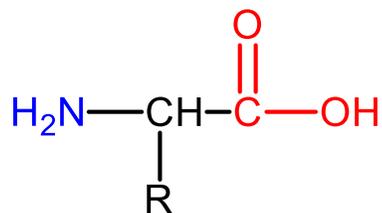
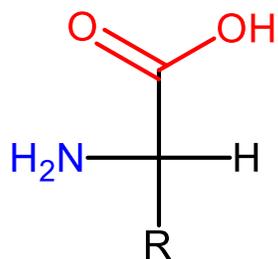
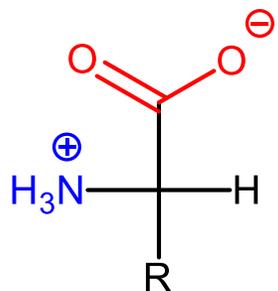

AMMINOACIDI E PROTEINE



Formula generale di un α -ammino acido



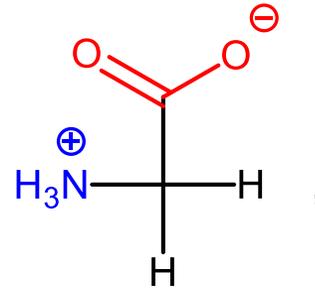
Proiezione di Fischer di un α -ammino acido



Il gruppo acido (COOH) ed il gruppo basico (NH_2) reagiscono per formare un sale interno. Il sale interno di un ammino acido è chiamato **zwitterione**

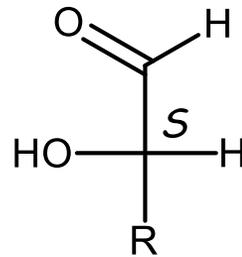
Poichè gli ammino acidi esistono come sali interni, essi presentano molte delle proprietà generalmente associate ai sali. Sono dei solidi cristallini con punti di fusione elevati e sono **abbastanza solubili in acqua** ma **insolubili nei solventi organici non polari**, come l'etere ed i solventi idrocarburici

- Fatta eccezione per la **glicina**

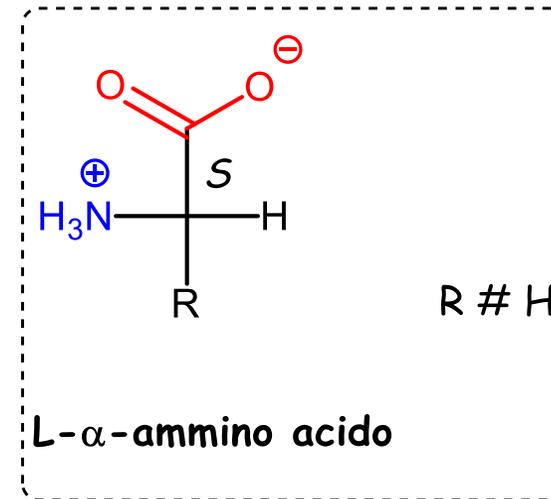


, tutti gli ammino acidi sono chirali.

- Nel mondo biologico, mentre la maggioranza dei carboidrati appartiene alla serie D, la **maggioranza degli α -ammino acidi è della serie L.**

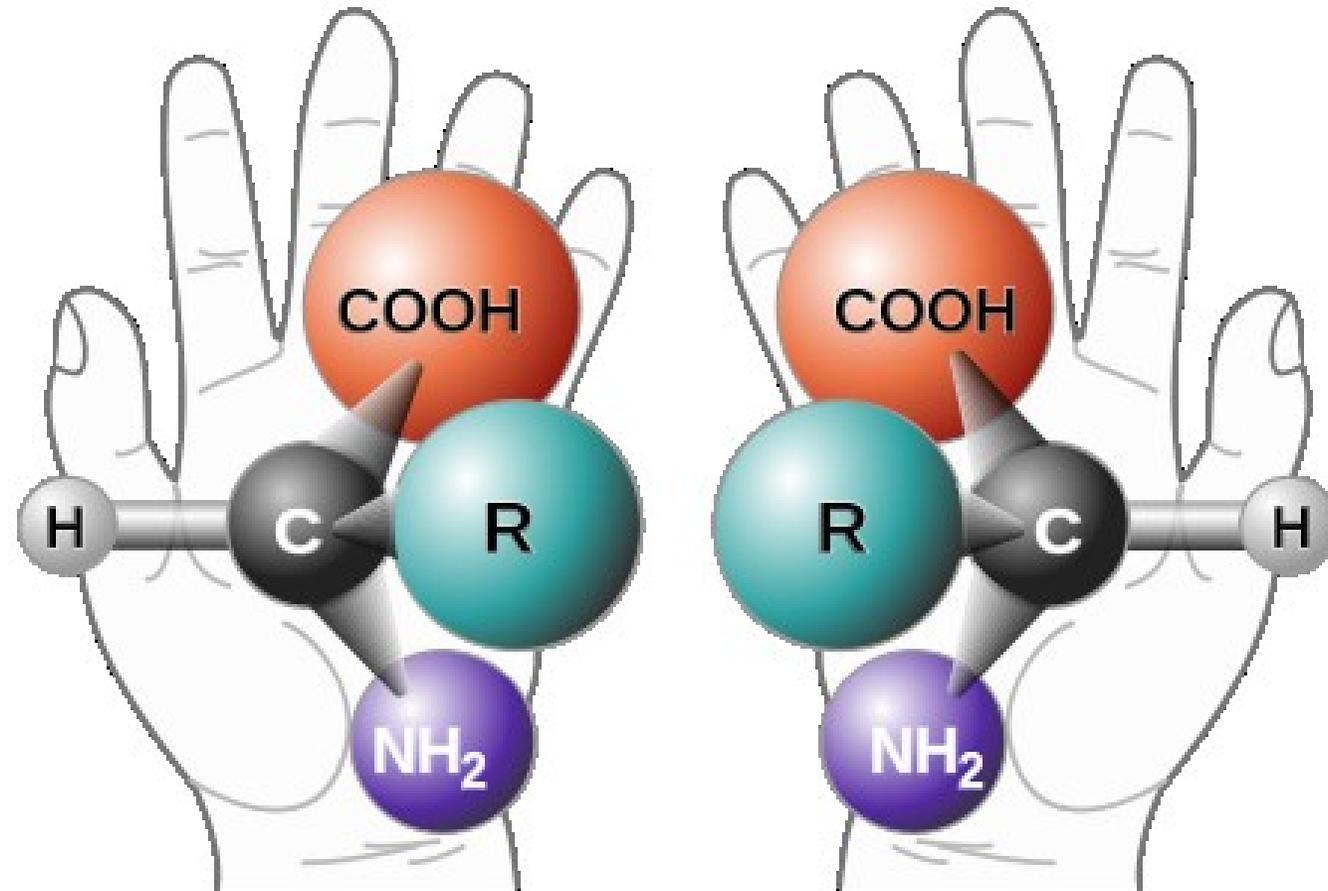


L-gliceraldeide

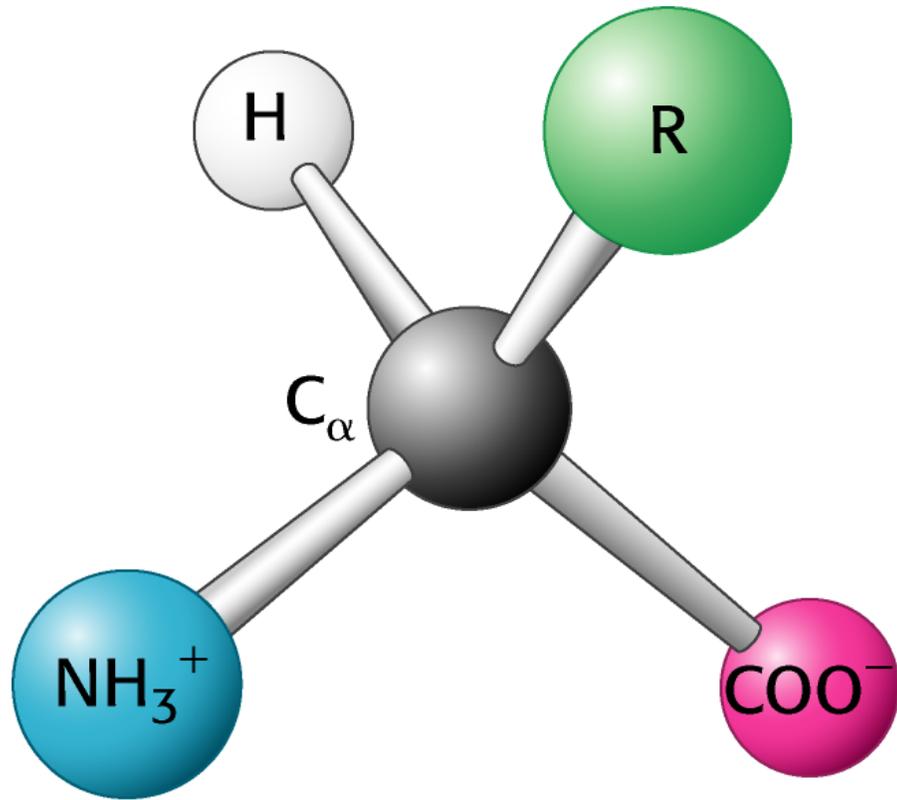


il gruppo NH_2 legato al centro chirale si trova a sinistra nella proiezione di Fischer, analogamente al gruppo OH nella L-gliceraldeide

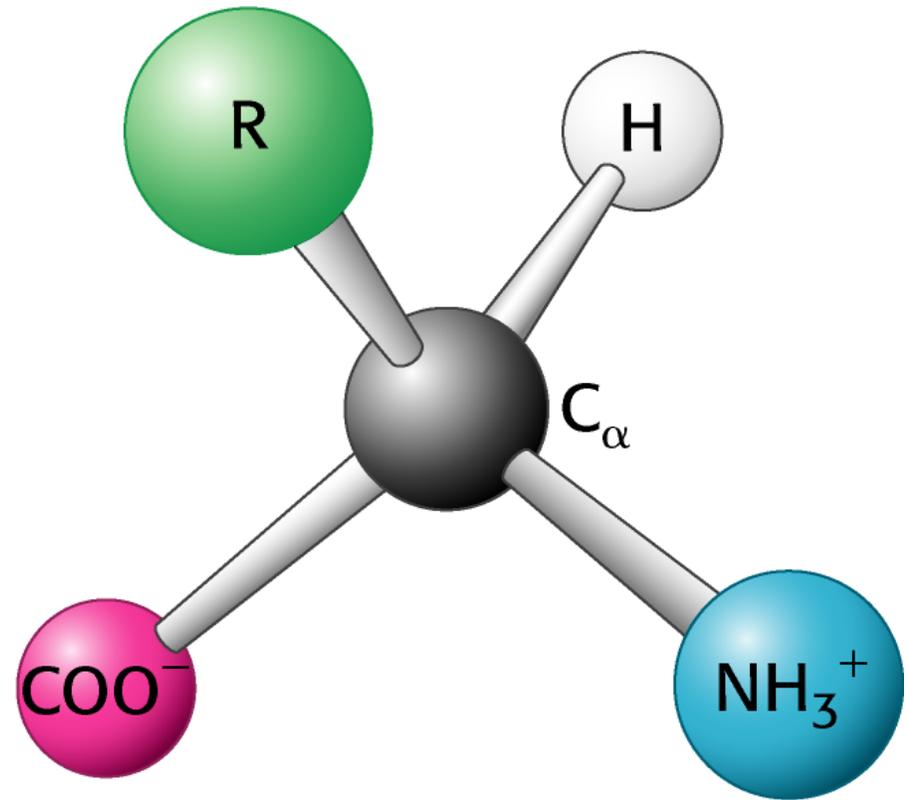
Amminoacidi - Chiralità



Aminoacidi - Chiralità



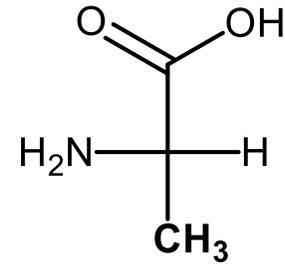
Isomero L



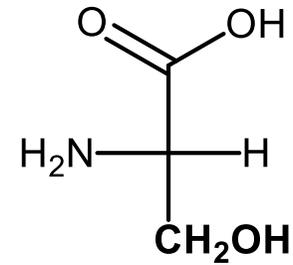
Isomero D

Gli α -ammino acidi naturali sono classificati sulla base della polarità della catena laterale. Per questo motivo esistono α -ammino acidi non polari, polari ma non dissociati, acidi e basici

