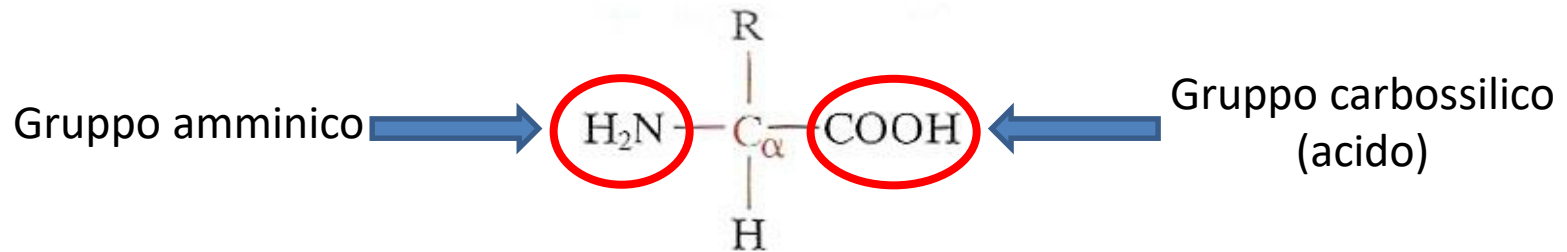


Amminoacidi

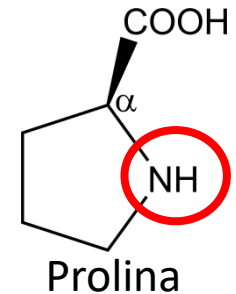
Struttura degli Amminoacidi

Amminoacido (o α -amminoacido): molecola che possiede un gruppo amminico primario ($-\text{NH}_2$) come sostituito dell'atomo di **carbonio α** , e un gruppo carbossilico acido ($-\text{COOH}$).



Fonte: Fondamenti di Biochimica, Voet, Ed. Zanichelli, 2007

Eccezione → **prolina**, con un gruppo amminico secondario ($-\text{NH}-$).



Differiscono per struttura della *catena laterale* (**gruppo R**) che conferisce proprietà differenti.

Tutte le proteine sono composte da **20** amminoacidi standard.

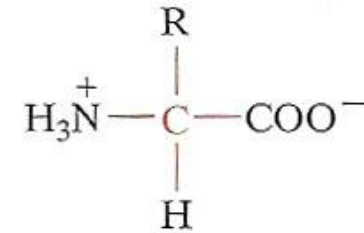
Proprietà generali

I gruppi amminici e carbossilici possono andare incontro a ionizzazione:

- Gruppi carbossilici acidi (pK_1) con pK intorno a 2,2
- Gruppi α -amminici (pK_2) con pK intorno a 9,4.

A pH fisiologico ($\sim 7,4$) i gruppi amminici sono protonati e quelli carbossilici sono deprotonati: funge **sia da acido che da base!**

Vengono detti **zwitterioni**, o ioni dipolari.



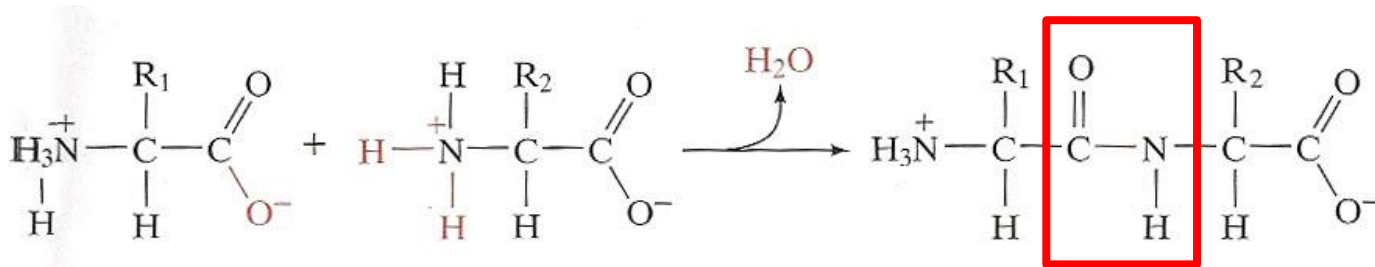
Forma zwitterionica

Le proprietà ioniche delle **catene laterali** influenzano le **caratteristiche chimiche e fisiche degli amminoacidi** liberi e nelle proteine.

I Legami Peptidici

Gli amminoacidi polimerizzano per formare catene lineari → formazione di un **legame peptidico**.

Legame peptidico: condensazione di due residui amminoacidici.



Fonte: Fondamenti di Biochimica, Voet, Ed. Zanichelli, 2007

2 amminoacidi: *dipeptidi*

3 amminoacidi: *tripeptidi*

Da 3 a 10 amminoacidi: *oligopeptidi*

>10: *polipeptidi*

...o semplicemente **PEPTIDI**

Nei polipeptidi, ogni **residuo amminoacidico** partecipa a 2 legami peptidici con orientamento testa-coda.

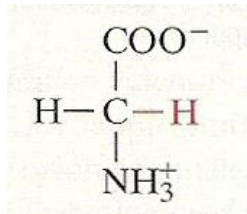
Eccezione: le 2 estremità del polipeptide (**N-terminale** e **C-terminale**).

Classificazione e caratteristiche

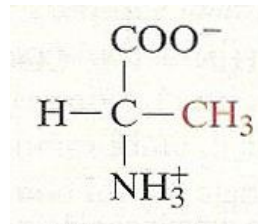
La classificazione avviene in base alla polarità della catena laterale:

