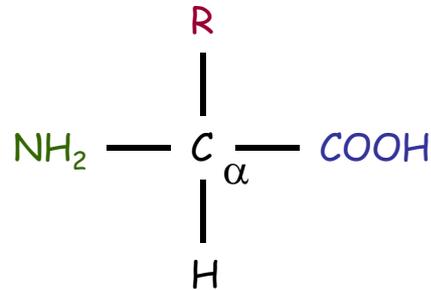


AMMINOACIDI

Gli amminoacidi sono composti polifunzionali, infatti essi presentano sia un **gruppo carbossilico**, che conferisce loro caratteristiche acide, sia un **gruppo amminico**, che conferisce loro caratteristiche basiche; quindi gli amminoacidi sono in definitiva degli **anfolti**.

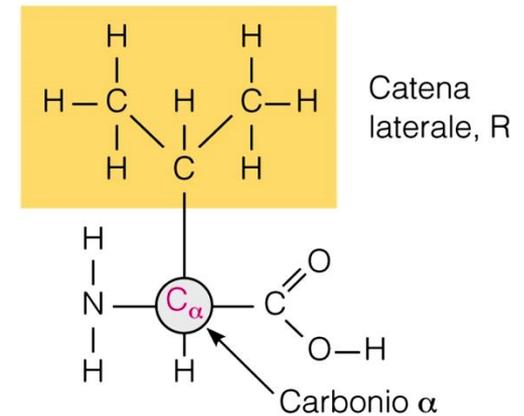
In natura, tutti gli amminoacidi sono α -amminoacidi, cioè il gruppo amminico è sempre legato al carbonio α (il carbonio α è il carbonio legato direttamente al gruppo carbossilico).

Struttura generale di un α -amminoacido:



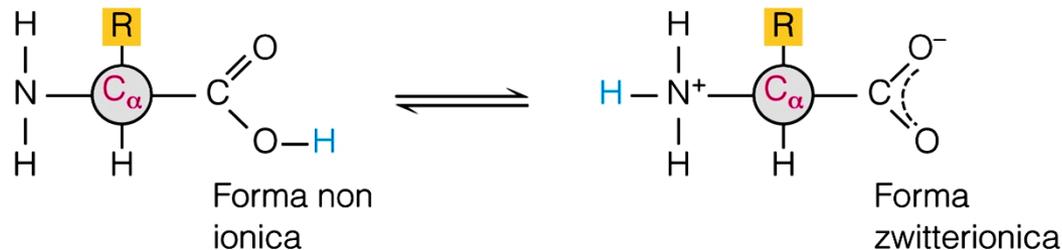
Esempio di amminoacido:

(Valina)



Gli amminoacidi si distinguono in base alla **diversità della catena laterale R** in ciascuno di essi.

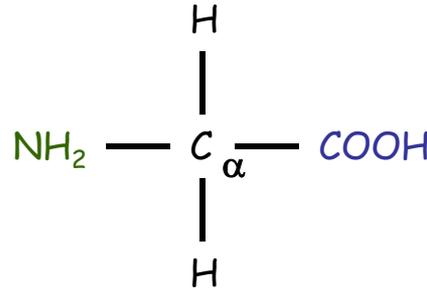
A pH fisiologico, vicino alla neutralità, gli amminoacidi si trovano nella cosiddetta **forma zwitterionica**, ossia il gruppo carbossilico risulta deprotonato, mentre quello amminico risulta protonato.



Aminoacido generalizzato, che forma uno zwitterione a pH neutro

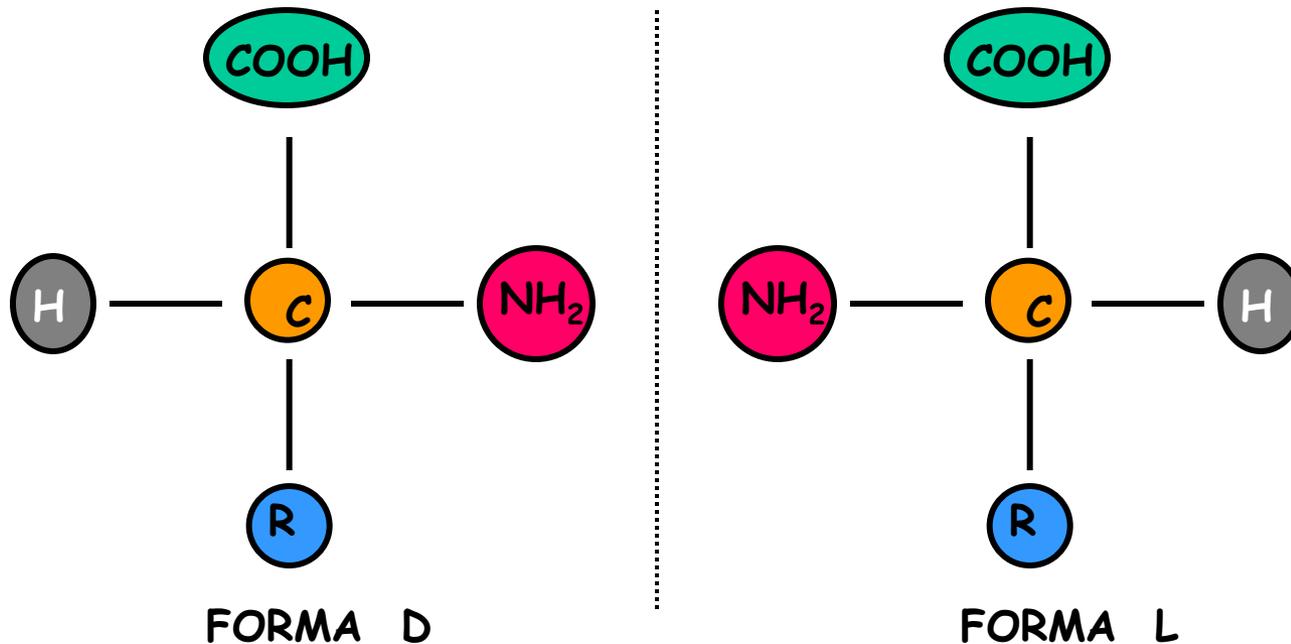
STEREOISOMERIA NEGLI AMMINOACIDI

Ad esclusione dell'amminoacido **GLICINA**, che presenta come catena laterale R solo un atomo di idrogeno:



tutti gli altri amminoacidi presentano, legati al carbonio in α , 4 sostituenti diversi e il carbonio in α è quindi un **carbonio chirale (carbonio asimmetrico)**, e l'amminoacido corrispondente, presenta quindi, le due immagini speculari non sovrapponibili (**enantiomeri**).

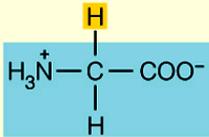
Secondo la proiezione di Fisher possiamo distinguere una serie sterica D e una serie sterica L.



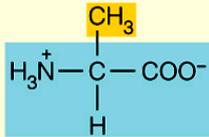
Tutti gli amminoacidi incorporati dagli organismi nelle proteine sono nella forma L.

