4 The Three-Dimensional Structure of Proteins

© 2021 Macmillan Learning

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P1 Principle 1 (1 of 2)

Protein structures are stabilized by noncovalent interactions and forces. Formation of a thermodynamically favorable structure depends on the influences of the hydrophobic effect, hydrogen bonds, ionic interactions, and van der Waals forces. Natural protein structures are constrained by peptide bonds, whose configurations can be described by the dihedral angles φ and ψ.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P2 Principle 2 (1 of 2)

Protein segments can adopt regular secondary structures such as the *α* helix and the *β* conformation. These structures are defined by particular values of *φ* and *ψ* and their formation is impacted by the amino acid composition of the segment. All of the *φ* and *ψ* values for a given protein structure can be visualized using a Ramachandran plot.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P3 Principle 3 (1 of 2)

Tertiary structure describes the well-defined, three-dimensional fold adopted by a protein. Protein structures are often built by combinatorial use of common protein folds or motifs. Quaternary structure describes the interactions between components of a multisubunit assembly.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P4 Principle 4 (1 of 2)

Tertiary structure is determined by amino acid sequence. Even though protein folding is complex, some denatured proteins can spontaneously refold into their active conformation based only on the chemical properties of their constituent amino acids. Cellular proteostasis involves numerous pathways that regulate the folding, unfolding, and degradation of proteins. Many human diseases arise from protein misfolding and defects in proteostasis.

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P5 Principle 5 (1 of 2)

The three-dimensional structures of proteins can be defined. Structural biologists use a variety of instruments and computational methods to solve biomolecular structures. The choice of method may depend on factors such as the size of the protein being studied, its properties, or the desired resolution of the final structure.

ZANICHELLI

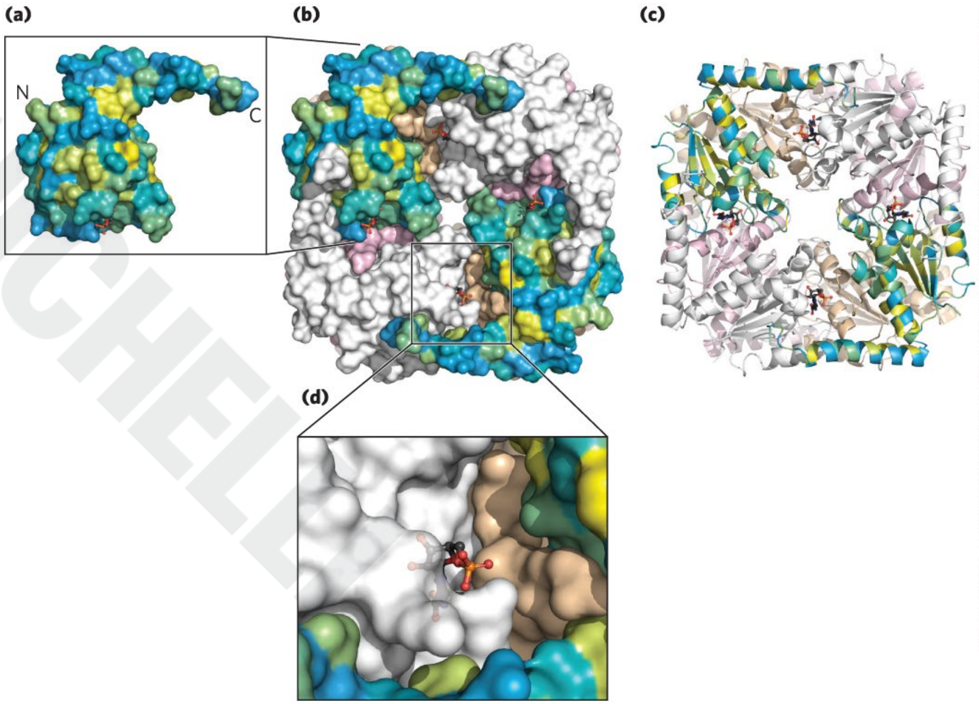
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Relationship between Protein Structure and Function

- in principle, proteins can assume an uncountable number of special arrangements, or **conformations**

- chemical or structural functions relate to unique three-dimensional structures



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

4.1 Overview of Protein Structure

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P1 Principle 1 (2 of 2)

Protein structures are stabilized by noncovalent interactions and forces. Formation of a thermodynamically favorable structure depends on the influences of the hydrophobic effect, hydrogen bonds, ionic interactions, and van der Waals forces. Natural protein structures are constrained by peptide bonds, whose configurations can be described by the dihedral angles φ and ψ.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Protein Conformations

- limited number of conformations predominate under biological conditions

- conformations = thermodynamically the most stable, that is, lowest free energy (*G*)

- **native** = proteins in any functional, folded conformations

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

A Protein's Conformation Is Stabilized Largely by Weak Interactions

- **stability** = tendency of a protein to maintain a native conformation

- unfolded proteins have high conformational entropy

- chemical interactions stabilize native conformations:
  - strong disulfide (covalent) bonds are uncommon
  - weak (noncovalent) interactions and forces are numerous
    - hydrogen bonds
    - hydrophobic effect
    - ionic interactions

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Packing of Hydrophobic Amino Acids Away from Water Favors Protein Folding

- **hydrophobic effect** = predominating weak interaction

- **solvation layer** = highly structured shell of H_2O around a hydrophobic molecule
  - decreases when nonpolar groups cluster together
  - decrease causes a favorable increase in net entropy

- hydrophobic R chains form a hydrophobic protein core

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Polar Groups Contribute Hydrogen Bonds and Ion Pairs to Protein Folding

- repeating secondary structures (α helices and β sheets) optimize hydrogen bonding

- interaction of oppositely charged groups = ion pair = salt bridge
  - strength increases in an environment of lower dielectric constant, ε
    - polar aqueous solvent: $\varepsilon \sim 80$
    - nonpolar protein interior: $\varepsilon \sim 4$

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Individual van der Waals Interactions Are Weak but Combine to Promote Folding

- van der Waals interactions = dipole-dipole interactions over short distances
- individual interactions contribute little to overall protein stability
- high number of interactions can be substantial

ZANICHELLI

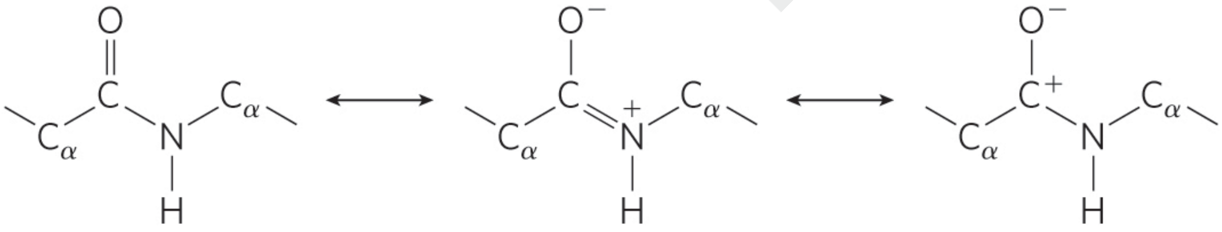
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Peptide Bond Is Rigid and Planar

- 3 covalent bonds separate the α carbons of adjacent amino acid residues: C_α—C—N—C_α
- resonance between the carbonyl oxygen and the amide nitrogen
- partial negative charge and partial positive charge sets up a small electric dipole

ZANICHELLI



(a)

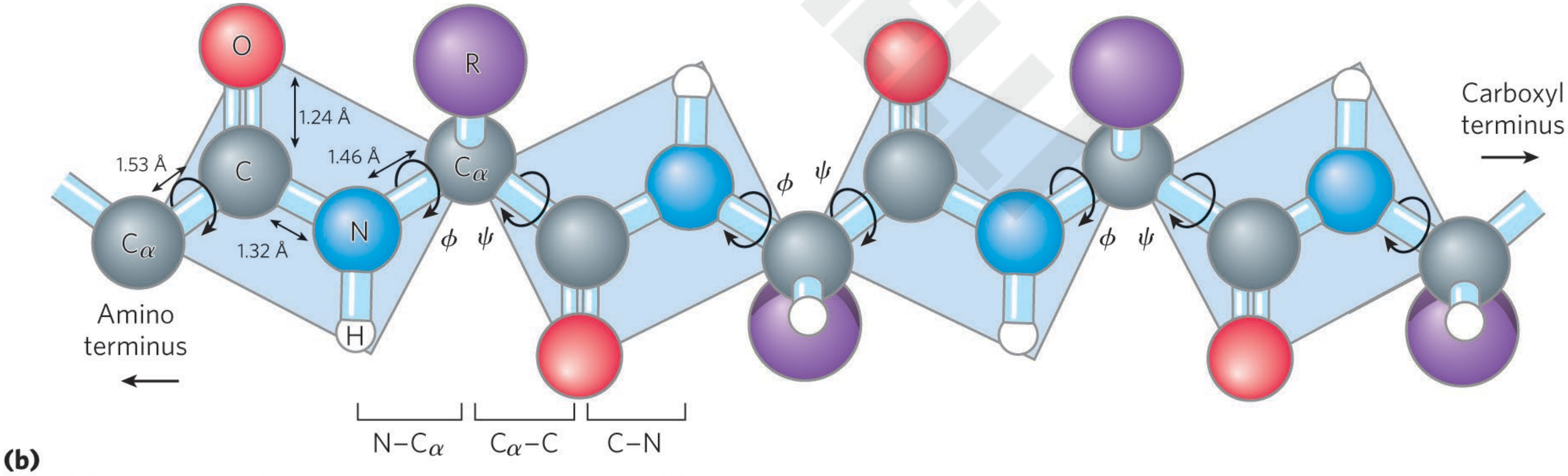
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W.H. Freeman and Company

Copia riservata a

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Peptide C—N Bonds Cannot Rotate Freely

- 6 atoms of the **peptide group** lie in a single plane
- partial double-bond character of C—N peptide bond prevents rotation, limiting range of conformations

