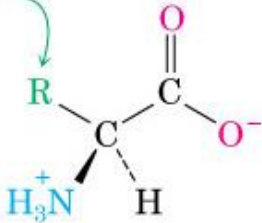


Amminoacidi, peptidi, proteine

# $\alpha$ -amminoacidi che costituiscono le proteine

Catena laterale



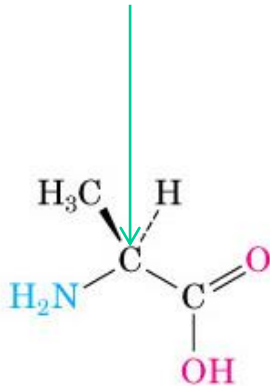
$\alpha$ -Aminoacido primario

Al carbonio  $\alpha$  sono legati:

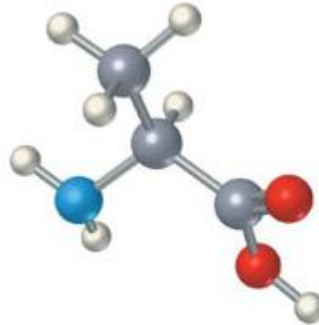
- Carbossile
- Ammine
- Catena laterale

# $\alpha$ -amminoacidi che costituiscono le proteine

Carbonio  $\alpha$





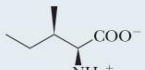
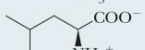
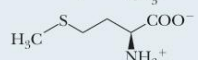
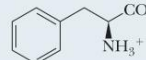
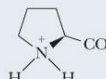
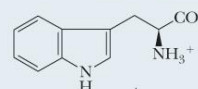
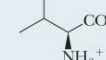
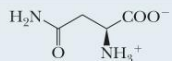
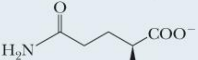
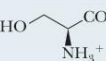
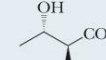
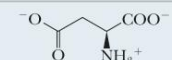
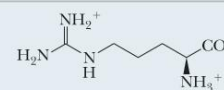
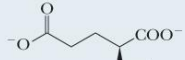
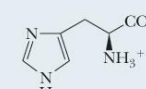
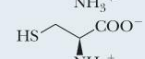
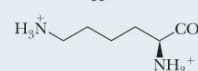
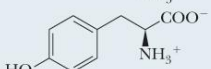
**Alanina (un amminoacido)**



**Ala (A)**

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

Tabella 27.1 | 20 amminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

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

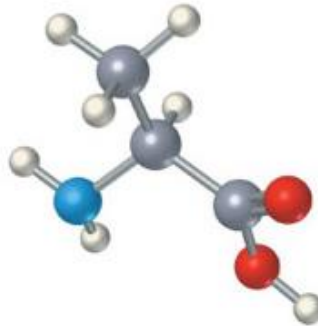
Le catene laterali determinano le diverse proprietà dei 20 amminoacidi che sono più comuni nelle proteine e che sono codificati dal DNA

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

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

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

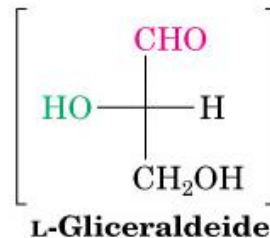
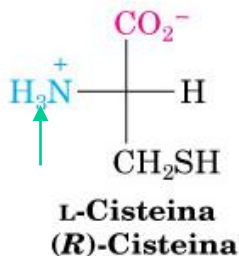
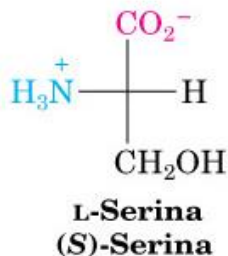
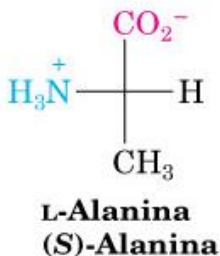
# Gli aminoacidi sono molecole chirali (esclusa Gly)



**Alanina (un aminoacido)**

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

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

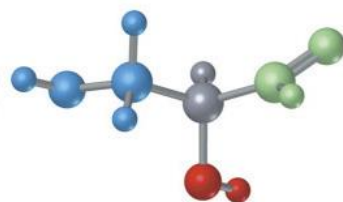
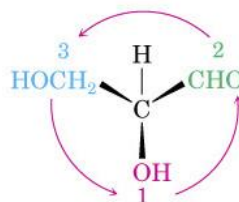
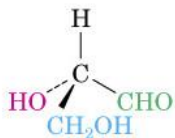


**La Cys è l'unico amminoacido naturale con configurazione (R)**



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

(a)

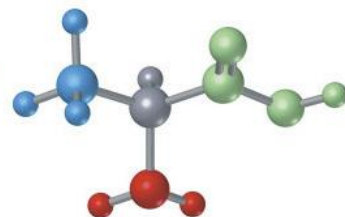
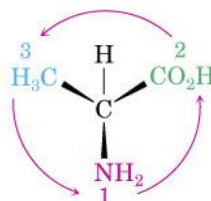
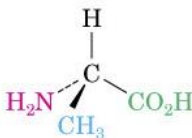


**(S)-Gliceraldeide**

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

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

(b)



**(S)-Alanina**

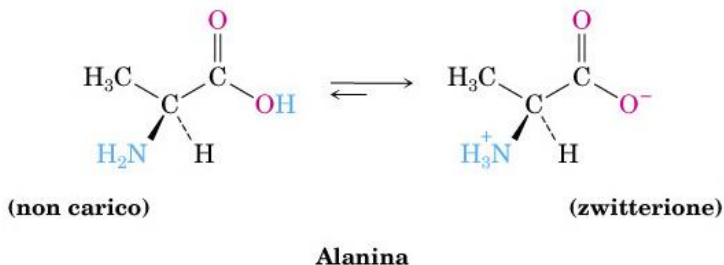
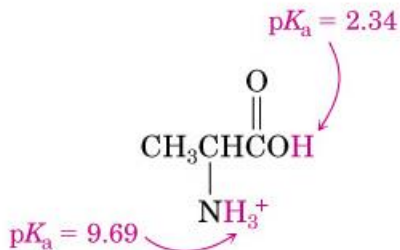
**[Acido (S)-(+)-2-amminopropanoico]**

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

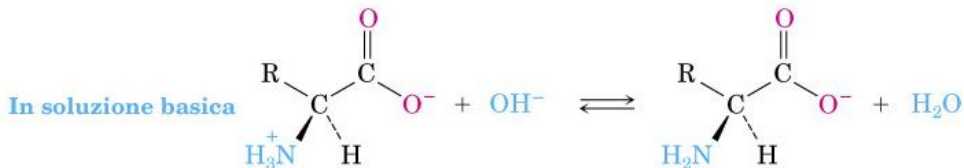
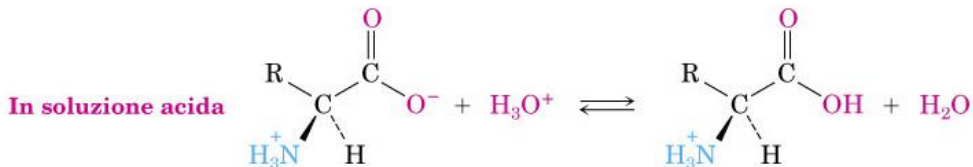
Proiezione a cunei e linee tratteggiate

