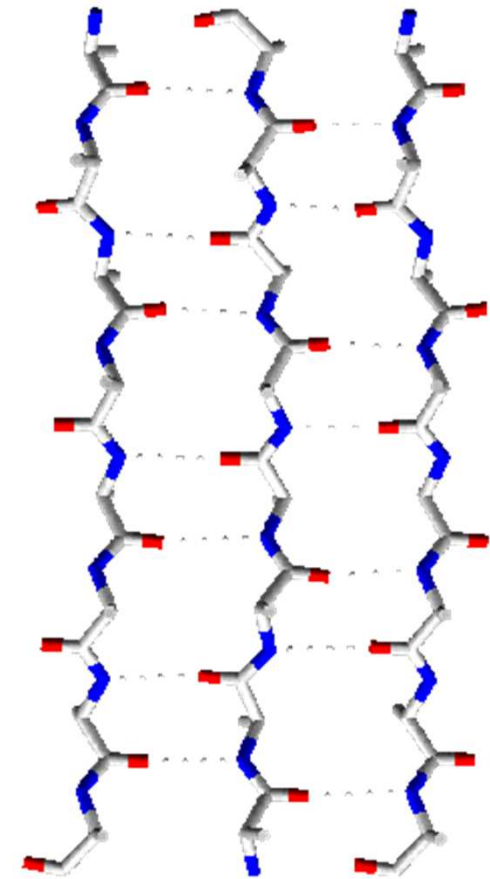
**STRUTTURA β**

# $\beta$ -sheet e $\beta$ -strand

- L'angolo  $\phi$  è negativo e  $\psi$  è positivo.

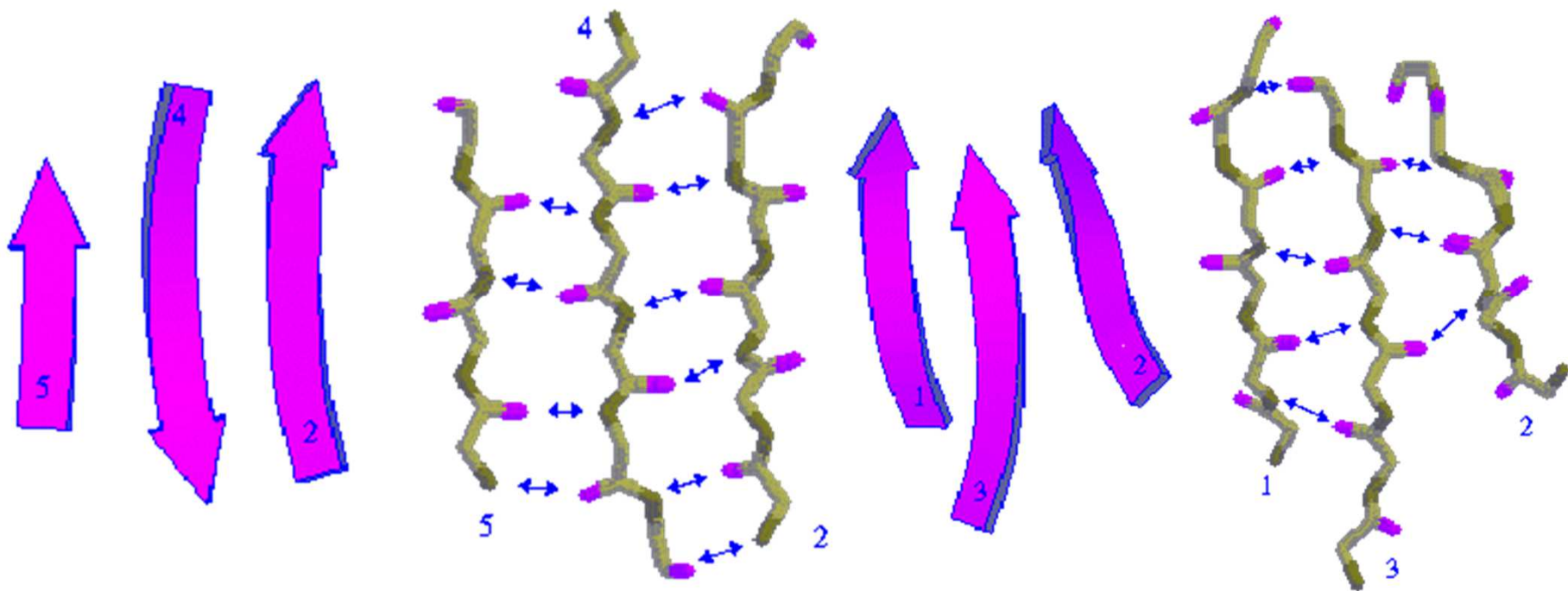


- Le strutture  $\beta$  sono caratterizzate dalla formazione di legami idrogeno tra catene adiacenti e non necessariamente orientate nello stesso verso.



# Diversi tipi di $\beta$ -sheet

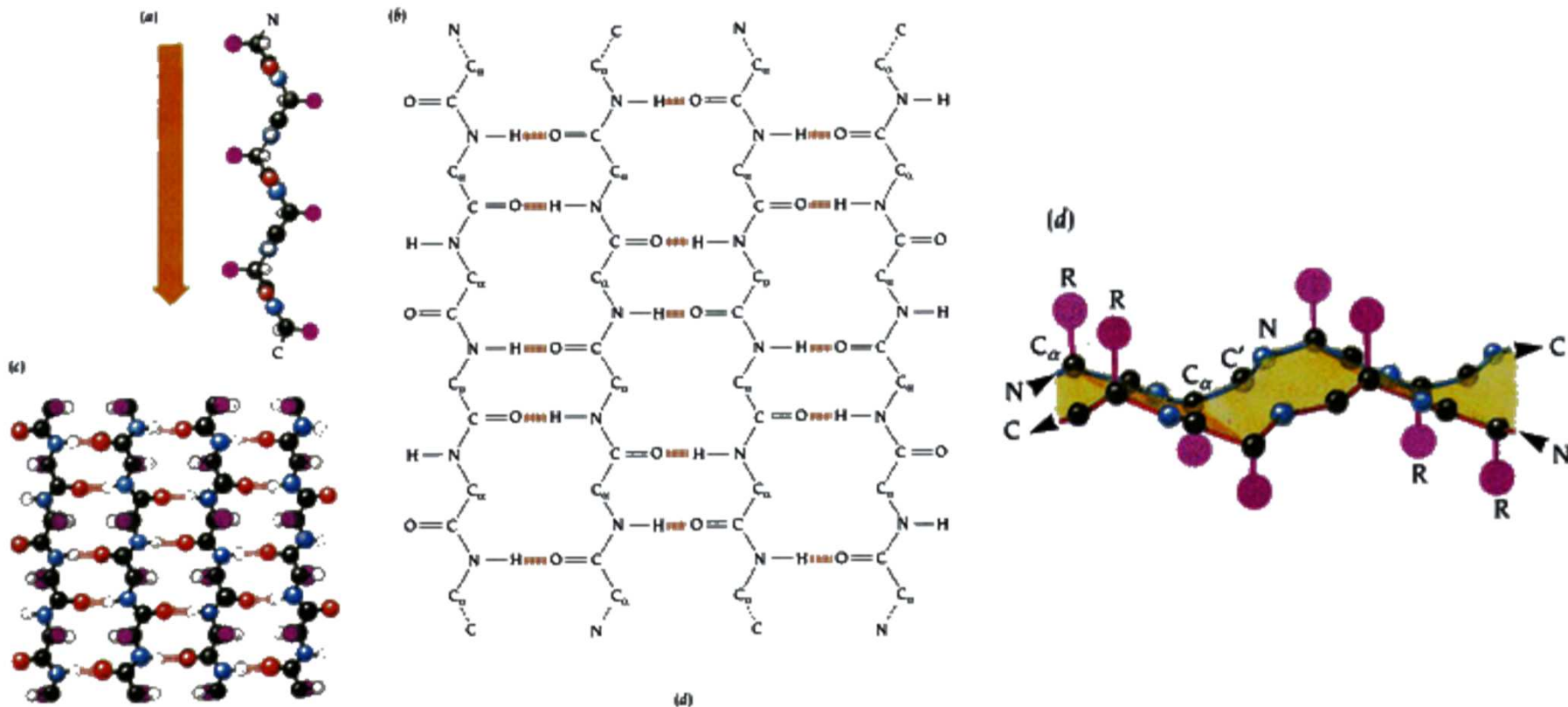
- I legami H che si formano dipendono dall'orientazione relativa delle catene



