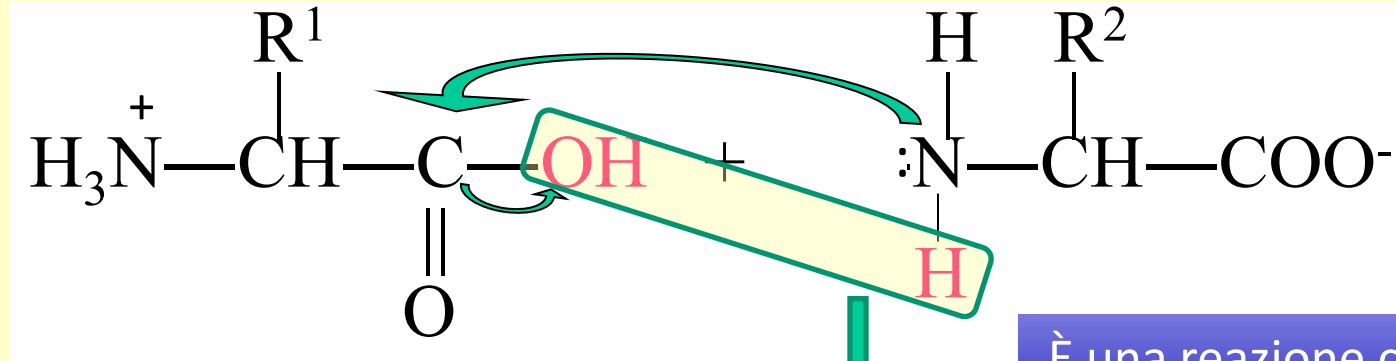
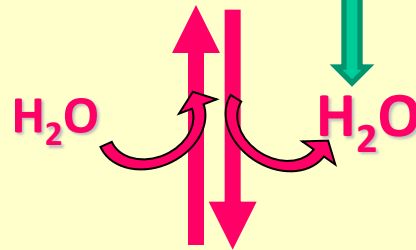


IL LEGAME PEPTIDICO (è un legame carboammidico)

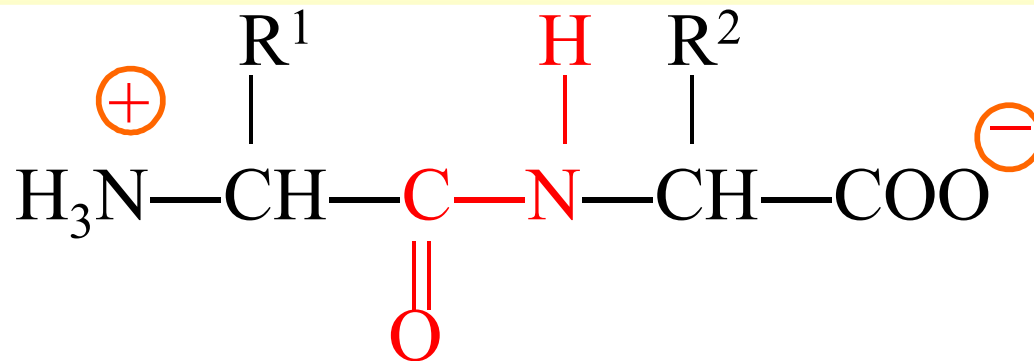
Condensazione fra il gruppo
 α -Carbossilico di un amminoacido e il
 α -Amminico di un altro amminoacido



È una reazione che avviene
in più tappe durante la
sintesi proteica.



Estremità
N-terminale



Estremità
C-terminale

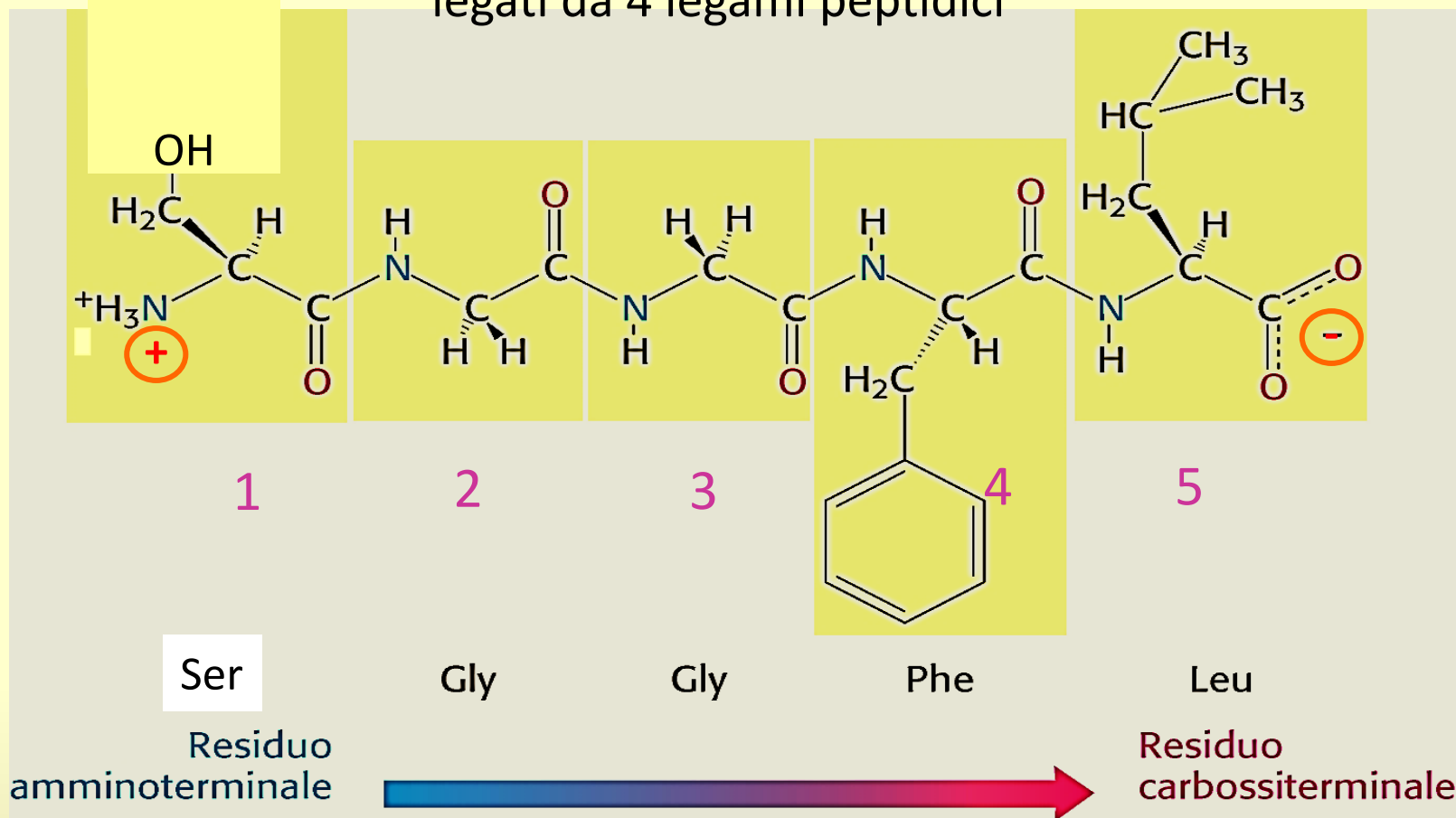
I gruppi α -amminico e α -carbossilico coinvolti nel legame peptidico non sono carichi

La sequenza di amminoacidi lungo una catena polipeptidica si definisce: **STRUTTURA PRIMARIA**

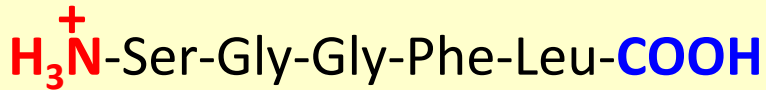
- **PEPTIDE** (peso molecolare < 10000 Da, ca 100 amminoacidi): costituito da una catena di residui amminoacidici legati tra loro da legami peptidici.
- **PROTEINA** (peso molecolare > 10000 Da, più di 100 amminoacidi): **CATENA POLIPEPTIDICA**

A seconda della composizione amminoacidica, peptidi e proteine presentano differenti proprietà chimico-fisiche, possono essere più idrofobe o più idrofile, possono avere un diverso punto isoelettrico, possono avere una diversa struttura tridimensionale.

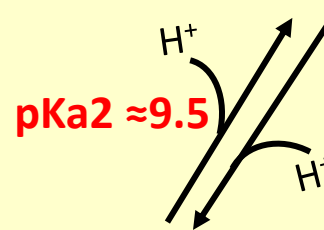
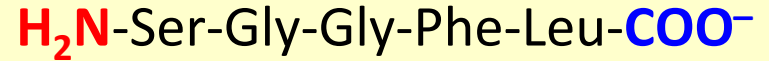
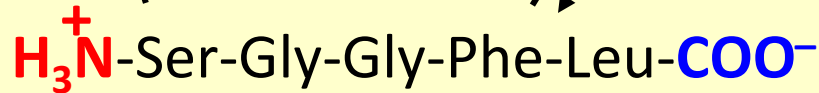
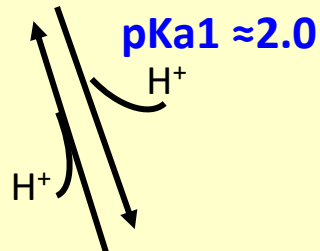
PENTAPEPTIDE: 5 residui amminoacidici
legati da 4 legami peptidici



Come sarà ionizzato il peptide a pH 7.0?
IN QUALE INTERVALLO DI pH CADE IL SUO pi?



A pH < al pKa1 (pKa del C-terminale) prevale la forma completamente protonata del peptide
Carica +1



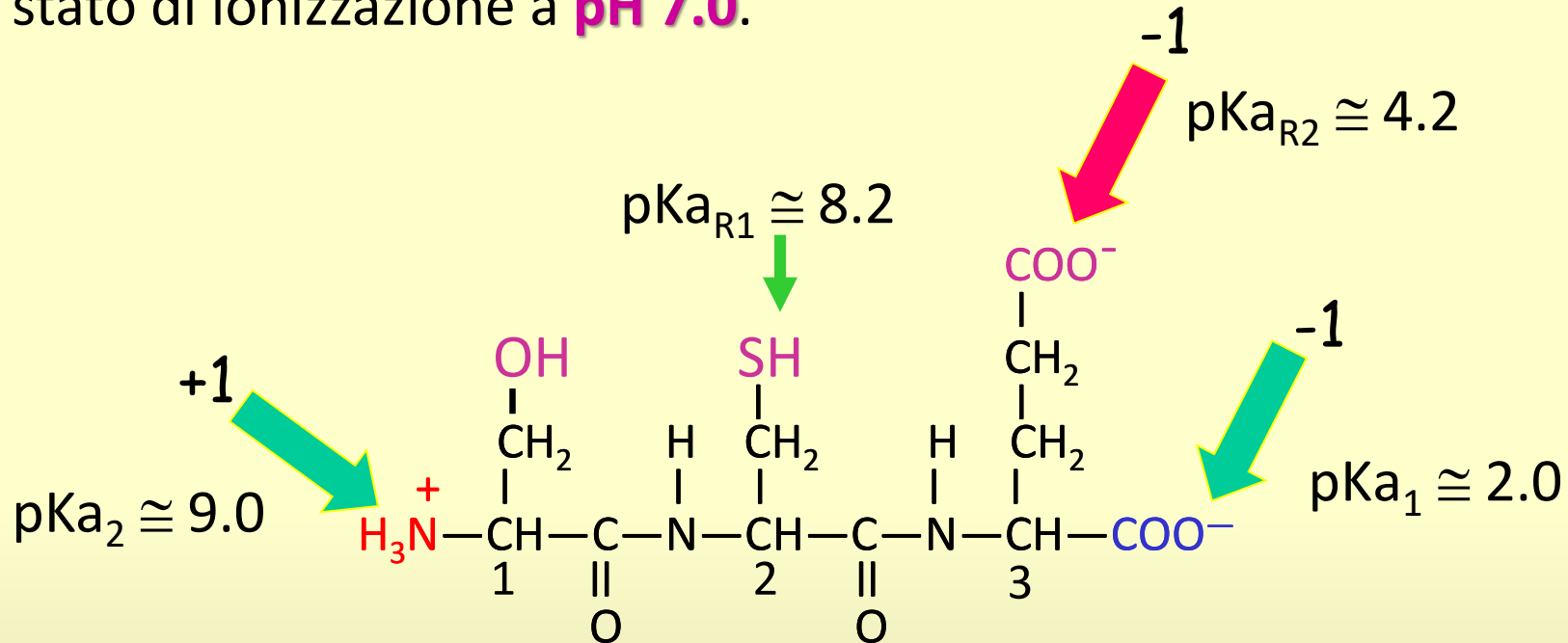
A pH > al pKa2 (pKa dell'N-terminale) prevale la forma completamente deprotonata
Carica -1

Il pi avrà un valore medio fra quello dei due pKa (\approx 5.8).

A pH \sim 7.0 prevale la forma con carica 0 (zwitterione).
pH 7.0 è < pKa2 (\approx 9.5), quindi a pH 7.0 è più abbondante la forma zwitterionica rispetto alla forma anionica.

Le proprietà ioniche di un peptide dipendono dallo stato di ionizzazione delle catene laterali dei suoi residui amminoacidici ad un dato pH.

Es.: scrivere la struttura del tripeptide Ser-Cys-Glu, indicando il suo stato di ionizzazione a **pH 7.0**.



In soluzione a pH 7.0: carica netta del peptide

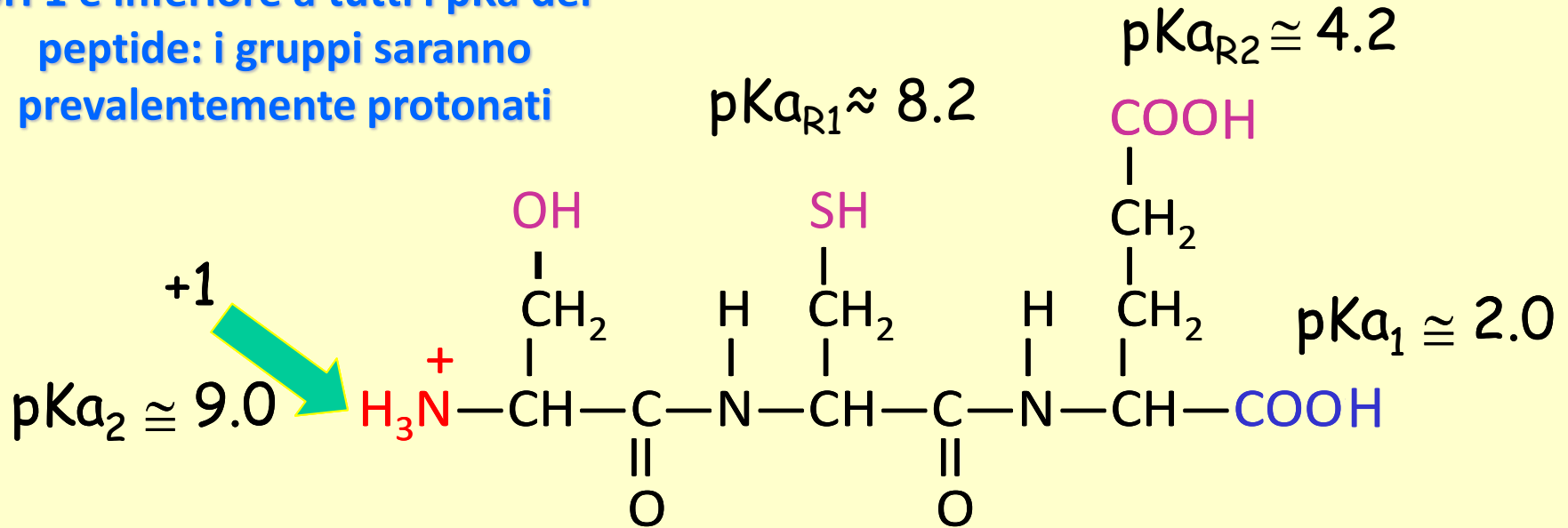
-1

Significa che il peptide avrà un punto isoelettrico acido

Carica netta del peptide in soluzione a pH 1.0?

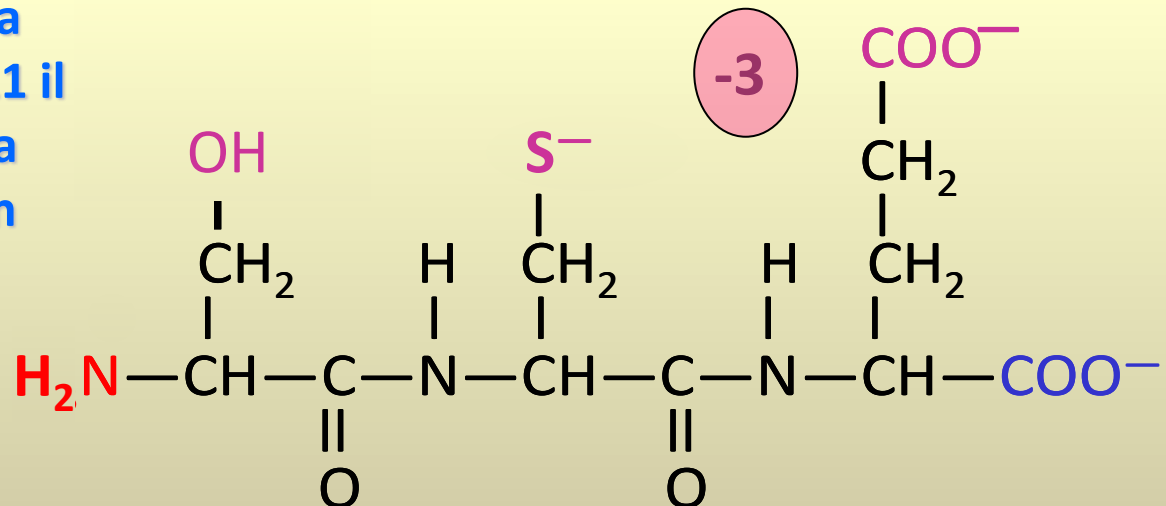
+1

pH 1 è inferiore a tutti i pKa del peptide: i gruppi saranno prevalentemente protonati

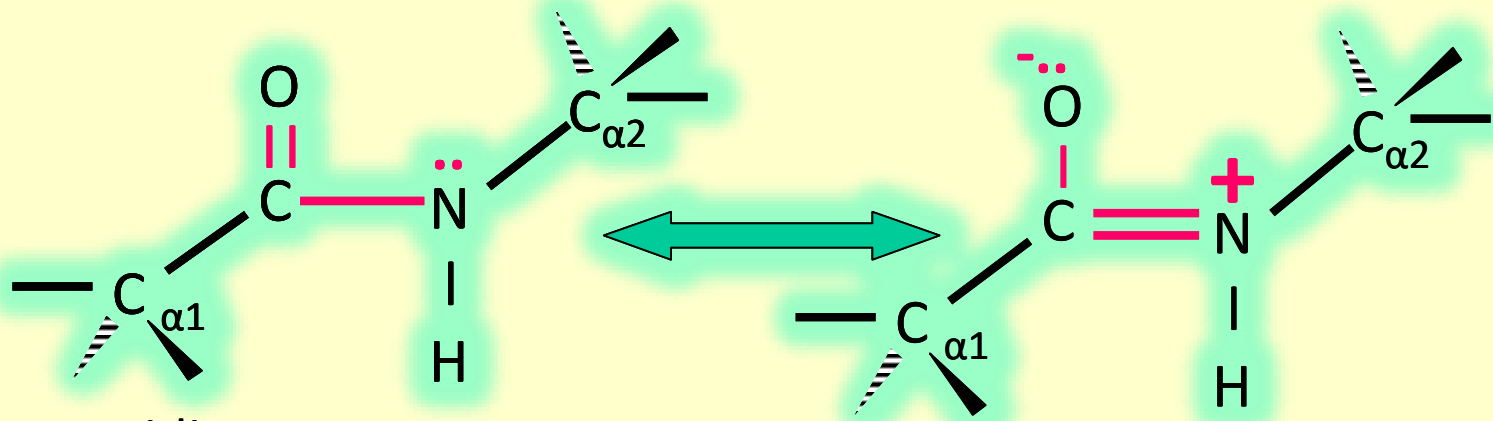


A quale valore di pH troviamo il peptide in questo stato di ionizzazione?

