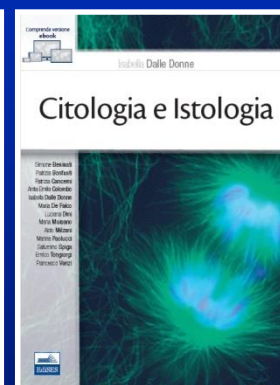




Università degli Studi di Milano
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE NATURALI
Corso di Biologia generale ed ambientale con elementi di istologia

COMPONENTI CHIMICI DI CELLULE E TESSUTI

Citologia e Istologia – Capitolo 1



**Anno accademico
2022-2023**

MOLECOLE ORGANICHE DELLE CELLULE

QUATTRO CLASSI PRINCIPALI

Componenti base semplici
delle cellule (MONOMERI)

ACIDI GRASSI

MONOSACCARIDI

AMMINOACIDI

NUCLEOTIDI

Componenti base complessi
delle cellule (POLIMERI)

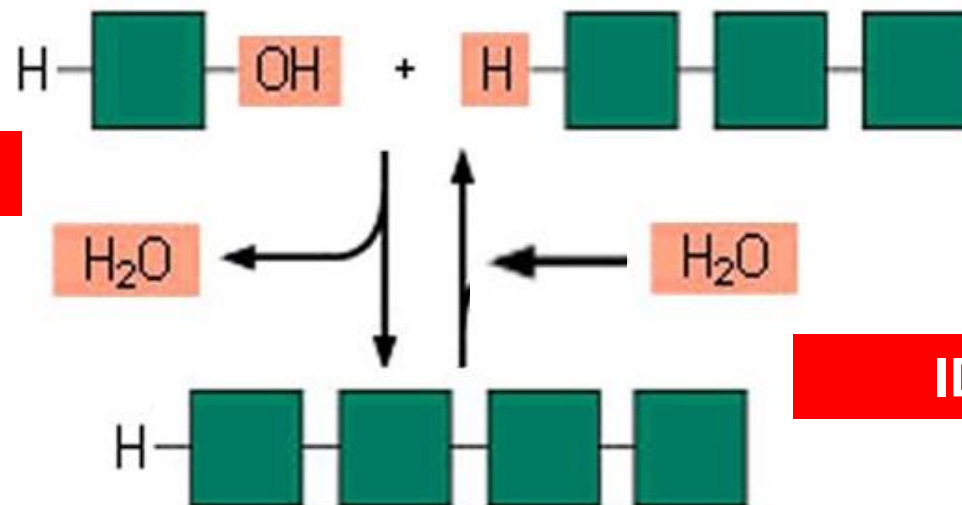
LIPIDI/GRASSI

POLISACCARIDI

PROTEINE

ACIDI NUCLEICI

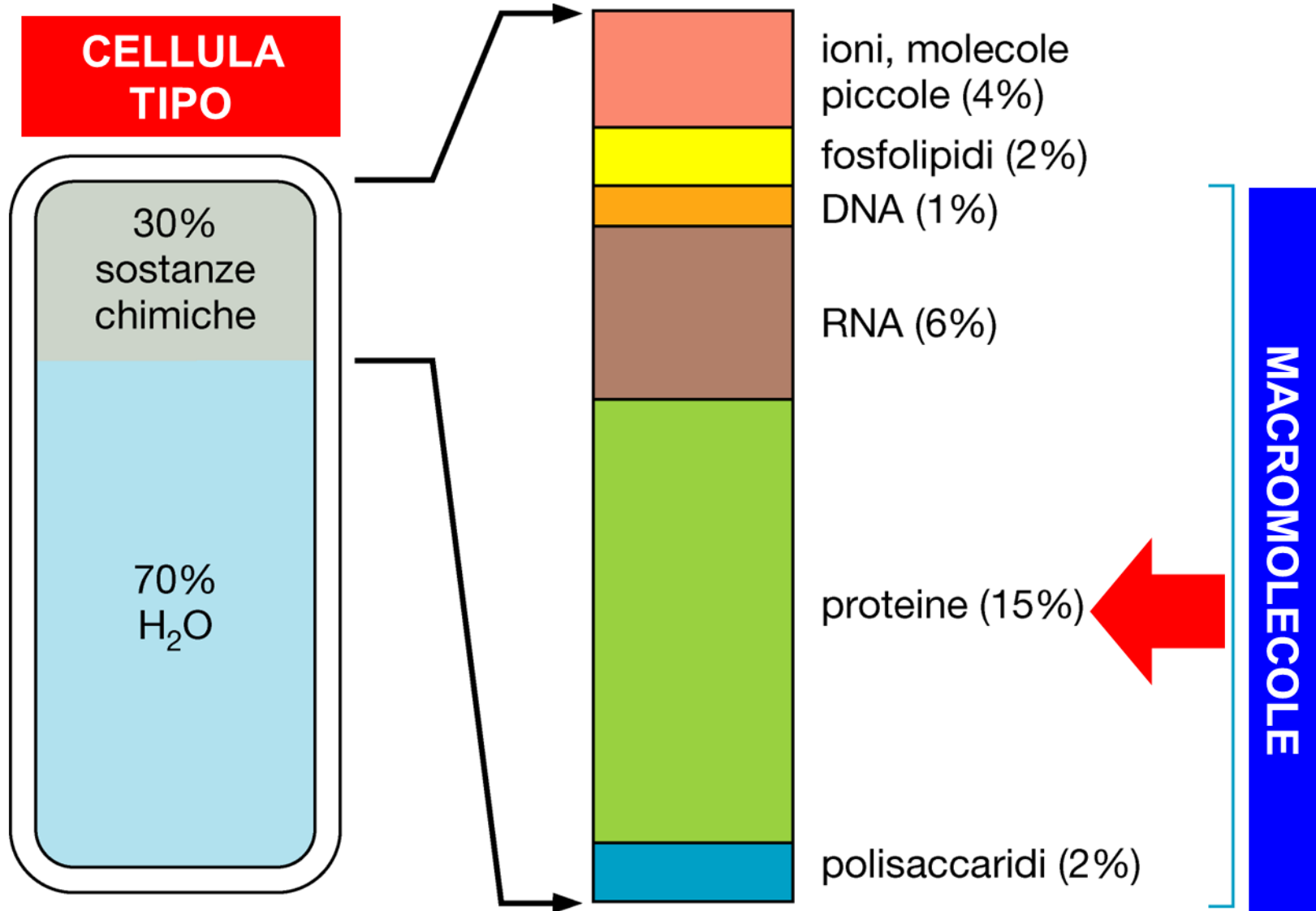
CONDENSAZIONE



IDROLISI

COMPOSIZIONE CHIMICA DELLE CELLULE

PROTEINE



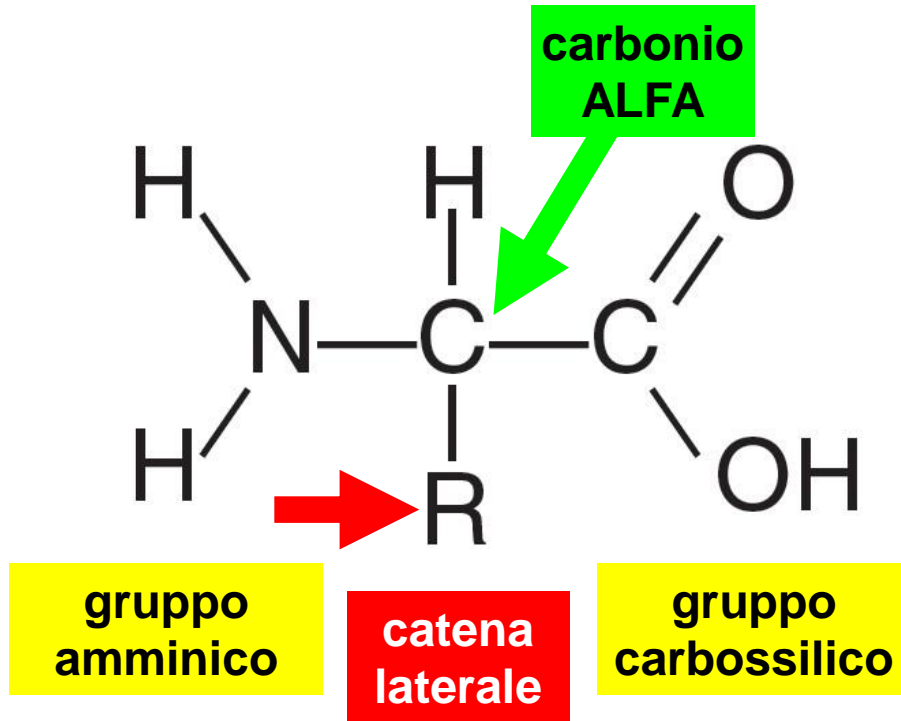
PROTEINE

FUNZIONI SVOLTE DALLE PROTEINE

1. **STRUTTURALE: SUPPORTO MECCANICO** a cellule e tessuti
(es. collagene, elastina, tubulina, actina, cheratina)
2. **TRASPORTO: VEICOLANO MOLECOLE E IONI**
(es. albumina, transferrina, emoglobina, trasportatori del glucosio)
3. **RECETTORI: CAPTANO SEGNALI** che arrivano alle cellule e li trasmettono (es. rodopsina, recettore dell'insulina, recettore dell'adrenalina)
4. **SEGALE: TRASFERISCONO SEGNALI** da una cellula all'altra
(es. insulina, fattori di crescita come NGF ed EGF)
5. **ACCUMULO: Servono ad IMMAGAZZINARE** piccole molecole e ioni
(es. ferritina)
6. **MOVIMENTO: Generano MOVIMENTI** nelle cellule e nei tessuti
(es. miosina, chinesina, dineina)
7. **REGOLATRICI DEI GENI: Si legano al DNA per ATTIVARE O DISATTIVARE I GENI** (es. regolatori genici, fattori trascrizionali)
8. **ENZIMI: funzionano da CATALIZZATORI BIOLOGICI** velocizzando le reazioni (es. DNA polimerasi, adenilato ciclasi, triptofano sintasi)

PROTEINE

GLI AMMINOACIDI



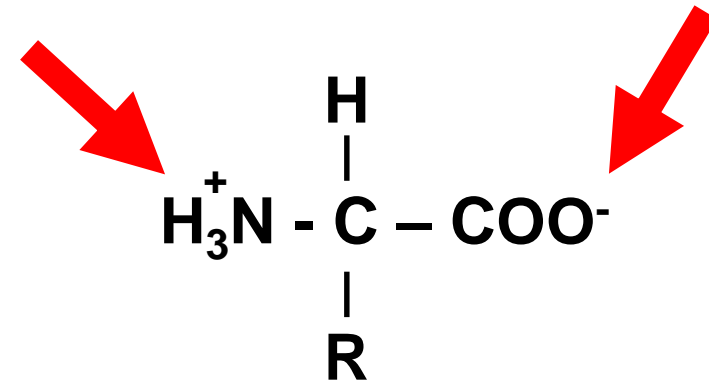
L'atomo di carbonio ALFA è ASIMMETRICO, questo permette l'esistenza di due ISOMERI SPECULARI (stereoisomeri) L e D.

Nelle proteine vi sono esclusivamente L-aminoacidi

Gli **amminoacidi**:

- gruppo amminico -NH_2
- gruppo carbossilico -COOH
- gruppo R (catena laterale)

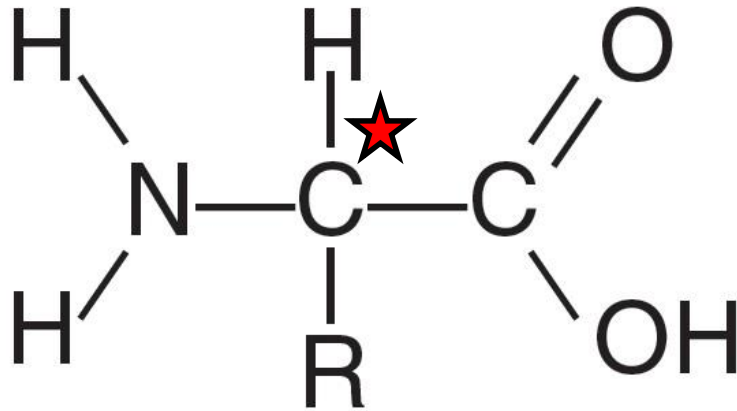
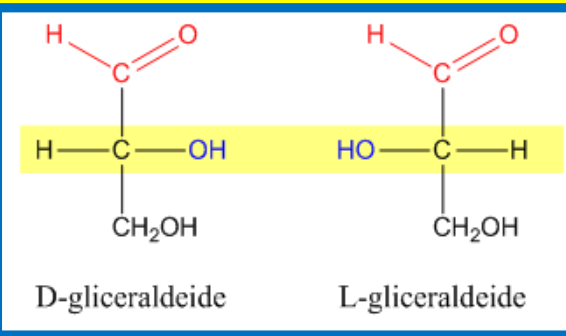
In soluzione acquosa a pH ~7 gli aminoacidi sono in forma ionizzata



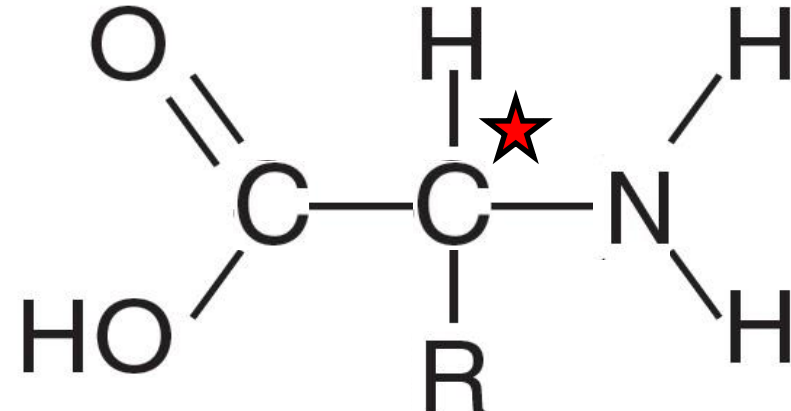
gli amminoacidi isolati si presentano in forma di **zwitterioni** = recano contemporaneamente le due cariche + e -, mantenendo la neutralità.

PROTEINE

LA CHIRALITÀ DEGLI AMMINOACIDI



Isomero L



Isomero D

STEREoisomeri

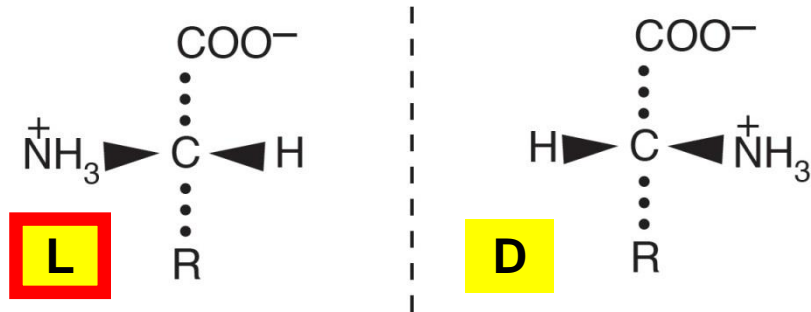
L'atomo di carbonio ALFA è ASIMMETRICO, questo permette l'esistenza di due ISOMERI SPECULARI (stereoisomeri) L e D.