1. Gruppi **R non polari**;
2. Gruppi **R polari non carichi**;
3. Gruppi **R polari carichi**.

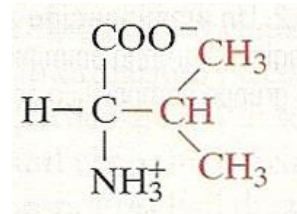
1. Gruppi R non polari



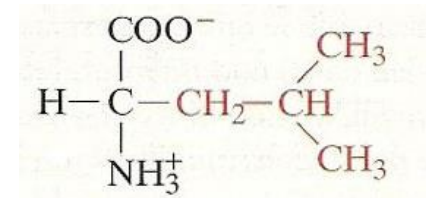
Glicina, Gly, G



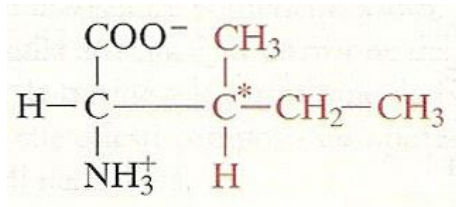
Alanina, Ala, A



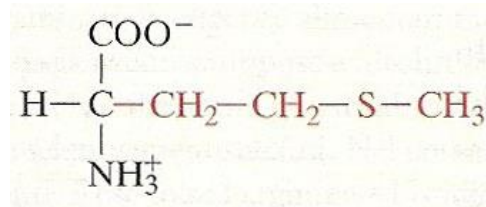
Valina, Val, V



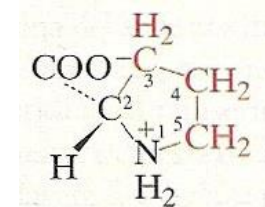
Leucina, Leu, L



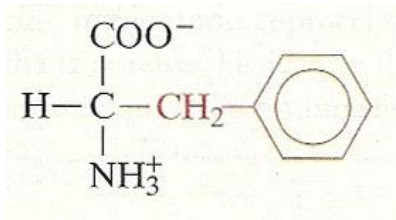
Isoleucina, Ile, I



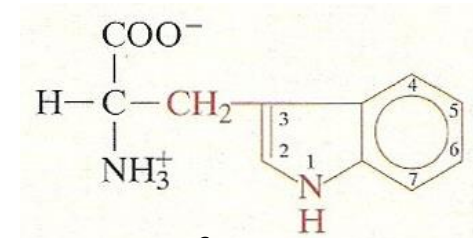
Metionina, Met, M



Prolina, Pro, P

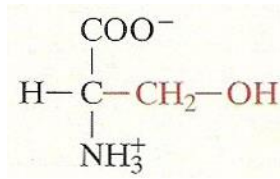


Fenilalanina, Phe, F

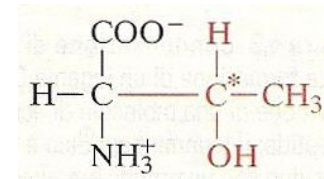


Triptofano, Trp, W

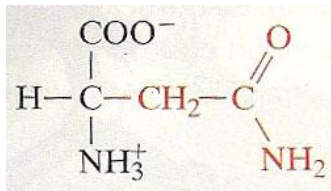
2. Gruppi R polari non carichi



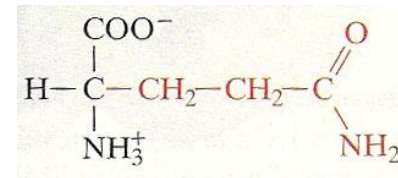
Serina, Ser, S



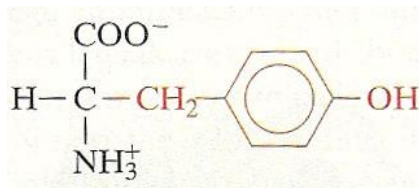
Treonina, Thr, T



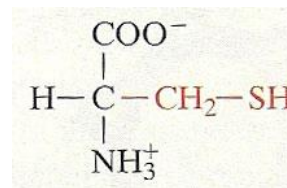
Asparagina, Asn, N



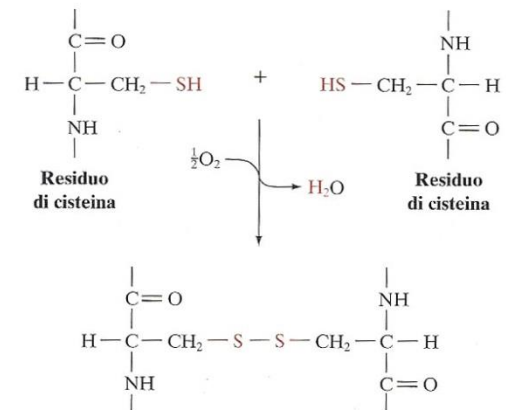
Glutammina, Gln, Q



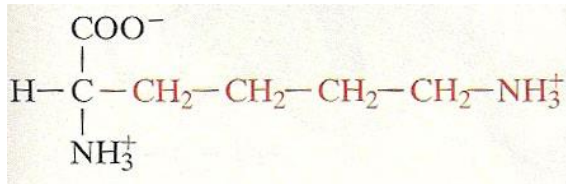
Tirosina, Tyr, Y



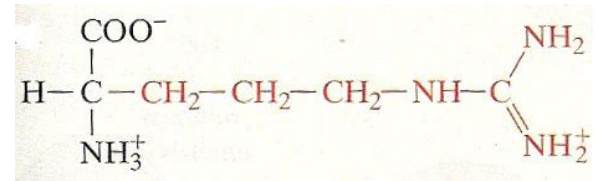
Cisteina, Cys, C



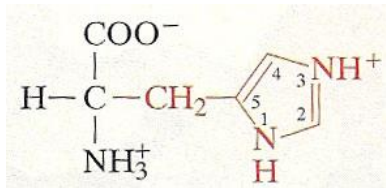
3. Gruppi R polari carichi



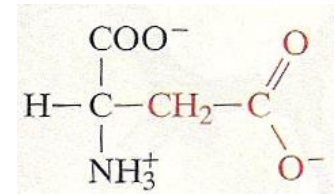
Lisina, Lys, K



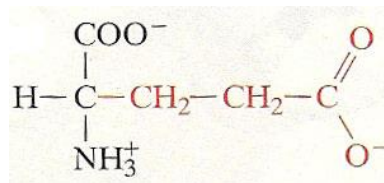
Arginina, Arg, R



Istidina, His, H



Acido Aspartico, Asp, D

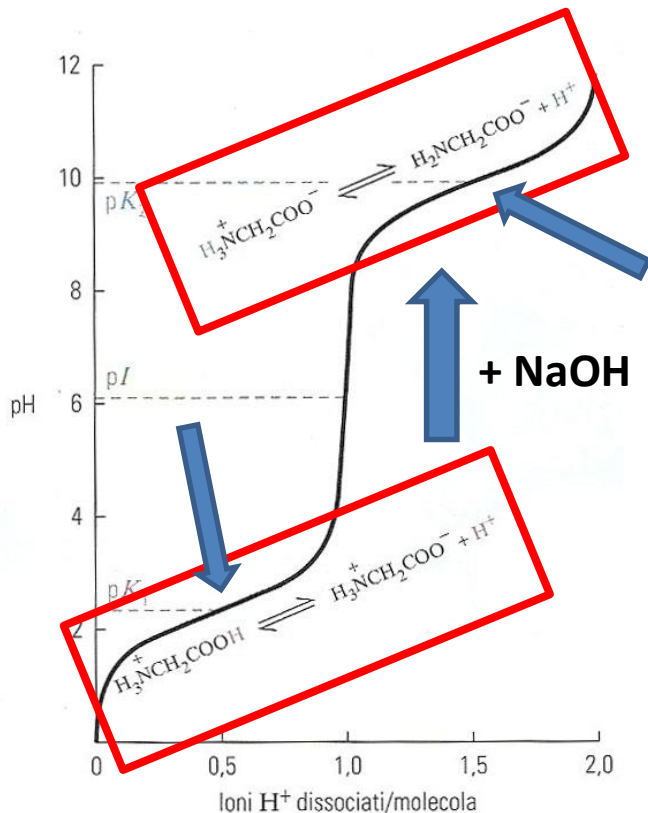


Acido Glutammico, Glu, E

Proprietà acido-base

Gli α -amminoacidi possiedono 2 o tre gruppi acido-base (derivanti anche dalle catene laterali).

Curva titolazione Glicina



Fonte: Fondamenti di Biochimica, Voet, Ed. Zanichelli, 2007

pH basso: entrambi i gruppi acido-base sono protonati $\rightarrow$ la forma cationica predomina.

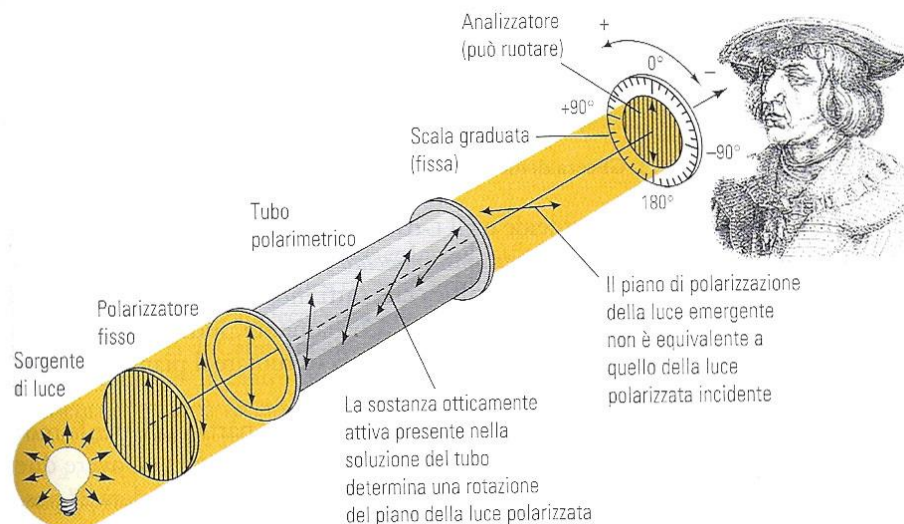
Se si aggiunge NaOH (base forte) la glicina perde 2 protoni in tappe diverse, riscontrabili sulla curva.

I due punti di flesso corrispondono al pK del gruppo che si deprotona.

Il pH a cui l'aa ha una carica elettrica netta pari a zero è il **punto isoelettrico (pI)**.

Stereochimica

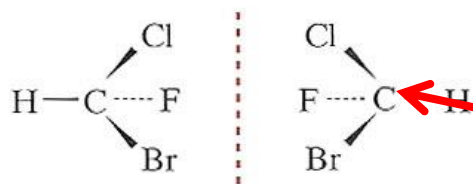
Tutti gli amminoacidi (tranne la glicina) sono **otticamente attivi** → ruotano il piano della luce polarizzata (misurata con il polarimetro).



Fonte: Fondamenti di Biochimica, Voet, Ed. Zanichelli, 2007

Le molecole otticamente attive sono asimmetriche: non sovrapponibili alla loro immagine speculare (es. mano sinistra e destra).

Caratteristico di atomi di carbonio con **4 sostituenti differenti**.



Centro chirale
(o asimmetrico)

Gli atomi C α sono chirali
(tranne glicina)

Piano dello specchio

Molecole «speculari» non sovrapponibili sono detti **enantiomeri**.

Si distinguono tra loro solo tramite polarimetro o con reagenti che possiedono centri chirali.

Amminoacidi naturali → **configurazione stereochimica L**: tutti *mostrano la stessa configurazione relativa* alla configurazione della gliceraldeide attorno agli atomi C α .

