

**Importanza dei legami non covalenti
in Biologia**

Biotecnologie / BSA

Legami covalenti

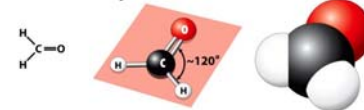
- ✚ Gli atomi che costituiscono le molecole sono tenuti insieme da **legami covalenti** in cui **coppie di elettroni sono condivise** tra coppie di atomi.
- ✚ La formazione del legame covalente si basa sul principio secondo cui **la massima stabilità di un atomo viene raggiunta quando il suo livello 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.

Legami covalenti

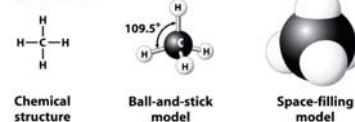
- I più abbondanti elementi delle cellule sono $H > O > C > N > P > S$.
- La Tabella indica il N° di legami covalenti che questi elementi possono formare-
- Notare che l'**Ossigeno** e l'**Azoto** hanno **coppie di elettroni non condivise in orbitali di legame**.
- La figura illustra i più comuni orbitali 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	
S	2, 4, or 6	
N	3 or 4	
P	5	
C	4	

(a) Formaldehyde



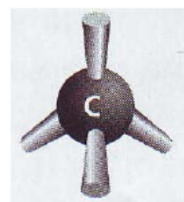
(b) Methane



Alberts et al., 6^a ed.

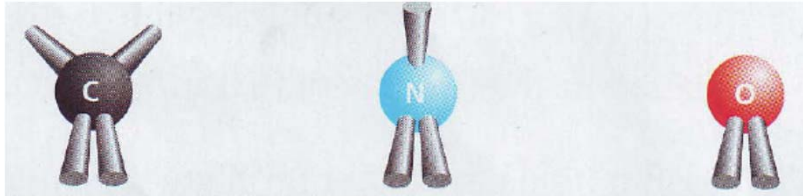
Legami covalenti (1)

- Un **legame covalente** si forma quando **due atomi** si avvicinano molto e **condividono** uno o più dei loro **elettroni**.
- In un legame singolo sono condivisi un elettrone/atomo.
- In un legame doppio è condiviso un totale di 4 elettroni.
- Ogni atomo forma un numero fisso di legami covalenti in una disposizione spaziale ben definita.
- Ad esempio il carbonio forma 4 legami singoli disposti in modo tetraedrico
- L'azoto forma tre legami singoli
- L'ossigeno forma due legami singoli.

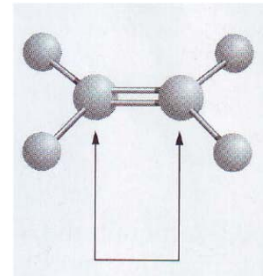


Legami covalenti (2)

- I legami doppi hanno una diversa sistemazione spaziale.



- Gli atomi riuniti da 2 o più legami covalenti non sono in grado di ruotare liberamente attorno all'asse del legame.
- Questo vincolo induce una importante influenza sulla forma tridimensionale di molte macromolecole.



Alberts et al., 6° ed.

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**

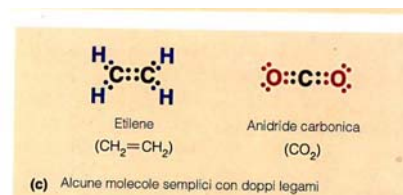
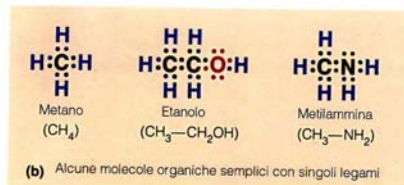


Figura 2-1

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

✚ 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

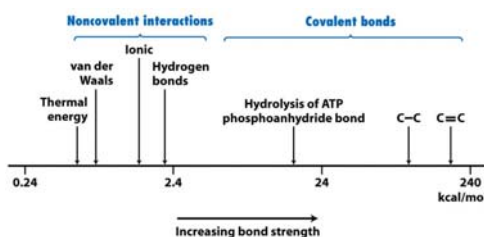
Legami di idrogeno in proteine, acidi nucleici: 1-2 kcal/mole

Legami di van der Waals: ≈ 1 kcal/mole

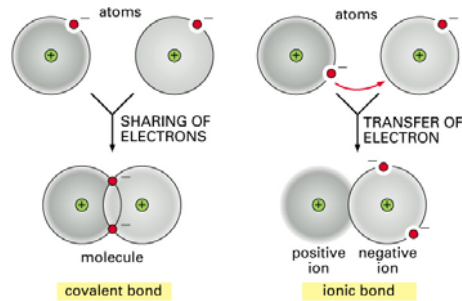
Legami ionici: 4-7 kcal/mole

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").



Confronto fra legami covalenti e ionici



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

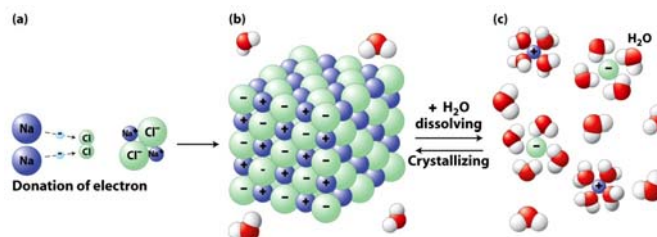
✚ Si forma un **legame ionico** quando gli **elettroni** vengono **trasferiti da un atomo all'altro**.

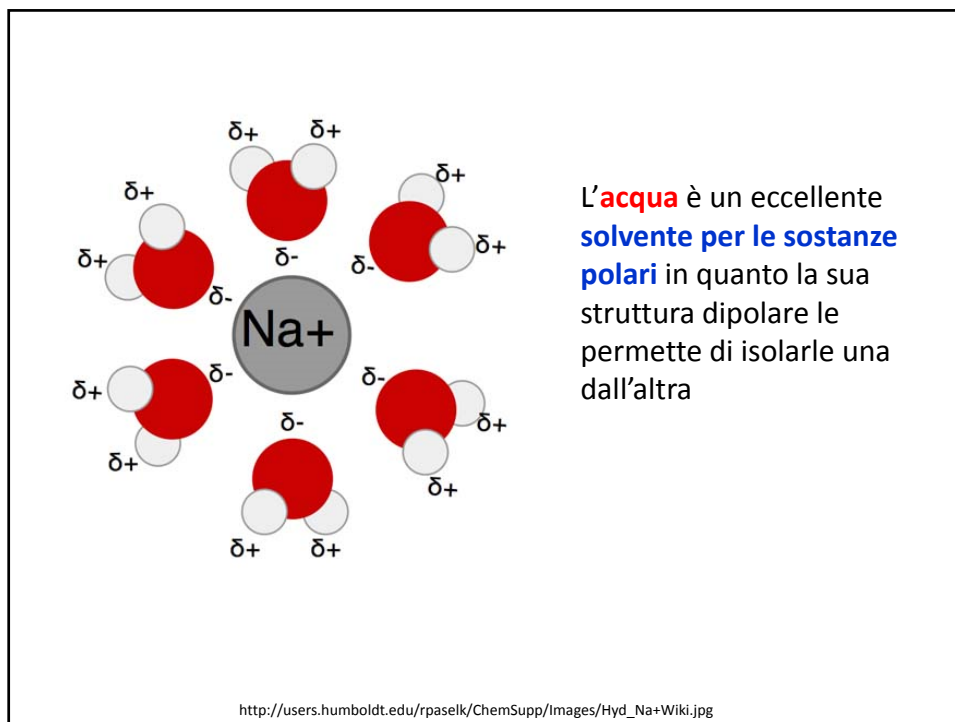
✚ Si forma un **legame covalente** quando gli **elettroni** sono **condivisi** fra atomi.

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**

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 solvent polari rispetto ai solvent 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.





Valori di **elettronegatività** degli elementi del gruppo principale nella tavola periodica

								H 2.2		He
Li 1.0	Be 1.6	B 2.0	C 2.6	N 3.0	O 3.4	F 4.0				Ne
Na 0.93	Mg 1.3	Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2				Ar
K 0.82	Ca 1.3	Ga 1.6	Ge 2.0	As 2.2	Se 2.6	Br 3.0				Kr
Rb 0.82	Sr 0.95	In 1.8	Sn 2.0	Sb 2.1	Te 2.1	I 2.7				Xe
Cs 0.79	Ba 0.89	Tl 2.0	Pb 2.3	Bi 2.0	Po 2.0	At				Rn

Electronegativity
■ 4.0- ■ 3.0-3.9 ■ 2.0-2.9 ■ 1.0-1.9 ■ 0-0.99

✚ Gli atomi disposti in alto a destra tendono ad avere un'**elettronegatività elevata**, essendo il fluoro il più elettronegativo. Gli elementi con **bassa elettronegatività** come i metalli litio, sodio e potassio, sono spesso definiti elettropositivi. L'elettronegatività di diversi atomi comuni nelle molecole biologiche differiscono abbastanza se formano legami covalenti polari (per esempio **O-H, N-H**) o legami ionici (per esempio Na^+Cl^-). Poiché i **gas inerti** (He, Ne, etc.) hanno i gusci elettronici più esterni completi, non acquistano né cedono elettroni, e quindi formano raramente legami covalenti, **non hanno valori di elettronegatività**.