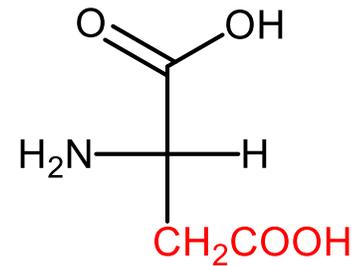
α -ammino acido con catena laterale **non polare**



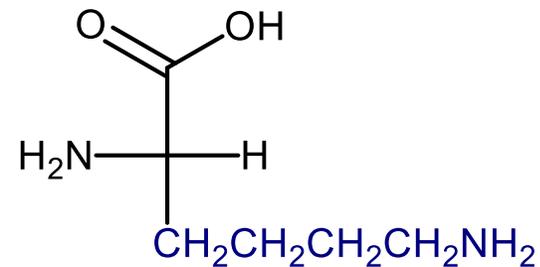
α -ammino acido con catena laterale **polare**



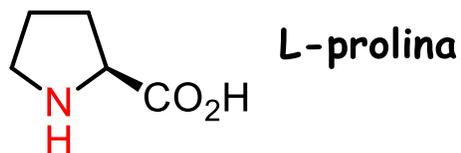
α -ammino acido con catena laterale **acida**



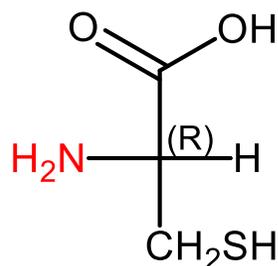
α -ammino acido con catena laterale **basica**



- Il gruppo amminico degli α -ammino acidi naturali è generalmente **primario**.
- La sola eccezione è rappresentata dalla **prolina**: il suo gruppo amminico è **secondario**

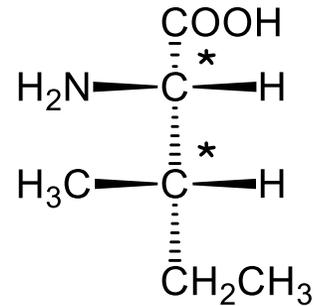


- Gli α -ammino acidi della serie L hanno configurazione S allo stereocentro tetraedrico. La sola eccezione è rappresentata dalla L-cisteina che ha configurazione R, non perchè differisca dagli altri α -amminoacidi, ma per la maniera in cui viene assegnata la priorità ai gruppi legati al carbonio chirale

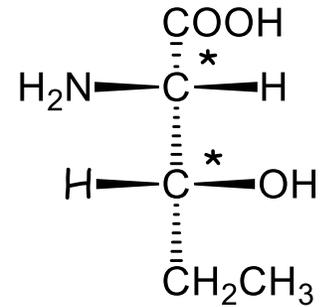


L-cisteina

Amminoacidi con 2 centri stereogenici

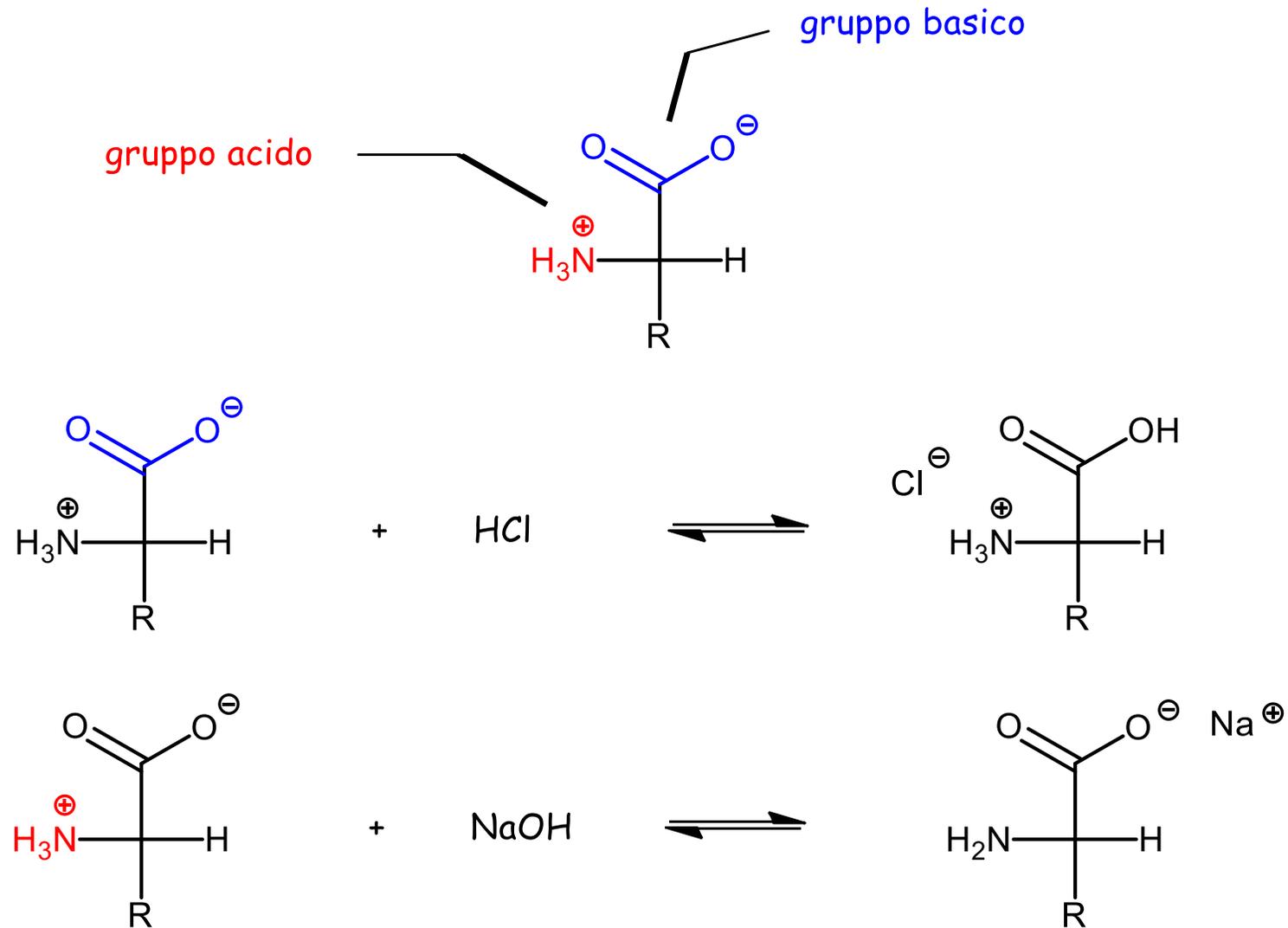


L-isoleucina

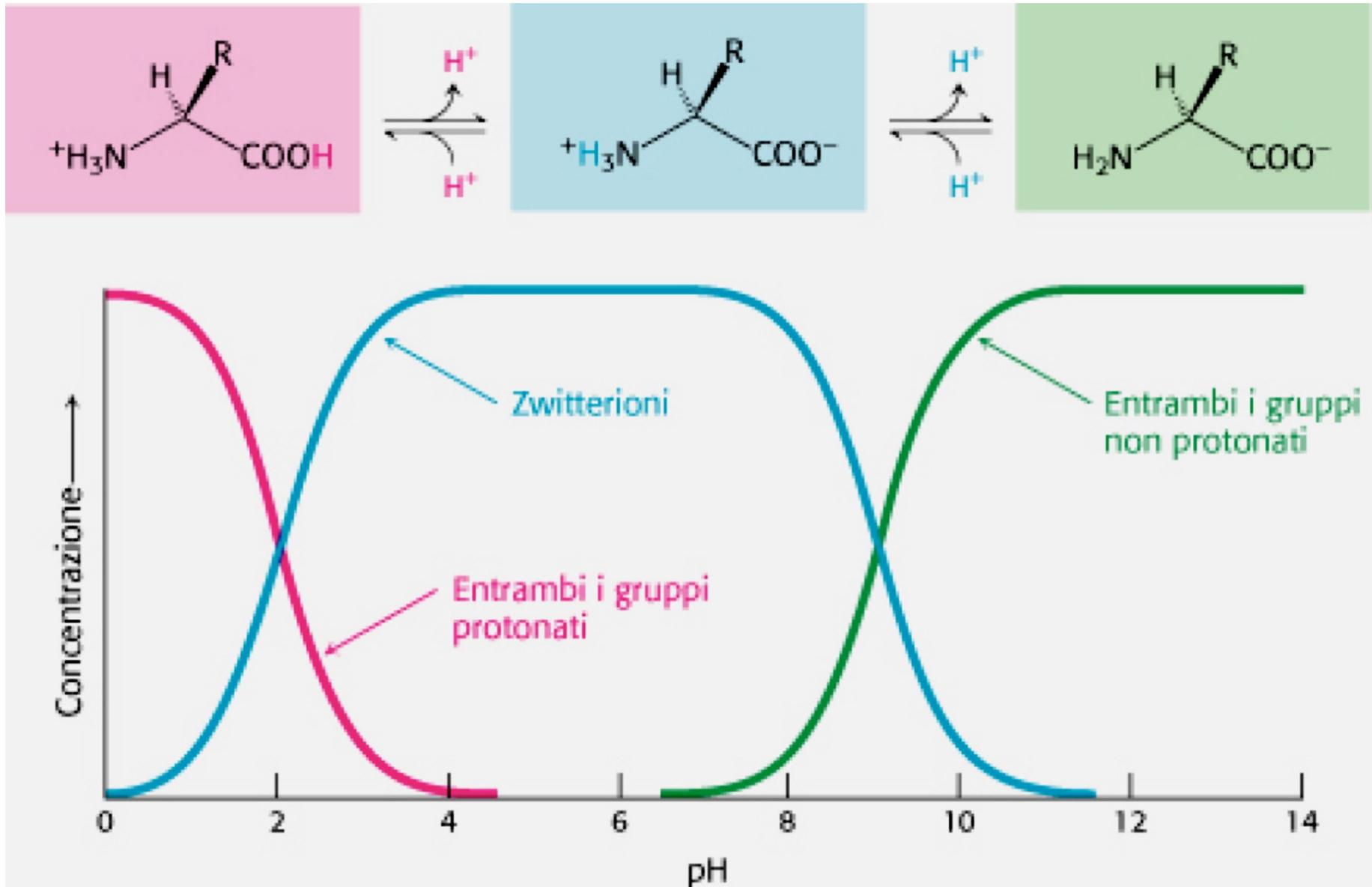


L-treonina

Gli amminoacidi naturali presenti nelle proteine sono 20, di cui 10 possono essere sintetizzati dagli esseri umani, e gli altri 10 possono essere assunti con la dieta. Questi ultimi sono detti **amminoacidi essenziali**.