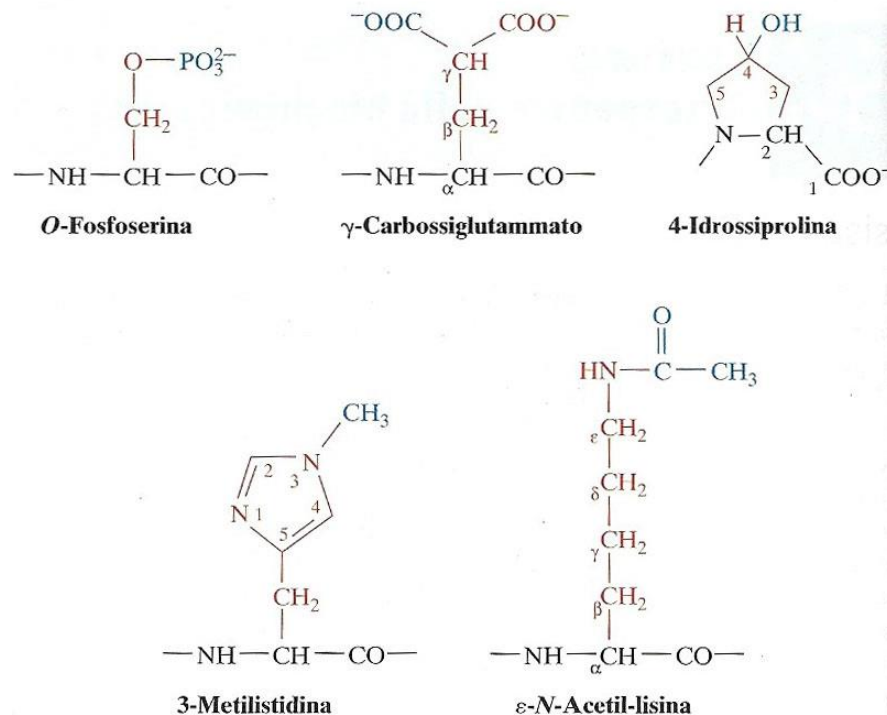
Non vuol dire che ruotano il piano della luce a sinistra (non determinabile dalla struttura).

Modifiche delle catene laterali nelle proteine

Oltre ai 20 aa classici delle proteine, esistono altri aa «non convenzionali» che hanno attività biologica o possono far parte delle proteine.

Questi aa derivano dalla modifica specifica di un residuo amminoacidico dopo la sintesi del polipeptide.

Es. ossidrilazione, metilazione, acetilazione, carbossilazione, fosforilazione, aggiunta di lipidi o carboidrati.

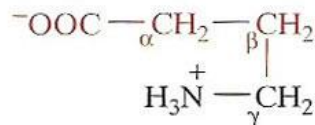


Amminoacidi biologicamente attivi

Molti aa sono sintetizzati per svolgere funzioni biologiche, non per far parte di proteine.

- trasportatori di azoto → transaminazioni
- produzione di energia (dopo ossidazione) → gluconeogenesi
- comunicazione tra cellule
- ormoni

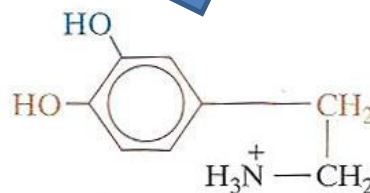
Neurotrasmettitori
(anche glicina e glutammato)



Acido γ -amminobutirrico (GABA)

