

Importanza dei legami non covalenti in Biologia

Biotechologie / Biologia Sperimentale Applicata

Legami covalenti

- Gli atomi che costituiscono le molecole sono tenuti insieme da **legami covalenti** in cui **coppie di elettroni** sono **condivise** da **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 (sp³, tetraedrica; sp², triangolare piana).
- Quando 4 gruppi sostituenti diversi sono legati al carbonio sp³, questo carbonio è **assimetrico**.

| ATOM AND OUTER ELECTRONS | USUAL NUMBER OF COVALENT BONDS | TYPICAL BOND GEOMETRY |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| H | 1 | Linear |
| C | 4 | Tetrahedral |
| N | 3 or 4 | Tetrahedral |
| O | 2 | Bent |
| P | 3 or 4 | Tetrahedral |
| S | 2 or 4 | Bent or Tetrahedral |

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** ogni atomo mette in condivisione un elettrone.
- 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 (C) forma 4 legami singoli disposti in modo tetraedrico.
- L'azoto (N) forma tre legami singoli.
- L'ossigeno (O) forma due legami singoli.

<http://ibchem.com/IB/ibnotes/04.2.htm>

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 ha un'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**

Carbonio (valenza: 4)

 $\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{C}}}\cdot$

Ossigeno (valenza: 2)

 $\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{O}}}\cdot$

Idrogeno (valenza: 1)

 $\cdot\text{H}$

Azoto (valenza: 3)

 $\cdot\overset{\cdot}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\cdot$

(a) Alcuni atomi biologicamente importanti e loro valenze

Etilene (CH₂=CH₂)

 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$

Anidride carbonica (CO₂)

 $\text{O}=\text{C}=\text{O}$

(e) Alcune molecole semplici con doppi legami

Metano (CH₄)

 $\text{H}-\text{C}-\text{H}$
|
H

Etano (CH₃-CH₂-OH)

 $\text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{H}$
| |
H H

Metilammina (CH₃-NH₂)

 $\text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{H}$
| |
H H

(b) Alcune molecole organiche semplici con singoli legami

Azoto molecolare (N₂)

 $\text{N}::\text{N}::$

Cianuro di idrogeno (HCN)

 $\text{H}::\text{C}::\text{N}::$

(d) Alcune molecole semplici con tripli legami

⚡ 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 (potenza di 10) delle energie di legame covalente e non covalente

| Energia cinetica delle molecole a temperatura ambiente: 0,5 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 | | |

* Nota 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** e di **acidi nucleici** dato che hanno un effetto cooperativo che le rafforza ("effetto Velcro").

"Pair" of Atoms

Types of bonds in protein:

Covalent bond:

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 esercitano forze di attrazione diverse**. Perciò **gli elettroni tendono a concentrarsi più vicino all'atomo che ha maggiore forza di attrazione** (elettronegatività).

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

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

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 - 1

(A)

covalent bond ~ 0.1 nm long
hydrogen bond ~ 0.2 nm long

(B)

donor atom acceptor atom

Figure 2-15. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

LEGAMI DI IDROGENO - 2

- Di solito si formano tra un atomo elettronegativo che abbia in periferia una coppia di elettroni liberi (in particolare azoto -N- oppure ossigeno - O) e un idrogeno δ^+ 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 δ^+ 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 & Yehl, 2015

Ossigeno

Coppie isolate di elettroni: possono essere coinvolti nei **legami di idrogeno**

Elettroni di legame: possono essere coinvolti nei **legami covalenti**

Acqua, H₂O

<http://chem.libretexts.org/@api/deki/files/4520/nimage195.png?revision=1&size=bestfit&width=610&height=237>

Azoto

Ground state N atom

One sp^3 hybrid orbitals contains lone pair

<http://www.chemtube3d.com/images/NH3.png>

Hydrogen bond

Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Legami di idrogeno

bond lengths
hydrogen bond 0.17 nm
covalent bond 0.10 nm

- ⚡ Dato che sono polarizzate, le molecole di H₂O 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