Nelle proteine vi sono esclusivamente L-aminoacidi

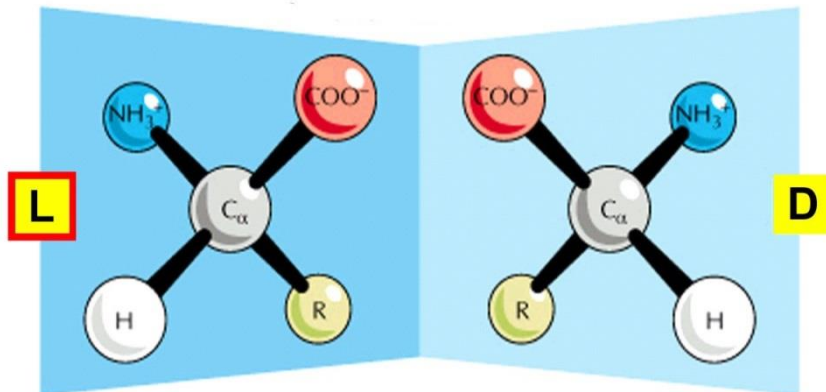
PROTEINE

ISOMERI DEGLI AMMINOACIDI – GLI L-AMMINOACIDI

ISOMERI OTTICI



Una molecola non sovrapponibile alla propria immagine speculare nelle tre dimensioni è detta “chirale”.



Le proteine sintetizzate dai mammiferi sono formate da **L-amminoacidi**.

Sono **isomeri ottici** (o enantiomeri) le molecolari chirali, che sono **immagini speculari** ciascuna dell'altra e non sovrapponibili.

Con l'eccezione della glicina, per la quale R è un atomo di idrogeno, gli amminoacidi sono molecole chirali, di ciascuna delle quali esistono due **isomeri ottici**, contrassegnati dalle lettere **D** o **L**, a seconda che i sostituenti legati all'atomo di carbonio asimmetrico abbiano disposizione simile a quella della L-gliceraldeide o a quella della D-gliceraldeide.

La stragrande maggioranza delle proteine sintetizzate da organismi viventi è formata da L-amminoacidi.

Qualche D-amminoacido è stato riscontrato nei microrganismi, in alcuni insetti, negli invertebrati marini, nelle piante superiori e, rarissimi, anche nei mammiferi.

La capacità di trasformare i D-amminoacidi nella forma L invece è specie-specifica: nell'uomo solo le forme D della Met e della Phe possono essere convertite nelle forme L corrispondenti.

PROTEINE

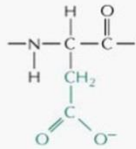
20 AMINOACIDI COSTITUISCONO LE PROTEINE

I 20 amminoacidi che costituiscono le proteine differiscono tra di loro per la catena laterale R

AA acidi

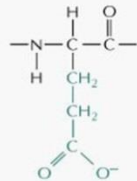
ac.aspartico

(Asp, or D)



ac.glutammico

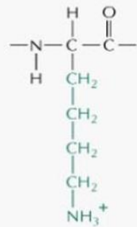
(Glu, or E)



AA basici

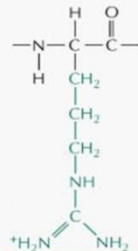
lisina

(Lys, or K)



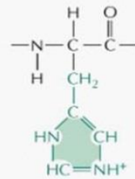
arginina

(Arg, or R)



istidina

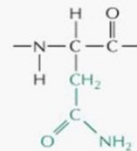
(His, or H)



AA polari

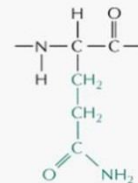
asparagina

(Asn, or N)



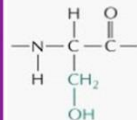
glutammina

(Gln, or Q)



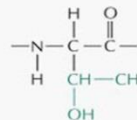
serina

(Ser, or S)



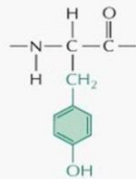
treonina

(Thr, or T)



tirosina

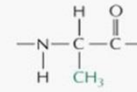
(Tyr, or Y)



AA non polari (idrofobici)

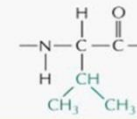
alanina

(Ala, or A)



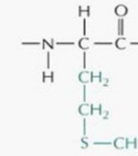
valina

(Val, or V)



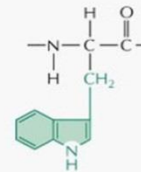
metionina

(Met, or M)



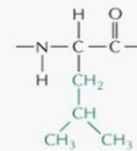
triptofano

(Trp, or W)



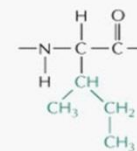
leucina

(Leu, or L)



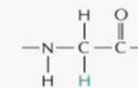
isoleucina

(Ile, or I)



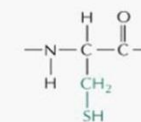
glicina

(Gly, or G)



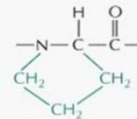
cisteina

(Cys, or C)



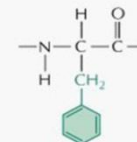
prolina

(Pro, or P)



fenilalanina

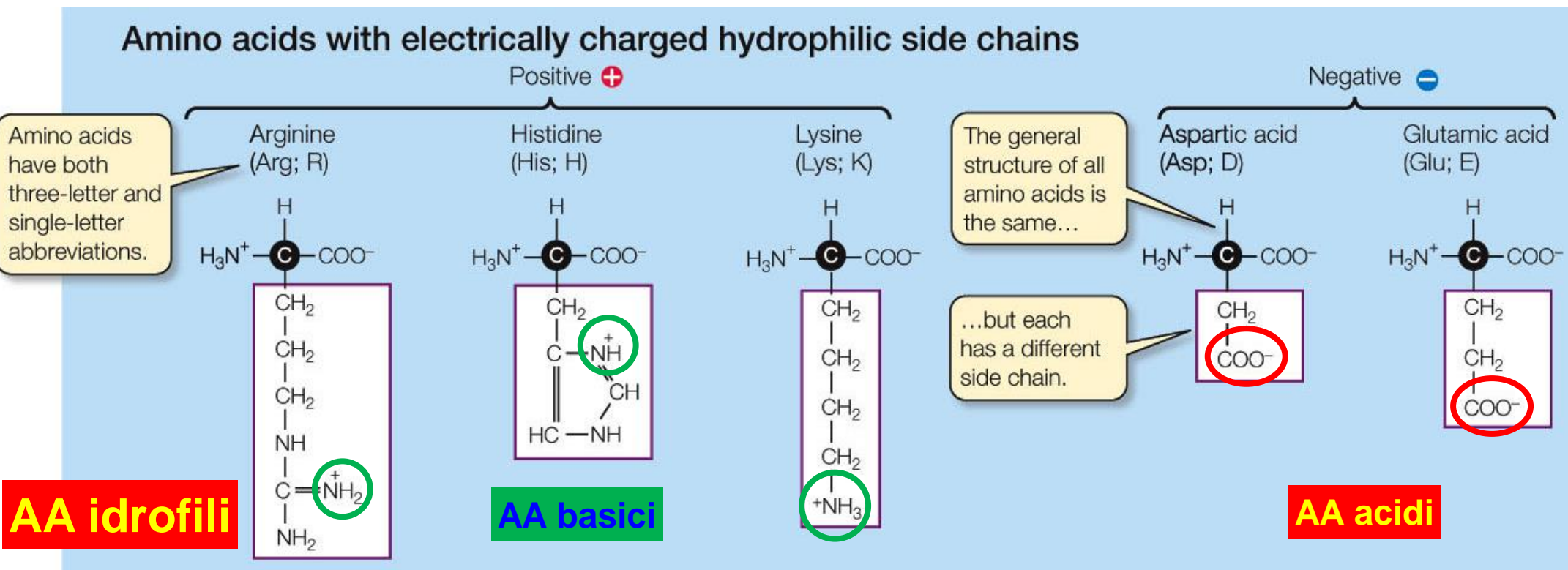
(Phe, or F)



► In base alle proprietà chimiche del gruppo R, un amminoacido viene classificato come acido, basico, idrofilo (polare) e idrofobo (apolare).

20 AMMINOACIDI COSTITUISCONO LE PROTEINE

IDROFILI CARICHI



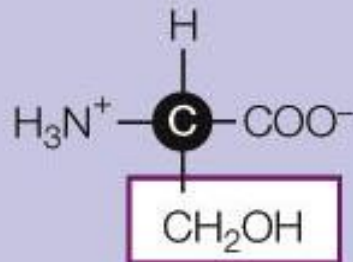
Gli amminoacidi (AA) sono raggruppati in base alle proprietà della loro **catena laterale** (o gruppo R). Gli AA sono mostrati nella forma ionica prevalente a pH 7.2, il pH cellulare; le catene laterali acide e basiche sono idrofile.

20 AMMINOACIDI COSTITUISCONO LE PROTEINE

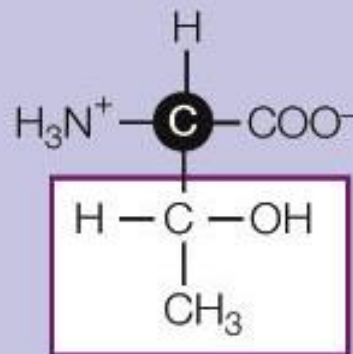
IDROFILI NON CARICHI

Amino acids with polar but uncharged side chains

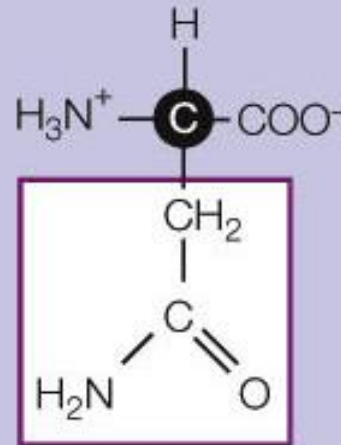
Serine
(Ser; S)



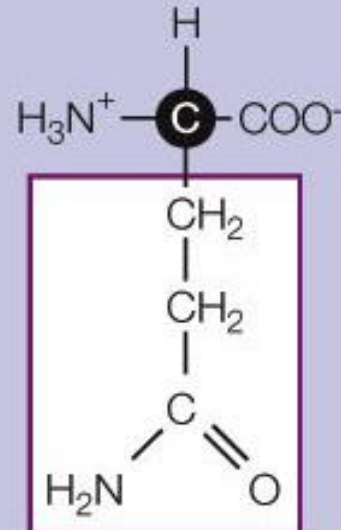
Threonine
(Thr; T)



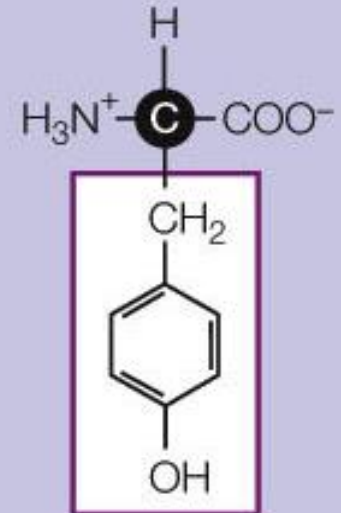
Asparagine
(Asn; N)



Glutamine
(Gln; Q)



Tyrosine
(Tyr; Y)

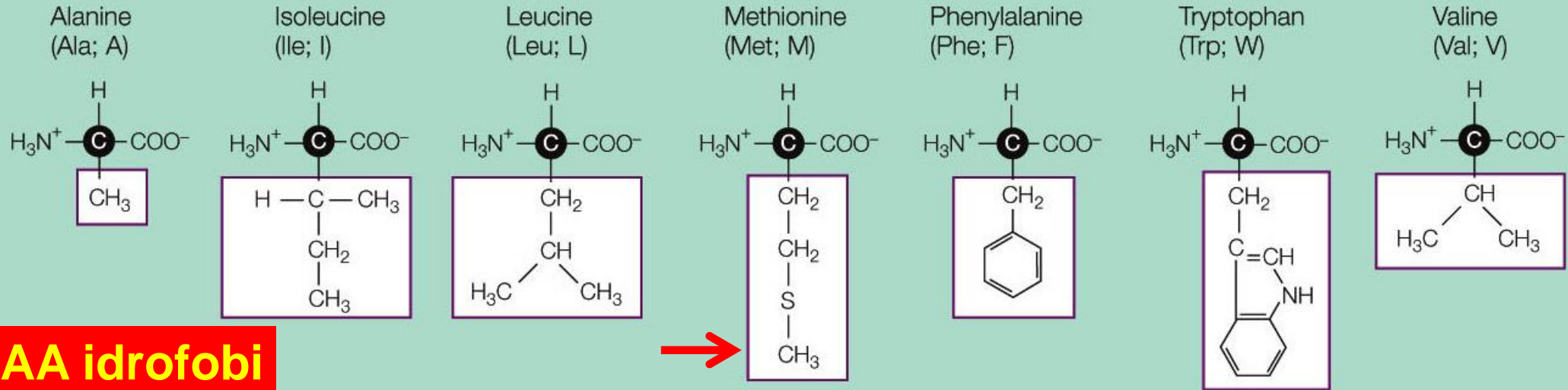


AA idrofili

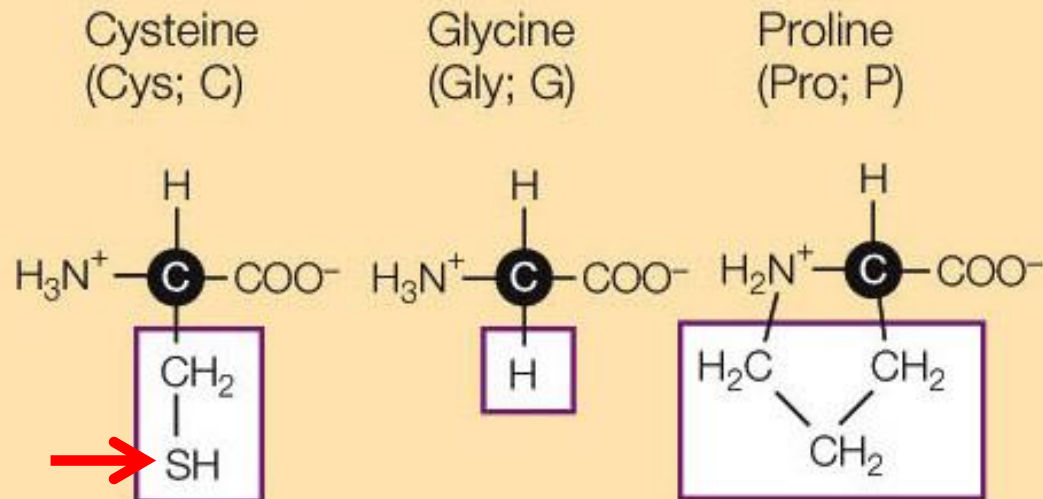
20 AMMINOACIDI COSTITUISCONO LE PROTEINE

IDROFOBI NON POLARI

Amino acids with nonpolar hydrophobic side chains



La catena laterale della Cys, che ha un gruppo sulfidrilico, o tiolico (-SH), terminale, può reagire con la catena laterale di un'altra Cys per formare un legame covalente detto **PONTE DISOLFURO (-S-S-)**.



