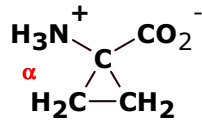


Lezione del 29 Aprile 2009

Amminoacidi e peptidi

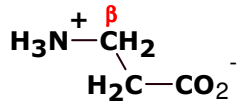
Il nome di queste sostanze contiene l'informazione che gli amminoacidi sono composti che contengono nella loro struttura un gruppo amminico —NH_2 e un gruppo carbossilico $\text{—CO}_2\text{H}$. In realtà queste funzionalità sono presenti come —NH_3^+ e —CO_2^- rispettivamente.

Essi vengono classificati come α , β , γ , etc. amminoacidi, in relazione all'atomo di carbonio a cui è legato l'atomo di azoto. Ad esempio:



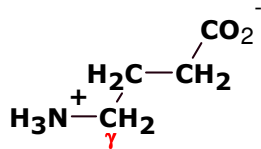
1-aminocyclopropanecarboxylic acid

Un α -amminoacido che è un intermedio nella biosintesi dell'etilene



3-aminopropanoic acid

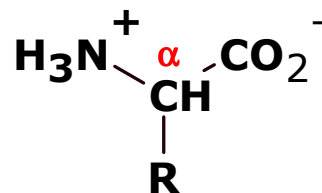
β -Alanina: Un β -amminoacido che è una delle unità strutturali presenti nel coenzima A