“Pair” of Atoms

Types of bonds in protein:

Covalent bond:

atoms

SHARING OF ELECTRONS

molecule

ELETTRONEGATIVITA'

Electronegativity increases

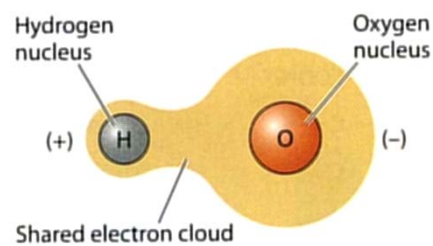
Electronegativity increases																			
IA	IIA											VIIA	VIIIA						
H	He	B	C	N	O	F	Ne											H	He
2.20	2.20	2.04	2.55	3.04	3.44	3.98	—											2.20	—
Li	Be	Al	Si	P	S	Cl	Ar											—	—
0.98	1.57	1.61	1.90	2.19	2.58	3.16	—											—	—
Na	Mg	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
0.93	1.31	0.82	1.00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
Rb	Sr	Cs	Ba	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb		
0.82	0.95	0.79	0.89	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
Fr	Ra																Ra	—	
0.7	0.9																—	—	

Electronegativity increases

Atomo più elettronegativo ad es. Ossigeno (O) o Azoto (N)

- ✚ Quando **due atomi identici** reagiscono per formare un legame covalente la coppia di elettroni è ugualmente distribuita fra gli atomi.
- ✚ Quando **due atomi diversi** formano un legame covalente i due nuclei di uno esercitano forze di attrazione diverse. Perciò gli elettroni tendono a concentrarsi più vicino all'atomo che presenta maggiore forza di attrazione (elettronegatività).

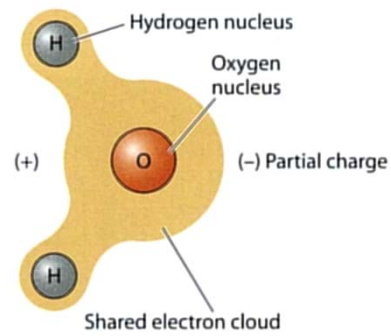
Un **legame chimico** (covalente) **polare**



- ✚ Nonostante i nuclei dell'ossigeno e dell'idrogeno condividano gli elettroni, il nucleo altamente elettronegativo dell'ossigeno tende a richiamarli, allontanandoli dal nucleo debolmente elettronegativo dell'idrogeno. In conseguenza di ciò, **l'estremità del legame rivolta verso l'ossigeno acquisisce una carica parziale negativa**, mentre **l'estremità verso l'idrogeno è parzialmente positiva**.

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

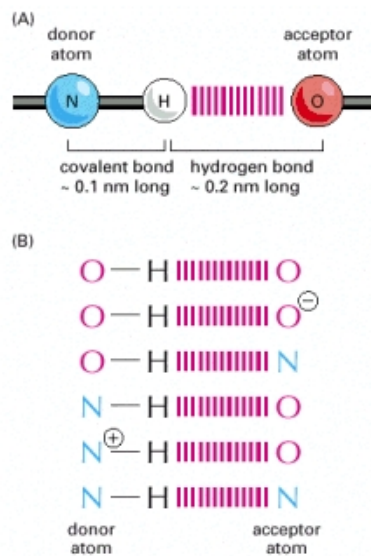
L'**acqua** è una molecola altamente **polare**



✚ 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.

LEGAMI DI IDROGENO

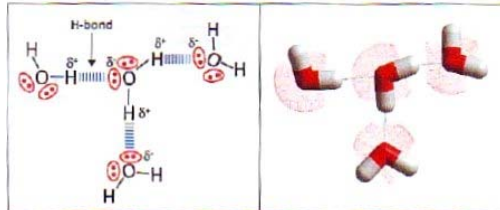


16

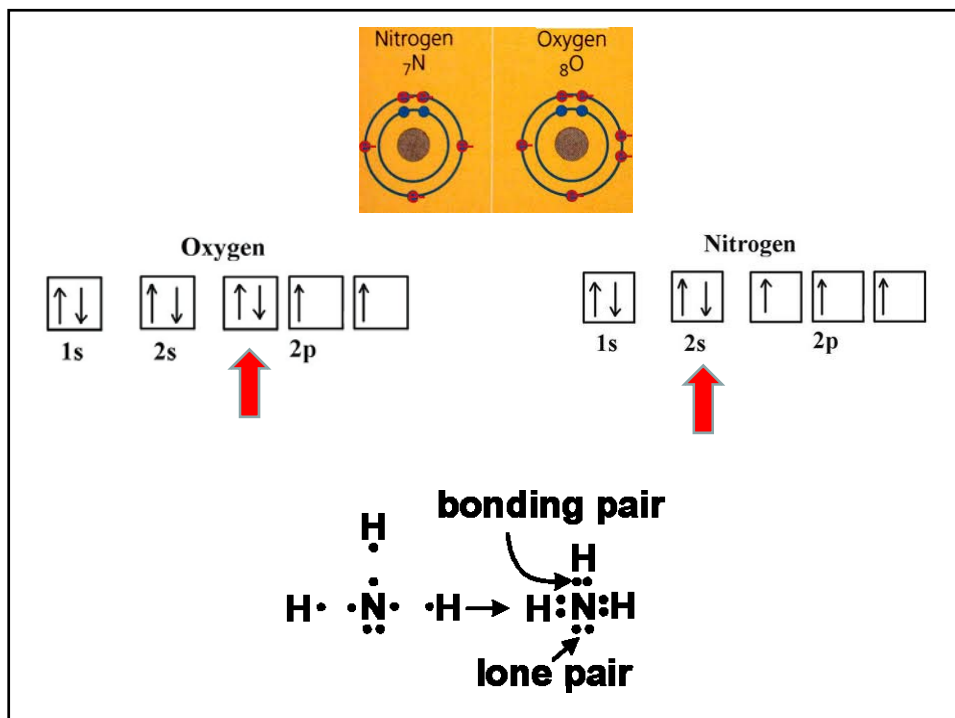
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26883/figure/A195/>

LEGAMI DI IDROGENO - 2

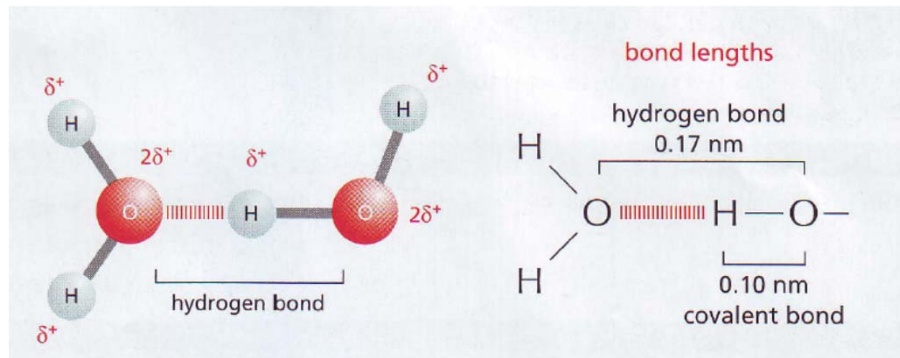
- Di solito si formano tra un atomo elettronegativo che abbia in periferia una coppia di elettroni liberi (in biologia azoto -N- oppure ossigeno - O) e un idrogeno $\delta+$ legato covalentemente ad un atomo elettronegativo (ad es. **OH** oppure **NH**).
- Entrambi gli atomi coinvolti in un legame di idrogeno si avvicinano dovuto all'attrazione fra l'atomo di idrogeno $\delta+$ e la coppia di elettroni dell'atomo elettronegativo.
- Si definisce come gruppo «donatore di idrogeno» quello che fornisce l'atomo di idrogeno e gruppo «accettore» l'atomo di ossigeno o di azoto che fornisce la coppia di elettroni.



Fantini & Yahi, 2015



LEGAMI DI IDROGENO - 3

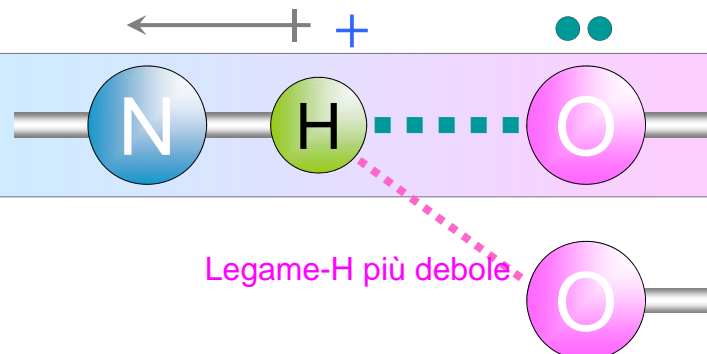


- ✚ Dato che sono polarizzate, le molecole di H_2O possono formare un legame detto «legame di idrogeno».
- ✚ I legami di idrogeno hanno una forza che è soltanto 1/20 della forza di un legame covalente.
- ✚ I legami di idrogeno sono più forti quando i tre atomi si trovano allineati.