A pH > 9 prevale questa forma ionica. Se il pH = 11 il 99% del peptide è nella forma deprotonata con carica netta -3



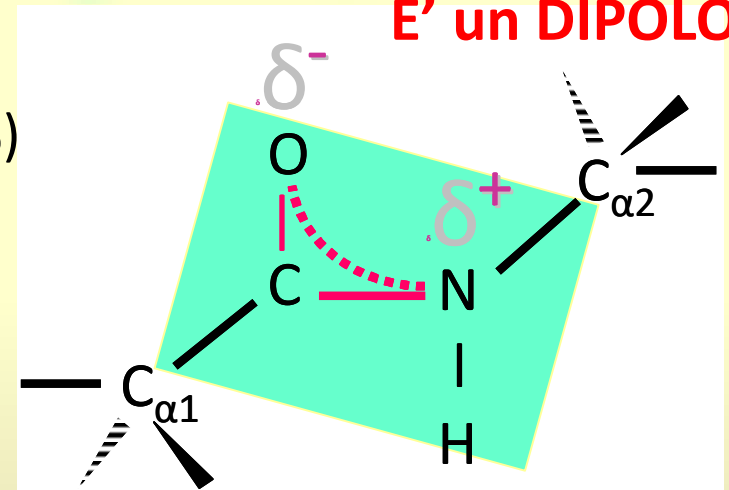
CHIMICA DEL LEGAME PEPTIDICO



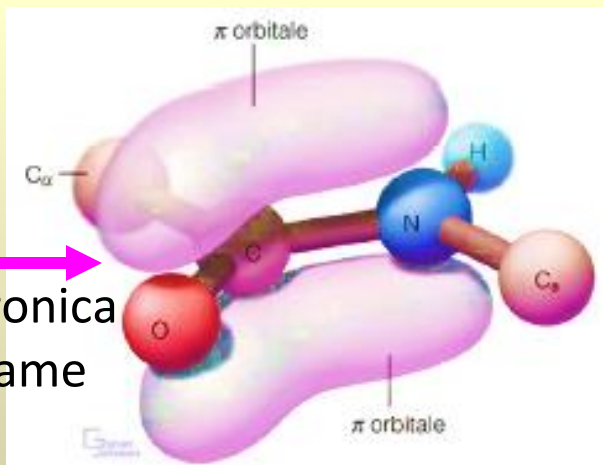
Il legame peptidico:

- > è un ibrido di risonanza
- > ha parziale carattere di doppio legame (40%)
- > è impedita la libera rotazione

E' un DIPOLO



Densità elettronica
intorno al legame
peptidico

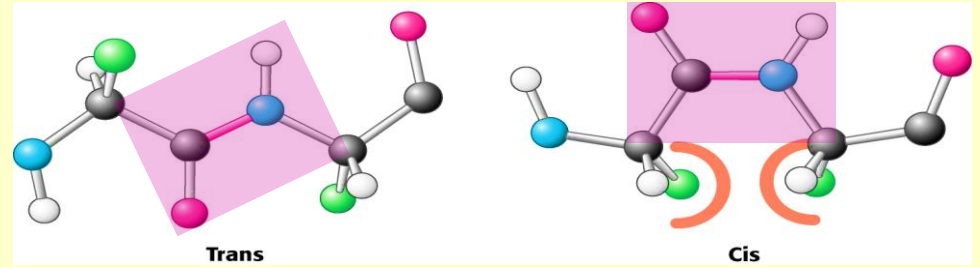


Il gruppo peptidico è polare
giace su un piano chiamato
“PIANO AMMIDICO”

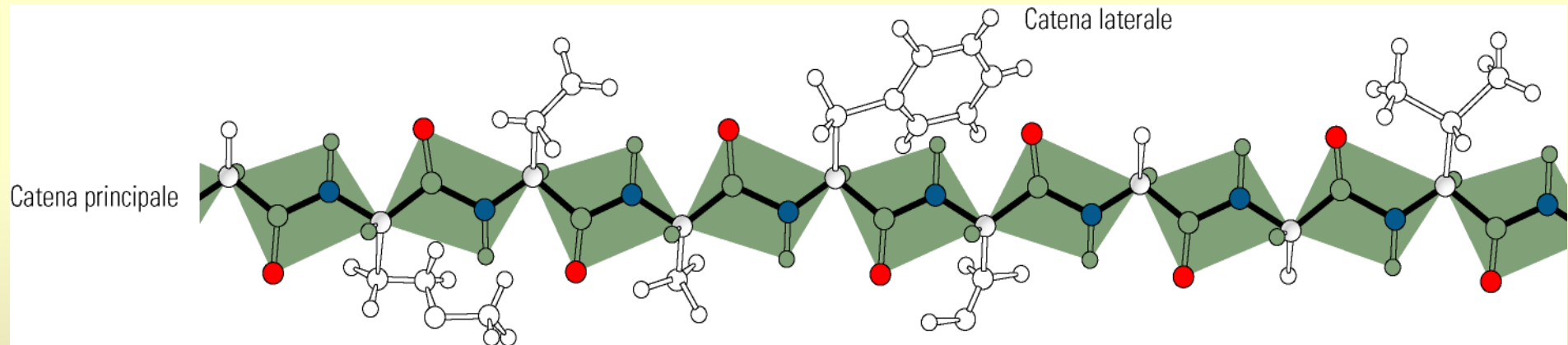
LA CONFIGURAZIONE DEL GRUPPO PEPTIDICO PUO' ESSERE *TRANS* O *CIS*

Le due configurazioni non sono interconvertibili a meno che non intervenga un enzima specifico.

La configurazione trans è più favorita

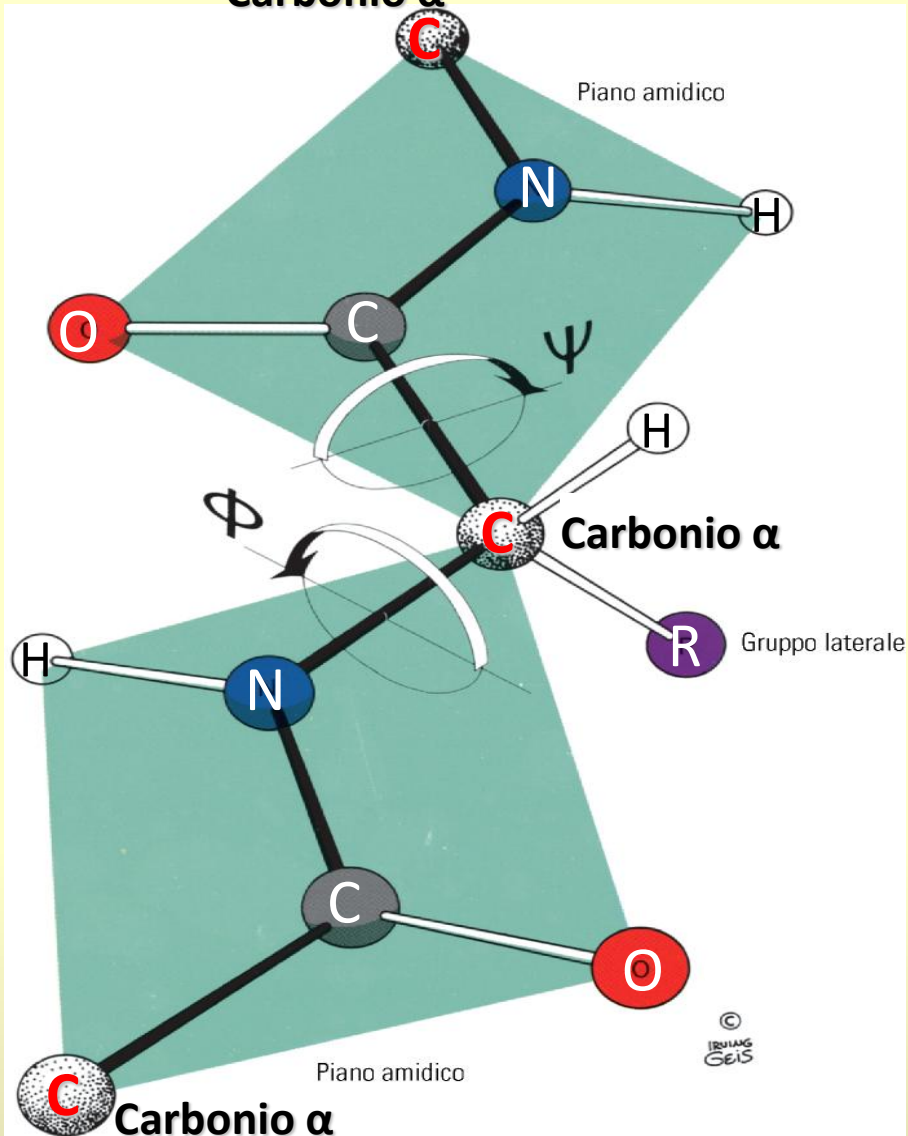


Lo **scheletro polipeptidico** di una proteina è data dal susseguirsi di **gruppi peptidici**, ognuno dei quali giace su un piano ammidico, tenuti insieme ai vertici dagli atomi di **Carbonio α** .



La rotazione è impedita intorno al legame peptidico
È invece possibile la rotazione del legame fra $C\alpha$ e N ammidico e $C\alpha$ e C carbonilico.

Carbonio α



Angoli di torsione: **DIEDRI $\pm 180^\circ$**

Ψ (psi) = Angolo di rotazione
intorno al legame $C_\alpha - C_{\text{carbonilico}}$

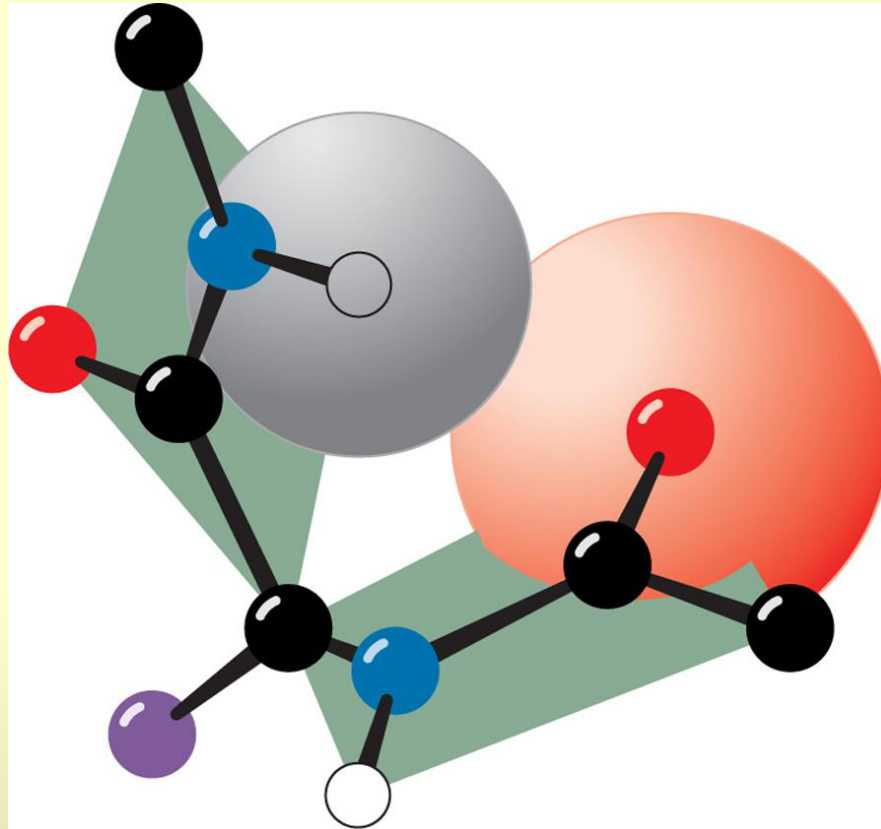
Φ (phi) = Angolo di rotazione
intorno al legame $C_\alpha - N_{\text{amidico}}$

L'ampiezza massima della rotazione
può essere di $\pm 180^\circ$, ma le **rotazioni**
 Ψ e Φ sono limitate da:

- Interferenza sterica fra gli atomi del gruppo peptidico
- Interferenza sterica fra gli atomi delle catene laterali (es.: prolina, triptofano)

La catena polipeptidica può assumere un diverso tipo di avvolgimento che dipende dal grado di rotazione intorno al C-alfa.

Steric Interference of Adjacent Peptide Groups



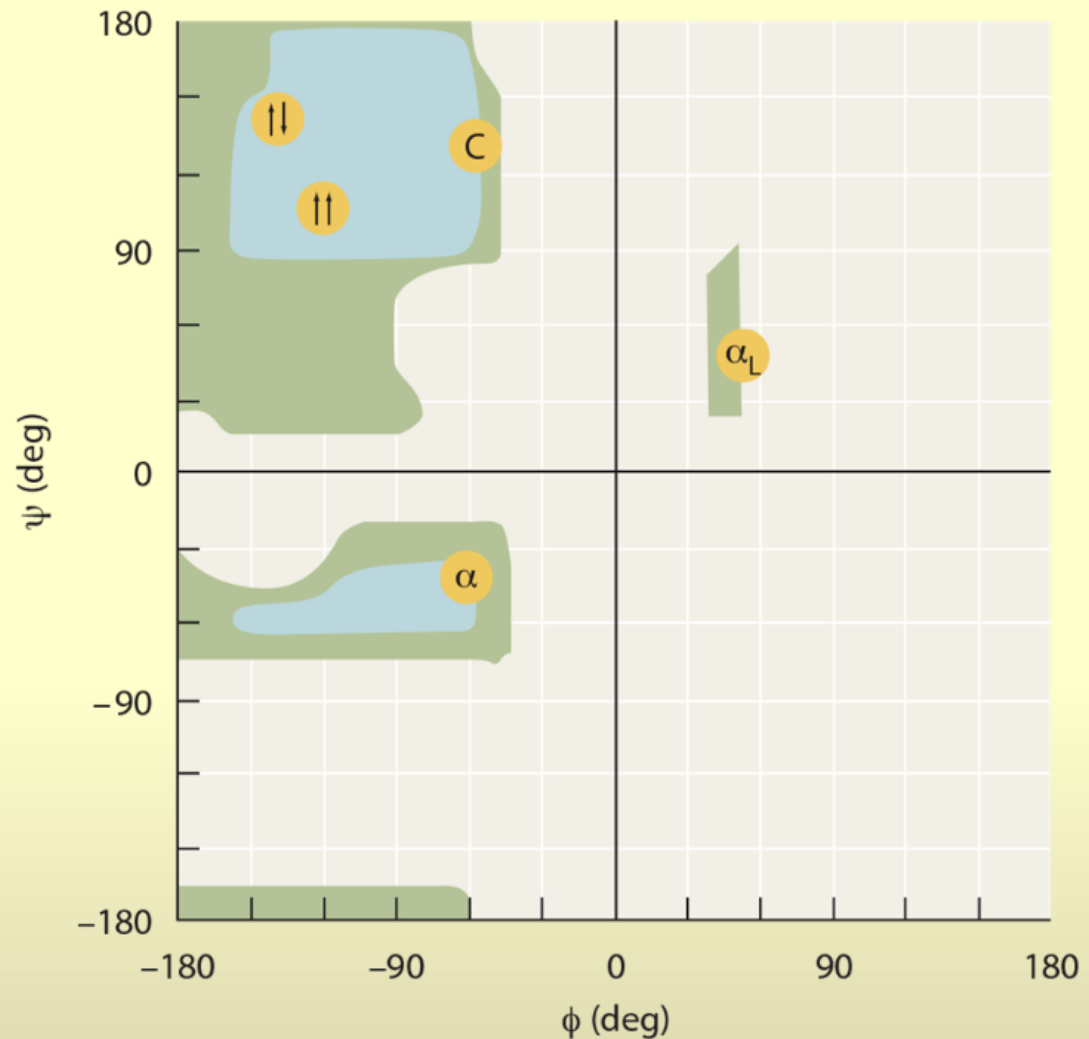
Illustration, Irving Geis. Image from the Irving Geis Collection/Howard Hughes Medical Institute. Rights owned by HHMI. Reproduction by permission only.

Ramachandran Diagram

- "Spazio conformationale permesso" mettendo in grafico cartesiano phi (ϕ) nell'asse X e psi (ψ) nell'asse Y, ed indicando sul grafico i contorni delle zone a bassa energia. Nel grafico, i valori degli angoli vanno da -180° a $+180^\circ$, che comunque corrisponde ad una completa rotazione (equivalente ad una variazione da 0° a 360°)

La PRO vincola phi (ϕ) a valori di -60°

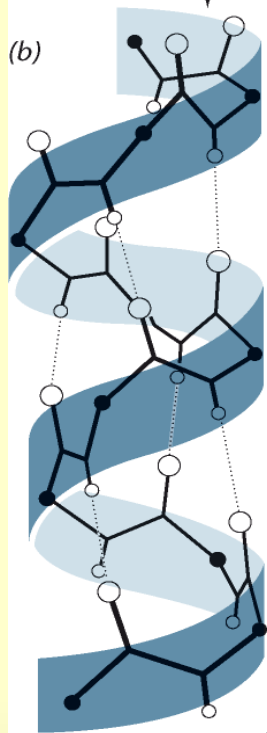
La GLY massimo grado di libert 



Livelli di organizzazione strutturale delle proteine

(a) – Lys – Ala – His – Gly – Lys – Lys – Val – Leu – Gly – Ala –

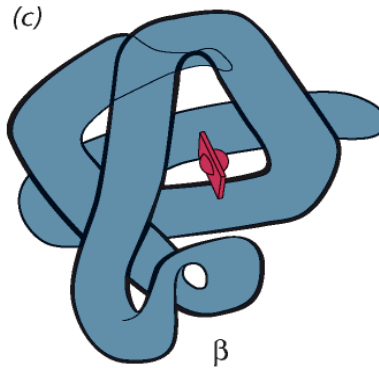
Struttura primaria (sequenza degli amminoacidi di una catena polipeptidica)



Struttura
secondaria
(elica)



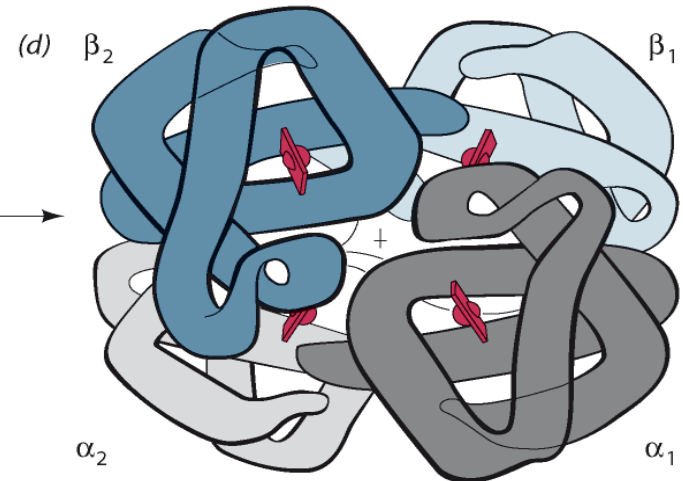
organizzazione
spaziale della catena
polipeptidica in
strutture locali e
ripetitive



Struttura terziaria :
una catena proteica completa
(catena β dell'emoglobina)



ripiegamento della catena
polipeptidica in una
conformazione
tridimensionale compatta
e globulare



Struttura quaternaria:
le quattro catene separate
dell'emoglobina assemblate
in un'unica proteina oligomerica

