

PROPRIETA' STRUTTURALI DEI BIOPOLIMERI

STRUTTURA PRIMARIA di
PROTEINE
ACIDI NUCLEICI
POLISACCARIDI

Prof. Ranieri Urbani
a.a. 2023-2024



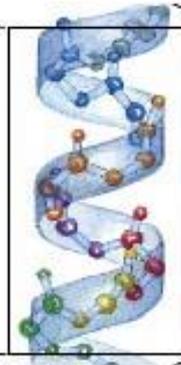
GERARCHIA DEI LIVELLI DI ORGANIZZAZIONE STRUTTURALE

Esempio: proteina

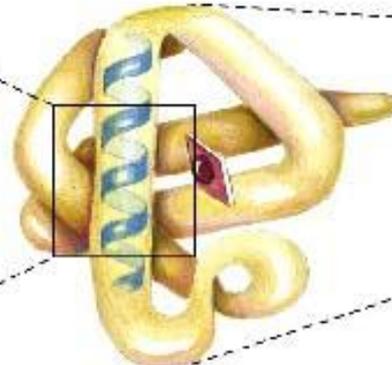
Struttura
primaria



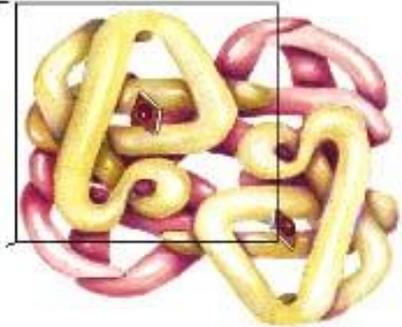
Struttura
secondaria



Struttura
terziaria



Struttura
quaternaria



LIVELLI DI STRUTTURA DEI BIOPOLIMERI

STRUTTURA PRIMARIA

- È detta “struttura primaria” la sequenza lineare dei monomeri (amino acidi, monosaccaridi o basi nucleotidiche) legati fra loro da legami covalenti in catena;
- È alla base delle proprietà chimico-fisiche di ogni biopolimero;
- Determina **le modalità di ripiegamento** in una struttura tridimensionale caratteristica che a sua volta è responsabile della specifica **funzione** svolta;
- Proteine e acidi nucleici sono polimeri **non ramificati**. I polisaccaridi possono essere ramificati;
- per specificare la struttura primaria di proteine e acidi nucleici è sufficiente dare l'elenco ordinato degli amino acidi o basi nucleotidiche (R₁ R₂ R₃... R_n];

- I polisaccaridi hanno diverse modalità di concatenazione.
- La caratteristica peculiare di proteine, acidi nucleici e dei polisaccaridi di origine biologica è la direzionalità di crescita (*testa-coda*):
 - ✓ terminale aminico e carbossilico nelle proteine
 - ✓ il carbonio 5' e 3' negli acidi nucleici
 - ✓ Il residuo riducente e non riducente nei carboidrati.

PROTEINE:

$\text{NH}_2\text{-...-Ala-Ser-Gly-...-COOH}$

ACIDI NUCLEICI: $\text{PO}_3(\text{su } 5')\text{...ACGTA...OH}$ (estremità 3')

POLISACCARIDI:

(primo residuo non riducente-)...-Fuc(1→2)-β-Gal(1 → 3)-β-GlcNAc...(-ultimo residuo riducente)

(Il test di Fehling o il test di Benedicts: $2\text{Cu}^{2+} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{Cu}_2\text{O}$)

Biological Macromolecules and Their Building Blocks Have a “Sense” or Directionality

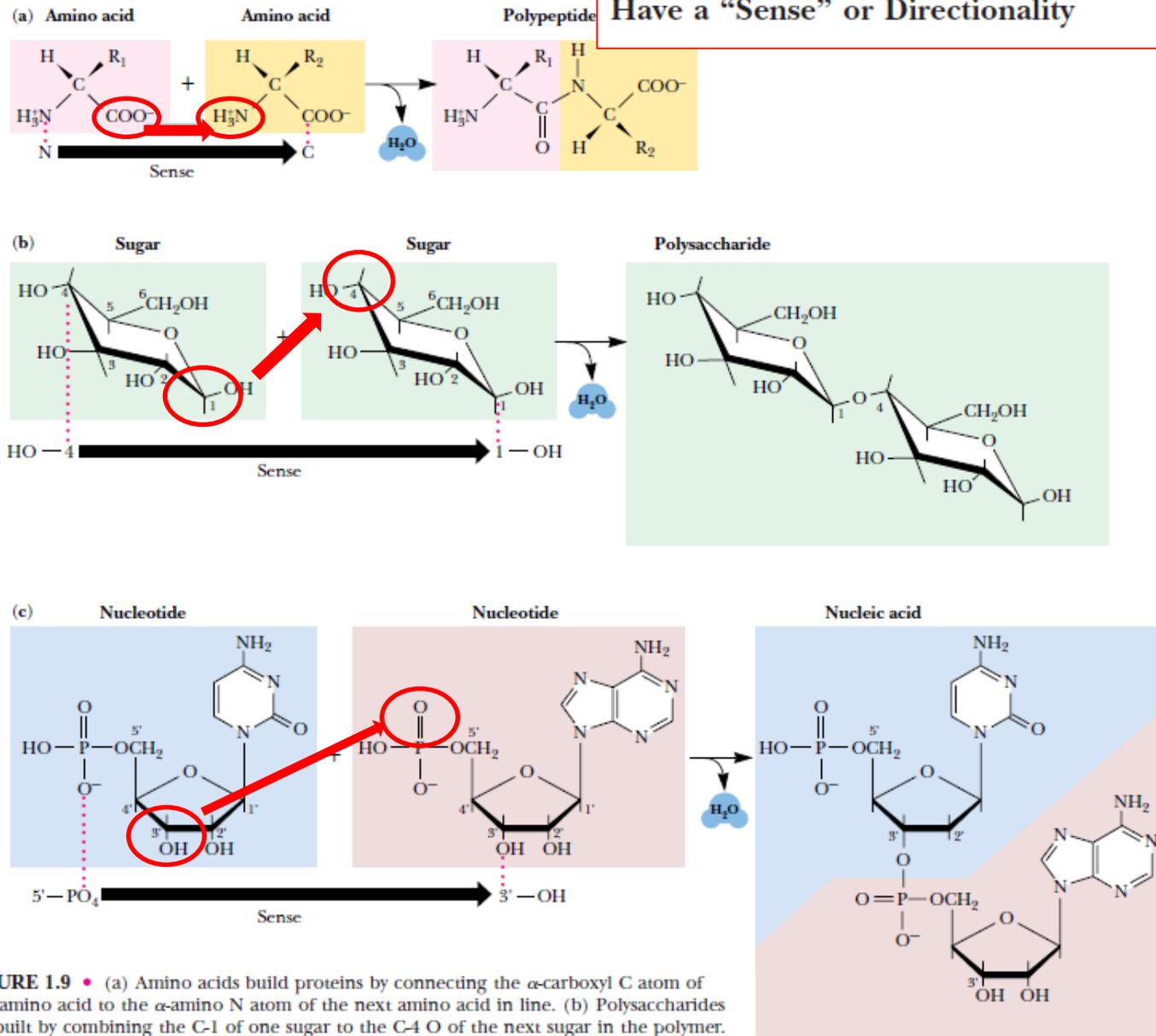
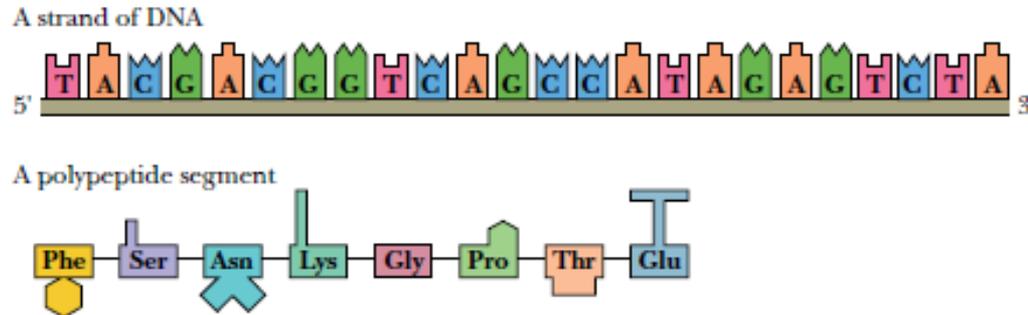


FIGURE 1.9 • (a) Amino acids build proteins by connecting the α -carboxyl C atom of one amino acid to the α -amino N atom of the next amino acid in line. (b) Polysaccharides are built by combining the C-1 of one sugar to the C-4 O of the next sugar in the polymer. (c) Nucleic acids are polymers of nucleotides linked by bonds between the 3'-OH of the

Biological Macromolecules Are Informational

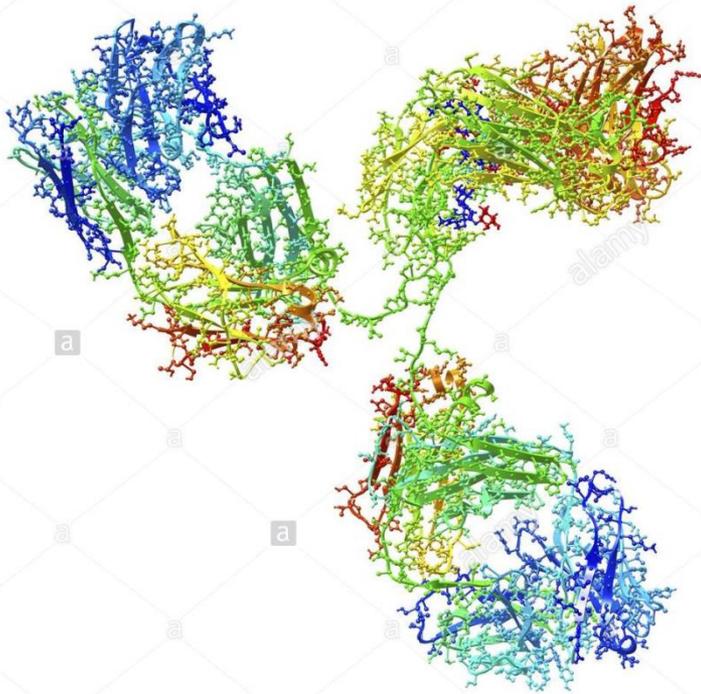


Poiché le macromolecole biologiche hanno una direzionalità nella loro struttura, l'ordine sequenziale dei loro elementi costitutivi, se letti lungo la lunghezza della molecola, **ha la capacità di specificare un informazioni** allo stesso modo delle lettere dell'alfabeto che possono formare parole se disposte in sequenza lineare

La diversità delle unità monomeriche in catena determina una **«ricchezza informativa»**

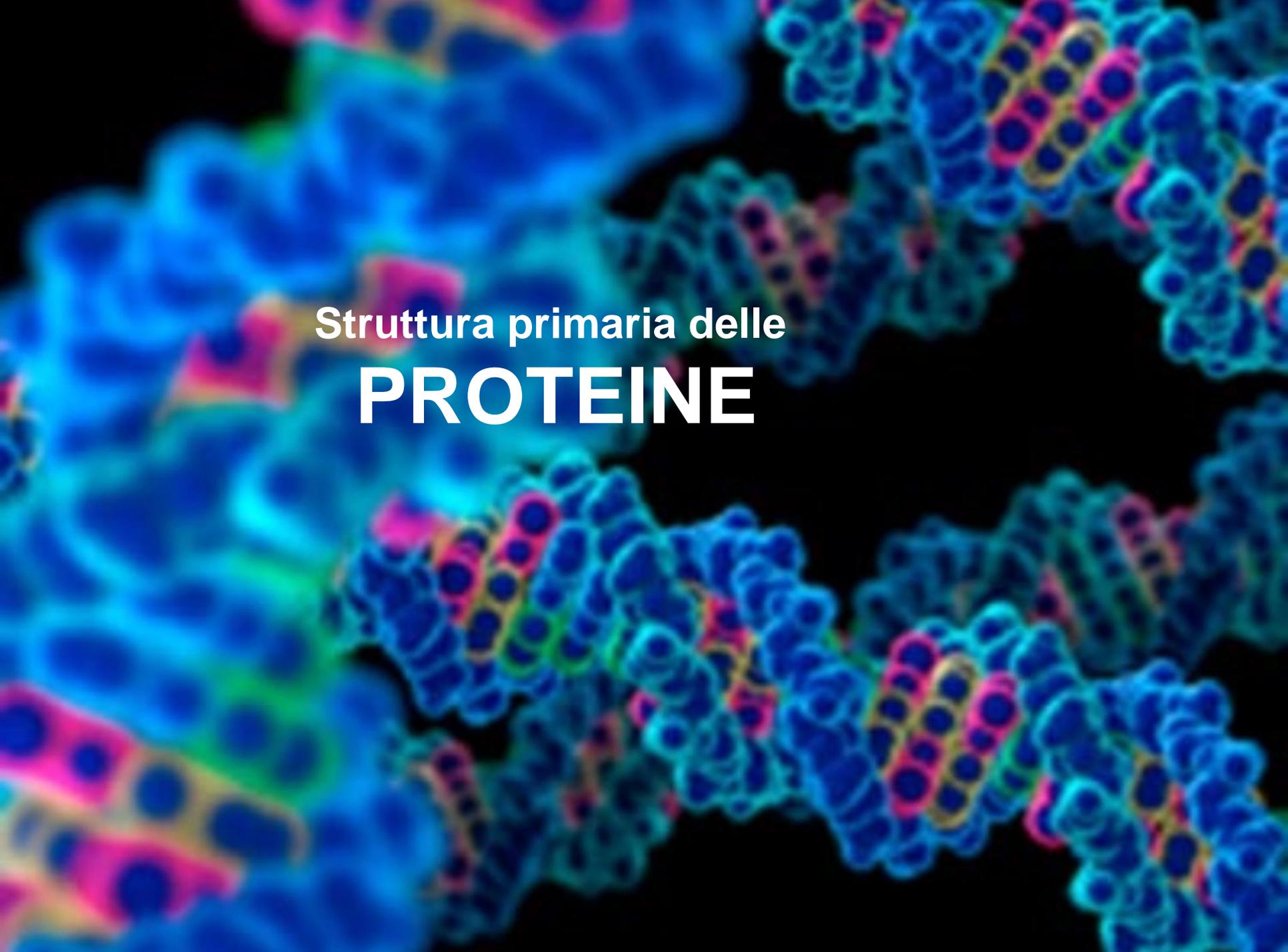
Struttura 3D : secondaria, terziaria e quaternaria

I biopolimeri hanno tutti una loro caratteristica architettura tridimensionale

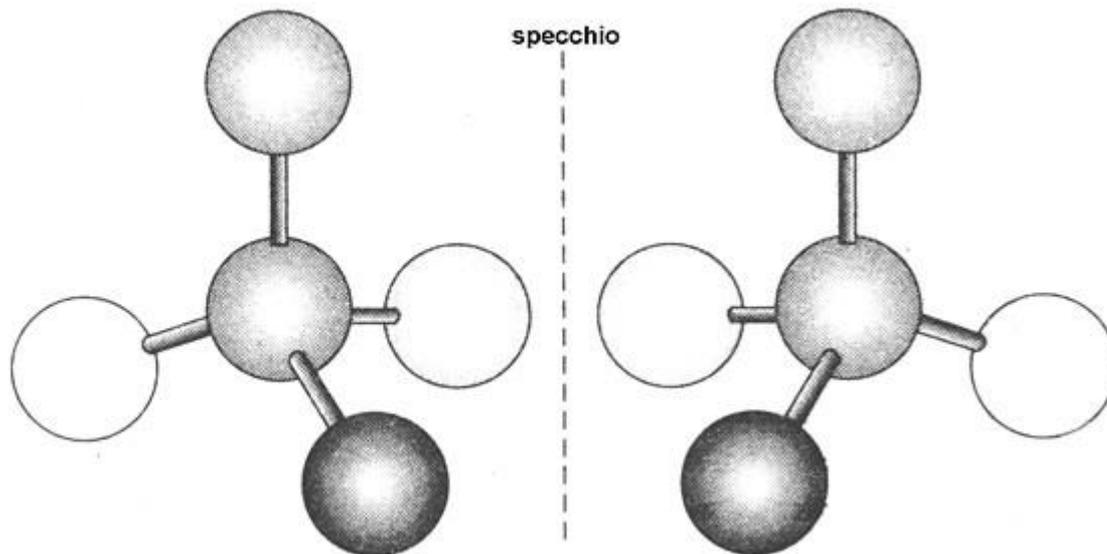
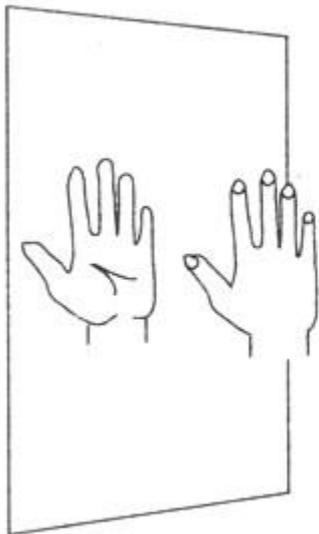


Una catena biopolimerica può raggomitolarsi (*coil*), piegarsi (*turn*) e avvolgersi (*fold*) nelle tre dimensioni dello spazio acquisendo una specifica architettura più o meno ordinata che è una **caratteristica identificativa** della data molecola biopolimerica

Immunoglobulina G



Struttura primaria delle
PROTEINE



ISOMERIA OTTICA: si ha quando in un composto è presente un atomo di carbonio detto asimmetrico o *chirale*, cioè legato a quattro sostituenti diversi.

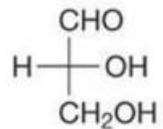
In tal caso il composto può esistere in due **enantiomeri** che differiscono in quanto sono l'uno l'immagine speculare dell'altro e quindi non sovrapponibili, come non lo sono la mano destra e la sinistra.

Gli enantiomeri sono detti anche **antipodi ottici** perché ruotano da parti opposte il piano della luce polarizzata. Se l'enantiomero ruota il piano di luce polarizzata a sinistra è detto *levogiro*, indicato col segno -, quello che lo ruota a destra, in senso orario, è detto *destrogiro*, indicato col segno +.

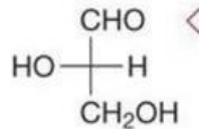
Gli enantiomeri hanno uguali proprietà chimiche e fisiche, fatta eccezione per la diversa rotazione del piano della luce polarizzata.

La convenzione **L** e **D** per gli amminoacidi **non** si riferisce all'attività ottica propria dell'amminoacido, ma a quella della gliceraldeide.

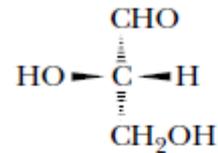
triosi



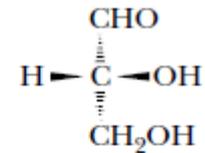
D-(+)- Gliceraldeide



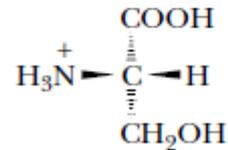
L-(-)- Gliceraldeide



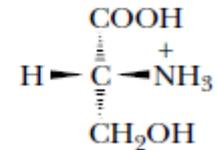
L-Glyceraldehyde



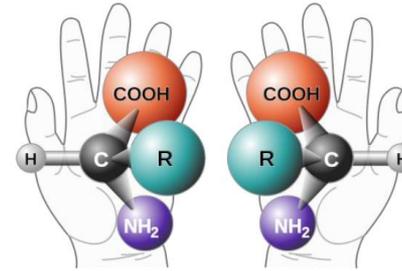
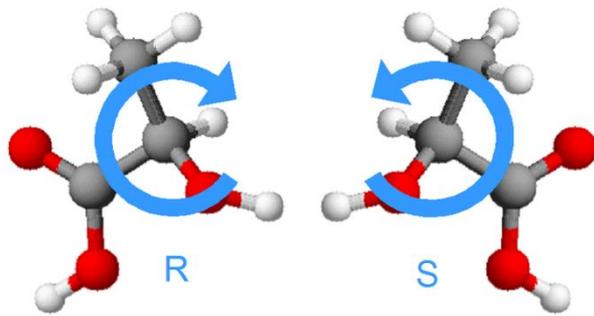
D-Glyceraldehyde



L-Serine



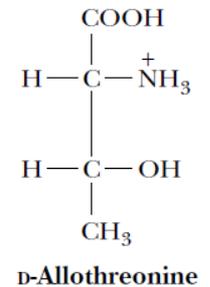
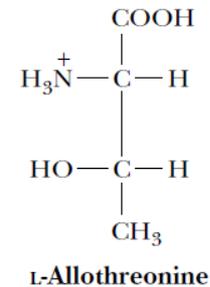
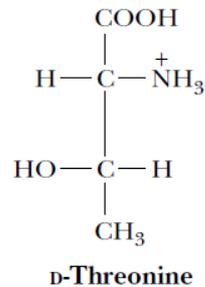
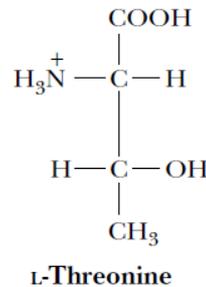
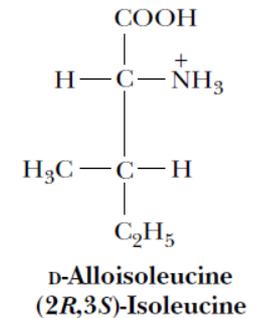
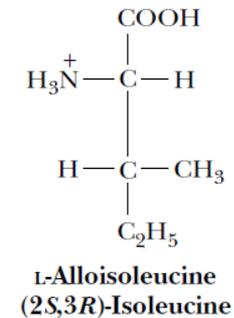
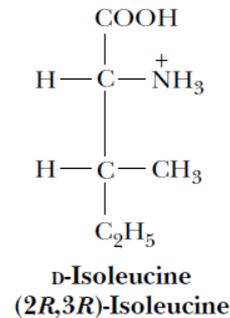
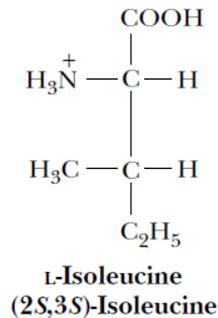
D-Serine



In alternativa, si usano i stereodescrittori di configurazione **S** e **R** per indicare la stereochimica assoluta (*Regole di Cahn-Ingold-Prelog*).

Quasi tutti gli amminoacidi nelle proteine sono S al carbonio α , ma la cisteina è **R** e la glicina non è chirale.

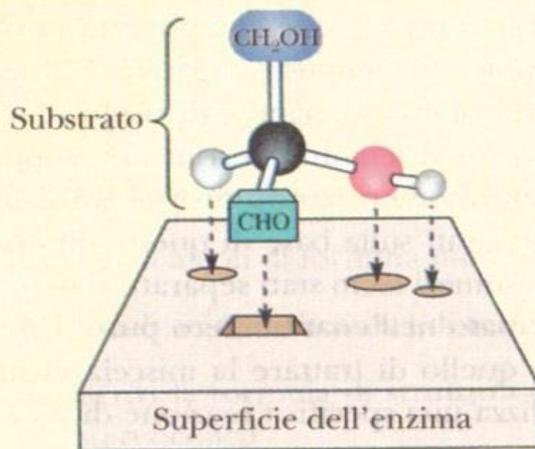
Inoltre, la leucina ha un carbonio chirale anche in catena laterale e quindi 4 possibili isomeri (2^n):



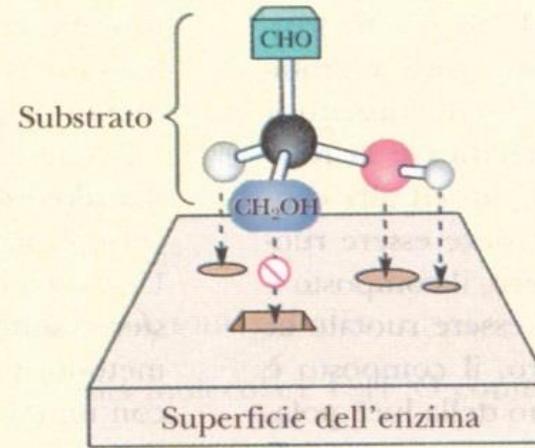
Specific Rotations for Some Amino Acids

Amino Acid	Specific Rotation $[\alpha]_D^{25}$, Degrees
L-Alanine	+1.8
L-Arginine	+12.5
L-Aspartic acid	+5.0
L-Glutamic acid	+12.0
L-Histidine	-38.5
L-Isoleucine	+12.4
L-Leucine	-11.0
L-Lysine	+13.5
L-Methionine	-10.0
L-Phenylalanine	-34.5
L-Proline	-86.2
L-Serine	-7.5
L-Threonine	-28.5
L-Tryptophan	-33.7
L-Valine	+5.6

Siti chirali degli enzimi

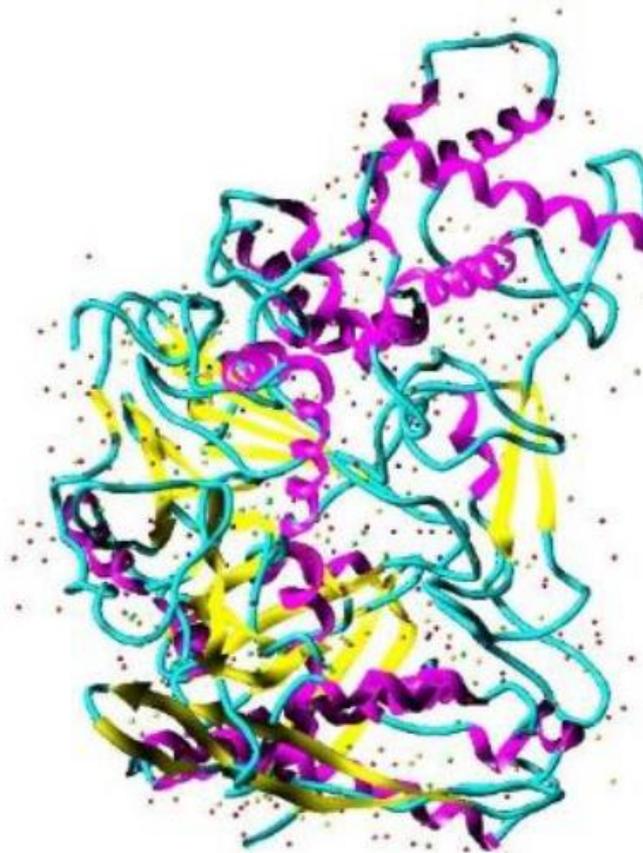
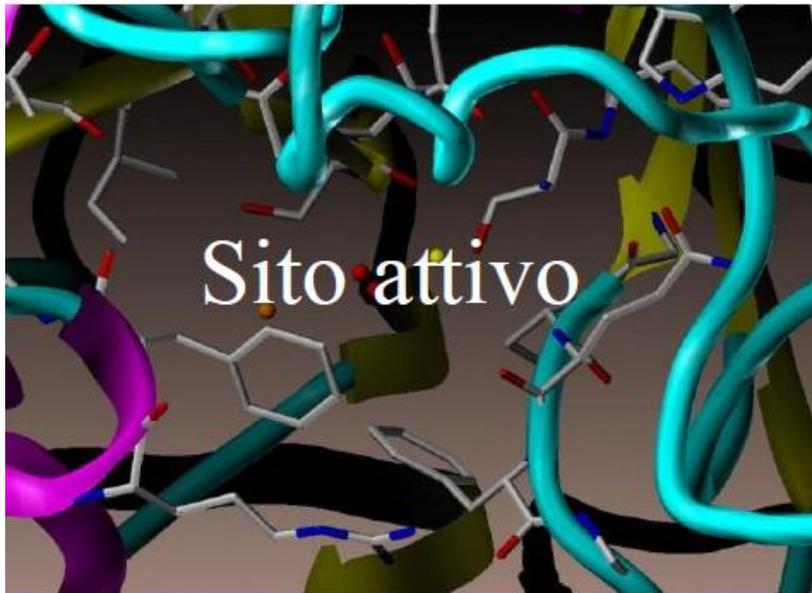


Questo enantiomero della gliceraldeide si adatta a tre siti specifici di legame sulla superficie dell'enzima

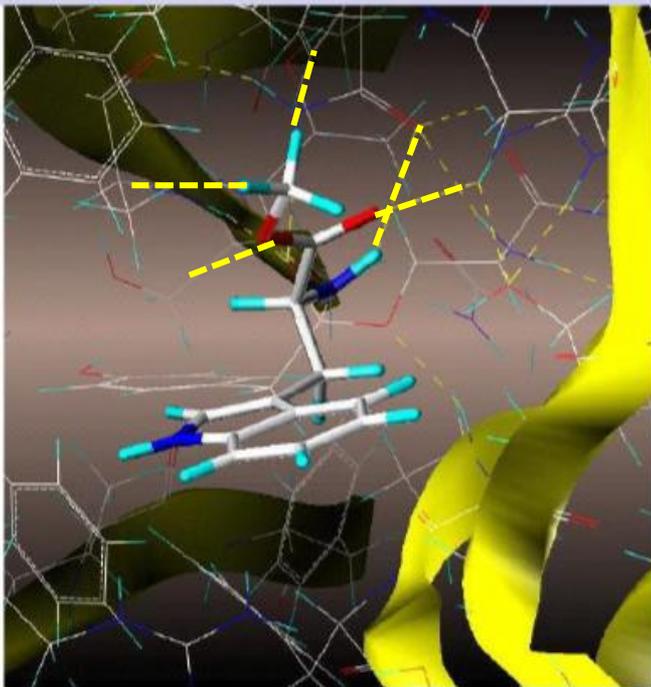


Questo enantiomero della gliceraldeide non si adatta agli stessi siti di legame

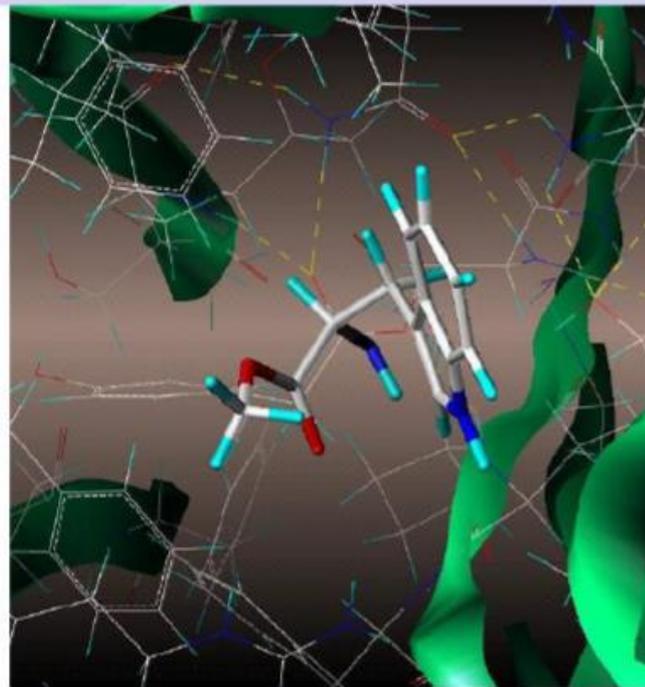
Una proteina è una macromolecola composta da unità dotate di centri chirali. Quindi il sito attivo di un enzima o di un recettore è un «ambiente» chirale che riconosce molecole chirali in maniera selettiva



I due enantiomeri vengono riconosciuti in maniera diversa: le interazioni con gli amminoacidi chirali del sito attivo determina diverse energie di legame

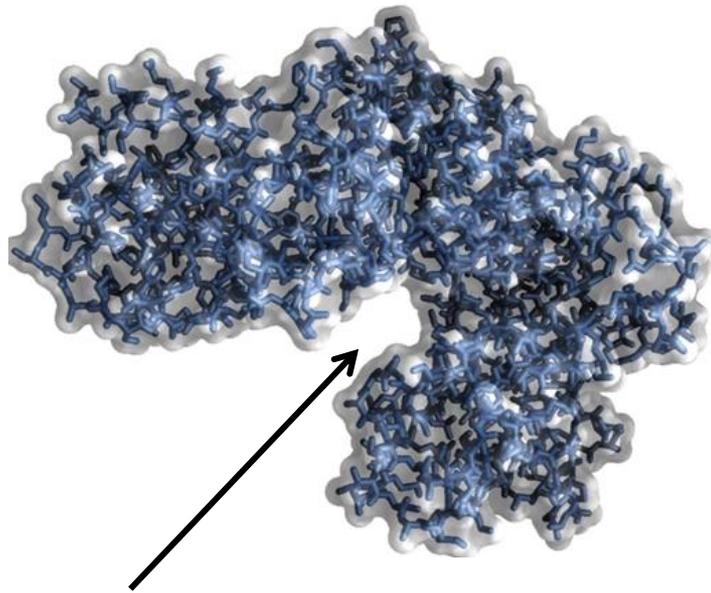
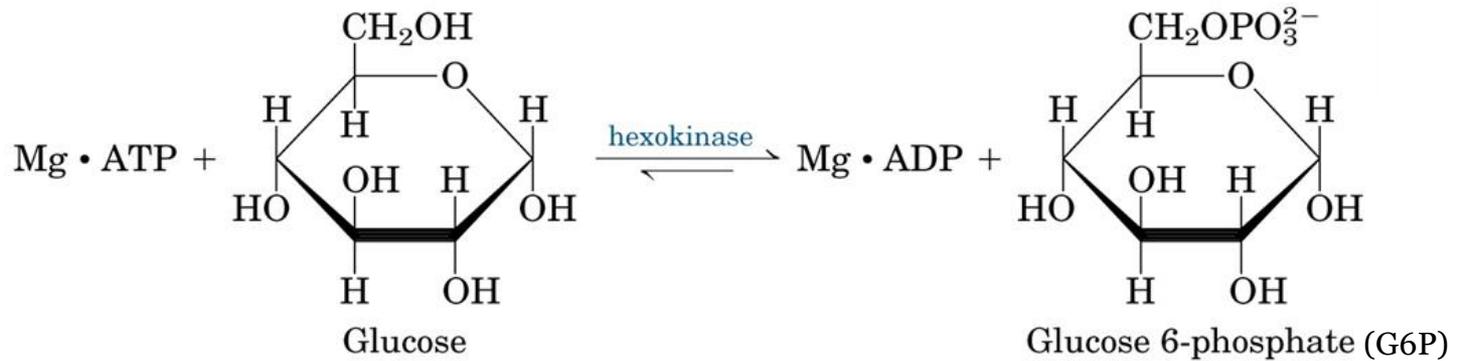


S-triptofano

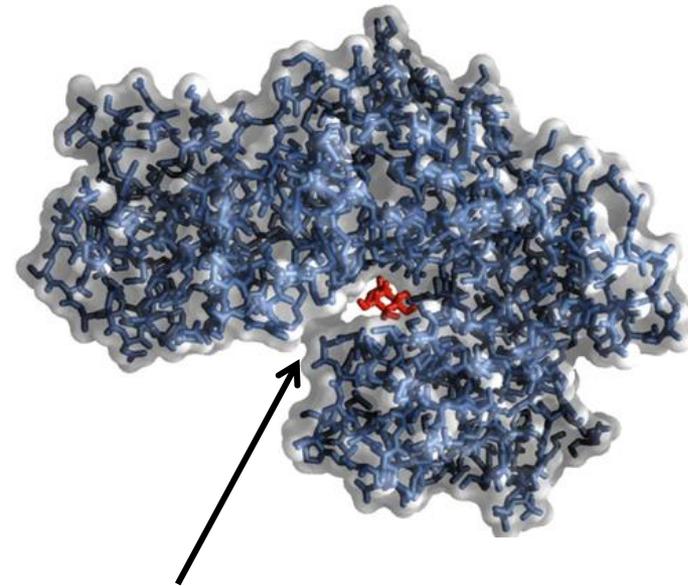


R-triptofano

L'enantiomero S stabilisce interazioni stabilizzanti (legami H)



La esochinasi è composta di due lobi, che si avvicinano notevolmente in presenza di una molecola di glucosio legata



La *tasca* presente tra i lobi si chiude ed il glucosio viene circondato interamente dalla proteina: l'unica regione a non essere completamente *coperta* è il **carbonio in posizione 6**, in grado così di *accettare* un gruppo fosfato.

Una volta fosforilato, il G6P può essere indirizzato verso **tre** vie metaboliche.

- 1) la via della glicolisi che è deputata alla produzione di ATP;
- 2) la via dei pentoso fosfati (utile alla cellula per produrre il ribosio-5-fosfato ed il NADP ridotto);
- 3) nel fegato e nei muscoli, è la via della glicogeno sintesi che porta alla formazione rispettivamente del glicogeno epatico e del glicogeno muscolare ed è utile come riserva di glucosio nei casi di necessità cellulare.

FAMILIES of AMINO ACIDS

The common amino acids are grouped according to whether their side chains are

- acidic
- basic
- uncharged polar
- nonpolar

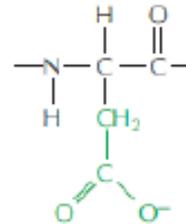
These 20 amino acids are given both three-letter and one-letter abbreviations.

