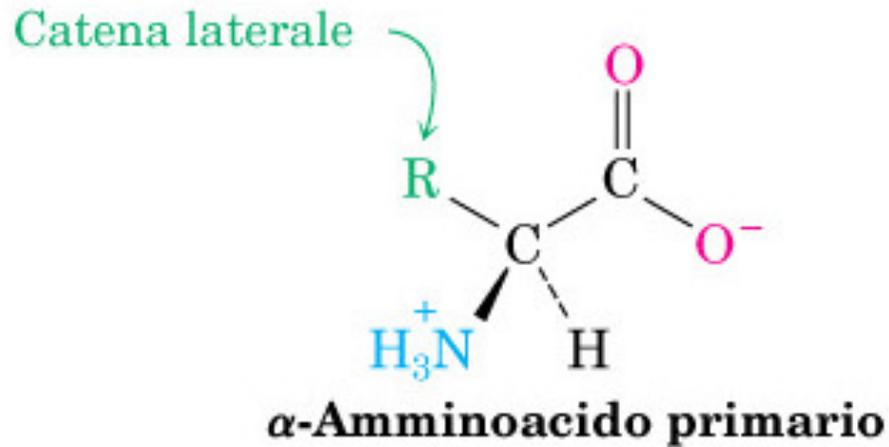


Amminoacidi, peptidi, proteine

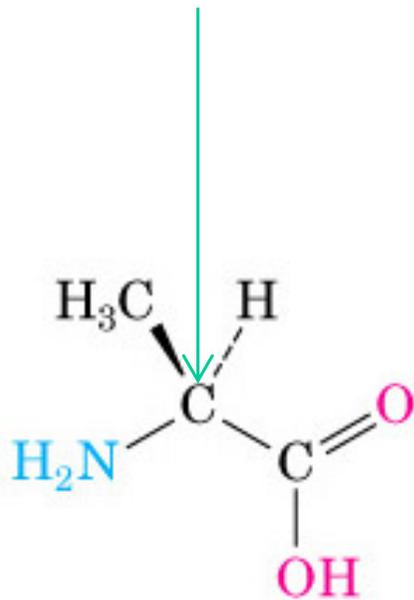
α -amminoacidi che costituiscono le proteine



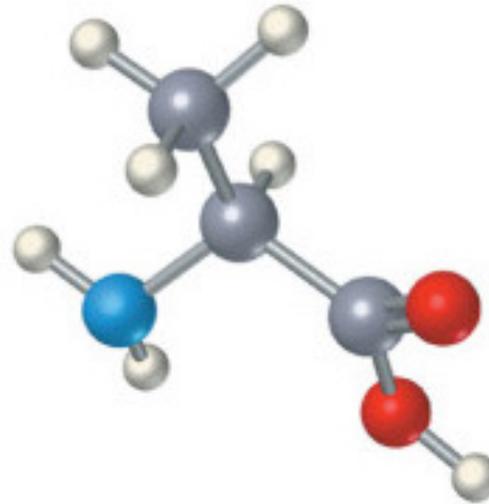
- Al carbonio α sono legati:
- Carbossile
 - Ammine
 - Catena laterale

α -amminoacidi che costituiscono le proteine

Carbonio α



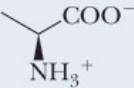
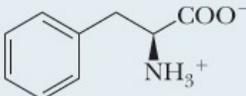
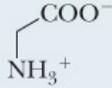
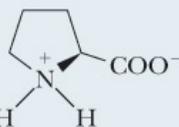
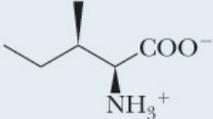
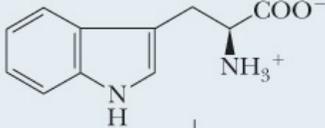
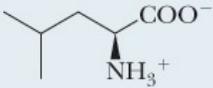
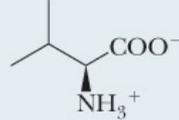
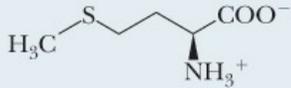
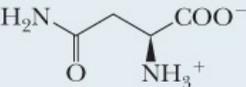
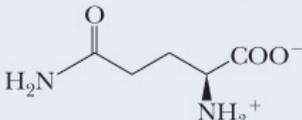
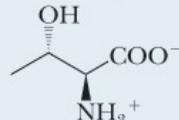
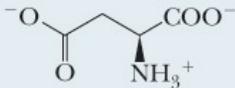
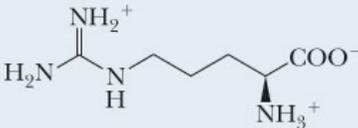
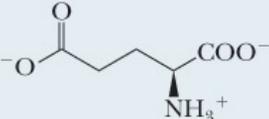
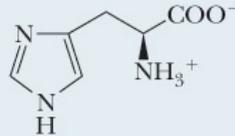
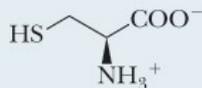
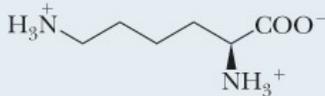
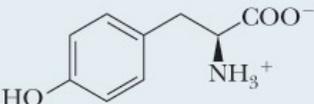
Alanina (un amminoacido)



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

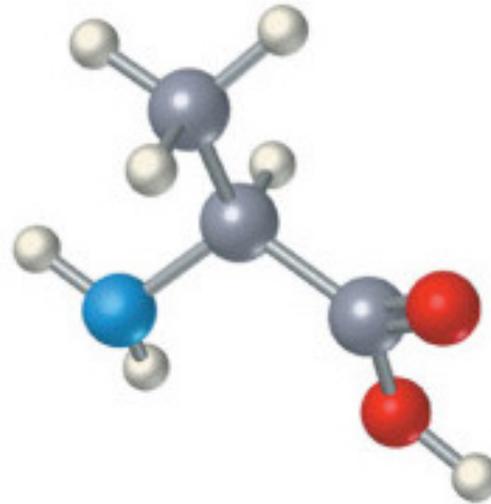
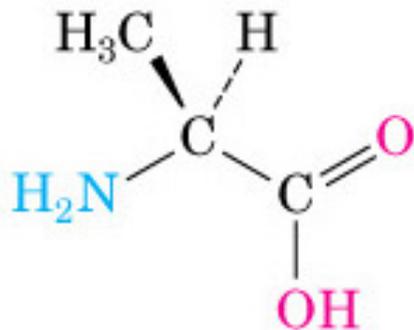
* Ciascun gruppo ionizzabile è riportato nella forma presente in maggior concentrazione a pH 7.0.

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

Amino Acid	Abbreviation		pK ₁	pK ₂	pK _R	pI
	3- Letters	1- Letter	-COOH	-NH ₃ ⁺	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

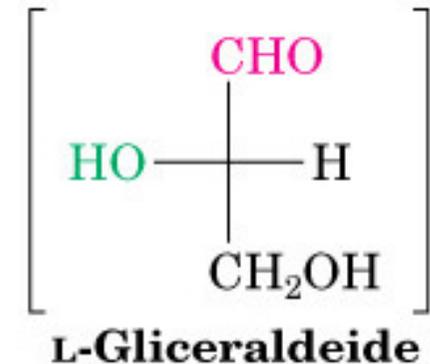
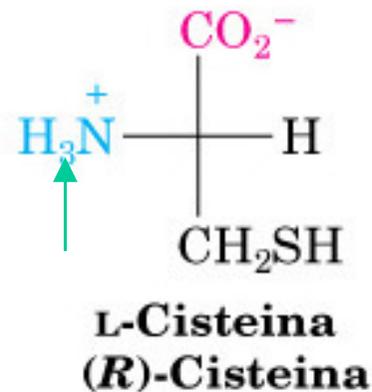
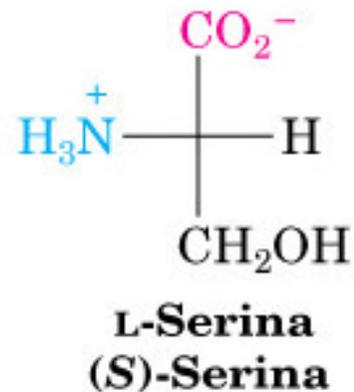
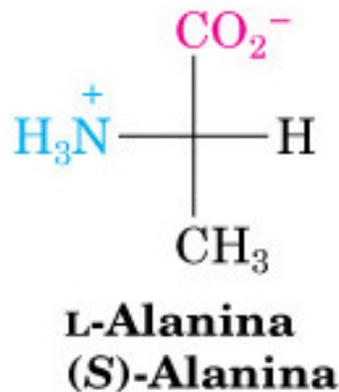
Gli aminoacidi sono molecole chirali (esclusa Gly)



Alanina (un aminoacido)

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

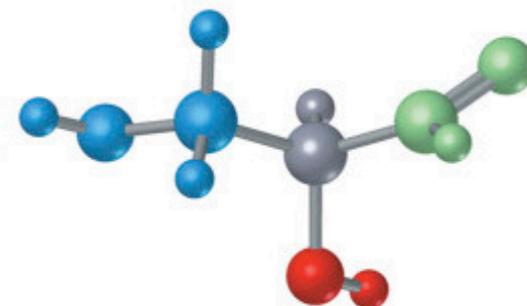
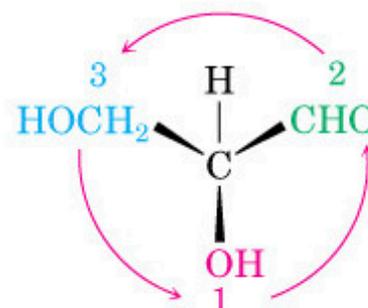
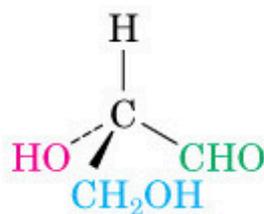
**Proiezione di Fischer degli
gli amminoacidi naturali:
vengono classificati come «L» perchè
hanno la stessa configurazione (S)
della L-gliceraldeide**



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

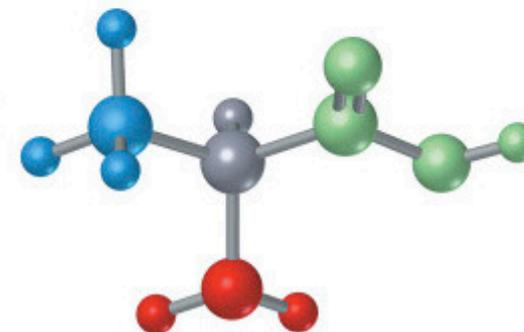
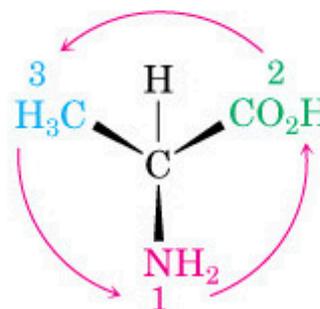
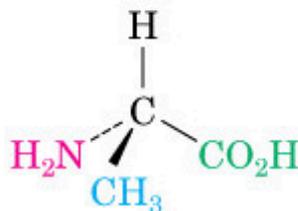
FIGURA 9.9 Assegnazione della configurazione alla (-)-gliceraldeide (a) e alla (+)-alanina (b). Entrambe hanno configurazione S, nonostante una sia levogira e l'altra destrogira.