I 20 AMMINOACIDI INCORPORATI NELLE PROTEINE

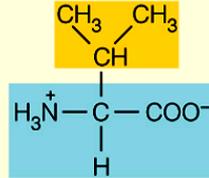
AMMINOACIDI ALIFATICI



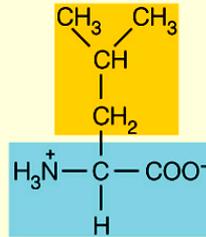
Glicina (Gly) G



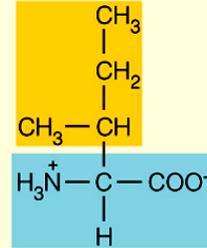
Alanina (Ala) A



Valina (Val) V

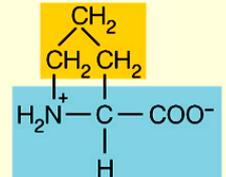


Leucina (Leu) L



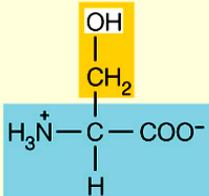
Isoleucina (Ile) I

AMMINOACIDO CICLICO

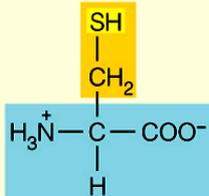


Prolina (Pro) P

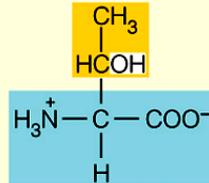
AMMINOACIDI CON CATENE LATERALI CONTENENTI ZOLFO O GRUPPI OSSIDRILICI



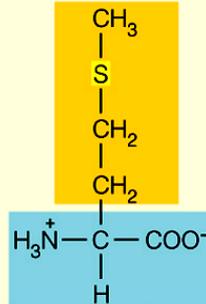
Serina (Ser) S



Cisteina (Cys) C

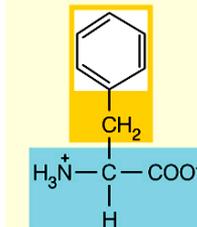


Treonina (Thr) T

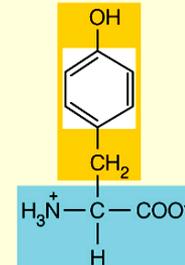


Metionina (Met) M

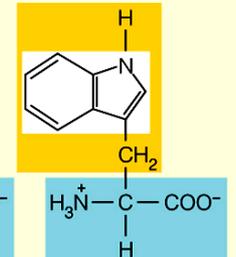
AMMINOACIDI AROMATICI



Fenilalanina (Phe) F

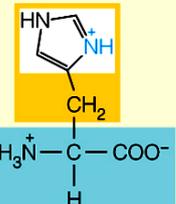


Tirosina (Tyr) Y

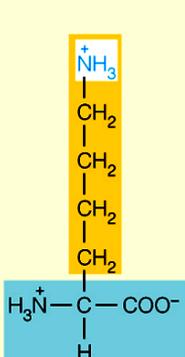


Triptofano (Trp) W

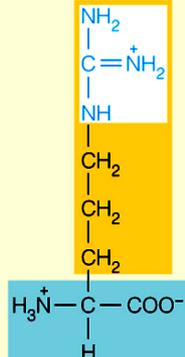
AMMINOACIDI BASICI



Istidina (His) H

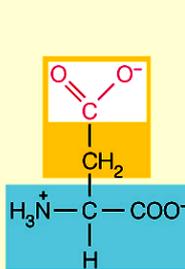


Lisina (Lys) K

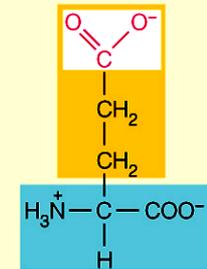


Arginina (Arg) R

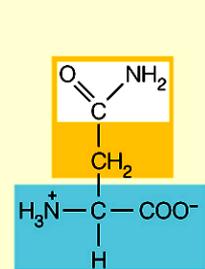
AMMINOACIDI ACIDI E LORO AMIDI



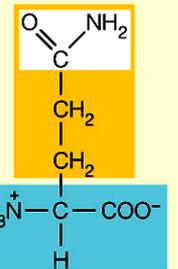
Acido aspartico (Asp) D



Acido glutammico (Glu) E



Asparagina (Asn) N

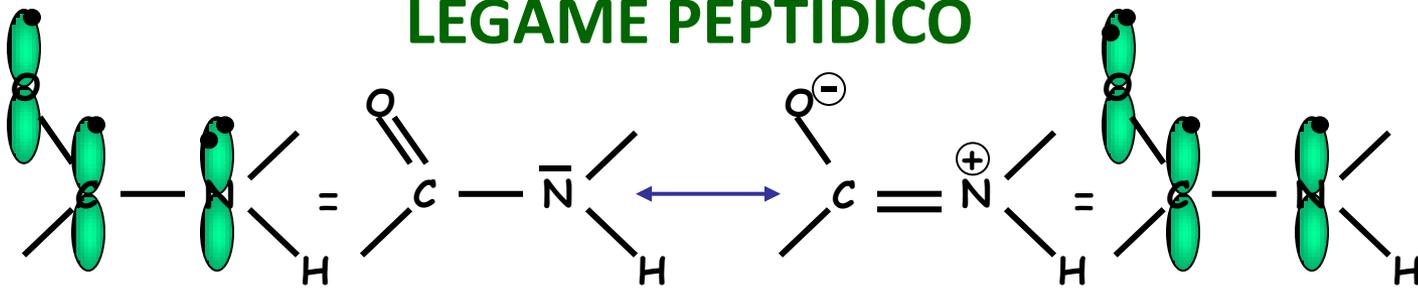


Glutammina (Gln) Q

Amminoacidi essenziali
(non sono sintetizzati dall'organismo)

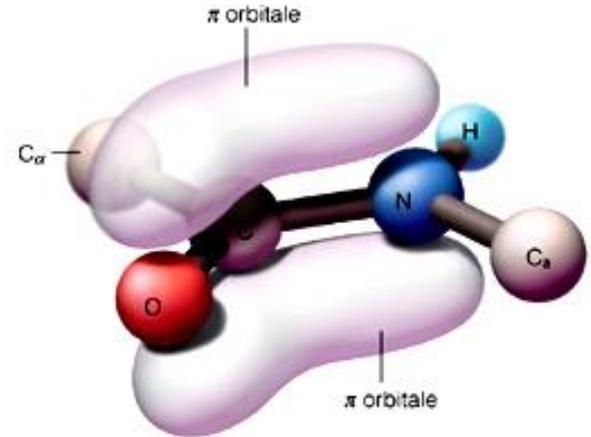
Isoleucina – Leucina – Lisina
Metionina – Fenilalanina – Treonina
Triptofano - Valina

LEGAME PEPTIDICO



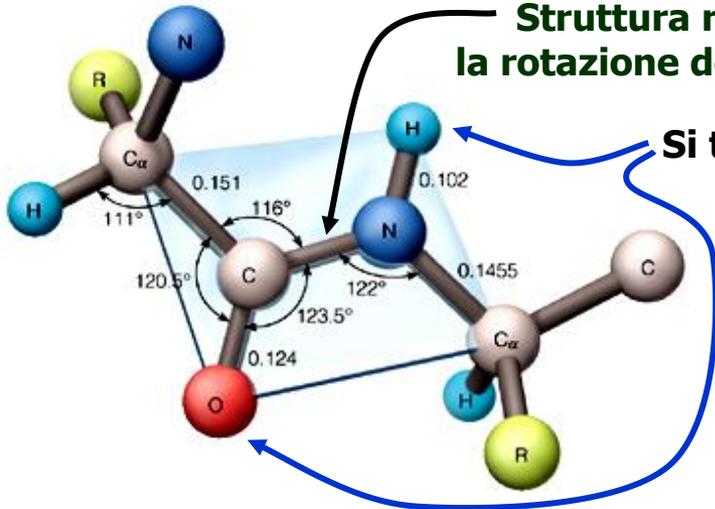
La struttura del legame peptidico è planare in quanto O, C, N e H giacciono sullo stesso piano. Inoltre O, C, N sono ibridizzati sp_2 e quindi ognuno di essi presenta un orbitale p non ibrido. Pertanto il legame peptidico può essere considerato un ibrido di risonanza di due forme.

Il legame peptidico assume per questa ragione un carattere di parziale doppio legame, giustificando la planarità della struttura.

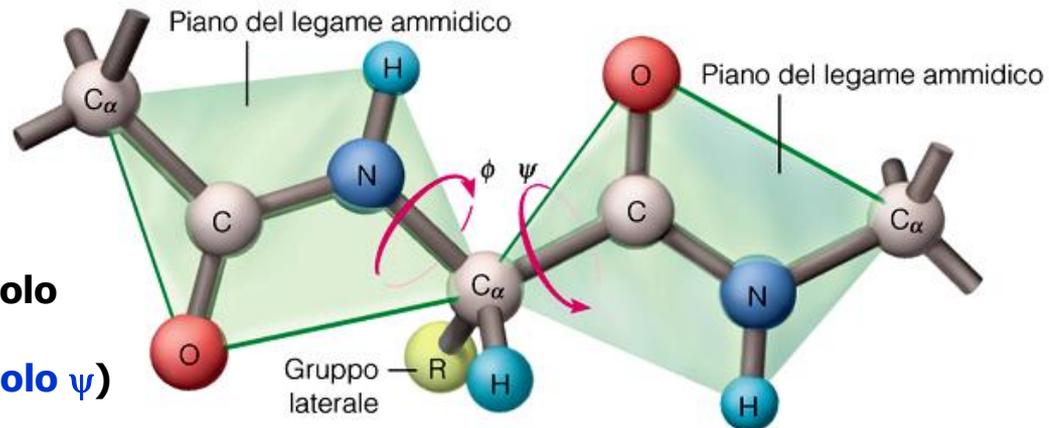


Struttura rigida (non è possibile la rotazione del legame peptidico C-N)

Si trovano in posizione trans

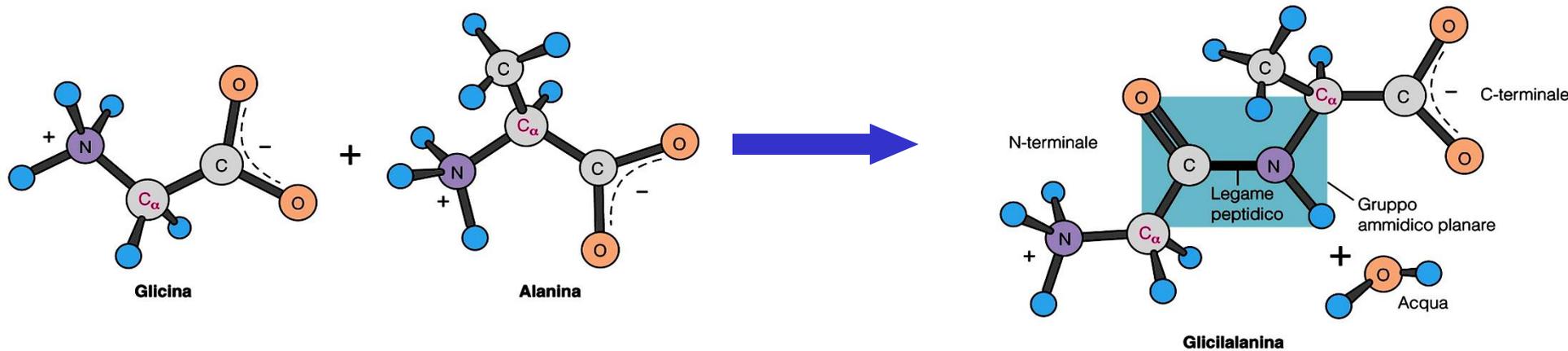


La rotazione è possibile solo intorno ai legami N-C $_{\alpha}$ (angolo ϕ) e C $_{\alpha}$ -C (angolo ψ)



PEPTIDI E PROTEINE

Quando un amminoacido si lega con il suo gruppo α -carbossilico al gruppo α -amminico di un altro amminoacido si forma un **legame peptidico** con eliminazione di una molecola d'acqua.



Il **legame peptidico** presenta una **struttura planare** (gli atomi di C, O, N e H giacciono tutti sullo stesso piano) in quanto il legame C-N avendo una **natura di parziale doppio legame** non ha possibilità di rotazione e blocca in determinate posizioni i 4 atomi coinvolti nel legame peptidico che si ritrovano sullo stesso piano.

2 amminoacidi → **dipeptide**
3 amminoacidi → **tripeptide**
4 amminoacidi → **tetrapeptide**
e così via.

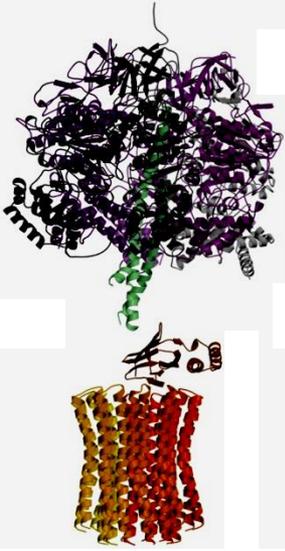
Sono chiamati **oligopeptidi** le catene formate da pochi (10-20) residui amminoacidici.

Un **polipeptide** è formato invece da 20-100 residui amminoacidici.

