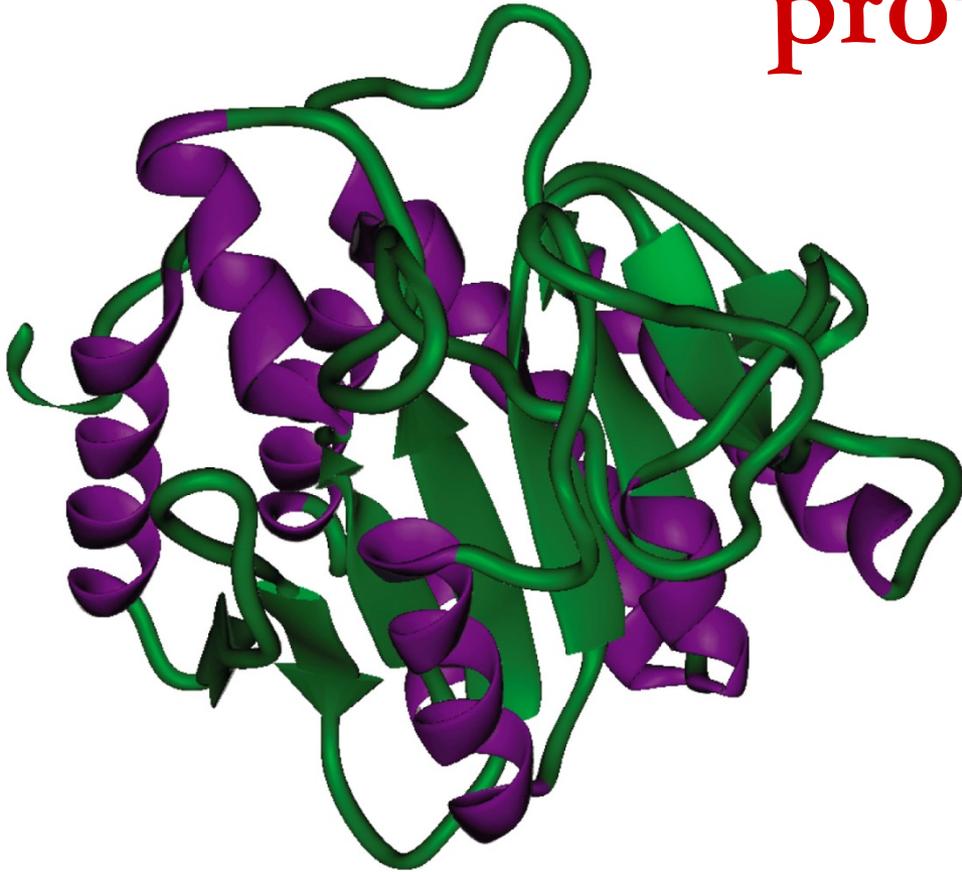
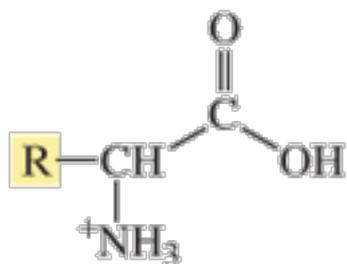


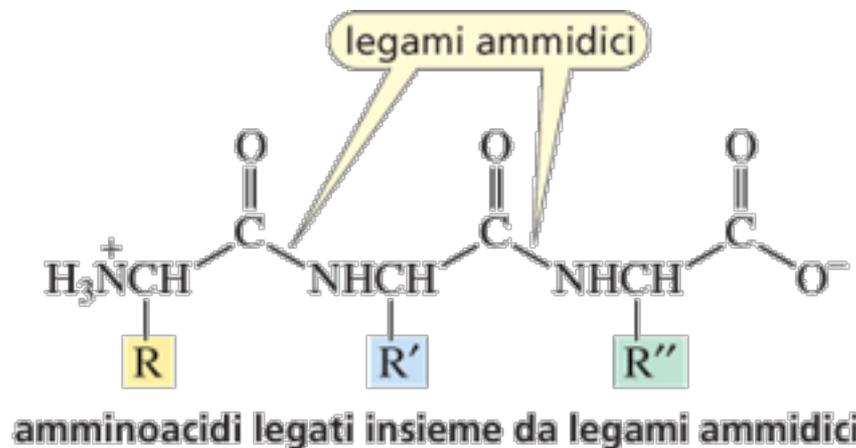
Amminoacidi, peptidi e proteine



Peptidi e proteine sono polimeri di **amminoacidi** uniti attraverso legami ammidici



un acido α -amminocarbossilico
protonato
un amminoacido

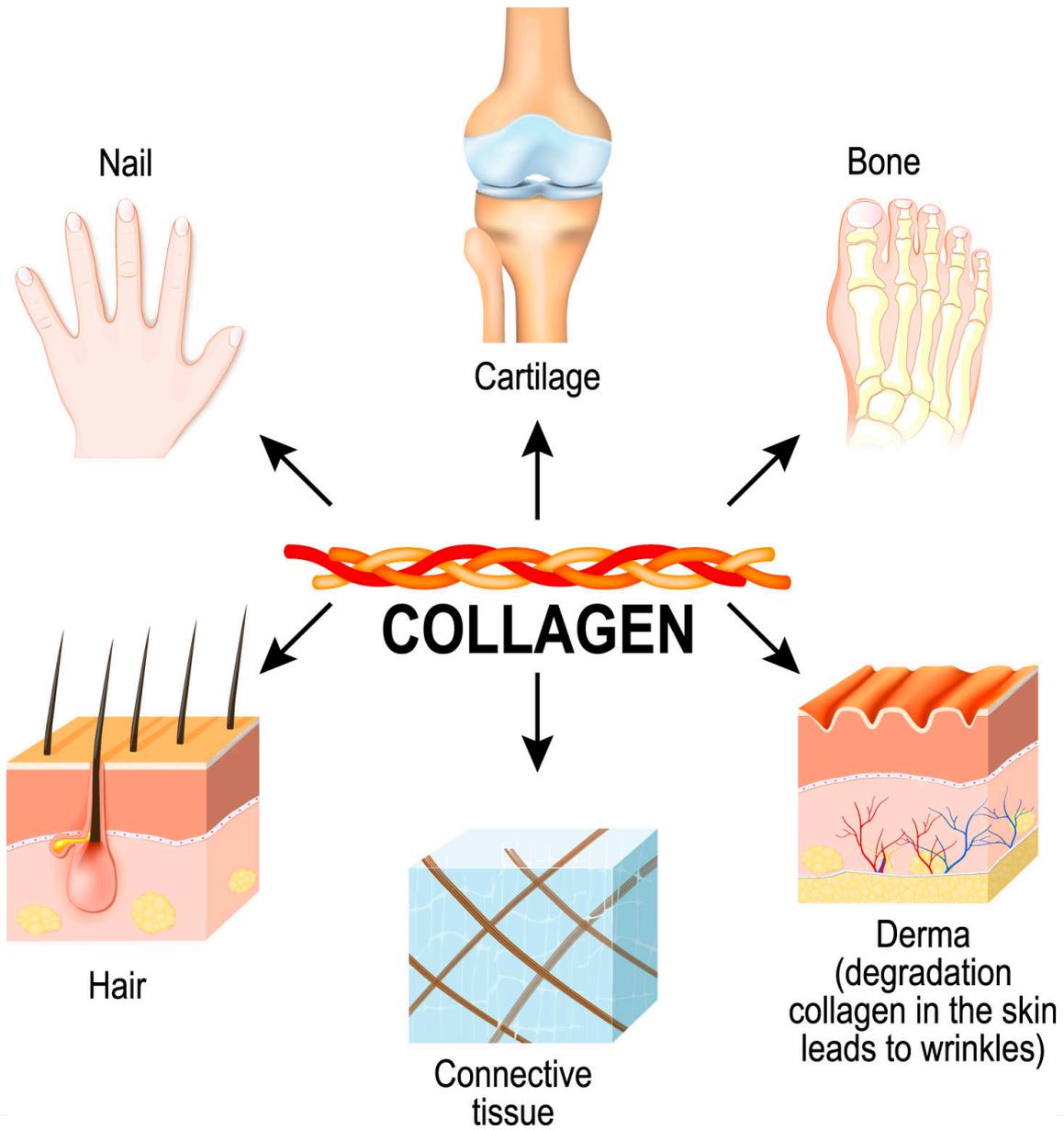


amminoacidi legati insieme da legami ammidici
un tripeptide

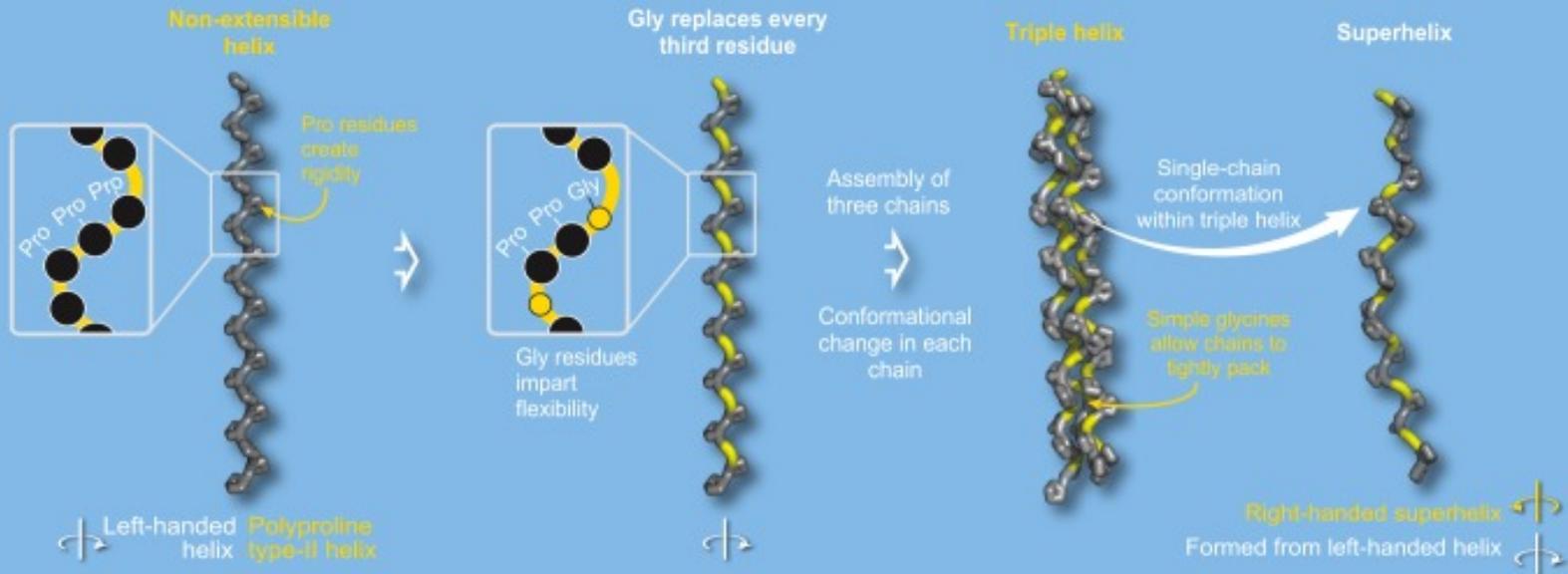
Attenzione! In italiano: **am**minoacidi, **am**midi, ...

Tabella 21.1 Esempi delle diverse funzioni delle proteine nei sistemi biologici

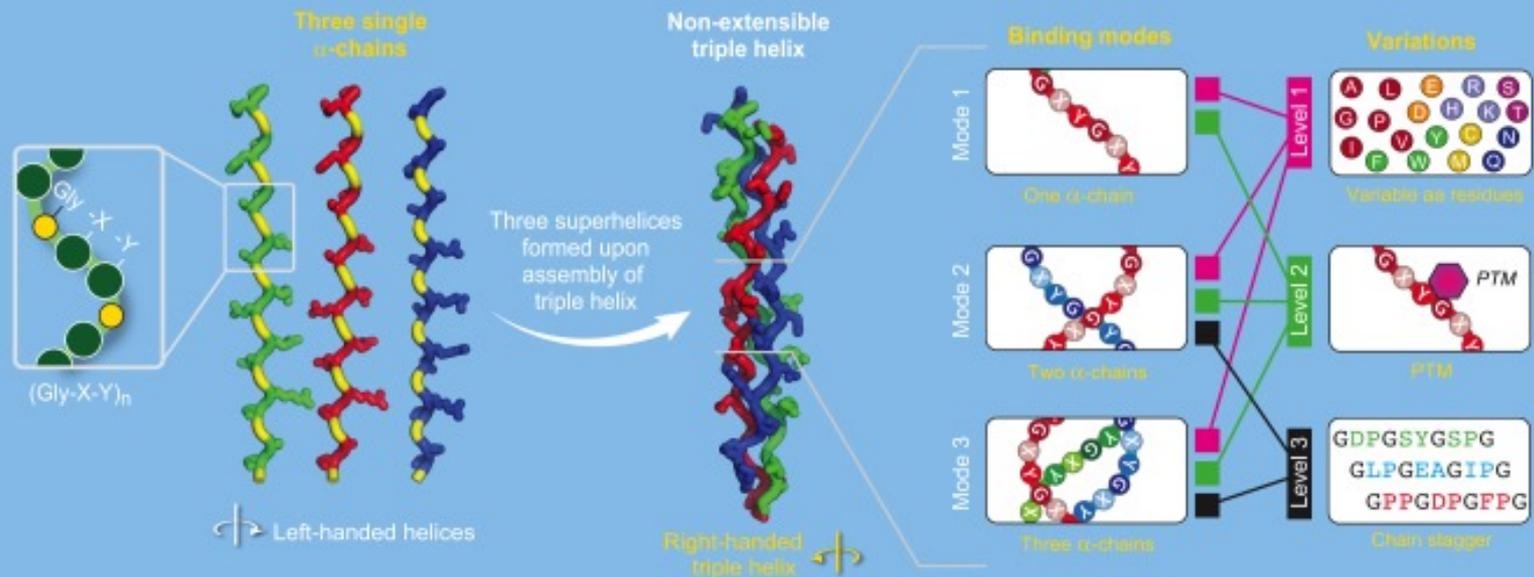
| | |
|------------------------------------|--|
| Proteine strutturali | Queste proteine conferiscono forza alle strutture biologiche o proteggono gli organismi dal loro ambiente. Per esempio, il collagene è il principale componente di ossa, muscoli e tendini; la cheratina è il principale componente di capelli, zoccoli, piume, pellicce e dello strato esterno della pelle. |
| Proteine di protezione | I veleni dei serpenti e le tossine vegetali proteggono gli organismi che li producono dai predatori. Le proteine di coagulazione del sangue proteggono il sistema vascolare quando viene ferito. Gli anticorpi e i peptidi antibiotici ci proteggono dalle malattie. |
| Enzimi | Gli enzimi sono proteine che catalizzano le reazioni che si verificano nelle cellule. |
| Ormoni | Alcuni ormoni, composti che regolano le reazioni che si verificano nei sistemi biologici, sono proteine. |
| Proteine con funzioni fisiologiche | Queste proteine includono quelle utilizzate per il trasporto di ossigeno, il suo stoccaggio nei muscoli e la contrazione di questi ultimi. |

