

# CDL CHIMICA

Corso di Biochimica (6 CFU) 48 ore

Prof.ssa **Alessandra Olianas**

**Lezioni** : Martedì- Venerdì 9-11

Aula 4 Blocco H - D1





**Prof.ssa Alessandra Olianas**

Dip. Scienze della Vita e dell' Ambiente  
Sezione Biomedica (laboratorio di Biochimica)  
Tel. 0706754507 (studio)

Ricevimento studenti: **si riceve per appuntamento**

[olianas@unica.it](mailto:olianas@unica.it)

## CONTENUTI del corso di Biochimica

**Aminoacidi:** classificazione e nomenclatura degli alfa-aminoacidi standard; proprietà acido-base e curve di titolazione; il legame peptidico; conformazioni di un polipeptide; ionizzazione di un polipeptide; i livelli di struttura delle proteine; elementi di struttura secondaria; le proteine fibrose: alfa-cheratina, collagene, fibroina; proteine globulari; glicoproteine; denaturazione delle proteine.

**Mioglobina ed Emoglobina:** trasporto dell'ossigeno; il legame cooperativo dell'emoglobina; Il modello di Hill ed il modello di Adair; effetto Bohr; modulazione emoglobina da CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> e 2,3-BPG; basi molecolari dell'anemia falciforme.

**Meccanismi della catalisi enzimatica;** vitamine, cofattori, coenzimi; regolazione attività enzimatica e modulazione allosterica; Cenni sull'inibizione enzimatica: competitiva, incompetitiva e mista.

**Carboidrati:** classificazione e nomenclatura dei monosaccaridi; formazione di emiacetali ed emichetali ciclici, anomeri ed epimeri; formazione di acetali e chetali; il legame glicosidico; disaccaridi; polisaccaridi: cellulosa, amilosio, amilopectina, glicogeno.

**Lipidi:** nomenclatura e classificazione di acidi grassi e lipidi; triacilgliceroli, glicerofosfolipidi, glicolipidi, sfingolipidi e cere; steroli; proprietà fisiche e stati di aggregazione; le membrane biologiche.

**Metabolismo:** inquadramento generale; ATP e trasferimento del fosforile; i principali coenzimi redox;

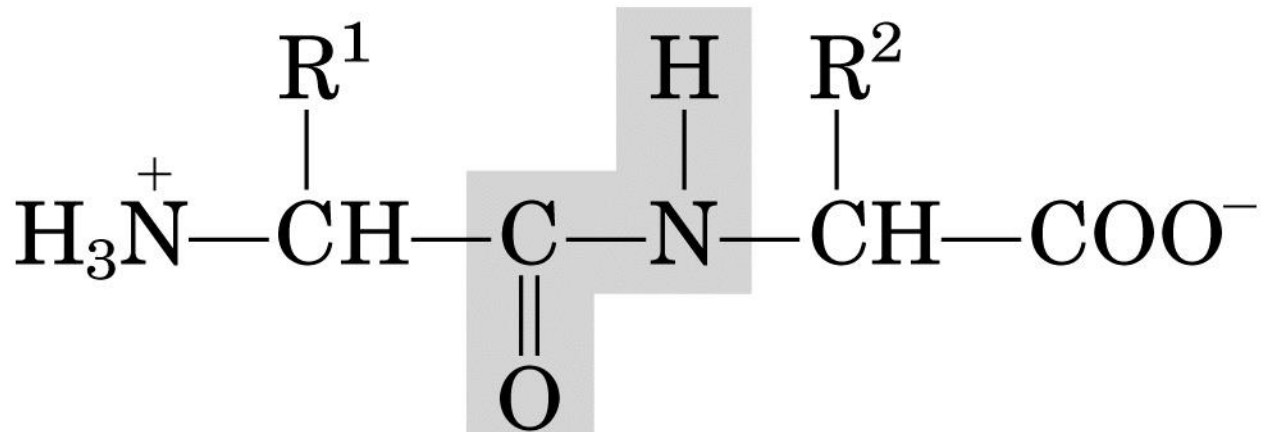
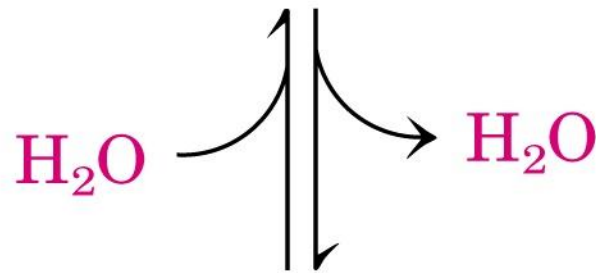
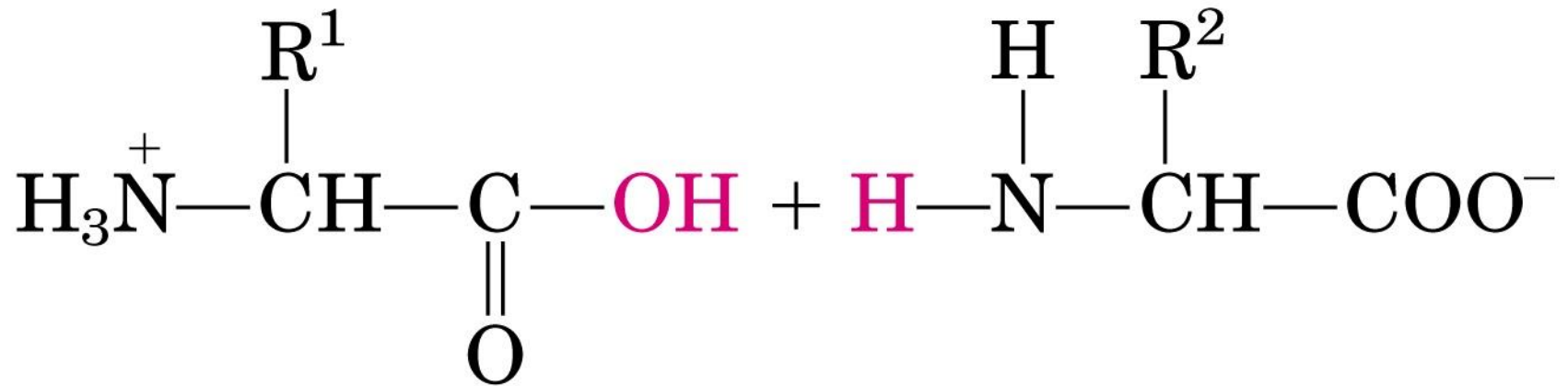
**Glicolisi;** Fermentazione omolattica e alcolica, Decarbossilazione ossidativa del piruvato; Ciclo dell'acido citrico; Catena respiratoria; Fosforilazione Ossidativa;

**Digestione e assorbimento lipidi;** Beta-ossidazione acidi grassi;

**Transaminazione aminoacidi; Deaminazione ossidativa; Ciclo dell'Urea.**

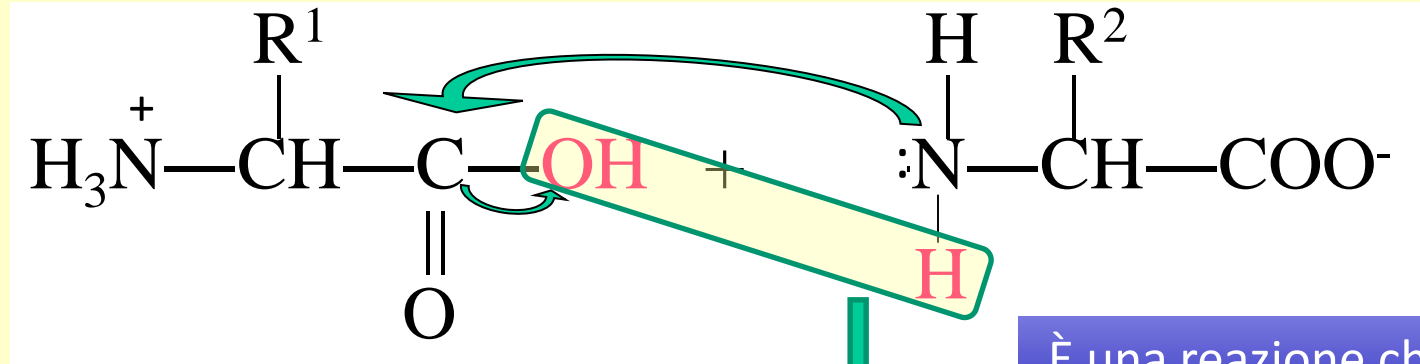
Amino acid	Abbreviated names		$M_r$	$pK_a$ values			pI
				$pK_1$ (-COOH)	$pK_2$ (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	$pK_R$ (R group)	
<b>Nonpolar, aliphatic R groups</b>							
Glycine	Gly	G	75	2.34	9.60		5.97
Alanine	Ala	A	89	2.34	9.69		6.01
Valine	Val	V	117	2.32	9.62		5.97
Leucine	Leu	L	131	2.36	9.60		5.98
Isoleucine	Ile	I	131	2.36	9.68		6.02
Methionine	Met	M	149	2.28	9.21		5.74
<b>Aromatic R groups</b>							
Phenylalanine	Phe	F	165	1.83	9.13		5.48
Tyrosine	Tyr	Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66
Tryptophan	Trp	W	204	2.38	9.39		5.89
<b>Polar, uncharged R groups</b>							
Serine	Ser	S	105	2.21	9.15		5.68
Proline	Pro	P	115	1.99	10.96		6.48
Threonine	Thr	T	119	2.11	9.62		5.87
Cysteine	Cys	C	121	1.96	10.28	8.18	5.07
Asparagine	Asn	N	132	2.02	8.80		5.41
Glutamine	Gln	Q	146	2.17	9.13		5.65
<b>Positively charged R groups</b>							
Lysine	Lys	K	146	2.18	8.95	10.53	9.74
Histidine	His	H	155	1.82	9.17	6.00	7.59
Arginine	Arg	R	174	2.17	9.04	12.48	10.76
<b>Negatively charged R groups</b>							
Aspartate	Asp	D	133	1.88	9.60	3.65	2.77
Glutamate	Glu	E	147	2.19	9.67	4.25	3.22

# LEGAME PEPTIDICO

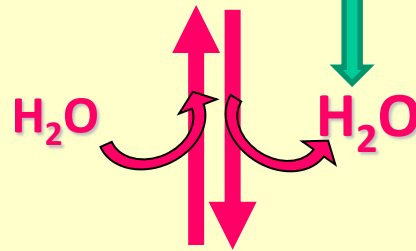


## IL LEGAME PEPTIDICO (è un legame carboammidico)

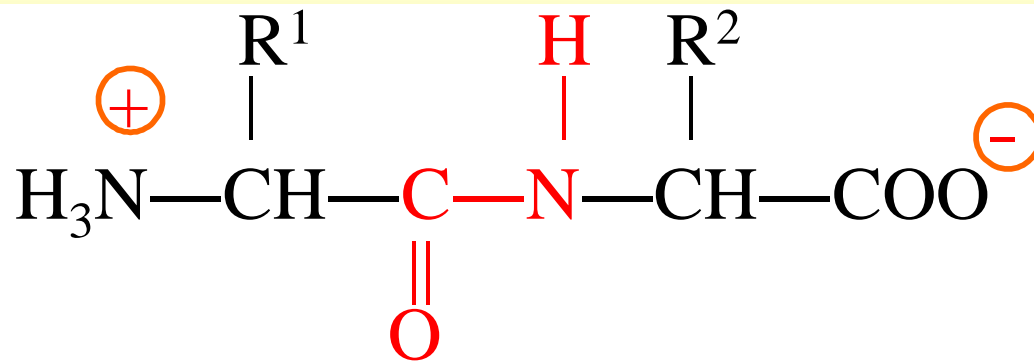
Condensazione fra il gruppo  
 $\alpha$ -Carbossilico di un amminoacido e il  
 $\alpha$ -Amminico di un altro amminoacido



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



Estremità  
N-terminale



Estremità  
C-terminale

I gruppi  $\alpha$ -amminico e  $\alpha$ -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

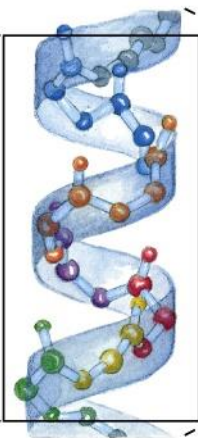
- possono essere più idrofobe o più idrofile
- possono avere un diverso punto isoelettrico
- possono avere una diversa struttura tridimensionale.

**Primary structure**



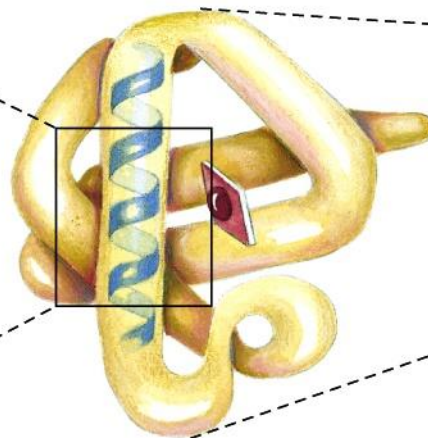
Amino acid residues

**Secondary structure**



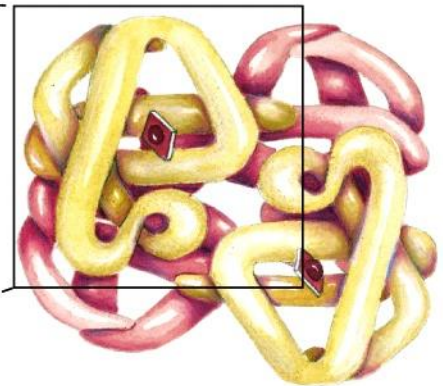
$\alpha$  Helix

**Tertiary structure**



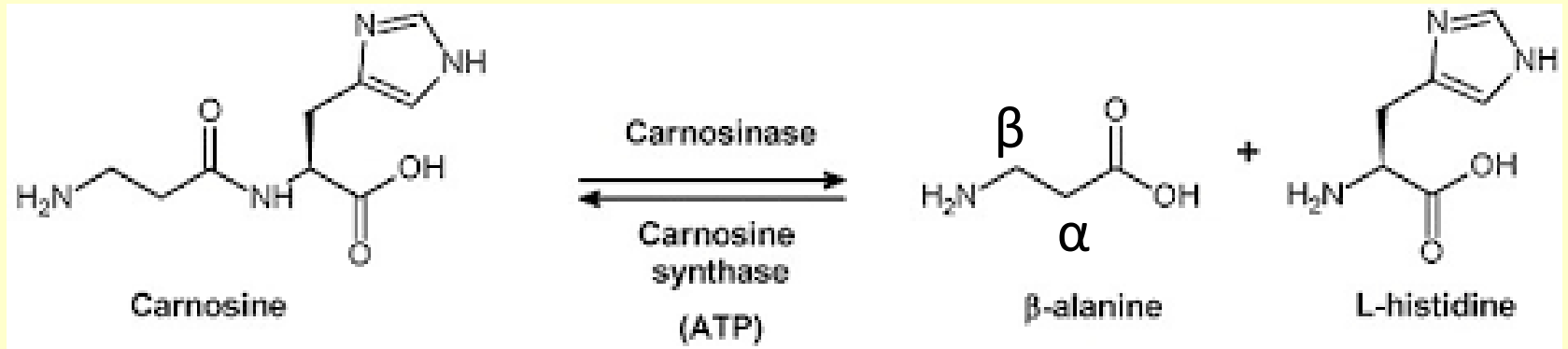
Polypeptide chain

**Quaternary structure**

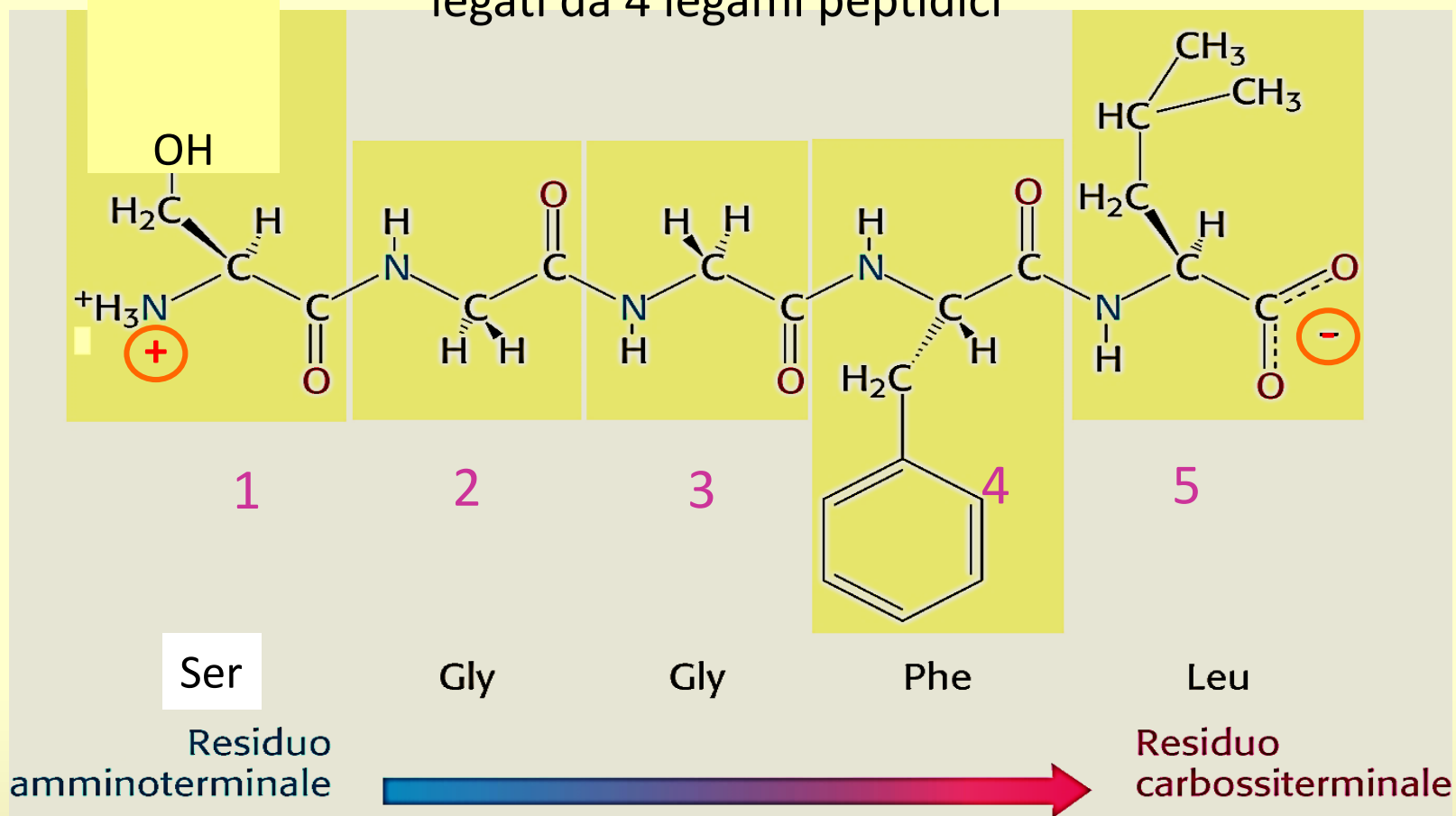


Assembled subunits

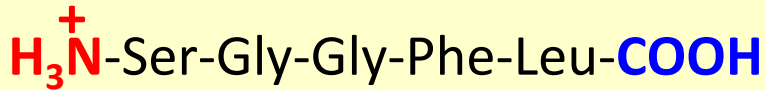
Il peptide naturale più semplice è la carnosina  
(si trova nel tessuto muscolare)



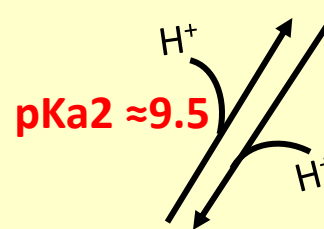
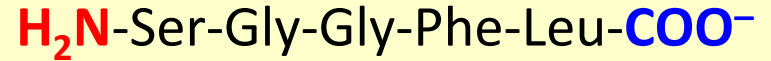
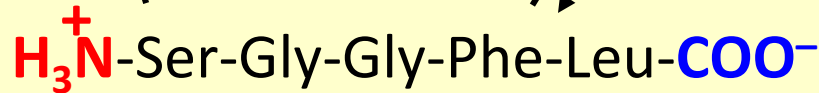
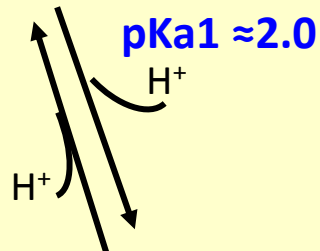
PENTAPEPTIDE: 5 residui amminoacidici  
legati da 4 legami peptidici



**Come sarà ionizzato il peptide a pH 6.0?**  
**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  
pI  $\approx$  5.8.