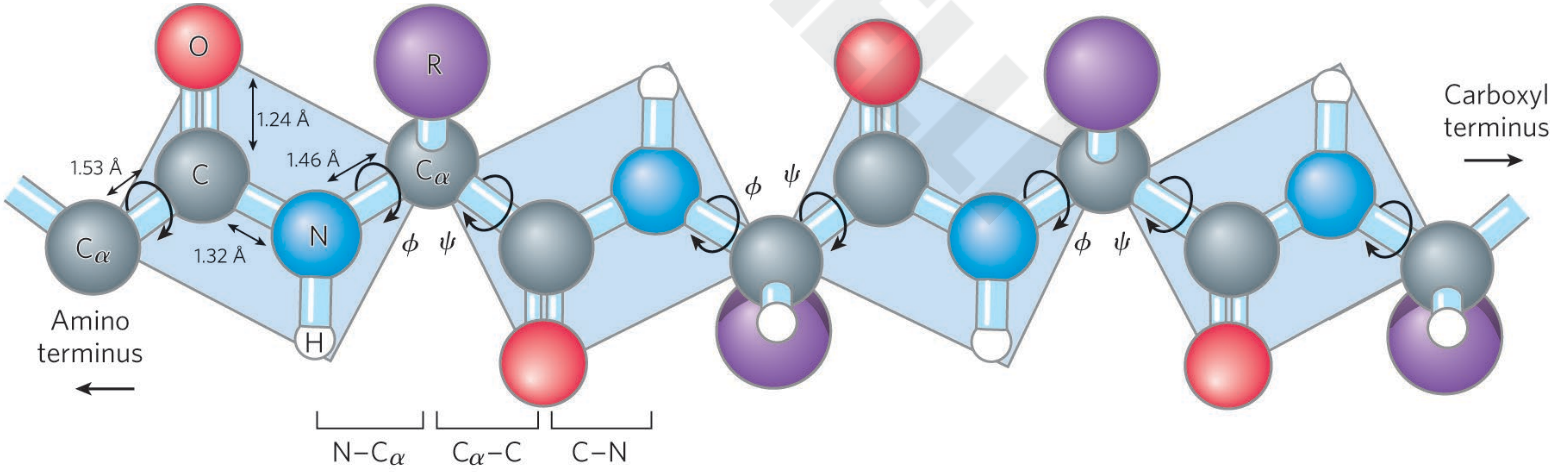


Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Dihedral Angles Define Peptide Conformations

- 3 dihedral angles:
  - φ (phi) = between −180 and +180 degrees
  - ψ (psi) = between −180 and +180 degrees
  - ω (omega) = ±180 degrees for trans



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

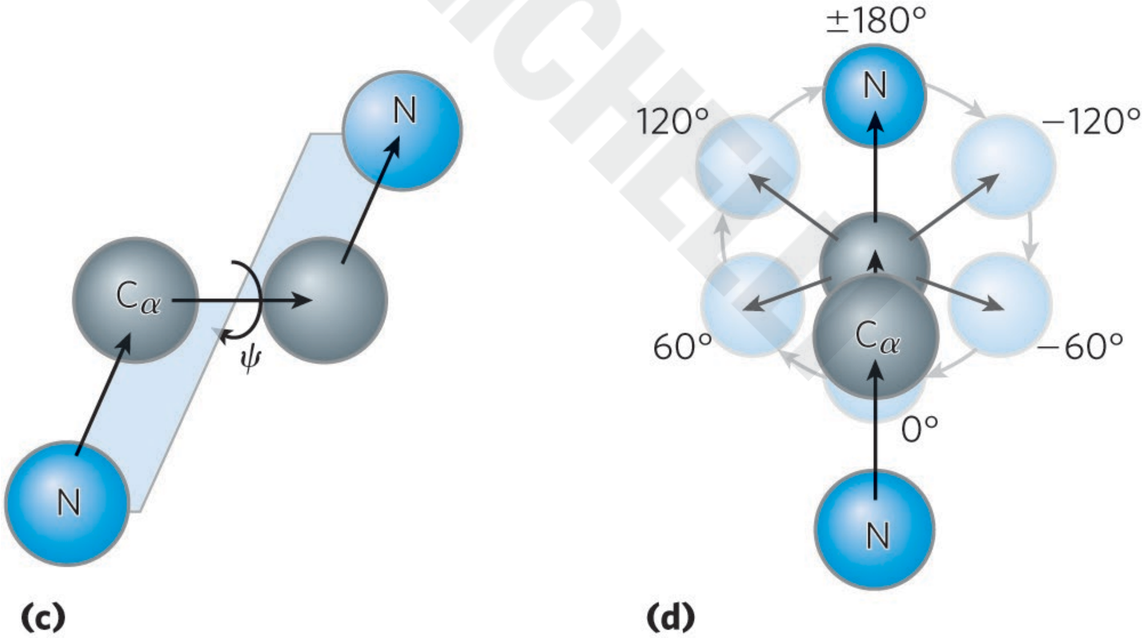
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Prohibited Conformations

- many φ (phi) and ψ (psi) values are prohibited by steric interference
  - φ and ψ cannot both = 0 degrees



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

4.2 Protein Secondary Structure

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P2 Principle 2 (2 of 2)

Protein segments can adopt regular secondary structures such as the *α* helix and the *β* conformation. These structures are defined by particular values of *φ* and *ψ* and their formation is impacted by the amino acid composition of the segment. All of the *φ* and *ψ* values for a given protein structure can be visualized using a Ramachandran plot.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Protein Secondary Structure

- **secondary structure** = describes the spatial arrangement of the main-chain atoms in a segment of a polypeptide chain
  - *regular* secondary structure = φ and ψ remain the same throughout the segment
  - common types = α helix, β conformation, β turn, random coils

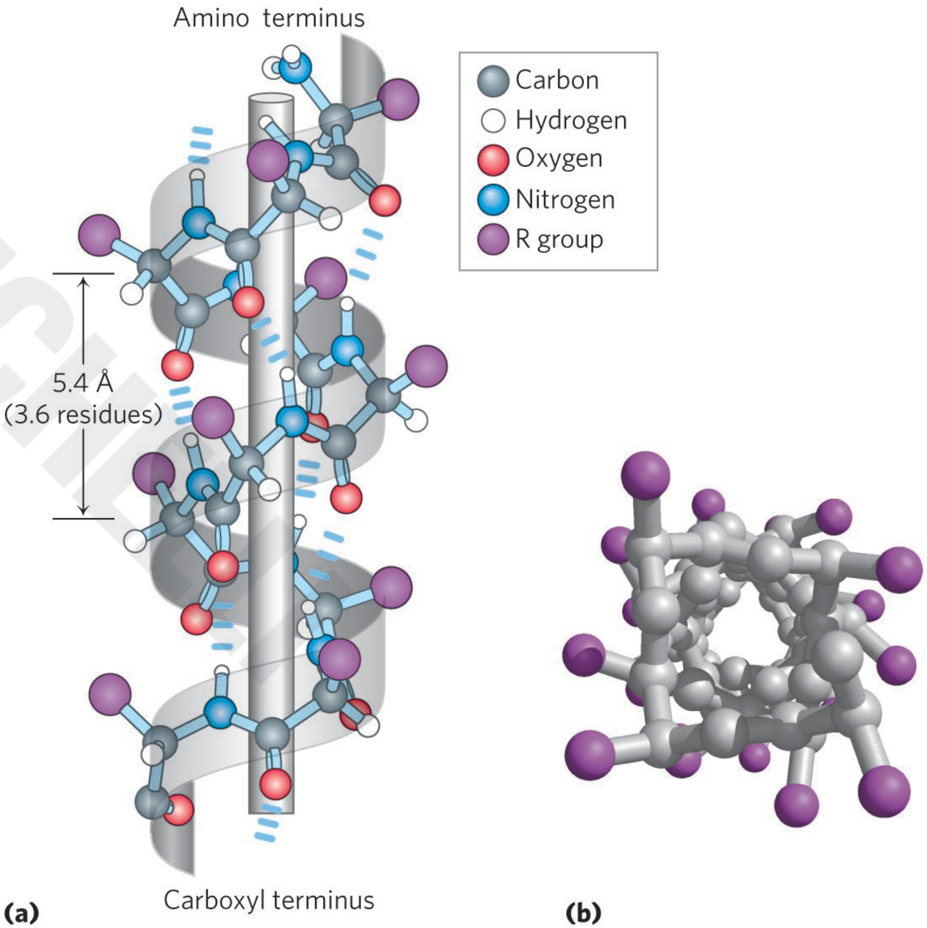
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The α Helix Is a Common Protein Secondary Structure

- *α* **helix** = simplest arrangement, maximum number of hydrogen bonds
  - backbone wound around an imaginary longitudinal axis
  - R groups protrude out from the backbone
  - each helical turn = 3.6 residues, ~5.4 Å



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Dihedral Angles Define Protein Conformations

Structure	ϕ	ψ
α Helix	–57°	–47°
β Conformation: Antiparallel	–139°	+135°
β Conformation: Parallel	–119°	+113°
Collagen triple helix	–51°	+153°
β Turn type I: i+1	–60°	–30°
β Turn type I: i+2	–90°	0°
β Turn type II: i+1	–60°	+120°
β Turn type II: i+2	+80°	0°

Table 4-1 Idealized ϕ and ψ Angles for Common Secondary Structures in Proteins

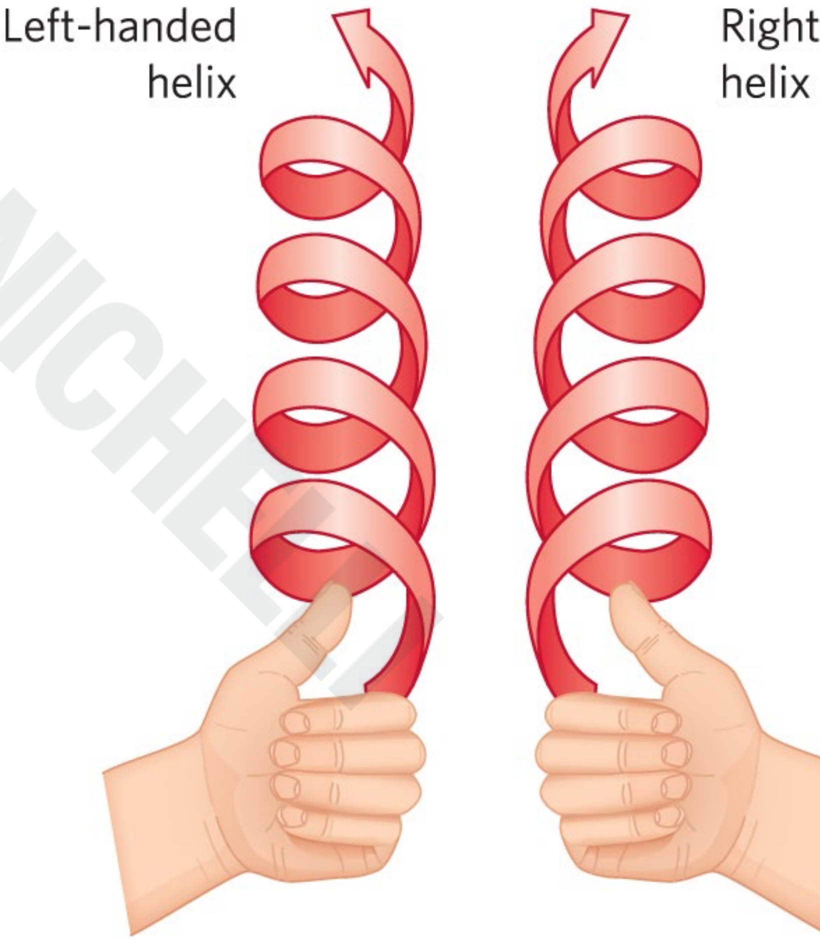
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Handedness of the α Helix

