

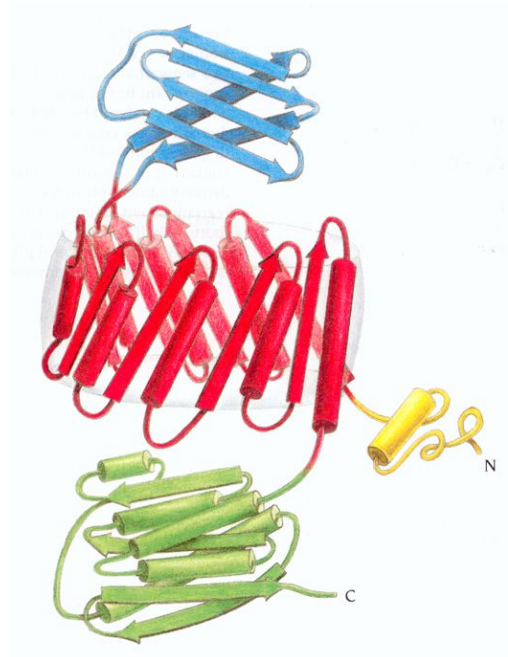
## I domini

I motivi generalmente si combinano a formare strutture globulari compatte, chiamate **domini**.

Una proteina può essere costituita da uno o più domini.

I domini sono definiti come una catena polipeptidica o parte di essa che si ripiega indipendentemente in una struttura stabile e compatta.

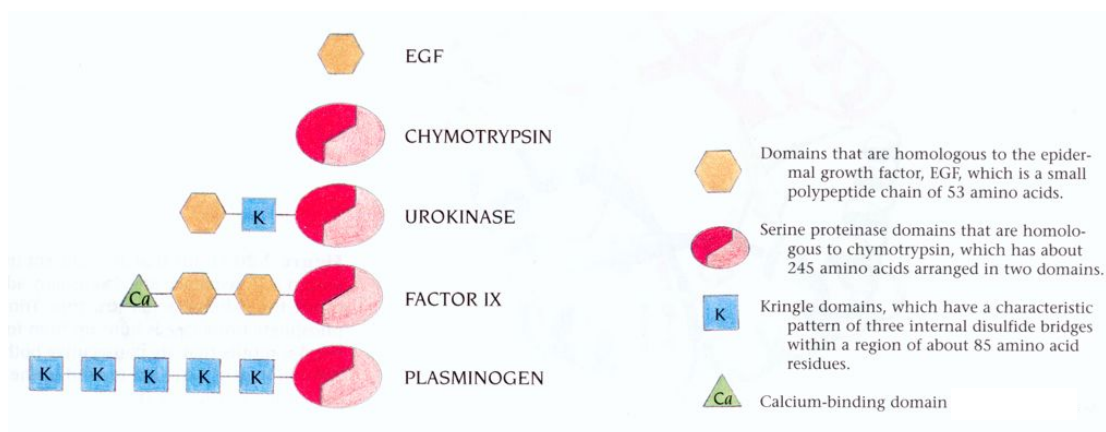
I domini possono essere **unità funzionali**; spesso a domini diversi di una proteina sono associate funzioni diverse.



1

## I domini

Le proteine possono essere costituite da un singolo dominio o da molti (anche diverse dozzine).



2

## I domini

I domini sono costituiti da diverse combinazioni di elementi di struttura secondaria e di motivi. Le  $\alpha$  eliche e i filamenti  $\beta$  costituenti i motivi sono adiacenti uno all'altro nella struttura tridimensionale e connessi da regioni di loop;

Il numero di combinazioni dei motivi a formare i domini è limitato e alcune combinazioni sono strutturalmente favorite rispetto ad altre.

