

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TERAMO  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA VETERINARIA

CORSO INTEGRATO: FISICA, CHIMICA  
E PROPEDEUTICA BIOCHIMICA (10 CFU)

MODULO:  
PROPEDEUTICA BIOCHIMICA ED ELEMENTI DI  
BIOLOGIA MOLECOLARE (4 CFU)

Roberto Giacomini<sup>1</sup> Stuffler

## IL MODULO

"PROPEDEUTICA BIOCHIMICA ED ELEMENTI DI  
BIOLOGIA MOLECOLARE" (4 CFU)

È SUDDIVISO IN DUE UNITÀ DIDATTICHE:

A) UNITÀ DIDATTICA

"PROPEDEUTICA ALLA BIOCHIMICA" (2 CFU)

B) UNITÀ DIDATTICA

"BIOLOGIA MOLECOLARE" (2 CFU)

## L'UNITÀ DIDATTICA "PROPEDEUTICA ALLA BIOCHIMICA" COMPRENDE:

- 1) GLI IDROCARBURI E I GRUPPI FUNZIONALI
- 2) I LIPIDI
- 3) I CARBOIDRATI
- 4) GLI AMMINOACIDI E LE PROTEINE
- 5) LE PROTEINE DEL CONNETTIVO
- 6) LA MIOGLOBINA E L'EMOGLOBINA

## L'UNITÀ DIDATTICA "BIOLOGIA MOLECOLARE" COMPRENDE:

- 7) LE MEMBRANE BIOLOGICHE
- 8) LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEI PROCARIOTI (A)
- 9) LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEI PROCARIOTI (B)
- 10) LA BIOLOGIA MOLECOLARE DEGLI EUCARIOTI
- 11) LA TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE

UNITÀ DIDATTICA  
"PROPEDEUTICA ALLA BIOCHIMICA" (2 CFU)

VET.  
UNITÀ DIDATTICA "PROPEDEUTICA ALLA BIOCHIMICA"

# GLI AMMINOACIDI E LE PROTEINE

Roberto Giacomini Stuffer

# INTRODUZIONE

- Tutte le proteine, sia nei batteri, sia nelle forme di vita più complesse, sono costituite dallo stesso gruppo di **20 amminoacidi** legati in modo covalente, in caratteristiche sequenze lineari,
- ogni amminoacido ha una caratteristica catena laterale (gruppo R), da cui dipendono le sue proprietà chimiche,
- ogni proteina ha proprietà ed attività diverse, in quanto è composta da amminoacidi in combinazioni ed in sequenze diverse.

# LE FUNZIONI BIOLOGICHE DELLE PROTEINE

- **enzimi,**
- **proteine di trasporto:** emoglobina, lipoproteine, proteine delle membrane, ecc,
- **proteine di riserva:** proteine presenti nei semi delle piante, ovalbumina, caseina, ferritina, ecc,
- **proteine contrattili o mobili:** actina, miosina, tubulina, ecc,
- **proteine strutturali:** collagene, elastina, cheratina, fibroina della seta, ecc,
- **proteine di difesa:** anticorpi, fibrinogeno e trombina, veleni dei serpenti, tossine batteriche e proteine tossiche delle piante, ecc,
- **proteine regolatrici:** ormoni, ecc.

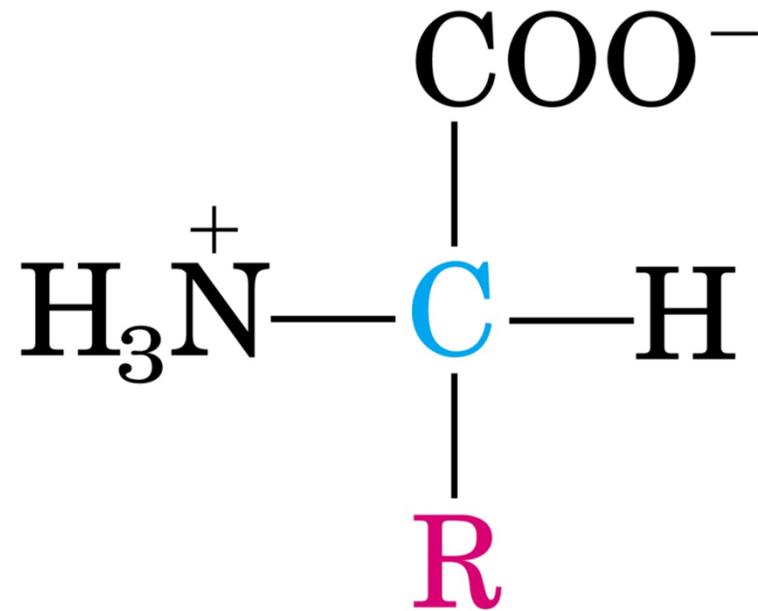
# GLI AMMINOACIDI

Essi hanno **nomi comuni**:

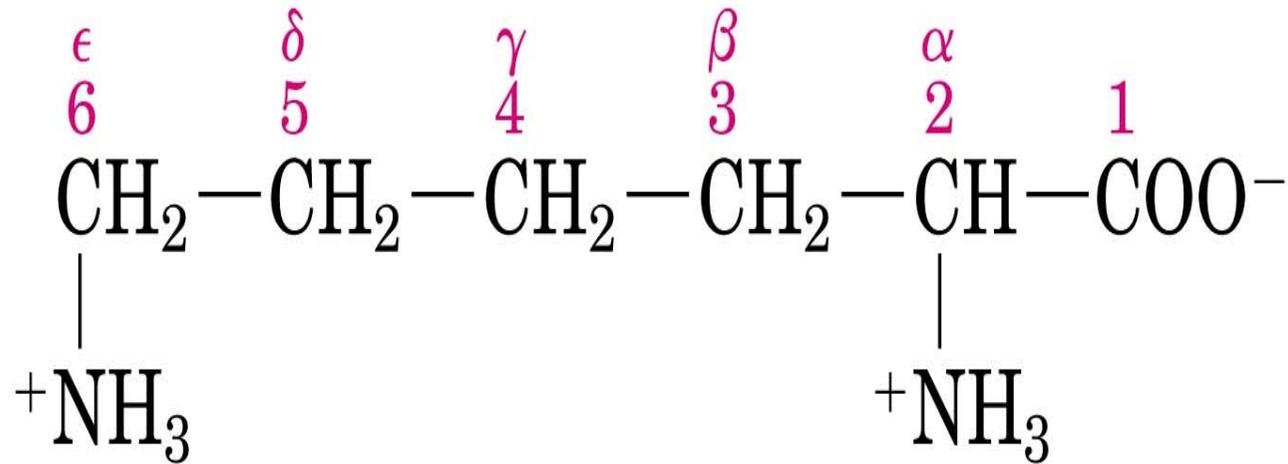
asparagina,  
glutammato,  
glicina, ecc.

Tutti 20 gli amminoacidi hanno proprietà comuni e vengono chiamati **amminoacidi standard**.

# LA STRUTTURA DI UN AMMINOACIDO

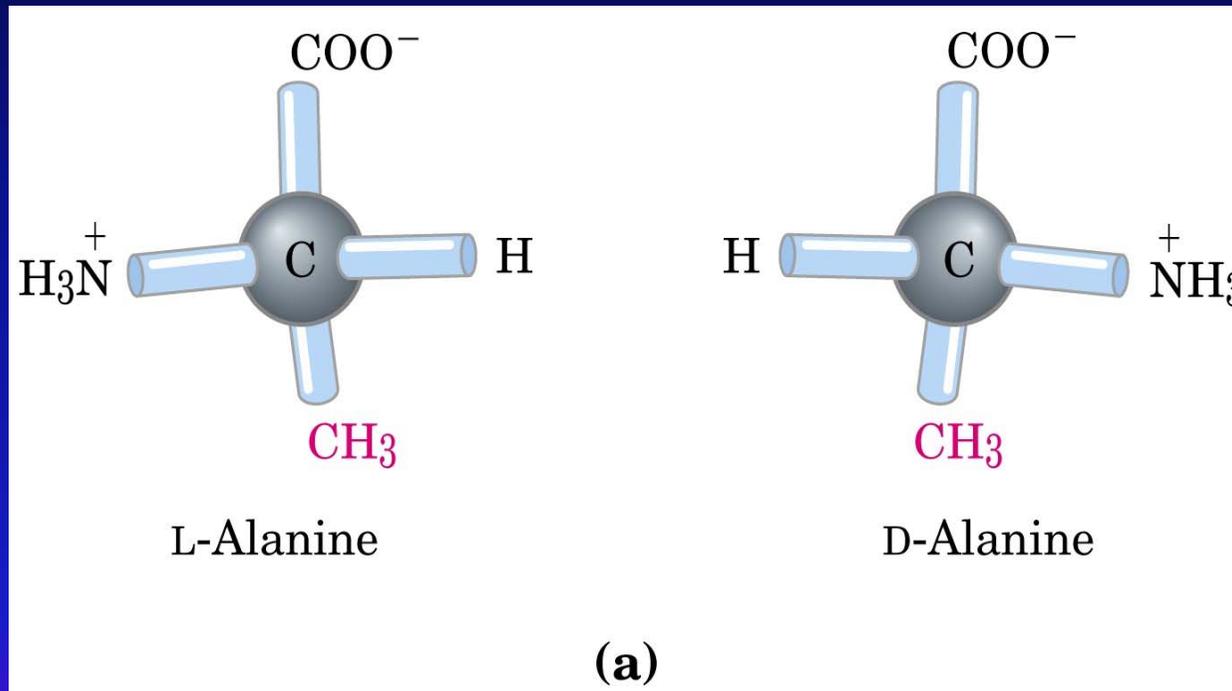


# LA STRUTTURA DI UN AMMINOACIDO

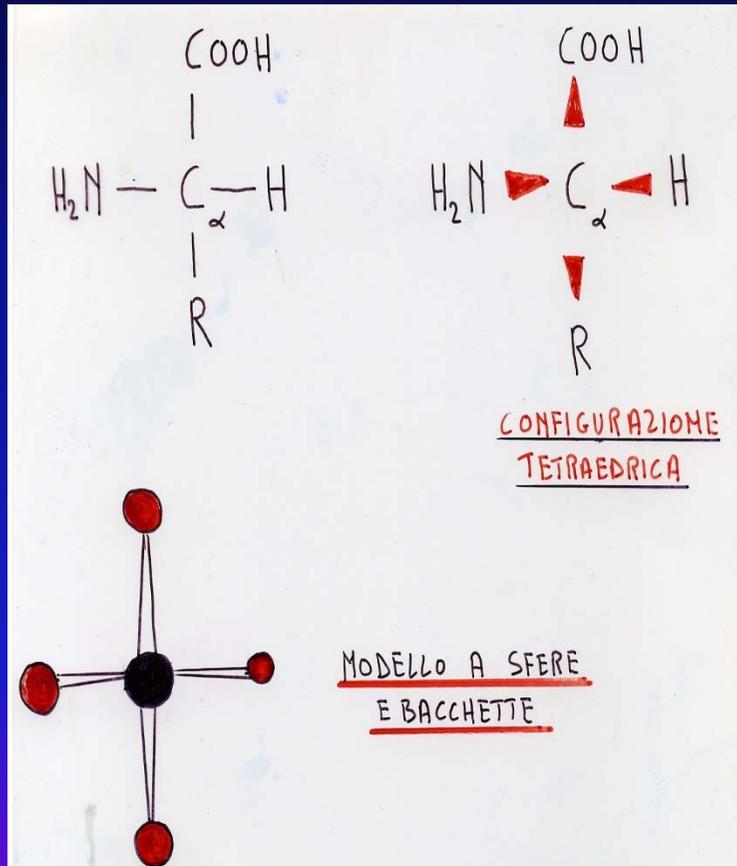


Lysine

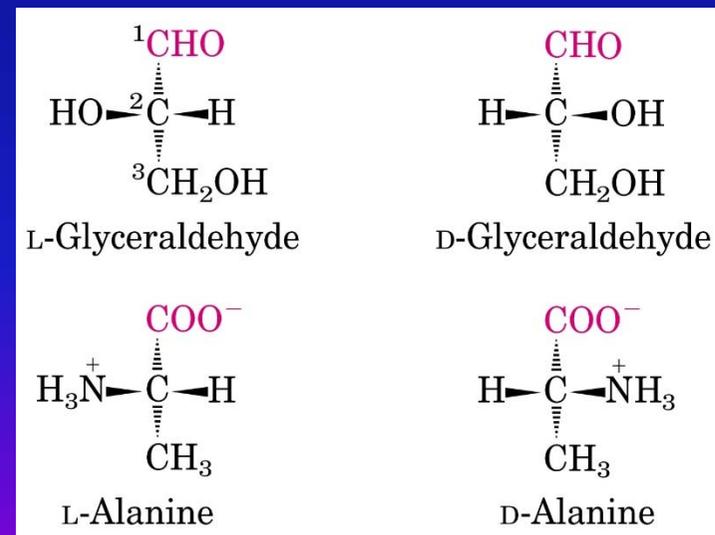
- Tutti gli amminoacidi (esclusa la glicina) hanno il carbonio  $\alpha$  (alfa) legato a quattro gruppi sostituenti diversi,
- il **carbonio  $\alpha$**  è quindi un **centro chirale**.



# GLI ENANTIOMERI

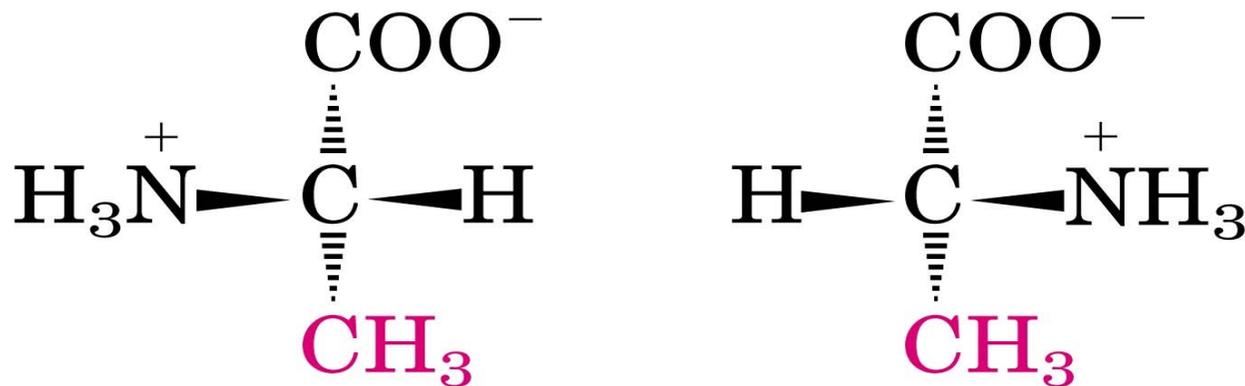


I quattro gruppi sostituenti diversi di ciascun aminoacido possono disporsi nello spazio in **due modi diversi**, che sono le immagini speculari non sovrapponibili l'uno dell'altro (forme **L** e **D**).



# GLI ENANTIOMERI

I 20 amminoacidi standard sono nella forma L-



L-Alanine

D-Alanine

(b)

table 5-1

## Properties and Conventions Associated with the Standard Amino Acids

Amino acid	Abbreviated names		$M_r$	$pK_a$ values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%)
				$pK_1$ (-COOH)	$pK_2$ (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	$pK_R$ (R group)			
<b>Nonpolar, aliphatic R groups</b>									
Glycine	Gly	G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala	A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Valine	Val	V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu	L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile	I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met	M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
<b>Aromatic R groups</b>									
Phenylalanine	Phe	F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr	Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Tryptophan	Trp	W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
<b>Polar, uncharged R groups</b>									
Serine	Ser	S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Proline	Pro	P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Threonine	Thr	T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Cysteine	Cys	C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn	N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Glutamine	Gln	Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2
<b>Positively charged R groups</b>									
Lysine	Lys	K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Histidine	His	H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Arginine	Arg	R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
<b>Negatively charged R groups</b>									
Aspartate	Asp	D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Glutamate	Glu	E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

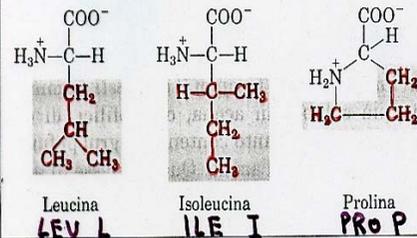
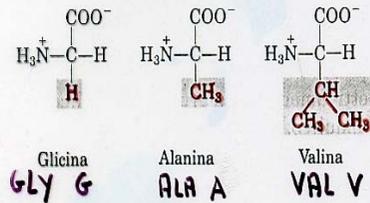
\*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (- values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 12. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) *J. Mol. Biol.* **157**, 105-132.

<sup>†</sup>Average occurrence in over 1150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed) Plenum Press, NY, pp. 599-623.

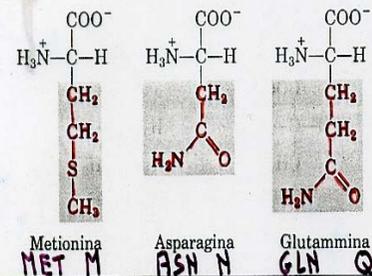
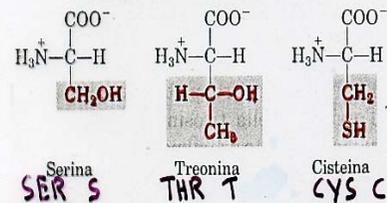
- Gli amminoacidi possono essere classificati in base al gruppo R in:
- alifatici, non polari,
- aromatici,
- polari non carichi,
- polari carichi positivamente,
- polari carichi negativamente.

# LE FAMIGLIE AMMINOACIDICHE

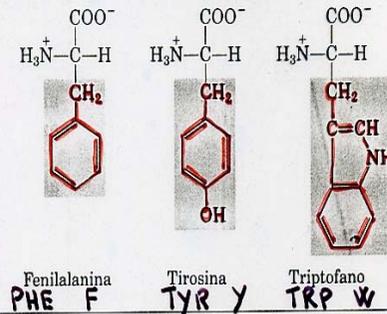
## Gruppi R alifatici, non polari



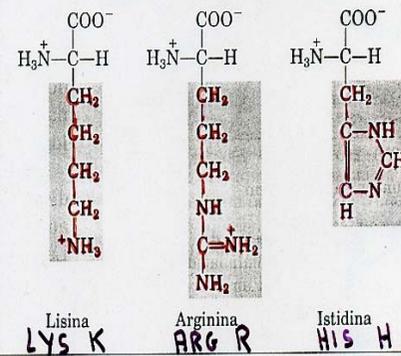
## Gruppi R polari, non carichi



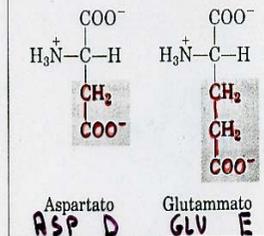
## Gruppi R aromatici



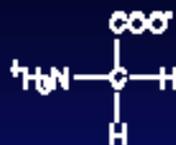
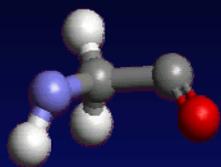
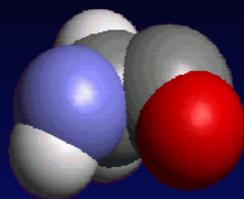
## Gruppi R carichi positivamente



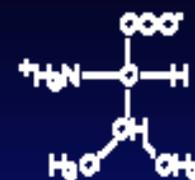
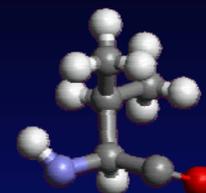
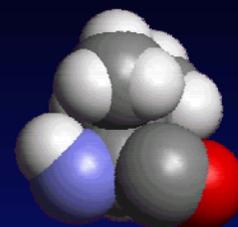
## Gruppi R carichi negativamente



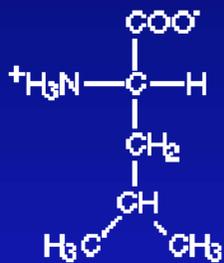
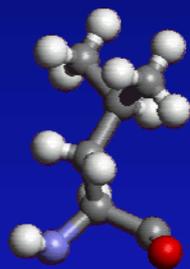
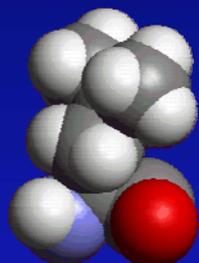
# GRUPPI R ALIFATICI, NON POLARI



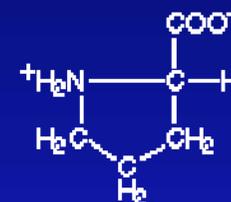
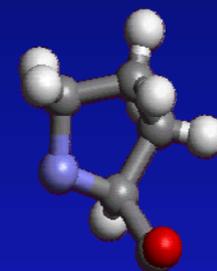
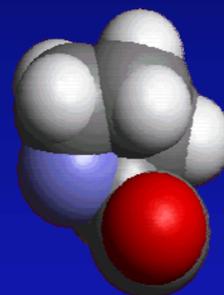
Gly



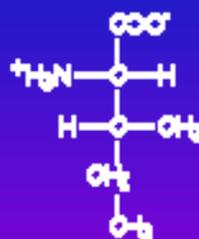
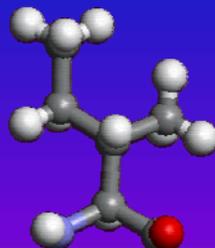
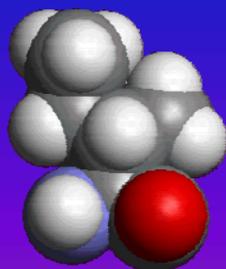
Val



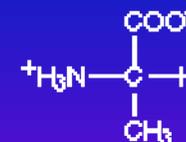
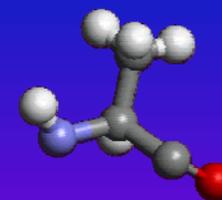
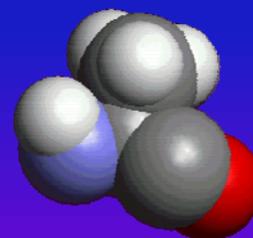
Leu



Pro

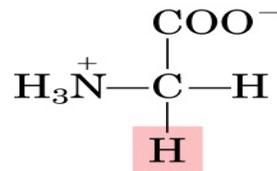


Ile

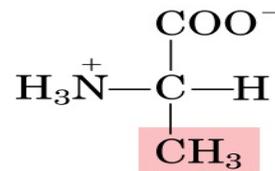


Ala

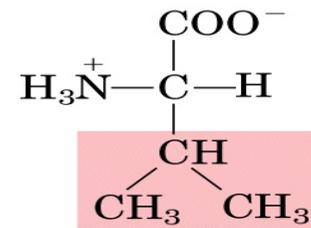
**Nonpolar, aliphatic R groups**



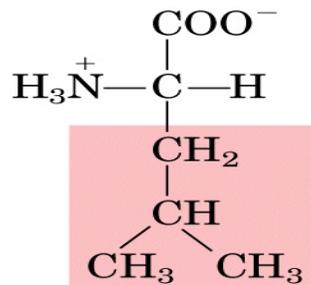
Glycine



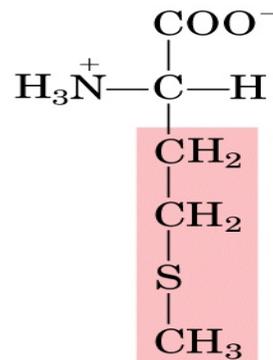
Alanine



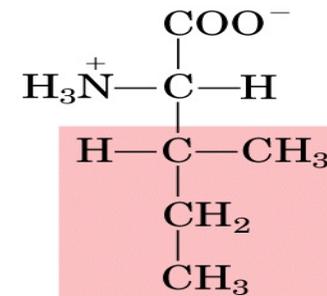
Valine



Leucine

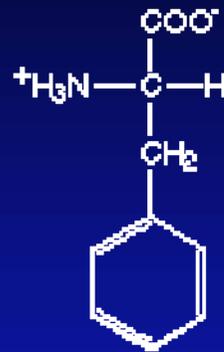
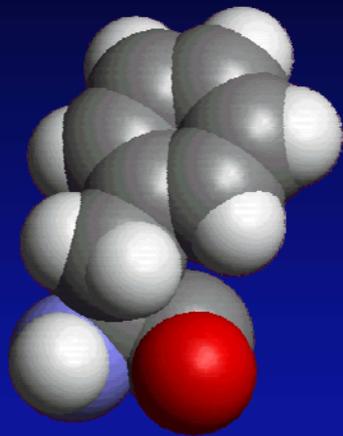


Methionine

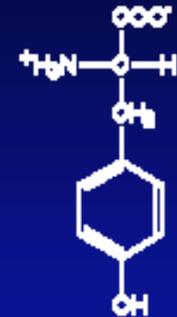
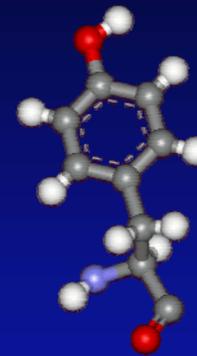
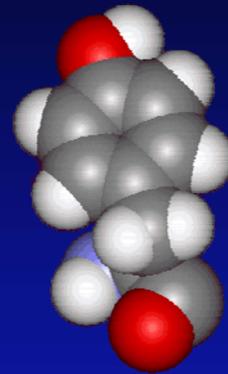


Isoleucine

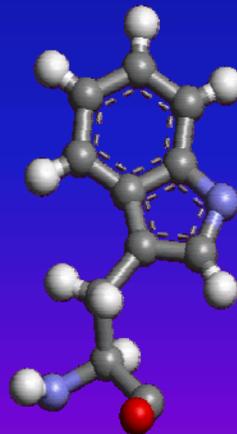
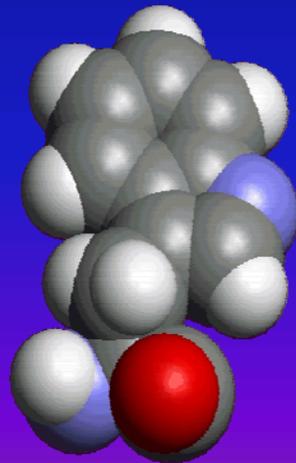
# GRUPPI R AROMATICI



Phe

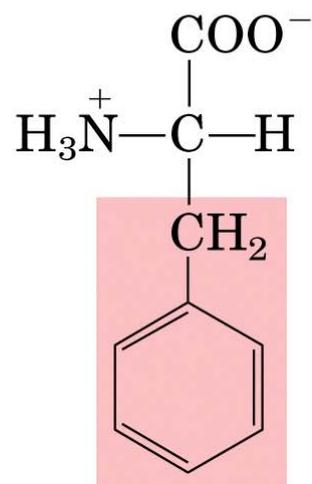


Tyr

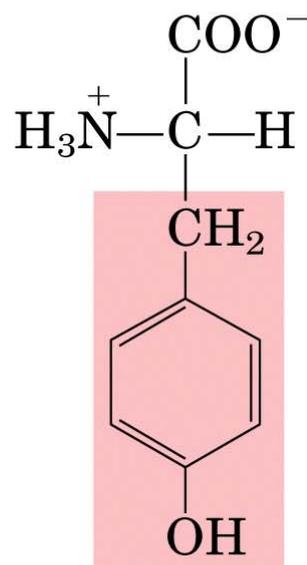


Trp

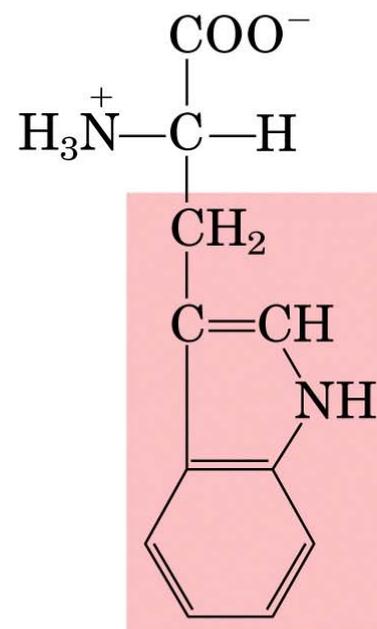
### Aromatic R groups



Phenylalanine

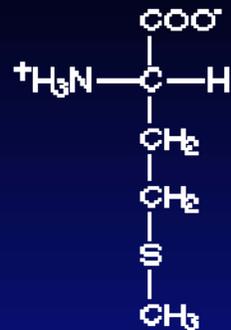
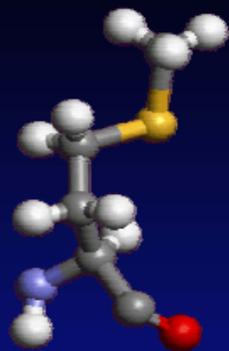
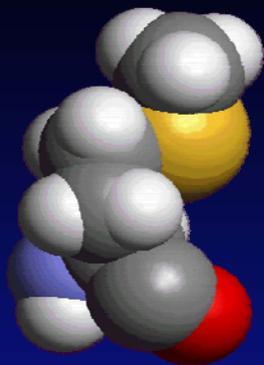


Tyrosine

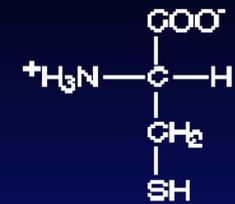
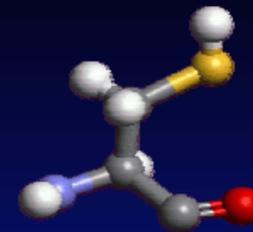
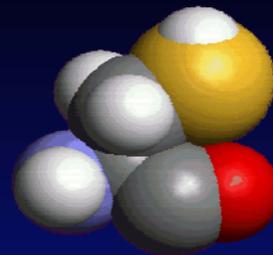


Tryptophan

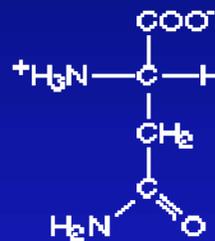
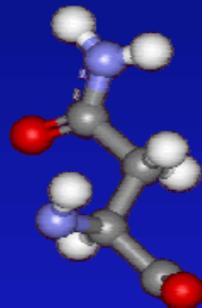
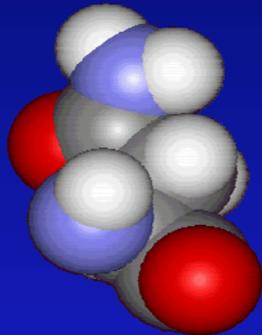
# GRUPPI R POLARI, NON CARICHI



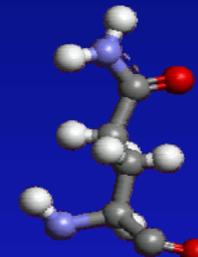
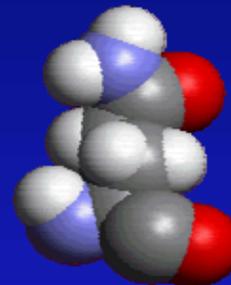
Met



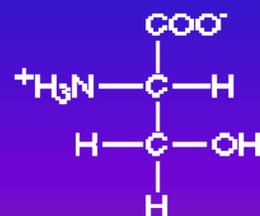
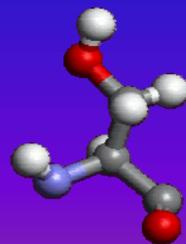
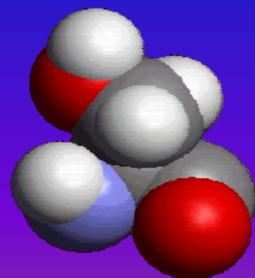
Cys



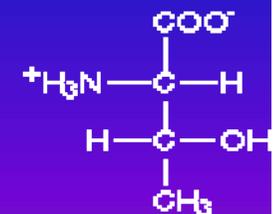
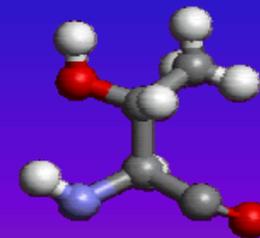
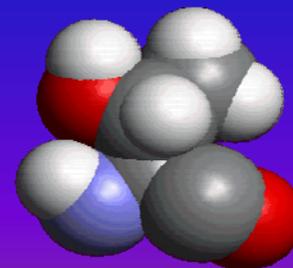
Asn



Gln

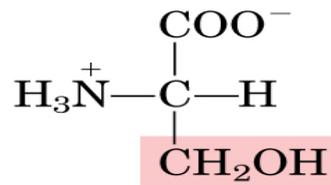


Ser

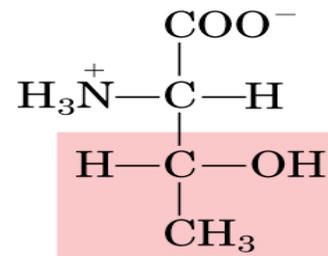


Thr

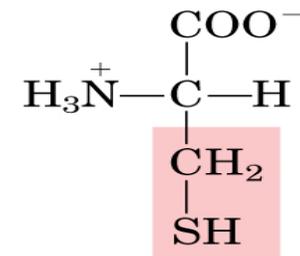
**Polar, uncharged R groups**



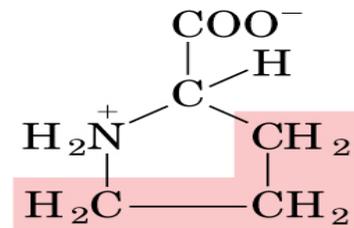
Serine



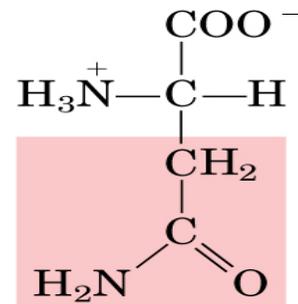
Threonine



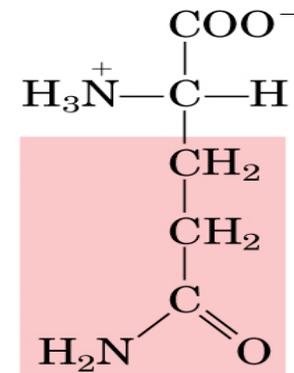
Cysteine



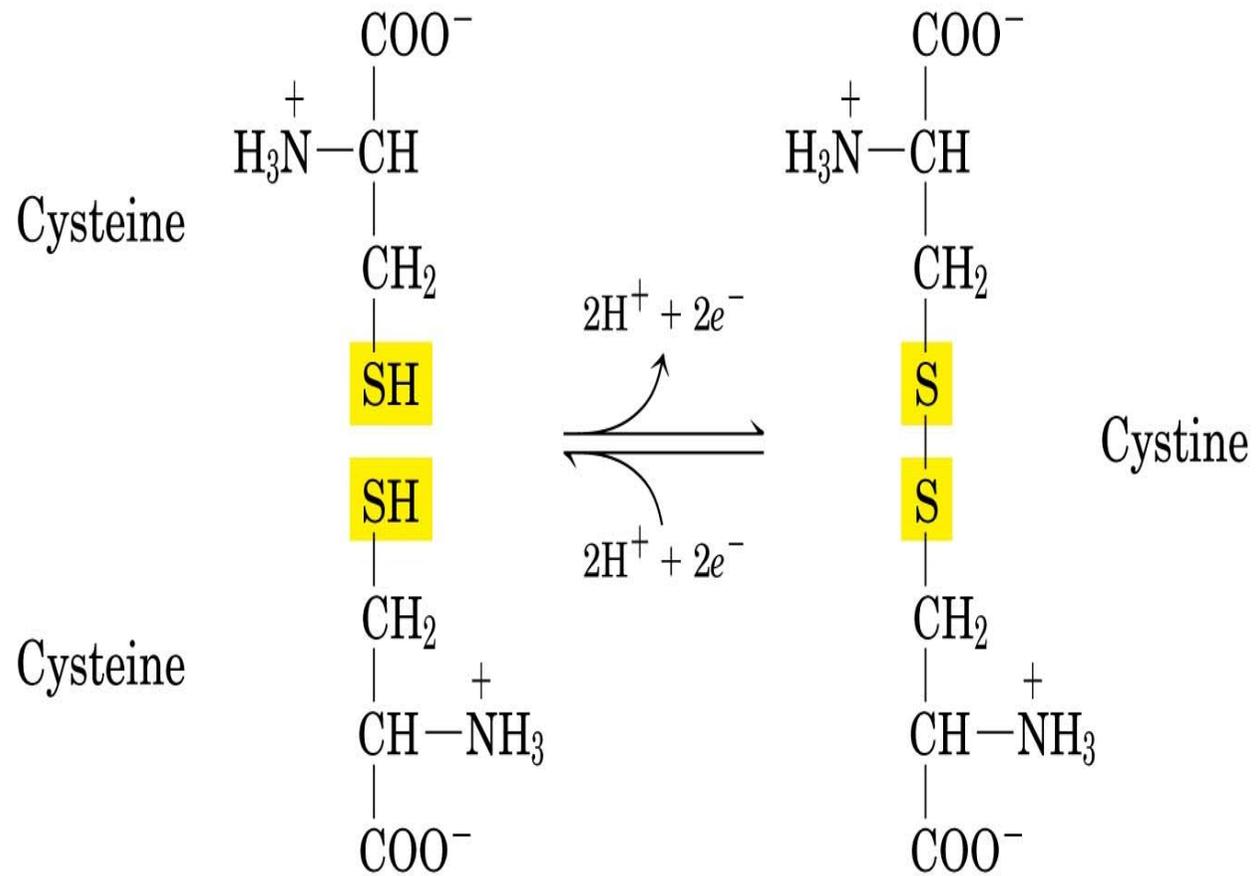
Proline



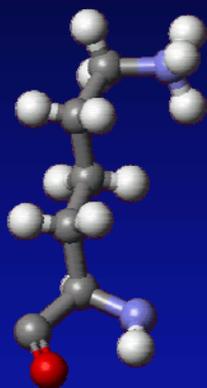
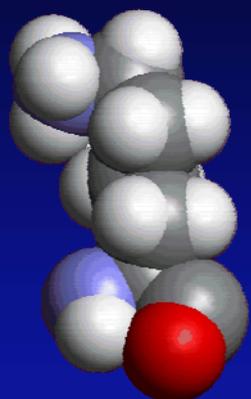
Asparagine



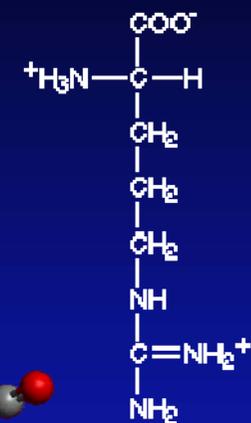
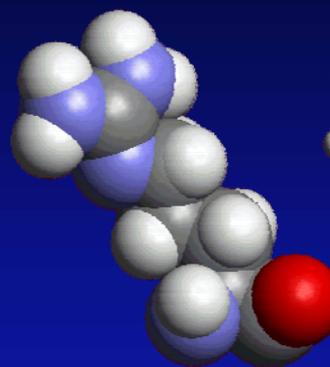
Glutamine



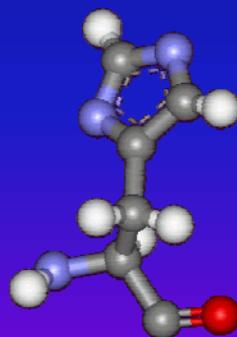
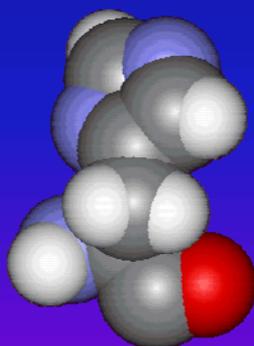
# GRUPPI R CARICHI POSITIVAMENTE