- right-handed:
  - R groups protruding away from the helical backbone
  - most common
- extended left-handed: theoretically less stable, not observed in proteins



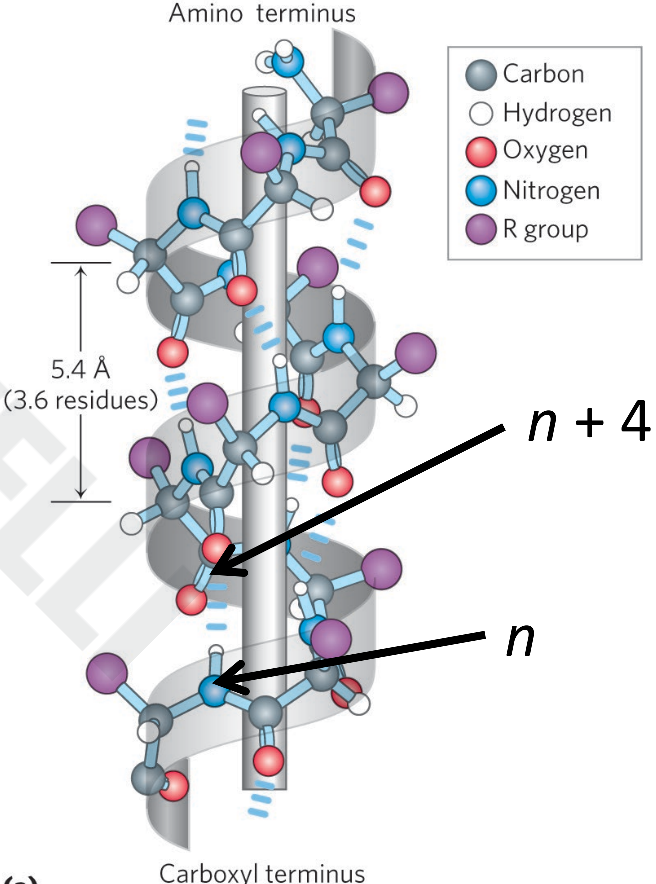
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Intrahelical Hydrogen Bonds

- between hydrogen atom attached to the electronegative nitrogen atom of residue *n* and the electronegative carbonyl oxygen atom of residue *n* + 4

- confers significant stability



(a)

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

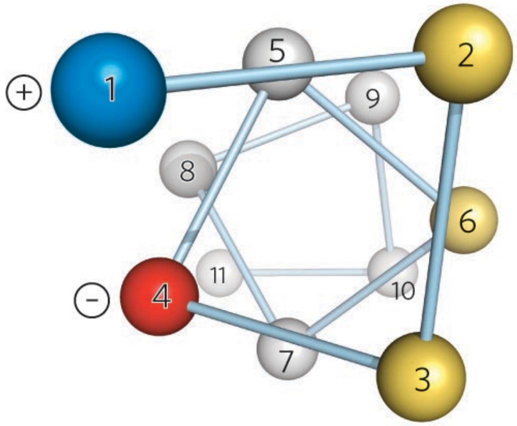
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Amino Acid Sequence Affects Stability of the α Helix

- amino acid residues have an intrinsic propensity to form an α helix
- interactions between R chains spaced 3–4 residues apart can stabilize or destabilize α helix
  - charge, size, and shape of R chains can destabilize
  - formation of ion pairs and hydrophobic effect can stabilize

Helical wheel



(d)

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

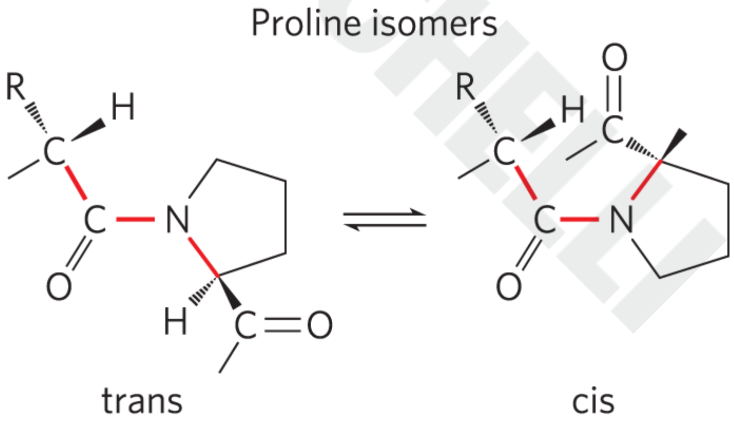
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Proline and Glycine Occur Infrequently in an α Helix

- proline = introduces destabilizing kink in helix
  - nitrogen atom is part of rigid ring
  - rotation about N—C_α bond not possible



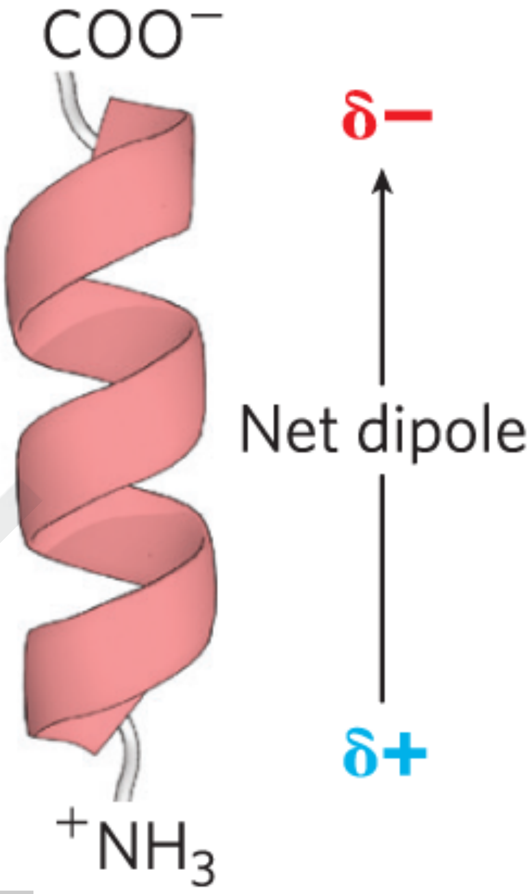
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

- glycine = high conformational flexibility, take up coiled structures

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Amino Acid Residues Near the End of the α Helix Segment Affect Stability

- small electric dipoles in each peptide bond align through hydrogen bonds
- negatively charged amino acids often found near the NH_3^+ terminus
- positively charged amino acids often found near the COO^- terminus

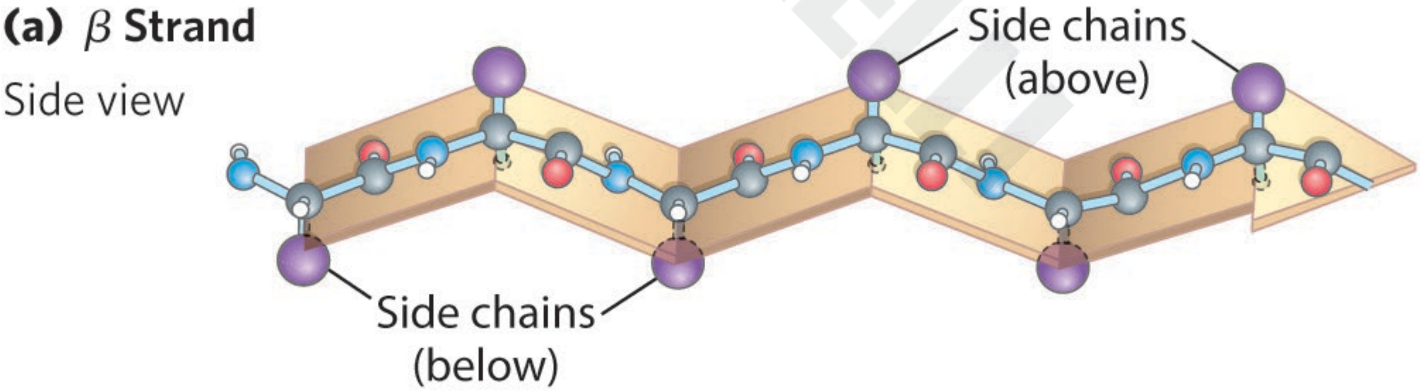


Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The *β* Conformation Organizes Polypeptide Chains into Sheets

- ***β* conformation** = backbone extends into a zigzag
  - *β* strand = single protein segment
  - ***β* sheet** = several strands in *β* conformation side by side



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Adjacent Polypeptide Chains in a β Sheet Can Be Antiparallel or Parallel

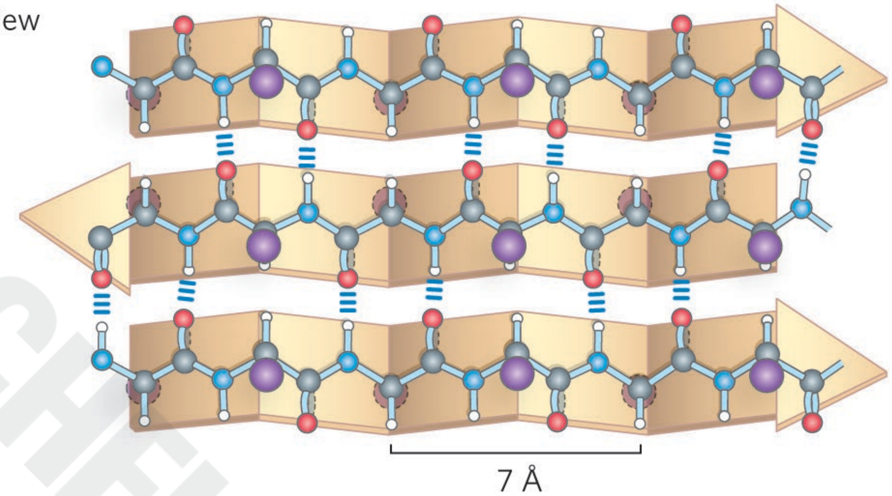
- antiparallel = opposite orientation
  - occur more frequently

