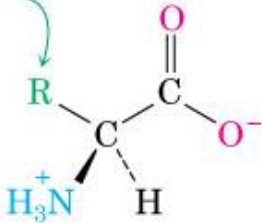


Amminoacidi, peptidi, proteine

# $\alpha$ -amminoacidi che costituiscono le proteine

Catena laterale



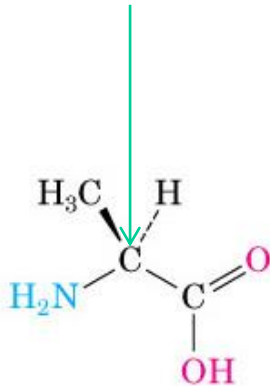
$\alpha$ -Aminoacido primario

Al carbonio  $\alpha$  sono legati:

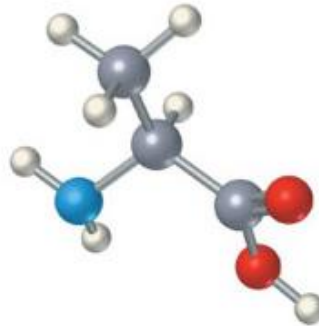
- Carbossile
- Ammine
- Catena laterale

# $\alpha$ -amminoacidi che costituiscono le proteine

Carbonio  $\alpha$





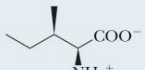
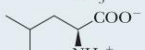
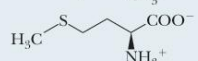
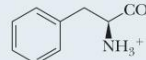
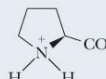
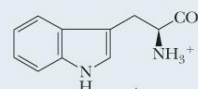
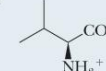
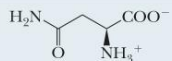
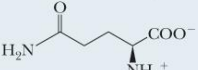
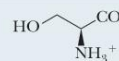
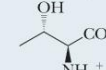
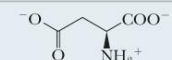
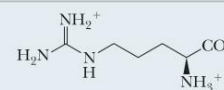
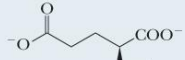
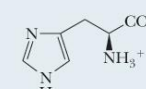
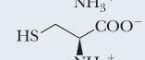
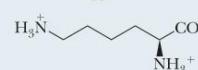
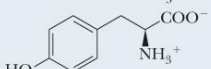
**Alanina (un amminoacido)**



**Ala (A)**

Ogni amminoacido viene codificato da una sigla a 3 lettere e da una a 1 lettera

Tabella 27.1 | 20 amminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

Catene laterali non polari	
	<b>Alanina</b> (Ala, A)
	<b>Glicina</b> (Gly, G)
	<b>Isoleucina</b> (Ile, I)
	<b>Leucina</b> (Leu, L)
	<b>Metionina</b> (Met, M)
	<b>Fenilalanina</b> (Phe, F)
	<b>Prolina</b> (Pro, P)
	<b>Triptofano</b> (Trp, W)
	<b>Valina</b> (Val, V)
Catene laterali polari	
	<b>Asparagina</b> (Asn, N)
	<b>Glutamina</b> (Gln, Q)
	<b>Serina</b> (Ser, S)
	<b>Treonina</b> (Thr, T)
Catene laterali acide	Catene laterali basiche
	
<b>Acido aspartico</b> (Asp, D)	<b>Arginina</b> (Arg, R)
	
<b>Acido glutammico</b> (Glu, E)	<b>Istidina</b> (His, H)
	
<b>Cisteina</b> (Cys, C)	<b>Lisina</b> (Lys, K)
	
<b>Tirosina</b> (Tyr, Y)	

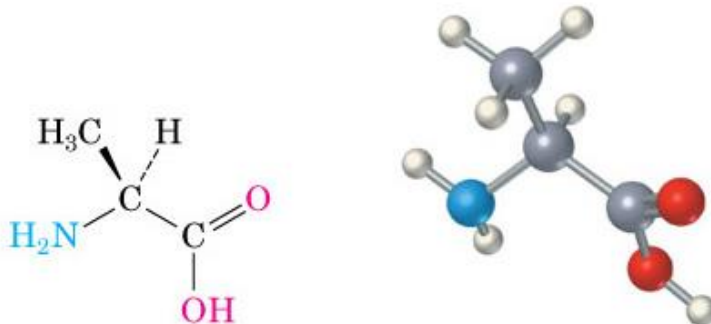
Le catene laterali determinano le diverse proprietà dei 20 amminoacidi che sono più comuni nelle proteine e che sono codificati dal DNA

\* Ciascun gruppo ionizzabile è riportato nella forma presente in maggior concentrazione a pH 7.0.

Amino Acid	Abbreviation		pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>R</sub>	pI
	3- Letters	1- Letter	-COOH	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	R group	
Alanine	Ala	A	2.34	9.69	-	6.00
Arginine	Arg	R	2.17	9.04	12.48	10.76
Asparagine	Asn	N	2.02	8.80	-	5.41
Aspartic Acid	Asp	D	1.88	9.60	3.65	2.77
Cysteine	Cys	C	1.96	10.128	8.18	5.07
Glutamic Acid	Glu	E	2.19	9.67	4.25	3.22
Glutamine	Gln	Q	2.17	9.13	-	5.65
Glycine	Gly	G	2.34	9.60	-	5.97
Histidine	His	H	1.82	9.17	6.00	7.59
Isoleucine	Ile	I	2.36	9.60	-	6.02
Leucine	Leu	L	2.36	9.60	-	5.98
Lysine	Lys	K	2.18	8.95	10.53	9.74
Methionine	Met	M	2.28	9.21	-	5.74
Phenylalanine	Phe	F	1.83	9.13	-	5.48
Proline	Pro	P	1.99	10.60	-	6.30
Serine	Ser	S	2.21	9.15	-	5.58
Threonine	Thr	T	2.09	9.10	-	5.60
Tryptophan	Trp	W	2.83	9.39	-	5.89
Tyrosine	Tyr	Y	2.20	9.11	10.07	5.66
Valine	Val	V	2.32	9.62	-	5.96

Ogni a.a. ha gruppi dotati di reattività acida e basica

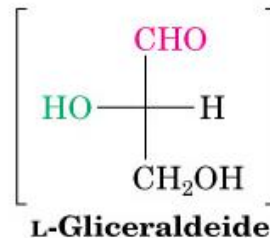
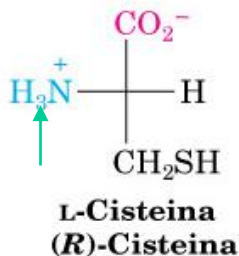
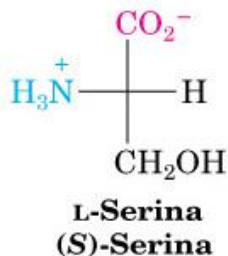
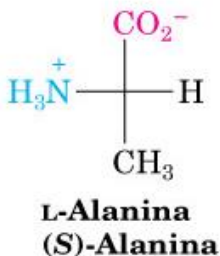
# Gli amminoacidi sono molecole chirali (esclusa Gly)



**Alanina (un amminoacido)**

Proiezione a cunei e linee tratteggiate della (S)- Alanina

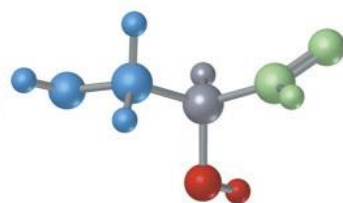
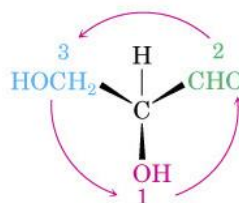
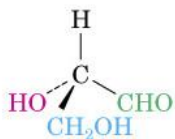
**Proiezione di Fischer degli  
gli amminoacidi naturali:  
vengono classificati come «L» perchè  
hanno la stessa configurazione (S)  
della L-gliceraldeide**



**La Cys è l'unico amminoacido naturale con configurazione (R)**

**FIGURA 9.9** Assegnazione della configurazione alla (-)-gliceraldeide (a) e alla (+)-alanina (b). Entrambe hanno configurazione S, nonostante una sia levogira e l'altra destrogira.