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

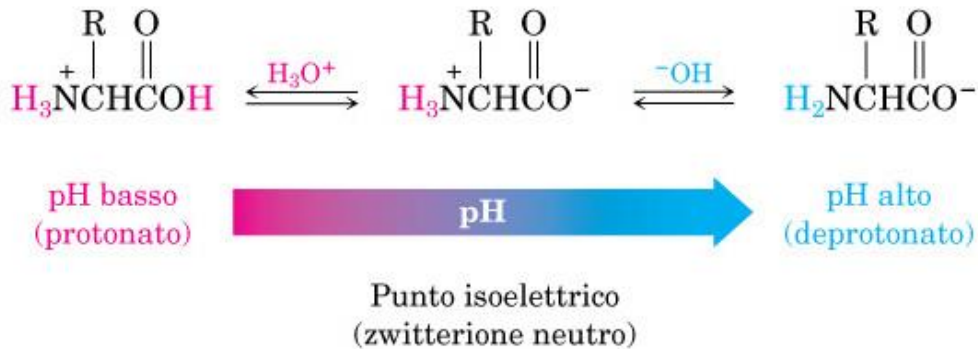
Gruppo carbossilico più acido dell'acido acetico



# Gli amminoacidi hanno proprietà sia acide che basiche

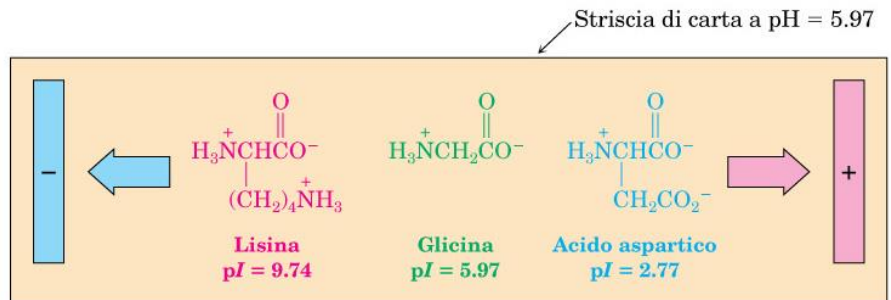


**Il punto isoelettrico corrisponde al valore di pH al quale prevale la forma zwitterionica (globalmente neutra)**



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

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



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

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

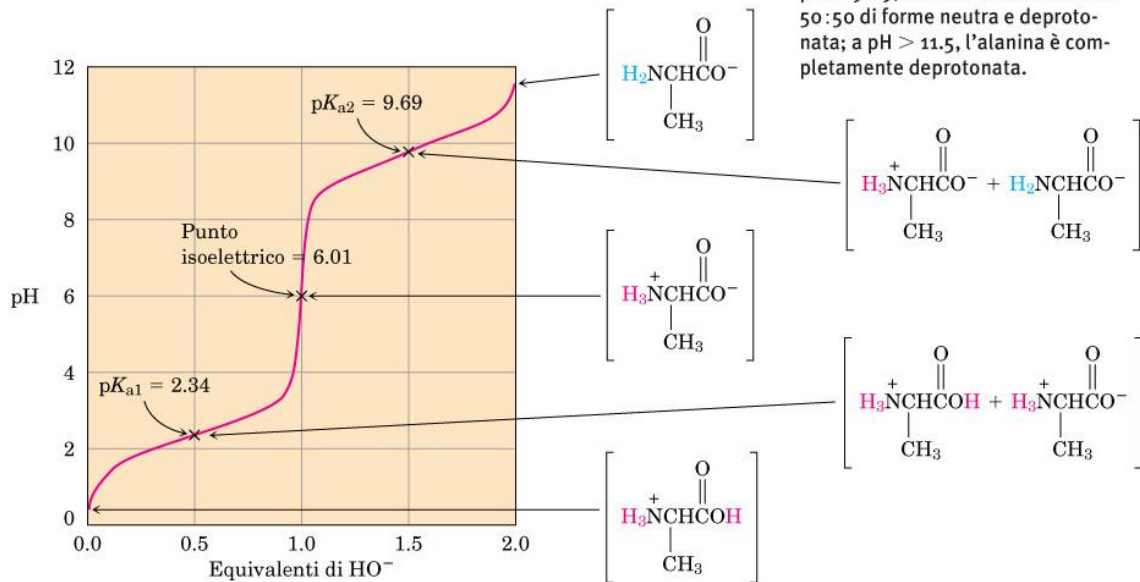


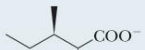
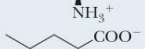
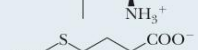
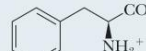
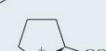
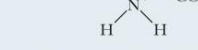

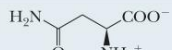
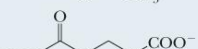
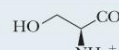
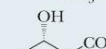
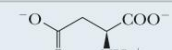
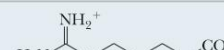

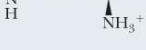

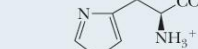
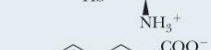


Tabella 27.1 | 20 amminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

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

Alcuni amminoacidi hanno catene laterali dotate di reattività acida o basica

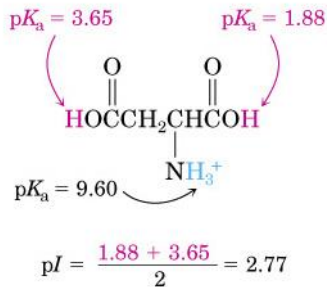
\* Ciascun gruppo ionizzabile è riportato nella forma presente in maggior concentrazione a pH 7.0.

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

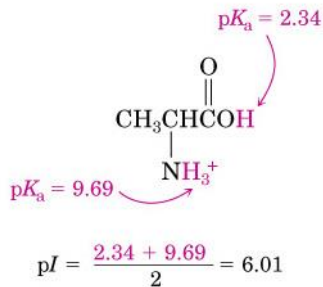
From Lehninger Principle of Biochemistry.



