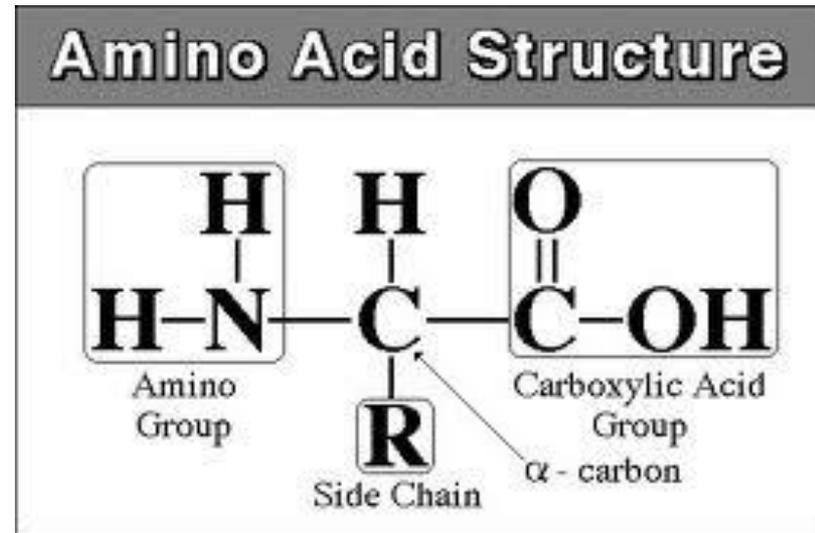


# Amminoacidi

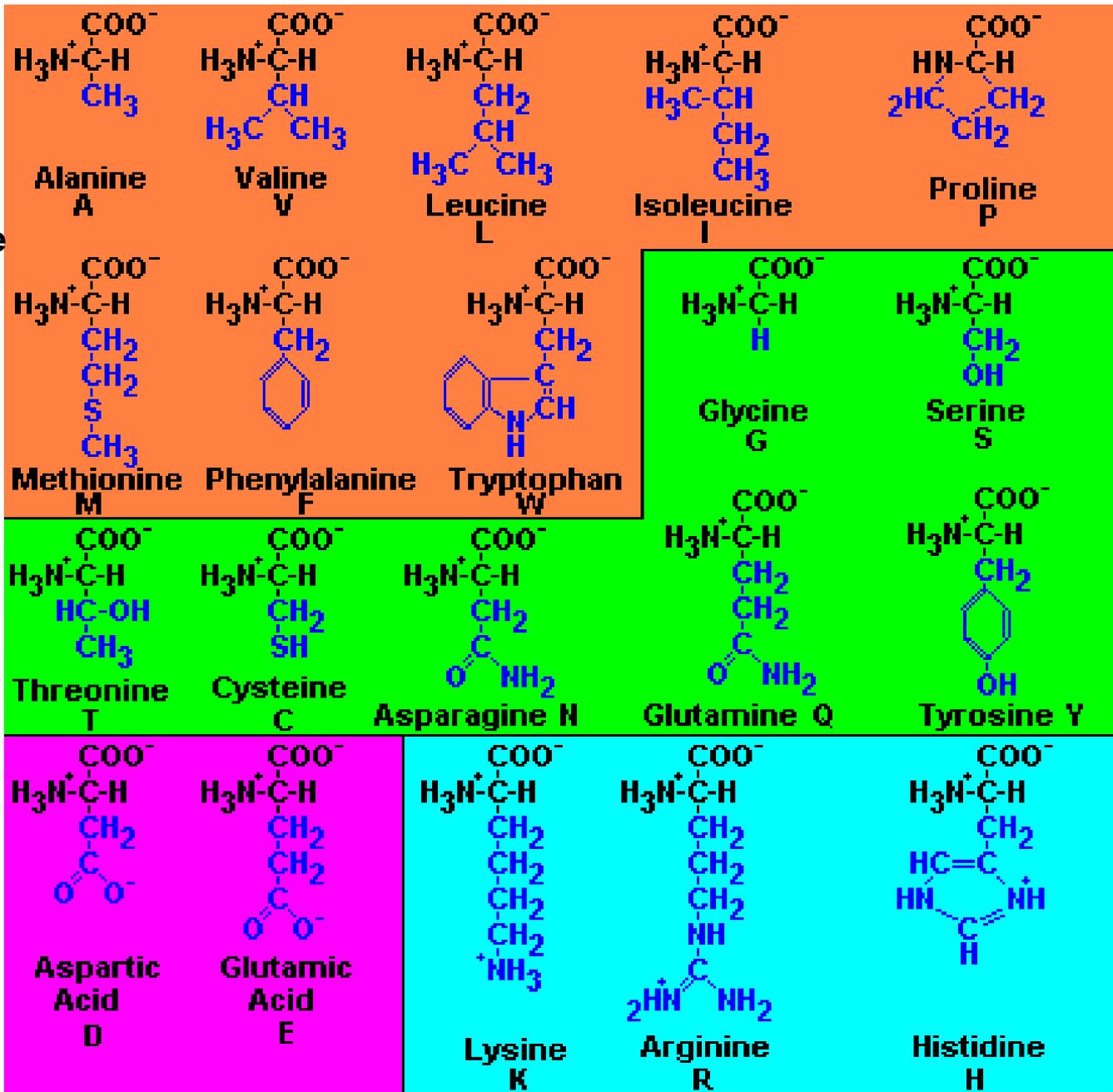
Gli amminoacidi (AA) si differenziano per il gruppo R



Vengono classificati in base alla natura di questo gruppo

AA idrofobici  
AA idrofilici  
AA basici  
AA acidi

Gli AA proteici hanno tutti stereochimica “L”.  
Le caratteristiche più importanti di un AA oltre ai gruppi funzionali in catena laterale sono il peso molecolare ed il punto isoelettrico.