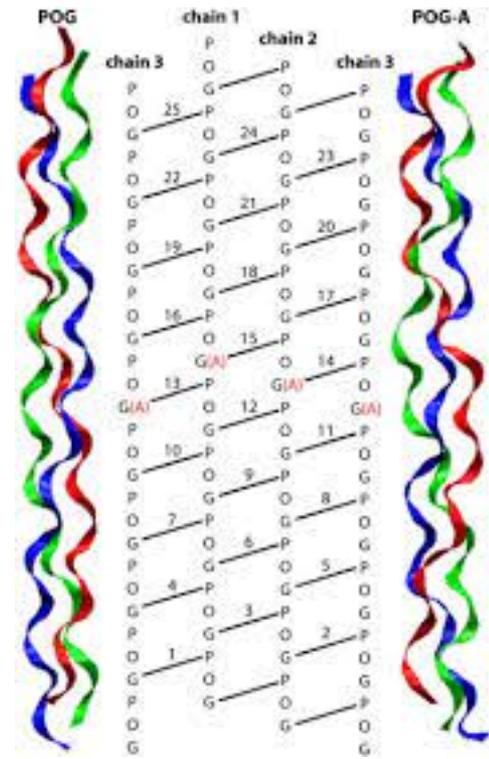
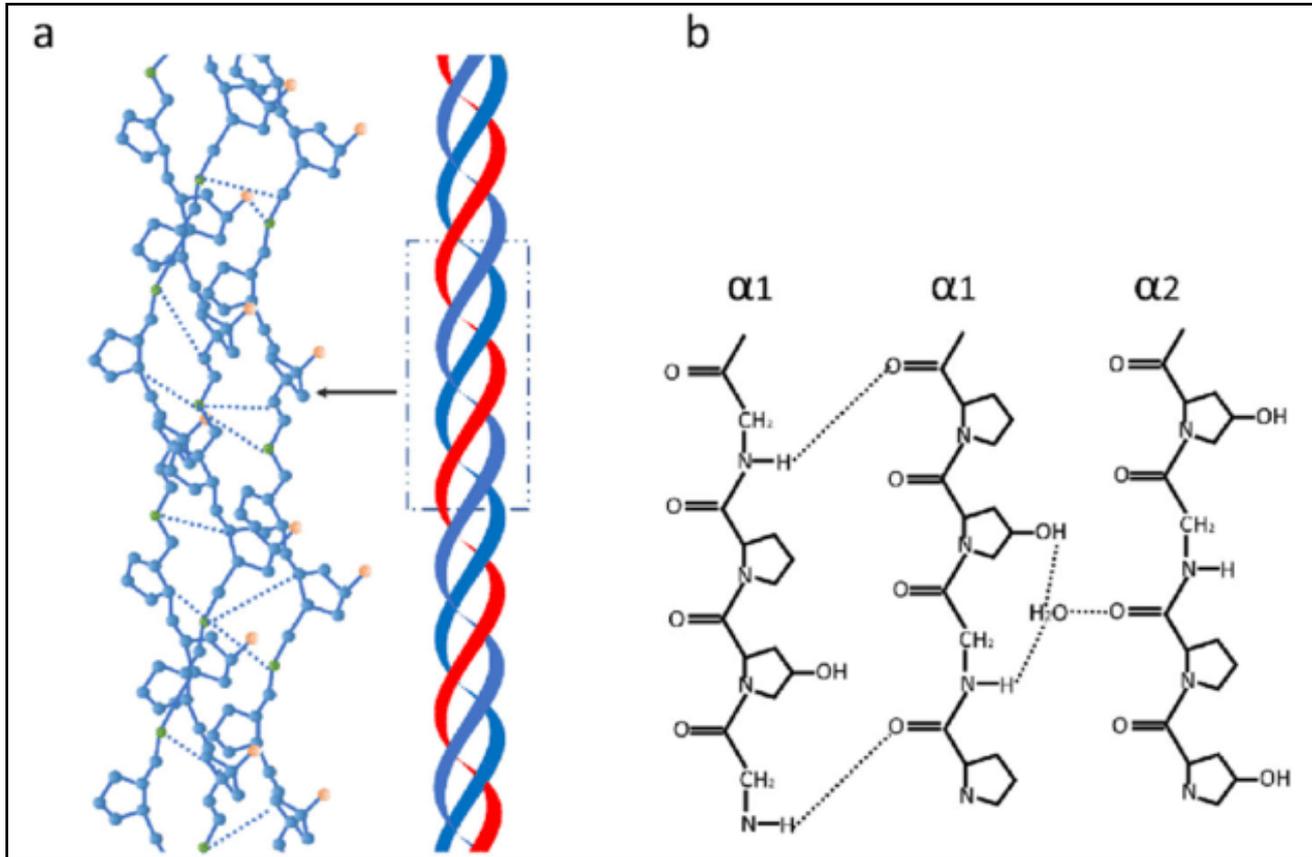


A Building blocks



B Collagen triple helix





Un α -amminoacido.

(a) Forma non ionizzata e (b) forma del sale interno (zwitterione).

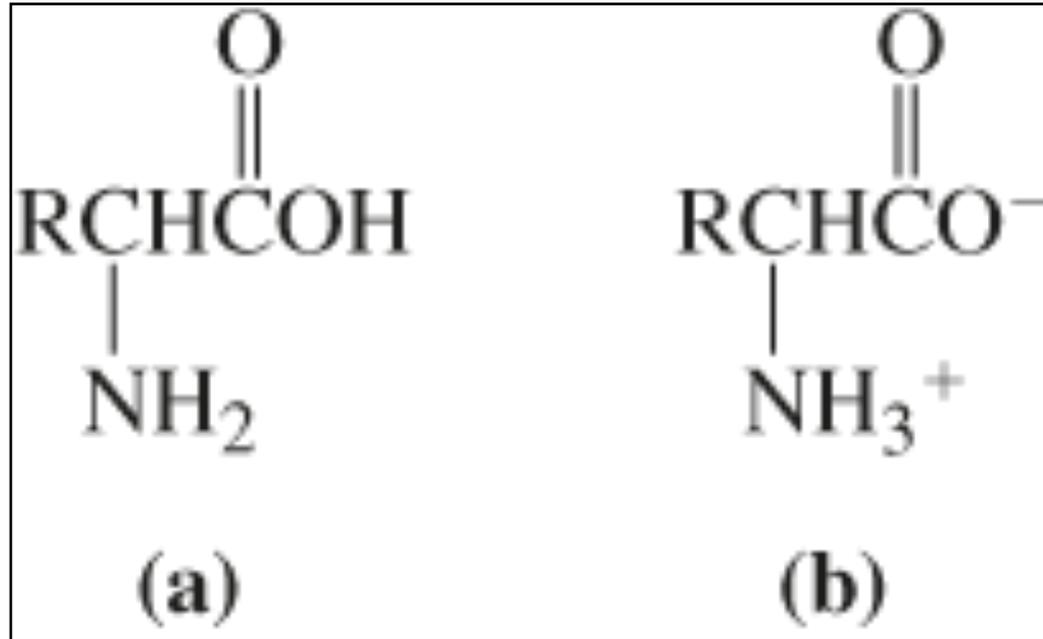
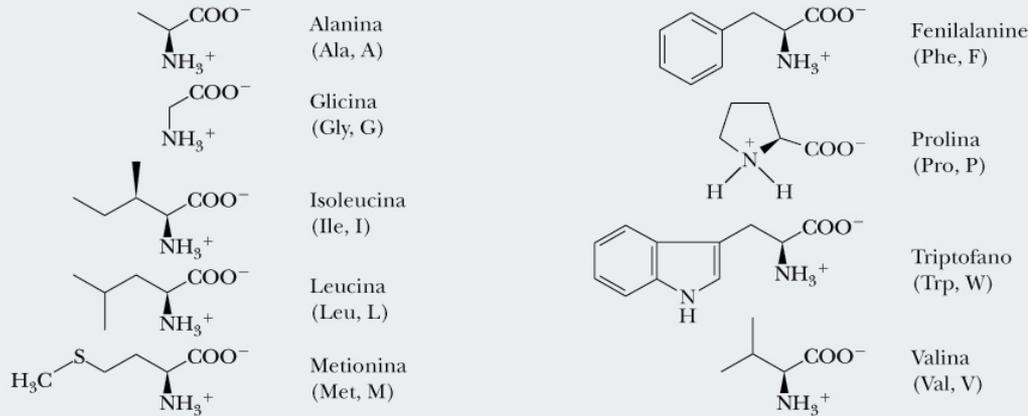


Tabella 27.1 I venti amminoacidi comuni che si trovano nelle proteine

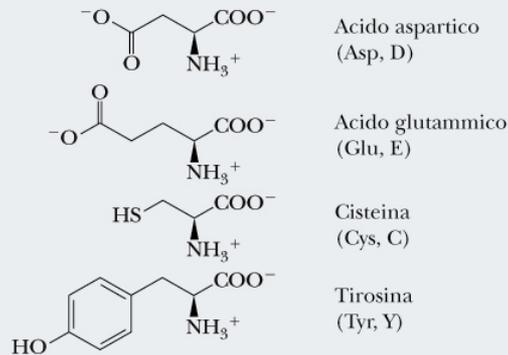
Catene laterali non polari



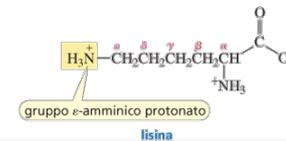
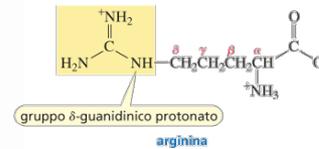
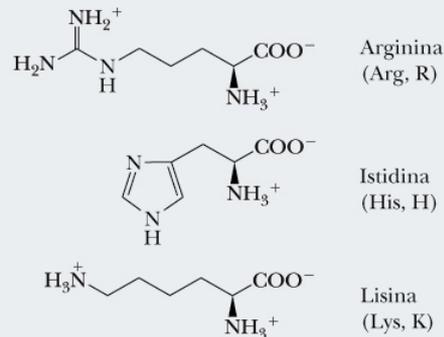
Catene laterali polari



Catene laterali acide



Catene laterali basiche

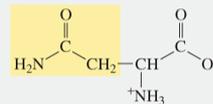


* Ciascun gruppo ionizzabile è riportato nella forma presente in maggior concentrazione a pH 7.0.

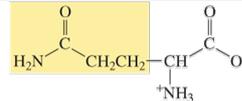
Tabella 21.2 Gli aminoacidi naturali più comuni, rappresentati nella forma predominante a pH fisiologico (7.4)

| Formula | Nome | Abbreviazioni | Abbondanza relativa media nelle proteine |
|---------|-------------------------------|---------------|--|
| | Glicina | Gly G | 7.5% |
| | Alanina | Ala A | 9.0% |
| | Valina* | Val V | 6.9% |
| | Leucina* | Leu L | 7.5% |
| | Isoleucina* | Ile I | 4.6% |
| | Serina | Ser S | 7.1% |
| | Treonina* | Thr T | 6.0% |
| | Cisteina | Cys C | 2.8% |
| | Metionina* | Met M | 1.7% |
| | Aspartato (acido aspartico) | Asp D | 5.5% |
| | Glutammato (acido glutammico) | Glu E | 6.2% |