PROTEINE

SIMBOLI DEGLI AMMINOACIDI E AMMINOACIDI ESSENZIALI

Simboli dei 20 amminoacidi che costituiscono le proteine

<i>Aminoacido</i>	<i>Simboli di tre lettere</i>	<i>Simboli di una lettera</i>
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Acido aspartico	Asp	D
Cisteina	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Acido glutammico	Glu	E
Glicina	Gly	G
Istidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptofano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

Tranne poche eccezioni, piante e batteri sono in grado di sintetizzare tutti gli AA necessari.

Si definiscono **AMMINOACIDI ESSENZIALI** quegli amminoacidi indispensabili alle funzioni dell'organismo, che esso **non è in grado di sintetizzare e che devono quindi essere presenti nella dieta.**

Il termine AMMINOACIDI ESSENZIALI ha un significato unicamente nutrizionale.

Gli animali differiscono per le loro capacità biosintetiche: gli amminoacidi che sono essenziali per una specie non lo sono per un'altra.

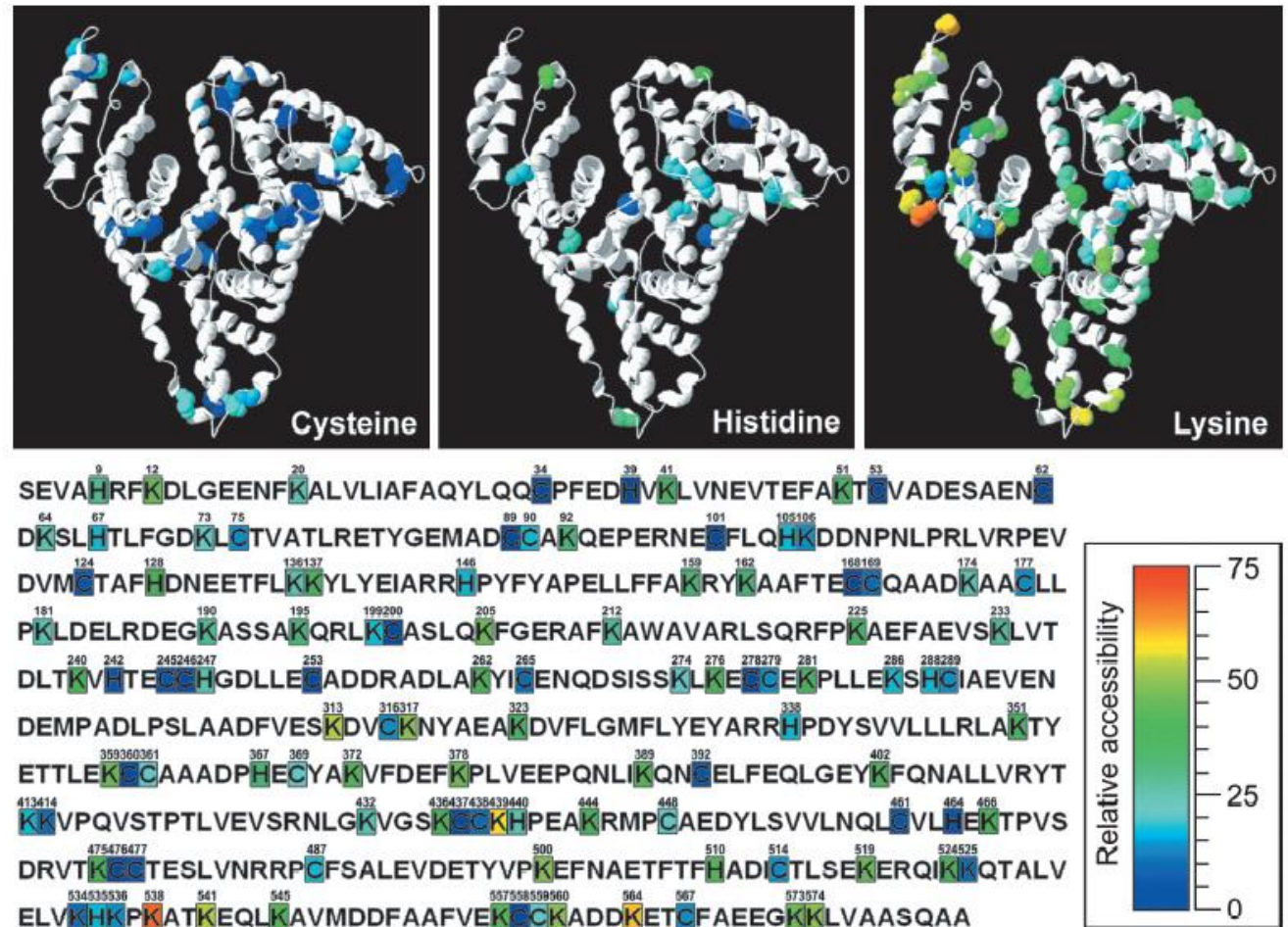
Gli amminoacidi essenziali per i mammiferi sono nove: **Lys, Thr, Met, Val, Leu, Ile, Phe, Trp e His.** Nei neonati e nei bambini, anche l'**Arg** è essenziale.

PROTEINE

ALBUMINA UMANA 585 AA

L'albumina umana è una proteina costituita da 585 AA

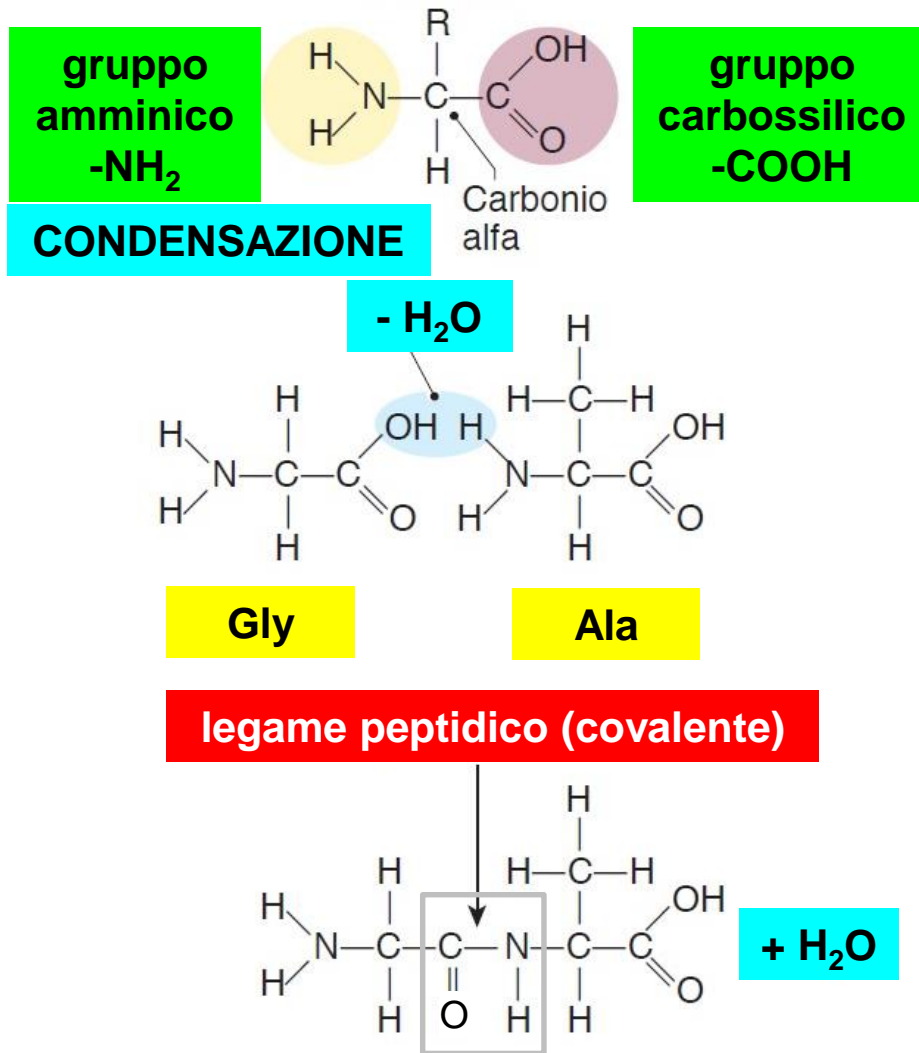
FIG. 1. Three-dimensional structure of human serum albumin (HSA) and location of Cys, His, and Lys residues. HSA atomic coordinates were downloaded from the Protein Data Bank, accession code 1AO6 (20), and the figure was generated by using the Swiss-PdbViewer (25). In HSA primary structure (*lower panel*), individual amino acid residues are indicated with the single-letter code. Positions of Cys, His, and Lys residues are shown and colored in accordance with their relative accessibility to the solvent, defined as described in Materials and Methods. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article at www.liebertonline.com/ars).



Simboli degli AA a una lettera

PROTEINE

LEGAME PEPTIDICO

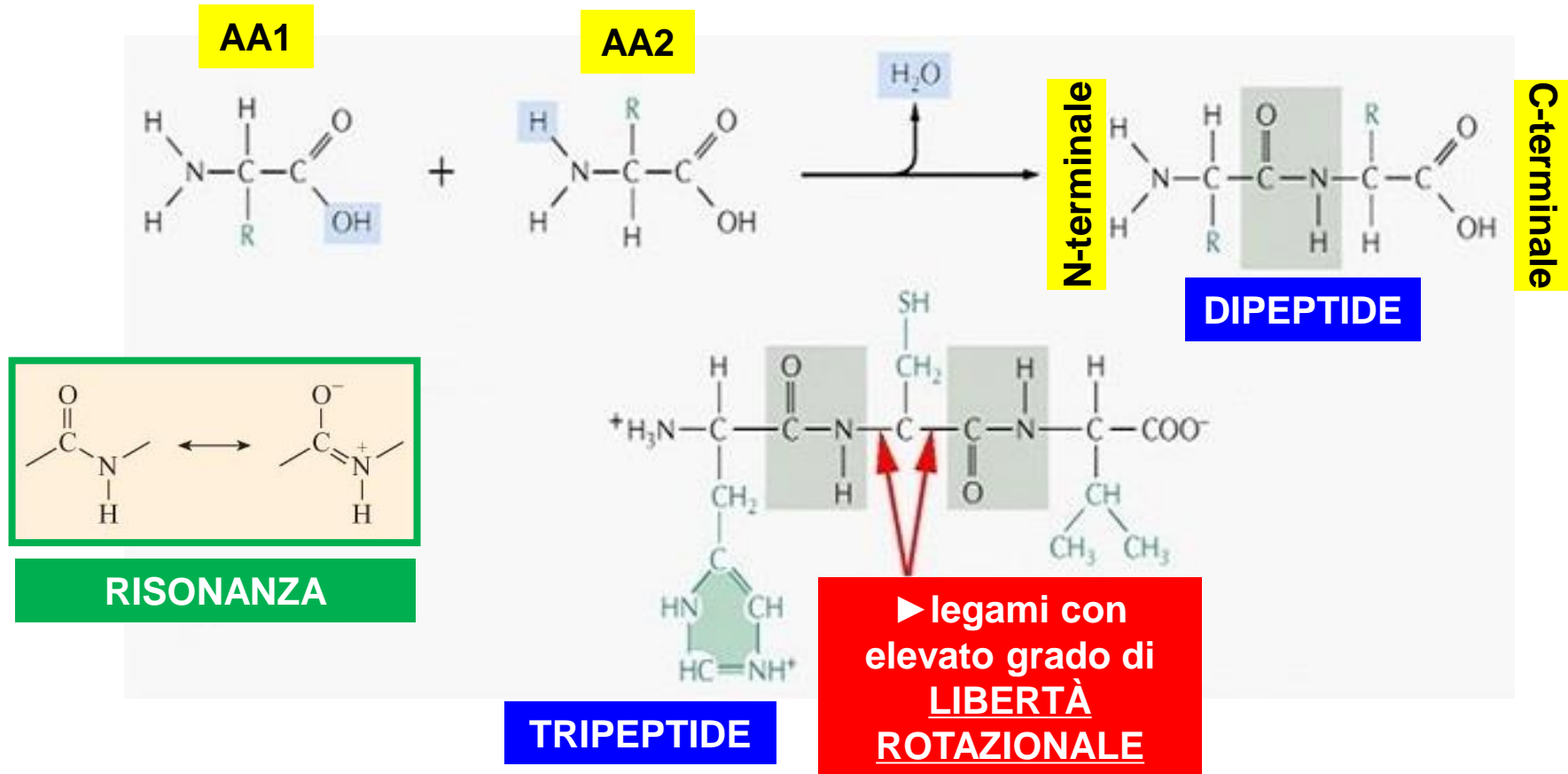


Le **proteine** sono polimeri i cui monomeri sono costituiti da 20 diversi tipi di aminoacidi.

Durante la **sintesi proteica**, un aminoacido lega covalentemente il suo gruppo carbossilico con quello amminico di un altro aminoacido, formando il **legame peptidico**, con eliminazione di una molecola di H₂O (reazione di condensazione).