Lys

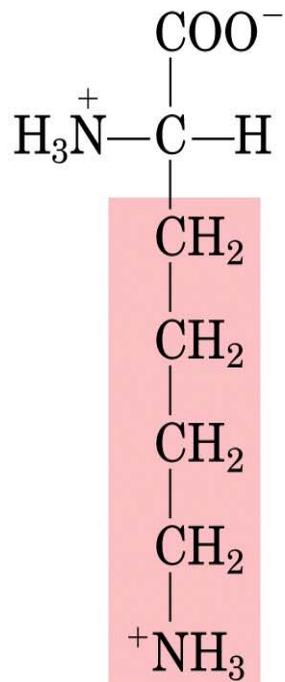


Arg

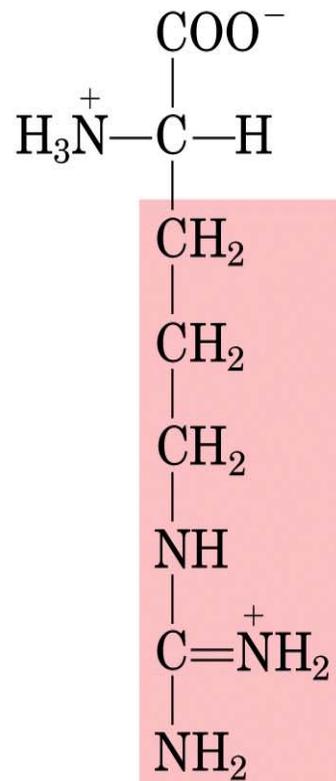


His

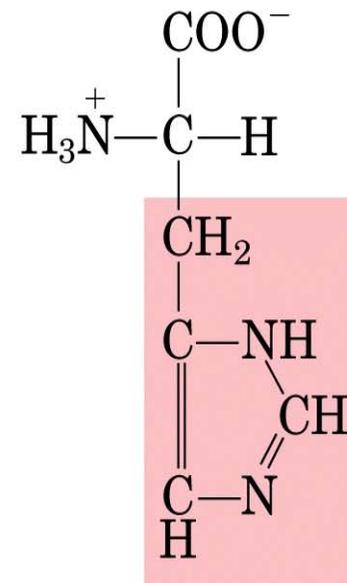
### Positively charged R groups



Lysine

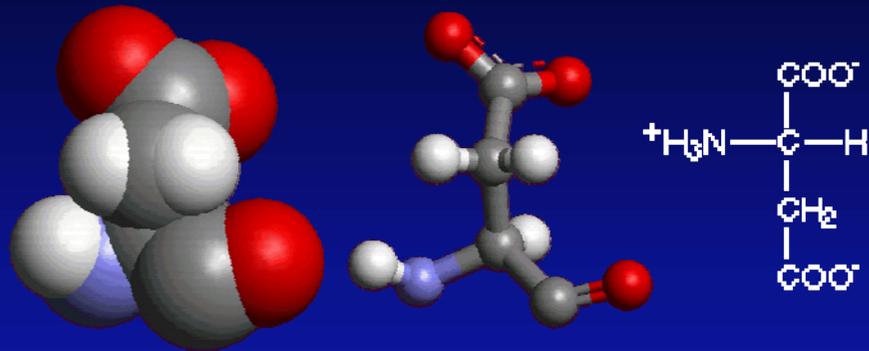


Arginine

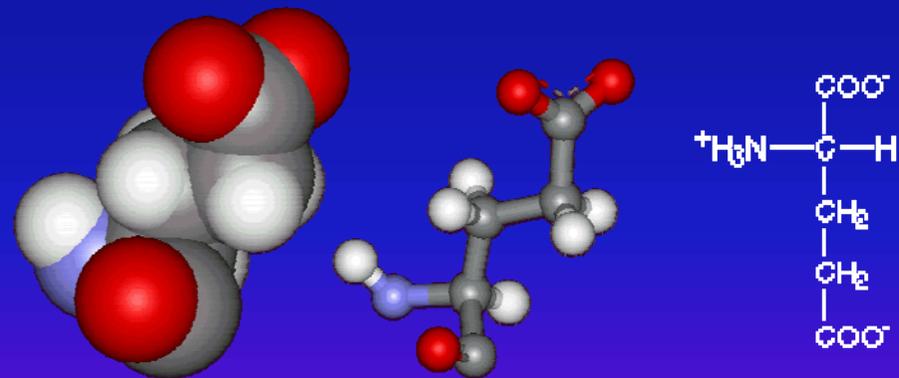


Histidine

# GRUPPI R CARICHI NEGATIVAMENTE

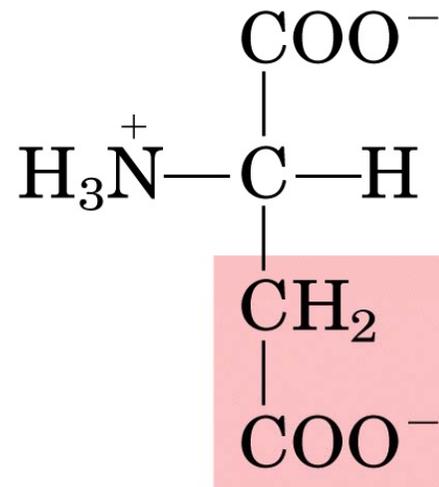


Asp

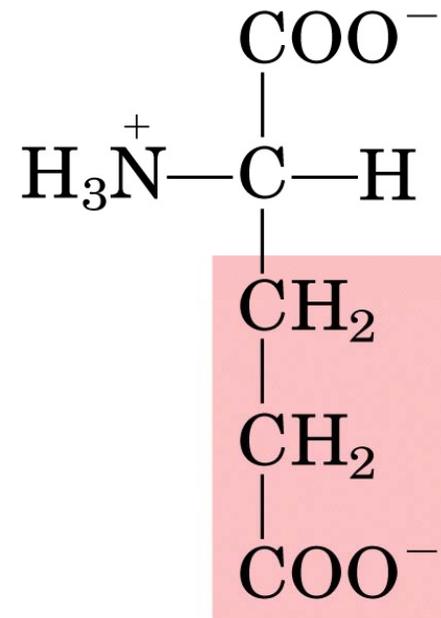


Glu

## Negatively charged R groups



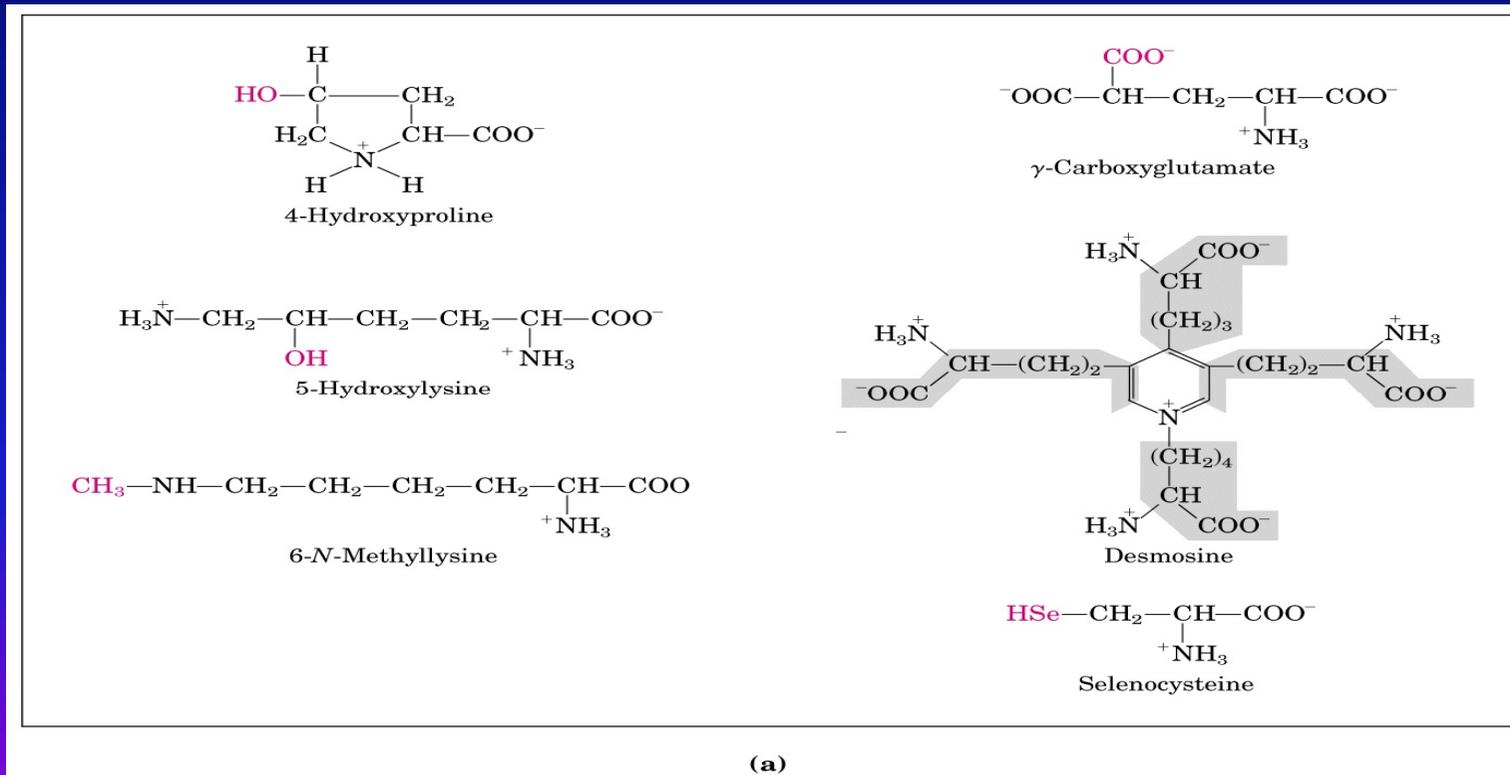
Aspartate



Glutamate

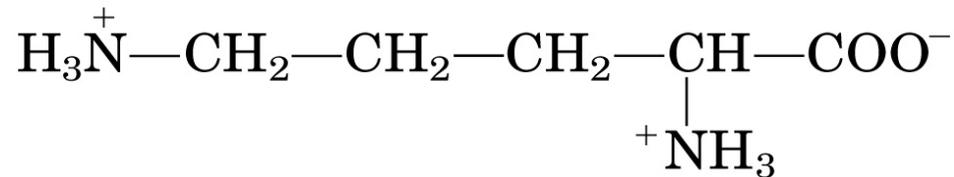
# GLI AMMINOACIDI NON STANDARD

Alcuni amminoacidi possono occasionalmente essere modificati chimicamente, dopo essere stati assemblati nelle proteine.

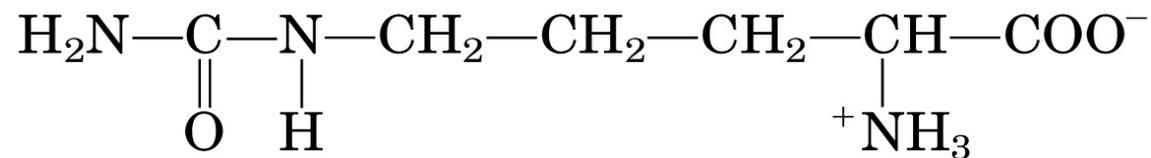


# GLI AMMINOACIDI NON STANDARD

L'ornitina e la citrullina sono intermedi fondamentali nella biosintesi dell'arginina e nel ciclo dell'urea.



Ornithine

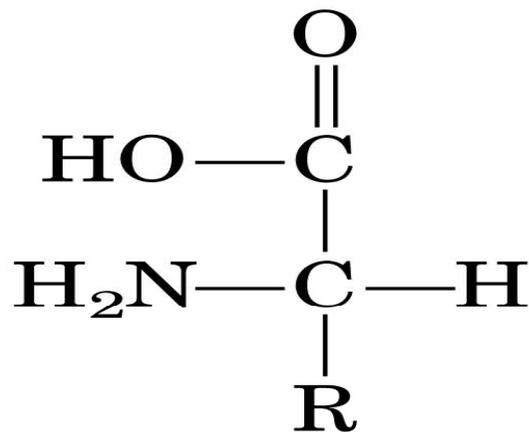


Citrulline

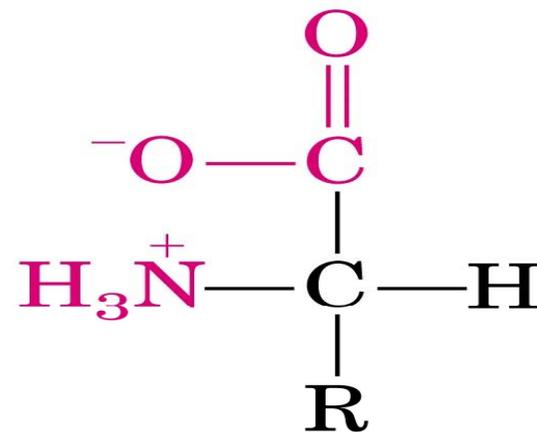
(b)

# IL COMPORTAMENTO ACIDO-BASE DEGLI AMMINOACIDI

NELLE SOLUZIONI ACQUOSE VICINE ALLA NEUTRALITA' (pH 6-7), GLI AMMINOACIDI SI IONIZZANO.



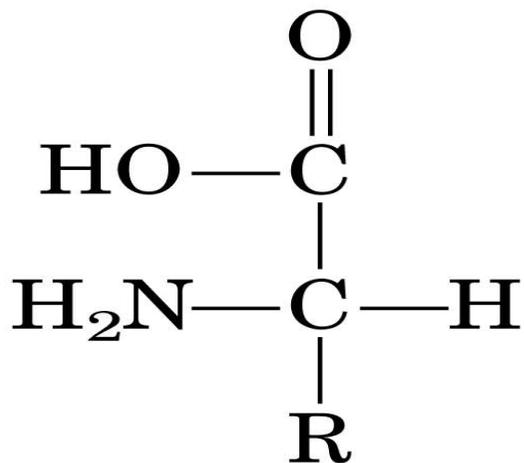
Nonionic  
form



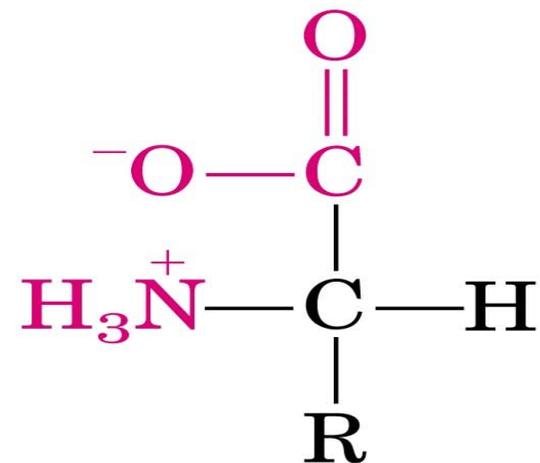
Zwitterionic  
form

# IL COMPORTAMENTO ACIDO-BASE DEGLI AMMINOACIDI

**LO SWITTERIONE:** è una forma ionica dipolare di un amminoacido che si forma in seguito alla cessione di uno ione  $H^+$  dal gruppo  $\alpha$  carbossilico al gruppo  $\alpha$  amminico. Essendo presenti entrambe le cariche, **la carica netta è zero.**



Nonionic  
form

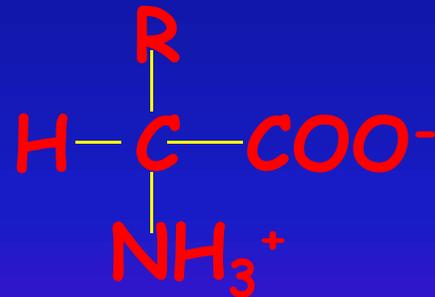


Zwitterionic  
form

UNA **MOLECOLA ANFOTERA** SI COMPORTA  
COME UNA BASE IN PRESENZA DI UN ACIDO E  
COME UN ACIDO IN PRESENZA DI UNA BASE.

Gli amminoacidi sono molecole anfotere:  
possono agire sia da acidi, sia da basi

In soluzioni acquose attorno a pH 6-7,  
la maggior parte degli amminoacidi sono ioni dipolari  
neutri:



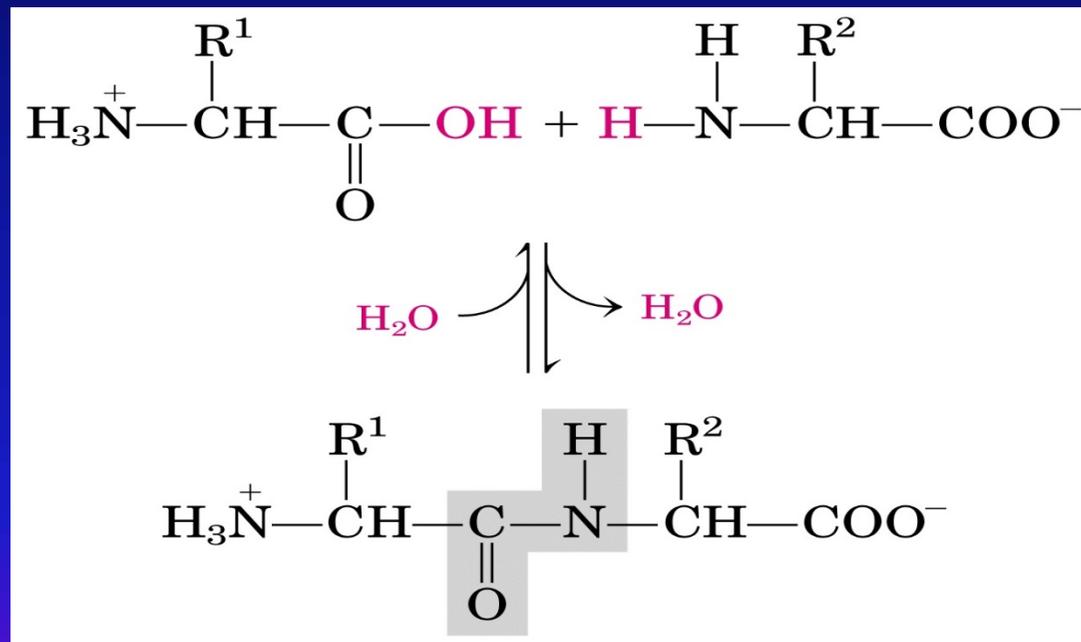
Molecola neutra





# IL LEGAME PEPTIDICO

LA FORMAZIONE DEL LEGAME PEPTIDICO E' ENDOERGONICA.  
 $\delta G = 21\text{KJ/Mole}$



2 AMMINOACIDI: UN DIPEPTIDE

3 AMMINOACIDI: UN TRIPEPTIDE

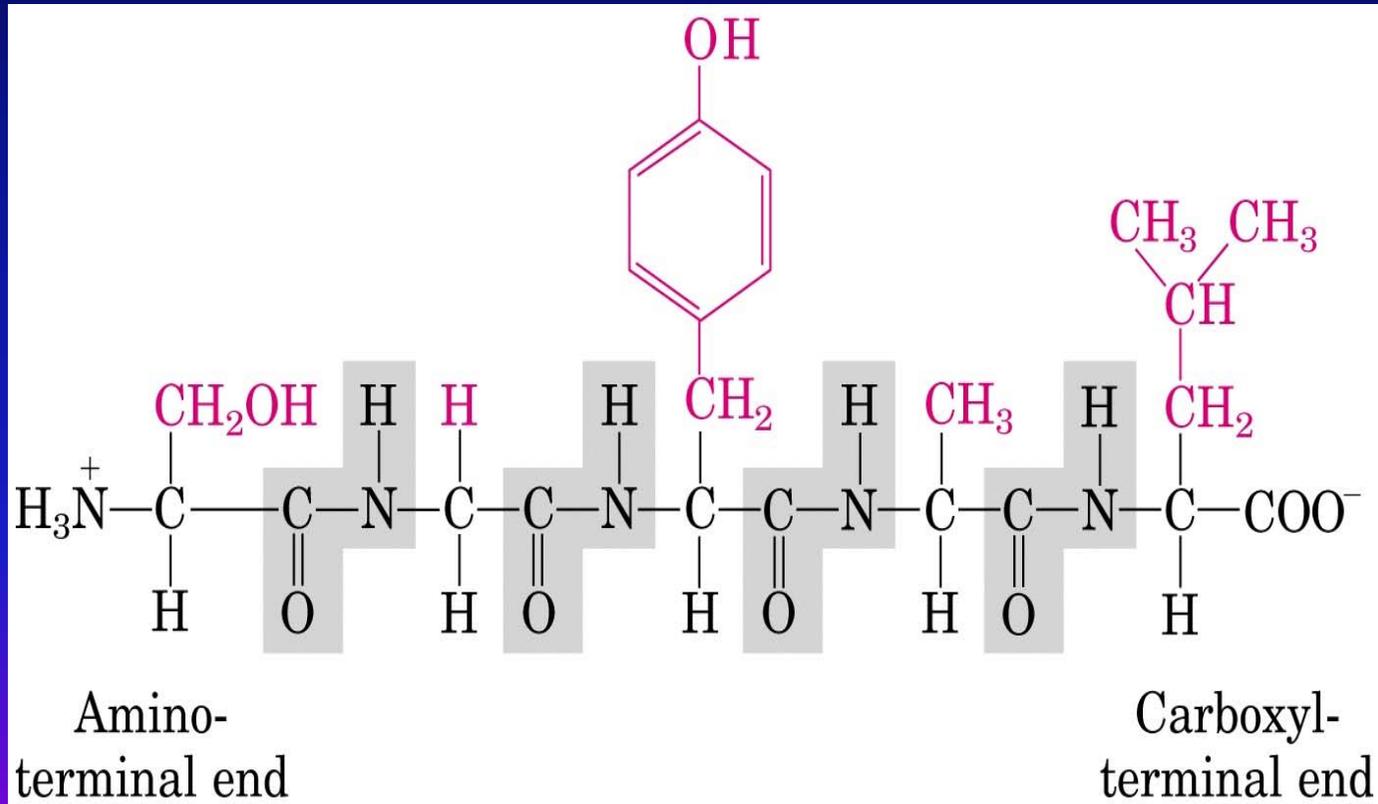
4 AMMINOACIDI: UN TETRAPEPTIDE

5 AMMINOACIDI: UN PENTAPEPTIDE

6 AMMINOACIDI: UN ESAPEPTIDE

ECC.

# LA STUTTURA DI UN PENTAPEPTIDE

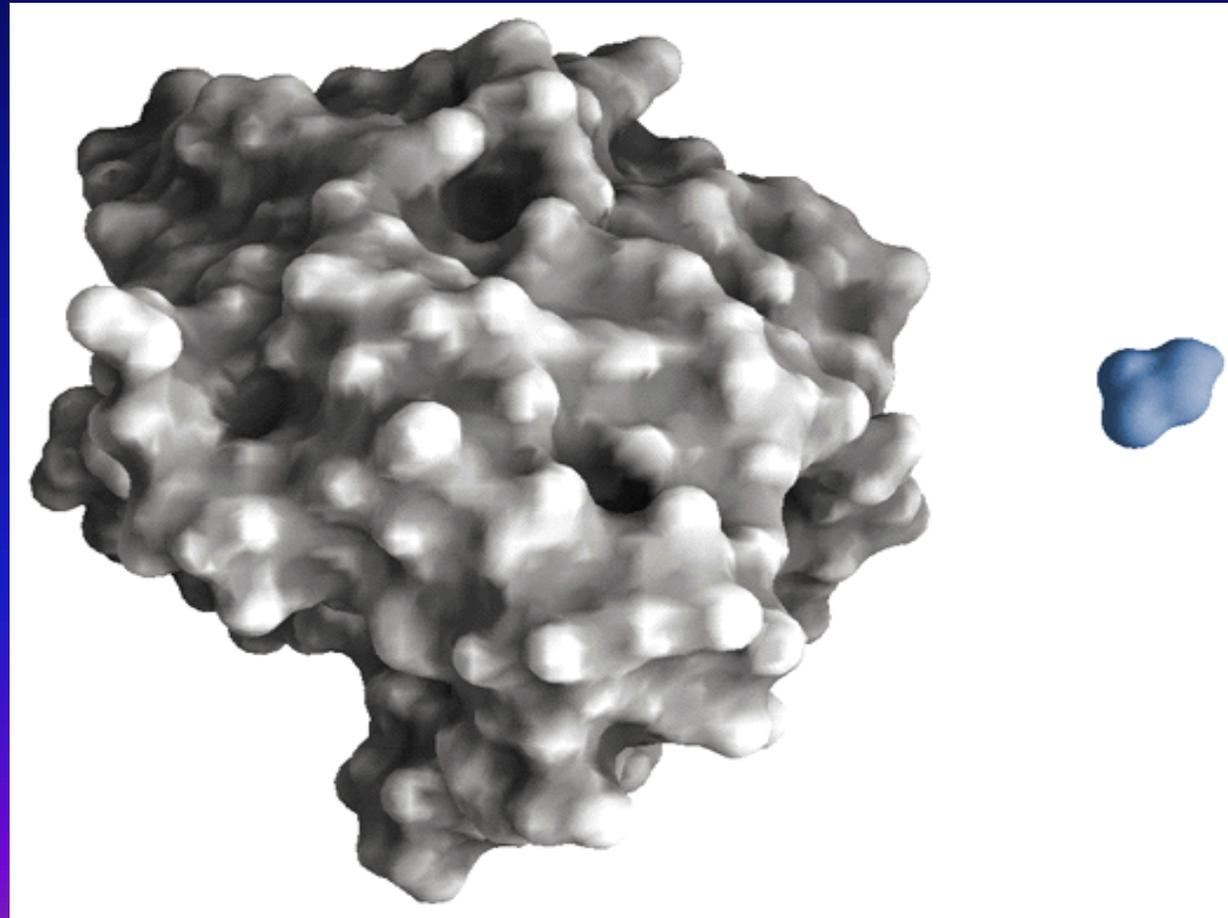


- **I RESIDUI:**  
SONO LE UNITA' AMMINOACIDICHE PRESENTI IN UN PEPTIDE. OGNI RESIDUO E' UN AMMINOACIDO CHE HA PERSO UN PROTONE DAL SUO GRUPPO AMMINICO E UN OSSIDRILIONE DAL GRUPPO CARBOSSILICO,
- **UN OLIGOPEPTIDE:** TERMINE USATO QUANDO IL N° DI A.A. E' RELATIV. PICCOLO,
- **UN POLIPEPTIDE:** TERMINE USATO QUANDO GLI AMMINOACIDI SONO + DI 10,
- I TERMINI **PROTEINA E POLIPEPTIDE** SONO SPESSO CONSIDERATI SINONIMI.

**Tabella 6.2. Composizione in amminoacidi di due proteine**

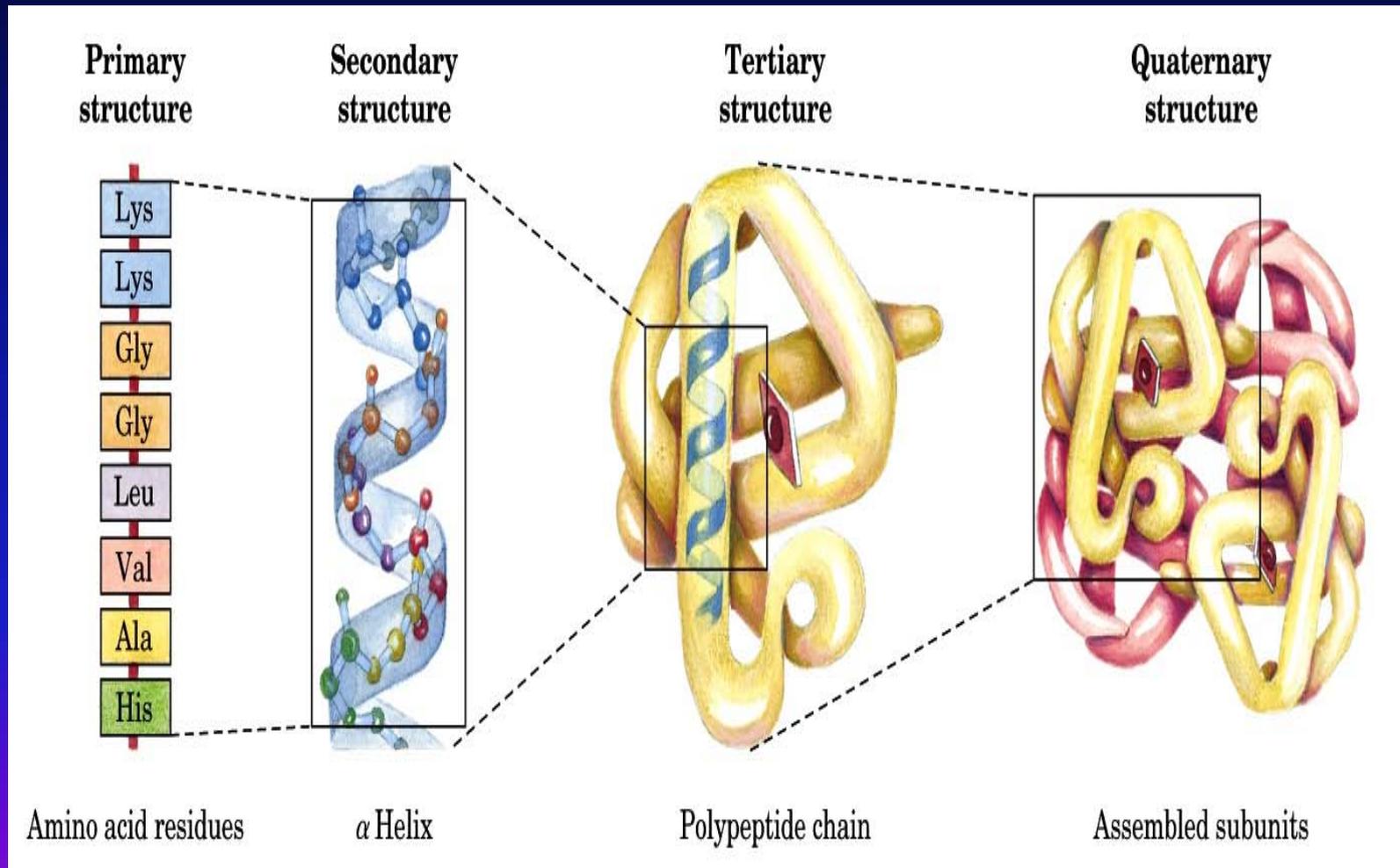
<i>Amminoacido</i>	<i>Numero di residui per molecola proteica</i>	
	<i>Citocromo c umano</i>	<i>Chimotripsinogeno bovino</i>
Ala	6	22
Arg	2	4
Asn	5	15
Asp	3	8
Cys	2	10
Gln	2	10
Glu	8	5
Gly	13	23
His	3	2
Ile	8	10
Leu	6	19
Lys	18	14
Met	3	2
Phe	3	6
Pro	4	9
Ser	2	28
Thr	7	23
Trp	1	8
Tyr	5	4
Val	3	23
<b>Totale</b>	<b>104</b>	<b>245</b>

# LA STRUTTURA DELLE PROTEINE



LA STRUTTURA PROTEICA E' COMPLESSA; PER FACILITARNE  
LA COMPrensIONE, I CHIMICI DELLE PROTEINE  
DESCRIVONO TALE STRUTTURA AVVALENDOSI DI  
**QUATTRO LIVELLI STRUTTURALI PRINCIPALI.**

# LA STRUTTURA DELLE PROTEINE



# LA STRUTTURA PRIMARIA

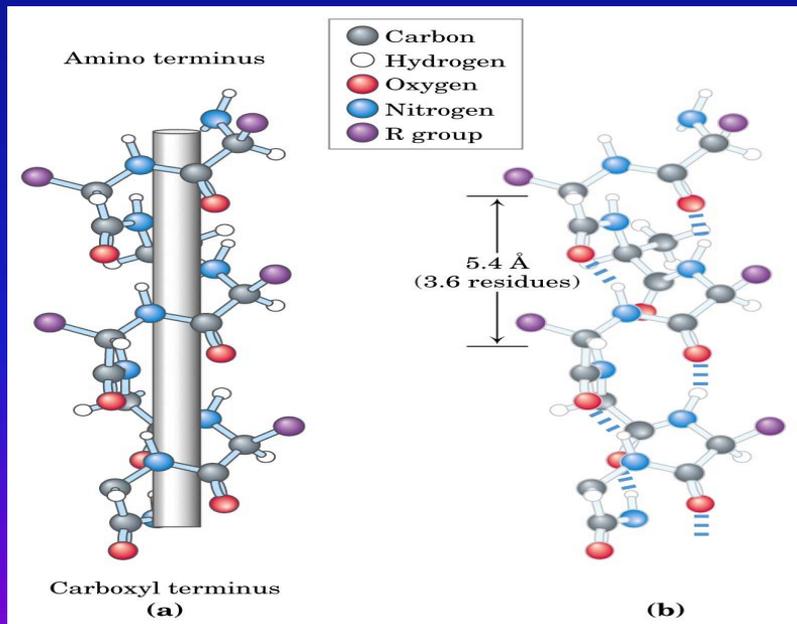
- E' LA SEQUENZA AMMINOACIDICA DELLA PROTEINA (DALLA ESTREMITA' **-AMMINO** A QUELLA **-CARBOSSI TERMINALE**).
- LA STRUTTURA PRIMARIA DETERMINA LA **CONFORMAZIONE** DELLA PROTEINA.



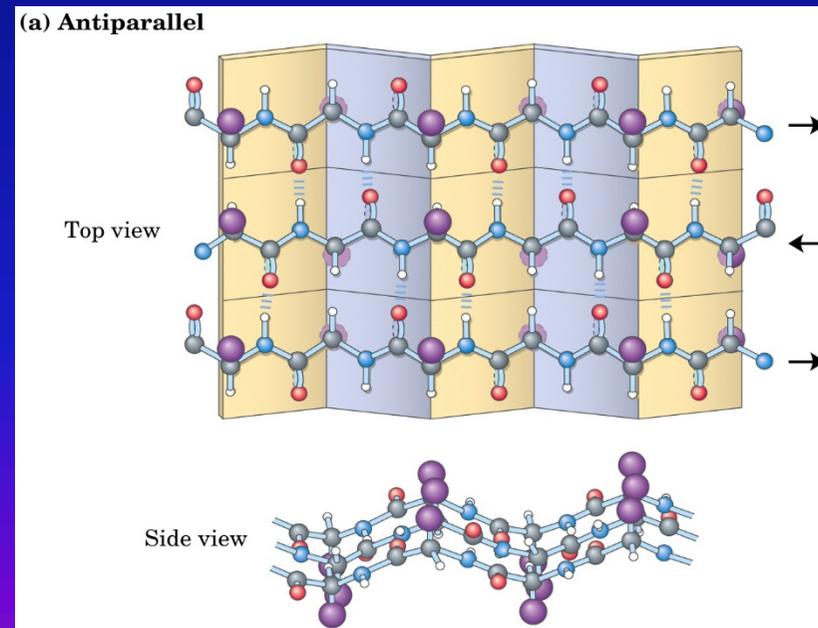
# LA STRUTTURA SECONDARIA

E' LA DISPOSIZIONE SPAZIALE LOCALE DEGLI ATOMI APPARTENENTI ALLO SCHELETRO DI UN POLIPEPTIDE, SENZA TENER CONTO DELLA CONFORMAZIONE DELLE CATENE LATERALI DEI SUOI SOSTITUENTI:

l' $\alpha$  ELICA,

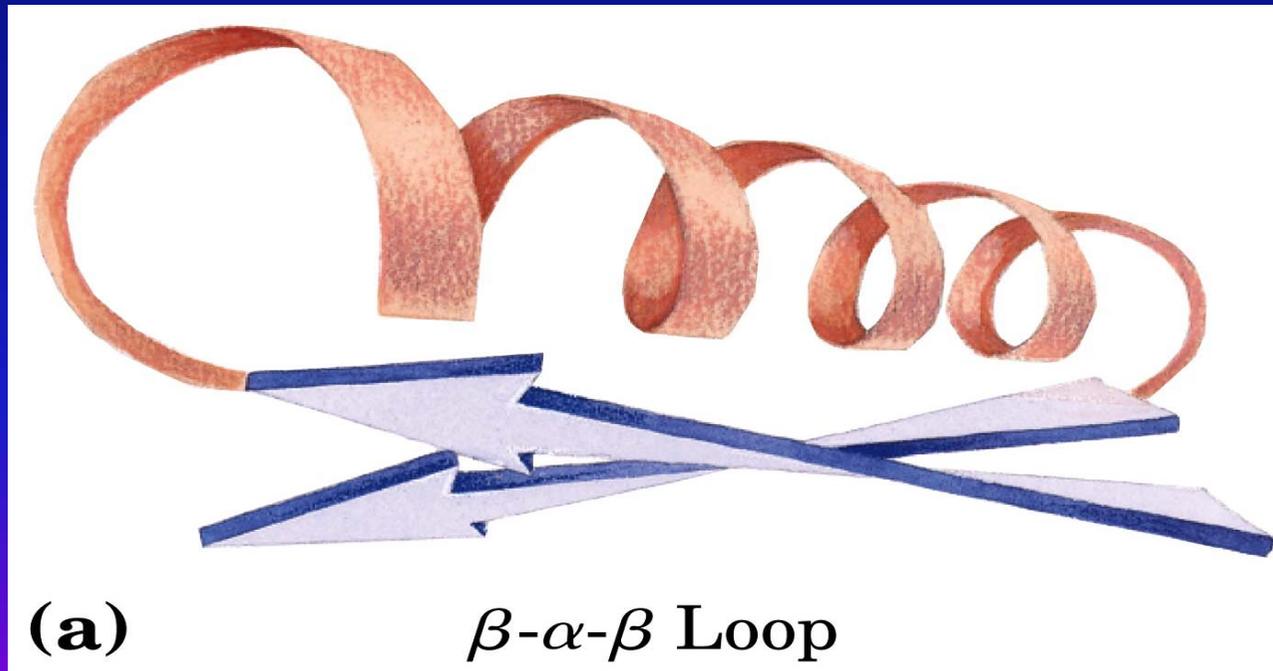


il FOGLIETTO  $\beta$ .



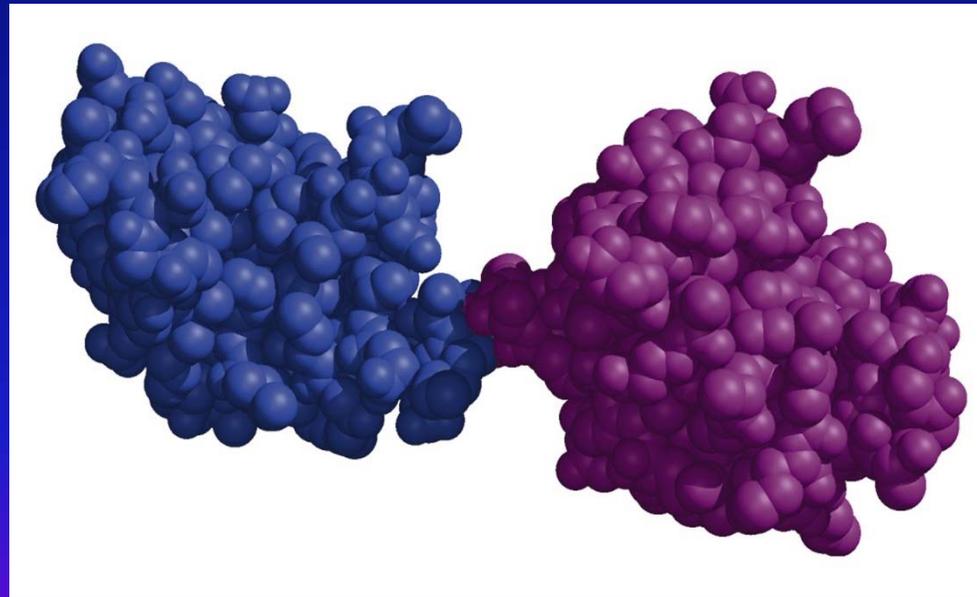
# LA STRUTTURA SUPERSECONDARIA

E' IL RAGGRUPPAMENTO STABILE DI ELEMENTI DI STRUTTURE SECONDARIE.



