

Le strutture terziarie

Le strutture secondarie si arrangiano nello spazio a formare **motivi strutturali**.

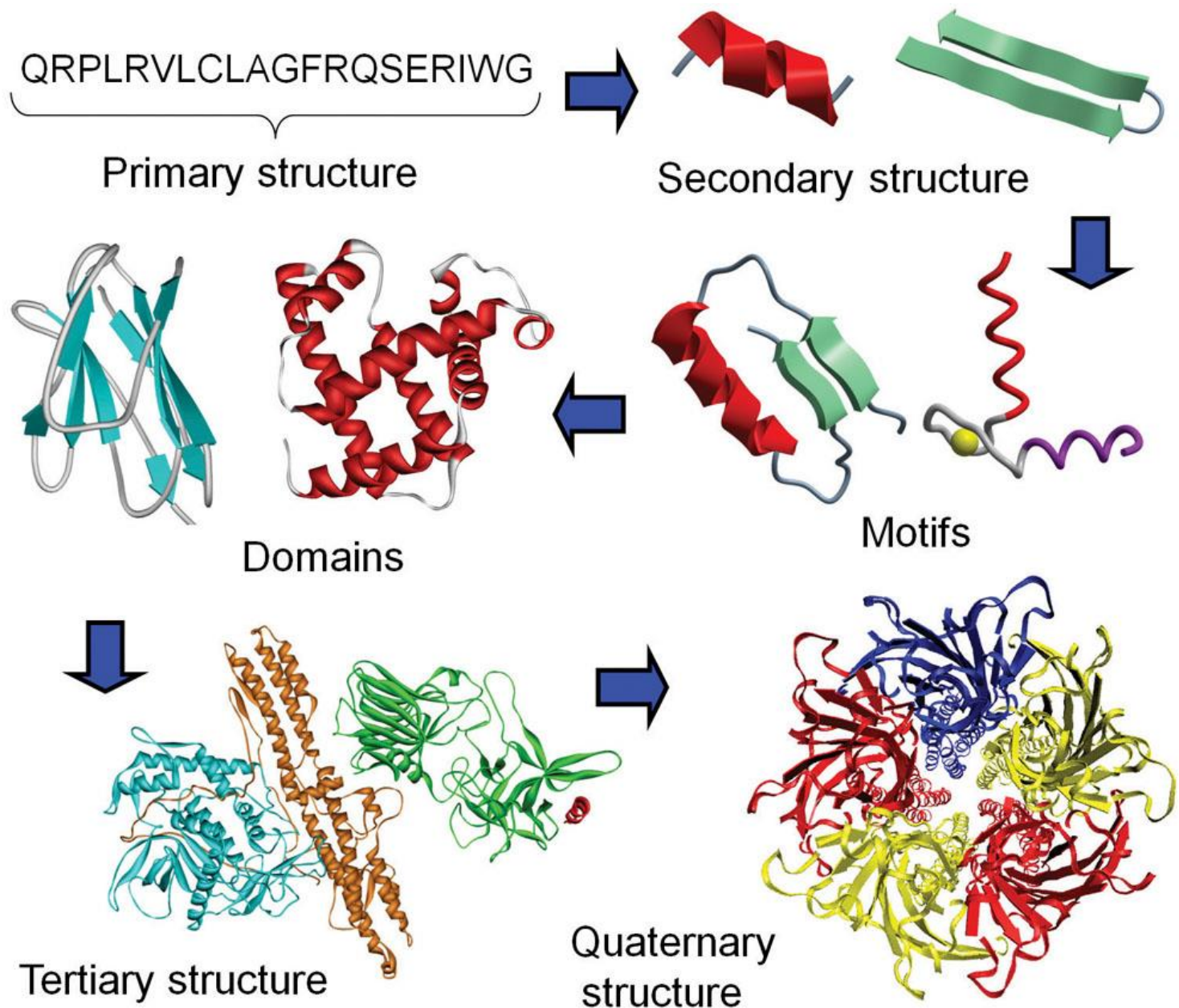


Tali motivi associano secondo una definita architettura = “topologia” e costituiscono **domini strutturali** autoconsistenti.



Le proteine possono essere costituite da **uno o più domini** che si associano a definirne la **struttura terziaria**.

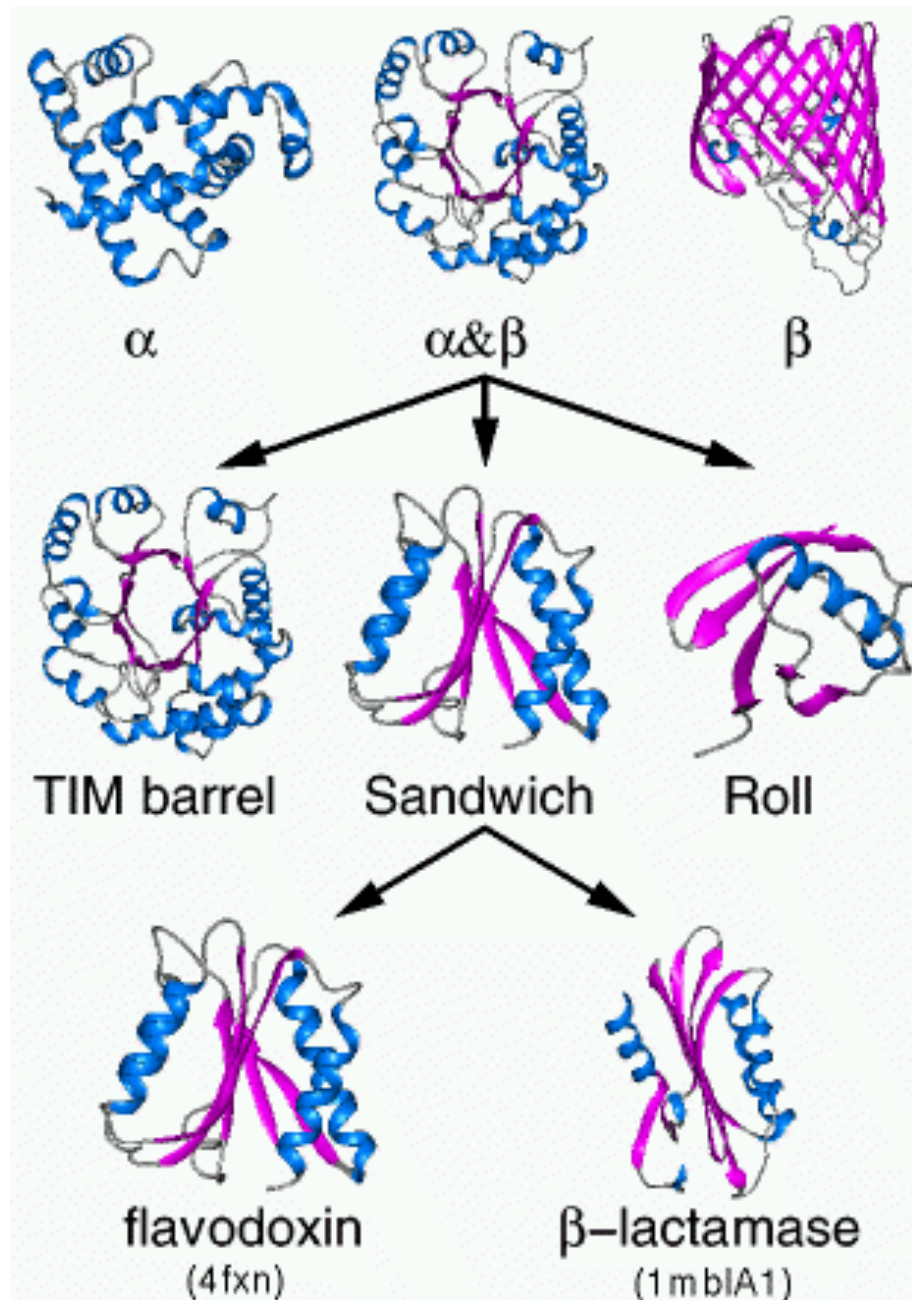
La struttura tridimensionale delle proteine



Le strutture terziarie vengono classificate anche in base al loro contenuto complessivo di strutture secondarie:

- puramente α ,
- puramente β ,
- miste α/β

Nonostante siano note migliaia di strutture proteiche, esse sono combinazione di relativamente pochi motivi strutturali e domini piuttosto conservati.