Ammidi di aminoacidi

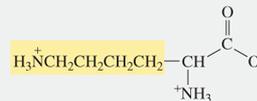


Asparagina Asn N 4.4%

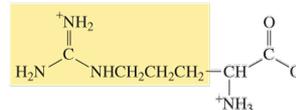


Glutammina Gln Q 3.9%

Aminoacidi basici

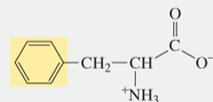


Lisina* Lys K 7.0%

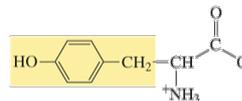


Arginina* Arg R 4.7%

Aminoacidi con un anello benzenico

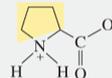


Fenilalanina* Phe F 3.5%

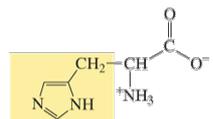


Tirosina Tyr Y 3.5%

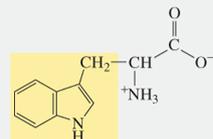
Aminoacidi eterociclici



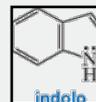
Prolina Pro P 4.6%



Istidina* His H 2.1%

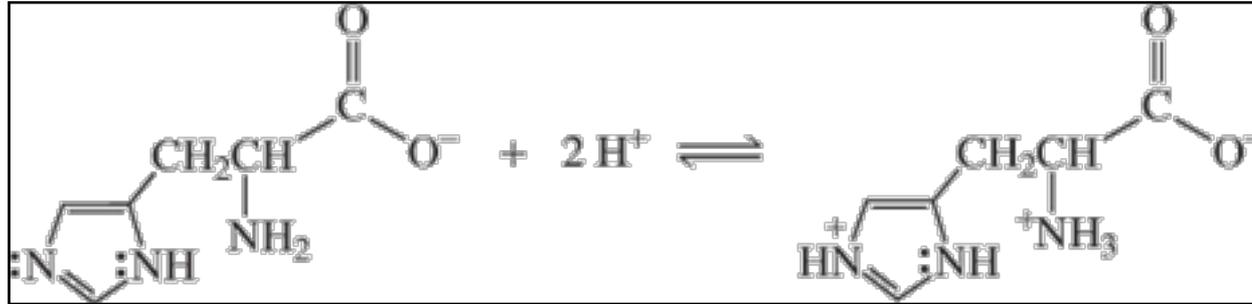


Triptofano* Trp W 1.1%

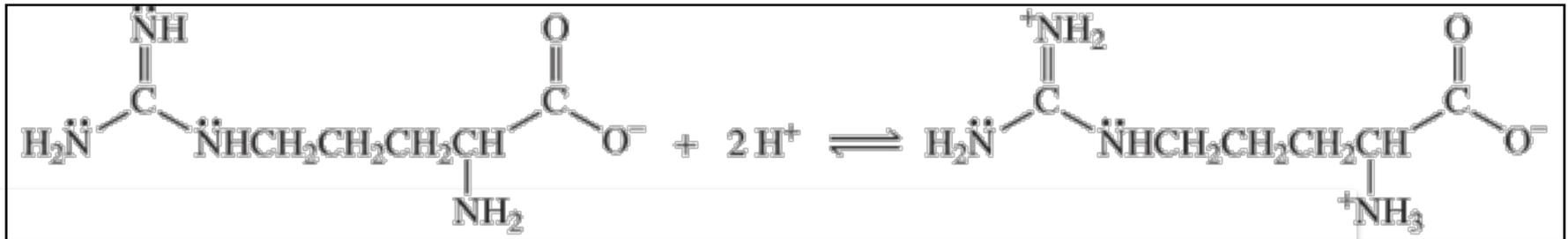


*Aminoacidi essenziali

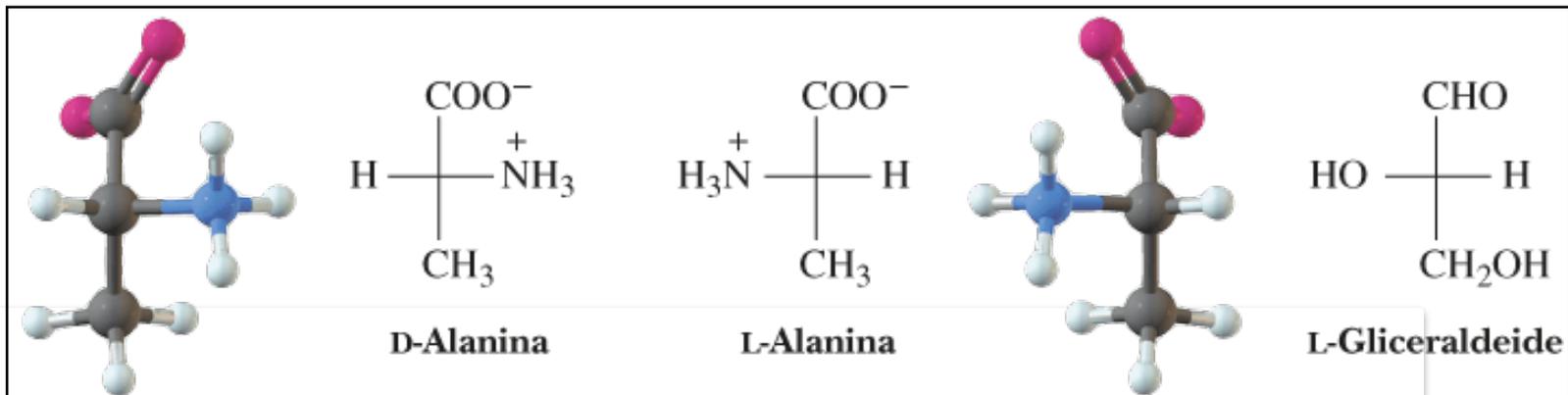
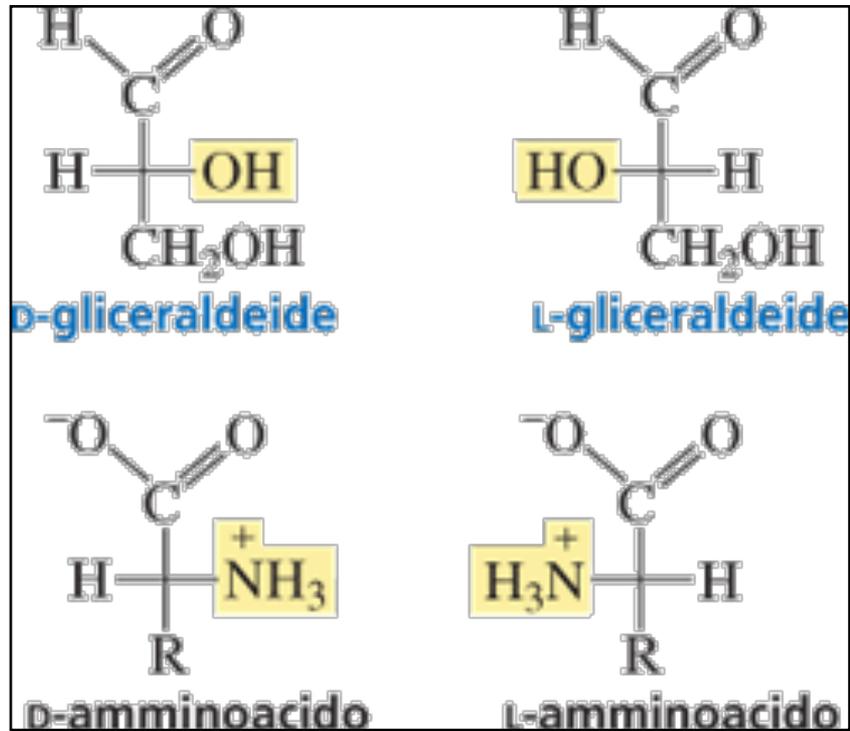
a. Nella protonazione dell'anello imidazolico dell'istidina è l'azoto con il doppio legame quello che viene protonato. Spiega perché.



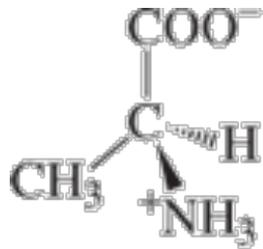
b. Quando il gruppo guanidinico dell'arginina è protonato, l'azoto con il doppio legame è l'accettore del protone. Spiega perché



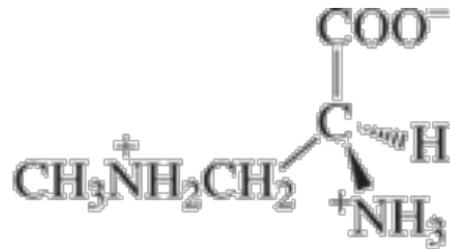
CONFIGURAZIONE DEGLI AMMINOACIDI



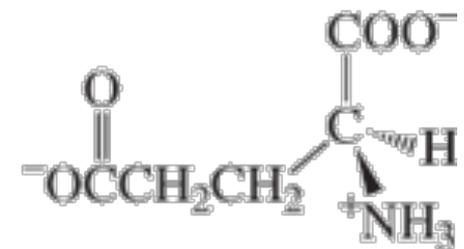
CONFIGURAZIONE DEGLI AMMINOACIDI



L-alanina

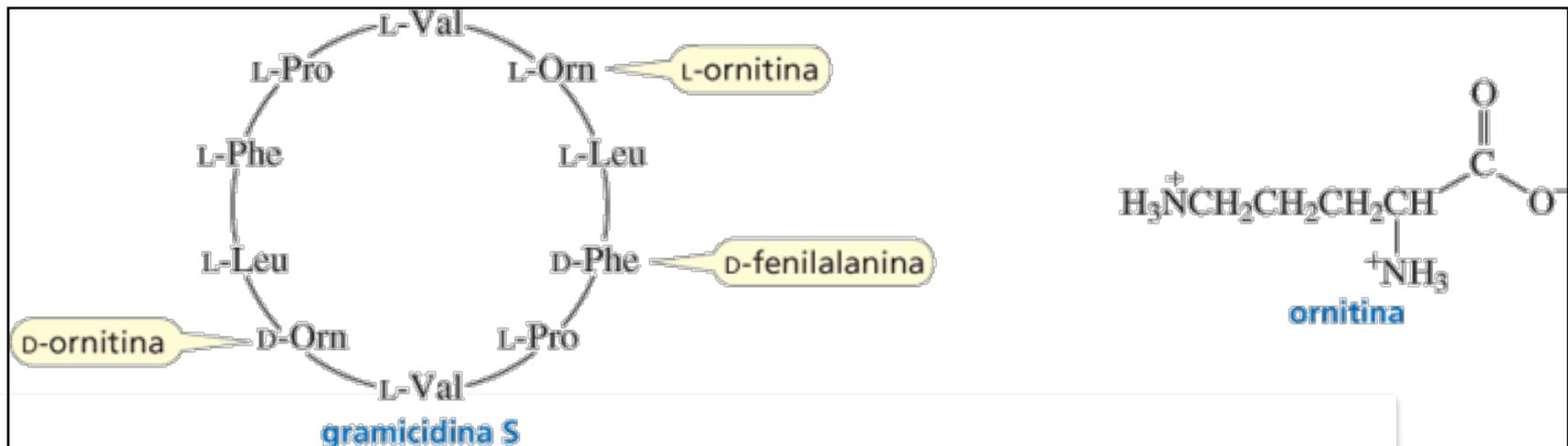


β-metilammino-L-alanina

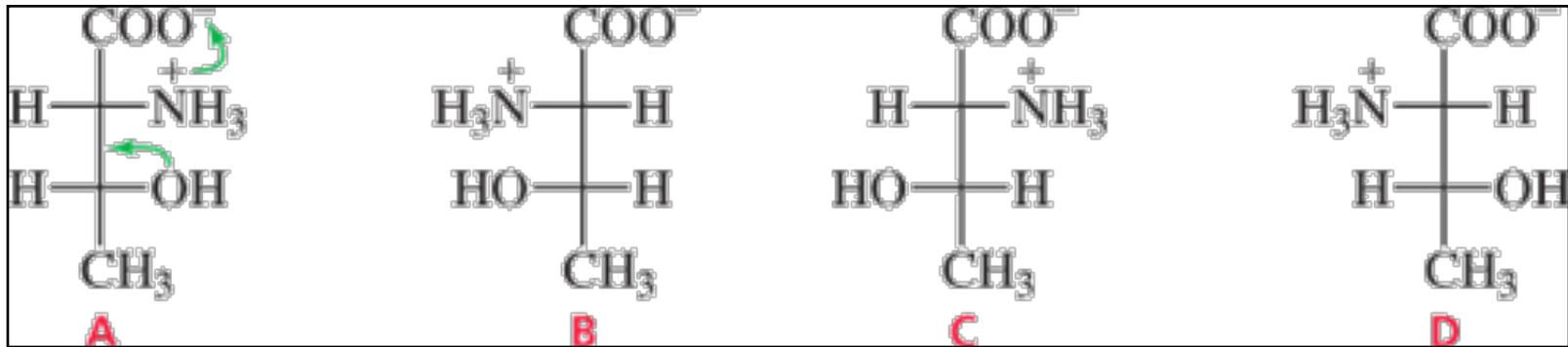


L-glutammato

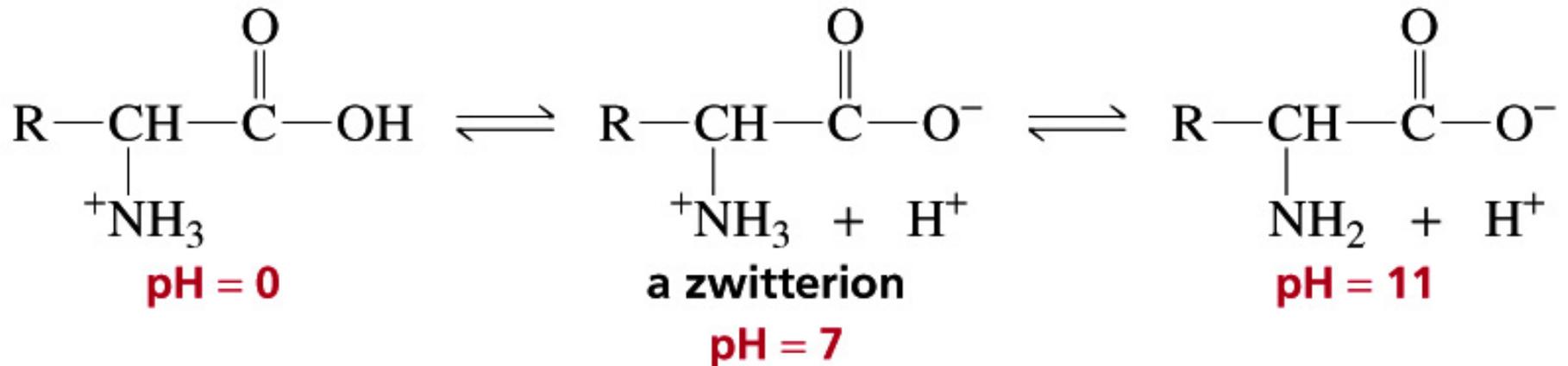
Il decapeptide ciclico gramicidina S è un antibiotico prodotto da un ceppo batterico



La treonina ha due centri asimmetrici e pertanto ha quattro stereoisomeri. La L-treonina naturale ha configurazione (2S,3R). Quale dei quattro stereoisomeri la rappresenta?



Le proprietà acido–base degli amminoacidi



Un amminoacido non può esistere in una forma non carica, indipendentemente dal pH

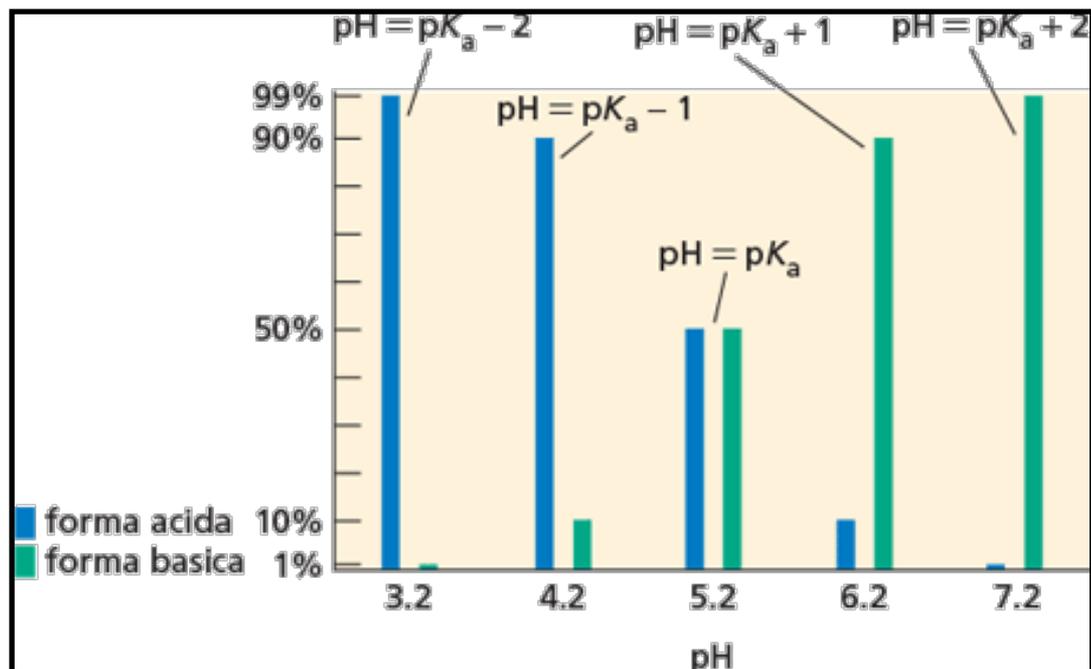
La forma acida (protonata) predomina se il pH della soluzione è minore del pKa del gruppo ionizzabile, mentre predomina la forma basica (deprotonata) se il pH della soluzione è maggiore del pKa del gruppo ionizzabile.

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\log K_a = \log [\text{H}_3\text{O}^+] + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$-\log K_a = -\log [\text{H}_3\text{O}^+] - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\text{p}K_a = \text{pH} + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$



Un acido è presente in forma acida (con il suo protone) o in forma basica (senza il suo protone) a seconda del valore di pKa dell'acido e del pH della soluzione:

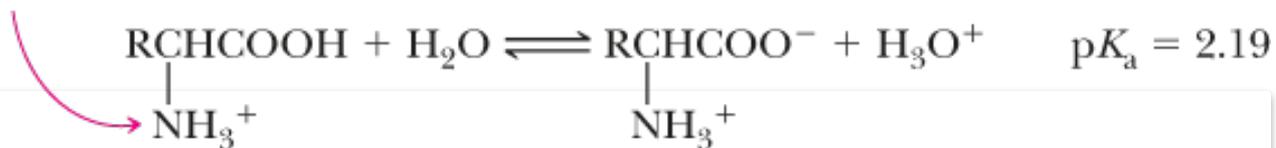
- Quando il $\text{pH} < \text{p}K_a$, il composto esiste principalmente nella sua forma acida.
- Quando il $\text{pH} > \text{p}K_a$, il composto esiste principalmente nella sua forma basica.