Alberts et al, 6^a ed

Legame di idrogeno (Legame -H)

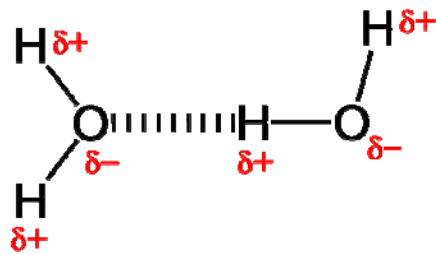
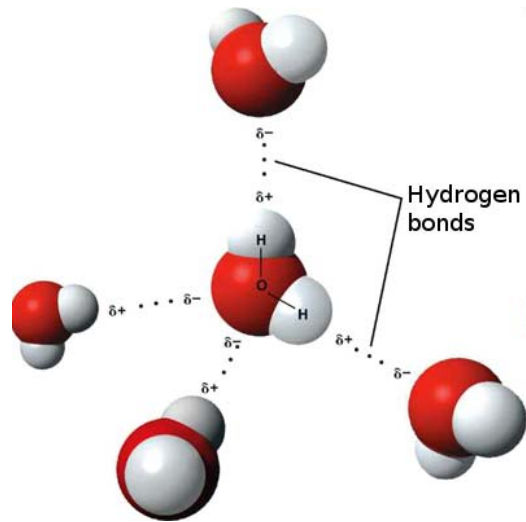
La linearità è importante per un legame-H perfetto



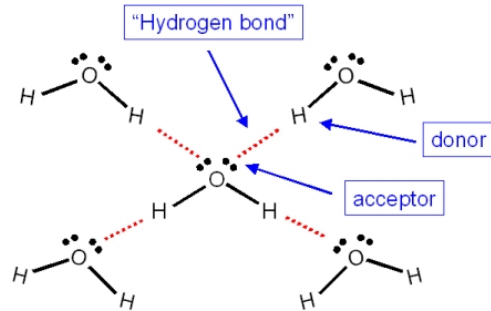
Legame-H più debole

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.58

Legami di idrogeno nell'acqua



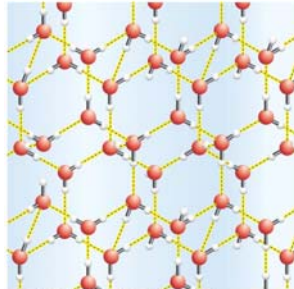
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b5/Hydrogen-bonding-in-water-2D.png/800px-Hydrogen-bonding-in-water-2D.png>



<http://www.mikeblaber.org/oldwine/BCH4053/Lecture03/hbondnet.jpg>

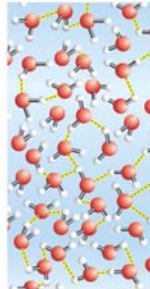
Struttura del ghiaccio

(a) In ice, water molecules form a crystal lattice.

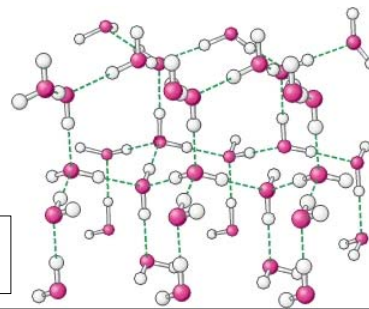


Copyright © 2008 Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

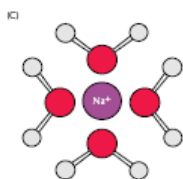
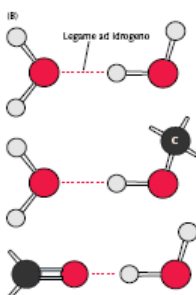
(b) In liquid water, no crystal lattice forms.



(c) Liquid water is denser than ice. As a result, ice floats.

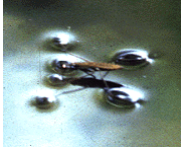


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22567/figure/A166/>
http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lectures/02_15_hydrogen_bonding-L.jpg



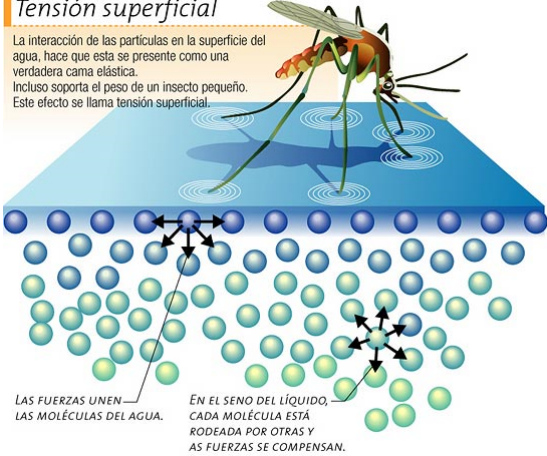
- L'acqua è una molecola polare con una carica leggermente negativa (δ^-) in corrispondenza dell'atomo di ossigeno ed una carica leggermente positiva (δ^+) in corrispondenza dell'atomo di idrogeno.
- A causa della loro polarità, le molecole di acqua possono formare **legami di idrogeno** (linee tratteggiate) sia tra di loro sia con altre molecole polari.
- Inoltre, possono **interagire con ioni carichi**.

Tensione superficiale



Tensión superficial

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

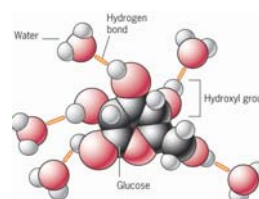


LAS FUERZAS UNEN LAS MOLÉCULAS DEL AGUA.

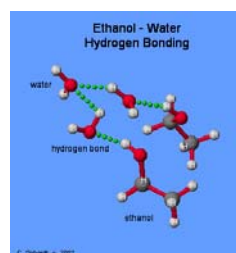
EN EL SENO DEL LÍQUIDO, CADA MOLÉCULA ESTÁ RODEADA POR OTRAS Y AS FUERZAS SE COMPENSAN.

Che cosa vuole dire solubilità in acqua?

- Un composto è solubile in acqua se riesce a circondarsi da molecole di acqua in modo tale che le sue molecole non hanno più qualsiasi punto di contatto fra di loro.
- Questo composto viene definito «soluto»
- Le molecole di soluto interagiscono con molecole di acqua stabilendo legami di idrogeno con esse.
- Perciò un **composto è solubile in acqua** se **possiede in superficie gruppi chimici in grado di formare legami di idrogeno**.



http://www.bio.miami.edu/tom/courses/protected/KAR/ch02/2_08.jpg

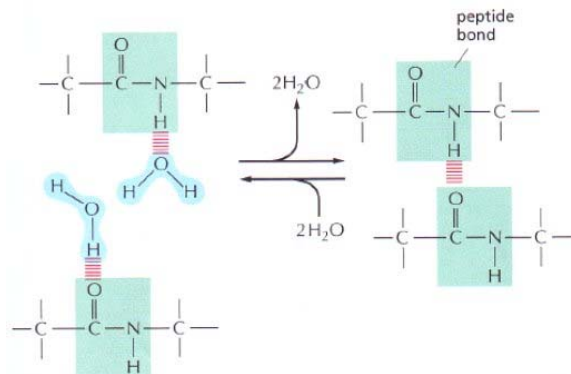


<http://chemistry.elmhurst.edu/vchembook/images2/162ethanolwater.gif>

Fantini & Yahi, 2015

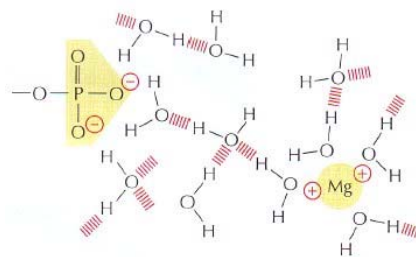
Legami di idrogeno in acqua

- Tutte le molecole che possono formare legami di idrogeno una con l'altra possono in alternativa formare legami di idrogeno con l'acqua.
- Data la competizione con l'acqua, i legami di idrogeno formati tra due molecole sciolte in acqua sono relativamente deboli.

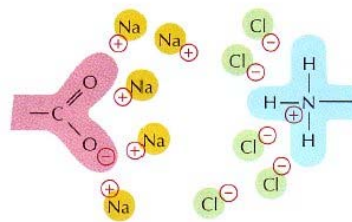


Legami ionici in acqua (1)

- I gruppi carichi sono schermati dalle loro interazioni con le molecole di acqua. Perciò **in acqua le interazioni elettrostatiche sono molto deboli.**

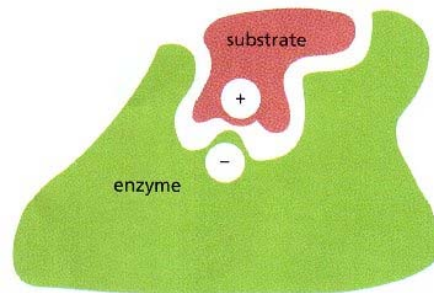


- Allo stesso modo, gli ioni in soluzione possono formare aggregati attorno a gruppi carichi e diminuire ulteriormente queste attrazioni.



Alberts et al., 6° ed.