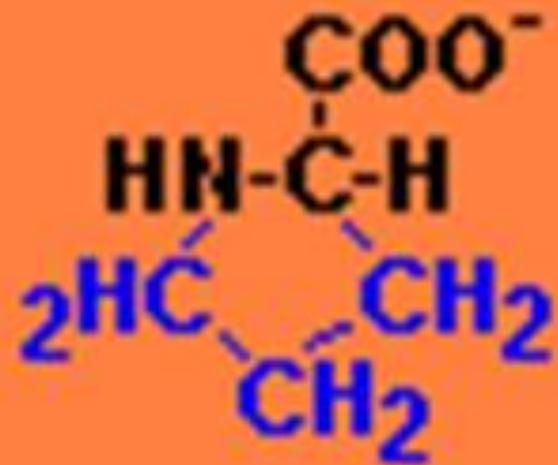


R non polare

R polare

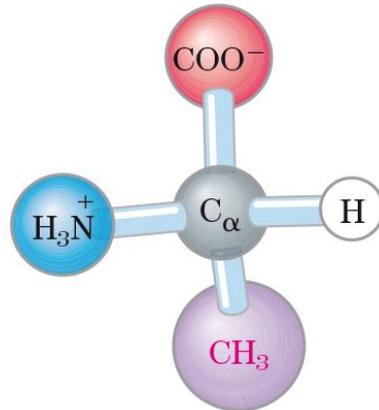
R carico -  
a pH=7

R carico +  
a pH=7

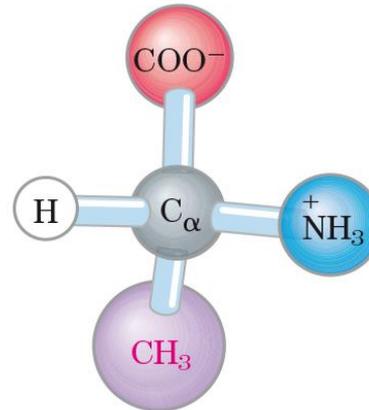


**Proline**  
**P**

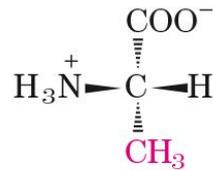
# CONFIGURAZIONE ASSOLUTA



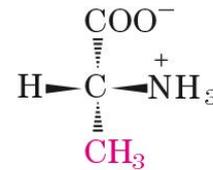
(a) L-Alanina



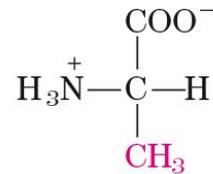
D-Alanina



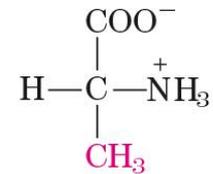
(b) L-Alanina



D-Alanina



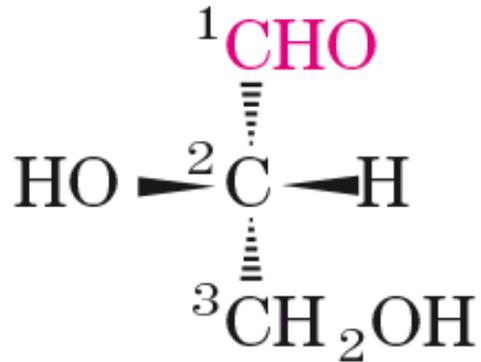
(c) L-Alanina



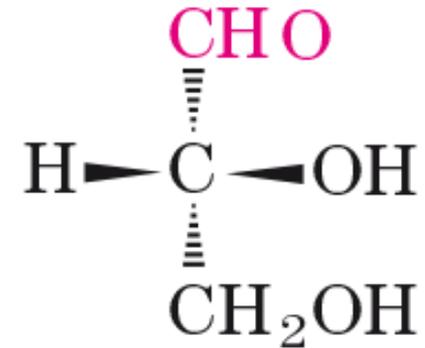
D-Alanina

Formule di proiezione  
di Fisher

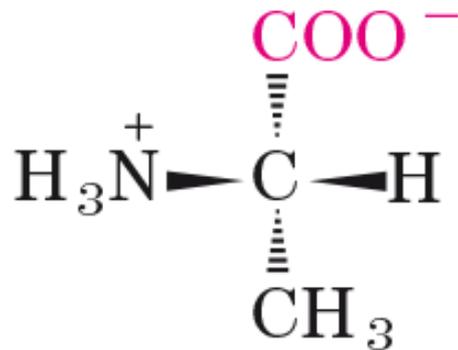
# CONFIGURAZIONE ASSOLUTA



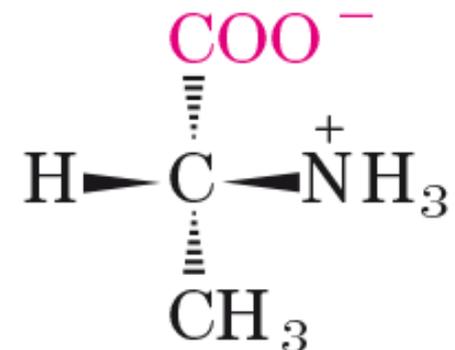
L-Gliceraldeide



D-Gliceraldeide

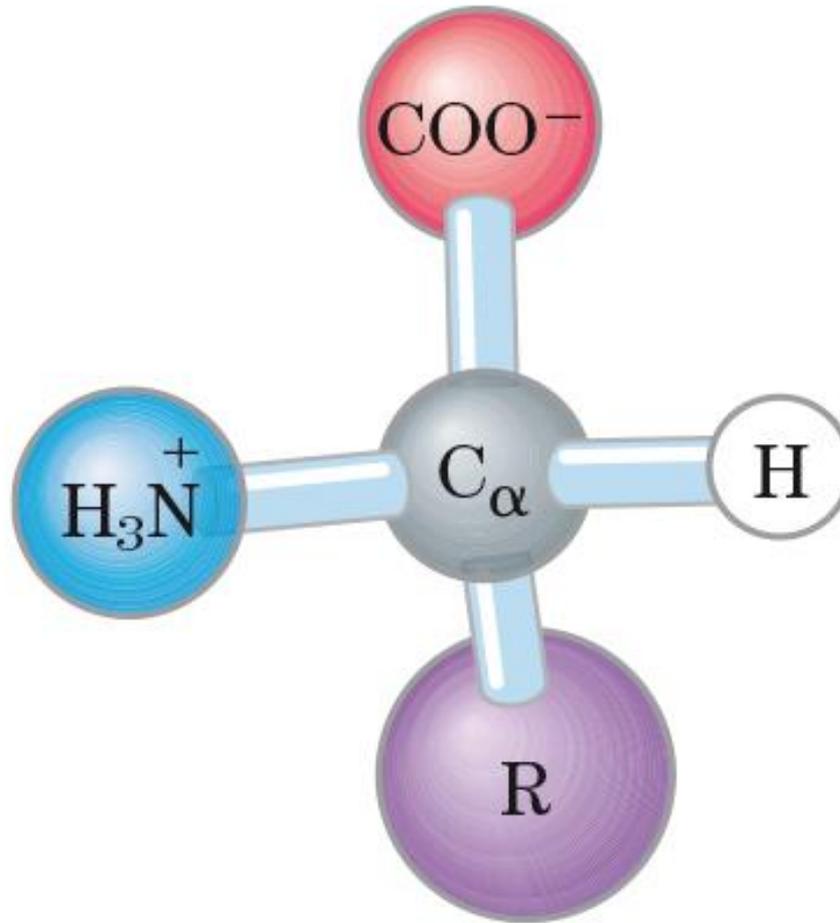


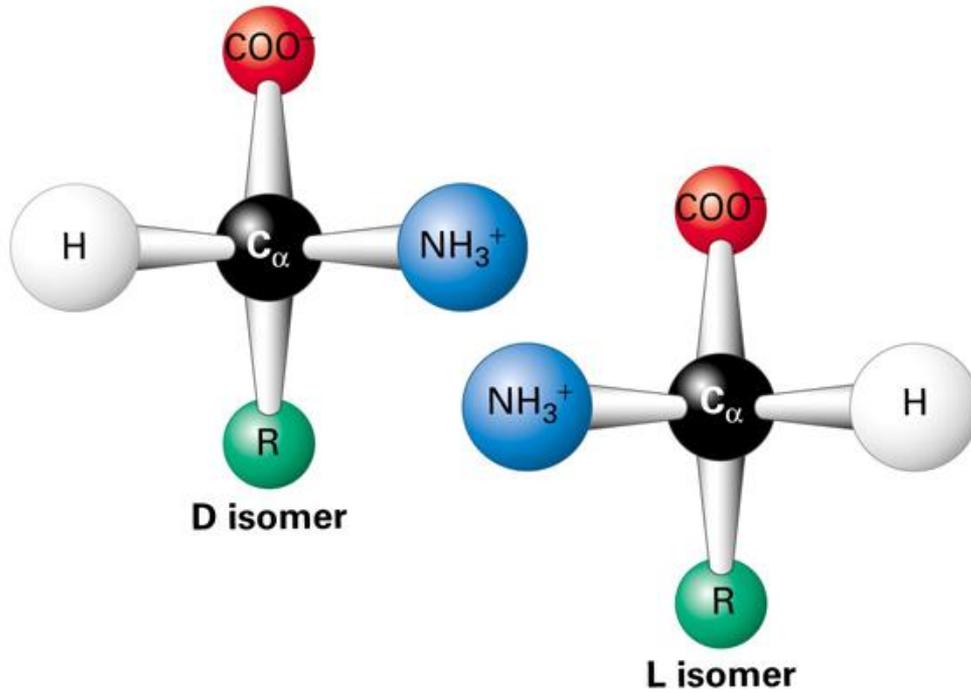
L-Alanina



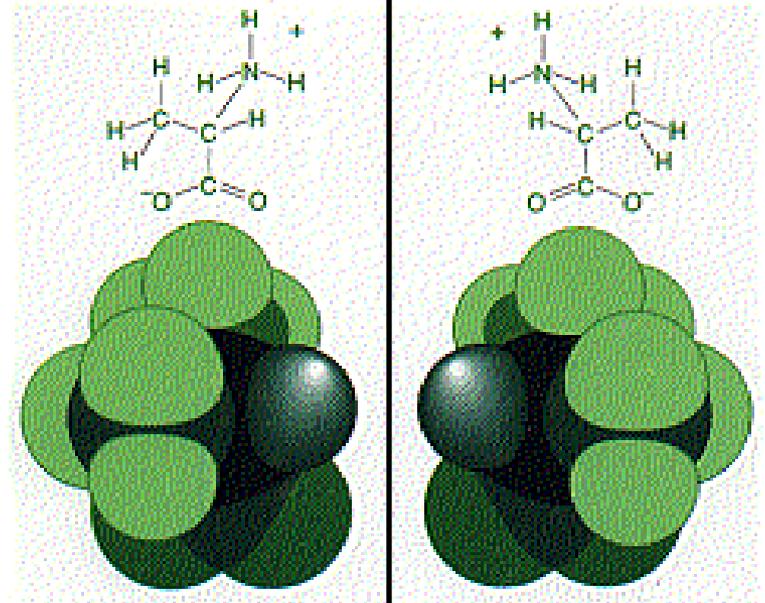
D-Alanina

# un $\alpha$ L amminoacido





immagini speculari



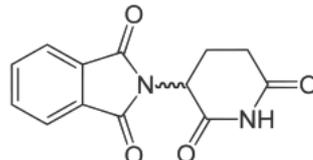
L Ala

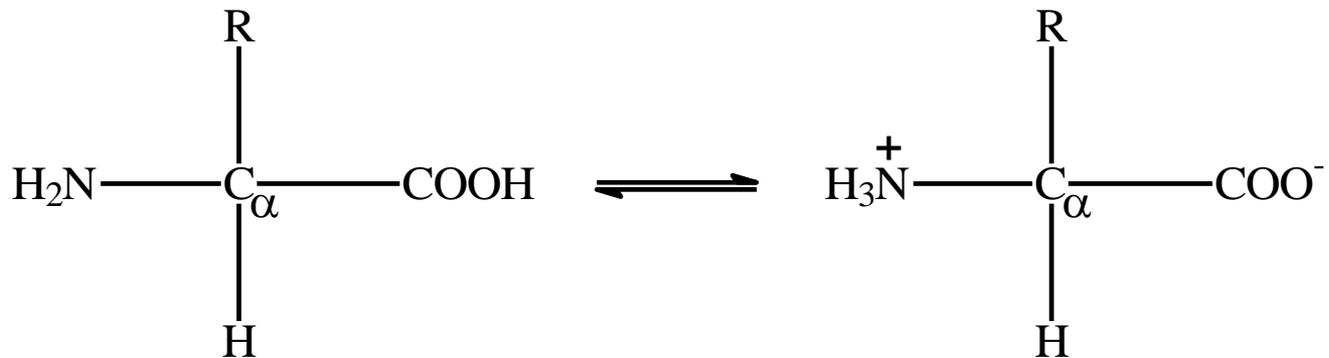
D Ala 8

Ma è veramente importante? **SI'**

- La funzione di una proteina è determinata dalla sua forma
- Una proteina contenente un D-amminoacido invece di L presenterà la catena laterale sporgente e nella direzione sbagliata.

esempio: talidomide

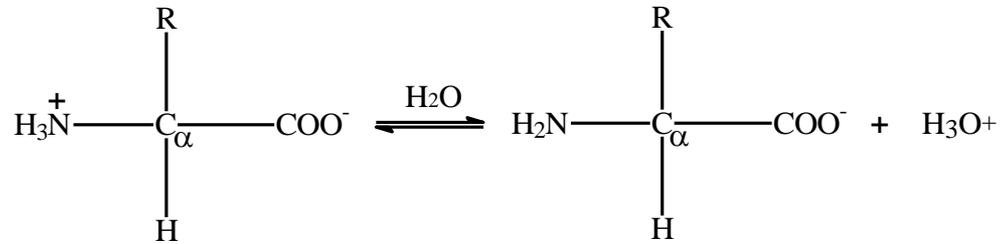




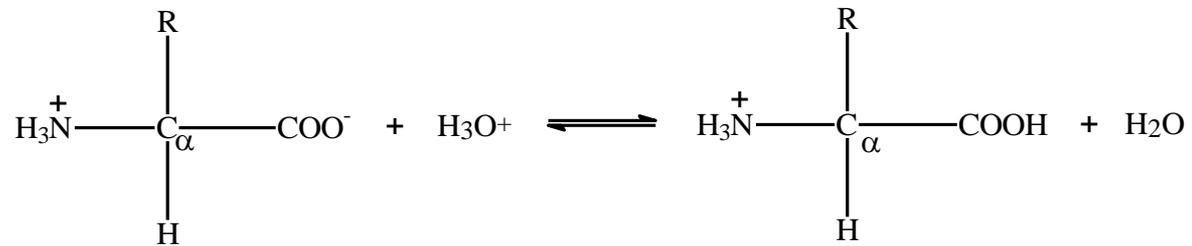
**Forma non ionica**

**Forma zwitterionica  
a pH neutro**

## Comportamento acido-base



**acido**



**base**

## Equazione di Henderson-Hasselbach

$$pH = pK_a + \log_{10} \frac{[A^-]}{[HA]}$$

oppure:

$$pH = pK_a + \log_{10} \left( \frac{[\text{sale}]}{[\text{acido}]} \right)$$

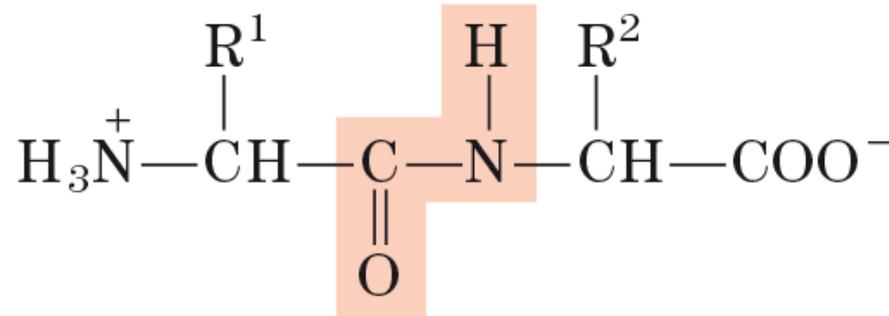
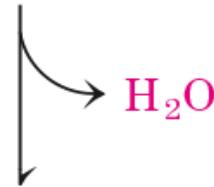
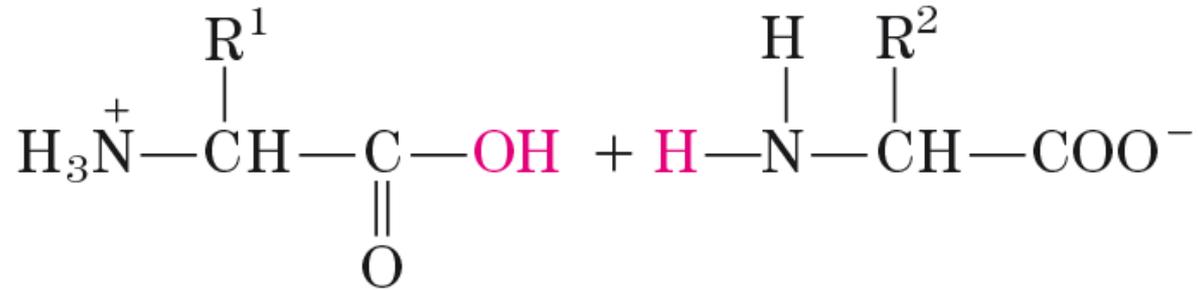
Amino Acid	Symbol	Structure*	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK R Group
<b>Amino Acids with Aliphatic R-Groups</b>					
Glycine	Gly - G		2.4	9.8	
Alanine	Ala - A		2.4	9.9	
Valine	Val - V		2.2	9.7	
Leucine	Leu - L		2.3	9.7	
Isoleucine	Ile - I		2.3	9.8	
<b>Non-Aromatic Amino Acids with Hydroxyl R-Groups</b>					
Serine	Ser - S		2.2	9.2	~13
Threonine	Thr - T		2.1	9.1	~13
<b>Amino Acids with Sulfur-Containing R-Groups</b>					
Cysteine	Cys - C		1.9	10.8	8.3
Methionine	Met-M		2.1	9.3	

\*Backbone of the amino acids is red, R-groups are blue

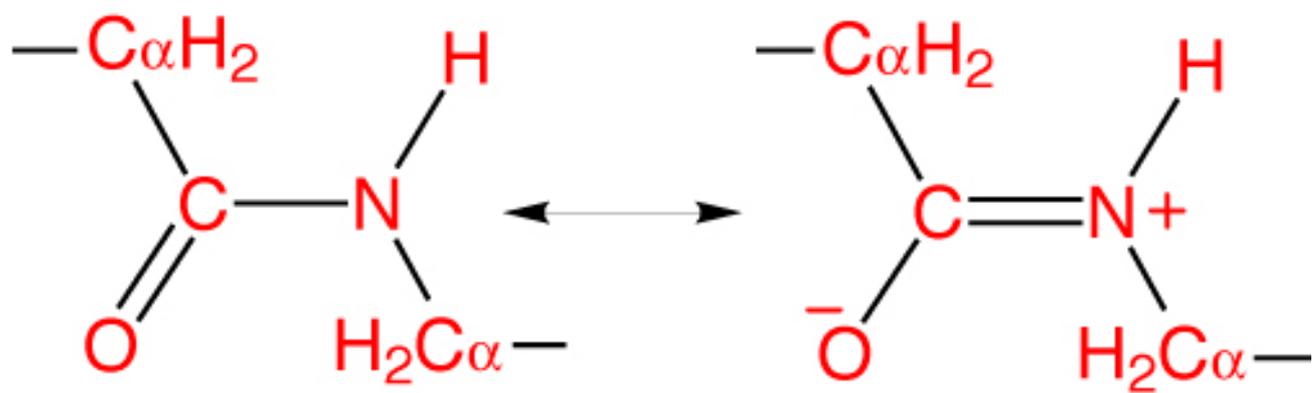
Amino Acid	Symbol	Structure*	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK R Group
<b>Acidic Amino Acids and their Amides</b>					
Aspartic Acid	Asp - D		2.0	9.9	3.9
Asparagine	Asn - N		2.1	8.8	
Glutamic Acid	Glu - E		2.1	9.5	4.1
Glutamine	Gln - Q		2.2	9.1	
<b>Basic Amino Acids</b>					
Arginine	Arg - R		1.8	9.0	12.5
Lysine	Lys - K		2.2	9.2	10.8
Histidine	His - H		1.8	9.2	6.0
<b>Amino Acids with Aromatic Rings</b>					
Phenylalanine	Phe - F		2.2	9.2	
Tyrosine	Tyr - Y		2.2	9.1	10.1
Tryptophan	Trp-W		2.4	9.4	
<b>Imino Acids</b>					
Proline	Pro - P		2.0	10.6	

