

Importanza dei legami non covalenti in Biologia

Biotecnologie / Biologia Sperimentale Applicata

1

Legami covalenti

- Gli atomi che costituiscono le molecole sono tenuti insieme da **legami covalenti** in cui **coppie di elettroni sono condivise tra coppie di atomi**.
- La formazione del legame covalente si basa sul principio secondo cui **la massima stabilità di un atomo viene raggiunta quando il suo livello elettronico più esterno è saturo**.
- Il **n° di legami («valenza»)** che un atomo può formare dipende dal n° di elettroni necessari per riempire il livello più esterno.

2

Legami covalenti

- I più abbondanti elementi delle cellule sono $H > O > C > N > P > S$.
- La Tabella indica il N° di legami covalenti che questi elementi possono formare-
- Notare che l'**Ossigeno** e l'**Azoto** hanno **coppie di elettroni non condivise in orbitali di legame**.
- La figura illustra i più comuni orbitali di legame per il carbonio (sp^3 , tetraedrica; sp^2 , triangolare piana).
- Quando 4 gruppi sostituenti diversi sono legati al carbonio sp^3 , questo carbonio è asimmetrico.

ATOM AND OUTER ELECTRONS	USUAL NUMBER OF COVALENT BONDS	TYPICAL BOND GEOMETRY
H	1	
O	2	
C	2, 4, or 6	
N	3 or 4	
P	3	
S	4	

(a) **Formaldehyde**

(b) **Methane**

Il **n° di legami** che un atomo può formare è il **n° di elettroni di cui ha bisogno per riempire il suo orbitale più esterno: VALENZA**

(a) Alcuni atomi biologicamente importanti e loro valenze

$\cdot\overset{\cdot}{\text{C}}\cdot$ Carbonio (valenza: 4)	$\cdot\overset{\cdot}{\text{O}}\cdot$ Ossigeno (valenza: 2)	$\cdot\text{H}$ Idrogeno (valenza: 1)	$\cdot\overset{\cdot}{\text{N}}\cdot$ Azoto (valenza: 3)
--	--	--	---

(c) Alcune molecole semplici con doppi legami

$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ Etilene ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	$\text{O}=\text{C}=\text{O}$ Anidride carbonica (CO_2)
---	--

(b) Alcune molecole organiche semplici con singoli legami

$\text{H}-\text{C}-\text{H}$ Metano (CH_4)	$\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{H}$ Etanolo ($\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{OH}$)	$\text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{H}$ Metilammina (CH_3-NH_2)
--	--	--

(d) Alcune molecole semplici con tripli legami

$\text{N}\equiv\text{N}$ Azoto molecolare (N_2)	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ Cianuro di idrogeno (HCN)
---	---

Figura 2-1

- In molti casi due atomi possono essere uniti da legami in cui viene **condivisa più di una coppia di elettroni**.
 - **Legame doppio:** vengono condivise due coppie di elettroni
 - **Legame triplo:** vengono condivise 3 coppie di elettroni

4

⚡ La **formazione** di un legame covalente è accompagnata dal **rilascio di energia**.

⚡ La **rottura** di un legame covalente richiede che venga **fornita energia**.

IMPORTANTE

Notare la differenza di ordine di grandezza (potenze di 10) delle energie di legame covalente e non covalente

Energia cinetica delle molecole a temperatura ambiente: 0,6 Kcal/mole

Energia necessaria per rompere alcuni tipi di **legami covalenti** importanti che si trovano nelle molecole biologiche

Tipo di legame	Energia (kcal/mole)	Tipo di legame	Energia (kcal/mole)
LEGAME SINGOLO		LEGAME DOPPIO	
O-H	110	C=O	170
H-H	104	C=N	147
P-O	100	C=C	146
C-H	99	P=O	120
C-O	84		
C-C	83		
S-H	81	LEGAME TRIPLO	
C-N	70	C≡C	195
C-S	62		
N-O	53		
S-S	51		

* Notare che i legami doppi e tripli sono più forti dei legami singoli

ENERGIA MEDIA LEGAMI NONCOVALENTI (ponti di idrogeno, ionici, van der Waals, idrofobici): 1-5 kcal/mole

In particolare:

- Legami di idrogeno nell'acqua: ≈ 5 kcal/mole
- Legami di idrogeno in proteine, acidi nucleici: 1-2 kcal/mole
- Legami di van der Waals: ≈ 1 kcal/mole
- Legami ionici: 4-7 kcal/mole