(a)

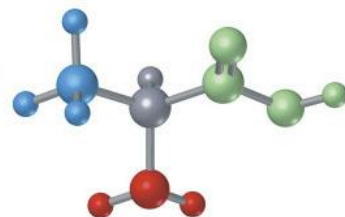
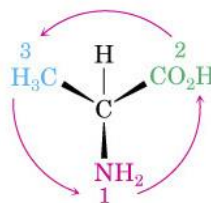
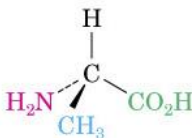


**(S)-Gliceraldeide**

**[(S)-(-)-2,3-Diidrossipropanale]**

$[\alpha]_D = -8.7^\circ$

(b)



**(S)-Alanina**

**[Acido (S)-(+)-2-amminopropanoico]**

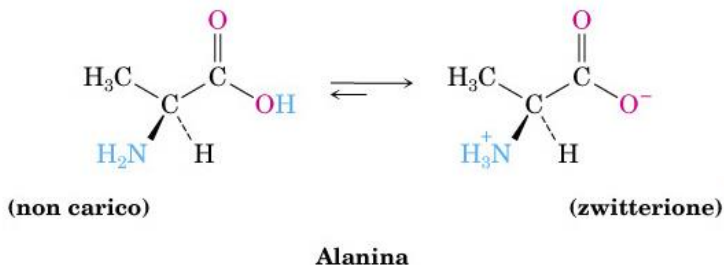
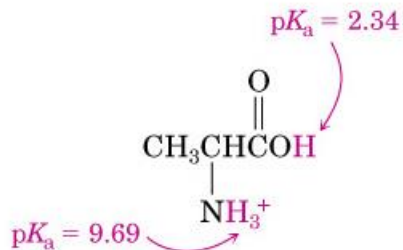
$[\alpha]_D = +8.5^\circ$

Proiezione a cunei e linee tratteggiate

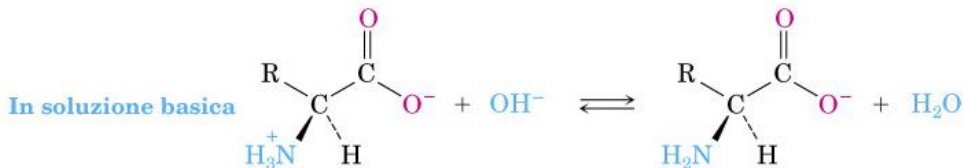
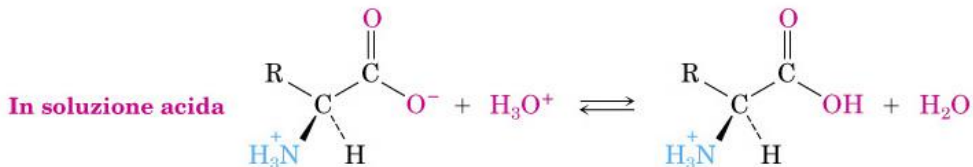


# Gli amminoacidi hanno gruppi acidi e basici che formano sali interni: zwitterioni

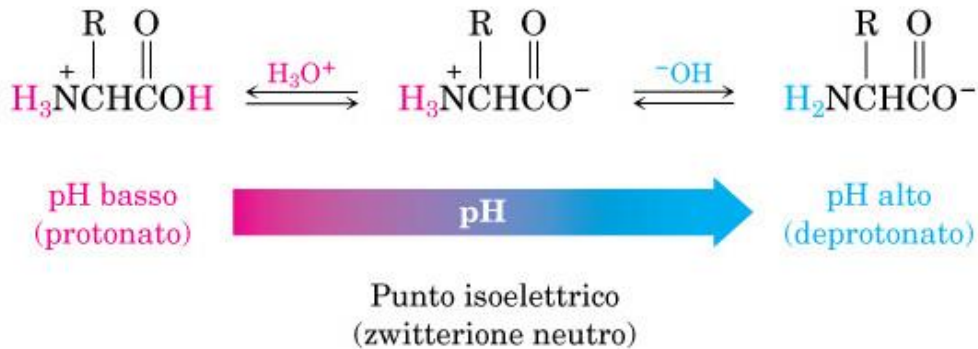
Gruppo carbossilico più acido dell'acido acetico



# Gli amminoacidi hanno proprietà sia acide che basiche

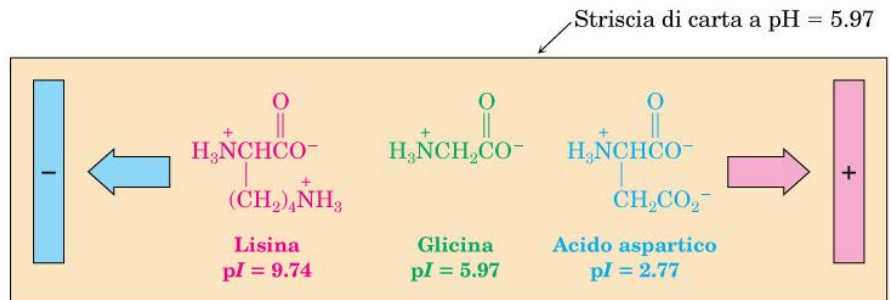


**Il punto isoelettrico corrisponde al valore di pH al quale prevale la forma zwitterionica (globalmente neutra)**



# Al pH corrispondente al suo punto isoelettrico l'amminoacido non migra in un sistema elettroforetico

**FIGURA 26.1** Separazione di una miscela di amminoacidi mediante elettroforesi. A  $\text{pH} = 5.97$  le molecole di glicina sono per lo più neutre e non migrano, le molecole di lisina sono protonate e migrano verso l'elettrodo negativo e le molecole di acido aspartico sono deprotonate e migrano verso l'elettrodo positivo.



# Come si determina sperimentalmente il pKa dei gruppi acidi e il punto isoelettrico: curva di titolazione acido-base

**FIGURA 26.2** Curva di titolazione per l'alanina, ottenuta usando l'equazione di Henderson-Hasselbalch. Ognuno dei due tratti è tracciato separatamente. A  $\text{pH} < 1$ , l'alanina è completamente protonata; a  $\text{pH} = 2.34$ , l'alanina è una miscela 50:50 di forma protonata e neutra; a  $\text{pH} = 6.01$ , l'alanina è completamente neutra; a  $\text{pH} = 9.69$ , l'alanina è una miscela 50:50 di forme neutra e deprotonata; a  $\text{pH} > 11.5$ , l'alanina è completamente deprotonata.