\*Backbone of the amino acids is red, R-groups are blue

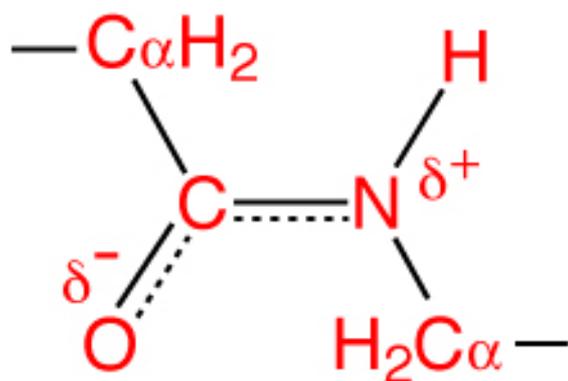
# Legame peptidico tra due amminoacidi



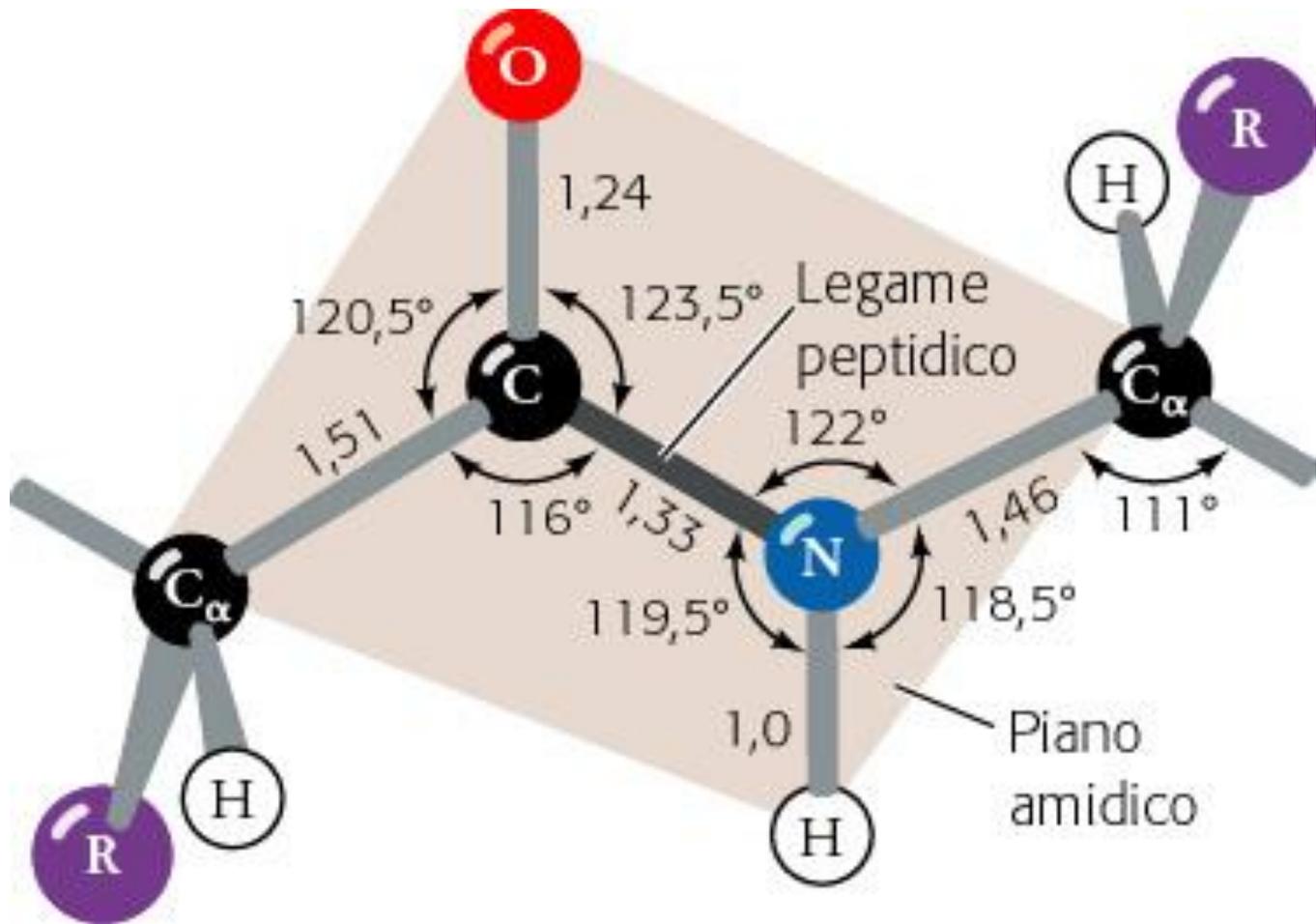
Peptidi      Polipeptidi      Proteine

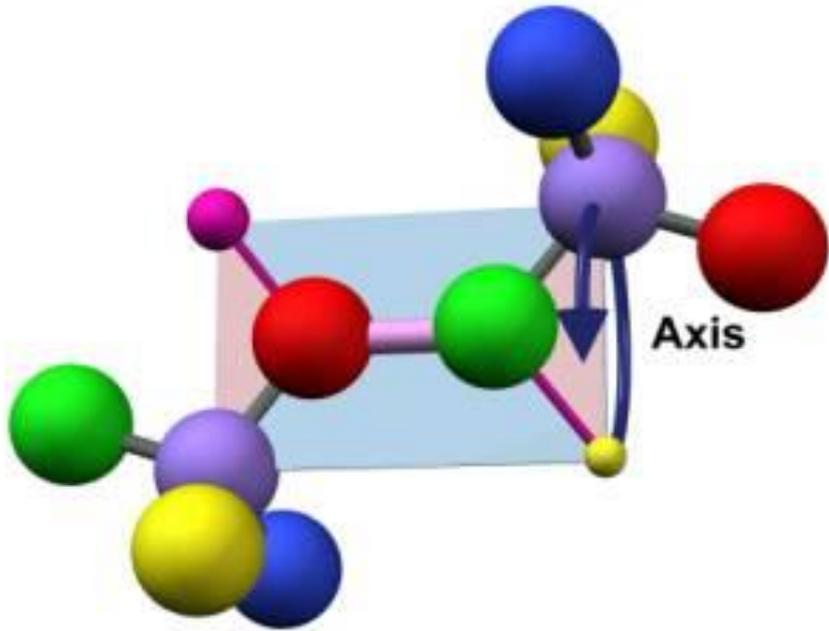


||

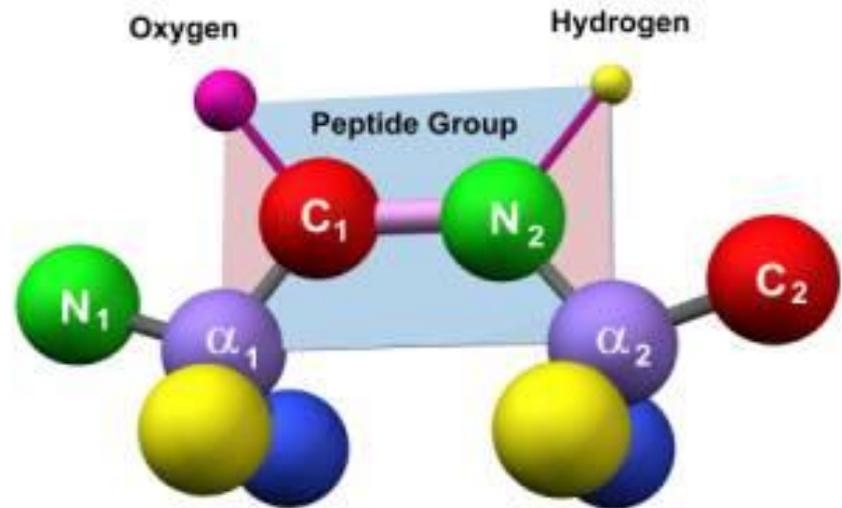


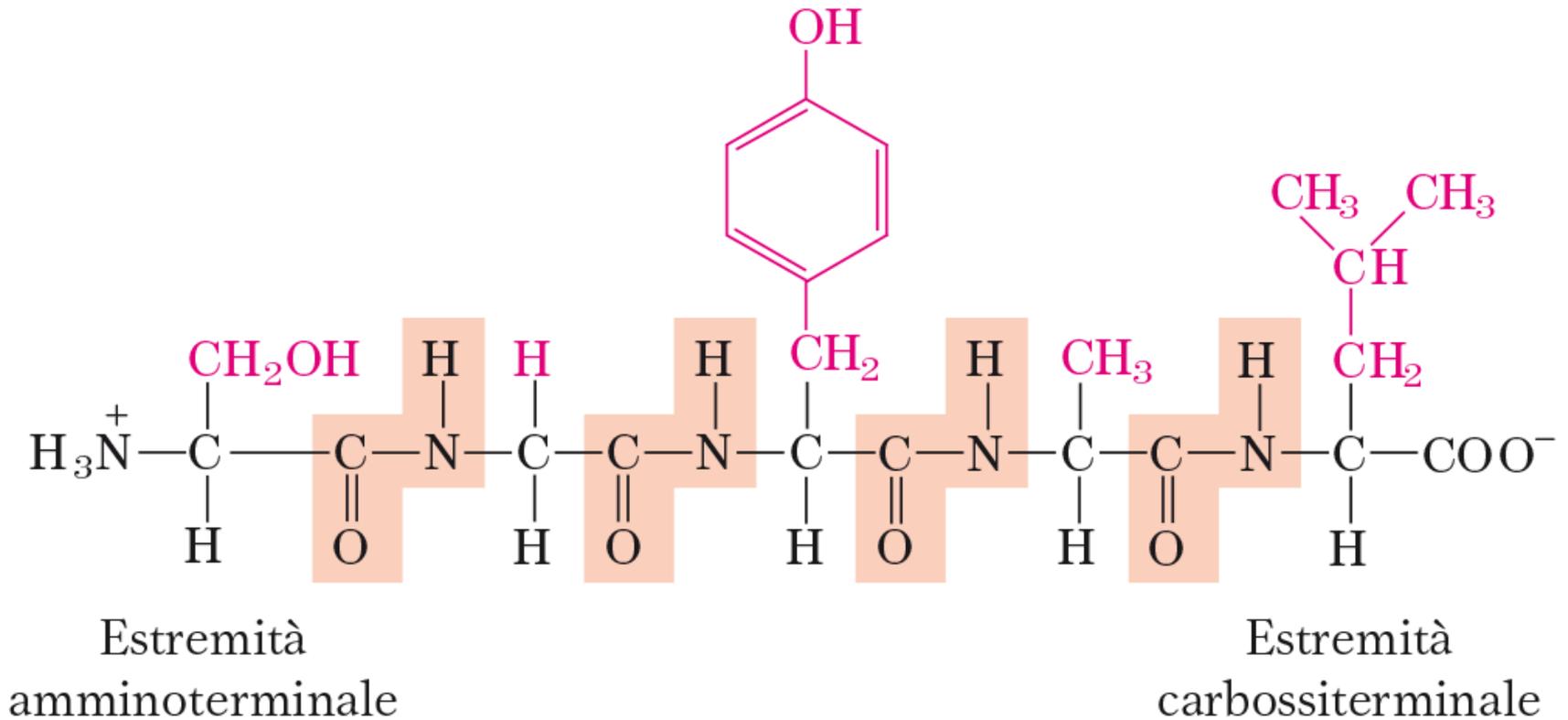
Loren Williams, Georgia Tech





Il legame peptidico è di solito in configurazione **TRANS**

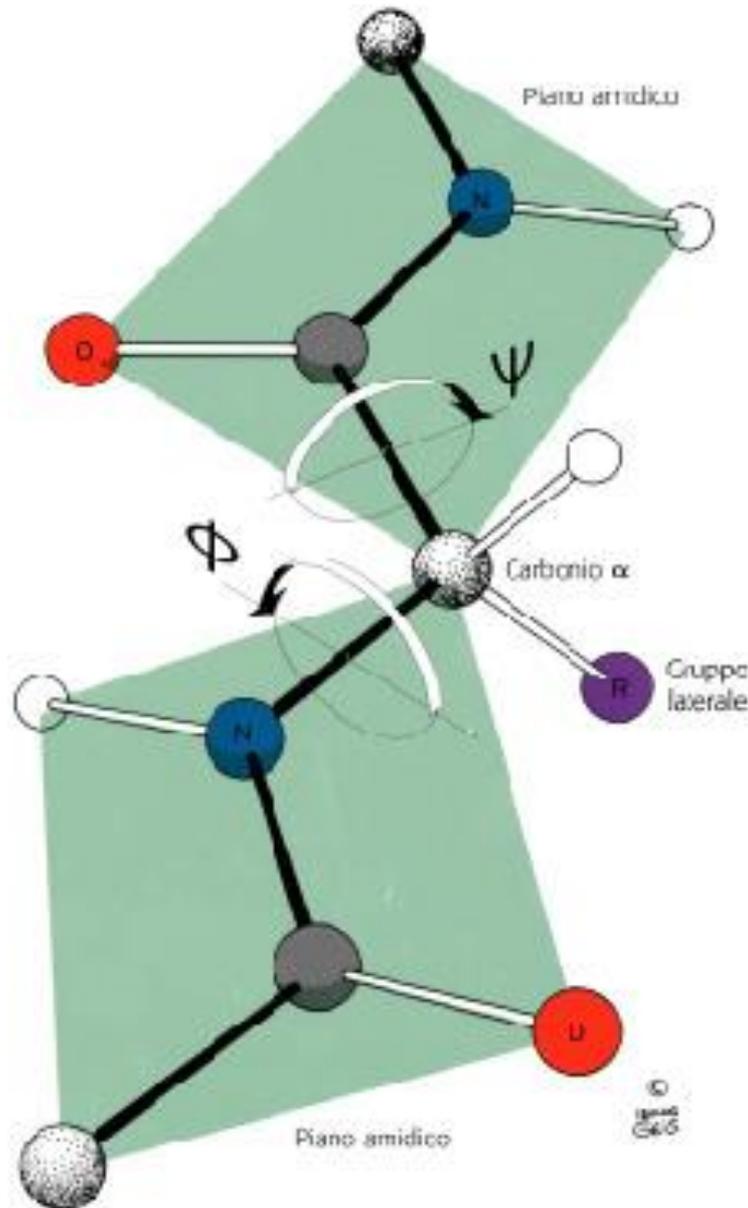




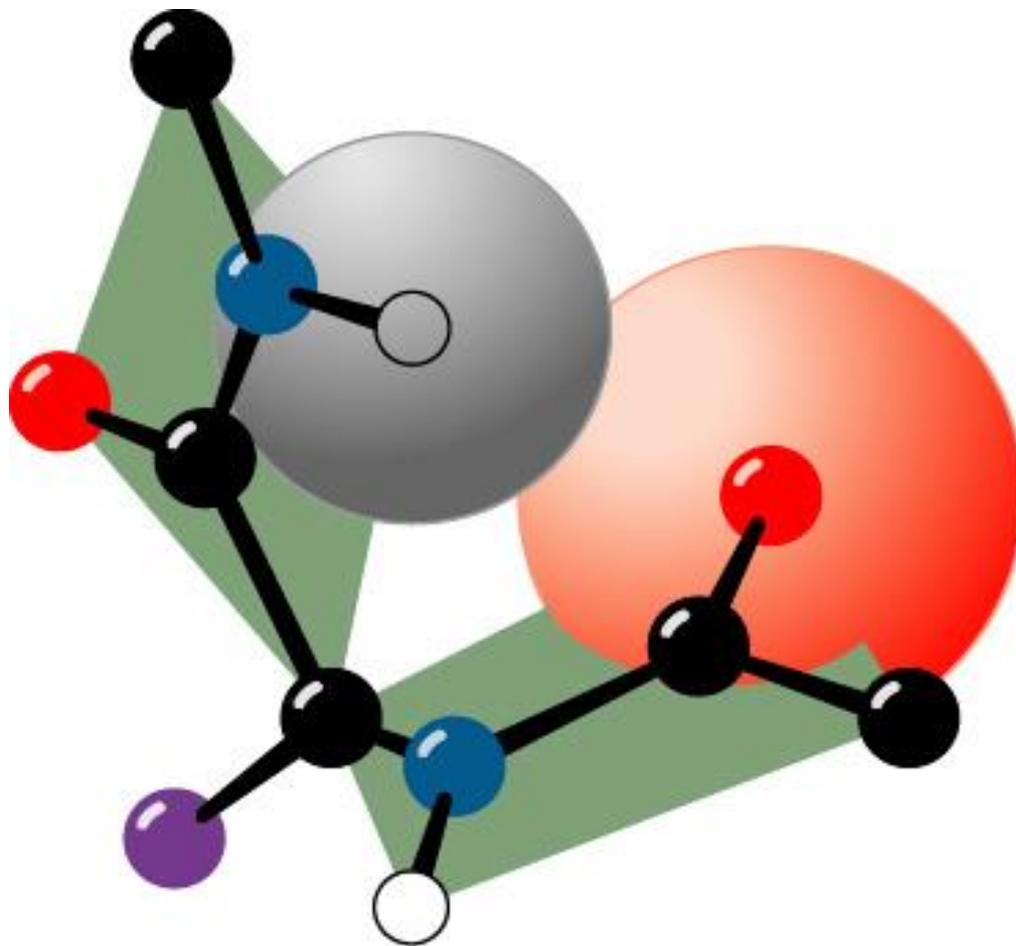
## Il pentapeptide serilgliciltirosilalanileucina

**Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu**

**SGYAL**

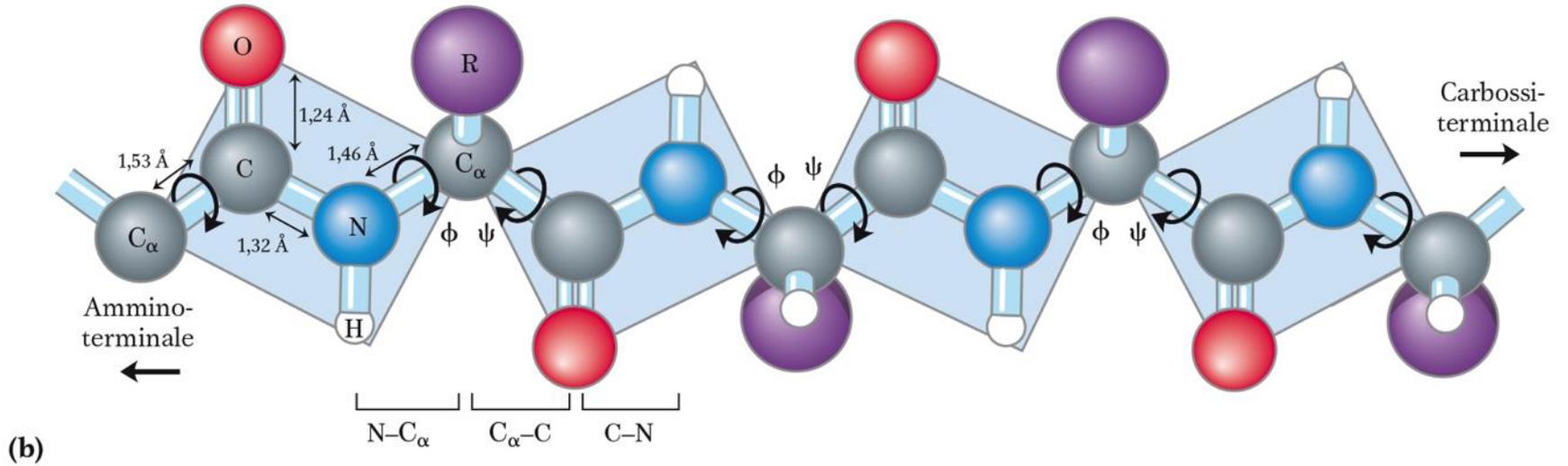


I legami N—C $\alpha$  e C $\alpha$ —C possono ruotare descrivendo due angoli diedrici chiamati rispettivamente  $\phi$  e  $\psi$



Le rotazioni  
possibili  
dipendono  
anche  
dall'ingombro  
sterico dei  
gruppi

# Catena polipeptidica



# FUNZIONI BIOLOGICHE DELLE PROTEINE

## Enzimi

- proteine con attività catalitica

## Proteine di trasporto

- emoglobina (eritrociti) trasporta ossigeno e anidride carbonica
- lipoproteine (plasma) trasportano trigliceridi e colesterolo
- proteine delle membrane cellulari

## Proteine di nutrimento o di riserva

- i semi di molte piante accumulano proteine di riserva
- ovoalbumina (albume d'uovo)
- caseina (latte)
- ferritina (tessuti animali) serve ad immagazzinare ferro