5

Interazioni non covalenti nei sistemi biologici

- ⚡ Le **interazioni noncovalenti** sono **legami elettrici deboli** fra le molecole.
- ⚡ Tipi: 1) **legami ionici** (elettrostatici), 2) **legami di idrogeno**, e 3) **interazioni di van der Waals**.
- ⚡ Le interazioni noncovalenti (1-5 kcal/mol) sono tipicamente ~100-volte più deboli dei legami covalenti.
- ⚡ La loro stabilità è solo leggermente superiore all'energia termica dei sistemi biologici.
- ⚡ Ciò nonostante le interazioni noncovalenti giocano ruoli molto importanti nella **stabilizzazione di proteine ed acidi nucleici** dato che hanno un effetto collaborativo che le rafforza ("effetto Velcro").

6

Confronto fra legami covalenti e ionici

Gli atomi possono ottenere una disposizione più stabile di elettroni nei loro gusci più esterni interagendo fra loro.

- ⚡ Si forma un **legame ionico** quando gli **elettroni** vengono **trasferiti da un atomo all'altro**.
- ⚡ Si forma un **legame covalente** quando gli **elettroni** sono **condivisi** fra atomi.

I due casi illustrati rappresentano due estremi; spesso si formano **legami covalenti con un trasferimento parziale** (condivisione ineguale di elettroni), che porta ad un legame **covalente polare**

7

Interazioni ioniche

- ⚡ Si formano fra cationi ed anioni.
- ⚡ Sono non direzionali, e la loro intensità è inversamente proporzionale al quadrato della distanza di separazione (r): $1/r^2$.
- ⚡ L'intensità inoltre dipende dalla costante dielettrica del mezzo, ed è minore in solventi polari rispetto ai solventi non polari.
- ⚡ I composti ionici quali il NaCl si sciolgono rapidamente in acqua.
- ⚡ Sfere di solvatazione di molecole di acqua circondano gli ioni in soluzione.
- ⚡ Le molecole di acqua si orientano in modo che le estremità negative dei loro dipoli contattano i cationi e le estremità positive contattano gli anioni in soluzione.

8

L'acqua è una molecola altamente **polare**

Hydrogen nucleus
Oxygen nucleus
(+) (-) Partial charge
Shared electron cloud

Il nucleo altamente elettronegativo dell'ossigeno attira a sé gli elettroni che esso condivide con i nuclei di idrogeno.

H. Kreuzer & A. Massey, Biology and Biotechnology: Science, Applications and Issues ASM Press, Washington, D.C., 2005. 13

LEGAMI DI IDROGENO

(A) donor atom (N) acceptor atom (O)
covalent bond ~ 0.1 nm long
hydrogen bond ~ 0.2 nm long

(B) O-H...O, O-H...O⁻, O-H...N, N-H...O, N-H...N

donor atom acceptor atom

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26883/figure/A195/>

14

Legami di idrogeno

- Un legame di idrogeno si basa sull'interazione tra un atomo di idrogeno con carica parziale positiva appartenente ad un dipolo molecolare (ad es. acqua) con gli **elettroni non condivisi di un altro atomo**, sia della stessa di un'altra molecola.
- Normalmente un atomo di idrogeno forma un **legame covalente** soltanto con un altro atomo. Tuttavia, **un atomo di idrogeno legato covalentemente ad un atomo elettronegativo** (detto «donatore di idrogeno» per un legame di idrogeno; D) **può formare un ulteriore legame debole** (legame di idrogeno) con un atomo «accettore dell'idrogeno» (A) che deve avere **una coppia di elettroni non-leganti** («lone pair») disponibile per l'interazione.

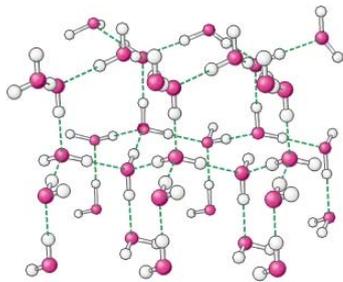
15
Lodish, 7^a ed.

