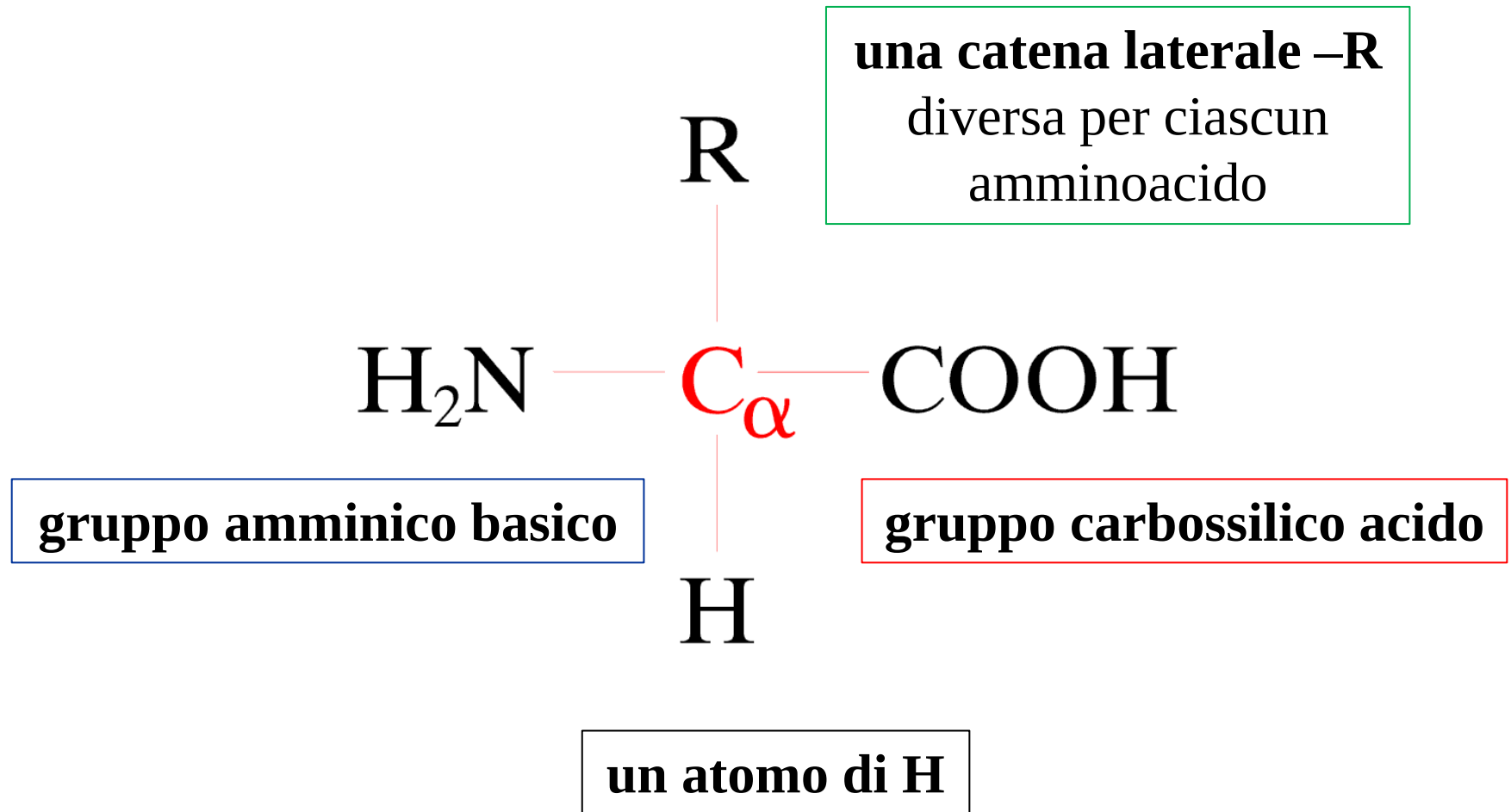


AMMINOACIDI E PROTEINE

- Le **proteine** rappresentano gli **elementi strutturali** e **funzionali** più importanti dei sistemi viventi
- Svolgono un' ampia **varietà di funzioni**
- Sono sintetizzate come una **sequenza di amminoacidi** uniti in una **struttura polimerica**
- Esistono *molti amminoacidi in natura*; solo **20** di essi sono codificati dal DNA e sono incorporati nelle proteine (**amminoacidi proteici**)

Ogni amminoacido possiede un **carbonio centrale** detto **α** , al quale sono legati **4 gruppi**:

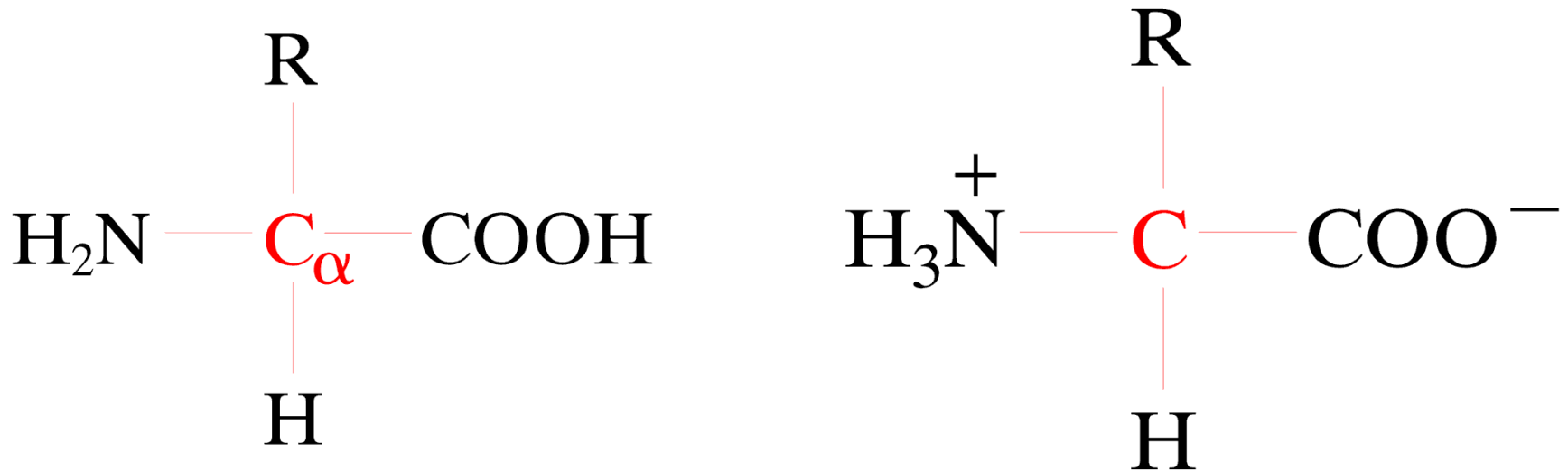


Le proteine sono costituite da 20 amminoacidi “standard”

I gruppi amminici e carbossilici degli amminoacidi possono andare incontro a **ionizzazione**.

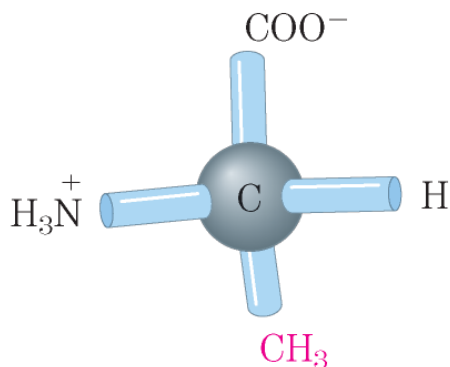
A **pH fisiologico (7,4)**, i gruppi **amminici** sono **protonati** e quelli **carbossilici** sono **deprotonati** (base coniugata).

Molecole che portano gruppi carichi di polarità opposta, sono note come **zwitterioni** o **ioni dipolari**.



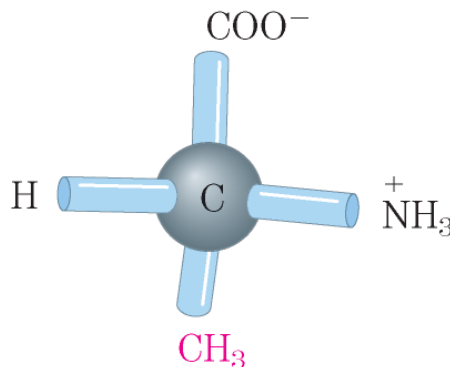
Forma zwitterionica

Gli amminoacidi sono molecole chirali



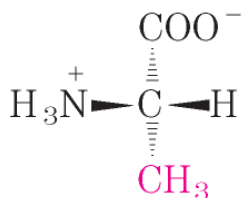
(a)

L-Alanina



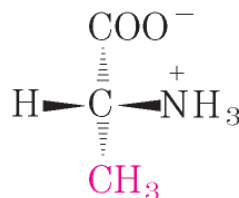
D-Alanina

Gli **α -amminoacidi proteici** appartengono tutti alla **serie L**



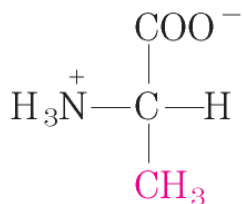
(b)

L-Alanina



D-Alanina

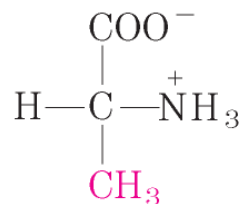
D-amminoacidi si riscontrano in **peptidi** quali la dermorfina (oppioide) o nella **parete cellulare** dei batteri



(c)

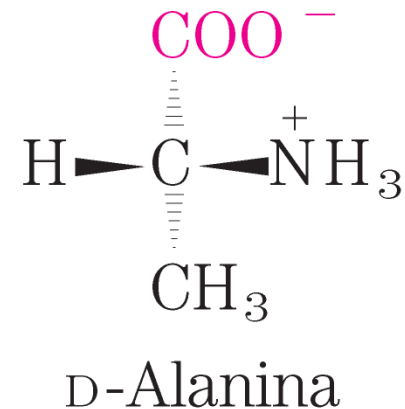
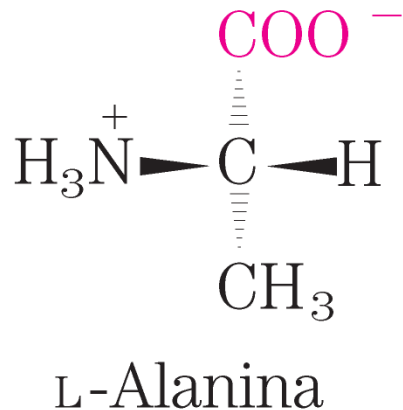
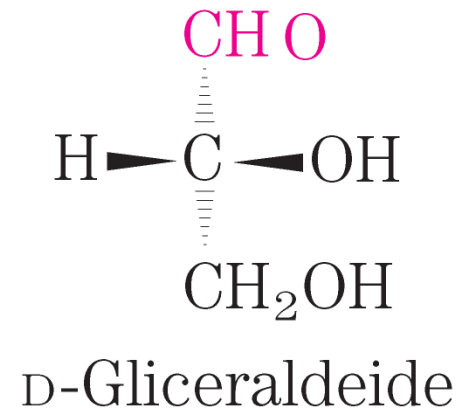
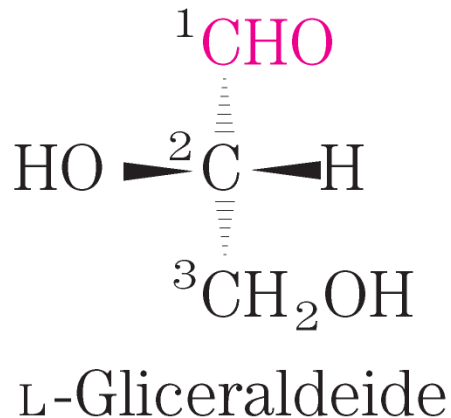
L-Alanina

**Proiezioni di
Fischer**



D-Alanina

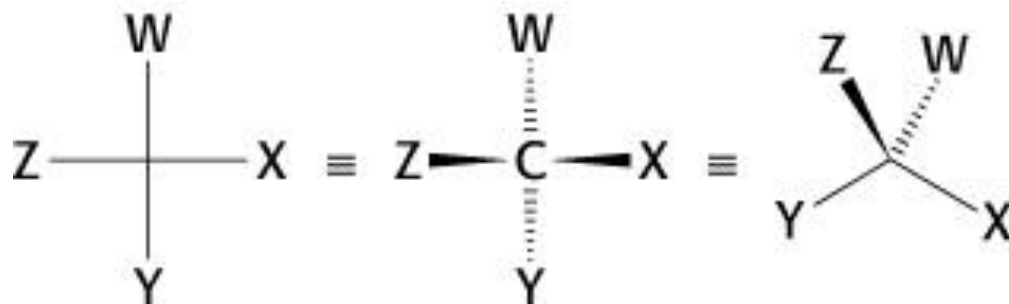
Confronto con la configurazione assoluta della gliceraldeide