Un ammino acido è solubile sia in acidi che in basi. Per estrarre un α -ammino acido dall'acqua occorre raggiungere un valore di pH al quale l' α -ammino acido non ha alcuna carica netta (si presenta come **zwitterione**). Questo valore di pH è detto **punto isoelettrico**

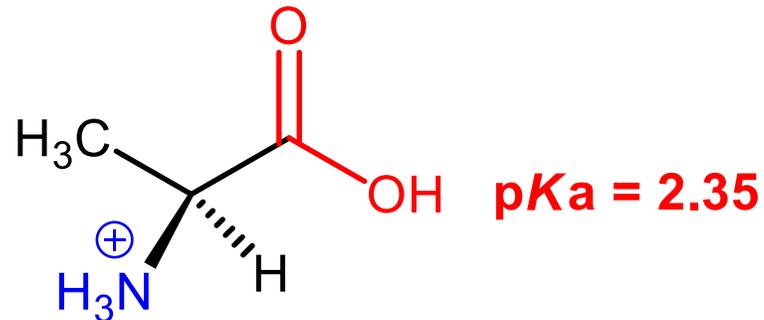


Il punto isoelettrico è quel valore di pH al quale l'amminoacido esiste principalmente nella sua forma neutra (Zwitterionica).

Il punto isoelettrico è quel valore di pH al quale l'amminoacido esiste principalmente nella sua forma neutra (Zwitterionica).

Conoscendo i valori di **pKa** del gruppo **COOH** e del gruppo **NH₃⁺** per un dato amminoacido (privo di catene laterali ionizzabili), è possibile individuare il valore di **pI** calcolando la media dei due valori.

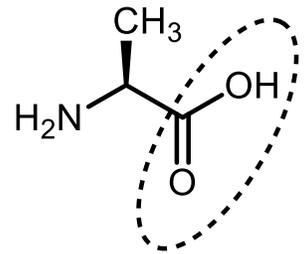
Alanina



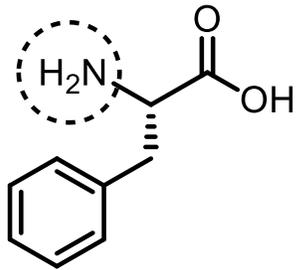
pKa = 9.87

$$\mathbf{pI} = [\mathbf{pKa(COOH)} + \mathbf{pKa(NH_3^+)}] / 2 = \mathbf{6.11}$$

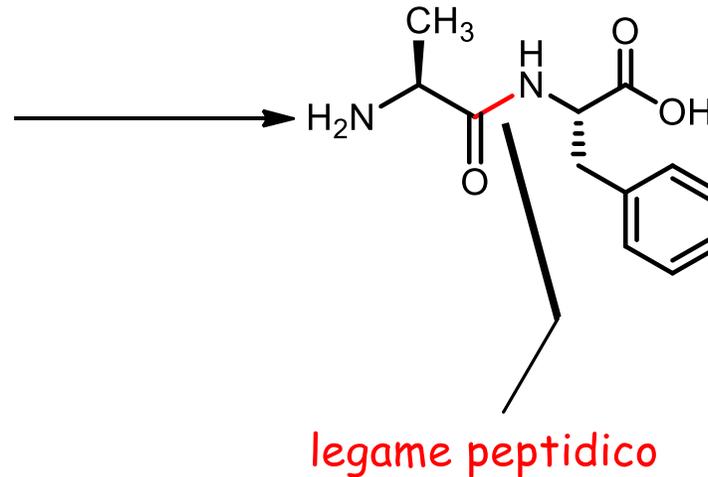
Le proteine sono costituite da lunghe catene di α -ammino acidi uniti da legami ammidici tra il gruppo carbossilico di un α -ammino acido ed il gruppo amminico dell'altro. Questi legami ammidici sono detti legami peptidici.



L-alanina



L-fenilalanina

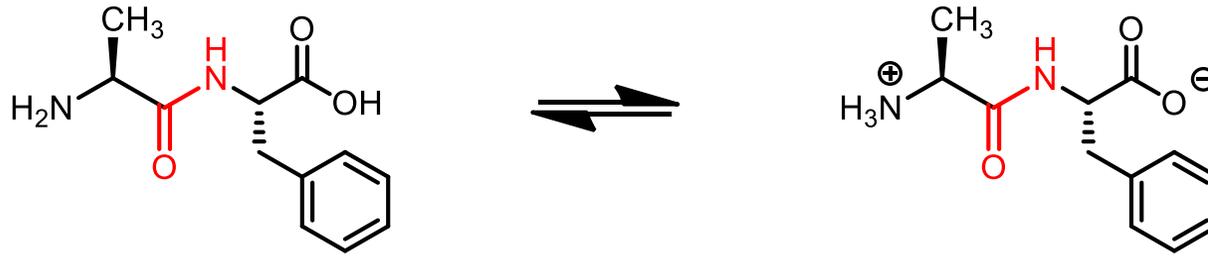


Alanilfenilalanina
(Ala-Phe, A-P)

Peptide è il nome che viene dato ad un polimero di α -ammino acidi corto. I peptidi vengono classificati sulla base del numero

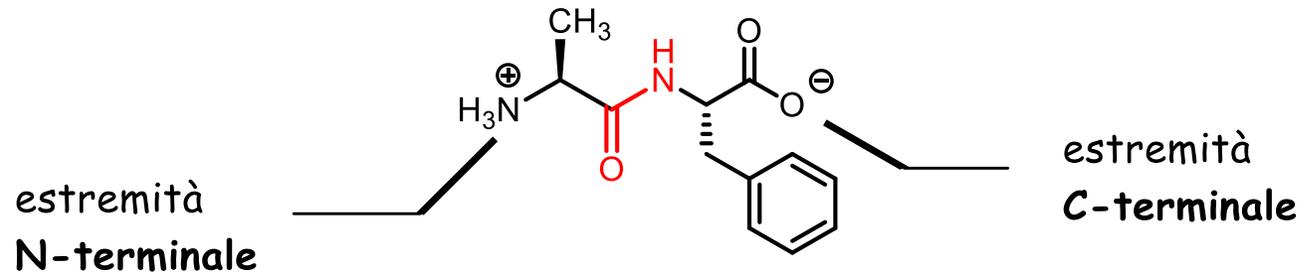
di unità di α -ammino acidi che costituiscono la catena. Una molecola contenente due α -ammino acidi uniti da un legame ammidico è detta dipeptide. Le molecole che contengono da 3 a 10 unità di α -ammino acidi sono dette tripeptidi, tetrapeptidi, pentapeptidi e così via. Le molecole che contengono più di 10 α -ammino acidi ma meno di 20 sono dette oligopeptidi. Le molecole contenenti un numero estremamente elevato di α -ammino acidi sono dette polipeptidi.

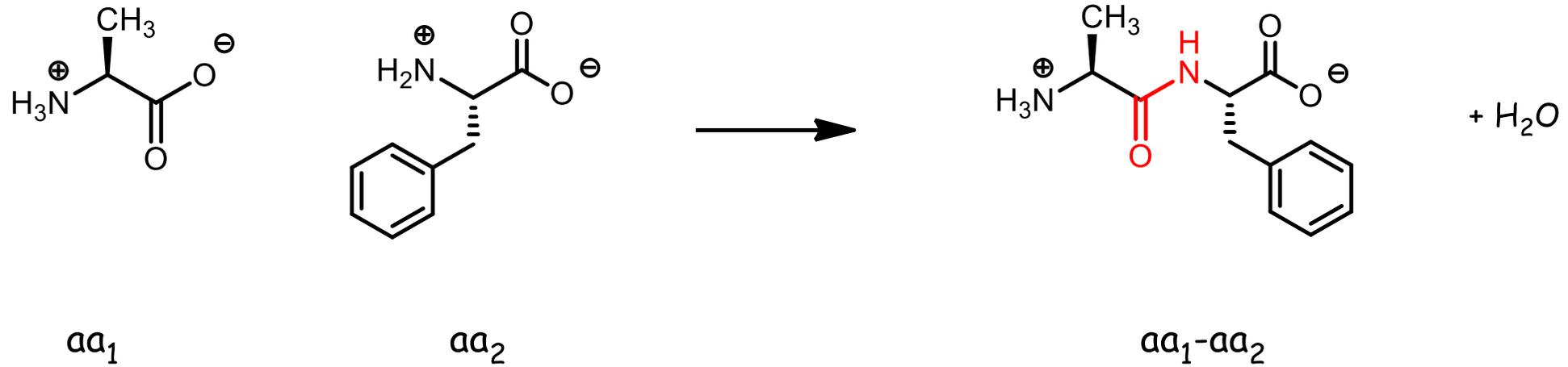
Anche il peptide forma un sale interno zwitterionico



Alanilfenilalanina
(Ala-Phe, A-P)

Per convenzione i peptidi vengono scritti a partire da sinistra cominciando dall'ammino acido che ha il gruppo -NH_3^+ libero e procedendo a destra verso l'ammino acido con il gruppo -CO_2^- libero [⊕]





Una strategia razionale per la sintesi di un legame peptidico richiede quattro stadi.

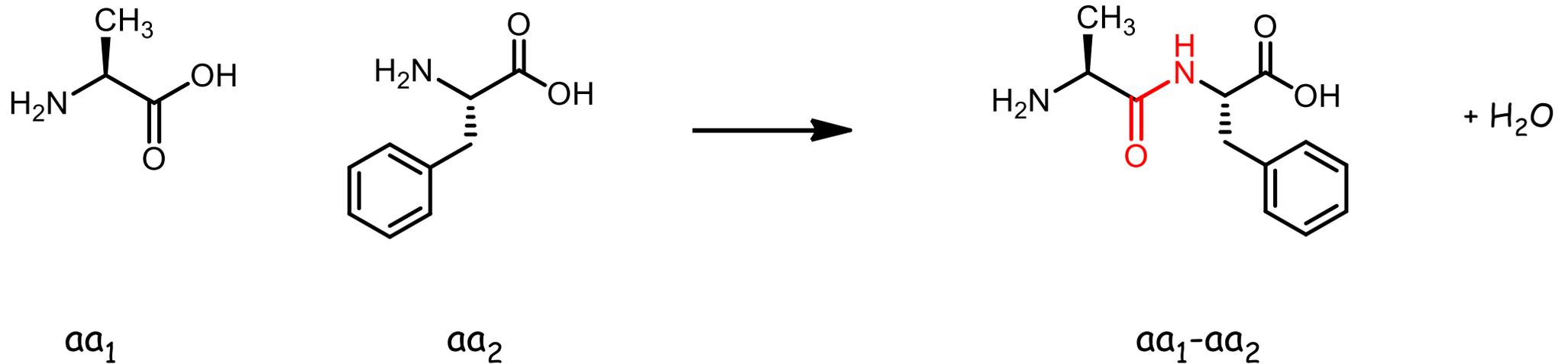
a) Protezione del gruppo amminico dell'ammino acido aa_1

b) Protezione del gruppo carbossilico dell'ammino acido aa_2

c) Attivazione del gruppo carbossilico dell'ammino acido aa_1

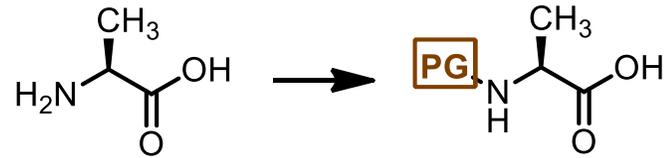
d) Ripristino del gruppo amminico dell'ammino acido aa_1 e del gruppo carbossilico dell'ammino acido aa_2