Tabella 27.2 I valori dei pK_a per i gruppi ionizzabili degli amminoacidi

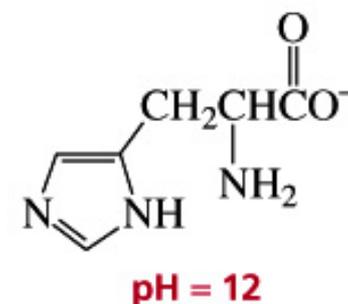
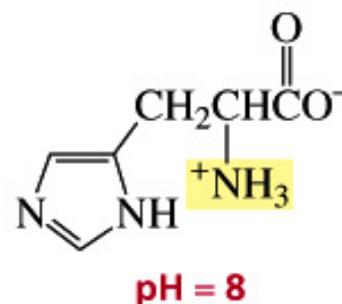
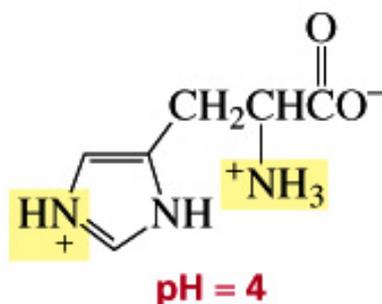
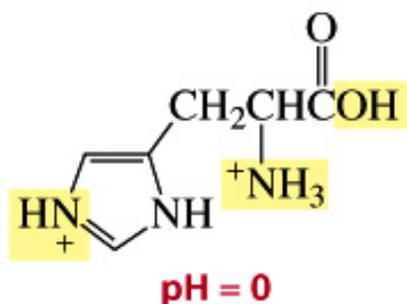
| Amminoacido | pK_a di α -COOH | pK_a di α -NH ₃ ⁺ | pK_a della catena laterale | Punto isolettrico (pI) |
|------------------|--------------------------|--|------------------------------|------------------------|
| Acido aspartico | 2.10 | 9.82 | 3.86 | 2.98 |
| Acido glutammico | 2.10 | 9.47 | 4.07 | 3.08 |
| Alanina | 2.35 | 9.87 | – | 6.11 |
| Arginina | 2.01 | 9.04 | 12.48 | 10.76 |
| Asparagina | 2.02 | 8.80 | – | 5.41 |
| Cisteina | 2.05 | 10.25 | 8.00 | 5.02 |
| Fenilalanina | 2.58 | 9.24 | – | 5.91 |
| Glicina | 2.35 | 9.78 | – | 6.06 |
| Glutammina | 2.17 | 9.13 | – | 5.65 |
| Isoleucina | 2.32 | 9.76 | – | 6.04 |
| Istidina | 1.77 | 9.18 | 6.10 | 7.64 |
| Leucina | 2.33 | 9.74 | – | 6.04 |
| Lisina | 2.18 | 8.95 | 10.53 | 9.74 |
| Metionina | 2.28 | 9.21 | – | 5.74 |
| Prolina | 2.00 | 10.60 | – | 6.30 |
| Serina | 2.21 | 9.15 | – | 5.68 |
| Tirosina | 2.20 | 9.11 | 10.07 | 5.63 |
| Treonina | 2.09 | 9.10 | – | 5.60 |
| Triptofano | 2.38 | 9.39 | – | 5.88 |
| Valina | 2.29 | 9.72 | – | 6.00 |

Perché i gruppi carbossilici degli amminoacidi sono molto più acidi ($pK_a \sim 2$) del gruppo carbossilico dell'acido acetico ($pK_a = 4.76$)?

Il gruppo ammonio ha un effetto induttivo elettron-attrattore



- Alcuni amminoacidi hanno idrogeni ionizzabili nella loro catena laterale



histidine

Tabella 21.3 Valori di pK_a degli amminoacidi

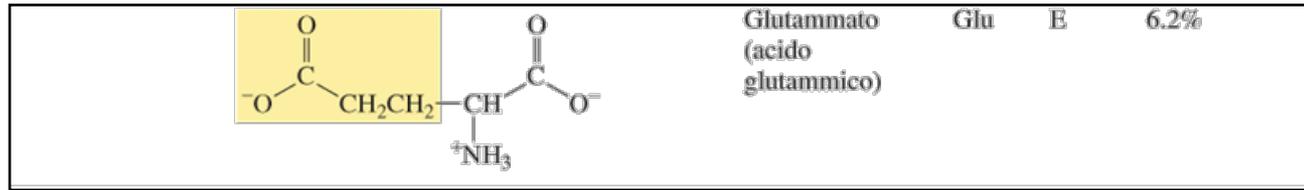
| Amminoacido | pK_a α -COOH | pK_a α -NH ₃ ⁺ | pK_a catena laterale |
|------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Acido aspartico | 2.09 | 9.82 | 3.86 |
| Acido glutammico | 2.19 | 9.67 | 4.25 |
| Alanina | 2.34 | 9.69 | — |
| Arginina | 2.17 | 9.04 | 12.48 |
| Asparagina | 2.02 | 8.84 | — |
| Cisteina | 1.92 | 10.46 | 8.35 |
| Fenilalanina | 1.83 | 9.18 | — |
| Glicina | 2.34 | 9.60 | — |
| Glutamina | 2.17 | 9.13 | — |
| Isoleucina | 2.36 | 9.68 | — |
| Istidina | 1.82 | 9.17 | 6.04 |

Rappresenta la forma predominante per l'acido glutammico ai seguenti pH:

- A) 0
- B) 3
- C) 6
- D) 11

Tabella 21.3 Valori di pK_a degli amminoacidi

| Amminoacido | pK_a α -COOH | pK_a α -NH ₃ ⁺ | pK_a catena laterale |
|------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Acido aspartico | 2.09 | 9.82 | 3.86 |
| Acido glutammico | 2.19 | 9.67 | 4.25 |

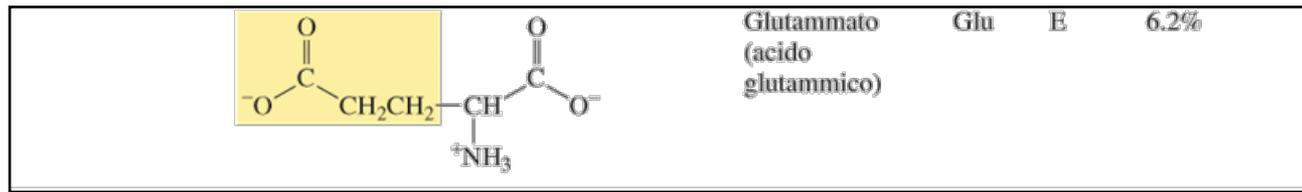


Rappresenta la forma predominante per l'acido glutammico ai seguenti pH:

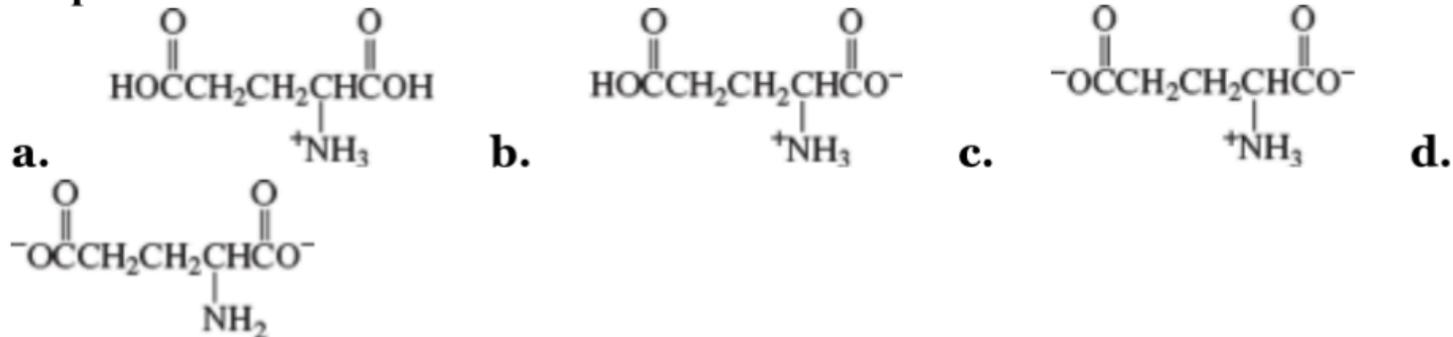
- A) 0
- B) 3
- C) 6
- D) 11

Tabella 21.3 Valori di pK_a degli amminoacidi

| Amminoacido | pK_a α -COOH | pK_a α -NH ₃ ⁺ | pK_a catena laterale |
|------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Acido aspartico | 2.09 | 9.82 | 3.86 |
| Acido glutammico | 2.19 | 9.67 | 4.25 |



Risposte

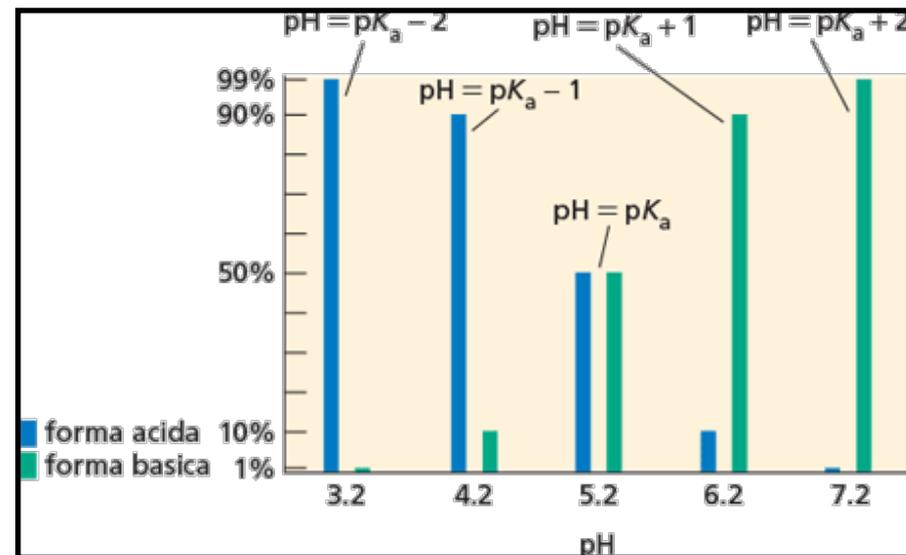


a. Perché il pK_a della catena laterale dell'acido glutammico è maggiore del pK_a della catena laterale dell'acido aspartico?

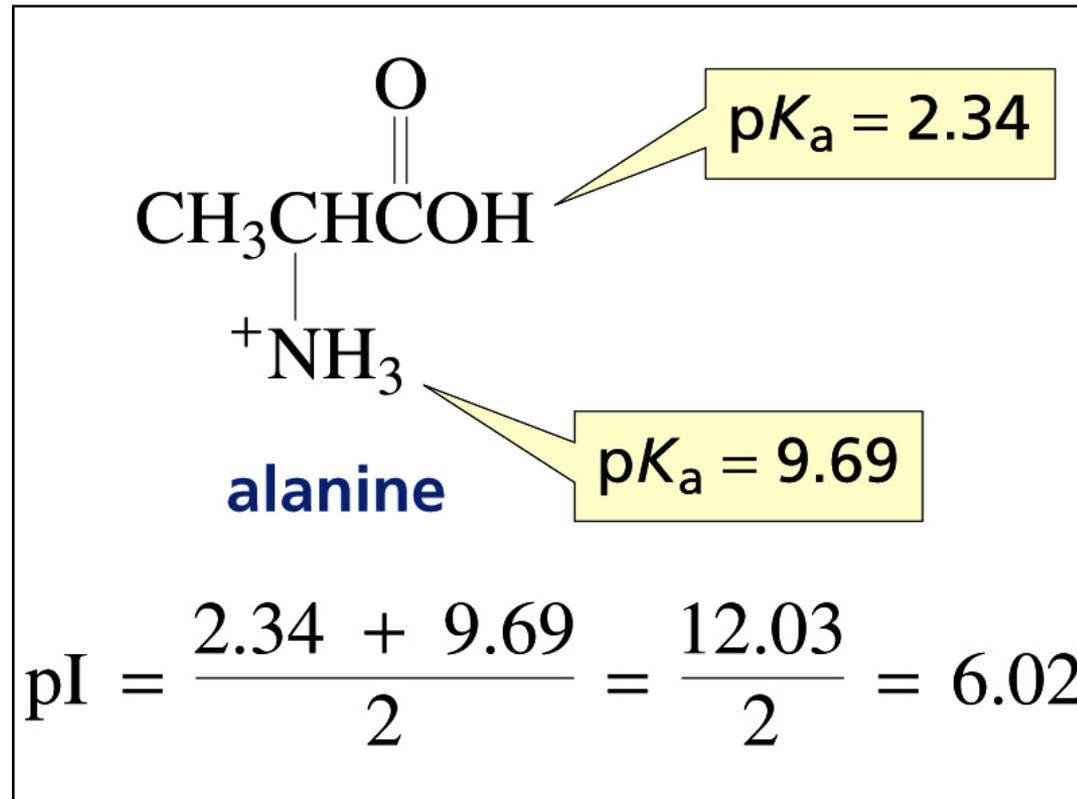
- Il punto isoelettrico (pI) di un amminoacido è il pH al quale non ha carica netta.
- In altre parole, il pI è il pH al quale la somma delle cariche positive eguaglia la somma delle cariche negative:
- pI (punto isoelettrico) = pH al quale non c'è carica netta

equazione di Henderson-Hasselbalch

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



Determinazione del pI di un amminoacido con catena laterale non ionizzabile. Esempio Alanina.

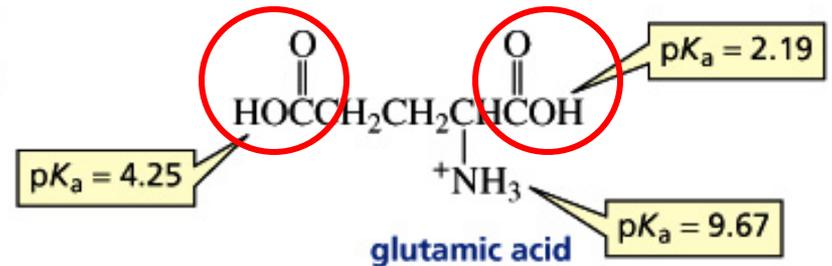


al pH corrispondente alla media dei valori dei due pK_a , il numero dei gruppi carichi negativamente eguaglia il numero dei gruppi aventi carica positiva.