Legami di idrogeno in acqua

Hydrogen bonds

16

Struttura del ghiaccio



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22567/figure/A166/>

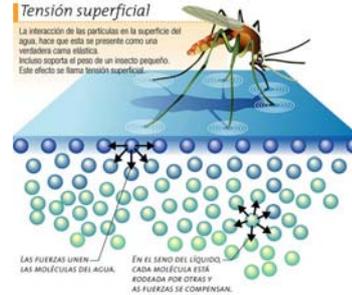
17



Tensione superficiale

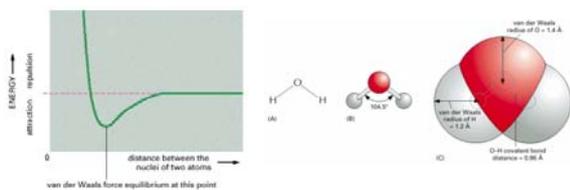
Tensión superficial

La interacción de las partículas en la superficie del agua, hace que ésta se presente como una verdadera capa elástica. Incluso soporta el peso de un insecto pequeño. Este efecto se llama tensión superficial...



18

Legami di van der Waals



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26883/figure/A184/7report=objectonly>

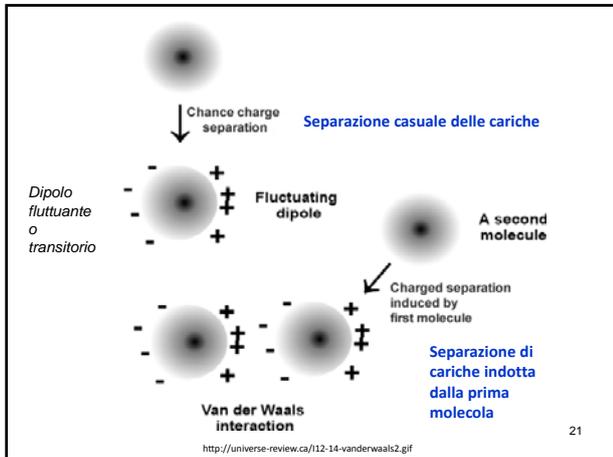
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26883/figure/A185/7report=objectonly>

19

Legami di van der Waals (a)

- ✚ Quando gli atomi di qualsiasi tipo si avvicinano strettamente, essi creano una **debole forza attrattiva non-specifica: interazione di van der Waals**.
- ✚ Questa attrazione non-specifica risulta da **fluttuazioni casuali nella distribuzione degli elettroni** di qualsiasi atomo, che danno origine ad una distribuzione disuguale transitoria degli elettroni.
- ✚ Se due atomi non legati covalentemente sono abbastanza vicino, gli elettroni di un atomo perturberanno gli elettroni dell'altro.
- ✚ Questa perturbazione genera un dipolo transitorio nel secondo atomo e i due dipoli si attrarranno debolmente.
- ✚ Allo stesso modo, una legame covalente polare di una molecola attrarrà un dipolo orientato in modo opposto di un'altra.

Lodish, 2^a ed.



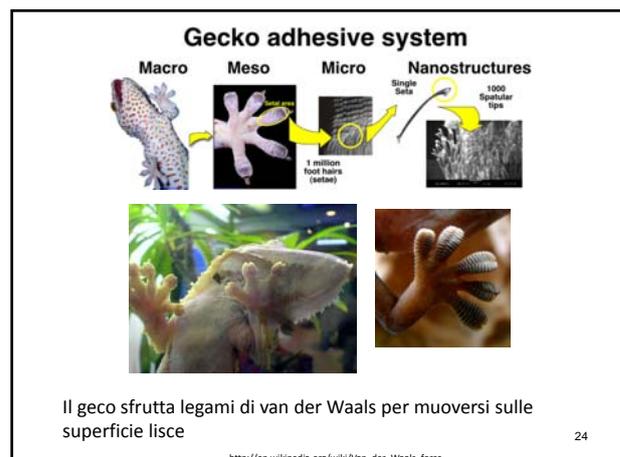
Legami di van der Waals (b)

- Interazioni di van der Waals che coinvolgono dipoli elettrici indotti transitoriamente o permanenti, si ritrovano in tutti i tipi di molecole, sia polari che apolari.
- In particolare, **le interazioni di van der Waals sono responsabili dalle forze coesive tra molecole non polari** [es. $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$] che non sono in grado di formare ponti di idrogeno una con l'altra.
- La forza delle interazioni vdW diminuisce rapidamente con l'aumentare della distanza**; perciò **queste interazioni non covalenti si possono formare soltanto quando gli atomi sono molto ravvicinati**.
- Tuttavia, se gli atomi si trovano troppo vicini, le cariche negative dei loro elettroni creano una forza di repulsione.
- Raggio di van der Waals: distanza alla quale le forze di attrazione bilanciano la repulsione.

Lodish, 2^a ed.