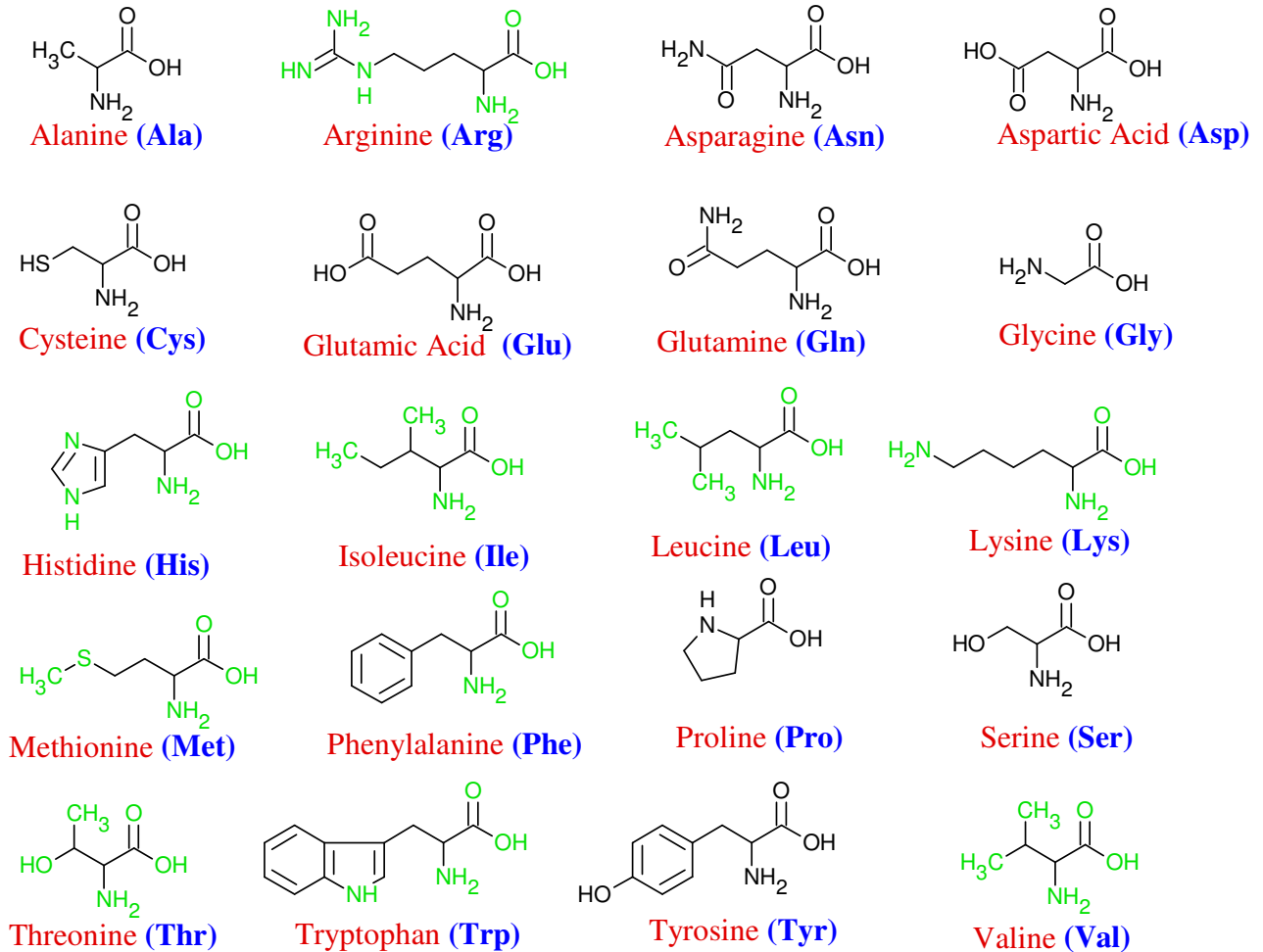
4-aminobutanoic acid

Gaba: Un γ -amminoacido coinvolto nella trasmissione degli impulsi nervosi

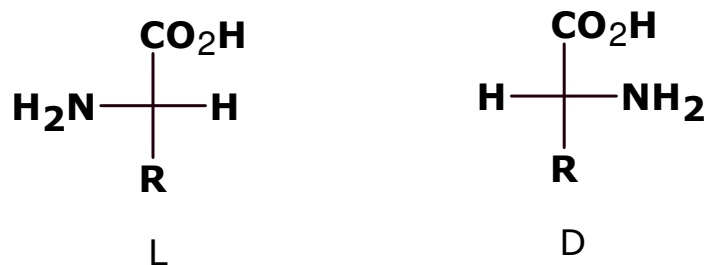
Finora più di 1000 amminoacidi sono stati trovati in natura, ma solo 20 di essi rivestono una importanza speciale. Questi 20 amminoacidi sono i mattoni con cui sono costruite le proteine. Tutti sono α -amminoacidi. Essi differiscono per il gruppo **R** che è legato al carbonio α . Le proprietà degli amminoacidi variano al variare della struttura di **R**.



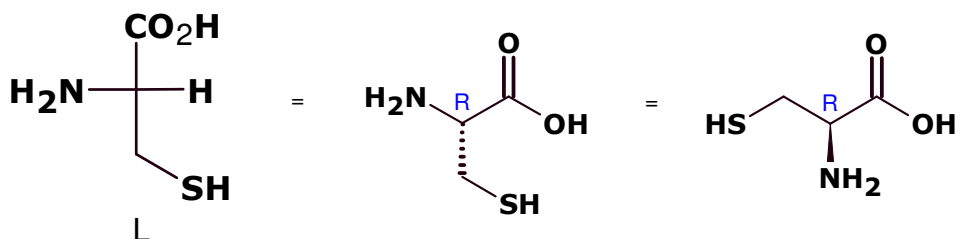
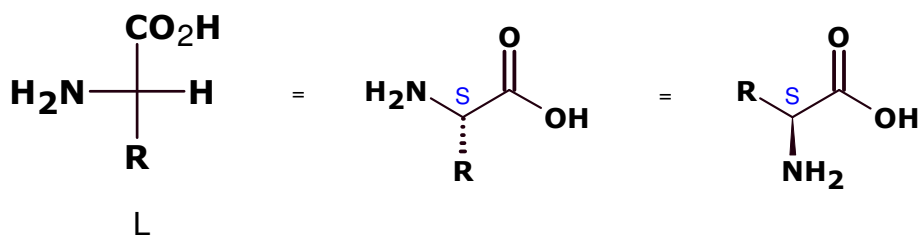
Di seguito sono illustrati i 20 amminoacidi proteinogenici. Quelli segnati in verde sono definiti essenziali e bisogna assumerli con la dieta, perché noi siamo incapaci di sintetizzarli a partire da altre molecole.