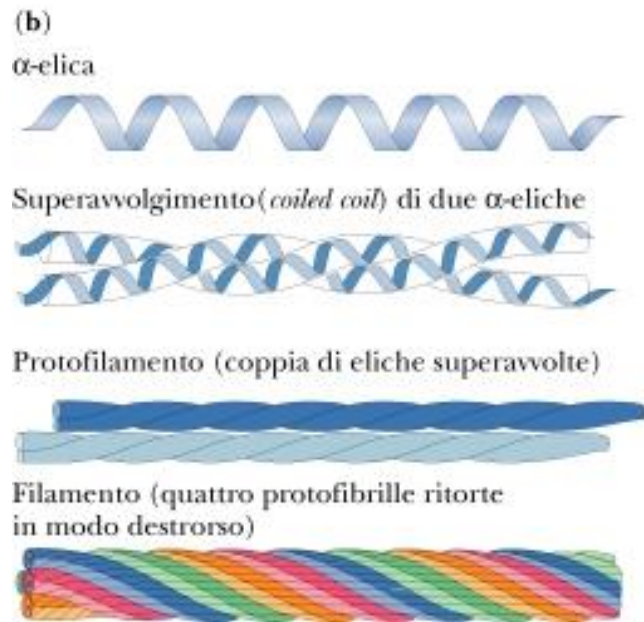
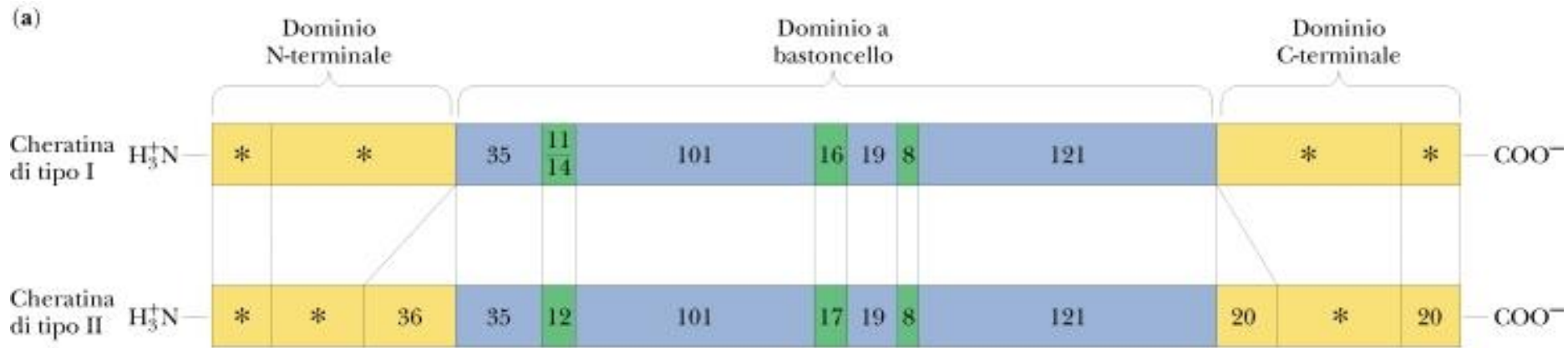


Figura 5.15 (a) Sia il tipo I che il tipo II delle molecole di α -cheratina hanno sequenze che consistono di un lungo dominio centrale a bastoncino con domini terminali a cappuccio. È indicato il numero di residui amminoacidici in ciascun dominio. Gli asterischi indicano domini di lunghezza variabile. (b) Il dominio a bastoncino forma dei superavvolgimenti che consistono di α -eliche destrorse avvolte l'una intorno all'altra con torsione sinistrorsa. I filamenti di cheratina consistono di protofibrille ritorte (ciascuna contiene un fascio di quattro superavvolgimenti). (Adattato da Steinert, P., e Parry, D., 1985. *Annual Review of Cell Biology* **1**:41-65, e da Cohlberg, J., 1993. *Trends in Biochemical Sciences* **18**:360-362).

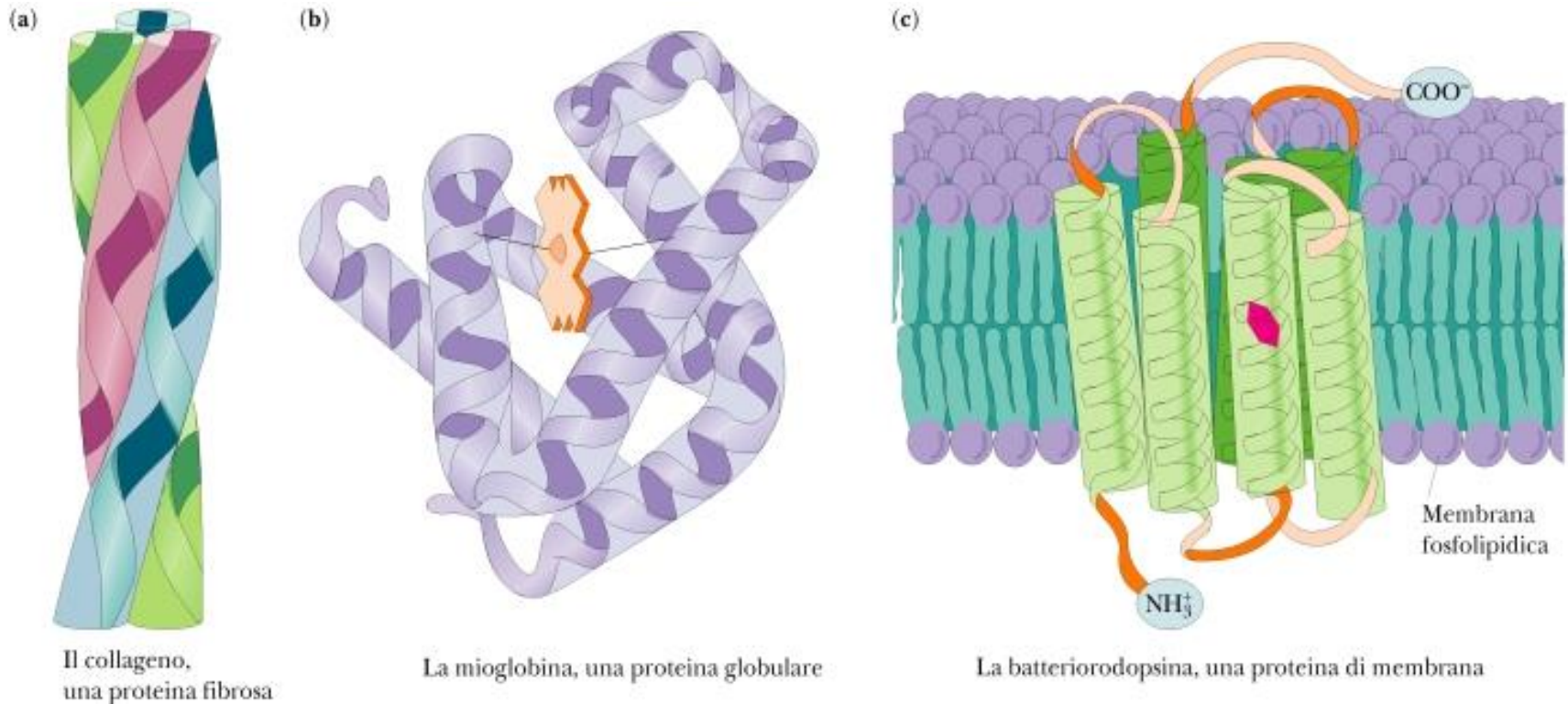
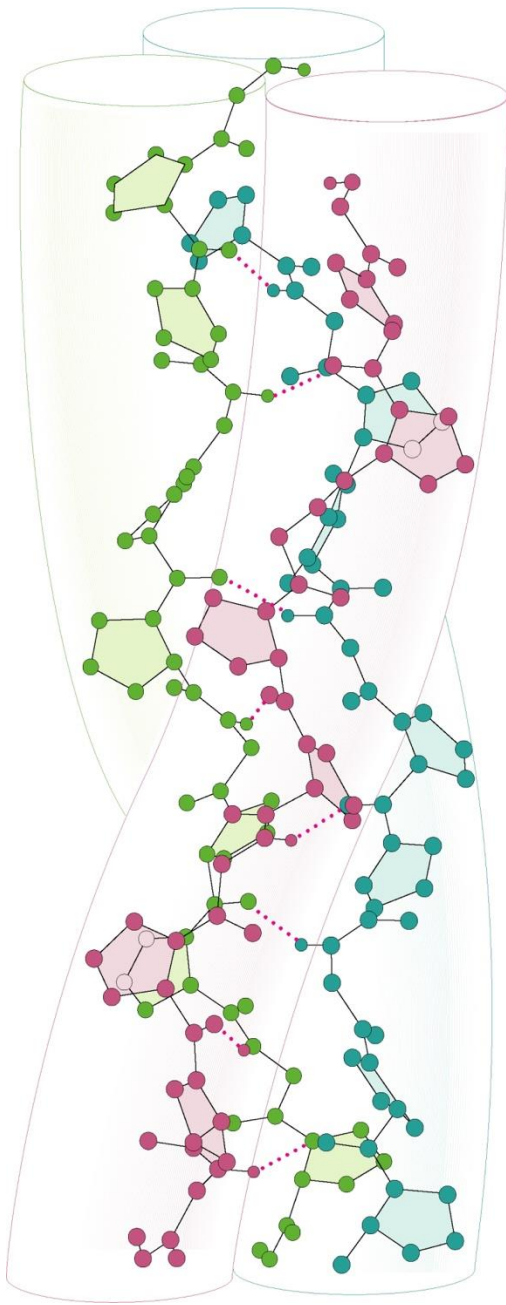