## Proteine dei sistemi contrattili

- actina e miosina (muscolo scheletrico)

## Proteine strutturali

- collagene (tendini e cartilagine)
- cheratina (capelli, unghie, penne)
- fibroina (seta e tela di ragno)

## Proteine di difesa

- anticorpi

# PROTEINE

macromolecole più abbondanti

tutte le proteine sono costituite da 20 amminoacidi.

Che cosa dà a una proteina attività enzimatica, ad un'altra attività ormonale, ad un'altra ancora attività anticorpale?

Come differiscono chimicamente?

# SEQUENZA

# LIVELLI DI STRUTTURA DELLE PROTEINE

## **STRUTTURA PRIMARIA**

**corrisponde alla composizione e sequenza degli amminoacidi in una catena polipeptidica**

## **STRUTTURA SECONDARIA**

**regioni tridimensionali con struttura della catena ordinata ( $\alpha$  elica e  $\beta$  foglietto)**

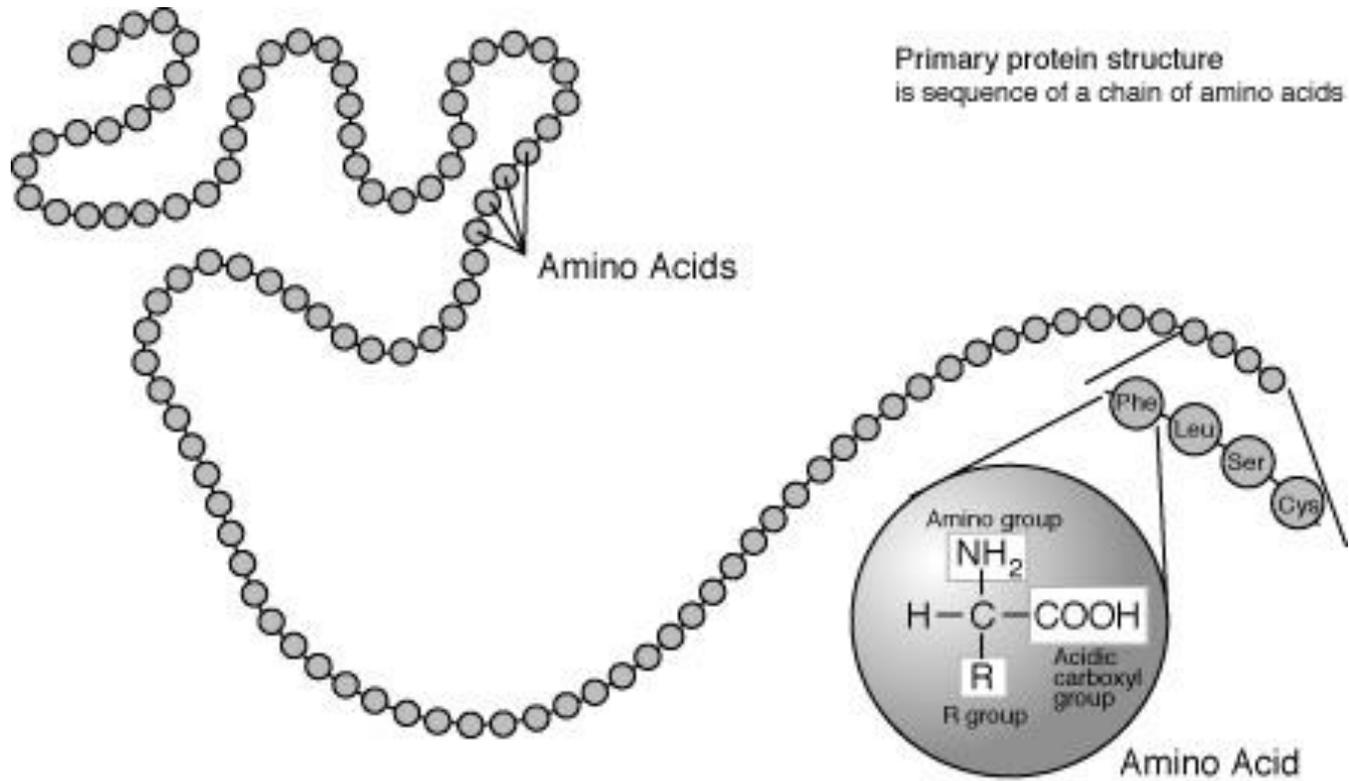
## **STRUTTURA TERZIARIA**

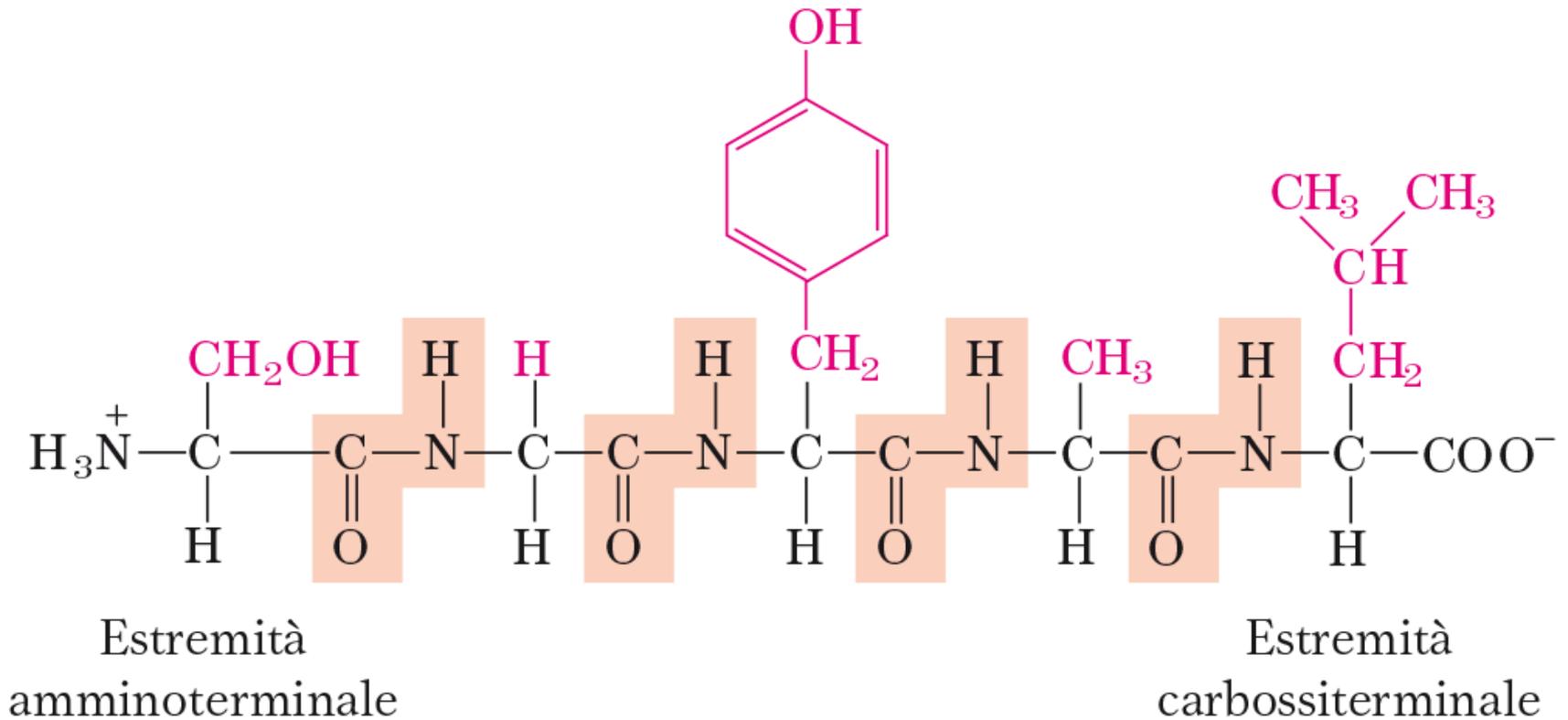
**struttura tridimensionale completa di una unità indivisibile**

## **STRUTTURA QUATERNARIA**

**formata dall'associazione non covalente di unità indipendenti in struttura terziaria**

# STRUTTURA PRIMARIA



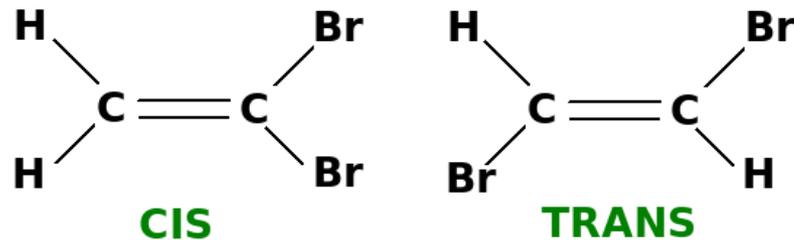


## Il pentapeptide serilgliciltirosilalanilleucina

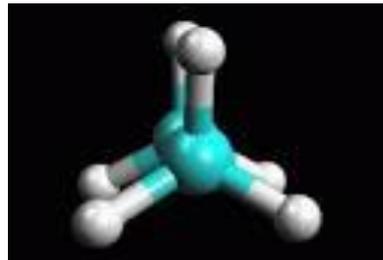
**Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu**

**SGYAL**

**CONFIGURAZIONE:** disposizione spaziale di una molecola organica che le viene conferita dai doppi legami e dai centri chirali.