A volte domini simili ricorrono in proteine diverse che hanno **funzioni diverse e sequenza aminoacidica completamente diversa.**

3

## I domini

i **domini** sono classificati in **3 gruppi** principali, a seconda delle strutture secondarie e dei motivi coinvolti nella loro formazione:

- **domini  $\alpha$**
- **domini  $\beta$**
- **domini  $\alpha/\beta$**

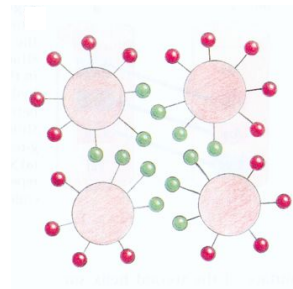
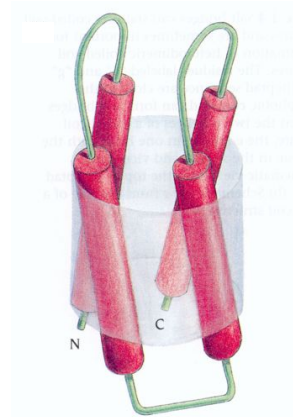
4

## Domini $\alpha$ : $\alpha$ helical bundle

L' $\alpha$  **helical bundle** è costituito da 3-4  $\alpha$  eliche disposte in modo tale che i loro assi siano quasi paralleli.

Le catene laterali idrofobiche degli aminoacidi di ciascuna  $\alpha$  elica sono orientate verso l'interno dell' $\alpha$  helical bundle, mentre le catene laterali idrofiliche degli aminoacidi sono rivolte verso l'esterno.

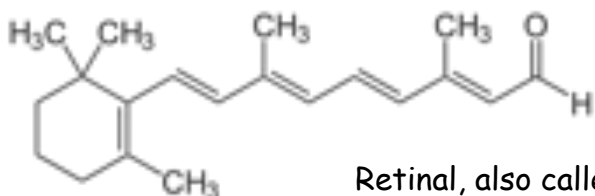
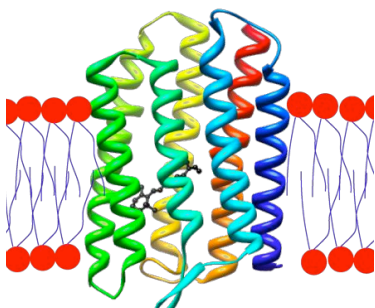
Le catene laterali idrofobiche rivolte verso l'interno dell' $\alpha$  helical bundle sono così strettamente impaccate che non c'è spazio per molecole d'acqua.



5

## Rhodopsin: pdb-id 1f88

Isomerization of 11-cis-retinal into all-trans-retinal by light induces a conformational change which activates the associated G protein transducin and triggers a cGMP second messenger cascade.



Retinal, also called retinaldehyde or vitamin A

6

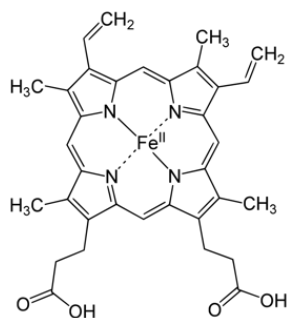
## Domini $\alpha$ : Globin fold

Un altro impaccamento tipico delle  $\alpha$  eliche è quello osservato nel **globin fold**, caratteristico di **emoglobine, mioglobine**.

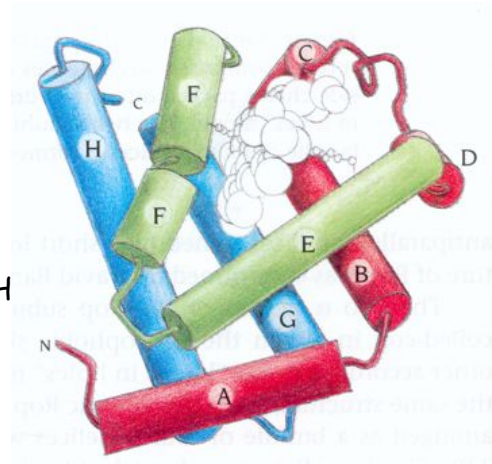
Il globin fold è costituito da **8  $\alpha$  eliche (A-H)**, collegate da loop piuttosto corti, in modo da disporsi a formare la tasca del sito attivo, che ospita il **gruppo eme**.

