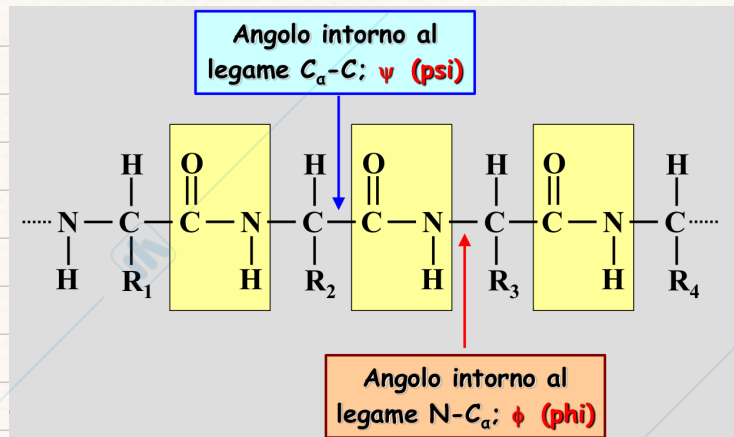
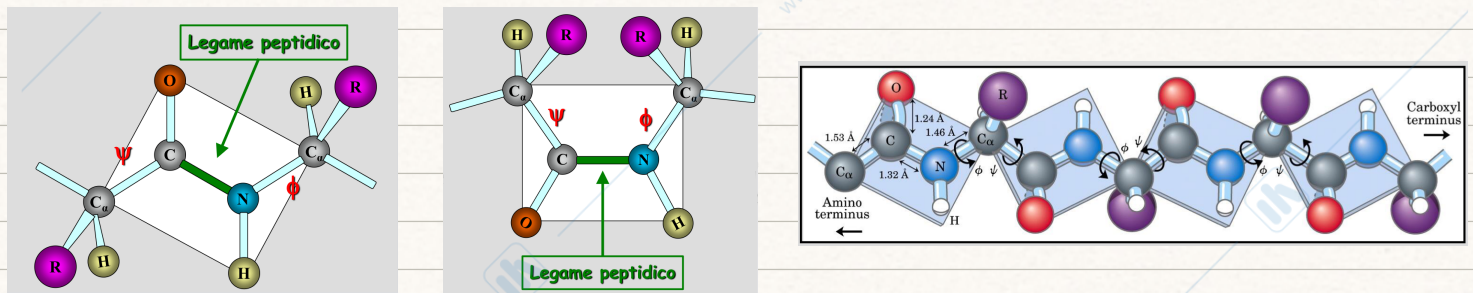


## LA STRUTTURA DELLE PROTEINE

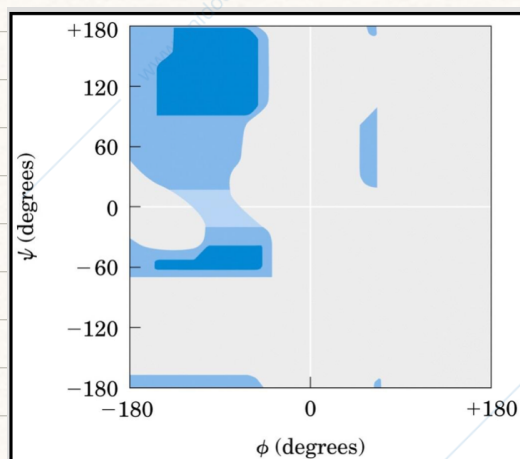
La rotazione intorno al legame peptidico è impedita perchè è un legame intermedio tra un legame singolo e un legame doppio, è possibile però la rotazione tra il legame C-C che è stato chiamato  $\Psi$  (psi) e il legame C-N che è stato chiamato  $\Phi$  (phi).



Possono esistere due conformazioni del legame peptidico in base a come si trovano una rispetto all'altra le catene R, possono essere in **trans** o in **cis**, è favorita la conformazione trans che si osserva nella maggior parte dei casi.



I primi scienziati ricercatori cercarono di fare dei calcoli termodinamici per cercare di prevedere quale fosse la configurazione spaziale più stabile per riuscire poi a prevedere la struttura tridimensionale della proteina. Il primo grosso contributo fu dato da Ramachandran che solamente facendo dei calcoli riuscì ad individuare quali angoli assumevano maggiormente  $\Psi$  e  $\Phi$  all'interno di un peptide e quali angoli non potevano mai essere assunti.