- parallel = same orientation

- H bonds form between backbone atoms of adjacent segments

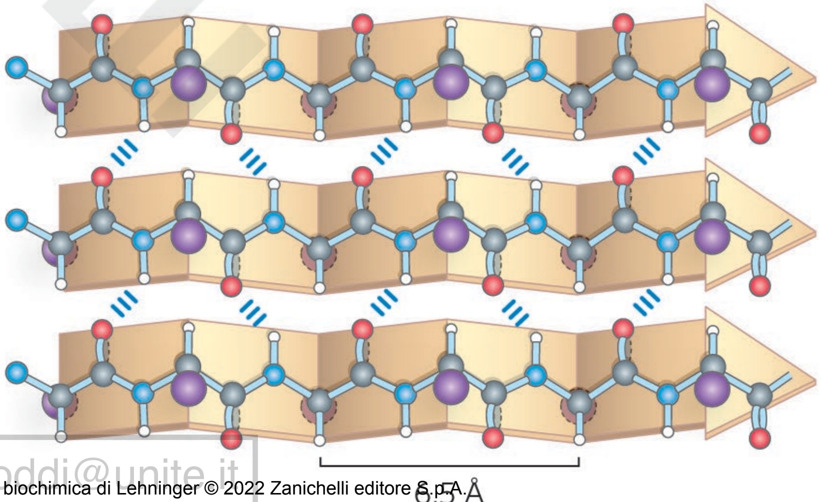
(b) Antiparallel β sheet

Top view



(c) Parallel β sheet

Top view



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

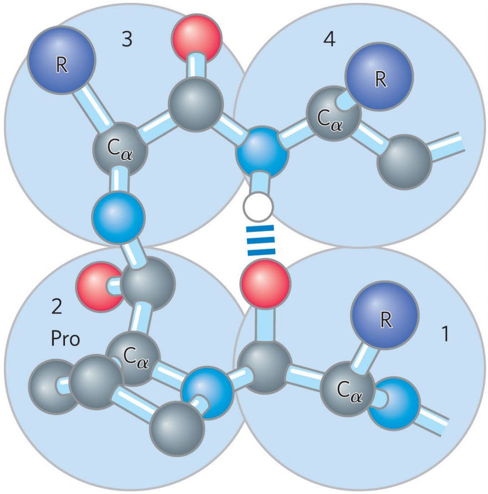
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

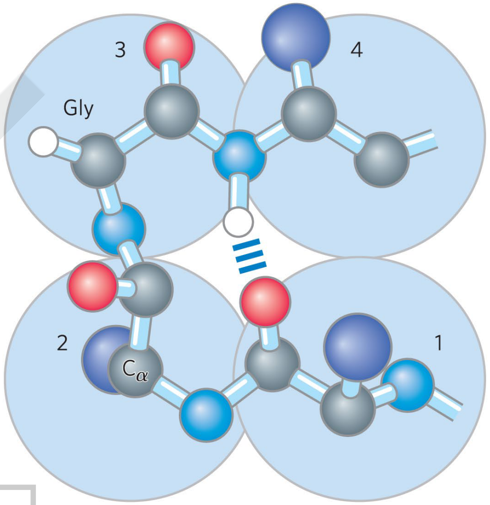
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

β Turns Are Common in Proteins

- *β* **turns** = connect ends of two adjacent segments of an antiparallel *β* sheet
  - 180° turn
  - involves 4 residues
  - hydrogen bond forms between first and fourth residue
  - Gly (residue 2) and Pro (residue 3) often occur in *β* turns



Type I *β* turn



Type II *β* turn

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Common Secondary Structures Have Characteristic Dihedral Angles

- dihedral angles *φ* (phi) and *ψ* (psi) associated with each residue completely described secondary structure

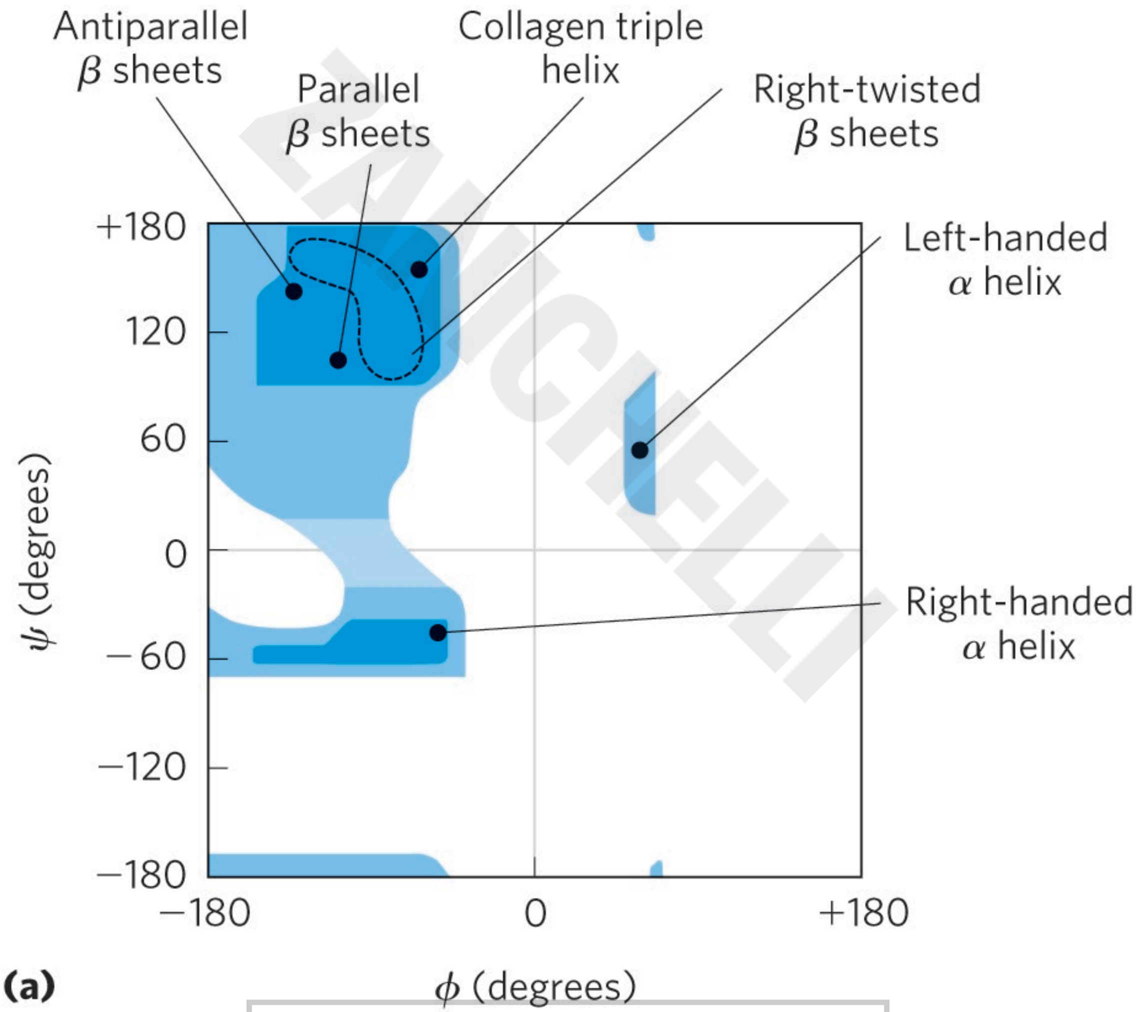
- **Ramachandran plots:**
  - visualize all *φ* and *ψ* angles
  - test quality of three-dimensional protein structures

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Secondary Structure Conformations are Defined by φ and ψ Values

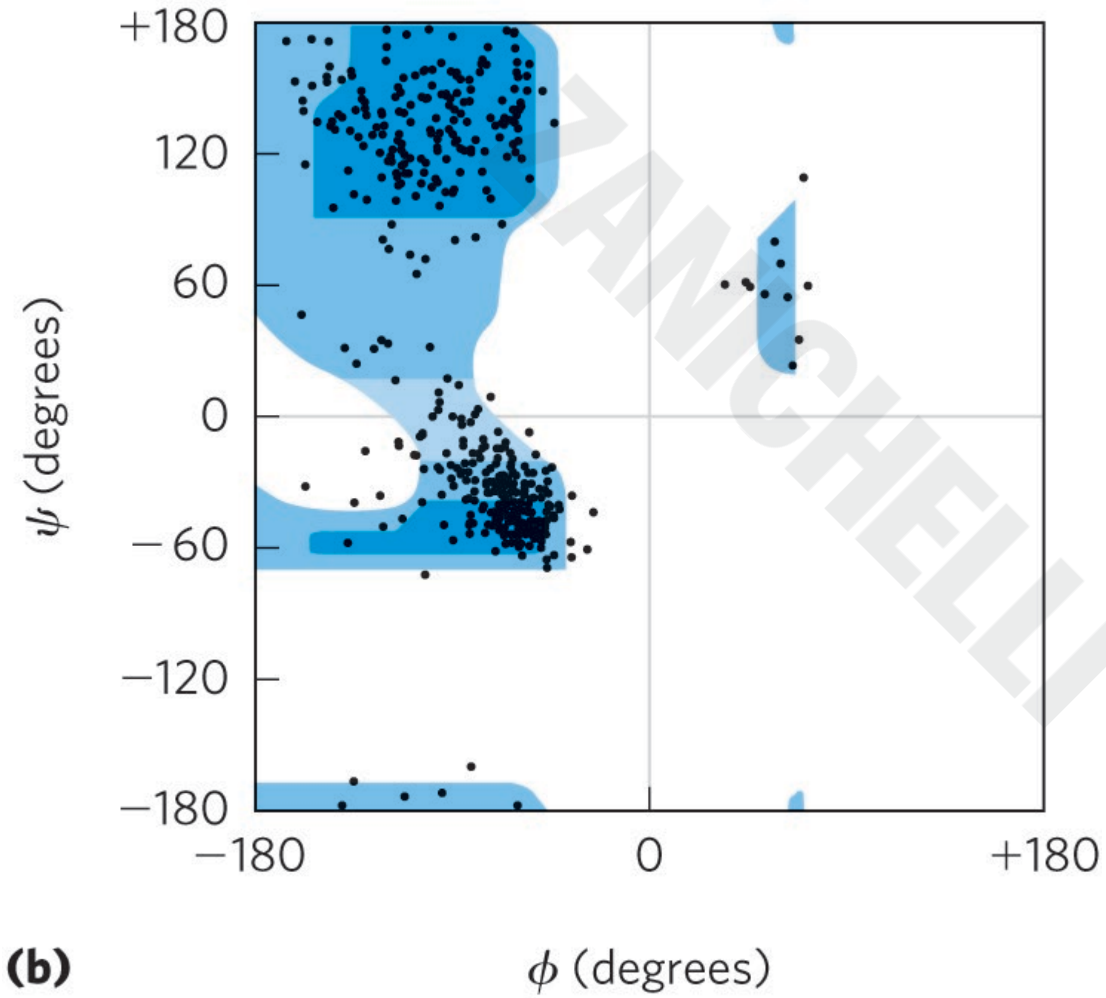


ZANICHELLI

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

φ and ψ Values from Known Proteins Fall into Expected Regions



- glycine frequently falls outside the expected ranges

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

4.3 Protein Tertiary and Quaternary Structures

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P3 Principle 3 (2 of 2)

Tertiary structure describes the well-defined, three-dimensional fold adopted by a protein. Protein structures are often built by combinatorial use of common protein folds or motifs. Quaternary structure describes the interactions between components of a multisubunit assembly.

