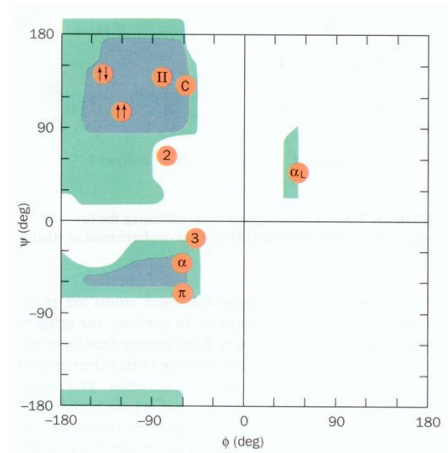


# La struttura secondaria



1

# La struttura secondaria

Codice genetico

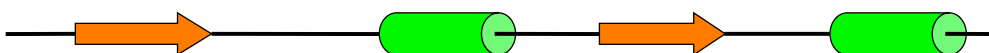
		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Third letter

Struttura primaria

Nter - PRPLVALLDGRDETVEMPILKDVATVAFCDQAQSTQEIHE - C ter

Struttura secondaria



2

### Amino Acid Secondary Structure Preferences

A.A.		Helix		Sheet
<b>A</b>	H	1.45	I	0.97
C	i	0.77	h	1.30
D	i	0.98	i	0.80
<b>E</b>	H	1.53	B	0.26
F	h	1.12	h	1.28
G	B	0.53	i	0.81
H	h	1.24	b	0.71
I	I	1.00	H	1.60
K	I	1.07	b	0.74
<b>L</b>	H	1.34	h	1.22
M	h	1.20	H	1.67
N	b	0.73	b	0.65
P	B	0.59	b	0.62
Q	h	1.17	h	1.23
R	i	0.79	i	0.90
S	i	0.79	b	0.72
T	i	0.82	h	1.20
V	h	1.14	H	1.65
W	h	1.14	h	1.19
Y	b	0.61	h	1.29

Designations: H = Strong Former, h = Former, I = Weak Former, i = Indifferent, B = Strong Breaker, b = Breaker; P = Conformational Parameter

<http://www.bmrb.wisc.edu/referenc/choufas.html>

3

## La struttura secondaria

Le **strutture secondarie** sono disposizioni regolari della catena polipeptidica principale, che vengono classificate senza fare riferimento al tipo di catena laterale degli aminoacidi.

Esse sono stabilizzate da legami idrogeno fra il gruppo **amminico (-NH)** e il gruppo **carbonilico (-CO)** della catena principale.

La regolarità della conformazione risulta dalla regolarità della struttura atomica della catena polipeptidica, ed è evidenziata da **valori costanti degli angoli diedri** ( $\phi$ ,  $\psi$ ) di ciascun gruppo peptidico.

Si distinguono fondamentalmente **tre tipi di strutture secondarie**:

**$\alpha$  elica**

**filamento  $\beta$**

**reverse turn**

4

Circa il **70-80 %** degli aminoacidi delle proteine globulari assume la conformazione regolare tipica di uno dei tre tipi di struttura secondaria.

I segmenti di catena polipeptidica che non sono in  **$\alpha$  elica**, **foglietto  $\beta$**  o **turn**, assumono la conformazione chiamata **loop** o **'random coil'**, struttura non ripetitiva né regolare, spesso priva di legami idrogeno tra gli aminoacidi che la compongono.