PROTEINE

STRUTTURA DELLE PROTEINE



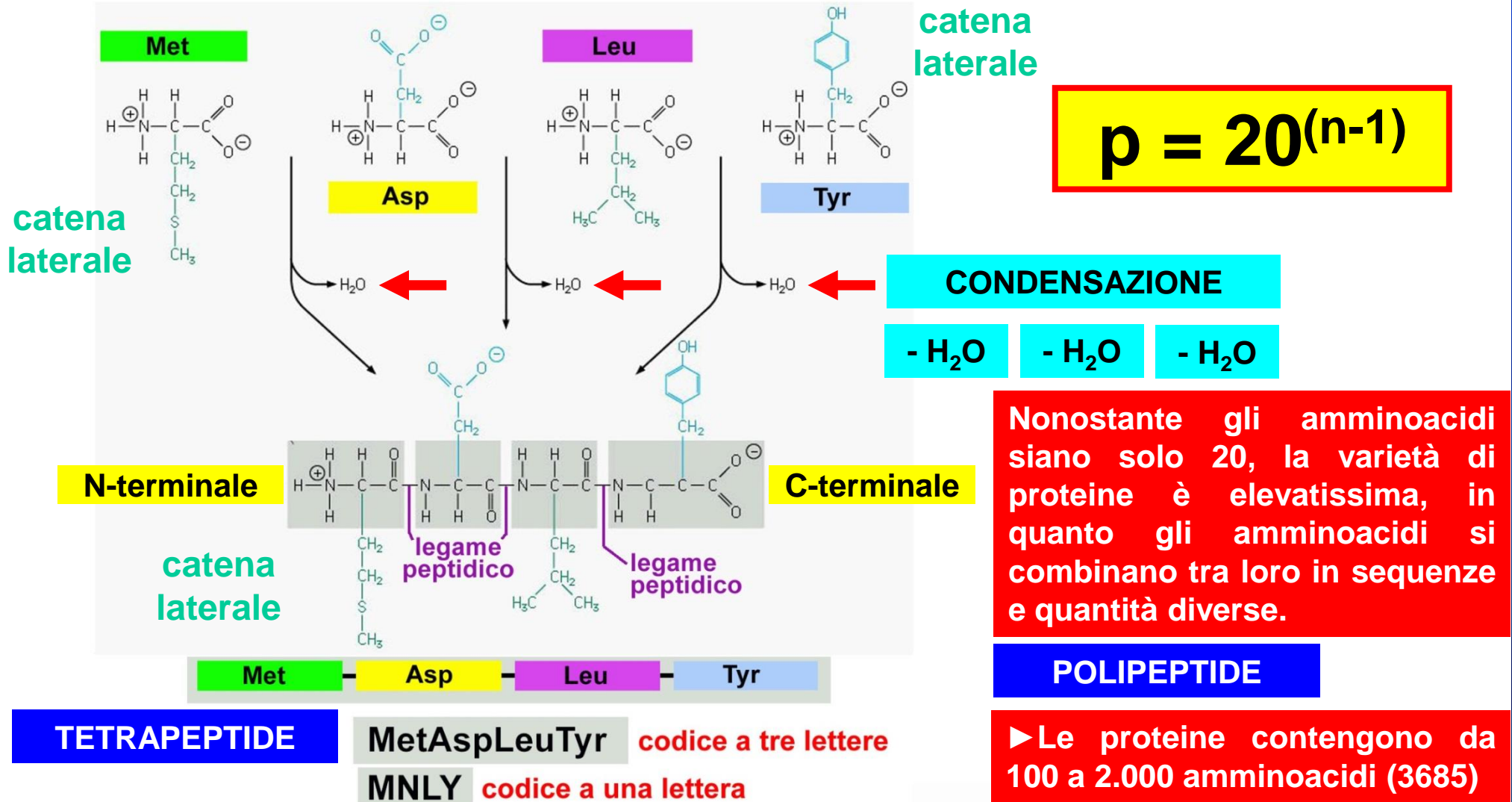
- 1) Risonanza C-N 40-50% double
- 2) Ψ (psi) ϕ (phi)



► legame peptidico = **UNITÀ PLANARE RIGIDA**

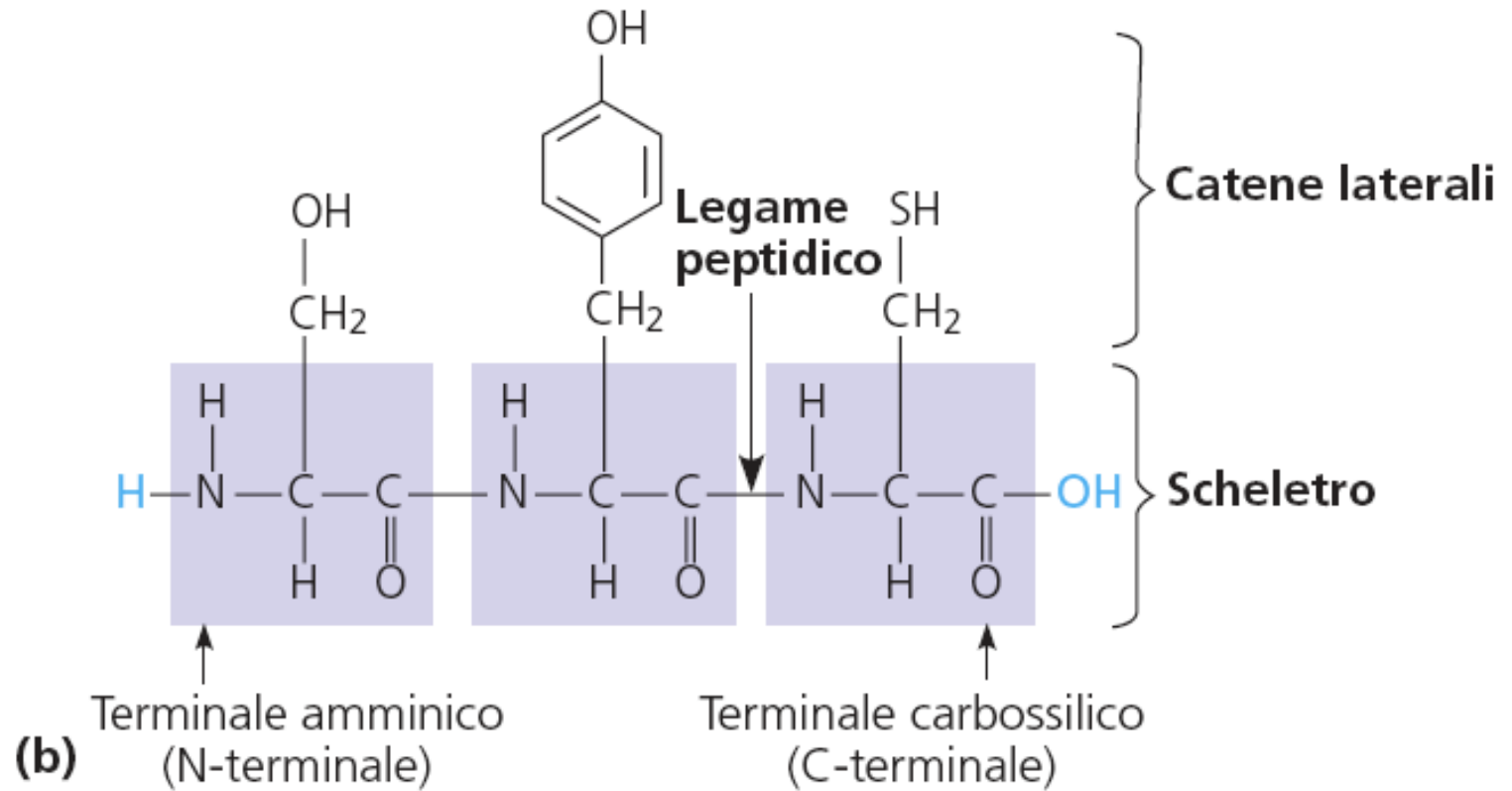
PROTEINE

STRUTTURA DELLE PROTEINE



PROTEINE

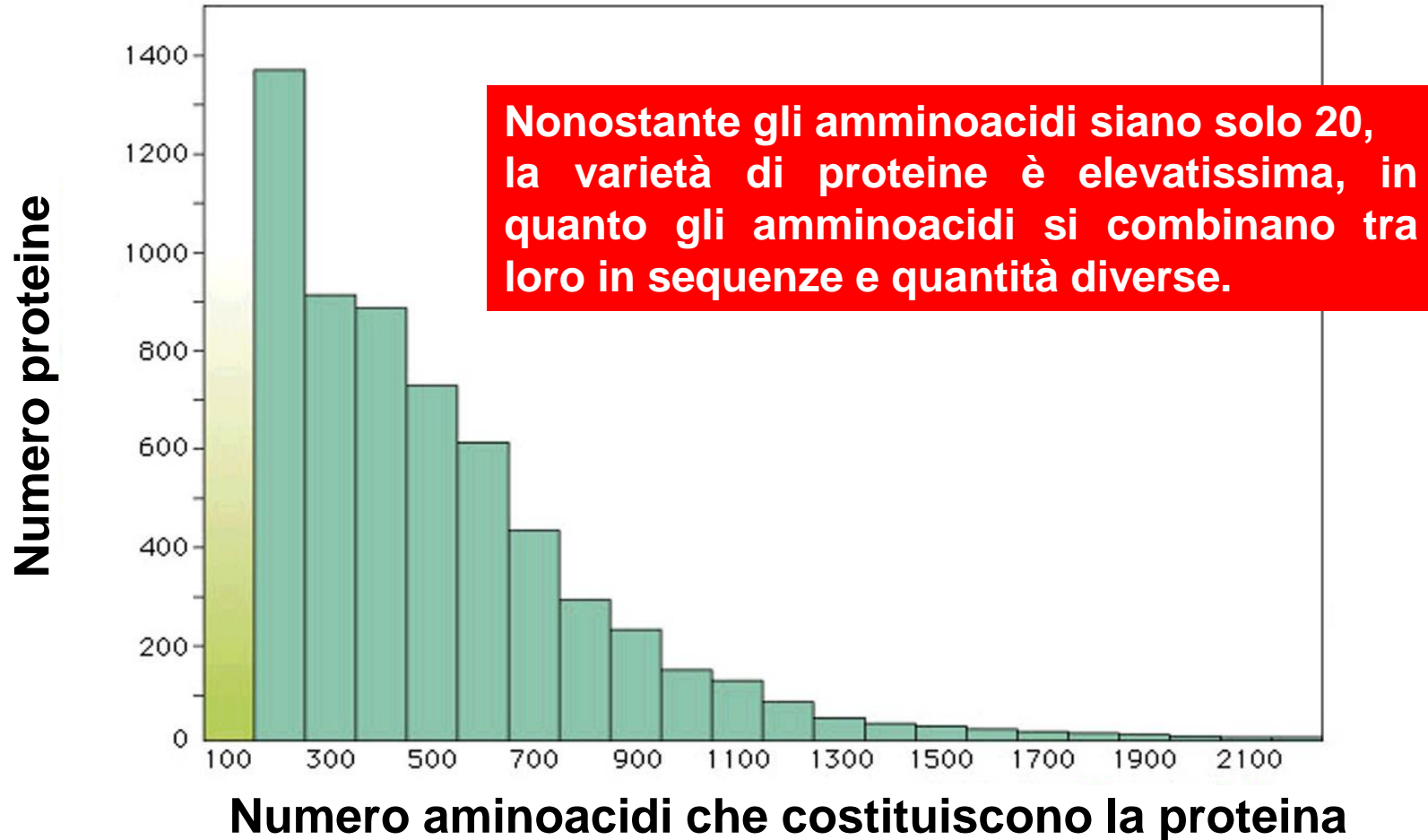
STRUTTURA DELLE PROTEINE



Ogni polipeptide ha una direzionalità intrinseca: il gruppo amminico libero a un'estremità (del primo AA della catena), l'**estremità N- (o ammino-) terminale**, e il gruppo carbossilico libero all'altra estremità (dell'ultimo AA aggiunto alla catena), l'**estremità C- (o carbossi-) terminale**.

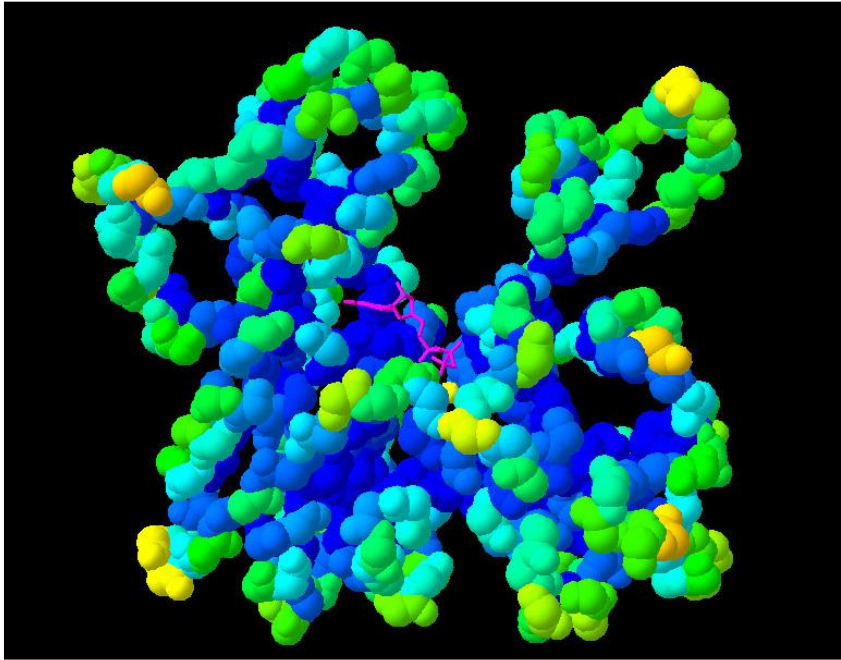
PROTEINE

NUMERO AMINOACIDI CHE COSTITUISCONO UNA PROTEINA



PROTEINE

STRUTTURA PRIMARIA & SECONDARIA DELLE PROTEINE



Le proteine hanno una **FORMA TRIDIMENSIONALE o CONFORMAZIONE** che dipende dalla successione di amminoacidi, dai ripiegamenti della catena polipeptidica e dalla sua organizzazione nello spazio.

Nelle proteine si hanno 4 livelli di organizzazione :

- struttura PRIMARIA
- struttura SECONDARIA
- struttura TERZIARIA
- struttura QUATERNARIA

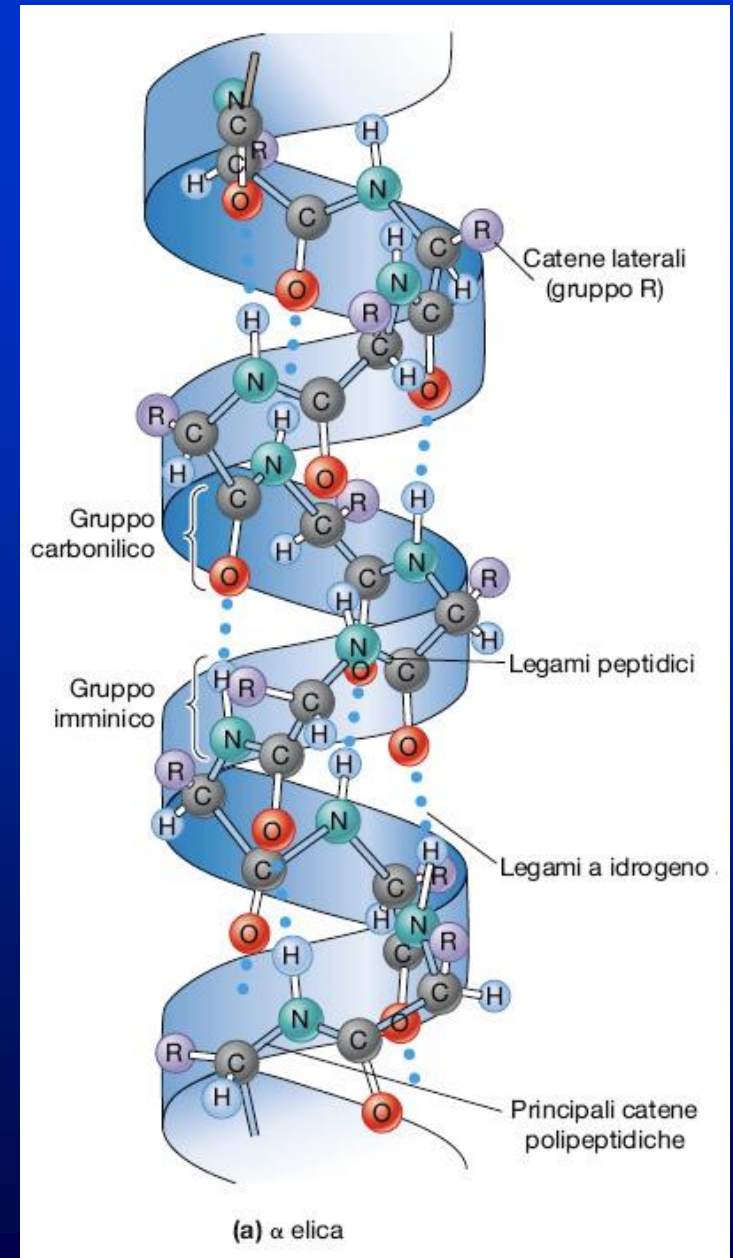
La sequenza degli amminoacidi nella catena polipeptidica costituisce la **STRUTTURA PRIMARIA**.