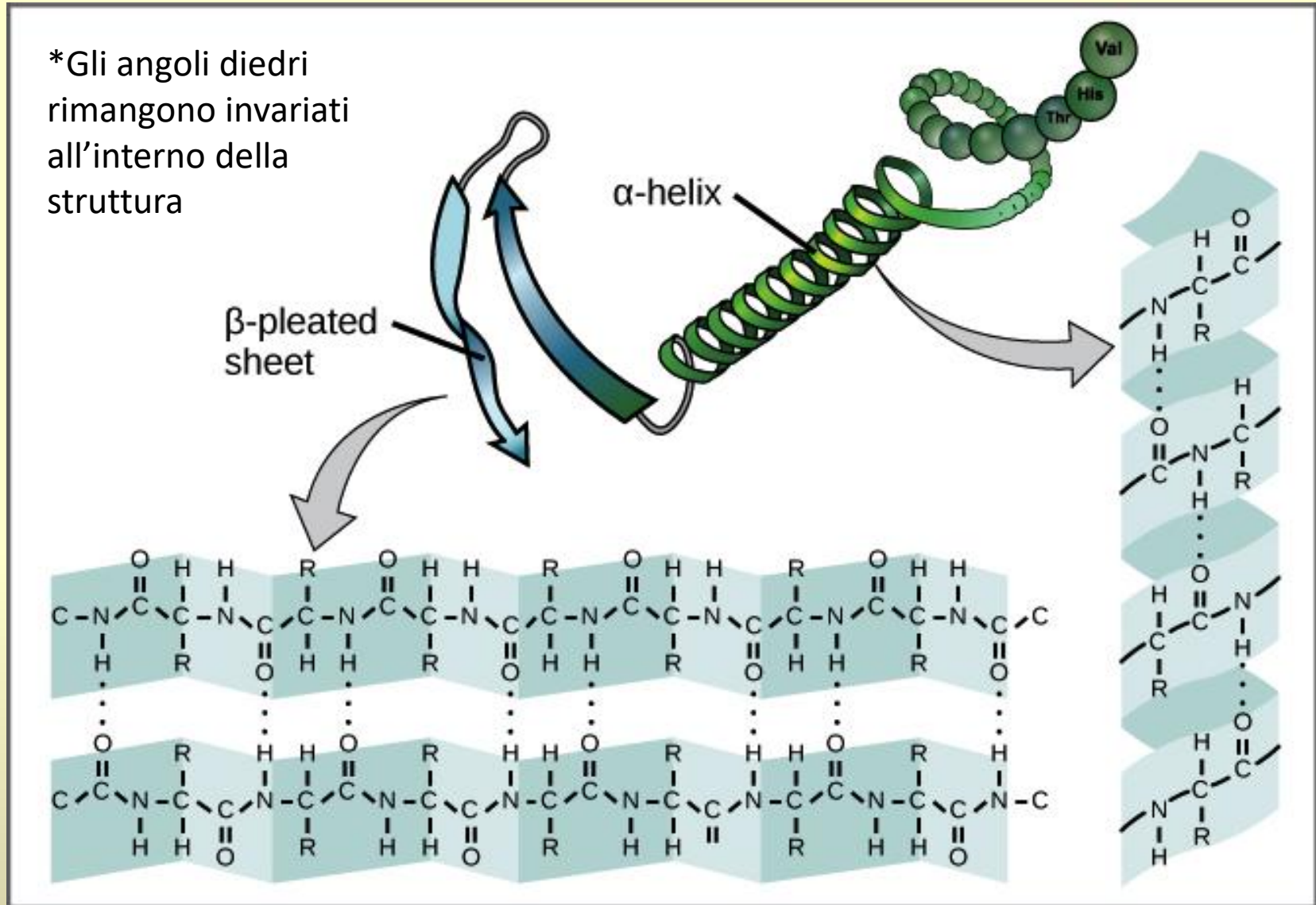


assemblaggio di 2 o +
catene polipeptidiche in
una proteina oligomerica

©
IRVING
GEIS

Strutture secondarie REGOLARI*

Le più comuni: α -eliche e β -foglietti

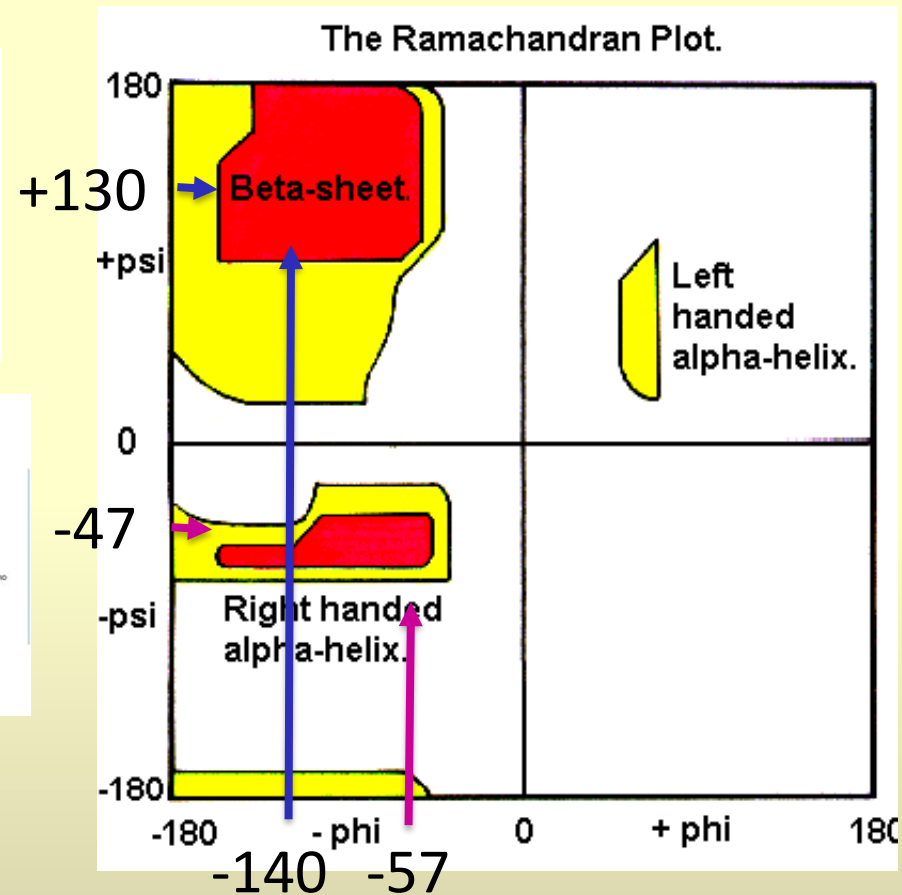
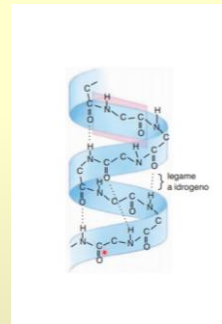
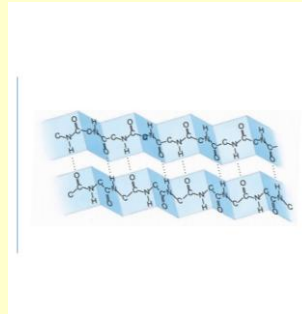


Il Diagramma di Ramachandran:

distribuzione degli angoli diedri degli amminoacidi per una particolare proteina

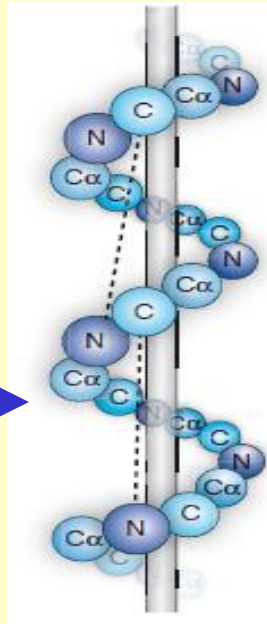
ZONE BIANCHE (non consentite)

- Interferenza sterica fra gli atomi del gruppo peptidico
- Interferenza sterica fra gli atomi delle catene laterali (es.: prolina, triptofano)



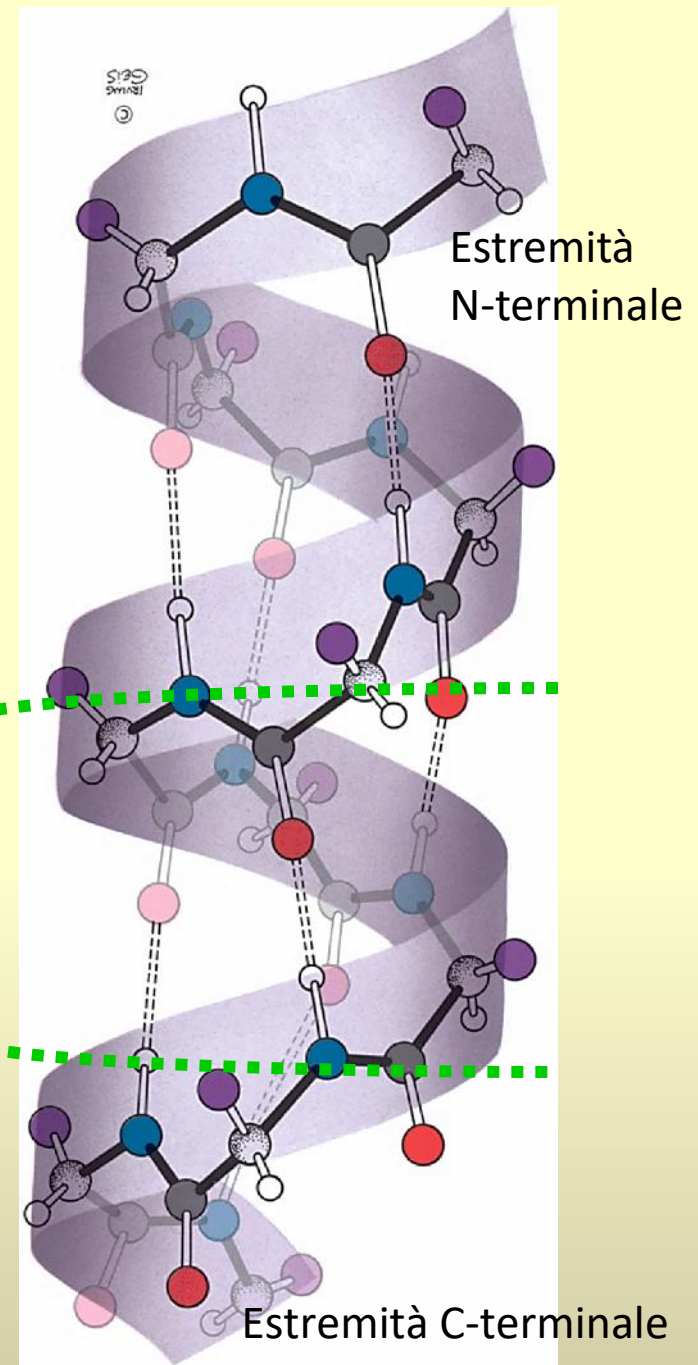
α -ELICA

Una porzione della catena polipeptidica si avvolge, in modo regolare e ripetitivo, intorno ad un asse immaginario



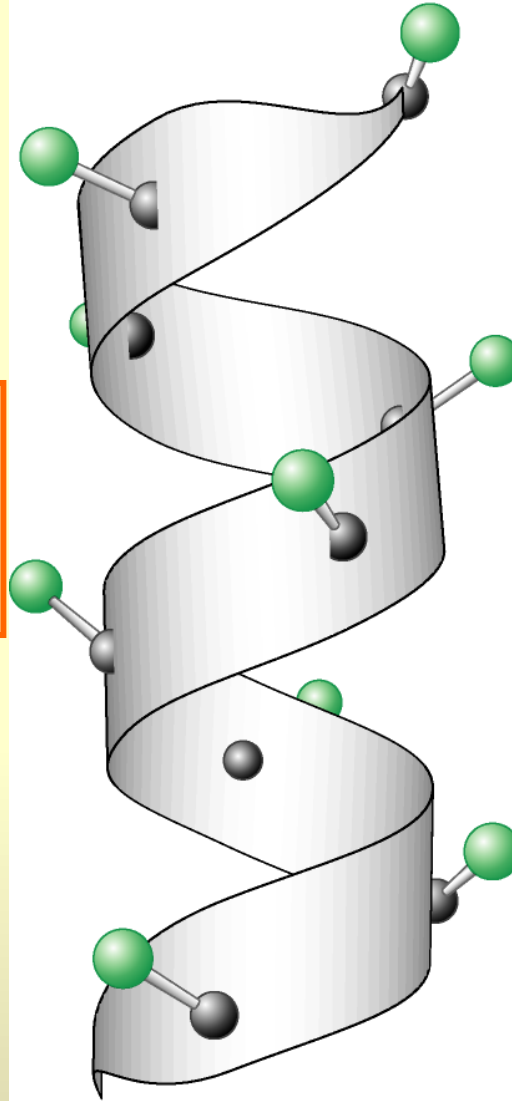
Caratteristiche:

- Solitamente destrorse
- Valori tipici di ϕ e ψ sono -57° e -47° rispettivamente.
- Passo (avanzamento per curva): 0,54 nm
- Per un giro completo dell'elica sono necessari da 3,5 > 3,7 residui amminoacidici (3 unità N-C α -C e 1 N di un 4° residuo)
- Lunghezza: da 5 a 40 residui
- I gruppi C=O sono rivolti tutti verso l'estremità C-terminale e i gruppi N-H verso l'estremità N-terminale dell'elica.

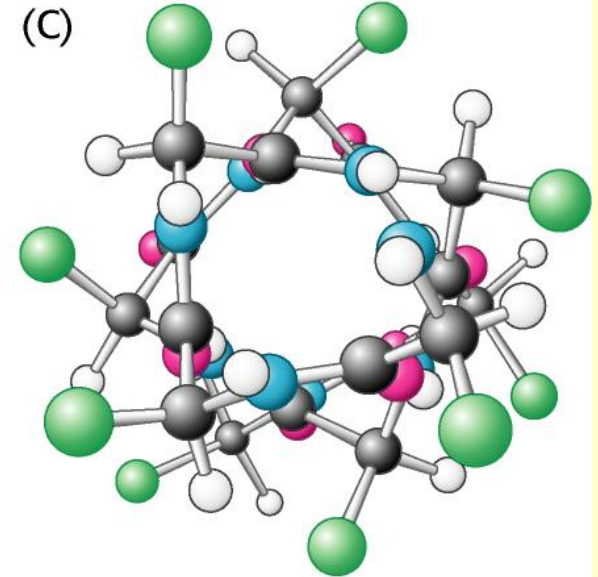


Catene laterali
all'esterno del cilindro
dell'elica

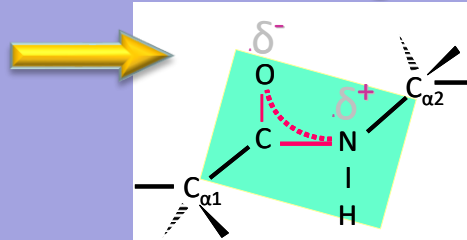
(A)



(C)

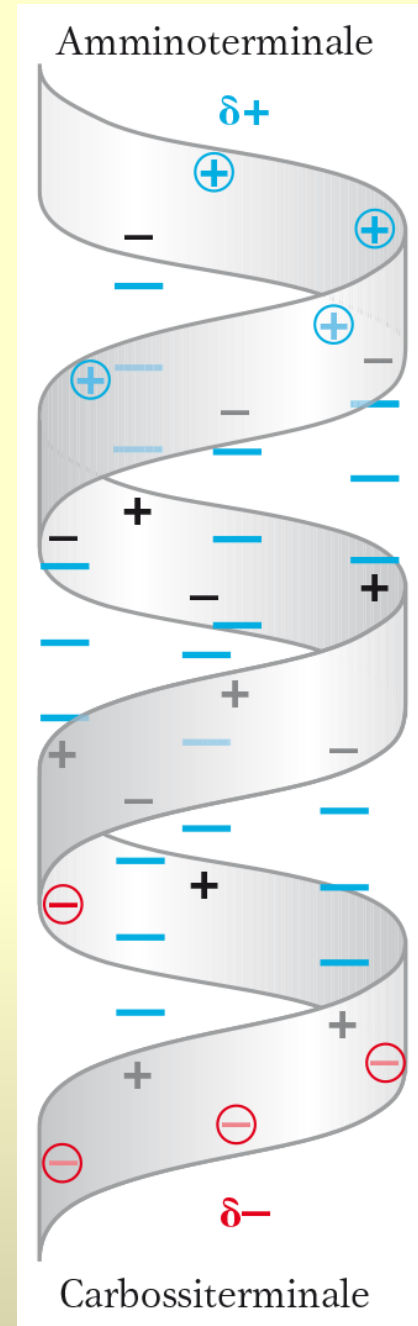


L'intera elica è un dipolo: Tutti i gruppi peptidici che si susseguono lungo l'elica mantengono la stessa polarità (SONO DIPOLI)

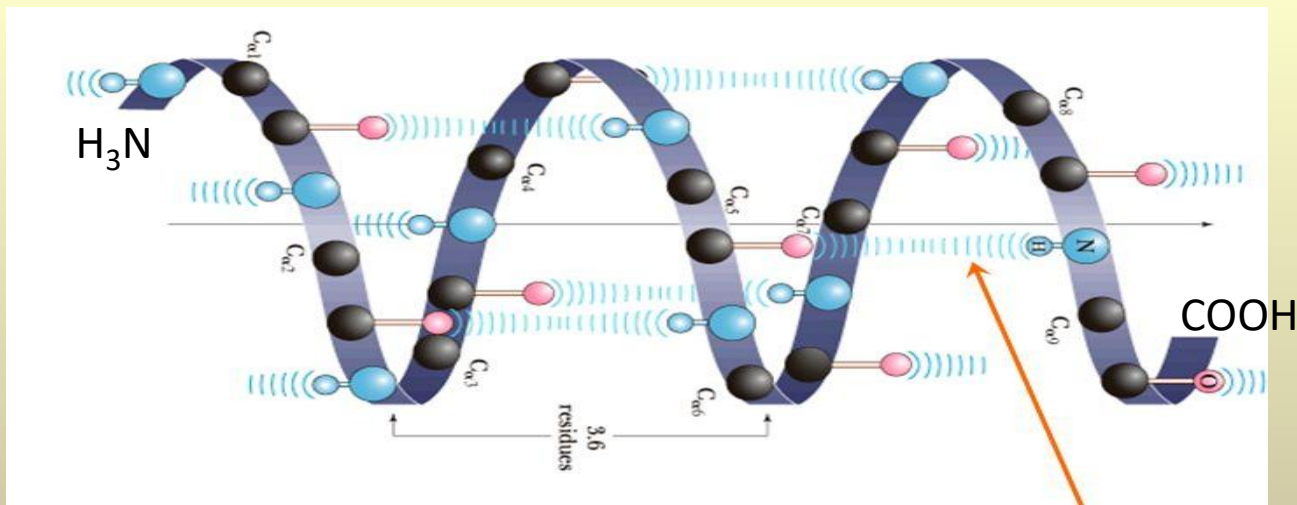
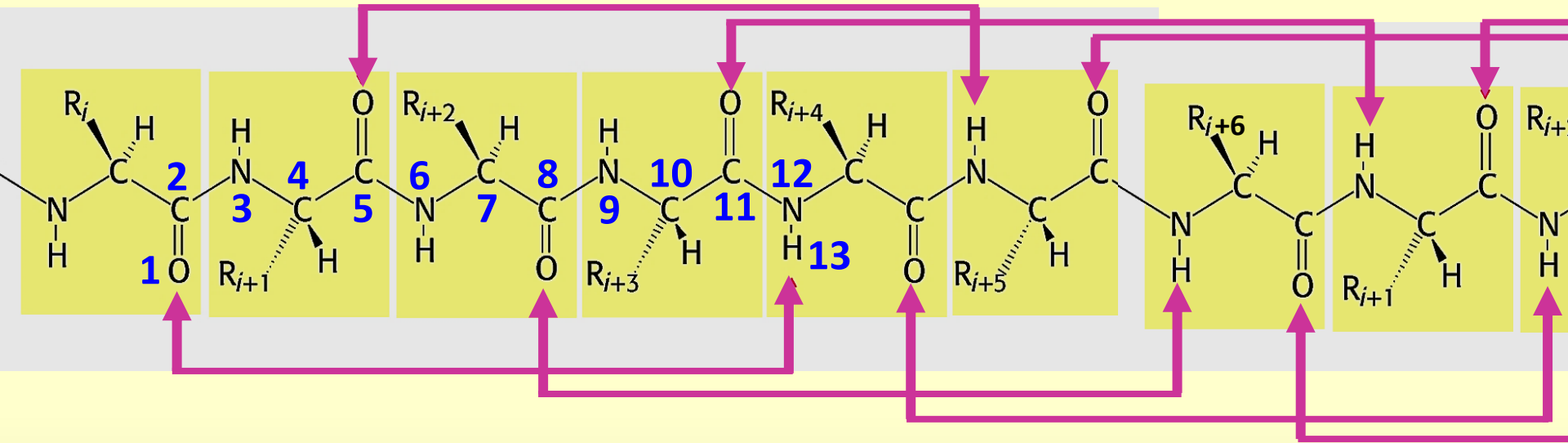


La polarità è mantenuta grazie ai molti legami H che si formano tutti paralleli all'asse dell'elica.

L'alfa-elica è stabilizzata dall'effetto CUMULATIVO di molti legami idrogeno INTRACATENA: LEGAMI IDROGENO PERIODICI

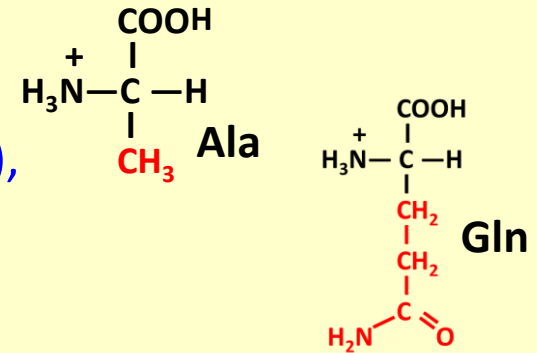


Ogni ossigeno carbonilico (n) dello scheletro polipeptidico forma un legame H con l'idrogeno ammidico del 4° residuo successivo in direzione C-terminale (n + 4), **in un' α -elica tutti i gruppi CO e NH dello scheletro peptidico sono coinvolti in legami H**



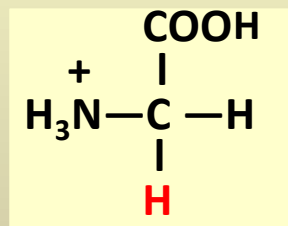
A seconda del tipo di amminoacidi, una catena polipeptidica sarà più o meno propensa ad avvolgersi ad alfa-elica. La composizione amminoacidica impone angoli di rotazione Ψ e Φ che entro certi valori favoriscono l'avvolgimento ad α -elica (60.0° - 47.0°)

- **Amminoacidi comuni nelle α -eliche:** ALANINA (Ala), GLUTAMMINA (Gln), METIONINA (Met), GLUTAMMATO (Glu), LEUCINA (Leu)



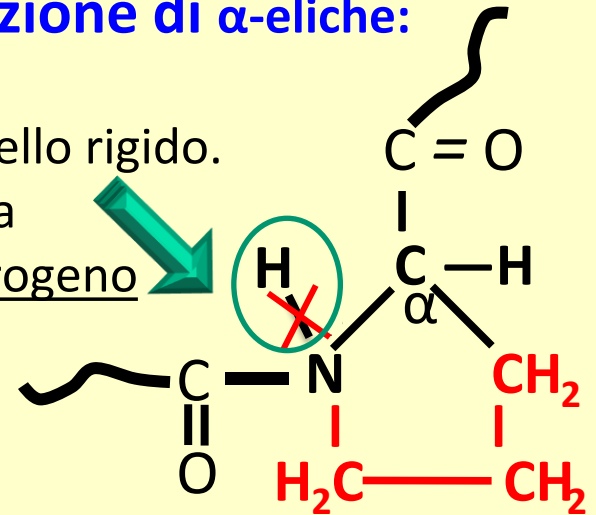
- **Amminoacidi che impediscono la formazione di α -eliche:**

- ✓ TIROSINA (Tyr), TRIPTOFANO (Trp), ARGININA (Arg): catena R ingombrante, meno comuni, catene polipeptidiche ricche di questi amminoacidi non formano alfa-eliche.
- ✓ GLICINA (Gly): la catena R è un idrogeno, nessun impedimento alla rotazione intorno al C _{α} , gli angoli Ψ e Φ sono molto ampi e non favorevoli all' α -elica. Si trova alla fine o all'inizio dell'elica.