(a)



(S)-Gliceraldeide
[(S)-(-)-2,3-Diidrossipropanale]
 $[\alpha]_D = -8.7^\circ$

(b)

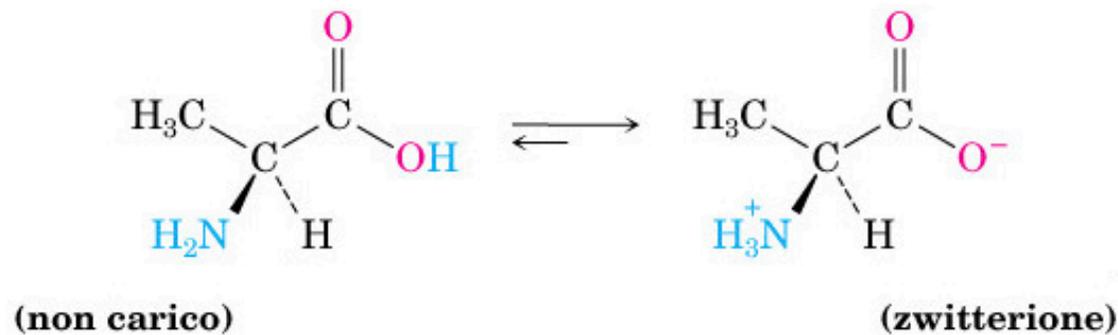
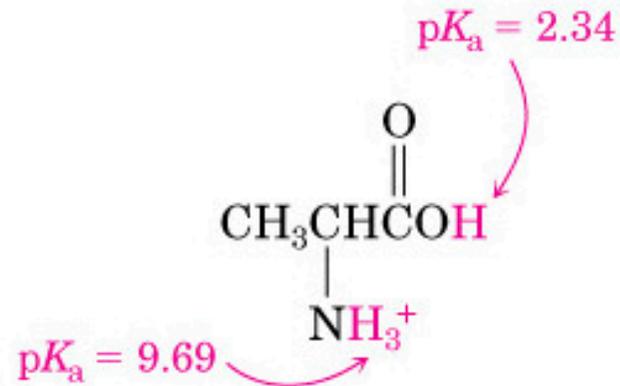


(S)-Alanina
[Acido (S)-(+)-2-amminopropanoico]
 $[\alpha]_D = +8.5^\circ$

Proiezione a cunei e linee tratteggiate

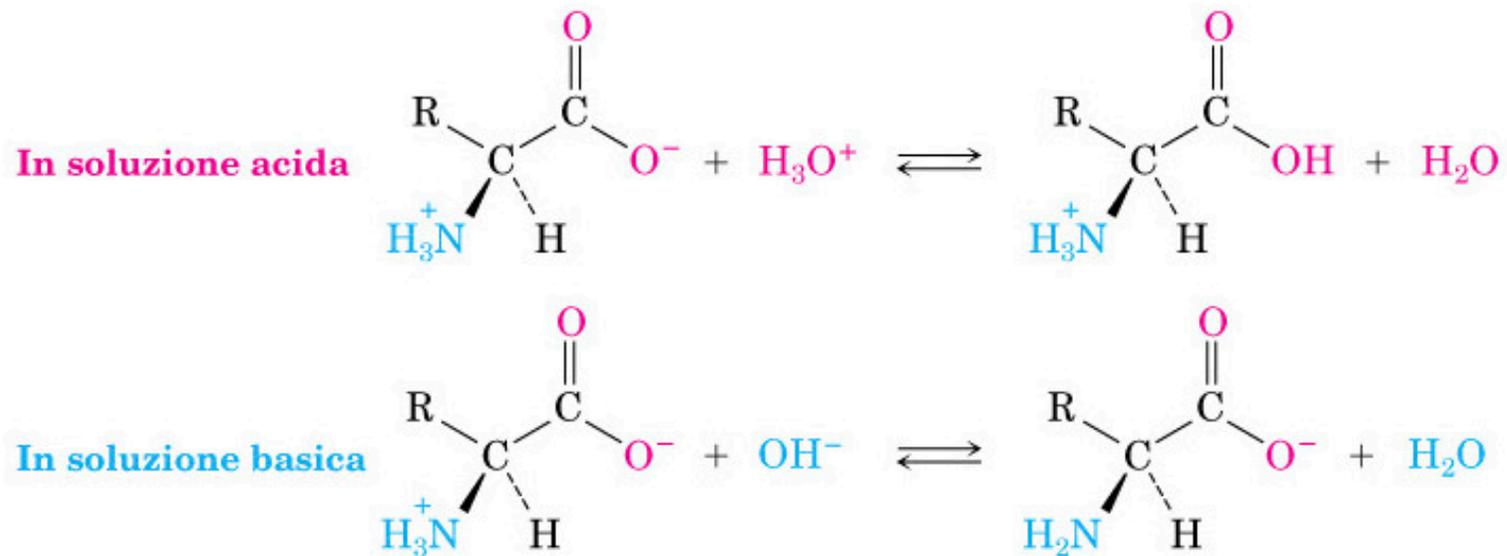
Gli amminoacidi hanno gruppi acidi e basici che formano sali interni: zwitterioni

Gruppo carbossilico più acido dell'acido acetico

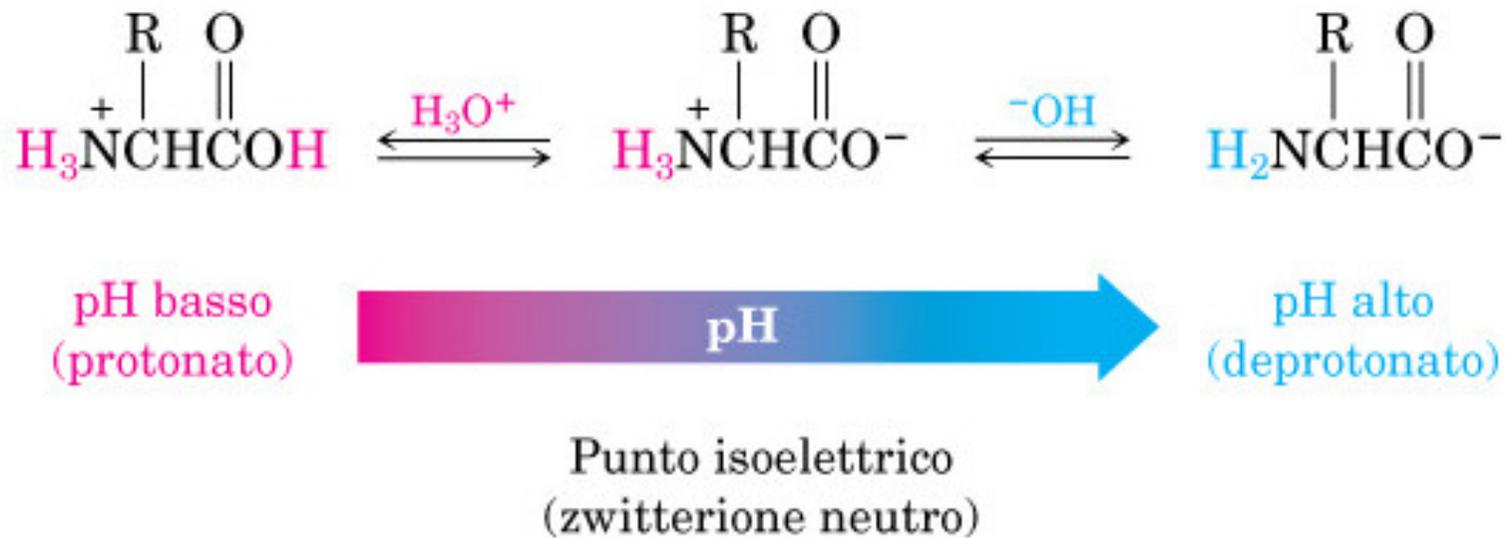


Alanina

Gli amminoacidi hanno proprietà sia acide che basiche

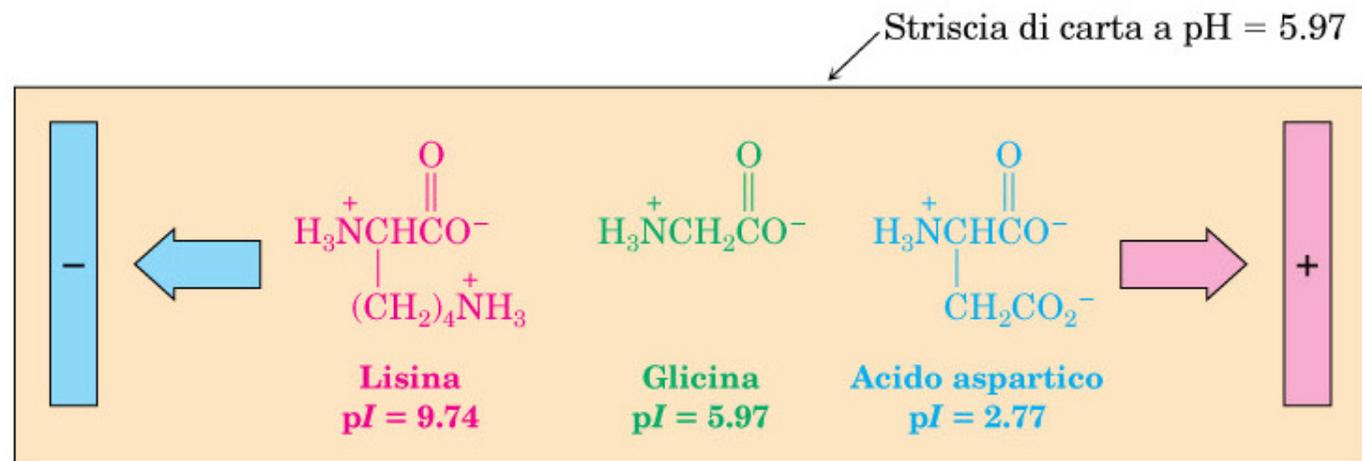


Il punto isoelettrico corrisponde al valore di pH al quale prevale la forma zwitterionica (globalmente neutra)



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 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.