La Glicina è l'amminoacido più semplice (R = H) ed è achirale. Tutti gli altri α -amminoacidi che sono presenti nelle proteine hanno almeno uno stereocentro. In natura si ritrovano amminoacidi appartenenti ad entrambe le serie steriche, ma quelli presenti nelle proteine appartengono tutti alla serie sterica L:



Passando alla descrizione della stereochimica assoluta, generalmente il carbossile ha una priorità maggiore di **R**, e dunque la serie sterica L corrisponde ad una configurazione assoluta *S*. Tuttavia nel caso del cisteina il gruppo **R** (-CH₂SH) ha priorità rispetto al carbossile e questo residuo pur appartenendo alla serie sterica L, ha stereochimica assoluta *R*.



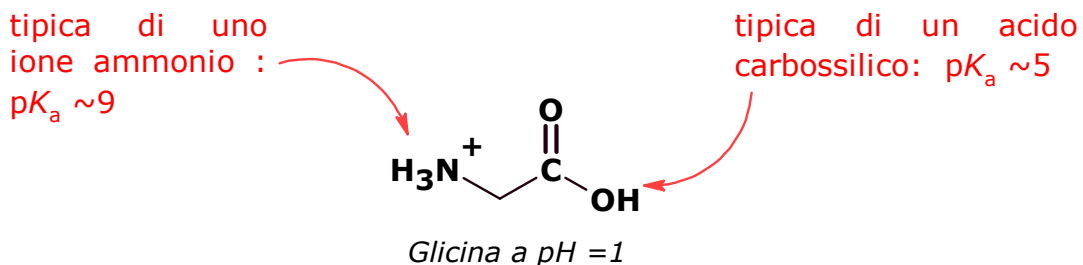
Se analizziamo le proprietà fisiche della glicina si nota che essa ha un alto punto di fusione (233 °C, con decomposizione) ed è insolubile nei comuni solventi organici, ma molto solubile in acqua. Questi dati, comuni a tutti gli altri α -amminoacidi, sono in accordo con una struttura ionica definita zwitterione o ione dipolare:



Zwitterione o ione dipolare

La struttura degli amminoacidi è effettivamente quella zwitterionica, come si evince anche dalle considerazioni che seguono sulle loro proprietà acido-base.

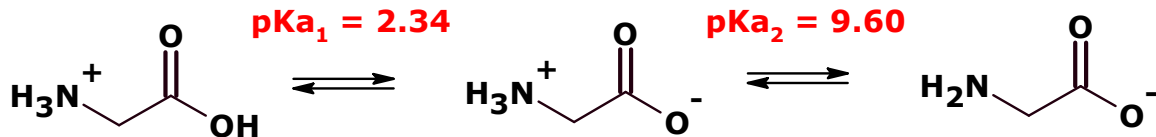
Per inquadrare nella maniera più semplice le proprietà acido-base degli amminoacidi, cominciamo a considerare il comportamento della glicina in un mezzo fortemente acido, per esempio a $\text{pH} = 1$. A questo valore di pH , la glicina esiste nella sua forma protonata (un monocatione). Ora ci possiamo chiedere: se aumentiamo il pH qual è il protone che verrà rimosso? Quello legato all'atomo di ossigeno del carbossile oppure quello legato all'atomo di azoto positivo? Possiamo operare una scelta in base ai valori stimati dei rispettivi pK_a , e cioè pK_{a1} e pK_{a2} . Il protone più acido è quello che appartiene al gruppo carbossilico. Esso è il primo ad essere rimosso. Di conseguenza, la forma neutra più stabile della glicina, è proprio quella zwitterionica.