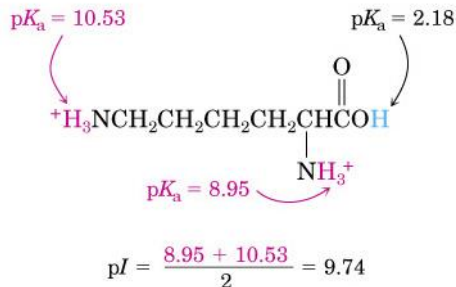
# Alcuni amminoacidi presentano gruppi funzionali acidi o basici sulla catena laterale



**Amminoacido acido**  
Acido aspartico



**Amminoacido neutro**  
Alanina

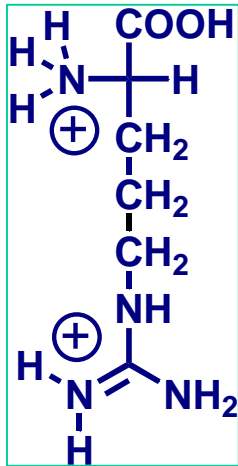


**Amminoacido basico**  
Lisina

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

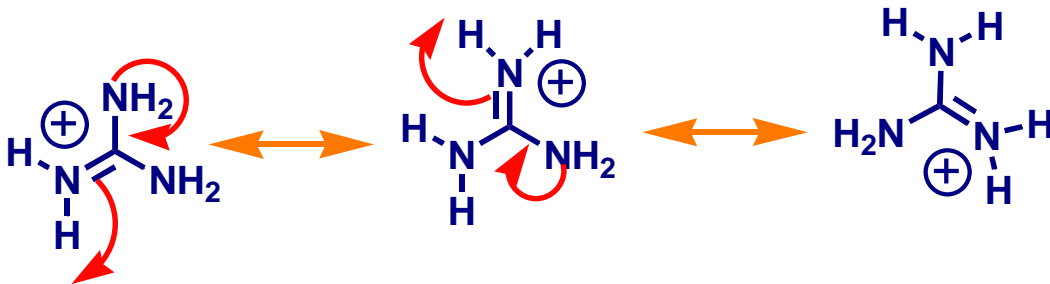
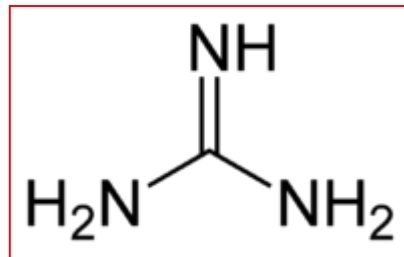
Gli a.a. basici hanno un  $pI > 7$

## Altri amminoacidi con catene laterali basiche



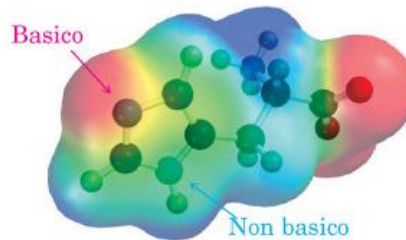
### Arginina

pKa=12.5 (acido coniugato del gruppo guanidinico)



# Amminoacidi con gruppi funzionali basici sulla catena laterale

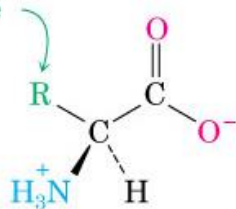
L'acido coniugato della  
catena laterale ha  $pK_a=6$



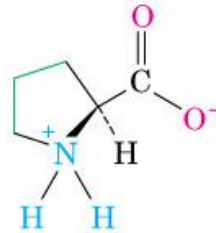
**Istidina**

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

Catena laterale

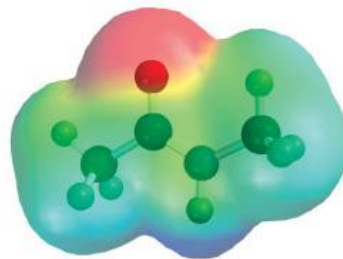
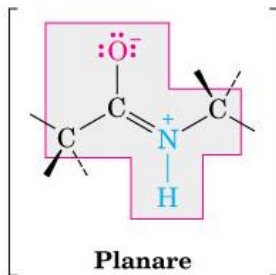
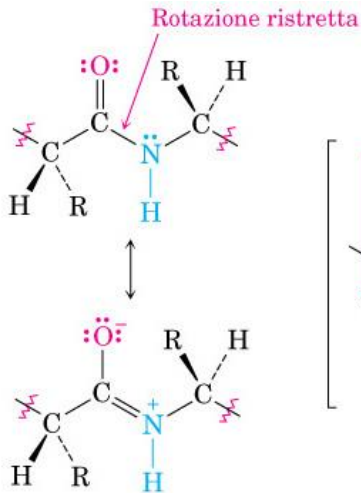


**$\alpha$ -Amminoacido primario**



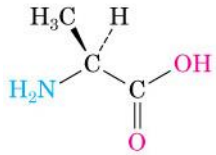
**Prolina**  
**( $\alpha$ -amminoacido secondario)**

# Il legame peptidico



Risonanza del legame peptidico (ammidico)

# Un di-peptide (Ala-Ser)

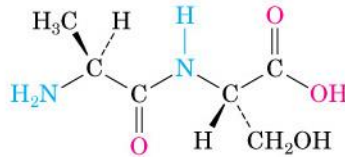


Alanina (Ala)

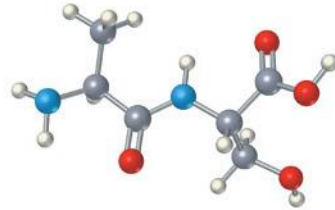
+



Serina (Ser)

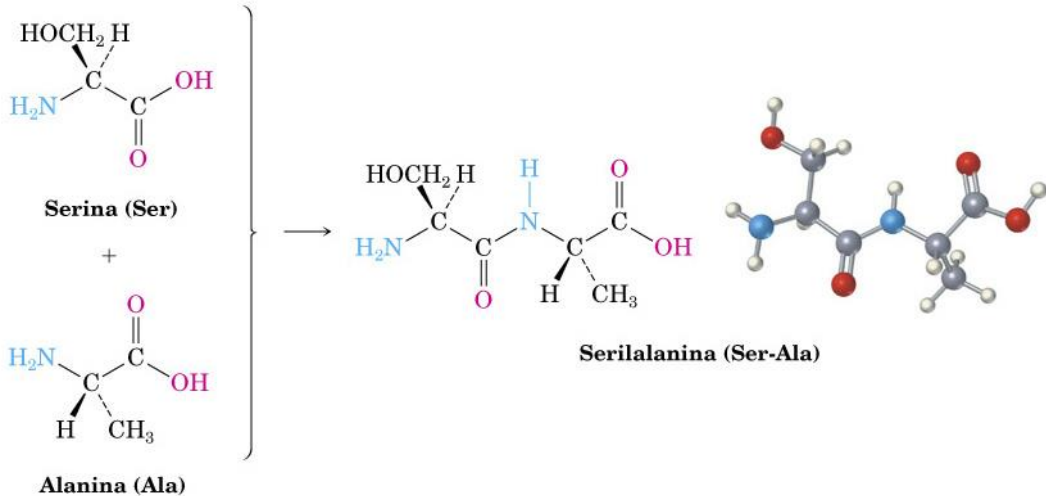


Alanilserina (Ala-Ser)