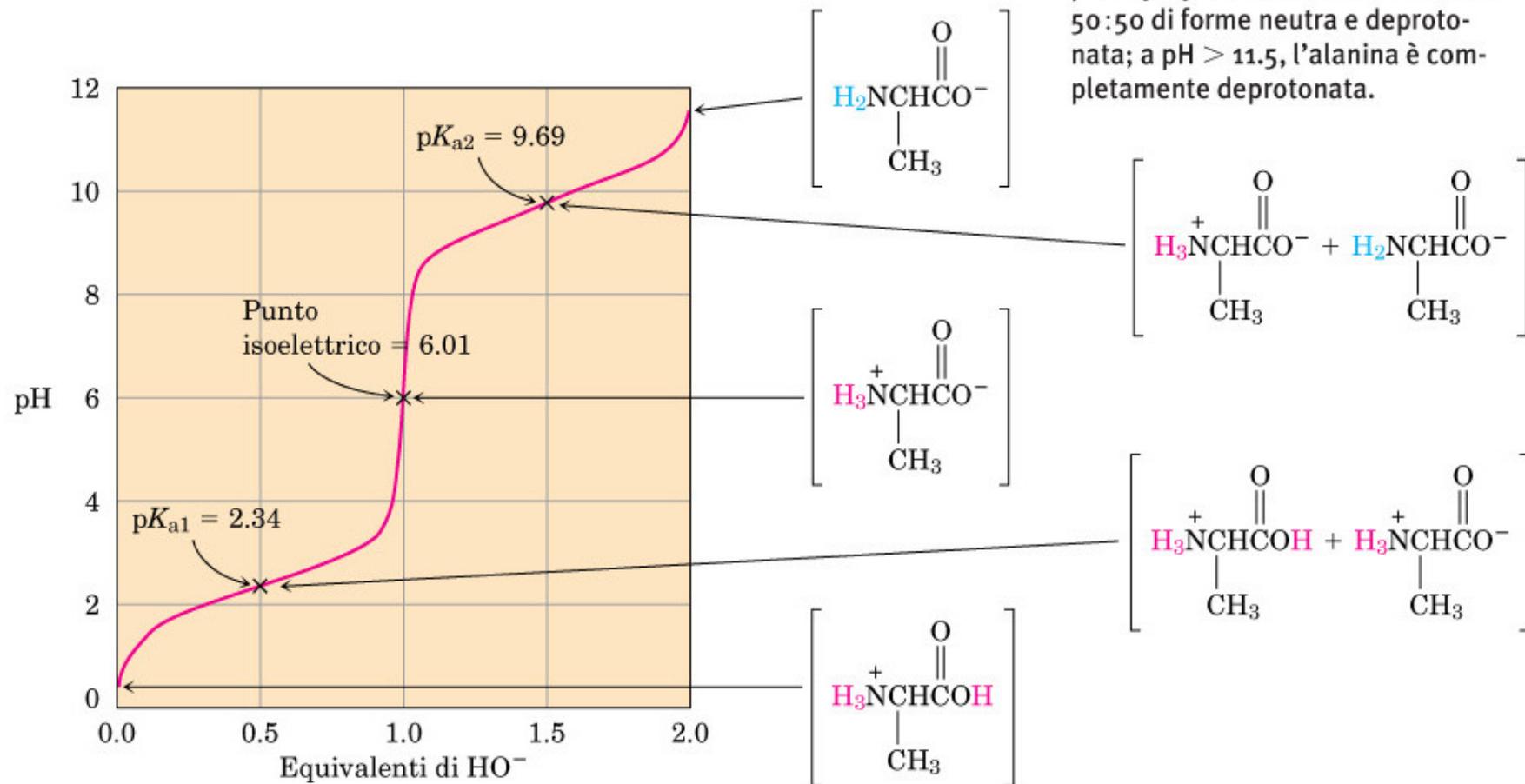
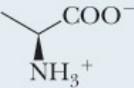
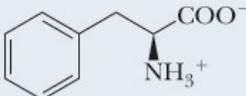
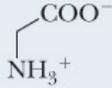
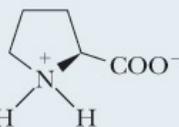
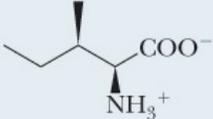
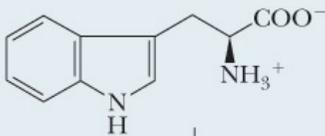
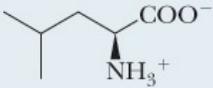
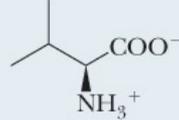
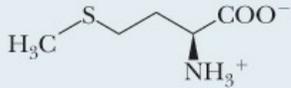
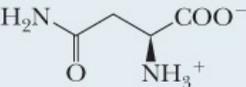
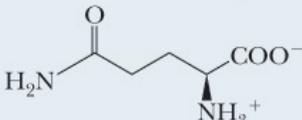
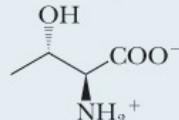
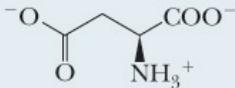
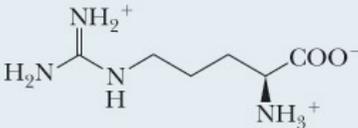
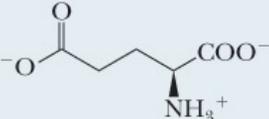
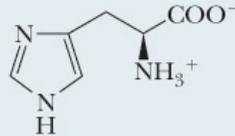
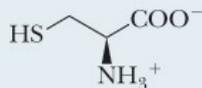
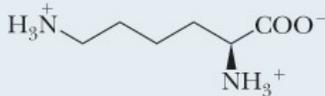
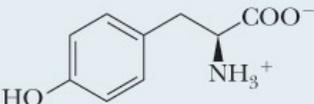


Tabella 27.1 | 20 aminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

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

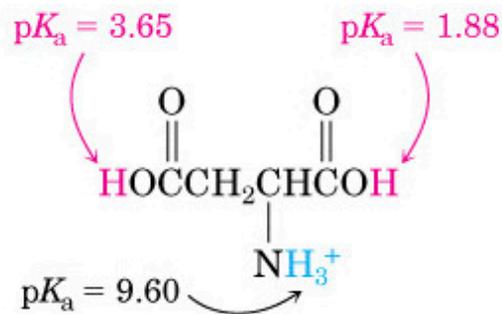
Alcuni aminoacidi hanno catene laterali dotate di reattività acida o basica

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

Amino Acid	Abbreviation		pK ₁	pK ₂	pK _R	pI
	3- Letters	1- Letter	-COOH	-NH ₃ ⁺	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

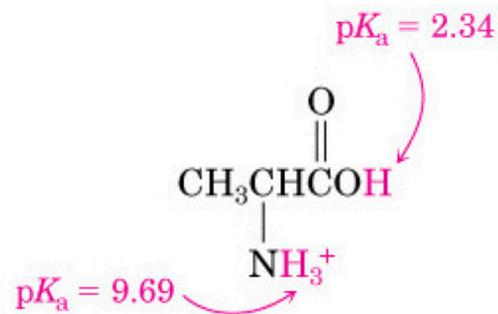
From Lehninger Principle of Biochemistry.

Alcuni amminoacidi presentano gruppi funzionali acidi o basici sulla catena laterale