Legami di van der Waals (c)

- La forza delle interazioni di vdW è di circa 1 kcal/mole, più debole dei legami di idrogeno tipici e soltanto leggermente superiore all'energia termica media delle molecole a 25°C.
- Perciò, perché si formino attrazioni stabili all'interno o fra molecole servono **molteplici legami di vdW**, oppure un'interazione di vdW associata ad altri tipi di interazioni non covalenti, o entrambi i casi.

Lodish, 7^a ed.

HYDROPHOBIC FORCES

Water forces hydrophobic groups together in order to minimize their disruptive effects on the hydrogen-bonded water network. Hydrophobic groups held together in this way are sometimes said to be held together by "hydrophobic bonds," even though the attraction is actually caused by a repulsion from the water.

Interazioni idrofobiche

25

Protein

Protein

Hydrogen bond

Ionic bond

Hydrophobic and van der Waals interactions

26

Legami non covalenti e ripiegamento proteine

Hydrogen bond

van der Waals attractions between atoms located in contact

polar side chains

nonpolar side chains

folded conformation in aqueous environment

27

Ripiegamento delle proteine (1)

- L'acqua contiene due legami polari ossigeno-idrogeno ed è una molecola estremamente polare.
- Perciò si associa "confortevolmente" con altre molecole polari o cariche elettricamente.
- Per questa ragione, le molecole che sono elettrostaticamente cariche o polari sono **IDROFILICHE**.
- Poiché le molecole non polari non si associano "confortevolmente" con l'acqua, esse sono **IDROFOBICHE**.
- Le catene laterali **idrofobiche** (non polari) degli amminoacidi **non** si associano stabilmente con il fluido intracellulare (o extracellulare).
- Viceversa, le catene laterali **idrofiliche** degli amminoacidi (cariche o polari) **si possono associare stabilmente con il fluido** perchè le loro cariche, o cariche parziali possono essere neutralizzate dalle cariche parziali complementari delle molecole polari dell'acqua.

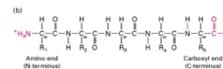
28

Ripiegamento delle proteine (2)

- Una regola basilare che determina la struttura delle **proteine in ambiente acquoso** è, per quanto possibile, **il ripiegamento dei gruppi laterali idrofobici concentrandoli all'interno della proteina**, così creando un ambiente idrofobico privo di acqua.
- Le catene laterali idrofiliche sono invece stabili quando esposte al citoplasma sulla superficie della proteina.
 - Questo non significa che non si possano trovare amminoacidi idrofilici all'interno della proteina, oppure un gruppo idrofobico sulla superficie, ma di solito la regola è rispettata.

29

- ✚ Si dice perciò che una proteina in un ambiente acquoso contiene una **zona centrale** ("core"; nocciolo) **idrofobica e stabile**.
- ✚ La struttura tridimensionale di ogni singola proteina (**STRUTTURA TERZIARIA**) può essere vista come la migliore soluzione al problema di creare la zona centrale idrofobica per ogni struttura primaria.
- ✚ Questo presenta un ulteriore problema: l'**impalcatura/asse comune** (sequenza di legami peptidici) contiene un gran numero di **legami NH e CO**, che sono altamente **polari**.



- ✚ Alla superficie della proteina questi legami parzialmente carichi possono essere prontamente neutralizzati mediante **legami di idrogeno con l'acqua**.

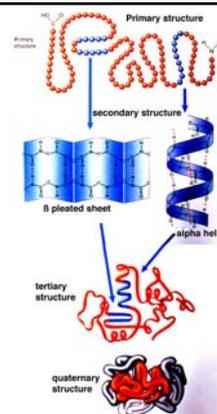
30

✚ La soluzione di questo problema è un fattore di importanza fondamentale che determina la struttura della proteina:

- L'**asse della proteina deve neutralizzare le sue stesse cariche parziali**.
- I **gruppi NH possono formare legami d'idrogeno con i gruppi CO, neutralizzandosi a vicenda**.
- Per costrizioni geometriche, i gruppi CO e NH dello stesso amminoacido non sono in posizione tale da poter formare ponti d'idrogeno l'uno con l'altro.
- Viceversa, l'asse polipeptidico deve essere disposto accuratamente in posizione tale che gruppi NH e CO lungo l'asse siano in posizione da potere formare ponti d'idrogeno con gruppi complementari in altre posizioni lungo l'asse.