**CONFORMAZIONE:** disposizione spaziale di gruppi sostituenti che sono liberi di assumere posizioni nello spazio per rotazione attorno ai legami singoli, senza rottura di legami covalenti



ETANO

**LE PROTEINE NATIVE HANNO UNA O POCHE CONFORMAZIONI**

## STRUTTURA SECONDARIA

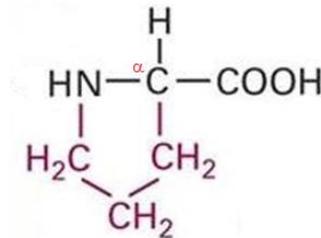
Restrizioni per la conformazione spaziale di una catena polipeptidica:

1)-rigidità e configurazione trans dei legami peptidici

2)-repulsione o attrazione elettrostatica tra gruppi R

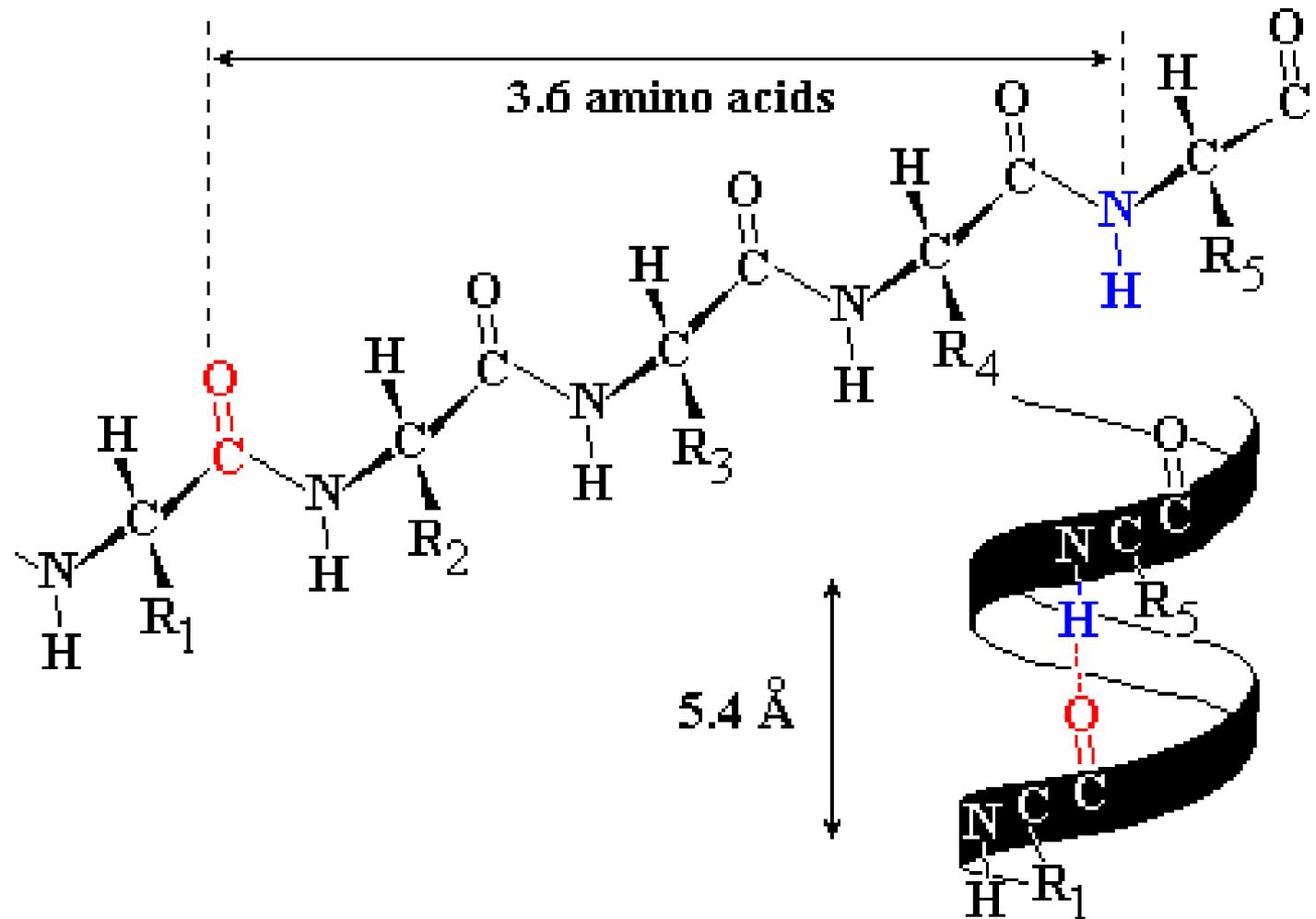
3)-volume dei gruppi R

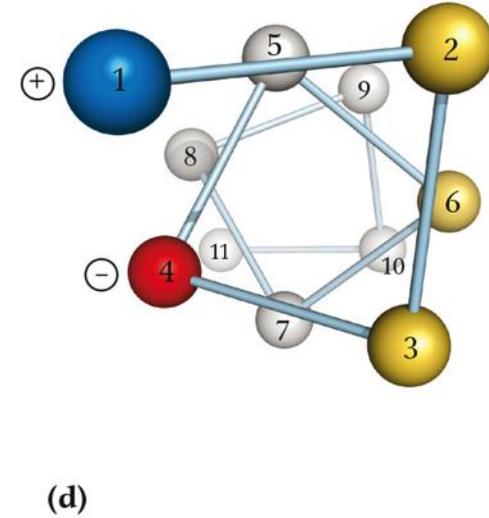
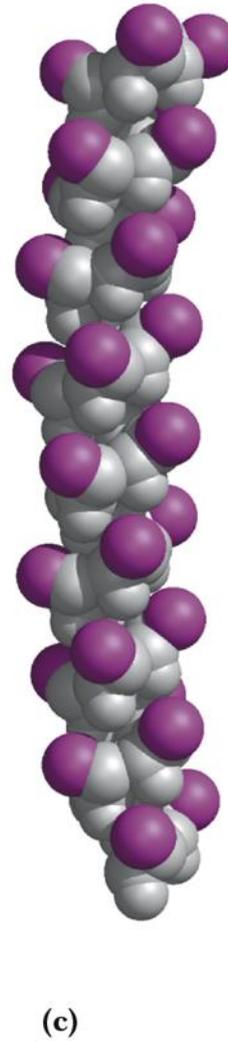
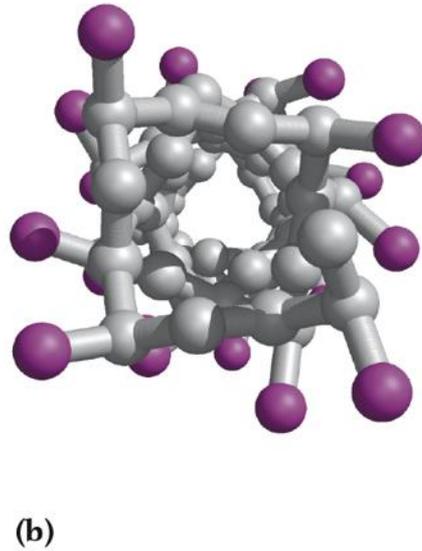
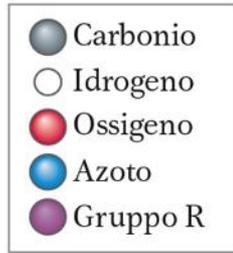
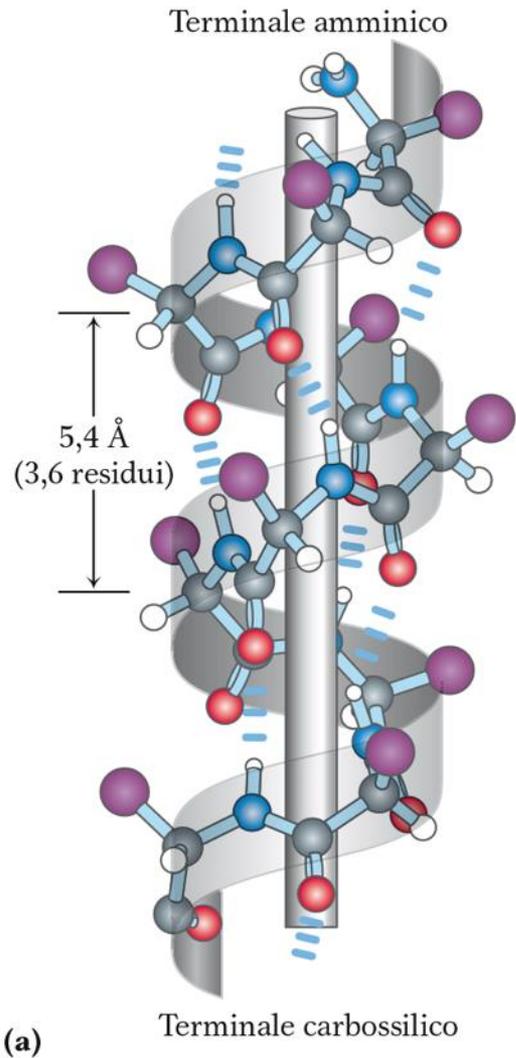
4)- presenza di Pro

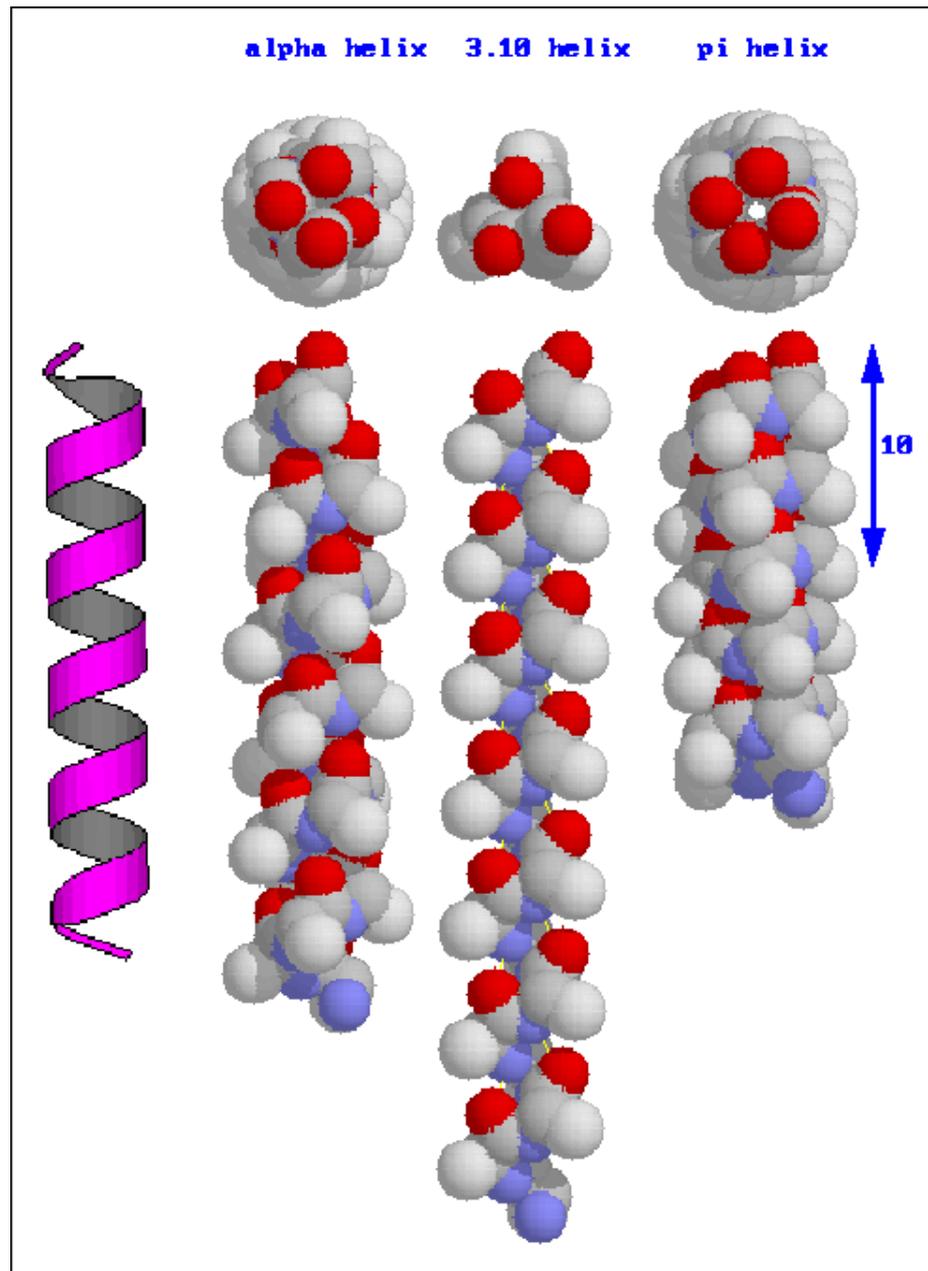


Lo scheletro dei polipeptidi tende ad assumere quella conformazione spaziale che è consentita dall'insieme delle restrizioni poste dal suo contenuto in amminoacidi e dalla sequenza.