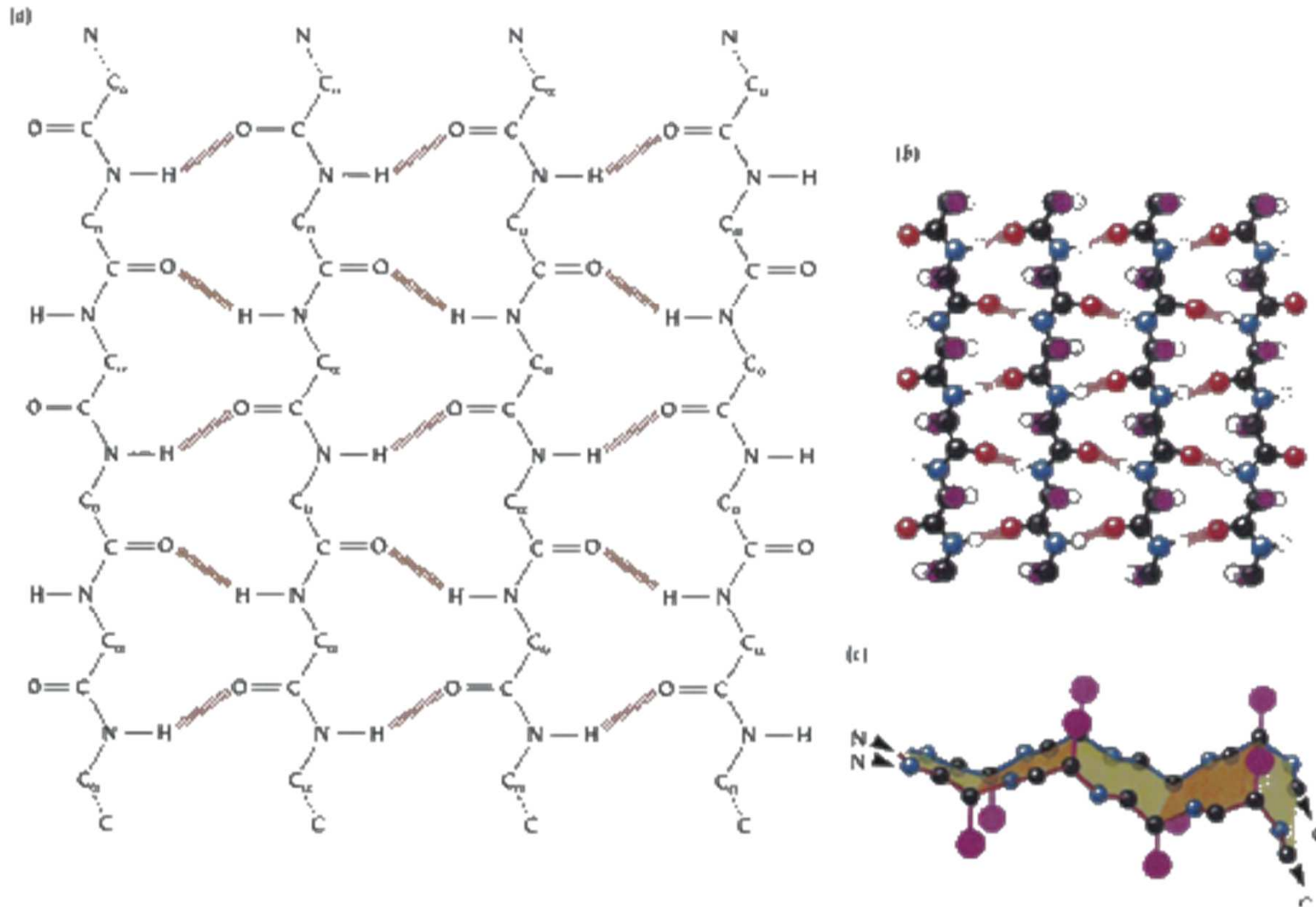


# $\beta$ -sheet antiparalleli

- Il foglietto  $\beta$ , al contrario dell' $\alpha$  elica, che è costituita da un'unica regione continua, risulta dalla combinazione di più regioni della catena polipeptidica. Queste regioni, dette filamenti  $\beta$  **hanno di solito la lunghezza di 5-10 residui e una conformazione quasi completamente distesa.**



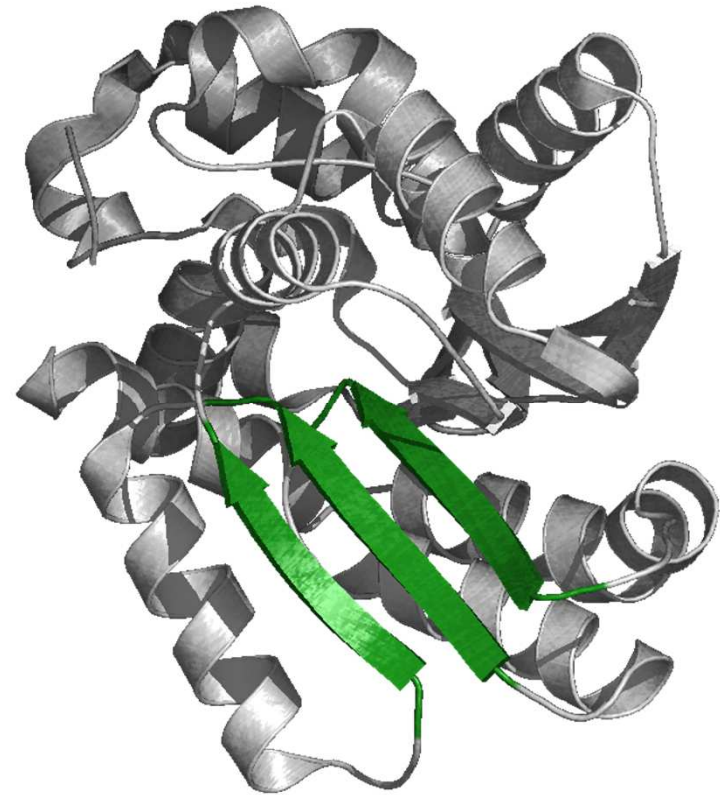
# $\beta$ -sheet paralleli



## Urato ossidasi

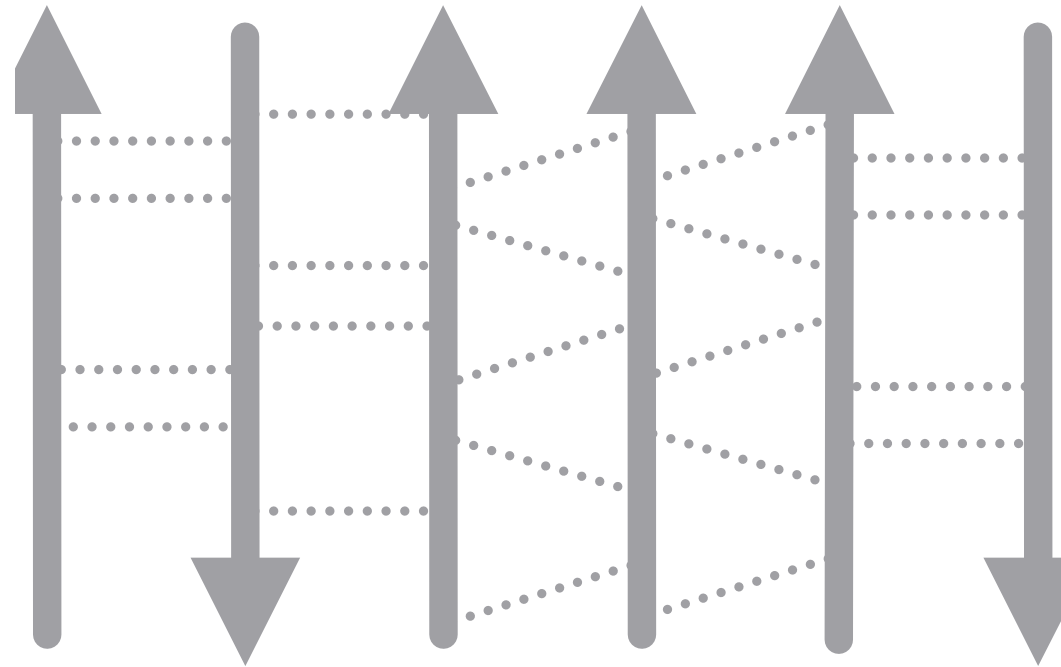


## Catecolo O-Metiltransferasi

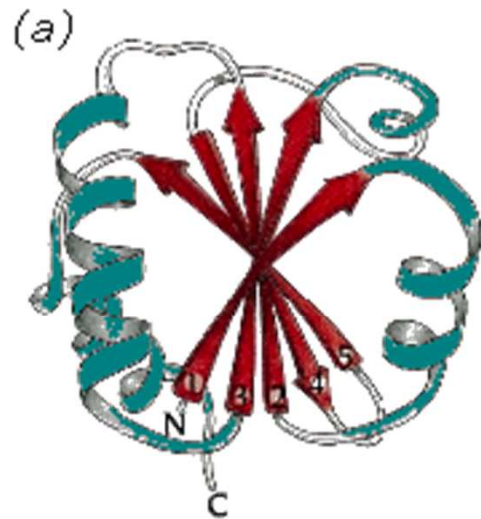


# Diversi tipi di $\beta$ -sheet

- I legami H che si formano dipendono dall'orientazione relativa delle catene

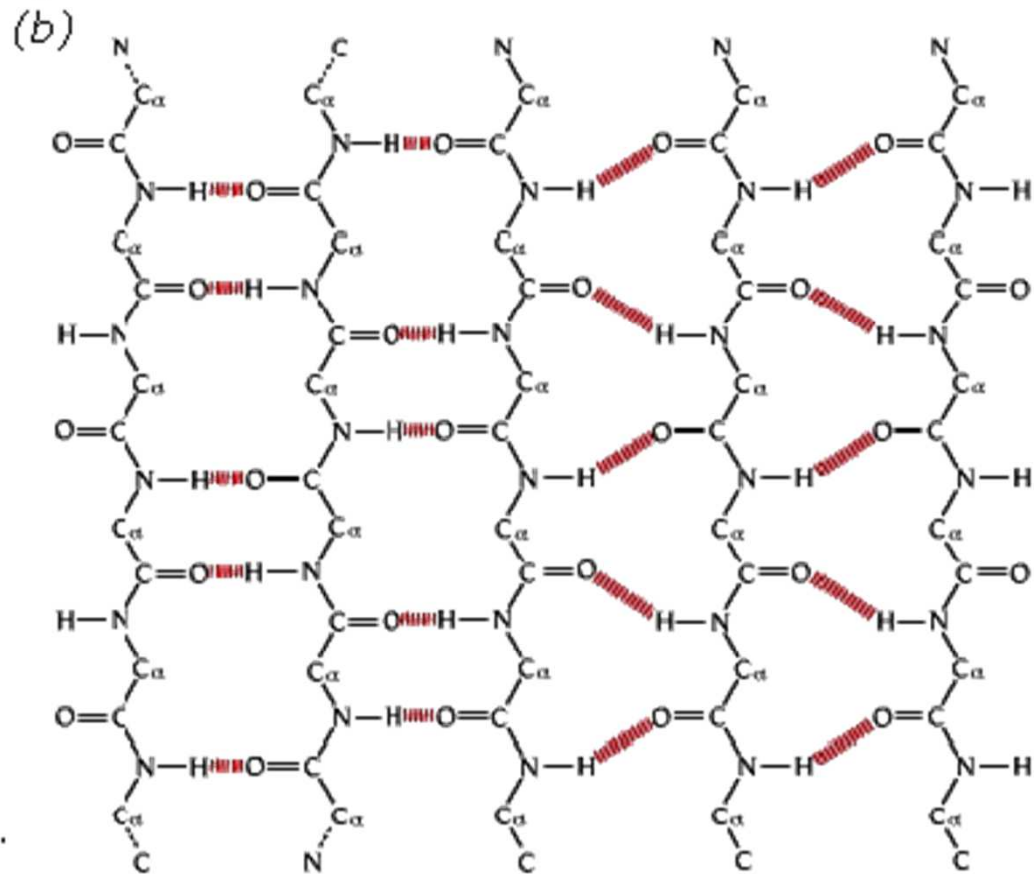


# $\beta$ -sheet



Solo circa il 20% dei foglietti è di tipo misto.