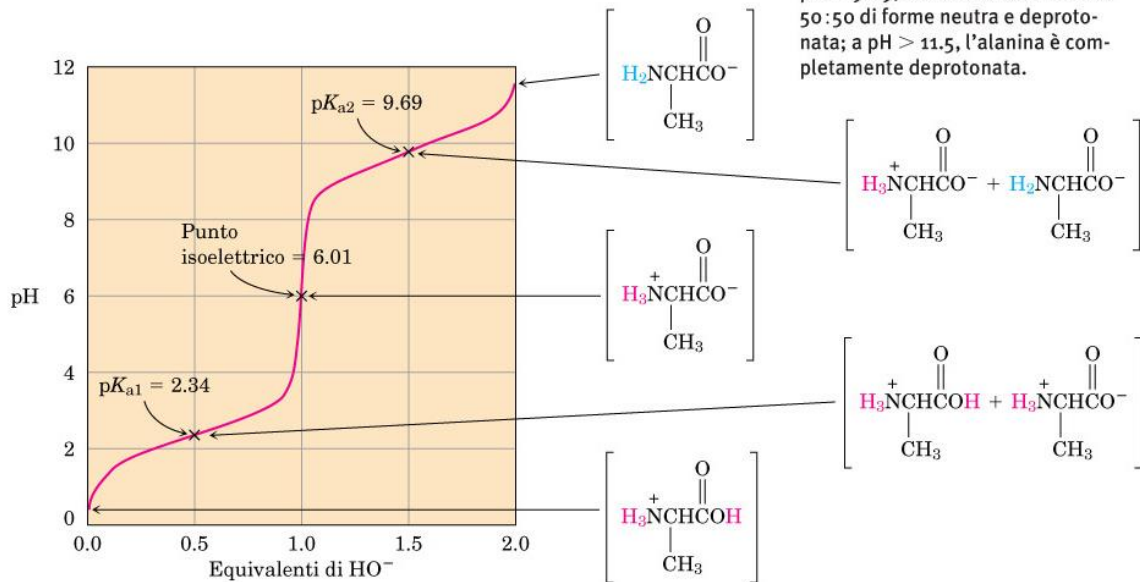


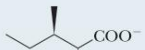
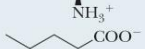
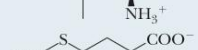
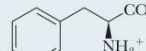
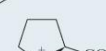
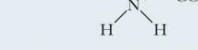

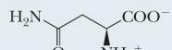
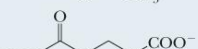
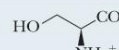
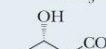
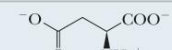
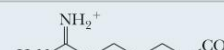

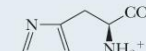

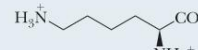
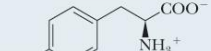


Tabella 27.1 | 20 amminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

Catene laterali non polari			
	<b>Alanina</b> (Ala, A)		
	<b>Glicina</b> (Gly, G)		
	<b>Isoleucina</b> (Ile, I)		
	<b>Leucina</b> (Leu, L)		
	<b>Metionina</b> (Met, M)		
	<b>Fenilalanina</b> (Phe, F)		
	<b>Prolina</b> (Pro, P)		
	<b>Triptofano</b> (Trp, W)		
	<b>Valina</b> (Val, V)		
Catene laterali polari			
	<b>Asparagina</b> (Asn, N)		
	<b>Glutammina</b> (Gln, Q)		
	<b>Serina</b> (Ser, S)		
	<b>Treonina</b> (Thr, T)		
Catene laterali acide		Catene laterali basiche	
	<b>Acido aspartico</b> (Asp, D)		<b>Arginina</b> (Arg, R)
	<b>Acido glutammico</b> (Glu, E)		<b>Istidina</b> (His, H)
	<b>Cisteina</b> (Cys, C)		<b>Lisina</b> (Lys, K)
	<b>Tirosina</b> (Tyr, Y)		

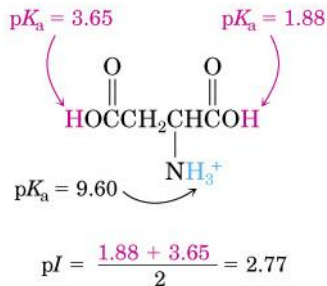
Alcuni amminoacidi hanno catene laterali dotate di reattività acida o basica

\* Ciascun gruppo ionizzabile è riportato nella forma presente in maggior concentrazione a pH 7.0.

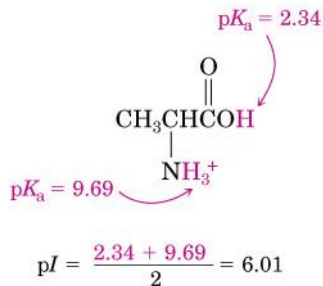
Amino Acid	Abbreviation		pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>R</sub>	pI
	3- Letters	1- Letter	-COOH	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	R group	
<b>Alanine</b>	Ala	A	2.34	9.69	-	6.00
<b>Arginine</b>	Arg	R	2.17	9.04	12.48	10.76
<b>Asparagine</b>	Asn	N	2.02	8.80	-	5.41
<b>Aspartic Acid</b>	Asp	D	1.88	9.60	3.65	2.77
<b>Cysteine</b>	Cys	C	1.96	10.128	8.18	5.07
<b>Glutamic Acid</b>	Glu	E	2.19	9.67	4.25	3.22
<b>Glutamine</b>	Gln	Q	2.17	9.13	-	5.65
<b>Glycine</b>	Gly	G	2.34	9.60	-	5.97
<b>Histidine</b>	His	H	1.82	9.17	6.00	7.59
<b>Isoleucine</b>	Ile	I	2.36	9.60	-	6.02
<b>Leucine</b>	Leu	L	2.36	9.60	-	5.98
<b>Lysine</b>	Lys	K	2.18	8.95	10.53	9.74
<b>Methionine</b>	Met	M	2.28	9.21	-	5.74
<b>Phenylalanine</b>	Phe	F	1.83	9.13	-	5.48
<b>Proline</b>	Pro	P	1.99	10.60	-	6.30
<b>Serine</b>	Ser	S	2.21	9.15	-	5.58
<b>Threonine</b>	Thr	T	2.09	9.10	-	5.60
<b>Tryptophan</b>	Trp	W	2.83	9.39	-	5.89
<b>Tyrosine</b>	Tyr	Y	2.20	9.11	10.07	5.66
<b>Valine</b>	Val	V	2.32	9.62	-	5.96

From Lehninger Principle of Biochemistry

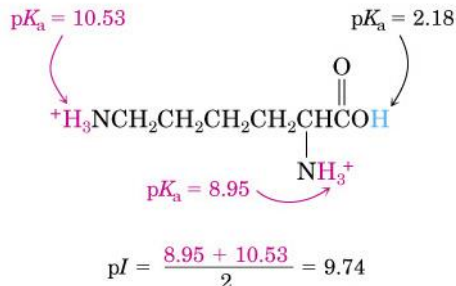
# Alcuni amminoacidi presentano gruppi funzionali acidi o basici sulla catena laterale



**Amminoacido acido**  
Acido aspartico



**Amminoacido neutro**  
Alanina



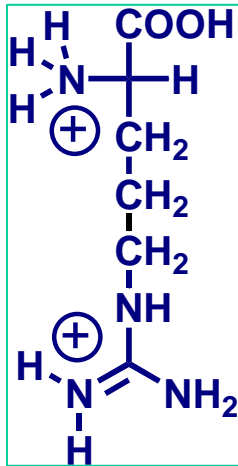
**Amminoacido basico**  
Lisina

Gli a.a. acidi hanno un  $pI < 5$

Gli a.a. basici hanno un  $pI > 7$

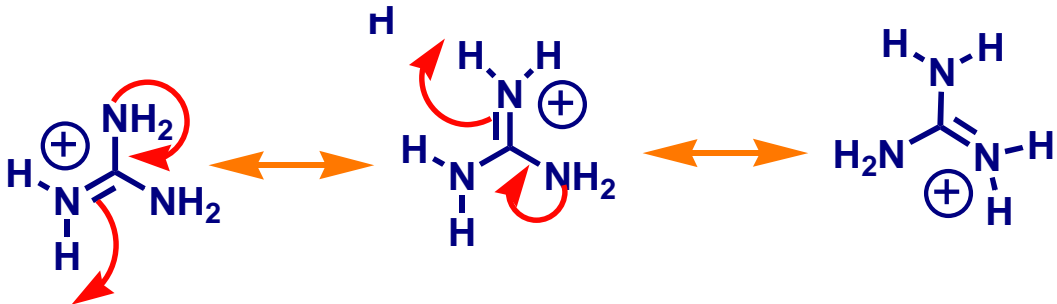
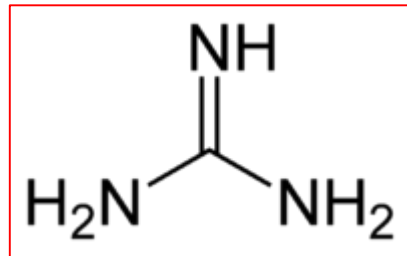