In realtà il pK_{a1} della glicina è 2.34. Quindi la glicina è circa 100 volte più acido dell'acido acetico. Questo effetto riflette la presenza in posizione α di un atomo di azoto caricato positivamente, che agisce da gruppo elettrone-attrattore, stabilizzando lo ione carbossilato, carico negativamente. Un protone legato all'atomo di azoto nella forma zwitterionica può essere rimosso se il pH aumenta ulteriormente. Il pK_{a2} che governa la rimozione di questo protone è 9.60. Questo valore è all'incirca lo stesso di quello di uno ione ammonio NH_4^+ ($\text{pK}_a = 9.30$). La funzione amminica di un α -amminoacido è leggermente più basica dell'ammoniaca e di una ammina primaria. Il pH al quale la concentrazione dello zwitterione è massima è definito *punto isoelettrico (pI)*.

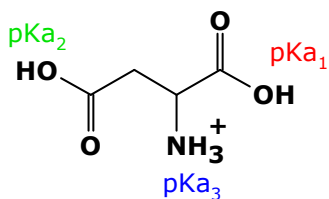
Il suo valore numerico è la media dei valori di pK_{a1} e pK_{a2} .

Il pI della glicina è 5.97.



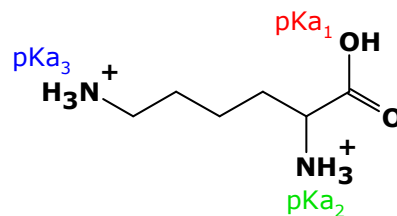
Gli amminoacidi hanno valori di pK_{a1} e pK_{a2} differenti, perché questi dipendono dalla natura del gruppo **R**. Le proprietà acido-base degli amminoacidi determinano anche le proprietà delle proteine che essi formano. Le differenze nei valori del punto isoelettrico hanno una notevole utilità dal punto di vista analitico. Esse consentono di definire delle metodiche adeguate alla loro separazione ed identificazione.

Nel caso di amminoacidi che recano sulla catena laterale altre funzionalità acido-base il punto isoelettrico può assumere valori molto bassi o molto alti. Consideriamo i casi dell'acido aspartico e della lisina:



Acido Aspartico

$pK_{a1} = 2.10$
$pK_{a2} = 3.86$
$pK_{a3} = 9.82$
$pI = 1/2 (pK_{a1} + pK_{a2}) = 2.98$



Lisina

$pK_{a1} = 2.18$
$pK_{a2} = 8.95$
$pK_{a3} = 10.53$
$pI = 1/2 (pK_{a2} + pK_{a3}) = 9.74$

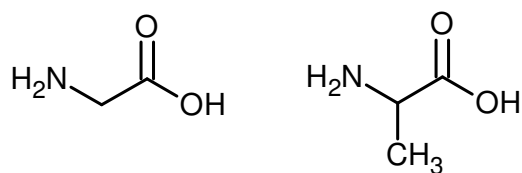
Al punto isoelettrico un amminoacido non ha una carica netta e quando è posto in un campo elettrico non si ha migrazione netta di materia né al catodo né all'anodo.

Per l'acido aspartico il pH al quale corrisponde la massima concentrazione dello zwitterione deve essere quel valore di pH che permette l'esistenza della funzione α -carbossilica in forma *dissociata* (governata dal pK_{a1}) e la contemporanea presenza della funzione β -carbossilica in forma *indissociata* (governata dal pK_{a2}). Di conseguenza questo valore è la media dei valori di pK_{a1} e pK_{a2} e cade quindi in un pH notevolmente acido. Analoghe considerazioni possono essere fatte per l'amminoacido lisina. Al punto isoelettrico questo amminoacido deve presentare la funzione carbossilica dissociata e solo la funzione ϵ -amminica protonata. Il suo pI è quindi la media dei valori di pK_{a2} e pK_{a3} .

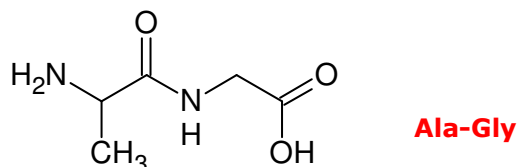
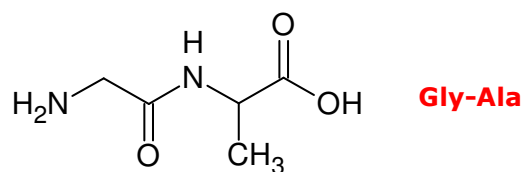
Peptidi: I peptidi sono composti nei quali un legame ammidico lega il gruppo amminico di un α -amminoacido e il gruppo carbossilico di un altro. Un legame ammidico di questo tipo è spesso riferito come un legame peptidico.