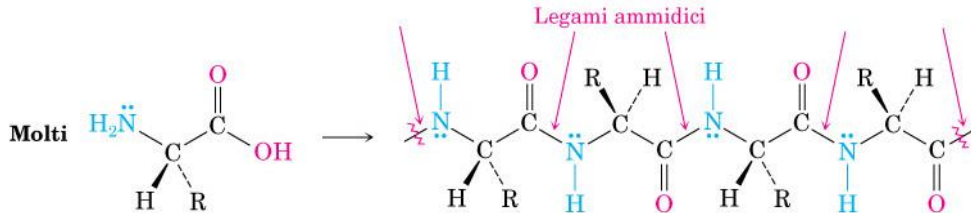


L'amminoacido terminale che ha il gruppo amminico libero è chiamato **N-terminale**, mentre quello con il gruppo carbossilico Libero è detto **C-terminale**. I peptidi sono nominati partendo dall'**N-terminale** è aggiungendo il suffisso **il** alla sigla dell' amminoacido corrispondente, tranne al C-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

# Un di-peptide (Ser-Ala)



# Una catena peptidica



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

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

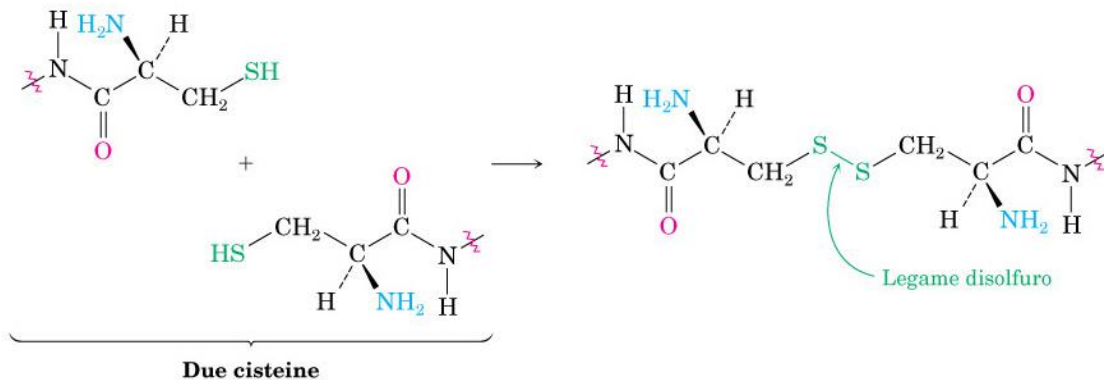


# Peptidi e proteine

## FUNZIONI:

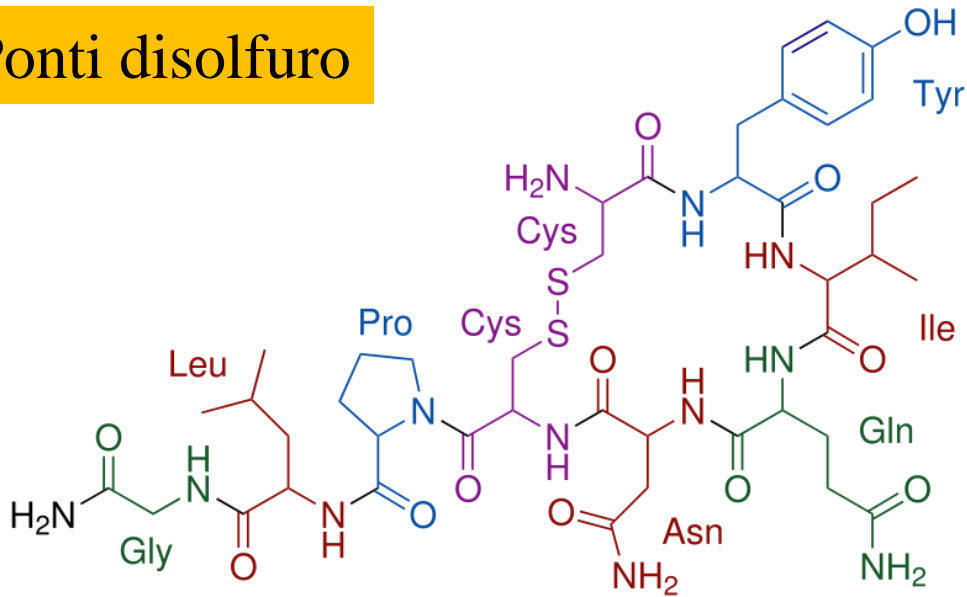
- catalitiche → enzimi;
- trasporto di metaboliti ioni etc;
- ormonali → glucagone, insulina .....
- Recettoriali;
- Difensive → anticorpi;
- Contrattile;
- Strutturale → citoscheletro etc

