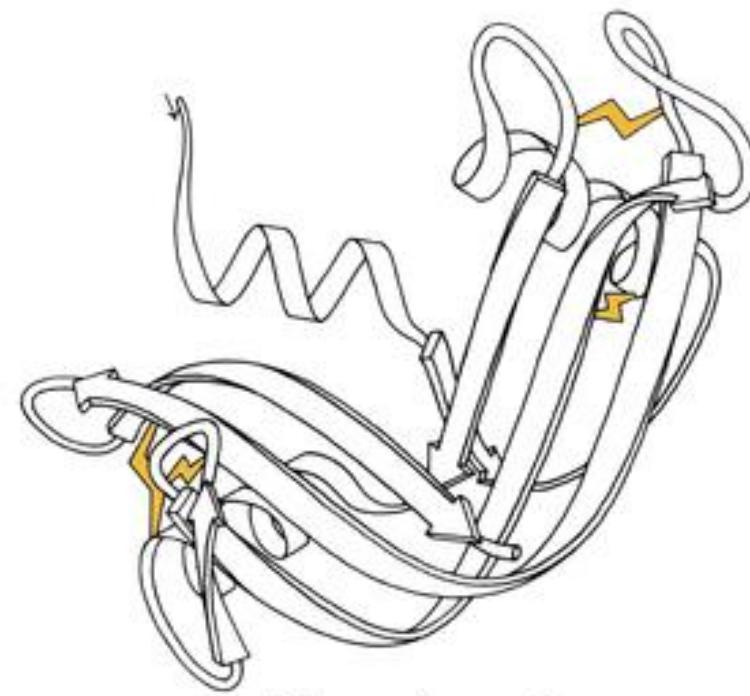
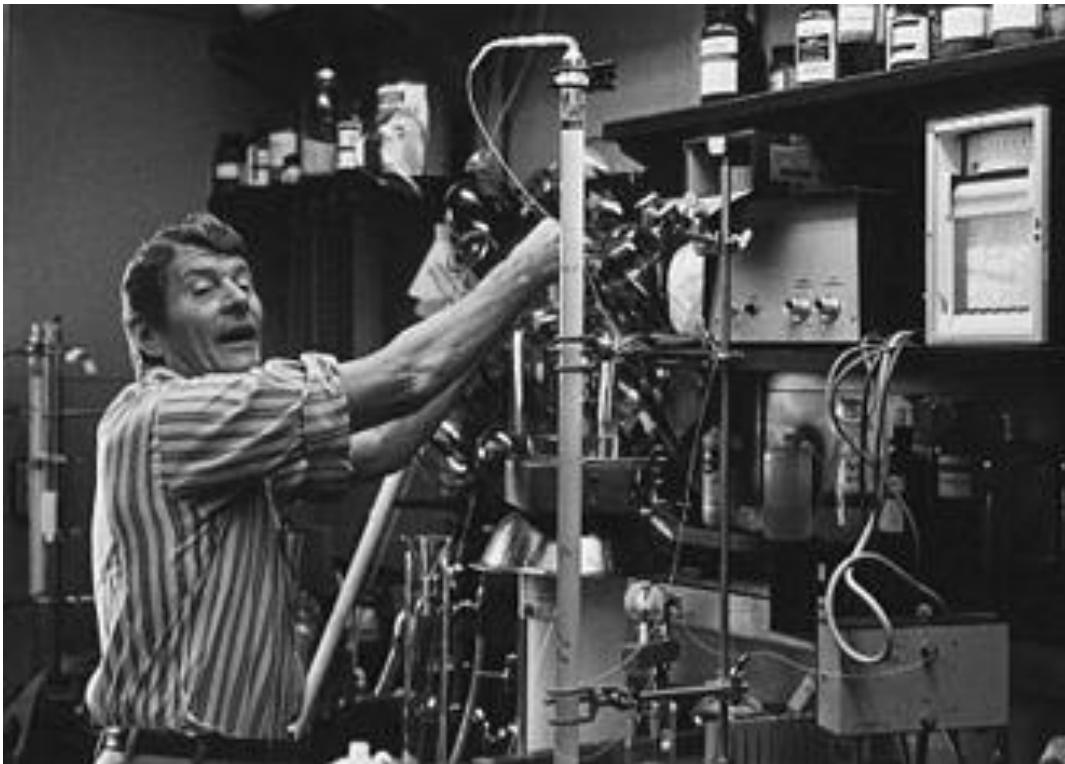


PROTEINE: STRUTTURA E FUNZIONE

La struttura primaria determina la struttura secondaria e terziaria

- Christian Anfinsen, Nobel Price Chemistry 1972
 - Esperimenti sulla ribonucleasi



Ribonuclease A

Esperimento di Christian Anfinsen

Le proteine acquisiscono distinte conformazioni tridimensionali che sono critiche per la loro funzione.

Tali conformazioni tridimensionali delle proteine rappresentano il risultato delle interazioni tra i loro amminoacidi (a.a.) costitutivi cosicché la forma delle proteine viene determinata dalla loro sequenza a.a.

Ciò fu dimostrato per la prima volta dagli esperimenti di Christian Anfinsen nel corso dei quali distrusse la struttura tridimensionale della ribonucleasi – un processo noto come **denaturazione**.

A seguito di incubazione in condizioni più blande, la proteina denaturata ritornava **spontaneamente** alla **conformazione nativa**, indicando che tale conformazione è determinata dalla sequenza degli a.a.

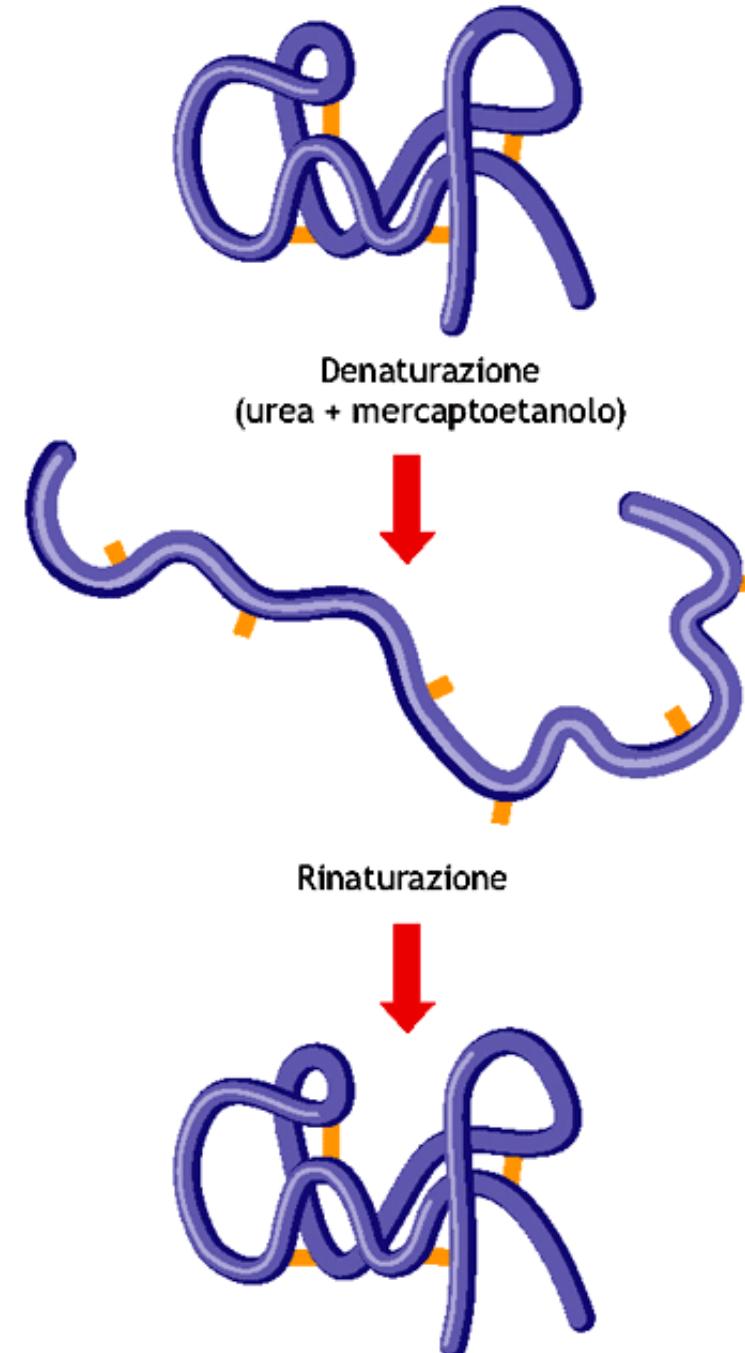
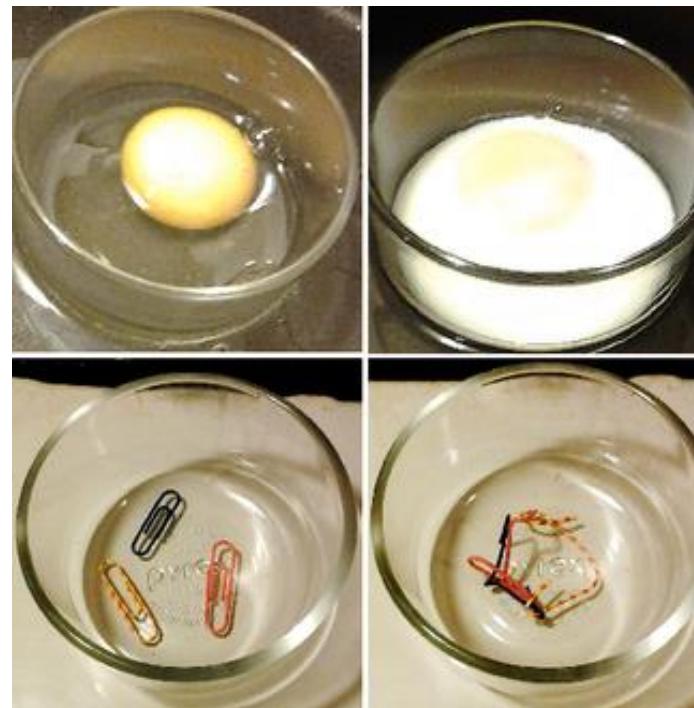


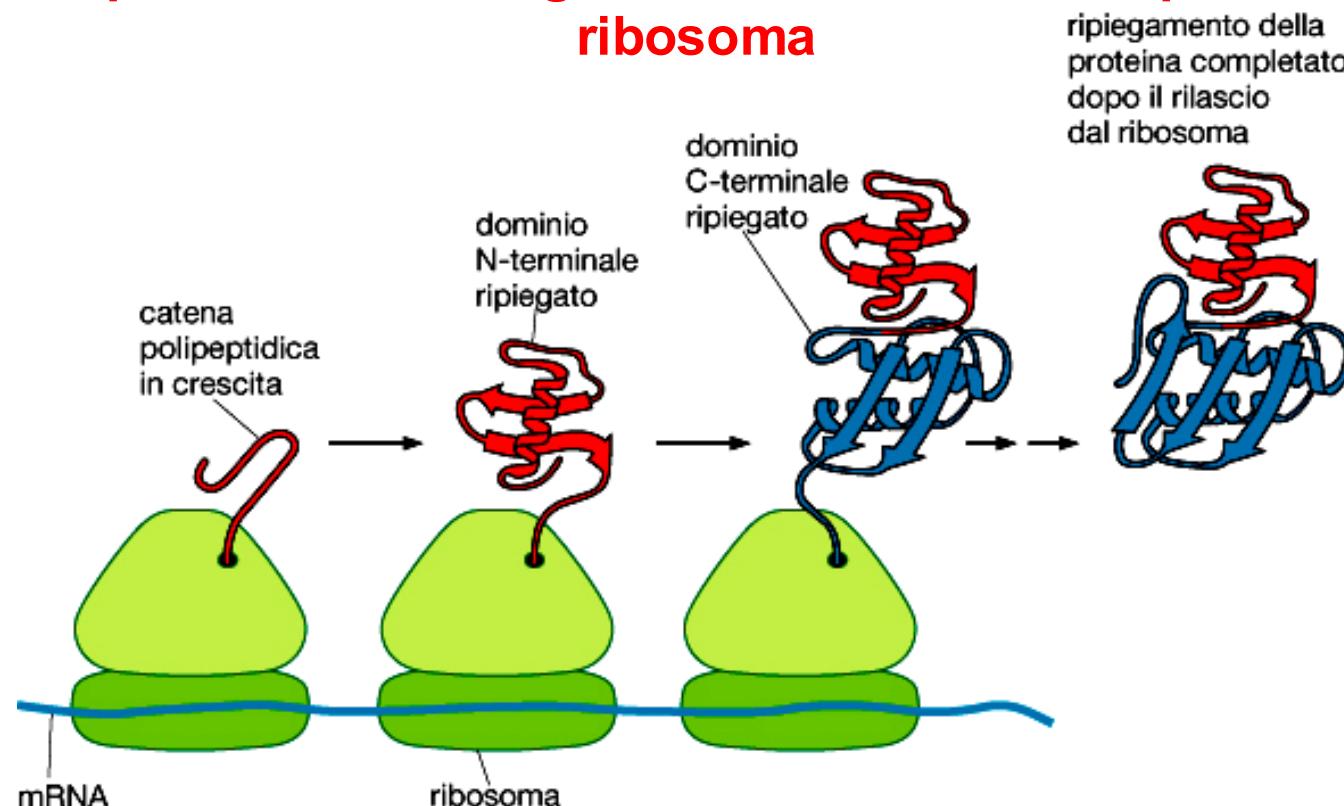
Figura 1.40 Denaturazione e rinaturazione di una proteina.

Per la maggior parte delle proteine, agenti fisici o chimici (pH, alte concentrazioni di sali, alte temperature) causano cambiamenti irreversibili della struttura

Albumina dell'uovo viene denaturata irreversibilmente dal calore



Il “folding” delle proteine avviene già al momento in cui la proteina fuoriesce dal ribosoma



Esperimenti hanno dimostrato che una volta che il dominio proteico di una proteina multidominio emerge dal ribosoma, forma nel giro di pochi secondi una struttura compatta che contiene la maggior parte della struttura secondaria finale (α eliche e foglietti β) allineata più o meno nel modo giusto.

Per molti domini proteici, questa struttura insolitamente aperta e flessibile, che è chiamata *globulo fuso*, è il punto di partenza per un processo relativamente lento in cui avvengono molti aggiustamenti di catene laterali che alla fine formano la struttura terziaria corretta.

Nonostante ciò, poiché ci vogliono alcuni minuti per sintetizzare una proteina di dimensioni medie, buona parte del processo di ripiegamento è completata quando il ribosoma rilascia l'estremità C-terminale di una proteina.