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Protein Tertiary and Quaternary Structure

- **tertiary structure** = overall three-dimensional arrangement of all the atoms in a protein
  - weak interactions and covalent bonds hold interacting segments in position

- **quaternary structure** = arrangement of 2+ separate polypeptide chains in three-dimensional complexes

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Classifying Proteins

- four major types of protein groups based on polypeptide chains:
  - **fibrous proteins** = arranged in long strands or sheets
  - **globular proteins** = folded into a spherical or globular shape
  - **membrane proteins** = embedded in hydrophobic lipid membranes
  - **intrinsically disordered proteins** = lacking stable tertiary structures

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Fibrous Proteins Are Adapted for a Structural Function

- give strength and/or flexibility to structures
- simple repeating element of secondary structure
- H_2O insoluble due to high concentrations of hydrophobic residues

Table 4-2 Secondary Structures and Properties of Some Fibrous Proteins

Structure	Characteristics	Examples of occurrence
α Helix, cross-linked by disulfide bonds	Tough, insoluble protective structures of varying hardness and flexibility	*α*-Keratin of hair, feathers, nails
β Conformation	Soft, flexible filaments	Silk fibron
Collagen triple helix	High tensile strength, without stretch	Collagen of tendons, bone matrix

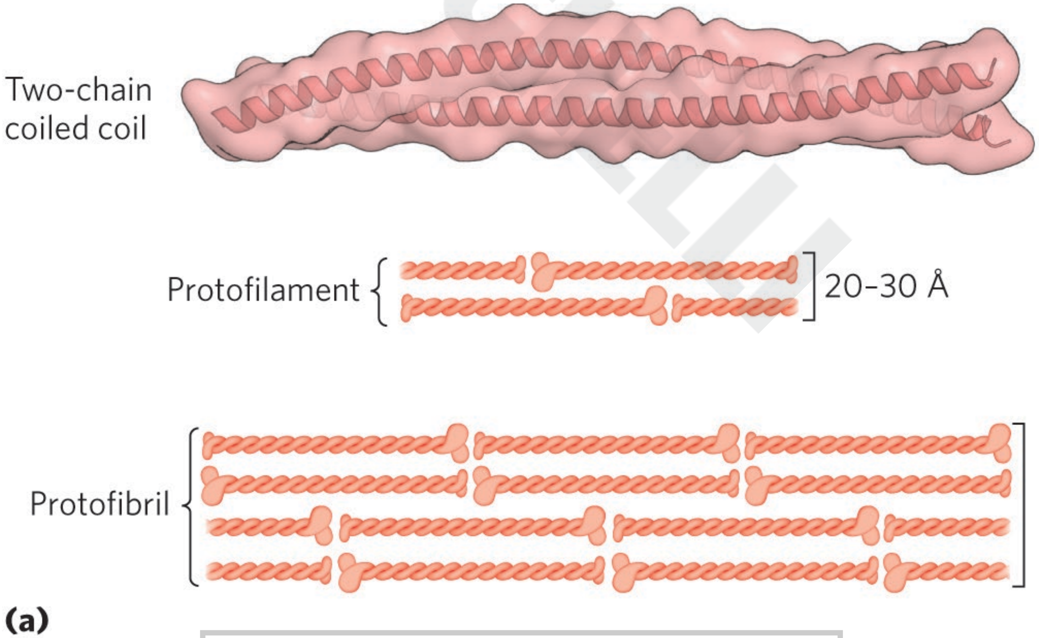
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Structure of *α*-Keratin in Hair

- *α*-keratin helix is a right-handed *α* helix
- two strands of *α*-keratin, oriented in parallel, wrap about each other to form a supertwisted coiled coil
  - supertwisted helical path is left-handed



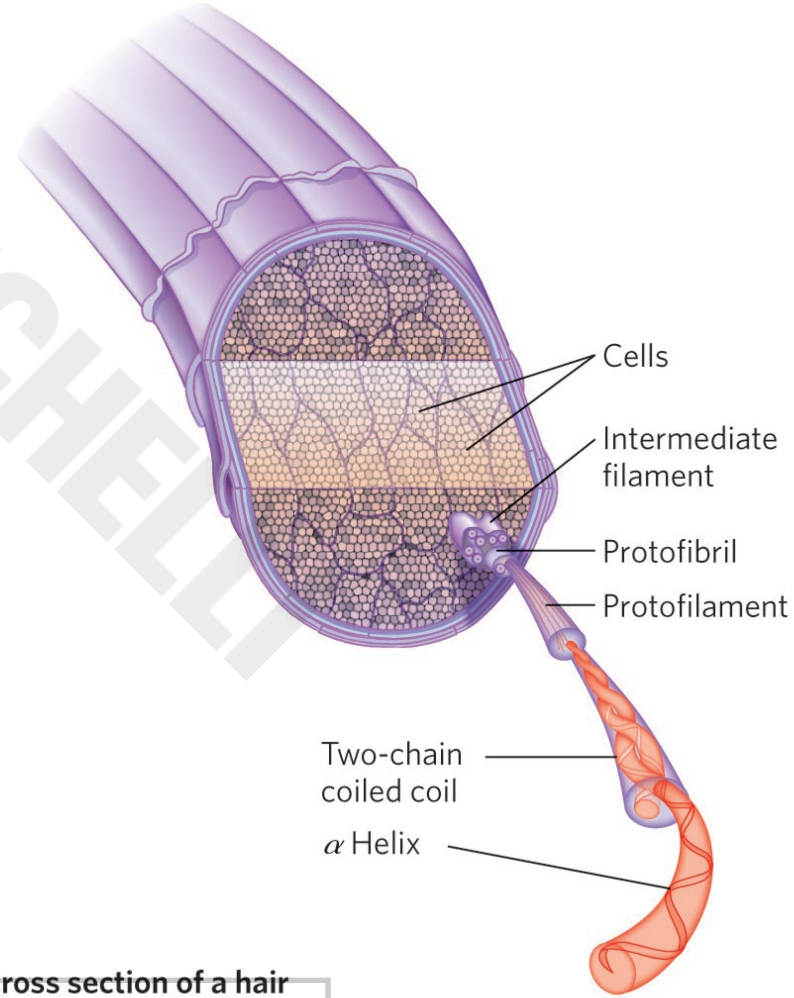
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unife.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Hair Contains Many α-Keratin Filaments

- rich in hydrophobic residues: Ala, Val, Leu, Ile, Met, Phe

- cross-links stabilized by disulfide bonds



(b) Cross section of a hair

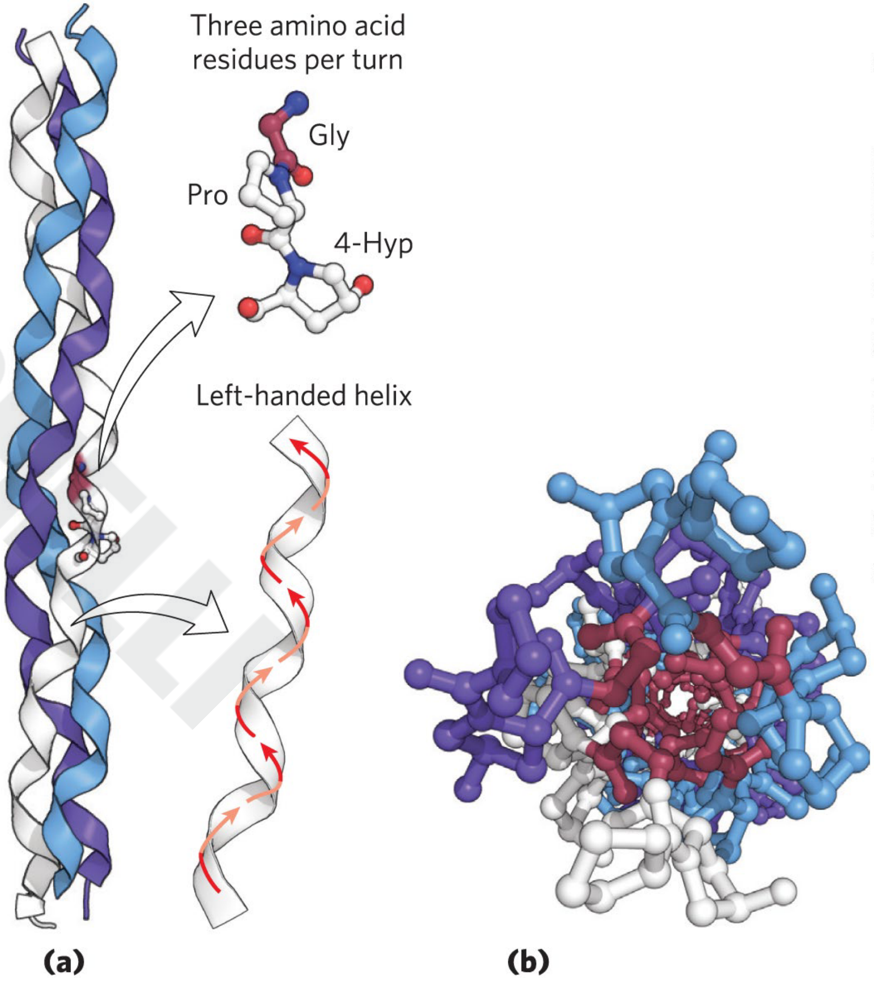
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Structure of Collagen

- **collagen** = found in connective tissue
  - secondary structure = left-handed, repeating tripeptide unit Gly–X–Y, where X is often Pro and Y is often 4-Hyp
  - tertiary and quaternary structure = right-handed twisting of 3 separate polypeptides