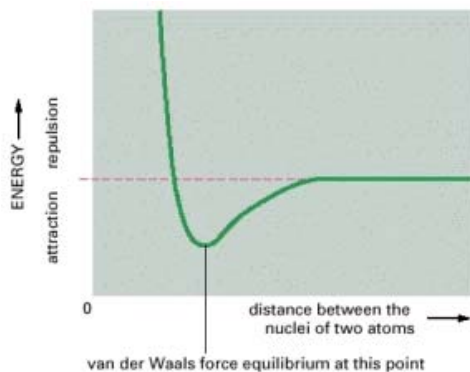
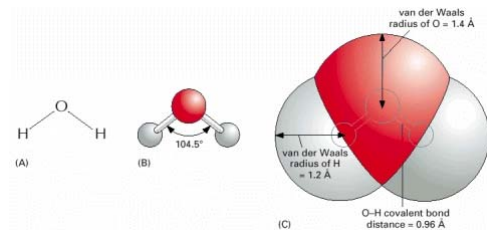
Legami ionici in acqua (2)



- Nonostante siano indebolite dovute alla presenza di acqua e di sali, le **attrazioni elettrostatiche** sono molto importanti nei sistemi biologici.
- Ad esempio, un enzima che si lega ad un substrato carico positivamente spesso avrà catene laterali degli aminoacidi cariche negativamente nella posizione appropriata.

Alberts et al., 6^a ed.

Legami di van der Waals



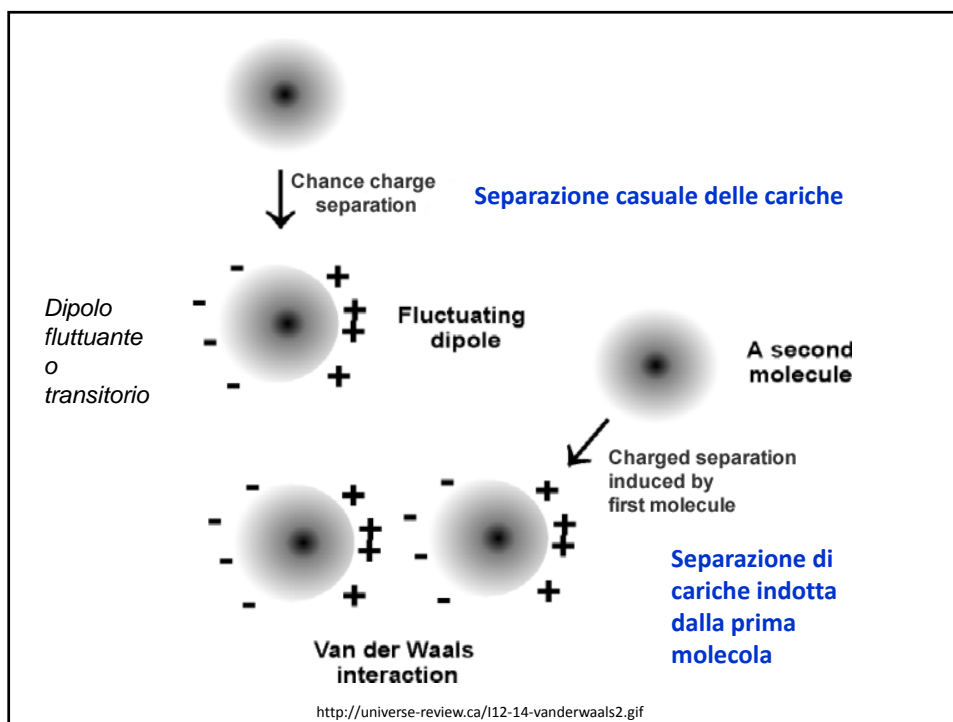
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26883/figure/A184/2report-objectonly>

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

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 vicini, 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, 7° ed.



Legami di van der Waals (b)

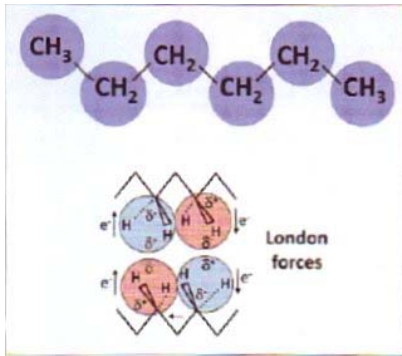
- ✚ Interazioni di van der Waals che coinvolgono dipoli elettrici indotti transitoriamente o permanenti, si ritrovano in tutti i tipi di molecole, sia polari che apolari.
- ✚ In particolare, **le interazioni di van der Waals sono responsabili dalle forze coesive tra molecole non polari** [es. $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$] 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, 7° ed.

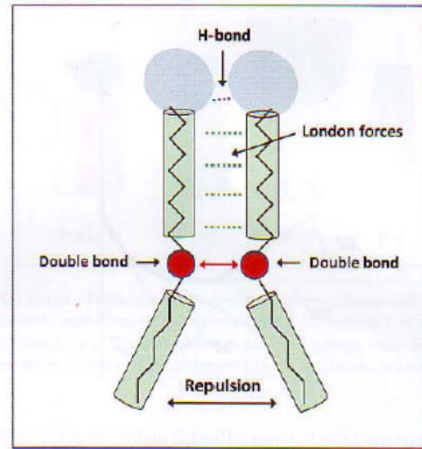
Legami di van der Waals (c)

- ✚ 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° ed.



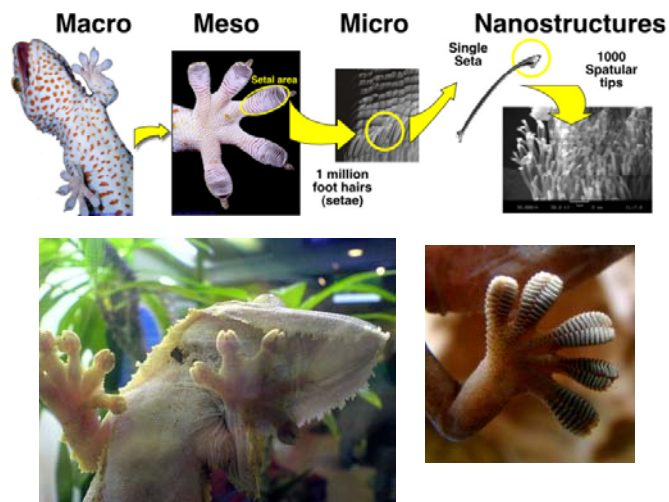
Le forze di London (o di van der Waals) stabilizzano le interazioni tra molecole neutre di alcani.



Ragione per la quale gli acidi grassi **insaturi** hanno temperature di fusione basse

Fantini J., Yahi N.: *Brain Lipids in Synaptic Function and Neurological Disease*, Elsevier- Academic Press, Amsterdam, 2015.

Gecko adhesive system



Il geco sfrutta i legami di van der Waals per muoversi sulle superficie lisce

http://en.wikipedia.org/wiki/Van_der_Waals_force

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

Hydrogen bond

Protein

Protein

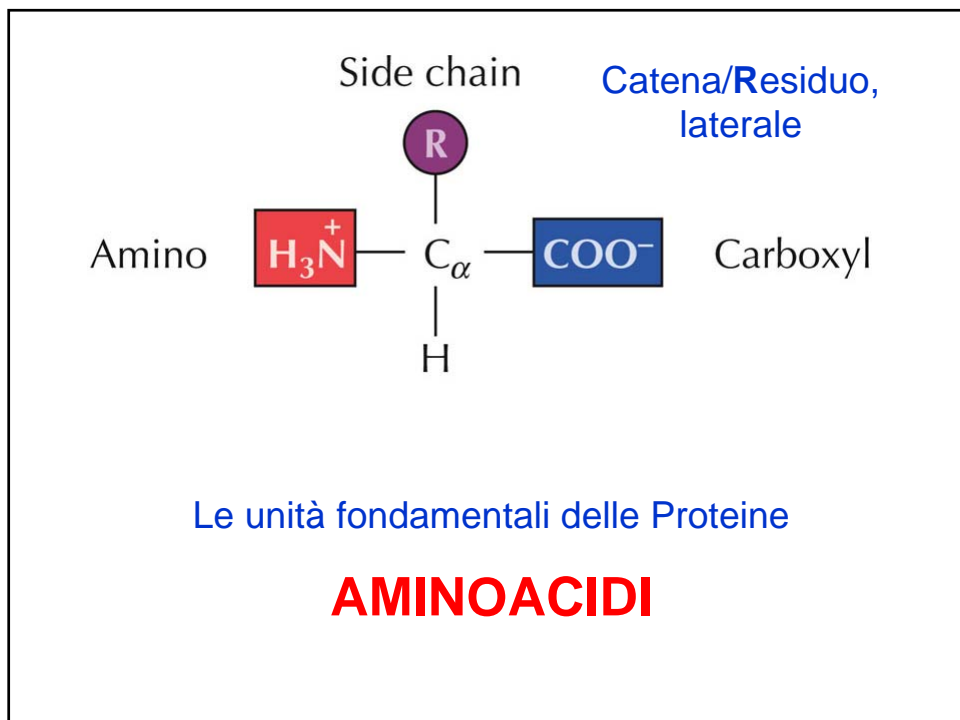
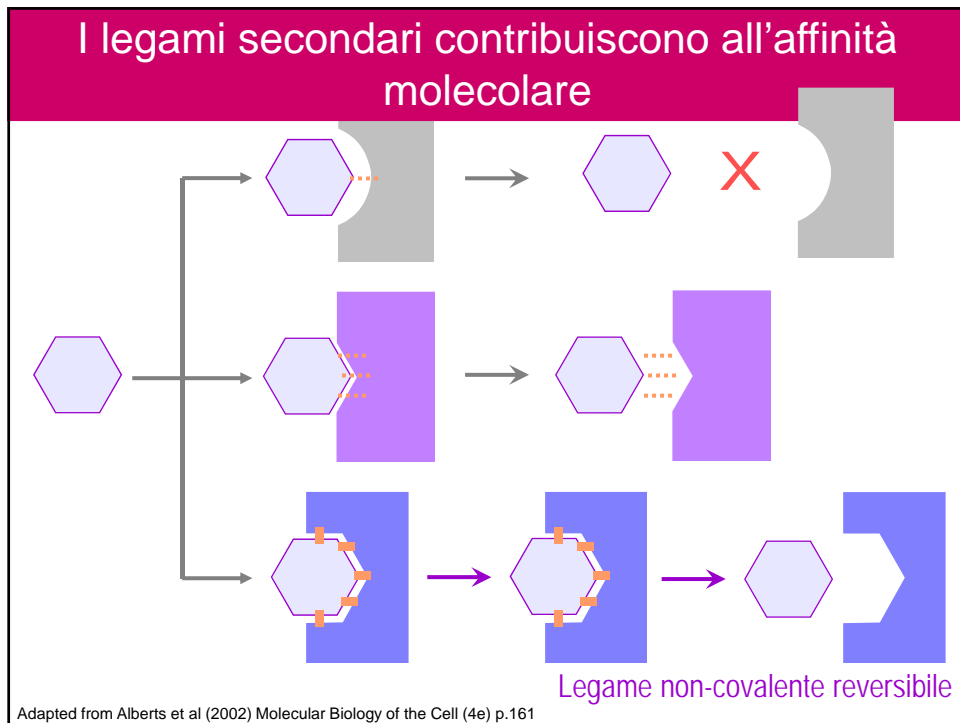
Hydrogen bond