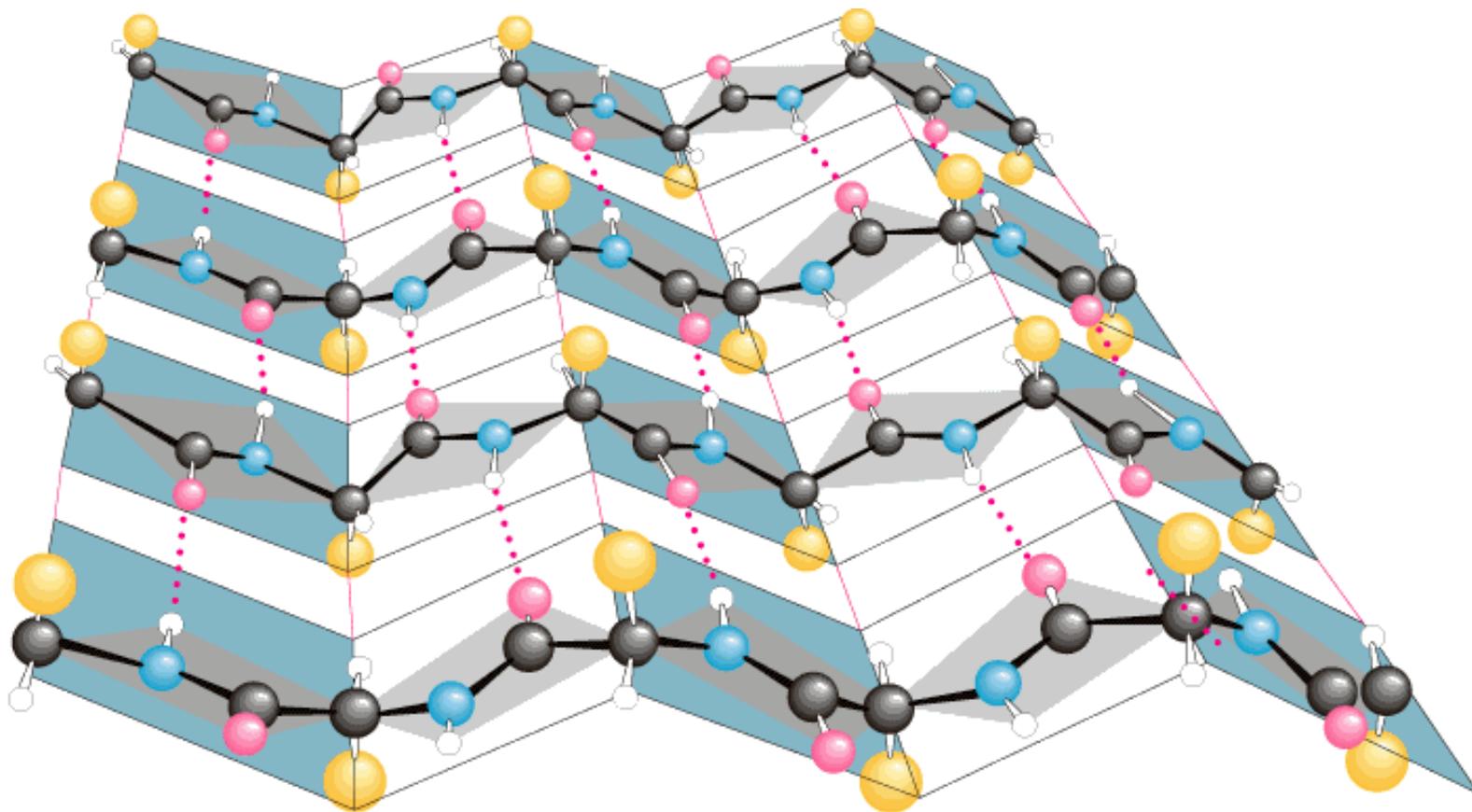
# $\alpha$ -ELICA





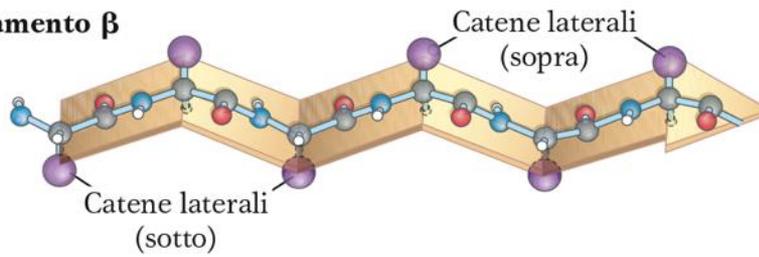


# FOGLIETTO $\beta$



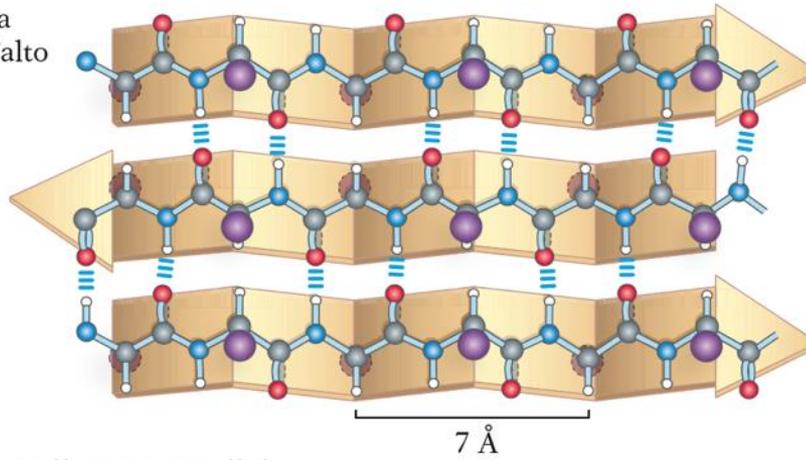
**(a) Filamento  $\beta$**

Vista laterale



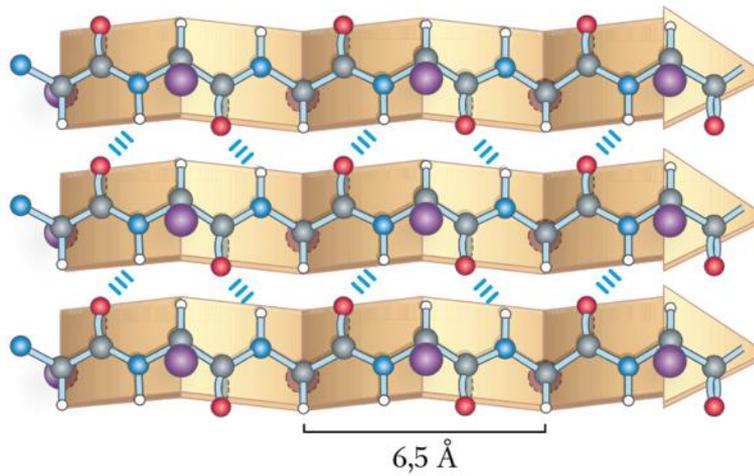
**(b) Foglietto  $\beta$  antiparallelo**

Vista dall'alto



**(c) Foglietto  $\beta$  parallelo**

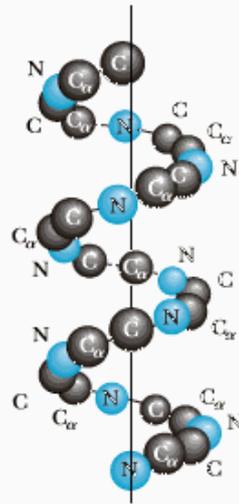
Vista dall'alto



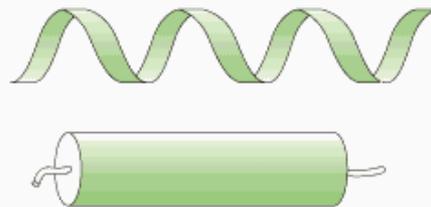
# STRUTTURA SECONDARIE

## $\alpha$ - Helix

Only the  $N-C_{\alpha}-C$  backbone is represented. The vertical line is the helix axis.

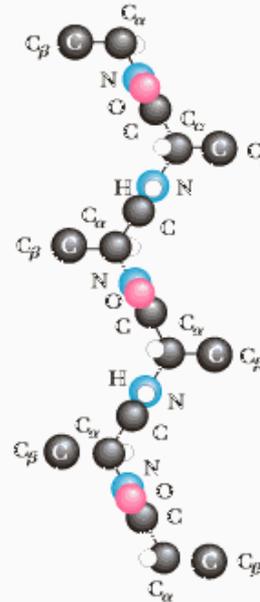


"Shorthand"  $\alpha$ -helix

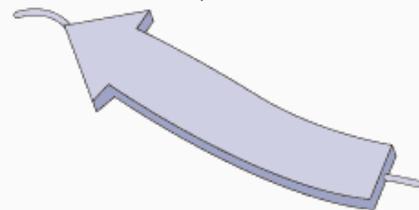


## $\beta$ - Strand

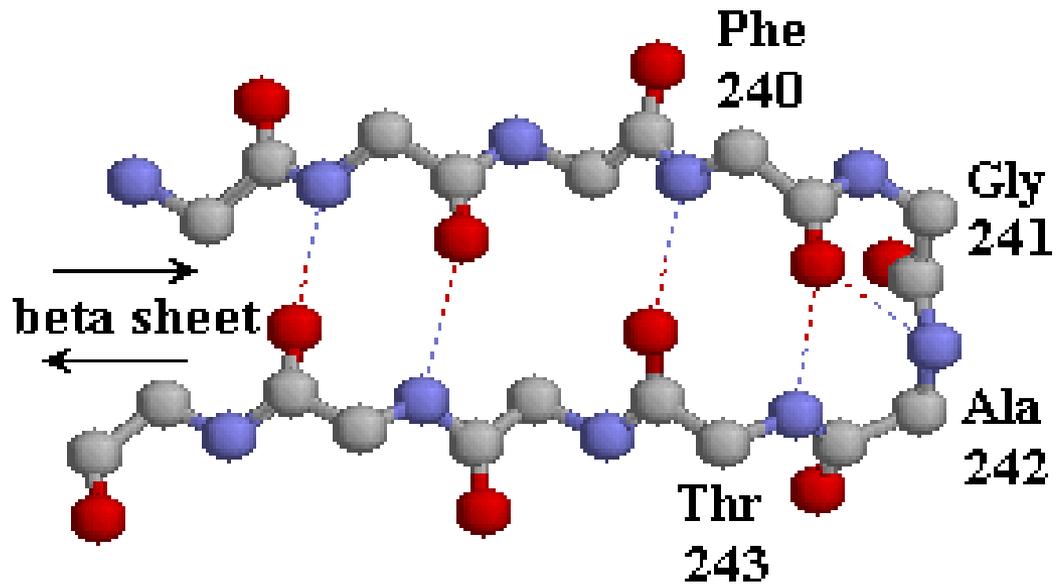
The  $N-C_{\alpha}-C$  backbone as well as the  $C_{\beta}$  of R groups are represented here. Note that the amide planes are perpendicular to the image.