SINTESI DI UN DIPEPTIDE

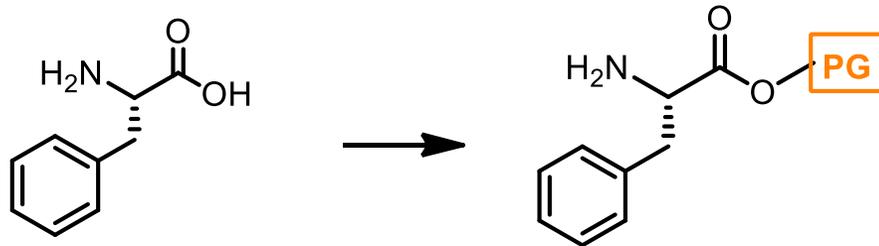


Il problema della **chemoselettività** della reazione è risolto con l'utilizzo di gruppi protettori

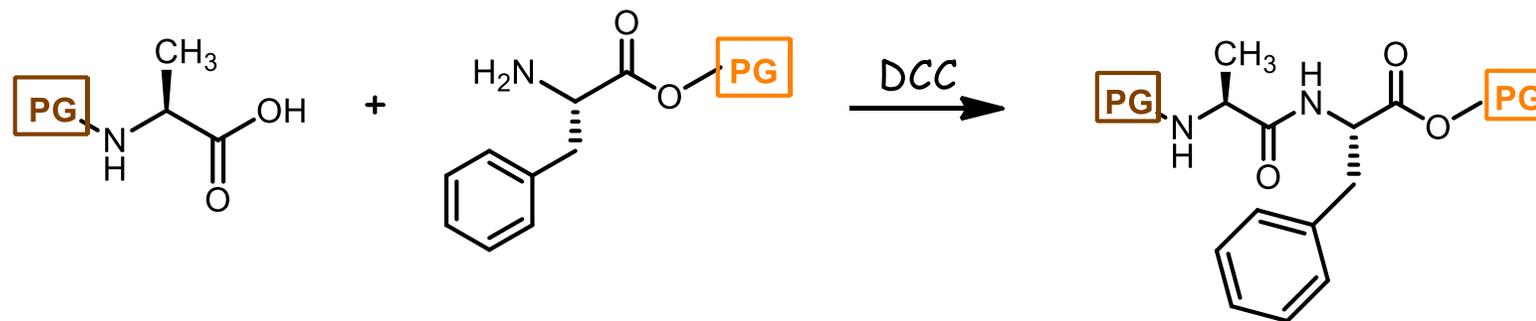
PROTEZIONE DI NH₂ (aa₁) --> protezione come carbammato (Boc o Z)



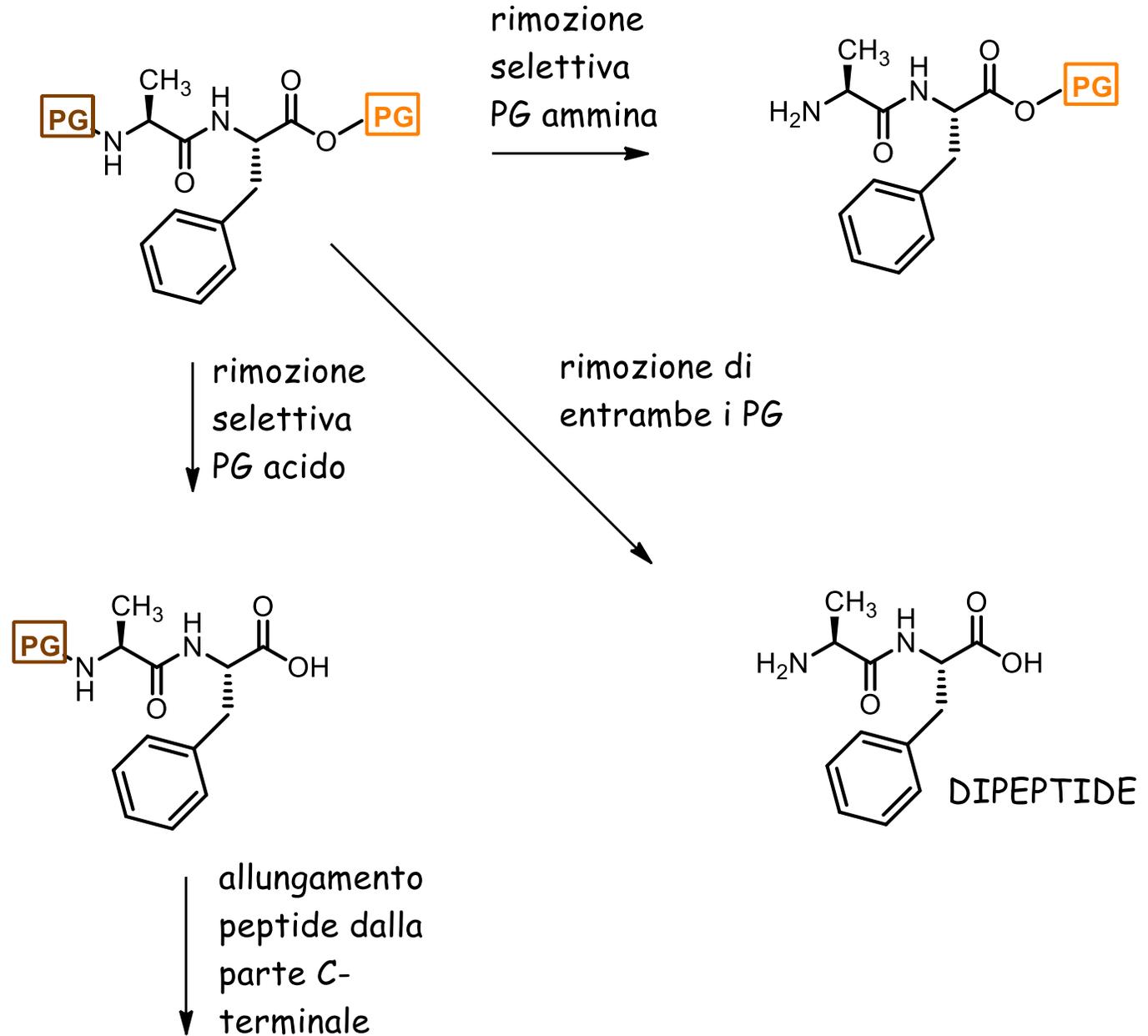
PROTEZIONE DI COOH (aa₂)--> protezione come estere



FORMAZIONE DEL LEGAME AMMIDICO UTILIZZANDO DCC

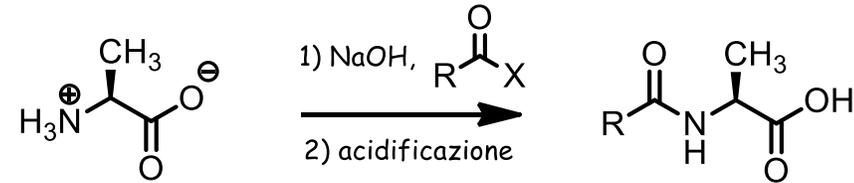


SEGUE LA RIMOZIONE SELETTIVA DEI GRUPPI PROTETTORI, A SECONDA DELLA DIREZIONE DI ALLUNGAMENTO DESIDERATA DEL PEPTIDE.



PROTEZIONE DEL GRUPPO AMMINICO

La strategia più comune per proteggere i gruppi amminici è quella di introdurre sull'atomo di azoto un gruppo elettrone-attrattore