Ionic bond

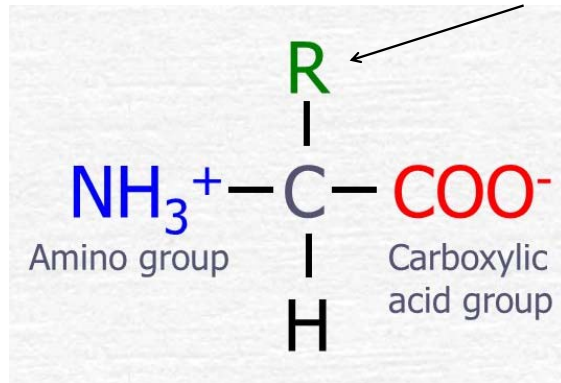
Hydrophobic and van der Waals interactions

Ionic bond

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21726/figure/A299/>



Amminoacidi: unità basilari delle proteine



I diversi gruppi (residui) laterali, **R**, determinano le proprietà degli amminoacidi (20 tipi incorporati nelle proteine; diversi altri tipi di amminoacido liberi per interagire con altre molecole)

Amino acids with electrically charged side chains

Positive

Arginine **Histidine** **Lysine**

Negative

Aspartic acid **Glutamic acid**

Amino acids with polar but uncharged side chains

Serine **Threonine** **Glutamine** **Asparagine**

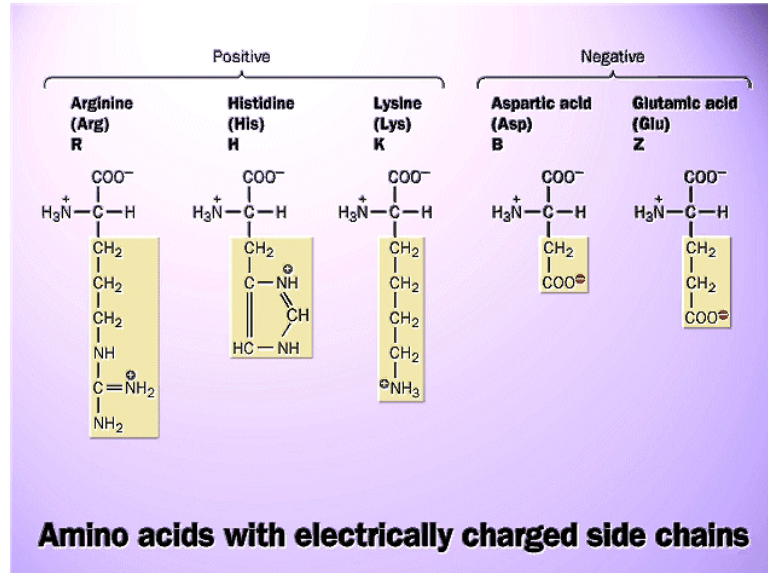
Special cases

Cysteine **Glycine** **Proline**

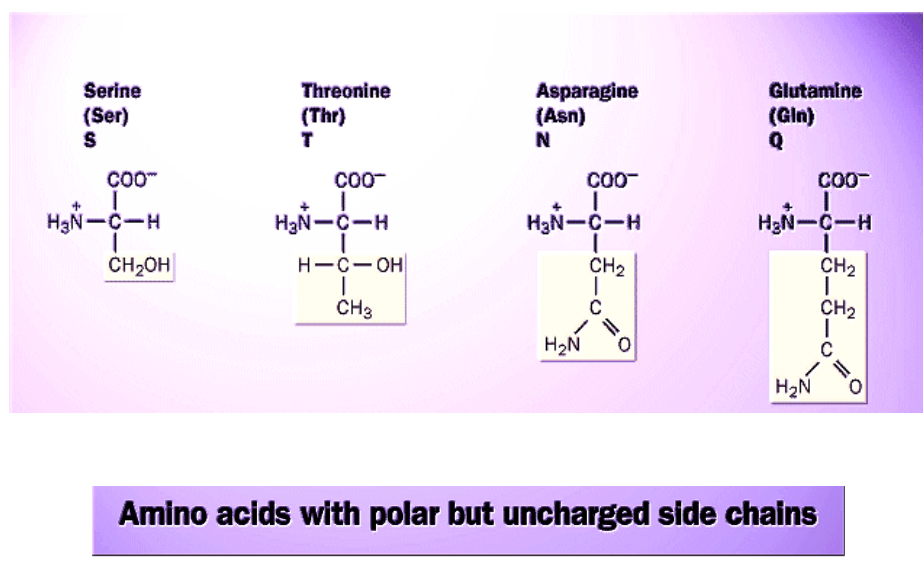
Amino acids with hydrophobic side chains

Alanine **Isoleucine** **Methionine** **Tryptophan** **Phenylalanine**
Valine **Leucine** **Tyrosine**

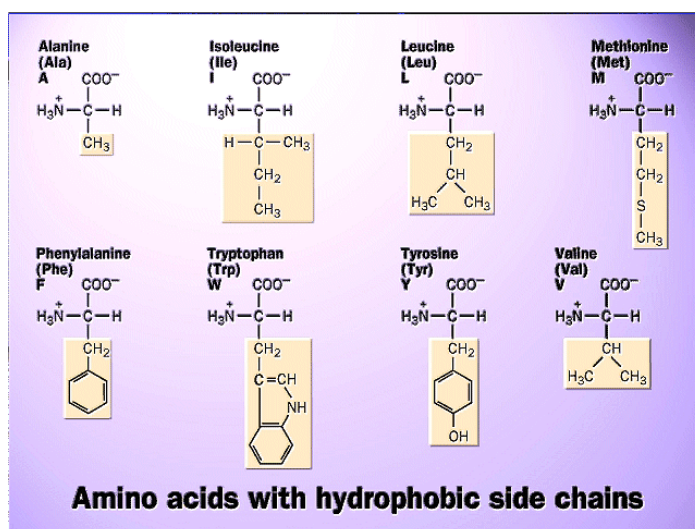
Polari carichi (1)



Polari ma privi di carica

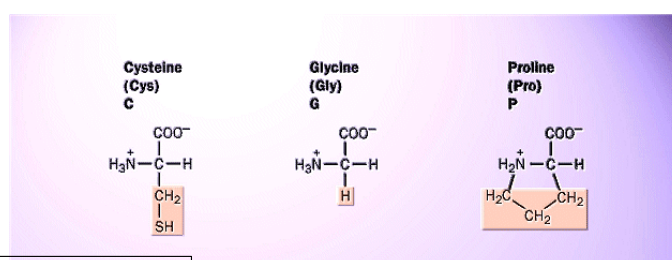


Non Polari (Idrofobici) (1)



Quanto maggiori sono le dimensioni dei gruppi laterali tanto più idrofobico sarà l'aminoacido

Catene laterali con proprietà particolari

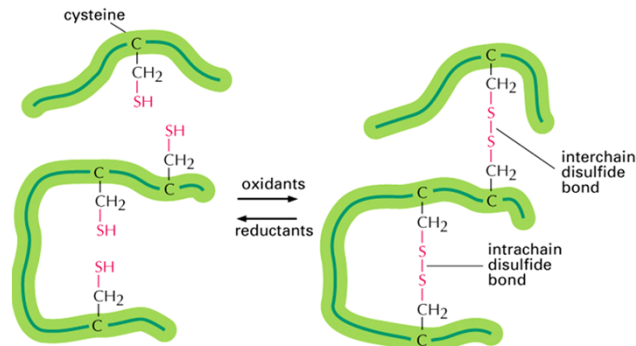


CISTEINA: Sebbene la catena laterale abbia un carattere polare non carico, ha la particolarità di *costituire un legame covalente con un'altra cisteina*, per formare ponti disolfuro (**S-S**), che irrigidiscono la catena.