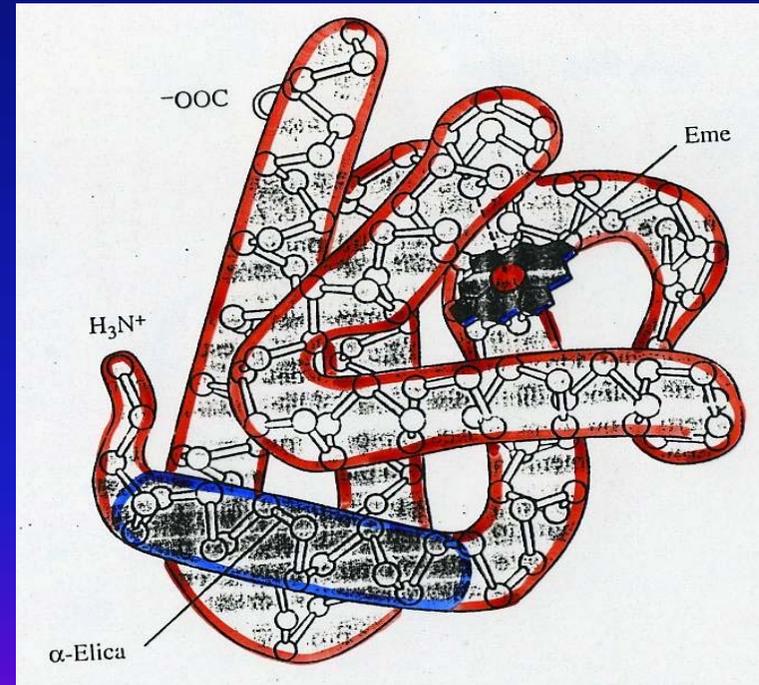
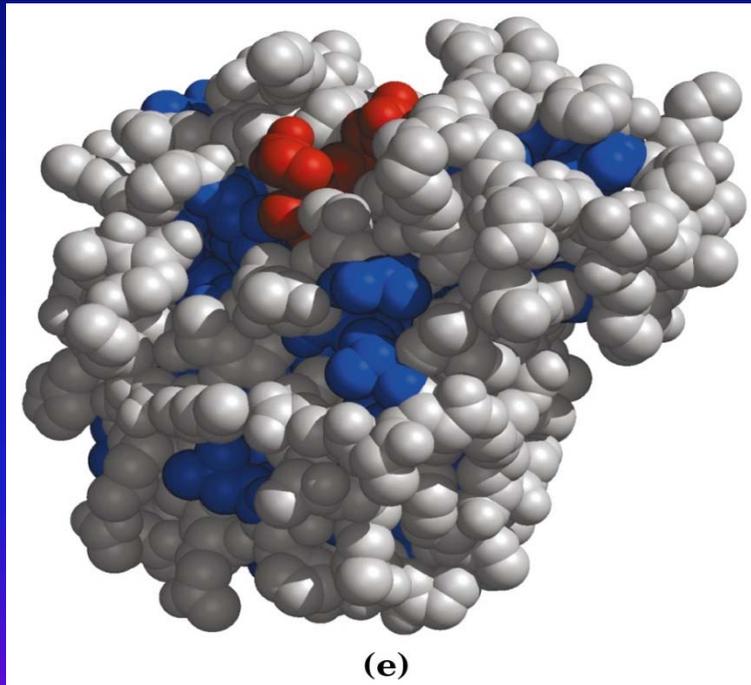
# IL DOMINIO

E' UNA UNITA' STRUTTURALE DISTINTA DI UN POLIPEPTIDE.  
I DOMINI POSSONO AVERE FUNZIONI DIVERSE E SI POSSONO  
AVVOLGERE COME UNITA' SEPARATE E INDIPENDENTI.

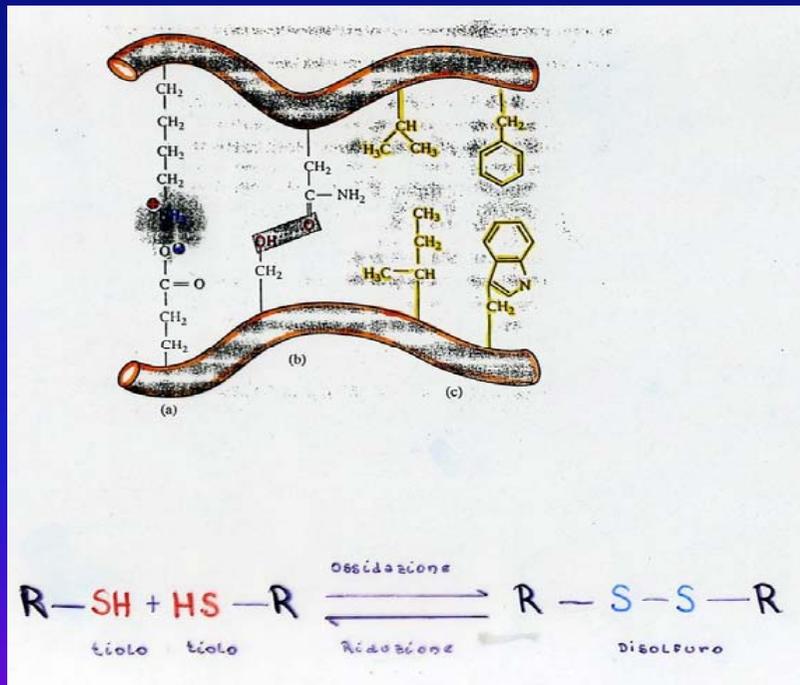


# LA STRUTTURA TERZIARIA

E' LA STRUTTURA TRIDIMENSIONALE COMPLETA DI UN POLIMERO A CATENA SINGOLA, NEL SUO STATO RIPIEGATO COMPRENDENTE ANCHE LE SUE CATENE LATERALI.

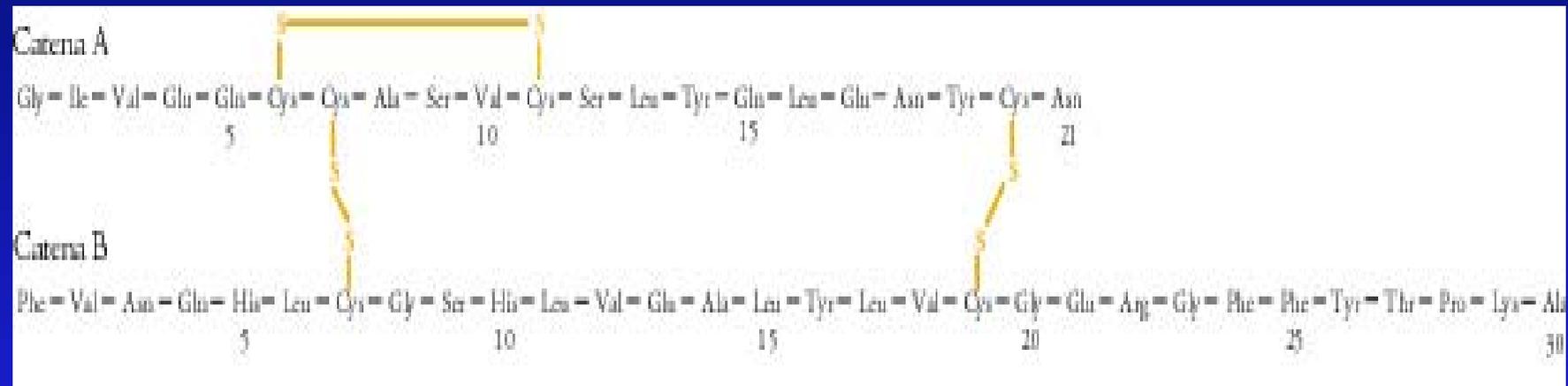


# LE FORZE RESPONSABILI DELLA STRUTTURA TERZIARIA



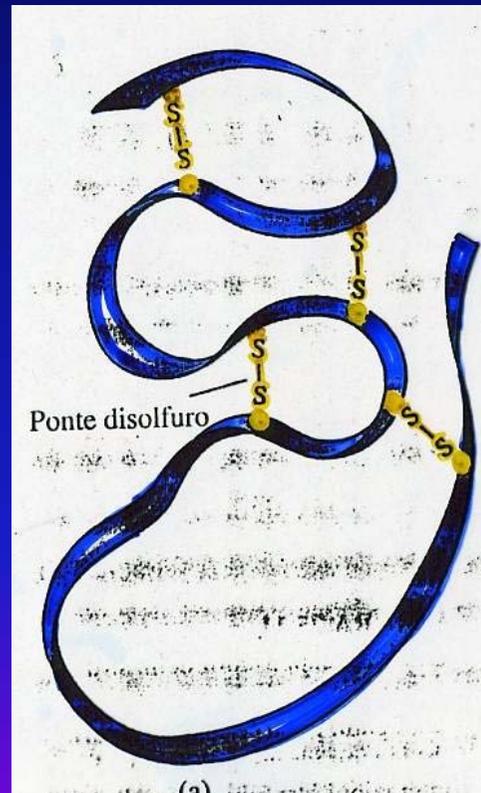
Tipo di legame idrogeno		Distanza fra atomo donatore e atomo accettore (nm)
Ossidrile-ossidrile		0,28
Ossidrile-carbonile		0,28
Ammide-carbonile		0,29
Ammide-ossidrile		0,30
Ammide-azoto imidazolico		0,31
Ammide-zolfo		0,37

# IL PONTE O LEGAME DISOLFURICO



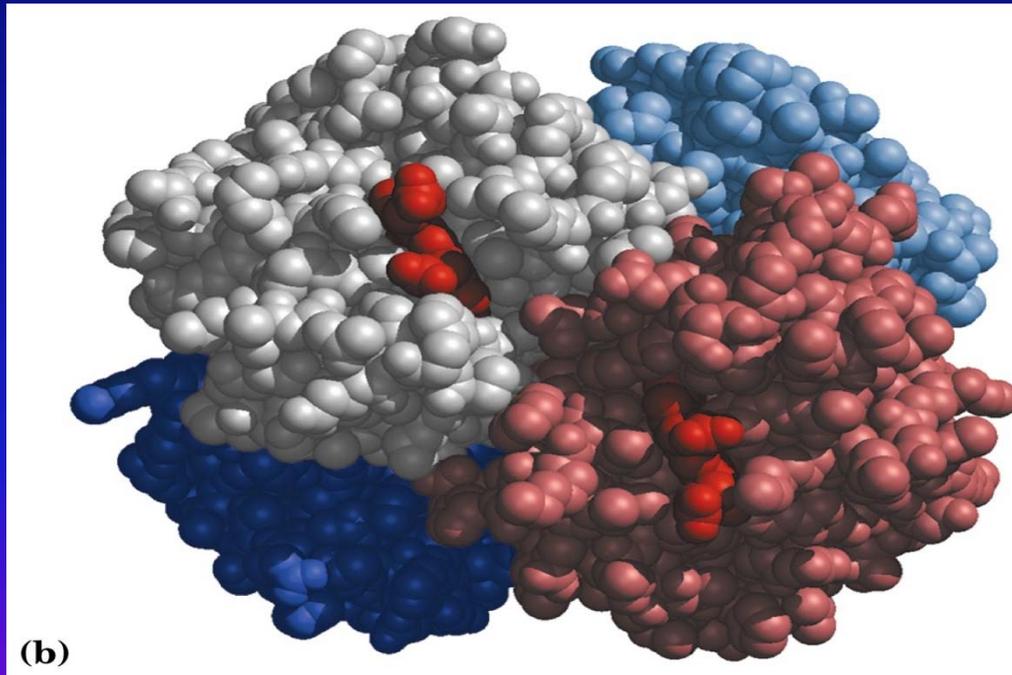
# RUOLO DEL PONTE DISOLFURO NELLE PROTEINE DI PICCOLE DIMENSIONI

- I quattro legami disolfuro dell'enzima ribonucleasi stabilizzano la proteina.

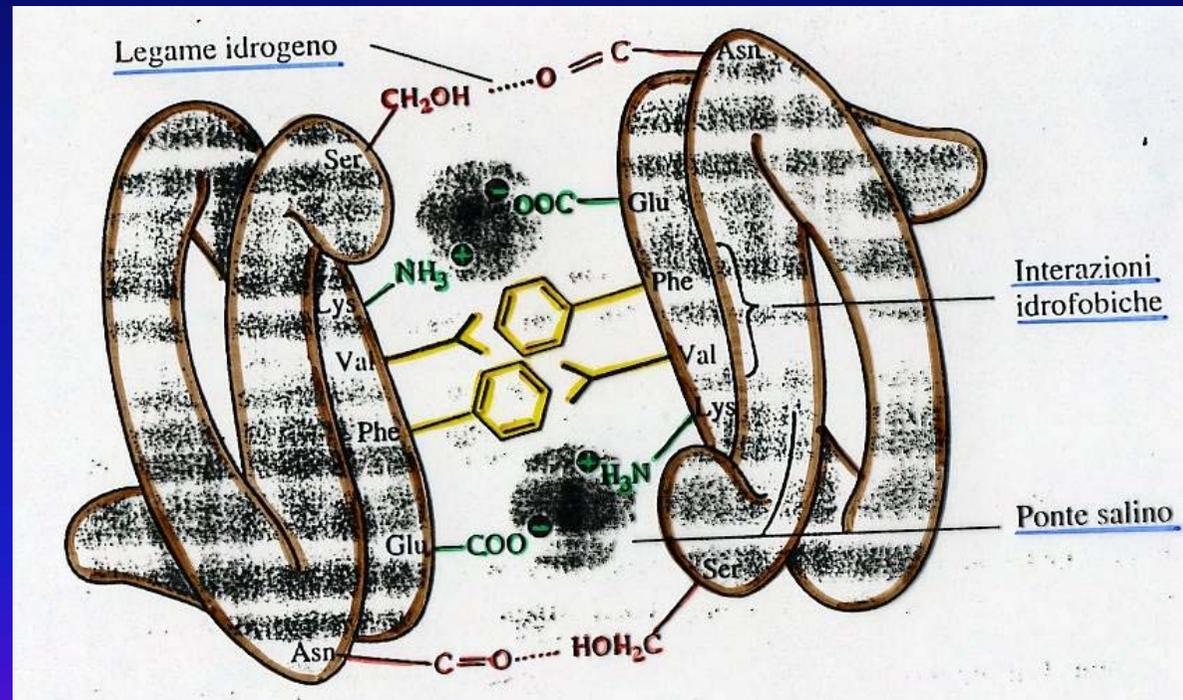


# LA STRUTTURA QUATERNARIA

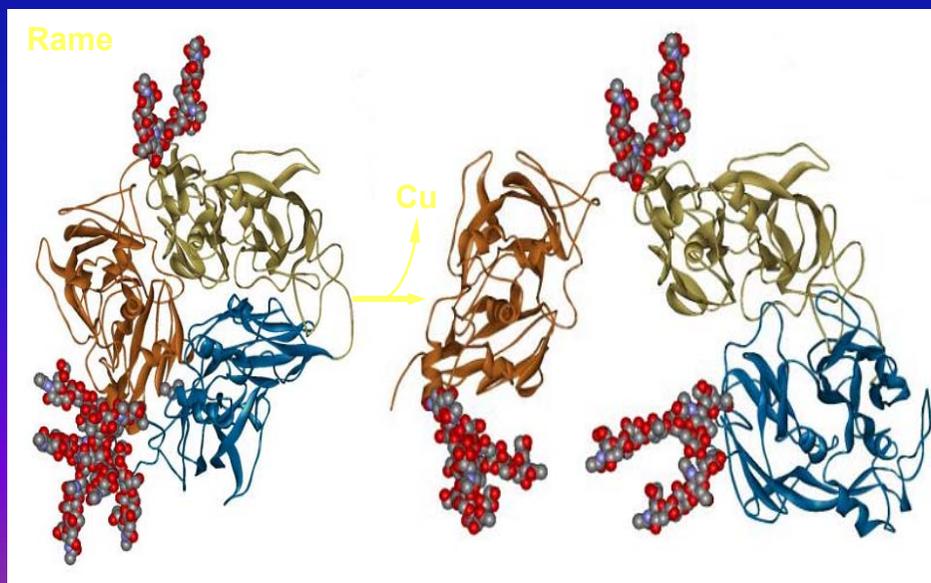
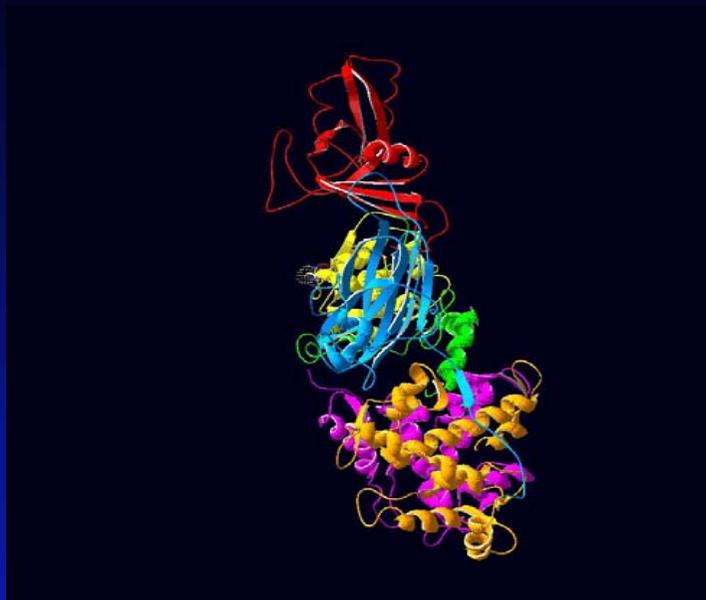
- E' LA **STRUTTURA TRIDIMENSIONALE** DI UNA PROTEINA COSTITUITA DA **PIÙ DI UNA SUBUNITÀ**,
- E' IL MODO CON CUI QUESTE SUBUNITÀ INTERAGISCONO L'UNA CON L'ALTRA.



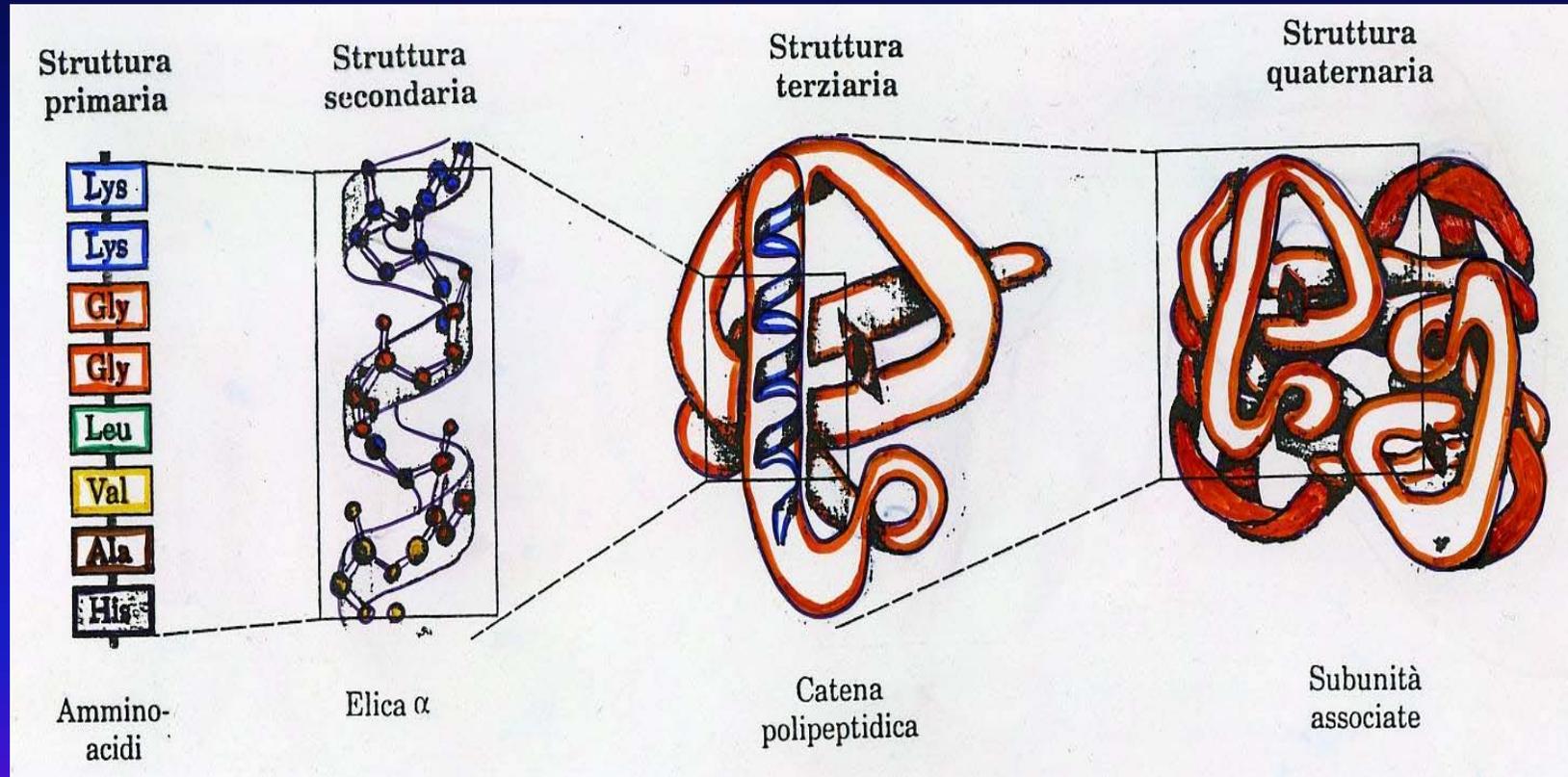
# LE FORZE RESPONSABILI DELLA STRUTTURA QUATERNARIA



# L'INFLUENZA DEGLI IONI METALLICI NELLA STRUTTURA DELLE METALLOPROTEINE



# LA STRUTTURA DELLE PROTEINE



# LA CONFORMAZIONE PROTEICA

E' L'ORGANIZZAZIONE SPAZIALE DEGLI ATOMI DI UNA PROTEINA,

E' LA CONFORMAZIONE PIU' STABILE E A PIU' BASSA ENERGIA E QUINDI **PREDOMINA** FRA LE ALTRE,

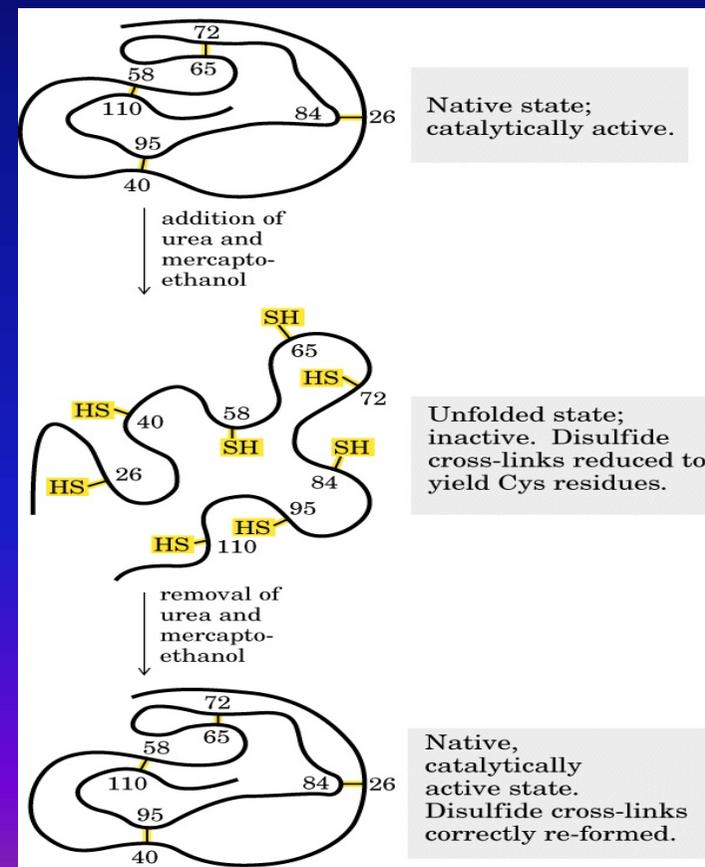
E' CHIAMATA **CONFORMAZIONE NATIVA** E CORRISPONDE ALLA CONFORMAZIONE FUNZIONALE DI OGNI PROTEINA,

ESSA E' STABILIZZATA DA LEGAMI DEBOLI.

# LA DENATURAZIONE

E' LA PERDITA DELLA **CONFORMAZIONE NATIVA** E DELLA **FUNZIONE** DI UNA PROTEINA, CON L'ASSUNZIONE DI UNA ORGANIZZAZIONE SPAZIALE TOTALMENTE APERTA.

SI HA LA ROTTURA DEI **LEGAMI DEBOLI** E DEI **PONTI DISOLFURO**.



# I COMPLESSI MACROMOLECOLARI

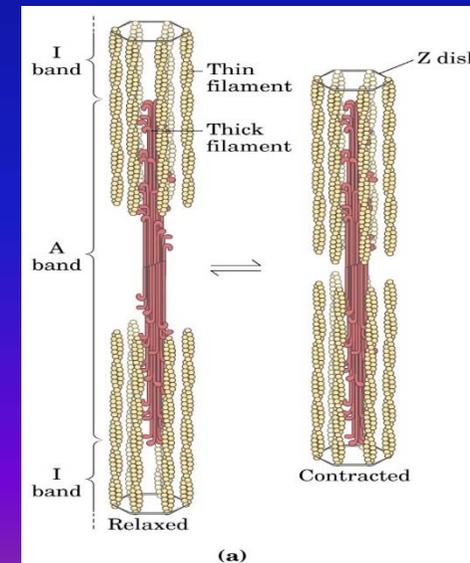
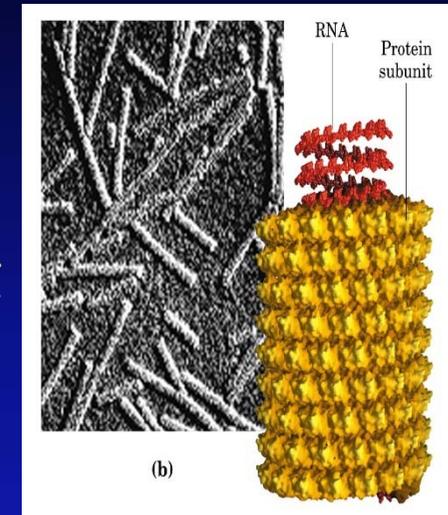
LE STRUTTURE DI CONTENIMENTO  
(ES. IL CAPSIDE DEL VIRUS)

LE STRUTTURE CON FUNZIONE DI MOTORI BIOLOGICI  
(I MUSCOLI, LE CIGLIA)

IL MACCHINARIO PER LA SINTESI PROTEICA  
(I RIBOSOMI)

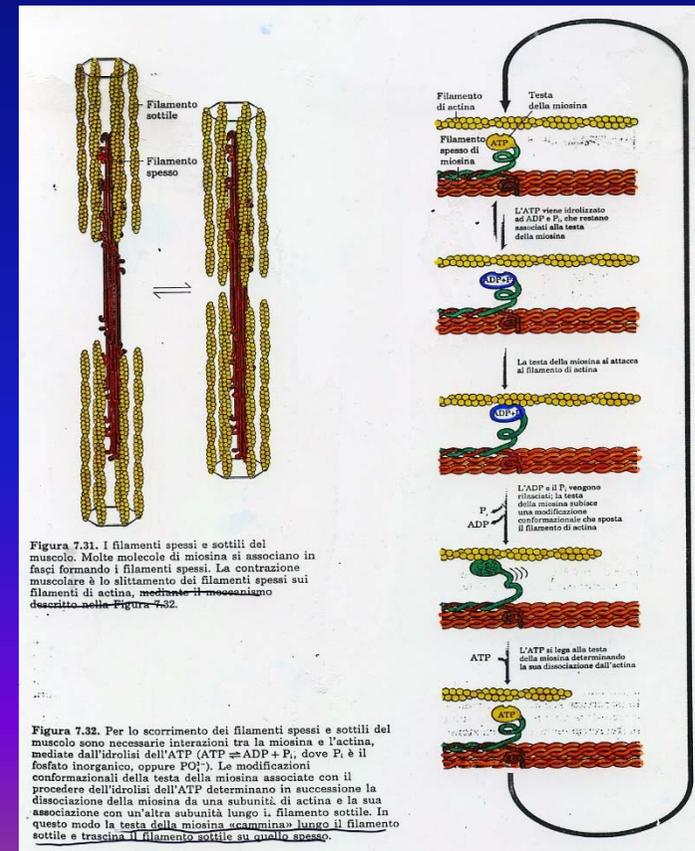
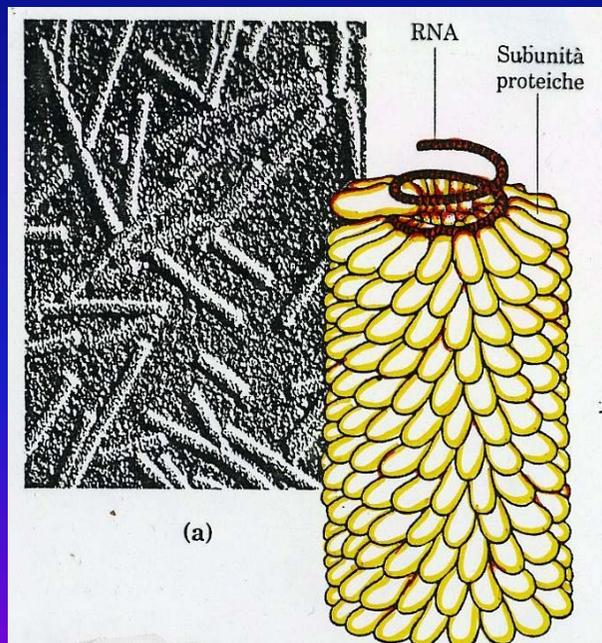
IL CITOSCHELETRO CELLULARE  
(ES. I FILAMENTI DI ACTINA E MIOSINA)

I COMPLESSI CHE IMPACCHETTANO IL DNA  
(LA CROMATINA)



# I COMPLESSI MACROMOLECOLARI

- L'AUTOASSEMBLAGGIO E' UNA CARATTERISTICA DI TUTTI I COMPONENTI MACROMOLECOLARI.
- ESISTONO FORZE RESPONSABILI DEL MANTENIMENTO DI QUESTI COMPLESSI: I LEGAMI DEBOLI.



# LE DIMENSIONI DELLE PROTEINE

- SOLITAMENTE, LE CATENE POLIPEPTIDICHE PIU' COMUNI HANNO MENO DI 2000 RESIDUI AMMINOACIDICI.
- QUESTI LIMITI SONO IMPOSTI:
- **1)** DALLA CAPACITA' DEGLI ACIDI NUCLEICI DI OPERARE DA CODICE GENETICO
- **2)** DALLA ACCURATEZZA DEL PROCESSO DI BIOSINTESI DELLE PROTEINE.

**Tabella 6.1.** Dati molecolari di alcune proteine

	<i>Massa molecolare</i>	<i>Numero di residui</i>	<i>Numero delle catene polipeptidiche</i>
Insulina (bovina)	5 733	51	2
Citocromo c	13 000	104	1
Ribonucleasi A (pancreas bovino)	13 700	124	1
Lisozima (bianco d'uovo)	13 930	129	1
Mioglobina (cuore di cavallo)	16 890	153	1
Chimotripsina (pancreas bovino)	21 600	241	1
Chimotripsinogeno (bovino)	22 000	245	1
Emoglobina (umana)	64 500	574	4
Albumina serica (umana)	68 500	550	1
Esochinasi (lievito)	102 000	800	2
Immunoglobulina G (umana)	145 000	1 320	4
RNA polimerasi ( <i>E. coli</i> )	450 000	4 100	5
Apolipoproteina B (umana)	513 000	4 536	1
Glutammato deidrogenasi (fegato bovino)	1 000 000	8 300	40

# LA MASSA PROTEICA

LA MASSA MOLECOLARE DI UNA PROTEINA VARIA DA  
10000 DALTON A VALORI SUPERIORI A  $10^6$  DALTON.

$$\text{NUM. APPROSSIMATIVO} = \frac{\text{MASSA PROTEICA}}{110}$$

RESIDUI A.A.

110 = MASSA MEDIA DI UN RESIDUO A.A.

# LE PROTEINE SEMPLICI E CONIUGATE

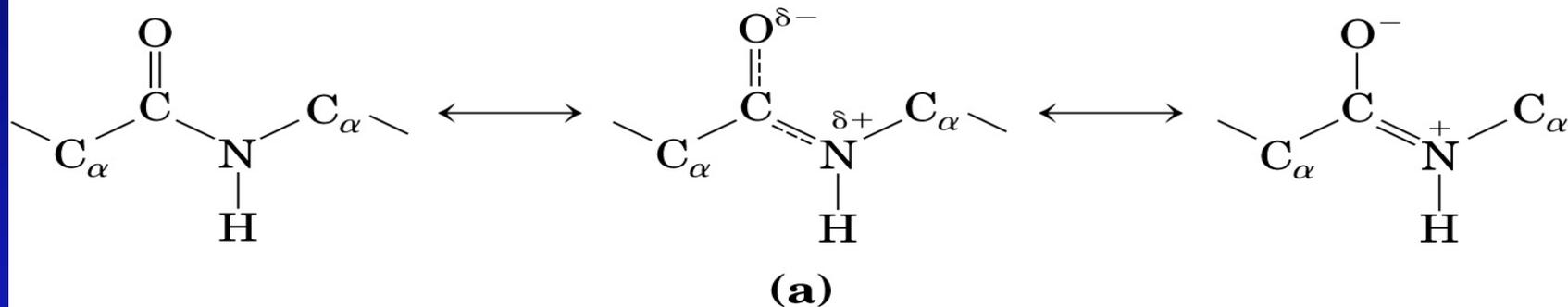
- LE **PROTEINE SEMPLICI** SONO COSTITUTE ESCLUSIVAMENTE DA AMMINOACIDI,
- LE **PROTEINE CONIUGATE** PRESENTANO ANCHE UN GRUPPO PROSTETICO, CHE HA UN RUOLO DETERMINANTE NELLA LORO FUNZIONE BIOLOGICA.

# LE PROTEINE CONIUGATE

CLASSE	GRUPPO PROSTETICO	ESEMPIO
• LIPOPROTEINE	LIPIDI	$\beta_1$ - LIPOPROTEINA DEL SANGUE
• GLICOPROTEINE	CARBOIDRATI	Ig G
• FOSFOPROTEINE	GR. FOSFORICI	CASEINA (LATTE)
• EMOPROTEINE	EME	EMOGLOBINA
• FLOVOPROTEINE	NUCLEOTIDI FLAVINICI	SUCC. DEIDROG.
METALLOPROT.	FERRO	FERRITINA

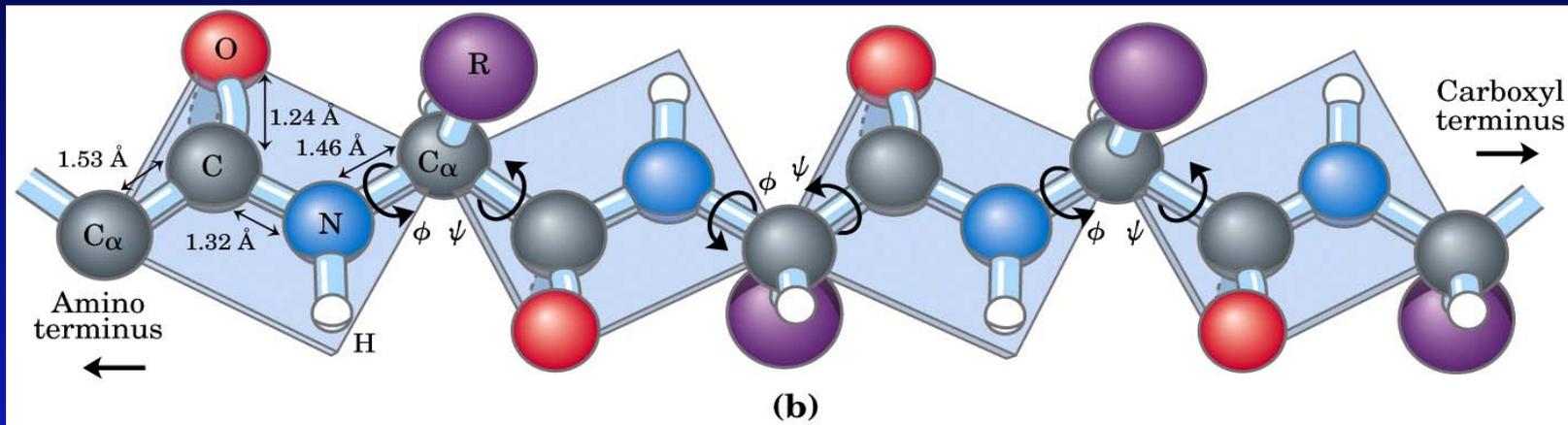
# IL LEGAME PEPTIDICO

The carbonyl oxygen has a partial negative charge and the amide nitrogen a partial positive charge, setting up a small electric dipole. Virtually all peptide bonds in proteins occur in this trans configuration; an exception is noted in Figure 6–8b.



- LA COPPIA DI ELETTRONI DEL GRUPPO CARBONILICO E' SPOSTATA PARZIALMENTE VERSO L'OSSIGENO,
- LA COPPIA NON CONDIVISA SULL'ATOMO DI AZOTO E' SPOSTATA PARZIALMENTE VERSO IL CARBONIO CARBONILICO;
- **IL LEGAME E' POLARE, PLANARE E STABILIZZATO PER RISONANZA,**
- E' INFATTI POSSIBILE RAPPRESENTARE LA MOLECOLA CON PIU' STRUTTURE LIMITE DIVERSE (DUE) PER QUANTO RIGUARDA LA DISTRIBUZIONE DEGLI ELETTRONI.

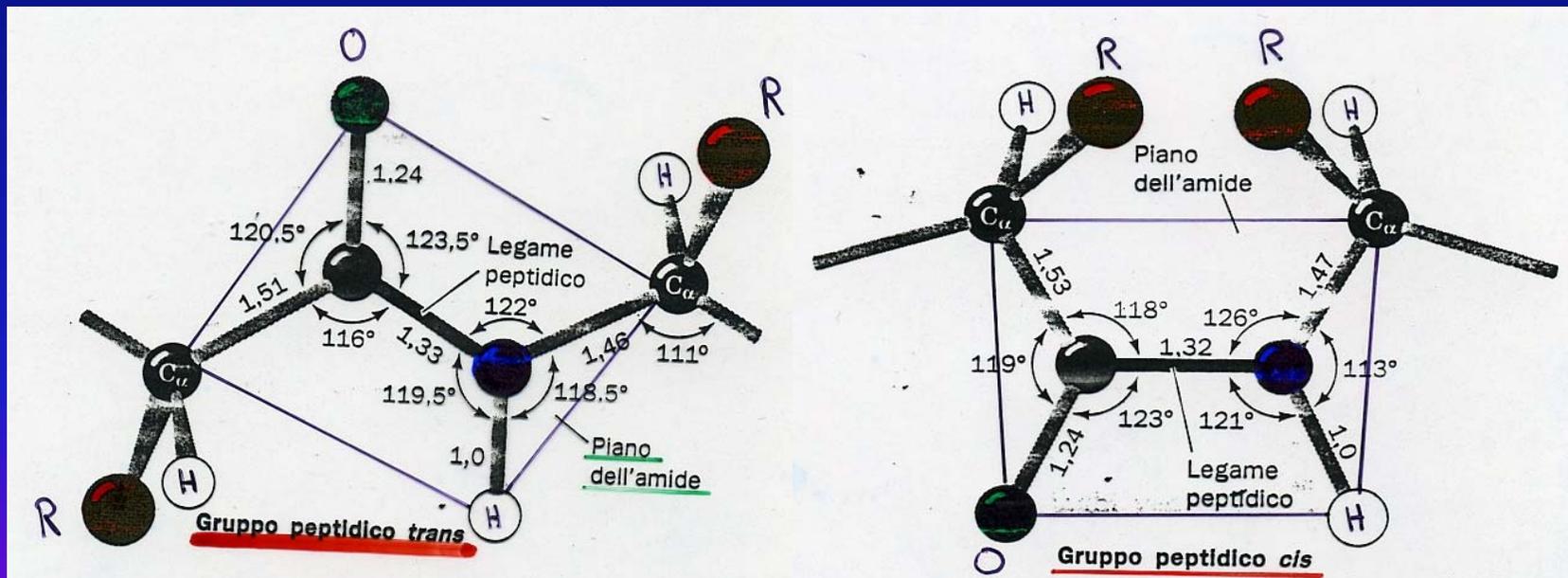
# I GRUPPI PEPTIDICI SONO PLANARI E RIGIDI



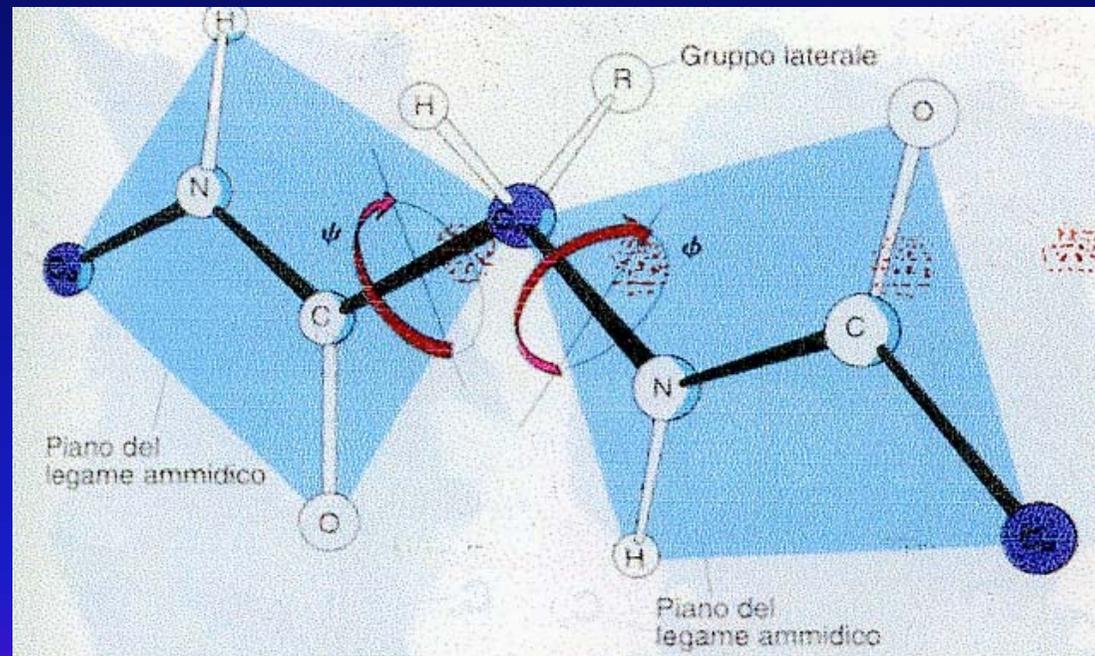
- LA RISONANZA CONFERISCE AL LEGAME PEPTIDICO IL CARATTERE DI **PARZIALE DOPPIO LEGAME**.
- GLI ATOMI DI  $C\alpha$  SONO AI LATI OPPOSTI DEL LEGAME PEPTIDICO CHE LI TIENE UNITI (GRUPPO PEPTIDICO TRANS).
- **C-N** =  $1,49 \text{ \AA}$
- **C=N** =  $1,27 \text{ \AA}$

# IL LEGAME PEPTIDICO

Il gruppo peptidico **trans** é più stabile del gruppo peptidico **cis** (non presente nelle proteine), che sarebbe causa di interferenze steriche.