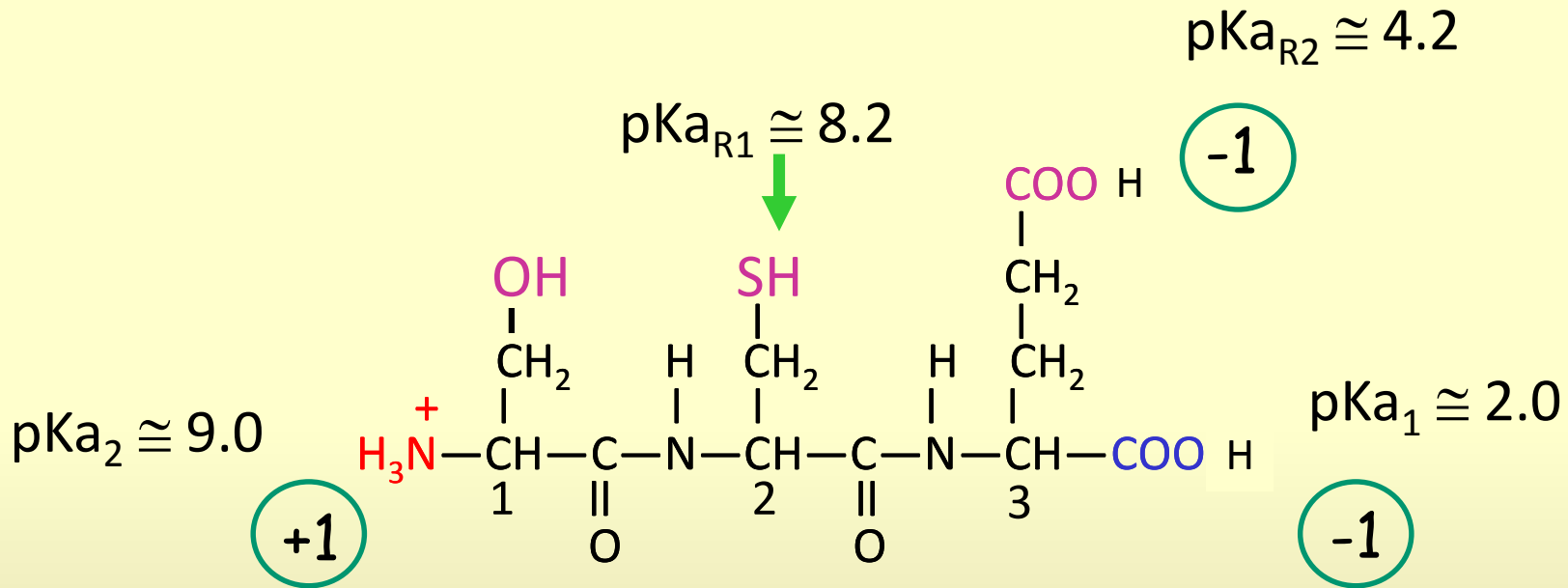
A pH  $\sim$  6.0 prevale la forma con carica 0 (zwitterione).

pH 6.0 è < pKa2 ( $\approx$  9.5),

quindi a pH 6.0 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.

**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

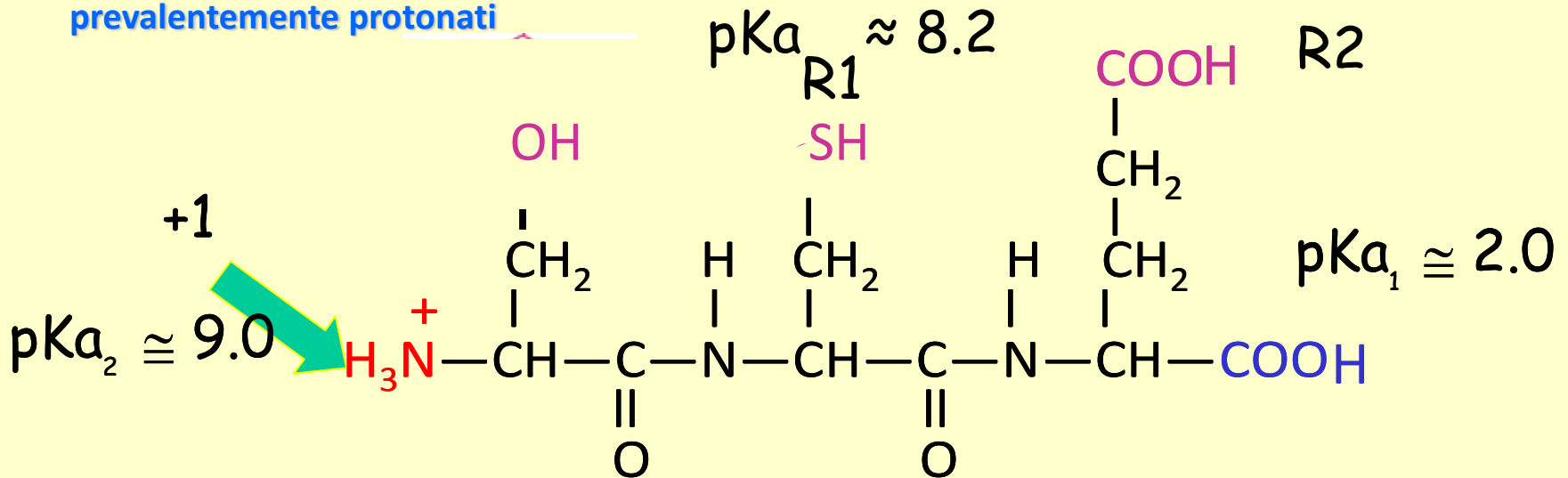
$-1$

# Carica netta del peptide in soluzione a pH 1.0?

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

pKa  $\approx$  4.2

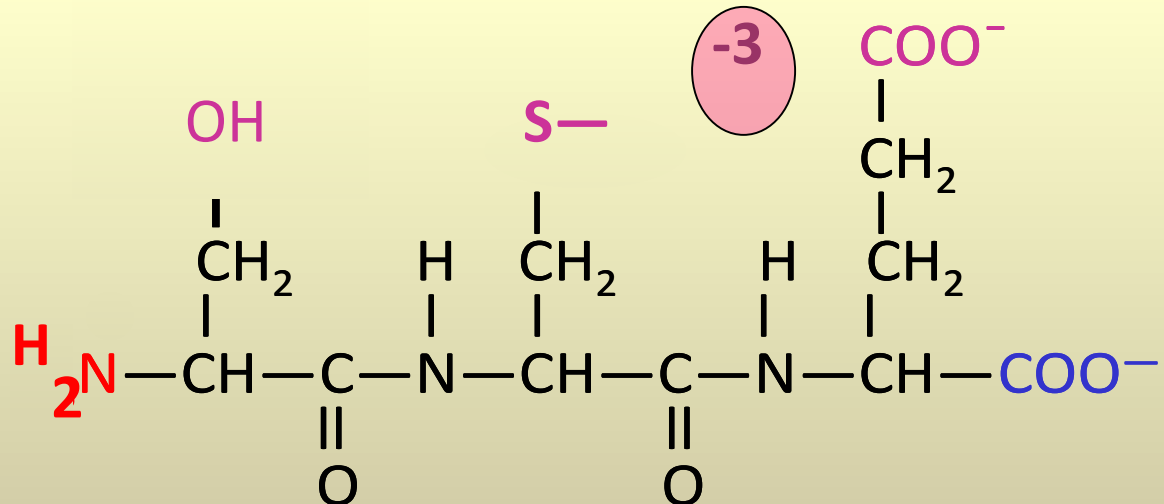
+1



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

A pH > 9 prevale questa forma ionica.

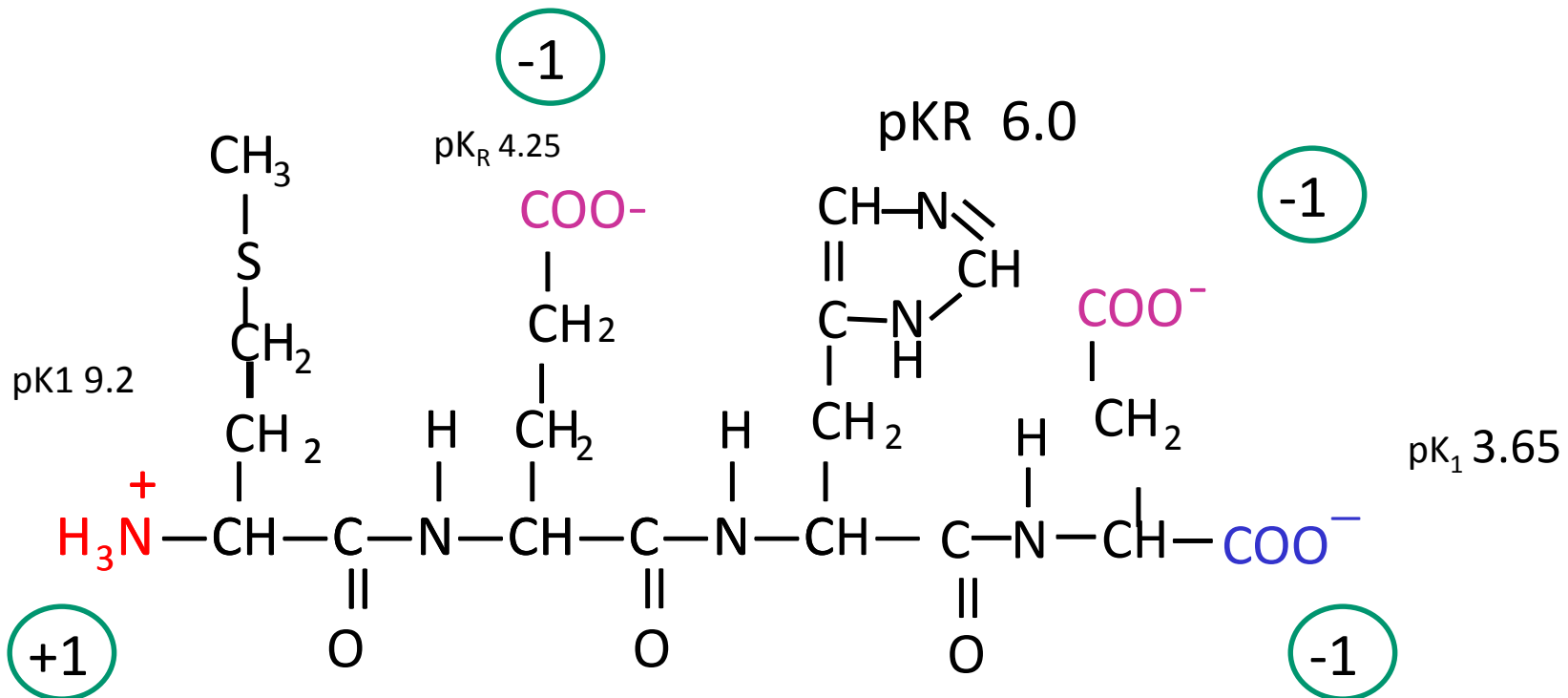
Se il pH = 10  
il 90% del peptide è nella forma  
deprotonata con carica netta -3



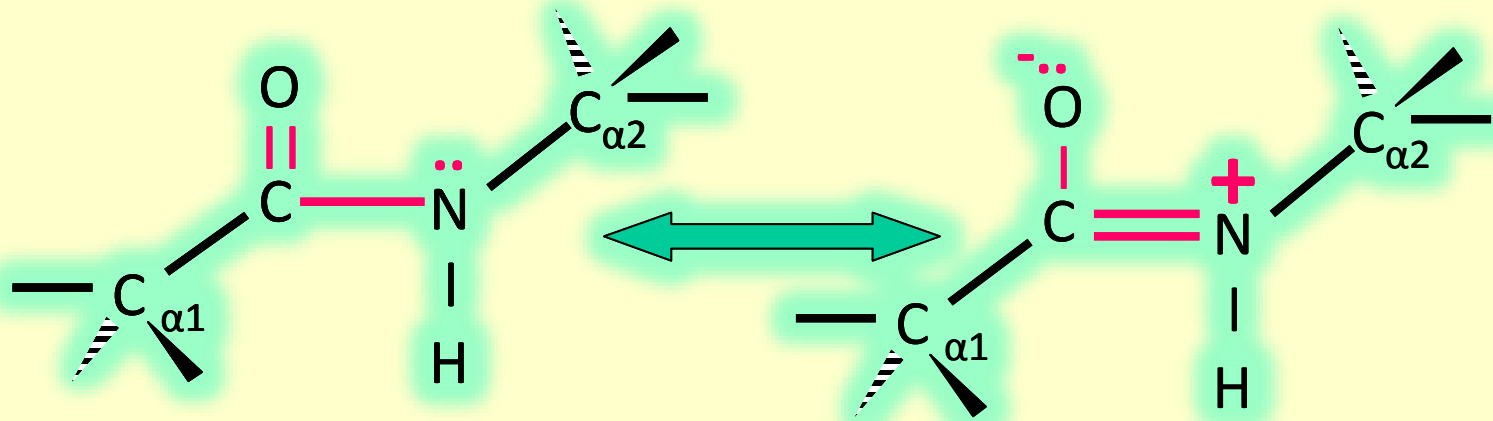
Se il pH = 11 il 99% del peptide è nella  
forma deprotonata con carica netta -3

Scrivere la formula del peptide  
Stabilire la carica netta del peptide a pH 7

Met-Glu-His-Asp

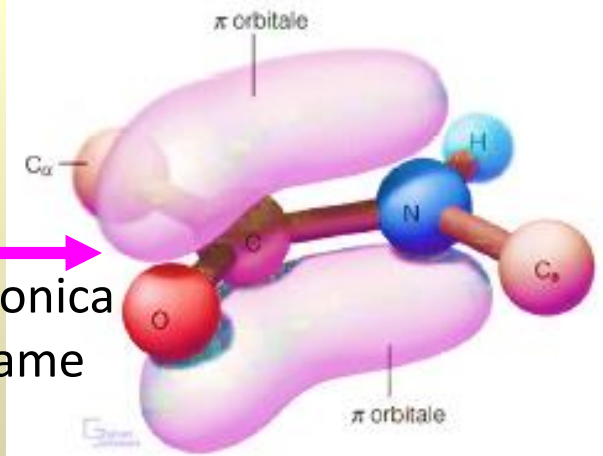


# CHIMICA DEL LEGAME PEPTIDICO



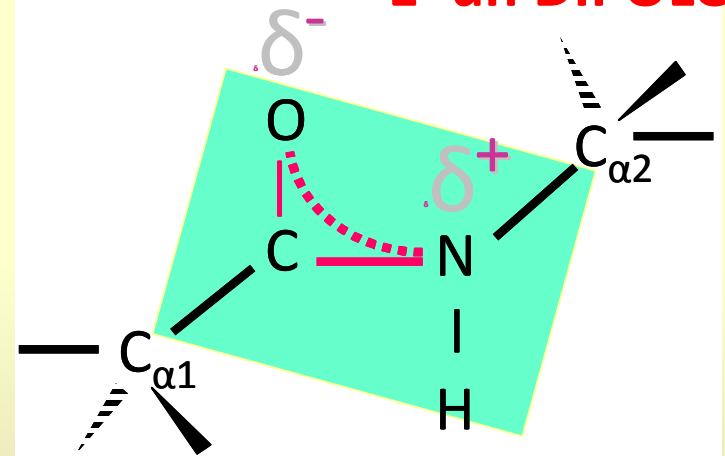
Il legame peptidico:

- >> è un ibrido di risonanza
- >> ha parziale carattere di doppio legame,
- >> il legame è planare
- >> è impedita la libera rotazione



Densità elettronica  
intorno al legame  
peptidico

**E' un DIPOLO**

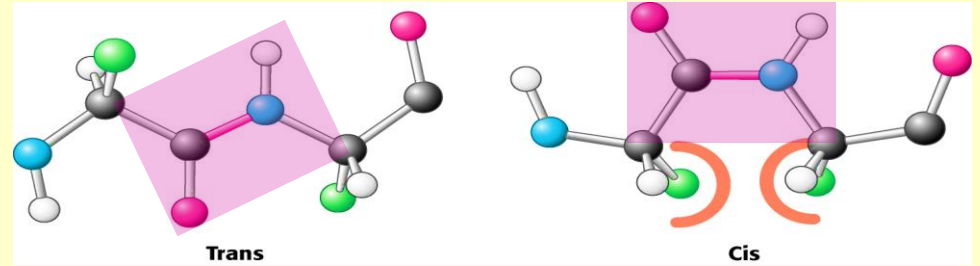


Il gruppo peptidico è polare  
giace su un piano chiamato  
“PIANO AMMIDICO”

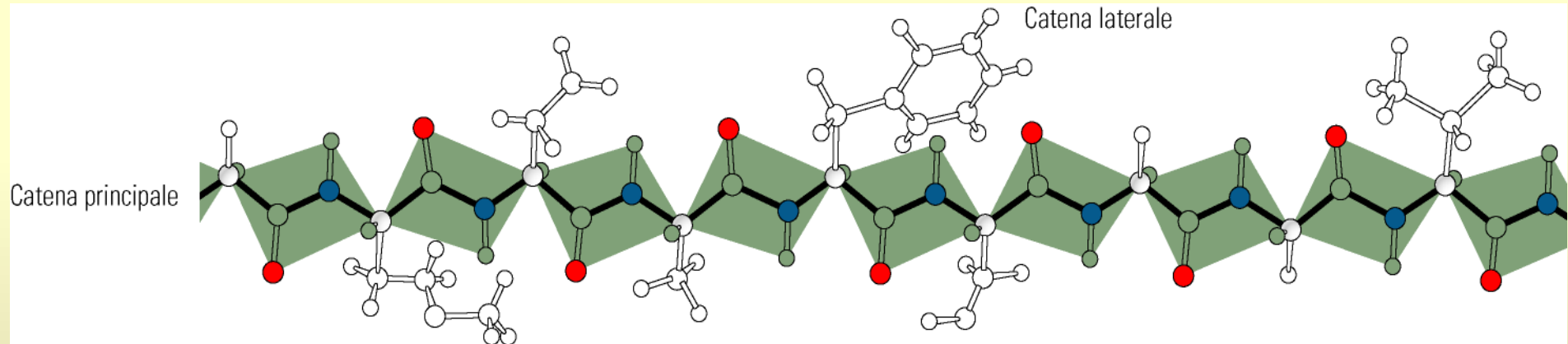
## LA CONFIGURAZIONE DEL GRUPPO PEPTIDICO PUO' ESSERE *TRANS* O *CIS*

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

La configurazione trans è più favorita

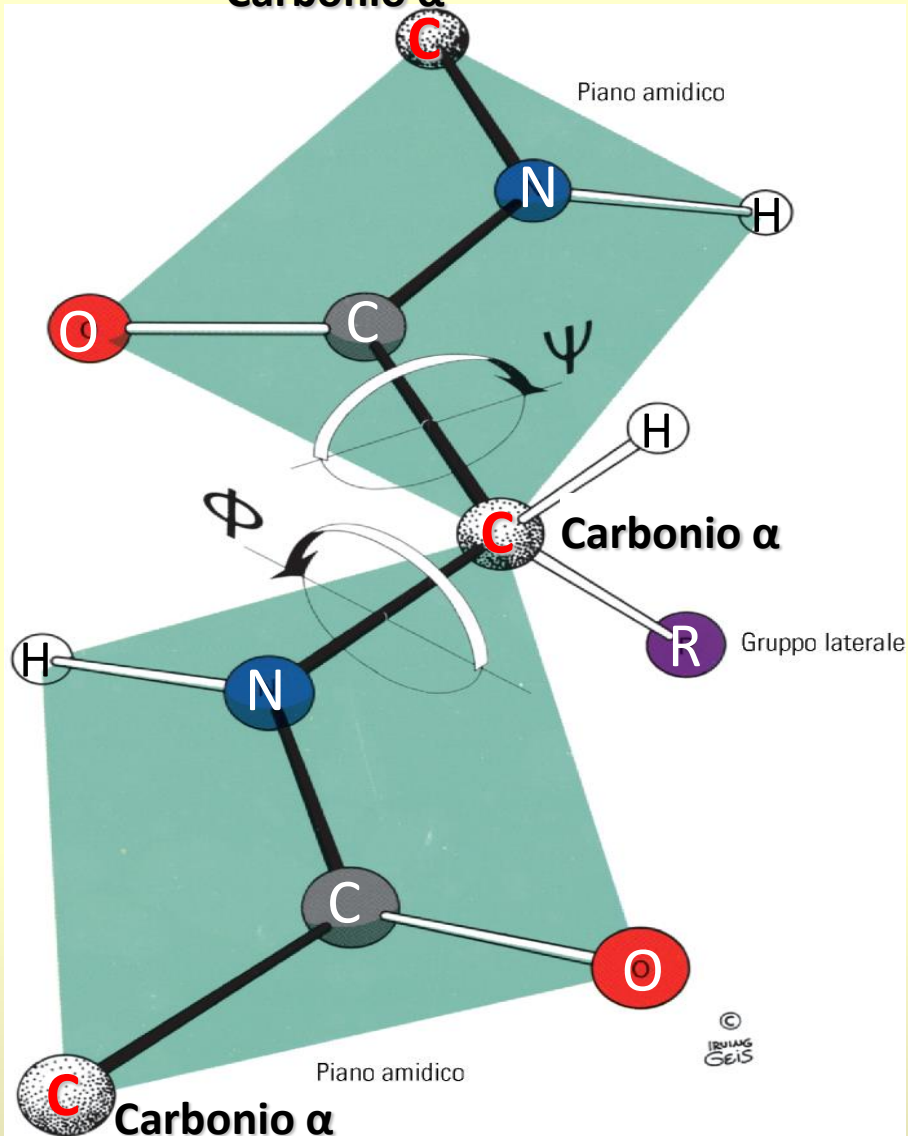


Lo **scheletro polipeptidico** di una proteina è data dal susseguirsi di **gruppi peptidici**, ognuno dei quali giace su un piano ammidico, tenuti insieme ai vertici dagli atomi di **Carbonio α**.