L-Gruppo amminico a sinistra

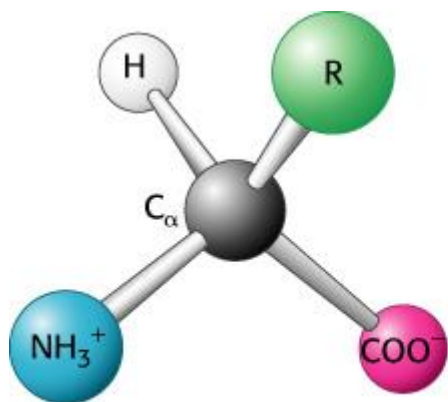
D-Gruppo amminico a destra

Stereochimica

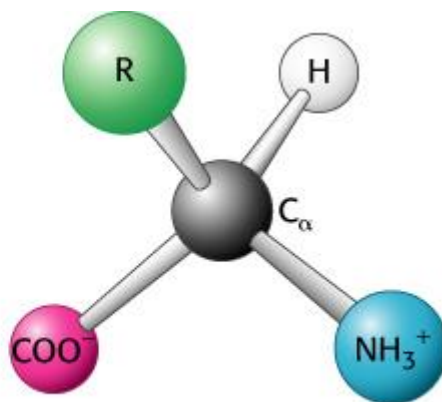


**Proiezione
di Fischer**

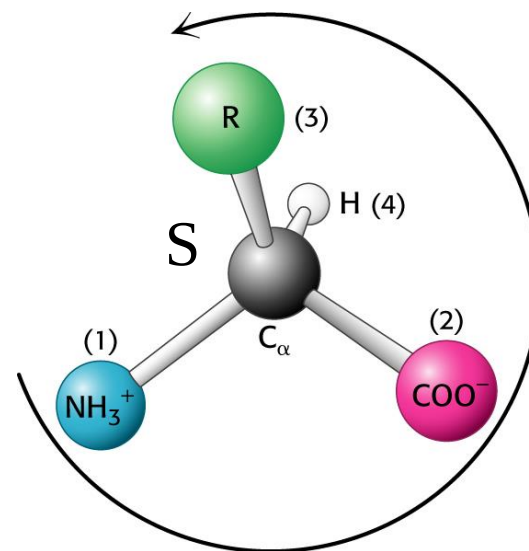
**Modello
stereochimico**



Isomero L



Isomero D



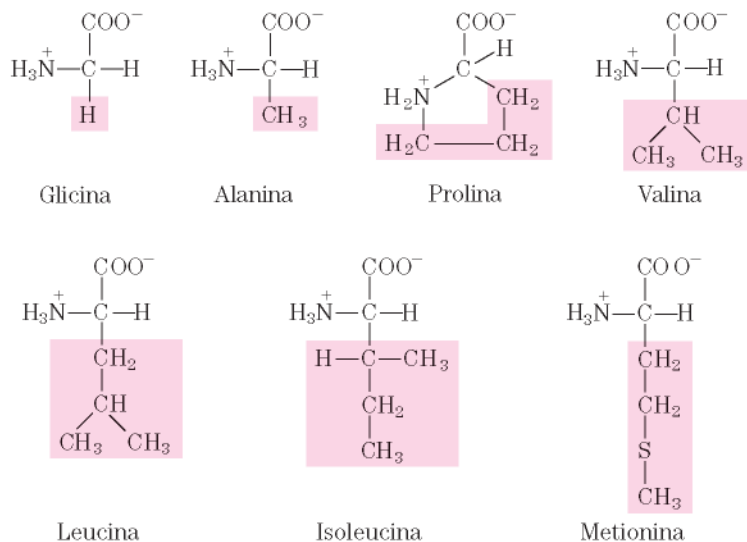
Gli amminoacidi possono essere suddivisi in tre gruppi principali in funzione delle caratteristiche della catena laterale R

1-amminoacidi con catena laterale R non polare (idrofobici): a questo gruppo appartengono amminoacidi con gruppi R alifatici (**glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina e metionina**) e con gruppi R aromatici (**fenilalanina**).

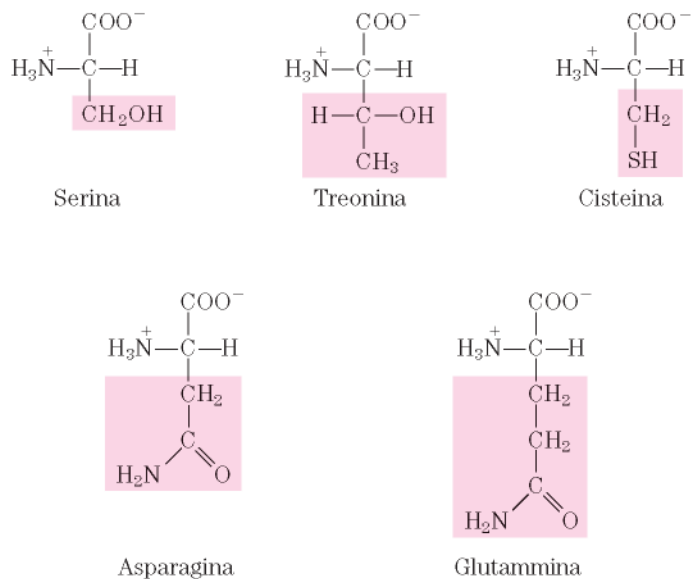
2- amminoacidi con catena laterale R polare (idrofilici) ma non ionizzata a pH fisiologico: a questo gruppo appartengono **serina, treonina, cisteina, asparagina, glutammina** e i due amminoacidi aromatici **tirosina e triptofano**.

3- amminoacidi con catena laterale R polare e ionizzata (idrofilici) a pH fisiologico: a questo gruppo appartengono tre amminoacidi basici (**lisina, arginina ed istidina**) e due amminoacidi acidi (**aspartato e glutammato**)

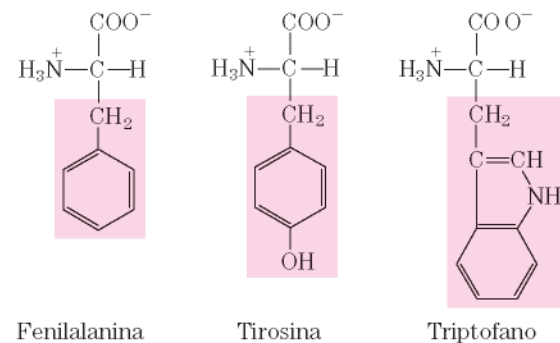
Gruppi R alifatici, non polari



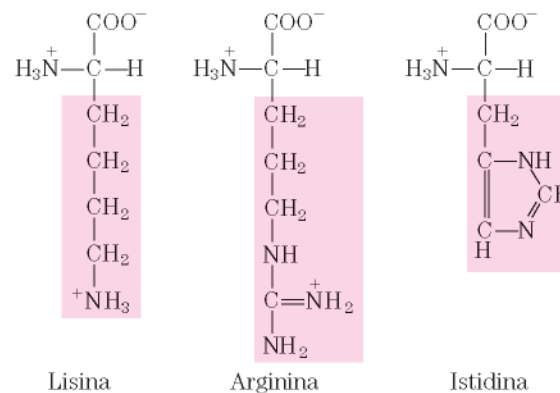
Gruppi R polari, non carichi



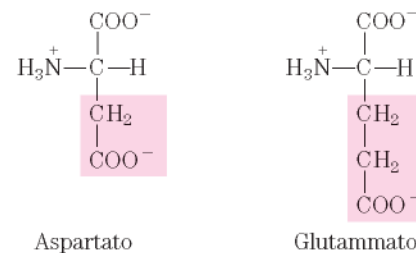
Gruppi R aromatici



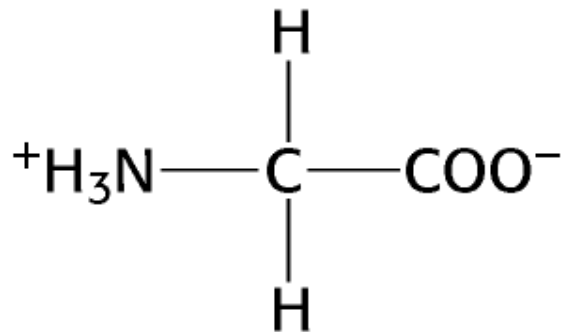
Gruppi R carichi positivamente



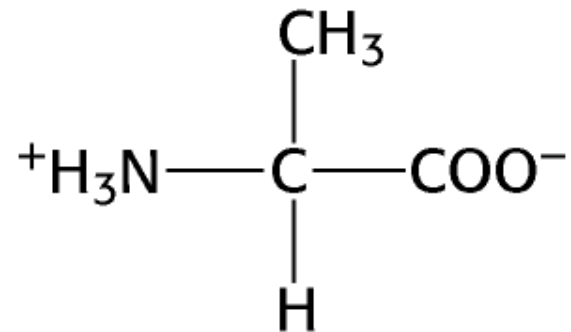
Gruppi R carichi negativamente



1-Amminoacidi con catena laterale R non polare (idrofobici)



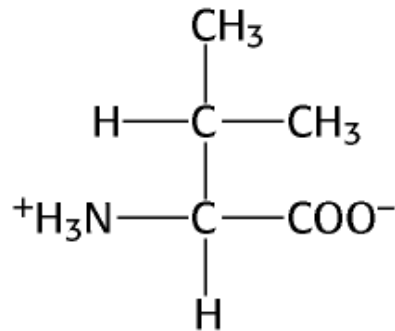
Glicina
(Gly, G)



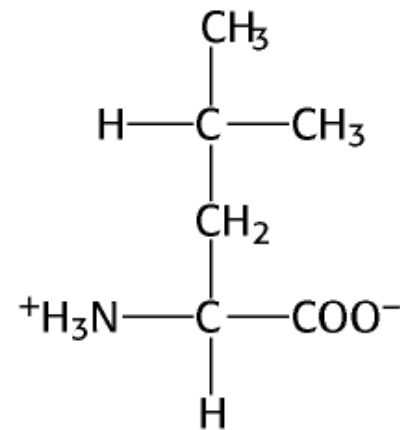
Alanina
(Ala, A)

**La glicina è l'unico
amminoacido non
chirale**

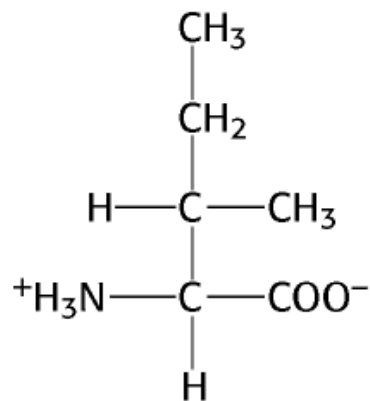
1-Amminoacidi con catena laterale R non polare (idrofobici)



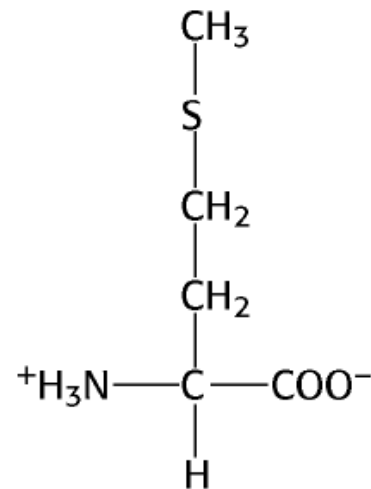
Valina
(Val, V)



Leucina
(Leu, L)



Isoleucina
(Ile, I)



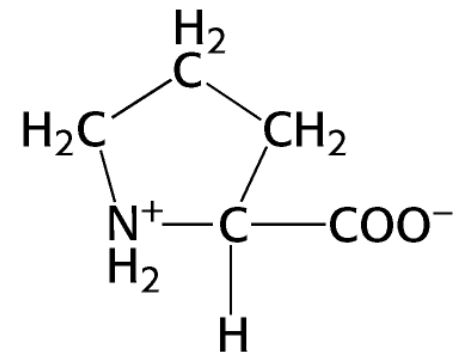
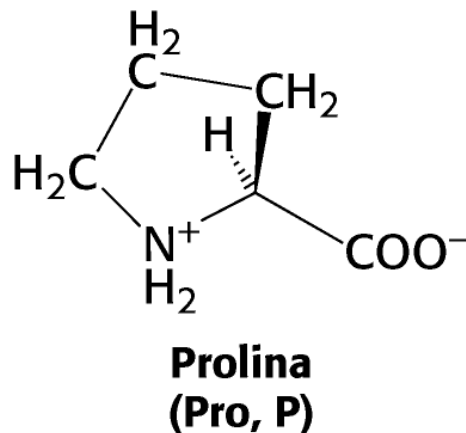
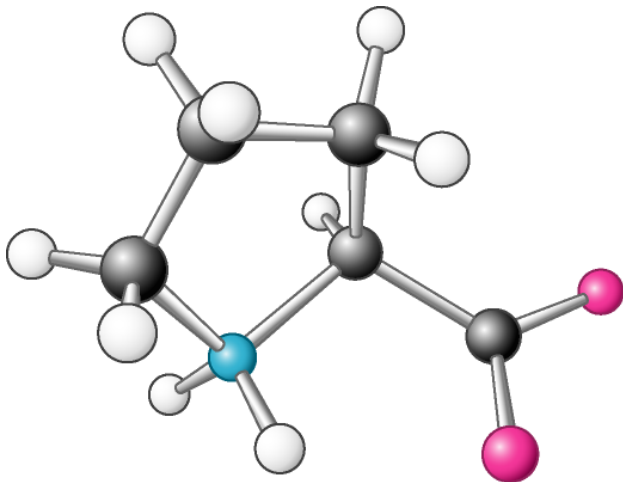
Metionina
(Met, M)

1-Amminoacidi con catena laterale

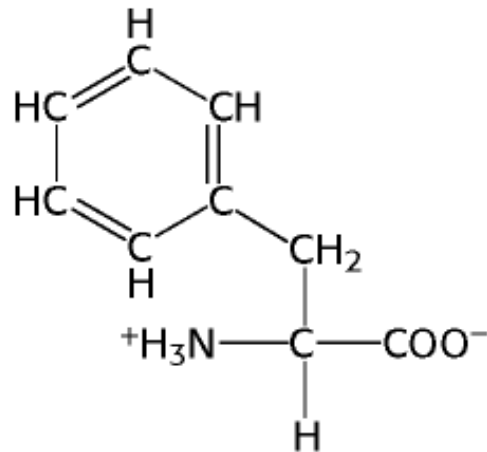
R non polare (idrofobici)

La prolina è caratterizzata da una catena laterale **pirrolidinica ciclica**.