Regioni più o meno lunghe della catena polipeptidica avvolte o ripiegate contribuiscono alla forma complessiva della proteina, costituiscono la **STRUTTURA SECONDARIA** della proteina.

► La struttura secondaria è dovuta a **LEGAMI IDROGENO** tra gli amminoacidi appartenenti a una stessa catena polipeptidica o a catene polipeptidiche diverse.

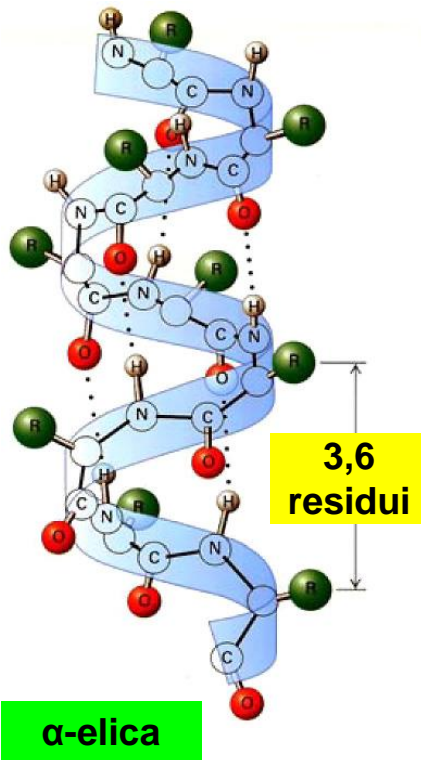
STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE

- **STRUTTURA SECONDARIA:** regioni di catena polipeptidica avvolte o ripiegate in modo ripetitivo e regolare, che contribuiscono alla forma complessiva della proteina.
- Abbiamo due tipi fondamentali di struttura secondaria, entrambi determinati dalla formazione di legami a idrogeno a intervalli regolari tra gli atomi coinvolti nei legami peptidici lungo lo scheletro polipeptidico (non tra le catene laterali di AA); poiché sono ripetuti molte volte in una regione relativamente estesa della catena polipeptidica, i legami a idrogeno stabilizzano la particolare struttura che determinano:
 - **α -elica**
 - **foglietto β ripiegato o pieghettato (piano β).**



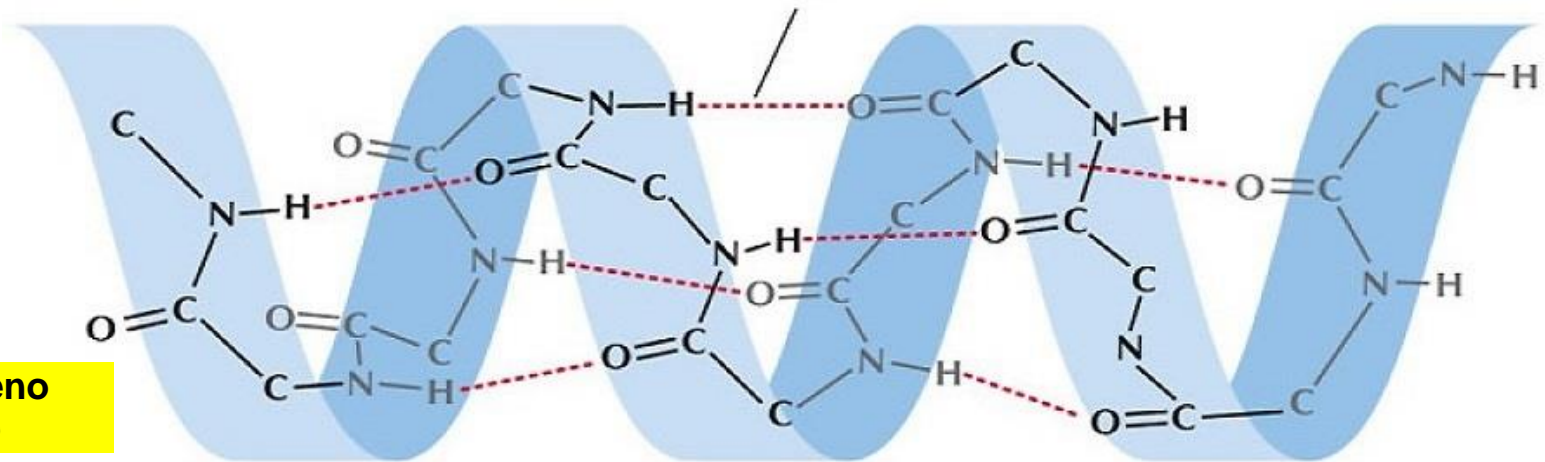
PROTEINE

STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE – α ELICA



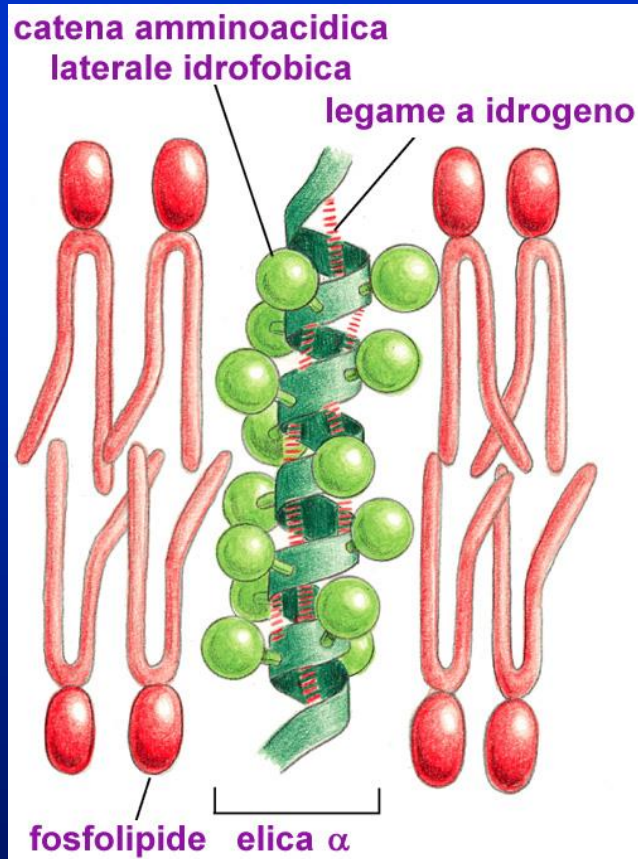
La **STRUTTURA SECONDARIA** è dovuta alla formazione di **legami idrogeno** ad intervalli regolari tra gli atomi coinvolti nei legami peptidici (NON tra le catene laterali di amminoacidi). Il legame a idrogeno si forma tra l'idrogeno legato all'azoto di ogni legame peptidico e l'ossigeno del gruppo --C=O del legame peptidico sovrastante. I **legami idrogeno di un' α -elica sono sempre INTRAMOLECOLARI** e paralleli all'asse maggiore del polipeptide e **stabilizzano** di tale tipo di struttura.

Se gli AA lungo la catena polipeptidica hanno **gruppi R voluminosi**, come avviene nella Pro, o gruppi R dotati della stessa carica elettrica, come avviene negli AA Lys e Arg, l' α -elica non può formarsi, a causa della repulsione che si generano tra i gruppi R. (es. **α -cheratine**)

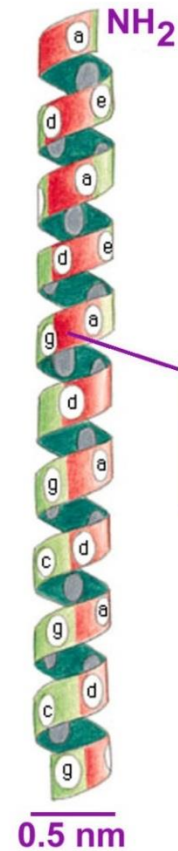


PROTEINE

STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE – α ELICA

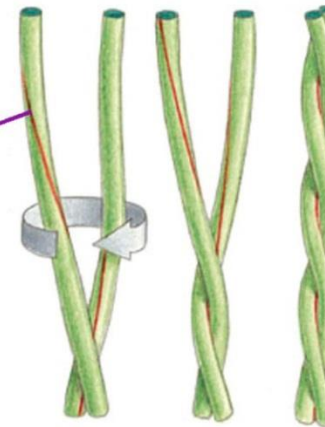


Un tratto di elica α
può attraversare il
doppio strato fosfolipidico.

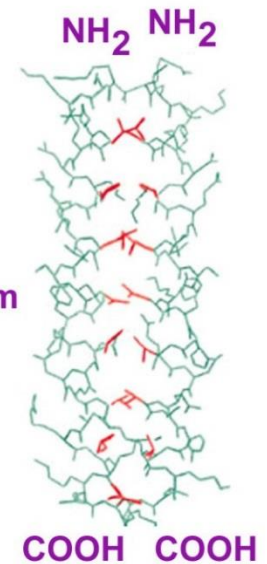


STRUTTURA A SPIRALE RITORTA o SUPERAVVOLTA (COILED COIL)

striscia di
amminoacidi
idrofobici
"a" e "d"



esempi:
CHERATINA ALFA
MIOSINA

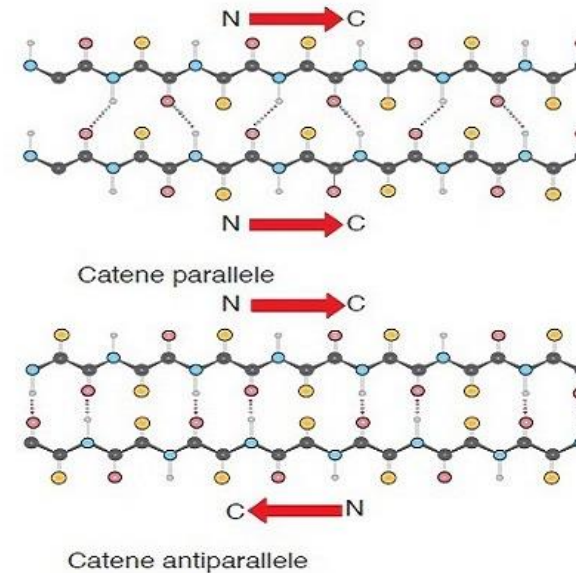
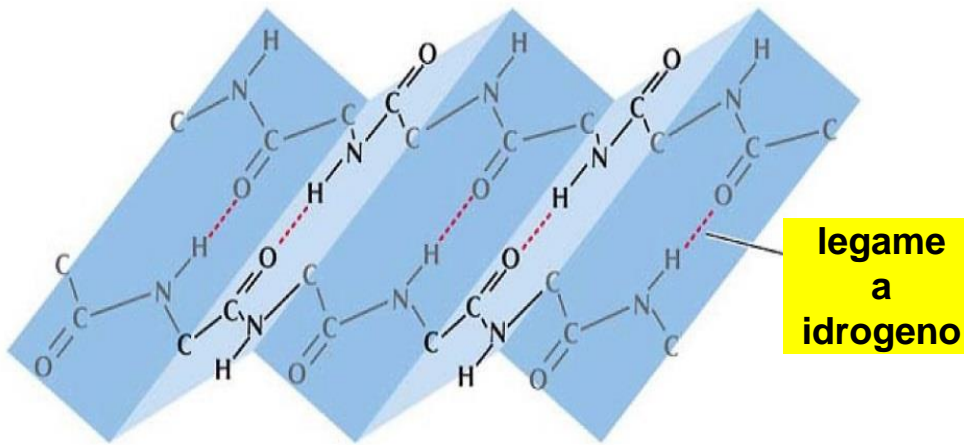


Le due α -eliche si avvolgono in modo che le catene laterali idrofobe di un'elica interagiscano con quelle idrofobe dell'altra elica, lasciando le catene laterali idrofile esposte all'ambiente acquoso.

PROTEINE

STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE – FOGLIETTO β

foglietto- β



catene
parallele

catene
antiparallele

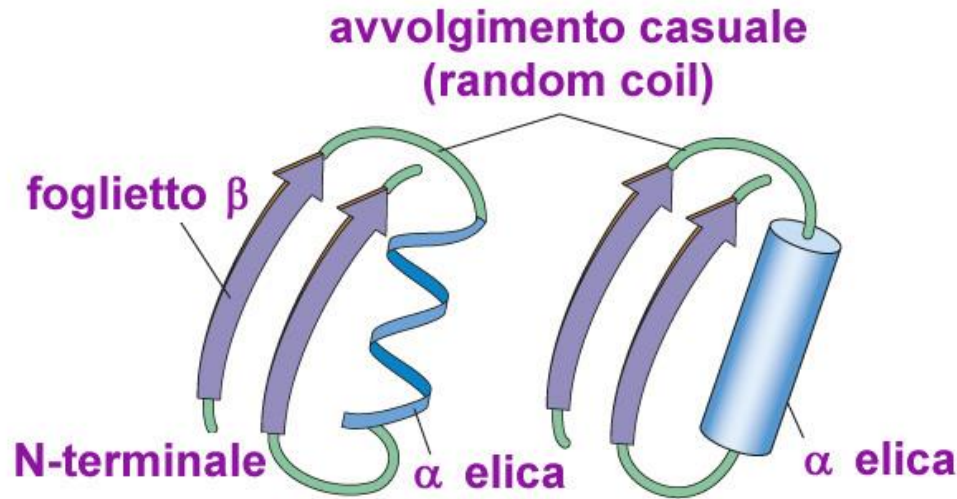
Il **foglietto β** è formato da regioni della catena polipeptidica tra loro parallele (filamenti β), **stabilizzate da legami idrogeno tra i gruppi N-H e i gruppi C=O dei legami peptidici**.

Diversamente dall' α -elica, i filamenti β in un foglietto assumono una conformazione pieghettata. I legami idrogeno nel foglietto β sono perpendicolari al piano del foglietto e possono essere **INTRAMOLECOLARI** (tra due segmenti adiacenti dello stesso polipeptide) o **INTERMOLECOLARI** (tra i legami peptidici di due polipeptidi adiacenti, nel caso delle proteine multimeriche).

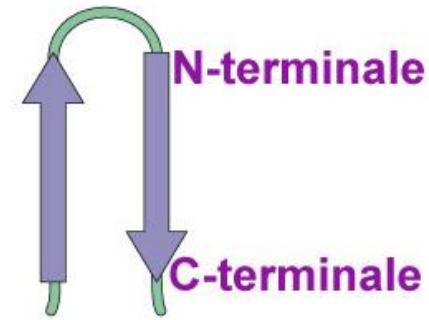
Se i due filamenti β vanno nella stessa direzione (da N-terminale a C-terminale), la struttura è detta **foglietto β parallelo**; se i due filamenti β vanno in direzione opposta, è detta **foglietto β antiparallelo**.