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

Carbonio  $\alpha$



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

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

$\Phi$  (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**  
 $\Psi$  e  $\Phi$  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.**



# Struttura primaria

(a) – Lys – Ala – His – Gly – Lys – Lys – Val – Leu – Gly – Ala –  
Struttura primaria (sequenza degli amminoacidi di una catena polipeptidica)

## Perché è importante la sequenza di una proteina ???

ANEMIA FALCIFORME (“SICKLE CELLS DISEASE”):

Mutazione puntiforme nel gene della catena  $\beta$

Acido glutammico



Valina

**HbS**

$\beta 6(A3)Glu \rightarrow Val$

GAG > GTG

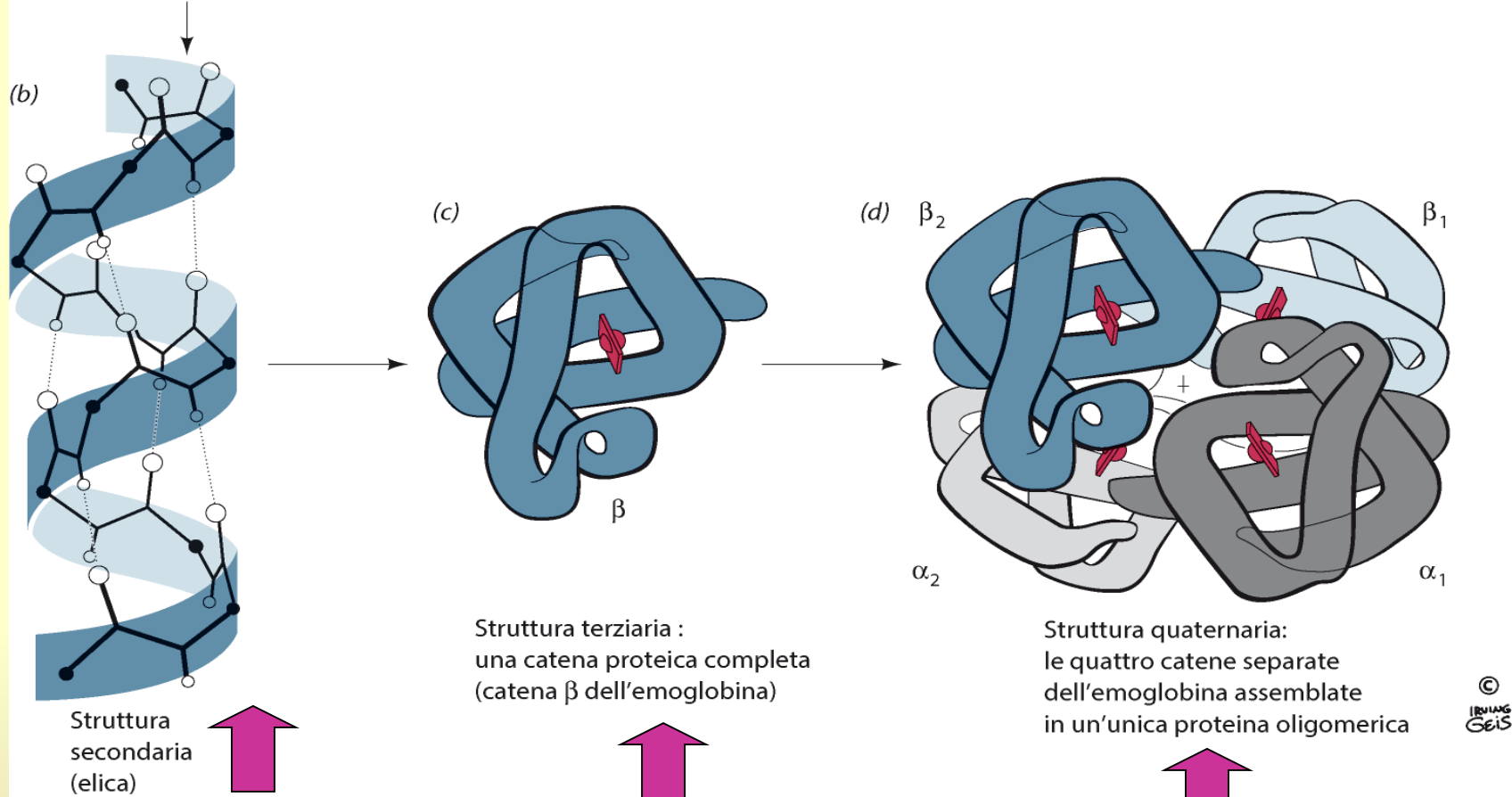


L'emoglobina tende a precipitare e a conferire al globulo rosso una tipica forma a falce.

# 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)

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

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

organizzazione **spaziale** della  
catena polipeptidica in strutture  
locali e ripetitive

ripiegamento della catena polipeptidica  
in una conformazione tridimensionale  
compatta e globulare

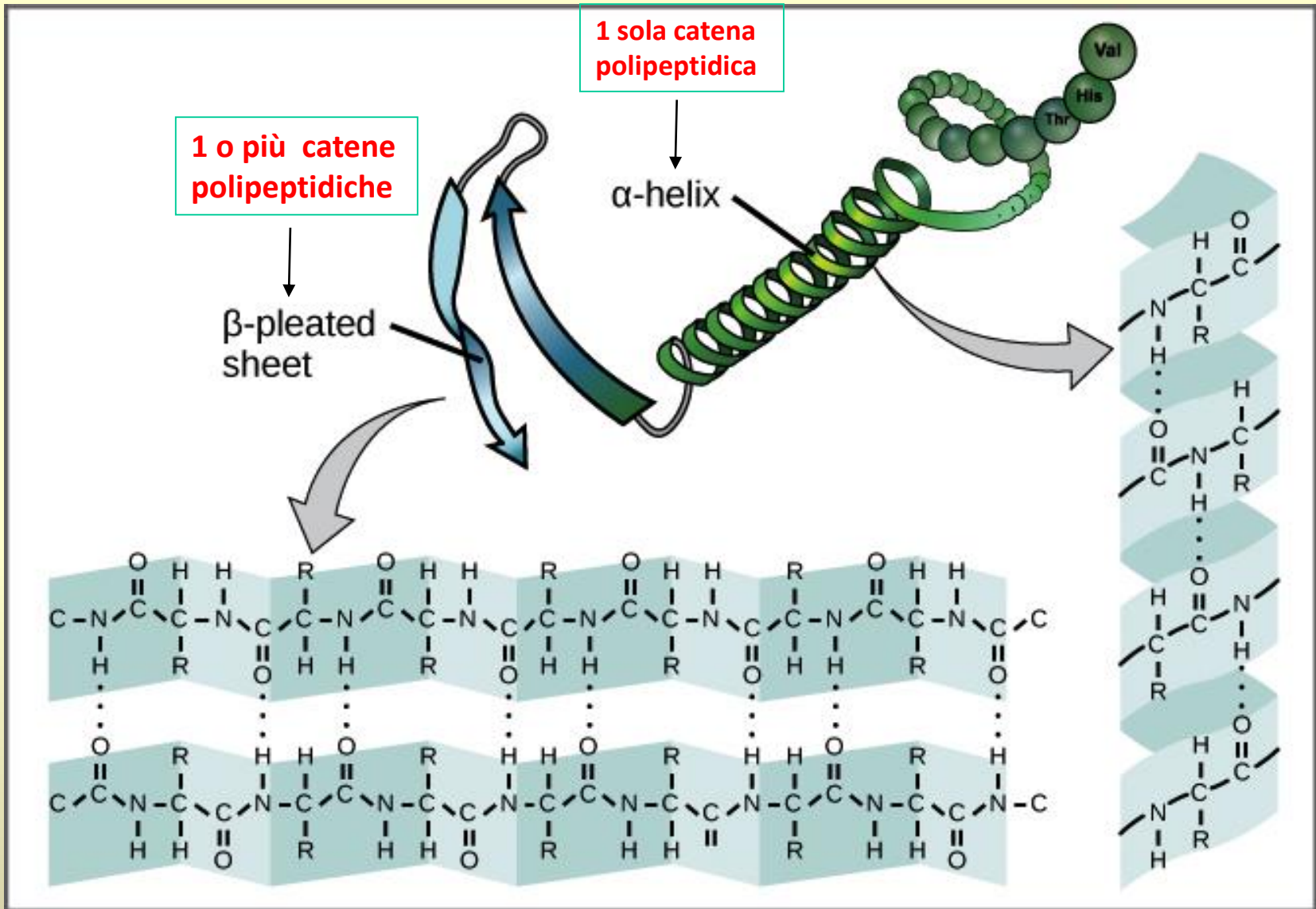
assemblaggio di 2 o +  
catene polipeptidiche in  
una proteina oligomerica

# Strutture secondarie REGOLARI

Le più comuni:  $\alpha$ -eliche e  $\beta$ -foglietto

Strutture periodiche:

Le caratteristiche si ripetono a intervalli regolari



# $\alpha$ -ELICA



# $\alpha$ -ELICA

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

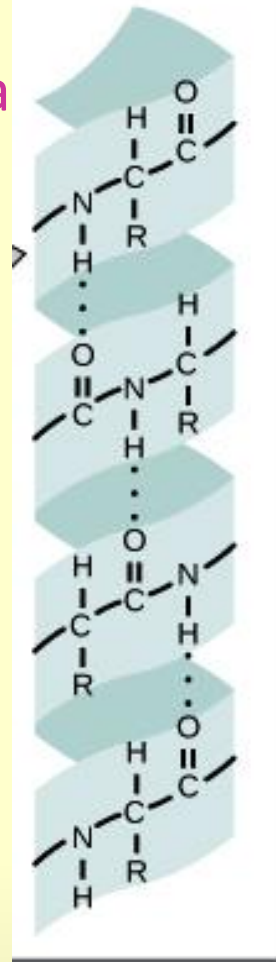
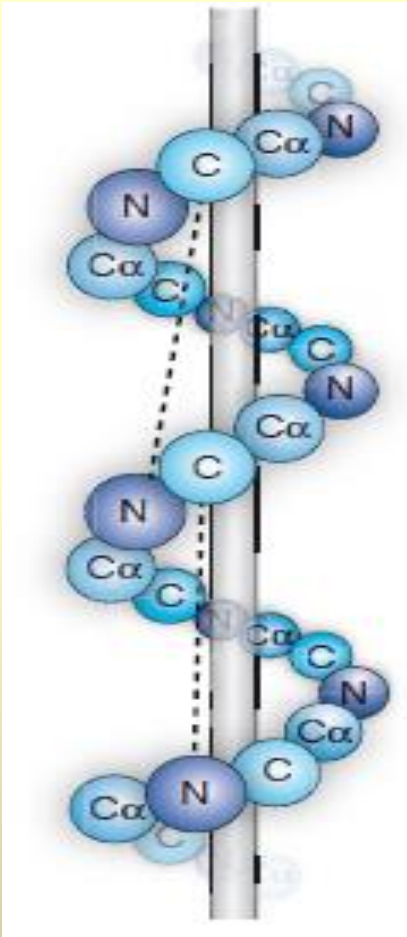
L' $\alpha$ -elica è stabilizzata da legami idrogeno paralleli all'asse dell'elica

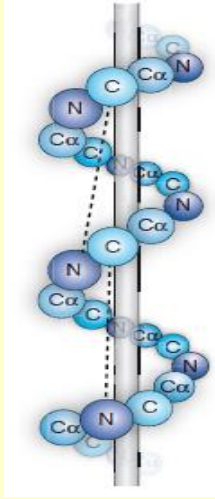
➤ Solitamente destrorse

➤ Passo (avanzamento per curva): 0,54 nm

➤ Per un giro completo dell'elica sono necessari da 3,5 > 3,7 residui amminoacidici

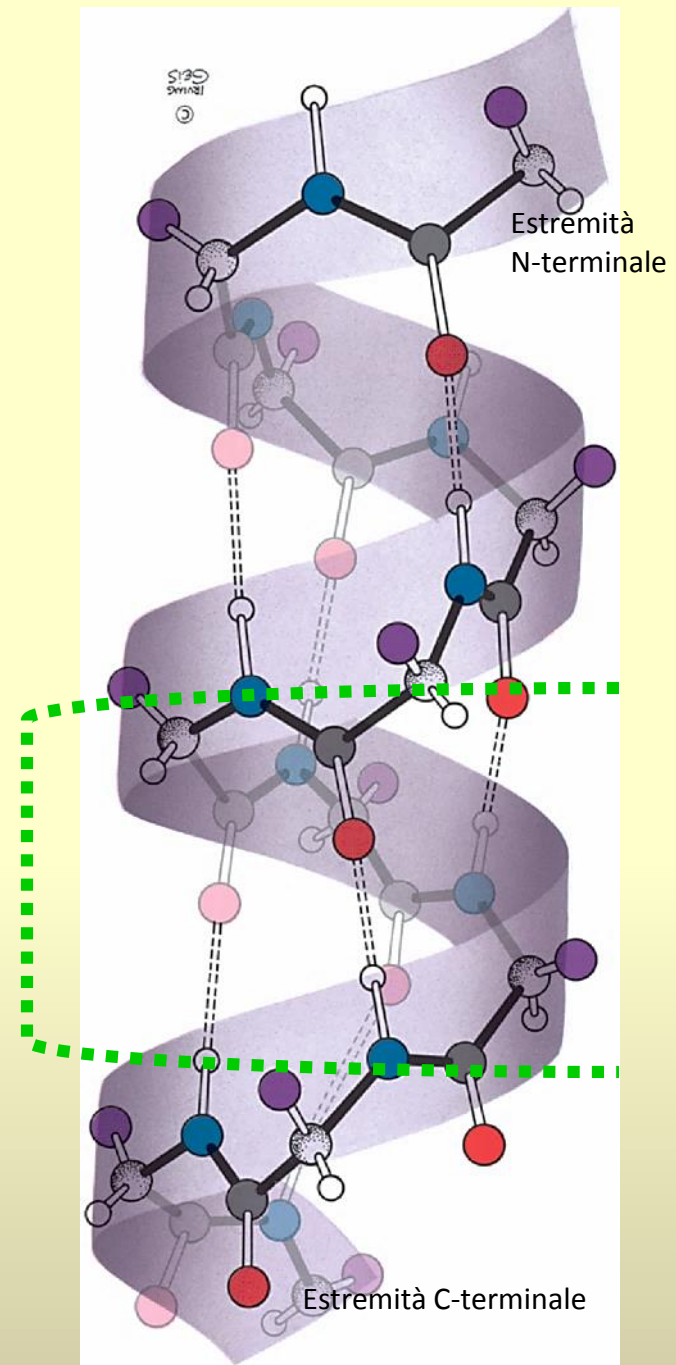
➤ Lunghezza: da 5 a 40 residui



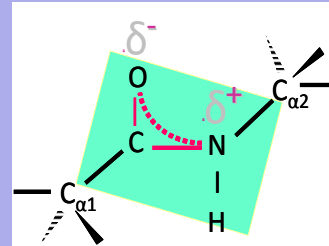


➤ Passo (avanzamento per curva):  
0,54 nm

➤ I gruppi C=O sono rivolti tutti verso l'estremità C-terminale e i gruppi N-H verso l'estremità N-terminale dell'elica.

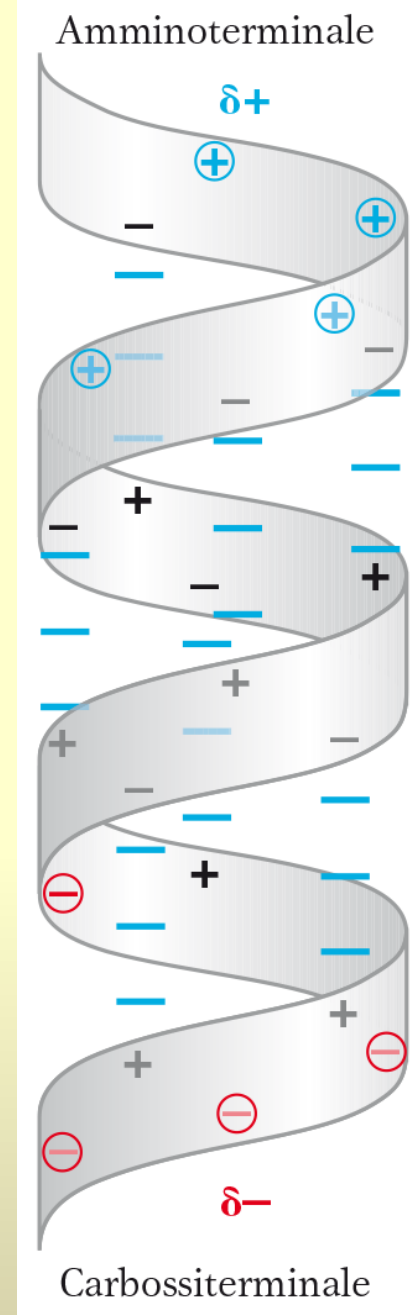


L'intera elica è un dipolo: Tutti i gruppi peptidici che si susseguono lungo l'elica mantengono la stessa polarità (SONO DIPOLI)

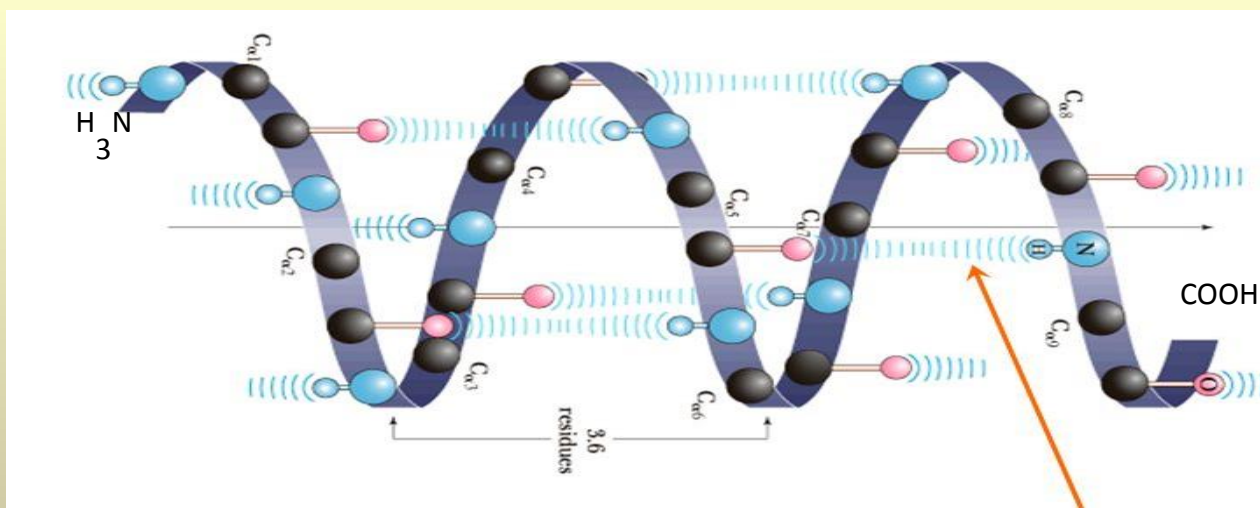
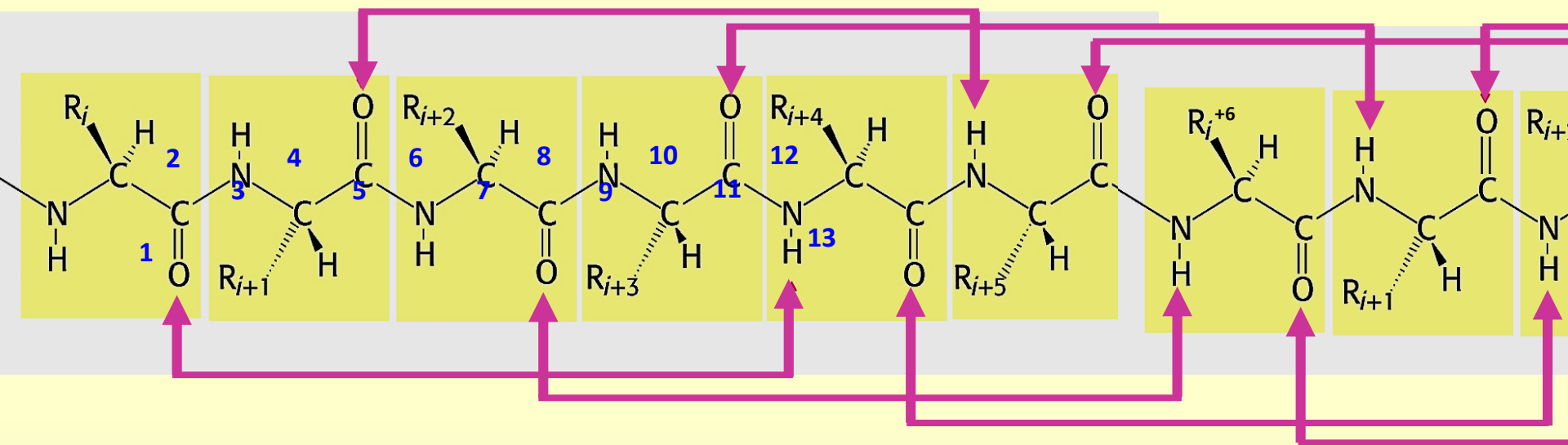


La polarità è mantenuta grazie ai molti legami H che si formano tutti paralleli all'asse dell'elica.