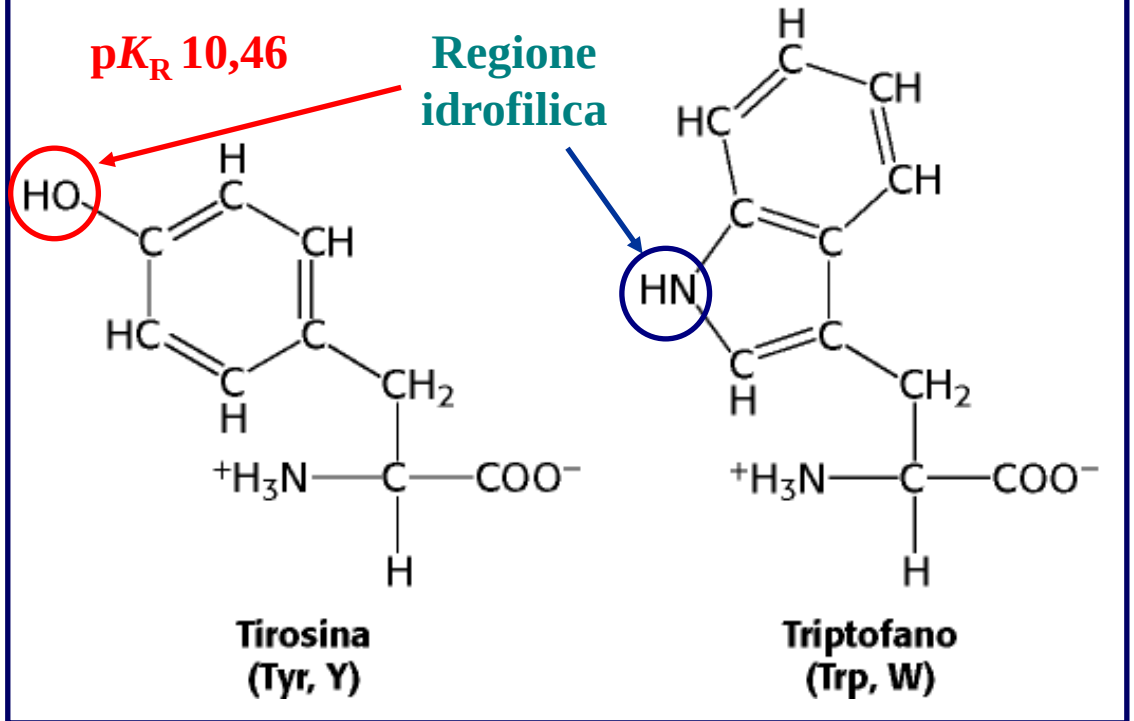
La prolina **influenza profondamente l'architettura delle proteine**, in quanto la sua struttura ad anello ha una conformazione con più **costrizioni conformazionali** rispetto agli altri amminoacidi.



Amminoacidi con catena laterale R aromatica



Fenilalanina
(Phe, F)



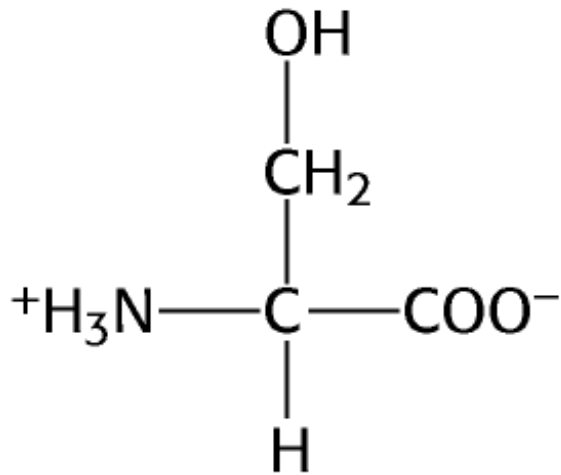
Tirosina
(Tyr, Y)

Triptofano
(Trp, W)

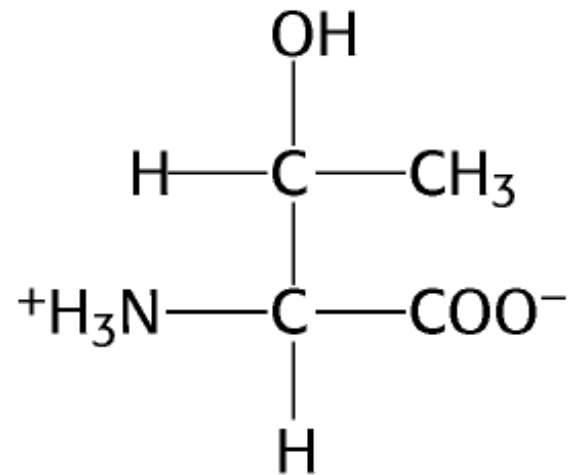
**1-amminoacidi con
catena laterale R
non polare
(idrofobici)**

**2- amminoacidi con catena
laterale R polare (idrofilici)
ma non ionizzata a pH
fisiologico**

2- Amminoacidi con catena laterale R polare (idrofilici) ma non ionizzata a pH fisiologico

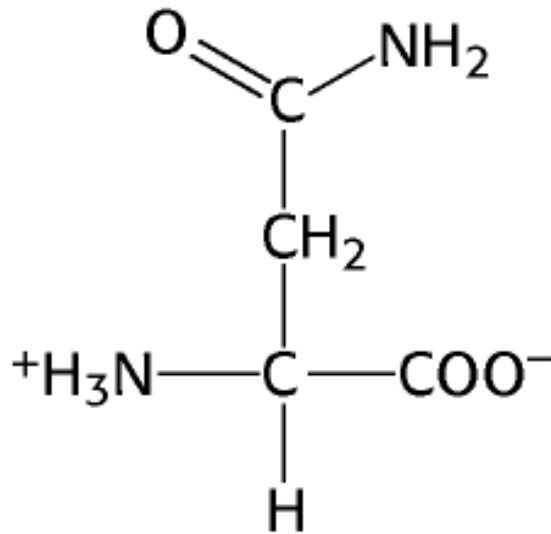


Serina
(Ser, S)

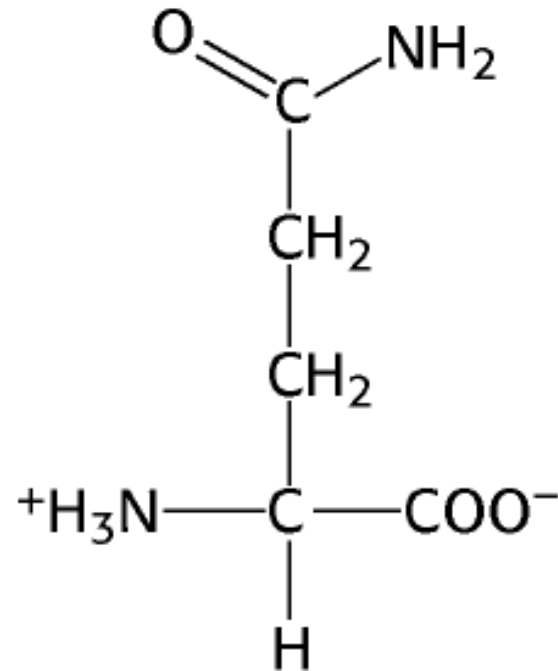


Treonina
(Thr, T)

2- Amminoacidi con catena laterale R polare (idrofilici) ma non ionizzata a pH fisiologico

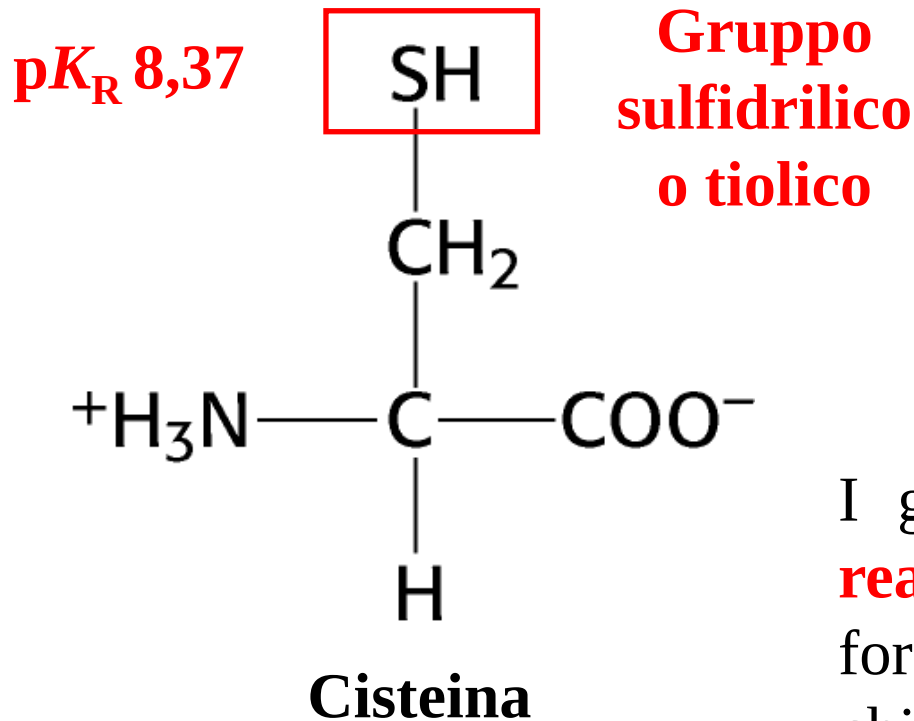


Asparagina
(Asn, N)



Glutammina
(Gln, Q)

2- Amminoacidi con catena laterale R polare (idrofilici) ma non ionizzata a pH fisiologico

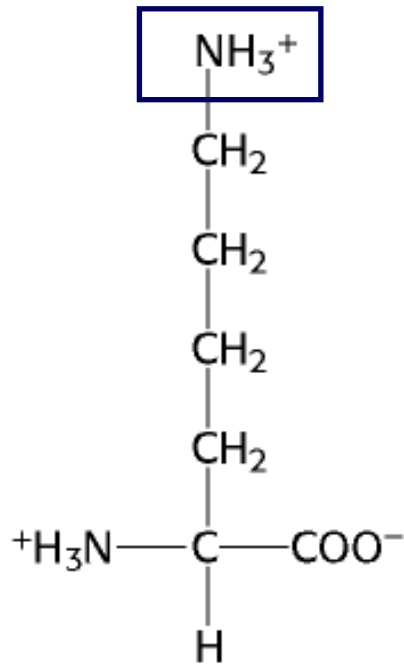


I gruppi sulfidrilici sono molto **reattivi** e possono appaiarsi per formare un **legame covalente** chiamato **ponte disolfuro**

3- Amminoacidi con catena laterale R polare e ionizzata (idrofilici) a pH fisiologico

Amminoacidi basici

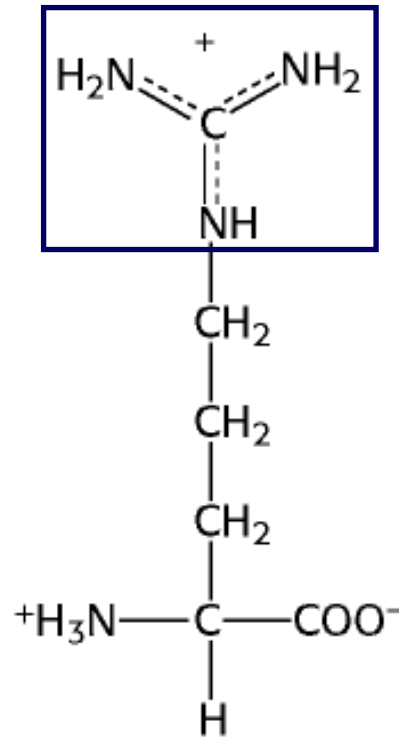
pK_R 10,54



Lisina
(Lys, K)

pK_R 12,48

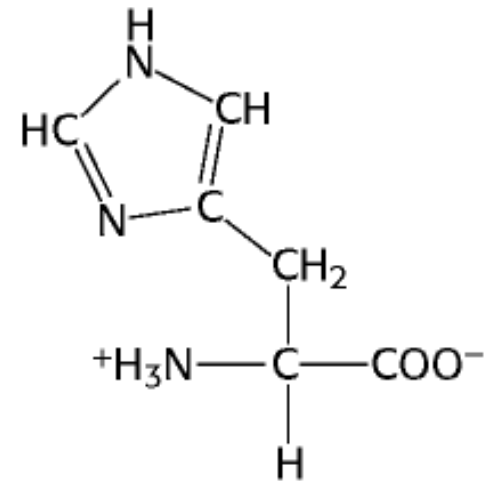
Gruppo
guanidinico



Arginina
(Arg, R)

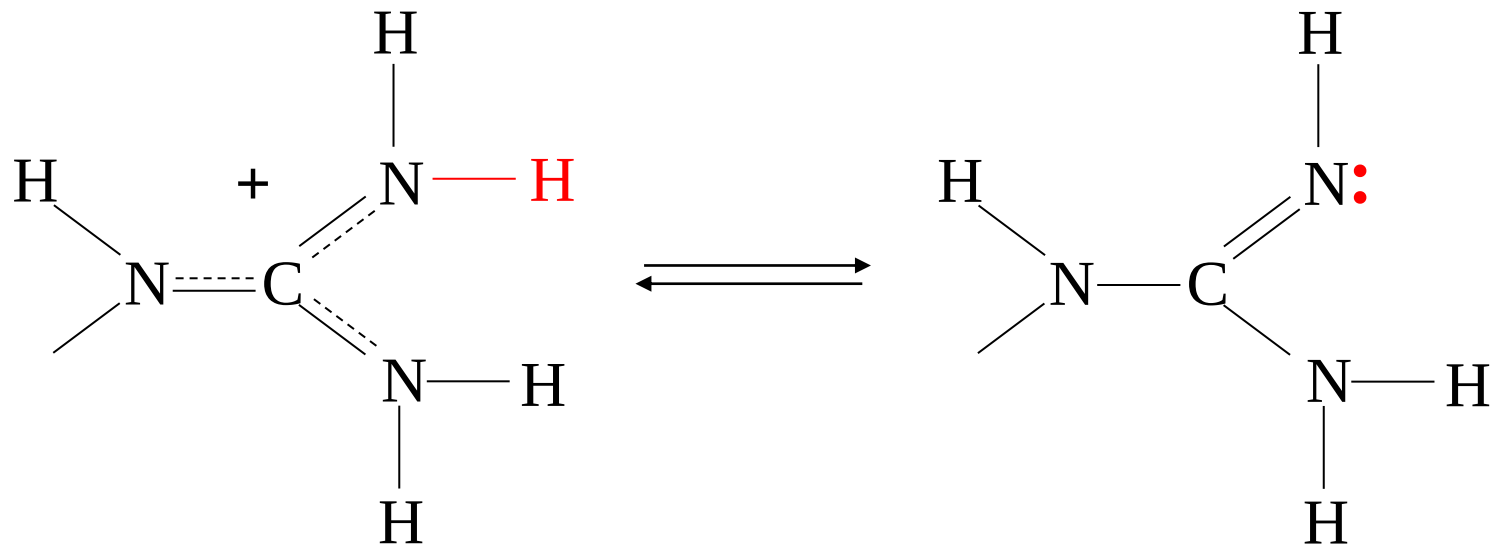
pK_R 6,04

Anello
imidazolico



Istidina
(His, H)

