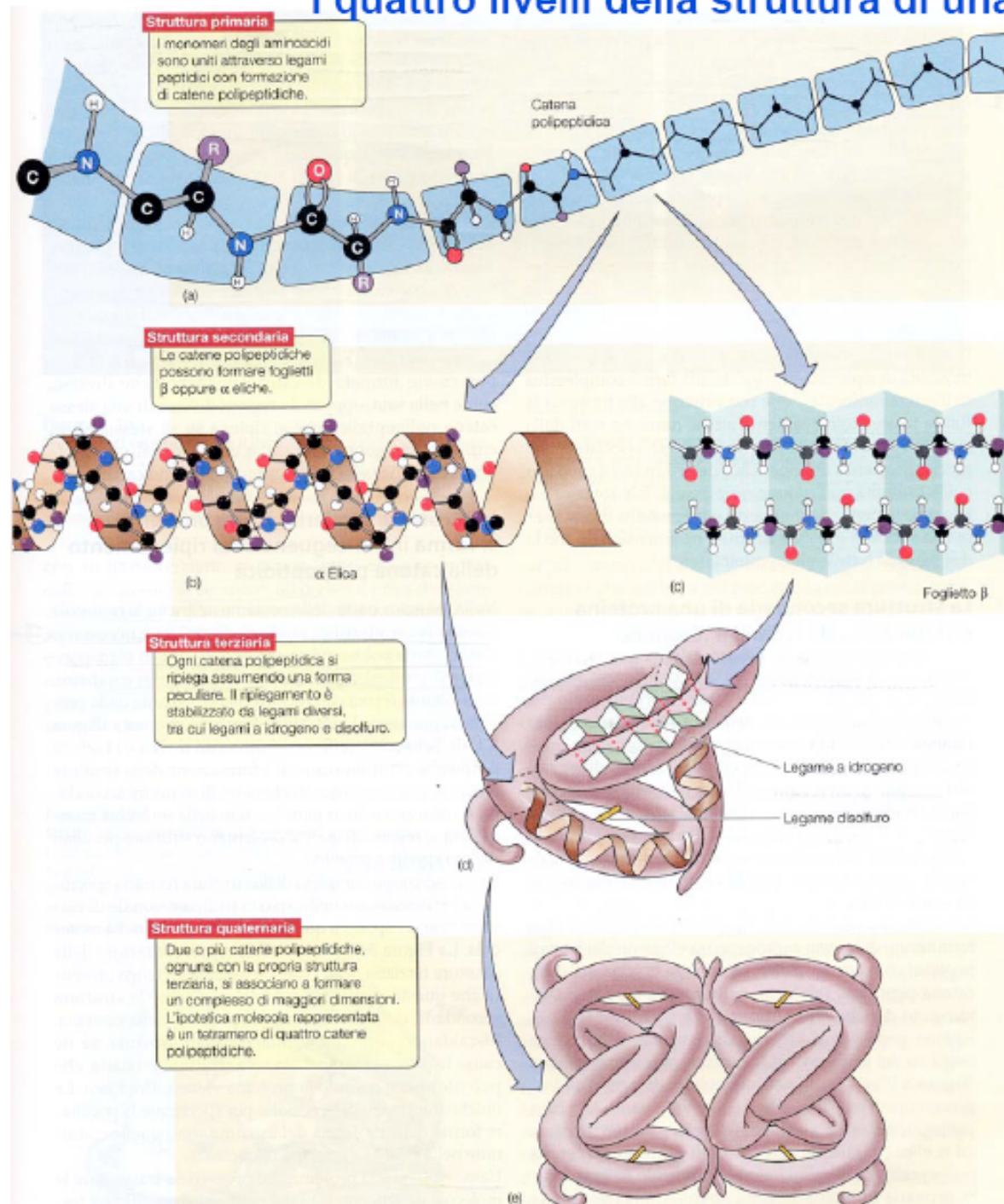


STRUTTURA QUATENARIA

I quattro livelli della struttura di una proteina



La **struttura primaria** descrive la sequenza specifica di amminoacidi di una catena polipeptidica.

La **struttura secondaria** descrive la conformazione di una porzione della catena polipeptidica.

La **struttura terziaria** descrive il modo con cui è ripiegata l'intera catena polipeptidica.

Le proteine costituite da più di una catena polipeptidica, hanno una **struttura quaternaria** che descrive il modo con cui le catene sono disposte tra loro nella proteina.

N.B. Le strutture secondaria, terziaria e quaternaria derivano tutte dalla struttura primaria

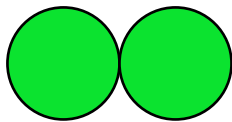
Denaturazione: perdita della struttura di una proteina.

Il calore ha una azione denaturante.

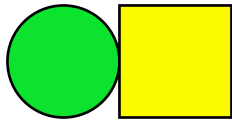
Es. cottura della carne, cottura dell'albume dell'uovo.

Modalità di assemblaggio di proteine formate da più catene polipeptidiche

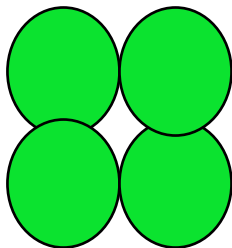
(proteine oligomere)



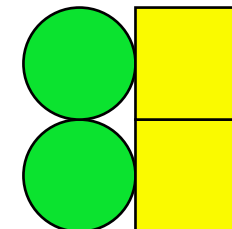
Omodimero (α_2)



Eterodimero (β_2)



Omotetramero (α_4)



Eterotertramero ($\alpha_2\beta_2$)

Elementi di stabilizzazione della struttura quaternaria

(Interazioni tra le subunità)

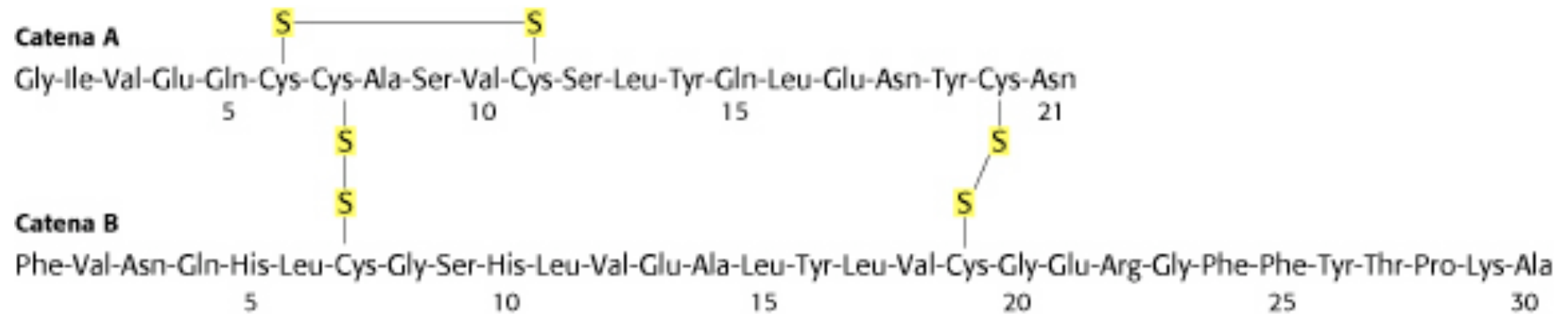
Interazioni non covalenti:

ponti ad idrogeno
interazioni elettrostatiche

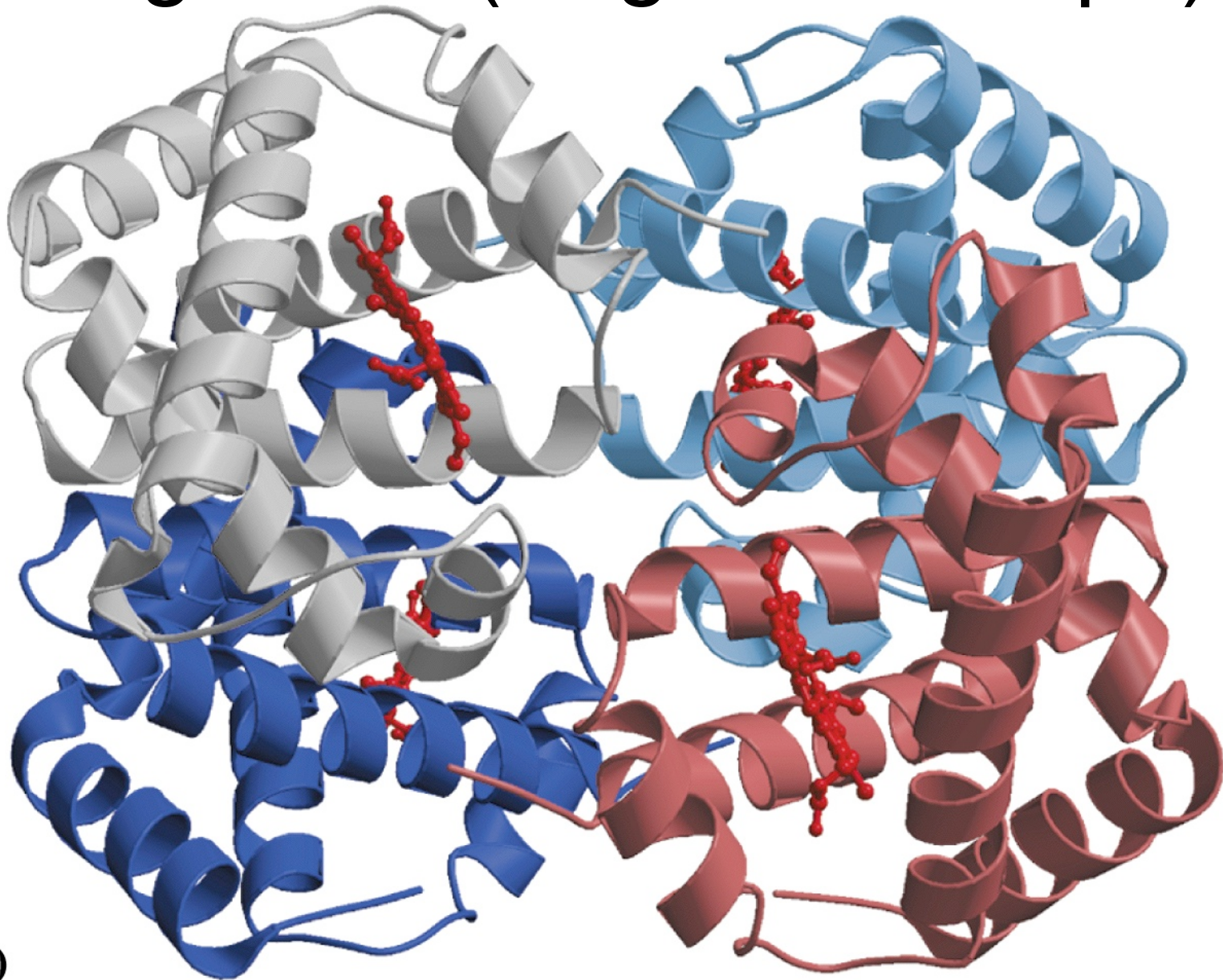
Interazioni covalenti:

Ponti disolfuro

Struttura di: **INSULINA**

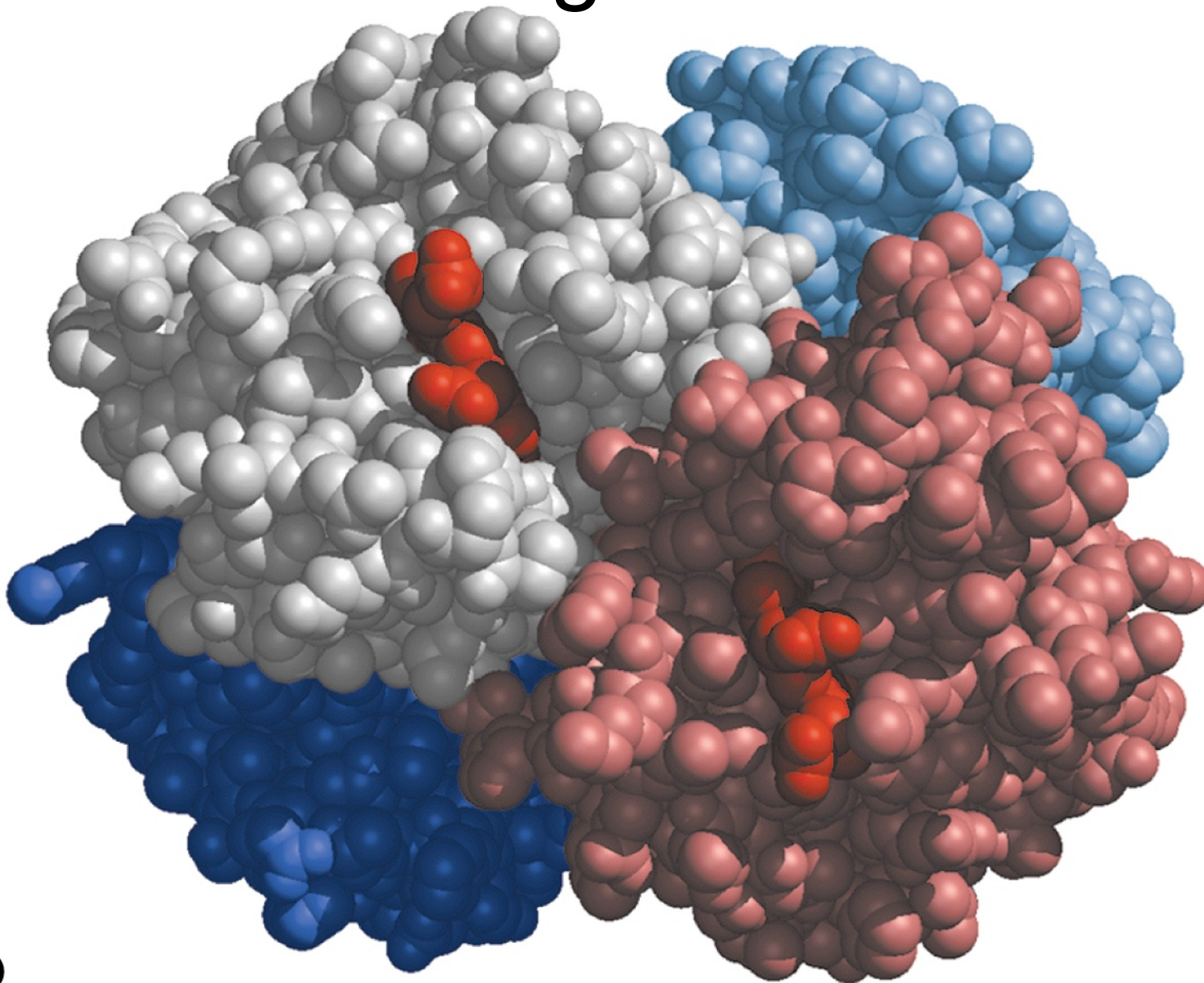


Emoglobina (Oligomero $\alpha_2\beta_2$)