GLICINA: la catena laterale è formata solo da un atomo di H e *può adattarsi sia ad un ambiente idrofilo che idrofobico*. Spesso si trova in siti dove due polipeptidi sono a stretto contatto

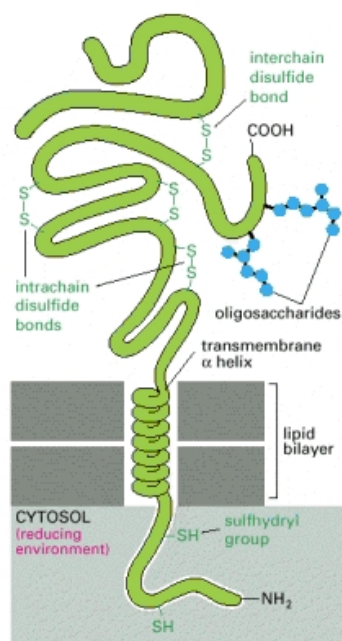
PROLINA. Sebbene la catena laterale abbia carattere polare non carico, ha la particolarità di creare *snodi* nelle catene polipeptidiche ed interrompere la struttura secondaria ordinata

Ponti disolfuro (S-S) tra residui di cisteina



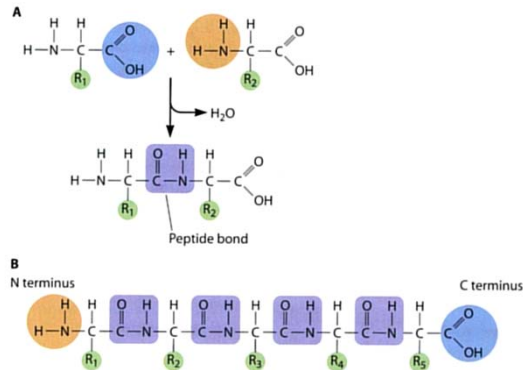
- ✚ Questi legami incrociati possono collegare sia due parti della stessa catena polipeptidica che due catene polipeptidiche diverse. Poiché l'energia necessaria per rompere un legame covalente è molto superiore all'energia necessaria per rompere persino un intero insieme di legami non-covalenti, **un legame disolfuro può avere un effetto stabilizzante notevole in una proteina.**

Tipica proteina con diversi legami S-S



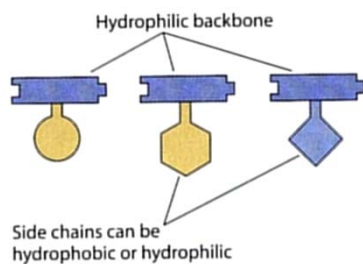
Tipica proteina transmembrana a passaggio singolo ("single-pass"). Si noti che la catena lipidica attraversa il doppio strato lipidico come α -elica destrorsa e che le catene oligosaccaridiche e i legami disolfuro sono tutti sulla superficie non citosolica della membrana. I legami disolfuro non si formano fra i gruppi sulfidrilici nel dominio citoplasmatico della proteina, perchè l'ambiente riducente del citosol mantiene questi gruppi nella loro forma ridotta (-SH).

Formazione del legame peptidico (2)

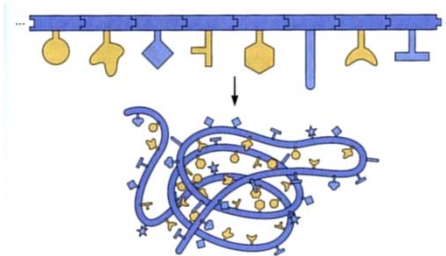


- (A) I **legami peptidici** si formano **fra il gruppo NH₂ di un aminoacido e il gruppo COOH di un altro**, con la formazione e perdita di una molecola di acqua. R_n, catena laterale dell'amminoacido.
- (B) Una proteina ha un'impalcatura polipeptidica con diversi gruppi laterali degli amminoacidi

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



Gli **amminoacidi** hanno un'impalcatura idrofilica che può formare catene e uno fra i 20 diversi tipi di **catene laterali**, che possono essere **idrofiliche** o **idrofobiche**.



Una **proteina** è una catena di aminoacidi che si piega in una conformazione tridimensionale specifica.

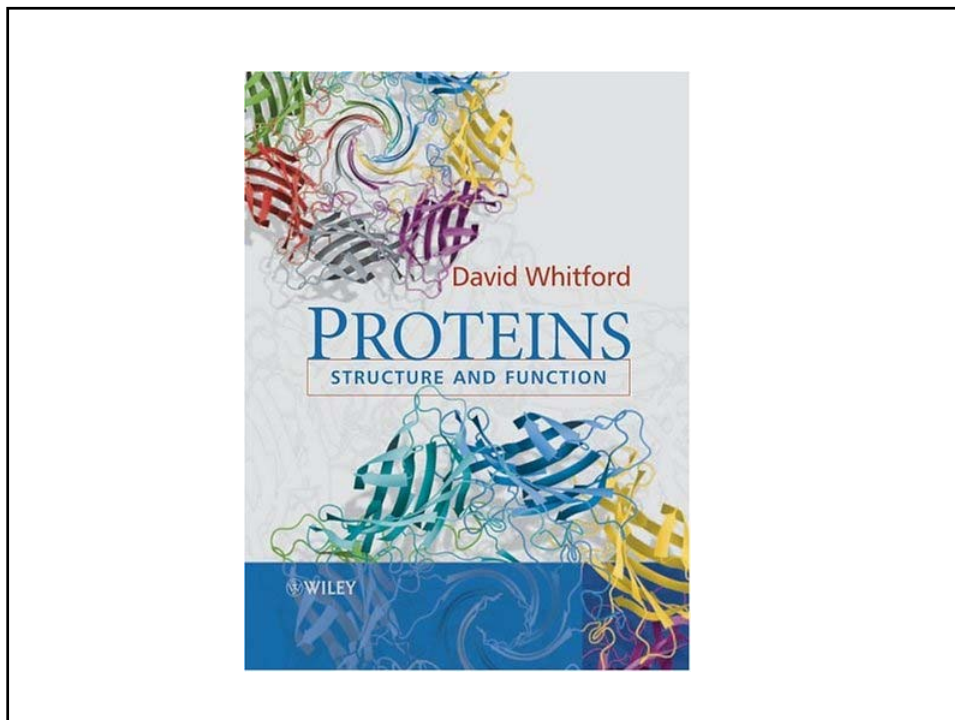
H. Kreuzer & A. Massey: *Biology and Biotechnology: Science, Applications and Issues* ASM Press, Washington, D.C., 2005.

STRUTTURA TRIDIMENSIONALE DELLE PROTEINE

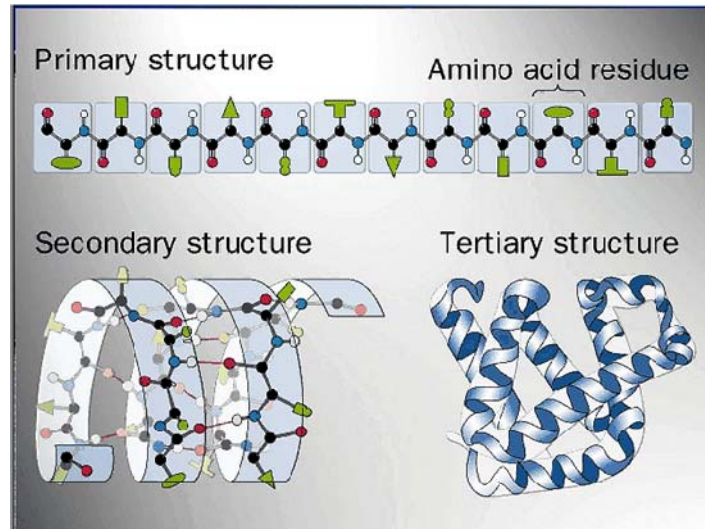
The diagram illustrates the 3D structure of proteins through several components:

- Top Left:** A purple ribbon model of a protein showing its complex 3D fold.
- Bottom Left:** A chemical structure of a polypeptide backbone. It shows a central carbon atom bonded to a hydrogen atom (H), an amino group (NH₂), a carboxyl group (COOH), and a side chain (R). The side chain is shown as a methyl group (CH₃). Various bonds are highlighted: a hydrogen bond (HO-C...O), a disulfide bridge (S-S), and an ionic bond (NH₃⁺...O⁻).
- Right:** A detailed view of the protein structure showing an α Helix and a β Pleated sheet. Hydrogen bonds are shown as dashed lines between the backbone atoms of these structures.

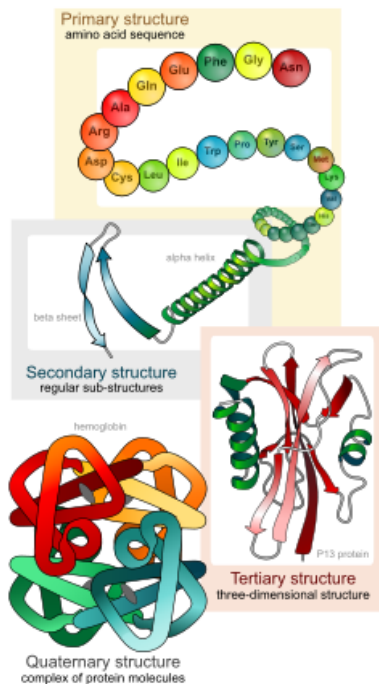
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



STRUTTURA PROTEINE (1)



Cooper: the Cell, a Molecular Approach, 2nd ed.