Ionizzazione dell'Arginina

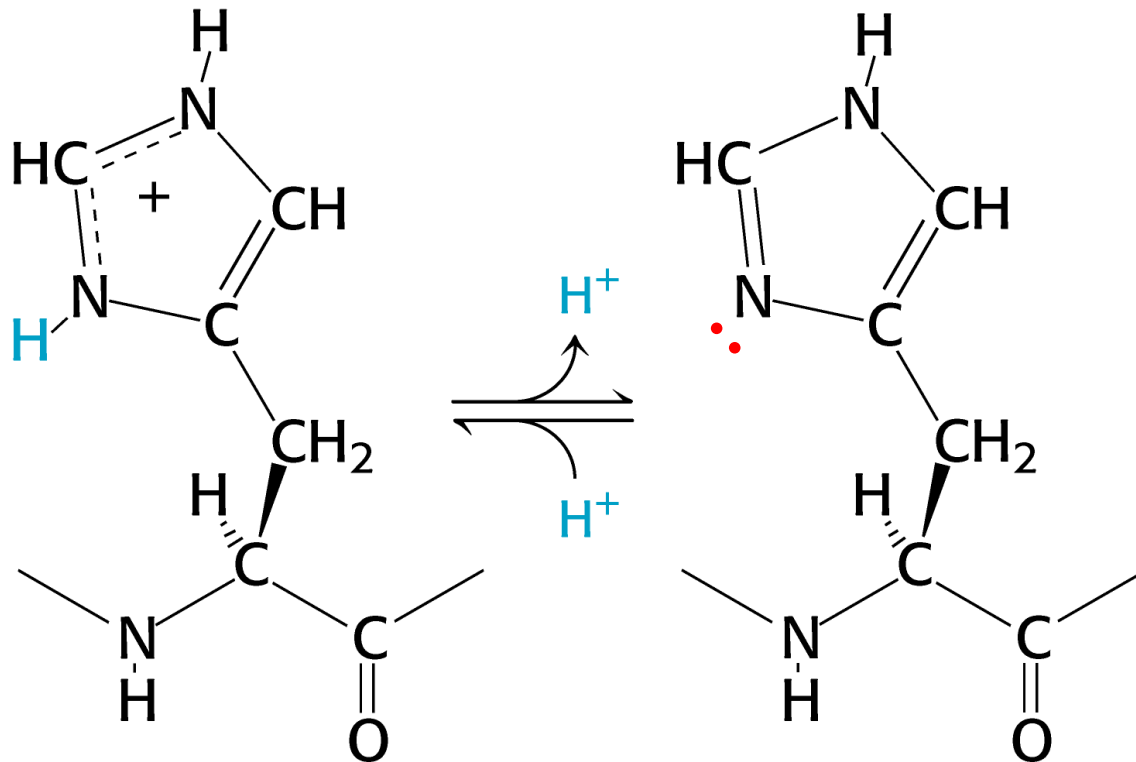


pK_R 12,48

Ionizzazione dell'Istidina e ruolo catalitico

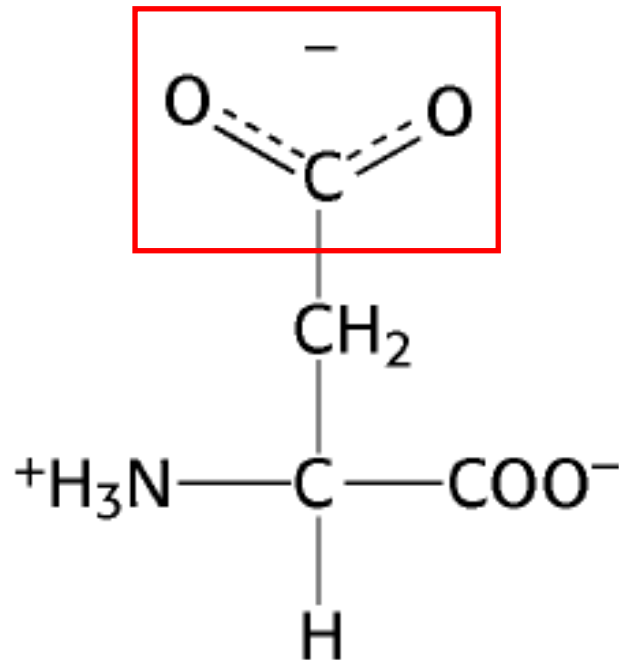
Avendo un pK_R vicino a 6, l'anello imidazolico può essere **non carico**, oppure **carico** positivamente intorno a pH neutro, **in funzione dell'ambiente circostante**.

L'istidina spesso si trova nei **siti attivi degli enzimi**, dove l'anello imidazolico può legare o rilasciare protoni nel corso della reazione enzimatica.



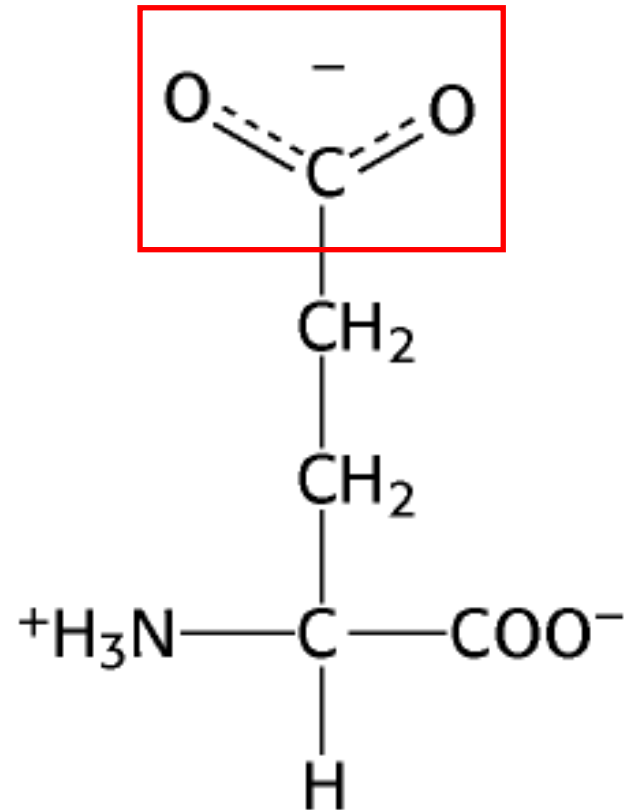
3- Amminoacidi con catena laterale R polare e ionizzata (idrofilici) a pH fisiologico

Amminoacidi acidi



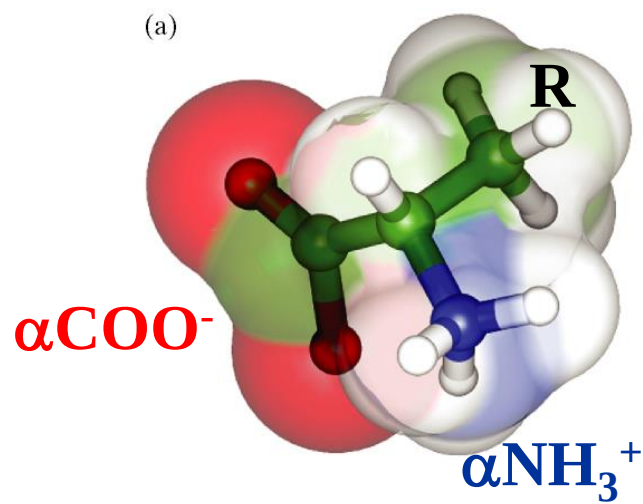
**Acido aspartico
(Asp, D)**

pK_R 4,1

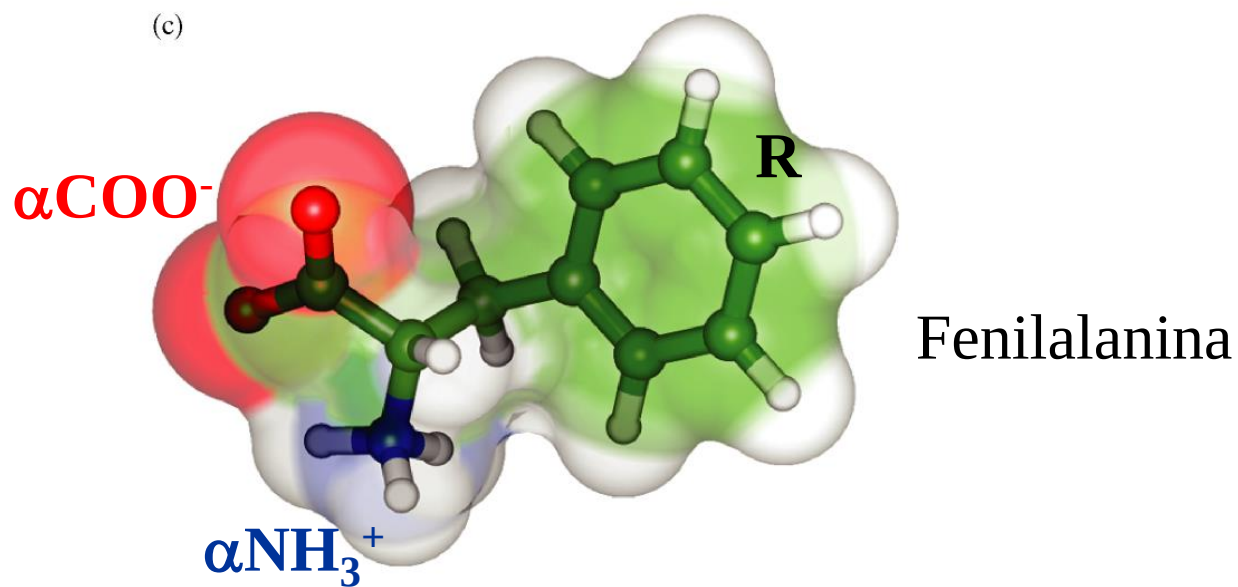
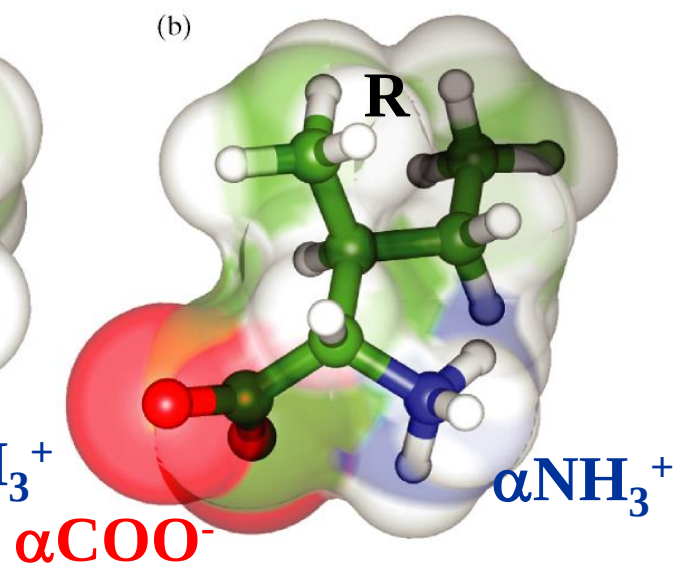


**Acido glutammico
(Glu, E)**

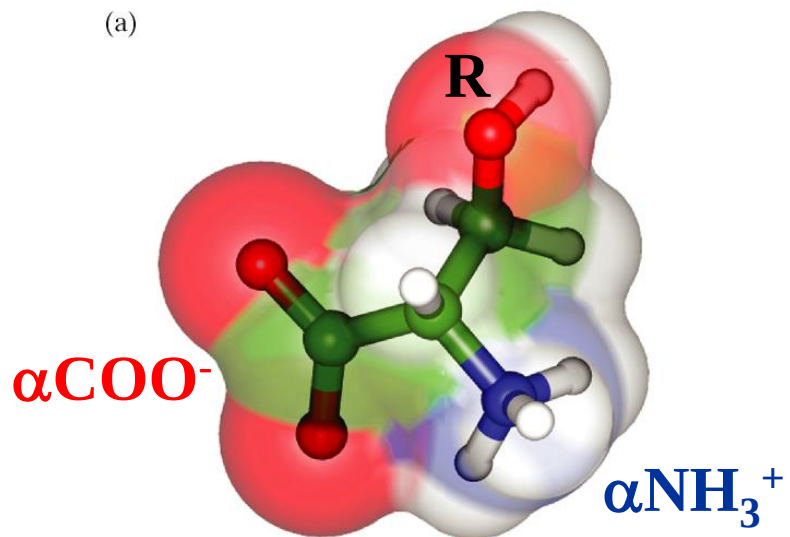
Alanina



Isoleucina

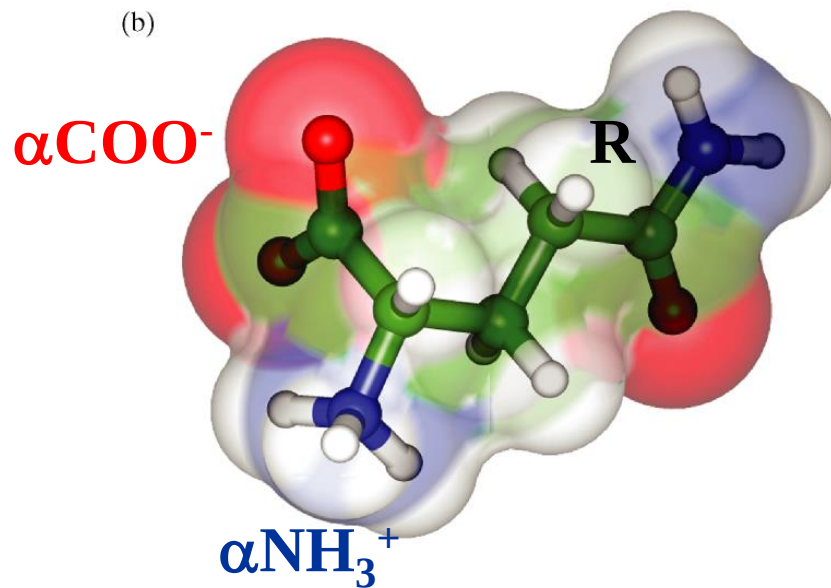


(a)