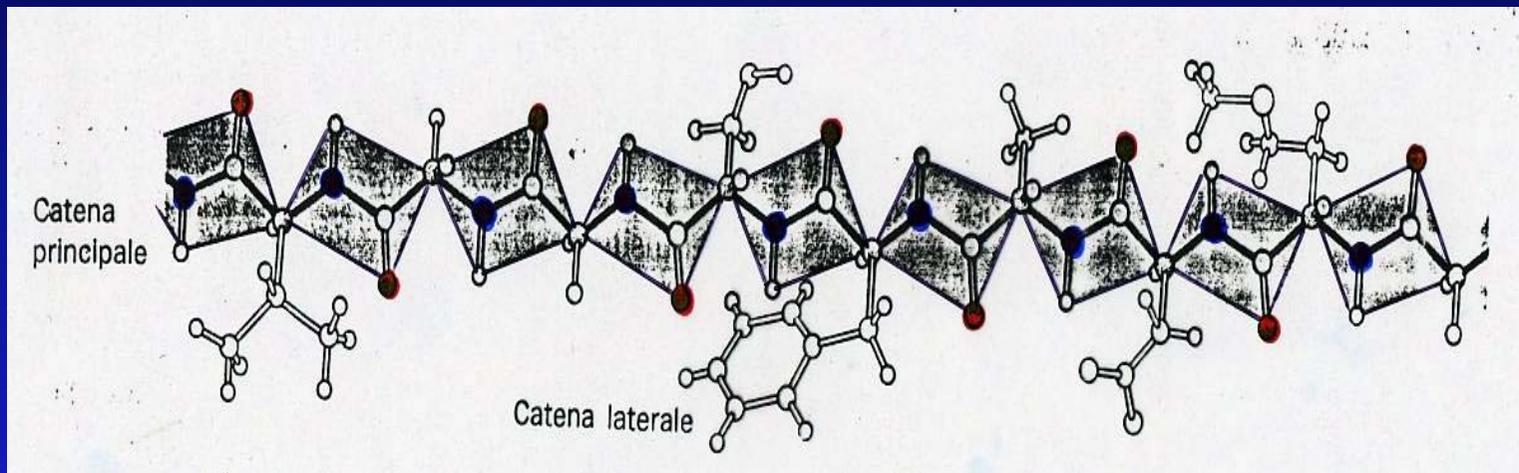


# LA ROTAZIONE ATTORNO AI LEGAMI DI UNA CATENA POLIPEPTIDICA



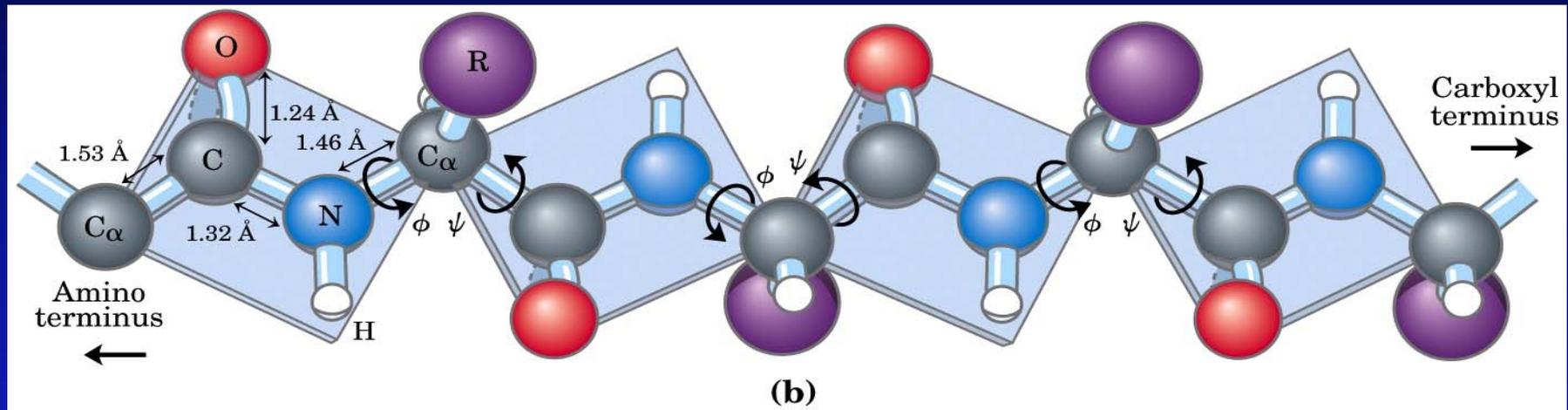
**Non c'è** possibilità di rotazione tra carbonio carbonilico ed azoto.

# LA CATENA POLIPEPTIDICA



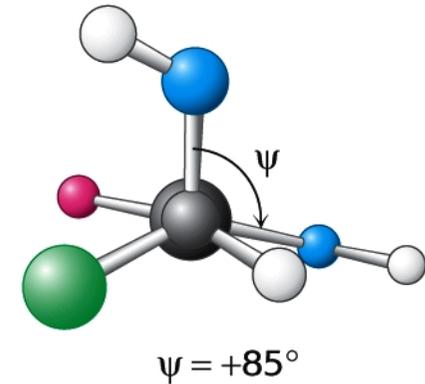
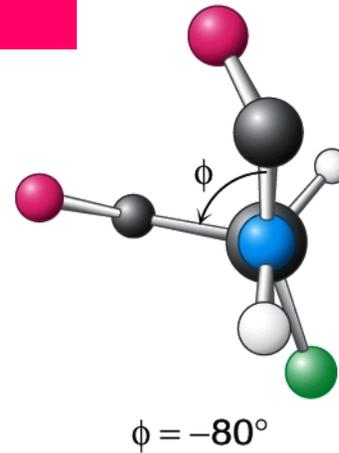
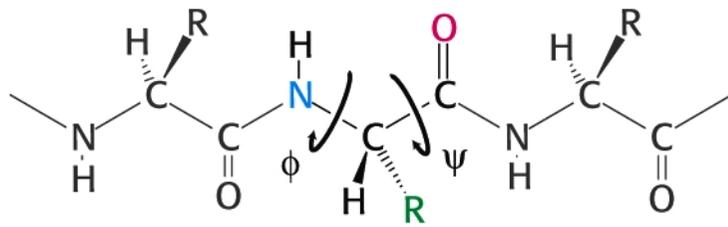
Essa é una sequenza di gruppi peptidici **planari e rigidi**.

## GLI ANGOLI DI TORSIONE DELLO SCHELETRO POLIPEPTIDICO

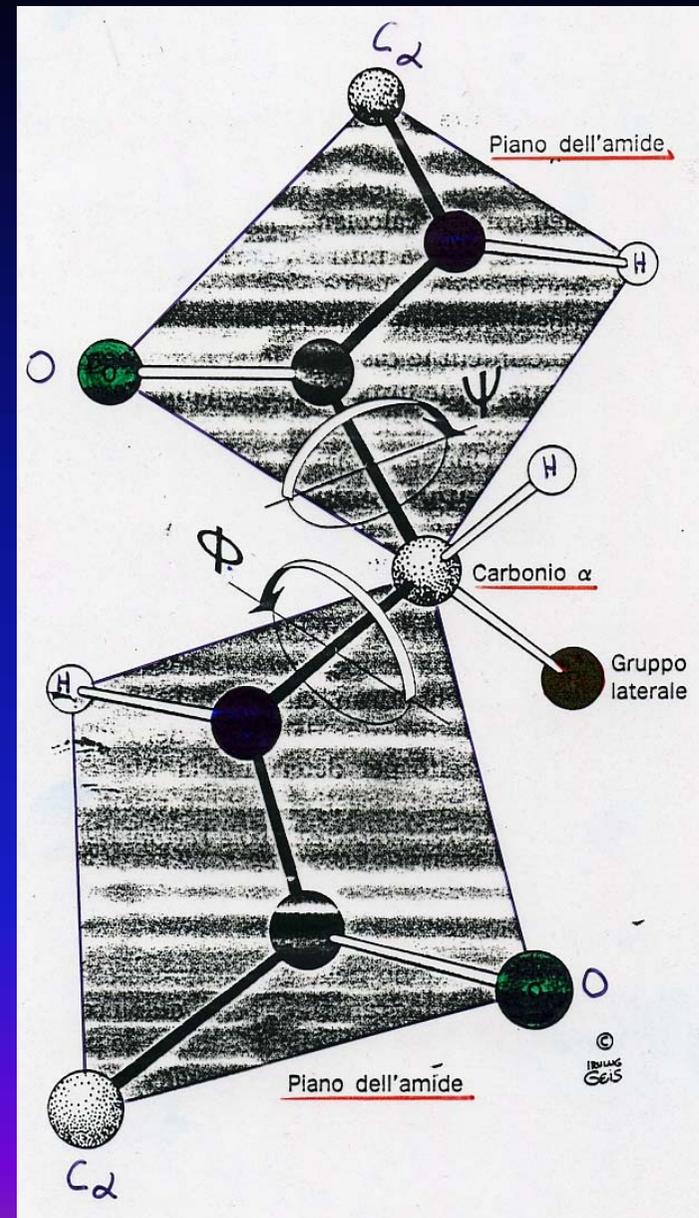


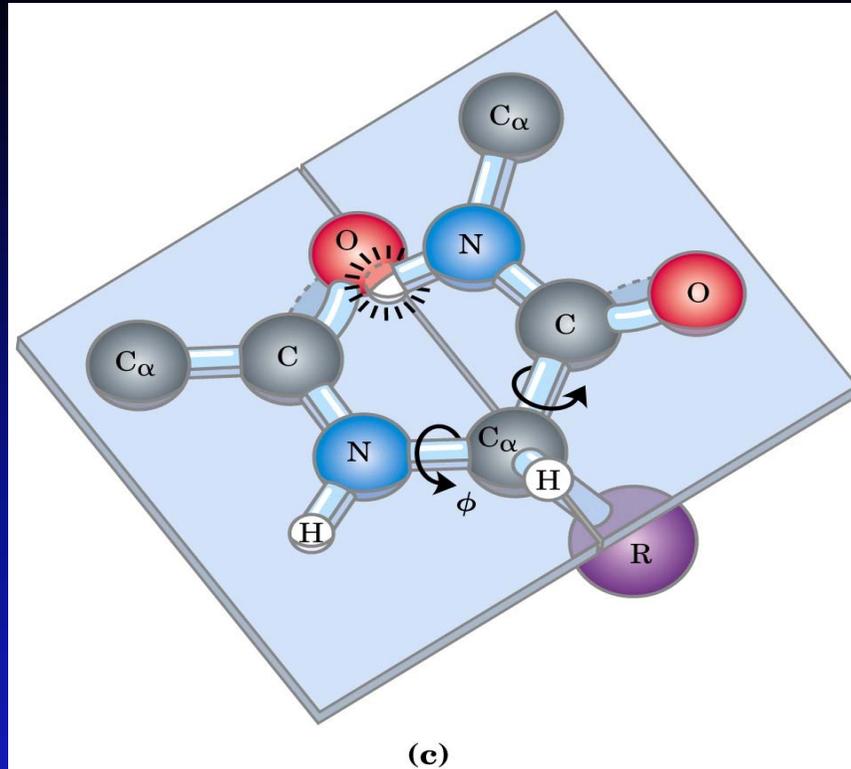
- $\phi$  (FI) = ANGOLO DI ROTAZIONE INTORNO AL LEGAME  $C_{\alpha}-N$
- $\psi$  (PSI) = ANGOLO DI ROTAZIONE INTORNO AL LEGAME  $C_{\alpha}-C$

# GLI ANGOLI $\phi$ (FI) E $\psi$ (PSI) DETERMINANO LA STRUTTURA SECONDARIA



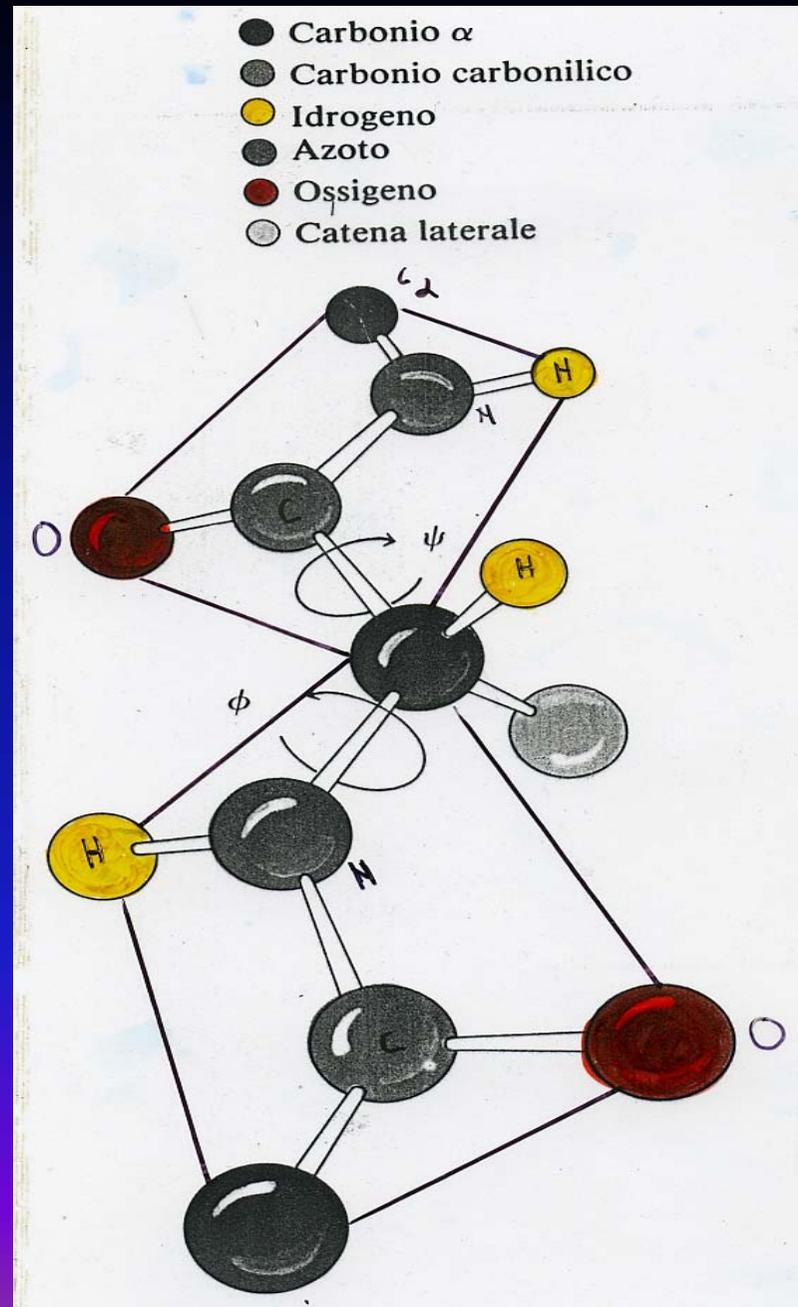
# GLI ANGOLI DI TORSIONE DELLO SCHELETRO POLIPEPTIDICO





- PER CONVENZIONE GLI ANGOLI  $\phi$  (fi) E  $\psi$  (psi) SONO DEFINITI PARI A  $0^\circ$ , QUANDO I DUE LEGAMI PEPTIDICI CHE FIANCHEGGIANO UN ATOMO DI  $C_\alpha$  SONO SULLO **STESSO PIANO**.
- QUESTA **CONFORMAZIONE** E' **PROIBITA** DA SOVRAPPOSIZIONI STERICHE, QUINDI E' PURAMENTE TEORICA.

# GLI ANGOLI DI TORSIONE DELLO SCHELETRO POLIPEPTIDICO

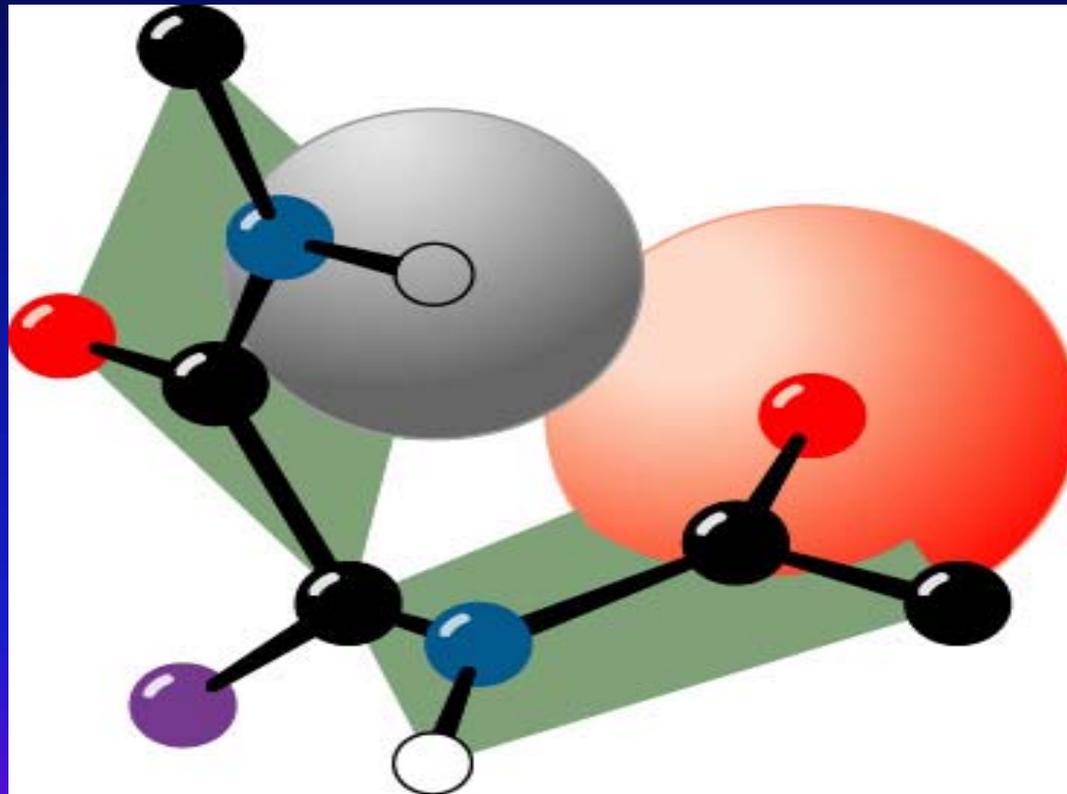


# LE INTERFERENZE STERICHE

LE CONFORMAZIONI STERICAMENTE IMPOSSIBILI HANNO LE DISTANZE INTERATOMICHE, TRA ATOMI NON DIRETTAMENTE IMPEGNATI IN LEGAMI FRA LORO, **INFERIORI** A QUELLE DELLE CORRISPONDENTI DISTANZE DI VAN DER WAALS.

<i>Tipo di contatto</i>	<i>Permesso (Å)</i>	<i>Fuori limite (Å)</i>
H···H	2,0	1,9
H···O	2,4	2,2
H···N	2,4	2,2
H···C	2,4	2,2
O···O	2,7	2,6
O···N	2,7	2,6
O···C	2,8	2,7
N···N	2,7	2,6
N···C	2,9	2,8
C···C	3,0	2,9
C···CH <sub>2</sub>	3,2	3,0
CH <sub>2</sub> ···CH <sub>2</sub>	3,2	3,0

## L'INTERFERENZA STERICA TRA L'OSSIGENO CARBONILICO E L'IDROGENO AMMIDICO DEL RESIDUO ADIACENTE

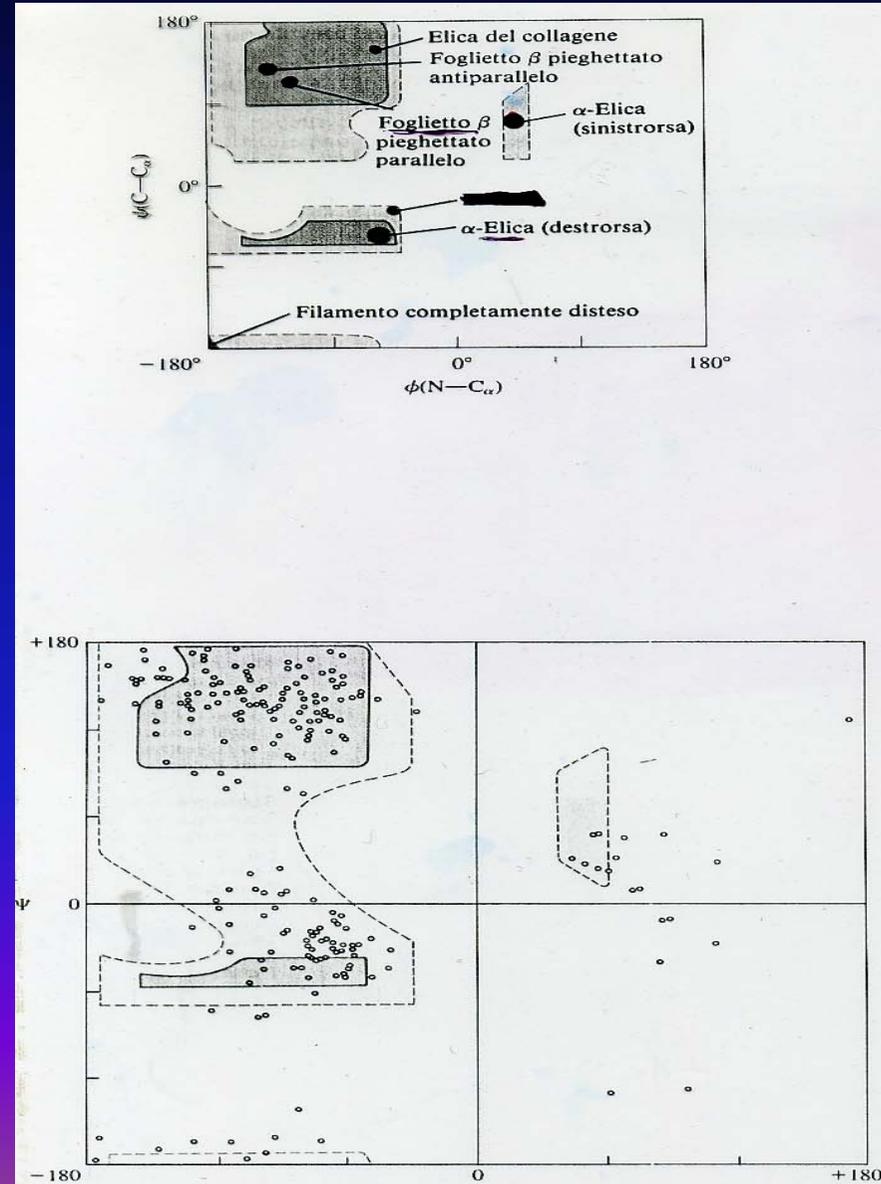


# IL GRAFICO DI RAMACHANDRAN

(INFLUENZA DEI GRUPPI LATERALI SULLA CONFORMAZIONE DEL POLIPEPTIDE)

- Il biochimico indiano Ramachandran ipotizzò che la conformazione di una catena polipeptidica potesse essere completamente descritta riportando i valori di  $\varphi$  (fi) e  $\psi$  (psi) per ciascun residuo amminoacidico, in un grafico bidimensionale.

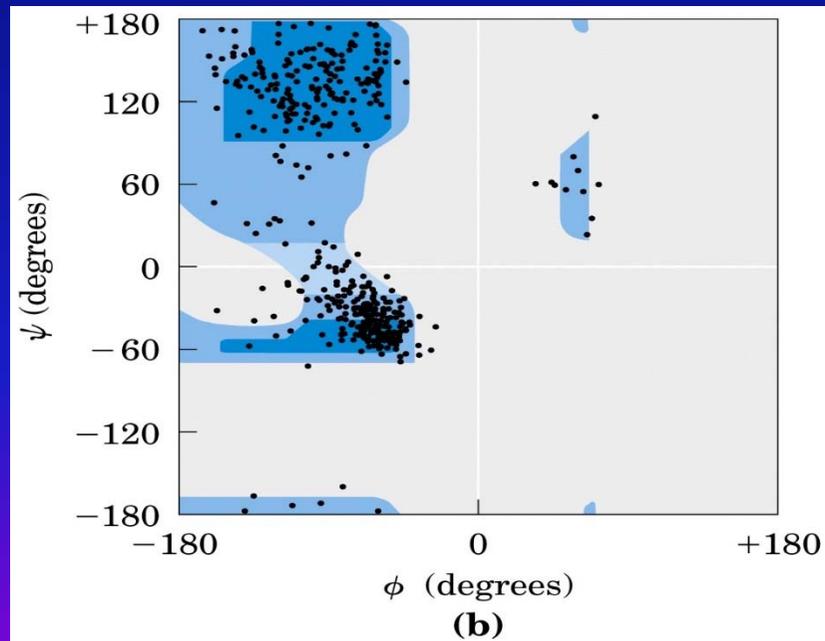
- $\Psi$  psi (C-Ca)
- $\Phi$  fi (N-Ca)



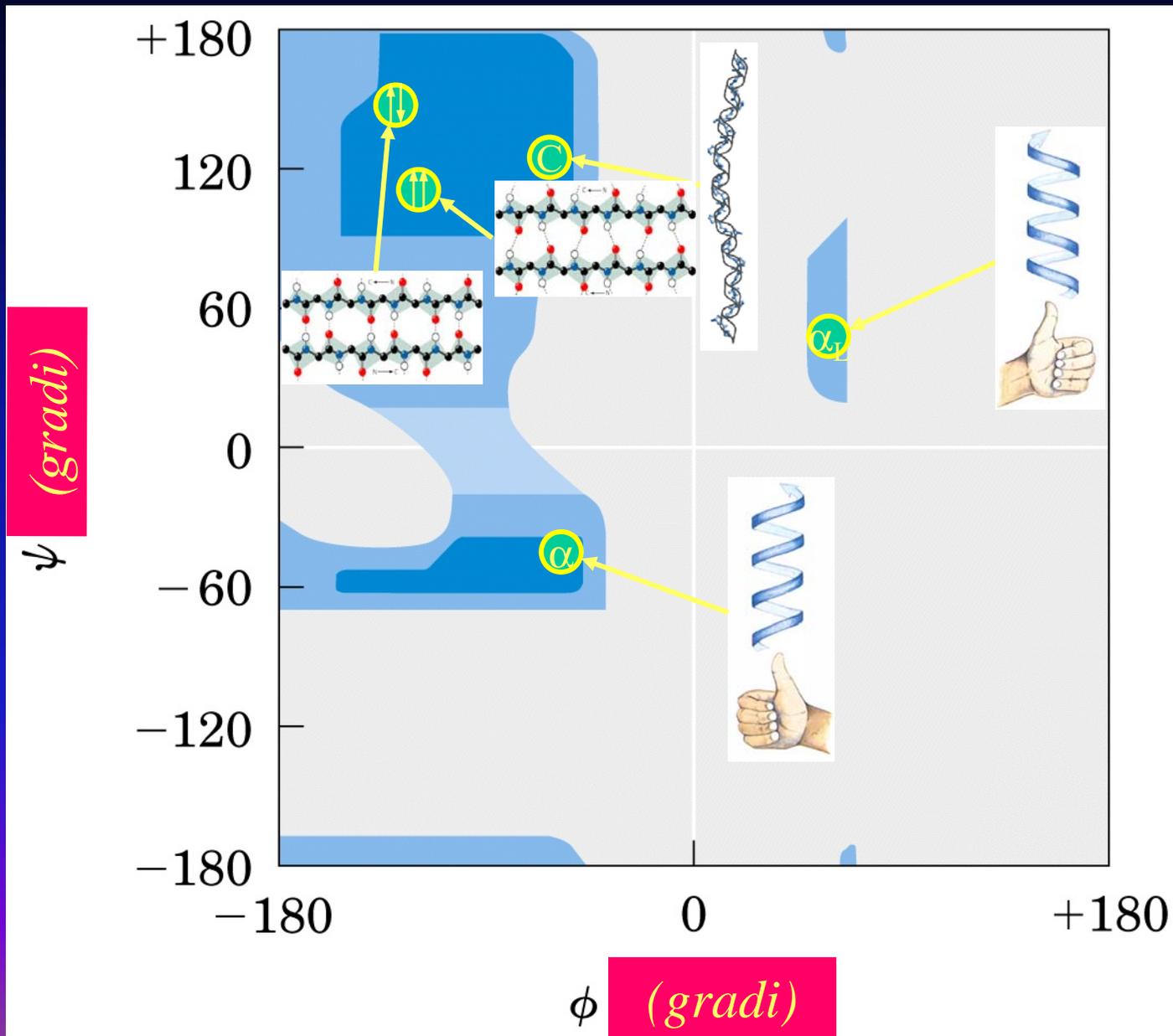
# IL GRAFICO DI RAMACHANDRAN PER L'ENZIMA PIRUVATO CHINASI

I valori degli angoli  $\phi$  e  $\psi$  per tutti gli amminoacidi (eccetto la glicina) si sovrappongono a quelli delle aree teoricamente permesse.

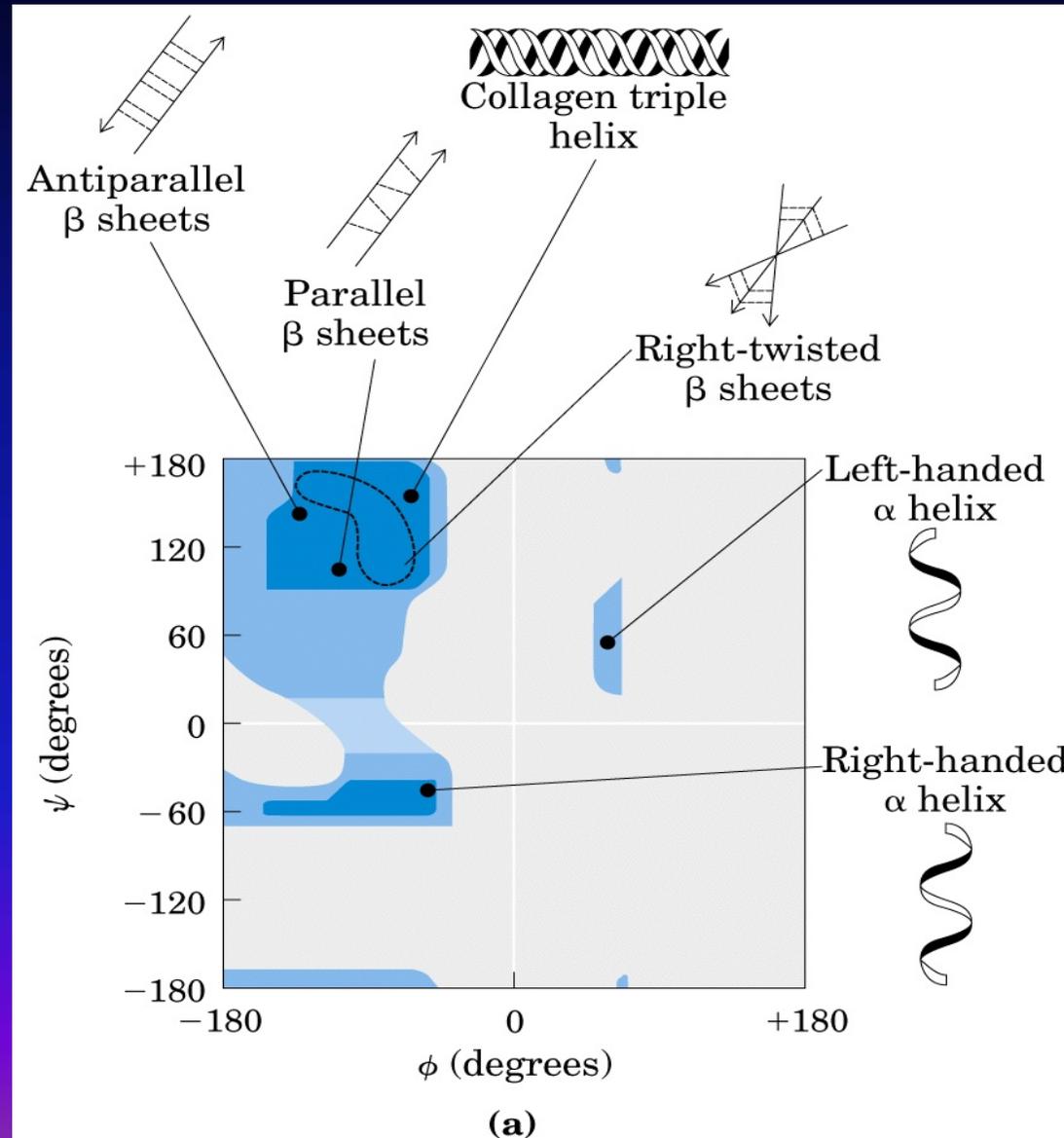
I residui di **glicina**, piccoli, ricadono spesso al di fuori delle zone aspettate (blu).