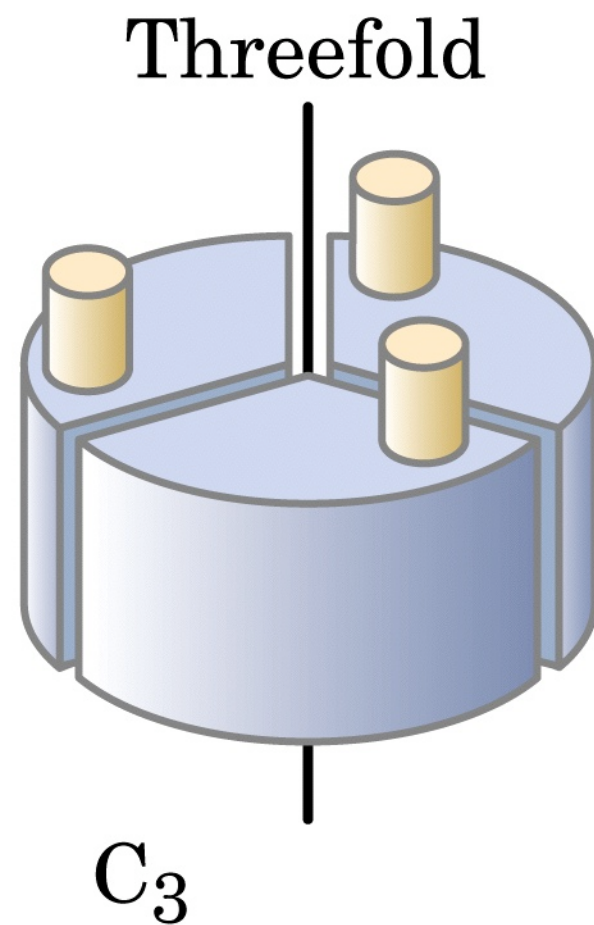
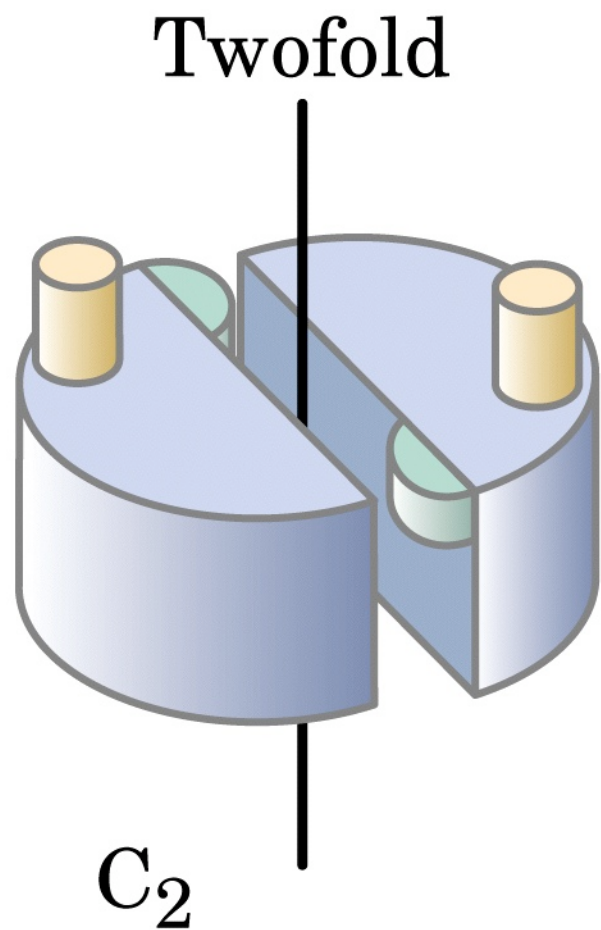


(a)

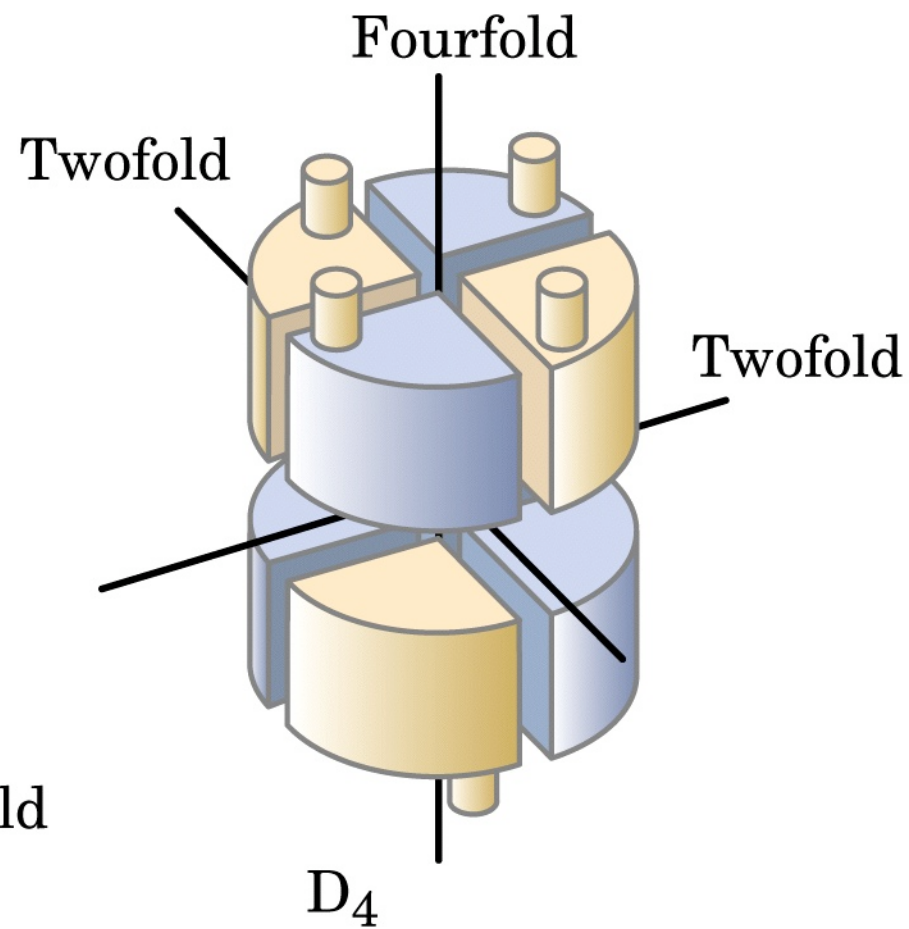
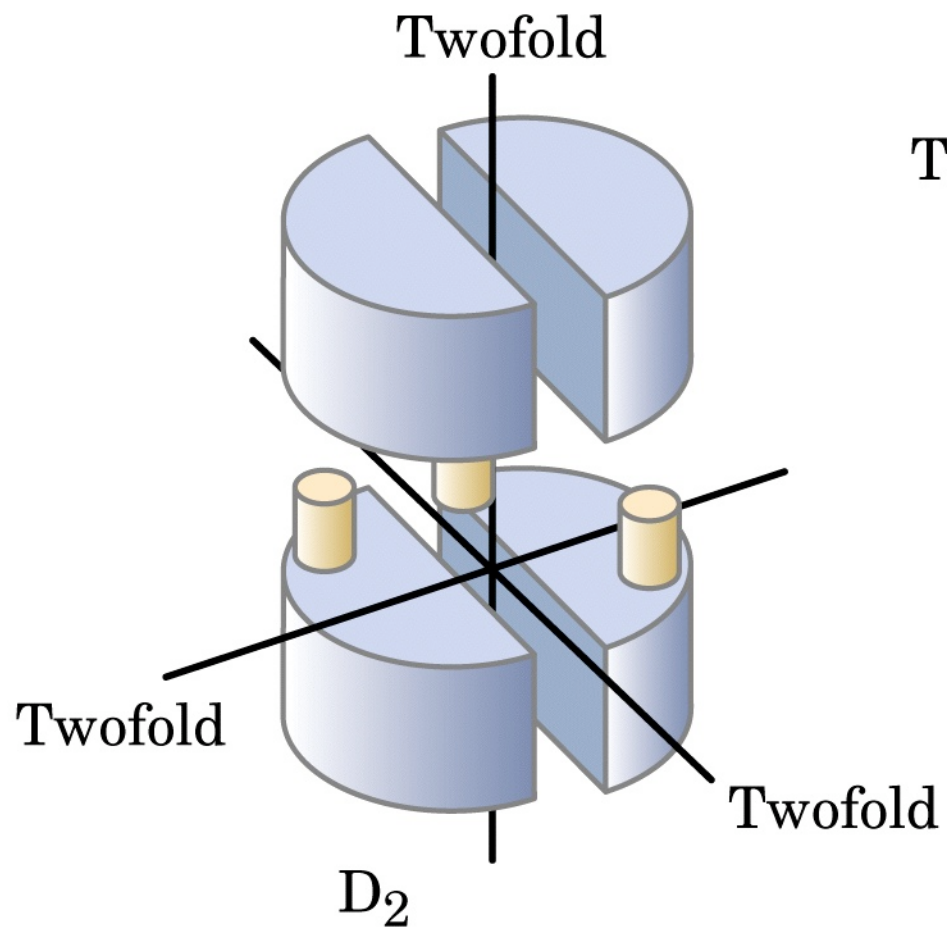
Emoglobina



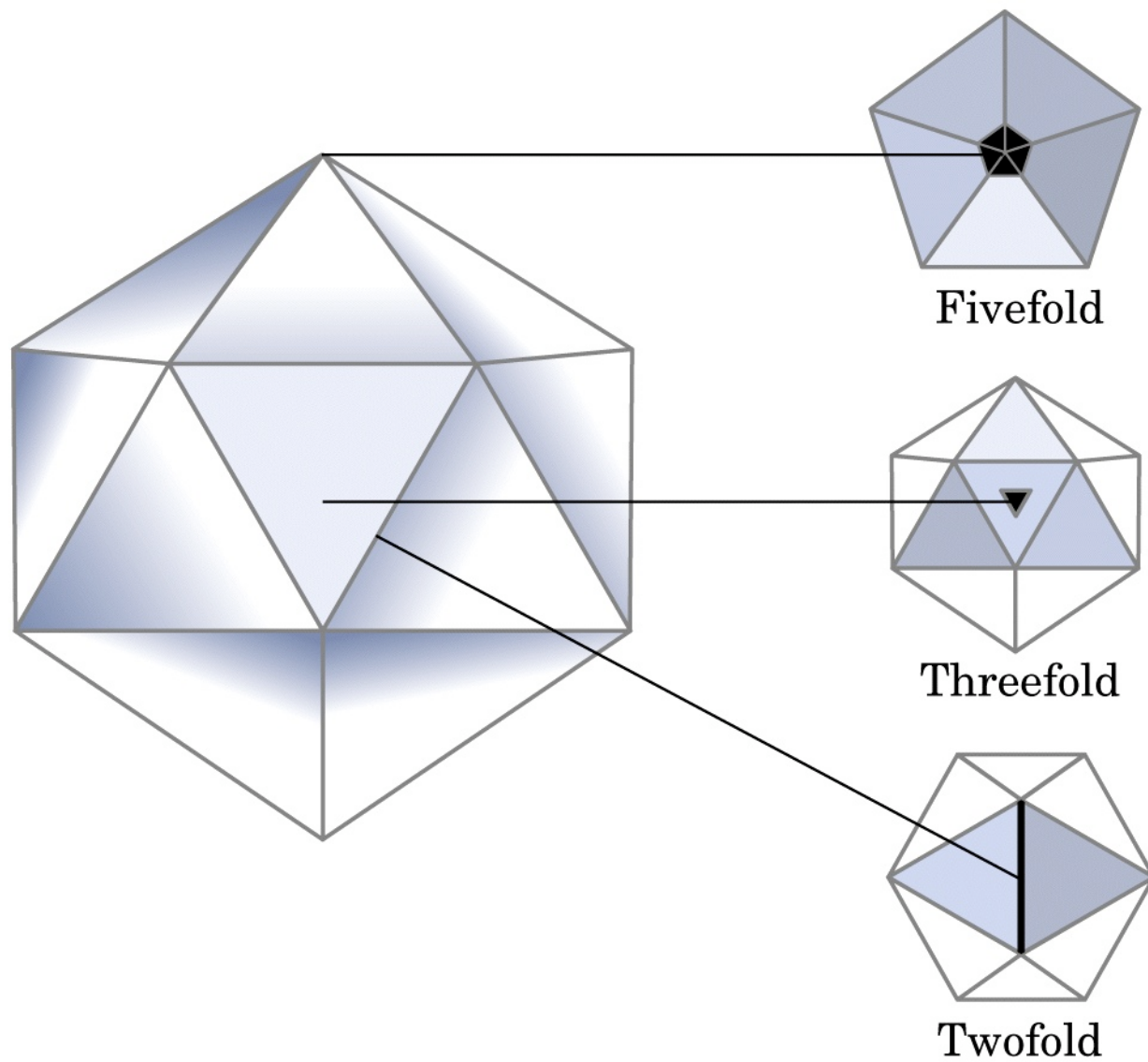
(b)



Two types of cyclic symmetry
(a)