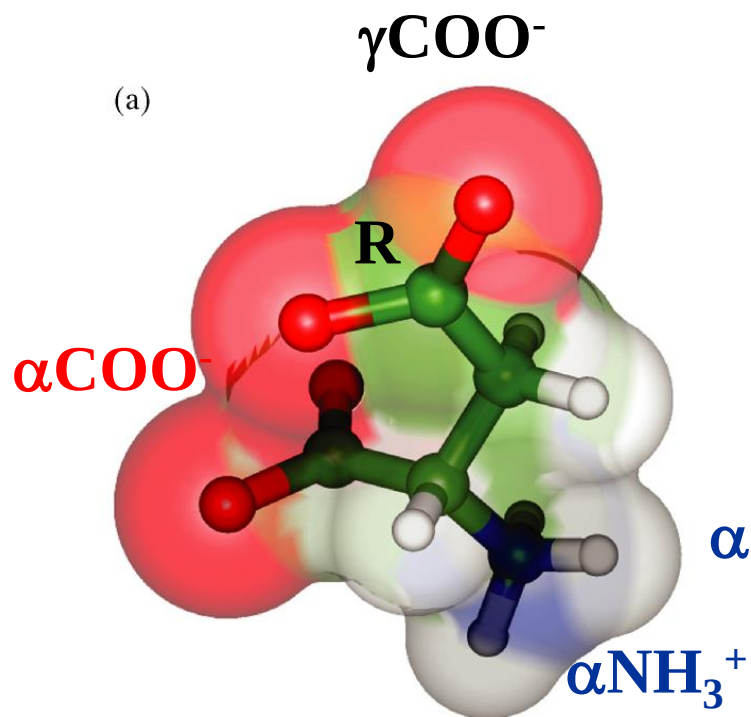


Serina

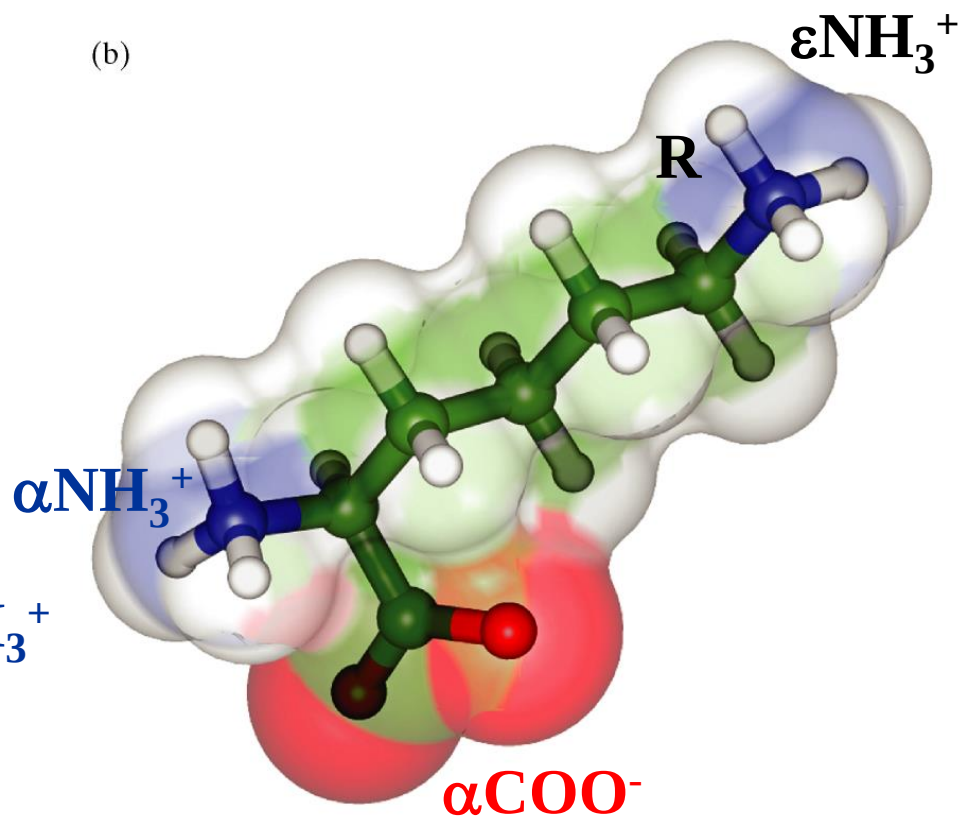
(b)



Glutammina

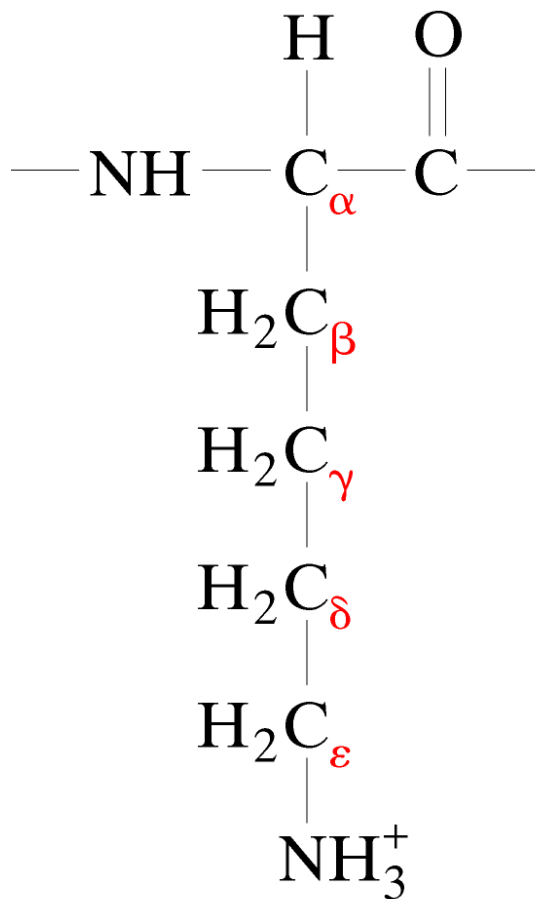


Aspartato

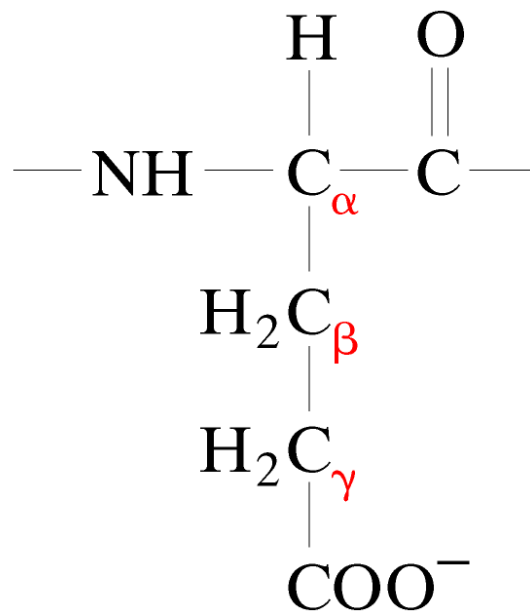


Lisina

Nomenclatura



Lys

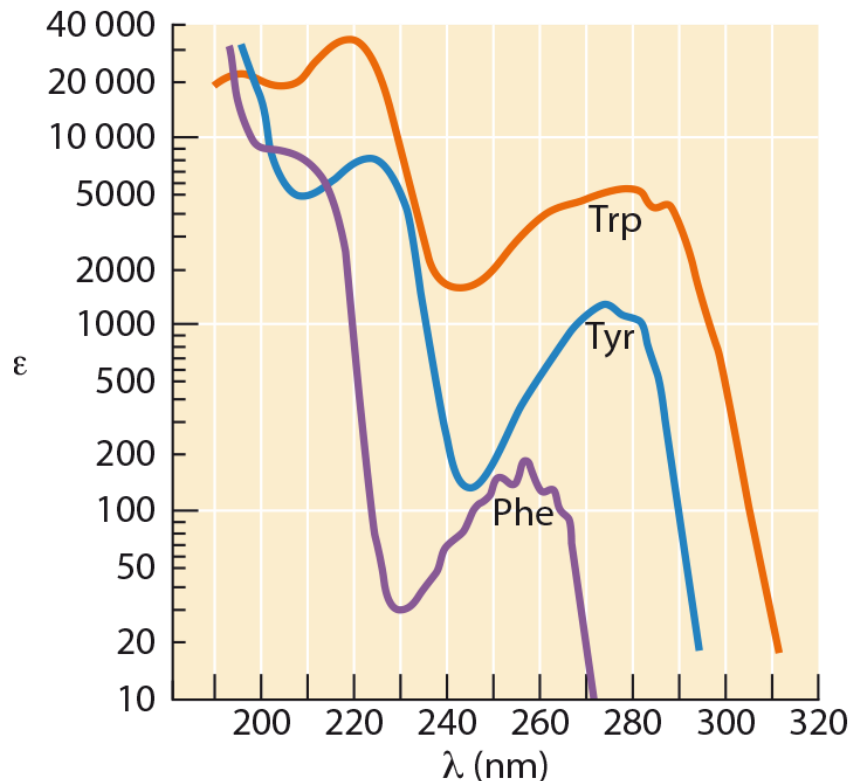


Glu

Proprietà ottiche degli Amminoacidi

Non sono **colorati** e cioè non assorbono la luce nello spettro del **visibile**

Assorbono tutti la luce **ultravioletta (UV)** a lunghezza d'onda sotto i **220 nm**



L'assorbimento tra **240-320 nm** è caratteristico dei soli tre **amminoacidi aromatici**

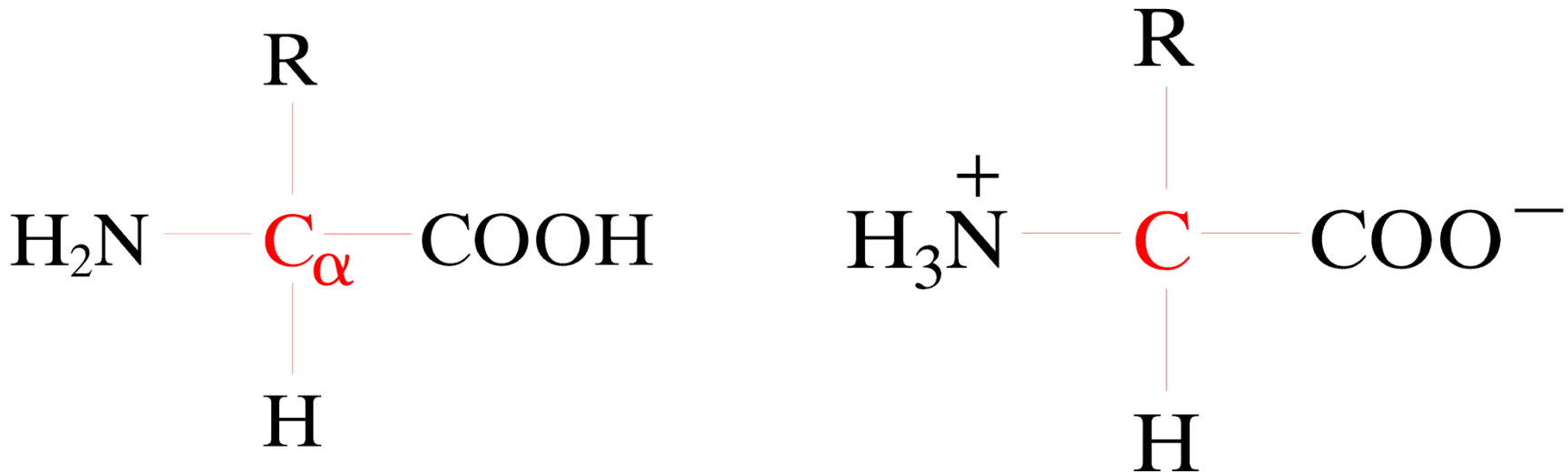
Triptofano
Tirosina
Fenilalanina

Proprietà acido-base

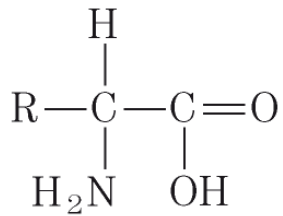
I gruppi amminici e carbossilici degli amminoacidi possono andare incontro a **ionizzazione**.

I valori di pK dei **gruppi carbossilici (pK_1)** sono raggruppati in un breve intervallo intorno a **pH 2,2**, mentre i valori di pK dei **gruppi amminici (pK_2)** sono prossimi a **9,4**.

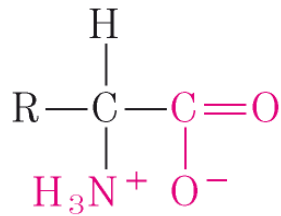
A pH fisiologico (**7,4**), i gruppi amminici sono protonati e quelli carbossilici sono deprotonati (base coniugata).