○ **Amminoacidi che impediscono la formazione di α -eliche:**

- ✓ **PROLINA (Pro):** l'N-ammidico fa parte di un anello rigido. Quando la Pro è inserita nella catena polipeptidica non può partecipare completamente ai legami idrogeno intracatena. Non è consentita alcuna rotazione intorno al legame N – C α .



- ✓ **AMMINOACIDI CARICHI:** AA con la stessa carica sulla catena laterale che si susseguono lungo la catena creano una distensione dello scheletro polipeptidico per effetto di repulsione.

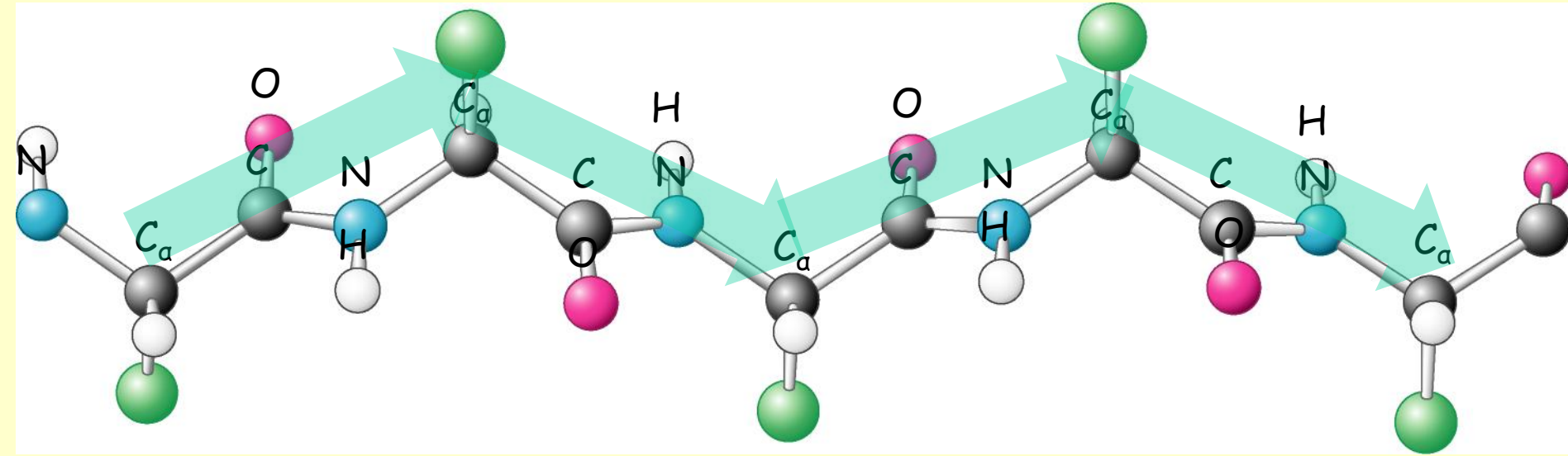
Se presenti amminoacidi con carica opposta in un' α -elica, essi sono distanziati di 3 o 4 posizioni lungo la catena, in modo da poter interagire tra loro con un legame ionico.

Quando un amminoacido con catena R positiva (es: Lisina) è presente all'estremità C-terminale dell' α -elica, oppure un amminoacido con catena R negativa si trova all'estremità N-terminale: il dipolo dell'elica è stabilizzato.

CONFORMAZIONI β

Filamento β : catena polipeptidica distesa e disposta a “fisarmonica” (6 residui aa in media). Amminoacidi comuni: Cys, Ile, Leu, Met, Gln, Phe, Thr, Trp, Tyr....

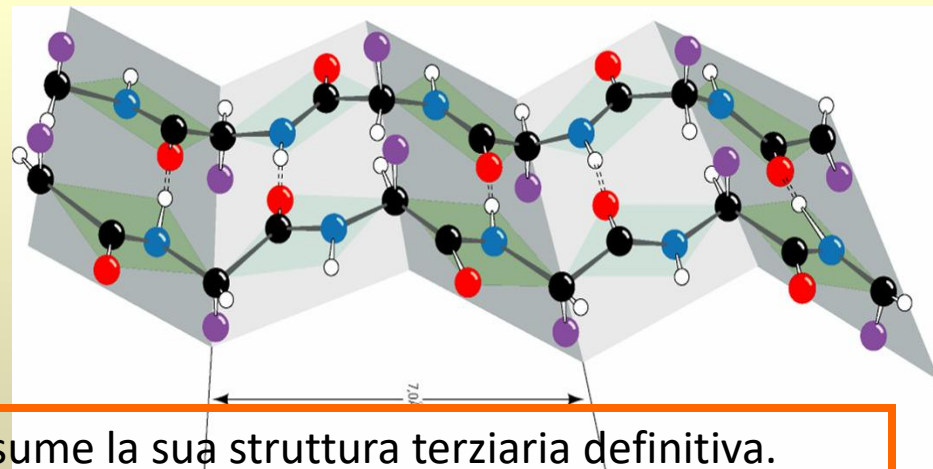
tipicamente $\phi = -140^\circ$ e $\psi = 130^\circ$.



Foglietto β :

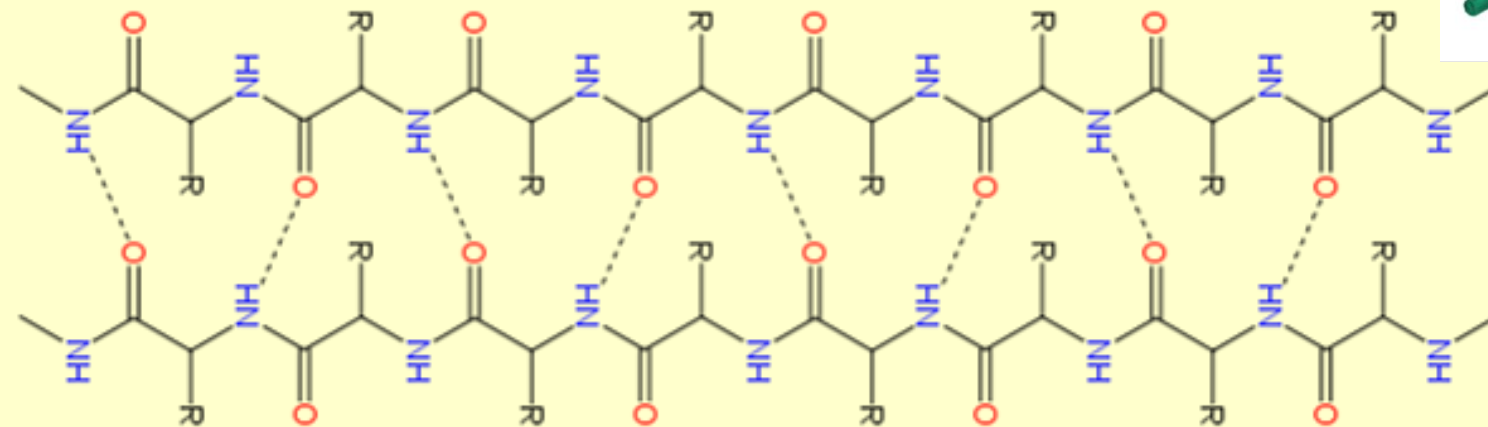
da 2 a 15 filamenti β affiancati, stabilizzati da legami H, che possono appartenere a:

- 1) segmenti differenti della stessa catena polipeptidica, spesso anche localizzati in regioni lontane della sequenza proteica
- 2) catene polipeptidiche diverse.



Si uniscono insieme quando la proteina assume la sua struttura terziaria definitiva.

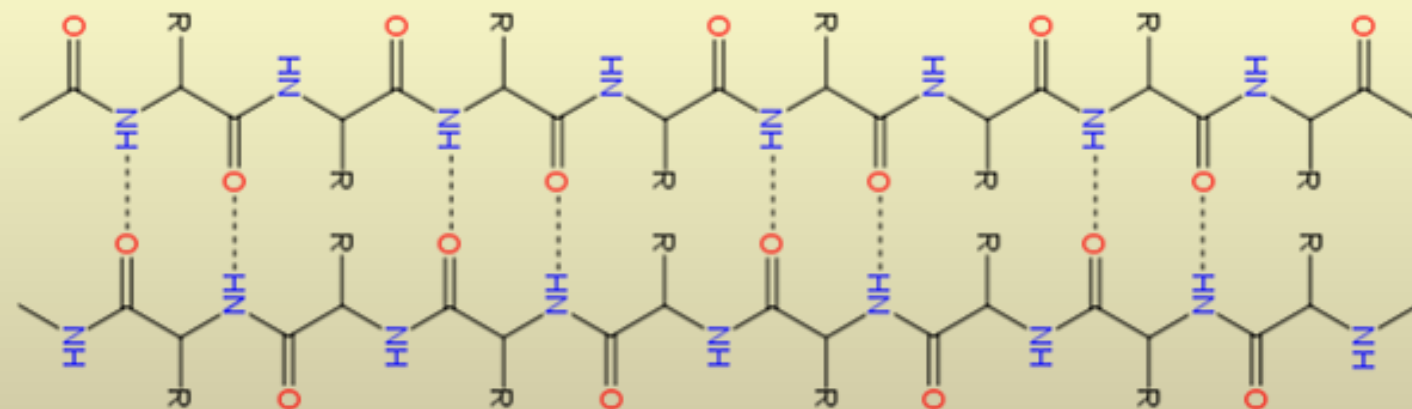
Foglietto β parallelo: Legami H distorti (Meno stabili)



$N \rightarrow C$

Legami H distorti

Foglietto β antiparallelo: più stabile



$C \rightarrow N$

$N \rightarrow C$

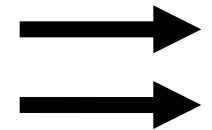
Legami H rettilinei

Struttura secondaria: **conformazione β**

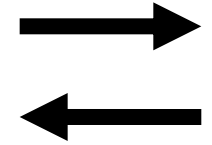
Stabilizzato tramite legami idrogeno tra le catene

Due possibilità:

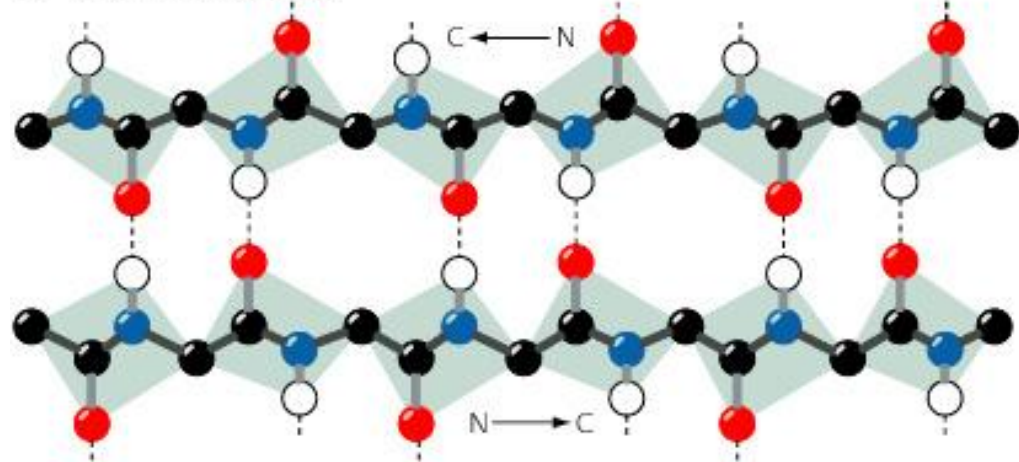
(b) parallelo



(a) antiparalelo

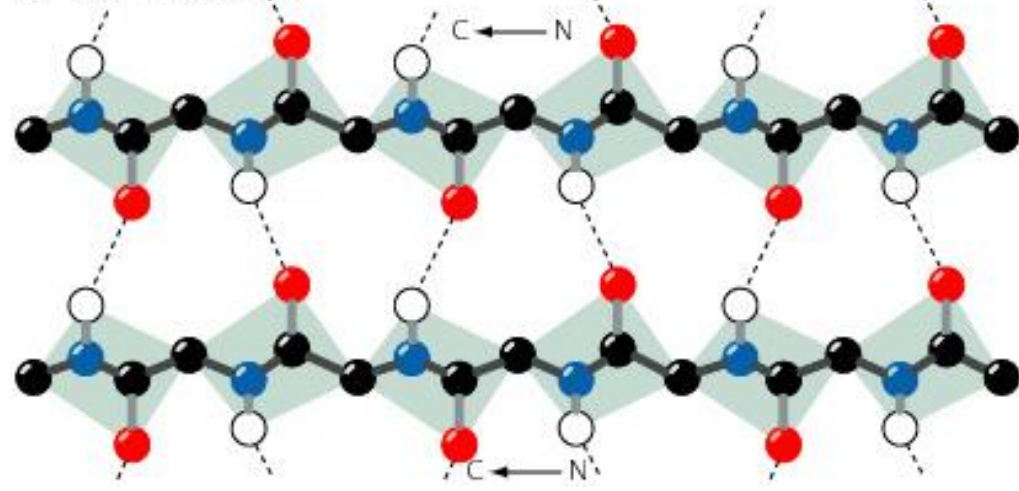


(a) Foglietto antiparalelo



(a)

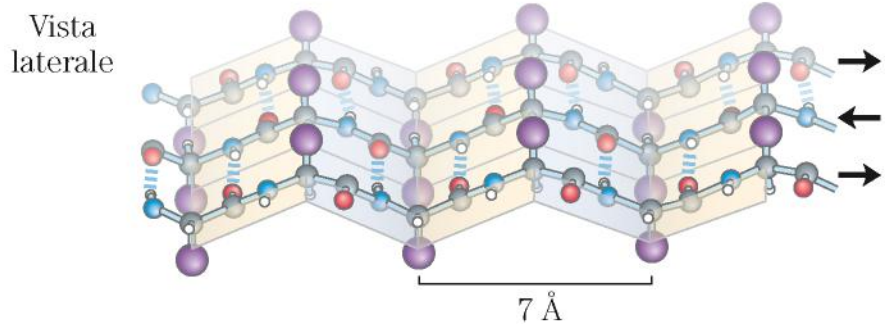
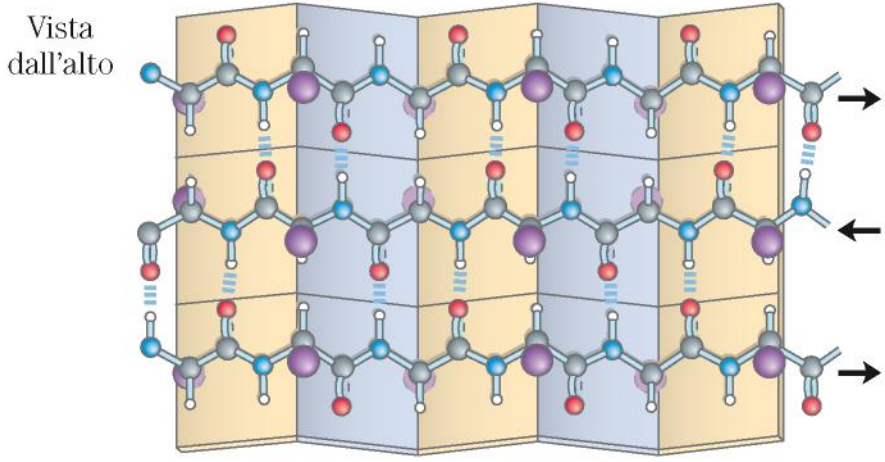
(b) Foglietto parallelo



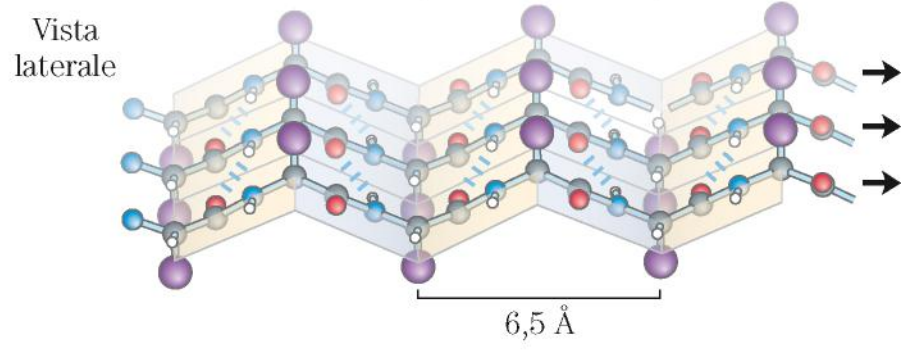
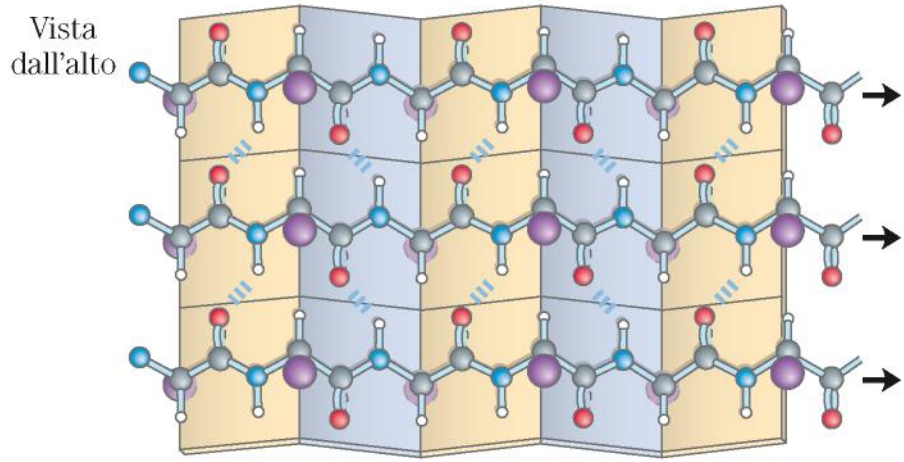
(b)