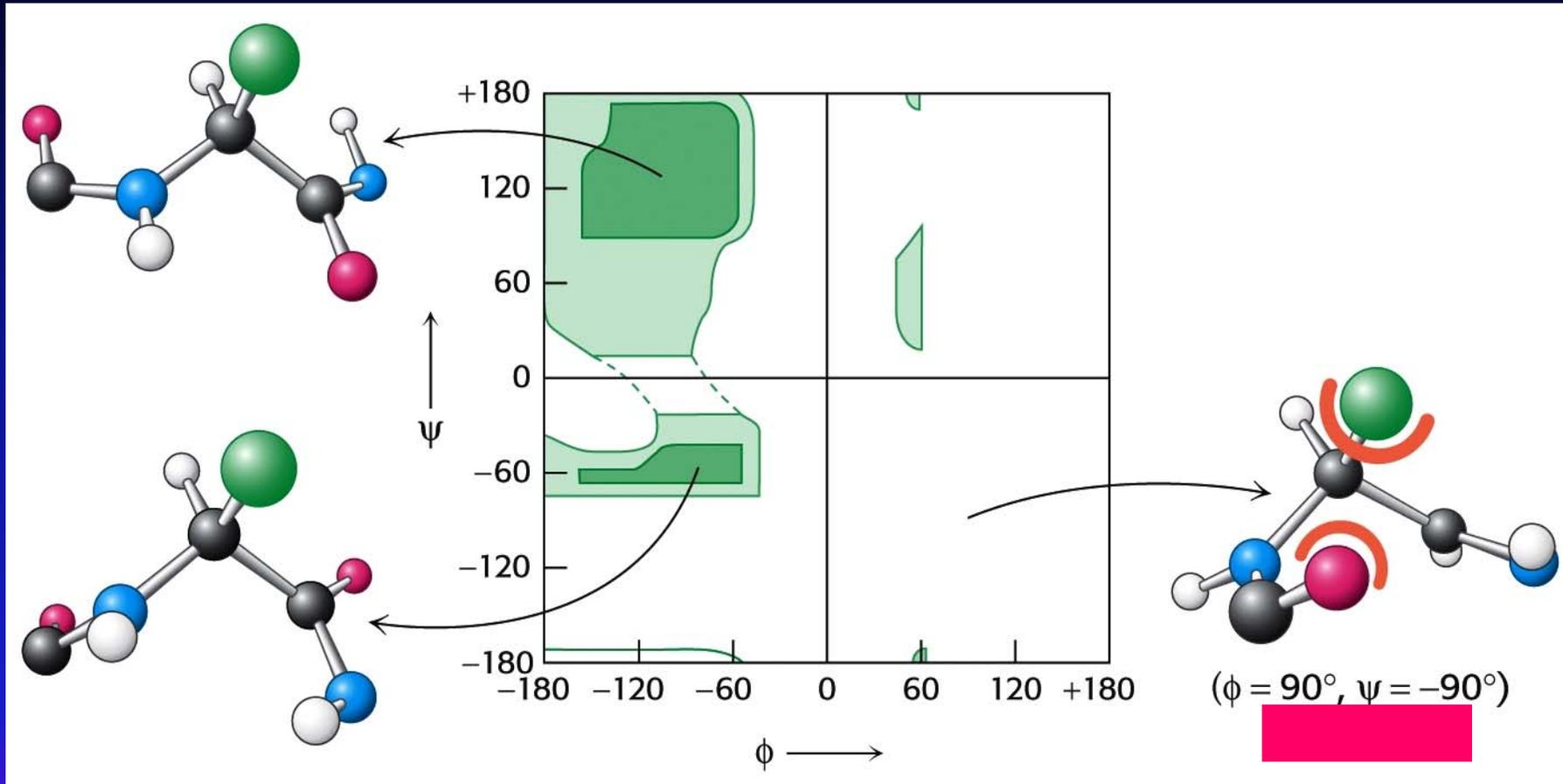
# LA STRUTTURA SECONDARIA



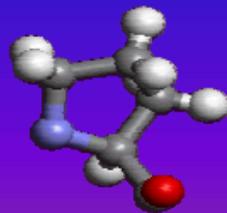
# IL GRAFICO DI RAMACHANDRAN



# IL GRAFICO DI RAMACHANDRAN

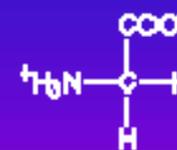
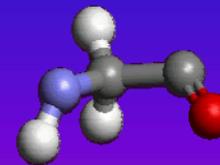


**Eccezioni:**



**Pro**

$-35^\circ < \phi < -85^\circ$



**Gly**

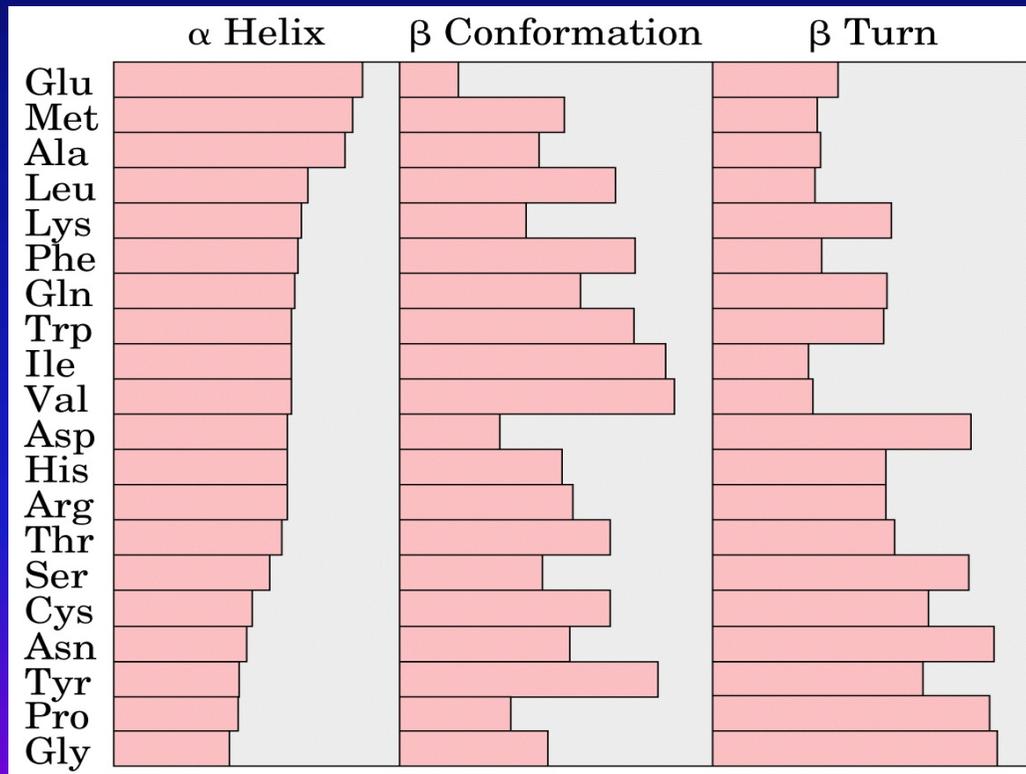
Minori limitazioni

# IL GRAFICO DI RAMACHANDRAN

In conclusione,

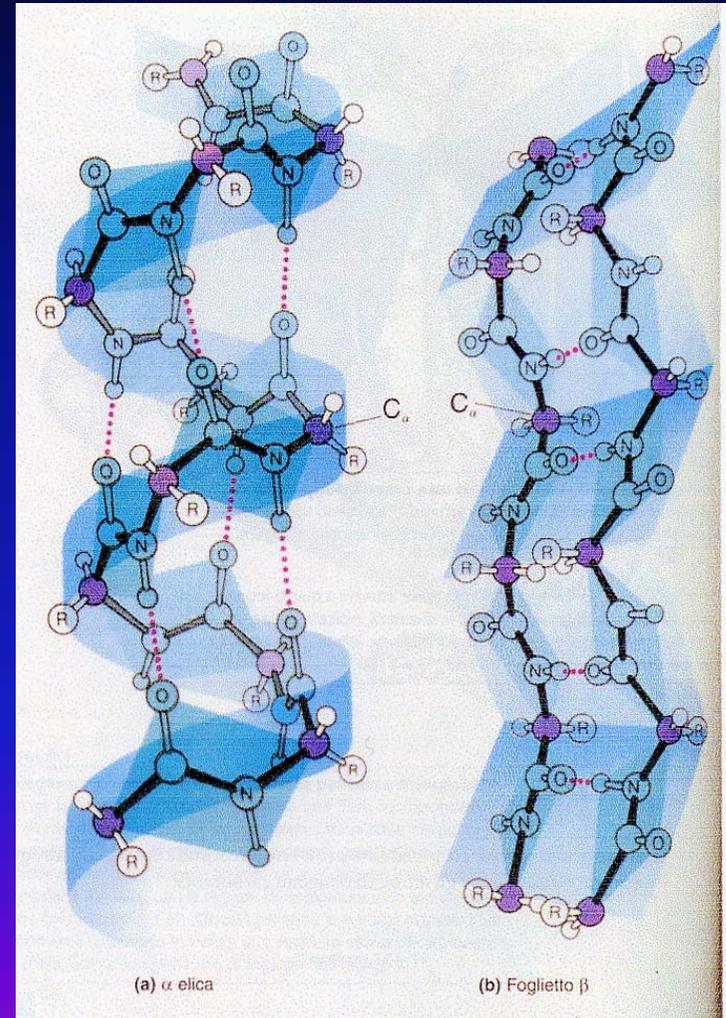
indipendentemente dal tipo di proteina, i valori degli angoli  $\phi$  e  $\psi$  di **tutti** gli amminoacidi tendono ad occupare le aree del grafico **più stabili**, nelle quali le distanze interatomiche tra atomi non direttamente impegnati in legami fra loro siano **superiori** ai rispettivi raggi atomici, così da **non** creare interferenze steriche.

# LE PROBABILITÀ RELATIVE DELLA PRESENZA DI UN DATO AMMINOACIDO NEI TRE TIPI PIÙ COMUNI DI STRUTTURA SECONDARIA



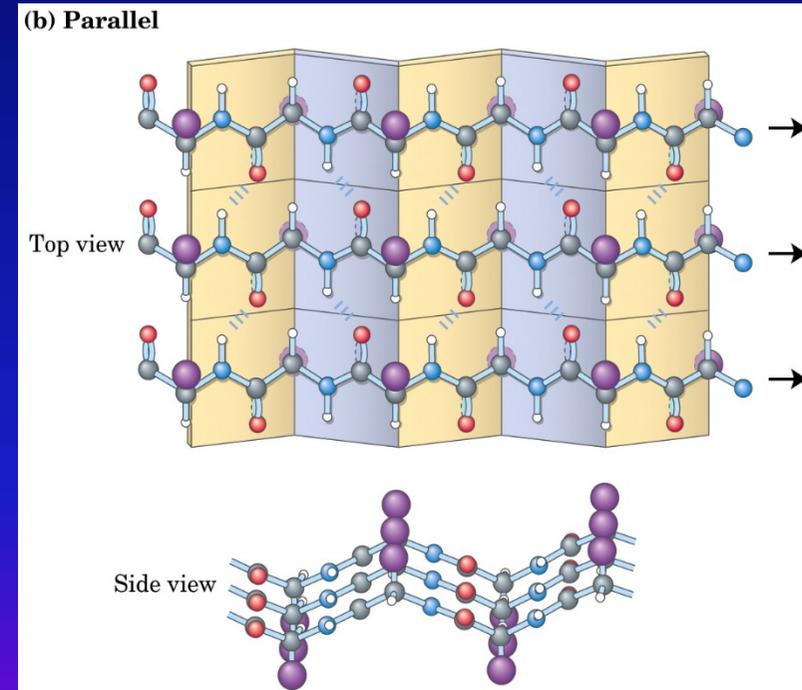
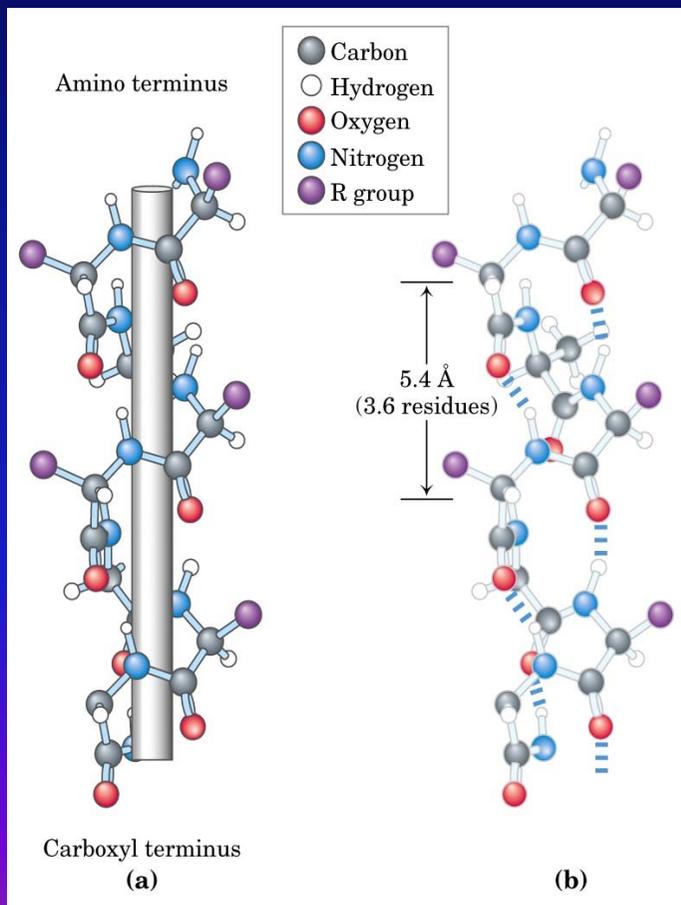
# LA STRUTTURA SECONDARIA

- La lunghezza e gli angoli di legame devono essere distorti il meno possibile,
- due atomi, non impegnati in legami fra loro, non devono avvicinarsi più di quanto sia loro consentito dai rispettivi raggi di Van Der Waals,
- il gruppo ammidico deve rimanere planare e nella configurazione trans,
- le conformazioni favorite sono quelle in grado di permettere la formazione del maggior numero di legami idrogeno;
- si rileva che
- **l' $\alpha$  elica** ed il **foglietto  $\beta$**  sono le strutture secondarie più comuni nelle proteine.



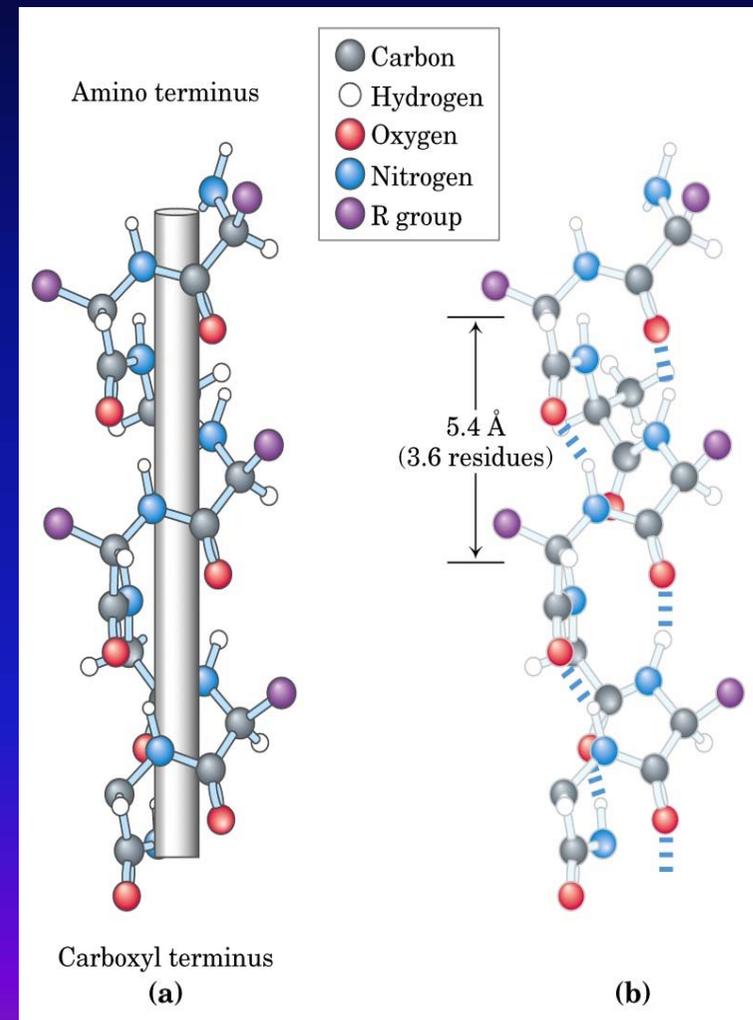
# L' $\alpha$ ELICA ED IL FOGLIETTO $\beta$

I legami idrogeno sono localizzati entro una singola catena nell' $\alpha$  elica, tra catene adiacenti nel foglietto  $\beta$ .

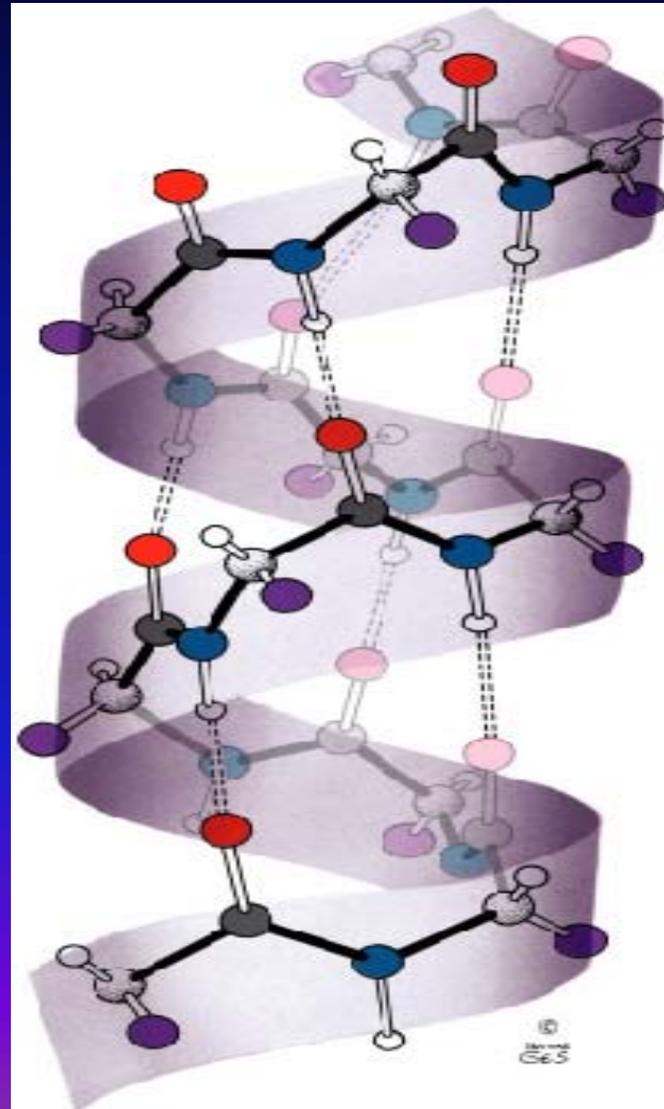


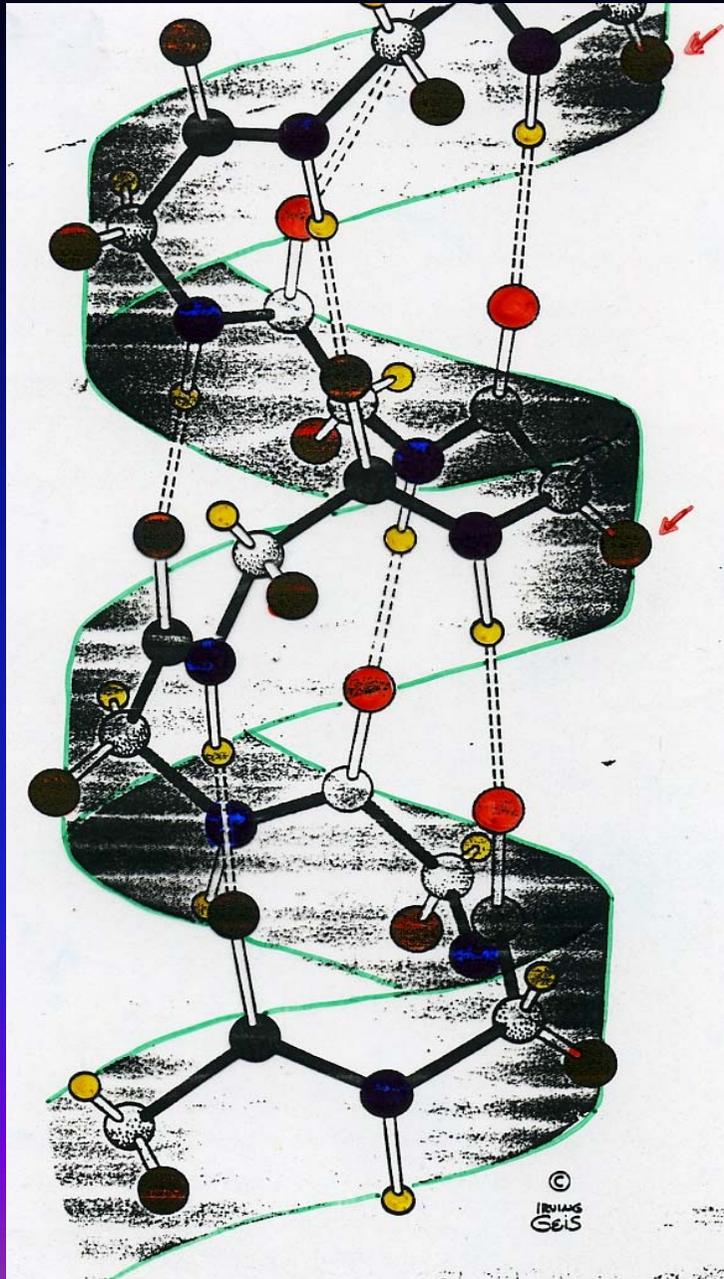
# L' $\alpha$ ELICA

- Lo scheletro è strettamente arrotolato intorno all'asse longitudinale.
- Le catene laterali sporgono verso l'esterno dello scheletro.
- La periodicità (distanza tra due posizioni equivalenti) è di 0.54 nm.
- Angoli:  $\psi$  va da  $-45^\circ$  a  $-50^\circ$ ;
- $\varphi$  è di circa  $-60^\circ$ .
- Essa è predominante nell' $\alpha$ -cheratina e nelle proteine globulari 1/4 dei residui è in  $\alpha$  elica.



# L' $\alpha$ ELICA

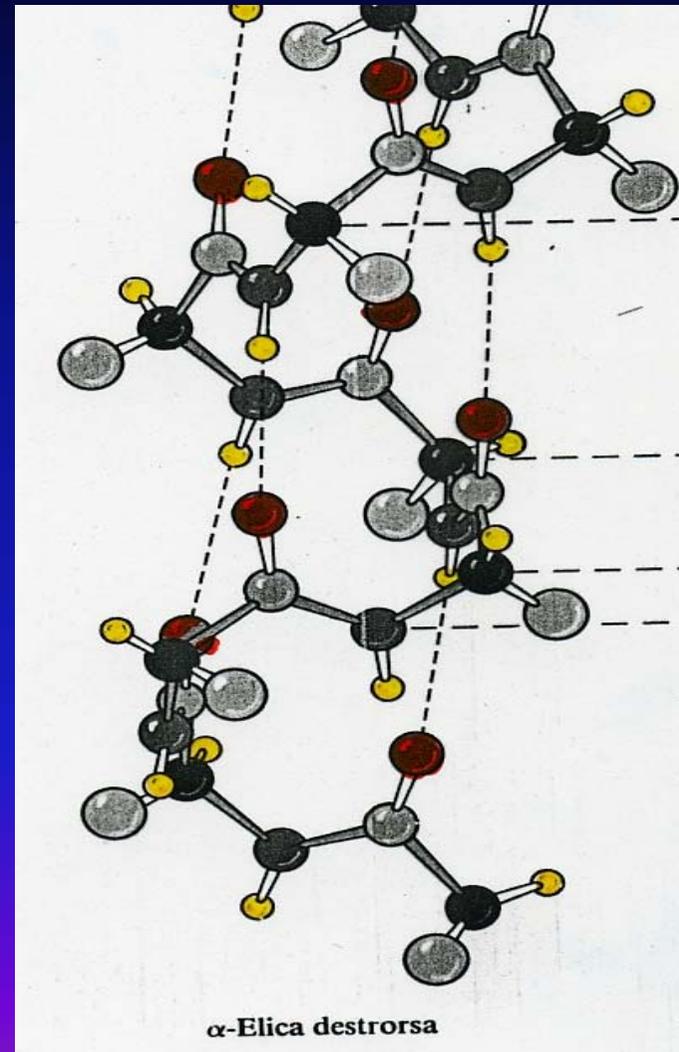
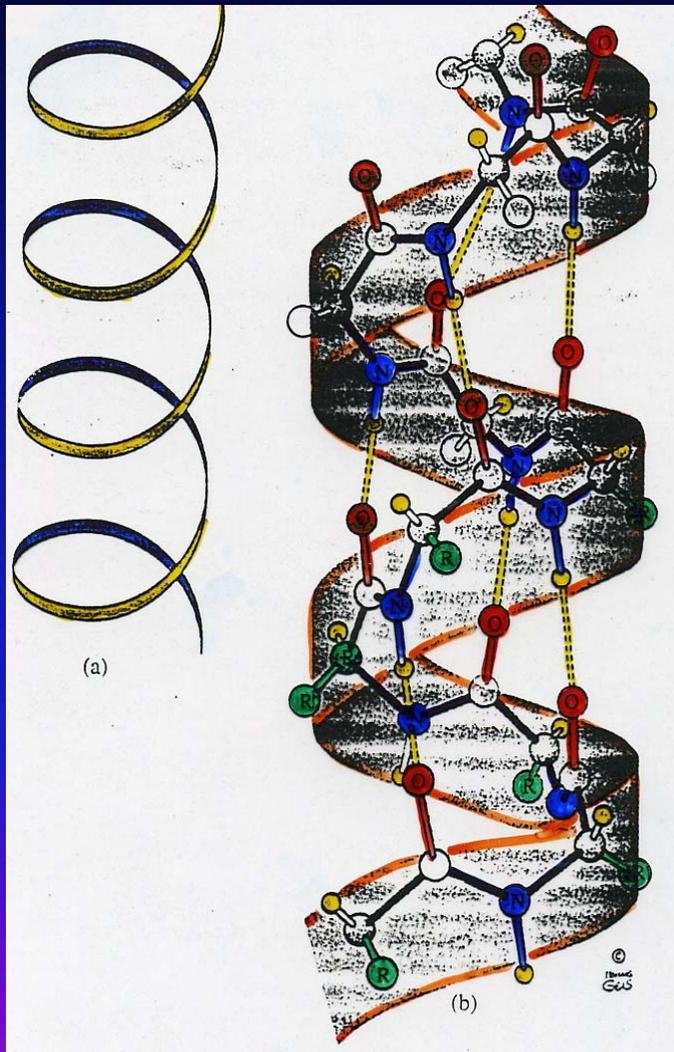




## L' $\alpha$ ELICA

- I legami idrogeno si formano tra l'**idrogeno** legato all'azoto elettropositivo e l'**ossigeno carbonilico** elettronegativo del **quarto** residuo amminoacidico successivo.

# L'α ELICA

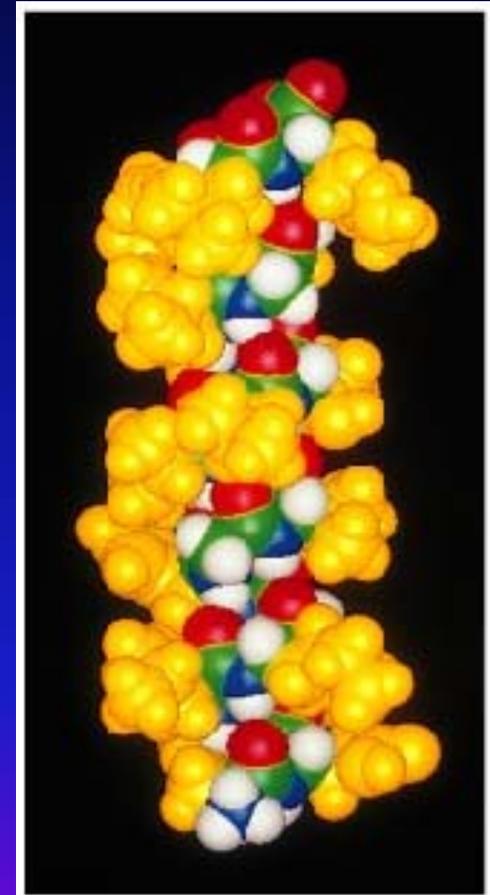


# L' $\alpha$ ELICA

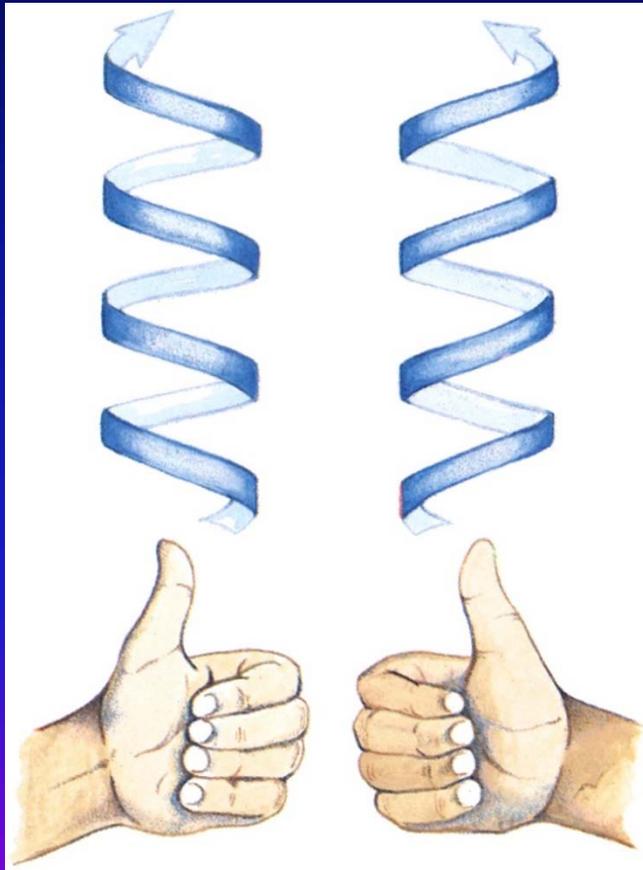
La catena è stabilizzata dai legami idrogeno,

essa si può formare con gli amminoacidi (tutti) nella forma L-, oppure (tutti) nella forma D-,

gli L- amminoacidi possono formare eliche sia destrorse sia sinistrorse.



# L' $\alpha$ ELICA



- L' $\alpha$  elica è destrorsa ed è l'unica riscontrata nelle proteine naturali.
- Il suo passo (la distanza fra due posizioni equivalenti) è di 0.54 nm.
- Ogni giro dell'elica comprende 3.6 residui amminoacidici (in forma L-).

# L' $\alpha$ ELICA

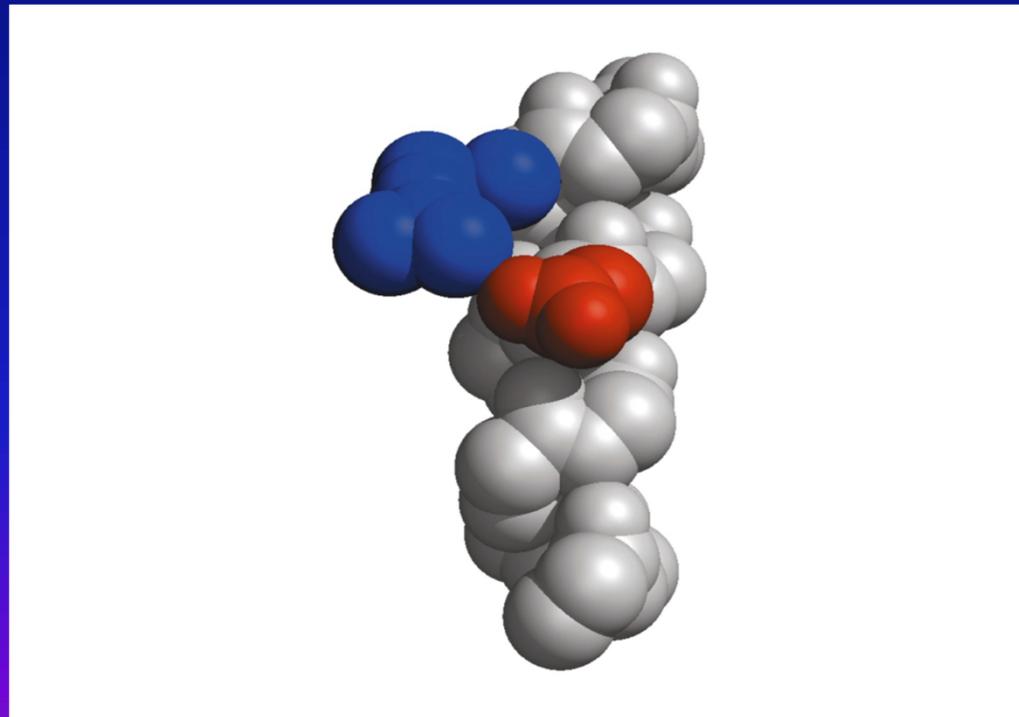
LA SEQUENZA AMMINOACIDICA  
MODIFICA LA SUA STABILITÀ,

ES. FORMA, DIMENSIONI, CARICA DELLA  
CATENA LATERALE.

# L' $\alpha$ ELICA

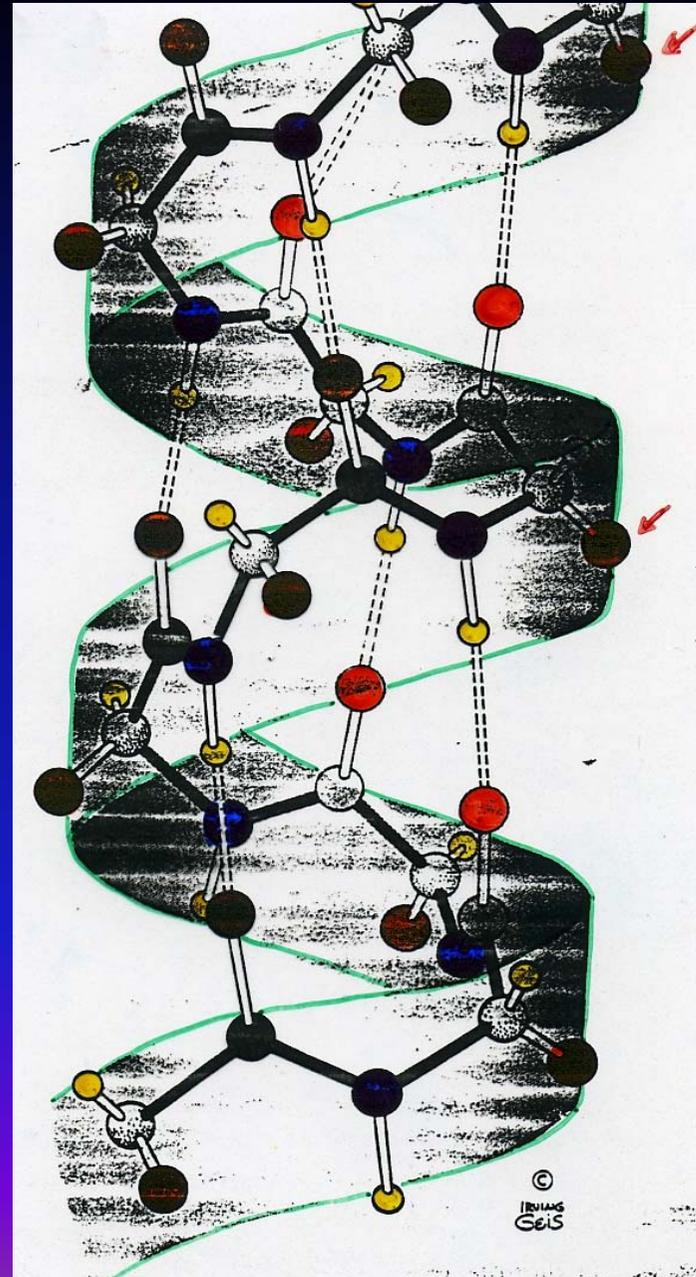
**FORMA E DIMENSIONI:** Asn, Ser, Thr e Leu tendono ad impedire la formazione dell' $\alpha$  elica, se vengono a trovarsi in stretta vicinanza nella catena;

**CARICA:** amminoacidi acidi e basici influenzano la stabilità della  $\alpha$  elica.



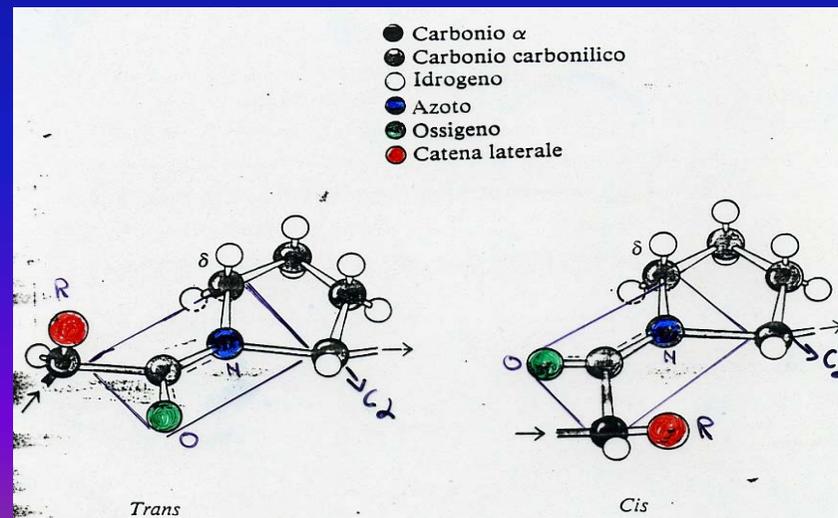
# L' $\alpha$ ELICA

- Due aminoacidi aromatici, distanziati di tre aminoacidi, possono **generare** un'interazione idrofobica.
- Due aminoacidi aventi catene laterali con le stesse cariche, distanziati di tre residui, **destabilizzano** l' $\alpha$ -elica.
- Due aminoacidi aventi cariche opposte e distanziati di tre residui **stabilizzano** l' $\alpha$ -elica.



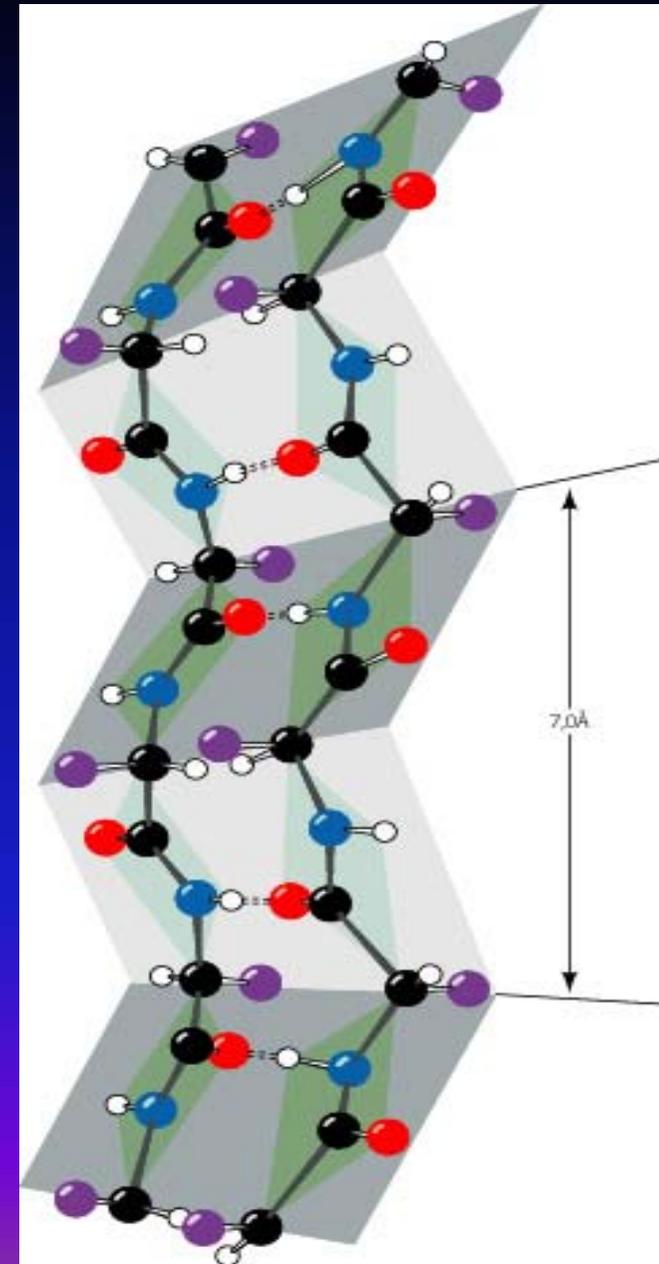
# LE RESTRIZIONI ALTERANTI LA STABILITÀ DI UNA $\alpha$ ELICA

1. La repulsione (o attrazione elettrostatica) tra residui amminoacidici adiacenti con gruppi R carichi,
2. la dimensione dei gruppi R adiacenti,
3. l'interazione tra catene laterali spaziate da 3 (o 4) residui,
4. la presenza di residui di prolina che introducono un "nodo" nella catena.

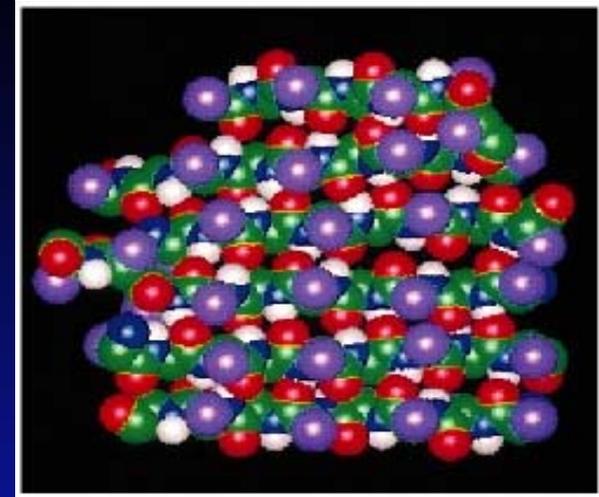


# LA STRUTTURA $\beta$

1. Lo scheletro della catena ha andamento a zig zag,
2. tutte le catene sono disposte una a fianco dell'altra (foglietto ripiegato),
3. i legami H si formano tra gruppi NH e CO di catene polipeptidiche diverse,
4. i gruppi R sporgono al di fuori della struttura a zig zag, alternativamente, da una parte o dall'altra.



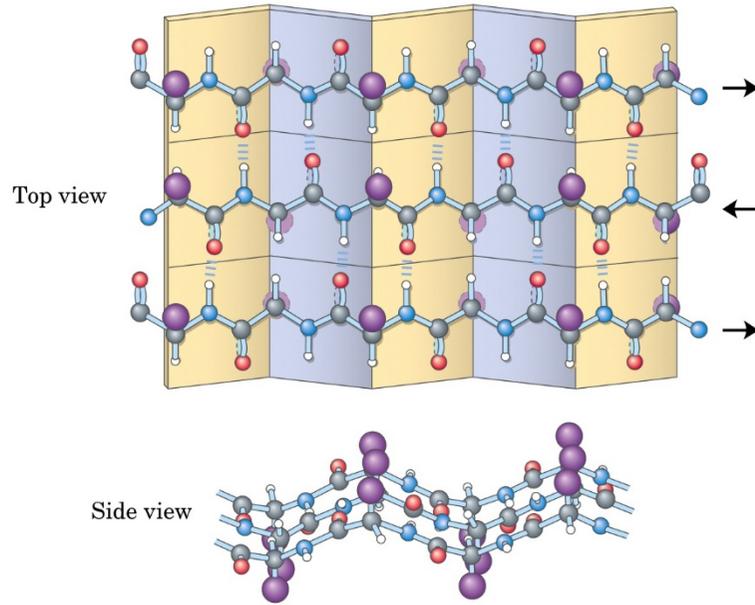
# LA STRUTTURA $\beta$



5. Le catene adiacenti possono essere parallele oppure antiparallele,
6. quando due o più foglietti ripiegati sono strettamente vicini, i gruppi R devono essere relativamente piccoli,  
es.  $\beta$  cheratine (fibroina della seta e proteina della tela dei ragni) hanno un alto contenuto di *Gly* e *Ala*.