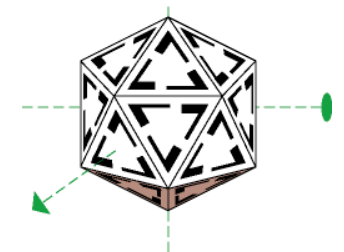
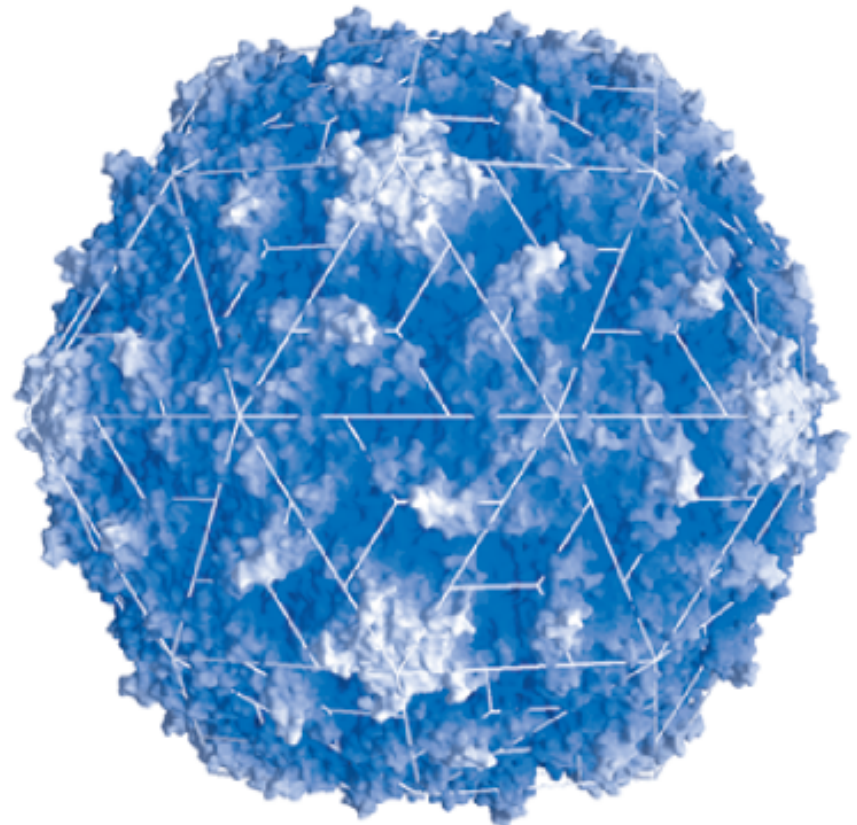
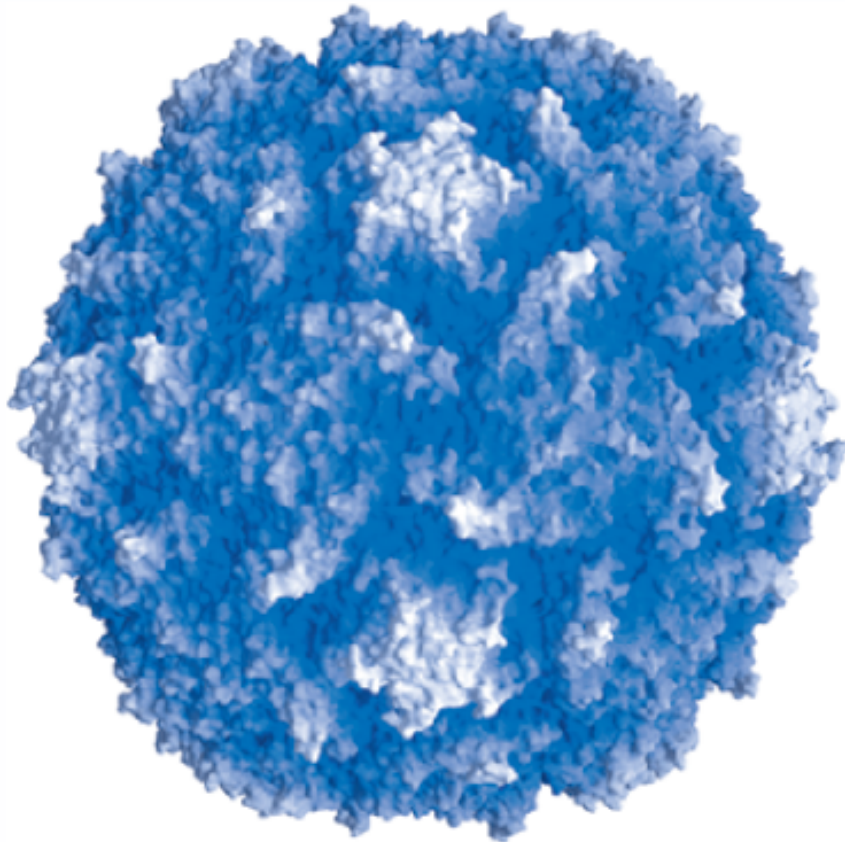


Two types of dihedral symmetry
(b)



Icosahedral symmetry
(c)

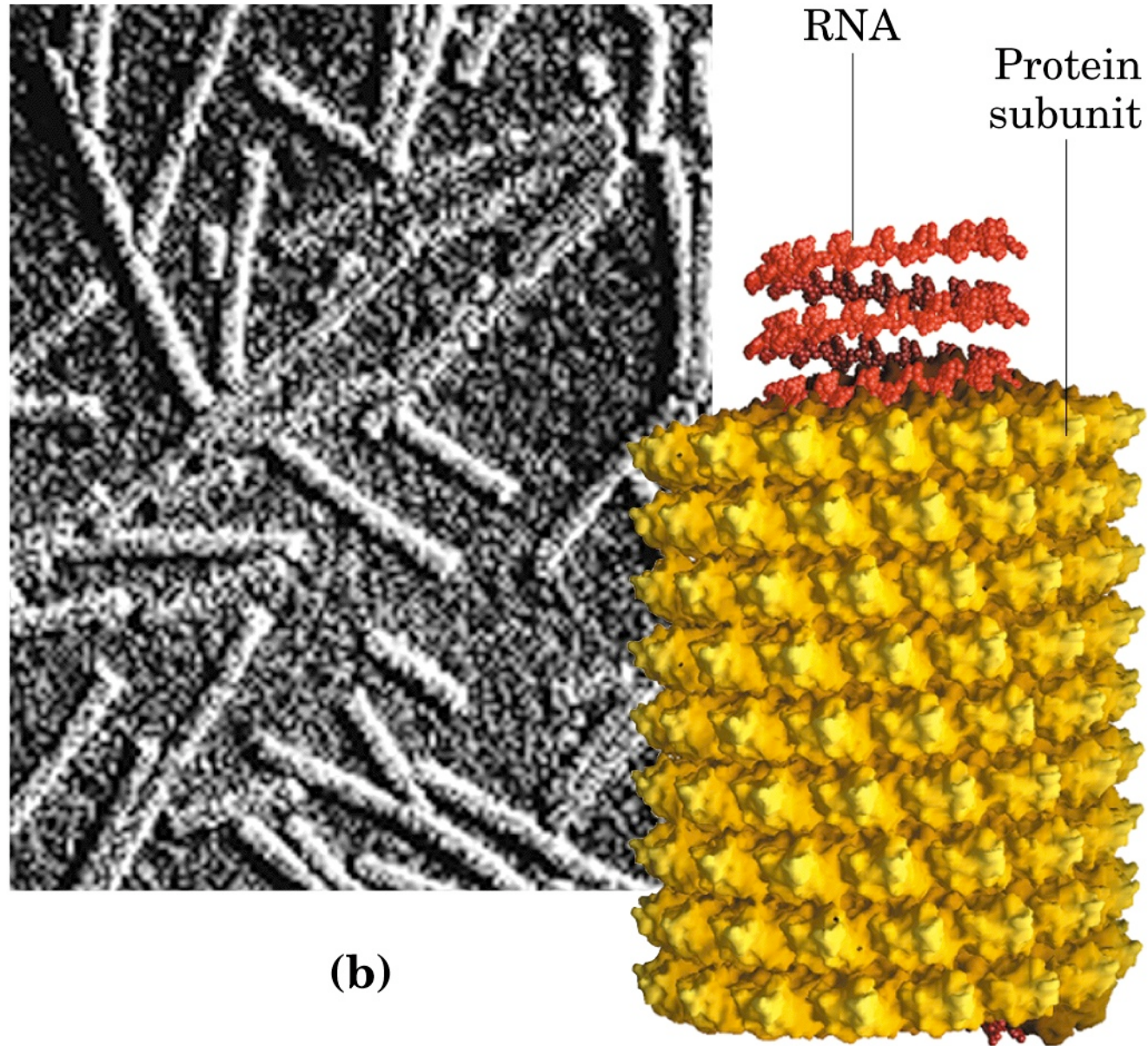
POLIOVIRUS COME ESEMPIO DI SIMMETRIA ICOSAEDRICA



I

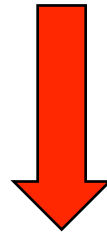
Simmetria
icosaedrica

VIRUS DEL MOSAICO DEL TABACCO: UN ESEMPIO DI SIMMETRIA ELICOIDALE



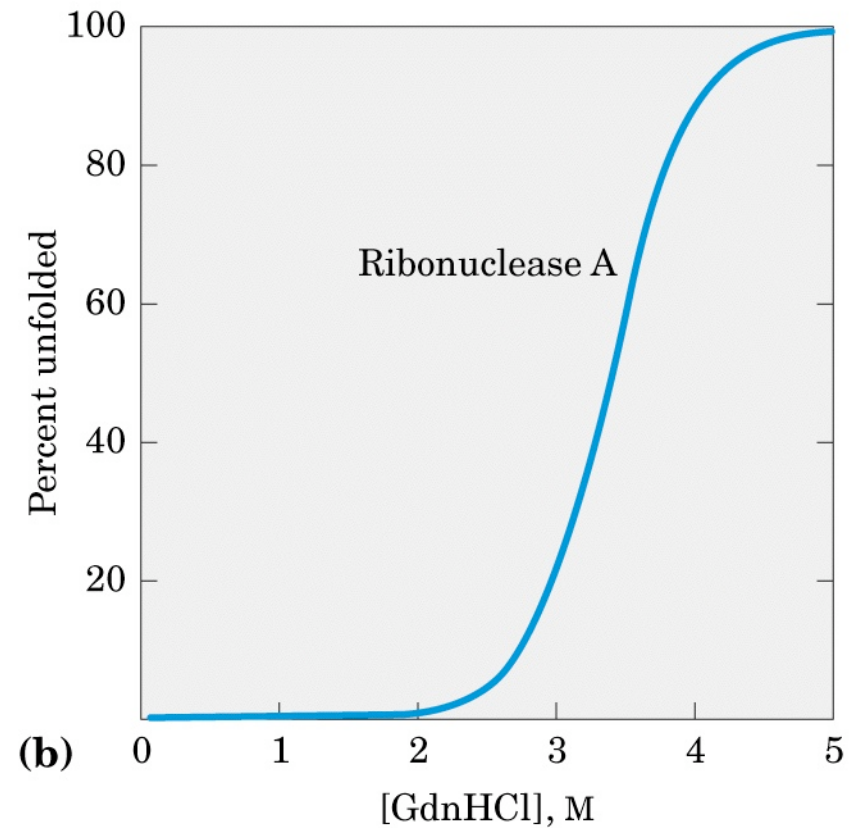
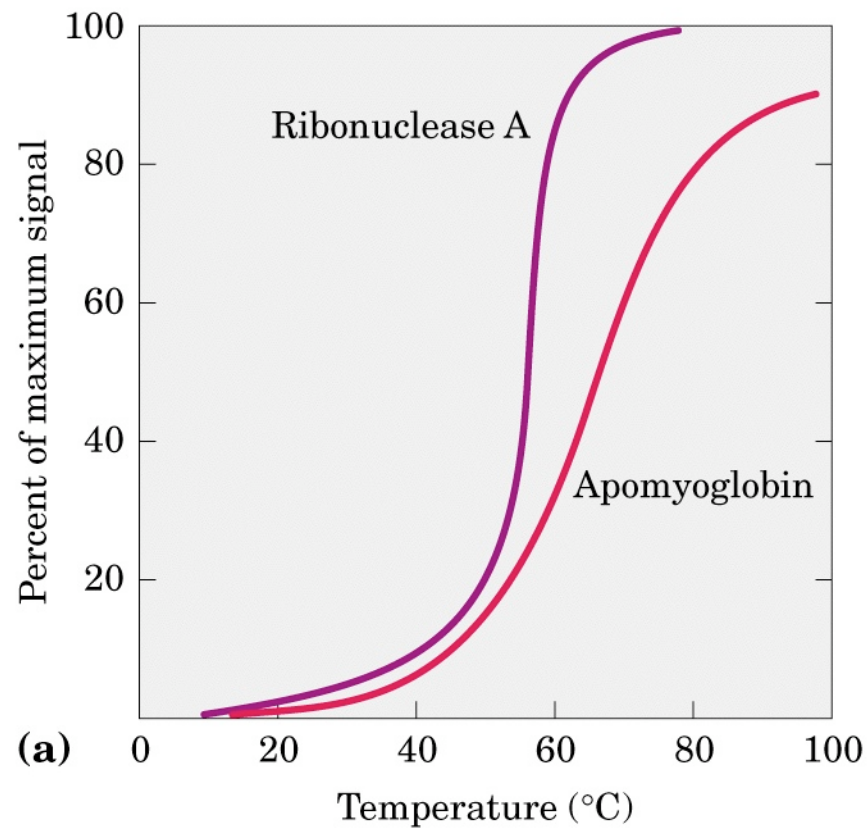
Denaturazione proteica:

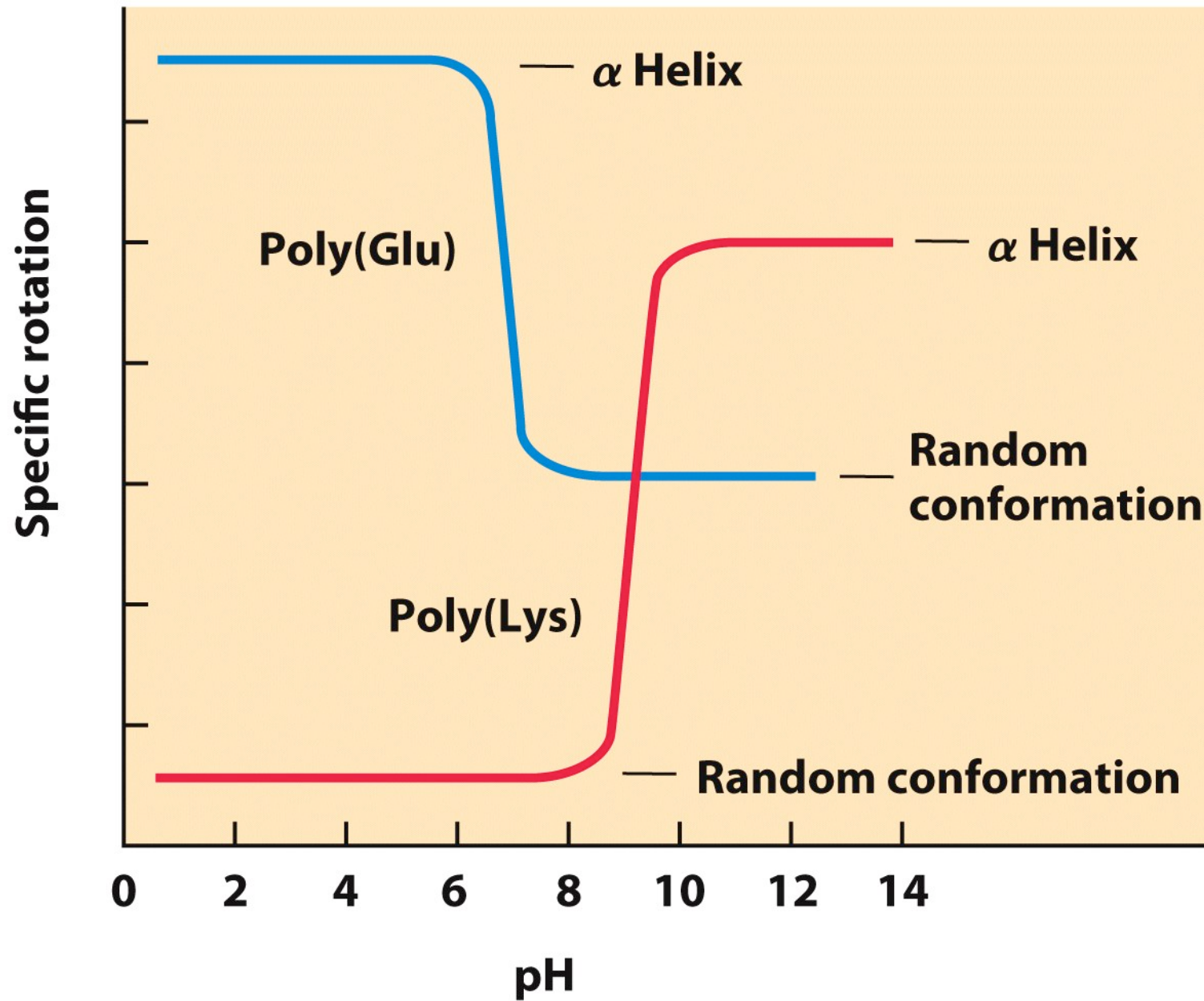
perdita della struttura spaziale di una proteina



Perdita della funzione

Stabilità strutturale: Effetto Temperatura e pH



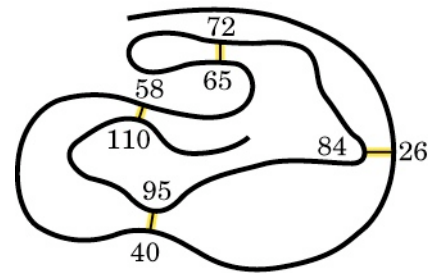


Problem 4-4

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

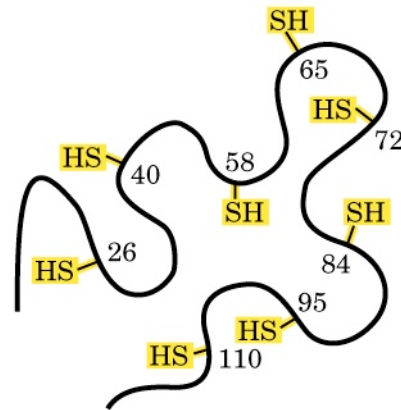
© 2008 W. H. Freeman and Company

DENATURAZIONE e RINATURAZIONE



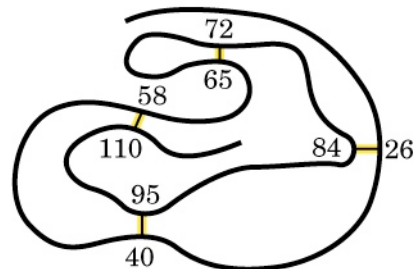
Native state;
catalytically active.

addition of
urea and
mercapto-
ethanol
↓



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

removal of
urea and
mercapto-
ethanol
↓



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

**.....QUALI MECCANISMI-FORZE
SONO RESPONSABILI
DELLA FORMA E DELLA STRUTTURA
DI UNA PROTEINA?**

Una Proteina di 100 aa viene sintetizzata in circa 5 secondi

IPOTESI 1

ogni amminoacido può assumere 10 diverse conformazioni

 **Le conformazioni possibili per il polipeptide sono: 10^{100}**

IPOTESI 2

Ogni cambio di conformazione richiede 10^{-13} secondi

 **Per provarle tutte ci vogliono 10^{77} anni!**

???

Il processo di ripiegamento e':

⌘ GERARCHICO

1-strutture secondarie

2-strutture terziarie

3-struttura quaternaria

⌘ GUIDATO DALLE LEGGI DELLA TERMODINAMICA.

i motivi strutturali sono ORDINATI

l'ENTROPIA (disordine) diminuisce

L'energia del sistema diminuisce

La proteina nascente acquista stabilità

⌘ IL RIPIEGAMENTO DI ALCUNE PROTEINE E' UN PROCESSO ASSISTITO

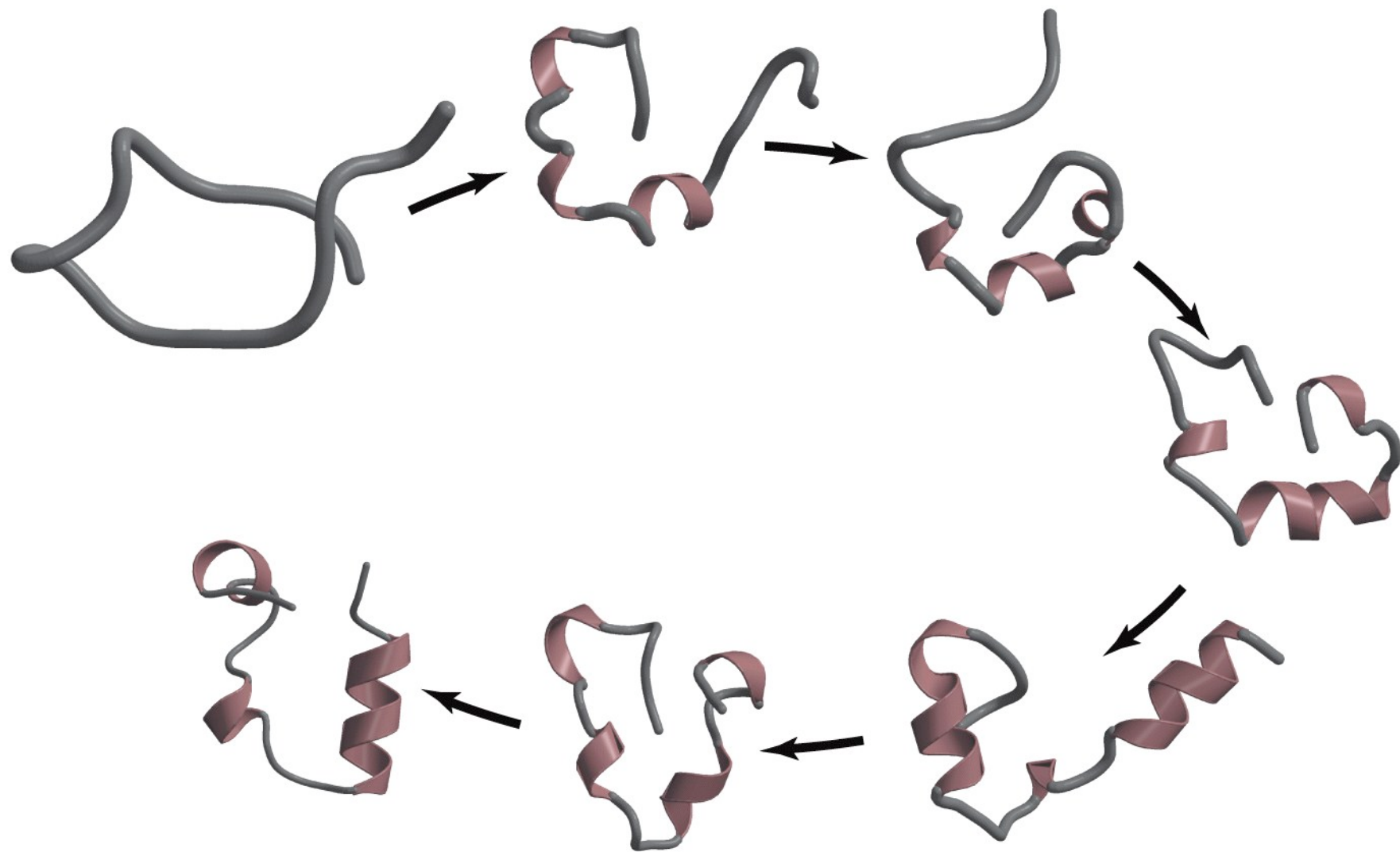
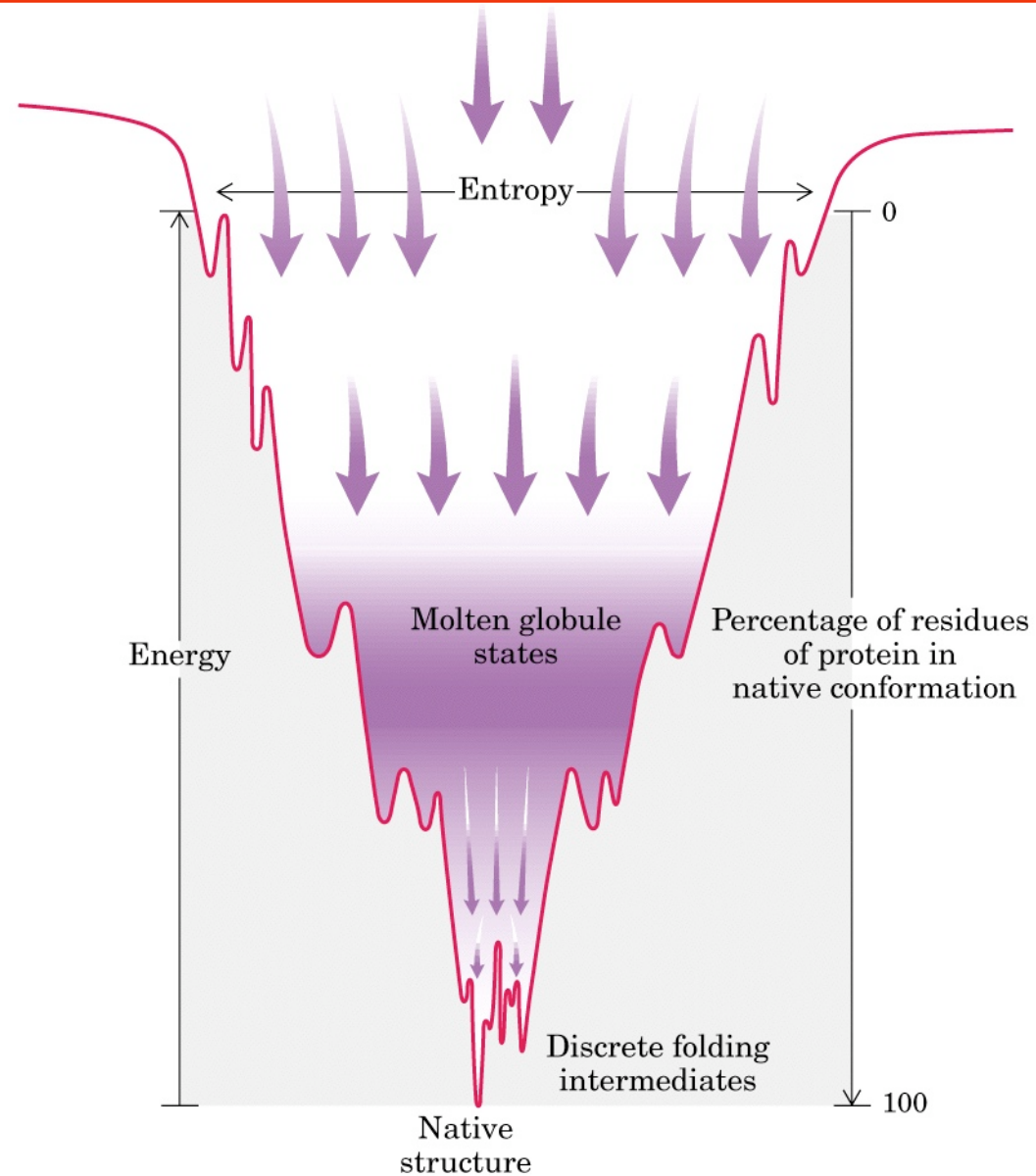


Figure 4-27

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Contributo entropico ed entalpico alla stabilità strutturale