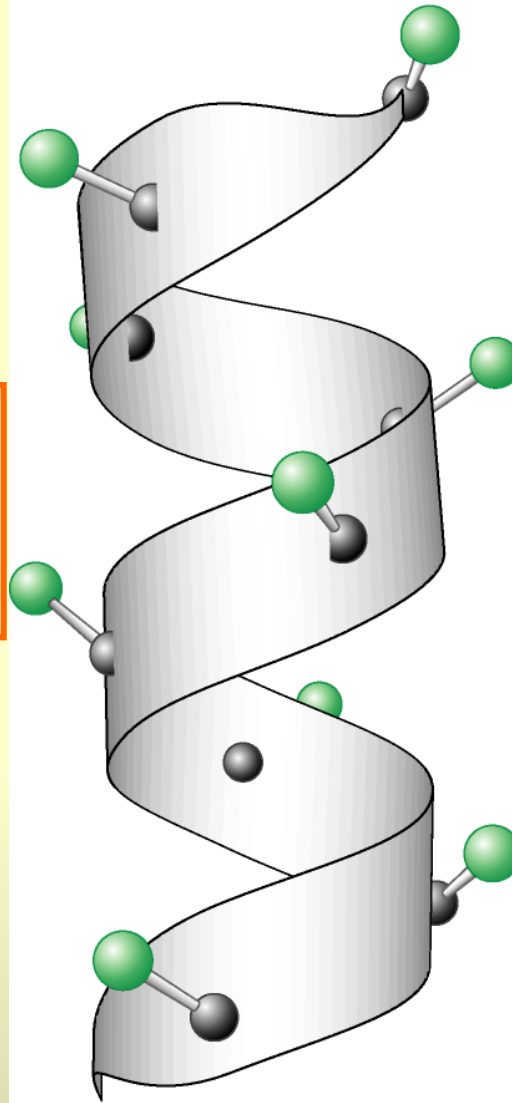
L'alfa-elica è stabilizzata dall'effetto CUMULATIVO di molti legami idrogeno INTRACATENA: LEGAMI IDROGENO PERIODICI



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' $\alpha$ -elica tutti i gruppi CO e NH dello scheletro peptidico sono coinvolti in legami H

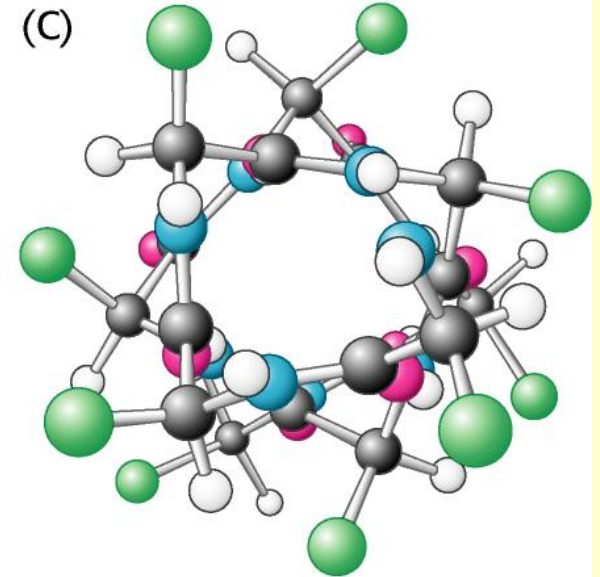


(A)



Catene laterali  
all'esterno del cilindro  
dell'elica

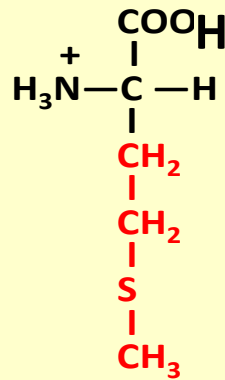
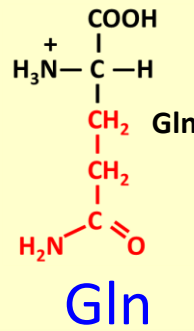
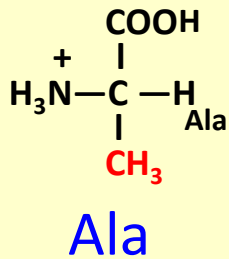
(C)



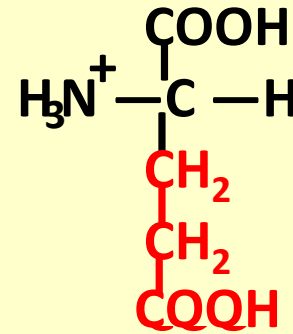
A seconda del tipo di amminoacidi, una catena polipeptidica sarà più o meno propensa ad avvolgersi ad alfa-elica.

La composizione amminoacidica impone angoli di rotazione  $\Psi$  e  $\Phi$  che entro certi valori favoriscono l'avvolgimento ad  $\alpha$ -elica ( $60.0^\circ$ - $47.0^\circ$ )

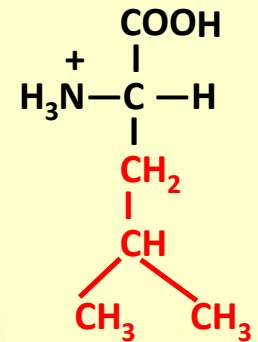
○ **Amminoacidi comuni nelle  $\alpha$ -eliche:** ALANINA (Ala), GLUTAMMINA (Gln), METIONINA (Met), GLUTAMMATO (Glu), LEUCINA (Leu)



Met (M)



Glu (E)



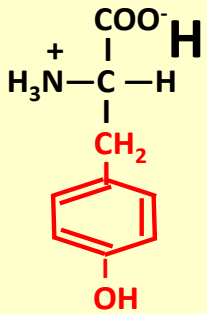
LEUCINA  
Leu (L)

A seconda del tipo di amminoacidi, una catena polipeptidica sarà più o meno propensa ad avvolgersi ad alfa-elica.

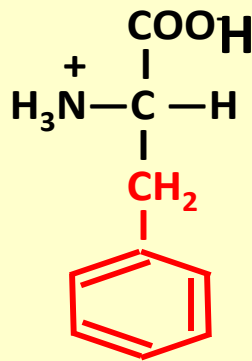
La composizione amminoacidica impone angoli di rotazione  $\Psi$  e  $\Phi$  che entro certi valori favoriscono l'avvolgimento ad  $\alpha$ -elica ( $60.0^\circ$ - $47.0^\circ$ )

Amminoacidi che **impediscono** la formazione di  $\alpha$ -eliche:

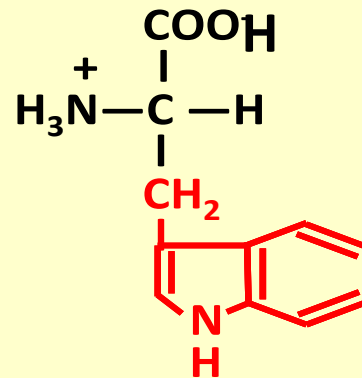
✓ TIROSINA (Tyr), TRIPTOFANO (Trp), ARGININA (Arg): catena R ingombrante, meno comuni, catene polipeptidiche ricche di questi amminoacidi non formano alfa-eliche.



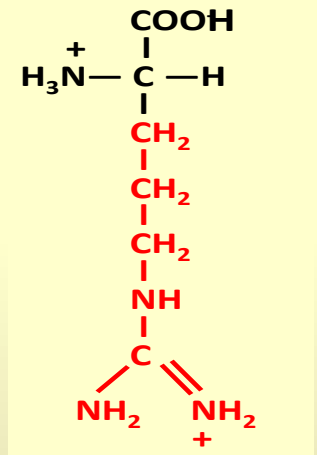
Tyr (Y)



Phe (F)



Trp (W)



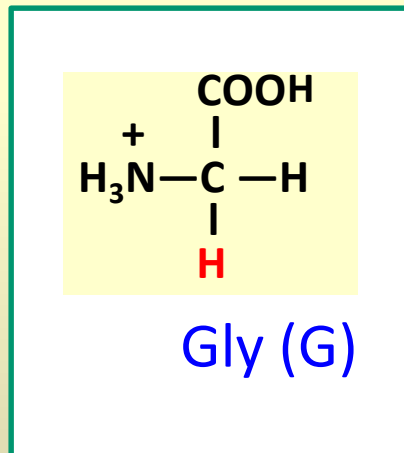
Arg (R)

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  $\Psi$  e  $\Phi$  che entro certi valori favoriscono l'avvolgimento ad  $\alpha$ -elica ( $60.0^\circ$ - $47.0^\circ$ )

✓ **GLICINA (Gly)**: la catena R è un idrogeno, nessun impedimento alla rotazione intorno al  $C\alpha$ , gli angoli  $\Psi$  e  $\Phi$  sono molto ampi e non favorevoli all' $\alpha$ -elica.

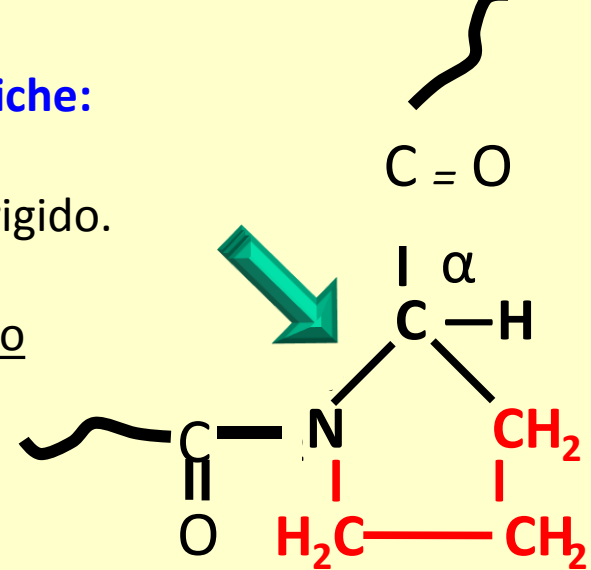
**Si trova alla fine o all'inizio dell'elica.**



## ○ Amminoacidi che impediscono la formazione di $\alpha$ -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 $\alpha$ .



✓ **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.

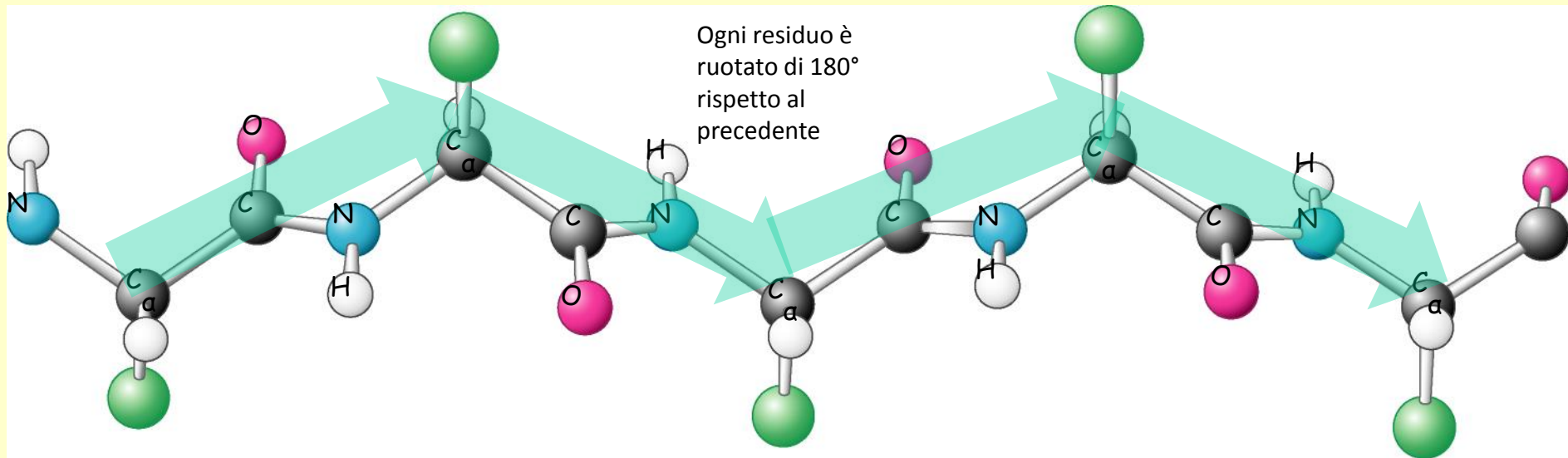
Se presenti amminoacidi con carica opposta in un' $\alpha$ -elica, essi sono distanziati di 3 o 4 posizioni lungo la catena, in modo da poter interagire tra loro con un legame ionico.

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

# CONFORMAZIONI $\beta$

## Filamento $\beta$ :

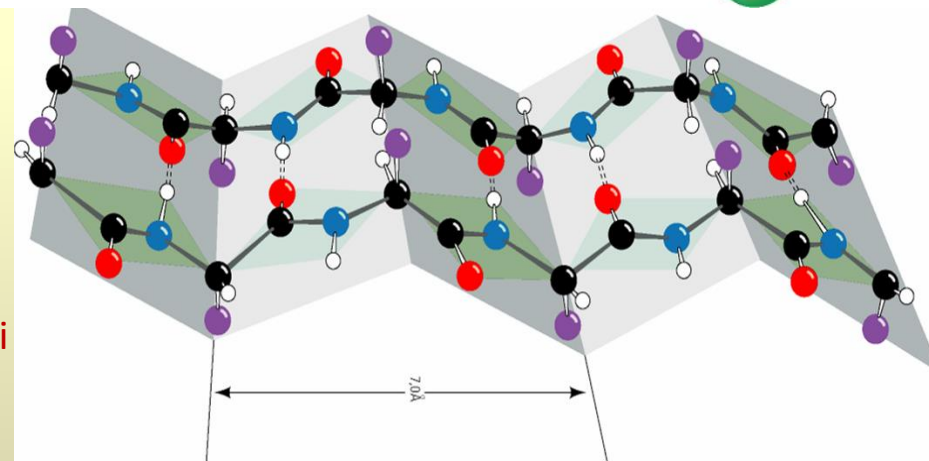
catena polipeptidica distesa e disposta a “fisarmonica” (6 residui aa in media).  
Amminoacidi comuni: Cys, Ile, Leu, Met, Gln, Phe, Thr, Trp, Tyr....



## Foglietto $\beta$ :

da 2 a 15 filamenti  $\beta$  affiancati, stabilizzati da legami H, che possono appartenere a:

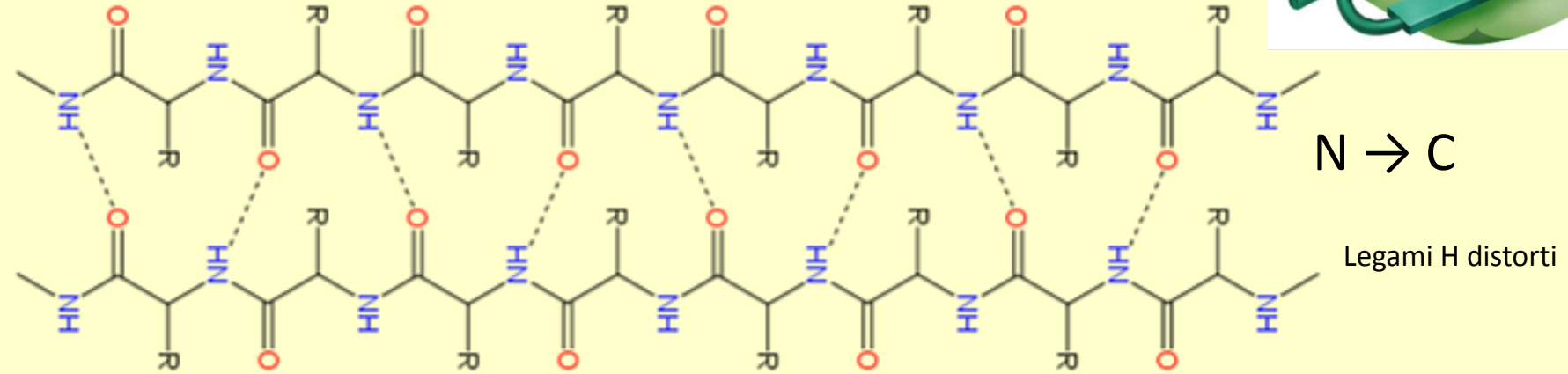
- 1) segmenti differenti della stessa catena polipeptidica, (**intracatena**) spesso anche localizzati in regioni lontane della sequenza proteica
- 2) catene polipeptidiche diverse (**intercatena**)



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

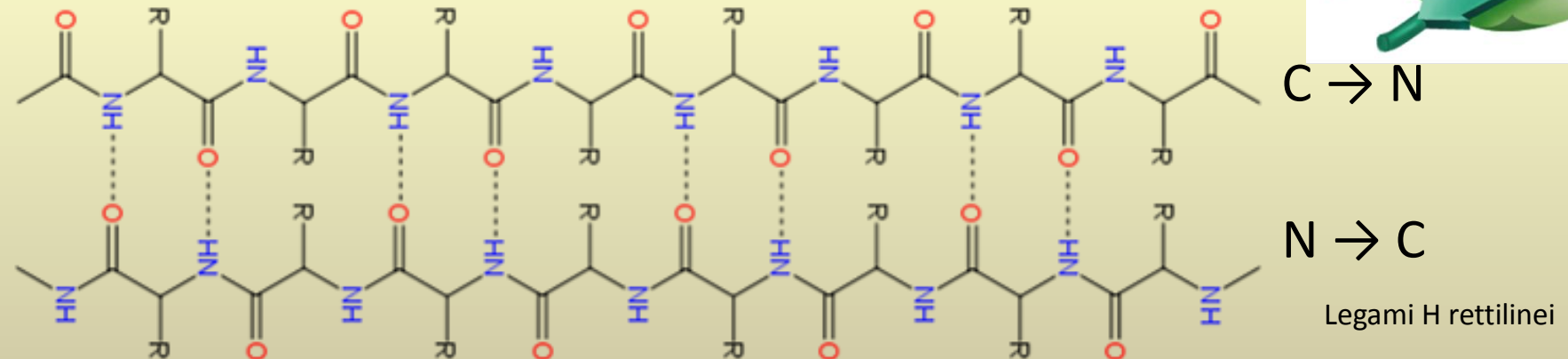
# Foglietto $\beta$ parallelo: Legami H distorti (Meno stabili)

N-term e C-term nella stessa direzione



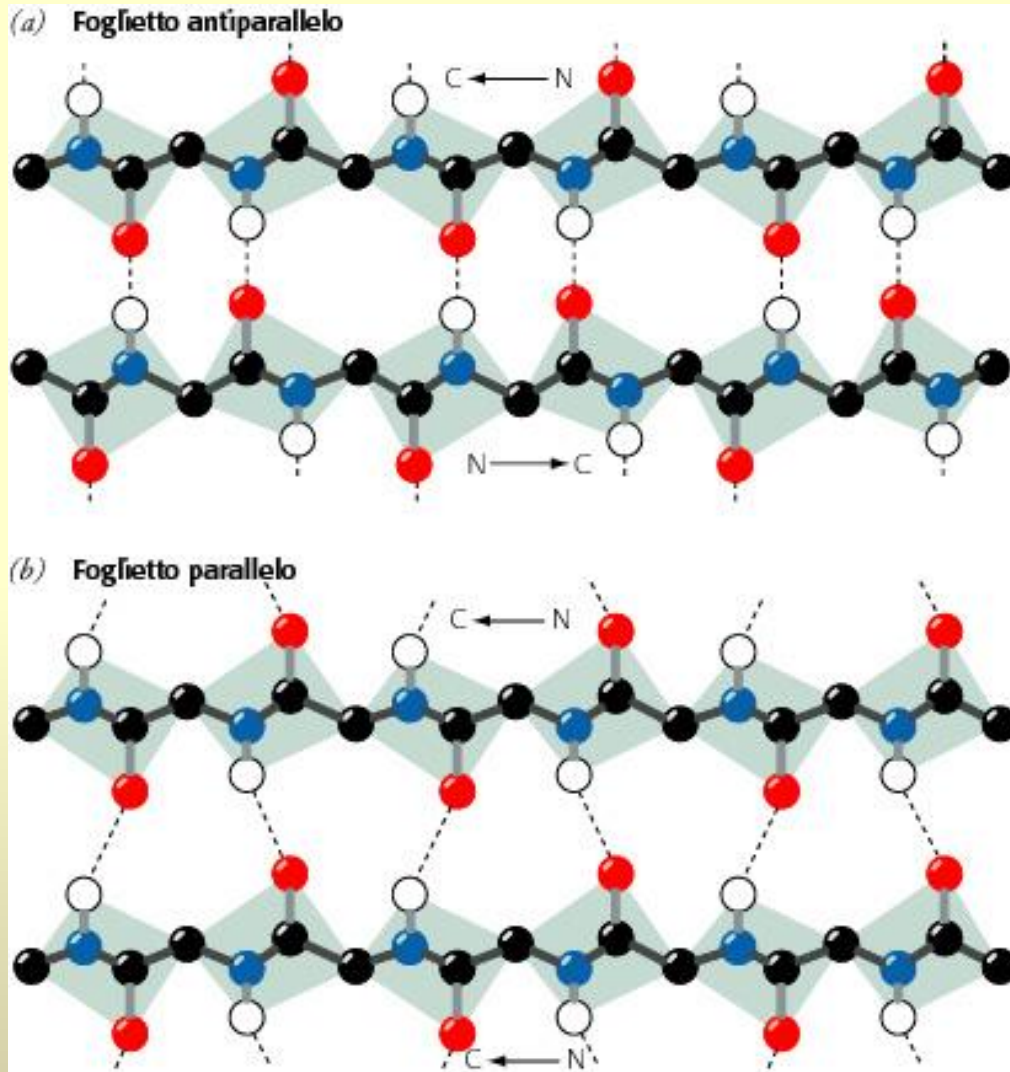
# Foglietto $\beta$ antiparallelo: più stabile

N-term e C-term in direzioni opposte



## Struttura secondaria: **conformazione $\beta$**

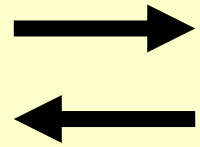
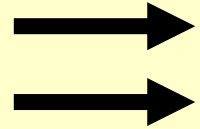
Stabilizzato tramite legami idrogeno tra le catene



Due possibilità:

(b) parallelo

(a) antiparallelo



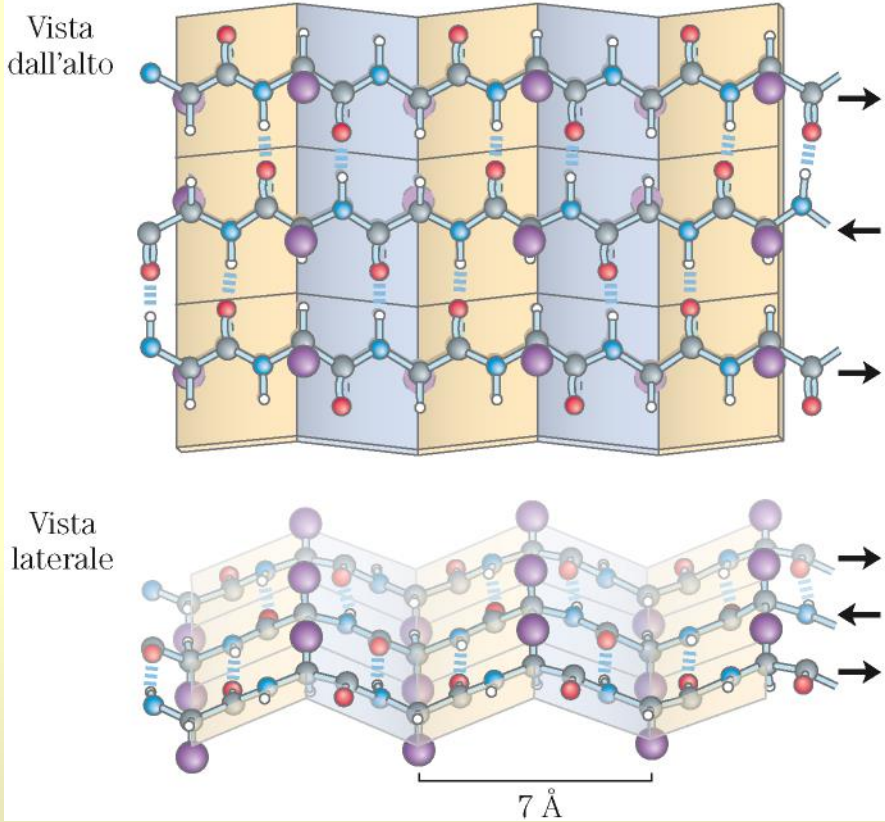
(a)



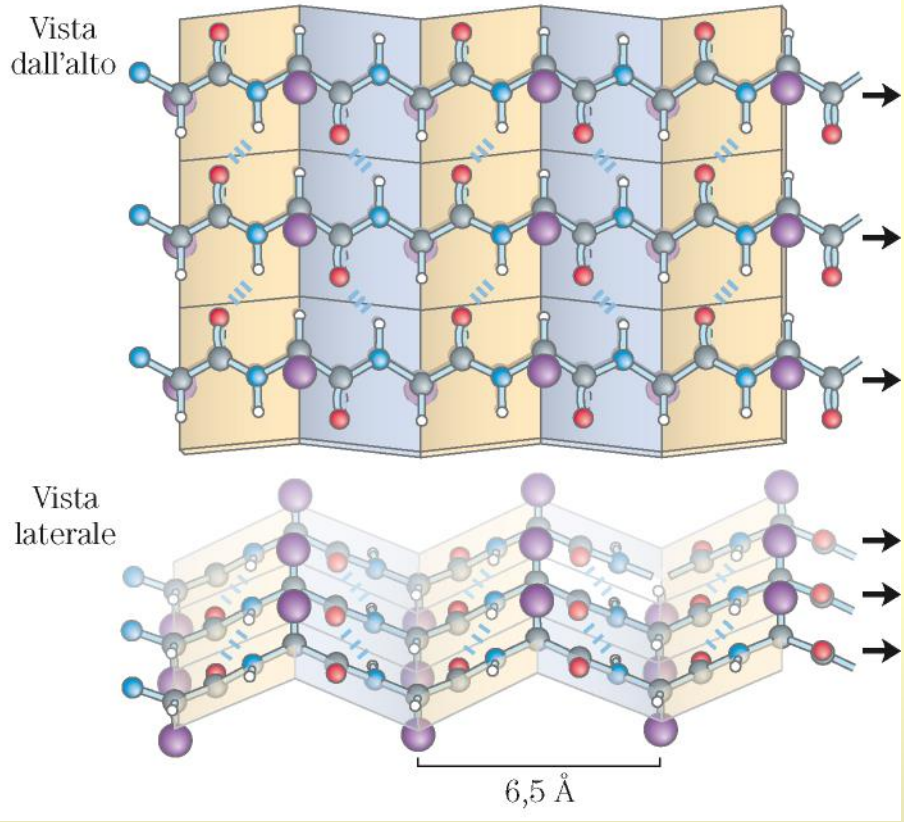
(b)



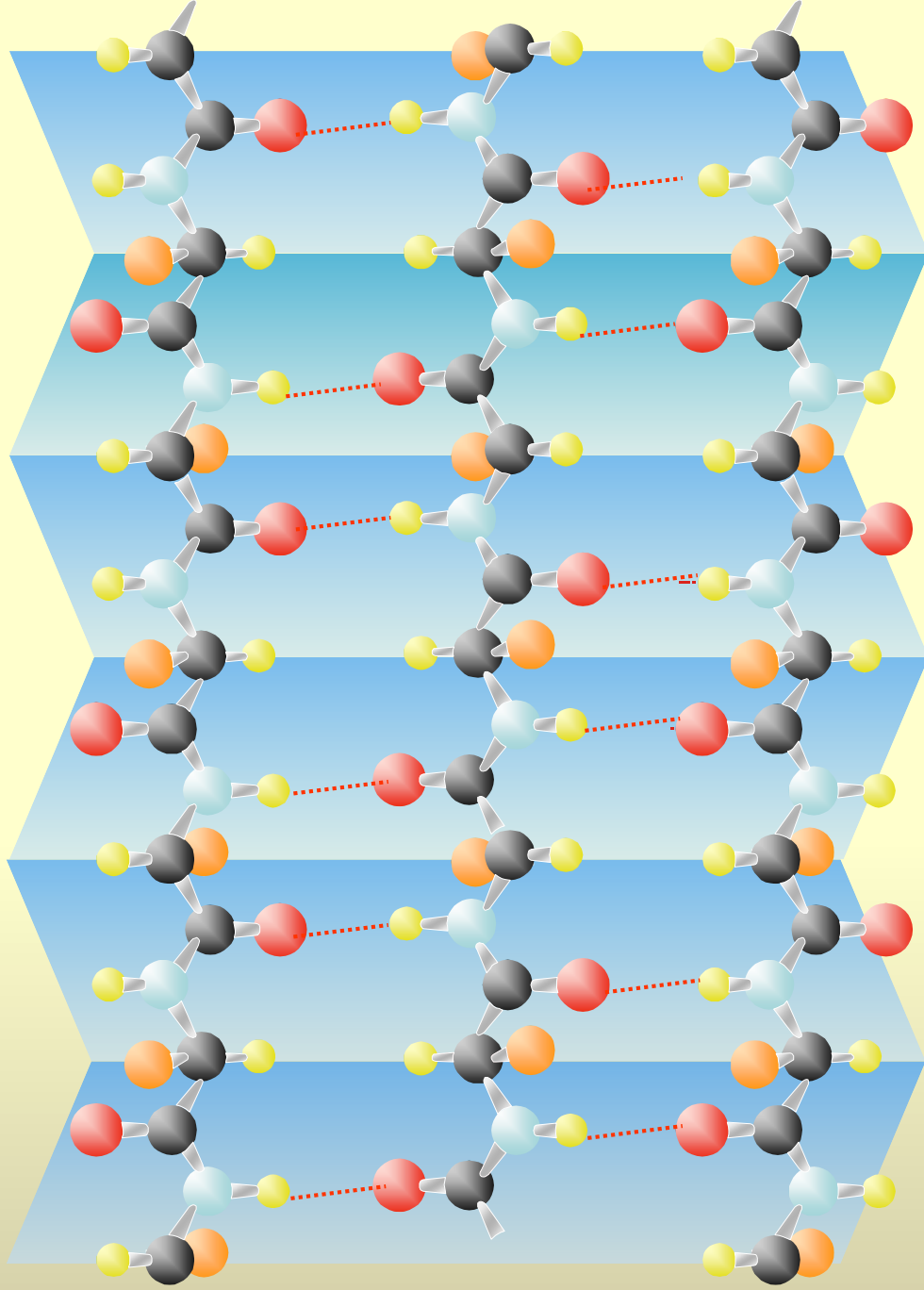
**(a) Foglietto antiparallelo**



**(b) Foglietto parallelo**



# struttura $\beta$

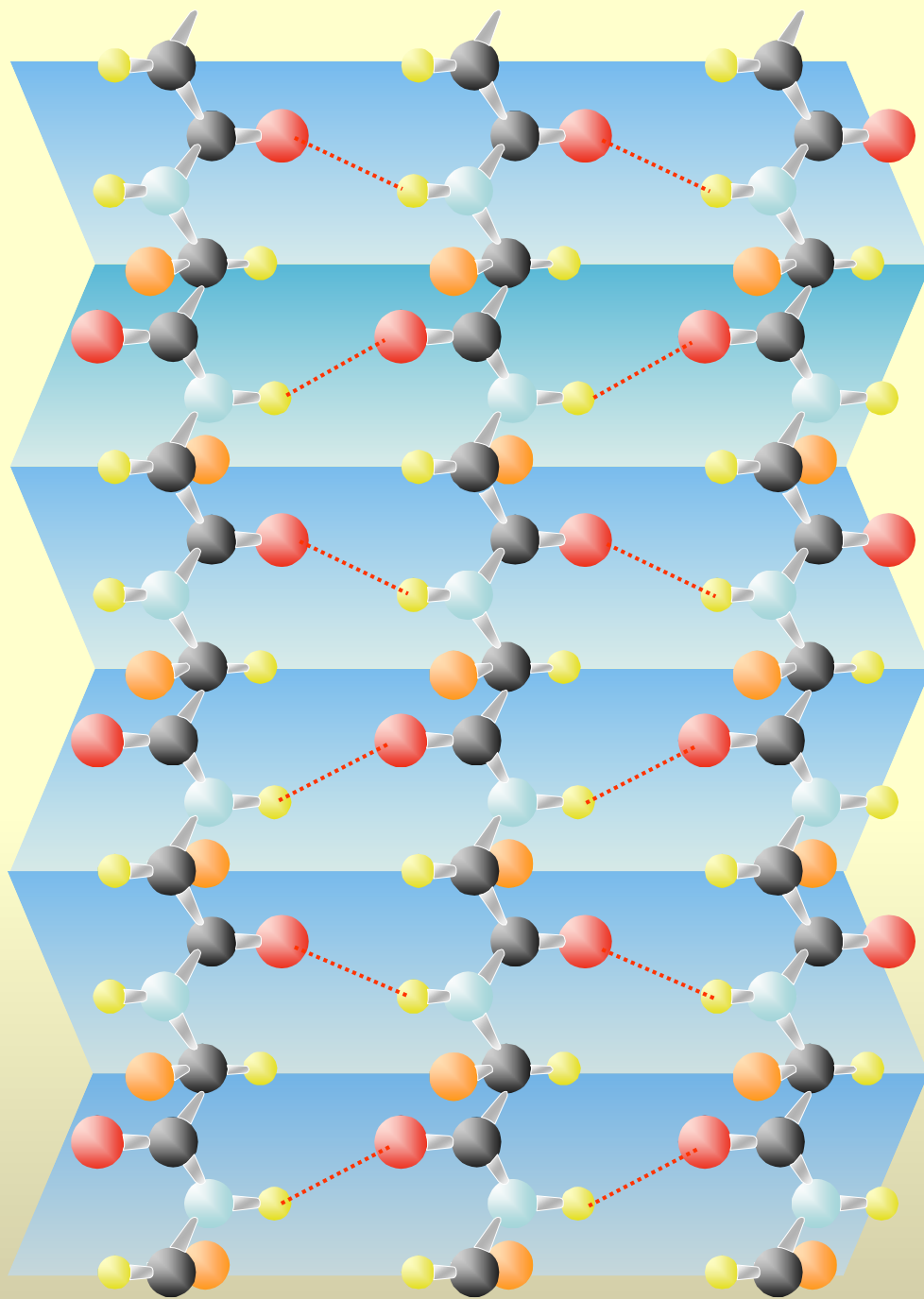


**foglietto  $\beta$  antiparallelo**

legami a idrogeno fra catene polipeptidiche adiacenti

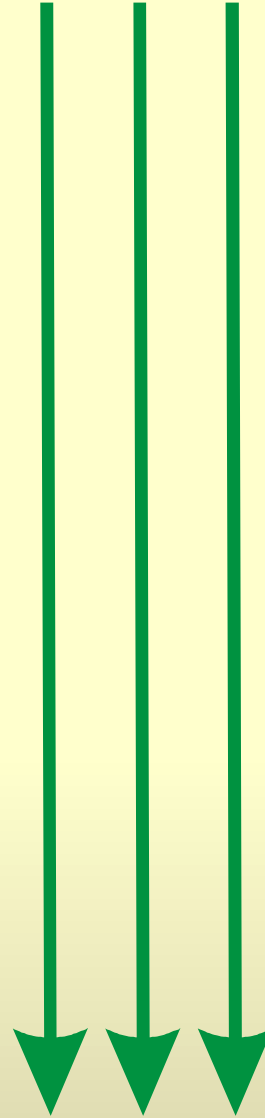
catene laterali sopra o sotto il piano del foglio





➡ foglietto  $\beta$  parallelo

➡ comuni strutture da 2 a 5 foglietti  $\beta$  paralleli o anti-paralleli



## RIPIEGAMENTI=Strutture secondarie non ripetute

# ANSE (LOOPS) e CURVE (TURNS)

Determinano dei **cambiamenti direzionali** nella catena polipeptidica, connettendo le  $\alpha$ -eliche o i foglietti  $\beta$ .

- \_ Hanno **conformazioni limitate** dagli angoli di legame  $\Phi$  e  $\Psi$
- \_ Permettono alla catena polipeptidica di **ripiegarsi su stessa** sino ad assumere una struttura tridimensionale piú complessa.
  - \_ Sono stabilizzate da **legami idrogeno interni**

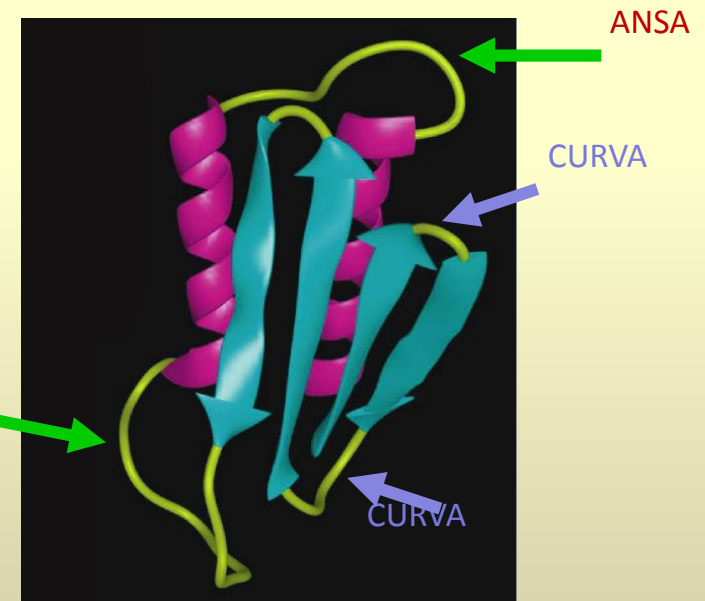
ANSE



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

ANSA

2  $\alpha$ -eliche e 4 filamenti  $\beta$  uniti da anse e curve



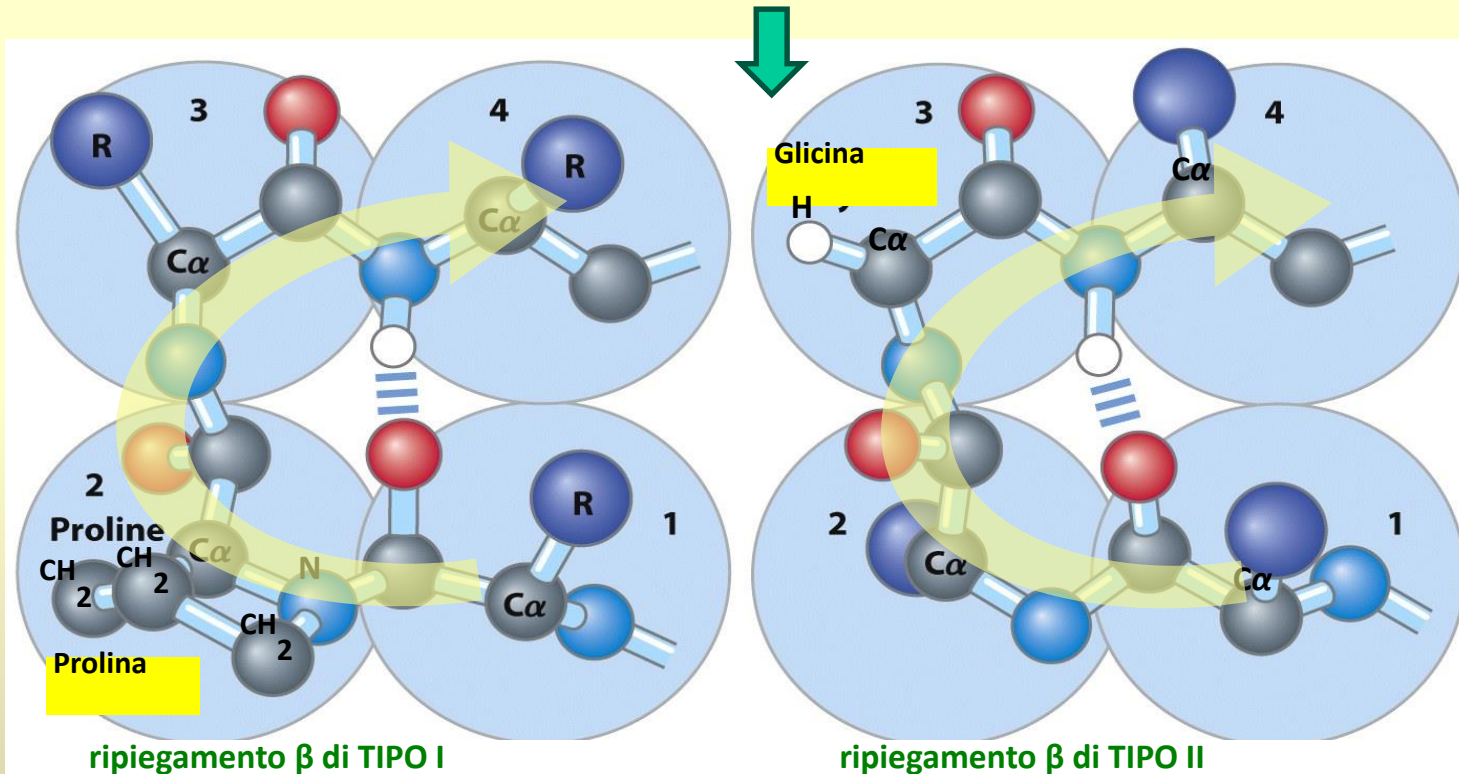
# CURVE

Piccole anse che causano un brusco cambiamento di direzione della catena



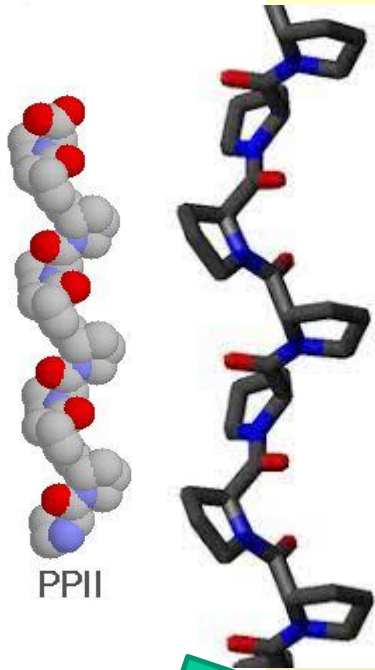
Curve più comuni: **curve inverse o ripiegamenti  $\beta$  ( $\beta$ -turns)**,  
connettono, per es., i filamenti  $\beta$  in un foglietto  $\beta$  antiparallelo

**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

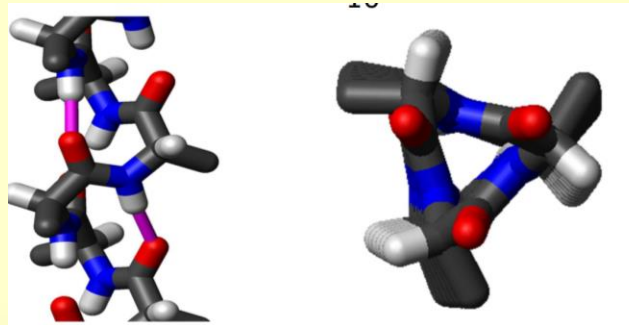
<http://www.cryst.bbk.ac.uk/pp97/assignments/projects/szabo/pphelix.htm>

Elica sinistrorsa:

Non ci sono legami idrogeno interni perchè N e O sono distanti e non sono orientati correttamente

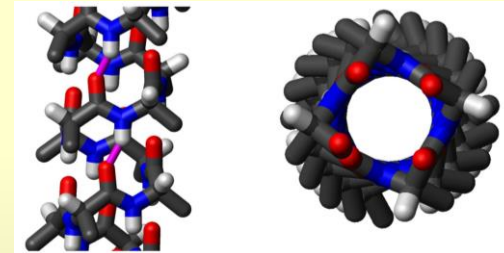
## Elica $3_{10}$

Contiene 3 residui per giro (10 atomi per giro)