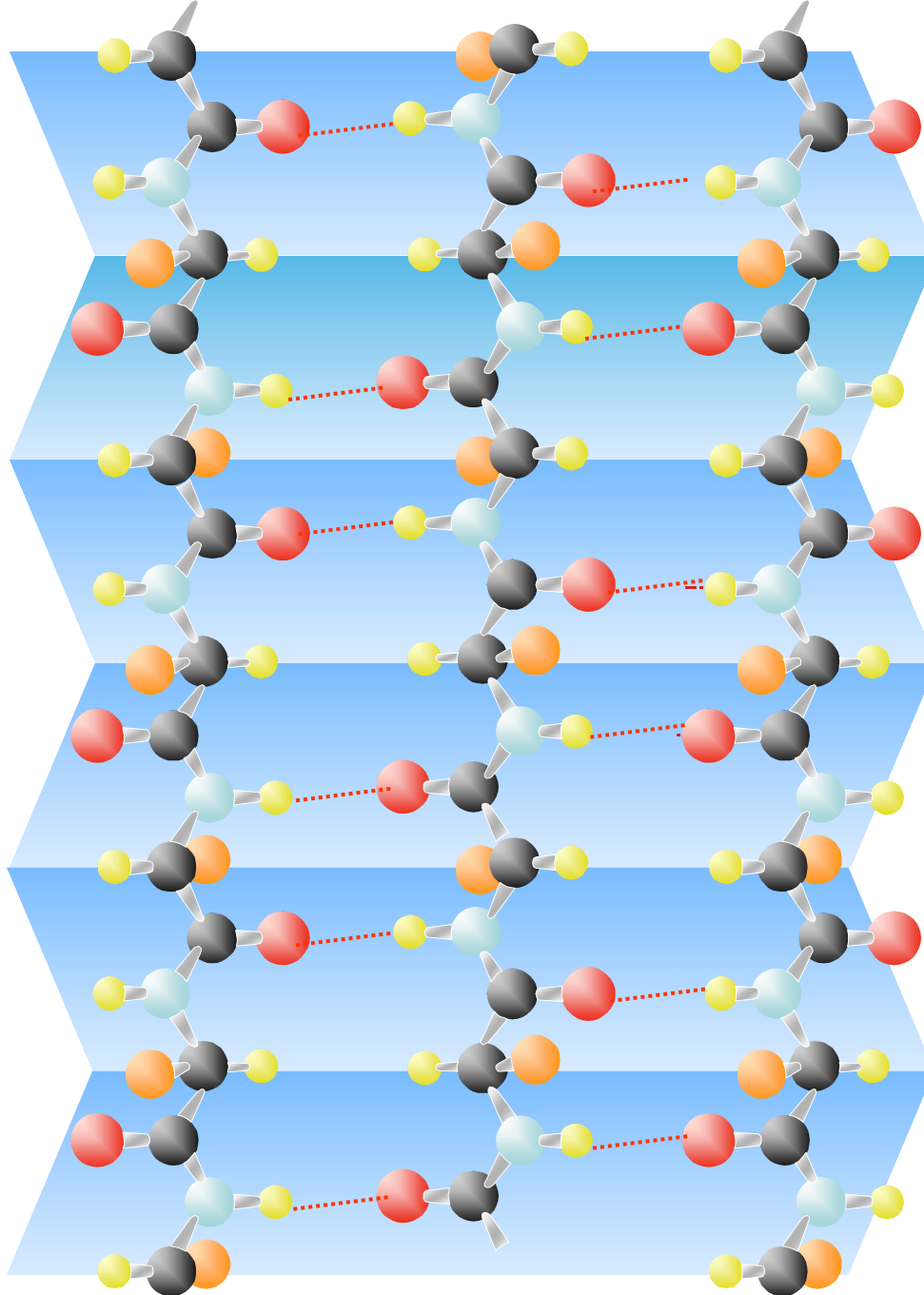
(a) Foglietto antiparallelo



(b) Foglietto parallelo



struttura β



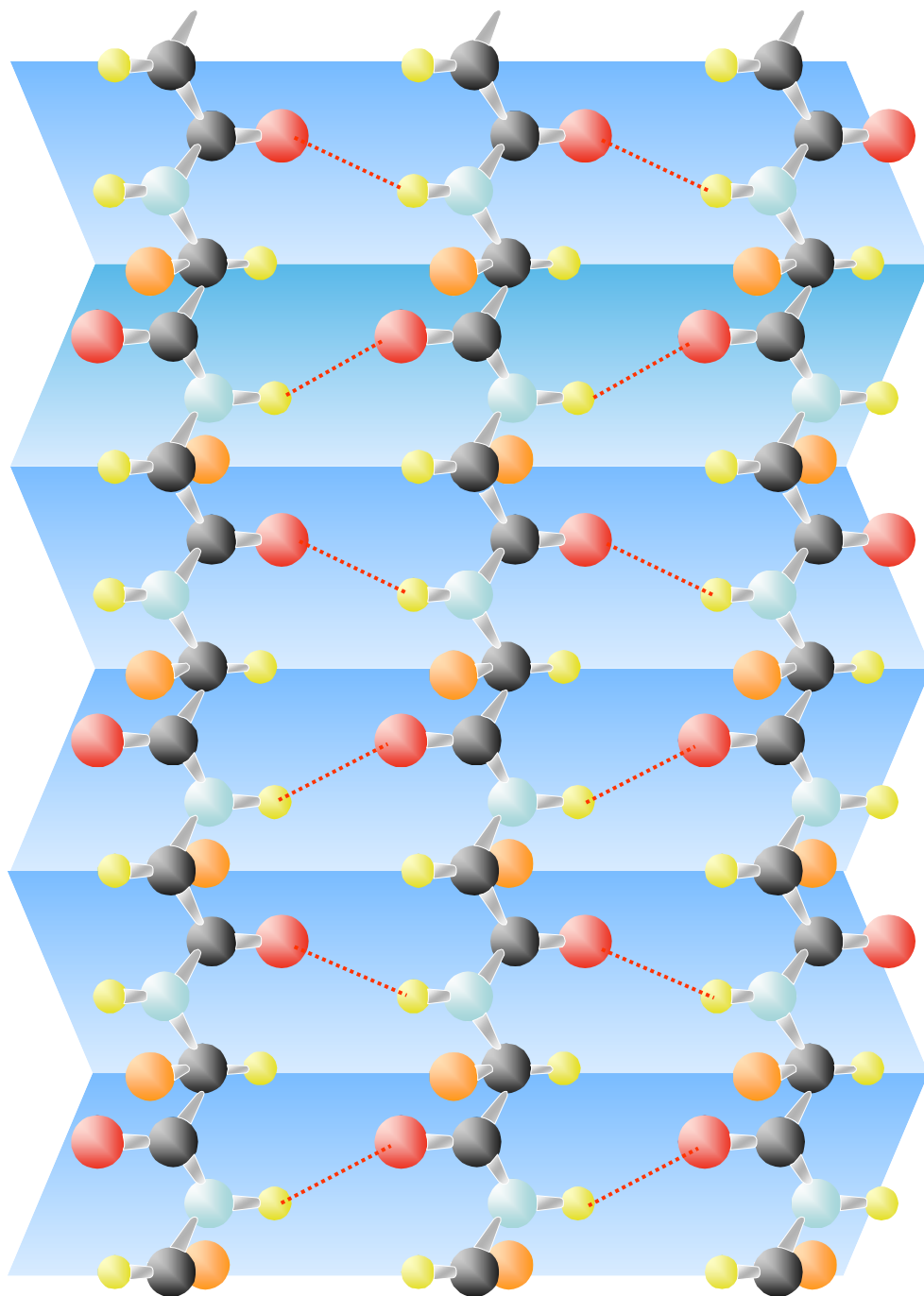
➤ foglietto β antiparallelo

➤ legami a idrogeno fra catene polipeptidiche adiacenti

➤ struttura quasi completamente estesa

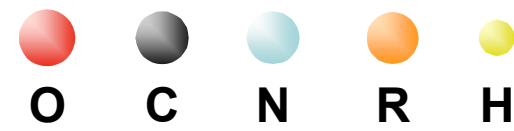
➤ catene laterali sopra o sotto il piano del foglio





➡ foglietto β parallelo

➡ comuni strutture da 2 a 5 foglietti β paralleli o anti-paralleli



RIPIEGAMENTI=Strutture secondarie non ripetute

ANSE (LOOPS) e CURVE (TURNS)

- Causano **cambiamenti direzionali** nella catena polipeptidica, connettendo le α -eliche o i foglietti β .
- Hanno **conformazioni limitate** dagli angoli di legame Φ e Ψ
- Permettono alla catena polipeptidica di **ripiegarsi su stessa** sino ad assumere una struttura tridimensionale più complessa.
 - Sono stabilizzate da **legami idrogeno interni**

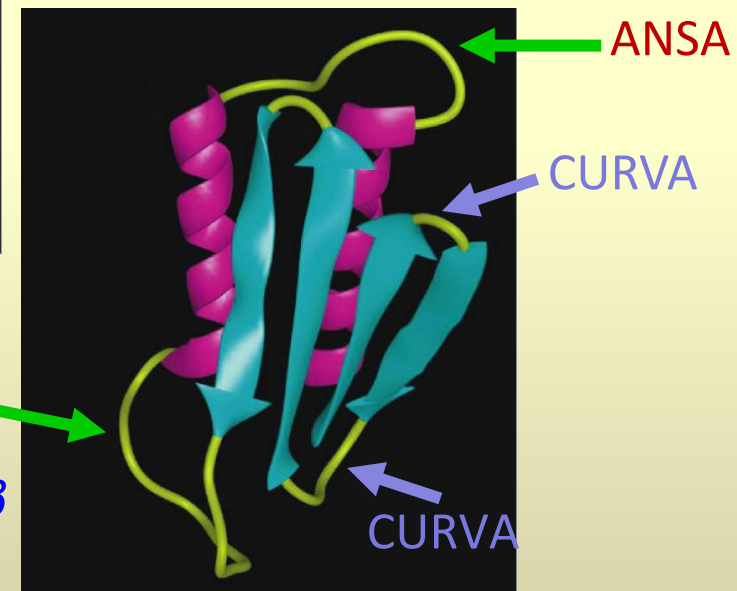
ANSE

Composte da residui idrofilici, e sono presenti sulla superficie della proteina, dove formano legami H con l' H_2O



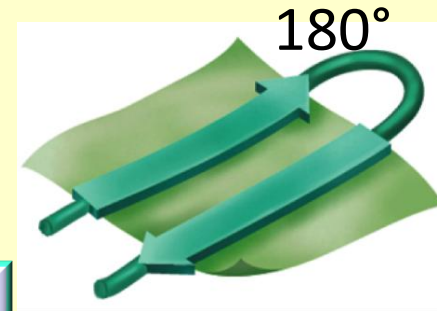
ANSA

2 α -eliche e 4 filamenti β
uniti da anse e curve

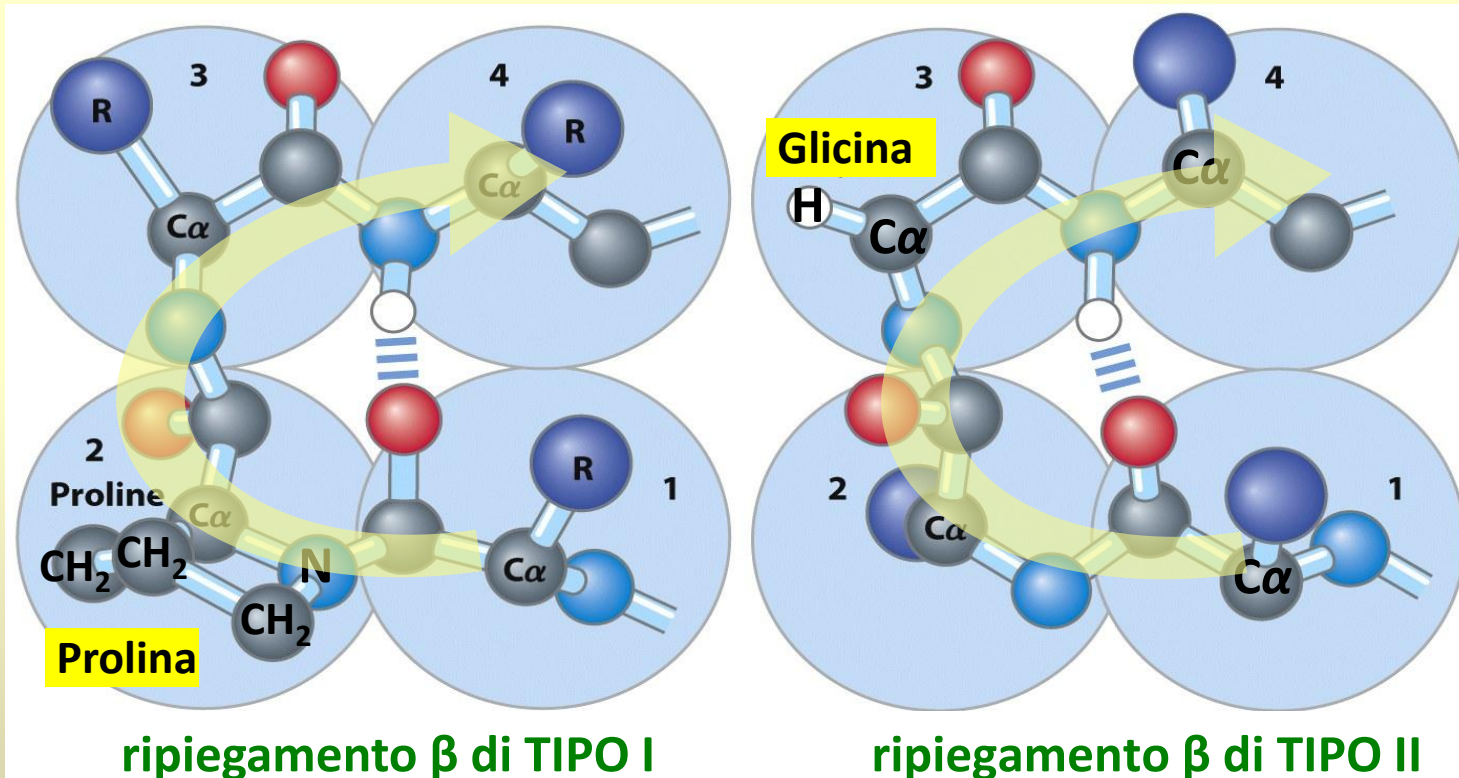


CURVE Piccole anse che causano un brusco cambiamento di direzione della catena

Curve più comuni: **curve inverse o ripiegamenti β (β -turns)**,
connettono, per es., i filamenti β in un foglietto β antiparallelo

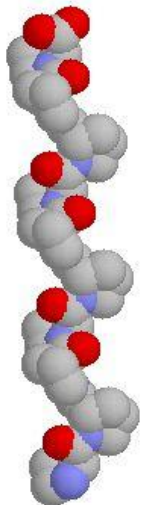


Tipo I e tipo II (4 residui aa; Legame H tra l'ossigeno carbonilico del 1° residuo e l'idrogeno ammidico del 4° residuo)



Altre strutture secondarie regolari meno diffuse

Elica di poliprolina II



PPII

<http://www.cryst.bbk.ac.uk/pps97/assignments/projects/szabo/pphelix.htm>

SX

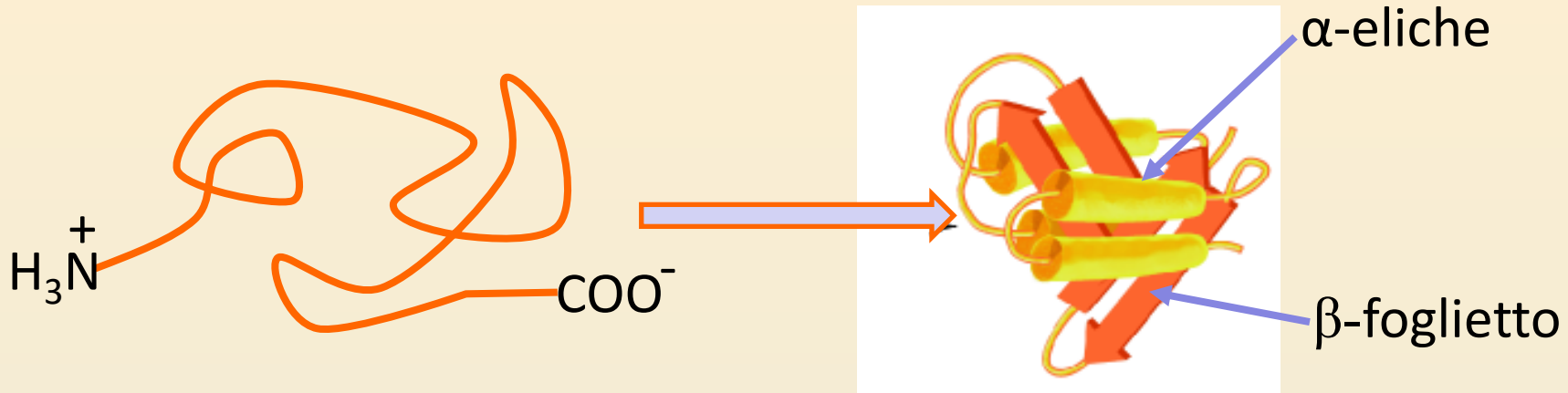
Elica 3_{10}

Contiene 3 residui per giro (10 atomi per giro)

Elica π

Elica con 4.4 residui per giro

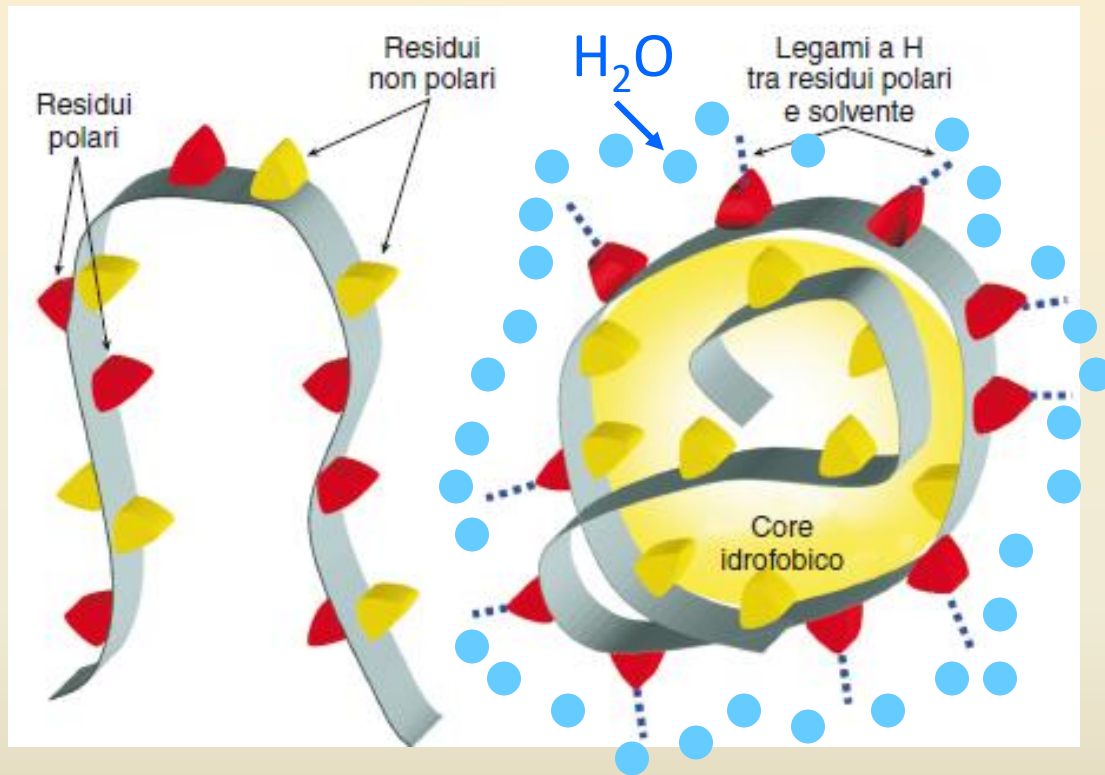
STRUTTURA TERZIARIA



La catena polipeptidica delle proteine “globulari” oltre ad organizzarsi in strutture di tipo secondario va incontro ad un ulteriore **ripiegamento** sino ad assumere una struttura fortemente impaccata.

Il ripiegamento (FOLDING) è tale che residui lontani nella struttura primaria sono avvicinati dal ripiegamento in modo da stabilire **interazioni** tra le loro catene R (interazioni a lungo raggio)

Il ripiegamento inizia sotto la spinta dell'effetto idrofobico: la catena polipeptidica si ripiega in modo da costringere le catene non polari ad associarsi tra loro in un CORE idrofobico da cui sono escluse le molecole d' H_2O (diminuisce l'entropia del polipeptide e aumenta quella del solvente).

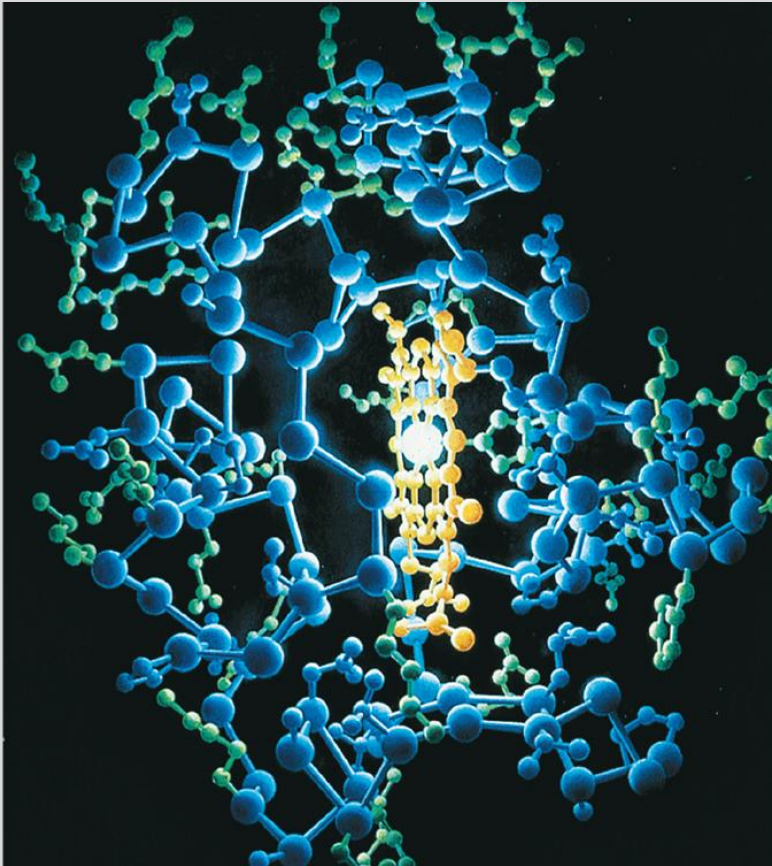


Durante l'avvolgimento le catene laterali polari tendono ad essere spinte sulla superficie esterna della proteina, a contatto con le molecole d' H_2O della sfera di solvatazione.

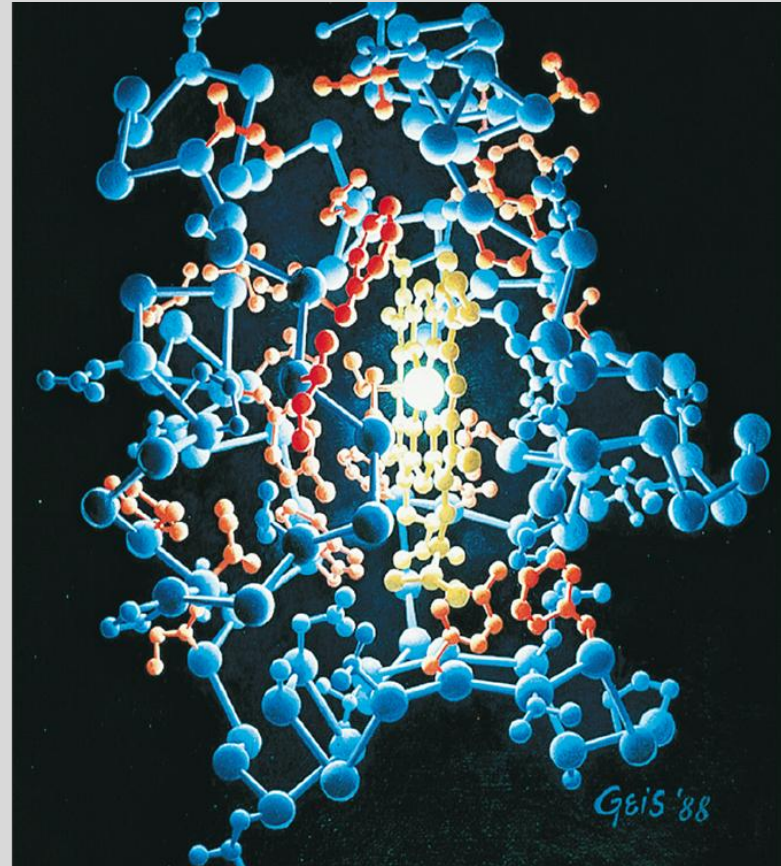
Il processo risulta energeticamente favorito dalla formazione di numerosissime interazioni tra le catene laterali degli amminoacidi che vengono avvicinati.