La lunghezza delle  $\alpha$  eliche varia considerevolmente: da 7 aminoacidi per l'elica C a 28 aminoacidi per l'elica H.

Le  $\alpha$  eliche sono disposte in direzioni diverse, in modo tale che  $\alpha$  eliche adiacenti in sequenza non lo sono nella struttura, con l'eccezione delle eliche G e H



gruppo eme



7

## Domini $\beta$

Nonostante l'elevato numero di possibili disposizioni di filamenti  $\beta$  **antiparalleli** connessi da tratti di loop, i **domini  $\beta$**  più frequentemente osservati sono solo 3:

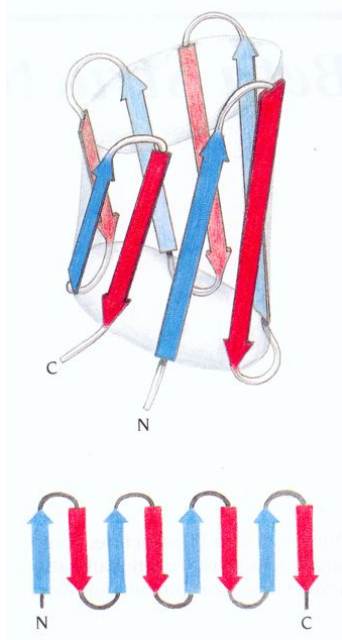
- **up and down**
- **chiave greca**
- **jelly roll**

In generale, i filamenti  $\beta$  sono disposti in modo tale da formare 2 foglietti  $\beta$  impaccati uno con l'altro, a formare una tasca idrofobica.

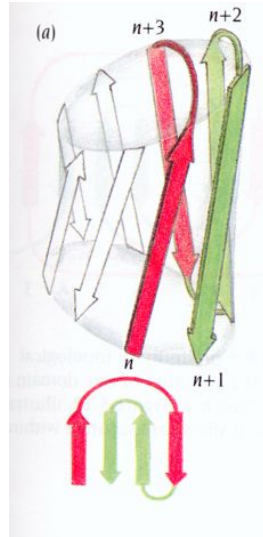
8

# Domini $\beta$

Up and down



Chiave greca



Jelly roll



9

# I domini $\alpha/\beta$



## Domini $\alpha/\beta$

La cross over connection è l'unità costitutiva su cui si basa la topologia di 3 tipi di domini  $\alpha/\beta$  osservati nelle proteine:

- $\alpha/\beta$  barrel
- motivi ricchi di Leu (fold a ferro di cavallo)
- $\alpha/\beta$  open sheet

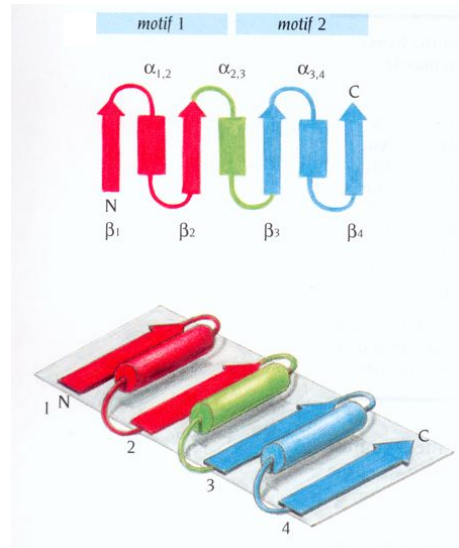
## Domini $\alpha/\beta$

Due cross over connections possono essere collegate in 2 modi diversi (tramite un' $\alpha$  elica), per formare un foglietto  $\beta$  parallelo di 4 filamenti  $\beta$ .

**1) Le  $\alpha$  eliche stanno tutte da un lato del foglietto  $\beta$  parallelo.**

L'ultimo filamento  $\beta$  della prima cross over connection è adiacente al primo filamento  $\beta$  della seconda cross over connection. I filamenti  $\beta$  sono nell'ordine 1 2 3 4.

Impaccamento tipico degli  $\alpha/\beta$  barrel e del fold a ferro di cavallo.