## Altri amminoacidi con catene laterali basiche



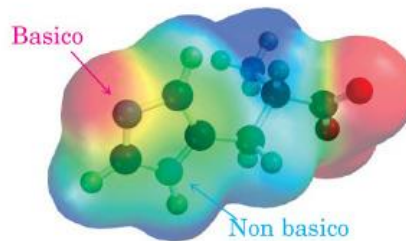
### Arginina

pKa=12.5 (acido coniugato del gruppo guanidinico)



# Amminoacidi con gruppi funzionali basici sulla catena laterale

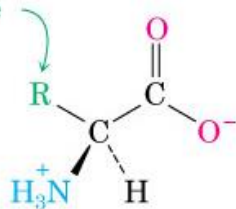
L'acido coniugato della  
catena laterale ha  $pK_a=6$



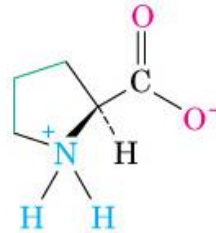
**Istidina**

La prolina è l'unico amminoacido dotato di gruppo alfa-amminico secondario

Catena laterale

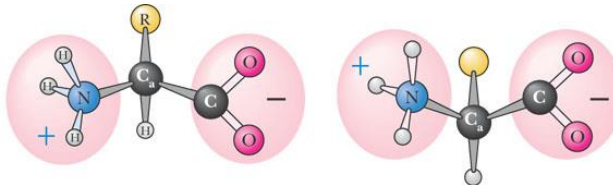


**$\alpha$ -Amminoacido primario**

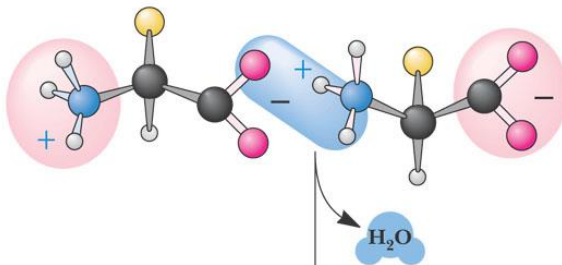


**Prolina**  
**( $\alpha$ -amminoacido secondario)**

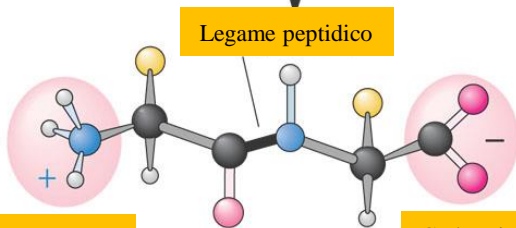
# Il legame peptidico



Due amminoacidi



Eliminazione di acqua



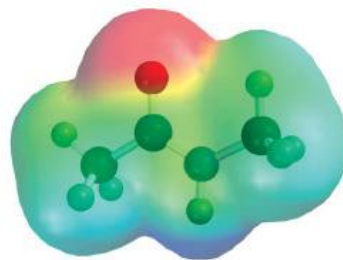
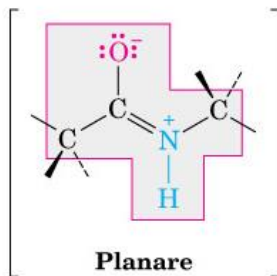
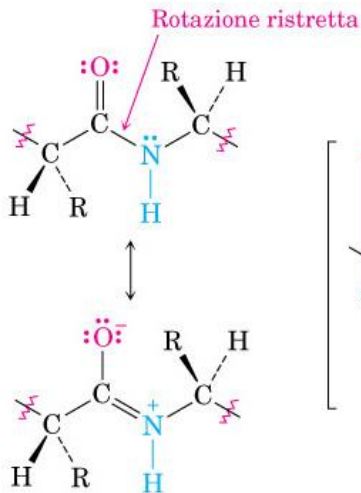
Legame peptidico

Ammino terminale

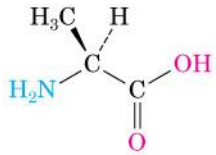
Carbossi-terminale

Formazione del legame peptidico/ammidico

# Risonanza del legame peptidico (ammidico)

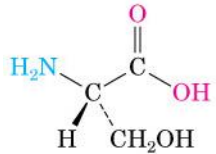


# Un di-peptide (Ala-Ser)

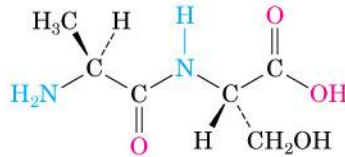


Alanina (Ala)

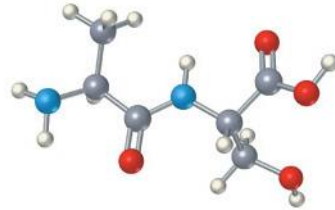
+



Serina (Ser)

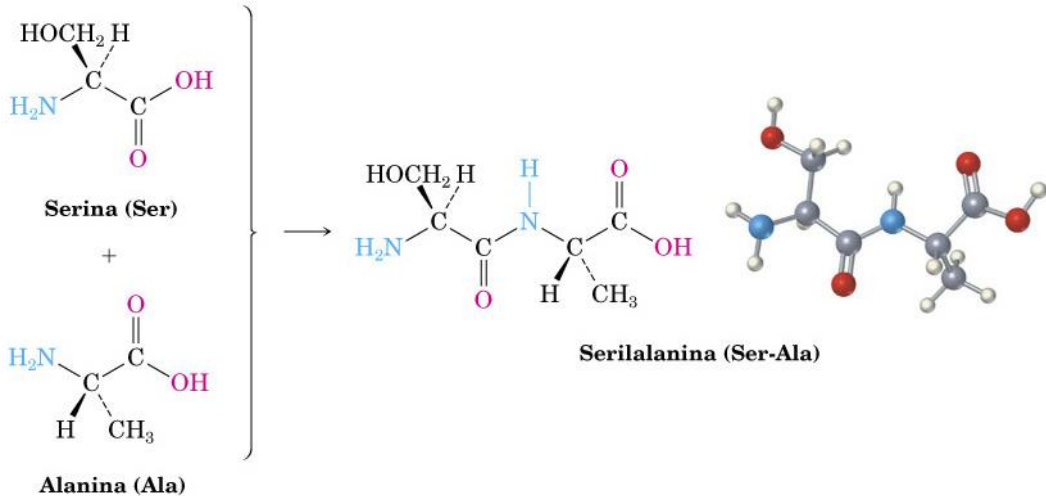


Alanilserina (Ala-Ser)

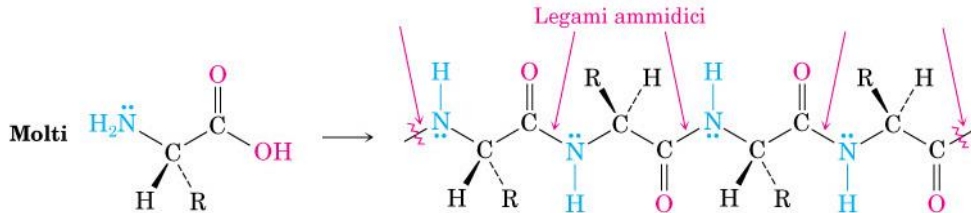


L'amminoacido terminale che ha il gruppo amminico libero è chiamato **N-terminale**, mentre quello con il gruppo carbossilico libero è detto **C-terminale**. I peptidi sono nominati partendo dall'**N-terminale** è aggiungendo il suffisso **il** alla sigla dell' amminoacido corrispondente, tranne al C- terminale.