## Elica $\pi$

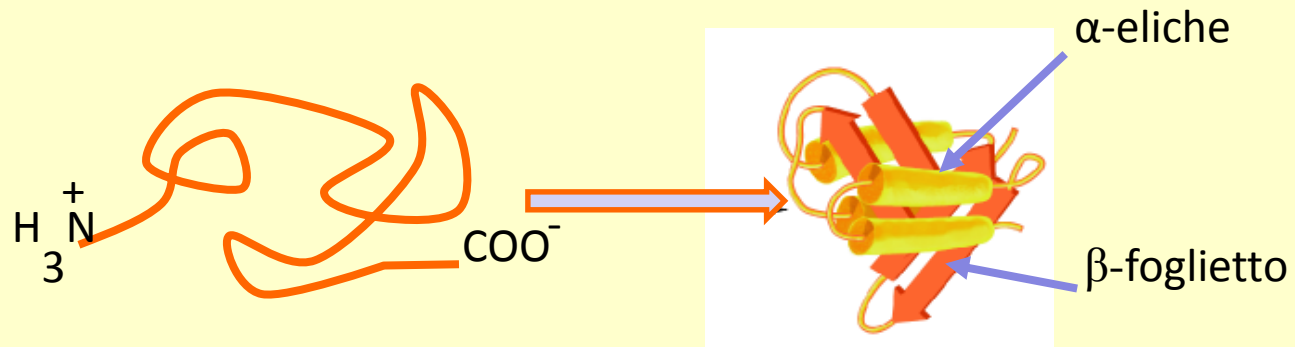
Elica con 4.4 residui per giro (16 atomi per giro)  
Chiamata anche elica  $4,4_{16}$



**Struttura tipica delle proteine fibrose:**  
**es: collagene è costituito da prolina, idrossiprolina e glicina)**

<b>Struttura</b>	<b>Angolo <math>\phi</math> (medio)</b>	<b>Angolo <math>\psi</math> (medio)</b>	<b>Angolo <math>\omega</math></b>	
$\alpha$ -elica	$-57^\circ$	$-47^\circ$	$180^\circ$	destrorsa
$\beta$ -sheet	$-119^\circ$	$+113^\circ$	$180^\circ$	parallelo
	$-139^\circ$	$+135^\circ$	$180^\circ$	antiparallelo
$\alpha$ -elica	$+57^\circ$	$+47^\circ$	$180^\circ$	sinistrorsa
elica $3_{10}$	$-49^\circ$	$-26^\circ$	$180^\circ$	destrorsa
elica $\pi$	$-57^\circ$	$-80^\circ$	$180^\circ$	destrorsa
Eliche di tipo II	$-79^\circ$	$+150^\circ$	$180^\circ$	PPII Poliprolina e poliglicina

# STRUTTURA TERZIARIA



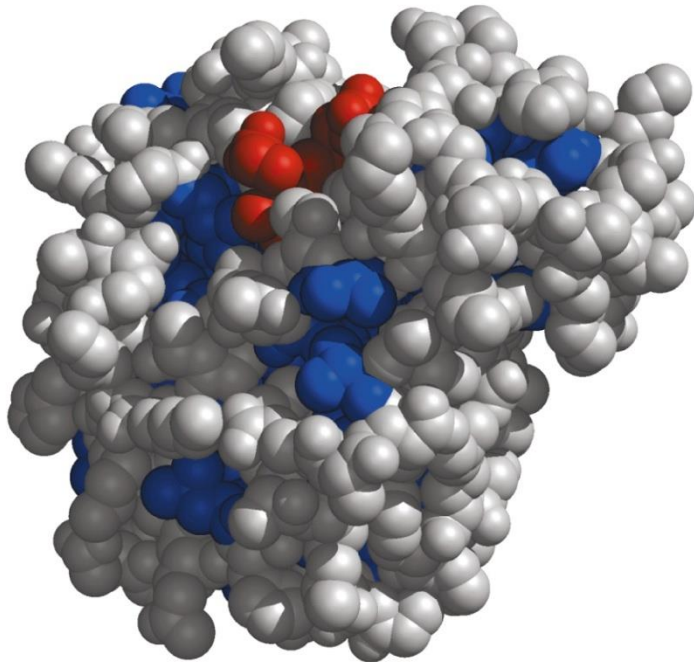
La catena polipeptidica delle proteine “globulari” oltre ad organizzarsi in strutture di tipo secondario va incontro ad un ulteriore **ripiegamento** sino ad assumere una struttura fortemente impaccata.



(FOLDING)

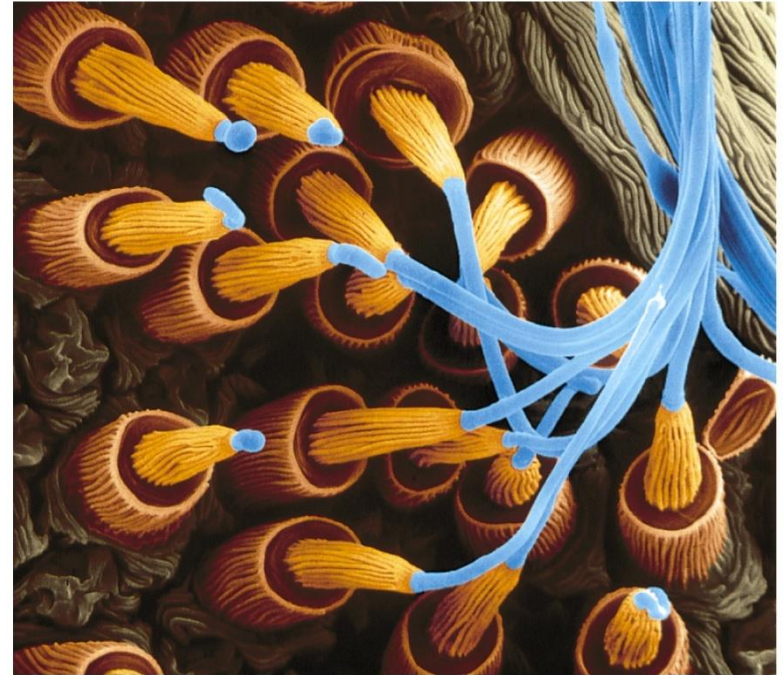
# Classificazione delle proteine in base alla **struttura** e alla **solubilità**

## Globulari



**Globulari:** la maggior parte degli enzimi e delle proteine regolatrici

## Fibrose



**Fibrose:** determinano la resistenza, la forma e la protezione esterna delle cellule dei vertebrati

# Classificazione, Struttura, Funzione delle proteine

Proteine fibrose: catene polipeptidiche disposte in lunghi fasci o foglietti.

Forma filamentosa e allungata

Normalmente è presente un solo elemento di struttura 2<sup>a</sup> ripetuto più volte.

Prevalente funzione strutturale.

Insolubili in acqua.

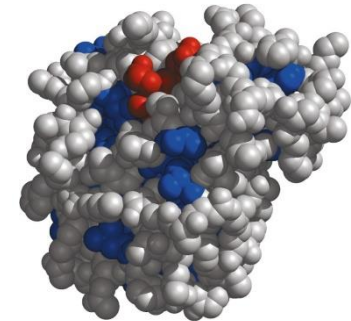


Proteine globulari: catene polipeptidiche ripiegate e forma sferica.

Normalmente sono presenti più tipi di struttura 2<sup>a</sup>.

Prevalente funzione regolatoria ed enzimatica.

Solubili in acqua



## Struttura secondaria -----> proteine fibrose

### ➤ $\alpha$ -elica

Strutture dure e insolubili di varia resistenza  
E flessibilità

$\alpha$ -cheratina dei capelli

Lana

Unghie

artigli

corni

Zoccoli

Strati esterni della pelle.

$\beta$  cheratine nelle piume degli uccelli  
e scaglie dei rettili

### ➤ Conformazioni $\beta$

Filamenti soffici,  
flessibili e non estensibili

Fibroina della seta

### ➤ tripla elica del collagene

elemento fibroso principale nei  
mammiferi (25%proteine)

molto resistente alla tensione,  
senza elasticità

Collagene dei tendini,  
Matrice delle ossa


# $\alpha$ -cheratine e $\beta$ -cheratine:

## $\alpha$ -cheratine:

Fanno parte dell'ampio gruppo delle **proteine dei filamenti intermedi**

Keratin  $\alpha$  helix ——— 

catena **DX** polipeptidica  
con oltre 100 residui  
(AA idrofobico ogni 3-4  
residui)

dimero Two-chain  
coiled coil ——— 


due polipeptidi di cheratina  
danno origine a un avvolgi-  
mento avvolto **SX** dimerico


**Cheratina dei capelli:** 300 residui in ogni molecola

Interamente ad  $\alpha$ -elica.

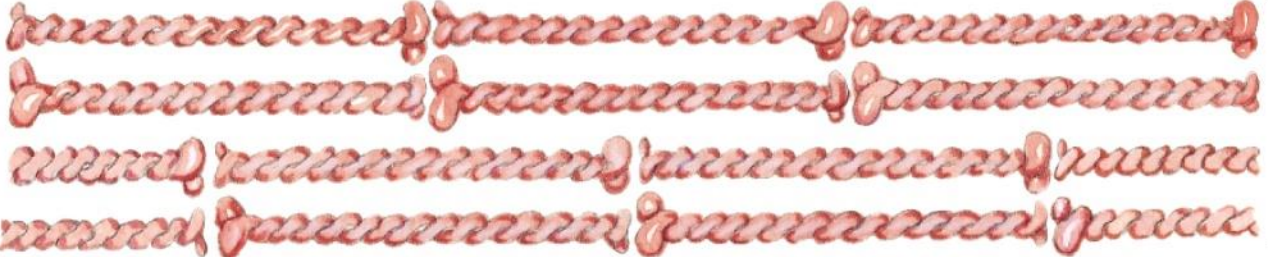
Due sono destrorse e si avvolgono tra loro originando un'elica sinistrorsa

**Coiled coi I (doppio avvolgimento)**

Keratin  $\alpha$  helix ——— 

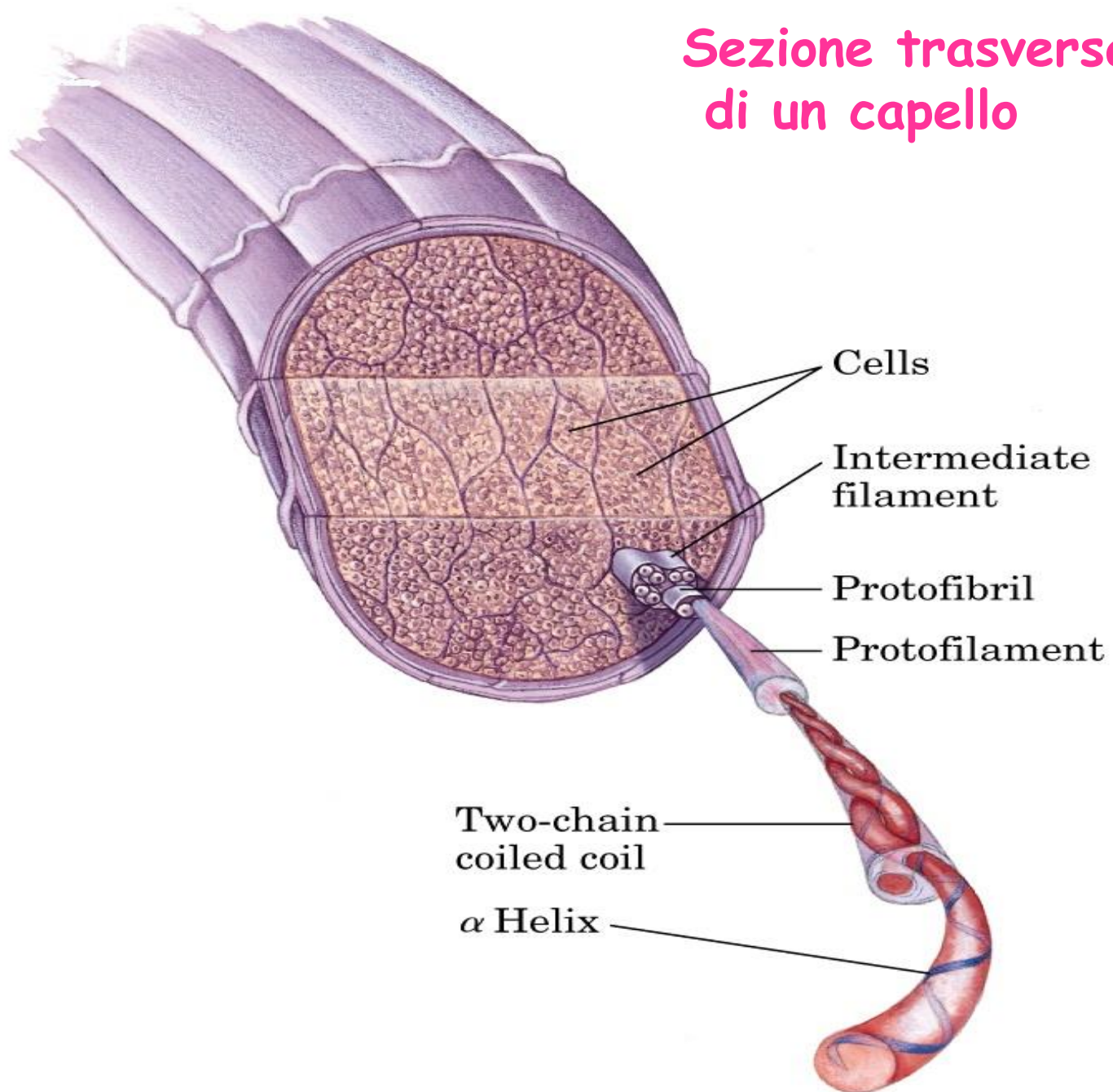
dimer Two-chain  
coiled coil ——— 

2 dimers  $\Rightarrow$  Protofilament {  } 20–30 Å

Protofibril {  } 40–50 Å

(a)

# Sezione trasversale di un capello

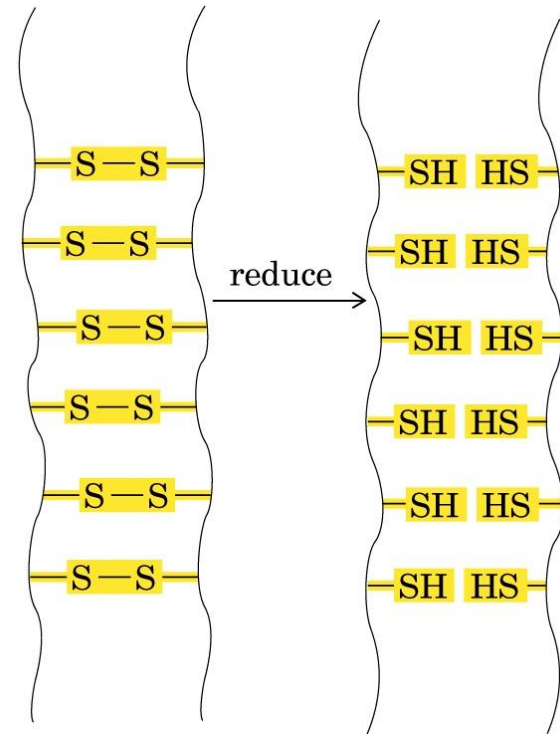


Le  $\alpha$  cheratine hanno un alto contenuto di cisteine

La struttura delle  $\alpha$ -cheratine è stabilizzata da **PONTI DISOLFURO**

-Il numero dei ponti disolfuro è indice della durezza delle  $\alpha$ -cheratine  
**cheratine «morbide» --> tipiche della cute**

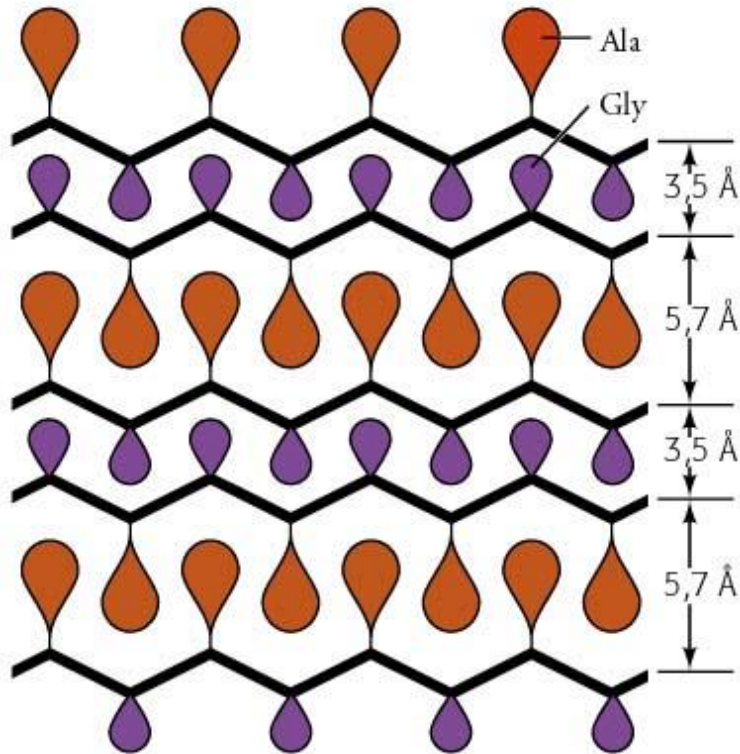
Le **cheratine «dure»**  
tipiche delle unghie, corno, capelli e peli.



## ➤ Conformazioni $\beta$

**Fibroina:** fibre della seta (baco da seta, ragni)

$(\text{Ser-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly})_n$



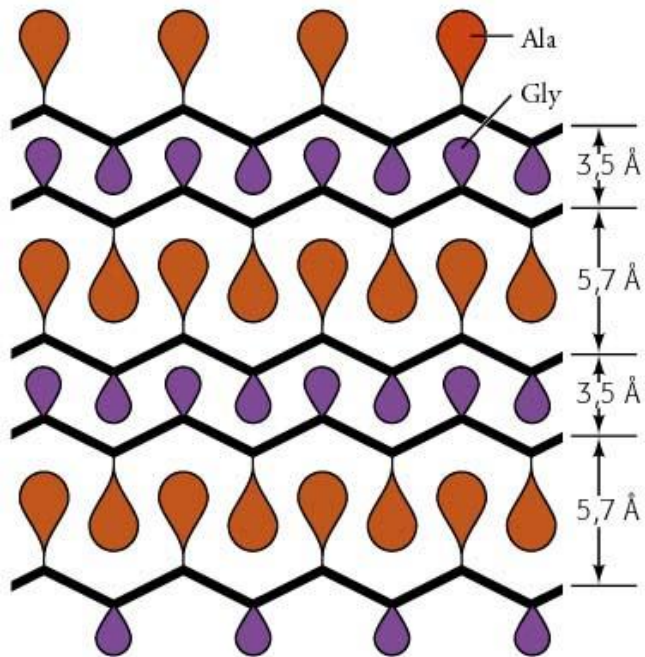
(b)

Filiera di ragno

Struttura MORBIDA perché non ci sono interazioni covalenti

# Fibroina:

## ➤ Conformazioni $\beta$



Lunghe regioni di  $\beta$ -foglietti antiparalleli

Contengono ripetizioni multiple della sequenza:

**Gly-Ala-Gly-Ala-Gly-Ser-Gly-Ala-Ala-Gly**  $-(\text{Ser-Gly-Ala-Gly-Ala-Gly})_8$

# Collagene

**Proteina (glicoproteina) più abbondante  
nei vertebrati (25% del totale)**

**Principale componente di ossa e connettivo**

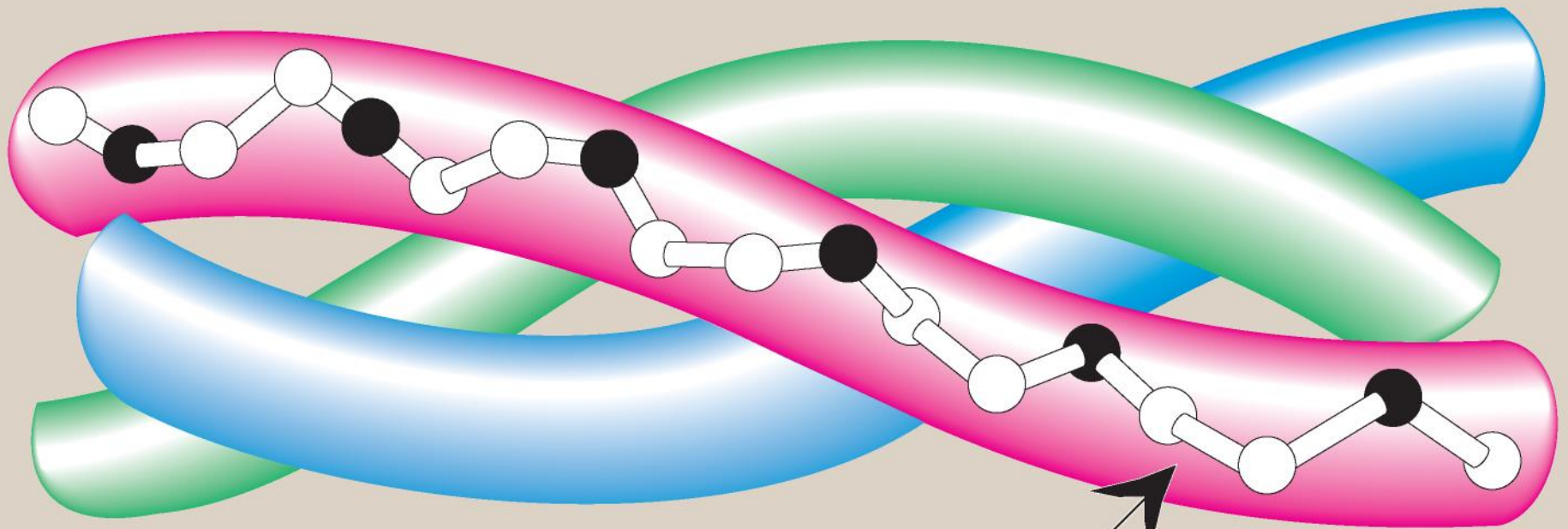
**(organizzata in fibre resistenti e insolubili in acqua)**

- **Cartilagine 50%**
- **Ossso 23%**
- **Tendini**
- **Cornea 68%**
- **Componente fibrosa della pelle 72%**
- **Fegato, Polmoni, Aorta (20%)**
- **dentina**