- Il pI di un amminoacido con un gruppo ionizzabile in catena laterale è dato dalla media dei pK_a dei gruppi che ionizzano in maniera simile

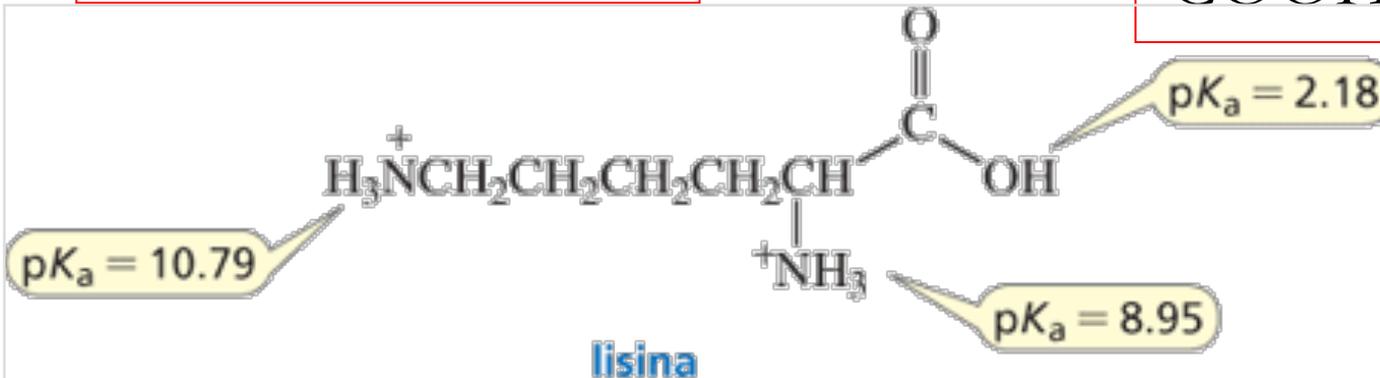
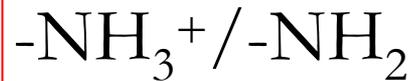


$$pI = \frac{8.95 + 10.79}{2} = \frac{19.74}{2} = 9.87$$

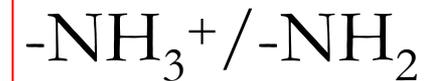


$$pI = \frac{2.19 + 4.25}{2} = \frac{6.44}{2} = 3.22$$

Per esempio, il pI della lisina è la media dei valori di pK_a dei due gruppi che hanno carica positiva nella loro forma acida e che sono non carichi nella loro forma basica. Il pI del glutammato, invece, è la media dei valori di pK_a dei due gruppi che sono non carichi nella loro forma acida e carichi negativamente nella forma basica.



$$\text{pI} = \frac{8.95 + 10.79}{2} = \frac{19.74}{2} = 9.87$$



a pH= 0 2+

a pH= 7 1+

a pH=10 0

a pH=12 1-

Calcola il pI di ciascuno dei seguenti amminoacidi:

- A) asparagina,
- B) Arginina,
- C) Serina,
- D) Aspartato.

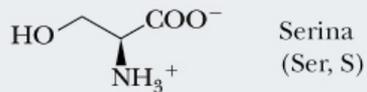
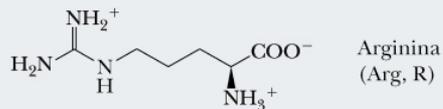


Tabella 21.3 Valori di pK_a degli amminoacidi

| Amminoacido | pK_a α -COOH | pK_a α -NH ₃ ⁺ | pK_a catena laterale |
|------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Acido aspartico | 2.09 | 9.82 | 3.86 |
| Acido glutammico | 2.19 | 9.67 | 4.25 |
| Alanina | 2.34 | 9.69 | — |
| Arginina | 2.17 | 9.04 | 12.48 |
| Asparagina | 2.02 | 8.84 | — |
| Cisteina | 1.92 | 10.46 | 8.35 |
| Fenilalanina | 1.83 | 9.18 | — |
| Glicina | 2.34 | 9.60 | — |
| Glutammina | 2.17 | 9.13 | — |
| Isoleucina | 2.36 | 9.68 | — |
| Istidina | 1.82 | 9.17 | 6.04 |
| Leucina | 2.36 | 9.60 | — |
| Lisina | 2.18 | 8.95 | 10.79 |
| Metionina | 2.28 | 9.21 | — |
| Prolina | 1.99 | 10.60 | — |
| Serina | 2.21 | 9.15 | — |
| Tirosina | 2.20 | 9.11 | 10.07 |
| Treonina | 2.63 | 9.10 | — |
| Triptofano | 2.38 | 9.39 | — |
| Valina | 2.32 | 9.62 | — |

Calcola il pI di ciascuno dei seguenti amminoacidi:

- A) asparagina, PI= 5.43
- B) Arginina, PI=10.76
- C) Serina, PI= 5.68
- D) Aspartato. PI=2.98

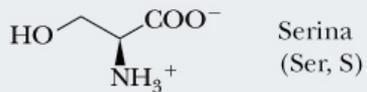
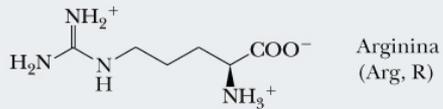
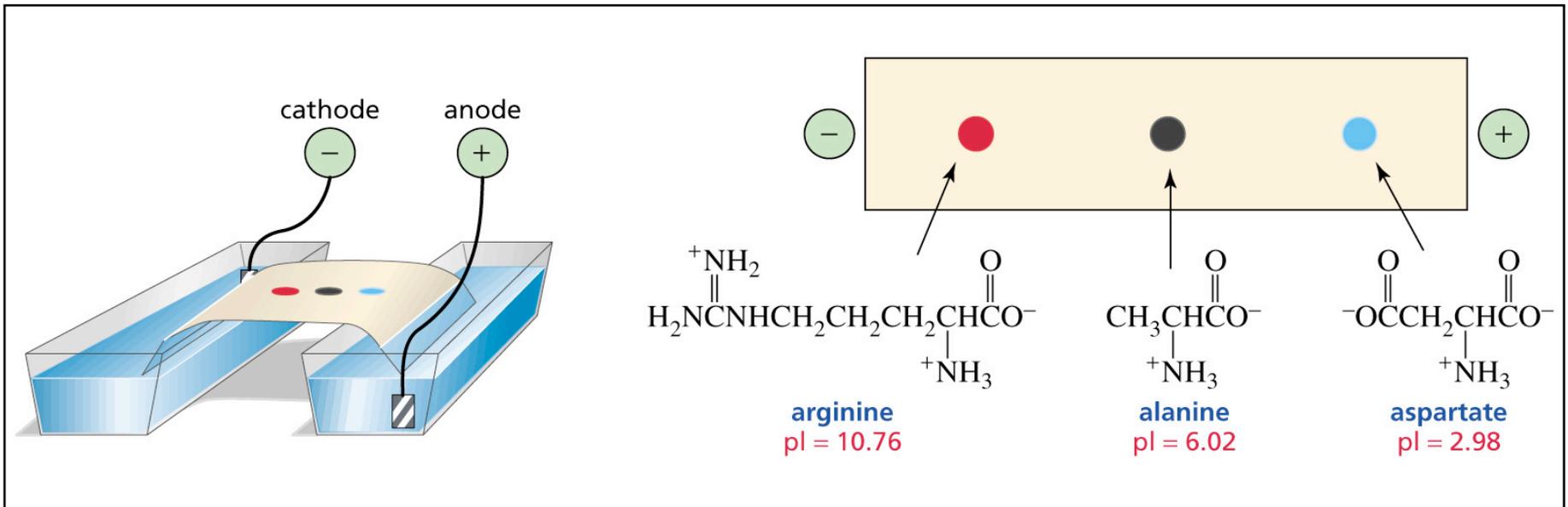


Tabella 21.3 Valori di pK_a degli amminoacidi

| Amminoacido | pK_a α -COOH | pK_a α -NH ₃ ⁺ | pK_a catena laterale |
|------------------|-----------------------|---|------------------------|
| Acido aspartico | 2.09 | 9.82 | 3.86 |
| Acido glutammico | 2.19 | 9.67 | 4.25 |
| Alanina | 2.34 | 9.69 | — |
| Arginina | 2.17 | 9.04 | 12.48 |
| Asparagina | 2.02 | 8.84 | — |
| Cisteina | 1.92 | 10.46 | 8.35 |
| Fenilalanina | 1.83 | 9.18 | — |
| Glicina | 2.34 | 9.60 | — |
| Glutamina | 2.17 | 9.13 | — |
| Isoleucina | 2.36 | 9.68 | — |
| Istidina | 1.82 | 9.17 | 6.04 |
| Leucina | 2.36 | 9.60 | — |
| Lisina | 2.18 | 8.95 | 10.79 |
| Metionina | 2.28 | 9.21 | — |
| Prolina | 1.99 | 10.60 | — |
| Serina | 2.21 | 9.15 | — |
| Tirosina | 2.20 | 9.11 | 10.07 |
| Treonina | 2.63 | 9.10 | — |
| Triptofano | 2.38 | 9.39 | — |
| Valina | 2.32 | 9.62 | — |

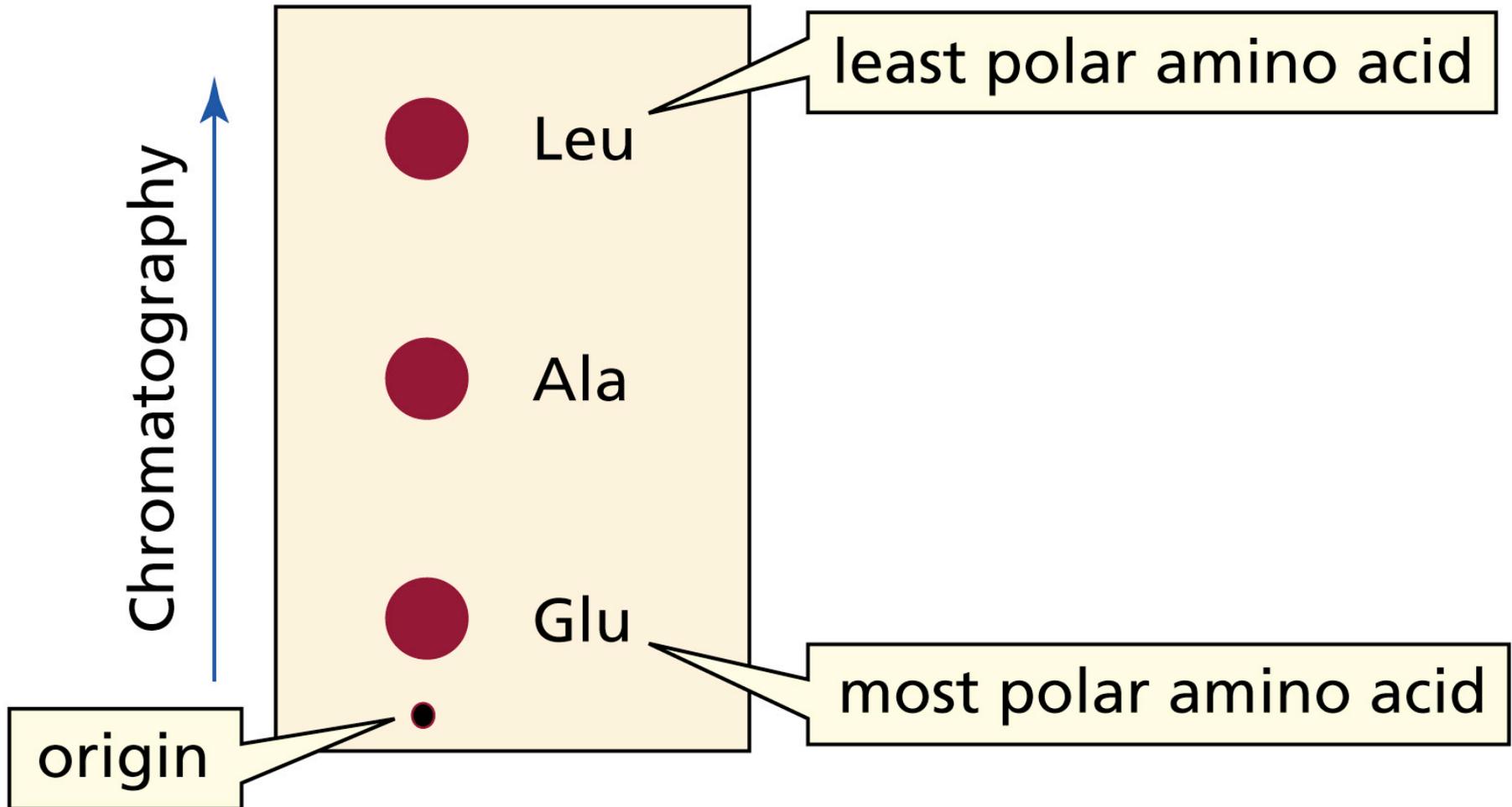
Separazione degli amminoacidi per elettroforesi (sulla base del pI)

Soluzione a pH = 6

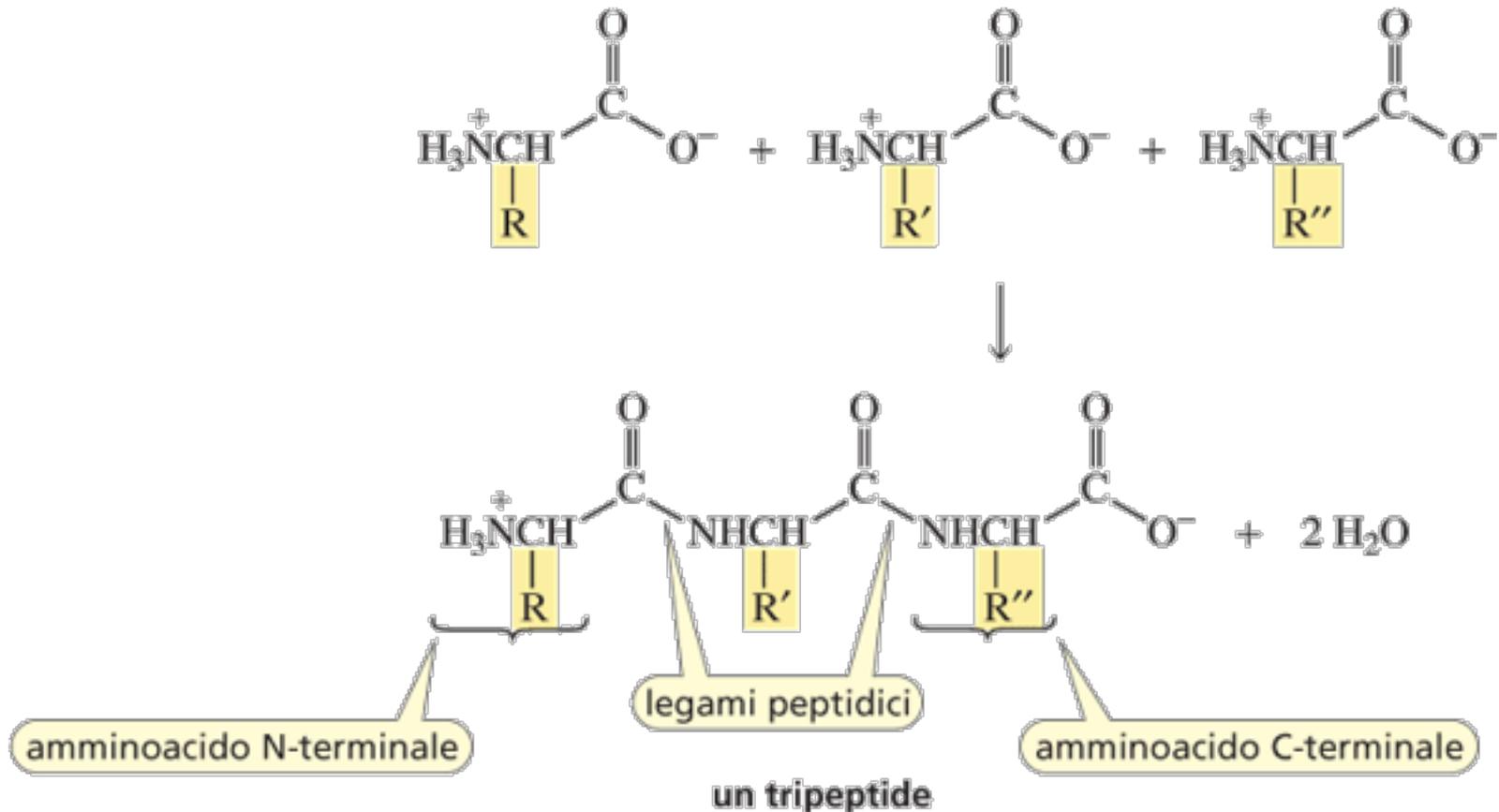


Un amminoacido ha una carica globale positiva se il pH della soluzione ha un valore inferiore a quello del pI dell'amminoacido. La carica globale è invece negativa se il pH della soluzione è maggiore del pI.