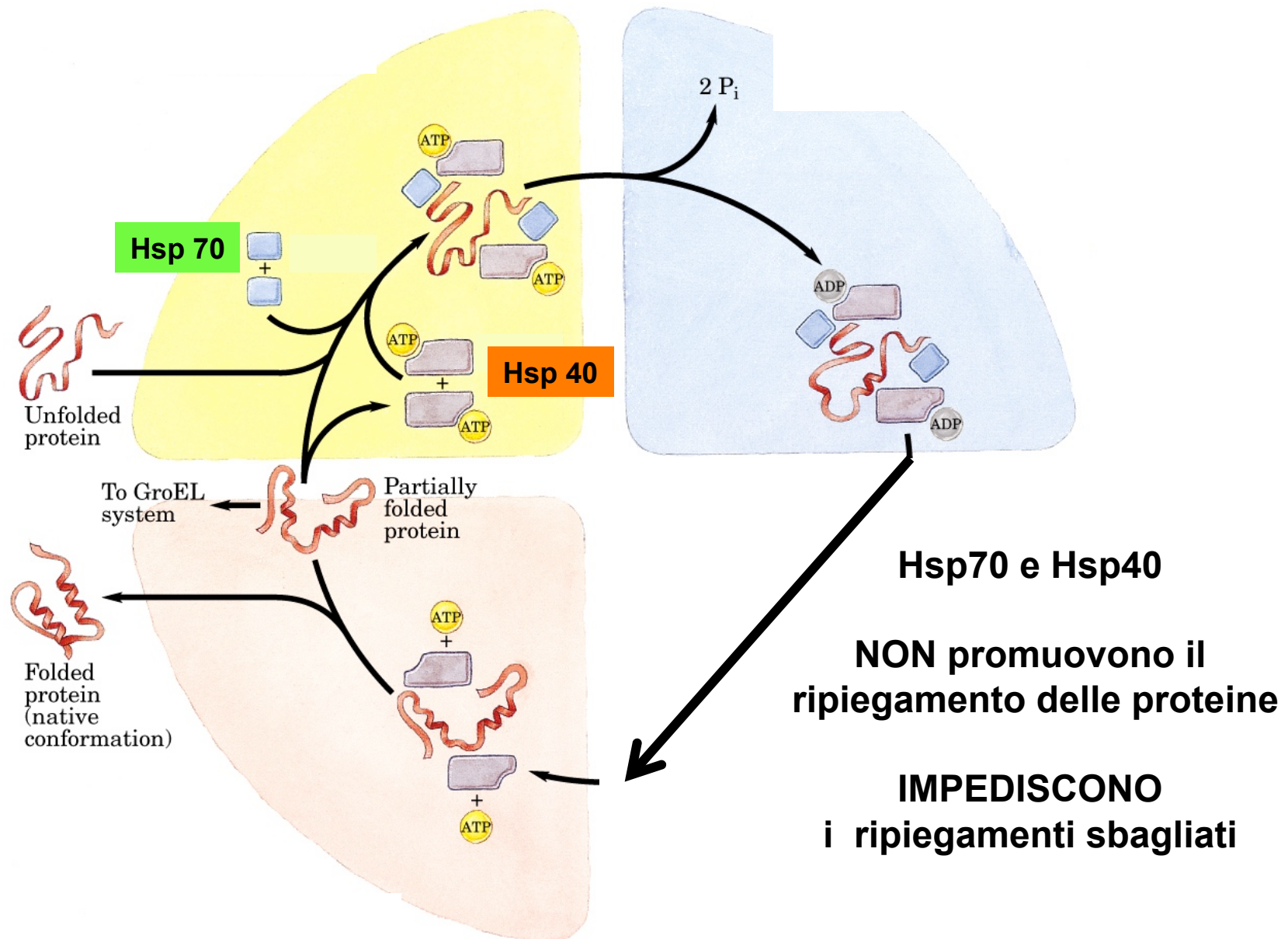
Chaperoni molecolari

Sono proteine che dirigono il ripiegamento di alcune catene polipeptidiche, facilitandone l'avvolgimento o creando un adatto microambiente.

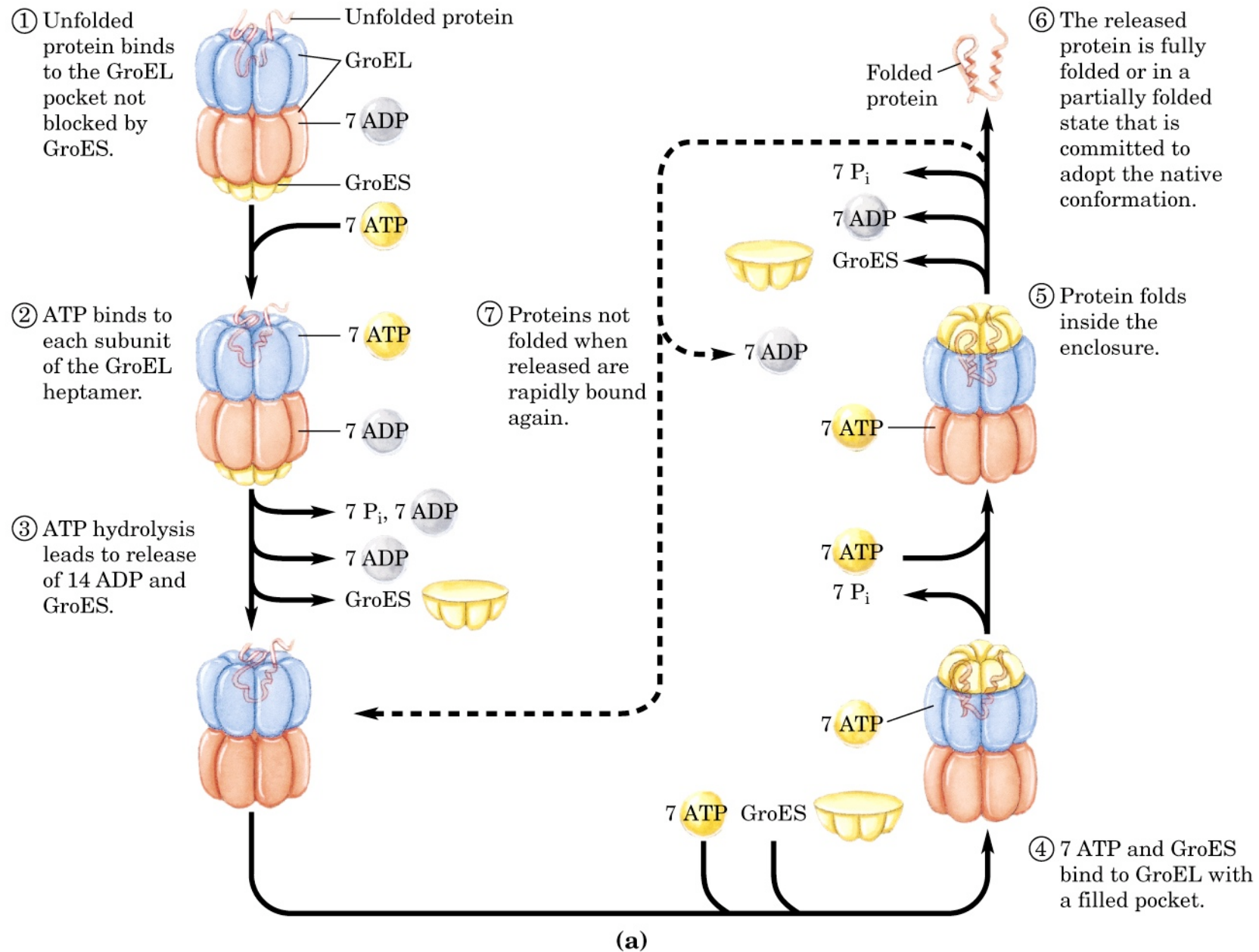
Hsp 70(Heat Shock Proteins) :

famiglia di proteine di peso molecolare 70.000 Da

- Si legano a regioni idrofobiche della proteina nascente con meccanismo ATP- e Hsp40-dipendente**
- Proteggono da eventuale shock termico**
- Mantengono le proteine di secrezione in conformazione distesa**



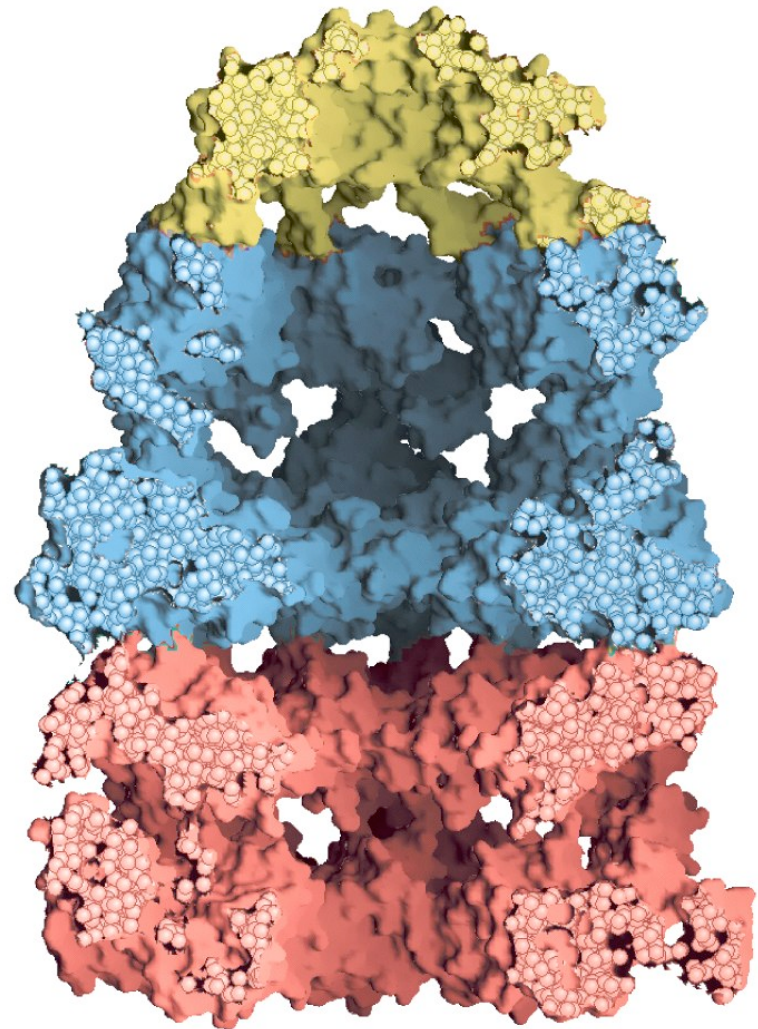
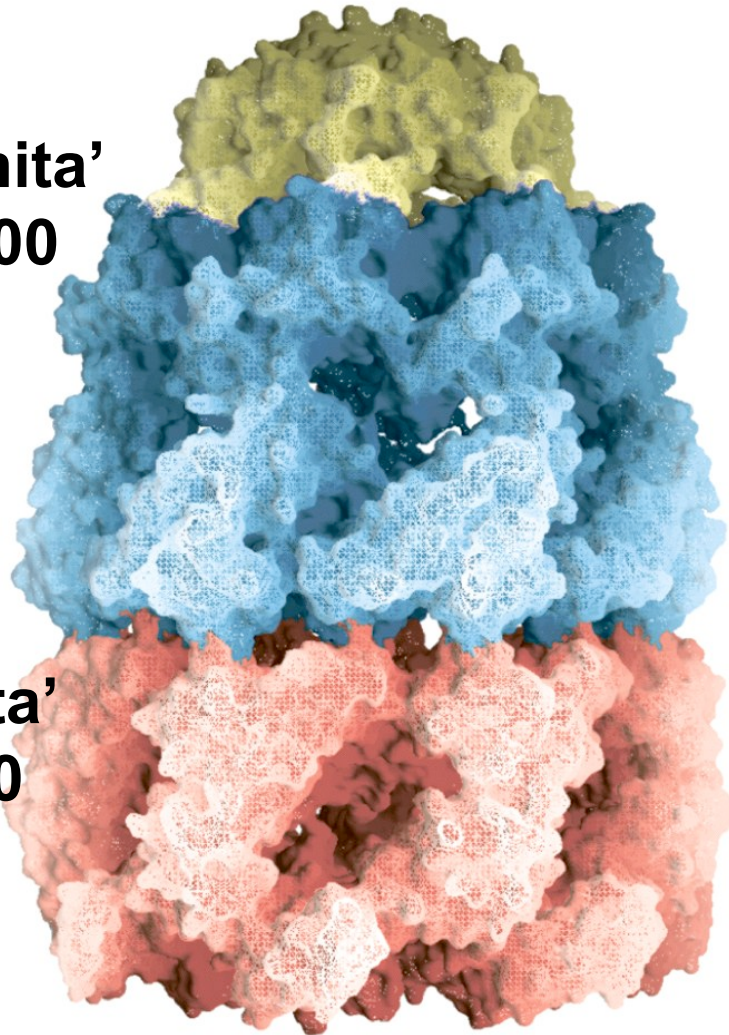
GroEL/GroES: in E.Coli assistono il ripiegamento del 10-15% delle proteine



GroEL/ GroES complex

GroEL
7 subunita'
Mr100000

GroES
7+7
Subunita'
Mr57000



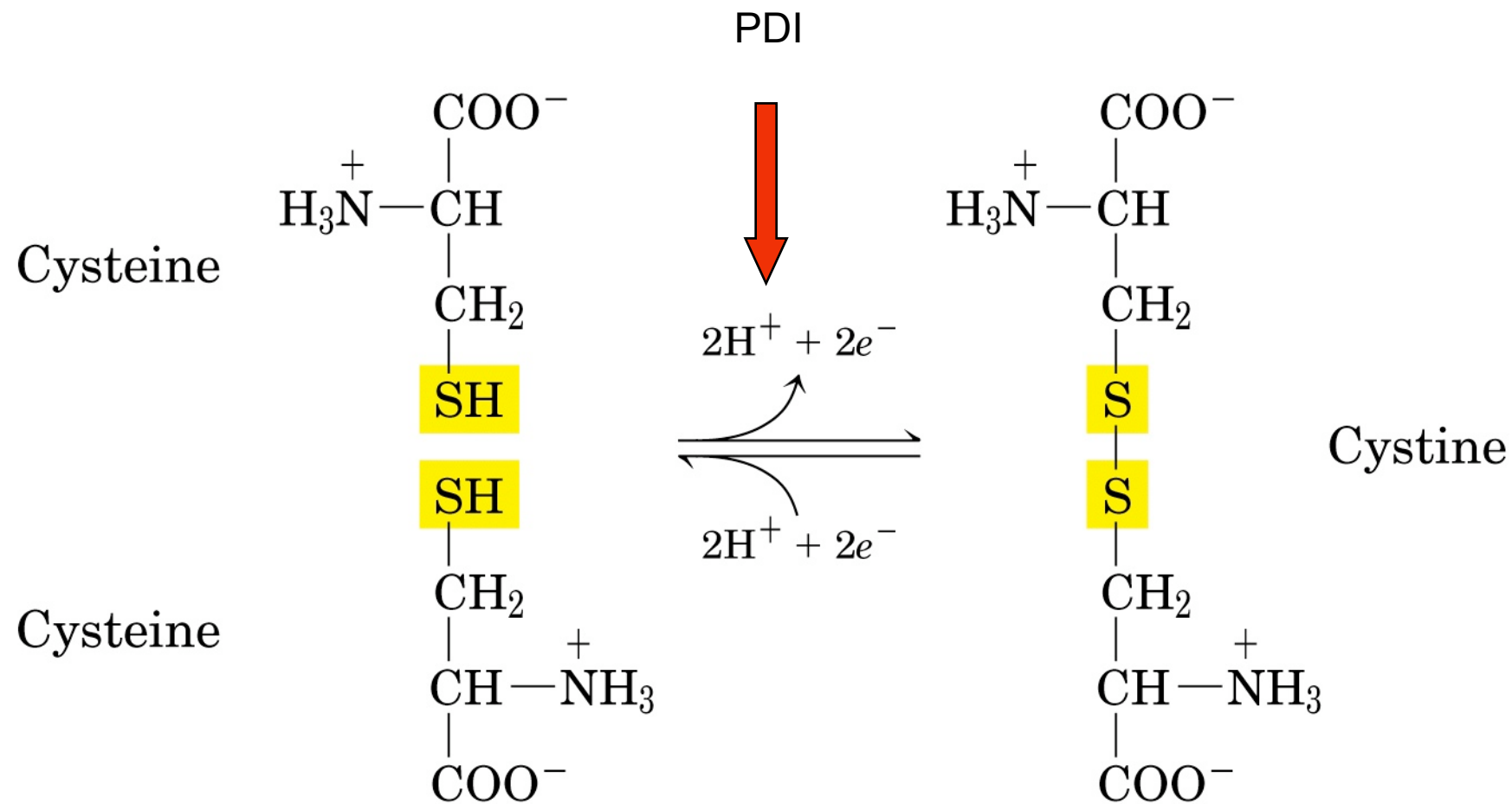
Attività enzimatiche a supporto del folding proteico