Thus: alanine = Ala = A

ACIDIC SIDE CHAINS

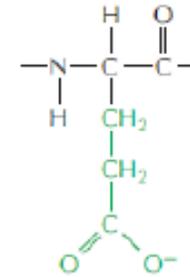
aspartic acid

(Asp, or D)



glutamic acid

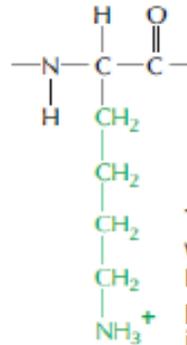
(Glu, or E)



BASIC SIDE CHAINS

lysine

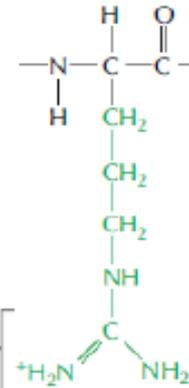
(Lys, or K)



This group is very basic because its positive charge is stabilized by resonance.

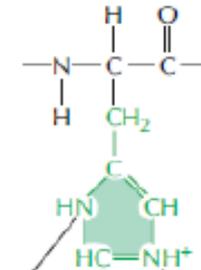
arginine

(Arg, or R)



histidine

(His, or H)



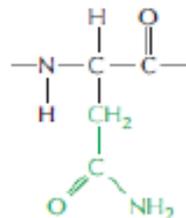
anello imidazolico

These nitrogens have a relatively weak affinity for an H⁺ and are only partly positive at neutral pH.

UNCHARGED POLAR SIDE CHAINS

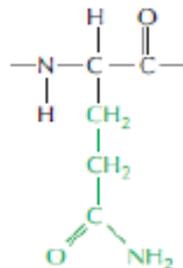
asparagine

(Asn, or N)



glutamine

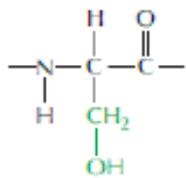
(Gln, or Q)



Although the amide N is not charged at neutral pH, it is polar.

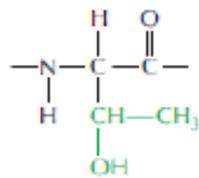
serine

(Ser, or S)



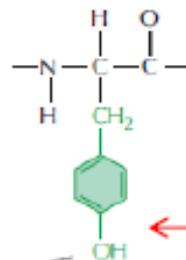
threonine

(Thr, or T)



tyrosine

(Tyr, or Y)

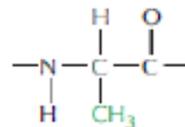


The -OH group is polar.

NONPOLAR SIDE CHAINS

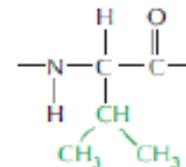
alanine

(Ala, or A)



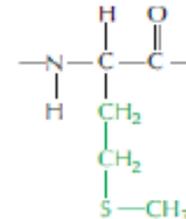
valine

(Val, or V)



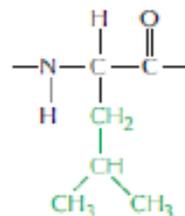
methionine

(Met, or M)



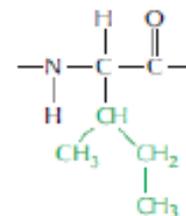
leucine

(Leu, or L)



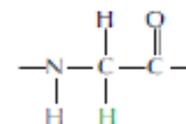
isoleucine

(Ile, or I)



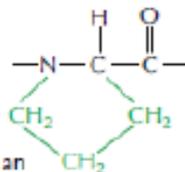
glycine

(Gly, or G)



proline

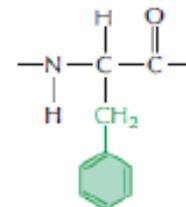
(Pro, or P)



(actually an imino acid)

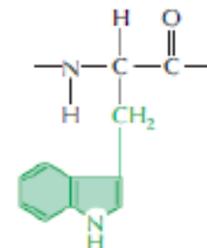
phenylalanine

(Phe, or F)



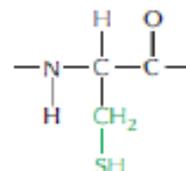
tryptophan

(Trp, or W)



cysteine

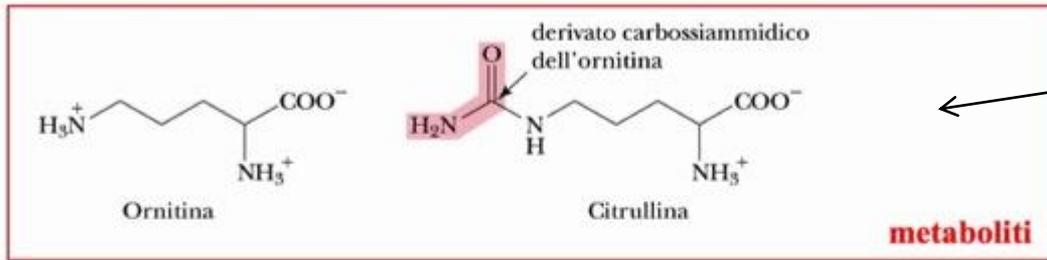
(Cys, or C)



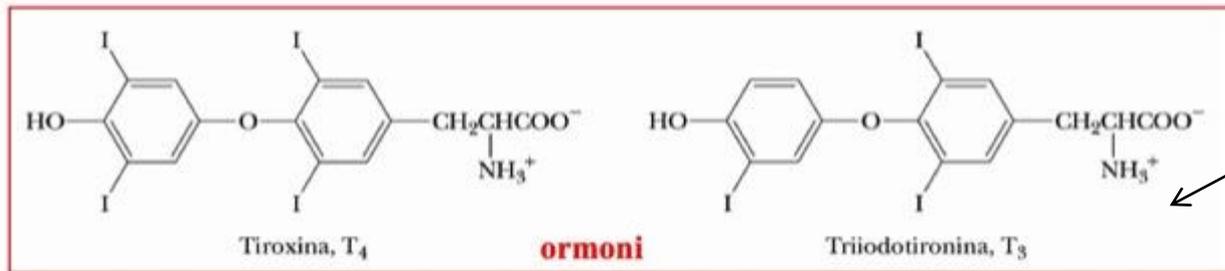
Disulfide bonds can form between two cysteine side chains in proteins.



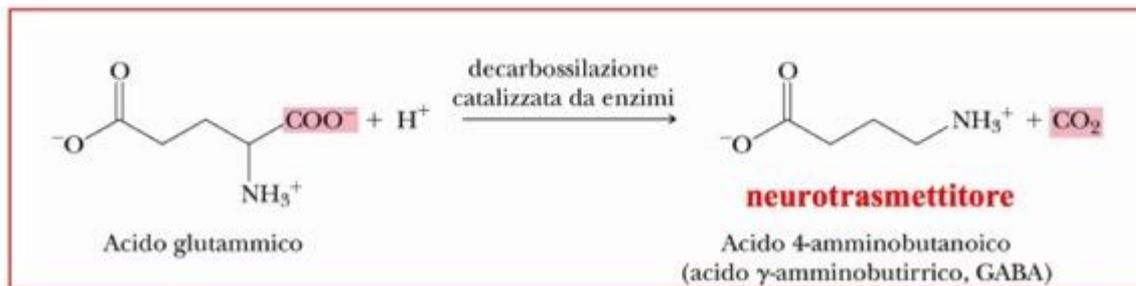
Altri esempi di amminoacidi comuni



Citrullus vulgaris
(anguria)



Ormoni tiroidei



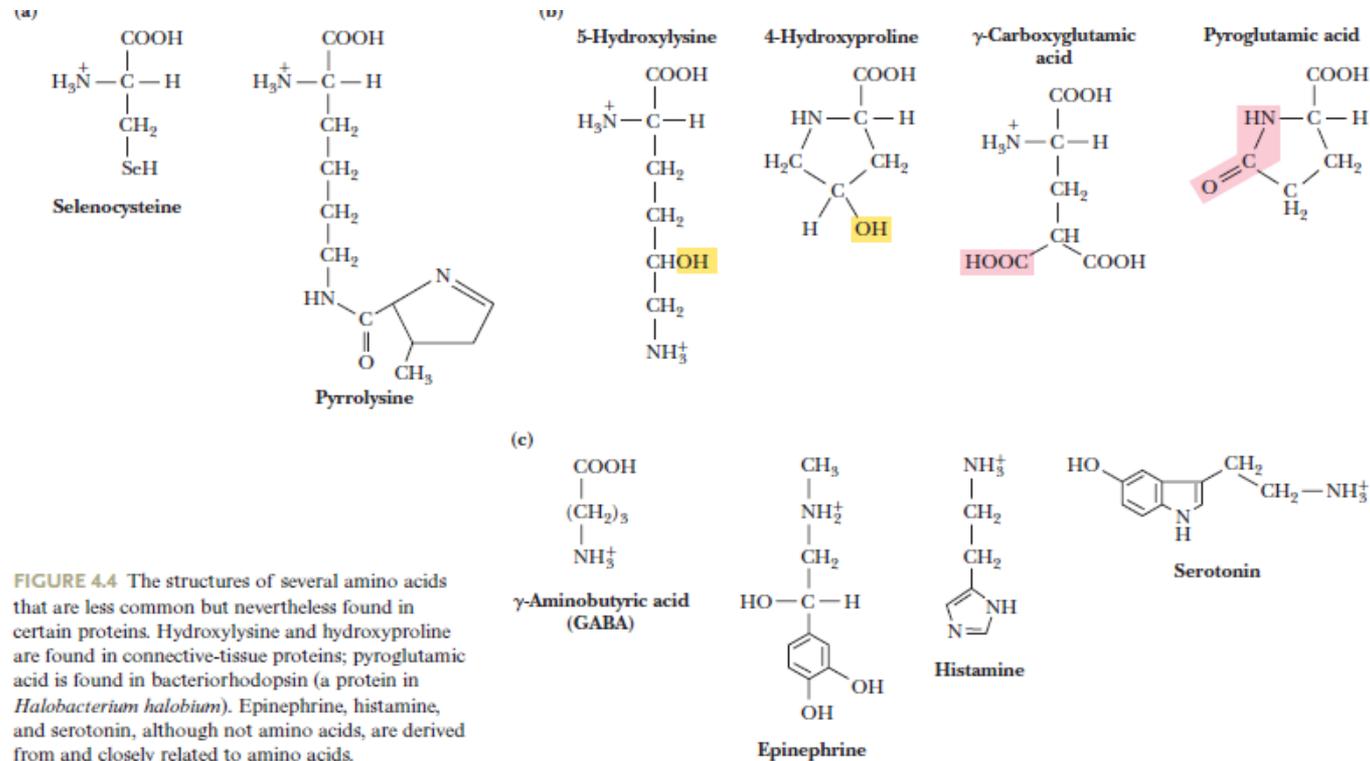


FIGURE 4.4 The structures of several amino acids that are less common but nevertheless found in certain proteins. Hydroxylysine and hydroxyproline are found in connective-tissue proteins; pyroglutamic acid is found in bacteriorhodopsin (a protein in *Halobacterium halobium*). Epinephrine, histamine, and serotonin, although not amino acids, are derived from and closely related to amino acids.

Amminoacido	Codice a tre lettere	Codice ad una lettera	Massa molecolare (g/mol)
Glicina	Gly	G	75
Alanina	Ala	A	89
Valina	Val	V	117
Leucina	Leu	L	131
Isoleucina	Ile	I	131
Fenilalanina	Phe	F	165
Tirosina	Tyr	Y	181
Triptofano	Trp	W	204
Serina	Ser	S	105

Treonina	Thr	T	119
Cisteina	Cys	C	121
Metionina	Met	M	149
Asparagina	Asn	N	132
Glutamina	Gln	Q	146
Acido aspartico	Asp	D	133
Acido glutammico	Glu	E	147
Lisina	Lys	K	146
Arginina	Arg	R	174
Istidina	His	H	155
Prolina	Pro	P	115

Dati ricavati da R.M.C. Dawson, D.C. Elliott, W.H.Elliott e K.M. Jones, *Data for biochemical res* (1969)

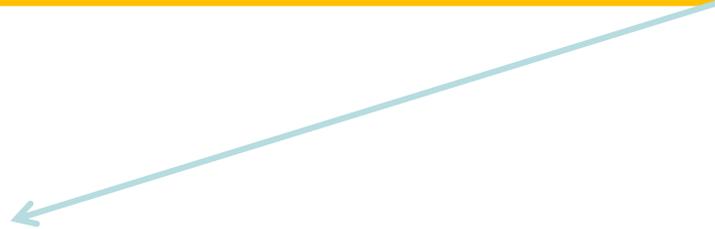
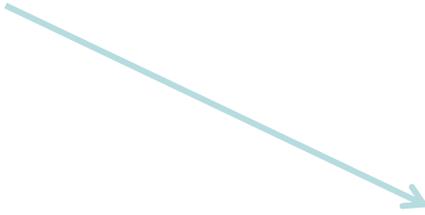
RIBONUCLEASI: *struttura primaria*

LYS	GLU	THR	ALA	ALA	ALA	LYS	PHE	GLU	ARG	GLN	HIS	MET
ASP	SER	SER	THR	SER	ALA	ALA	SER	SER	SER	ASN	TYR	CYS
ASN	GLN	MET	MET	LYS	SER	ARG	ASN	LEU	THR	LYS	ASP	ARG
CYS	LYS	PRO	VAL	ASN	THR	PHE	VAL	HIS	GLU	SER	LEU	ALA
ASP	VAL	GLN	ALA	VAL	CYS	SER	GLN	LYS	ASN	VAL	ALA	CYS
LYS	ASN	GLY	GLN	THR	ASN	CYS	TYR	GLN	SER	TYR	SER	THR
MET	SER	ILE	THR	ASP	CYS	ARG	GLU	THR	GLY	SER	SER	LYS
TYR	PRO	ASN	CYS	ALA	TYR	LYS	THR	THR	GLN	ALA	ASN	LYS
HIS	ILE	ILE	VAL	ALA	CYS	GLU	GLY	ASN	PRO	TYR	VAL	PRO
VAL	HIS	PHE	ASP	ALA	SER	VAL						

LYS GLU THR ALA ALA ALA LYS PHE GLU ARG GLN HIS MET



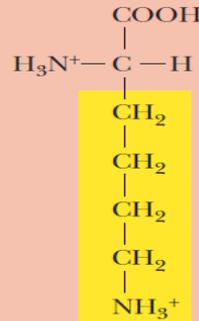
KETAAAKFERQHM



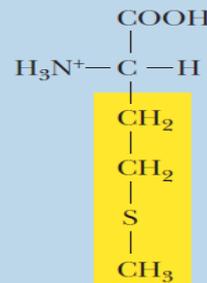
**CLASSIFICAZIONE
ALTERNATIVA DEGLI A.A.**

Hydrophobic:		Hydrophilic:		Amphipathic:
Alanine	Proline	Arginine	Glutamine	Lysine
Glycine	Valine	Asparagine	Histidine	Methionine
Isoleucine		Aspartic acid	Serine	Tryptophan
Leucine		Cysteine	Threonine	Tyrosine
Phenylalanine		Glutamic acid		

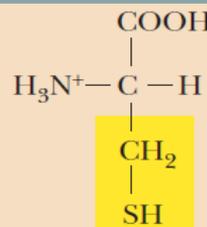
Lysine can be considered amphipathic because its R group consists of an aliphatic side chain, which can interact with hydrophobic amino acids in proteins, and an amino group, which is normally charged at neutral pH.



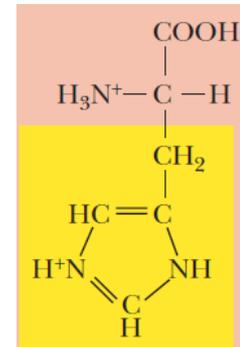
Methionine is the least polar of the amphipathic amino acids, but its thioether sulfur can be an effective metal ligand in proteins.

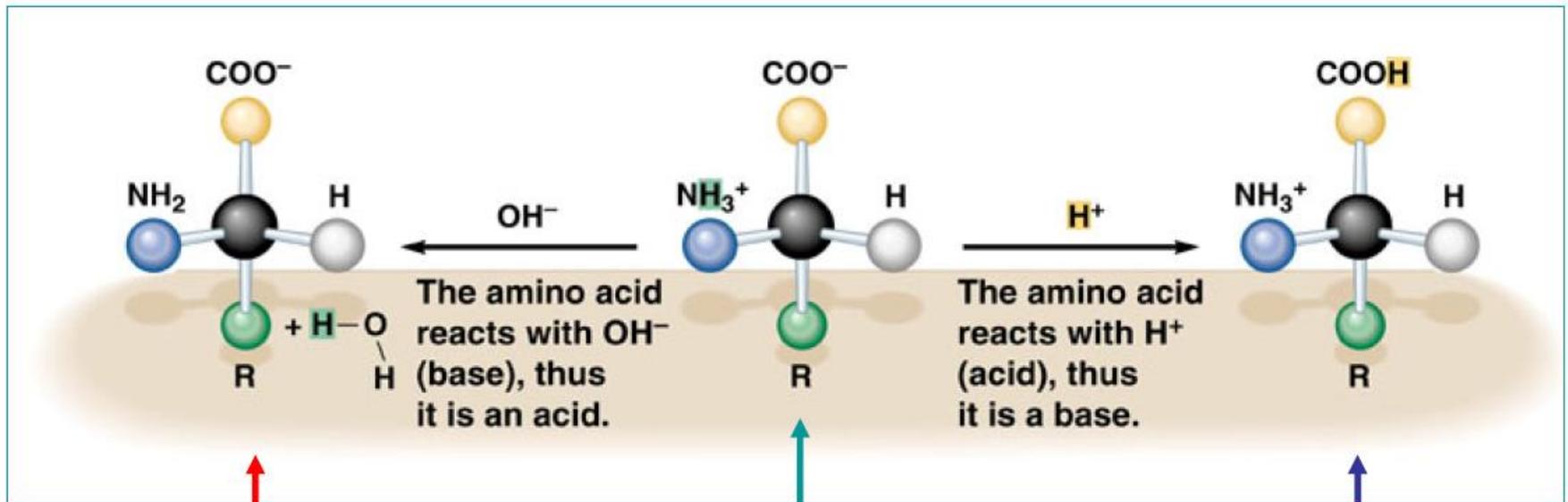


Cysteine can deprotonate at pH values greater than 7, and the thiolate anion is the most potent nucleophile that can be generated among the 20 common acids.



The imidazole ring of **histidine** has two nitrogen atoms, each with an H. The pK for dissociation of the first of these two H is around 6. However, once one N–H has dissociated, the pK value for the other becomes greater than 10.





Forma anionica
a pH basico (≈ 9.6)

Zwitterione

Forma cationica
a pH acido (≈ 2.3)

a pH ≈ 7.4
cond. fisiologiche



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

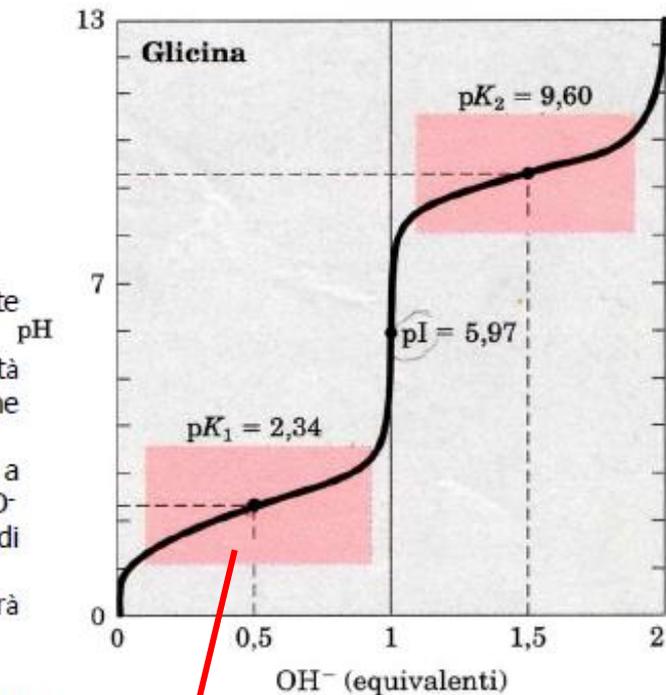
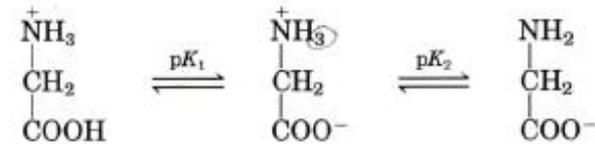
Un semplice amminoacido mono amino-monocarbossilico, come la GLICINA, è di fatto un acido diprotico quando è completamente protonato, in questa forma ha, cioè, due gruppi che possono ionizzarsi per dare protoni.

La **CURVA DI TITOLAZIONE DELLA GLICINA** presenta due distinti stadi, corrispondenti ciascuno alla rimozione di un protone.

Titolazione di un amminoacido.

La curva di titolazione della glicina 0,1 M a 25 °C. Sopra il grafico sono mostrate le specie ioniche predominanti ai vari punti chiave della titolazione. Le zone ombreggiate, poste intorno ai valori di $pK_1 = 2,34$ e di $pK_2 = 9,60$, indicano le regioni in cui si ha un potere tamponante maggiore.

- all'inizio della titolazione la Glicina è nella forma completamente protonata
- al punto di flesso della I^a sigmoide sono presenti quantità equimolecolari di COO^- e COOH ; questo pH è il pK del gruppo che viene titolato. ($pK_1 = 2,34$)
- a $\text{pH} = 5,97$ è completa la titolazione del primo gruppo e si inizia a rimuovere il secondo protone. La forma prevalente è $\text{NH}_3\text{-CHR-COO}^-$
- al punto di flesso della II^a parte si avrà quantità equimolecolare di -NH^{3+} e -NH^2 . Questo pH è il pK del gruppo -NH^{3+} ($pK_2 = 9,60$)
- la titolazione è completa quando la forma predominante diventerà $\text{NH}_2\text{-CHR-COO}^-$ (completamente deprotonata)



da: Nelson & Cox

NB: pK_a (ac. Acetico) = 4.76

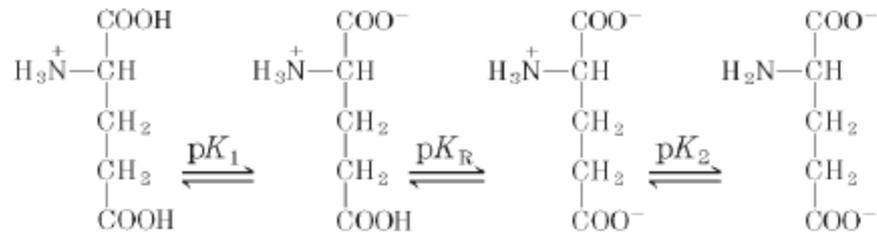
La curva di titolazione predice la carica elettrica degli AA

A $pH = 5.97$ la forma prevalente è lo **ZWITTERIONE** (cioè senza carica netta). Questo pH è detto PUNTO ISOELETTRICO (pI) ed è dato dalla media aritmetica dei due valori di pK (nel caso di amminoacidi privi di gruppi R dissociabili).

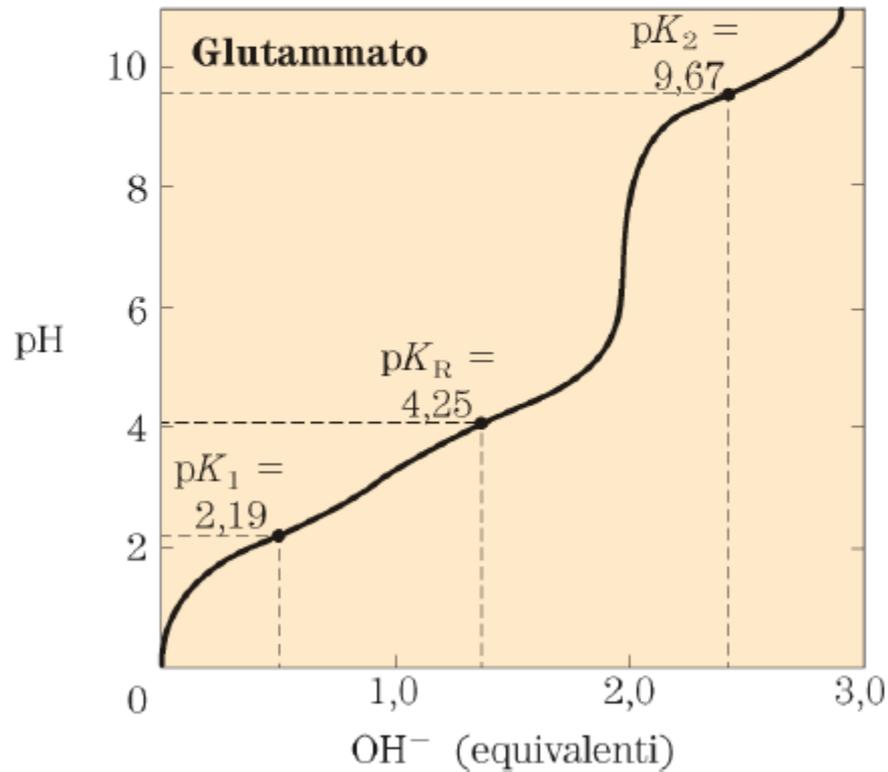
Es. Glicina $\Rightarrow pI = 2.34 + 9.60 / 2 = 5.97$

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

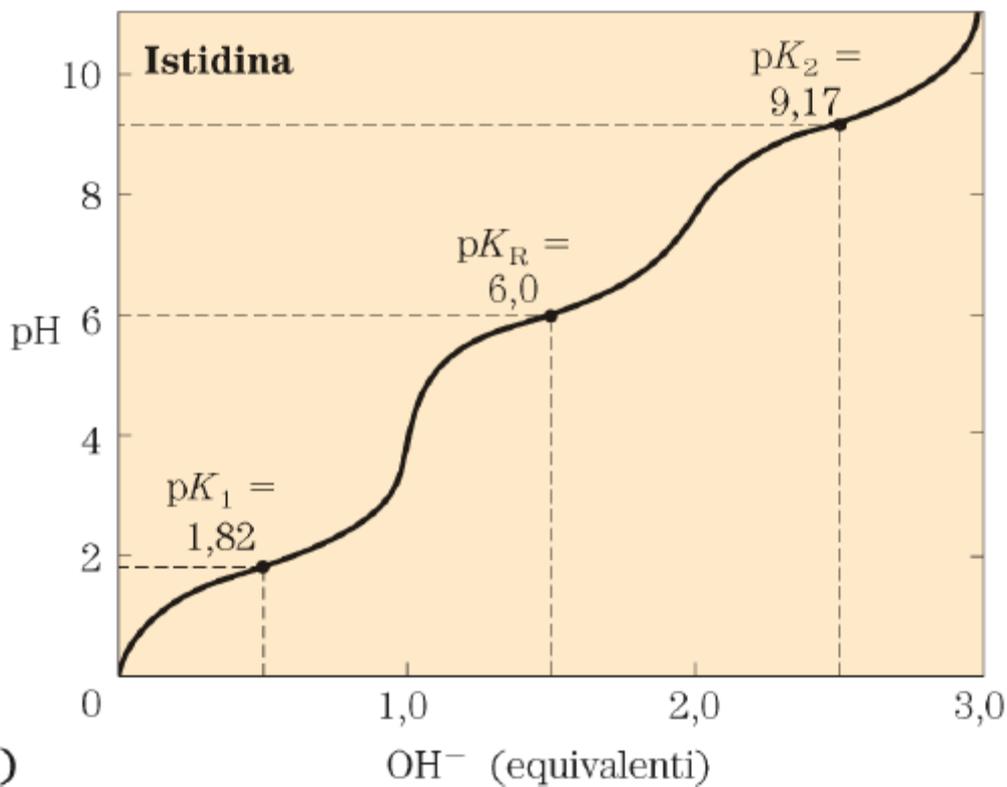
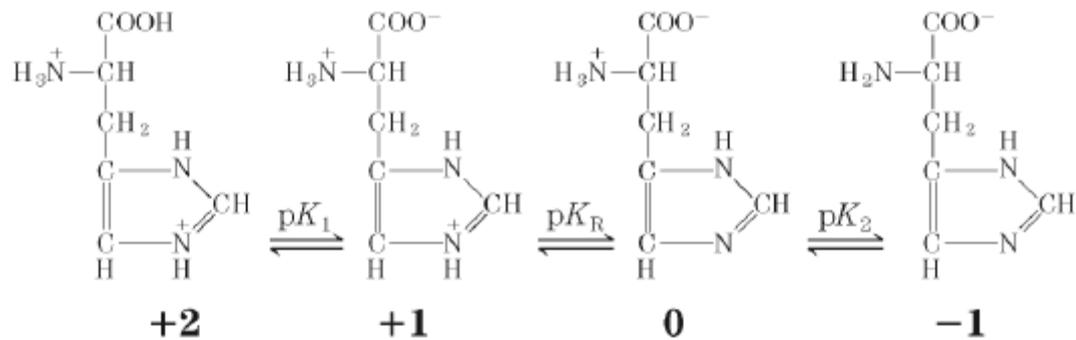
- a $pH = pI$ di un amminoacido
 1. carica netta = 0
 2. non si muove in un campo elettrico
 3. presenta la minima solubilità
- a $pH > pI$ la carica netta della Glicina sarà -, pertanto si muoverà verso il polo +
- a $pH < pI$ la carica netta della Glicina sarà +, pertanto si muoverà verso il polo -
- a $pH = 1$ la Glicina sarà completamente protonata con carica netta + = 1
- a $pH = 2.34$ dove $[NH_3^+ - CHR - COOH] = [NH_3^+ - CHR - COO^-]$, la Glicina avrà carica netta + = 0.5
- così per tutti i valori di pH si può calcolare la frazione di carica netta posseduta dall'amminoacido. Importante per la separazione elettroforetica.



Carica netta: +1 0 -1 -2



(a)



b)

Tabella 5.1. Proprietà degli amminoacidi standard

<i>Amminoacido</i>	<i>Abbreviazioni</i>		M_r	pK_1 ($-\text{COOH}$)	pK_2 ($-\text{NH}_3^+$)	pK_R (<i>gruppo R</i>)	pI	<i>id</i>
<i>Gruppi R non polari, alifatici</i>								
Glicina	Gly	G	75	2,34	9,60		5,97	
Alanina	Ala	A	89	2,34	9,69		6,01	
Valina	Val	V	117	2,32	9,62		5,97	
Leucina	Leu	L	131	2,36	9,60		5,98	
Isoleucina	Ile	I	131	2,36	9,68		6,02	
Prolina	Pro	P	115	1,99	10,96		6,48	
<i>Gruppi R aromatici</i>								
Fenilalanina	Phe	F	165	1,83	9,13		5,48	
Tirosina	Tyr	Y	181	2,20	9,11	10,07	5,66	
Triptofano	Trp	W	204	2,38	9,39		5,89	
<i>Gruppi R polari non carichi</i>								
Serina	Ser	S	105	2,21	9,15	13,60	5,68	
Treonina	Thr	T	119	2,11	9,62	13,60	5,87	
Cisteina	Cys	C	121	1,96	8,18	10,28	5,07	
Metionina	Met	M	149	2,28	9,21		5,74	
Asparagina	Asn	N	132	2,02	8,80		5,41	
Glutamina	Gln	Q	146	2,17	9,13		5,65	
<i>Gruppi R carichi negativamente</i>								
Aspartato	Asp	D	133	1,88	9,60	3,65	2,77	
Glutammato	Glu	E	147	2,19	9,67	4,25	3,22	
<i>Gruppi R carichi positivamente</i>								
Lisina	Lys	K	146	2,18	8,95	10,53	9,74	
Arginina	Arg	R	174	2,17	9,04	12,48	10,76	
Istidina	His	H	155	1,82	9,17	6,00	7,59	

VALORI DI pK_A DI ALCUNI AMMINOACIDI E LORO pI

AMMINOACIDI	PK_1 -COOH	PK_2 -NH ₃	PK_R	PI
Glicina	2.34	9.6		5.97
Alanina	2.34	9.69		6.02
Leucina	2.36	9.6		5.98
Serina	2.21	9.15		5.68
Treonina	2.11	9.62		5.87
Glutamina	2.17	9.13		5.65
a. aspartico	1.88	9.60	3.65	2.77
a. glutammico	2.19	9.67	4.25	3.22
Istidina	1.82	9.2	6.0	7.6
Cisteina	1.96	8.18	8.28	5.07
Tirosina	2.20	9.11	10.07	5.66
Lisina	2.18	8.95	10.53	9.74
Arginina	2.17	9.04	12.48	10.76

- ✓ nessun amminoacido mono amino mono carbossilico ha capacità tamponante nelle zone di pH fisiologico (7.4) da 6.0 a 8.0 tranne l'ISTIDINA il cui pK_R è = 6. E' un amminoacido raro ma molto importante (per es. in Hb e nel sito attivo degli enzimi)
- ✓ il pI degli amminoacidi acidi è uguale a $\frac{pK_1 + pK_2}{2}$
- ✓ il pI degli amminoacidi basici è uguale a $\frac{pK_2 + pK_R}{2}$

	Carboxylic acids	$\text{pK}_{\text{a}1}$	$\text{pK}_{\text{a}2}$
C4	Acetic	4.76	—
	Oxalic	1.20	4.20
C4	Propanoic	4.88	—
	Malonic	2.80	5.70
C4	Succinic	4.20	5.70
	Malic	3.46	5.10
	Tartaric	2.98	4.24
C8	Suberic	4.51	5.4

Modello termodinamico

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad pK_a = -\log K_a$$

$$\text{se } [HA] = [A^-] \rightarrow pK_a = pH$$

$\Delta G^\circ = -RT \ln K_a$ nello stato standard (p.e. 1M in acqua)

in ogni altro stato $\Delta G_{ion} = \Delta G^\circ + RT \ln \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$

all'equilibrio $\Delta G_{ion} = 0$

Supponiamo che il processo di ionizzazione sia accoppiato con un altro processo :

$$\Delta G_{tot} = \Delta G_{ion} + \Delta G_{acc} = \Delta G^o + \Delta G_{acc} + RT \ln \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

all' equilibrio : $\Delta G_{tot} = 0$ a metà ionizzazione $0 = \Delta G^o + \Delta G_{acc} + RT \ln [H^+]_{1/2}$

$$pK'_a = -\log [H^+]_{1/2} = \frac{(\Delta G^o + \Delta G_{acc})}{2.303RT}$$

se conosciamo il pK in assenza di accoppiamento $pK_a = \frac{\Delta G^o}{2.303RT}$ **Condizioni imperturbate**

$$\text{da cui : } \Delta G_{acc} = 2.303RT (pK'_a - pK_a)$$

Analisi delle interazioni elettrostatiche tra COO^- e NH_3^+ negli oligopeptidi dell'alanina

Equilibrio	pK_1	pK_2
$\text{NH}_3^+\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH} \leftrightarrow \text{NH}_3^+\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COO}^- \leftrightarrow$ $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COO}^-$	2.34	9.69
$+\text{Ala-Ala} \leftrightarrow +\text{Ala-Ala}^- \leftrightarrow \text{Ala}^-\text{-Ala}^-$	3.12	8.30
$+\text{Ala-Ala-Ala} \leftrightarrow +\text{Ala-Ala-Ala}^- \leftrightarrow \text{Ala}^-\text{Ala-Ala}^-$	3.39	8.03
$+\text{Ala-Ala-Ala-Ala} \leftrightarrow +\text{Ala-Ala-Ala-Ala}^-$ $\leftrightarrow \text{Ala}^-\text{-Ala-Ala-Ala}^-$	3.42	7.94

Il pK_a di dissociazione (imperturbato) di un H^+ dal COOH viene stimato dalla titolazione dell'oligomero $(\text{Ala})_4$ ed è uguale a 3.42 (acido acetico $\text{pK}_a=4.7$)

Il pK_a' in condizioni perturbate è ottenuto dalla titolazione dell'a.a. singolo ed è uguale a 2.34

Essendo $RT \approx 0.6$ kcal/mole a T_{amb}

$$\Delta G_{acc} = (2.3030)(0.6)(2.34 - 3.42) = -2.5 \frac{\text{kcal}}{\text{mole}}$$

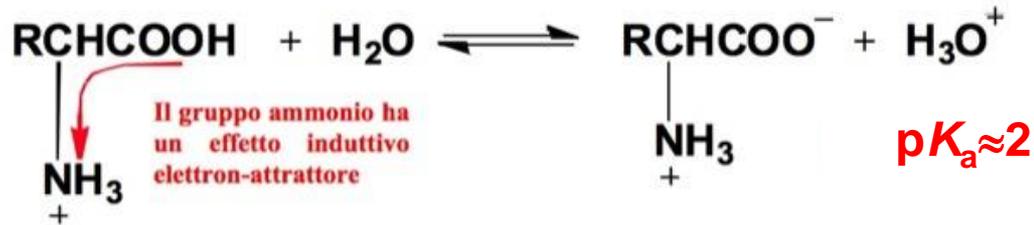
Pertanto nella reazione di dissociazione



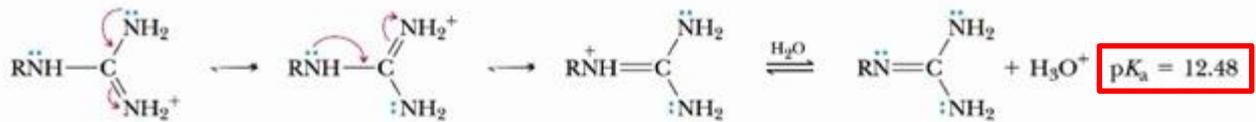
l'interazione tra COO^- ed NH_3^+ riduce l'energia libera della molecola di 2.5 kcal/mole.