Separazione degli amminoacidi per cromatografia su strato sottile (TLC) (sulla base della polarità)

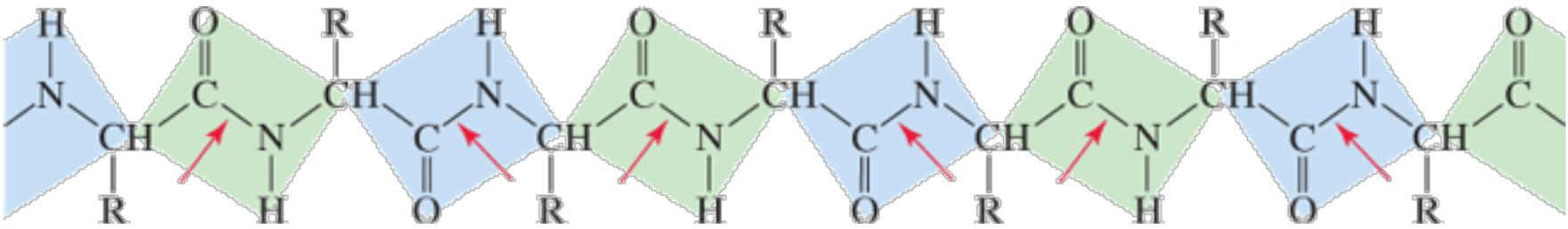
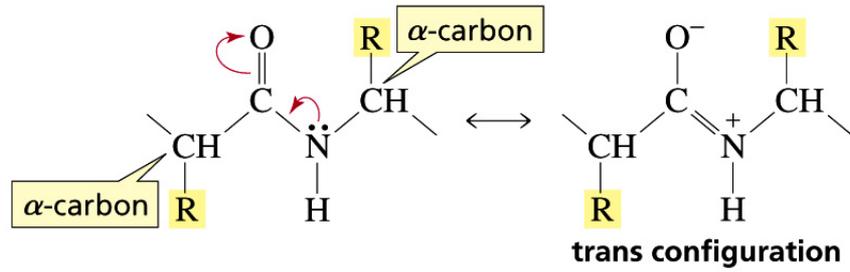


I peptidi - Legami peptidici



Per convenzione, peptidi e proteine sono rappresentati scrivendo sulla sinistra l'amminoacido avente il gruppo amminico libero (dell'amminoacido N-terminale) e sulla destra l'amminoacido con il gruppo carbossilico libero (dell'amminoacido C-terminale).

Il legame peptidico



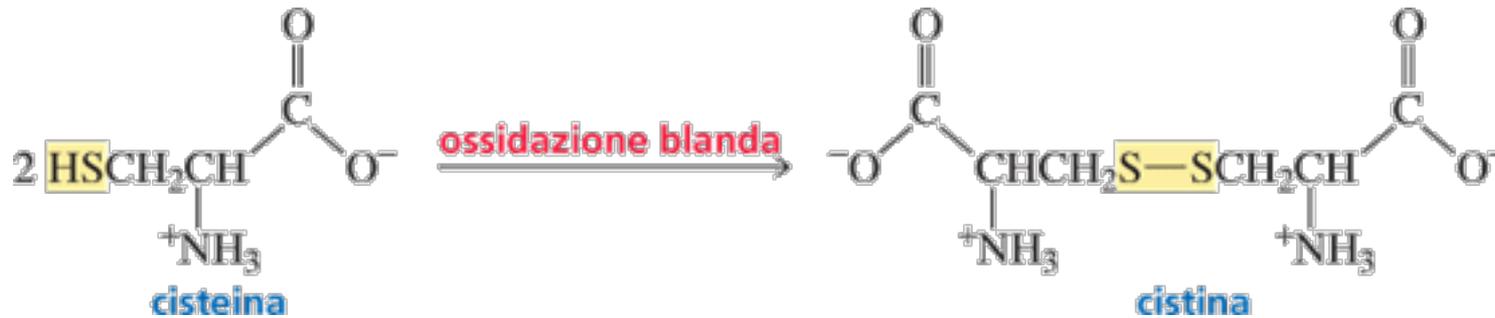
Glu, Cys, His, Val, Ala

il pentapeptide contiene gli amminoacidi indicati, ma la sequenza non è nota

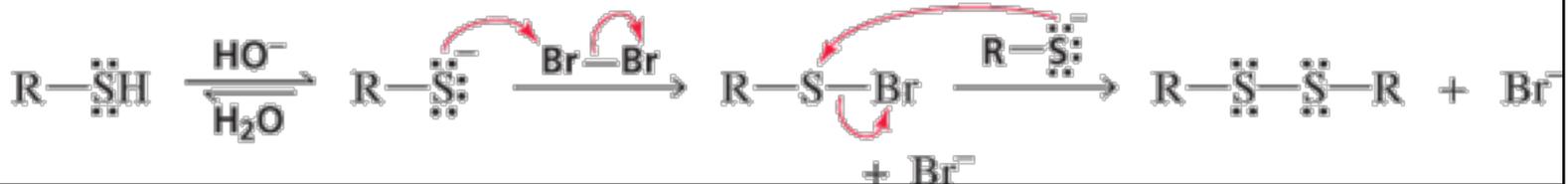
Val-Cys-Ala-Glu-His

gli amminoacidi nel pentapeptide hanno la sequenza indicata

Il legame disolfuro



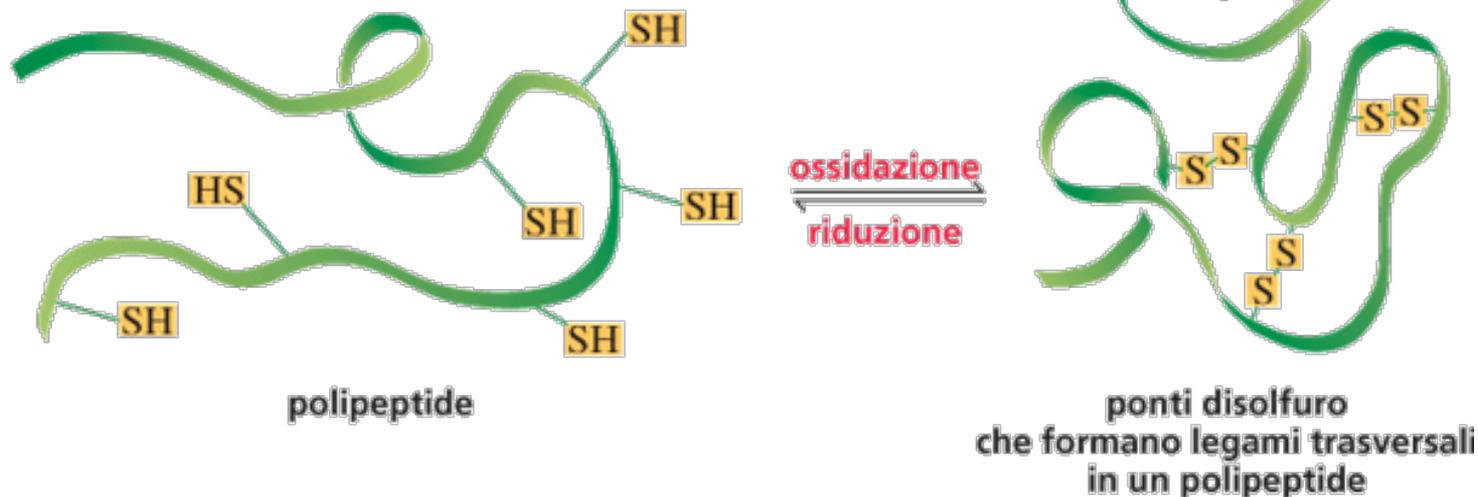
MECCANISMO DELL'OSSIDAZIONE DI UN TILO A DISOLFURO



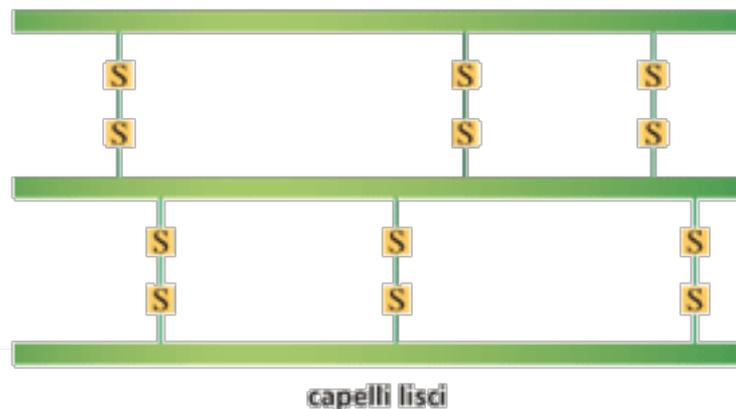
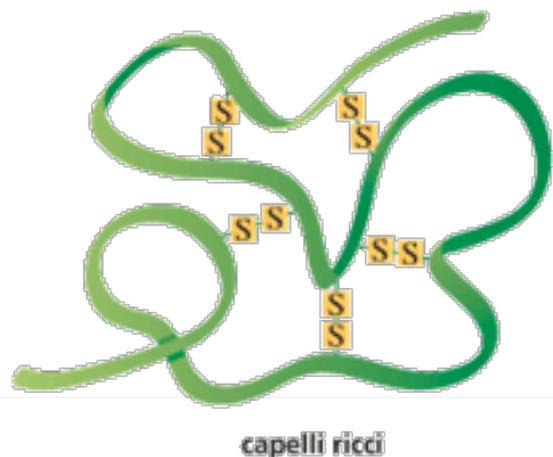
I disolfuri possono essere ridotti a tioli



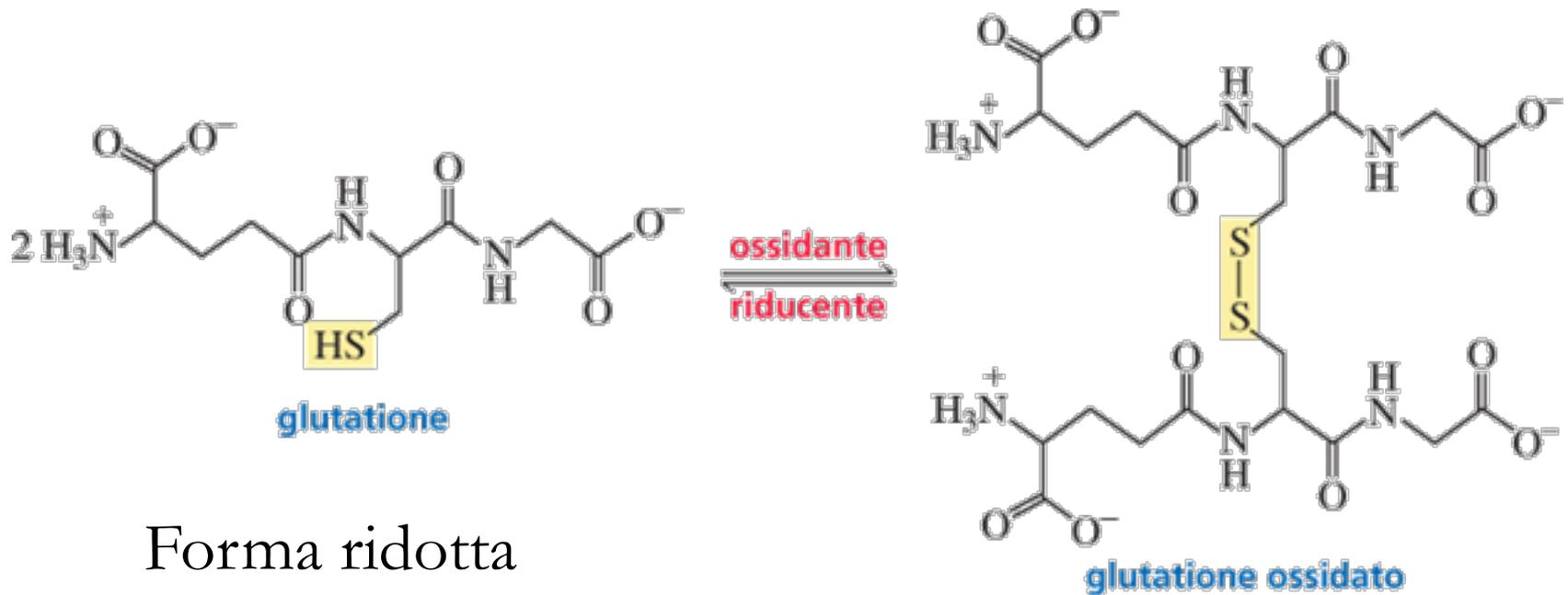
Il ponte disolfuro contribuisce alla forma globale delle proteine