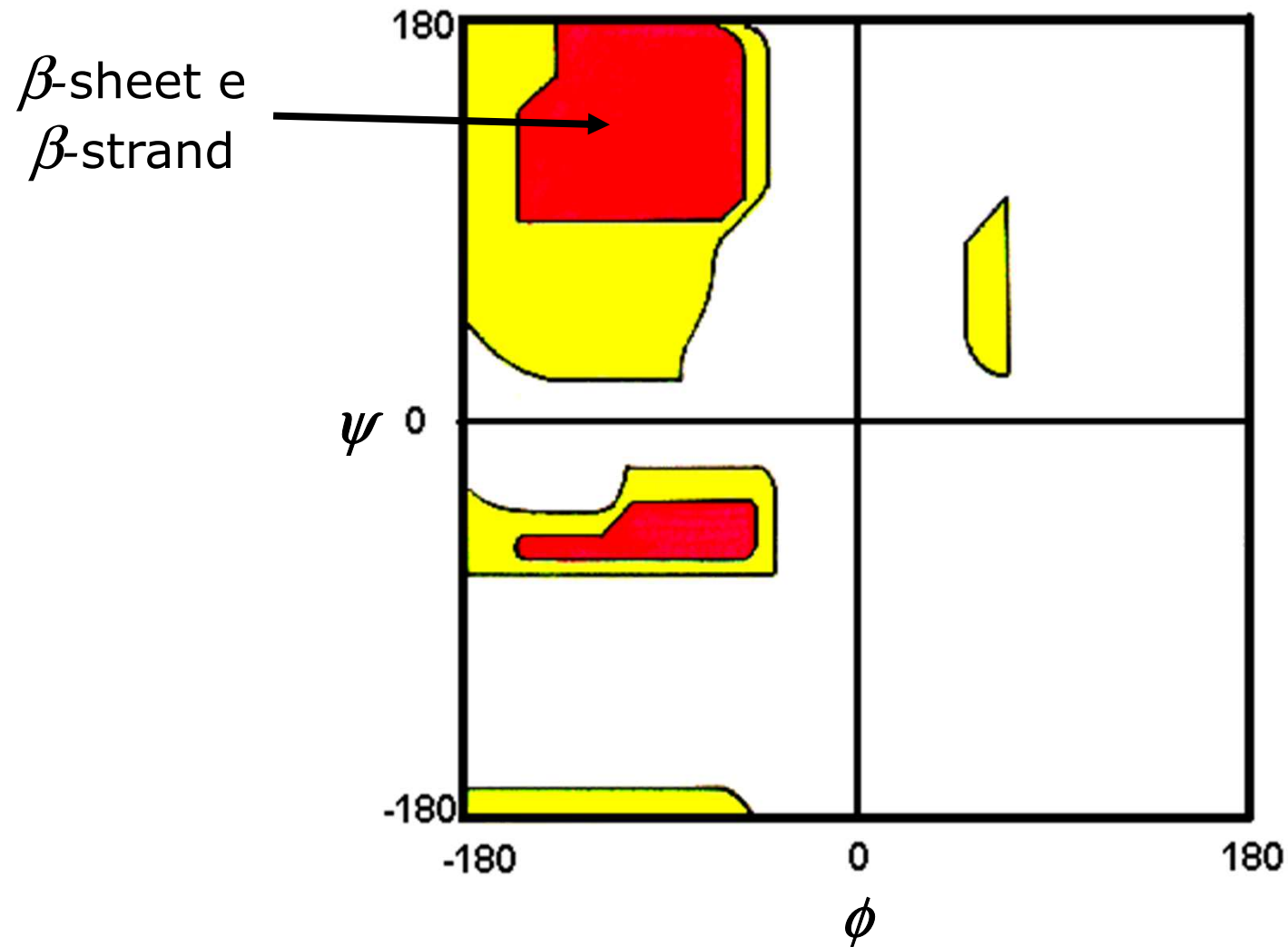
Quasi tutti hanno strand avvolte con orientazione fissa (avvolgimento a destra).



©1999 GARLAND PUBLISHING INC.  
A member of the Taylor & Francis Group

Solo il 20% dei filamenti contenuti nei foglietti  $\beta$  delle proteine di cui sia nota la struttura presenta un'associazione parallela da un lato e antiparallela dall'altro.

# Ramachandran plot





# TURNS



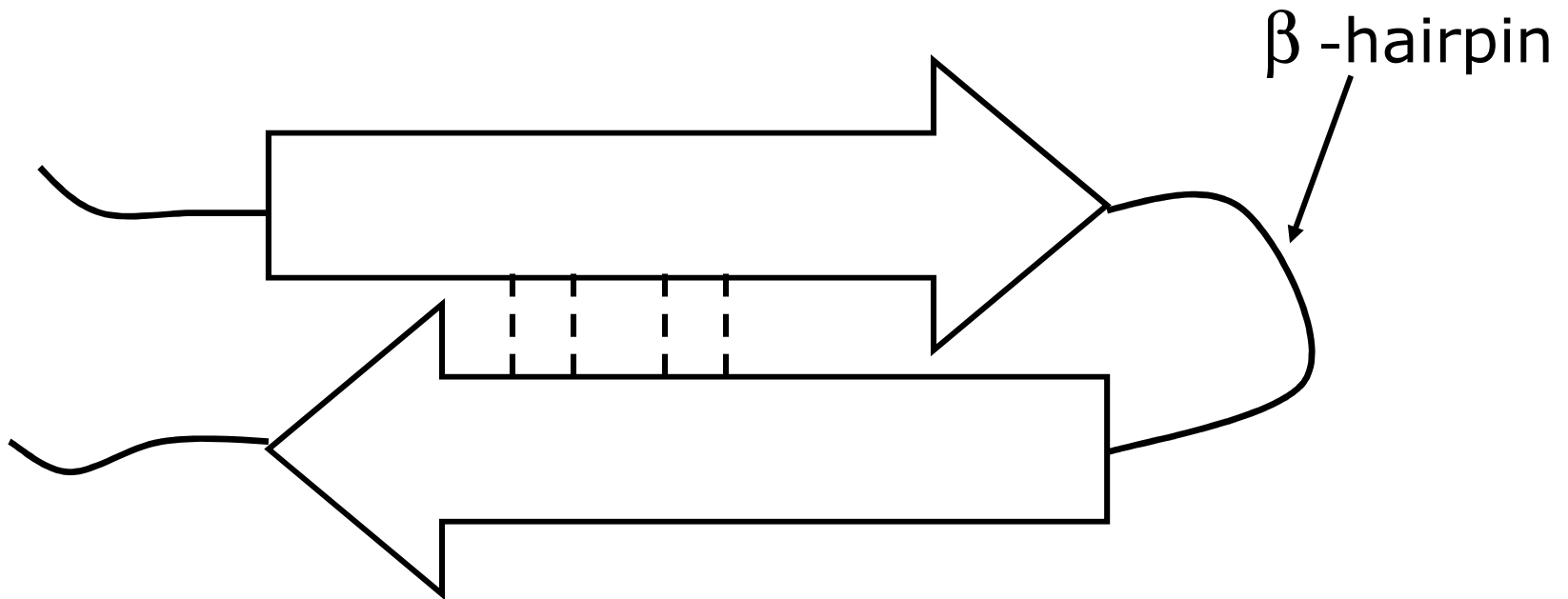
# Turns

- I turns sono strutture composte di pochi AA,
- In genere fungono da collegamento tra eliche o strands.
  - $\beta$ -hairpin Turns
  - Reverse Turns