5

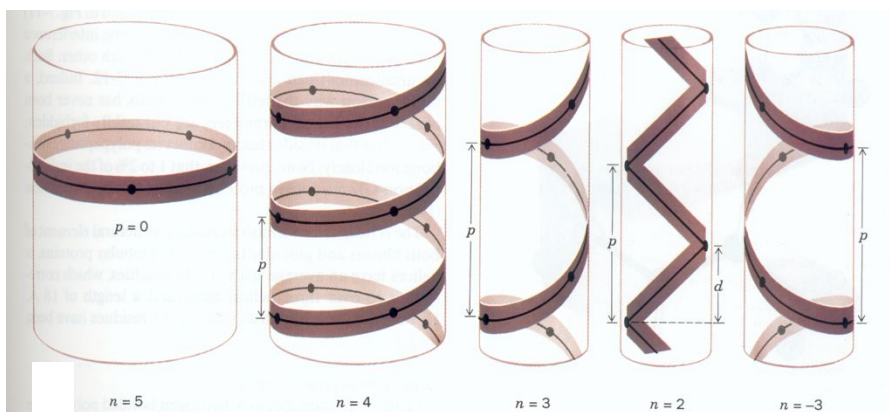
## Eliche

Se la catena polipeptidica modifica la propria conformazione esattamente della stessa quantità per ciascun aminoacido, essa assume per definizione una conformazione **elicoidale**.

Un'elica può essere specificata indicando i valori degli angoli diedri ( $\phi$ ,  $\psi$ ), essa è inoltre caratterizzata da:

- $n$**  numero (non necessariamente intero) di unità peptidiche per giro di elica
- $p$**  passo: la distanza per giro di cui l'elica aumenta lungo il suo asse
- $d = p/n$** , la distanza per unità peptidica di cui l'elica aumenta lungo il suo asse.

Un'elica ha una sua chiralità, cioè può essere **destrorsa** o **sinistrorsa**



6

## $\alpha$ elica

L' $\alpha$  elica è la struttura secondaria più frequentemente adottata dalla catena polipeptidica delle proteine: circa il 35% degli aminoacidi delle proteine globulari di struttura tridimensionale nota assume la conformazione ad  $\alpha$  elica.

Fu descritta per la prima volta nel 1951 da Linus Pauling e Robert Corey che ipotizzarono una struttura stabile ed energeticamente favorita nelle proteine, sulla base di parametri geometrici accurati per l'unità peptidica dedotti dall'analisi cristallografica di strutture di piccole molecole.

La previsione di Pauling e Corey ricevette molto presto la conferma sperimentale dalla determinazione della struttura tridimensionale della mioglobina (John Kendrew, 1960) e dell'emoglobina (Max Perutz, 1961), due proteine i cui elementi di struttura secondaria sono  $\alpha$  eliche.

7

## $\alpha$ elica

Un' $\alpha$  elica destrorsa è caratterizzata da:

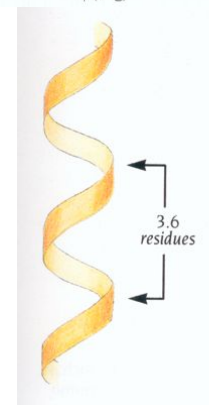
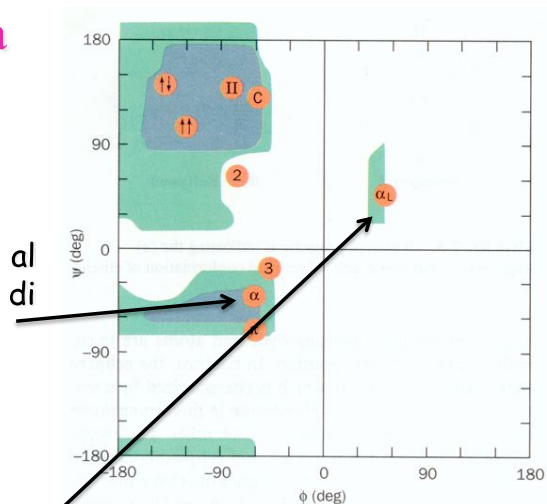
$(\phi, \psi) = (-57^\circ, -47^\circ)$ , corrispondenti al quadrante in basso a sinistra del plot di Ramachandran;

$n = 3.6$  residui per giro

$p = 5.4 \text{ \AA}$

$d = 1.5 \text{ \AA}$

Esistono anche  $\alpha$  eliche di tipo sinistrorso ( $\alpha_L$  quadrante in alto a destra del plot di Ramachandran), molto rare e limitate a pochi aminoacidi. Esse sono caratterizzate da valori  $(\phi, \psi) = (+57^\circ, +47^\circ)$  e da stessi valori per  $n$  e  $p$ .