**Le fibre di Collagene costituiscono una matrice su cui si depositano i costituenti minerali.**

# TROPOCOLLAGENE (tripla elica, destrorsa)

Ogni catena è costituita da circa 1000 aminoacidi



**Catena  $\alpha$  del collagene** (ogni catena è sinistrorsa)  
3.3 residui per ogni giro

Le tre catene si avvolgono tra di loro in senso destrorso

E' costituita da una sequenza ripetitiva di 3 residui:

X-Pro-Gly-

X-Pro-Hyp-

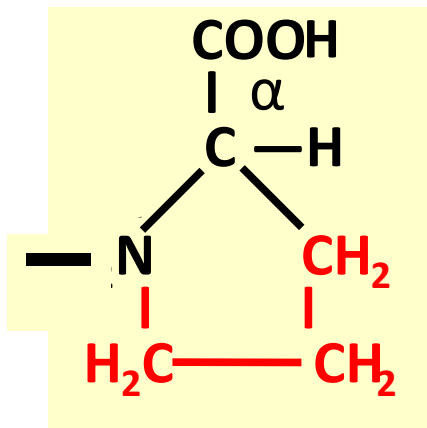
X = qualsiasi AA

idrossiprolina

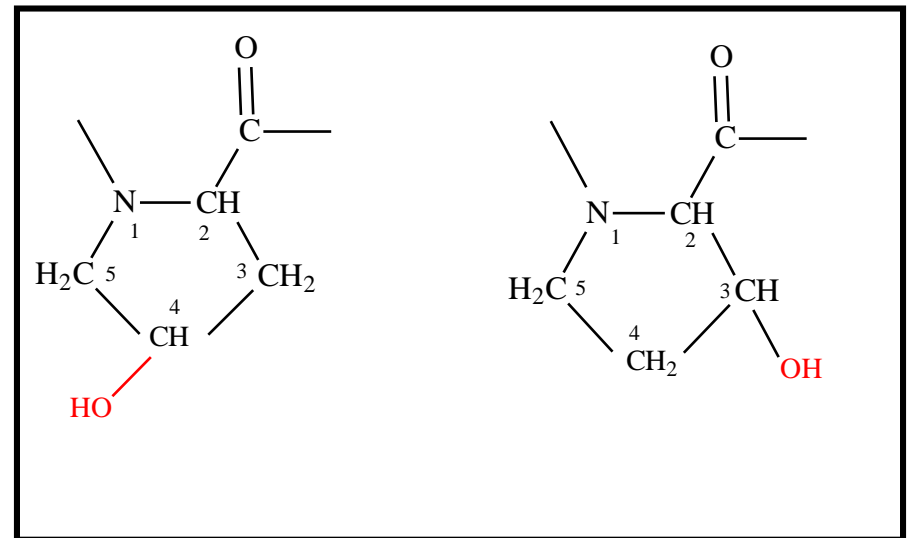
Pro e Hyp possono costituire fino al 30% dei residui

Un enzima **idrossilante** interviene dopo che le proteine sono state assemblate

MODIFICAZIONI POSTRADUZIONALI: **IDROSSILAZIONE**

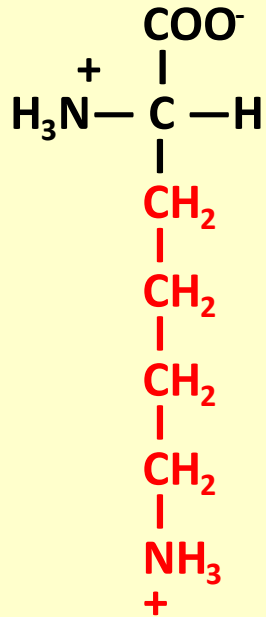


Prolil-idrossilasi

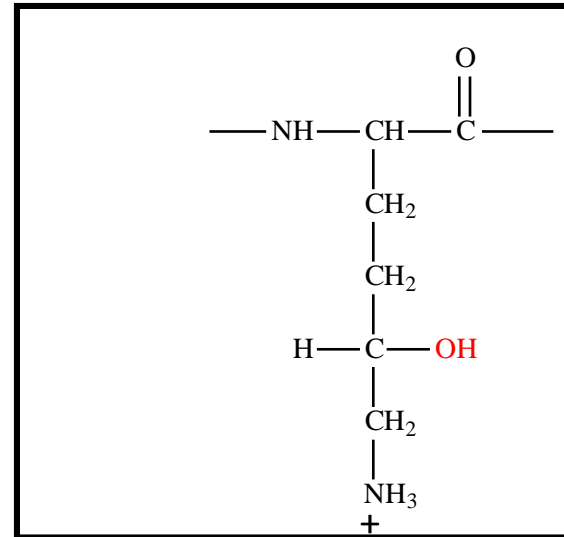


# MODIFICAZIONI POSTRADUZIONALI: IDROSSILAZIONE

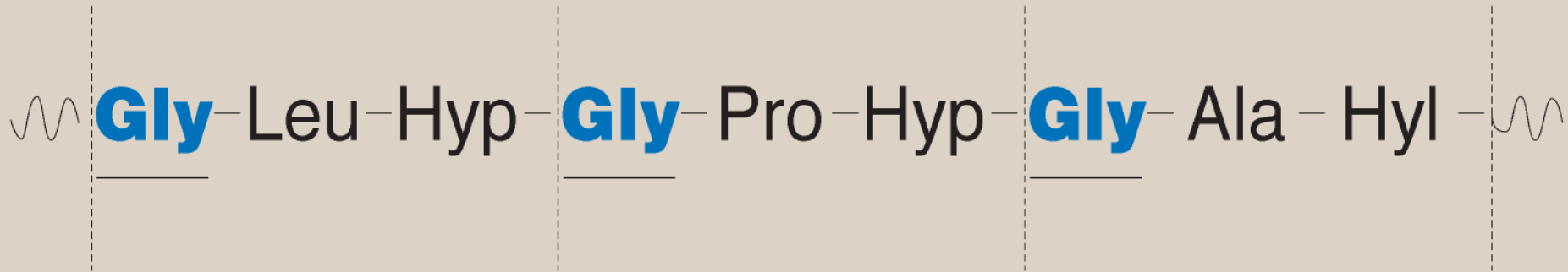
Un altro aminoacido presente nel collagene è l'idrossilisina (**Hyl**)



Lisin-idrossilasi

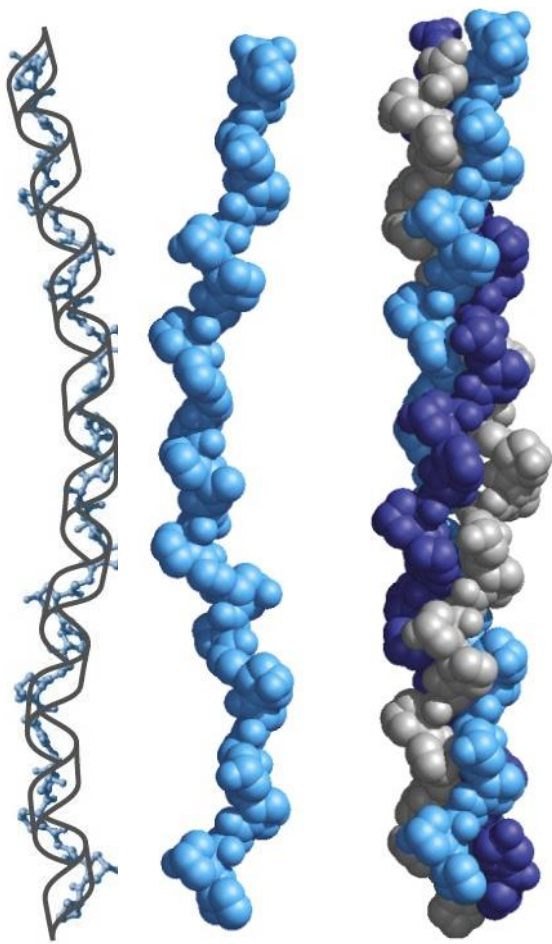


## MODIFICAZIONI POSTRADUZIONALI: IDROSSILAZIONE



Ogni tre aminoacidi è presente una glicina

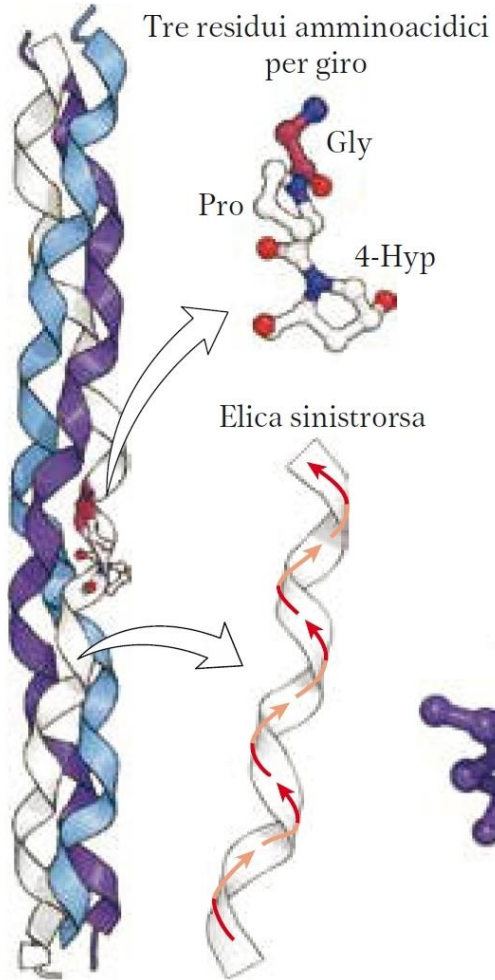
La tripla elica è organizzata in modo che la glicina si trovi all'interno dell'elica



(s)

(b)

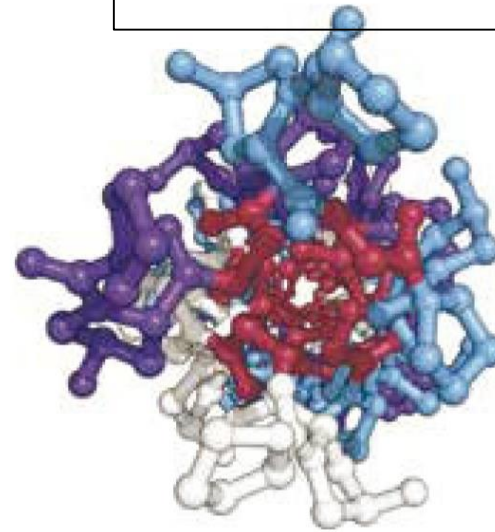
(c)



(a)

La stabilizzazione della struttura è data dai legami H tra i protoni amidici e gli ossigeni carbonilici.

Le catene sono tenute insieme da legami idrogeno tra Hyp e Hyl

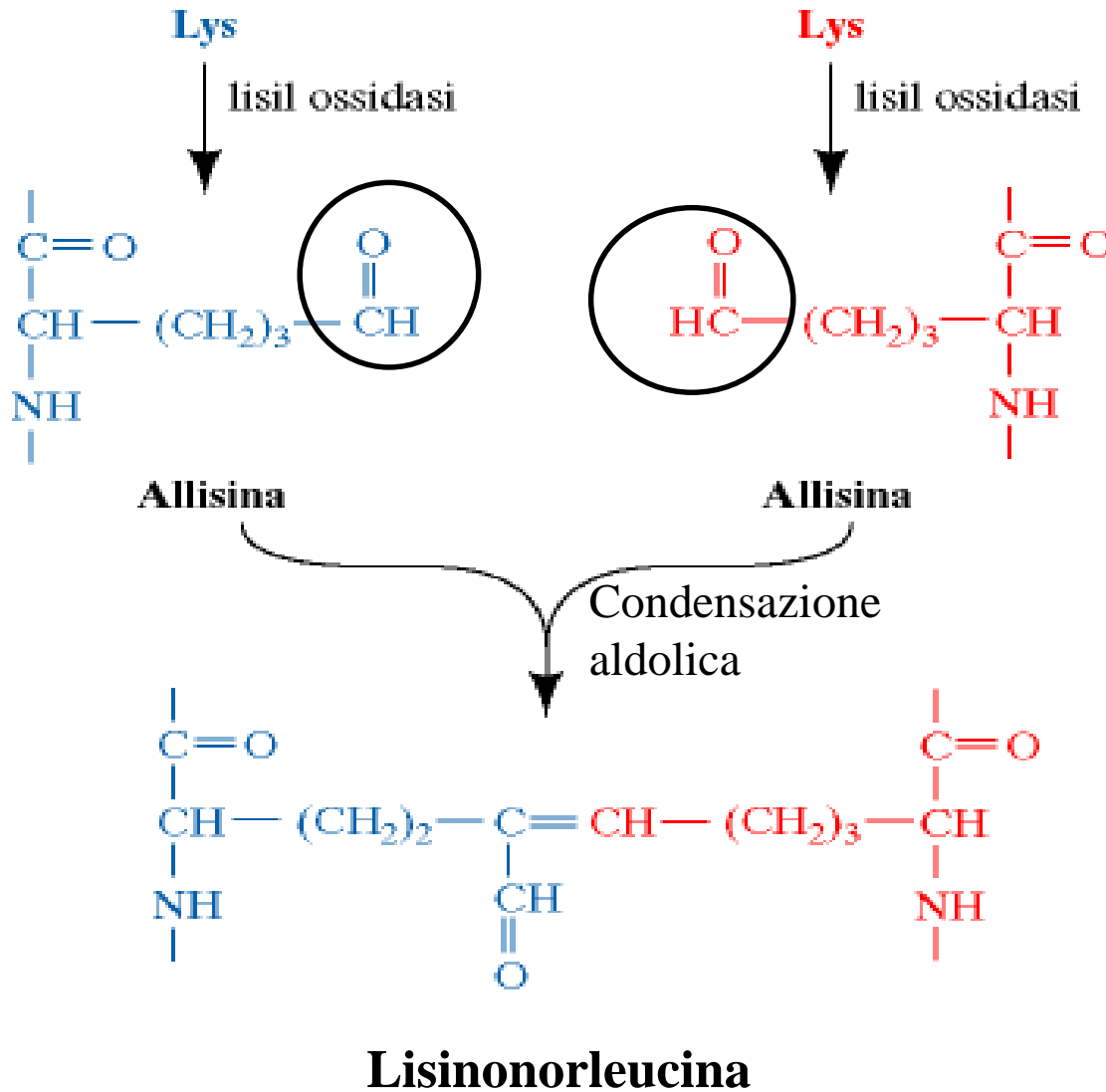


(b)

## Tropocollagene

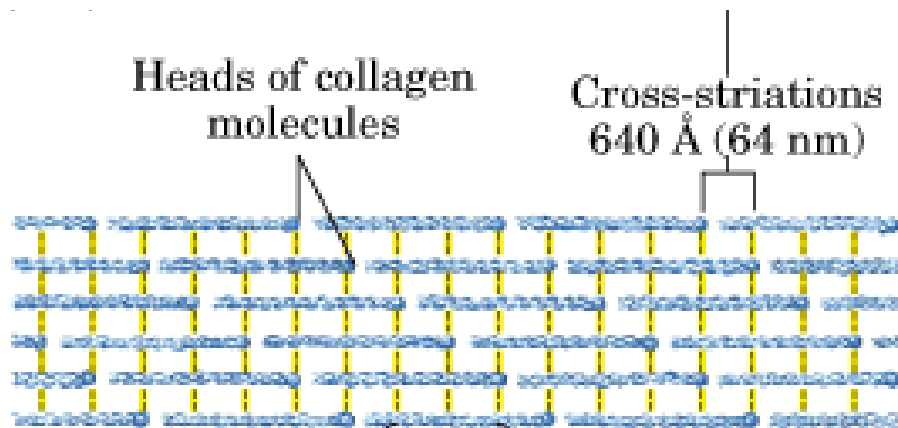


- 1) Legami H tra i protoni amidici e gli ossigeni carbonilici.
- 2) Legami idrogeno tra Hyp e Hyl
- 3) **Le catene di lisina ossidate possono reagire (condensazione aldolica e disidratazione)** formando legami crociati.  $\longrightarrow$  che rendono meno elastico il collagene

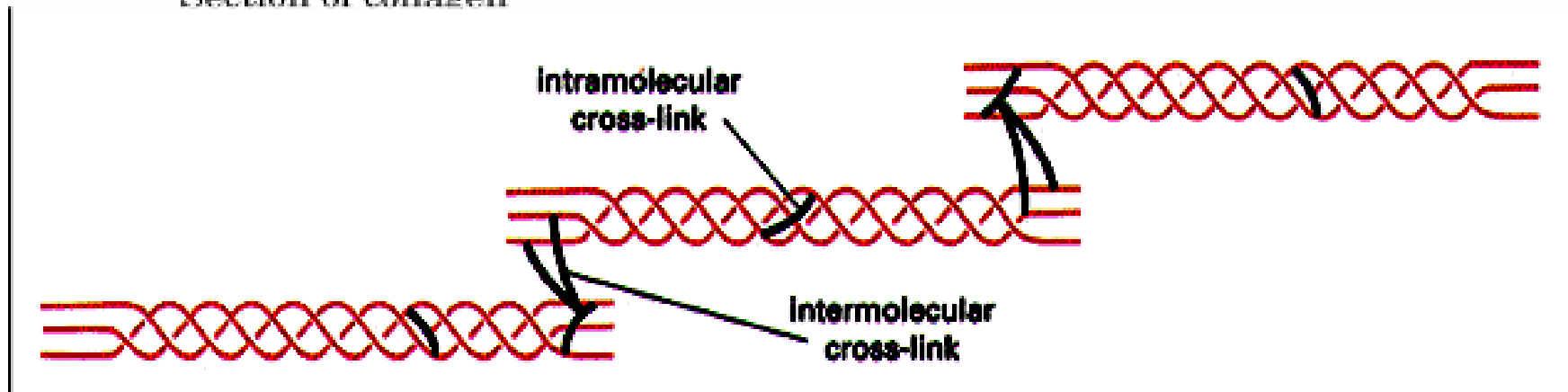


La RIGIDITA' e FRAGILITA' della pelle negli anziani deriva dall'accumulo di legami crociati

• **Le triple eliche si affiancano sfalzate a formare il collagene**



Section of collagen

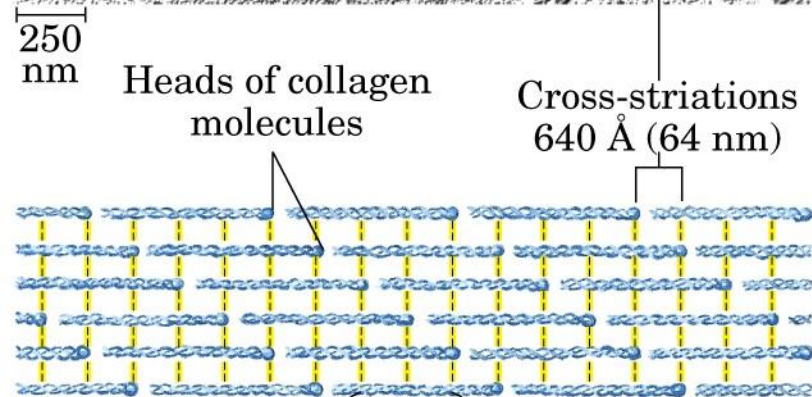
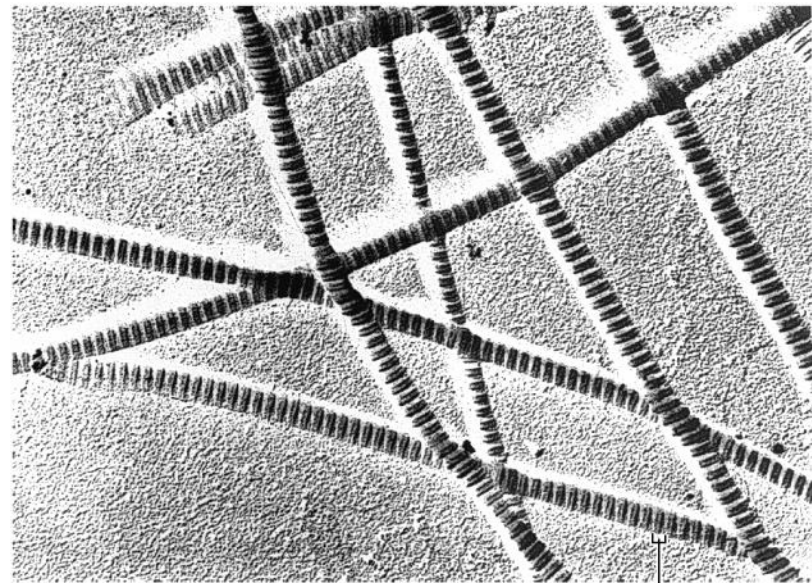


I diversi tipi di molecole di collagene si organizzano per generare reticoli compatti o fibrille disposte in fasci o fogli