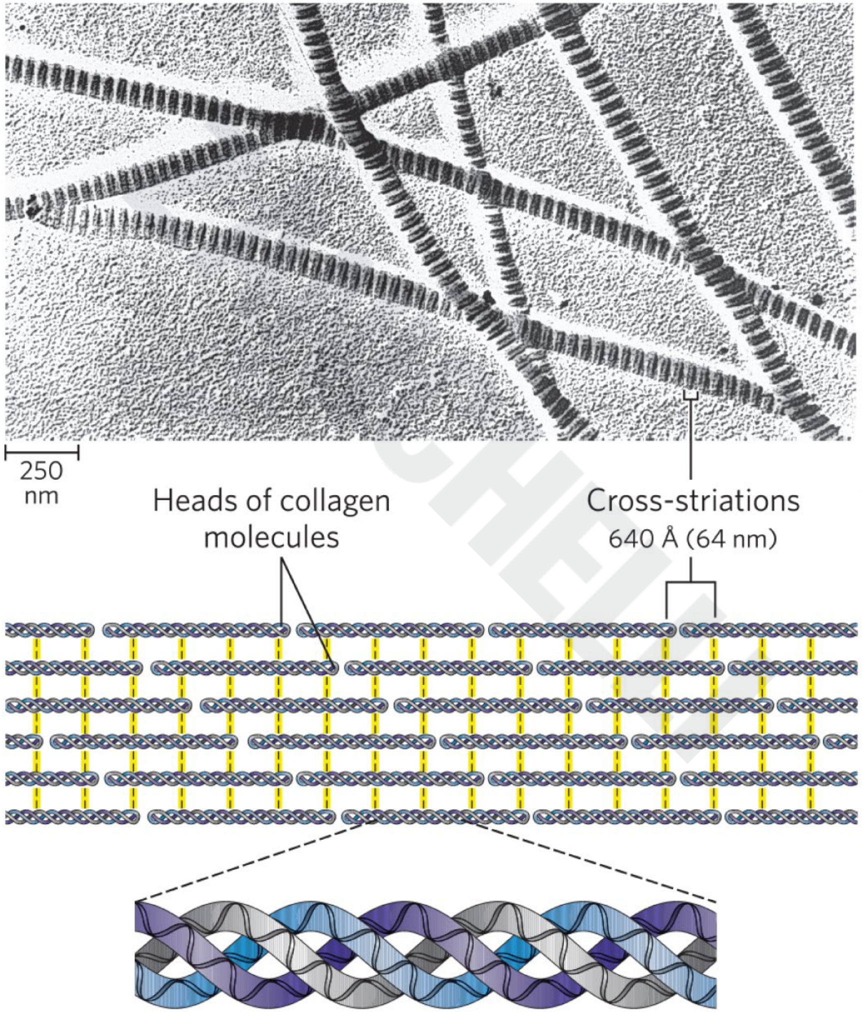
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI.IT

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Structure of Collagen Fibrils



Section of collagen molecule

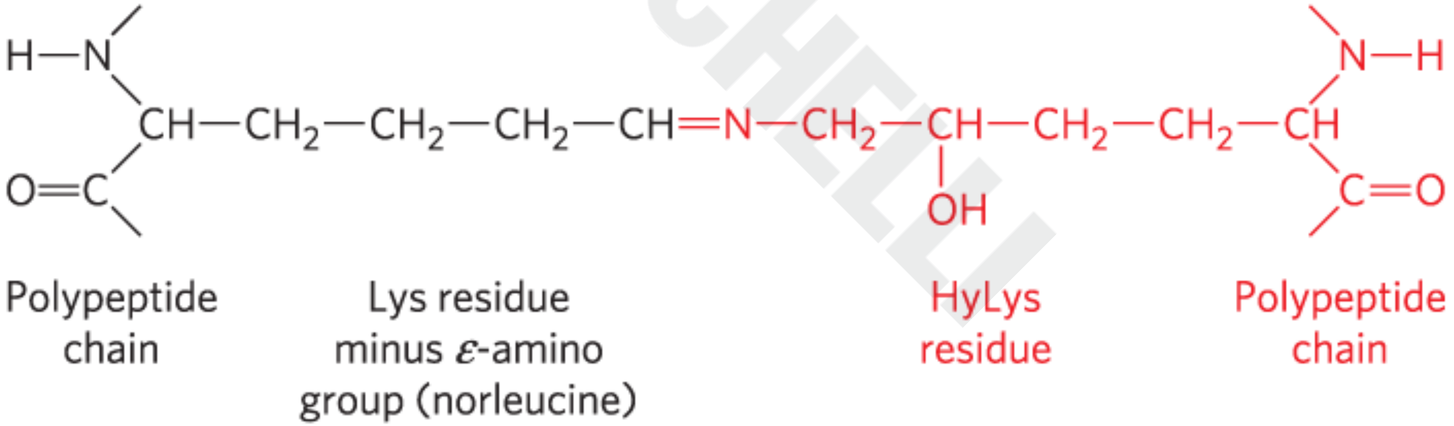
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company
J. Gross/Biozentrum, University of Basel/Science Source.

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Covalent Cross-Links in Collagen Fibrils

- cross-linked by covalent bonds involving Lys, HyLys (5-hydroxylysine), or His
  - links create uncommon amino acid residues

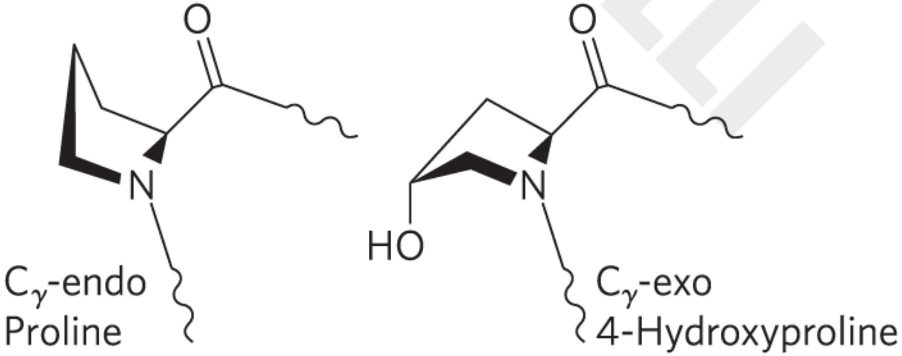


Dehydrohydroxylysinonorleucine

ZANICHELLI
Copia riservata a soddi@unite.it
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Scurvy, Vitamin C, and Collagen Formation

- scurvy is caused by a lack of vitamin C
  - characterized by general degeneration of connective tissue
- vitamin C is required for the hydroxylation of proline and lysine in collagen



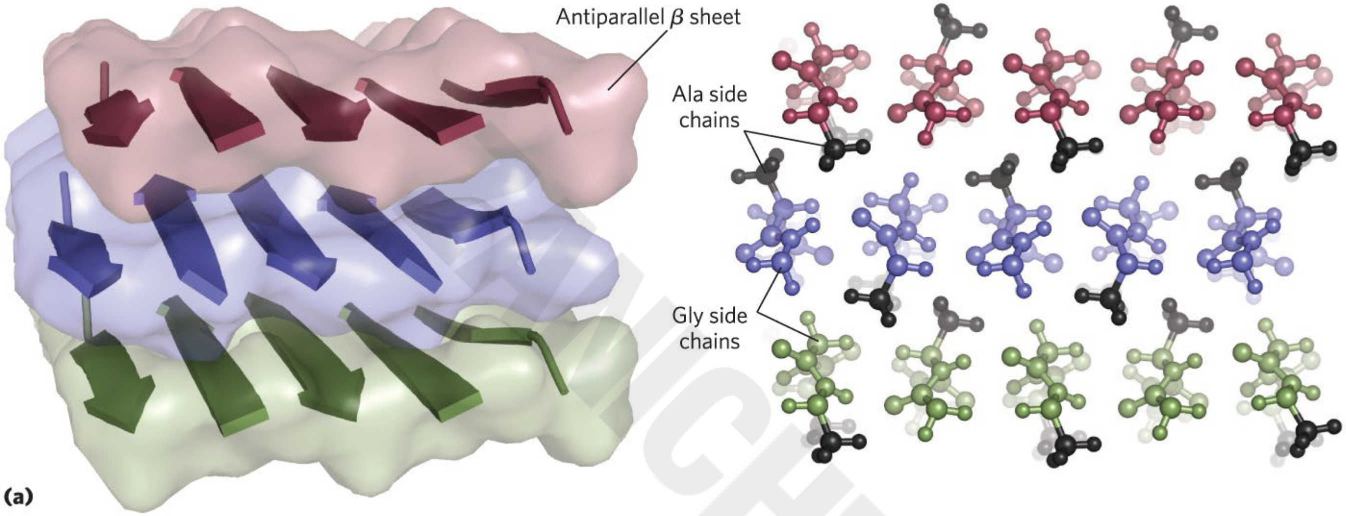
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

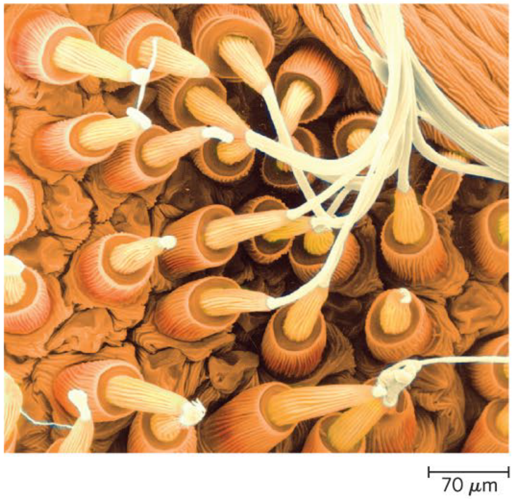
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Structure of Fibroin



(a)



(b)

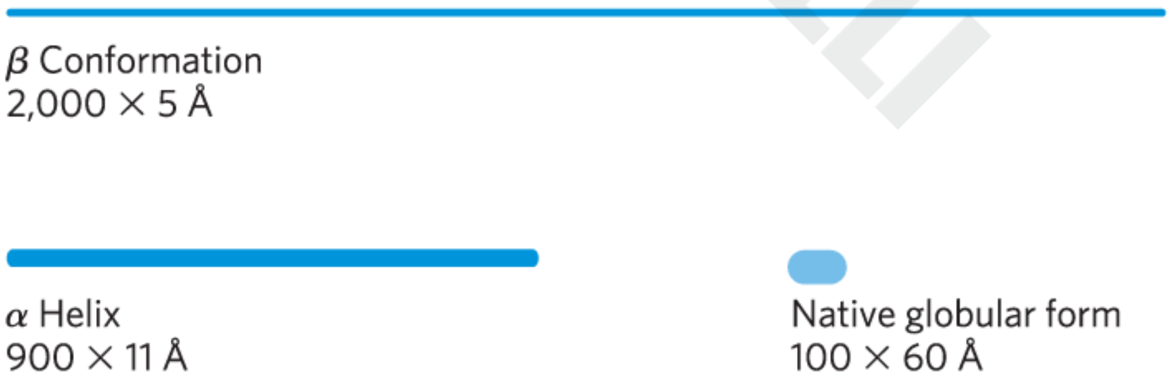
Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company
(b) Tina Weatherby Carvalho/MicroAngela.