STRUTTURA SECONDARIA DELLE PROTEINE:

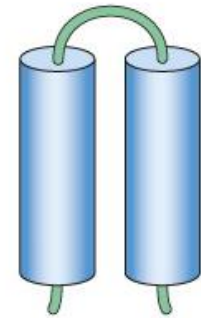
MOTIVI STRUTTURALI COMUNI



Motivo β - α - β



Motivo a forcina



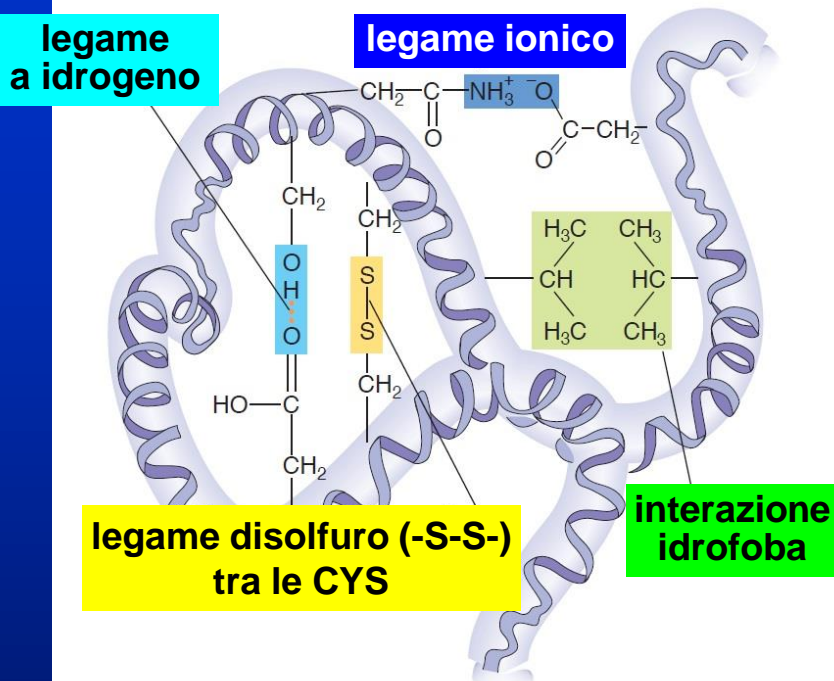
Motivo a elica-giro-elica

I motivi sono specifiche combinazioni di strutture secondarie.
Le regioni ad avvolgimento casuale sono prive di una struttura secondaria definita.

Le regioni di una catena polipeptidica non organizzate in un' α -elica o in un foglietto β sono definite **REGIONI AD AVVOLGIMENTO CASUALE** e sono prive di una struttura secondaria definita: possono formare giri, anse o espansioni digitiformi. Spesso, queste sono le parti più flessibili della molecola e le sedi della maggiore attività biologica.

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA DELLE PROTEINE



I legami disolfuro (S-S) tra le CYS possono essere INTRACATENA o INTERCATENA (nel caso delle proteine multimeriche)

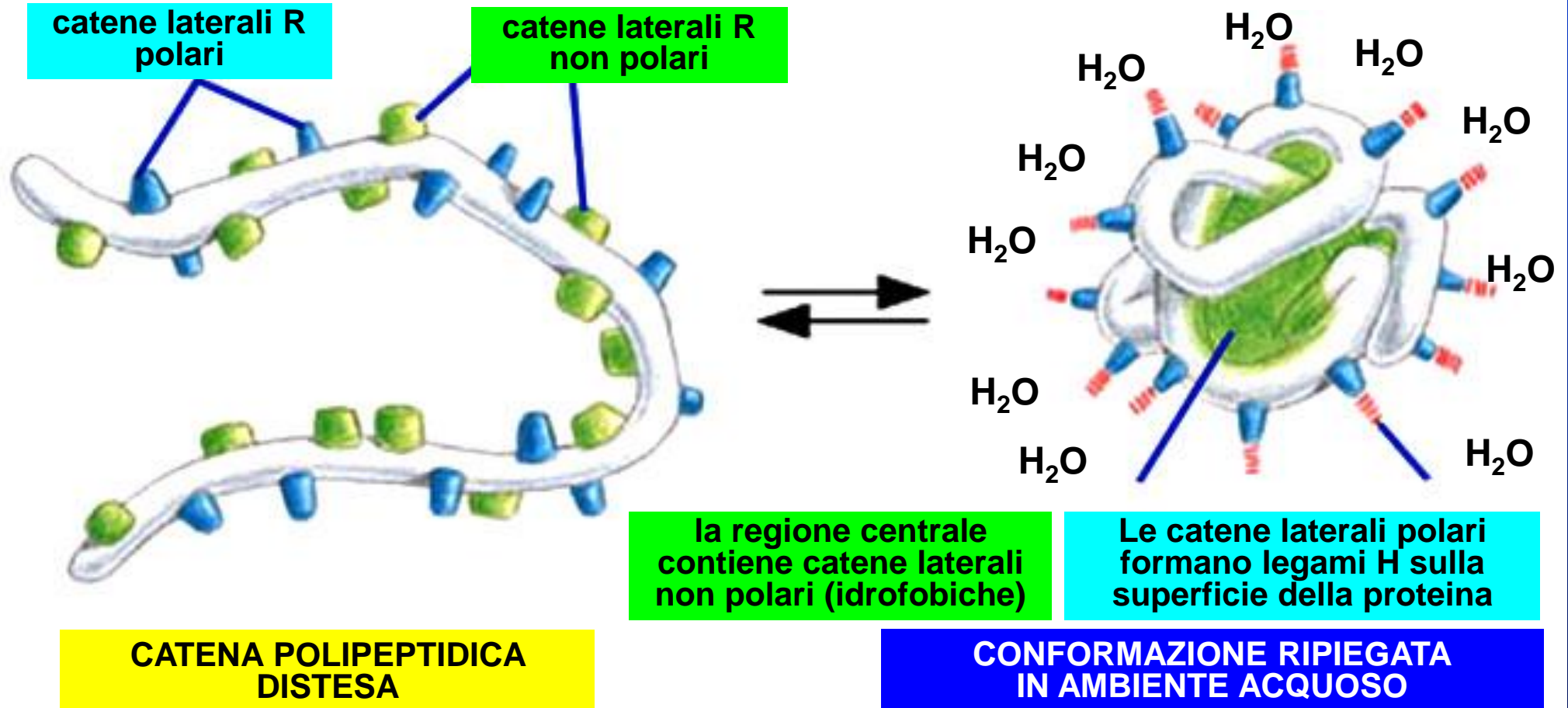
La **STRUTTURA TERZIARIA** si forma attraverso ripiegamenti dovuti a **interazioni tra i gruppi R** di AA anche distanti tra loro. Si determina una forma tridimensionale che è la condizione più stabile per quella particolare sequenza di AA, detta **conformazione nativa**. A stabilizzare la struttura terziaria concorrono :

- [1] **INTERAZIONI IDROFOBE O IDROFILE**. In ambiente acquoso i gruppi R non polari, idrofobi, tendono a disporsi all'interno della proteina al fine di ridurre al minimo i contatti con le molecole d'acqua che la circondano. I gruppi R polari, idrofili, si dispongono sull'esterno a contatto con l'acqua
- [2] **LEGAMI IONICI** (ponti salini). Si instaurano in genere tra due gruppi, come -NH_3^+ e -COO^- di residui di diversi AA
- [3] **LEGAMI IDROGENO**. Derivano dall'attrazione tra gruppi R
- [4] **PONTI DISOLFURO**. Si formano tra gruppi -SH di due residui di cisteina; in seguito a una reazione di ossidazione, i due -SH perdono i rispettivi atomi di idrogeno e si legano tra loro mediante un legame covalente -S-S- .

Singolarmente i legami sono deboli, ma essi sono molto numerosi e portano la proteina verso una aumentata stabilità.

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA DELLE PROTEINE



CONFORMAZIONE NATIVA: condizione più stabile per quella particolare sequenza di amminoacidi.

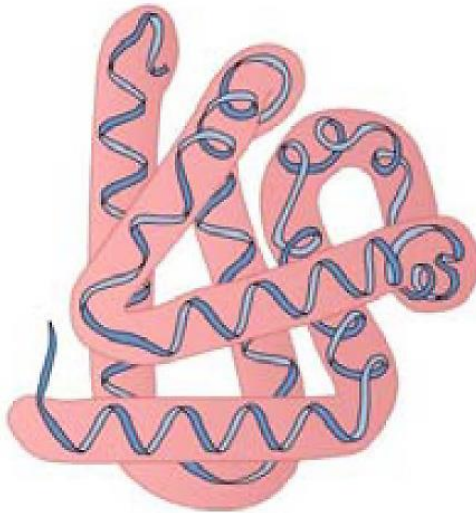
PROTEINE

PROTEINE FIBROSE E GLOBULARI



proteina
fibrosa

insolubile



proteina
globulare

solubile in H₂O

In base alla propria **CONFORMAZIONE NATIVA** la maggior parte delle proteine può essere classificata in:

[1] **PROTEINE FIBROSE** o di **forma allungata**, hanno estese strutture secondarie (sia ad α -elica sia a foglietto β) e, quindi, hanno una struttura terziaria molto ordinata e ripetitiva. Hanno un ruolo strutturale, di protezione e di sostegno. Le proteine fibrose di origine animale sono **insolubili in acqua** perché all'esterno presentano amminoacidi idrofobici.

Esempi: Le **cheratine**, presenti in alcuni tessuti, si trovano in capelli e unghie, conferiscono resistenza, oppure i **collageni**, presenti nei tessuti connettivi, conferiscono resistenza.

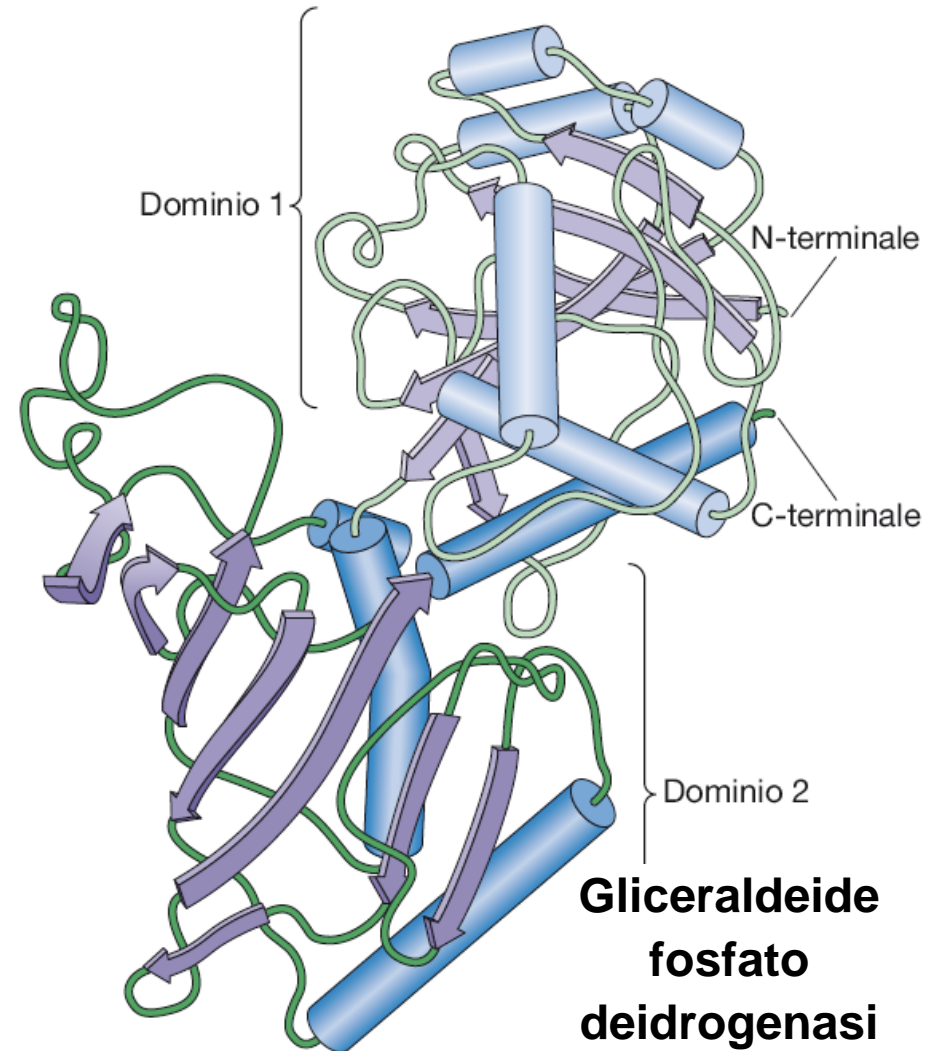
La cheratine e i collageni hanno struttura ad α -elica, mentre le fibroine della seta hanno una struttura a foglietto β .

[2] **PROTEINE GLOBULARI** o di **forma compatta**, poiché le loro catene polipeptidiche sono raggomitolate. Sono **solubili in acqua** ed hanno una forma quasi sferica in cui gli amminoacidi apolari si trovano all'interno e quelli polari si trovano verso l'ambiente acquoso. In un ambiente apolare, come ad esempio nella parte interna della membrana plasmatica, la disposizione è opposta. La maggior parte delle proteine intracellulari è costituita da proteine globulari. Possono essere enzimi, ormoni, proteine di trasporto ecc. ESEMPLI: la **mioglobina** e l'**emoglobina**.

PROTEINE

DOMINI FUNZIONALI PROTEICI

- Numerose proteine hanno una struttura terziaria **flessibile** che permette loro di supportare limitate alterazioni nella forma tridimensionale, dette cambiamenti o **modificazioni conformazionali**, che contribuiscono a definirne la funzione.
- Molte proteine hanno varie regioni strutturali, globulari e compatte, definite **DOMINI**, collegate da regioni meno compatte (segmenti ad avvolgimento casuale, **RANDOM COIL**) della catena polipeptidica.
- Ciascun dominio di una proteina può avere una funzione diversa; proteine con funzioni multiple hanno di solito un dominio diverso per ciascuna funzione.
- Le proteine che hanno una **funzione simile** hanno in genere un **dominio comune**, contenente una sequenza di AA identici o molto simili tra loro.