La localizzazione delle catene laterali varia in funzione della polarità

Strutture ai raggi X del Citocromo c



**Catene laterali
idrofiliche**



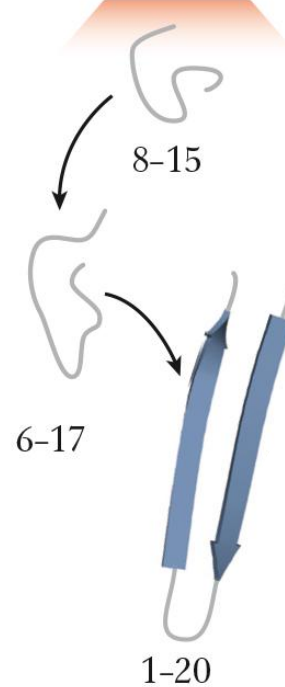
**Catene laterali
idrofobiche**

Il ripiegamento (folding) di una proteina non è mai un processo casuale Ma sempre dettato dalla sequenza amminoacidica della proteina.

La catena polipeptidica assume strutture secondarie che sono avvicinate e impaccate mediante anse e curve della catena.
La proteina **collassa** assumendo una struttura sempre più ordinata e impaccata.

Sequenza amminoacidica di un peptide di 56 residui

MTYKLIL **NGKTLKGE** TTTEAVDAATAEKV **FKQYANDNGVDGEWTYDDATKTF** TVTE

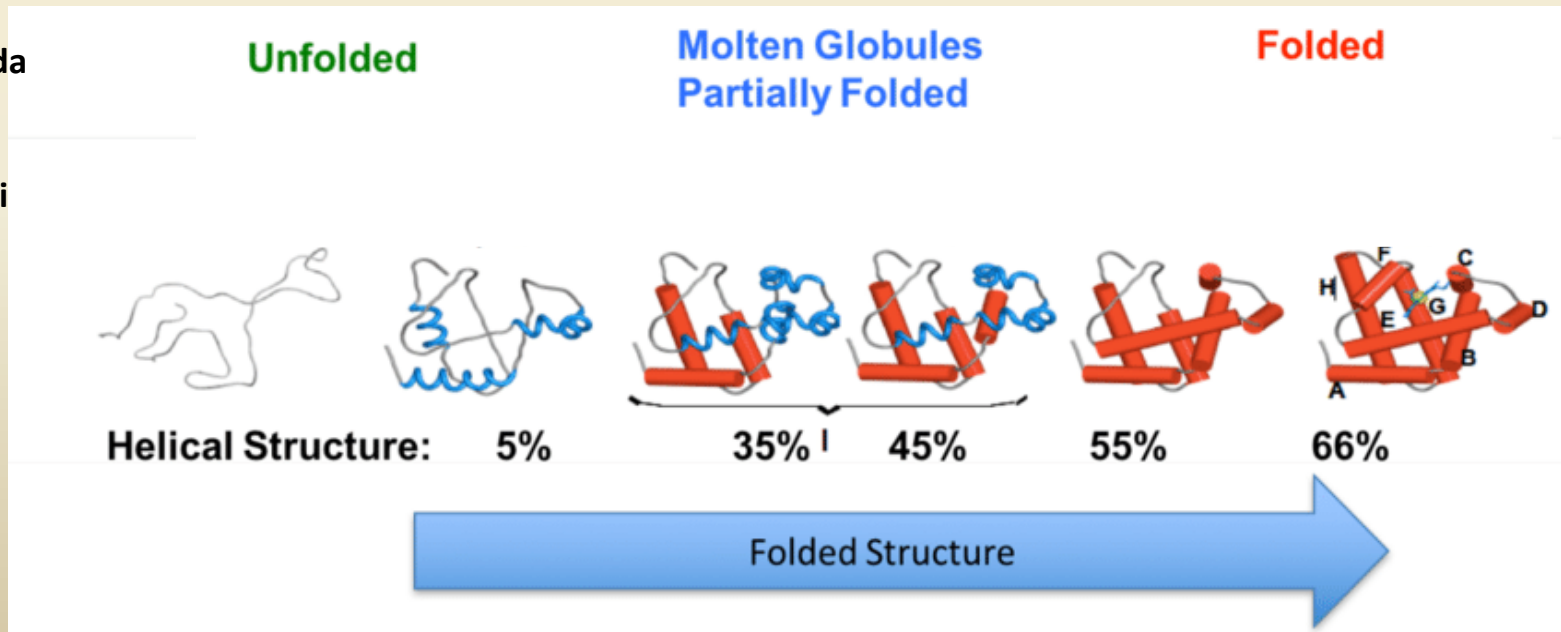


Tappe della formazione della struttura terziaria NATIVA

- Formazione di segmenti locali di struttura secondaria
- Le strutture secondarie sono avvicinate e impaccate mediante anse e curve della catena.
- Collasso idrofobico e formazione del "Molten Globule" o "globulo fuso" parzialmente avvolto con molte strutture secondarie e poche terziarie
- Stabilizzazione della struttura terziaria con legami a livello delle catene laterali
- Impaccamento delle catene laterali con raggiungimento della maggiore stabilità (minima energia)

In vivo il «folding proteico» è facilitato da proteine che impediscono il ripiegamento errato di catene polipeptidiche

CHAPERONI MOLECOLARI
(es: proteine da shock termico)



la struttura finale è quella con più bassa energia interna, in assoluto o cineticamente accessibile.

Il paradosso del folding (Levinthal):

Una proteina con 100 residui e 3 possibili conformazioni per residuo (N° molto limitato) ha 3^{100} possibili conformazioni (2.688×10^{43}).

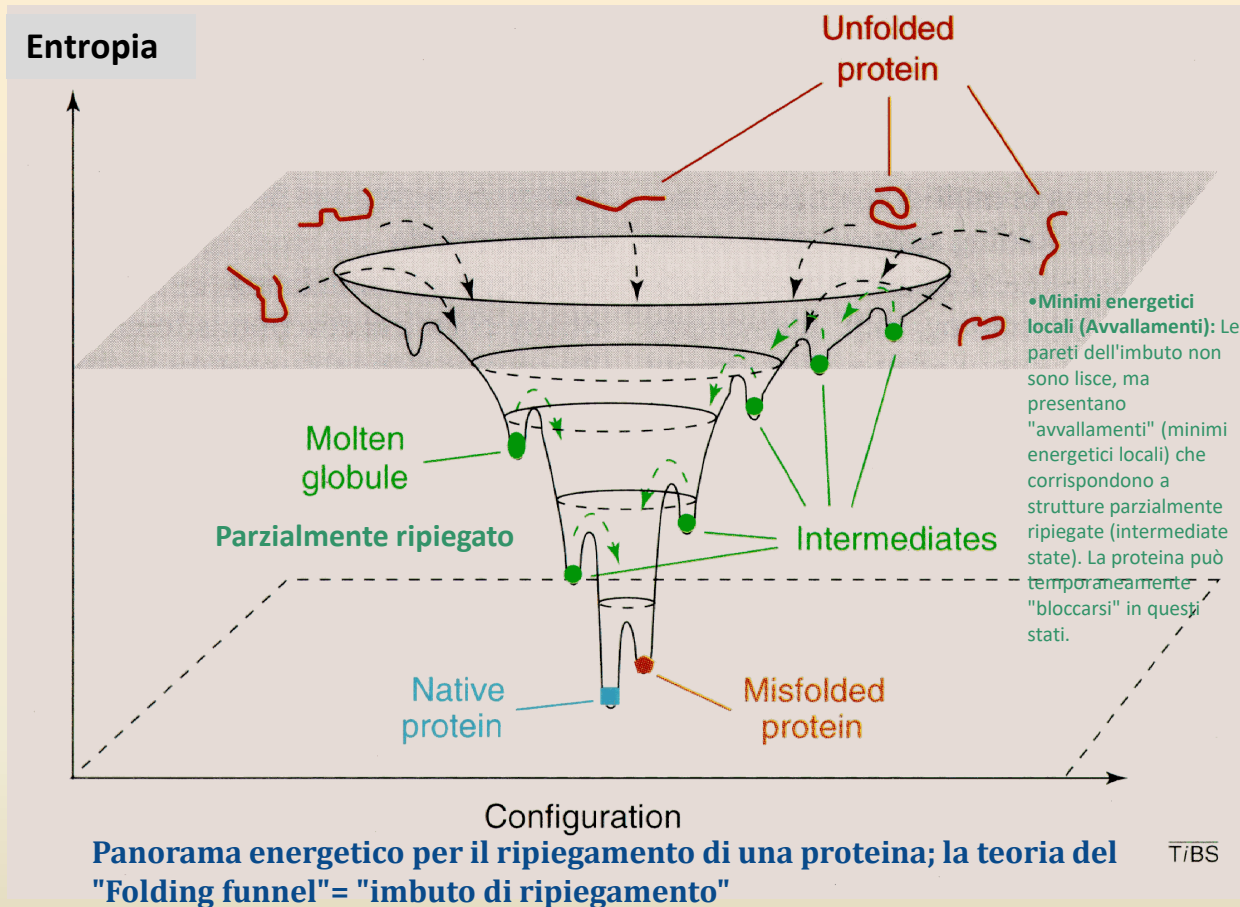
1 transizione = 10^{-13} sec. (tempo medio per rotazioni),

La scansione di tutte le possibili strutture richiederebbe 10^{27} anni!!

Le proteine non si ripiegano saggiando casualmente tutto lo spazio conformazionale disponibile.

Il tempo di ripiegamento si riduce notevolmente se ogni qual volta che un residuo trova un elemento della conformazione corretta, lo conserva nel prossimo tentativo.

Una caratteristica essenziale del processo di ripiegamento è quindi la conservazione di elementi parzialmente corretti.



La teoria del 'folding funnel' presume che lo stato nativo sia un minimo energetico molto profondo, con pareti ripide, corrispondente ad una specifica e ben definita struttura terziaria, dal quale la catene non può uscire.

Il ripiegamento (folding) di una proteina non è mai un processo casuale

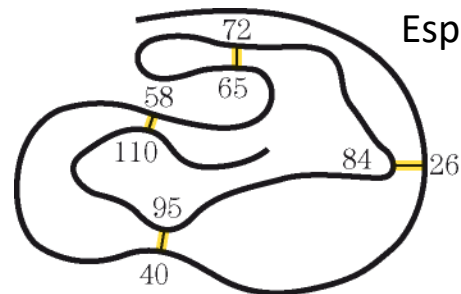
Ma sempre dettato dalla sequenza amminoacidica della proteina.

Il **Dogma di Anfinsen**

è un principio fondamentale della biologia che afferma che la sequenza degli amminoacidi (struttura primaria) di una proteina contiene tutte le informazioni necessarie per determinare la sua struttura tridimensionale (struttura terziaria) e la sua funzione biologica.

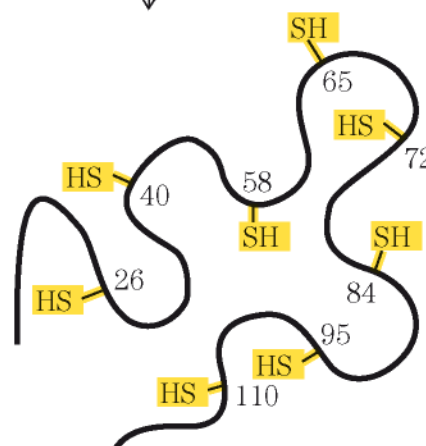
Christian Anfinsen, Premio Nobel per la Chimica nel 1972, dimostrò questo attraverso esperimenti sulla **ribonucleasi (RNasi A)**, mostrando che una proteina denaturata poteva spontaneamente ripiegarsi nella sua forma attiva originale, raggiungendo il minimo di energia libera.

Esperimento di Anfinsen (1957)



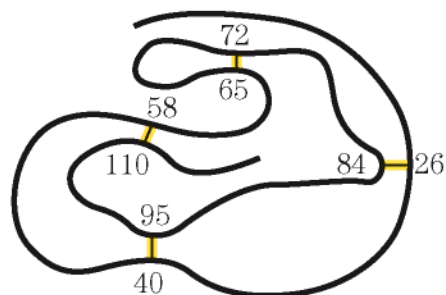
Stato nativo,
cataliticamente attivo

aggiunta di urea
e di mercaptoetanolo



Stato srotolato,
inattivo. I ponti
disolfuro sono stati
ridotti a residui
di Cys

allontanamento
dell'urea
e del mercaptoetanolo



Stato nativo,
cataliticamente attivo.
I ponti disolfuro dei
quattro residui di
cisteina si sono
riformati
correttamente

Il modo in cui una catena proteica si avvolge dipende dal tipo di interazioni che si stabiliscono fra le catene laterali dei suoi residui amminocidici.

Una proteina, fra tutti i possibili ripiegamenti, adotta quello in cui le interazioni fra le catene R dei suoi residui sono **OTTIMALI** e consentono di raggiungere la maggior stabilità (e quindi uno stato di minima energia)

La proteina adotta la sua CONFORMAZIONE NATIVA.

Non covalenti

Interazioni idrofobiche

Interazioni di van der

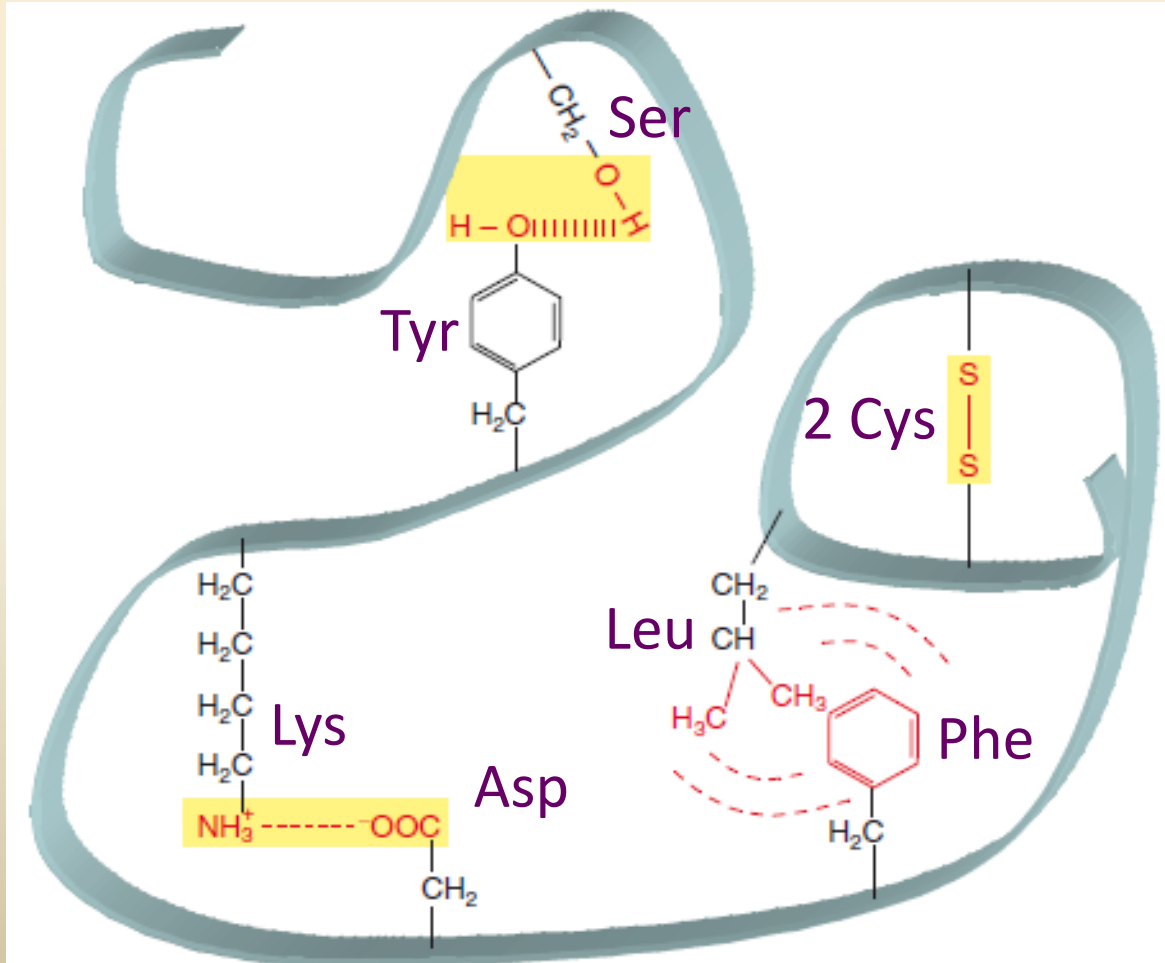
Waals

Legami idrogeno

Interazioni ioniche

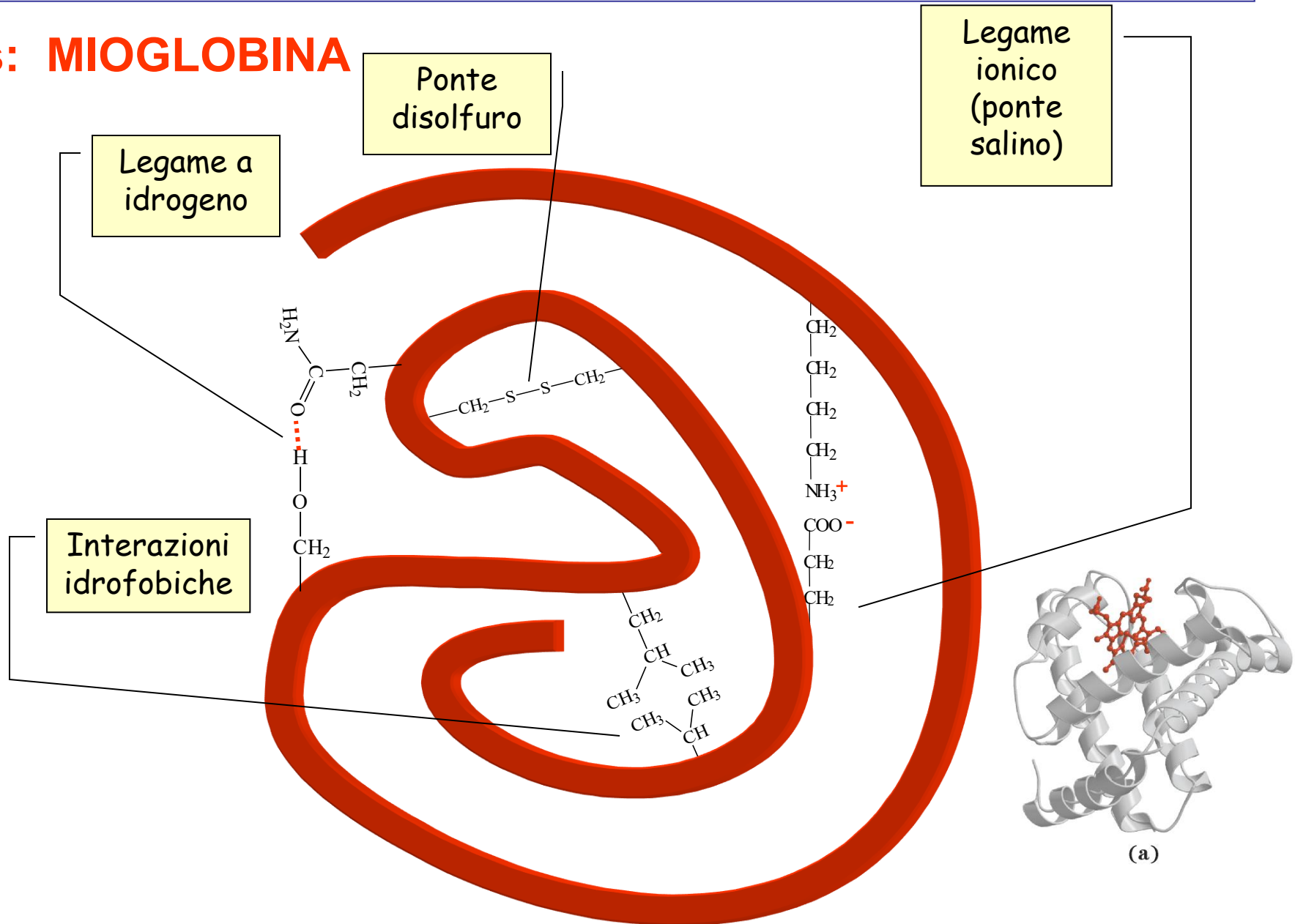
Covalenti

Ponti disolfuro



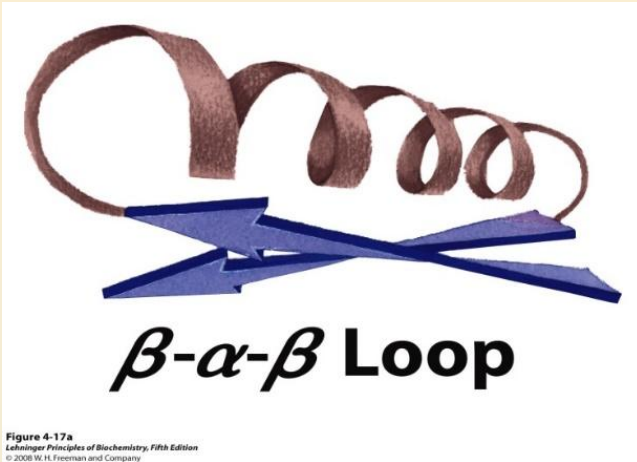
struttura terziaria prot **GLOBULARI**

Es: **MIOGLOBINA**



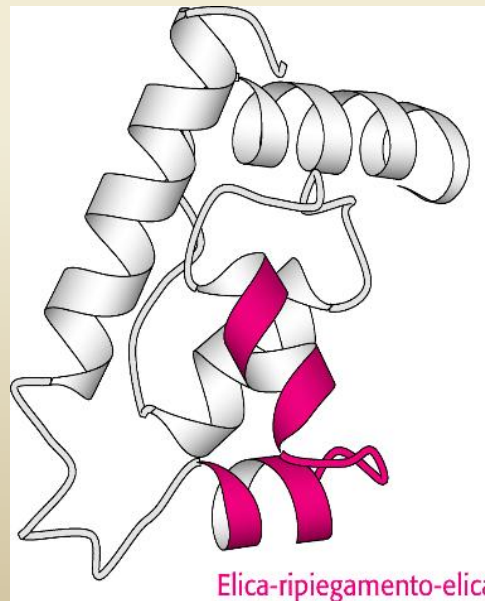
Durante il processo di avvolgimento della catena polipeptidica più strutture secondarie riconoscibili si combinano formando i MOTIVI (RIPIEGAMENTI o STRUTTURE SUPERSECONDARIE)