Forma zwitterionica

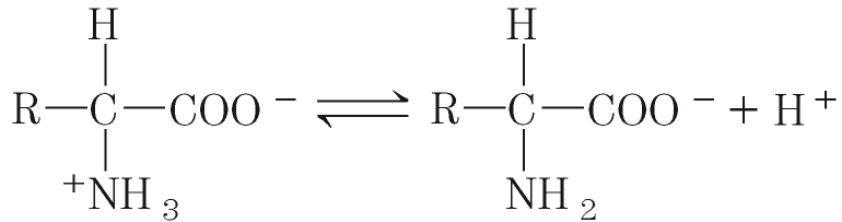


Forma non ionica



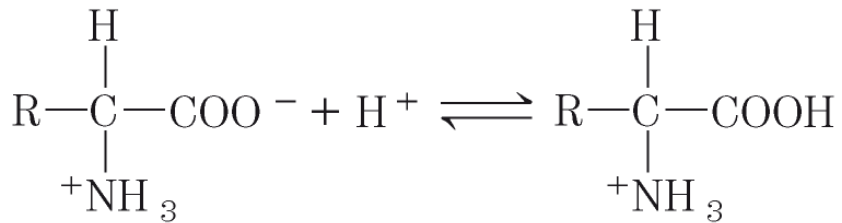
Forma zwitterionica

Un amminoacido può esistere in forma **non ionizzata** o in forma **ionizzata (zwitterione)**



Zwitterione
come acido

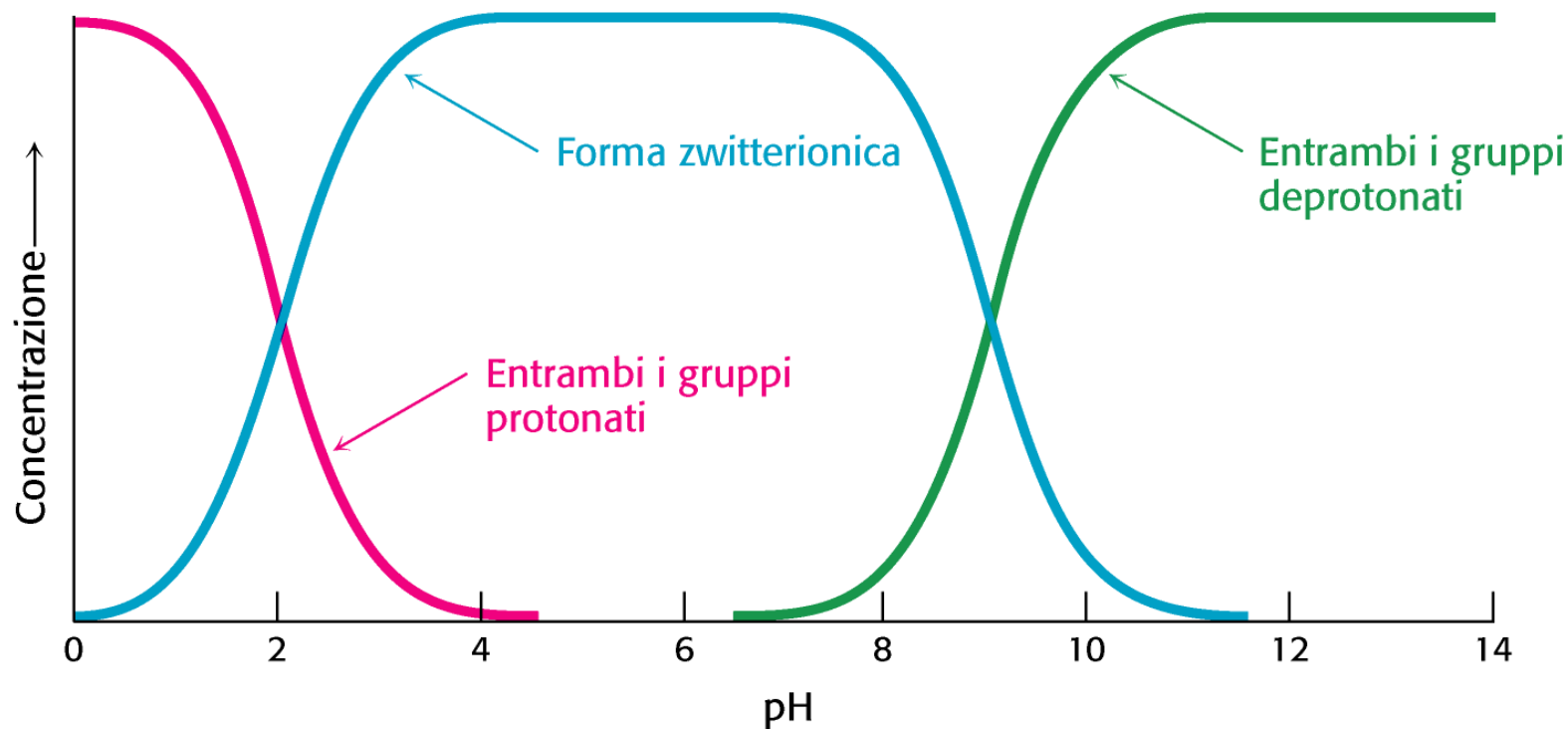
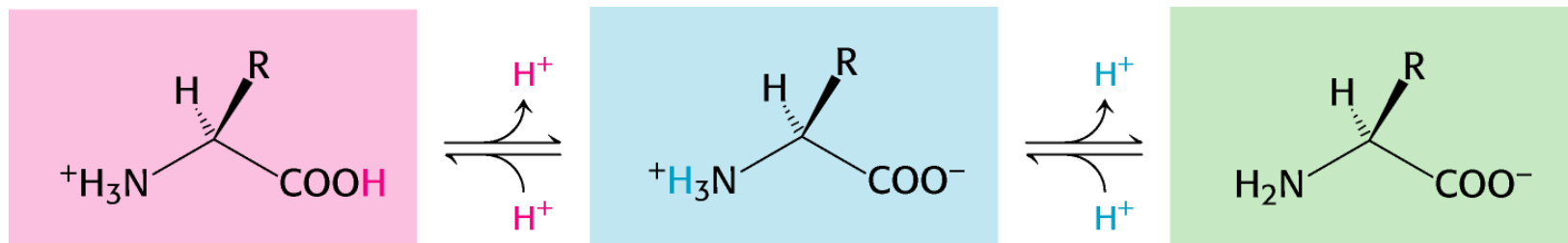
acido
Lo zwitterione può comportarsi come acido (**donatore di protoni**)

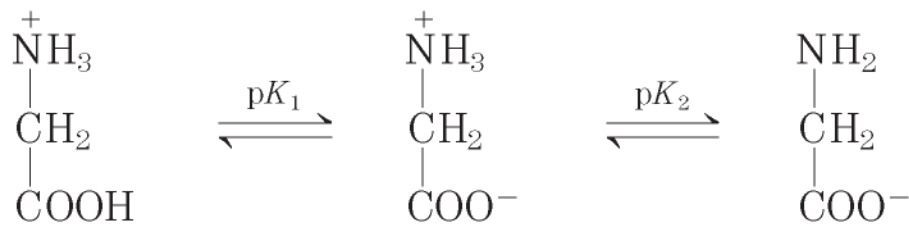


Zwitterione
come base

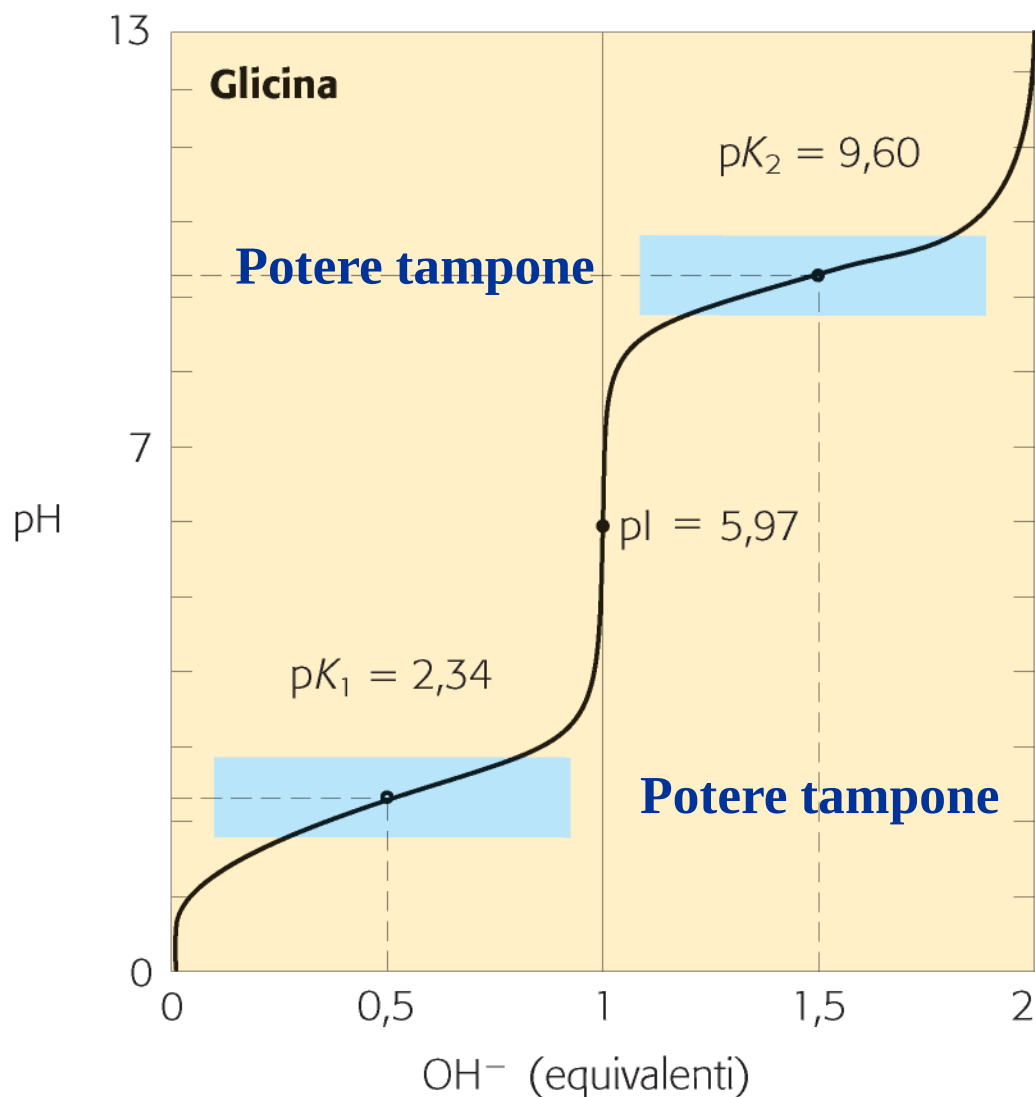
base
Lo zwitterione può comportarsi come base (**accettore di protoni**)

Relativa abbondanza delle diverse forma a differente protonazione





Curva di titolazione della glicina



Il **punto isoelettrico (pI)** corrisponde al valore di pH a cui la **carica netta** dell'amminoacido è pari a **zero**

pI è la **media dei valori** di **pK** dei **gruppi ionizzabili**

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M _r	pK _a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK ₁ (—COOH)	pK ₂ (—NH ₃ ⁺)	pK _R (R group)			
Nonpolar, aliphatic								
R groups								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	−0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
Aromatic R groups								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	−1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	−0.9	1.4

*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (− values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 11. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105–132.

[†]Average occurrence in more than 1,150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed.), pp. 599–623, Plenum Press, New York.

TABLE 3-1 Properties and Conventions Associated with the Common Amino Acids Found in Proteins

Amino acid	Abbreviation/ symbol	M_r	pK_a values			pI	Hydropathy index*	Occurrence in proteins (%) [†]
			pK_1 (—COOH)	pK_2 (—NH ₃ ⁺)	pK_R (R group)			
Polar, uncharged								
R groups								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	−0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	−0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	−3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	−3.5	4.2
Positively charged								
R groups								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	−3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	−3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	−4.5	5.1
Negatively charged								
R groups								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	−3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	−3.5	6.3

*A scale combining hydrophobicity and hydrophilicity of R groups; it can be used to measure the tendency of an amino acid to seek an aqueous environment (− values) or a hydrophobic environment (+ values). See Chapter 11. From Kyte, J. & Doolittle, R.F. (1982) A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *J. Mol. Biol.* **157**, 105–132.

[†]Average occurrence in more than 1,150 proteins. From Doolittle, R.F. (1989) Redundancies in protein sequences. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation* (Fasman, G.D., ed.), pp. 599–623, Plenum Press, New York.