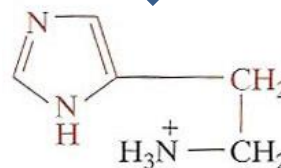
decarbossilazione
glutamina

**Mediatore reazioni
allergiche**



Dopamina

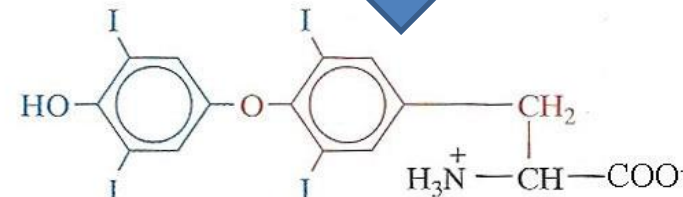
derivato tirosina



Istamina

decarbossilazione
istidina

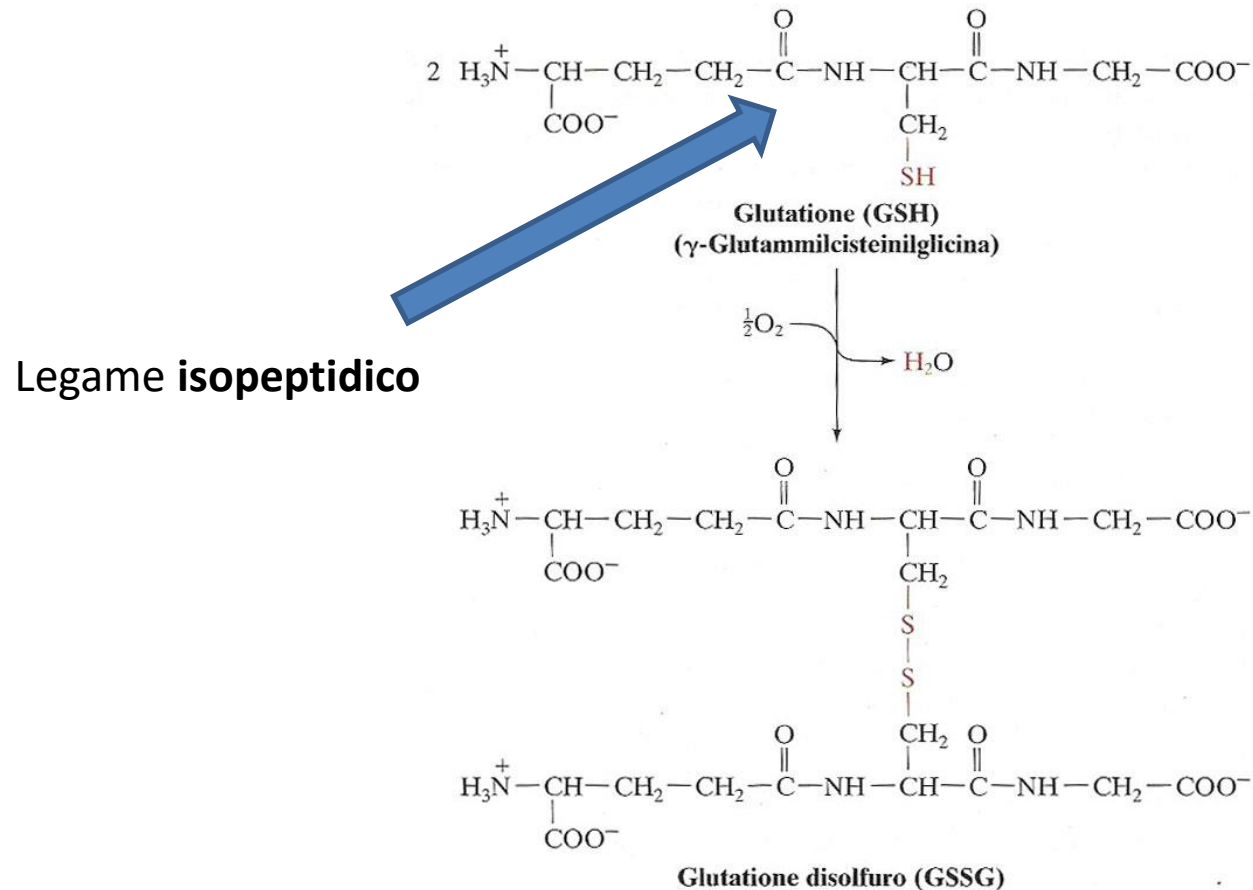
Ormone tiroideo



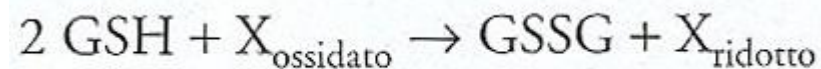
Tiroxina

derivato iodurato
tirosina

Glutathione → peptide (Glu-Cys-Gly) con funzione antiossidante



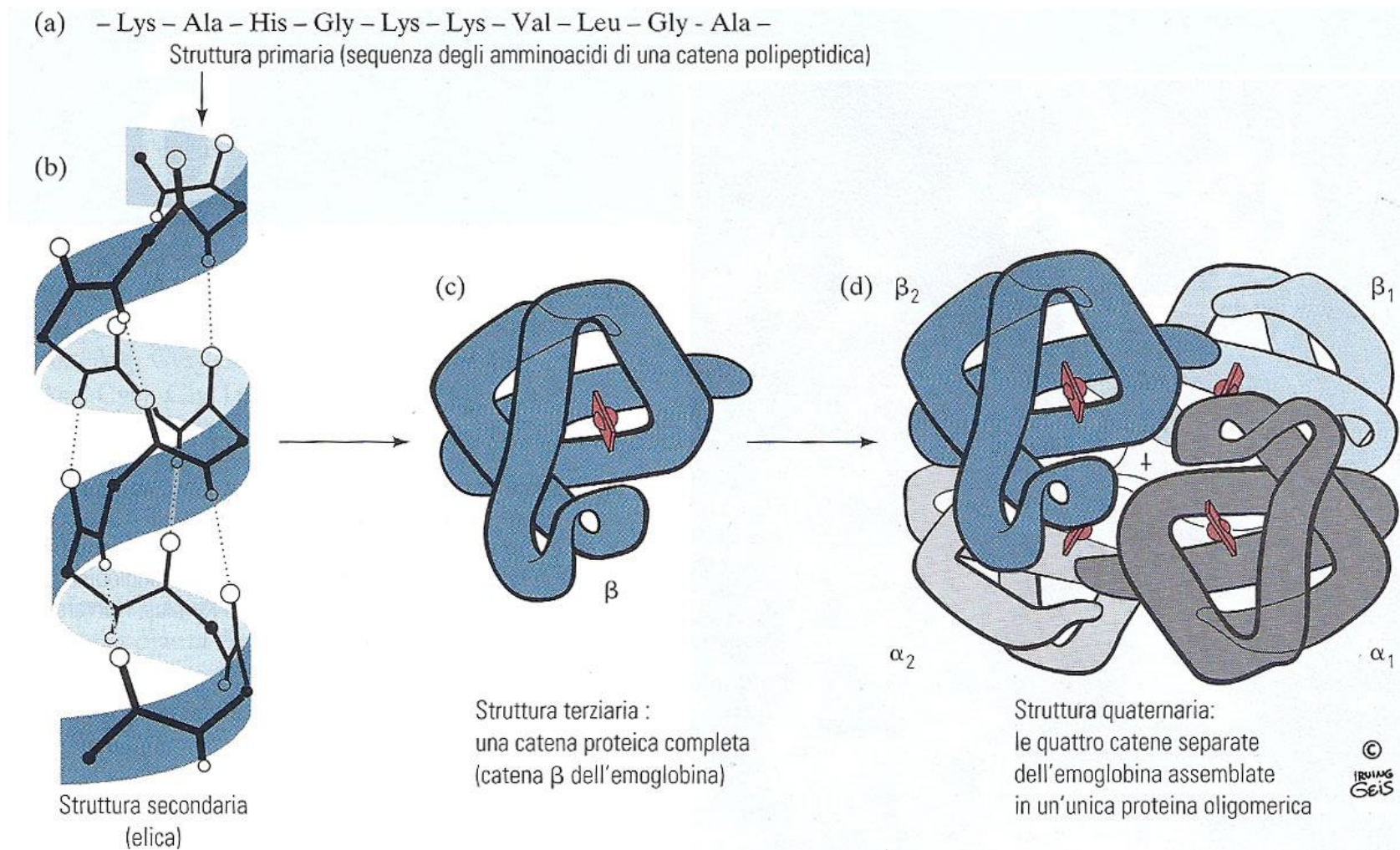
Meccanismo di ossidazione-riduzione glutathione



Proteine

Macromolecole costituite dall'unione di unità elementari, gli aminoacidi.

Diversi livelli di struttura delle proteine

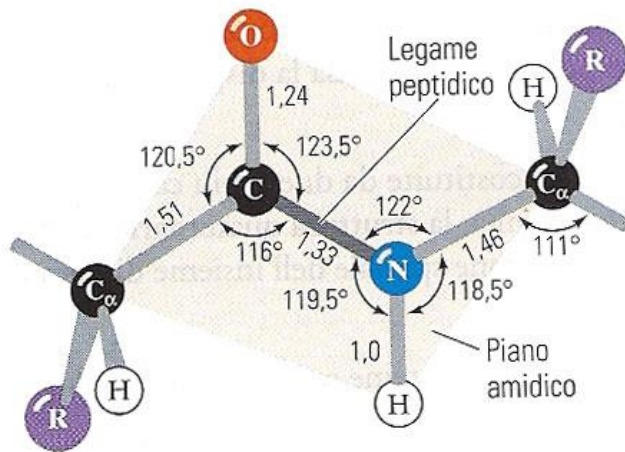


α -eliche, β -foglietti

Il gruppo peptidico

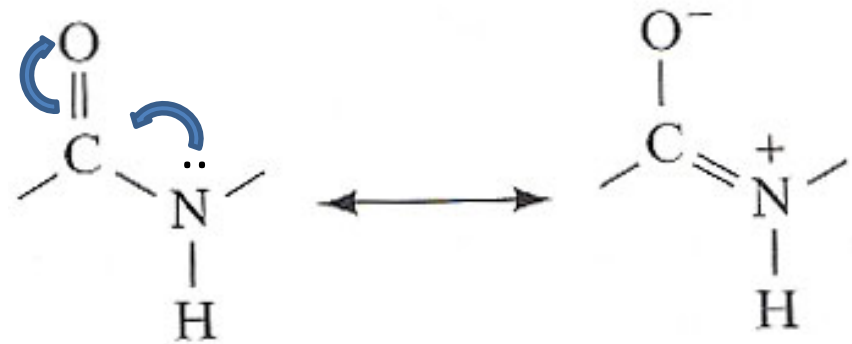
Caratteristiche

Struttura rigida e planare



I 6 atomi del gruppo peptidico giacciono sullo stesso piano (conformazione **trans** dei gruppi R)

Carattere parziale di doppio legame



Interazioni di risonanza: gli atomi dei legami C-N **non possono ruotare liberamente**

La rotazione è permessa solo attorno ai legami **Cα-N** e **Cα-C**.

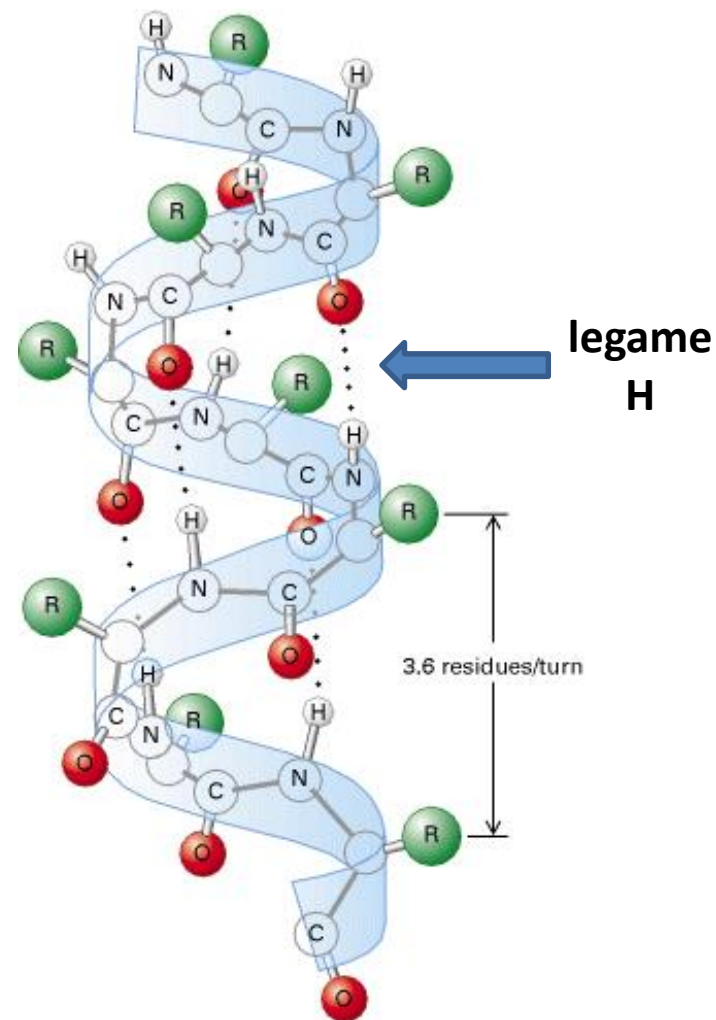
Struttura secondaria

Determinata da **legame a idrogeno** fra l'ossigeno del legame peptidico e l'idrogeno del gruppo ammidico di un altro legame peptidico.

A questo livello di organizzazione fanno parte **α -elica** e **β -foglietto**.

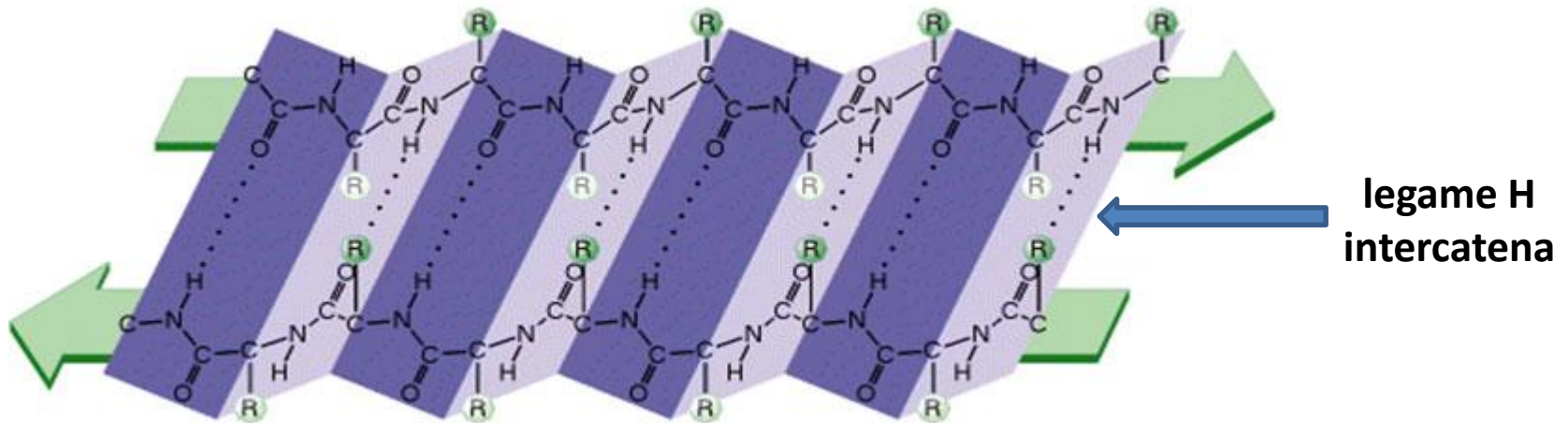
α -elica

- Catena polipeptidica avvolta a spirale.
- α -elica stabilizzata da *legami idrogeno intracatena*
- Catene laterali degli amminoacidi (-R) si protendono verso l'esterno.
- Ogni giro di elica possiede 3,6 residui.
- AA con catene laterali voluminose o cariche possono interferire con la formazione dell'elica