Un minore pK_a corrisponde ad una maggiore dissociazione.

Effetto del sostituente



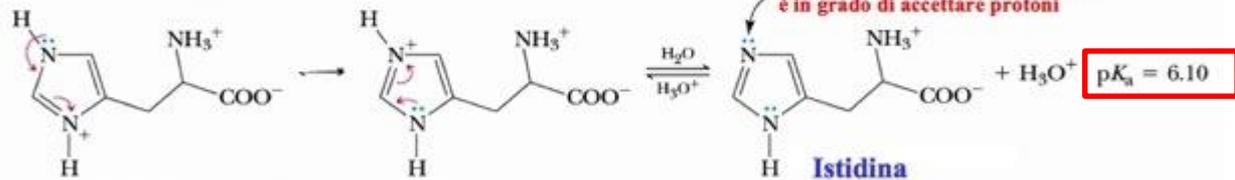
Acido acetico
 $pK_a = 4.7$



Arg

Forma protonata dello ione guanidinio della catena laterale dell'arginina

Poiché questo doppietto solitario non fa parte del sistema aromatico è in grado di accettare protoni

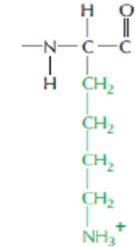


His

Catione imidazolio stabilizzato per risonanza

In presenza di catene laterali ionizzabili, i dati di titolazione possono essere piuttosto complicati.

A pH < 2, la lisina (Lys) esiste prevalentemente nella forma protonata:

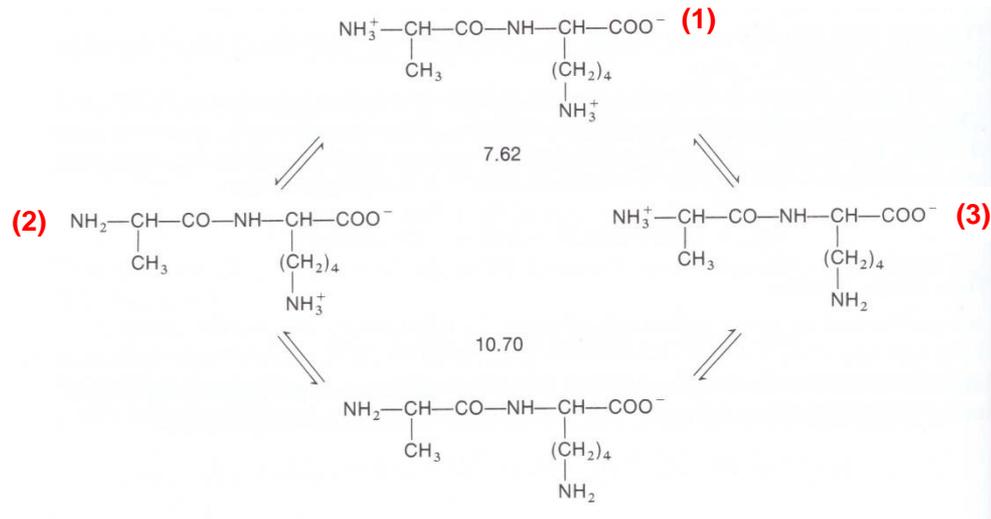


Una titolazione della lisina mostra tre valori di pK_a.

Un valore di 2,18, in analogia con l'alanina, rappresenta chiaramente la ionizzazione del carbossile. È spostato ad un pH ancora più basso nella Lys rispetto all'Ala, a causa dell'attrazione elettrostatica supplementare tra il COO⁻ e la catena laterale NH₃⁺.

Le altre ionizzazioni avvengono a valori di pK_a di 8,90 e 10,28. Uno di questi valori deve rappresentare l'α-ammino gruppo e l'altro l'ε-ammino, ma non è immediatamente evidente quale sia. Questo può essere determinato esaminando i composti modello.

Nel dipeptide **Ala-Lys** si possono osservare tre distinte fasi di ionizzazione.



Questi hanno valori di pK_a di 3,22, 7,62 e 10,70. Il più basso è chiaramente il carbossile (1), come si può vedere confrontando **Ala-Ala** e **Ala-Lys**.

Per le altre ionizzazioni esistono due possibilità: (2) l' α -ammino perde un protone prima della catena laterale, oppure (3) la catena laterale perde un protone per prima.

Per distinguere gli schemi (2) e (3) si può considerare che le ammine alchiliche primarie hanno valori di pK_a più elevati rispetto alle ammine metiliche α -carbonil-sostituite.

Per esempio, il pK_a della n-butilammina è 10,59, mentre per l'ammina di un α -amminoacido imperturbato da effetti elettrostatici il valore è attorno a 8, come dimostrano i dati dell'oligoalanina nella Tabella precedente. Ciò depone a favore dello schema (2).

Per scoprire dove dovrebbe titolarsi l' ϵ -ammino della **Lys** in un polipeptide, è necessario esaminare i composti in cui i termini amminici e carbossilici liberi sono abbastanza lontani dalla catena laterale da causare interazioni elettrostatiche trascurabili.

Ad esempio, nel tetrapeptide **Ala-Lys-Ala-Ala** si osservano tre valori di pK_a :

3,58 8,01 10,58.

I primi due sono molto vicini alle posizioni corrispondenti in **(Ala)₄** e l' α -ammino non è spostato in modo significativo rispetto alla n-butilammina.

Tuttavia, nei composti con più catene laterali ionizzabili, le curve di titolazione si complicano in modo spaventoso. Ad esempio, la **Lys-Lys-Lys** mostra valori di pK_a di

3,06 7,34 9,80 10,54 11,32.

EQUILIBRI ACIDO-BASE PER LE PROTEINE

Gli esempi precedenti mostrano che la titolazione dei singoli residui di una proteina **dipende dalla sequenza degli amminoacidi**.

Tuttavia, abbiamo avuto a che fare con peptidi corti che hanno una conformazione relativamente flessibile. Una volta che sono presenti strutture secondarie e terziarie ordinate, bisogna considerare le interazioni elettrostatiche con tutte le cariche vicine.

I tentativi di calcolare quantitativamente queste interazioni hanno avuto un moderato successo in alcuni casi, ma si tratta di un problema davvero pesante.

Come mostrato parlando di polielettroliti (corso di *Chimica delle Macromolecole*, triennio) ogni polielettrolita attrae un'atmosfera di *controioni*, indebolendo tutte le interazioni ioniche dirette. La densità dell'atmosfera ionica dipende dalla concentrazione totale dell'elettrolita nella soluzione, ma è anche una funzione della geometria dei gruppi carichi vicini sul polimero.

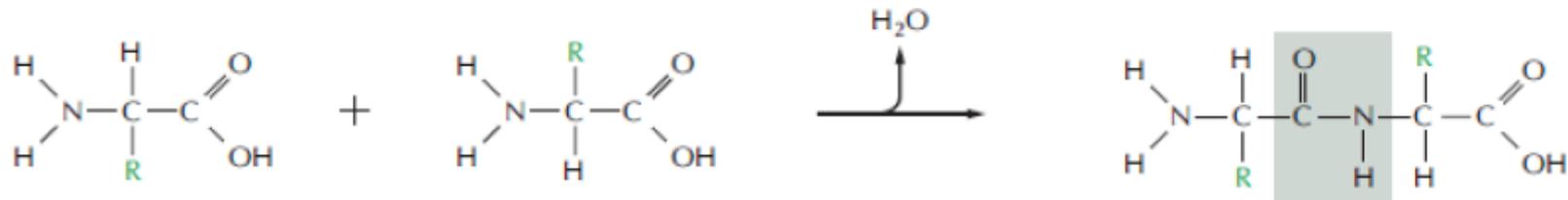
In linea di principio, le misure di titolazione ad alta forza ionica riflettono prevalentemente solo le interazioni elettrostatiche tra gruppi carichi vicini. Pertanto, da tali misure di titolazione è possibile ottenere alcune informazioni sulla struttura secondaria e terziaria locale.

In pratica, tuttavia, da sole misure di titolazione potenziometrica di proteine, non si ottengono dati molto informativi.

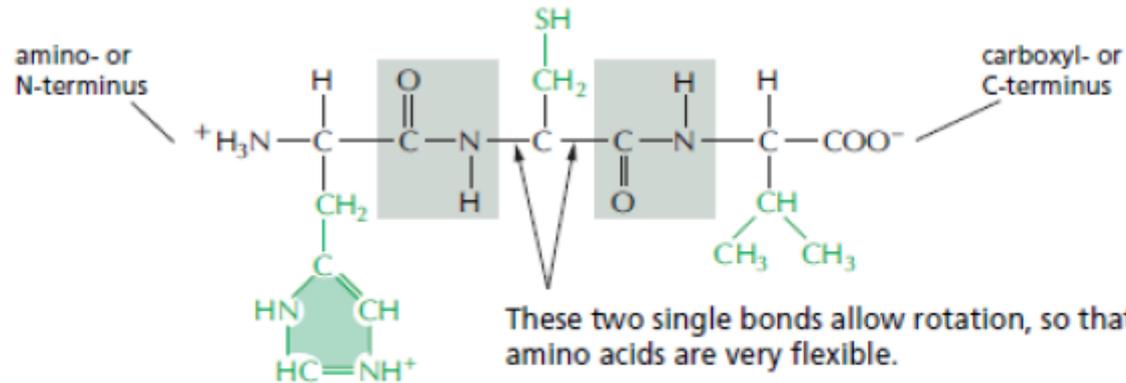
PEPTIDE BONDS

Amino acids are commonly joined together by an amide linkage, called a peptide bond.

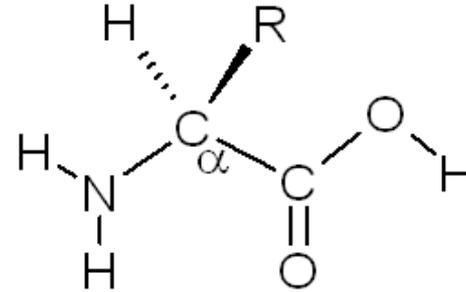
Peptide bond: The four atoms in each *gray box* form a rigid planar unit. There is no rotation around the C-N bond.



Proteins are long polymers of amino acids linked by peptide bonds, and they are always written with the N-terminus toward the left. The sequence of this tripeptide is histidine-cysteine-valine.

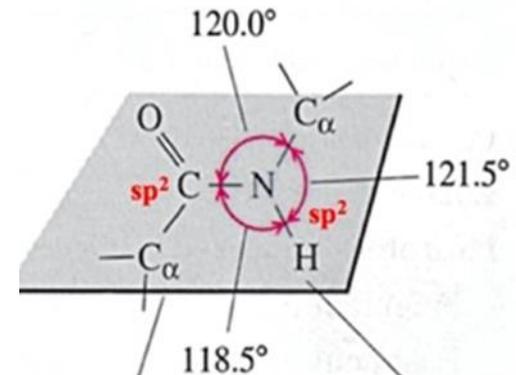
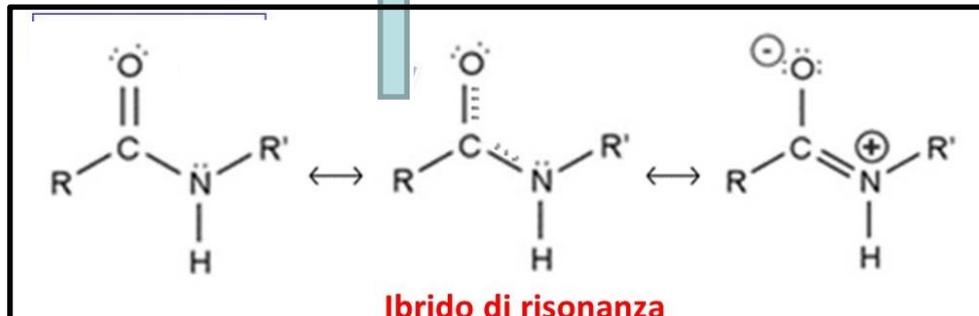
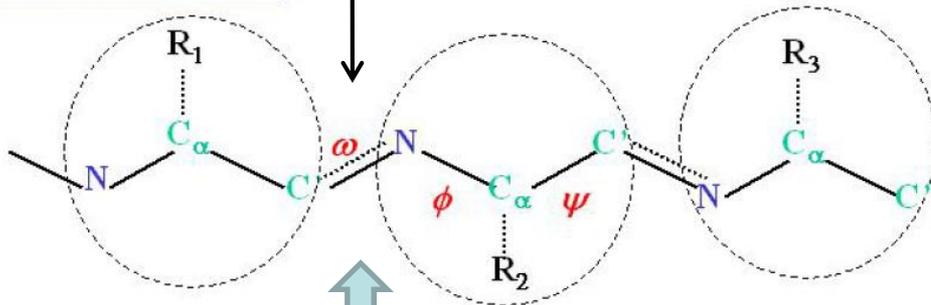


LE PROTEINE SONO DEI POLIMERI LE CUI UNITA' RIPETITIVE SONO GLI α -AMMINO ACIDI:

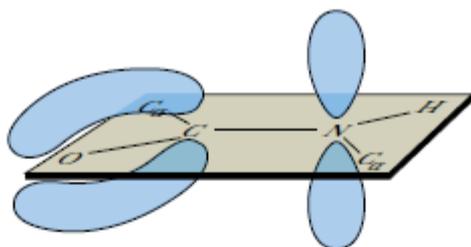
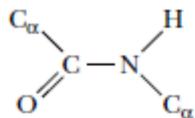


Legame peptidico

Catena di amino acidi α

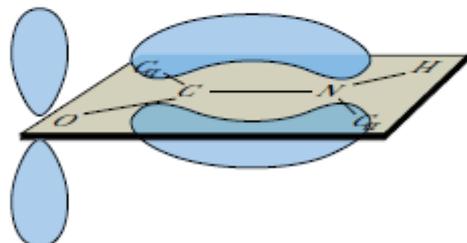
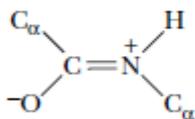


(a)

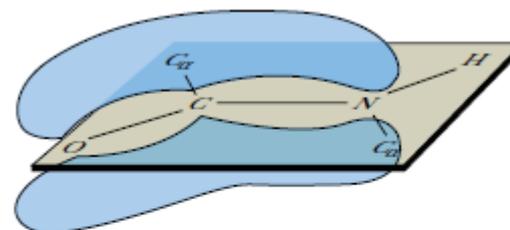


A pure double bond between C and O would permit free rotation around the C—N bond.

(b)



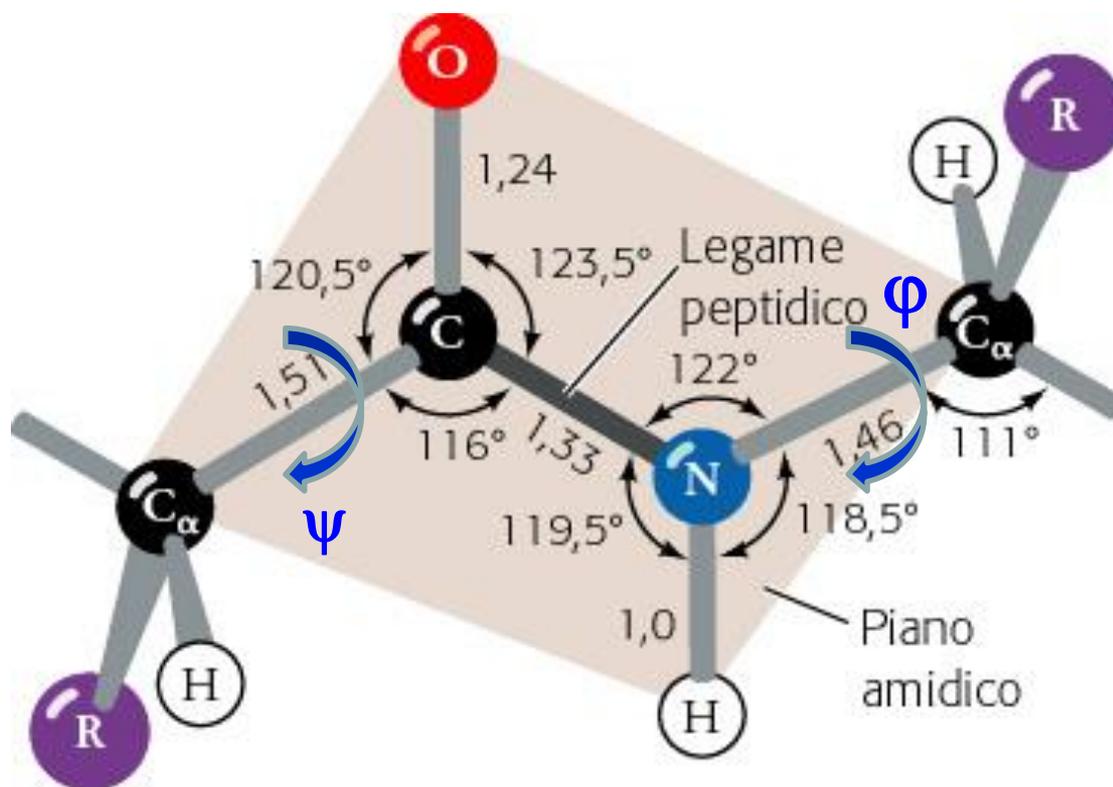
The other extreme would prohibit C—N bond rotation but would place too great a charge on O and N.



(c) The true electron density is intermediate. The barrier to C—N bond rotation of about 88 kJ/mol is enough to keep the amide group planar.

¹The angle of rotation about the N—C_α bond is designated ϕ , phi, whereas the C_α—C_o angle of rotation is designated ψ , psi.

Le proprietà strutturali e conformazionali “locali” delle proteine dipendono dalla geometria del legame peptidico e dal valore degli angoli di rotazione attorno ai legami: ϕ , ψ .



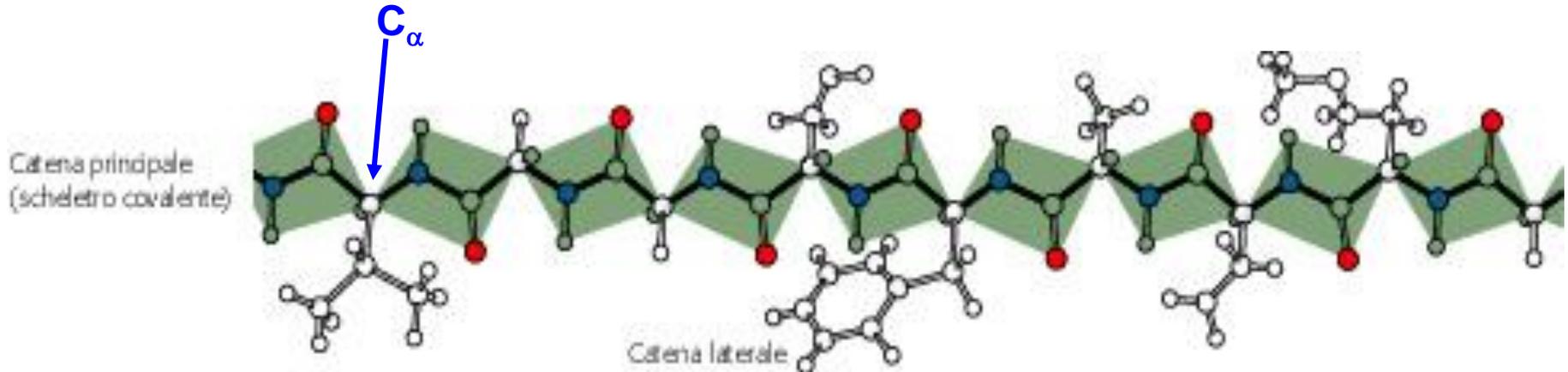
Geometria del legame peptidico

Catena polipeptidica

Brevi sequenze di amminoacidi si chiamano peptidi, sequenze lunghe si chiamano polipeptidi.

Polipeptidi naturali con attività biologica si chiamano proteine.

La loro struttura (primaria) è definita da composizione e sequenza.



DEFINIZIONI:

Peptidi

2-10 amminoacidi (dipeptide, tripeptide, etc.)

Oligopeptidi

11-19 amminoacidi

Polipeptide

20-100 amminoacidi

Proteine

Più di 100 amminoacidi

Tabella 6.1. Dati molecolari di alcune proteine

	<i>Massa molecolare</i>	<i>Numero di residui</i>	<i>Numero delle caten polipeptidic</i>
Insulina (bovina)	5 733	51	2
Citocromo <i>c</i>	13 000	104	1
Ribonucleasi A (pancreas bovino)	13 700	124	1
Lisozima (bianco d'uovo)	13 930	129	1
Mioglobina (cuore di cavallo)	16 890	153	1
Chimotripsina (pancreas bovino)	21 600	241	1
Chimotripsinogeno (bovino)	22 000	245	1
Emoglobina (umana)	64 500	574	4
Albumina serica (umana)	68 500	550	1
Esochinasi (lievito)	102 000	800	2
Immunoglobulina G (umana)	145 000	1 320	4
RNA polimerasi (<i>E. coli</i>)	450 000	4 100	5
Apolipoproteina B (umana)	513 000	4 536	1
Glutammato deidrogenasi (fegato bovino)	1 000 000	8 300	40

PROTEINE CONIUGATE

<i>Classe</i>	<i>Gruppo prostetico</i>	<i>Esempio</i>
Lipoproteine	Lipidi	β_1 -lipoproteina del sangue
Glicoproteine	Carboidrati	Immunoglobulina G
Fosfoproteine	Gruppi fosforici	Caseina del latte
Emoproteine	Eme (ferro porfirina)	Emoglobina
Flavoproteine	Nucleotidi flavinici	Succinato deidrogenasi
Metalloproteine	Ferro Zinco Calcio Molibdeno Rame	Ferritina Alcol deidrogenasi Calmodulina Dinitrogenasi Plastocianina

La sequenza a.a. di una proteina
è assolutamente fissa (o invariante)?

RISPOSTA: **NO**, e' possibile una certa flessibilità.

Circa il 20-30 % delle proteine umane sono **POLIMORFICHE**
con una certa variabilità nella sequenza

Le proteine polimorfiche sono conosciute come **isoenzimi**, o isozimi.

Gli isoenzimi sono forme diverse di una proteina, che hanno una
composizione di aminoacidi **leggermente** differente.

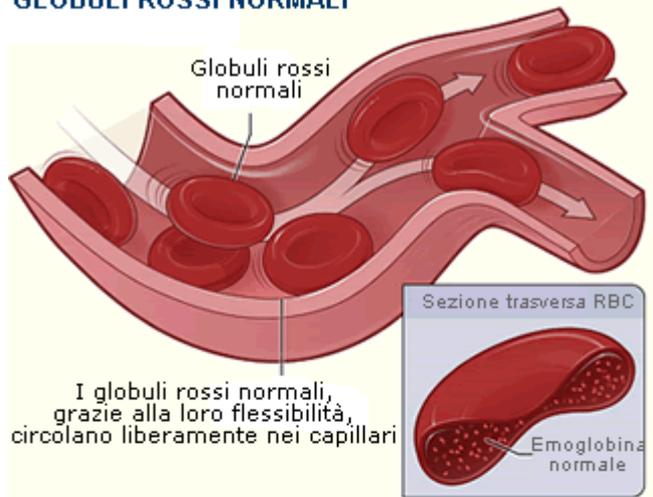
Dal momento che la composizione aminoacidica di una proteina è
geneticamente programmata dalla sequenza di DNA che la codifica,
l'analisi degli isoenzimi rileva un polimorfismo genetico.

Piu' di 1400 malattie genetiche dell'uomo sono dovute alla produzione di una proteina difettosa !

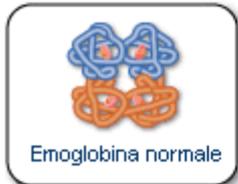
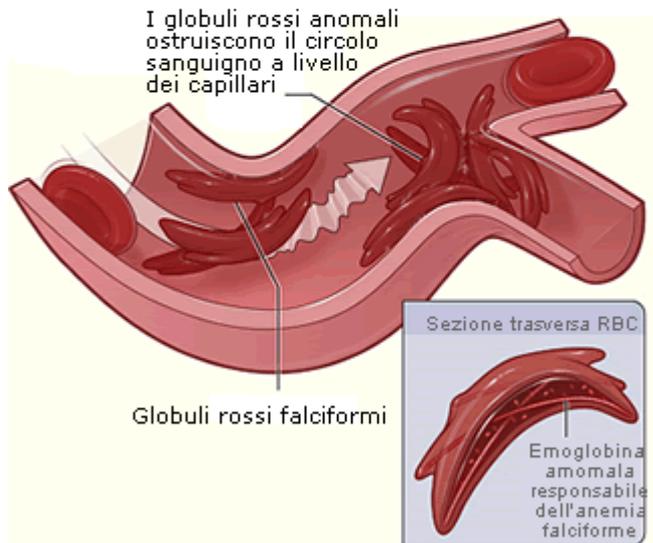
Tabella 6.6. Esempi di malattie genetiche dovute alla mancanza o alla deficienza di un singolo enzima o proteina

<i>Malattia</i>	<i>Effetti fisiologici</i>	<i>Enzima o proteina colpita</i>
Fibrosi cistica	Anormale secrezione nei polmoni, pancreas, ghiandole sudoripare; malattie polmonari croniche che in genere portano alla morte bambini e adulti giovani	Canali per il cloro
Malattia di Lesch-Nyhan	Deficienze neurologiche, automutilazioni, ritardo mentale	Ipoxantina-guanina fosforibosil sferasi
Malattia da immunodeficienza	Mancanza di risposta immunitaria	Purina nucleoside fosforilasi
Malattia da immunodeficienza	Mancanza di risposta immunitaria (i bambini devono vivere in ambienti sterili)	Adenosina deaminasi
Malattia di Gaucher	Erosione delle ossa e delle anche; in qualche caso danni cerebrali	Glucocerebrosidasi
Gotta, primaria	Sovraproduzione di acido urico che porta ad attacchi ricorrenti di artrite acuta	Fosforibosil pirofosfato sintetasi
Rachitismo, Vitamina D-dipendente	Statura limitata, convulsioni	25-Idrossicolecalciferolo-1-idrossi
Ipercolesterolemia familiare	Aterosclerosi da elevati livelli di colesterolo nel sangue; in qualche caso morte prematura per attacco cardiaco	Recettore delle lipoproteine a b. densità
Malattia di Tay-Sachs	Debolezza motoria, deterioramento mentale, morte a circa 3 anni	Esosaminidasi A
Anemia a cellule falciformi	Dolore, edemi alle mani e ai piedi, può portare improvvisi dolori alle ossa e alle giunture e alla morte	Emoglobina

GLOBULI ROSSI NORMALI



GLOBULI ROSSI FALCIFORMI



Anemia falciforme

Emoglobina S ed **anemie falciformi**: sono patologie legate all'emoglobina, il principale componente proteico dei globuli rossi. L'anemia falciforme è la conseguenza della presenza di una variante (**mutazione**) emoglobinica, anomala, chiamata **emoglobina S (Hb S)**.

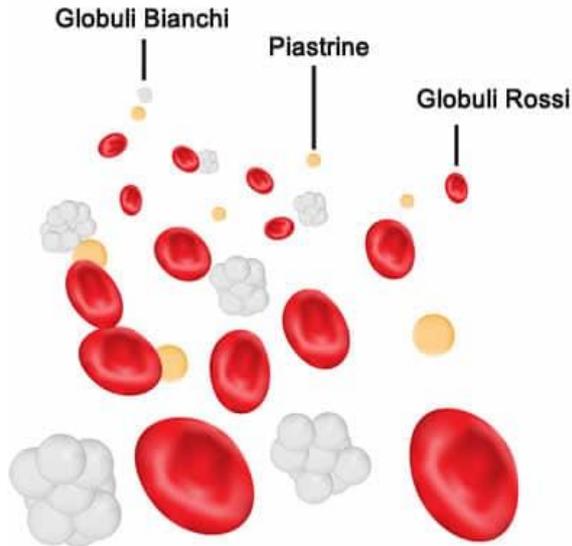
L'emoglobina S (HbS) è caratterizzata dalla sostituzione dell'amminoacido **idrofilico glutamina (GAG)** con l'amminoacido **idrofobico valina (GTG)** in posizione 6 della **catena β**

In presenza di basse tensioni di ossigeno le molecole di **HbS polimerizzano** trasformando l'emoglobina prima in un **gel viscoso** e poi in **cristalli birifrangenti** che **deformano** il globulo rosso e gli fanno assumere una caratteristica forma a **falce (sickle)**

La mutazione dell'emoglobina S comporta la produzione di un'emoglobina meno solubile all'interno dei globuli rossi

I globuli rossi falcizzati perdono la flessibilità necessaria ad attraversare il microcircolo, e vengono **captati e distrutti** dai macrofagi (**anemia emolitica**); la diagnosi di anemia falciforme si basa sulla **identificazione della HbS** mediante **elettroforesi delle emoglobine**

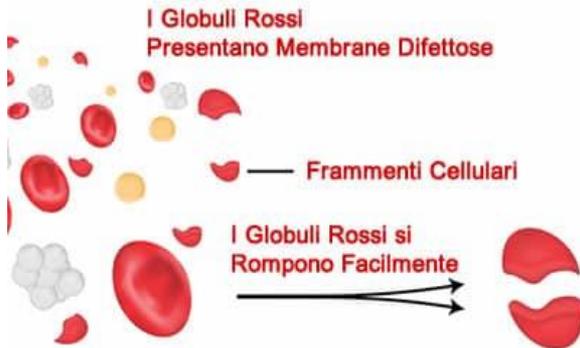
NORMALE



Emoglobina di Sidney: ha un'unica variazione nella composizione in amminoacidi: **una alanina al posto di una valina** nella 67-esima posizione della catena β .

Il fenotipo risultante che si osserva clinicamente è affetto da "**anemia emolitica**": i globuli rossi sono fragili e si rompono facilmente.

ANEMIA EMOLITICA EREDITARIA



Piccole differenze nella struttura primaria implicano FUNZIONI BIOLOGICHE COMPLETAMENTE DIVERSE

- **ossitocina e vasopressina** sono due oligopeptidi con struttura molto simile e funzioni biologiche ed usi molto differenti

OSSITOCINA



Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂

Causa la contrazione dell'utero

Causa la produzione del latte dalle ghiandole mammarie

Viene somministrato per indurre il parto

VASOPRESSINA



Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂

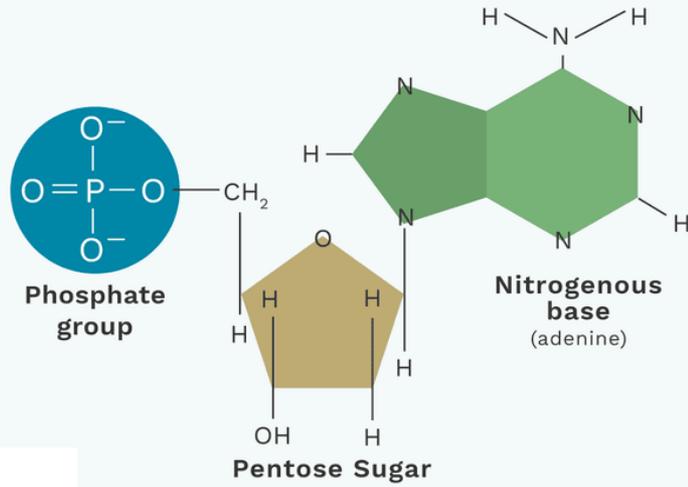
Regola il riassorbimento di acqua dalle urine

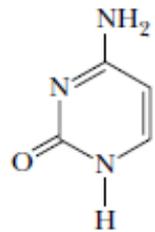
Viene somministrato nel trattamento del diabete insipido (eccesso di produzione di urine)



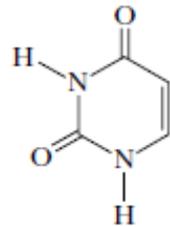
**Struttura Primaria degli
Acidi Nucleici**

3 Parts of a Nucleotide

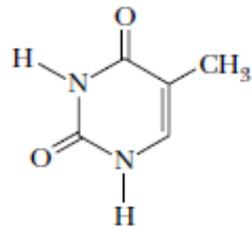




Cytosine
(2-oxy-4-amino
pyrimidine)



Uracil
(2-oxy-4-oxy
pyrimidine)

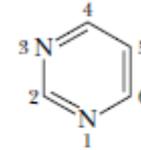


Thymine
(2-oxy-4-oxy
5-methyl pyrimidine)

FIGURE 11.3 • The common pyrimidine bases—cytosine, uracil, and thymine—in the tautomeric forms predominant at pH 7.

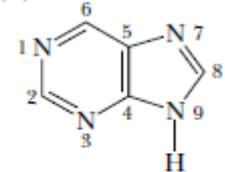
Basi azotate

(a)



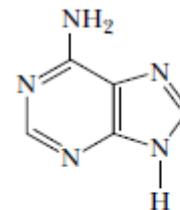
The pyrimidine ring

(b)

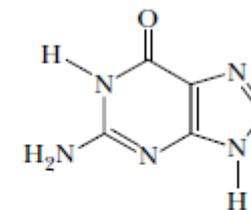


The purine ring system

FIGURE 11.2 • (a) The pyrimidine ring system; by convention, atoms are numbered as indicated. (b) The purine ring system, atoms numbered as shown.



Adenine
(6-amino purine)



Guanine
(2-amino-6-oxy purine)

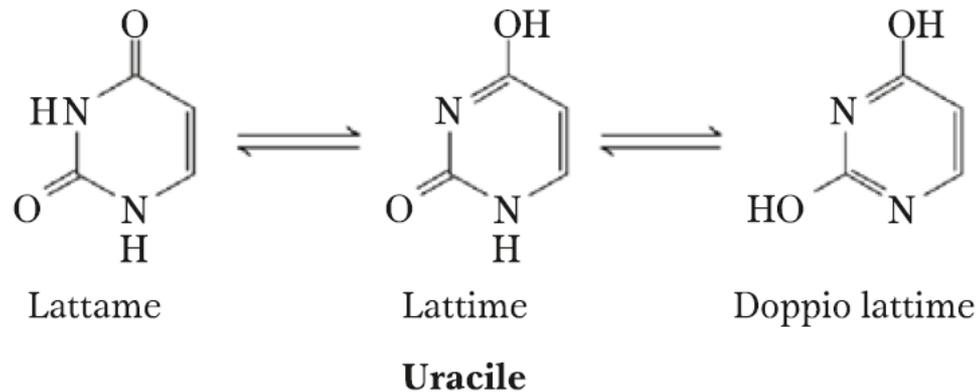
FIGURE 11.4 • The common purine bases—adenine and guanine—in the tautomeric forms predominant at pH 7.

Le basi puriniche e pirimidiniche sono molecole altamente coniugate

Da ciò dipende il fatto che le pirimidine sono molecole planari mentre le purine presentano una leggera flessione, ma possono essere considerate quasi planari.

Le basi puriniche e pirimidiniche libere possono esistere in due o più forme tautomeriche a seconda del **pH** della soluzione

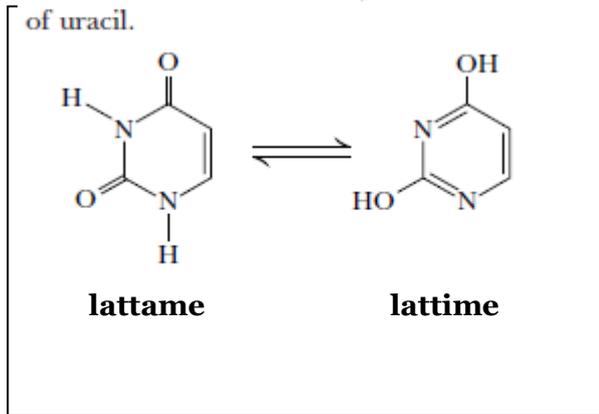
L'uracile per esempio può essere presente nella forma **lattamica (chetonica)**, **lattimica (enolica)** o **di-lattimica (di-enolica)**:



A pH 7,0 predomina la forma lattamica; le altre forme diventano più frequenti quando il pH diminuisce.