Amminoacidi essenziali

non possono essere **sintetizzati** in **vivo** e **devono quindi essere assunti con gli alimenti** (proteine)

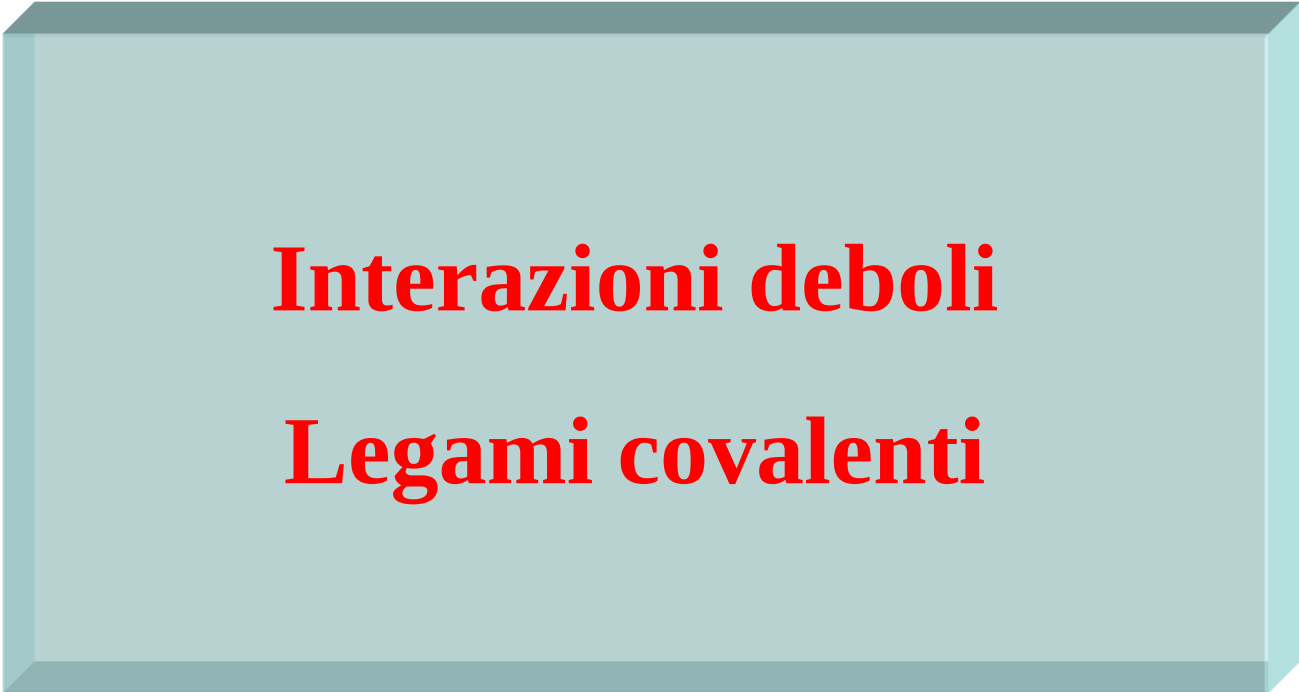
Sono essenziali per l'**uomo**:

Valina
Isoleucina
Leucina
Metionina
Fenilalanina
Tryptofano
Treonina
Lisina

Alimenti ricchi di AA essenziali

Proteine di origine animale (**carne, pesce, uova, latte, formaggi**)

Potenzialità di legame delle catene laterali degli amminoacidi



Interazioni deboli

Legami covalenti

Energia dei legami

Tipo di legame

Esempio

*Energia del legame
(kJ / mole)*

Covalente

O-H

460

C-H

414

C-C

348 (1,54 Å)

C=O

732

Non Covalente

Interazioni ioniche

$\text{-COO}^- \text{ ---- } ^+\text{H}_3\text{N-}$

86

Legami idrogeno

-O-H --- O=

20

Forze di van der Waals

Interazioni dipolo-dipolo

>C=O ---- >C=O

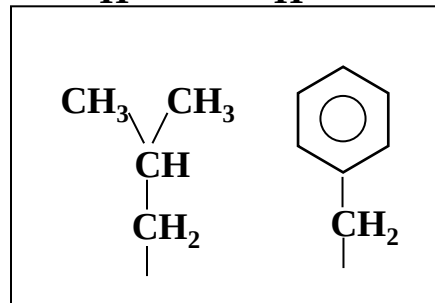
9.3

Forze di dispersione di London

$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ | & & | \\ \text{-C-H} & \text{----} & \text{H-C-} \\ | & & | \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$

0.3

Interazioni idrofobiche



Termodinamica - funzioni di stato – legami chimico

Un qualunque processo chimico può essere descritto dalla funzione **energia libera**

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ΔH è la variazione entalpica

ΔS è la variazione entropica

T è la temperatura assoluta

Un qualunque **processo** può avvenire **spontaneamente** solo se porta ad una **diminuzione di energia libera**

Diminuzione di H

Aumento di S

Il maggior contributo alla stabilizzazione termodinamica è dato da:

Diminuzione di entalpia per legami covalenti, legami ionici e idrogeno e per le forze di van der Waals

Aumento di entropia per le interazioni idrofobiche

Interazioni deboli

Legami elettrostatici

Un gruppo carico in una molecola può attrarre un gruppo con carica opposta di un'altra molecola.



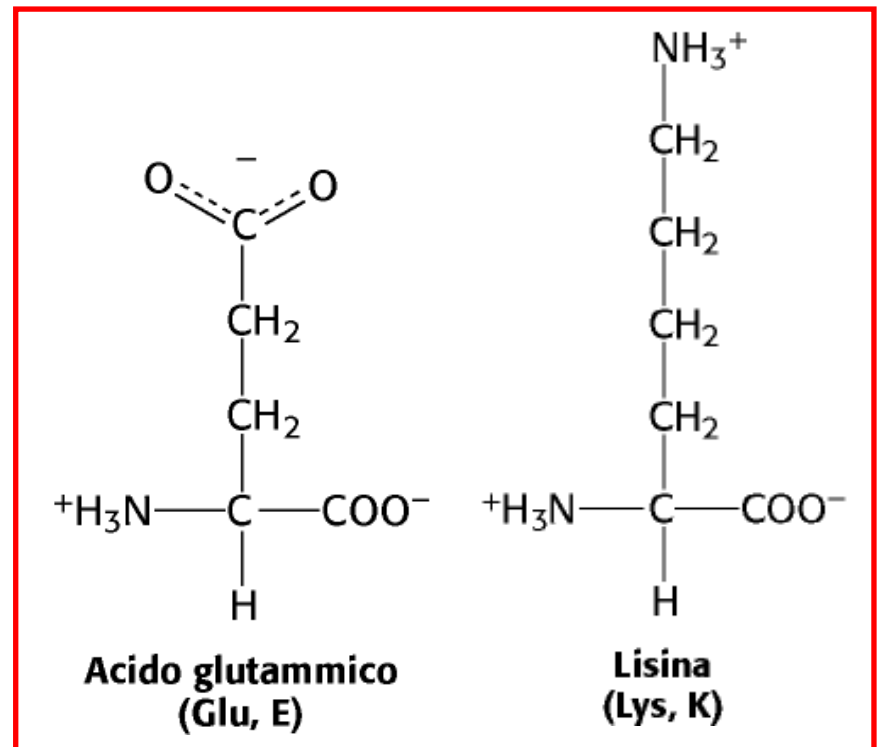
$$E = k * q_1 * q_2 / D * r$$

$$k = 332 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ o } 1389 \text{ kJ mol}^{-1}$$

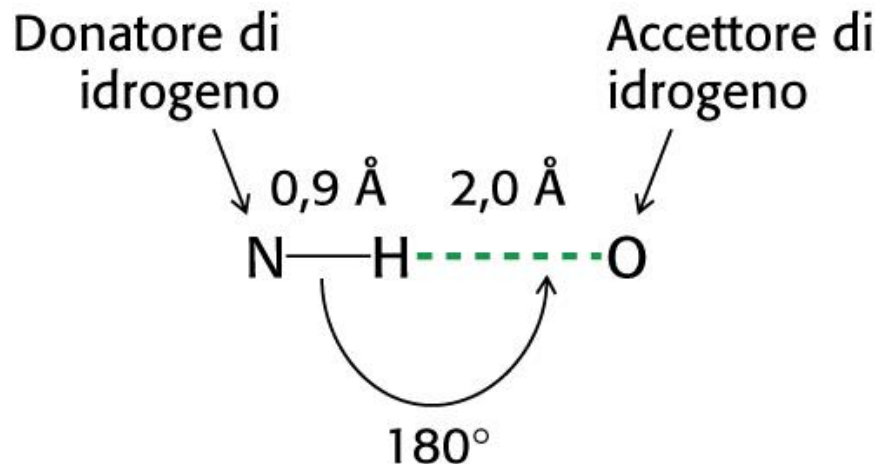
$$D_{\text{vuoto}} = 1$$

$$D_{\text{H}_2\text{O}} = 80$$

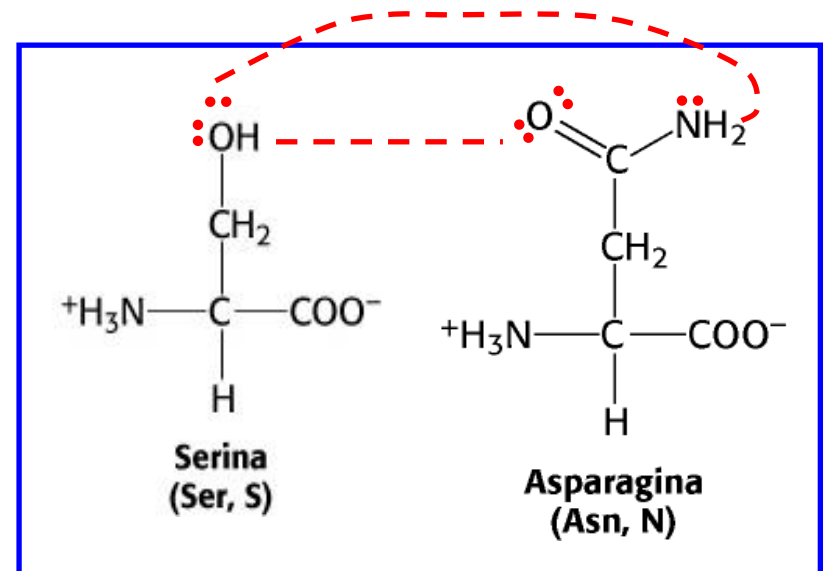
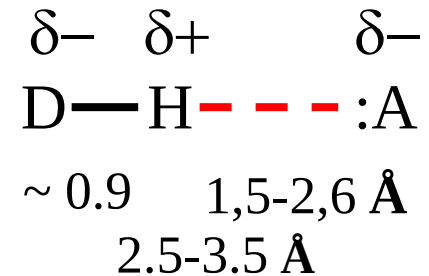
$$q_1 = 1; \quad q_2 = -1;$$



Donatore del Accettore del
legame idrogeno legame idrogeno



Interazioni deboli *Legami idrogeno*

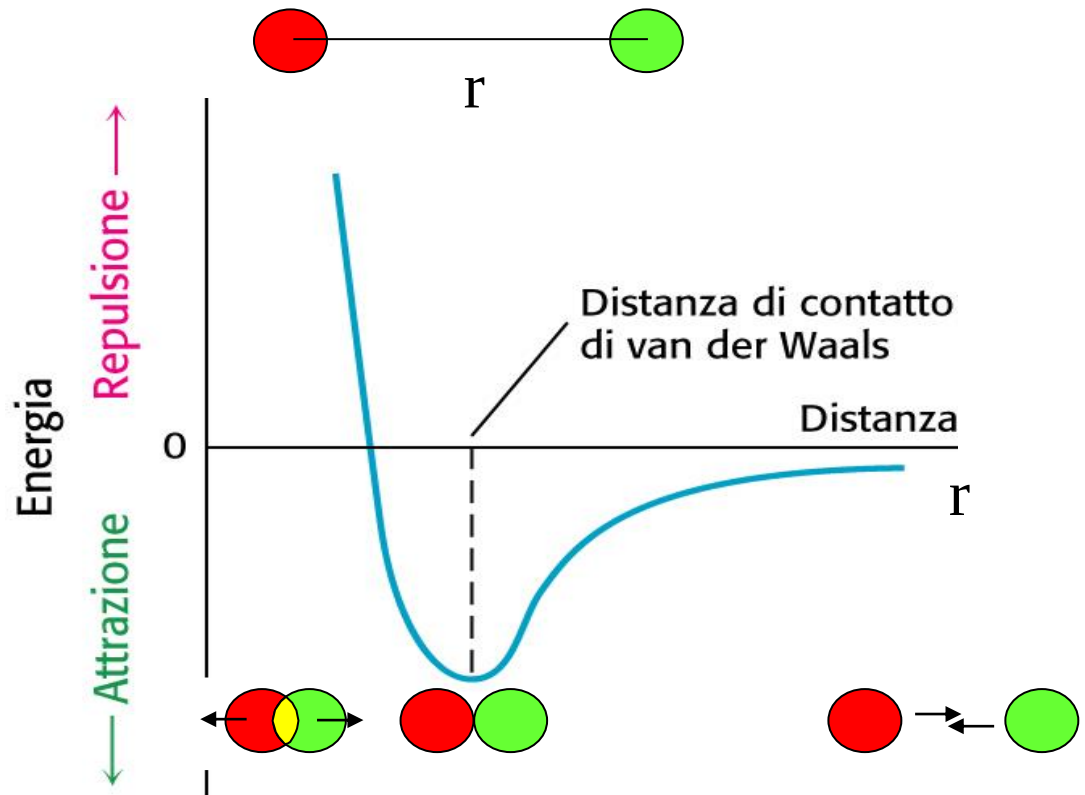


Interazioni deboli

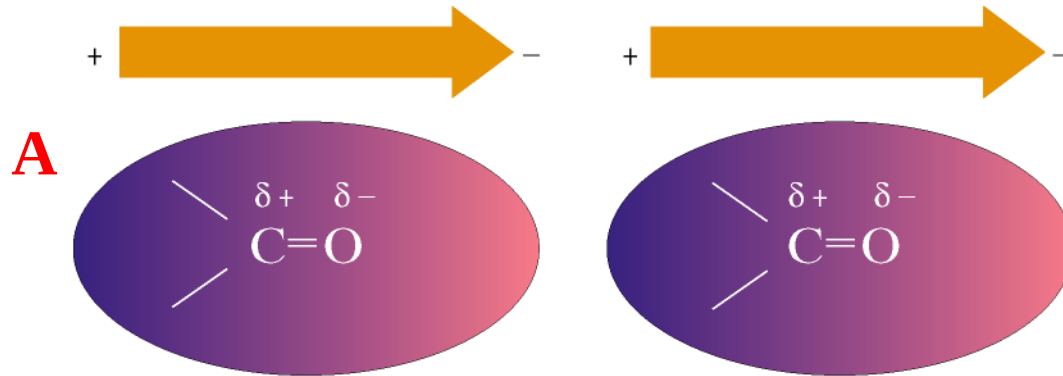
Forze di van der Waals

Alla base delle interazioni di van der Waals vi è il fatto che la distribuzione della carica elettronica intorno agli atomi varia col tempo. Questa asimmetria transitoria della carica elettronica induce un'asimmetria complementare nella distribuzione elettronica negli atomi circostanti. Quindi gli atomi vicini si attraggono e l'attrazione aumenta fino a che gli atomi raggiungono la distanza di contatto

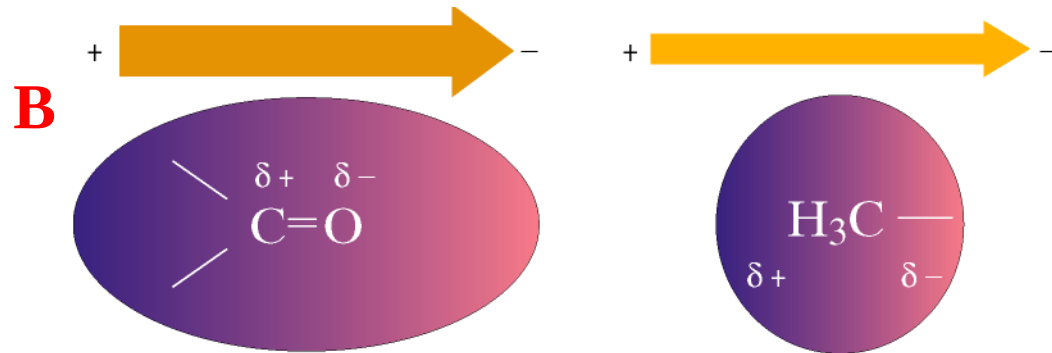
Se gli atomi si avvicinano ad una distanza inferiore alla distanza di contatto, l'energia cresce rapidamente a causa della **repulsione** tra gli elettroni.