I peptide sono classificati in accordo al numero di amminoacidi legati insieme. Così abbiamo dipeptidi, tripeptidi, tetrapeptidi, etc. Quando il numero di amminoacidi supera le 50 unità, si parla esplicitamente di proteine.

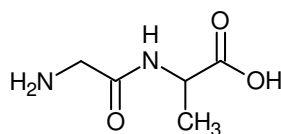
Consideriamo un caso molto semplice, la formazione di un dipeptide tra glicina e alanina:



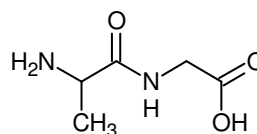
In realtà, un legame ammidico si può formare impegnando il carbossile della glicina e la funzione amminica della alanina, ma anche viceversa, cioè utilizzando il gruppo carbossilico della alanina e la funzione amminica della glicina. Questa doppia possibilità conduce alla formazione di due dipeptidi diversi, che sono fra di loro isomeri strutturali:



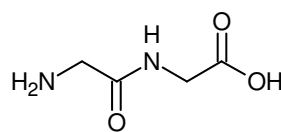
Questi due dipeptidi hanno proprietà chimico-fisiche diverse, ma in generale isomeri strutturali di questo tipo possono avere anche proprietà biologiche decisamente diverse. A questo proposito un aspetto particolarmente interessante riguarda il numero di strutture peptidiche possibili, a partire da un numero finito di amminoacidi. Se indichiamo *con L* la lunghezza di un peptide (di-, tri-, tetra-, etc.) e *con m* il numero degli amminoacidi coinvolti, abbiamo la seguente relazione generale, che mostra il numero complessivo *n* di possibili peptidi: $n = m^L$. Nel caso che abbiamo appena visto, volendo formare dipeptidi utilizzando solo glicina e alanina, sono possibili ben 4 dipeptidi (2^2), perché sono possibili anche i dipeptidi Gly-Gly ed Ala-Ala, con i singoli amminoacidi che condensano con se stessi. Per esempio sono possibili ben 32 pentapeptidi costruiti utilizzando solo Gly ed Ala: $n = 2^5 = 32$



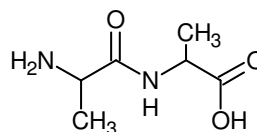
Gly-Ala



Ala-Gly



Gly-Gly



Ala-Ala

Strutture secondarie di Peptidi e Proteine:

Essendo le proteine delle macromolecole costituite da centinaia di amminoacidi, la loro struttura può essere esaminata a vari livelli:

- Il primo luogo abbiamo la struttura primaria di una proteina, che riflette semplicemente la sequenza degli amminoacidi da cui è composta e vanno aggiunti anche i ponti disolfuro.
- La struttura secondaria definisce le relazioni conformazionali tra residui amminoacidici vicini. Le due principali strutture secondarie individuate sono la α -elica e quella cosiddetta a foglietti β -ripiegati. Queste due strutture sono entrambe caratterizzate dalla geometria planare dei legami peptidici e da una disposizione di tipo anti delle catene laterali ed infine da legami ad idrogeno tra gruppo N-H e C=O.
- La struttura terziaria è riferita alla forma complessiva che una catena polipeptidica assume e può essere classificata secondo due criteri generali: le strutture fibrose (capelli tendini, lana) hanno una forma allungata; oppure strutture globulari, approssimativamente sferiche. Molti enzimi sono proteine globulari come ad esempio la carbossipeptidasi.
- Infine in alcune proteine è possibile osservare delle strutture quaternarie. Infatti alcune proteine sono un assemblaggio di due o più catene. I modi in cui queste catene sono organizzate tra loro vengono chiamati strutture quaternarie. Un esempio è costituita dalla emoglobina, che consiste di 4 sub-unità. Ci sono due identiche catene α e due identiche catene β . Ogni sub-unità contiene un gruppo eme.