Conversione *tautomeric* delle basi azotate

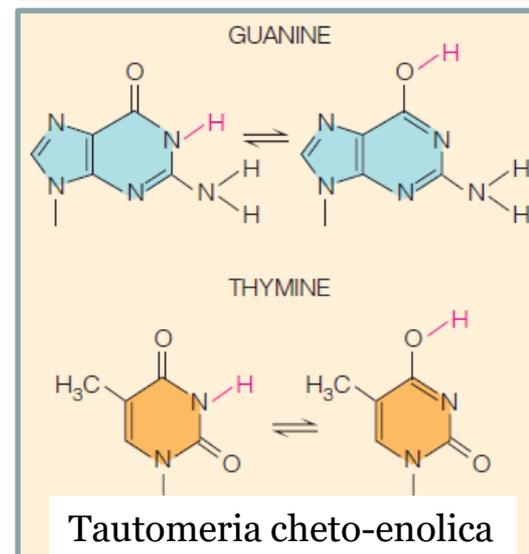
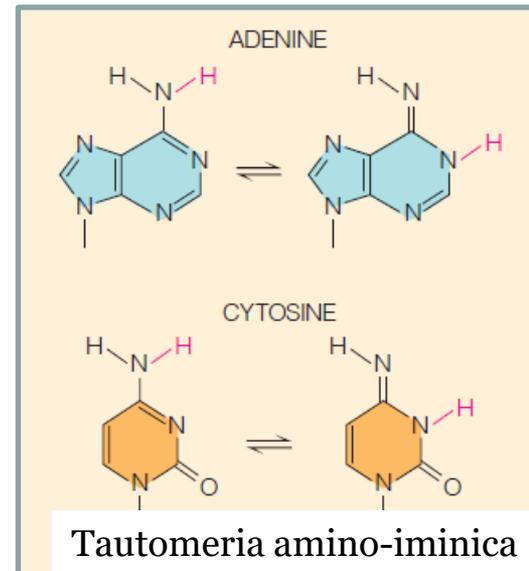
FIGURE 11.6 • The keto/enol tautomerism of uracil.

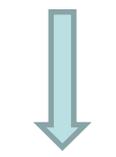
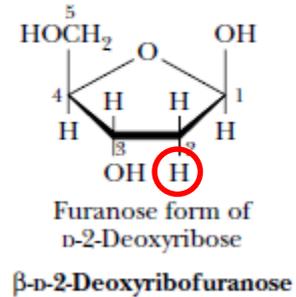
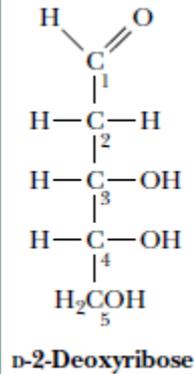
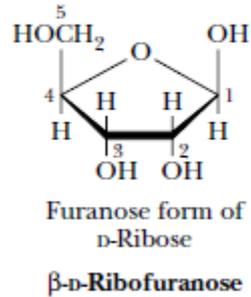
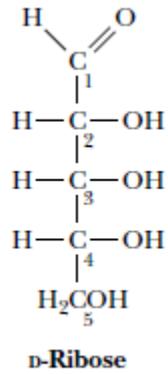


Anche le altre pirimidine e le purine libere hanno forme tautomeriche, ma sono meno frequenti.

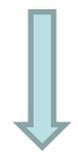
Le forme tautomeriche più stabili e più comuni (a pH=7) sono quelle **aminiche** e **chetoniche** (alla sinistra).

Per effetto della risonanza, tutte le basi assorbono nell'UV ad una λ intorno a 260 nm.



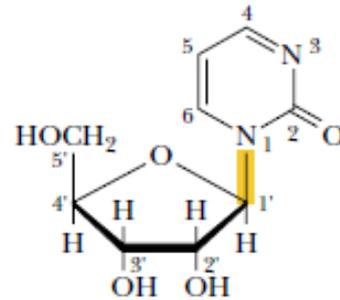


RNA

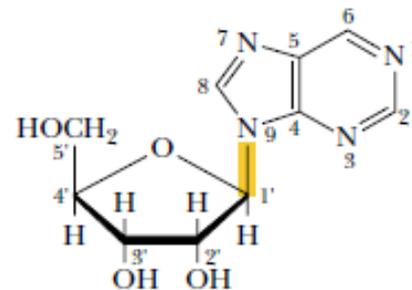


DNA

Formazione di un **nucleoside**



**β -N₁-glycosidic
bond in pyrimidine
ribonucleosides**



**β -N₉-glycosidic
bond in purine
ribonucleosides**

FIGURE 11.10 • β -Glycosidic bonds link nitrogenous bases and sugars to form nucleosides.

nucleosidi

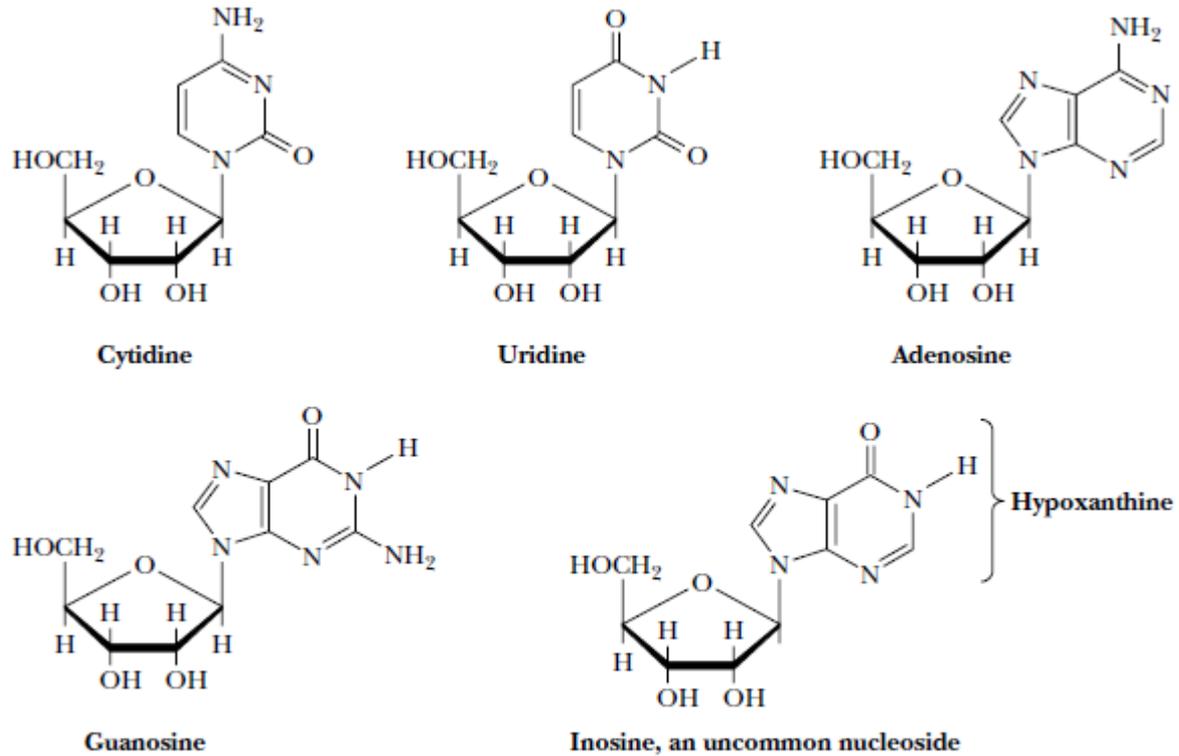


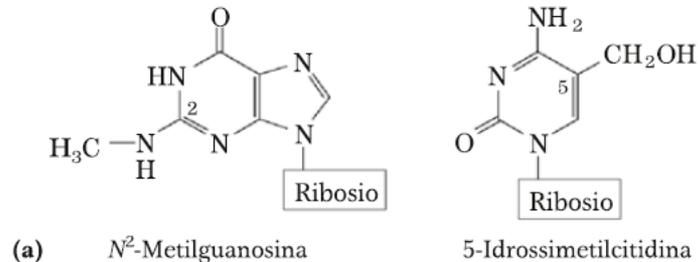
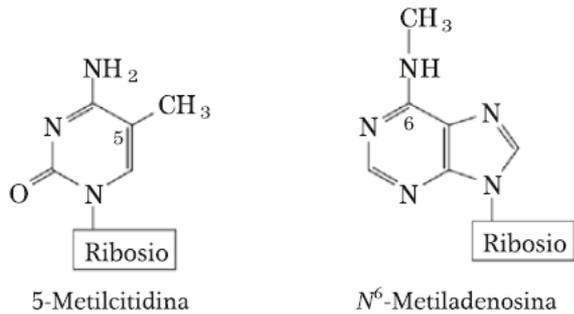
FIGURE 11.11 • The common ribonucleosides—cytidine, uridine, adenosine, and guanosine. Also, inosine drawn in anti conformation.

Anche se i nucleotidi che contengono le 5 basi principali sono i più comuni, sia il DNA che l'RNA possono avere anche altri tipi di basi (**basi minori**).

Nel DNA la maggior parte delle basi minori è costituita da **forme metilate** delle basi più comuni.

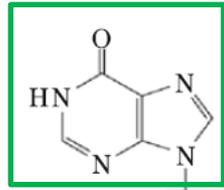
Inoltre in alcuni DNA virali alcune basi possono essere **ossidrilate** o **glicosilate**. Nel DNA, esse svolgono ruoli importanti nella regolazione e nella protezione dell'informazione genetica.

Anche negli RNA, specialmente nei tRNA, sono presenti molti altri tipi di basi minori.



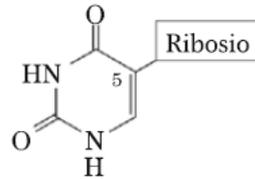
Per esempio:

La **5-metilcitidina** è presente nel DNA degli animali e delle piante superiori, l'**N⁶-metiladenosina** nel DNA dei batteri e la **5-idrossimetilcitidina** nei batteri infettati da alcuni tipi di batteriofagi.



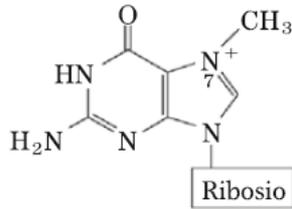
Ribosio

Inosina

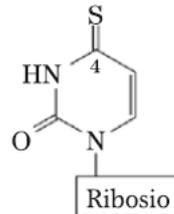


Ribosio

Pseudouridina



7-Metilguanosina



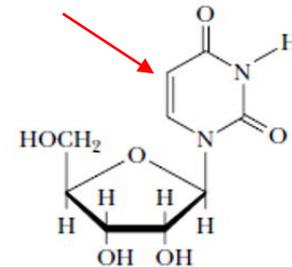
4-Tiouridina

Alcune basi minori dei tRNA.

L'inosina contiene la base **ipoxantina**.

Si noti che la **pseudouridina**, come l'uridina, contiene uracile.

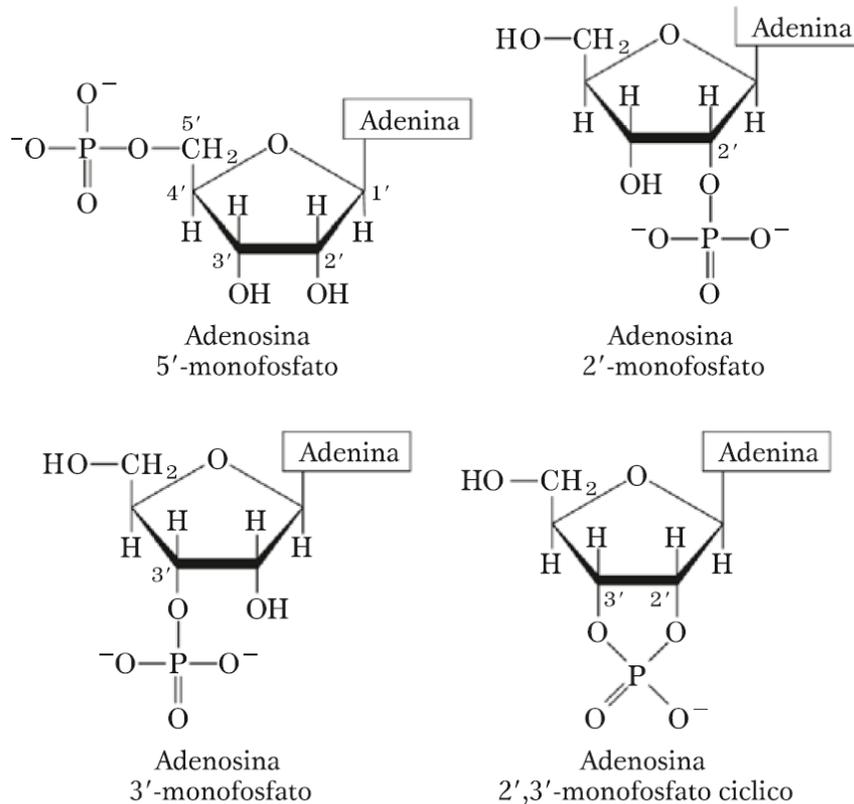
La differenza è a livello del punto di attacco del ribosio: nell'uridina lo zucchero è legato all'atomo N¹, come in tutte le pirimidine, mentre nella pseudouridina il ribosio è legato all'atomo C⁵.



Uridine

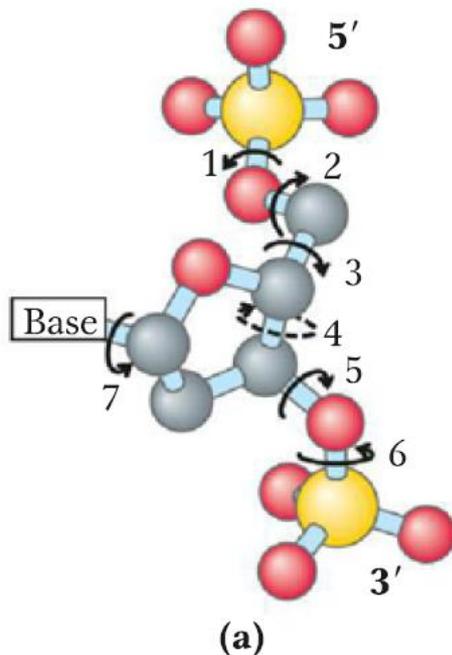
Le cellule contengono anche nucleotidi con **gruppi fosforici** in posizioni diverse da quella del carbonio in 5'.

Per esempio, i **ribonucleosidi 2',3'-monofosfato ciclico** sono intermedi isolabili, e i **ribonucleosidi 3'-monofosfato** sono i prodotti dell'idrolisi dell'RNA da parte di alcune ribonucleasi o da idrolisi alcalina.



Le variazioni **strutturali** del nucleotide vertono su tre punti:

- le differenti conformazioni possibili del deossiribosio;
- la possibilità di rotazione intorno ai legami contigui che formano lo scheletro di fosfodeossiribosio (1, 2, 3, 4, 5, 6);
- la «libera» rotazione intorno al legame C1'-N-glicosidico (7)



La conformazione di un nucleotide nel DNA può essere alterata dalla rotazione intorno a **7 legami diversi**.

6 di questi legami possono ruotare «liberamente». La rotazione limitata intorno al legame 4 genera un anello con diversa conformazione indicata come **endo** o **eso**, a seconda che l'atomo esterno al piano sia sullo stesso lato o sul lato opposto dell'atomo C5'.

Per le basi puriniche dei nucleosidi sono possibili solo due conformazioni, **sin** e **anti**, rispetto alle unità di ribosio a loro unite. Le pirimidine sono in genere nella conformazione anti.

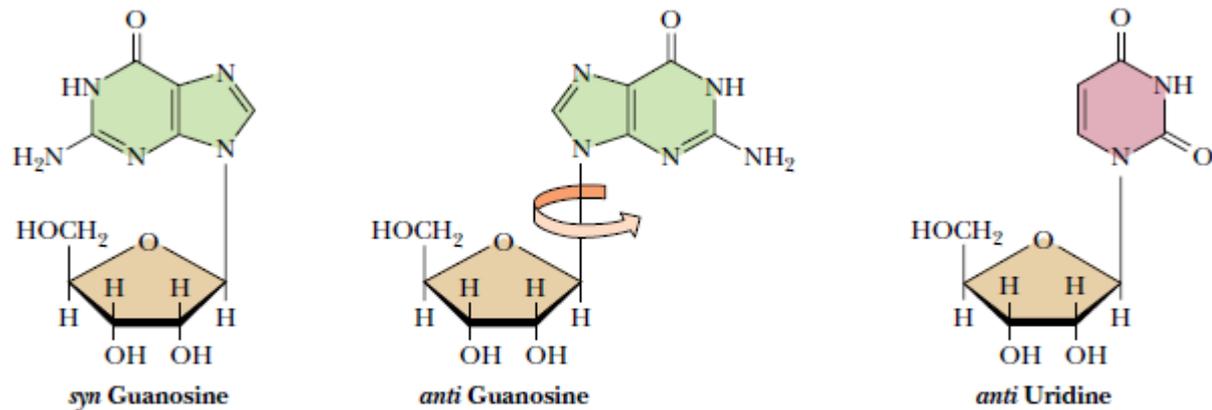
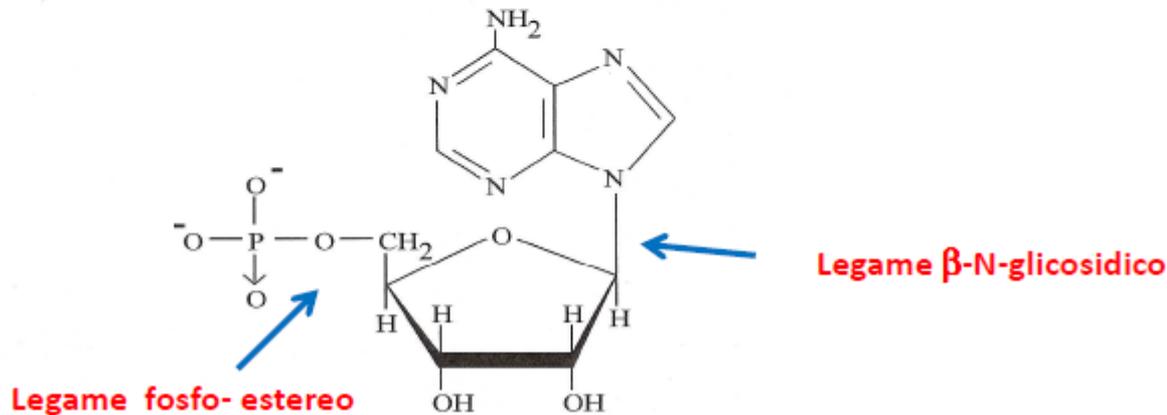


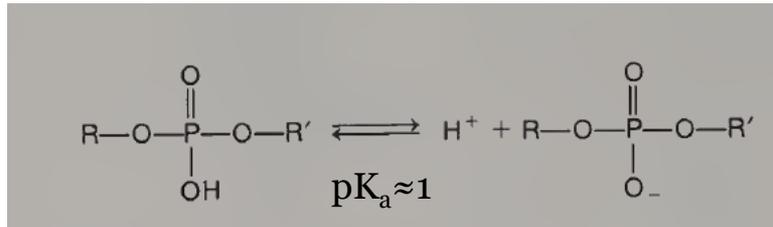
FIGURE 11.12 • Rotation around the glycosidic bond is sterically hindered; *syn* versus *anti* conformations in nucleosides are shown.

Un **nucleotide** è formato da una base azotata, un pentoso, D-ribosio (nell'RNA) o 2-desossi-D-ribosio (nel DNA) ed un acido fosforico. La base e lo zucchero sono legati con legame **β -N-glicosidico**, il fosfato e lo zucchero sono legati con un legame **estereo**.

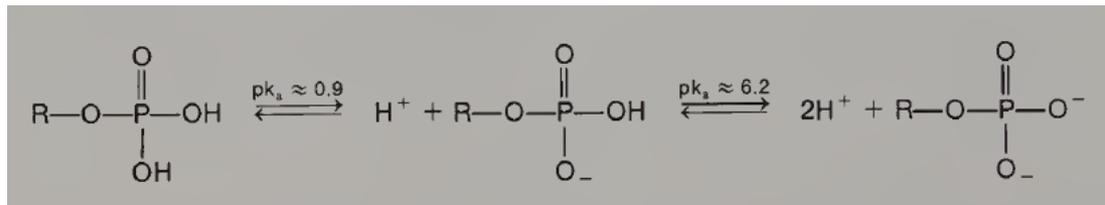
Adenosina monofosfato (AMP):



Fosfodiesteri: acido forte, sempre carico a qualsiasi pH



Polinucleotidi: gruppo fosfato terminale, doppia carica (pK_1 e pK_2)



Deossi-ribonucleoside monofosfato o Deossi-ribonucleotide

deossitimidina monofosfato (dTMP):

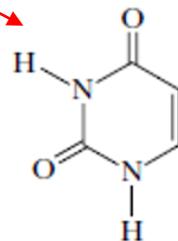
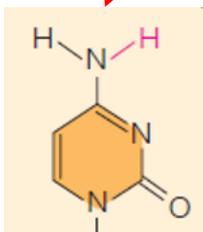
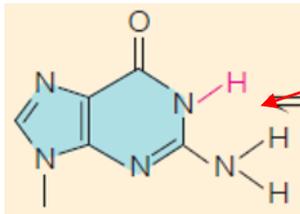
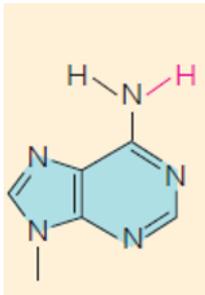
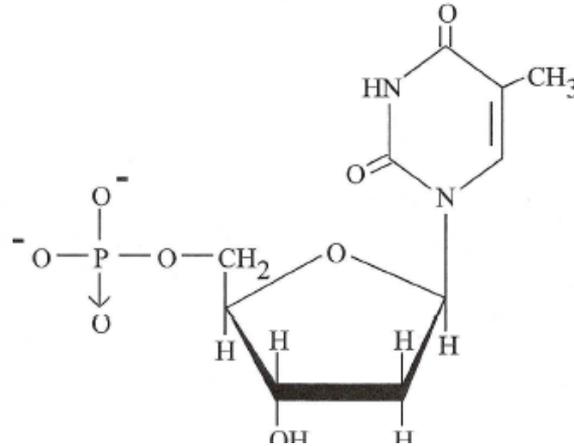
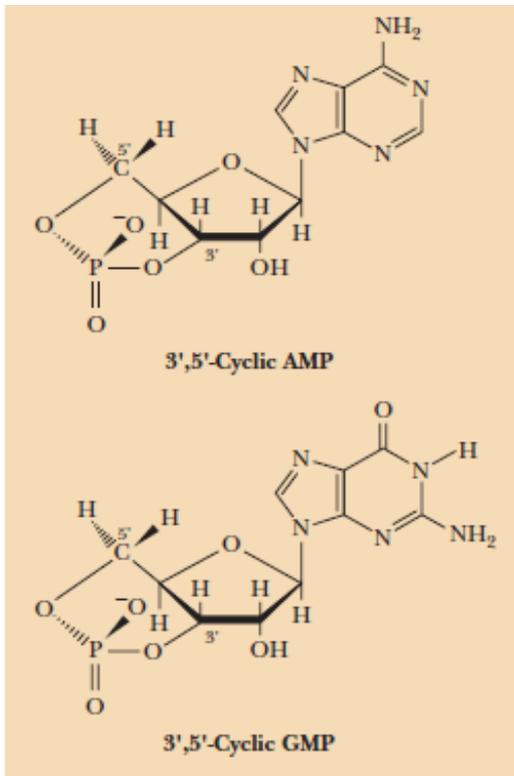


Table 11.1

Proton Dissociation Constants (pK_a Values) for Nucleotides

Nucleotide	pK_a Base-N	pK_1 Phosphate	pK_2 Phosphate
5'-AMP	3.8 (N-1)	0.9	6.1
5'-GMP	9.4 (N-1)	0.7	6.1
5'-CMP	2.4 (N-7)	0.8	6.3
5'-UMP	4.5 (N-3)	1.0	6.4

Nucleotidi ciclici



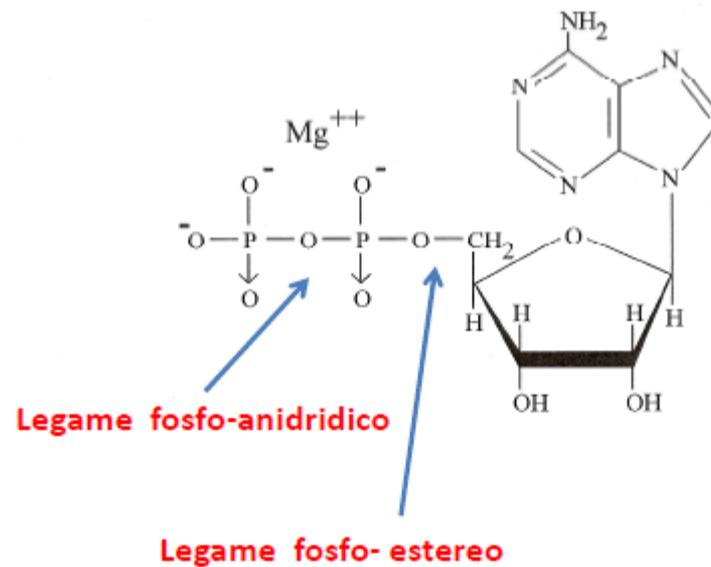
cAMP

cGMP

Importanti regolatori
del metabolismo
cellulare

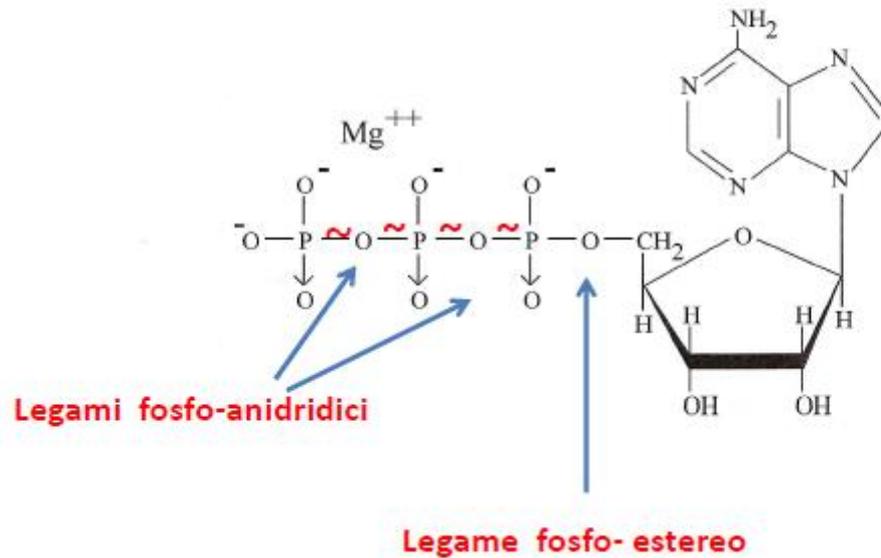
Nucleoside difosfato o nucleotide monofosfato

Adenosina difosfato (ADP):



Nucleoside trifosfato o nucleotide difosfato

Adenosina trifosfato (ATP):



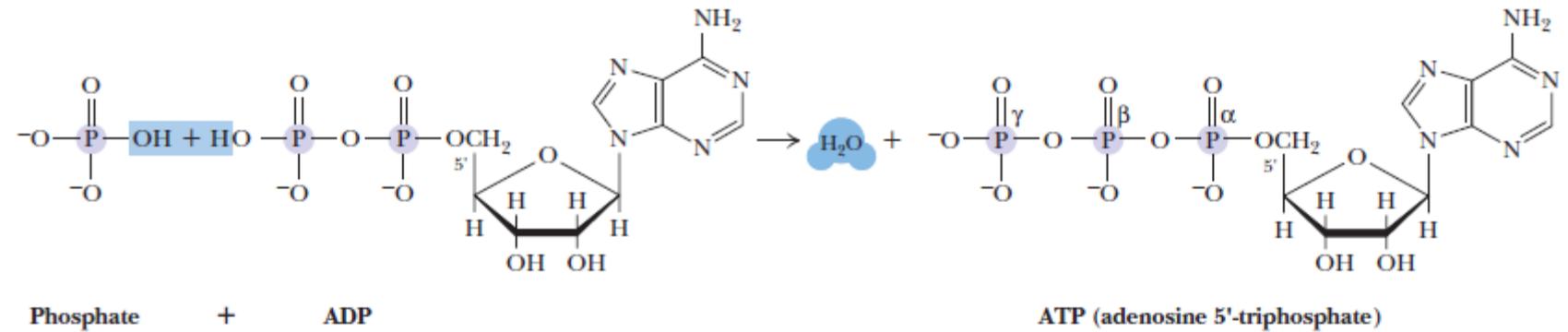
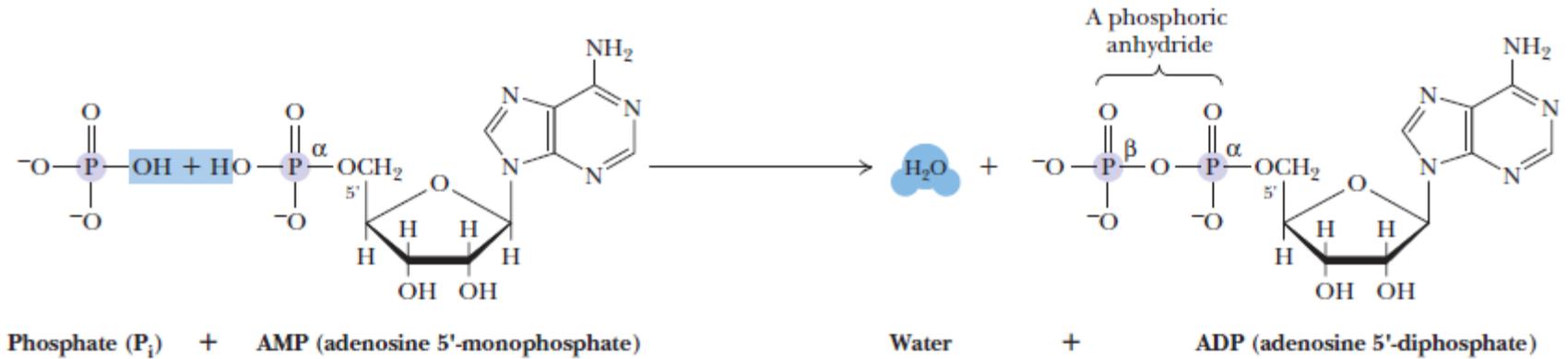


FIGURE 11.15 • Formation of ADP and ATP by the successive addition of phosphate groups via phosphoric anhydride linkages. Note the removal of equivalents of H_2O in these dehydration synthesis reactions.

I nucleosidi 5'-trifosfato sono «*carriers*» di energia chimica

L'evoluzione del metabolismo ha portato questi NTP (nucleosidi 5'-trifosfato) a differenziarsi per una particolare funzione biochimica:

ATP energia della cellula

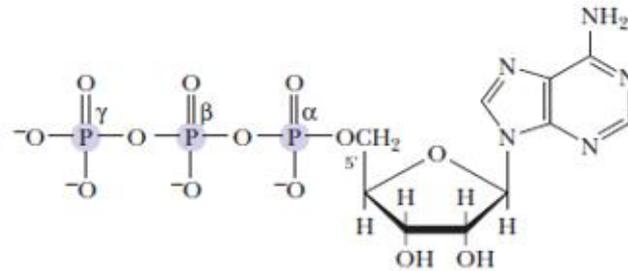
GTP energia per la sintesi proteica

CTP metabolita essenziale per la sintesi dei fosfolipidi

UTP per la sintesi di carboidrati complessi

I diversi nucleotidi sono avviati verso diversi metabolismi attraverso il **riconoscimento specifico della base** del nucleotide (unità di riconoscimento per il codice dell'informazione genetica)

NDP e NTP sono acidi poliprotici



ATP (adenosine 5'-triphosphate)

I nucleotidi e gli acidi nucleici vanno incontro a **trasformazioni non enzimatiche**

Le basi puriniche e quelle pirimidiniche, nonché i nucleotidi di cui fanno parte, subiscono un certo numero di *reazioni spontanee* che portano all'alterazione della loro struttura covalente.

Queste reazioni sono in genere molto lente, ma sono fisiologicamente significative perché la cellula ha una bassa tolleranza ad alterazioni dell'informazione genetica (**MUTAZIONI**).

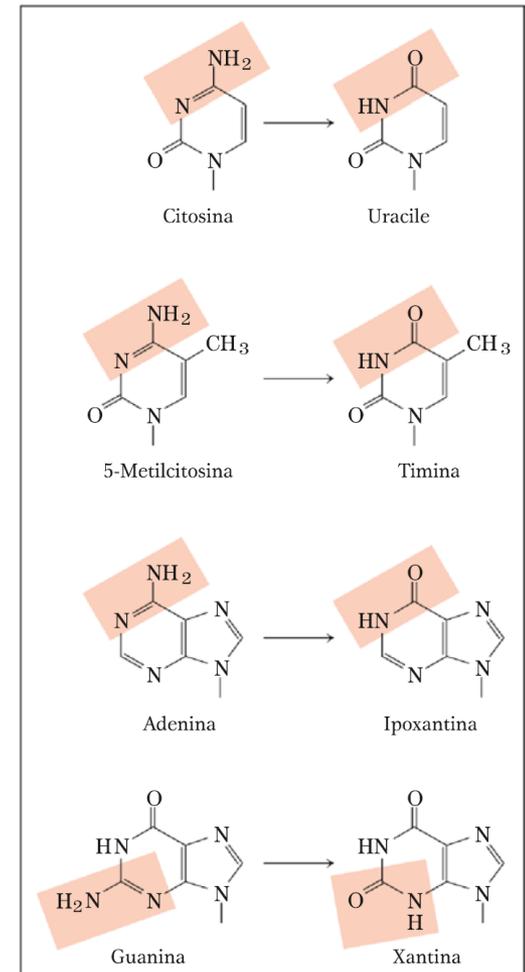
Alcune basi nucleotidiche vanno incontro alla perdita spontanea dei loro gruppi amminici esociclici (**deamminazione**)

Per esempio, nelle tipiche condizioni cellulari la deamminazione della citosina (nel DNA) a uracile può avvenire alla velocità di una citidina ogni 10⁷ citidine totali in 24 ore.

In una cellula di mammifero ciò corrisponde in media a circa **100 eventi spontanei al giorno**.

La deamminazione dell'adenina e della guanina è circa 100 volte più lenta. La lenta reazione di deamminazione della citosina sembra relativamente innocua e quasi certamente è per questo che il DNA contiene timina invece che uracile.

Il prodotto della deamminazione della **citosina** (l'uracile) viene rapidamente riconosciuto come estraneo nel DNA e quindi rimosso dai meccanismi di riparazione.



Idrolisi del legame N-β-glicosilico tra la base e il pentosio

crea una lesione chiamata sito AP (**sito apurinico** o **apirimidinico**) o sito abasico

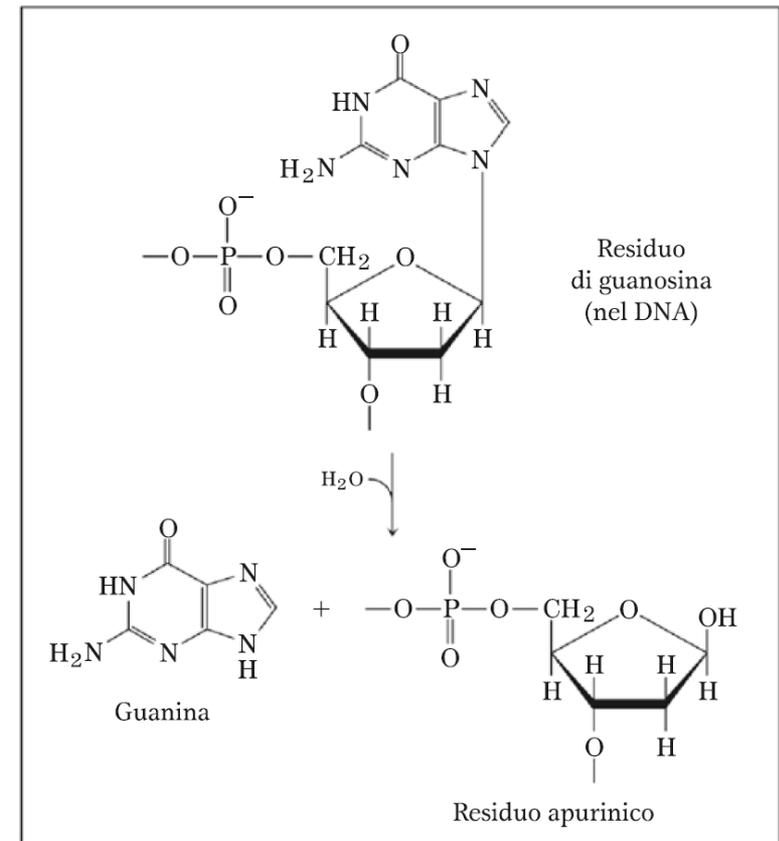
Ciò avviene molto più rapidamente per le purine rispetto alle pirimidine.

Nelle condizioni intracellulari tipiche, ogni 24 ore viene persa dal DNA una base purinica ogni 105 purine (10,000 in una cellula di mammifero).

La **depurizzazione** dei ribonucleotidi e dell'RNA è molto più lenta e in genere non viene considerata fisiologicamente significativa

La reazione può avvenire spontaneamente per idrolisi, anche se molto di rado. La depurizzazione può però anche essere indotta da **agenti mutageni** come l'aflatossina B o da altri metaboliti endogeni.

Circa 10000 purine sono perse in questo modo ogni giorno in una tipica cellula di mammifero, un dato ricavabile indirettamente dal numero di siti abasici (AP) della cui formazione è responsabile in massima parte la depurizzazione.