8

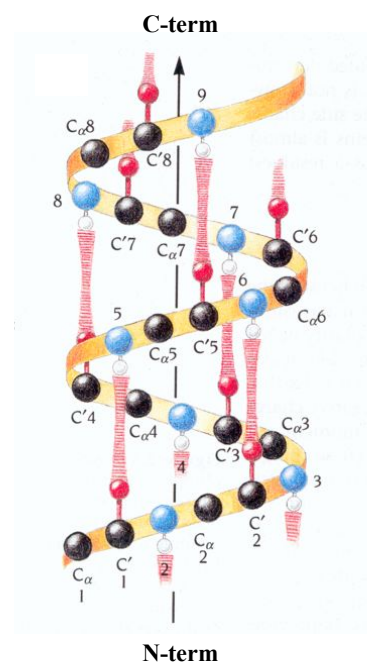
## $\alpha$ elica

Un' $\alpha$  elica è caratterizzata da legami idrogeno fra il **gruppo carbonilico** dell'aminoacido  $n$  e il **gruppo aminico** dell'aminoacido  $n+4$ .

Tali legami idrogeno sono forti e con una distanza  $N\cdots O$  quasi ottimale, di **2.8 Å**.

I gruppi **NH** e **CO** sono **paralleli** alla direzione (dall'estremità N-terminale a quella C-terminale) dell'asse dell'elica, per cui tutti i legami idrogeno hanno la stessa direzione.

Tutti i gruppi **NH** e **CO** saranno legati da legami idrogeno, **eccetto** i primi **3 gruppi NH** e gli ultimi **3 gruppi CO** alle estremità dell'elica.

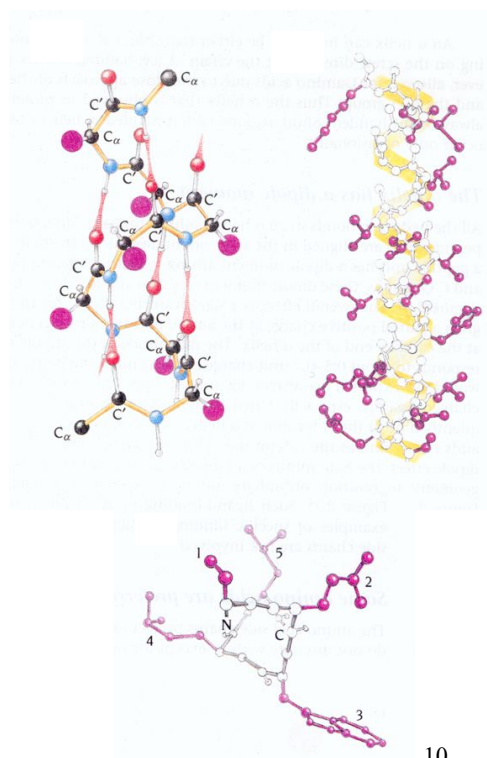


9

## $\alpha$ elica

Le catene laterali degli aminoacidi che appartengono ad un' $\alpha$  elica destrorsa sono **rivolte verso l'esterno e verso l'estremità N-terminale dell'elica**. In questo modo si evitano interferenze steriche con la catena polipeptidica principale e tra le catene laterali stesse.

Un' $\alpha$  elica sinistrorsa si trova molto raramente nelle proteine (solo brevi tratti di **3-5 aminoacidi**) perché le catene laterali interferirebbero stericamente con la catena principale.