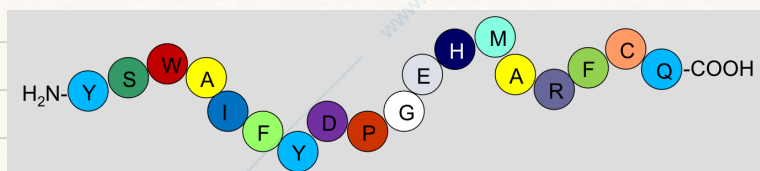
- Configurazioni permesse
- Configurazioni permesse ma al limite estremo della stabilità
- Configurazioni permesse se variano gli angoli di legame

Solamente molti anni dopo quando grazie alle mappe di diffrazione cristallografiche si riuscì a osservare la struttura delle proteine si ebbe la certezza che quello previsto da Ramachandran era corretto al quale diedero il premio nobel.

Per parlare di una proteina si identificano quattro livelli di organizzazione strutturale:

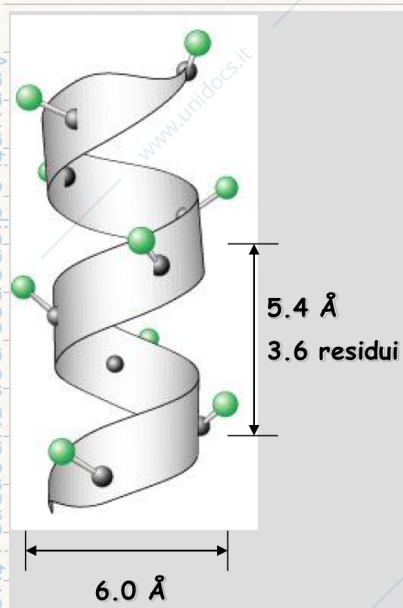
- 1° livello: **struttura primaria**
- 2° livello: **struttura secondaria**
- 3° livello: **struttura terziaria**
- 4° livello: **struttura quaternaria**

La **struttura primaria** di una proteina consiste nella sequenza di amminoacidi che compongono la proteina partendo dall'N terminale fino ad arrivare al carbossile terminale.



La **struttura secondaria** consiste nella disposizione spaziale dei residui amminoacidi che sono adiacenti nella struttura primaria, sono strutture che si ripresentano in alcune zone in maniera più o meno costante.

Osservando le mappe di diffrazione di proteine diverse si notarono degli elementi in comune che si ripresentavano in tutte le proteine. L'unico modo per poter ottenere una buona mappa di diffrazione è di avere un cristallo di una proteina pura, un esempio di proteina già pura è la cheratina che si trova nei capelli infatti fu la prima proteina di cui è stata analizzata la struttura dagli scienziati.

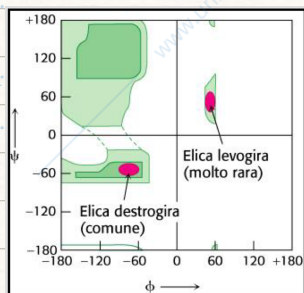


Osservarono che la proteina era formata interamente da un'unica struttura elicoidale che venne definita ad **α elica**. In questa struttura le catene laterali di ogni amminoacido sono disposte verso l'esterno.

Alcuni parametri:

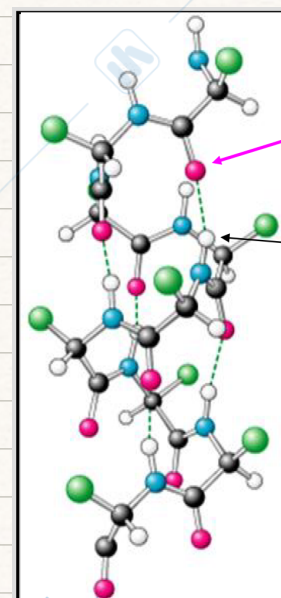
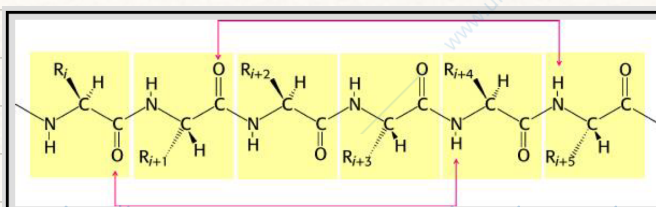
- ci sono 3.6 residui per ogni giro, esistono anche α eliche con 3.2 residui per ogni giro.
- la lunghezza del passo dell'elica è di 5.4 Å
- il diametro misura 6.0 Å
- la distanza tra due carboni successivi è di 1.5 Å

Andando avanti con le ricerche gli scienziati osservarono che si possono formare strutture ad α elica sia con amminoacidi L che con amminoacidi D formando rispettivamente α eliche destrorse e sinistrorse, sono entrambe strutture termodinamicamente stabili dato che possono essere isolate e cristallizzate.