STRUTTURA PROTEINE

http://en.wikipedia.org/wiki/Protein_structure

Struttura secondaria α -elica & foglietto β

- ✚ La struttura secondaria rappresenta la **conformazione ordinata** che **alcuni tratti** di proteina possono assumere, sulla base della **struttura primaria**, cioè della sequenza aminoacidica.
- ✚ La struttura secondaria è caratterizzata dalla **presenza di ponti idrogeno** fra i gruppi del legame peptidico di **residui non adiacenti**, mentre **non sono direttamente coinvolte le catene laterali degli aminoacidi**.
- ✚ All'interno della stessa proteina, diversi tratti possono assumere la medesima struttura secondaria oppure strutture secondarie differenti. Le principali forme di strutture secondarie presenti nelle proteine sono l' **α -elica** e le strutture **β foglietto**.

<http://www.unisr.it/biotechbook/view.asp?id=250>

Primary Structure

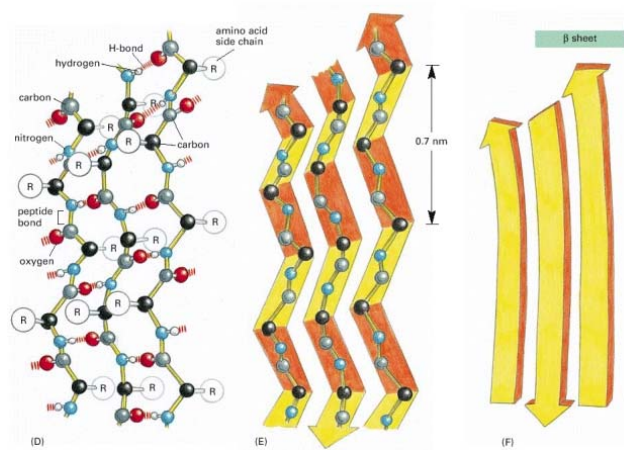
Amino acid subunits

STRUTTURA PRIMARIA DELLE PROTEINE (1)

- ✚ E' la **sequenza lineare specifica degli AA** che compongono la catena.
- ✚ Determina da sola il ripiegamento della proteina.
- ✚ Con 20 diversi AA il n° di differenti polipeptidi che si possono formare è di 20^n dove n è il n° di AA della catena.

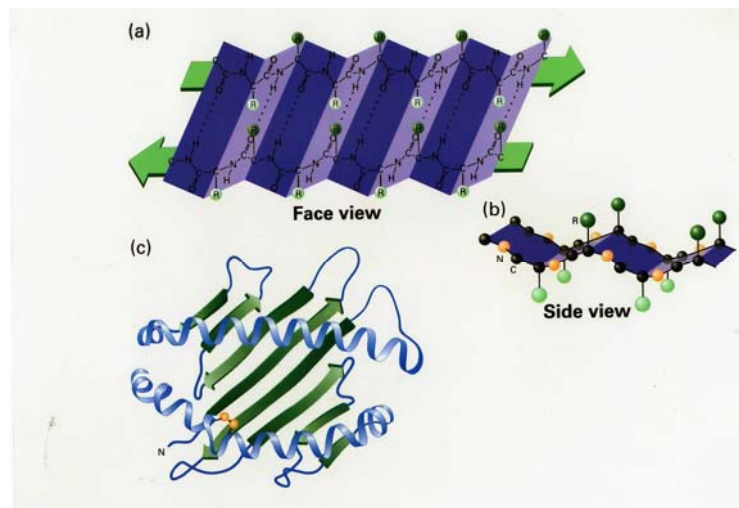
http://w3.hwdsb.on.ca/hillpark/Departments/Science/Watts/SBI3U/Class_Summary/class_summary_spring_2009_sbi3u.html

β -foglietto

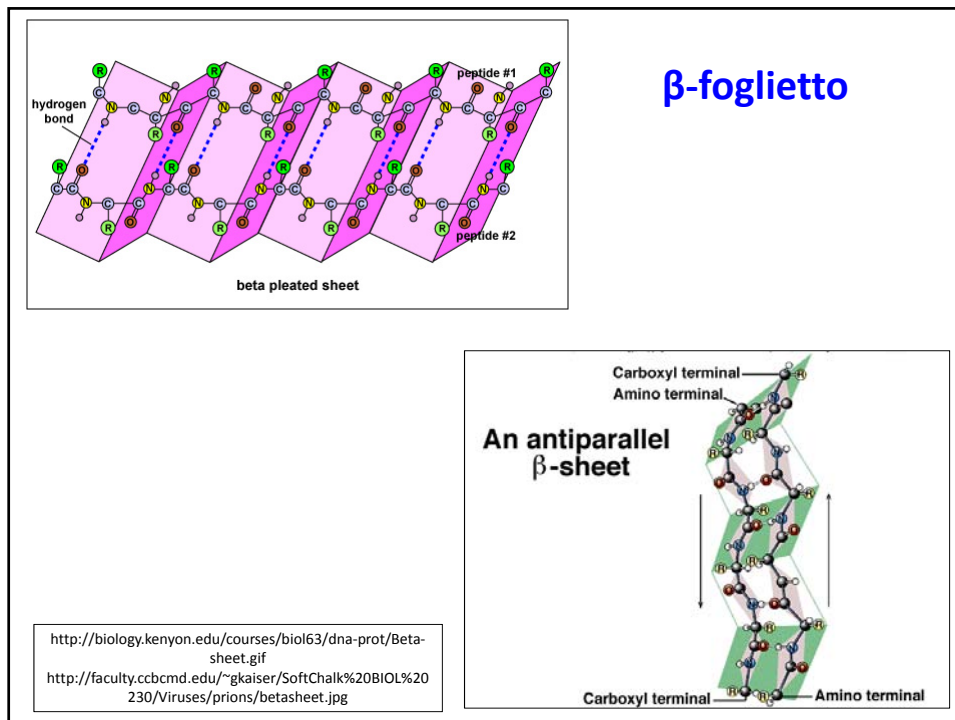


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26830/figure/A402/?report=objectonly>

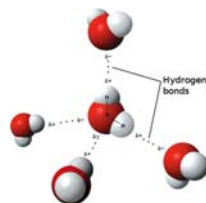
β -foglietto



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21581/figure/A532/?report=objectonly>



Note sul 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).

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

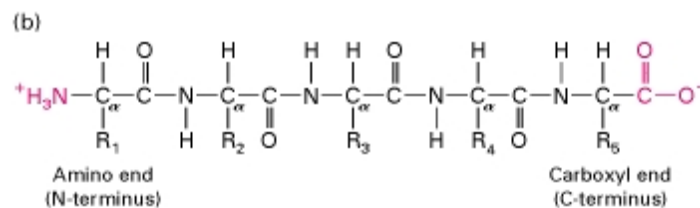
Note sul ripiegamento delle proteine (2)

- ✚ 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.
- ✚ 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.

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

Note sul ripiegamento delle proteine (3)

- ✚ 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.**



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

Note sul ripiegamento delle proteine (4)

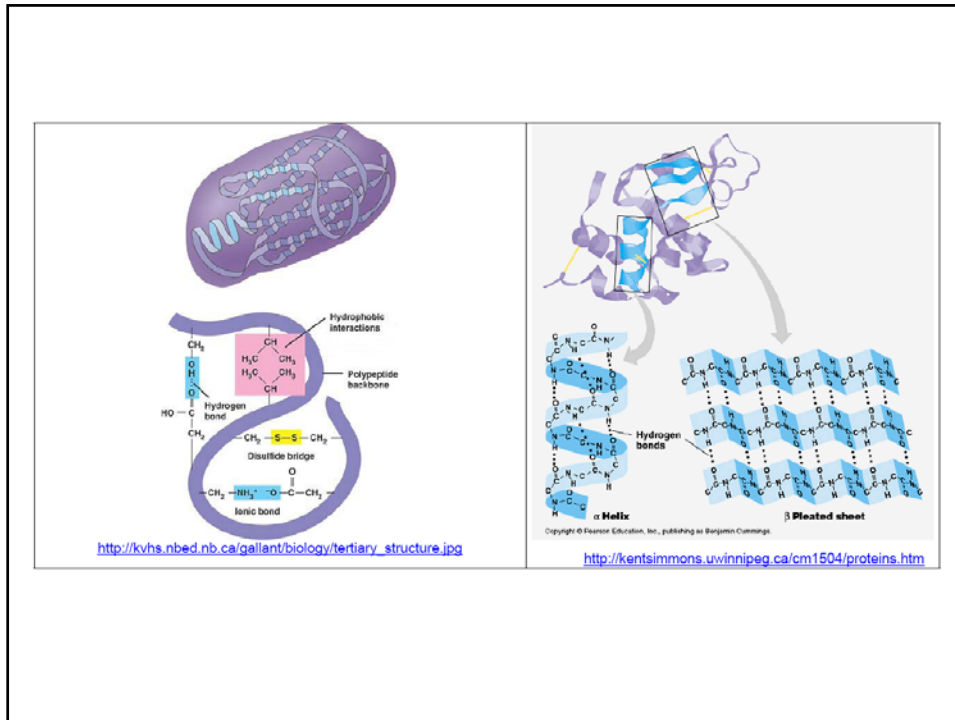
- ✚ Alla superficie della proteina questi legami parzialmente carichi possono essere prontamente neutralizzati mediante **legami di idrogeno con l'acqua**.
- ✚ Tuttavia, perchè una struttura proteica sia stabile **le cariche parziali dell'impalcatura polipeptidica debbono essere neutralizzate anche all'interno della proteina, dove l'acqua non è presente**.