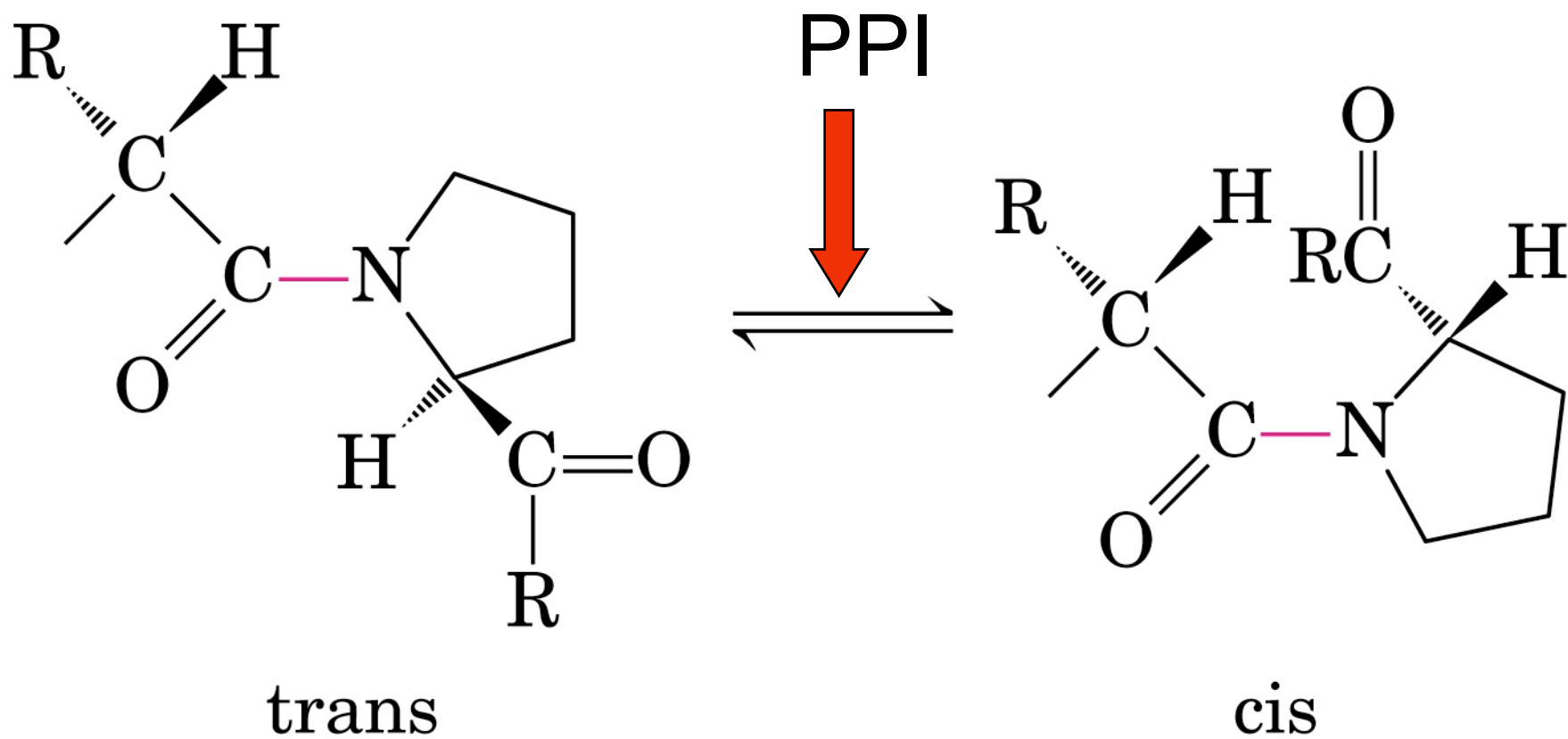
Disolfuro isomerasi (PDI):

catalizza rottura e riformazione di ponti disolfuro

Peptide prolin cis-trans isomerasi (PPI):

Catalizza l'interconversione dei legami
cis e trans della prolina



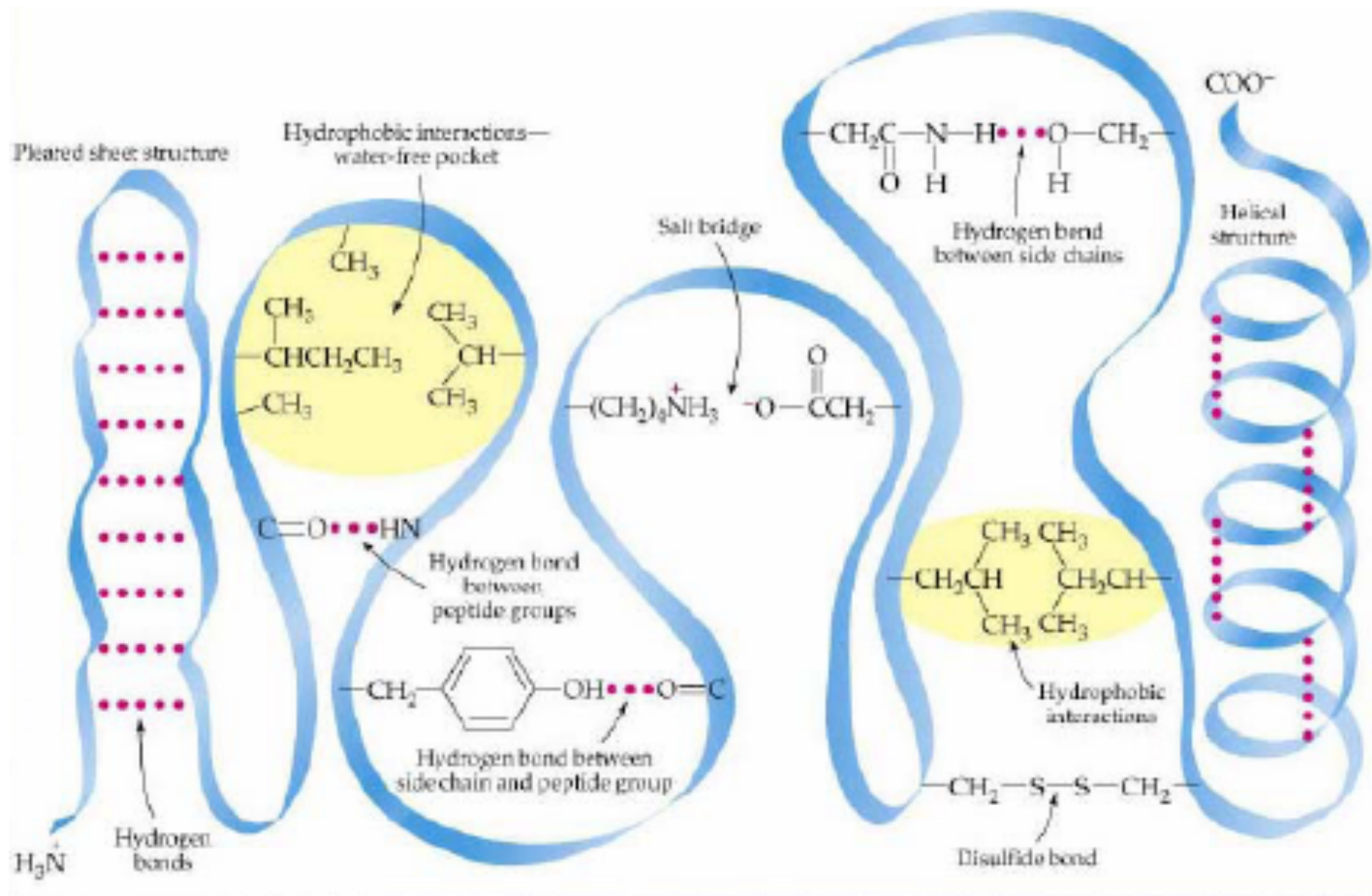


Proline isomers
(b)

Energia di legame nelle proteine

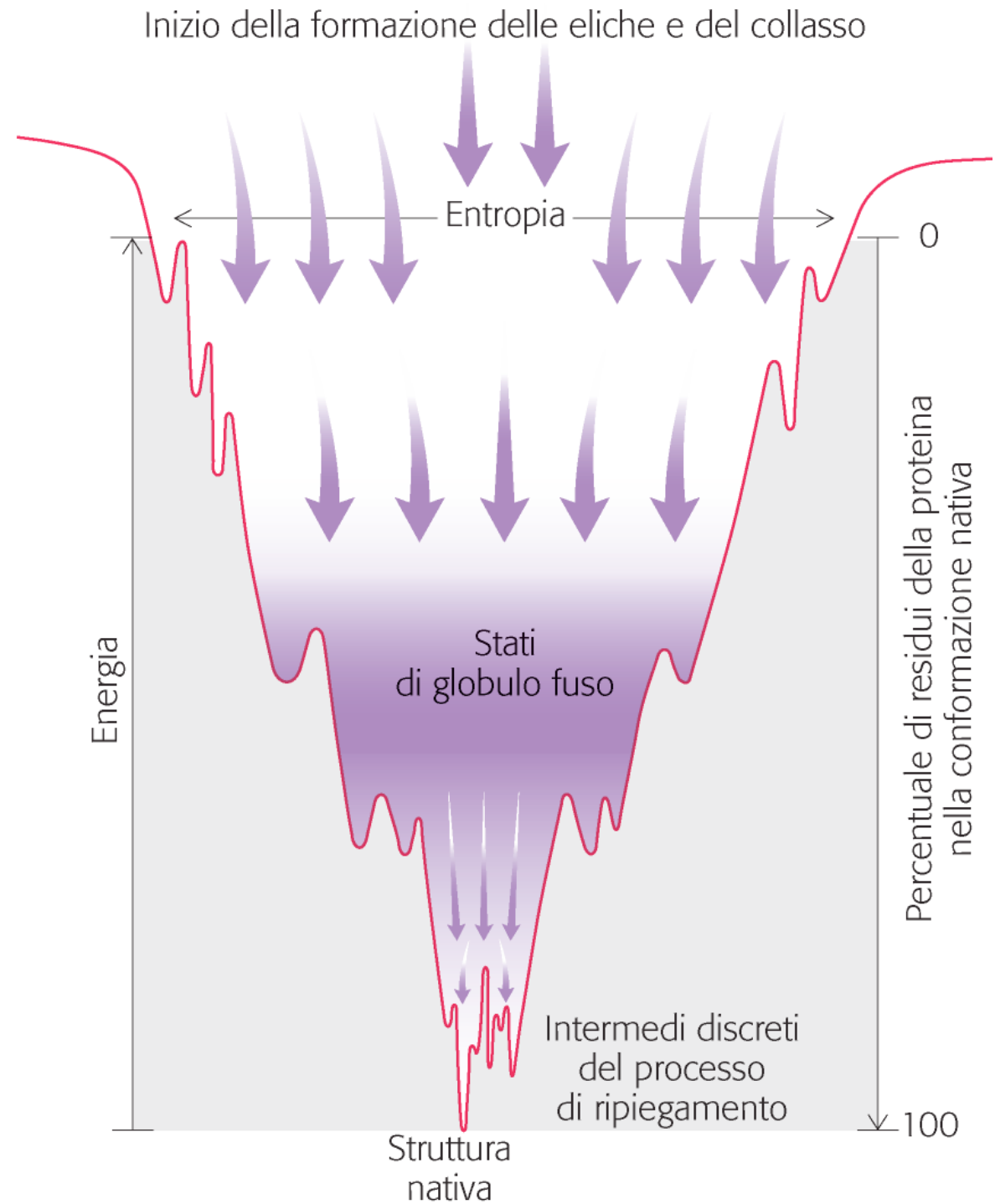
Quanta energia occorre per rompere un legame