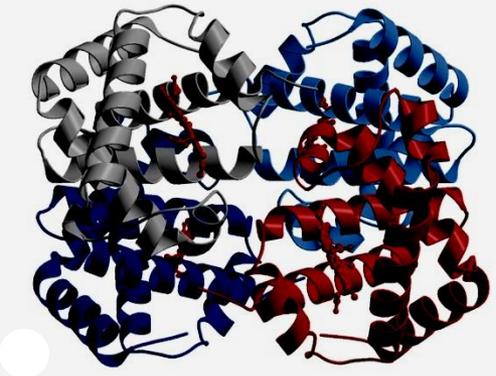
Una catena formata dall'unione di molti amminoacidi (più di 100) prende il nome di **proteina**.

I polipeptidi, e i peptidi in genere, presentano ad una estremità della catena un gruppo amminico libero (**estremità aminotermine o N-terminale**) che identifica l'inizio della catena, e all'altra estremità un gruppo carbossilico libero (**estremità carbossiterminale o C-terminale**) che identifica la fine della catena.

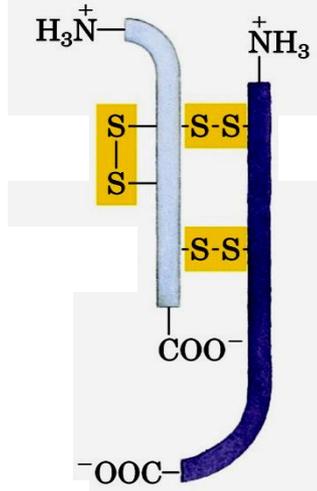
FUNZIONE DELLE PROTEINE



Funzione enzimatica
(ATP sintetasi)



Funzione di trasporto
(emoglobina)



Funzione ormonale
(insulina)



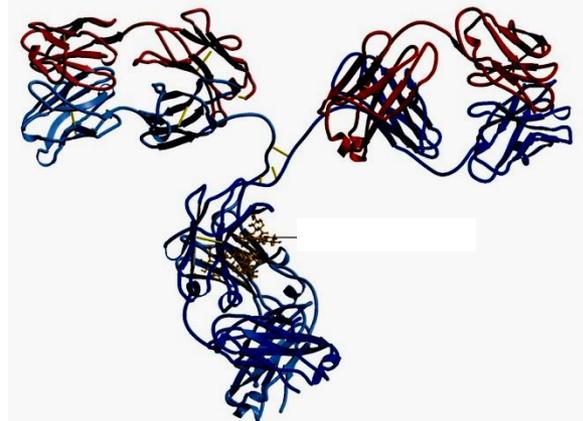
Funzione strutturale
(collagene)



Funzione di movimento



(miosina)



Funzione di difesa
(immunoglobuline)

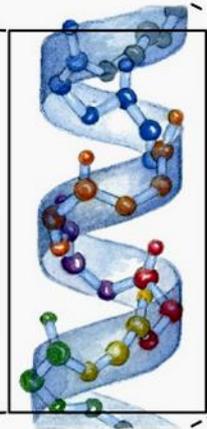
I QUATTRO LIVELLI DI ORGANIZZAZIONE DELLA STRUTTURA PROTEICA

Si definisce **STRUTTURA PRIMARIA** di una proteina la sequenza lineare (l'ordine) in cui gli amminoacidi sono legati a formare la catena polipeptidica.

La struttura primaria rappresenta il primo livello di organizzazione di una proteina, ciò nondimeno è importantissima in quanto da essa derivano i livelli di organizzazione superiori che determinano la struttura tridimensionale, spaziale della molecola proteica e quindi la sua funzione.

STRUTTURA PRIMARIA

Lys
Lys
Gly
Gly
Leu
Val
Ala
His



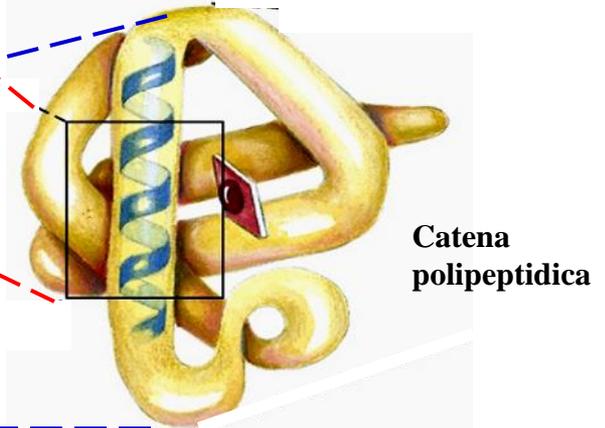
Per **STRUTTURA SECONDARIA** di una proteina si deve intendere il ripiegamento regolare localizzato (struttura tridimensionale a breve raggio) della catena polipeptidica nello spazio.

α - elica

Per **STRUTTURA TERZIARIA** di una proteina si deve intendere invece, la forma compatta, tridimensionale che assume tutta la catena polipeptidica (struttura tridimensionale a lungo raggio).

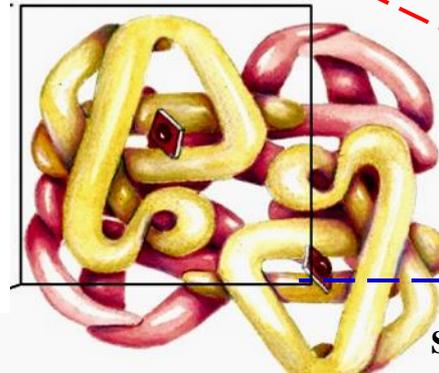
Residui amminoacidici

STRUTTURA SECONDARIA



Catena polipeptidica

STRUTTURA TERZIARIA



Subunità assemblate

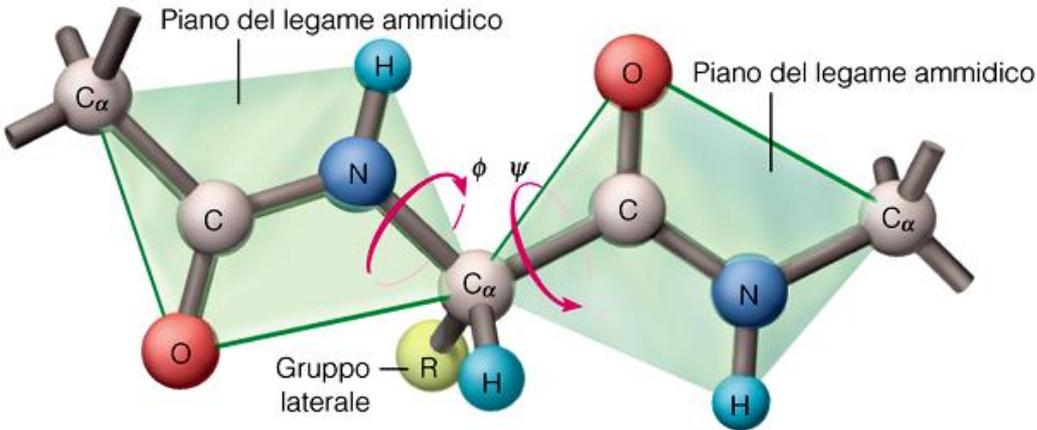
STRUTTURA QUATERNARIA

Quando invece più catene polipeptidiche sono unite tra loro a formare una struttura compatta, tridimensionale più grande si deve parlare di **STRUTTURA QUATERNARIA**.

Le catene polipeptidiche sono chiamate in questo caso subunità.

STRUTTURA SECONDARIA (α -ELICA)

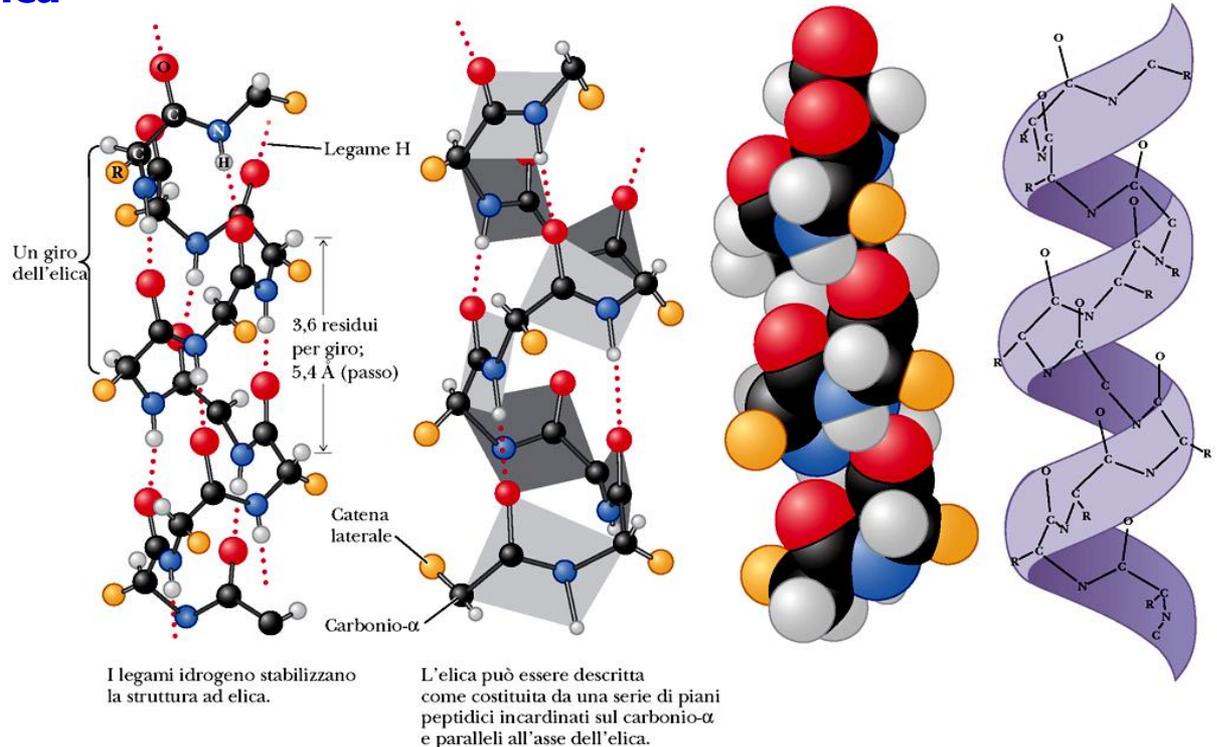
Sono possibili soltanto le rotazioni attorno ai legami adiacenti al carbonio α