Esempi:



ansa β - α - β

Elica-ansa-elica
es: proteine leganti calcio



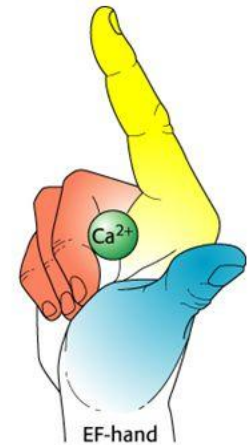
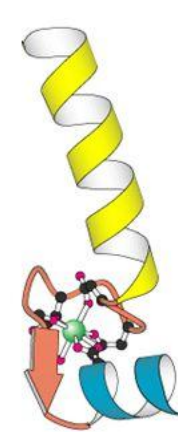
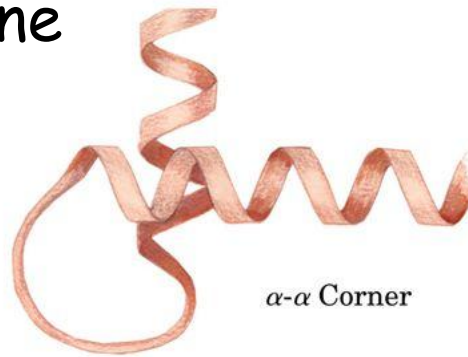
Barilotto β
Motivo complesso caratteristico dell' α -emolisina di *Staphylococcus aureus* (tossina che uccide le cellule formando pori nella membrana)

MOTIVI = Strutture supersecondarie: raggruppamenti stabili di elementi di strutture secondarie

Motivo: avvolgimento polipeptidico caratteristico formato da due o più elementi di struttura secondaria

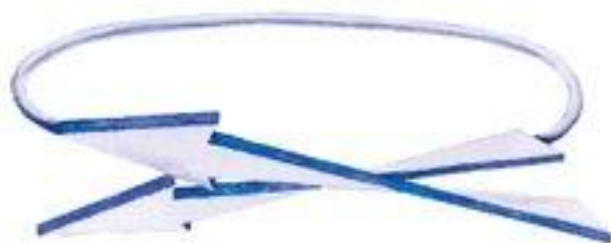
• È ricorrente in proteine diverse

Il motivo α -loop- α
Coppia di alfa eliche connessa da un loop





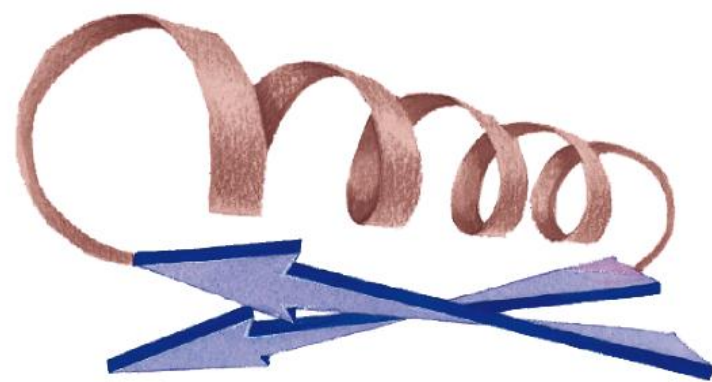
(b) Typical connections
in an all- β motif



(c) Right-handed connection
between β strands



Left-handed connection
between β strands
(very rare)



(a) Ansa β - α - β



(b) Barile β

DOMINI

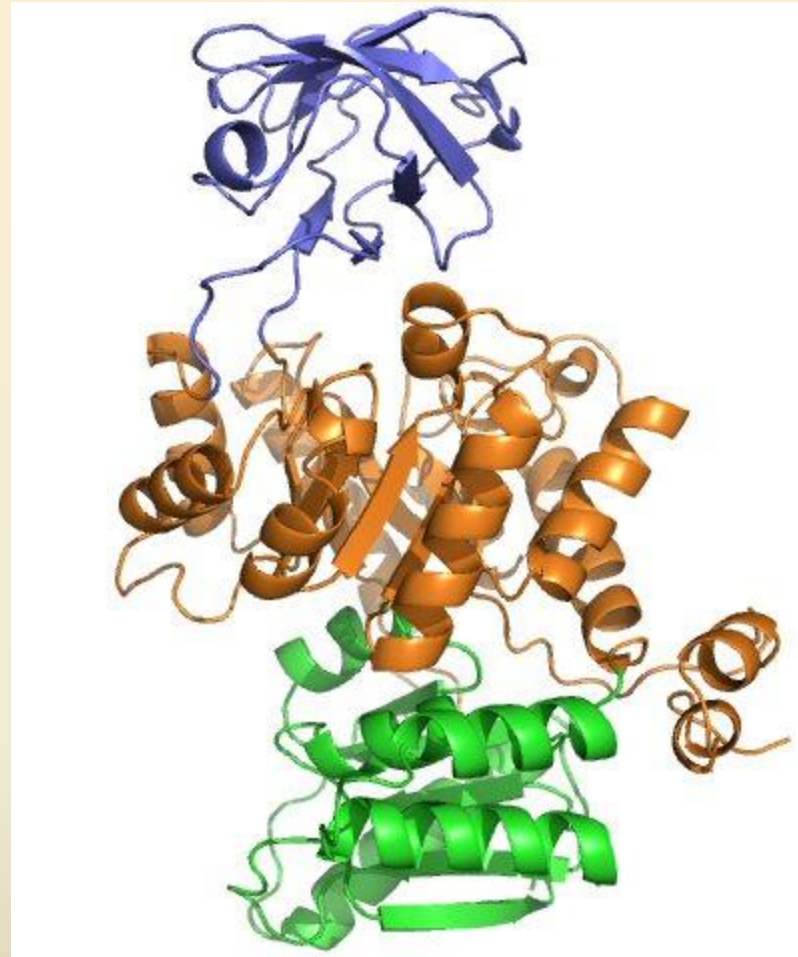
nelle proteine di grandi dimensioni (da 30 a 300 residui amminoacidici)

Più motivi si possono associare a formare dei **DOMINI: Unità distinte di una stessa proteina** che si ripiegano indipendentemente .

Hanno una struttura riconoscibile e sono in genere associati a **particolari funzioni**.

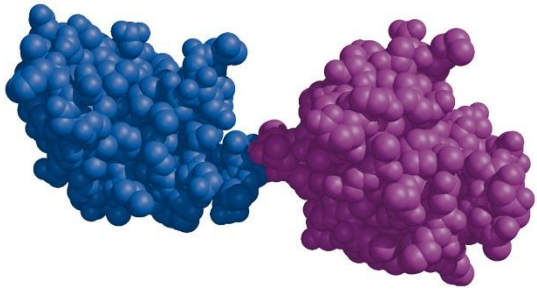
Sono connessi da anse e legati tra loro da interazioni deboli.

Non tutte le proteine globulari hanno un'organizzazione a domini.

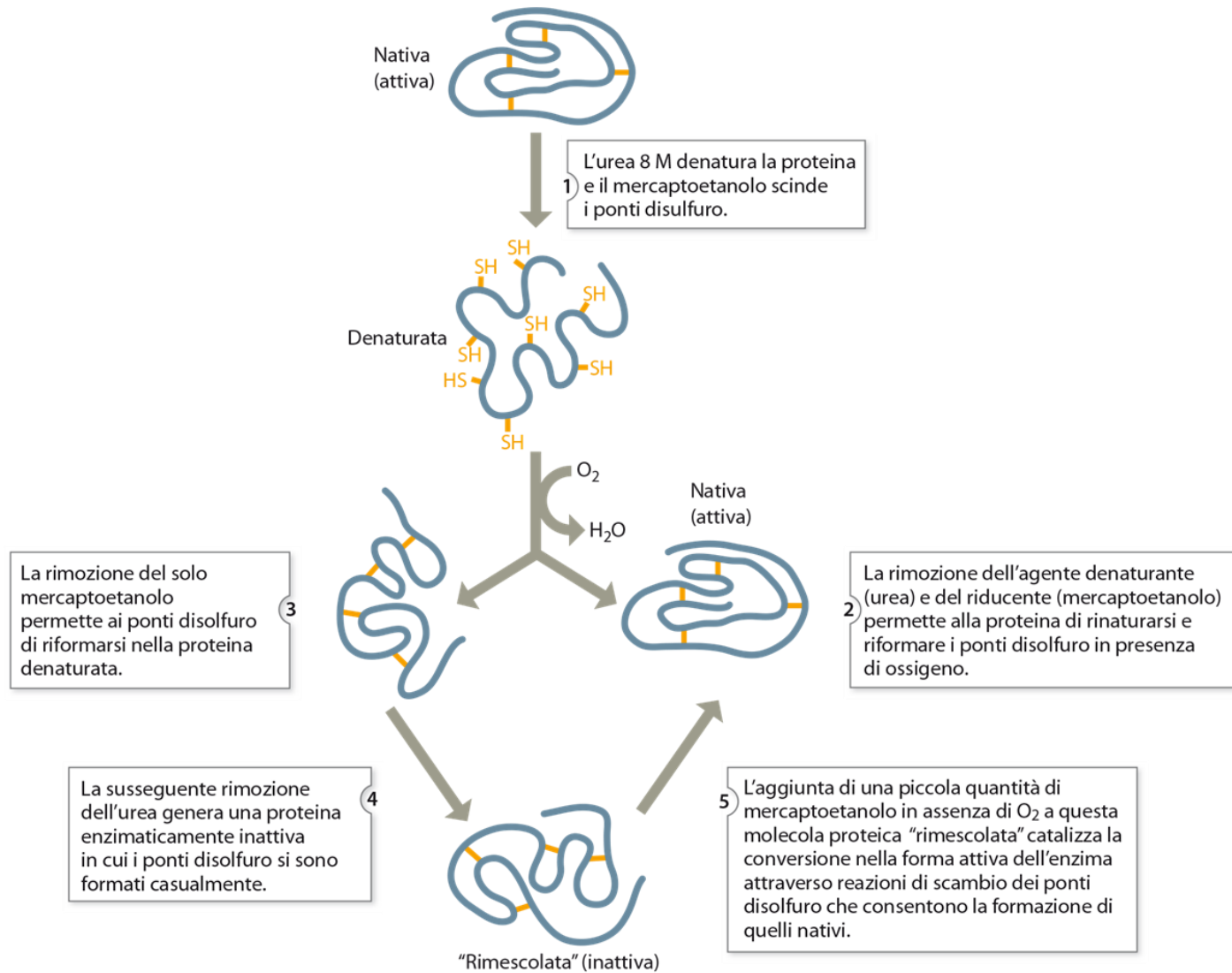


piruvato chinasi: 1 catena polipeptidica organizzata in 3 domini

Dominio: parte di una catena polipeptidica di per se stabile



Denaturazione delle proteine: perdita della struttura tridimensionale sufficiente a determinare la perdita della funzione



Esperimento di Anfinsen (1957)

Denaturazione delle proteine: perdita della struttura tridimensionale sufficiente a determinare la perdita della funzione

Agenti denaturanti:

-**CALORE** (agisce sui legami idrogeno)

-**pH ESTREMI** (agiscono sulle interazioni ioniche e legami idrogeno)

-**SOLVENTI o SOLUTI ORGANICI** (es. alcoli, acetone, urea, cloruro di guanidinia) - (agiscono su interazioni idrofobiche)

-**DETERGENTI** (es. SDS) - (agiscono su interazioni idrofobiche)

-**AGENTI RIDUCENTI** (β -mercaptoetanololo, ditiotreitolo) – (agiscono sui ponti disolfuro)

La struttura terziaria dipende da quella primaria
Rinaturazione delle proteine

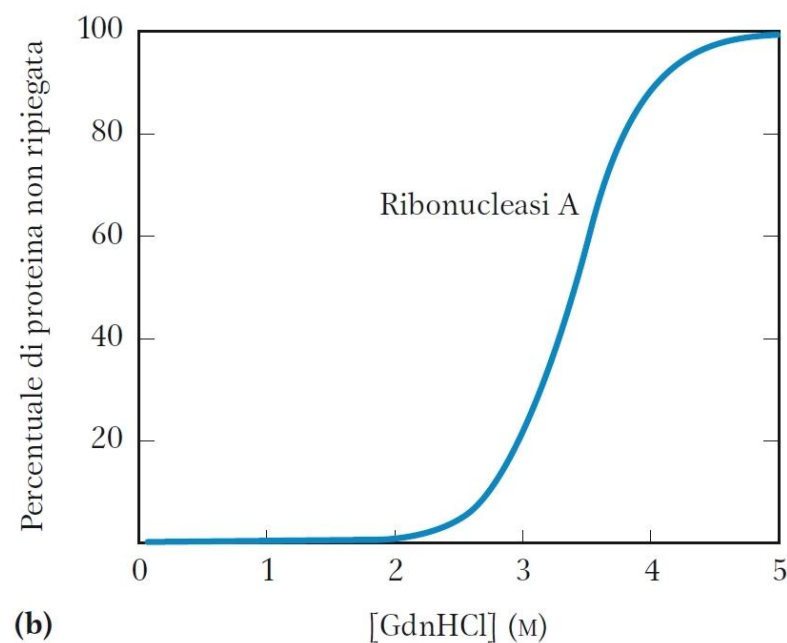
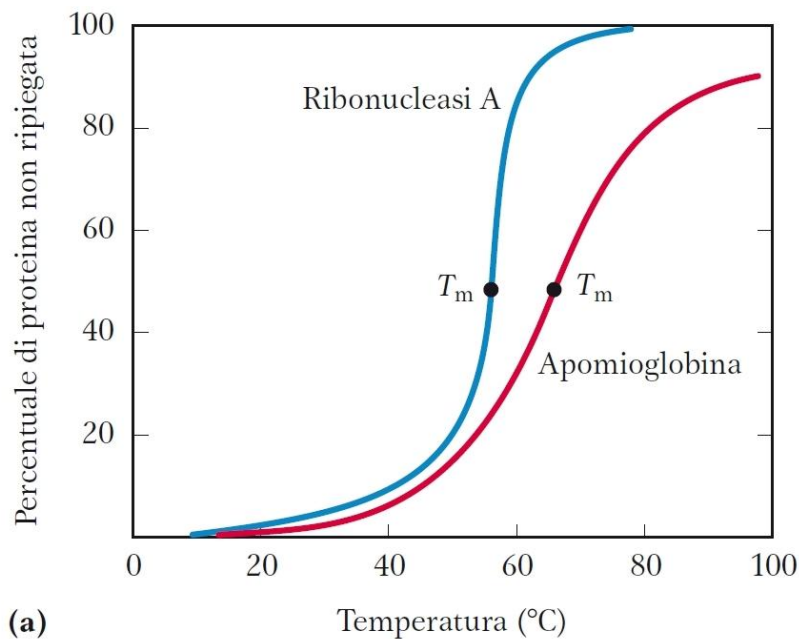


Figura 4.26 Denaturazione delle proteine. I risultati mostrati nella figura si riferiscono alla denaturazione di proteine dovuta a due modificazioni ambientali diverse. In ogni caso la transizione tra lo stato ripiegato e quello non ripiegato è molto brusca, probabilmente per effetto di un processo cooperativo che facilita lo srotolamento della catena polipeptidica. (a) Denaturazione termica dell'apomioglobina (mioglobina senza il gruppo prostetico eme) di cavallo e della ribonucleasi A (con i ponti disolfuro intatti; vedi la Figura 4.27). Il punto di mezzo dell'intervallo di temperatura in cui avviene la denaturazione viene detto temperatura di fusione, T_m . La denaturazione dell'apomioglobina è stata valutata mediante dicroismo

circolare (vedi la Figura 4.10), una tecnica che misura la quantità di strutture elicoidali presenti in una macromolecola. La denaturazione della ribonucleasi A è stata eseguita monitorando i cambiamenti della fluorescenza intrinseca della proteina, che varia in funzione delle modificazioni dell'ambiente dei residui di Trp. (b) Denaturazione della ribonucleasi A, con i ponti disolfuro intatti, mediante idrocloruro di guanidina (GdnHCl), valutata con dicroismo circolare. [Fonti: (a) dati da R. A. Sendak et al., *Biochemistry* 35:12,978, 1996; I. Nishii et al., *J. Mol. Biol.* 250:223, 1995; (b) dati da W. A. Houry et al., *Biochemistry* 35:10,125, 1996.]

Protein Folding & Disease

Almeno 35 malattie fatali umane sono dovute all'accumulo extracellulare di proteine non correttamente ripiegate =AMILOIDI

AMILOIDOSI:

Associazione spontanea di proteine non correttamente ripiegate AMILOIDI

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie causate dal deposito in vari tessuti di proteine anomale. In ciascun tipo di amiloidosi, una diversa proteina prodotta dall'organismo acquisisce la proprietà di accumularsi in diversi organi e tessuti sotto forma di fibrille. I depositi formati da queste fibrille sono chiamati amiloidi. Il progressivo accumulo dell'amiloide provoca un danno degli organi coinvolti e causa i sintomi della malattia.

- A livello molecolare, la formazione di tali aggregati può essere favorita da uno o più dei seguenti fattori:
 - 1) mutazioni del gene codificante e conseguente cambiamento della sequenza amminoacidica;
 - 2) concentrazione intracellulare anormalmente elevata della proteina implicata;
 - 3) formazione di prodotti di frammentazione di una proteina a seguito di proteolisi limitata; i peptidi risultanti mostrano generalmente una propensione ad aggregare molto maggiore della proteina da cui derivano;
 - 4) perdita di efficienza del sistema intracellulare di controllo di qualità delle proteine (= chaperoni + proteasoma), tipicamente correlata all'invecchiamento cellulare.