- main protein in silk
- predominantly *β* conformation
- rich in Ala and Gly
- stabilized by hydrogen bonding and van der Waals interactions

ZANICHELLI
Copia riservata a s
Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Structural Diversity Reflects Functional Diversity in Globular Proteins

- globular proteins:
  - fold back on each other
  - more compact than fibrous proteins
  - enzymes, transport proteins, motor proteins, regulatory proteins, immunoglobulins



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

The Protein Data Bank

- The **Protein Data Bank (PDB)**: www.rcsb.org
  - archive of experimentally determined three-dimensional structures
  - structures assigned an identifier called the PDB ID
  - PDB data files describe:
    - the spatial coordinates of each atom
    - information on how the structure was determined
    - information on its accuracy
  - structure visualization software can convert atomic coordinates to an image of the molecule

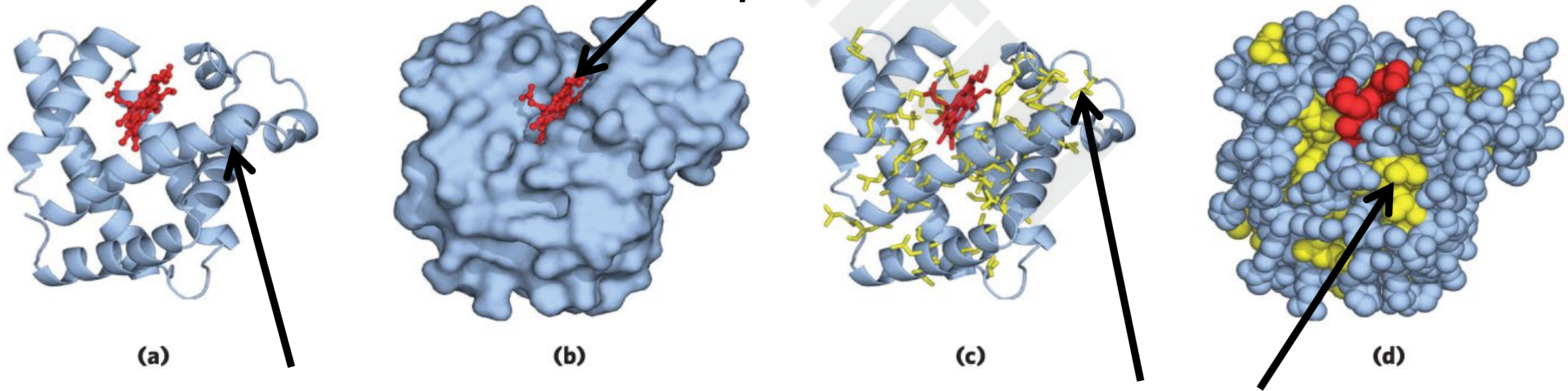
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Myoglobin Provided Early Clues about the Complexity of Globular Protein Structure

- several structural representations of myoglobin's tertiary structure:



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Globular Proteins Have a Variety of Tertiary Structures

Table 4-3 Approximate Proportion of *α* Helix and *β* Conformation in Some Single-Chain Proteins

Protein (total residues)	Residues (%): *α* Helix	Residues (%): *β* Conformation
Chymotrypsin (247)	14	45
Ribonuclease (124)	26	35
Carboxypeptidase (307)	38	17
Cytochrome *c* (104)	39	0
Lysozyme (129)	40	12
Myoglobin (153)	78	0

- each globular protein has a distinct structure, adapted for its biological function

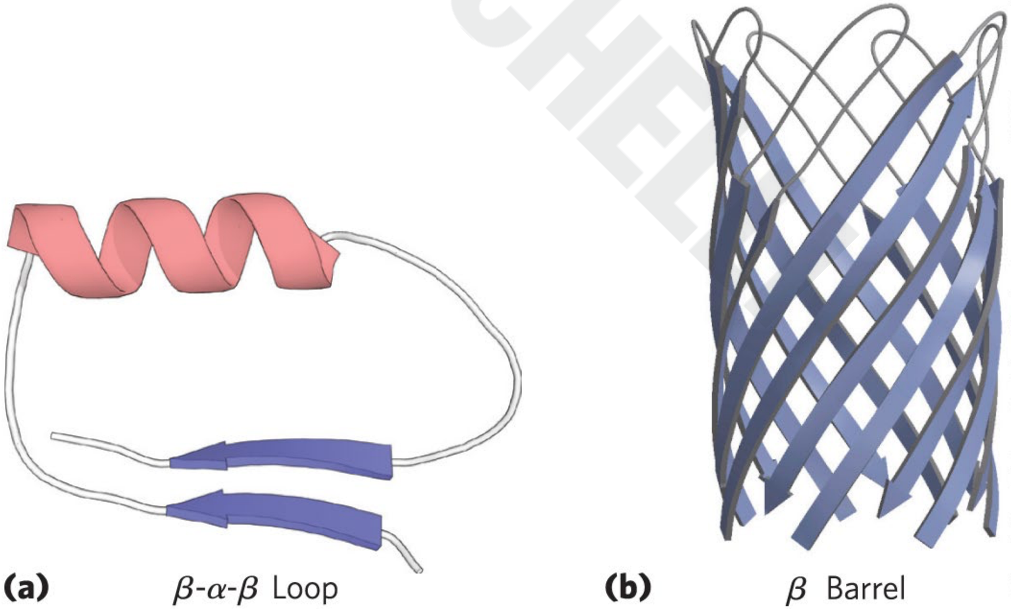
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Folding Patterns of Proteins

- **motif** = **fold** = recognizable folding pattern involving 2+ elements of secondary structures and the connection(s)
  - can be simple, such as in a ***β-α-β*** **loop**
  - can be elaborate, such as in a ***β*** **barrel**



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

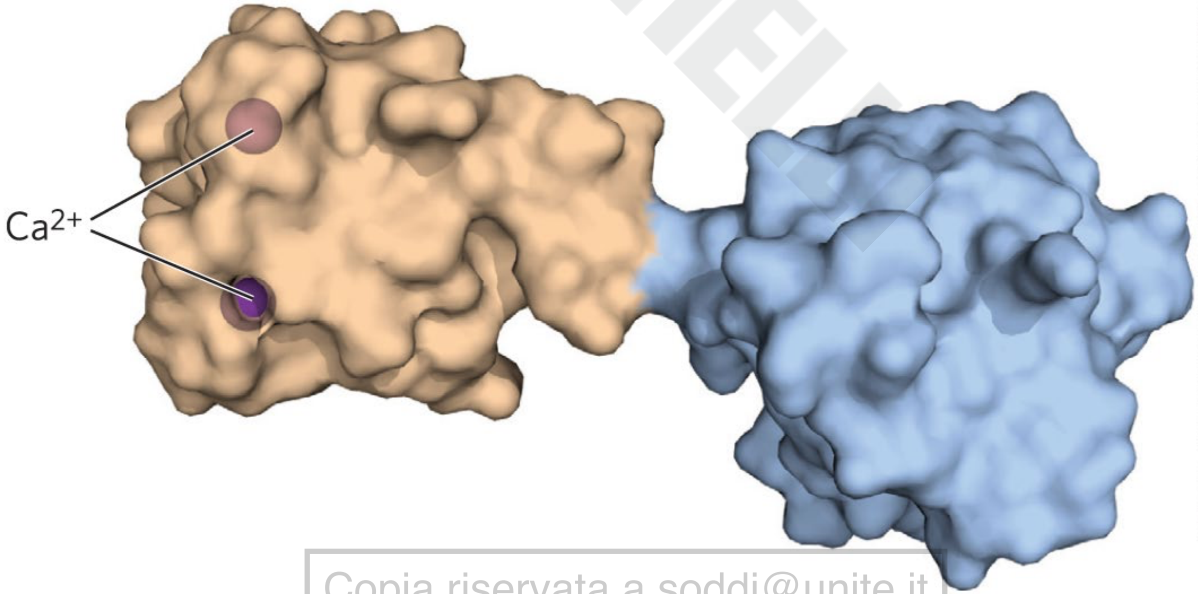
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Protein Domains

- **domain** = part of a polypeptide chain that is independently stable or could undergo movements as a single entity
  - domains may appear as distinct or be difficult to discern
  - small proteins usually have only one domain



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

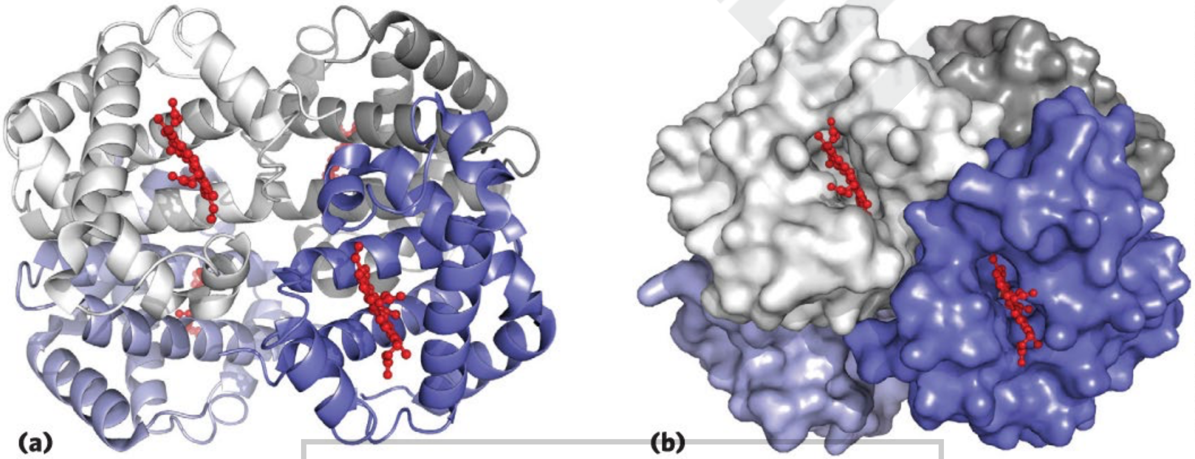
Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Protein Quaternary Structures Range from Simple Dimers to Large Complexes

ZANICHELLI

- quaternary structure = assembly of multiple peptide subunits
- **oligomer** = **multimer** = multisubunit protein
  - repeating structural unit = **protomer**



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

4.4 Protein Denaturation and Folding

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

P4 Principle 4 (2 of 2)

Tertiary structure is determined by amino acid sequence. Even though protein folding is complex, some denatured proteins can spontaneously refold into their active conformation based only on the chemical properties of their constituent amino acids. Cellular proteostasis involves numerous pathways that regulate the folding, unfolding, and degradation of proteins. Many human diseases arise from protein misfolding and defects in proteostasis.