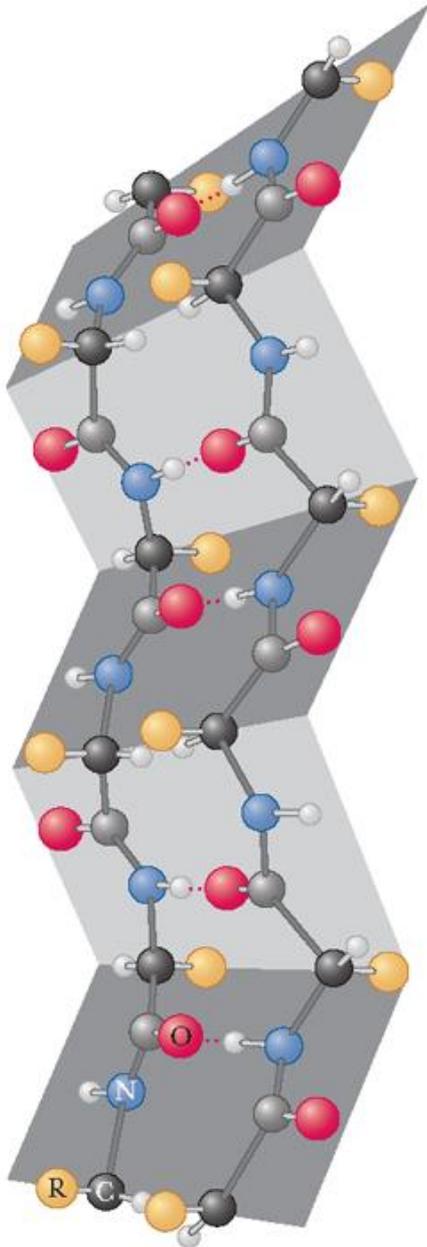
Non tutti i possibili angoli di rotazione sono permessi; infatti sono permessi solo angoli di rotazione che non producono interferenze steriche. Tali restrizioni sulla libertà di rotazione degli angoli ϕ e ψ hanno come conseguenza la formazione di determinate strutture ripetitive e regolari nello spazio della catena polipeptidica, che risultano essere stabilizzate da legami ad H.

struttura secondaria ad α -elica

Elica destrorsa; i legami ad H (intracatena) si trovano all'interno della catena polipeptidica e si formano tra un atomo di idrogeno legato all'azoto del gruppo ammidico e l'atomo di ossigeno del gruppo carbonilico appartenente al quarto successivo residuo amminoacidico lungo la catena. Ogni giro dell'elica contiene 3,6 residui amminoacidici. **I gruppi R sporgono all'esterno dell'elica.**



STRUTTURA SECONDARIA (foglietto β)



Nella struttura secondaria a foglietto β , detto anche foglietto β ripiegato, lo scheletro covalente della catena polipeptidica ha un andamento a zig-zag e più catene polipeptidiche con questa disposizione sono affiancate una all'altra formando un modulo costituito da una serie di pieghettature.

I legami ad H (sempre tra H del gruppo ammidico e ossigeno del gruppo carbonilico) **sono intercatena** e quindi sono formati tra residui amminoacidici di catene polipeptidiche adiacenti.

I gruppi R (in giallo) sono posti in maniera alternata sopra e sotto il piano del foglio.



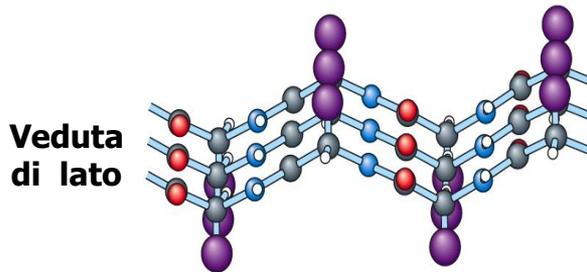
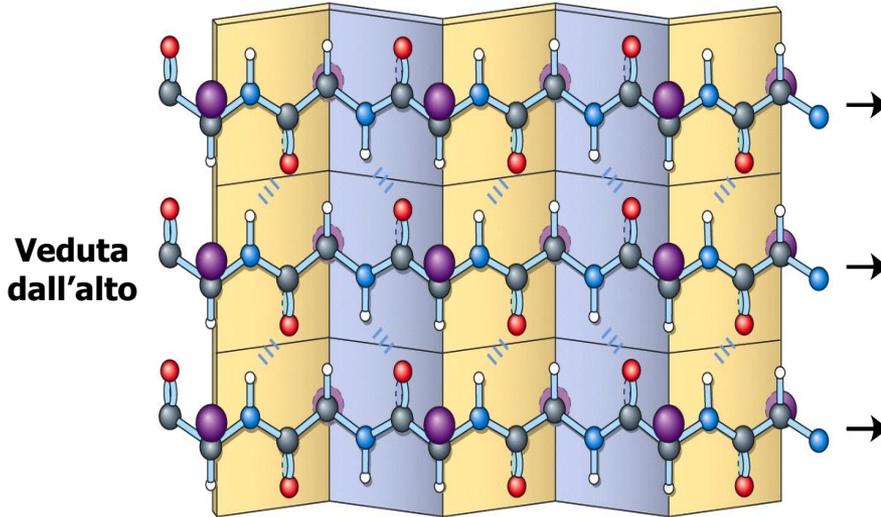
In alcuni casi è possibile che la catena polipeptidica possa ripiegarsi portando alla formazione del foglietto β ripiegato anche in un'unica catena polipeptidica. In questo caso si parla di **strutture supersecondarie** caratterizzate da **domini**, ossia parti dell'intera struttura proteica costituite da più unità di struttura secondaria.

Struttura a barile β

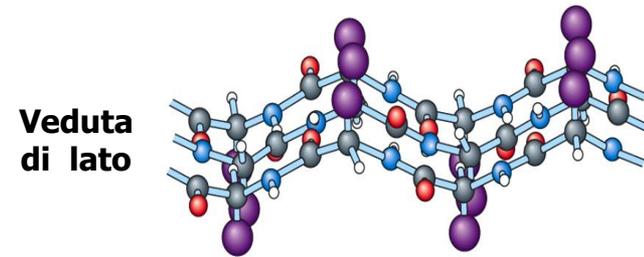
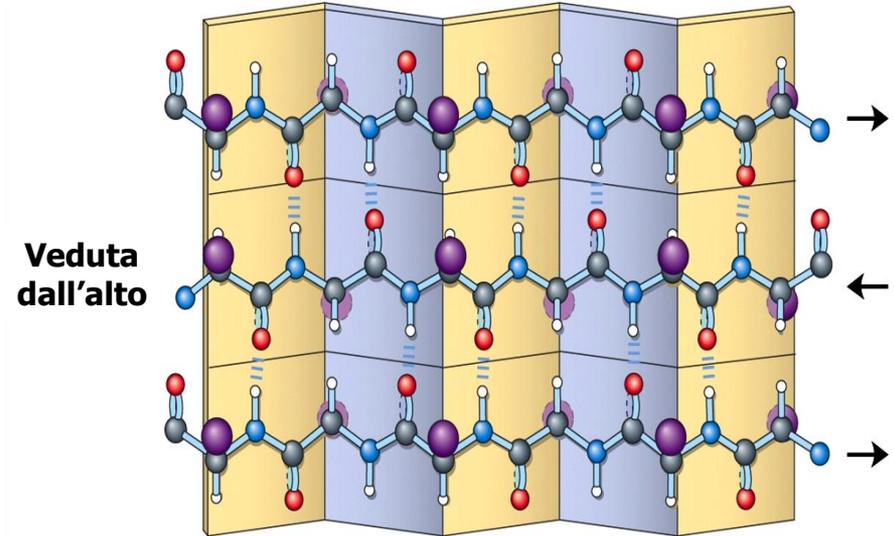
La struttura secondaria a foglietto β può presentarsi in due modi:

1. le catene polipeptidiche possono disporsi parallelamente con lo stesso orientamento N-terminale \rightarrow C-terminale (**foglietto β parallelo**).
2. le catene si dispongono in modo antiparallelo (**foglietto β antiparallelo**).

parallelo



antiparallelo



Le proteine, in base alla loro forma, possono essere distinte in:

PROTEINE FIBROSE - PROTEINE GLOBULARI

Le proteine fibrose presentano una struttura filamentosa, e rivestono **un ruolo strutturale in cellule e tessuti animali**. Esse comprendono infatti le più importanti proteine della pelle e del tessuto connettivo e quelle di fibre animali come peli, lana e seta. Tra le proteine fibrose abbiamo le **α -cheratine**, principali costituenti dei capelli e delle unghie e in buona misura anche della pelle.