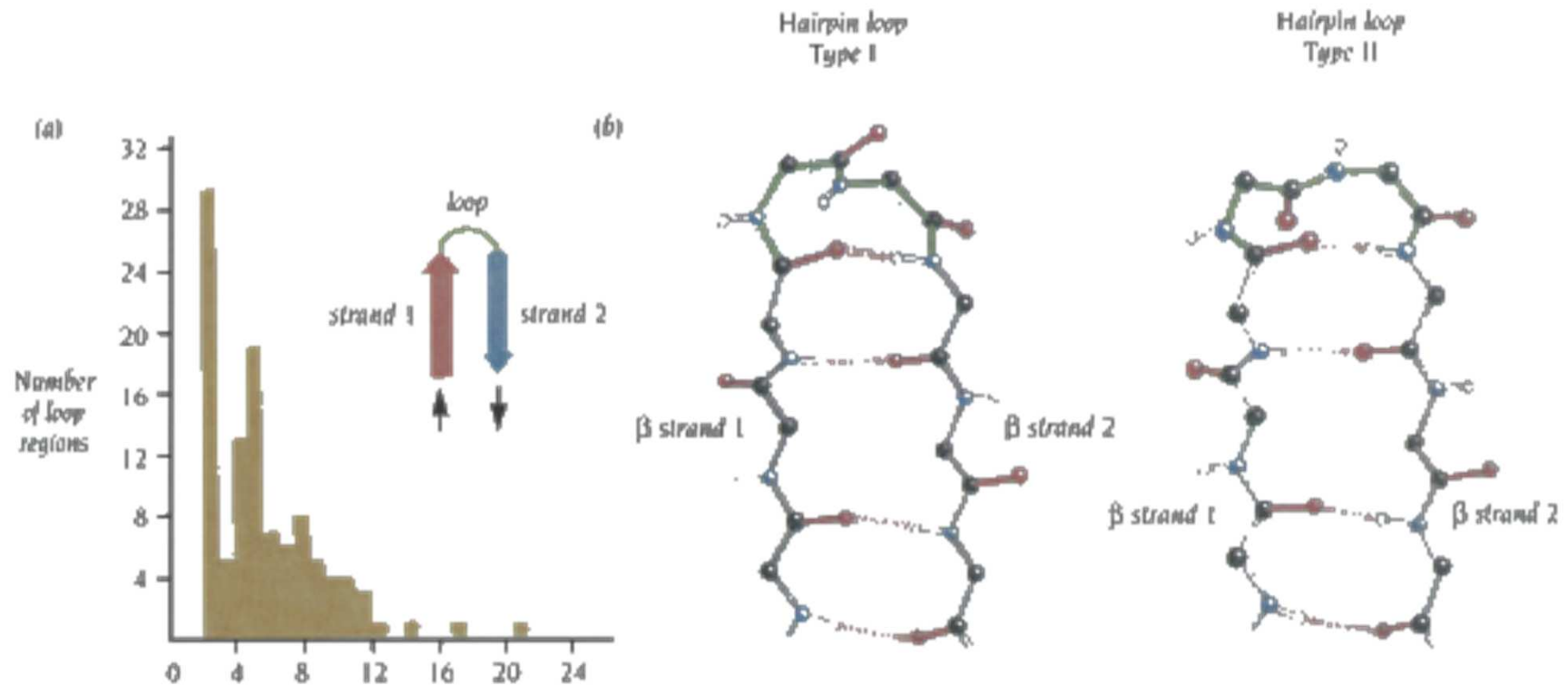


# $\beta$ -hairpin loop

- Un tipo di loop che interviene tra due  $\beta$ -strand antiparallele.

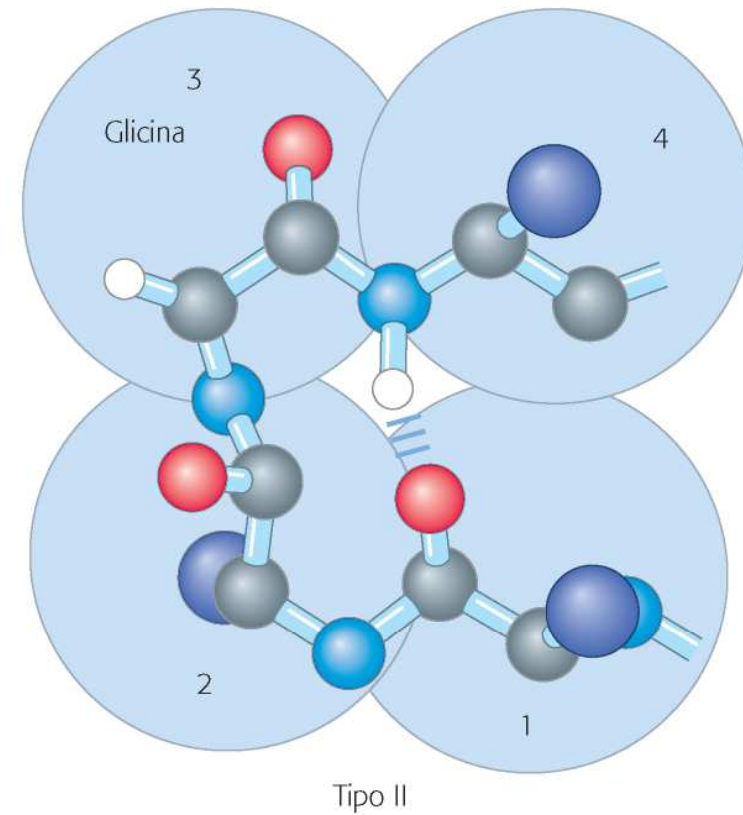
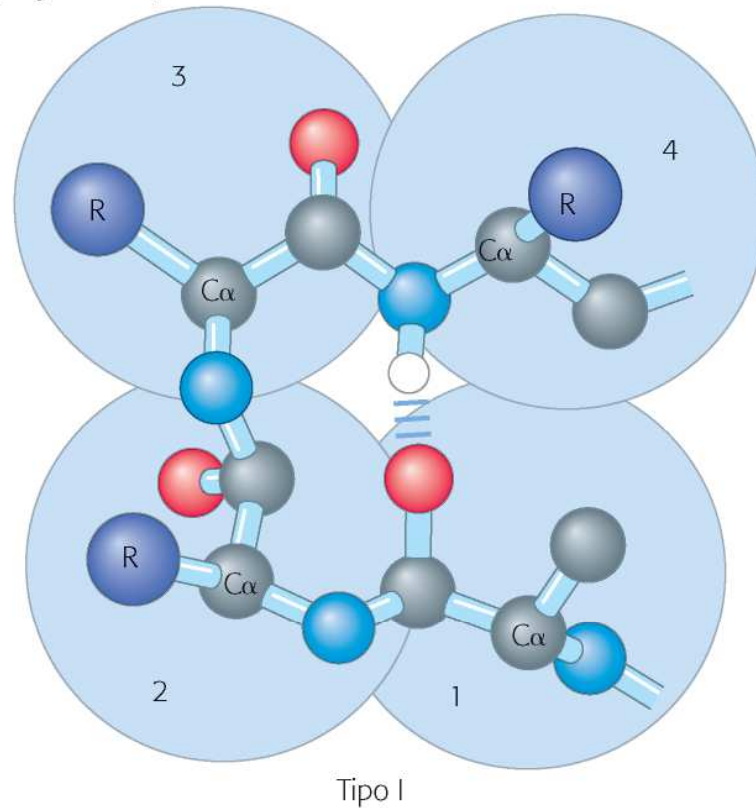


# $\beta$ -hairpin loop



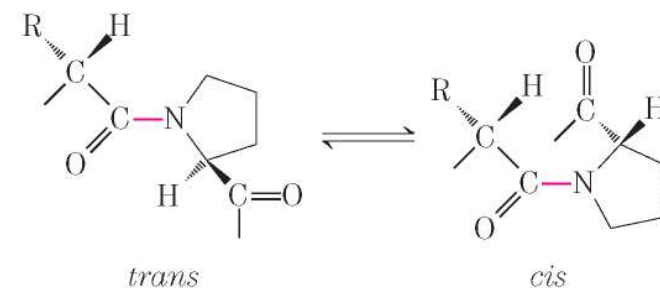
La struttura della maggior parte delle proteine risulta dalla combinazione di più elementi di struttura secondaria,  $\alpha$  eliche e filamenti  $\beta$ , collegati da regioni loop di lunghezza e forma irregolare. Il core idrofobo, stabile, della molecola è costituito da una combinazione di elementi di struttura secondaria, mentre le regioni loop si trovano alla superficie della molecola. I gruppi  $C=O$  ed  $NH$  della catena principale presenti in questi loop, che in genere tra loro non formano legami a H, si trovano esposti al solvente e possono formare legami a H con molecole di acqua.

### (a) Ripiegamenti $\beta$

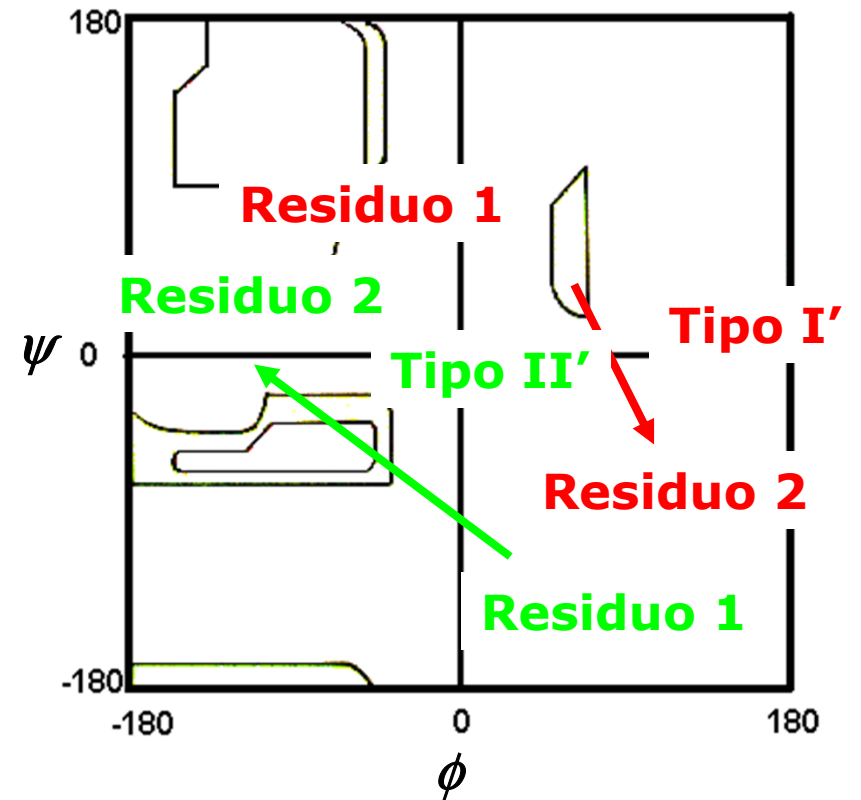
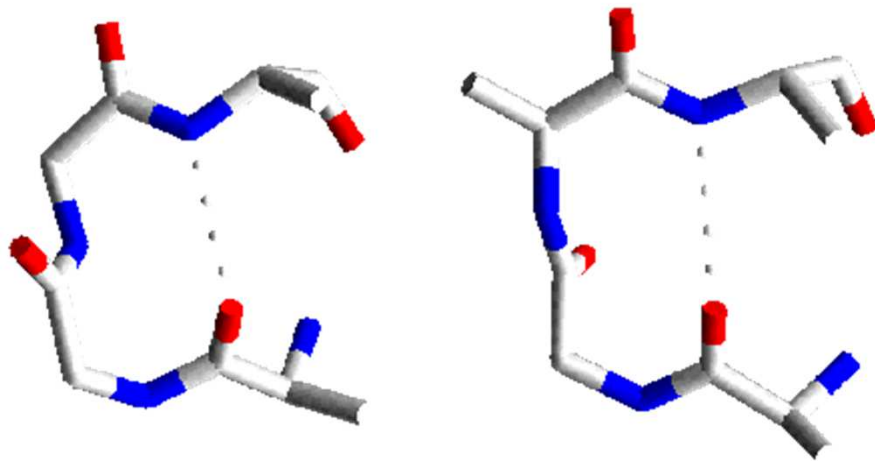


- Il ripiegamento  $\beta$  di tipo I ha nelle proteine una frequenza doppia rispetto al tipo II.
- Il tipo  $\beta$  II ha sempre una Gly alla terza posizione.
- Circa il 6% dei legami peptidici in cui è coinvolto l'atomo di azoto imminico della prolina è in configurazione *cis* e molti di questi presenti nei ripiegamenti  $\beta$ .