"Shorthand"  $\beta$ -strand



## Beta TURN



# DIMENSIONI DELL'ALBUMINA

se tutta la sua catena potesse assumere la conformazione  $\alpha$ -elica o  $\beta$ -foglietto

---

Conformazione  $\beta$   
 $2000 \times 5 \text{ \AA}$

---

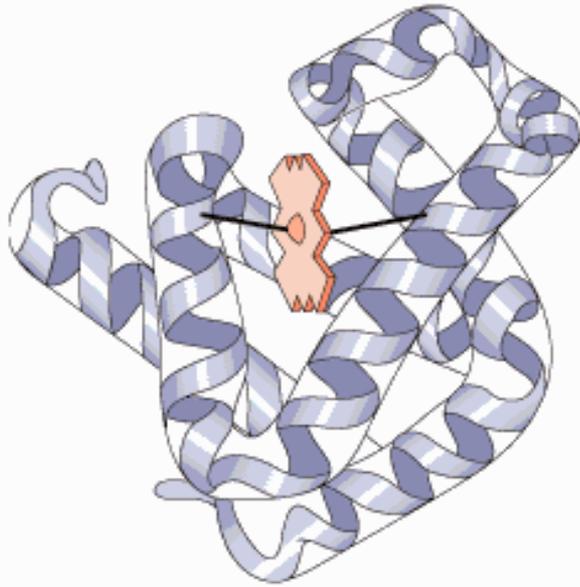
$\alpha$  Elica  
 $900 \times 11 \text{ \AA}$



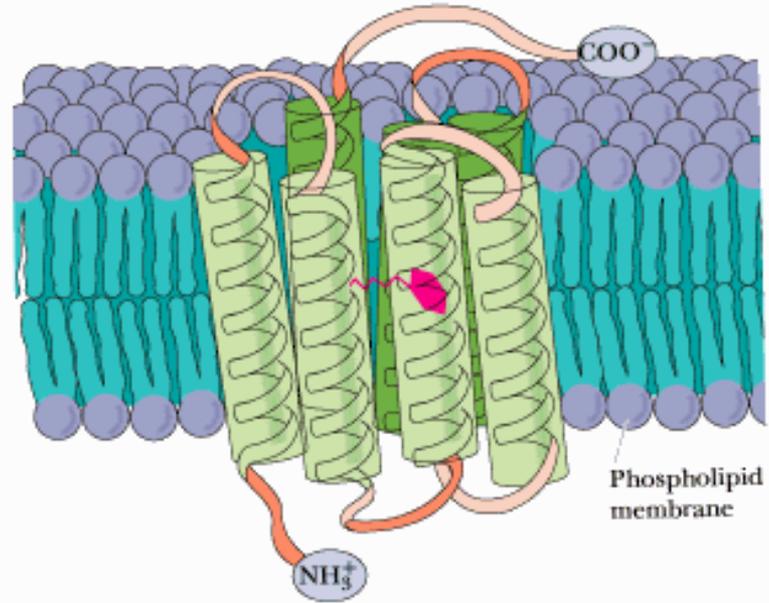
Forma globulare nativa  
 $100 \times 60 \text{ \AA}$

dimensioni reali  
dell'albumina

# STRUTTURA TERZIARIA



**Myoglobin, a globular protein**



**Bacteriorhodopsin**

# DENATURAZIONE

La denaturazione delle proteine è prodotta dal calore, da pH estremi, da alcuni solventi organici (alcol, acetone), da alcuni soluti (urea), da detergenti.

La denaturazione causa la rottura di legami deboli. La struttura covalente non viene rotta, ma viene persa l'attività biologica.

## Esperimenti di C. Anfisen

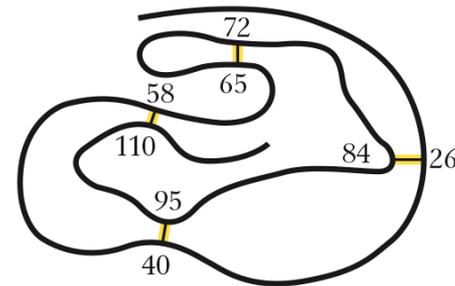
The Nobel Prize in Chemistry 1972 was divided, one half awarded to Christian B. Anfinsen "*for his work on ribonuclease, especially concerning the connection between the amino acid sequence and the biologically active conformation*", the other half jointly to Stanford Moore and William H. Stein "*for their contribution to the understanding of the connection between chemical structure and catalytic activity of the active centre of the ribonuclease molecule*".

proteine native = conservano la loro attività biologica

proteine denaturate = conformazione casuale associata a perdita della loro attività biologica

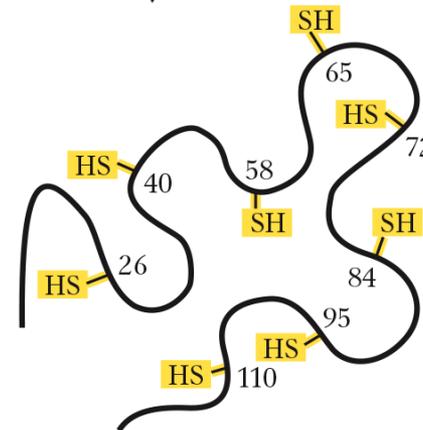
## CHE COSA SUCCEDDE NEL PROCESSO DI DENATURAZIONE?

Le catene polipeptidiche delle proteine sono avvolte in strutture tridimensionali in un modo caratteristico per ciascuna proteina. Ciò conferisce alla proteina la sua attività biologica. Quando la proteina viene denaturata, la disposizione tridimensionale della sua catena viene rotta ed essa si avvolge in strutture casuali.



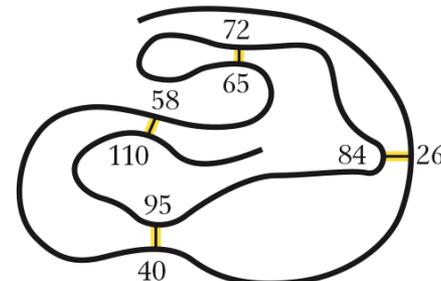
Stato nativo, cataliticamente attivo.

aggiunta di urea e di mercaptoetanolo



Stato srotolato, inattivo. I ponti disolfuro sono stati ridotti a residui di Cys.

allontanamento dell'urea e del mercaptoetanolo



Stato nativo, cataliticamente attivo. I ponti disolfuro si sono riformati correttamente.

## FORZE CHE STABILIZZANO LA STRUTTURA TERZIARIA

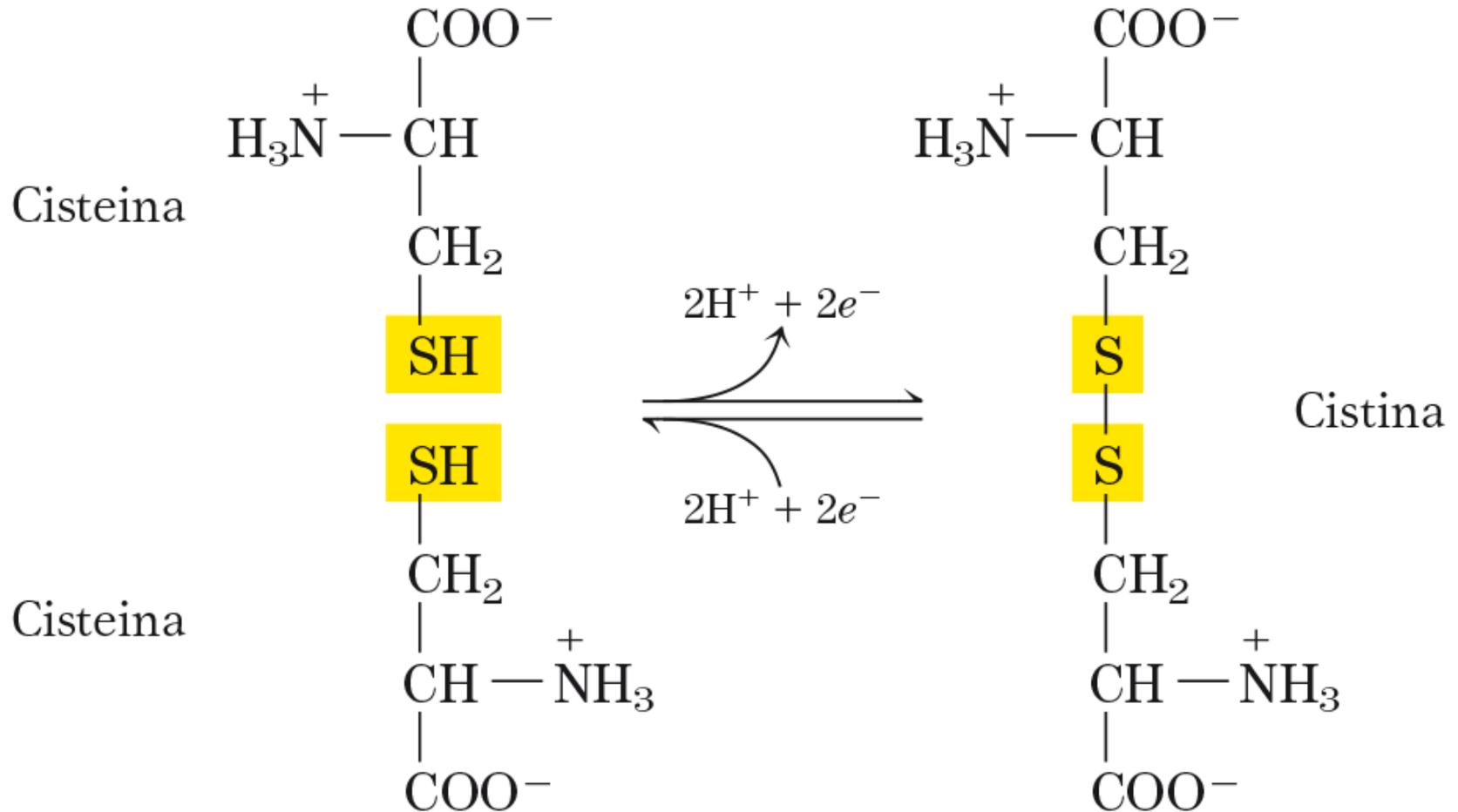
**NON COVALENTI:** Basso contenuto energetico MA il gran numero di singole interazioni costituisce una forza di legame sufficiente a stabilizzare la struttura della proteina stessa.

- Forze idrofobiche
- Legami idrogeno
- Interazioni elettrostatiche
- Forze di dispersione di London e di van der Waals