L' α -elica e il foglietto β (**STRUTTURE SECONDARIE**) sono le due disposizioni più comunemente riscontrate nelle proteine che permettono la formazione dei legami d'idrogeno

31

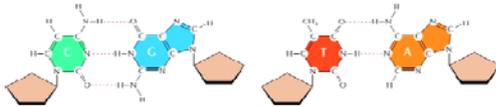


IMPORTANZA DEI PONTI DI IDROGENO PER LA FORMAZIONE DI UN'ELICA E DI ALTRE STRUTTURE ORDINATE

- ✚ Una elica si forma quando una serie di subunità si legano una all'altra in modo regolare

32

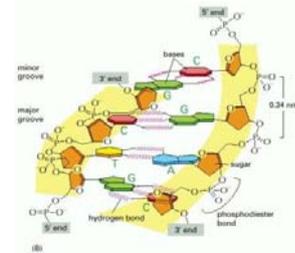
LA DOPPIA ELICA DEL DNA



Appaiamento complementare fra le basi degli acidi nucleici
 La formazione dei legami di idrogeno fra le basi dei filamenti opposti del DNA porta all'appaiamento specifico della guanina (G) con la citosina (C) e dell'adenina (A) con la timina (T)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cooper&part=A249&rendertype=figure&id=A264>

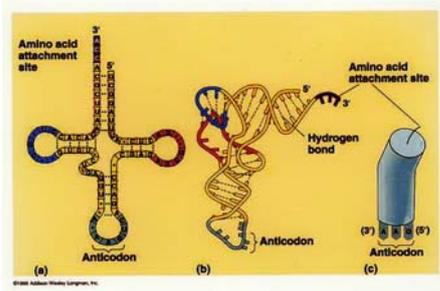
33



Una piccola sezione della doppia elica vista lateralmente, che mostra 4 paia di basi. I nucleotidi sono legati uno all'altro covamente mediante legami fosfodiesterici tramite il gruppo 3'-idrossile (-OH) di uno zucchero e il 5'-fosfato (P) del successivo. Quindi, ogni filamento polinucleotidico ha una polarità chimica; ossia le loro due estremità sono diverse chimicamente. L'estremità 3' porta un gruppo -OH non legato collegato alla posizione 3' dell'anello di zucchero; l'estremità 5' porta un gruppo fosfato libero legato alla posizione 5' dell'anello dello zucchero.

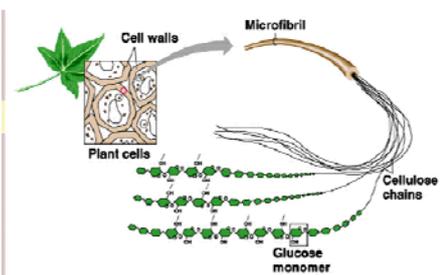
34

Legami di idrogeno nell'RNA



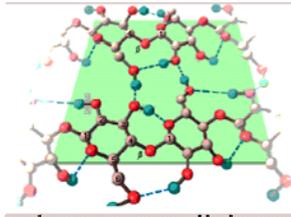
35

CELLULOSA (1)



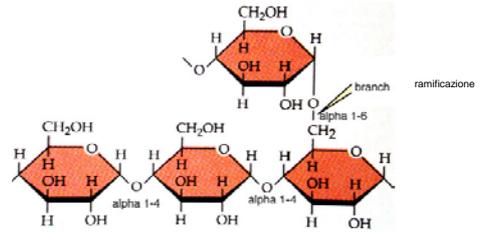
36

CELLULOSA (2)



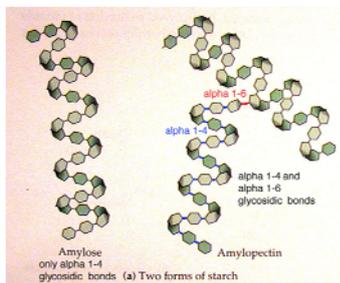
37

AMIDO (1) (amilosio e amilopectina)



38

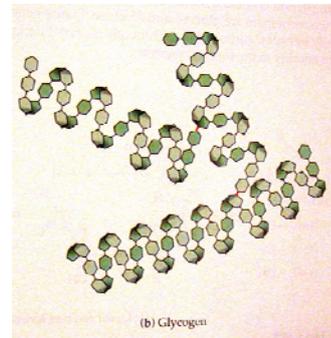
AMIDO (2) (amilosio e amilopectina)



La elica è costituita da 6 molecole di glucopiranosio (glucosio) per spira, stabilizzate da legami a idrogeno come nel DNA. La presenza di **legami ad idrogeno** nella molecola tende a fare assumere una conformazione ad elica, con struttura alquanto rigida e con superfici contigue idrofobiche.

39

GLICOGENO



40