# Un di-peptide (Ser-Ala)



# Una catena peptidica



**Peptide è un polimero di aminoacidi legati da legami di tipo Ammidico.**

**Una proteina ha un peso molecolare compreso tra 6000 e 40000000.**



# Peptidi e proteine

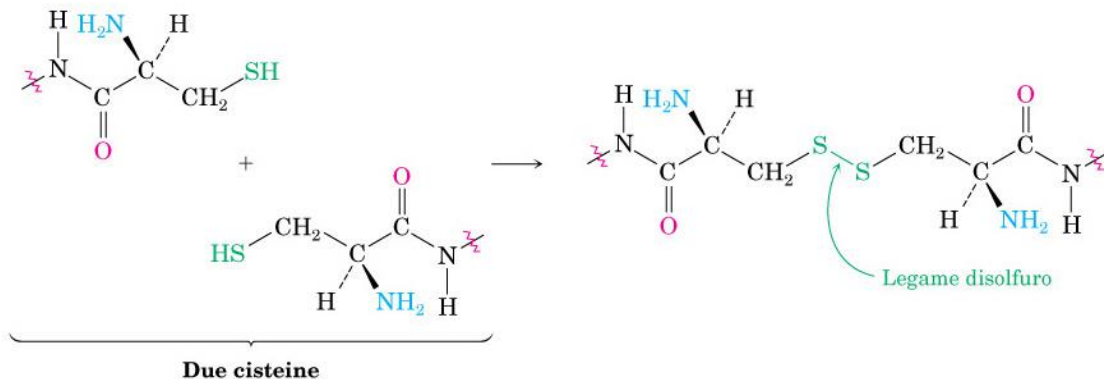
## FUNZIONI:

- catalitiche → enzimi;
- trasporto di metaboliti ioni etc;
- ormonali → glucagone, insulina .....
- Recettoriali;
- Difensive → anticorpi;
- Contrattile;
- Strutturale → citoscheletro etc

## Peptidi di interesse farmaceutico

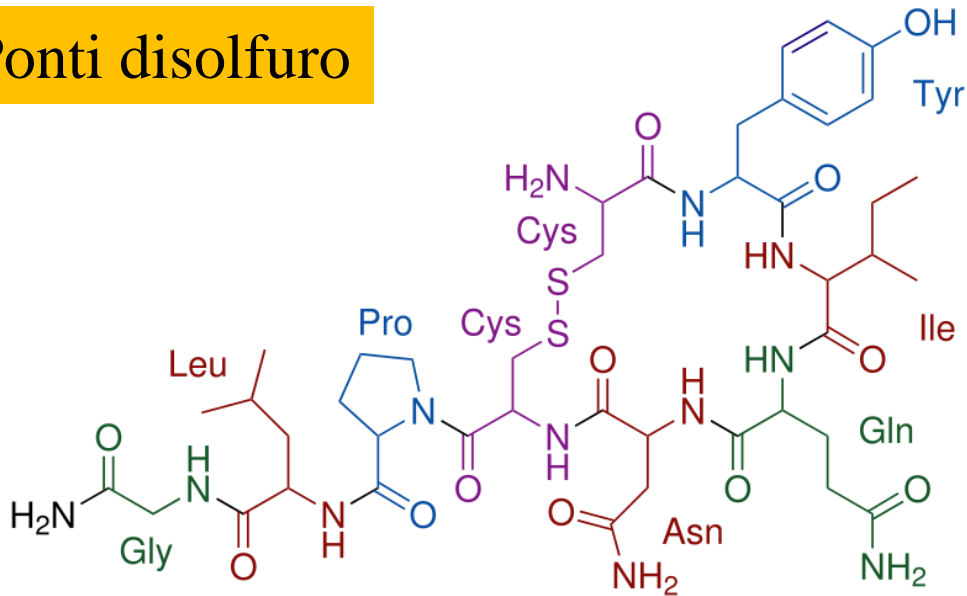
Polipeptide	Numero a.a.	P.M (g/mole)	Stato di produzione
Fuzeon	36	4492	approvato
Exendine	39	3369	III
Buserelin	9	1239,42	In commercio
Deslorelin	9	1282,45	In commercio
Goserelin	10	1269,41	In commercio
Leuprolide	9	1209,4	In commercio
Triptorelin	10	1734,96	In commercio
Ormone paratiroidale	34	9424,62	III
Pramlinitide	37		approvato
Somatostatina	14	1637,88	approvato
Lanretide	8	1096,33	approvato
Thymosine alpha-1	28	3108	approvato
Thymalfasin	28	3108	approvato
Salmon calcitonin	32	3431,81	In commercio
Terlipressin	12	1069,22	approvato
Desmopressin	9	1069,22	approvato
Zincotnotide	25		III

Oltre ai legami covalenti ammidici ci possono essere legami di tipo S-S tra due amminoacidi cisteina. Questi ponti si chiamano disolfuro. Sono questi ponti che vengono manipolati nel processo della permanente (capelli!).

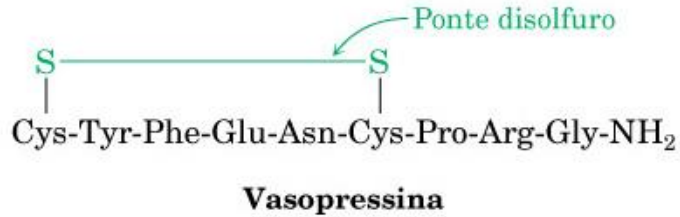


## Ponti disolfuro

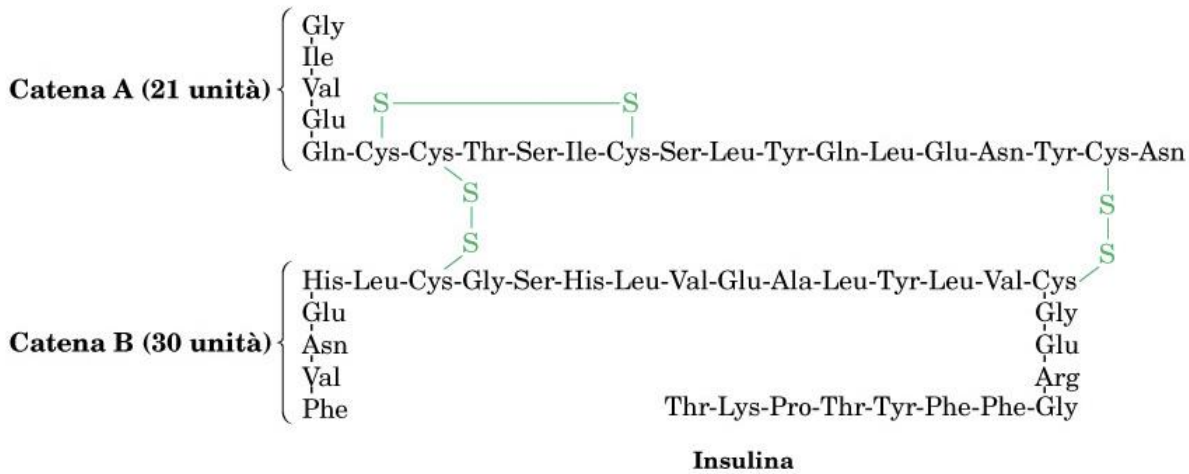
# Ponti disolfuro



**Struttura dell' ossitocina.**



Ponti disolfuro



Ponti disolfuro

## **Idrolisi del legame peptidico:**

**Come tutti i legami ammidici anche il legame peptidico è scarsamente reattivo e viene idrolizzato solo in condizioni drastiche**