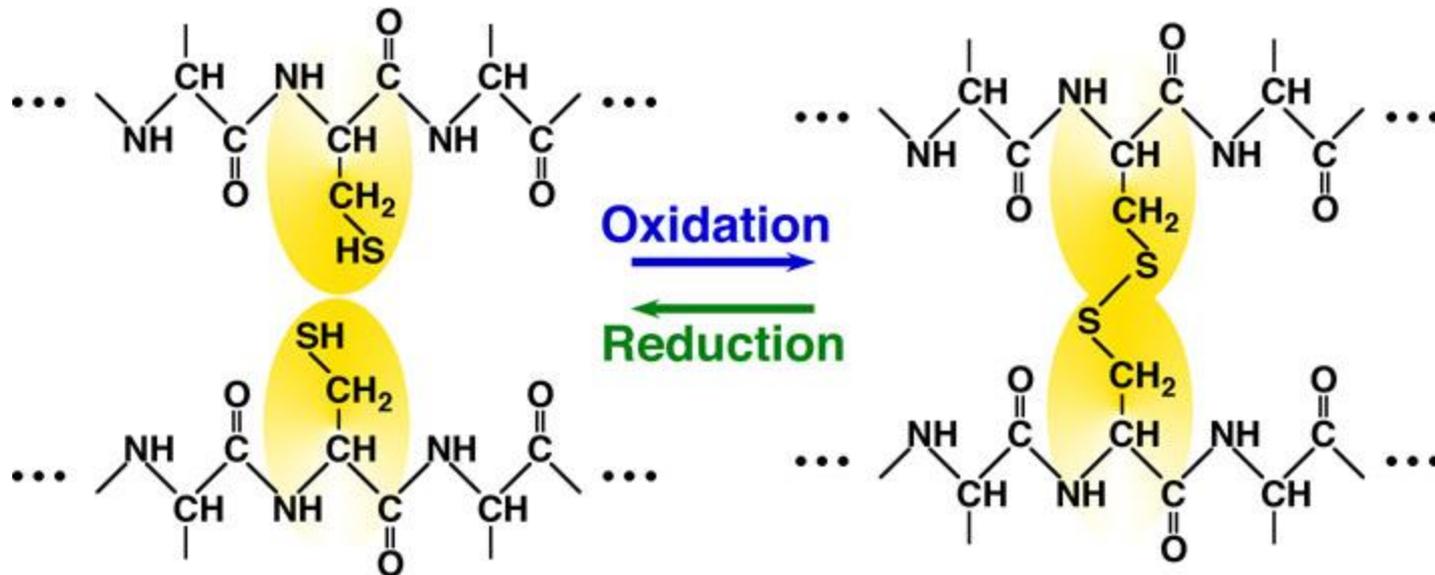
## COVALENTI

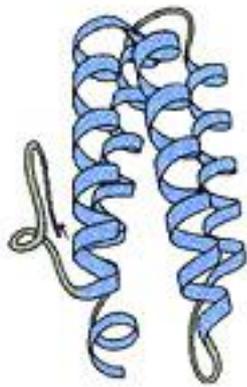
ponti disolfuro

# Formazione reversibile di un ponte disolfuro per ossidazione di due molecole di cisteina

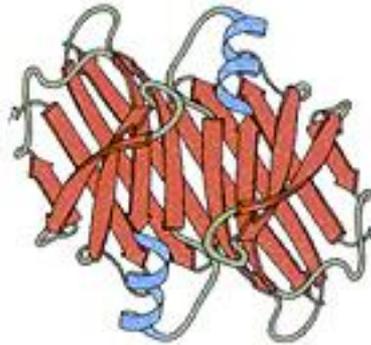


# Formazione di un ponte disolfuro fra due catene peptidiche

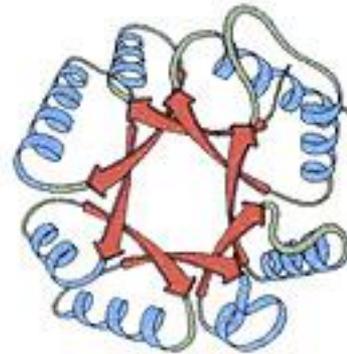




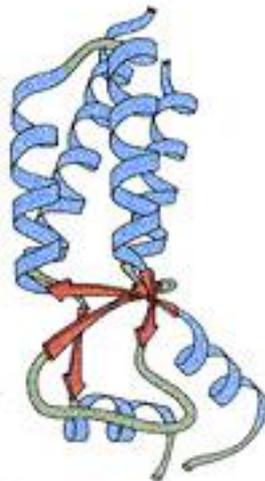
Myohemerythrin



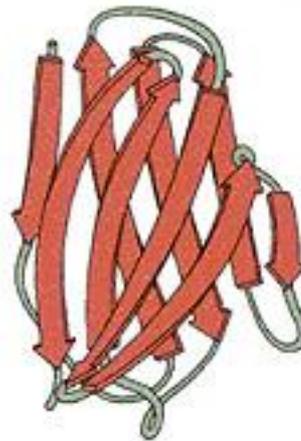
Prealbumin



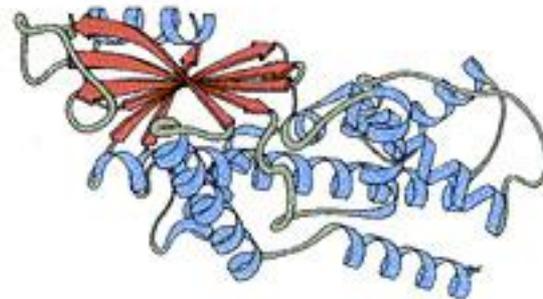
Pyruvate kinase, domain 1



Tobacco mosaic coat protein



Immunoglobulin, V<sub>H</sub> domain



Hexokinase, domain 2

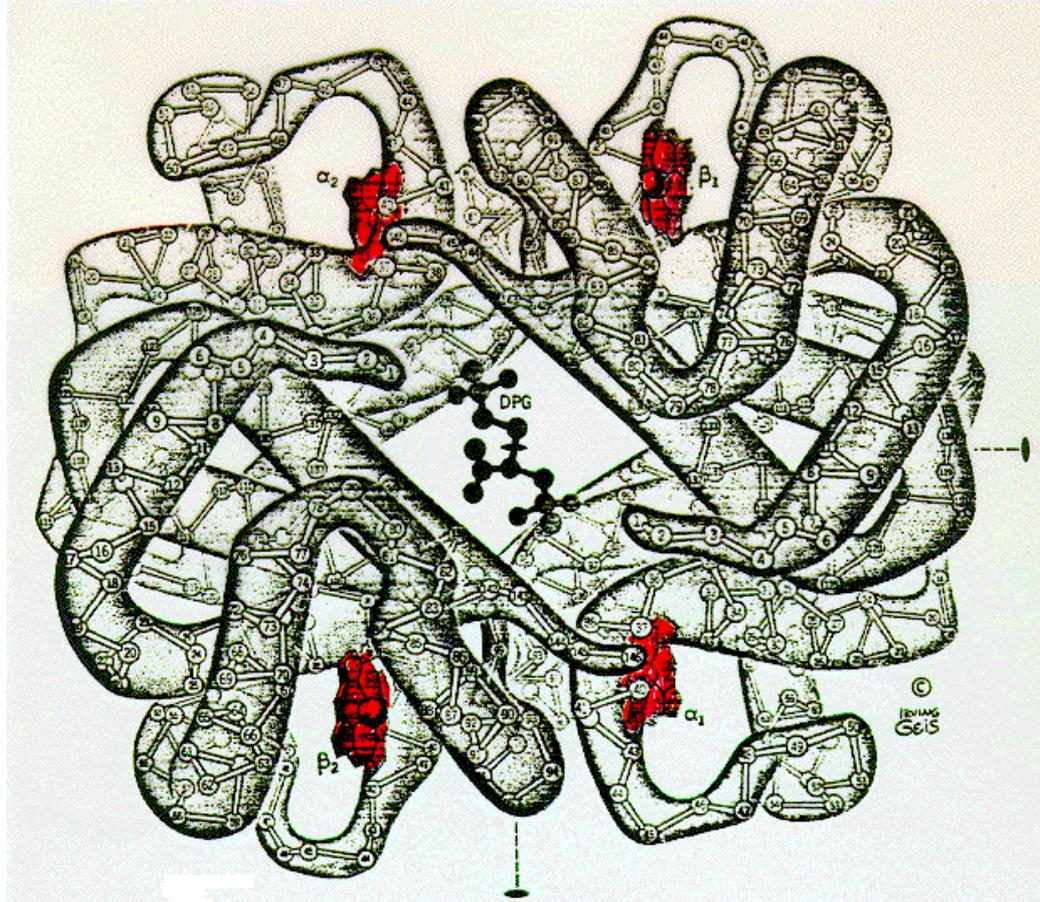
**(a)** Predominantly  $\alpha$  helix

**(b)** Predominantly  $\beta$  sheet

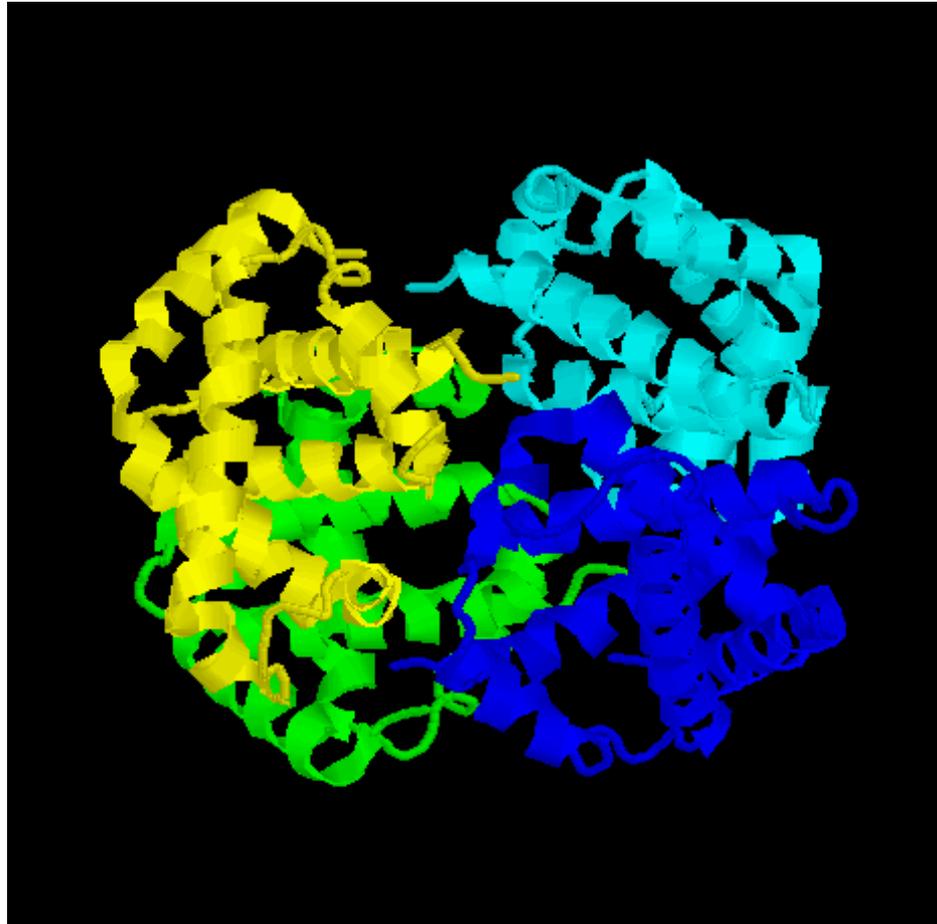
**(c)** Mixed  $\alpha$  helix and  $\beta$  sheet

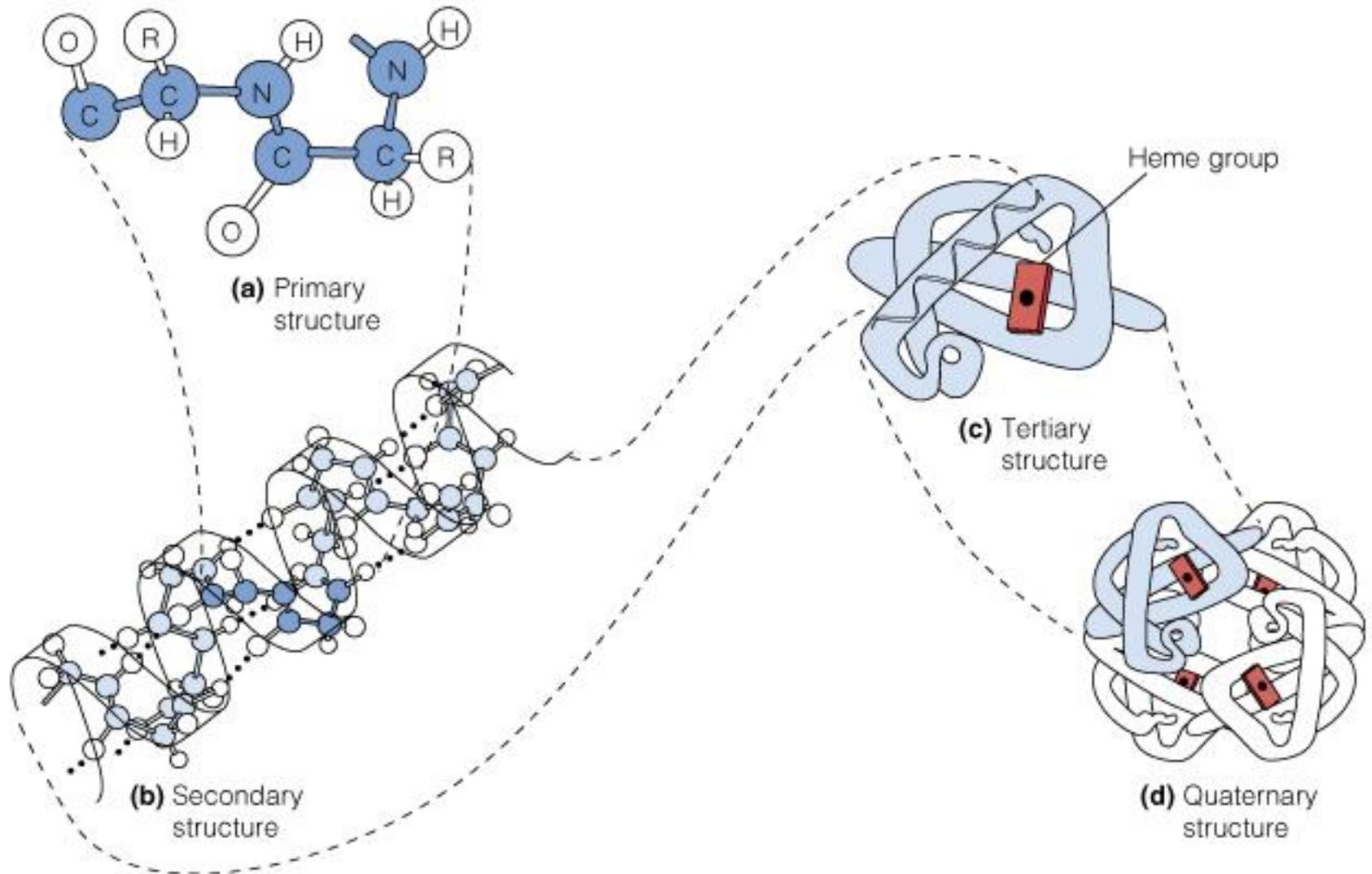
Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

# STRUTTURA QUATERNARIA



# EMOGLOBINA





Copyright © 2000 Benjamin/Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

# CLASSIFICAZIONE DELLE PROTEINE IN BASE ALLA FORMA

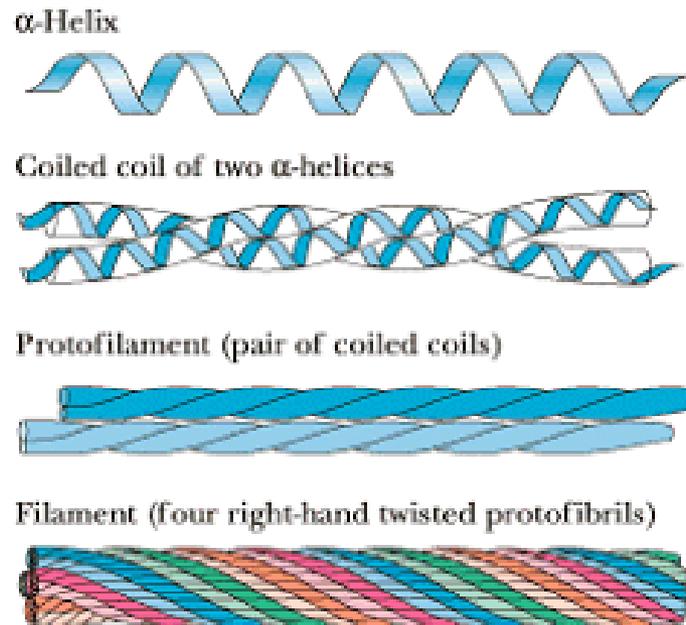
## proteine globulari:

- catena o catene polipeptidiche strettamente ripiegate in forme sferiche compatte o globulari.
- solubili nei sistemi acquosi e diffondono facilmente.
- hanno funzioni dinamiche
- enzimi, proteine di trasporto, anticorpi, proteine di riserva.

## proteine fibrose:

- allungate a forma di cordoncino
- insolubili in acqua
- funzione strutturale, di protezione, contrattili
- cheratine, fibroina, collagene, actina e miosina.

Le cheratine sono proteine fibrose che si trovano nella pelle, unghie, capelli. L'unità della cheratina è costituita da una coppia di alfa-eliche destrorse strettamente **superavvolte** (*coiled-coil*) in senso sinistrorso e rinforzate da numerosi *ponti disolfuro* intercatena.



A loro volta queste unità si avvolgono fra loro a formare strutture di ordine superiore (protofilamenti e filamenti).

# LE PROTEINE SONO STRUTTURE DINAMICHE

Le proteine in soluzione NON sono strutture rigide

Per questo i legami deboli, che stabilizzano la struttura, sono fondamentali. Possono essere rotti e riformati al variare delle condizioni ambientali della cellula con conseguenze essenziali sulla funzione delle proteine.

CAMBIAMENTI CONFORMAZIONALI = piccole variazioni della struttura tridimensionale. Sono alla base dei numerosi meccanismi di regolazione dell'attività delle proteine.

MODULAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE = altro meccanismo con cui la cellula regola il proprio metabolismo