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

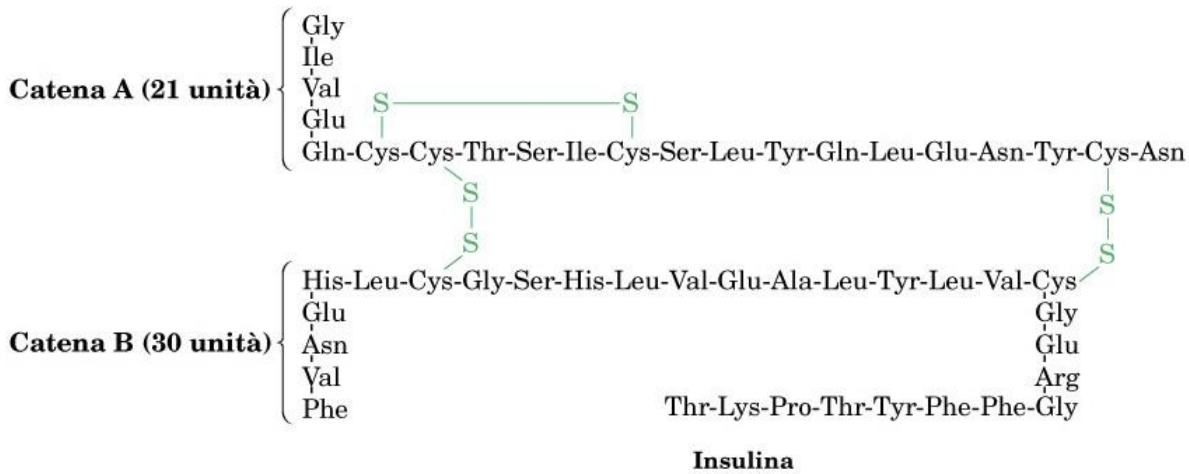


## Ponti disolfuro

# Ponti disolfuro



**Struttura dell' ossitocina.**



Ponti disolfuro

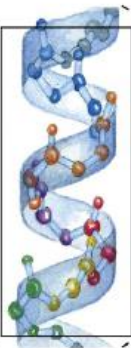
# Struttura di una proteina

Primary structure



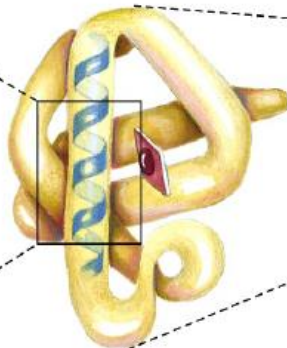
Amino acid residues

Secondary structure



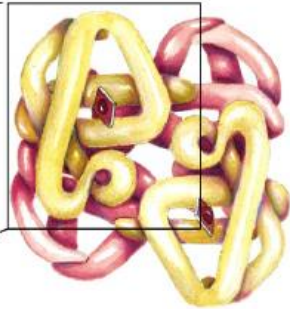
$\alpha$  Helix

Tertiary structure



Polypeptide chain

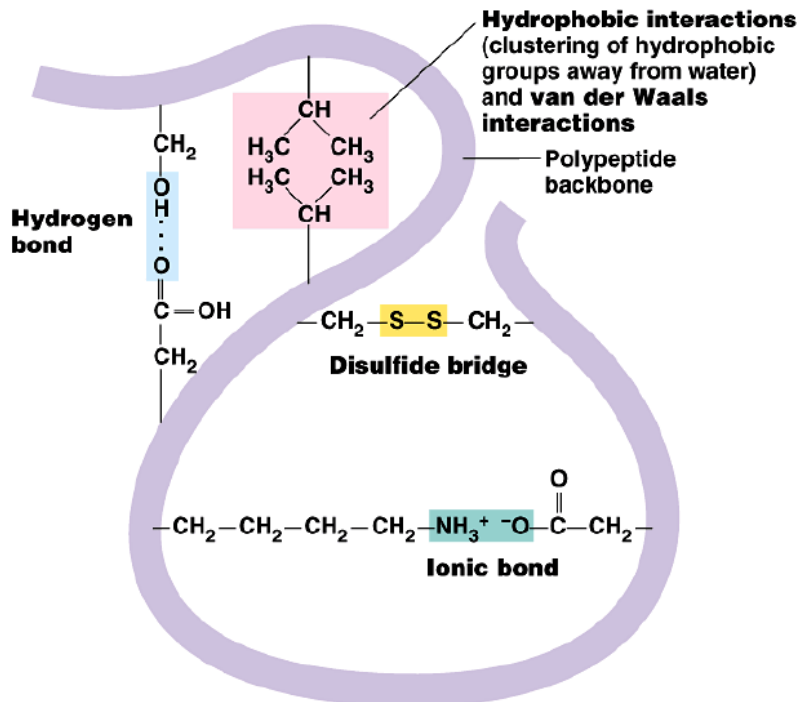
Quaternary structure



Assembled subunits

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

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

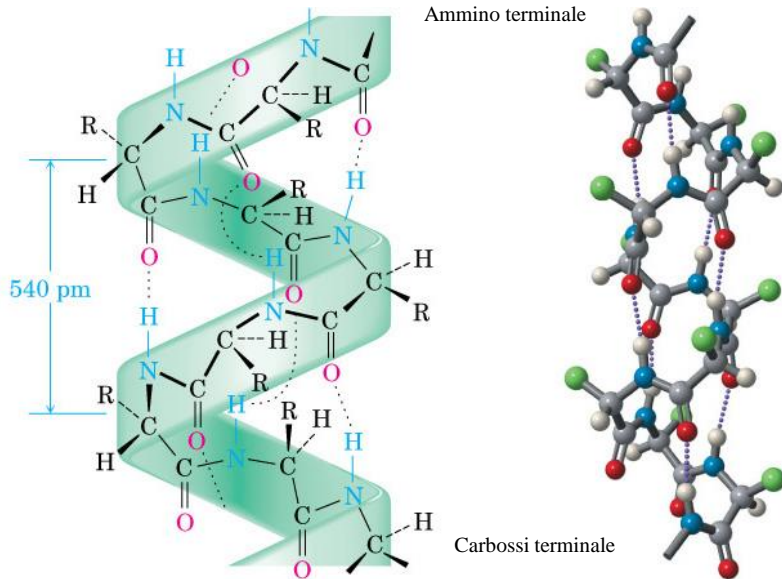


# Struttura secondaria: $\alpha$ -elica

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

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

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



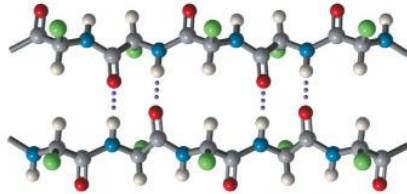
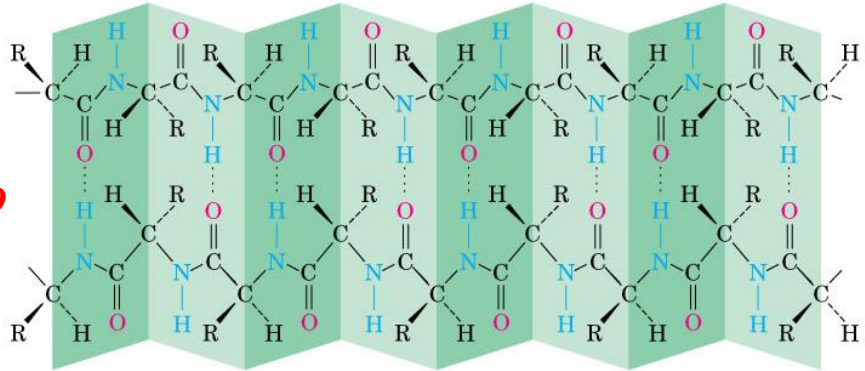
# Struttura secondaria: foglietto- $\beta$