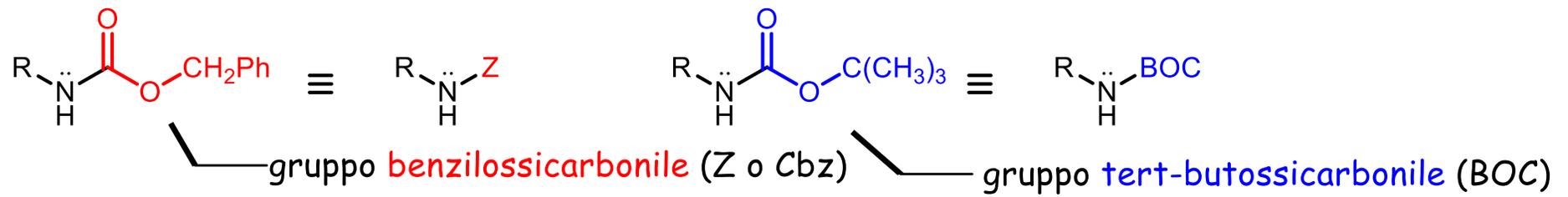


In questo modo viene ridotta la loro nucleofilicità

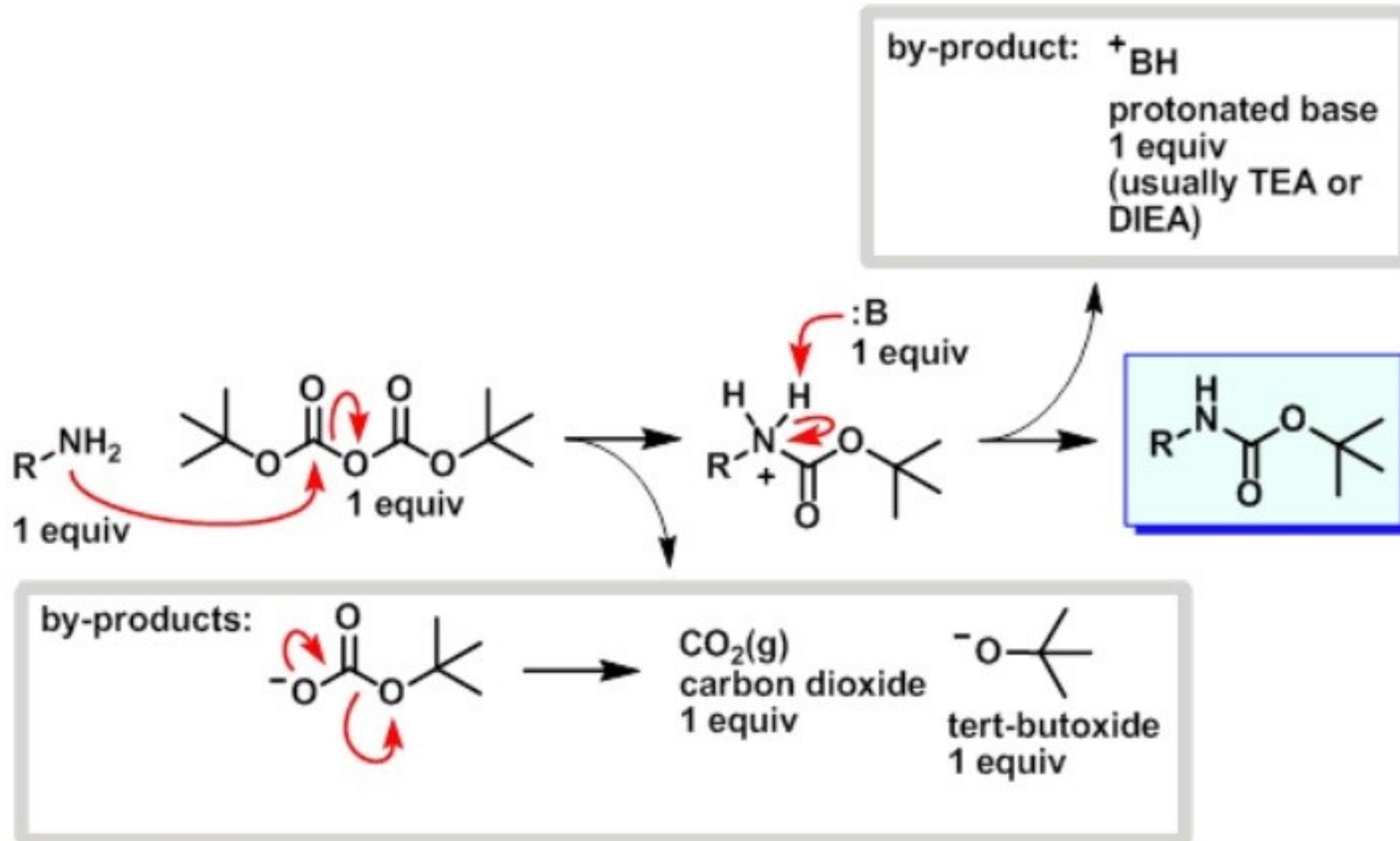
Stabilizzazione per risonanza



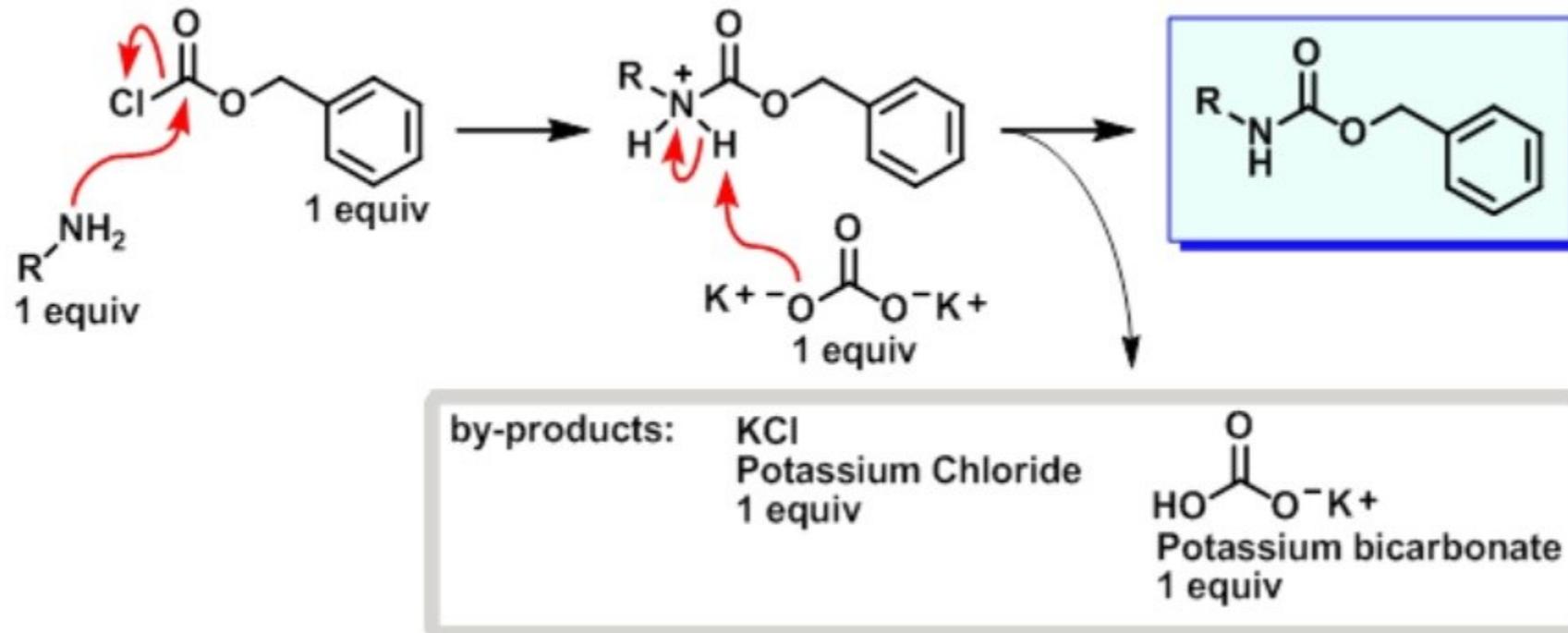
I gruppi protettori più comuni sono il benzilossicarbonile (Z o Cbz) ed il tert-butossicarbonile (BOC)

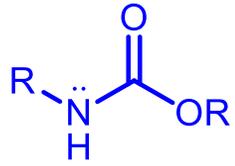


Gruppo protettivo N-Boc. Introduzione



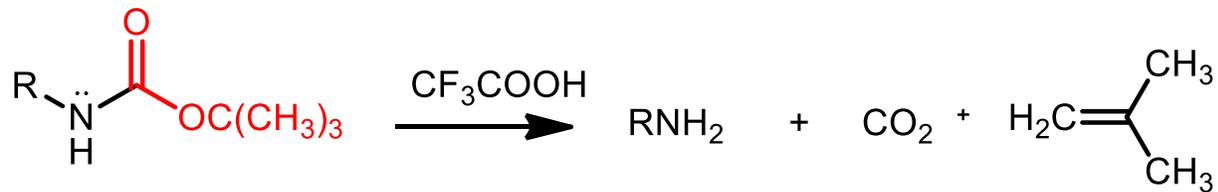
Gruppo protettivo Z o Cbz. Introduzione





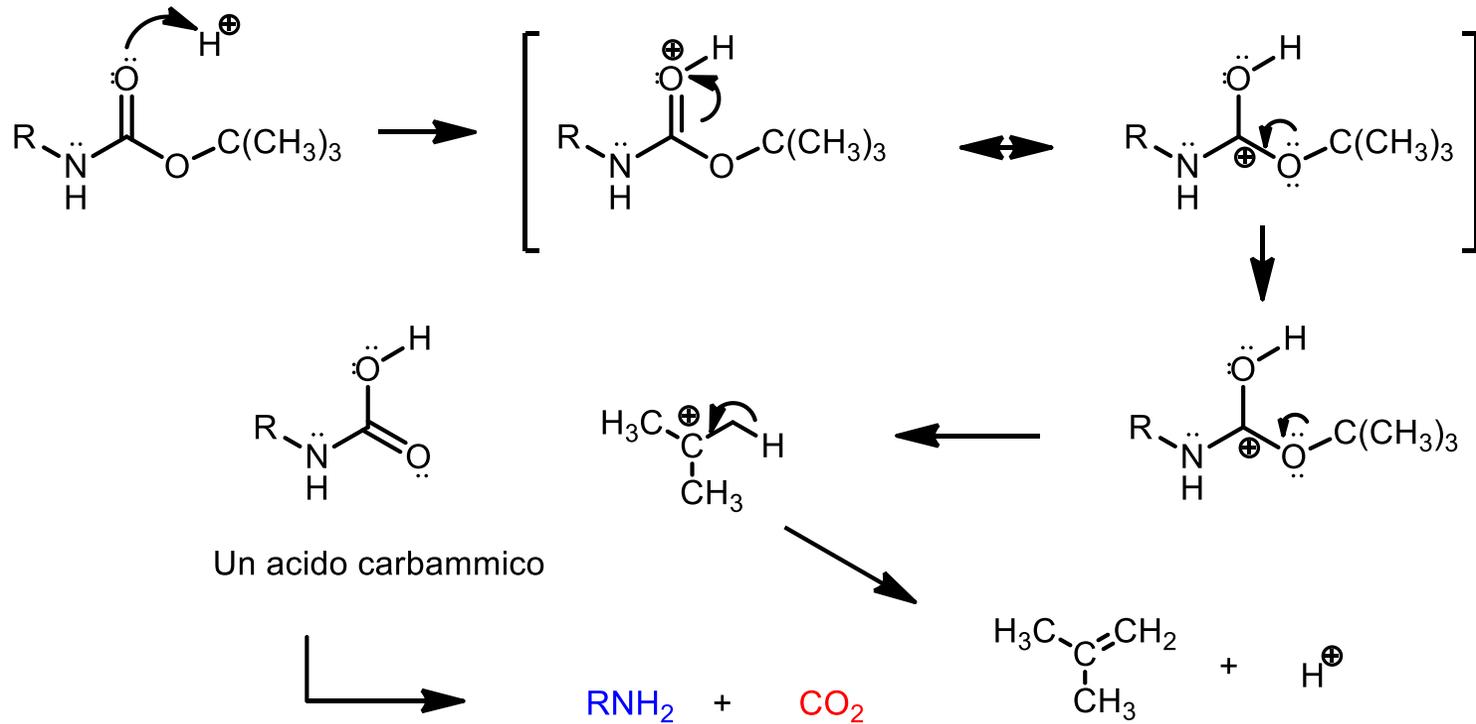
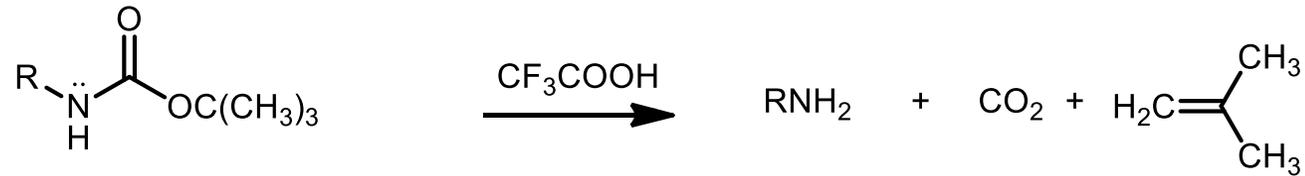
E' un uretano o carbammato

Viene usato perchè alla fine della sintesi del peptide può essere rimosso senza idrolizzare il legame peptidico appena formato