β -foglietto (o foglietto β)

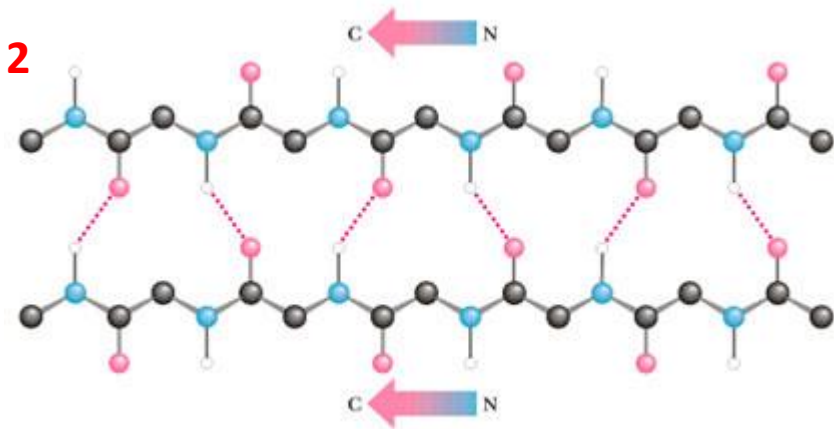
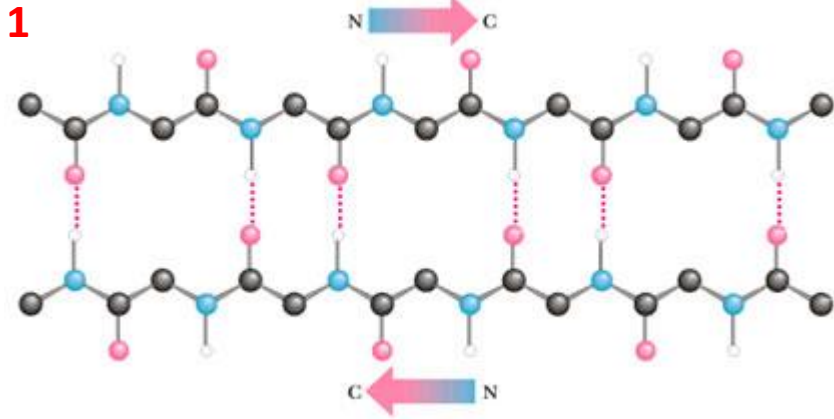
- Struttura ripiegata, formata da 2 o più catene polipeptidiche (*filamenti*) quasi completamente distese.
- I *legami a idrogeno* sono **intercatena** e perpendicolari allo scheletro del peptide.
- Legami tra l'ossigeno di un gruppo carbonilico di un legame peptidico e l'idrogeno del gruppo ammidico di un legame peptidico appartenente ad un filamento diverso.



Fonte: Internet

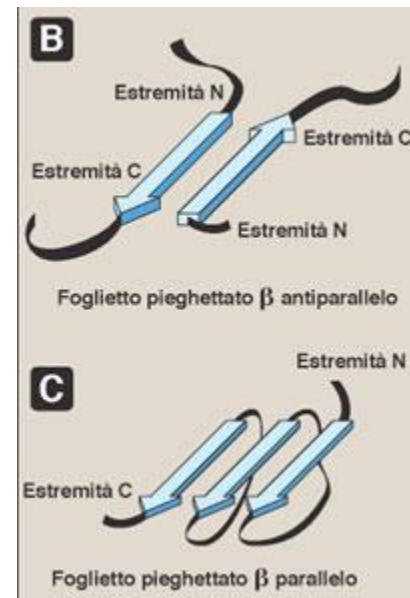
Due tipi di foglietti:

1. **antiparallelo**, catene polipeptidiche adiacenti hanno direzionalità opposta
2. **parallelo**, le catene hanno la stessa direzionalità



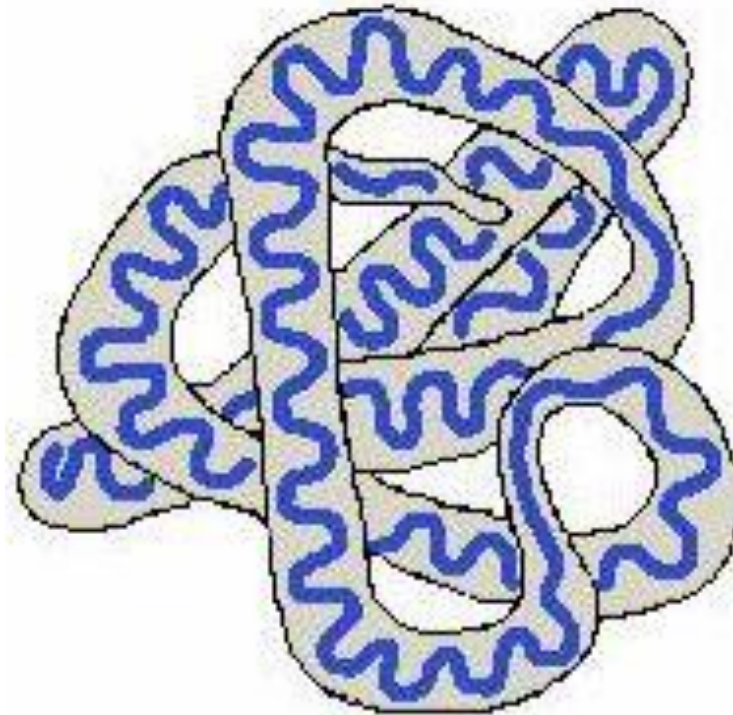
Fonte: Internet

I foglietti antiparalleli sono più stabili dei foglietti paralleli



Struttura terziaria

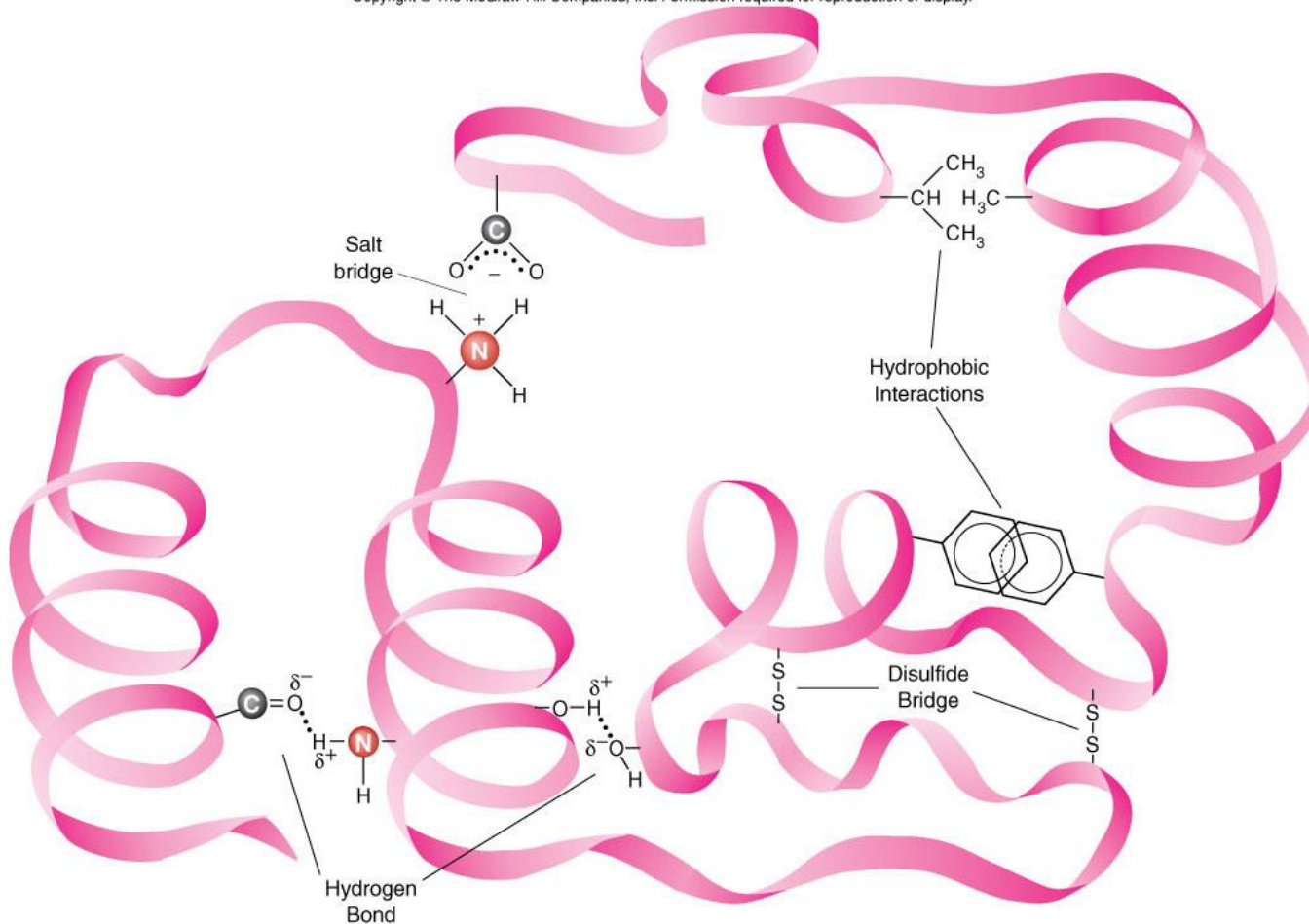
- Struttura terziaria → **conformazione tridimensionale, avvolta, di una proteina**: la struttura primaria di una catena polipeptidica determina la sua struttura terziaria.
- Quando una proteina si avvolge su se stessa, gli AA che si trovano in regioni lontane della sequenza polipeptidica possono ugualmente interagire tra loro.