10

## $\alpha$ elica

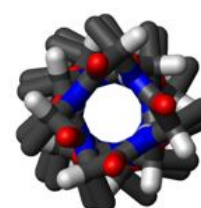
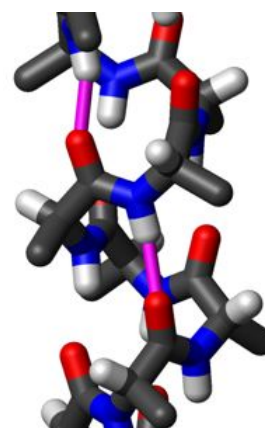
Nelle proteine globulari si trovano  $\alpha$  eliche di varia lunghezza, da 4-5 aminoacidi fino a più di 40.

In media un'  $\alpha$  elica è lunga 12 residui, che corrispondono a 3 giri di elica e ad una lunghezza di 18 Å.

L'  $\alpha$  elica è una struttura energeticamente favorita, non solo per i legami idrogeno quasi ideali che la stabilizzano, ma anche per le **interazioni di van der Waals** che si realizzano fra gli atomi lungo l'intero asse dell'elica.

Tali interazioni sono possibili per la struttura fortemente impaccata dell'  $\alpha$  elica.

Un'  $\alpha$  elica viene quindi schematizzata come un cilindro pieno al suo interno.



11

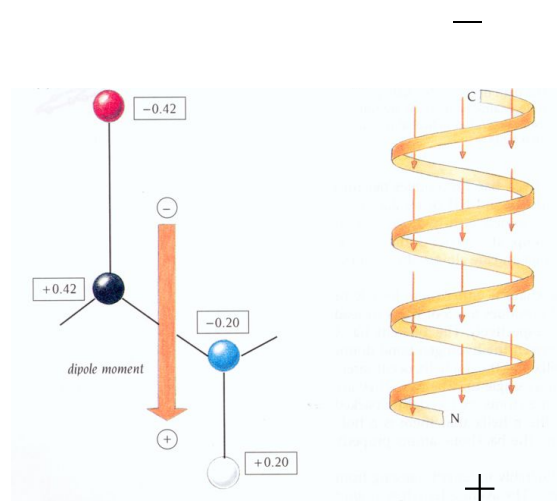
## $\alpha$ elica

All'  $\alpha$  elica è associato un **macrodiplolo**.

Ad ogni unità peptidica è associato un dipolo; nell'  $\alpha$  elica questi dipoli sono tutti allineati lungo l'asse dell'elica.

I dipoli associati a ciascuna unità peptidica si sommano e un'  $\alpha$  elica costituita da  $n$  aminoacidi avrà un momento di dipolo complessivo pari a  $n \times 3.6$  Debye (=0.75 eÅ).

Il valore di questo momento di dipolo corrisponde a circa 0.5 unità di carica localizzate su ciascuna estremità dell'elica.



$$\mu = n \times 0.75 = n \times 1.5 \times q \Rightarrow q = 0.5 \quad (d=1.5 \text{ \AA})$$

12

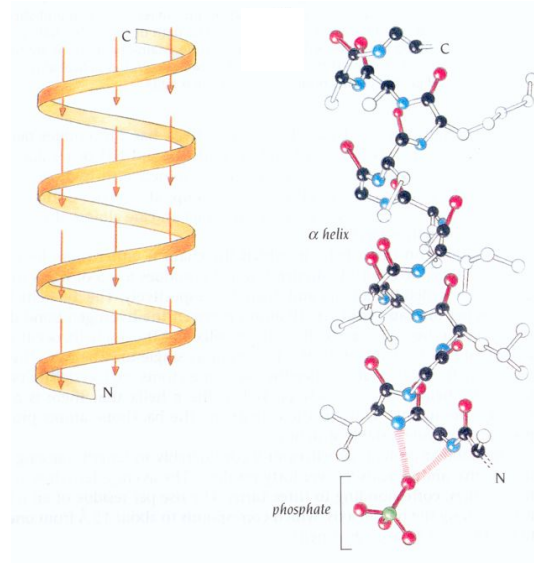


## $\alpha$ elica

La presenza di tale distribuzione di carica può attrarre ligandi di carica opposta.