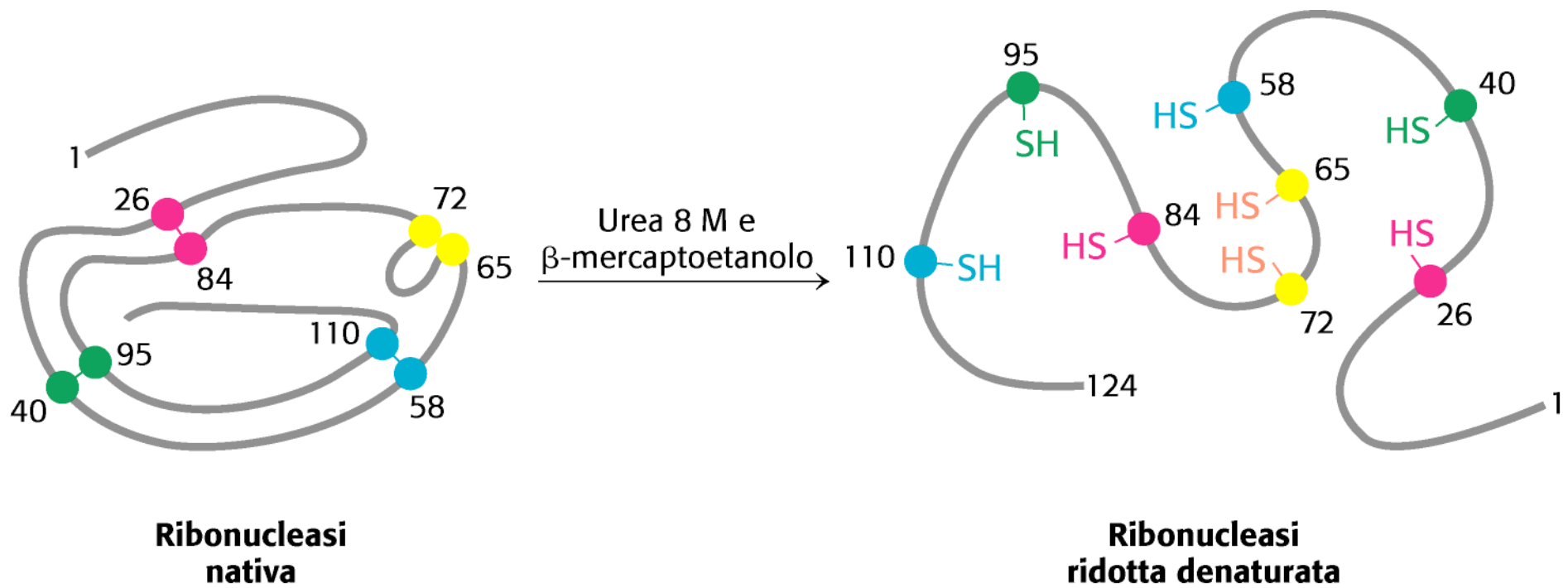
- Legami deboli:
 - Forze di van der Waals (0.1-0.2 kcal/mole)
 - Legami ad idrogeno (1-2 kcal/mole)
 - Interazioni idrofobiche (1-2 kcal/mole)
 - Interazioni elettrostatiche (10 kcal/mole)
- Legami forti:
 - Ponti disolfuro o S-S (50 kcal/mole)
 - Legami peptidici (100 kcal/mole)



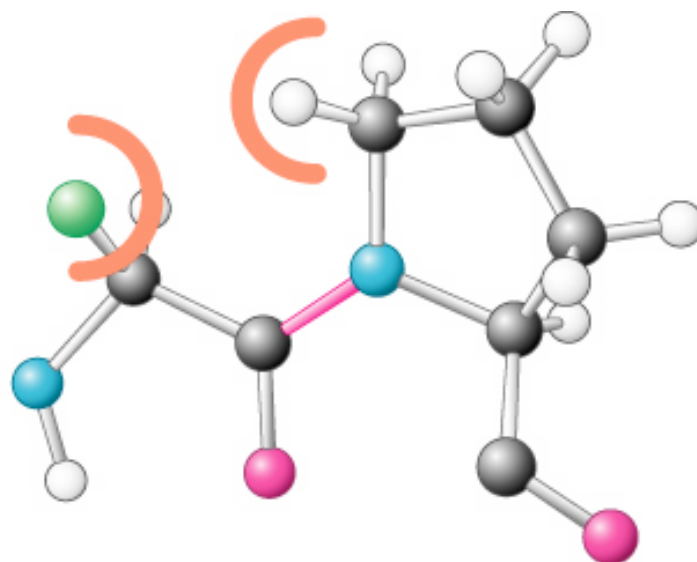
metalli

RIPIEGAMENTO

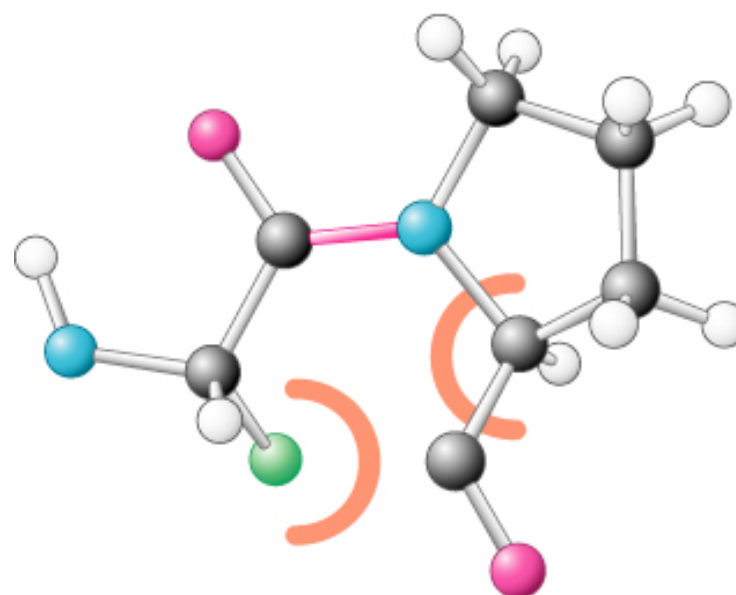




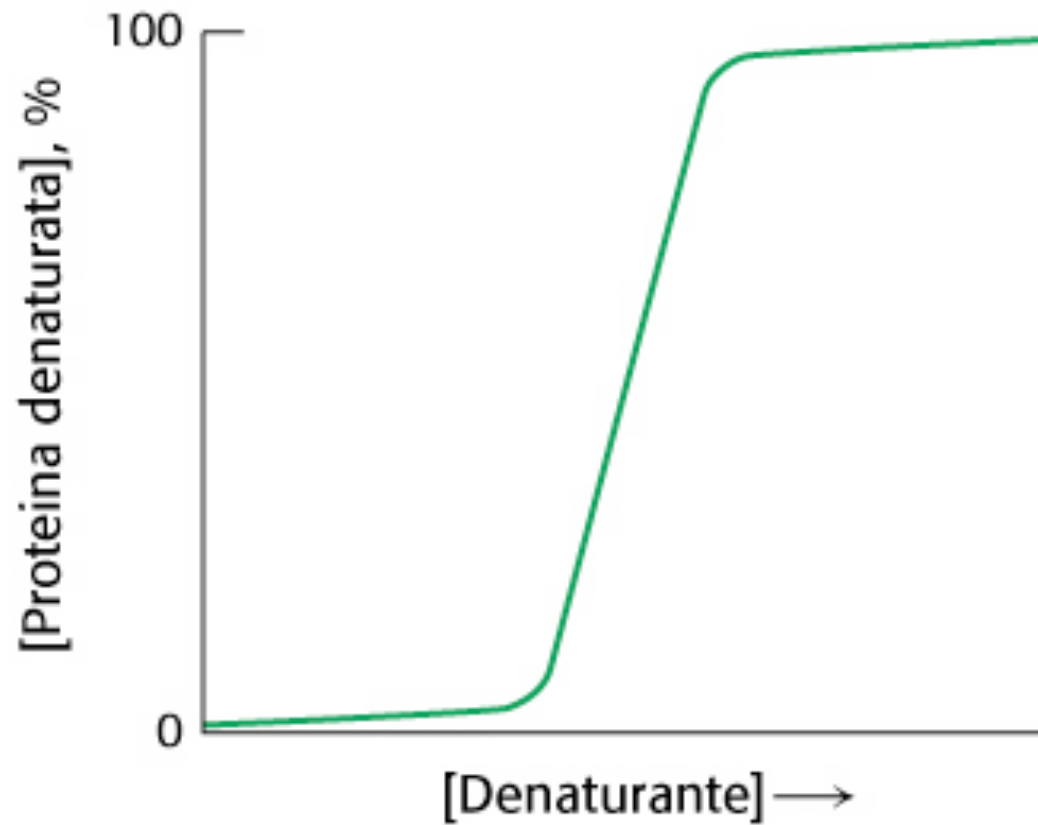
PROCESSO TOTALMENTE REVERSIBILE RIMUOVENDO ENTRAMBE LE SOSTANZE



Trans



Cis



Transizione dalla forma ripiegata a quella denaturata: la maggior parte delle proteine mostra una transizione netta dalla forma ripiegata a quella denaturata in seguito a trattamento con concentrazioni crescenti di agenti denaturanti

Difetti genetici a carico della molecola del collagene

Nei mammiferi il collagene rappresenta circa 1/3 di tutte le proteine del corpo. Esistono circa 30 diversi tipi di Collagene, diversi per sequenza e per funzioni. E' la principale componente dei tessuti connettivi (tendini, matrice ossea, cartilagine, Cornea).

-Osteogenesis imperfecta ed Ehler Danlos : difetti nei geni α_1 e/o α_2 . Sostituzione di Gly con Cys o Ser.

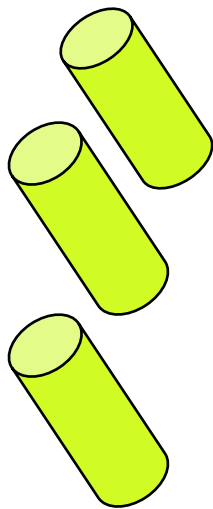
Difetti acquisiti a carico della molecola del collagene

-Latirismo: inibizione di lisil ossilasi da aminopropionitrile

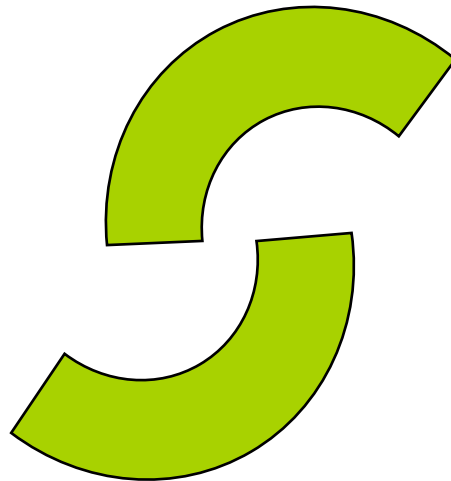
Alterazioni della organizzazione strutturale delle proteine

I **prioni** sono proteine endogene di secrezione costituite da circa 270 aa. Presenti normalmente nelle cellule con una conformazione ad alto contenuto in α -elica (PrCP).

Morbo di Creutzfeld Jacob : i prioni presentano struttura alterata, con alto contenuto in β -foglietto (PrPSc).