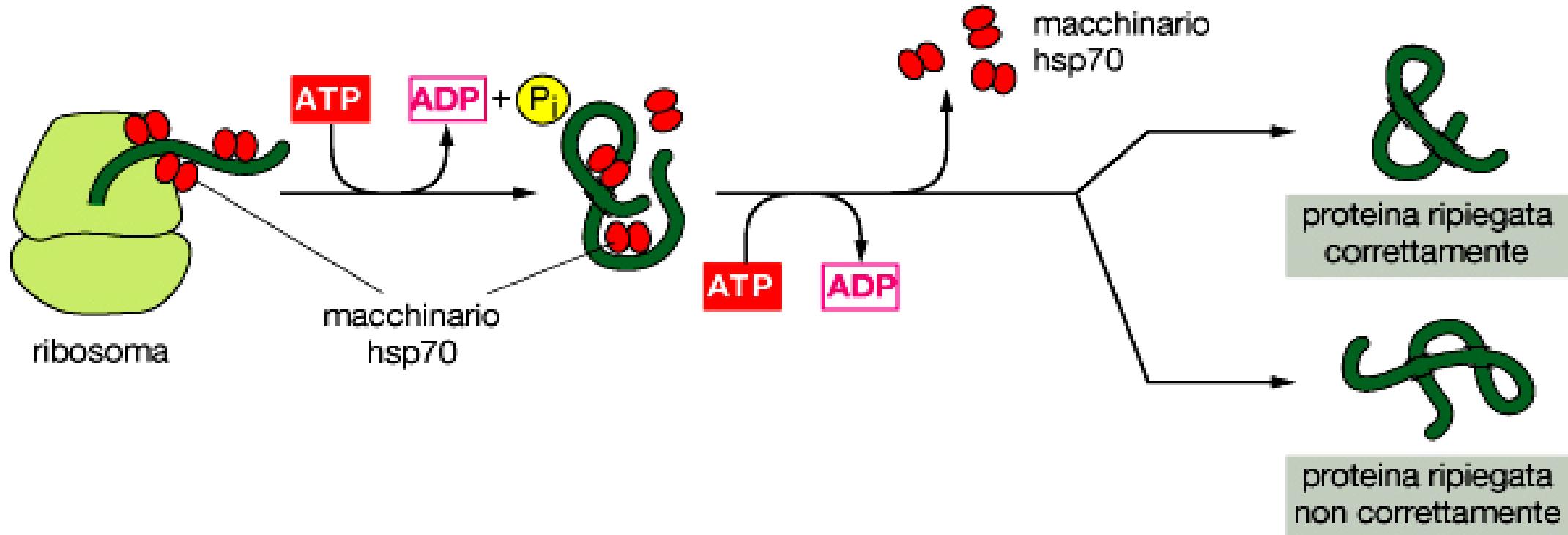
Chaperone molecolari aiutano a guidare il ripiegamento di molte proteine

Le **chaperone molecolari** sono state identificate per la prima volta nei batteri quando vennero studiati mutanti di **Escherichia coli** che non permettevano al **fago lambda** di replicarsi al loro interno. Questi mutanti producono **versioni leggermente alterate** del macchinario **chaperone** e come risultato sono difettosi in passaggi specifici dell'assemblaggio delle proteine virali.

Le chaperone molecolari sono incluse fra **le proteine dello shock da calore (heat-shock proteins)**, da cui la loro designazione come **HSP**), perché sono sintetizzate in quantità enormemente maggiore dopo una breve esposizione delle cellule ad una temperatura elevata (per esempio, 42° C per cellule che normalmente vivono a 37° C). Ciò riflette l'operazione di un **sistema feedback** che risponde a qualunque aumento di proteine ripiegate male (come quelle prodotte da temperature elevate) aumentando la sintesi delle proteine chaperone che aiutano queste proteine a ripiegarsi.

Le cellule eucariotiche hanno almeno due famiglie principali di chaperone molecolari – **hsp60 e hsp70**.

Chaperone molecolari aiutano a guidare il ripiegamento di molte proteine



Il macchinario **hsp70** agisce precocemente nella vita di molte proteine, legandosi ad una fila di circa 7 amminoacidi idrofobici prima che la proteina lasci il ribosoma.

Smistamento delle proteine nei mitocondri

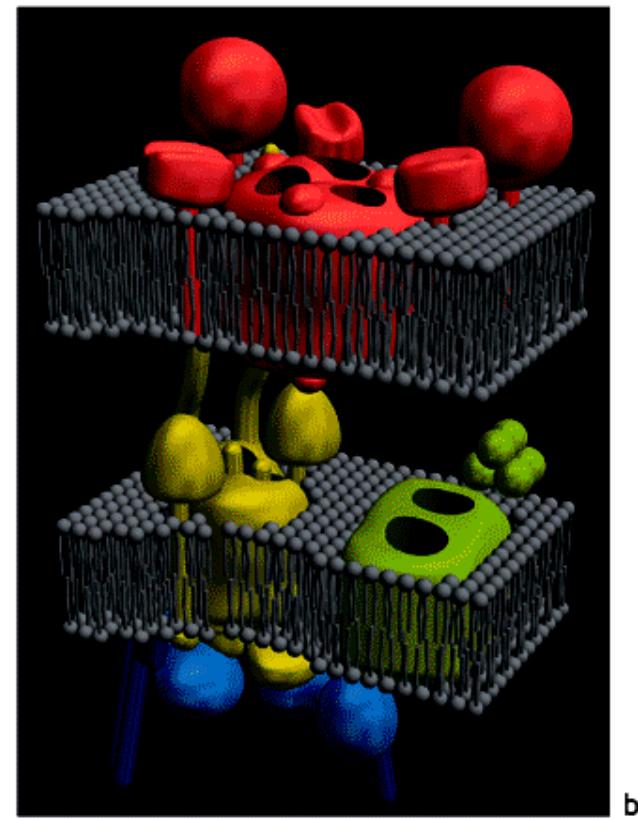
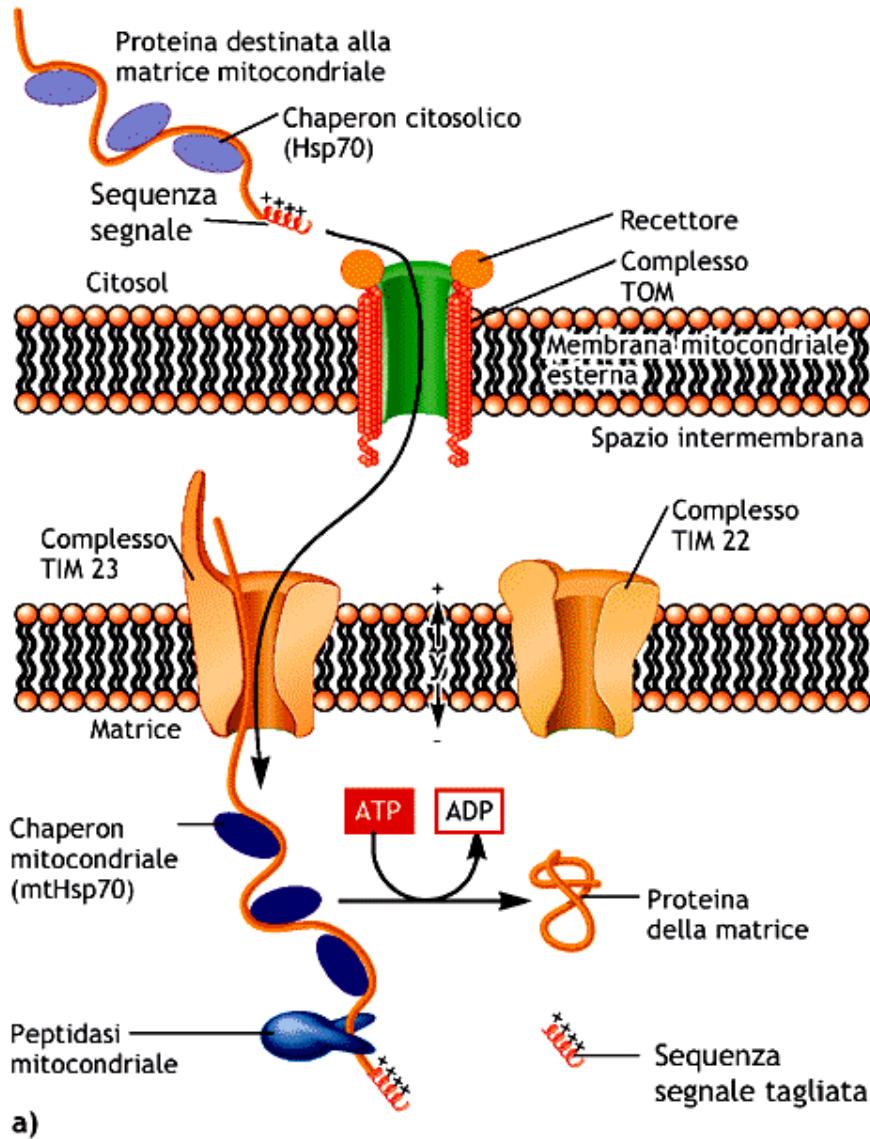
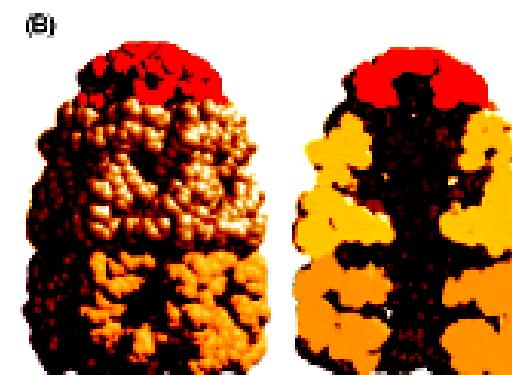
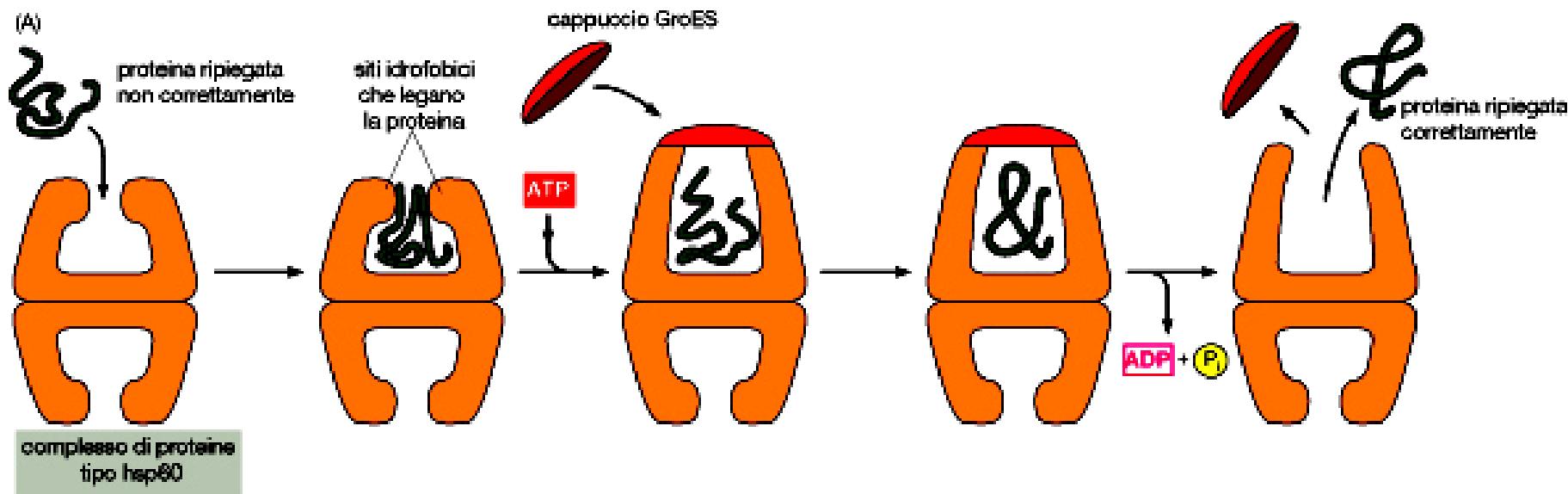
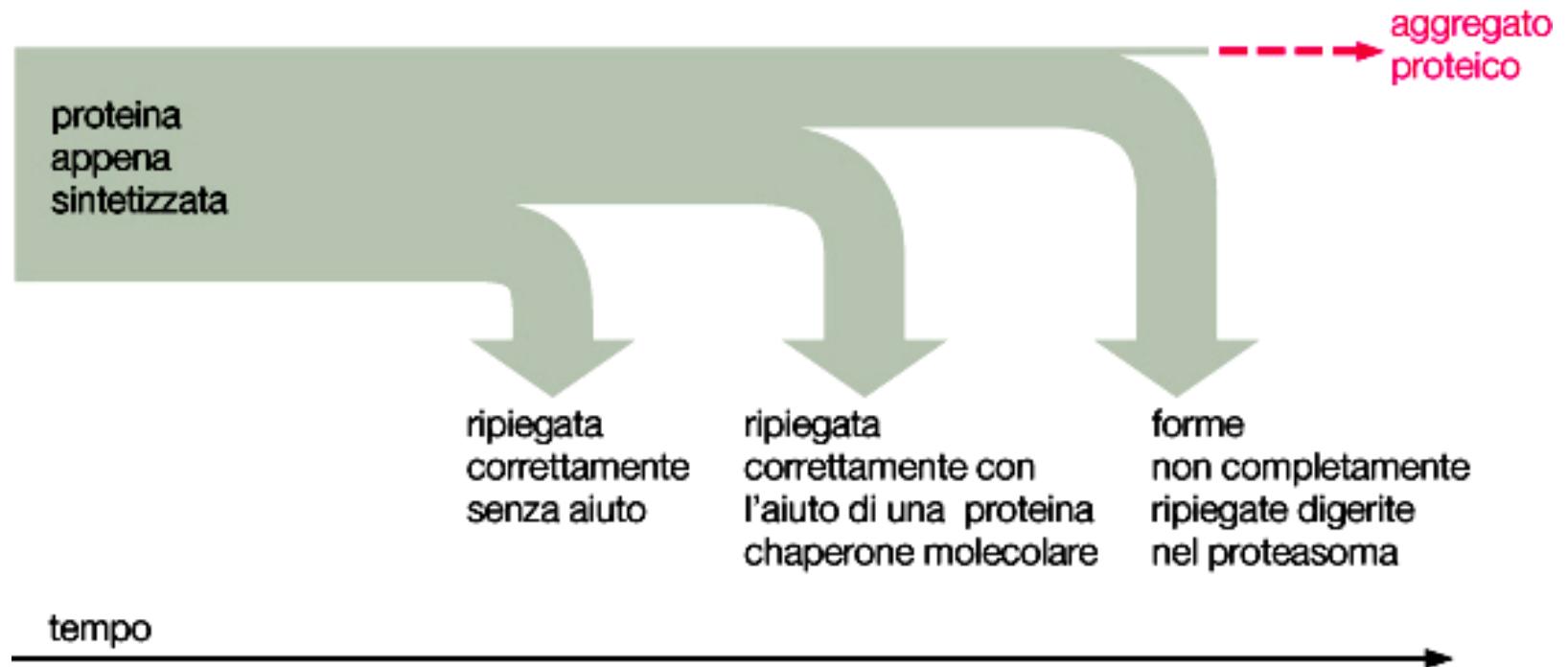


Figura 5.67 Trasferimento di proteine all'interno di un mitocondrio. Coinvolgimento dei complessi TOM e TIM. Le sequenze N-terminali della proteina (sequenze segnale) riconoscono il complesso TOM, inglobato nella membrana esterna. La proteina attraversa la prima membrana e poi, grazie ai complessi TIM, anche la seconda. Il peptide segnale è tagliato nella matrice da una peptidasi. Questo processo richiede l'intervento di molecole chaperon quali Hsp70. **(a)** Processo di importazione di proteine nel mitocondrio. **(b)** Modello del macchinario deputato all'importazione di proteine nel mitocondrio.

Chaperone molecolari aiutano a guidare il ripiegamento di molte proteine

Le proteine del tipo **hsp60** formano una struttura a forma di botte che agisce più tardi nella vita di una proteina, dopo che è stata completamente sintetizzata. Questo tipo di chaperone forma una “camera di isolamento” in cui entrano proteine ripiegate non correttamente, impedendone l’aggregazione e fornendo loro un ambiente favorevole in cui tentare di ripiegarsi.