**idrolisi acida condotta**

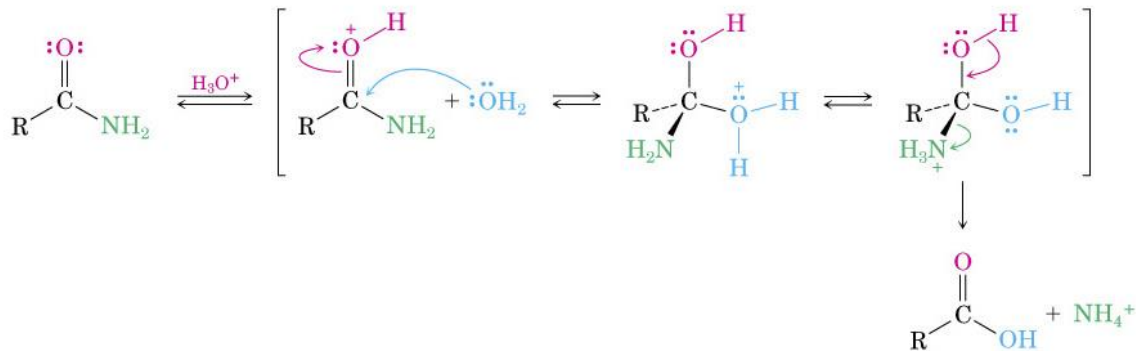
**in soluzione acquosa**

**HCl 6M**

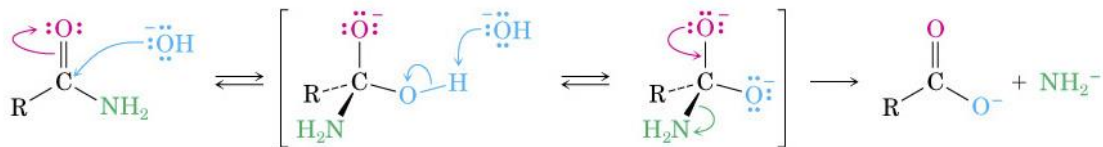
**riscaldando**

# Idrolisi di ammidi/peptidi

## Idrolisi acida



## Idrolisi basica





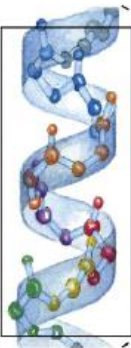
# Struttura di una proteina

Primary structure



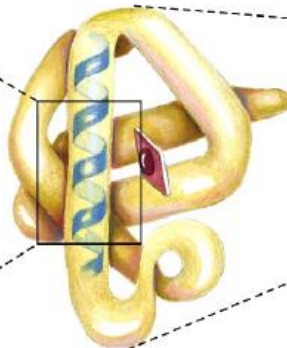
Amino acid residues

Secondary structure



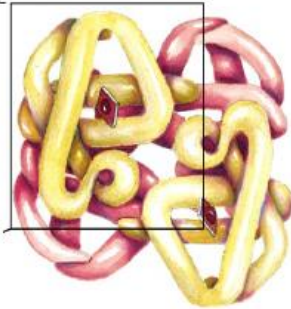
$\alpha$  Helix

Tertiary structure



Polypeptide chain

Quaternary structure

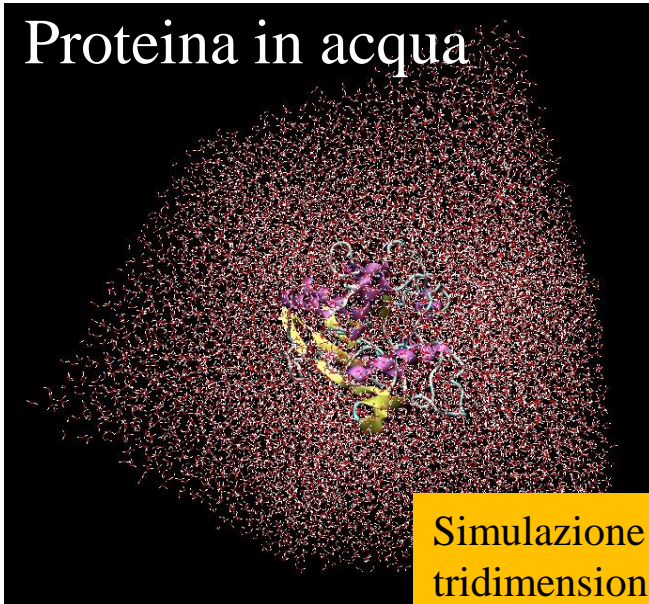


Assembled subunits

**Proteine native**= proteine nella loro conformazione funzionale termodinamicamente più stabile

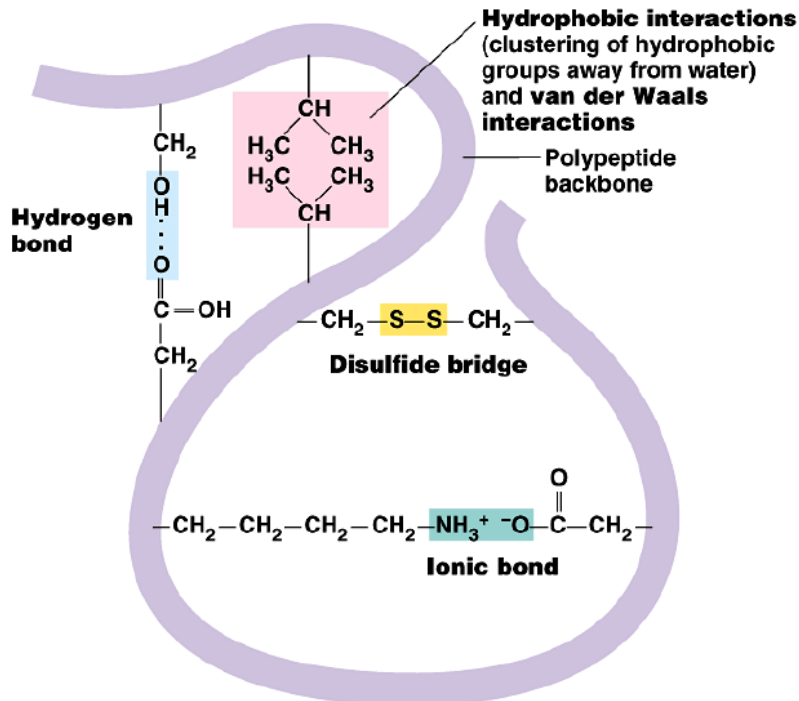
La conformazione delle proteine dipende dall'ambiente esterno: la catena polipeptidica tende ad assumere la conformazione più stabile in funzione delle condizioni ambientali

## Proteina in acqua



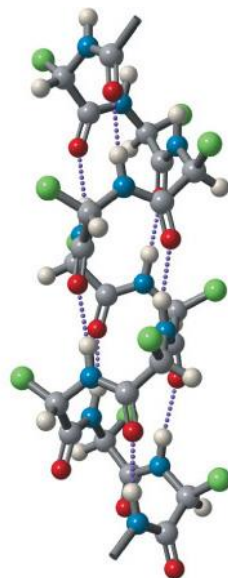
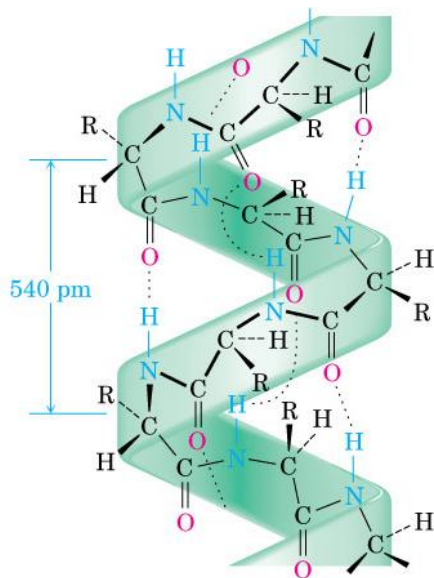
Simulazione al computer della struttura tridimensionale di un cristallo di una proteina: alcune molecole di acqua sono necessarie per il mantenimento della conformazione nativa