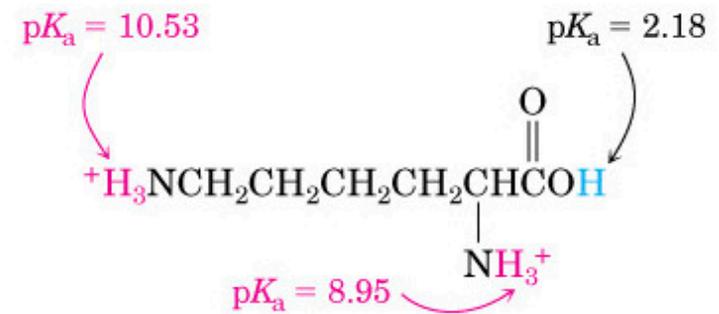
$$pI = \frac{1.88 + 3.65}{2} = 2.77$$

Amminoacido acido
Acido aspartico



$$pI = \frac{2.34 + 9.69}{2} = 6.01$$

Amminoacido neutro
Alanina



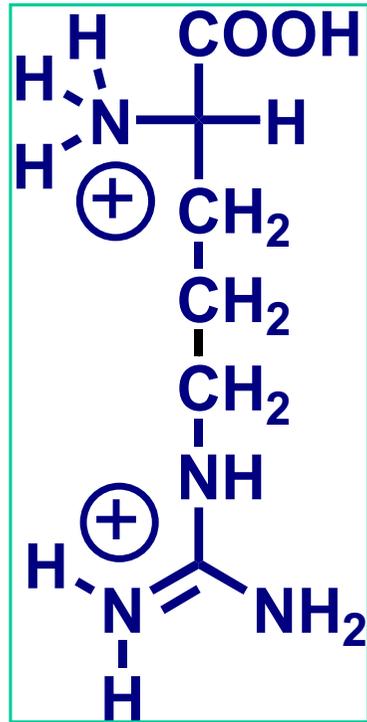
$$pI = \frac{8.95 + 10.53}{2} = 9.74$$

Amminoacido basico
Lisina

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

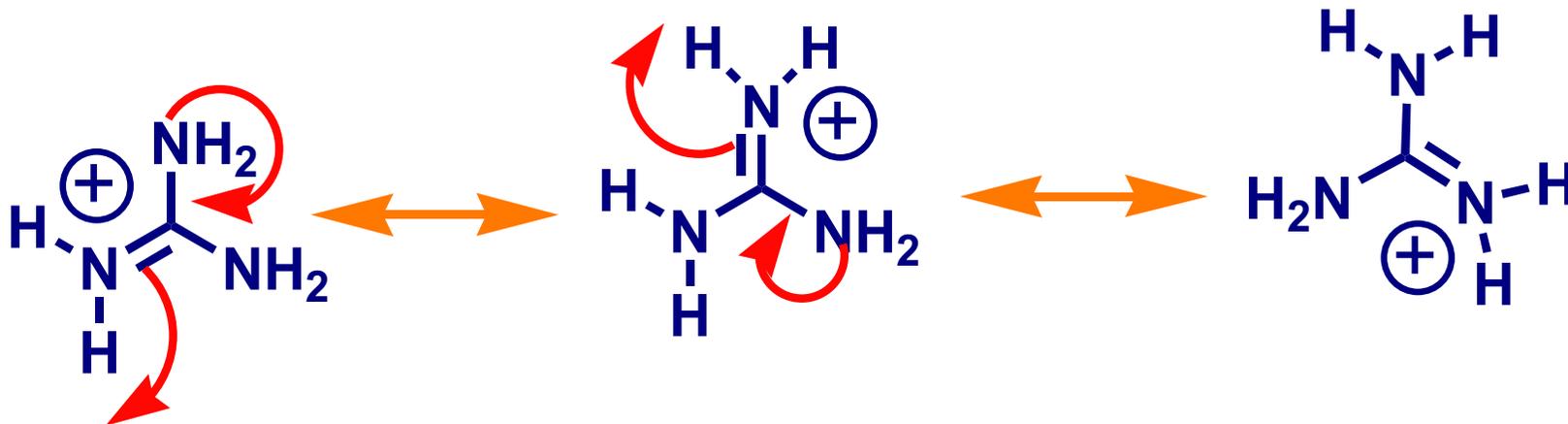
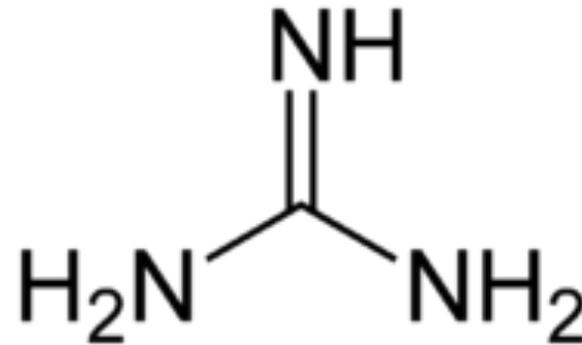
Gli a.a. basici hanno un $pI > 7$

Altri amminoacidi con catene laterali basiche



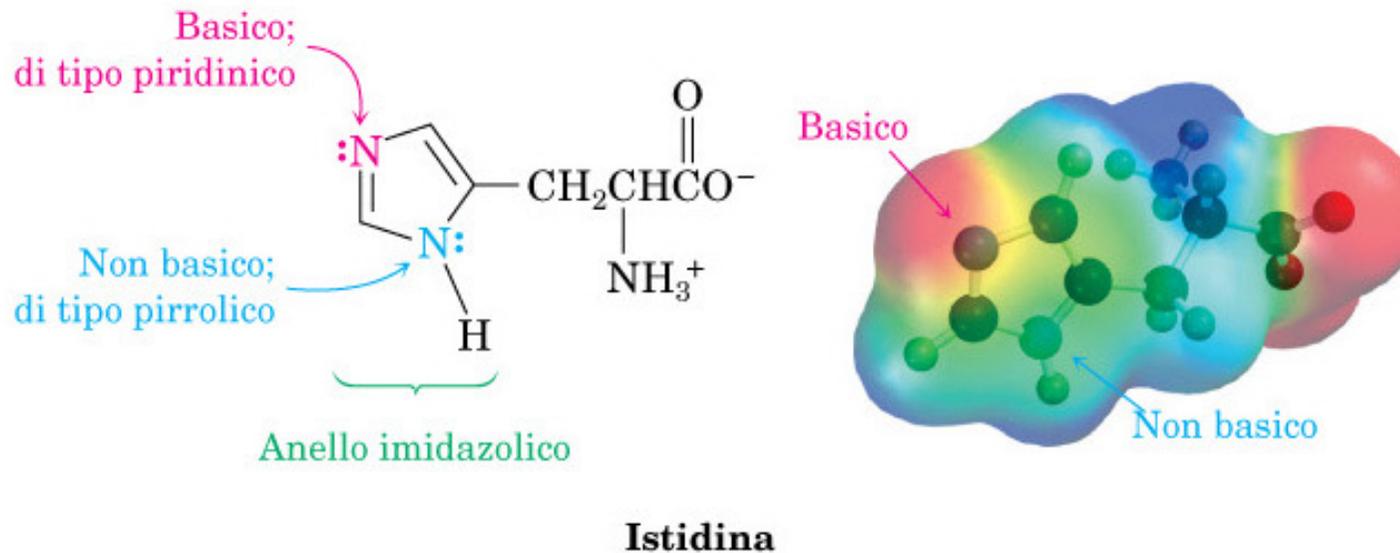
Arginina

pKa=12.5 (acido coniugato del gruppo guanidinico)