STRUTTURA QUATERNARIA

PROTEINE COSTITUITE DA SUBUNITÀ IDENTICHE o DIVERSE

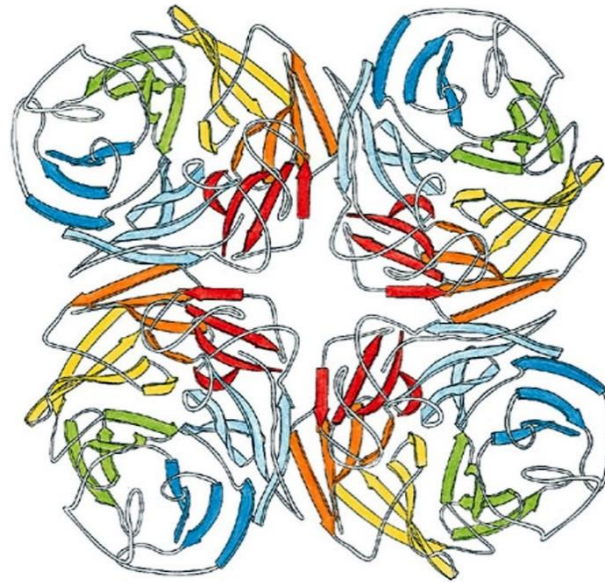
3 catene α



Trimerico di
tropocollagene

Collagene

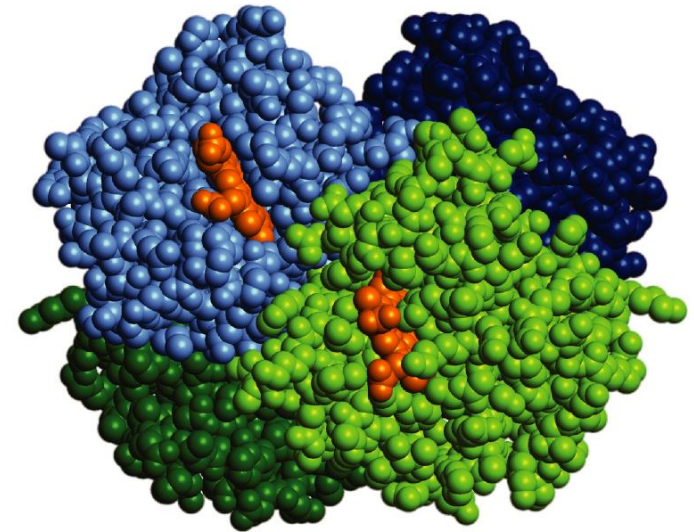
4 subunità α



Neuraminidasi

Idrolasi di legami glucosidici

subunità α
subunità β



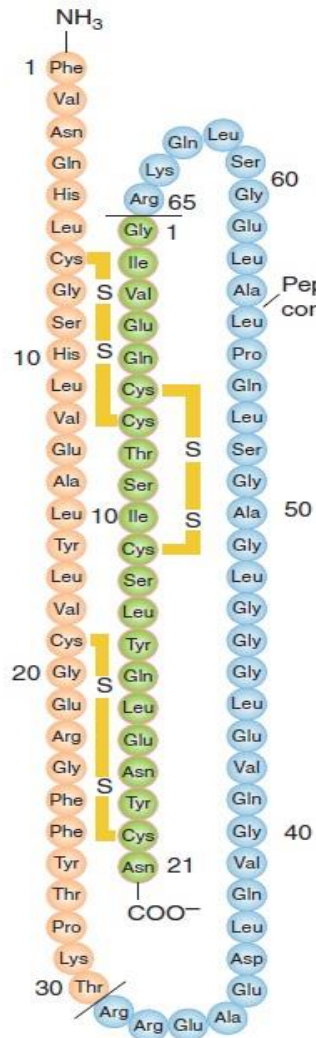
Emoglobina

Trasporto O_2

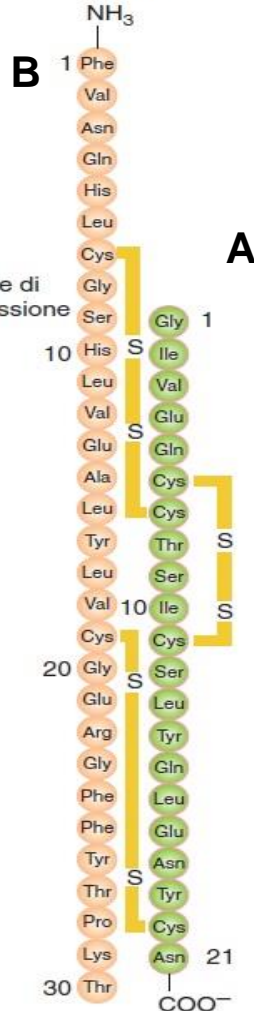
PROTEINE

STRUTTURA QUATERNARIA DELLE PROTEINE

proinsulina



insulina



- Le **PROTEINE MONOMERICHE** sono costituite da una singola catena polipeptidica
- Le **PROTEINE MULTIMERICHE** sono costituite da due o più catene polipeptidiche (o subunità polipeptidiche).

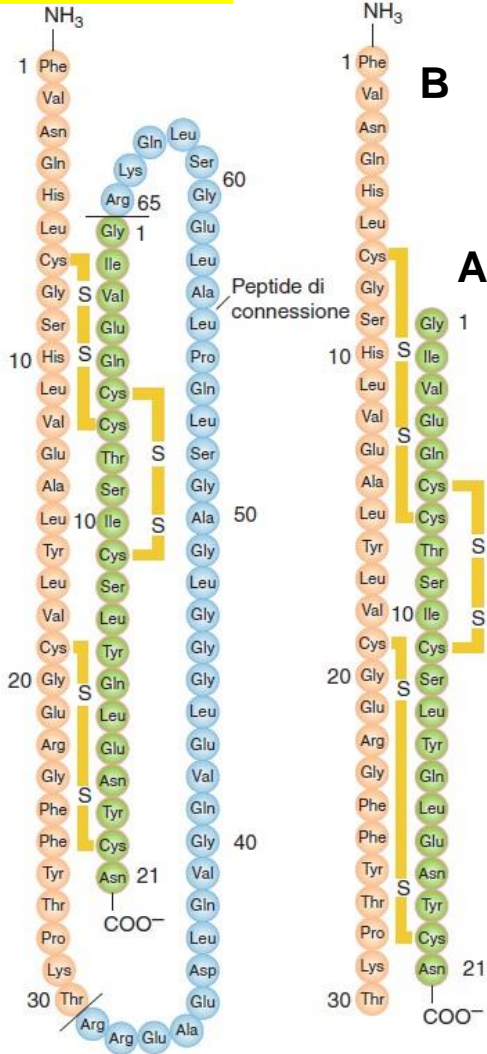
STRUTTURA QUATERNARIA

L'insulina è formata da 2 catene peptidiche definite catena A e catena B. La catena A è costituita da 21 aminoacidi e la catena B da 30 aminoacidi. Le due catene sono legate da due ponti disolfuro (-S-S-) e un terzo ponte disolfuro (-S-S-) si trova all'interno della catena A.

Sebbene le sequenze di aminoacidi dell'insulina siano diverse nelle diverse specie, alcuni tratti della proteina sono altamente conservati. Per questo l'insulina prelevata da un animale è biologicamente attiva anche se somministrata ad animali di un'altra specie. Infatti l'insulina prelevata dal maiale è molto utilizzata per trattare pazienti diabetici.

PROTEINE

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE



I ponti disolfuro permettono di avvicinare stabilmente porzioni di una catena polipeptidica anche molto distanti fra loro.

Nel caso dell'**insulina 3 ponti disolfuro (-S-S-)** tengono legate e ripiegate le 2 catene polipeptidiche (che costituiscono questo ormone).

L'insulina è formata da 2 catene peptidiche definite catena A e catena B. La catena A è costituita da 21 aminoacidi e la catena B da 30 aminoacidi.

Le due catene sono legate da due ponti disolfuro (-S-S-) e un terzo ponte disolfuro (-S-S-) si trova all'interno della catena A.

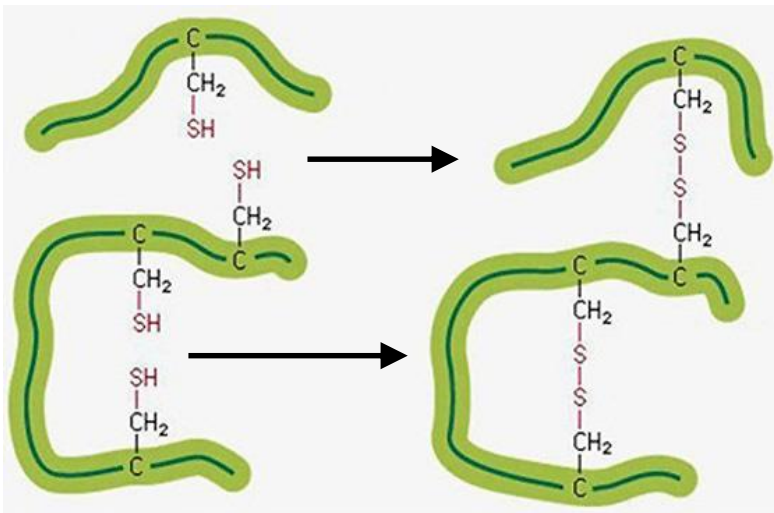
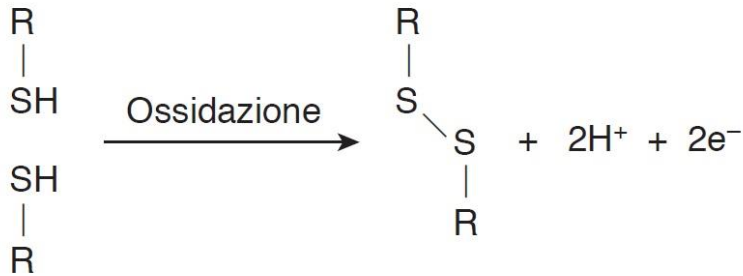
L'insulina è un ormone di natura proteica prodotto da cellule specializzate (CELLULE BETA) che si trovano nelle Isole di Langerhans del PANCREAS.

L'insulina ha azione IPOGLICEMIZZANTE essenziale per mantenere la corretta concentrazione del glucosio nel sangue (glicemia). È interessata nella patologia del diabete.

In altre proteine, esempio il collagene e la cheratina, i ponti disolfuro garantiscono grande resistenza o elasticità ai tessuti o annessi cutanei che costituiscono capelli, zoccoli e unghie.

PROTEINE

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE



I legami disolfuro (-S-S-) tra le CYS possono essere INTRACATENA o INTERCATENA (nel caso delle proteine multimeriche)

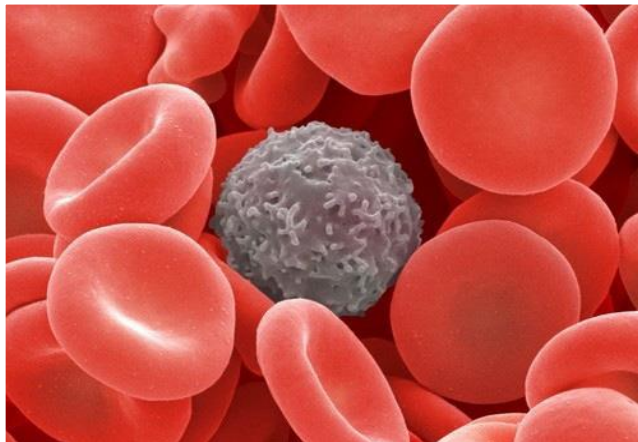
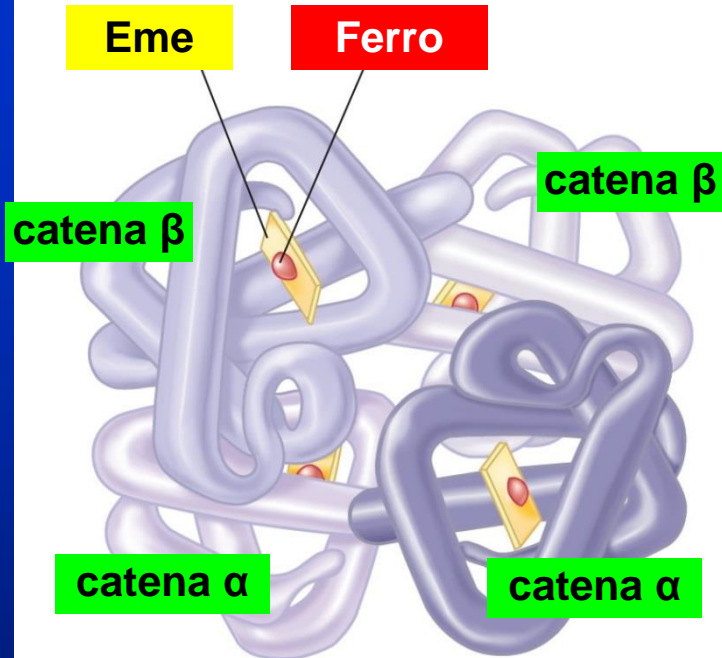
In una proteina che presenta solo amminoacidi, gli unici legami covalenti che si possono trovare, oltre ai legami peptidici, sono i **ponti disolfuro**. Si formano per **ossidazione delle catene laterali di due cisteine**, mediante legami tra gruppi sulfidrilici (-SH).

I **PONTI DISOLFURO** sono molto importanti per definire la struttura proteica, poiché permettono di avvicinare stabilmente porzioni di una catena polipeptidica anche molto distanti fra loro.

PRATICAMENTE la tengono correttamente «raggomitolata».

PROTEINE

STRUTTURA QUATERNARIA DELLE PROTEINE



STRUTTURA QUATERNARIA

Le **PROTEINE MULTIMERICHE** sono formate da più di una **catena polipeptidica** (o subunità), ognuna con una caratteristica struttura primaria, secondaria e terziaria.

Le subunità possono essere uguali fra loro oppure diverse. La disposizione reciproca delle varie catene polipeptidiche costituisce la **struttura quaternaria** della proteina.

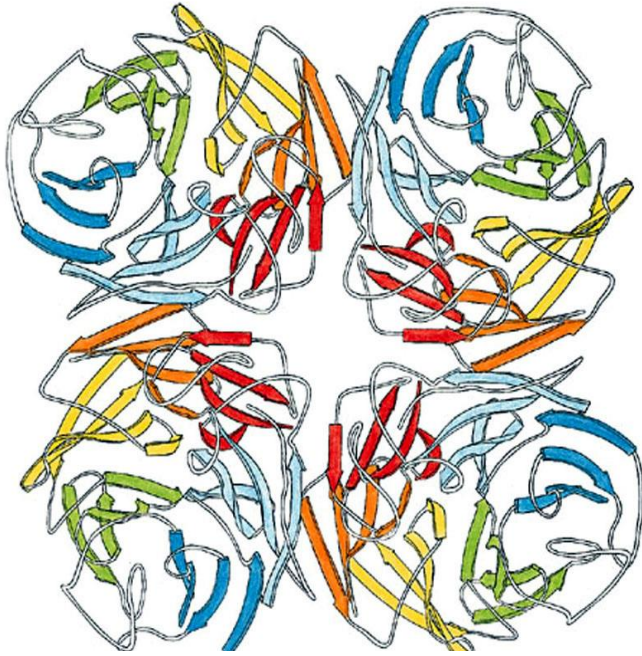
I tipi di legami e interazioni coinvolti nella struttura quaternaria sono i medesimi della struttura terziaria: legami idrogeno, ponti disolfuro, legami ionici, interazioni idrofobe, interazioni di van der Waals.