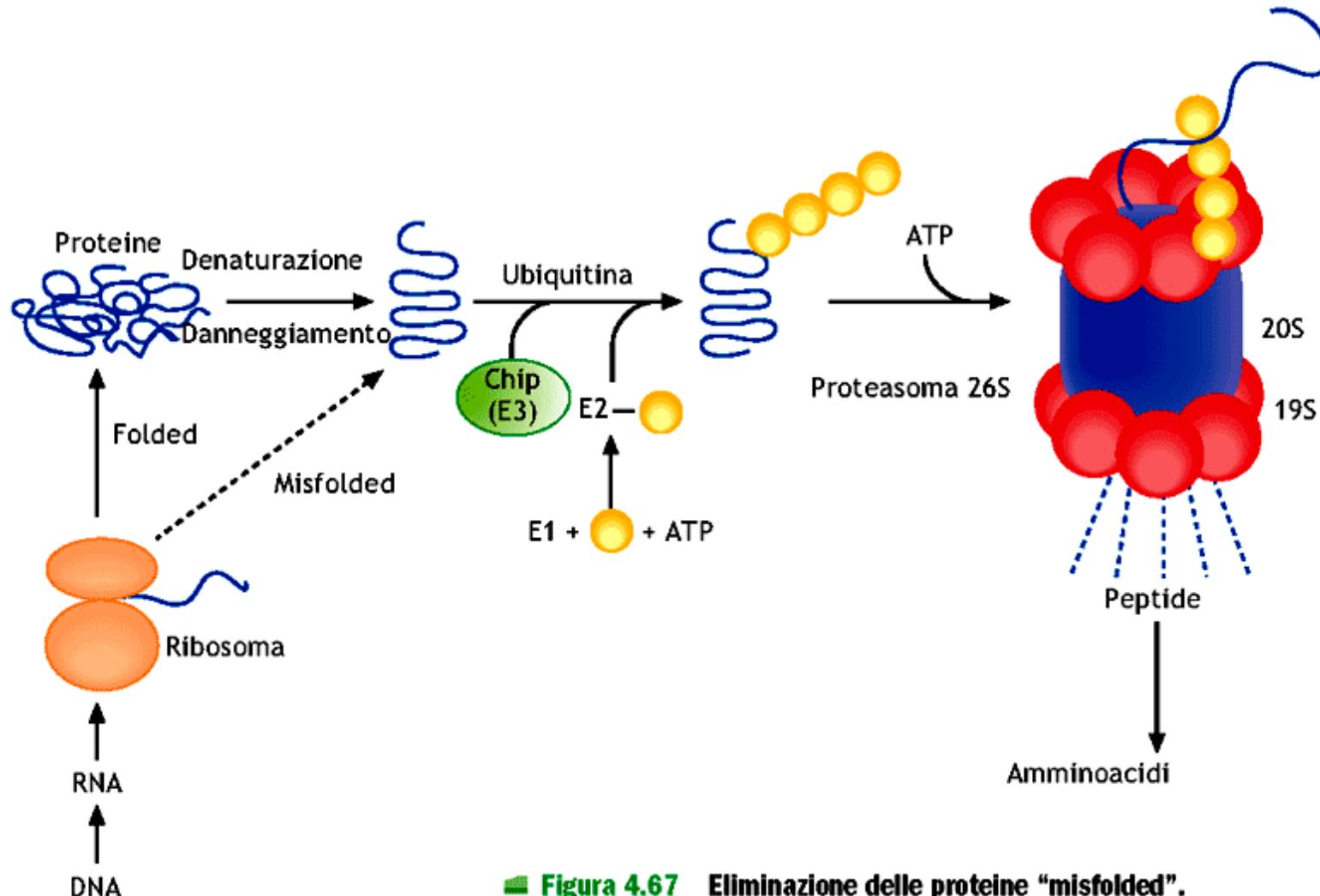


Circa il 20% delle proteine vengono aiutate dalla hsp70 e il 10% dalle hsp60.

Segnali cruciali per l'intervento delle chaperone molecolari sono le regioni idrofobiche esposte.

Quando tutti i controlli di qualità di una proteina falliscono, grossi aggregati proteici tendono ad accumularsi nella cellula colpita. Gli aggregati possono, adsorbendo su di essi macromolecole cruciali, danneggiare gravemente la cellula e causarne anche morte. Gli aggregati proteici rilasciati da cellule morte tendono ad accumularsi nella matrice extracellulare e, in casi estremi, possono anche danneggiare i tessuti. Il cervello, poiché è composto da un insieme altamente organizzato di cellule nervose, è altamente vulnerabile.

Le proteine “misfolded” - con struttura aberrante - vengono degradate dal proteasoma



E1 (Enzima attivante l'ubiquitina): Attiva l'ubiquitina in una reazione ATP-dipendente.

E2 (Enzima coniugatore dell'ubiquitina): Riceve l'ubiquitina da E1.

E3 (Ubiquitina ligasi): È l'enzima chiave che conferisce la **specificità**. Riconosce la proteina denaturata (il substrato) e catalizza il trasferimento dell'ubiquitina (Ub) da E2 a un residuo di **Lisina (Lys)** sul substrato.

Figura 4.67 Eliminazione delle proteine “misfolded”.

Le proteine ripiegate in modo anomalo possono aggregarsi causando stati patologici

Aggregati proteici nel cervello causano principalmente malattie neurodegenerative:

- **Malattia di Huntington**- **accumulo huntingtina** presenta un maggior numero di a.a. e quindi un *folding* difettoso.
- **Malattia di Alzheimer** – accumulo del **peptide beta amiloide**
- **Amiloidosi: aggregati di proteine a struttura anomala** nella cellula e nella matrice extracellulare che causano patologie neurologiche, cardiache, epatiche e renali.
- **Malattie da prioni.** Una serie di malattie – chiamate **scrapie** nella pecora, **malattie di Creutzfeldt-Jacob** (CJD) nell'uomo e **encefalopatia spongiforme bovina** (BSE) nei bovini (morbo della mucca pazza) – **causate da una forma mal ripiegata e aggregata di una proteina chiamata PrP (proteina prionica)**. La PrP si trova normalmente sulla superficie esterna della membrana plasmatica, soprattutto nei neuroni. La sua funzione normale è sconosciuta ma ha la caratteristica di essere convertibile in una conformazione anormale. **Questa conformazione non soltanto forma filamenti resistenti alla proteolisi ma è anche “infettiva” perché converte molecole di PrP ripiegate normalmente nella stessa forma (da PrP a PrP^{*}).**

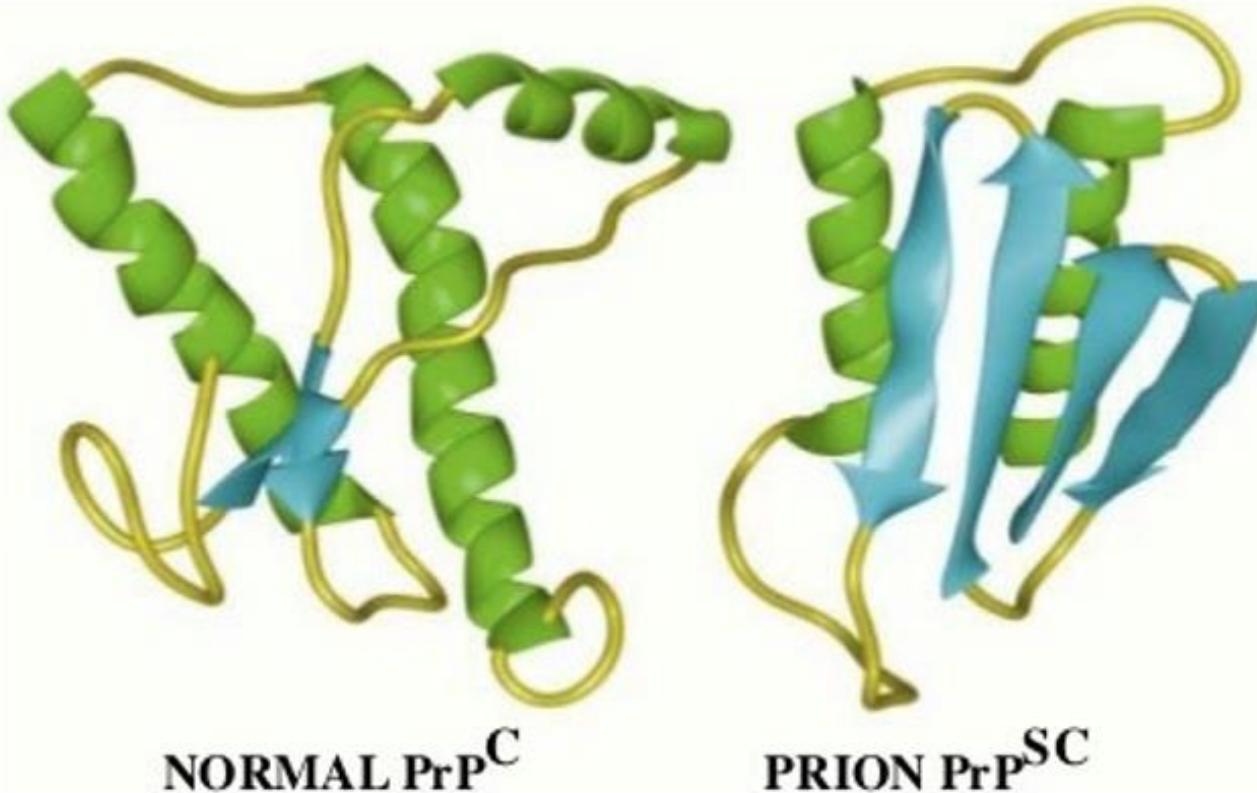
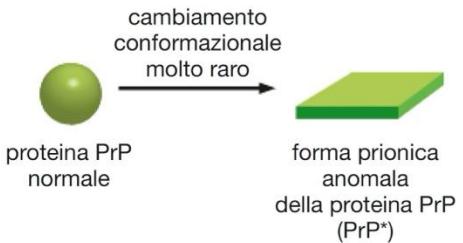


Figura 2 - Struttura tridimensionale di entrambe le proteine. In verde sono rappresentate le strutture in α -elica ed in azzurro i foglietti β .

(A) la proteina prionica può assumere una forma anomala mal ripiegata



(B) la proteina mal ripiegata può indurre la formazione di aggregati proteici

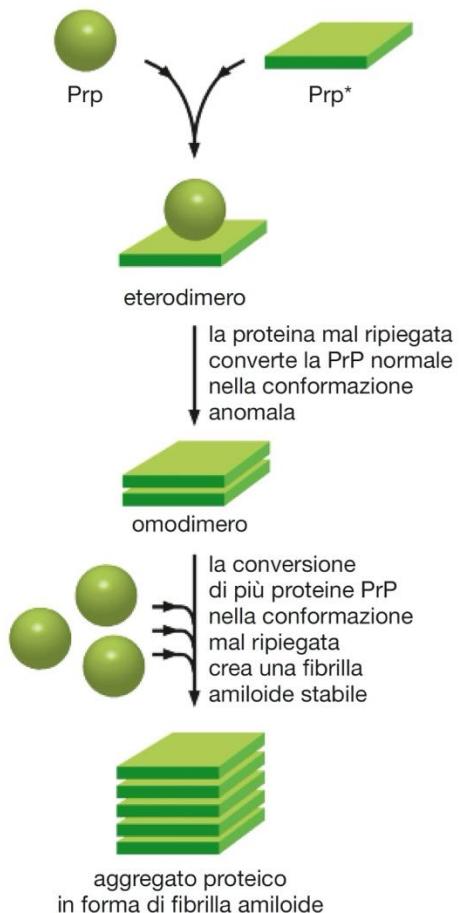


Figura 3.33 Le malattie da prioni sono causate da proteine il cui ripiegamento errato è infettivo. (A) Illustrazione schematica del tipo di cambiamento conformativo nella proteina PrP (proteina prionica) che produce materiale per una fibrilla amiloide. (B) La versione mal ripiegata della proteina, chiamata PrP*, induce la proteina PrP normale con cui entra in contatto a cambiare la sua conformatione. PrP* è estremamente stabile e, se ingerita, può produrre fibrille amiloidi che interferiscono con la funzione delle cellule cerebrali, causando un disturbo neurodegenerativo letale. Alcune delle fibrille amiloidi anomale che si formano in comuni patologie neurodegenerative non infettive, tra cui la malattia di Parkinson e l'Alzheimer, sembrano propagarsi da cellula a cellula all'interno del cervello in modo simile.

L'alfa sinucleina è instabile

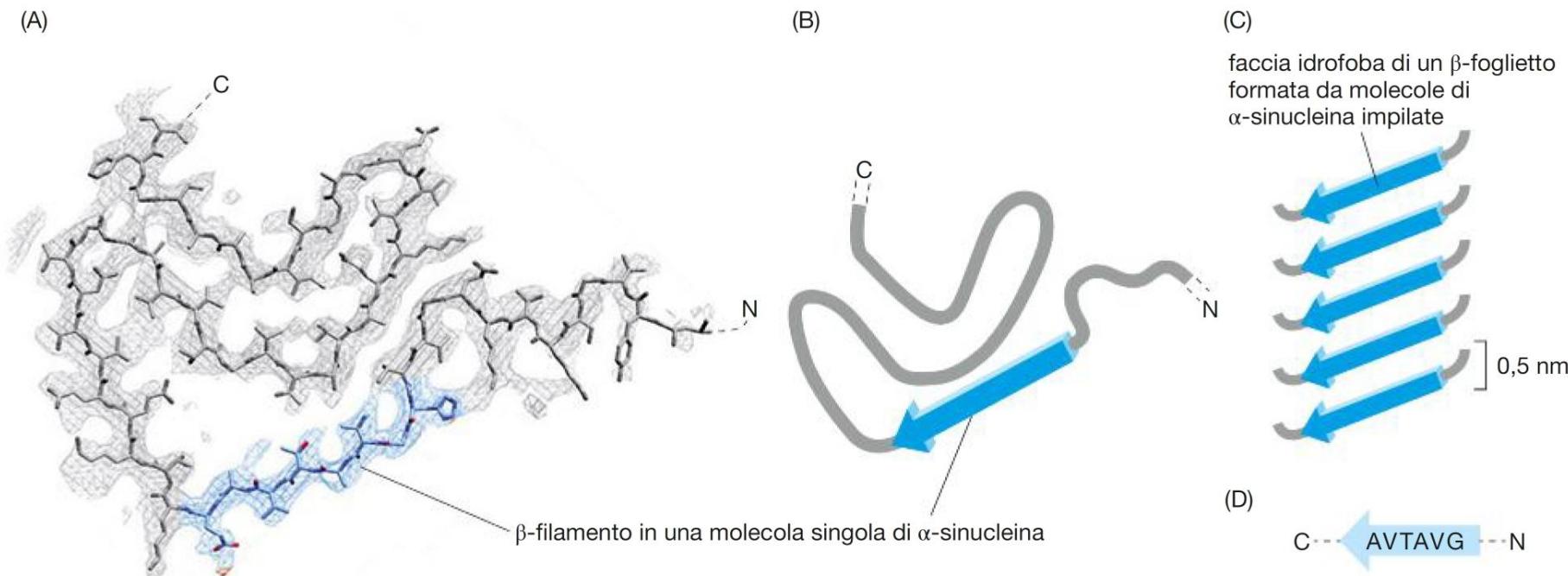


Figura 3.31 Come si forma una fibrilla amiloide da una proteina associata alla malattia di Parkinson. Qui è illustrata metà della struttura di una fibrilla amiloide che è formata dalla proteina α -sinucleina, le cui aggregazioni anormali contribuiscono alla malattia di Parkinson. La conformazione del monomero di α -sinucleina è mostrata come modello atomico in (A) e schematicamente in (B), con il β -filamento che formerà la colonna vertebrale a incrocio β della fibrilla colorato in blu (sono mostrati solo 57 dei 140 aminoacidi di α -sinucleina).

(C) Come il monomero si associa per formare un lungo foglio di β -filamenti impilati. Come illustrato nella Figura 3.32, un secondo foglio identico di β -filamenti si accoppia a questo per formare un motivo a due foglietti che corre per tutta la lunghezza della fibrilla. (D) La sequenza di aminoacidi crea una cerniera idrofoba che unisce i due fogli, formando la colonna vertebrale a incrocio β della fibrilla. [Da Guerrero-Ferreira, R. et al. *eLife* 7, e36402 (2018).]