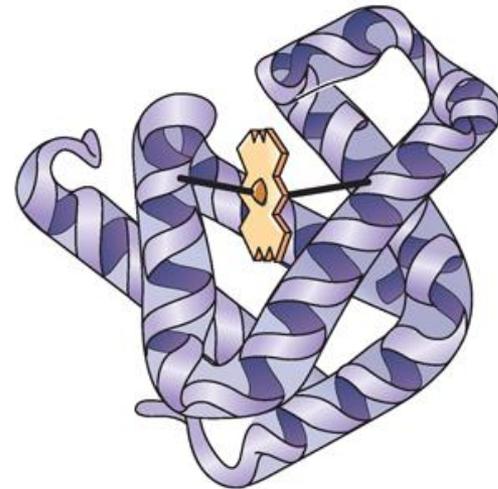
Proteine fibrose:

- insolubili in acqua
- forma presente nel tessuto connettivo
- seta , collagene , α - cheratine



Proteine globulari:

- solubili in acqua
- forma presente nelle proteine cellulari
- struttura tridimensionale (terziaria)



Struttura della FIBROINA

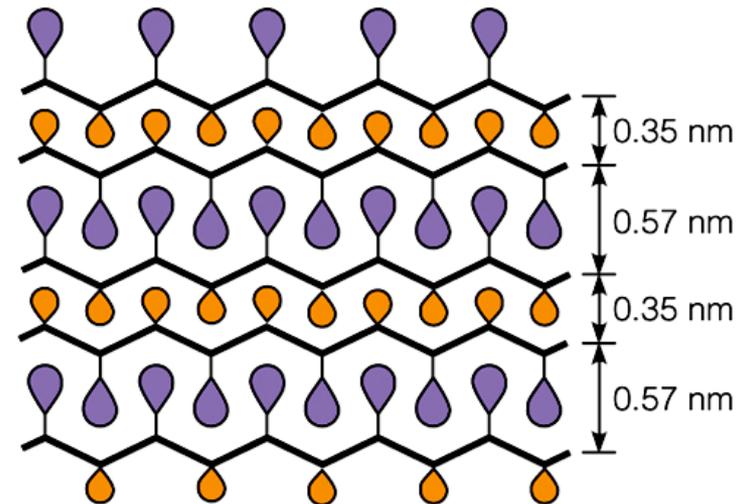
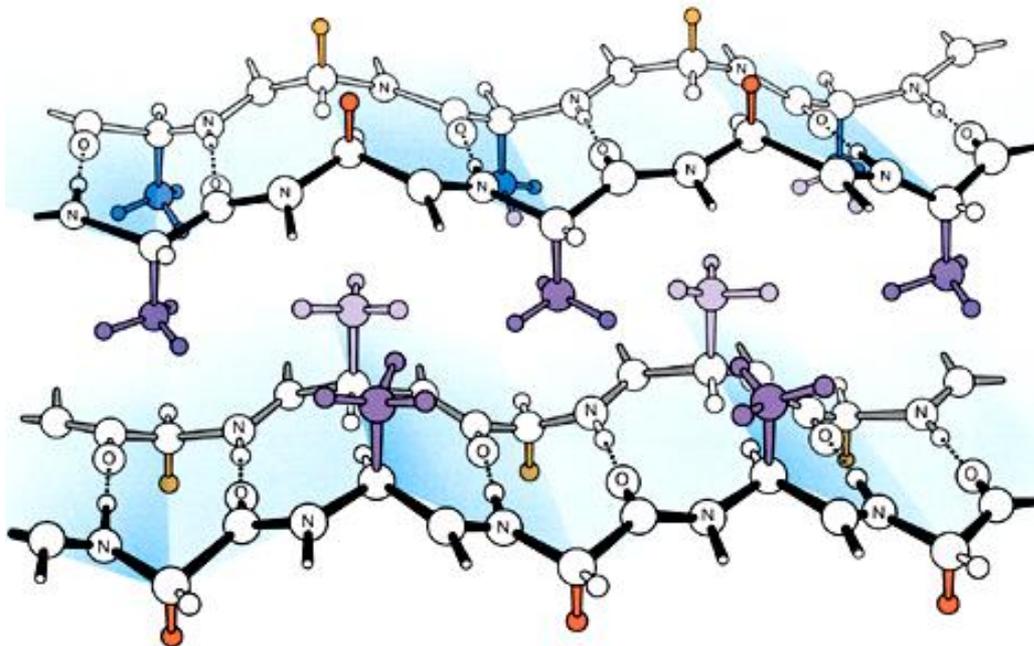
E' un esempio di proteina a foglietto β :
costituisce le fibre filate dei bozzoli
dei bachi da seta e della tela dei ragni.

E' formata da lunghe sequenze a foglietto β
antiparallelo che decorrono parallele
all'asse della fibra. La metà degli
amminoacidi è costituita dall'amminoacido
glicina che si intercala con la **serina** o con
l'**alanina**. Questa particolare sequenza
rende la fibra compatta e forte,
inestensibile e allo stesso tempo flessibile.



Catene laterali di

■ Gly ■ Ala o Ser



STRUTTURA DEL CAPELLO, FORMATO DA UNA TIPICA α -CHERATINA

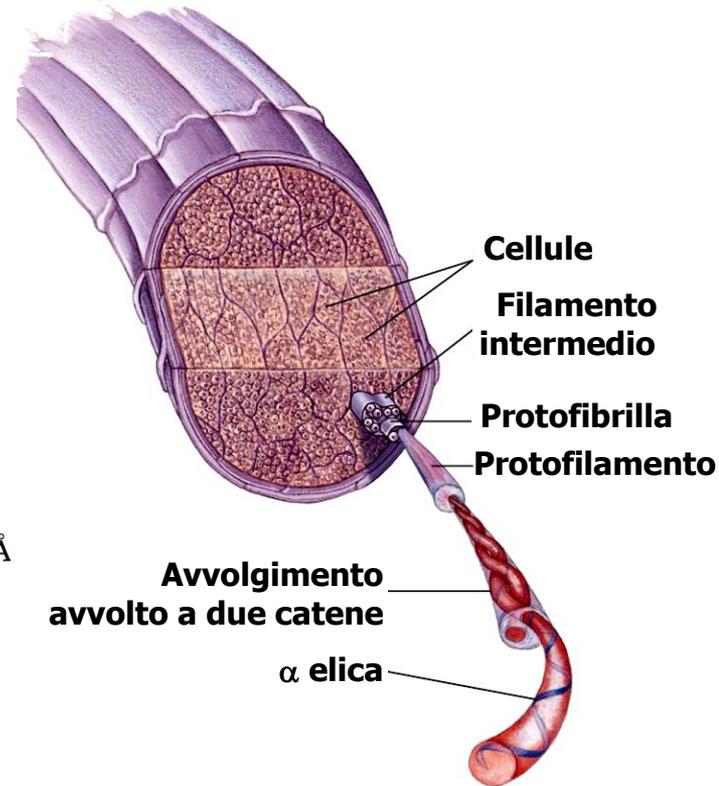
α elica della cheratina — 

Avvolgimento avvolto a due catene (coiled coil) — 

Protofilamento {  } 20–30 Å

Protofibrilla {  } 40–50 Å

(a)

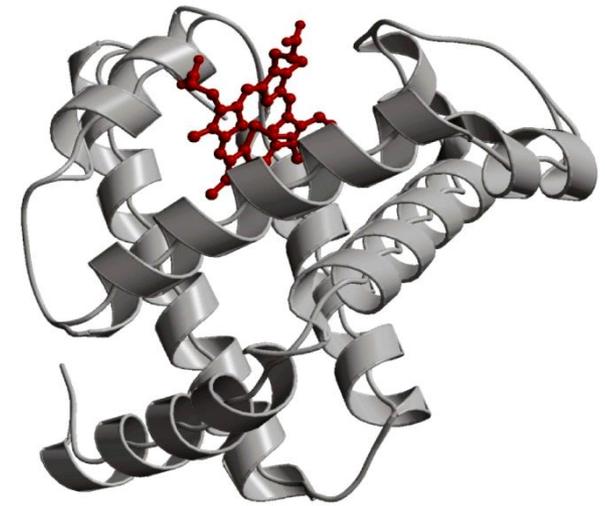
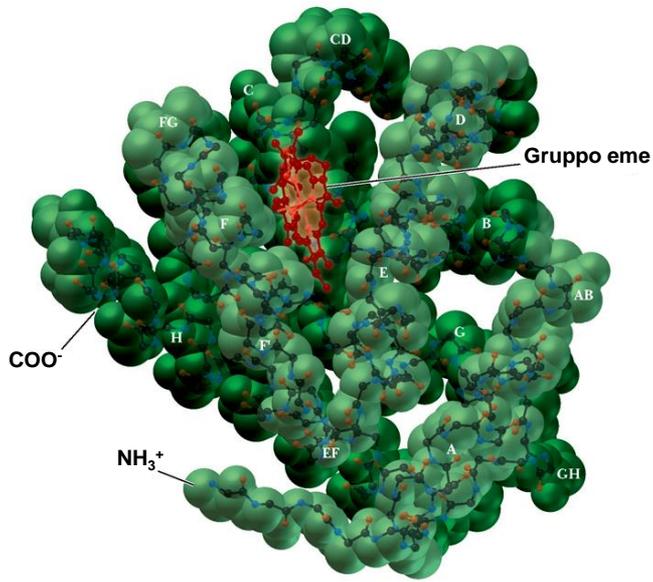


Sezione trasversale di un capello

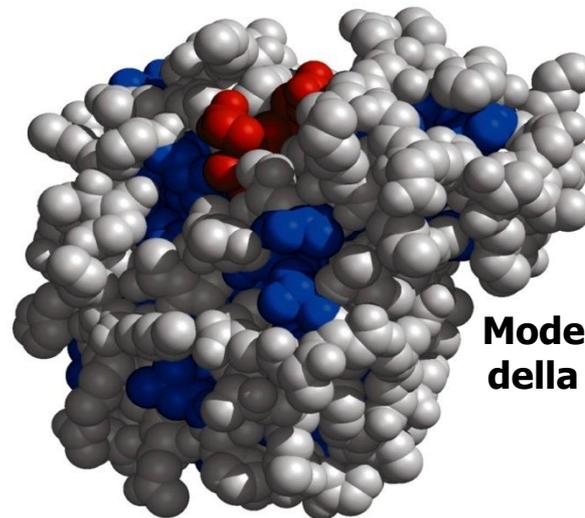
Le strutture filamentose sono formate da **più di 300 residui amminoacidici** e l'avvolgimento a coppie (coiled coil) è **sinistrorso**; inoltre in tessuti differenti possono esistere un numero variabile di legami crociati disolfuro.

Un'altra classe di proteine fibrose sono le **β -cheratine**, che contengono molta più struttura a foglietto β e sono presenti per lo più in uccelli e rettili, in strutture come piume e scaglie.

La maggior parte del lavoro chimico di una cellula (sintesi, trasporto, metabolismo), avviene grazie all'azione delle **PROTEINE GLOBULARI**. Le proteine globulari si differenziano da quelle fibrose in quanto presentano un 3° livello di organizzazione strutturale (**struttura terziaria**) che conferisce alla molecola proteica una ben definita e compatta forma tridimensionale.