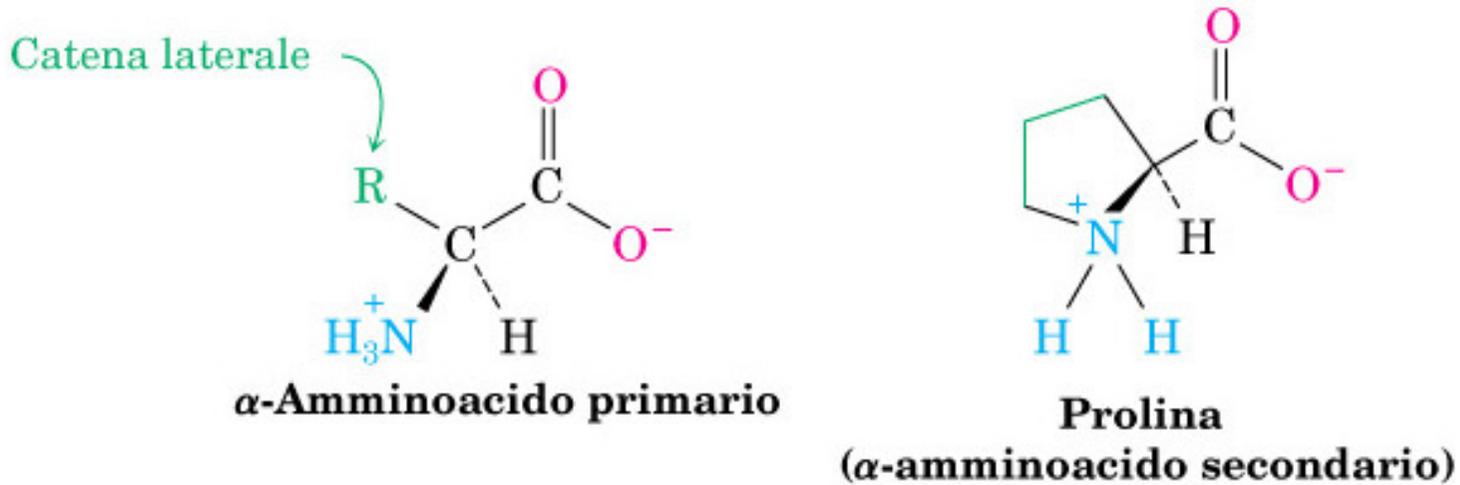


Amminoacidi con gruppi funzionali basici sulla catena laterale

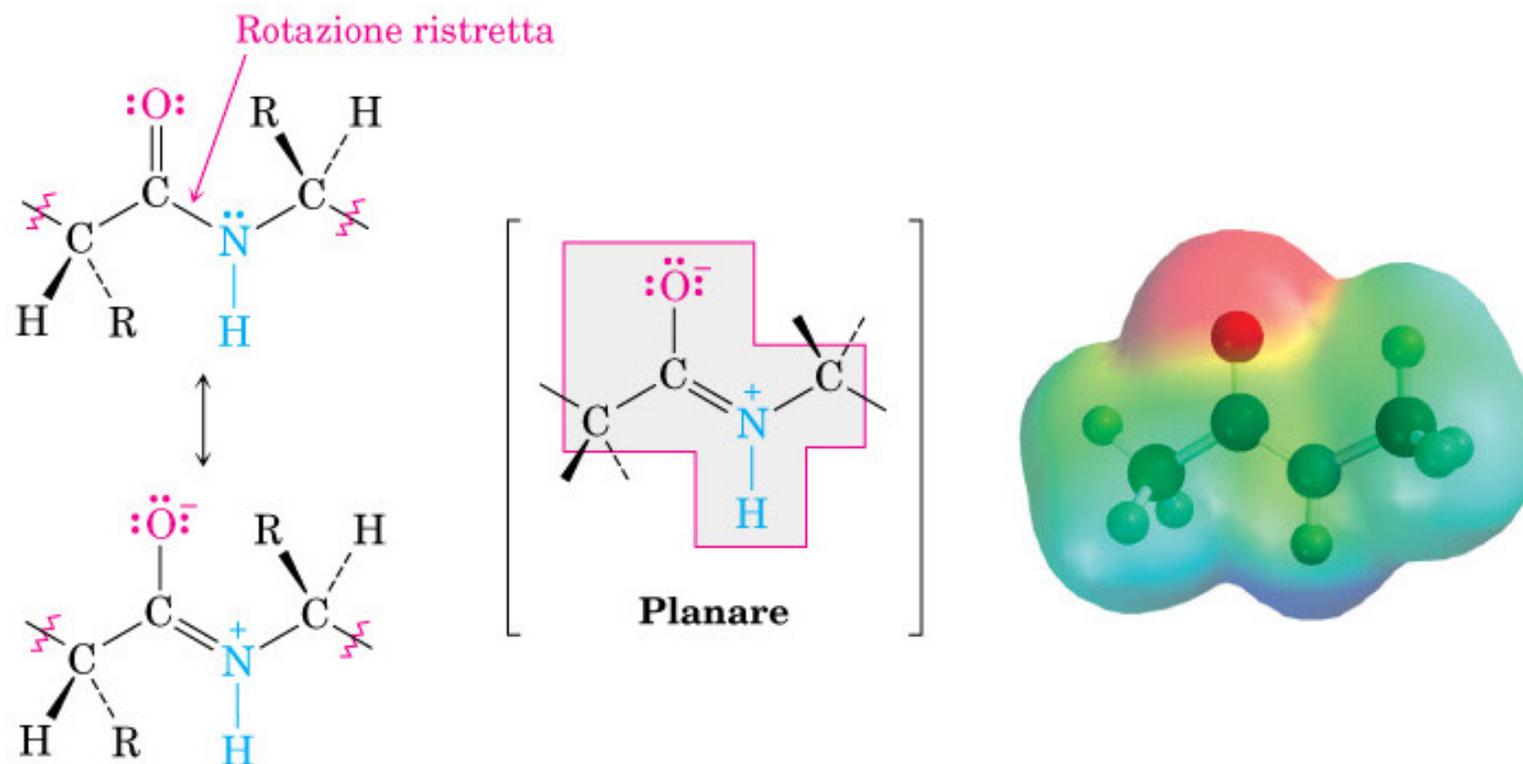
L'acido coniugato della catena laterale ha $pK_a=6$



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

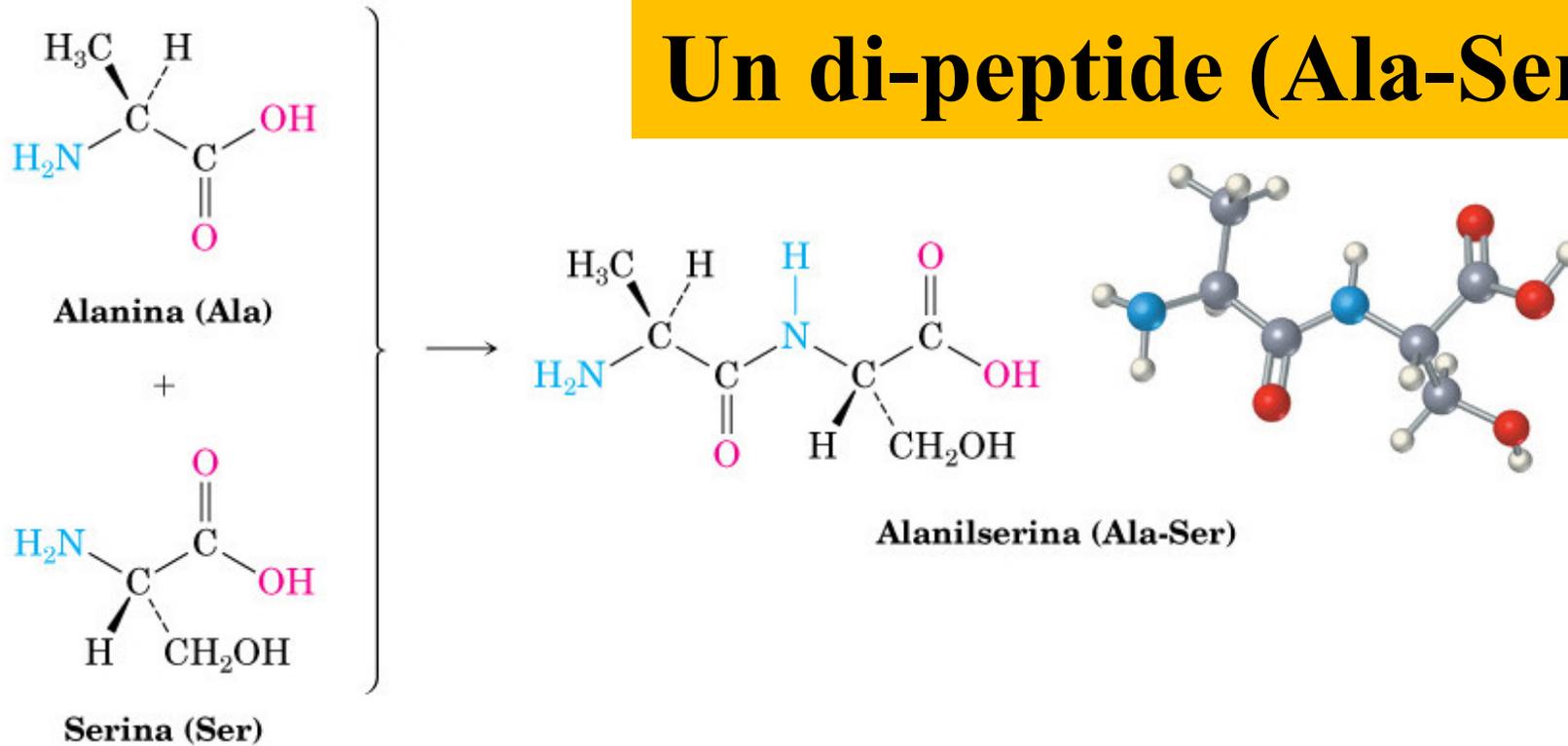


Il legame peptidico



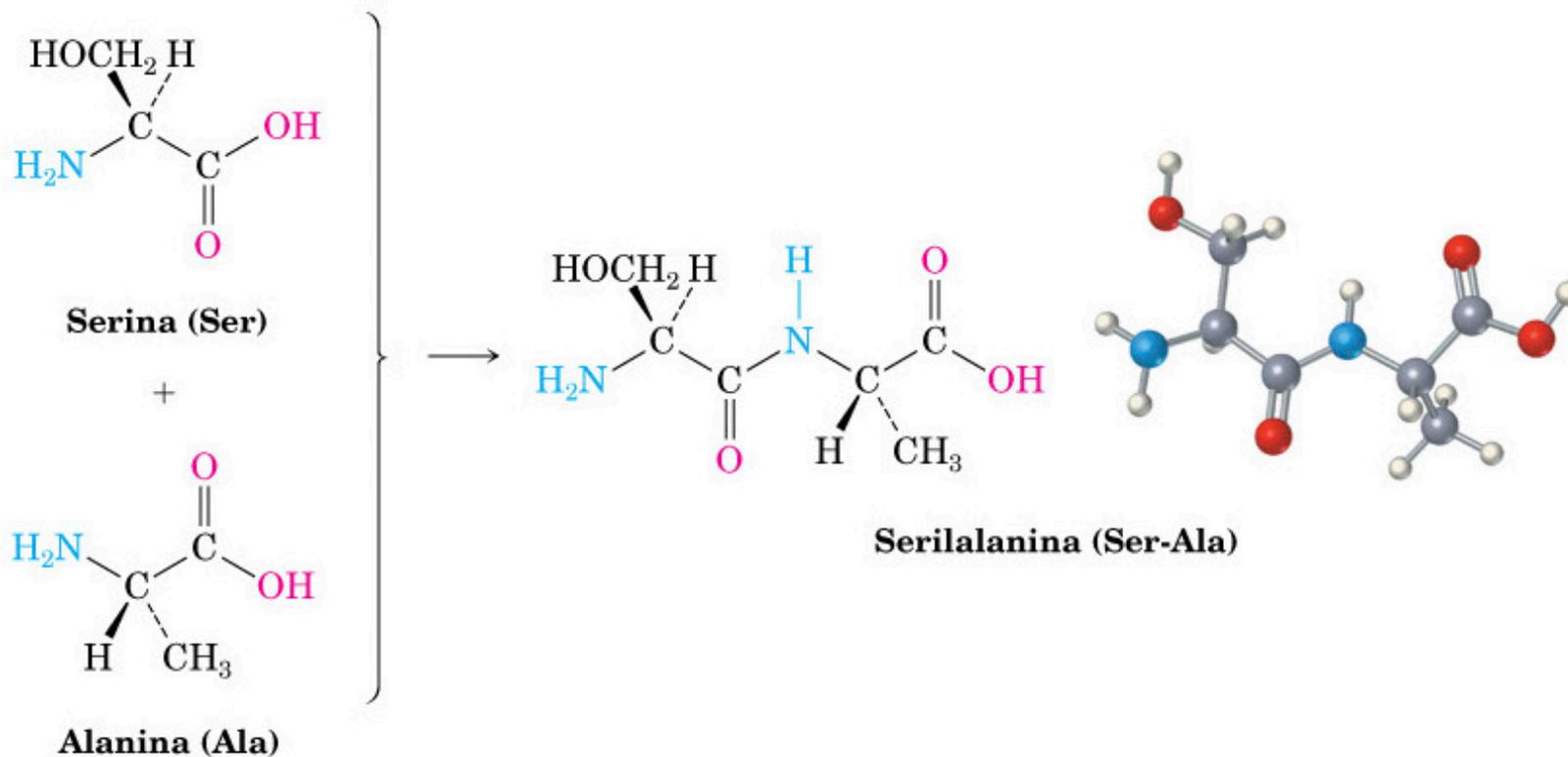
Risonanza del legame peptidico (ammidico)

Un di-peptide (Ala-Ser)