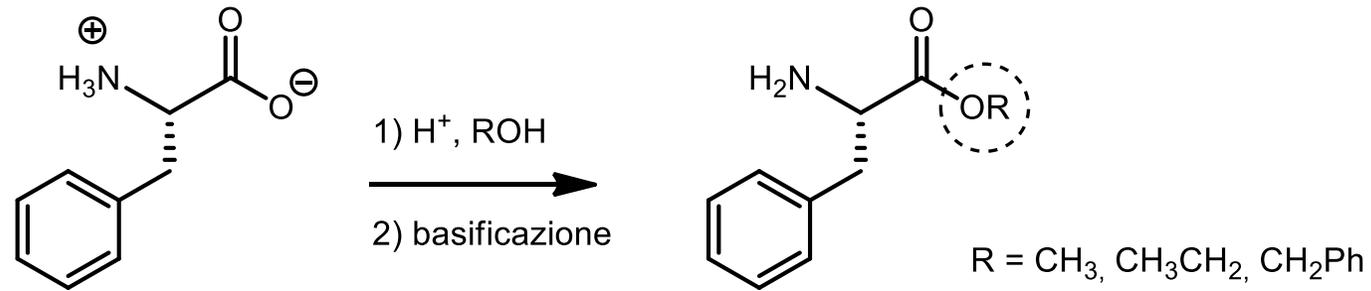
**RIMOZIONE DEL
GRUPPO PROTETTORE**

Gruppo protettivo N-Boc. Deprotezione

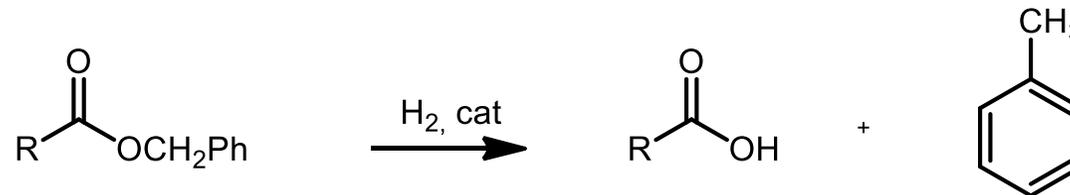
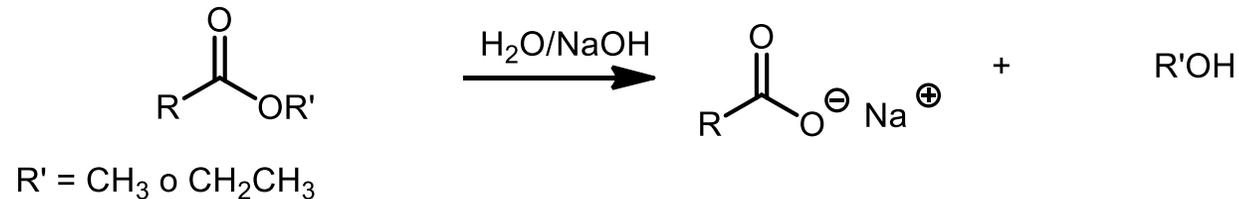


PROTEZIONE-DEPROTEZIONE DEL GRUPPO CARBOSSILICO

I gruppi carbossilici vengono spesso protetti mediante conversione ad estere metilico, etilico e benzilico

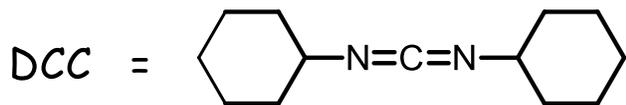
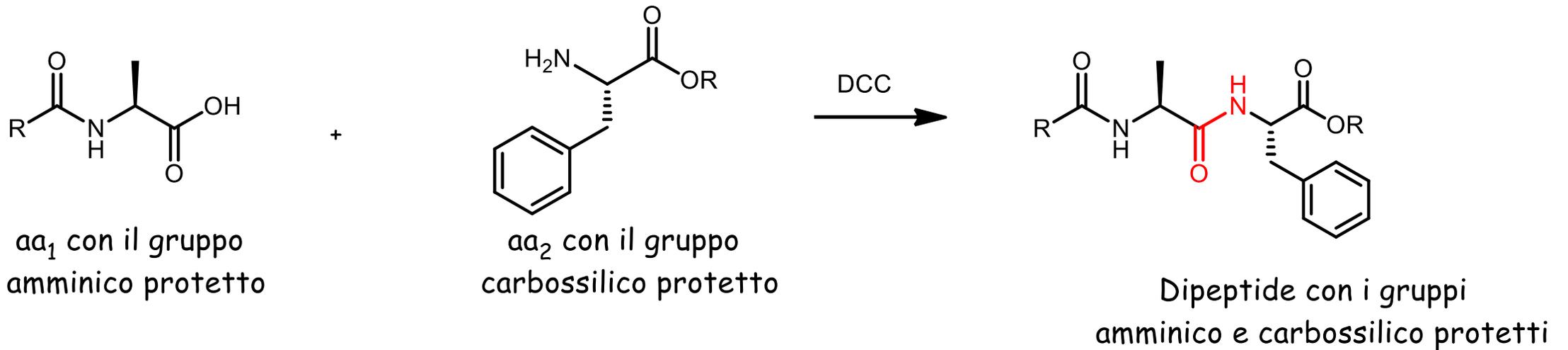


Gli esteri così ottenuti possono essere rimossi alla fine della sintesi peptidica in condizioni blande che non distruggono il legame peptidico

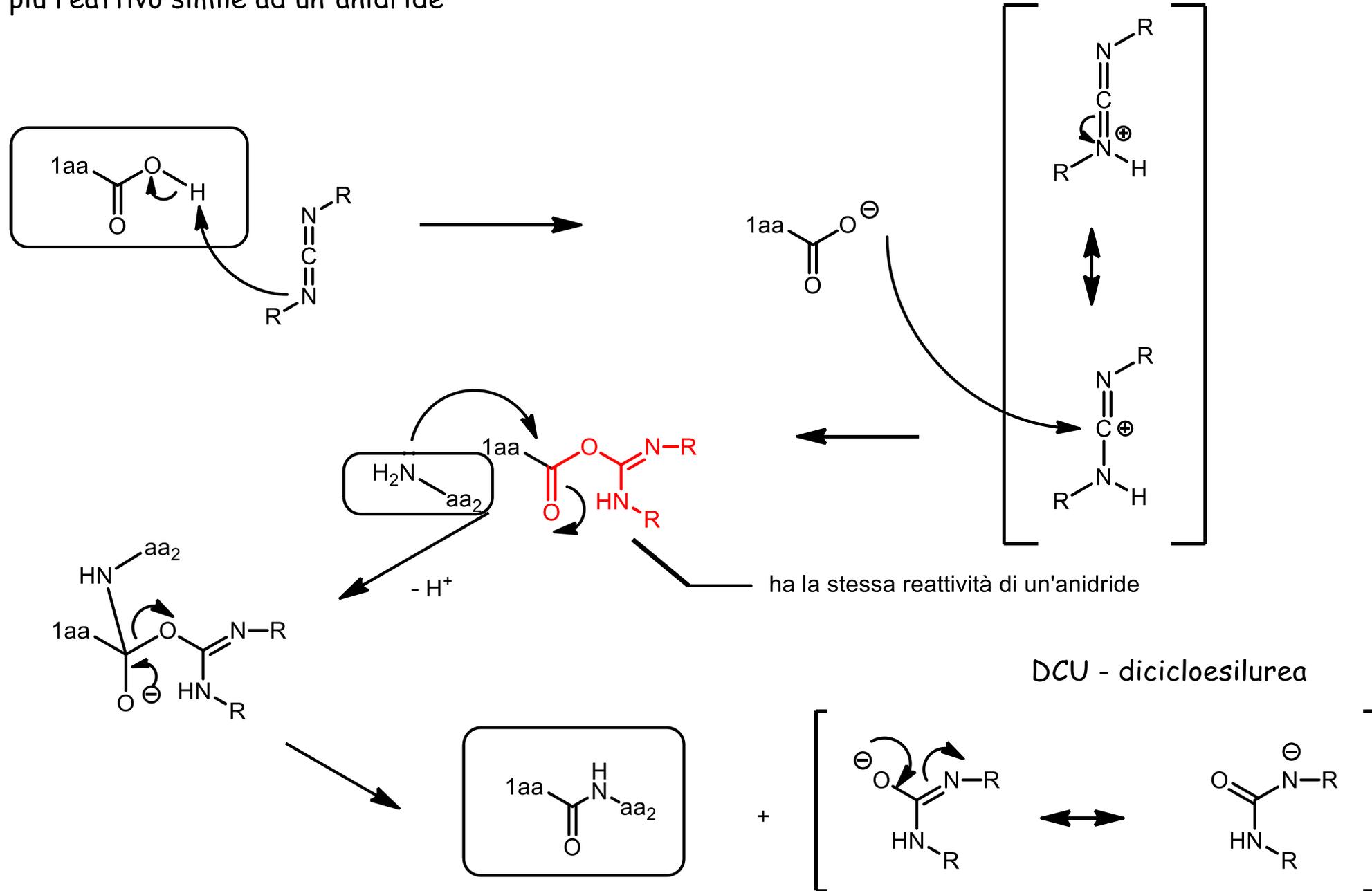


FORMAZIONE DEL LEGAME PEPTIDICO

Il gruppo carbossilico dell'ammino acido aa_1 che si vuole fare reagire con il gruppo amminico dell'ammino acido aa_2 può essere attivato come cloruro acilico o come anidride mista. In genere un amminoacido non può essere convertito nel corrispondente cloruro acilico, perchè avverrà una polimerizzazione. Il reagente più usato per la reazione di condensazione è la dicicloesilcarbodiimide (DCC).

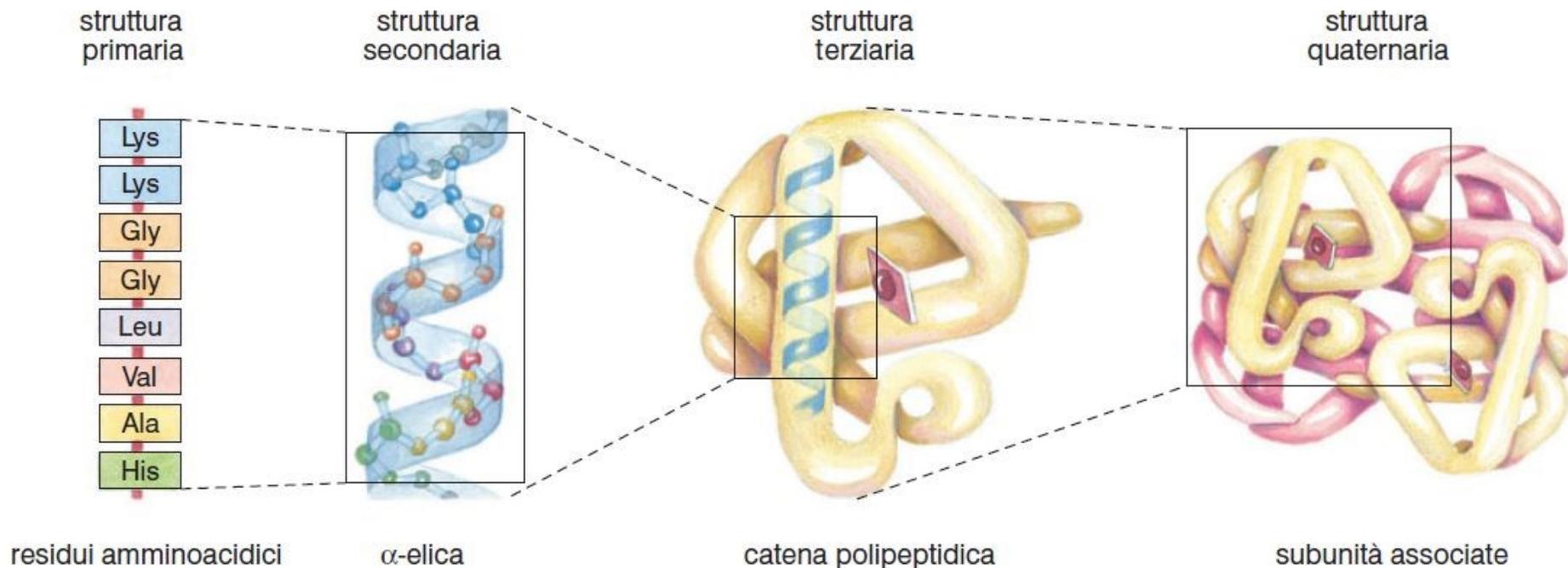


Il ruolo della DCC nella formazione di un legame peptidico è quello di trasformare il gruppo carbossilico dell'amminoacido aa₁ in un derivato più reattivo simile ad un'anidride



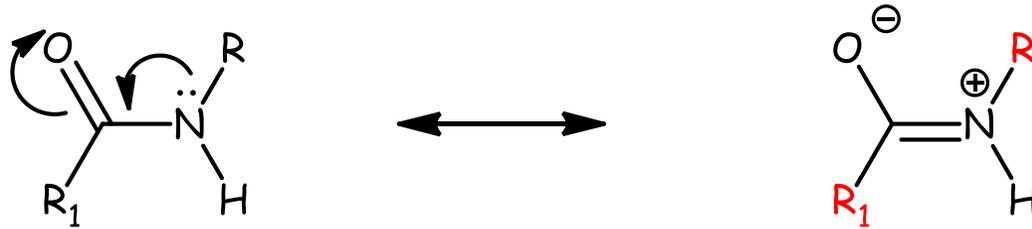
Proteine

- Sono molecole molto grandi costituite da **una o più catene polipeptidiche**.
- Ogni proteina ha una **caratteristica composizione in aminoacidi**.
- Possono contenere gruppi chimici diversi dagli aminoacidi (gruppo prostetico): lipoproteine, glicoproteine, metalloproteine.