Scheletro della **mioglobina** in forma di nastro, un sistema utile ad evidenziare le regioni con struttura secondaria



Modello spaziale della **mioglobina**

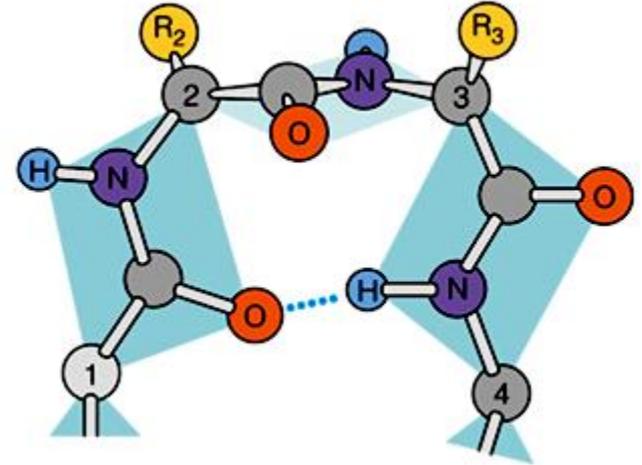
RIPIEGAMENTO TRIDIMENSIONALE DELLA PROTEINA MIOGLOBINA

La **mioglobina** è una proteina che si trova nel tessuto muscolare di molti animali. Essa è utilizzata per immagazzinare O_2 ; tale funzione è svolta in quanto una parte non proteica della molecola, l'**eme**, è in grado di legare con alta affinità l'ossigeno e conservarlo fino a quando sarà utilizzato a livello cellulare. La **mioglobina** è costituita da una sola catena polipeptidica che si ripiega più volte nello spazio e in essa sono presenti varie zone ad α -elica (A - H).

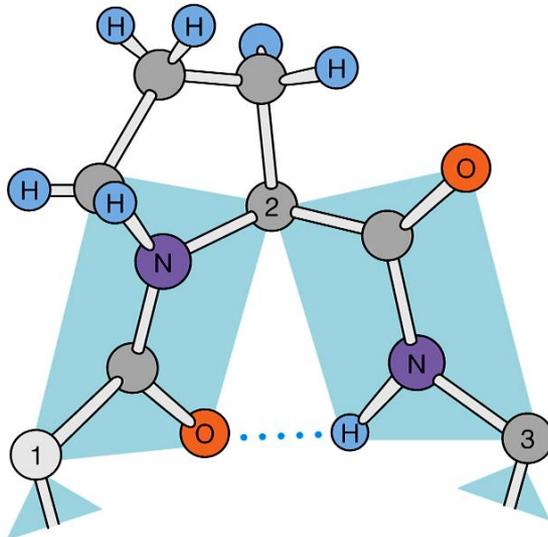
RIPIEGAMENTI NELLA CATENA POLIPEPTIDICA

I punti della catena polipeptidica dove avvengono le ripiegature, sono di solito occupati da alcuni specifici aminoacidi, ad es. **glicina**, **prolina**, che ne permettono il ripiegamento grazie alla formazione di legami ad idrogeno in determinate posizioni (ripiegatura β , ripiegatura γ). La **prolina** inoltre è in grado di interrompere la struttura ad α -elica. Curve e ripiegature si presentano di solito alla superficie delle proteine.

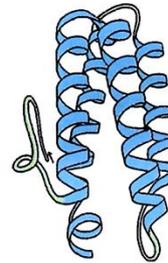
(ripiegatura β)
Punto di inversione determinato dall'amminoacido **GLICINA**



(ripiegatura γ)
Punto di inversione determinato dall'amminoacido **PROLINA**

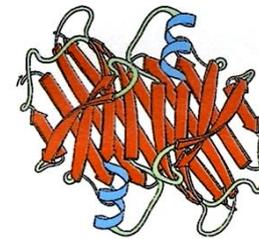


Esempi di proteine aventi percentuali differenti di prevalenza delle due strutture secondarie



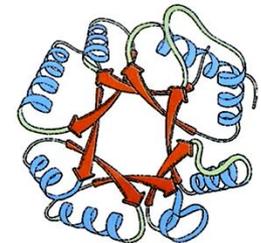
Mioemeritina

(a) Prevalentemente ad α elica



Prealbumina

(b) Prevalentemente a foglietto β



Piruvato chinasi, dominio 1

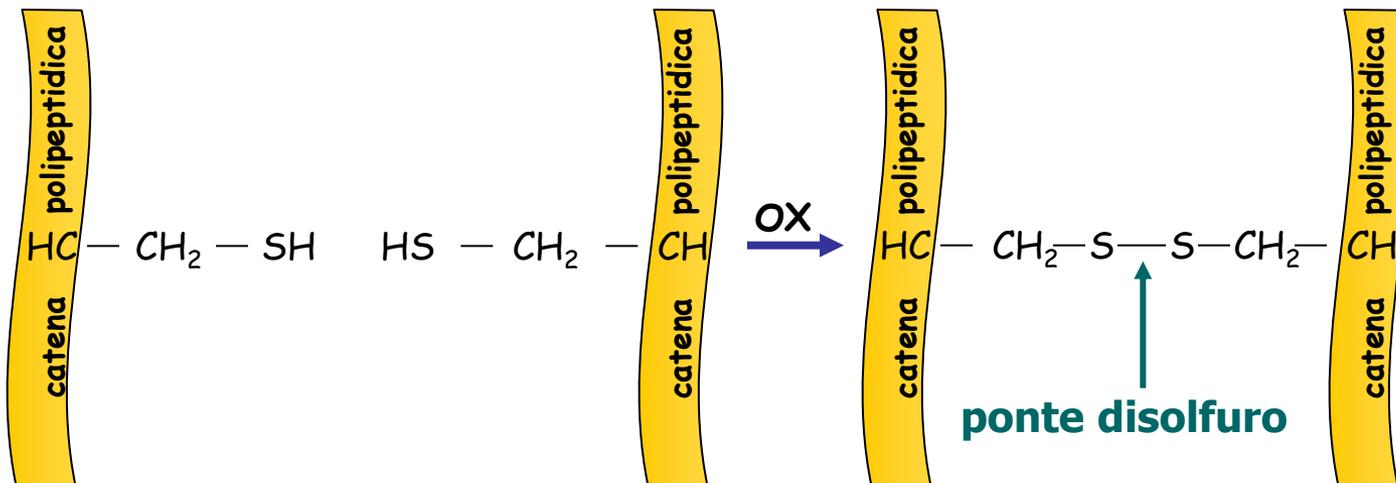
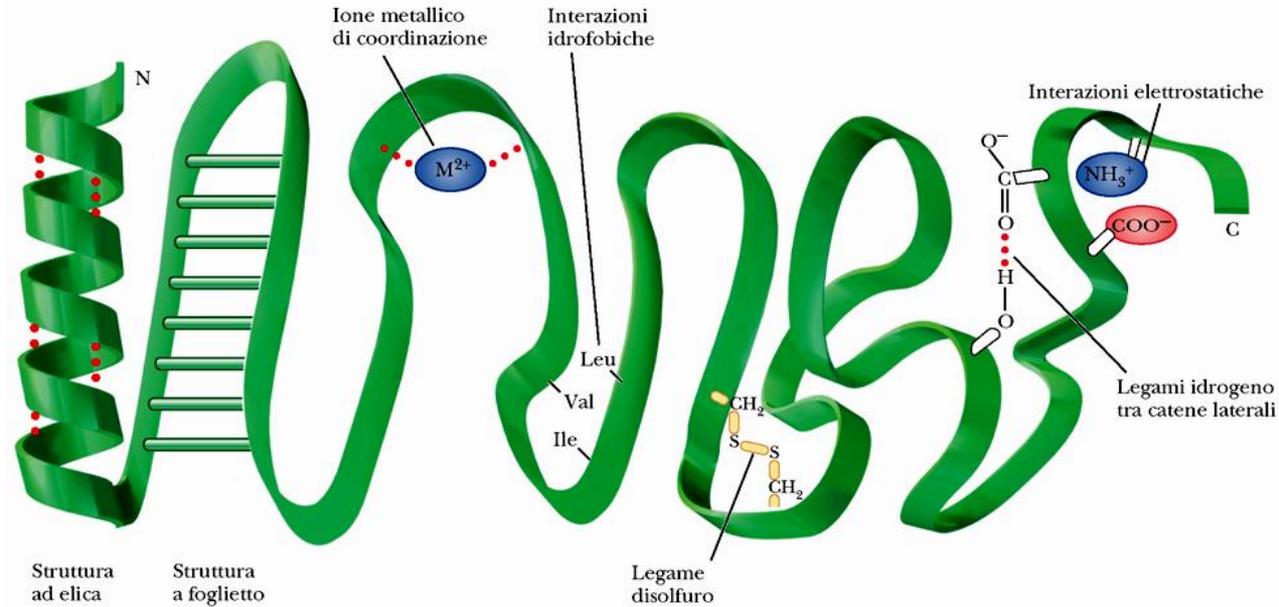
(c) Struttura mista ad α elica e a foglietto β

FORZE CHE STABILIZZANO LA STRUTTURA TERZIARIA DELLE PROTEINE

La forma compatta di una proteina globulare (**forma nativa**) è essenziale per la funzione che tale proteina deve svolgere; pertanto la sua struttura tridimensionale è mantenuta inalterata da tutta una serie di forze che obbligano la catena polipeptidica a conservare quella forma nello spazio.