Figura 5.1 (a) Le proteine che hanno un ruolo strutturale nella cellula sono tipicamente fibrose e spesso insolubili in acqua. Il collagene ne è un buon esempio. Il collagene è composto di tre catene polipeptidiche che si intrecciano. (b) Le proteine solubili che svolgono funzioni metaboliche si caratterizzano per essere molecole globulari ripiegate in modo compatto, come la mioglobina. Il ripiegamento pone le catene laterali amminoacidiche idrofiliche all'esterno e nasconde le catene laterali idrofobiche all'interno, rendendo la proteina molto solubile in acqua. (c) Le proteine di membrana si ripiegano in modo che le catene laterali amminoacidiche idrofobiche siano esposte in corrispondenza delle regioni associate alla membrana. Le porzioni di proteine di membrana che si estendono o che sono esposte all'ambiente acquoso hanno un carattere idrofilico, come le proteine solubili. La batteriorodopsina è una tipica proteina di membrana; essa lega il *cis*-retinale, rappresentato in rosso, un pigmento che assorbe la luce. (a, b, Irving Geis).

Collageno

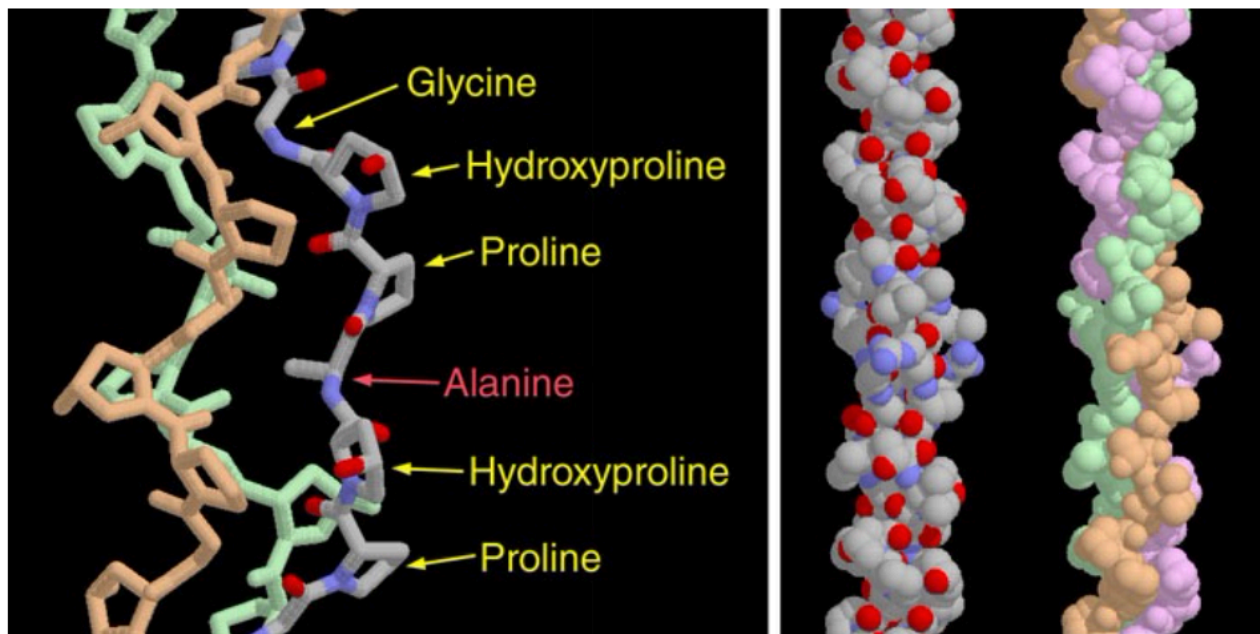


Protein fibrosa (funzione strutturale)

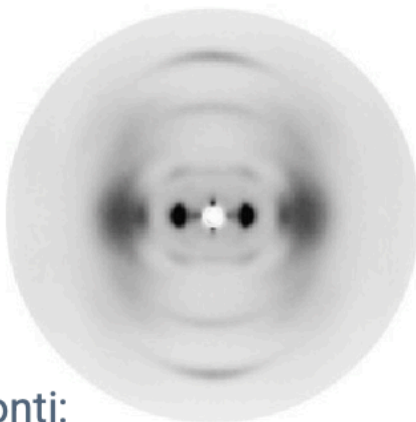
- costituita da catene di circa 1000 aminoacidi
- Ogni catena si organizza in eliche sinistrorse (passo: 3 aa)
- ricche di motivi (Gly-Pro-Pro) ripetuti
- ogni tre aa deve esserci una Glicina
- le eliche si organizzano in superstrutture costituite da 3 eliche che si avvolgono con una organizzazione SUPERELICOIDALE destrorsa
- le glicine sono necessarie perchè sono le uniche a poter essere rivolte verso l'interno della superelica senza collidere con altre catene laterali
- Una delle due proline subisce una modifica post-traduzionale in idrossiprolina

Figura 5.19 La poli(Gly-Pro-Pro), una tripla elica destrorsa simile al collageno composta da tre catene ad elica sinistrorsa. (Adattato da Miller, M.H. e Scheraga H. A., 1976. Calculation of the structures of collagen models. Role of interchain interactions in determining the triple-helical coiled-coil conformation. I. Poly(glycyl-prolyl-prolyl). *Journal of Polymer Science Symposium No 54*:171-200).

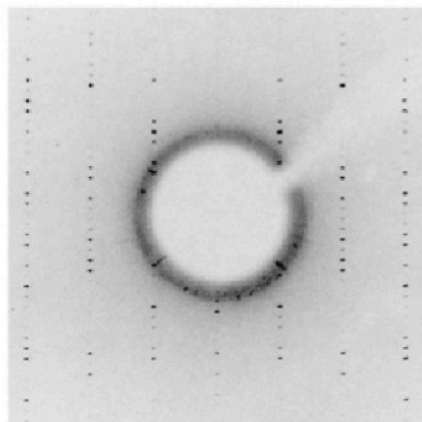
Gly sono obbligatoriamente 1/3 del contenuto e sono rivolte verso l'interno dell'elica;
Pro impongono all'elica sinistrogira rigidità ed un passo ampio, 3.3 aa (=n) per giro completo
Spesso le Pro occupano posizione X e Y, una certa frazione è idrossilata.



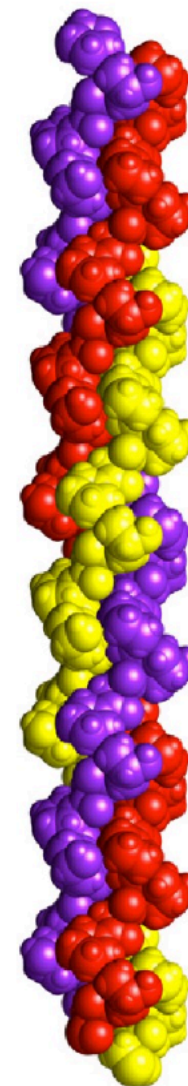
A



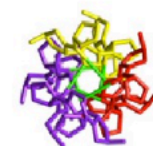
B



A



B



C



D

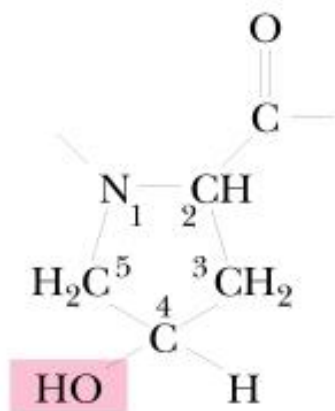


Altre fonti:

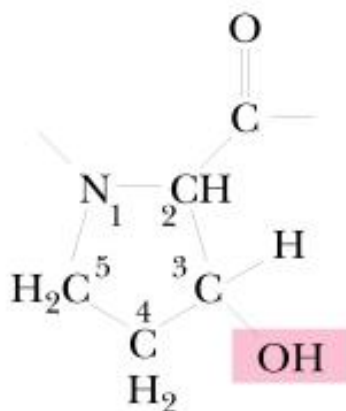
DOI:[10.1042/BJ20151169](https://doi.org/10.1042/BJ20151169) Corpus ID: 5097695

Collagen structure: new tricks from a very old dog.