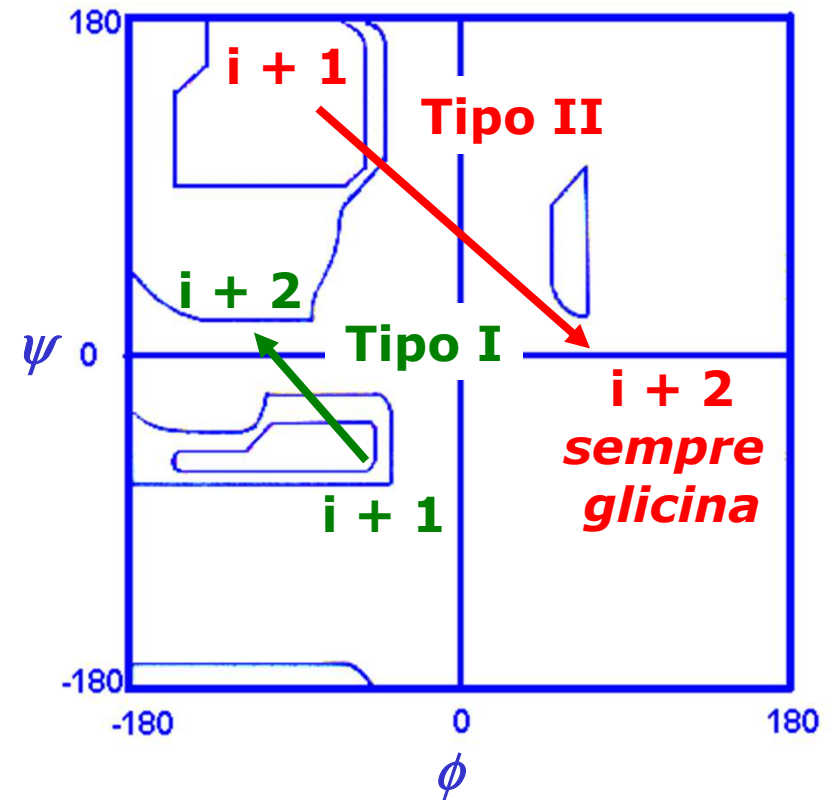
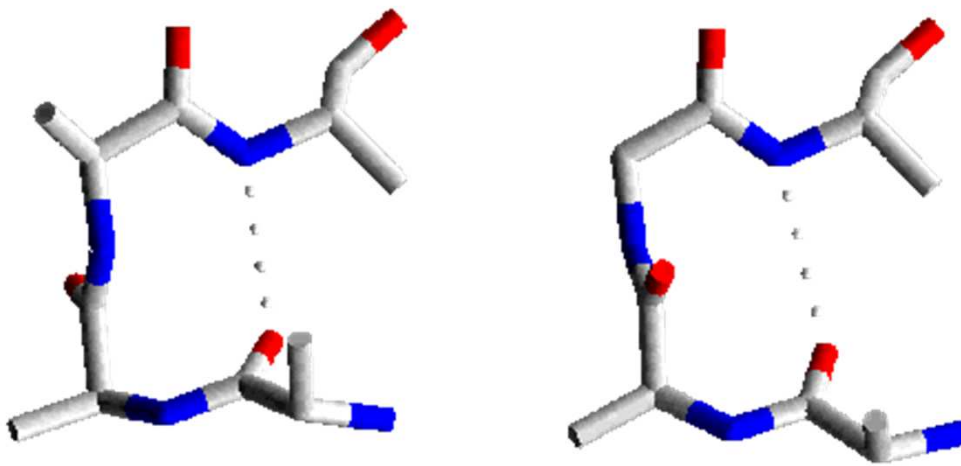
### (b) Isomeri di prolina



# $\beta$ -hairpin Turns



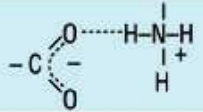
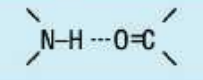
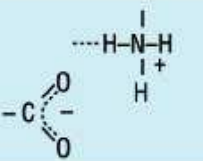
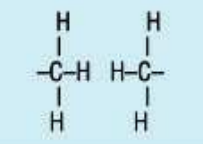
# Reverse Turns



# Strutture secondarie

| <b>Struttura</b>  | <b>Angolo <math>\phi</math><br/>(medio)</b> | <b>Angolo <math>\psi</math><br/>(medio)</b> | <b>Angolo <math>\omega</math></b> |                                |
|-------------------|---|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| $\alpha$ -elica   | -57°  | -47°  | 180°                              | destrorsa                      |
| $\beta$ -sheet    | -119°                                       | +113°                                       | 180°                              | parallelo                      |
|                   | -139°                                       | +135°                                       | 180°                              | antiparallelo                  |
| $\alpha$ -elica   | +57°  | +47°  | 180°                              | sinistrorsa                    |
| elica $3_{10}$    | -49°  | -26°  | 180°                              | destrorsa                      |
| elica $\pi$       | -57°  | -80°  | 180°                              | destrorsa                      |
| Eliche di tipo II | -79°  | +150°                                       | 180°                              | PPII Poliprolina e poliglicina |
| PPI               | -83°  | +158°                                       | 0°                                |                                |

# From **Protein Structure and Function** by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe

| Chemical Interactions that Stabilize Polypeptides |   |   |                  |  |
|---|---|---|------------------|--|
| Interaction                                       | Example   | Distance dependence   | Typical distance | Free energy (bond dissociation enthalpies for the covalent bonds)  |
| Covalent bond                                     | $-\text{C}_\alpha-\text{C}-$  | -   | 1.5 Å            | 356 kJ/mole<br>(610 kJ/mole for a C=C bond)  |
| Disulfide bond                                    | $-\text{Cys}-\text{S}-\text{S}-\text{Cys}-$   | -   | 2.2 Å            | 167 kJ/mole  |
| Salt bridge                                       |    | Donor (here N), and acceptor (here O) atoms <3.5 Å                                | 2.8 Å            | 12.5–17 kJ/mole; may be as high as 30 kJ/mole for fully or partially buried salt bridges (see text), less if the salt bridge is external                             |
| Hydrogen bond                                     |    | Donor (here N), and acceptor (here O) atoms <3.5 Å                                | 3.0 Å            | 2–6 kJ/mole in water;<br>12.5–21 kJ/mole if either donor or acceptor is charged  |
| Long-range electrostatic interaction              |   | Depends on dielectric constant of medium. Screened by water. 1/r dependence       | Variable         | Depends on distance and environment. Can be very strong in nonpolar region but very weak in water  |
| Van der Waals interaction                         |  | Short range. Falls off rapidly beyond 4 Å separation. 1/r <sup>6</sup> dependence | 3.5 Å            | 4 kJ/mole (4–17 in protein interior) depending on the size of the group (for comparison, the average thermal energy of molecules at room temperature is 2.5 kJ/mole) |

© 1999–2004 New Science Press

# Preferenze degli aminoacidi

- Strutture ad elica:

- Met (M) - Ala (A) - Leu (L) - Glu (E)
- Gln (Q) - Lys (K)

- Strutture estese:

- Thr (T) - Ile (I) - Val (V) - Phe (F) - Tyr (Y)
- Trp (W)

- Strutture "disordinate":