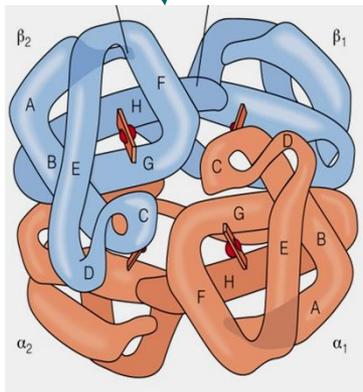
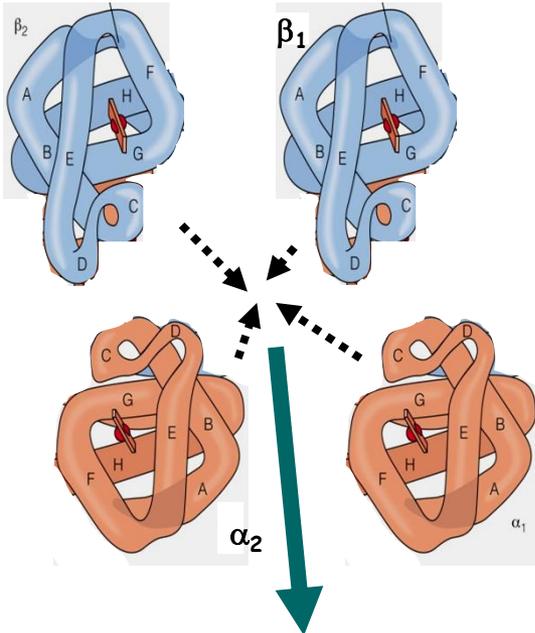
Tali forze sono:

- **Interazioni di Van der Waals**
- **Ponti salini**
(attrazioni elettrostatiche tra cariche di segno opposto presenti sulla catena laterale R)
- **Legami ad H intramolecolari**
- **Interazioni idrofobiche**
- **Ponti disolfuro**
(legami covalenti che si stabiliscono tra due residui di cisteina)

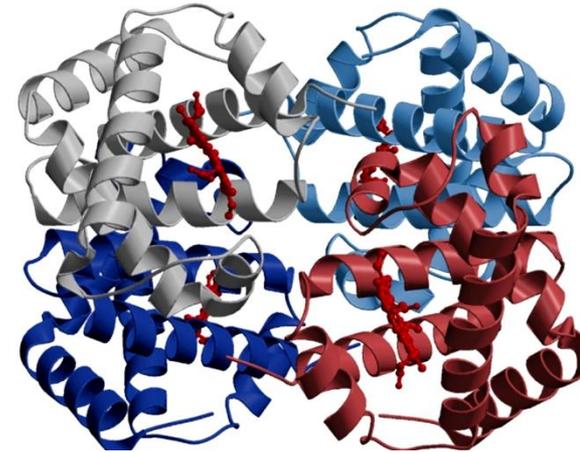


Struttura quaternaria delle proteine

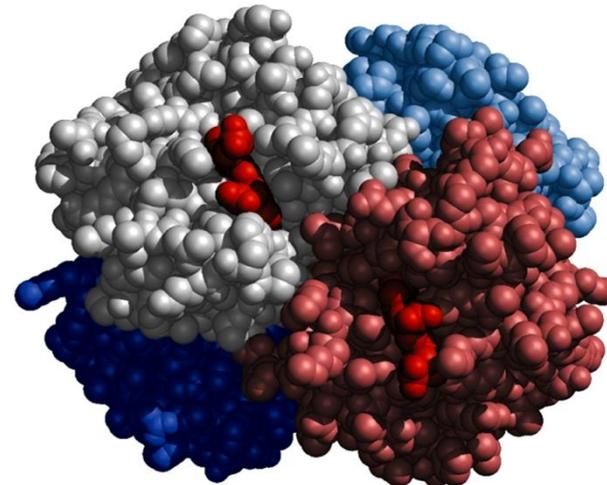
Due o più catene polipeptidiche possono unirsi tra loro formando una **proteina multimerica**, in questo caso si origina un 4° livello di organizzazione strutturale (struttura quaternaria). Le catene polipeptidiche che formano la proteina sono chiamate **subunità** e sono tenute insieme dalle stesse forze che stabilizzano la struttura terziaria.



emoglobina

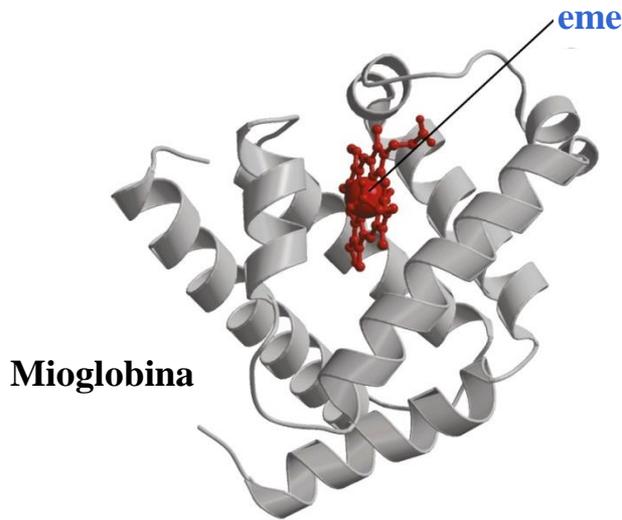


Scheletro a nastro della deossiemoglobina

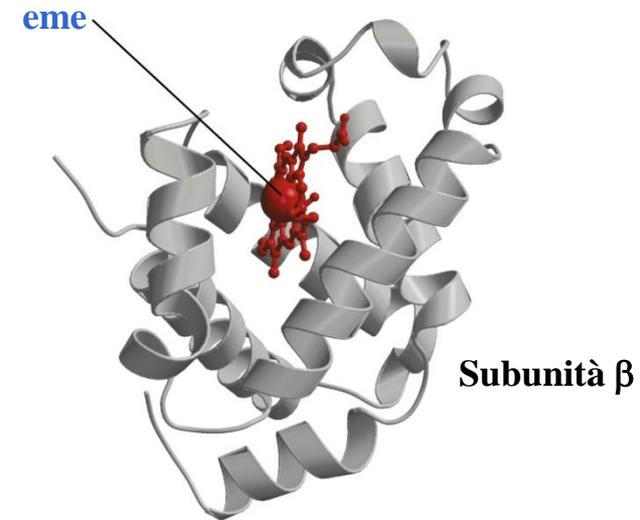
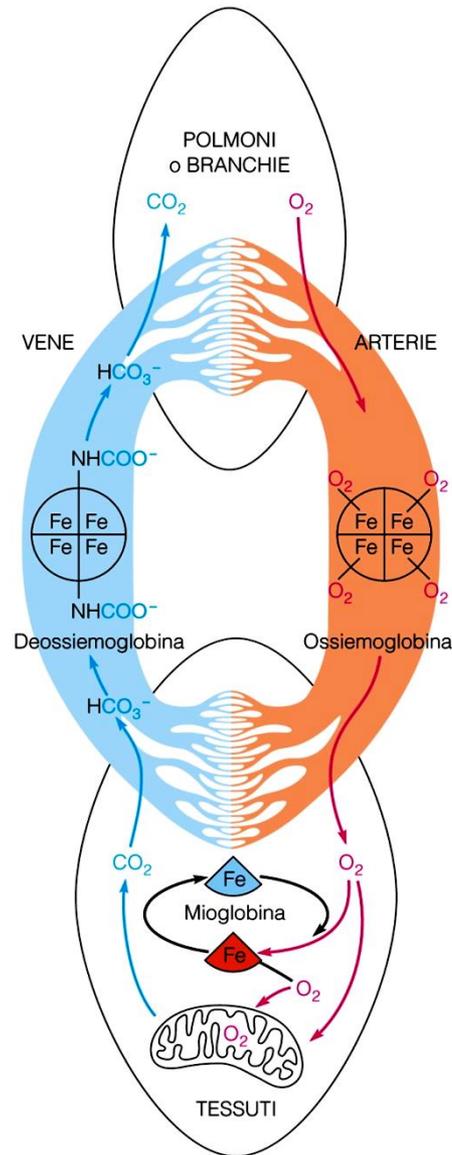
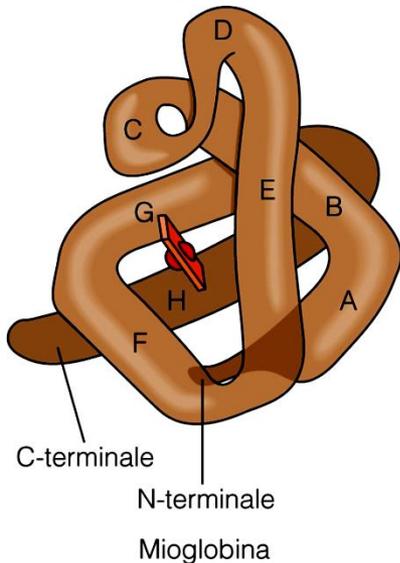


Modello spaziale della deossiemoglobina

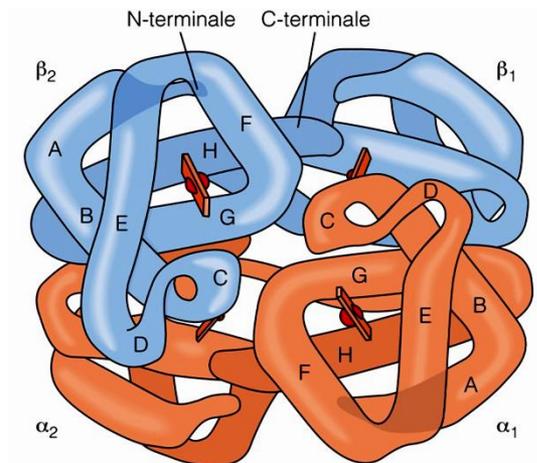
L'emoglobina è una proteina costituita da 4 subunità (2 catene α e 2 catene β); ognuna di esse presenta una parte non proteica, l'eme, che è in grado di legare l' O_2 , infatti **l'emoglobina ha la funzione di trasportare l'ossigeno dai polmoni o dalle branchie ai tessuti** dove viene utilizzato a livello mitocondriale per produrre energia.