Stabilizzata da:

- legami non covalenti come legami idrogeno, **interazioni idrofobiche** tra amminoacidi non polari, legami ionici, legami di van der Waals.
- legami covalenti, sotto forma di **ponti disolfuro** fra due cisteine.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



Struttura quaternaria

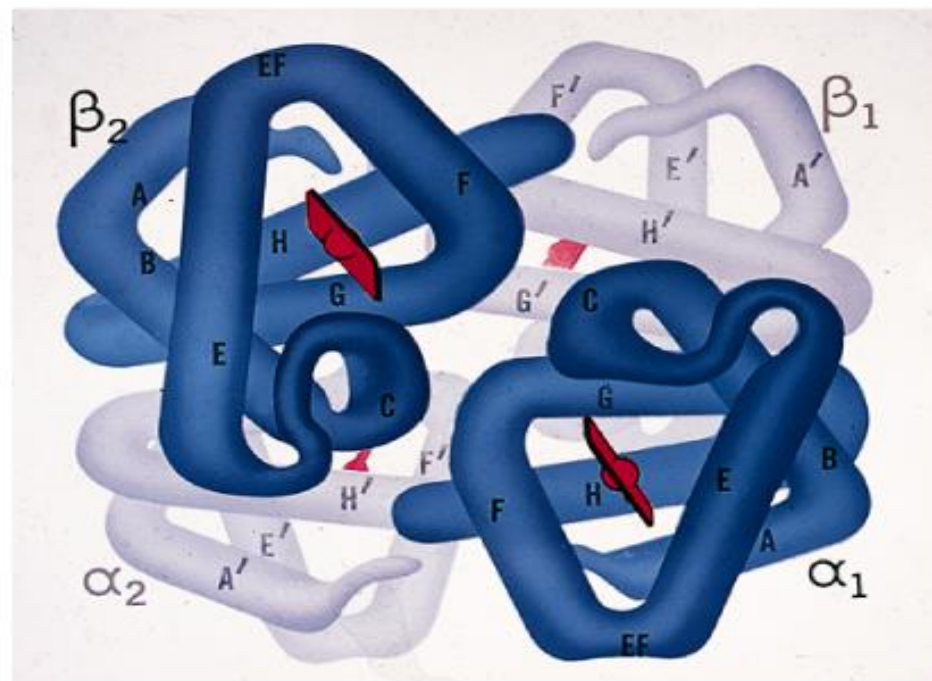
Disposizione spaziale dell'insieme delle catene polipeptidiche che costituiscono una proteina.

- Molte proteine sono costituite da una sola catena polipeptidica (**proteine monomeriche**).
- Alcune proteine sono costituite da 2 o più catene polipeptidiche (**subunità**) strutturalmente identiche o diverse (**proteine multimeriche**).
- ***Le subunità sono tenute insieme da interazioni non covalenti.***

Molte proteine inglobano un gruppo non proteico utilizzato per compiere una funzione specifica → **gruppo prostetico**.

Es. eme nell'emoglobina

La presenza di più subunità pone le basi strutturali per la **regolazione dell'attività biologica della proteina (allosterismo)**.



(b)

Proteine fibrose e globulari

Le proteine possono essere classificate in due gruppi principali: **fibrose** e **globulari**.

Proteine fibrose

- Hanno catene polipeptidiche disposte in lunghi fasci o in foglietti.
- In genere presentano un unico tipo di struttura secondaria (o α -eliche o β -foglietti).
- Sono insolubili in H_2O per la presenza di elevate concentrazioni di AA idrofobici.
- Sono adatte a ruoli strutturali (**es.** α -cheratina, collagene, seta).



Filamento
(quattro protofilamenti
avvolti in senso destrorso)

(a)

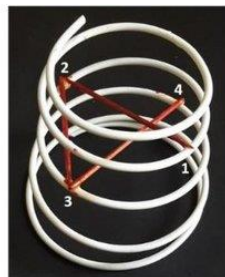
Fonte: Internet

α -cheratina

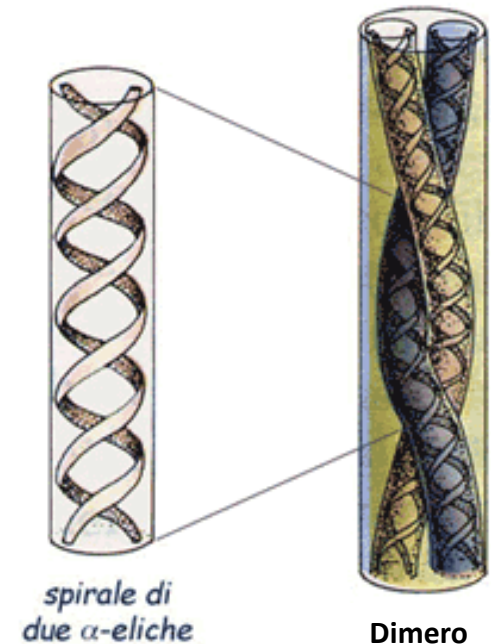
- Resistente dal punto di vista meccanico e non reattiva chimicamente.
- Componente principale dello strato epidermico dei vertebrati e degli annessi cutanei (capelli, peli, unghie, piume, corna, etc).
- Costituita da una coppia di α -eliche (destrorse) strettamente superavvolte (andamento sinistrorso o **avvolgimento avvolto**).
- Le superfici dove le due eliche si toccano nella struttura avvolta sono rivestite da aa idrofobici (Ala, Val, Leu, Met, Phe).
- Due di queste unità si avvolgono a formare un **dimero**.



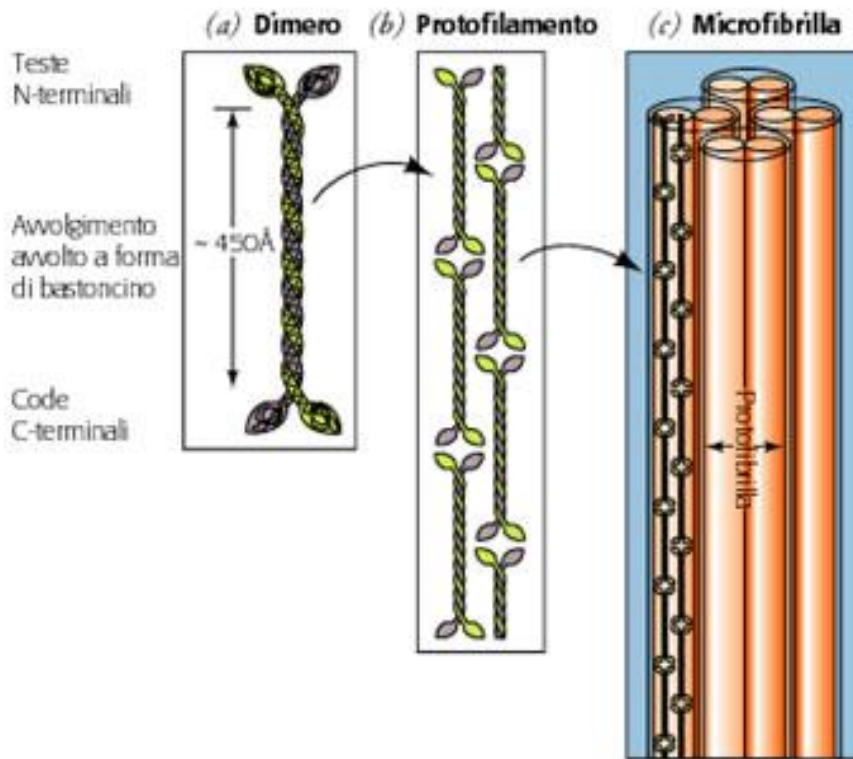
Avvolgimento
destrorso (orario)



Avvolgimento sinistrorso
(antiorario)



Fonte: internet



Fonte: Internet

La α -cheratina possiede molti residui di Cys $\rightarrow$ formazione di numerosi ponti intercatena che stabilizzano la struttura.