water

oxygen

Hydrogen bond

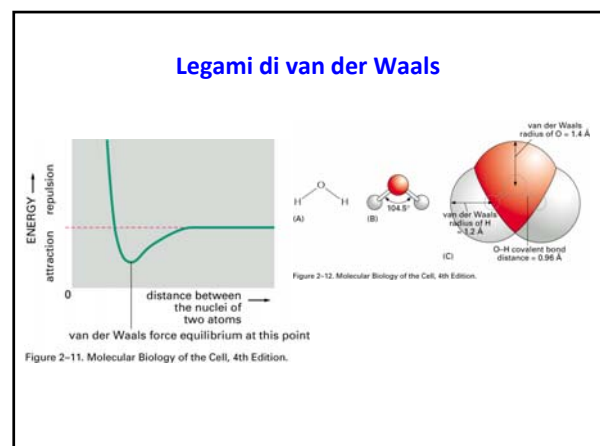
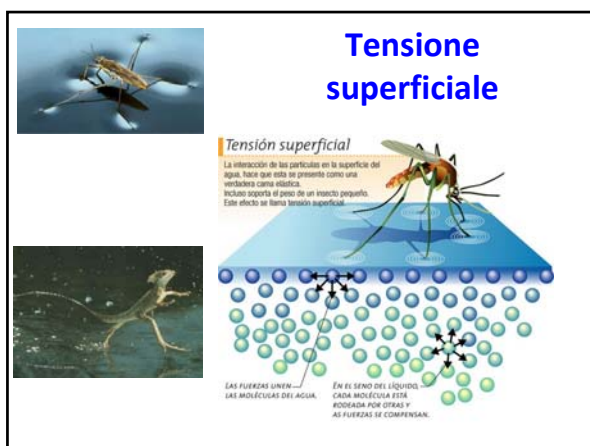
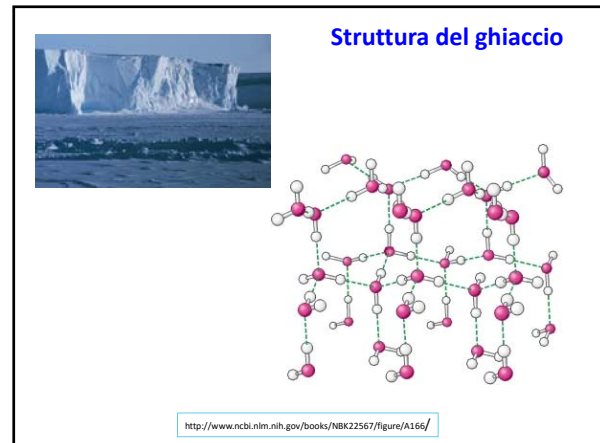
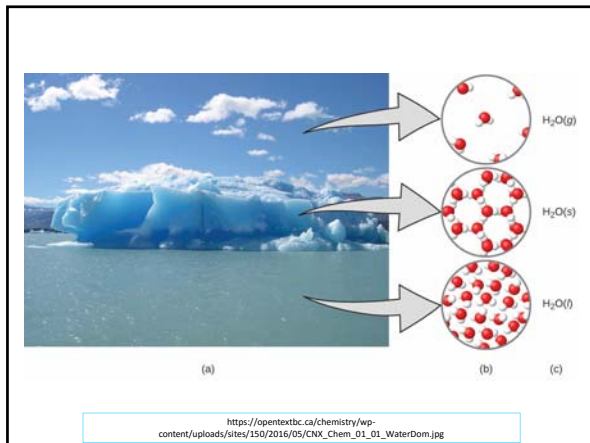
donor

acceptor

Figure 2-10 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008) <http://www.mikeblaber.org/oldwine/BCH4053/Lecture03/hbondnet.jpg>

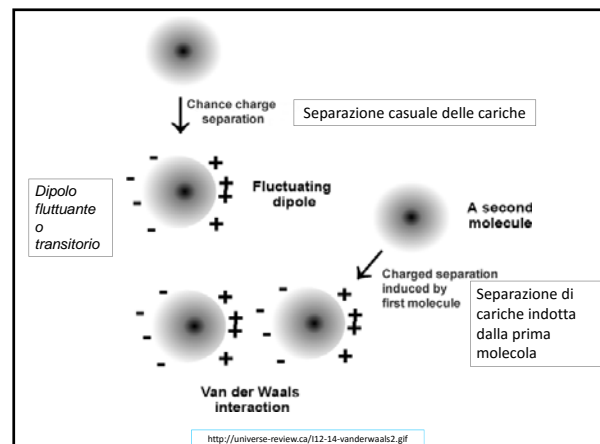
Legami di idrogeno in acqua

Hydrogen bonds



Legami di van der Waals – [1]

- 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 e transitoria degli elettroni**.
- Se due atomi non legati covalentemente sono abbastanza vicino, gli elettroni di un atomo perturbano 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^a ed.

Legami di van der Waals – [2]

- 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^a ed.

Legami di van der Waals – [3]

- 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.

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.