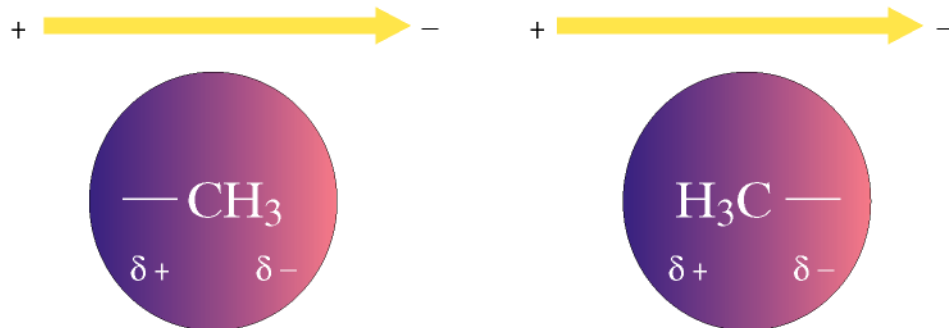
Interazione tra dipoli permanenti



Interazione dipolo-dipolo indotto



Forze di dispersione di London



Forze di van der Waals

1-Interazioni dipolo-dipolo

A- L'interazione dipolo-dipolo avviene tra molecole polari.

B- L'interazione dipolo-dipolo indotto avviene tra molecole polari e molecole inizialmente apolari, che subiscono una separazione di carica per effetto induttivo.

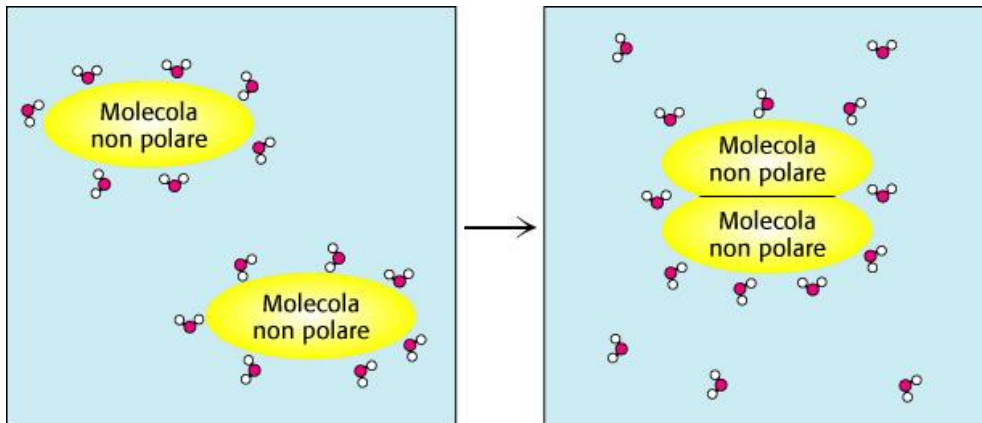
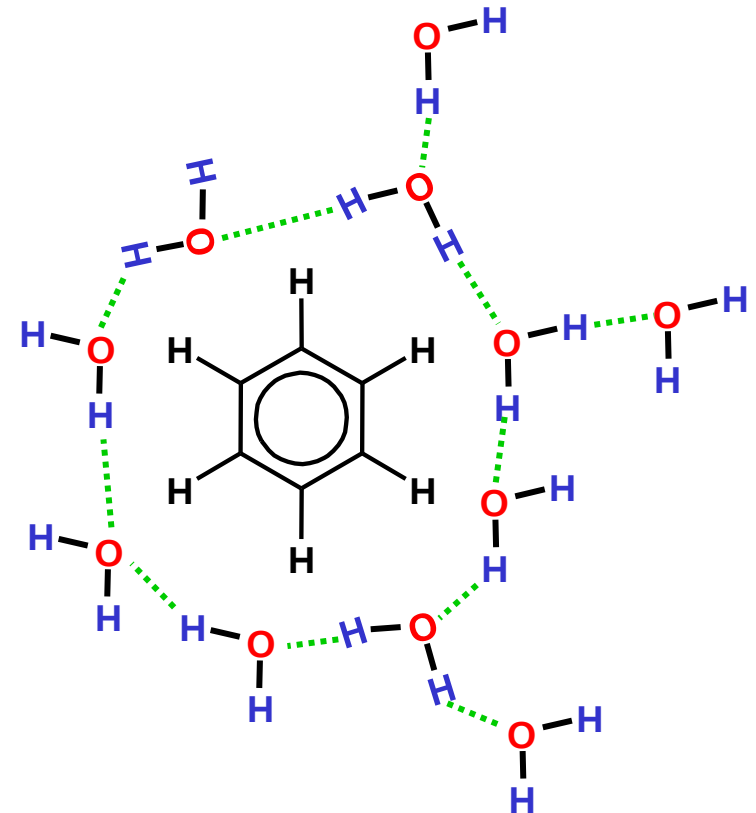
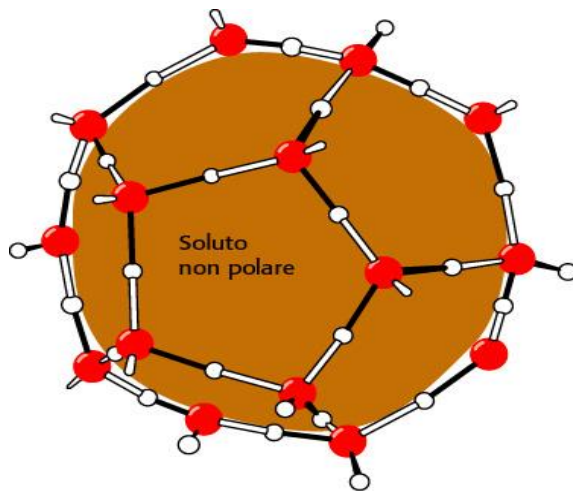
2-Forze di dispersione di London

L'interazione dipolo istantaneo - dipolo indotto avviene tra molecole apolari: una risulta temporaneamente polarizzata per effetto del moto degli elettroni, l'altra diventa polare per induzione.

Interazioni deboli

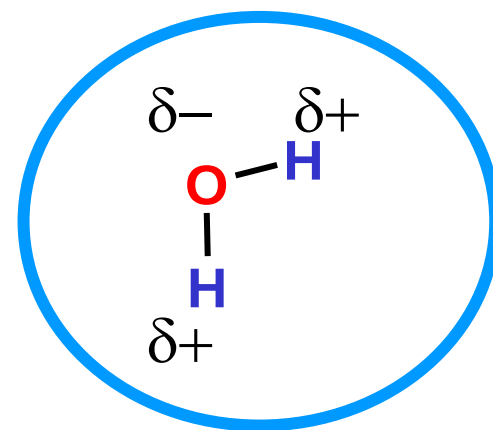
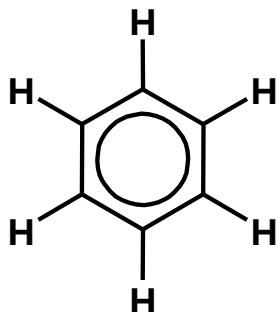
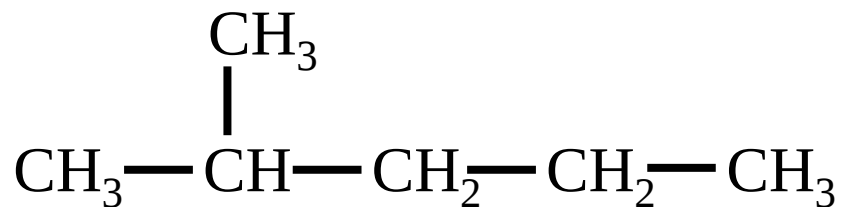
Interazione idrofobica

L'aggregazione dei gruppi non polari porta **all'aumento dell'entropia** dovuto al minor numero di molecole di acqua ordinate



Interazioni deboli

Interazione idrofobica

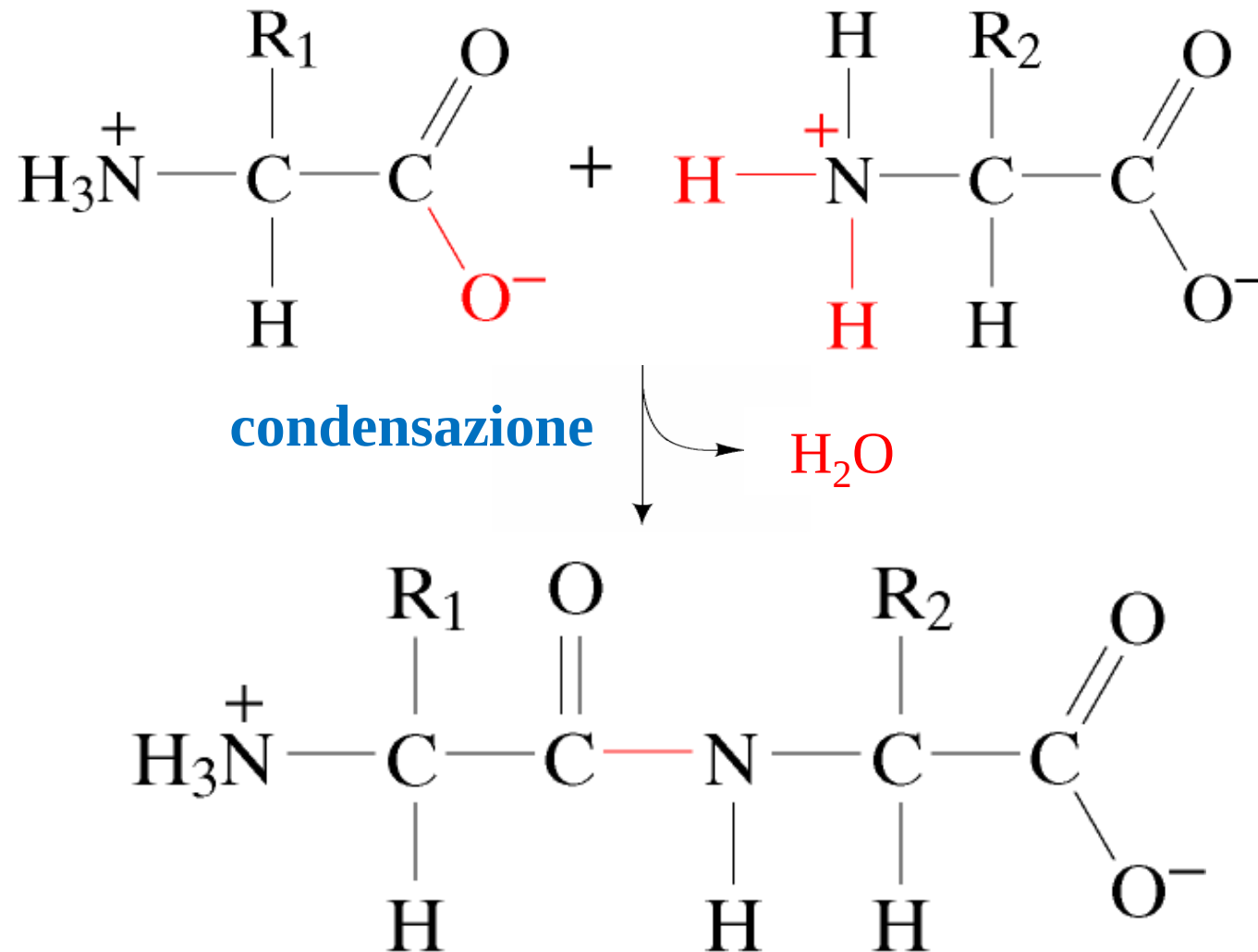


Legami covalenti nelle proteine

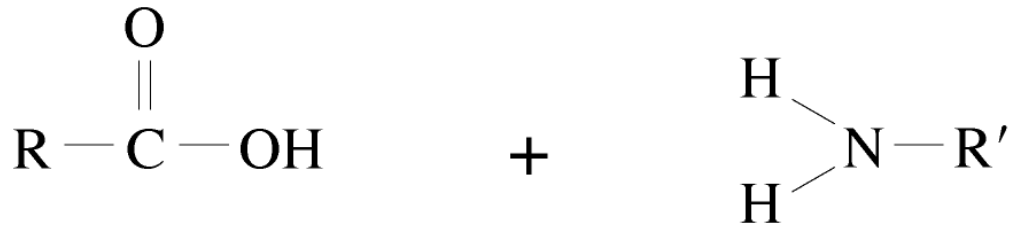
Legame peptidico

Ponte disolfuro

Formazione del legame peptidico

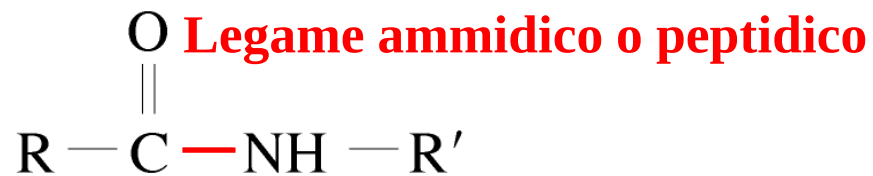
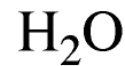
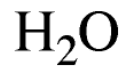


Reazione di un acido carbossilico e di un'ammina



Condensazione

Idrolisi



Formazione del legame disolfuro

Si forma per ossidazione di due residui di cisteina. L'unità generata da due residui di cisteina è chiamata cistina