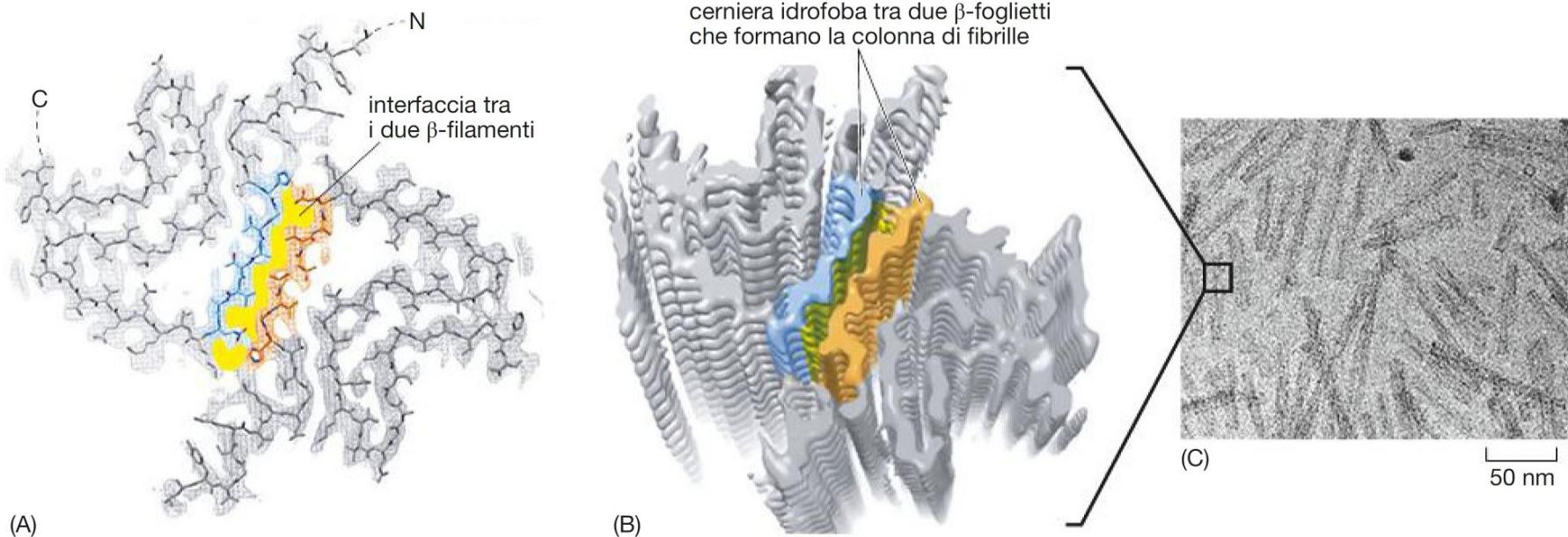


Figura 3.32 La struttura di una fibrilla amiloide. (A) Come due monomeri di α -sinucleina si accoppiano per creare una fibrilla amiloide. (B) Una rappresentazione tridimensionale di una sezione della fibrilla completa, esaminata mediante microscopia crioelettronica. (C) Micrografia elettronica di fibrille amiloidi. La proteina α -sinucleina, come alcune altre proteine che formano

amiloidi, può formare diverse varianti di fibrille amiloidi dalla stessa catena polipeptidica, delle quali ne viene illustrata solo una in questa figura. [Da Guerrero-Ferreira, R. et al. *eLife* 7, e36402 (2018). Questo articolo è distribuito con licenza Creative Commons Attribution 4.0 International.]

Review Article | [Open access](#) | Published: 30 August 2021

The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease

Harald Hampel , John Hardy, Kaj Blennow, Christopher Chen, George Perry, Seung Hyun Kim, Victor L. Villemagne, Paul Aisen, Michele Vendruscolo, Takeshi Iwatsubo, Colin L. Masters, Min Cho, Lars Lannfelt, Jeffrey L. Cummings & Andrea Vergallo 

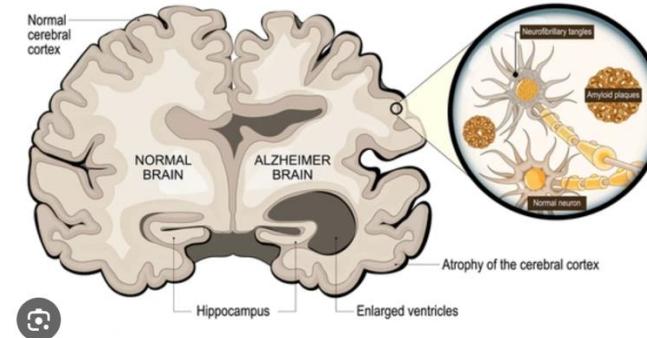
Molecular Psychiatry 26, 5481–5503 (2021) | [Cite this article](#)

237k Accesses | 1415 Citations | 1833 Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Breakthroughs in molecular medicine have positioned the amyloid- β (A β) pathway at the center of Alzheimer's disease (AD) pathophysiology. While the detailed molecular mechanisms of the pathway and the spatial-temporal dynamics leading to synaptic failure, neurodegeneration, and clinical onset are still under intense investigation, the established biochemical alterations of the A β cycle remain the core biological hallmark of AD and are promising targets for the development of disease-modifying therapies. Here, we systematically review and update the vast state-of-the-art literature of A β science with evidence from basic research studies to human genetic and multi-modal biomarker investigations, which supports a crucial role of A β pathway dyshomeostasis in AD pathophysiological dynamics. We discuss the evidence highlighting a differentiated interaction of distinct A β species with other AD-related biological mechanisms, such as tau-mediated, neuroimmune and inflammatory changes, as well as a neurochemical imbalance. Through the lens of the latest development of multimodal *in vivo* biomarkers of AD, this cross-disciplinary review examines the compelling hypothesis- and data-driven rationale for A β -targeting therapeutic strategies in development for the early treatment of AD.

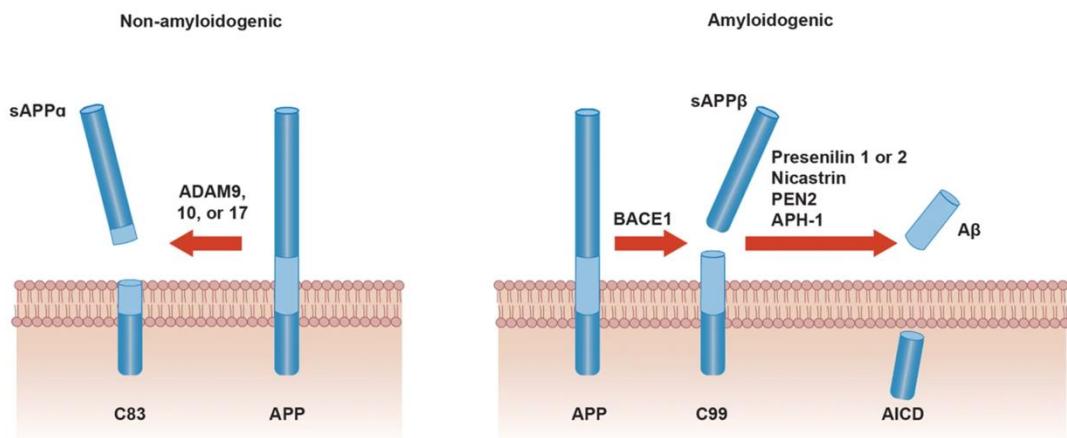
Alzheimer's disease



[nature](#) > [molecular psychiatry](#) > [review articles](#) > [article](#) > [figure](#)

Fig. 3: Amyloidogenic vs non-amyloidogenic pathway.

From: [The Amyloid- \$\beta\$ Pathway in Alzheimer's Disease](#)

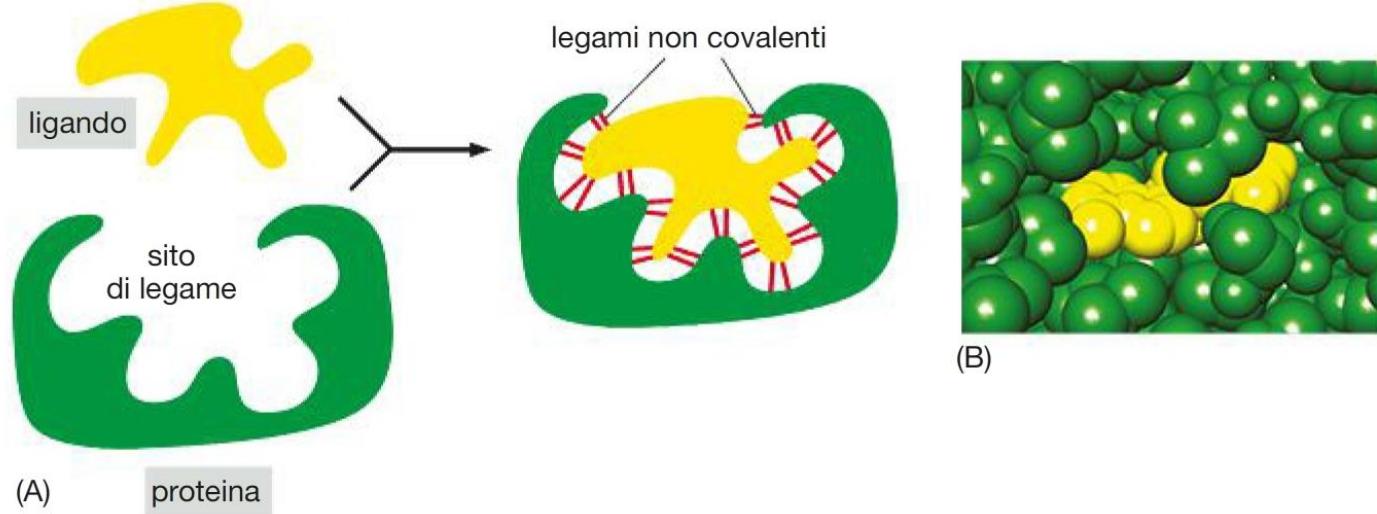


Amyloid Precursor Protein (APP) is a single transmembrane protein. For the non-amyloidogenic pathway (left), APP is cleaved by A Disintegrin And Metalloprotease (ADAM) family proteases to yield the membrane-tethered C83 fragment and extracellularly released soluble APP alpha (sAPP α). In the amyloidogenic pathway (right), APP is first cleaved by β -secretase (β -APP-cleaving enzyme-1 or BACE1). CTF- β fragment is subsequently cleaved by γ -secretase composed of Presenilin 1 or 2, Nicastrin, PEN2 and APH-1. This proteolytic processing releases amyloid- β into the extracellular space. APP intracellular domain (AICD) from the initial β -secretase cleavage is released into intracellular space. Adapted with permission from ref. [392].

Struttura e funzione delle proteine: legame di un ligando

Figura 3.35 Il legame selettivo di una proteina a un'altra molecola.

Molti legami deboli sono necessari per rendere una proteina capace di legare strettamente un'altra molecola, o *ligando*. Un ligando deve perciò adattarsi precisamente nel sito di legame di una proteina, come una mano in un guanto, perché si possa formare un numero elevato di legami non covalenti tra la proteina e il ligando. (A) Disegno schematico. (B) Modello spaziale. [Codice PDB: 1G6N.]



Struttura e funzione delle proteine: HTH (helix-turn-helix) motivi e regolazione espressione genica

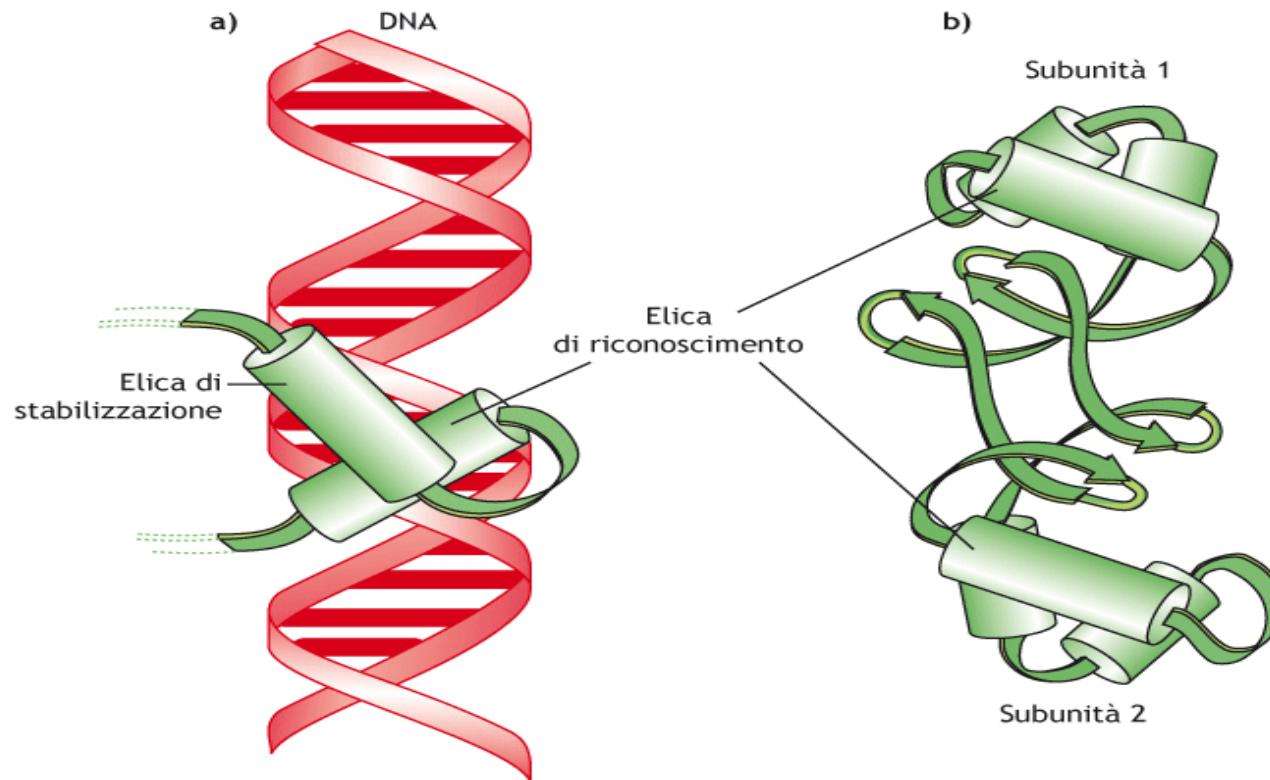


Figura I.I.1.2 (a) Interazione del motivo HTH con il solco maggiore del DNA. (b) Organizzazione di un dimero funzionale di due motivi HTH.