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

Note sul ripiegamento delle proteine (5)

- ✚ 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.

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

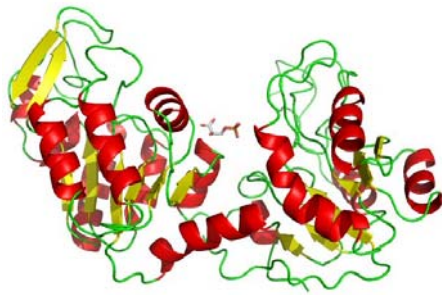


Three-dimensional structure of proteins

Tertiary structure

Quaternary structure

Struttura terziaria

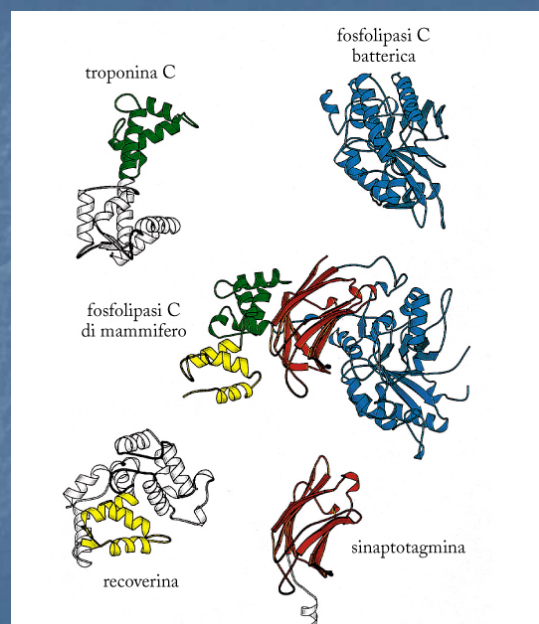


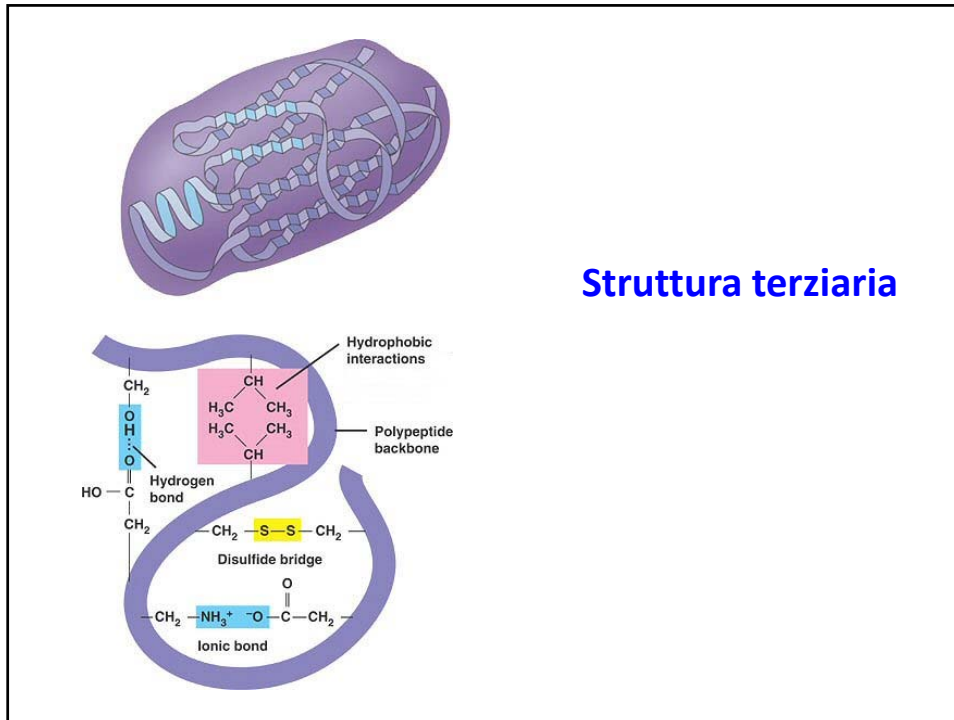
Fosfoglicerato chinasi

<http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/Proteins8.html>

- ✦ Gli elementi strutturali (spirali e tornanti, eliche, filamenti e stratti) si combinano a formare «**motivi**».
- ✦ I motivi a loro volta si combinano a formare «**domini**». Le proteine di piccole dimensioni possono formare un solo dominio.
- ✦ Le proteine di maggiori dimensioni sono combinazione di domini. La struttura prodotta dall'organizzazione di elementi strutturali in domini nella struttura globale viene chiamata **struttura terziaria della proteina**.
- ✦ In genere i domini si comportano come se potessero avere esistenza e stabilità indipendenti.

Karp – Biologia cellulare e molecolare – Concetti ed esperimenti





Struttura quaternaria



Struttura quaternaria (1)

- ✚ Molte proteine contengono più di una catena polipeptidica.
- ✚ L'interazione tra queste catene sta alla base della struttura quaternaria.
- ✚ Le interazioni sono esattamente le stesse che determinano la struttura terziaria (ponti S-S, ponti di idrogeno, interazioni ioniche e interazioni idrofobiche) solo con l'eccezione che hanno luogo fra una o più catene polipeptidiche, dette «subunità».

D. Whitford: «Proteins: Structure and Function». Wiley, 2005.

Struttura quaternaria (2)

- ✚ Può essere basata su **subunità identiche** o **subunità diverse**:
 - **Omodimeri**: es. triosifosfato isomerasi (enzima coinvolto nella glicolisi), HIV proteasi, molti fattori di trascrizione.
 - **Trimero**: es. proteina MS2 del capsido virale
 - **Tetramero**: es. emoglobina, con due diverse subunità: 2 subunità α e 2 subunità β .

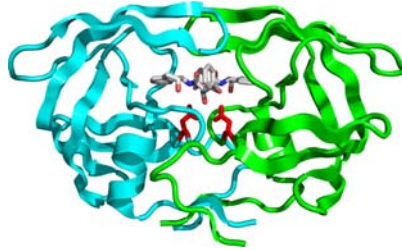
Struttura quaternaria (3)

- ✚ La **corretta attività funzionale** della proteina richiede la formazione della struttura quaternaria e la **specificità associativa delle subunità**.
- ✚ Nonostante singolarmente le **forze** siano **deboli**, esse sono **numerose** e portano **all'assemblaggio delle subunità** ed ad aumentata **stabilità**.
- ✚ La struttura quaternaria permette la formazione di **siti di catalisi o di legame nell'interfaccia fra le unità**; tali siti sono impossibili da trovare nelle proteine monomeriche.

Struttura quaternaria (4)

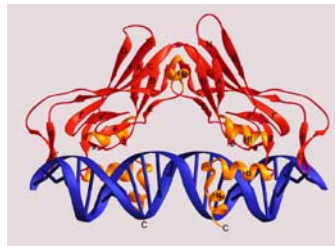
- ✚ Ulteriori vantaggi derivano dal fatto che **il legame con il substrato della reazione catalitica o con il ligando provoca alterazioni conformazionali** all'interno di tutto il complesso e offre la **possibilità di regolazione dell'attività biologica** – BASE PER LA **REGOLAZIONE ALLOSTERICA DELLE PROTEINE**.
- ✚ Permette quindi una grande **versatilità** di funzioni.

HIV proteasi



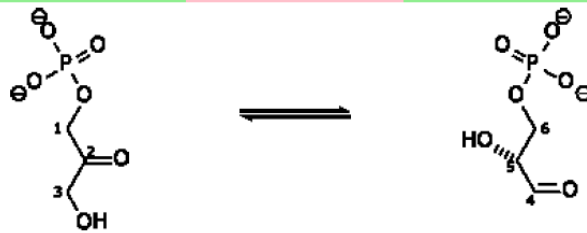
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/1/1d/HIV_protease_1EBY.png

Complesso fra fattore di trascrizione T-box /DNA



<http://www.embl-grenoble.fr/groups/dna/t.gif>

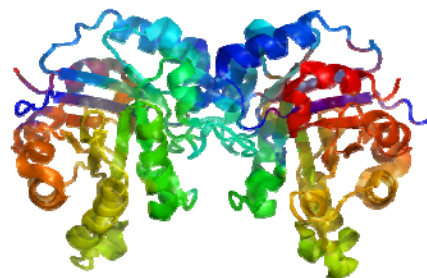
Dihydroxyacetone phosphate triose phosphate isomerase D-glyceraldehyde 3-phosphate



triose phosphate isomerase

Dimero della Triosifosfato isomerasi

Triosifosfato isomerasi



http://en.wikipedia.org/wiki/Triosephosphate_isomerase

Mioglobina e emoglobina