“Permanente a freddo” – riduzione / messa in piega / ossidazione

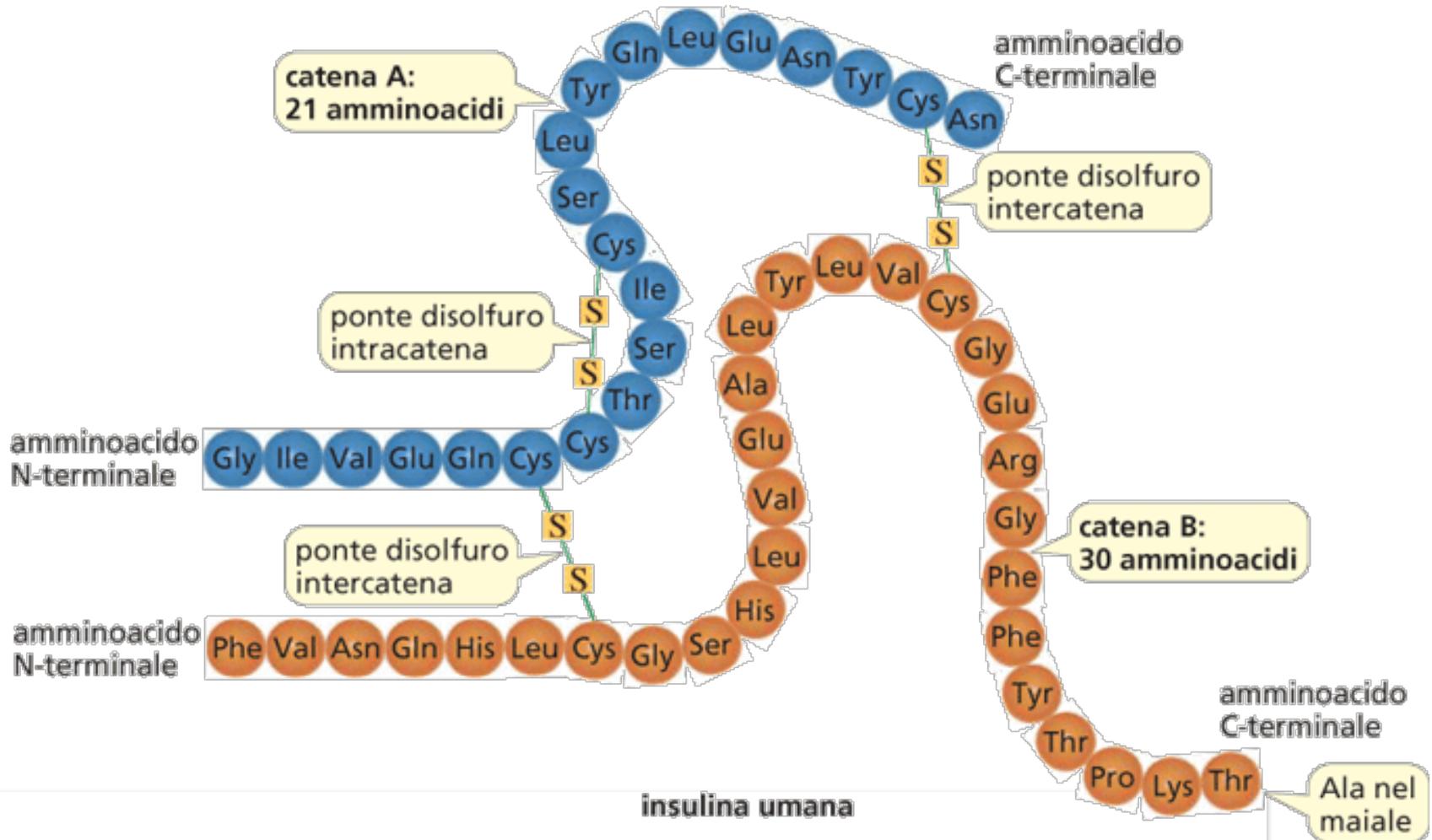


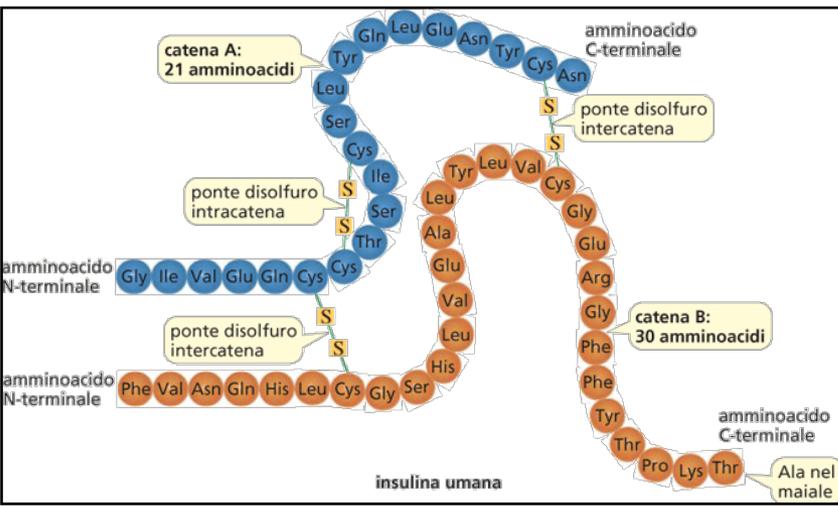
Il glutathione è un tripeptide che nell'organismo ha la funzione di distruggere gli agenti ossidanti nocivi. Questi sono ritenuti responsabili di alcuni effetti dell'invecchiamento e si pensa possano anche causare tumori.



Il glutathione rimuove gli agenti ossidanti riducendoli

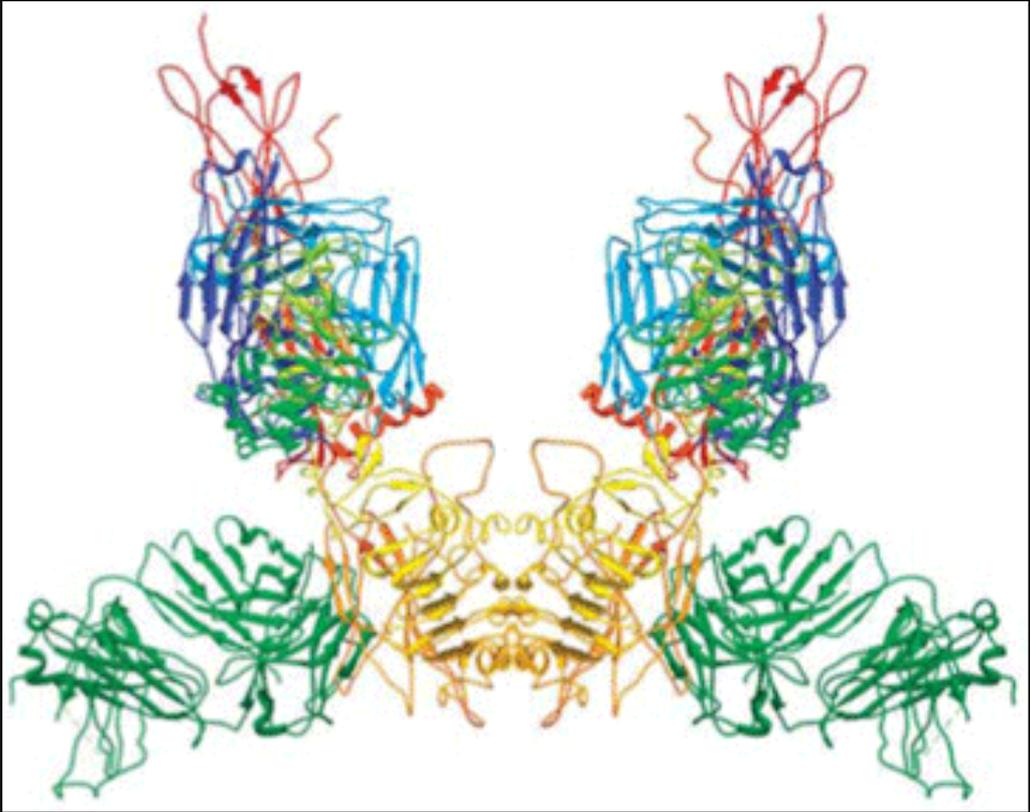
L'insulina, un ormone sintetizzato dal pancreas nelle isole di Langerhans, mantiene il giusto livello di glucosio nel sangue. L'insulina è un polipeptide costituito da due catene peptidiche. La catena più corta contiene 21 amminoacidi, quella più lunga 30 amminoacidi. Le due catene sono unite attraverso due ponti disolfuro intercatena





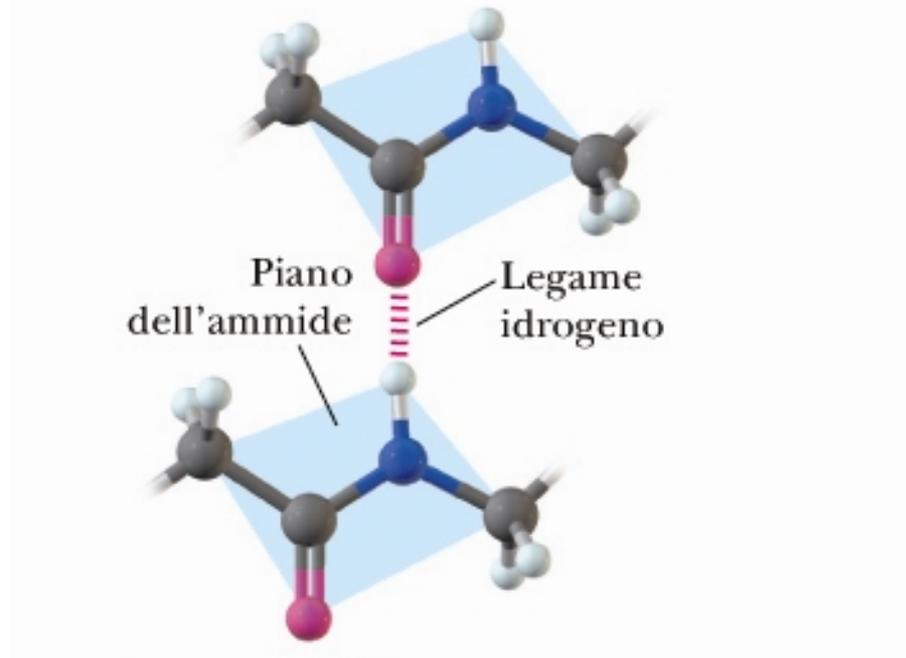
recettore dell'insulina

L'insulina si lega al proprio recettore sulla superficie delle cellule, stimolando la cellula a trasportare il glucosio dal sangue al proprio interno.

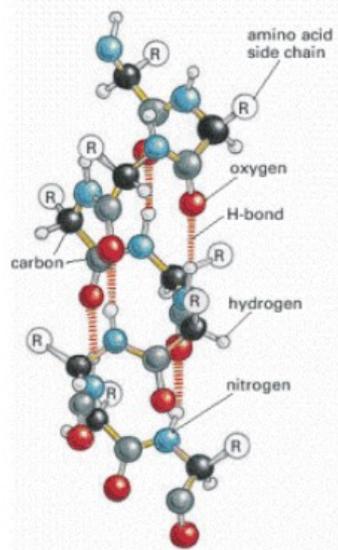


La struttura secondaria delle proteine

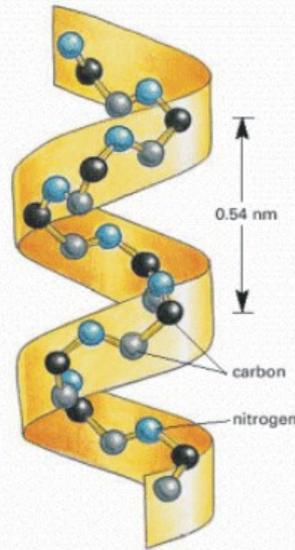
(conformazione di segmenti di una proteina)



Stabilizzata da legami idrogeno



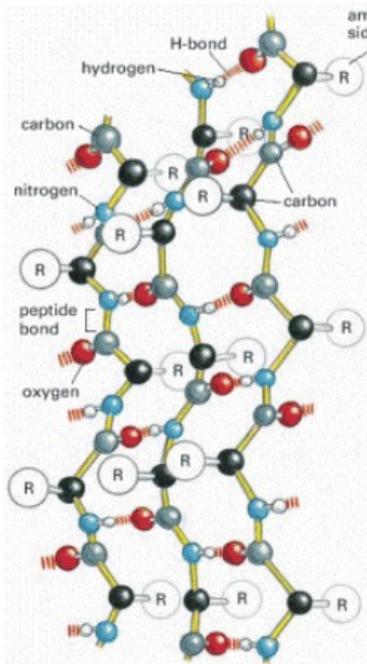
(A)



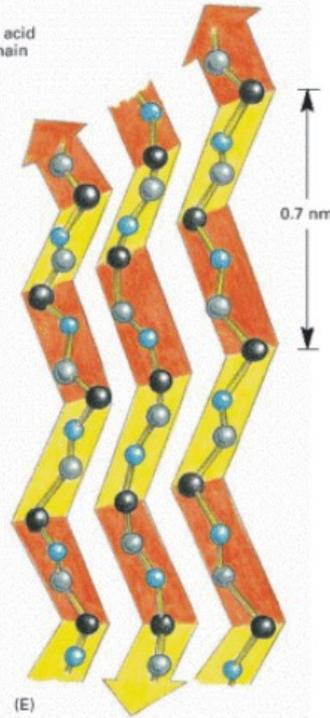
(B)



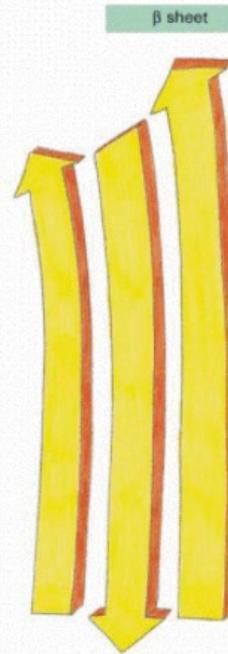
(C)



(D)



(E)



(F)

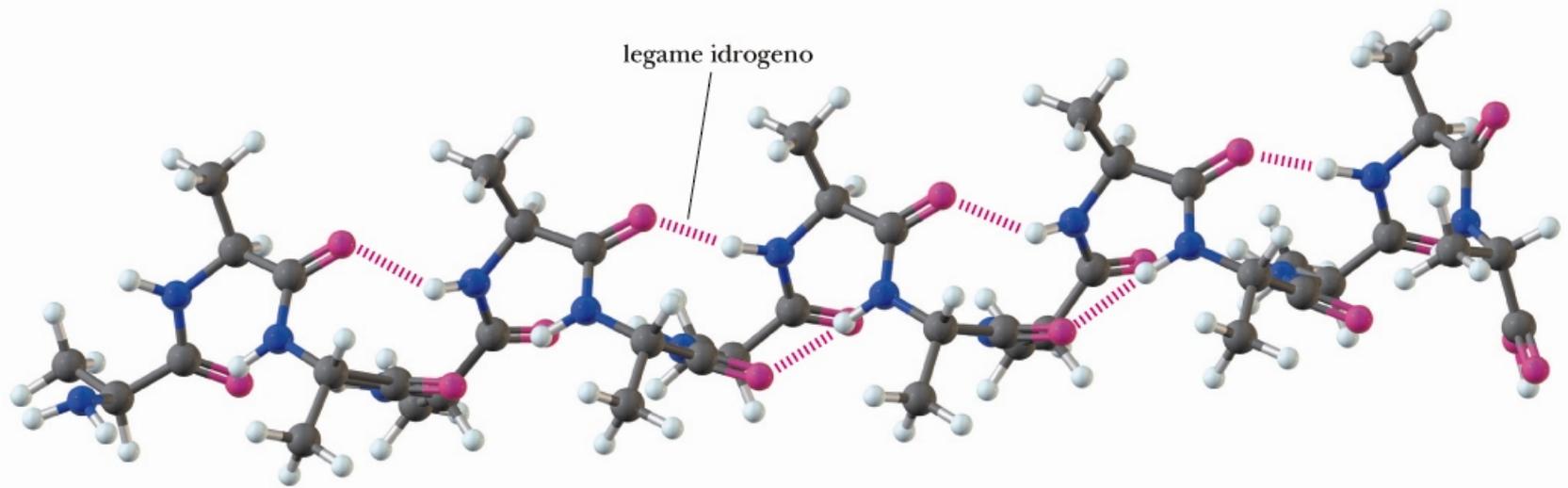


Figura 27.14

Un α -elica. La catena peptidica è costituita da unità che si ripetono di L-alanina.