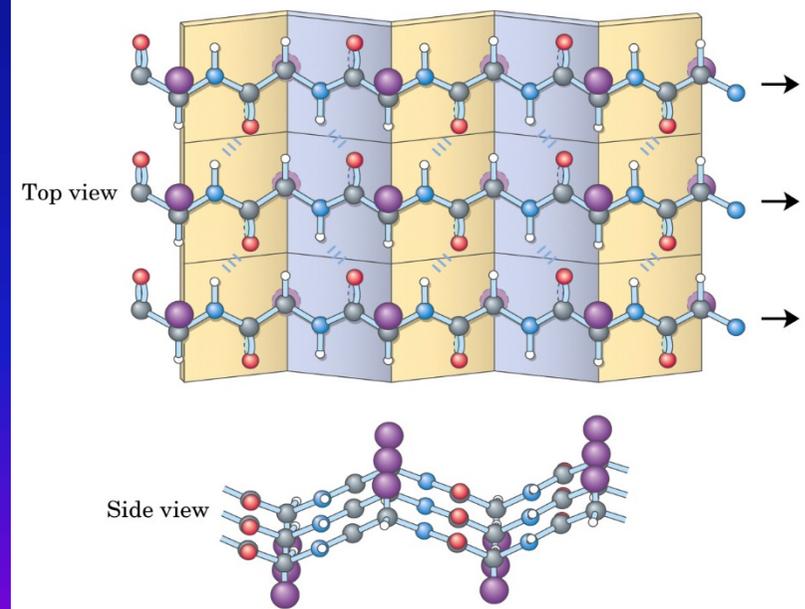
# LA CONFORMAZIONE $\beta$

(a) Antiparallelo



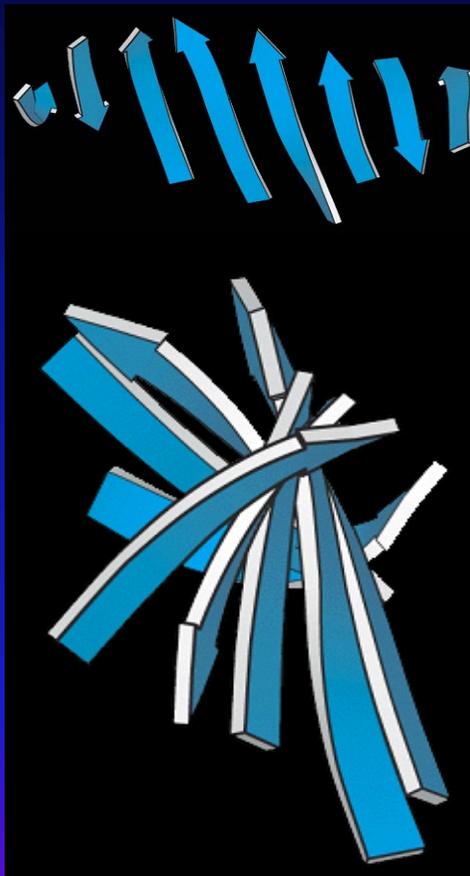
Queste illustrazioni rivelano che i gruppi R si estendono al di fuori del foglietto  $\beta$

(b) Parallelo



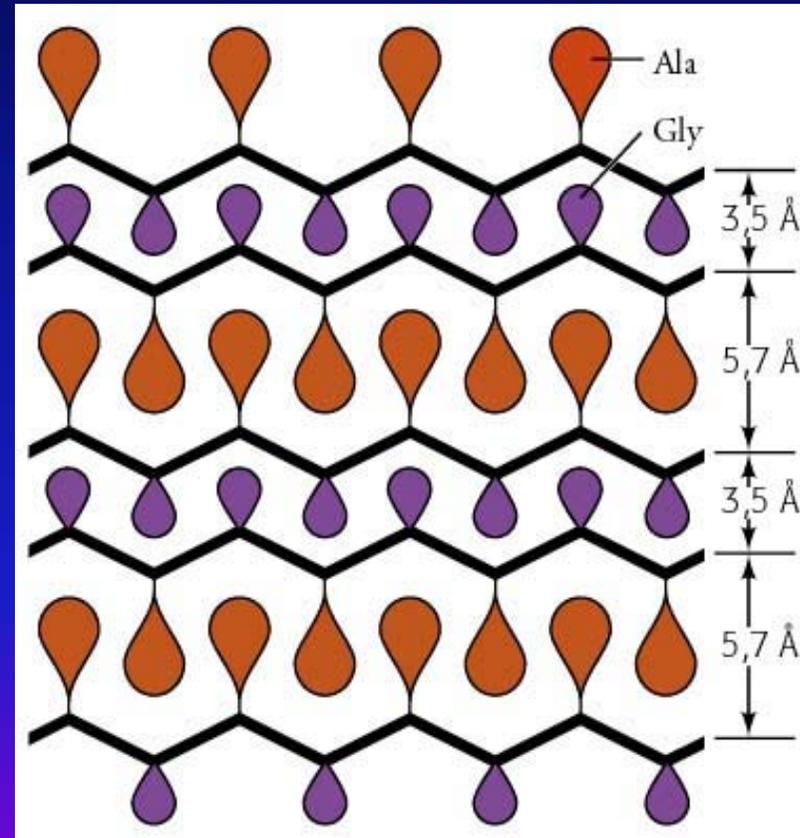
e dimostrano che il foglietto è determinato dai piani dei vari legami peptidici.

# LA CONFORMAZIONE $\beta$

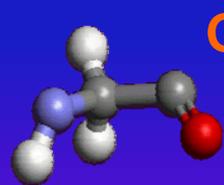
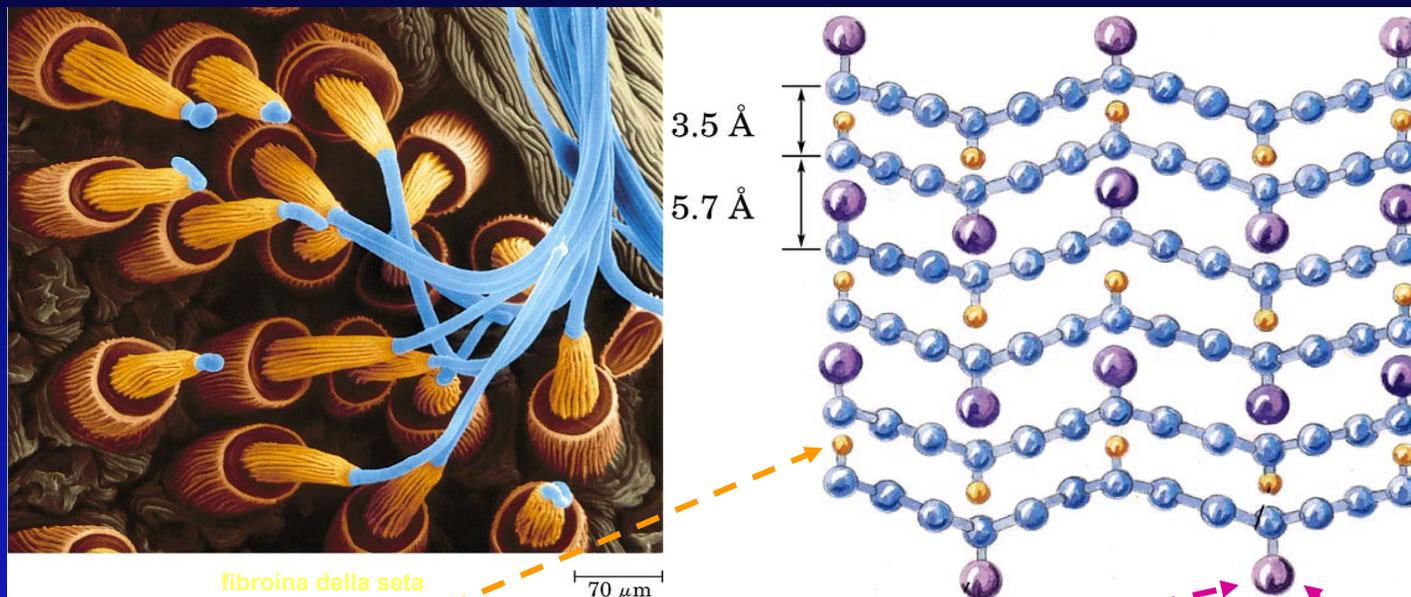


# LA STRUTTURA DEL FOGLIETTO $\beta$ DELLA FIBROINA DELLA SETA

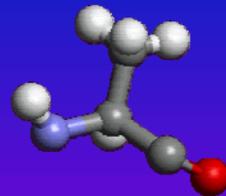
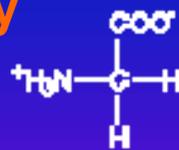
Le catene laterali dei residui di **Gly** e **Ala** (o **Ser**) sono disposte in modo alternato ai lati opposti della catena. In questo modo i gruppi R laterali di **Gly** (in viola) di una catena si adattano perfettamente a quelli della catena vicina; la stessa cosa accade per i gruppi R dei residui di **Ala** o **Ser** (in marrone).



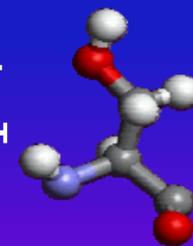
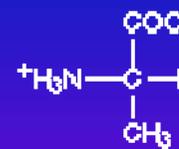
# LA FIBROINA DELLA SETA



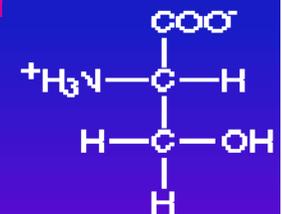
Gly



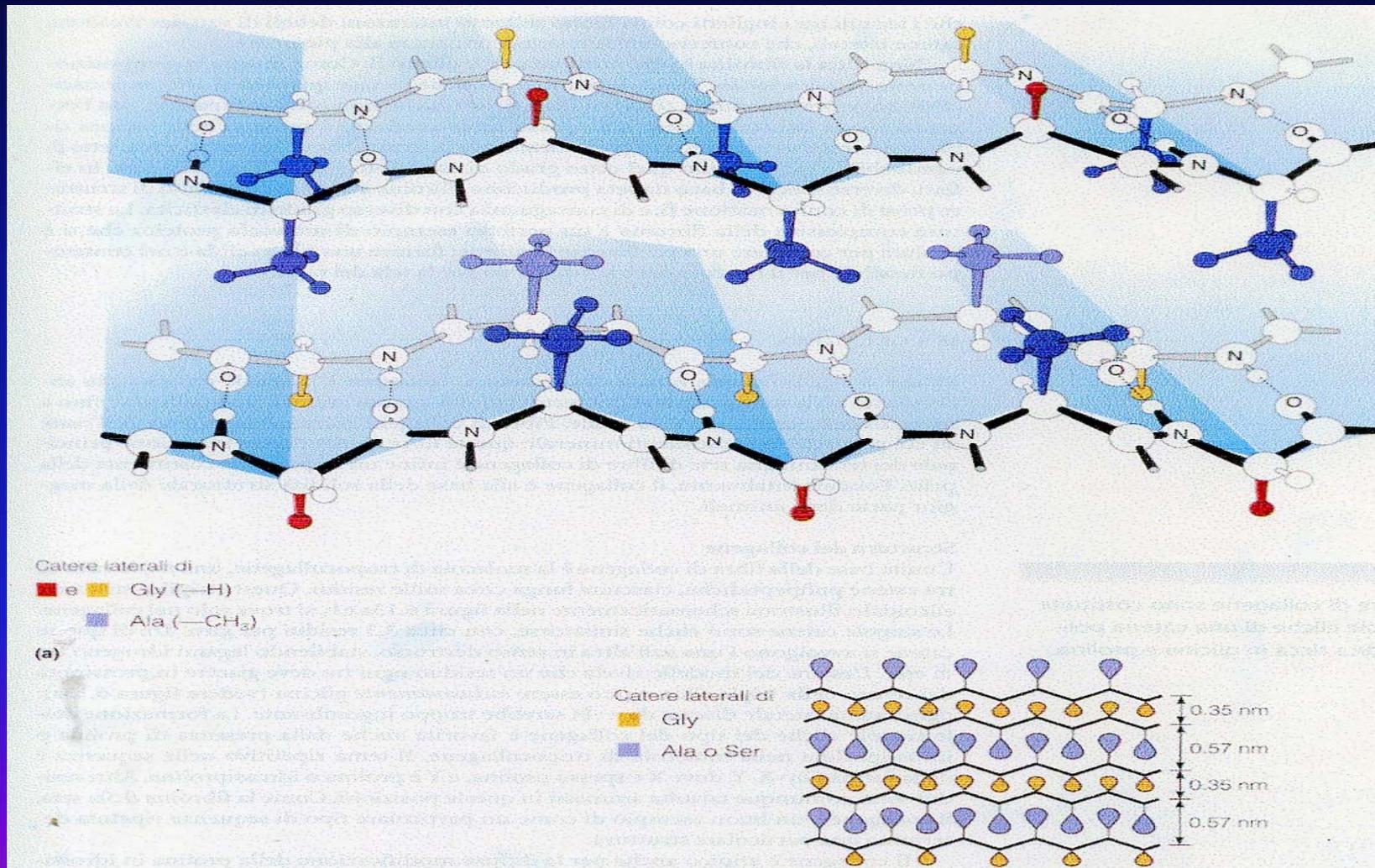
Ala



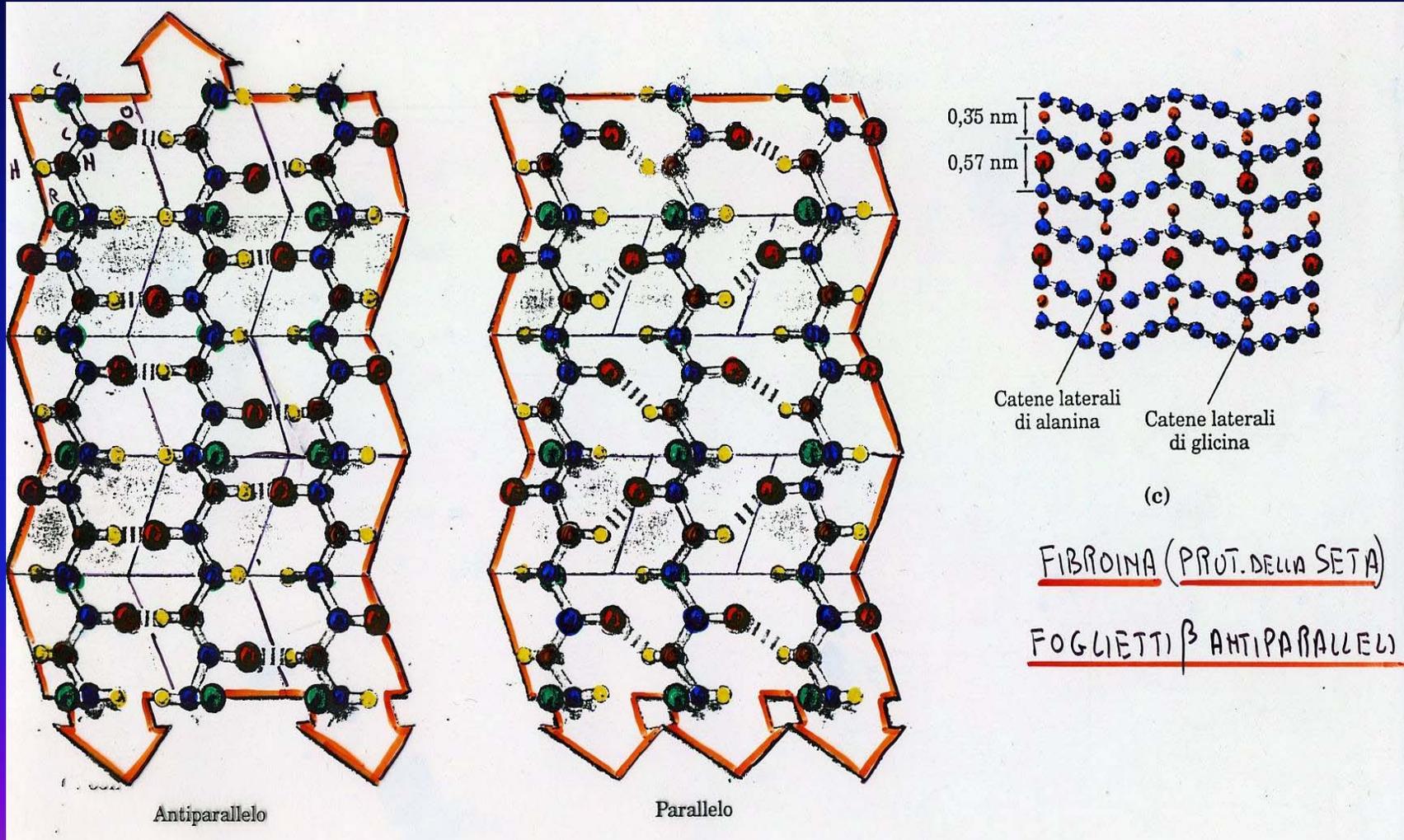
Ser



# LA STRUTTURA DELLA FIBROINA DELLA SETA

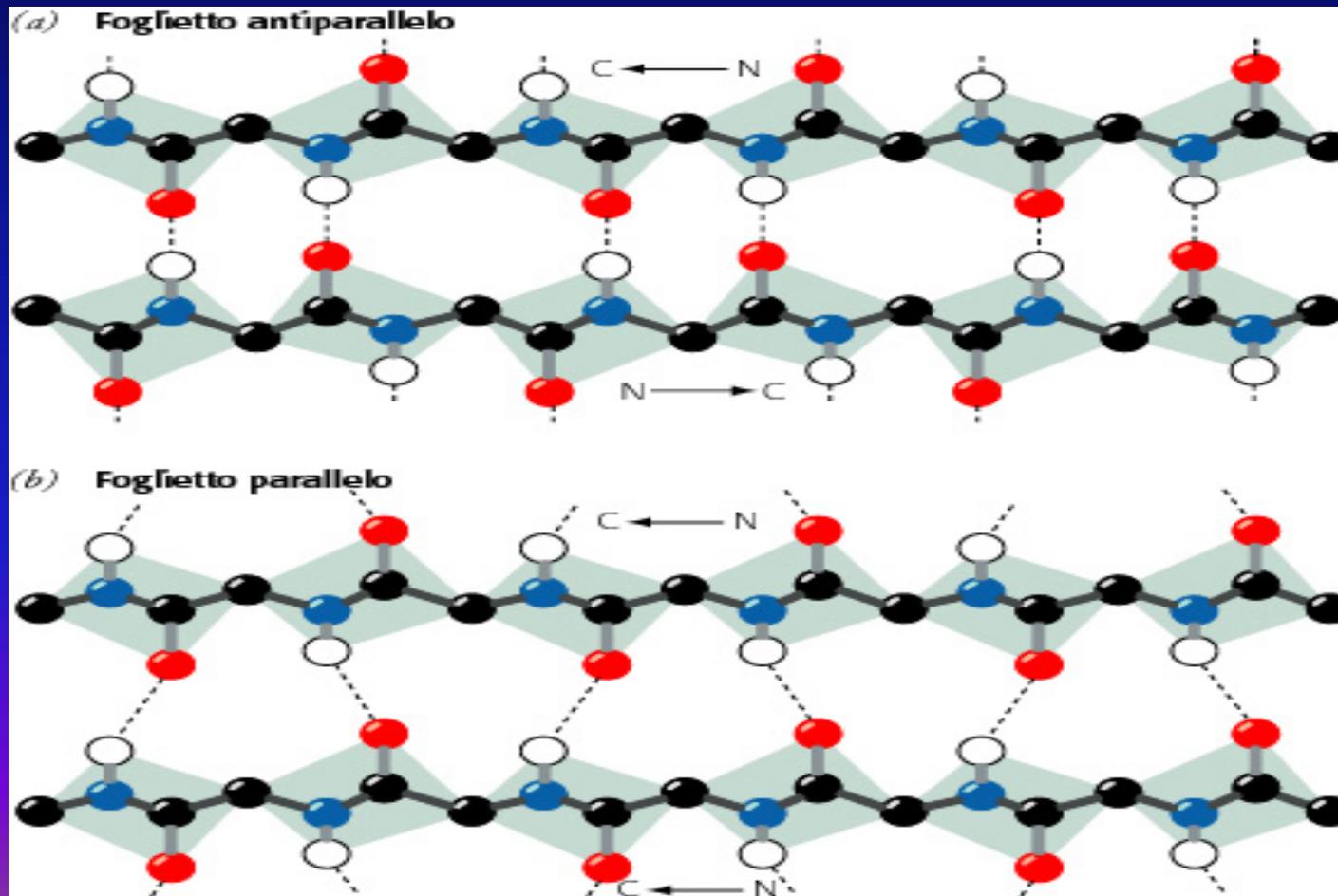


# LA CONFORMAZIONE $\beta$

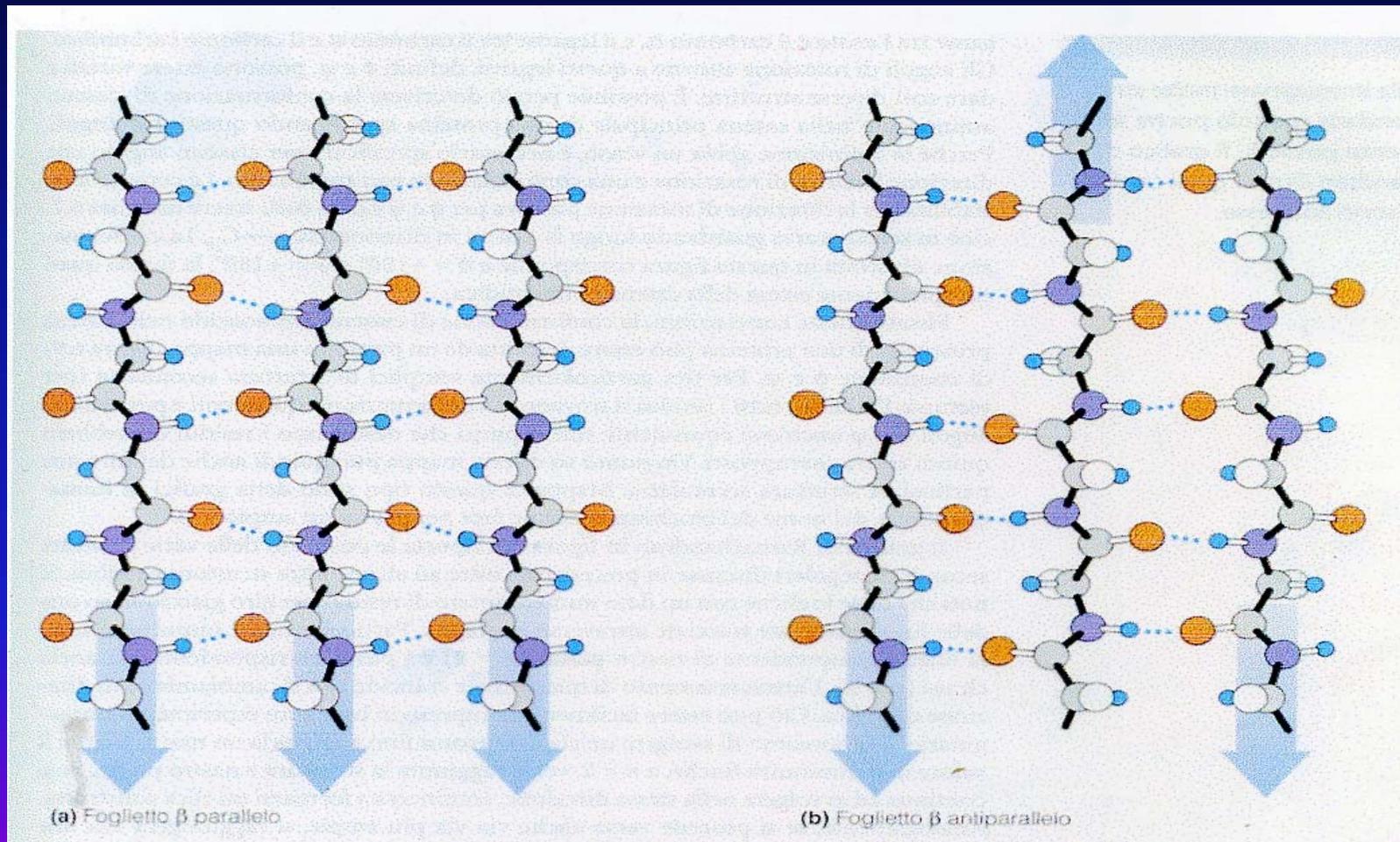


# LA CONFORMAZIONE $\beta$

I foglietti antiparalleli sono i più stabili, perché i legami idrogeno sono disposti perpendicolarmente all'asse delle catene.

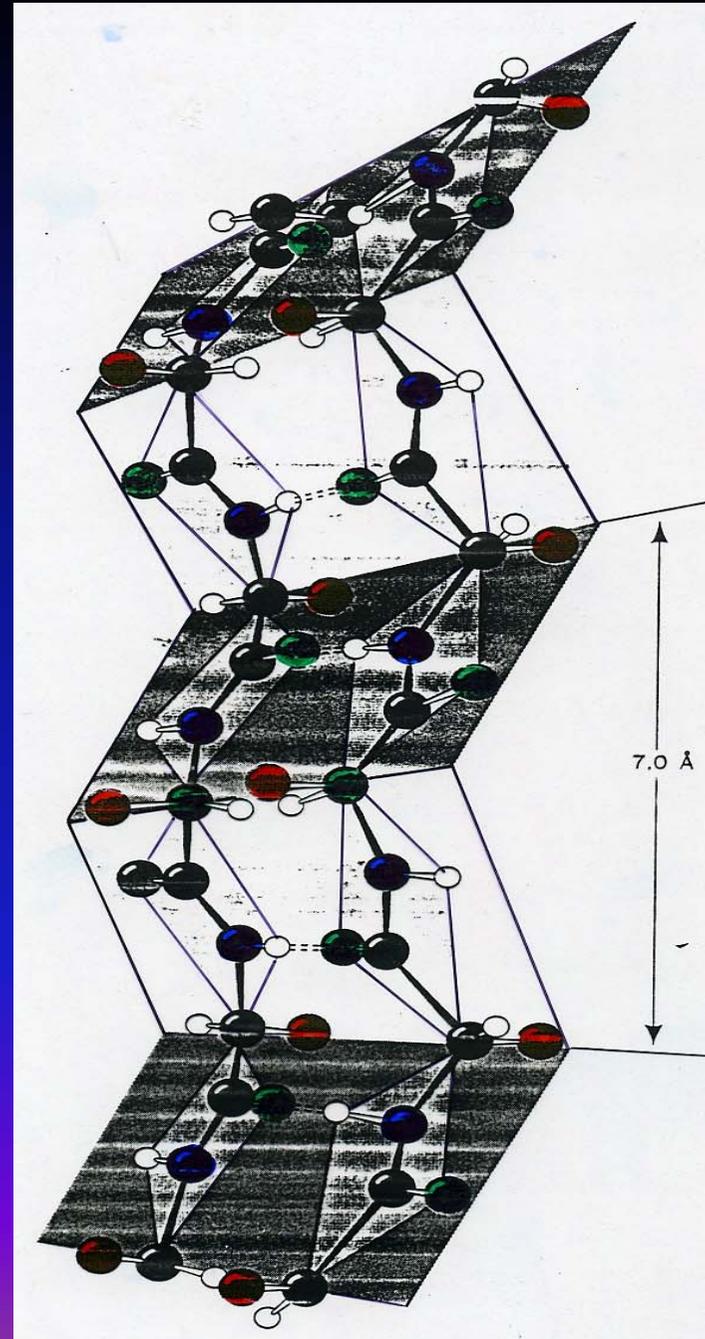


# LA CONFORMAZIONE $\beta$

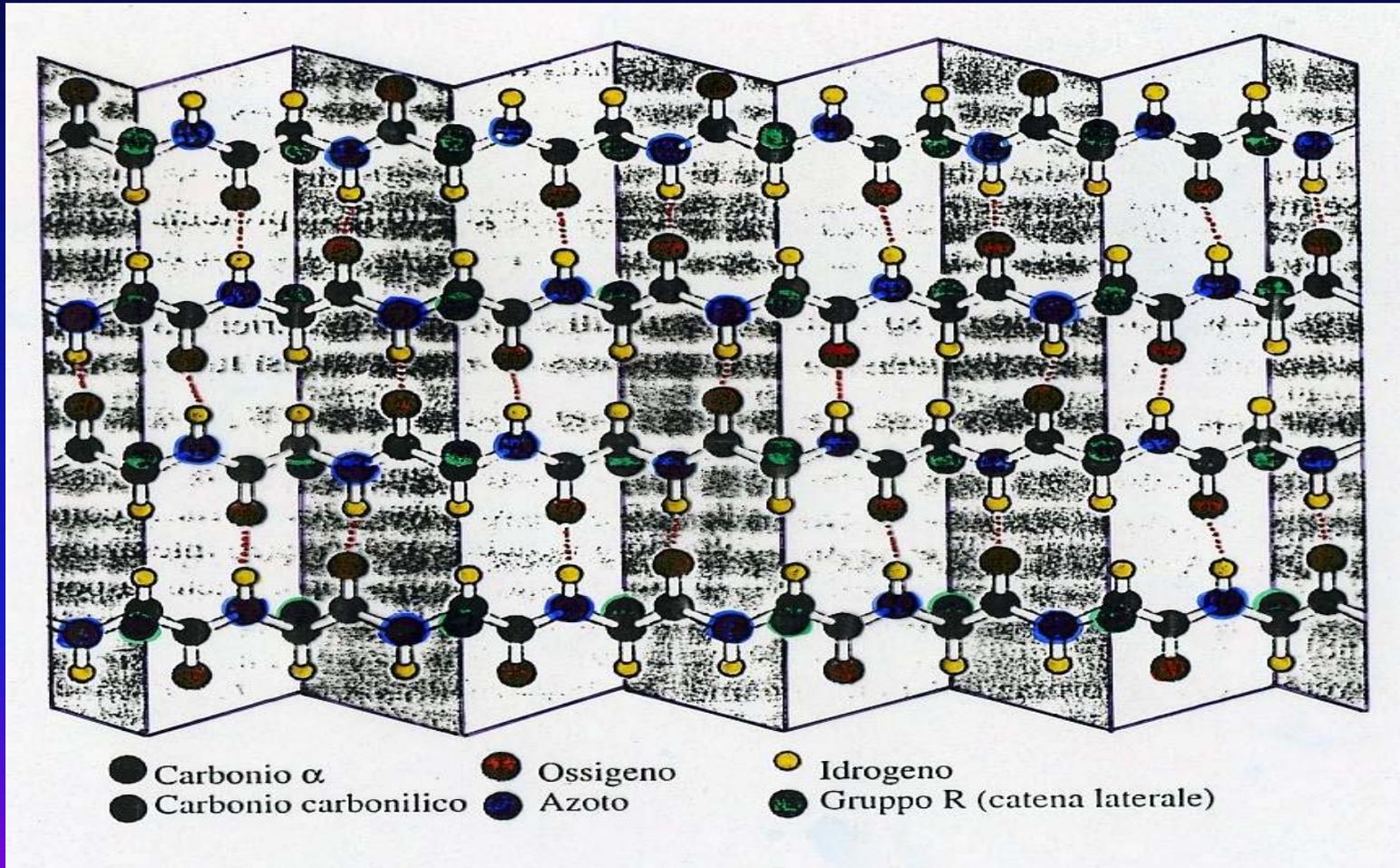


## LA CONFORMAZIONE $\beta$

I gruppi **R** delle catene polipeptidiche si estendono alternativamente ai lati opposti del foglietto.

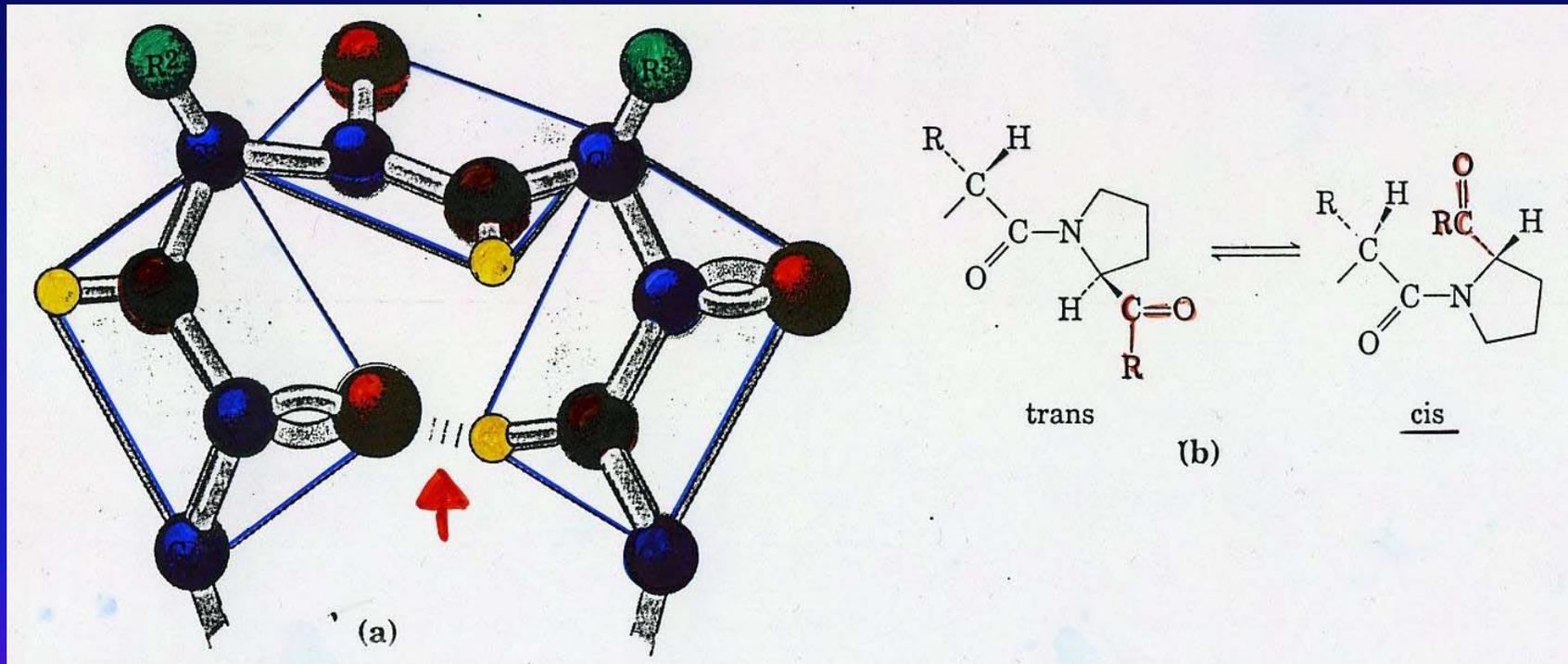


# LA CONFORMAZIONE $\beta$



# LA STRUTTURA DI UN RIPIEGAMENTO $\beta$ (INVERSIONE A U o A FORCINA)

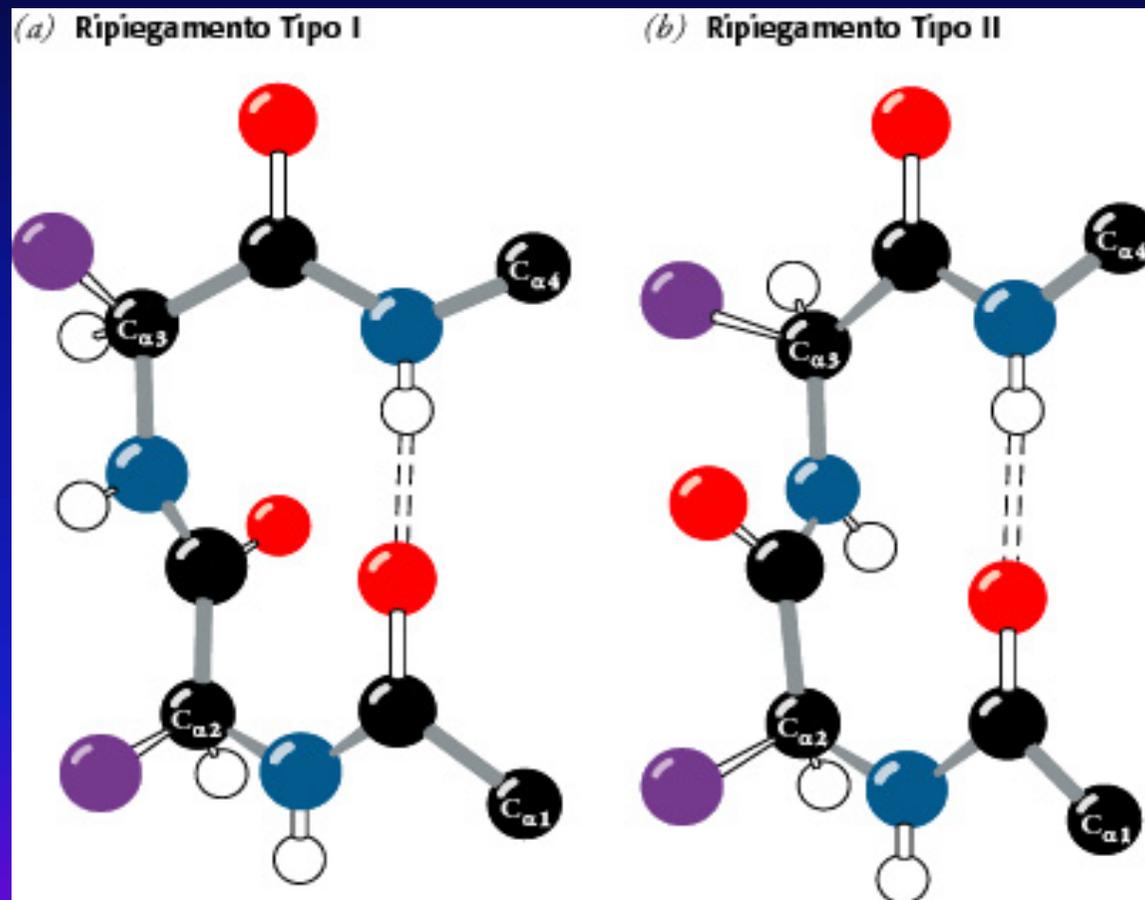
Questo permette di invertire la direzione delle catene polipeptidiche.



Si forma un legame idrogeno tra i gruppi peptidici del **primo** e del **quarto** residuo del ripiegamento;

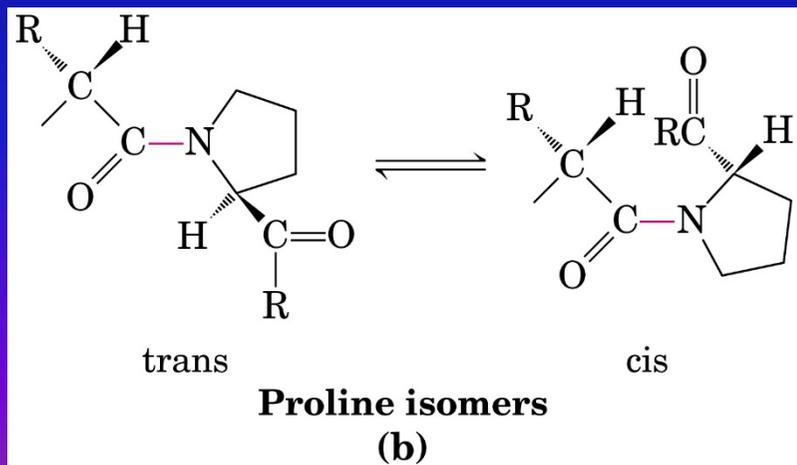
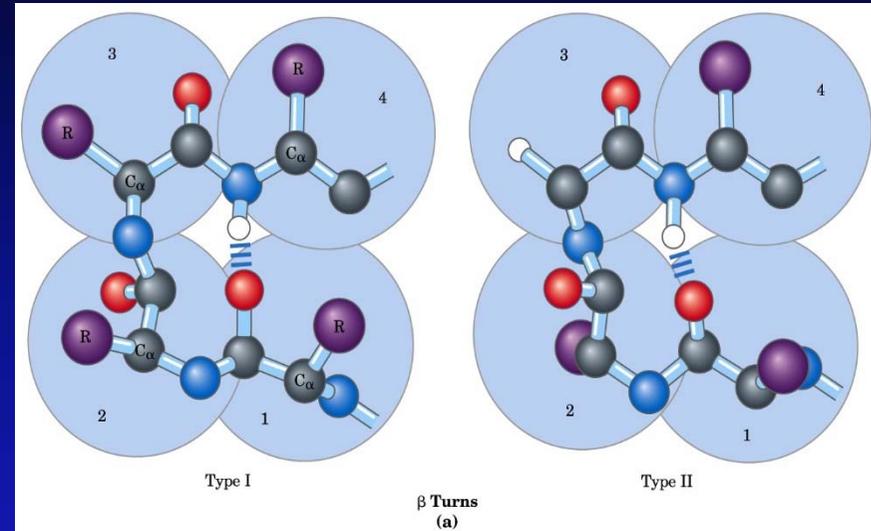
Il residuo **2** è spesso la **prolina**, il residuo **3** può essere la **glicina**.