Il fenomeno può causare mutazioni genetiche nella cellula, se non è riparato prima dai sistemi di riparazione (basate su una endonucleasi AP, sulla DNA Polimerasi e sulla Ligasi). Ciò crea problemi nel corso della successiva replicazione del DNA che contiene il sito *apurinico*: la DNA polimerasi di fronte a questo sito non è in grado di continuare la sua reazione.

Formazione di dimeri di pirimidina indotta dalla luce UV.

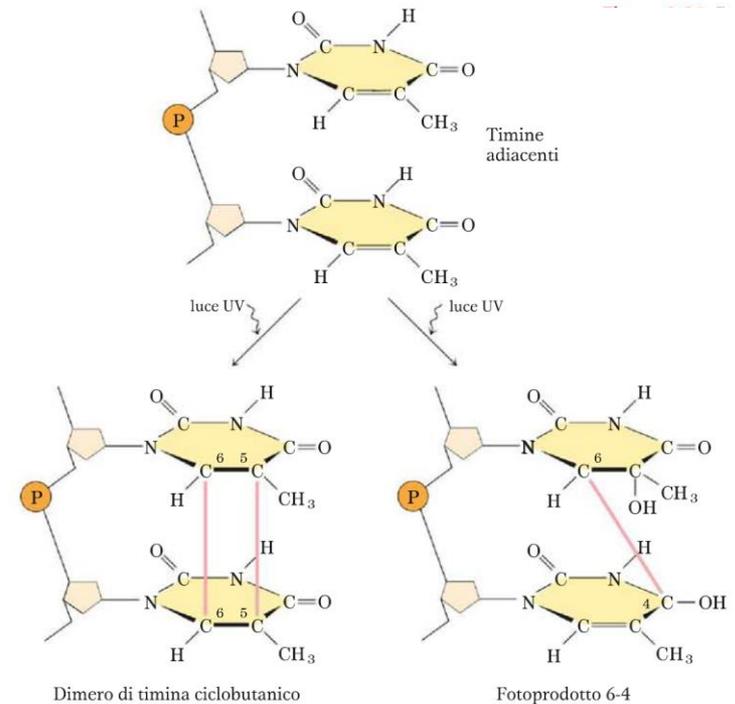
La luce UV provoca la **condensazione di due gruppi etilenici**, formando un **anello ciclobutanico**. Nella cellula avviene la stessa reazione tra basi pirimidiniche adiacenti in un acido nucleico e vengono prodotti dimeri ciclobutanici delle pirimidine.

La frequenza di questo processo è maggiore quando due residui di timidina adiacenti sono sulla stessa catena di DNA.

Un secondo tipo di dmero pirimidinico formato durante l'irradiazione con luce UV è chiamato **fotoprodotto 6-4**.

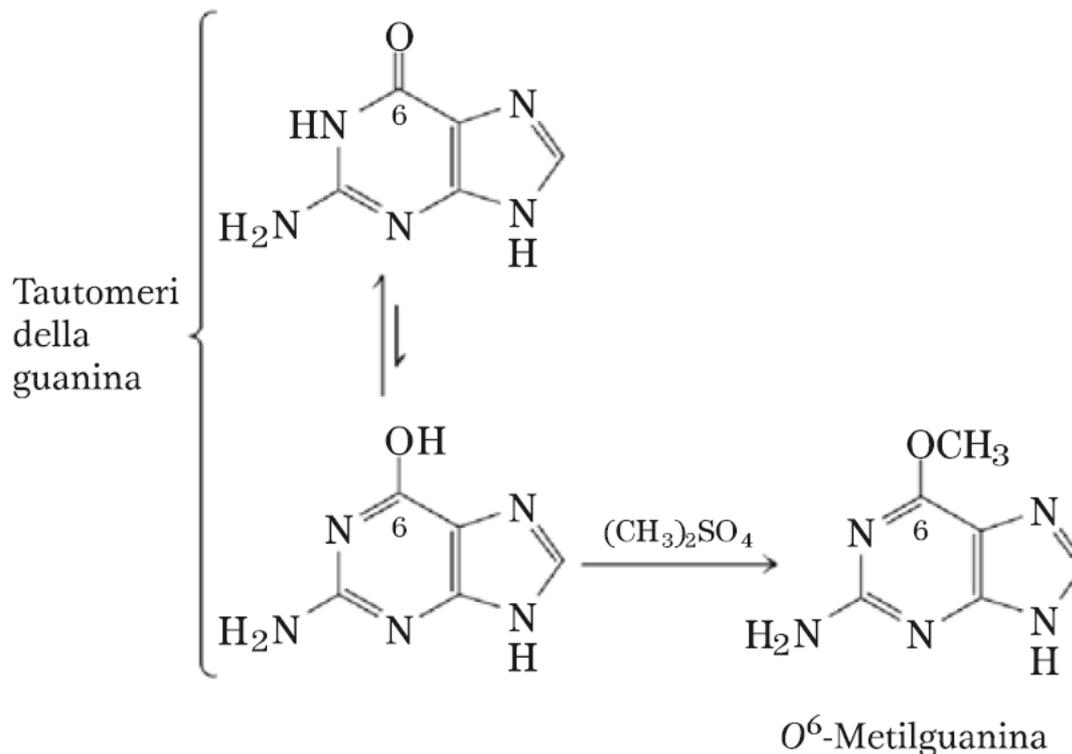
Le radiazioni ionizzanti (i raggi X e i raggi gamma) possono causare l'apertura dell'anello e la frammentazione delle basi come pure la rottura dello scheletro covalente degli acidi nucleici.

N.B.: È stato calcolato che le radiazioni ultraviolette e quelle ionizzanti sono responsabili di circa il **10%** di tutti i danni causati al DNA da agenti ambientali non biologici.



Agenti alchilanti

Gli agenti alchilanti possono alterare certe basi del DNA. Per esempio, il reagente chimico **dimetilsolfato** può metilare i residui guaninici, producendo O⁶-metilguanina, che non è più in grado di appaiarsi con la citosina.



STRESS OSSIDATIVO

La principale fonte di alterazioni mutageniche nel DNA è probabilmente lo stress ossidativo.

Radicali dell'ossigeno, come il **perossido d'idrogeno**, i **radicali ossidrilici** e i **radicali superossido**, hanno origine durante l'irradiazione o come sottoprodotti del metabolismo aerobico.

Fra queste specie, i **radicali ossidrilici** sono responsabili della maggior parte dei danni ossidativi del DNA.

Le cellule possiedono un elaborato sistema di difesa che distrugge queste specie reattive, tra cui enzimi come la **catalasi (CAT)** e la **superossido dismutasi (SOD)**, che convertono le specie reattive dell'ossigeno in prodotti innocui. Una parte di questi radicali può sfuggire alle difese dell'organismo e danneggiare il DNA mediante una serie di reazioni che vanno dall'ossidazione del deossiribosio e di porzioni di basi fino alla rottura delle catene.

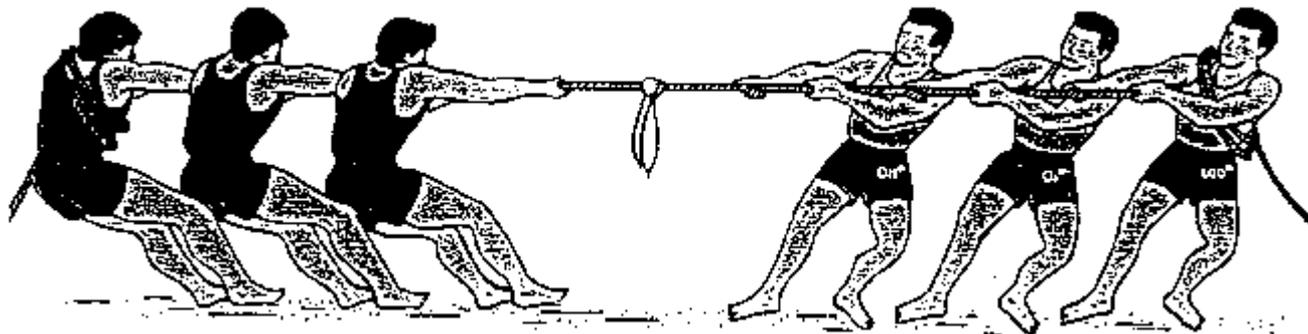


Valutazione dello STRESS OSSIDATIVO CELLULARE

Che cos'è lo stress ossidativo cellulare ?

La rottura di un equilibrio

Lo stress ossidativo è un tipo particolare di stress chimico indotto dalla presenza, in un organismo vivente, di un eccesso di specie chimiche reattive, generalmente centrate sull'ossigeno (ROS), dovuto ad un'aumentata produzione delle stesse e/o a una ridotta efficienza dei sistemi fisiologici di difesa antiossidante.

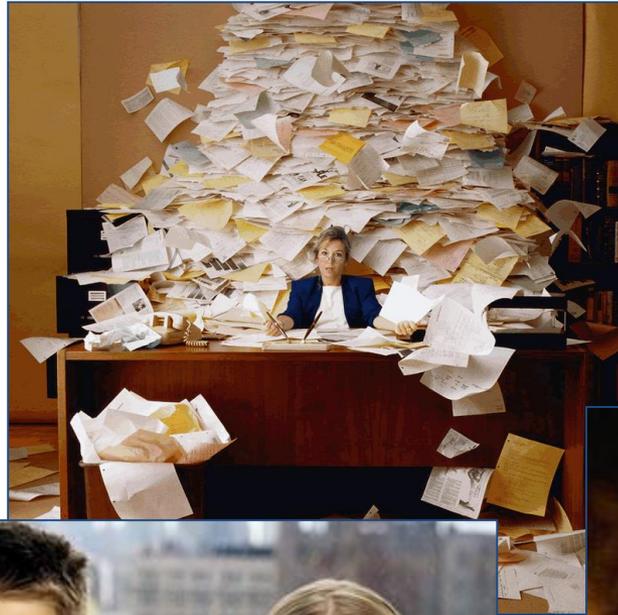


Cosa favorisce la produzione delle Sostanze Reattive di Ossigeno (ROS) e Azoto (RNS)?

La produzione di ROS e RNS (**RONs**) è funzione del metabolismo individuale, dell'alimentazione, dello stile di vita e del carico di aggressioni ambientali che subiamo.

Gli aggressori:

- Inquinamento
- Fumo di sigaretta
- Cattiva alimentazione
- Eccesso di alcool
- Eccesso di farmaci
- Stress cronico
- Vita sedentaria



L'invecchiamento e almeno 50 malattie sono correlate con lo STRESS OSSIDATIVO

Malattia di Alzheimer

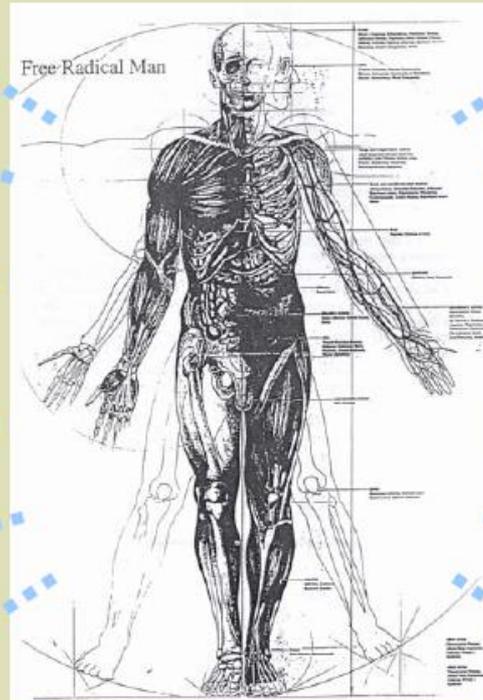
Ictus

Aterosclerosi

Pancreatite

Infarto del miocardio

Obesità



INVECCHIAMENTO

Malattia di Parkinson

Cataratta

Artrite reumatoide

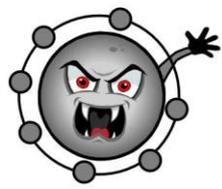
Malattia di Chron

Diabete mellito

Cancro

"The free radical man"

Defenseless and Damaged

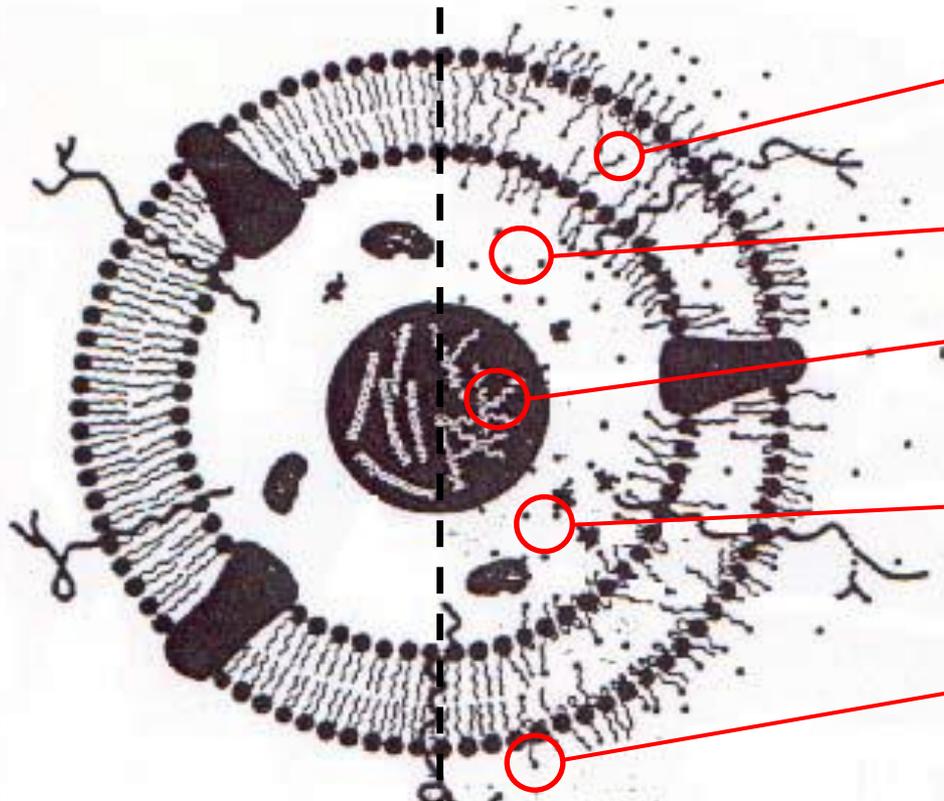


Free Radical



<http://dchealthybytes.com>

Gli effetti dello stress ossidativo sulla struttura e sulle funzioni cellulari



Cellula normale
(senza lesioni)

Cellula dopo attacco
dei RONS

Perossidazione di lipidi di
membrana

Modificazioni enzimatiche

Lesioni del DNA

Perossidazione amminoacidi,
proteine e carboidrati

Alterazioni dell'omeostasi
ionica

**Bersaglio dell'attacco dei RONS sono tutte le biomolecole
presenti nella cellula !**

Le difese antiossidanti

Tutte le forme di vita aerobiche hanno dei sistemi di difesa o sistemi antiossidanti



- **Enzimi:** proteine complesse che disattivano i radicali dell'ossigeno
- **Nutrienti:** vitamine, betacarotene, bioflavonoidi forniscono elettroni per saturare i radicali liberi
- **Sistemi di riparazione di danni al DNA**

Stress ossidativo

Formazione di:

- anione superossido (O_2^-)
- perossido di idrogeno (H_2O_2)

• In presenza di contaminanti:

il citocromo P-450, in presenza di certi substrati, porta ad una parziale riduzione dell'ossigeno molecolare:



anione superossido

A sua volta, l'H₂O₂, può reagire con l'O₂⁻ (*reazione di Haber-Weiss*) e produrre il radicale idrossilico (OH·), o può reagire con il Fe⁺⁺ (*reazione di Fenton*) e produrre l'OH·

Reazione di Haber-Weiss



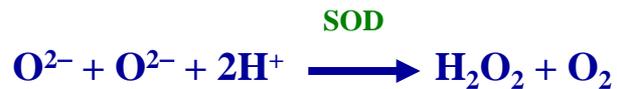
radicale idrossilico

Reazione di Fenton



radicale idrossilico

L'H₂O₂ si produce sempre in concomitanza alla generazione di O₂⁻ a causa della **reazione di dismutazione** mediata dall'enzima **(SOD) superossidodismutasi**:



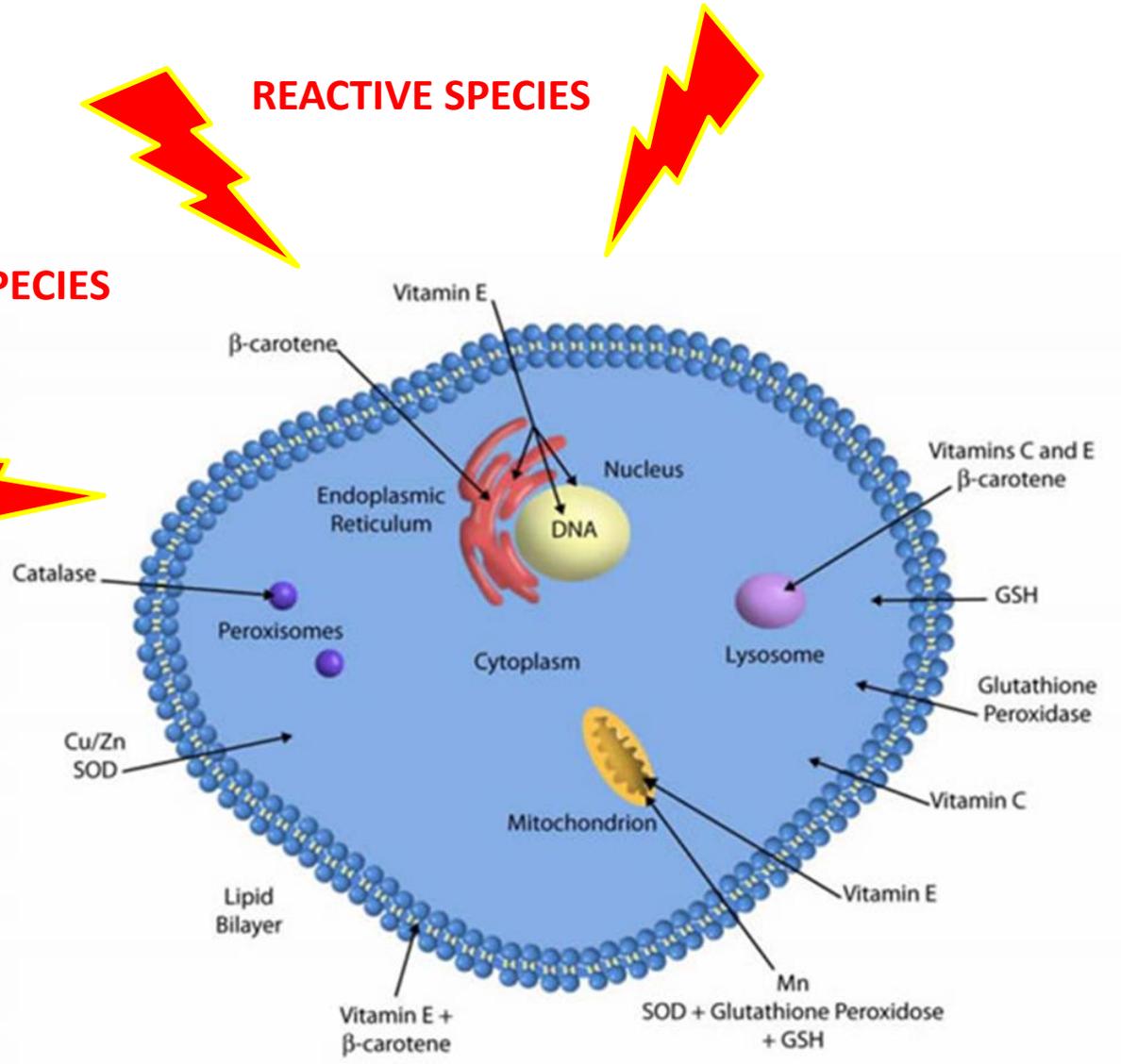
Tra le forme dell'ossigeno i radicali idrossilici sono la specie piu' tossica perché altamente reattiva e priva di ogni meccanismo di inattivazione endogena

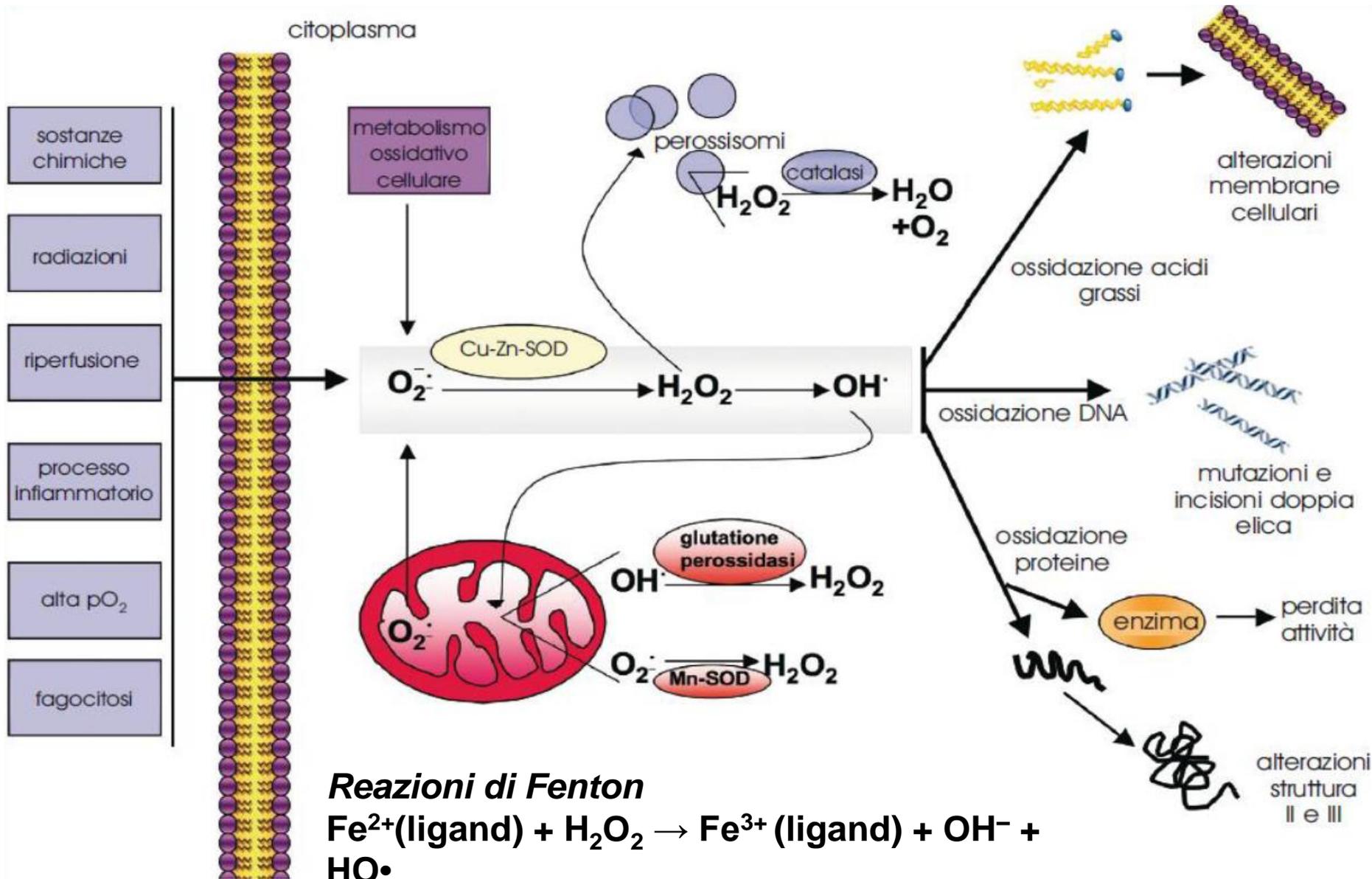
MECCANISMI DI AZIONE ANTIOSSIDANTE

- SOD**
- Catalasi** : trasforma ad acqua il perossido di idrogeno
- Glutatione perossidasi** : riducono perossidi organici ed inorganici utilizzando glutatione ridotto come cofattore
- Glutatione reduttasi** : ripristinano il glutatione dalla sua forma ossidata, GSSG, alla sua forma ridotta, GSH)
- Antiossidanti non enzimatici**: vitamina E, selenio, β -caroteni e zinco.

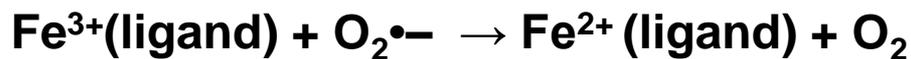
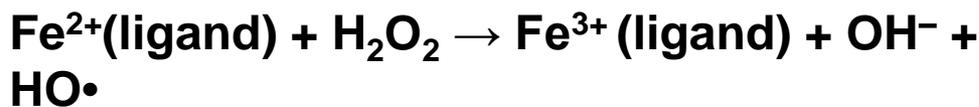
REACTIVE SPECIES

RADICAL SPECIES





Reazioni di Fenton



SE I RONS SONO TROPPO POCHI E' UN PROBLEMA !

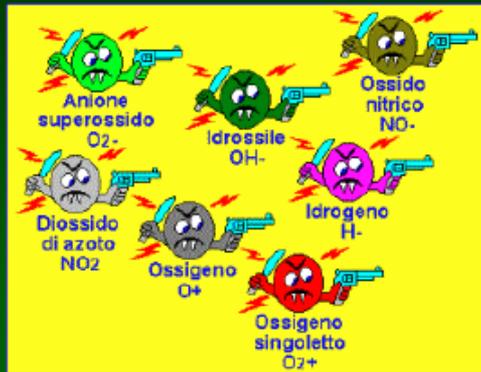


Physiological roles of ROS:

1. Mitochondrial biogenesis
2. Enzyme activation
3. Gene expression
4. Vascular regulation
5. Normal function of immune system
6. Promote the phosphorylation of protein
involve in muscle signaling response
7. Regulate IGF-1
8. Participate in a cascade of events leading to
muscle regeneration
9. Critical role in regulating force production

Radicali “ liberi “

Molecola e tipo di danno



DNA

Danno ad una delle basi del DNA con formazione della forma ossidata

Disaccoppiamento della doppia elica

Il danno al DNA è la patologia di base di molte importanti malattie umane, tra cui tumori e malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il Parkinson

**ALTERAZIONE
INFORMAZIONE
GENICA**

Quelle citate sopra sono solo un campione delle reazioni meglio conosciute che producono danni al DNA.

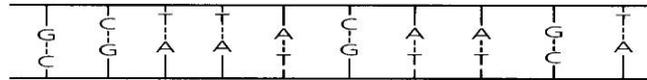
Molti composti carcinogeni presenti nel cibo, nell'acqua o nell'aria esercitano la loro azione attraverso la modificazione di basi del DNA.

Nella cellula, tuttavia, l'integrità del DNA come polimero si conserva meglio di quella dell'RNA o delle proteine, in quanto il DNA è la sola macromolecola ad avere sistemi **biochimici di riparazione**.

Questi processi riducono significativamente l'effetto dei danni al DNA

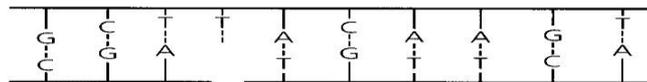
Danni al DNA

Delezione della catena in uno o più punti



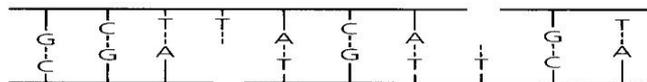
Rappresentazione di un filamento del DNA

(A)



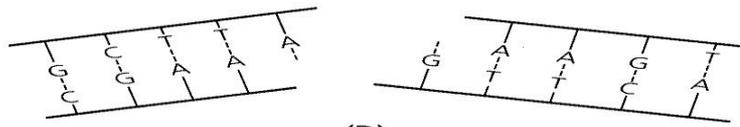
Lesione in un singolo filamento facilmente riparabile

(B)



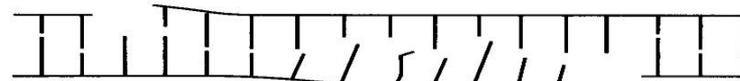
Lesioni indipendenti in ambedue i filamenti

(C)

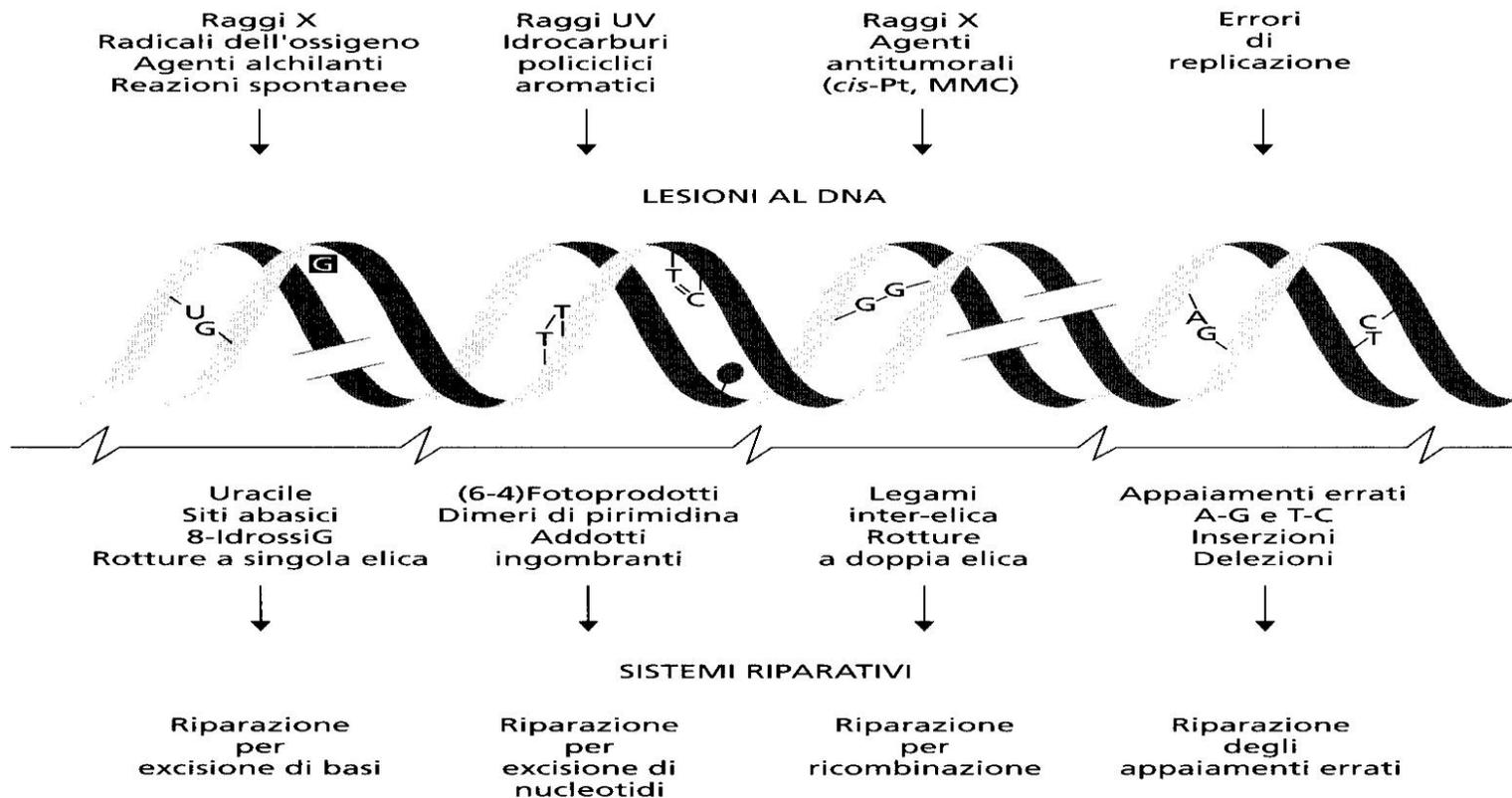


Lesioni a doppio filamento avvenute nella stessa regione o distanti solo poche paia di basi

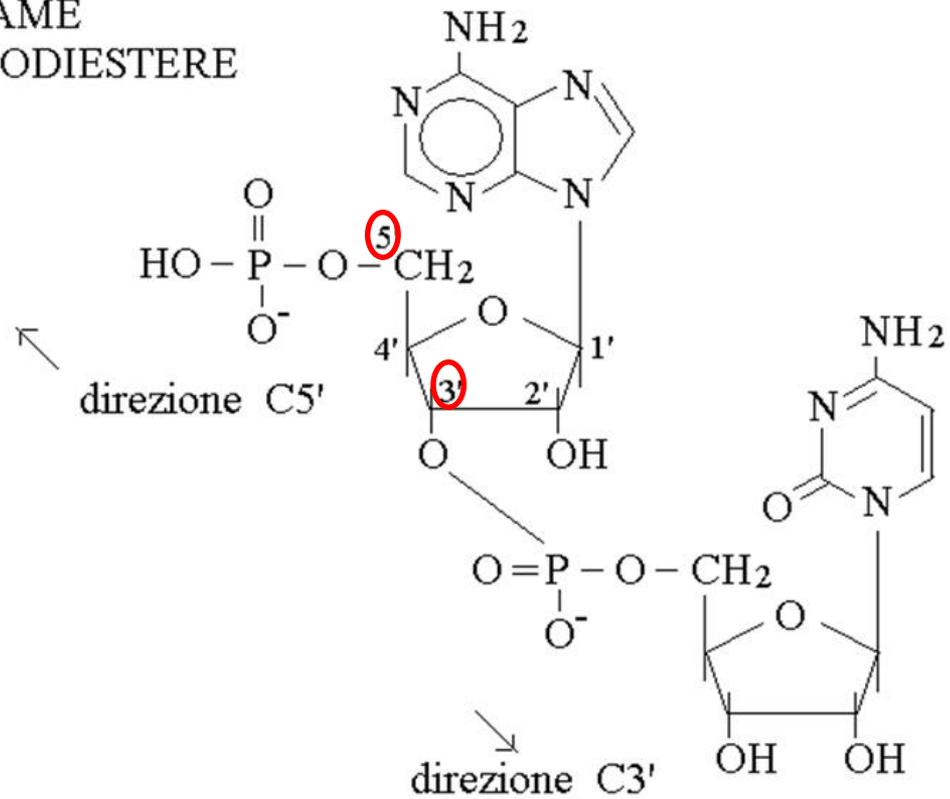
(D)



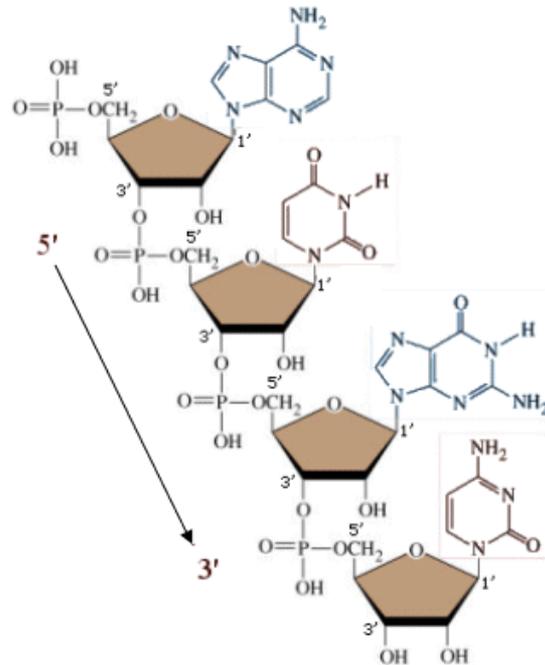
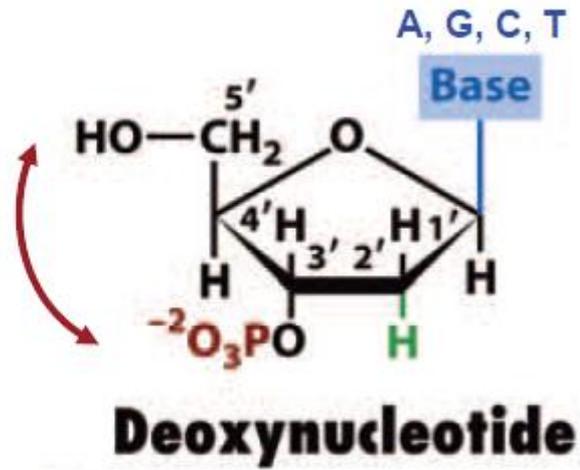
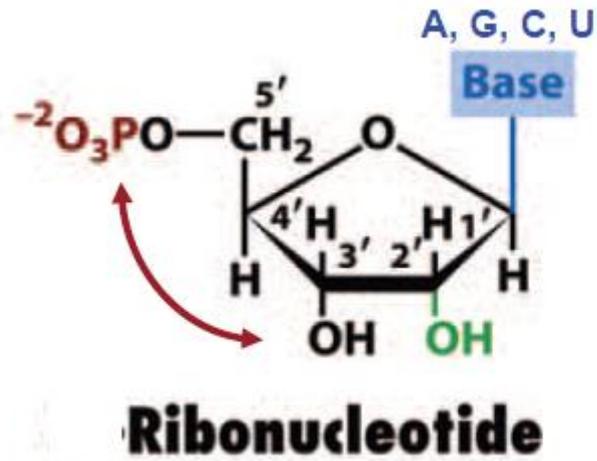
Lesioni a doppia elica accompagnate ad un estensivo danneggiamento alle basi



LEGAME
FOSFODIESTERE



8 tipi di nucleotidi comuni



Gli acidi nucleici sono polinucleotidi

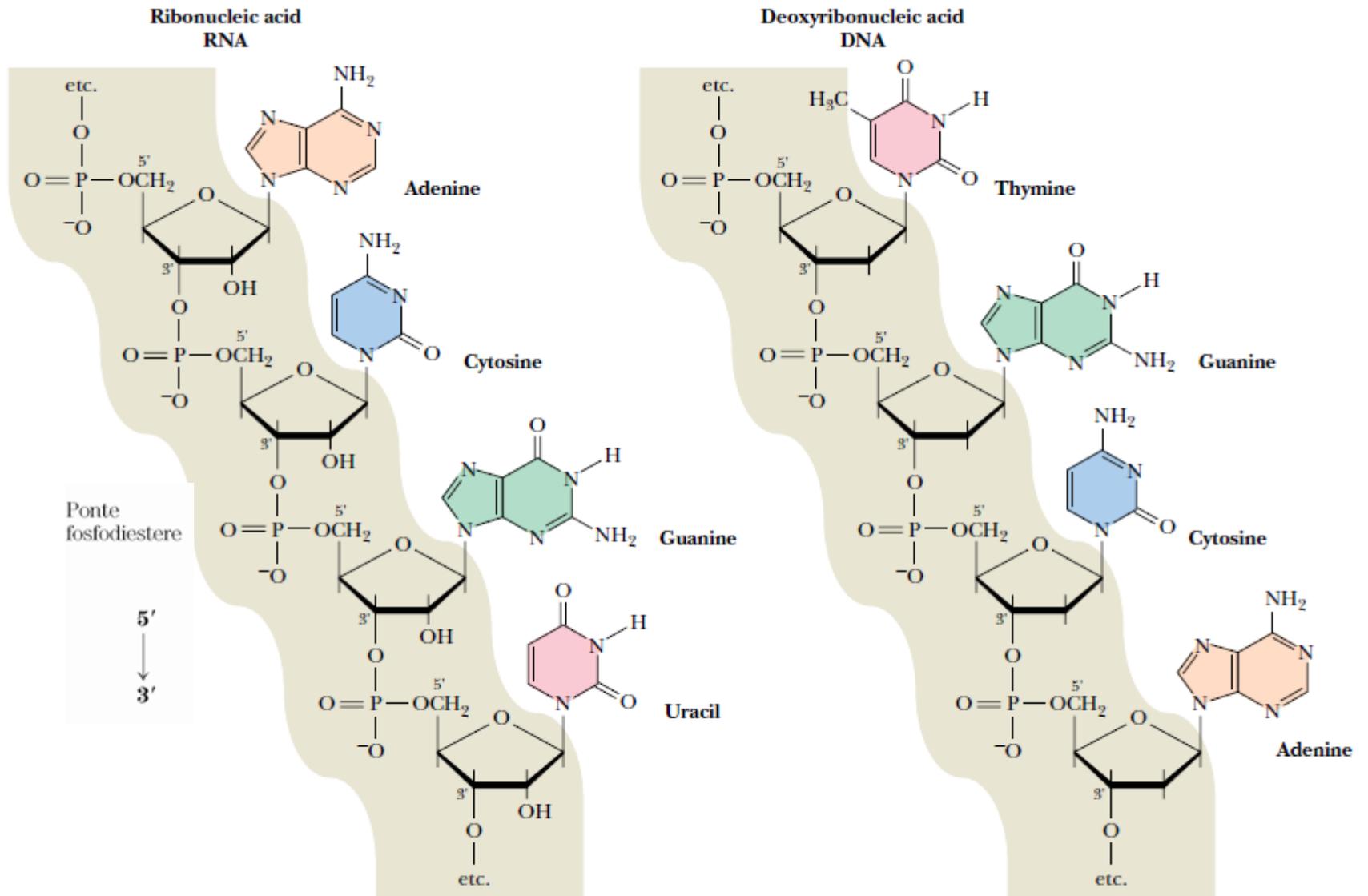


FIGURE 11.17 • 3'-5' phosphodiester bridges link nucleotides together to form polynucleotide chains.