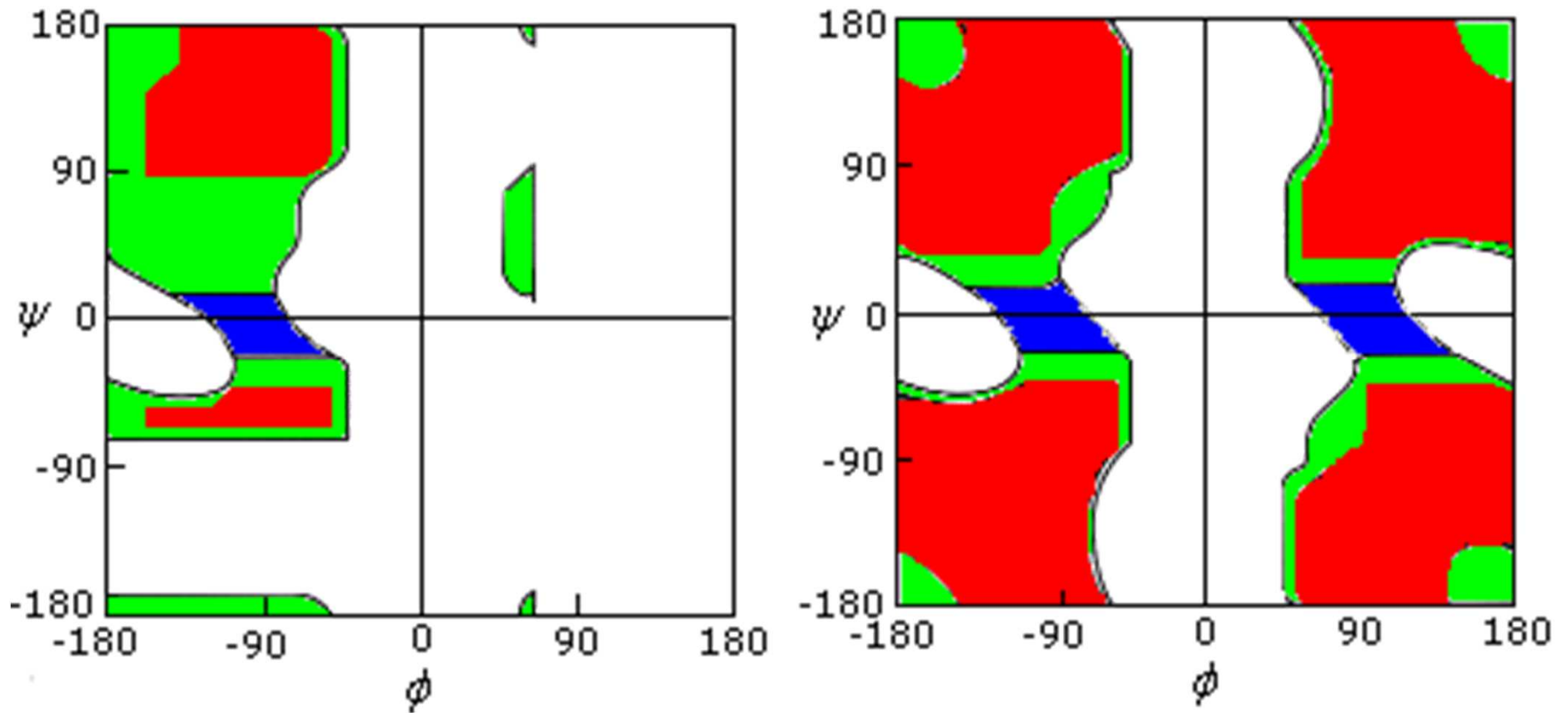
- Gly (G) - Ser (S) - Pro (P) - Asp (N)
- Asp (D)

- Nessuna:

- Cys (C) - His (H) - Arg (R)