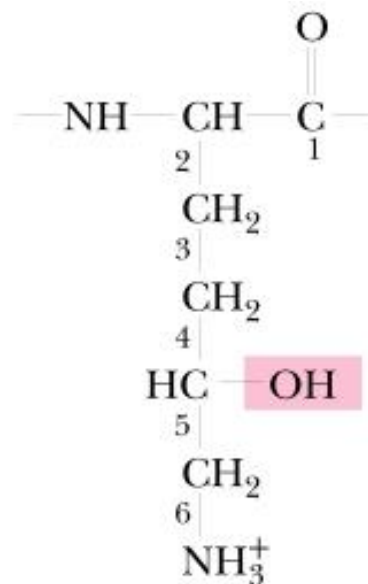
<https://pdb101.rcsb.org/motm/4>



**Residuo di 4-idrossiprolina
(Hyp)**



Residuo di 3-idrossiprolina



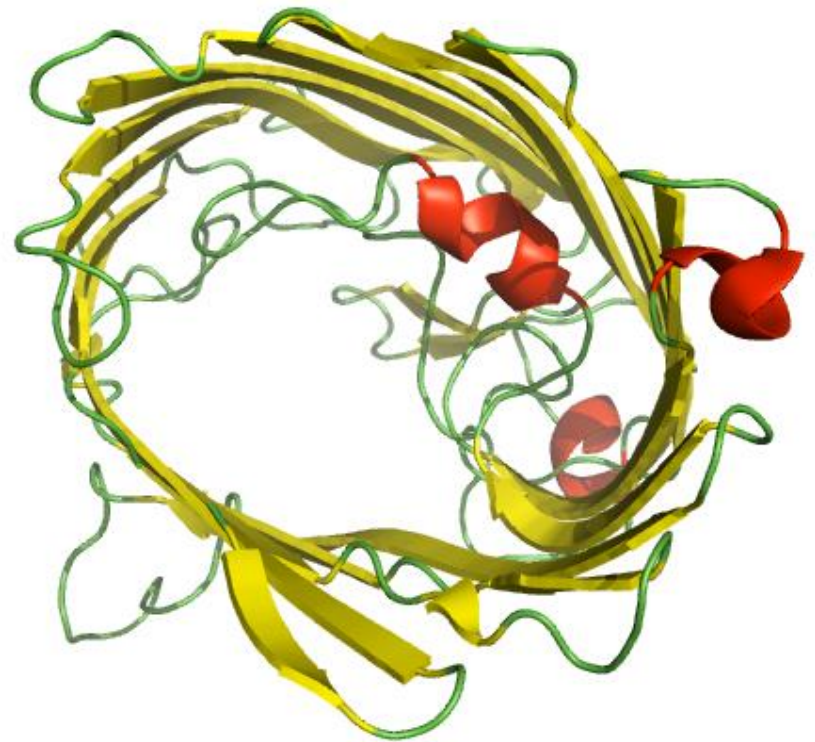
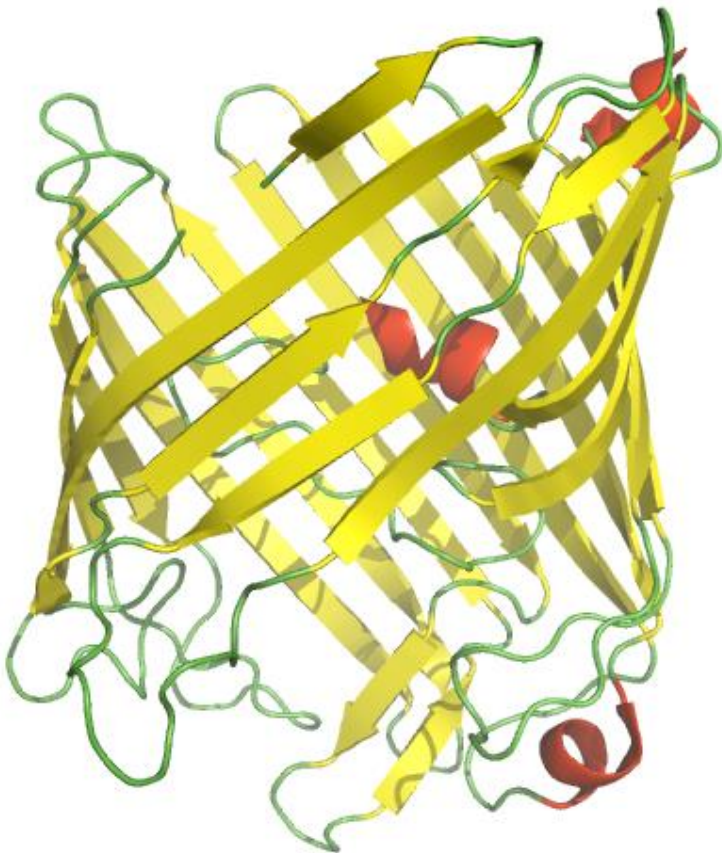
**Residuo di 5-idrossiprolina
(Hyl)**

Figura 5.17 I residui ossidrilati caratteristici del collagene.

La struttura terziaria

OmpF= porina che assicura il trasporto passivo attraverso la membrana batterica esterna di piccole molecole come glucosio, acqua, ioni etc..

Beta barrel costituito da 16 foglietti beta antiparalleli

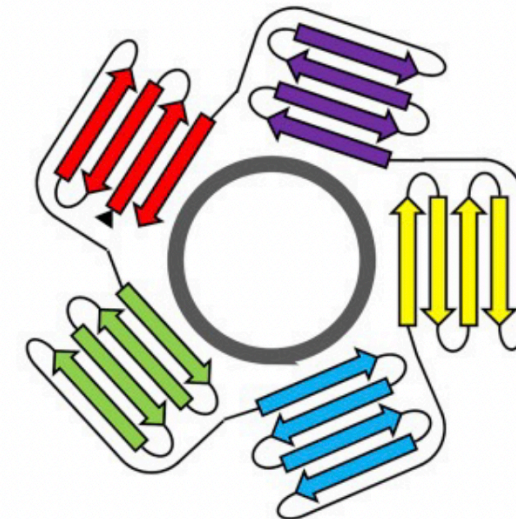
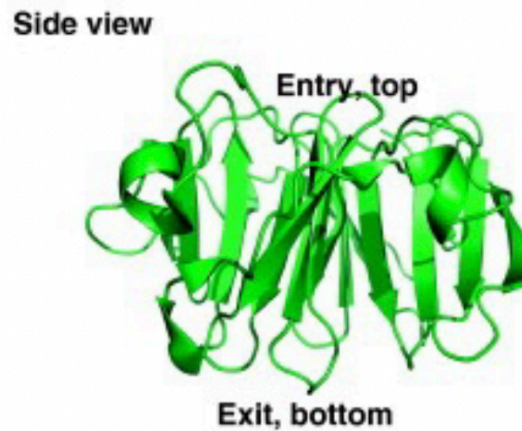
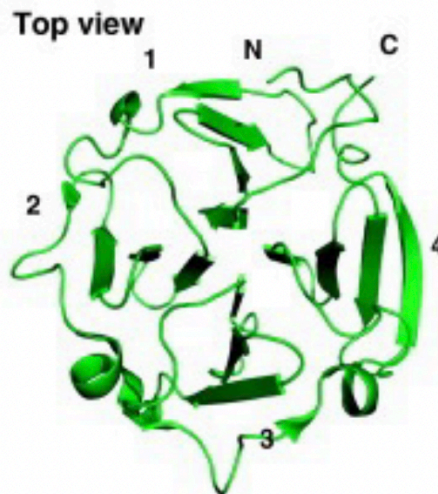
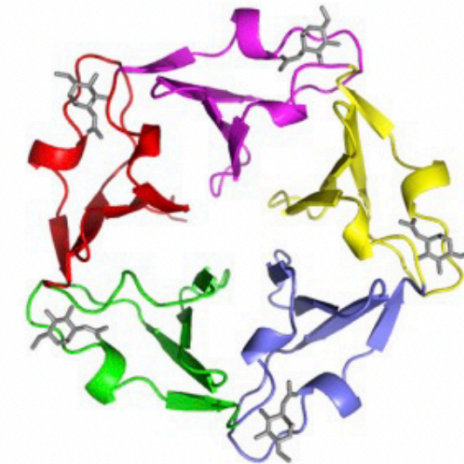
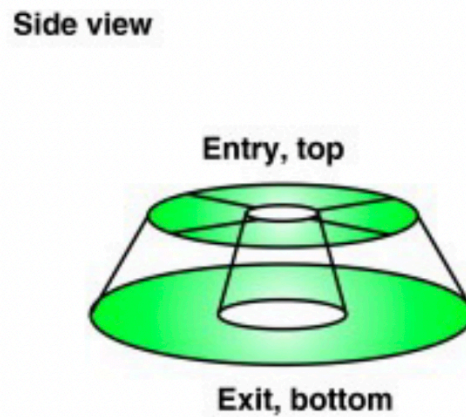
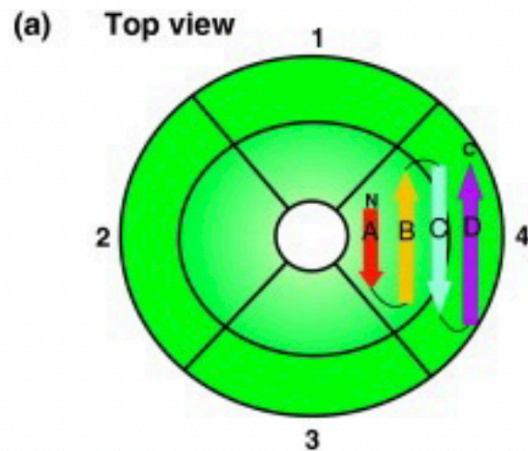