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

*antiparallelo*

Catena 1

Catena 2



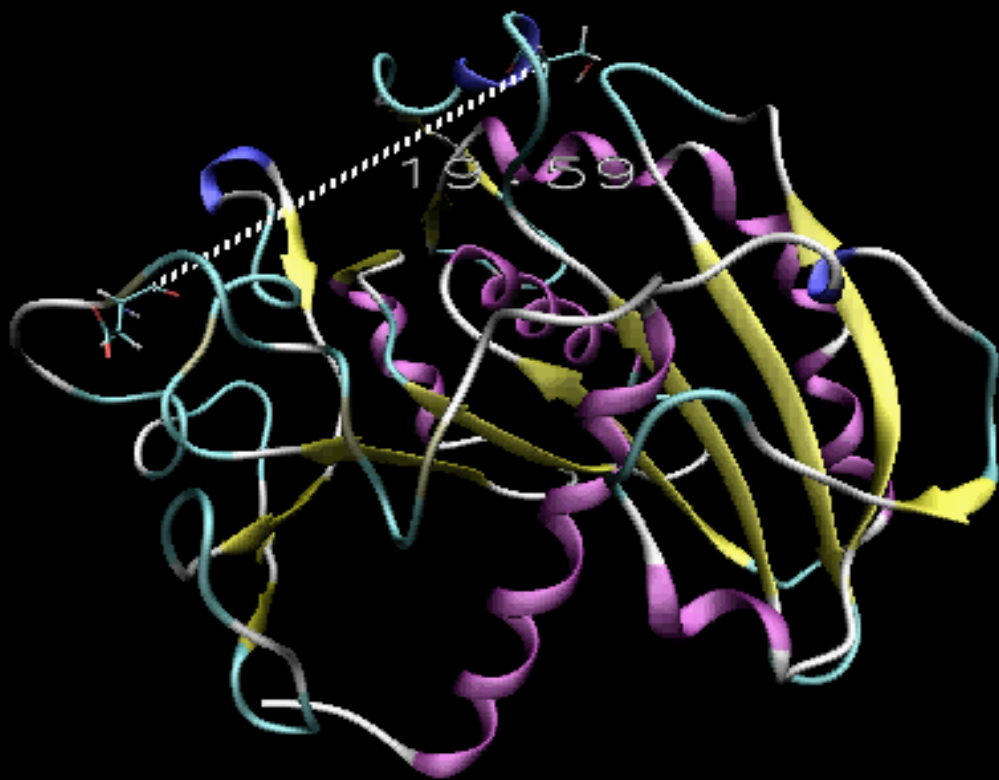
Più *filamenti  $\beta$*  disposti uno accanto all'altro e collegati tra loro da tre o più legami idrogeno che formano una struttura planare molto compatta. Si definisce **filamento  $\beta$**  una sequenza peptidica di amminoacidi (tipicamente composta da 5-10 amminoacidi) che si dispone linearmente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



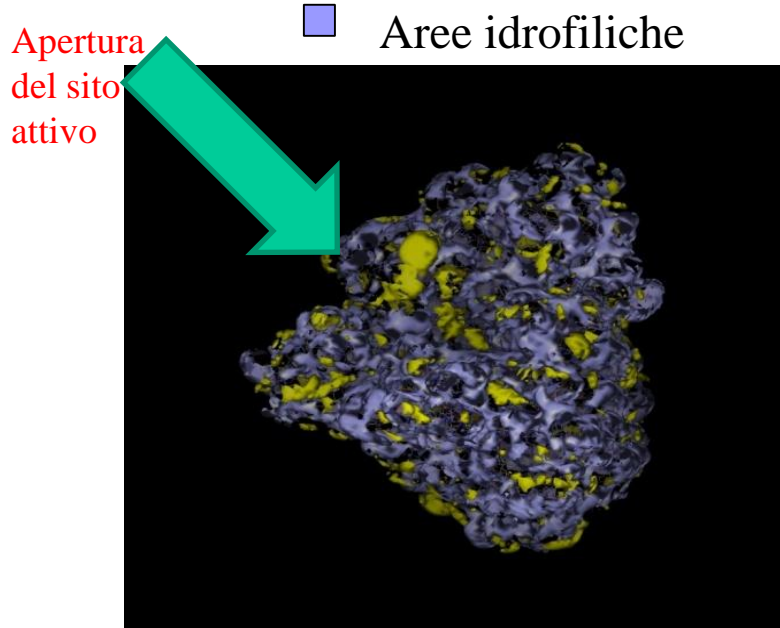
# Struttura terziaria



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



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



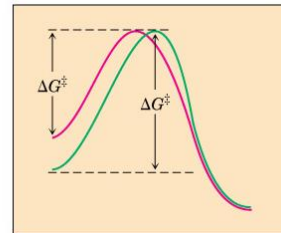
Enzima: Penicillina G amidasi

# Il legame peptidico/ammidico è molto stabile e subisce idrolisi solo in condizioni molto drastiche

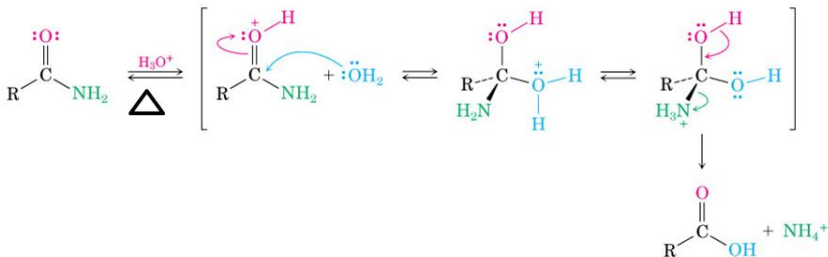
HCl 6M, 100 °C per varie ore

È necessario aumentare l'energia del sistema, renderlo più reattivo

Energia



Idrolisi acida



Perché le proteine dello sporco possono venir idrolizzate a 30°C dai detersivi?

Perché contengono enzimi proteolitici che catalizzano l'idrolisi del legame peptidico/ammidico in modo che possa avvenire in condizioni molto blande.

*Subtilisina Carlsberg* da *Bacillus specie*

Usata 900 ton/anno per formulare i detersivi

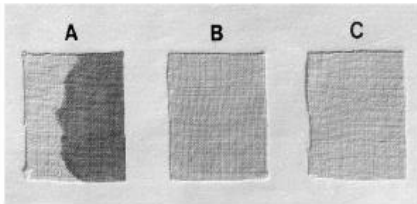
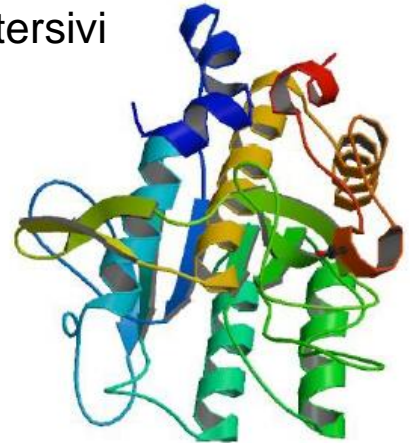


Fig. 6. Washing performance of alkaline protease from *B. brevis* in presence of detergent. (A, Cloth stained with blood; B, blood stained cloth washed with detergent only; and C, blood stained cloth washed with detergent and enzyme.)