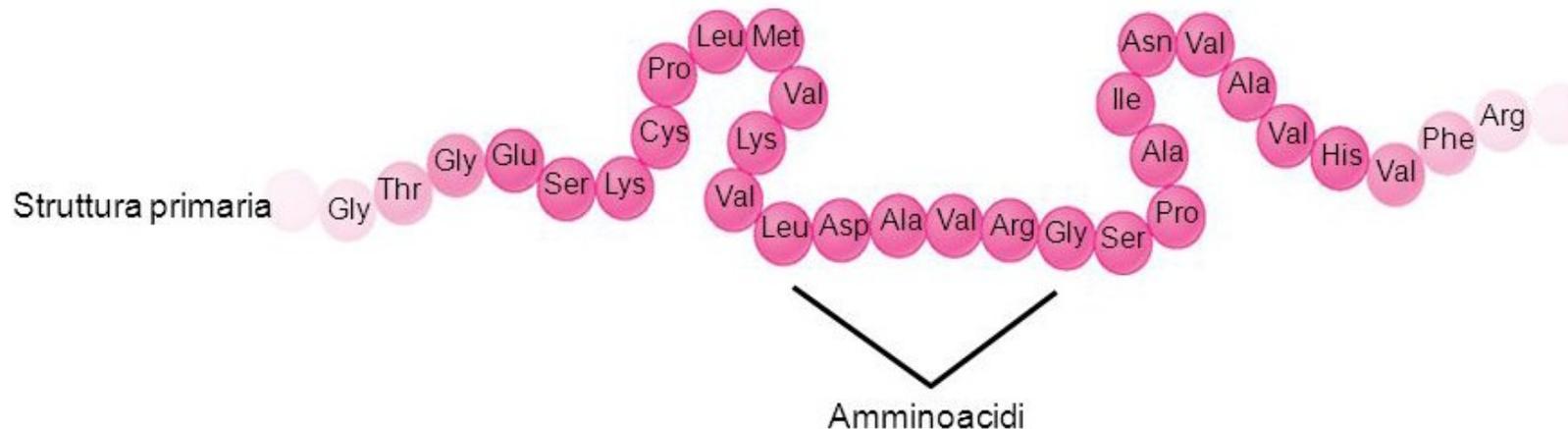


- La **struttura primaria** è correlata ai differenti ammino acidi che formano un polipeptide ed all'ordine in cui essi sono legati attraverso i legami peptidici. La determinazione qualitativa degli ammino acidi che formano un polipeptide può essere fatta per idrolisi totale del polipeptide. Metodi più complessi sono invece necessari per stabilire la sequenza precisa con cui le singole unità di ammino acido si legano

- Il legame peptidico è planare e la libera rotazione intorno al legame peptidico è impedita



La geometria più favorevole del sistema planare è quella **trans**



•La struttura primaria viene definita geneticamente (sintesi proteica).

- La **struttura secondaria** è correlata alle disposizioni ordinate degli amminoacidi in regioni localizzate di un polipeptide o di una molecola di proteina. In particolare,

i) tutti i sei atomi di un legame peptidico giacciono nello stesso piano

ii) esistono legami idrogeno tra il **gruppo N-H** di un legame peptidico ed il **gruppo C=O** di un altro.

Il termine "struttura secondaria" è usato per descrivere **l' α -elica e la struttura β a foglietto pieghettato.**

Nella **disposizione ad α -elica** una catena polipeptidica è avvolta a spirale. In particolare,

i) l'elica è avvolta in senso **orario o destrorsa** (ciò significa che se si gira l'elica in senso orario, essa si avvita allontanandosi dall'osservatore come la filettatura di una comune vite);

ii) **ciascun legame peptidico è trans e planare;**

iii) il gruppo carbonilico di ogni legame peptidico è legato mediante legame idrogeno al **gruppo N-H del legame peptidico che si trova quattro unità di amminoacido più lontano.**

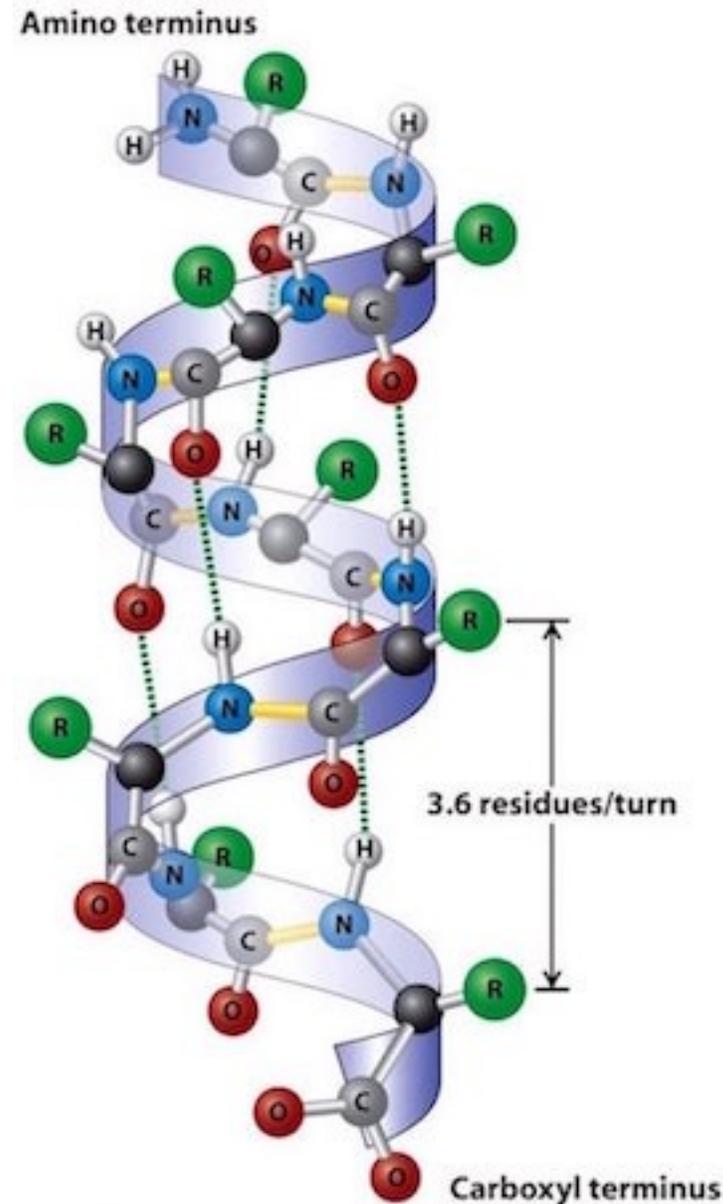
Proteine – Struttura II

STRUTTURA AD α ELICA

Struttura avvolta ad elica stabilizzata da legami idrogeno che si formano tra l'H legato all'N del legame peptidico e l'O carbonilico del **quarto residuo aminoacidico**.

Le catene laterali sono esposte **all'esterno dell'elica**

Questa struttura si può formare solo se c'è libera rotazione intorno ai legami del carbonio α e se c'è la presenza di un NH in grado di dare legame a ponte idrogeno → caso particolare Prolina



Proteine – Struttura II

STRUTTURA A FOGLIETTO β

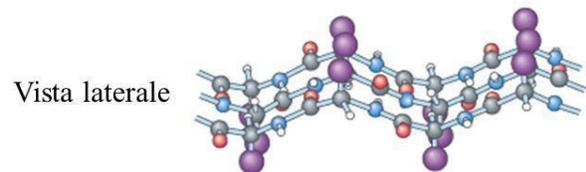
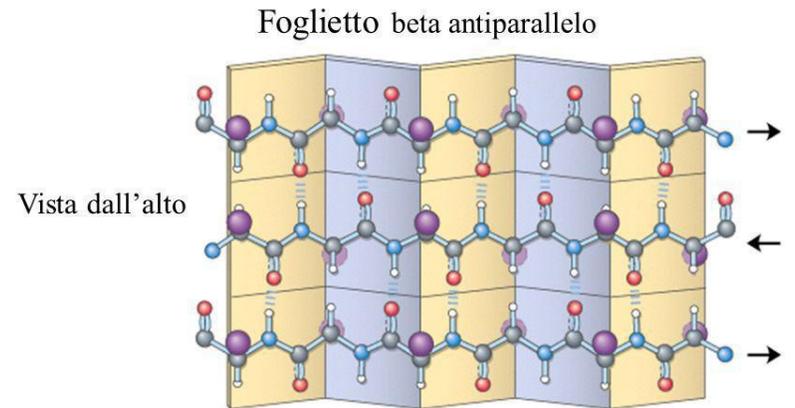
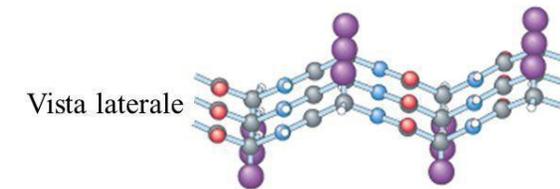
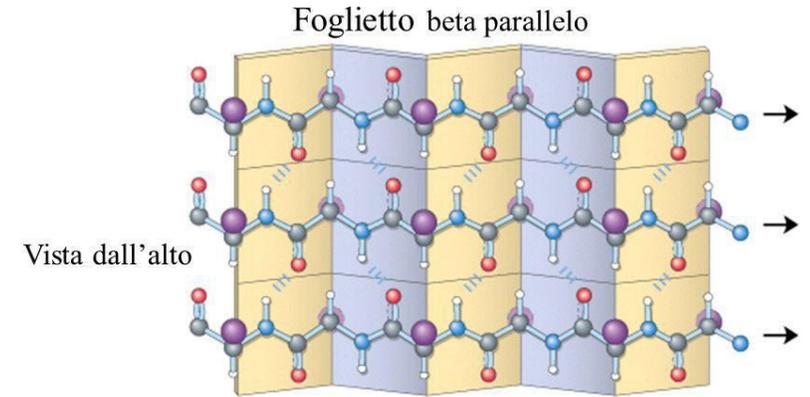
Struttura estesa stabilizzata da **legami idrogeno** che si formano fra gruppi **NH** e **CO** di catene diverse. **Le catene laterali sono esposte sopra e sotto il piano**

Questa conformazione si ha generalmente con amminoacidi contenenti gruppi R piccoli

La struttura **β a foglietto pieghettato** consiste di una lunga catena polipeptidica con catene che si sviluppano in **direzioni opposte (antiparallele)**.