Struttura e funzione delle proteine: legame di un ligando

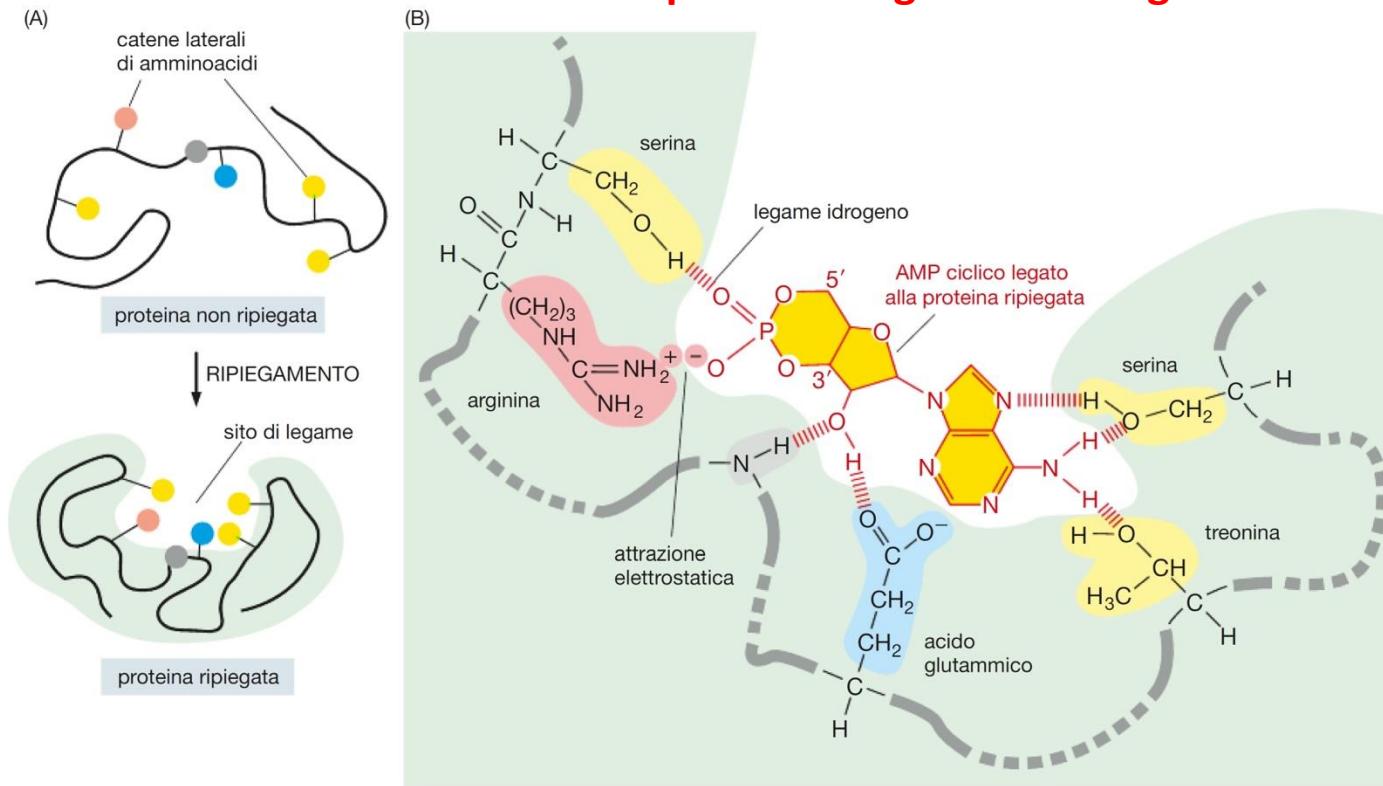


Figura 3.36 Il sito di legame di una proteina. (A) Il ripiegamento della catena polipeptidica crea di norma una fessura o una cavità sulla superficie della proteina. Questa fessura contiene una serie di catene laterali di aminoacidi disposte in modo da poter formare legami non covalenti soltanto con certi ligandi. (B) Un primo piano di un sito di legame reale che mostra i legami idrogeno e le interazioni elettrostatiche tra una proteina e il suo ligando. In questo esempio il ligando legato è l'AMP ciclico, mostrato in giallo scuro.

Struttura e funzione delle proteine: sito attivo enzima

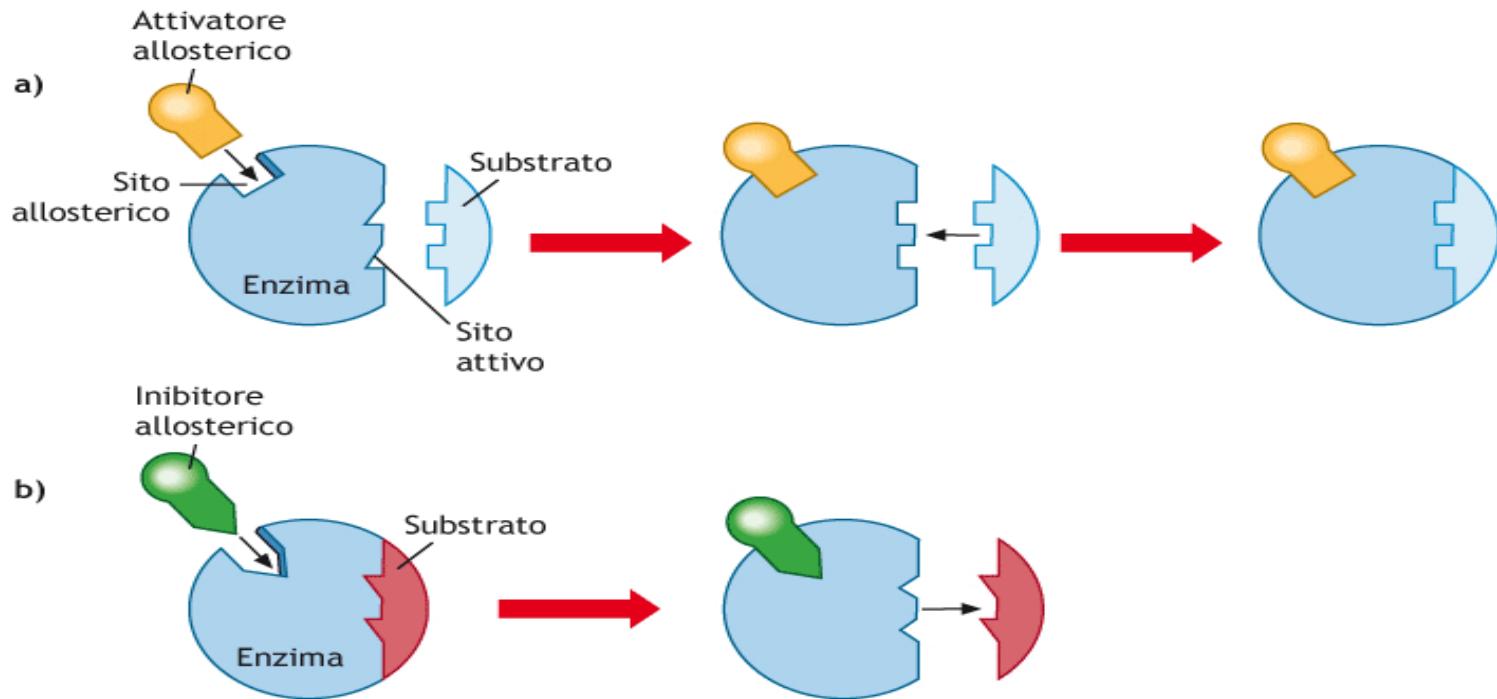


Figura 1.41 Regolazione dell'attività di una proteina allosterica. (a) Un attivatore, riconoscendo e legando un sito specifico dell'enzima, il sito allosterico, induce una modifica-
zione conformazionale che permette all'enzima
di legare il substrato. (b) Al contrario
un inibitore, legando il sito allosterico,
induce una modifica-
zione conformazionale nell'enzima che perde affinità per il
substrato.

Struttura e funzione delle proteine: fosforilazione

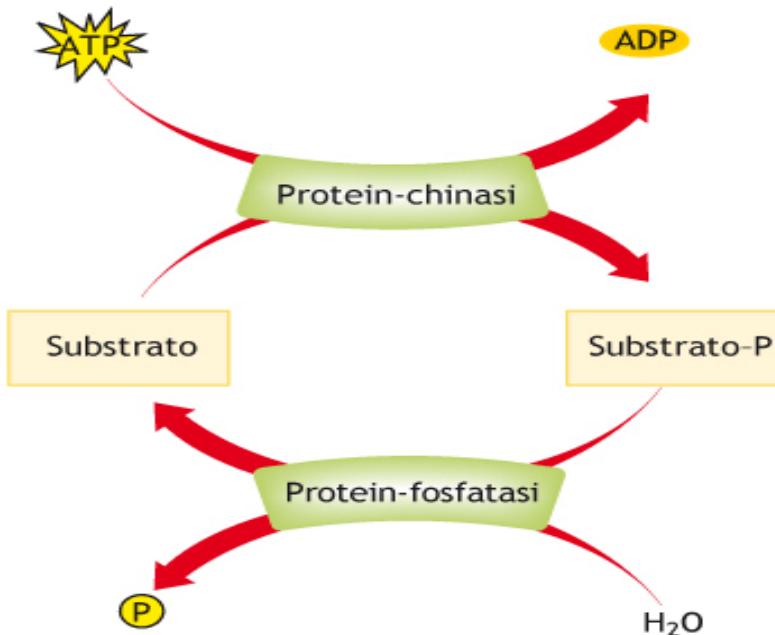
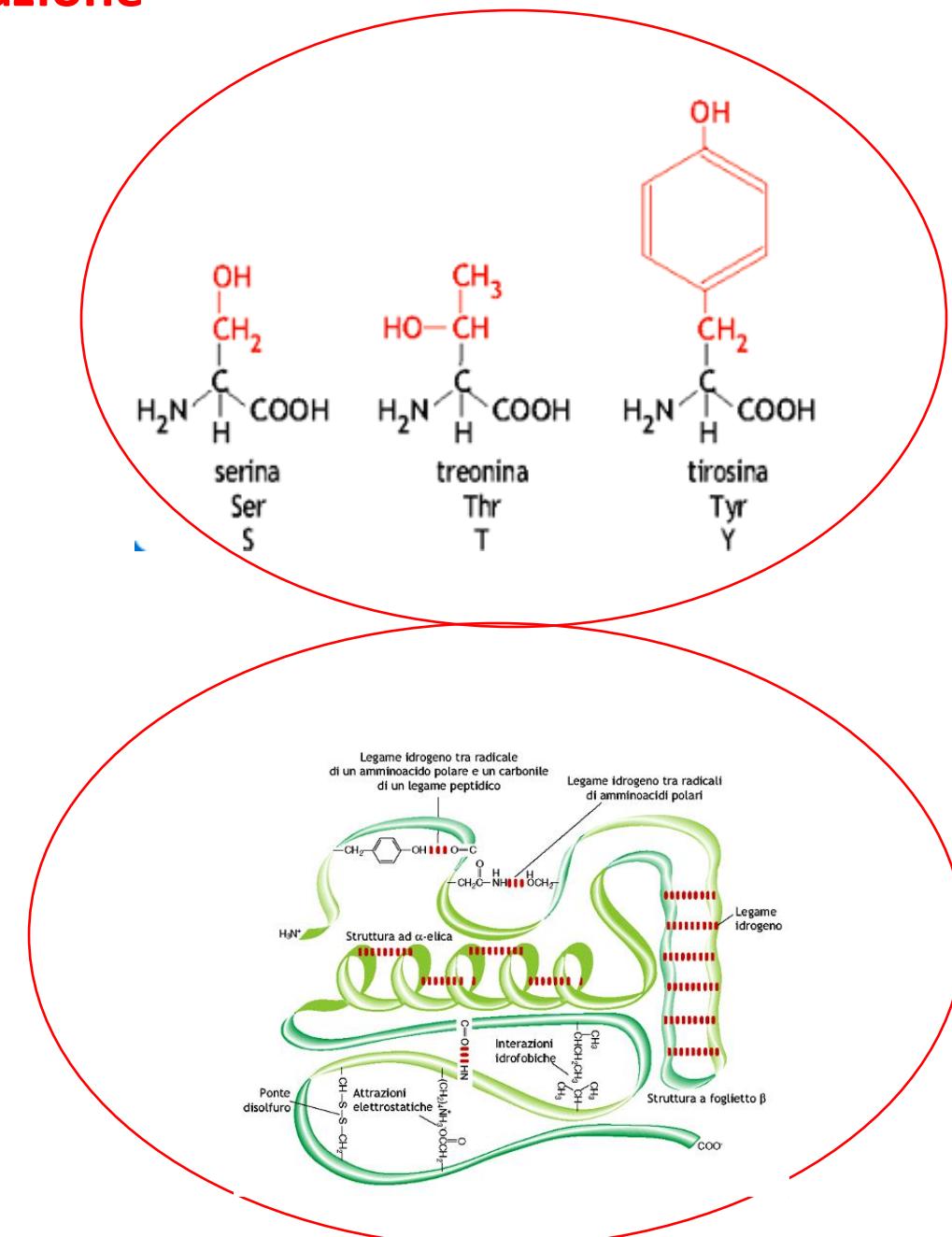


Figura 1.42 Regolazione dell'attività di una proteina per modificazione covalente.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

La fosforilazione può inibire o attivare una proteina - il concetto chiave da ricordare è che l'aggiunta di un gruppo fosfato (al gruppo OH della tirosina, serina, treonina) è sufficiente per indurre cambiamenti conformazionali e quindi funzionali



Struttura e funzione delle proteine: attivazione allosterica e fosforilazione per amplificare il segnale (proteina ras).

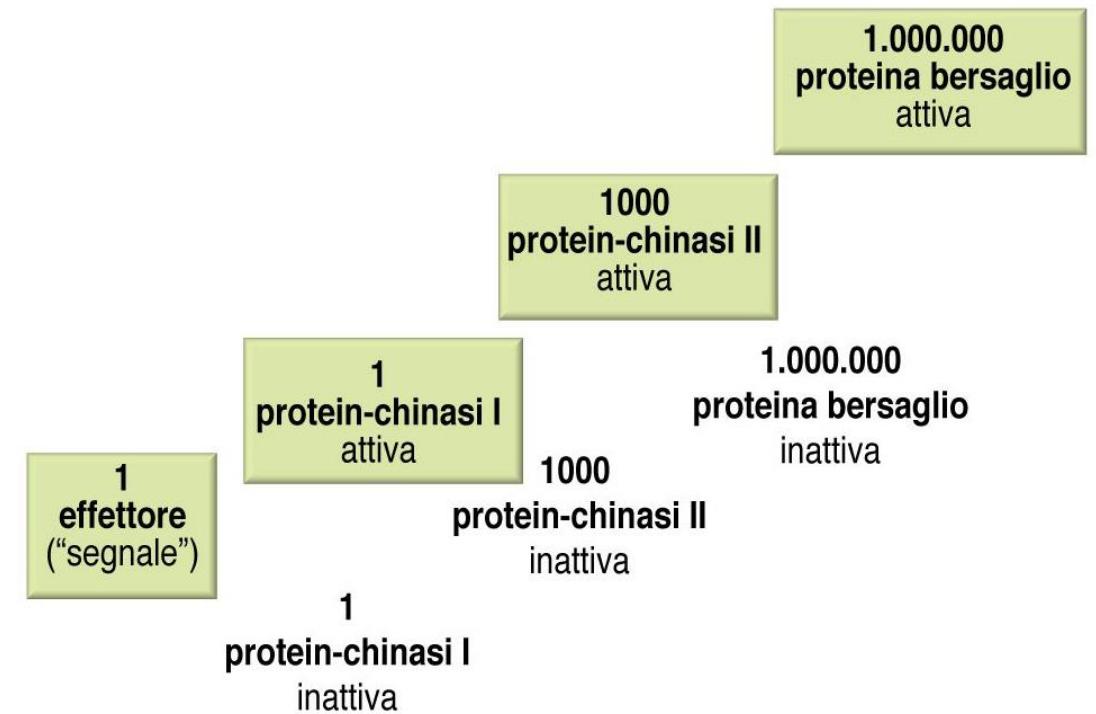
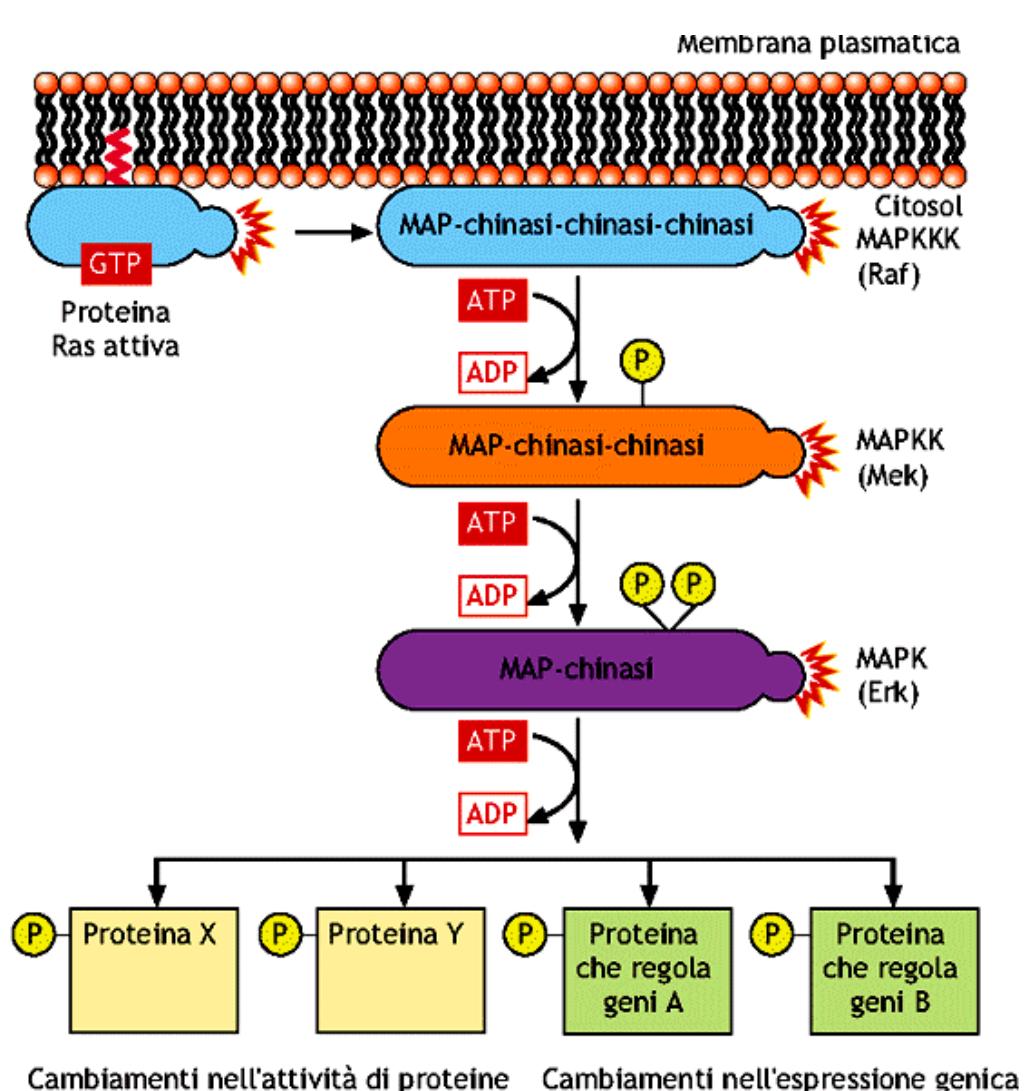


FIGURA 1.43 Modello che illustra come una combinazione di attivazione allosterica e di regolazione per modificazione covalente (fosforilazione) possano realizzare l'amplificazione di un segnale.