Legami di van der Waals

Figure 3-5. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Ragionamento utile per capire concetto di **struttura terziaria di proteine** (o regioni di proteine) che si trovano in ambiente acquoso

unfolded polypeptide folded conformation in aqueous environment

Figure 3-6. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

(a)

Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

(b)

Figure 2.6 Van der Waals forces. (a) As two atoms approach each other, they experience a weak attractive force that increases up to a specific distance. If the atoms approach more closely, their electron clouds repel one another, causing the atoms to be forced apart. (b) Although individual van der Waals forces are very weak, large numbers of such attractive forces can be formed if two macromolecules have a complementary surface, as is indicated schematically in this figure.

Gecko adhesive system

Macro

Meso

Micro

Nanostructures

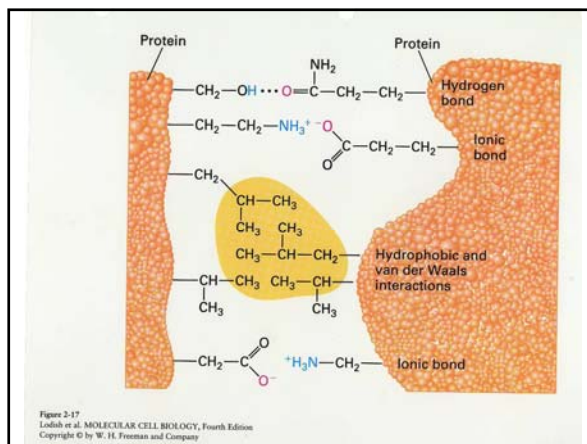
Il gecko sfrutta i legami di van der Waals per muoversi sulle superficie lisce

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

HYDROPHOBIC FORCES

Interazioni idrofobiche

L'acqua forza i gruppi idrofobici a raggrupparsi per minimizzare i loro effetti dirompenti sulla rete di molecole di acqua legate da ponti di idrogeno. Talvolta si dice che i gruppi idrofobici trattenuti in questo modo sono tenuti insieme da «legami idrofobici», anche se l'attrazione è in realtà provocata dalla repulsione esercitata dall'acqua.



Sito di legame di una proteina

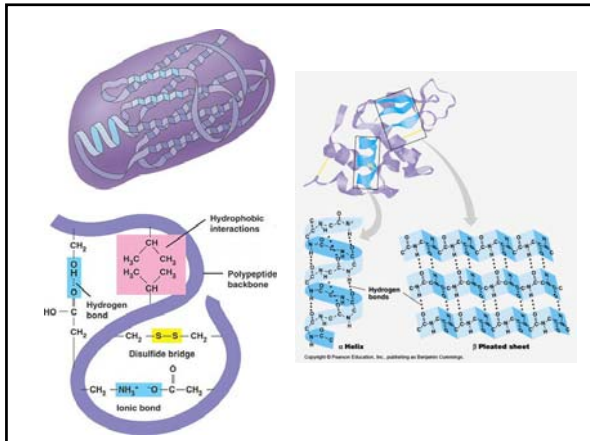
(A) Il ripiegamento di una catena polipeptidica crea tipicamente un cratere o cavità sulla superficie della proteina. Questa cavità contiene un insieme di catene laterali di amminoacidi tali da potere formare legami non-covalenti soltanto con determinati ligandi.

(B) Una visione ravvicinata di un reale sito di legame che mette in evidenza legami di idrogeno e ionici fra la proteina e il suo ligando (nell'esempio il ligando è l'AMP ciclico, cAMP).

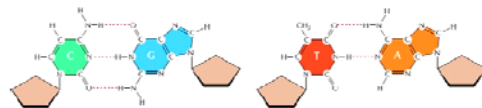
Figure 3-38 part 2 of 3. Molecular Biology of the Cell, 6th Edition.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26911/figure/A455/?report=objectonly>

- ### 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.