Inoltre, i) ciascun legame peptidico è trans e planare e ii) i gruppi C=O e N-H dei legami peptidici di catene adiacenti puntano l'uno verso l'altro e stanno nello stesso piano in modo tale che sia possibile la formazione di legami idrogeno tra catene polipeptidiche adiacenti.

La struttura a foglio pieghettato è **stabilizzata da legami idrogeno tra i gruppi N-H di una catena ed i gruppi C=O di una catena adiacente** (legami idrogeno intermolecolari), mentre l' α -elica viene stabilizzata da legami idrogeno tra i gruppi N-H e C=O **entro la stessa catena polipeptidica** (legami idrogeno intramolecolari)



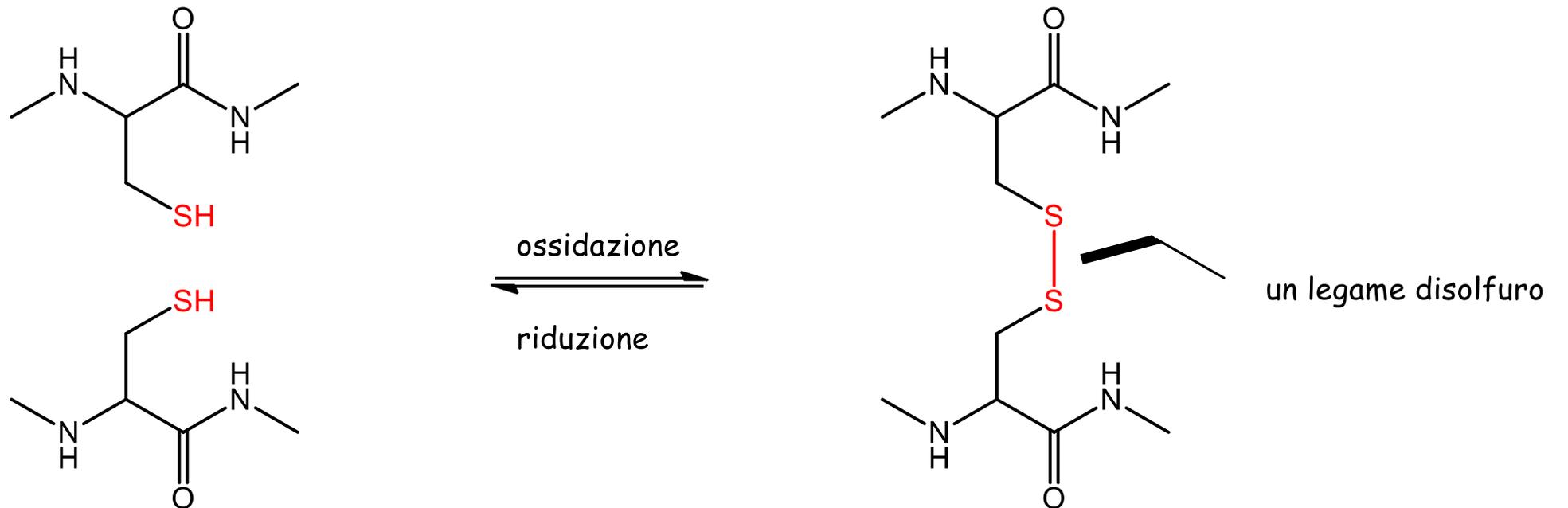
Proteine – Struttura III

- Definisce **la disposizione spaziale** di tutti gli atomi della proteina.
- Aminoacidi localizzati in regioni anche lontane e parte di strutture secondarie diverse possono interagire e causare **avvolgimenti della proteina su se stessa**.
- La struttura terziaria **non è rigida**; gode di una certa **flessibilità** che permette modificazioni conformazionali. Queste modificazioni sono spesso associate alla loro funzione biologica.
- Esempio: un ligande può causare un cambio conformazionale (adattamento indotto).

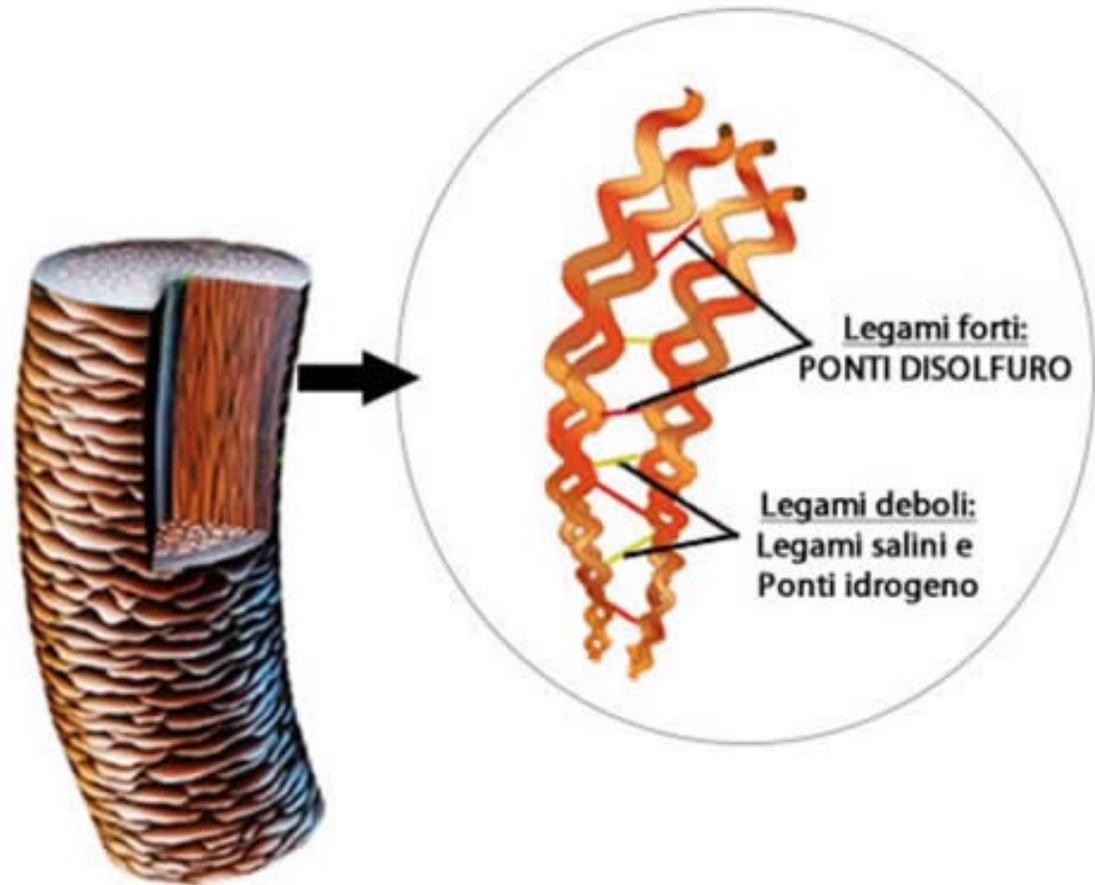
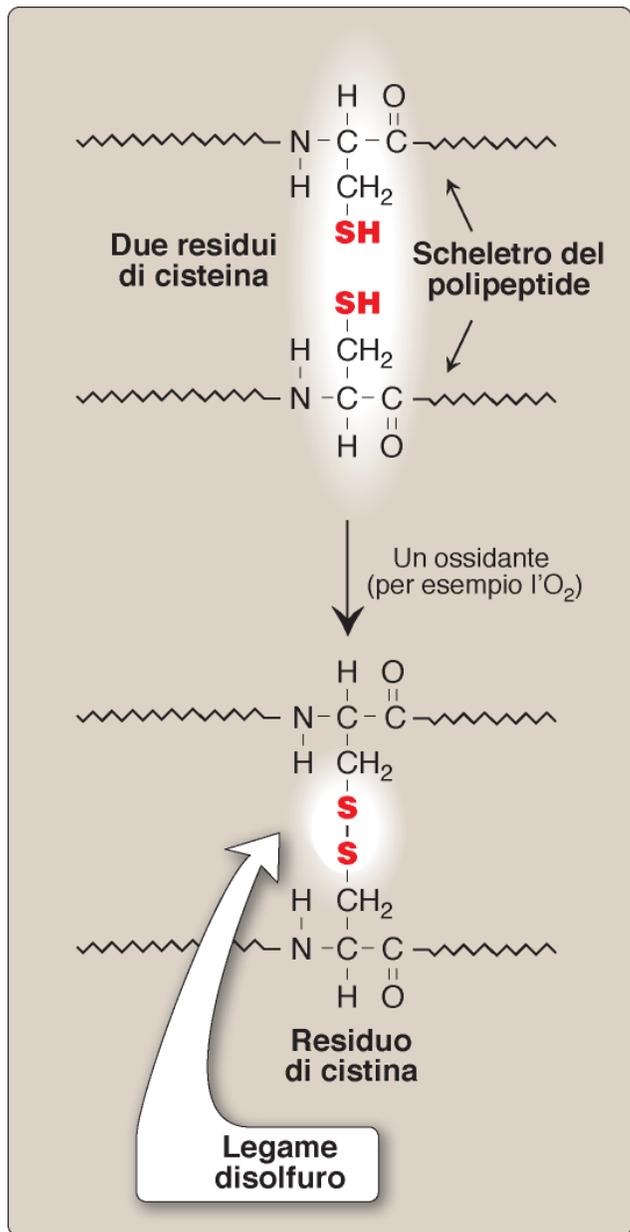
- La **struttura terziaria** riguarda la disposizione globale dell'avvolgimento e l'arrangiamento nello spazio di tutti gli atomi di una singola catena polipeptidica.

I legami disolfuro giocano un ruolo importante nel mantenere la struttura terziaria.

I legami disolfuro si formano tra catene laterali di cisteina per ossidazione di due gruppi tiolici (-SH) per formare un legame disolfuro (-S-S-)



← OSSIDO-RIDUZIONE DEI GRUPPI -SH



CHERATINA (CAPELLI)

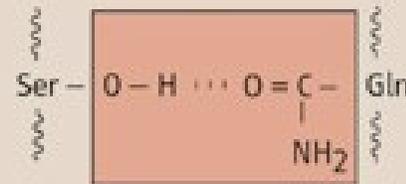
Proteine – Struttura III

Elementi della struttura terziaria delle proteine

1. ponti disolfuro



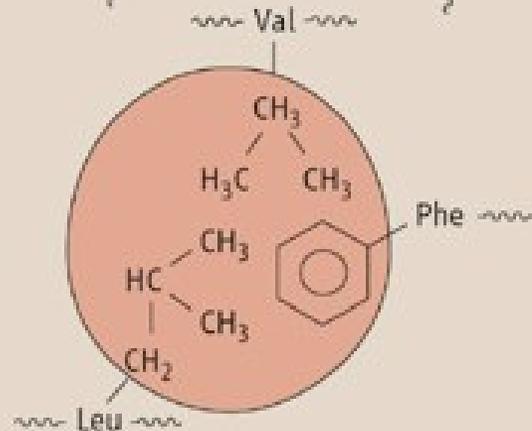
2. legami idrogeno



3. ponti salini



4. interazioni idrofobiche



Proteine – Struttura IV

Riguarda **proteine costituite da due subunità** o più catene polipeptidiche (subunità).

Le subunità possono essere uguali o distinte e si associano tra loro con **legami non-covalenti**

L'associazione di catene polipeptidiche può servire a diversi scopi:

- subunità regolatrici
- subunità con funzioni diverse ma correlate