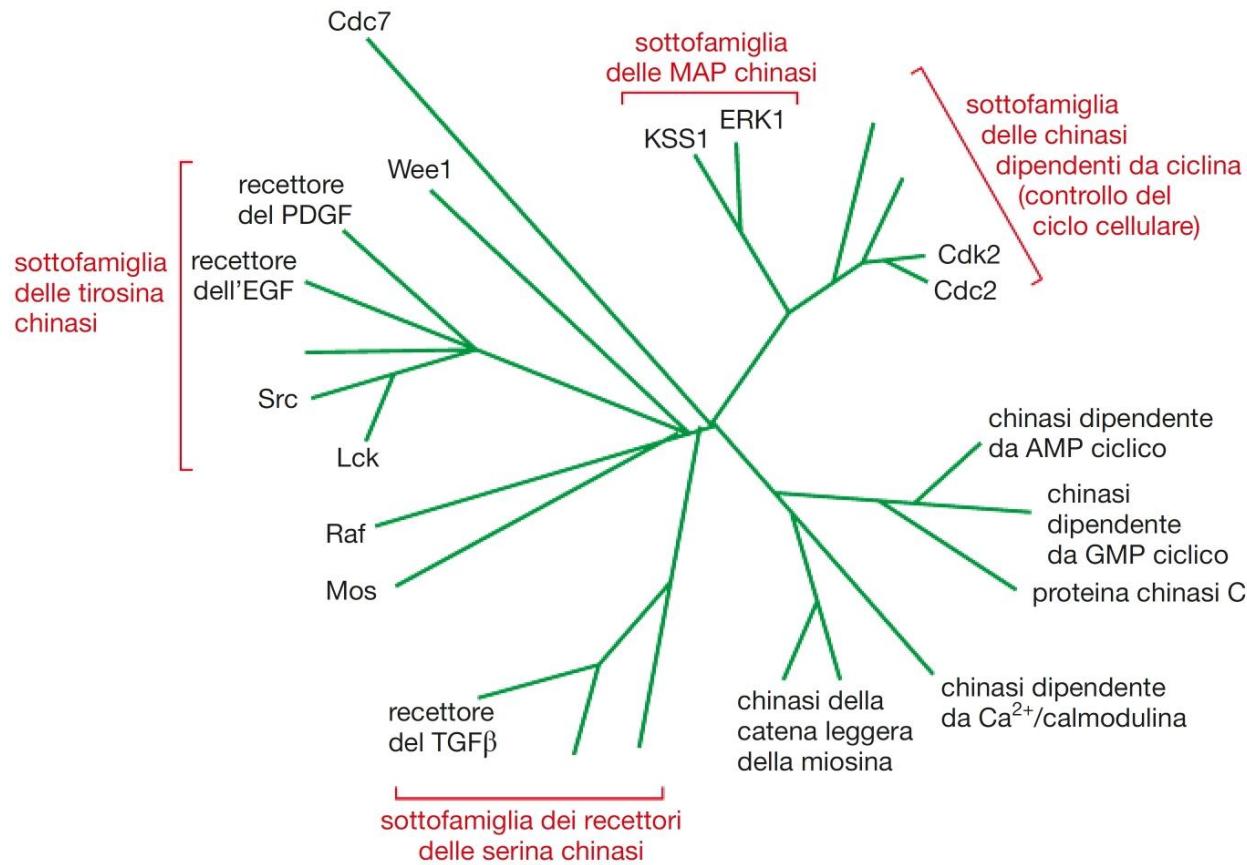
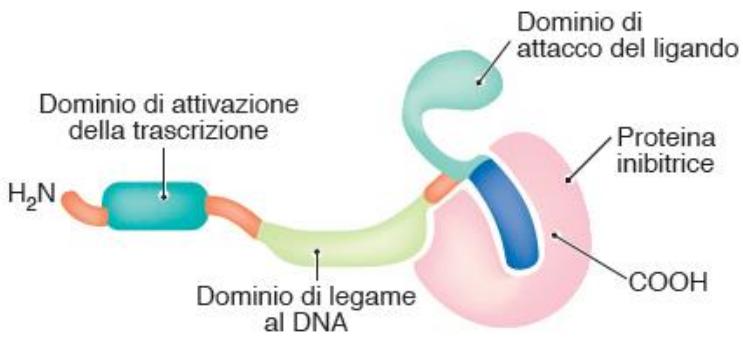
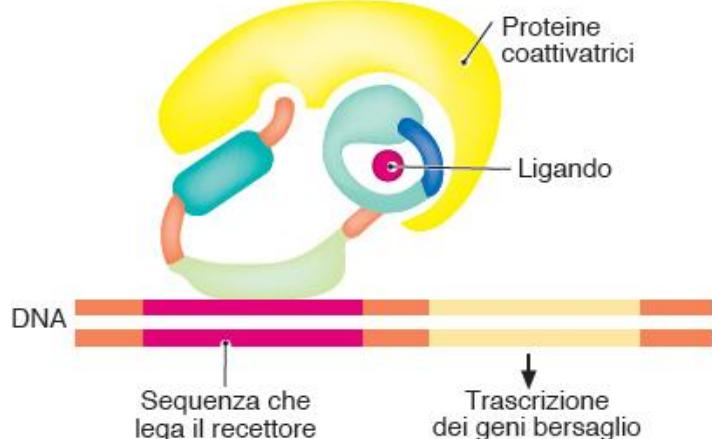


Figura 3.59 Un albero evolutivo di proteina chinasi selezionate. Una cellula eucariote superiore contiene centinaia di questi enzimi e il genoma umano ne codifica più di 500. Sono qui rappresentate soltanto alcune chinasi, quelle prese in esame in questo libro.



A Forma inattiva del recettore

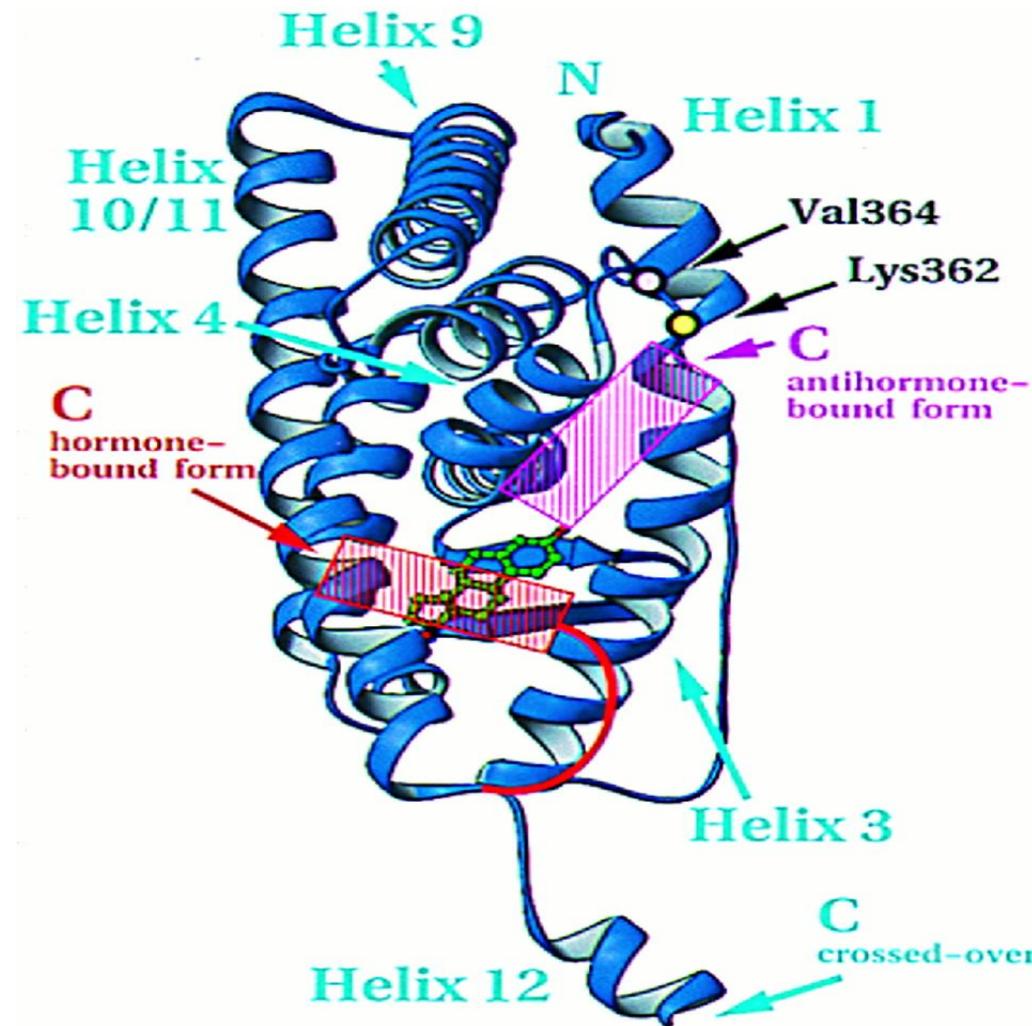


B Forma attiva del recettore

FIGURA 6.23 I recettori intracellulari sono una superfamiglia costituita da molecole in grado di legare il DNA. (A) Il recettore è legato a proteine inibitorie; nel momento in cui il ligando lega il recettore si verifica una modifica della molecola che comporta il distacco della proteina inibitrice e (B) l'attacco di proteine coattivatrici. Il complesso può allora legare il DNA ed attivare/reprimere l'espressione di geni specifici.

Struttura e funzione delle proteine: il recettore degli estrogeni

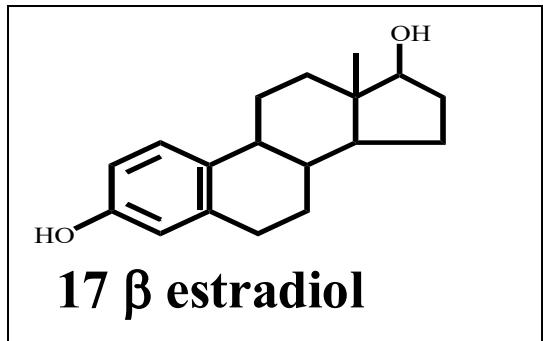
Interazione con il ligando



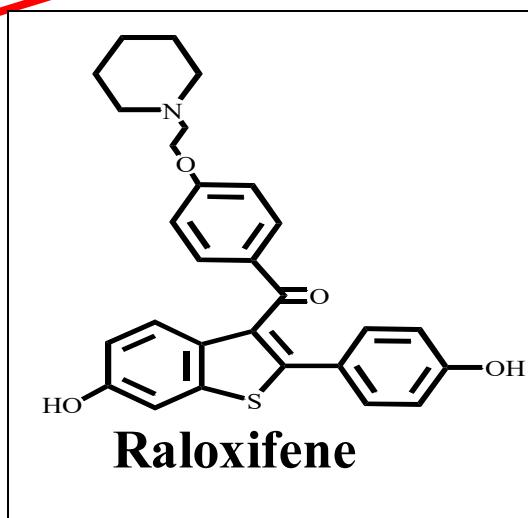
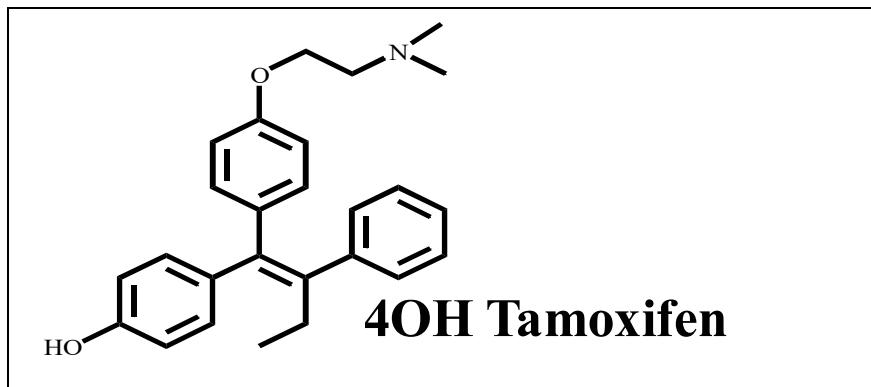
David M. Tanenbaum et al. PNAS 1998;95:5998-6003

PNAS

Selective Estrogen Receptor Modulators



ER α / ER β



PROTEINE CELLULARI VENGONO ATTIVATE ATTRAVERSO MODIFICHE DELLA STRUTTURA

- Alcuni enzimi sono inattivi e **si attivano in seguito al legame con altre proteine** che ne vanno a modificare la struttura (**cicline/cdk, ciclo cellulare**)
- Alcuni enzimi sono inattivi e si attivano in seguito alla **rimozione di una parte della sequenza** e quindi modifica della struttura (**caspasi, apoptosis**)
- Alcuni fattori di trascrizione sono inattivi e si attivano in seguito al legame con una piccola molecola (**recettore degli estrogeni**)
- L'aggiunta di un gruppo fosfato è sufficiente per indurre dei cambiamenti strutturali e di funzione

**La sostituzione di un solo aminoacido è sufficiente
per modificare la struttura e quindi la funzione di una proteina !**

STATI PATOLOGICI- MUTAZIONI

- Proteina **ras**- nei tumori spesso la glicina è mutata- (glycine (GGT) at codon 12, and the most common amino acid substitution is aspartic acid for glycine (46%), followed by valine (32%), arginine (13%), cystein (5%), serine (1% - 2%), and alanine (< 1%)- **PROTEINA ATTIVA!**- cancro.
- Anemia falciforme- mutazione nella **catena beta dell'emoglobina** provoca la sostituzione di un acido glutammico con la valina.