La struttura terziaria (Topologia up-and-down)

In questo caso i filamenti β non formano un barile ma da 4 a 7 foglietti β che si organizzano in un β -**propeller** (=assomiglia da una pala di elica).

Es: neuraminidasi del virus dell'influenza (e lectine, isomerasi, altri enzimi, etc..)

Nella neuramidasi i loop di ciascun foglietto β che collegano i filamenti β 2 e 3 si trovano tutti dallo stesso lato del β -propeller e formano il sito attivo della proteina.



Domini misti: altro esempio

motivi ricchi di Leu (fold a ferro di cavallo)

I filamenti β formano una struttura aperta ricurva, che ricorda un ferro di cavallo, con le α eliche sul lato esterno e il foglietto β che forma la parte interna del ferro di cavallo.

Un lato del foglietto β si interfaccia con le α eliche, formando un core idrofobico, mentre l'altro lato del foglietto β è esposto al solvente, caratteristica che gli altri motivi α/β non hanno.

Sono chiamati *Leucine-rich repeats domains*:

Sono caratterizzati da ripetizioni più o meno conservate di motivi di 22-28 aa che definiscono il motivo $\beta\alpha$ alternato:

2 5 7 12 20 24

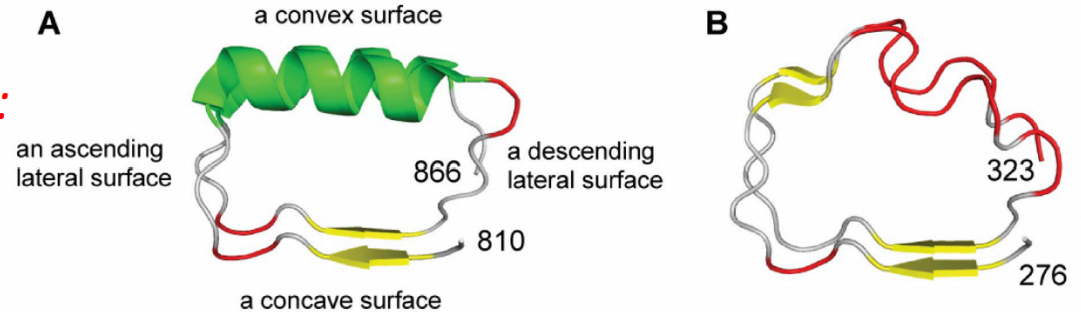
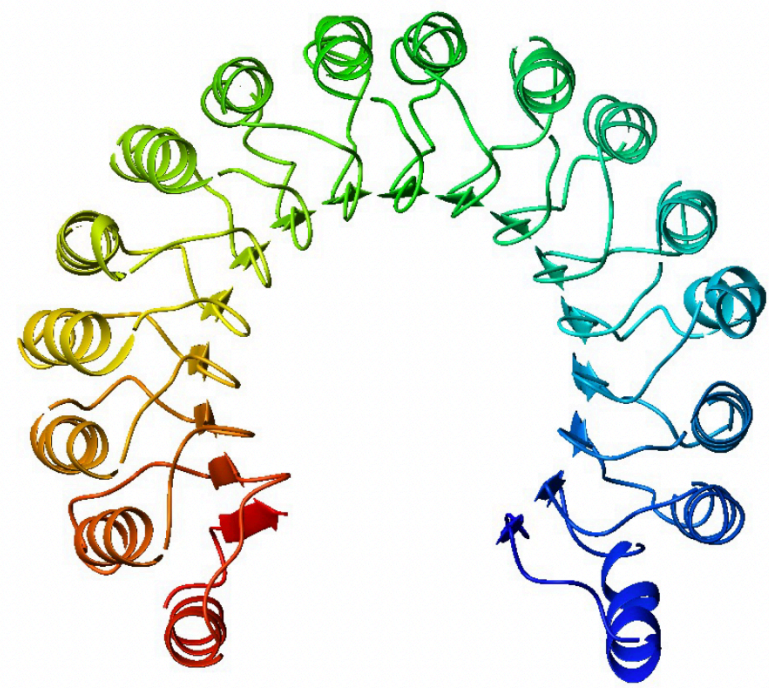
Tipo A $\text{NH}_2\text{-X-L-E-X-L-X-L-X-X-C-X-L-T-X-X-X-C-X-X-L-X-X-y-L-X-X-X-X-COOH}$

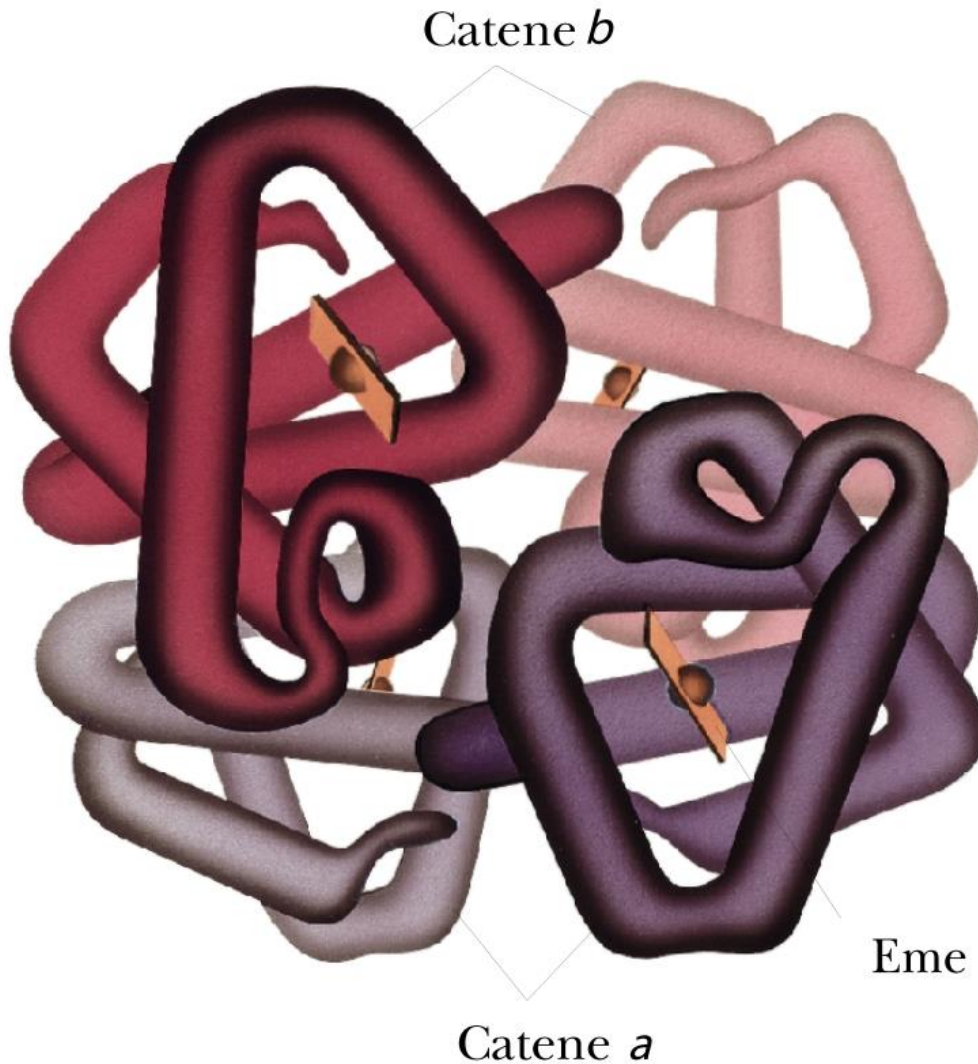
Tipo B $\text{NH}_2\text{-X-L-R-E-L-X-L-X-X-N-X-L-GD-X-G-y-X-X-L-X-X-X-L-X-X-P-X-X-COOH}$

X = qualsiasi

Y = aa alifatico

Sono generalmente coinvolti in interazioni proteina-proteina, svolgendo molteplici funzioni (fattori di virulenza batterici, adesione cellulare, recettori, riparazione del DNA, inibizione di enzimi...)