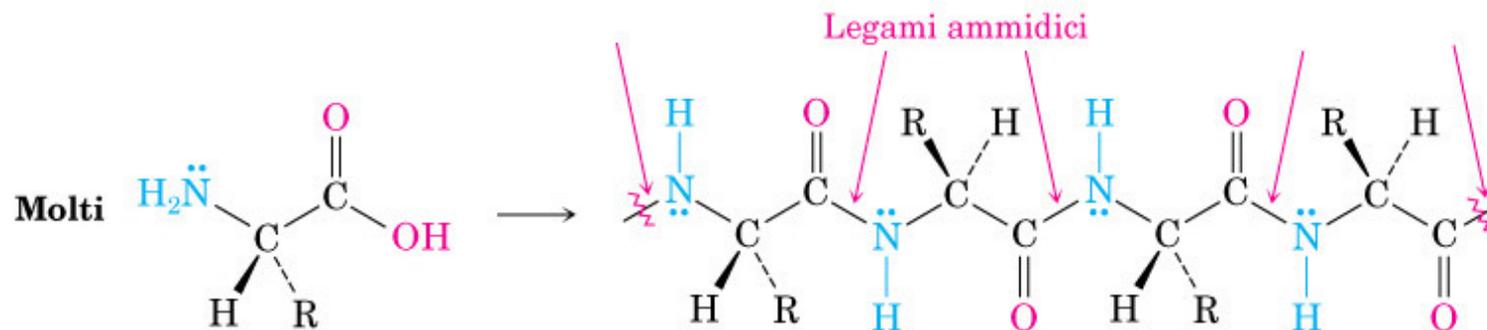


L'amminoacido terminale che ha il gruppo amminico libero è chiamato **N-terminale**, mentre quello con il gruppo carbossilico Libero è detto **C-terminale**. I peptidi sono nominati partendo dall' **N-terminale** è aggiungendo il suffisso **il** alla sigla dell' amminoacido corrispondente, tranne al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

Un di-peptide (Ser-Ala)



Una catena peptidica



Peptide è un polimero di amminoacidi legati da legami di tipo Ammidico.

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

Peptidi e proteine

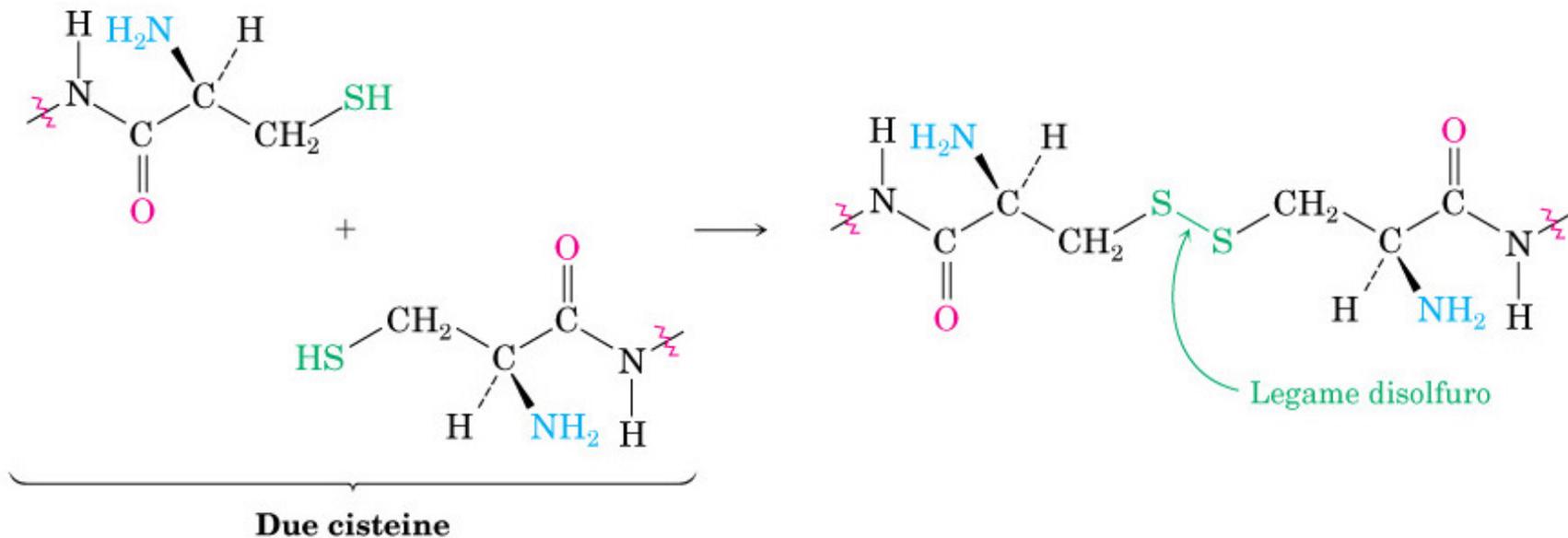
FUNZIONI:

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

Peptidi di interesse farmaceutico

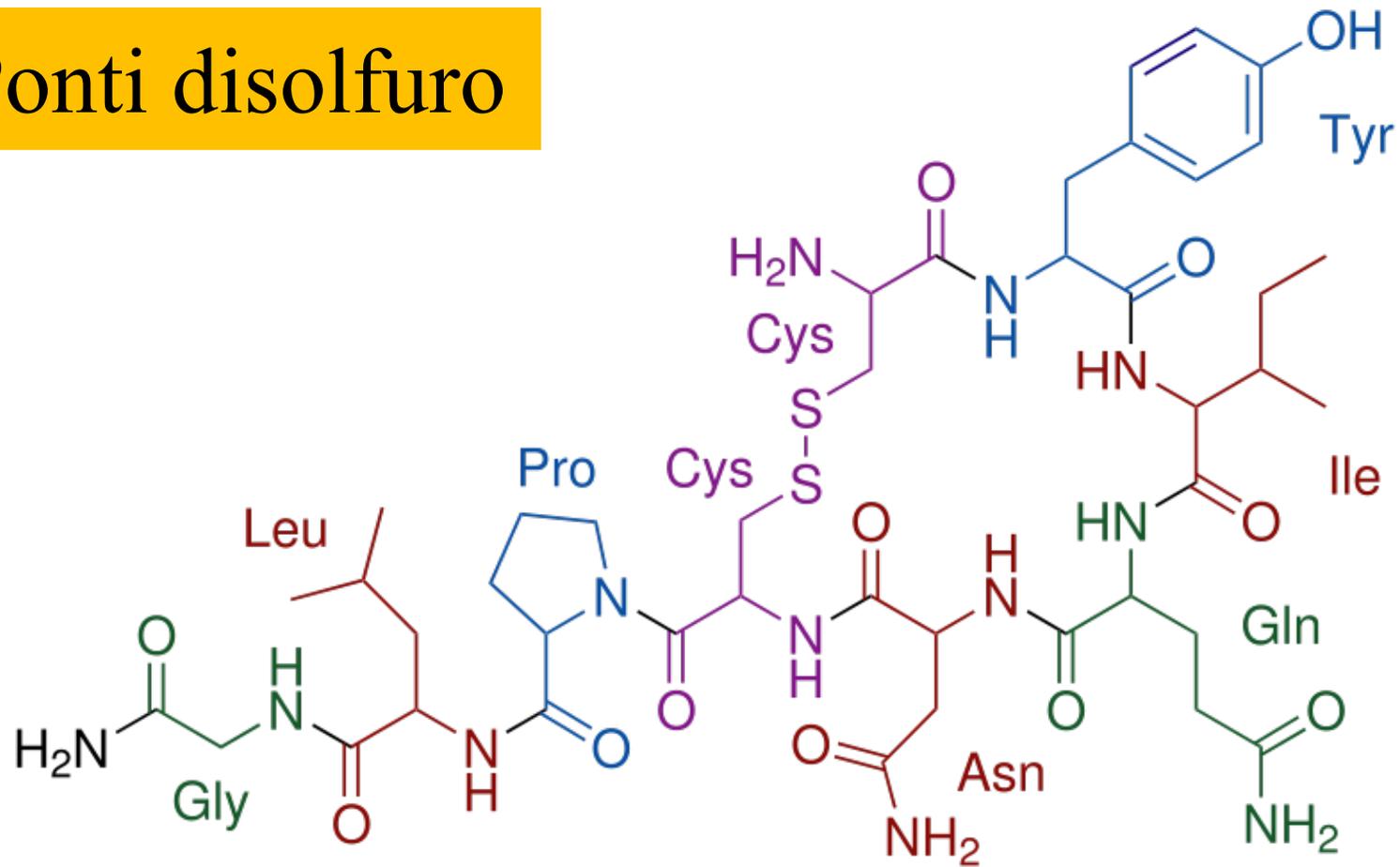
Poliptide	Numero a.a.	P.M (g/mole)	Stato di produzione
Fuzeon	36	4492	approvato
Exendine	39	3369	III
Buserelin	9	1239,42	In commercio
Deslorelin	9	1282,45	In commercio
Goserelin	10	1269,41	In commercio
Leuprolide	9	1209,4	In commercio
Triptorelin	10	1734,96	In commercio
Ormone paratiroidale	34	9424,62	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!).