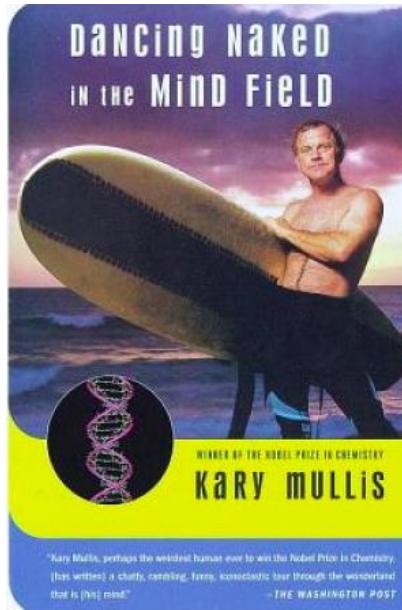
Struttura e funzione: l'impatto della scoperta dei batteri termofili nelle biotecnologie



Kary Mullis, premio Nobel per la Chimica 1993 per aver messo a punto la tecnica della reazione a catena della polimerasi (o PCR)



Dr. Mullis, shown here in 1998, shared the 1993 Nobel Prize in chemistry. (Joel Richardson/The Washington Post)



POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)

- E' una metodica attraverso la quale riusciamo ad ottenere elevate quantità di DNA attraverso la ripetizione di numerosi cicli nei quali la temperatura raggiunge i 90°C.
- Questa metodica è stata sviluppata grazie alla scoperta di DNA polimerasi (enzimi) che mantengono la struttura, e pertanto la funzione, anche a temperature elevate.

"I was working for Cetus, making oligonucleotides. They were heady times. Biotechnology was in flower and one spring night while the California buckeyes were also in flower I came across the polymerase chain reaction. I was driving with Jennifer Barnett to a cabin I had been building in northern California. She and I had worked and lived together for two years. She was an inspiration to me during that time as only a woman with brains, in the bloom of her womanhood, can be. That morning she had no idea what had just happened. I had an inkling. **It was the first day of the rest of my life...**"

Struttura e funzione delle proteine: creazione di anticorpi con maggiore affinità per un determinato antigene.

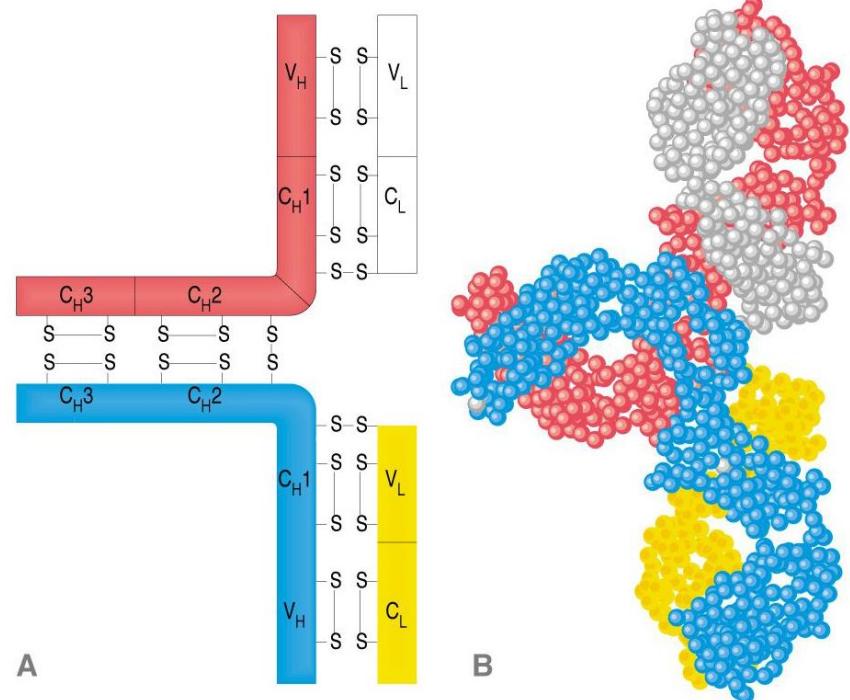
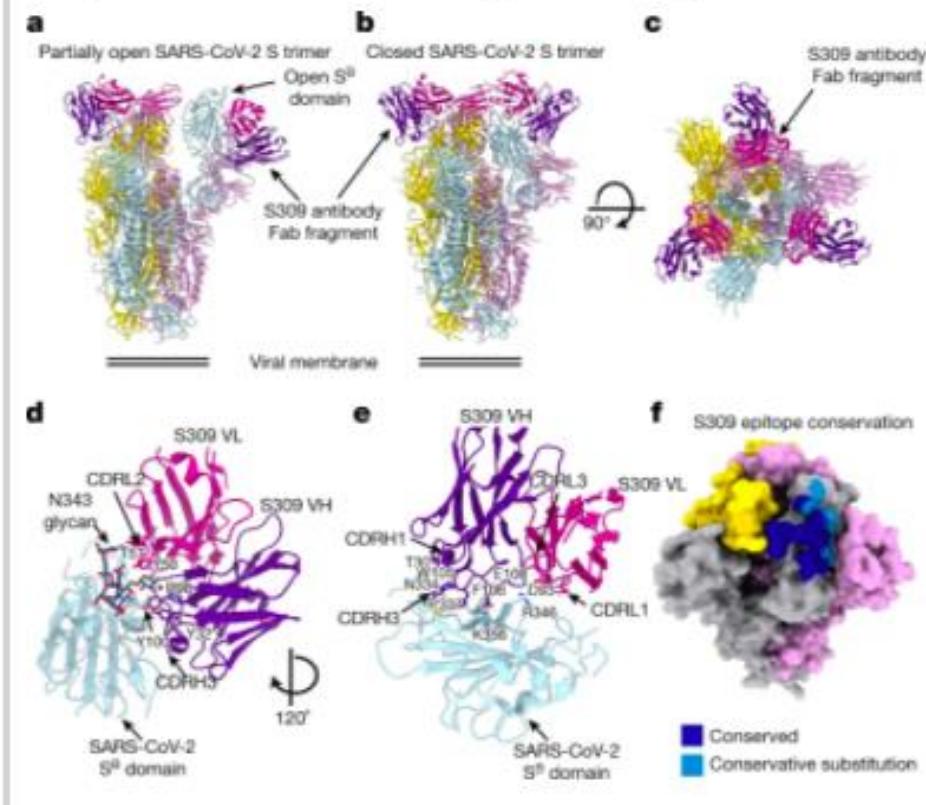


FIGURA 1.38 Struttura quaternaria e domini nella molecola di un anticorpo (IgG).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica, IV ed.
EdiSES Università

Fig. 2: Cryo-EM structures of the SARS-CoV-2 S glycoprotein in complex with the S309 neutralizing mAb Fab fragment.



Article | Published: 18 May 2020

Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y>

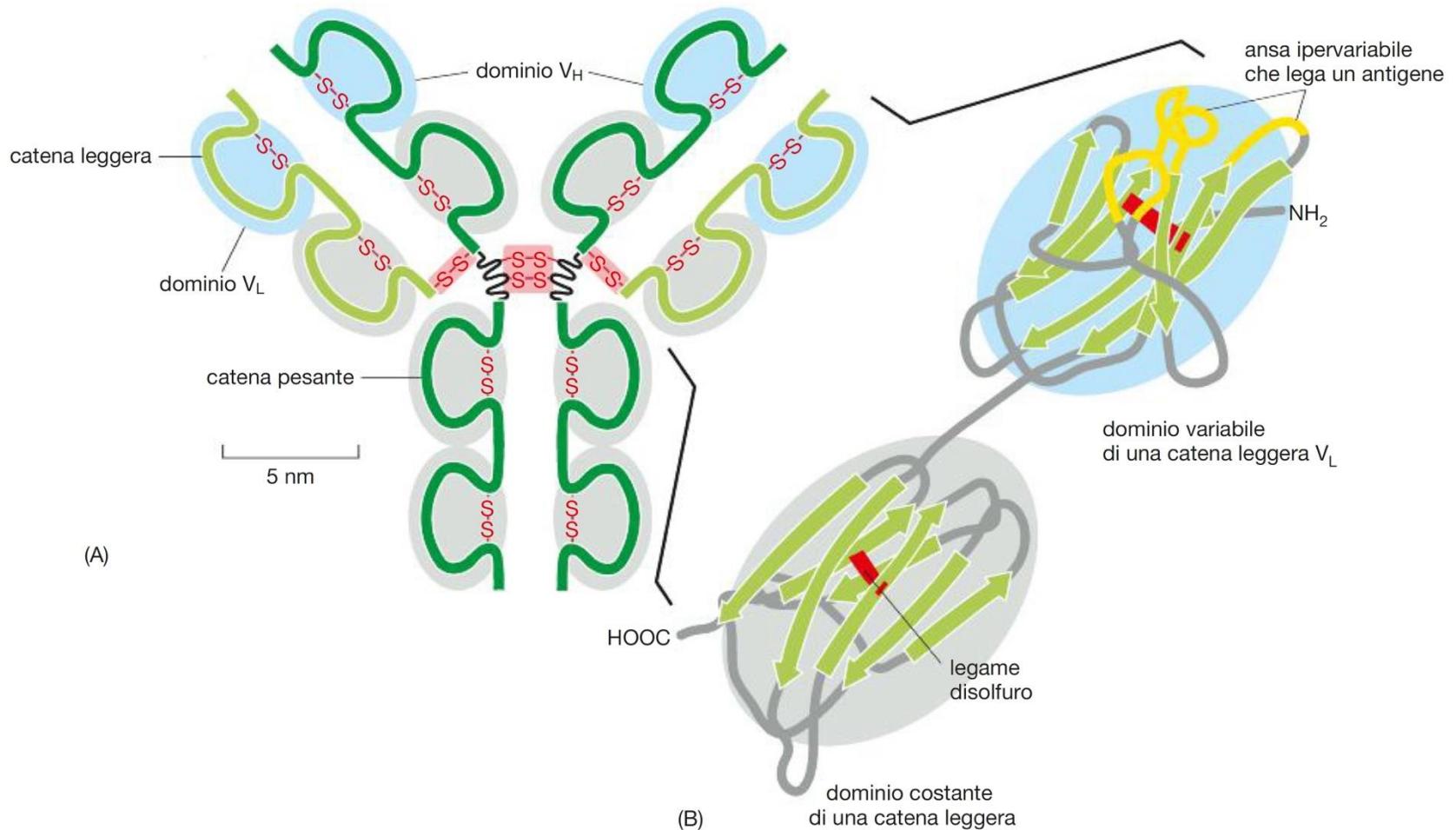
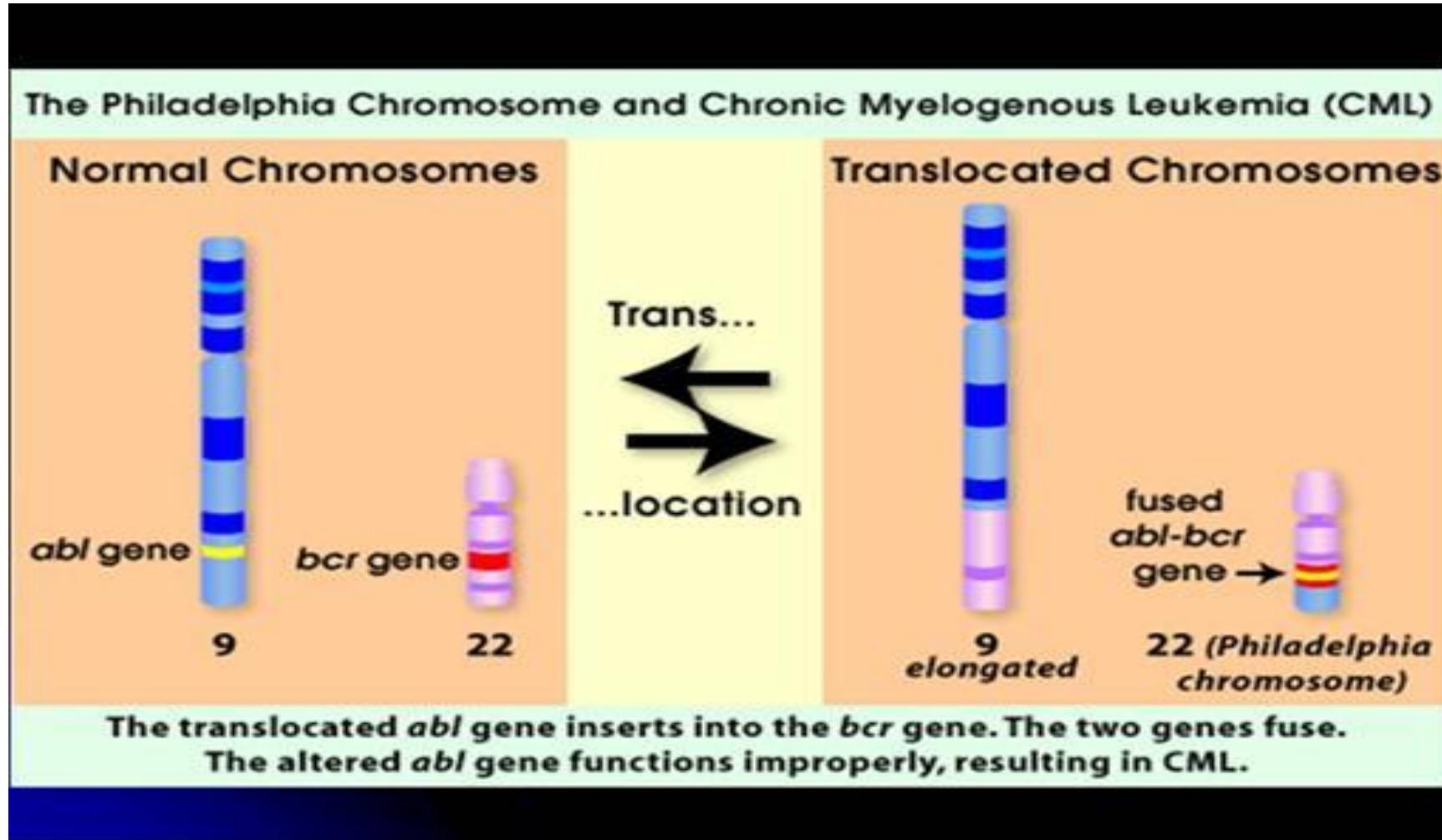