Mioglobina

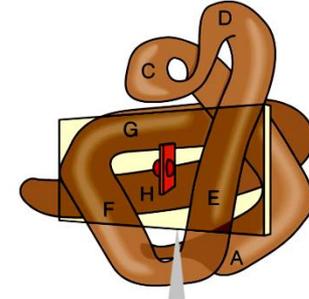
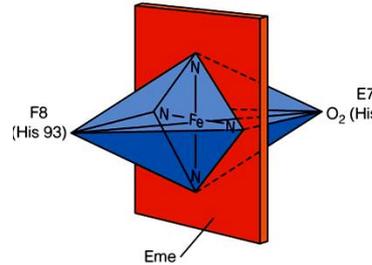
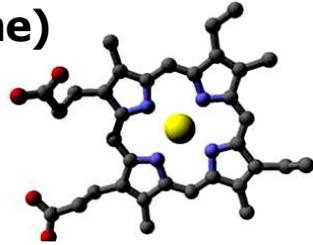


Emoglobina

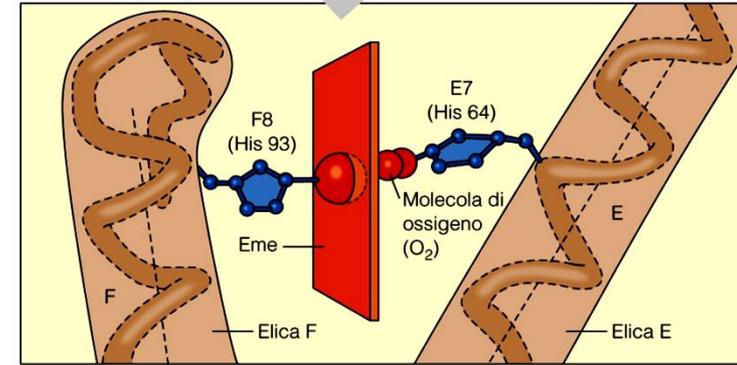
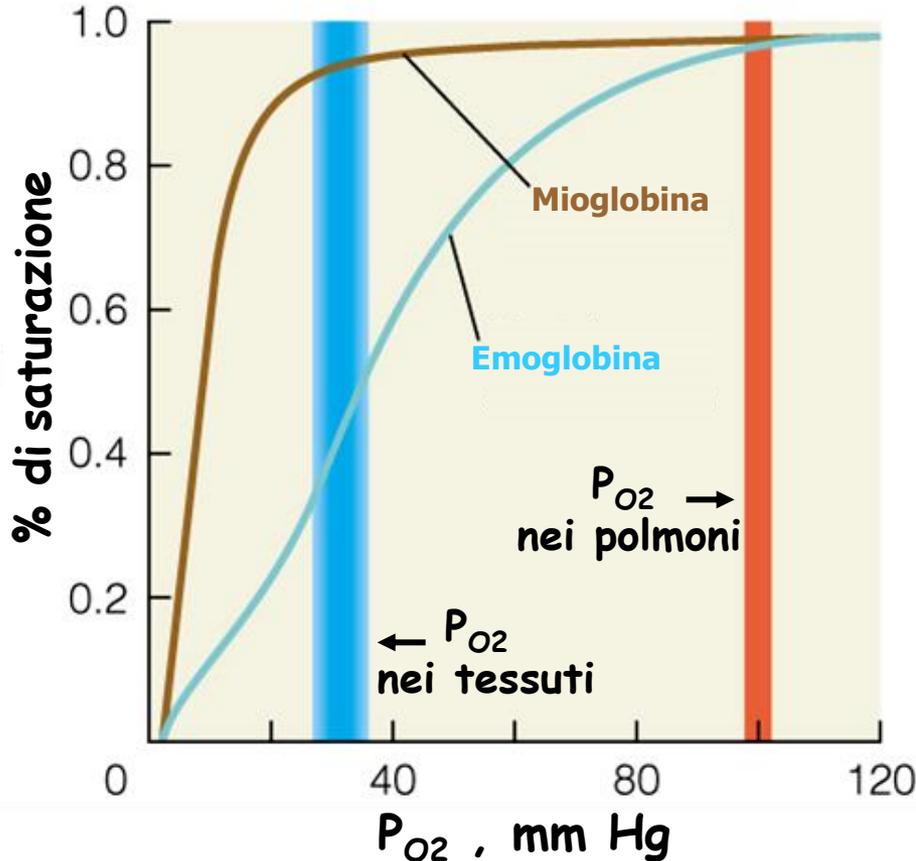


CURVE DI DEOSSIGENAZIONE

Mioglobina: immagazzina O_2 nelle cellule muscolari (1 gruppo eme)

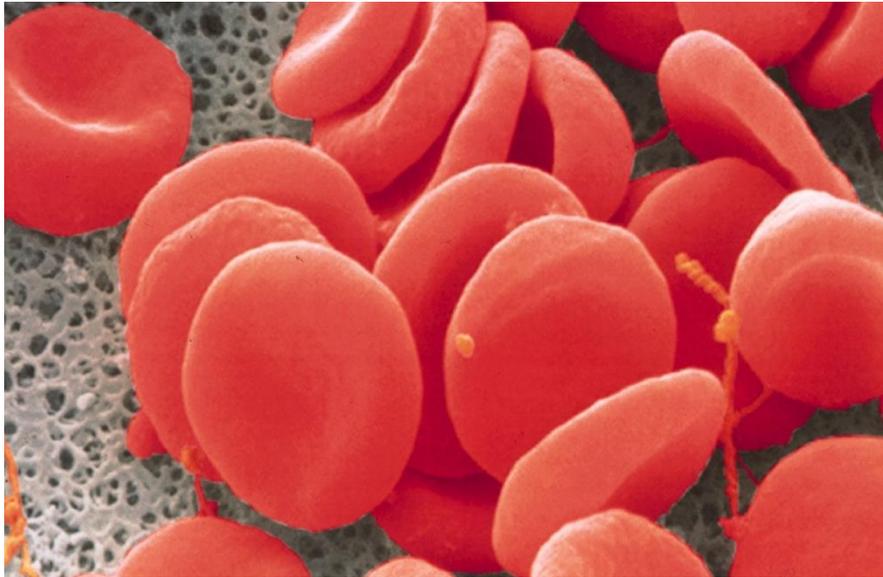


Emoglobina: nelle emazie trasporta O_2 (4 gruppi eme)



L'emoglobina è un classico esempio di **proteina allosterica**, intendendo con questo termine un **meccanismo di cooperatività** tra i quattro gruppi eme presenti in una molecola di emoglobina. La cooperatività consiste nel fatto che quando una molecola di ossigeno si lega ad un gruppo eme di una molecola di emoglobina, gli altri tre gruppi eme presenti nella stessa molecola, acquistano una maggiore affinità per l'ossigeno e quindi possono legare con maggiore facilità altre 3 molecole di ossigeno.

ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI

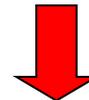


Eritrociti di soggetto normale



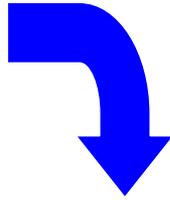
Eritrociti di paziente affetto da anemia falciforme

mutazione

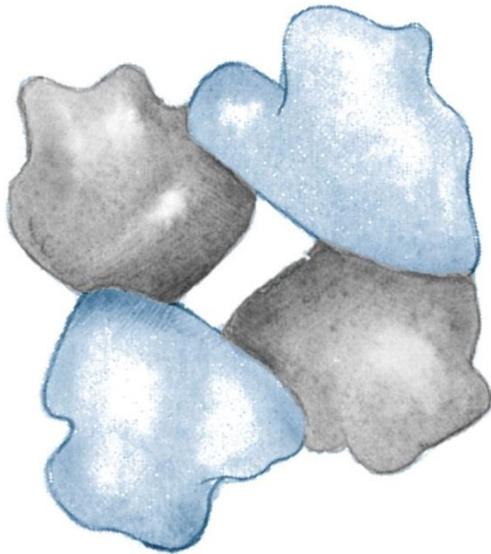


Numero del residuo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Gene β normale	...A T G G T G C A C C T G A C T C C T G A G G A G A A G T C T G C C ...	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala
(a) Mutazione missense	G T G C A C C T G A C T C C T G T G G A G A A G T C T G C C ...	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser	Ala

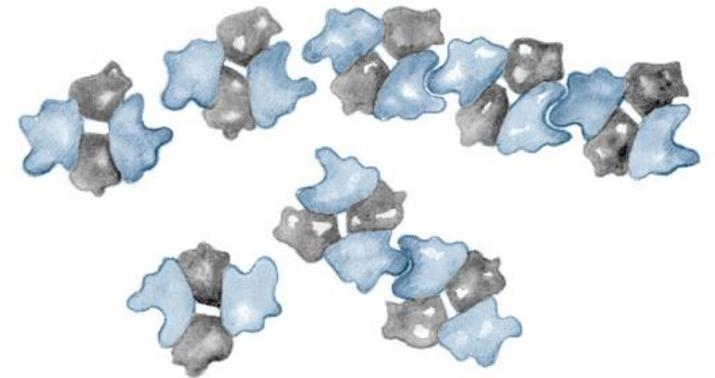
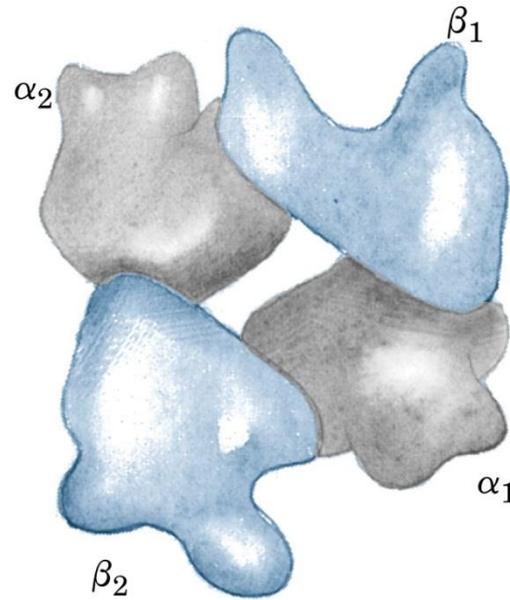
Conseguenze:



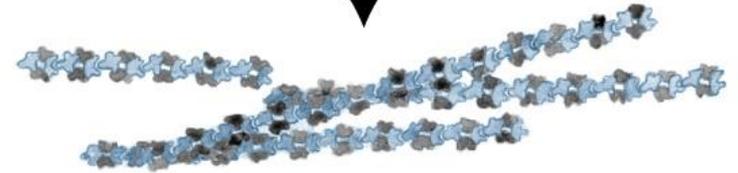
Emoglobina A



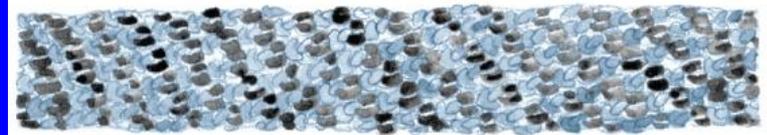
Emoglobina S



Interazione tra molecole



Formazione della catena



**Allineamento e cristallizzazione
(formazione della fibra)**