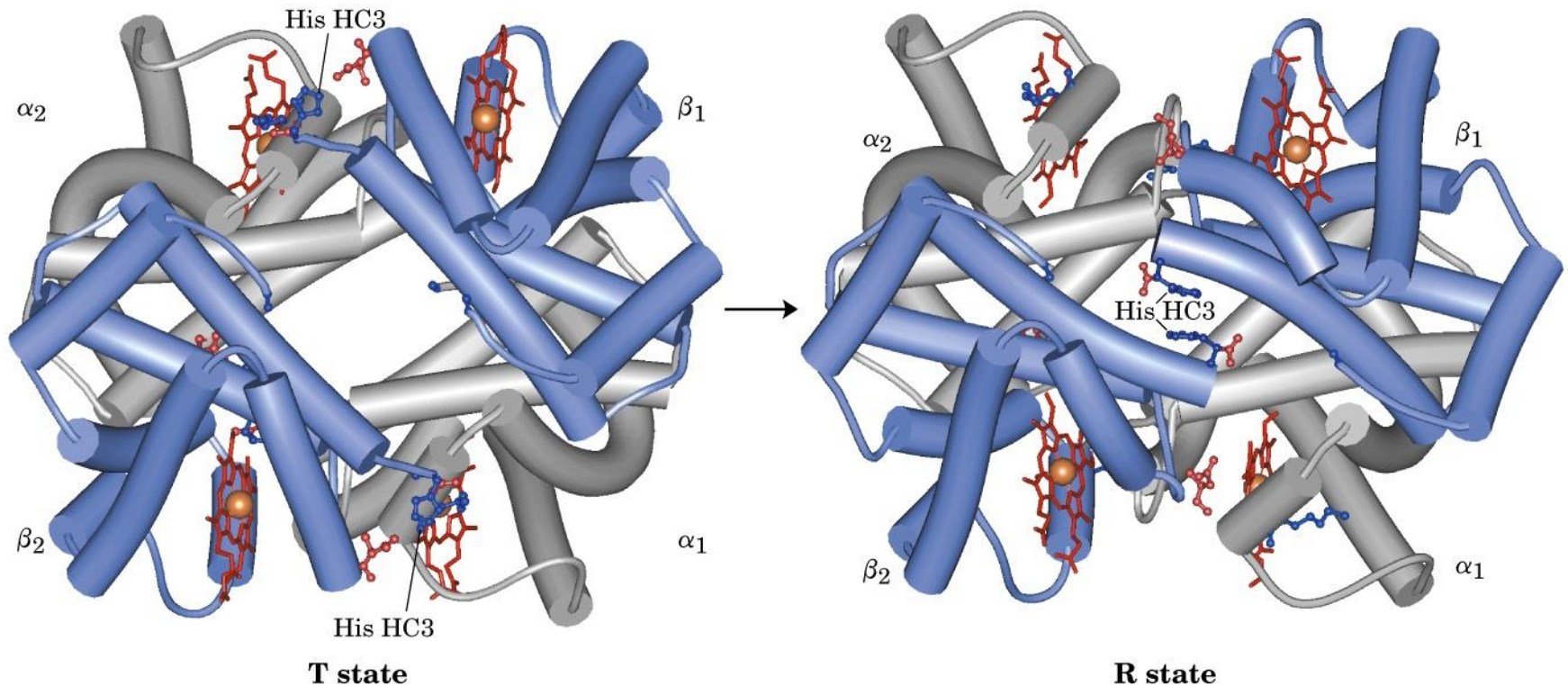
Proteina globulare:
EMOGLOBINA

DOTATA DI STRUTTURA QUATERNARIA.
DUE CATENE ALFA E DUE CATENE BETA
SI ASSOCIANO A FORMARE UNA
STRUTTURA TETRAMERICA

Figura 5.4 L'emoglobina, che consiste di due catene α e due catene β , costituisce un esempio di livello quaternario della struttura delle proteine. In questa figura, le catene β sono i due polipeptidi in alto, mentre le due catene α si trovano nella metà inferiore della molecola. Le due catene più vicine (colore scuro) sono la catena β_2 (in alto a sinistra) e la catena α_1 (in basso a destra). I gruppi eme delle quattro catene globiniche sono raffigurati da rettangoli con sfere (l'atomo di ferro dell'eme). Si noti la simmetria dell'assetto di questa macromolecola.

ESEMPIO:

Le due conformazioni Tense e Relaxed dell'emoglobina corrispondono a due stati diversi della proteina con diversa affinità per l'ossigeno.



bassa affinità per O₂

alta affinità per O₂

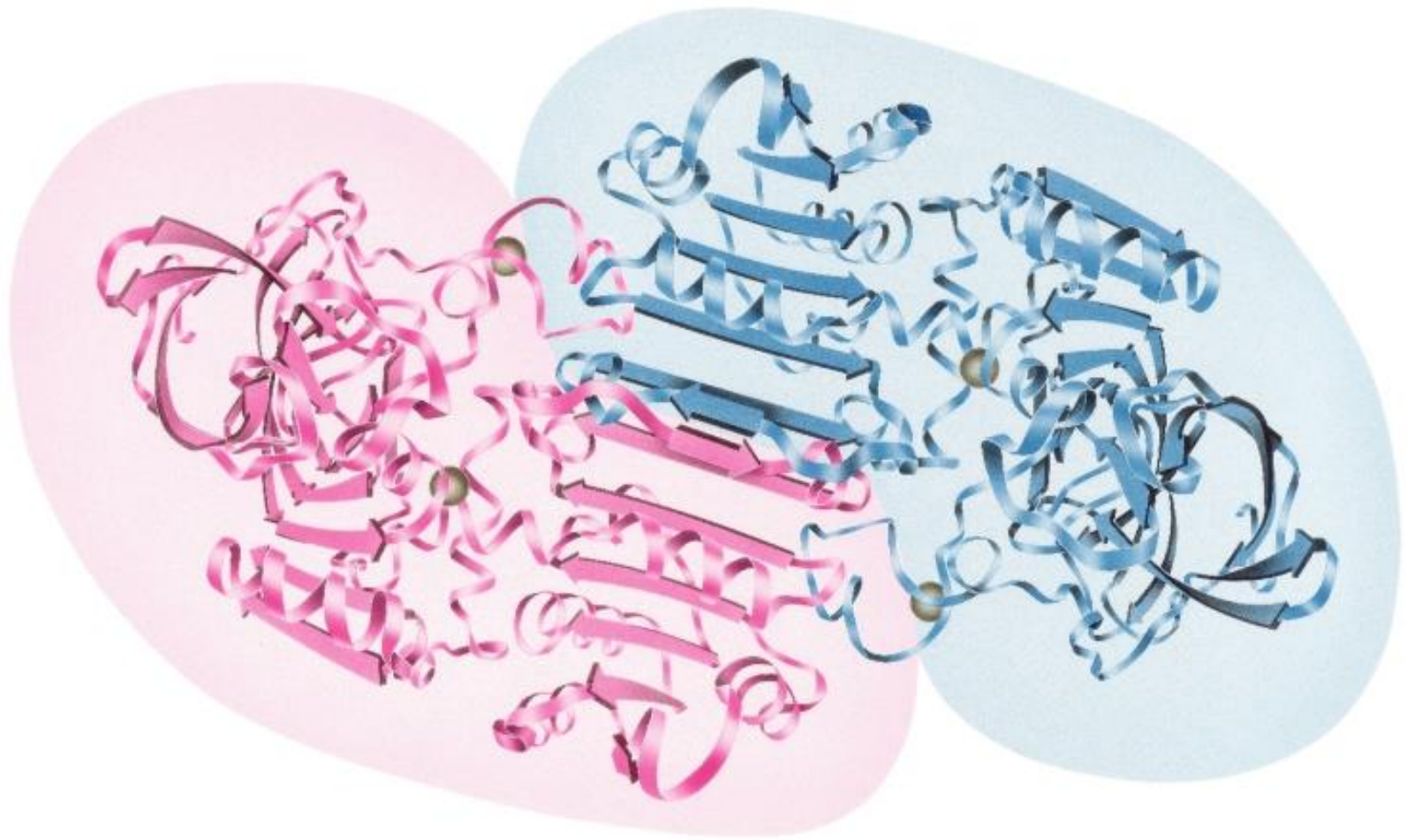


Figura 5.30 La struttura quaternaria dell'alcol deidrogenasi epatica. All'interno di ciascuna subunità si trova un foglietto β a 6 filamenti paralleli. Tra le due subunità, si trova un foglietto antiparallelo a due filamenti. (*Jane Richardson*)