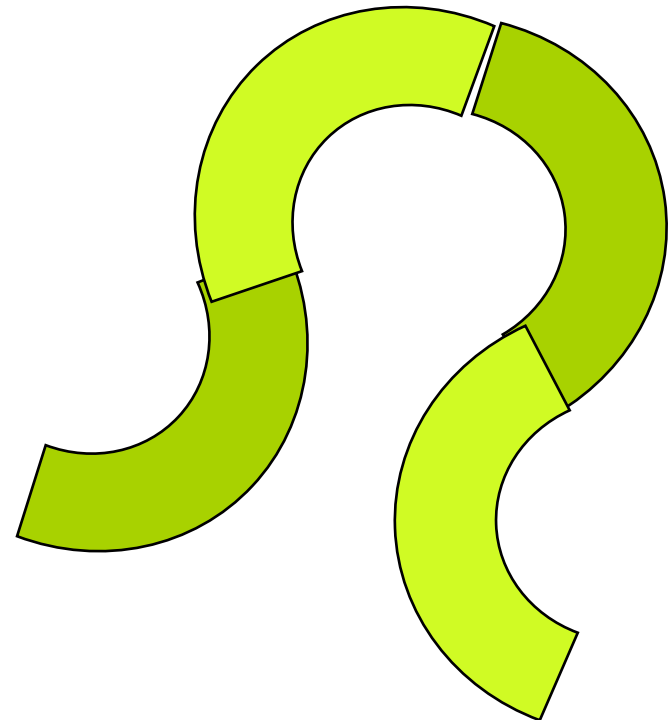


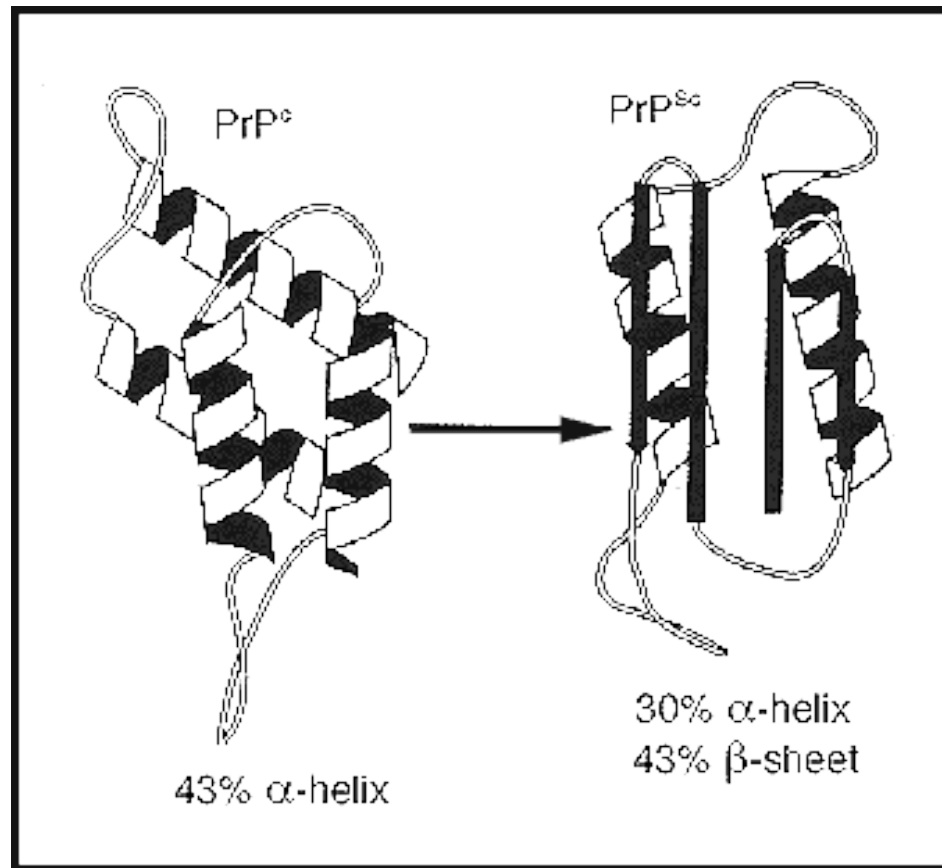
PrCP



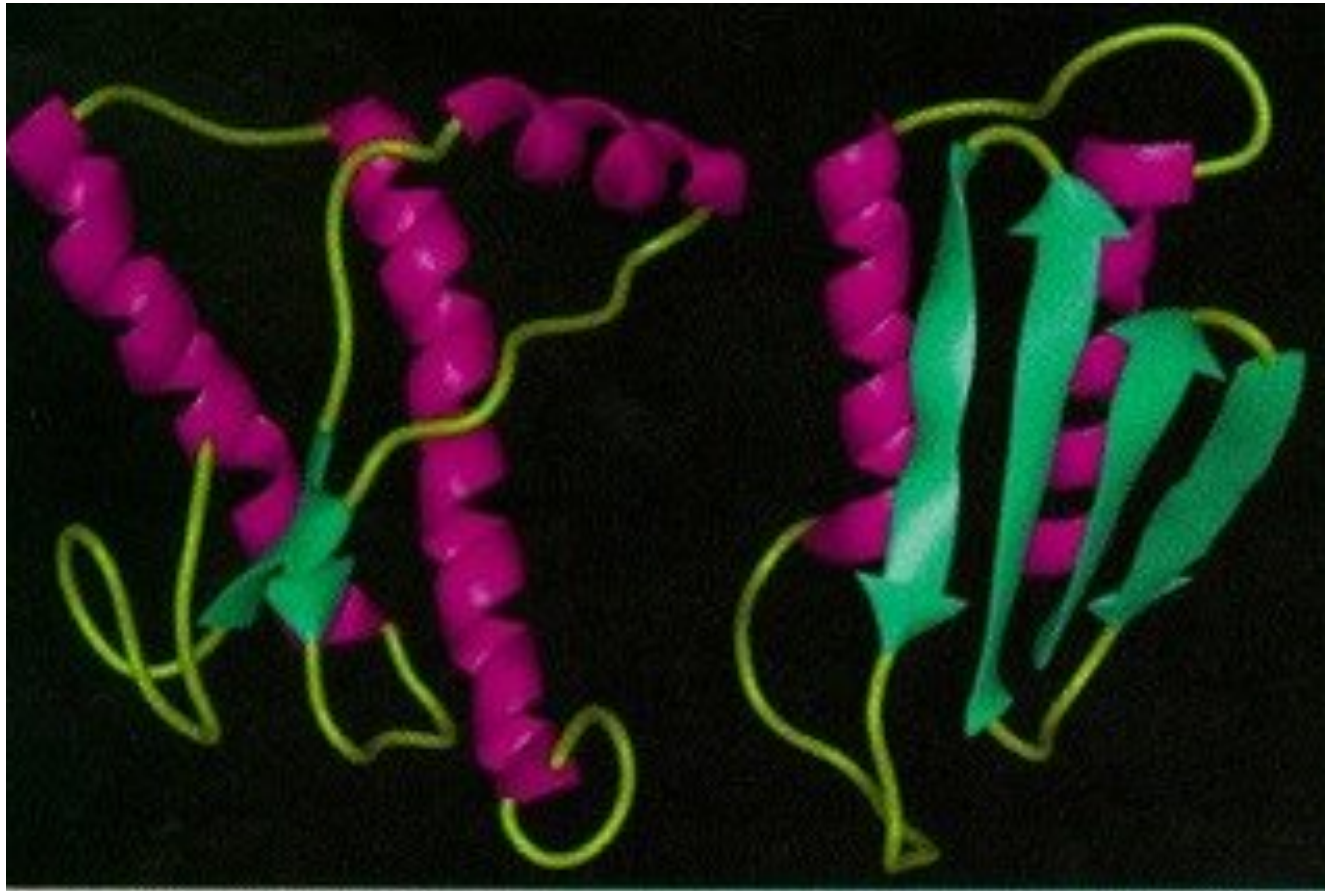
PrPSc

Amiloide





PROBLEMI DI RIPIEGGAMENTO



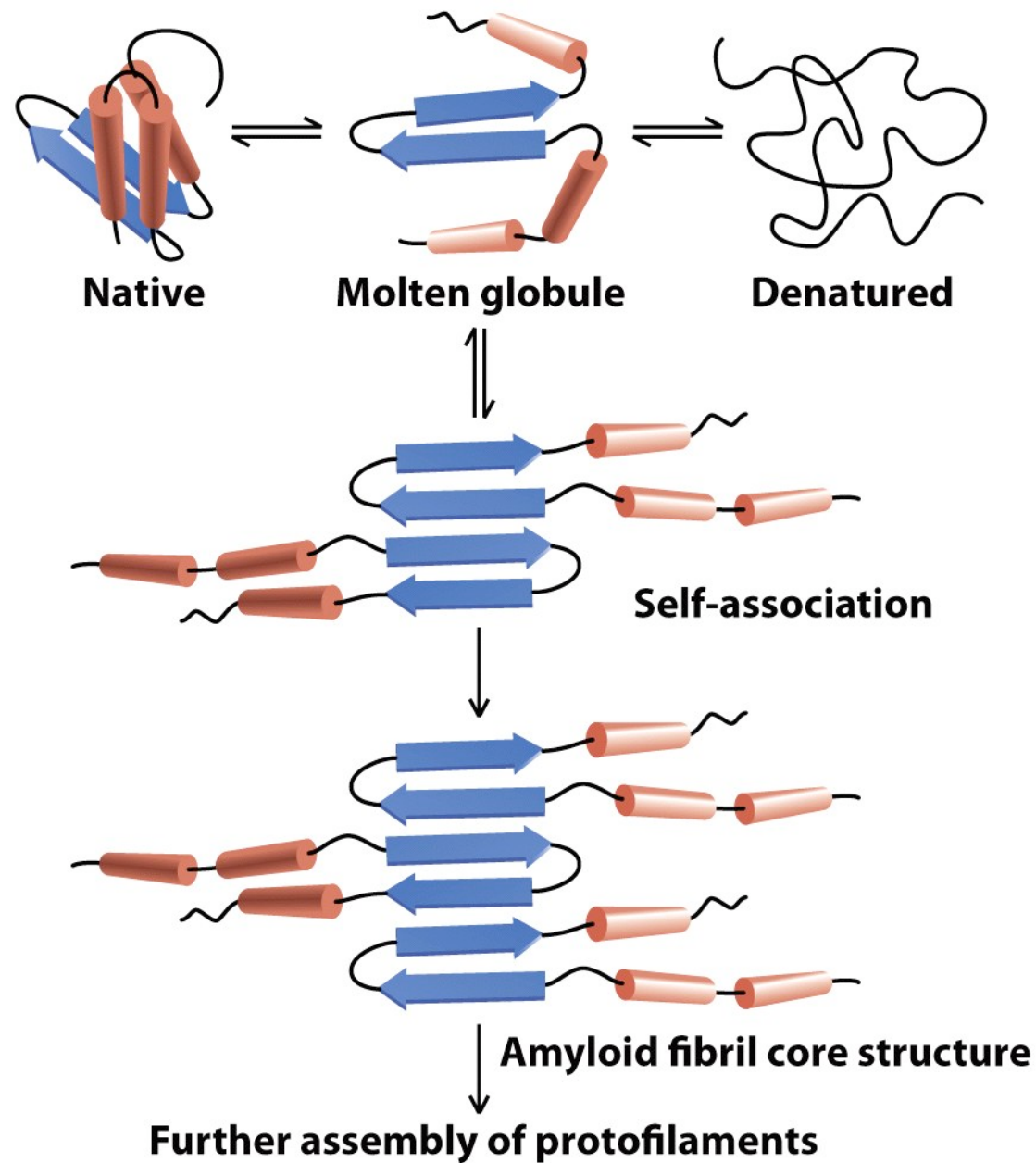


Figure 4-31a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

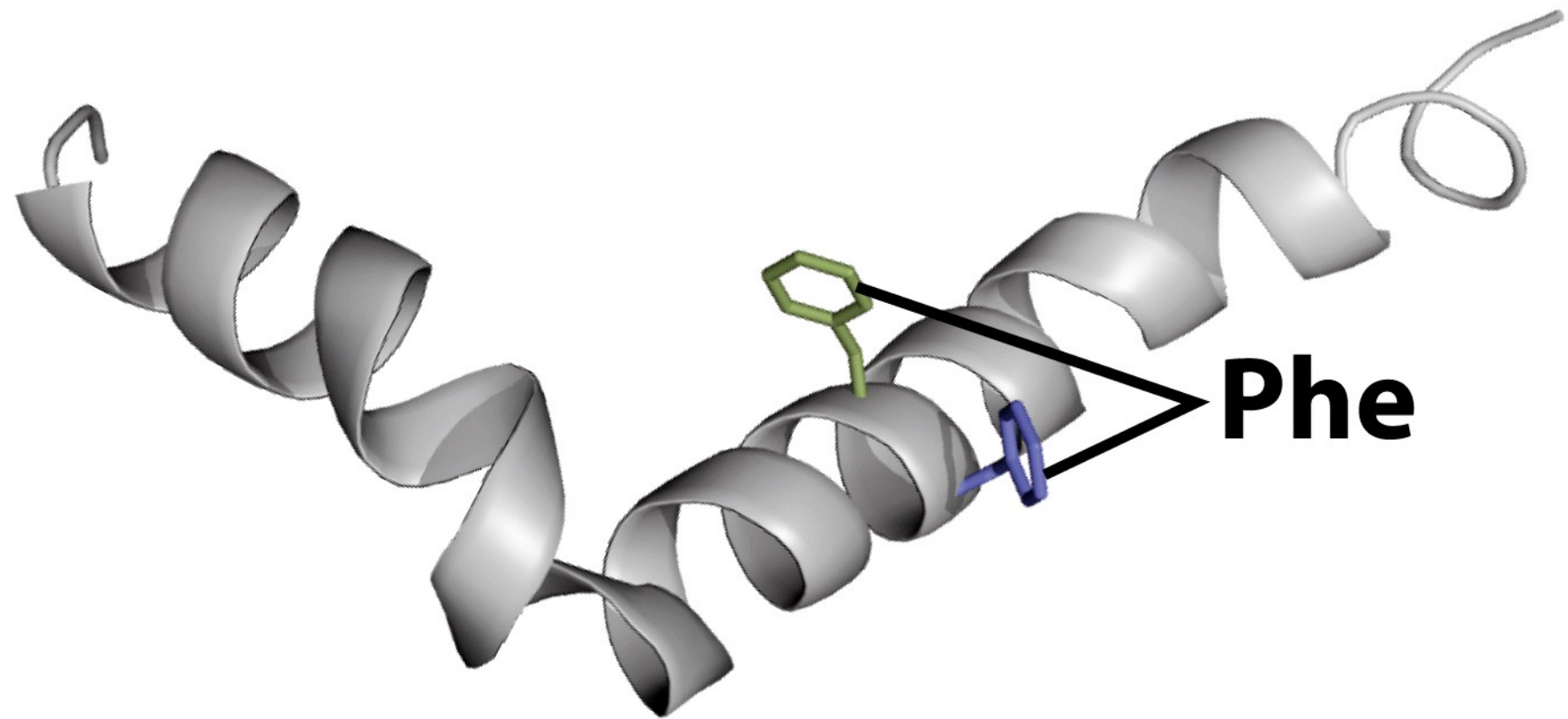


Figure 4-31b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

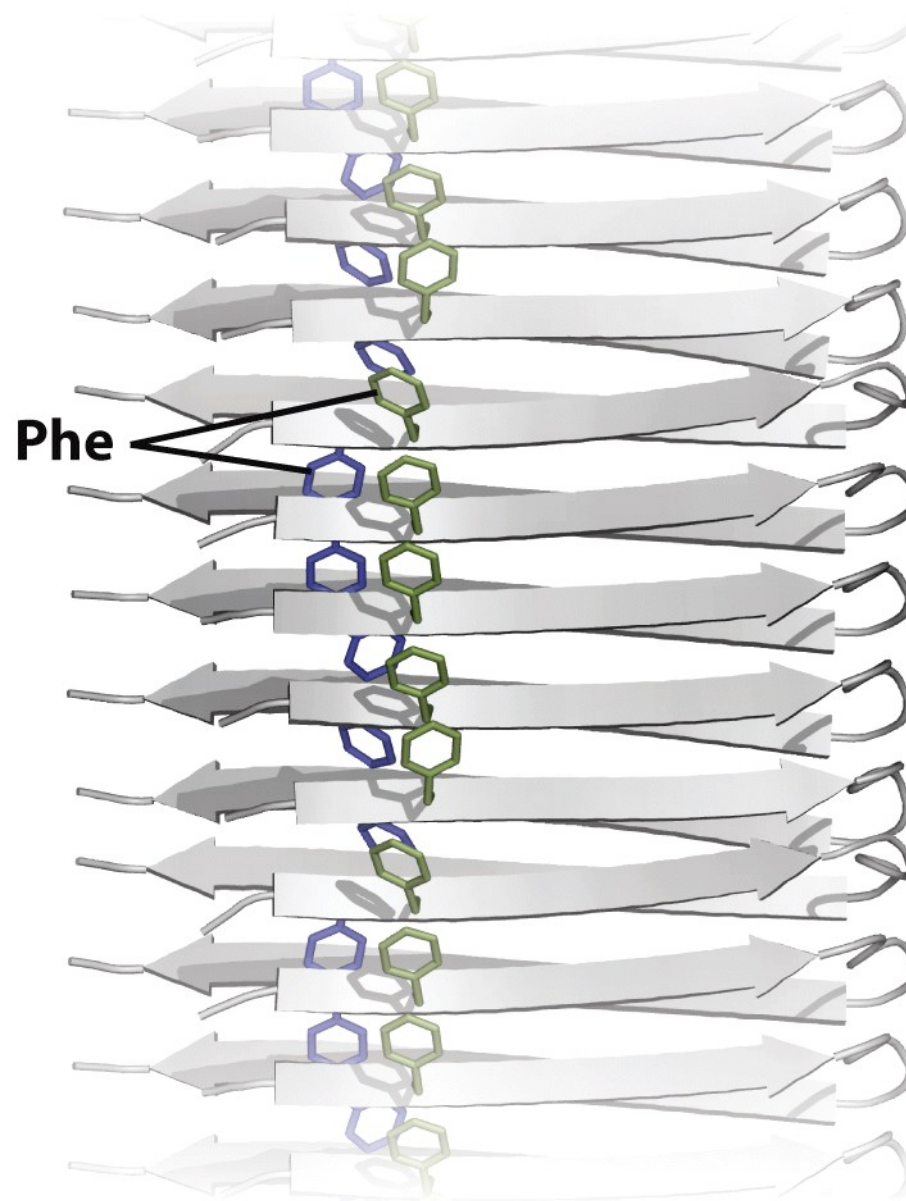


Figure 4-31c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