# La conformazione delle proteine viene determinata dall'instaurarsi di diversi tipi di interazioni elettrostatiche o legami ionici e covalenti



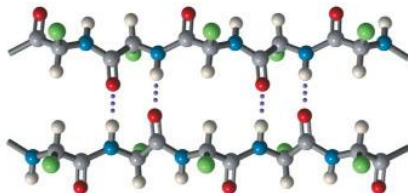
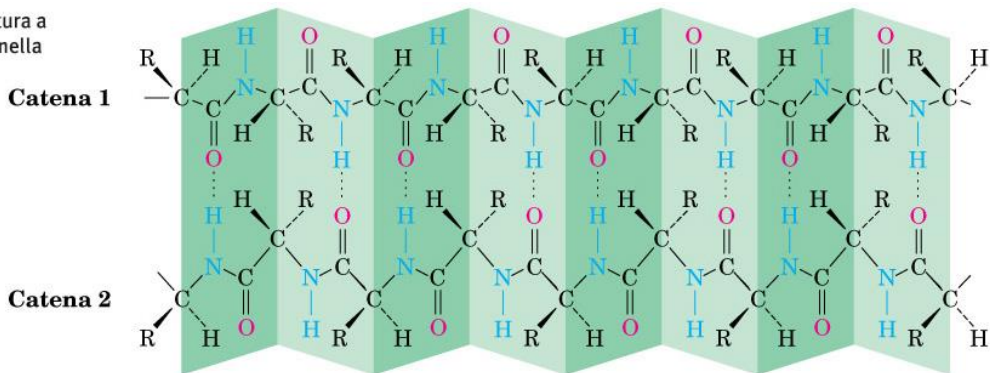
# Struttura secondaria: $\alpha$ -elica

**FIGURA 26.6** La struttura secondaria ad elica presente nell' $\alpha$ -cheratina.

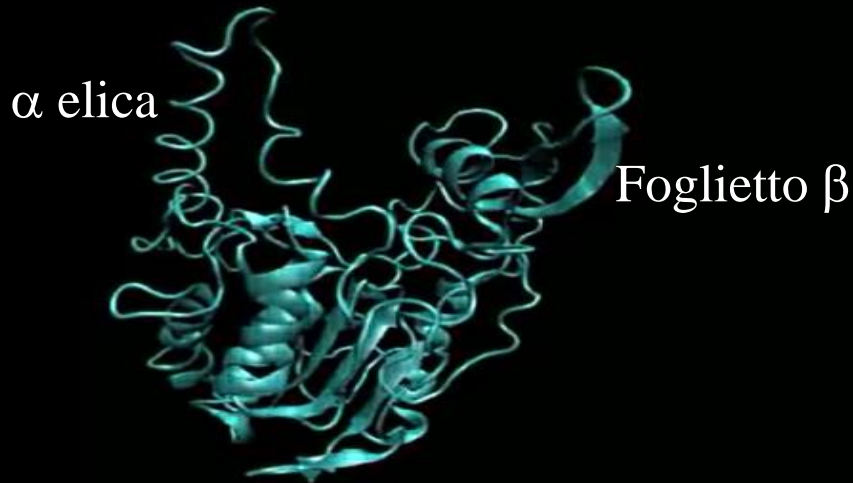


# Struttura secondaria: foglietto- $\beta$

**FIGURA 26.7** La struttura a foglietto  $\beta$  pieghettato nella fibroina della seta.

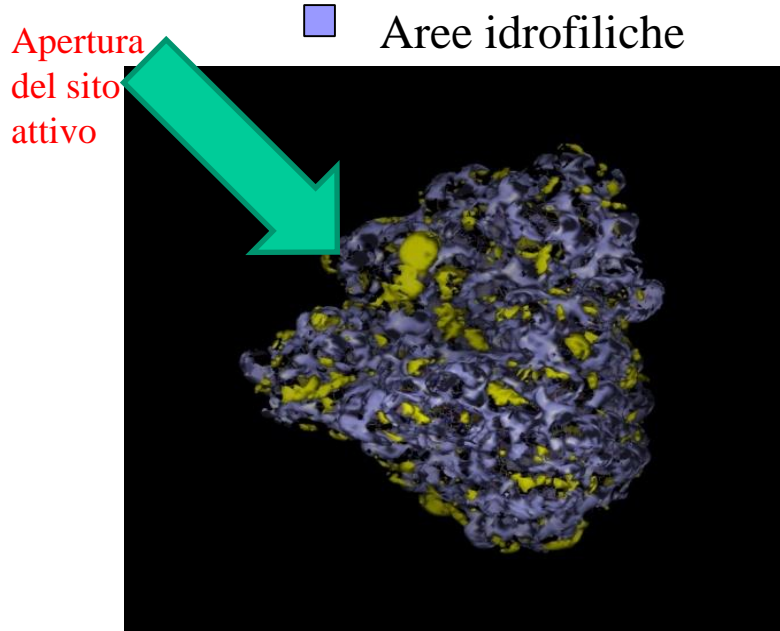


# Struttura terziaria



Simulazione al computer della struttura tridimensionale di un cristallo di una proteina globulare (lipasi, un enzima)

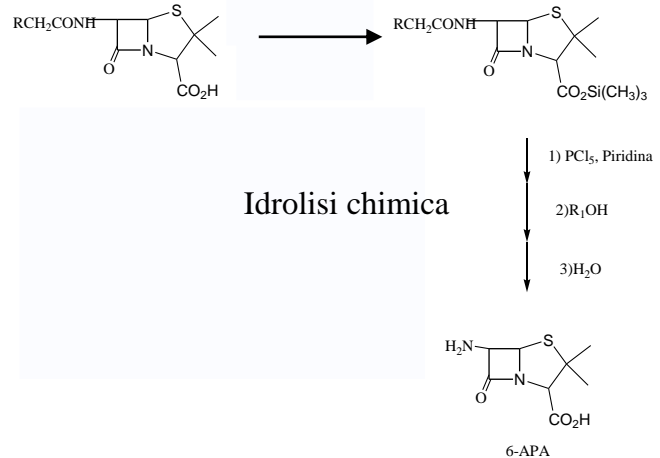
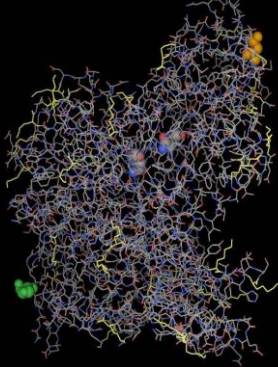
La superficie delle proteine globulari è idrofila perché esposta all'ambiente acquoso mentre l'interno ed il sito attivo sono maggiormente idrofobici