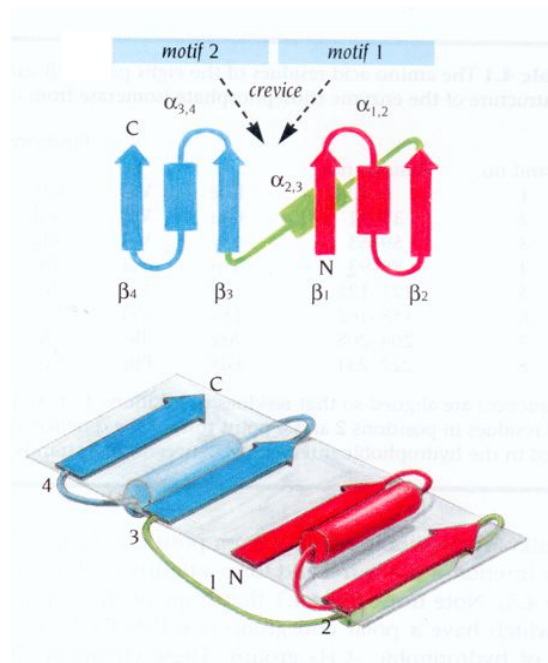
11

## Domini $\alpha/\beta$

**2) Le  $\alpha$  eliche stanno sui lati opposti del foglietto  $\beta$  parallelo.**

I primi filamenti  $\beta$  di ciascuna cross over connection sono adiacenti. I filamenti  $\beta$  sono nell'ordine 4 3 1 2.

Impaccamento tipico degli  $\alpha/\beta$  open sheet.



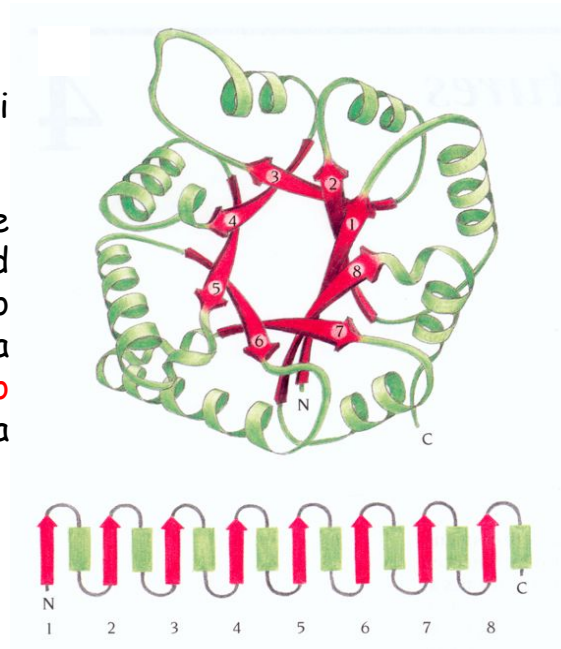
12

## Domini $\alpha/\beta$ : $\alpha/\beta$ barrel

Un  $\alpha/\beta$  barrel è costituito da 8 filamenti  $\beta$  paralleli, posizionati in modo tale che il filamento  $\beta$  8 sia adiacente con quello 1.

Esistono anche  $\alpha/\beta$  barrel costituiti da 10 filamenti  $\beta$  paralleli.

L' $\alpha/\beta$  barrel è un tipo di dominio che coinvolge almeno 200 aminoacidi ed è tipico di molti enzimi. E' chiamato anche **TIM barrel** dalla struttura dell'enzima **trioso fosfato isomerasi**, dove fu osservato per la prima volta.