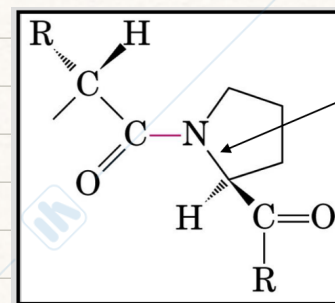
A questo punto è stato possibile misurare quanto misuravano gli angoli  $\psi$  e  $\phi$  all'interno di queste strutture e quello che si scoprì fu che le previsioni di Ramachandran furono corrette.

La **stabilità** della struttura ad **α elica** è data dalla presenza di numerosi legami a H intramolecolari che si formano tra un carbonile di un amminoacido con l'H legato all'N di 3,4 residui precedenti, nella struttura si trovano uno sopra l'altro ad una distanza tale che è possibile la formazione di un legame a H. I singoli legami a H sono molto deboli ma l'unione di tutti rende la struttura molto stabile.

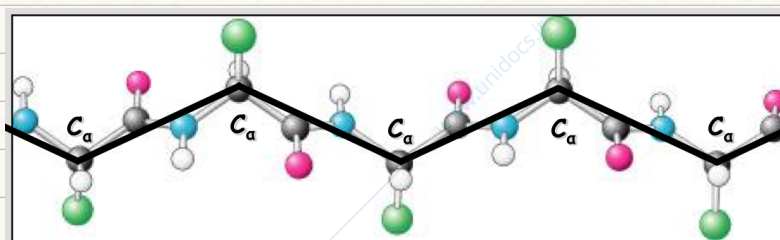


Non tutte le sequenze di amminoacidi formano una struttura ad alfa elica, ci sono dei limiti che determinano la scarsa stabilità di questa struttura come ad esempio se ci sono amminoacidi carichi negativamente o positivamente che sono vicini che creano eccessiva repulsione, oppure se ci sono amminoacidi con dimensioni molto grandi che portano ingombro sterico, oppure se nella catena sono presenti la glicina e la prolina.

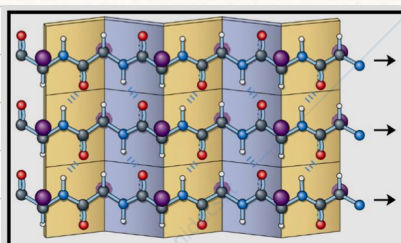
La **glicina** è l'amminoacido più semplice, ha come residuo un H che rende l'amminoacido libero di ruotare diminuendo la stabilità della struttura ad alfa elica, la **prolina** invece ha l'N-H bloccato e quindi non può formare legami a H, basta un solo legame a H mancante per rendere tutta la struttura instabile. L'instabilità quindi può dipendere sia dal tipo di residuo che dalla sequenza dei residui.



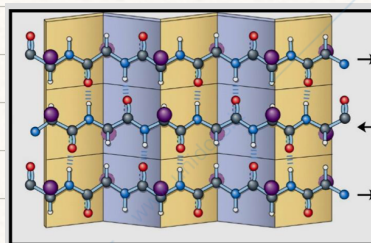
Si osserva anche un'altra tipologia di struttura che consiste formalmente nella struttura ad  $\alpha$  elica quasi completamente distesa con due residui per giro, prende il nome di struttura a  **$\beta$  foglietto**.



La **stabilità** della struttura a  $\beta$  foglietto deriva dai legami a H che si formano tra catene polipeptidiche vicine, si formano legami ad H **intercatena**. Ci possono essere due configurazioni a seconda che le catene vadano tutte nella stessa direzione, configurazione parallela, oppure che le catene vadano in direzioni alterne, configurazione antiparallela.