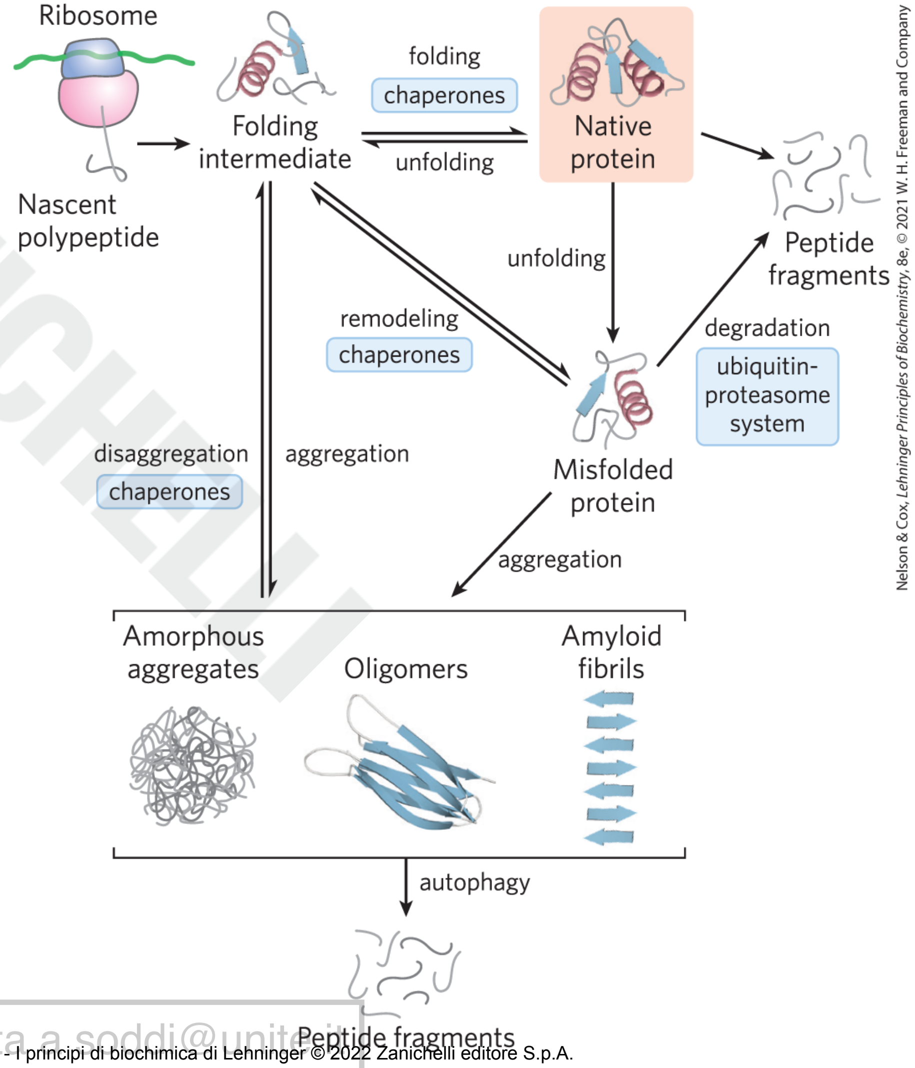
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Pathways Involved in Proteostasis

- **proteostasis =** continual maintenance of the active set of cellular proteins required under a given set of conditions



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

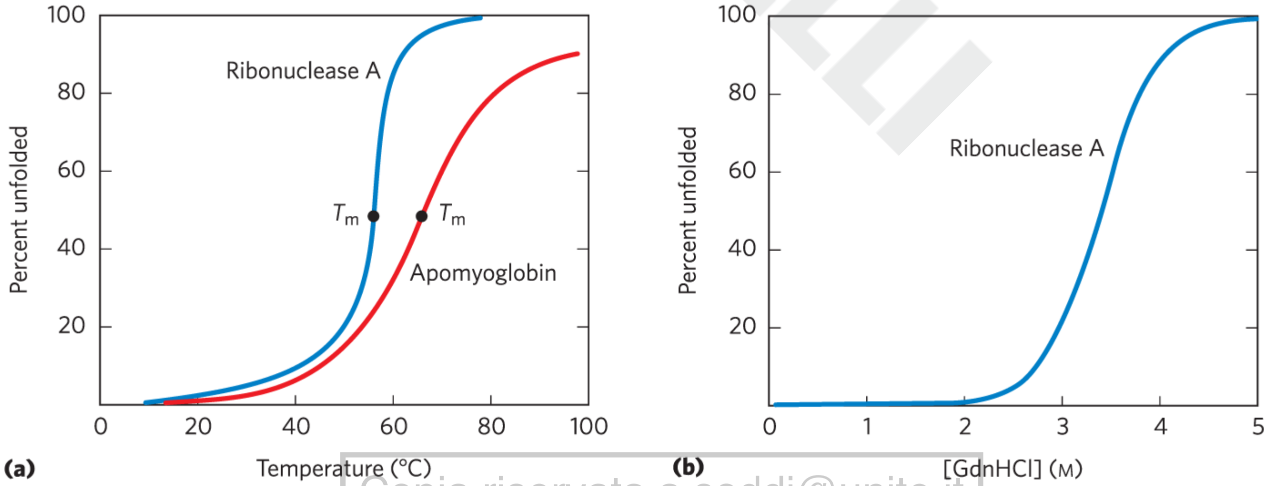
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Loss of Protein Structure Results in Loss of Function

- **denaturation** = loss of three-dimensional structure sufficient to cause loss of function
  - can occur by heat, pH extremes, miscible organic solvents, certain solutes, detergents
  - often leads to protein precipitation



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

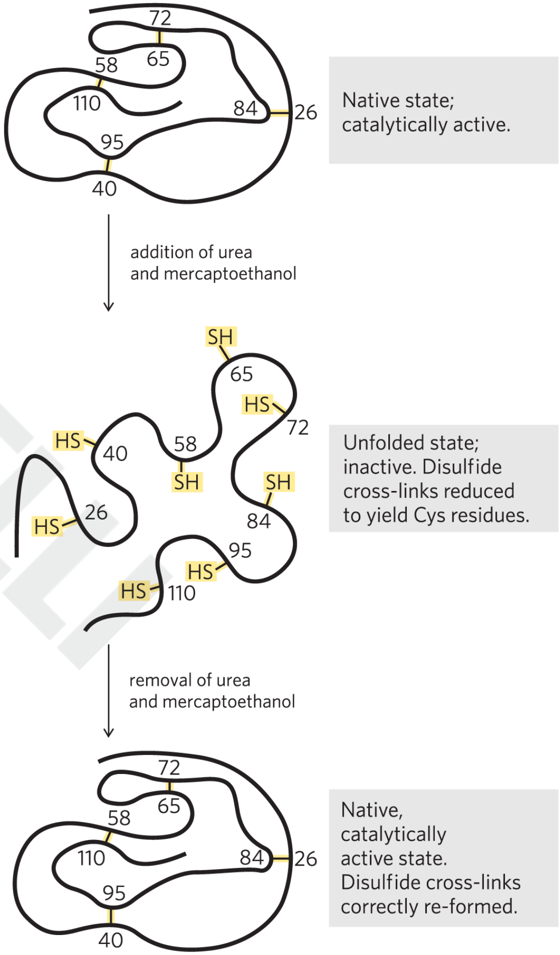
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Amino Acid Sequence Determines Tertiary Structure

- **renaturation** = process by which certain denatured globular proteins regain their native structure and biological activity
- Anfinsen experiment showed the amino acid sequence contains all the information required to fold the chain



Native state; catalytically active.

addition of urea and mercaptoethanol

Unfolded state; inactive. Disulfide cross-links reduced to yield Cys residues.

removal of urea and mercaptoethanol

Native, catalytically active state. Disulfide cross-links correctly re-formed.

Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

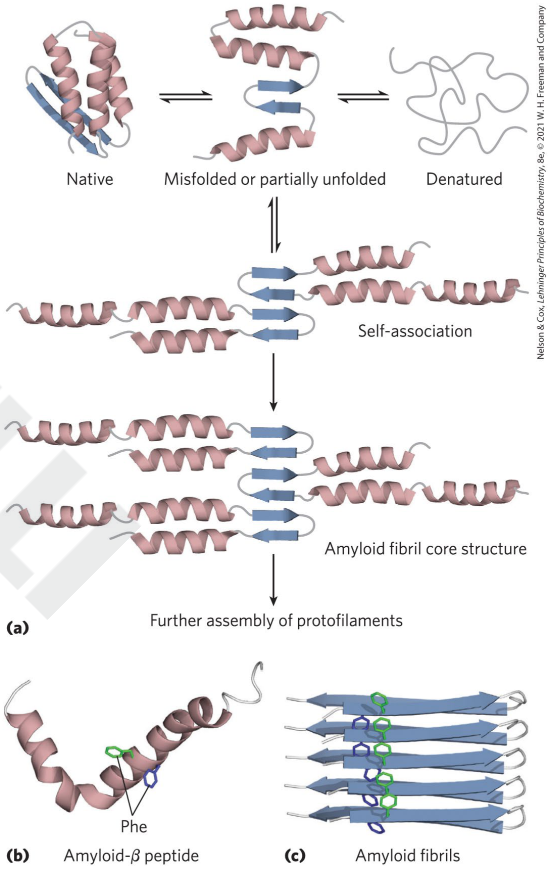
ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Formation of Disease-Causing Amyloid Fibrils

- native = high degree of β-sheet structure
- misfolded β amyloid promotes aggregation, forming an amyloid fibril



Nelson & Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 8e, © 2021 W. H. Freeman and Company

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.

Neurodegenerative Conditions

- Alzheimer disease = associated with extracellular amyloid deposition by neurons, involving the amyloid-*β* peptide

- Parkinson disease = misfolded form *α*-synuclein aggregates into spherical filamentous masses called Lewy bodies

- Huntington disease = involves the intracellular aggregation of huntingtin, a protein with long polyglutamine repeat

ZANICHELLI

Copia riservata a soddi@unite.it

Questo file è riservato ai docenti che adottano Nelson, Cox - I principi di biochimica di Lehninger © 2022 Zanichelli editore S.p.A.
Il documento non può essere riprodotto con alcun mezzo o messo a disposizione del pubblico, se non temporaneamente a fini esclusivi di attività didattica.