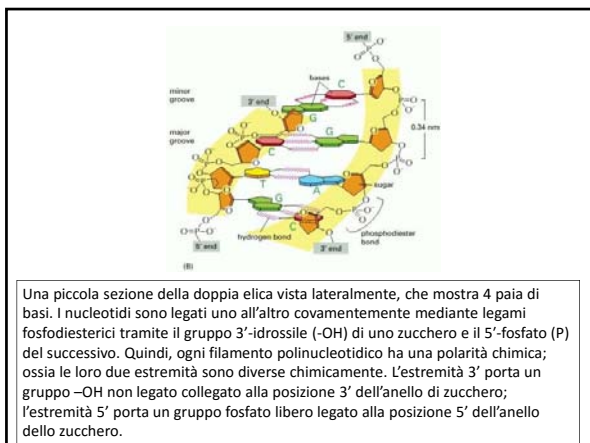


LA DOPPIA ELICA DEL DNA

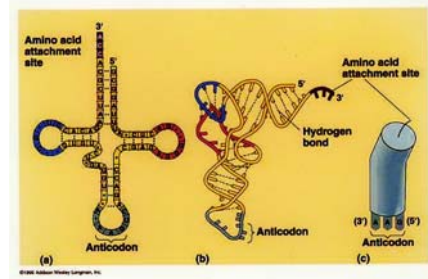


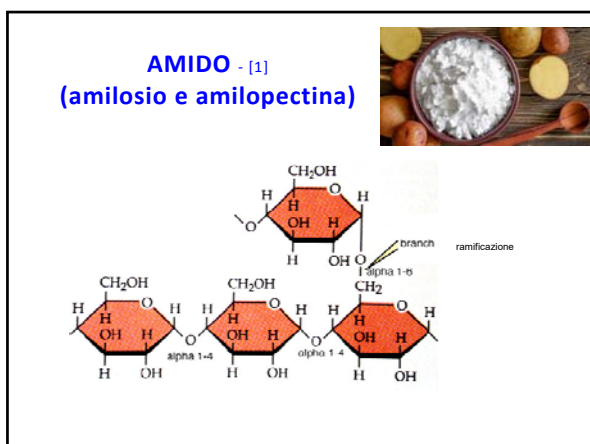
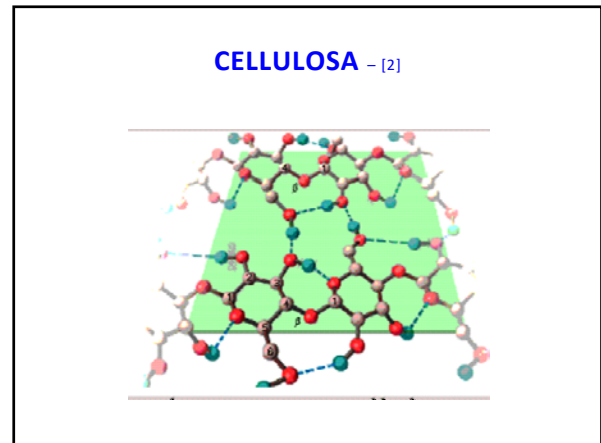
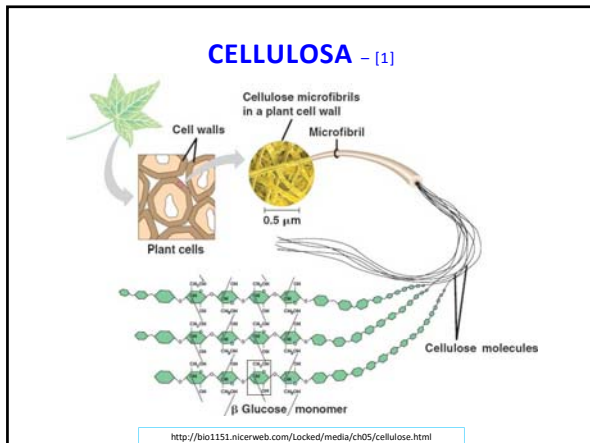
Appaiamento complementare fra le basi degli acidi nucleici
La formazione dei legami di idrogeno fra le basi dei filamenti opposti del DNA porta all'appaiamento specifico della guanina (G) con la citosina (C) e dell'adenina (A) con la timina (T)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cooper&part=A249&rendertype=figure&id=A254>



Legami di idrogeno nell'RNA





AMIDO - [2]
(amilosio e amilopectina)

alpha 1-4
alpha 1-6
alpha 1-4 and alpha 1-6 glycosidic bonds
Amylose only alpha 1-4 glycosidic bonds
Amylopectin
(a) Two forms of starch

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.

- All compounds exhibit van der Waals forces.
- The surface area of a molecule determines the strength of the van der Waals interactions between molecules. The larger the surface area, the larger the attractive force between two molecules, and the stronger the intermolecular forces.

Figure 3.1
Surface area and van der Waals forces

A long, cylindrical molecule
 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2$
 Larger surface area
 stronger van der Waals interactions

A compact, spherical molecule
 $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$
 Smaller surface area
 weaker van der Waals interactions

I legami secondari contribuiscono all'affinità molecolare

Legame non-covalente reversibile

Adapted from Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.161

2.33 Types of noncovalent bonds...

Altre di legami non covalenti: due due strutture gruppi laterali

Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Figure 2.33 Types of noncovalent bonds maintaining the conformation of proteins. A molecular model showing some of these types of interactions is shown in Figure 2.32.