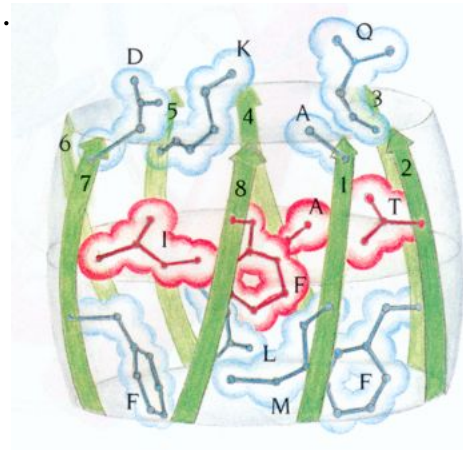


## Domini $\alpha/\beta$ : $\alpha/\beta$ barrel

Nell' $\alpha/\beta$  barrel le catene laterali idrofobiche delle  $\alpha$  eliche si impaccano con le catene laterali idrofobiche dei filamenti  $\beta$ . Le interazioni fra le  $\alpha$  eliche e i filamenti  $\beta$  coinvolgono principalmente aminoacidi del tipo Val, Ile, Leu, che costituiscono circa il 40% degli aminoacidi che costituiscono i filamenti  $\beta$  del barile.

Le altre catene laterali degli aminoacidi (in posizione 1, 3, 5, ...) dei filamenti  $\beta$  sono rivolte verso l'interno del barile e formano un **core idrofobico** strettamente impaccato.

Tra le catene laterali ci sono anche Arg, Lys e Gln, che presentano un gruppo polare, rivolto verso le 2 estremità del barile, in modo da poter interagire con il solvente esterno.



## Domini $\alpha/\beta$ : $\alpha/\beta$ barrel

Tutti gli  $\alpha/\beta$  barrel osservati nelle proteine conosciute hanno funzioni enzimatiche: isomerizzazione di piccole molecole di zucchero, trasferimento di gruppi fosfato, degradazione di zuccheri polimerici...

In tutti gli  $\alpha/\beta$  barrel il sito attivo si trova nella stessa posizione, in una tasca costituita dagli 8 loop che connettono l'estremità C-terminale dei filamenti  $\beta$  con l'estremità N-terminale delle  $\alpha$  eliche.

Gli aminoacidi che partecipano al legame del substrato e alla catalisi appartengono a queste regioni di loop.

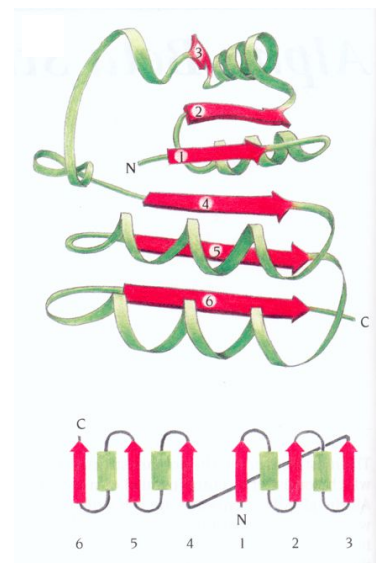


15

## Domini $\alpha/\beta$ : $\alpha/\beta$ open sheet

Nell' $\alpha/\beta$  open sheet le  $\alpha$  eliche si trovano su entrambi i lati del foglietto  $\beta$  parallelo. Ciascun filamento  $\beta$  fornisce le catene laterali degli aminoacidi idrofobici per impaccarsi con le  $\alpha$  eliche in 2 regioni idrofobiche, una per ciascun lato del foglietto  $\beta$ .

In questo dominio  $\alpha/\beta$  ci sono sempre 2 filamenti  $\beta$  (1 e 4 in figura) nella parte interna del foglietto  $\beta$  le cui connessioni al filamento  $\beta$  vicino sono sui lati opposti del foglietto  $\beta$ .



16



## Domini $\alpha/\beta$ : $\alpha/\beta$ open sheet

Il punto in cui si ha l'inversione del lato del foglietto  $\beta$  che viene coperto dalle  $\alpha$  eliche è chiamato **switch point**.

La zona dello switch point, all'estremità C-terminale del foglietto  $\beta$ , definisce una tasca, in cui si trovano sempre **i siti di legame** di questa classe di proteine.

Negli  $\alpha/\beta$  open sheet non ci sono restrizioni geometriche sul numero dei filamenti  $\beta$  coinvolti: il numero varia da 4 a 10.