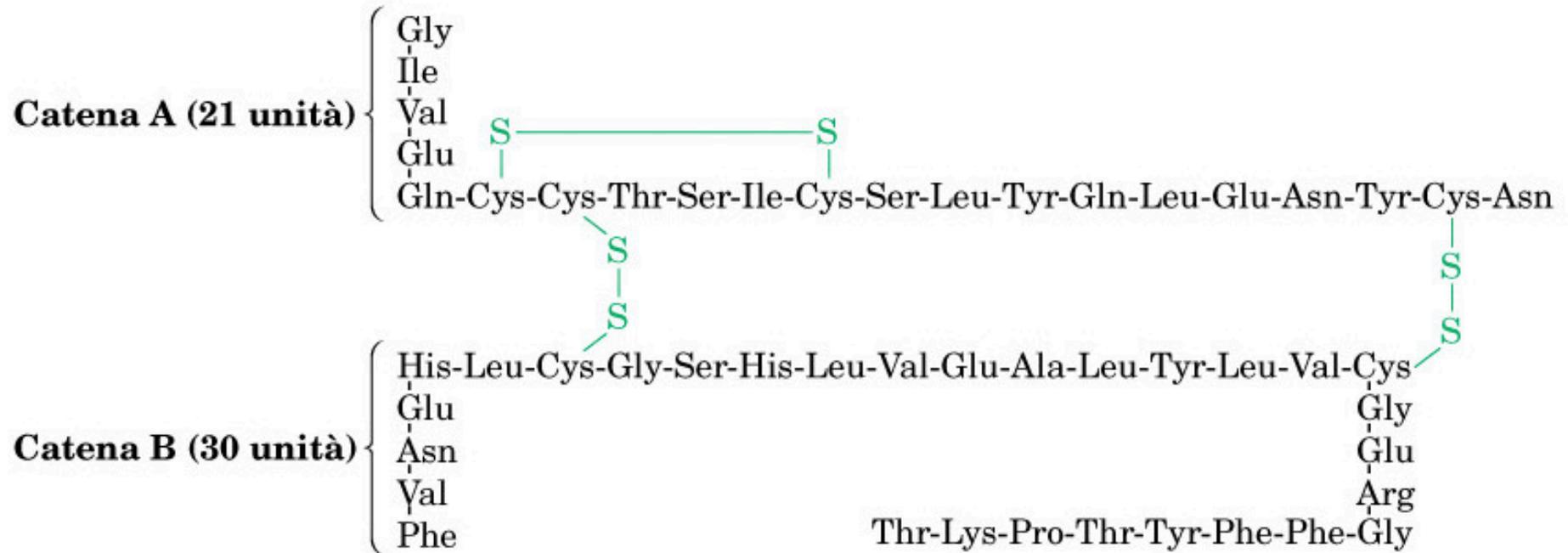


Ponti disolfuro

Ponti disolfuro



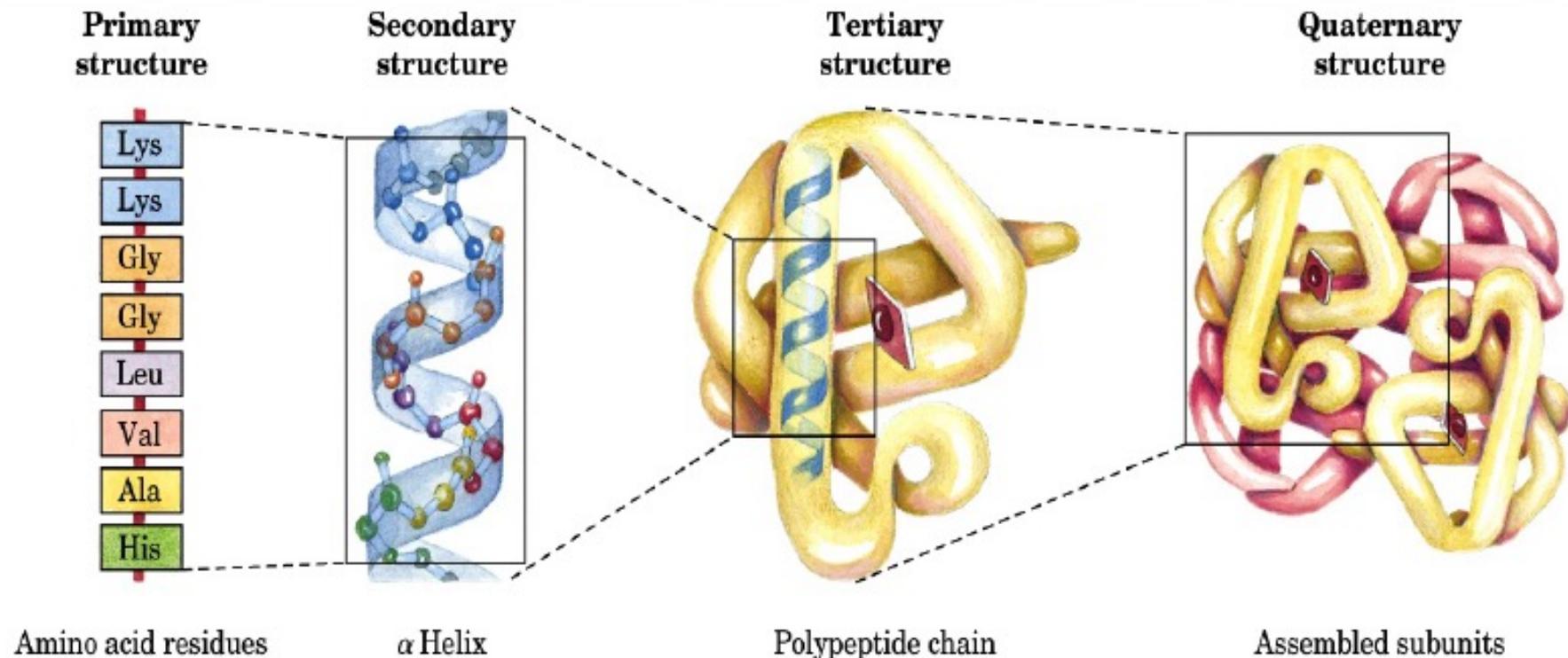
Struttura dell' ossitocina.



Insulina

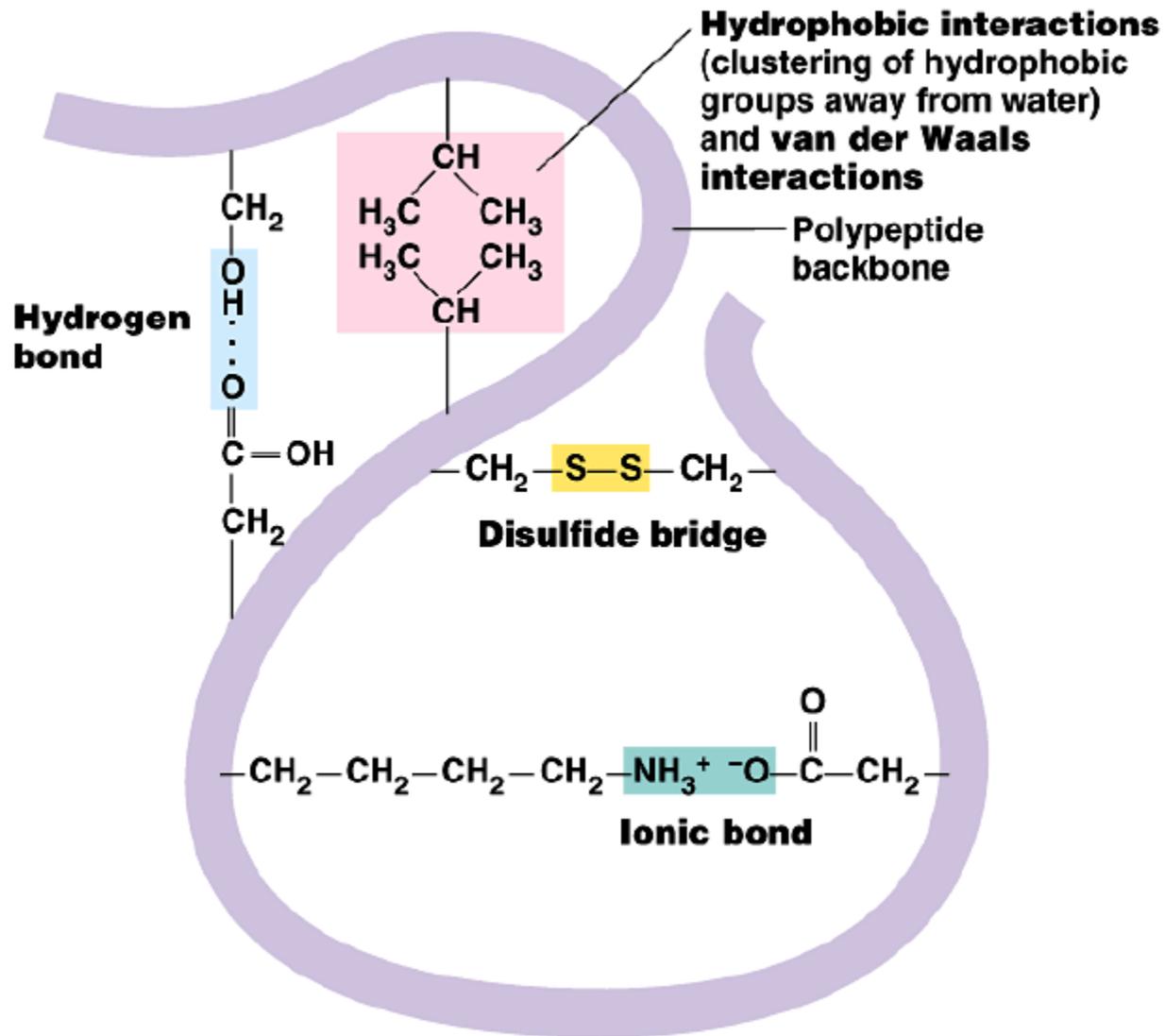
Ponti disolfuro

Struttura di una proteina



Proteine native= proteine nella loro conformazione funzionale termodinamicamente più stabile