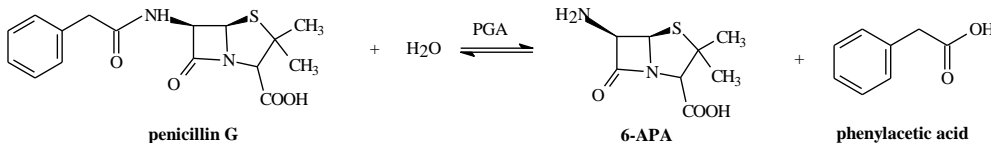
Penicillina G amidasi

# Uso di enzimi come catalizzatori in chimica farmaceutica:

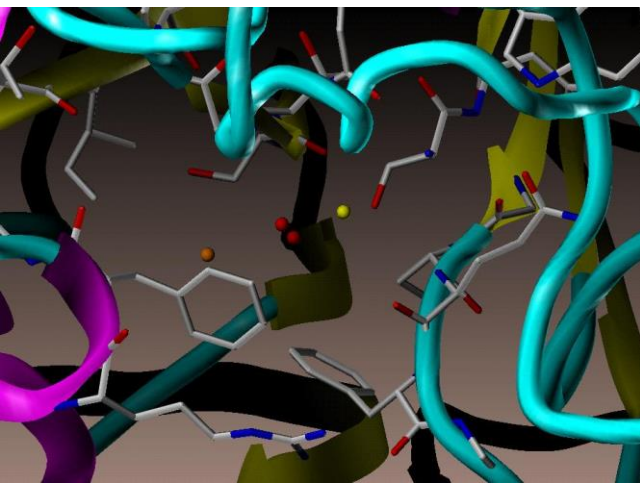
## Penicillina G amidasi



Idrolisi enzimatica selettiva: non viene toccato il legame beta-lattamico

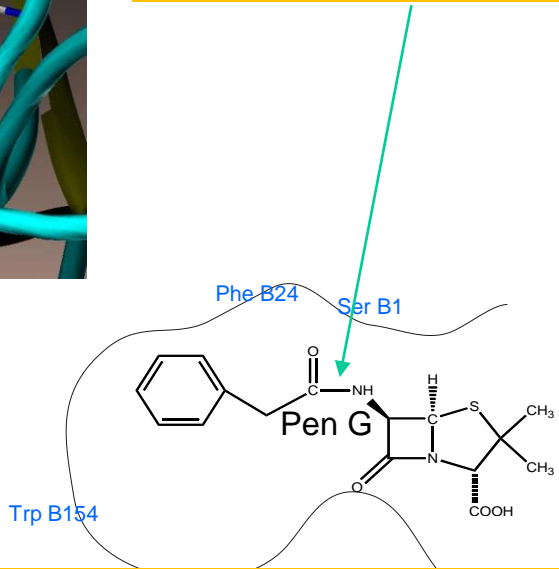






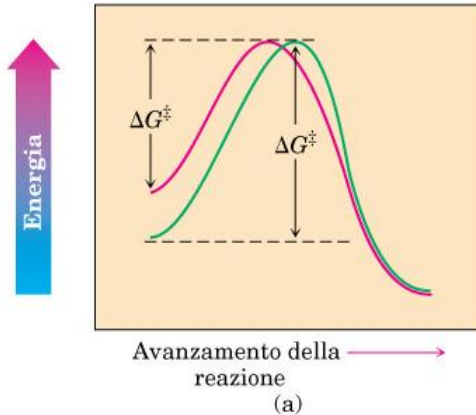
Viene idrolizzato solo questo legame ammidico

Sito attivo:  
riconosce la penicillina G  
selettivamente

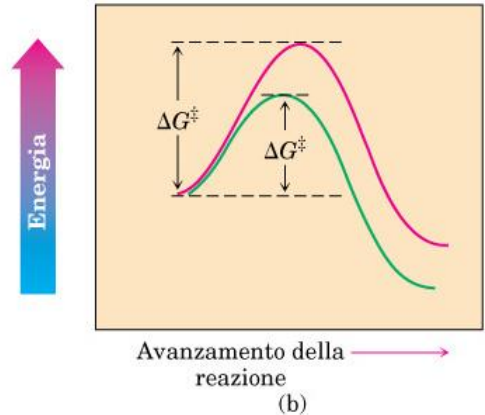


Il sito attivo degli enzimi è un ambiente di razione pre-organizzato che riconosce in maniera selettiva il substrato ed il gruppo funzionale che viene trasformato mediante catalisi

# Come si può accelerare una reazione?



Aumento l'energia del sistema usando substrati molto reattivi

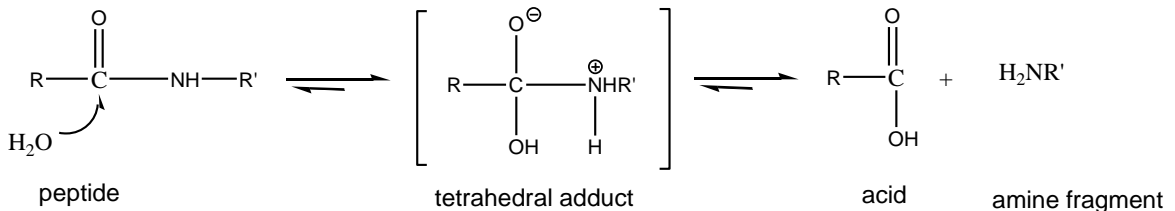
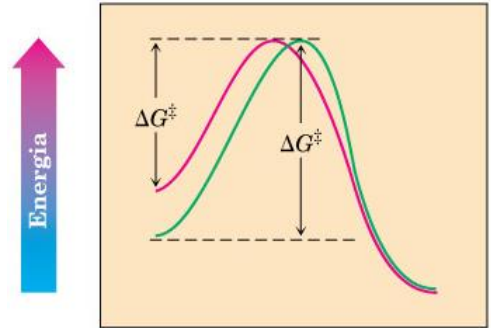


Stabilizzo lo stato di transizione abbassando l'energia di attivazione

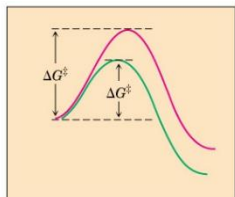
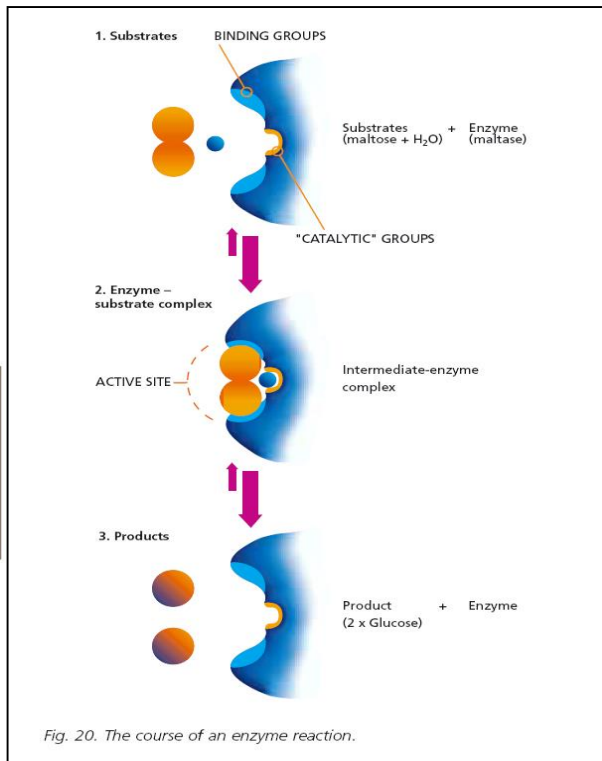
# Perché una amidasi o peptidasi è in grado di idrolizzare il legame ammidico/peptidico a pH neutro?

In laboratorio devo usare:  
HCl 6M, 100 °C , varie ore

Quindi devo alzare l'energia del sistema usando condizioni molto drastiche. I reattivi sono dispersi in una soluzione acquosa

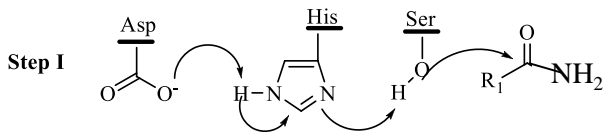


L'enzima invece accoglie nel sito attivo i substrati e li fa interagire secondo una geometria già preorganizzata



I gruppi funzionali del sito attivo dell'enzima stabilizzano lo stato di transizione e quindi l'accelerano

*I gruppi funzionali acidi e basici delle catene laterali degli amminoacidi scambiano protoni (catalisi acida e basica). Viene attivata la nucleofilicit  del gruppo alcolico di un serina che altrimenti sarebbe un nucleofilo molto debole*



Strutture di 42 diverse idrolasi sovrapposte:  
l'organizzazione strutturale è simile