# Ramachandran plot



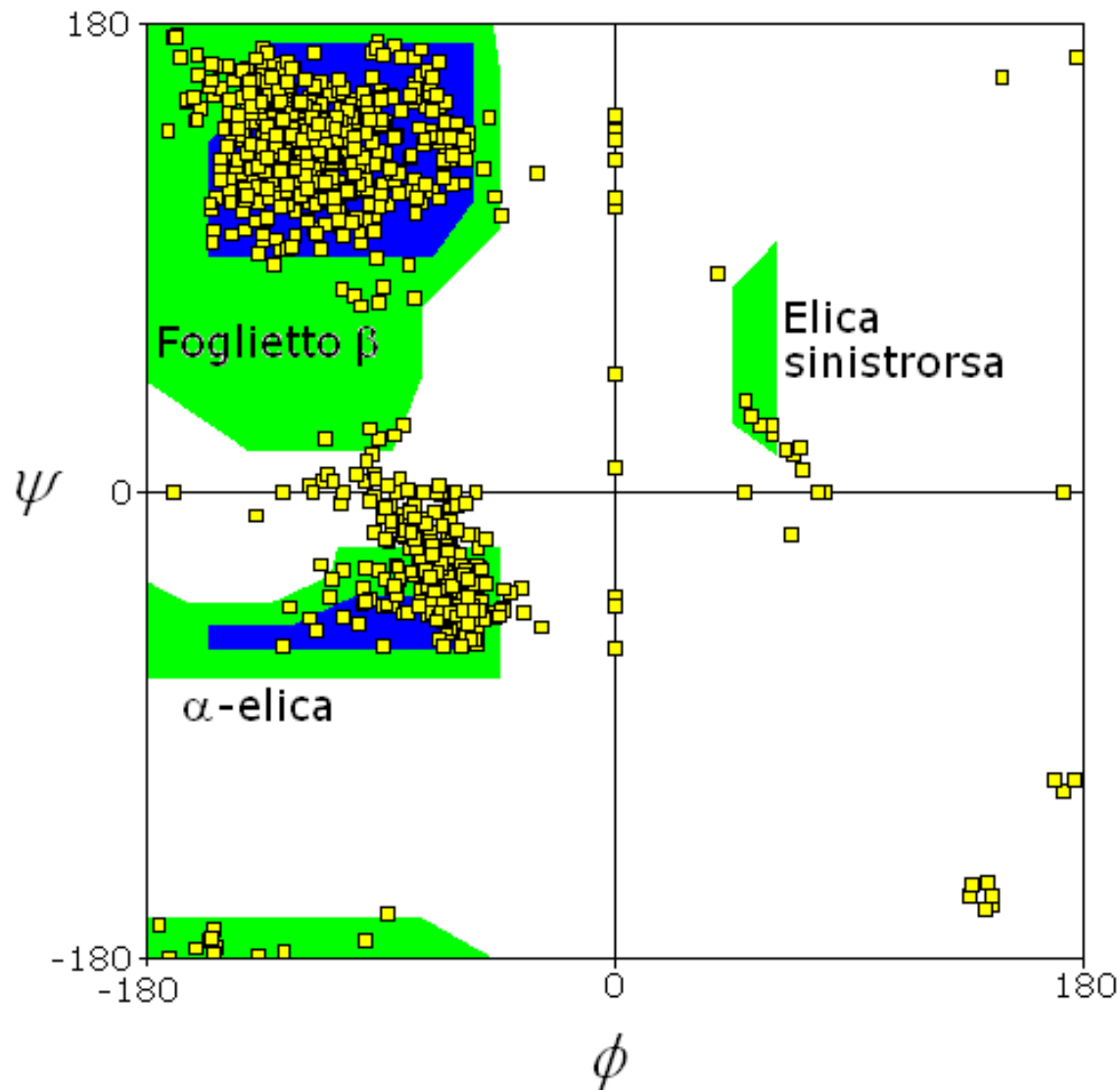
Alanina

Glicina



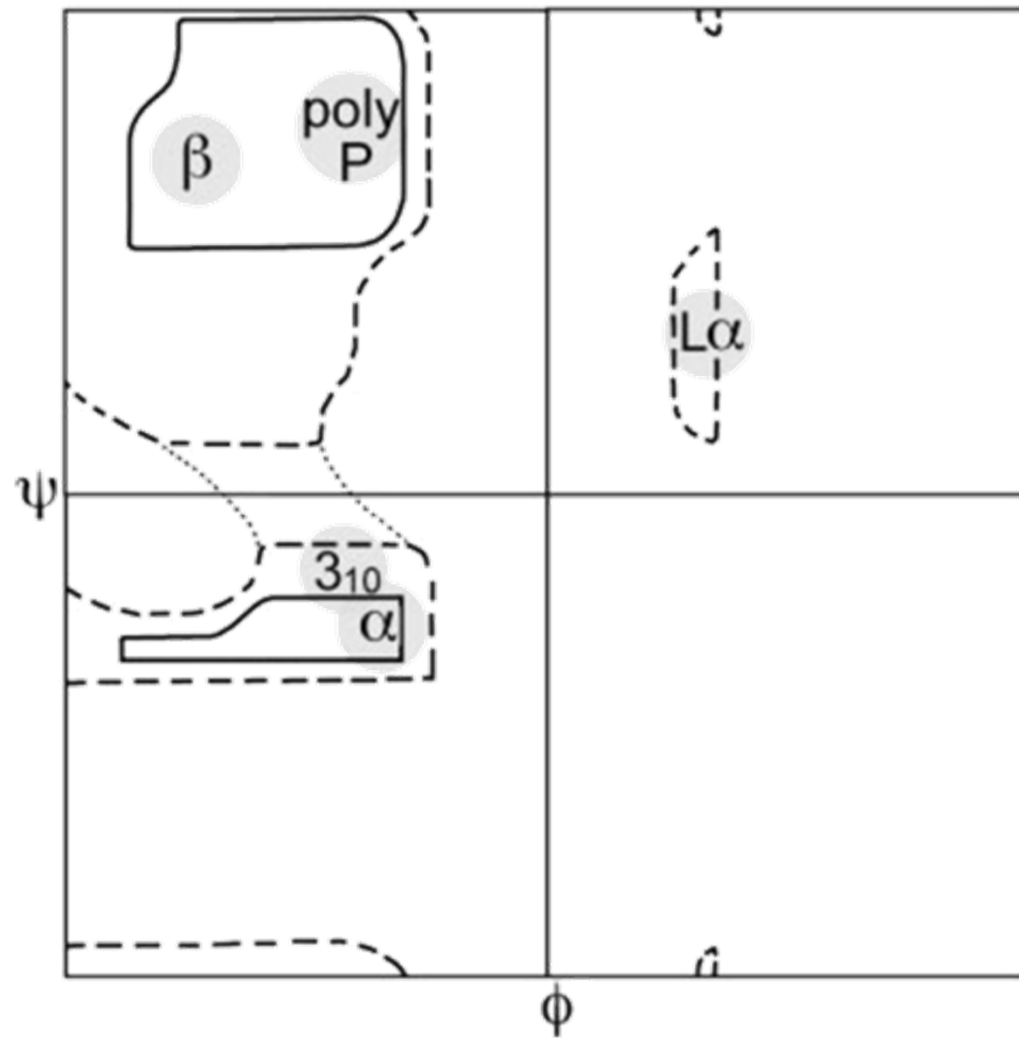
*Scala di probabilità*

# Ramachandran plot

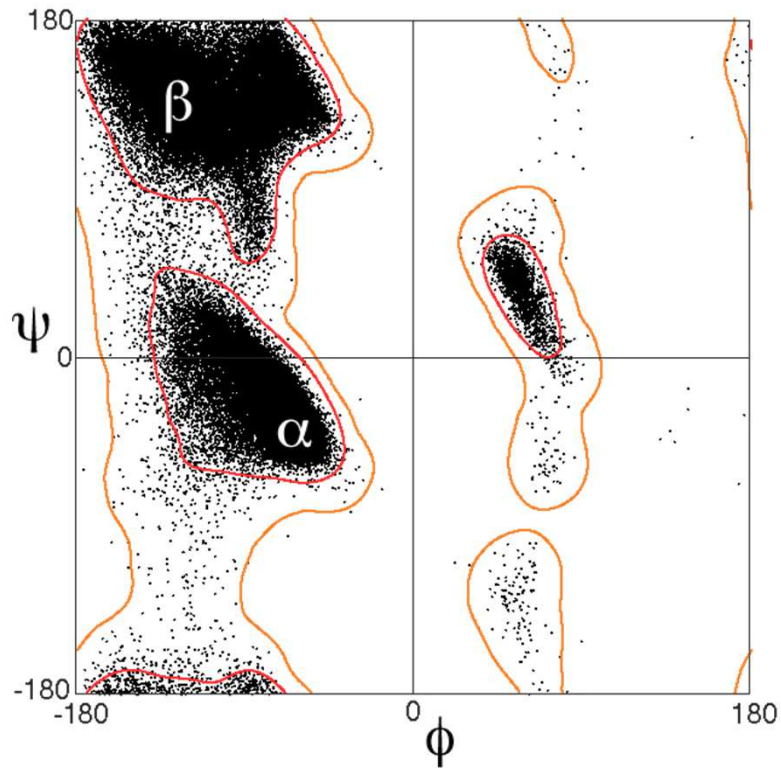


Si può rappresentare la distribuzione degli angoli  $\phi$  e  $\psi$  in una qualunque proteina mettendo in grafico gli angoli.

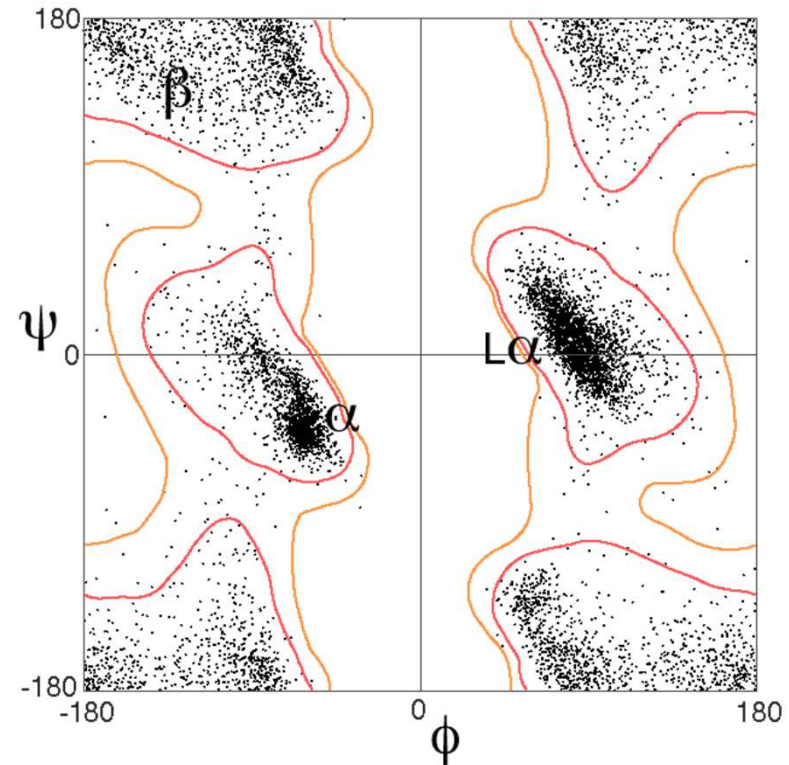
# Ramachandran plot



# Ramachandran plot

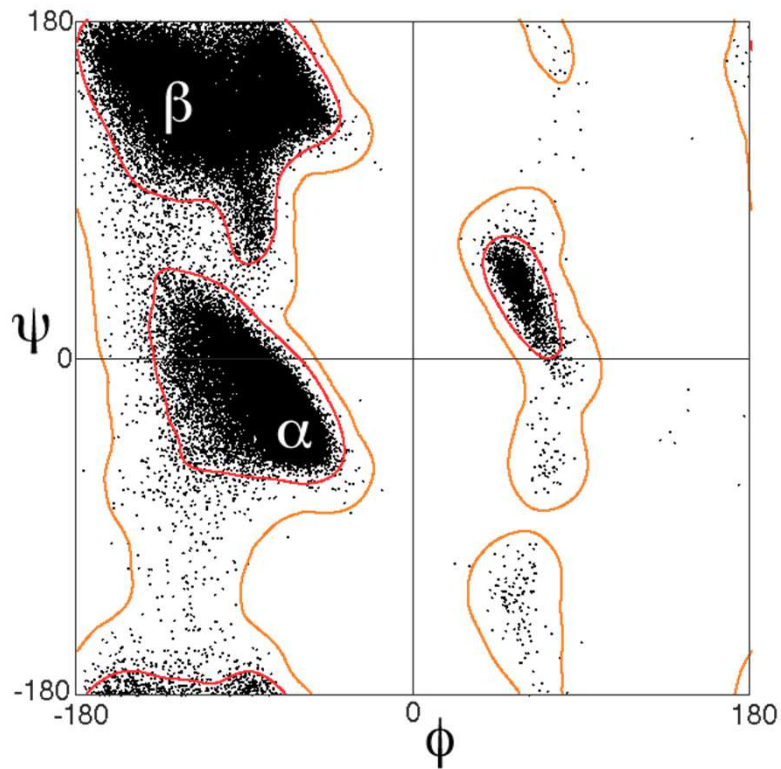


Caso generale

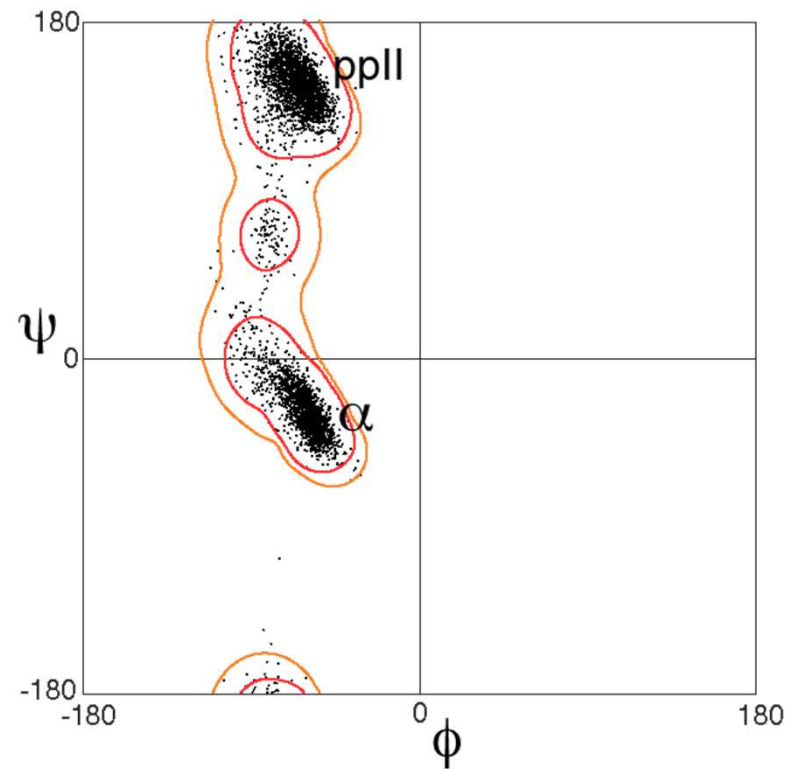


Glicina

# Ramachandran plot



Caso generale

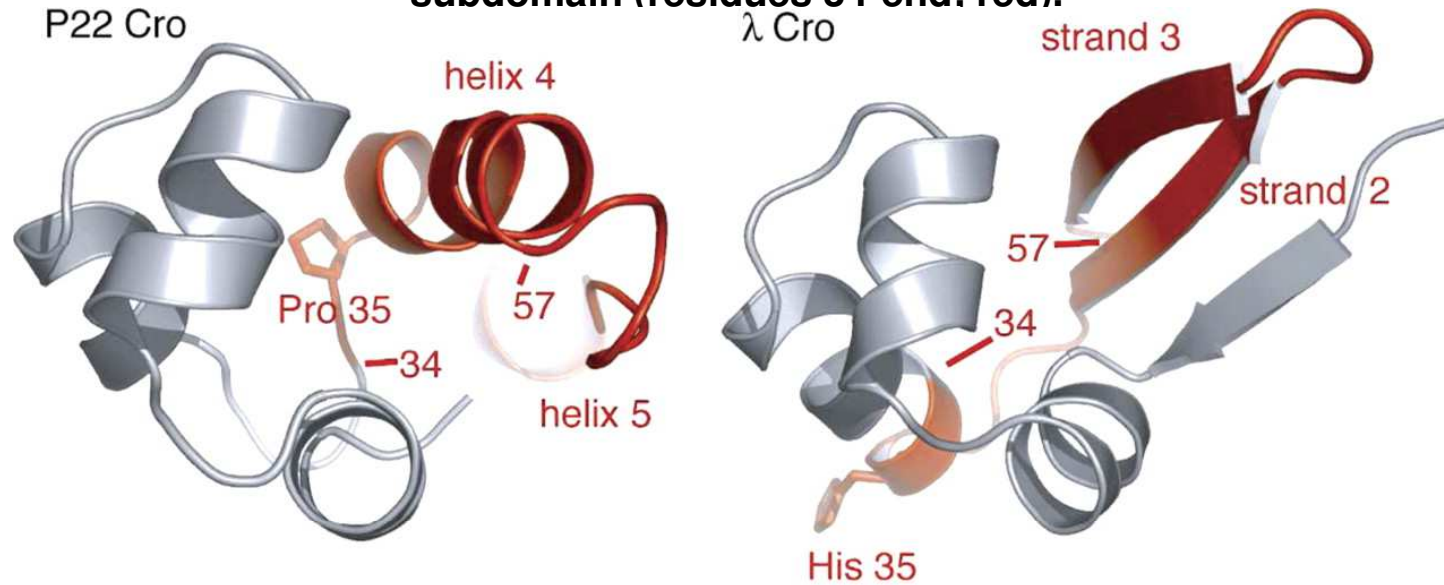


Prolina

# Effetti globali

- Interazioni a lungo raggio (repulsive o attrattive) tra parti distanti della stessa proteina che possono sovrapporsi a effetti locali:
  - Sequenze di aminoacidi sono in struttura ad elica in una regione e la stessa sequenza è in beta in un'altra.
  - Conversione di struttura (elica→strand) nella stessa proteina (prioni).