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

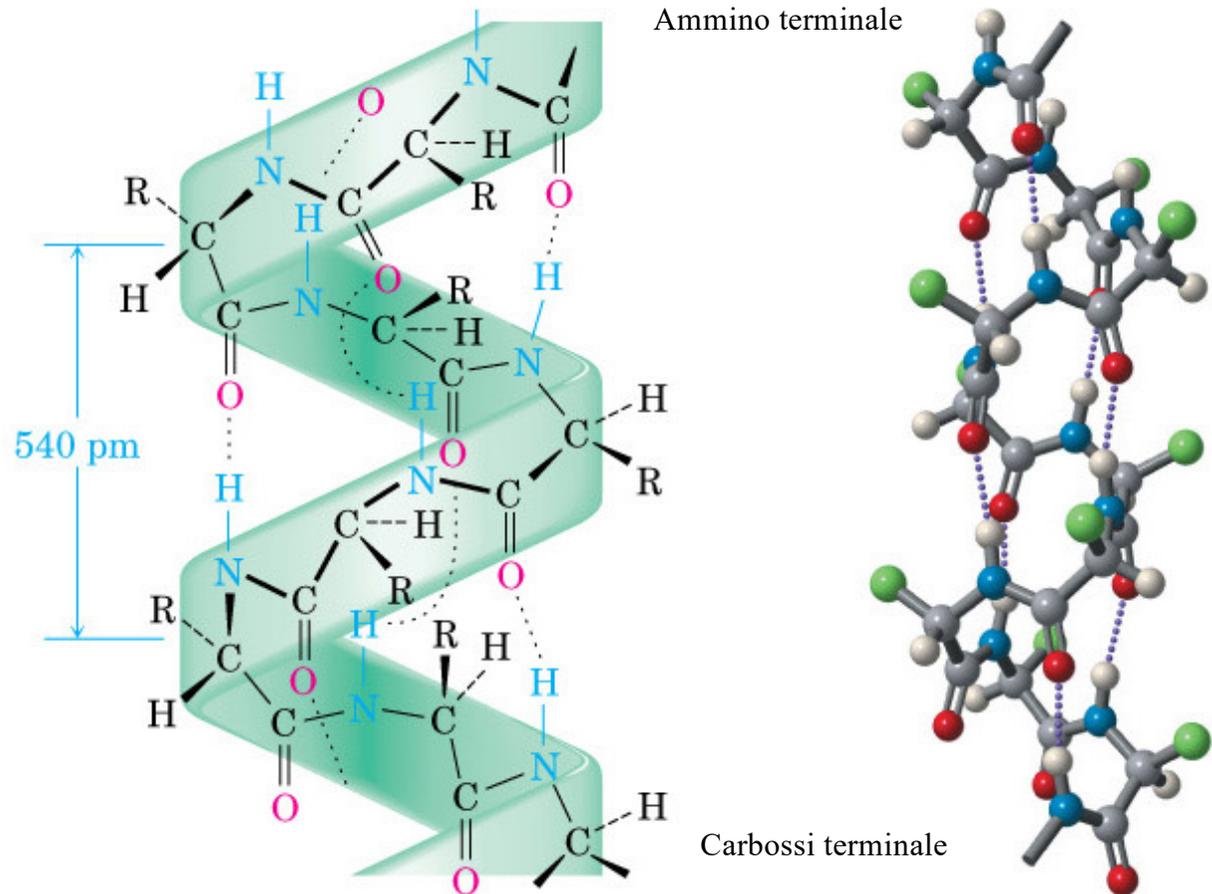


Struttura secondaria: α -elica

FIGURA 26.6 La struttura secondaria ad elica presente nell' α -cheratina.

Lo scheletro del polipeptide (ossia la sequenza di legami $C\alpha-C-N-C\alpha$ dei residui) risulta strettamente arrotolato attorno ad un asse centrale immaginario, mentre i gruppi laterali $-R$ dei residui amminoacidici sporgono radialmente all'esterno dell'elica.

Ogni giro completo dell'elica corrisponde ad una distanza di 540 pm lungo l'asse immaginario, il che implica che vengano coinvolti 3,6 amminoacidi ogni giro. Le α eliche possono essere destrorse o sinistrorse anche se le seconde rappresentano rare eccezioni.



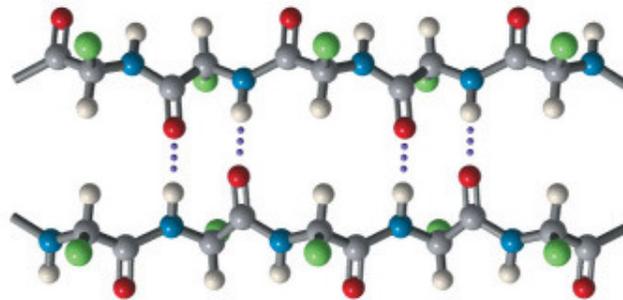
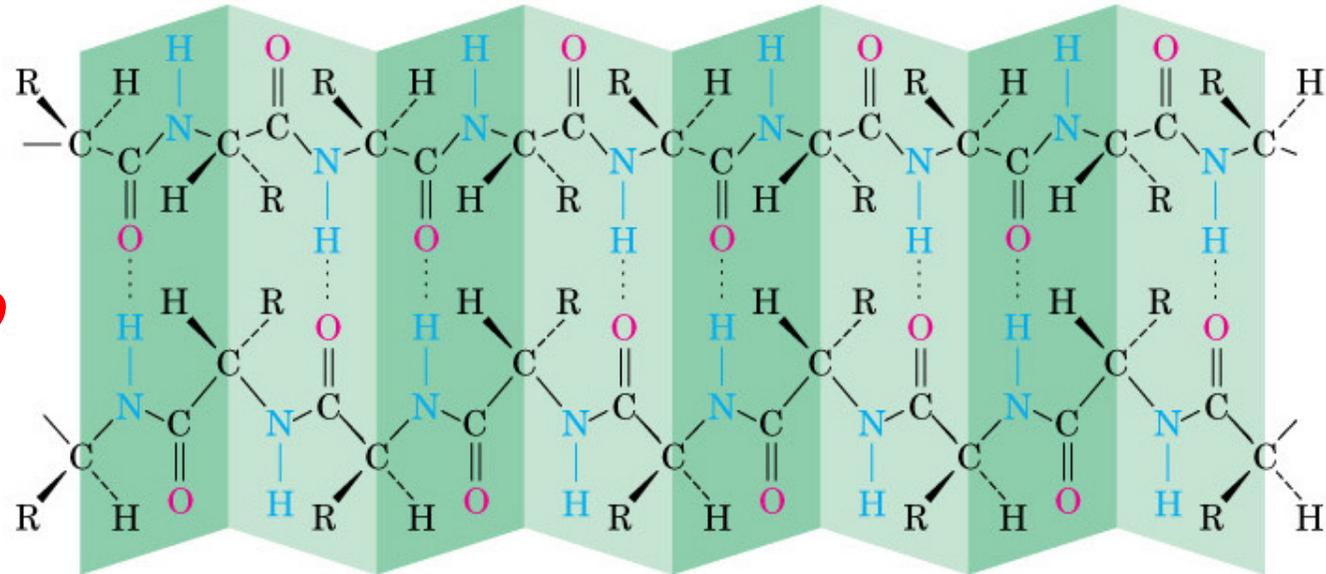
Struttura secondaria: foglietto- β

FIGURA 26.7 La struttura a foglietto β pieghettato nella fibroina della seta.

antiparallelo

Catena 1

Catena 2



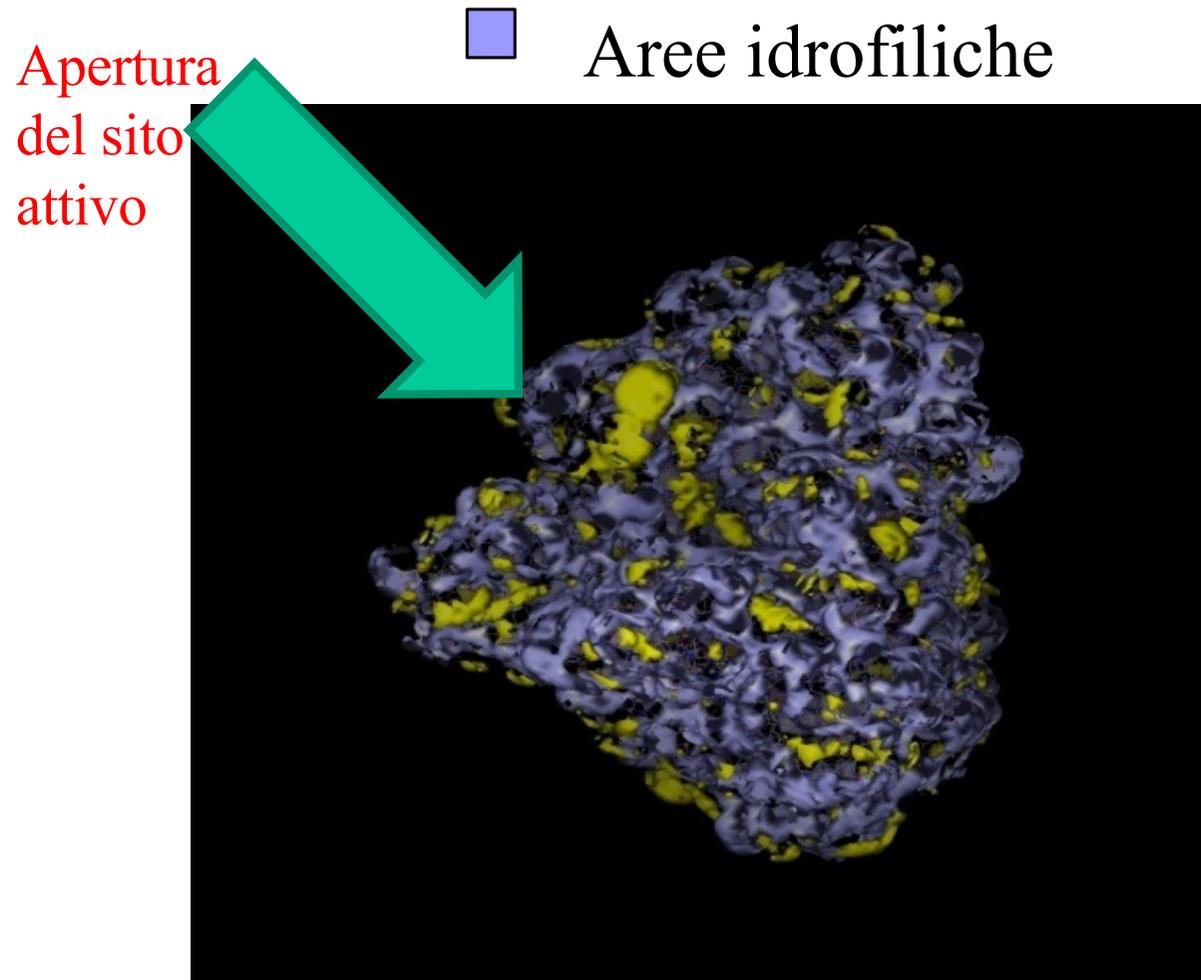
Più *filamenti* β disposti uno accanto all'altro e collegati tra loro da tre o più legami idrogeno che formano una struttura planare molto compatta. Si definisce **filamento** β una sequenza peptidica di amminoacidi (tipicamente composta da 5-10 amminoacidi) che si dispone linearmente ed è in grado di instaurare legami idrogeno.

Struttura terziaria



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

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



Penicillina G amidasi