In particolare, all'estremità N-terminale dell' $\alpha$  elica spesso si trovano **gruppi fosfato (carica negativa)** (o DNA o RNA), mentre all'estremità C-terminale gruppi carichi positivamente, anche se più raramente.

Il gruppo fosfato viene ulteriormente stabilizzato dai legami idrogeno che si possono formare con i gruppi NH liberi dell' $\alpha$  elica.



13

## $\alpha$ elica

Ulteriore fonte di stabilità per l' $\alpha$  elica è il '**capping box**', prevalentemente osservato all'estremità **N-terminale** dell'elica.

All'estremità N-terminale dell'elica ci sono 3 gruppi NH liberi, che non formano legami idrogeno con gruppi CO, perché non esiste un giro precedente dell'elica che fornisca i partner necessari.

In questo caso i partner necessari per formare legami idrogeno vengono forniti ai 3 gruppi NH liberi dalle catene laterali di **aminoacidi polari o carichi negativamente** (**Ser, Thr, Gln, Asp, Asn**) che, in casi favorevoli, precedono l'estremità dell' $\alpha$  elica.

Tali legami idrogeno ricorrono quindi fra un elemento della catena polipeptidica principale e uno della catena laterale.

14

## $\alpha$ elica

Ciascuno dei 20 aminoacidi mostra una specifica **propensione**, o meno, per assumere conformazione in  $\alpha$  elica.

**Ala, Glu, Leu** : buoni iniziatori di  $\alpha$  eliche

**Gly, Tyr, Ser**: deboli iniziatori di  $\alpha$  eliche

**Pro**: nella prolina l'ultimo atomo della catena laterale è legato covalentemente all'atomo N della catena principale, impedendo la formazione del legame idrogeno con il gruppo CO.

La prolina si adatta bene nel primo giro dell' $\alpha$  elica, mentre se si trova in qualunque altra posizione nell' $\alpha$  elica di solito produce una significativa **distorsione dell'asse** dell' $\alpha$  elica dalla linearità (circa  $25^\circ$ ).

Tali distorsioni comunque, sono presenti nelle  $\alpha$  eliche e non sempre sono dovute alla presenza di una prolina.

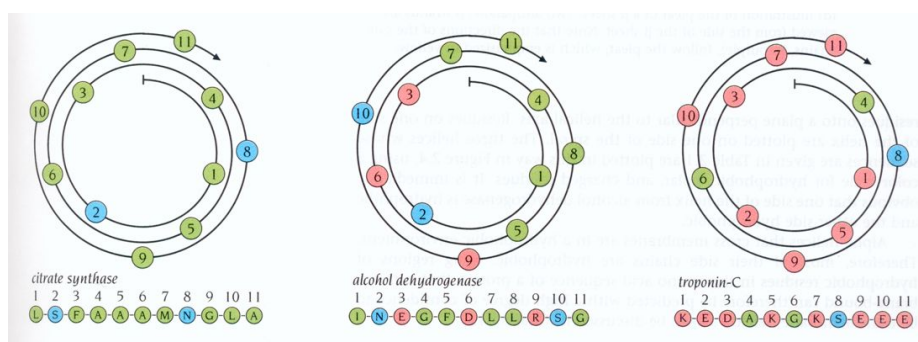
15

## $\alpha$ elica

Le  $\alpha$  eliche possono essere sia completamente esposte al solvente o completamente sepolte nel cuore della proteina.

Spesso, però, esse si trovano sulla parte esterna delle proteine, con un lato che si affaccia sul solvente e l'altro che si affaccia verso l'interno idrofobico della proteina.