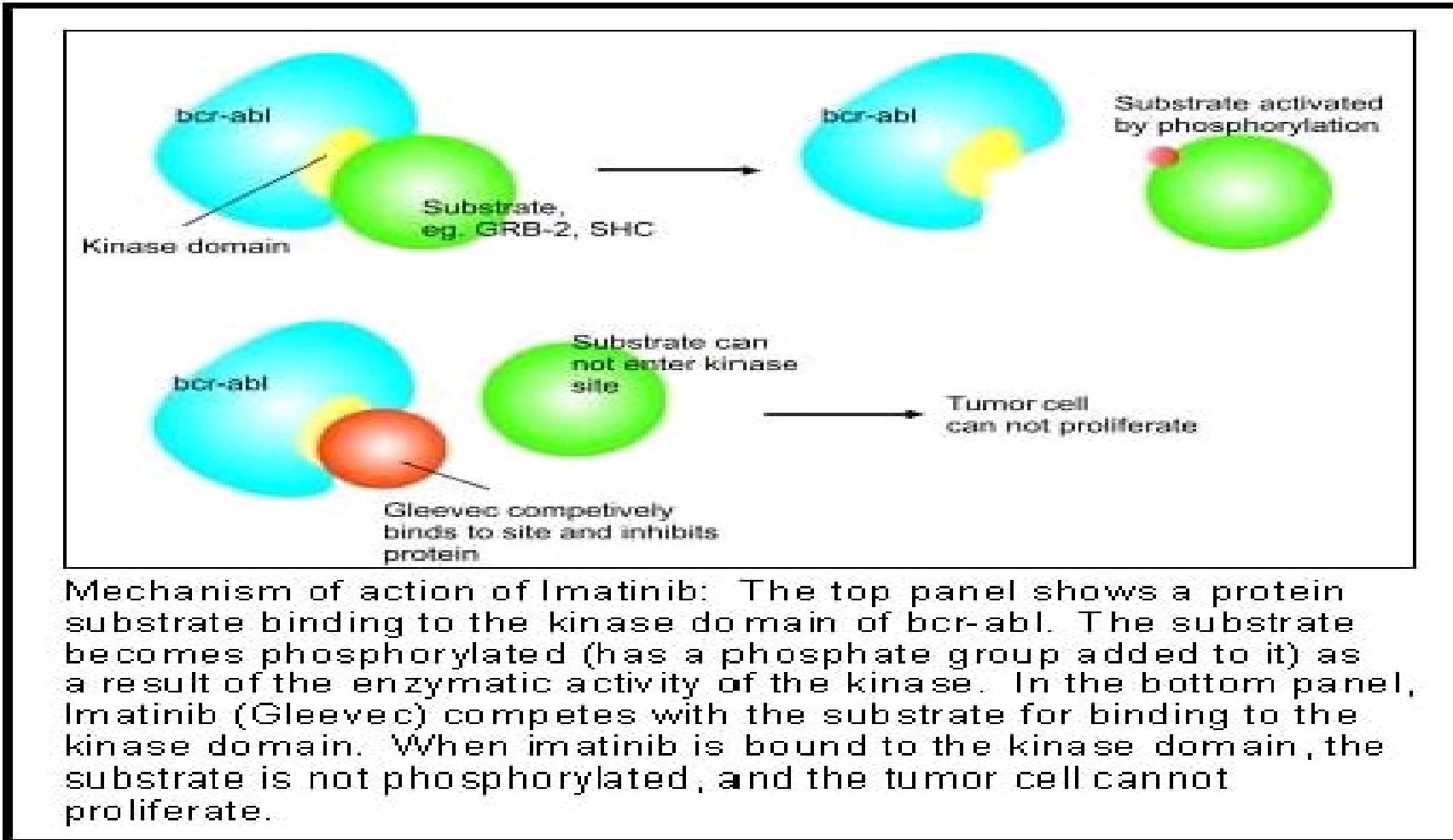
Figura 3.40 Un anticorpo è a forma di Y e ha due legami identici con il sito di legame dell'antigene, uno su ciascun braccio della Y. (A) Disegno schematico di una tipica molecola di anticorpo. La proteina è composta da quattro catene polipeptidiche (due catene pesanti identiche e due catene leggere identiche, più piccole) stabilizzate e tenute insieme da legami disolfuro (rossi). Ogni catena è composta di diversi domini simili, qui evidenziati con il blu (domini variabili) oppure il

grigio (domini costanti). Il sito di legame per l'antigene si forma dove un dominio variabile di una catena pesante (V_H) e un dominio variabile di una catena leggera (V_L) si avvicinano. Questi sono i domini che differiscono di più per sequenza e struttura aminoacidica in anticorpi diversi. Si noti che sia i domini costanti sia quelli variabili sono composti da un sandwich di due β -foglietti antiparalleli collegati da un legame disolfuro (rosso).

Traslocazione nella leucemia mieloide cronica



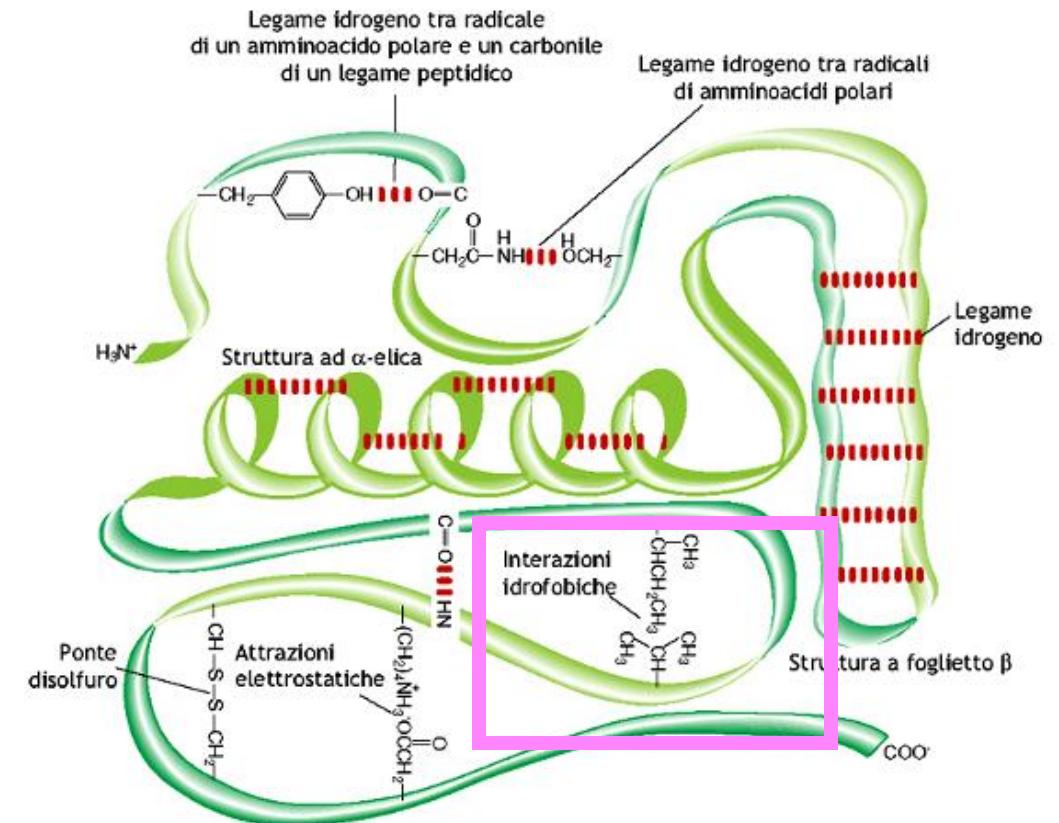
Glivec (imatinib) for the treatment on Chronic Myeloblastic Leukaemia



Response 90% patients-resistance develops in 5-6% of patients

Core loop interactions- Prof. Hiroshi Taniuchi

I suoi studi hanno mostrato che all'interno della proteina, nel “core” idrofobico ci sono amminoacidi “chiave” che determinano la struttura



Prof. Hiroshi Taniuchi
Bethesda USA 1989

> *Biochim Biophys Acta*. 1992 Sep 23;1159(2):169-78. doi: 10.1016/0167-4838(92)90022-6.

A study of hydrogen exchange of monoclonal antibodies: specificity of the antigen-binding induced conformational stabilization

P Rizzo ¹, C Tinello, A Punturieri, H Taniuchi

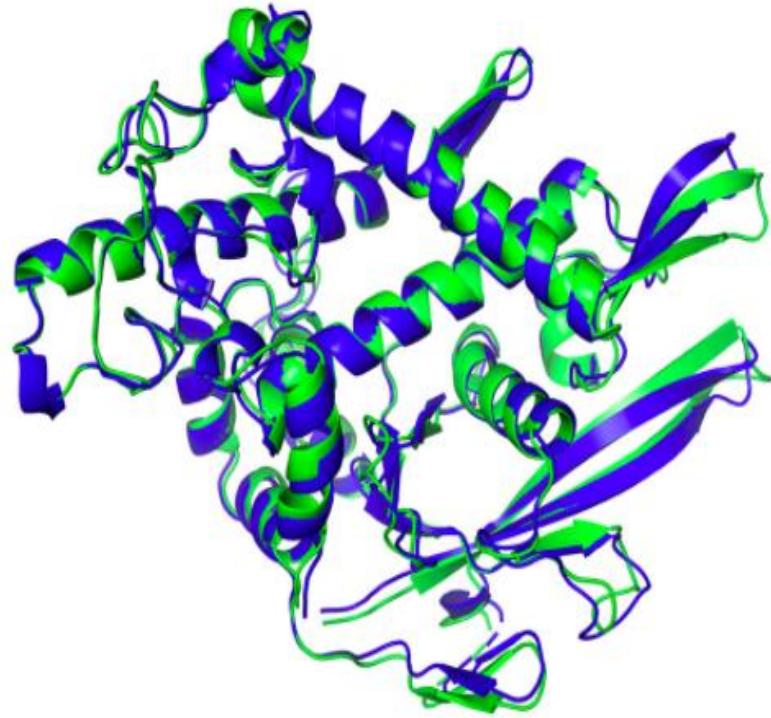
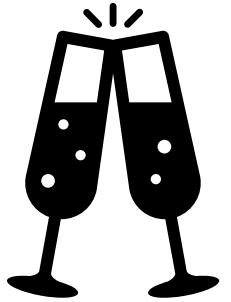
Affiliations + expand

PMID: 1327157 DOI: [10.1016/0167-4838\(92\)90022-6](https://doi.org/10.1016/0167-4838(92)90022-6)

Abstract

Amide-hydrogen exchange of three anti-yeast iso-1-cytochrome-c IgG monoclonal antibodies and the Fab, prepared from one of them, were studied by infrared spectrophotometry in the presence and absence of the deuterated immunogen and evolutionarily related species (the deuterated immunogen contained a population of a dimer). Each subunit of the dimer appeared to bind to the antibodies in a manner similar to the monomer). The number of hydrogens of the antibodies whose exchange was suppressed on binding to the immunogen was found to exceed that estimated for the residues shielded by the immunogen. Analysis of the data suggests that such suppression of hydrogen exchange occurs mainly for the Fab domains, but not for the Fc. One of the antibodies showed two distinct classes of amide-hydrogens. Class-1 hydrogens (approx. 36/site) exchange faster than class 2 (approx. 37/site). The exchange of class-1 hydrogens was suppressed by binding to the immunogen, but not to the evolutionarily related species. The exchange of class-2 hydrogens was suppressed by binding to the evolutionarily related species, as well as to the immunogen. Thus, the suppression of exchange of class-1 hydrogens appears to occur by some kind of conformational stabilization, the mechanism of which differentiates between the deuterated immunogen and the evolutionarily related species. Evidence suggests that the trans-interactions of the Fab domains may modulate the hydrogen exchange. If it is assumed that the antigen-binding strengthens the trans-interactions in such a way that the exchange of the slower exchanging hydrogens is suppressed, this could explain the suppression of exchange of class-2 hydrogens.

**IMPORTANISSIMO LAVORO: GRAZIE ALL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE
SAREMO IN GRADO DI PREDIRE LA STRUTTURA DELLE PROTEINE PARTENDO DALLA SEQUENZA DEGLI
AA, UN "SOGNO" CHE I BIOLOGI STRUTTURALI STANNO INSEGUENDO DA 50 ANNI!!**



Structures of a protein that were predicted by artificial intelligence (blue) and experimentally determined (green) match almost perfectly. DEEPMIND

<https://www.sciencemag.org/news/2020/11/game-has-changed-ai-triumphs-solving-protein-structures>

...That week, a relative newcomer to the protein science community named John Jumper had presented a new artificial intelligence tool, **AlphaFold2**, which had emerged from the offices of Google DeepMind, the tech company's artificial intelligence arm in London. Over Zoom, he presented data showing that AlphaFold2's predictive models of 3D protein structures were over 90% accurate — five times better than those of its closest competitor.

In an instant, the protein folding problem had gone from impossible to painless. The success of artificial intelligence where the human mind had floundered rocked the community of biologists. “I was in shock,” said [Mohammed AlQuraishi](#)([opens a new tab](#)), a systems biologist at Columbia University’s Program for Mathematical Genomics, who attended the meeting. “A lot of people were in denial.”

<https://www.quantamagazine.org/how-ai-revolutionized-protein-science-but-didnt-end-it-20240626/>

Demis Hassabis & John Jumper awarded Nobel Prize in Chemistry

9 OCTOBER 2024

Share



This morning, Co-founder and CEO of Google DeepMind and Isomorphic Labs Sir Demis Hassabis, and Google DeepMind Director Dr. John Jumper were co-awarded the 2024 Nobel Prize in Chemistry for their work developing AlphaFold, a groundbreaking AI system that predicts the 3D structure of proteins from their amino acid sequences. David Baker was also co-awarded for his work on computational protein design.

Article

Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>

Received: 11 May 2021

Accepted: 12 July 2021

Published online: 15 July 2021

Open access

Check for updates

John Jumper^{1,4,5}, Richard Evans^{1,4}, Alexander Pritzel^{1,4}, Tim Green^{1,4}, Michael Figurnov^{1,4}, Olaf Ronneberger^{1,4}, Kathryn Tunyasuvunakool^{1,4}, Russ Bates^{1,4}, Augustin Žídek^{1,4}, Anna Potapenko^{1,4}, Alex Bridgland^{1,4}, Clemens Meyer^{1,4}, Simon A. Kohl^{1,4}, Andrew J. Ballard^{1,4}, Andrew Cowie^{1,4}, Bernardino Romera-Paredes^{1,4}, Stanislav Nikolov^{1,4}, Rishabh Jain^{1,4}, Jonas Adler¹, Trevor Back¹, Stig Petersen¹, David Reiman¹, Ellen Clancy¹, Michał Zieliński¹, Martin Steinegger^{2,3}, Michałina Pacholska¹, Tamas Berghammer¹, Sebastian Bodenstein¹, David Silver¹, Oriol Vinyals¹, Andrew W. Senior¹, Koray Kavukcuoglu¹, Pushmeet Kohli¹ & Demis Hassabis^{1,4,5}

Proteins are essential to life, and understanding their structure can facilitate a mechanistic understanding of their function. Through an enormous experimental effort^{1–4}, the structures of around 100,000 unique proteins have been determined⁵, but this represents a small fraction of the billions of known protein sequences^{6,7}. Structural coverage is bottlenecked by the months to years of painstaking effort required to determine a single protein structure. Accurate computational approaches are needed to address this gap and to enable large-scale structural bioinformatics. Predicting the three-dimensional structure that a protein will adopt based solely on its amino acid sequence—the structure prediction component of the ‘protein folding problem’⁸—has been an important open research problem for more than 50 years⁹. Despite recent progress^{10–14}, existing methods fall far short of atomic accuracy, especially when no homologous structure is available. Here we provide the first computational method that can regularly predict protein structures with atomic accuracy even in cases in which no similar structure is known. We validated an entirely redesigned version of our neural network-based model, AlphaFold, in the challenging 14th Critical Assessment of protein Structure Prediction (CASP14)¹⁵, demonstrating accuracy competitive with experimental structures in a majority of cases and greatly outperforming other methods. Underpinning the latest version of AlphaFold is a novel machine learning approach that incorporates physical and biological knowledge about protein structure, leveraging multi-sequence alignments, into the design of the deep learning algorithm.

AlphaFold Protein Structure Database

Home About FAQs Downloads API

AlphaFold Protein Structure Database

Developed by Google DeepMind and EMBL-EBI

Search for protein, gene, UniProt accession or organism or sequence search BETA Search

Examples: MENPQKVEKIGEGTYGV... Free fatty acid receptor 2 At1g56602 Q5VSL9 E. coli

See search help Go to online course See our updates – September 2024

Congratulations to Demis Hassabis, John Jumper and David Baker on winning the 2024 Nobel Prize in Chemistry! 🎉

AlphaFold DB provides open access to over 200 million protein structure predictions to accelerate scientific research.

AlphaFold 3: Rilasciato nel 2024. Questa è l'evoluzione più recente e significativa. **Non si limita più solo alle proteine**, ma è in grado di prevedere le strutture e le interazioni di un'ampia gamma di molecole biologiche, inclusi **DNA, RNA, ligandi** e le loro interazioni complesse.

How AI Revolutionized Protein Science, but Didn't End It

“In many cases, a structural biologist’s goal is to discover the function of a protein. With AlphaFold2, they could create a hypothesis within minutes rather than wait for months or years to work out a structure through experiments.“

“AlphaFold2 predictions aren’t perfect. They require experimental validation, (Anastassis) Perrakis said. But “you can move much quicker to the actual study of the structures.” Now when his students start a new project, they first use AlphaFold2 to predict the structure of a particular protein. Then they conduct experiments to validate it.“