# I RIPIEGAMENTI $\beta$



# I RIPIEGAMENTI $\beta$ (INVERSIONE A U O A FORCINA)

a) Il **tipo I** ha una frequenza nelle proteine circa doppia rispetto al **tipo II**. Il ripiegamento  $\beta$  **tipo II** ha sempre un residuo di **Gly** alla terza posizione. Notare la formazione di un legame H tra i gruppi peptidici del primo e del quarto residuo del ripiegamento.



b) Isomeri **trans** e **cis** (più frequente) del legame peptidico, a cui partecipa l'atomo di azoto imminico della **prolina** (residuo 2).

# LE CONNESSIONI TRA CATENE POLIPEPTIDICHE ANTIPARALLELE (A) E PARALLELE (B e C)

(a) A FORCINA



(b) CONNESSIONE DESTROSA



(c) CONNESSIONE SINISTRORSA (RARA)

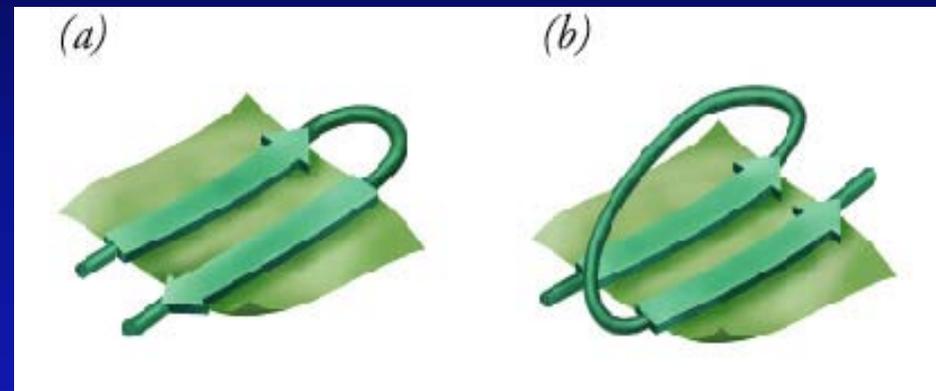


B e C = CONNESSIONI CROCIATE AL DI FUORI DEL PIANO DEL FOGLIETTO

# LE CONNESSIONI TRA CATENE ADIACENTI IN FOGLIETTI $\beta$

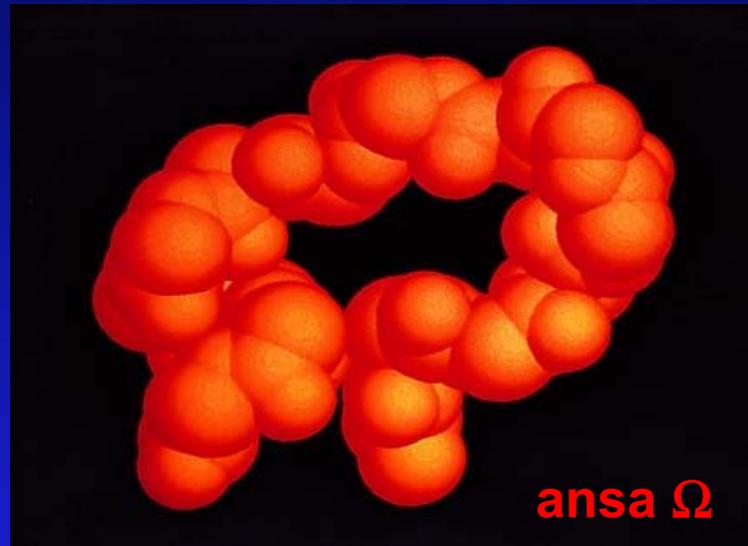
a) Le catene antiparallele possono essere collegate da una piccola ansa (**connessione a forcina**).

b) Le catene parallele richiedono invece un'estesa connessione trasversale (**connessione destrorsa**).



Esiste anche una connessione sinistrorsa, ma è rara.

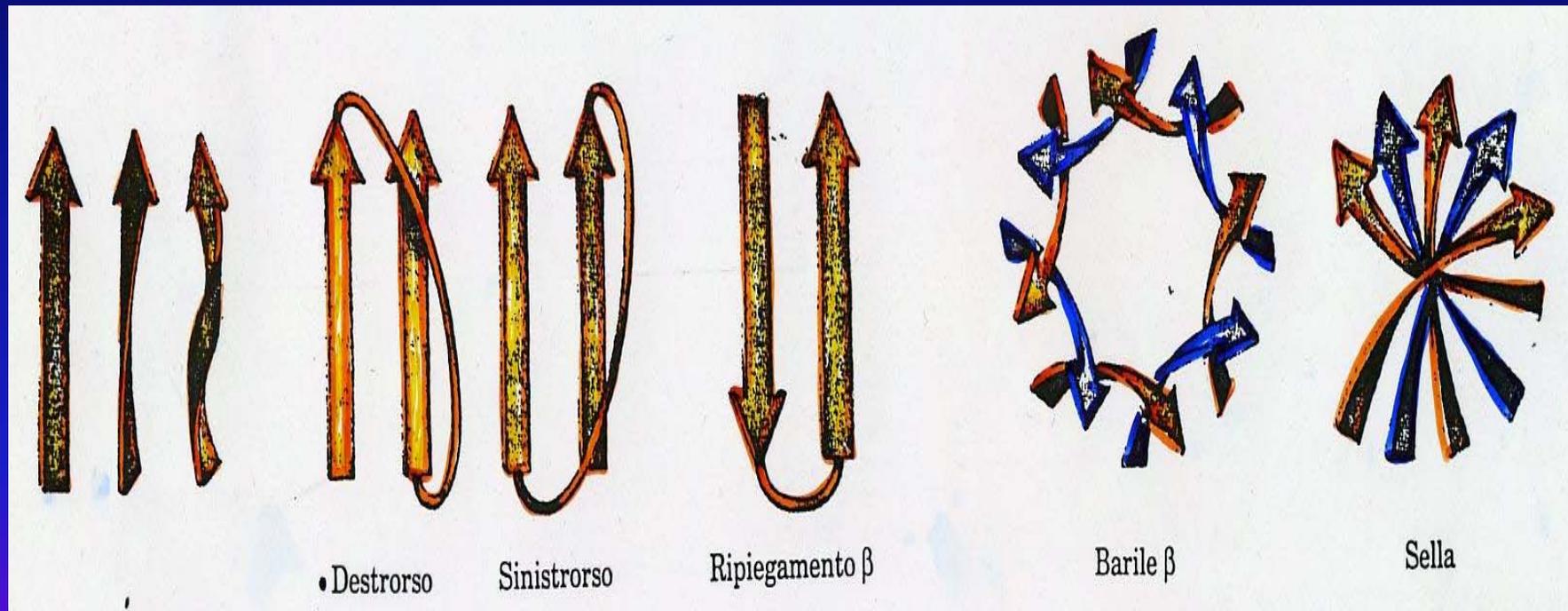
# LE ANSE



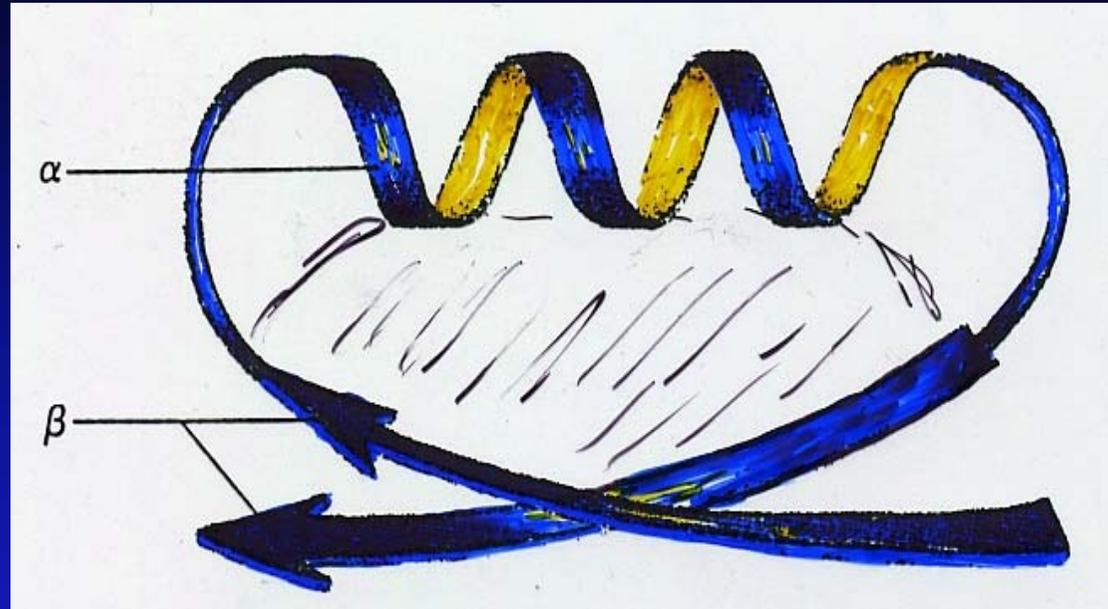
Il numero dei loro residui  
é variabile da 6 a 16.

# ESEMPI DI STRUTTURE SUPERSECONDARIE

La rotazione in senso destrorso dei foglietti  $\beta$  determina anche l'avvitamento della struttura, con formazione di **nuclei** di strutture più grandi (es. barile  $\beta$ , ecc).



# LA STRUTTURA A CAPPIO $\beta\alpha\beta$



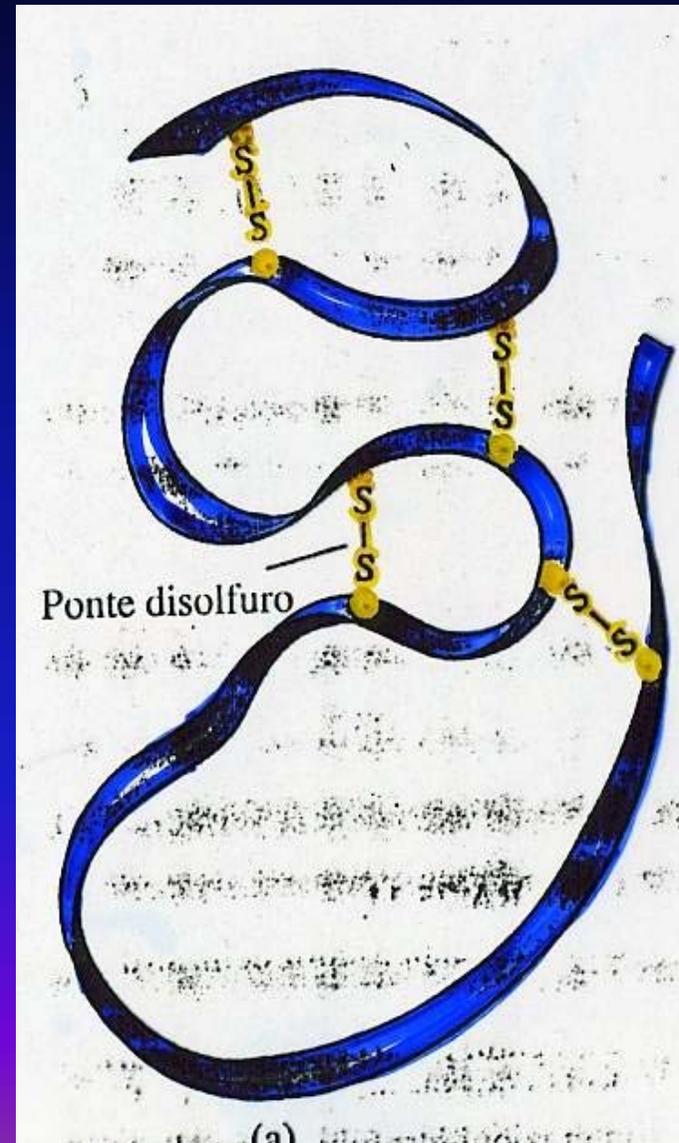
I gruppi R degli aminoacidi si proiettano verso l'esterno delle **eliche  $\alpha$**  e delle **strutture  $\beta$** ,

quindi, per "coprire" i **residui idrofobici** (che costituiscono i **nuclei idrofobici** con funzione stabilizzante), è necessario che le proteine solubili in acqua abbiano più di uno strato di struttura secondaria;

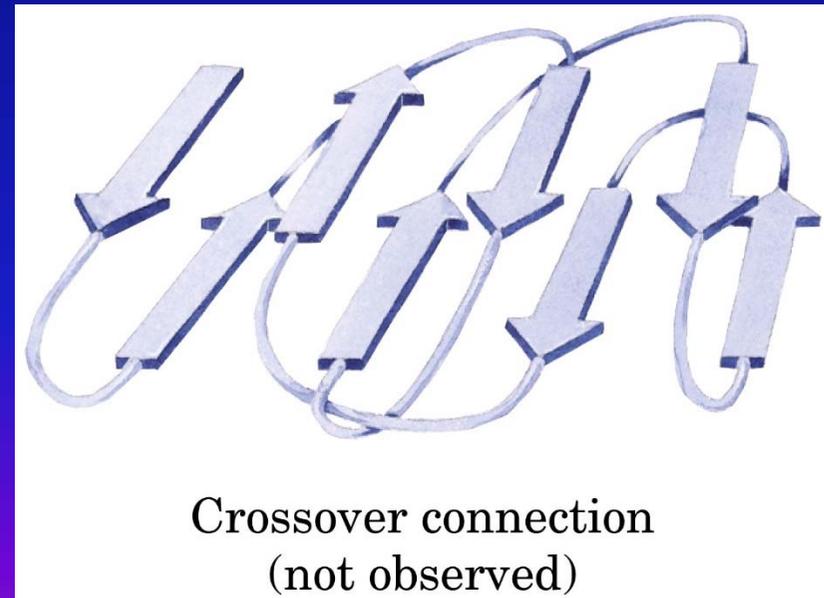
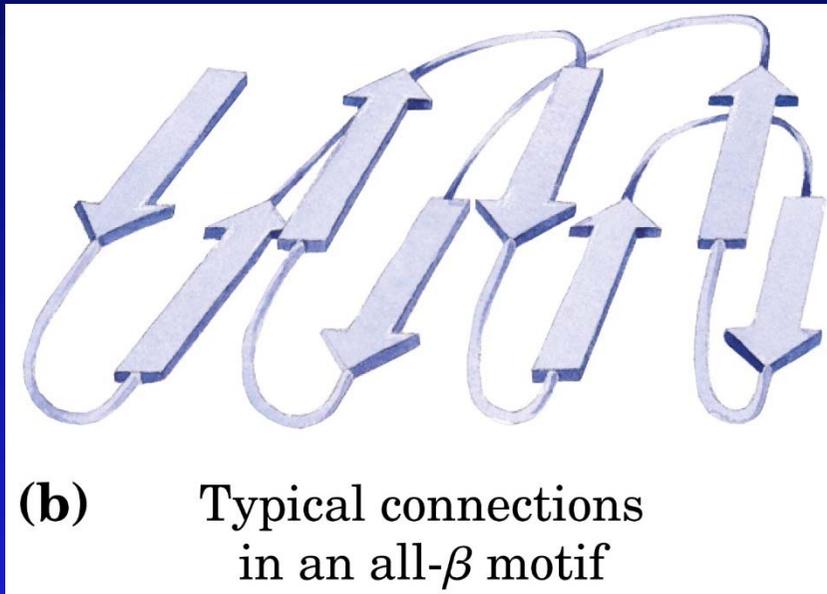
la regione ombreggiata indica l'area in cui sono presenti interazioni idrofobiche stabilizzatrici.

# LA FUNZIONE STABILIZZANTE DEI PONTI DISOLFURO

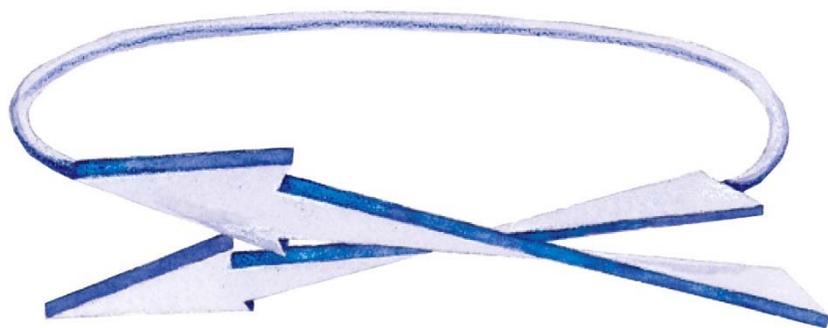
Le proteine con un n° piccolo di AA (es. insulina, ribonucleasi), non potendo formare molti nuclei idrofobici, sono stabilizzate dai legami disolfuro.



# LE STRUTTURE SUPERSECONDARIE



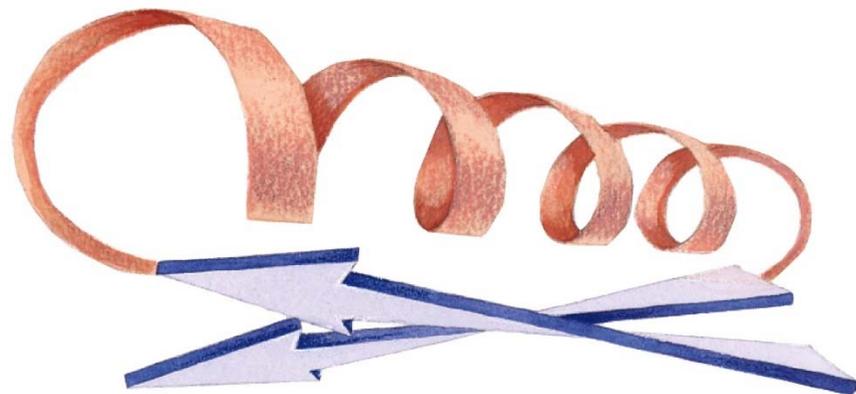
# LE STRUTTURE SUPERSECONDARIE



**(c)** Right-handed connection  
between  $\beta$  strands



Left-handed connection  
between  $\beta$  strands  
(very rare)

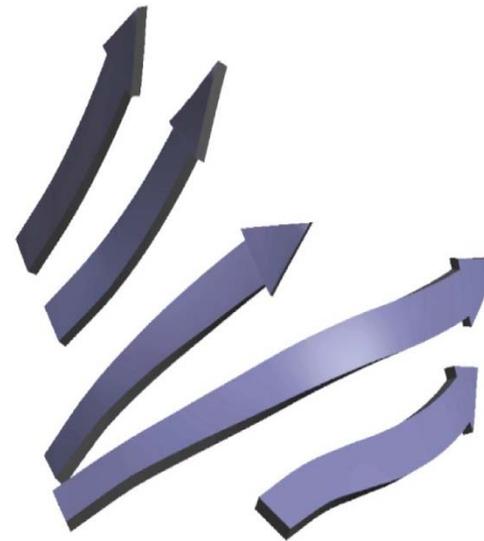


**(a)**  $\beta$ - $\alpha$ - $\beta$  Loop

# LE STRUTTURE SUPERSECONDARIE

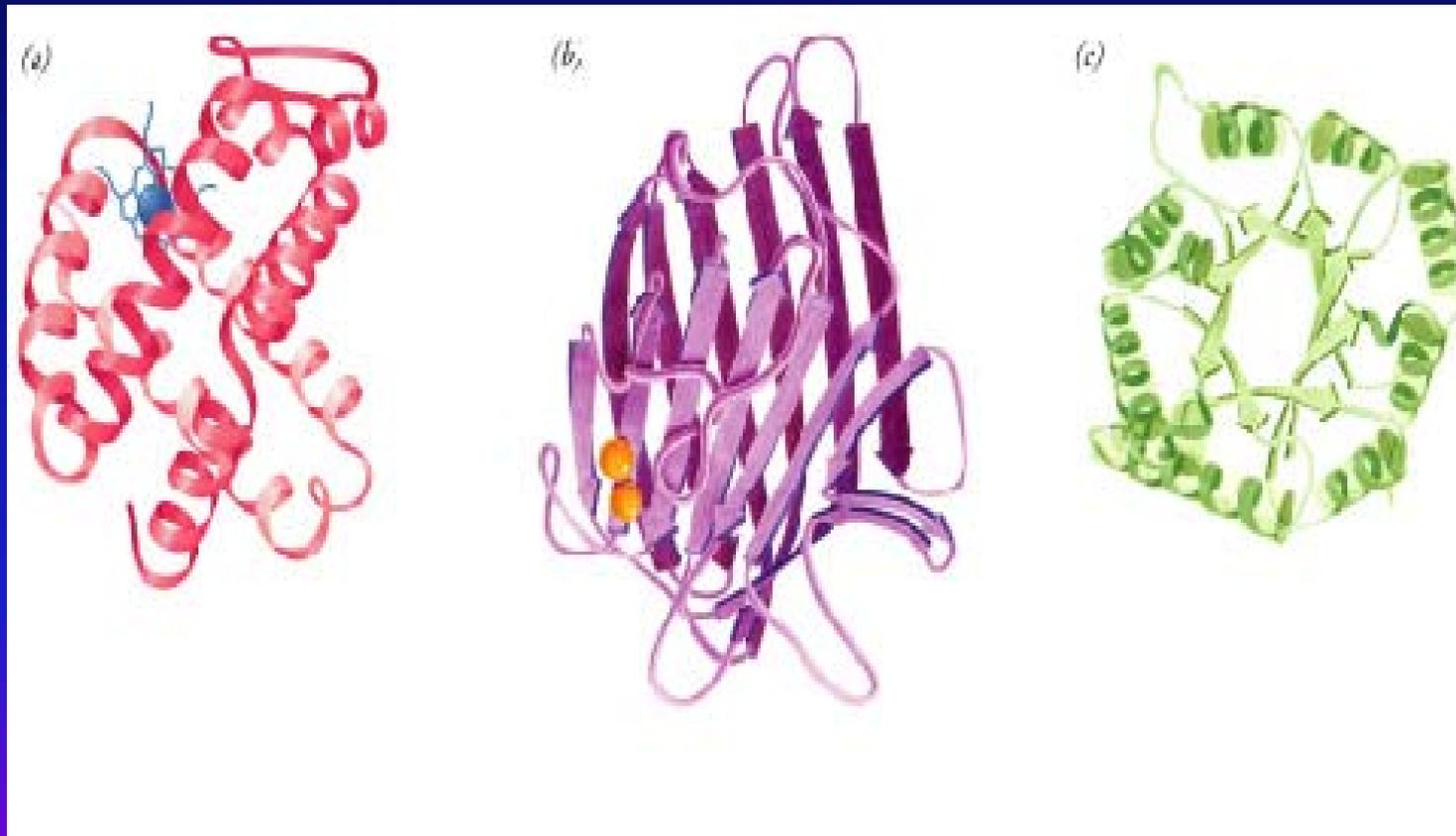


(d)  $\beta$  Barrel

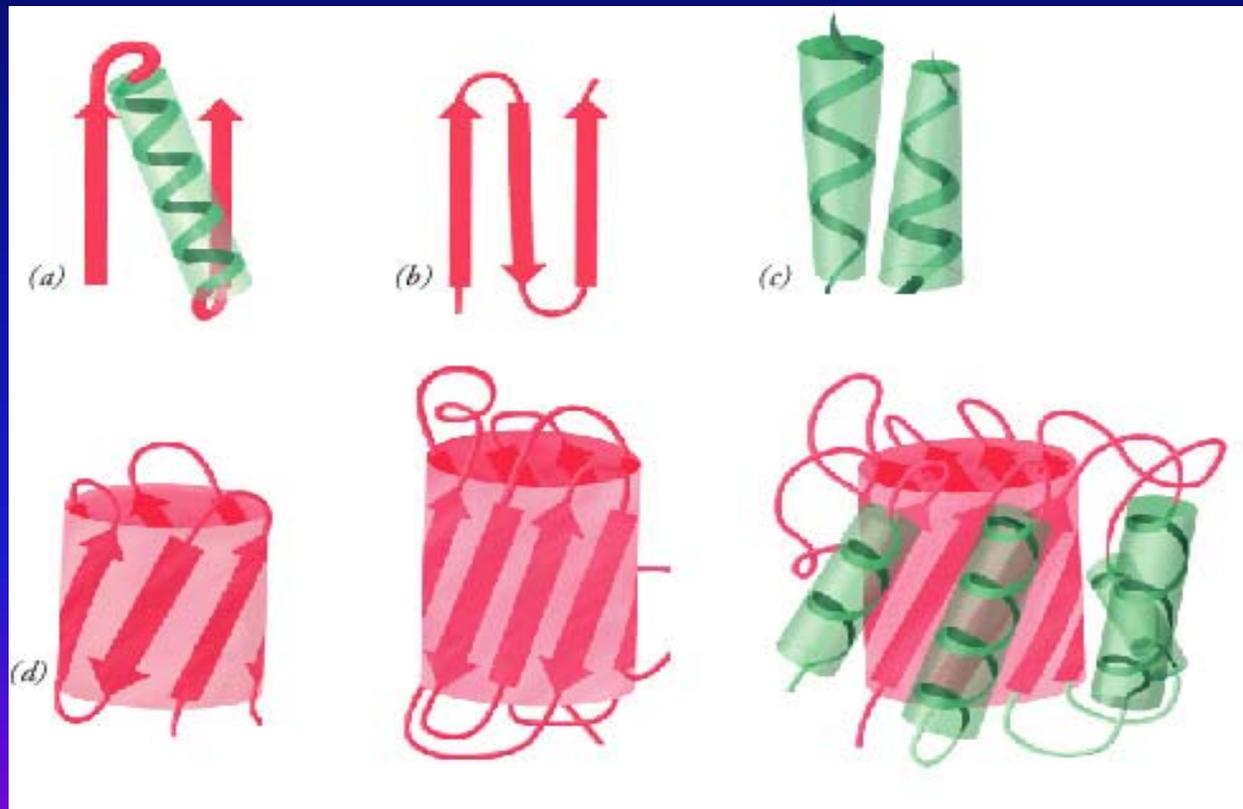


Twisted  $\beta$  sheet

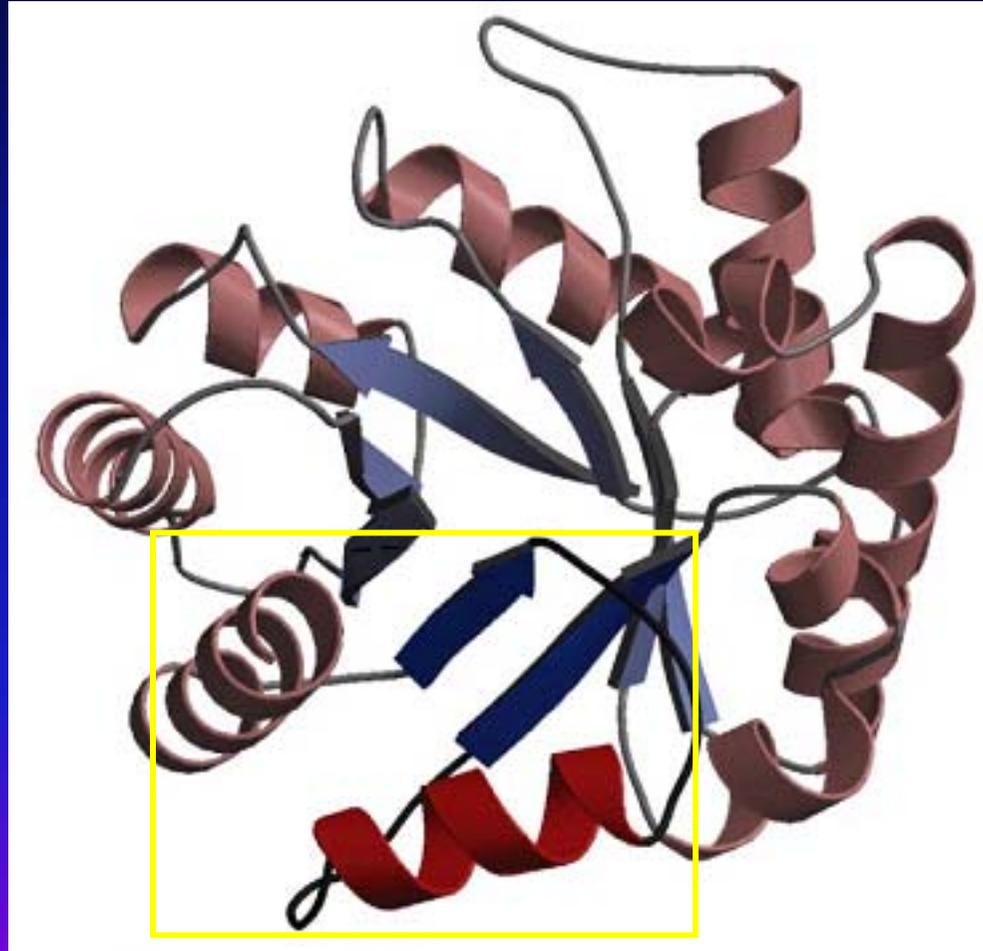
# LE STRUTTURE SUPERSECONDARIE



# LE STRUTTURE SUPERSECONDARIE



# I DOMINI

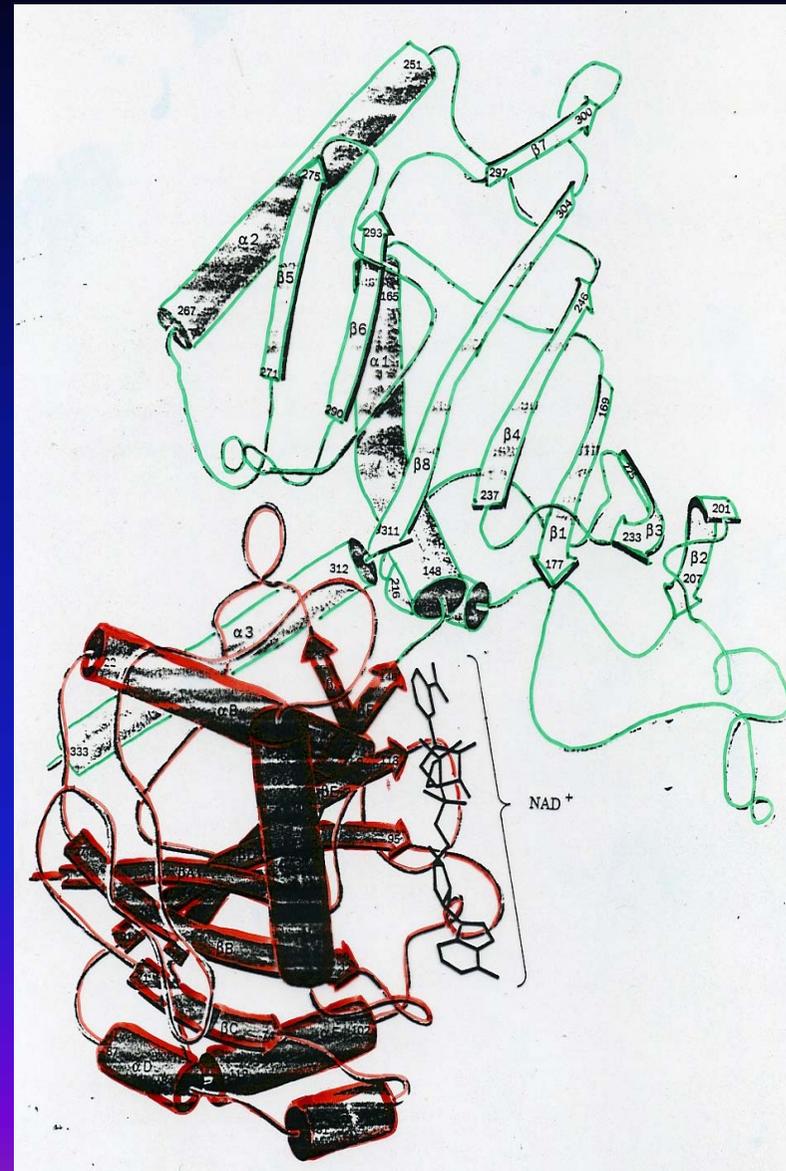


# I DOMINI

Una subunità dell'enzima  
**gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi.**

Il polipeptide si ripiega in due domini  
distinti (ognuno ha la caratteristica di  
una piccola proteina globulare e ha una  
funzione specifica).

Di norma, ogni dominio é codificato da  
un **esone** di un determinato gene.



# LE CLASSI DI PROTEINE (IN BASE A FORMA E SOLUBILITÀ)

## ➤ LE PROTEINE FIBROSE

In esse, la catena polipeptidica è disposta in lunghi filamenti o foglietti,

hanno funzione strutturale,  
danno protezione esterna,  
supporto meccanico,  
forma alla molecola;

sono generalmente insolubili,

sono costituite da un solo tipo di struttura secondaria.

## ➤ LE PROTEINE GLOBULARI

In esse, la catena polipeptidica è avvolta su se stessa, fino a raggiungere una forma sferica o globulare,

sono presenti in molti enzimi, ormoni,

anticorpi e proteine di trasporto;

sono formate da tipi diversi di strutture secondarie,

generalmente sono solubili nel citosol o nella fase lipidica delle membrane.

# LE PROTEINE GLOBULARI: STRUTTURA TERZIARIA E DIVERSITÁ FUNZIONALE

Le proteine globulari non solo possiedono una struttura secondaria, ma sono anche **ripiegate** in una struttura terziaria compatta,

la struttura terziaria ha origine da interazioni di gruppi che possono essere anche molto **lontani** nella struttura primaria,

la struttura primaria **determina** le strutture secondarie e terziaria.

# SEQUENZA AMINOACIDICA → STRUTTURA TRIDIMENSIONALE → FUNZIONE

ne consegue che

l'informazione che determina la struttura **tridimensionale** è contenuta interamente nella sequenza aminoacidica (**struttura primaria**) della proteina,

ciò può essere dimostrato attraverso esperimenti di **denaturazione**, in cui viene distrutta la struttura nativa.

## LE PROPRIETA' COMUNI DELLE PROTEINE GLOBULARI

Le proteine globulari hanno una parte **interna** e una parte **esterna** definite,

si osserva invariabilmente che i **residui idrofobici** si localizzano principalmente all'interno (**nucleo idrofobico**),

mentre i **residui idrofilici** sono sulla superficie a contatto con il solvente.

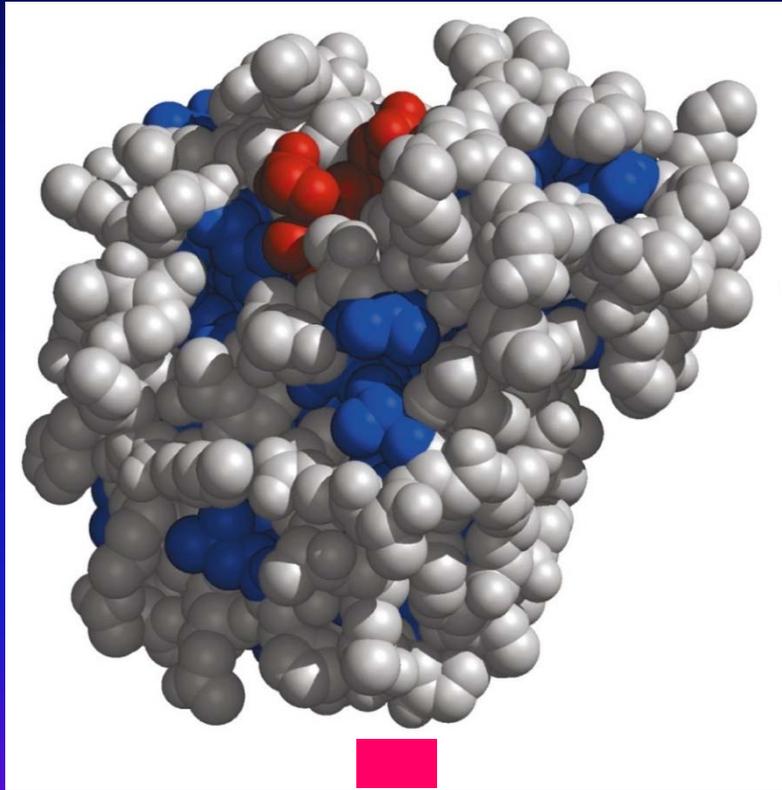
## LE PROPRIETA' COMUNI DELLE PROTEINE GLOBULARI

- I **residui idrofobici** (es. val. leu. ile. phe.) devono essere immersi nell'interno della proteina, lontani dal contatto con l'acqua,
- l'**interno** della proteina è un nucleo molto denso di catene idrofobiche,
- le **interazioni idrofobiche** sono estremamente importanti per la stabilizzazione della proteina.

# LE PROPRIETA' COMUNI DELLE PROTEINE GLOBULARI

- I **residui polari non carichi** (es. ser. thr. asn. gln.) si trovano normalmente sulla superficie, ma frequentemente si riscontrano anche all'interno, dove formano legami H fra loro; infatti, ogni gruppo polare non carico senza controparte all'interno di una proteina é destabilizzante,
- i **residui polari carichi** (es. arg. his. lys. asp. glu.) sono localizzati quasi costantemente sulla superficie, in contatto con il solvente acquoso.

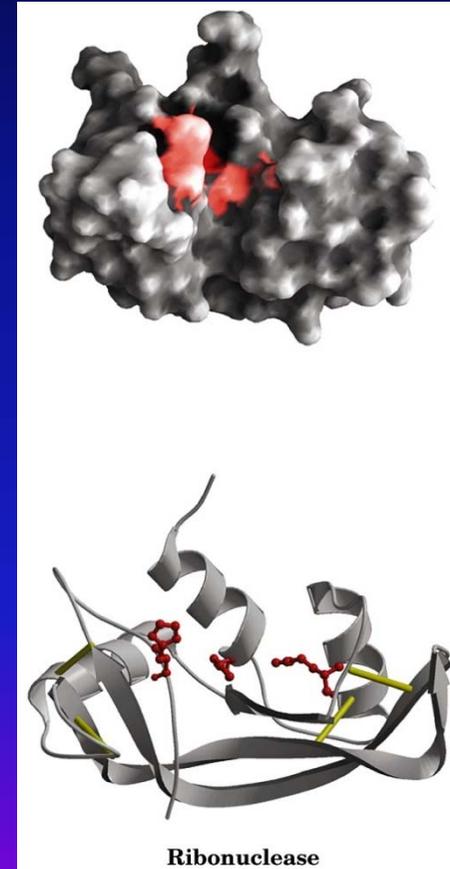
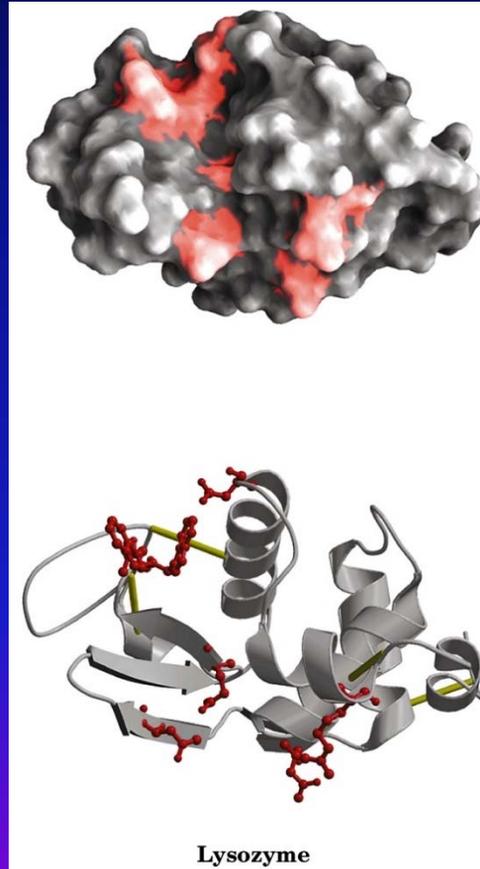
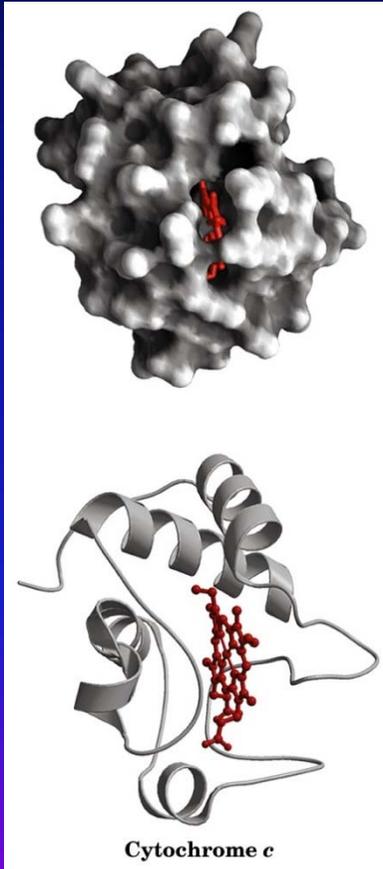
# LE PROTEINE GLOBULARI



La localizzazione degli amminoacidi dipende dalle loro catene laterali.