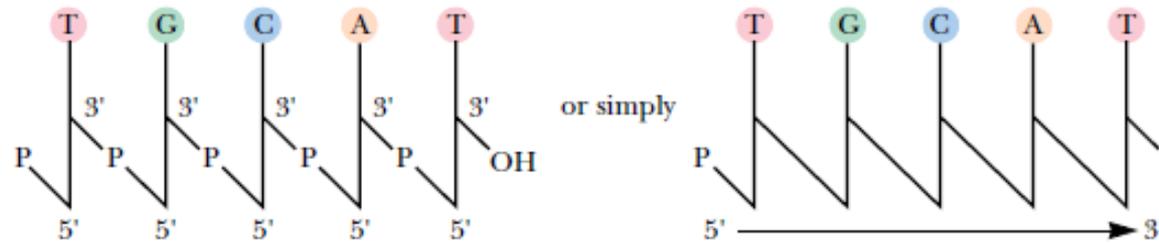


FIGURE 11.18 • Furanoses are represented by lines; phosphodieters are represented by diagonal slashes in this shorthand notation for nucleic acid structures.

nucleotide
 p=fosfato
 d=deossi
 T=timina

pdTpdGpdCpdA

dal 5' al 3'

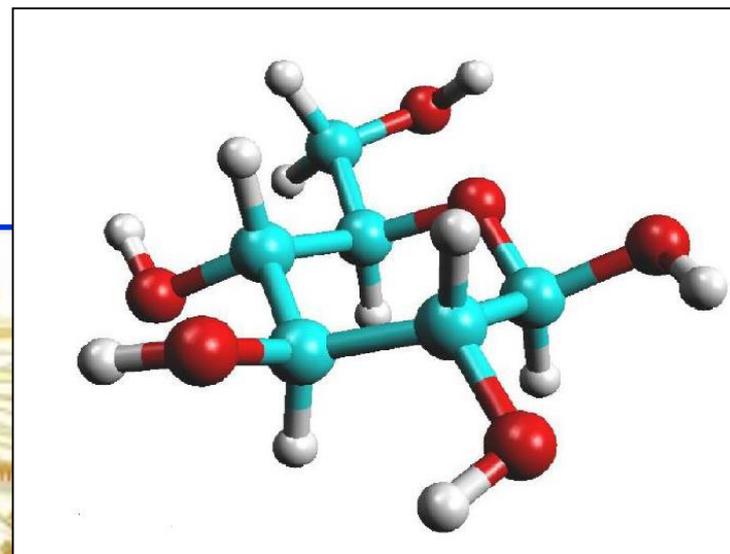
Un modo più comune per rappresentare la sequenza nucleotidica è di omettere la **p** e scrivere solo l'ordine delle basi, per es.:

GACGUA

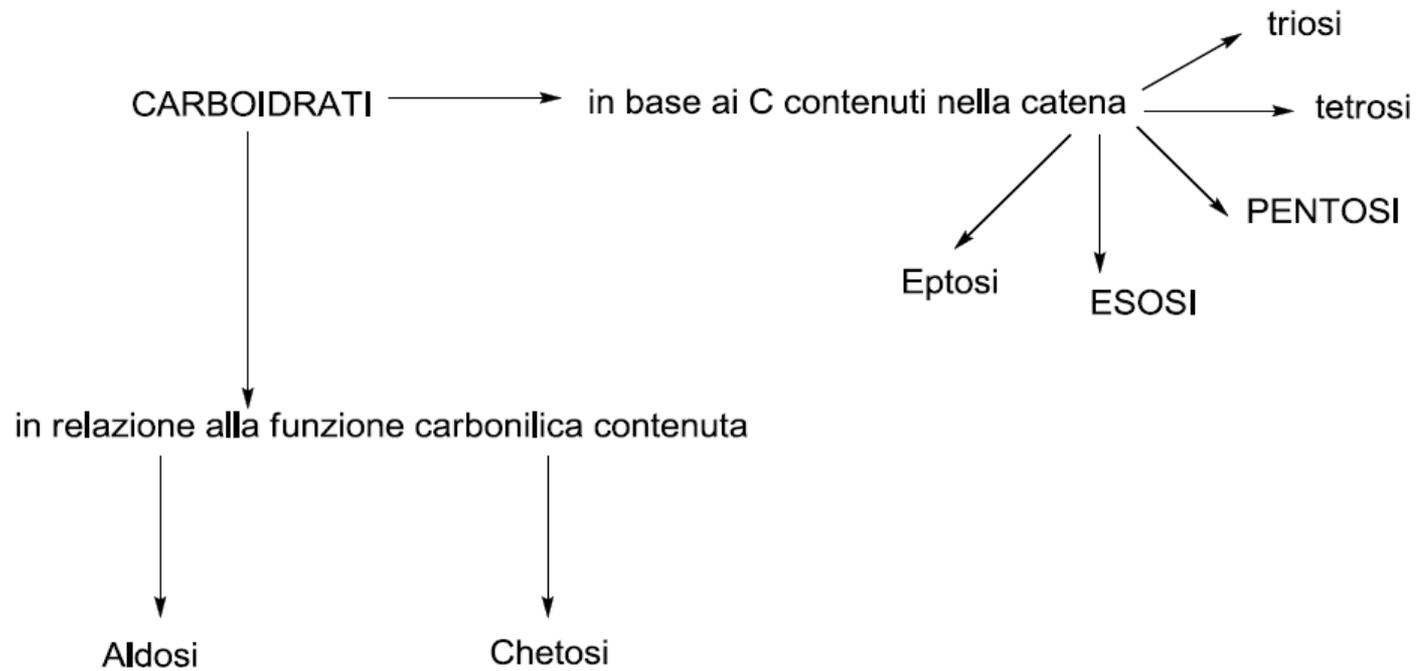
Per distinguere le sequenze di RNA e DNA, le sequenze di DNA sono precedute da una **d** ad indicare il deossiribosio:

dGACGTA

I carboidrati



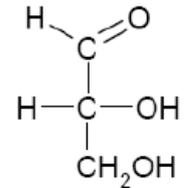
Classificazione dei carboidrati



ALDOSI:

Contengono un gruppo funzionale aldeidico

La **gliceraldeide** è la poliidrossialdeide più piccola
Si può definire **aldotrioso**

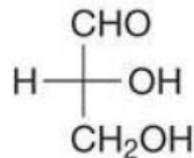


gliceraldeide

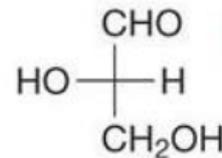
D se l'OH legato allo stereocentro più lontano dal carbonile si trova a **dx**, in proiezione di Fisher

L se l'OH legato allo stereocentro più lontano dal carbonile si trova a **sx**, in proiezione di Fisher

triosi



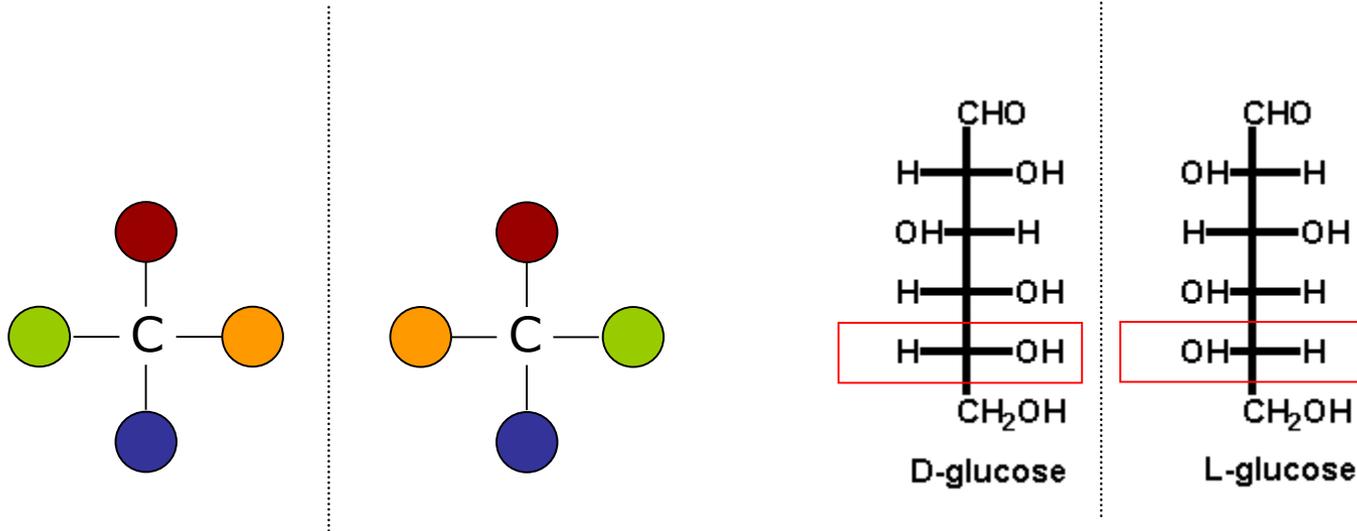
D-gliceraldeide



L-gliceraldeide

← gruppo aldeidico

Il carbonio chirale

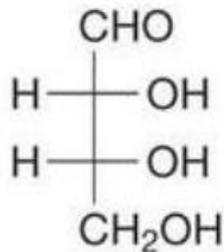


L'isomeria ottica è di eccezionale importanza per la struttura degli zuccheri semplici.

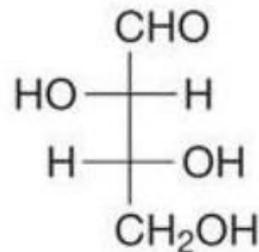
La maggior parte degli zuccheri in natura ha **configurazione D**.

Se alla **gliceraldeide** (trioso) si aggiunge **un altro atomo** di C, per allungare la catena, si ottengono i **tetrosi**, aventi **2 stereocentri** (da cui 2^2 stereoisomeri).

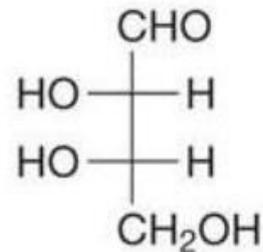
tetrosi



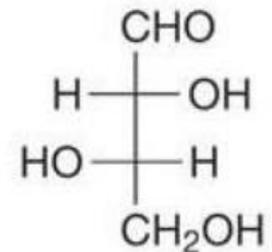
D-eritrosio



D-treosio



L-eritrosio



L-treosio

Treosio se i due OH sono da parti opposte

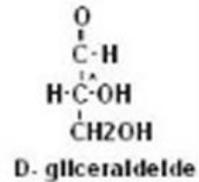
Eritrosio se i due OH sono dalla stessa parte.

ALDOSI

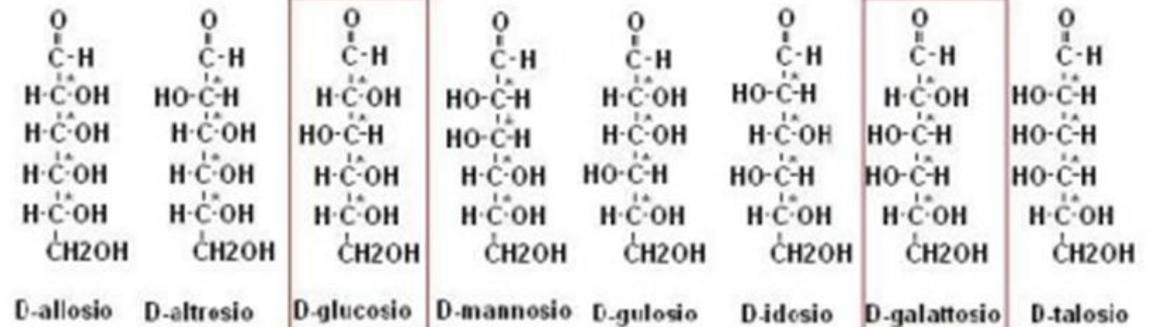
6 carboni di cui 4 chirali, $2^4 = 16$ stereoisomeri, 8 coppie di enantiomeri

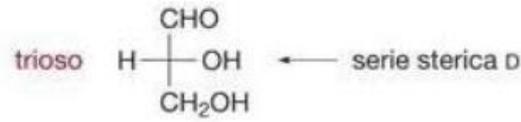
RRRR	SRRR	RSRR	SSRR	RRSR	SRSR	RSSR	SSSR
SSSS	RSSS	SRSS	RRSS	SSRS	RSRS	SRRS	RRRS

aldotrioso



aldoesosi



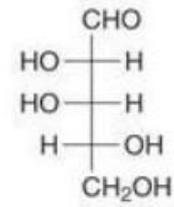
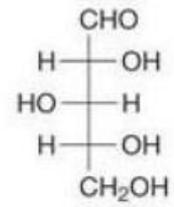
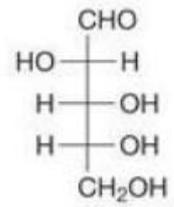
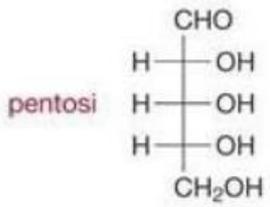


D-glicer aldeide



D-eritrosio

D-treosio

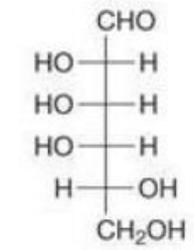
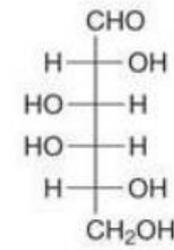
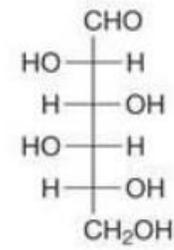
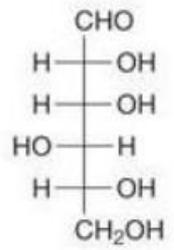
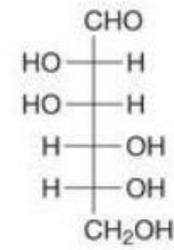
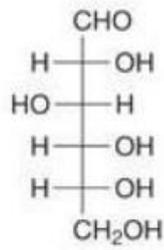
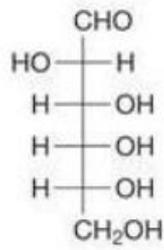
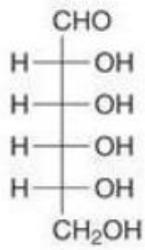


D-ribosio

D-arabinosio

D-xilosio

D-lixosio



D-allosio

D-altrosio

D-glucosio

D-mannosio

D-gulosio

D-idosio

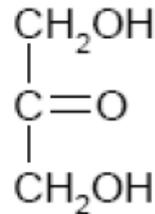
D-galattosio

D-talosio

esosio

CHETOSI

Contengono un gruppo funzionale chetonico



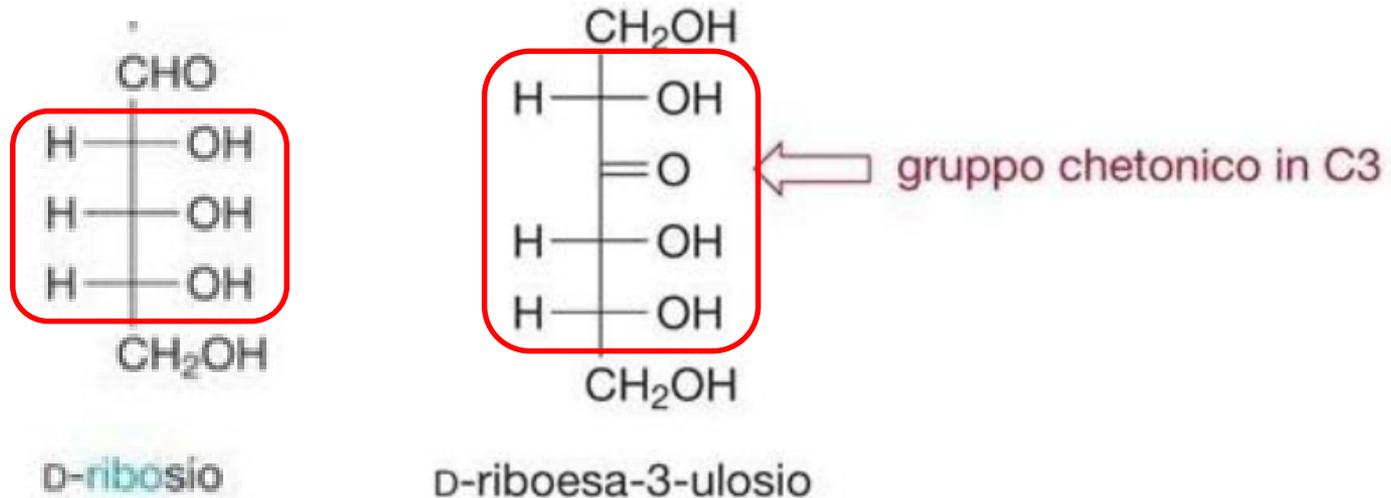
1,3-diidrossiacetone

L'1,3-diidrossiacetone, è il primo della serie dei chetosi ed è l'**unico** carboidrato **privo di centri stereogenici**.

Gli altri chetosi, eritru**losio**, xil**ulosio** e rib**ulosio** hanno nomi derivati direttamente dai rispettivi aldosi con la desinenza **-osio** cambiata in **-ulosio**.

Nei chetosi, il gruppo carbonilico si trova generalmente in posizione 2. Quando è in un'altra posizione è necessario specificarlo nella nomenclatura

ES.



D perché l'OH dell'ultimo stereocentro è a dx

3 perché il C=O è in posizione 3

Ulosio perché è un chetoso

Riboesa perché la sequenza degli OH è quella de ribosio (v.aldoesosi)

CHETOSI

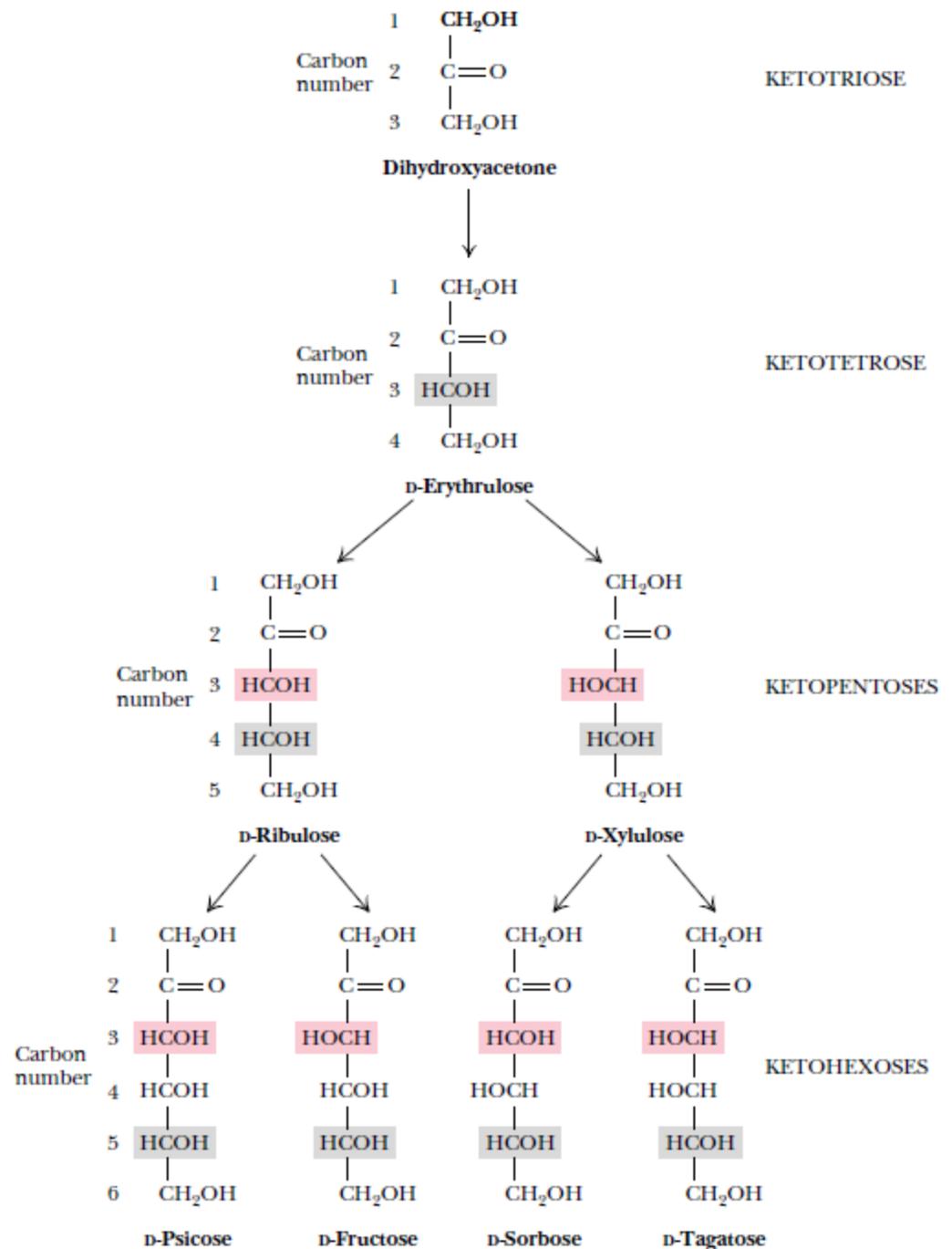
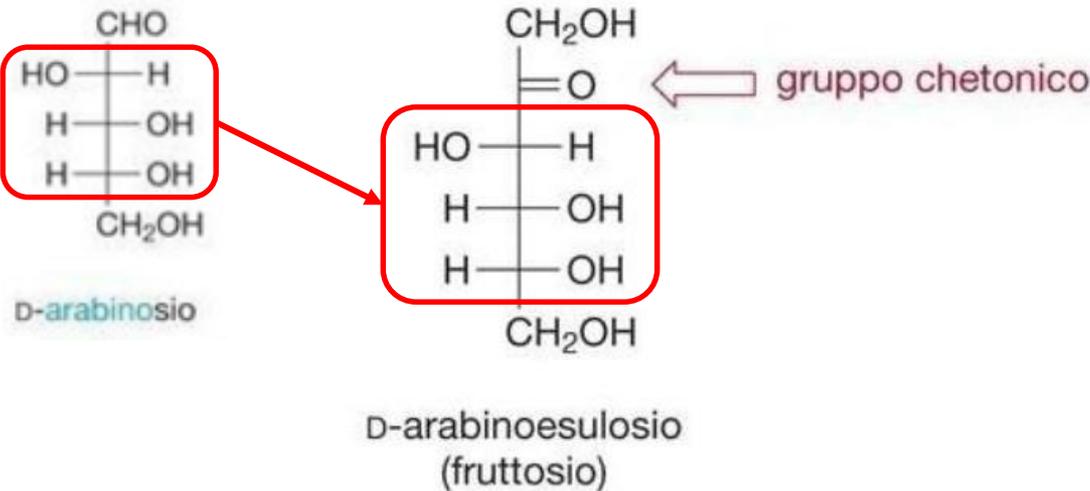


FIGURE 7.3 • The structure and stereochemical relationships of D-ketoses having three to six carbons. The configuration in each case is determined by the highest numbered asymmetric carbon (shown in gray). In each row, the "new" asymmetric carbon is shown in red.

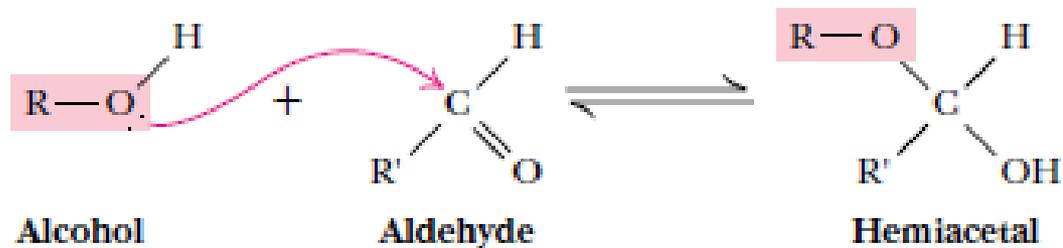
Il fruttosio è un chetoso.



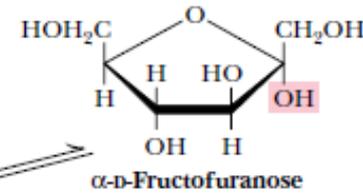
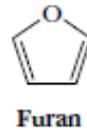
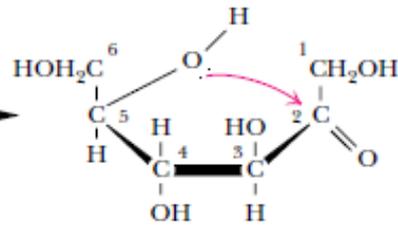
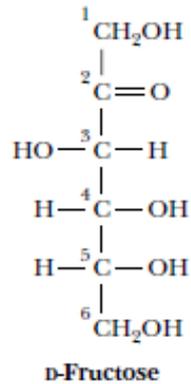
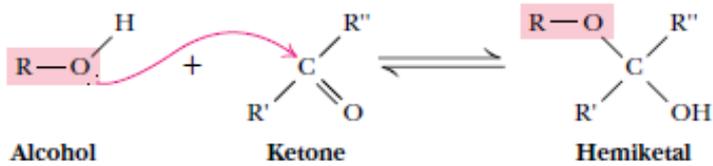
Strutture cicliche dei monosaccaridi

I **monosaccaridi** esistono in forma ciclica, perché avendo contemporaneamente un gruppo aldeidico e alcolico nella stessa molecola possono formare un **emiacetale ciclico**, per condensazione intramolecolare.

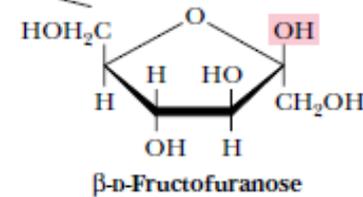
Formazione emiacetale:



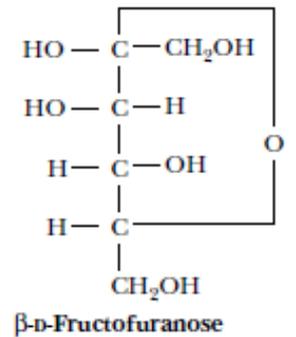
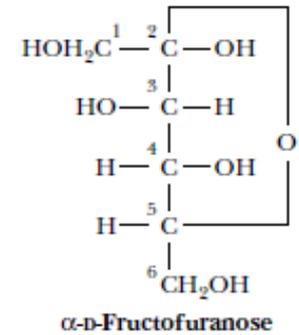
Così per i chetosi:



Cyclization



HAWORTH PROJECTION FORMULAS



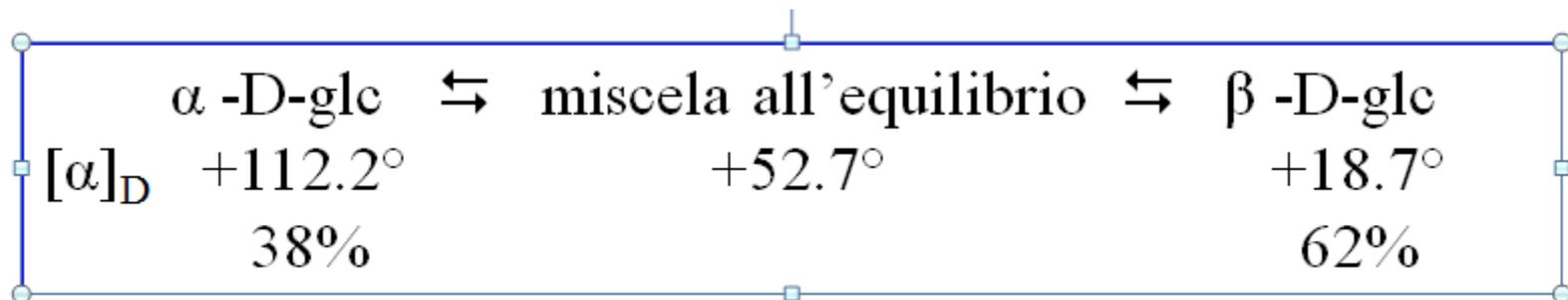
FISCHER PROJECTION FORMULAS

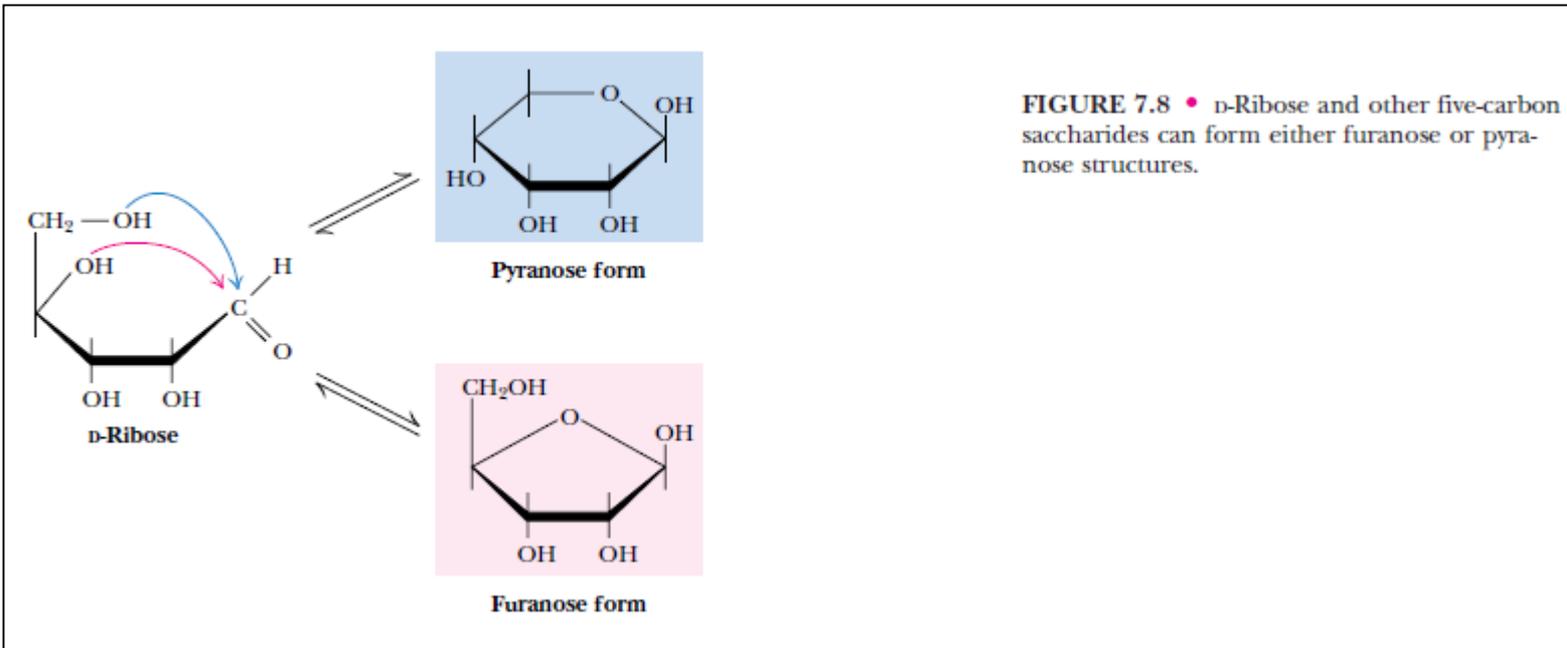
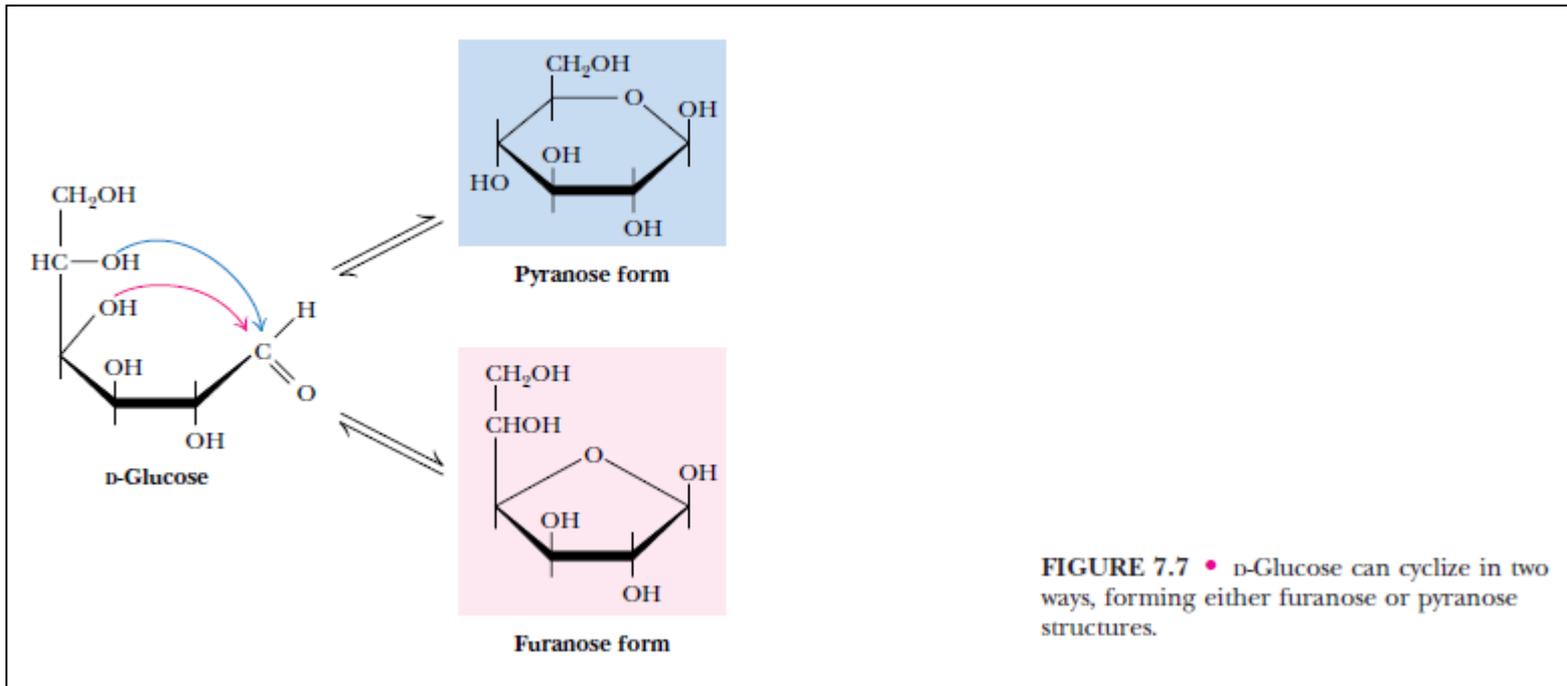
Configurazione anomerica α e β

- Nella ciclizzazione intramolecolare di uno zucchero il C1 (C carbonilico) diventa uno stereocentro e prende il nome di carbonio anomerico
- I due stereoisomeri che si generano vengono definiti anomero α e anomero β
- L' anomero α e l'anomero β sono tra loro diastereoisomeri

Mutarotazione

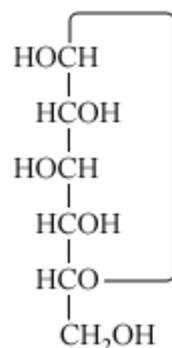
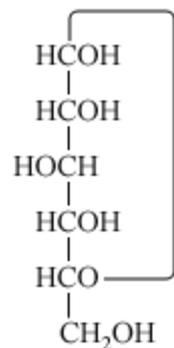
E' la variazione del potere ottico rotatorio di uno zucchero in soluzione, dovuta all'equilibrio dinamico che si instaura tra la forma aperta e i due anomeri α e β .