Si osserva quindi la tendenza delle catene laterali a cambiare da idrofobiche a idrofiliche con una periodicità di 3-4 residui.



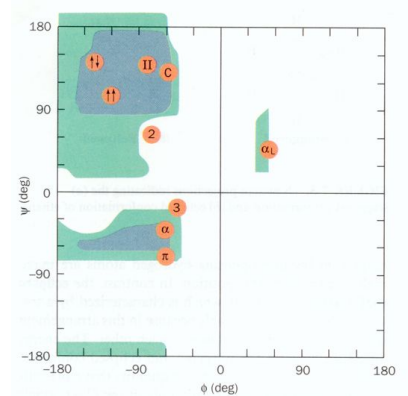
16



## Altri tipi di elica

Variazioni dell'a elica, in cui la catena polipeptidica è avvolta più o meno strettamente, con legami idrogeno fra coppie di aminoacidi ( $n \rightarrow n+3$ ) o ( $n \rightarrow n+5$ ), sono chiamate **elica  $3_{10}$**  ed **elica  $\pi$** .

Entrambe queste conformazioni si trovano ai limiti della regione permessa per le strutture elicoidali destrorse nel plot di Ramachandran:



Elica  $3_{10}$ :  $(\phi, \psi) = (-49^\circ, -26^\circ)$

Elica  $\pi$ :  $(\phi, \psi) = (-57^\circ, -70^\circ)$

Elica  $3_{10}$  ed elica  $\pi$  ricorrono poco frequentemente nelle proteine. In particolare, le eliche  $3_{10}$  possono essere presenti alle estremità delle  $\alpha$  eliche, come segmenti molto corti (3-4 aminoacidi).

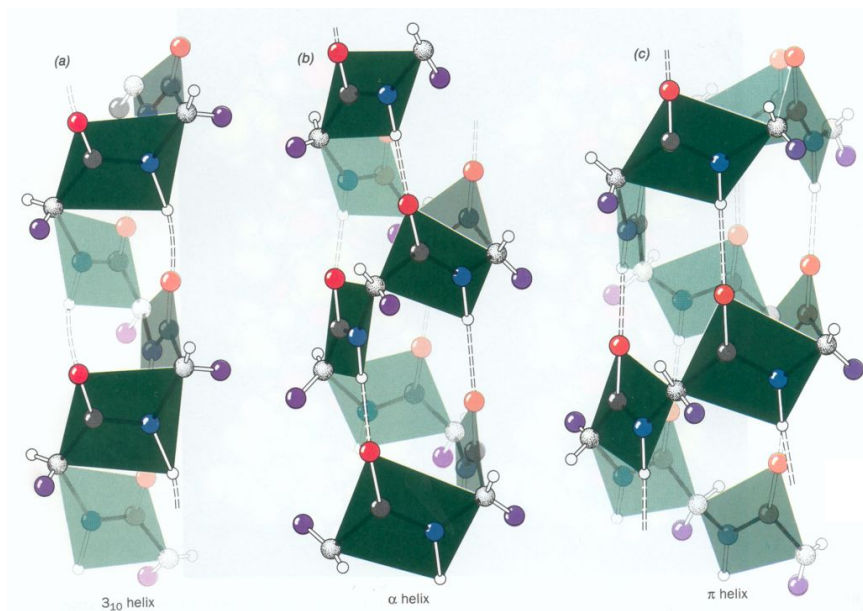
17

## Altri tipi di elica

$n = 3.0$   
 $p = 6 \text{ \AA}$   
 $d = 2 \text{ \AA}$

$n = 3.6$   
 $p = 5.4 \text{ \AA}$   
 $d = 1.5 \text{ \AA}$

$n = 4.1$   
 $p = 4.9 \text{ \AA}$   
 $d = 1.2 \text{ \AA}$



$3_{10}$

$\alpha$

$\pi$

18