Una  
idrolasi  
serinica





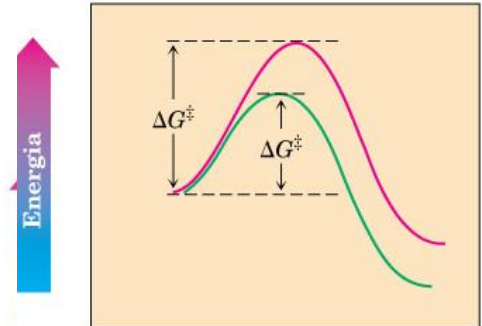
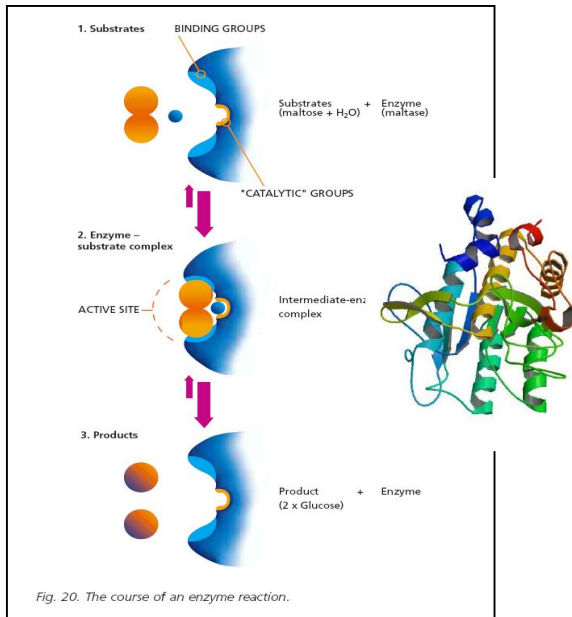
Carlsberg Foundation was founded in 1876 and owns 30.3% of the shares in [Carlsberg Group](#) and has 74.2% of the voting power.



A statue of company founder Jacobson. C. Carlsberg stands outside the Carlsberg Laboratory in Valby, Copenhagen.

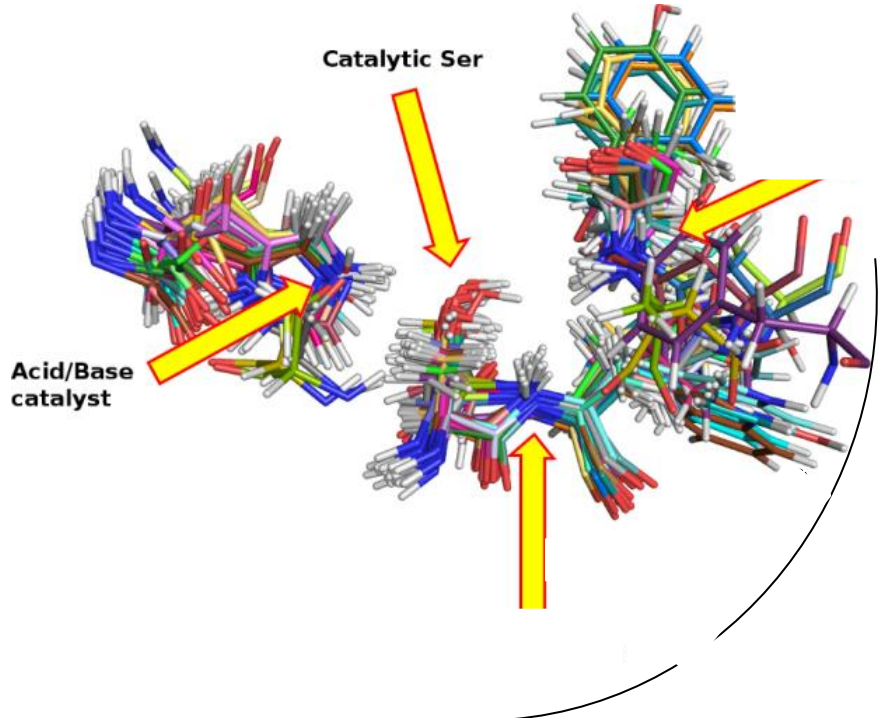
# Gli enzimi stabilizzano lo stato di transizione e in questo modo accelerano la velocità di reazione

Il sito attivo è un «ambiente di reazione» preorganizzato che riconosce i substrati e li mette in contatto secondo una geometria ottimale per permettere lo svolgimento della reazione



Abbassano  
l'energia di  
attivazione

# Sovrapposizione degli amminoacidi responsabili della catalisi del sito attivo di 42 diverse idrolasi seriniche





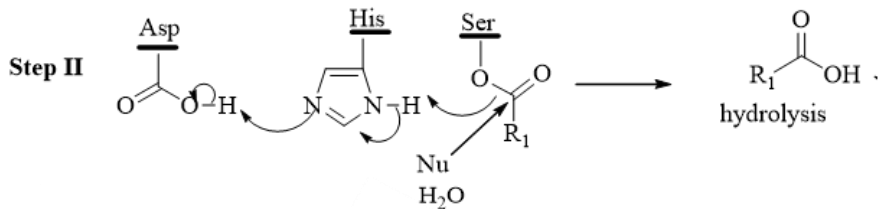
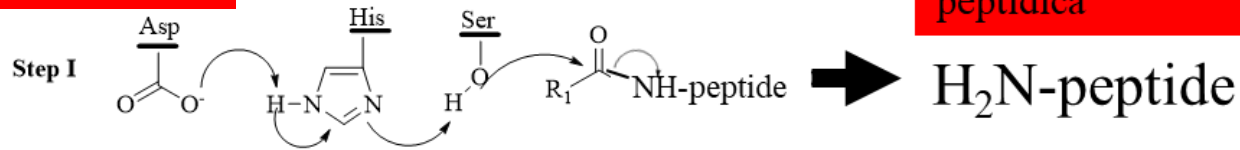
# Le sostituzioni nucleofile aciliche nel meccanismo delle idrolasi seriniche

Triade catalitica:

Asp  
His  
Ser

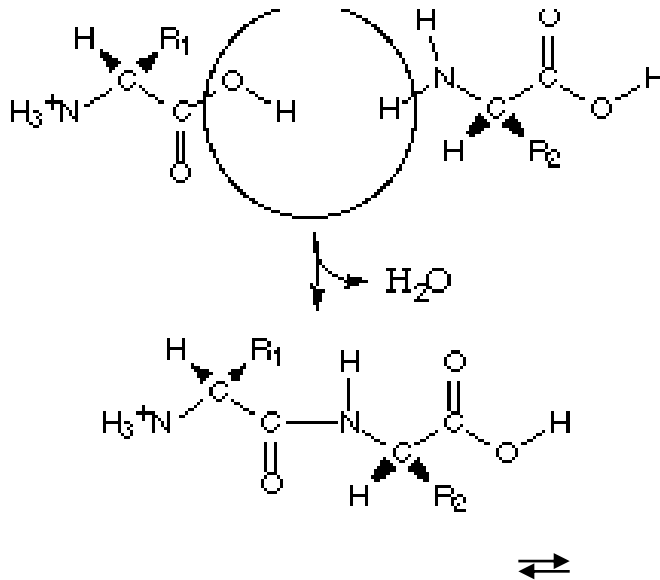
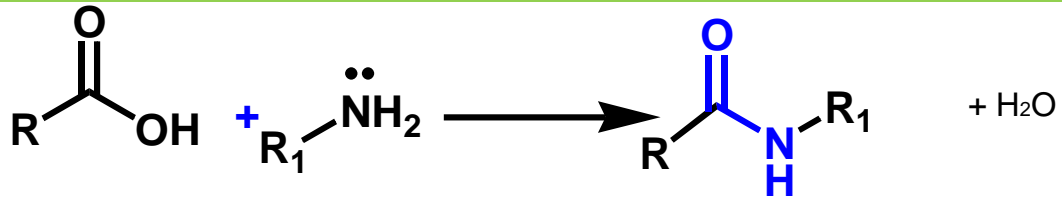
Un gruppo alcolico «attivato» della serina funge da nucleofilo ed attacca il legame ammidico: sostituzione nucleofila acilica: alcoli e formazione di un estere che prende il nome di enzima acilato o acil-enzima