# LE PROTEINE GLOBULARI

Modelli spaziali e modelli a nastro



# LE PROTEINE GLOBULARI

table 6-2

## Approximate Amounts of $\alpha$ Helix and $\beta$ Conformation in Some Single-Chain Proteins\*

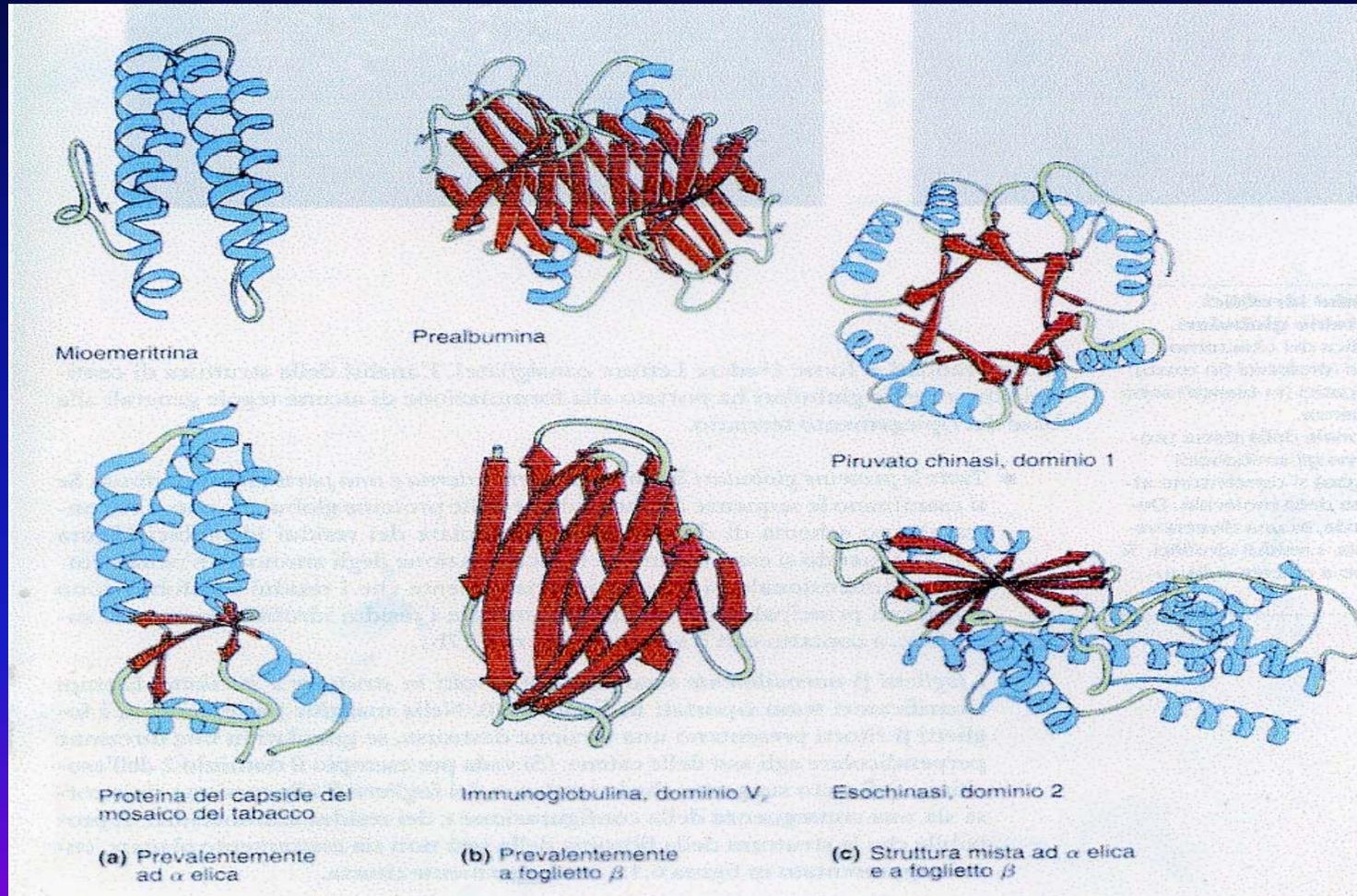
Protein (total residues)	Residues (%)	
	$\alpha$ Helix	$\beta$ Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome <i>c</i> (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

**Source:** Data from Cantor, C.R. & Schimmel, P.R. (1980) *Biophysical Chemistry*, Part I: *The Conformation of Biological Macromolecules*, p. 100, W.H. Freeman and Company, New York.

\*Portions of the polypeptide chains that are not accounted for by  $\alpha$  helix or  $\beta$  conformation consist of bends and irregularly coiled or extended stretches. Segments of  $\alpha$  helix and  $\beta$  conformation sometimes deviate slightly from their normal dimensions and geometry.

- La restante parte delle proteine é sotto forma di:
- ripiegamenti,
- inversioni di direzione,
- avvolgimenti irregolari,
- segmenti estesi.

# LE STRUTTURE $\beta$ FORMANO MOLTO SPESSO I NUCLEI CENTRALI DELLE PROTEINE



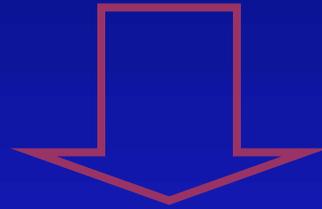
# LA STRUTTURA TRIDIMENSIONALE DI UNA PROTEINA E' CRITICA PER LA SUA FUNZIONE

La temperatura di fusione della proteina ( $T_m < 100^\circ\text{C}$ ) é la temperatura alla quale essa perde metà della sua struttura tridimensionale,

la proteina si srotola in **modo cooperativo**, infatti, raggiunta la  $T_m$ , si destabilizza anche la parte restante.

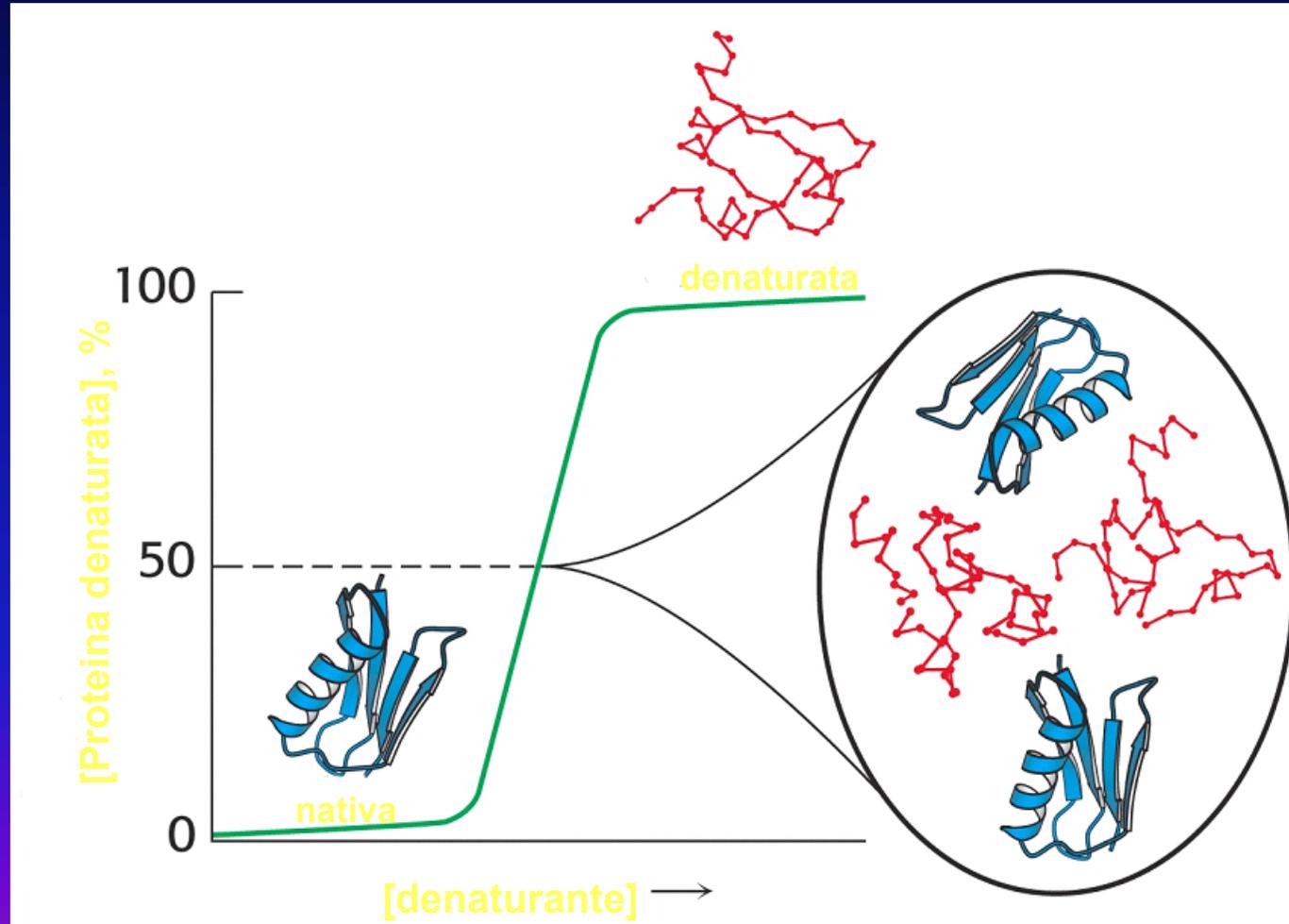
LE PROTEINE PERDONO LA LORO STRUTTURA  
NATIVA IN SEGUITO A DENATURAZIONE

## LA DENATURAZIONE



é la perdita totale dell'organizzazione tridimensionale, con  
l'assunzione di strutture casuali.

# LA DENATURAZIONE PROTEICA



# GLI AGENTI DENATURANTI

**Il calore** rompe le interazioni deboli,

**la variazione del pH** modifica le cariche,

**i solventi organici** (es. alcol, acetone) disturbano le interazioni idrofobiche,

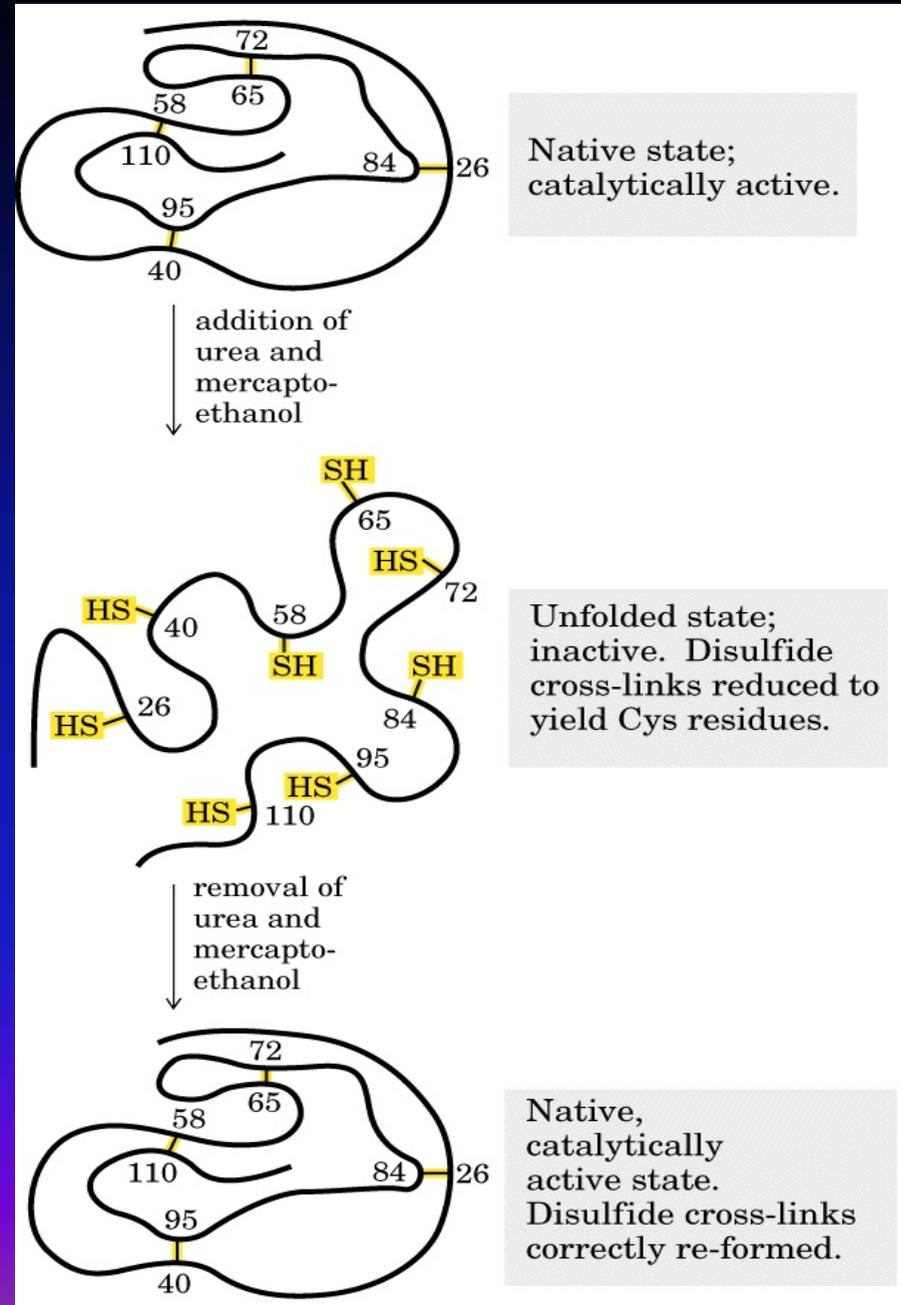
**gli ioni** ( $I^-$ ,  $Li^+$ ,  $Mg^+$ ,  $Ca^+$ ,  $Ba^{2+}$  ecc.) rompono le interazioni idrofobiche, aumentando la solubilità in acqua delle sostanze non polari.

SOLITAMENTE LA DENATURAZIONE  
E' UN PROCESSO REVERSIBILE  
(DIPENDE DAL TIPO DI PROTEINA),

LA RINATURAZIONE E' DETERMINATA  
DALLA SEQUENZA AMMINOACIDICA.

# LA RINATURAZIONE DELLA RIBONUCLEASI

L'esperimento di C. Anfinsen



## LE PROTEINE OMOLOGHE E GLI AMMINOACIDI INVARIANTI

IN PROTEINE OMOLOGHE DI SPECIE DIVERSE,  
I RESIDUI AMMINOACIDICI SONO **INVARIANTI** IN **ALCUNE**  
POSIZIONI DELLA SEQUENZA,  
SONO **VARIABILI** NELLE **ALTRE**.

**Esempi di residui invarianti sono**

nei ripiegamenti con cambi di direzione della catena,  
nei punti di formazione dei legami trasversali (cisteine),  
nel sito catalitico di enzimi,  
nei siti di legame dei gruppi prostetici.

# LA STRUTTURA TERZIARIA NON E' RIGIDA

Vi è in essa una certa flessibilità e può andare incontro a fluttuazioni a breve raggio.

## I MOVIMENTI ALL'INTERNO DELLE MOLECOLE PROTEICHE

		INTERVALLI di AMPIEZZA e TEMPO	
CLASSE	TIPO DI MOVIMENTO	AMPIEZZA nm	TEMPO s
1	Vibrazioni e oscillazioni di singoli atomi e gruppi	0.2	$10^{-15}$ - $10^{-12}$
2	Movimenti concertati di elementi strutturali	0.2-1	$10^{-12}$ - $10^{-8}$
3	Movimenti di interi domini	1-10	$10^{-8}$

## I POLIPEPTIDI SI AVVOLGONO MEDIANTE UN PROCESSO A TAPPE

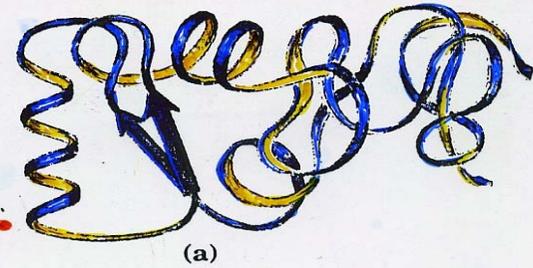
L'avvolgimento e il ripiegamento delle proteine **non** può essere un processo completamente casuale,

di norma, l'avvolgimento procede attraverso la formazione di **intermedi discreti**;

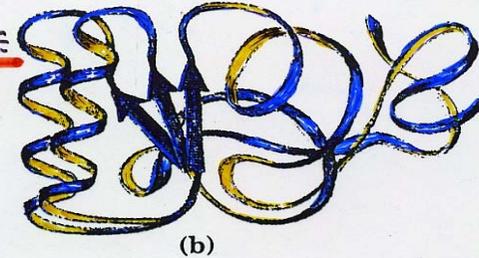
alcune tappe precoci coinvolgono la formazione di regioni con struttura secondaria.

# UNA PROBABILE VIA DI AVVOLGIMENTO DELLE PROTEINE

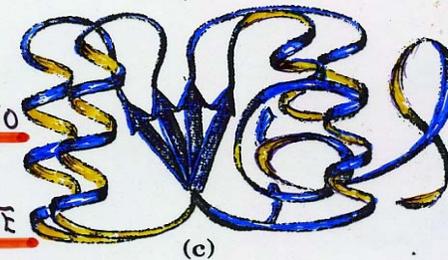
FORMAZIONE DI  
REGIONI PARTICOLAR.  
STABILI DI STR. SECOND.



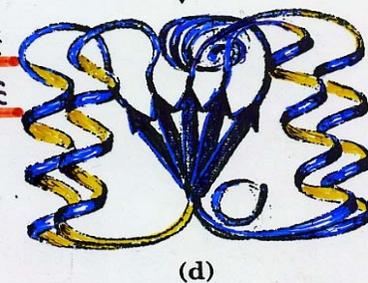
STRUTTURE STABILIZZATE  
DA INTERAZ. A LUNGO  
RAGGIO CON ALTRI  
NUCLEI STRUTTURALI



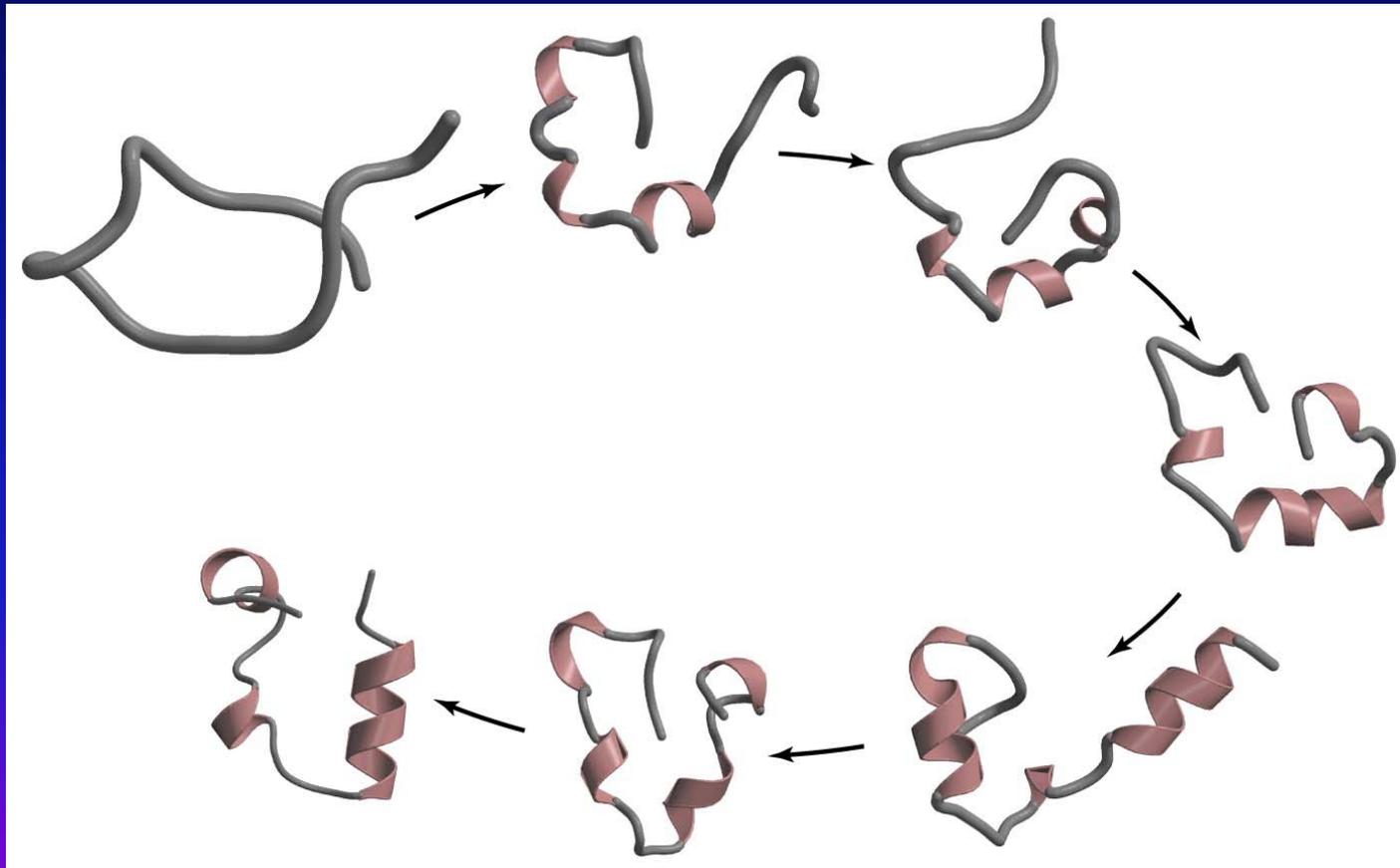
LA MAGGIOR PARTE  
DELLA PROT. HA ASSUNTO  
LA STRUTTURA  
SECONDARIA REGOLARE



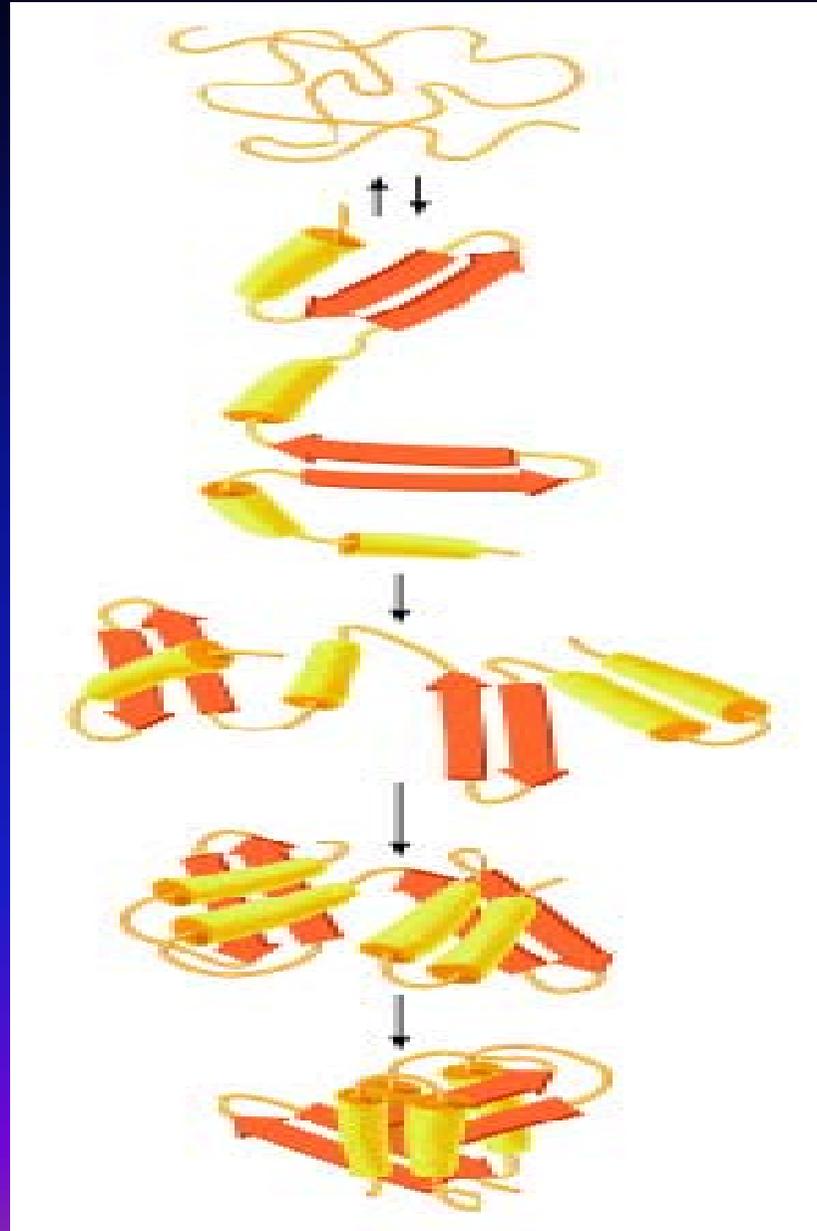
LA STRUTTURA FINALE  
HA LA CONFORMAZIONE  
TERMODINAMICAMENTE  
PIÙ STABILE.



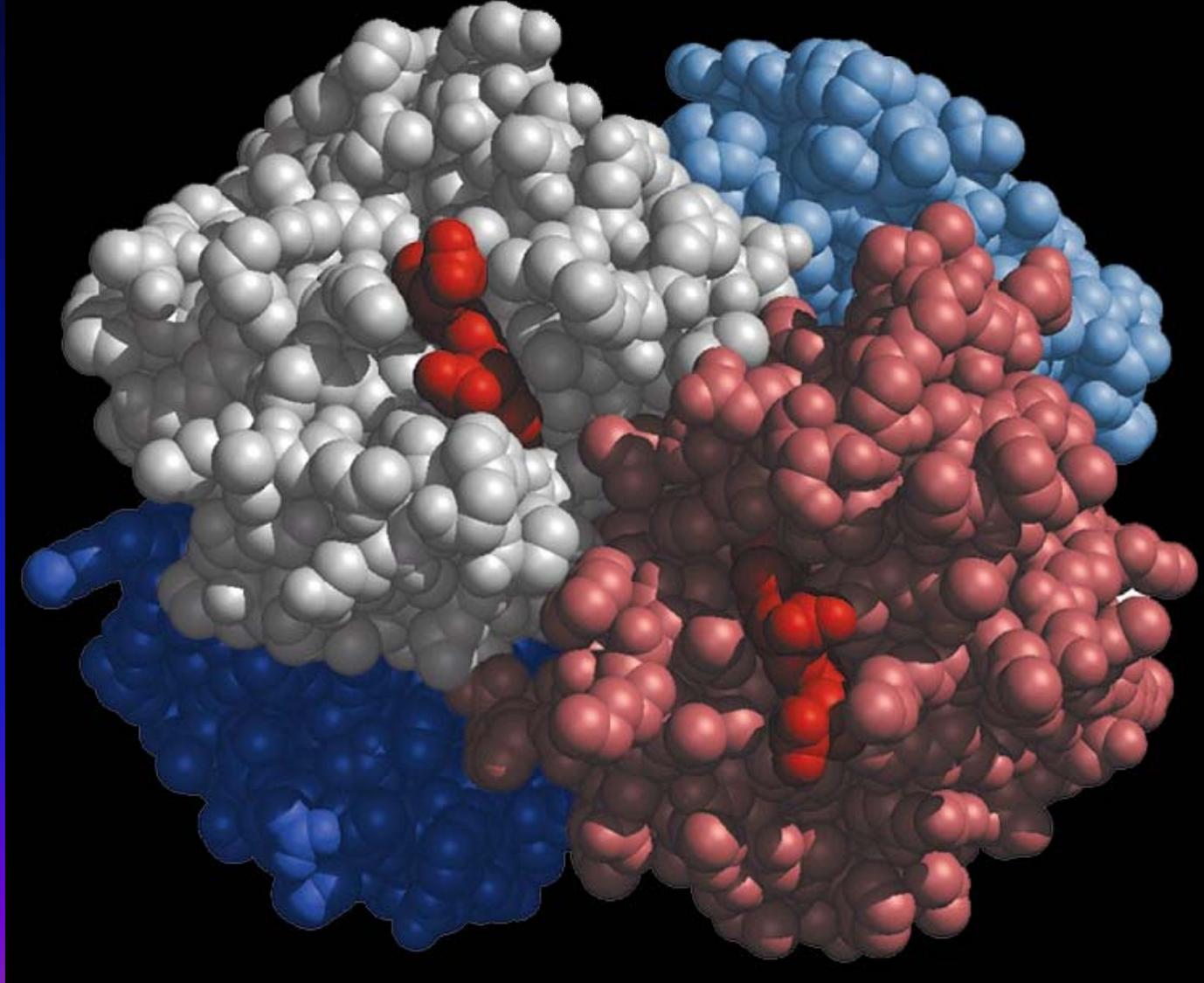
# LA SIMULAZIONE DI UNA VIA DI RIPIEGAMENTO



# LA SIMULAZIONE DI UNA VIA DI RIPIEGAMENTO



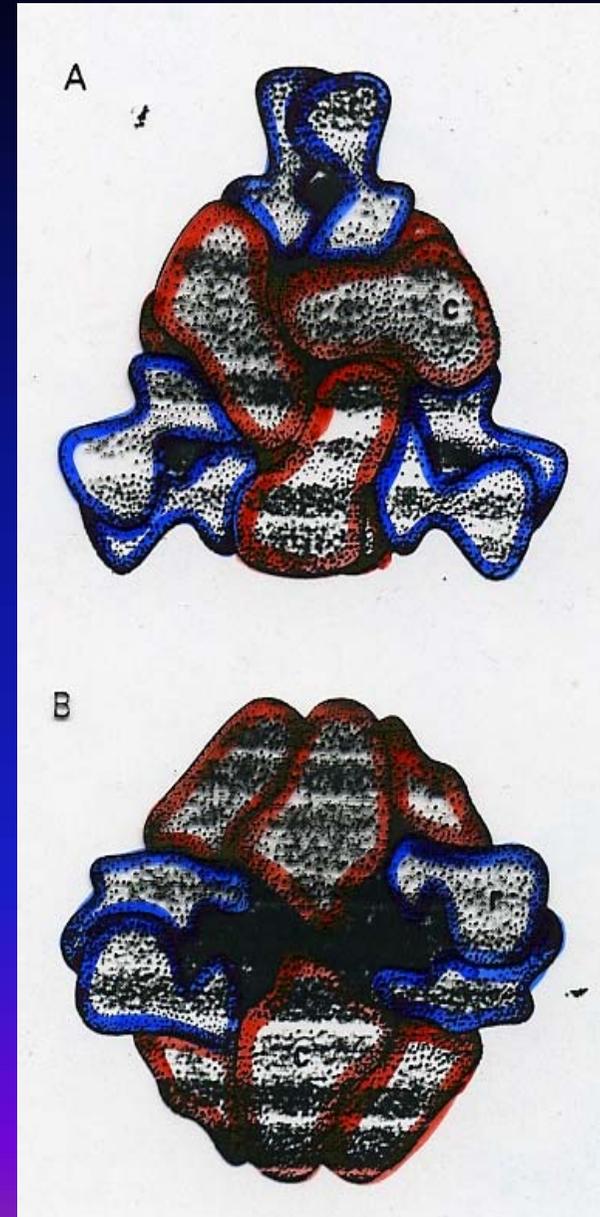
# LA STRUTTURA QUATERNARIA



# LA STRUTTURA QUATERNARIA

È l'organizzazione spaziale delle subunità costituenti la proteina, quando questa sia formata da più di una catena polipeptidica,

sia che ci sia l'associazione tra catene polipeptidiche identiche o quasi identiche, sia che ci sia l'interazione tra subunità diverse, si ha la formazione di **proteine multimeriche**.



# GLI OLIGOMERI

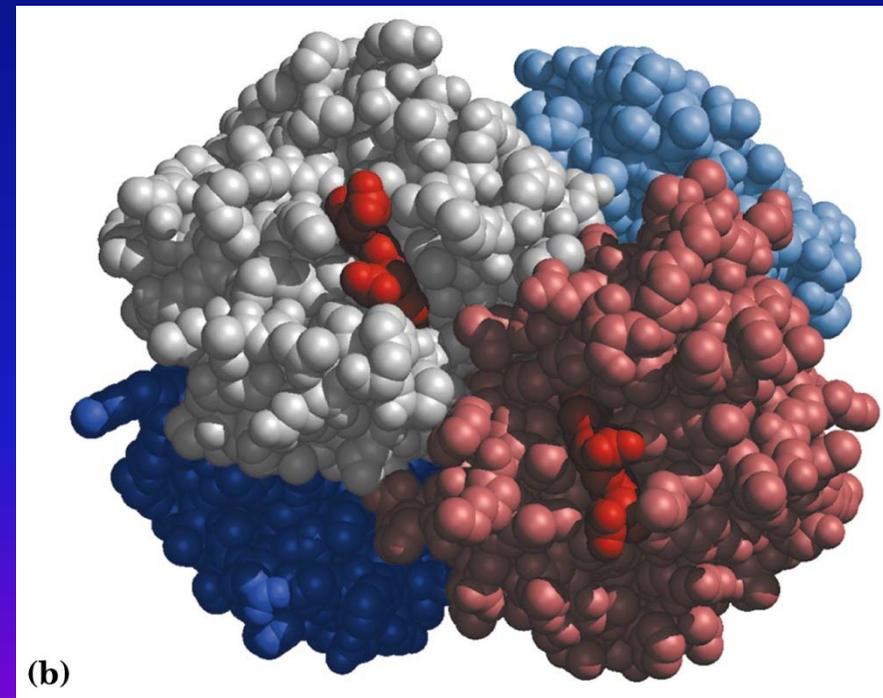
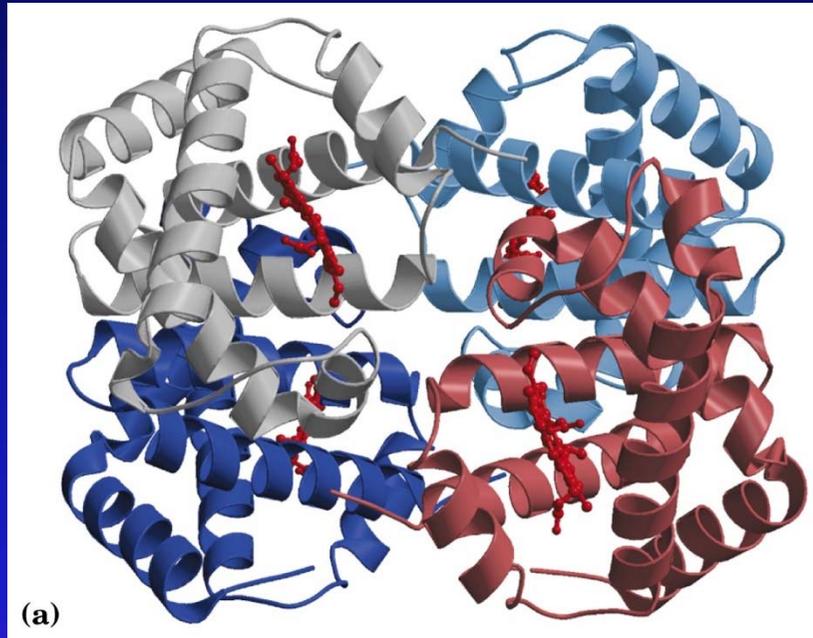
Sono proteine multimeriche con **subunità identiche**,

le subunità che le compongono sono dette **protomeri**;

nelle proteine a struttura quaternaria, i **difetti** possono essere riparati rimpiazzando la subunità difettosa,

nel caso di enzimi, ogni subunità ha di norma un **sito catalitico**.

# LA STRUTTURA QUATERNARIA DELL'EMOGLOBINA



# LA STRUTTURA QUATERNARIA

Le interazioni tra le catene polipeptidiche delle **proteine multimeriche** sono dello stesso tipo di quelle che stabilizzano la struttura terziaria:

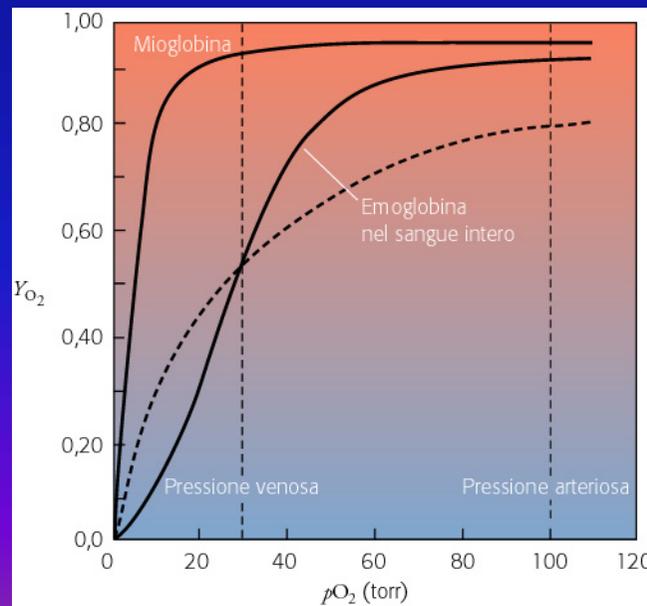
**ponti salini,**  
**legami H,**  
**interazioni idrofobiche (es. forze di Van der Waals),**  
**ponti disolfuro;**

queste interazioni forniscono l'energia di stabilizzazione della struttura multimerica,

tutti i livelli della struttura proteica sono determinati dalla **struttura primaria.**

# IL CONTROLLO DELL'ATTIVITA' BIOLOGICA

L'aggregazione di più subunità fornisce un'ulteriore possibilità di regolazione dell'attività biologica, che é **espressa** da una curva di saturazione **sigmoide** (es. l'**emoglobina**, molti **enzimi**, ecc.).



# LA DISSOCIAZIONE PROTEICA

Essa é la **separazione** delle singole subunità costituenti una **proteina multimerica** e può essere ottenuta attraverso una **blanda denaturazione**,

le singole catene rimangono **funzionanti**, ma si ha la **perdita** dell'attività regolatoria proteica complessiva (la curva di saturazione di ogni subunità é infatti espressa da un **ramo d'iperbole**);

questo processo é solitamente **reversibile** (dipende dal tipo di proteina).