**Ribbon diagrams of P22 Cro (left) and  $\lambda$  Cro (right) illustrating the conserved N-terminal DNA-recognition subdomain (residues 1–33; gray) and the highly divergent C-terminal dimerization subdomain (residues 34–end; red).**

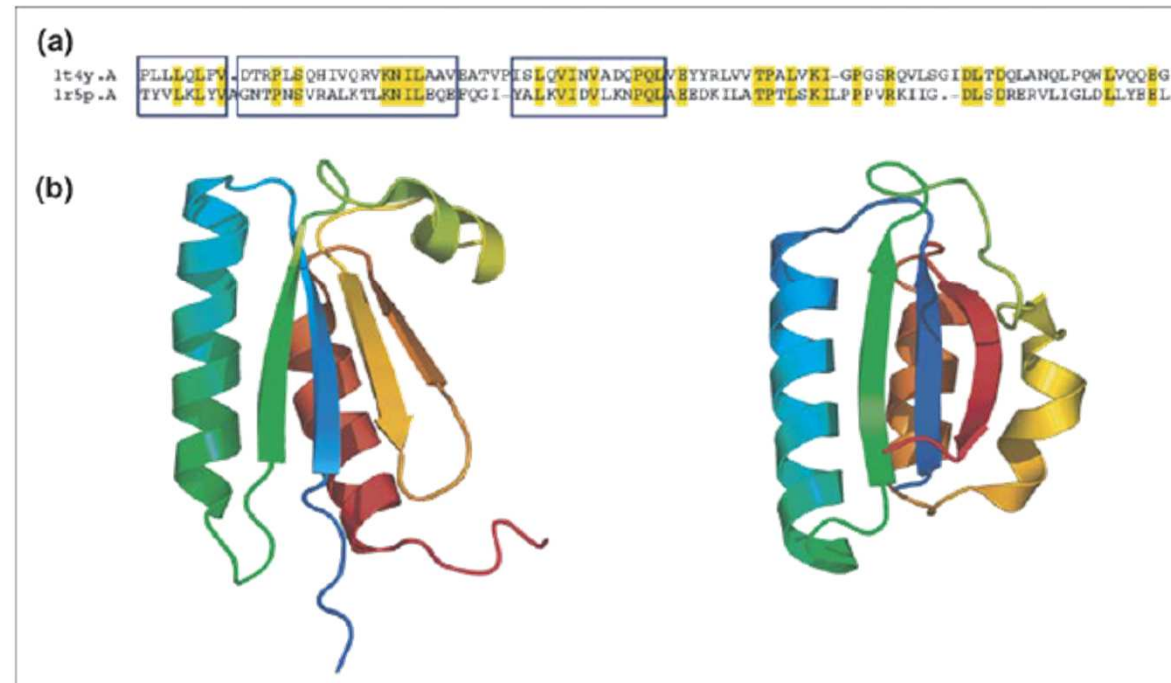


|             |   |    |
|-------------|---|----|
|             | 34  | 57 |
| P22         | I P E K D A Y R L E I V T A G A L K Y Q E N A Y |    |
| $\lambda$   | I H A G R K I F L T I N A D G S V Y A E E V K P |    |
| “chameleon” | I D E K D A I F L T I Y T D G R L K M E E N A Y |    |
| SASF1       | _____   |    |
| SASF2       | _____   |    |
| SASF3       | _____   |    |

Anderson W J et al. *Protein Engineering, Design and Selection* 2011;protein.gzr027

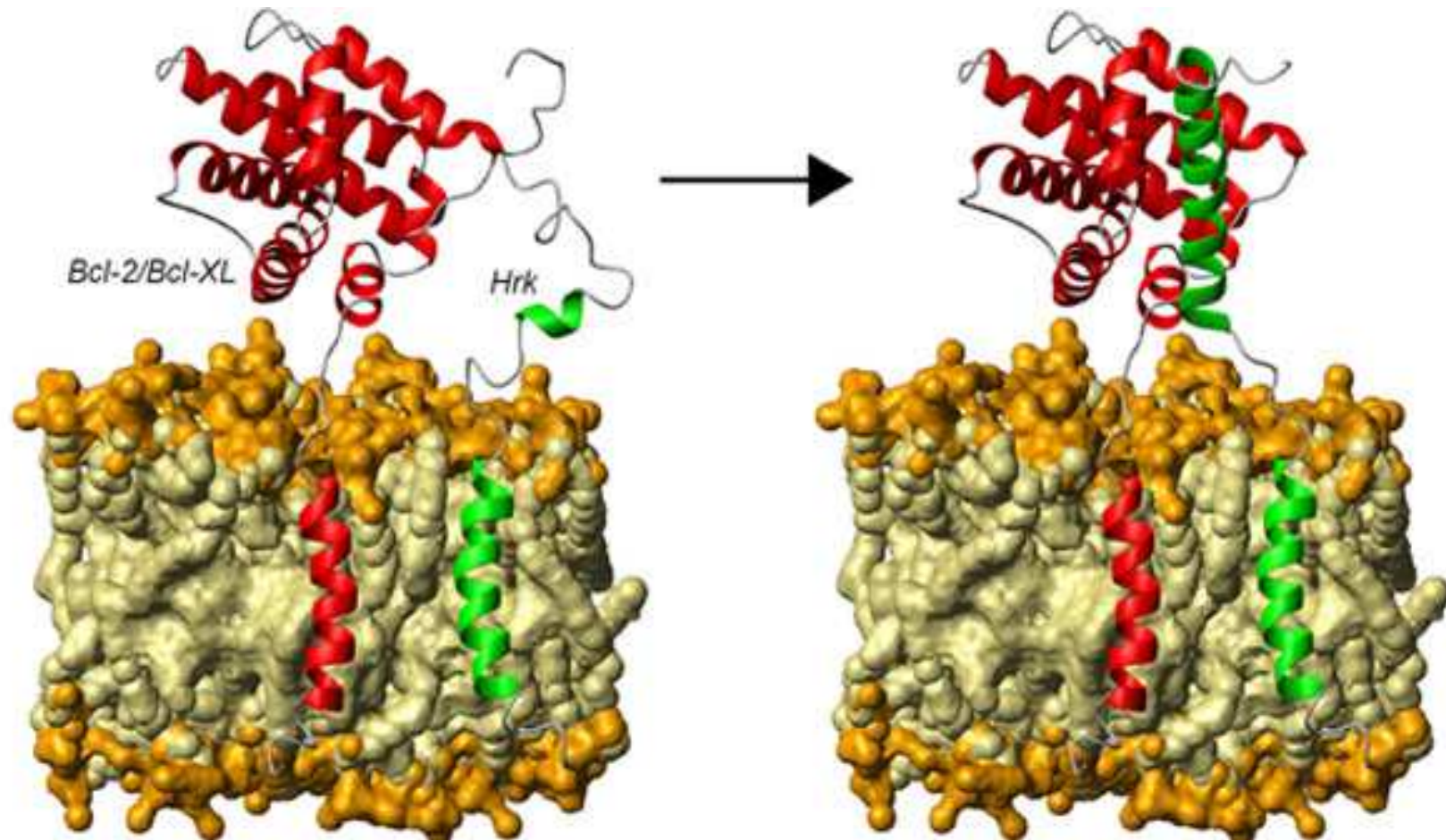


Figure 1



Comparison of (a) the sequences and (b) the structures of the SasA N-terminal domain (left, PDB code 1t4y) and the KaiB subunit (right, PDB code 1r5p). FASTA alignment of the two proteins is shown with identical residues highlighted and structurally equivalent segments boxed. Structures are rainbow coloured (blue→red) from the N to C termini, so aligned segments of the two proteins are the same colour. The structural cartoons in all figures were produced with PyMOL (<http://www.pymol.org>) [48].





*Disordered protein of the Bcl-2 family (green) linked to a cell membrane, which acquires structure by binding to its molecular target, in this case a structured protein (red) belonging to the same family. Protein names are shown. Source: [2] Barrera-Vilarmau, S., Obregón, P., de Alba, E. Intrinsic order and disorder in the Bcl-2 member Harakiri: Insights into its proapoptotic activity. PLoS ONE. 6, e21413 (2011).*

# Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
  - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] – Zanichelli
  - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
  - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - Zanichelli
  - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] - Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
  - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
  - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
  - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
  - Rensselaer Polytechnic Institute:  
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>
- Il materiale è stato inoltre rivisto e corretto dalla **Prof. Giancarla Orlandini** dell'Università di Parma alla quale va il mio sentito ringraziamento.

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da:

<http://www.ambra.unibo.it/giorgio.sartor/> oppure da <http://www.gsartor.org/>

Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

**Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor**

Università di Bologna a Ravenna

Giorgio Sartor - [giorgio.sartor@unibo.it](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)