I foglietti β

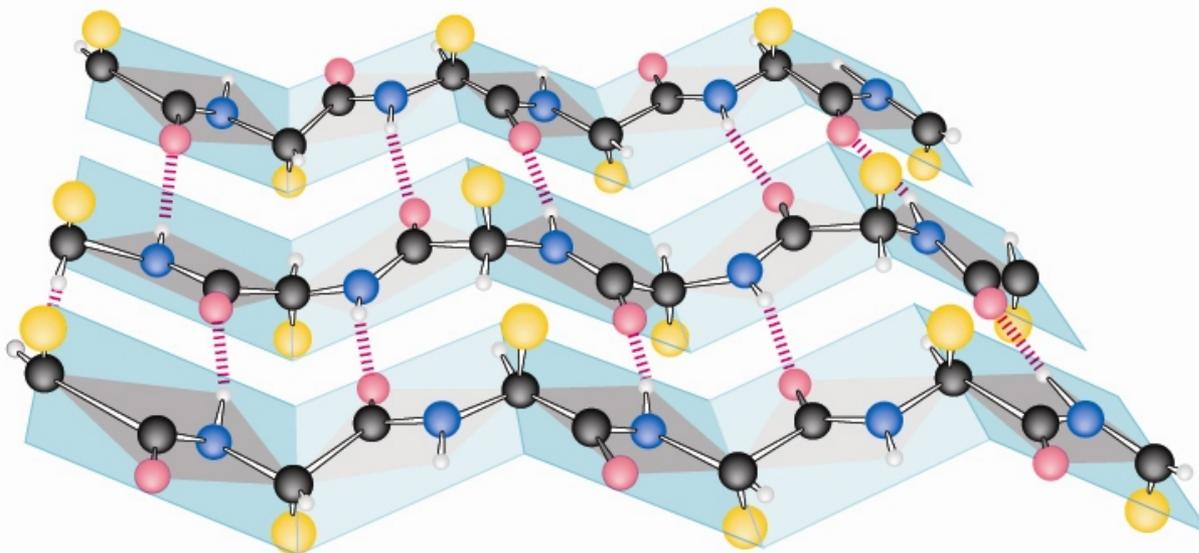


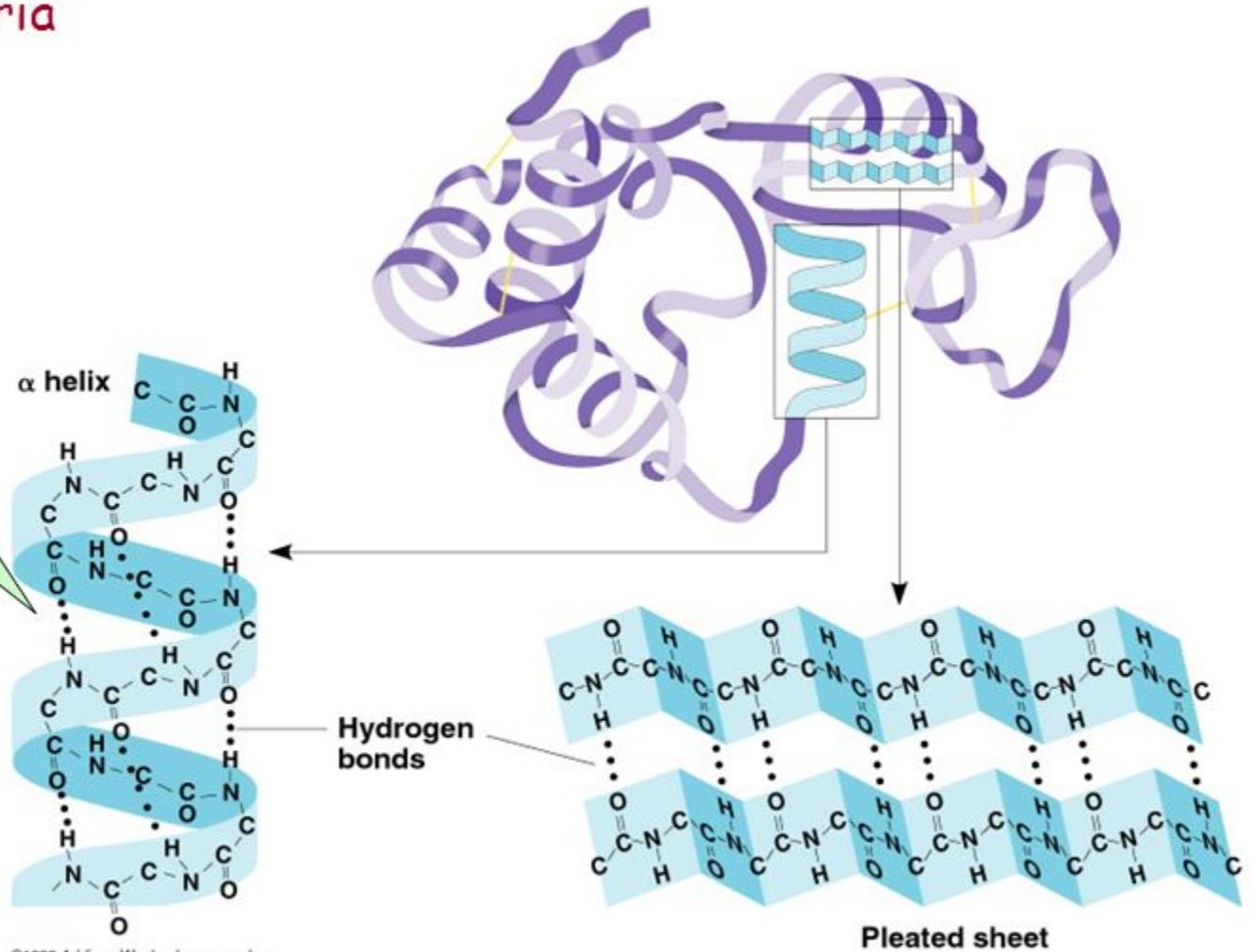
Figura 27.15

Conformazione β a foglietto piegettato con tre catene polipeptidiche che si sviluppano in direzioni opposte (antiparallele). I legami idrogeno tra le catene sono indicate mediante linee tratteggiate.

La struttura delle proteine

Struttura secondaria

Legame idrogeno tra ossigeno acilico e l'idrogeno del gruppo ammidico di tre residui successivi



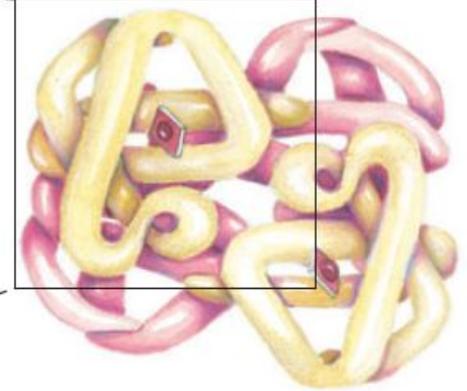
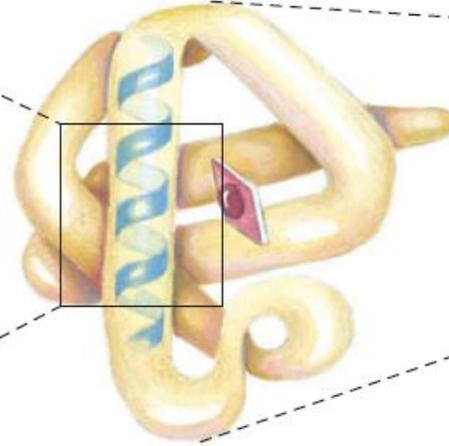
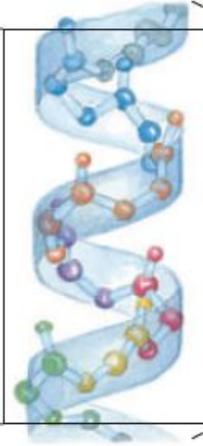
struttura
primaria

struttura
secondaria

struttura
terziaria

struttura
quaternaria

Lys
Lys
Gly
Gly
Leu
Val
Ala
His

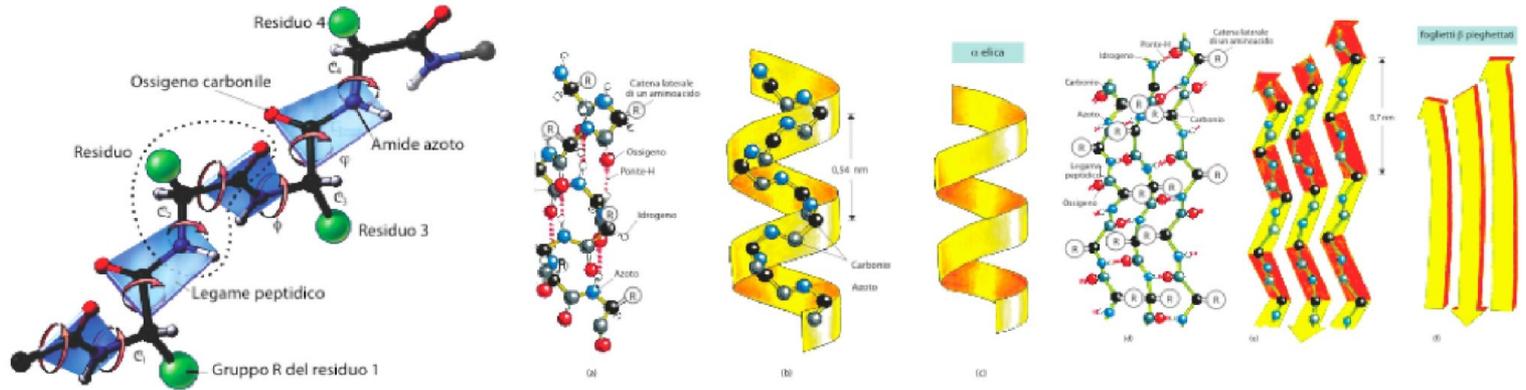


residui amminoacidici

α -elica

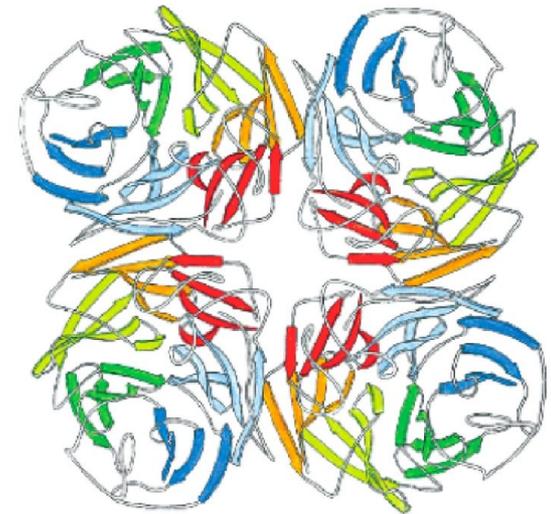
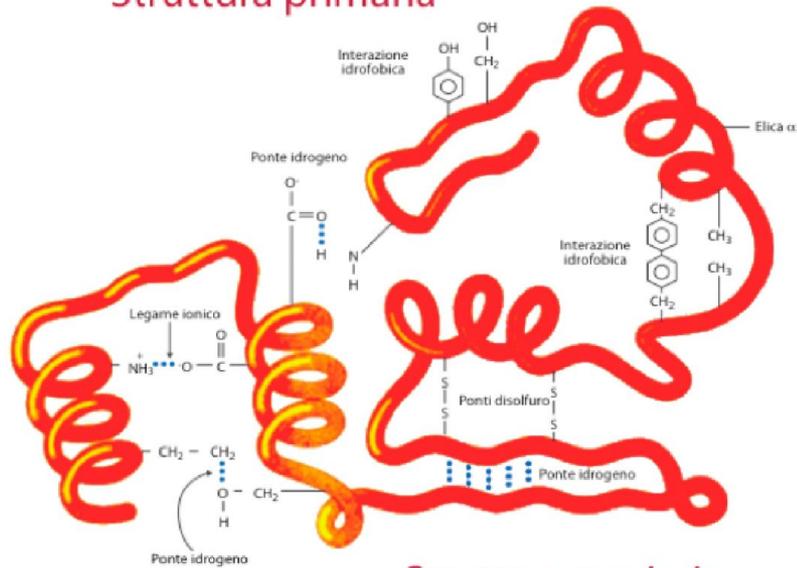
catena polipeptidica

subunità associate



Struttura primaria

Struttura secondaria

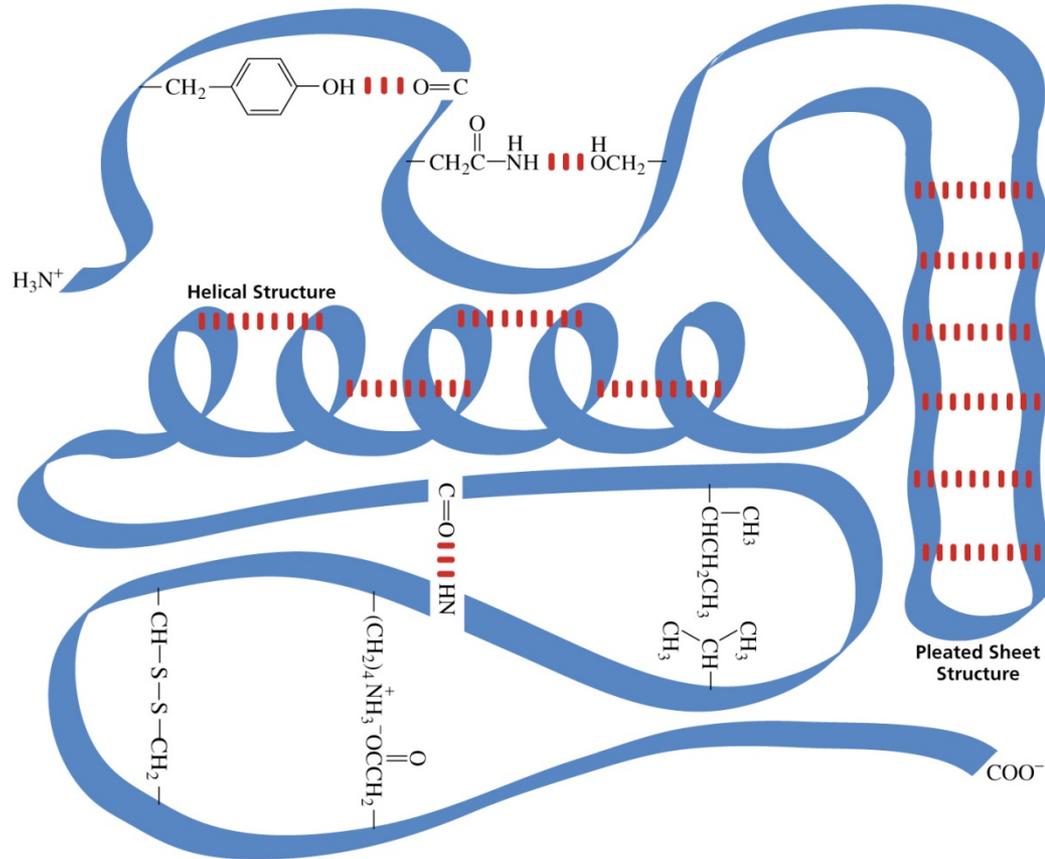


Struttura terziaria

Struttura quaternaria

La struttura terziaria delle proteine

(arrangiamento tri-dimensionale di tutti gli atomi della proteina)



“messa in piega” – rottura/formazione ponti H al calore del phon

METODI DI SINTESI DEGLI AMMINOACIDI

Sintesi di Strecker