- Cheratine dure (peli, corna, unghie): molti ponti disolfuro e perciò più resistenti.
- Cheratine morbide (pelle): meno ponti disolfuro e perciò più flessibili.

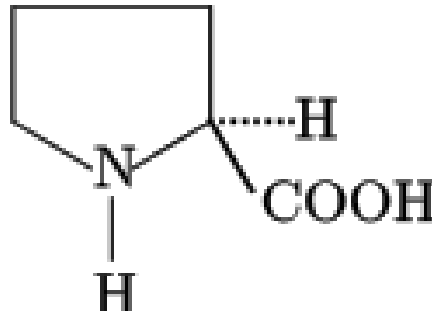
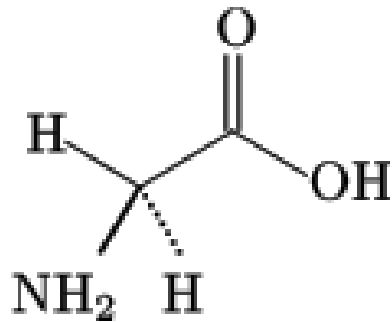
Il collagene

- Presente in tutti gli animali, è resistente alla tensione (fibre insolubili).
- Fa parte di tessuti connettivi quali osso, denti, cartilagine, tendini, matrice extracellulare.
- 1 molecola → formata da 3 catene polipeptidiche (**tropocollagene**) superavvolte (andamento destrorso), ciascuna delle quali ha una struttura ad **elica** sinistrorsa (*elica del collagene*) **DIVERSA** dall' α -elica.
- 3 aa per giro.
- La torsione opposta delle eliche (simile a quella di una fune ritorta) conferisce al collagene notevoli proprietà di rigidità, un elevato carico di rottura e la possibilità di mantenere costante la sezione sotto tensione.

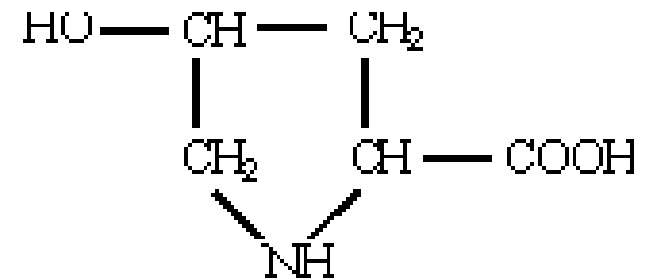


Fonte: Internet

- Composizione amminoacidica peculiare: 1/3 Gly, 15-30% Pro e 4-Hyp. Sono presenti anche 3-Hyp e 5-idrossilisina (Hyl) (in piccole quantità).
- Sequenza costituita da triplette ripetute Gly-X-Y
 - X → spesso Pro;
 - Y → spesso Hyp o Hyl.



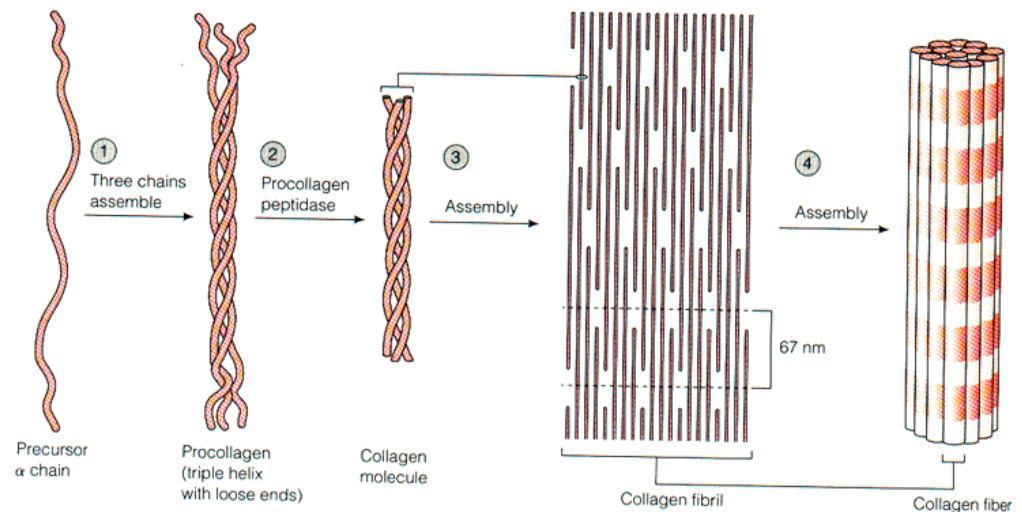
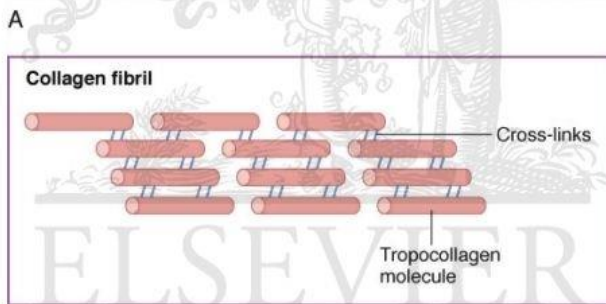
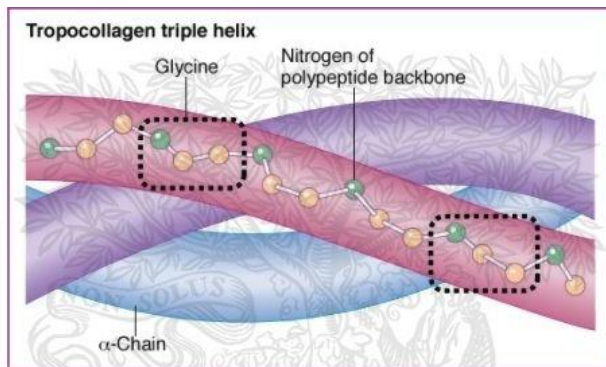
Fonte: Internet



- Ogni terzo residuo della catena passa per il centro della tripla elica: solo la glicina è piccola abbastanza per entrarci → la glicina rende possibile il superavvolgimento compatto dell'elica.
- I residui di Pro e Hyp conferiscono rigidità alla struttura.

Organizzazione strutturale

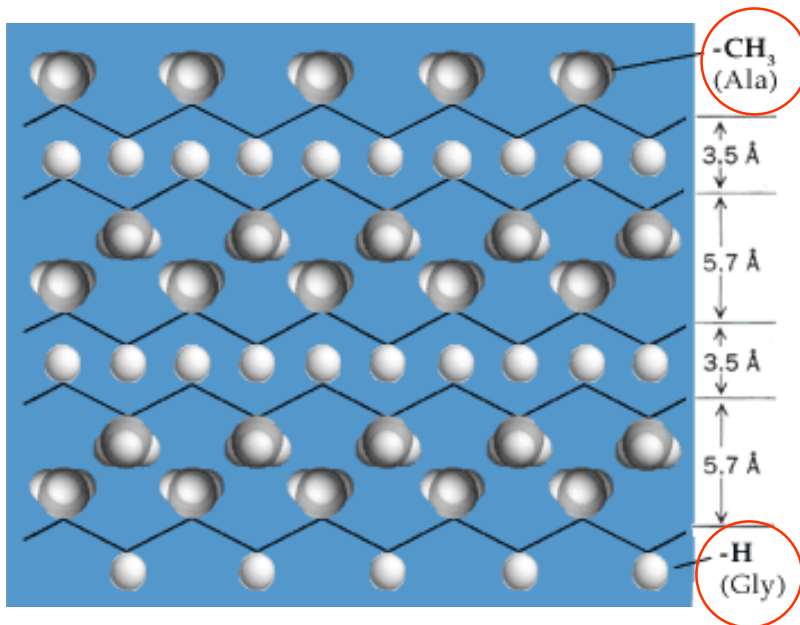
- Le unità del **tropocollagene** si organizzano in **fibrille**, disponendosi in maniera *sfalsata*, parallelamente, lungo l'asse della fibra (stabilizzata da *interazioni idrofobiche*).
- La fibra è resa più resistente e rigida dalla formazione di **legami crociati** covalenti fra residui di **lisina** o **istidina** tra le singole catene polipeptidiche.
- Formazione non casuale → prevalentemente in posizione N- e C- terminale.