Una proteina con **struttura quaternaria** è l'**emoglobina**: è costituita da quattro catene polipeptidiche, a due a due uguali, dette globina α e globina β . Ogni catena contiene un gruppo eme, cioè una struttura ciclica (anello porfirinico), con al centro il Fe^{2+} a cui si lega una molecola di O_2 , che viene trasportata dai polmoni alle cellule del corpo.

► Uomo - circa 280 milioni di molecole di EMOGLOBINA in ogni globulo rosso = 95% delle proteine totali dei globuli rossi.

PROTEINE

STRUTTURA QUATERNARIA DELLE PROTEINE



Tetramero della neuraminidasi.
La proteina è costituita da quattro subunità identiche.

La **STRUTTURA QUATERNARIA** delle proteine può essere basata su **subunità identiche** o **subunità diverse**:

OMODIMERI: es. triosifosfato isomerasi (enzima coinvolto nella glicolisi), HIV proteasi, molti fattori di trascrizione.

TRIMERO: es. proteina MS2 del capsido virale

TETRAMERO: es. emoglobina, con due diverse subunità: 2 subunità α e 2 subunità β .

Le interazioni fra una o più catene polipeptidiche (SUBUNITA') sono esattamente le stesse che determinano la struttura terziaria: legami di idrogeno, interazioni ioniche e interazioni idrofobiche, ponti -S-S- .

L'interazione tra queste catene polipeptidiche sta alla base della struttura quaternaria della proteina.

► **IL CORRETTO FUNZIONAMENTO** di una proteina richiede una corretta struttura primaria-secondaria-terziaria. Nel caso delle proteine multimeriche il corretto funzionamento richiede anche la associazione specifica della subunità (struttura quaternaria).

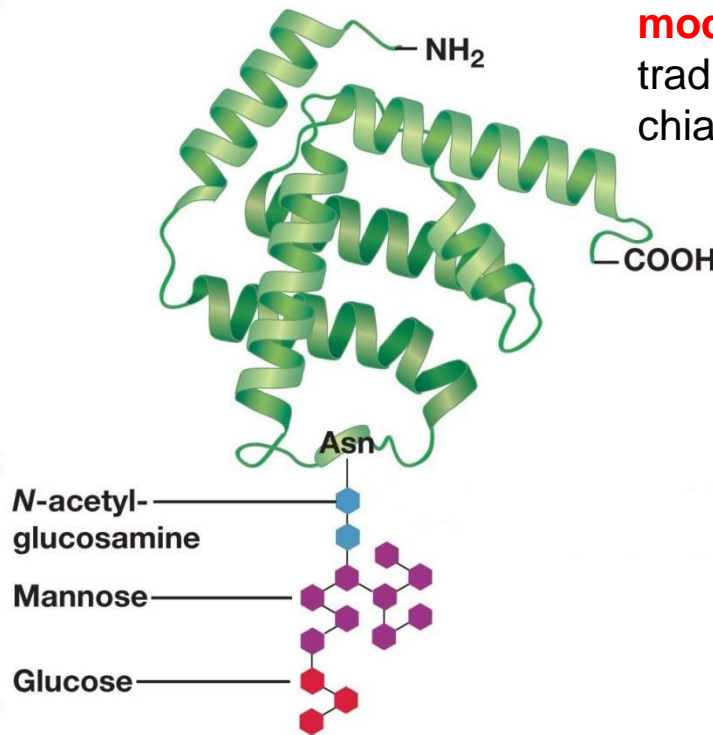
PROTEINE

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE

GLICOSILAZIONE

catena polipeptidica

zuccheri



Schema semplificato di proteina N-glicosilata.

La cellula è in grado di legare covalentemente altre molecole alle catene laterali di alcuni amminoacidi. Questi meccanismi di **modificazioni post-traduzionali** avvengono successivamente alla traduzione. Nel caso in cui siano contemporanee alla traduzione si chiamano **modificazioni co-traduzionali**.

Importanti modificazioni post-traduzionali sono:

[1] **ACETILAZIONE** = viene legato un gruppo acetile ($-\text{COCH}_3$) a un gruppo R. La reazione contraria è la **deacetilazione**, che consiste nel distaccare il gruppo acetile

[2] **METILAZIONE** = viene legato un gruppo metile ($-\text{CH}_3$), solitamente sui residui amminoacidici di Arg o Lys;

[3] **GLICOSILAZIONE** = aggiunta di una o più unità di zucchero, a opera dell' **enzima glicosiltransferasi**. A seconda della catena amminoacidica sulla quale gli zuccheri sono legati distinguiamo:

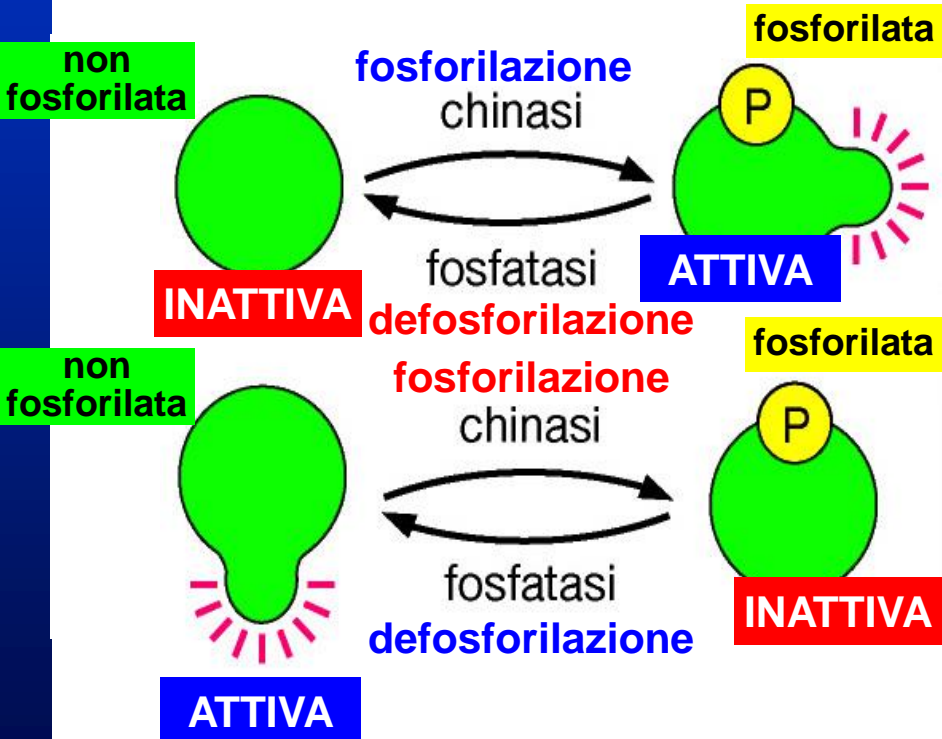
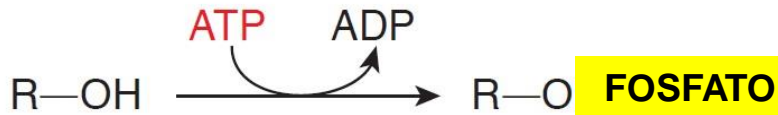
- **N-glicosilazione**, che coinvolge la catena laterale di un' **Asn**
- **O-glicosilazione**, che avviene su un residuo di **Ser** o **Thr**.

Le proteine legate a zuccheri prendono il nome di **GLICOPROTEINE**, le quali svolgono, per esempio, funzioni di difesa o segnalazione.

PROTEINE

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE

FOSFORILAZIONE & DEFOSFORILAZIONE



MECCANISMO DI REGOLAZIONE

[4] la **FOSFORILAZIONE** è l'aggiunta di un gruppo fosfato (PO_4^{3-}) ai gruppi idrossilici ($-\text{OH}$) di residui di Ser, Thr o Tyr. Gli enzimi che catalizzano sono le **chinasi**, specifiche per la proteina da fosforilare. Il donatore fosfato è primariamente l'**ATP**.

La fosforilazione introduce una modificazione nella proteina, poiché causa l'inserimento di un **GRUPPO FOSFATO carico negativamente**.

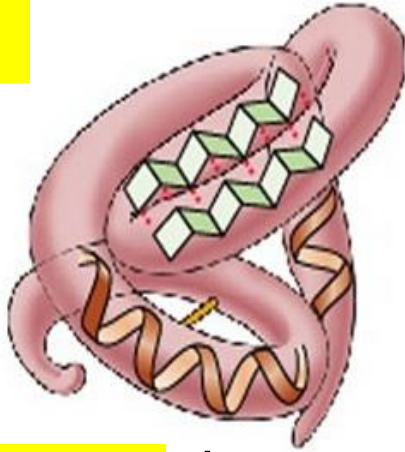
Questa caratteristica può introdurre nuove interazioni elettrostatiche con gruppi carichi (+), come le catene R di Arg, His e Lys. Ciò induce un **CAMBIO CONFORMAZIONALE**, che può indurre la proteina a legarsi o scindersi da un'altra molecola, modificandone per esempio la localizzazione cellulare. Nel caso degli enzimi, la fosforilazione può anche modificarne l'attività, attivandola o inibendola, a seconda dell'enzima.

La **defosforilazione** causa l'effetto contrario. Fosforilazione/defosforilazione è importante per il controllo dell'attività enzimatica nelle cellule: utilizzano la fosforilazione/defosforilazione come interruttore molecolare per "spegnere" o "accendere" gli enzimi al momento opportuno.

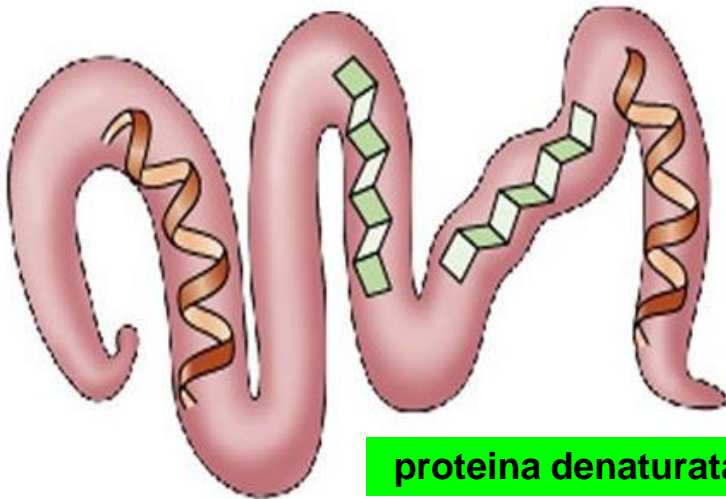
PROTEINE

DENATURAZIONE DELLE PROTEINE

proteina
nativa



agenti
denaturanti



proteina denaturata

► Gli **AGENTI DENATURANTI** demoliscono/alterano la struttura secondaria, terziaria e quaternaria delle proteine = **perdita dell'attività biologica**.

► Il **CORRETTO FUNZIONAMENTO** di una proteina richiede una corretta struttura primaria-secondaria-terziaria. Nel caso delle proteine multimeriche il corretto funzionamento richiede anche la associazione specifica della subunità (struttura quaternaria).

VARIAZIONE DELLA STRUTTURA PRIMARIA

Struttura primaria

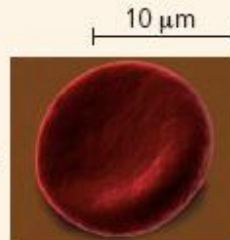
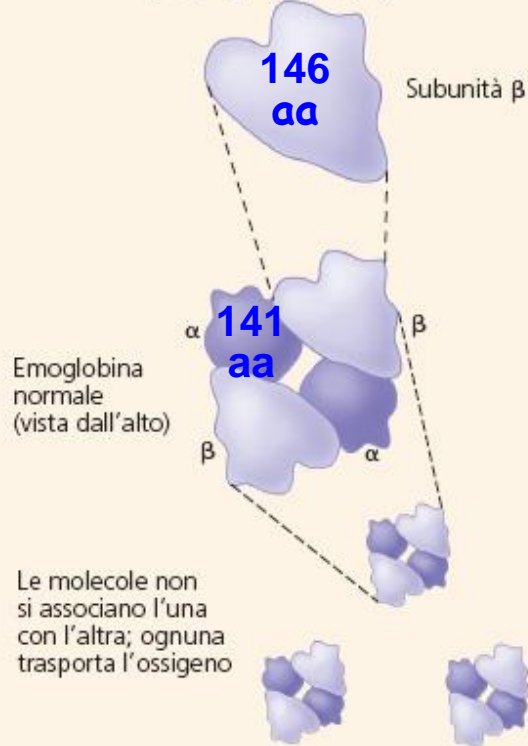
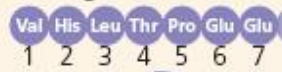
Struttura secondaria e terziaria

Struttura quaternaria

Funzione

Forma dell'eritrocita

Emoglobina normale



Struttura primaria

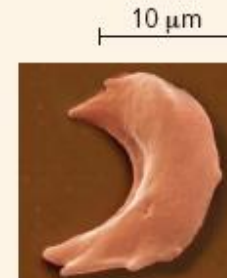
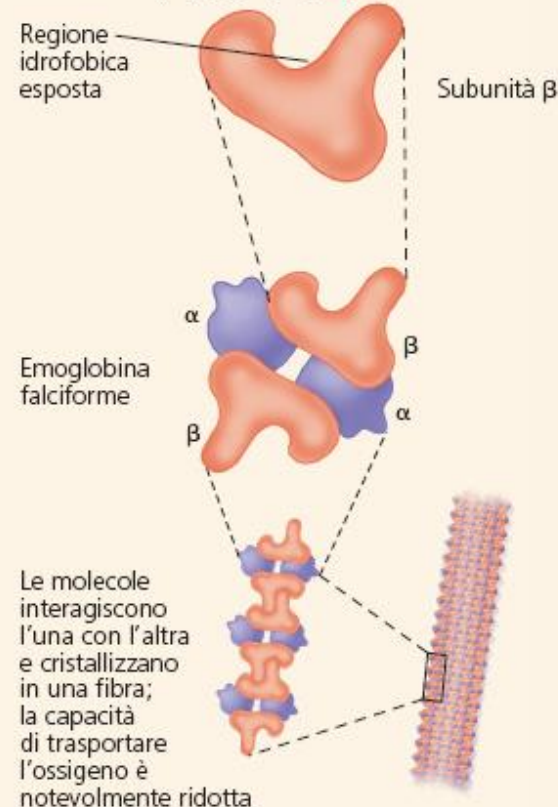
Struttura secondaria e terziaria

Struttura quaternaria

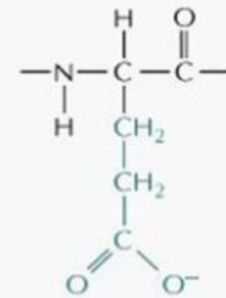
Funzione

Forma dell'eritrocita

Emoglobina falciforme



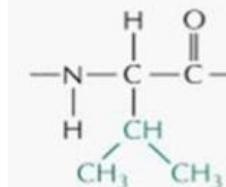
(Glu, or E)



polare

Una variazione, anche modesta, della struttura primaria di una proteina può influenzarne la conformazione e la capacità di funzionare della proteina
es.: **ANEMIA FALCIFORME.**

(Val, or V)



apolare