**tendini:** fibre avvolte come funi

**pelle:** fibre poco intrecciate, ma estese in ogni direzione

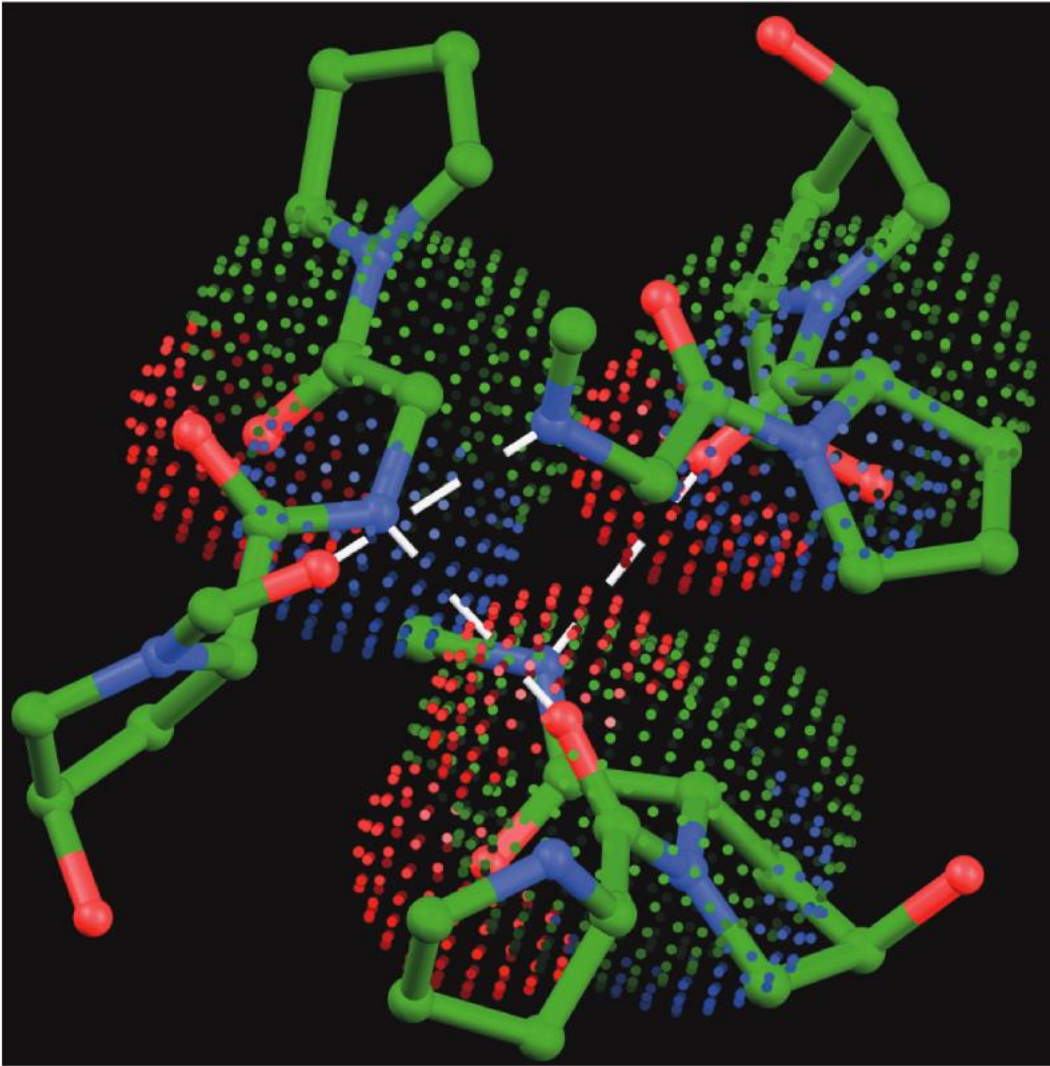
**parete dei vasi:** reti elicoidali elastiche



Section of collagen molecule

300 X 15 nm

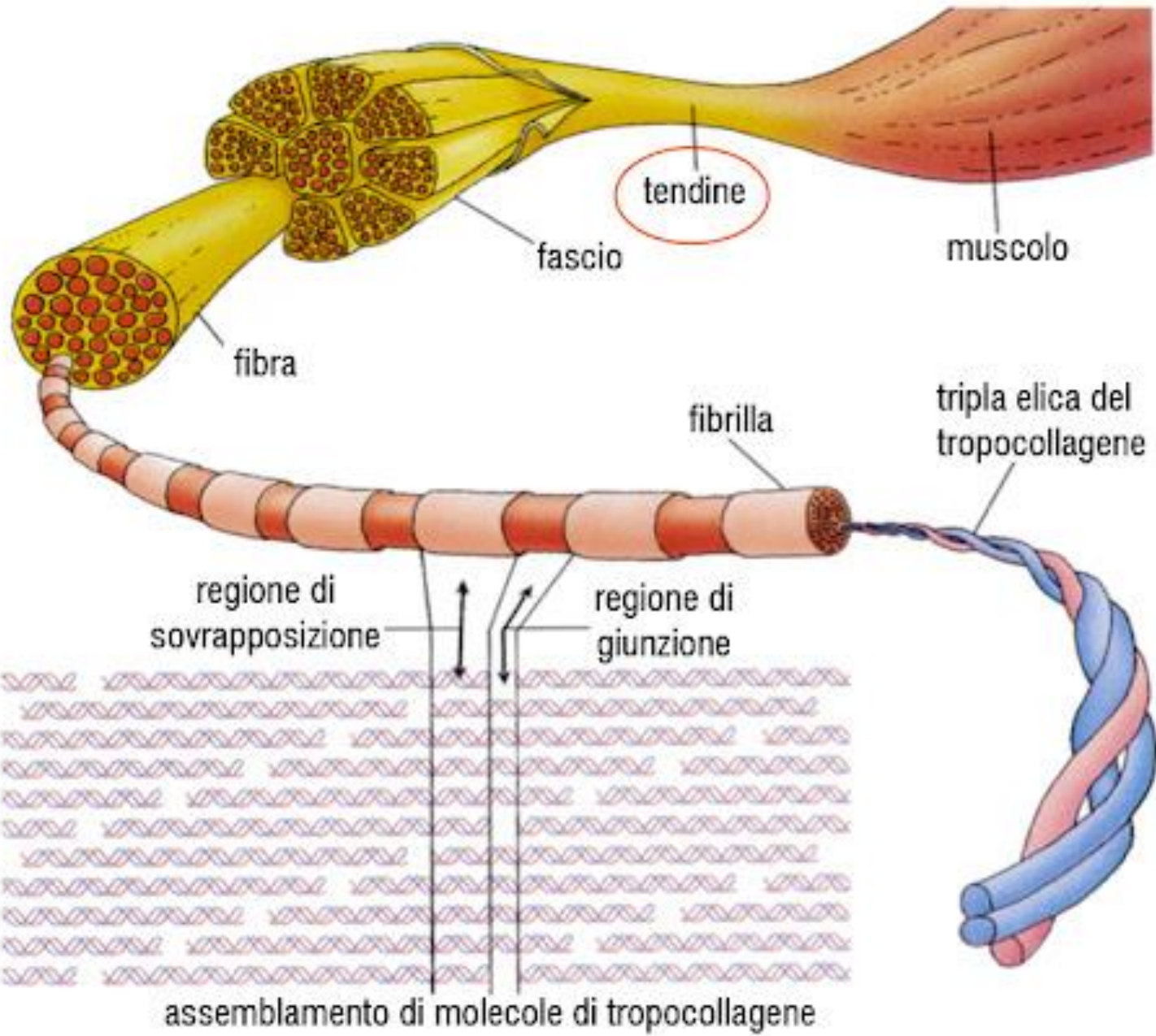
(b)



La sequenza Pro-Gly-Hyp  
consente uno stretto  
avvolgimento

I puntini rappresentano le superfici  
di van der Waals degli atomi  
strutturali del residuo centrale  
di ogni catena

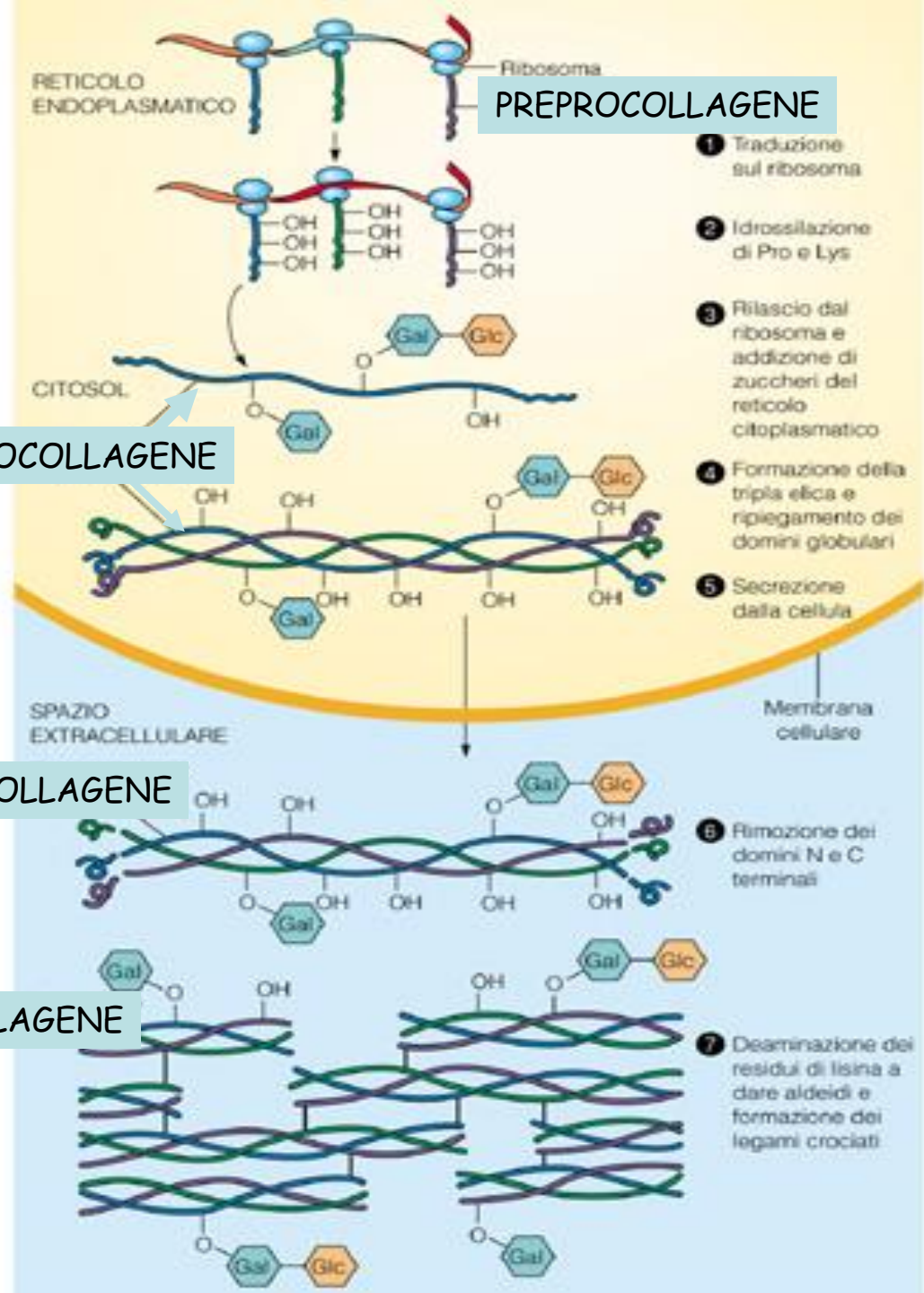
Legami idrogeno intercatena si  
Formano anche tra gli atomi di **N**  
della Gly e quelli di **O** della Pro,  
ma anche con gruppo OH  
dell'Hyp



## La proteina sintetizzata a livello dei ribosomi (citosol)

- 1) Idrossilata sui residui di prolina e lisina
- 2) Rilasciata dai ribosomi
- 3) Glicosilata (catene laterali di lisina idrossilate) (**procollagene**)
- 4) Formazione della tripla elica
- 5) **Secrezione del procollagene dalla cellula**

**PROCOLLAGENE:** contiene 1500 residui di cui 500 localizzati nelle regioni N e C terminali (struttura diversa)



**PROCOLLAGENE:** contiene 1500 residui di cui 500 localizzati nelle regioni N e C terminali (struttura diversa)



**proteasi**

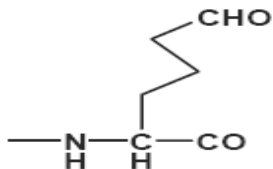
-Rimozione domini N-terminali e C-terminali (Taglio di legami peptidici)



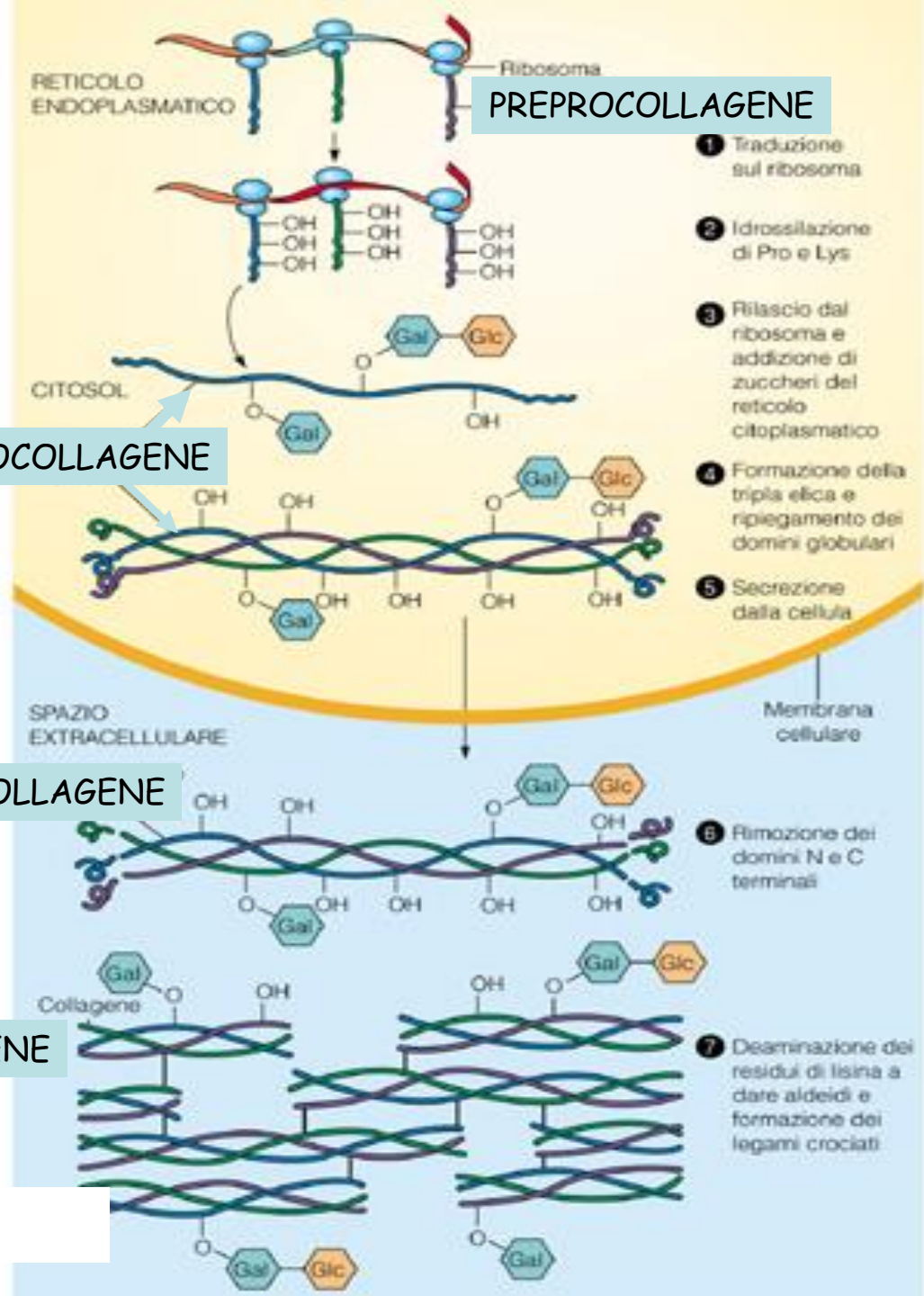
**TROPOCOLLAGENE** (1000 residui aminoacidici)



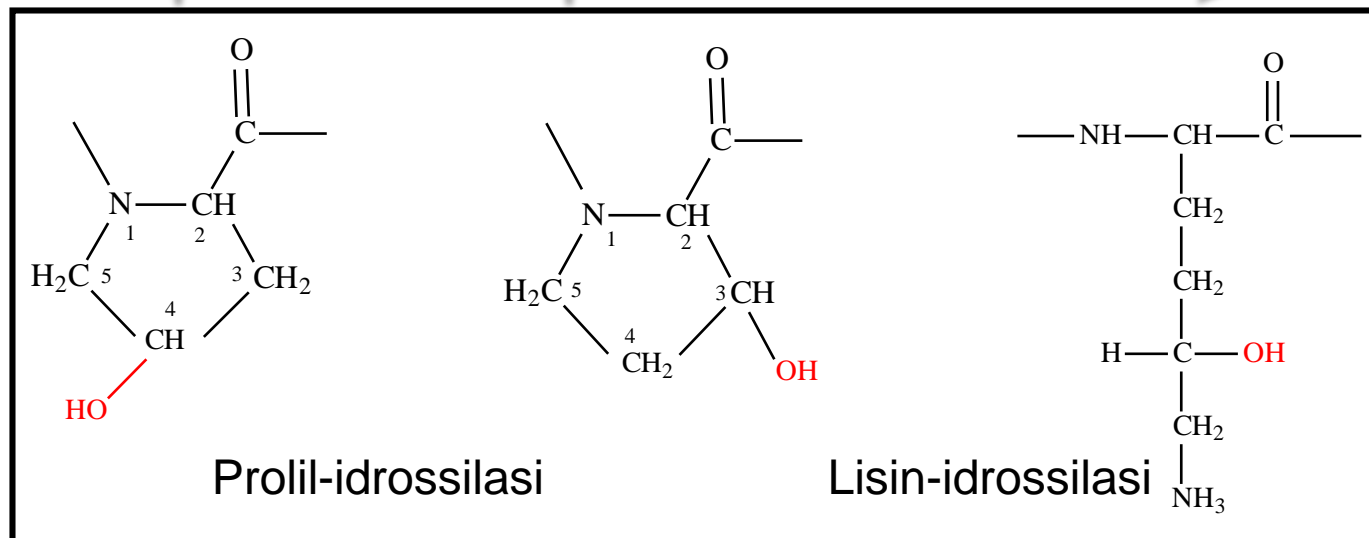
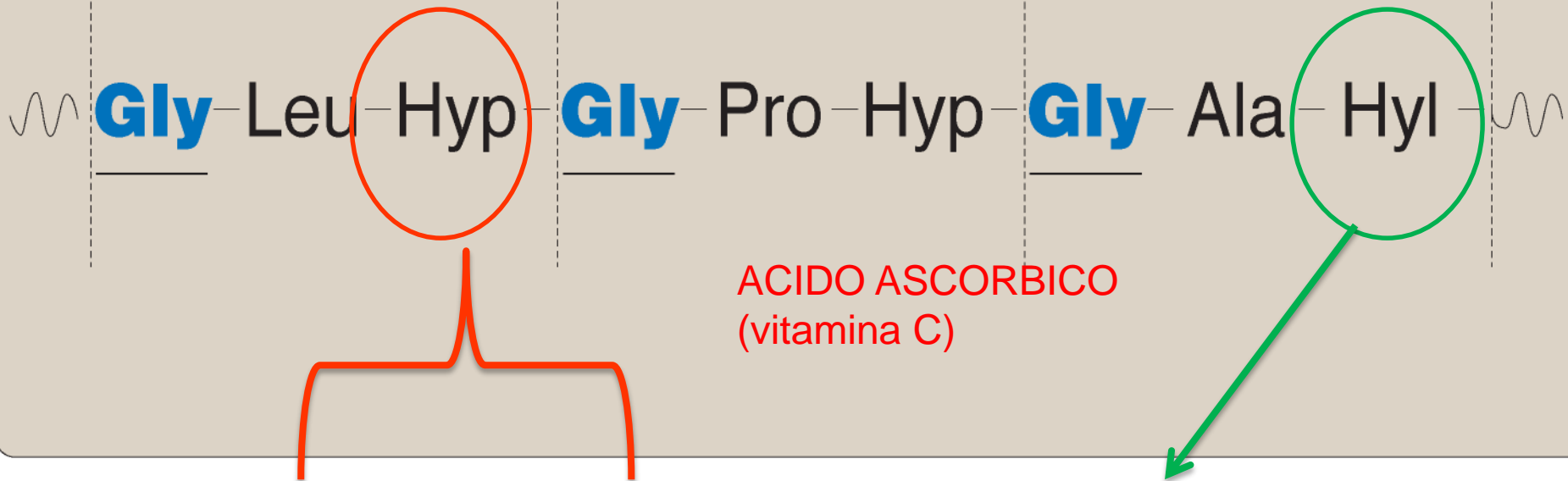
- **Disposizione sfalzata**
- **Deaminazione dei residui di lisina**



- **Formazione dei legami crociati**



# MODIFICAZIONI POSTRADUZIONALI: IDROSSILAZIONE



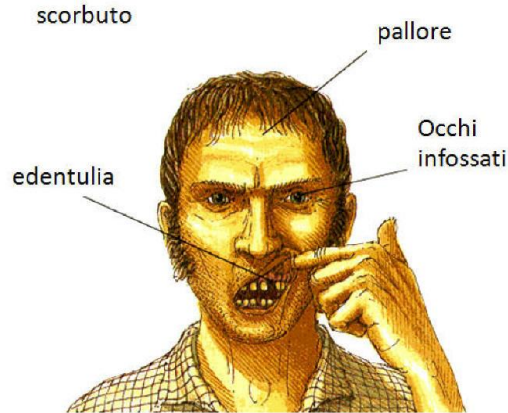
Lo **scorbuto** è una malattia dovuta alla carenza di Vitamina C.

La mancata idrossilazione di Hyp e Hyl determina l'indebolimento delle fibre del collagene a causa della riduzione dei legami H



La sua origine è nota solo dagli anni 30, benché sia una delle malattie più antiche.

## Vitamina C e scorbuto



Malattia dei marinai inglesi



Manifestazioni emorragiche, petecchie, ecchimosi

- Lesioni della pelle e delle gengive
- Indebolimento dei vasi sanguigni
- Sintomi:  
**Gengive sanguinanti**
- Assunzione di vitamina C (migliora)