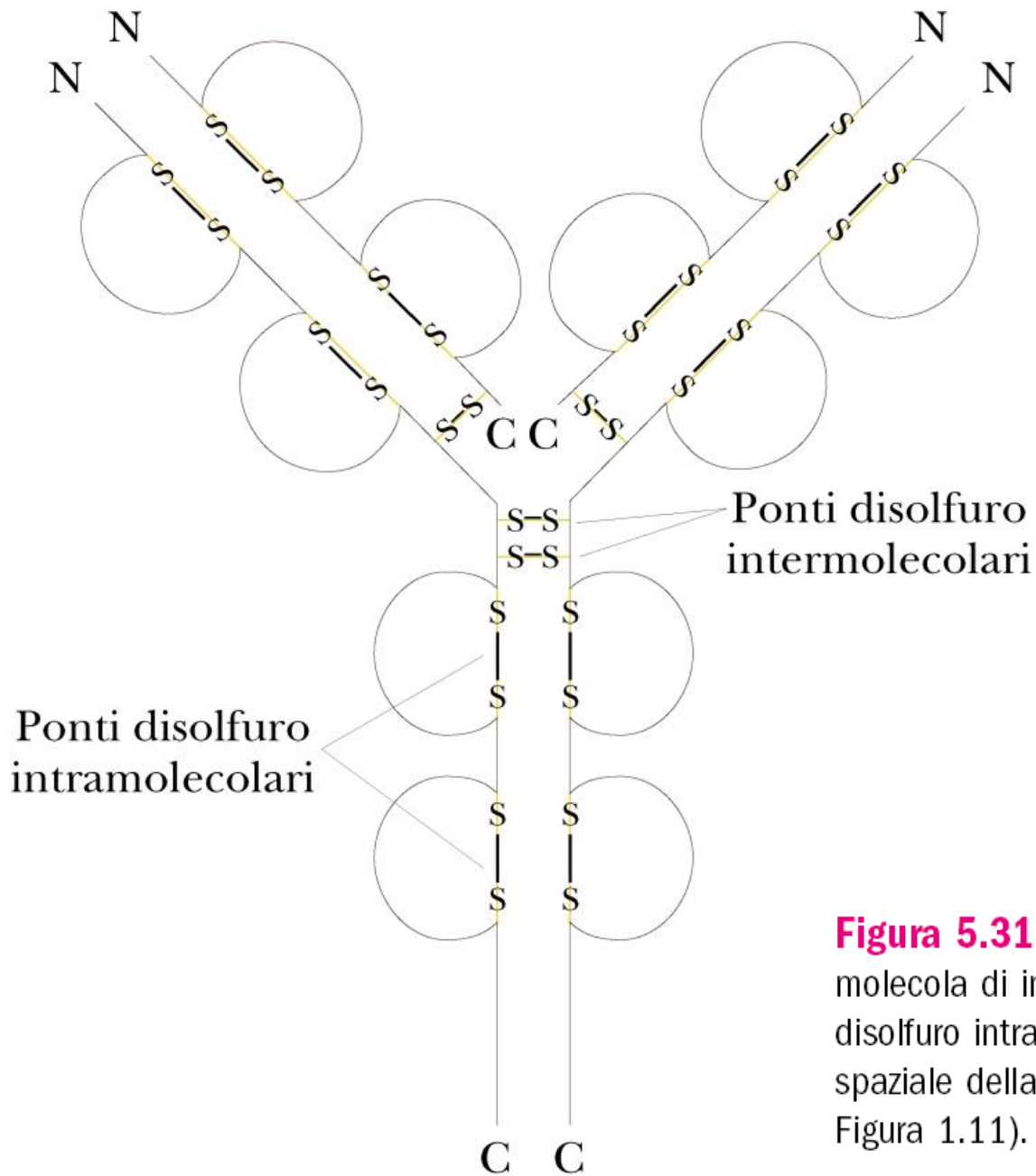
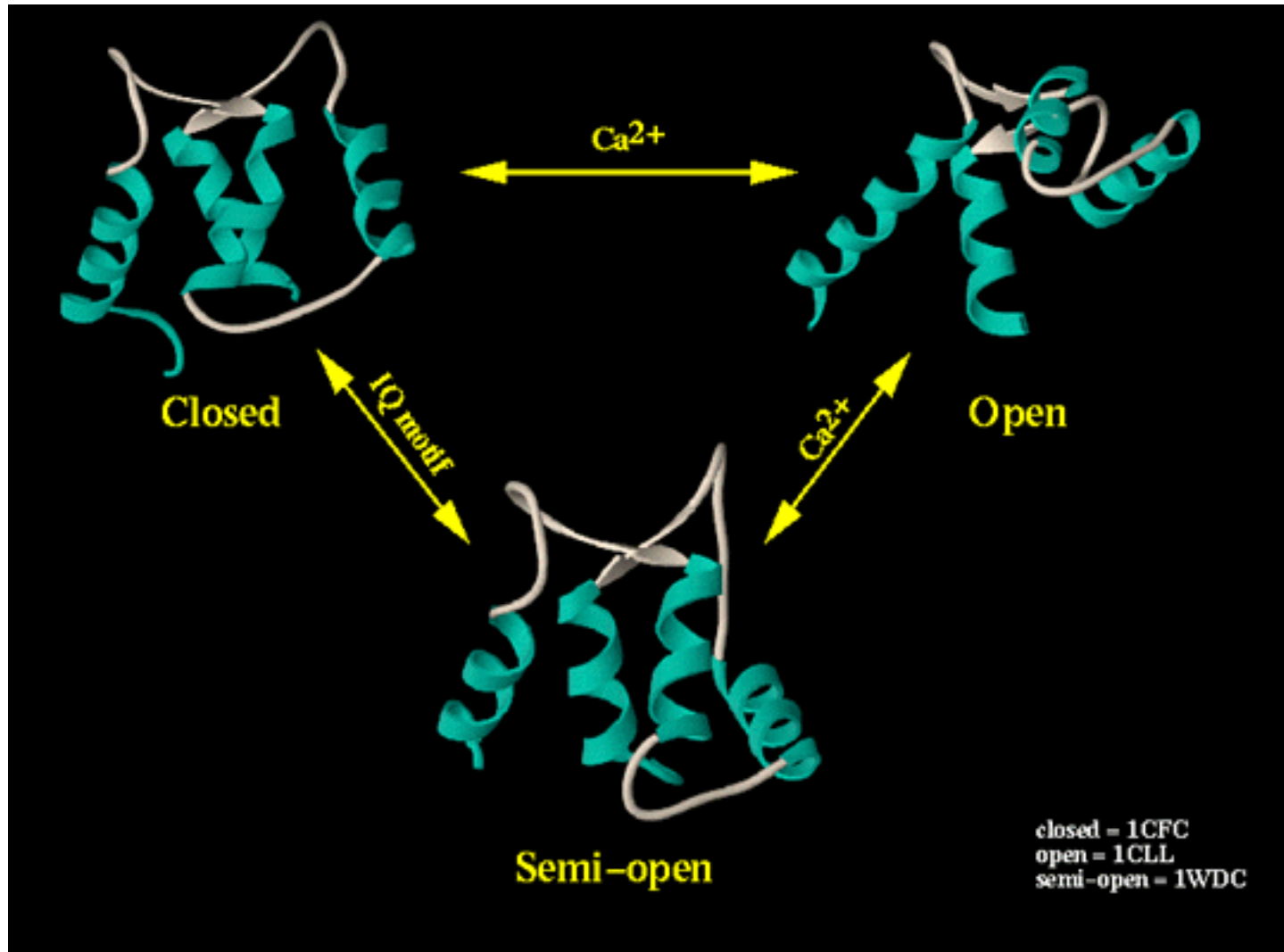
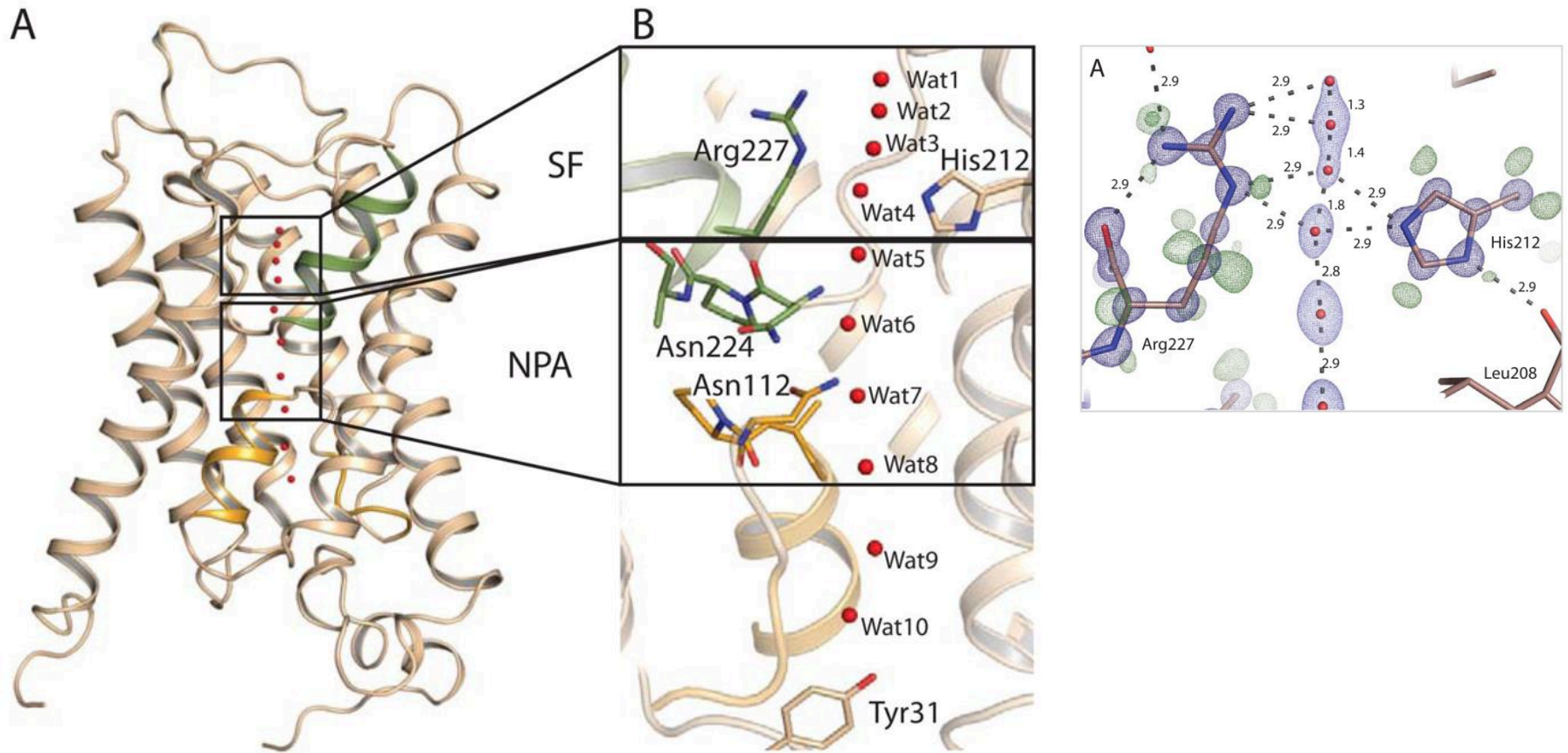