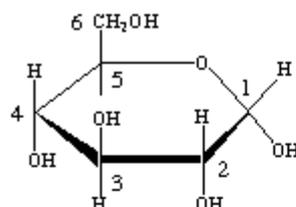


Come si possono scrivere le formule di struttura dei monosaccaridi?

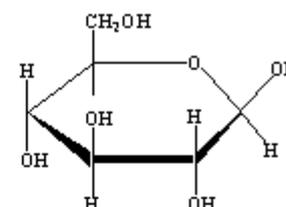
Proiezione di Fischer



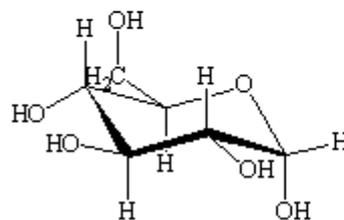
Proiezione di Haworth



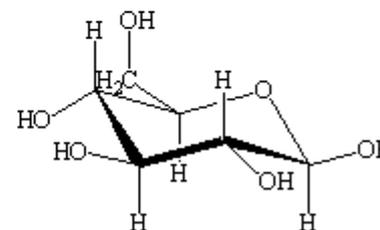
anomero α



anomero β



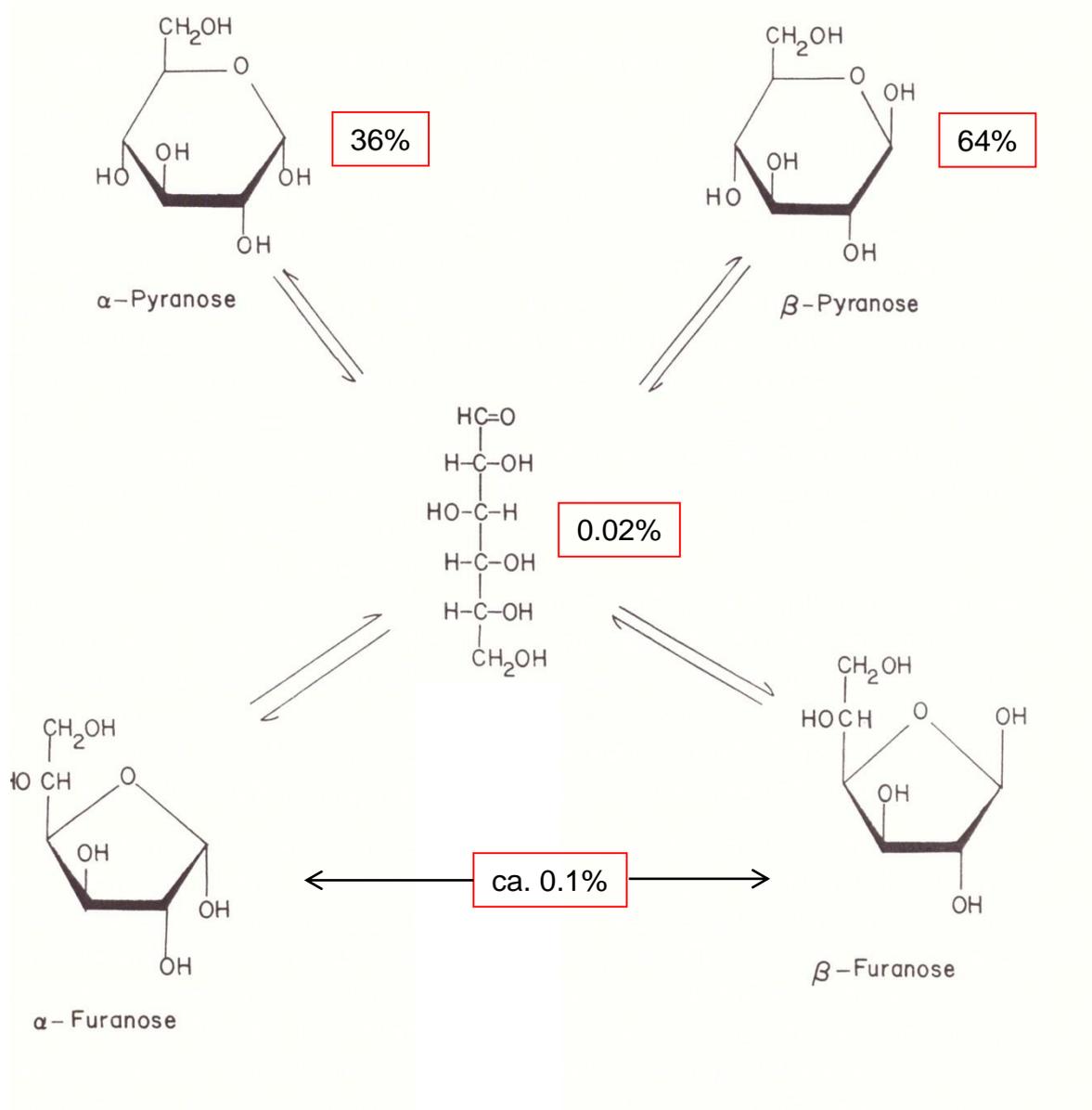
α -D-(+)-glucosio



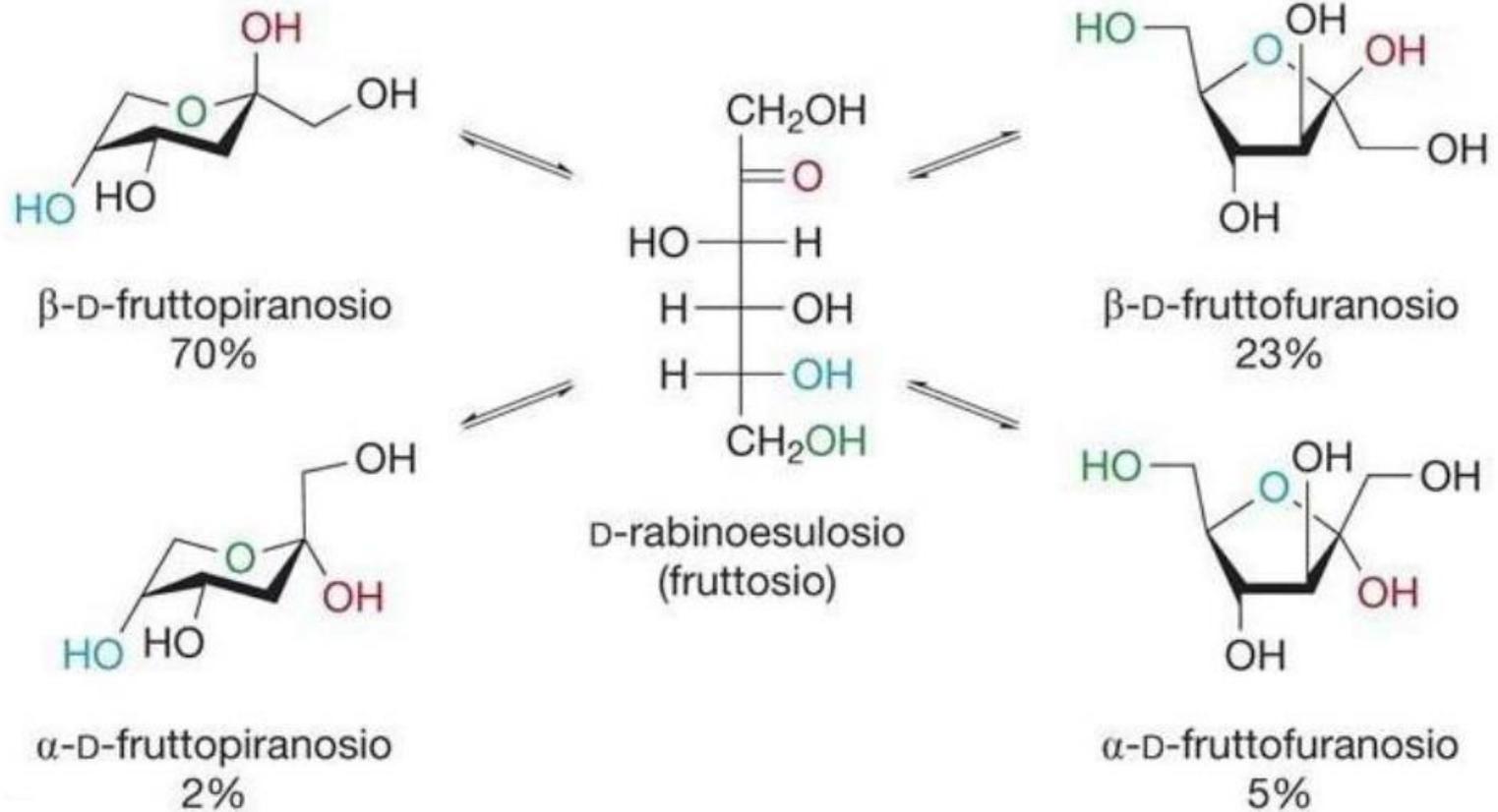
β -D-(+)-glucosio

Conformazione a sedia

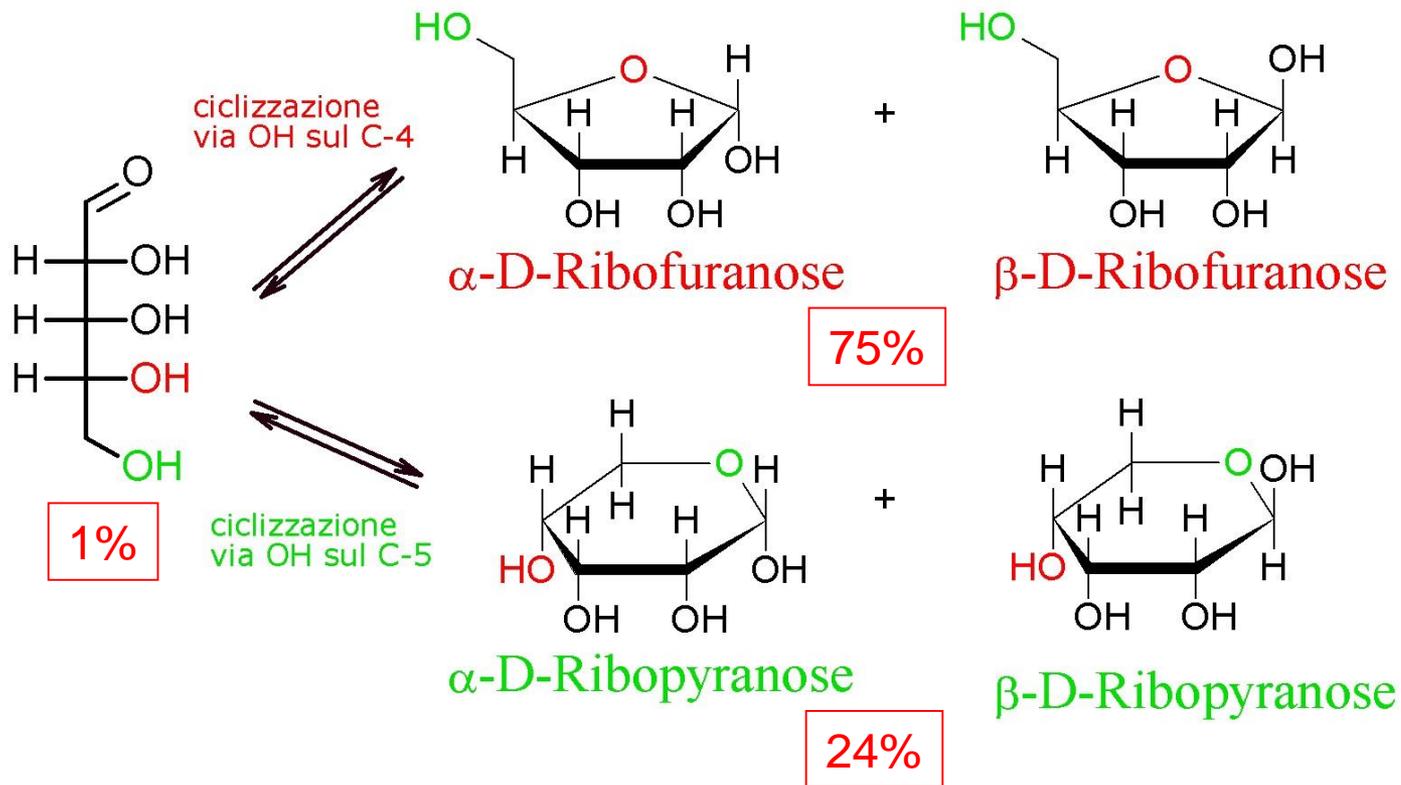
glucosio

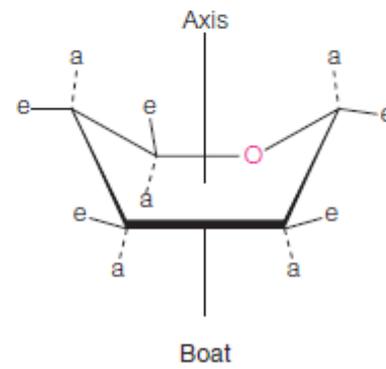
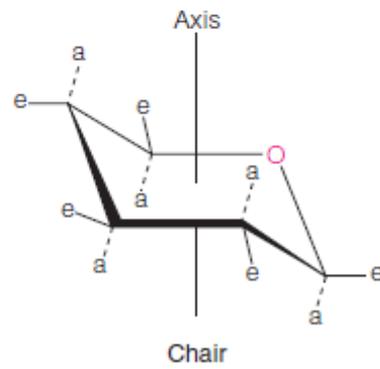
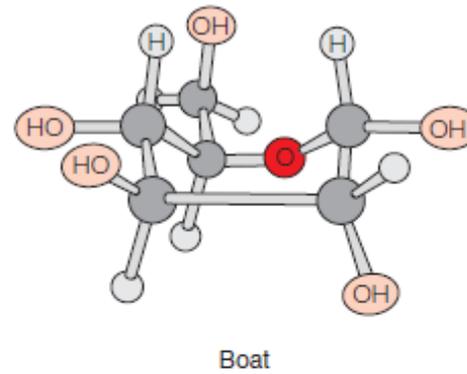
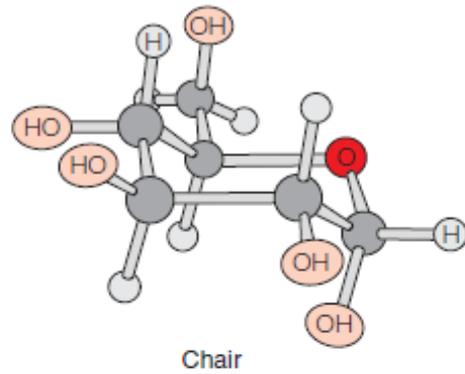


Anche il fruttosio (chetoso) può ciclizzare in forma piranosica o furanosica



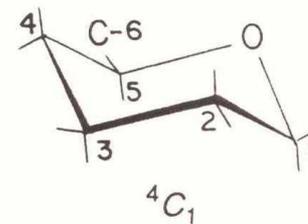
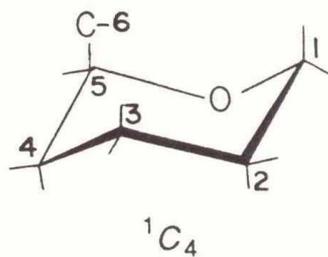
Il D-Ribosio in H₂O





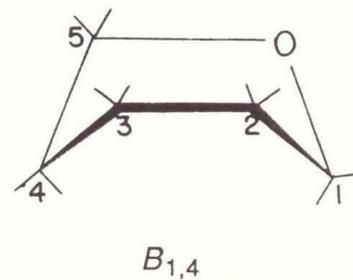
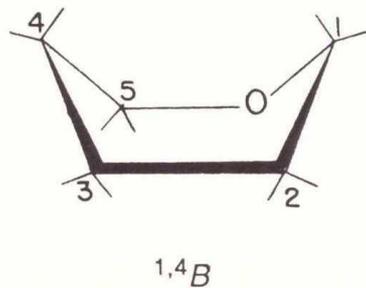
Chair and boat conformations of a pyranose sugar.

Chair forms



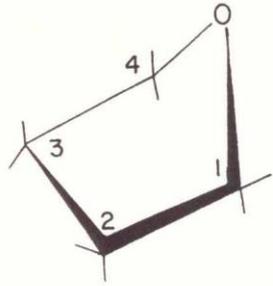
Possible chair forms (2): 1C_4 and 4C_1

Boat forms

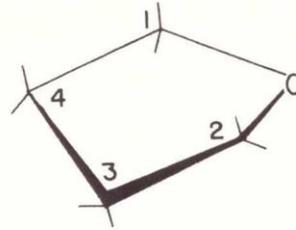


Possible boat forms (6): ${}^{1,4}B$; $B_{1,4}$; ${}^{2,5}B$; $B_{2,5}$; ${}^{0,3}B$; $B_{0,3}$

Envelope forms



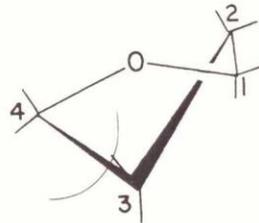
0E



E_0

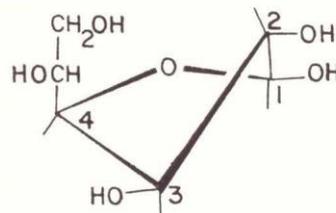
Possible envelope forms (10): ${}^1E; E_1; {}^2E; E_2; {}^3E; E_3; {}^4E; E_4; {}^0E; E_0$

Twist forms



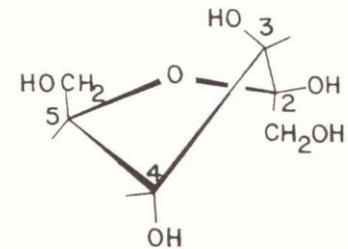
2T_3

Possible twist forms (10): ${}^0T_1; {}^1T_0; {}^1T_2; {}^2T_1; {}^2T_3; {}^3T_2; {}^3T_4; {}^4T_3; {}^0T_4; {}^4T_0$



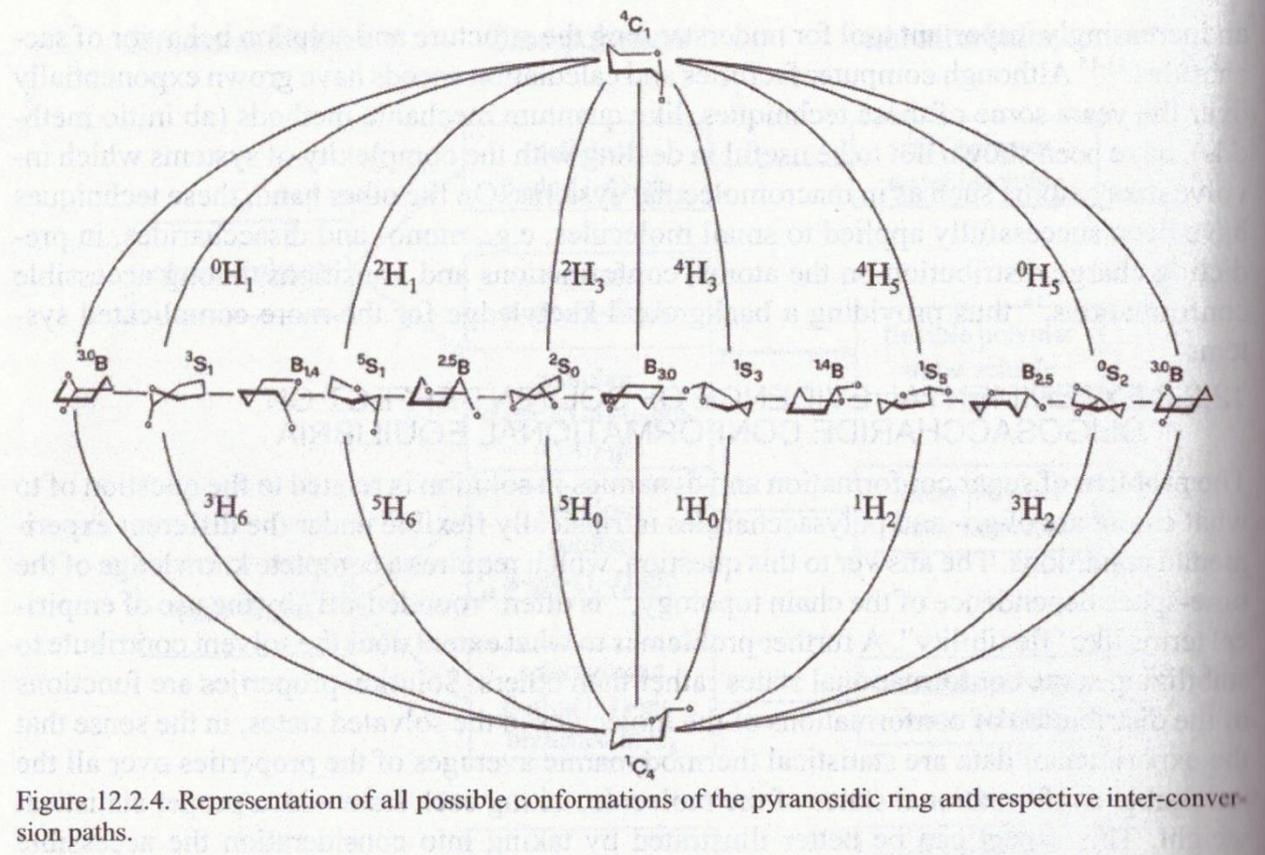
β -D-Glucofuranose

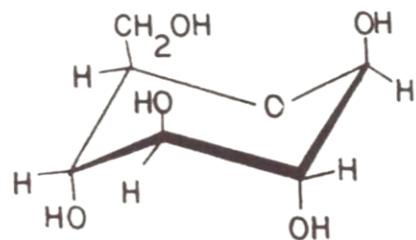
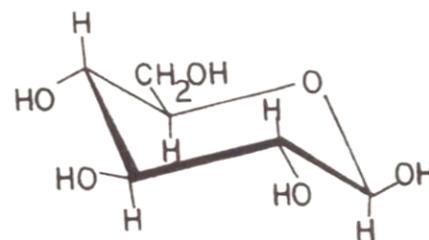
2T_3



β -D-Fructofuranose

3T_4




 1C_4

 4C_1

Axial-axial 1,3 interactions	Free energy (kJ)
---------------------------------	---------------------

O-1-O-3	6.3
O-2-O-4	6.3
C-6-O-1	10.5
C-6-O-3	10.5

Totals	33.6
--------	------

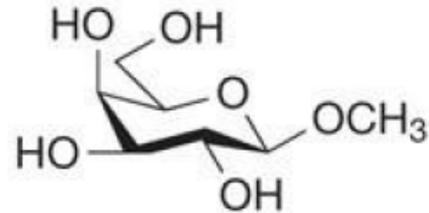
Gauche interactions	Free energy (kJ)
------------------------	---------------------

O-1-O-2	2.3
O-2-O-3	1.5
O-3-O-4	1.5
O-4-C-6	1.9
Anomeric effect	1.3

Totals	8.5
--------	-----

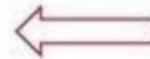
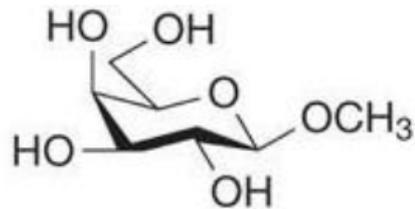
REAZIONI

1) Formazione di glicosidi



- Un carboidrato può reagire con un alcol al suo C anomero, formando un acetale.
- La struttura che si genera viene definita **glicoside** e il legame che si instaura tra lo zucchero e l'alcol si chiama **legame glicosidico**
- La **parte non zuccherina** di un glicoside si chiama **aglicone**

Per attribuire il nome a un glicoside, in genere si considera l'alcol come sostituente dello zucchero che prenderà il suffisso *-side*



l'alcol è il metanolo
(si considera come un sostituente)

metil β -D-galattopiranoside

Se l'aglicone è rappresentato da un alcol complesso, lo zucchero viene considerato sostituente dell'aglicone, attribuendogli il suffisso *-il*

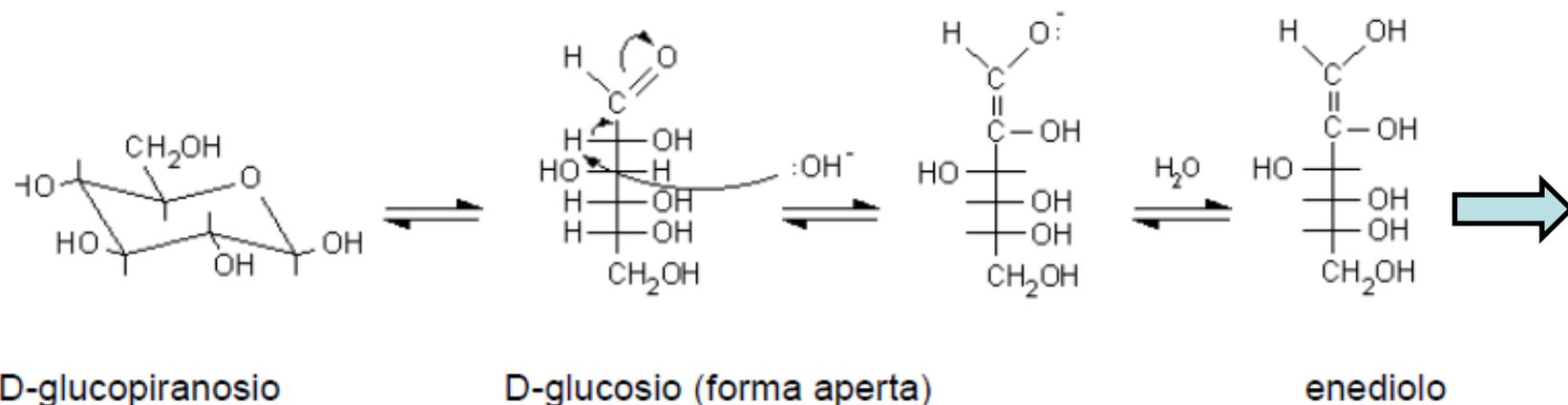
l'alcol è il colesterolo
(si considera lo zucchero come un sostituente)

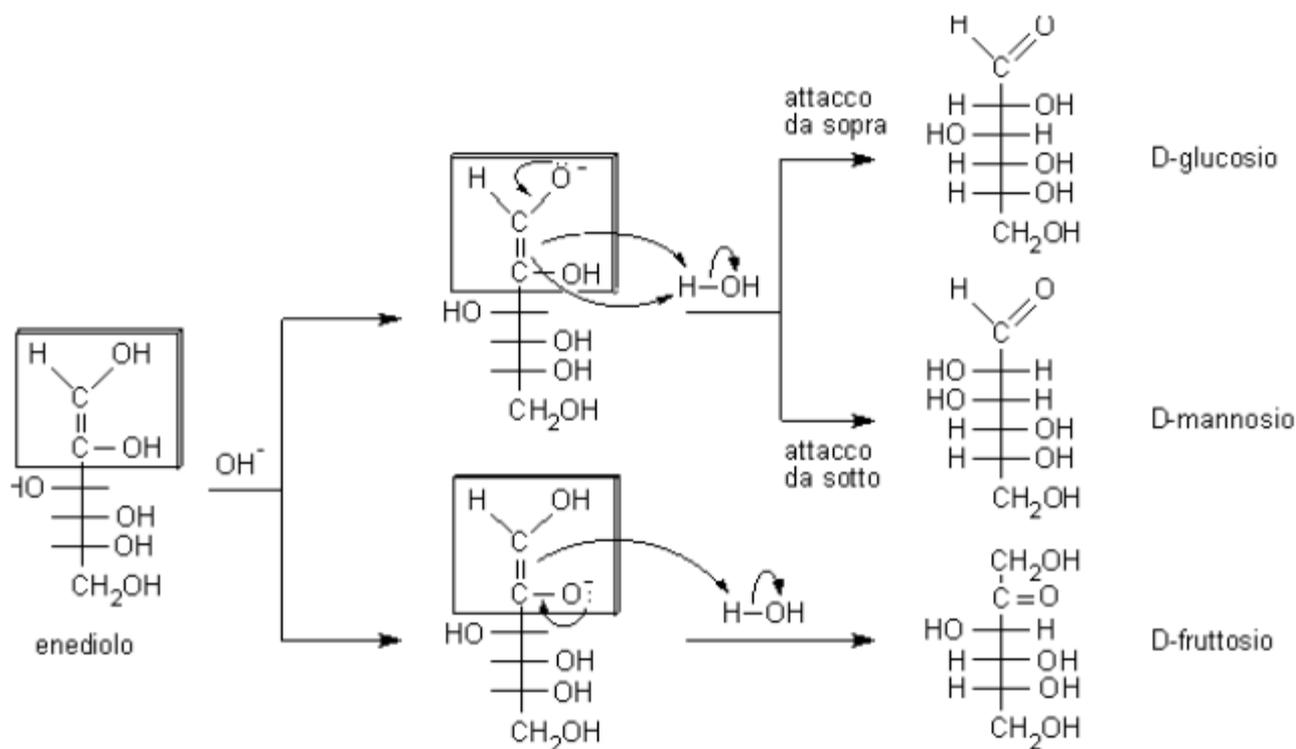


β -D-glucopiranosil colesterolo o colesteril β -D-glucopiranoside

Isomerizzazione alcalina

Gli aldosi e chetosi trattati con basi forti subiscono isomerizzazione e danno una miscela di isomeri

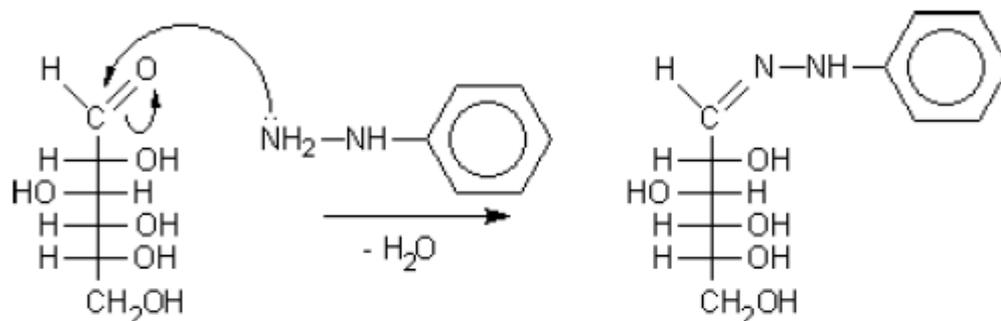




nell'enediolo si perde la stereochimica del C-2 tipica per cui si può formare uno qualunque dei tre composti idrossicarbonilici possibili: **D-glucosio**, **D-mannosio** e **D-fruttosio**. Se il carbonile si forma sul C-2 si ottiene fruttosio, se il carbonile si forma sul C-1 si può ottenere glucosio o mannosio perché l' H^+ si può legare sopra o sotto il piano molecolare sp^2 dell'enediolo.

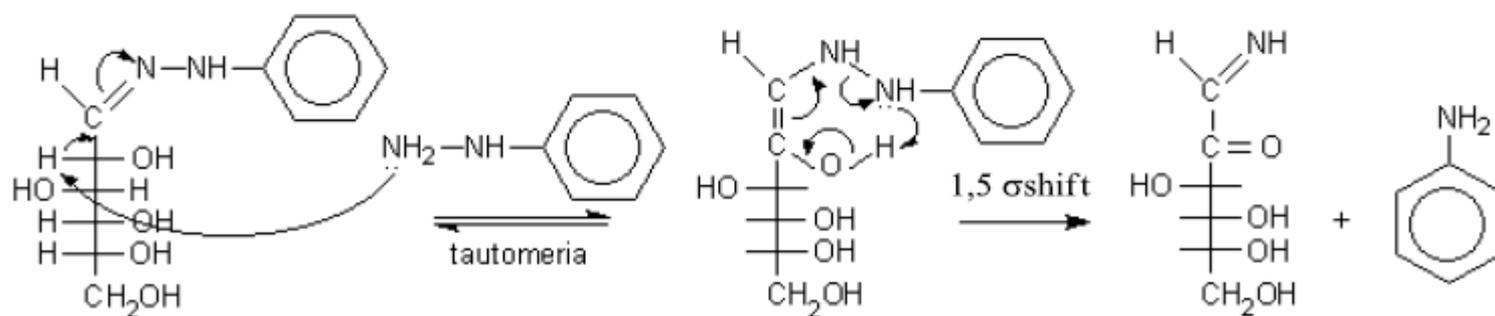
Formazione di osazoni:

L'osazone o difenilidrazone è un solido cristallino poco solubile in acqua con un punto di fusione caratteristico. Si ottiene facendo reagire un monosaccaride a 100°C con un eccesso di fenilidrazina.