Esce una catena peptidica

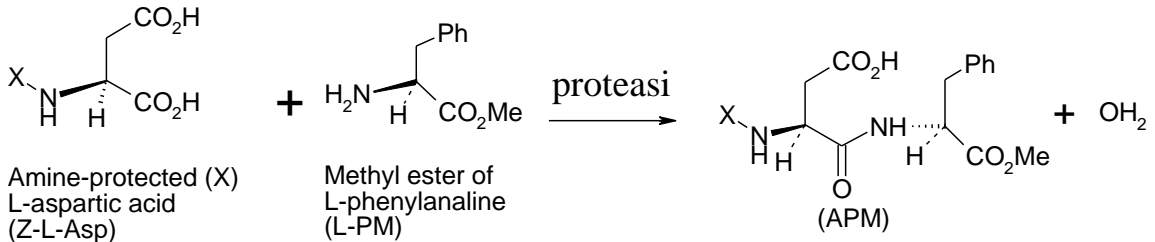


Il nucleofilo acqua attacca l'enzima acilato e mediante sostituzione nucleofila acilica si forma l'acido carbossilico: idrolisi

In assenza di acqua le idrolasi possono usare il gruppo amminico e catalizzare la formazione di legami ammidici/peptidici

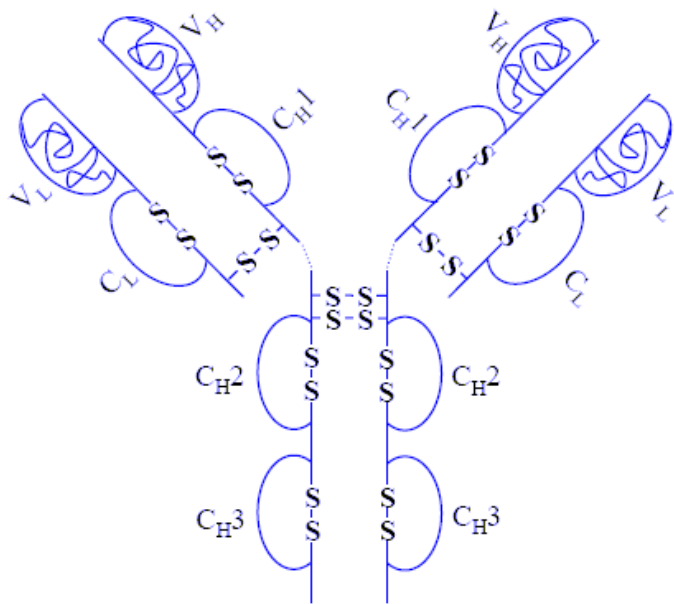


# Sintesi enzimatica di aspartame



# Farmaci biotecnologici

## ANTICORPI MONOCLONALI



## Top 10 drugs 2023

- 1 Keytruda (pembrolizumab)  
Merck & Co. 2023 Sales: \$25.011 billion
- 2 Eliquis (apixaban)  
Bristol Myers Squibb and Pfizer, 2023 Sales: \$18.953 billion (\$12.206 billion BMS + \$6.747 billion Pfizer)
- 3 Comirnaty (COVID-19 vaccine mRNA)  
Pfizer and BioNTech, 2023 Sales: \$15.379 billion (\$11.220 billion Pfizer + \$4.159 billion [€3.819 billion] BioNTech)
- 4 Humira (adalimumab)  
AbbVie, 2023 Sales: \$14.404 billion
- 5 Ozempic (semaglutide)  
Sponsor(s): Novo Nordisk, 2023 Sales: \$13.929 billion (DKK 95.718 billion)
- 6 Eylea/Eylea HD (aflibercept)<sup>1</sup>  
Regeneron Pharmaceuticals and Bayer, 2023 Sales: \$12.875 billion
- 7 Biktarvy (bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide)  
Gilead Sciences, 2023 Sales: \$11.850 billion
- 8 Dupixent (dupilumab)<sup>2</sup>  
Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, 2023 Sales: \$11.669 billion
- 9 Stelara (ustekinumab)  
Janssen Biotech (Johnson & Johnson), 2023 Sales: \$10.858 billion
- 10 Opdivo (nivolumab)<sup>3</sup>  
Bristol Myers Squibb and Ono Pharmaceutical, 2023 Sales: \$10.567 billion

## i primi 6 anticorpi monoclonali approvati per uso clinico

Nome del prodotto biotecnologico	Nome commerciale	Target	Forma anticorpale	Società	Approvazioni e FDA	Indicazione terapeutica
<b>Adalimumab</b>	Humira	Tumor necrosis factor (TNF)	IgG	AbbVie	2002	Artrite reumatoide
<b>Belimumab</b>	Benlysta	B-lymphocyte stimulator	IgG	GSK	2011	Lupus erythematosus
<b>Necitumumab</b>	Portrazza	Epidermal growth factor receptor	IgG	ImClone / Lilly	2015	Carcinoma del polmone a cellule squamose
<b>Ramucirumab</b>	Cyramza	Vascular endothelial growth factor receptor	IgG	ImClone / Lilly	2014	Cancro dello stomaco e del colon retto, carcinoma del polmone a cellule squamose
<b>Ranibizumab</b>	Lucentis	Vascular endothelial growth factor A	Fab	Genentech	2006	Degenerazione maculare
<b>Raxibacumab</b>	Abthrax	Protective antigen	IgG	GSK	2012	Antrace

**B** –biotechnol \* chyral  
**§** not chyral

**Top drugs 2011-13**

2011		2012		2013	
Rank	Drug	Rank	Drug	Rank	Drug
1	<i>Lipitor</i> *	1	Nexium *	1	Abilify §
2	<i>Plavix</i> *	2	Abilify §	2	Nexium *
3	Nexium *	3	Crestor *	3	Cymbalta *
4	Abilify §	4	Advair Diskus *	4	Humira B
5	Advair Diskus *	5	Cymbalta *	5	Crestor *
6	<i>Seroquel</i> B	6	Humira B	6	Advair Diskus *
7	<i>Singulair</i> *	7	Enbrel B	7	Enbrel B
8	Crestor *	8	Remicade B	8	Remicade B
9	Cymbalta *	9	Copaxone *	9	Copaxone *
10	Humira B	10	Neulasta B	10	Neulasta B