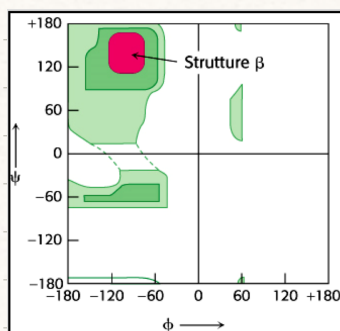


Configurazione parallela



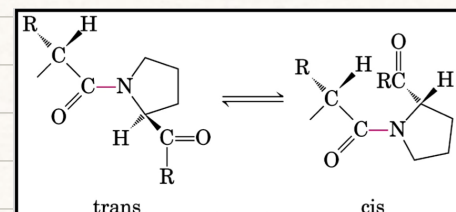
Configurazione antiparallela

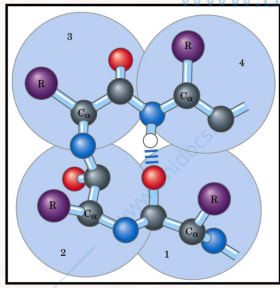
In entrambi i casi si forma il legame a idrogeno tra l'N-H e il carbonile, c'è una differenza di lunghezza di legame tra le due configurazioni, nella configurazione parallela il legame a H ha lunghezza maggiore perchè le molecole sono sfalsate, questo fa sì che la forza di legame sia leggermente inferiore.



Analizzando le proteine che presentano strutture a  $\beta$  foglietto e misurando gli angoli di  $\psi$  e  $\phi$  è stato possibile osservare nuovamente che ricadevano nella zona di stabilità prevista da Ramachandran.

La **prolina** può oscillare tra una configurazione trans e una configurazione cis, può determinare dei grossi cambiamenti strutturali all'interno della proteina, la configurazione trans permette alla catena di essere rettilinea, mentre la configurazione cis forma un angolo.

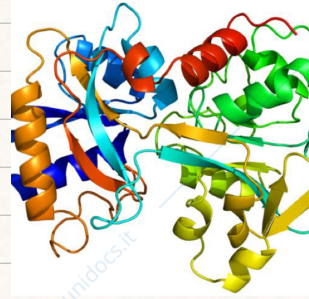
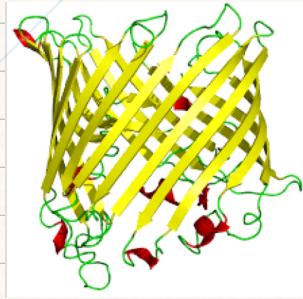
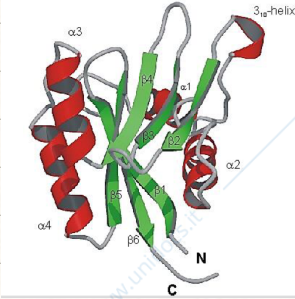




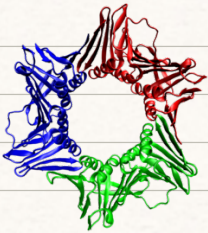
La prolina è particolarmente abbondante nelle zone dove si individuano i  $\beta$  turns ovvero dei ripiegamenti dove la catena inverte la direzione.

Non tutte le parti della proteina presentano un'organizzazione di tipo  $\alpha$  elica o  $\beta$  foglietto, la struttura secondaria riguarda solamente le parti che si organizzano.

La **struttura terziaria** delle proteine consiste nell'organizzazione tridimensionale di una proteina, comprende sia le parti organizzate in  $\alpha$  elica e  $\beta$  foglietto, sia le parti non organizzate. Alcuni esempi di strutture terziarie di alcune proteine:



La **struttura quaternaria** di una proteina è quella che deriva dall'associazione di due o più catene polipeptidiche unite tra loro da legami deboli, non tutte le proteine presentano una struttura quaternaria.



Un esempio di proteina che ha una struttura quaternaria è la DNA polimerasi che è un trimero ovvero è formata da 3 catene polipeptidiche unite tra di loro da legami deboli.

In natura si identificano due classi di proteine ovvero le proteine **fibrose** e le proteine **globulari**.

#### Proteine fibrose

- Costituite da un solo tipo di struttura secondaria
- Insolubili in acqua (numerosi residui idrofobici)
- Associano in complessi sopramolecolari
- **Formano strutture di varia resistenza e flessibilità**

#### Proteine globulari

- Contengono più tipi di struttura secondaria
- Solubili in acqua
- **Enzimi e proteine regolatrici**