Ripiegamento non corretto delle proteine

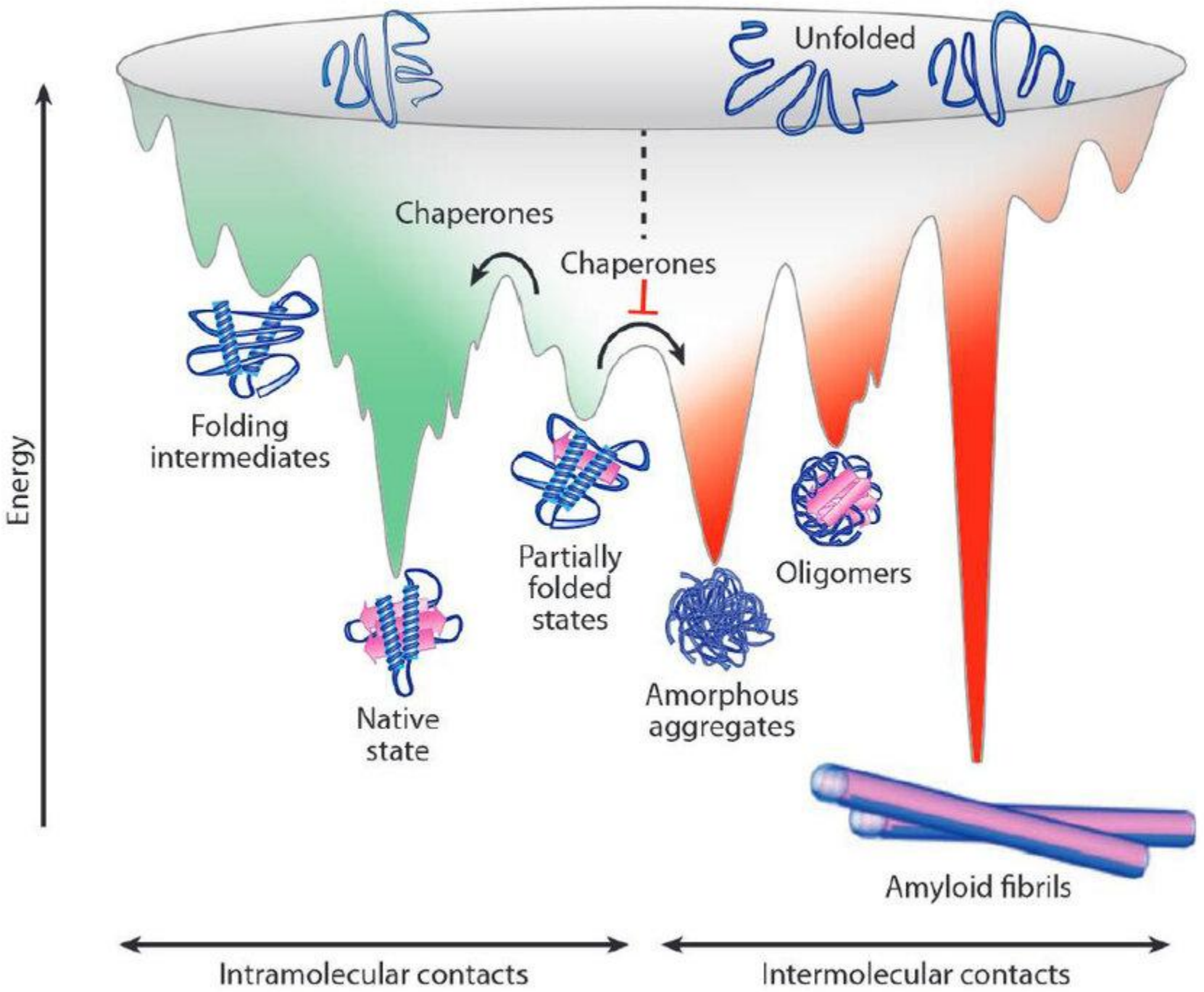
TABLE 6-4 Some Protein **Misfolding** Diseases

Disease	Defective Protein
Alzheimer's disease	Amyloid- β protein
Amyotrophic lateral sclerosis	Superoxide dismutase
Fibrinogen amyloidosis	Fibrinogen α chain
Huntington's disease	Huntingtin with polyglutamate expansion
Light chain amyloidosis	Immunoglobulin light chain
Lysozyme amyloidosis	Lysozyme
Parkinson's disease	α -Synuclein
Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs)	Prion protein

Table 1. The prion diseases

Disease	Host	Mechanism of Pathogenesis
A. Kuru	Fore people	Infection through ritualistic cannibalism
iatrogenic CJD*	Humans	Infection from prion-contaminated GHG, dura mater grafts, etc.
Variant CJD	Humans	Infection from bovine prions?
Familial CJD	Humans	Germline mutations in PrP gene
GSS	Humans	Germline mutations in PrP gene
FFI	Humans	Germline mutation in PrP gene (D178N, M129)
Sporadic CJD	Humans	Somatic mutation or spontaneous conversion of PrP ^C into PrP ^{Sc} ?
FSI	Humans	Somatic mutation or spontaneous conversion of PrP ^C into PrP ^{Sc} ?
B. Scrapie	Sheep	Infection in genetically susceptible sheep
BSE	Cattle	Infection with prion-contaminated MBM
TME	Mink	Infection with prions from sheep or cattle
CWD	Mule deer, elk	Unknown
FSE	Cats	Infection with prion-contaminated bovine tissues or MBM
exotic ungulate encephalopathy	Greater kudu, nyala, onyx	Infection with prion-contaminated MBM

"Folding funnel" o "imbuto di ripiegamento"

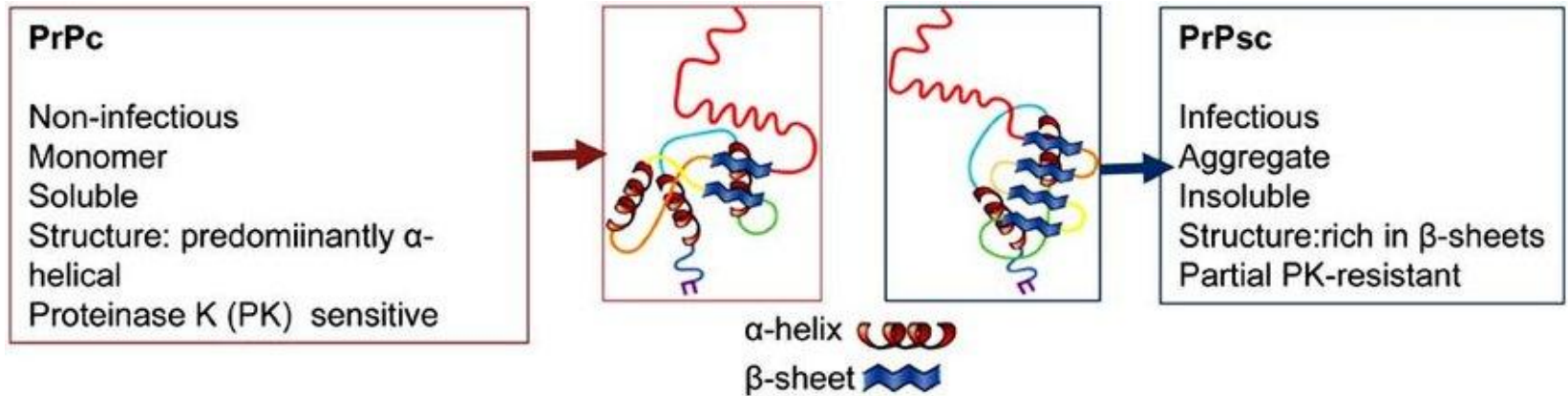


MALATTIE PROINICHE (Scrapie; encefalopatia spongiforme, kuru, malattia di Creutzfeld-Jakobs)

Note come ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI (TSE)

Prione, dall'inglese *prion* (acronimo di "**PR**oteinaceus **I**nfective **ON**ly particle"=particella infettiva solamente proteica), è il nome attribuito da [Stanley B. Prusiner](#) ad un allora ipotetico "agente infettivo non convenzionale" di natura [proteica](#).

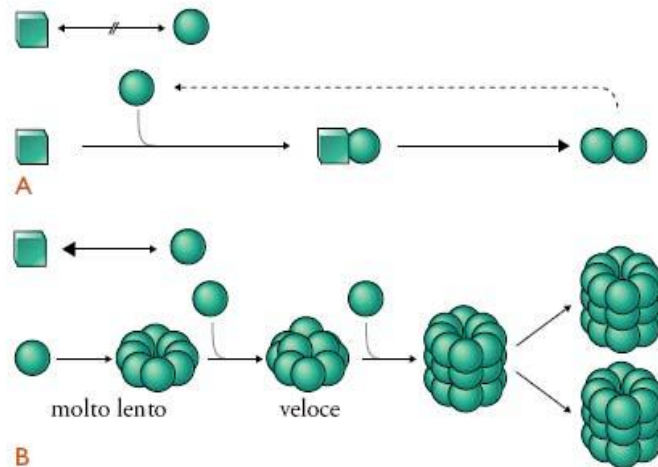
PrPc (proteine cellulare associate ai prioni) >>>PrPsc (proteine scrapie associate ai prioni)



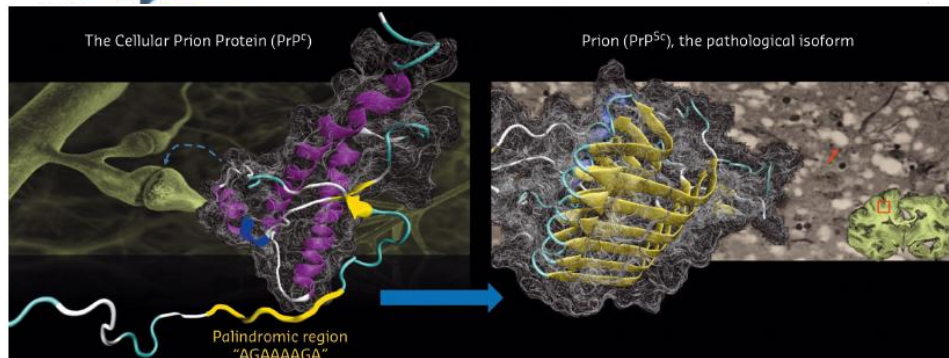
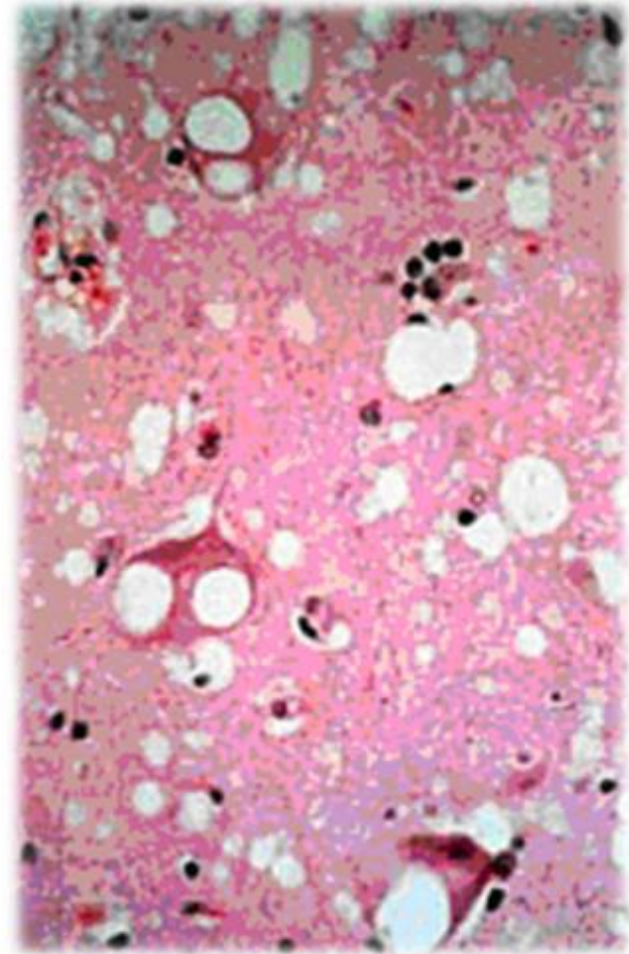
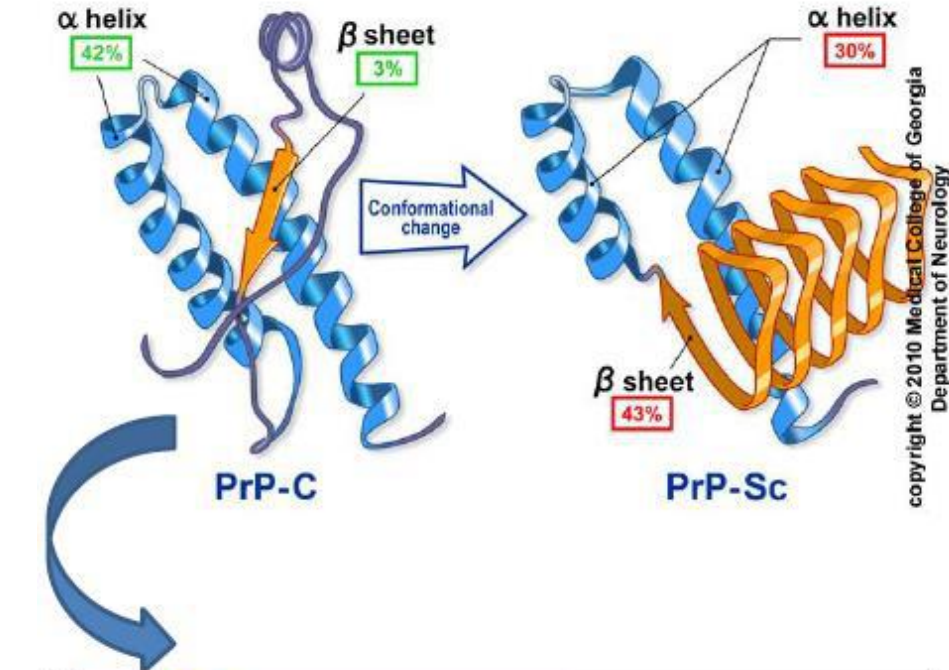
In contrasto con gli acidi nucleici, la cui propagazione comporta la riproduzione della loro struttura primaria, la propagazione dei prioni comporta la riproduzione della loro struttura secondaria, terziaria e quaternaria, cioè la loro conformazione



Contagio conformazionale



Conformazione della proteina prionica

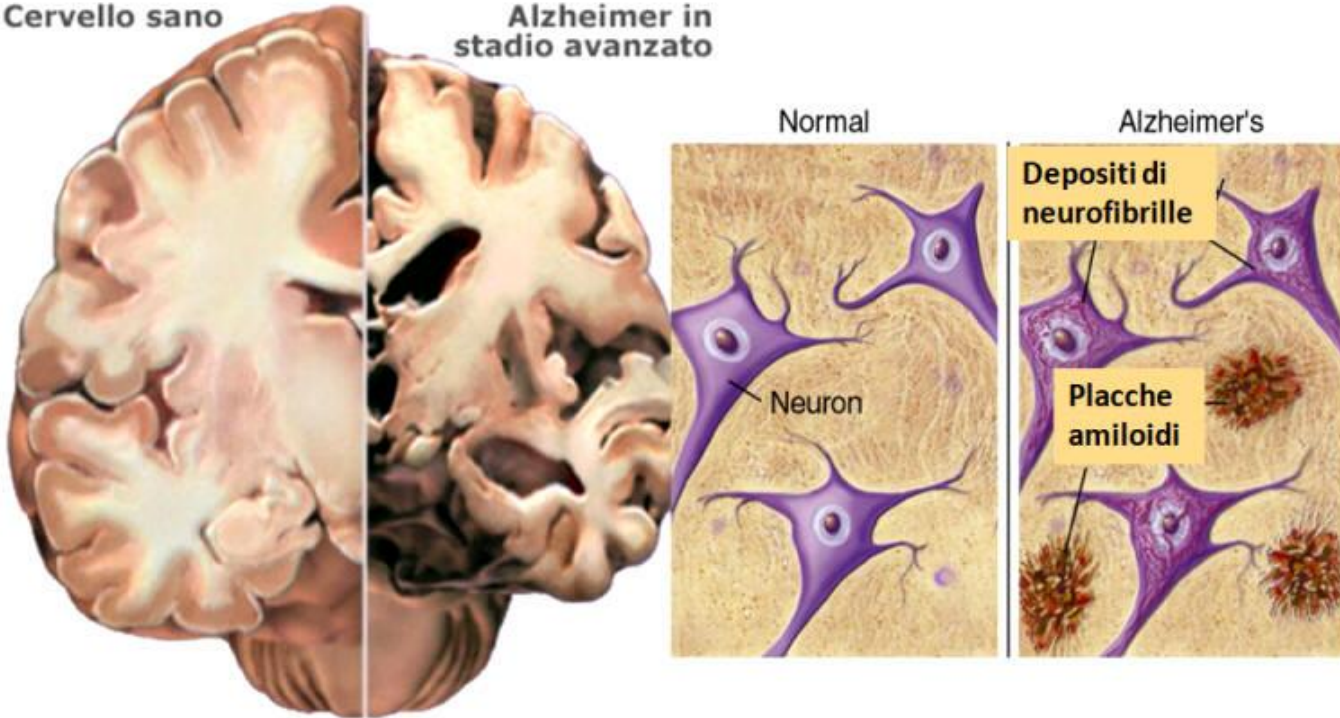


Le TSE si trasmettono nutrendosi di tessuto nervoso di individui affetti

Demenza di Alzheimer

Cervello sano

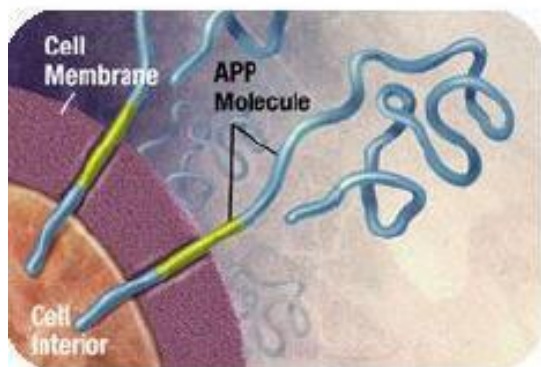
Alzheimer in stadio avanzato



Beta Amiloidosi

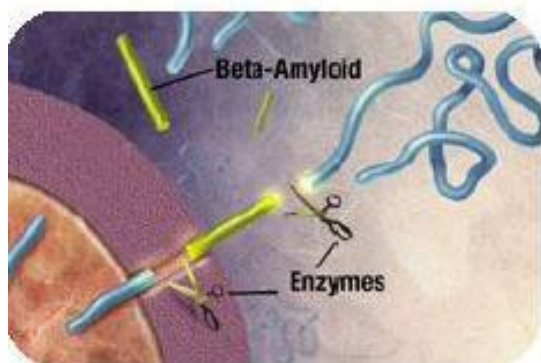
X

BETA AMILOIDE

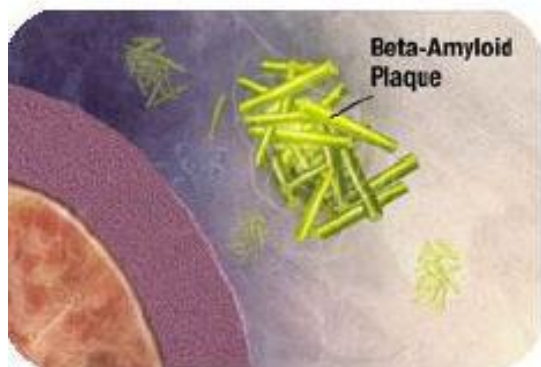


La proteina precursore dell'amiloide (APP):

1. si attacca alla membrana Neuronale

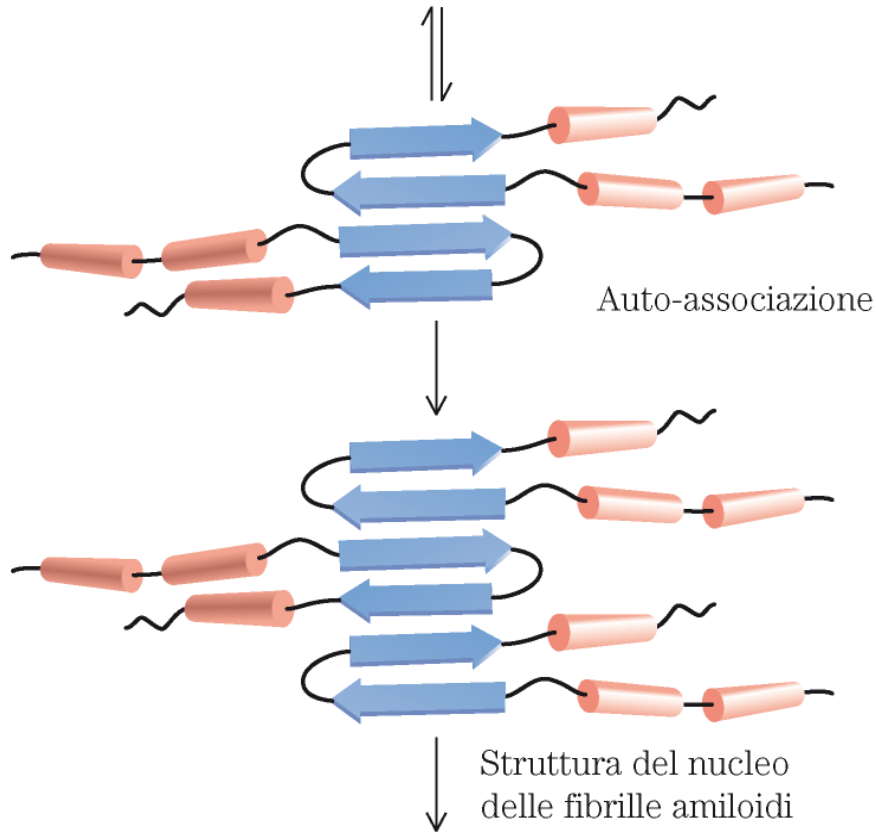
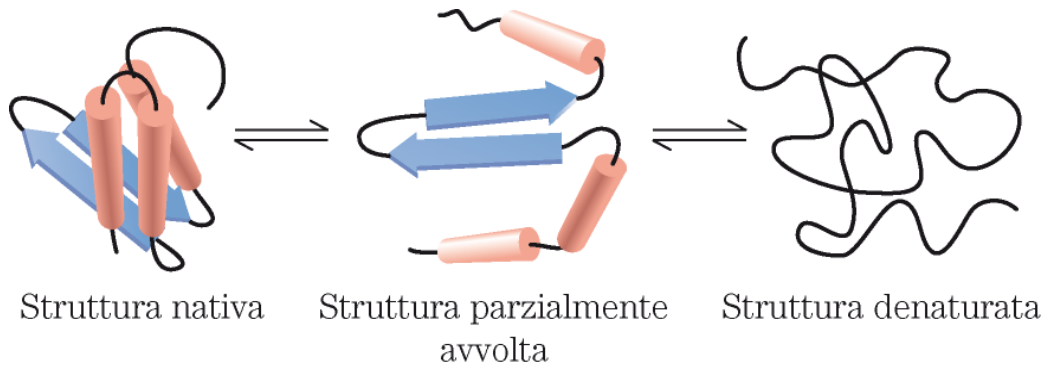


2. viene scissa in frammenti da enzimi, fra cui la beta amiloide



3. I frammenti di beta amiloide si uniscono a formare placche che si depositano al di fuori ed intorno ai neuroni.

Le fibre amiloidi che si formano nelle TSE e morbo di Alzheimer hanno una struttura simile: Fibrille beta amiloidi



Ulteriore organizzazione dei protofilamenti