Fonte: Internet

Fibroina

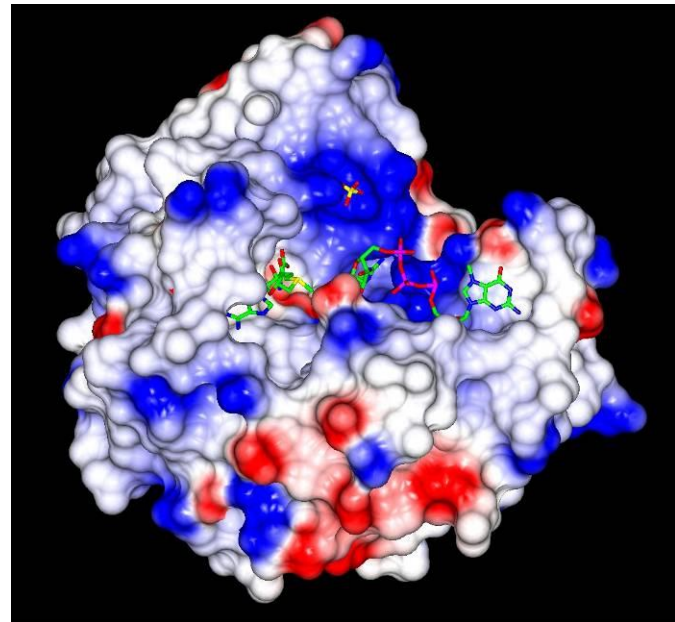
- La fibroina è la proteina della seta.
- A differenza di collagene e cheratina, la fibroina ha una **struttura beta**, organizzata in estesi foglietti, pieghettati a ventaglio.
- La fibroina è ricchissima di alanina e glicina, che si alternano nella sequenza primaria.
- Foglietti β disposti in piani sovrapposti, ravvicinati e compatti, tenuti insieme da deboli interazioni apolari fra i residui laterali di alanina e glicina.



La sua particolare organizzazione rende la seta **morbida e flessibile**.

Proteine globulari

- Le catene polipeptidiche sono ripiegate ed assumono forma compatta, sferica o globulare.
- Contengono più tipi di struttura secondaria.
- Le proteine globulari comprendono: enzimi, proteine di trasporto (p.es. albumina, emoglobina), proteine regolatrici, immunoglobuline, etc.
- Contengono amminoacidi con catene polari e cariche.
- Le interazioni sono dovute a ponti disolfuro, alla polarità o meno dei gruppi R, e alla capacità di formare legami ad idrogeno.

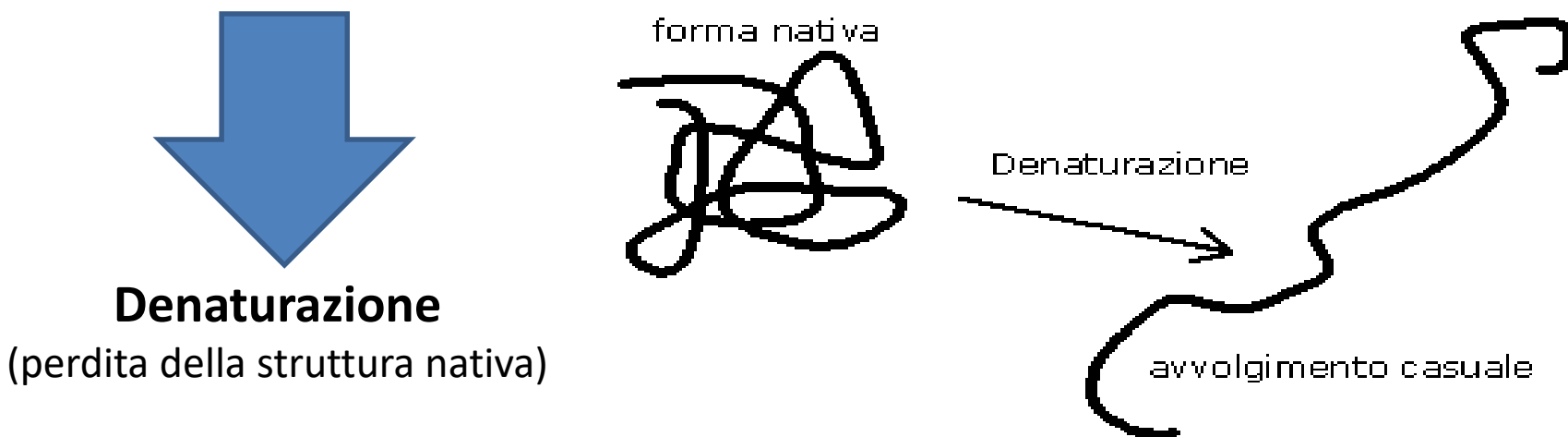


Fonte: Internet

Denaturazione e Rinaturazione

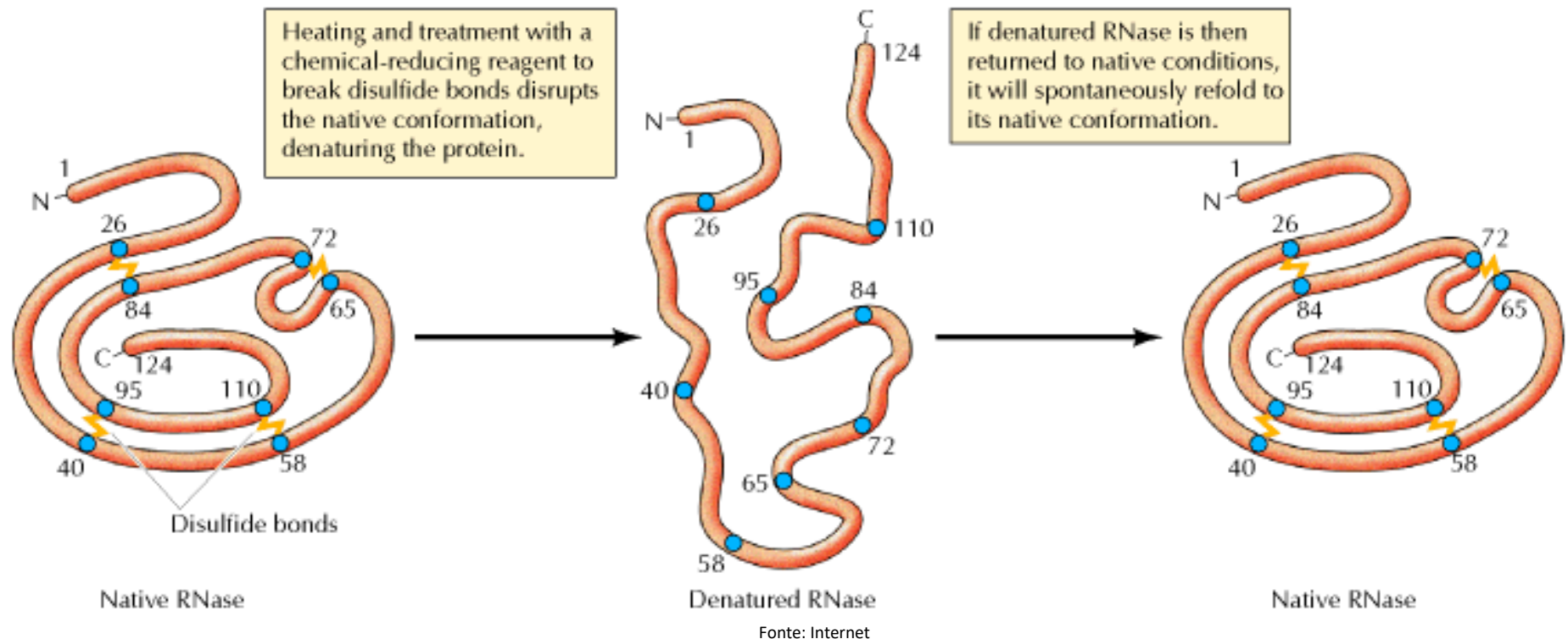
Diversi fattori possono alterare le forze deboli che mantengono la conformazione nativa (ripiegamento corretto) delle proteine:

- Alte temperature → rottura di legami idrogeno e forze di van der Waal.
- Variazioni di pH → cambiamento dello stato di ionizzazione delle catene laterali e disturbo legami idrogeno.
- Detergenti → si associano a residui apolari interferendo con le interazioni idrofobiche responsabili della struttura terziaria.
- Agenti caotropici (ione guanidinio e urea) → aumentano la solubilità delle sostanze non polari in acqua.



La denaturazione causa la perdita dell'attività biologica della proteina.

- La denaturazione a volte è un processo reversibile: allontanando l'agente denaturante, la proteina riprende spontaneamente la sua conformazione tridimensionale (che è dettata dalla struttura primaria) → es. RNasi A



La sequenza aminoacidica contiene tutta l'informazione necessaria a specificare la forma tridimensionale di una proteina