Figura 5.31 Uno schema semplificato di una molecola di immunoglobulina che mostra i ponti disolfuro intra- e intermolecolari. (Un modello spaziale della stessa molecola è riportato in Figura 1.11).

Una proteina può esplorare diverse conformazioni, con diverse caratteristiche; questo tipo di variazioni rispondono alle condizioni in cui si trova ed hanno un significato funzionale.





Fold of Aqy1 (Acquaporin di lievito). A, The six transmembrane helices and the pseudo seventh transmembrane helix formed by loops B (orange) and E (green). B, Water molecule positions within the channel (red spheres). The dual NPA aquaporin signature motif (lower box) and the SF (upper box) are highlighted.

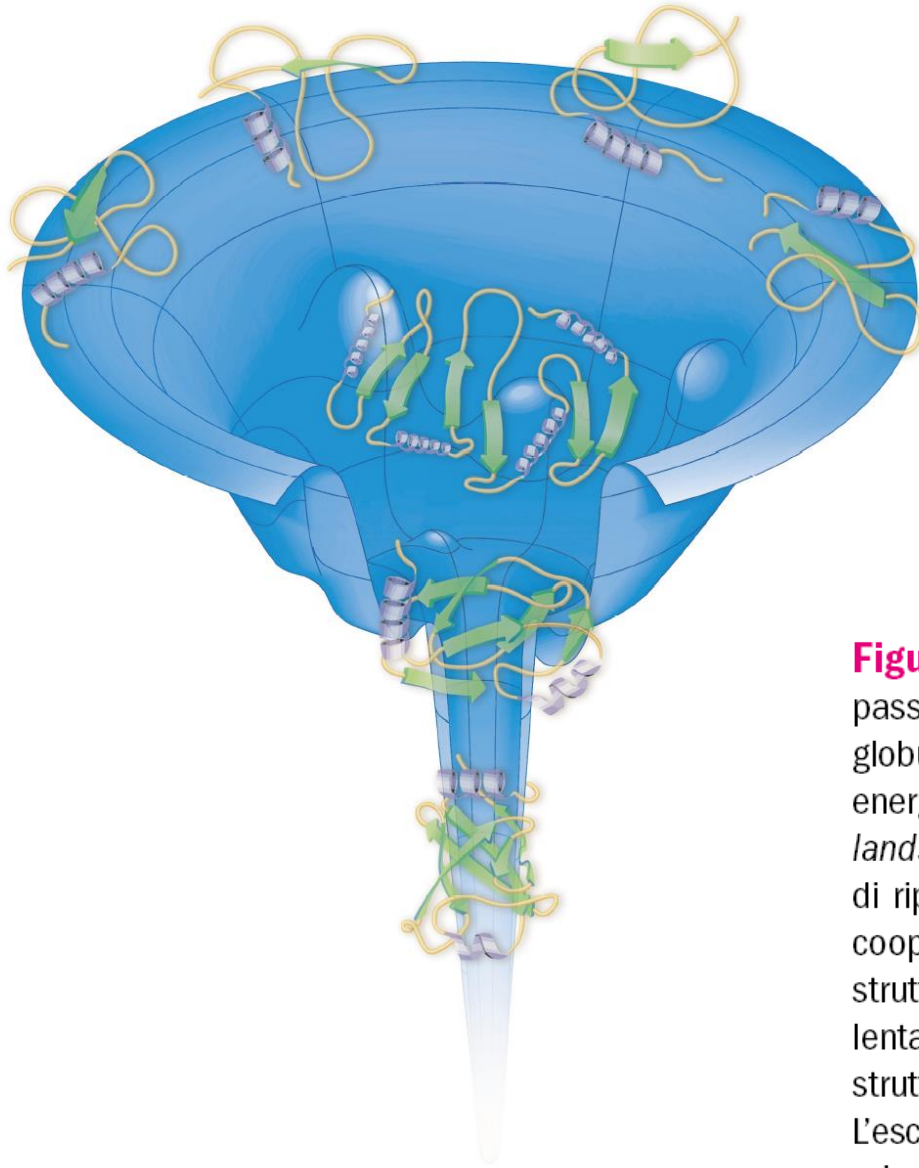


Figura 5.29 Un modello che descrive i diversi passaggi implicati nel ripiegamento delle proteine globulari. L'imbuto rappresenta la superficie di energia libera o "profilo energetico" (*energy landscape*) del processo di ripiegamento. Il processo di ripiegamento delle proteine è altamente cooperativo. La formazione rapida e reversibile di strutture secondarie locali è seguita da una fase più lenta, in cui la formazione di intermedi parzialmente strutturati conduce alla struttura terziaria finale. L'esclusione massiccia di acqua avviene durante le prime fasi del ripiegamento.