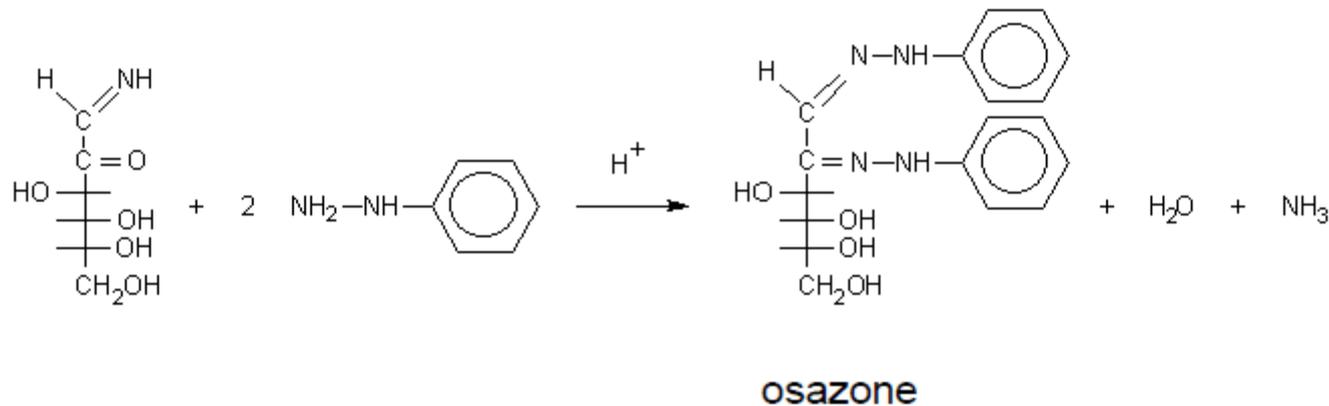
D-glucosio, forma aldeidica

fenilidrazone del D-glucosio



fenilidrazone

intermedio simile all'enediolo



L'uso principale degli osazoni è l'identificazione dei monosaccaridi di partenza

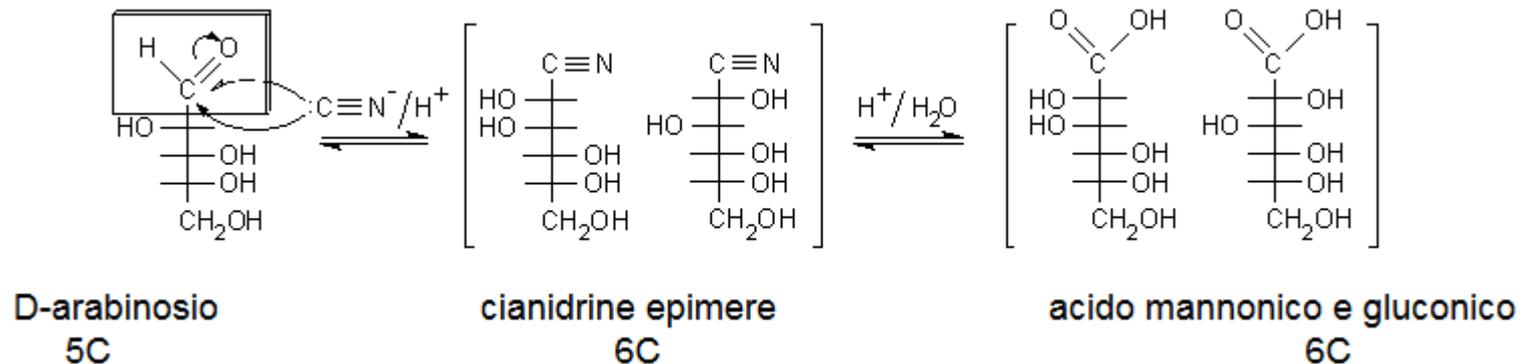
Inconveniente: il centro asimmetrico sul C-2 dello zucchero originale viene perduto quindi due aldosi epimeri sul C-2, come D-glucosio e D-mannosio, danno lo stesso osazone, con punto di fusione 205 °C.

Anche un chetoesoso, **il fruttosio, dà lo stesso osazone di glucosio e mannosio.**

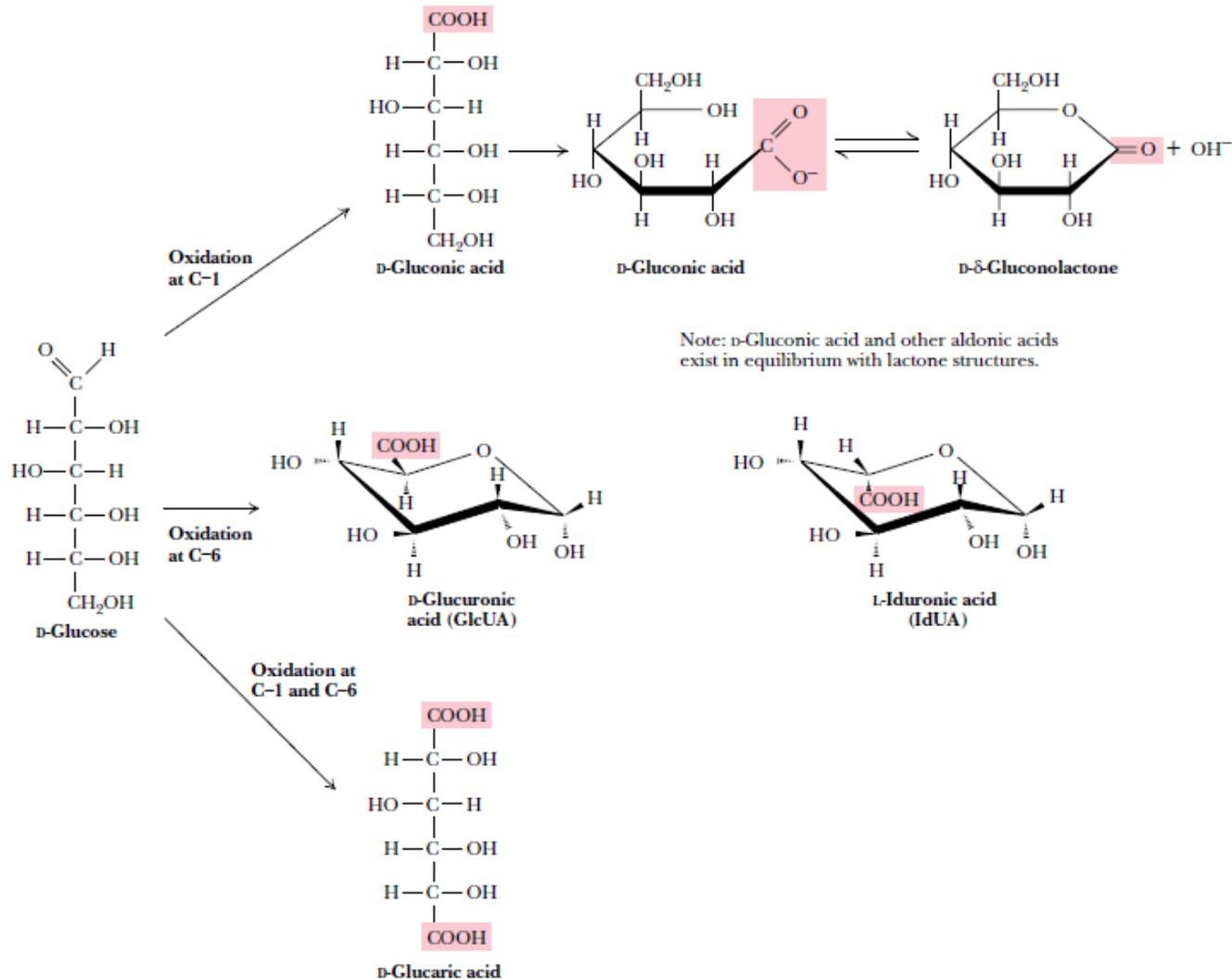
Allungamento della catena: sintesi di Kiliani-Fischer

La sintesi di Kiliani-Fischer permette di allungare di una unità la catena di atomi di carbonio in un aldoso.

- La sintesi inizia con la reazione del gruppo aldeidico libero dell'aldoso con acido cianidrico per formare la cianidrina con un carbonio in più.
- Si ottengono le due **cianidrine epimere sul C-2**, infatti lo ione CN^- che attacca l'aldeide può portare l'attacco **da sopra o da sotto** il piano molecolare sp^2 dando origine a due opposte configurazioni sul C-2.
- Le cianidrine vengono poi idrolizzate ai rispettivi **acidi gliconici**. Con il D-arabinosio avremo:

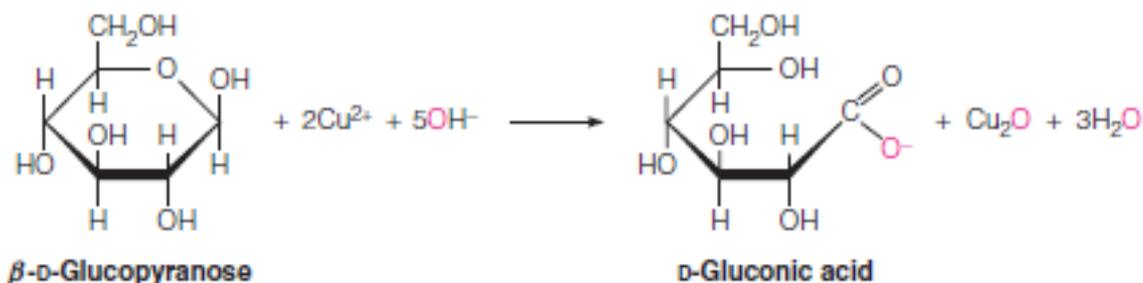


OSSIDAZIONE



Acids and Lactones

Oxidation of monosaccharides can proceed in several ways, depending upon the oxidizing agent used. For example, mild oxidation of an aldose with alkaline Cu(II) (Fehling's solution) produces the **aldonic acids**, as in the following example:

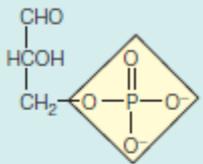
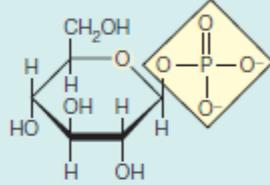
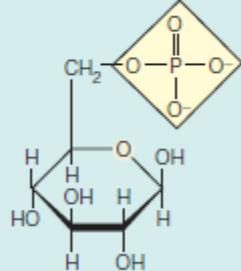
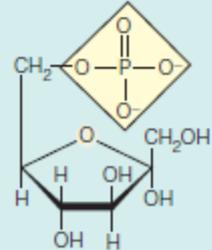


The production of a red precipitate of Cu_2O is a classic sugar test and was used formerly to test for excess sugar in the urine of persons thought to have diabetes.

Esteri fosfati

Sugar phosphates are important intermediates in metabolism, functioning as activated compounds in syntheses.

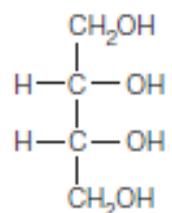
TABLE 9.3 Some biochemically important phosphate esters of monosaccharides

Name	Structure	$\Delta G^{\circ'a}$ (kJ/mol)	pK_{a1}	pK_{a2}
D-Glyceraldehyde-3-phosphate		~-12	2.10	6.75
β -D-Glucose-1-phosphate		-20.9	1.10	6.13
β -D-Glucose-6-phosphate		-13.8	0.94	6.11
α -D-Fructose-6-phosphate		-13.8	0.97	6.11

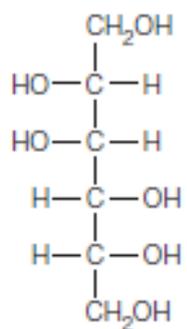
^aFree energy of hydrolysis at pH 7.0 and 37 °C.

Alditols

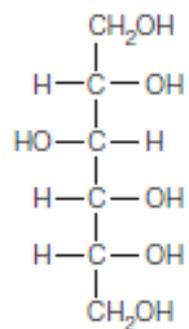
Reduction of the carbonyl group on a sugar gives rise to the class of polyhydroxy compounds called **alditols**. Important naturally occurring ones are *erythritol*, *D-mannitol*, and *D-glucitol*, often called *sorbitol*.



Erythritol*



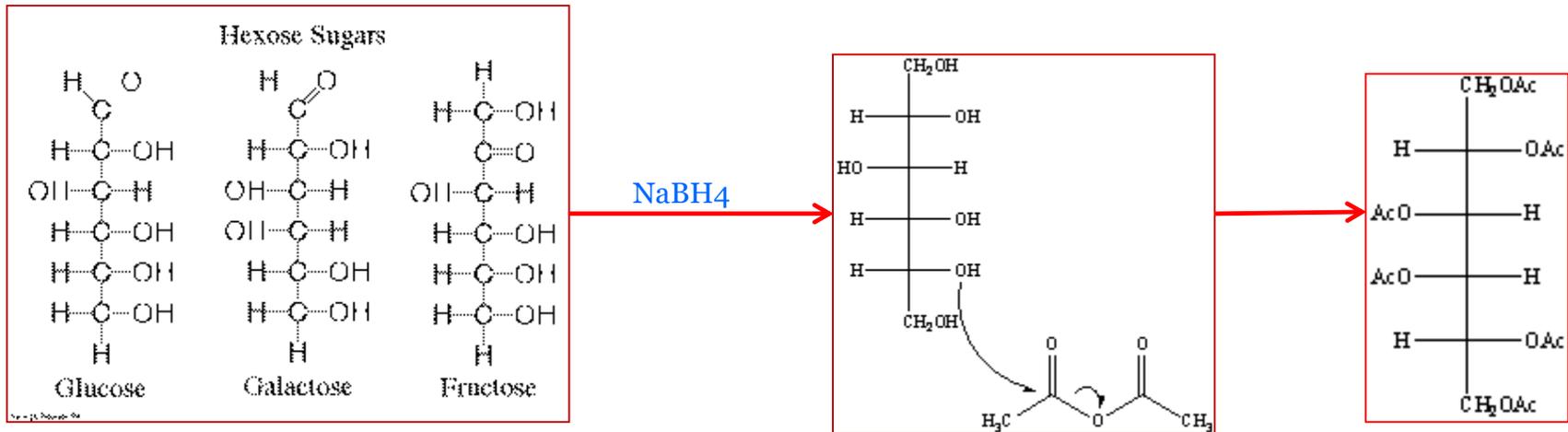
D-Mannitol



**D-Glucitol
(sorbitol)**

Alditolo acetati (analisi di zuccheri neutri)

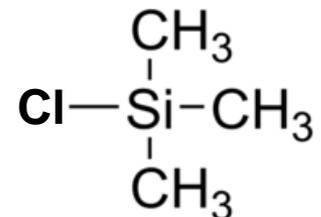
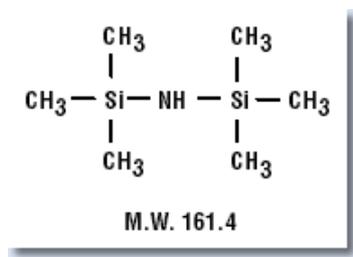
Dopo l'idrolisi del polisaccaride i monosaccaridi ottenuti sono ridotti ad **alditoli** con NaBH_4 e poi acetilati.



Tri metil silil (TMS) derivati

Si effettua attraverso una **metanolisi** con HCl 1 M in MeOH a 85°C per 18 h.

Si preparano poi i **trimetil-silil derivati** (con esametildisilazano + trimetilclorosilano + piridina per 1h a T amb).



La **sililazione** è il metodo di derivatizzazione più ampiamente adottato per **analisi GC**.

I derivati sililati si formano quando si ha sostituzione di un idrogeno attivo con un gruppo alchilsilile (ad es. in **gruppi -OH, -SH, -NH**).

I derivati **trimetilsilil (TMS)** sono i più adatti per la loro stabilità termica e chimica, l'alta volatilità e la facilità di preparazione.

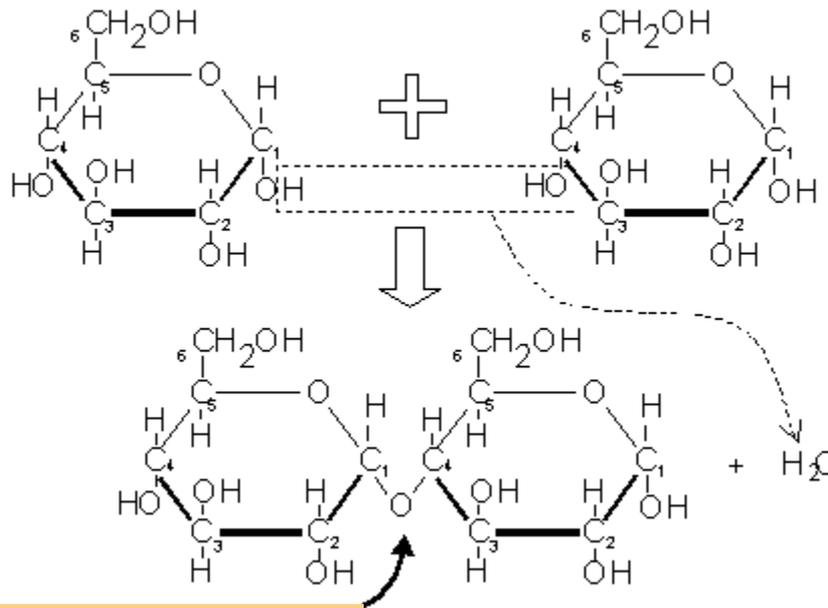
Il **trimetilclorosilano** è un esempio comune di reattivo trimetilsililante. Il gruppo TMS sostituisce l'idrogeno formando gruppi $[-O-Si(CH_3)_3]$.

La presenza di gruppi TMS nella molecola tende a renderla più solubile in solventi organici.

E' la mancanza di legami idrogeno rende la molecola più volatile, facilitando le analisi di gascromatografia e spettrometria di massa.

IL LEGAME GLICOSIDICO

Il legame glicosidico tra due monomeri si forma per eliminazione di una molecola d'acqua.



Legame O-glicosidico

Glicosidi derivati dai furanosi

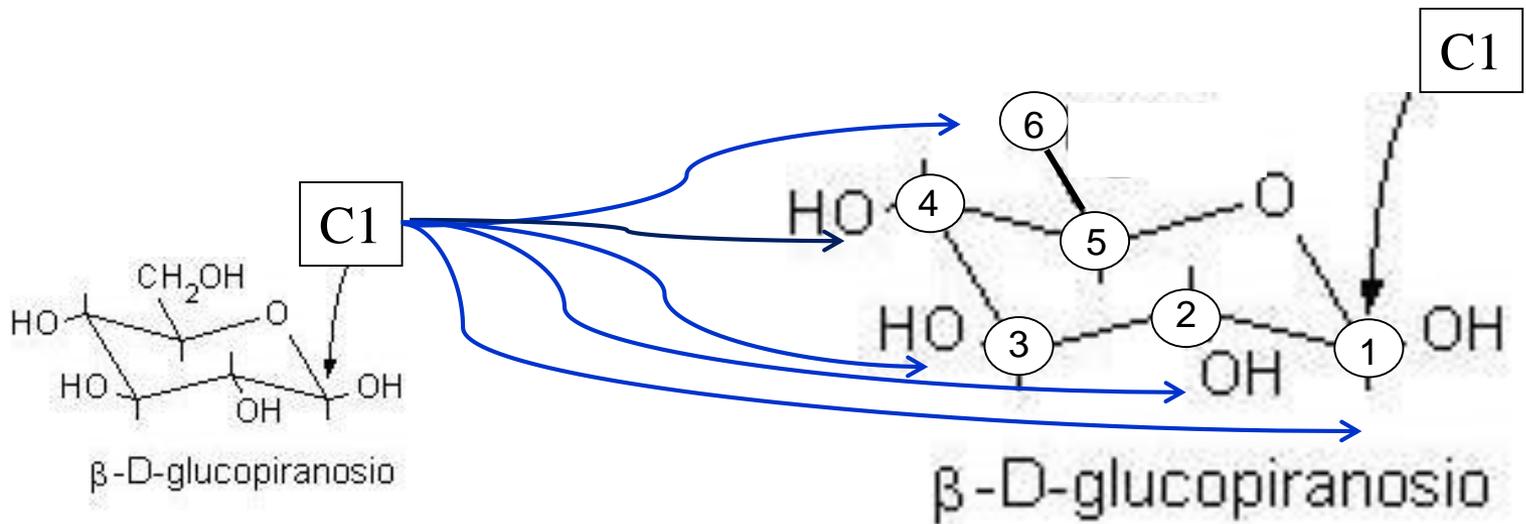


FURANOSIDI

Glicosidi derivati dai piranosidi



PIRANOSIDI



α o β

- 1-1
- 1-2
- 1-3
- 1-4
- 1-6

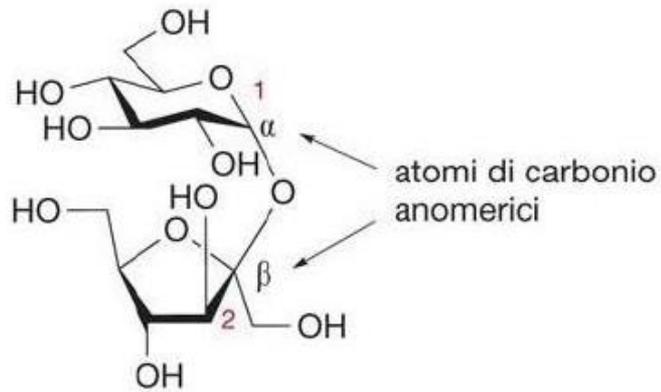
DISACCARIDI :

sono dati dall'unione di 2 monosaccaridi tramite legame glicosidico

Per esempio:

- Saccarosio
- Lattosio
- Maltosio
- Cellobiosio

Saccarosio

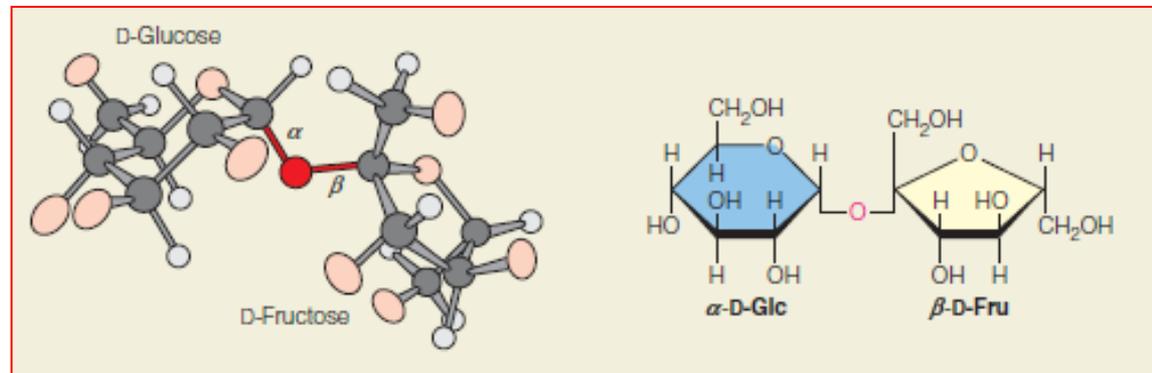


saccarosio

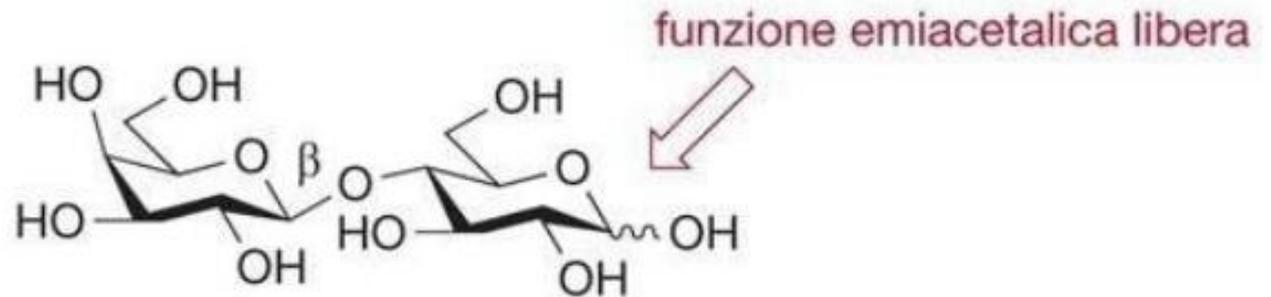
2-O-(α -D-glucopiranosil)- β -D-fruttofuranoside

α -D-glucopiranosil-(1-2)- β -D-fruttofuranosio

α -D-Glc-(1-2)- β -D-Fru



Lattosio

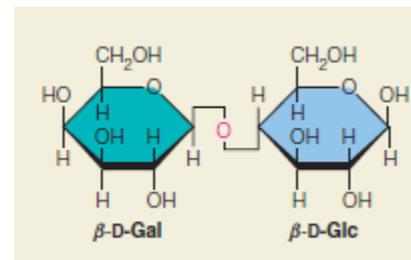
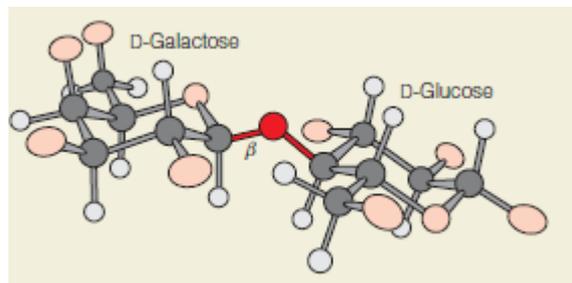


lattosio

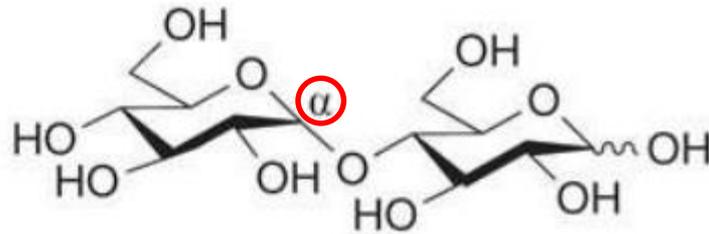
4-O-(β -D-galattopiranosil)-D-glucopiranosio

β -D-galattopiranosil-(1-4)- β -D-glucopiranosio

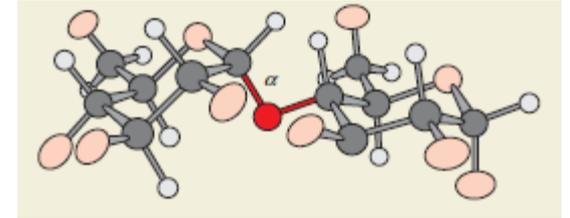
β -D-Gal-(1-4)- β -D-Glc



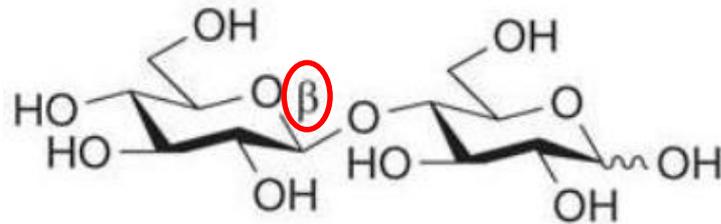
Maltosio



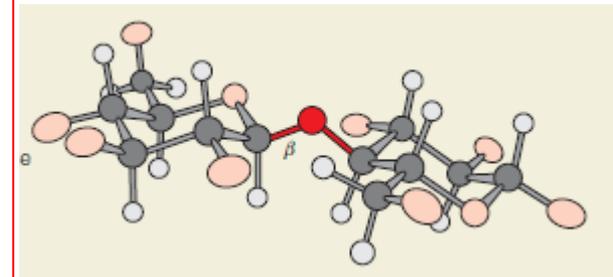
maltosio
4-O-(α -D-glucopiranosil)-D-glucopiranosio



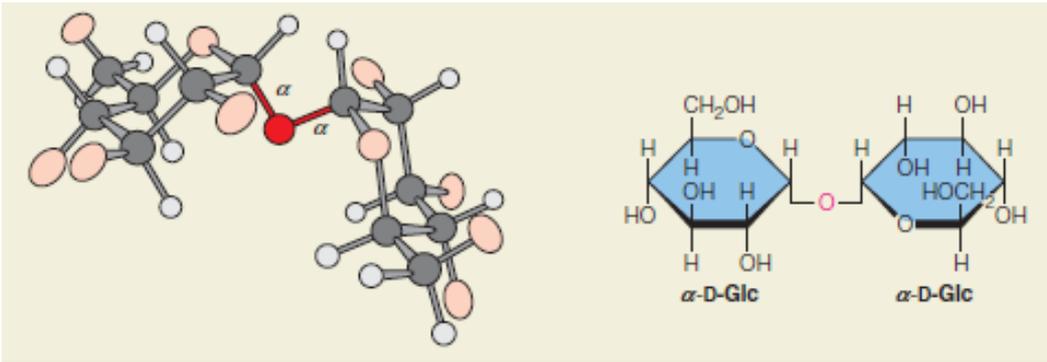
Cellobiosio



cellobiosio
4-O-(β -D-glucopiranosil)-D-glucopiranosio



α,α -Trealosio - α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranosio



Un protettivo naturale per gli insetti: gli insetti utilizzano un sistema circolatorio aperto per far circolare l'emolinfa (sangue degli insetti). Lo "zucchero del sangue" non è il glucosio, ma il trealosio, un insolito disaccaride non riducente.

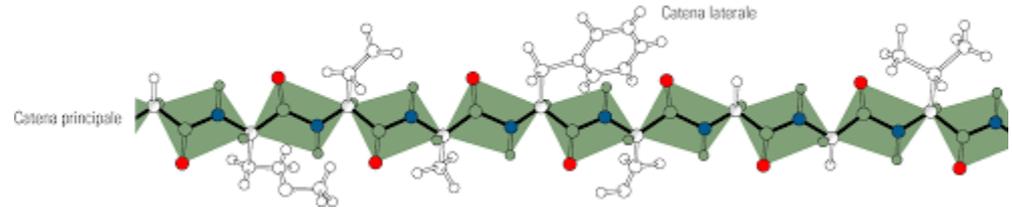
Il trealosio si trova tipicamente negli organismi che sono naturalmente soggetti a variazioni di temperatura e ad altri stress ambientali: spore batteriche, funghi, lieviti e molti insetti. È interessante notare che le api da miele non hanno il trealosio nell'emolinfa, forse perché praticano uno stile di vita coloniale piuttosto che solitario. Le colonie di api mantengono una temperatura piuttosto costante di 18 °C, proteggendo la colonia da forti sbalzi di temperatura.

Cosa potrebbe spiegare questa correlazione tra l'utilizzo del trealosio e condizioni vita stressanti dal punto di vista ambientale? Konrad Bloch suggerisce che il trealosio possa agire come **crioprotettore** naturale. Il congelamento e lo scongelamento dei tessuti biologici causano spesso cambiamenti strutturali irreversibili, distruggendo l'attività biologica.

Alte concentrazioni di composti poliidrossi, come il saccarosio e il glicerolo, possono proteggere i materiali biologici da tali danni. Il trealosio è particolarmente adatto a questo scopo e ha dimostrato di essere superiore ad altri composti poliidrossi, soprattutto a basse concentrazioni.

Catena principale

PROTEINE

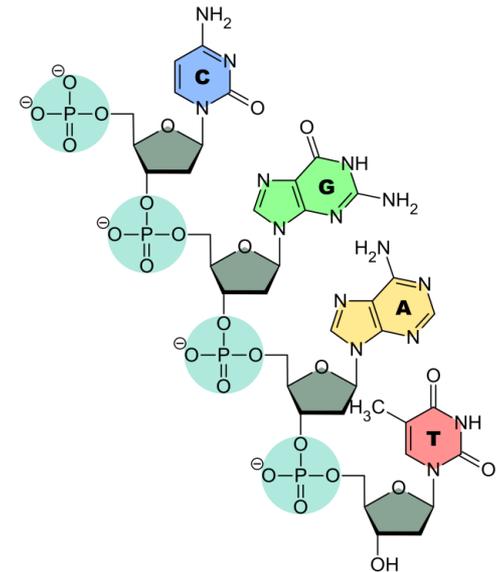


BIOPOLIMERI

POLISACCARIDI

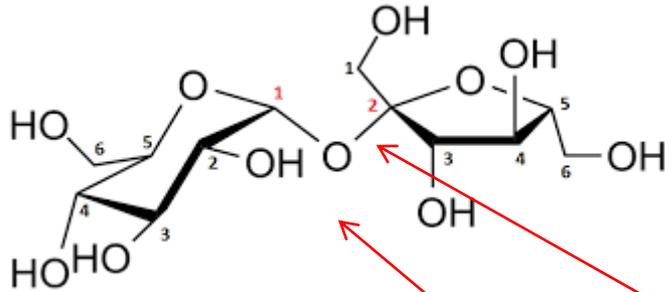
- 1) **Composizione**
- 2) **Sequenza**
- 3) **Tipo di concatenamento (anche ramificazioni).**
- 4) **Anomeria (α o β)**

ACIDI NUCLEICI



POLISACCARIDI

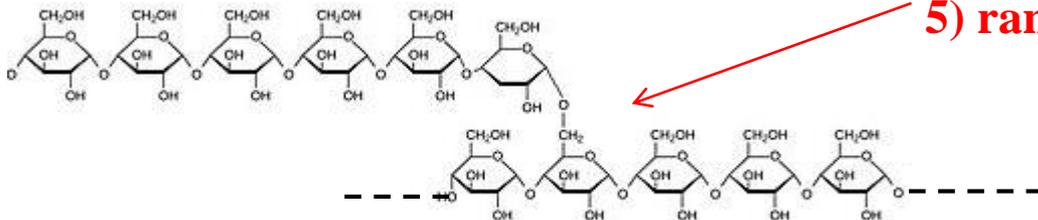
- 1) Composizione monosaccaridica
- 2) Sequenza



- 3) Tipo di concatenamento: 1-2
1-3
....

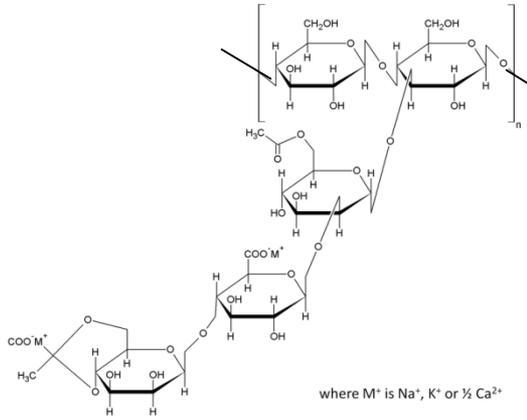
α / β

- 4) Anomeria (α o β)

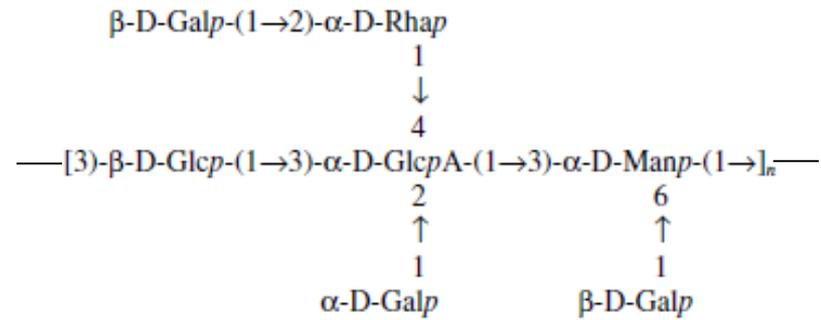


- 5) ramificazioni

xantano



cepaciano



Scheme 1. Structure of the cepacian repeating unit, with indication of disaccharides connections (A–G), as referred in the text.

TABLE 1.1
Principal algal families and related glycans

Cyanophyceae (blue-green)	glycogen, lipopolysaccharides
Xanthophyceae (yellow-green)	laminaran, cellulose, 1,6-linked β -D-glucans, xylans
Chlorophyceae (green)	starch, laminaran, cellulose, mannans, glucomannans, xylans, pectic acid, complex hemicelluloses
Rhodophyceae (red)	glycogen, cellulose, mannans, xylans, agar, carrageenans, furcellaran
Phaeophyceae (brown)	laminaran, cellulose, lichenan, alginates, complex sulfated heteroglycans

TABLE 1.2
Principal microbial polysaccharides of commercial interest

Polysaccharides	Microbial Sources
Alginate	<i>Azotobacter vinelandii</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>
Baker's/Brewer's yeast glycan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Cellulose	<i>Acetobacter spp.</i> , <i>Agrobacterium spp.</i> , <i>Alcaligenes spp.</i>
Chitosan	<i>Mucorale spp.</i>
Curdlan	<i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Agrobacterium radiobacter</i> , <i>Rhizobium spp.</i>
Dextran	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
Gellan	<i>Pseudomonas elodea</i>
Pullulan	<i>Aureobasidium (Pullularia) pullulans</i>
Scleroglucan	<i>Sclerotium spp.</i>
Schizophyllan	<i>Schizophyllum communis</i>
Welan	<i>Alcaligenes spp.</i>
Xanthan	<i>Xanthomonas spp.</i>

1.2.4 Polysaccharides from animals

Chitin and chitosan. The high molecular weight polysaccharide chitin is a fundamental skeletal material in crustaceans, insects and spiders; its role is somewhat analogous to that played by cellulose in plants, in that it contributes to the structure of the exoskeleton, the lining of the gut, the tendons, the wing coverings and the internal skeleton. Chitin is also present as a cell wall component of certain fungi. The primary structure of chitin is closely related to that of cellulose, except for the replacement of the -OH group at each C(2) position by an acetamido group -NHCOCH₃ (Fig. 1.39) [275-278].

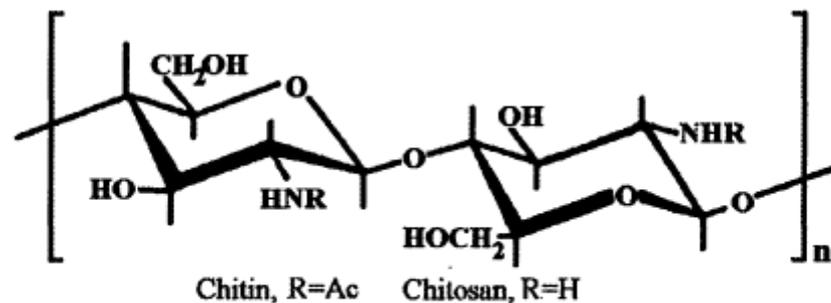


Fig. 1.39. Chitin and chitosan.